

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ORGANİK-İNORGANİK HİBRİT
NANOKOMPOZİT MALZEMENİN
HAZIRLANMASI, KARAKTERİZASYONU,
OPTİMİZASYONU VE UYGULAMASI

Simge ÖZTÜRK

Eylül, 2022

İZMİR

**ORGANİK-İNORGANİK HİBRİT
NANOKOMPOZİT MALZEMENİN
HAZIRLANMASI, KARAKTERİZASYONU,
OPTİMİZASYONU VE UYGULAMASI**

**Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Doktora Tezi
Nanobilim ve Nanomühendislik Anabilim Dalı**

Simge ÖZTÜRK

**Eylül, 2022
İZMİR**

DOKTORA TEZİ SINAV SONUÇ FORMU

SİMGE ÖZTÜRK tarafından **PROF. DR. M. NALAN DEMİR** yönetiminde hazırlanan **“ORGANİK-İNORGANİK HİBRİT NANOKOMPOZİT MALZEMENİN HAZIRLANMASI, KARAKTERİZASYONU, OPTİMİZASYONU VE UYGULAMASI”** başlıklı tez tarafımızdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. M. Nalan DEMİR

Yönetici

Prof. Dr. Adil DENİZLİ

Jüri Üyesi

Doç. Dr. Aylin ZİYLAN

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Bilgen OSMAN

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Dilek ODACI DEMİRKOL

Jüri Üyesi

Prof.Dr. Okan FISTIKOĞLU

Müdür

Fen Bilimleri Enstitüsü

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca çalışmalarımın her aşamasında bana yol gösteren, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen saygı değer hocam Prof. Dr. M. Nalan DEMİR'e,

Doktora sırasında 2021.KB.FEN.015 nolu 'Organik-İnorganik Hibrit Nanokompozit Malzemenin Hazırlanması, Karakterizasyonu, Optimizasyonu ve Uygulaması' projesi ile tez çalışmamı destekleyen Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne,

YÖK 100/2000 Doktora Bursu Programı kapsamında akıllı malzemeler alt alanında doktora çalışmamı destekleyen Yükseköğretim Kurulu'na

Hayatım boyunca yanımda olan, her konuda benden maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Simge ÖZTÜRK

ORGANİK-İNORGANİK HİBRİT NANOKOMPOZİT MALZEMENİN HAZIRLANMASI, KARAKTERİZASYONU, OPTİMİZASYONU VE UYGULAMASI

ÖZ

Kurkumin, zerdeçal (*Curcuma longa*) köklerinde bulunan ve antioksidan, antienflamatuar, antimikrobiyal ve antikanserojenik aktiviteler sergileyen doğal bir polifenoldür. Kurkumin sahip olduğu olağanüstü biyolojik özellikleri nedeniyle farmasötik açıdan ilgi çekici bir terapötik ajandır. Bu umut verici biyomedikal özelliklere rağmen, serbest kurkumin moleküllerinin sudaki çözünürlüğünün az olması nedeniyle klinik etki ve biyoyararlanımı düşüktür. Bu nedenle, çözünürlüğünü ve biyoyumluluğunu arttırmak için ilaca uygun bir dağıtım sistemi sağlamak esastır.

Bu çalışmada, nanokompozit malzemelerin sahip oldukları üstün özellikler ile moleküler baskılanmış polimerlerin kompozitlere kattığı yüksek seçicilik, mekanik kararlılık, tekrar kullanılabilirlik gibi üstün özelliklerinden yararlanılarak kurkuminin spesifik bağlanması ve kontrollü salımı için karbon bazlı moleküler baskılanmış nanokompozit ilaç dağıtım sistemi geliştirilmesi hedeflenmektedir. Bu amaçla, fonksiyonel monomer olarak kitosan ve derin ötektik çözücü ve fulleren kullanılarak hazırlanan CTS-DES-FUL@MIP nanokompoziti, deneysel tasarım ile dizayn edilmiş ve miniemülsiyon polimerizasyonuna göre sentezlenmiştir. Sentez parametrelerini etkileyen sekiz değişkenin (kitosan miktarı, fulleren miktarı, SDS hacmi, karıştırma hızı, sıcaklık, çapraz bağlayıcı miktarı, hegzadekan miktarı ve DES miktarı) taranması Plackett-Burman tasarımı ile yapılarak kurkuminin adsorpsiyonu için önemli olan parametreler belirlenmiştir. Daha sonra bu parametreler, tepki yüzeyi metodolojisi ile optimize edilmiştir. Ayrıca, optimize koşullar altında sentezlenen CTS-DES-FUL@MIP nanokompozitinin spesifik bağlanmasının belirlenmesi amacıyla adsorpsiyon parametrelerinin optimizasyonu ve adsorpsiyon performansı incelenmiştir. CTS-DES-FUL@MIP nanokompozitinden kurkuminin kontrollü salımı, simüle edilmiş gastrointestinal sıvılarında inkübasyon yöntemiyle araştırılmıştır. CTS-DES-FUL@MIP nanokompozitinden 120 saatlik sürenin sonunda salım %96,90 oranında gerçekleşmiştir. Buna dayanarak, baskılama

işlemine bağlı olarak kurkumin ile CTS-DES-FUL@MIP nanokompozitin fonksiyonel monomerleri arasındaki yüksek spesifik etkileşimler nedeniyle uzun sürede salımın gerçekleştiği söylenebilir. Sonuç olarak, sentezlenen kurkumin baskılanmış polimerin kurkumin için etkili bir taşıyıcı olabileceği söylenebilmektedir.

Anahtar kelimeler: Kurkumin, moleküler baskılanmış polimerler, nanokompozitler, deney tasarımı, ilaç dağıtım sistemi



PREPARATION, CHARACTERIZATION, OPTIMIZATION AND APPLICATION OF ORGANIC-INORGANIC HYBRID NANOCOMPOSITE MATERIAL

ABSTRACT

Curcumin is a natural polyphenol found in turmeric (*Curcuma longa*) roots and exhibits antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial and anticarcinogenic activities. Curcumin is a pharmaceutically interesting therapeutic agent due to its extraordinary biological properties. Despite these promising biomedical properties, clinical efficacy and bioavailability are low due to the low solubility of free curcumin molecules in water. Therefore, it is essential to provide the drug with an appropriate delivery system to increase its solubility and biocompatibility.

In this study, it is aimed to develop a carbon-based molecularly imprinted nanocomposite drug delivery system for the specific binding and controlled release of curcumin by utilizing the superior properties of nanocomposite materials and the superior properties of molecularly imprinted polymers such as high selectivity, mechanical stability and reusability. For this purpose, CTS-DES-FUL@MIP nanocomposite prepared using chitosan and deep eutectic solvent as functional monomers and fullerene was designed with experimental design and synthesized according to miniemulsion polymerization. Eight variables (chitosan amount, fullerene amount, SDS volume, mixing speed, temperature, crosslinker amount, hexadecane amount and DES amount) affecting the synthesis parameters were scanned with the Plackett-Burman design and the parameters that are important for the adsorption of curcumin were determined. These parameters were then optimized by the response surface methodology. In addition, the optimization of adsorption parameters and adsorption performance were investigated in order to determine the specific binding of CTS-DES-FUL@MIP nanocomposite synthesized under optimized conditions. The controlled release of curcumin from the CTS-DES-FUL@MIP nanocomposite was investigated by incubation in simulated gastrointestinal fluids. Release from CTS-DES-FUL@MIP nanocomposite were

96.90%, after 120 hours. Based on this, it can be said that the long-term release occurs due to the highly specific interactions between curcumin and the functional monomers of the CTS-DES-FUL@MIP nanocomposite due to the imprinting process. As a result, it can be said that the synthesized curcumin-imprinted polymer can be an effective carrier for curcumin.

Keywords: Curcumin, molecularly imprinted polymers, nanocomposites, experimental design, drug delivery system



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
DOKTORA TEZİ SINAV SONUÇ FORMU	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZ	iv
ABSTRACT	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xii
TABLolar LİSTESİ	xv
SEMBOLLER LİSTESİ.....	xvi
KISALTMALAR	xvii
BÖLÜM BİR - GİRİŞ.....	1
1.1 Kurkumin.....	1
1.2 Nanotaşıyıcılar.....	2
1.3 Nanokompozitler	4
1.3.1 Nanokompozitlerin Sınıflandırılması	5
1.3.1.1 Seramik Matrisli Nanokompozitler.....	5
1.3.1.2 Metal Matrisli Nanokompozitler.....	6
1.3.1.3 Polimer Matrisli Nanokompozitler	6
1.4 Karbon Temelli Nanokompozitler.....	8
1.4.1 Fullerenler.....	9
1.4.2 Karbon Nanotüpler	10
1.4.2.1 Karbon Nanotüp Çeşitleri	11
1.4.2.1.1 Tek Duvarlı Karbon Nanotüpler (SWCNT).....	12
1.4.2.1.2 Çok Duvarlı Karbon Nanotüpler (MWCNT).....	12
1.4.3 Grafenler	13
1.5 Derin Ötektik Solventler	14
1.6 Moleküler Baskılanmış Polimerler.....	17
1.6.1 Moleküler Baskılanmış Polimerlerin Bileşenleri.....	17
1.6.1.1 Kalıp Molekül	17
1.6.1.2 Fonksiyonel Monomer	18

