



T.C.
KONYA TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**KÜKÜRT ATOMU İÇEREN FARKLI
KALİKS[4]AREN AMİT TÜREVLERİNİN
HAZIRLANMASI VE BELİRLİ İLAÇ ETKEN
MADDELERİNİ ALGILAMA
ÖZELLİKLERİNİN KUARTZ KRİSTAL
MİKROBALANS SİSTEMİNDE
İNCELENMESİ**

Yasir DEMİR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Kasım-2020
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

TEZ KABUL VE ONAYI

Yasir DEMİR tarafından hazırlanan “Kükürt Atomu İçeren Farklı Kaliks[4]aren Amit Türevlerinin Hazırlanması ve Belirli İlaç Etken Maddelerini Algılama Özelliklerinin Kuartz Kristal Mikrobals Sisteminde İncelenmesi” adlı tez çalışması 12/11/2020 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Konya Teknik Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan

Prof. Dr. Hüseyin DEVECİ

Danışman

Prof. Dr. Mustafa TABAKCI

Üye

Doç. Dr. Ezgi AKCEYLAN

İmza

.....

.....

.....

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Saadettin Erhan KESEN
Enstitü Müdürü

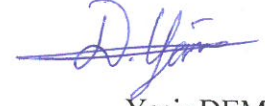
Bu tez çalışması Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinatörlüğü tarafından 191016041 nolu proje ile desteklenmiştir.

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.



Yasir DEMİR

Tarih: 25.11.2020

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KÜKÜRT ATOMU İÇEREN FARKLI KALİKS[4]AREN AMİT TÜREVLERİNİN HAZIRLANMASI VE BELİRLİ İLAÇ ETKEN MADDELERİNİ ALGILAMA ÖZELLİKLERİNİN KUARTZ KRİSTAL MİKROBALANS SİSTEMİNDE İNCELENMESİ

Yasir DEMİR

Konya Teknik Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Mustafa TABAKCI

2020, 122 Sayfa

Jüri

Prof. Dr. Mustafa TABAKCI
Prof. Dr. Hüseyin DEVECİ
Doç. Dr. Ezgi AKCEYLAN

Bu çalışmada, amit grubu ve kükürt içeren kaliks[4]aren türevleri ile kaplanan QCM sensörlerin hazırlanması ve farklı ilaç etken maddelerine (ibuprofen, difenilhidramin, aminofenazon, naproksen, atenolol, parasetamol, fluourasil, L-askorbik asit) karşı sulu ortamda algılama özelliklerinin incelenmesi hedeflendi. QCM sisteminde kullanılacak farklı amit grupları ile türevlendirilmiş kaliks[4]aren **KFA** ve **KPTA** türevleri sentezlendi. Bu türevleri ve karşılaştırma için alkil grubu içeren kaliks[4]aren **KPA** türevi de sentezlendi. Elde edilen türevlerin yapı analizleri ¹H-NMR spektroskopisi ile gerçekleştirildi. Sentezlenen kaliks[4]aren türevleri, QCM kristalleri üzerine çözeltide bekletme yöntemi kullanılarak kaplı QCM sensörleri hazırlandı. Sıvı temaslı sistem içerisinde kullanılan kaliks[4]aren türevi ile kaplı QCM kristalleri farklı konsantrasyonlardaki ilaç etken maddesi çözeltilerine karşı algılama çalışması gerçekleştirildi. Bu algılama çalışmasında kaliks[4]aren **4**, **KFA**, **KPTA** ve **KPA** türevleri kullanıldı. Hem aromatik halkaya hem de karbonil ve amit grubuna sahip olması nedeniyle kaliks[4]aren **KFA** türevi, stokiyometrik oran açısından en etkili kaplama malzemesi olduğu ortaya çıktı. Kaliks[4]aren **KFA** türevi kullanılarak, farklı konsantrasyonlardaki ilaç etken maddelerine karşı algılama çalışmalarından elde edilen verilere göre, adsorpsiyon özellikleri Langmuir ve Freundlich izotermi ile, bağlanma sabiti Scatchard izotermine göre hesaplandı. Kaliks[4]aren **KFA** türevi ile kaplanmış QCM sensörü ile farklı ilaç etken maddelerine karşı tekrarlanabilirlik çalışması gerçekleştirildi. Elde edilen sonuçlara göre, amit grubu içeren kaliks[4]aren türevleri ile kaplı QCM sensörleri, sulu ortamda farklı ilaç etken maddelerinin algılanması için etkili oldukları görüldü.

Anahtar Kelimeler: Amit, İlaç Etken Maddeleri, Kaliksaren, Kimyasal Sensör, Kuartz Kristal Mikrobaleans, Sensör

ABSTRACT

MS THESIS

PREPARATION OF DIFFERENT CALIX[4]ARENE AMID DERIVATIVES BEARING SULPHUR ATOMS AND INVESTIGATION OF THEIR SENSING PROPERTIES FOR CERTAIN ACTIVE DRUGS ON QUARTZ CRYSTAL MICROBALANCE SYSTEM

Yasir DEMİR

Konya Technical University
Institute of Graduate Studies
Department of Chemical Engineering

Advisor: Prof. Dr. Mustafa TABAKCI

2020, 122 Pages

Jury

Prof. Dr. Mustafa TABAKCI
Prof. Dr. Hüseyin DEVECİ
Assoc. Prof. Dr. Ezgi AKCEYLAN

In this study, the aim is investigation of sensing properties of calix[4]arene derivatives, which is include amide groups and sulfur, coated QCM sensors towards several pharmaceutical active ingredient, such as ibuprofen, diphenhydramine, aminophenazone, naproxen, atenolol, paracetamol, fluorouracil, L-ascorbic acid in aqueous media. Calix[4]arene derivatives, **CPhA** and **CPTA** which is include different amide groups, was synthesized to use QCM system and another calix[4]aren derivative **CPrA**, which has alkyl groups, was synthesized to compare sensing properties of amide group effects. All calix[4]arene derivatives were characterized by ¹H-NMR spectrometry. QCM crystals were coated with calix[4]arene derivatives by soaking method. In liquid contact systems, calix[4]arene derivative coated QCM sensors were used to sensing studies towards different concentration of pharmaceutical active ingredient. Calix[4]arene **4**, **CPhA**, **CPTA**, and **CPrA** derivatives were used for sensing studies. According to results, calix[4]arene **CPhA** derivative was shown most effective sensing properties and stoichiometric ratio because of having amide, carbonyl groups and aromatic rings. By using calix[4]arene **CPhA** derivative, had prepared different amount of QCM crystals to investigate sensing parameters towards different concentrations of pharmaceutical active ingredients. According to datas, Langmur, Freundlich and Scatchard isotherms was calculated to investigate adsorption and association constant. Also, repeatability of calix[4]arene **CPhA** coated QCM sensor was studied towards pharmaceutical active ingredients. According to results obtained, it was determined that calix[4]arene derivatives with functionalized amide groups shows that effective to detect different pharmaceutical active ingredient in aqueous media.

Keywords: Amide, Calixarene, Chemical Sensor, Pharmaceutical Active Ingredients, Quartz Crystal Microbalance, Sensor

ÖNSÖZ

Bu çalışma, Konya Teknik Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümü öğretim üyesi Prof. Dr. Mustafa TABAKCI'nın danışmanlığında hazırlanarak Konya Teknik Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü'ne yüksek lisans tezi olarak sunulmuştur.

Çalışmalarımın hazırlanması ve yürütülmesinde benden desteğini esirgemeyen, bilgi birikimi ile yönlendiren saygı değer hocam, danışmanım Prof. Dr. Mustafa TABAKCI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarımı gerçekleştirmem için bana laboratuvar imkanı sağlayan Konya Teknik Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölüm Başkanlığı'na teşekkür ederim. Ayrıca bu çalışmayı 191016041 numaralı proje ile destekleyen Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim.

Çalışmalarımda gerekli desteği sağlayan Prof. Dr. Serkan ERDEMİR'e ve Arş. Gör. Dr. Farabi TEMEL'e teşekkürlerimi sunarım. Arkadaşlarım doktora öğrencileri Egemen ÖZÇELİK ve Muhammed Hüseyin ORHAN'a, yüksek lisans öğrencileri İlker ŞENKUL, Seda Büşra ÇANÇİN ve Ahmet ÖZDEMİR'e yardımlarından ve dostluklarından dolayı teşekkürü borç bilirim.

Yoğun çalışmalarım süresince maddi ve manevi her türlü destek veren, sabır ve sevgisiyle her zaman yanımda olan babam Halil İbrahim DEMİR, annem Gülsün DEMİR, kardeşim Sümeyye DEMİR ve tüm aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezi babama ve anneme ithaf ediyorum.

Yasir DEMİR
KONYA-2020

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
ÖNSÖZ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
ÇİZELGELER LİSTESİ	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR	xv
1. GİRİŞ	1
1.1. İlaçlar.....	2
1.1.1. İlaçların yapısı ve kullanım alanları.....	2
1.2. Kaliksarenler	5
1.2.1. Kaliksarenlerin konformasyonel özellikleri.....	7
1.2.2. Kaliksarenlerin fonksiyonlandırılması.....	8
1.3. Kimyasal Sensörler	9
1.4. Kuartz Kristal Mikrobals (QCM)	11
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	15
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	31
3.1. Deneylerde Kullanılan Aletler ve Kimyasal Malzemeler	31
3.2. Amit Fonksiyonlu Kaliks[4]aren Bileşiklerinin Sentezi	32
3.2.1. 5,11,17,23-tetra- <i>ter</i> -Bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren (1)	32
3.2.2. 5,11,17,23-tetra- <i>ter</i> -Bütil-25,27-bis(3-bromopropoksi)-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren (2).....	33
3.2.3. 5,11,17,23-tetra- <i>ter</i> -Bütil-25,27-bis(3-tiyopropoksi)-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren (3).....	34
3.2.4. 5,17-Diformil-11,23-di- <i>ter</i> -bütil-25,27-bis(3-tiyopropoksi)-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren (4)	35
3.2.5. Metil fenoksiasetat (5a)	36
3.2.6. 2-Fenoksiasetohidrazid (6a).....	36
3.2.7. Metil 2-(4- <i>ter</i> -butilfenoksi)asetat (5b)	37
3.2.8. 2-(4- <i>ter</i> -bütilfenoksi)asetohidrazid (6b)	38
3.2.9. 5,17-di((2-(fenoksi)asetohidrazidilimino)metil)-11,23-di- <i>ter</i> -bütil-25,27-bis(3-tiyopropoksi)-26,28-dihidroksikaliks[4]aren (KFA)	38
3.2.10. 5,17-di(2-(4- <i>ter</i> -bütilfenoksi)asetohidrazidilimino)metil)-11,23-di- <i>ter</i> -bütil-25,27-bis(3-tiyopropoksi)-26,28-dihidroksikaliks[4]aren (KPTA)	39

3.2.11.	5,17-di((3-propilimino)metil)-11,23-di- <i>ter</i> -bütül-25,27-bis(3-tiyopropoksi)-26,28-dihidroksikaliks[4]aren (KPA)	40
3.3.	İlaç etken madde algılama çalışmaları	41
3.3.1.	Amit fonksiyonlu kaliks[4]aren kaplı QCM sensörlerin hazırlanması	41
3.3.2.	QCM sensör sistemi ve algılama yöntemi	43
4.	ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA.....	45
4.1.	Kükürt atomu içeren farklı kaliks[4]aren amit türevlerinin sentezi	45
4.2.	İlaç etken maddelerinin algılama çalışmaları.....	50
4.2.1.	Kaliks[4]aren 4 türevi ile kaplı QCM sensörünün ilaç etken maddelerinin algılama çalışması.....	51
4.2.2.	Kaliks[4]aren KPA türevi ile kaplı QCM sensörünün ilaç etken maddelerinin algılama çalışması.....	52
4.2.3.	Kaliks[4]aren KFA türevi ile kaplı QCM sensörünün ilaç etken maddelerinin algılama çalışması.....	54
4.2.4.	Kaliks[4]aren KPTA türevi ile kaplı QCM sensörünün ilaç etken maddelerinin algılama çalışması.....	55
4.2.5.	Kaplanmamış QCM sensörünün ve kaliks[4]aren türevleri ile kaplı QCM sensörlerinin algılama çalışması	57
4.2.6.	Kaliks[4]aren türevleri ile kaplı QCM sensörünün ilaç etken maddelerinin algılama çalışması.....	58
4.2.7.	Kaliks[4]aren türevlerinin adsorpsiyonlarının değerlendirilmesi	71
4.2.8.	Kaliks[4]aren KFA türevi ile kaplı en etkili QCM sensörünün tespit edilmesi	83
4.2.9.	Kaliks[4]aren KFA türevi ile yapılan farklı kaplamaların adsorpsiyonlarının değerlendirilmesi.....	98
4.2.10.	QCM sensörünün tekrarlanabilirliği	101
4.3.	Yüzey karakterizasyonu	103
5.	SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	106
5.1	Sonuçlar	106
5.2	Öneriler	107
KAYNAKLAR	108	
EKLER	112	
ÖZGEÇMİŞ	121	

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1. p-ter-bütikaliks[4]aren'in reaksiyon şeması	5
Şekil 1.2. p-ter-kaliks[4,5,6,7,8]aren'in gösterimleri	6
Şekil 1.3. Kaliksaren yapısının bölgeleri	7
Şekil 1.4. p-ter-Bütikaliks[4]arenin konformasyonları.....	8
Şekil 1.5. Kaliksarenlerin farklı biçimlerde fonksiyonlandırılması.....	9
Şekil 1.6. Sensör çalışma prensibi	10
Şekil 1.7. Sensörlerin Sınıflandırılması	11
Şekil 1.8. Bir piezoelektrik analizin gösterimi (Cooper ve Singleton, 2007).....	12
Şekil 1.9. QCM sisteminde kullanılan kuartz kristal çipler	12
Şekil 1.10. QCM'in çeşitli uygulamaları	13
Şekil 1.11. QCM cihazıyla yapılan tespit çalışmasının şematik gösterimi.....	13
Şekil 2.1. Stokiyometrik kompleksin 1:2 oranında gösterimi	15
Şekil 2.2. (a) C4C2'nin silika yüzeyine immobilize edilmesi (b) 1: 1 oranında C4C2 ve farklı pestisitlerin karışımının floresans yoğunluğu, (c) 390 nm'de floresans söndürme yoğunluğunun histogramı	15
Şekil 2.3. (a) ERY,KYS,NYS ve SRY baskılı nanosensör (MIP), (b) baskısız (NIP) nanosensörlerin tepkileri.....	16
Şekil 2.4. (a) Serum albümin yapısı (b) çalışmada kullanılan ilaçların yapıları.....	16
Şekil 2.5. İlaçların QCM sensörü üzerindeki tepkileri	17
Şekil 2.6. (a) QCM çipinin yüzeyinin hazırlanması (b) QCM sensörü üzerindeki tekrarlanabilirlik çalışması.....	17
Şekil 2.7. (a) Çok işlevlileştirilmiş supramolekül 6'nın sentezi (b) diklorofenak varlığında diğer ilaçların absorpsiyonu.....	18
Şekil 2.8. (a) HMM ve HA'nın bağlanma prosedürü (b) farklı insan proteinleri ile karıştırılmış HMM'nin floresans yoğunluğu.....	18
Şekil 2.9. (a) NJUP1 37 °C'de fosfat tamponu içinde floresans spektroskopisi de 460 nm de uyarılınca 574 nm'de absorpsiyon piki vermiştir (b) NJUP1'in proteinler ve sakaridler dahil olmak üzere çeşitli analitlere seçiciliği.....	19
Şekil 2.10. (a) Supramoleküler cleft 1 sentezi (b) cleft 1'in çeşitli ilaçlarla floresans emisyon spektrumları.....	19
Şekil 2.11. (a) Bileşik 6 sentez şeması, (b) QCM sensörüyle AA enantiyomerlerinin (1000 µM) ayrı algılama eğrileri (c) Bileşik 6 filminin L -AA enantiyomerine (1000 µM) tekrarlanabilirlik testi.....	20
Şekil 2.12. (a) Bileşik 5 için sentez şeması (b) Bileşik 5'in ERY molekülleri ile etkileşim şeması.....	21
Şekil 2.13. (a) QCM sensöründe ERY'nin 10 ile 200 µM konsantrasyonlarında ΔF ve ΔR cevapları (b) Sensörün ERY ve farklı biyolojik moleküllerle 200 µM'da frekans yanıtları (5-FU: flurourasil; PRC: paresatamol; DPM: dopamin; D-AA: D-askorbik asit; D-SER: D-serin; D-ARG: D-arjinin).....	21
Şekil 2.14. (a) MWCNT modifiye edilmiş elektrodu şematik gösterimi (b) 0,1 M fosfat tamponu (PBS)'de (pH-7,0) MWCNT-Nafyon/GCE'nin diferansiyel voltagramları A) 0,01 mM PA ve 0,01 mM Pyr varlığında farklı LD konsantrasyonlarında (2,0-300 µM) C) 0,01 mM LD ve 0,01 mM Tyr varlığında farklı PA konsantrasyonlarında (2,0-180,0 µM) E) 0,01 mM LD ve 0,01 mM PA varlığında farklı Tyr Konsantrasyonlarında (2,0-120,0 µM) B,D ve E'de LD, PA ve Tyr konsantrasyonlarına karşı tepe noktalarının kalibrasyon grafikleri.....	22
Şekil 2.15. Fluoksetin, sertralin ve sitalopram 100-1000 nm arasında sıyrılma voltogramları.....	22

Şekil 2.16. (a) Eritromisin (ERY) baskılı polimerik nanopartiküllerin şematik gösterimi (b) ERY moleküllerinin enjeksiyonu ile sistemin sıvı içindeki frekans tepkisi	23
Şekil 2.17. a) Hazırlanan nano sensörün kalibrasyon grafiği (frekans kayması ΔF 'ye karşı konsantrasyon C) , b) frekans kayması (ΔF) ve kütle değişimi (Δm) grafiği	23
Şekil 2.18. S-MA türevi modifiye edilmiş QCM sensörünün üretim sürecinin şematik gösterimi: 4-ATP modifikasyonu (a), S-MA birleştirme reaksiyonu (b), koruma grubu çıkarma (c) ve son olarak modifiye edilmiş S-MA türevi yüzey (d)	24
Şekil 2.19. (1) S-MA türevi modifiye edilmiş QCM sensörünün tipik frekans (a) ve direnç (b) tepkileri sulu 0,05 mM R-MA veya S-MA çözeltisine maruz bırakılır ve (a) ve (b) ΔF – ΔR gösterimi (1) $\Delta R/\Delta F$ değeri, uygulanan hedef konsantrasyonun fonksiyonuna göre değişimi	24
Şekil 2.20. SPE'nin altın işleme elektrotunda Ery-MIP film oluşumu şeması	25
Şekil 2.21. (1) Seçicilik deneylerinde kullanılan antibiyotik molekülleri (2) Ery-MIP'nin inkübasyonundan elde edilen normalize yanıtlar (a) 320 nM konsantrasyonda farklı antibiyotik (SMZ, AMO, Cipro, Azi, Clari ve Ery) içeren musluk suyu (b) Azi, Clari ve Ery'nin artan konsantrasyonlarını (0,04–40 μ M) içeren musluk suyu (3) Fosfat Tamponunda (PBS) her farklı antibiyotiğin (SMZ, AMO, Cipro, Azi, Clari ve Ery) 40 μ M konsantrasyonunda inkübe edildikten sonra Ery-MIP ve NIP modifiye SPE'lerden elde edilen normalleştirilmiş Diferansiyel darbeleri voltametri (DPV) yanıtları	26
Şekil 2.22. (1) ECL sensörünün şematik üretim şeması (2) (A) pH'ın ECL yoğunluğunun 50 μ M DPH ile değişimi üzerindeki etkisi . (B) 50 μ M DPH içeren 0.1 M PBS (pH 9.0) içinde Ru (bpy) ₃ ²⁺ 'nin farklı adsorpsiyon süresi altında ECL davranışları, (C) Tarama hızının 50 μ M DPH dahil ECL emisyonu 0.1 M PBS (pH 9.0) üzerindeki etkisi, (D) PMT'nin ECL sinyalleri üzerindeki etkisi (a) 50 μ M DPH ile, (b) DPH 0.1 M PBS (pH 9.0)	27
Şekil 2.23. (A) MWCNTs-Cys-AuNPs/Ru (bpy) ₃ ²⁺ /Nafyon/GCE'nin farklı DPH konsantrasyonları altında 0.1 M PBS (pH 9.0) içinde ECL yanıtları (a'dan h'ye: 0.02, 1, 10, 25, 100, 250, 500, 750 μ M). (B) DPH testi için doğrusal eğri. Giriş: düşük DPH konsantrasyonu altında doğrusal grafik. (C) Değiştirilmiş ECL sensörünün tekrarlanabilirliği. (D) 0.1 V s ⁻¹ tarama hızı ile 13 döngü için 0.1 mM DPH içeren 0.1 M PBS (pH 9.0) cinsinden sensörün ECL yoğunluğu	27
Şekil 2.24. (1) İbuprofen-N-(EG) ₆ C ₁₁ SH ibuprofen sodyum tuzunun sentez aşaması (2) NH ₂ (EG) ₆ C ₁₁ SH (koyu mavi) ve ibuprofen-N(EG) ₆ C ₁₁ SH (camgöbeği) QCM-D frekans eğrileri ve NH ₂ (EG) ₆ C ₁₁ SH (kahverengi) dağılım eğrileri ve ibuprofen-N(EG) ₆ C ₁₁ SH (kırmızı) altın substratlar üzerinde	28
Şekil 2.25. Altın alt tabakalar üzerindeki (a) NH ₂ (EG) ₆ C ₁₁ SH ve (b) ibuprofen-N(EG) ₆ C ₁₁ SH SAM'lerin bir diyagramı ve ilgili temas açısı ölçümleri.	28
Şekil 2.26. MIP/AuNCs/Ni/Au yüzeylerdeki metal içermeyen görünür ışık kaynaklı atom transfer radikal polimerizasyonunun (MVL ATRP) sentez şeması	29
Şekil 2.27. (1) a) MIP/AuNCs/Ni/Au kaplı yüzeyin Eritromisin konsantrasyon değerleri MIP/DPV eğrileri, b) MIP/AuNCs/Ni/Au regresyon grafiği (2) MIP/AuNCs/Ni/Au kaplı yüzey ile MIP/AuNCs/Ni/Au kaplı olmayan yüzeyin eritromisin seçicilik yanıtları	29
Şekil 3.1. Amit fonksiyonlu kaliks[4]arenleri sentez şeması	31
Şekil 3.2. <i>p-ter</i> -Bütikaliks[4]aren (1)'in sentez şeması	33
Şekil 3.3. (2) numaralı bileşiğin sentez şeması	34
Şekil 3.4. (3) numaralı bileşiğin sentez şeması	35
Şekil 3.5. (4) numaralı bileşiğin sentez şeması	35
Şekil 3.6. (5a) numaralı bileşiğin sentez şeması	36
Şekil 3.7. (6a) numaralı bileşiğin sentez şeması	37

Şekil 3.8. (5b) numaralı bileşiğin sentez şeması.....	37
Şekil 3.9. (6b) numaralı bileşiğin sentez şeması.....	38
Şekil 3.10. KFA bileşiğinin sentez şeması	39
Şekil 3.11. KPTA bileşiğinin sentez şeması	40
Şekil 3.12. KPA bileşiğinin sentez şeması	41
Şekil 3.13. QCM sensör sistemindeki hücre ekipmanları.....	42
Şekil 3.14. Deneyisel çalışmalarda kullanılan QCM aleti	43
Şekil 3.15. Çalışmalarda kullanılan QCM ölçüm düzeneğinin gösterimi	44
Şekil 4.1. Kaliks[4]aren 4 türevinin ¹ H-NMR spektrumu.....	46
Şekil 4.2. KPA'nın ¹ H-NMR spektrumu	47
Şekil 4.3. KFA'nın ¹ H-NMR spektrumu	47
Şekil 4.4. KPTA'nın ¹ H-NMR spektrumu.....	48
Şekil 4.5. Kaliks[4]aren KFA türevi için FT-IR spektrumu, kaliks[4]aren 4 (siyah), 6a türevi (kırmızı), kaliks[4]aren KFA (mavi)	49
Şekil 4.6. Kaliks[4]aren KPTA türevi için FT-IR spektrumu, kaliks[4]aren 4 (siyah), 6b türevi (kırmızı), kaliks[4]aren KPTA (mavi).....	49
Şekil 4.7. Kaliks[4]aren KPA türevi için FT-IR spektrumu, kaliks[4]aren 4 (siyah), kaliks[4]aren KPA (mavi).....	50
Şekil 4.8. Kaliks[4]aren 4 türevi	51
Şekil 4.9. Kaliks[4]aren 4 türevi (kaplama miktarı: 316 Hz) QCM sensörünün ilaç etken maddelerine karşı algılama değerleri (ΔHz)	52
Şekil 4.10. Kaliks[4]aren KPA türevi	53
Şekil 4.11. Kaliks[4]aren KPA türevi (kaplama miktarı: 368 Hz) QCM sensörünün ilaç etken maddelerine karşı algılama değerleri (ΔHz)	53
Şekil 4.12. Kaliks[4]aren KFA türevi	54
Şekil 4.13. Kaliks[4]aren KFA türevi (kaplama miktarı: 337 Hz) QCM sensörünün ilaç etken maddelerine karşı algılama değerleri (ΔHz)	55
Şekil 4.14. Kaliks[4]aren KPTA türevi	56
Şekil 4.15. Kaliks[4]aren KPTA türevi (kaplama miktarı: 345 Hz) QCM sensörünün ilaç etken maddelerine karşı algılama değerleri (ΔHz)	56
Şekil 4.16. İlaç etken maddelerinin 5 mM konsantrasyonundaki kaplanmamış QCM kristali (0 Hz) ile 4, KPA, KPTA ve KFA algılama çalışmasında frekans değişimleri (ΔHz).....	57
Şekil 4.17. Kaliks[4]aren türevleri ile kaplı QCM sensörlerin ibuprofen algılama çalışmasının frekans değişimleri (ΔHz).....	58
Şekil 4.18. Kaliks[4]aren türevleri ile kaplı QCM sensörlerin difenilhidramin algılama çalışmasının frekans değişimleri (ΔHz).....	59
Şekil 4.19. Kaliks[4]aren türevleri ile kaplı QCM sensörlerin naproksen algılama çalışmasının frekans değişimleri (ΔHz).....	59
Şekil 4.20. Kaliks[4]aren türevleri ile kaplı QCM sensörlerin atenolol algılama çalışmasının frekans değişimleri (ΔHz).....	60
Şekil 4.21. Kaliks[4]aren türevleri ile kaplı QCM sensörlerin L-(-)-askorbik asit algılama çalışmasının frekans değişimleri (ΔHz)	60
Şekil 4.22. Kaliks[4]aren türevleri ile kaplı QCM sensörlerin ibuprofen algılama çalışmasının stokiyometrik oran (SO) değerleri	61
Şekil 4.23. Kaliks[4]aren türevleri ile kaplı QCM sensörlerin difenilhidramin algılama çalışmasının stokiyometrik oran (SO) değerleri	62
Şekil 4.24. Kaliks[4]aren türevleri ile kaplı QCM sensörlerin naproksen algılama çalışmasının stokiyometrik oran (SO) değerleri	62

Şekil 4.25. Kaliks[4]aren türevleri ile kaplı QCM sensörlerin atenolol algılama çalışmasının stokiyometrik oran (SO) değerleri	63
Şekil 4.26. Kaliks[4]aren türevleri ile kaplı QCM sensörlerinin L-(-)-askorbik asit algılama çalışmasının stokiyometrik oran (SO) değerleri	63
Şekil 4.27. Kaliks[4]aren 4, KPA, KFA ve KPTA türevleri ile kaplı QCM sensörlerin farklı konsantrasyonlarda ibuprofene karşı algılama çalışmasının (A) frekans cevapları ve (B) regresyon grafikleri.....	65
Şekil 4.28. Kaliks[4]aren 4, KPA, KFA ve KPTA türevleri ile kaplı QCM sensörlerin farklı konsantrasyonlarda difenilhidramine karşı algılama çalışmasının (A) frekans cevapları ve (B) regresyon grafikleri	66
Şekil 4.29. Kaliks[4]aren 4, KPA, KFA ve KPTA türevleri ile kaplı QCM sensörlerin farklı konsantrasyonlarda naproksene karşı algılama çalışmasının (A) frekans cevapları ve (B) regresyon grafikleri.....	67
Şekil 4.30. Kaliks[4]aren 4, KPA, KFA ve KPTA türevleri ile kaplı QCM sensörlerin farklı konsantrasyonlarda atenolole karşı algılama çalışmasının (A) frekans cevapları ve (B) regresyon grafikleri	68
Şekil 4.31. Kaliks[4]aren 4, KPA, KFA ve KPTA türevleri ile kaplı QCM sensörünün farklı konsantrasyonlarda L-(-)-askorbik aside karşı algılama çalışmasının (A) frekans cevapları ve (B) regresyon grafikleri	69
Şekil 4.32. Kaliks[4]aren 4 türevinin bazı ilaç etken maddeleri için (A) Langmuir ve (B) Freundlich izotermi.....	72
Şekil 4.33. Kaliks[4]aren KPA türevinin bazı ilaç etken maddeleri için (A) Langmuir ve (B) Freundlich izotermi	73
Şekil 4.34. Kaliks[4]aren KFA türevinin bazı ilaç etken maddeleri için (A) Langmuir ve (B) Freundlich izotermi	74
Şekil 4.35. Kaliks[4]aren KPTA türevinin bazı ilaç etken maddeleri için (A) Langmuir ve (B) Freundlich izotermi	75
Şekil 4.36. Kaliks[4]aren 4 türevinin bazı ilaç etken maddeleri için Scatchard izotermi.....	79
Şekil 4.37. Kaliks[4]aren KPA türevinin bazı ilaç etken maddeleri Scatchard izotermi	80
Şekil 4.38. Kaliks[4]aren KFA türevinin bazı ilaç etken maddeleri için Scatchard izotermi.....	81
Şekil 4.39. Kaliks[4]aren KPTA türevinin bazı ilaç etken maddeleri için Scatchard izotermi.....	82
Şekil 4.40. Kaliks[4]aren KFA türevi (kaplama miktarı: 61 Hz) QCM sensörünün ilaç etken maddelerine karşı algılama değerleri (Δ Hz)	83
Şekil 4.41. Kaliks[4]aren KFA türevi (kaplama miktarı: 144 Hz) QCM sensörünün ilaç etken maddelerine karşı algılama değerleri (Δ Hz)	84
Şekil 4.42. Kaliks[4]aren KFA türevi (kaplama miktarı: 490 Hz) QCM sensörünün ilaç etken maddelerine karşı algılama değerleri (Δ Hz)	84
Şekil 4.43. Kaliks[4]aren KFA türevi (kaplama miktarı: 673 Hz) QCM sensörünün ilaç etken maddelerine karşı algılama değerleri (Δ Hz)	85
Şekil 4.44. Kaliks[4]aren KFA türevi (kaplama miktarı: 809 Hz) QCM sensörünün ilaç etken maddelerine karşı algılama değerleri (Δ Hz)	85
Şekil 4.45. Kaliks[4]aren KFA türevi ile farklı frekanslarda kaplı QCM sensörlerin ibuprofen algılama çalışmasının frekans değişimleri (Δ Hz)	86
Şekil 4.46. Kaliks[4]aren KFA türevi ile farklı frekanslarda kaplı QCM sensörlerin difenilhidramin algılama çalışmasının frekans değişimleri (Δ Hz)	87

Şekil 4.47. Kaliks[4]aren KFA türevi ile farklı frekanslarda kaplı QCM sensörlerin naproksen algılama çalışmasının frekans değişimleri (Δ Hz).....	87
Şekil 4.48. Kaliks[4]aren KFA türevi ile farklı frekanslarda kaplı QCM sensörlerin L-(-)-askorbik asit algılama çalışmasının frekans değişimleri (Δ Hz)	88
Şekil 4.49. Kaliks[4]aren KFA türevi ile farklı frekanslarda kaplı QCM sensörlerin ibuprofen algılama çalışmasının SO değerleri.....	89
Şekil 4.50. Kaliks[4]aren KFA türevi ile farklı frekanslarda kaplı QCM sensörlerin difenilhidramin algılama çalışmasının SO değerleri	89
Şekil 4.51. Kaliks[4]aren KFA türevi ile farklı frekanslarda kaplı QCM sensörlerin Naproksen algılama çalışmasının SO değerleri	90
Şekil 4.52. Kaliks[4]aren KFA türevi ile farklı frekanslarda kaplı QCM sensörlerin L-(-)-askorbik asit algılama çalışmasının SO değerleri	90
Şekil 4.53. Kaliks[4]aren KFA türevi (kaplama miktarı: 61 Hz) QCM sensörün farklı konsantrasyonlarda ilaç etken maddelerine karşı algılama çalışmasının (A) frekans cevapları ve (B) regresyon grafikleri	92
Şekil 4.54. Kaliks[4]aren KFA türevi (kaplama miktarı: 144 Hz) QCM sensörün farklı konsantrasyonlarda ilaç etken maddelerine karşı algılama çalışmasının (A) frekans cevapları ve (B) regresyon grafikleri	93
Şekil 4.55. Kaliks[4]aren KFA türevi (kaplama miktarı: 490 Hz) QCM sensörün farklı konsantrasyonlarda ilaç etken maddelerine karşı algılama çalışmasının (A) frekans cevapları ve (B) regresyon grafikleri	94
Şekil 4.56. Kaliks[4]aren KFA türevi (kaplama miktarı: 673 Hz) QCM sensörün farklı konsantrasyonlarda ilaç etken maddelerine karşı algılama çalışmasının (A) frekans cevapları ve (B) regresyon grafikleri	95
Şekil 4.57. Kaliks[4]aren KFA türevi (Kaplama miktarı: 809 Hz) QCM sensörün farklı konsantrasyonlarda ilaç etken maddelerine karşı algılama çalışmasının (A) frekans cevapları ve (B) regresyon grafikleri	96
Şekil 4.58. Kaliks[4]aren KFA türevi (kaplama miktarı: 61 Hz) QCM sensörün 2,5 mM konsantrasyonunda ibuprofen ilaç etken maddesine karşı tekrarlanabilirlik çalışmasının frekans değişimleri (Δ Hz).....	101
Şekil 4.59. Kaliks[4]aren KFA türevi (kaplama miktarı: 61 Hz) QCM sensörün 2,5 mM konsantrasyonunda difenilhidramin ilaç etken maddesine karşı tekrarlanabilirlik çalışmasının frekans değişimleri (Δ Hz).....	102
Şekil 4.60. Kaliks[4]aren KFA türevi (kaplama miktarı: 61 Hz) QCM sensörün 2,5 mM konsantrasyonunda naproksen ilaç etken maddesine karşı tekrarlanabilirlik çalışmasının frekans değişimleri (Δ Hz).....	102
Şekil 4.61. Kaliks[4]aren KFA türevi (kaplama miktarı: 61 Hz) QCM sensörün 2,5 mM konsantrasyonunda L-(-)-askorbik asit ilaç etken maddesine karşı tekrarlanabilirlik çalışmasının frekans değişimleri (Δ Hz).....	103
Şekil 4.62. (A) Kaplamasız QCM Kristali (0 Hz) (B) Kaliks[4]aren 4 türevi (316 Hz), (C) kaliks[4]aren KPA türevi (368 Hz), (D) kaliks[4]aren KPTA türevi (345 Hz), (E) kaliks[4]aren KFA türevi (61 Hz), (F) kaliks[4]aren KFA türevi (144 Hz), (G) kaliks[4]aren KFA türevi (337 Hz), (H) kaliks[4]aren KFA türevi (490 Hz), (I) kaliks[4]aren KFA türevi (673 Hz), (J) kaliks[4]aren KFA türevi (809 Hz)'in AFM görüntüleri.....	104

ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge 1.1. Bazı ilaç etken maddelerinin yapısı	2
Çizelge 1.2. Kullanım alanlarına göre bazı ilaçlar.....	5
Çizelge 4.1. Kaliks[4]aren 4, KPA, KFA ve KPTA türevleri ile kaplı QCM sensörlerinin bazı ilaç etken maddeleri için LOD ve S değerleri	71
Çizelge 4.2. Kaliks[4]aren 4, KPA, KFA ve KPTA türevleri ile kaplı QCM sensörlerinin bazı ilaç etken maddeleri için Langmuir ve Freundlich izotermi	76
Çizelge 4.3. Langmuir izotermiinde R_L sabitinin değerlendirilmesi	77
Çizelge 4.4. Kaliks[4]aren 4, KPA, KFA ve KPTA türevleri ile kaplı QCM sensörlerinin bazı ilaç etken maddeleri için Scatchard izotermi verileri	78
Çizelge 4.5. Kaliks[4]aren KFA türevi ile farklı frekanslarda kaplı QCM sensörlerinin bazı ilaç etken maddeleri için LOD ve S değerleri	98
Çizelge 4.6. Kaliks[4]aren KFA türevi ile farklı frekanslarda kaplı QCM sensörlerinin bazı ilaç etken maddeleri için Langmuir ve Freundlich izotermi	99
Çizelge 4.7. Kaliks[4]aren KFA türevi ile farklı frekanslarda kaplı QCM sensörlerinin bazı ilaç etken maddeleri için Scatchard izotermi	100
Çizelge 4.8. Kaliks[4]aren 4, KPA, KPTA ve KFA türevlerinin AFM ve temas açısı değerleri	105

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

μmol	: mikromol
μL	: mikrolitre
cm^3	: santimetreküp
dk	: dakika
g	: gram
Hz	: hertz
Hz	: hertz
M	: molarite
MHz	: megahertz
mL	: mililitre
mmol	: milimol
nmol	: nanomol
$^{\circ}\text{C}$	: derece santigrat
s	: saniye

Kısaltmalar

CH_3CN	: Asetonitril
FT-IR	: Fourier Transform Infrared Spectroscopy (Fourier Dönüşüm Kızılötesi Spektroskopisi)
HCl	: Hidroklorik Asit
HMTA	: Hekzametilentetramin
IUPAC	: Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
K_2CO_3	: Potasyum Karbonat
K_D	: Dağılım Katsayısı
KOH	: Potasyum Hidroksit
LOD	: Minimum Algılama Sınırı
MgSO_4	: Magnezyum Sülfat
NaOH	: Sodyum Hidroksit
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
QCM	: Kuartz Kristal Mikbalans
SD	: Standart Sapma
SO	: Stokiyometrik Oran
ter	: Tersiyer
TFA	: Trifloroasetikasit

1. GİRİŞ

Son yıllarda nüfusun hızlı artışı, yeni tür hastalıkların ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Bu hastalıkların tedavileri için teknolojik gelişmeler de göz önüne alındığında farklı doğal veya sentetik ilaçlara olan ihtiyacı karşılama üzere ilaç endüstrisi tarafından büyük bir atılım gerçekleştirilmiştir. Bu atılım sayesinde birçok farklı canlı organizma için yeni ilaçlar geliştirildi, bu ilaçlar arasında insanlar ve hayvanlar için antibiyotikler, ağrı kesiciler, ateş düşürücüler, kanser tedavi edici ilaçlar, antidepresanlar gibi ilaçların yanında bitkiler için pestisitler gibi birçok ilaç üretilmiş ve halen kullanılmaktadır. Kullanılan bu ilaçlar vücutta tedavi işlevini gerçekleştirdikten sonra ya metabolitler halinde tutulurlar ya da vücuttan atılırlar. Canlı vücutundan atılan bu maddeler ise atıksulara karışmaktadır. Bu durumda ise ilaçlar sucul ortamda bulunan canlıları tehdit etmektedir. Bu amaçla bilim insanları farklı doğal ve sentetik bileşikler ile farklı yöntemler geliştirerek bu atıkların yerinde ve doğru bir şekilde tespiti için çalışmaktadırlar.

Geliştirilen bu yöntemler arasında sensör sistemleri, belirli bir atığı, yüksek hassasiyetle, seçimli ve doğru bir şekilde tespit edebilmektedirler. Kütle hassasiyetli sensörler ise, yüzeylerinde meydana gelen değişimleri algılayabilen ve bunu anlamlı sinyallere çevirebilen sensör sistemlerinden birisidir. Kuartz Kristal Mikrobals (QCM) sistemi, nanogram seviyesindeki kütle değişimlerini algılayabilen, elektrot yüzeyine geliştirilen farklı algılayıcı moleküller veya polimerler ile kaplanarak hassasiyeti ve seçimliliği arttırılabilen, basit, kullanımı kolay kütle hassasiyetine sahip sensör sistemidir.

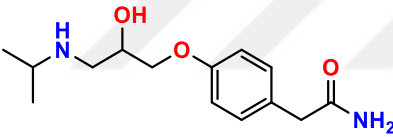
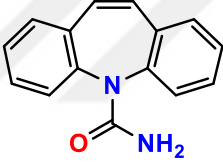
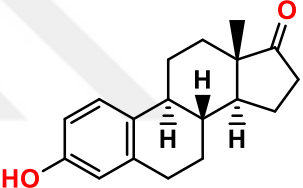
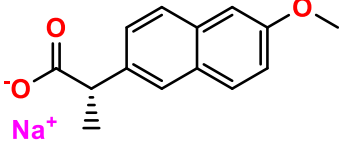
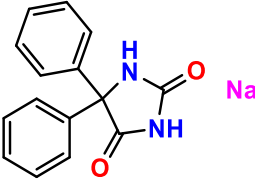
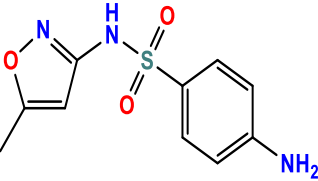
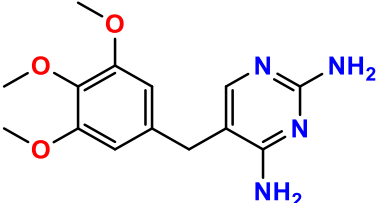
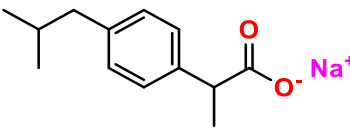
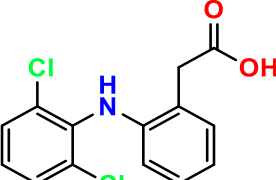
Bu sensör sistemlerinde farklı polimer veya sentetik moleküller kullanılabilir. Bu moleküller arasında supramoleküler kimyanın bir üyesi olan kaliksarenler, sınırsız türevlendirilebilme yeteneği, üç boyutlu yapısı, farklı moleküller ile kompleks yapabilme yeteneğine sahip makrosiklik bileşiklerdir. Endo veya ekzo kompleksler gerçekleştirerek, farklı analitleri algılayabilen kaliksarenler, farklı türdeki atıkların tespiti için ideal bir moleküller haline gelmiş ve son yıllarda da bilim insanları tarafından oldukça sık kullanılmaktadır.

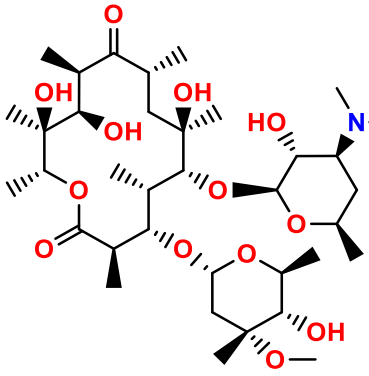
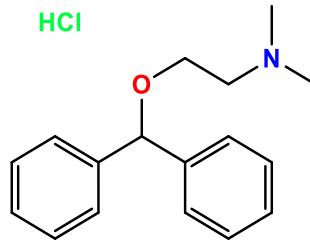
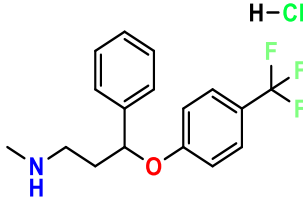
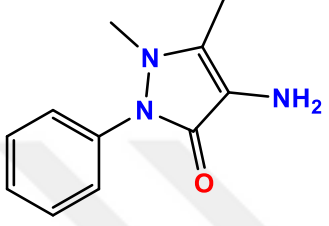
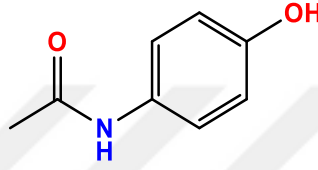
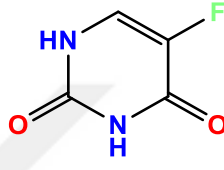
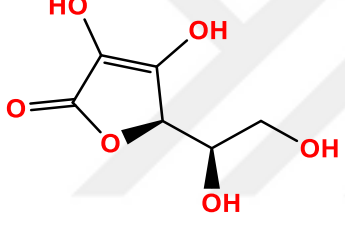
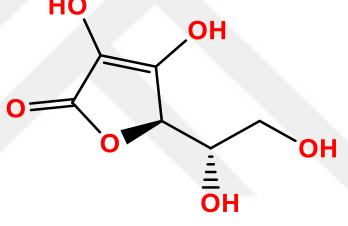
1.1. İlaçlar

1.1.1. İlaçların yapısı ve kullanım alanları

İlaçlar, herhangi bir hastalığın tanısı yapılarak semptomlarının azaltılabilmesi veya tedavi etmek için ve hastalıklardan korumak amacıyla hastaya uygulanan sentetik veya doğal etken maddelerdir. Son yıllarda, nüfusun hızla büyümesi sentetik ve doğal ilaçlara olan talebin artmasına sebep olmuştur. İlaç endüstrileri modern toplulukların ihtiyaçlarını karşılamak için hızla gelişti. İlaçlar arasında antibiyotikler, veterinerlik ve insanları tedavi etmek amacıyla yüksek kullanımları sebebiyle dünya çapında su kütlelerinde yaygın olarak tespit edilmektedir. İlaçlar atık sular ve yer altı sularında ortaya çıkarak çevre ve insan sağlığı için büyük tehlike oluşturmaktadır (Hu ve ark, 2020). Bazı ilaçların yapıları Çizelge 1.1’de gösterilmektedir.

Çizelge 1.1. Bazı ilaç etken maddelerinin yapısı

 atenolol	 karbamazepin	 estron
 naproksen sodyum	 fenitoin sodyum	 sulfametoksazol
 trimetoprim	 ibuprofen sodyum	 diklofenak

		
eritromisin	difenhidramin hidroklorür	fluoksetin hidroklorür
		
aminofenazon	parasetamol	5-florourasil
		
D-izoaskorbik asit	L-askorbik asit	

İbuprofen, ağrılarının yönetimi için yaygın olarak kullanılan steroidal olmayan, anti-enflamatuar bir ilaçtır. İbuprofen kimyasal olarak 2-(4-izobütilfenil) propiyonik asit olarak da bilinir (Das ve ark, 2018).

İzoaskorbik asit, meyve ve sebzelerde bol miktarda bulunan bitki özüdür. İnsan vücudunun kronik hastalıklara karşı korunmasında rol oynar. Antioksidan olarak gıdalarda, diyet takviyelerinde, kozmetik ürünlerinde vb. gibi alanlarda kullanıma sahiptir (Zhu ve ark, 2017).

Sülfametoksazol, bir sülfoamid türevidir ve antibiyotik olarak bakteriyel enfeksiyonlarda kullanılır. Farmasötik endüstrisinde N-amin ve karboksilik gruplarına sahip organik kirleticilerdir (Rostamizadeh ve ark, 2019).

Difenhidramin, hapşıрма, kaşıntı, kurdeşen ve burun akıntısı olmak üzere alerji ve soğuk algınlığı emptomlarını kontrol etmek için yaygın olarak kullanılan

antihistamindir. Difenhidramin aynı zamanda uykusuzluk, parkinsonizmin ve bulantı tedavilerinde de kullanılır (Shen ve ark, 2020).

Fenitoin, yaraların iyileşmesinde ve epilepsi hastalıklarında kullanılan bir ilaçtır. Bağırsak fistülü, diyabetik ayak ülseri ve kronik yaraların tedavisinde kullanılır (Abdollahi Fakhim ve ark, 2019).

4-aminofenazon, aminopirinin bir metabolitidir ve ağrıyı dindirmek, iltihap giderici ve ateş düşürücü özelliklere sahiptir (Arshad ve ark, 2014).

Naproksen, propiyonik asit türevidir ve eklem ağrıları, romatizmal ağrılar ve enflamatuvar hastalıkları tedavi etmek için kullanılır ve güçlü bir ağrı kesicidir (Hussain ve ark, 2020).

Diklofenak, fenilasetik asit türevi ve yaygın olarak kullanılan iltihap giderici ve ağrıyı hafifletmek için kullanılan bir ilaçtır (Nugrahani ve ark, 2019).

Karbamazepin, sinir aktivitesinde normal dengeyi koruyarak beyindeki nöbet aktivitelerinin yayılmasını azaltmaya yardımcı olur. Genellikle fokal ve jeneralize nöbetlerin tedavilerinde kullanılır (Al-Balawi ve ark, 2020).

Atenolol, kliniklerde en yaygın kullanılan β -blokerlardan biridir. β -blokerlar, adrenalin gibi hormonların kalp ve kan damarların üzerindeki etkisini engellemeye çalışır. Göğüs ağrıları, yüksek tansiyon, migreni önlemek, düzensiz kalp atışlarını ve kalp krizlerini tedavi etmek için kullanılır (Gad El-Hak ve ark, 2019).

Trimetoprim, diaminoprimidinler olarak bilinen sentetik antibakteriyel maddedir. Genellikle idrar yolu enfeksiyonlarında kullanılır (Hernández ve ark, 2018).

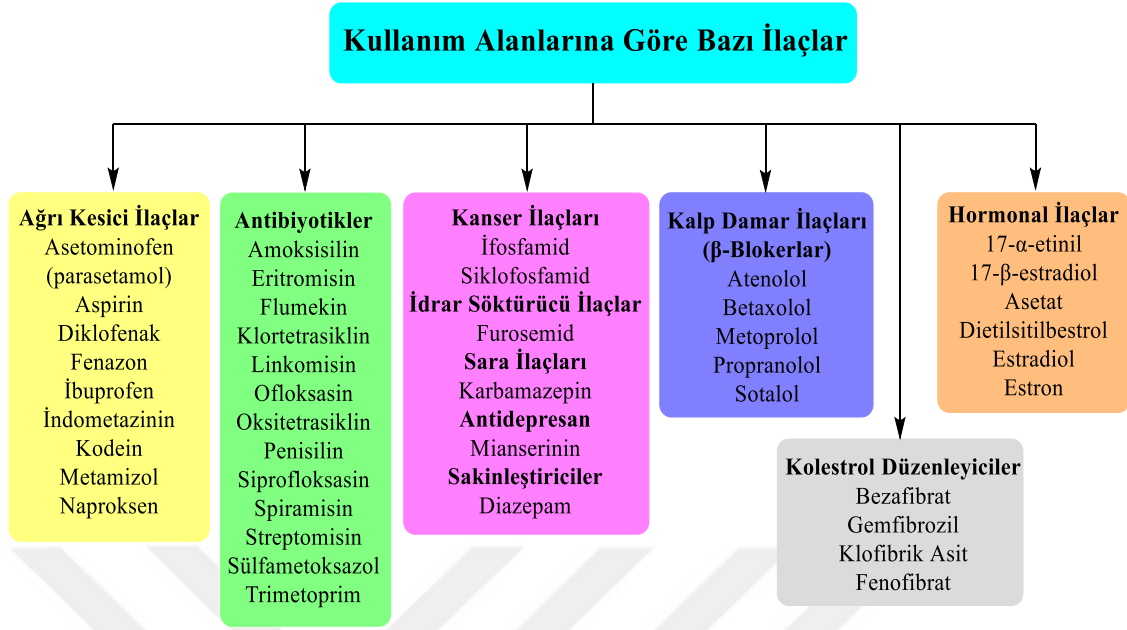
Eritromisin, makrolid antibiyotikler sınıfına girmektedir. Sıklıkla kullanılan bir antibiyotik türü olan eritromisin, sadece ilaç endüstrisinde değil aynı zamanda kümes hayvanları ve hayvancılık sektöründe de yaygın olarak kullanılmaktadır (Hua ve ark, 2019).

Fluoksetin, insanların psikolojik bozukluklarının tedavisinde ve depresyon rahatsızlıklarında kullanılan seçici bir serotonin geri alım inhibitörüdür. Fluoksetin, merkezi sinir sistemindeki serotonin konsantrasyonunu artırır (Nielsen ve Roslev, 2018).

Asetaminofen (parasetamol), dünyada yaygın olarak kullanılan Tylenol ismiyle de bilinen ağrının giderilmesi ve ateş düşürmek için kullanılan analjezik ve antipiretik bir ilaçtır (Wongso ve ark, 2020).

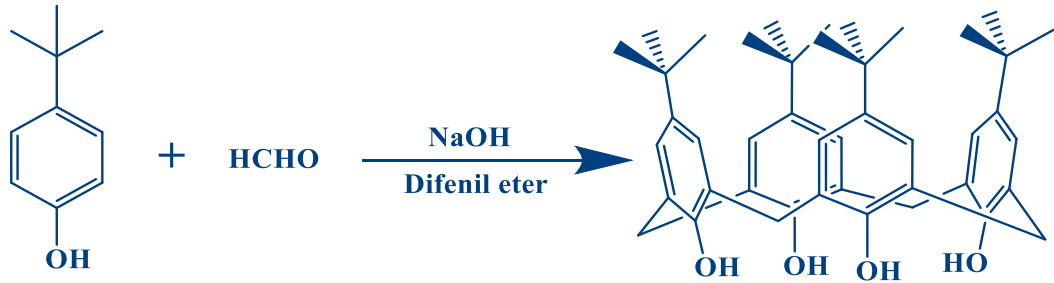
Flourourasil, pirimidin analogu olan ve anti-kanser olarak da kullanılan ilaçtır. Aynı zamanda kliniklerde katı tümörlerde güçlü bir ilaç olarak kullanılır (Dasgupta ve ark, 2020).

Çizelge 1.2. Kullanım alanlarına göre bazı ilaçlar



1.2. Kaliksarenler

Kaliksarenler, makrosiklik bileşiklerin ailesinde ve supramoleküler kimyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Kaliksarenlerin öncüsü olduğu düşünülen Adolph Von Baeyer, 1872 yılında ilk kez fenol ve formaldehit bileşikleriyle kondenzasyon reaksiyonu sonucunda sert reçine yapılı ürünler elde edildi, o yıllarda enstrümental analiz teknikleri yetersiz olduğundan karakterize edilmesi 70 yıl sonra olmuştur. Leo H. Baekeland 1908’de, bakalit olarak isimlendirdiği fenol formaldehit reçinesinin tepkimesini gerçekleştirerek ticari patent almıştır (Gutsche, 1983).

