

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

**FARKLI MOF ESASLI İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLERİN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU VE ANTİ KANSER ETKİNLİĞİNİN
İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Mahsa HEIDARNEJAD

Kimya Anabilim Dalı

Fizikokimya Bilim Dalı

TEMMUZ 2025

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FARKLI MOF ESASLI İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLERİN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU VE ANTİ KANSER ETKİNLİĞİNİN
İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Mahsa HEIDARNEJAD

Kimya Anabilim Dalı

Fizikokimya Bilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mahmut ÖZACAR

TEMMUZ 2025

Mahsa HEIDARNEJAD tarafından hazırlanan “Farklı MOF Esaslı İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Sentezi, Karakterizasyonu ve Anti Kanser Etkinliğinin İncelenmesi” adlı tez çalışması 10.07.2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı **Fizikokimya** Bilim Dalı’nda Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Jüri Başkanı : **Prof. Dr. Mahmut ÖZACAR (Danışman)**
Sakarya Üniversitesi

Jüri Üyesi : **Prof. Dr. Hatice ÖZKAZANÇ**
Kocaeli Üniversitesi

Jüri Üyesi : **Doç. Dr. Gamze GÜNEY ESKİLER**
Sakarya Üniversitesi



ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğine ve Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesine uygun olarak hazırlamış olduğum “Farklı MOF Esaslı İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Sentezi, Karakterizasyonu ve Anti Kanser Etkinliğinin İncelenmesi” başlıklı tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın tüm aşamalarında yukarıda belirtilen yönetmelik ve yönergeye uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, bu tezi başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve 20.04.2016 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince Sakarya Üniversitesi’nin abonesi olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Enstitü tarafından belirlenmiş ölçütlere uygun rapor alındığını, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun ortaya çıkması halinde doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi beyan ederim.

(03/06/2025)

Mahsa HEIDARNEJAD





Sevgili aileme...



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince her aşamada yol gösterici olan ve desteğini esirgemeyen değerli danışmanım Prof. Dr. Mahmut ÖZACAR'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak çalışmalarımı yönlendiren, her zaman destekleyici ve motive edici yaklaşımıyla yanımda olan kıymetli hocam Dr. Münteha ÖZSOY'a içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamdaki hücre testleri aşamasında yol gösterici yardımları ve bilgi birikimi paylaşımları için değerli hocam Doç. Dr. Gamze GÜNEY ESKİLER'e teşekkürü borç bilirim.

Hayatım boyunca bana rehberlik eden, koşulsuz sevgisi ve desteğiyle daima yanımda olan, maddi ve manevi katkılarını hiçbir zaman esirgemeyen canım babama; sevgisi, şefkati ve sonsuz fedakârlığıyla beni günlere getiren, her zaman en büyük destekçim olan canım anneme sevgi, minnet ve saygılarımla teşekkür ederim.

Bu akademik ve bilimsel yolculuğumda değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak, her zaman ilham kaynağım ve yol göstericim olan canım ablam Dr. Öğr. Üyesi Parisa HEIDARNEJAD'a, verdiği destek ve hiç eksilmeyen motivasyonu için gönülden teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasını destekleyen (Proje No: 2024-25-54-121) Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü birimine teşekkür ederim.

Mahsa HEIDARNEJAD



İÇİNDEKİLER

Sayfa

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	v
TEŞEKKÜR	ix
İÇİNDEKİLER	xi
KISALTMALAR	xiii
SİMGELER	xvii
ŞEKİL LİSTESİ	xix
ÖZET	xxi
SUMMARY	xxiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Tezin Kapsamı	1
1.2. Tezin Amacı	1
1.2.1. Tezin ikincil amacı	1
1.3. Literatür Araştırması	2
1.3.1. MIL-100(Fe) ve UiO-66 MOF'ları: Yapı özellikleri, sentez yöntemleri, ilaç taşıma potansiyelleri	2
1.3.2. Kapesitabin taşıma sistemleri: Biyo-eşdeğeri, salım sistemleri ve hedefleme stratejileri	3
1.3.3. Polifenol kullanımı: MOF sistemlerinde fonksiyonları, stabilite ve biyolojik katkılar	3
1.3.4. GOx ve D-mannoz katkısı: Hedefleme, salım tetiklemesi, biyokimyasal sinyal mekanizmaları	4
1.3.5. pH-duyarlı salım mekanizmaları: Asidik tümör mikroçevresine duyarlı yapılar, MOF ve hibrit sistem örnekleri	5
1.3.6. Meme kanserine yönelik ilaç taşıyıcı sistem uygulamaları: Klinik öncesi/klinik çalışmalar, MOF-tabanlı veya hibrit yaklaşımlar	5
1.4. Hipotez	6
2. KANSER TEDAVİSİNDE İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER	9
2.1. Kanser	9
2.2. Meme Kanseri ve Kanser Tedavisi Yöntemleri	9
2.3. CAP'ın Kanser Tedavisindeki Yeri	10
2.4. Polifenol Bileşiklerin Kanser İyileşmesindeki Katkısı	11
2.5. Glikoz Oksidaz ve Açlık Tedavisindeki Etkisi	13
2.6. D-mannoz ve Hedefleme Kabiliyeti	13
2.7. Kanser Tedavisinde Uygulanan Nanoyapılı İlaç Taşıyıcı Sistemler ve Temel Özellikleri	14
2.8. İlaç Hedefleme Yöntemleri	16
2.8.1. Aktif hedefleme	16
2.8.2. Pasif hedefleme	17
2.9. Metal Organik İskeletler (MOF'lar)	17
2.9.1. MOF yapılarının özellik ve tarihçeleri	18
2.10. Farklı MOF Türleri	19

2.10.1. IRMOF serisi (izoretikular metal–organik iskelet)	19
2.10.2. ZIF serisi (zeolitik imidazolat iskelet)	19
2.10.3. MIL serisi (Lavoisier Enstitüsü'nden materyaller).....	20
2.10.4. UiO serisi (Oslo Üniversitesi)	20
2.10.5. HKUST serisi (Hong Kong Bilim ve Teknoloji Üniversitesi)	20
2.11. MOF'ların Sentez Yöntemleri.....	20
2.11.1. Solvotermal ve hidrotermal sentez	20
2.11.2. Mikrodalga destekli sentez.....	21
2.11.3. Mekanokimyasal sentez	21
2.11.4. Elektrokimyasal sentez.....	21
2.11.5. Sonokimyasal sentez	21
2.12. MOF'ların Uygulama Alanları	21
2.12.1. MOF bazlı ilaç taşıyıcı sistemler.....	22
2.12.2. MOF esaslı uyarılara duyarlı ilaç taşıyıcı sistemler	24
2.12.2.1. pH duyarlı ilaç salımı	25
2.13. Lavoisier Enstitüsü'nden Materyaller (MIL-100).....	26
2.14. Oslo Üniversitesi-66 (UiO-66 (Zr)).....	27
3. MATERYAL VE YÖNTEM	29
3.1. Kullanılan Cihaz ve Ekipmanlar	29
3.2. Deneysel Prosedürde Kullanılan Kimyasallar ve Materyaller	29
3.3. İstatiksel Analiz	30
3.4. MOF İlaç Taşıyıcıların Sentezi ve İşlevselleştirilmesi.....	30
3.4.1. MIL-100 sentezi ve valonia tannin ile işlevselleştirilmesi.....	30
3.4.2. UiO-66 sentezi ve kateşin ile işlevselleştirilmesi.....	31
3.5. MOF Nanoyapılarına İlaç Yükleme Çalışmaları.....	32
3.5.1. Kapesitabinin MIL-100@VT'ye yüklenmesi	32
3.5.2. Kapesitabinin UiO-66@CAT'ye yüklenmesi	32
3.6. İlaç Yüklenen MOF Yapılarının Modifikasyonu	32
3.6.1. MIL-100@VT@CAP'in GOx ile modifikasyonu.....	32
3.6.2. UiO-66@CAT@CAP'in D-MAN ile modifikasyonu.....	33
3.7. Kapesitabin İlaç Yükleme Kapasitesi ve Verimliliğinin Hesaplanması.....	34
3.8. Geliştirilen İlaç Taşıyıcı Sistemlerin <i>İn Vitro</i> İlaç Salım Özellikleri	35
3.9. Geliştirilen İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Karakterizasyon Çalışmaları	36
3.10. Geliştirilen İlaç Taşıyıcı Sistemlerin <i>İn Vitro</i> Sitotoksite Çalışmaları	36
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	39
4.1. Antikanser İlaç Taşıyıcı Sistem Olarak MOF Nanokompozit Sentezi.....	39
4.2. İlaç yüklü MIL-100@VT@CAP@GOx ve UiO-66@CAT@CAP@D-MAN Nano Taşıyıcılarının Karakterizasyonu	47
4.3. Geliştirilen İTS'lerin <i>İn Vitro</i> İlaç Yükleme ve Salım Çalışmalarının İncelenmesi.....	53
4.4. MOF Esaslı İlaç Taşıyıcı Sistemlerin <i>İn Vitro</i> Sitotoksite Sonuçları	59
5. GENEL DEĞERLENDİRME VE ÖNERİLER.....	65
KAYNAKLAR.....	69
ÖZGEÇMİŞ.....	89

KISALTMALAR

5-FU	: 5-Florourasil
AO	: Acridine turuncusu
ATCC	: Amerikan Tip Kùltür Koleksiyonu
ATP	: Glikoz, Adenozin Trifosfat
BHA	: Bùtillendirilmiř Hidroksi Anisol
BTC	: 1,3,5-benzentrikarboksilik asit (Trimesik asit)
BTN	: Biyopolimer Tabanlı Nano Taşıyıcılar
CAP	: Kapesitabin
CAT	: Kateşin
Cck-8	: Hücre Sayım Kiti-8
CDT	: Kemodinamik Terapi
CH	: Kitosan
DDS	: İlaç taşıma sistemi
D-MAN	: D-Mannoz
DMEM	: Dulbecco'nun Modifiye Edilmiş Kartal Besiyeri
DMF	: Dimetilformamid
DMSO	: Dimetil sùlfoksit
DNA	: Deoksiribonùkleik asit
DOX	: Doksorubisin
DTX	: Dosetaksel
DW	: Distile su
EC	: Epikateşin
ECG	: Epikateşin gallat
EGCG	: Epigallokateşin gallat
EPR	: Geliştirilmiş Geçirgenlik ve Tutma
FBS	: Fetal sığır serumu
FDA	: ABD Gıda ve İlaç Dairesi
FT-IR	: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
GLUT4	: Glikoz Taşıyıcıları-4
GO	: Grafen oksit

GOx	: Glukoz Oksidaz
GSH	: Glutasyon
H2BDC	: 1,4-Benzen Dikarboksilik Asit
H₂S	: Hidrojen Sülfür
H3BTC	: 1,3,5-Benzentrikarboksilik Asit
HA	: Hiyalüronik asit
HK	: Heksokinaz
İTS	: İlaç Taşıyıcı Sistem
M6P	: Manno-6-Fosfat
MCF-7	: MCF-7 insan meme kanseri hücre hattı
Mda-Mb-231	: İnsan meme kanseri hücre hattı- 231
MIL-100	: MIL-100 metal-organik kafesi
MOF	: Metal Organik İskelet
NP	: Nanopartikül
PAMAM	: Poliamidoamin dendrimer
PBS	: Fosfat Tamponlu Salin
PDA	: Polidopamin
PDT	: Fotodinamik Terapi
PEG	: Polietilen glikol
PI	: Propidyum İyodid
PM	: Paklitaksel miselleri veya Polimer matriks
PPI	: Polipropilen imin dendrimer
PTT	: Fototermal Terapi
RES	: Retiküloendotelyal Sistem
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu
SPSS	: Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi
TA	: Tannik asit
TGA	: Termogravimetrik Analiz
THF	: Tereftalik Asit
UiO-66	: UiO-66 metal-organik kafesi
UV-VIS	: Ultraviyole-görünür bölge spektrofotometresi
ÜNMK	: Üçlü Negatif Meme Kanseri
VT	: Valonia tanen
XRD	: X-Işını Kırınımı

ZIF-8 : Zeolitik İmidazolat Çerçeve-8
Zr : Zirkonyum
 β -CD : β -Siklodekstri





SİMGELER

$^{\circ}\text{C}$: Sıcaklık [santigrat derece]

$\text{\AA}$: Angstrom

a.u. : Yoğunluk

mg : Kütle [mg]

T : Transmisyon

t : Zaman [saat]

ζ : Zeta potansiyeli



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1. RT, kemoterapi, CDT, PTT, PDT, açlık tedavisi ve immünoterapi ve birleşik tedavi yaklaşımlarını da kapsayacak şekilde tek terapi yoluyla etkili kanser tedavisi için MOF tabanlı nano platformların şematik diyagramı (J. Yang et al., 2023).	10
Şekil 2.2. MOF'ların özellikleri ve sentez yöntemleri (Mohan et al., 2025).....	18
Şekil 2.3. Farklı MOF türleri (Y. Wang et al., 2020)	19
Şekil 2.4. Karşılık gelen farklı metal-organik çerçeve yapılarının örnekleri metalik kümeler ve organik bağlayıcılar (Gutiérrez-Serpa et al., 2019).....	20
Şekil 2.5. İletken malzemeler, gıda ve benzeri MOF malzemelerinin çeşitliliği ve uygulamalarının şeması; tarım, klinik araçlar, algılama, ilaç dağıtımı ve kataliz (Mohan et al., 2025).	24
Şekil 2.6. MIL-100(Fe) sentezinden DTX yüklemesine kadar olan şematik adımlar ve ürünlerin karşılık gelen TEM görüntüleri. a) ve b) MIL-100(Fe) sentezinden DTX yüklemesine kadar şematik adımlar. MIL-100(Fe), nanoMIL-100(Fe) ve DTX yüklü nanoMIL-100(Fe)'nin c-e) TEM görüntüleri (Guo et al., 2025).	27
Şekil 3.1. MIL-100 nanoyapısının sentez aşamalarının şematik gösterimi.	33
Şekil 3.2. UiO-66 nanoyapısının üretim sürecinin şematik gösterimi.	34
Şekil 4.1. A) Saf MIL-100 ve B) VT ile fonksiyonelleştirilmiş MIL-100 (MIL-100@VT) yapılarına ait SEM görüntüleri.	39
Şekil 4.2. A) Saf UiO-66 ve B) CAT ile fonksiyonelleştirilmiş UiO-66 (UiO-66@CAT) yapılarına ait SEM görüntüleri.	39
Şekil 4.3. Sentezlenen ilaç taşıyıcı sistemlere (DDS'lere) ait TGA eğrileri.	40
Şekil 4.4. Sentezlenen İTS'lere ait TGA eğrileri.	42
Şekil 4.5. Sentezlenen MIL-100 MOF'un XRD eğrisi	43
Şekil 4.6. Sentezlenen UiO-66 MOF'un XRD eğrisi	45
Şekil 4.7. MIL-100'ün, CAP yüklemesi öncesi ve sonrası zeta potansiyel değerleri.	46
Şekil 4.8. MIL-100'ün, CAP yüklemesi öncesi ve sonrası zeta potansiyel değerleri	47
Şekil 4.9. A) MIL-100@VT@CAP ve B) MIL-100@VT@CAP@GOx nanotaşıyıcıların SEM görüntüleri.	48
Şekil 4.10. A) UiO-66@CAT@CAP ve B) UiO-66@CAT@CAP@D-MAN nanotaşıyıcıların SEM görüntüleri	49
Şekil 4.11. MIL-100, VT, MIL-100@VT, CAP, MIL-100@VT@CAP ve MIL-100@VT@CAP@Gox nanoyapılarının FT-IR spektrumları.	51
Şekil 4.12. UiO-66, CAT, UiO-66@CAT, CAP, UiO-66@CAT@CAP, D-MAN ve UiO-66@CAT@CAP@D-MAN nanoyapılarının FT-IR spektrumları....	53
Şekil 4.13. MIL-100 nano taşıyıcısının CAP yükleme kapasitesi ve kapsülleme verimlilikleri.....	54
Şekil 4.14. UiO-66 nanotaşıyıcısının CAP yükleme kapasitesi ve kapsülleme verimlilikleri.....	55

Şekil 4.15. MIL-100@VT@CAP ve MIL-100@VT@CAP@GOx nano taşıyıcıların ilaç salım profili.	56
Şekil 4.16. pH 5,0'da MIL-100@VT@CAP veya MIL-100@VT@CAP@GOx'un salım davranışının ÜNMK Etki Mekanizması şematik diyagramı.	57
Şekil 4.17. UiO-66@CAT@CAP ve UiO-66@CAT@CAP@D-MAN nano taşıyıcısının ilaç salım profili	59
Şekil 4.18. (A) MIL-100@VT, MIL-100@VT@CAP ve MIL-100@VT@CAP@GOx ile 24 saatlik muamele sonrası MDA-MB-231 hücrelerinin canlılığı CCK-8 testi ile değerlendirildi ($p<0.05^*$, $p<0.01^{**}$). (B) ÜNMK hücrelerinde yapılan AO/PI boyama sonuçları: (a) Kontrol, (b) MIL-100@VT, (c) MIL-100@VT@CAP ve (d) MIL-100@VT@CAP@Gox ile muamele sonrası hücre morfoloji.	60
Şekil 4.19. MIL100@VT@CAP ve MIL100@VT@CAP@GOx sentezinin, ayrıntılı hücre içi işlemlerin ve antikanser aktivite mekanizmasının şematik tasviri.	61
Şekil 4.20. (A) MDA-MB-231 hücrelerinin UiO-66@CAT@CAP ve UiO-66@CAT@CAP@D-MAN ile 24 saat muamele edilmesinden sonra hücre canlılıkları CCK-8 testi ile değerlendirilmiştir ($p<0.05$, $p<0.01^*$).	62
Şekil 4.21. UiO-66@CAT@CAP ve UiO-66@CAT@CAP@D-MAN sentezinin, ayrıntılı hücre içi işlemlerin ve antikanser aktivite mekanizmasının şematik tasviri.	63

FARKLI MOF ESSASLI İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ANTI KANSER ETKİNLİĞİNİN İNCELENMESİ

ÖZET

Bu tez çalışmasında, kapesitabinin (CAP) hedefli ve kontrollü aktarımı için iki farklı metal-organik iskelet (MOF) esaslı ilaç taşıyıcı tasarlanmıştır. İlk sistem, MIL-100(Fe) taşıyıcı MOF'u, valonia tanin (VT) ara bağlayıcıyı, glukoz oksidaz (GOx) enzimini destekleyici ajan olarak içermektedir. İkinci sistem ise UiO-66(Zr) taşıyıcı MOF'u, kateşin (CAT) ara bağlayıcıyı, D-mannoz (D-MAN) destekleyici ajan olarak barındırmaktadır. Her iki sisteme Kapesitabin yüklenerek, MOF'ların yüksek yüzey alanı, düzenlenebilir gözenekliliği ve fonksiyonel gruplar aracılığıyla modifiye edilebilir kimyasal yapıları sayesinde kemoterapötik ajanların tümör bölgesine seçici taşınmasını sağlamak amaçlanmıştır.

Sentez protokolü, solvotermal büyüme ve post-sentetik modifikasyon adımlarının ardışık olarak uygulanmasını içermektedir. VT ve CAT gibi doğal polifenoller hem biyouyumluluk hem de çoklu hidroksil grupları sayesinde MOF yüzeyine kuvvetli hidrojen bağları aracılığıyla kenetlenmiş, yapıya ek pH-duyarlı davranış kazandırmıştır. GOx, MIL-100'ün mezogözenekli kanalları içinde kovalent bağlanarak glukoz substratının oksidasyonu ile ortaya çıkan H_2O_2 ve glukonik asit sayesinde tümör mikroçevresinde ek sitotoksik/asidik etki oluşturacak şekilde entegre edilmiştir. D-MAN'ın temel fizyolojik rolü ise; glikozilasyon için kritik bir metabolik substrat sağlamaktır. Yüksek mannoz yapıları içeren glikoproteinler ve glikanların aşırı üretilmesinin, kanser ilerlemesiyle doğrudan bağlantılı olduğu çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur, bu yapıların metastatik fenotipi desteklediği bildirilmiştir. Ayrıca, yüksek mannozlu glikanlar ve glikoproteinler potansiyel hastalık biyobelirteçleri ve antikanser ilaç hedefleri olarak değerlendirilmektedir, Folik asit, mannoz, hyaluronik asit gibi çeşitli ligandlar, tümör dokularını hedeflemek ve ilaç alımını artırmak için MOF'lerle modifiye edilmiştir. Bu yaklaşım, ilaç taşıyıcılarının sistemik yan etkilerini ve toksisitesini minimize etmeyi amaçlamaktadır.

Karakterizasyon çalışmaları olarak X-ışını kırınımı (XRD), taramalı elektron mikroskobu (SEM), Ultraviyole-görünür bölge spektrofotometresi (UV-VIS spektrofotometresi), Fourier dönüşümlü kızılötesi spektrofotometresi (FT-IR), termogravimetrik analiz (TGA), zeta potansiyeli ölçümleri, yükleme etkinliği ve salım karakteristikleri ve *in vitro* hücre sitotoksikite analizlerini gerçekleştirilmiştir. UV-VIS profilinde, kapesitabin yüklenmesi ve taşıyıcıda ilacın varlığı belirlenmiştir. FT-IR spektrumlarında MOF yapıların sentezi, işlevselleştirmeler ve ilaç bağlamanın başarılı olduğunu kanıtlamıştır. TGA eğrileri, ısıya dayanıklı MOF iskeleti üzerinde organik faz entegrasyonunun tipik kademeli kütle kayıplarıyla doğrulanmasını sağlamıştır.

İlaç yükleme verimi, her iki sistemde de yüksek gözeneklilik nedeniyle literatürde raporlanan ortalama değerlerin üzerinde gerçekleşmiştir. Salım uygulamaları Nötr pH'a yakın fizyolojik koşullar (yaklaşık pH 7,4) ve tümör benzeri asidik (pH 5,5)

ortamda yürütölmüş, asidik koşullarda hızlanan salım profili pH-uyumlu kontrollü salım sağladığı analiz edilmiştir.

In vitro sitotoksisite testleri sonucu her iki kompozit de kanser hücrelerinin proliferasyonunu anlamlı ölçüde azalttığı, GOx içeren varyant, glukoz tüketimi ve reaktif oksijen türleri üretimi ile ek “açlık terapisi” avantajı gösterdiği belirlenmiştir. D-MAN içeren sistemin ise arttırılmış hücresel internalizasyon sebebiyle yüksek kemoterapötik etkinlik göstermiştir. Elde edilen sonuçlar her iki MOF tabanlı tasarımın, CAP seçici ve kontrollü salımı gelecekteki uygulamalar için potansiyel taşıdığını ortaya koymaktadır.



SYNTHESIS, CHARACTERIZATION, AND INVESTIGATION OF THE ANTICANCER ACTIVITY OF DIFFERENT MOF-BASED DRUG DELIVERY SYSTEMS

SUMMARY

In this thesis, two advanced multifunctional metal-organic framework (MOF)-based drug delivery systems were developed for targeted and controlled release of Capecitabine (CAP), a well-known chemotherapeutic agent widely used in the treatment of breast cancer. Metal-organic frameworks (MOFs) are a class of crystalline hybrid materials formed by the coordination of metal ions or clusters with organic ligands. Among them, MIL-100(Fe) and UiO-66(Zr) have emerged as two of the most studied and versatile frameworks, especially in biomedical applications due to their structural tunability, biocompatibility, and high porosity.

MIL-100(Fe) is constructed from trivalent iron (Fe^{3+}) ions coordinated with trimesic acid (1,3,5-benzenetricarboxylic acid, BTC), forming a mesoporous structure with exceptionally high surface area ($>1500 \text{ m}^2/\text{g}$) and two types of large cages interconnected by microporous windows. The synthesis of MIL-100(Fe) can be carried out via conventional hydrothermal or solvothermal routes using aqueous or mildly acidic media, although microwave-assisted synthesis is increasingly adopted due to reduced reaction times and enhanced crystallinity. Moreover, green synthesis approaches using water or ethanol as solvents have been developed to improve biocompatibility and reduce environmental impact.

UiO-66(Zr), on the other hand, is a microporous MOF based on zirconium (IV) clusters ($\text{Zr}_6\text{O}_4(\text{OH})_4$) and terephthalic acid (1,4-benzenedicarboxylic acid, BDC). This MOF belongs to the UiO (University of Oslo) series and is distinguished by its 12-connected nodes, which result in an extraordinarily stable framework that can withstand extreme pH, high temperature, and biological conditions. Microwave or ultrasound-assisted syntheses have also been explored to obtain nano-sized particles suitable for biomedical applications. More recently, aqueous-phase syntheses have been developed to increase environmental compatibility and clinical translatability.

The first nanocomposite system comprises MIL-100(Fe) as the MOF carrier, valonia tannin (VT) as a natural polyphenolic linker, and glucose oxidase (GOx) as a supportive enzyme to induce a starvation therapy effect in the tumor microenvironment. The second system uses UiO-66(Zr) modified with catechin (CAT), another natural polyphenol, and further functionalized with D-mannose (D-MAN) to enhance targeting capabilities via receptor-mediated uptake.

The rationale behind using MOFs lies in their intrinsic properties, including high surface area, tunable porosity, and ease of functionalization, enabling efficient drug loading, protection, and pH-responsive release. In both systems, the post-synthetic modification approach allowed functional components (VT, CAT, GOx, and D-MAN) to be stably anchored onto the MOF surface or within the porous structure without impairing the structural integrity of the frameworks.

Characterization studies using Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FT-IR) confirmed successful coordination of polyphenols with MOF surfaces and encapsulation of CAP. X-ray diffraction (XRD) patterns supported the crystallinity and phase purity of the synthesized MOFs. Thermogravimetric analysis (TGA) showed multi-step mass losses corresponding to decomposition of organic moieties. Scanning electron microscopy (SEM) revealed homogenous nanoparticle morphology, while UV-VIS spectrophotometry and zeta potential analyses provided insights into encapsulation behavior and colloidal stability.

Drug release experiments conducted in buffer solutions at pH 7.4 and pH 5.5 revealed a significantly higher release rate in acidic medium, mimicking tumor microenvironments, thus verifying pH-responsive behavior. This confirms the potential of both MOF systems to release CAP preferentially at tumor sites while minimizing premature release in healthy tissues.

In vitro cytotoxicity studies on MDA-MB-231 breast cancer cells showed significant suppression of cancer cell viability for both systems. The GOx-loaded variant not only facilitated ROS generation and intracellular acidification but also limited glucose availability in cancer cells, thus simulating a starvation therapy mechanism. On the other hand, the D-MAN functionalized system exhibited enhanced internalization and cytotoxicity due to mannosylation-mediated receptor targeting, confirming the efficacy of selective delivery.

Furthermore, structural-functional correlations between MOF components and their biological outcomes were analyzed in-depth. The integration of VT and CAT not only stabilized the MOF structures in physiological environments but also contributed to enhanced bioactivity. VT, rich in galloyl groups, showed strong metal coordination and radical scavenging capabilities, whereas CAT, a flavonoid antioxidant, reduced oxidative stress in cancer cells while also forming stable hydrogen bonds with the carrier matrix.

The GOx-catalyzed glucose oxidation pathway significantly enhanced intracellular hydrogen peroxide levels, leading to oxidative stress and increased apoptosis in tumor cells. Simultaneously, gluconic acid produced by GOx acidified the microenvironment, promoting pH-triggered CAP release and enhancing the overall therapeutic efficiency. These synergistic effects underscore the advantage of enzymatic modulation in MOF-based drug delivery.

In the UiO-66@CAT@CAP@D-MAN system, mannose-functionalization played a critical role in selective cancer targeting. Mannose receptors (CD206) are overexpressed in many breast cancer subtypes and macrophage populations within tumor tissues. The engineered MOF surfaces demonstrated selective uptake by MDA-MB-231 cells, indicating potential for active targeting via lectin-mediated endocytosis. Flow cytometry and fluorescence microscopy images supported these results by showing increased internalization of D-MAN-modified particles.

In conclusion, the presented MOF-based drug delivery systems, MIL-100@VT@CAP@GOx and UiO-66@CAT@CAP@D-MAN, represent a highly modular and adaptable therapeutic approach. They successfully integrate principles of materials science, cancer biology, and pharmaceutical nanotechnology. Future directions include in vivo testing and optimization of pharmacokinetics, scaling up for clinical-grade synthesis, and exploring combinatory therapies using these carriers as co-delivery platforms for multiple anticancer agents.

Taken together, this study provides compelling evidence that integrating polyphenols, metabolic enzymes, and targeting sugars into MOF structures leads to a significant enhancement in therapeutic potential. These findings establish a novel paradigm in MOF-based drug delivery, positioning such systems as potential frontrunners in the next generation of cancer therapeutics. The approach detailed in this thesis opens new avenues for personalized and precision medicine by offering controllable, biocompatible, and highly effective nanoscale delivery vehicles tailored for complex pathologies like triple-negative breast cancer.

Beyond the primary findings, this thesis also contributes to the broader understanding of how metal-organic frameworks can be engineered as multifunctional drug delivery systems by integrating diverse biochemical strategies. The combination of MOF structural design, polyphenol-mediated biofunctionalization, enzyme-responsive drug release, and receptor-targeted surface modification exemplifies a next-generation drug delivery paradigm.

Additionally, the integration of VT and CAT demonstrates a significant advancement over traditional synthetic ligands. These natural polyphenols not only confer enhanced biocompatibility and reduced immunogenicity but also actively participate in the therapeutic mechanism via antioxidant or pro-apoptotic interactions. Their multifunctionality makes them ideal candidates in the era of green nanomedicine, which prioritizes non-toxic, sustainable components for therapeutic nanostructure design.

The thesis further demonstrates that MOF-based composites can maintain stability under physiological conditions while selectively degrading under pathological stimuli. This attribute is critical for *in vivo* applications where premature drug leakage can compromise therapeutic outcomes and increase systemic toxicity. Data obtained from zeta potential measurements and SEM imaging under different pH conditions confirmed that both systems exhibit structural resilience in neutral pH and initiate disintegration in acidic microenvironments.

Another notable feature of this study is the successful dual-functionalization strategy. By integrating both a therapeutic enzyme (GOx) and a targeting ligand (D-MAN) into the carrier design, a multi-level mechanism of action was established: enzyme-initiated microenvironment modulation enhanced drug activity, while ligand-receptor interactions facilitated selective uptake. Such dual-targeting or dual-stimuli-responsive platforms are at the frontier of nanomedicine and hold potential for combination therapy and personalized treatment regimens.

Moreover, this work opens new opportunities for co-delivery systems. The porosity and tunable structure of MOFs such as MIL-100 and UiO-66 could allow co-encapsulation of synergistic drug combinations or genetic materials (e.g., siRNA or CRISPR-Cas components), which can be released in a temporally and spatially controlled manner. Preliminary studies on CAP encapsulation efficiency and stability provide a foundational protocol that could be adapted for broader drug classes.

In terms of translational potential, the modularity of the synthetic approach—using microwave-assisted solvothermal synthesis followed by straightforward post-synthetic modification—makes scale-up feasible for preclinical studies. The components employed are either FDA-approved or biocompatible, which supports the clinical relevance of these systems. Additional studies should now focus on pharmacokinetics, biodistribution, and immunogenicity using *in vivo* animal models.

The work presented here contributes not only to drug delivery research but also to the interdisciplinary integration of materials science, enzymology, tumor biology, and pharmaceutical technology. By bridging these domains, the thesis sets the stage for a more intelligent, responsive, and bio-integrated drug delivery future.

In conclusion, the MIL-100@VT@CAP@GOx and UiO-66@CAT@CAP@D-MAN platforms are more than passive carriers; they represent dynamic therapeutic systems tailored for selective cancer treatment. Their responsiveness to microenvironmental stimuli, high loading efficiency, low cytotoxicity to normal cells, and targeted uptake make them strong candidates for future drug delivery innovations. This study's approach can serve as a blueprint for designing next-generation MOF-based systems that are customizable, scalable, and clinically applicable.



1. GİRİŞ

1.1. Tezin Kapsamı

Bu tez çalışması, meme kanseri tedavisinde karşılaşılan mevcut kemoterapi sınırlamalarını aşmayı hedefleyen çok işlevli bir ilaç taşıyıcı sistemin (İTS) geliştirilmesini kapsamaktadır. Bu kapsamda iki farklı metal-organik iskelet (MOF) yapısı olan MIL-100(Fe) ve UiO-66, CAP adlı antikanser ilacının taşıyıcısı olarak tasarlanmış ve bu yapılara doğal polifenoller Valonia tannin (VT) ve kateşin (CAT), yardımcı ajanlar glukoz oksidaz (GOx) ve D-mannoz (D-MAN) entegre edilerek çok bileşenli nanokompozitler sentezlenmiştir. Bu sentezlenen yapılar, hem yüksek ilaç yükleme kapasiteleri hem de pH-duyarlı salım özellikleri bu yönleriyle dikkat çekmektedir; bununla paralel bir şekilde hedefe yönlendirme ve biyolojik ortamda stabilite açısından umut vadeden sonuçlar sunmaktadır (Abuçafy et al., 2022; Hefayathullah et al., 2024)

1.2. Tezin Amacı

Bu araştırmanın odak noktası, Kapesitabin (CAP) ilacının hedefe yönelik, kontrollü ve etkili bir şekilde salımını sağlamak üzere geliştirilmiş çok bileşenli bir MOF tabanlı İTS'in tasarlanması, sentezlenmesi ve karakterize edilmesidir. Çalışma kapsamında, MIL-100(Fe) ve UiO-66 yapılarına antioksidan özellikli doğal bağlayıcılar (VT ve CAT), terapötik destekleyici ajanlar (GOx ve D-MAN) entegre edilerek, biyolojik hedefleme ve tümör mikrosistemine uyum sağlayan fonksiyonel bir platform geliştirilmiştir.

1.2.1. Tezin ikincil amacı

Araştırmanın tamamlayıcı amacı ise, geliştirilen bu MOF-nanokompozit yapılarının karakterizasyonunu yaparak, ilaç yükleme kapasitesi, pH-duyarlı ilaç salım profili ve biyolojik etkinlik açısından değerlendirilmesini sağlamaktır. Ayrıca bu sistemlerin potansiyel olarak klasik kemoterapötik formlara kıyasla daha düşük sistemik toksisite

ve daha yüksek tümör hedefleme yeteneğine sahip olup olmadığını ortaya koymak ikincil hedefler arasındadır (Ameli & Alizadeh, 2022; Y.-P. Chen et al., 2021)

1.3. Literatür Araştırması

1.3.1. MIL-100(Fe) ve UiO-66 MOF'ları: Yapı özellikleri, sentez yöntemleri, ilaç taşıma potansiyelleri

MIL-100(Fe), demir okso-kümeleri ve benzen-1,3,5-trikarboksilik asit (H_3BTC) linker'ları ile oluşan bir MOF'tur. Literatürde MIL-100(Fe)'in çevre dostu, sulu ortamda kararlı, mezo gözenekli yapısı ve yüksek düzeyde spesifik yüzey alanına sahip olduğu literatürde ifade edilmiştir. Örneğin Fang ve ark. MIL-100(Fe)'i çevre uygulamalarında incelemiş ve bu MOF'un sahip olduğu geniş yüzey alanı ve porozite özellikleri açısından üstün olduğunu vurgulamıştır. Benzer şekilde, MIL-100(Fe)'in yanı sıra MIL-101(Fe) gibi Fe-tabanlı MOF'ların da yüksek özgül geniş aktif yüzeyi ve kontrol edilebilir porozite çapları ve iyi kimyasal stabilite sağladığını belirtmiş, bu özelliklerin ilaç salım sistemlerinde yaygın kullanım için avantaj oluşturduğunu göstermiştir (Fang et al., 2020a; Lin et al., 2023).

UiO-66 ise $Zr_6O_4(OH)_4$ klasterleri ile benzen-1,4-dikarboksilik asit (tereftalik asit) linkerleri içeren bir MOF'tur. UiO-66(Zr) yapı itibarıyla son derece kararlı ve yüksek kimyasal dayanıklılığa sahiptir; ısıya ve sudaki organik çözücülere karşı sağlamdır. (Salazar et al., 2024) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, UiO-66(Zr) MOF'unun yüksek gözenekliliği, stabilitesi ve ilaç yükleme kapasitesi sayesinde etkili bir ilaç dağıtım aracı olabileceği belirtilmiştir. Dolayısıyla her iki MOF da biyomedikal uygulamalar için caziptir. Literatürde MIL-100(Fe) tabanlı nanotaşıyıcıların kemoterapi, fototermal terapi (PTT) ve fotodinamik terapi (PDT) gibi çoklu kanser tedavi modalitelerinde önemli ilerlemeler sağladığı rapor edilmiştir (Hashemi et al., 2025; M. Li et al., 2025). UiO-66(Zr) içinse, yüksek yüklü yükleme yeteneği ve istikrarlı yapısı sayesinde çeşitli ilacın taşınmasında umut verici sonuçlar elde edilmiştir (Abánades Lázaro et al., 2020b; Jarai et al., 2020). Bu MOF'lar genellikle çözelti ortamında hidrotermal veya modülatörlü sentetik yöntemlerle hazırlanır; örneğin MIL-100(Fe) sentezinde $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ ve H_3BTC su/organik çözücü içinde ısıtılarak kullanılırken, UiO-66(Zr) sentezinde $ZrCl_4$ ve tereftalik asit dimetilformamid (DMF) içinde reflü edilir. Sonuç olarak, MIL-100(Fe) ve UiO-66 MOF'ları geniş

yüzey alanı, kontrollü gözenek yapısı ve iyi biyo-uyumlulukları nedeniyle ilaç yüklü nano taşıyıcı sistemler olarak incelenmektedir.