1.6.1.3 Çapraz Bağlayıcı.....	18
1.6.1.4 Porojen	20
1.6.1.5 Başlatıcı.....	20
1.6.1.6 Polimerizasyon Sıcaklığı	21
1.6.2 Moleküler Baskılama Yöntemleri	21
1.6.2.1 Kovalent Baskılama	21
1.6.2.2 Yarı- Kovalent Baskılama.....	22
1.6.2.3 Kovalent Olmayan Baskılama	22
1.6.3 Moleküler Baskılanmış Polimerler ile Kontrollü İlaç Salımı	23
1.7 Kontrollü İlaç Salım Sistemleri	24
1.7.1 Kontrollü Salım Sistemlerinin Sınıflandırılması	26
1.7.1.1 Difüzyon Kontrollü Sistemler.....	26
1.7.1.2 Kimyasal Kontrollü Sistemler.....	26
1.7.1.3 Çözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler.....	27
1.8 Deneysel Tasarım Yöntemleri.....	28
1.8.1 Tarama Tasarım Yöntemleri.....	29
1.8.1.1 Faktöriyel Tasarımlar.....	29
1.8.1.2 Kısmi Faktöriyel Tasarımlar	30
1.8.1.3 Plackett-Burman Tasarımlar	30
1.8.2 Optimizasyon Yöntemleri.....	31
1.8.2.1 Merkezi Kompozit Tasarımlar (CCD)	31
1.8.2.2 Box-Behnken Tasarım Yöntemleri	33
1.8.2.3 Doehlert Tasarım	34
1.8.2.4 D-Optimal Tasarımlar	34
1.8.2.5 Karışım Tasarımları	35
BÖLÜM İKİ - MATERYAL VE METOT	36
2.1 Reaktifler	36
2.2 Kurkumin Baskılanmış Nanokompozitin Hazırlanması.....	37
2.3 Derin Ötektik Solventlerin (DES) Hazırlanması.....	37
2.4 Kurkumin Baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP Nanokompozitin Sentezi	39

2.5	Kurkumin Baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP Nanokompozitin Karakterizasyonu	39
2.6	Kurkumin Baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP Nanokompozitlerin Adsorpsiyon Çalışmaları.....	40
2.7	Seçicilik Çalışması	40
2.8	Deney Tasarımı	41
2.8.1	Plackett–Burman Tasarımı Kullanılarak Kurkumin Baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP Nanokompozitlerin Sentez Parametrelerinin Taranması	41
2.8.2	Tepki Yüzeyi Metodolojisi (RSM) Kullanılarak Kurkumin Baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP Nanokompozitlerin Sentez Parametrelerinin Optimizasyonu	43
2.9	Kurkumin Baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP Nanokompozitin Adsorpsiyon Parametrelerinin Optimizasyonu.....	44
2.10	Kurkumin Baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP Nanokompozitinden Kurkumin Salınmasının İncelenmesi	45
2.11	Kurkuminin Yüksek Performanlı Sıvı Kromatografisi (HPLC) ile Analizi..	45
BÖLÜM ÜÇ - BULGULAR VE TARTIŞMALAR		47

3.1	Kurkumin Baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP Nanokompozitlerin Karakterizasyonu	47
3.1.1	Kurkumin Baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP Nanokompozitlerin FTIR Spektrumu	47
3.1.2	Kurkumin Baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP Nanokompozitlerin SEM Analizi	49
3.1.3	Kurkumin Baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP Nanokompozitlerin Termal Analizi.....	49
3.2	Önemli Değişkenlerin Plackett–Burman Yöntemi ile Değerlendirilmesi	50
3.3.	RSM Kullanarak Önemli Değişkenlerin Optimizasyonu	52
3.4	Kurkumin Baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP Nanokompozitlerin Adsorpsiyon Parametrelerinin Optimizasyonu	54
3.4.1	pH Etkisi	54

3.4.2 Temas Süresi.....	55
3.4.3 Başlangıç Kurkumin Konsantrasyonu	56
3.4.4 Sıcaklık	57
3.5 Kurkumin Baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP Nanokompozitlerin Seçiciliği	58
3.6 Kurkumin Baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP Nanokompozitlerin Adsorpsiyon Performansının İncelenmesi	59
3.6.1 Kurkumin Baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP Nanokompozitlerin Adsorpsiyon İzotermi.....	59
3.6.2 Kurkumin Baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP Nanokompozitlerin Adsorpsiyon Kinetikleri	62
3.6.3 Kurkumin Baskılanmış Polimerin Adsorpsiyon Termodinamikleri.....	64
3.7 Kurkumin Baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP Nanokompozitinden Kurkumin Salınmasının İncelenmesi	66
BÖLÜM DÖRT - SONUÇLAR	69
KAYNAKLAR	72

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1.1 Kurkuminin kimyasal yapısı	1
Şekil 1.2 Nanokompozit malzemeler	5
Şekil 1.3 Polimer Matrisli Nanokompozitler a) Organik tabanlı polimer nanokompozitler b) İnorganik tabanlı polimer nanokompozitler	7
Şekil 1.4 Çeşitli formlardaki karbon temelli yapılar ve boyutlarına göre sınıflandırılması.....	8
Şekil 1.5 Bazı örnek fulleren yapılarına ait görüntüler	10
Şekil 1.6 Karbon nanotüplerin gösterimi	11
Şekil 1.7 Karbon nanotüplerin konfigürasyonları	12
Şekil 1.8 Tek duvarlı ve çok duvarlı karbon nanotüplerin gösterimi a) SWCNT b) MWCNT	13
Şekil 1.9 Grafenin yapısı.....	14
Şekil 1.10 Hidrojen bağı alıcılarına (HBA'lar) ve hidrojen bağı donörlerine (HBD'ler) bağlı olarak dört farklı DES türü.....	15
Şekil 1.11 DES hazırlığında sıklıkla kullanılan hidrojen bağı vericileri (HBD) ve hidrojen bağı alıcılarının (HBA) kimyasal yapıları	16
Şekil 1.12 Kovalent olmayan baskılamada kullanılan fonksiyonel monomerlerin kimyasal yapıları	18
Şekil 1.13 Kovalent olmayan baskılamada yaygın olarak kullanılan çapraz bağlayıcıların kimyasal yapıları	19
Şekil 1.14 Moleküler baskılamada kullanılan başlatıcıların kimyasal yapısı	21
Şekil 1.15 Moleküler baskılama yöntemleri	23
Şekil 1.16 İlaç-plazma konsantrasyonunun zamanla değişimi; a) standart dozaj şekli b) kontrollü salım yapan dozaj şekli	25
Şekil 1.17 Kontrollü salım yapan polimerik sistemlerden etkin madde salım mekanizmaları: 1-Membran sistemi, 2-Matris sistemi, 3-Vücutta aşınan istem, 4-Zincire takılı sistem, 5-Şişme kontrollü sistem, 6-Osmotik kontrollü sistem	28

Şekil 1.18 Tam faktöriyel tasarımlar a) 2-değişkenli, 2-seviyeli tasarım, b) 2-değişkenli, 3-seviyeli tasarım. Her nokta bir deney için değişken değerlerini göstermektedir. c) 23 faktörlü (X) deneysel tasarım matrisi, d) 23 faktörlü kısmi faktöriyel tasarım matrisi.....	29
Şekil 1.19 Merkezi komposit tasarım (CCD) oluşumu ve türlerinin şematik gösterimi a) CCC tasarım, b) CCI tasarım, c) CCF tasarım.....	32
Şekil 1.20 Üç faktörlü Box-Behnken Tasarım.....	34
Şekil 2.1 Kurkumin ve analoglarının (demetoksikurkumin ve bisdemetoksikurkumin) yapıları	36
Şekil 2.2 Hazırlanan DES karışımlarından görüntüler.....	38
Şekil 3.1 FTIR spektrumu a) CTS b) DES c) CUR d) EGDMA e) CTS-DES-FUL@MIP	48
Şekil 3.2 CTS-DES-FUL@MIP nanokompozitine ait SEM görüntüleri.....	49
Şekil 3.3 CTS-DES-FUL@MIP nanokompozitine ait TGA termogramı	50
Şekil 3.4 Kurkuminin adsorpsiyon kapasitesi (Q) için elde edilen Pareto grafiği	51
Şekil 3.5 Kurkuminin adsorpsiyon kapasitesi (Q) için ana etki grafikleri.....	52
Şekil 3.6 Kurkuminin moleküler baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP üzerine adsorpsiyonuna pH etkisi (Deneysel Koşullar: 0,005 g polimer, 25 mg L ⁻¹ CUR, 25°C, 10 dk)	55
Şekil 3.7 Kurkuminin moleküler baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP üzerine adsorpsiyonuna sürenin etkisi (Deneysel Koşullar: 0,005 g polimer, 25 mg L ⁻¹ CUR, 25°C)	56
Şekil 3.8 Kurkuminin moleküler baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP üzerine adsorpsiyonuna başlangıç konsantrasyonunun etkisi (Deneysel Koşullar: 0,005 g polimer, 25°C, 10 dk).....	57
Şekil 3.9 Kurkuminin moleküler baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP üzerine adsorpsiyonuna sıcaklığın etkisi (Deneysel Koşullar: 0,005 g polimer, 25 mg L ⁻¹ CUR, 10 dk)	58
Şekil 3.10 Kurkuminin CTS-DES-FUL@MIP ve CTS-DES-FUL@NIP üzerine adsorpsiyonu için seçicilik çalışması	58

Şekil 3.11 CTS-DES-FUL@MIP nanokompozitinden kurkuminin kinetik salım profili (Deneysel Koşullar: 37°C, 200 rpm, SGF:DMSO, 9:1, v/v, pH 1,2 ve SIF:DMSO, 9:1, v/v, pH 6,8) 66



TABLÖLER LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1.1 Plackett-Burman deneysel tasarımı ilk deney için kodlanmış değişken seviyeleri	30
Tablo 2.1 Hazırlanan derin ötektik solventlerin (DES) molekül oranları	38
Tablo 2.2 Plackett-Burman yöntemine göre tarama parametreleri	42
Tablo 2.3 RSM yöntemine göre optimizasyon parametreleri	43
Tablo 3.1 Kurkuminin adsorpsiyon kapasitesi (Q) için varyans analizi	53
Tablo 3.2 Kurkuminin CTS-DES-FUL@MIP ve CTS-DES-FUL@NIP üzerine adsorpsiyonu için seçicilik katsayıları.....	59
Tablo 3.3 CUR adsorpsiyonu için adsorpsiyon izoterm verileri (25°C).....	61
Tablo 3.4 CUR adsorpsiyonu için adsorpsiyon kinetikleri verileri (25°C).....	63
Tablo 3.5. CUR adsorpsiyonu için termodinamik parametreler	65
Tablo 3.6 Kinetik salım modellerinin korelasyon katsayıları	67