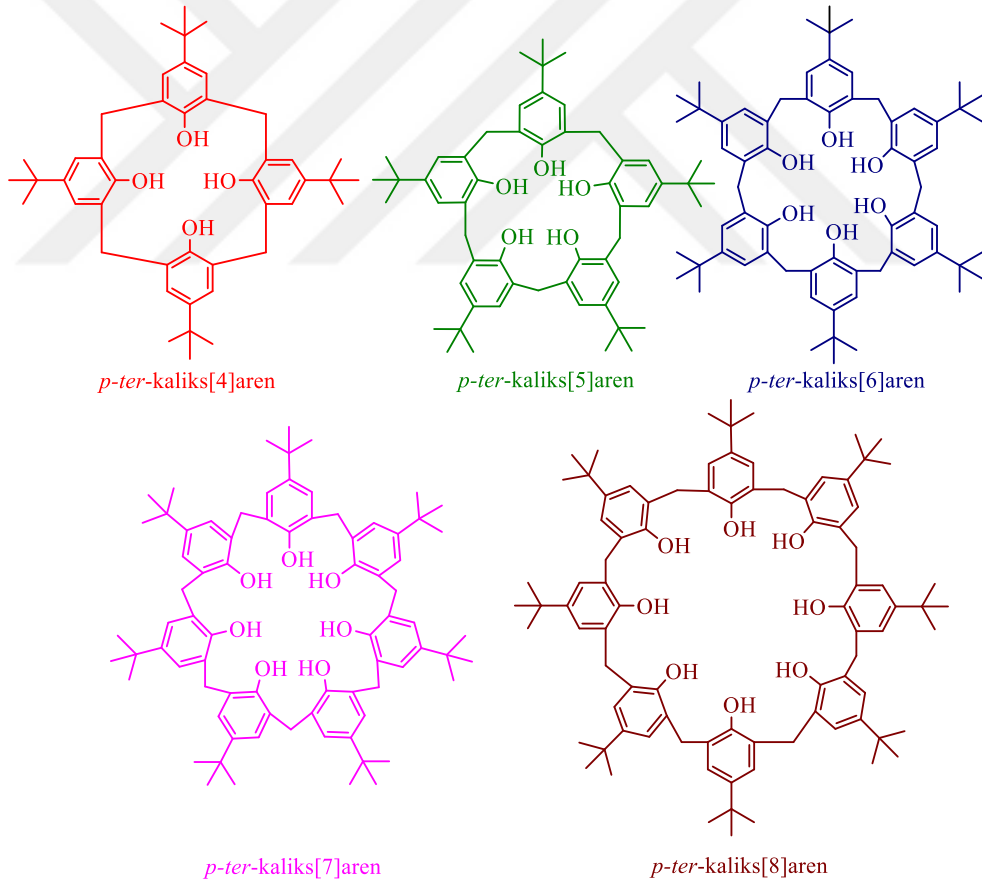


Şekil 1.1. p-ter-bütilkaliks[4]aren’in reaksiyon şeması

Avusturyalı bilim adamları Erich Ziegler ile Alois Zinke, 1940 senesinde formaldehit ve p-alkil içeren fenol bileşiklerini kullanarak kontrollü kondenzasyon

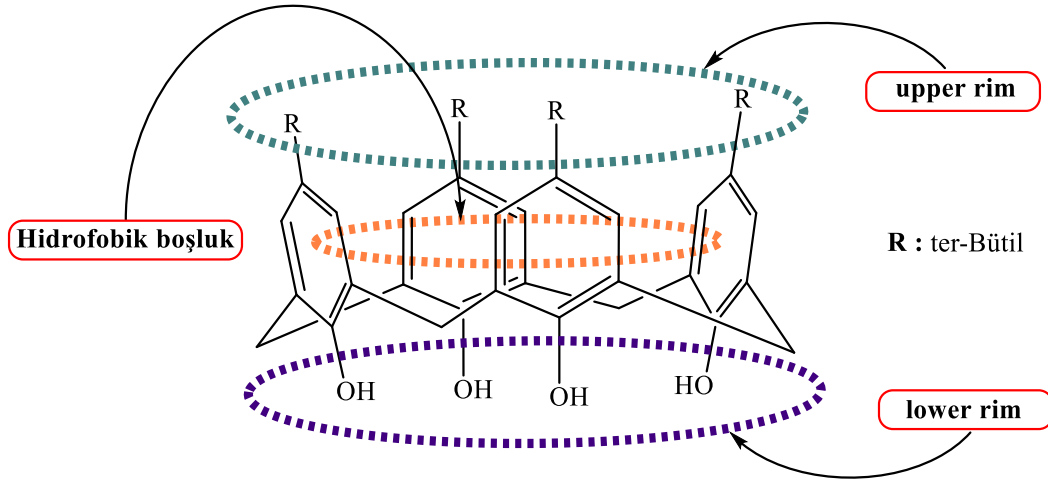
reaksiyonuyla erime noktası 340 °C’de p-tert-bütil fenol kristali üretilmiştir, ürün düşük çözünürlüklü ve yüksek molekül ağırlıklı halkalı bir tetramer yapısı oluşmuştur (Gutsche, 2008).

Zinke ve Ziegler’in elde ettikleri ürünleri C. David Gutsche aydınlatarak yapının tetramer, hekzamer ve oktamers karışımlar içerdiğini gözlemlemiştir. Bu bileşikler zaman içerisinde kaliksaren ismini almıştır (Gutsche ve Muthukrishnan, 1978). C. David Gutsche 1981’de oligomerik bileşiklere odaklanarak tepkime koşullarını düzenleyerek halkalı tetramer (*p-ter-kaliks[4]aren*), hekzamer (*p-ter-kaliks[6]aren*) ve oktamers (*p-ter-kaliks[8]aren*) yüksek verimlerle sentezlenirken, pentamer (*p-ter-kaliks[5]aren*) ve heptamer (*p-ter-kaliks[7]aren*) düşük verimle sentezlemektedir (Şekil1.2) (Gutsche ve ark, 1986). Çok sayıda aromatik halka içeren halka sayısı 3 ile 20 olan kaliksarenler günümüzde sentezlenmektedir (McMahon ve ark, 2002).



Şekil 1.2. *p-ter-kaliks[4,5,6,7,8]aren*’in gösterimleri

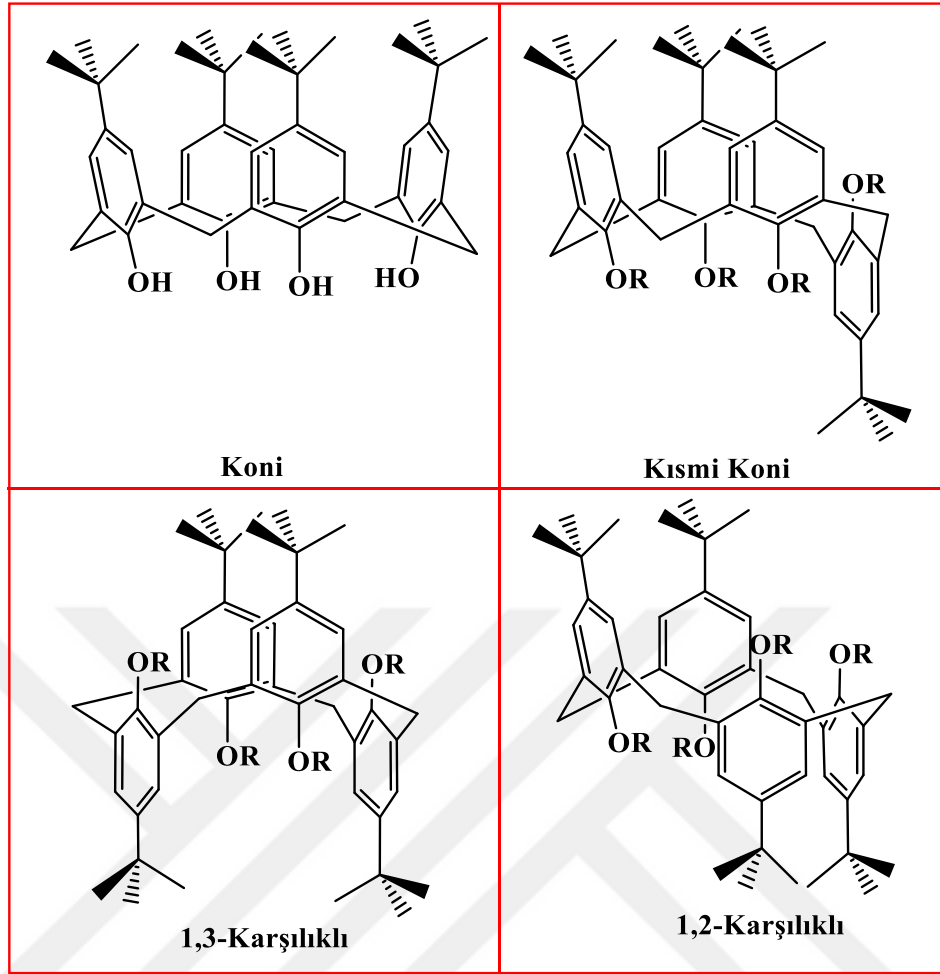
1.2.1. Kaliksarenlerin konformasyonel özellikleri



Şekil 1.3. Kaliksaren yapısının bölgeleri

Kaliksaren yapısı Şekil 1.3’de görüldüğü gibi üç bölgeden oluşmaktadır; geniş üst kısım (upper rim), dar alt kısım (lower rim) ve hidrofobik iç boşluğuna (annulus) denilmektedir. Kaliksarenlerin geniş üst bölgeye bağlanan yapıları sensör uygulamalarında ve belirli molekül veya iyonla etkileşime girer, dar alt bölge kaliksarenin fiziksel özelliklerinin belirlenmesini sağlar (Arduini ve ark, 1984).

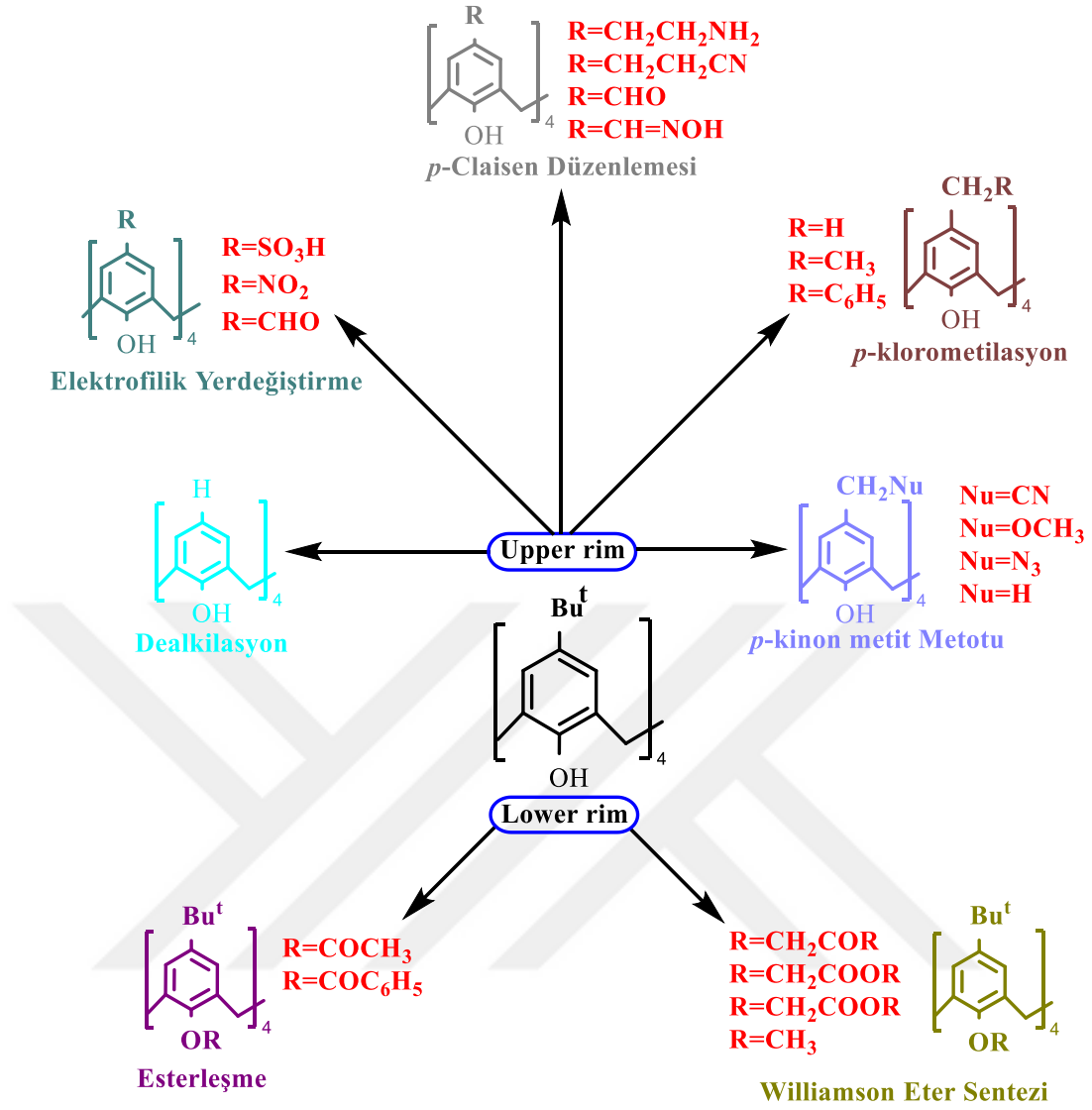
Kaliksarenlerin reaksiyonunda farklı ortam sıcaklığına, kullanılan çözücüye ve tepkimenin gerçekleştiği ortamın baz olmasına göre, fenolik birimlerin komşu fenollere bağ oluşturmasıyla farklı uzaysal yönelme gösterilebilir. Bunun sonucunda farklı konformasyonlar meydana gelmektedir ve NMR spektroskopisiyle konformasyonel yapıları kolayca anlaşılabilir (Gutsche, 1989). Kaliks[4]arenler dört kararlı konformasyonları vardır; koni, kısmi koni, 1,2-karşılıklı ve 1,3-karşılıklı konformasyonlarıdır (Şekil 1.4) (Gutsche, 1983). Bu konformasyonlarda en kararlı yapıya ve en yüksek simetriye sahip olanı koni konformasyonudur (Rizzoli ve ark, 1982).



Şekil 1.4. *p*-ter-Bütilkaliks[4]arenin konformasyonları

1.2.2. Kaliksarenlerin fonksiyonlandırılması

Kaliksarenler son yıllarda yapılan çalışmalarda supramoleküler kimyada önemli bir yer üstlenmiştir. Molekülün yapısındaki stabilite, esneklik ve hidrofobik boşluğun varlığı sebebiyle molekül veya iyon taşıyıcısı, yüzey, membran ve sensör gibi çalışmalarda kullanılabilir (Şekil 1.5). Fenolik birimlerin hidroksil radikallerinin türevlendirilebilmesi sayesinde kaliksarenlerin özelliklerini, çözünürlüğünü, mühendislik ve bilim alanındaki çalışma alanlarını arttırabilir. Kaliksarenler, üst kenar “Upper rim” ve dar kenara “Lower rim” bağlanan çeşitli fonksiyonel gruplar, molekülün farklı özellikler göstermesine sebep olmaktadır (Jana ve ark, 2019).

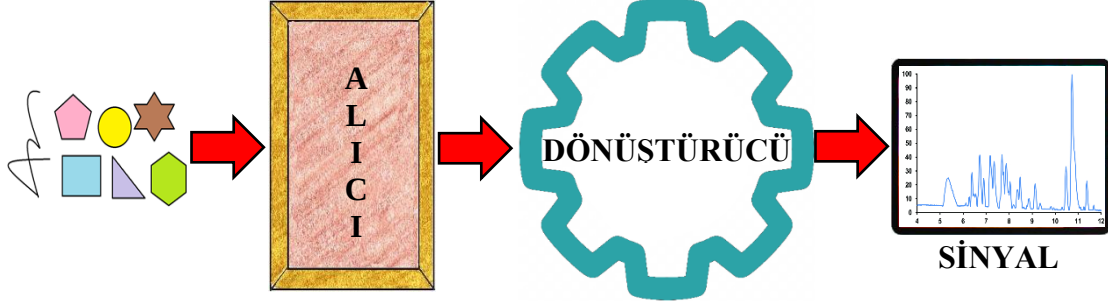


Şekil 1.5. Kaliksarenlerin farklı biçimlerde fonksiyonlandırılması

1.3. Kimyasal Sensörler

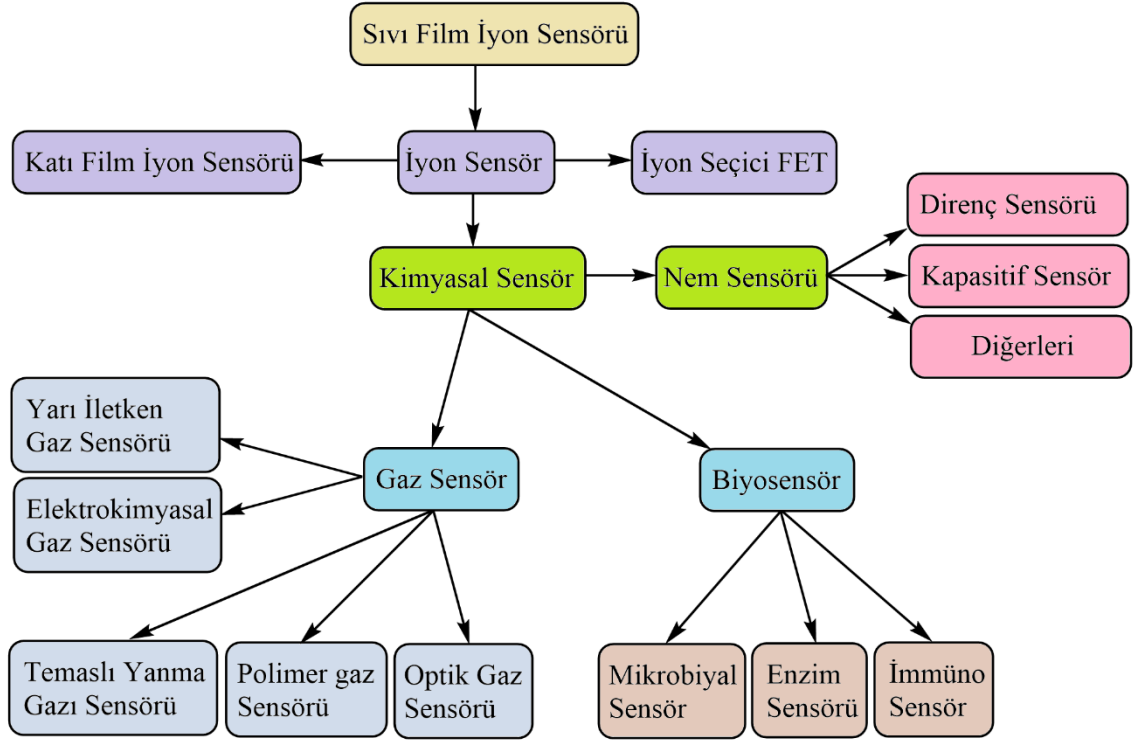
Belirli bir analite seçici ve geri dönüşümlü şekilde yanıt veren, belirli bir numune bileşeninin konsantrasyonunda toplam oluşum analizine kadar değişen giren kimyasal maddelerin miktarını analitik olarak elektrik sinyallerine dönüştüren analiz cihazına kimyasal sensör denir. Kimyasal bilgi, kimyasal bir bileşik tarafından yapılan kimyasal reaksiyondan, biyomateryalden veya her ikisinin kombinasyonu dönüştürücü bir analite doğru olabilir. Kimyasal sensörler; kimya, biyoloji, elektrik, optik, mekanik, akustik, termoloji, yarı iletken teknolojisi, mikroelettronik teknolojisi ve membran teknolojisi gibi alanlarda çalışma oluşturmaktadır. Kimyasal sensörün tarihi çok eskilere dayanmasa da, günlük hayattaki uygulamalarla endüstriyel proses izleme, gaz bileşimi analizi, tıp,

ulusal savunma ve kamu güvenliği ve küçük boyutlu, tatmin edici hassasiyet, daha geniş dinamik aralığı, düşük maliyet ve kolay gerçekleştirilebilen otomatik ölçüm gibi birçok mükemmel özelliği sayesinde yerinde ve sürekli algılaması ile cazibe kazanmaktadır.



Şekil 1.6. Sensör çalışma prensibi

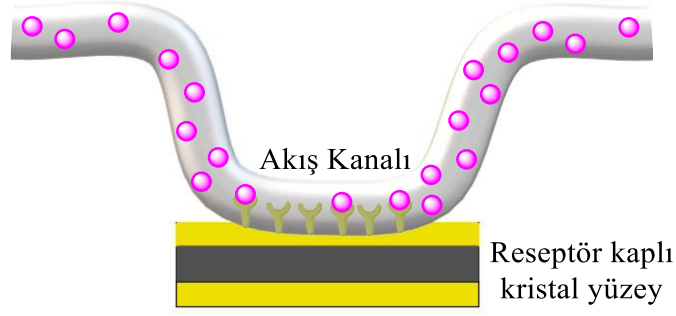
Çalışma prensiplerine göre, elektrokimyasal, optik, manyetik, termal ve kütle gibi birçok tipte gruplandırılabilir. Analit ile algılayıcı arasındaki etkileşimden oluşan değişen optik olayları inceleyen sensöre optik kimyasal sensörler, analit ile elektrotlar arasındaki etkileşimi gözlemleyen sensöre elektrokimyasal sensör ve algılayıcı yüzeyin özel modifikasyonu ile analite doğru adsorpsiyonla kütle yüklenmesindeki değişikliği gözlemleyen sensöre kütle sensörü denmektedir. Sınıflara ayırmanın bir farklı yolu ise, algılanacak nesneye dayanmaktadır, gaz analizinin gözlenebilmesi için gaz sensörleri ve pH sensörü gibi gruplandırılabilir (Şekil 1.7) (Wen, 2016).



Şekil 1.7. Sensörlerin Sınıflandırılması

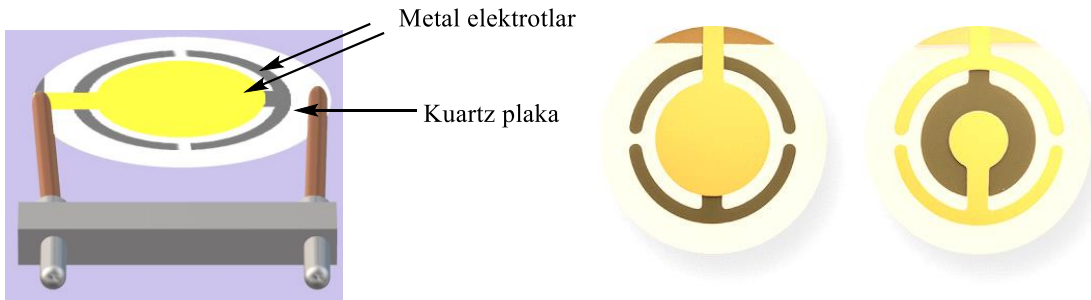
1.4. Kuartz Kristal Mikrobals (QCM)

Pierre ve Jacques Curie kardeşler 1880 yılında piezoelektrik etki, bazı kristallerin baskı altında elektrik polarizasyonunu geliştiren özelliklerini ortaya çıkarmışlardır. Yunancada baskı anlamına gelen piezein’de piezoelektrik terimi türetilmiştir (Bănică, 2012). Gravimetrik cihaz olan piezoelektrik sensör, rezonans frekanstaki farkları belirleme ilkesine dayanan, kristalin üzerindeki adsorplanan veya biriken numunenin kütle miktarını belirleyen cihazdır (Soysaldi, 2017). Analizi Şekil 1.8’de gösterilmektedir. QCM’in en yaygın uygulaması mikro tartımdır, kütle yükünün rezonans frekansı üzerindeki etkisi dikkate alınmalıdır. Sauerbrey tarafından ilk olarak 1959 yılında frekans değişimi ve adsorplanan kütle arasındaki ilişkiyi ortaya çıkaran ve test etmiştir (Baronas ve ark, 2010).



Şekil 1.8. Bir piezoelektrik analizin gösterimi (Cooper ve Singleton, 2007)

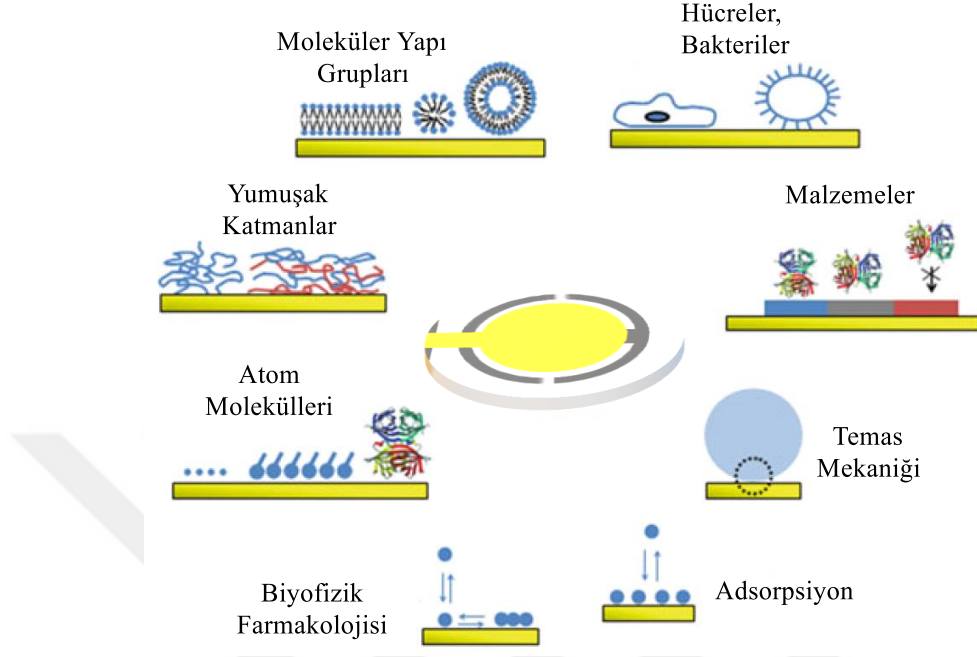
Kuartz, elektrik enerjisini mekanik enerjiye dönüştürme ve titreşim ve hareket üreten bir piezoelektrik malzemedir. Titreşimin etkisi ile kuartz kristali mekanik olarak rezonansa sebep olan alternatif elektrik akımı uygulayarak kullanılır. Mekanik rezonatör olarak kuvars, yüksek kalite, güvenilirlik ve doğruluğa sahiptir. Rezanaratör için farklı kesimlere sahip farklı özellikte kuartz kristal üretilir. Bu kesimlerde kristal ekseninin iki dönüş açısı teta (θ) ve pi (π) ile tanımlanır. En sık kullanılan SC ve AT kesimli kristallerdir. SC kesimli kristaller $34^\circ \theta$ ve $22^\circ \pi$ açısına sahiptir. SC kesimli krsitaller modern dijital saatlerde oldukça yaygındır. Vakum ve hava ortamında çok iyi çalışabilmektedirler fakat hareketleri rezonansları yok eden sıvılarda boyuna dalgalar üretir. AT kesimli kristaller $34^\circ \theta$ ve $0^\circ \pi$ açısına sahiptir. AT kesimli kuartz uzunlamasına dalgalar üretmediği için sıvılar içinde kullanılabilir. AT kesimli kristaller, vakum, hava ve sıvıdaki uygulamalarda ve QCM sistemlerinde yaygın olarak kullanılır (Şekil 1.9) (Gufflet, 2020).



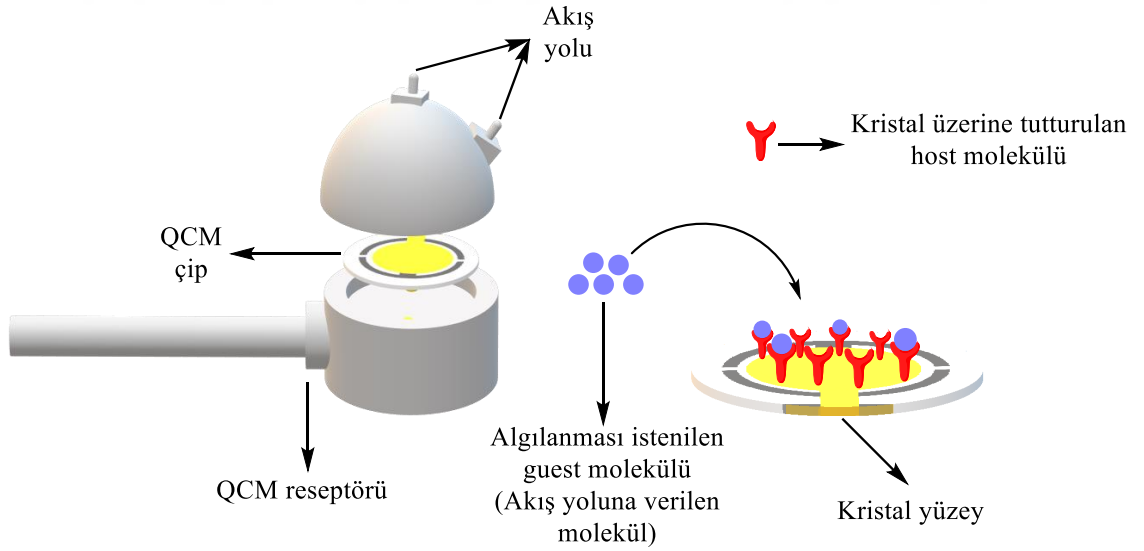
Şekil 1.9. QCM sisteminde kullanılan kvartz kristal çipler

QCM sistemleri, ilaç etken maddelerinin tespitinde, patlayıcılar, toksik metaller, hidrokarbonlar, pestisitler veya su kirletici maddeler gibi birçok zararlı kimyasal

maddelerin tespit edilmesi için kullanılmaktadır (Şekil 1.10) (Erbahar ve ark, 2015). Yapılan tespit çalışmaların şematik gösterimi Şekil 1.11’de gösterilmiştir.



Şekil 1.10. QCM'in çeşitli uygulamaları



Şekil 1.11. QCM cihazıyla yapılan tespit çalışmasının şematik gösterimi

QCM'in yüzeyindeki kütle artışı ve kuartz kristalin frekans arasındaki matematiksel ifade Denklem 1.1'de QCM'in Saurbrey eşitliğine göre çalıştığı belirtilmiştir.

$$\Delta m = -\frac{A\sqrt{\rho_q\mu_q}}{2f_0^2}\Delta f$$

Denklem 1.1

Saubrey eşitliğinde;

Δm : Kristal yüzeyindeki kütle değişimini (g),

A : Kristal yüzeyindeki filmin etkin olarak kullanılan alanını (cm^2)

ρ_q : Kuartz kristalin yoğunluğunu ($2,648 \text{ g/cm}^3$)

μ_q : Kuartz kristalin yüzey gerilimini ($2,947 \times 10^{11} \text{ dyne/cm}^2$)

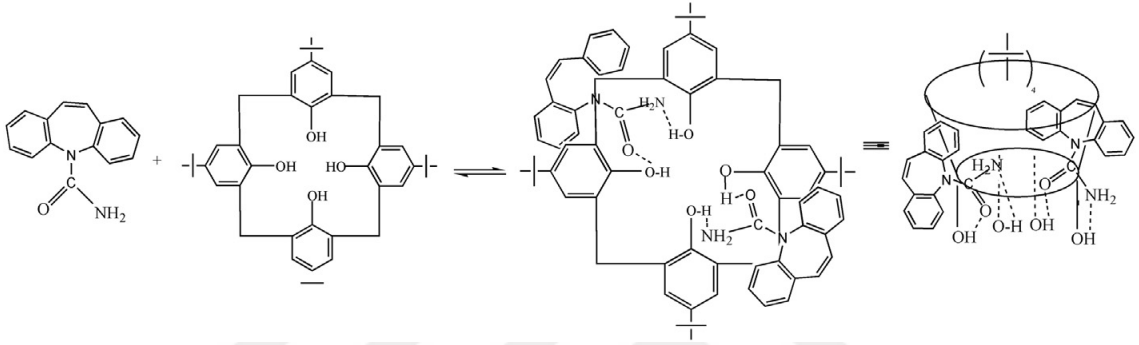
Δf : Kristal yüzeyindeki kütle değişimine bağlı olarak frekans değişimini (Hz)

f_0 : Kuartz kristalin temel frekansını (Hz) ifade etmektedir.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

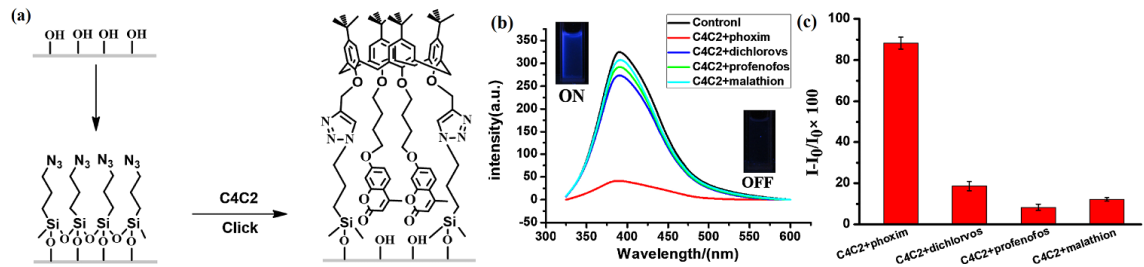
İlaç etken maddelerinin algılanmasında birçok metot ve farklı algılayıcı bileşikler ile çalışma yapılmıştır.

Meenakshi ve ark. yaptıkları çalışmada, p-ter-bütilkaliks[4]aren ile karbamazepin ilacının host-guest etkileşimi özelliklerini incelemişlerdir. Optik absorpsiyon çalışması sonunca Şekil 2.1’de stokiyometrik oranın 1:2 oranında olduğunu görmüşlerdir (Meenakshi ve ark, 2015).



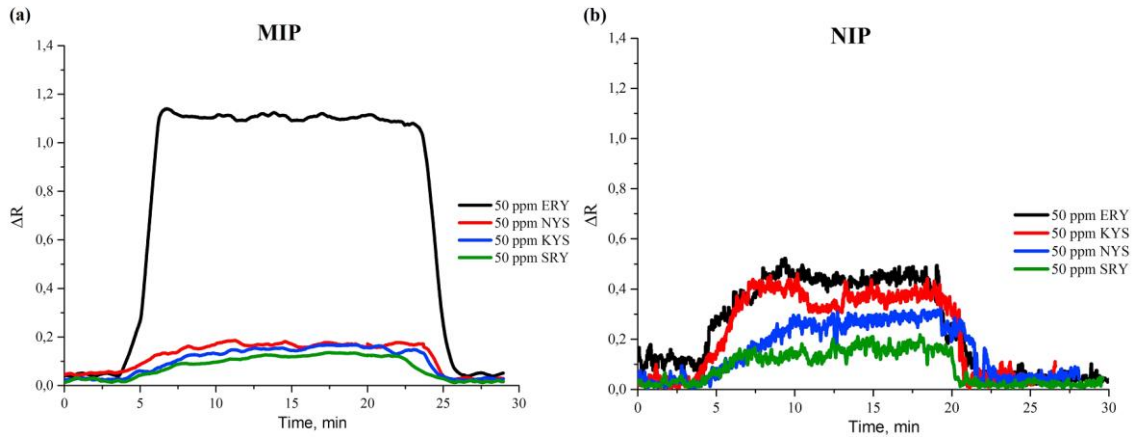
Şekil 2.1. Stokiyometrik kompleksin 1:2 oranında gösterimi

Feng ve ark. yaptıkları çalışmada, kumarin türevli kaliksaren sentezlemişler. Sonra silika yüzeyi azidopropil trimetoksisilan ile türevlendirmişlerdir. Elde edilen azido grubu içeren Şekil 2.2 (a)’da silika türevi ile click reaksiyonu gerçekleştirilmiş ve bu reaksiyon oluşurken, silika yüzeye C4C2 immobilize edilmiştir. Şekil 2.2 (b) ve 2.2 (c)’de C4C2 phoxim karşı yüksek seçimli makroskopik tepki gösterdiği, UV-vis ve floresans titrasyonunda doğrulanmıştır (Feng ve ark, 2018).



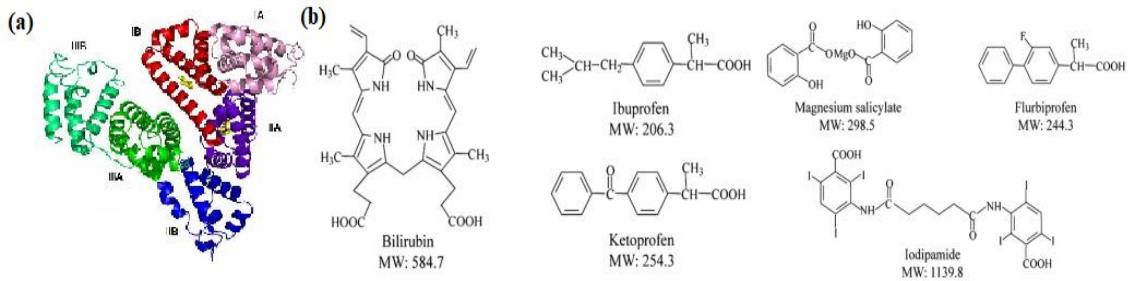
Şekil 2.2. (a) C4C2’nin silika yüzeyine immobilize edilmesi (b) 1: 1 oranında C4C2 ve farklı pestisitlerin karışımının floresans yoğunluğu, (c) 390 nm’de floresans söndürme yoğunluğunun histogramı

Sarı ve ark. yaptıkları çalışmada, sulu çözeltide eritromisin (ERY) seçiciliğinin belirlenmesi için yüzey plazman rezonans (SPR) nanosensör yöntemi geliştirilmiştir. SPR çipi nanopartikül ve eritromisin ile kaplanmıştır. SPR çipinin absorpsiyonu ölçülmüştür. Diğer maddelere Şekil 2.3’de (kanomisin sülfat (KYS), neomisin sülfat (NYS), spiromisin (SRY)) göre en az 6 kat daha iyi sonuç verdiği görülmüştür (Sarı ve ark, 2016).

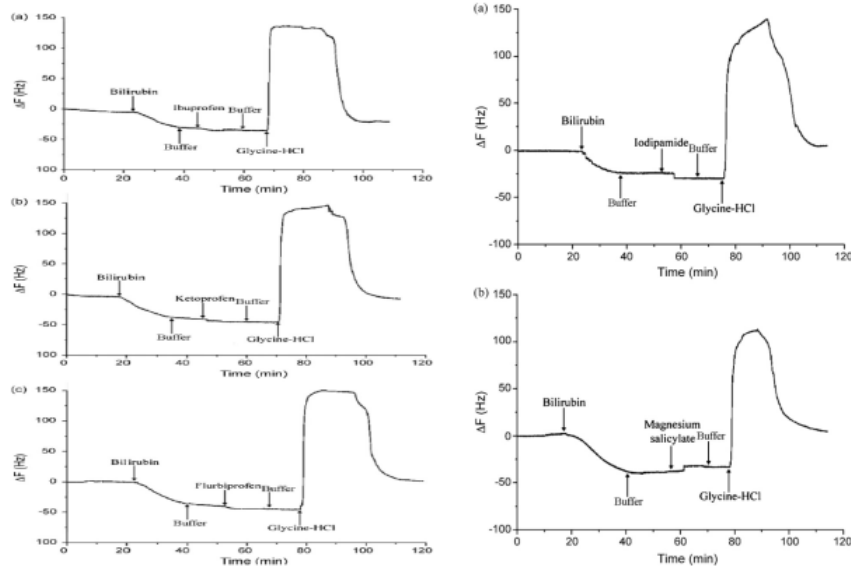


Şekil 2.3. (a) ERY,KYS,NYS ve SRY baskılı nanosensör (MIP), (b) baskısız (NIP) nanosensörlerin tepkileri

Zahng ve ark. yaptıkları çalışmada, kuartz kristal mikrobals sisteminde QCM yüzeyine serum albümin kaplanmış, bilirubin eklenerek Şekil 2.4 (a)’da Serum Albumin-Bilirubin kompleksi elde ederek algılayıcı yüzey olarak kullanmışlardır. Kompleks elde edildikten sonra, Şekil 2.5’de farklı ilaçlara karşı algılama özelliklerini incelemişlerdir (Zhang ve ark, 2008).

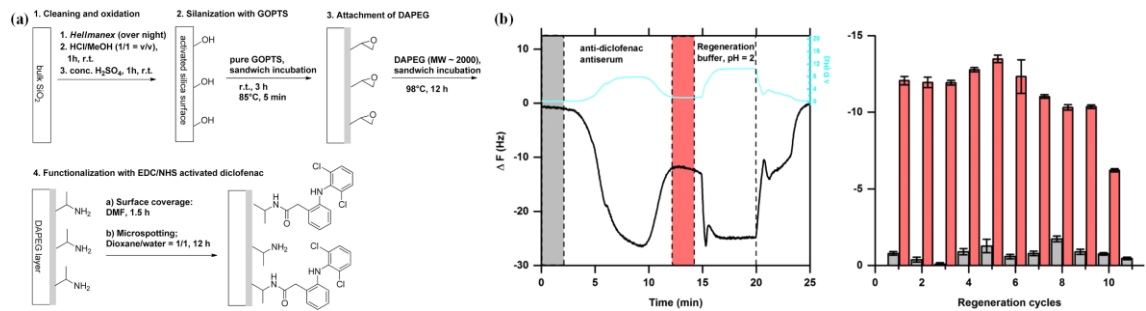


Şekil 2.4. (a) Serum albümin yapısı (b) çalışmada kullanılan ilaçların yapıları



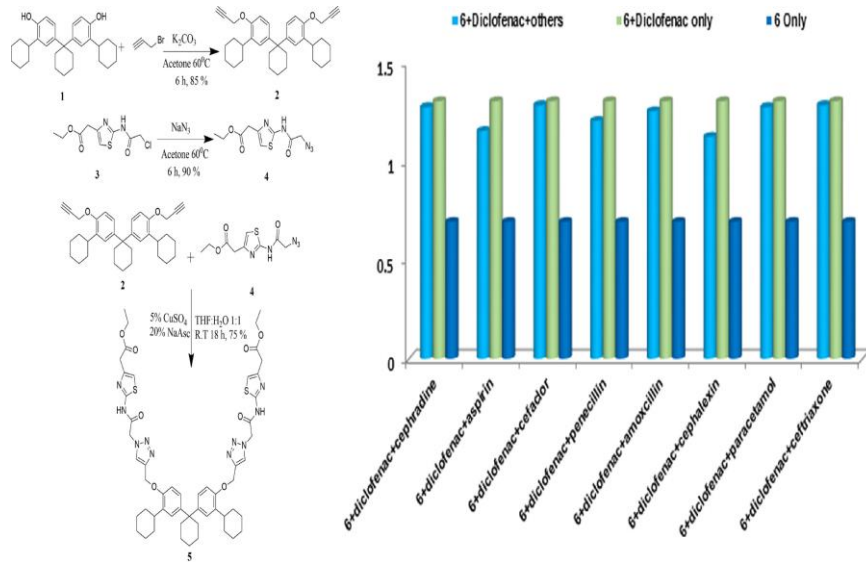
Şekil 2.5. İlaçların QCM sensörü üzerindeki tepkileri

Huebner ve ark. yaptıkları çalışmada, farmasötik ve peptitler gibi küçük moleküllere antikor bağlanması için hedef moleküllerin bir akış sisteminde immuno bazlı, seçimli bir analizini gerçekleştirmişlerdir. Yüzey Şekil 2.6 (a)'da 3-glisidiloksi propiltrimetoksisilan ile epoksi grubu içerecek şekilde fonksiyonlandırılmıştır. Daha sonra yüzeye düşük molekül ağırlığına sahip diklofenak bağlanarak haptenlerin biyoalgılanması gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak, Şekil 2.6 (b)'de diklofenak ile antikorların etkileşimini belirlemek için QCM ölçümleri yapılmıştır (Huebner ve ark, 2015).



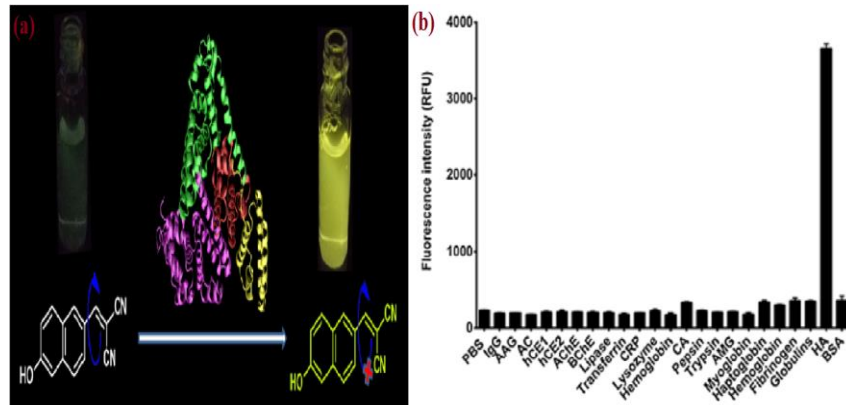
Şekil 2.6. (a) QCM chipinin yüzeyinin hazırlanması (b) QCM sensörü üzerindeki tekrarlanabilirlik çalışması

Ahmed ve ark. yaptıkları çalışmada, triazol bazlı yeni bir supramoleküler 6 Şekil 2.7 (a)'da sentezlenerek diklofenak maddesinin algılamaında kullanmışlardır. Absorpsiyon sonuçlarında Şekil 2.7 (b)'de diklofenak maddesi, diğer ilaçlar arasından seçimli olarak algılanmıştır (Ahmed ve ark, 2016).

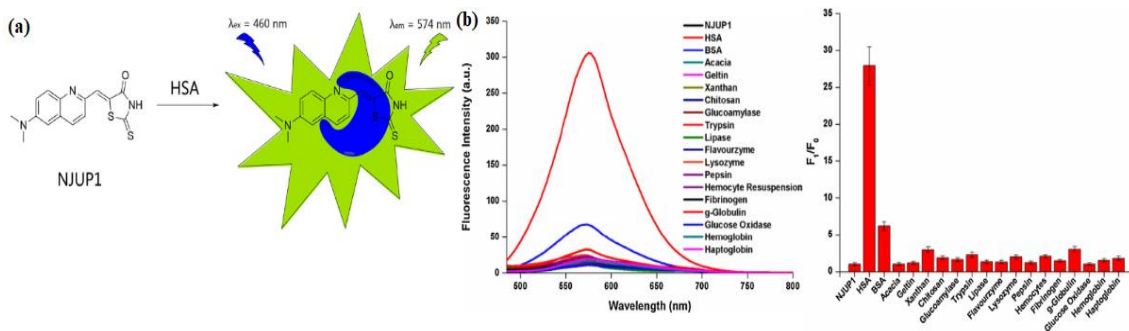


Şekil 2.7. (a) Çok işlevlileştirilmiş supramolekül 6'nın sentezi (b) diklorofenak varlığında diğer ilaçların absorpsiyonu

Wang ve ark. yaptıkları çalışmada, karmaşık biyolojik numunelerde Şekil 2.8 (a)'da insan albüminine (HA) oldukça seçici hidroksinaftalin türevli HMM (2-((6-hidroksinaftalin-2-il) metilen) malononitril) sentezlenmiştir. Sonuç olarak Şekil 2.8 (b)'de HMM, seçici olarak HA'yı tayin etmiş ve 562 nm civarında güçlü floresans piki görülmüştür (Wang ve ark, 2017).

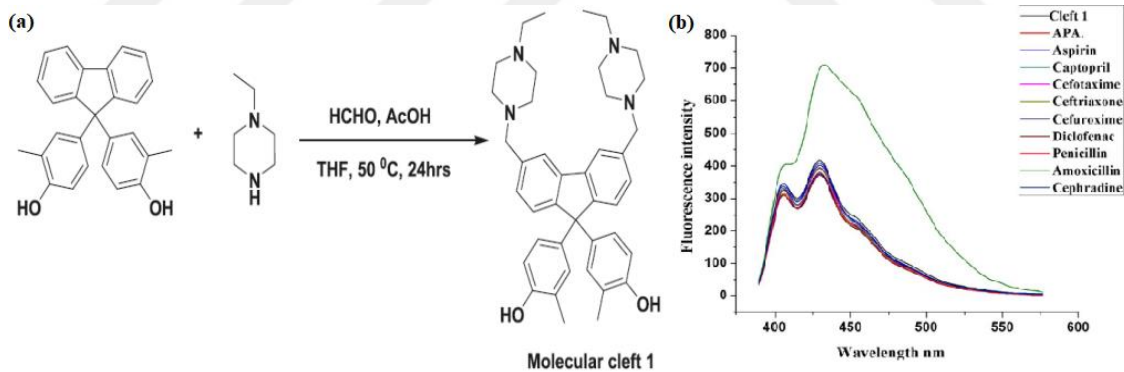


NJUP1 elde edilmiş ve Şekil 2.9 (b)'de HSA (human serum albümin)' ya sensör olduğu tespit edilmiştir (Zheng ve ark, 2018).



Şekil 2.9. (a) NJUP1 37 °C'de fosfat tamponu içinde floresans spektroskopisi de 460 nm de uyarılınca 574 nm'de absorban piki vermiştir (b) NJUP1'in proteinler ve sakaridler dahil olmak üzere çeşitli analitlere seçiciliği

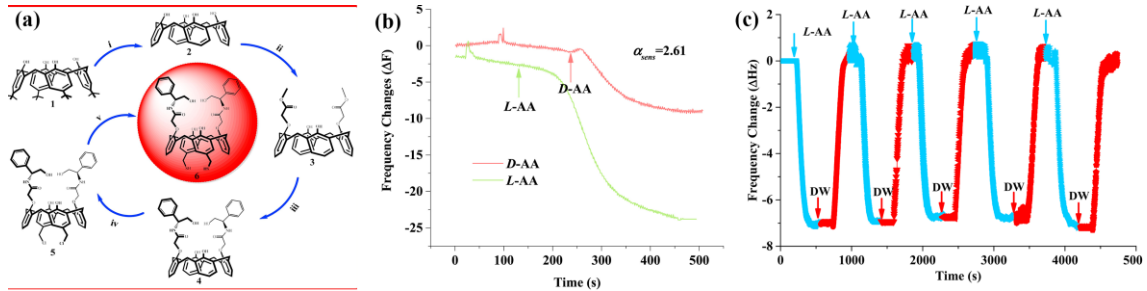
Shah ve ark. yaptıkları çalışmada, 9,9-Bis-(3-methyl-4-hydroxyphenyl) fluorene ve 1-ethyl piperazine ile Cleft1 Şekil 2.10 (a)'da molekülü sentezlemişler. Birçok ilaç arasından en iyi seçimliliğin Şekil 2.10 (b)'de amoksilin ilacı için olduğunu floresans spektroskopisi ile görmüşlerdir (Shah ve ark, 2017).



Şekil 2.10. (a) Supramoleküler cleft 1 sentezi (b) cleft 1'in çeşitli ilaçlarla floresans emisyon spektrumları

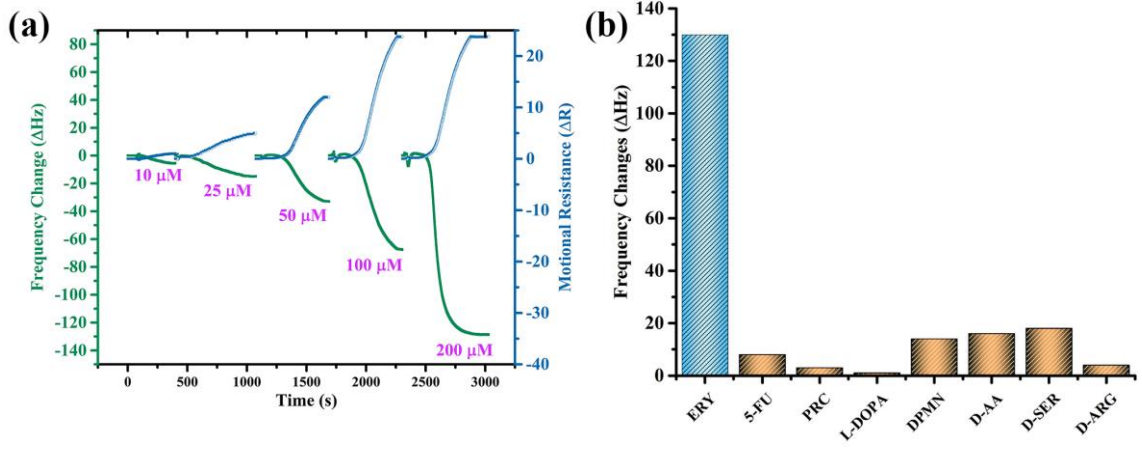
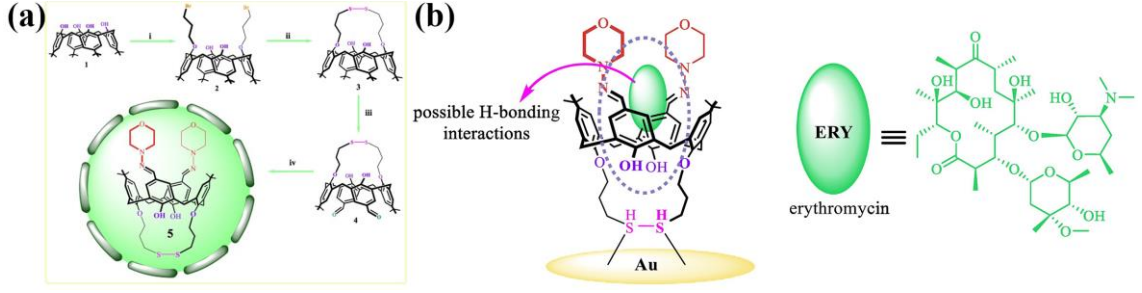
Akpınar ve ark. yaptıkları çalışmada, yeni kiral kaliks[4]aren (R)-2-fenilglisinol (bileşik 6) türevi Şekil 2.11 (a)'da sentezlenip, kiral tanıma çalışmalarında askorbik asit (AA) enantiyomerleri ile kuartz kristal mikrobals (QCM) cihazı incelenmiştir (Şekil 2.11 (b)). QCM sensöründeki bileşik 6 çalışmasında hassasiyeti (0,0226 Hz/ μM) ve minimum algılama sınırı (0,63 μM) olarak belirlendi ve iyi bir analitik performans sergilemiş oldu. Literatürde bildirilen adsorbamlardan çok daha yüksek değer bileşik 6 filmi için L-AA'ya karşı gerçekleşti, maksimum adsorpsiyon kapasitesi 5895,76 mg/g

olarak bulundu. Bileşik **6** filmi aynı zamanda tekrarlanabilir güçlü bir potansiyeli olduğu sergilendi (Şekil 2.11 (c)). AA enantiyomerlerine bileşik **6**'nın QCM sensörü için gerçek zamanlı, etkili, hassas ve seçici kiral algılama özelliklerine sahip aynı zamanda dayanıklı ve saf su ile kolayca kazanılabilir bir sensör olduğu görüldü (Akpınar ve ark, 2019).

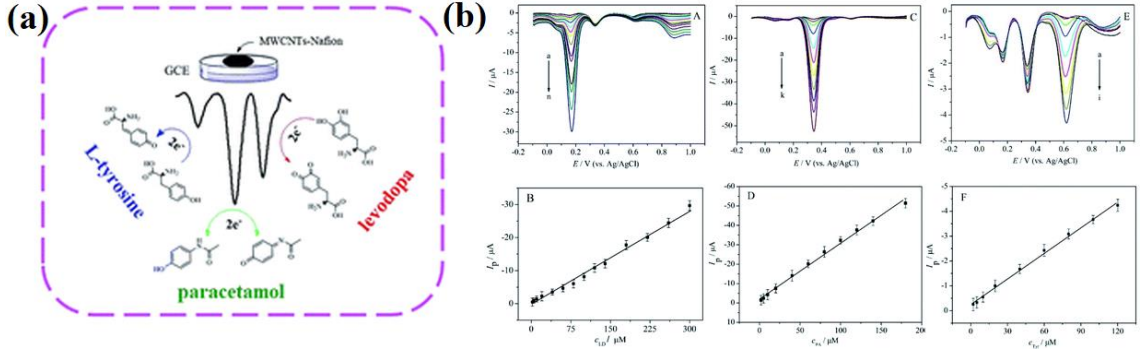


Şekil 2.11. (a) Bileşik **6** sentez şeması, (b) QCM sensörüyle AA enantiyomerlerinin (1000 μM) ayrı algılama eğrileri (c) Bileşik **6** filminin L -AA enantiyomerine (1000 μM) tekrarlanabilirlik testi

Temel ve ark. yaptıkları çalışmada, bir amino morfolin bazlı yeni Schiff bazı kaliks[4]aren (bileşik **5**) sentezlendi (Şekil 2.12 (a)). Daha sonra kuartz kristal mikrobals (QCM) kristalinin üzerine kendinden montajlı tek katmanlı (SAM) biçimde kaplandı. QCM kristali sulu ortamda eritromisin (ERY) tespitinde kullanıldı (Şekil 2.12 (b)). QCM sensörü ile ERY arasında 10 ile 100 μM arasında değişen farklı konsantrasyonlarda doğrusal bir ilişki olduğunu Şekil 2.13 (a)'da elde edilen sonuçlar gösterdi. QCM sensörünün ERY karşı hassasiyet değerinin (0,66 Hz/ μM) ve minimum algılama sınırının (4,80 μM) olarak hesaplandı. Ayrıca QCM sensörünün Şekil 2.13 (b)'de ERY'nin seçici olarak tanınmasının amino asit, ilaç, vitamin, hormon gibi bazı biyolojik moleküller arasında başarılı olduğu ortaya çıkmıştır. QCM sensörünün ERY'inde seçici, hassas ve etkili bir şekilde tanınması, kaliksaren türevleri ile QCM sensörünün elektronik burun sistemlerinde ve klinik analiz için umut verici bir algılama sağladı (Temel, 2020).