1.3.2. Kapesitabin taşıma sistemleri: Biyo-eşdeğeri, salım sistemleri ve hedefleme stratejileri

CAP, oral uygulanan bir 5-florourasil (5-FU) pro-ilacı olup özellikle kolorektal ve meme kanserlerinde yaygın kullanılır. Kapsül veya tablet formunda alınan CAP, kan dolaşımına geçtiğinde enzimatik olarak aktif 5-FU'ye dönüşür. Ancak CAP'ın kısa eliminasyon yarı ömrü (yaklaşık 0.5–1 saat) ve yüksek doz gereksinimi nedeniyle (günde iki kez 2.5 g/m²) ciddi yan etkilere örneğin kardiyo toksisite, kemik iliği baskılanması, gastrointestinal toksisite yol açtığı bildirilmiştir (Alzahrani M. et al., 2023). Bu sorunları azaltmak amacıyla kontrollü salım sistemleri tasarlanmıştır. Ameli ve Alizadeh polimerik nano miseller geliştirmiş; yapılan *in vitro* çalışmalar, bu misellerin pH-duyarlı olduğunu ve kolonik koşullarda %80'in üzerinde CAP salımı sağladığını göstermiştir. Bu sayede CAP, asidik bağırsak ortamında hedefe yönelik olarak zamanla salınabilmekte ve sistemik yüksek dozları düşürülerek toksisite azaltılmaktadır. Hedeflemeyi artırmak için yüzey modifikasyonları da uygulanmıştır (Ameli & Alizadeh, 2022). Örneğin Paliwal ve ark. bitki kaynaklı karbon noktaları üzerine folik asit (FA) konjugasyonu yaparak CAP taşıyan bir nano platform geliştirmiştir. FA-bağlı CAP taşıyan bu sistemde, asidik (pH 5.0) ortamda 72 saatte %84.6 oranında CAP salımı elde edilmiş ve folat reseptörleri üzerinden hücre içi alım gösterilmiştir (Paliwal et al., 2022). Benzer şekilde, hiyalüronik asit (HA) gibi ligantlar da kullanılarak CD44 reseptörleri üzerinden tümör hücrelerine özgül taşıma stratejileri uygulanmıştır (Chiesa et al., 2022; Mugundhan & Mohan, 2025). Ayrıca nano taşıyıcılar gibi çeşitli sistemler ile CAP'ın biyoeşdeğerlik ve biyoyararlanımını iyileştirmek amacıyla incelenmiştir. Özetle, literatürde pH-duyarlı polimerlerden, siklodekstrin kapsüllemelerinden ve hedefleme ligandlarından oluşan çok çeşitli CAP salım sistemleri önerilmekte ve bu yaklaşımların hastaların tedavi etkinliğini artırıp yan etki profilini iyileştirmesi hedeflenmektedir.

1.3.3. Polifenol kullanımı: MOF sistemlerinde fonksiyonları, stabilite ve biyolojik katkılar

Doğal polifenoller (tannatlar, flavonoidler vb.) biyoaktif özellikleri nedeniyle ilaç taşıyıcı sistemlerde ilgi görmektedir. VT, Mazı meşesi gibi bitkilerden elde edilen bir hidrolize edilebilir tanindir; ayrıca CAT'ler; epigallokateşin gallat – EGCG gibi, yeşil

ay gibi kaynaklardan gelen flavonoid antioksidanlardır (Vuong et al., 2010). MOF sistemlerinde polifenoller çeşitli rollere sahiptir: metal iyonları ile güçlü koordinasyon bağları kurarak MOF yüzeyine veya gözeneklerine tutunabilir, yapısal stabilite ve suyla etkileşimi modüle edebilir. Ayrıca kendilerinin antioksidan ve antimikrobiyal etkileri, taşıyıcı nano yapılara ek fonksiyonellik kazandırabilir (Vuong et al., 2010). Bursalı tarafından geliştirilen Co-TPA/TA MOF rneğinde, tannik asit (TA) kullanımı vurgulanmıştır. Çalışmada TA içeren MOF'un biyouyumluluk, antioksidan aktivite ve antimikrobiyal özellikleri olduğu bildirilmektedir (Ant Bursalı, 2024). TA gibi çok sayıda fenol grubuna sahip taninler, bilinen biyolojik olarak zararsız moleküllerdir ve MOF materyallerine kaplanarak serbest ilaç salımını kontrol altına alabilir ve etkileşimleri iyileştirebilir. CAT'ler ise etkili bir antioksidan özellik sergileyerek hüresel oksidatif yükü düşürebilir (Jiang, Wang, et al., 2022a). Özetle, VT ve CAT gibi polifenoller MOF tabanlı taşıyıcılarda hem yapısal katkı (metal–fenolik koordinasyon, çapraz bağlama) hem de terapötik katkı (antioksidan/antimikrobiyal etki) sağlayan işlevsel bileşenler olarak kullanılmaktadır.

1.3.4. GOx ve D-mannoz katkısı: Hedefleme, salım tetikleme, biyokimyasal sinyal mekanizmaları

GOx, kanser hücrelerinde yüksek glukoz tüketimini hedefleyen bir enzimdir. GOx, glukozu glukonik aside oksitleyerek hidrojen peroksit (H_2O_2) retir; bu süreç tümör mikroçevresini asidik hale getirebilir ve H_2O_2 , Fe (II) zerinden $\bullet OH$ radikaline dönüşerek oksidatif stres oluşturabilir (Q. Wang et al., 2017). Benzersiz bir sistemde GOx'u ZIF-8 MOF içine kapsülleyerek bu dönüşümü tetiklemiş ve açığa çıkan H_2O_2 ile $\bullet OH$ üretimini göstermiştir. Bu tür GOx-modifiye MOF'lar, glikozu hızla tüketerek kanser hücrelerinde açlık terapi etkisi oluşturabilir ve aynı zamanda kemodinamik terapiyi destekleyebilir (Ozsoy, Atiroğlu, Eskiler, et al., 2023). Öte yandan D-MAN türevleri hedefleme amacıyla kullanılmaktadır; D-MAN kaplı taşıyıcılar, CD206 (mannoz reseptörü) gibi hüresel yapılarla bağlanarak makrofaj veya bazı tümör hücrelerine özgül hedefleme sağlayabilir (Kesavan et al., 2021). Bunu bir örnekle göstermiştir: GO-chitosan (GO–CH) taşıyıcısına D-MAN ekleyerek (GO–CH–Ma) insan glioblastom hücrelerine yönelik bir sistem tasarlamışlar; bu sistemde %88 yükleme verimi ve pH-duyarlı kontrollü salım gözlemişlerdir.

Sonuç olarak GOx, glikoz arzını keserken tümör bölgesinde reaktif oksijen türleri üretimini tetikleyerek terapötik etki kazandırırken, D-MAN veya benzeri ligantlar

taşıyıcının tümör hücrelerine ve immün hücrelere spesifik hedeflemesini kolaylaştırmaktadır (Cai et al., 2020).

1.3.5. pH-duyarlı salım mekanizmaları: Asidik tümör mikroçevresine duyarlı yapılar, MOF ve hibrit sistem örnekleri

Tümör mikroçevresi genellikle normal dokulardan daha asidiktir ($\text{pH} \approx 6.5$ veya daha düşük). Bu fark, MOF taşıyıcılarda mikroçevreye salım mekanizmaları için kullanılmaktadır. Örneğin klasik bir örnek olan ZIF-8 (Zn(II) -metilimidazolatı) MOF'u, fizyolojik pH'ta kararlı kalırken asidik koşullarda hızla çözünmektedir. Bu sayede ZIF-8 tabanlı nano kristaller, tümör içi tümör mikroçevresini taklit eden asidik ortamda ($\text{pH} \sim 5-6$) dağılmakta ve taşıdığı ilacı salmaktadır (B. Ding et al., 2023).

Zheng ve ark. yaptığı çalışmada, ZIF-8'in asidik şartlarda metal-bağ çözünmesi ile pH-duyarlı ilaç salımı sağladığını rapor etmişlerdir (Zheng et al., 2017). Buna ek MOF hibritlerinin kullanımı da yaygındır. Örneğin (J. He et al., 2025), MIL-53(Fe) MOF'u, dış yüzeyini polidopamin (PDA) kaplayarak PDA@MIL-53(Fe) hâline getirmişler; bu kompozitte kamptotezin (CPT) yükü, $\text{pH} \approx 5.0$ ortamında hızla salındığını ve yan etkileri azalttığını rapor etmişlerdir. Özetle, asidik pH koşulu MOF ve MOF-hibrit taşıyıcılarının spesifik salım anahtarı olarak kullanılmış; ZIF-8, MIL-çatı MOF'lar ve PDA ile modifiye edilmiş MOF örneklerinde pH-duyarlı salım etkinliği gösterilmiştir

1.3.6. Meme kanserine yönelik ilaç taşıyıcı sistem uygulamaları: Klinik öncesi/klinik çalışmalar, MOF-tabanlı veya hibrit yaklaşımlar

Meme kanserinde Doksorubisin (DOX) ve benzeri kemoterapötikler standart tedavilerdir; bu nedenle manyetik MOF'lar ve hedefli nano formülasyonlar sıklıkla DOX taşımak üzere tasarlanmıştır. Örneğin Cheng ve ark. GOx ve DOX yüklü pH-duyarlı bir MOF çekirdek-kabuk platformu geliştirmiş; asidik tümör ortamında GOx, glikozu tüketerek H_2O_2 oluşumuna neden olarak DOX'un salınmasını ve sonuçta DOX'a dirençli meme kanseri hücrelerinde metabolik açlık nedeniyle ölüme gitmesi neden olmuştur (Cheng et al., 2019).

Örneğin Cai ve ark. MOF çekirdekli ve yüzeyinde hiyalüronik asit (HA) ile kaplı bir kompozit geliştirmiştir; yüklenen İndosiyenin Yeşili kıızılötesi ışıktaki ısı üreterek tümör ablasyonuna olanak sağladığını, aynı zamanda HA modifikasyonu ile meme tümör hücrelerine hedefli dağılım gözlenmiştir (Cai et al., 2020)

MOF taşıyıcıları hâlâ büyük ölçüde *in vitro* ve hayvan modelleri düzeyinde değerlendirilmektedir; henüz onaylı bir MOF-bazlı nano terapi bulunmamaktadır. Bununla birlikte literatürde birçok çalışma öncü prelinik sonuçlar sunmakta ve MOF'ların güvenlik, yükleme verimi ve kontrollü salım potansiyelini incelemektedir. Özetle, meme kanseri modelinde MOF ve MOF-hibrit taşıyıcıları deneysel verilerde umut vadetse de bu sistemlerin güvenilir ve etkin bir şekilde klinik alana aktarılabilmesi için daha fazla araştırma yapılmalıdır.

1.4. Hipotez

Bu tezde, farklı sentez yöntemleriyle elde edilen MIL-100(Fe) ve UiO-66 gibi yüksek gözenekliliğe sahip MOF yapıların CAP taşıyıcıları olarak kullanılacağı hipotez edilmektedir. Örneğin Sun ve ark. hidrotermal yöntemle sentezledikleri MIL-100(Fe) MOF'un ortalama 278 nm büyüklüğünde düzensiz kristaller oluşturduğunu göstermiştir. MIL-100(Fe) MOF'u geniş poröz yapısı, ilacın yüksek oranlarda enkapsülasyonunu desteklemektedir (örneğin yükleme oranı %27,2) kristaller oluştuğunu göstermiştir (Sun et al., 2024). Bu MOF'ların biyolojik ortamda stabil kalabilmesi için VT ve CAT gibi doğal polifenollerle koordinasyon kaplamaları oluşturulması planlanmaktadır. Polifenol-metal iyon ağları, MOF yüzeyinde birleşerek biyoyumlu bir örtü oluşturur; Tang ve ark. tarafından Fe^{3+} -tannik asit ile oluşturulan metal-fenolik ağların grafen oksit (GO) nano tabaka'larda çözünürlük ve stabiliteyi belirgin biçimde artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca bu metal-fenolik ağlar normal fizyolojik pH'da kararlı kalıp asidik pH'da parçalanabildiğinden, tümörün asidik mikroçevresinde kontrollü ilaç salımına olanak tanırırlar (Tang et al., 2025).

Ayrıca, sistemin etkinliğini artırmak için GOx enzimi ve D-MAN katkılarının eklenebileceği öne sürülmektedir. GOx enzimi tümör hücrelerindeki glukozu glukonikasit ve hidrojen peroksit'e dönüştürerek enerji açlığı oluşturur ve bir yandan H_2O_2 üretir. Xiao ve ark. bu bağlamda geliştirdikleri GOx@MnCoMOF platformunda, GOx'un glukozu H_2O_2 'ye çevirmesi sonrası MnCoMOF'un peroksidaz-benzeri aktivitesiyle toksik $\bullet OH$ radikallerinin oluştuğunu ve *in vivo* modelde belirgin tümör baskılanması sağlandığını bildirmişlerdir (Y. Xiao et al., 2023). Öte yandan, D-MAN modifikasyonu kanser hücrelerindeki mannoz reseptörlerine yönelik hedeflemeyi güçlendirir. Pooresmaeil ve Namazi çalışmalarında, MgAl-LDH/Fe-MOF içeren bir nanokompozitte D-MAN ile modifikasyonun MDA-MB-231 meme kanseri

hücrelerinde yüksek ilaç içselleştirme sağladığını ve pH=5,0'te hızlandırılmış salım profili gösterdiğini; bunun sonucunda hücre ölümünü artırdığını rapor etmişlerdir (Pooresmaeil & Namazi, 2022a).

CAP salımı açısından bu MOF tabanlı sistemlerde kontrollü ve pH-duyarlı salım özellikli bir profil elde edilmesi hedeflenmektedir. Örneğin Ronaghi ve ark. UiO-66 MOF'a yüklenen letrozol n %62'lik yükleme verimi ile 72 saatte yaklaşık %57'sinin salındığını; böylece serbest formuna kıyasla daha uzun süreli kontrollü salım göstererek MCF-7 hücrelerinde daha yüksek sitotoksosite sağladığını bildirmiştir (Ronaghi et al., 2024). Bu doğrultuda, CAP'in MOF matrisi içerisinden kontrollü bir şekilde salınmasını takiben, tümör mikroçevresine özgü asidik pH koşullarında metal-fenolik koordinasyon bağlarının ayrı masıyla birlikte ilacın salım hızının belirgin şekilde artacağı öngörülmektedir. (Tang et al., 2025).

Sonuc olarak VT veya CAT modifiye, GOx veya D-MAN ile i levselle tirilmi  MOF sistemleri, klasik kemoterapiye kıyasla tümörlerde daha yüksek antitümör etki ve daha düşük sistemik toksisite gösterme hipotezi oluşturulmuştur. Örneğin Sun ve ark. tarafından geliştirilen Oxa@MIL-100(Fe) sisteminde tümör büyümesi %60 oranında baskılanmış ve belirgin bir yan etki gözlenmemiştir (Sun et al., 2024). Bu bulgular, CAP'a yüklenmiş MOF nano taşıyıcılarının da benzer  st nl kler sunacağı hipotezini desteklemektedir (Sun et al., 2024).



2. KANSER TEDAVİSİNDE İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER

2.1. Kanser

Kanser çok karmaşık bir hastalıktır; yalnızca belirli organları etkilemekle kalmaz, aynı zamanda tüm vücut sistemini de düzensiz hale getirir. Normal hücrelerin kontrolsüz şekilde çoğalması, kanserin gelişimine yol açmaktadır (Bray et al., 2012). Kanser hücrelerinin büyümesinden çeşitli faktörler sorumludur. Bunlar arasında genlerde mutasyon birikimi, sinyal iletim yollarının düzensizliği, büyümeyi durdurucu düzenleyici uyarılara karşı tolerans, hücre ölüm mekanizmalarının devre dışı bırakılması ve sürekli çoğalma eğilimi, sürekli anjiyogenez, çevre dokulara yayılma kapasitesi ve kendi kendine yeterli büyüme sinyallerini elde etme yetisinin başlaması yer almaktadır (Liver & Mcf-, 2022).

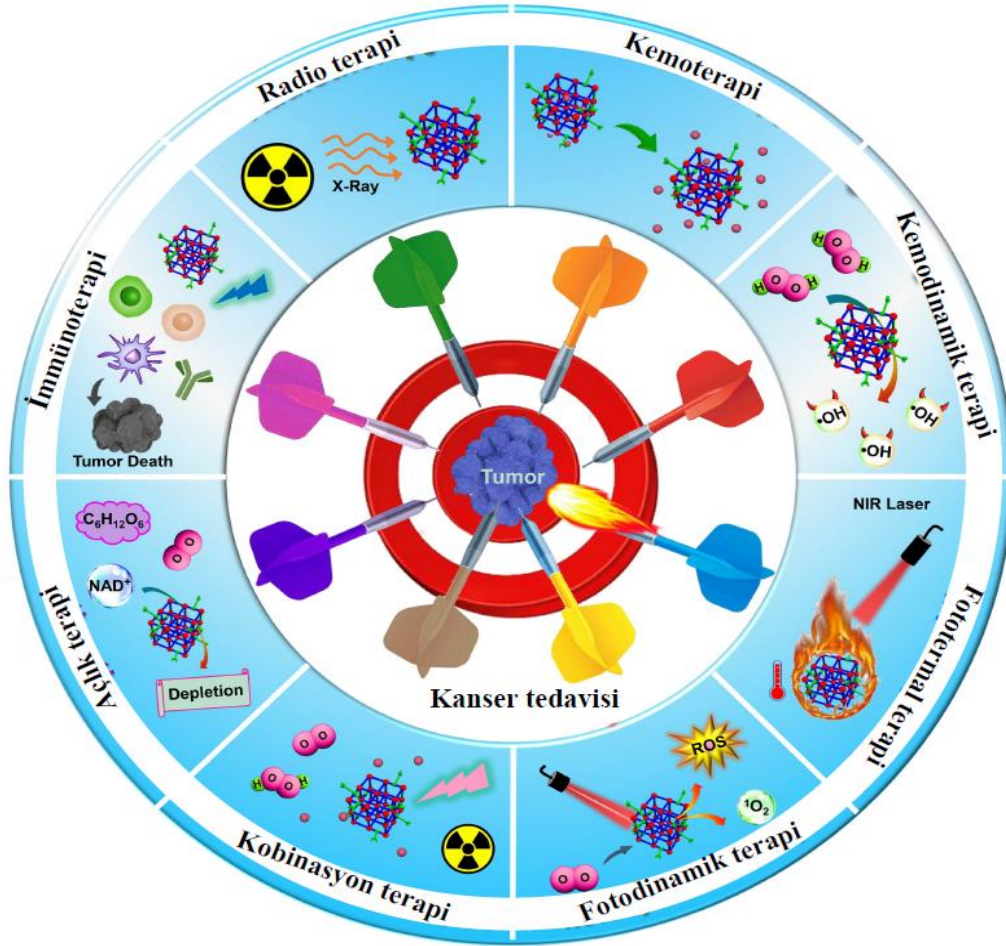
2.2. Meme Kanseri ve Kanser Tedavisi Yöntemleri

GLOBOCAN 2020 verilerine göre, epidemiyolojik veriler, meme kanserinin tüm dünyada en yüksek teşhis oranına sahip kanser türü olduğunu göstermektedir (Zoghi et al., 2023). Yaşlanan nüfusla birlikte küresel yaygınlığının artması beklenmektedir. Küresel öngörüler, 2040'a kadar her yıl meme kanseri tanısı konan birey sayısının 3 milyonu aşacağını göstermektedir. Bu artan küresel yaygınlık, hastalığın halk sağlığı açısından ele alınmasının aciliyetini vurgulamaktadır (Goh et al., 2025). Bu kanserin ölüm oranının 2030 yılına kadar 13,1 milyon insanın ölümüne ulaşacağı öngörülmektedir (D.-Y. Lu et al., 2018). Geleneksel tedavi yöntemleri kemoterapi, cerrahi ve radyoterapiyi içermekte olup, özgül hedefleme eksikliği nedeniyle sağlıklı dokulara da kanserli dokularla birlikte zarar verebilmektedir (Jeshvaghani et al., 2023).

Teknolojik gelişmelerle birlikte kanser tedavilerinde büyük değişiklikler yaşanmış ve hastalığın altında yatan biyolojik süreçlere dair anlayış önemli ölçüde artmıştır.

Geçmişte çeşitli kanser tedavi yöntemleri uygulanmış olup, günümüzde hedefe yönelik tedavi gibi birçok yenilikçi yöntem kullanılmaktadır (Şekil 2.1). Kanserli dokuların biyolojik süreçlerine dair yeni bilgiler sürekli olarak ortaya çıktığı için, tedavi prosedürleri ve planları daha etkili ve hassas hale getirilmek üzere geliştirilmeye

ve güncellenmeye devam etmektedir. Bu sayede hastaların hayatta kalma oranları artırılmakta ve yaşam kaliteleri iyileştirilmektedir. Kanser; cerrahi, kemoterapi, iyonlaştırıcı radyasyon tedavisi, hormonal tedavi, hedefe yönelik tedavi gibi yöntemlerle tedavi edilebilir (Shahbandi et al., 2020; J.-J. Wang et al., 2018).



Şekil 2.1. RT, kemoterapi, CDT, PTT, PDT, açlık tedavisi ve immünoterapi ve birleşik tedavi yaklaşımlarını da kapsayacak şekilde tek terapi yoluyla etkili kanser tedavisi için MOF tabanlı nano platformların şematik diyagramı (J. Yang et al., 2023).

2.3. CAP'in Kanser Tedavisindeki Yeri

Kemoterapötik bileşikler, malign hücre çoğalmasını durdurarak veya hücre ölümünü indükleyerek kanser tedavisi sürecinde önemli bir fonksiyon üstlenmektedir. Bu ilaçlar genellikle DNA sentezini engelleyen, hücre döngüsünü durduran ya da apoptozu tetikleyen mekanizmalar üzerinden terapötik yanıt oluşturmaktadır. Modern onkolojide hedefe özgü tedavi stratejilerin artmasıyla birlikte, konvansiyonel kemoterapötik ajanlara alternatif olarak daha seçici ve toksisitesi düşük sistemler

geliştirilmeye başlanmıştır (Ishitsuka, 2000). Bu bağlamda, Anti metabolit sınıfına ait olan CAP, özellikle kolon, meme ve gastrik tümörler gibi katı tümörlerin tedavi protokollerinde yaygın şekilde kullanılmaktadır. (Elamin et al., 2016).

CAP, oral yolla uygulanan ve vücutta selektif olarak aktif forma dönüşen bir 5-fluorourasil (5-FU) ön ilacıdır. Karaciğerde ve daha yoğun olarak tümör dokularında bulunan timidin fosforilaz enzimi tarafından 5-FU'ya dönüşerek etki göstermektedir (Milano et al., 2008). Bu özellik, CAP'ın sağlıklı dokulara göre tümör bölgesinde daha yüksek konsantrasyona ulaşmasını sağlamakta ve bu nedenle sistemik toksisiteyi azaltmaktadır (Rehman et al., 2022). Ancak buna rağmen, CAP uygulaması gastrointestinal rahatsızlıklar, el-ayak sendromu ve miyelosupresyon gibi yan etkilere neden olmaktadır (Rehman et al., 2021). Bu nedenle, CAP'in biyoyararlanımını artırmak ve sistemik toksisiteyi azaltmak üzere çeşitli akıllı taşıyıcı yapılarla; örneğin MOF, lipozom ve polimerik nanopartiküller kullanımı dikkat çekmektedir (Tripathi et al., 2024).

Özellikle MOF yapıları, CAP'ın yüksek yükleme kapasitesiyle taşınmasına ve pH'ya duyarlı ortamlarda kontrollü salımına olanak tanıyarak, tümöre özgü hedefli tedavi stratejilerinde umut verici sonuçlar sunmaktadır (Guo et al., 2024). Bu tip sistemlerde CAP, MOF'ların gözenekli yapısı sayesinde taşıyıcıya yüklenmekte ve kanser hücrelerin mikroçevresine bağlı olarak kontrollü bir şekilde salım sağlamaktadır. Böylece hem terapötik etkinlik artmakta hem de sağlıklı hücrelere zarar verme riski azaltılmaktadır (Akbar et al., 2023).

2.4. Polifenol Bileşiklerin Kanser İyileşmesindeki Katkısı

Polifenoller, birden fazla fenolik yapısal birime sahip organik bileşiklerdir. Bu fenolik yapıların sayısı ve özellikleri, her bir polifenolün kendine özgü fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerinin temelini oluşturmaktadır. Kısaca, fenolik yapı bir aromatik halka üzerinde yer alan bir karbon atomuna bağlı hidroksil ($-OH$) grubunu içermektedir. Polifenollerde, bu fenolik halkalar çeşitli fonksiyonel grupların birleşimiyle ester, eter ve karbon-karbon bağları oluşturabilir ve daha karmaşık fenolik birimlerin oluşumuna yol açmaktadır. Bu farklı yapısal düzenlemelerin sahip olduğu büyük potansiyel, polifenollerin çeşitliliğini ortaya çıkarmaktadır (Y. Liu et al., 2024).

Benzersiz yapısal özellikleri ve çeşitli biyolojik bileşenlerle olan etkileşimleri nedeniyle, polifenollerin biyolojik özellikleri çok yönlü ve karmaşıktır; antioksidan, anti inflamatuvar, antikanser ve antibakteriyel özelliklere sahiptirler. yapılan çalışmalar, polifenollerin kanserin yanı sıra kalp-damar ve sinir sistemi hastalıkları gibi çeşitli sağlık sorunlarına karşı önemli bir tedavi edici potansiyel taşıdığını ortaya koymuştur (Del Rio et al., 2012).

Taninler, çok sayıda fenolik gruba sahip doğal polimerlerdir ve moleküler ağırlıkları 500 ile birkaç bin Dalton arasında değişmektedir. Taninler üç alt türe ayrılır: hidrolize olabilen, yoğunlaşmış ve kompleks taninler. VT, hidrolize olabilen tanin grubuna aittir (Güç & Özacar, 2018). Valonia meşesinin palamut kapçıklarında bol miktarda bulunan VT, sıcak su ile kolayca ekstrakt edilebilir (J. Liu et al., 2021). Hedefe yönelik ilaç taşımanın temel unsurlarından biri, adsorpsiyon yoluyla ilacın taşıyıcıya bağlanmasıdır. Son yıllarda farklı bitkilerden elde edilen taninlere dayalı çeşitli adsorbanlar bu amaçla kullanılmaktadır (Ant Bursalı, 2024). Polifenolik bileşikler olan taninler, MOF yüzeylerinin kaplanması için uygun adaylardır. Tüm bu özellikler göz önünde bulundurulduğunda, VT hem fonksiyonel hem de ekonomik açıdan fayda sağlayan, birçok biyomedikal uygulama için potansiyel olarak değerli bir kaynak olabilir (Langeroudi & Binaeian, 2018; J. Li et al., 2021).

CAT ($C_{15}H_{14}O_6$) (CAT), flavonoid grubuna ait bir flavan-3-ol (katekol) polifenoldür. Molekül yapısı iki fenil halkası (A ve B halkası) ile aralarında bir heterosiklik dihidropiran halkası (C halkası) barındırmaktadır. Halkasının 3 numaralı karbonunda bir adet hidroksil grubu var ve fenil halkalar üzerinde çok sayıda fenolik -OH bulunmaktadır. Bu çoklu fenolik -OH grupları, CAT'e güçlü antioksidan özellik kazandırır; yani serbest radikalleri etkili bir şekilde nötralize eder ve metal iyonlarını şelatlayarak oksidatif hasarın önlenmesine katkı sağlar.(Bernatoniene & Kopustinskiene, 2018). CAT'ler, çay yaprağının kuru ağırlığının yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır. Biyolojik olarak etkili olduğu bilinen başlıca CAT polifenoller arasında (-)-epiCAT (EC), (+)-CAT (C), (-)-epiCAT gallat (ECG), (-)-galloCAT gallat (GCG), (-)-epigalloCAT (EGC) ve (-)-epigalloCAT gallat (EGCG) bulunur. u bileşikler arasında yeşil çayda en bol bulunan EGCG, en yüksek antioksidan aktiviteye sahiptir (Ke et al., 2019).

Birçok çalışma, CAT'ın anti-platelet agregasyonu, antitümör, anti-inflamatuvar ve antibakteriyel özelliklerdeki rolleri göstermiştir. CAT, büyük ticari değere sahip

fonksiyonel bir bileşen olarak bilinmekte ve gıda ve ilaçlarda potansiyel uygulamalara sahiptir (Jiang et al., 2019). Ayrıca ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından güvenli olarak onaylanmıştır (Hara, 2011).

Birçok araştırma, CAT'ı, tümörlerin tedavisinde, trombosit agregasyonunun engellenmesinde, inflamasyonun ve yaşlanmanın önlenmesinde etkili bir bileşik olarak bildirmiştir (Aree & Jongrungruangchok, 2016).

2.5. Glikoz Oksidaz ve Açlık Terapisindeki Etkisi

Kanser hücreleri, hızlı metabolizma ve çoğalma özelliklerinden dolayı sağlıklı hücrelere oranla yüksek düzeyde glukoza ihtiyaç duymakta ve bu besinleri hızla taşıyıp metabolize etmektedir. Warburg Etkisi olarak adlandırılan mekanizma aracılığıyla, kanser hücreleri enerji ihtiyaçlarını mitokondriyal sitrik asit döngüsü ve oksidatif fosforilasyon gibi yüksek verimli metabolik süreçler yerine, daha az verimli olan anaerobik glikoliz süreciyle karşılamaktadır. GOx, oksijen ve glukozu H_2O_2 (hidrojen peroksit) ve glukonik aside dönüştürerek kanser hücrelerinin enerji mekanizmasını bozmakta ve böylece glukoz ihtiyacını sınırlamaktadır. Bu durum, glukoz konsantrasyonundaki değişimlere son derece hassas olan kanser hücrelerinde enerji metabolizmasının ciddi şekilde etkilenmesine yol açmaktadır. Bu nedenle, GOx aracılı açlık terapisi son yıllarda önemli bir ilgi görmektedir (S. Li et al., 2023; Shao et al., 2021; F. Wu et al., 2021).

2.6. D-mannoz ve Hedefleme Kabiliyeti

D-MAN ($C_6H_{12}O_6$), birçok meyvede yaygın bulunan bir monosakkarit olup insan vücut sıvılarında ve dokularında dağılmış halde bulunmaktadır. Glukozun aksine, D-mannoz oral alım sonrasında enerji üretimi amacıyla kapsamlı bir metabolik yıkıma uğramamakta, ancak glukoz taşıyıcıları (GLUT4) aracılığıyla hücre içerisine taşınabilmektedir. Hücre içine girdikten sonra heksokinaz (HK) enzimi tarafından fosforile edilerek mannoz-6-fosfat (M6P) oluşturmakta ve glikozilasyon veya glikoliz süreçlerinde kullanılmaktadır. Mannozun temel fizyolojik rolü, glikozilasyon için kritik bir metabolik substrat sağlamaktır. Anormal biçimde artan yüksek mannoz içerikli glikan ve glikoprotein seviyelerinin, kanser gelişim süreciyle ilişkili olup, bu yapıların metastatik fenotipi desteklediği bildirilmiştir. Ayrıca, yüksek mannozlu glikanlar ve glikoproteinler potansiyel hastalık biyobelirteçleri ve antikanser ilaç

hedefleri olarak değerlendirilmektedir (Jin et al., 2023), Folik asit, mannoz, hyaluronik asit gibi çeşitli ligandlar, tümör dokularını hedeflemek ve ilaç alımını artırmak için MOF'lerle modifiye edilmiştir. Bu yaklaşım, ilaç taşıyıcılarının sistemik yan etkilerini ve toksisitesini minimize etmeyi amaçlamaktadır (Poursadegh et al., 2024).

2.7. Kanser Terapisinde Uygulanan Nanoyapılı İlaç Taşıyıcı Sistemler ve Temel Özellikleri

Bu tezde araştırılan nano İTSler, doğal biyoaktif bileşiklerin kanser tedavisinde kullanımını geliştirmeye yönelik çeşitli stratejileri kapsamaktadır. Bu taşıyıcı sistemlerin temel amacı, terapötik etkinliği artırmak, biyoyararlanımı yükseltmek, ilaçların hedefli salımını sağlamak ve sistemik toksisiteyi en aza indirmektedir. Bu kapsamda birçok nanoteknoloji tabanlı ilaç taşıyıcı platform geliştirilmiştir ve her bileşen çeşitli üstünlükler sunmaktadır (Chavda et al., 2022).

Biyopolimer tabanlı nano taşıyıcılar (BTN), doğada bulunan polisakkaritler (kitosan, dekstran, sodyum aljinat, pektin vb.), proteinler (jelatin, albümin, süt proteinleri) ve nükleik asitlerden oluşan biyoyumlu ve biyobozunur malzemeler kullanılarak hazırlanmaktadır. Bu yapılar, ilaçların çözünürlüğünü ve stabilitesini artırmakta, bozunmalarını azaltmakta, toksisiteyi düşürmekte ve kontrollü salım ile hedef dokuya ulaştırılmalarını mümkün kılmaktadır. Örneğin, kurkumin ve resveratrol gibi fitokimyasallar, bu sistemler ile başarıyla taşınmıştır (Stevanović & Filipović, 2024).

Lipofilik ve hidrofobik ilaçların taşınmasında yaygın olarak kullanılan lipozomlar, fosfolipitlerden oluşan çift katmanlı veziküllerdir. Lipozomlar, ilacı dış çevrenin etkilerinden korur ve PEG ile kaplandığında fagositozdan sakınarak dolaşım süresini uzatır. Lipozomal vincristine, topotekan ve irinotekan gibi formülasyonlar ile yapılan klinik çalışmalar, bu sistemlerin kemoterapötik etkinliği artırdığını ve tümör büyümesini anlamlı düzeyde baskıladığını göstermiştir (Y. Zhang et al., 2024).

Dendrimerler, çok dallanmış ve kontrollü moleküler yapıya sahip polimerik nanotaşıyıcılardır. Bu yapılar yüksek yüzey fonksiyonlandırmasına olanak sağlar ve ilaç yükleme kapasitesi oldukça yüksektir. PAMAM ve PPI gibi dendrimerler, kurkumin, paklitaksel ve resveratrol gibi doğal bileşiklerin çözünürlüğünü ve hücre içi alımını artırarak kanser hücrelerinde sonuçların daha başarılı ve hedefe yönelik olmasını mümkün kılmaktadır (Q. Chen et al., 2024; Ji et al., 2024; Motoyama et al., 2015).

Niyosomlar ise noniyonik yüzey aktif maddelerin (tween, span serileri) hidratasyonu ile elde edilen veziküler yapılar olup, lipozomlara benzer şekilde davranmaktadır. Ancak daha stabil ve düşük maliyetlidir. Kurkumin, metotreksat ve morusin gibi bileşiklerin niyosomal formülasyonları, bu ilaçların biyoyararlanımını arttırmakta ve hücre içinde daha uzun süre kalmalarını sağlayarak hedefli salım sayesinde toksisiteyi azalttığı belirlenmiştir (Qumbar et al., 2017). Polimerik miseller, amfifilik blok kopolimerlerden oluşmaktadır ve genellikle 10–100 nm boyutlarında, çekirdek-kabuk yapısında hazırlanmaktadır. Hidrofobik çekirdek, ilacı taşıırken, hidrofilik dış kabuk çevresel etkilerden korumaktadır. pH, sıcaklık, ışık gibi dış uyaranlara duyarlı olarak kontrollü salım sağlayabilen bu sistemler, özellikle suya düşük çözünürlüğe sahip ilaçlar için uygundur. FDA onaylı Genexol® PM gibi polimerik misel formülasyonları, meme kanseri tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır (Luhar et al., 2024).

Manyetik mikroküreler ya da manyetik nanotaşıyıcılar, demir oksit gibi manyetik malzemelerle hazırlanarak, dış manyetik alan kullanılarak hedef dokuya yönlendirilebilen sistemlerdir. Bu sistemler sayesinde ilaçlar yalnızca hedeflenen bölgede salınarak sistemik toksisite en aza indirgenmektedir. Sulforafan ve doksorubisin gibi bileşiklerle yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar, bu sistemlerin tümör büyümesini baskıladığını göstermiştir (De et al., 2025).

Nanopartiküller (NP'ler), ilaç taşıyıcı sistemlerinde kullanılan, genellikle 1 ile 1000 nanometre çapında olan taşıyıcılardır. Bu sistemler, terapötik ajanların hedefli ve kontrollü salımını sağlamak amacıyla geliştirilmiştir. Nanopartiküller, ilaçların biyoyararlanımını artırabilir, farmakokinetik özelliklerini iyileştirebilir ve kanser hücreleri gibi spesifik hedeflere yönlendirilmesini sağlayabilir. Ayrıca, çeşitli nanoparçacık türlerinin avantajları ve dezavantajları ile doğal bileşiklerin kanser tedavisindeki potansiyelleri üzerine yapılan araştırmalar da bu alanda önemli bilgiler sunmaktadır (Mitchell et al., 2021).

Lipid bazlı nanoparçacıklar, fosfolipitler ve PEG türevleri ile oluşturulmuş sistemler olup, özellikle merkezi sinir sistemine ilaç taşıma kapasitesi, düşük toksisite, yüksek biyoyararlanım ve tümör hedefleme özellikleriyle dikkat çekmektedir. Kurkumin, kuersetin gibi doğal antikanser ajanlar bu platformda taşınarak etkinlikleri artırılmıştır (Waheed et al., 2024).

Metal nanoparçacıklar ise altın, gümüş, demir oksit, titanyum oksit gibi metallerle hazırlanır ve ilaç taşıyıcılara entegre edilerek hücre alımını, biyoyararlanımı ve terapötik etkiyi artırır. Aynı zamanda antimikrobiyal ve radyo sensitif özellikleri sayesinde hem kemoterapi hem de radyoterapide destekleyici olarak kullanılabilirler (Hheidari et al., 2024).

Son olarak, karbon bazlı nanoparçacıklar (karbon nanotüpler, grafen oksit gibi) antikanser ilaç taşıma ve hücre hedefleme potansiyeli yüksek olan yapılardır. Yüksek yüzey alanı sayesinde çok sayıda ilacın taşınmasına olanak tanır ve doğal antioksidanlarla birlikte kullanıldığında sinerjik etkiler gösterirler (Paramasivam et al., 2024).

Tüm bu nano taşıyıcı sistemler, doğal kaynaklı biyoaktif bileşiklerin farmakolojik etkinliğini artırmak, biyoyararlanımını yükseltmek, toksisiteyi azaltmak ve hedefe yönelik salım sağlamak amacıyla geliştirilmiştir. Bu sistemlerin her biri, formülasyon bileşenine, uygulama yoluna ve taşıdığı ilaca göre farklı avantajlar sunmaktadır ve kanser terapilerinde umut vadeden bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (Kattimani et al., 2024).

2.8. İlaç Hedefleme Yöntemleri

Hedefe yönelik ilaç taşıma sistemleri, ilaçların hastalıklı dokuya yönlendirilmesini amaçlayarak klinik etkinliği artırmayı ve sistemik toksisiteyi azaltmayı hedefleyen bir yaklaşımdır. Geleneksel tedavi yöntemlerinde ilaçlar vücuda sistemik olarak verildiğinden hem sağlıklı hem de hastalıklı dokulara etki ederler. Bu durum, tedavi etkinliğini düşürürken aynı zamanda istenmeyen sistemik etkilere sebep olabilmektedir. Bu tür sınırlamaları aşmak için hedefe özgü ilaç taşıyıcı yapılar tasarlanmıştır. (Islam et al., 2025; J. Li et al., 2023).