SEMBOLLER LİSTESİ

C_{60}	: Fulleren
α	: Baskılama Faktörü
β	: Seçicilik Faktörü
$^{\circ}C$	: Santigrat
μm	: Mikrometre
Q_{MIP}	: Moleküler baskılanmış polimerin adsorpsiyon kapasitesi
Q_{NIP}	: Moleküler baskılanmamış polimerin adsorpsiyon kapasitesi



KISALTMALAR

CUR	: Kurkumin
SLN	: Katı Lipid Nanoparçacık
CNT	: Karbon Nanotüp
MIP	: Moleküler Baskılanmış Polimer
MMNC	: Metal Matrisli Nanokompozitler
CNT-MMNC	: Karbon Nanotüp Metal Matris Kompozitleri
PMNC	: Polimer Matrisli Nanokompozitler
PVA	: Poli(vinil alkol)
PEG	: Poli(etilen glikol)
PCL	: Poli(kaprolakton)
PLGA	: Poli(laktik-ko-glikolik asit)
SWCNT	: Tek Duvarlı Karbon Nanotüpler
MWCNT	: Çok Duvarlı Karbon Nanotüpler
IL	: İyonik Sıvılar
DES	: Derin Ötektik Solvent
HBA	: Hidrojen Bağı Alıcısı
HBD	: Hidrojen Bağı Donörü
CCD	: Merkezi Kompozit Tasarımlar
DMC	: Demetoksikurkumin
BDMC	: Bisdemetoksikurkumin
CTS	: Kitosan
CA	: Kafeik Asit
ChCl	: Kolin Klorür
FA	: Formik Asit
FUL	: Fulleren
SDS	: Sodyum Dodesil Sülfat
EGDMA	: Etilenglikol Dimetakrilat
ACN	: Asetonitril
AIBN	: Azobisizobütironitril
TCA	: Trikloroasetik Asit

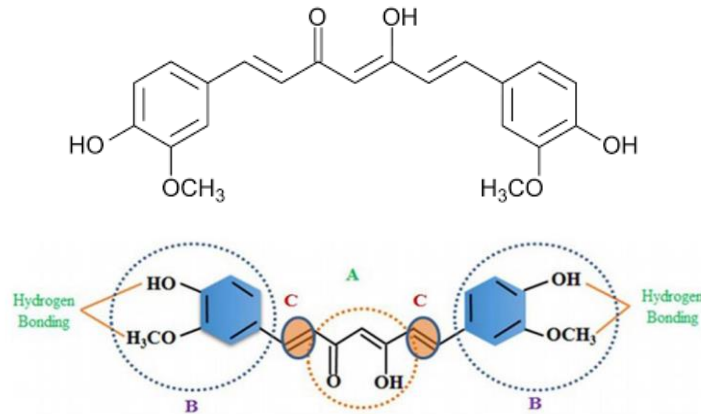
CTS-DES-FUL@MIP	: Kurkumin Baskılanmış Kitosan-Derin Ötektik Solvent- Fulleren Nanokompoziti
CTS-DES-FUL@NIP	:Kurkumin Baskılanmamış Kitosan-Derin Ötektik Solvent-Fulleren Nanokompoziti
FTIR	: Fourier Transform Kızılötesi Spektroskopisi
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu
TGA	: Termal Gravimetrik Analiz
RSM	: Tepki Yüzeyi Metodolojisi
SGI	: Simüle Edilmiş Gastrointestinal Sıvı
SGF	: Simüle Edilmiş Mide Sıvısı
SIF	: Simüle Edilmiş Vücut Sıvısı
ANOVA	: Varyans Analizi

BÖLÜM BİR

GİRİŞ

1.1 Kurkumin

Kurkumin (CUR), *Curcuma longa* bitkisinden izole edilen doğal ve sarı renkli bir fenolik bileşiktir (Şekil 1.1). Şimdiye kadar, kurkuminin sağlığa yararları birçok araştırma ile kanıtlanmıştır. Antioksidan aktivitesi (Reddy vd., 1994; Cohly vd., 1998), antienflamatuar aktivitesi (Huei-Chen vd., 1992; Motterlini vd., 2000), antikanserojenik (Johnson ve Mukhtar, 2007) ve antiaterojenik etkisi (Peschel vd., 2007; Wongcharoen ve Phrommintikul, 2009) ile ilgili çeşitli raporlar bildirilmiştir. Kurkumin, antioksidan, antimikrobiyal, antienflamatuar ve yara iyileşme aktiviteleri de dahil olmak üzere olağanüstü biyolojik özellikleri nedeniyle farmasötik açıdan ilgi çekici bir terapötik ajandır (Danafar vd., 2014). Ayrıca, bu ajan çeşitli hastalıkların, özellikle kanserin tıbbi tedavisi için potansiyel kullanım imkânı sağlar. Bununla birlikte, kurkumin, sulu ortamlarda zayıf çözünürlüğe sahip olması, hızlı hidrolize edilmesi ve bunu takiben fizyolojik pH'da moleküler parçalanma ve metabolik ürünlerinin etkisizliği gibi bazı dezavantajlara sahiptir ve bunun da klinik uygulamalarda düşük biyoyararlanıma neden olduğu varsayılmaktadır (Sari vd., 2015). Bu eksiklikler nedeniyle, kurkuminin çözünürlüğünü ve kararlılığını arttırmaya yönelik kapsülleme, lipozomlar ve diğer polimerik nanoparçacıklar gibi bazı çalışmalar bildirilmiştir (Yallapu vd., 2010; Rejinold vd., 2011).



Şekil 1.1 Kurkuminin kimyasal yapısı (Gera vd., 2017)

Kurkumin, zayıf kimyasal stabilitesi nedeniyle kısa raf ömrüne ve zayıf emilimi nedeniyle de düşük biyoyararlanıma sahiptir. Ayrıca, sudaki düşük çözünürlüğü, hızlı metabolizma ve hızlı sistemik eliminasyon gibi bazı sınırlamalara yol açmaktadır. Geçtiğimiz son on yıl boyunca, bilim insanları, umut verici yeni ilaç dağıtım sistemleri elde etmek amacıyla etkili teknikler tasarlamaya ve geliştirmeye odaklanmıştır. Bu tür çabaların amacı, ilacın salım oranını, ilacın verilme süresini belirlemek ve nihayetinde ilacı hedef alanına ulaştırabilen yeni bir sistem bulmaktır (Martín del Valle, 2009). Ayrıca, kontrollü bir ilaç dağıtım sistemi, ilacın erken bozulmasını önleyerek ilacın biyoyararlanımını artırır. Dahası, ilaç salım hızının kontrol edilmesi yoluyla terapötik aralıkta ilaç konsantrasyonunun muhafaza edilmesi sırasında alımın artırılması da tedavi sırasındaki yan etkileri arzu edilen şekilde azaltabilir (Zhang vd., 2013). Nano kapsülleme yöntemleri, yenilikçi ve gelişen bir teknoloji olarak ele alınmıştır. Rahman ve diğerleri, kurkuminin kapsüllemesi için farklı yardımcı çözücüler ile yüksek hızlı homojenizasyon yöntemini kullanarak katı lipid nanoparçacıklar (SLN'ler) geliştirmiştir. Propilen glikol, yardımcı çözücü olarak kullanıldığında en yüksek kapsülleme verimi %93,33 olarak izlemiştir. PEG6000 içeren SLN'ler ise iyi bir stabilite göstermiştir ve 30°C'de 12 aylık depolamadan sonra ortalama büyüklüklerinde, kapsülleme verimliliğinde ve yükleme kapasitelerinde önemli bir fark bulunmamıştır. Serbest ve yüklü kurkuminin IMR32 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi de değerlendirilmiştir. Sitotoksiste, kurkumin konsantrasyonuna bağımlı olarak bulunmuş ve SLN'lerin serbest kurkuminden daha iyi antikanser aktivitesine sahip olduğu belirlenmiştir (Rahman vd., 2014).

1.2 Nanotaşıyıcılar

Nano taşıyıcılar, belirli bir terapötik ajanı taşıyabilen, 1 ila 300 nm arasında değişen kolloidal sistemlerdir. Polimerler (miseller, dendrimerler ve polimerik nano partiküller), lipitler (lipozomlar) ve organometalik bileşikler (nanotüpler) dahil olmak üzere çeşitli malzemelerden elde edilebilirler (Cho vd., 2008). Özellikle, sentetik veya doğal kökenli olmak üzere polimer nanoparçacıklar sahip oldukları fiziksel ve kimyasal özellikler (biyobozunurluk, biyoyuymuluk vb.) nedeniyle ilaç

dağıtım sistemleri için ilaçların yüksek oranda yüklenmesine imkan sağlayan malzemelerdir (Vilar vd., 2012; Pund vd., 2017). Dahası, farklı amaçlar için çeşitli modifikasyonlar ile fonksiyonelleştirme yapılarak ilaç salımı üzerinde kontrol sağlanabilmektedir (Patel vd., 2012).

Son zamanlarda, karbon bazlı nanokompozitler benzersiz fiziksel özellikleri, yüzey kimyası ve yapısı ile nanoteknolojide ilgi çekici hale gelmiştir (Cha vd., 2014; Jafari vd., 2016). Karbon bazlı nanokompozitler arasında fullerener, karbon nanotüpler, grafen ve türevleri, grafen oksit ve karbon bazlı kuantum noktaları bulunur (Lin vd., 2016). Özellikle, karbon nanotüpler (CNT'ler) biyolojik ve biyomedikal alanlar başta olmak üzere birçok alanda barındırdığı potansiyel ile birçok uygulama için ideal bir malzemedir (Liu vd., 2009; Dineshkumar vd., 2015). Fullerener de karbon nanotüpler gibi karbonun allotropik formları gibi küresel oyuk kafesten yapılmış nanomalzemelerdir. Özellikle bu iki nanomalzeme sahip oldukları elektriksel iletkenlikleri, yüksek mukavemeti, yapısı, elektron ilgisi ve çok yönlülüğü nedeniyle dikkate değer ticari ürünlerdir (Astefanei vd., 2015).