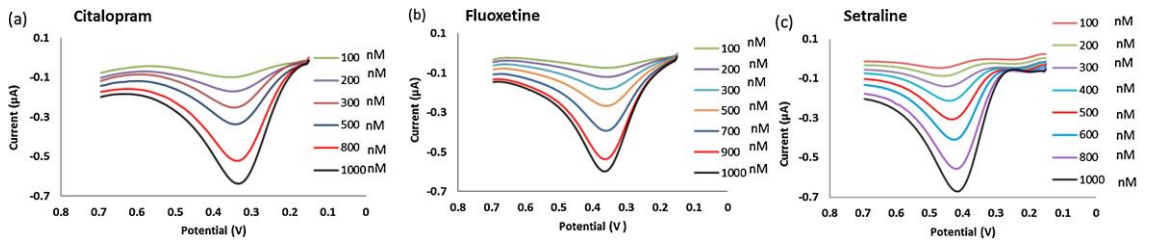


Li ve ark. yaptıkları çalışmada, ultrasonikasyon ve dondurarak kurutma yöntemi ile çok duvarlı karbon nanotüpler (MWCNT) oluşturuldu. Elektron mikroskobu ile tarayarak MWCNT'lerin morfolojisi incelendi. Camsı bir karbon elektrot üzerine işlenmiş MWCNT'ler ve Nafyon karışımı damla damla dökülerek Levodapa (LD), parasetamol (PA) ve L-tirozin (Tyr)'nin eş zamanlı tespiti için, hazırlık yöntemi basit ve düşük orijinal bir elektrokimyasal sensör geliştirildi (Şekil 2.14 (a)). Hazırlanan sensör döngüsel voltametri ve diferansiyel darbe voltametrisi ile incelendi. MWCNT modifiyeyle elde edilmiş elektrodun camsı karbon elektroda (GCE) kıyasla LD, PA ve Tyr'nin oluşturduğu tepe noktaları önemli ölçüde arttı. LD, PA, Tyr tespiti için sırasıyla 2,0-300,0; 2,0-180,0 ve 2,0-120,0 µM konsantrasyonda sınır algılama değerleri 0,6; 0,5 ve 0,8 µM olarak belirlendi (Şekil 2.14 (b)). Sensör serum örnekleri LD, PA ve Tyr'yi tespit etmek için uygulandı ve sonuçlar tatmin ediciydi (Li ve ark, 2020).



Şekil 2.14. (a) MWCNT modifiye edilmiş elektrodu şematik gösterimi (b) 0,1 M fosfat tamponu (PBS)'de (pH=7,0) MWCNT-Nafyon/GCE'nin diferansiyel voltagramları A) 0,01 mM PA ve 0,01 mM Pyr varlığında farklı LD konsantrasyonlarında (2,0-300 μ M) C) 0,01 mM LD ve 0,01 mM Tyr varlığında farklı PA konsantrasyonlarında (2,0-180,0 μ M) E) 0,01 mM LD ve 0,01 mM PA varlığında farklı Tyr Konsantrasyonlarında (2,0-120,0 μ M) B,D ve E'de LD, PA ve Tyr konsantrasyonlarına karşı tepe noktalarının kalibrasyon grafikleri

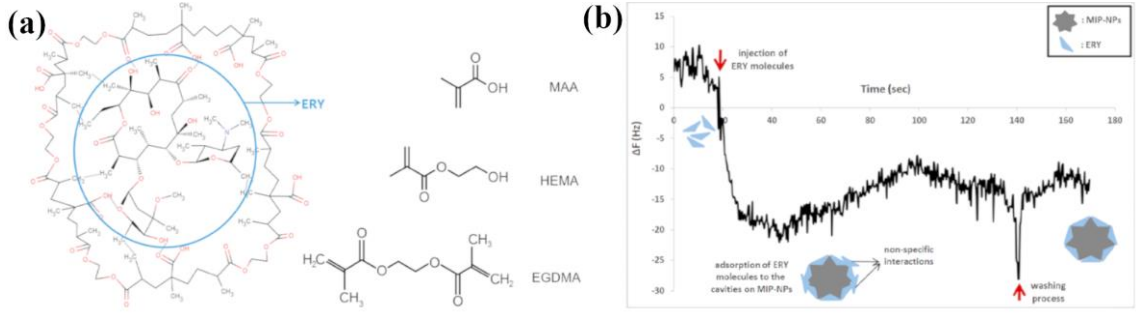
Izadyar ve ark. yaptıkları çalışmada, kurşun kalem ucu ile elektrokimyasal olarak biriktirilmiş 3,4-etilendioksitiyofen (PEDOT- C_{14}) iletken polimer katmanı ile plastikleştirilmiş poli vinil klorür (PVC) membranı daldırma ile kaplanarak tasarlanmıştır. PVC/PEDOT- C_{14} modifiyeli elektrodu sıyırma voltametrik modunda çalıştırılıp, sırasıyla musluk ve nehir suyu örneklerinde uyguladılar. Fluoksetin, sertralin ve sitalopram için 100 nm ve 1000 nm arasında Şekil 2.15'de doğrusal bir akım tepkisi verdi. Kurşun kalem elektrodu, düşük maliyetli, taşınabilir ve çevre dostu kağıt tabanlı analitik cihazlara uyarlanabilir (Izadyar ve ark, 2016).



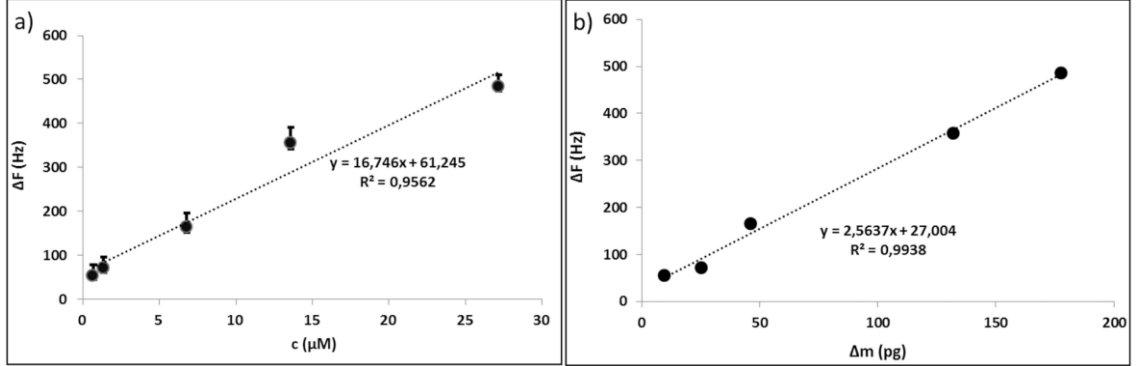
Şekil 2.15. Fluoksetin, sertralin ve sitalopram 100-1000 nm arasında sıyırma voltagramları

Okan ve ark. yaptıkları çalışmada, Eritromisin (ERY)'nin tespiti için moleküler baskılı polimer bazlı mikro konsol sensör (MIP) geliştirilmiştir. ERY baskılı polimerik nanopartiküller Şekil 2.16 (a)'da (MIP-NP'ler) miniemülsiyon polimerizasyonu ile sentezlenmiş olup, Adsorpsiyon-desorpsiyon çalışma yapılmıştır. Çalışma sonuçlarına bakıldığında, konsolun yüzeyindeki MIP-NP'ler şablon moleküle (ERY) maruz kaldıkça frekansın daha düşük değerlere kaydığını ortaya çıktı (Şekil 2.16 (b)). Yeniden

kullanılabilirlik çalışmaları, sistemin 3 kata kadar yeniden kullanılabilirliğini gösterdi. Adsorpsiyon izoterm analizleri, ERY ile mikro konsol sensörü arasındaki etkileşimi araştırmak için gerçekleştirildi. Hesaplamadan, çalışmanın adsorpsiyon modelini temsil edecek en iyi izoterm Freundlich olarak bulundu. Geliştirilen sensör düşük maliyetlidir ve kullanıcı tarafından kolaylıkla uygulanabilir. Moleküler baskı teknolojisi ile mikro konsollu kütle algılamada öncü olma potansiyeline sahiptir (Okan ve Duman, 2018).



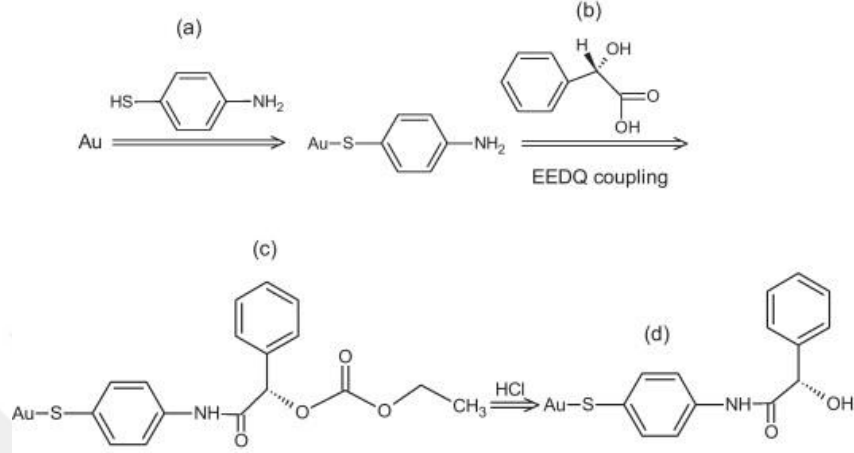
Şekil 2.16. (a) Eritromisin (ERY) baskılı polimerik nanopartiküllerin şematik gösterimi (b) ERY moleküllerinin enjeksiyonu ile sistemin sıvı içindeki frekans tepkisi



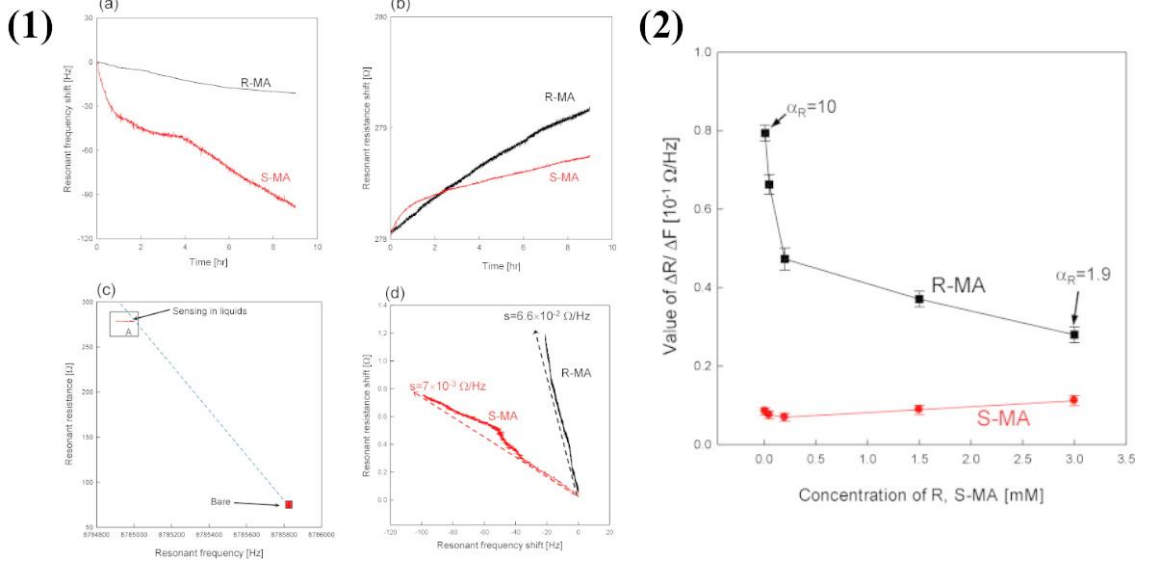
Şekil 2.17. a) Hazırlanan nano sensörün kalibrasyon grafiği (frekans kayması ΔF 'ye karşı konsantrasyon C), b) frekans kayması (ΔF) ve kütle değişimi (Δm) grafiği

Kim ve ark. yaptıkları çalışmada, mandelik asidin (MA) kiral ayrımı için amit türevli S-MA ile modifiye edilmiş bir OCM sensörü sentezleyerek, kuvars kristal mikrobaleans (QCM) kullanılarak hızlı ve oldukça hassas bir kiral algılama tekniği geliştirilmişlerdir. Hedef türev R-MA ve S-MA'ya maruz bırakılarak tepki farkı ölçülmüştür. Ek olarak, *F-R* modelleri için enantiyomerler ve kiral seçicilik özellikleri kullanılarak arasındaki etkileşimler ayrıntılı olarak incelenmiştir. Yeni algılama tekniğinin ana avantajları, gerçek zamanlı bir tekniğe dayanması, kısa bir algılama süresi

gerektirmesi ve 10–300 μM konsantrasyon aralığında oldukça hassas olmasıdır. Özellikle, düşük bir hedef konsantrasyon için mükemmel hassasiyet, yeni analiz yönteminin, hedef enantiyomerler ve kiral seçicilik arasındaki moleküller arası bağlanma özelliklerinin mekanik farkını ortaya çıkarması olmuştur (Kim ve ark, 2012).



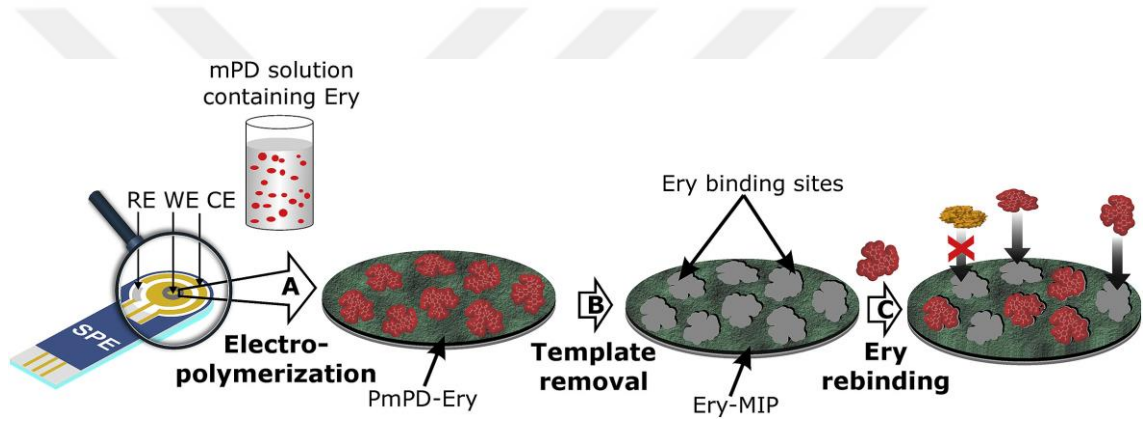
Şekil 2.18. S-MA türevi modifiye edilmiş QCM sensörünün üretim sürecinin şematik gösterimi: 4-ATP modifikasyonu (a), S-MA birleştirme reaksiyonu (b), koruma grubu çıkarma (c) ve son olarak modifiye edilmiş S-MA türevi yüzey (d)



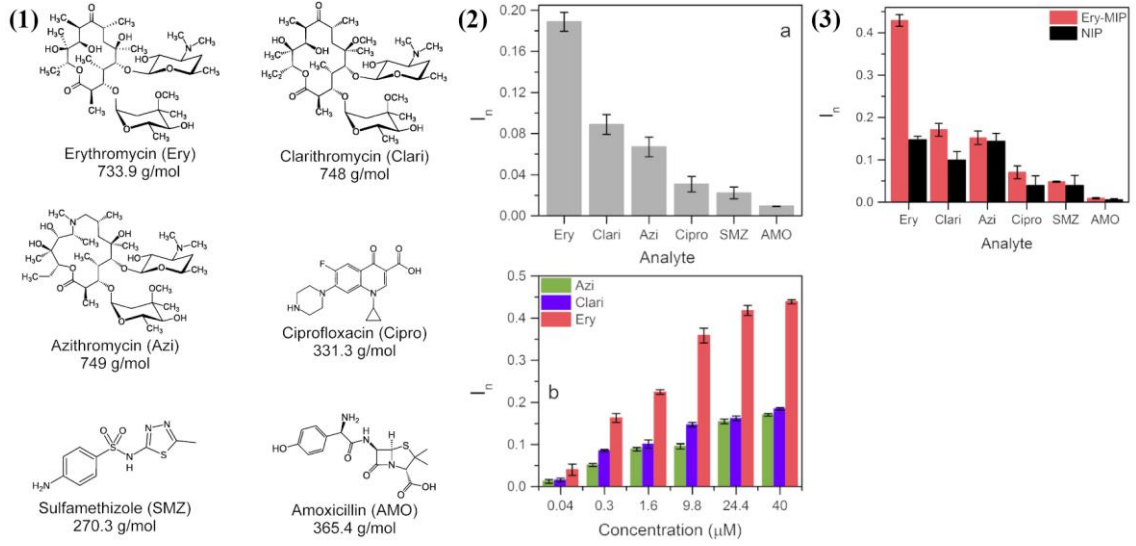
Şekil 2.19. (1) S-MA türevi modifiye edilmiş QCM sensörünün tipik frekans (a) ve direnç (b) tepkileri sulu 0,05 mM R-MA veya S-MA çözeltisine maruz bırakılır ve (a) ve (b) ΔF – ΔR gösterimi (1) $\Delta R/\Delta F$ değeri, uygulanan hedef konsantrasyonun fonksiyonuna göre değişimi

Ayankojo ve ark. yaptıkları çalışmada, sulu ortamda eritromisin (Ery) tespiti için elektrokimyasal moleküler baskılı polimer (MIP) tabanlı bir sensör hazırlandı. Ery-seçici MIP, m-fenildiamin (mPD) elektrokimyasal polimerizasyonu yoluyla doğrudan ekran

baskılı elektrot (SPE) üzerine Ery-MIP oluşturularak, Ery-MIP/SPE elde edildi (Şekil 2.20). Ery-MIP/SPE sensörü, Şekil 2.21’de hem fosfat tamponunda (PBS) hem de musluk suyunda hedef analite, yani klaritromisin ve azitromisine karşı ayırt etme yeteneğini göstermiştir. Ery-MIP/SPE sensörü Ery için kayda değer afinite ve minimum analitik limitler, LOD = 0,1 nM, LOQ = 0,4 nM gösterir. Sensör Ery için çok güçlü bir seçicilik gösteriyor. Ayrıca sensör, musluk suyunda %91 ile %102 arasında değişen iyi geri kazanımlar gösterir ve böylece amaçlanan ortamdaki pratik uygulanabilirliğini onaylar. Bu nedenle, sunulan elektrokimyasal sensörün suda Ery tespiti için taşınabilir ve uygun maliyetli bir sensör olduğunu göstermektedir. Çoklu makrolid antibiyotik hedeflerinin seçici tespiti için geliştirilen sensörün uygulamasını genişletmek için daha fazla araştırma planlanmaktadır (Ayankojo ve ark, 2020).

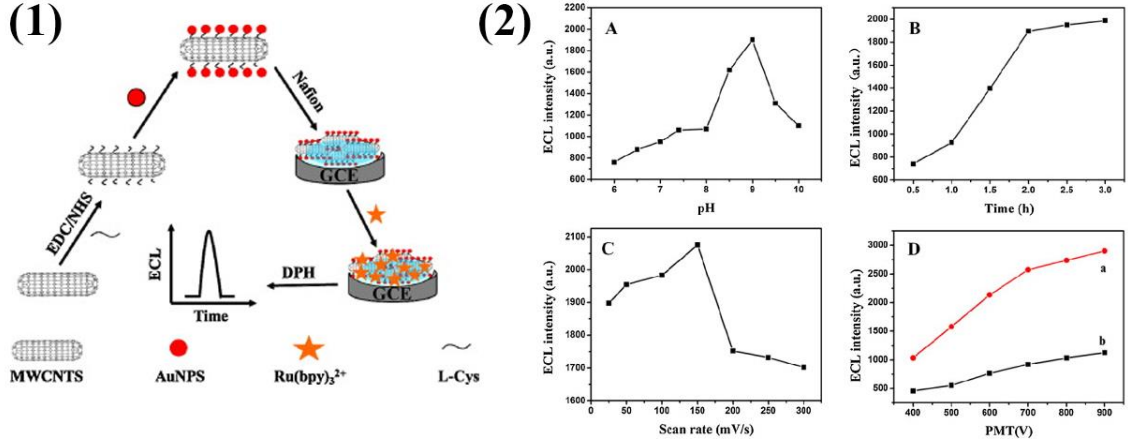


Şekil 2.20. SPE'nin altın işleme elektrotunda Ery-MIP film oluşumu şeması

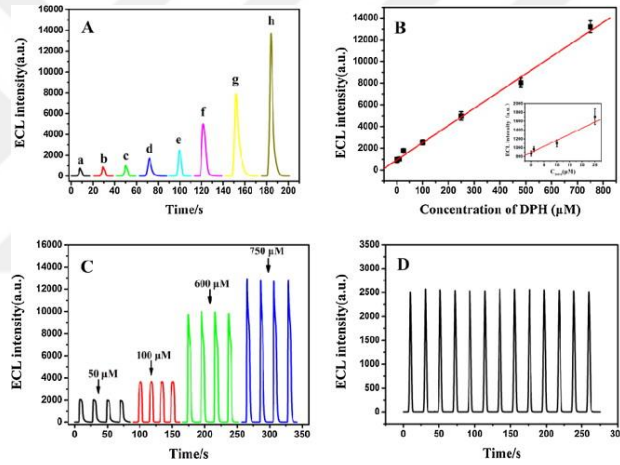


Şekil 2.21. (1) Seçicilik deneylerinde kullanılan antibiyotik molekülleri (2) Ery-MIP'nin inkübasyonundan elde edilen normalize yanıtlar (a) 320 nM konsantrasyonda farklı antibiyotik (SMZ, AMO, Cipro, Azi, Clari ve Ery) içeren musluk suyu (b) Azi, Clari ve Ery'nin artan konsantrasyonlarını (0,04–40 μM) içeren musluk suyu (3) Fosfat Tamponunda (PBS) her farklı antibiyotiğin (SMZ, AMO, Cipro, Azi, Clari ve Ery) 40 μM konsantrasyonunda inkübe edildikten sonra Ery-MIP ve NIP modifiye SPE'lerden elde edilen normalleştirilmiş Diferansiyel darbeli voltametri (DPV) yanıtları

Miao ve ark. yaptıkları çalışmada, difenhidramin hidroklorürün (DPH) ultrasensitif tespiti için L-sistein ile işlevselleştirilmiş çok duvarlı karbon nanotüpler/altın nanopartiküller (MWCNTs-Cys-AuNP'ler) nanokompozitlere dayalı olarak yeni bir Şekil 2.22 (1)'de elektrokemilüminesans (ECL) sensörü geliştirmişlerdir. Bu çalışmada, nanokompozitleri, amid bağı ve Au-S bağı ile MWCNT'lere ve AuNP'lere kovalent olarak konjuge olabilen bağlayıcı ajan olarak L-sistein kullanılarak kolay bir şekilde sentezlemişlerdir. DPH için yeni bir ECL sensörü geliştirmek için camı karbon elektrot (GCE) kullanılmıştır. Ardından sensörün elektrokimyasal ve ECL davranışları incelenmiştir. DPH ilavesinden sonra ECL yoğunluğunda yaklaşık 9 kat artış gözlemlendi. Deneysel koşulları optimize ederek, önerilen ECL sensörü, geniş bir doğrusal aralık (2×10^{-8} – $7,5 \times 10^{-4}$ M), düşük saptama sınırı ($6,7 \times 10^{-9}$ M) ile DPH'nin belirlenmesinde mükemmel test performansları sergiledi, iyi tekrarlanabilirlik ve kabul edilebilir kararlılığa sahiptir (Şekil 2.23). Ayrıca, yerleşik ECL sensörü, farmasötik analiz alanında büyük bir potansiyele sahip olan tatmin edici bir sonuçla DPH'yi gerçek numunede analiz etmek için kullanıldı (Miao ve ark, 2015).



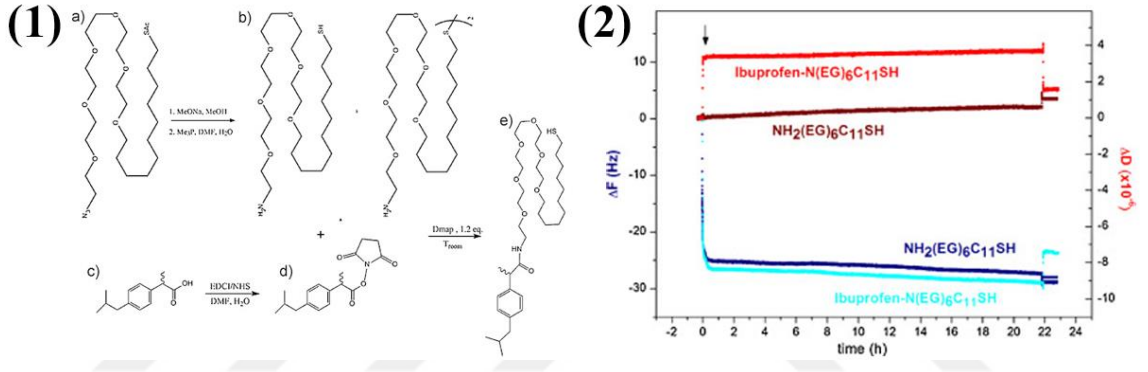
Şekil 2.22. (1) ECL sensörünün şematik üretim şeması (2) (A) pH'ın ECL yoğunluğunun 50 μ M DPH ile değişimi üzerindeki etkisi. (B) 50 μ M DPH içeren 0.1 M PBS (pH 9.0) içinde Ru (bpy)₃²⁺'nin farklı adsorpsiyon süresi altında ECL davranışları, (C) Tarama hızının 50 μ M DPH dahil ECL emisyonu 0.1 M PBS (pH 9.0) üzerindeki etkisi, (D) PMT'nin ECL sinyalleri üzerindeki etkisi (a) 50 μ M DPH ile, (b) DPH 0.1 M PBS (pH 9.0)



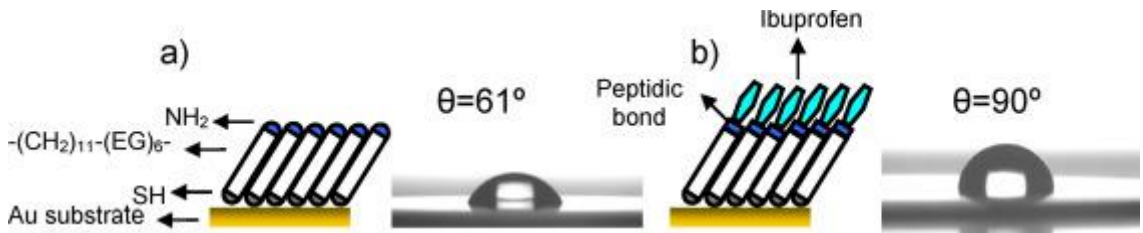
Şekil 2.23. (A) MWCNTs-Cys-AuNPs/Ru (bpy)₃²⁺/Nafyon/GCE'nin farklı DPH konsantrasyonları altında 0.1 M PBS (pH 9.0) içinde ECL yanıtları (a'dan h'ye: 0.02, 1, 10, 25, 100, 250, 500, 750 μ M). (B) DPH testi için doğrusal eğri. Giriş: düşük DPH konsantrasyonu altında doğrusal grafik. (C) Değiştirilmiş ECL sensörünün tekrarlanabilirliği. (D) 0.1 V s⁻¹ tarama hızı ile 13 döngü için 0.1 mM DPH içeren 0.1 M PBS (pH 9.0) cinsinden sensörün ECL yoğunluğu

Lopez ve ark. yaptıkları çalışmada, glutaraldehit ile modifiye edilmiş altın substratlar üzerinde kovalent olarak hareketsiz hale getirilen insan serum albümini (HSA) ve ibuprofen sodyum tuzu arasındaki bağlanma kuvvetini, tek moleküler kuvvet spektroskopisi aracılığıyla incelemişlerdir. Atomik Kuvvet Mikroskobu (AFM) uçlarını ibuprofen ile etkileşimde olması için bir sistem oluşturulmuştur. Oluşturulan sistemde aynı zamanda Kuvars Kristali Mikro terazisi ile dağıtma (QCM-D) ve temas açısı ölçümleri yapılmıştır. AFM, HSA'nın altın substratlar üzerindeki adsorpsiyonunu karakterize etmek için kullanılmıştır, bu da çözelti içinde bildirilen değerden biraz daha

düşük kalınlıkta bir paketlenmiş tek katmana yol açmıştır. Çalışma sonuçlarına göre, QCM-D, temas açısı ve elipsometri sonuçları İbuprofen-(EG)₆C₁₁-SH molekülünün altın yüzeylerde iyi paketlenmiş SAM'lar oluşturabildiğini göstermektedir. Ayrıca AFM, glutaraldehit işlevli altın yüzeyinin tamamen HSA molekülleri ile kaplandığını göstermektedir. Bununla birlikte, albümin proteinlerinin kalınlığı 3 nm'den (çözelti içindeki değer) 1,8 nm'ye (glutaraldehit işlevselleştirilmiş altın substrat üzerindeki değer azalır, bu da adsorpsiyon üzerine HSA'nın yapısal değişikliklere uğradığı anlamına gelir. Sonuçlar, albüminin, glutaraldehit üzerinde adsorbe edildiğinde yapısını kısmen değiştirebileceğini ve bunun daha düşük bağlanma güçlerine ve büyük ayrışma oranlarına yol açtığını göstermektedir (Eleta-Lopez ve ark, 2015).



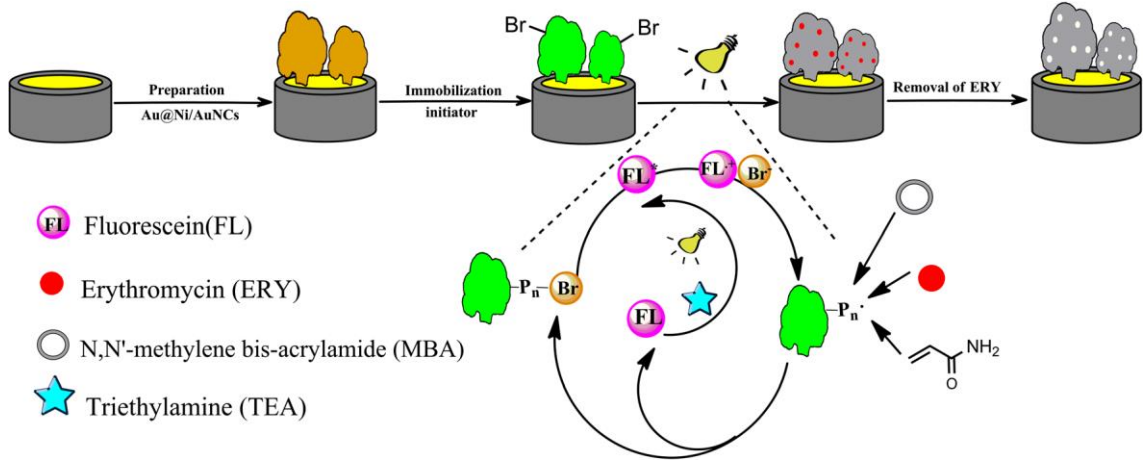
Şekil 2.24. (1) İbuprofen-N-(EG)₆C₁₁SH ibuprofen sodyum tuzunun sentez aşaması (2) NH₂(EG)₆C₁₁SH (koyu mavi) ve ibuprofen-N(EG)₆C₁₁SH (camgöbeği) QCM-D frekans eğrileri ve NH₂(EG)₆C₁₁SH (kahverengi) dağılım eğrileri ve ibuprofen-N(EG)₆C₁₁SH (kırmızı) altın substratlar üzerinde.



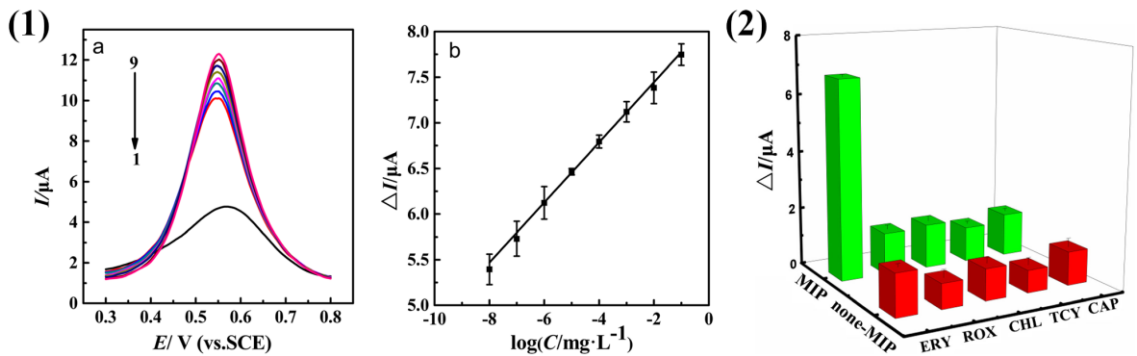
Şekil 2.25. Altın alt tabakalar üzerindeki (a) NH₂(EG)₆C₁₁SH ve (b) ibuprofen-N(EG)₆C₁₁SH SAM'lerin bir diyagramı ve ilgili temas açısı ölçümleri.

Eritromisin (ERY) moleküler baskılı polimer, Ni ve Au nanokümleri (MIP/AuNCs/Ni/Au) ile modifiye edilmiş Au elektrot yüzeyinde, çok kolay, kontrol edilebilir, metal içermeyen görünür ışıkla indüklenen atom transfer radikal polimerizasyonu ile hazırlandı, ve çevreye zarar vermez (Şekil 2.26). MIP/AuNCs/Ni/Au, enerji dağıtıcı spektrometre (EDS), taramalı elektron mikroskobu (SEM), döngüsel

voltametri (CV) ve elektrokimyasal empedans spektroskopisi (EIS) ile incelendi. Ayrıca, diferansiyel puls voltametri (DPV) ile ERY'nin belirlenmesi için MIP/AuNCs/Ni/Au başarıyla kullanıldı. Optimal koşullar altında, MIP/AuNCs/Ni/Au ERY konsantrasyonu üzerinde 1.0×10^{-8} 'den 1.0×10^{-1} mg/L'ye kadar doğrusal bir korelasyon verdi ve 3.2×10^{-9} mg/L (S/N=3) ayrıca konsantrasyon değeri $R^2=0,997$ olarak belirlendi (Şekil 2.27). Benzer sensörlerle karşılaştırıldığında, daha geniş doğrusal aralık ve daha düşük algılama sınırı, bu elektrokimyasal sensörün umut verici olasılığını gösterdi. Dolayısıyla bu çalışma, polimer modifiyeli elektrotlar ve ERY'nin hassas tespiti için büyük önem taşımaktadır (Sun ve ark, 2018).



Şekil 2.26. MIP/AuNCs/Ni/Au yüzeylerdeki metal içermeyen görünür ışık kaynaklı atom transfer radikal polimerizasyonunun (MVL ATRP) sentez şeması



Şekil 2.27. (1) a) MIP/AuNCs/Ni/Au kaplı yüzeyin Eritromisin konsantrasyon değerleri MIP/DPV eğrileri, b) MIP/AuNCs/Ni/Au regresyon grafiği (2) MIP/AuNCs/Ni/Au kaplı yüzey ile MIP/AuNCs/Ni/Au kaplı olmayan yüzeyin eritromisin seçicilik yanıtları

Bu çalışmada, canlıların oldukça sık kullandığı farklı ilaç etken maddelerinin sulu çözeltileri hazırlanarak geliştirilmiş kaliksaren türevi ile kaplanmış QCM kristallerinin

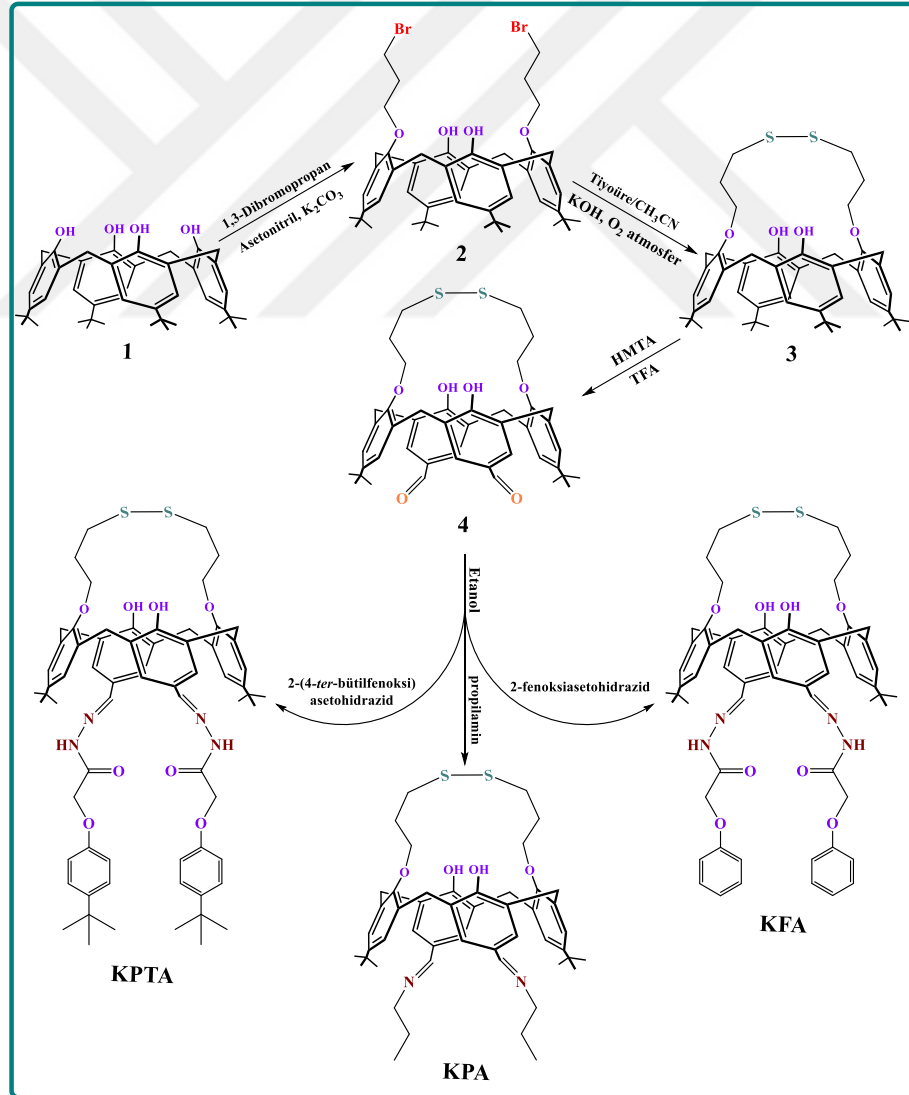
bulunduğu sistemlerde algılama çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla, ilaç etken maddelerini algılayabilecek farklı amit gruplarına ve altın elektrot üzerinde düzgün ve düzenli bir yapıyı oluşturabilmek için kükürt grubuna sahip kaliks[4]aren türevleri sentezlendi ve karakterizasyonu gerçekleştirildi. Elde edilen kaliks[4]aren türevleri ile oluşturulan QCM kristallerin ile QCM sisteminde sulu ortamda, sıvı temaslı sistemde farklı ilaç etken maddelerine karşı algılama çalışmaları ve parametre çalışmaları gerçekleştirildi.



3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Deneylerde Kullanılan Aletler ve Kimyasal Malzemeler

İlaç etken maddeleri algılama çalışmalarında, *p-ter*-kaliks[4]aren bileşikleri ile hazırlanan dialdehit disülfid fonksiyonlu kaliks[4]aren ve sentezlenerek elde edilmiş amit fonksiyonlu kaliks[4]aren kaplı QCM sensöründe ilaç etken maddelerine karşı algılama özelliklerini belirlemek için QCM (Stanford Research Systems-QCM200) cihazı kullanıldı. Kullanılan cihazdaki sensör kristallerinin salınımı 5 MHz'de gerçekleştirildi. Kuartz kristallerinin kesme modülü (shear modulus- μ) ve yoğunluğu sırası ile $2,947 \times 10^{11}$ g.s²/cm ve 2,648 g/cm³ dür.



Şekil 3.1. Amit fonksiyonlu kaliks[4]arenleri sentez şeması

Sentezlenerek elde edilen bileşiklerin karakterizasyon işlemleri için ^1H -NMR spektrumları, Varian 400 MHz NMR spektrofotometresi ve IR spektrumları, Thermo Fisher Scientific IR spektrometresi cihazıyla alındı. NMR spektrumlarındaki kimyasal kayma değeri (δ) ppm cinsinden verildi. Sentezlenen kaliks[4]aren türevli bileşiklerinin erime noktası tayinleri, Gallenkamp marka cihazla yapıldı. Reaksiyonların takibi için kullanılan İnce Tabaka Kromatografisi (İTK), alüminyum plakalar üzerine silika jel (SiO_2 , Merck 60 F₂₅₄) kaplanmış plakalarla yapıldı. Sentez işlemlerinde, analit ve çözücü olarak kullanılan tüm kimyasallar Thermo Fisher Scientific, Alfa Aesar, Sigma-Aldrich, Merck, Fluka, IsoLab ve J.T.Baker firmalarından birinden alındı.

Hazırlanan QCM kristallerinin yüzey karakterizasyonunu gerçekleştirmek için Atomik Kuvvet Mikroskobu (AFM) analizleri NT-MDT marka NTegra Solaris model ile yarı temaslı sistemde NSG30 probu (rezonans frekansı 240-440 kHz; kuvvet sabiti 22-100 N/m) ile gerçekleştirdi. Temas açısı ölçümleri Dataphysics marka Oca50Micro model cihaz ile damla büyüklüğü 5 μL ve ölçüm süresi 5 sn olarak gerçekleştirildi.

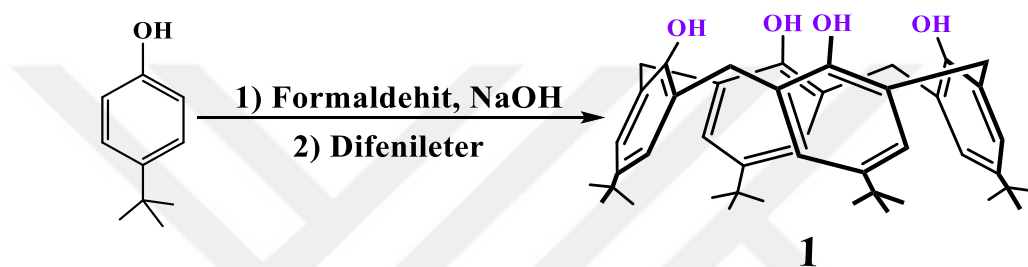
3.2. Amit Fonksiyonlu Kaliks[4]aren Bileşiklerinin Sentezi

İlaç etken maddelerinin algılama çalışmaları için kullanılacak olan amit fonksiyonlu kaliks[4]aren bileşiklerinin sentezleri Şekil 3.1’de gösterildiği gibi kaliksarenlerin fonksiyonlandırılma özellikleri kullanılarak fenolik-OH (lower rim) ve *p*-pozisyonu (upper rim) üzerinde fonksiyonlandırılarak gerçekleştirildi. Tez çalışmalarında sentezler ile elde edilen bileşiklerin bazıları yeni geliştirilen metodlarla, bazılarıysa literatürde yer alan yöntemlere göre yapıldı.

3.2.1. 5,11,17,23-tetra-*ter*-Bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren (1)

750 mL’lik çift boyunlu balonun içerisine 50 g (0,33 mol) *p-ter*-bütil fenol, 31,15 mL (0,41 mol) %37’lik formaldehit ve 0,6 g (0,15 mol) NaOH eklenir. Balondaki reaksiyon karışımı, mantolu ısıtıcı içerisine 110-120°C’e sıcaklıkta sabit tutularak ve ksilol başlığı takılı bir geri soğutucu sisteminde, azot gazı altında 1,5-2 saat ısıtılır. Reaksiyonda bir süre sonra karışım viskoz bir halden önce turuncu renge daha sonra da katı sarı bir kütleye dönüşür. Bundan sonra karışım oda sıcaklığına gelene kadar soğutulur ve 400-500 mL difenil eter ile süspanse edilip 1 saat oda sıcaklığında karıştırılır, azot girişi ve bir ksilol başlığı takılarak, balon ısıtılır suyun ortamdan uzaklaştırılması ve

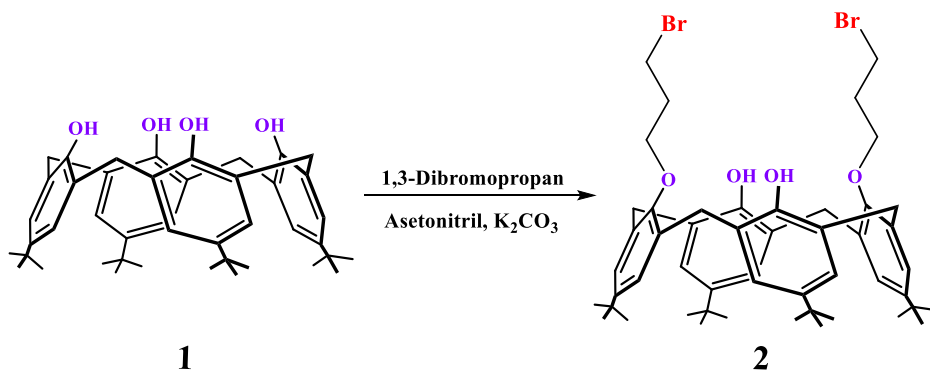
karışımın berraklaşması sağlanır. Su çıkışı tamamlandıktan sonra karışım bir geri soğutucu takılarak 1,5-2 saat kaynatılır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulduktan sonra üzerine 500 mL etil asetat ilave edilerek 1 saat karıştırılır ve sonra da çökmenin tamamlanması beklenir. Oluşan beyazımsı çökelek süzülüp iki kez 100 mL etil asetatla, bir kez 200 mL asetik asitle ve son olarak su ile yıkanır. Kurutulan ham ürün toluenle yeniden kristallendirilerek parlak, beyaz kristal yapıda başlangıç maddesi **1** elde edilir. Verim %62, e.n.: 344°C (Lit., 344-346°C), ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) 1,20 (s, 36H, ***t-But***), 3,45 (d, 4H, Ar***CH***₂Ar), 4,25 (d, 4H, Ar***CH***₂Ar), 7,05 (s, 8H, ***ArH***), 10,35 (s, 4H, ***OH***). Elde edilen veriler, literatürdeki verilerle doğrulandı (Gutsche ve ark, 1981).



Şekil 3.2. *p-ter*-Bütilkaliks[4]aren (**1**)'in sentez şeması

3.2.2. 5,11,17,23-tetra-*ter*-Bütil-25,27-bis(3-bromopropoksi)-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren (**2**)

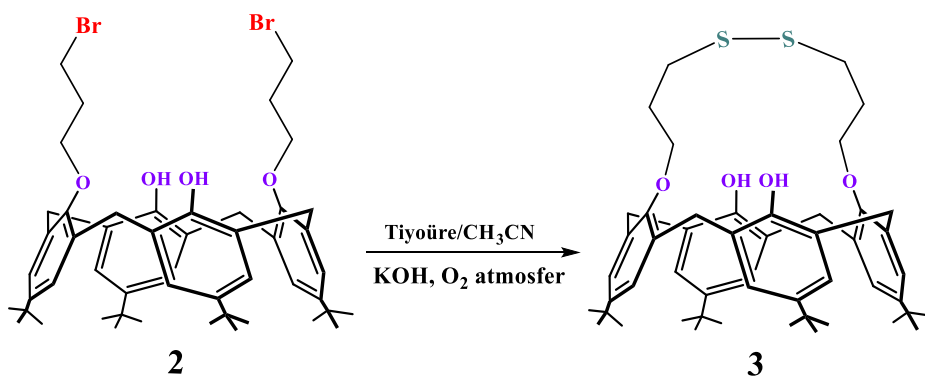
0,5 g (0,56 mmol) bileşik **2** ile 0,265 g (1,93 mmol) K₂CO₃, 0,78 mL (7,7 mmol) 1,3-dibromopropan, 50 mL kuru asetonitril içinde 24 saat geri soğutucu altında kaynatılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü vakum altında uzaklaştırılır ve kalan katı 1,00 M HCl ile etkinleştirilir. Ortamda bulunan katının çözünmesi için diklorometan ilave edilir ve ekstraksiyon işlemi yapılır. Organik faz MgSO₄ ile kurutulur ve çözücü uzaklaştırılır. Daha sonra metanol ile yıkanır ve karışım süzülür **2** numaralı bileşik saf olarak elde edilir. Verim %90, e.n.: 291°C (Lit., 288-290°C), ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,71 (s, 2H, ***OH***), 7,03 (s, 4H, ***ArH***), 6,87 (s, 4H, ***ArH***), 4,25 (d, 4H, *J*= 13,1 Hz, Ar***CH***₂Ar), 4,10 (t, 4H, O***CH***₂), 4,01 (t, 4H, ***CH***₂Br), 3,33 (d, 4H, *J*= 13,1 Hz, Ar***CH***₂Ar), 2,51 (p, 4H, OCH₂***CH***₂CH₂), 1,26 (s, 18H, ***t-But***), 1,01 (s, 18H, ***t-But***). Elde edilen veriler, literatürdeki verilerle doğrulandı (Li ve ark, 1999).



Şekil 3.3. (2) numaralı bileşiğin sentez şeması

3.2.3. 5,11,17,23-tetra-*ter*-Bütil-25,27-bis(3-tiyopropoksi)-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren (3)

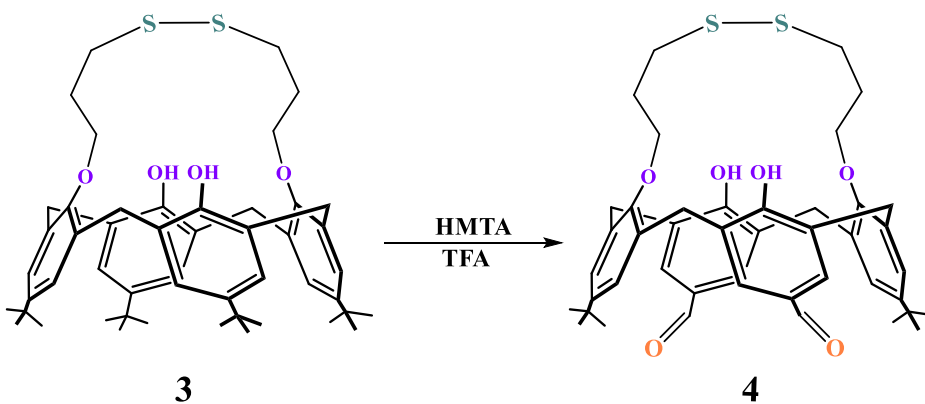
0,5 g (0,56 mmol) bileşik 2 ve 0,43 g (5,6 mmol) tiyoüre 50 mL kuru asetonitrilde geri soğutucu altında 24 saat kaynatılır. Reaksiyon süresi tamamlanan karışım oda sıcaklığına getirilerek, 10 mL distile suda çözünmüş 0,45 g (11,20 mmol) KOH çözeltisi ilave edilerek, oda sıcaklığında 2 saat karıştırılır. Daha sonra çözücü vakum altında uzaklaştırılır ve kalan katı kısım 1 M HCl ile etkinleştirilerek, nötr hale getirilir. Karışım 40 mL diklorometanla 2 kez ekstrakte edilir ve MgSO₄ ile organik faz kurutulur, vakum altında organik fazın çözücüsü uzaklaştırılmasıyla kaliks[4]aren disülfid türevi 3 numaralı bileşik saf olarak elde edilir. Verim; %80, e.n.: 190-192°C, ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,45 (s, 2H, OH), 7,05 (s, 4H, ArH), 7,03 (s, 4H, ArH), 4,25 (d, 4H, *J*= 13,1 Hz, ArCH₂Ar), 4,11 (t, 4H, OCH₂), 3,45 (m, 4H, CH₂S), 3,39 (d, 4H, *J*= 13,1 Hz, ArCH₂Ar), 2,40 (brs, 4H, OCH₂CH₂CH₂), 1,26 (s, 18H, *t*-But), 1,15 (s, 18H, *t*-But). Elde edilen veriler literatürdeki verilerle doğrulandı (Ozcelik ve ark, 2019).



Şekil 3.4. (3) numaralı bileşiğin sentez şeması

3.2.4. 5,17-Diformil-11,23-di-*ter*-bütil-25,27-bis(3-tiyopropoksi)-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren (4)

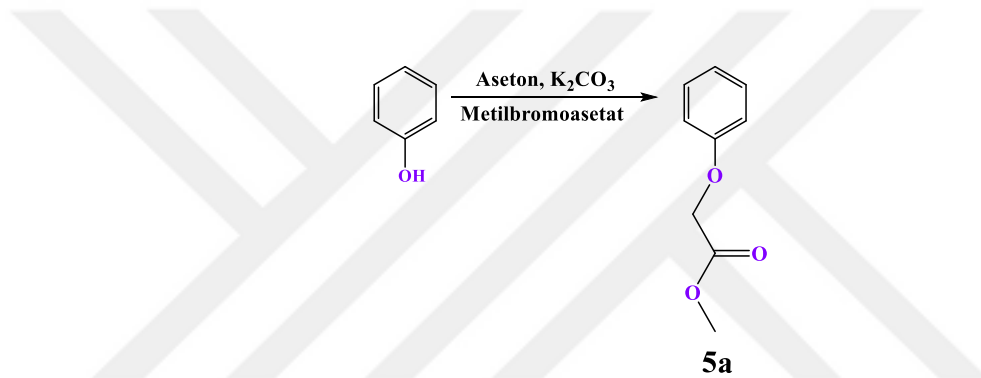
0,5 g (0,63 mmol) bileşik 3 ile 3,53 g (25,2 mmol) HMTA (hekzametilentetramin) ilave edilerek 25 mL TFA (trifloroasetikasit) içinde geri soğutucu altında 40 saat kaynatılır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirilerek asitli su ile çöktürme işlemi yapılır. Çöken katı kısım saf su ile yıkanarak nötr hale getirilir. Elde edilen katı ürün vakum altında kurutularak 4 numaralı bileşik elde edilir. Verim; %70, e.n.: 182°C, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.78 (dd, $J = 11.4, 4.7$ Hz, 2H, CHO), 9.45 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H, OH), 7.63 (d, $J = 4.8$ Hz, 4H, ArH), 7.03 (d, $J = 4.4$ Hz, 4H, ArH), 4.21 (dd, $J = 13.0, 4.5$ Hz, 4H, ArCH₂Ar), 4.14 (q, $J = 5.1$ Hz, 4H, ArCH₂Ar), 3.53 (dd, $J = 13.0, 4.3$ Hz, 4H, OCH₂CH₂CH₂), 3.41 (dd, $J = 10.8, 6.0$ Hz, 4H, CH₂CH₂CH₂), 1.16 – 1.04 (m, 18H, *t*-But) (Chawla ve ark, 2006, Ozcelik ve ark, 2019).



Şekil 3.5. (4) numaralı bileşiğin sentez şeması

3.2.5. Metil fenoksiasetat (5a)

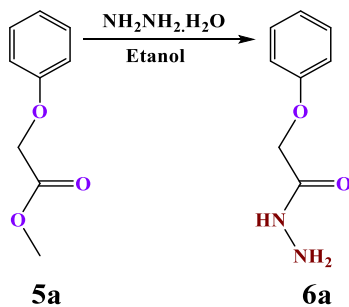
100 mL'lik balonun içersine 1,0 g (10 mmol) fenol ve 1,76 g (13 mmol) K_2CO_3 , 50 mL asetonitril ortamında çözülür. Daha sonra 1,2 mL (13 mmol) metil bromoasetat damla damla ilave edilir ve geri soğutucu altında 24 saat kaynatılır. Reaksiyon tamamlanınca çözücü vakum altında uzaklaştırılır. Sıvı ürün diklorometan ile çözülür, saf su ile nötr hale gelene kadar ekstrakte edilir. Organik faz $MgSO_4$ ile kurutulur. Elde edilen sıvı ürün vakum altından uzaklaştırılarak kurutulur **5a** numaralı bileşik elde edilir. Verim; %90, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 7.45–7.14 (m, 2H, ArH), 7.04–6.93 (m, 1H, ArH), 6.93–6.83 (m, 2H, ArH), 4.77 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H, OCH₂), 3.68 (d, $J = 3.0$ Hz, 3H, OCH₃) (Prasad ve ark, 2017).



Şekil 3.6. (5a) numaralı bileşiğin sentez şeması

3.2.6. 2-Fenoksiasetohidrazid (6a)

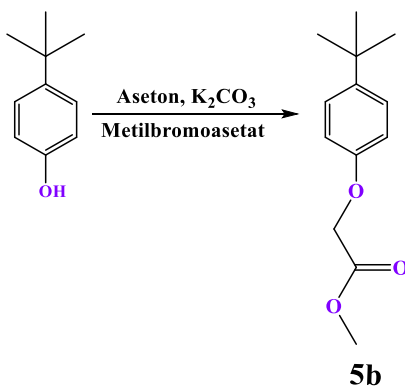
1,0 g (6 mmol) bileşik **5a** etanolle çözülür ve 0,35 mL (7,2 mmol) hidrazin hidrat ilave edilir. Geri soğutucu altında 24 saat kaynatılır. Reaksiyon tamamlanınca çözücü vakum altında uzaklaştırılır. Daha sonra diklorometan ile çözülür, saf su ile ekstrakte edilir. Organik faz $MgSO_4$ ile kurutulur. Elde edilen katı ürün vakum altından uzaklaştırılarak kurutulur **6a** numaralı bileşik elde edilir. Verim; %91, E.n.: 110°C, FTIR 1660 cm^{-1} (-NH), ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta =$ 7.76 (br, 1H, NH), 7.32-7.37 (m, 2H, ArH), 7.04 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, ArH), 6.91 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, ArH), 4.59 (s, 2H, OCH₂), 3.94 (s, 2H, NH₂) (Prasad ve ark, 2017).