2.8.1. Aktif hedefleme

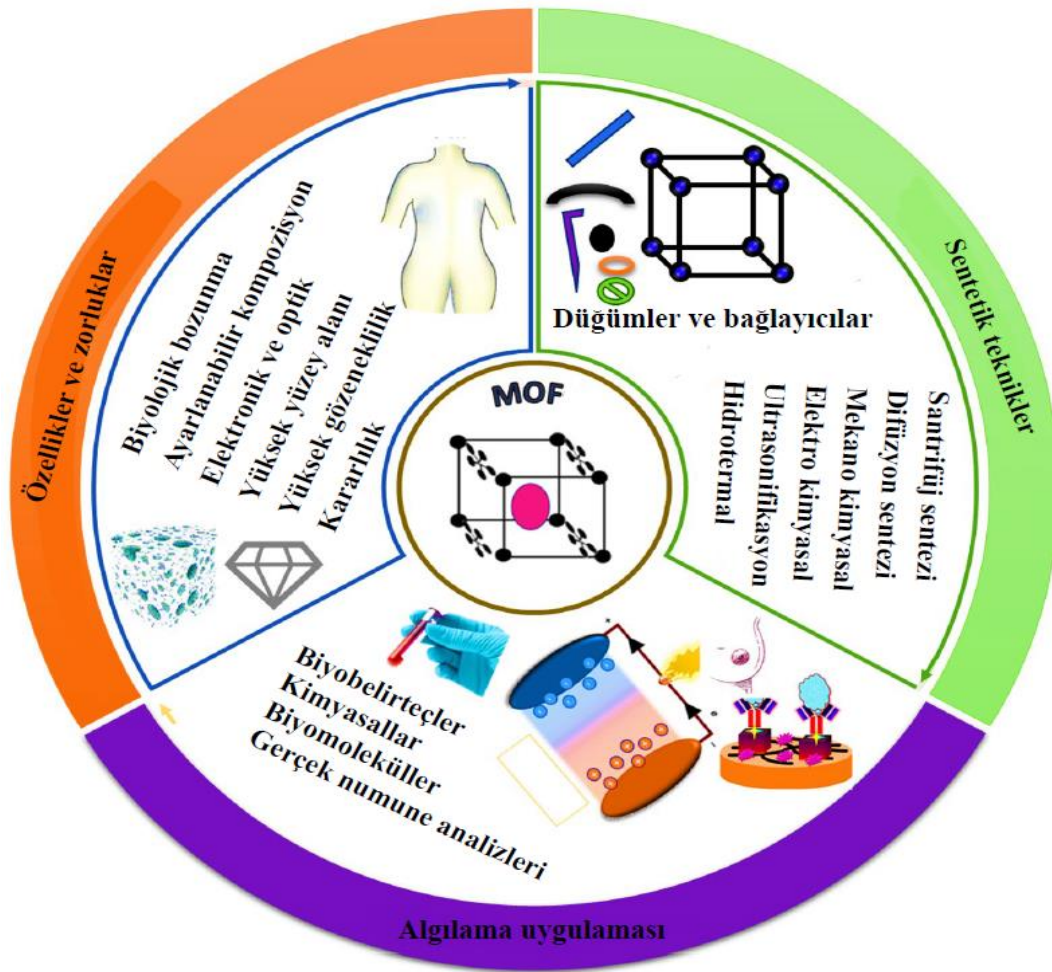
Aktif hedefleme, terapötik ajanın veya taşıyıcı sistemin dokuya ya da hücreye özgü bir liganda konjüge edilmesiyle sağlanmaktadır. Nano taşıyıcıların yüzeyine tümöre özgü reseptörleri tanıyan ligandlar eklenerek gerçekleştirilmektedir. Bu ligandlar, hedef hücrelerin yüzeyindeki belirli reseptörlere bağlanarak hücre içine alımı artırmaktadır (reseptör aracılı endositoz). Böylece sağlıklı hücrelerden çok, doğrudan hedef hücrelere ilaç ulaşmasını sağlamaktadır (Yoo et al., 2019).

2.8.2. Pasif hedefleme

Tümör dokularındaki anormal damar yapısı nedeniyle oluşan Geliştirilmiş Geçirgenlik ve Tutma (EPR) etkisine dayanır. Bu etki sayesinde nano taşıyıcılar (ör. lipozomlar, polimerik nanoparçacıklar, MOF'lar) tümör bölgesinde birikir. Bununla birlikte, bu yaklaşım her tümör tipi için etkili değildir; zira tüm tümörler EPR etkisi göstermemekte, bu da pasif hedefleme stratejilerinin etkinliğini sınırlamaktadır. (Caro et al., 2021).

2.9. Metal Organik İskeletler (MOF'lar)

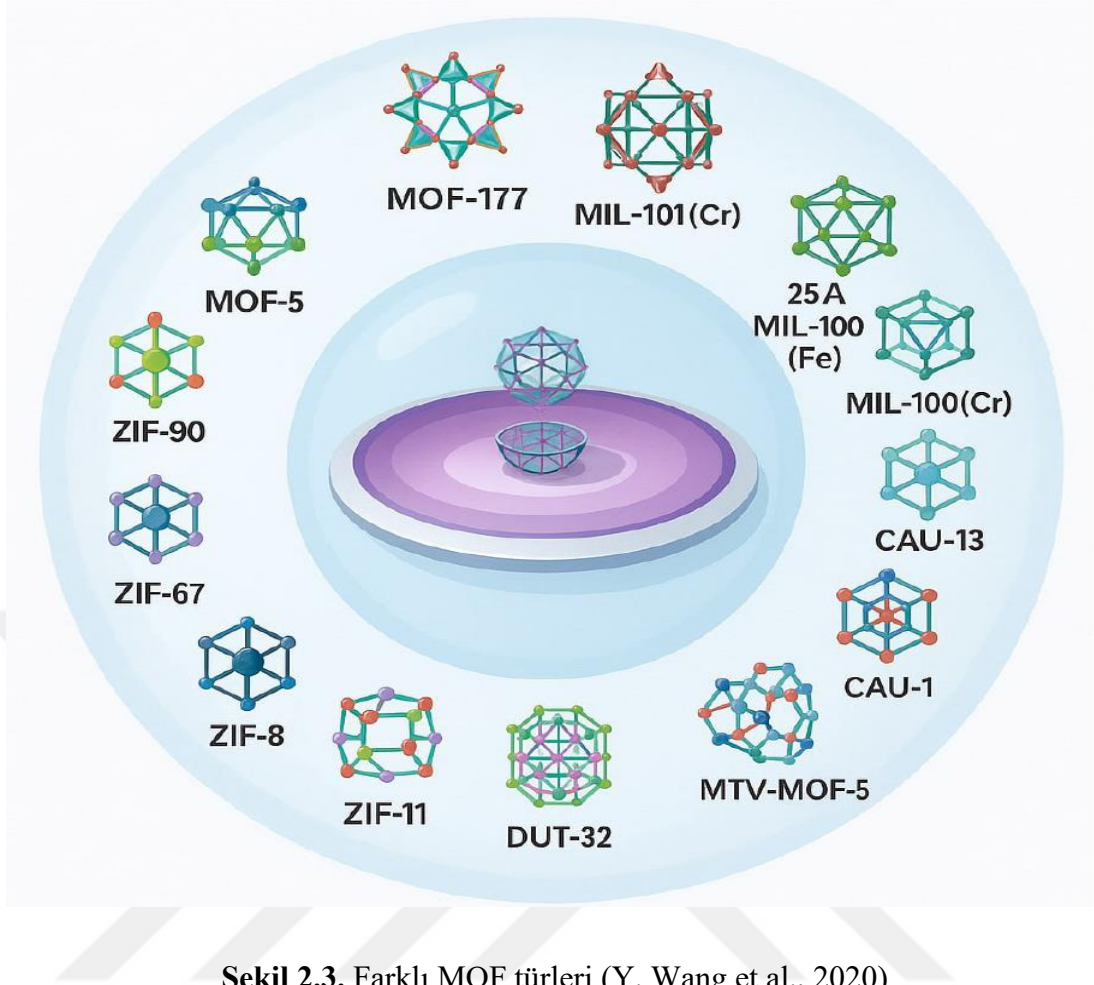
MOF'lar metal iyonları veya kümeleri ile organik ligandların bir araya gelmesiyle oluşan üç boyutlu kristal ağ sistemleridir. Yüksek gözeneklilikleri ve geniş spesifik yüzey alanları sayesinde, bu yapılar biyomedikal alanda özellikle ilaç taşıma ve kontrollü salım uygulamaları açısından büyük ilgi görmektedir. Literatürde bu yapılar, aynı zamanda gözenekli koordinasyon polimerleri ya da koordinatif ağ yapıları olarak da adlandırılmaktadır, metal iyonları veya metal küme düğümleri ve çok fonksiyonlu organik bağlayıcıların birleşimiyle meydana gelen kristal hibrit malzemelerdir (Şekil 2.2). Koordinasyon bağlarının düzenliliği, yüksek gözeneklilik ve kristallik ile sınırsız çeşitlilikte MOF yapılarının izoretiküler tasarımına olanak tanımaktadır (K. Lu et al., 2018). 2023 yılında hafniyum bazlı RiMO-301, iyonlaştırıcı radyasyonun anti-tümör etkilerini benzersiz bir radyoterapi radyo kinetik terapötik etki modu aracılığıyla artıran bir radyasyon yoğunlaştırıcısı olarak insan hastalarda klinik çalışmalara giren ilk MOF olmuştur (Koshy et al., 2023). Bu başarı, MOF'ların biyomedikaldeki uygulamalarını büyük ölçüde hızlandırmıştır (Karimi Alavijeh & Akhbari, 2024).



Şekil 2.2. MOF’ların özellikleri ve sentez yöntemleri (Mohan et al., 2025).

2.9.1. MOF yapılarının özellik ve tarihçeleri

MOF yapılarının bilimsel alanda tanımlanması 1990’lı yıllarda Prof. Omar M. Yaghi tarafından ortaya atılmıştır. Yaghi ve arkadaşları, 1995 yılında karboksilat tabanlı ligandlar kullanarak ilk stabil ve kristal gözenekli MOF yapısını sentezlemişlerdir (Yaghi et al., 1995). Bu çalışmayı takiben 1999 yılında geliştirilen MOF-5 (diğer adıyla IRMOF-1), çinko küme (Zn_4O) yapısı ve tereftalik asit ligandları içeren ilk yüksek yüzey alanlı MOF olarak dikkat çekmiştir. Bu gelişme, MOF’ların gaz depolama, kataliz, ilaç taşıma ve ayırma teknolojileri gibi pek çok alanda kullanılmasının önünü açmıştır (D. Li et al., 2024).



2.10. Farklı MOF Türleri

MOF'lar, koordinasyon kimyası ile geliştirilen, metal iyonları ile organik ligandların düzenli bir kristal ağ oluşturacak şekilde bağlanması sonucu elde edilen, yüksek porozite ve özgül yüzey alanına sahip gelişmiş malzemelerdir (Şekil 2.3 ve 2.4) (Zhou et al., 2012).

2.10.1. IRMOF serisi (izoretikular metal–organik iskelet)

IRMOF serisi, aynı tür bağlayıcılarla farklı gözenek yapılarına sahip MOF'ların sistematik olarak türetilmesiyle elde edilir. Örneğin MOF-5, Zn_4O metal kümeleri ile tereftalik asidin tepkimeye girmesi ile oluşur ve gaz depolama uygulamalarında öncü bir MOF'tur (Tayfuroglu et al., 2022).

2.10.2. ZIF serisi (zeolitik imidazolat iskelet)

ZIF-8 ve ZIF-67, Zn^{2+} ve Co^{2+} gibi geçiş metallerinin imidazolat ligandlarla oluşturduğu zeolit-benzeri yapılardır. Bu yapılar kimyasal stabiliteleri, termal

dayanımları ve CO₂ ayırma gibi uygulamalardaki performansları ile öne çıkar (van Essen et al., 2021).

2.10.3. MIL serisi (Lavoisier Enstitüsü'nden materyaller)

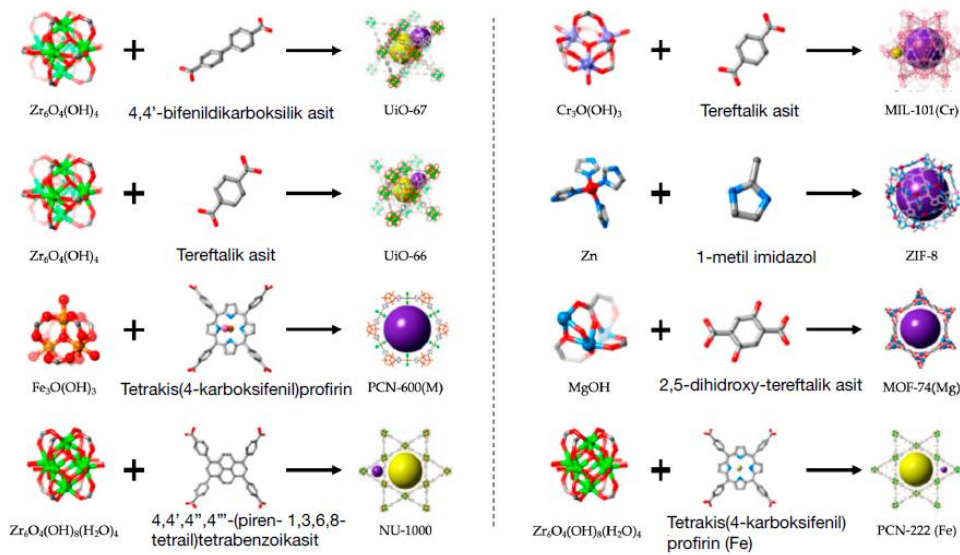
MIL-101(Fe/Cr) gibi yapılar, büyük gözenek çapları (29 Å'ya kadar) ve yüksek spesifik yüzey alanları ile dikkat çeker. Bu tür MOF'lar kataliz, ilaç taşıma ve gaz adsorpsiyon uygulamalarında sıkça kullanılmaktadır (Alavijeh & Akhbari, 2024).

2.10.4. UiO serisi (Oslo Üniversitesi)

UiO-66, Zr⁴⁺ merkezli ve tereftalik asit içerikli oldukça stabil bir MOF'tur. Termal ve kimyasal direnç açısından literatürde en dayanıklı MOF'lardan biri kabul edilmektedir (Ru et al., 2021).

2.10.5. HKUST serisi (Hong Kong Bilim ve Teknoloji Üniversitesi)

HKUST-1 (Cu₃(BTC)₂), üç boyutlu gözenekli yapısı ile özellikle CH₄ ve H₂ gibi gazların depolanmasında yaygın olarak kullanılır. Cu–Cu çift merkezleri ile benzersiz bir yapıya sahiptir (Chong et al., 2023).



Şekil 2.4. Karşılık gelen farklı metal-organik çerçeve yapılarının örnekleri metalik kümeler ve organik bağlayıcılar (Gutiérrez-Serpa et al., 2019).

2.11. MOF'ların Sentez Yöntemleri

2.11.1. Solvothermal ve hidrotermal sentez

Solvothermal yöntem, metal iyonları ile organik ligandların yüksek termal ve basınçlı ortamda organik çözücülerde reaksiyona sokulmasıyla MOF'ların elde edilmesini sağlar. Hidrotermal yöntem ise benzer koşullarda su kullanılarak gerçekleştirilir. Bu

yöntemler, yüksek kristallik ve yüzey alanına sahip MOF'ların sentezinde yaygın olarak kullanılır. Ancak, yüksek sıcaklık ve basınç gereksinimleri ile zaman alıcı sentez süreçleri gibi belirli sınırlılıkları vardır (Iniyan et al., 2023).

2.11.2. Mikrodalga destekli sentez

Mikrodalga yardımcı sentez yöntemi, reaksiyon karışımının mikrodalga ışınlarıyla ısıtılmasıyla gerçekleştirilir. Bu yöntem, reaksiyonun gerçekleşme süresini ciddi oranda azaltırken, enerji kullanımında yüksek verimlilik sunmaktadır. Ayrıca, daha homojen ısıtma ile kristal büyümesi kontrol edilebilir (Phan et al., 2023).

2.11.3. Mekanokimyasal sentez

Mekanokimyasal yöntem, çözücü kullanmadan veya çok az çözücü ile katı reaktanların öğütülmesiyle MOF'ların sentezlenmesini sağlamaktadır. Bu yaklaşım, çevresel sürdürülebilirliği ve hızlı reaksiyon süreleriyle dikkat çeker. Ancak, ürünlerin kristallik düzeyi ve ölçeklenebilirlik konularında bazı sınırlamaları bulunmaktadır (Głowniak et al., 2021).

2.11.4. Elektrokimyasal sentez

Elektrokimyasal yöntem, metal iyonlarının elektrotlardan çözeltideki ligandlarla reaksiyona sokulmasıyla MOF'ların elde edilmesini sağlar. Bu yöntem, ortam sıcaklığında ve normal basınç koşullarında uygulanabilir olması, enerji tüketimini azaltmaktadır. Aynı zamanda, elektrot potansiyelinin kontrolü ile ürün özellikleri ayarlanabilir (Su et al., 2021).

2.11.5. Sonokimyasal sentez

Sonokimyasal yöntem, ultrasonik dalgaların kullanılmasıyla reaksiyon karışımında kavitasyon oluşturarak MOF'ların sentezlenmesini sağlar. Bu yöntem, hızlı kristal büyümesi ve yüksek verimlilik sunmaktadır. Ancak, ultrasonik ekipman gereksinimi ve bazı sistemlerde sınırlı uygulanabilirlik gibi dezavantajları vardır (Abaszadeh et al., 2024).

2.12. MOF'ların Uygulama Alanları

MOF'lar, gözenekli yapıları, yüksek yüzey alanları, kimyasal olarak ayarlanabilirlikleri ve fonksiyonel gruplarla kolay modifikasyon imkânı sunmaları nedeniyle çeşitli disiplinlerde geniş kapsamlı uygulama olanakları sunmaktadır (Şekil

2.5). Bu özellikleri, özellikle biyomedikal ve çevresel alanlarda MOF'ların değerini artırmaktadır. MOF'ların en yaygın uygulama alanlarının başında ilaç taşıyıcı sistemleri gelmektedir. Kontrollü salım, hedefe yönelik tedavi ve biyolojik çevreye duyarlılık gibi özellikler sayesinde MOF'lar, kemoterapötik ajanların taşıyıcısı olarak etkili bir şekilde kullanılmaktadır. Özellikle kanser tedavisinde, yüksek etkinlik ve düşük sistemik toksisite hedefiyle geliştirilen MOF tabanlı İTS'ler, farmasötik bilimlerin temel araştırma alanlarından biri hâline gelmiştir. Bu bağlamda, MOF'lar, görüntüleme sistemlerinde (manyetik rezonans görüntüleme) kontrast ajanları ile birlikte kullanılarak tanısal ve terapötik işlevleri bir arada barındıran çok işlevli sistemler geliştirilmesine olanak vermektedir. PDT ve PTT gibi ışıkla aktive edilen tedavi yöntemlerinde de MOF'lar, foto duyarlı ajanları taşıma kapasiteleri nedeniyle tercih edilmektedir. Bu sayede sadece hastalıklı dokulara yönelik minimal invaziv tedaviler mümkün olabilmektedir. Çevresel uygulamalarda ise MOF'ların en önemli kullanım alanlarından biri gaz depolama ve ayırmadır. Özellikle CO₂ gibi sera gazlarının yakalanması ve ayrıştırılması gibi süreçlerde MOF yapıları oldukça etkilidir. Ayrıca MOF'lar, sahip oldukları metal merkezler ve ligand kombinasyonları sayesinde heterojen katalizör olarak kimyasal reaksiyonlarda da kullanılabilir. Bu katalitik uygulamalar hem çevresel hem de endüstriyel proseslerde enerji verimliliği sağlamaktadır. Bir diğer önemli uygulama alanı ise biyosensör teknolojileridir. MOF'lar, belirli biyomolekülleri seçici olarak tanıma ve algılama yetenekleriyle yüksek hassasiyetli tanı sistemlerinde, toksik madde saptama veya biyobelirteç analizi gibi alanlarda kullanılabilir. Tüm bu uygulamalar göz önüne alındığında, MOF'lar sadece laboratuvar ölçeğinde değil, aynı zamanda klinik ve endüstriyel düzeyde de potansiyel taşıyan çok yönlü malzemeler olarak ön plana çıkmaktadır (Freund et al., 2021; D. Li et al., 2024; Mallakpour et al., 2022; Silva et al., 2022).

2.12.1. MOF bazlı ilaç taşıyıcı sistemler

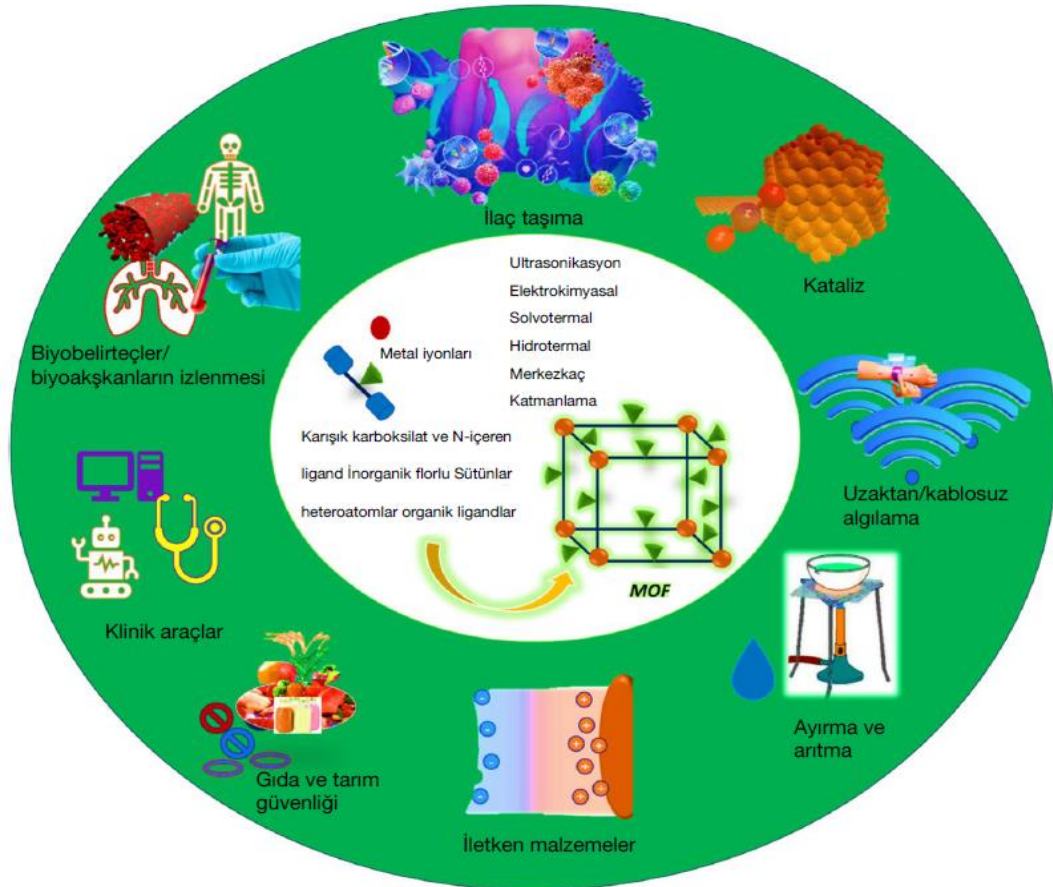
MOF'lar, metal iyonları veya kümeleri ile organik ligandların koordinatif bağlarla oluşturduğu kristal yapılı, yüksek gözenekliliğe sahip hibrit malzemelerdir. Bu özellikleri sayesinde MOF'lar, ilaç taşıma sistemlerinde dikkat çekici bir potansiyele sahiptir. Yüksek yüzey alanı, ayarlanabilir gözenek boyutu ve kolay fonksiyonlandırılabilirlik gibi avantajları, ilaçların etkin bir şekilde yüklenmesi ve kontrollü salımı için uygun bir platform sunmaktadır (S. He et al., 2021).

MOF'lar, küçük moleküllerden biyomakromoleküllere kadar geniş bir yelpazedeki terapötik ajanları yüksek verimlilikle taşıyabilir. Örneğin, MIL-100 ve MIL-101 gibi MOF'lar, ibuprofen gibi ilaçları %60'a varan oranlarda yükleyebilir (He et al., 2021). İlaç salımı, çevresel uyarıcılara duyarlı olarak tasarlanabilir; pH, redoks potansiyeli, enzimler veya sıcaklık gibi faktörlere bağlı olarak ilaç salımı kontrol edilebilir (S. He et al., 2021).

MOF'ların yüzeyleri, polietilen glikol (PEG), folik asit veya hiyalüronik asit gibi biyomoleküllerle fonksiyonlandırılarak hedefe yönelik ilaç taşıyıcı sistemleri geliştirilebilir. Bu sayede, özellikle kanser hücrelerine özgü hedefleme sağlanarak sistemik toksisite azaltılır ve tedavi etkinliği artırmaktadır. Ayrıca, MOF'lar ışık, manyetik alan veya ultrason gibi harici uyarıcılara duyarlı hale getirilerek, ilaç salımı istenilen zamanda ve yerde gerçekleştirilmesine olanak sağlamaktadır (Zong et al., 2022).

MOF'ların biyouyumluluğu ve biyobozunurluğu, taşıyıcı sistemlerin güvenliği açısından kritiktir. Demir (Fe) bazlı MOF'lar, genellikle iyi biyouyumluluk gösterirken, çinko (Zn) veya (Zr) bazlı MOF'ların toksisite profilleri daha dikkatli değerlendirilmelidir. Yüzey modifikasyonları ve uygun metal-ligand kombinasyonları ile bu özellikler optimize edilebilir (S. He et al., 2021).

MOF bazlı ilaç taşıma sistemleri, başta onkolojik hastalıklar olmak üzere geniş bir terapötik alanda umut verici kullanım olanakları sunmaktadır. Örneğin, ZIF-8 gibi Zn-bazlı MOF'lar, doxorubicin gibi kemoterapötik ajanların taşınmasında kullanılmıştır. Bununla birlikte, MOF'ların klinik uygulamalara geçişi için biyostabilite, toksisite ve üretim ölçeklenebilirliği gibi konuların daha fazla araştırılması gerekmektedir (M.-X. Wu & Yang, 2017).



Şekil 2.5. İletken malzemeler, gıda ve benzeri MOF malzemelerinin çeşitliliği ve uygulamalarının şeması; tarım, klinik araçlar, algılama, ilaç dağıtımı ve kataliz (Mohan et al., 2025).

2.12.2. MOF esaslı uyarılara duyarlı ilaç taşıyıcı sistemler

Günümüzde yaygın olarak kullanılan ilaç uygulama yöntemlerinden biri, nanopartiküllerin intravenöz enjeksiyon yoluyla vücuda verilmesidir. Bu süreçte, nanopartiküller dolaşım sistemi aracılığıyla tümör dokusuna ulaşmakta ve damar endotelindeki geçirgenliği artırarak tümör interstisyumuna seçici bir şekilde geçebilmektedir. Ancak bu taşıyıcıların tedavi edici etkilerini gösterebilmesi için, hedeflenen kanser hücreleri tarafından etkin şekilde alınmaları ve yeterli süre boyunca hücre içinde kalmaları gerekmektedir. Bu bağlamda geliştirilen İTS'ler, biyolojik sistemlerin karmaşıklığının neden olduğu dağılım sınırlamalarını azaltmayı amaçlamaktadır. Etkili bir İTS tasarımı için ilacın salım mekanizması ve kinetiği büyük önem taşımakta olup, bu parametreler terapötik etkinliğin artırılması açısından dikkatle planlanmalıdır (Moradi Kashkooli et al., 2020).

İlaç salımını kontrollü biçimde gerçekleştirebilmek amacıyla, uyarana duyarlı akıllı malzemeler sıklıkla kullanılmaktadır. MOF yapıları bu bağlamda dikkat çekici taşıyıcılardır; çünkü yapısal olarak uygun fonksiyonel grupların entegre edilmesine olanak sağlamaktadır. Özellikle imidazol grupları (pH duyarlı), disülfid bağları (GSH duyarlı), Porfirinler (ışığa duyarlı) gibi uyarana-tepkili yapıların MOF'lara dahil edilmesiyle, bu malzemeler belirli bir uyarana bağlı olarak konformasyonel değişiklikler, protonasyon ya da hidrolitik ayrışma gibi tepkiler gösterebilmektedir. Bu yapısal dönüşümler, MOF içerisinde yüklenmiş olan ilaç moleküllerinin salımını tetiklemektedir. Literatürde pH, glutatyon (GSH), glikoz, adenosin trifosfat (ATP), iyonik değişimler, hidrojen sülfür (H_2S), enzim aktivitesi, ışık, sıcaklık ve basınç gibi çeşitli uyarıcılara cevap veren MOF tabanlı salım sistemlerine yönelik çok sayıda çalışma rapor edilmiştir. Bu çalışmalar, uyarana-temelli salım stratejilerinin kanser tedavisinde seçici ve kontrollü ilaç iletimi açısından büyük potansiyel taşıdığını göstermektedir (Y. Wang et al., 2020).

2.12.2.1. pH duyarlı ilaç salımı

MOF'ların pH duyarlılığı, genellikle asidik ortamlarda metal-ligand bağlarının zayıflaması veya kopmasıyla gerçekleşmektedir. Örneğin, Fe^{3+} iyonları ile karboksilat ligandları arasındaki bağlar, düşük pH koşullarında kırılarak ilaç salımını tetiklemektedir. Bu özellik, özellikle tümör mikroçevresinin asidik doğası göz önüne alındığında, hedefe yönelik ilaç salımı için avantaj sağlamaktadır (S. He et al., 2021).

Zeolitik imidazolat çerçeve-8 (ZIF-8), Zn^{2+} iyonları ile imidazolat ligandlarının koordinasyonu sonucu oluşan bir MOF türüdür. Fizyolojik pH'da stabil olan ZIF-8, asidik ortamlarda parçalanarak ilaç salımını tetiklemektedir. Bu özellik, özellikle kanser tedavisinde hedefe yönelik ilaç salımı için kullanılır. Örneğin, 5-FU yüklü ZIF-8, asidik tümör mikroçevresinde daha yüksek oranda ilaç salımı gösterirken, fizyolojik pH'da salımı sınırlıdır. ZIF-8'in pH duyarlılığı, onu asidik tümör mikroçevresi gibi spesifik ortam koşullarında kontrollü ilaç salımı gerçekleştirebilen etkili bir ilaç taşıyıcı adayına dönüştürmektedir.(Y. Wang et al., 2020).

MIL-100 ve MIL-101 gibi MOF'lar, yüksek ilaç yükleme kapasiteleri ve pH duyarlılıkları sayesinde çeşitli ilaçların taşınmasında kullanılmaktadır. Bu MOF'lar, özellikle demir (Fe) bazlı yapıları sayesinde biyouyumluluk ve biyolojik bozunabilirlik özellikleri göstermektedir. Örneğin, MIL-101(Fe) üzerine yüklenen ilaçlar, asidik ortamda daha yüksek oranda salım gösterirken, nötr pH'da salımı

sınırlıdır. Bu özellikleri, MIL serisi MOF'ları pH duyarlı ilaç taşıyıcı sistemlerinde tercih edilen yapılar haline getirmektedir (Zong et al., 2022).

Zirkonyum bazlı MOF'lar, iyi mekanik özellikleri ve biyouyumlulukları sayesinde pH duyarlı ilaç taşıyıcı sistemlerinde tercih edilir. Bu MOF'lar, özellikle asidik ortamlarda kontrollü ilaç salımı sağlayarak hedefe yönelik tedavi imkânı sunmaktadır. Örneğin, zirkonyum bazlı MOF'lar, asidik tümör mikroçevresinde ilaç salımını artırarak tedavi etkinliğini yükseltebilir. Bu özellikleri, Zr bazlı MOF'ları pH duyarlı ilaç taşıyıcı sistemlerinde önemli adaylar haline getirmektedir (Zhuang, 2023).

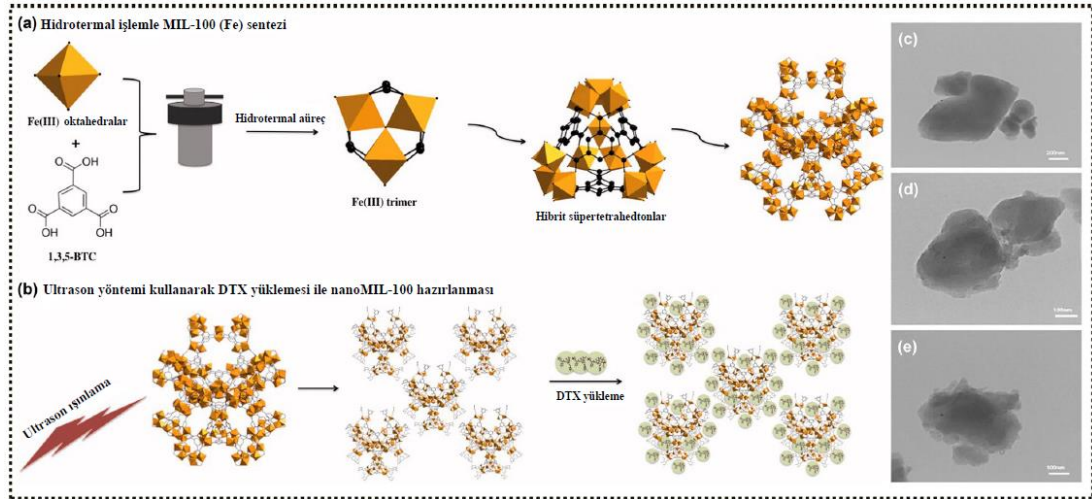
2.13. Lavoisier Enstitüsü'nden Materyaller (MIL-100)

MIL-100(Fe), mükemmel su stabilitesi sayesinde tüm uygulama türleri için dikkate değer bir aday haline gelmiştir. Yapılan çalışmalar, MIL-100(Fe)'in yapısının ve iskeletinin, geniş bir su buharı basıncı aralığında ya da kaynar su ile muamele edilmesi durumunda dahi dikkate değer biçimde kararlı kaldığını göstermektedir (Fang et al., 2020b).

MIL-100(Fe)'in iskeleti, $[\text{Fe}_3\text{O}(\text{X})(\text{H}_2\text{O})_2]^{+6}$ ($\text{X} = \text{OH}^-$ veya F^-) kümeleri ile 1,3,5-benzotrikarboksilik asit (H_3BTC) anyonlarından oluşmakta olup, bu sert zeolit tipi yapı sayesinde 25 ve 29 Å boyutlarında iki tip boşluk oluşmakta ve bu boşluklara 5.5 ve 8.6 Å boyutlarında iki tip pencere ile erişim sağlanmaktadır (G. Chen et al., 2019). MIL-100(Fe) sentezi ve ilaç yüklemesi ile ilgili şematik bir gösterim Şekil 2.6 da gösterilmiştir.

Bir yandan, MIL-100(Fe)'in metal merkezi olan demir (Fe), diğer metallere kıyasla düşük maliyetli, biyouyumlu ve çevresel açıdan sürdürülebilir bir seçenek olması nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Diğer yandan, MIL-100(Fe) destek matrisi olarak yüksek termal stabilite (havada 280 °C'ye, N_2 ortamında ise 340 °C'ye kadar) ve mezogözenekli yapısı sayesinde reaksiyon moleküllerinin kolay ve hızlı difüzyonuna olanak tanıyan ayırt edici özelliklere sahiptir (F. Zhang, 2015).

MOF'ların çeşitli yapılarından, büyük gözenek hacimlerinden ve geniş yüzey alanlarından ilhamla, MOF'lar, havada veya inert gazlar ortamında kolayca termoliz edilerek yüksek gözenekliliğe sahip malzemelerin üretimi için umut verici şablonlar olarak kabul edilmektedir (Marpaung et al., 2019).



Şekil 2.6. MIL-100(Fe) sentezinden DTX yüklemesine kadar olan şematik adımlar ve ürünlerin karşılık gelen TEM görüntüleri. a) ve b) MIL-100(Fe) sentezinden DTX yüklemesine kadar şematik adımlar. MIL-100(Fe), nanoMIL-100(Fe) ve DTX yüklü nanoMIL-100(Fe)'nin c-e) TEM görüntüleri (Guo et al., 2025).

2.14. Oslo Üniversitesi-66 (UiO-66 (Zr))

$Zr_6O_4(OH)_4$ oktahedral kümeleri ve 1,4-benzen dikarboksilik asit (H_2BDC) ligandı temel alınarak oluşturulan UiO-66, sahip olduğu dikkat çekici kimyasal ve fiziksel özellikler ile yüksek termal ve kimyasal stabilitesi sayesinde ilaç taşıyıcı sistemlerinde büyük ilgi görmektedir. Zirkonyum elementinin biyolojik sistemlerde nispeten bol bulunması ve düşük toksisitesi, UiO-66'yı biyoyoumlu kılmaktadır. (Chattopadhyay et al., 2023). Ayrıca, zirkonyumun ağız yoluyla alınan ölümcül dozunun (LD_{50}) 4,1 g/kg gibi düşük bir tehlike seviyesine sahip olması, onu ilaç taşıyıcı olarak güvenli bir seçenek haline getirmektedir (Pourmadadi et al., 2023). Bununla birlikte, UiO-66'nın üretimi genellikle kesikli reaksiyonlarla gerçekleştirildiğinden ve elde edilen partiküller çoğunlukla mikrometre boyutunda olduğundan, solvotermal veya hidrotermal yöntemler bazı sınırlamalara sahiptir. Ancak, partikül boyutunun küçültülmesi durumunda bu yöntemlerin sentez için uygun hale gelebileceği belirtilmektedir (Tai et al., 2016).

Hatta son çalışmalar UiO-66 nanoparçacıklarının *in vitro* ve *in vivo* deneylerde yüksek hücresel uyumluluk ve düşük sitotoksite gösterdiğini doğrulamıştır (Jarai et al., 2020). Bu nedenlerle UiO-66, ilaç taşıyıcı sistemleri için uygun adaylar arasında yer almakta ve çeşitli farmasötik uygulamalarda yoğun biçimde araştırılmaktadır (Chattopadhyay et al., 2023).

UiO-66, zirkonyum bazlı MOF'lar, mükemmel termal, su ve asidik stabiliteleri nedeniyle dikkat çekmektedir. Bu MOF'ların birkaç türevi, aminler, halojenler, hidroksiller veya nitröz oksit gibi fonksiyonel gruplara sahip bağlayıcılar kullanılarak sentezlenmektedirler (Katz et al., 2013). UiO-66, zirkonyum bazlı bir MOF olup, iyileştirilmiş mekanik özellikler ve suya dayanıklılık gibi benzersiz özellikler sunarak çevresel ve biyolojik uygulamalar için iyi bir taşıyıcıdır (Soman et al., 2024).