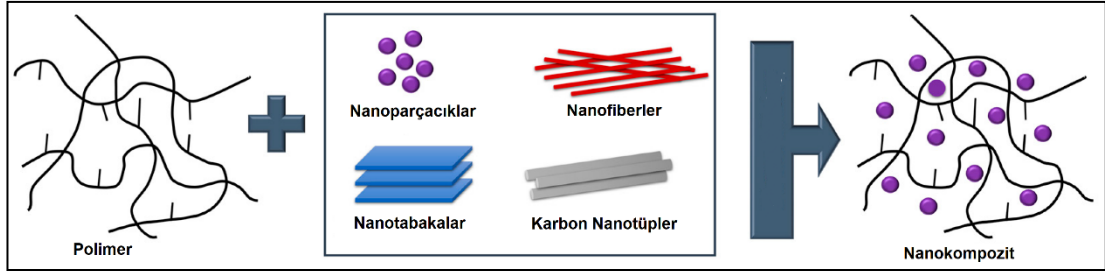
CNT'ler, benzersiz tek boyutlu boru biçimindeki yapıları, güçlü elektrostatik π - π etkileşimleri ve yüksek yüzey alanı oluşturma eğilimi için üstün adsorbanlar olarak bilinir (Hadavifar vd., 2014). Aktif taşıma alanları vasıtasıyla taşıma kapasitesini ve reaktivitesini arttırmak için, CNT'nin yüzeyinin kolayca fonksiyonelleştirilmesi için çeşitli gruplar kullanılabilir (Mahajan vd., 2018). Saf CNT'ler, sulu çözeltilerde çözünür değildir, çünkü yüksek hidrofobik yüzeylere sahiptirler. CNT'leri çözündürmek ve tıbbi uygulamaları için biyoyumluluk ve düşük toksisite sağlamak amacıyla yüzey işlevselleştirmesi gerekir (Liu vd., 2009). CNT'lerin fonksiyonelleştirme işlemi, karbon nanotüpe bağlı olan biyomolekülün yapısına, yani kovalent bağlanma (kimyasal bağ oluşumu) ve kovalent olmayan bağlanma (fizyo-adsorpsiyon) yapısına bağlı olarak iki ana yaklaşım altında incelenebilir. Fonksiyonelleştirmeden sonra CNT'ler hidrofilik hale gelir ve hedef hücrelere veya organlara verilmesi için ilaçlar veya biyomoleküller (genler, DNA, proteinler, enzimler, biyosensörler vb.) ile bağlanmaya hazır hale gelmektedir (He vd., 2013).

Fullerenler (C_{60}), fotoelektrokimyasal özelliklere sahip, nano ölçekte bulunan elmas ve grafitten sonra karbonun üçüncü allotropudur. Bununla birlikte, fullerenler, biyolojik uygulamalarını sınırlayan hidrofobik özelliklerinden dolayı suda tamamen çözünmemektedir (Mohajeri vd., 2019). Bu nedenle, amino, karboksil veya hidroksil grupları kullanarak fonksiyonelleştirmenin fulleren türevlerinin suda çözünür özelliklerini arttırdığı ve yüksek biyouyumluluğa sahip olduğu belirlenmiştir (Montellano vd., 2011).

Öte yandan, geniş uygulama potansiyeli nedeniyle, moleküler tanıma özelliklerine sahip ilaç dağıtım sistemleri, uzun süreli ve sürekli ilaç salımını kolaylaştırabilir. Moleküler baskılanmış polimerler (MIP'ler), son zamanlarda kullanılan en umut verici ilaç dağıtım araçlarından biridir (Tang vd., 2015; He vd., 2015; Hashemi-Moghaddam vd., 2016). Bu polimerler, spesifik hedef moleküllerin bağlanması ve salınması için moleküler tanıma boşluklarına sahiptir. MIP'de tanıma alanlarının oluşumu, bir çapraz bağlayıcı yardımıyla hedef molekülün varlığında matrisin ve monomerlerin polimerizasyonu ve ardından hedef moleküllerin çıkarılmasıyla sağlanır (Sedghi vd. 2018). Tanıma bölgeleri, boyut, şekil ve fonksiyonel gruplarla hedef molekülleri tamamlayıcı niteliktedir. Böylece sınırlı kütle transferi azalır ve hedef bu şekilde bağlama bölgelerine kolayca tutturulabilir (Gao vd., 2011). Spesifik bağlanma özelliği, kolay hazırlanma ve ucuzluk nedeniyle, ayırma, tayin, kataliz ve ilaç dağıtım sistemleri gibi çeşitli alanlarda moleküler olarak baskılanmış polimerler (MIP'ler) uygulanmaktadır (Suwanwong vd., 2014).

1.3 Nanokompozitler

Kompozit malzemeler, belirli bir amaca yönelik iki veya daha fazla malzemenin biraraya getirilmesiyle yeni özelliklere sahip bir diğer malzemeyi oluşturulan malzemelerdir (Şekil 1.2). Bu malzemeler, taşıyıcı olarak görev yapan dolgu takviyesi ve bu takviye malzemesini sararak bir arada tutunmasını sağlayan matriks malzemesi olmak üzere iki bileşenden oluşmaktadır (Camargo, Satyanarayana ve Wypych, 2009).



Şekil 1.2 Nanokompozit malzemeler (Pleşa vd., 2019)

Son yıllarda, nanoteknolojinin gelişmesi ile birlikte bilimde ve sanayide ilgi çeken malzemelerden biri de nanokompozitlerdir. Nanokompozitler ise, bileşenlerinden en az birinin nano boyutta (<100 nm) olduğu malzemelerdir. Böylece, biraraya getirilen bileşenlerin özelliklerinden daha üstün fiziksel, mekanik, optik ve termal özelliklere sahiptirler (Tseng vd., 2002; Yin ve Zhao, 2016). Nano parçacıkların sahip olduğu en önemli özellikleri hacimlerine göre oldukça geniş yüzey alanına sahip olmalarıdır. Nano boyutlarda, dolgu parçacıklarının (çap), liflerin (çap) ya da tabakalarının (kalınlık) ölçülerinin 1-100 nm aralığında olduğu kabul edilmektedir (Roy, 1986).

1.3.1 Nanokompozitlerin Sınıflandırılması

Nanokompozitler, kullanılan matriks malzemesine ve dolgu maddelerinin çeşidine göre sınıflandırılmaktadır.

1.3.1.1 Seramik Matrisli Nanokompozitler

Seramik-matris nanokompozitlerde, hacmin temel kısmı bir seramik, yani oksitler, borürler, nitritler, silikatlar vb. grubundan bir kimyasal bileşik tarafından doldurulmaktadır. Genellikle, seramik-matris nanokompozitler, ikinci bir bileşen olarak bir metal kullanılabilir. Opsiyonel olarak, bu bileşenlerin her ikisi de belirli nanoskopik özellikleri sağlamak için birbirine ince bir şekilde dağılmıştır. Bu kombinasyonlardan elde edilen nanokompozitler, elektriksel, optik ve manyetik özelliklerinin yanı sıra korozyona direnç ve diğer koruyucu özelliklerinin geliştirilmesi için örneklendirilebilir (Chawla, 2013). Önemli bir nokta olarak, seramik-metal nanokompozitler tasarlanırken, karışımların ikili faz diyagramı göz

önünde bulundurulmalı ve metalik bileşen seramik ile kolayca reaksiyona girebileceği ve dolayısıyla metalik karakterini kaybedebileceği için seramik ve metal bileşenler arasındaki kimyasal reaksiyonu önlemek için önlemler alınmalıdır. Seramik matrisli kompozitler genellikle yüksek sıcaklık direnci, yüksek mukavemet ve erozyon veya aşınma direnci gerektiren malzeme uygulamaları için kullanılmaktadırlar (Selvakumar vd., 2013).