Şekil 3.7. (6a) numaralı bileşiğin sentez şeması

3.2.7. Metil 2-(4-ter-butilfenoksi)asetat (5b)

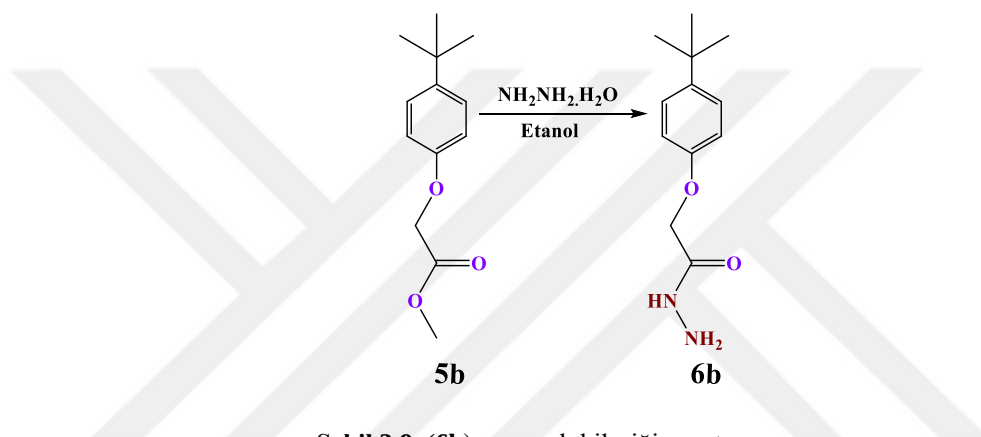
100 mL'lik balonun içerisine 1,0 g (6,7 mmol) *p-ter*-bütil fenol ve 1,10 g (8 mmol) K_2CO_3 , 50 mL asetonitril ortamında çözülür. Daha sonra 0,75 mL (8 mmol) metil bromoasetat damla damla ilave edilir ve geri soğutucu altında 24 saat kaynatılır. Reaksiyon tamamlanınca çözücü vakum altında uzaklaştırılır. Sıvı ürün diklorometan ile çözülür, saf su ile nötr hale gelene kadar ekstrakte edilir. Organik faz MgSO_4 ile kurutulur. Elde edilen sıvı ürün vakum altından uzaklaştırılarak kurutulur **5b** numaralı bileşik elde edilir. Verim %90, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.30–7.22 (m, 2H, ArH), 6.84–6.77 (m, 2H, ArH), 4.73 (d, $J = 1.1$ Hz, 2H, OCH₂), 3.68 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H OCH₃), 1.23 (d, $J = 1.2$ Hz, 9H, *t*-But).



Şekil 3.8. (5b) numaralı bileşiğin sentez şeması

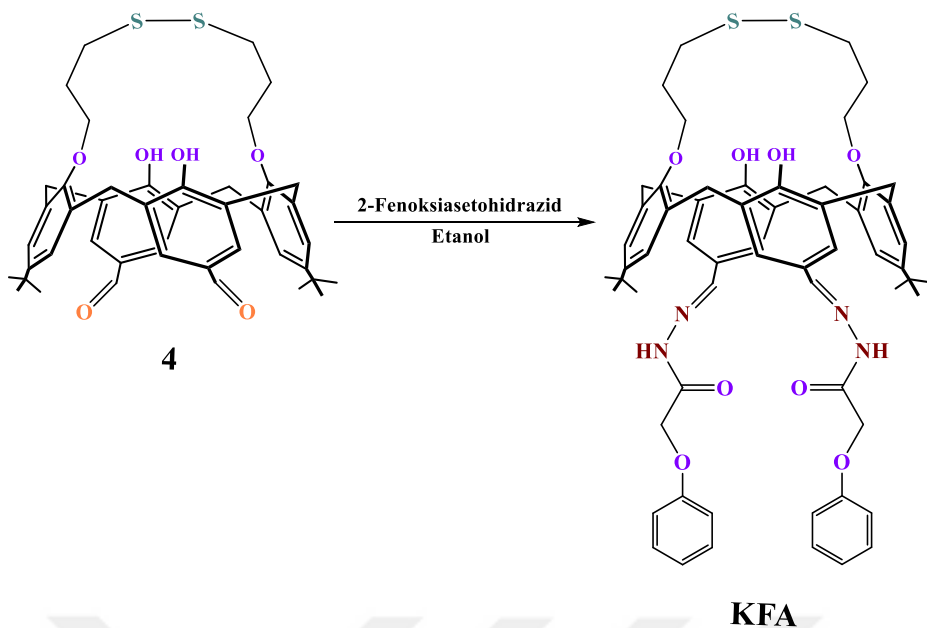
3.2.8. 2-(4-*ter*-bütilfenoksi)asetohidrazid (**6b**)

1,0 g (4,4 mmol) bileşik **5b** etanolle çözülür ve 0,26 mL (5,4 mmol) hidrazin hidrat ilave edilir. Geri soğutucu altında 24 saat kaynatılır. Reaksiyon tamamlanınca çözücü vakum altında uzaklaştırılır. Katı ürün diklorometan ile çözülür, saf su ile ekstrakte edilir. Organik faz MgSO_4 ile kurutulur. Elde edilen katı ürün vakum altından uzaklaştırılarak kurutulur **6b** numaralı bileşik elde edilir. Verim %89, FTIR 1655 cm^{-1} (-NH), E.n.: 130°C , ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, 1H, NH), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, ArH), 6.83 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, ArH), 4.56 (s, 2H, OCH₂), 3.83 (s, 2H, NH₂), 1.29 (s, 9H, t-But).



3.2.9. 5,17-di((2-(fenoksi)asetohidrazidilimino)metil)-11,23-di-*ter*-bütil-25,27-bis(3-tiyopropoksi)-26,28-dihidroksikaliks[4]aren (**KFA**)

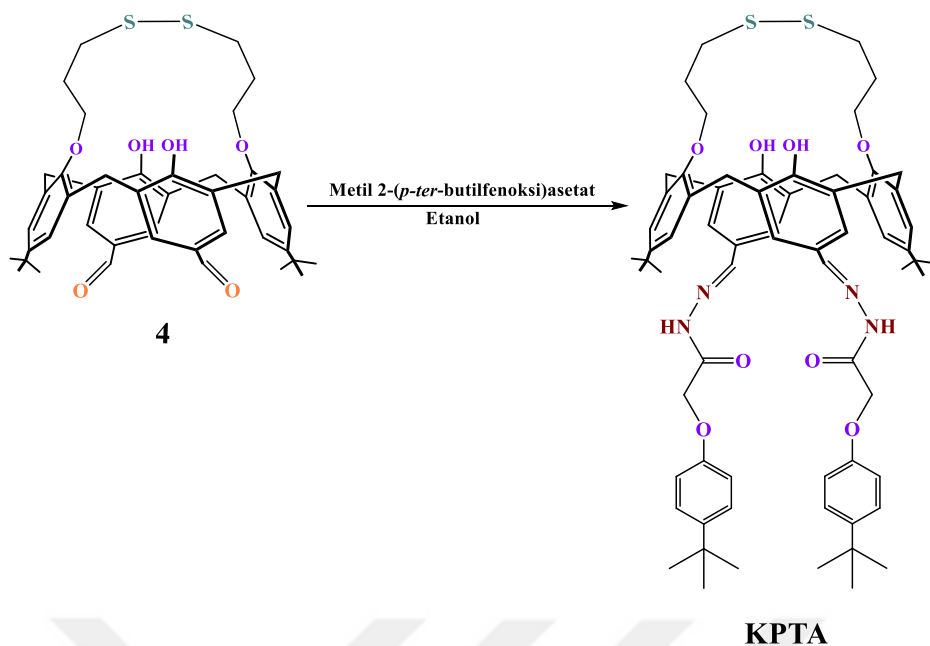
0,3 g (0,41 mmol) **4** numaralı bileşik ve 0,27 g (1,62 mmol) **6a** numaralı bileşik 40 mL etanolde çözülür, geri soğutucu altında kaynatılır. Reaksiyon İTK ile takip edilir, tamamlandıktan sonra çözücü vakum altında uzaklaştırılır. Elde edilen katı madde metanol/su sisteminde kristallendirilerek **KFA** bileşiği elde edilir. Verim %61, E.n.: 320°C , FTIR 1681 cm^{-1} (-NH, -CHN), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.38 (s, 1H, CHN), 9.04 (d, 2H, NH), 8.02 (s, 1H, CHN), 7.52 (d, 2H, OH), 7.38-7.20 (m, 6H, ArH), 7.10-7.67 (m, 12H, ArH), 4.65 (brs, 4H, OCH₂), 3.99-4.25 (çakışık, 6H, OCH₂CO, ArCH₂Ar), 3.27-3.57 (çakışık, 6H, OCH₂CO, ArCH₂Ar), 2.38 (brs, 4H, SCH₂), 2.10 (d, 2H, CH₂CH₂CH₂), 1.88 (d, 2H, CH₂CH₂CH₂), 1.39-0.69 (m, 18H, t-But).



Şekil 3.10. KFA bileşiğinin sentez şeması

3.2.10. 5,17-di(2-(4-*ter*-bütilfenoksi)asetohidrazidilimino)metil)-11,23-di-*ter*-bütil-25,27-bis(3-tiyopropoksi)-26,28-dihidroksikaliks[4]aren (KPTA)

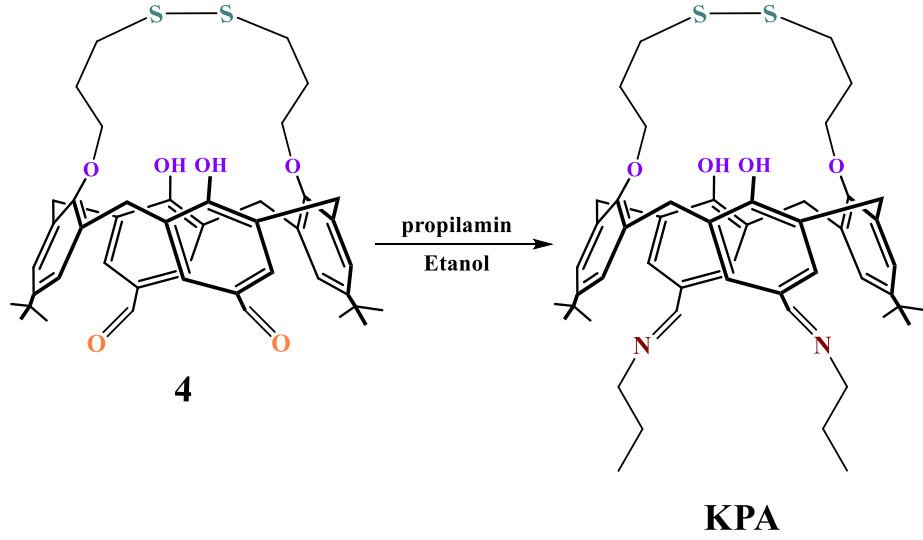
0,3 g (0,41 mmol) **4** numaralı bileşik ve 0,36 g (1,62 mmol) **6b** numaralı bileşik 40 mL etanolde çözülür, geri soğutucu altında kaynatılır. Reaksiyon İTK ile takip edilir, tamamlandıktan sonra çözücü vakum altında uzaklaştırılır. Elde edilen katı madde kloroform/dietileter ile kristallendirilerek **KPTA** bileşiği elde edilir. Verim %59, E.n.: 330°C, FTIR 1687 cm⁻¹ (-NH, -CHN), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.85-9.31 (m, 2H, **NH**), 8.25-7.85 (d, 2H, **CHN**), 7.72-7.22 (m, 10H, **ArH**), 7.09-6.63 (m, 8H, **ArH**), 4.66 (s, 4H, **OCH₂**), 4.38-3.93 (çakışık, 8H, **ArCH₂Ar**, **OCH₂CO**), 3.63-2.99 (çakışık, 8H, **ArCH₂Ar**, **SCH₂**), 2.64-1.50 (m, 4H, CH₂**CH₂CH₂**), 1.30-0.83 (çakışık, 36H, ***t*-But**).



Şekil 3.11. KPTA bileşiğinin sentez şeması

3.2.11. 5,17-di((3-propilimino)metil)-11,23-di-*ter*-bütil-25,27-bis(3-tiyopropoksi)-26,28-dihidroksikaliks[4]aren (KPA)

0,3 g (0,41 mmol) **4** numaralı bileşik etanolde çözülür üzerine 0,13 mL (1,62 mmol) propilamin ilave edilir, geri soğutucu altında kaynatılır. Reaksiyon İTK ile takip edilir, tamamlandıktan sonra çözücü vakum altında uzaklaştırılır. Elde edilen katı madde kloroform/n-hekzan ile kristallendirilerek **KPA** bileşiği elde edilir. Verim %57, E.n.: 230°C, FTIR 1666 cm⁻¹ (-CHN), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.19-8.40 (m, 1H, **CHN**), 8.20 (s, 1H, **CHN**), 7.76-6.24 (çakışık, 10H, OH, **ArH**), 4.76-3.76 (çakışık, 8H, Ar**CH**₂Ar, O**CH**₂), 3.68-3.07 (çakışık, 8H, Ar**CH**₂Ar, N**CH**₂), 2.29-2.88 (çakışık, 8H, S**CH**₂, CH**2CH**₂CH**2**), 2.12-1.65 (m, 4H, **CH**₂CH**3**), 1.34-0.84 (çakışık, t-But, CH**2CH**₃).

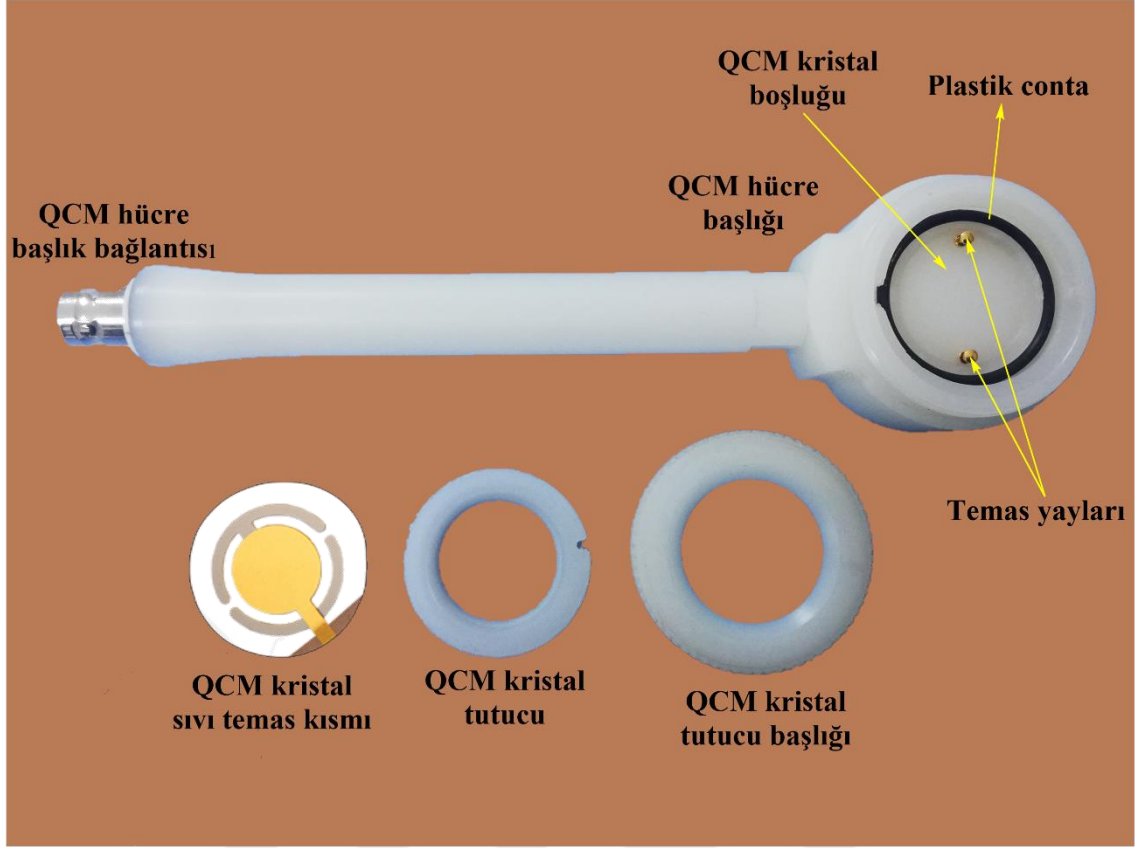


Şekil 3.12. KPA bileşiğinin sentez şeması

3.3. İlaç etken madde algılama çalışmaları

3.3.1. Amit fonksiyonlu kaliks[4]aren kaplı QCM sensörlerin hazırlanması

İlaç etken madde algılama çalışmalarında kullanılan amit fonksiyonlu kaliks[4]aren türevlerinin QCM kristalinin yüzeyine immobilizasyon işleminden önce kristallerin temizlenmesi gerekmektedir. Bu amaçla, ultrasonik banyo içerisinde QCM kristalleri 5 dk süresince kloroformda temizlendi. Daha sonra kristal etanol ve saf su ile yıkandı, yüksek saflıktaki azot gazı ile kurutma işlemi yapıldı. Temel frekans değerlerinin ölçülmesi için temizlenen QCM kristali Şekil 3.13'deki QCM sistemindeki bölüme yerleştirildi.



Şekil 3.13. QCM sensör sistemindeki hücre ekipmanları

Temizleme işlemi ve sonrasında temel frekans ölçümü yapılan QCM kristalinin yüzeyine amit fonksiyonlu kaliks[4]aren türevlerinin immobilizasyonu için öncelikle sentezlenen türevlerin kloroformda 1 mM'lık çözeltileri hazırlandı. Daha sonra bir behere 3 mL kloroform, 3 μ L amit fonksiyonlu kaliks[4]aren türevi eklendi ve son olarak beher içerisine çözelti ortamında QCM kristali bırakıldı. Bir gün bekletilerek çözeltilerdeki kloroformun tamamen uzaklaşmasıyla elde edilen amit fonksiyonlu kaliks[4]aren türevlerinin QCM kristali yüzeyine immobilizasyonu soaking metoduyla gerçekleştirildi. Amit fonksiyonlu kaliks[4]aren bileşiklerinin QCM kristali yüzeyine kaplanmasından dolayı yüzeyde meydana getirdikleri kütledeki değişimin ölçülebilmesi için QCM sistemine QCM kristali yeniden takıldı, frekans ölçümü yapıldı ve kaydedildi. QCM temel frekans değeriyle son ölçülen değer arasındaki fark hesaplandı ve kaydedildi. Böylece kaplama kalınlığı belirlenmiş oldu.

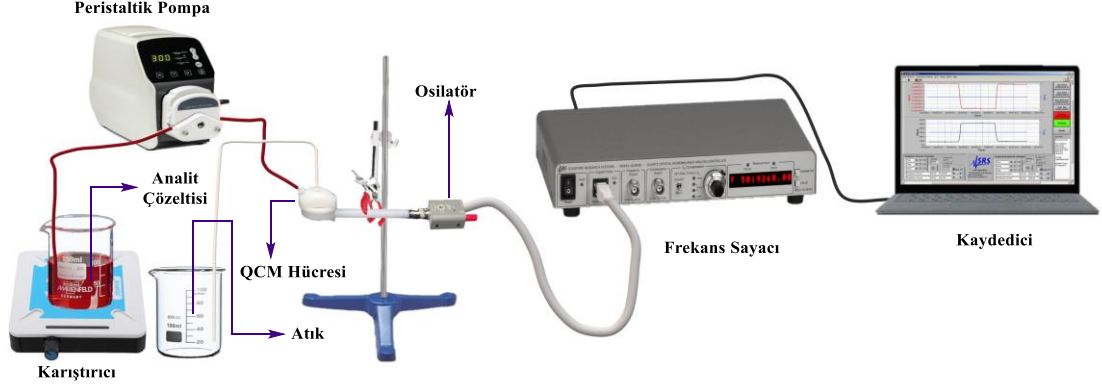
3.3.2. QCM sensör sistemi ve algılama yöntemi

İlaç etken madde algılama çalışmalarında kullanılan QCM sistemi Şekil 3.14’te gösterilmektedir. QCM aletinin bilgisayar ile bağlantısı sağlandıktan sonra bilgisayardaki sistem yazılımıyla alınan sinyallerin kaydı yapıldı. Her bir amit fonksiyonlu kaliks[4]aren modifiyeli QCM sensör filmleri oluşturulurken filmlerin kaplama öncesinde ve sonrasında frekans değerleri Hertz cinsinden sayaçtan okunarak kaydedildi. Filmlerdeki kaplama miktarı frekans değerleri arasındaki fark alınarak hesaplandı. Amit fonksiyonlu kaliks[4]aren modifiyeli QCM sensör filmlerinin frekans ölçümleri yapıldıktan sonra, sıvı ortam algılama çalışmaları için QCM sisteminin akış hücresine (flow-cell) yerleştirildi.



Şekil 3.14. Deneysel çalışmalarda kullanılan QCM aleti

Algılama çalışmaları amit fonksiyonlu kaliks[4]aren modifiyeli QCM yüzeyiyle ilaç etken maddelerinin etkileşebileceği şekilde yapıldı. Deneylerde kullanılan QCM sistem düzeneği Şekil 3.15’te görüldüğü gibidir. QCM akış hücresinin hortumla bağlantısı sağlanarak, hortum peristaltik pompaya takıldı. QCM cihazının kararlı hale gelebilmesi için sistem üzerinden saf su geçirildi.



Şekil 3.15. Çalışmalarda kullanılan QCM ölçüm düzeneğinin gösterimi

Kararlı hale gelen sisteme ilaç etken maddeleri çözeltileri saf suda hazırlanarak verildi ve algılama çalışmasına bağlı olarak sensörde meydana gelen frekans değişimleri bilgisayardaki cihaz yazılımı üzerinden takip edildi. Amit fonksiyonlu kaliks[4]aren modifiyeli QCM sensörleri tarafından ilaç etken maddeleri algılaması, frekanstaki değişimlerden anlaşıldı. Buna göre frekans değişiminin QCM'in çalışma prensibi Denklem 3.1'de Sauerbrey denklemiyle uyumlu biçimde gerçekleştiği olduğu görüldü.

$$\Delta m = -\frac{A\sqrt{\rho_q\mu_q}}{2f_0^2}\Delta f \quad \text{Denklem 3.1}$$

Saurbrey eşitliğinde;

Δm : Kristal yüzeyindeki kütle değişimini (g),

A : Kristal yüzeyindeki filmin etkin olarak kullanılan alanını (cm^2)

ρ_q : Kuartz kristalin yoğunluğunu ($2,648 \text{ g/cm}^3$)

μ_q : Kuartz kristalin yüzey gerilimini ($2,947 \times 10^{11} \text{ dyne/cm}^2$)

Δf : Kristal yüzeyindeki kütle değişimine bağlı olarak frekans değişimini (Hz)

f_0 : Kuartz kristalin temel frekansını (Hz) ifade etmektedir.

Amit fonksiyonlu kaliks[4]aren modifiyeli QCM sensörler kullanılarak ilaç etken maddelerini algılama çalışmaları sonucunda, film yüzeyindeki analit miktarlarının belirlenebilmesi için Sauerbrey denklemi kullanıldı. Kütlesel adsorpsiyon verileri (Δm) de hesaplanarak stokiyometrik oran (SO), dağılım katsayısı (K_D) ve algılama sınırı (LOD) parametreleri tayin edildi.

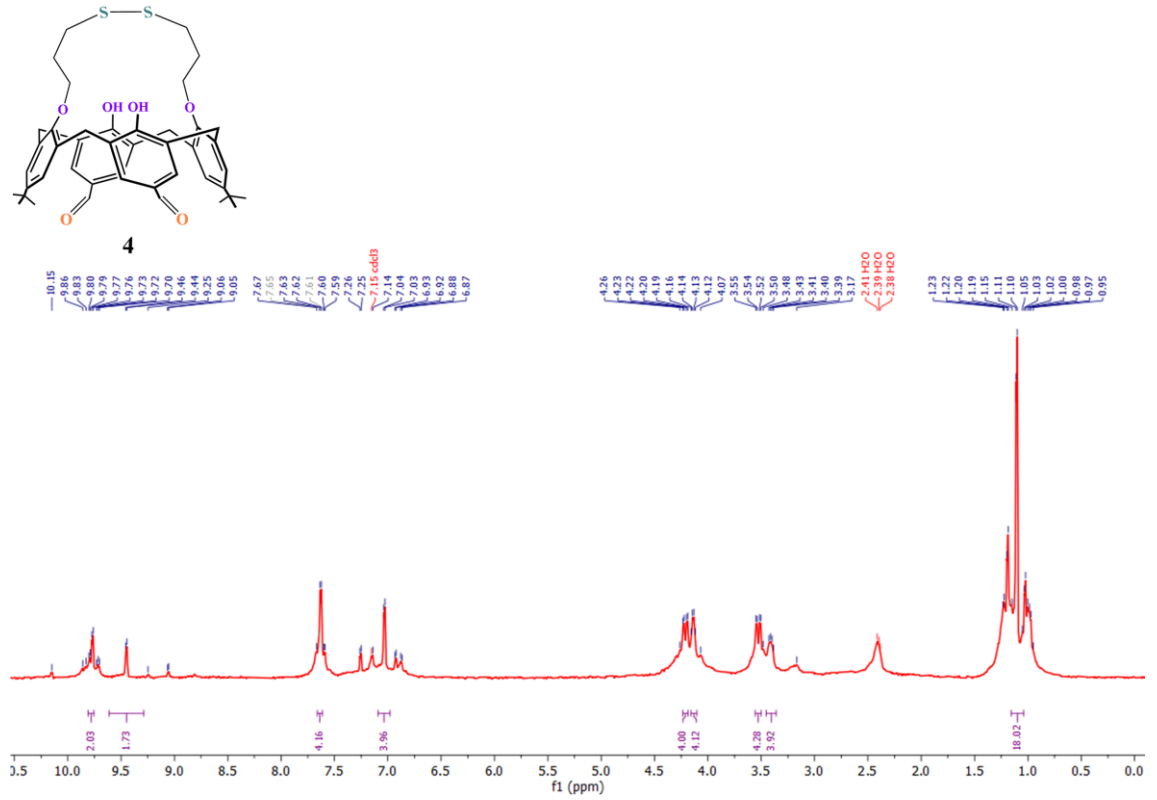
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

4.1. Kükürt atomu içeren farklı kaliks[4]aren amit türevlerinin sentezi

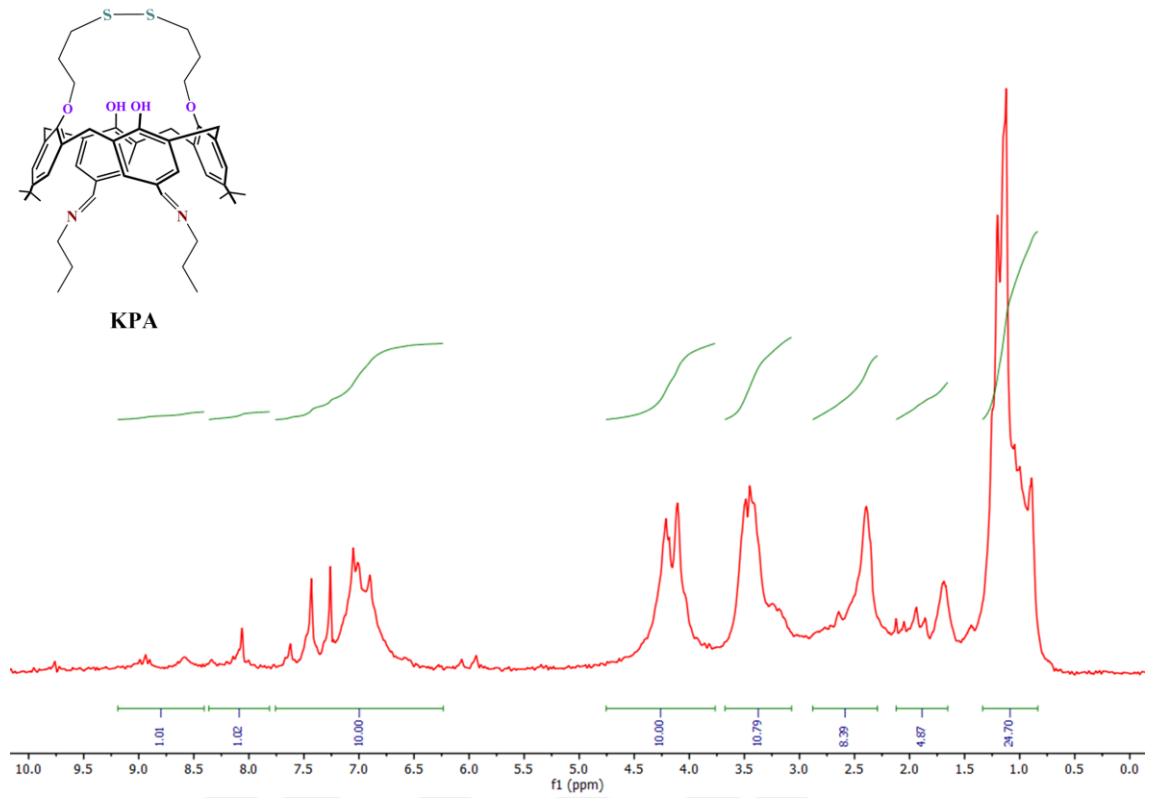
Kaliksarenler, makrosiklik yapısı, çeşitli analit molekülleriyle kompleks oluşturabilmeleri ve farklı yapısal gruplar ile türevlenebilmeleri sayesinde sensör çalışmalarında kullanılabilmektedir (Temel ve ark, 2017, Ozcelik ve ark, 2019, Temel ve ark, 2019). Kaliksarenlerin, alt ve üst bölgeleri düşünüldüğünde bu bölgelerden farklı yapısal gruplarla türevlendirilmesi sayesinde analitler ile meydana gelen kompleks özelliğini artırabilmektedir (Koshets ve ark, 2005). Bu çalışmada, bir yeni kükürt atomu içeren kaliks[4]aren Schiff bazı ile iki yeni kükürt atomu içeren kaliks[4]aren Schiff bazına bağlı amit türevleri sentezlendi ve bu yapılar spektroskopik yöntemler kullanılarak karakterize edildikten sonra bazı ilaç etken maddelerinin (ibuprofen, difenilhidramin, aminofenazon, naproksen, atenolol, parasetamol, fluourasil, L-(-)-askorbik asit) sulu ortamda algılama özelliklerinin incelenmesi için QCM sisteminde kullanıldı.

İlaç etken maddeleri algılama çalışmalarında kullanılmak üzere kükürt atomu içeren farklı kaliks[4]aren amit türevlerinin sentez şeması Şekil 3.1’de gösterilmiştir. Gösterilen sentez şemasında literatüre göre öncelikle başlangıç maddesi *p-ter*-kaliks[4]aren (**1**) sentezlenerek elde edildi (Gutsche ve Iqbal, 1990a). Daha sonra yine literatürden faydalanılarak alt kısımda bulunan -OH gruplarından 1,3-dibromopropanı asetonitril ortamı ile etkinleştirilerek **2** numaralı bileşik sentezlendi (Li ve ark, 1999). Sentezlenmiş olan **2** numaralı bileşiği asetonitril ortamında tiyoüre ile reaksiyonu tamamlandıktan sonra KOH ile açık hava ve oda sıcaklığında hidroliz işlemine tabi tutuldu. Hidrolizi bittikten sonra literatüre göre disülfid köprüsüne sahip olan **3** numaralı kaliks[4]aren türevi elde edildi (Ozcelik ve ark, 2019). Sentezlenen **3** numaralı kaliks[4]aren bileşiği TFA ortamında HMTA ile **4** türevi literatürdeki gibi sentezlendi ve karakterizasyonu gerçekleştirildi (Chawla ve ark, 2006, Ozcelik ve ark, 2019). Farklı ilaç etken maddelerinin algılanması amacıyla amit grubu içeren kaliks[4]aren türevlerinin sentezlenmesi planlandı ve buna göre çalışmalar gerçekleştirildi. Bunun için fenol ve *p-ter*-bütülfenol moleküllerinden yola çıkılarak literatürde bulunan metotlar ile amido amin grubu içeren **6a** ve **6b** fonksiyonel grupları elde edildi ve karakterizasyonu literatürdeki gibi gerçekleştirildi. Elde edilen amido amin türevlerinin kaliks[4]aren **4** türevi ile reaksiyonu sonucunda elde edilen bileşiklerin yapıları ¹H-NMR spektrometresi ile karakterize edildi. Spektrumlarda daha öncesinde Şekil 4.1’de kaliks[4]aren **4** türevine

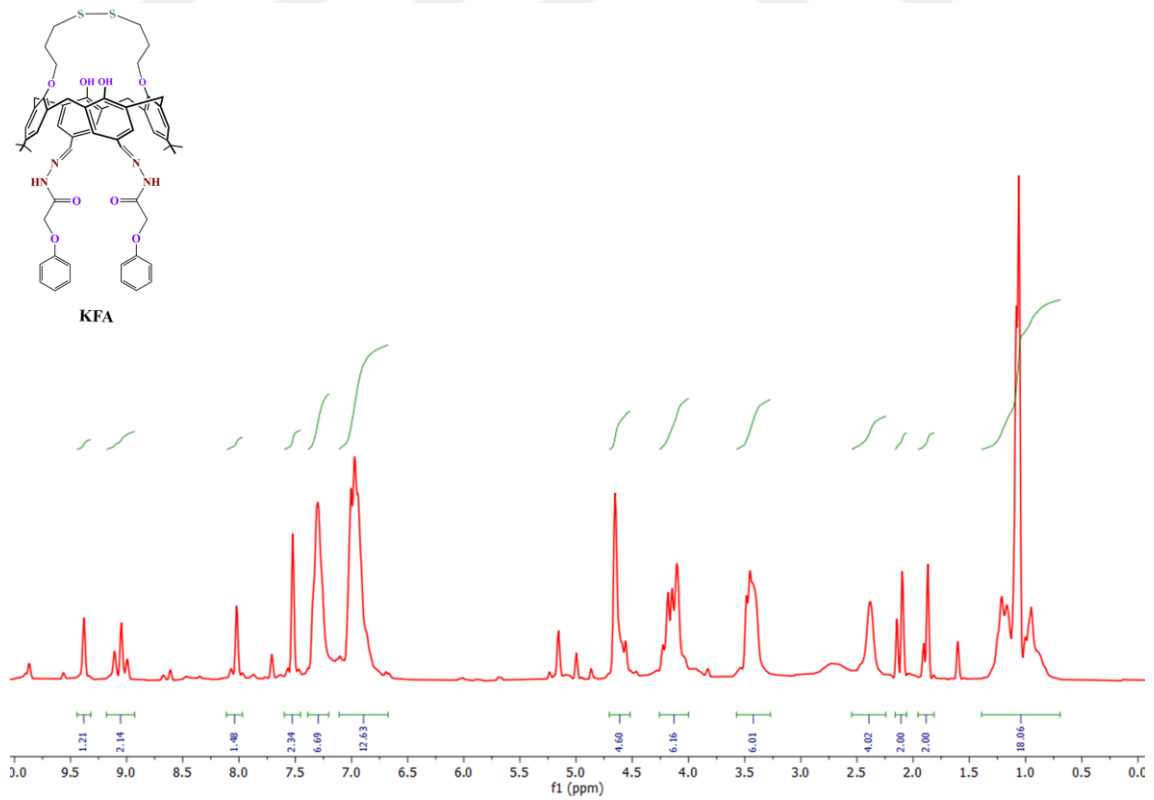
ait 9,78 ppm'deki aldehit pikinin kaybolduğu, Şekil 4.3'de **KFA** için amit –NH pikinin 9,18 ppm'de ve imin (CH=N) grubu pikinin ise 9,44 ve 8,11 ppm'de oluştuğu görülmektedir. Şekil 4.4'te **KPTA** için amit –NH pikinin 9,82 ppm'de ve imin (CH=N) grubu pikinin ise 8,05 ppm'de oluştuğu görülmektedir. Amit grubunun etkisini incelemek için 1-propilamin yapısı kullanılarak kaliks[4]aren **4** türevi ile reaksiyonu sonucunda elde edilen **KPA** yapısı ^1H -NMR spektrometresi ile karakterize edildi. Şekil 4.2'de **KPA** için yapıda amit grubu bulunmadığı için, yalnızca imin (CH=N) grubunun 8,20 ppm'de oluşması ile bileşiğin yapısını doğruladı.



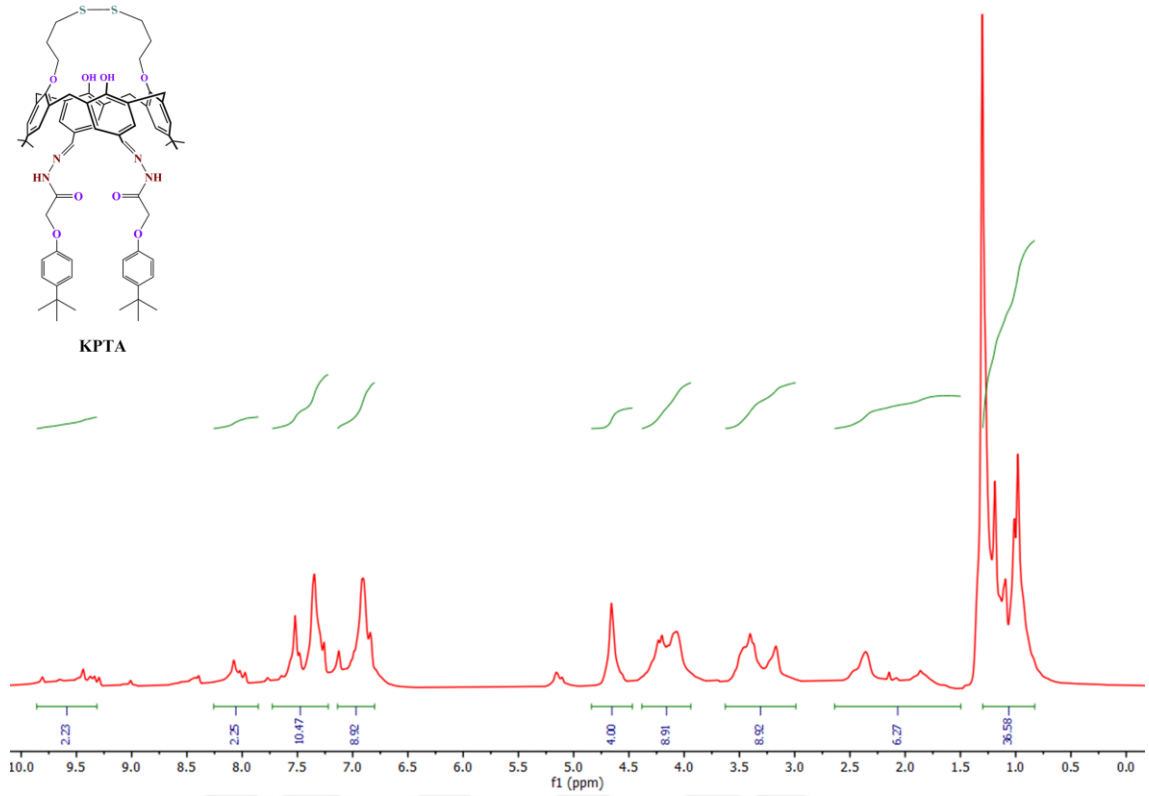
Şekil 4.1. Kaliks[4]aren **4** türevinin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4.2. KPA'nın $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

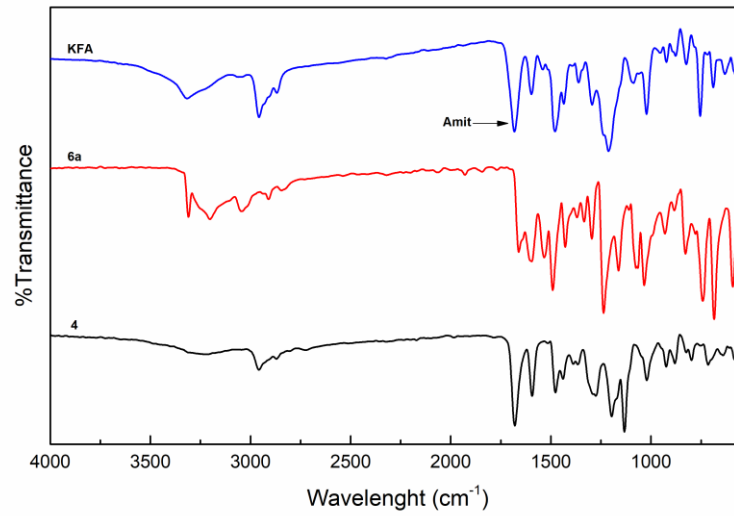


Şekil 4.3. KFA'nın $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



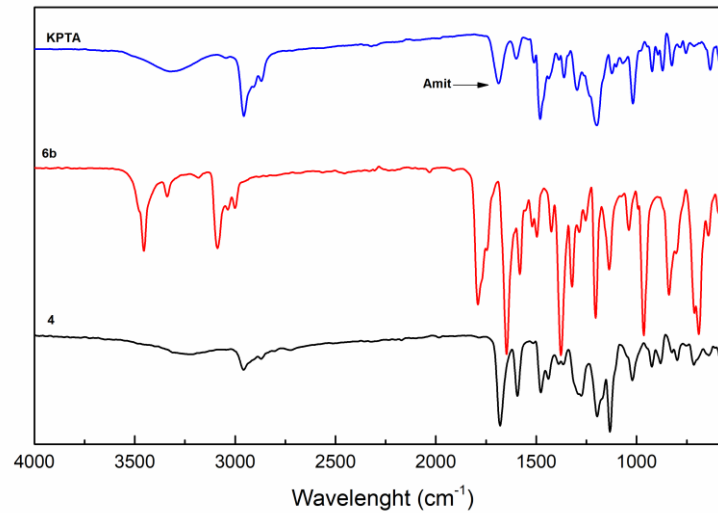
Şekil 4.4. KPTA'nın ¹H-NMR spektrumu

Sentezlenen türevlerin karakterizasyonlarını tamamlamak için FT-IR spektrometresi kullanılarak yapıdaki fonksiyonel gruplar incelendi. Kaliks[4]aren **4** türevine ait FT-IR spektrumu, kaliks[4]aren **KFA**, **KPTA** ve **KPA** türevleri ile karşılaştırılmak için Şekil 4.5-4.7'de verildi. Kaliks[4]aren **4** türevine ait aldehit (-C=O) piki 1680 cm⁻¹'de bulunmaktadır. Kaliks[4]aren **KFA** türevinin FT-IR spektrumu Şekil 4.5'de verildi ve değişimleri görmek için kaliks[4]aren **4** ve **6a** türevleri ile karşılaştırma gerçekleştirildi. Kaliks[4]aren **4** türevine ait aldehit pikinin kaybolduğunu, kaliks[4]aren **KFA** türevine ait Amit ve imin gruplarına ait piklerin birleşerek tek bir noktada 1681 cm⁻¹ bir pik oluşturduğu görüldü.



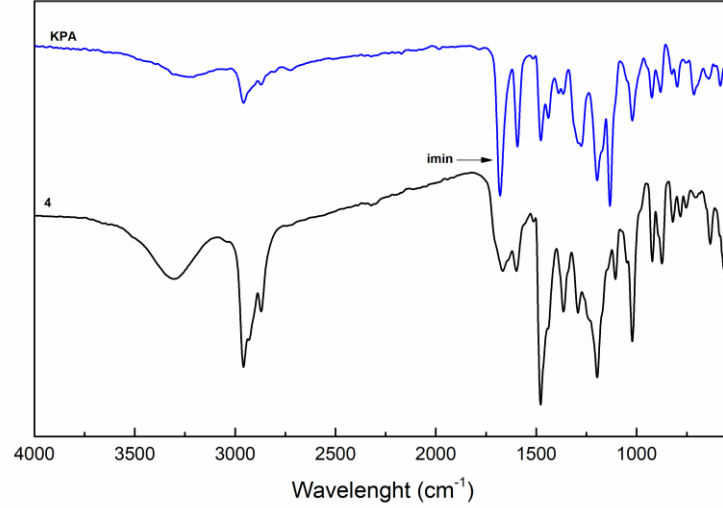
Şekil 4.5. Kaliks[4]aren **KFA** türevi için FT-IR spektrumu, kaliks[4]aren **4** (siyah), **6a** türevi (kırmızı), kaliks[4]aren **KFA** (mavi)

Kaliks[4]aren **KPTA** türevinin FT-IR spektrumu Şekil 4.6'da verildi ve değişimleri görmek için kaliks[4]aren **4** ve **6b** türevleri ile karşılaştırma gerçekleştirildi. Kaliks[4]aren **4** türevine ait aldehit pikinin kaybolduğunu, kaliks[4]aren **KFA** türevine ait Amit ve imin gruplarına ait piklerin birleşerek tek bir noktada 1687 cm^{-1} bir pik oluşturduğu görüldü.



Şekil 4.6. Kaliks[4]aren **KPTA** türevi için FT-IR spektrumu, kaliks[4]aren **4** (siyah), **6b** türevi (kırmızı), kaliks[4]aren **KPTA** (mavi)

Amit grubunun etkisinin incelenmesi için sentezlenen Kaliks[4]aren **KPA** türevinin FT-IR spektrumu Şekil 4.7’de verildi ve değişimleri görmek için kaliks[4]aren **4** ile karşılaştırma gerçekleştirildi. Kaliks[4]aren **4** türevine ait aldehit pikinin kaybolduğunu, kaliks[4]aren **KFA** türevine ait imin grubunun bulunduğu 1666 cm^{-1} bir pik oluşturduğu görüldü.



Şekil 4.7. Kaliks[4]aren **KPA** türevi için FT-IR spektrumu, kaliks[4]aren **4** (siyah), kaliks[4]aren **KPA** (mavi)

4.2. İlaç etken maddelerinin algılama çalışmaları

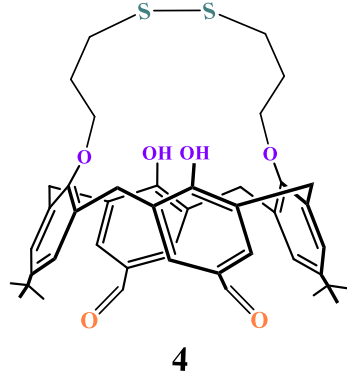
Farklı analitlere karşı algılama özellikleri incelenmek isteyen malzemelerin QCM kristallerinin üzerine kaplanması ile farklı konsantrasyonlarda sıvı temaslı sistemde gerçekleştirilen QCM yöntemidir. QCM kristallerinin üzerindeki meydana gelen etkileşim sonucu ortaya çıkan kütle değişiminin Sauerbrey denklemiyle frekans değişiminin ters orantılı bir biçimde belirlenmesidir (Özçelik, 2017).

Bu tez çalışmasında sentezlenen kükürt atomu içeren kaliks[4]aren **KPA** ve kükürt atomu içeren farklı kaliks[4]aren amit türevlerinin **KFA** ve **KPTA** QCM kristallerinin yüzeyine kaplanması ile QCM sensörlerinin farklı ilaç etken maddelere karşı algılama özellikleri incelenmiştir. Bu amaçla algılama çalışmalarında kullanılan ilaç etken maddelerinin ibuprofen, difenhidramin, aminofenazon, naproksen, atenolol, parasetamol, fluourasil ve L(-)-askorbik asit çözeltileri (0.5×10^{-3} , 1×10^{-3} , 2.5×10^{-3} , 5×10^{-3} , 7.5×10^{-3} , 10×10^{-2} M) farklı konsantrasyonlarda kullanıldı.

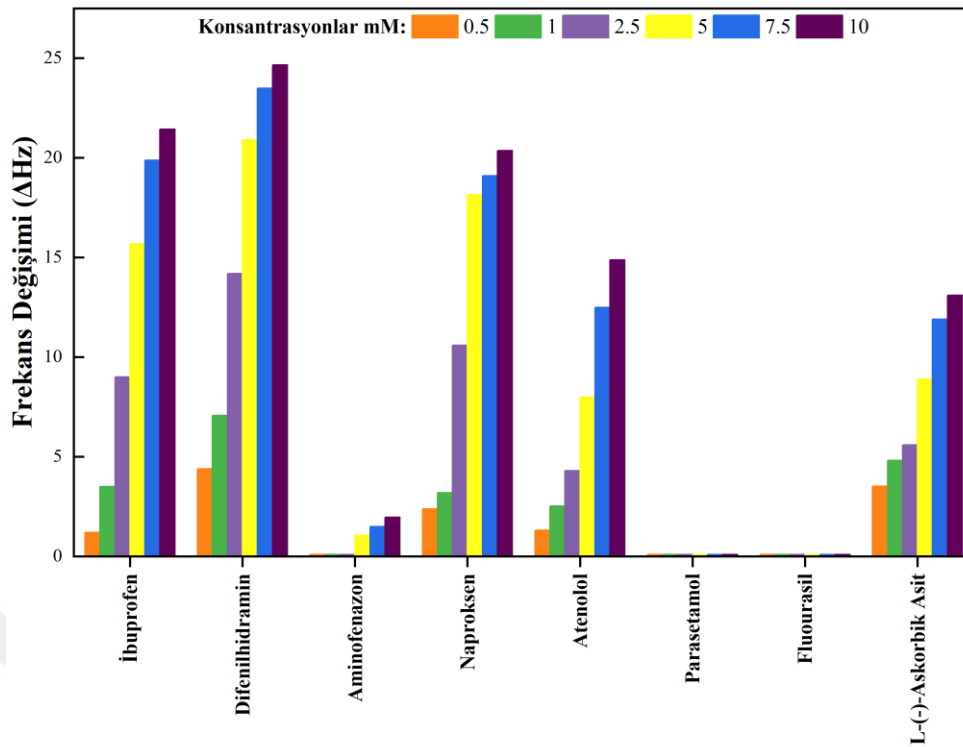
QCM sensörleri kullanılarak farklı ilaç etken maddelerine karşı yapılan algılama çalışmasının sonuçları aşağıda ayrıntılı bir şekilde gösterilmiştir.

4.2.1. Kaliks[4]aren 4 türevi ile kaplı QCM sensörünün ilaç etken maddelerinin algılama çalışması

İlaç etken maddelerinin özelliklerini sulu ortamda incelemek için kaliks[4]aren **4** türevi ile QCM kristaline kaplanarak oluşturulmuş, QCM sensörü hazırlandı. Kaplanarak elde edilen QCM sensörünün kaplama frekansı 316 Hz olarak elde edildi. Farklı ilaç etken maddelerine karşı farklı konsantrasyonlardaki algılama çalışmasının sonuçları Şekil 4.9’da verilmiştir. Kaliks[4]aren **4** türevi ile kaplanmış QCM sensörü ile farklı ilaç türlerine karşı farklı konsantrasyon değerlerinde algılama çalışmaları gerçekleştirildi. Elde edilen sonuçlara göre, aminofenazon, parasetamol ve fluourasile karşı algılama özelliklerinin olmadığı görüldü. Aldehit grubuna sahip olan kaliks[4]aren **4** türevi diğer ilaç etken maddelerine karşı oldukça iyi algılama özellikleri göstermektedir. Burada aldehit grubundaki oksijenler üzerinde bulunan ortaklaşmamış elektron çiftlerinin, algılama sürecinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.



Şekil 4.8. Kaliks[4]aren **4** türevi

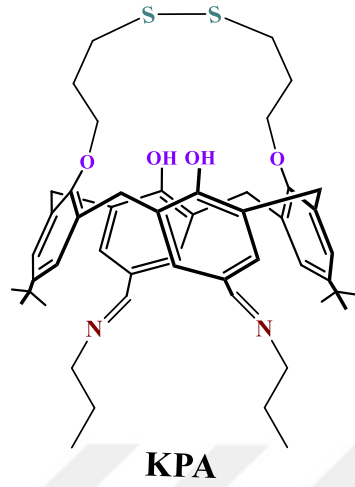


Şekil 4.9. Kaliks[4]aren 4 türevi (kaplama miktarı: 316 Hz) QCM sensörünün ilaç etken maddelerine karşı algılama değerleri (ΔHz)

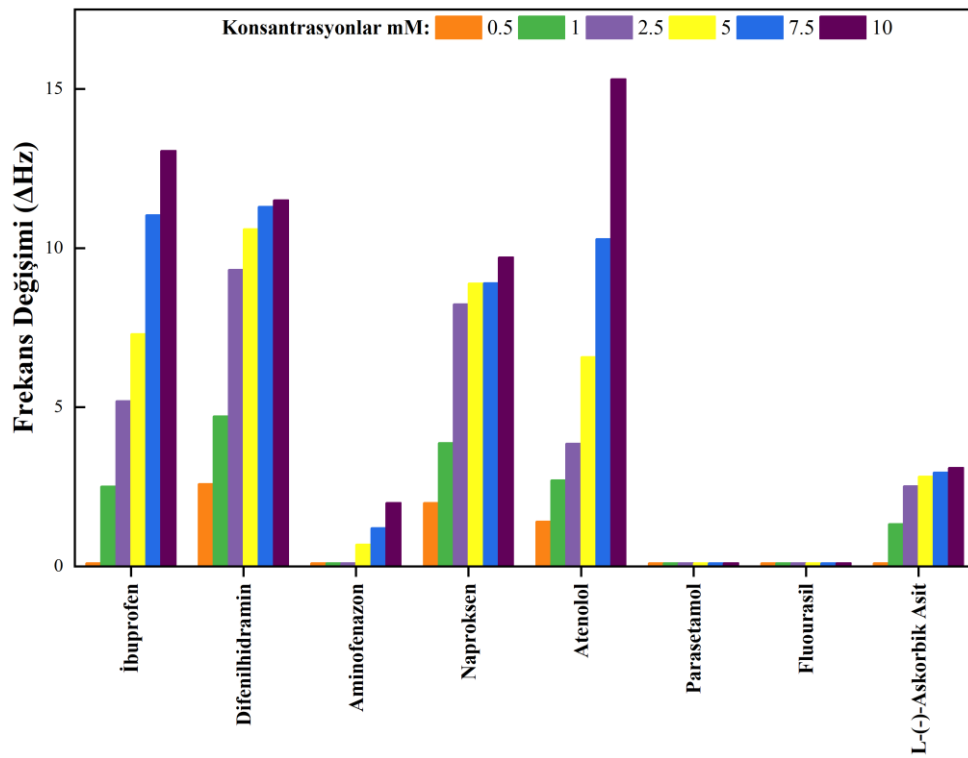
4.2.2. Kaliks[4]aren KPA türevi ile kaplı QCM sensörünün ilaç etken maddelerinin algılama çalışması

İlaç etken maddelerinin özelliklerini sulu ortamda incelemek için kaliks[4]aren **KPA** türevi ile QCM kristaline kaplanarak oluşturulmuş QCM sensörü hazırlandı. Bu QCM sensörün kaplama frekansı 368 Hz olarak elde edildi. Farklı ilaç etken maddelerine karşı farklı konsantrasyonlardaki algılama çalışmasının sonuçları Şekil 4.11’de verildi. Kaliks[4]aren **KPA** türevi ile kaplanmış QCM sensörü ile farklı ilaç türevlerine karşı algılama çalışmaları gerçekleştirildi. Primer amin türevleri ile aldehit uçlarının etkileşimi sonucunda imin grupları oluşmaktadır. Hazırlanan **6a** ve **6b** türevlerinin kaliks[4]aren **4** türevleri ile reaksiyonu sonucunda kaliks[4]aren yapısına bağlanmasını imin grubu sağlamaktadır. İmin grubunun etkisinin olup olmadığını görmek için basit bir alkil grubu içeren propilamin fonksiyonel grubu ile kaliks[4]aren **KPA** türevi sentezlendi. Elde edilen sonuçlara aminofenazon, parasetamol ve fluourasile karşı algılama özelliklerinin düşük olduğu görüldü. Algılamaya neden olabilecek yapı olan imin grubundaki azot üzerinde bulunan ortaklaşmamış elektron çiftlerinin düşük algılama özelliğine sahip

olmasının sebebi olarak alkil grupları sayesinde sterik engelleme neden olabileceği düşünülmektedir.