3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Cihaz ve Ekipmanlar

Bu tez çalışmasında gerçekleştirilen karakterizasyon ve biyolojik analizler, aşağıda belirtilen cihazlar ve yöntemler kullanılarak yürütülmüştür. FT-IR analizleri, 4000–400 cm^{-1} dalga boyu aralığında çalışan Perkin Elmer Spectrum Two FT-IR spektrometresi ile gerçekleştirilmiştir. Numunelere ait absorbans değerleri, Shimadzu UV-2600 (Japonya) model UV-VIS spektrofotometre ile ölçülmüştür. Sentezlenen İTS'ler mikroyapısal özellikleri, Philips XL30 SFEG model taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile incelenmiştir. Ayrıca, morfolojik detayların ve içsel yapıların daha net görüntülenebilmesi amacıyla transmisyon elektron mikroskobu (TEM) kullanılmıştır. Tüm taşıyıcı sistemlerin kristalografik yapıları, 60 kV çalışma gerilimiyle çalışan PANalytical Empyrean model X-ışını difraktometresi (XRD) ile analiz edilmiştir. Termal davranışlarının belirlenmesi amacıyla Setaram marka cihazla termogravimetrik analiz (TGA) yapılmıştır. Nanoparçacıkların yüzey yükleri, Micromeritics Nano Plus-3 Zeta/Nano Partikül Analizörü kullanılarak ölçülmüş ve zeta potansiyel değerleri elde edilmiştir. Tüm analiz verileri, SPSS istatistik yazılımı ile değerlendirilerek istatistiksel anlamlılık açısından analiz edilmiştir. Biyolojik çalışmalar kapsamında, hücre kültürü deneyleri %5 CO_2 içeren nemlendirilmiş bir ortamda, Thermo Fisher Scientific marka inkübatörde yürütülmüştür. Sitotoksite deneyleri sonucunda hücre morfolojileri, aynı markaya ait EVOS FL hücre görüntüleme sistemi kullanılarak mikroskobik olarak gözlemlenmiştir.

3.2. DeneySEL Prosedürde Kullanılan Kimyasallar ve Materyaller

Bu tez çalışmasında kullanılan kimyasallar ve malzemeler, güvenilir ticari kaynaklardan temin edilmiştir. Saf etanol ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), Demir (III) klorür heksahidrat ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) ve Zirkonyum tetraklorür (ZrCl_4), Merck firmasından sağlanmıştır. MOF yapılarının sentezinde organik bağlayıcı olarak benzen-1,3,5-trikarboksilik asit (BTC) ve tereftalik asit (THF) ve D-MAN Tokyo Chemicals Industry (TCI), Antikanser ilaç olarak (CAP) ve enzim olarak glukoz oksidaz (GOx), Sigma-Aldrich

firmasından temin edilmiştir. Yüzey fonksiyonelleştirmesi amacıyla, doğal polifenolik yapısından dolayı Valonia tanini Artukimya firmasından sağlanmış; Çözücü ve numune hazırlığı süreçlerinde, Milli-Q sisteminden elde edilen deiyonize su kullanılmıştır. Etanol ve dimetil sülfoksit (DMSO) Isolab şirketinden satın alınmıştır. Hücre kültürü çalışmalarında kullanılan kimyasallar ve biyolojik materyaller; Deneysel uygulamalarda kullanılan Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM), fetal bovin serumu (FBS) ve akridin oranji boyası Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, ABD) firmasından temin edilmiştir. Çalışmada kullanılan insan meme kanseri hücre hatları olan MDA-MB-231, American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA, ABD) kaynaklı olup, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı hücre kültürü laboratuvarında bulunmaktadır. Ayrıca, deneysel protokollerde kullanılan ultra saf su Millipore sisteminden elde edilmiş, hücre canlılığı değerlendirmeleri ise Life Technologies Thermo Fisher Scientific (Carlsbad, CA, ABD) üretimi ReadyProbes™ Cell Viability Imaging Kit ile gerçekleştirilmiştir.

3.3. İstatiksel Analiz

Tez kapsamında gerçekleştirilen tüm analizlerin sonuçları, SPSS yazılımı kullanılarak istatistiksel değerlendirmeye tabi tutulmuştur.

3.4. MOF İlaç Taşıyıcıların Sentezi ve İşlevselleştirilmesi

3.4.1. MIL-100 sentezi ve valonia tannin ile işlevselleştirilmesi

MIL-100 (Fe), literatürde bildirilen prosedürler doğrultusunda mikrodalga destekli hidrotermal bir yöntem kullanılarak sentezlenmiştir (Le, La, & Nguyen, 2023; Quijia et al., 2021; Resen et al., 2022a). Bu amaçla, 9.06 mmol demir (III) klorür heksahidrat ve 4.97 mmol BTC, 70 mL deiyonize su (DW) içinde karıştırılmıştır. Elde edilen karışım, 35 kHz frekansında çalışan ultrasonik bir su banyosunda 5 dakika boyunca homojen hale getirilmiştir. Daha sonra karışım, 130 °C'de 6 dakika boyunca mikrodalga fırında ısıtılmış; ısıya ulaşma süresi 20 dakika, soğuma süresi ise 25 dakika olup son sıcaklık 30 °C'ye kadar düşürülmüştür. Sentezlenen MIL-100 (Fe), santrifüjlenerek (4.000 rpm, 15 dakika) ayrılmış ve reaksiyona girmemiş BTC'yi uzaklaştırmak amacıyla %100 etanol ve deiyonize su ile birkaç kez yıkanmıştır. Son olarak numune, gece boyunca 60 °C'ye ayarlanmış etüvde kurutulmuştur.

Sentezlen MIL-100 VT ile işlevselleştirilme için; literatürde bildirilen oranlara uygun olarak, 400 mg MIL-100 ve 50 mg Valonea tanini (VT) ayrı ayrı 50 mL deiyonize suda (DW) dağıtılmış ve çözündürülmüş, ardından toplam 100 mL DW hacminde birleştirilmiştir (Maghsoudi et al., 2024; Tran et al., 2024). İşlemin başlangıcından itibaren, MIL-100 ile VT'nin başarılı şekilde konjüge olduğunu gösteren bir renk değişimi gözlemlenmiştir; renk turuncudan koyu kahverengi-siyaha dönmüştür. Sentez işlemi, ortam sıcaklığında 4 saat boyunca gerçekleştirilmiştir. Elde edilen MIL-100@VT, DW ve etanol ile birkaç kez yıkanmış, ardından 37 °C'de gece boyunca fırında kurutulmuştur.

3.4.2. UiO-66 sentezi ve kateşin ile işlevselleştirilmesi

UiO-66'nın sentezi, önceki çalışmalara dayalı olarak bazı değişikliklerle birlikte literatürdeki standart prosedürler izlenerek gerçekleştirilmiştir (Y. Li et al., 2014; Vakili et al., 2018). Toplamda 0.75 g (4.5 mmol) tereftalik asit (THF) ve 1.05 g (4.5 mmol) zirkonyum tetraklorür ($ZrCl_4$), 40 mL DMF içerisinde tamamen çözünmeleri sağlanarak bir sonikatör veya manyetik karıştırıcı kullanılarak çözülmüştür. Homojen bir çözelti elde edildikten sonra, literatürdeki yöntemlere benzer şekilde (Ren et al., 2014; Vo et al., 2020) 450 mmol (25.75 mL) asetik asit ilave edilmiştir. Karışım, içinde küçük bir manyetik karıştırıcı çubuğu bulunan mikrodalga reaksiyon kaplarına aktarılmış ve sentez 120 °C'de 5 dakika süreyle gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra örnekler, literatürde belirtilen protokollere uygun şekilde iki kez DMF ve bir kez etanol ile yıkanmış, ardından 60 °C'de 24 saat kurutulmuştur.

Sentezlenen UiO-66 CAT ile işlevselleştirilmesi için UiO-66 (300 mg), 30 mL DMF içerisinde dağıtılarak 30 dakika boyunca karıştırılmış ve tam bir dispersiyon sağlanmıştır. Aynı anda, CAT (30 mg), 15 mL etanol içerisinde karanlık ortamda çözülerek 30 dakika bekletilmiştir. Hazırlanan CAT çözeltisi, UiO-66 dispersiyonuna karanlık koşullar altında damla damla eklenmiş ve karışım Karıştırma işlemi kesintisiz 24 saat sürdürülmüş ve reaksiyon tamamlandığında, ürün saflaştırma amacıyla üç defa etanol kullanılarak yıkanmış ve ardından 60 °C'de kurutularak son ürün elde edilmiştir (Jiang et al., 2019; Jiang, Liu, et al., 2022; Jiang, Wang, et al., 2022b).

3.5. MOF Nanoyapılarına İlaç Yükleme Çalışmaları

3.5.1. Kapesitabinin MIL-100@VT'ye yüklenmesi

Literatürdeki örnekler doğrultusunda MIL-100@VT@CAP sentezi gerçekleştirilmiştir (Kumar et al., 2023; Yasmin et al., 2023). CAP ile MIL-100@VT oranı %15 (a/a) olarak belirlenmiştir. İlk olarak, 330 mg MIL-100@VT deiyonize suda dağıtılmış, ardından belirlenen miktardaki CAP etanol içinde çözülerek damla damla bu dispersiyona eklenmiştir. Sentez işlemi ortam koşullarında bir gün boyunca sürdürülmüştür. Serbest CAP'in uzaklaştırılması amacıyla elde edilen ürün birkaç kez deiyonize su ile yıkanmış ve santrifüjlenerek geri kazanılmıştır. Son olarak, numune gece boyunca oda sıcaklığında hava ile kurutulmuştur.

3.5.2. Kapesitabinin UiO-66@CAT'ye yüklenmesi

İlaç yükleme işlemi için UiO-66@CAT (282 mg), 30 mL DMF içerisinde dağıtılmış ve bileşenlerin tamamen karışması ve üniform bir yapı oluşması sağlanıncaya kadar işlem devam ettirilmiştir. Aynı bir beherde, CAP (58 mg), 5 mL etanol içerisinde çözülmüştür. Elde edilen CAP çözeltisi, karanlık ortamda UiO-66@CAT süspansiyonuna damla damla eklenmiş ve karışım 48 saat boyunca sürekli olarak karıştırılmıştır. İnkübasyon süresinin sonunda, süspansiyon santrifüjlenmiş ve bağlanmamış ilacı uzaklaştırmak amacıyla iki kez DMF ve bir kez etanol ile yıkanmıştır. Son olarak, elde edilen ürün oda sıcaklığında kurutularak kullanıma hazır hale getirilmiştir (Gholami et al., 2022; Rehman et al., 2022; X. Xiao et al., 2019).

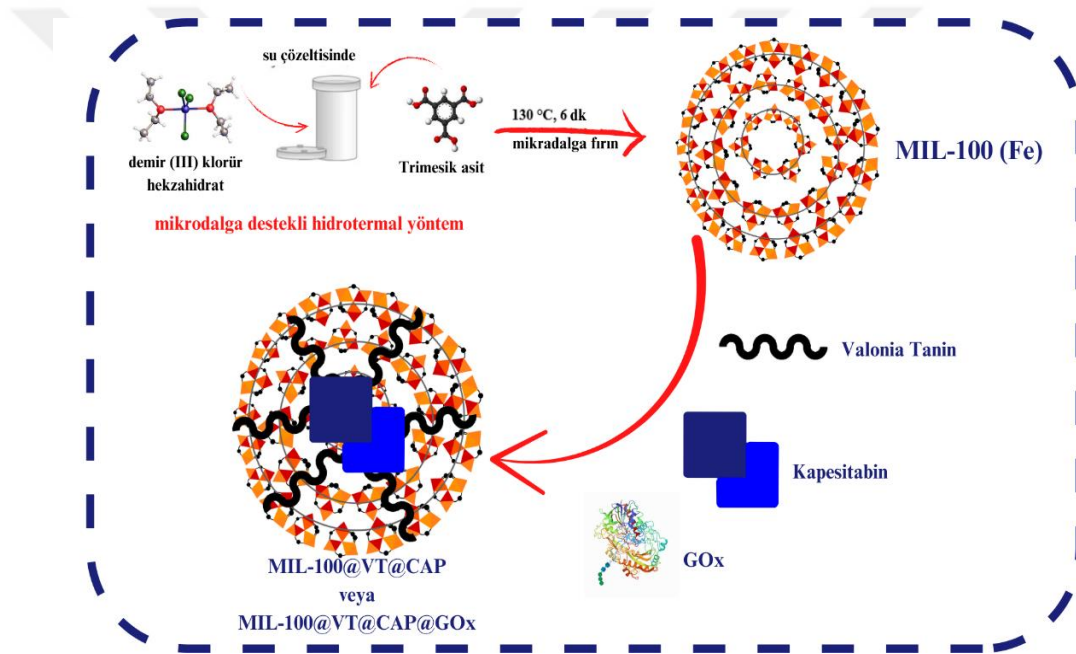
3.6. İlaç Yüklenen MOF Yapılarının Modifikasyonu

3.6.1. MIL-100@VT@CAP'in GOx ile modifikasyonu

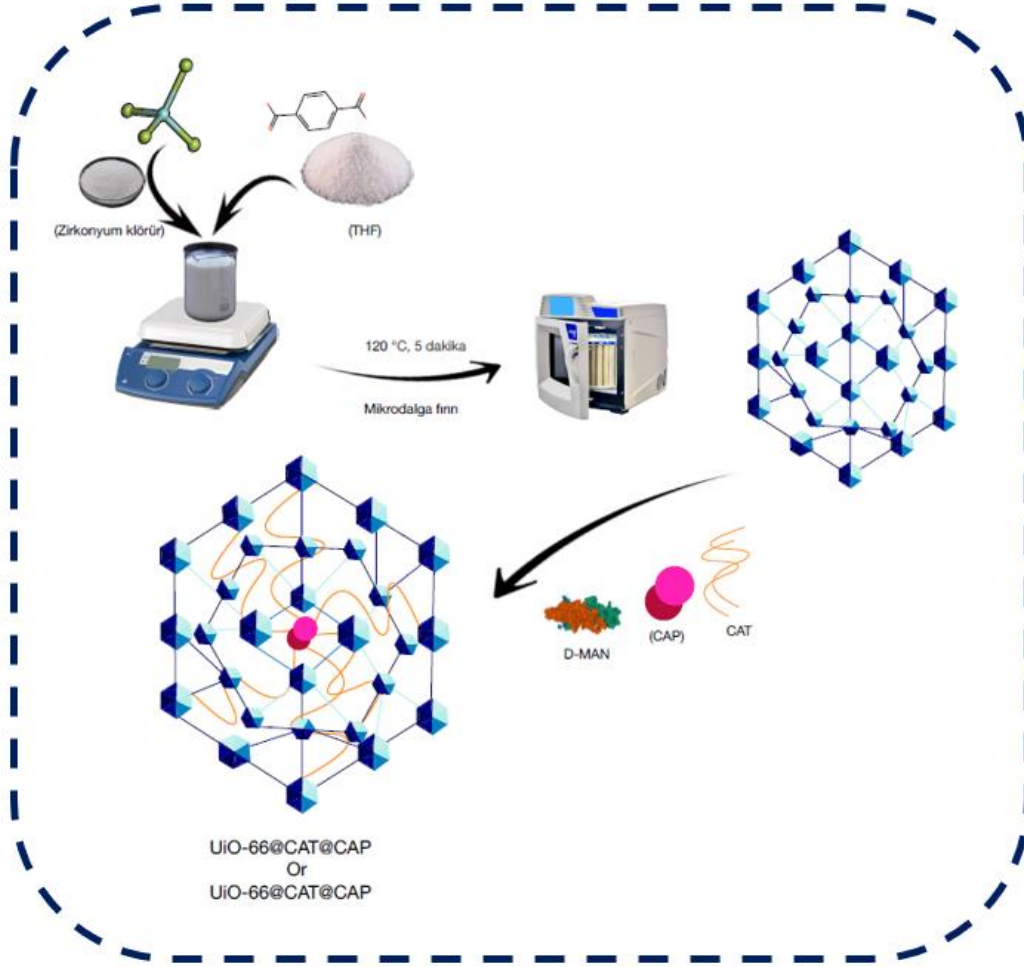
Literatürde bildirilen yöntemler küçük değişikliklerle uygulanarak MIL-100@VT@CAP@GOx sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.1) (Zhan et al., 2023; L. Zhang et al., 2018). İlk olarak, 150 mg MIL-100@VT@CAP, 20 mL deiyonize suda dağıtılmıştır. Ardından, 1 mg/mL derişiminde hazırlanmış 2 mL'lik GOx çözeltisi bu dispersiyona ilave edilmiştir. Reaksiyon, oda sıcaklığında bir saat boyunca sürdürülmüştür. Elde edilen son ürün, birkaç kez deiyonize su ve etanol ile yıkanmış, ardından santrifüjlenerek ayrılmıştır. Numune, gece boyunca liyofilizatörde (freeze-dryer) kurutularak son hâline getirilmiştir.

3.6.2. UiO-66@CAT@CAP'ın D-MAN ile mofikasyonu

Bir beherde, 70 mg D-MAN, 14 mL deiyonize su içerisinde sürekli karıştırılarak tamamen çözülene kadar karıştırıldı. Ayrı bir beherde, 150 mg UiO-66@CAT@CAP, 22.5 mL etanol içinde dağıtılarak homojen bir süspansiyon elde edildi. Hazırlanan D-MAN çözeltisi, damla damla UiO-66@CAT@CAP süspansiyonuna eklendi. Ardından, katalizör olarak 100 µL trietilamin ilave edilerek karışım, ortam sıcaklığında ve ışık almayan bir ortamda 24 saat karıştırıldı. Reaksiyonun sonunda, D-MAN ile modifiye edilmiş UiO-66@CAT@CAP iki kez deiyonize su ve bir kez etanol ile yıkanarak fazla D-MAN uzaklaştırıldı, Ardından numune 60 °C'de kurutuldu (Motoyama et al., 2015; Namazi et al., 2023a; Pooresmaeil & Namazi, 2022a). UiO-66@CAT@CAP@ D-MAN'ın sentez aşamaları Şekil 3.2'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. MIL-100 nanoyapısının sentez aşamalarının şematik gösterimi.



Şekil 3.2. UiO-66 nanoyapısının üretim sürecinin şematik gösterimi.

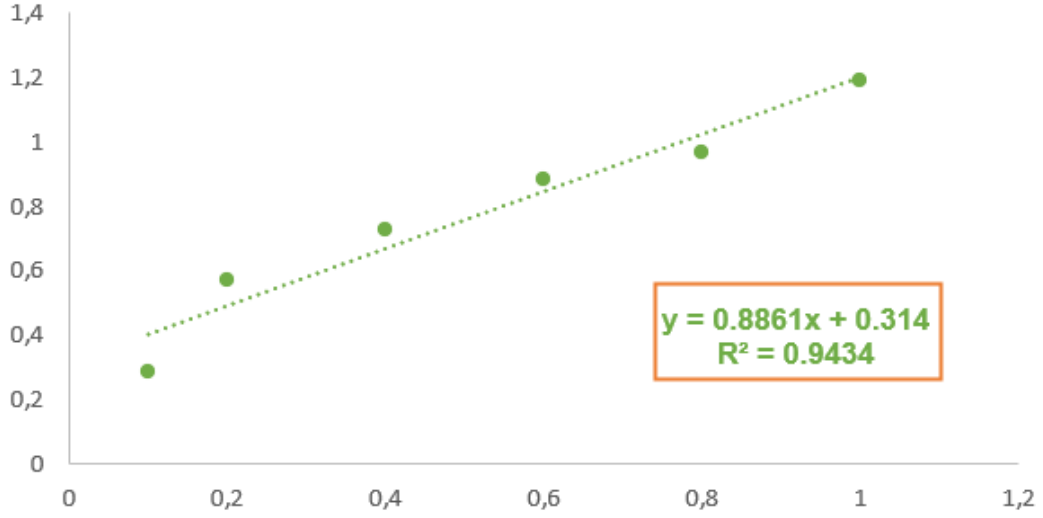
3.7. Kapesitabin İlaç Yükleme Kapasitesi ve Verimliliğinin Hesaplanması

CAP için ilaç yükleme kapasitesi ve kapsülleme verimliliği MIL-100@VT@CAP@GOx ve UiO-66@CAT@CAP@D-MAN yapısal formülasyonları üzerinde ilaç yükleme deneyleri gerçekleştirilmiştir. CAP yükleme verileri, her bir numune için üçlü tekrarlar halinde değerlendirilmiştir. Yüklenen ilaç miktarları, 239 nm dalga boyunda yapılan UV-VIS spektrofotometrik analizler aracılığıyla kantitatif olarak belirlenmiştir. CAP'in yükleme kapasitesi (%) ile kapsülleme verimliliği (%) hesaplamalarında Denklem (1) ve Denklem (2) esas alınmıştır.

$$\text{İlaç yükleme kapasitesi}(\%) = \frac{\text{Taşıyıcı içindeki ilaç miktarı}(mg)}{\text{Taşıyıcı miktarı}(mg)} \times 100 \quad (3.1)$$

$$\text{Kapsülleme Verimliliği}(\%) = \frac{(\text{taşıyıcı içindeki ilaç miktarı}(mg))}{(\text{Başlangıçta eklenen ilaç miktarı}(mg))} \times 100 \quad (3.2)$$

Kapesitabin Standart Eğrisi



Şekil 3.3. CAP 'in standart eğrisi

3.8. Geliştirilen İlaç Taşıyıcı Sistemlerin *In Vitro* İlaç Salım Özellikleri

CAP'nin salım davranışlarını değerlendirmek amacıyla geliştirilen MIL-100@VT@CAP@GOx ve UiO-66@CAT@CAP@D-MAN İTS'lerine *in vitro* ilaç salım analizleri gerçekleştirilmiştir. Bu testler, normal hücrelerin (pH 7,4) ve tümör hücrelerinin (pH 5,0) ortam koşullarını taklit eden iki farklı pH değerinde gerçekleştirilmiştir. Her bir örnekten 10 mg tartılarak, ayrı ayrı 10 mL pH 5,0 ve pH 7,4 fosfat tamponlu salin (PBS) çözeltilerinde sonikasyon yardımıyla homojen şekilde dağıtılmış ve bu süspansiyonlar diyaliz torbalarına aktarılmıştır. Diyaliz torbaları, ilgili pH ortamlarına yerleştirilmiş ve 37°C'de, 100 rpm hızında sürekli manyetik karıştırma altında 12 saat inkübe edilmiştir.

Belirli zaman aralıklarında, ortamdan 1 mL'lik örnekler alınarak aynı hacimde taze tampon çözeltiyle değiştirilmiş ve ortam koşullarının sürekliliği sağlanmıştır. Toplanan örneklerdeki salınan ilaç miktarları, UV-VIS spektrofotometresi ile 239 nm dalga boyunda ölçülmüştür. CAP'nin kümülatif salım yüzdesi Denklem (3.3) kullanılarak hesaplanmıştır (Anabilim et al., 2023).

DeneySEL *in vitro* ilaç salım sonuçlarına en uygun kinetik model, hesaplanan regresyon katsayısı (r^2) esas alınarak belirlenmiştir

$$\text{İlaç salımı}(\%) = \frac{c' t' \text{ zamanında salınan ilaç miktarı}}{t=0 \text{ zamanında salınan ilaç miktarı}} \times 100 \quad (3.3)$$

3.9. Geliştirilen İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Karakterizasyon Çalışmaları

MIL-100@VT@CAP@GOx ve UiO-66@CAT@CAP@D-MAN yapılarına ait FT-IR UV-VIS spektrofotometresi, taramalı elektron mikroskobu (SEM) kullanılarak incelenmiştir. Tüm İTS'lerin kristal yapıları, XRD aracılığıyla değerlendirilmiştir. Termal kararlılık analizleri, TGA cihazı kullanılarak yürütülmüştür. Nanoparçacıkların yüzey yükü ve stabilite özellikleri ise Zeta/Nano Particle Analyzer ile belirlenmiştir.

3.10. Geliştirilen İlaç Taşıyıcı Sistemlerin *In Vitro* Sitotoksite Çalışmaları

Hücre sayım kiti-8 (CCK-8) testi, hücre proliferasyonunu ve sitotoksiteyi değerlendirmek için kullanılan bir kolorimetrik analizdir. Bu testte, MDA-MB-231 hücreleri 2×10^4 olacak şekilde 96 kuyucuklu plaklara ekildi ve 24 saat boyunca sentezlenen MOF'lar ile inkübe edildi. Ardından, CCK-8 reaktifi eklenerek hücre metabolizması ölçülür ve absorbands değeri 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak belirlendi. MDA-MB-231 hücre hattı, üçlü negatif meme kanseri (ÜNMK) çalışmalarında sıklıkla kullanılan bir modeldir. Bu hücre hattı üzerinde yapılan çeşitli çalışmalar, farklı bileşiklerin antikanser etkilerini değerlendirmek amacıyla CCK-8 analizini kullanmıştır. Bu analiz, hücre canlılığını ölçmek ve potansiyel sitotoksik etkileri belirlemek için yaygın olarak tercih edilmektedir (H.-Y. Ding et al., 2020; J. Gu et al., 2019; Jiang et al., 2018; Zhai et al., 2014).

Apoptoz ve hücre ölümünün değerlendirilmesi amacıyla akridin oranj (AO) ve propidyum iyodür (PI) çift boyama yöntemi uygulandı. Deneysel çalışmada, %70–80 konfluens seviyesine ulaşan MDA-MB-231 hücreleri, farklı konsantrasyonlarda hazırlanan test bileşikleriyle 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon süresinin ardından hücreler tripsinlenerek santrifüj ile toplandı ve $1 \times$ PBS ile iki kez yıkandı. Elde edilen hücre süspansiyonuna, 10 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonlarında AO ve PI içeren eşit hacimli bir boyama çözeltisi eklendi. Boyama işleminden sonra hücreler lam üzerine alındı ve hemen ardından floresan mikroskop altında incelendi. AO, çift sarmallı DNA'ya bağlanarak tüm canlı hücrelerde yeşil floresans verirken; PI, membran bütünlüğü bozulan ölü hücrelerin DNA'sına bağlanarak kırmızı floresans yaydı. Bu sayede canlı hücreler yeşil, erken apoptozda olanlar yoğun yeşil ve kondense nükleuslu, geç apoptoz veya nekrozdaki hücreler ise turuncu/kırmızı floresans ile ayırt edildi. Her bir

örnek için rastgele seçilen mikroskobik alanlarda en az 300 hücre incelenerek canlılık, erken apoptoz ve geç apoptoz/nekroz oranları sayısal olarak değerlendirildi.



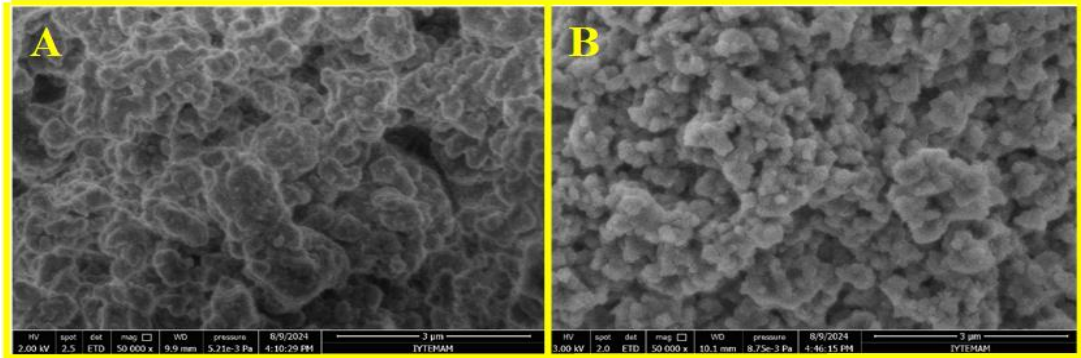


4. ARAŞTIRMA BULGULARI

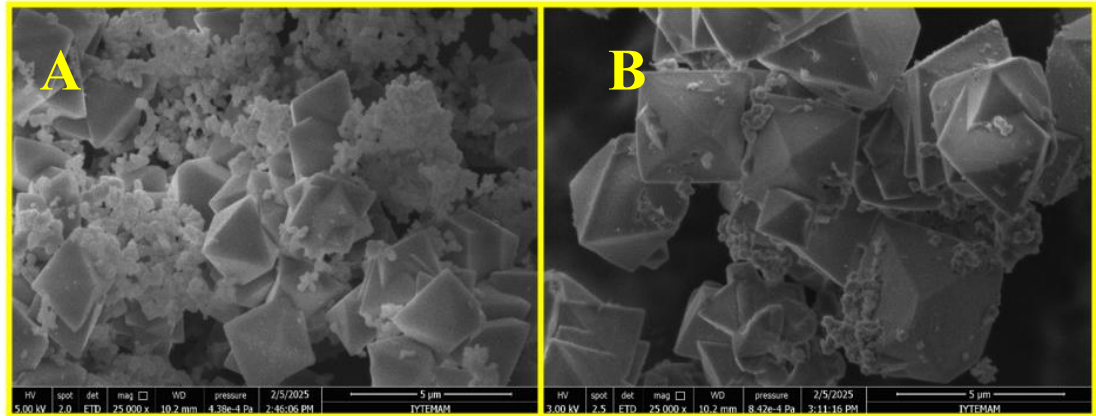
4.1. Antikanser İlaç Taşıyıcı Sistem Olarak MOF Nanokompozit Sentezi

4.1.1. MIL-100 ve UiO-66 esaslı ilaç taşıyıcı sistemlerin karakterizasyonu

Sentezlenen tüm İTS'lerin morfolojik özellikleri SEM analizi ile karakterize edilmiştir (Şekil 4.1 ve 4.2). MIL-100, MIL-100@VT, UiO-66 ve UiO-66 @CAT yapılarına ait SEM görüntüleri incelendiğinde, her iki sistemde de partiküllerin düzgün dağılmış ve MIL-100 yapısının çoğunlukla küresel benzeri ve UiO-66 altıgen morfolojiye sahip olduğu gözlemlenmiştir. Yapılarda kullanılan ara bağlayıcılar MOF yapısının genel morfolojisini bozacak şekilde bir etki göstermemiştir. Bu durum, arabağlayıcı bağlama işleminin MOF'ların yüzey yapısal morfolojide herhangi bir bozulmaya yol açmadığını ve taşıyıcı sistemlerin stabilitesini koruduğunu göstermektedir.



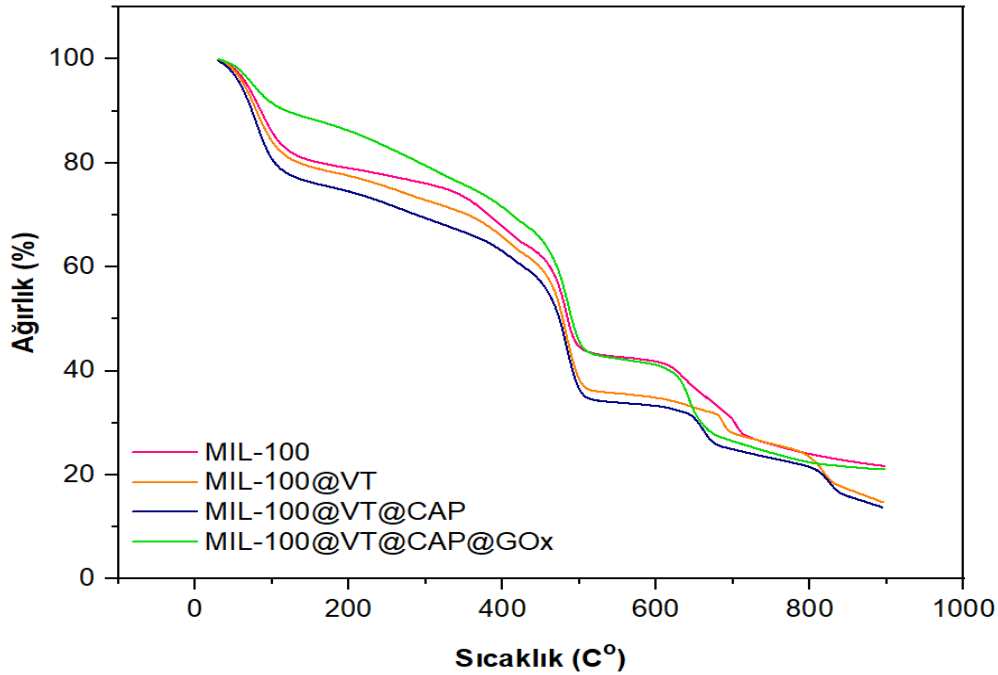
Şekil 4.1. A) Saf MIL-100 ve B) VT ile fonksiyonelleştirilmiş MIL-100 (MIL-100@VT) yapılarına ait SEM görüntüleri.



Şekil 4.2. A) Saf UiO-66 ve B) CAT ile fonksiyonelleştirilmiş UiO-66 (UiO-66@CAT) yapılarına ait SEM görüntüleri.

Termogravimetrik analiz (TGA) sonuçlarına göre (Şekil 4.3), MIL-100, MIL-100@VT, 100@VT@CAP, 100@VT@CAP@GOx numunelerinde, sıcaklık arttıkça farklı ağırlık kaybı desenleri sergilemiştir. TGA analizi, 900 °C'ye kadar termal bozunmayı göstermekte olup, ağırlık kaybı üç ayrı aşamada gerçekleşmiştir. İlk aşamada, 200 °C'ye kadar yaklaşık %20'lik bir ağırlık kaybı meydana gelmiş olup, bu kaybın muhtemelen nemin veya diğer uçucu bileşenlerin uzaklaşmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. İkinci aşama, 200 °C ile 600 °C arasında gerçekleşmiş ve MOF yapısının bozulması ile ayrılan H₃BTC moleküllerinin parçalanmasına bağlı olarak %60 oranında ağırlık kaybı gözlemlenmiştir. Bu süreçte, organik ligandların karbonlaşması sonucu CO₂ açığa çıkmıştır. Üçüncü aşamada, 600 °C'nin üzerinde yapı tamamen çökmüş ve toplamda yaklaşık %80'lik bir ağırlık kaybı meydana gelmiş, geride Fe₂O₃ kalıntısı kalmıştır (Bhattacharya et al., 2024; Guo et al., 2024).

MIL-100@VT numunesinde ise, 200 °C'nin altındaki ağırlık kaybı %15-20 civarında gerçekleşmiş ve VT eklenmesinden sonra su kaybındaki hafif değişikliklere bağlanmıştır. 200 °C ile 600 °C arasındaki süreçte yaklaşık %60 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiş, bu da hem organik ligandların hem de VT'nin bozunmasına işaret etmektedir. Daha yüksek sıcaklıklarda ise toplam ağırlık kaybı yaklaşık %75-80 civarında olmuştur (Bhattacharya et al., 2024).



Şekil 4.3. Sentezlenen ilaç taşıyıcı sistemlere (DDS'lere) ait TGA eğrileri.

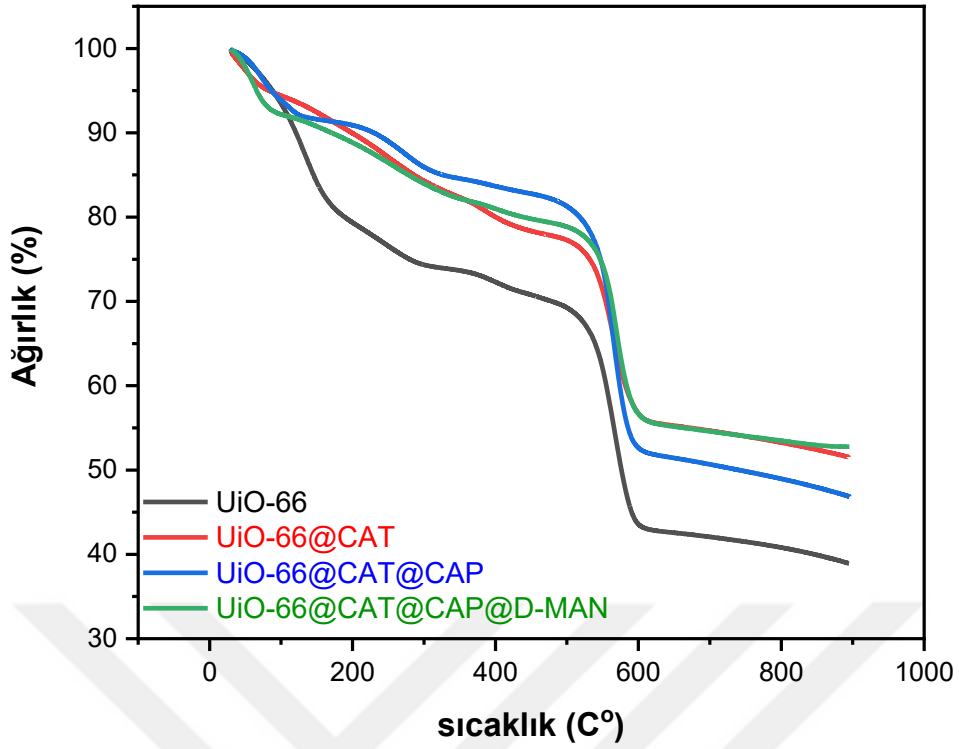
Termogravimetrik analiz (TGA) sonuçlarına göre (Şekil 4.4), saf UiO-66, UiO-66@CAT, UiO-66@CAT@CAP ve UiO-66@CAT@CAP@D-MAN sistemlerinde sıcaklık arttıkça farklı ağırlık kaybı desenleri gözlemlenmiştir. TGA analizi 700 °C'ye kadar termal bozunma davranışını ortaya koymakta olup, tüm sistemlerde ağırlık kaybı üç temel aşamada gerçekleşmiştir.

İlk aşamada, 25–150 °C sıcaklık aralığında, yaklaşık %5–10 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiş ve bu kaybın sistemde bulunan fiziksel olarak tutunmuş su molekülleri ve çözünmemiş çözücü kalıntılarının uzaklaşmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu durum, MOF sistemlerinin hidrofobik/hidrofilik karakterine bağlı olarak sıkça gözlemlenen erken kütle kaybı örüntüsünü yansıtmaktadır (Cavka et al., 2008).

İkinci aşamada, 150–450 °C arasında gözlemlenen %30–50 oranındaki ağırlık kaybı, modifikasyon ajanlarının bozunmasına bağlanmıştır. Saf UiO-66 örneğinde bu kayıp daha yüksek düzeyde gerçekleşirken, özellikle UiO-66@CAT@CAP ve UiO-66@CAT@CAP@D-MAN sistemlerinde daha az kütle kayıpları tespit edilmiştir. Bu durum, organik moleküllerin taşıyıcıya etkin şekilde yüklendiğini ve yapıda başarılı bir işlevselleştirme gerçekleştiğini göstermektedir (Lawson et al., 2021; Markopoulou & Forgan, 2020).

Üçüncü aşama, 450–700 °C sıcaklık aralığını kapsamaktadır ve bu bölgede MOF'un ana yapısında yer alan tereftalik asit ligandının ve Zr-O iskeletinin ayrışmasıyla oluşan %20–30'luk kütle kaybı meydana gelmiştir. Özellikle UiO-66@CAT@CAP@D-MAN örneğinde, termal bozunma sıcaklığının bir miktar daha az gerçekleşmesi, D-MAN'un olası çapraz bağlayıcı etkisiyle yapının ısıl kararlılığını artırmış olabileceğini düşündürmektedir. Benzer termal stabilite artışları, daha önce glukozamin ve polimer modifikasyonları yapılmış UiO-66 sistemlerinde de raporlanmıştır (Cui et al., 2023; Pooresmaeil & Namazi, 2022b).