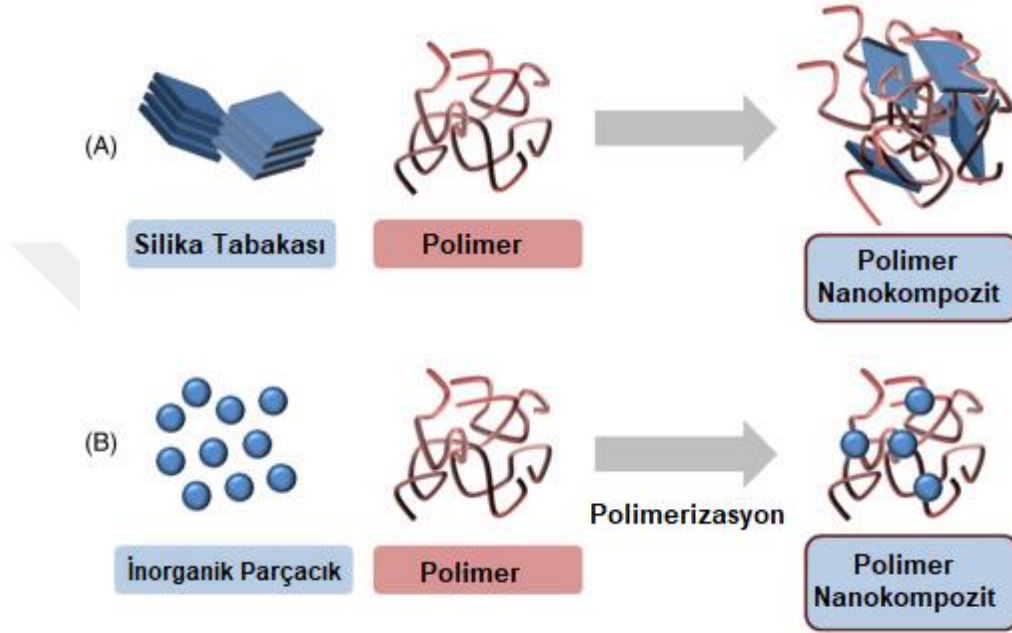
1.3.1.2 Metal Matrisli Nanokompozitler

Metal matrisli nanokompozitler (MMNC) ayrıca güçlendirilmiş metal matrisli kompozitler olarak adlandırılırlar. Son yıllarda, metal matris nanokompozitlere olan ilgi, sahip oldukları yüksek mekanik ve fiziksel özelliklerinden dolayı endüstrinin çeşitli alanlarında artmıştır (Casati ve Vedani, 2014). Karbon Nanotüp Metal Matris Kompozitleri (CNT-MMNC), bu nanotüplerin yüksek gerilme özelliklerinden ve elektriksel iletkenliklerinden yararlanılarak geliştirilmeye başlanan bir malzeme olan bu nanokompozitlerin en önemli türlerinden biridir (Yengejeh, Kazemi ve Öchsner, 2017). Karbon nanotüplere ek olarak, bor nitrür takviyeli metal matriks kompozitler ve karbon nitrür metal matris kompozitler, metal matris nanokompozitler için yeni geliştirilmiş araştırma alanlarıdır. Öte yandan, yüksek sıcaklıklarda, alüminyum esaslı kompozitler yüksek özgül mukavemet ve sertliğin yanı sıra yorulma, korozyon ve aşınma direncine sahiptir. Sonuç olarak, MMNC'ler otomotiv, havacılık ve uzay gibi çeşitli uygulama alanlarında ve diğer gelişmiş endüstrilerde geleneksel malzemelerle değiştirilebilen alternatif malzemelerdir (Zhang ve Peng, 2017; Wang vd., 2017).

1.3.1.3 Polimer Matrisli Nanokompozitler

Polimer matris nanokompozitler (PMNC), bir polimer matris içinde dağılmış nanopartiküller veya nanofiller içeren bir polimer veya kopolimerden oluşan nanokompozitler olarak tanımlanabilir (Şekil 1.3) (Zare, Fasihi ve Rhee, 2017). Polimer matriks üzerine eklenen nanopartiküller ve lifler gibi farklı şekillerde olabilir, ancak bunların en az bir boyutu 1–50 nm aralığında olmalıdır. En basit durumda,

nanopartiküllerin uygun şekilde bir polimer matrisine eklenmesi, basitçe nano ölçekli dolgu maddesinin doğasından ve özelliklerinden yararlanarak performansını artırabilir. Özellikle, bu strateji, yüksek performanslı kompozitler elde etmek için çok etkilidir, dolgu maddesinin iyi bir şekilde dağılması sağlanır ve nano ölçekli dolgu maddesinin özellikleri, matrisinkinden son derece farklı veya daha iyidir (Monfared ve Jalali-Arani, 2015).

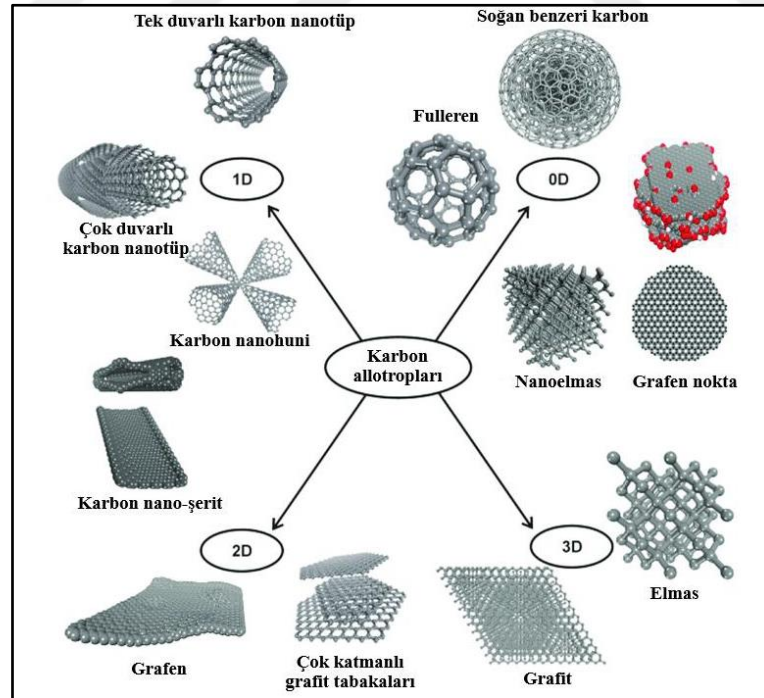


Şekil 1.3 Polimer Matrisli Nanokompozitler a) Organik tabanlı polimer nanokompozitler b) İnorganik tabanlı polimer nanokompozitler (Luna ve Vélchez, 2017)

Polimerik nanokompozitlerin çoğu doku mühendisliği, ilaç dağıtımı, hücresel tedaviler gibi biyomedikal uygulamalar için kullanılır (Sasmazel, 2011; Jana ve Sen, 2017). Polimer ve nanopartiküller arasındaki benzersiz etkileşimler nedeniyle, doğal doku yapısını ve özelliklerini taklit etmek için bir dizi özellik kombinasyonu düzenlenebilir. Biyomedikal uygulamalar için nişasta, aljinat, selüloz, kitosan, jelatin, kolajen, fibrin, poli(vinil alkol) (PVA), poli(etilen glikol) (PEG), poli(kaprolakton) (PCL), poli(laktik-ko-glikolik asit) (PLGA) gibi bir dizi doğal ve sentetik polimer kullanılır (Raj ve Prabha, 2016; Narayanan ve Han, 2017; Barmouz ve Behraves, 2017). Ayrıca, istenen özellik kombinasyonlarını elde etmek için seramik, polimerik, metal oksit ve karbon bazlı nanomateryaller dahil olmak üzere bir dizi nanopartikül polimerik ağı dahil edilebilmektedir.

1.4 Karbon Temelli Nanokompozitler

Bütün canlıların karbon temelli bir yaşama sahip olmaları ve ayrıca organik maddelerde karbonun yaygın oranda yer alması sebebiyle karbon vazgeçilmez bir elementtir. Doğada karbon elementi farklı bileşikler halinde bulunabilir. Bileşiklerin yapısındaki çeşitliliğin önemli nedenlerinden biri ise, karbon atomlarının diğer elementlerde olduğu gibi kendi içerisinde karbon atomları ile de birleşebilme yeteneğine sahip olmasından kaynaklanmaktadır. Bu özellik sayesinde karbon atomlarının çeşitli formlarda bir araya gelmesi ile birlikte fullerener, nanotüpler, grafenler, grafitler nanoteller, nanokoniler, nanokristal elmaslar gibi farklı karbon temelli nanoyapılar oluşmaktadır. Bütün bu karbon temelli yapılar boyutlarına bağlı olarak sınıflandırılmaktadır. Örnek olarak, sıfır boyutlu yapılar arasında fullerenerler yer alırken, nanokoniler ve nanotüpler ise tek boyutlu yapılar arasındadır. İki boyutlu yapı sınıfında grafen, üç boyutlu yapı sınıfında grafitler ve nanokristalin yer alır (Georgakilas vd., 2015). Şekil 1.4'te bazı karbon yapıları ve sınıflandırmaları verilmektedir.

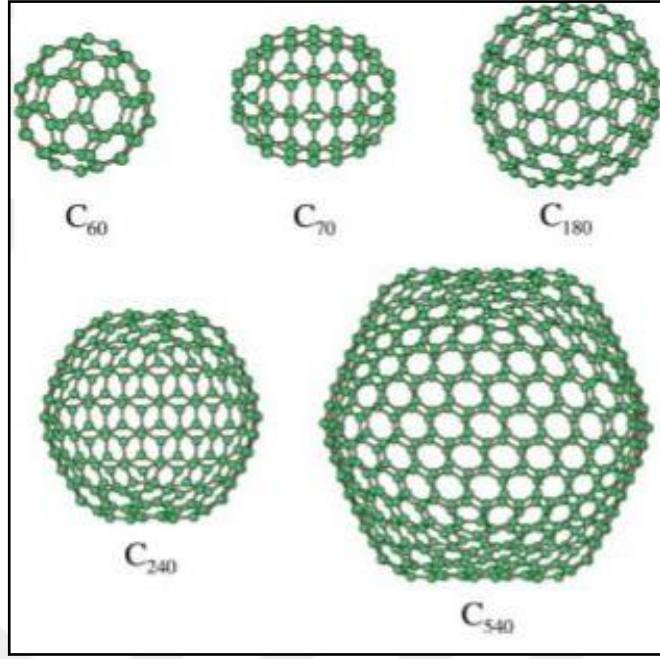


Şekil 1.4 Çeşitli formlardaki karbon temelli yapılar ve boyutlarına göre sınıflandırılması (Georgakilas vd., 2015)

Son yıllarda, Şekil 1.4'te yer alan bu karbon temelli yapılar arasında fullerenler (Georgakilas vd., 2015), karbon nanotüpler (Yan, Chan-Park ve Zhang, 2007) ve grafenler (Geim ve Novoselov, 2007; Pletikosić vd., 2009) sahip oldukları olağanüstü elektriksel, termal, mekanik ve optik özelliklerinin yanında oldukça yüksek spesifik yüzey alanları ve geniş en boy oranları nedeniyle büyük önem taşımaktadırlar. Bu ilgi çekici özellikleri sebebiyle de fotovoltailer, yakıt hücreleri alan emisyon transistörleri, süper kapasitörler, sensörler, biyomalzemeler ve kompozitler gibi birçok alan için umut verici yapılardır.