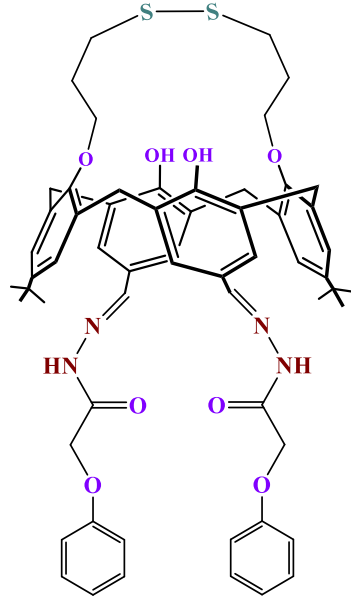
Şekil 4.10. Kaliks[4]aren KPA türevi



Şekil 4.11. Kaliks[4]aren KPA türevi (kaplama miktarı: 368 Hz) QCM sensörünün ilaç etken maddelerine karşı algılama değerleri (ΔHz)

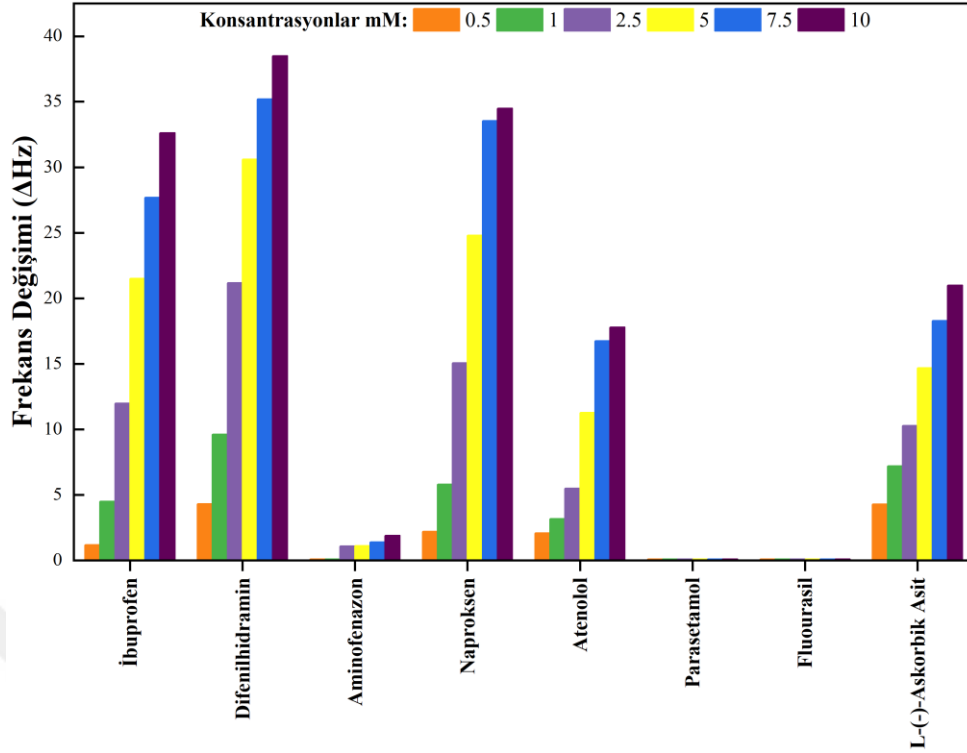
4.2.3. Kaliks[4]aren KFA türevi ile kaplı QCM sensörünün ilaç etken maddelerinin algılama çalışması

İlaç etken maddelerinin özelliklerini sulu ortamda incelemek için kaliks[4]aren **KFA** türevi ile QCM kristaline kaplanarak oluşturulmuş QCM sensörü hazırlandı. Bu QCM sensörün kaplama frekansı 337 Hz olarak elde edildi. Farklı ilaç etken maddelerine karşı farklı konsantrasyonlardaki algılama çalışmasının sonuçları Şekil 4.13’de verildi. Kaliks[4]aren **KFA** türevi ile kaplanmış QCM sensörü ile farklı ilaç türevlerine karşı algılama çalışmaları gerçekleştirildi. Fenol bileşiğinden yola çıkılarak sentezlenen **6a** türevi ile kaliks[4]aren **4** türevinin sentezi sonucunda kaliks[4]aren **KFA** türevi oluşmaktadır. Yapıda bulunan aromatik halka, karbonil grubu, amit grubu ve imin grubu gibi farklı bölgeler sayesinde elektrostatik etkileşim, hidrojen bağı gibi etkileşim türlerini gerçekleştirebilmesi mümkündür. Elde edilen sonuçlar incelendiğinde, en yüksek algılama özelliklerinin bu türev ile gerçekleştiği görülmektedir. Etkileşim yapabilecek birçok yapının olması, kaliks[4]aren yapısının üst kısmının çapının fonksiyonel gruplar sayesinde artması ile ilaç etken maddelerinin bu bölgelerde rahatlıkla kompleks yapabilmesi gibi birçok avantaja sahip olmaktadır.



KFA

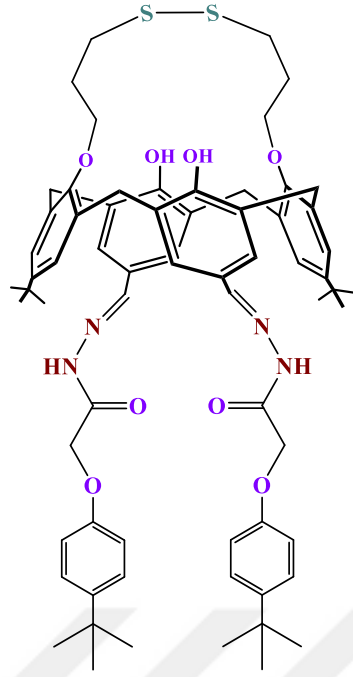
Şekil 4.12. Kaliks[4]aren **KFA** türevi



Şekil 4.13. Kaliks[4]aren **KFA** türevi (kaplama miktarı: 337 Hz) QCM sensörünün ilaç etken maddelerine karşı algılama değerleri (ΔHz)

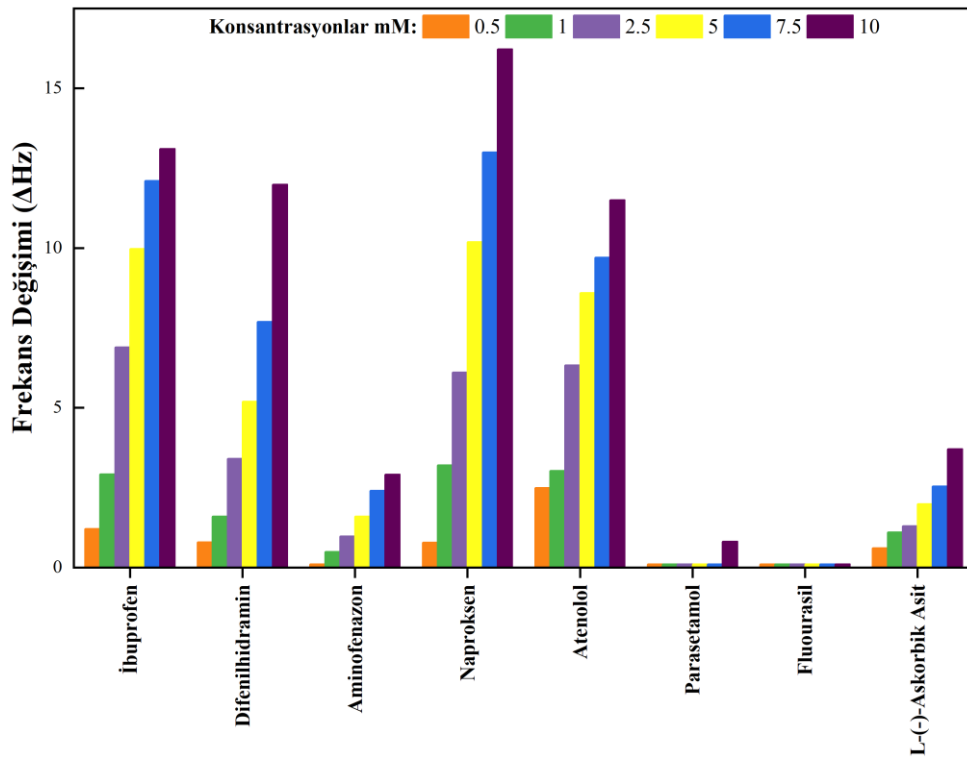
4.2.4. Kaliks[4]aren **KPTA** türevi ile kaplı QCM sensörünün ilaç etken maddelerinin algılama çalışması

İlaç etken maddelerinin özelliklerini sulu ortamda incelemek için kaliks[4]aren **KPTA** türevi ile QCM kristaline kaplanarak oluşturulmuş QCM sensörü hazırlandı. Bu QCM sensörün kaplama frekansı 345 Hz olarak elde edildi. Farklı ilaç etken maddelerine karşı farklı konsantrasyonlardaki algılama çalışmasının sonuçları Şekil 4.15’de verilmiştir. Kaliks[4]aren **KPTA** türevi ile kaplanmış QCM sensörü ile farklı ilaç türevlerine karşı algılama çalışması gerçekleştirildi. p-ter-bütülfenol bileşiğinden yola çıkılarak sentezlenen **6b** türevi ile kaliks[4]aren **4** türevinin sentezi sonucunda kaliks[4]aren **KPTA** türevi oluşmaktadır. Kaliks[4]aren **KFA** türevi ile karşılaştırıldığında yapıda bulunan tersiyer bütıl gruplarının algılama özellikleri üzerine etkisi incelendi. Elde edilen sonuçlar, kaliks[4]aren **KFA** türevinin elde ettiği sonuçlar ile karşılaştırıldığında frekans değerlerinin düştüğü görülmektedir. Yapıda bulunan tersiyer bütıl grupları ile sayesinde oluşan sterik engelin etkili olduğu düşünülmektedir.



KPTA

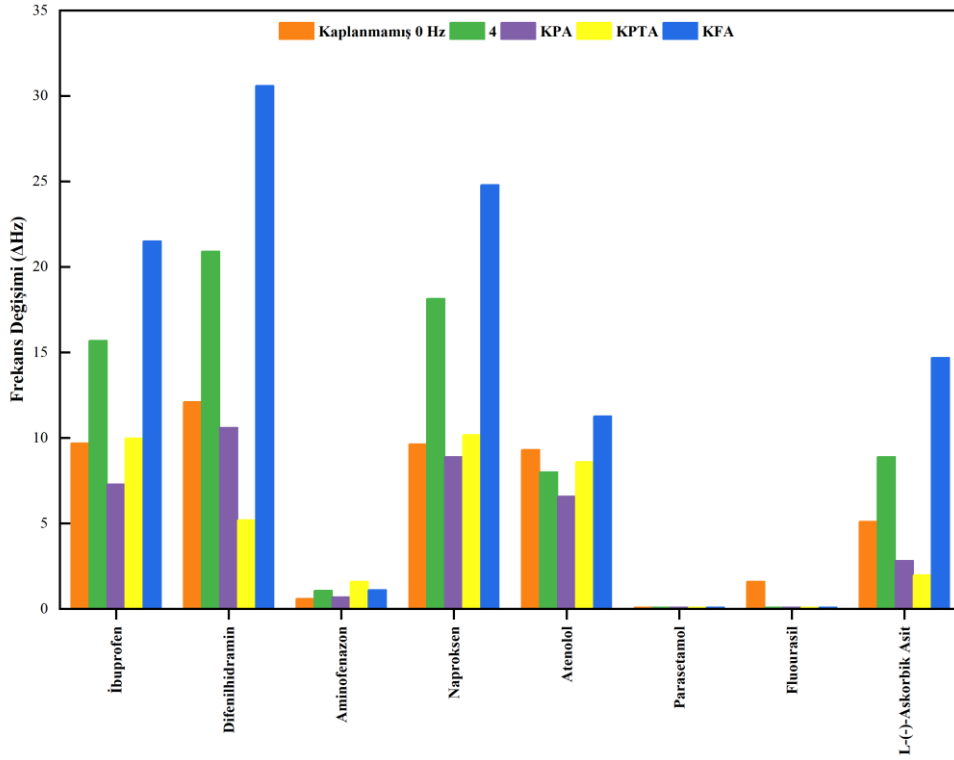
Şekil 4.14. Kaliks[4]aren **KPTA** türevi



Şekil 4.15. Kaliks[4]aren **KPTA** türevi (kaplama miktarı: 345 Hz) QCM sensörünün ilaç etken maddelerine karşı algılama değerleri (ΔHz)

4.2.5. Kaplanmamış QCM sensörünün ve kaliks[4]aren türevleri ile kaplı QCM sensörlerinin algılama çalışması

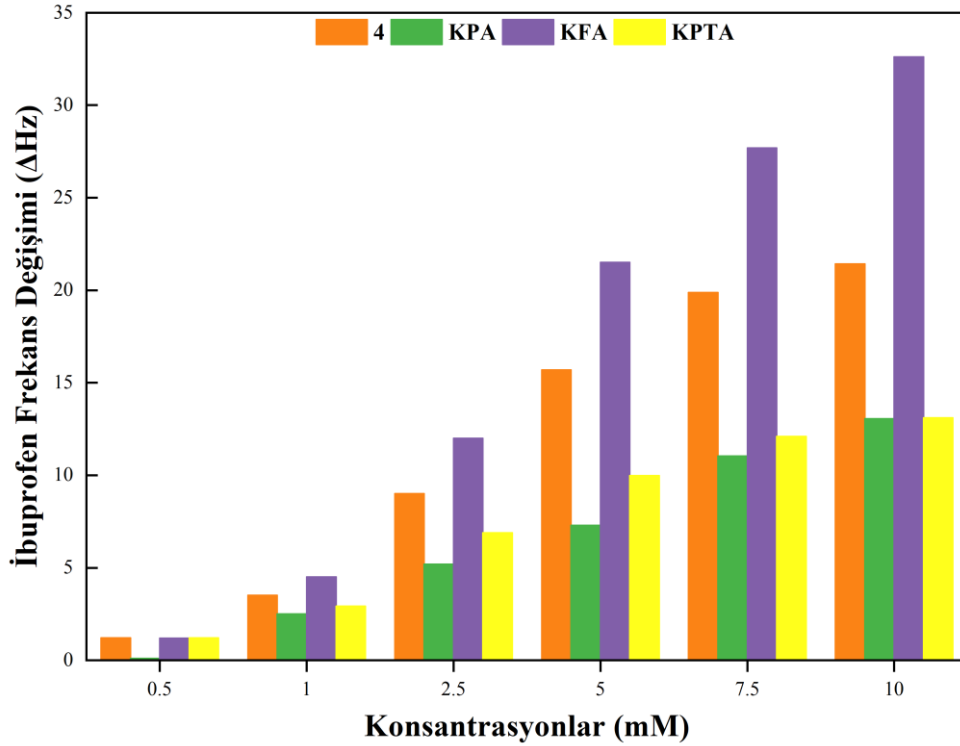
Yapılan ilaç etken maddeleri algılama çalışmalarında kaplanmamış QCM kristali (0 Hz) ile kaplama kalınlıkları yaklaşık olarak aynı olan QCM sensörlerin **4**, **KPA**, **KFA** ve **KPTA** değerleri ile 5 mM konsantrasyonundaki frekans değişimi incelendi. İnceleme sonucunda Şekil 4.16’da aminofenazon, parasetamol ve fluourasil için denenen kaplamalarda frekans değişiminin çok düşük veya frekans değişiminin gerçekleşmediği görüldü. Çalışılan diğer ilaç etken maddelerinden (ibuprofen, difenilhidramin, naproksen, atenolol, L-(-)-askorbik asit) elde edilen sonuçlar incelendiğinde kükürt atomu içeren kaliks[4]aren **KFA** türevi kaplı QCM sensörünün algılama değerlerinin diğer sensörlere göre en iyi algılama sonucuna sahip olduğu açıkça görüldü.



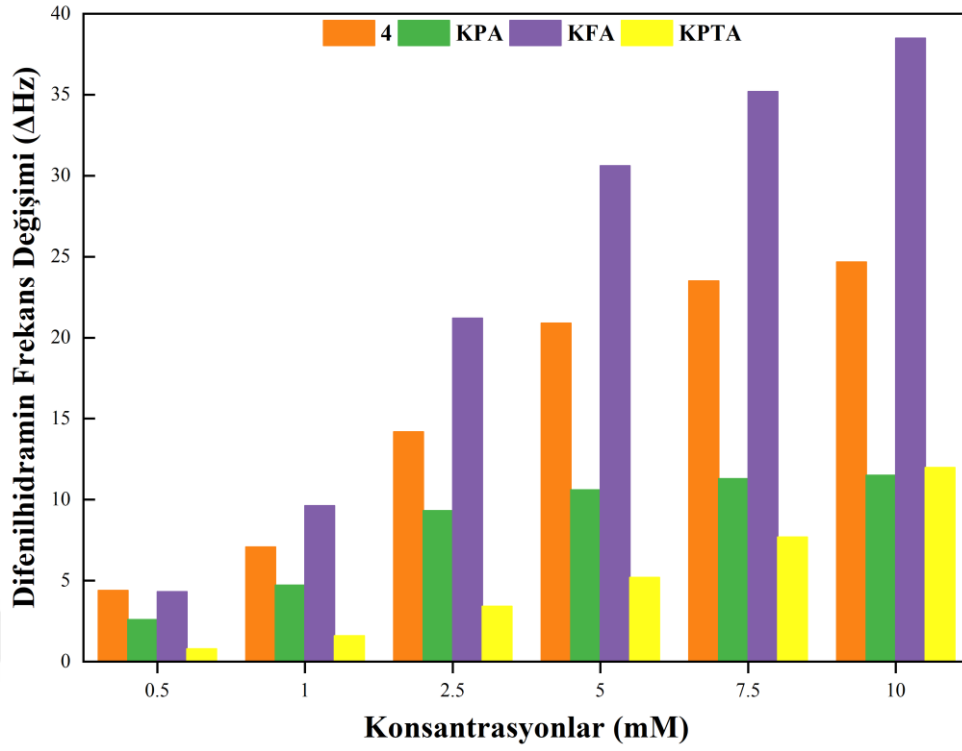
Şekil 4.16. İlaç etken maddelerinin 5 mM konsantrasyonundaki kaplanmamış QCM kristali (0 Hz) ile **4**, **KPA**, **KPTA** ve **KFA** algılama çalışmasında frekans değişimleri (ΔHz)

4.2.6. Kaliks[4]aren türevleri ile kaplı QCM sensörünün ilaç etken maddelerinin algılama çalışması

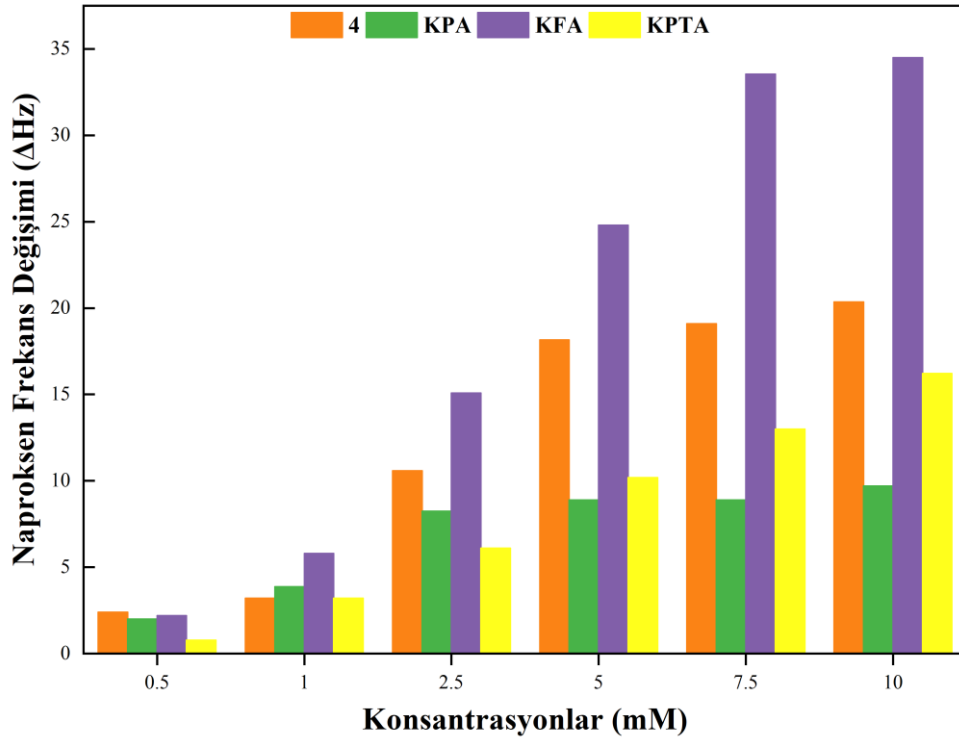
Yapılan ilaç etken maddeleri algılama çalışmalarında **4**, **KPA**, **KFA** ve **KPTA** türevlerinin farklı konsantrasyonlardaki frekans değişimi incelendi. İnceleme sonucunda aminofenazon, parasetamol ve fluourasil için denenen kaplamalarda frekans değişiminin çok düşük veya frekans değişiminin gerçekleşmediği görüldü. Çalışılan diğer ilaç etken maddelerinden (ibuprofen, difenilhidramin, naproksen, atenolol, L-(-)-askorbik asit) elde edilen sonuçlar incelendiğinde kaliks[4]aren **KFA** türevi kaplı QCM sensörünün algılama değerlerinin diğer sensörlere göre en iyi algılama sonucuna sahip olduğu açık bir şekilde görüldü.



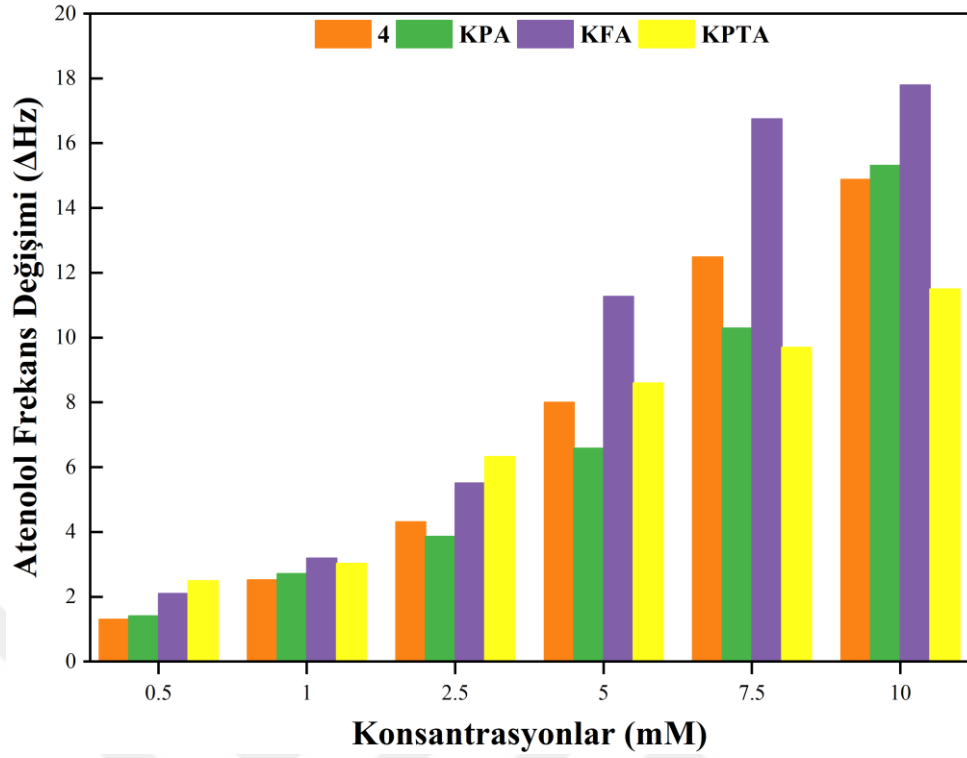
Şekil 4.17. Kaliks[4]aren türevleri ile kaplı QCM sensörlerin ibuprofen algılama çalışmasının frekans değişimleri (ΔHz)



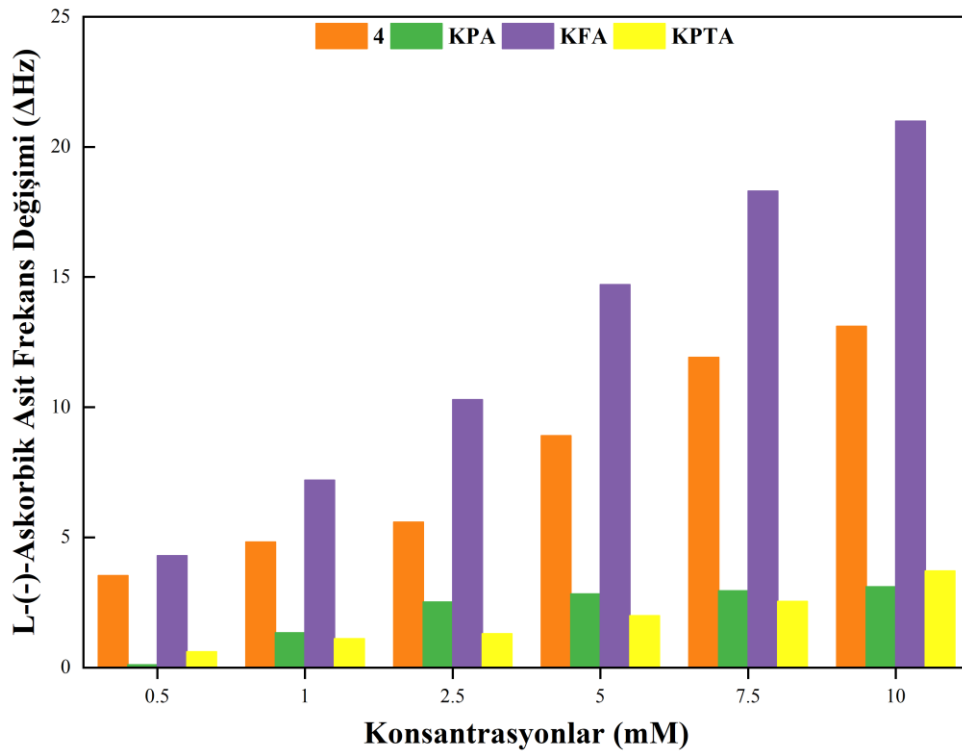
Şekil 4.18. Kaliks[4]aren türevleri ile kaplı QCM sensörlerin difenilhidramin algılama çalışmasının frekans değişimleri (ΔHz)



Şekil 4.19. Kaliks[4]aren türevleri ile kaplı QCM sensörlerin naproksen algılama çalışmasının frekans değişimleri (ΔHz)



Şekil 4.20. Kaliks[4]aren türevleri ile kaplı QCM sensörlerin atenolol algılama çalışmasının frekans değişimleri (ΔHz)

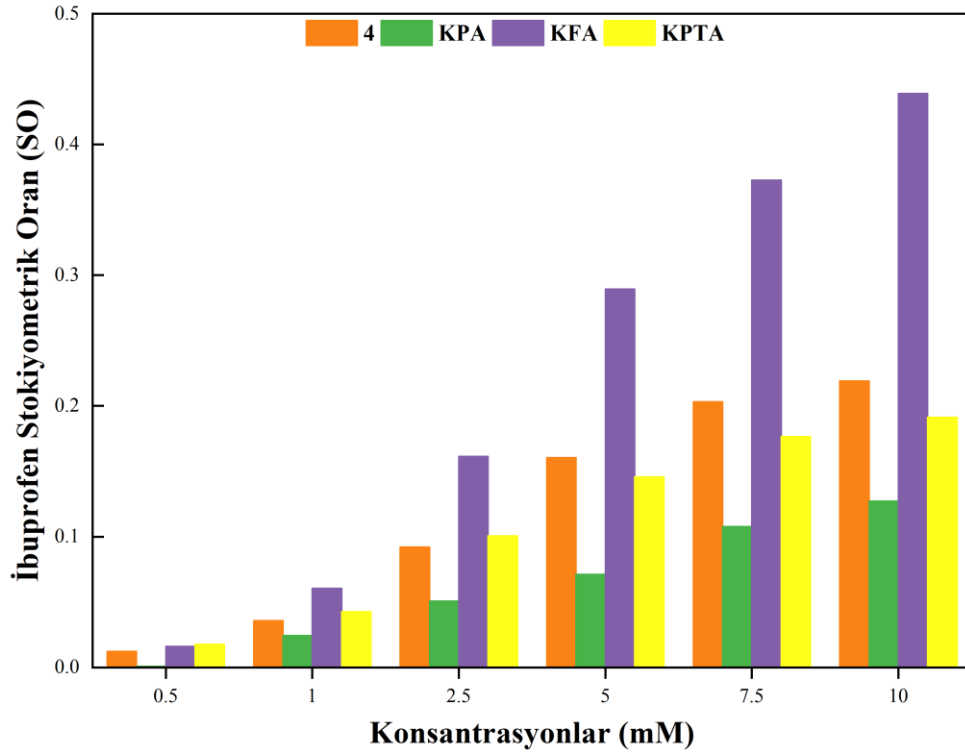


Şekil 4.21. Kaliks[4]aren türevleri ile kaplı QCM sensörlerin L-(-)-askorbik asit algılama çalışmasının frekans değişimleri (ΔHz)

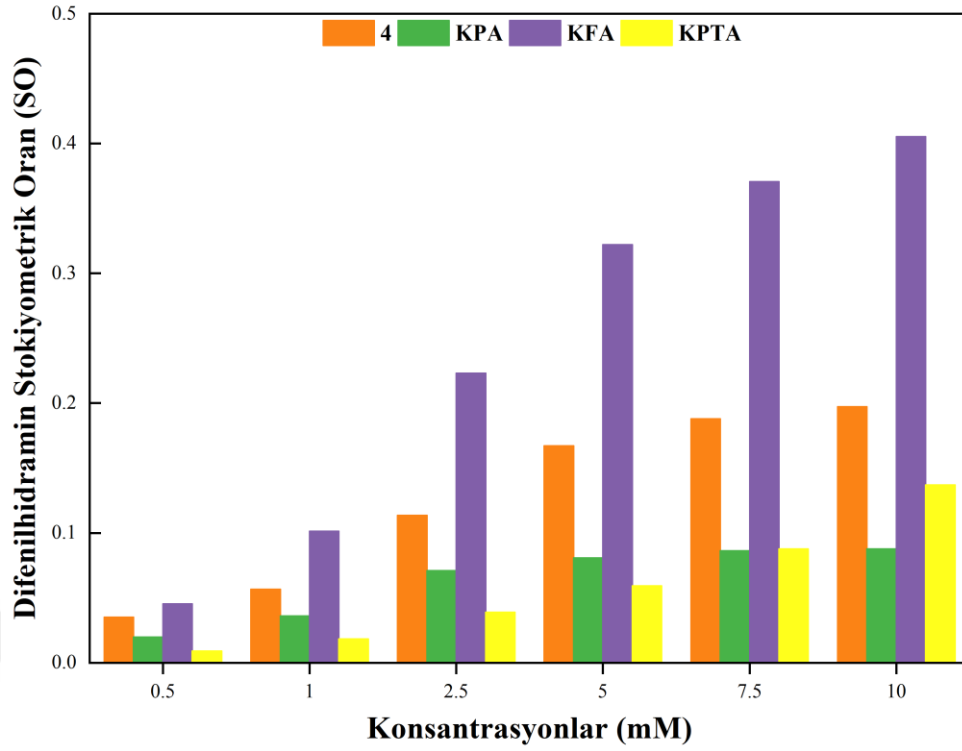
Kaliks[4]aren Schiff bazına bağlı amit **KFA** kaplı QCM sensörün frekans değişimlerini göz önüne alınarak en iyi sensör olduğu gözlemlense de analit çözeltileri arasındaki hangi kaplamanın daha iyi sonuç verdiğini stokiyometrik oran (SO) ile hesaplanması gerekmektedir (Denklem 4.1). SO, sonuçlarına bakıldığında kaliks[4]aren Schiff bazına bağlı amit **KFA** kaplı QCM sensörün ilaç etken maddesi algılamada etkili bir sensör olduğunu göstermektedir. **KFA** kaplı sensörün diğer ilaç etken maddelerine kıyasla ibuprofen, difenilhidramin, naproksen ve L-(-)-askorbik asit için yüksek algılama değerlerine sahiptir. Dolayısıyla ilerleyen çalışmalar kaliks[4]aren **KFA** türevi QCM sistemine farklı frekans değerlerine sahip kaplamalar yapılarak gerçekleştirildi.

$$SO = \frac{n_{\text{Analit}}}{n_{\text{Algılayıcı Madde}}}$$

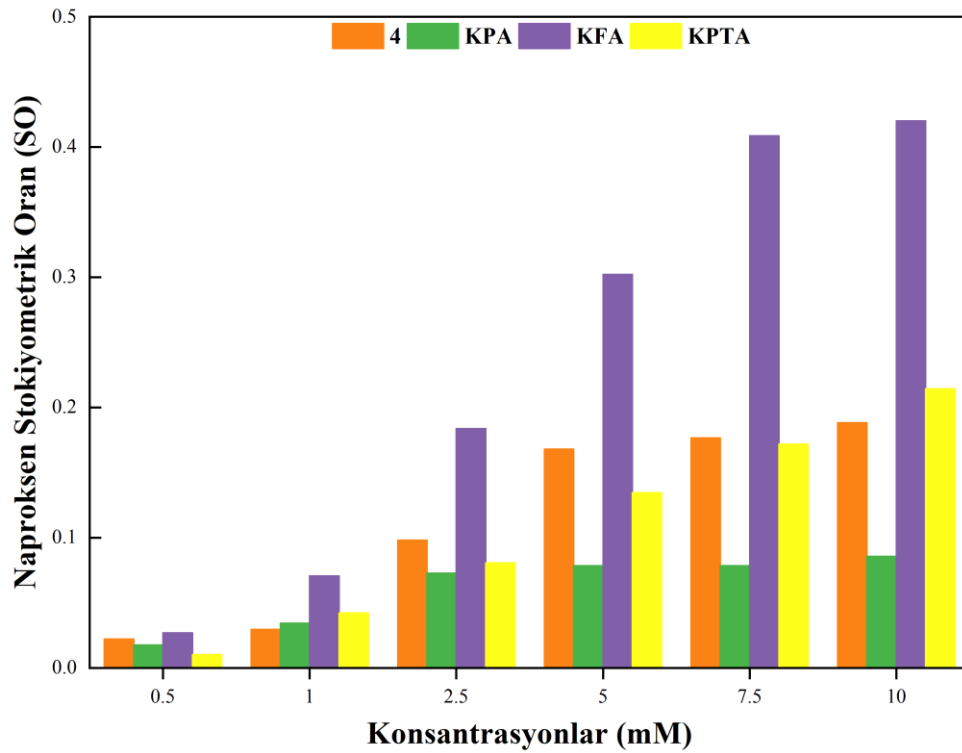
Denklem 4.1



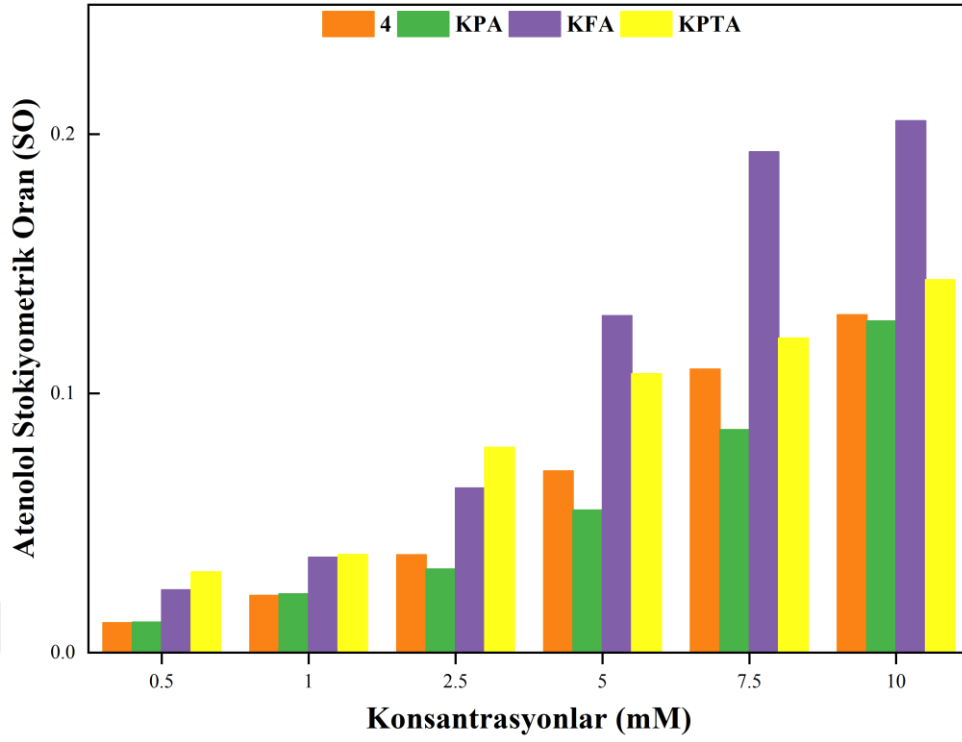
Şekil 4.22. Kaliks[4]aren türevleri ile kaplı QCM sensörlerin ibuprofen algılama çalışmasının stokiyometrik oran (SO) değerleri



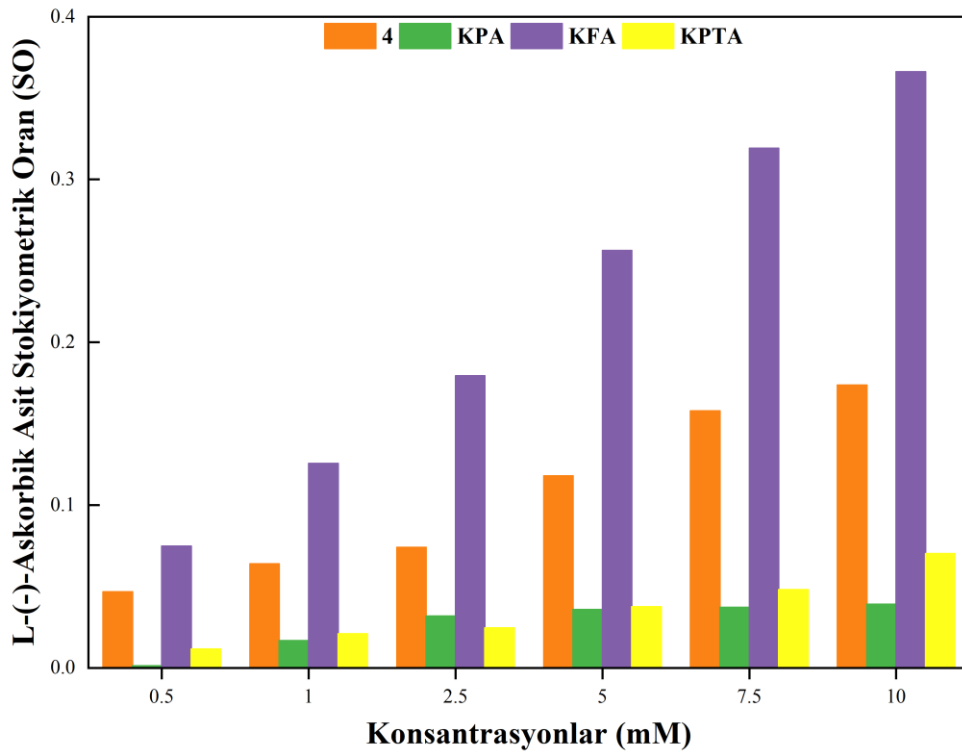
Şekil 4.23. Kaliks[4]aren türevleri ile kaplı QCM sensörlerin difenilhidramin algılama çalışmasının stokiyometrik oran (SO) değerleri



Şekil 4.24. Kaliks[4]aren türevleri ile kaplı QCM sensörlerin naproksen algılama çalışmasının stokiyometrik oran (SO) değerleri



Şekil 4.25. Kaliks[4]aren türevleri ile kaplı QCM sensörlerin atenolol algılama çalışmasının stokiyometrik oran (SO) değerleri

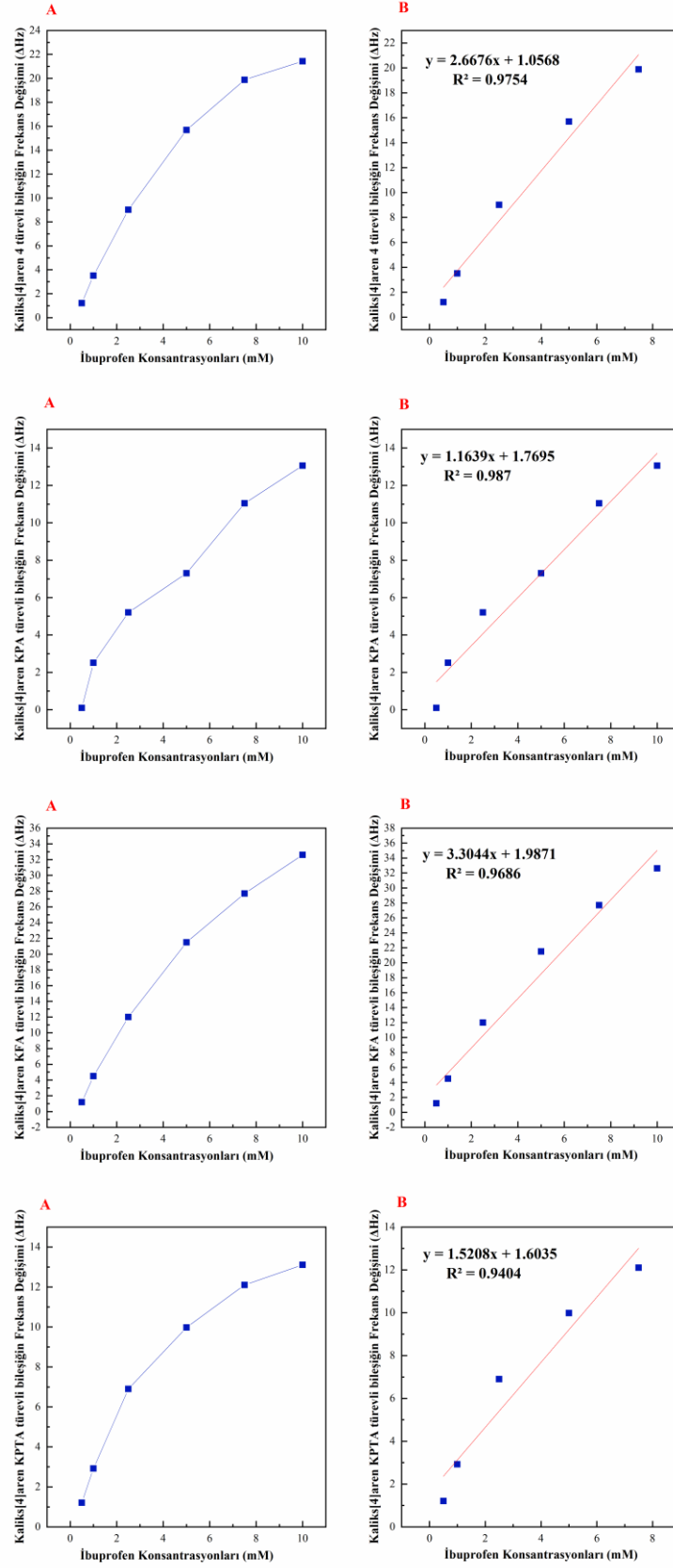


Şekil 4.26. Kaliks[4]aren türevleri ile kaplı QCM sensörlerinin L-(-)-askorbik asit algılama çalışmasının stokiyometrik oran (SO) değerleri

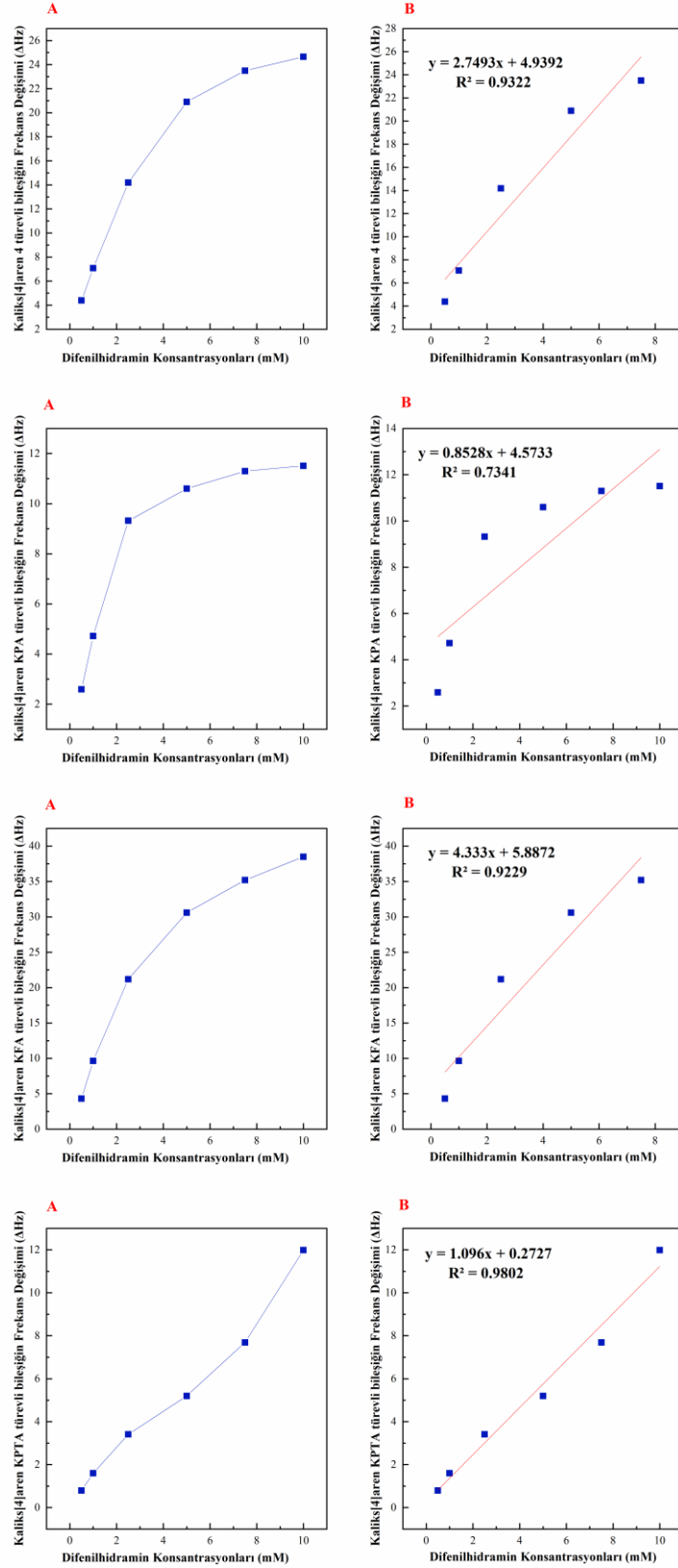
SO değerler incelendiğinde, kaliks[4]aren **4** türevi içerdiği aldehit grubunun ilaç etken maddeleri ile etkileşimde etkili olduğu düşünölmektedir. Bundan dolayı bir miktar algılama gerçekleşmesi ve SO değerinde artış olmuştur. Kaliks[4]aren **KPA** türevi Schiff bazı fonksiyonlu olması kaliks[4]aren **4** türevine göre ilaç etken maddelerinden daha az algılama ve düşük SO değerinin çıkmasına sebep oldu.

Amit grubu içeren kaliks[4]aren türevleri değerlendirilirse, kaliks[4]aren **KFA** türevi diğer bileşiklerden farklı olarak Schiff bazına bağlı bir amit grubu içermesi ilaç etken maddelerini algılamada diğer kaliks[4]aren türevlerine göre en iyi sonucun ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Diğer taraftan kaliks[4]aren **KFA** ve **KPTA** türevleri aynı fonksiyonel gruba yani Schiff bazına bağlı amit grubu içermesine rağmen kaliks[4]aren **KPTA** türevi ilaç etken maddelerin algılanmasında kaliks[4]aren **4** ve **KFA** türevlerine kıyasla daha düşük sonuçlar elde edilmiştir. Burada **KPTA**'nın *ter*-bütil gruplarının sterik etkisi sebebiyle algılamayı olumsuz yönde etkilediği düşünölmektedir.

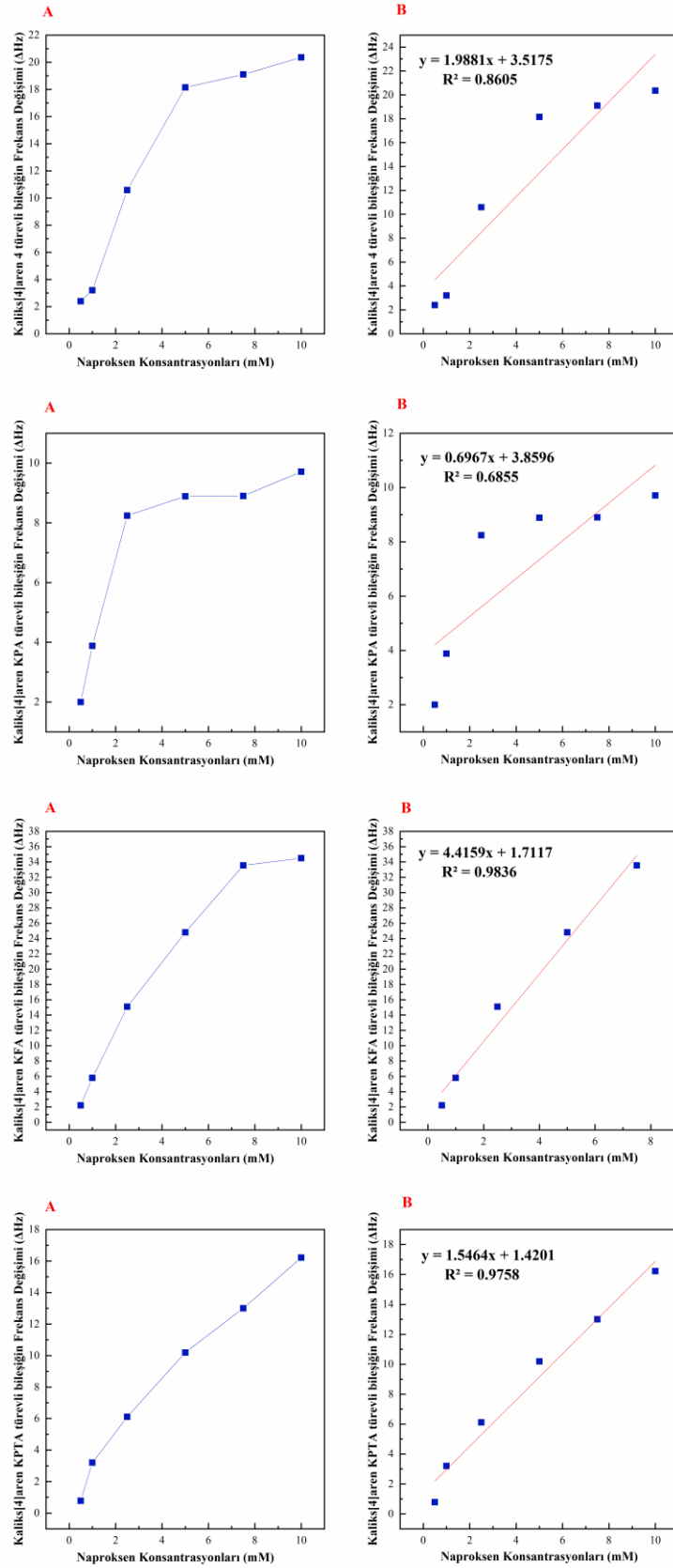
Sonraki aşamada ilaç etken maddelerinin 0,5-10 mM konsantrasyonlarındaki çözeltileri kullanılarak. Kaliks[4]aren türevlerinin ilaç etken maddelerini farklı konsantrasyonlardaki algılama özellikleri incelendi. İnceleme yapılırken tüm çalışma değerleri regresyon ve konsantrasyon grafiklerinin lineer kısımları alınarak çizildi.



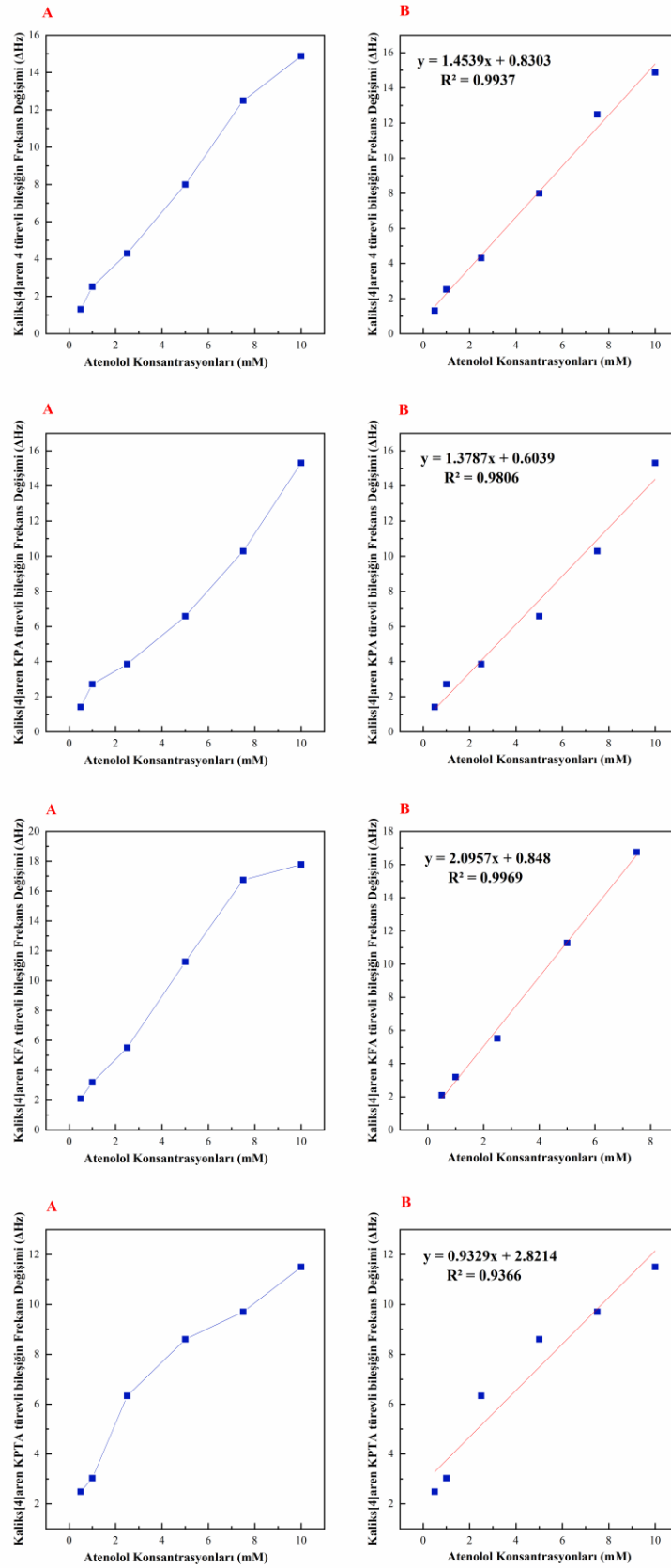
Şekil 4.27. Kaliks[4]aren 4, KPA, KFA ve KPTA türevleri ile kaplı QCM sensörlerin farklı konsantrasyonlarda ibuprofene karşı algılama çalışmasının (A) frekans cevapları ve (B) regresyon grafikleri



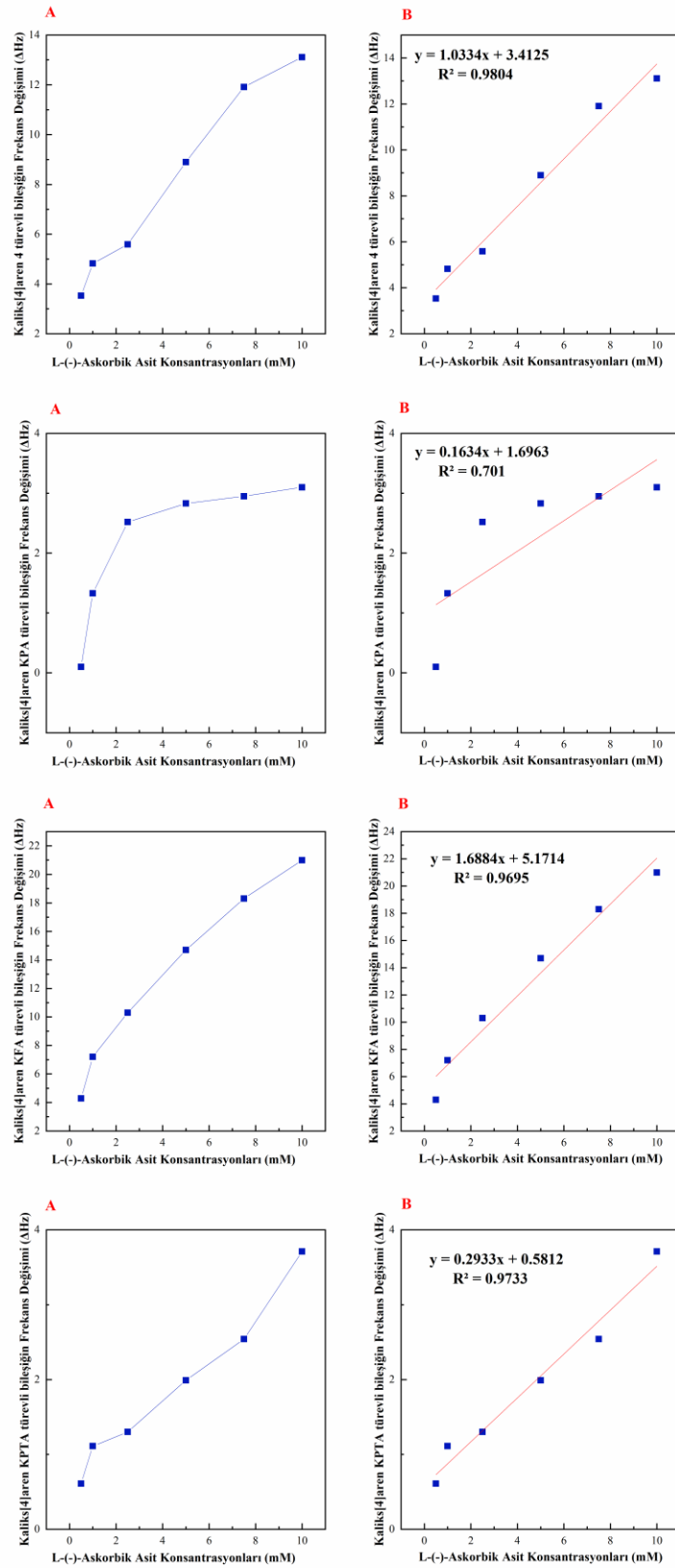
Şekil 4.28. Kaliks[4]aren 4, KPA, KFA ve KPTA türevleri ile kaplı QCM sensörlerin farklı konsantrasyonlarda difenilhidramine karşı algılama çalışmasının (A) frekans cevapları ve (B) regresyon grafikleri



Şekil 4.29. Kaliks[4]aren 4, KPA, KFA ve KPTA türevleri ile kaplı QCM sensörlerin farklı konsantrasyonlarda naproksene karşı algılama çalışmasının (A) frekans cevapları ve (B) regresyon grafikleri



Şekil 4.30. Kaliks[4]aren 4, KPA, KFA ve KPTA türevleri ile kaplı QCM sensörlerin farklı konsantrasyonlarda atenolole karşı algılama çalışmasının (A) frekans cevapları ve (B) regresyon grafikleri



Şekil 4.31. Kaliks[4]aren 4, KPA, KFA ve KPTA türevleri ile kaplı QCM sensörünün farklı konsantrasyonlarda L-(-)-askorbik aside karşı algılama çalışmasının (A) frekans cevapları ve (B) regresyon grafikleri

Farklı konsantrasyonlardaki ibuprofene karşı kaliks[4]aren **4**, **KPA**, **KFA** ve **KPTA** türevleri QCM sensörün algılama sonuçları Şekil 4.27A'da verildi. Regresyon grafikleri Şekil 4.27B'de verildi. Grafikler incelendiğinde lineer artışın devam ettiği görülmektedir. Kaliks[4]aren **4** ve **KPTA** türevleri 7,5 mM konsantrasyonundan sonra aynı frekans cevapları alınmaya devam edildi.