Toplamda, ağırlık kaybı oranları sırasıyla saf UiO-66 için yaklaşık %65–70, UiO-66@CAT için %60 civarı, UiO-66@CAT@CAP için %50-55 ve UiO-66@CAT@CAP@D-MAN için %50 civarında gerçekleşmiştir. Bu değerler, çok katmanlı modifikasyon işlemlerinin başarılı olduğunu ve sistemlerin organik bileşen yüklenimine paralel olarak termal davranışlarında anlamlı değişiklikler ortaya çıktığını göstermektedir (Furukawa et al., 2013).



Şekil 4.4. Sentezlenen İTS'lere ait TGA eğrileri.

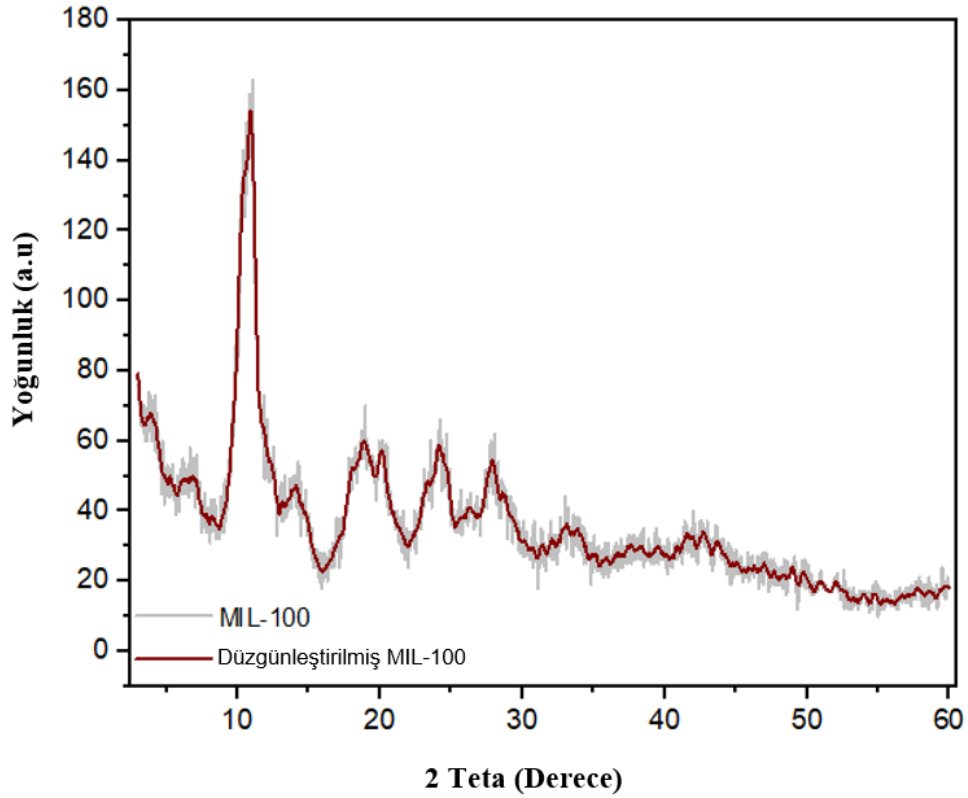
MIL-100(Fe) metal-organik çerçeve (MOF) yapısının X-ışını kırınımı (XRD) analizi (Şekil 4.5), malzemenin kristal yapısının doğrulanması ve saflığının değerlendirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. XRD deseninde gözlemlenen karakteristik kırınım zirveleri, MIL-100(Fe)'in başarılı bir şekilde sentezlendiğini ve yüksek kristalliliğe sahip olduğunu gösterir (Dung et al., 2021; Tella et al., 2021).

Örneğin, MIL-100(Fe)'in XRD deseninde 2θ değerlerinde yaklaşık olarak $3,4^\circ$ - $5,9^\circ$ - $6,8^\circ$ - $7,0^\circ$ - $10,2^\circ$ - $10,8^\circ$ ve $11,0^\circ$ 'de belirgin zirveler gözlemlenir. Bu zirveler sırasıyla (220), (511), (660), (842), (440), (600) ve (422) düzlemlerine karşılık gelir ve bu da MIL-100(Fe)'in yüksek kristallik ve saflıkta olduğunu göstermektedir (Haouas et al., 2012).

Ayrıca, MIL-100(Fe)'in nano boyutlarda sentezlenmesi durumunda, XRD desenleri ile simüle edilmiş desenler arasında yüksek uyum gözlemlenmiştir. Bu durum, sonokimyasal/hidrotermal yöntemlerle elde edilen nano boyutlu MIL-100(Fe)'in, tek kristal X-ışını kırınımı verileriyle belirlenen kristal yapıya sahip olduğunu ve yapısal bütünlüğünün korunduğunu göstermektedir (Taherzade et al., 2017)

MIL-100(Fe)'in XRD deseninde gözlemlenen bu karakteristik zirveler, malzemenin kristal yapısının korunup korunmadığını ve sentezlenen örneğin saflığını değerlendirmek için referans olarak kullanılabilir. Eğer XRD deseninde bu zirvelerin şiddetinde azalma veya kaybolma gözlemlenirse, bu durum malzemenin kristal yapısında bozulma veya amorflaşma olduğunu gösterebilir (Nehra et al., 2019).

Sonuç olarak, MIL-100(Fe)'in XRD analizi, malzemenin kristal yapısının doğrulanması ve saflığının değerlendirilmesi için güvenilir bir yöntemdir. Bu analiz, sentezlenen MOF'un uygulama alanlarına uygunluğunu belirlemek için temel bir karakterizasyon tekniğidir.

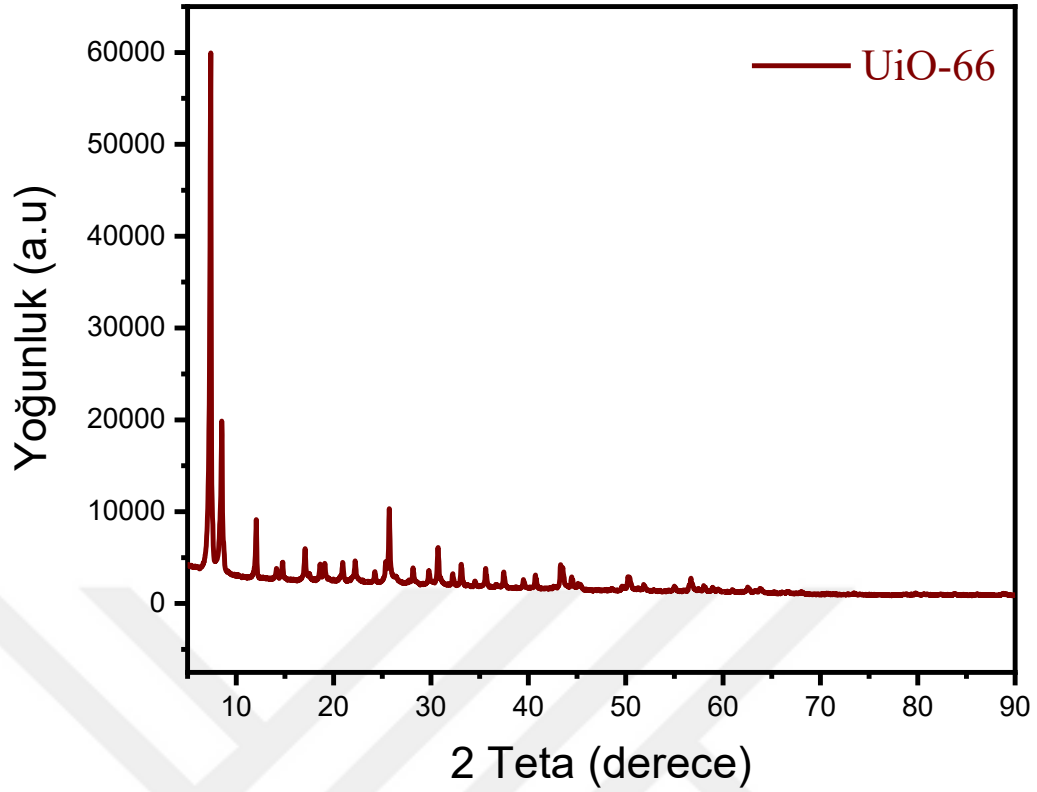


Şekil 4.5. Sentezlenen MIL-100 MOF'un XRD eğrisi

Sentezlenen UiO-66 XRD MOF yapısının XRD grafiği (Şekil 4.6), MOF yapısının kristal özelliklerini ortaya koymaktadır. XRD desenindeki keskin ve belirgin pikler, sentezlenen yapının yüksek derecede kristalin olduğunu göstermektedir. Özellikle $2\theta \approx 7,4^\circ$, $8,5^\circ$, $25,6^\circ$ ve $30,7^\circ$ civarlarında gözlemlenen karakteristik kırınım pikleri, literatürde raporlanan kübik kristal yapıya sahip UiO-66 (Fm-3m) fazı ile yüksek derecede uyumludur (Z. Chen et al., 2023; Jamshidifard et al., 2019).

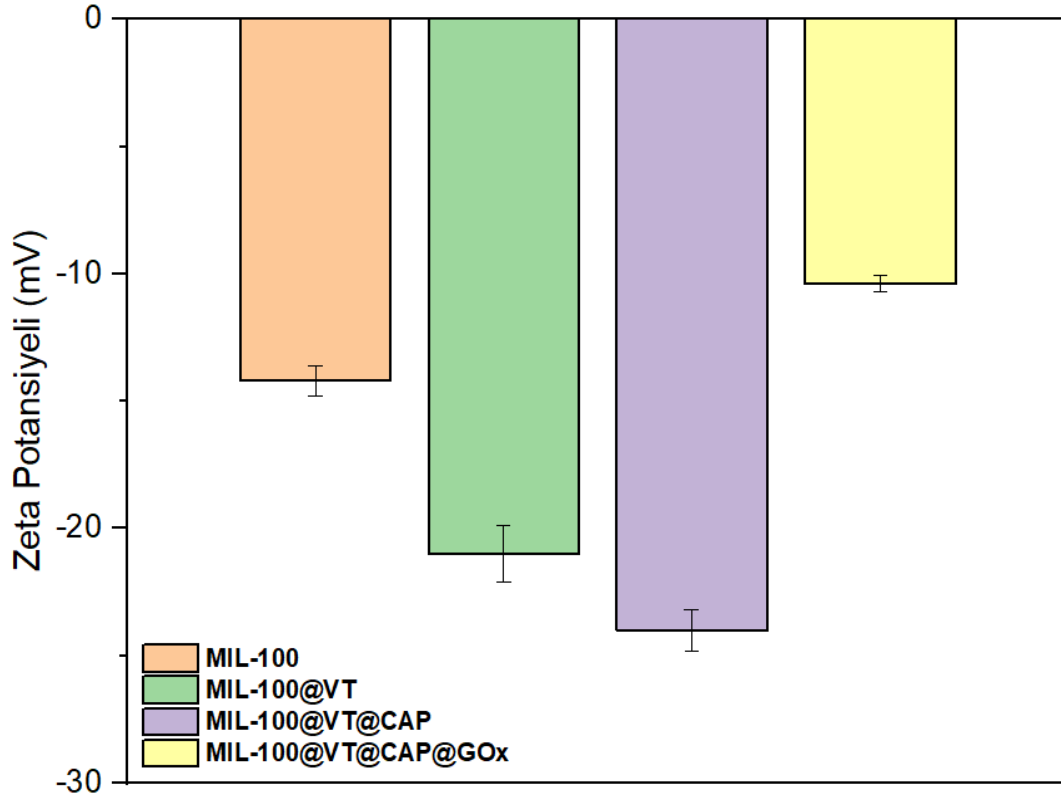
En yoğun pik olan $2\theta \approx 7,4^\circ$ açısı, UiO-66 yapısının $\{111\}$ düzlemlerine karşılık gelmektedir ve bu pik, tipik olarak sentezin başarılı olduğunu doğrulamak için kullanılmaktadır. Benzer şekilde, $8,5^\circ$, $\{200\}$ düzlemine ait olup MOF'un düzgün bir kafes yapısına sahip olduğunu göstermektedir. Bu profil, önceden sentezlenmiş ve kristallik açısından optimize edilmiş UiO-66 örneklerinin XRD desenleriyle karşılaştırıldığında büyük ölçüde örtüşmektedir (Man et al., 2022). XRD profilindeki piklerin herhangi bir amorf faza işaret eden geniş bant içermemesi, yapının yüksek saflıkta ve bozulmamış olduğunu göstermektedir. Ayrıca, sentez sonrası yapı üzerinde bozulma, çözünme ya da kristal yapı kaybı olmadığını kanıtlamaktadır. Bu durum, ilerde gerçekleştirilecek fonksiyonelleştirme işlemleri için uygun bir temel yapı sağladığını ortaya koymaktadır (Dastneshan et al., 2023).

Literatürdeki UiO-66 referans profilleri ile karşılaştırıldığında, bu çalışmada elde edilen XRD deseninin bu yapıya birebir uyumlu olduğu görülmektedir. Pik pozisyonları, yapının $Zr_6O_4(OH)_4(BDC)_6$ (BDC: 1,4-benzen dikarboksilat) temel kafes yapısını doğrulamaktadır. Bu doğrultuda, sentezlenen yapı, kristallik, pik pozisyonları ve yoğunluk bakımından klasik UiO-66 MOF'larına oldukça benzerdir ve yüksek yapısal bütünlük sergilemektedir (Farboudi et al., 2020). XRD analizi, sentezlenen UiO-66 yapısının başarılı bir şekilde oluşturulduğunu ve yüksek kristallik düzeyine sahip olduğunu göstermektedir. Gözlemlenen kırınım deseninin literatürdeki referanslarla olan uyumu, yapının bozulmamış kübik kristal yapıya sahip olduğunu kanıtlamaktadır. Bu sonuçlar, ileri düzey modifikasyonlar için uygun bir başlangıç yapısı elde edildiğini ortaya koymaktadır (Molavi et al., 2018).



Şekil 4.6. Sentezlenen UiO-66 MOF'un XRD eğrisi

Üretilen İTS'lerin yüzey yükleri zeta potansiyel ölçümleri ile değerlendirilmiş olup (Şekil 4.7), sırasıyla MIL-100 (-14,2 mV), MIL-100-VT (-21,0 mV), MIL-100-VT-CAP (-24,0 mV) ve MIL-100-VT-CAP-GOX (-10,4 mV) olarak belirlenmiştir. Hazırlanan tüm numuneler oldukça yüksek negatif zeta potansiyel değerlerine sahipti ve bu durum, nanotaşıyıcılarla oluşturulan stabil sistemlerin fizyolojik koşullarda daha etkili olabileceğini göstermektedir (Khan et al., 2023). Ancak GOx modifikasyonundan sonra, CAP içeriğindeki amin gruplarının pozitif yüke dönüşmesi zeta potansiyel değerinde bir azalmaya neden olmuş olabilir.



Şekil 4.7. MIL-100'ün, CAP yüklemesi öncesi ve sonrası zeta potansiyel değerleri.

Üretilen UiO-66 tabanlı ilaç taşıyıcı sistemlerin yüzey yükleri zeta potansiyel ölçümleriyle değerlendirilmiş olup (Şekil 4.8), sırasıyla UiO-66 (-29,1 mV), UiO-66@CAT (-30,2 mV), UiO-66@CAT@CAP (-9,5 mV) ve UiO-66@CAT@CAP@D-MAN (-24,3 mV) olarak tespit edilmiştir. Hazırlanan tüm numuneler negatif zeta potansiyel değerlerine sahip olup, bu durum sistemlerin kolloidal stabilitesinin yüksek olduğunu ve fizyolojik koşullarda çökelme eğilimlerinin düşük olacağını göstermektedir. Zeta potansiyel değeri -30 mV'nin altında olan sistemlerin yüksek stabiliteye sahip olduğu bilinmektedir (Abánades Lázaro et al., 2017).

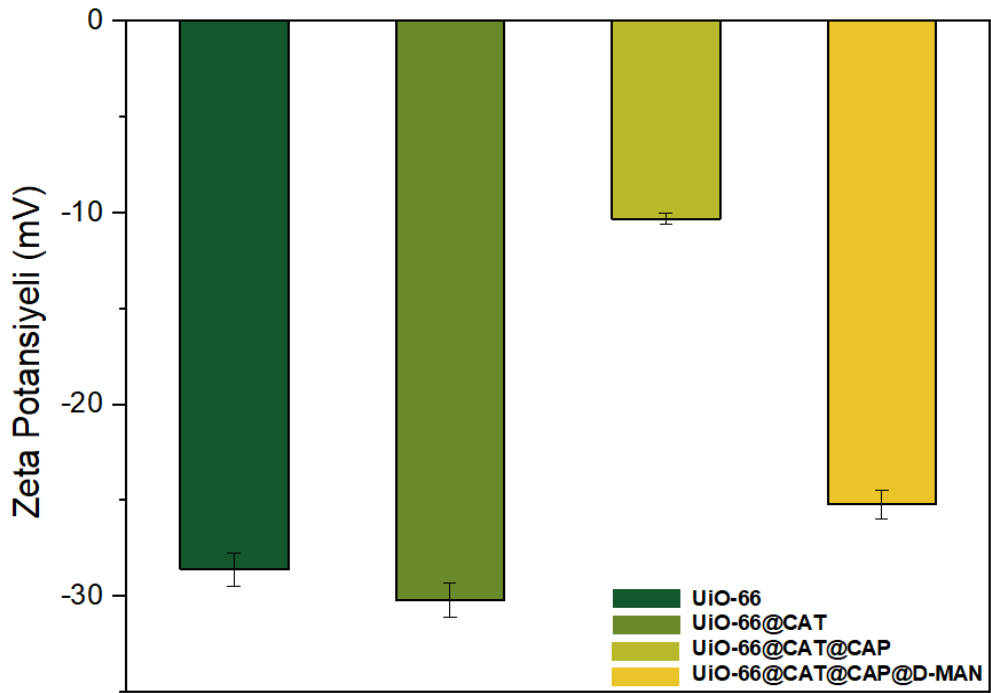
UiO-66 yapısının başlangıçtaki negatif yükü, yapının Zr-OH gruplarının deprotonasyonu ile ilişkilidir. Bu yapı üzerine doğal antioksidan özellik gösteren CAT immobilizasyonu, yüzeydeki fenolik grupların etkisiyle zeta potansiyelini daha negatif değerlere kaydırmış, bu durum polifenolik yapıların MOF yüzeyi ile etkileşiminin zeta potansiyeli üzerinde doğrudan etkili olduğunu göstermiştir (Xu et al., 2022).

CAP yüklenmesi sonrası ise zeta potansiyel değerinde belirgin bir artış gözlenmiş, bu değişiklik amin gruplarının yüzeydeki negatif yükleri maskeleymesi veya pozitif yüke katkı sağlamasından kaynaklanmış olabilir. Literatürde benzer şekilde, amin grupları içeren ilaçların MOF sistemlerine yüklenmesi sonrası yüzey yükünde azalma olduğu

ve ilaç moleküllerinin yük karakteristiğine bağlı olduğu bildirilmektedir (Sadeghi Jam et al., 2025).

Son olarak, D-MAN ile yapılan modifikasyonun ardından zeta potansiyel değerinin daha negatif değerlerde olduğunu gözlemlenmiştir. Bu durum, D-MAN yüzeydeki hidroksil gruplarının fazla olması ve MOF yüzeyinde daha fazla negatif yüklenme oluşturmaya açıklandığıdır. Ayrıca, D-MAN modifikasyonunun hedefleme yeteneğini artırmasının yanı sıra partikül stabilitesini de güçlendirdiği bildirilmiştir (Singhal et al., 2024).

Genel olarak, sistemin her bir modifikasyon aşamasında yüzey yükündeki değişimler, biyoyumluluk, hedefleme ve salım davranışları açısından oldukça belirleyicidir. Özellikle yüksek negatif yüke sahip sistemlerin, serum proteinleri ile daha az etkileşerek dolaşımda daha uzun süre kalma potansiyeli olduğu literatürde vurgulanmıştır (X. Liu et al., 2024).

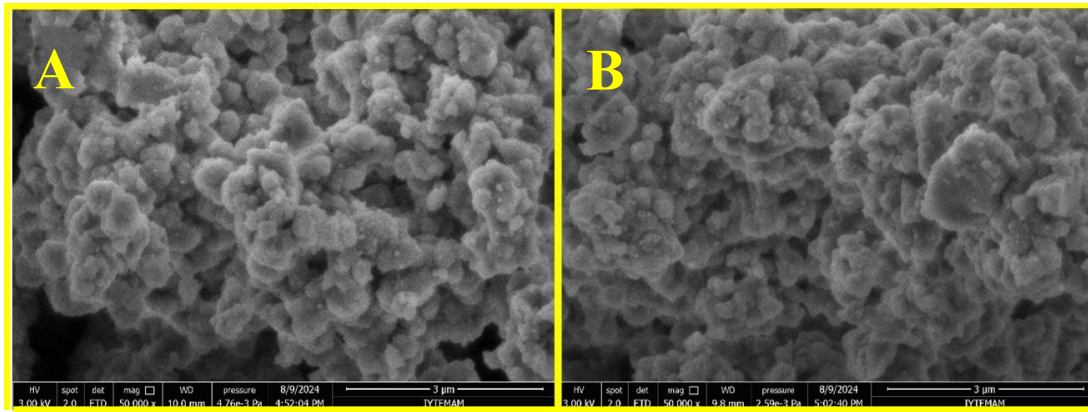


Şekil 4.8. MIL-100'ün, CAP yüklemesi öncesi ve sonrası zeta potansiyel değerleri

4.2. İlaç yüklü MIL-100@VT@CAP@GOx ve UiO-66@CAT@CAP@D-MAN Nano Taşıyıcılarının Karakterizasyonu

İlaç ve yardımcı eleman yüklenen tüm İTS'lerin morfolojik özellikleri SEM analizi ile karakterize edilmiştir (Şekil 4.9). MIL-100@VT@CAP ve MIL-100@ VT @CAP @GOx ve UiO-66@CAT@CAP ve UiO-66@CAT@CAP@D-MAN yapılarına ait

SEM görüntüleri incelendiğinde MIL-100@VT@CAP (Şekil 4.9A) ve MIL-100@VT@CAP@GOx (Şekil 4.9B) numunelerine ait SEM görüntülerinde belirgin bir fark gözlemlenmemiştir. Bu durum, ilaç yükleme ve enzim ilavesinin MOF ilaç taşıyıcısının yapısında bir değişikliğe neden olmadığını göstermektedir. Dolayısıyla taşıyıcının yapısal stabilitesinin korunduğu sonucuna varılabilir. VT'nin sağladığı yüzey fonksiyonelliğinin, CAP'ın terapötik özellikleri ve GOx'un katalitik aktivitesiyle birleşmesi, MIL-100@VT@CAP@GOx sistemini, kemoterapi ve açık tedavisini birleştiren gelişmiş kanser tedavi stratejileri için gelecek vadeden bir aday haline getirmektedir (Resen et al., 2022b; Rezaei et al., 2018).



Şekil 4.9. A) MIL-100@VT@CAP ve B) MIL-100@VT@CAP@GOx nanotaşıyıcıların SEM görüntüleri.

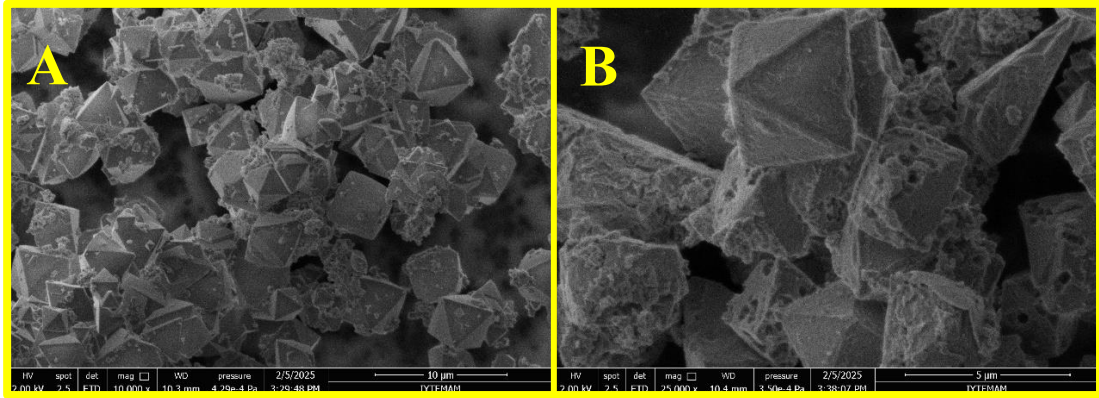
(Şekil 4.10A) ve Şekil (4.10B)'de sırasıyla UiO-66@CAT@CAP ve UiO-66@CAT@CAP@D-MAN nanotaşıyıcılarına ait SEM görüntüleri sunulmuştur (Şekil 4.10). Her iki yapıda da UiO-66'nın karakteristik oktahedral kristal morfolojisinin büyük ölçüde korunduğu gözlemlenmiştir. Bu durum, uygulanan yüzey modifikasyonlarının MOF iskelet yapısını bozmadığını ve taşıyıcı sistemin yapısal bütünlüğünün korunduğunu göstermektedir (Abánades Lázaro et al., 2020a; D. Gu et al., 2024).

UiO-66@CAT@CAP yapısında, yüzeyde homojen bir pürüzlülük artışı dikkat çekmektedir. Bu durum, CAP moleküllerinin nanotaşıyıcı yüzeyine başarılı bir şekilde yüklenmesiyle ilişkilendirilmektedir. İlaç yükleme sonrası benzer yüzey değişimleri, mitoksantron veya doxorubisin gibi ilaçların UiO-66 yapısına yüklenmesiyle gerçekleşen araştırmalarda da gözlemlenmiştir. Bu uygulamalarda, SEM görüntülerinde yüzey pürüzlülüğü ve partikül büyüklüğünde artış, ilaç moleküllerinin

gözenekli yapıya başarıyla entegre edildiğinin göstergesi olarak rapor edilmiştir (Gharehdaghi et al., 2023).

D-MAN modifikasyonu sonrasında elde edilen UiO-66@CAT@CAP@D-MAN yapısında ise, daha belirgin yüzey pürüzlülüğü ve kenarlarda küçük yapışma kümeleri gözlenmiştir. Bu morfolojik değişiklikler, D-MAN partikül yüzeyine kovalent veya hidrojen bağları yoluyla tutunduğuna işaret etmektedir. Ayrıca bu tür yüzey modifikasyonlarının, partikülün dispersiyon özelliklerini artırarak biyolojik ortamda hücre membranlarıyla daha etkili etkileşim kurmasını sağladığı literatürde belirtilmiştir (Gharehdaghi et al., 2023). D-MAN gibi hedefleme ajanlarının, MOF yüzeyine modifikasyonu sonrası partikül morfolojisinde gözlemlenen değişikliklerin, hedefleme başarısını artırdığı çalışmalarda rapor edilmiştir (Gharehdaghi et al., 2023).

Sonuç olarak, SEM görüntüleri; UiO-66'ya yapılan katmanlı fonksiyonel yüklemelerin yapısal bozulma yaratmadığını, aksine yüzey özelliklerinde kontrollü ve hedefe yönelik değişiklikler sağladığını ortaya koymaktadır. Bu durum, geliştirilen nanotaşıyıcının hem yapısal stabilitesinin hem de biyofonksiyonelliğinin arttığını göstermektedir.



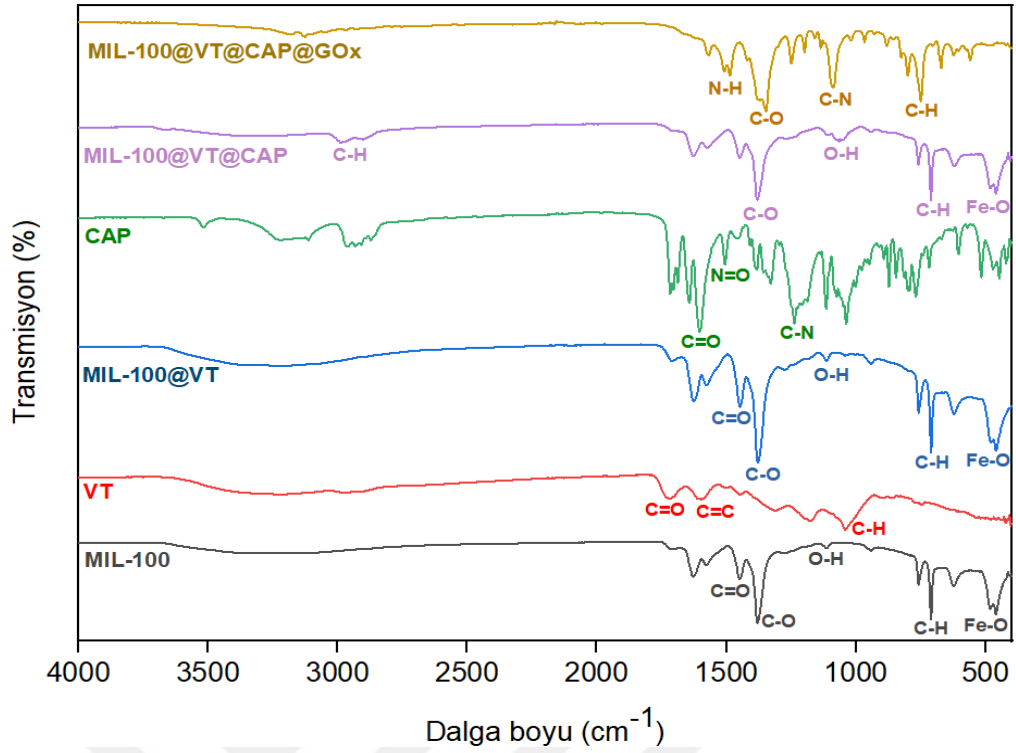
Şekil 4.10. A) UiO-66@CAT@CAP ve B) UiO-66@CAT@CAP@D-MAN nanotaşıyıcıların SEM görüntüleri

Komponentler arasındaki etkileşimlerin ve kompleks yapıların oluşumunun belirlenebilmesi amacıyla FT-IR spektrumları değerlendirilmiştir (Şekil 4.11). Saf MIL-100'e ait FT-IR spektrumunda, karakteristik C=O gerilme titreşimlerine ($1700\text{--}1400\text{ cm}^{-1}$) (Le, La, Thi, et al., 2023) ve metal-oksit bantlarına ($500\text{--}700\text{ cm}^{-1}$) (Haydar et al., 2017) rastlanmıştır. VT spektrumunda ise, tanin yapısına özgü C=O gerilme (yaklaşık 1700 cm^{-1}), aromatik C=C gerilme (yaklaşık 1500 cm^{-1}) ve fenolik –OH gerilme bantları ($1000\text{--}1350\text{ cm}^{-1}$ aralığında) gözlemlenmiştir (ÇAKAR et al., 2016).

MIL-100'ün VT ile modifikasyonu sonrasında, bu karakteristik bantlarda kaymalar ve şiddet değişiklikleri tespit edilmiştir (Özacar et al., 2006).

CAP ait FT-IR spektrumunda, 1750 ve 1605 cm^{-1} bölgelerinde gözlemlenen bantlar C=O karbonil grubu gerilme titreşimlerine, 1550 cm^{-1} 'deki bant N=O bükülme titreşimlerine ve 1250 cm^{-1} 'deki bant ise C-N bükülme titreşimlerine karşılık gelmektedir (Gomathi et al., 2024; Guo et al., 2024). CAP'in MIL-100 yapısına yüklenmesiyle birlikte spektrumda gözlemlenen tepe pozisyonlarındaki kaymalar, ilaç ile taşıyıcı arasındaki bağlanmayı ve kompleks oluşumunu doğrulamaktadır (Resen et al., 2022b). MIL-100@VT@CAP kompleksinin spektrumunda hem VT'ye hem de CAP'e ait karakteristik bantlar gözlemlenmiştir; bu da her iki bileşenin yapıda başarıyla bulunduğunu göstermektedir. Ayrıca bu yapıda, bileşenlerin MOF ile olan etkileşimlerinden kaynaklanan yeni bantlar veya kaymalar da tespit edilmiştir.

Son olarak, MIL-100@VT@CAP@Gox kompleksinin FT-IR spektrumunda 1600–1650 cm^{-1} aralığında Gox protein yapısına özgü N-H bükülme bantları belirlenmiştir (Patra et al., 2015; Zhao et al., 2020). Bu gözlem, sistemde yeni bir kompleks oluştuğunu göstermektedir. Elde edilen tüm bu veriler, her bir bileşenin MIL-100 yapısı ile nasıl etkileşime girdiğini ve kompleks yapıların oluşumuna nasıl katkı sağladığını ortaya koymaktadır. Özellikle CAP ve Gox ile yapılan modifikasyonların, hedefe yönelik ilaç taşıyıcı sistemleri ve “açlık terapi” gibi biyomedikal uygulamalar için potansiyel taşıdığı değerlendirilmektedir (Ozsoy, Atiroglu, Guney Eskiler, et al., 2023). Her bir modifikasyon, ilgili uygulama için ideal özelliklerin optimize edilmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu sonuçlar, farklı bileşiklerin MIL-100 ile olan etkileşimlerine dair önemli çıkarımlar sunmakta ve bu yapıların biyomedikal alandaki kullanımı açısından umut vaat ettiğini göstermektedir.



Şekil 4.11. MIL-100, VT, MIL-100@VT, CAP, MIL-100@VT@CAP ve MIL-100@VT@CAP@Gox nanoyapılarının FT-IR spektrumları.

Hazırlanan tüm yapıların kimyasal bileşimlerini ve bileşenler arası etkileşimleri belirlemek amacıyla FT-IR analizi gerçekleştirilmiştir. Şekil 4.12’de sırasıyla UiO-66, CAT, UiO-66@CAT, CAP, UiO-66@CAT@CAP, D-MAN ve UiO-66@CAT@CAP@D-MAN yapılarının FT-IR spektrumları sunulmaktadır (Şekil 4.12).

UiO-66’nın karakteristik bantları 1580 cm^{-1} ve 1390 cm^{-1} bölgelerinde gözlemlenmiştir. 1580 cm^{-1} bandı karboksilat gruplarının asimetrik C=O gerilme titreşimine karşılık gelmekte olup, Zr^{4+} iyonları ile karboksilat grupları arasındaki koordinasyon bağlarını temsil etmektedir. 1390 cm^{-1} ’deki simetrik COO^- titreşimleri de bu koordinasyonu desteklemektedir. Ayrıca, 747 ve 660 cm^{-1} bölgelerindeki bantlar aromatik halka deformasyonlarını işaret etmektedir. Bu bantlar, UiO-66’nın yapısal bütünlüğünün korunduğunu göstermektedir (Furukawa et al., 2013; Nasrabadi et al., 2019).

CAT ait spektrumda 3400 cm^{-1} civarında geniş bir bant gözlenmiş olup, bu bant fenolik hidroksil gruplarından kaynaklanan O-H gerilme titreşimlerine karşılık gelmektedir. 1600 ve 1510 cm^{-1} bölgelerindeki pikler aromatik C=C titreşimlerini ifade ederken, $1200\text{--}1000\text{ cm}^{-1}$ aralığındaki bantlar C-O-C (eter) ve C-OH

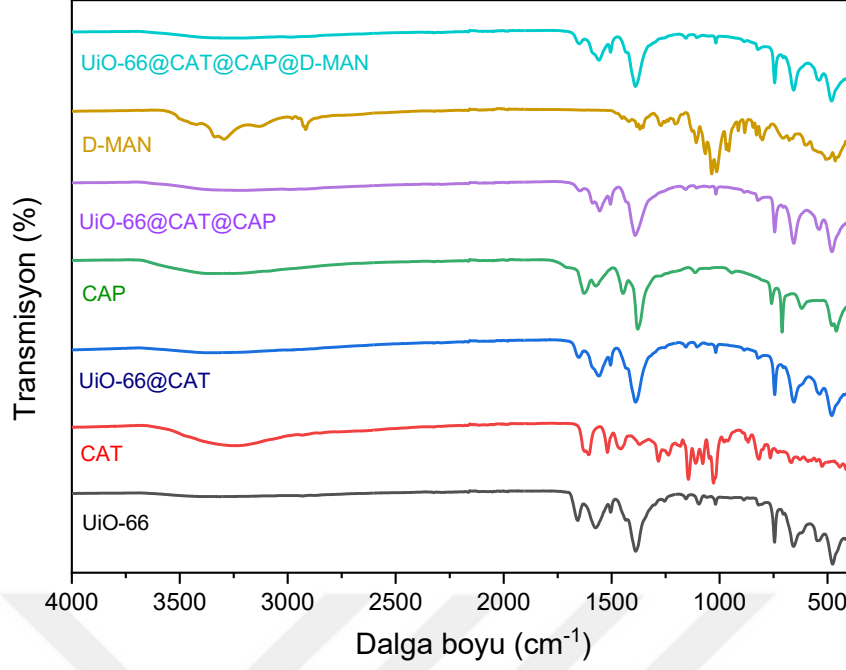
titreşimlerine aittir. Bu veriler CAT yapısının karakteristik FT-IR özelliklerini doğrulamaktadır (Bae et al., 2020; H. Wang et al., 2024).

CAP spektrumunda, 1750 ve 1605 cm^{-1} bölgelerinde gözlemlenen bantlar C=O karbonil grubu gerilme titreşimlerine, 1550 cm^{-1} 'deki bant N=O bükülme titreşimlerine ve 1250 cm^{-1} 'deki bant ise C-N bükülme titreşimlerine karşılık gelmektedir. 1640 cm^{-1} 'deki pik pirimidin halkasındaki C=N gerilmesine aitken, 1250 cm^{-1} civarındaki bant C-F titreşimini göstermektedir. Bu bölgelerdeki karakteristik bantlar, CAP'ın yapısal özelliklerini yansıtmaktadır (Gaikwad et al., 2020; F. Yang et al., 2023).

D-MAN spektrumunda 3300–3400 cm^{-1} aralığında geniş bir O-H gerilme bandı izlenmiştir. 2920 cm^{-1} 'deki bant alifatik C-H gerilmesine, 1050–1000 cm^{-1} bölgesindeki bantlar ise sakkarit yapıya özgü C-O ve C-C gerilme titreşimlerine karşılık gelmektedir (Hong et al., 2021; Namazi et al., 2023b).

Kompozit yapıların FT-IR analizinde, ilgili bileşenlere ait karakteristik bantların korunmuş olması, modifikasyon işlemlerinin başarılı olduğunu göstermektedir. Örneğin, UiO-66@CAT yapısında 3400 cm^{-1} civarındaki O-H bandının genişlemesi kateşin ile etkileşimi işaret ederken, UiO-66@CAT@CAP sisteminde 1730 cm^{-1} civarındaki yeni bandın görünmesi CAP'ın yapıya başarıyla yüklendiğini doğrulamaktadır. Ayrıca, UiO-66@CAT@CAP@D-MAN spektrumunda D-MAN'a ait 1050 cm^{-1} bandı ve genişleyen O-H bandı, yüzey modifikasyonunun başarıyla gerçekleştiğini ve bileşenler arası etkileşimlerin varlığını göstermektedir. Pik kaymaları ve şiddet farklılıkları, bileşenler arası hidrojen bağları ve koordinatif etkileşimlerin oluştuğunu göstermektedir.