1.4.1 Fullerenler

Fullerenler, m tam sayı olmak üzere C_{20+m} formülüne sahip olacak şekilde düzenlenmiş beşgen ve altıgen halkalar içeren karbon moleküllerinin kapalı kafes formlarıdır (Mauter ve Elimelech, 2008). 1985 yılında Kroto ve arkadaşları tarafından ilk fulleren bileşiği olan C_{60} spektrofotometrik ölçümlerle birlikte keşfedilmiş ve daha sonrasında ise yapıları laboratuvar ortamında doğrulanmıştır (Kroto vd., 1985). C_{60} molekülü, 12 beşgen ve 20 altıgen şeklinde düzenlenmiş olan 60 karbon atomundan oluşmaktadır. Bu molekül, jeodezik kubbelerini de tasarlamış olan ünlü mimar Buckminster Fuller'ın şerefine "Buckminster fullerene" olarak adlandırılmaktadır. C_{60} fullerenin yapısı bir futbol topu ile benzer bir yapıya sahiptir. Yapısındaki sahip olduğu altıgen sayısına bağlı olarak, çeşitli boyutlarda fulleren elde edilmektedir. En çok çalışılan fullerenler C_{60} ve C_{70} başta olmak üzere daha ileri fullerenler olarak adlandırılan C_{240} , C_{540} ve C_{720} gibi pek çok farklı izomeri de bulunmaktadır (Şekil 1.5).



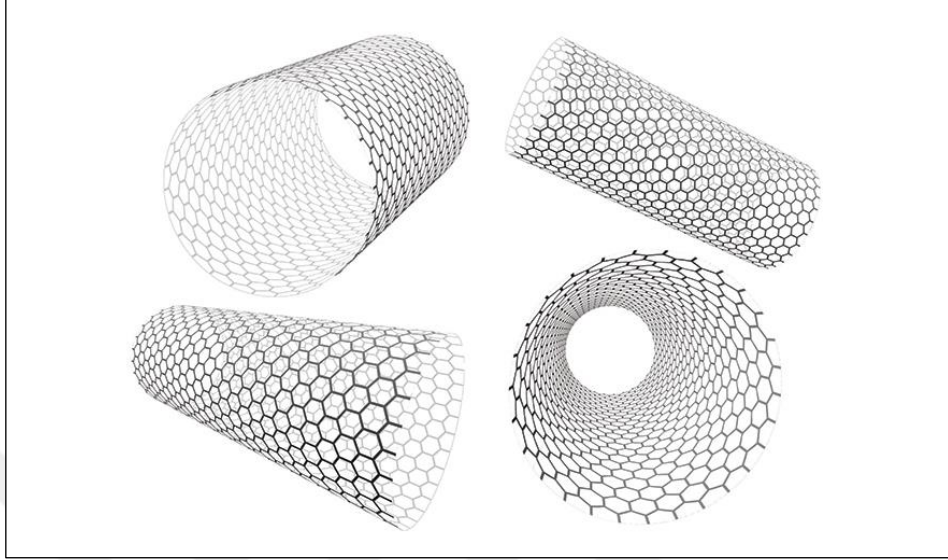
Şekil 1.5 Bazı örnek fulleren yapılarına ait görüntüler (Calaminici vd., 2012)

Bu yeni küresel karbon yapılarının kimyagerler, fizikçiler, mühendisler ve malzeme bilimciler süper iletken malzemeler, kendinden montajlı nanoyapılar, yeni alaşım kaynakları ve farklı optik cihazlarda kullanılmak üzere olağanüstü bir potansiyele sahip olduklarını bulmuşlardır (Dresselhaus, Dresselhaus ve Eklund, 1996). Bazı pratik uygulamalarda kullanılmak üzere, sahip oldukları bu potansiyeller fullerenlerin ilgi çekici özelliklerinin ortaya çıkması için yeni çalışmaların artmasına neden olmuştur. Son yıllarda yapılan araştırmalarda fullerenlerin karakteristik bir özelliğinin farklı organik moleküller için uygunluğu belirlenmiştir. Bu sebeple, potansiyel olarak fulleren (C_{60}) bazı apolar ve polar organik moleküllerin adsorpsiyonunda adsorban olarak kullanılabileceği belirlenmiştir (Mauter ve Elimelech, 2008).

1.4.2 Karbon Nanotüpler

Karbon nanotüpler (CNT'ler), 1991 yılında ilk kez Iijima tarafından sentezlenen grafit levhalarının silindirik şekilde sarılması ile meydana gelen malzemelerdir. CNT'lerin yapıları, birkaç nanometre ile 20 nm arasında ve boyları ise, mikron

mertebesinde farklı yapıda, çok katmanlı da olabilen spiral t p biçimindedir (Şekil 1.6) (Iijima, 1991).

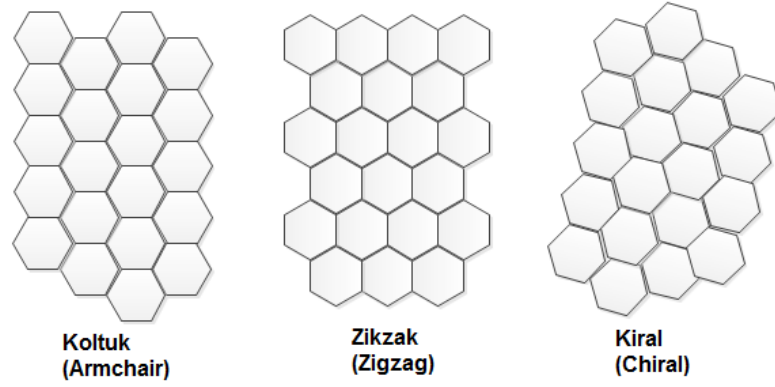


Şekil 1.6 Karbon nanotüplerin gösterimi

Son yıllarda, CNT'ler sahip oldukları üstün özellikleri (yüksek mukavemet, yüksek elektriksel ve ısıl iletkenlik, geniş yüzey alanı ve yüksek optik özellikleri) ile polimer kimyası, elektronik, bilgisayar gibi çok çeşitli alanlarda kullanımı ilgi çeken malzemelerdir (Hirscher vd., 2002).

1.4.2.1 Karbon Nanotüp eŐitleri

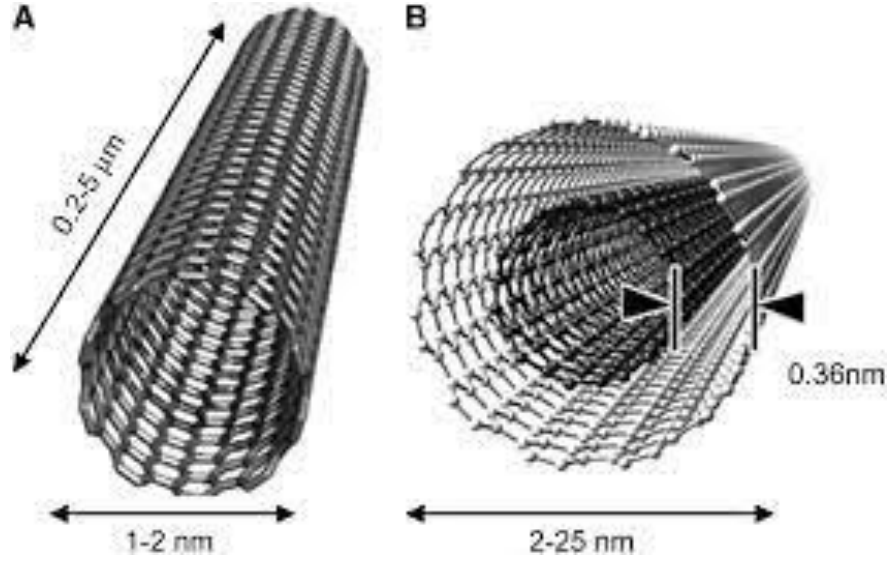
Karbon nanotüpler, tek bir silindirik grafit tabakasından oluŐursa tek duvarlı ve birden fazla eŐ grafit tabakalarından oluŐuyorsa çok duvarlı olarak adlandırılmaktadırlar. Bunlara ek olarak, karbon nanotüplerin zikzak (zigzag), koltuk (armchair), kiral (chiral) olmak üzere farklı konfigürasyonları bulunmaktadır (Şekil 1.7).



Şekil 1.7 Karbon nanotüplerin konfigürasyonları (Gore ve Sane, 2011)

1.4.2.1.1 *Tek Duvarlı Karbon Nanotüpler (SWCNT). Tek duvarlı karbon nanotüpler yaklaşık olarak 1-2 nm aralığında çapa sahip silindirik grafit tabakalarından oluşmaktadır (Şekil 1.8a). Çok duvarlı karbon nanotüplere göre çap oranları ve uzunlukları daha düşüktür (Ajayan vd., 1999). Tek duvarlı karbon nanotüplerin arasındaki etkileşimler van der Waals kuvvetlerine bağlı olmaktadır. Tek duvarlı karbon nanotüplerin kendi aralarındaki karbon bağları ise, kovalent bağlıdır. Bu bağların bağ etkileşime bakıldığında, van der Waals etkileşimine göre daha kuvvetlidir (Chou ve Li, 2003). Zayıf olan van der Waals etkileşimleri nedeniyle, Tek duvarlı karbon nanotüplerin katmanları arasında kayma meydana gelerek zikzak (zigzag), koltuk (armchair), kiral (chiral) yapıları oluşur (Wong vd, 1997).*

1.4.2.1.2 *Çok Duvarlı Karbon Nanotüpler (MWCNT). İki veya daha fazla farklı çapa (2-25 nm) sahip tek duvarlı karbon nanotüplerden oluşan yapılara çok duvarlı karbon nanotüpler denilmektedir (Şekil 1.8b) (Dresselhaus vd., 2004). Tek duvarlı karbon nanotüpler için geçerli olan özelliklerin çoğu çok duvarlı karbon nanotüpler için de geçerlidir (Ren vd., 2011). Komşu tüpler arasındaki etkileşimlerin az olmasından dolayı çeperlerin kendileri diğerinden bağımsız dönme ve öteleme hareketleri yapabilmektedir (Kuchibhatla vd., 2007).*