Farklı konsantrasyonlardaki difenilhidramine karşı kaliks[4]aren **4**, **KPA**, **KFA** ve **KPTA** türevleri QCM sensörünün algılama sonuçları Şekil 4.28A'da verildi. Regresyon grafikleri Şekil 4.28B'de verildi. Grafikler incelendiğinde lineer artışın devam ettiği görülmektedir. Kaliks[4]aren **KPA** türevi 5 mM konsantrasyonundan sonra aynı frekans cevabı alındığından dolayı regresyon grafiğindeki R^2 değerinde düşüş meydana gelmiştir. Kaliks[4]aren **4** ve **KFA** türevleri 7,5 mM konsantrasyonundan sonra aynı frekans cevapları alınmaya devam edildi.

Farklı konsantrasyonlardaki naproksene karşı kaliks[4]aren **4**, **KPA**, **KFA** ve **KPTA** türevleri QCM sensörün algılama sonuçları Şekil 4.29A'da verildi. Regresyon grafikleri Şekil 4.29B'de verildi. Grafikler incelendiğinde lineer artışın devam ettiği görülmektedir. Kaliks[4]aren **KPA** türevi 2,5 mM konsantrasyonundan sonra aynı frekans cevabı alındığından dolayı regresyon grafiğindeki R^2 değerinde düşüş meydana gelmiştir. Kaliks[4]aren **KFA** türevi 7,5 mM konsantrasyonundan sonra aynı frekans cevapları alınmaya devam edildi.

Farklı konsantrasyonlardaki atenolole karşı kaliks[4]aren **4**, **KPA**, **KFA** ve **KPTA** türevleri QCM sensörün algılama sonuçları Şekil 4.30A'da verildi. Regresyon grafikleri Şekil 4.30B'de verildi. Grafikler incelendiğinde lineer artışın devam ettiği görülmektedir.

Farklı konsantrasyonlardaki L-(-)-askorbik aside karşı kaliks[4]aren **4**, **KPA**, **KFA** ve **KPTA** türevleri QCM sensörün algılama sonuçları Şekil 4.31A'da verildi. Regresyon grafikleri Şekil 4.31B'de verildi. Grafikler incelendiğinde lineer artışın devam ettiği görülmektedir. Kaliks[4]aren **KPA** türevi 5 mM konsantrasyonundan sonra aynı frekans cevabı alındığından dolayı regresyon grafiğindeki R^2 değerinde düşüş meydana gelmiştir.

İlaç etken maddelerinin sulu ortamdaki farklı konsantrasyonlara karşı kaliks[4]aren **4**, **KPA**, **KFA** ve **KPTA** türevleri ile kaplı QCM sensörlerinden alınan sonuçlar Çizelge 4.1'de özetlenmiştir. LOD değerleri, analit konsantrasyonunun kaliks[4]aren **4**, **KPA**, **KFA** ve **KPTA** türevleri QCM sensörünün verdiği frekans cevabı grafiğinden literatürdeki Denklem 4.2'ye göre hesaplandı (Long ve Winefordner, 1983, Özcelik ve ark, 2019).

$$\text{LOD}[\text{mM}] = 3 \frac{\text{SD}}{\text{m}}$$

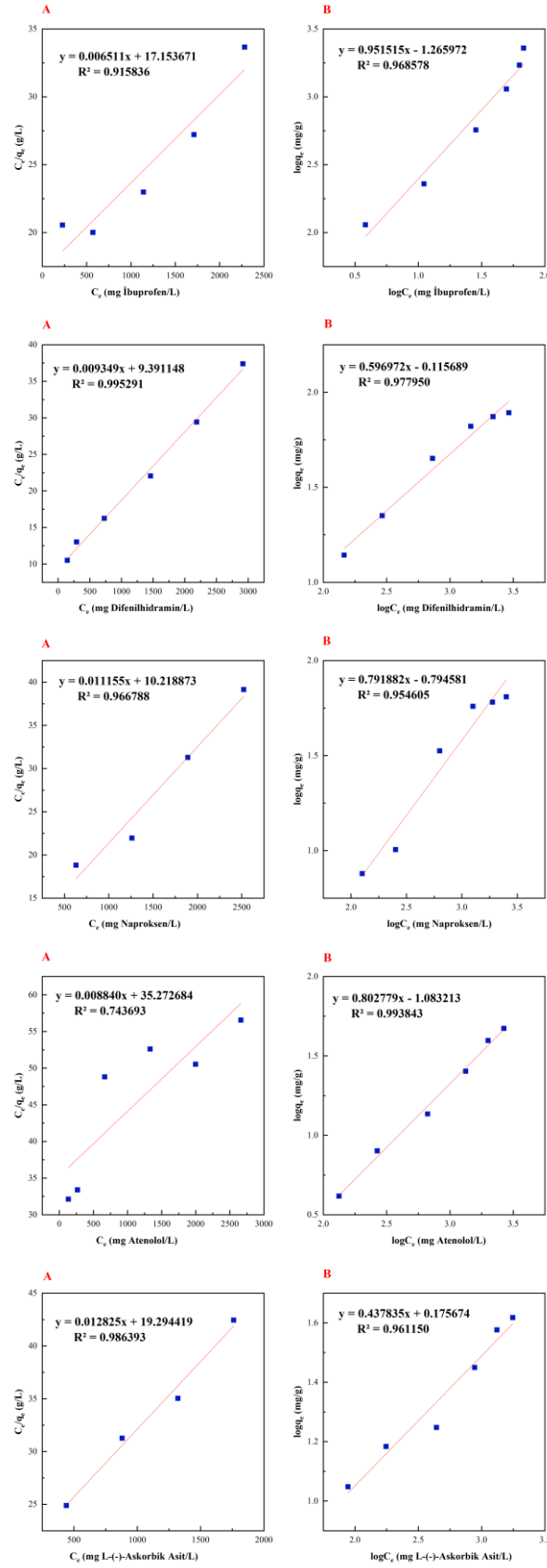
Denklem 4.2

Çizelge 4.1. Kaliks[4]aren **4**, **KPA**, **KFA** ve **KPTA** türevleri ile kaplı QCM sensörlerinin bazı ilaç etken maddeleri için LOD ve S değerleri

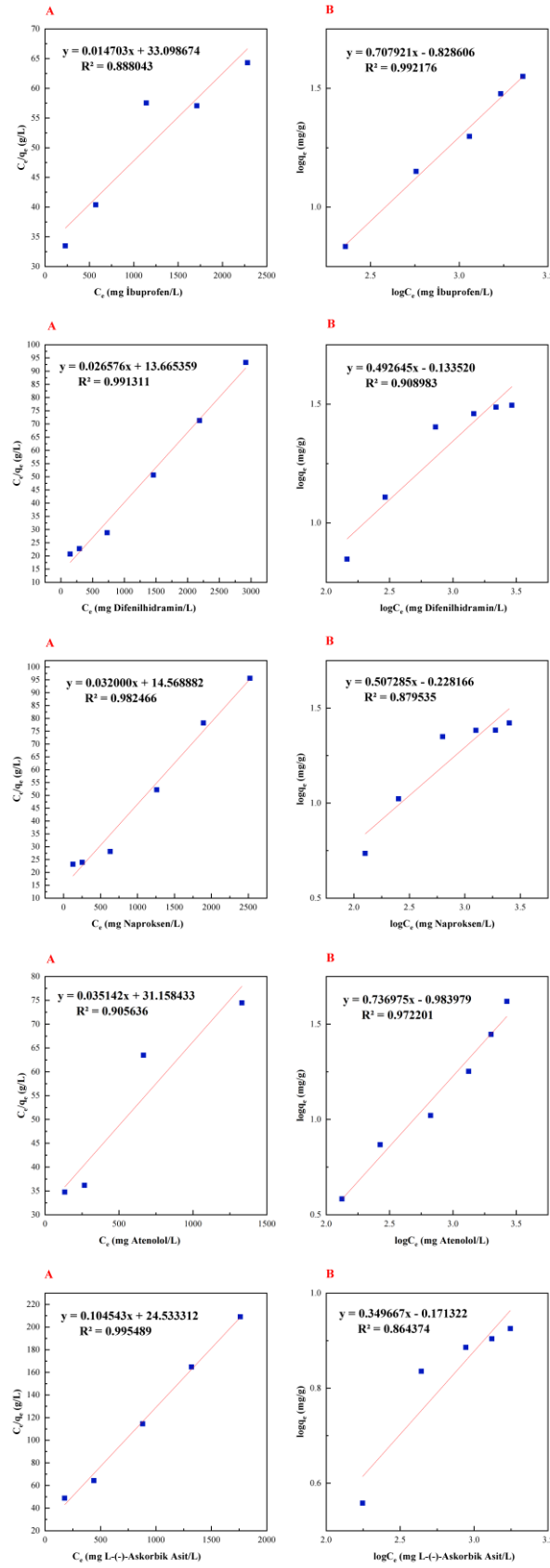
		İbuprofen	Difenilhidramin	Naproksen	Atenolol	L-(-)-Askorbik Asit
LOD (mM)	4	2,5938	4,4016	5,1497	1,6407	1,7248
	KPA	3,8235	8,4763	13,9587	1,7628	10,868
	KFA	2,4056	4,7148	2,1087	0,914	3,6555
	KPTA	4,1091	1,600	3,244	5,360	3,4136
S (Hz/mM)	4	2,6676	2,7493	1,9881	1,4539	1,0334
	KPA	1,1639	0,8528	0,6967	1,3787	0,1634
	KFA	3,3044	4,333	4,4159	2,0957	1,6884
	KPTA	1,5208	1,096	1,5464	0,9329	0,2933

4.2.7. Kaliks[4]aren türevlerinin adsorpsiyonlarının değerlendirilmesi

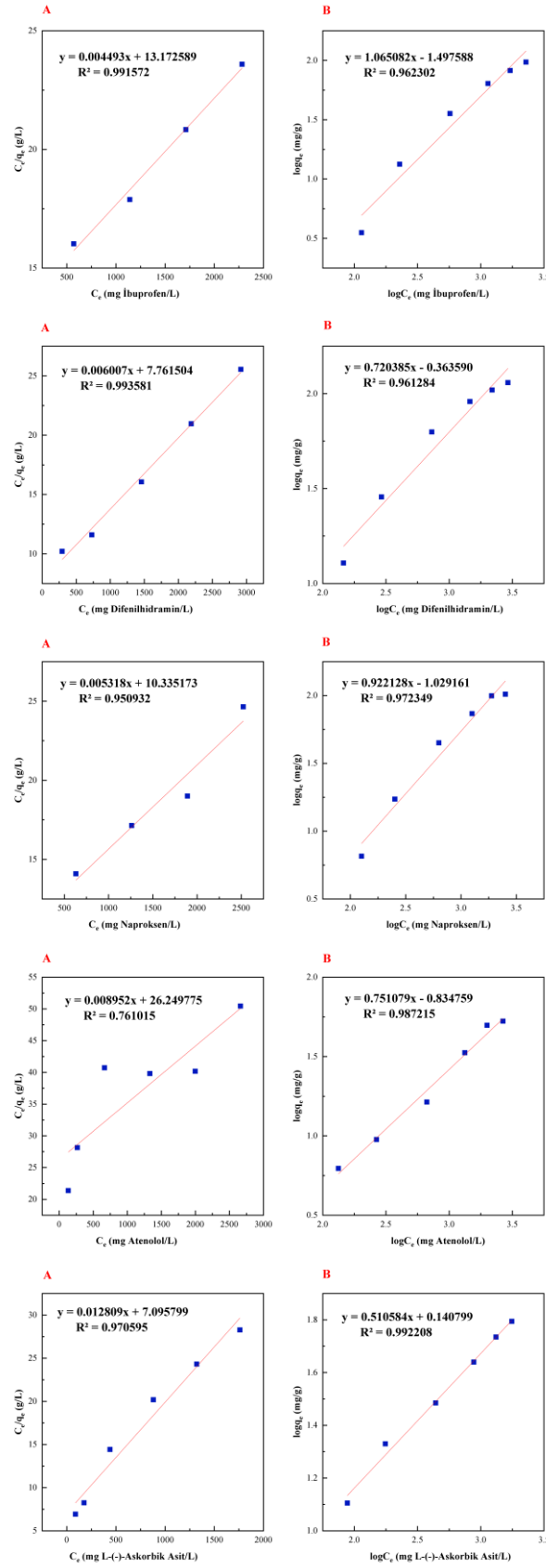
Kaliks[4]aren **4**, **KPA**, **KFA** ve **KPTA** türevleri ile kaplı QCM sensörlerini ibuprofen, difenilhidramin, naproksen, atenolol ve L-(-)-askorbik asit ilaç etken maddeleri ile farklı konsantrasyonda yapılan çalışmadan yararlanılarak çizilen Langmuir ve Freundlich izotermi Şekil 4.32-4.35’de gösterilmiştir (Atkins ve de Paula, 2009).



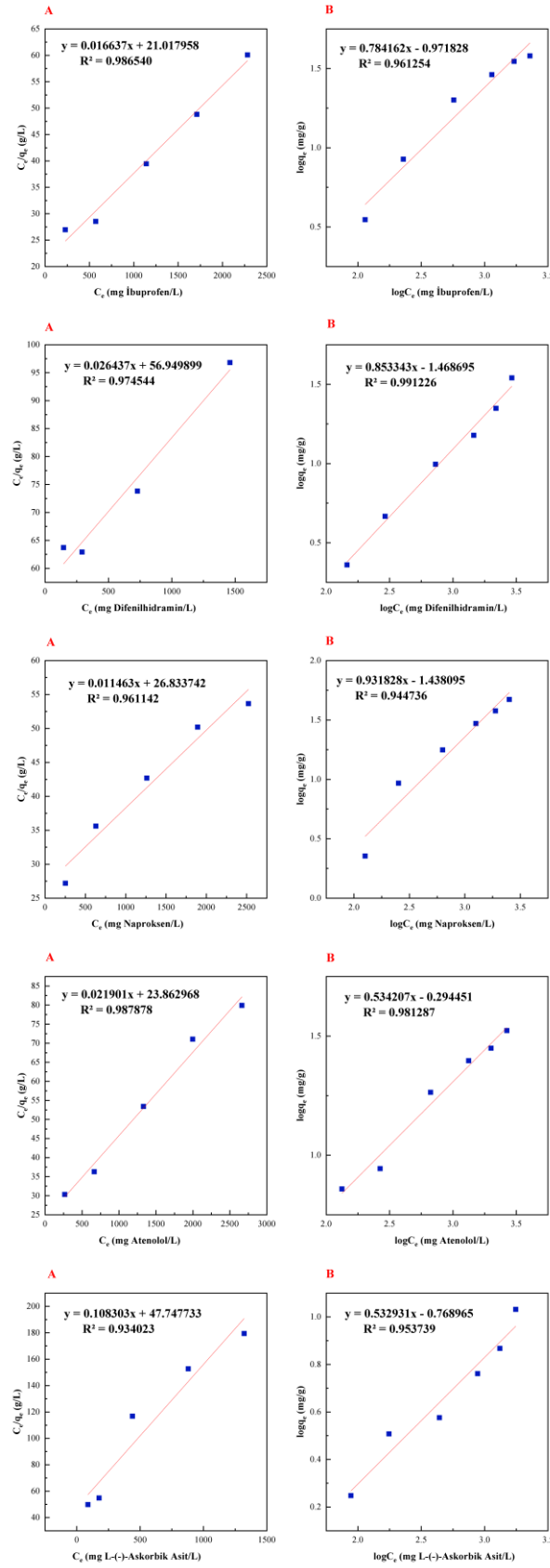
Şekil 4.32. Kaliks[4]aren 4 türevinin bazı ilaç etken maddeleri için (A) Langmuir ve (B) Freundlich izotermi



Şekil 4.33. Kaliks[4]aren **KPA** türevinin bazı ilaç etken maddeleri için (A) Langmuir ve (B) Freundlich izotermi



Şekil 4.34. Kaliks[4]aren **KFA** türevinin bazı ilaç etken maddeleri için (A) Langmuir ve (B) Freundlich izotermeleri



Şekil 4.35. Kaliks[4]aren **KPTA** türevinin bazı ilaç etken maddeleri için (A) Langmuir ve (B) Freundlich izotermi

Çizelge 4.2. Kaliks[4]aren **4**, **KPA**, **KFA** ve **KPTA** türevleri ile kaplı QCM sensörlerinin bazı ilaç etken maddeleri için Langmuir ve Freundlich izotermi

QCM sensör	İlaç Etken Maddeleri	Langmuir				Freundlich		
		q ₀ (mg/g)	b (L/mmol)	R ²	R _L	K _F	n	R ²
4	İbuprofen	153,5908	0,0866	0,9158	0,5358	0,0542	1,0510	0,9686
	Difenilhidramin	106,9624	0,2905	0,9953	0,2561	0,7661	1,6751	0,9779
	Naproksen	89,6476	0,2753	0,9668	0,2664	0,1605	1,2628	0,9546
	Atenolol	113,1268	0,0667	0,7437	0,5997	0,0826	1,2457	0,9938
	L-(-)-Askorbik Asit	77,9727	0,1171	0,9864	0,4607	1,4986	2,2840	0,9612
KPA	İbuprofen	68,0116	0,1014	0,8880	0,4965	0,1484	1,4126	0,9922
	Difenilhidramin	37,6284	0,5675	0,9913	0,1498	0,7353	2,0299	0,9090
	Naproksen	31,2504	0,5540	0,9825	0,1529	0,5913	1,9713	0,8795
	Atenolol	28,4559	0,3004	0,9056	0,2498	0,1038	1,3569	0,9722
	L-(-)-Askorbik Asit	9,5655	0,7505	0,9955	0,1176	0,6740	2,8599	0,8644
KFA	İbuprofen	222,5716	0,0779	0,9916	0,5623	0,0318	0,9389	0,9623
	Difenilhidramin	166,4813	0,2258	0,9936	0,3069	0,4329	1,3881	0,9613
	Naproksen	188,0370	0,1298	0,9509	0,4352	0,0935	1,0844	0,9723
	Atenolol	111,7109	0,0908	0,7610	0,5240	0,1463	1,3314	0,9872
	L-(-)-Askorbik Asit	78,0673	0,3179	0,9706	0,2393	1,3829	1,9585	0,9922
KPTA	İbuprofen	60,1077	0,1807	0,9865	0,3563	0,1067	1,2752	0,9613
	Difenilhidramin	37,8258	0,1355	0,9745	0,4247	0,0340	1,1719	0,9912
	Naproksen	87,2370	0,1078	0,9611	0,4813	0,0365	1,0732	0,9447
	Atenolol	45,6591	0,2444	0,9879	0,2903	0,5076	1,8719	0,9813
	L-(-)-Askorbik Asit	9,2334	0,3995	0,9340	0,2002	0,1702	1,8764	0,9537

Çizelge 4.2'deki q₀, b ve R_L değerleri Şekil 4.29A-4.32A'daki Langmuir izoterminden hesaplanarak verilmiştir. Çizelge 4.2'deki K_F ve n değerleri Şekil 4.32B-4.35B'deki Freundlich izoterminden hesaplanmıştır. Adsorpsiyonun Langmuir için elverişli olup olmadığını bulmak için R_L sabitinin hesaplanması gerekmektedir. Çizelgedeki R_L değerleri Denklem 4.3'deki gibi hesaplanmıştır. Sabitin elverişlik durumunu 0 ile 1 arasında değerler alarak belirlenmektedir (Çizelge 4.2).

$$R_L = \frac{1}{1 + bC_0}$$

Denklem 4.3

Çizelge 4.3. Langmuir izoterminde R_L sabitinin değerlendirilmesi

R_L Değerleri	İzoterm tipi
$R_L > 1$	Elverişli olmayan
$R_L = 1$	Lineer
$1 > R_L > 0$	Elverişli
$R_L = 0$	Tersinmez

Çizelge 4.2'deki Langmuir izotermindeki R_L sabitleri değerlendirildiğinde adsorpsiyonun Langmuir için elverişli olduğu görünmektedir. Çizelge 4.2'deki Freundlich izotermindeki n değerleri 1'den büyük çıkması adsorpsiyon işleminin Freundlich izotermine de uyduğu görülmektedir (Temel, 2018).

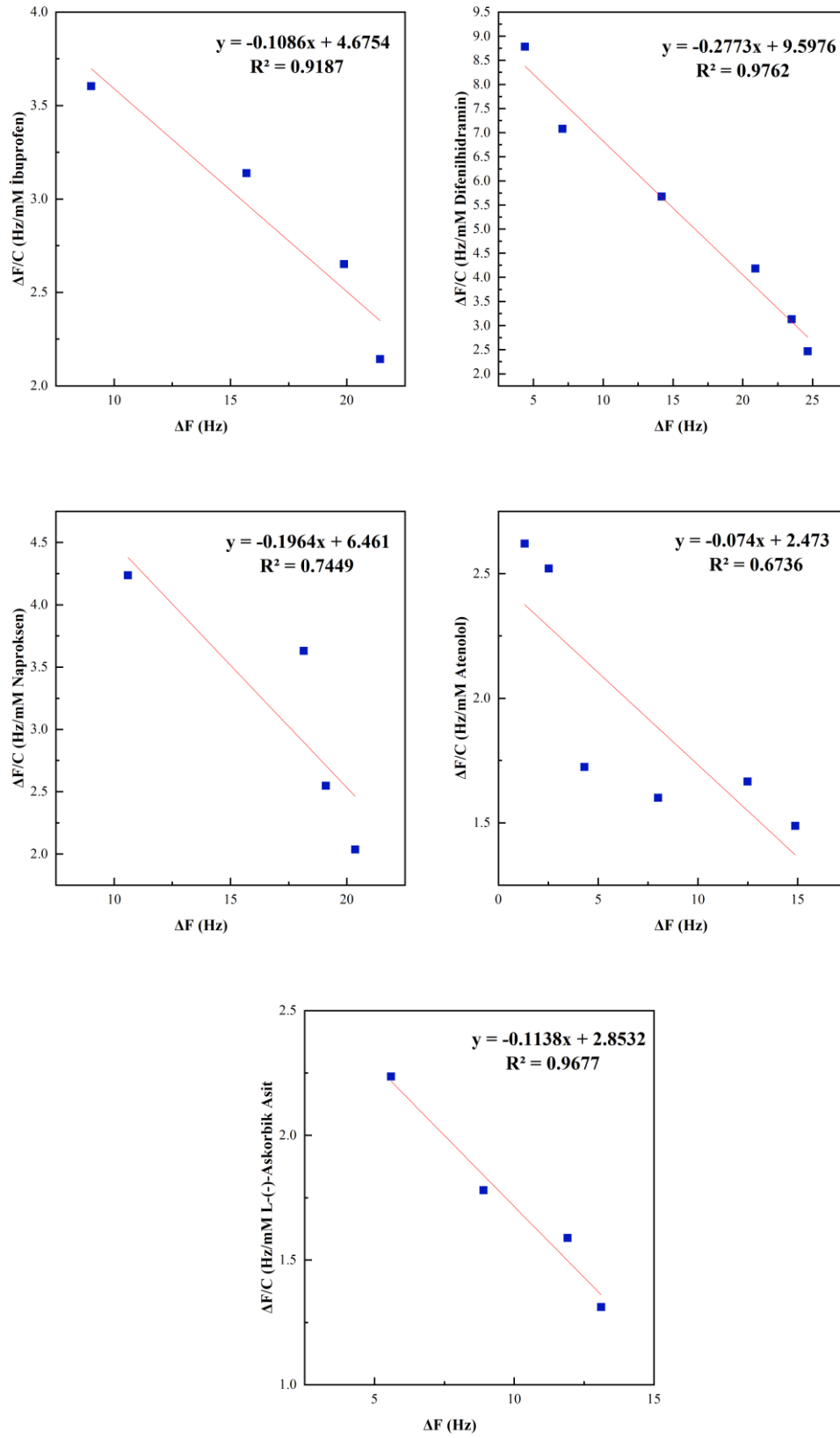
Scatchard denge izotermi kullanılarak kaliks[4]aren **4**, **KPA**, **KFA** ve **KPTA** türevleri ile kaplı QCM sensörlerini ibuprofen, difenilhidramin, naproksen, atenolol ve L-(-)-askorbik asit ilaç etken maddelerinin farklı konsantrasyonlarda çalışmalarından faydalanılarak, Scatchard denge izotermi (Denklem 4.4) ile hesaplandı (Bayramoglu ve ark, 2019, Ozcelik ve ark, 2019). Kaliks[4]aren **4**, **KPA**, **KFA** ve **KPTA** türevleri ile yapılan konsantrasyon çalışmalarından ΔF 'ye karşılık $\Delta F/C$ grafikleri çizildi (Şekil 4.36-4.39).

$$\frac{\Delta F}{C} = \frac{(\Delta F_{\max} - \Delta F)}{K_D}$$

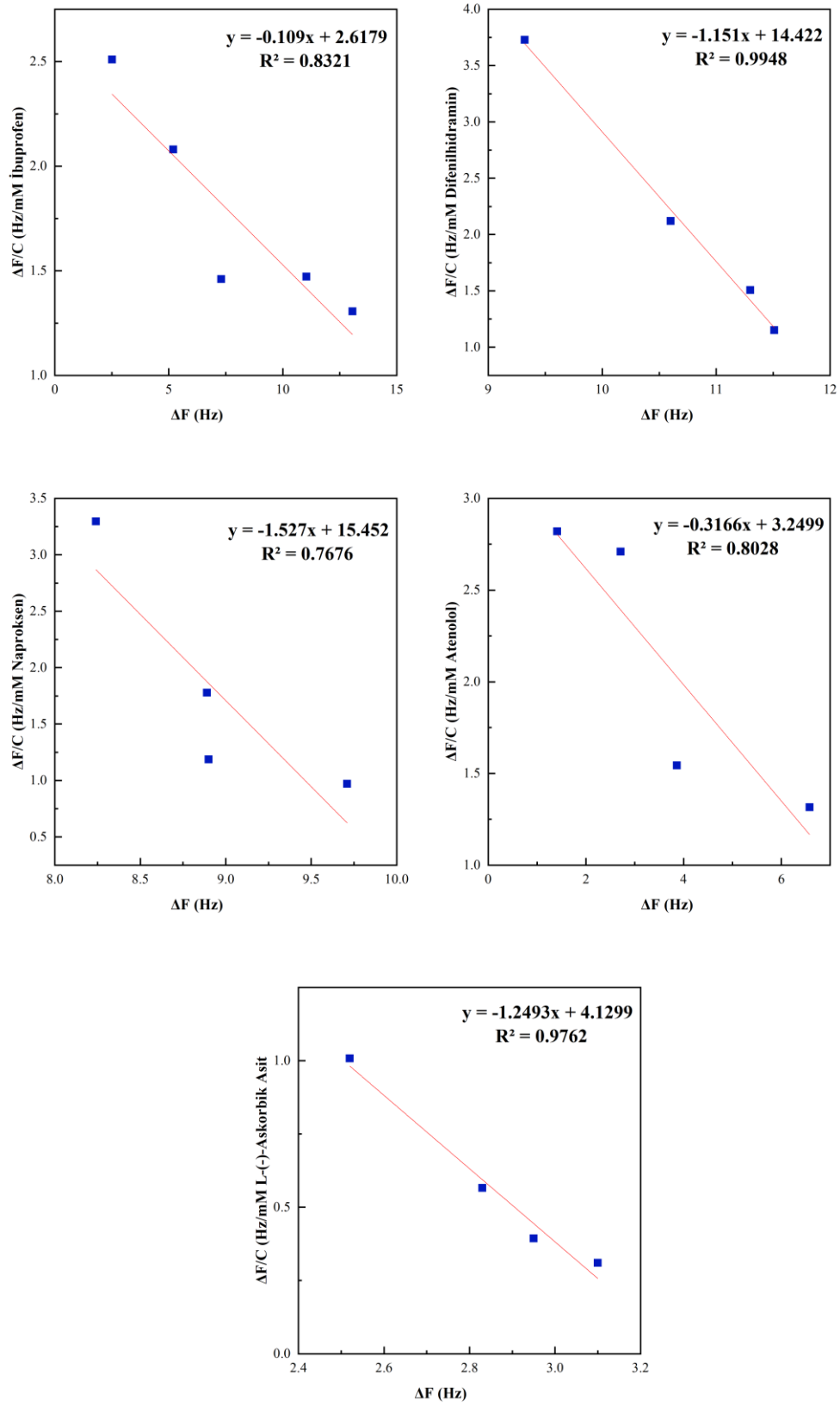
Denklem 4.4

Çizelge 4.4. Kaliks[4]aren **4**, **KPA**, **KFA** ve **KPTA** türevleri ile kaplı QCM sensörlerinin bazı ilaç etken maddeleri için Scatchard izotermi verileri

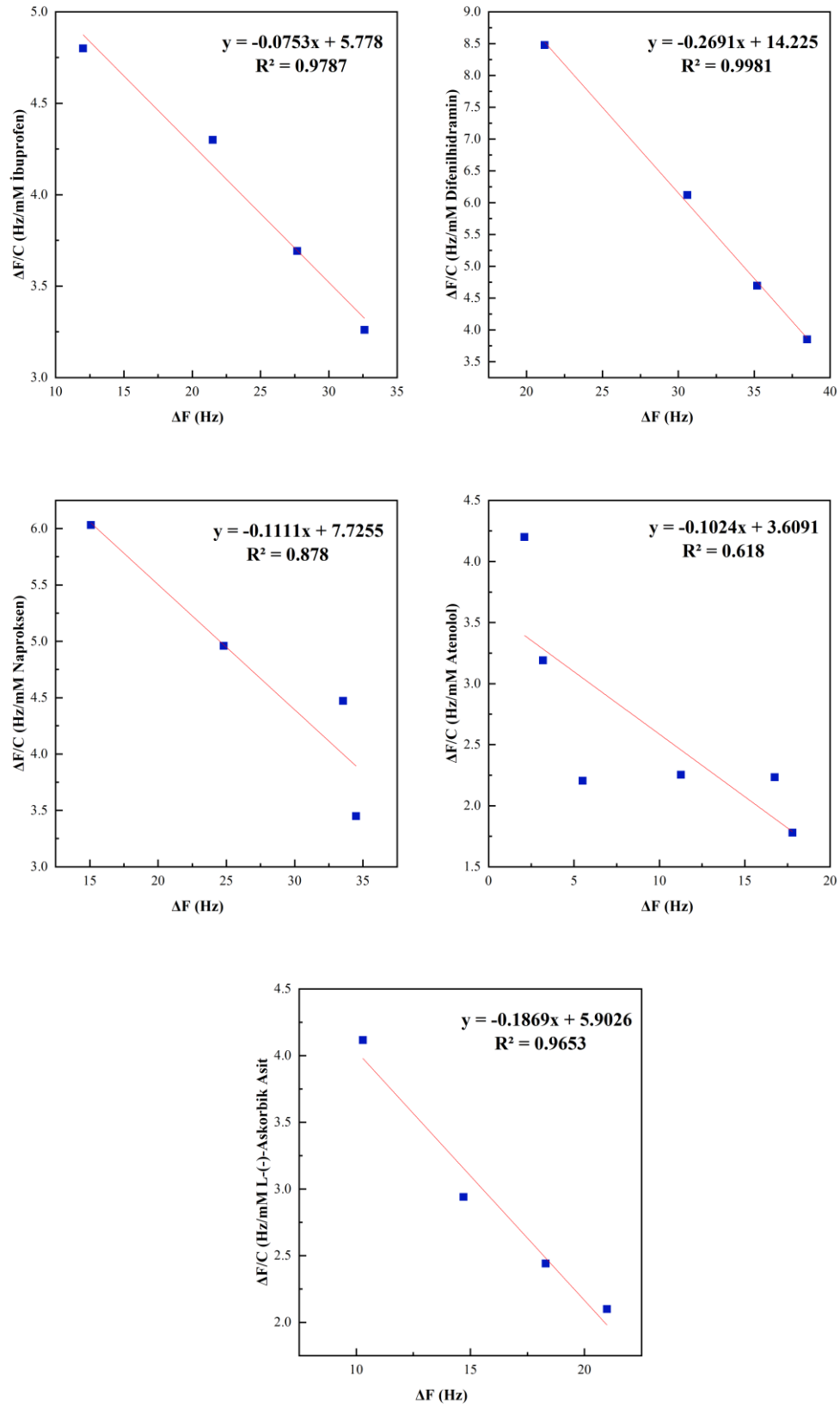
QCM sensör	İlaç Etken Maddeleri	Scatchard			
		K_D (mmol/L)	K_A (L/mmol)	ΔF_{max} (Hz)	R^2
4	İbuprofen	9,2114	0,1086	43,0674	0,9187
	Difenilhidramin	3,6056	0,2773	34,6049	0,9762
	Naproksen	5,0913	0,1964	32,8949	0,7449
	Atenolol	13,5102	0,0740	33,4104	0,6736
	L-(-)-Askorbik Asit	8,7840	0,1138	25,0628	0,9677
KPA	İbuprofen	9,1776	0,1090	24,0259	0,8321
	Difenilhidramin	0,8688	1,1510	12,5300	0,9948
	Naproksen	0,6549	1,5270	10,1189	0,7676
	Atenolol	3,1585	0,3166	10,2650	0,8028
	L-(-)-Askorbik Asit	0,8004	1,2493	3,3057	0,9762
KFA	İbuprofen	13,2877	0,0753	76,7767	0,9787
	Difenilhidramin	3,7164	0,2691	52,8641	0,9981
	Naproksen	9,0009	0,1111	69,5359	0,8780
	Atenolol	9,7697	0,1024	35,2601	0,6180
	L-(-)-Askorbik Asit	5,3498	0,1869	31,5776	0,9653
KPTA	İbuprofen	4,3938	0,2276	18,9590	0,9952
	Difenilhidramin	7,7942	0,1283	13,6308	0,9397
	Naproksen	11,8880	0,0841	34,6725	0,9628
	Atenolol	4,1209	0,2427	15,8473	0,9597
	L-(-)-Askorbik Asit	2,0744	0,4821	2,9981	0,7751



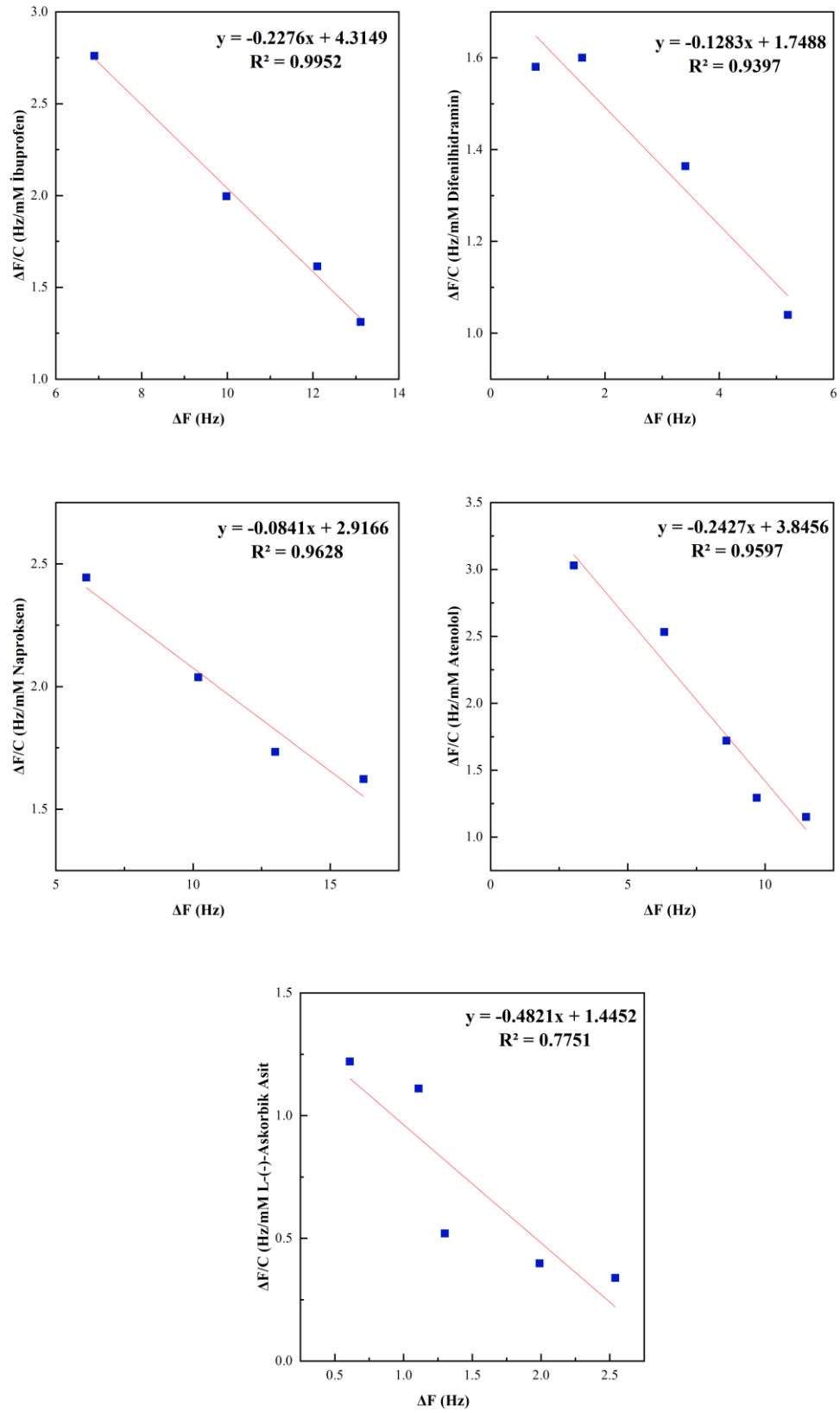
Şekil 4.36. Kaliks[4]aren 4 türevinin bazı ilaç etken maddeleri için Scatchard izotermi



Şekil 4.37. Kaliks[4]aren KPA türevinin bazı ilaç etken maddeleri Scatchard izotermi



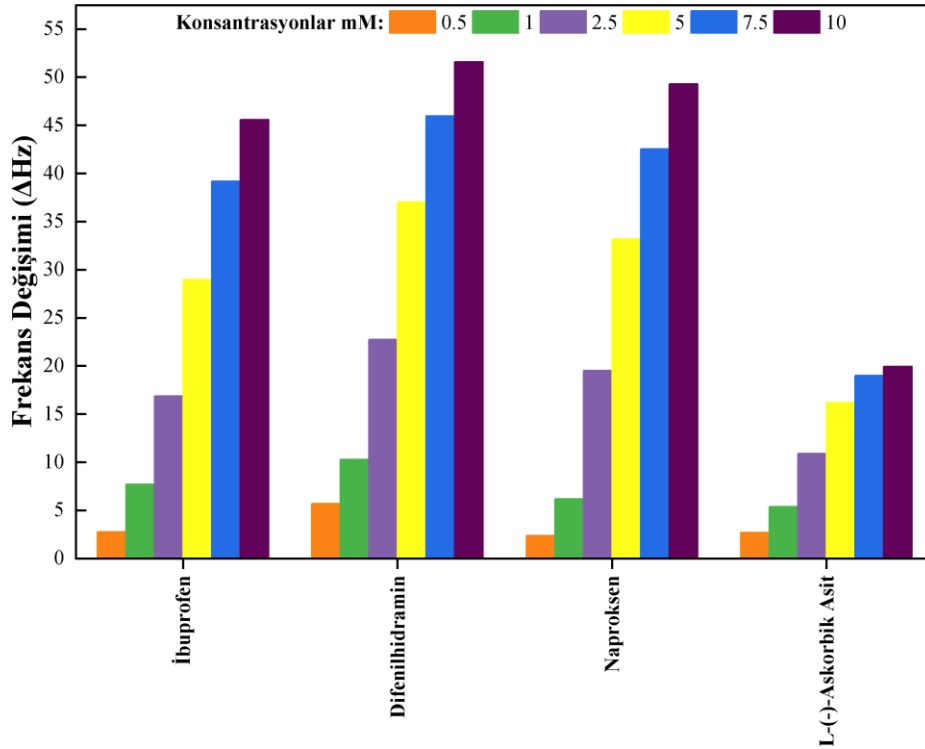
Şekil 4.38. Kaliks[4]aren KFA türevinin bazı ilaç etken maddeleri için Scatchard izotermi



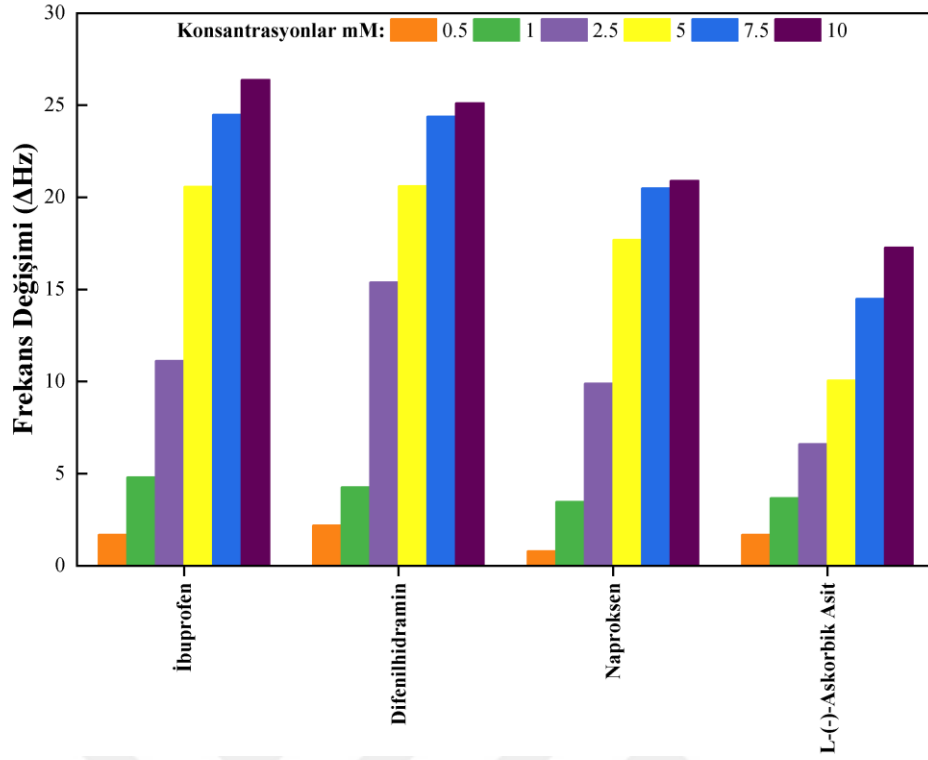
Şekil 4.39. Kaliks[4]aren KPTA türevinin bazı ilaç etken maddeleri için Scatchard izotermi

4.2.8. Kaliks[4]aren KFA türevi ile kaplı en etkili QCM sensörünün tespit edilmesi

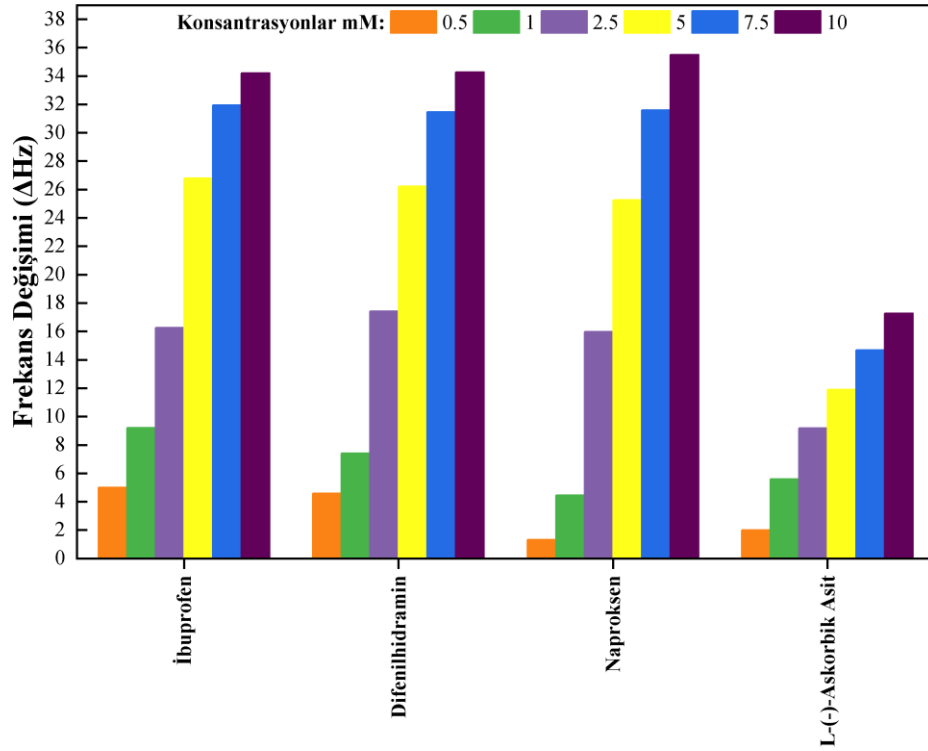
Kaliks[4]aren türevleri ile kaplı QCM sensör çalışmasından elde edilen Şekil 4.19-4.23'deki stokiometrik oranlar (SO) değerlendirildiğinde en iyi sensörün kaliks[4]aren **KFA** türevi olduğu görülmektedir. Kaliks[4]aren **KFA** türevi farklı frekans değerlerine sahip kaplamalar yapılarak, tepkinin en iyi olduğu ibuprofen, difenilhidramin, naproksen ve L-(-)-askorbik asit ilaç etken maddeleriyle çalışmalar sonucunda en iyi QCM sensörü tespit edilmeye çalışılmıştır. Kaliks[4]aren **KFA** türevi ile 337 Hz'lik kaplamaya ek olarak 61, 144, 490, 673 ve 809 Hz'lik kaplamalarda yapılarak hazırlanan QCM sensörler farklı konsantrasyondaki ilaç etken maddelerine karşı çalışılmış ve sonuçlar Şekil 4.40-4.44'de verilmiştir. Kaliks[4]aren **KFA** türevi 337 Hz'lik çalışma sonuçları Şekil 4.10'da verilmiştir.



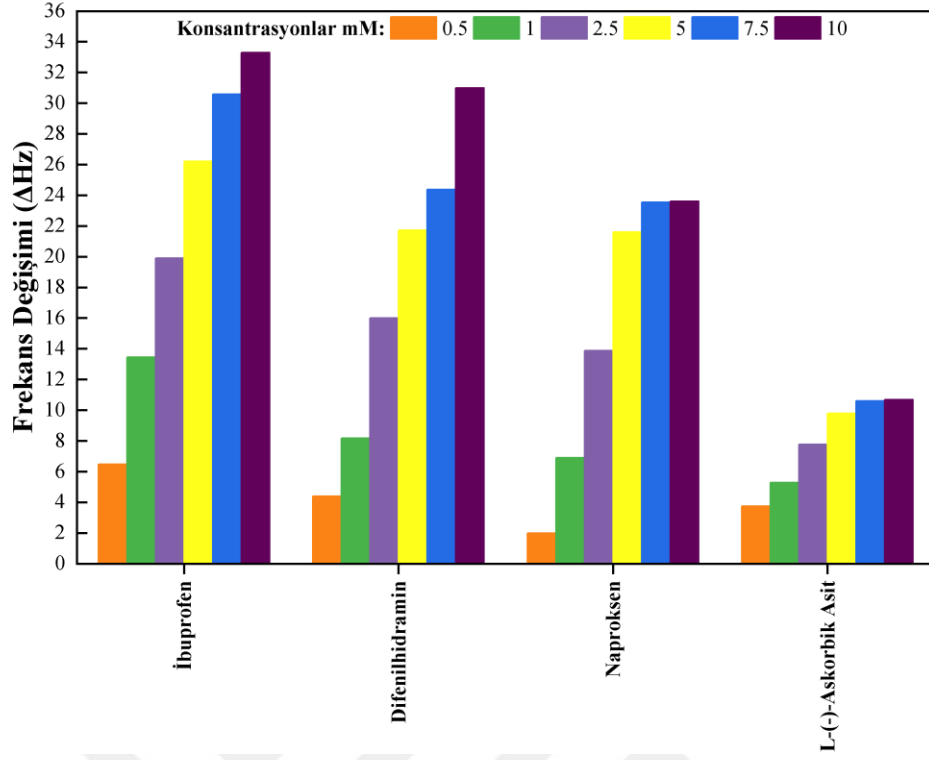
Şekil 4.40. Kaliks[4]aren **KFA** türevi (kaplama miktarı: 61 Hz) QCM sensörünün ilaç etken maddelerine karşı algılama değerleri (ΔHz)



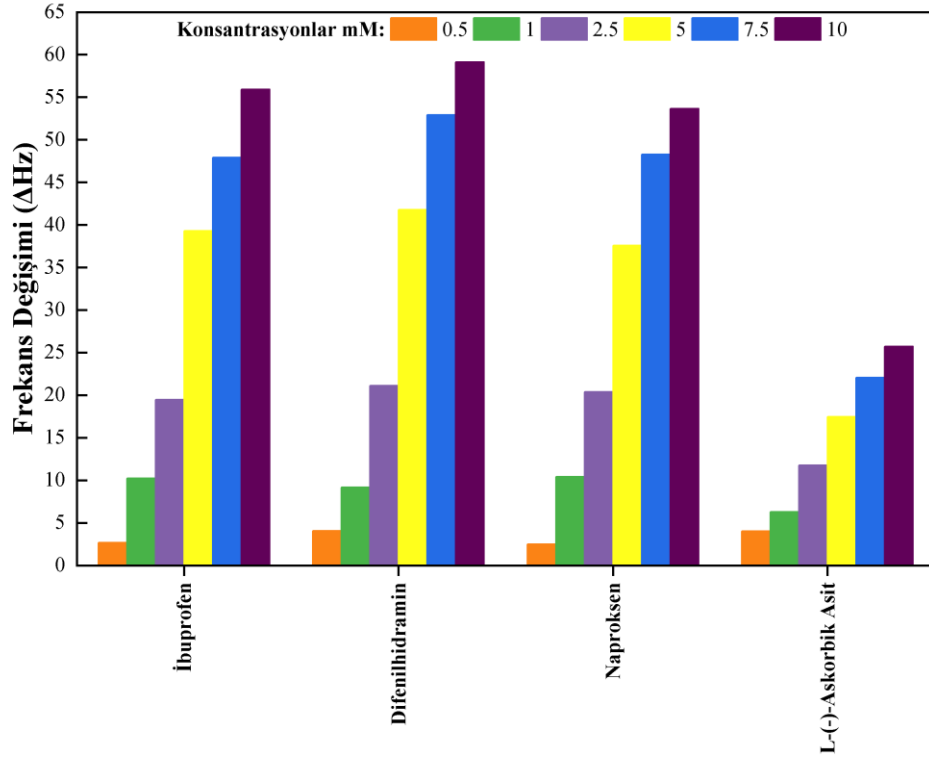
Şekil 4.41. Kaliks[4]aren **KFA** türevi (kaplama miktarı: 144 Hz) QCM sensörünün ilaç etken maddelerine karşı algılama değerleri (ΔHz)



Şekil 4.42. Kaliks[4]aren **KFA** türevi (kaplama miktarı: 490 Hz) QCM sensörünün ilaç etken maddelerine karşı algılama değerleri (ΔHz)

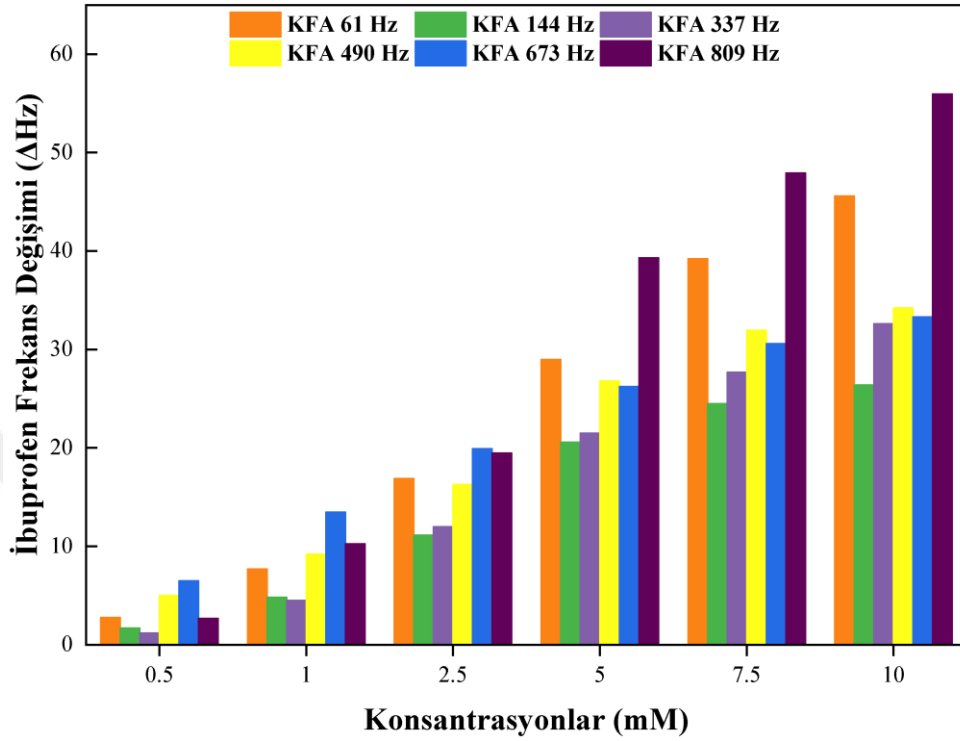


Şekil 4.43. Kaliks[4]aren **KFA** türevi (kaplama miktarı: 673 Hz) QCM sensörünün ilaç etken maddelerine karşı algılama değerleri (ΔHz)

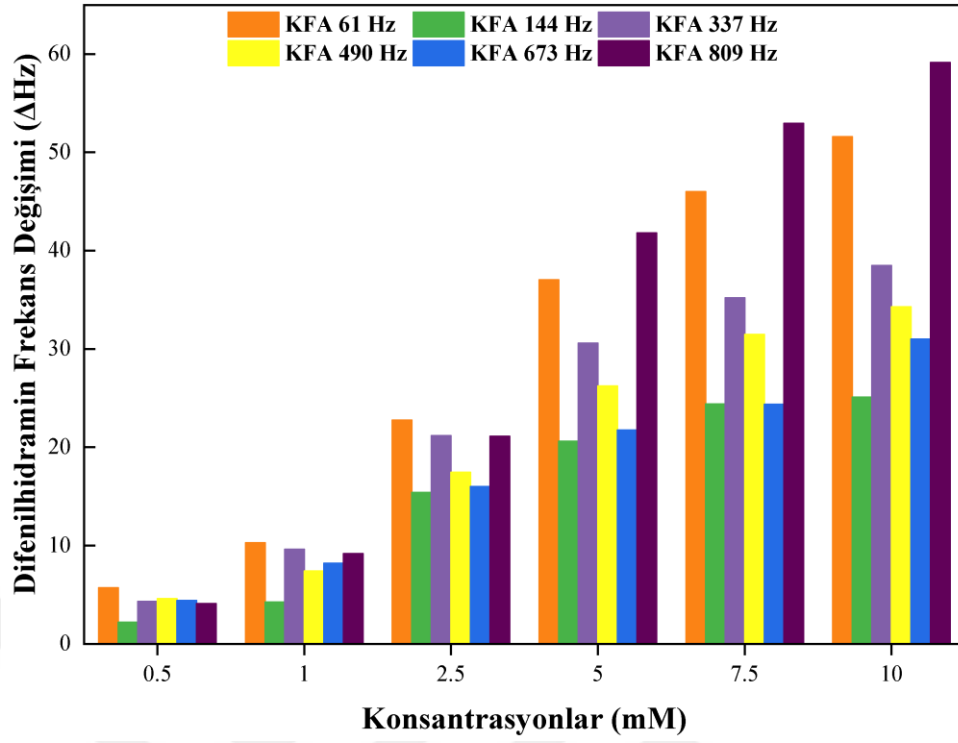


Şekil 4.44. Kaliks[4]aren **KFA** türevi (kaplama miktarı: 809 Hz) QCM sensörünün ilaç etken maddelerine karşı algılama değerleri (ΔHz)

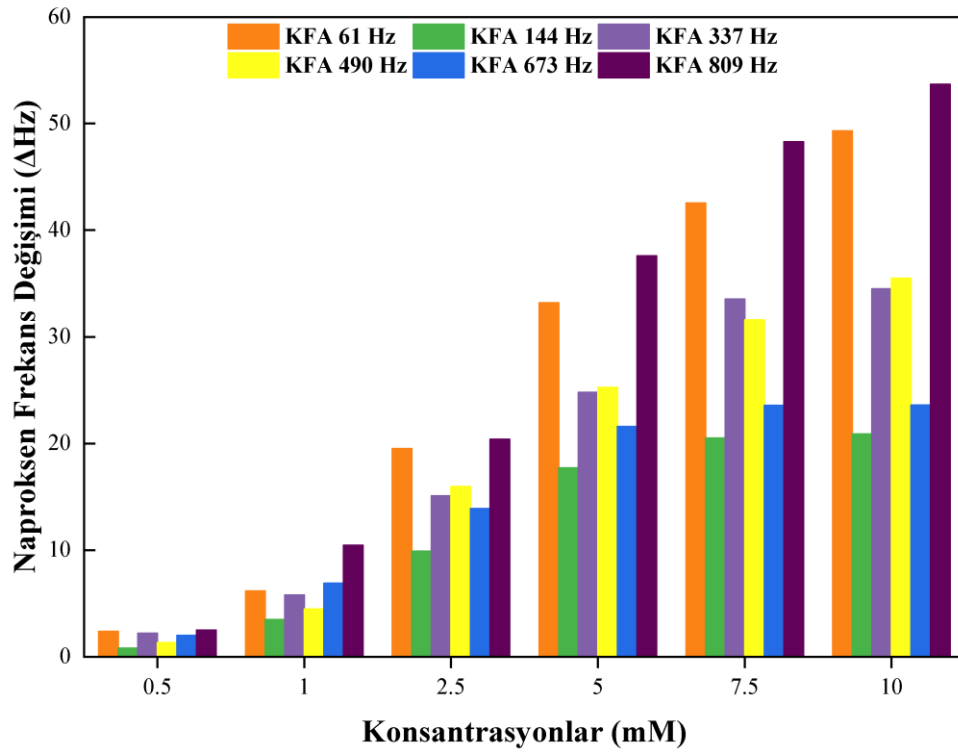
Kaliks[4]aren **KFA** türevi farklı kaplama kalınlığına sahip QCM sensörlerin aynı tür ilaç etken maddelerine karşı frekans sonuçları Şekil 4.45-4.48’te verilmiştir.