Bu sonuçlar, her bir bileşenin yapıya başarıyla entegre edildiğini ve FT-IR analizi ile bu bütünleşmenin moleküler düzeyde doğrulandığını ortaya koymaktadır.



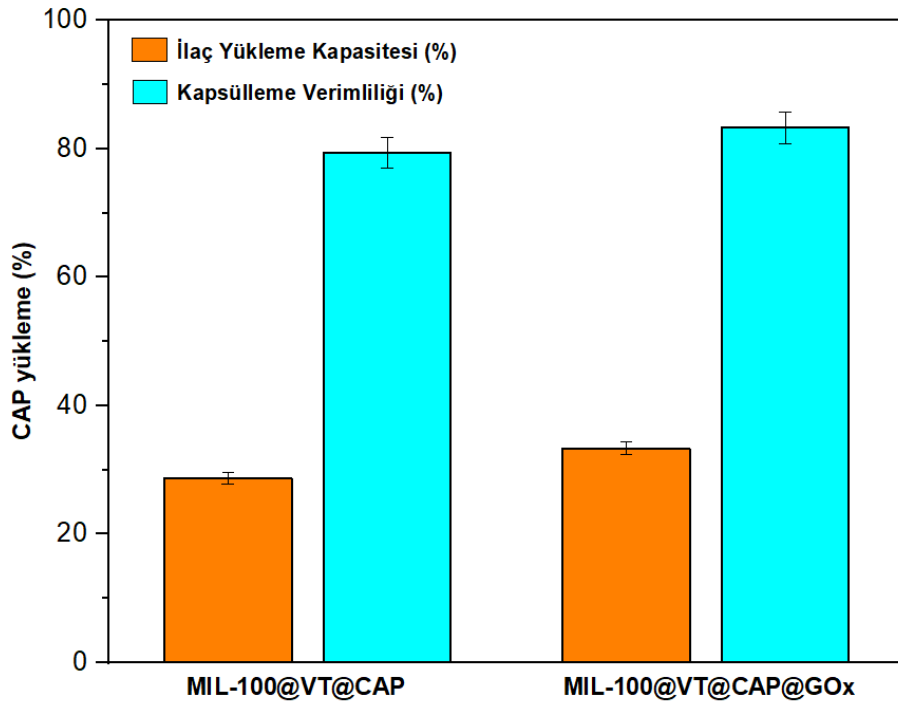
Şekil 4.12. UiO-66, CAT, UiO-66@CAT, CAP, UiO-66@CAT@CAP, D-MAN ve UiO-66@CAT@CAP@D-MAN nanoyapılarının FT-IR spektrumları.

4.3. Geliştirilen İTS'lerin İn Vitro İlaç Yükleme ve Salım Çalışmalarının İncelenmesi

MIL-100@VT@CAP ve MIL-100@VT@CAP@Gox'un CAP yükleme kapasitesi ve kapsülleme verimlilik yüzdeleri (Şekil 4.13)'da gösterilmiştir. Analizler, MIL-100@VT@CAP için CAP yükleme kapasitesinin yaklaşık %25 olduğunu ortaya koymuştur. Ancak, MIL-100@VT@CAP@Gox örneğinde CAP yükleme kapasitesinde hafif bir artış gözlenmiş olup, bu durum Gox eklenmesinin ilaç yükleme kapasitesini olumlu yönde etkilediğini düşündürmektedir. Buna karşılık, her iki materyal için kapsülleme verimliliği oldukça yüksek olup %80'in üzerinde gerçekleşmiştir. Bu yüksek kapsülleme verimliliği, CAP ilacının önemli bir miktarının başarılı şekilde kapsüllenmiş ve terapötik kullanım için potansiyel olarak hazır olduğu anlamına gelmektedir. Gox'un eklenmesi kapsülleme verimliliğini olumsuz etkilememiş, aksine hafif bir iyileşme gözlemlenmiş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Özetle, hem MIL-100@VT@CAP hem de MIL-100@VT@CAP@Gox yüksek kapsülleme verimlilikleri sergilemiş; ayrıca MIL-100@VT@CAP@Gox örneği ilaç yükleme kapasitesinde de sınırlı düzeyde bir artış göstermiştir. Literatürde CAP için MIL-100 taşıyıcı örneği bulunmadığından alternatif taşıyıcılar incelenmiştir. (Mathur

et al., 2025)’ın çalışmasında, yüksek seyrelme yöntemiyle sentezlenen kurkuminod tabanlı tetraaminocorand içine farklı stokiometrik oranlarda boş vezikül: ilaç (1:5, 1:10, 1:100) oranlarında CAP yüklenmiş ve elde edilen kapsülleme verimleri sırasıyla %32, %55 ve %82 belirlenmiştir. Literatürle kıyaslandığında, bizim bulgularımız VT ve Gox eklenmesinin sadece yüksek kapsülleme verimliliğini korumakla kalmayıp aynı zamanda ilaç yükleme kapasitesini artırdığını göstermektedir. Bu durum, bu materyallerin biyomedikal alanda, özellikle ilaç taşıma ve salım sistemlerinde kullanıma potansiyelini vurgulamaktadır.



Şekil 4.13. MIL-100 nano taşıyıcısının CAP yükleme kapasitesi ve kapsülleme verimlilikleri.

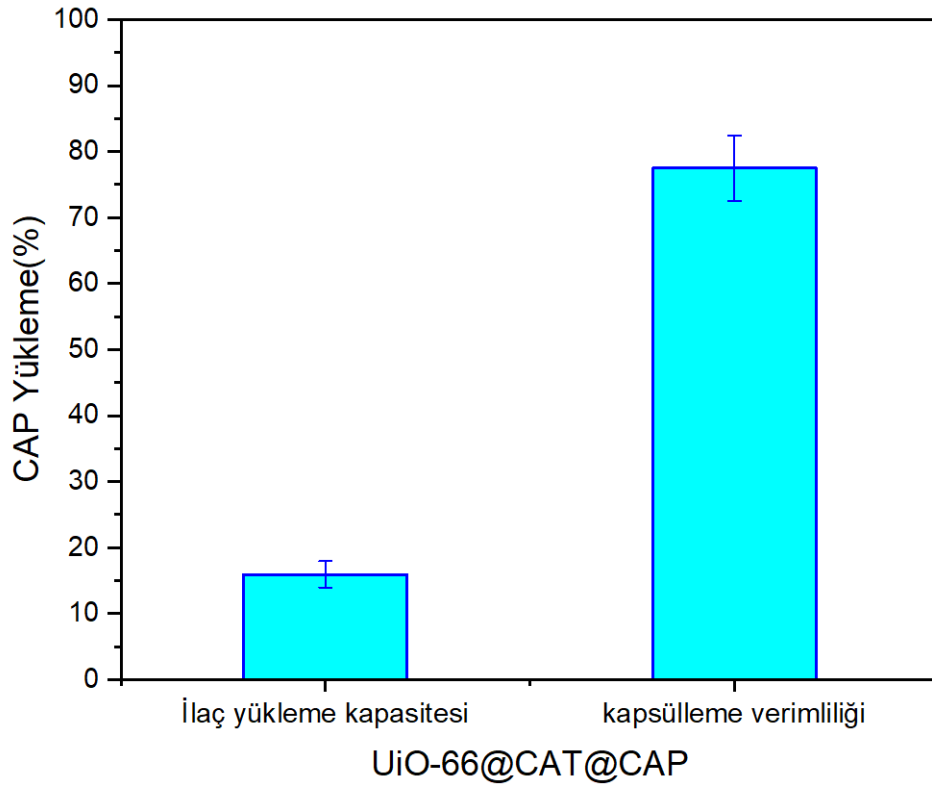
UiO-66@CAT@CAP sistemine ait ilaç yükleme performansı (Şekil 4.14)’da sunulmuştur. Yapılan analizler sonucunda, CAP ilacının taşıyıcıya yüklenme kapasitesinin yaklaşık %15,93 olduğu, kapsülleme verimliliğinin ise %77,5 civarında gerçekleştiği gözlemlenmiştir. Bu bulgular, UiO-66 MOF yapısının CAP gibi düşük moleküler ağırlıklı ilaçların kontrollü yüklenmesi için uygun bir gözenek yapısına ve yüzey fonksiyonelliğine sahip olduğunu ortaya koymaktadır (Furukawa et al., 2013).

Kapsülleme verimliliğinin yüksek (%77,5) olması, CAT ile yapılan modifikasyonun ilaçla olan hidrojen bağları, π - π etkileşimleri ve diğer zayıf bağlayıcı kuvvetler aracılığıyla taşıyıcı yüzeyine olan afiniteyi artırdığını göstermektedir (Della Rocca et

al., 2011). Literatürde, polifenol yapılarla fonksiyonelleştirilmiş MOF sistemlerinin ilaçla etkileşim kapasitesini artırdığı ve bu sayede daha yüksek kapsülleme verimliliği sağladığı rapor edilmiştir (L. Li et al., 2020).

İlaç yükleme kapasitesinin nispeten daha düşük (%15,93) olmasına rağmen, kapsülleme verimliliğinin yüksek olması, sistemin büyük oranda hedef ilacı taşıyıcıya bağladığını, ancak toplam taşıyıcı kütesine oranla yüklenen ilacın miktarının sınırlı olduğunu göstermektedir. Bu durum, ilaç dozunun optimize edilmesinde dikkate alınması gereken önemli bir parametredir (Horcajada et al., 2012).

UiO-66 yapısı, yüksek termal ve kimyasal kararlılığına ek olarak, ayarlanabilir poroziteye sahip olması nedeniyle özellikle oral kemoterapi ilaçlarının taşınmasında umut vaat eden bir platformdur (Simon-Yarza et al., 2018). CAT ile yapılan yüzey modifikasyonu hem biyoyumluluğu artırmakta hem de hedefleme kapasitesine katkı sağlamaktadır (Liang et al., 2015).

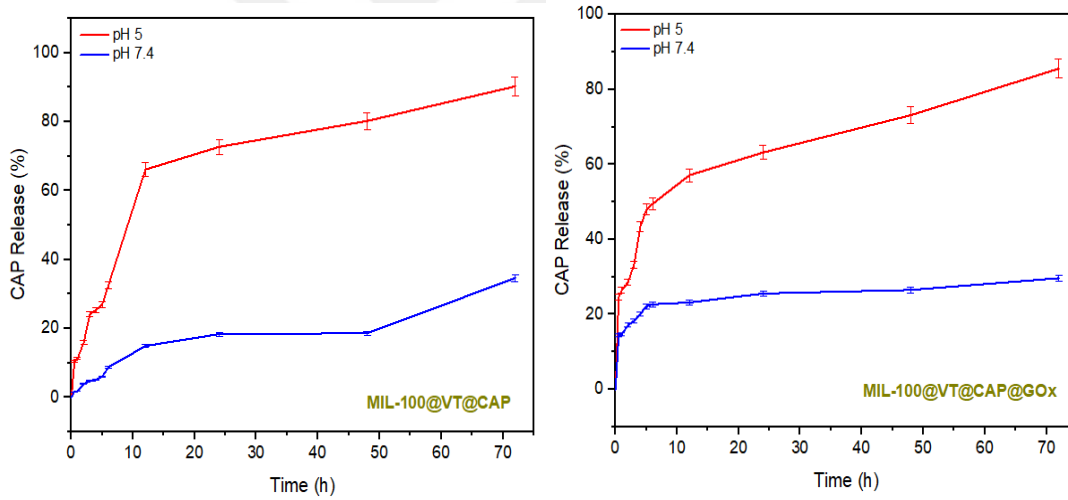


Şekil 4.14. UiO-66 nanotaşıyıcısının CAP yükleme kapasitesi ve kapsülleme verimlilikleri.

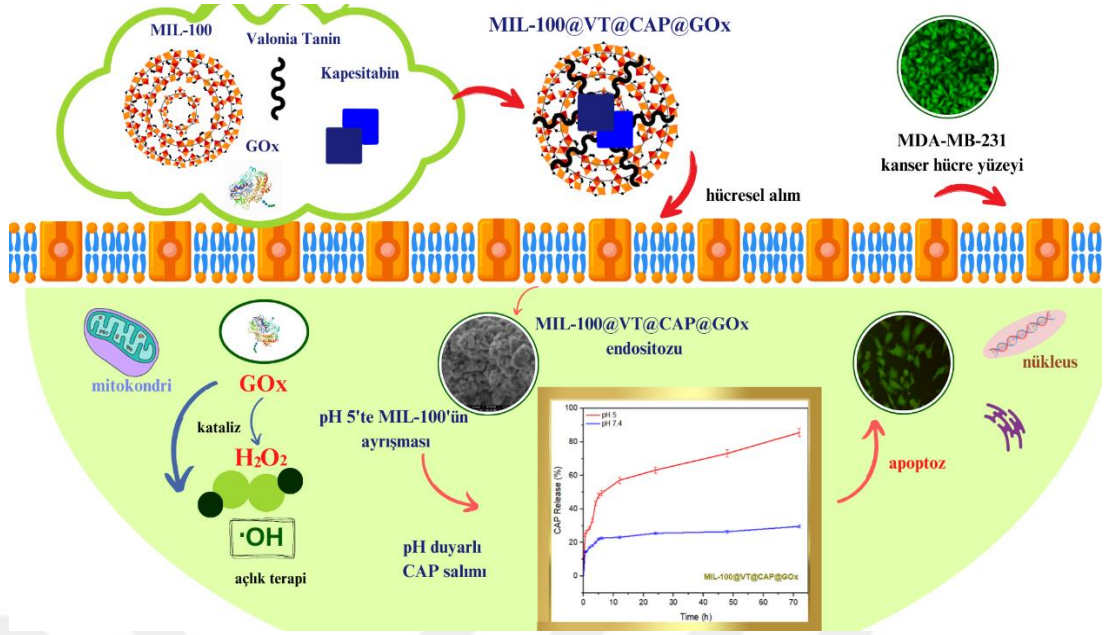
MIL-100@VT@CAP ve MIL-100@VT@CAP@Gox üzerinde 72 saat gerçekleştirilen ilaç salım çalışmaları sonuçları, her iki İTS'inin kanser hücresi ortamına benzer asidik koşullarda (pH 5) maksimum salım gösterdiğini, buna karşılık

fizyolojik koşullarda (pH 7,4) minimum salım gerçekleştiğini ortaya koymuştur (Şekil 4.15). MIL-100@VT@CAP, pH 5'te sırasıyla 12, 24, 48 ve 72 saatlerde %66,13- %72,75- %80,25 ve %90,32 gibi yüksek salım oranları sergilemiştir. Buna karşın, aynı zaman dilimlerinde pH 7,4'te salım oranları sırasıyla %14,9- %18,34- %18,6 ve %34,63 olarak düşük seviyelerde kalmıştır. Benzer şekilde, MIL-100@VT@CAP@Gox örneği pH 5'te 12, 24, 48 ve 72 saatlerde sırasıyla %57,14- %63,2- %73,17 ve %85,56 oranlarında yüksek salım göstermiştir. Aynı zaman dilimlerinde pH 7.4 ortamında ise salım oranları %23,19- %25,57- %26,52 ve %29,67 gibi düşük düzeylerde kalmıştır.

Bu çalışmada MIL-100@VT@CAP (%90,32) ve MIL-100@VT@CAP@Gox (%85,56) örnekleri, literatürdeki benzer çalışmalarla uyumlu olarak pH 5'te yüksek ilaç salım oranları elde etmiş ve kanser hücrelerinde terapötik etkin doz birikimi için umut vaat etmektedir.



Şekil 4.15. MIL-100@VT@CAP ve MIL-100@VT@CAP@GOx nano taşıyıcıların ilaç salım profili.



Şekil 4.16. pH 5,0'da MIL-100@VT@CAP veya MIL-100@VT@CAP@GOx'un salım davranışının ÜNMK Etki Mekanizması şematik diyagramı.

Bu çalışma kapsamında geliştirilen MIL-100@VT@CAP@GOx yapısı (Şekil 4.16) MIL-100 (Fe) MOF iskeleti üzerinde VT kaplaması, CAP yüklemesi ve GOx modifikasyonu ile oluşturulmuştur.

Hazırlanan nanotaşıyıcı, MDA-MB-231 meme kanseri hücre yüzeyine bağlandıktan sonra, endositoz aracılığıyla hücre içine alınma potansiyeli taşımaktadır. Hücre içi ortamda (endozomal/lizozomal pH $\approx$ 5.0), MIL-100 (Fe) iskeleti, protonlarla etkileşime girerek parçalanmakta ve CAP yükünü salınımı sağlamaktadır. Bu pH-duyarlı davranış, ilaç salımını uyararak tümör mikroçevresinde daha yüksek terapötik etki sağlamaktadır. GOx, hücre içinde bol miktarda bulunan glukozu katalizleyerek glukonik asit ve H₂O₂ üretir. Bu süreç, açlık terapisi (glukoz tüketimi) ile kanser hücresinin metabolik baskılanmasına neden olmaktadır. Üretilen H₂O₂, demir içeren MOF iskeletinden serbestleşen Fe²⁺ iyonları ile Fenton reaksiyonuna girerek reaktif ROS, özellikle hidroksil radikali ($\bullet$ OH) oluşturur. Bu radikaller oksidatif stres yaratarak hücre hasara ve apoptoza neden olur. ROS, mitokondriyal membran potansiyelini bozarak hücre ölümü mekanizmasını tetikler. Bu sistem, hem pH-duyarlı kontrollü ilaç salımı hem de GOx-temelli açlık terapisi ve ROS aracılı apoptoz ile kombin bir antikanser etki sunmaktadır.

UiO-66@CAT@CAP nano taşıyıcısının ilaç salım profiline yönelik yapılan analizler (şekil 4.17), farklı pH koşullarında CAP salım kinetiğini değerlendirmiştir

(Boroushaki et al., 2023) çalışmasına göre, UiO-66 bazlı ilaç taşıyıcılar, asidik ortamda ilaç salımını artırarak tümör mikroortamını hedef alacak şekilde optimize edilebilmektedir.

Şekil 4.15’de gözlemlendiği üzere, pH 5 ortamında CAP salımı maksimum seviyeye ulaşırken, fizyolojik pH 7,4 ortamında minimum düzeyde kalmaktadır. (Y. Li et al., 2023) çalışması, UiO-66’nin gözenek yapısının ve yüzey fonksiyonelleştirilmesinin ilaç salım mekanizmasını doğrudan etkileyebileceğini ortaya koymaktadır. Bu bağlamda, elde edilen veriler, nano taşıyıcının düşük pH seviyelerinde ilaç salımını artırdığını ve hedefe yönelik terapötik etkinlik sunduğunu göstermektedir.

CAP salımının zamana bağlı profili incelendiğinde, pH 5’te salım yüzdesi 72 saat sonunda en yüksek seviyeye ulaşmış olup, pH 7,4’te nispeten düşük oranlarda kalmıştır (Şekil 4.13). Wu ve ark. çalışmalarında belirtildiği gibi, ilaç salım mekanizmasında kullanılan biyouyumlu ara bağlayıcıların (CAT, D-MAN) etkisi, kontrollü salım sürecini düzenleyerek daha etkin bir ilaç bırakımını mümkün kılmaktadır (M. Wu et al., 2022).

Bu veriler doğrultusunda, UiO-66 bazlı nano taşıyıcı sistemler, pH duyarlı ilaç salım mekanizmaları açısından umut vaat eden bir yaklaşım sunmakta olup, hedefe yönelik kemoterapötik stratejilerde önemli bir rol oynayabilir.

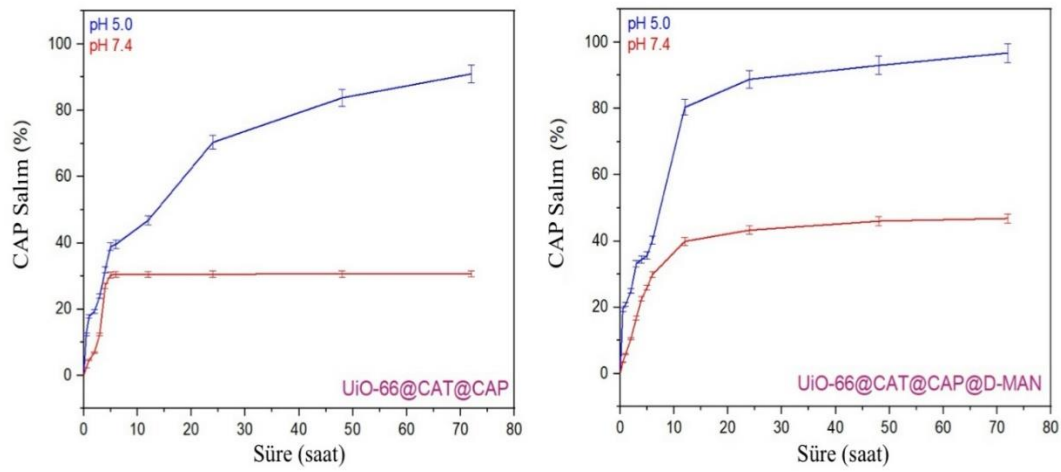
UiO-66@CAT@CAP sisteminde, 72 saat sonunda pH 5.0 koşullarında yaklaşık %90’a ulaşan bir salım gerçekleşmiş, buna karşın fizyolojik pH’da (pH 7.4) salım %30 düzeyinde sınırlı kalmıştır. Bu sonuç, sistemin ilaç salımını asidik ortamda hızlandırabildiğini ve böylece sistemin pasif hedefleme mekanizmalarına duyarlı olduğunu göstermektedir. Literatürde benzer şekilde MOF tabanlı sistemlerin asidik pH’da, ligant–metal koordinasyon bağlarının zayıflaması sonucu yapısal gevşeme yaşadığı ve bu durumun salımı hızlandırdığı bildirilmiştir (Akagi et al., 2022; Guo et al., 2024).

UiO-66@CAT@CAP@D-MAN sisteminde ise pH 5.0 ortamında %95’e varan salım elde edilirken, pH 7.4 koşullarında bile %45 civarında bir salım oranı gözlemlenmiştir. Bu durum, D-MAN yalnızca hedefleme ajanı değil, aynı zamanda sistemin hidrofiliğini ve porozitesini artırarak difüzyon kontrollü bir salım mekanizmasına katkı sağladığını göstermektedir. D-MAN gibi hidrofilik şeker türevlerinin MOF

yüzeyindeki por yapısını modifiye ettiği ve bu sayede daha dengeli bir salım profili sunduğu, literatürde vurgulanmıştır (Pooremaeil & Namazi, 2022b)

Ek olarak, polifenol olan KAT'ın yapıya dahil edilmesiyle sistemde hem antioksidan destek hem de ilaç-yüzey etkileşiminin arttığı düşünülmektedir (Bedair et al., 2024)

Sonuç olarak, her iki sistemin de özellikle pH-duyarlı, kontrollü ve hedeflenebilir ilaç taşıyıcı sistemler olarak değerlendirilebileceği; ancak D-MAN katkılı sistemin, salım kapasitesi ve fizyolojik stabilite açısından daha üstün performans sergilediği sonucuna ulaşılmıştır.



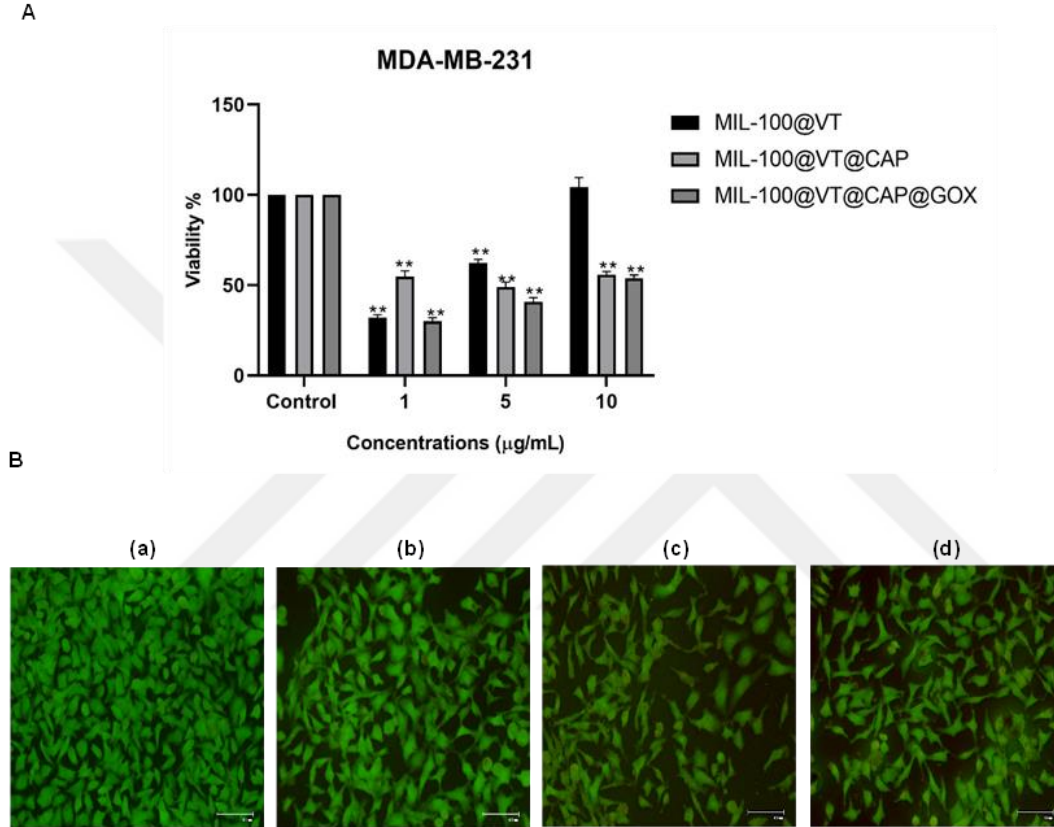
Şekil 4.17. UiO-66@CAT@CAP ve UiO-66@CAT@CAP@D-MAN nano taşıyıcısının ilaç salım profili

4.4. MOF Esaslı İlaç Taşıyıcı Sistemlerin İn Vitro Sitotoksikite Sonuçları

MIL-100@VT, MIL-100@VT@CAP, MIL-100@VT@CAP@GOx, numuneleri MDA-MB-231 hücrelerindeki antikanser aktiviteleri CCK-8 analizi ile değerlendirilmiş olup, sonuçlar Şekil 4.18'de özetlenmiştir.

1 µg/mL konsantrasyonunda MIL-100@VT, MIL-100@VT@CAP ve MIL-100@VT@CAP@Gox uygulandığında, 24 saat sonunda hücre canlılığı sırasıyla %33,48, %57,75 ve %27,69'a kadar önemli ölçüde azalmıştır ($p < 0.01$). 5 µg/mL dozunda ise MIL-100@VT, MIL-100@VT@CAP ve MIL-100@VT@CAP@Gox uygulamaları hücre canlılığını sırasıyla %60,13, %46,04 ve %38,92'ye azalmıştır. Özetle, MIL-100@VT, MIL-100@VT@CAP ve MIL-100@VT@CAP@GOx'un 1 µg/mL konsantrasyonu, ÜNMK hücrelerinin proliferasyonunu azaltmada en etkili doz olarak belirlenmiştir. Özellikle MIL-100@VT@CAP@GOx, diğerlerine kıyasla daha yüksek antikanser etki göstermiştir.

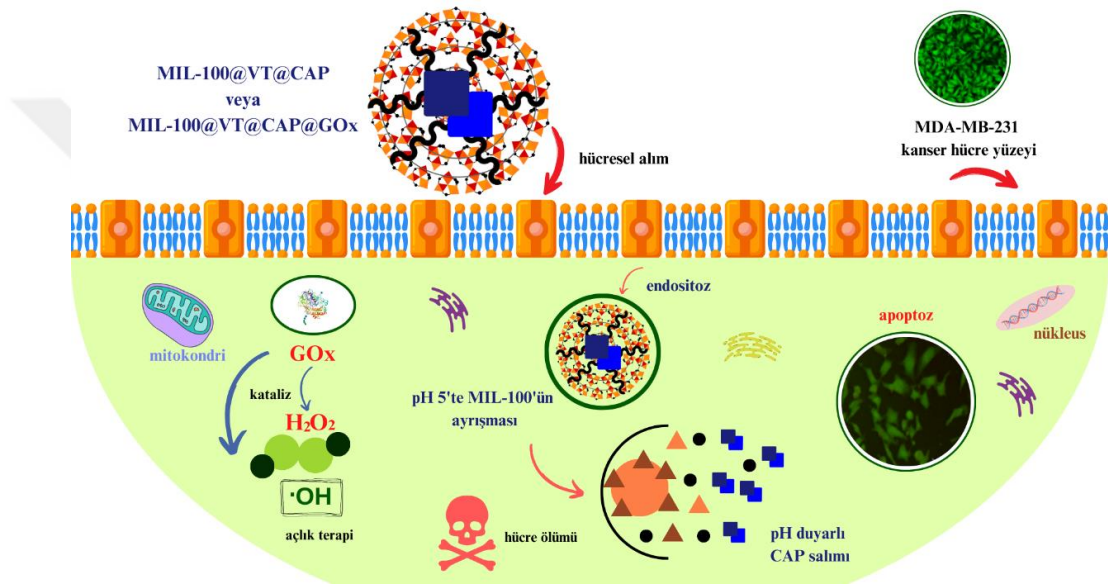
Ayrıca, hücrelerdeki morfolojik değişimler AO/PI boyama yöntemi görüntülenmiştir. MIL-100@VT, MIL-100@VT@CAP ve MIL-100@VT@CAP@GOx ile tedavi edilen ÜNMK hücrelerinde nükleer hasarlar ve bazı vakuoller gözlemlenmiştir. Ancak, 1 µg/mL MIL-100@VT@CAP@GOx uygulanan hücrelerde geç evre apoptozun daha belirgin olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle, VT ve CAP'ın artan antikanser etkisi sayesinde MIL-100, ideal bir İTS olma potansiyeline sahiptir.



Şekil 4.18. (A) MIL-100@VT, MIL-100@VT@CAP ve MIL-100@VT@CAP@GOx ile 24 saatlik muamele sonrası MDA-MB-231 hücrelerinin canlılığı CCK-8 testi ile değerlendirildi ($p < 0.05^*$, $p < 0.01^{**}$). (B) ÜNMK hücrelerinde yapılan AO/PI boyama sonuçları: (a) Kontrol, (b) MIL-100@VT, (c) MIL-100@VT@CAP ve (d) MIL-100@VT@CAP@Gox ile muamele sonrası hücre morfoloji.

Şekil 4.19'da gösterilen mekanizma; MIL-100(Fe) tabanlı nanotaşıyıcıların meme kanseri tedavisi için kullanıldığı bir stratejiyi özetlemektedir. Sistemin temel bileşenleri MIL-100@VT@CAP ve MIL-100@VT@CAP@GOx olarak gösterilmiştir. GOx modifikasyonuna sahip sistemlerde, hücre içinde bol miktarda bulunan glukoz, GOx tarafından katalizlenerek glukonik asit ve H_2O_2 üretmektedir. Üretilen H_2O_2 , Fe^{2+} iyonları ile Fenton reaksiyonuna girerek hidroksil radikali ($\bullet OH$) gibi reaktif oksijen türleri (ROS) oluşturur. Bu radikaller kanser hücrelerinde oksidatif

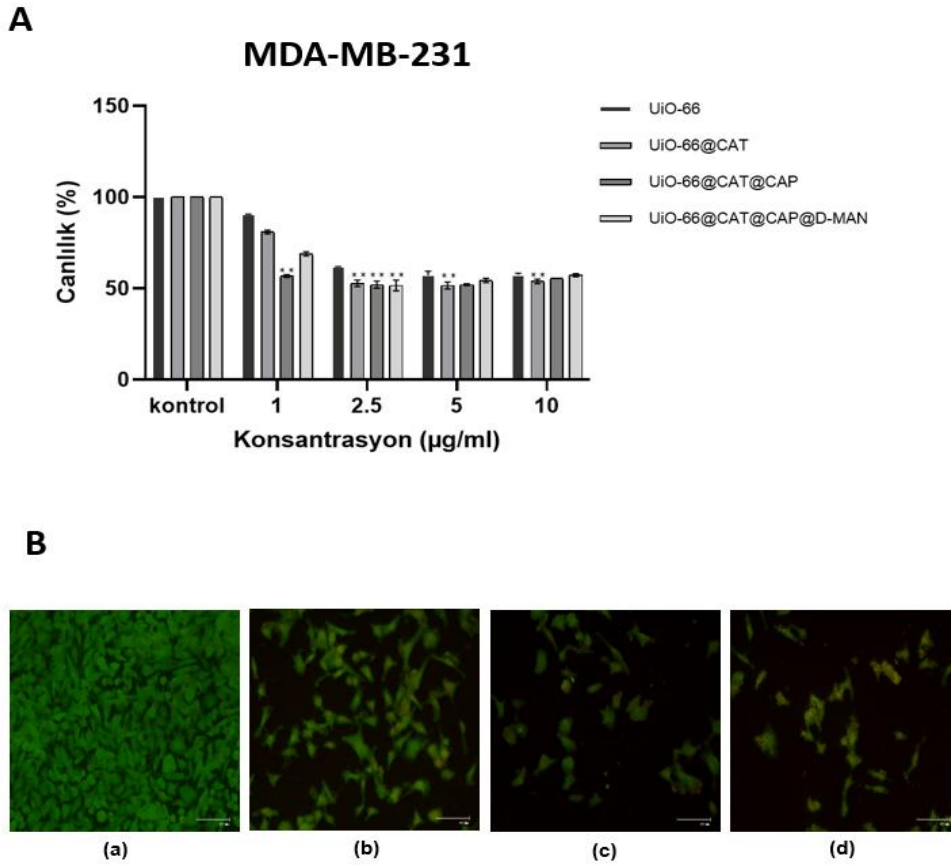
stres yaratarak mitokondri hasarına ve hücre ölümüne neden olmaktadır. Ayrıca GOx'un glukoz tüketimi tümör hücresinde açlık terapisi etkisi oluşturarak hücresel enerji dengesini bozmaktadır. Hem ilaç salımı hem de ROS etkisi ile hücre içi ortamda apoptoz mekanizması tetiklemektedir. Mitokondri hasarı ve ROS artışı, DNA hasarını ve hücre iskeletinin parçalanmasını başlatarak apoptoz veya nekroz yoluyla hücre ölümüne yol açmaktadır. Bu sistem, pH duyarlı ilaç salımı, GOx aracılığıyla açlık terapisi ve ROS üretimi ile çoklu antikanser mekanizması sunmaktadır. Bu sayede, hedef hücrelerde terapötik etkinliğin artırılabilmesi ve sağlıklı dokulara yönelik toksik etkinin minimize edilebileceği öngörülmektedir.



Şekil 4.19. MIL100@VT@CAP ve MIL100@VT@CAP@GOx sentezinin, ayrıntılı hücre içi işlemlerin ve antikanser aktivite mekanizmasının şematik tasviri.

MDA-MB-231 hücrelerine 1, 2,5, 5 ve 10 μ M dozlarda 24 saat UiO-66, UiO-66@CAT, UiO-66@CAT@CAP ve UiO-66@CAT@CAP@D-MAN maddeleri uygulanarak CCK-8 analizi hücrelerde canlılık oranlarında değişimler analiz edilmiştir (şekil 4.20). CCK-8 analizi verilerine göre, 1 μ M UiO-66, UiO-66@CAT, UiO-66@CAT@CAP VE UiO-66@CAT@CAP@D-MAN uygulanan MDA-MB-231 hücrelerinde canlılık oranı %90,6, %80,9, %56,8 ve %68,9 iken, 5 μ M dozda sırasıyla %57,1, %51,7, %52,1 ve %54,3 olarak belirlenmiş ve hücre canlılığının anlamlı düzeyde azaldığı tespit edilmiştir ($p < 0.01$). 10 μ M doz uygulamasında benzer canlılık değerleri tespit edilmiştir. Elde edilen bulgular, UiO-66'ya göre UiO-66@CAT, UiO-66@CAT@CAP ve UiO-66@CAT@CAP@D-MAN daha etkin olduğunu göstermektedir.

CCK-8 analizine göre MDA-MB-231 hücrelerinde etkin olduğu belirlenen 1 μ M dozda UiO-66, UiO-66@CAT, UiO-66@CAT@CAP ve UiO-66@CAT@CAP@D-MAN maddeleri uygulanan MDA-MB-231 hücrelerinde apoptotik etkinin arttığı gözlemlenmiştir. Ayrıca hücrelerde UiO-66 maddesine kıyasla ve artan doza bağlı olarak nükleer hasar ve hücre membranında tomurcuklanma görüntülenmiştir. UiO-66 ile karşılaştırıldığında apoptotik hücre ölümünün, UiO-66@CAT@CAP ve UiO-66@CAT@CAP@D-MAN gruplarında daha belirgin düzeyde olduğu görüntülenmiştir.

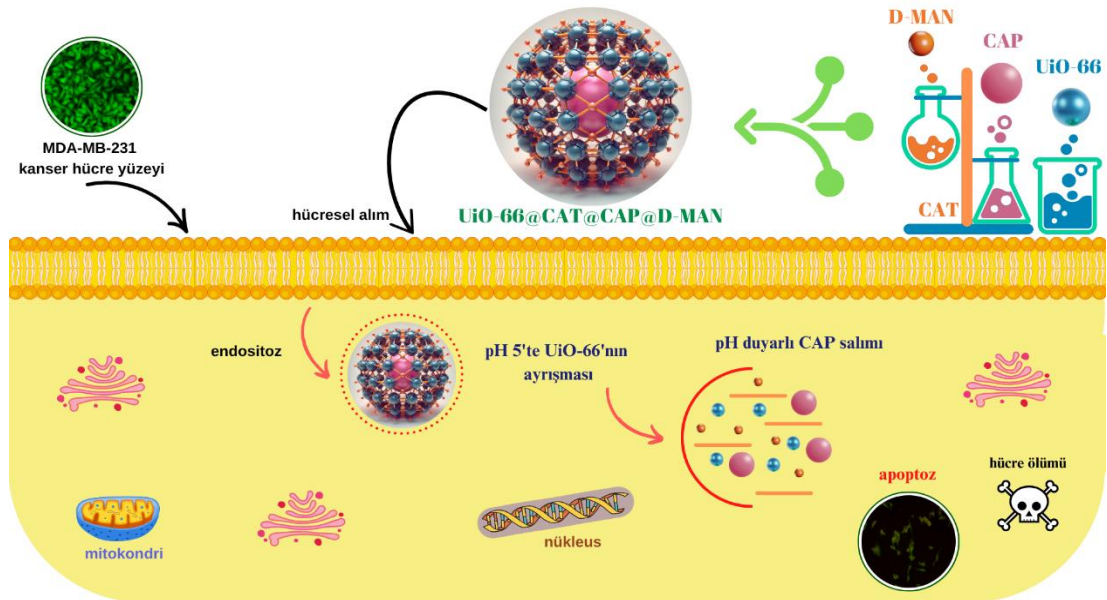


Şekil 4.20. (A) MDA-MB-231 hücrelerinin UiO-66@CAT@CAP ve UiO-66@CAT@CAP@D-MAN ile 24 saat muamele edilmesinden sonra hücre canlılıkları CCK-8 testi ile değerlendirilmiştir ($p < 0.05$, $p < 0.01$ *).