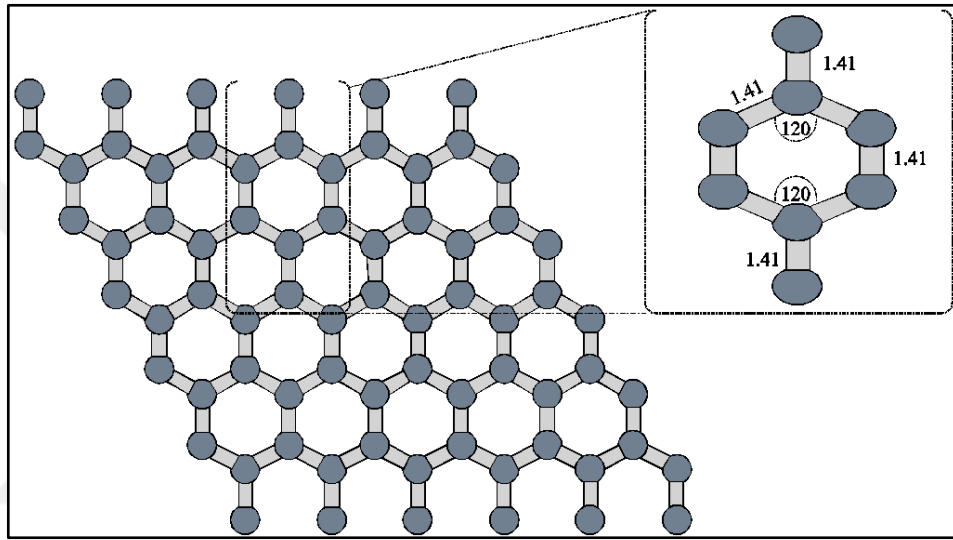


Şekil 1.8 Tek duvarlı ve çok duvarlı karbon nanotüplerin gösterimi a) SWCNT b) MWCNT (Reilly, 2007)

1.4.3 Grafenler

Fullerenler ve karbon nanotüpler gibi birçok uygulama alanı için umut vaat eden bir başka karbon temelli malzeme grafenlerdir (Kauffman ve Star, 2010; Ratinac vd., 2011). Grafenler kovalent bağlı olan karbon atomlarının iki boyutlu (2B) tabaka halidir, hem 1B karbon nanotüplerin hem de 3B grafitin temelini oluşturmaktadır (Geim ve Novoselov, 2007; Allen vd., 2010). Grafende yer alan karbon atomları altıgen formda ve düzlemsel bir şekilde dizilmiştir (Şekil 1.9). Grafenin içerisindeki her atom, bir adet ‘s’ yörüngesine ve iki adet ‘p’ yörüngesine sahip olarak karbon tabakasının mekanik stabilitesine katkıda bulunur. Bilinen en güçlü ve en ince malzeme grafendir. Ayrıca, grafen olağanüstü yüksek mekanik (Lee vd., 2008), elektriksel (Williams, DiCarlo ve Marcus, 2007) ve mekanik (Balandin vd., 2008) özellikler sunmaktadır. Yapılan çalışmalarda, tek tabakalı grafenin yaklaşık olarak 1 TPa elastik modülüne ve 40 N/m kırılma gücüne sahip olduğu belirlenmiştir (Lee vd., 2008). Oda sıcaklığında ise termal iletim değeri yaklaşık 5000 W/m.K civarındadır (Geim, 2009). Grafenin deneysel olarak elde edilmesi, malzeme bilimi ve temel fizik uygulamaları üzerine birçok çalışmayı içermektedir (Ponomarenko vd., 2008; Geim, 2009; Zhang vd., 2009). Yapılan bazı teorik çalışmalarla, grafenin tabakalarının kenarlarının reaktivitelerinin ve kimyasal özelliklerinin üzerinde önemli bir etkisi

olduğunu göstermektedir (Sharma, Nair ve Strano, 2009). Sharma ve diğerleri, son yıllarda yapılan deneysel çalışmalar sayesinde tek grafen tabakasının iki veya çok sayıda grafen katmanından yaklaşık 10 kat daha reaktif olduklarını gözlenmişlerdir (Sharma vd., 2010). Elastik özellikleri, yüksek termal iletkenliği ve yüzey/hacim oranının birleşimi, grafeni; polimerik malzemelerin mekanik, termal ve bariyer özelliklerinin güçlendirilmesi için eşsiz bir aday haline getirmektedir (Mortazavi ve Ahzi, 2012; Mortazavi vd., 2013).



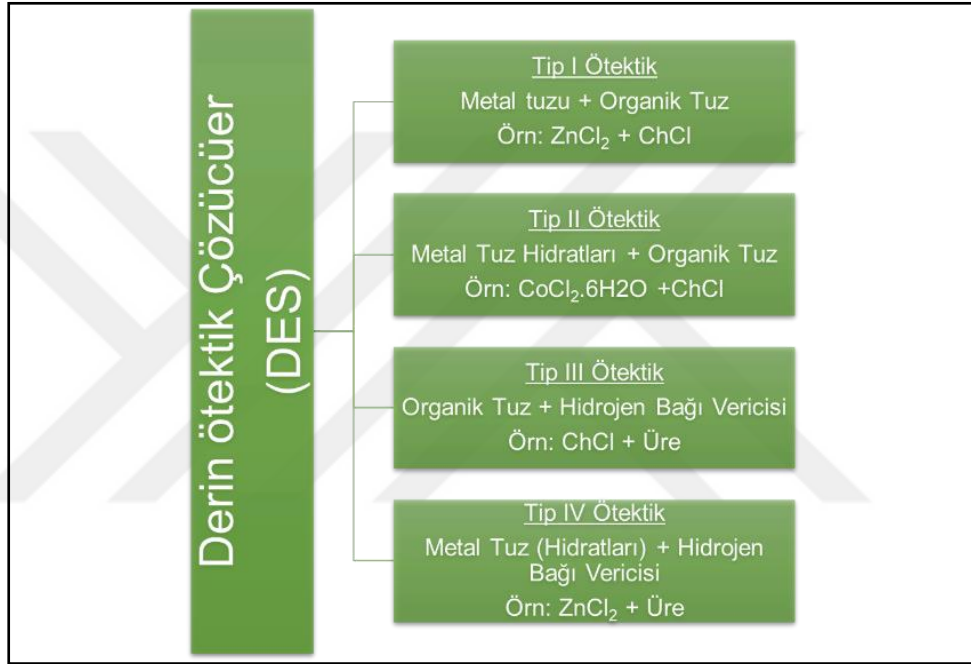
Şekil 1.9 Grafenin yapısı (Alzahrani, 2011)

1.5 Derin Ötektik Solventler

İyonik sıvılar (IL), sahip oldukları fiziksel ve kimyasal özellikleri sebebiyle ekstraksiyon yöntemlerinde “yesil çözücü” olarak yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Fakat, IL’ların toksik etkilerinin olması ve biyolojik olarak bozunma göstermeleri gibi dezavantajlara sahip olması ve bunların giderilmesi amacıyla IL’lerle benzer fizikokimyasal özellikler gösteren yeni nesil derin ötektik solventler (DES’ler) ortaya çıkmıştır (Matong vd., 2017).

Derin ötektik solventlerin faz diyagramına bakıldığında, iki veya daha fazla bileşiğin karıştırılmasıyla bu karışımı oluşturan bileşiklerden erime noktalarından daha düşük değere sahip olan bir karışım oluşabilmektedir. Bu karışımların

oluşturduğu noktaya ötektik nokta ve oluşan bu karışıma da derin ötektik solvent (DES) denilmektedir. DES bileşenleri, hidrojen bağı alıcısı (HBA) ve hidrojen bağı donörü (HBD) olmak üzere iki çeşittir ve bu iki bileşenler arasındaki kompleksleşme ile elde edilirler. DES karışımı oluşumundaki bileşenler arasında kovalent bağ değil, hidrojen bağı meydana gelmektedir. DES'i oluşturan bileşenlerin karşılıklı hidrojen bağlama yetenekleri, HBA ve HBD arasındaki orana bağlı olarak gerçekleşmektedir (Marcus, 2019).

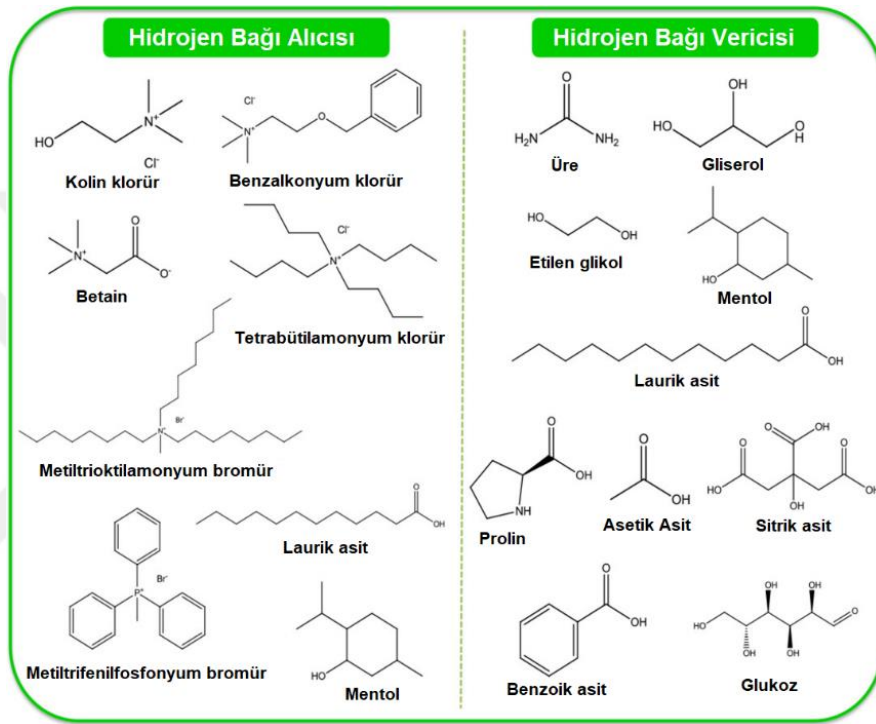


Şekil 1.10 Hidrojen bağı alıcılarına (HBA'lar) ve hidrojen bağı donörlerine (HBD'ler) bağlı olarak dört farklı DES türü

Şekil 1.10'da gösterildiği gibi, yapılarını oluşturan bileşenlerine göre DES'ler dört farklı tipte sınıflandırılmışlardır. Tip I, II ve IV DES'ler, organik tuzlar veya diğer nötr bileşiklerle kombine edilmiş metal tuzlarından veya metal - tuz hidratlarından oluşmaktadır; Tip III DES'ler ise organik bir tuz, tipik olarak IL'lara benzer kimyasal yapıya bir hidrojen bağı donörlerinden oluşmaktadırlar (Florindo, Branco ve Marrucho, 2019).