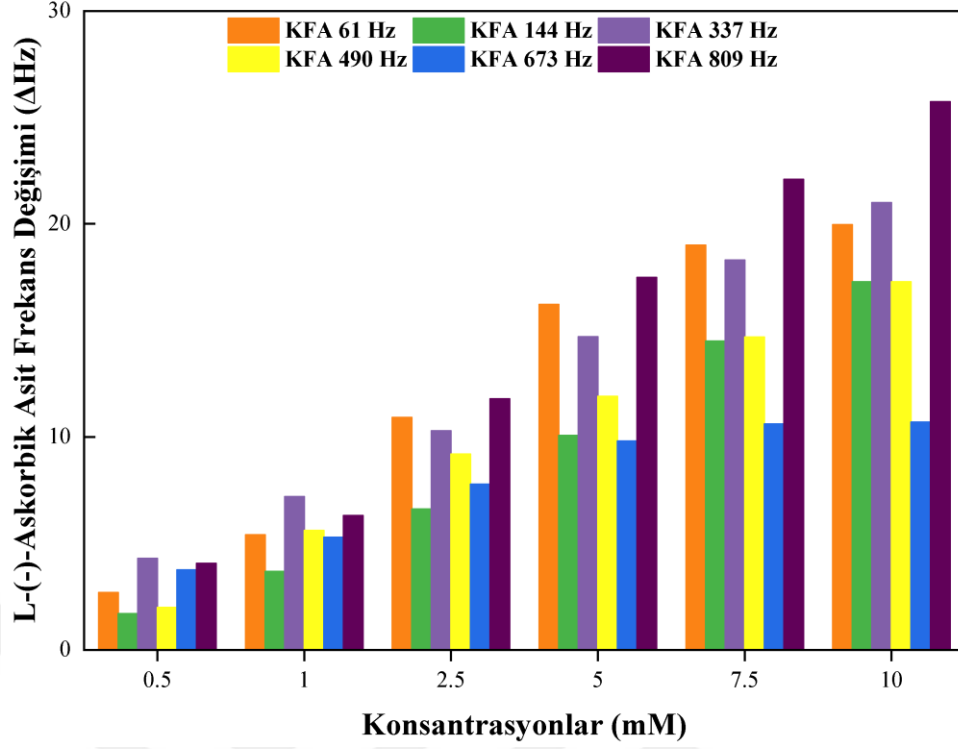
Şekil 4.45. Kaliks[4]aren **KFA** türevi ile farklı frekanslarda kaplı QCM sensörlerin ibuprofen algılama çalışmasının frekans değişimleri (ΔHz)



Şekil 4.46. Kaliks[4]aren **KFA** türevi ile farklı frekanslarda kaplı QCM sensörlerin difenilhidramin algılama çalışmasının frekans değişimleri (ΔHz)

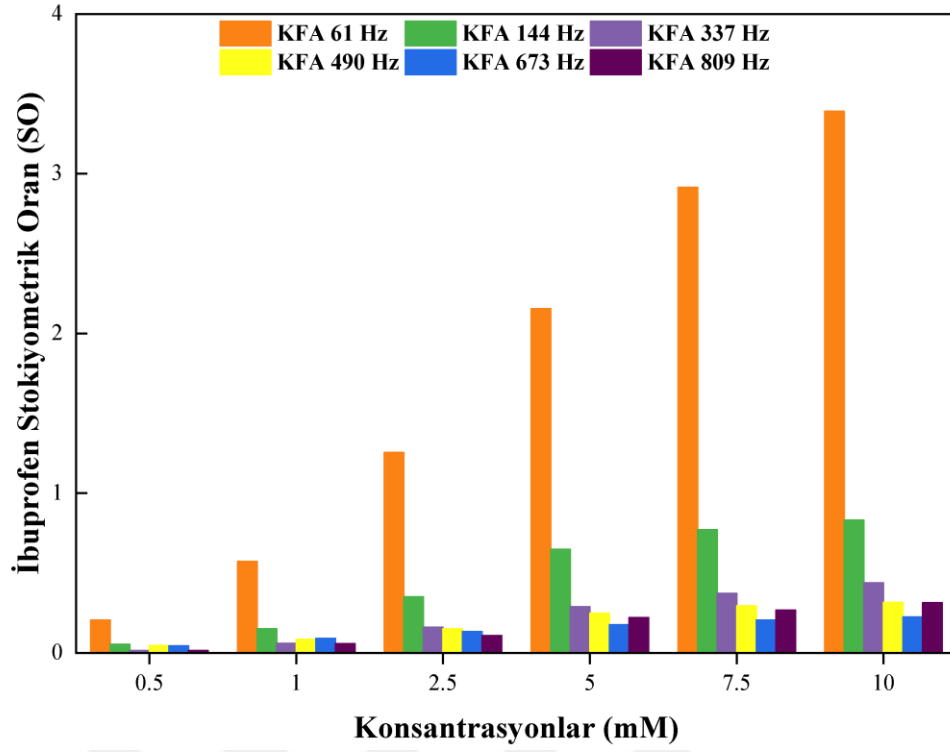


Şekil 4.47. Kaliks[4]aren **KFA** türevi ile farklı frekanslarda kaplı QCM sensörlerin naproksen algılama çalışmasının frekans değişimleri (ΔHz)

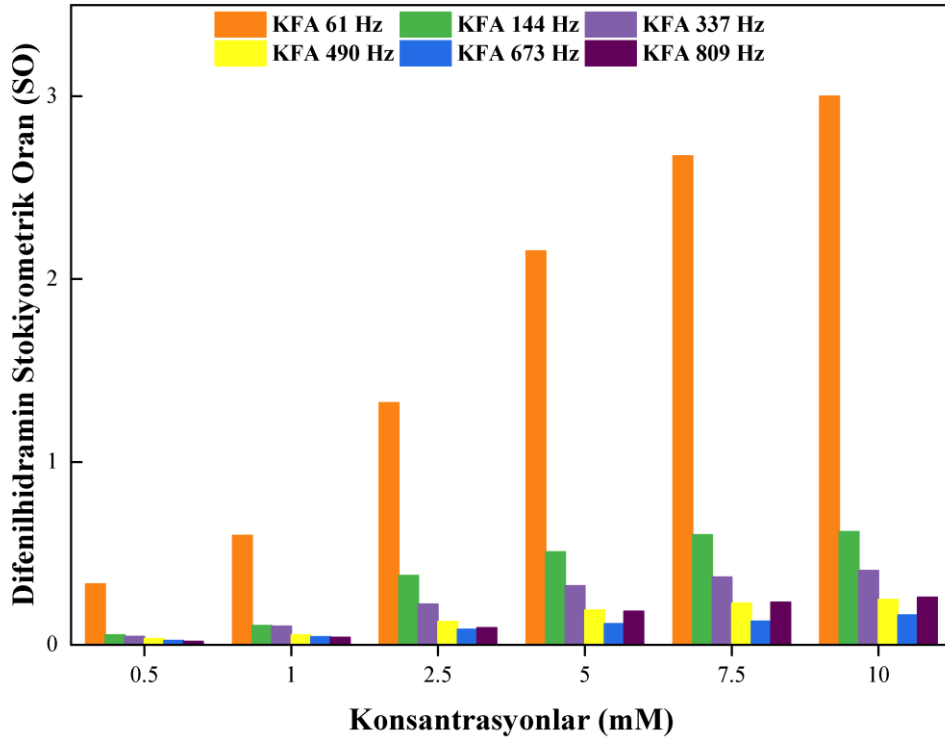


Şekil 4.48. Kaliks[4]aren **KFA** türevi ile farklı frekanslarda kaplı QCM sensörlerin L-(-)-askorbik asit algılama çalışmasının frekans değişimleri (ΔHz)

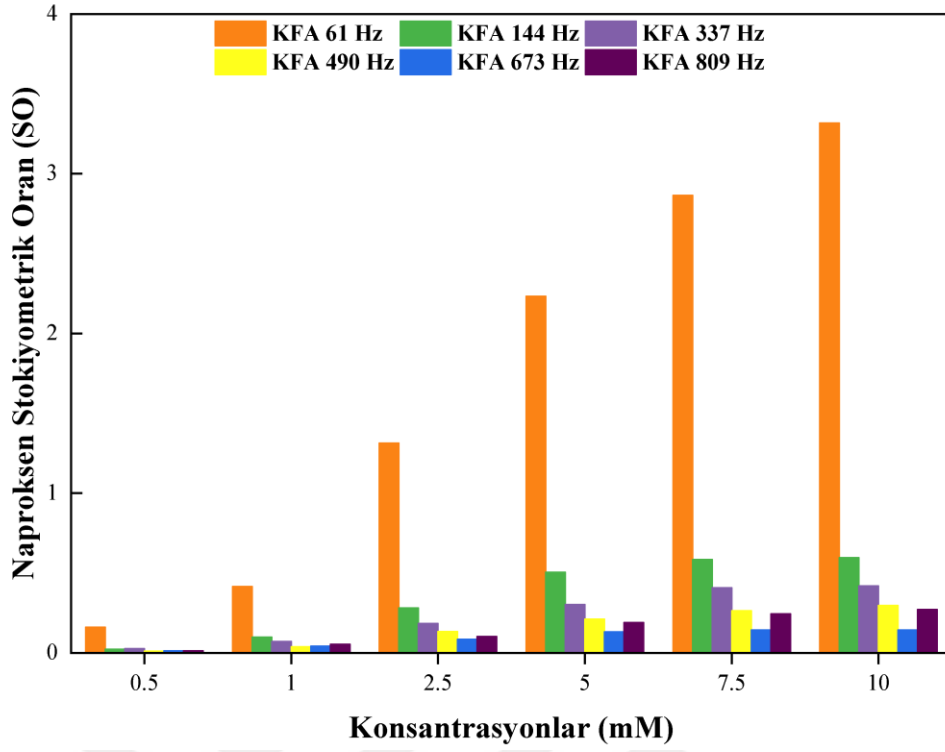
Kaliks[4]aren **KFA** türevi farklı kaplama kalınlığına sahip QCM sensörlerinin frekans sonuçları incelendiğinde farklı kaplamalardaki frekans değişimlerinin yakın çıktığı görülmektedir. Bundan dolayı, en iyi QCM sensörü tespit etmek ve analit çözeltileri arasından hangisinin daha iyi algılandığına ortaya çıkarmak için SO değerlerinin hesaplanması gerekmektedir (Denklem 4.1). SO değerlerine bakıldığında ilaç etken maddelerine karşı en yüksek algılamayı sağlayan QCM sensörün kaliks[4]aren **KFA** türevi 61 Hz'lik kaplamasına ait olduğu ortaya çıkmıştır.



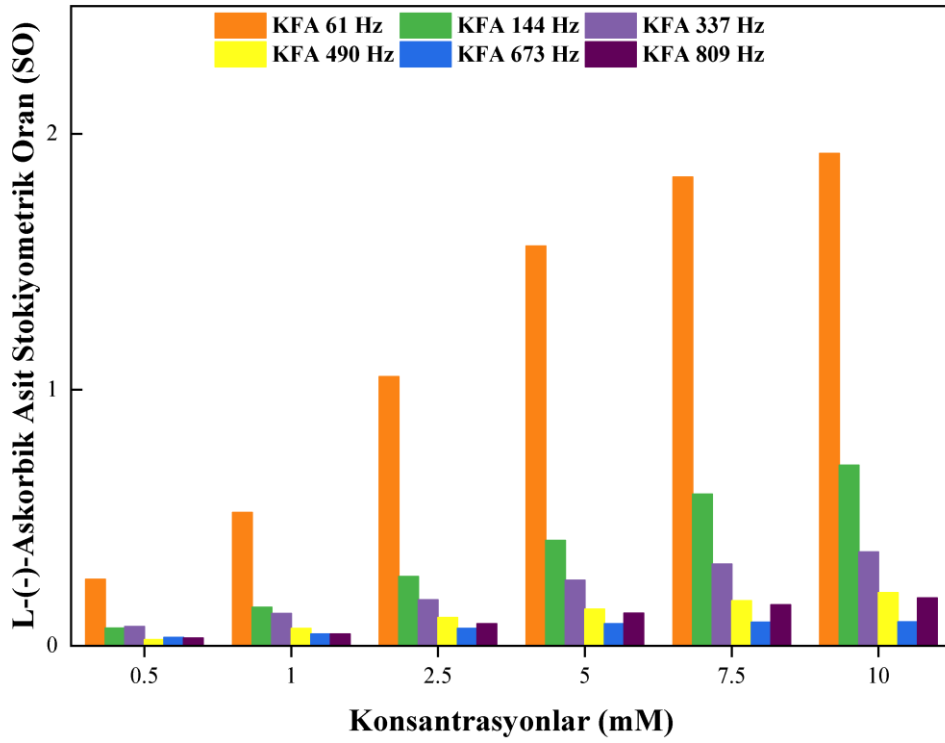
Şekil 4.49. Kaliks[4]aren KFA türevi ile farklı frekanslarda kaplı QCM sensörlerin ibuprofen algılama çalışmasının SO değerleri



Şekil 4.50. Kaliks[4]aren KFA türevi ile farklı frekanslarda kaplı QCM sensörlerin difenilhidramin algılama çalışmasının SO değerleri



Şekil 4.51. Kaliks[4]aren **KFA** türevi ile farklı frekanslarda kaplı QCM sensörlerin Naproksen algılama çalışmasının SO değerleri

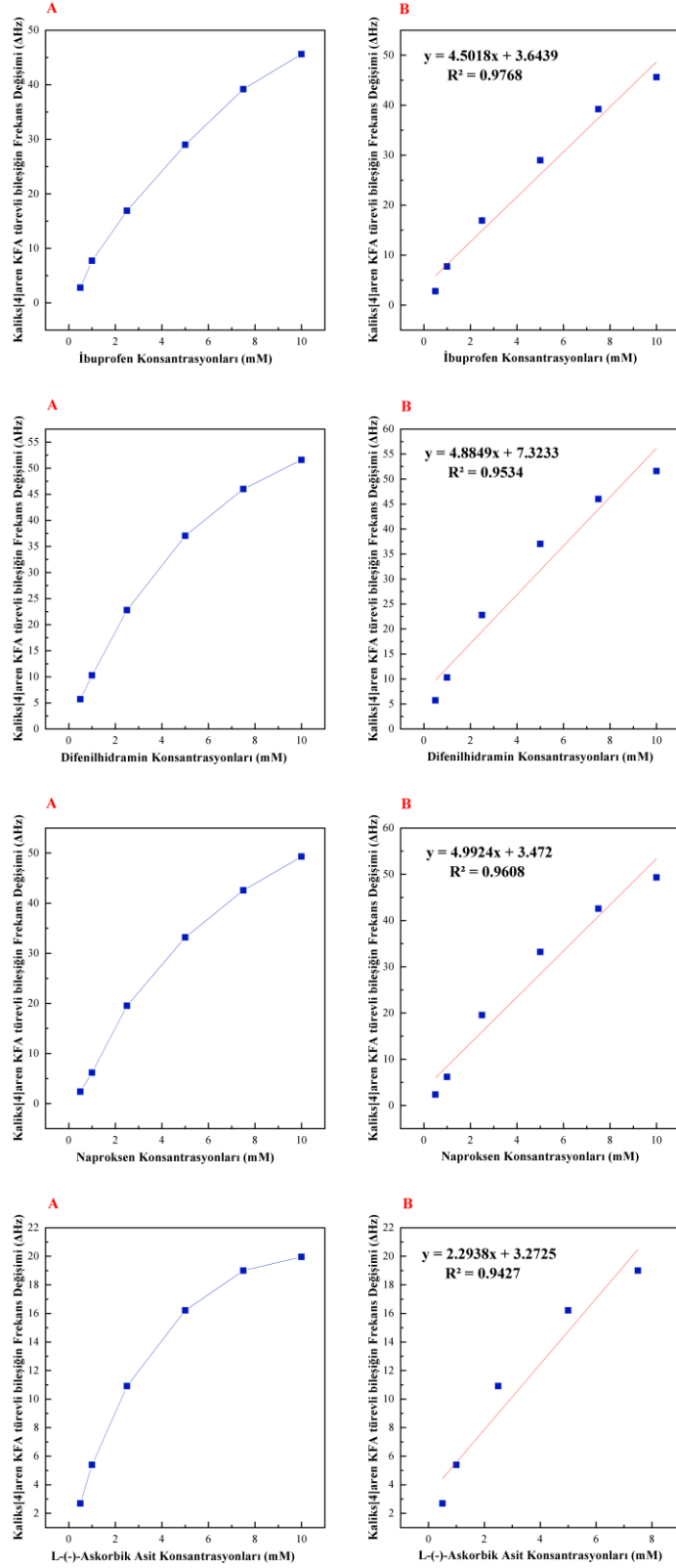


Şekil 4.52. Kaliks[4]aren **KFA** türevi ile farklı frekanslarda kaplı QCM sensörlerin L-(-)-askorbik asit algılama çalışmasının SO değerleri

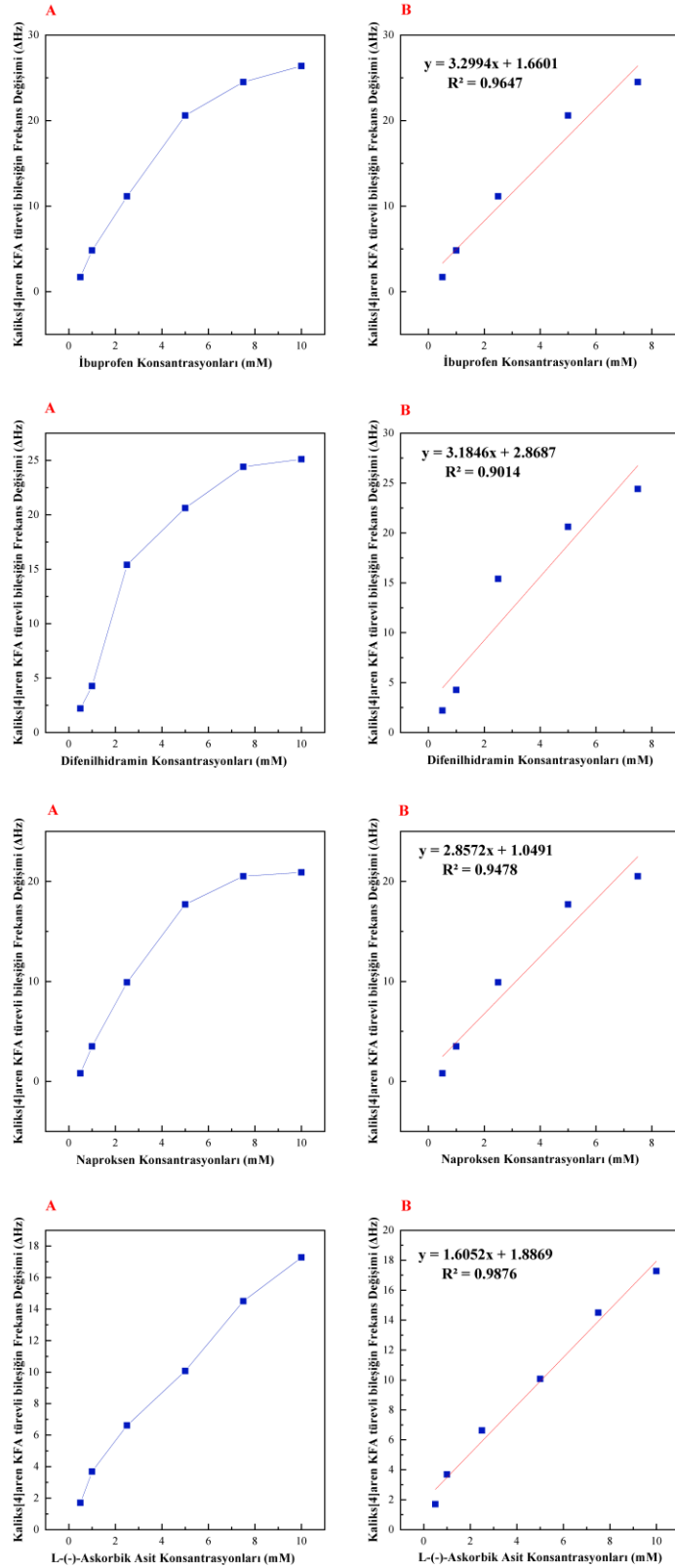
SO sonuçları değerlendirilirse, kaliks[4]aren **KFA** türevi farklı kaplamalardaki QCM sensörlerinde ilaç etken maddelerine karşı algılamada, kaliks[4]aren **KFA** türevi 673 Hz'e sahip kaplamanın en düşük algılamaya sahip olduğu en iyi algılamanın ise kaplama değeri 61 Hz olan QCM sensörü ile gerçekleştiği ortaya çıkmıştır. Dolayısıyla en etkili algılamanın en düşük kaplama kalınlığında sağladığı görülmüştür.

Kaliks[4]aren **KFA** türevi farklı kaplamalardaki QCM sensörleri ile ilaç etken maddelerinin farklı konsantrasyonlarında algılama sonuçları incelendi. Bu amaçla konsantrasyon grafiklerinin lineer kısımları değerlendirildi.

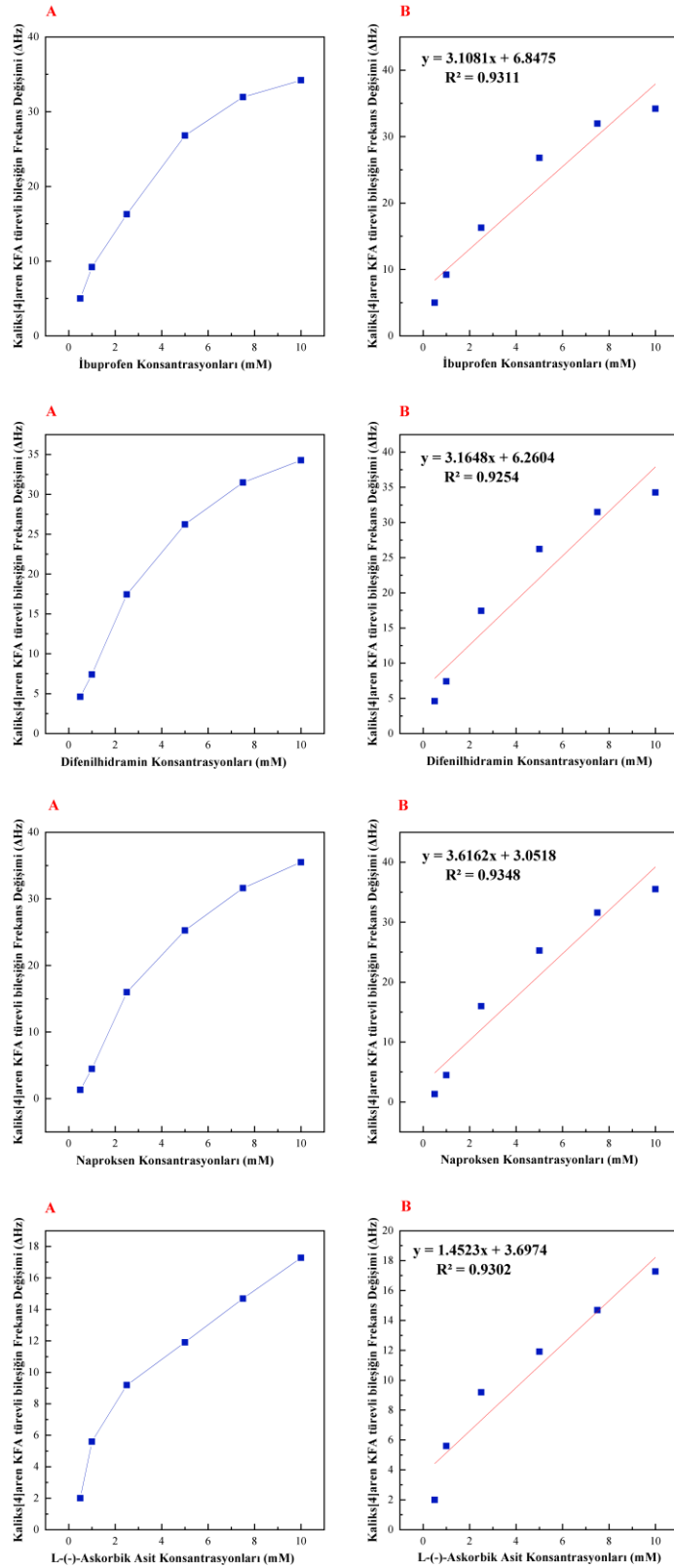




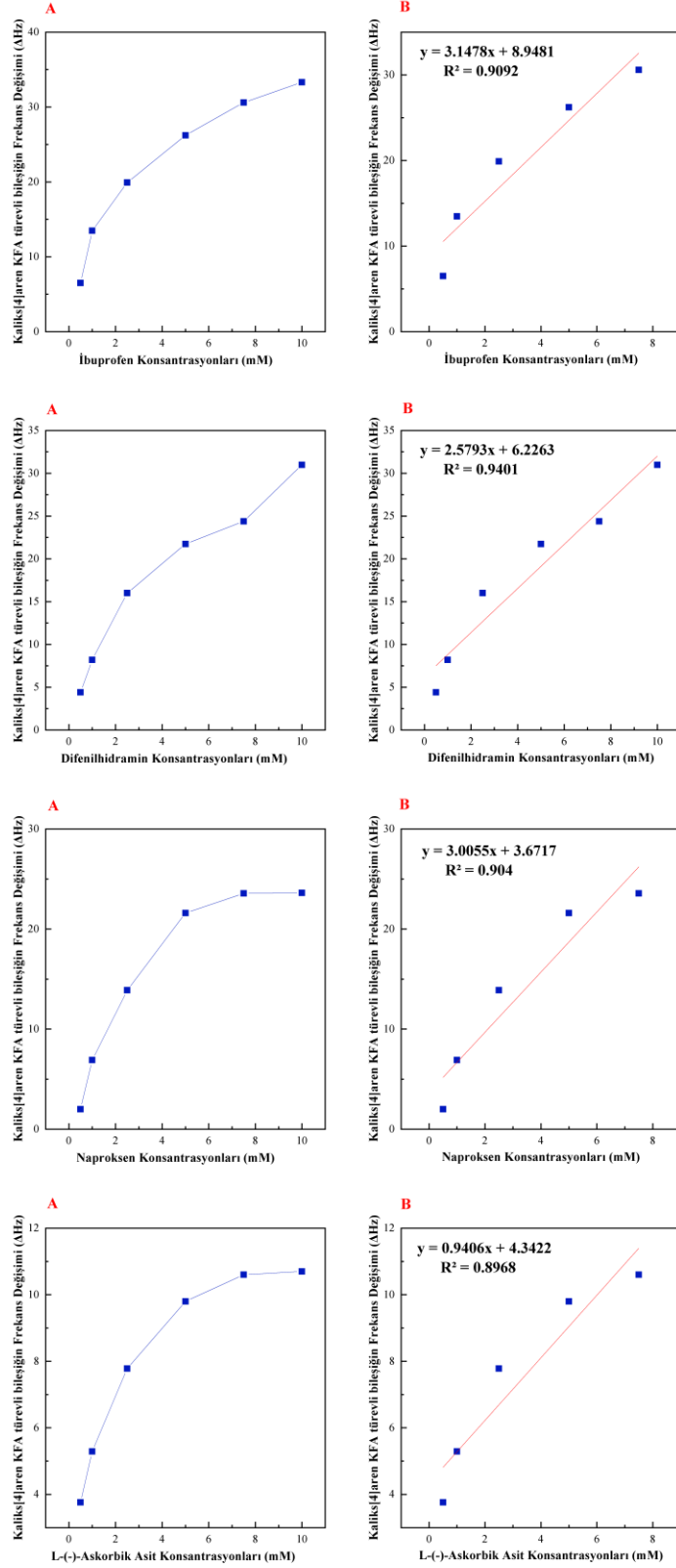
Şekil 4.53. Kaliks[4]aren **KFA** türevi (kaplama miktarı: 61 Hz) QCM sensörün farklı konsantrasyonlarda ilaç etken maddelerine karşı algılama çalışmasının (A) frekans cevapları ve (B) regresyon grafikleri



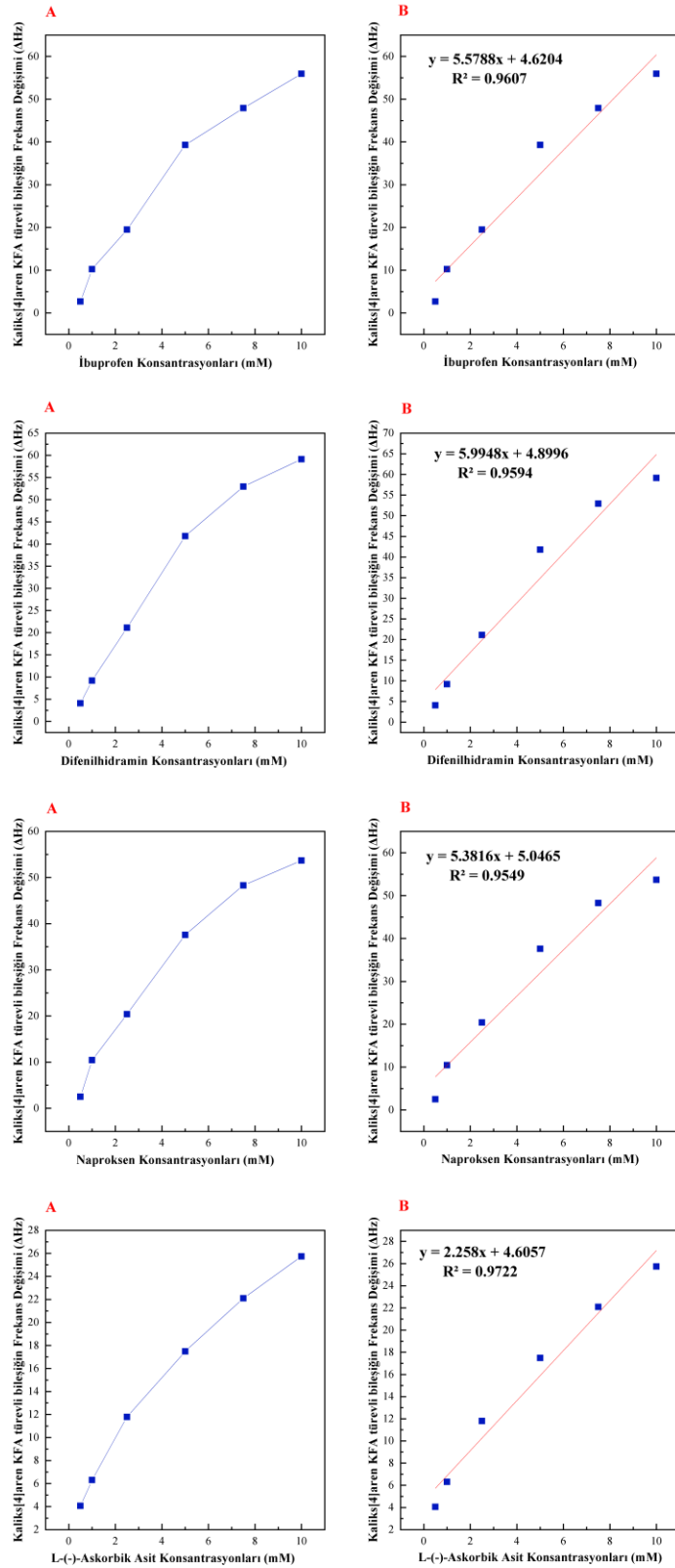
Şekil 4.54. Kaliks[4]aren KFA türevi (kaplama miktarı: 144 Hz) QCM sensörün farklı konsantrasyonlarda ilaç etken maddelerine karşı algılama çalışmasının (A) frekans cevapları ve (B) regresyon grafikleri



Şekil 4.55. Kaliks[4]aren KFA türevi (kaplama miktarı: 490 Hz) QCM sensörün farklı konsantrasyonlarda ilaç etken maddelerine karşı algılama çalışmasının (A) frekans cevapları ve (B) regresyon grafikleri



Şekil 4.56. Kaliks[4]aren KFA türevi (kaplama miktarı: 673 Hz) QCM sensörün farklı konsantrasyonlarda ilaç etken maddelerine karşı algılama çalışmasının (A) frekans cevapları ve (B) regresyon grafikleri



Şekil 4.57. Kaliks[4]aren KFA türevi (Kaplama miktarı: 809 Hz) QCM sensörün farklı konsantrasyonlarda ilaç etken maddelerine karşı algılama çalışmasının (A) frekans cevapları ve (B) regresyon grafikleri

Farklı konsantrasyonlardaki ilaç etken maddelerinin kaliks[4]aren **KFA** türevinin 61 Hz' lik kaplama frekansındaki QCM sensörüne karşı sonuçları Şekil 4.53A'da verildi. Regresyon grafikleri Şekil 4.53B'de verildi. Grafikler incelendiğinde lineer artışın devam ettiği gözlenmektedir. Fakat, L-(-)-askorbik asit ilaç etken maddesinin 7,5 mM konsantrasyonundan sonra aynı frekans cevapları alınmaya devam edildi.

Farklı konsantrasyonlardaki ilaç etken maddelerinin kaliks[4]aren **KFA** türevinin 144 Hz' lik kaplama frekansındaki QCM sensörüne karşı sonuçları Şekil 4.54A'da verildi. Regresyon grafikleri Şekil 4.54B'de verildi. Grafikler incelendiğinde lineer artışın devam ettiği gözlenmektedir. Fakat, ibuprofen difenilhidramin ve naproksen ilaç etken maddelerinin 7,5 mM konsantrasyonundan sonra aynı frekans cevapları alınmaya devam edildi.

Farklı konsantrasyonlardaki ilaç etken maddelerinin kaliks[4]aren **KFA** türevinin 490 Hz' lik kaplama frekansındaki QCM sensörüne karşı sonuçları Şekil 4.55A'da verildi. Regresyon grafikleri Şekil 4.55B'de verildi. Grafikler incelendiğinde lineer artışın devam ettiği gözlenmektedir.

Farklı konsantrasyonlardaki ilaç etken maddelerinin kaliks[4]aren **KFA** türevinin 673 Hz' lik kaplama frekansındaki QCM sensörüne karşı sonuçları Şekil 4.56A'da verildi. Regresyon grafikleri Şekil 4.56B'de verildi. Grafikler incelendiğinde lineer artışın devam ettiği gözlenmektedir. Fakat, ibuprofen, naproksen ve L-(-)-askorbik asit ilaç etken maddesinin 7,5 mM konsantrasyonundan sonra aynı frekans cevapları alınmaya devam edildi.

Farklı konsantrasyonlardaki ilaç etken maddelerinin kaliks[4]aren **KFA** türevinin 809 Hz' lik kaplama frekansındaki QCM sensörüne karşı sonuçları Şekil 4.57A'da verildi. Regresyon grafikleri Şekil 4.57B'de verildi. Grafikler incelendiğinde lineer artışın devam ettiği gözlenmektedir.

İlaç etken maddelerinin sulu ortamdaki farklı konsantrasyonlara karşı kaliks[4]aren **KFA** türevi ile farklı kaplamalarla kaplı QCM sensörlerinden alınan sonuçlardaki LOD değerleri Denklem 4.2 ile hesaplanarak, Çizelge 4.5'de özetlenmiştir.

Çizelge 4.5. Kaliks[4]aren **KFA** türevi ile farklı frekanslarda kaplı QCM sensörlerinin bazı ilaç etken maddeleri için LOD ve S değerleri

		İbuprofen	Difenilhidramin	Naproksen	L-(-)-Askorbik Asit
LOD (mM)	KFA 61 Hz	1.8156	2.6853	2.6708	4.0239
	KFA 144 Hz	3.1233	5.3969	3.8279	2.3118
	KFA 337 Hz	2.4056	4.7148	2.1087	3.6555
	KFA 490 Hz	2.9604	3.5703	3.5625	5.6434
	KFA 673 Hz	5.1552	5.2032	5.3166	5.5357
S (Hz/mM)	KFA 61 Hz	4.5018	4.8849	4.9924	2.2938
	KFA 144 Hz	3.2994	3.1846	2.8572	1.6052
	KFA 337 Hz	3.3044	4.3330	4.4159	1.6884
	KFA 490 Hz	3.1081	3.1648	3.6162	1.4523
	KFA 673 Hz	3.1478	2.5793	3.0055	0.9406

4.2.9. Kaliks[4]aren KFA türevi ile yapılan farklı kaplamaların adsorpsiyonlarının değerlendirilmesi

Kaliks[4]aren **KFA** türevi ile farklı frekanslarla kaplı QCM sensörlerini ibuprofen, difenilhidramin, naproksen ve L-(-)-askorbik asit ilaç etken maddeleri ile farklı konsantrasyonda yapılan çalışmadan yararlanılarak Langmuir ve Freundlich izotermi Ek-1’de verildi. (Atkins ve de Paula, 2009).

Çizelge 4.6. Kaliks[4]aren **KFA** türevi ile farklı frekanslarda kaplı QCM sensörlerinin bazı ilaç etken maddeleri için Langmuir ve Freundlich izotermi

QCM sensör	İlaç Etken Maddeleri	Langmuir				Freundlich		
		q_0 (mg/g)	b (L/mmol)	R^2	R_L	K_F	n	R^2
KFA 61 Hz	İbuprofen	1700,2826	0,0790	0,9955	0,5586	0,7599	1,1012	0,9802
	Difenilhidramin	1509,9752	0,1306	0,9972	0,4336	2,4076	1,3361	0,9911
	Naproksen	1639,9094	0,0981	0,9986	0,5049	0,3525	0,9870	0,9763
	L-(-)-Askorbik Asit	490,9063	0,2180	0,9910	0,3145	2,5476	1,4894	0,9714
KFA 144 Hz	İbuprofen	371,5918	0,1069	0,9375	0,4834	0,2034	1,1006	0,9674
	Difenilhidramin	224,6923	0,3660	0,9962	0,2146	0,2615	1,1793	0,9437
	Naproksen	228,0606	0,1971	0,9434	0,3366	0,0504	0,9409	0,9298
	L-(-)-Askorbik Asit	140,2722	0,1993	0,9618	0,3341	0,4757	1,3448	0,9899
KFA 337 Hz	İbuprofen	222,5716	0,0779	0,9916	0,5623	0,0318	0,9389	0,9623
	Difenilhidramin	166,4813	0,2258	0,9936	0,3069	0,4329	1,3881	0,9613
	Naproksen	188,0370	0,1298	0,9509	0,4352	0,0935	1,0844	0,9723
	L-(-)-Askorbik Asit	78,0673	0,3179	0,9706	0,2393	1,3829	1,9585	0,9922
KFA 490 Hz	İbuprofen	103,8980	0,2124	0,9922	0,3201	0,5208	1,5431	0,9878
	Difenilhidramin	111,4067	0,1767	0,9886	0,3614	0,3071	1,4359	0,9837
	Naproksen	122,8643	0,1451	0,9995	0,4080	0,0197	0,9226	0,9524
	L-(-)-Askorbik Asit	45,6318	0,2807	0,9723	0,2627	0,2939	1,5314	0,9332
KFA 673 Hz	İbuprofen	60,9545	0,3986	0,9945	0,2005	1,0328	1,9524	0,9525
	Difenilhidramin	61,8119	0,2346	0,9732	0,2989	0,3326	1,6052	0,9787
	Naproksen	48,7553	0,3013	0,9781	0,2492	0,0962	1,2657	0,9091
	L-(-)-Askorbik Asit	18,0138	0,8118	0,9989	0,1097	1,2078	2,7955	0,9723
KFA 809 Hz	İbuprofen	150,9572	0,0861	0,9288	0,5373	0,0484	1,0386	0,9573
	Difenilhidramin	195,5068	0,0641	0,9081	0,6094	0,0628	1,1065	0,9892
	Naproksen	133,8793	0,1020	0,9695	0,4951	0,0422	1,0341	0,9460
	L-(-)-Askorbik Asit	45,3715	0,2081	0,9777	0,3246	0,3184	1,6126	0,9985

Çizelge 4.7. Kaliks[4]aren **KFA** türevi ile farklı frekanslarda kaplı QCM sensörlerinin bazı ilaç etken maddeleri için Scatchard izotermi

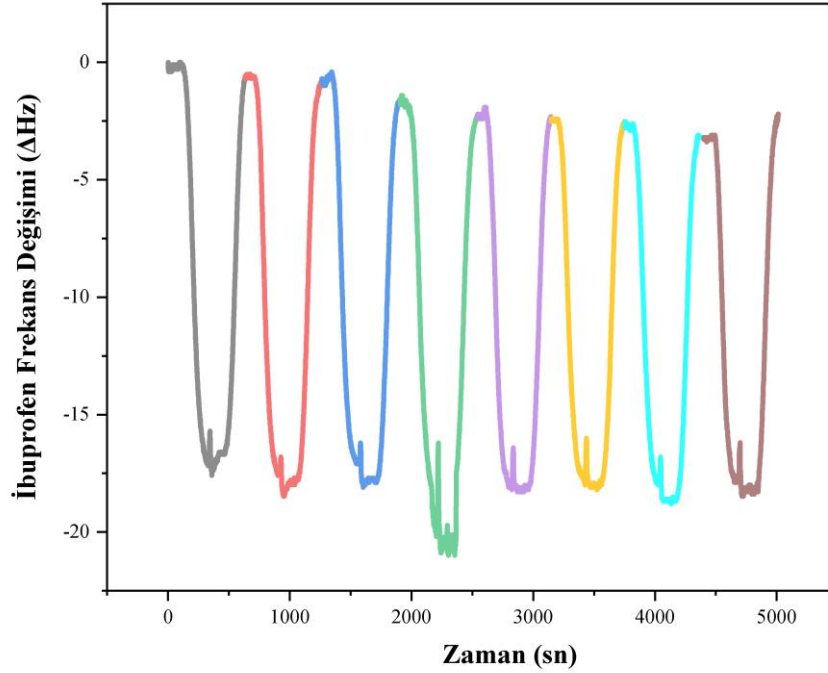
QCM sensör	İlaç Etken Maddeleri	Scatchard			
		K_D (mmol/L)	K_A (L/mmol)	ΔF_{max} (Hz)	R^2
KFA 61 Hz	İbuprofen	12,5612	0,0796	103,1723	0,9911
	Difenilhidramin	7,8064	0,1281	93,3229	0,9918
	Naproksen	10,3803	0,0963	101,1508	0,9964
	L-(-)-Askorbik Asit	5,0624	0,1975	31,6962	0,9650
KFA 144 Hz	İbuprofen	11,2760	0,0887	60,9840	0,8409
	Difenilhidramin	2,8516	0,3507	32,8235	0,9794
	Naproksen	7,1002	0,1408	39,1244	0,7427
	L-(-)-Askorbik Asit	8,0438	0,1243	29,6402	0,8574
KFA 337 Hz	İbuprofen	13,2877	0,0753	76,7767	0,9787
	Difenilhidramin	3,7164	0,2691	52,8641	0,9981
	Naproksen	9,0009	0,1111	69,5359	0,8780
	L-(-)-Askorbik Asit	5,3498	0,1869	31,5776	0,9653
KFA 490 Hz	İbuprofen	4,6449	0,2153	50,5956	0,9708
	Difenilhidramin	4,8274	0,2072	51,3063	0,9968
	Naproksen	6,9572	0,1437	60,4981	0,9988
	L-(-)-Askorbik Asit	2,9963	0,3337	20,9294	0,9063
KFA 673 Hz	İbuprofen	2,4133	0,4144	40,5945	0,9268
	Difenilhidramin	4,1348	0,2418	41,1233	0,9570
	Naproksen	4,2071	0,2377	36,6573	0,9138
	L-(-)-Askorbik Asit	1,1663	0,8574	11,9471	0,9776
KFA 809 Hz	İbuprofen	11,8080	0,0847	124,0244	0,8422
	Difenilhidramin	17,9651	0,0557	176,8385	0,8204
	Naproksen	9,9180	0,1008	109,3150	0,9248
	L-(-)-Askorbik Asit	5,2337	0,1911	37,6610	0,9603

Kaliks[4]aren **KFA** türevi ile farklı frekanslarla kaplı QCM sensörlerini ibuprofen, difenilhidramin, naproksen ve L-(-)-askorbik asit ilaç etken maddeleri ile farklı konsantrasyonda yapılan çalışmadan yararlanılarak Scatchard izotermi Ek-2’de verildi.

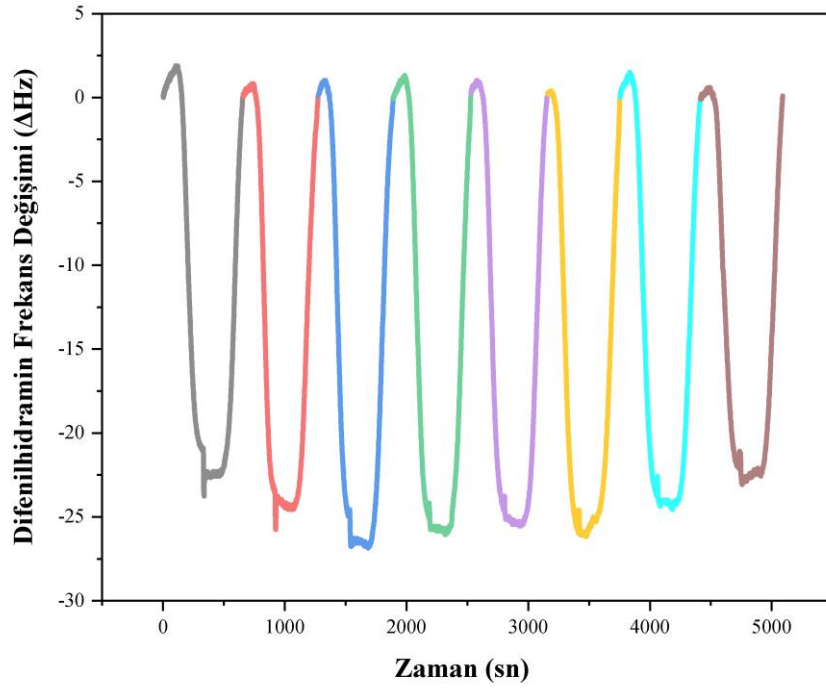
4.2.10. QCM sensörünün tekrarlanabilirliği

Sensörlerde aranan en önemli özelliklerden birisi de tekrarlanabilir olmasıdır. Yapılan bu çalışmada, en etkili kaliks[4]aren **KFA** türevi ile kaplı 61 Hz QCM sensörün en iyi algılama sonucunu verdiği ilaç etken maddeleri ile 2,5 mM konsantrasyonda tekrarlanabilirlik çalışması gerçekleştirildi.

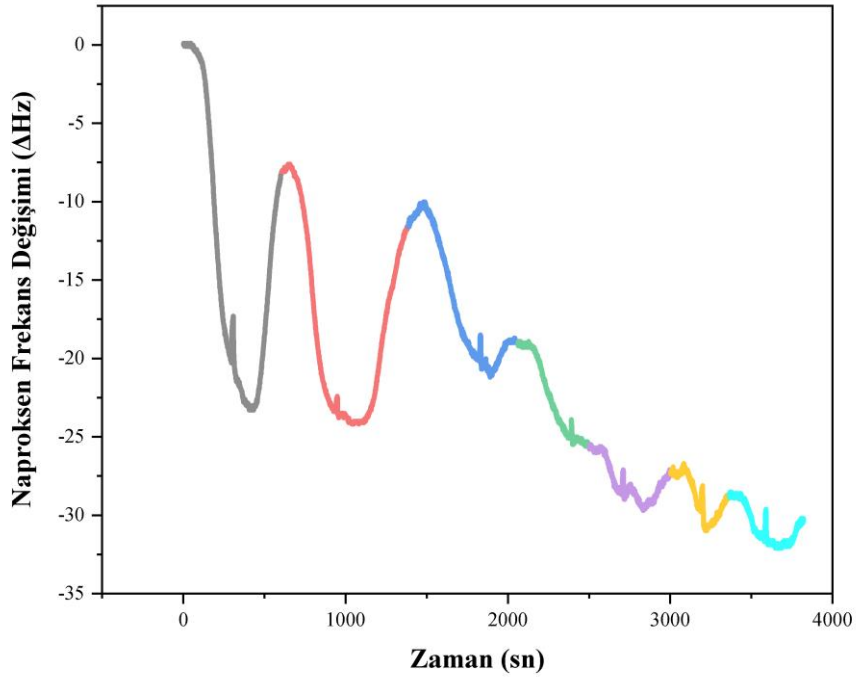
Tekrarlanabilirlik çalışması sistem çalışmaya devam ederken art arda sekiz defa algılanma sağlanıp sonrada saf suyla desorpsiyon yapılarak gerçekleştirildi. Şekil 4.58, 4.59 ve 4.61’de verilen sonuçlar incelendiğinde, kaliks[4]aren **KFA** türevi ile kaplı 61 Hz QCM sensörün ibuprofen, difenilhidramin ve L-(-)-askorbik aside karşı hemen hemen aynı sonuçları verdiği ve bu ilaç etken maddeleri için tekrarlanabilir bir sensör olduğu anlaşılmaktadır. Diğer taraftan algılamadan sonra Şekil 4.60’daki çalışmada naproksen ilaç etken maddesinde desorpsiyonun iyi olamaması bu ilaç için tekrarlanabilir bir sensör olmadığı görülmüştür.