Şekil 4.21’de sunulan mekanizma, UiO-66 tabanlı ilaç taşıyıcı sistemlerin MDA-MB-231 meme kanseri hücrelerinde uygulanmasına yönelik çok bileşenli tedavi stratejisini özetlemektedir. Sistem, UiO-66@CAT@CAP ve UiO-66@CAT@CAP@D-MAN nano taşıyıcılarından oluşmaktadır.

Hazırlanan nanotaşıyıcılar, MDA-MB-231 hücre yüzeyindeki glukoz reseptörlerine D-MAN aracılığıyla bağlanmakta ve hücre zarından endositoz yoluyla içeri

alınmaktadır. Endozomal/lizozomal ortamda oluşan yaklaşık pH 5.0'lık asidik koşullar, UiO-66 iskeletinin protonlarla etkileşerek parçalanmasına neden olur. Böylece taşıyıcı gövde içinde yüklenmiş olan CAP ilacı kontrollü şekilde salınır. Bu pH duyarlılığı, yalnızca tümör mikroçevresinde salım sağlayarak sağlıklı dokulara olan toksisiteyi azaltır ve terapötik etkinliği artırır. Ayrıca sistemin yapısına entegre edilen CAT molekülü, hem antioksidan özellik göstererek çevresel stabilite sağlar, hem de ilaç salımını modüle ederek hedefli bir taşıyıcı yapı sunar. D-MAN modifikasyonu, yalnızca hedefleme fonksiyonu değil, aynı zamanda taşıyıcının hidrofilikliğini ve hücresel alımını da artırarak daha etkili bir intra hücresel dağılım sağlamaktadır. Hücre içine alınan ve asidik ortamda parçalanan taşıyıcıdan salınan CAP, hücre içerisinde DNA sentezini baskılayarak hücre proliferasyonunu engeller. Salım sonrası oluşan stres yanıtı, mitokondri hasarı, apoptozun tetiklenmesi ve nihayetinde programlanmış hücre ölümüne (apoptoz) neden olur. Bu sistem, pH duyarlı ilaç salımı, polifenolik yapılarla stabilize edilmiş taşıyıcı matris ve hedefleme ajanı olarak kullanılan D-MAN sayesinde çoklu antikanser mekanizmaları sunmaktadır. Böylece hedef hücrelerde yüksek etkinlik sağlanırken, sağlıklı hücrelere olan zarar minimum düzeyde tutulmaktadır. Bu özellikleri ile UiO-66 tabanlı sistemler, meme kanseri başta olmak üzere çeşitli solid tümörlerin tedavisinde potansiyel akıllı ilaç taşıyıcılar arasında değerlendirilmektedir.



Şekil 4.21. $UiO-66@CAT@CAP$ ve $UiO-66@CAT@CAP@D-MAN$ sentezinin, ayrıntılı hücre içi işlemlerin ve antikanser aktivite mekanizmasının şematik tasviri.



5. GENEL DEĞERLENDİRME VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında geliştirilen iki farklı MOF esaslı nanotaşıyıcı sistem (MIL-100@VT@CAP@GOx ve UiO-66@CAT@CAP@D-MAN), ÜNMK tedavisinde kullanılan CAP'in hedefe yönelik, kontrollü ve etkili salımını sağlamak üzere tasarlanmış ve kapsamla karakterizasyon testleri ile değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler, her iki yapının da yüksek kapsülleme verimliliği (%80'in üzerinde) ve pH-duyarlı salım özelliği ile ön plana çıktığını, ayrıca MIL-100 yapısına eklenen glukoz oksidaz (GOx) enziminin "açlık terapisi" etkisiyle ek sitotoksite sağladığını göstermiştir. UiO-66 yapısına entegre edilen D-MAN molekülü ise hedefe yönelik alımı artırarak, ilaç salım etkinliğini önemli düzeyde yükseltmiştir.

FT-IR analizinde, sentezlenen MOF yapılarının başarılı şekilde işlevselleştirildiği doğrulanmıştır. MIL-100(Fe) ve UiO-66 yapılarında ligandlara ait karakteristik bantlar korunmuş, ancak VT, CAT, CAP, D-MAN ve GOx ile modifikasyon sonrasında yeni fonksiyonel gruplara ait absorpsiyon bantlarının belirmesi, konjugasyonun gerçekleştiğini göstermiştir. Özellikle geniş ve keskin pikler, polifenol bağlayıcıların yapıya başarıyla entegre edildiğini kanıtlamaktadır. Bu sonuçlar, önceki çalışmalarda MOF yüzeyine polifenol veya enzim bağlanmasının FT-IR ile doğrulanabileceğini belirten literatürle tutarlıdır (Byatarayappa, 2020)

TGA sonuçları, modifiye MOF yapılarının termal stabilitelerini değerlendirmiştir. MIL-100(Fe) ve UiO-66 yapılarında 300°C üzerindeki bozunma profili, yüksek ısıl dayanıklılığı göstermiştir. Polifenol bağlayıcıların, GOx, ve D-MAN'ın eklendiği sistemlerde, ek organik içeriğin varlığı nedeniyle stabilite artmış ve daha az kütle kaybı gözlemlenmiştir. Bu durum, biyomoleküllerin yapıya başarılı şekilde dahil edildiğini ve taşıyıcının biyolojik ortama uygun ısı aralıklarda kararlı olduğunu göstermektedir (Athar et al., 2021; Shukla et al., 2025).

SEM görüntüleri, her iki MOF sisteminin de homojen yapılı, düzgün morfolojiye sahip partiküller oluşturduğunu göstermiştir. MIL-100@VT@CAP@GOx partikülleri mikrometre altı boyutta küresel ve gözenekli bir yapı sergilemiş, bu da ilaç yükleme

ve salım açısından avantaj sağlamıştır. Yüzey pürüzlülüğündeki artış, modifikasyon sonrası yeni moleküllerin yüzeye tutunduğunun görsel kanıtıdır. UiO-66@CAT@CAP@D-MAN ise daha keskin yüzeyli kristalimsi yapı sergilemiş ve bunun mekanik dayanımı artırdığı düşünülmektedir.

Zeta Potansiyel analizleri, taşıyıcıların stabilitesini ve hücre membranıyla etkileşimini ortaya koymuştur. Modifiye edilmemiş MOF'lar negatif zeta potansiyele sahipken, özellikle D-MAN ve GOx eklemesiyle bu yük daha da azalmıştır. Yüzey yükündeki bu değişim, hücre zarına yakın etkileşimi kolaylaştırabileceğinden, biyolojik içselleşme açısından avantaj sağlamaktadır (Jongert et al., 2024).

CCK-8 testi sonucunda 1 µg/mL dozunda MIL-100@VT@CAP@GOx uygulanan MDA-MB-231 hücrelerinde canlılık oranının %27,69'a azaldığı ve önemli bir antiproliferatif etki gösterdiği belirlenmiştir. Bu oran, GOx enziminin hem glukozu tüketerek hücre içi enerji dengesini bozması hem de H₂O₂ üreterek ROS temelli oksidatif stres oluşturması temelli gerçekleşebilir. AO/PI boyama sonuçları da bu etkinin morfolojik delillerini sunmuş, MIL-100@VT@CAP@GOx uygulanan hücrelerde ileri evre apoptoz belirgin şekilde tespit edilmiştir (Margot et al., 2024; Meng et al., 2021).

Ayrıca polifenol kullanımının önemi de tezde elde edilen verilerle desteklenmektedir. VT ve CAT gibi doğal antioksidanlar, MOF yüzeyine sıkı şekilde bağlanarak hem yüzey modifikasyonuna katkı sağlamış, hem de biyostabilite ve ROS ile mücadele gibi kritik biyolojik katkılar sağlamıştır (Sichetti et al., 2025)

D-MAN, glikan reseptörlerini hedef alarak kanserli dokulara seçici bağlanmayı artırmış; bu etki glikoz metabolizmasını bozarak hücre proliferasyonunu baskılamıştır. Bu durum, mannozun sadece pasif yüzey modifikasyon aracı olmadığını, aynı zamanda fonksiyonel biyolojik etki sağlayan bir bileşen olduğunu da ortaya koymuştur (Gonzalez et al., 2018; Harada et al., 2023).

Bu tez çalışması sonunda ileride üzerinde araştırma yapılabilecek alanlar:

1. *In Vivo* Testler: Elde edilen veriler doğrultusunda, geliştirilen sistemlerin hayvan modellerinde biyoyumluluk, biyodağılım ve özellikle tümör birikimi gibi özellikleri de test edilmelidir. Bu sayede sistemlerin klinik geçerliliği çok daha güvenilir şekilde ortaya konabilir (Zhou et al., 2024).

2. Akıllı Salım Mekanizmalarının Geliştirilmesi: Mevcut sistemler pH-duyarlı davranış sergilese de gelecekte ışık, manyetik alan, ısı veya redoks gibi ikincil uyaranlara da yanıt veren akıllı sistemlerin MOF yapılarına entegre edilmesi, hedefe yönelik kemoterapide yeni nesil İTS'ler sunabilir.
3. Yüzey Modifikasyonu ve PEGilasyon: Serum proteinleriyle etkileşimi azaltmak ve dolaşım sürelerini uzatmak için PEG gibi biyouyumlu polimerlerle yüzey modifikasyonu uygulanabilir. Bu sayede RES tarafından temizlenme hızı azaltılabilir.
4. Yenilikçi Kombine Terapi Yaklaşımları: MOF sistemlerinin içine sadece kemoterapötik ajanlar değil, aynı zamanda siRNA, immün ajanlar veya fotodinamik ajanlar da yüklenerek kombinasyon tedavileriyle sinerjik etki potansiyeli araştırılabilir.
5. Sentez Protokollerinin Ölçeklenebilirliği: Endüstriyel uygulama açısından solvotermal yöntemlerin yanı sıra, mekanokimyasal ve mikrodalga destekli yöntemler de araştırılmalı ve çevre dostu, zaman ve enerji tasarruflu sentez protokolleri geliştirilmelidir.

Sonuç olarak, bu tezde geliştirilen MIL-100@VT@CAP@GOx ve UiO-66@CAT@CAP@D-MAN yapıları, sadece klasik kemoterapinin dezavantajlarını gidermekle kalmayıp, MOF yapılarının biyouyumlu, fonksiyonel ve hedeflenebilir İTS platformları olarak ne kadar çok yönlü ve etkin kullanılabileceğini ortaya koymuştur. İlerleyen dönemde bu sistemlerin klinik düzeye geçebilmesi için yukarıdaki önerilerin takip edilmesi büyük önem arz etmektedir.



KAYNAKLAR

- Abánades Lázaro, I., Haddad, S., Sacca, S., Orellana-Tavra, C., Fairen-Jimenez, D., & Forgan, R. S. (2017). Selective Surface PEGylation of UiO-66 Nanoparticles for Enhanced Stability, Cell Uptake, and pH-Responsive Drug Delivery. *Chem*, 2(4), 561–578. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2017.02.005>
- Abánades Lázaro, I., Wells, C. J. R., & Forgan, R. S. (2020a). Multivariate Modulation of the Zr MOF UiO-66 for Defect-Controlled Combination Anticancer Drug Delivery. *Angewandte Chemie (International Ed. in English)*, 59(13), 5211–5217. <https://doi.org/10.1002/anie.201915848>
- Abánades Lázaro, I., Wells, C. J. R., & Forgan, R. S. (2020b). Multivariate Modulation of the Zr MOF UiO-66 for Defect-Controlled Combination Anticancer Drug Delivery. *Angewandte Chemie*, 132(13), 5249–5255. <https://doi.org/10.1002/ange.201915848>
- Abaszadeh, N., Afzali, D., Sargazi, G., & Golpayegani, A. (2024). Sonochemical-assisted method for efficient synthesis of Cu-MOF and evaluating its antibacterial properties. *Heliyon*, 10(10).
- Abuçafy, M. P., Frem, R. C. G., Polinario, G., Pavan, F. R., Zhao, H., Mielcarek, A., Boissiere, C., Serre, C., & Chiavacci, L. A. (2022). MIL-100(Fe) Sub-Micrometric Capsules as a Dual Drug Delivery System. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(14). <https://doi.org/10.3390/ijms23147670>
- Akagi, K., Ohshima, K., Ohsaki, S., Nakamura, H., & Watano, S. (2022). pH dependence of drug release behavior from metal-organic framework particle with different acid-base resistances. *Inorganica Chimica Acta*, 542, 121143. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ica.2022.121143>
- Akbar, M. U., Akbar, A., Saddozai, U. A. K., Khan, M. I. U., Zaheer, M., & Badar, M. (2023). A multivariate metal-organic framework based pH-responsive dual-drug delivery system for chemotherapy and chemodynamic therapy. *Materials Advances*, 4(22), 5653–5667.
- Alavijeh, R. K., & Akhbari, K. (2024). Cancer therapy by nano MIL-n series of metal-organic frameworks. *Coordination Chemistry Reviews*, 503, 215643.
- Alzahrani M., S., Al Doghaither A., H., Al-Ghafari B., A., & Pushparaj N., P. (2023). 5-Fluorouracil and capecitabine therapies for the treatment of colorectal cancer (Review). *Oncol Rep*, 50(4), 175. <https://doi.org/10.3892/or.2023.8612>
- Ameli, H., & Alizadeh, N. (2022). Targeted delivery of capecitabine to colon cancer cells using nano polymeric micelles based on beta cyclodextrin. *RSC Advances*, 12(8), 4681–4691. <https://doi.org/10.1039/d1ra07791k>

- Anabilim, K., Biyokimya, D., & Dalı, B. (2023). *Polifenol Katkılı Zıf-8 Metal Organik Kafes İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Sentezi, Karakterizasyonu Ve Antikanser Etkilerinin Araştırılması Munteha Özsoy*.
- Ant Bursalı, E. (2024). Novel Tannic Acid-Modified Cobalt-Based Metal–Organic Framework: Synthesis, Characterization, and Antimicrobial Activity. *ACS Omega*, 9(17), 18946–18956. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c09169>
- Aree, T., & Jongrungruangchok, S. (2016). Crystallographic evidence for β -cyclodextrin inclusion complexation facilitating the improvement of antioxidant activity of tea (+)-catechin and (–)-epicatechin. *Carbohydrate Polymers*, 140, 362–373. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.12.066>
- Athar, M., Rzepka, P., Thöny, D., Ranocchiari, M., & Bokhoven, J. (2021). Thermal degradation of defective high-surface-area UiO-66 in different gaseous environments. *RSC Advances*, 11, 38849–38855. <https://doi.org/10.1039/D1RA05411B>
- Bae, J., Kim, N., Shin, Y., Kim, S.-Y., & Kim, Y.-J. (2020). Activity of catechins and their applications. *Biomedical Dermatology*, 4, 8. <https://doi.org/10.1186/s41702-020-0057-8>
- Bedair, A., Hamed, M., Sh. Mohammed Ameen, S., Omer, K. M., & Mansour, F. R. (2024). Polyphenolic antioxidant analysis using metal organic Frameworks: Theoretical foundations and practical applications. *Microchemical Journal*, 205, 111183. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.microc.2024.111183>
- Bernatoniene, J., & Kopustinskiene, D. M. (2018). The Role of Catechins in Cellular Responses to Oxidative Stress. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 23(4). <https://doi.org/10.3390/molecules23040965>
- Bhattacharya, S., Page, A., & Shinde, P. (2024). Capecitabine loaded potato starch-chitosan nanoparticles: A novel approach for targeted therapy and improved outcomes in aggressive colon cancer. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 200, 114328. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2024.114328>
- Boroushaki, T., Ganjali Koli, M., Eshaghi Malekshah, R., & Dekamin, M. G. (2023). Elucidating anticancer drugs release from UiO-66 as a carrier through the computational approaches. *RSC Advances*, 13(45), 31897–31907. <https://doi.org/10.1039/D3RA05587F>
- Bray, F., Jemal, A., Grey, N., Ferlay, J., & Forman, D. (2012). Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study. *The Lancet Oncology*, 13(8), 790–801. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70211-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70211-5)
- Byatarayappa, G. (2020). Electrochemical studies on Ni, Co & Ni/Co-MOFs for high-performance hybrid supercapacitors. *Materials Research Express*, 7.
- Cai, M., Chen, G., Qin, L., Qu, C., Dong, X., Ni, J., & Yin, X. (2020). Metal Organic Frameworks as Drug Targeting Delivery Vehicles in the Treatment of Cancer. *Pharmaceutics*, 12(3). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12030232>

- ÇAKAR, S., Güy, N., Ozacar, M., & Findik, F. (2016). Investigation of Vegetable Tannins and Their Iron Complex Dyes for Dye Sensitized Solar Cell Applications. *Electrochimica Acta*, 209. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2016.05.024>
- Caro, C., Avasthi, A., Paez-Muñoz, J. M., Pernia Leal, M., & García-Martín, M. L. (2021). Passive targeting of high-grade gliomas via the EPR effect: a closed path for metallic nanoparticles? *Biomaterials Science*, 9(23), 7984–7995. <https://doi.org/10.1039/D1BM01398J>
- Cavka, J. H., Jakobsen, S., Olsbye, U., Guillou, N., Lamberti, C., Bordiga, S., & Lillerud, K. P. (2008). A New Zirconium Inorganic Building Brick Forming Metal Organic Frameworks with Exceptional Stability. *Journal of the American Chemical Society*, 130(42), 13850–13851. <https://doi.org/10.1021/ja8057953>
- Chattopadhyay, K., Mandal, M., & Maiti, D. K. (2023). A review on zirconium-based metal-organic frameworks: synthetic approaches and biomedical applications. *Materials Advances*, 5(1), 51–67. <https://doi.org/10.1039/d3ma00735a>
- Chavda, V. P., Patel, A. B., Mistry, K. J., Suthar, S. F., Wu, Z. X., Chen, Z. S., & Hou, K. (2022). Nano-Drug Delivery Systems Entrapping Natural Bioactive Compounds for Cancer: Recent Progress and Future Challenges. *Frontiers in Oncology*, 12(March), 1–28. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.867655>
- Chen, G., Leng, X., Luo, J., You, L., Qu, C., Dong, X., Huang, H., Yin, X., & Ni, J. (2019). In Vitro Toxicity Study of a Porous Iron(III) Metal–Organic Framework. In *Molecules* (Vol. 24, Issue 7). <https://doi.org/10.3390/molecules24071211>
- Chen, Q., Yang, Z., Liu, H., Man, J., Oladejo, A. O., Ibrahim, S., Wang, S., & Hao, B. (2024). Novel Drug Delivery Systems: An Important Direction for Drug Innovation Research and Development. *Pharmaceutics*, 16(5). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16050674>
- Chen, Y.-P., Liu, X., Zhou, Q., Yang, K.-Y., Jin, F., Zhu, X.-D., Shi, M., Hu, G.-Q., Hu, W.-H., Sun, Y., Wu, H.-F., Wu, H., Lin, Q., Wang, H., Tian, Y., Zhang, N., Wang, X.-C., Shen, L.-F., Liu, Z.-Z., ... Ma, J. (2021). Metronomic capecitabine as adjuvant therapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 398(10297), 303–313. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01123-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01123-5)
- Chen, Z., Zhang, Z.-B., Zeng, J., Zhang, Z.-J., Ma, S., Tang, C.-M., & Xu, J.-Q. (2023). Preparation of polyethyleneimine-modified chitosan/Ce-UIO-66 composite hydrogel for the adsorption of methyl orange. *Carbohydrate Polymers*, 299, 120079. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.120079>
- Cheng, K., Zhang, Y., Li, Y., Gao, Z., Chen, F., Sun, K., An, P., Sun, C., Jiang, Y., & Sun, B. (2019). A novel pH-responsive hollow mesoporous silica nanoparticle (HMSN) system encapsulating doxorubicin (DOX) and glucose oxidase (GOX) for potential cancer treatment. *Journal of Materials Chemistry B*, 7(20), 3291–3302.

- Chiesa, E., Greco, A., Riva, F., Dorati, R., Conti, B., Modena, T., & Genta, I. (2022). CD44-targeted carriers: the role of molecular weight of hyaluronic acid in the uptake of hyaluronic acid-based nanoparticles. *Pharmaceuticals*, 15(1), 103.
- Chong, K. C., Lai, S. O., Mah, S. K., San Thiam, H., Chong, W. C., Shuit, S. H., Lee, S. S., & Chong, W. E. (2023). A review of HKUST-1 metal-organic frameworks in gas adsorption. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 1135(1), 12030.
- Cui, J., Zhang, C., Liu, H., Yang, L., Liu, X., Zhang, J., Zhou, Y., Zhang, J., & Yan, X. (2023). Pulmonary Delivery of Recombinant Human Bleomycin Hydrolase Using Mannose-Modified Hierarchically Porous UiO-66 for Preventing Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 15(9), 11520–11535. <https://doi.org/10.1021/acsami.2c20479>
- Dastneshan, A., Rahiminezhad, S., Mezajin, M. N., Jevinani, H. N., Akbarzadeh, I., Abdihaji, M., Qahremani, R., Jahanbakhshi, M., Lalami, Z. A., Heydari, H., Noorbazargan, H., & Mostafavi, E. (2023). Cefazolin encapsulated UiO-66-NH₂ nanoparticles enhance the antibacterial activity and biofilm inhibition against drug-resistant *S. aureus*: In vitro and in vivo studies. *CHEMICAL ENGINEERING JOURNAL*, 455. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.140544>
- De, P., Bhowmik, H., & Saha, H. (2025). *Magnetically Loaded Drug Delivery System : A Review*. 2(3).
- Del Rio, D., Rodriguez-Mateos, A., Spencer, J. P. E., Tognolini, M., Borges, G., & Crozier, A. (2012). Dietary (Poly)phenolics in Human Health: Structures, Bioavailability, and Evidence of Protective Effects Against Chronic Diseases. *Antioxidants & Redox Signaling*, 18(14), 1818–1892. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4581>
- Della Rocca, J., Liu, D., & Lin, W. (2011). Nanoscale Metal–Organic Frameworks for Biomedical Imaging and Drug Delivery. *Accounts of Chemical Research*, 44(10), 957–968. <https://doi.org/10.1021/ar200028a>
- Ding, B., Chen, H., Tan, J., Meng, Q., Zheng, P., Ma, P., & Lin, J. (2023). ZIF-8 nanoparticles evoke pyroptosis for high-efficiency cancer immunotherapy. *Angewandte Chemie International Edition*, 62(10), e202215307.
- Ding, H.-Y., Yang, W.-Y., Zhang, L.-H., Li, L., Xie, F., Li, H.-Y., Chen, X.-Y., Tu, Z., Li, Y., Chen, Y., & Yang, S.-Y. (2020). 8-Chloro-Adenosine Inhibits Proliferation of MDA-MB-231 and SK-BR-3 Breast Cancer Cells by Regulating ADAR1/p53 Signaling Pathway. *Cell Transplantation*, 29, 963689720958656. <https://doi.org/10.1177/0963689720958656>
- Dung, N. T., Hue, T. T., Thao, V. D., & Huy, N. N. (2021). Preparation of Mn₂O₃/MIL-100 (Fe) composite and its mechanism for enhancing the photocatalytic removal of rhodamine B in water. *RSC Advances*, 11(46), 28496–28507.
- Elamin, Y. Y., Rafee, S., Osman, N., O Byrne, K. J., & Gately, K. (2016). Thymidine Phosphorylase in Cancer; Enemy or Friend? *Cancer Microenvironment : Official Journal of the International Cancer Microenvironment Society*, 9(1), 33–43. <https://doi.org/10.1007/s12307-015-0173-y>

- Fang, Y., Yang, Z., Li, H., & Liu, X. (2020a). MIL-100(Fe) and its derivatives: from synthesis to application for wastewater decontamination. *Environmental Science and Pollution Research International*, 27(5), 4703–4724. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-07318-w>
- Fang, Y., Yang, Z., Li, H., & Liu, X. (2020b). MIL-100(Fe) and its derivatives: from synthesis to application for wastewater decontamination. *Environmental Science and Pollution Research*, 27(5), 4703–4724. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-07318-w>
- Farboudi, A., Mahboobnia, K., Chogan, F., Karimi, M., Askari, A., Banihashem, S., Davaran, S., & Irani, M. (2020). UiO-66 metal organic framework nanoparticles loaded carboxymethyl chitosan/poly ethylene oxide/polyurethane core-shell nanofibers for controlled release of doxorubicin and folic acid. *INTERNATIONAL JOURNAL OF BIOLOGICAL MACROMOLECULES*, 150, 178–188. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.02.067>
- Freund, R., Zaremba, O., Arnauts, G., Ameloot, R., Skorupskii, G., Dincă, M., Bavykina, A., Gascon, J., Ejsmont, A., Goscińska, J., Kalmutzki, M., Lächelt, U., Ploetz, E., Diercks, C. S., & Wuttke, S. (2021). The Current Status of MOF and COF Applications. *Angewandte Chemie International Edition*, 60(45), 23975–24001. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anie.202106259>
- Furukawa, H., Cordova, K. E., O’Keeffe, M., & Yaghi, O. M. (2013). The Chemistry and Applications of Metal-Organic Frameworks. *Science*, 341(6149), 1230444. <https://doi.org/10.1126/science.1230444>
- Gaikwad, S. S., Rohini D., A., & Kalkotwar, R. S. (2020). Formulation, development and in vitro characterization of modified release tablets of capecitabine. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 46(1), 20–30. <https://doi.org/10.1080/03639045.2019.1698595>
- Gharehdaghi, Z., Naghib, S. M., Rahimi, R., Bakhshi, A., Kefayat, A., shamaeizadeh, A., & Molaabasi, F. (2023). Highly improved pH-Responsive anticancer drug delivery and T2-Weighted MRI imaging by magnetic MOF CuBTC-based nano/microcomposite. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 10(April), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1071376>
- Gholami, M., Darroudi, M., Hekmat, A., & Khazaei, M. (2022). Five-FU@CuS/NH₂-UiO-66 as a drug delivery system for 5-fluorouracil to colorectal cancer cells. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 36(9). <https://doi.org/10.1002/jbt.23145>
- Główniak, S., Szczęśniak, B., Choma, J., & Jaroniec, M. (2021). Mechanochemistry: Toward green synthesis of metal–organic frameworks. *Materials Today*, 46, 109–124.
- Goh, S., Goh, R. S. J., Chong, B., Ng, Q. X., Koh, G. C. H., Ngiam, K. Y., & Hartman, M. (2025). Challenges in Implementing Artificial Intelligence in Breast Cancer Screening Programs: Systematic Review and Framework for Safe Adoption. *Journal of Medical Internet Research*, 27, e62941.

- Gomathi, T., Santhanalakshmi, K., Monika, A. K., John Joseph, J., Khalid, M., Shukri Albakri, G., Kumar Yadav, K., Shoba, K., Durán-Lara, E. F., & Vijayakumar, S. (2024). Chitosan-lysine nanoparticles for sustained delivery of capecitabine: Formulation, characterization, and evaluation of anticancer and antifungal properties with molecular docking insights on anti-inflammatory potential. *Inorganic Chemistry Communications*, 167, 112797. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.inoche.2024.112797>
- Gonzalez, P. S., O'Prey, J., Cardaci, S., Barthet, V. J. A., Sakamaki, J., Beaumatin, F., Roseweir, A., Gay, D. M., Mackay, G., Malviya, G., Kania, E., Ritchie, S., Baudot, A. D., Zunino, B., Mrowinska, A., Nixon, C., Ennis, D., Hoyle, A., Millan, D., ... Ryan, K. M. (2018). Mannose impairs tumour growth and enhances chemotherapy. *Nature*, 563(7733), 719–723. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0729-3>
- Gu, D., Wang, Y., & Yang, Y. (2024). Rational design of metal organic frameworks as the carriers for improving the efficiency of cancer drug delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 102, 106378. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jddst.2024.106378>
- Gu, J., Xu, T., Huang, Q.-H., Zhang, C.-M., & Chen, H.-Y. (2019). HMGB3 silence inhibits breast cancer cell proliferation and tumor growth by interacting with hypoxia-inducible factor 1 α . *Cancer Management and Research*, 5075–5089.
- Guo, Z., Xiao, Y., Wu, W., Zhe, M., Yu, P., Shakya, S., Li, Z., & Xing, F. (2025). Metal–organic framework-based smart stimuli-responsive drug delivery systems for cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives. *Journal of Nanobiotechnology*, 23(1), 157. <https://doi.org/10.1186/s12951-025-03252-x>
- Guo, Z., Zheng, H., Ma, J., Xu, G., & Jia, Q. (2024). Design of pH-responsive molecularly imprinted polymer as a carrier for controlled and sustainable capecitabine release. *Analytica Chimica Acta*, 1317, 342881. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.aca.2024.342881>
- Gutiérrez-Serpa, A., Pacheco-Fernández, I., Pasán, J., & Pino, V. (2019). Metal–Organic Frameworks as Key Materials for Solid-Phase Microextraction Devices—A Review. In *Separations* (Vol. 6, Issue 4). <https://doi.org/10.3390/separations6040047>
- Güy, N., & Özacar, M. (2018). Visible light-induced degradation of indigo carmine over ZnFe₂O₄/Tannin/ZnO: Role of tannin as a modifier and its degradation mechanism. *International Journal of Hydrogen Energy*, 43(18), 8779–8793. <https://doi.org/10.1016/j.ijhydene.2018.03.114>
- Haouas, M., Volkringer, C., Loiseau, T., Férey, G., & Taulelle, F. (2012). In Situ NMR, Ex Situ XRD and SEM Study of the Hydrothermal Crystallization of Nanoporous Aluminum Trimesates MIL-96, MIL-100, and MIL-110. *Chemistry of Materials*, 24(13), 2462–2471. <https://doi.org/10.1021/cm300439e>
- Hara, Y. (2011). Tea catechins and their applications as supplements and pharmaceuticals. *Pharmacological Research*, 64(2), 100–104. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.phrs.2011.03.018>

- Harada, Y., Mizote, Y., Suzuki, T., Hirayama, A., Ikeda, S., Nishida, M., Hiratsuka, T., Ueda, A., Imagawa, Y., Maeda, K., Ohkawa, Y., Murai, J., Freeze, H. H., Miyoshi, E., Higashiyama, S., Udonon, H., Dohmae, N., Tahara, H., & Taniguchi, N. (2023). Metabolic clogging of mannose triggers dNTP loss and genomic instability in human cancer cells. *ELife*, 12, e83870. <https://doi.org/10.7554/eLife.83870>
- Hashemi, A., Aliasgari, D., Abbasi, H., & Baghbani-Arani, F. (2025). Synthesis and Application of Zr MOF UiO-66 Decorated with Folic Acid-Conjugated Poly Ethylene Glycol as a Strong Nanocarrier for the Targeted Drug Delivery of Epirubicin. *Journal of Cluster Science*, 36(2), 51.
- Haydar, M. A. L., Abid, H. R., Sunderland, B., Wang, S., Al, M., Abid, H. R., Sunderland, B., & Wang, S. (2017). *Metal organic frameworks as a drug delivery system for flurbiprofen*. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S145716>
- He, J., Wang, G., Zhou, Y., Li, B., & Shang, P. (2025). Recent advances in polydopamine-coated metal-organic frameworks for cancer therapy. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 13, 1553653. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2025.1553653>
- He, S., Wu, L., Li, X., Sun, H., Xiong, T., Liu, J., Huang, C., Xu, H., Sun, H., Chen, W., Gref, R., & Zhang, J. (2021). Metal-organic frameworks for advanced drug delivery. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 11(8), 2362–2395. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.03.019>
- Hefayathullah, M., Singh, S., Ganesan, V., & Maduraiveeran, G. (2024). Metal-organic frameworks for biomedical applications: A review. *Advances in Colloid and Interface Science*, 331, 103210. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cis.2024.103210>
- Hheidari, A., Mohammadi, J., Ghodousi, M., Mahmoodi, M., Ebrahimi, S., Pishbin, E., & Rahdar, A. (2024). Metal-based nanoparticle in cancer treatment: lessons learned and challenges. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 12(July), 1–35. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2024.1436297>
- Hong, T., Yin, J.-Y., Nie, S.-P., & Xie, M.-Y. (2021). Applications of infrared spectroscopy in polysaccharide structural analysis: Progress, challenge and perspective. *Food Chemistry*, X, 12, 100168. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.fochx.2021.100168>
- Horcajada, P., Gref, R., Baati, T., Allan, P. K., Maurin, G., Couvreur, P., Férey, G., Morris, R. E., & Serre, C. (2012). Metal–Organic Frameworks in Biomedicine. *Chemical Reviews*, 112(2), 1232–1268. <https://doi.org/10.1021/cr200256v>
- Iniyan, S., Ren, J., Deshmukh, S., Rajeswaran, K., Jegan, G., Hou, H., Suryanarayanan, V., Murugadoss, V., Kathiresan, M., Xu, B. Bin, & Guo, Z. (2023). An Overview of Metal-Organic Framework Based Electrocatalysts: Design and Synthesis for Electrochemical Hydrogen Evolution, Oxygen Evolution, and Carbon Dioxide Reduction Reactions. *The Chemical Record*, 23(12), e202300317. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/tcr.202300317>
- Ishitsuka, H. (2000). Capecitabine: preclinical pharmacology studies. *Investigational New Drugs*, 18(4), 343–354. <https://doi.org/10.1023/a:1006497231579>

- Islam, S., Ahmed, M. M. S., Islam, M. A., Hossain, N., & Chowdhury, M. A. (2025). Advances in nanoparticles in targeted drug delivery—A review. *Results in Surfaces and Interfaces*, 19, 100529. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.rsurfi.2025.100529>
- Jamshidifard, S., Koushkbaghi, S., Hosseini, S., Rezaei, S., Karamipour, A., Rad, A. J., & Irani, M. (2019). Incorporation of UiO-66-NH₂ MOF into the PAN/chitosan nanofibers for adsorption and membrane filtration of Pb(II), Cd(II) and Cr(VI) ions from aqueous solutions. *JOURNAL OF HAZARDOUS MATERIALS*, 368, 10–20. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2019.01.024>
- Jarai, B. M., Stillman, Z., Attia, L., Decker, G. E., Bloch, E. D., & Fromen, C. A. (2020). Evaluating UiO-66 Metal-Organic Framework Nanoparticles as Acid-Sensitive Carriers for Pulmonary Drug Delivery Applications. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 12(35), 38989–39004. <https://doi.org/10.1021/acsami.0c10900>
- Jeshvaghani, P. A., Pourmadadi, M., Yazdian, F., Rashedi, H., Khoshmaram, K., & Nigjeh, M. N. (2023). Synthesis and characterization of a novel, pH-responsive sustained release nanocarrier using polyethylene glycol, graphene oxide, and natural silk fibroin protein by a green nano emulsification method to enhance cancer treatment. *International Journal of Biological Macromolecules*, 226, 1100–1115. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.11.226>
- Ji, G., Li, Y., Zhang, Z., Li, H., & Sun, P. (2024). Recent advances of novel targeted drug delivery systems based on natural medicine monomers against hepatocellular carcinoma. In *Heliyon* (Vol. 10, Issue 2). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24667>
- Jiang, L., Liu, F., Wang, F., Zhang, H., & Kang, M. (2022). Development and characterization of zein-based active packaging films containing catechin loaded β -cyclodextrin metal-organic frameworks. *Food Packaging and Shelf Life*, 31(January), 100810. <https://doi.org/10.1016/j.fpsl.2022.100810>
- Jiang, L., Wang, F., Du, M., Xie, C., Xie, X., Zhang, H., Meng, X., Li, A., & Deng, T. (2022a). Encapsulation of catechin into nano-cyclodextrin-metal-organic frameworks: Preparation, characterization, and evaluation of storage stability and bioavailability. *Food Chemistry*, 394, 133553.
- Jiang, L., Wang, F., Du, M., Xie, C., Xie, X., Zhang, H., Meng, X., Li, A., & Deng, T. (2022b). Encapsulation of catechin into nano-cyclodextrin-metal-organic frameworks: Preparation, characterization, and evaluation of storage stability and bioavailability. *Food Chemistry*, 394(June), 133553. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.133553>
- Jiang, L., Wang, Y., Liu, G., Liu, H., Zhu, F., Ji, H., & Li, B. (2018). C-Phycocyanin exerts anti-cancer effects via the MAPK signaling pathway in MDA-MB-231 cells. *Cancer Cell International*, 18(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s12935-018-0511-5>
- Jiang, L., Yang, J., Wang, Q., Ren, L., & Zhou, J. (2019). Physicochemical properties of catechin/ β -cyclodextrin inclusion complex obtained via co-precipitation. *CYTA - Journal of Food*, 17(1), 544–551. <https://doi.org/10.1080/19476337.2019.1612948>

- Jin, H., Liu, X., & Liu, H. xu. (2023). Biological function, regulatory mechanism, and clinical application of mannose in cancer. *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer*, 1878(6), 188970. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2023.188970>
- Jongert, T. K., Slowinski, I. A., Dao, B., Cortez, V. H., Gredig, T., Plascencia, N. D., & Tian, F. (2024). Zeta Potential and Size Analysis of Zeolitic Imidazolate Framework-8 Nanocrystals Prepared by Surfactant-Assisted Synthesis. *Langmuir*, 40(12), 6138–6148. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.3c03193>
- Karimi Alavijeh, R., & Akhbari, K. (2024). Cancer therapy by nano MIL-n series of metal-organic frameworks. *Coordination Chemistry Reviews*, 503, 215643. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2023.215643>
- Kattimani, V., Bhukya, N. K. N., Panga, G. S. K., Chakrabarty, A., & Lingamaneni, P. (2024). Nano-Drug Carriers for Targeted Therapeutic Approaches in Oral Cancer: A Systematic Review. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 23(4), 763–771. <https://doi.org/10.1007/s12663-024-02251-z>
- Katz, M. J., Brown, Z. J., Colón, Y. J., Siu, P. W., Scheidt, K. A., Snurr, R. Q., Hupp, J. T., & Farha, O. K. (2013). A facile synthesis of UiO-66, UiO-67 and their derivatives. *Chemical Communications*, 49(82), 9449–9451. <https://doi.org/10.1039/c3cc46105j>
- Ke, F., Zhang, M., Qin, N., Zhao, G., Chu, J., & Wan, X. (2019). Synergistic antioxidant activity and anticancer effect of green tea catechin stabilized on nanoscale cyclodextrin-based metal–organic frameworks. *Journal of Materials Science*, 54(14), 10420–10429. <https://doi.org/10.1007/s10853-019-03604-7>
- Kesavan, S., K.S, M., Sharmili, S., Govindarajan, M., Alharbi, N., Km, S., Khaled, J., Alobaidi, A., Alanzi, K., & Vaseeharan, B. (2021). Ulvan loaded graphene oxide nanoparticle fabricated with chitosan and d-mannose for targeted anticancer drug delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 65, 102760. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102760>
- Khan, S., Falahati, M., Cho, W. C., Vahdani, Y., Siddique, R., Sharifi, M., Jaragh-Alhadad, L. A., Haghighat, S., Zhang, X., ten Hagen, T. L. M., & Bai, Q. (2023). Core–shell inorganic NP@MOF nanostructures for targeted drug delivery and multimodal imaging-guided combination tumor treatment. *Advances in Colloid and Interface Science*, 321(Cc), 103007. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2023.103007>
- Koshy, M., Spiotto, M., Feldman, L. E., Luke, J. J., Fleming, G. F., Olson, D., Moroney, J. W., Nanda, R., Rosenberg, A., Pearson, A. T., Juloori, A., Weinberg, F., Ray, C., Gaba, R. C., Chang, P. J., Janisch, L. A., Xu, Z.-Q., Lin, W., Weichselbaum, R. R., & Chmura, S. J. (2023). A phase 1 dose-escalation study of RiMO-301 with palliative radiation in advanced tumors. *Journal of Clinical Oncology*, 41(16_suppl), 2527–2527. https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.16_suppl.2527
- Kumar, D., Gautam, A., & Paban Kundu, P. (2023). Synthesis of acrylamide-g-melanin/itaconic acid-g-psyllium based nanocarrier for capecitabine delivery: In vivo and in vitro anticancer activity. *International Journal of Pharmaceutics*, 635(February), 122735. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.122735>

- Langeroudi, M. P., & Binaeian, E. (2018). Tannin-APTES modified Fe₃O₄ nanoparticles as a carrier of Methotrexate drug: kinetic, isotherm and thermodynamic studies. *Materials Chemistry and Physics*, 218(July), 210–217. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2018.07.044>
- Lawson, H. D., Walton, S. P., & Chan, C. (2021). Metal–Organic Frameworks for Drug Delivery: A Design Perspective. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 13(6), 7004–7020. <https://doi.org/10.1021/acsami.1c01089>
- Le, B. T., La, D. D., & Nguyen, P. T. H. (2023). Ultrasonic-Assisted Fabrication of MIL-100(Fe) Metal–Organic Frameworks as a Carrier for the Controlled Delivery of the Chloroquine Drug. *ACS Omega*, 8(1), 1262–1270. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c06676>
- Le, B. T., La, D. D., Thi, P., & Nguyen, H. (2023). *Ultrasonic-Assisted Fabrication of MIL-100 (Fe) Metal – Organic Frameworks as a Carrier for the Controlled Delivery of the Chloroquine Drug. 100.*
- Li, D., Yadav, A., Zhou, H., Roy, K., Thanasekaran, P., & Lee, C. (2024). Advances and applications of metal-organic frameworks (MOFs) in emerging technologies: a comprehensive review. *Global Challenges*, 8(2), 2300244.
- Li, J., Li, J., Wei, J., Zhu, X., Qiu, S., & Zhao, H. (2021). Copper Tannic Acid-Coordinated Metal-Organic Nanosheets for Synergistic Antimicrobial and Antifouling Coatings. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 13(8), 10446–10456. <https://doi.org/10.1021/acsami.0c22321>
- Li, J., Wang, Q., Xia, G., Adilijiang, N., Li, Y., Hou, Z., Fan, Z., & Li, J. (2023). Recent Advances in Targeted Drug Delivery Strategy for Enhancing Oncotherapy. In *Pharmaceutics* (Vol. 15, Issue 9). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15092233>
- Li, L., Chen, Y., Yang, L., Wang, Z., & Liu, H. (2020). Recent advances in applications of metal–organic frameworks for sample preparation in pharmaceutical analysis. *Coordination Chemistry Reviews*, 411, 213235. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.213235>
- Li, M., Ge, J., Yao, J., Zhang, Y., Ma, L., Li, Z., Han, X., Liu, M., Tian, F., & Zhao, J. (2025). Multifunctional nanoplatfrom based on polyethylene glycol-folic acid modified UiO-66 (Zr) as drug delivery platform for enhanced therapy of cancer. *Biofabrication*, 17(3), 35012. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/add9d2>
- Li, S., Wang, Q., Jia, Z., Da, M., Zhao, J., Yang, R., & Chen, D. (2023). Recent advances in glucose oxidase-based nanocarriers for tumor targeting therapy. *Heliyon*, 9(10), e20407. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e20407>
- Li, Y., Liu, Y., Gao, W., Zhang, L., Liu, W., Lu, J., Wang, Z., & Deng, Y. J. (2014). Microwave-assisted synthesis of UiO-66 and its adsorption performance towards dyes. *CrystEngComm*, 16(30), 7037–7042. <https://doi.org/10.1039/c4ce00526k>
- Li, Y., Zhao, J., Wang, Y., Zhao, T., Song, Y., & Liang, F. (2023). PEGylated chitosan decorated UiO-66 nanoscale metal–organic frameworks as promising carriers for drug delivery. *Colloid and Polymer Science*, 301(12), 1475–1486.

- Liang, K., Ricco, R., Doherty, C. M., Styles, M. J., Bell, S., Kirby, N., Mudie, S., Haylock, D., Hill, A. J., Doonan, C. J., & Falcaro, P. (2015). Biomimetic mineralization of metal-organic frameworks as protective coatings for biomacromolecules. *Nature Communications*, 6(1), 7240. <https://doi.org/10.1038/ncomms8240>
- Lin, Z., Liao, D., Jiang, C., Nezamzadeh-Ejhi, A., Zheng, M., Yuan, H., Liu, J., Song, H., & Lu, C. (2023). Current status and prospects of MIL-based MOF materials for biomedicine applications. *RSC Medicinal Chemistry*, 14(10), 1914–1933. <https://doi.org/10.1039/d3md00397c>
- Liu, J., Liu, Y., He, X., Teng, B., & McRae, J. M. (2021). Valonea Tannin: Tyrosinase Inhibition Activity, Structural Elucidation and Insights into the Inhibition Mechanism. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(9). <https://doi.org/10.3390/molecules26092747>
- Liu, X., Obacz, J., Emanuelli, G., Chambers, J. E., Abreu, S., Chen, X., Linnane, E., Mehta, J. P., Wheatley, A. E. H., Marciniak, S. J., & Fairen-Jimenez, D. (2024). Enhancing Drug Delivery Efficacy Through Bilayer Coating of Zirconium-Based Metal–Organic Frameworks: Sustained Release and Improved Chemical Stability and Cellular Uptake for Cancer Therapy. *Chemistry of Materials*, 36(8), 3588–3603. <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.3c02954>
- Liu, Y., Shi, Y., Zhang, M., Han, F., Liao, W., & Duan, X. (2024). Natural polyphenols for drug delivery and tissue engineering construction: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 266, 116141.
- Liver, H., & Mcf-, B. (2022). *Silver Nanoparticles : An Instantaneous Solution for Anticancer*.
- Lu, D.-Y., Lu, T. R., Che, J. Y., & Yarla, N. S. (2018). Individualized cancer therapy, what is the next generation. *EC Cancer*, 2(6), 286–297.
- Lu, K., Aung, T., Guo, N., Weichselbaum, R., & Lin, W. (2018). Nanoscale Metal–Organic Frameworks for Therapeutic, Imaging, and Sensing Applications. *Advanced Materials*, 30(37), 1–20. <https://doi.org/10.1002/adma.201707634>
- Luhar, M., Viradiya, R., Panjabi, S., & Patel, G. (2024). Nanotechnology in Ocular Drug Delivery: The Potential of Polymeric Micelles as a Drug Delivery Vehicle. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 41(2), 54–64. <https://doi.org/10.1089/jop.2024.0060>
- Maghsoudi, M. A. F., Aghdam, R. M., Asbagh, R. A., Moghaddaszadeh, A., Ghaee, A., Tafti, S. M. A., Foroutani, L., & Tafti, S. H. A. (2024). 3D-printing of alginate/gelatin scaffold loading tannic acid@ZIF-8 for wound healing: In vitro and in vivo studies. *International Journal of Biological Macromolecules*, 265(P1), 130744. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.130744>
- Mallakpour, S., Nikkhoo, E., & Hussain, C. M. (2022). Application of MOF materials as drug delivery systems for cancer therapy and dermal treatment. *Coordination Chemistry Reviews*, 451, 214262. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ccr.2021.214262>

- Man, Z., Meng, Y., Lin, X., Dai, X., Wang, L., & Liu, D. (2022). Assembling UiO-66@TiO₂ nanocomposites for efficient photocatalytic degradation of dimethyl sulfide. *Chemical Engineering Journal*, 431, 133952. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.133952>
- Margot, A. M., Engels, A., Sittinger, M., Dehne, T., & Hemmati-Sadeghi, S. (2024). Quantitatively measuring the cytotoxicity of viscous hydrogels with direct cell sampling in a micro scale format “MicroDrop” and its comparison to CCK8. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 35(1), 34.
- Markopoulou, P., & Forgan, R. S. (2020). *Chapter 12 - Postsynthetic modification of MOFs for biomedical applications* (M. B. T.-M.-O. F. for B. A. Mozafari (ed.); pp. 245–276). Woodhead Publishing. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816984-1.00014-7>
- Marpaung, F., Kim, M., Khan, J. H., Konstantinov, K., Yamauchi, Y., Hossain, M. S. A., Na, J., & Kim, J. (2019). Metal–Organic Framework (MOF)-Derived Nanoporous Carbon Materials. *Chemistry – An Asian Journal*, 14(9), 1331–1343. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/asia.201900026>
- Mathur, P., Mori, M., Patel, F., Baxi, D., & Desai, A. (2025). Novel supramolecular vesicles from PEGylated macrocycle for pH triggered sustained release of capecitabine. *Journal of Molecular Liquids*, 424, 127047. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.molliq.2025.127047>
- Meng, Z., Wang, L., Liao, Y., Peng, Z., Li, D., Zhou, X., Liu, S., Li, Y., Nussler, A., Liu, L., Hao, L., & Yang, W. (2021). The Protective Effect of Heme Oxygenase-1 on Liver Injury Caused by DON-Induced Oxidative Stress and Cytotoxicity. *Toxins*, 13, 732. <https://doi.org/10.3390/toxins13100732>
- Milano, G., Etienne-Grimaldi, M.-C., Mari, M., Lassalle, S., Formento, J.-L., Francoual, M., Lacour, J.-P., & Hofman, P. (2008). Candidate mechanisms for capecitabine-related hand-foot syndrome. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 66(1), 88–95. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2008.03159.x>
- Mitchell, M. J., Billingsley, M. M., Haley, R. M., Wechsler, M. E., Peppas, N. A., & Langer, R. (2021). Engineering precision nanoparticles for drug delivery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20(2), 101–124. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0090-8>
- Mohan, B., Modi, K., Singh, G., Paul, A., Garazade, I. M., Pombeiro, A. J. L., Liu, X., Sun, W., & Kim, S. S. (2025). Understanding the electrochemical MOF sensors in detecting cancer with special emphasis on breast carcinoma biomarkers. *Topics in Current Chemistry*, 383(1), 9.
- Molavi, H., Zamani, M., Aghajanzadeh, M., Manjili, H. K., Danafar, H., & Shojaei, A. (2018). Evaluation of UiO-66 metal organic framework as an effective sorbent for Curcumin’s overdose. *APPLIED ORGANOMETALLIC CHEMISTRY*, 32(4). <https://doi.org/10.1002/aoc.4221>
- Moradi Kashkooli, F., Soltani, M., & Souri, M. (2020). Controlled anti-cancer drug release through advanced nano-drug delivery systems: Static and dynamic targeting strategies. *Journal of Controlled Release*, 327, 316–349. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.08.012>

- Motoyama, K., Mitsuyasu, R., Akao, C., Abu Hashim, I. I., Sato, N., Tanaka, T., Higashi, T., & Arima, H. (2015). Potential Use of Thioalkylated Mannose-Modified Dendrimer (G3)/ α -Cyclodextrin Conjugate as an NF- κ B siRNA Carrier for the Treatment of Fulminant Hepatitis. *Molecular Pharmaceutics*, 12(9), 3129–3136. <https://doi.org/10.1021/mp500814f>
- Mugundhan, S. L., & Mohan, M. (2025). Hyaluronic acid-coated capecitabine nanostructures for CD44 receptor-mediated targeting in breast cancer therapy. *RSC ADVANCES*, 15(16), 12653–12670. <https://doi.org/10.1039/d5ra01275a>
- Namazi, H., Pooresmaeil, M., & Salehi, R. (2023a). Construction of a new dual-drug delivery system based on stimuli-responsive co-polymer functionalized D-mannose for chemotherapy of breast cancer. *European Polymer Journal*, 188(January), 111958. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2023.111958>
- Namazi, H., Pooresmaeil, M., & Salehi, R. (2023b). Construction of a new dual-drug delivery system based on stimuli-responsive co-polymer functionalized D-mannose for chemotherapy of breast cancer. *European Polymer Journal*, 188, 111958. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2023.111958>
- Nasrabadi, M., Ghasemzadeh, M. A., & Monfared, M. R. Z. (2019). The preparation and characterization of UiO-66 metal–organic frameworks for the delivery of the drug ciprofloxacin and an evaluation of their antibacterial activities. *New Journal of Chemistry*, 43(40), 16033–16040.
- Nehra, M., Dilbaghi, N., Singhal, N. K., Hassan, A. A., Kim, K.-H., & Kumar, S. (2019). Metal organic frameworks MIL-100(Fe) as an efficient adsorptive material for phosphate management. *Environmental Research*, 169, 229–236. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.11.013>
- Özacar, M., Soykan, C., & Şengil, I. A. (2006). Studies on synthesis, characterization, and metal adsorption of mimosa and valonia tannin resins. *Journal of Applied Polymer Science*, 102(1), 786–797. <https://doi.org/10.1002/app.23944>
- Ozsoy, M., Atiroglu, V., Eskiler, G. G., Atiroglu, A., Arabaci, G., & Ozacar, M. (2023). Activities of gallic acid and Fe doped, and glucose oxidase or gold modified ZIF-8 based drug delivery systems in triple negative breast cancer. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 87, 104878.
- Ozsoy, M., Atiroglu, V., Guney Eskiler, G., Atiroglu, A., Arabaci, G., & Ozacar, M. (2023). Activities of gallic acid and Fe doped, and glucose oxidase or gold modified ZIF-8 based drug delivery systems in triple negative breast cancer. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 87(April), 104878. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104878>
- Paliwal, S., Jana, P., Singh, S., Madhyastha, H., Webster, T., & Dev, A. (2022). Folic acid conjugated capecitabine capped green synthesized fluorescent carbon dots as a targeted nano-delivery system for colorectal cancer. *Materials Today Communications*, 33, 104590. <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2022.104590>
- Paramasivam, G., Palem, V. V., Meenakshy, S., Suresh, L. K., Gangopadhyay, M., Antherjanam, S., & Sundramoorthy, A. K. (2024). Advances on carbon nanomaterials and their applications in medical diagnosis and drug delivery. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 241, 114032. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2024.114032>

- Patra, S., Hidalgo Crespo, T., Permyakova, A., Sicard, C., Serre, C., Chaussé, A., Steunou, N., & Legrand, L. (2015). Design of metal organic framework–enzyme based bioelectrodes as a novel and highly sensitive biosensing platform. *Journal of Materials Chemistry B*, 3(46), 8983–8992. <https://doi.org/10.1039/C5TB01412C>
- Phan, P. T., Hong, J., Tran, N., & Le, T. H. (2023). The properties of microwave-assisted synthesis of metal–organic frameworks and their applications. *Nanomaterials*, 13(2), 352.
- Pooresmaeil, M., & Namazi, H. (2022a). D-mannose functionalized MgAl-LDH/Fe-MOF nanocomposite as a new intelligent nanoplatform for MTX and DOX co-drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 625(April), 122112. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122112>
- Pooresmaeil, M., & Namazi, H. (2022b). D-mannose functionalized MgAl-LDH/Fe-MOF nanocomposite as a new intelligent nanoplatform for MTX and DOX co-drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 625, 122112. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122112>
- Pourmadadi, M., Omrani, Z., Forootan, Z., Ebadi, M. S., & Yazdian, F. (2023). UiO-66 nanoparticles as a drug delivery system: A comprehensive review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 86(May), 104690. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104690>
- Poursadegh, H., Bakhshi, V., Amini-Fazl, M. S., Adibag, Z., Kazeminava, F., & Javanbakht, S. (2024). Incorporating mannose-functionalized hydroxyapatite/metal-organic framework into the hyaluronic acid hydrogel film: A potential dual-targeted oral anticancer delivery system. *International Journal of Biological Macromolecules*, 274(P2), 133516. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.133516>
- Quijia, C. R., Lima, C., Silva, C., Alves, R. C., Frem, R., & Chorilli, M. (2021). Application of MIL-100(Fe) in drug delivery and biomedicine. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 61(August 2020), 102217. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102217>
- Qumbar, M., Aameeduzzafar, Imam, S. S., Ali, J., Ahmad, J., & Ali, A. (2017). Formulation and optimization of lacidipine loaded niosomal gel for transdermal delivery: In-vitro characterization and in-vivo activity. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 93, 255–266. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.06.043>
- Rehman, U., Sarfraz, R. M., Mahmood, A., Akbar, S., E. Altyar, A., Khinkar, R. M., & Gad, H. A. (2022). pH Responsive Hydrogels for the Delivery of Capecitabine: Development, Optimization and Pharmacokinetic Studies. *Gels*, 8(12). <https://doi.org/10.3390/gels8120775>
- Rehman, U., Sarfraz, R. M., Mahmood, A., Hussain, Z., Thu, H. E., Zafar, N., Ashraf, M. U., & Batool, N. (2021). Smart pH-responsive Co-polymeric Hydrogels for Controlled Delivery of Capecitabine: Fabrication, Optimization and In Vivo Toxicology Screening. *Current Drug Delivery*, 18(9), 1256–1271. <https://doi.org/10.2174/1567201818666210212085912>

- Ren, J., Segakweng, T., Langmi, H. W., Musyoka, N. M., North, B. C., Mathe, M., & Bessarabov, D. (2014). *Microwave-assisted modulated synthesis of zirconium-based metal – organic framework (Zr-MOF) for hydrogen storage applications*. 105, 75–78.
- Resen, A. K., Atiroğlu, A., Atiroğlu, V., Guney Eskiler, G., Aziz, I. H., Kaleli, S., & Özacar, M. (2022a). Effectiveness of 5-Fluorouracil and gemcitabine hydrochloride loaded iron-based chitosan-coated MIL-100 composite as an advanced, biocompatible, pH-sensitive and smart drug delivery system on breast cancer therapy. *International Journal of Biological Macromolecules*, 198(August 2021), 175–186. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.12.130>
- Resen, A. K., Atiroğlu, A., Atiroğlu, V., Guney Eskiler, G., Aziz, I. H., Kaleli, S., & Özacar, M. (2022b). Effectiveness of 5-Fluorouracil and gemcitabine hydrochloride loaded iron-based chitosan-coated MIL-100 composite as an advanced, biocompatible, pH-sensitive and smart drug delivery system on breast cancer therapy. *International Journal of Biological Macromolecules*, 198, 175–186. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.12.130>
- Rezaei, M., Abbasi, A., Varshochian, R., Dinarvand, R., & Jeddi-Tehrani, M. (2018). NanoMIL-100(Fe) containing docetaxel for breast cancer therapy. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 46(7), 1390–1401. <https://doi.org/10.1080/21691401.2017.1369425>
- Ronaghi, M., Hajibeygi, R., Ghodsi, R., Eidi, A., & Bakhtiari, R. (2024). Preparation of UiO-66 loaded Letrozole nano-drug delivery system: enhanced anticancer and apoptosis activity. *AMB Express*, 14(1), 38. <https://doi.org/10.1186/s13568-024-01689-1>
- Ru, J., Wang, X., Wang, F., Cui, X., Du, X., & Lu, X. (2021). UiO series of metal-organic frameworks composites as advanced sorbents for the removal of heavy metal ions: Synthesis, applications and adsorption mechanism. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 208, 111577.
- Sadeghi Jam, Z., Tafvizi, F., Khodarahmi, P., Jafari, P., & Baghbani-Arani, F. (2025). PEG-functionalized UiO-66 MOFs for targeted vincristine delivery: enhanced cytotoxicity in breast and ovarian cancer cell lines. *Cancer Nanotechnology*, 16(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s12645-025-00315-4>
- Salazar, J., Hidalgo-Rosa, Y., Burboa, P. C., Wu, Y.-N., Escalona, N., Leiva, A., Zarate, X., & Schott, E. (2024). UiO-66(Zr) as drug delivery system for non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of Controlled Release : Official Journal of the Controlled Release Society*, 370, 392–404. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2024.04.035>
- Shahbandi, A., Nguyen, H. D., & Jackson, J. G. (2020). TP53 mutations and outcomes in breast cancer: reading beyond the headlines. *Trends in Cancer*, 6(2), 98–110.
- Shao, F., Wu, Y., Tian, Z., & Liu, S. (2021). Biomimetic nanoreactor for targeted cancer starvation therapy and cascade amplified chemotherapy. *Biomaterials*, 274(2), 120869. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.120869>

- Shukla, S., Bagchi, D., Divya, Khushi, Manohara Reddy, Y. V., & Park, J. P. (2025). Multifunctional metal-organic frameworks in breast cancer therapy: Advanced nanovehicles for effective treatment. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 289, 117424. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2025.117424>
- Sichetti, M., Giuseffi, M., Giglio, E., Marino, G., & Mecca, M. (2025). Effect of Natural Polyphenols on Breast Cancer Chemoprevention and Treatment. *Molecular Nutrition & Food Research*, n/a(n/a), e70055. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/mnfr.70055>
- Silva, A. R. M., Alexandre, J. Y. N. H., Souza, J. E. S., Neto, J. G. L., de Sousa Júnior, P. G., Rocha, M. V. P., & dos Santos, J. C. S. (2022). The Chemistry and Applications of Metal–Organic Frameworks (MOFs) as Industrial Enzyme Immobilization Systems. In *Molecules* (Vol. 27, Issue 14). <https://doi.org/10.3390/molecules27144529>
- Simon-Yarza, T., Mielcarek, A., Couvreur, P., & Serre, C. (2018). Nanoparticles of Metal-Organic Frameworks: On the Road to In Vivo Efficacy in Biomedicine. *Advanced Materials*, 30(37), 1707365. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/adma.201707365>
- Singhal, M., Riches-Suman, K., Pors, K., Addicoat, M. A., Ruiz, A., Nayak, S., & Elies, J. (2024). Encapsulation and Delivery of Mitoxantrone Using Zirconium-Based Metal–Organic Frameworks (MOFs) and Their Cytotoxic Potential in Breast Cancer Cells. In *Applied Sciences* (Vol. 14, Issue 5). <https://doi.org/10.3390/app14051902>
- Soman, S., Kulkarni, S., John, J., Vineeth, P., Ahmad, S. F., George, S. D., Nandakumar, K., & Mutalik, S. (2024). Transferrin-conjugated UiO-66 metal organic frameworks loaded with doxorubicin and indocyanine green: A multimodal nanoplatform for chemo-photothermal-photodynamic approach in cancer management. *International Journal of Pharmaceutics*, 665(September). <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124665>
- Stevanović, M., & Filipović, N. (2024). A Review of Recent Developments in Biopolymer Nano-Based Drug Delivery Systems with Antioxidative Properties: Insights into the Last Five Years. In *Pharmaceutics* (Vol. 16, Issue 5). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16050670>
- Su, Z., Tang, D., Liu, J., Yang, X., Xu, S., Xu, W., Zhou, Y., Xu, M., Yi, J., & Jiang, H. (2021). Electrochemically-assisted deposition of toluidine blue-functionalized metal-organic framework films for electrochemical immunosensing of Indole-3-acetic acid. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 880, 114855.
- Sun, B., Zheng, X., Zhang, X., Zhang, H., & Jiang, Y. (2024). Oxaliplatin-Loaded MIL-100(Fe) for Chemotherapy-Ferroptosis Combined Therapy for Gastric Cancer. *ACS Omega*, 9(14), 16676–16686. <https://doi.org/10.1021/acsomega.4c00658>
- Taherzade, S. D., Soleimannejad, J., & Tarlani, A. (2017). Application of Metal-Organic Framework Nano-MIL-100(Fe) for Sustainable Release of Doxycycline and Tetracycline. In *Nanomaterials* (Vol. 7, Issue 8). <https://doi.org/10.3390/nano7080215>

- Tai, S., Zhang, W., Zhang, J., Luo, G., Jia, Y., Deng, M., & Ling, Y. (2016). Facile preparation of UiO-66 nanoparticles with tunable sizes in a continuous flow microreactor and its application in drug delivery. *Microporous and Mesoporous Materials*, 220, 148–154. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2015.08.037>
- Tang, Z., Huang, Z., Huang, Y., Huang, M., Liu, H., Du, J., & Jia, B. (2025). Nanomedicine's shining armor: understanding and leveraging the metal-phenolic networks. *Journal of Nanobiotechnology*, 23(1), 158. <https://doi.org/10.1186/s12951-025-03210-7>
- Tayfuroglu, O., Kocak, A., & Zorlu, Y. (2022). A neural network potential for the IRMOF series and its application for thermal and mechanical behaviors. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 24(19), 11882–11897. <https://doi.org/10.1039/D1CP05973D>
- Tella, A. C., Bamgbose, J. T., Adimula, V. O., Omotoso, M., Elaigwu, S. E., Olayemi, V. T., & Odunola, O. A. (2021). Synthesis of metal–organic frameworks (MOFs) MIL-100 (Fe) functionalized with thioglycolic acid and ethylenediamine for removal of eosin B dye from aqueous solution. *SN Applied Sciences*, 3, 1–15.
- Tran, T. Van, Jalil, A. A., Thi, D., Nguyen, C., Hassan, N. S., Alhassan, M., & Bahari, M. B. (2024). of. *Environmental Research*, 2, 119447. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2024.119447>
- Tripathi, A. D., Labh, Y., Katiyar, S., Singh, A. K., Chaturvedi, V. K., & Mishra, A. (2024). Folate-Mediated Targeting and Controlled Release: PLGA-Encapsulated Mesoporous Silica Nanoparticles Delivering Capecitabine to Pancreatic Tumor. *ACS Applied Bio Materials*, 7(12), 7838–7851. <https://doi.org/10.1021/acsabm.4c00019>
- Vakili, R., Xu, S., Al-Janabi, N., Gorgojo, P., Holmes, S. M., & Fan, X. (2018). Microwave-assisted synthesis of zirconium-based metal organic frameworks (MOFs): Optimization and gas adsorption. *Microporous and Mesoporous Materials*, 260(October 2017), 45–53. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2017.10.028>
- van Essen, M., Thür, R., van den Akker, L., Houben, M., Vankelecom, I. F. J., Nijmeijer, K., & Borneman, Z. (2021). Tailoring the separation performance of ZIF-based mixed matrix membranes by MOF-matrix interfacial compatibilization. *Journal of Membrane Science*, 637, 119642.
- Vo, T. K., Le, V. N., Nguyen, V. C., Song, M., Kim, D., Yoo, K. S., Park, B. J., & Kim, J. (2020). Microwave-assisted continuous-flow synthesis of mixed-ligand UiO-66(Zr) frameworks and their application to toluene adsorption. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 86, 178–185. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jiec.2020.03.001>
- Vuong, Q. V, Golding, J. B., Nguyen, M., & Roach, P. D. (2010). Extraction and isolation of catechins from tea. *JOURNAL OF SEPARATION SCIENCE*, 33(21), 3415–3428. <https://doi.org/10.1002/jssc.201000438>
- Waheed, I., Ali, A., Tabassum, H., Khatoon, N., Lai, W.-F., & Zhou, X. (2024). Lipid-based nanoparticles as drug delivery carriers for cancer therapy. *Frontiers in Oncology*, 14, 1296091. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1296091>

- Wang, H., Li, Z., Meng, Y., Lv, G., Wang, J., Zhang, D., Shi, J., Zhai, X., Meng, X., & Zou, X. (2024). Co-delivery mechanism of curcumin/catechin complex by modified soy protein isolate: Emphasizing structure, functionality, and intermolecular interaction. *Food Hydrocolloids*, 152, 109958. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2024.109958>
- Wang, J.-J., Lei, K.-F., & Han, F. (2018). Tumor microenvironment: recent advances in various cancer treatments. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 22(12).
- Wang, Q., Zhang, X., Huang, L., Zhang, Z., & Dong, S. (2017). GOx@ZIF-8(NiPd) Nanoflower: An Artificial Enzyme System for Tandem Catalysis. *Angewandte Chemie*, 129(50), 16298–16301. <https://doi.org/10.1002/ange.201710418>
- Wang, Y., Yan, J., Wen, N., Xiong, H., Cai, S., He, Q., Hu, Y., Peng, D., Liu, Z., & Liu, Y. (2020). Metal-organic frameworks for stimuli-responsive drug delivery. *Biomaterials*, 230(June 2019), 119619. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.119619>
- Wu, F., Liu, Y., Cheng, H., Meng, Y., Shi, J., Chen, Y., & Wu, Y. (2021). Enhanced Cancer Starvation Therapy Based on Glucose Oxidase/3-Methyladenine-Loaded Dendritic Mesoporous OrganoSilicon Nanoparticles. *Biomolecules*, 11(9). <https://doi.org/10.3390/biom11091363>
- Wu, M.-X., & Yang, Y.-W. (2017). Metal–Organic Framework (MOF)-Based Drug/Cargo Delivery and Cancer Therapy. *Advanced Materials*, 29(23), 1606134. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/adma.201606134>
- Wu, M., Zhang, Q., Zhang, Q., Wang, H., Wang, F., Liu, J., Guo, L., & Song, K. (2022). Research Progress of UiO-66-Based Electrochemical Biosensors. *Frontiers in Chemistry*, 10(January), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.842894>
- Xiao, X., Wang, T., Li, L., Zhu, Z., Zhang, W., Cui, G., & Li, W. (2019). Co-delivery of cisplatin(IV) and capecitabine as an effective and non-toxic cancer treatment. *Frontiers in Pharmacology*, 10(FEB), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00110>
- Xiao, Y., Lai, F., Xu, M., Zheng, D., Hu, Y., Sun, M., & Lv, N. (2023). Dual-Functional Nanoplatform Based on Bimetallic Metal-Organic Frameworks for Synergistic Starvation and Chemodynamic Therapy. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 9(4), 1991–2000. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.2c01476>
- Xu, J., Chen, L., Shu, W., Zhang, F.-Z., Xie, B.-X., Wang, H.-S., Wang, Y.-L., & Lin, R.-G. (2022). Folic acid modified UiO-66 nano drug carrier for combination therapy. *New Journal of Chemistry*, 46(44), 21428–21433. <https://doi.org/10.1039/D2NJ02523J>
- Yaghi, O. M., Li, G., & Li, H. (1995). Selective binding and removal of guests in a microporous metal–organic framework. *Nature*, 378(6558), 703–706. <https://doi.org/10.1038/378703a0>

- Yang, F., He, Q., Dai, X., Zhang, X., & Song, D. (2023). The potential role of nanomedicine in the treatment of breast cancer to overcome the obstacles of current therapies. *Frontiers in Pharmacology*, 14(February), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1143102>
- Yang, J., Dai, D., Zhang, X., Teng, L., Ma, L., & Yang, Y.-W. (2023). Multifunctional metal-organic framework (MOF)-based nanoplatfoms for cancer therapy: from single to combination therapy. *Theranostics*, 13(1), 295–323. <https://doi.org/10.7150/thno.80687>
- Yasmin, T., Mahmood, A., Farooq, M., Rehman, U., Sarfraz, R. M., Ijaz, H., Akram, M. R., Boubli, A., Salem Bekhit, M. M., Ernst, B., & Benguerba, Y. (2023). Quince seed mucilage/ β -cyclodextrin/Mmt-Na⁺-co-poly (methacrylate) based pH-sensitive polymeric carriers for controlled delivery of Capecitabine. *International Journal of Biological Macromolecules*, 253(P4), 127032. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.127032>
- Yoo, J., Park, C., Yi, G., Lee, D., & Koo, H. (2019). Active Targeting Strategies Using Biological Ligands for Nanoparticle Drug Delivery Systems. In *Cancers* (Vol. 11, Issue 5). <https://doi.org/10.3390/cancers11050640>
- Zhai, Z., Qu, X., Li, H., Ouyang, Z., Yan, W., Liu, G., Liu, X., Fan, Q., Tang, T., Dai, K., & Qin, A. (2014). Inhibition of MDA-MB-231 breast cancer cell migration and invasion activity by andrographolide via suppression of nuclear factor- κ B-dependent matrix metalloproteinase-9 expression. *Molecular Medicine Reports*, 11. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2872>
- Zhan, L., Yin, X., Zhang, Y., Ju, J., Wu, Y., Ding, L., Li, C., Chen, X., & Wang, Y. (2023). Polydopamine-guarded metal-organic frameworks as co-delivery systems for starvation-assisted chemo-photothermal therapy. *Biomaterials Advances*, 146, 213306. <https://doi.org/10.1016/j.bioadv.2023.213306>
- Zhang, F. (2015). Facile synthesis of MIL-100(Fe) under HF-free conditions and its application in the acetalization of aldehydes with diol. *Chemical Engineering Journal*, 259, 183–190.
- Zhang, L., Wan, S. S., Li, C. X., Xu, L., Cheng, H., & Zhang, X. Z. (2018). An Adenosine Triphosphate-Responsive Autocatalytic Fenton Nanoparticle for Tumor Ablation with Self-Supplied H₂O₂ and Acceleration of Fe(III)/Fe(II) Conversion. *Nano Letters*, 18(12), 7609–7618. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.8b03178>
- Zhang, Y., Wu, Y., Du, H., Li, Z., Bai, X., Wu, Y., Li, H., Zhou, M., Cao, Y., & Chen, X. (2024). Nano-Drug Delivery Systems in Oral Cancer Therapy: Recent Developments and Prospective. In *Pharmaceutics* (Vol. 16, Issue 1). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16010007>
- Zhao, Z., Huang, Y., Liu, W., Ye, F., & Zhao, S. (2020). Immobilized Glucose Oxidase on Boronic Acid-Functionalized Hierarchically Porous MOF as an Integrated Nanozyme for One-Step Glucose Detection. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, XXXX. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.9b07631>

- Zheng, C., Wang, Y., Phua, S. Z. F., Lim, W. Q., & Zhao, Y. (2017). ZnO–DOX@ZIF-8 Core–Shell Nanoparticles for pH-Responsive Drug Delivery. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 3(10), 2223–2229. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.7b00435>
- Zhuang, Y. (2023). *Zirconium - Based Metal - Organic Frameworks As Drug Delivery*. February.
- Zoghi, M., Pourmadadi, M., Yazdian, F., Nigjeh, M. N., Rashedi, H., & Sahraeian, R. (2023). Synthesis and characterization of chitosan/carbon quantum dots/Fe₂O₃ nanocomposite comprising curcumin for targeted drug delivery in breast cancer therapy. *International Journal of Biological Macromolecules*, 249(January), 125788. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.125788>
- Zong, Z., Tian, G., Wang, J., Fan, C., Yang, F., & Guo, F. (2022). Recent Advances in Metal–Organic-Framework-Based Nanocarriers for Controllable Drug Delivery and Release. In *Pharmaceutics* (Vol. 14, Issue 12). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14122790>

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : MAHSA HEİDARNEJAD

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2004, Sakarya Üniversitesi/Fen Edebiyat Fakültesi/Kimya Bölümü
- **Yüksek lisans** : 2025, Sakarya Üniversitesi/Fen Bilimleri Enstitüsü /Fizikokimya.

TEZDEN TÜRETİLEN ESERLER:

DİĞER ESERLER:

Projelerde Yaptığı Görevler

İlaç Taşıyıcı Sistem Olarak Valonia Tanin ile İşlevselleştirilmiş, Glikoz Oksidaz Modifiye, CAP Yüklü Mıl-100'Ün Meme Kanseri Tedavisinde Açlık Terapisi Etkinliğinin Değerlendirilmesi, BAPK Projesi, Proje No: 2024-25-54-121, Projede Bursiyer, 2024.

Eserler

B. ESCI ve/veya Scopus kapsamındaki dergilerde yayımlanmış makale:

- 1.Özsoy M., Heidarnejad M. Manufacture, characterization and in vitro drug release studies of chitosan-PVA-MNPs hydrogel essenced drug delivery system for anticancer drug quercetin, Journal of Research in Pharmacy 2025; 29 (1): 360-369. DOI: 10.29228/jrp.2022.00

C. Uluslararası kongre ve sempozyumlarda sözlü olarak sunulan ve tam metin/özet olarak yayımlanan tebliğ:

1. Heidarnejad M, Özsoy M, Camcı Y, Özacar M., Synthesis of Fe₃O₄ Magnetic Nanoparticles, Modifying with Tannic Acid and Loading and Releasing Application of Salicylic Acid, International Conference on Nanotechnology Research and Innovation, November 20-24, 2023, University of Aveiro, Aveiro, Portugal.

2. Heidarnejad M, Özsoy M, Özacar M., Synthesis of chitosan-PVA hydrogel as a drug delivery system and in vitro loading and release studies of resveratrol, 6th International Conference on Nanomaterials Science and Mechanical Engineering, 86, July 9-12, 2024, University of Aveiro, Portugal.
3. Heidarnejad M, Demiray D, Yılmaz S, Orkan uçar İ, Özacar M, Synthesis and Characterization of Chitosan-Gelatin Biocomposite Wound Dressing with *Alchemilla ellenbergiana* Extract, 2nd International Conference on Nanotechnology Research and Innovation, November 19-22, 2024, University of Aveiro, Aveiro, Portugal.
4. Şakar S, Heidarnejad M, Özacar M, Synthesis and in vitro drug release of gentamicin-loaded gelatin-chitosan hydrogel, 2nd International Conference on Nanotechnology Research and Innovation, November 19-22, 2024, University of Aveiro, Aveiro, Portugal.

D. Ulusal kongre ve sempozyumlarda poster olarak sunulan ve yayımlanan tebliğ:

1. Heidarnejad M, Masudi K, APTES Modifikasyonlu, Magnetik Nanopartiküller ile Sipprofloksasin Yükleme, Salım ve Karakterizasyonu, T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı Yurtdışı Türkler ve Akraba Topluluklar Başkanlığı, 8. Uluslararası Öğrenci Bilimler Kongresi, 31 Ekim- 3 Kasım 2024, Sanko Üniversitesi, Gaziantep, Türkiye