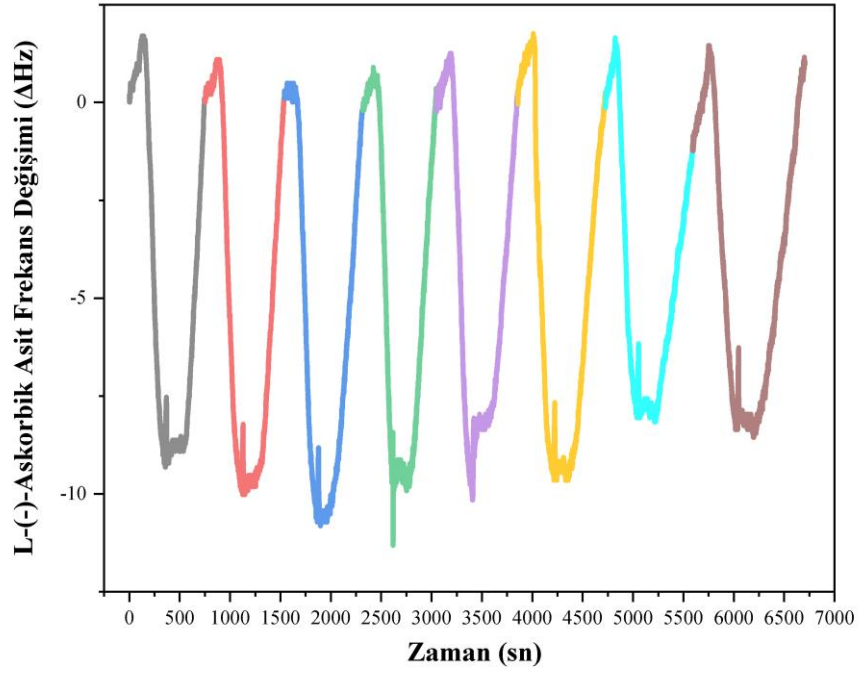
Şekil 4.58. Kaliks[4]aren **KFA** türevi (kaplama miktarı: 61 Hz) QCM sensörün 2,5 mM konsantrasyonunda ibuprofen ilaç etken maddesine karşı tekrarlanabilirlik çalışmasının frekans değişimleri (ΔHz)



Şekil 4.59. Kaliks[4]aren **KFA** türevi (kaplama miktarı: 61 Hz) QCM sensörün 2,5 mM konsantrasyonunda difenilhidramin ilaç etken maddesine karşı tekrarlanabilirlik çalışmasının frekans değişimleri (ΔHz)



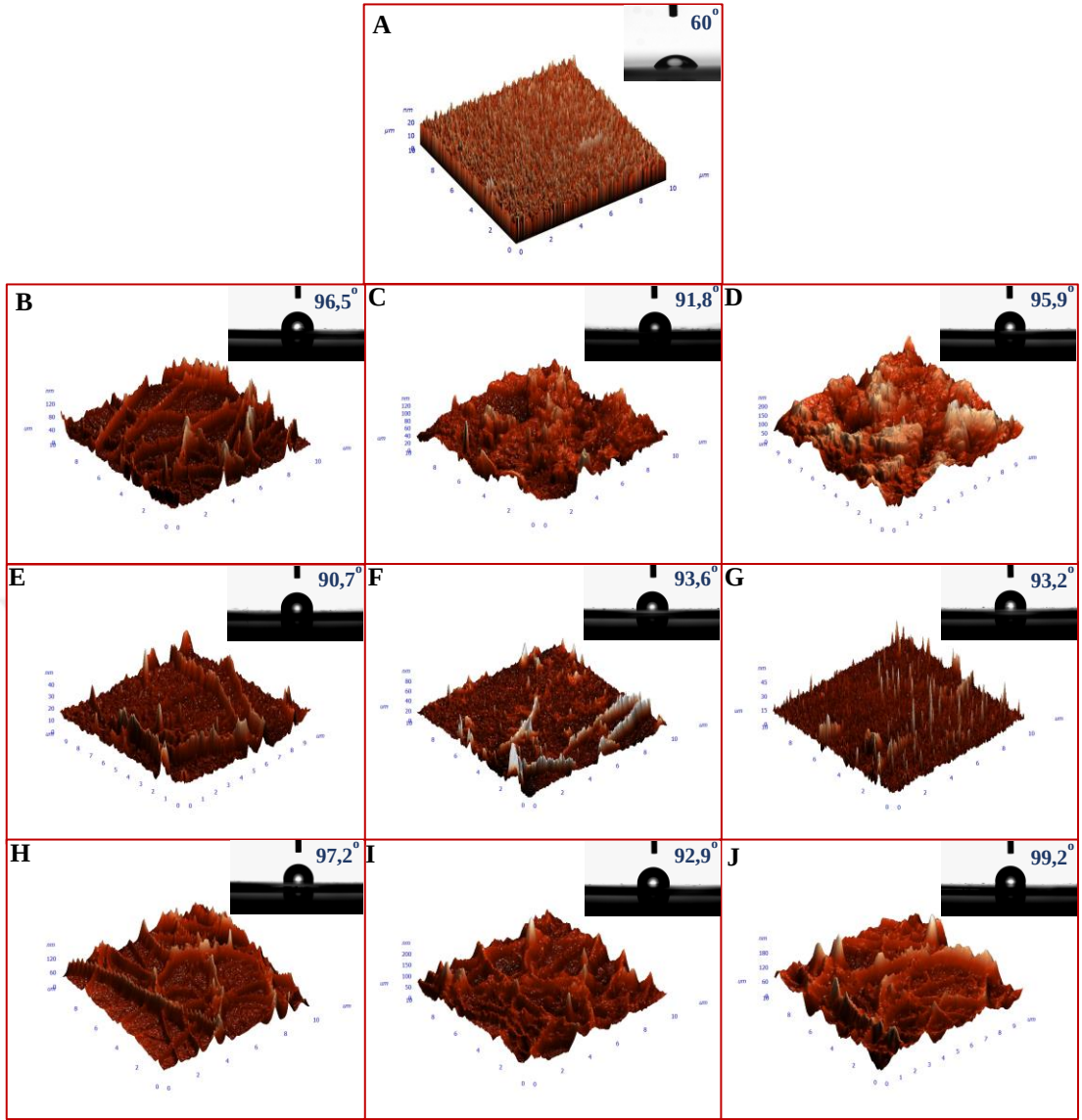
Şekil 4.60. Kaliks[4]aren **KFA** türevi (kaplama miktarı: 61 Hz) QCM sensörün 2,5 mM konsantrasyonunda naproksen ilaç etken maddesine karşı tekrarlanabilirlik çalışmasının frekans değişimleri (ΔHz)



Şekil 4.61. Kaliks[4]aren **KFA** türevi (kaplama miktarı: 61 Hz) QCM sensörün 2,5 mM konsantrasyonunda L-(-)-askorbik asit ilaç etken maddesine karşı tekrarlanabilirlik çalışmasının frekans değişimleri (ΔHz)

4.3. Yüzey karakterizasyonu

Amit grubu ve kükürt içeren kaliks[4]aren türevleri ile hazırlanmış QCM kristallerinin sensör yüzeylerinin karakterizasyonunu gerçekleştirmek için atomik kuvvet mikroskobu (AFM) ve temas açısı ölçümleri gerçekleştirildi. Bu amaçla, farklı kaliks[4]aren türevi **4**, **KFA**, **KPTA**, ve **KPA** ile kaplanmış QCM kristalleri ile kaliks[4]aren türevi **KFA** ile farklı kalınlıklarda elde edilen QCM kristallerinin AFM görüntüleri Şekil 4.62’de verildi. Kaliks[4]aren türevleri ile hazırlanmış QCM kristallerinin AFM görüntülerine ait veriler Çizelge 4.8’de verildi.



Şekil 4.62. (A) Kaplarnasız QCM Kristali (0 Hz) (B) Kaliks[4]aren 4 türevi (316 Hz), (C) kaliks[4]aren **KPA** türevi (368 Hz), (D) kaliks[4]aren **KPTA** türevi (345 Hz), (E) kaliks[4]aren **KFA** türevi (61 Hz), (F) kaliks[4]aren **KFA** türevi (144 Hz), (G) kaliks[4]aren **KFA** türevi (337 Hz), (H) kaliks[4]aren **KFA** türevi (490 Hz), (I) kaliks[4]aren **KFA** türevi (673 Hz), (J) kaliks[4]aren **KFA** türevi (809 Hz)'in AFM görüntüleri

Çizelge 4.8. Kaliks[4]aren 4, KPA, KPTA ve KFA türevlerinin AFM ve temas açısı değerleri

	Kaliks[4]aren Türevi	Kaplama Miktarı (Hz)	Ortalama Kalınlık (nm)	Temas Açısı (°)
A	Kaplamasız QCM Kristali	0	14	60
B	4	316	35	96,5
C	KPA	368	44	91,8
D	KPTA	345	112	95,9
E	KFA	61	12	90,7
F	KFA	144	14	93,6
G	KFA	337	10	93,2
H	KFA	490	51	97,2
I	KFA	673	62	92,9
J	KFA	809	70	97,2

AFM görüntüleri incelendiğinde farklı fonksiyonel gruplar içeren kaliks[4]aren 4, KPA, KPTA, ve KFA türevleri ile hazırlanan QCM kristallerinden AFM görüntüleri (Şekil 4.62 A-B-C-F) en iyi algılama sağlayan KFA türevi kaplı QCM sensörün 10 nm ile en düşük kaplama kalınlığına sahip olan sensör olduğu belirlendi. Karşılaştırma için çalışılan KPTA türevi ile kaplanan QCM kristalinin kalınlığının 112 nm olduğu ve bunun da algılamayı olumsuz yönde etkilediği görüldü.

KFA türevi ile gerçekleştirilen kaplama çalışmasında ise kaplamada kullanılan madde miktarının artması ile birlikte ortalama kalınlığı da arttığının bunun da algılama ile ilgili fonksiyonel grupların üst üste gelmesi nedeniyle analit ile etkileşebilecek kısımların tam olarak kapanması sonucu algılamanın gittikçe zayıfladığı düşünüldü.

Temas açısı görüntüleri incelendiğinde, literatürde temas açısı değeri 90° üzerinde olması ile hidrofobik ve 90° altında kalması ile hidrofilik yüzey olduğu tanımlanmıştır (Yuan ve Lee, 2013, Temel, 2018). Elde edilen sonuçlarda tüm değerlerin 90° üzerinde olması ile tüm yüzeylerin hidrofobik özellikte olduğu görüldü.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

5.1 Sonuçlar

Bu çalışmada, sulu ortamda kirlilik oluşturabilecek ve canlılar tarafından sıklıkla kullanılan farklı ilaç etken maddelerinin tespiti için geliştirilen amit grubu ve kükürt içeren kaliks[4]aren türevlerinin sentezlenmesi hedeflendi ve karakterizasyonu yapıldı. Bu amaçla, farklı ilaç etken maddelerini algılayabilecek amit grubuna sahip ve QCM sisteminin altın yüzeyi üzerinde düzgün ve düzenli bir yüzeye sahip olması için kükürt içeren kaliks[4]aren türevleri tasarlandı ve sentezleri literatüre göre gerçekleştirilerek kaliks[4]aren **KFA**, **KPTA**, ve **KPA** türevleri elde edildi.

- 1) QCM sisteminde kullanılmak üzere kaliks[4]aren **4**, **KFA**, **KPTA** ve **KPA** türevleri ile kaplı QCM sensörler hazırlandı ve ilaç etken maddelerine karşı algılama çalışmaları gerçekleştirildi.
- 2) Sulu ortamda ise ibuprofen, difenilhidramin, aminofenazon, naproksen, atenolol, parasetamol, fluourasil, L-askorbik asit gibi etken maddelere karşı algılama özellikleri belirlendi.
- 3) Amit grubu ile fonksiyonlandırılmadan önceki hali olan aldehit grubu içeren kaliks[4]aren **4** türevi ile kaplı bir QCM sensör (316 Hz) hazırlandı ve sulu ortamda ilaç etken maddelerinin algılanmasında kullanıldı.
- 4) Fenolün türevlendirilmesiyle elde edilen amidoamin bileşiği ile kaliks[4]aren **4** türevinin reaksiyonu sonucunda sentezlenen kaliks[4]aren **KFA** türevi ile kaplı QCM sensör (337 Hz) hazırlandı ve sulu ortamda ilaç etken maddelerinin algılanmasında kullanıldı. Karşılaştırma yapmak amacıyla *p-ter*-bütilfenol türevinden yola çıkılarak elde edilen amidoamin grubunun kaliks[4]aren **4** türevi ile reaksiyonu sonucunda elde edilen kaliks[4]aren **KPTA** türevi ile hazırlanmış QCM kristali 345 Hz olarak kaplaması gerçekleştirildi ve sulu ortamda ilaç etken maddelerinin algılanmasında kullanıldı. Amit gruplarının etkisini karşılaştırmak amacıyla alkil grubu içeren propilamin yapısı ile kaliks[4]aren **4** türevi ile reaksiyonu sonucunda elde edilen kaliks[4]aren **KPA** türevi ile hazırlanmış QCM kristali 368 Hz olarak kaplaması gerçekleştirildi ve sulu ortamda ilaç etken maddelerinin algılanmasında kullanıldı.
- 5) Elde edilen tüm kaliks[4]aren türevleri ile tüm ilaç etken maddelerinin farklı konsantrasyonlardaki çözeltilerinin algılama çalışmaları gerçekleştirildi.

- 6) En yüksek SO değerine kaliks[4]aren **KFA** türevi olduğu görüldü. Yapıdaki aromatik halka, karbonil ve amit grubunun algılamada etkili olduğu görüldü ve aromatik halka ile birlikte tersiyer grubu içeren **KPTA** türevi, **KFA** türevi ile karşılaştırıldığında daha düşük bir algılamaya sebep olduğu ortaya çıktı.
- 7) Amit ve aromatik halkanın algılamaya etkisini görmek için hazırlanan **KPA** türevi ise, en düşük algılama özelliklerine sahip türev olarak ortaya çıktı.
- 8) Farklı konsantrasyon aralığında algılama çalışması gerçekleştirildi LOD değerleri hesaplandı.
- 9) Buna göre Langmuir ve Freundlich izotermi ile her bir türev için farklı analitlere karşı adsorpsiyon kapasiteleri hesaplandı.
- 10) Bağlanma sabitinin hesaplanması için Scatchard İzotermi kullanıldı ve her bir türev için farklı analitlere karşı hesaplandı.
- 11) Sensör performans parametrelerinden birisi olan tekrarlanabilirlik ve yenilenebilirlik çalışması gerçekleştirildi ve en etkili sensör olan kaliks[4]aren **KFA** türevi kaplı sensör tüm analitlere karşı denendi.

5.2 Öneriler

Bu çalışmada, amit ve kükürt grubu içeren kaliks[4]aren türevi sentezlenerek QCM sensörleri üzerine kaplamaları gerçekleştirildi ve farklı ilaç etken maddelerine karşı sulu ortamda algılama özellikleri incelendi. Çalışmanın sonuçlarına göre, kaliks[4]aren amit yapısının farklı ilaç gruplarının algılanması için elverişli olduğu belirlendi. Dolayısıyla farklı amit grupları içeren kaliks[4]aren türevleri kaplama malzemesi olarak kullanılarak çeşitli ilaç etken maddelerinin algılanması mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

- Abdollahi Fakhim S, Nouri-Vaskeh M, Fakhriani MA, 2019. Effects of phenytoin spray in prevention of fistula formation following cleft palate repair. *J Craniomaxillofac Surg*, 47, 12, 1887-1890.
- Ahmed F, Shah K, Awan IZ, Shah MR, 2016. Triazole-based highly selective supramolecular sensor for the detection of diclofenac in real samples. *Ecotoxicol Environ Saf*, 129, 103-8.
- Akpınar M, Temel F, Tabakci B, Özcelik E, Tabakci M, 2019. A phenyl glycinol appended calix[4]arene film for chiral detection of ascorbic acid on gold surface. *Anal Biochem*, 583, 113373.
- Al-Balawi RS, Alshehri MA, Alatawi AS, Al Shehri AM, Alshehry MA, Al-Gayyar MMH, 2020. Measuring the appropriateness of carbamazepine and valproic acid prescribing and utilization using a newly implemented online system in the Tabuk Region of Saudi Arabia. *Saudi Pharm J*, 28, 7, 844-849.
- Arduini A, Pochini A, Raverberi S, Ungaro R, 1984. p-t-Butyl-calix[4]arene tetracarboxylic acid. A water soluble calixarene in a cone structure. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 15, 981-982.
- Arshad N, Ahmad M, Ashraf MZ, Nadeem H, 2014. Spectroscopic, electrochemical DNA binding and in vivo anti-inflammatory studies on newly synthesized Schiff bases of 4-aminophenazone. *J Photochem Photobiol B*, 138, 331-46.
- Atkins P, de Paula J, 2009. *Physical Chemistry*, W. H. Freeman, p.
- Ayankojo AG, Reut J, Ciocan V, Opik A, Syritski V, 2020. Molecularly imprinted polymer-based sensor for electrochemical detection of erythromycin. *Talanta*, 209, 120502.
- Bănică FG, 2012. *Chemical Sensors and Biosensors: Fundamentals and Applications*. Chemical Sensors and Biosensors: Fundamentals and Applications.
- Baronas R, Ivanauskas F, Kulys J, 2010. Mathematical modeling of biosensors. An introduction for chemists and mathematicians, p.
- Bayramoglu G, Ozalp C, Oztekin M, Guler U, Salih B, Arica MY, 2019. Design of an aptamer-based magnetic adsorbent and biosensor systems for selective and sensitive separation and detection of thrombin. *Talanta*, 191, 59-66.
- Chawla HM, Pant N, Srivastava B, Upreti S, 2006. Convenient Direct Synthesis of Bisformylated Calix[4]arenes via Ipso Substitution. *Organic Letters*, 8, 11, 2237-2240.
- Cooper MA, Singleton VT, 2007. A survey of the 2001 to 2005 quartz crystal microbalance biosensor literature: applications of acoustic physics to the analysis of biomolecular interactions. *Journal of molecular recognition : JMR*, 20, 3, 154-84.
- Das SK, Kahali N, Bose A, Khanam J, 2018. Physicochemical characterization and in vitro dissolution performance of ibuprofen-Captisol® (sulfobutylether sodium salt of β -CD) inclusion complexes. *Journal of Molecular Liquids*, 261, 239-249.
- Dasgupta M, Judy E, Kishore N, 2020. Partitioning of anticancer drug 5-fluorouracil in micellar media explored by physicochemical properties and energetics of interactions: Quantitative insights for implications in drug delivery. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 187, 110730.
- Eleta-Lopez A, Etxebarria J, Reichardt NC, Georgieva R, Baumler H, Toca-Herrera JL, 2015. On the molecular interaction between albumin and ibuprofen: An AFM and QCM-D study. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 134, 355-62.

- Erbahar DD, Gürol I, Zelder F, Harbeck M, 2015. Anion sensing with cobalt corrinoid grafted quartz crystal microbalances. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 207, 297-302.
- Feng J, Yang G, Mei Y, Cao X, Wang Y, Li H, Lu Q, 2018. Macroscopic visual detection of phoxim by calix[4]arene-based host-guest chemistry. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 271, 264-270.
- Gad El-Hak ASM, Mohammed AAK, Abdel Hakiem AF, Mahfouz RM, 2019. Molecular conformation, vibrational spectroscopic and NBO analysis of atenolol and atenolol-hydrochlorothiazide cocrystals. *Spectrochimica acta. Part A, Molecular and biomolecular spectroscopy*, 222, 117200.
- Gufflet N, 2020. Quartz Crystal Resonators-Brief overview.
- Gutsche CD, 1983. Calixarenes. *Accounts of Chemical Research*, 16, 5, 161-170.
- Gutsche CD, 1989. *Monographs in Supramolecular Chemistry*, p.
- Gutsche CD, 2008. Calixarenes: an introduction, Royal Society of Chemistry., p.
- Gutsche CD, Dhawan B, No KH, Muthukrishnan R, 1981. Calixarenes. 4. The synthesis, characterization, and properties of the calixarenes from p-tert-butylphenol. *Journal of the American Chemical Society*, 103, 13, 3782-3792.
- Gutsche CD, Iqbal M, 1990a. p-tert-BUTYLCALIX[4]ARENE, *Organic Syntheses*. 68, 234-237.
- Gutsche CD, Iqbal M, Stewart D, 1986. Calixarenes. 19. Syntheses procedures for p-tert-butylcalix[4]arene. *The Journal of Organic Chemistry*, 51, 5, 742-745.
- Gutsche CD, Muthukrishnan R, 1978. Calixarenes. 1. Analysis of the product mixtures produced by the base-catalyzed condensation of formaldehyde with para-substituted phenols. *The Journal of Organic Chemistry*, 43, 25, 4905-4906.
- Hernández D, Lazo L, Valdés L, de Ménorval LC, Rozynek Z, Rivera A, 2018. Synthetic clay mineral as nanocarrier of sulfamethoxazole and trimethoprim. *Applied Clay Science*, 161, 395-403.
- Hu D, Luo K, Ma H, Min H, Zhao Y, Cui Y, Wang S, Ning N, Zhang L, Liu W, 2020. A sustainability anti-infective pharmaceutical wastewater treatment technology: multi-stage vertical variable diameter membrane bioreactor with DO online controlling. *Bioresource Technology*, 311, 123507.
- Hua T, Li S, Li F, Ondon BS, Liu Y, Wang H, 2019. Degradation performance and microbial community analysis of microbial electrolysis cells for erythromycin wastewater treatment. *Biochemical Engineering Journal*, 146, 1-9.
- Huebner M, Ben Haddada M, Methivier C, Niessner R, Knopp D, Boujday S, 2015. Layer-by-layer generation of PEG-based regenerable immunosensing surfaces for small-sized analytes. *Biosens Bioelectron*, 67, 334-41.
- Hussain MA, Shad I, Malik I, Amjad F, Tahir MN, Ullah N, Ashraf M, Sher M, 2020. Design, characterization and enhanced bioavailability of hydroxypropylcellulose-naproxen conjugates. *Arabian Journal of Chemistry*, 13, 6, 5717-5723.
- Izadyar A, Arachchige DR, Cornwell H, Hershberger JC, 2016. Ion transfer stripping voltammetry for the detection of nanomolar levels of fluoxetine, citalopram, and sertraline in tap and river water samples. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 223, 226-233.
- Jana S, Suryavanshi KK, Maiti S, Jana S, 2019. 17 - Calixarenes containing supramolecular vehicles for drug delivery. In: *Polysaccharide Carriers for Drug Delivery*. Eds: Maiti S, Jana S: Woodhead Publishing, p. 477-495.
- Kim JM, Chang S-M, He X-K, Kim W-S, 2012. Development of real-time sensitive chiral analysis technique using quartz crystal analyzer. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 171-172, 478-485.

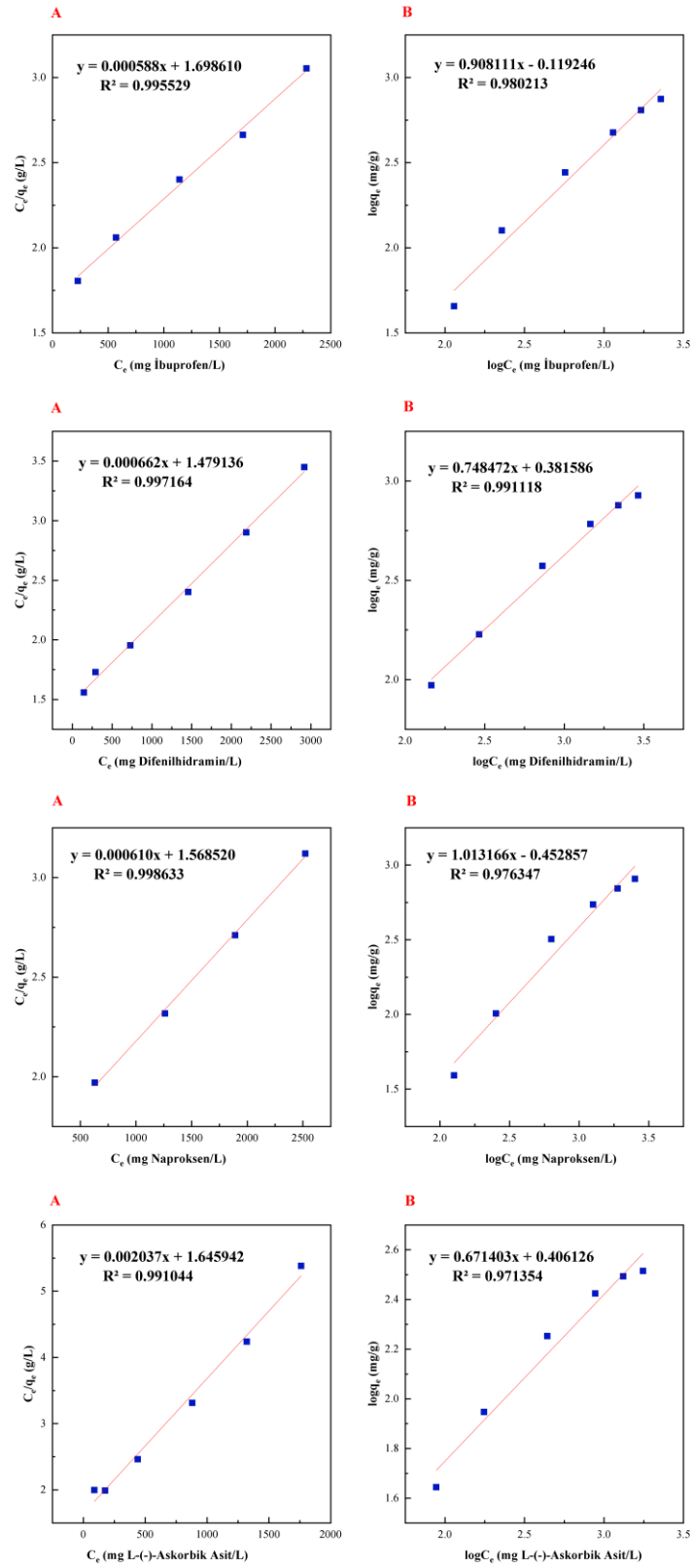
- Koshets IA, Kazantseva ZI, Shirshov YM, Cherenok SA, Kalchenko VI, 2005. Calixarene films as sensitive coatings for QCM-based gas sensors. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 106, 1, 177-181.
- Li Z-T, Ji G-Z, Zhao C-X, Yuan S-D, Ding H, Huang C, Du A-L, Wei M, 1999. Self-Assembling Calix[4]arene [2]Catenanes. Preorganization, Conformation, Selectivity, and Efficiency. *The Journal of Organic Chemistry*, 64, 10, 3572-3584.
- Li Z-Y, Gao D-Y, Wu Z-Y, Zhao S, 2020. Simultaneous electrochemical detection of levodopa, paracetamol and l-tyrosine based on multi-walled carbon nanotubes. *RSC Advances*, 10, 24, 14218-14224.
- Long GL, Winefordner JD, 1983. Limit of Detection A Closer Look at the IUPAC Definition. *Analytical Chemistry*, 55, 07, 712A-724A.
- McMahon G, Wall R, Nolan K, Diamond D, 2002. Characterisation of the ester-substituted products of the reaction of p-t-butyl calix[4]arene and ethyl bromoacetate using LC-UV-MS and LC-DAD. *Talanta*, 57, 6, 1119-1132.
- Meenakshi C, Jayabal P, Ramakrishnan V, 2015. Determination of association constant of host-guest supramolecular complex (molecular recognition of carbamazepine, antiseizure drug, with calix(4)arene). *Spectrochimica acta. Part A, Molecular and biomolecular spectroscopy*, 151, 707-11.
- Miao C, Zhang A, Xu Y, Chen S, Ma F, Huang C, Jia N, 2015. An ultrasensitive electrochemiluminescence sensor for detecting diphenhydramine hydrochloride based on l-cysteine-functionalized multiwalled carbon nanotubes/gold nanoparticles nanocomposites. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 213, 5-11.
- Nielsen ME, Roslev P, 2018. Behavioral responses and starvation survival of *Daphnia magna* exposed to fluoxetine and propranolol. *Chemosphere*, 211, 978-985.
- Nugrahani I, Utami D, Nugraha YP, Uekusa H, Hasianna R, Darusman AA, 2019. Cocrystal construction between the ethyl ester with parent drug of diclofenac: structural, stability, and anti-inflammatory study. *Heliyon*, 5, 12, e02946.
- Okan M, Duman M, 2018. Functional polymeric nanoparticle decorated microcantilever sensor for specific detection of erythromycin. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 256, 325-333.
- Ozcelik E, Temel F, Erdemir S, Tabakci B, Tabakci M, 2019. QCM sensors coated with calix[4]arenes bearing sensitive chiral moieties for chiral discrimination of 1-phenylethylamine enantiomers. *Journal of Inclusion Phenomena and Macroscopic Chemistry*, 95, 1-2, 35-48.
- Özçelik E, 2017. Kaliksaren Türevli Qcm Biyosensörlerinin Hazırlanması Ve Kiral Aminler İçin Algılama Özelliklerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya, 88.
- Prasad YS, Miryala S, Lalitha K, Ranjitha K, Barbhaiwala S, Sridharan V, Maheswari CU, Srinandan CS, Nagarajan S, 2017. Disassembly of Bacterial Biofilms by the Self-Assembled Glycolipids Derived from Renewable Resources. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 9, 46, 40047-40058.
- Rizzoli C, Dario Andreotti G, Ungaro R, Pochini A, 1982. Molecular inclusion in functionalized macrocycles 4.the crystal and molecular structure of the cyclo {tetrakis[(5-t-butyl-2-acetoxy-1,3-phenylene)methylene]}-acetic acid (1:1) clathrate. *Journal of Molecular Structure*, 82, 1, 133-141.
- Rostamizadeh S, Daneshfar Z, Moghimi H, 2019. Synthesis of sulfamethoxazole and sulfabenzamide metal complexes; evaluation of their antibacterial activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 171, 364-371.

- Sari E, Uzek R, Duman M, Denizli A, 2016. Fabrication of surface plasmon resonance nanosensor for the selective determination of erythromycin via molecular imprinted nanoparticles. *Talanta*, 150, 607-14.
- Shah K, Hassan E, Ahmed F, Anis I, Rabnawaz M, Shah MR, 2017. Novel fluorene-based supramolecular sensor for selective detection of amoxicillin in water and blood. *Ecotoxicol Environ Saf*, 141, 25-29.
- Shen X, Wang Q, Lin Y, Sreekrishna K, Jian Z, Zhu MX, Tian J, 2020. Voltage-dependent modulation of TRPA1 currents by diphenhydramine. *Cell Calcium*, 90, 102245.
- Soysaldi F, 2017. Model Tükürükte Qcm Sensör İle Sentetik Genetik Materyal Tespiti, Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı, Kayseri, 111.
- Sun Y, Zhao M, Liu Y, Fu L, Li S, Yang Y, 2018. Preparation of erythromycin imprinted polymer by metal-free visible-light-induced ATRP and its application in sensor. *Journal of Solid State Electrochemistry*, 23, 2, 583-590.
- Temel F, 2018. Kaliksaren Türevli Qcm Biyosensörlerin Hazırlanması Ve Aminoasitler İçin Algılama Özelliklerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya, 165.
- Temel F, 2020. Real-time and selective recognition of erythromycin by self-assembly of calix[4]arene on QCM sensor. *Journal of Molecular Liquids*, 297.
- Temel F, Erdemir S, Ozcelik E, Tabakci B, Tabakci M, 2019. Rapid and real-time detection of arginine enantiomers by QCM sensor having a Calix[4]arene receptor bearing asymmetric centers. *Talanta*, 204, 172-181.
- Temel F, Ozcelik E, Ture AG, Tabakci M, 2017. Sensing abilities of functionalized calix [4] arene coated QCM sensors towards volatile organic compounds in aqueous media. *Applied Surface Science*, 412, 238-251.
- Wang Y-R, Feng L, Xu L, Hou J, Jin Q, Zhou N, Lin Y, Cui J-N, Ge G-B, 2017. An ultrasensitive and conformation sensitive fluorescent probe for sensing human albumin in complex biological samples. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 245, 923-931.
- Wen W, 2016. Introductory Chapter: What is Chemical Sensor? In: *Progresses in Chemical Sensor*. Eds, p.
- Wongso V, Chung HK, Sambudi NS, Sufian S, Abdullah B, Wirzal MDH, Ang WL, 2020. Silica-carbon quantum dots decorated titanium dioxide as sunlight-driven photocatalyst to diminish acetaminophen from aquatic environment. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 394.
- Yuan Y, Lee TR, 2013. Contact Angle and Wetting Properties. In: *Surface Science Techniques*. Eds, p. 3-34.
- Zhang Q, Huang Y, Zhao R, Liu G, Chen Y, 2008. Determining binding sites of drugs on human serum albumin using FIA-QCM. *Biosens Bioelectron*, 24, 1, 48-54.
- Zheng D-J, Xu J, Su M-M, Sun Z-G, Jiao Q-C, Yang Y-S, Zhu H-L, 2018. A small, steady, rapid and selective TICT based fluorescent HSA sensor for pre-clinical diagnosis. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 271, 82-89.
- Zhu S, Lin X, Wang Q, Xia Q, Ran P, Fu Y, 2017. A Novel Solid-state Electrochemiluminescent Enantioselective Sensor for Ascorbic Acid and Isoascorbic Acid. *Electroanalysis*, 29, 2, 466-471.

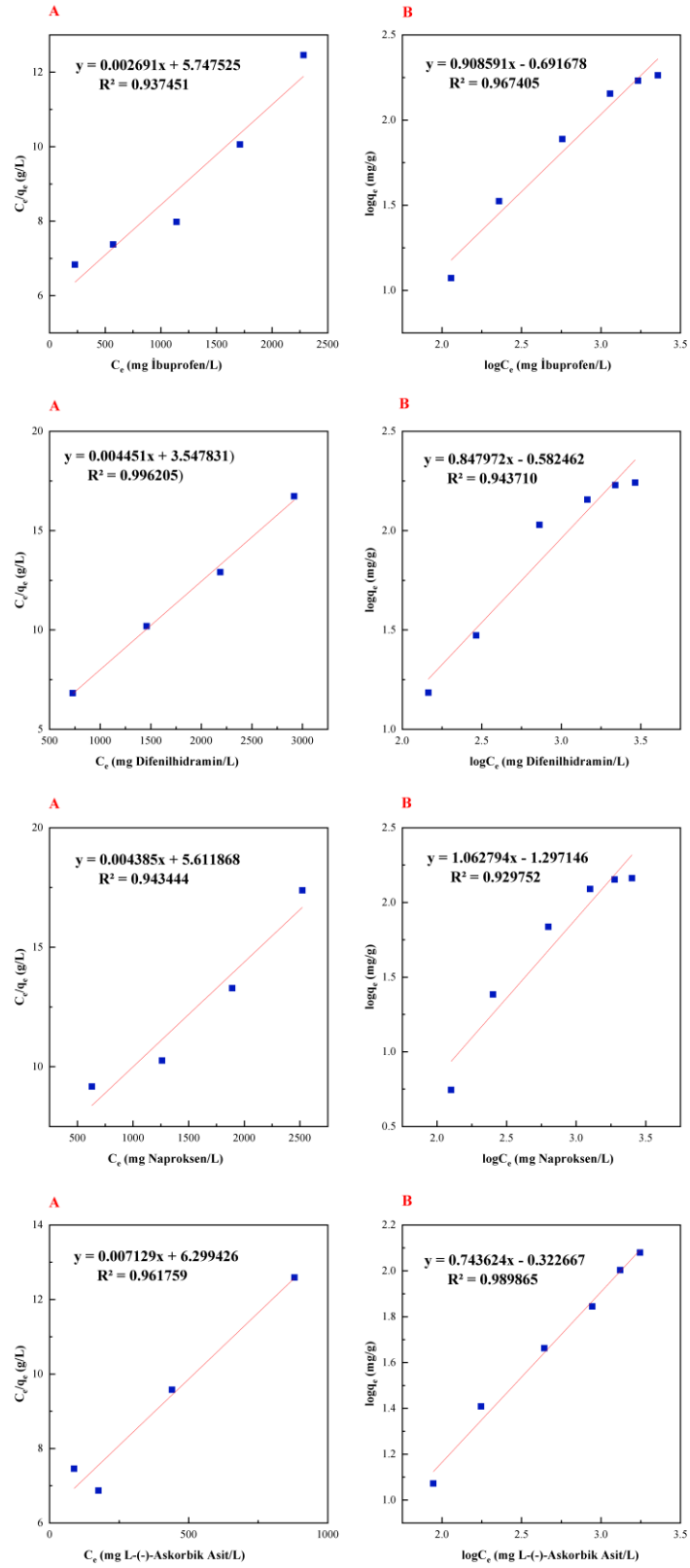
EKLER

EK-1 Kaliks[4]aren **KFA** türevi ile farklı frekanslarda kaplı QCM sensörlerinin bazı ilaç etken maddeleri için Langmuir ve Freundlich izotermi

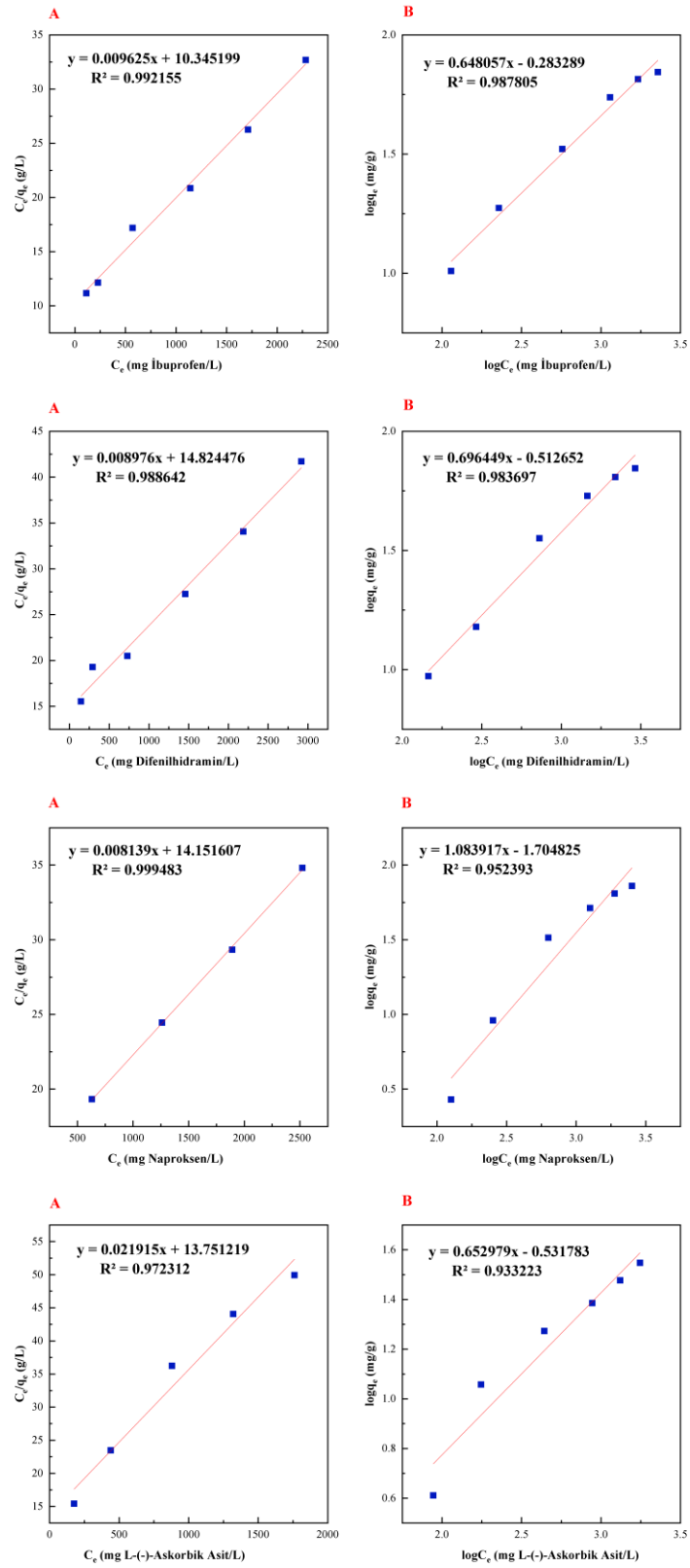




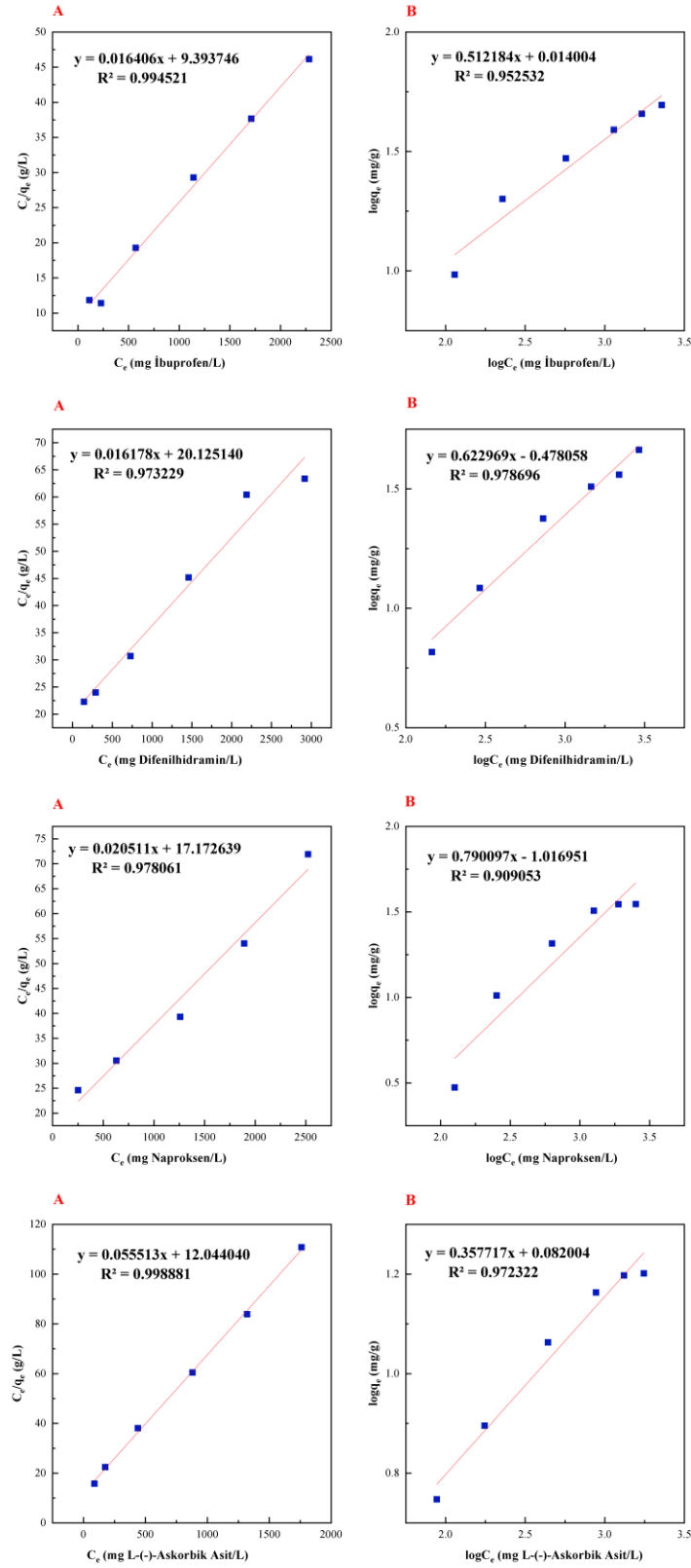
Şekil 1. Kaliks[4]aren **KFA** türevi (kaplama miktarı: 61 Hz) QCM sensörünün bazı ilaç etken maddeleri için (A) Langmuir ve (B) Freundlich izotermi



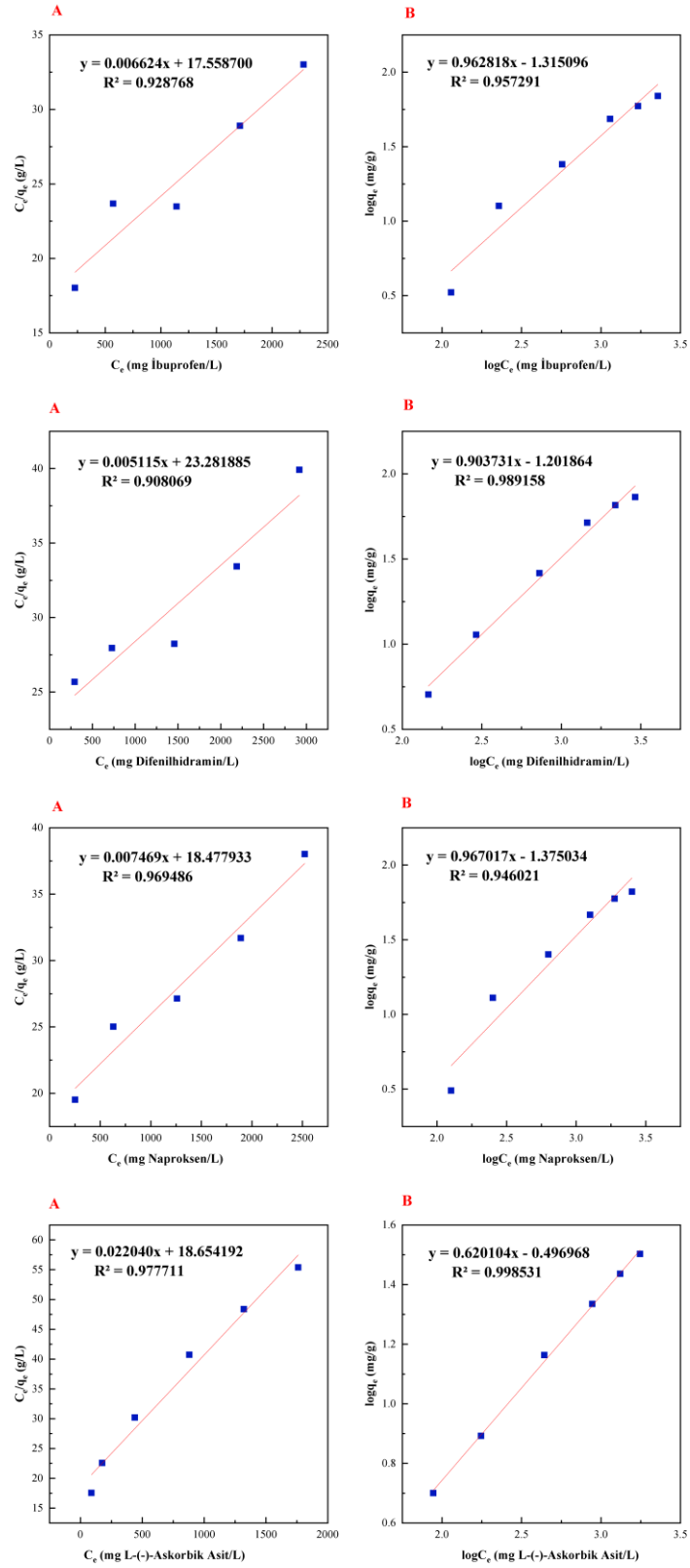
Şekil 2. Kaliks[4]aren **KFA** türevi (kaplama miktarı: 144 Hz) QCM sensörünün bazı ilaç etken maddeleri için (A) Langmuir ve (B) Freundlich izotermi



Şekil 3. Kaliks[4]aren **KFA** türevi (kaplama miktarı: 490 Hz) QCM sensörünün bazı ilaç etken maddeleri için (A) Langmuir ve (B) Freundlich izotermi

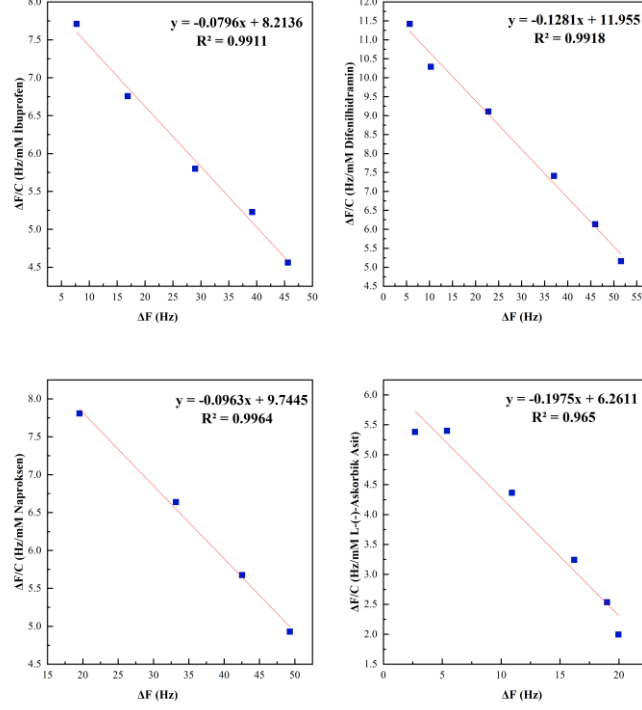


Şekil 4. Kaliks[4]aren **KFA** türevi (kaplama miktarı: 673 Hz) QCM sensörünün bazı ilaç etken maddeleri için (A) Langmuir ve (B) Freundlich izotermi

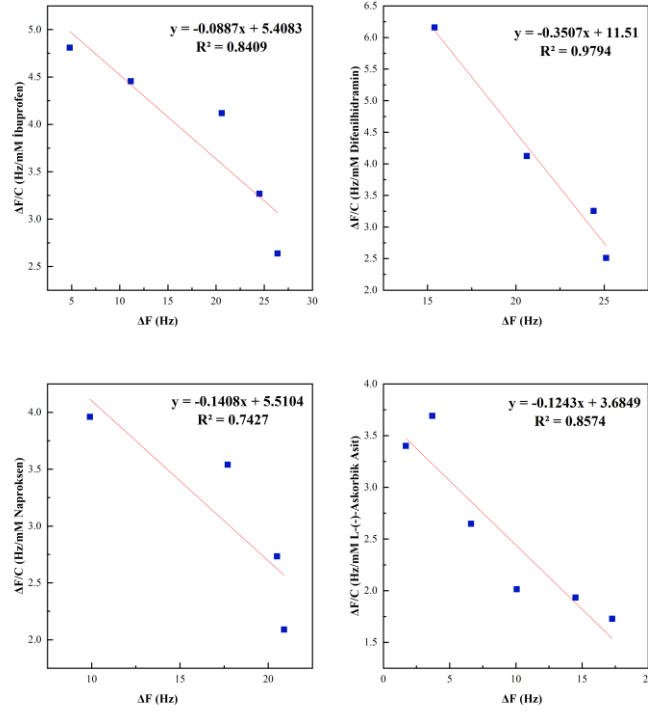


Şekil 5. Kaliks[4]aren **KFA** türevi (kaplama miktarı: 809 Hz) QCM sensörünün bazı ilaç etken maddeleri için (A) Langmuir ve (B) Freundlich izotermi

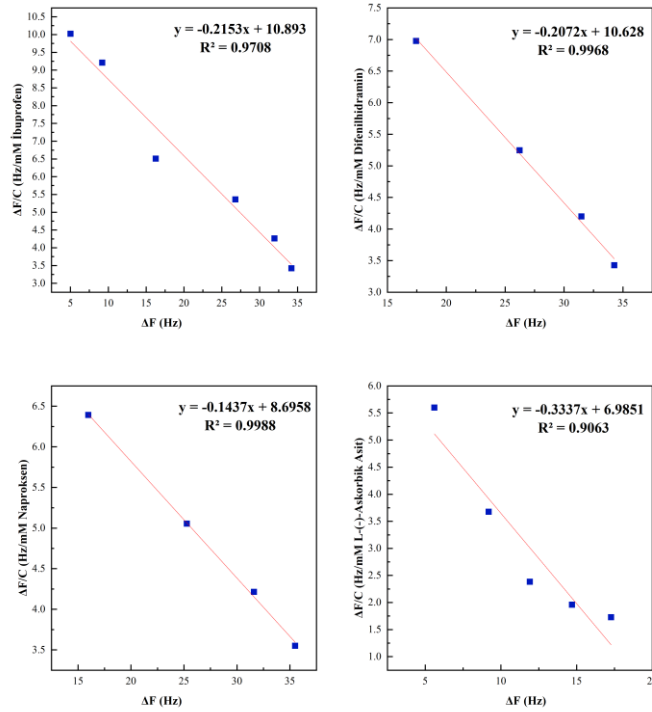
EK-2 Kaliks[4]aren **KFA** türevi ile farklı frekanslarda kaplı QCM sensörlerinin bazı ilaç etken maddeleri için Scatchard izotermi



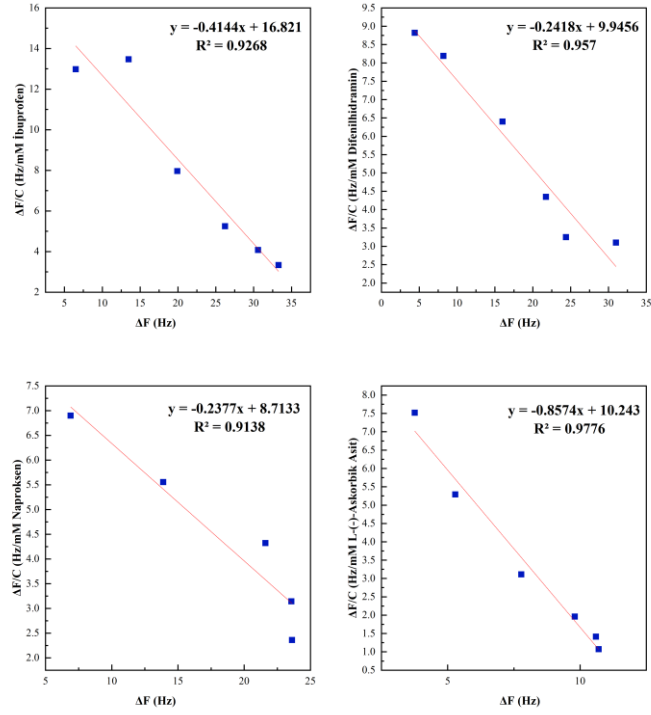
Şekil 6. Kaliks[4]aren **KFA** türevi (kaplama miktarı: 61 Hz) QCM sensörünün bazı ilaç etken maddeleri için Scatchard izotermi



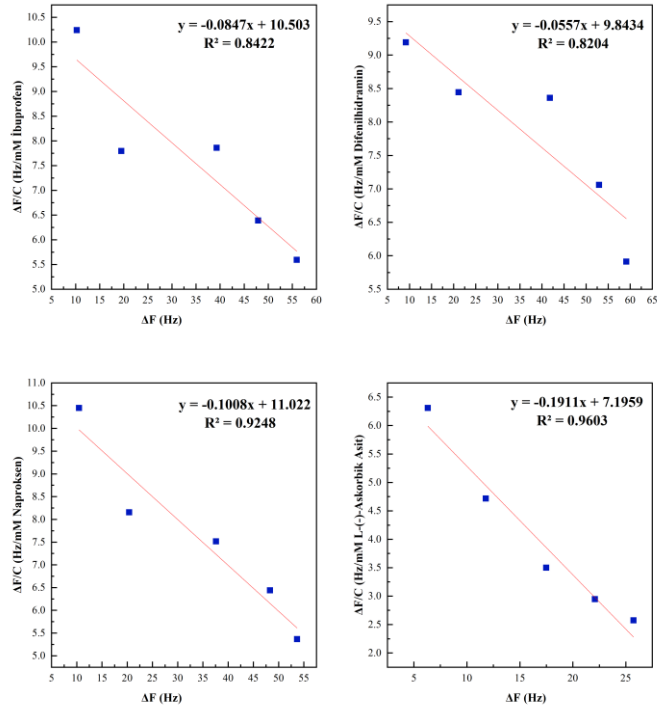
Şekil 7. Kaliks[4]aren **KFA** türevi (kaplama miktarı: 144 Hz) QCM sensörünün bazı ilaç etken maddeleri için Scatchard izotermeleri



Şekil 8. Kaliks[4]aren **KFA** türevi (kaplama miktarı: 490 Hz) QCM sensörünün bazı ilaç etken maddeleri için Scatchard izotermeleri



Şekil 9. Kaliks[4]aren KFA türevi (kaplama miktarı: 673 Hz) QCM sensörünün bazı ilaç etken maddeleri için Scatchard izotermi



Şekil 10. Kaliks[4]aren KFA türevi (kaplama miktarı: 809 Hz) QCM sensörünün bazı ilaç etken maddeleri için Scatchard izotermi

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Yasir DEMİR
Uyruğu : T.C.
Doğum Yeri ve Tarihi : Konya-1992
Telefon : 05077187926
Faks : -
E-Posta : demiryasir@gmail.com

EĞİTİM

Derece	Adı	İlçe	İl	Bitirme Yılı
Lise	: Şehit Ufuk Baysan Anadolu Lisesi,	Konya		2010
Üniversite	: Selçuk Üniversitesi Kimya Mühendisliği,	Konya		2017
	Anadolu Üniversitesi İşletme Fakültesi,	Eskişehir		-
Yüksek Lisans	: Konya Teknik Üniversitesi Kimya Mühendisliği,	Konya		-
Doktora	: -			

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görevi
-----	-------	--------

UZMANLIK ALANI

YABANCI DİLLER: İngilizce

BELİRTMEK İSTEĞİNİZ DİĞER ÖZELLİKLER

YAYINLAR

- **Yasir Demir**, Egemen Özçelik, Mustafa Tabakcı, 2018, “Farklı Yapıdaki Kaliks[4]aren içeren Silika Partiküllerin Fenolik Bileşiklerin Sulu Çözeltilerden Adsorpsiyonu”, Poster Sunumu, *UKMK-18 –13. Ulusal Kimya Mühendisliği Kongresi*, Van, Türkiye.
- M. Tabakci, E. Ozcelik, I. Senkul, **Y. Demir**, 2018, Removal of Congo Red From Aqueous Media by a Calix[6]arene Immobilized Silica Gel Adsorbent” 3. *ICOCEE- 3. International Conference on Civil and Environmental Engineering*, İzmir, Turkey.

- **Y. Demir**, E. Ozcelik, M. Tabakci, 2018, “Investigation of Sensing Ability of Calixarene Coated QCM Sensor for Ascorbic Acid in Aqueous Media”, Poster Presentation, 7th *International Molecular Biology and Biotechnology Congress*, Konya, Turkey.
- Egemen Özçelik, **Yasir Demir**, İlker Şenkul, Seda Büşra Çançin, Mustafa Tabakcı, “Alizarin Red S İçeren Bileşikler Kullanılarak Katyon Algılayıcı Yeni Kemosensörlerin Hazırlanması ve Optik Özelliklerinin İncelenmesi”, Poster Sunumu, 32. *Ulusal Kimya Kongresi*, Online, Türkiye
- **Yasir Demir**, Seda Büşra Çançin, İlker Şenkul, Egemen Özçelik, Mustafa Tabakcı, “Alüminyum(III) İyonu Tespiti İçin 8-Hidroksikinolin Tabanlı Yeni Bir Floresans Sensorun Geliştirilmesi ve Özelliklerinin İncelenmesi”, Poster Sunumu, 32. *Ulusal Kimya Kongresi*, Online, Türkiye
- İlker Şenkul, **Yasir Demir**, Seda Büşra Çançin, Egemen Özçelik, Mustafa Tabakcı, “Kaliksaren Amit Türevi İçeren Yeni Bir QCM Sensorun Hazırlanması ve Anyon Algılama Özelliklerinin İncelenmesi”, Poster Sunumu, 32. *Ulusal Kimya Kongresi*, Online, Türkiye
- Seda Büşra Çançin, İlker Şenkul, **Yasir Demir**, Egemen Özçelik, Mustafa Tabakcı, “Farklı Türdeki Uçucu Organik Bileşiklerin Gaz Ortamında Kaliks[4]aren İmidazol Amit Türevi Kaplı QCM Sensörü ile Algılama Özelliklerinin İncelenmesi”, Poster Sunumu, 32. *Ulusal Kimya Kongresi*, Online, Türkiye