DES'lerin hazırlanmasında IL'lara göre, herhangi bir cihaza gerek duymadan daha kolaylıkla hazırlanması, daha kararlı, yan ürün oluşturmada biyobozunur çevre

dostu bileşenden oluşması gibi avantajları vardır. DES'ler hazırlanırken bileşenlerin her ikisi sulu çözelti, biri sulu çözeltide diğeri onun içerisinde çözünen veya ikisi birden katı haldeyken belirli bir sıcaklık değerine ısıtılarak çözünmeleri sağlanıp karışım olarak hazırlanabilmektedirler. Böylece, belirli bir uygulama için farklı kombinasyonlarda çok sayıda DES karışımlarının hazırlanabilmesi mümkündür (Francisco vd., 2013).



Şekil 1.11 DES hazırlığında sıklıkla kullanılan hidrojen bağı vericileri (HBD) ve hidrojen bağı alıcılarının (HBA) kimyasal yapıları (Florindo, Branco ve Marrucho, 2019)

DES karışımlarının hazırlanmasında sıklıkla kullanılan hidrojen bağı vericileri (HBD) ve hidrojen bağı alıcılarının (HBA) kimyasal yapıları Şekil 1.11'de verilmiştir. Kolin klorür (ChCl), DES'lerin hazırlanmasında kullanılan en yaygın amonyum bileşenidir, çünkü çok ucuz, biyolojik olarak parçalanabilir ve toksik değildir. Ayrıca, asit amidleri, karboksilik asitler ve polioller gibi hidrojen bağı vericileri ile hidrojen bağı yoluyla birleştirilerek kolayca bir DES oluşturmak mümkün olmaktadır (Habibi vd., 2013; Bi vd., 2013; Xu vd., 2015).

1.6 Moleküler Baskılanmış Polimerler

1.6.1 Moleküler Baskılanmış Polimerlerin Bileşenleri

Moleküler baskılanmış polimerler, kalıp molekülüne özgü spesifik bağlanma bölgelerine sahip polimerlerin sentezlenmesi ile elde edilirler. Bu polimerlerin sentezinde gerekli bileşenler aşağıdaki gibidir. Bunlar;

- ✓ Kalıp molekül,
- ✓ Fonksiyonel monomer,
- ✓ Çapraz bağlayıcı,
- ✓ Porojen,
- ✓ Polimerizasyon sıcaklığıdır.

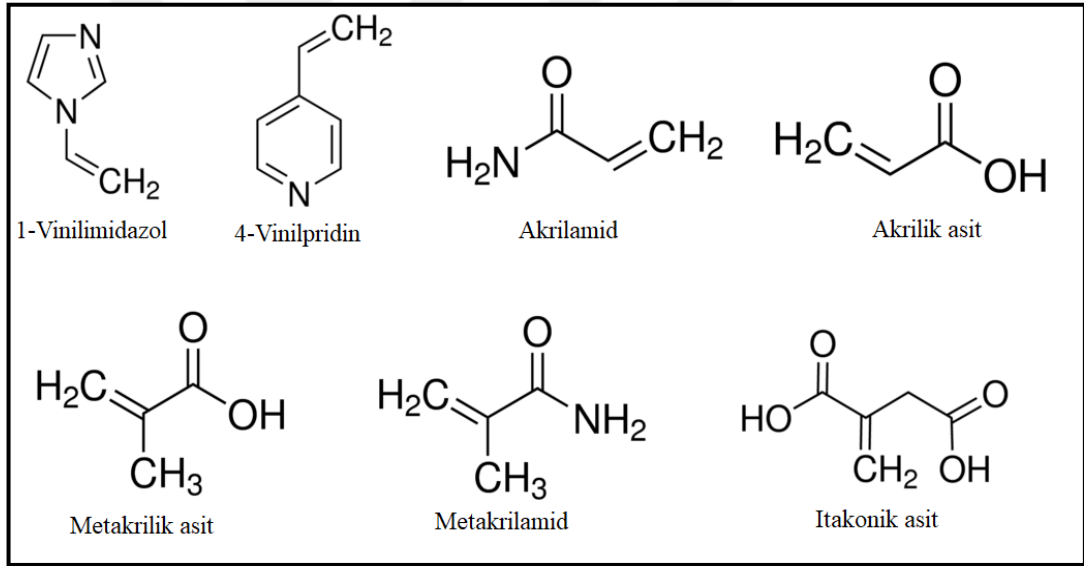
Polimerizasyondan sonra polimerin yapısındaki kalıp moleküle özgü boşlukların oluşması amacıyla polimer yıkanarak kalıp molekülün uzaklaşması sağlanır. Oluşan bu boşluklar kalıp molekülün yapısını, boyutunu ve kimyasal özelliklerini tanımaktadır ve uygun koşullar altında kalıp molekülünün bağlanmasını sağlamaktadır (Odabaşı, Say ve Denizli, 2007).

1.6.1.1 Kalıp Molekül

Moleküler baskılama işleminin temel bileşeni kalıp moleküldür. Baskılanacak olan kalıp molekülün kompleks yapabilecek fonksiyonel gruplarının olması önemlidir. Kalıp molekülünün kompleks oluşturabilmesi için elektrostatik etkileşim ve hidrojen bağı yapabilecek bölgelere (hidroksil, amino, karboksil vb.) sahip olması ve reaksiyon esnasında kararlı olması tercih edilmektedir (Davies, De Biasi ve Perrett, 2004; Yan ve Row, 2006).

1.6.1.2 Fonksiyonel Monomer

Moleküler baskılama işleminin temel bileşenlerinden bir diğeri ise bağlanmadan sorumlu olan fonksiyol monomerlerdir (Şekil 1.12). Polimerizasyon esnasında kararlı yapının oluşabilmesi için uygun monomerin seçimi son derece önemlidir. Kalıp molekülün ve fonksiyonel monomerin fonksiyonel gruplarının etkileşmesi, kompleks oluşumu ve baskılamanın etkinliğinin artırılması için hedef molekülden fazla miktarda kullanılır. Bu kullanılacak olan kalıp molekülünün miktarının belirlenmesi deneysel yollarla gerçekleştirilebilir (Kim ve Spivak, 2003). Genelde moleküler baskılama yönteminde tek bir fonksiyonel monomer kullanılmasına karşın aynı anda iki veya daha fazla fonksiyonel monomerin kullanılması bağlanma bölgelerinin geliştirilmesi için kullanılabilmektedir (Tunc vd., 2006).

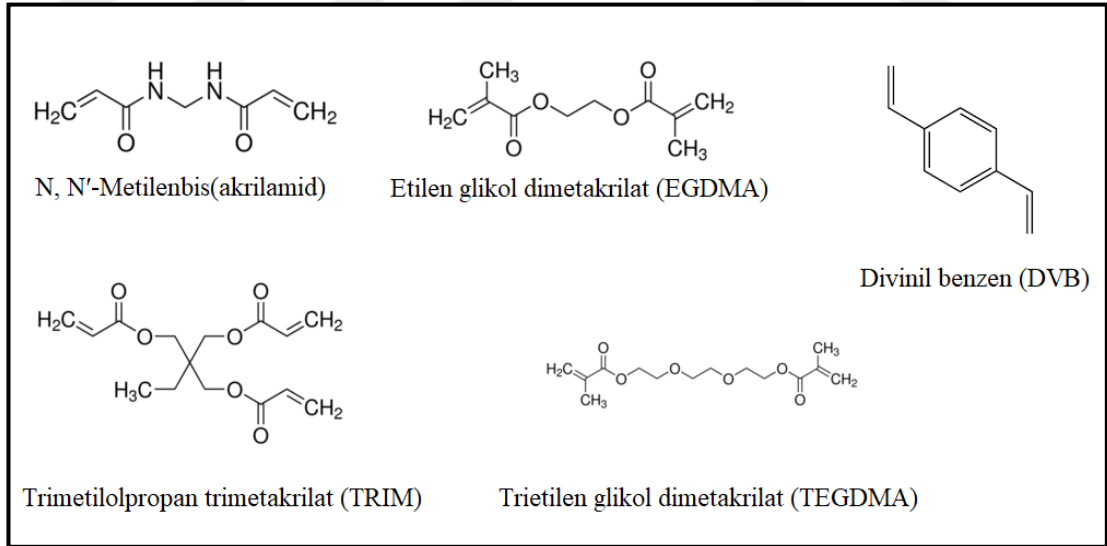


Şekil 1.12 Kovalent olmayan baskılamada kullanılan fonksiyonel monomerlerin kimyasal yapıları (Cormack ve Elorza, 2004)

1.6.1.3 Çapraz Bağlayıcı

Çapraz bağlayıcıların görevi kalıp molekülünün çevresinde sabit bir yapının oluşturulması ve polimerin ağıs yapısının elde edilmesidir (Şekil 1.13). Ayrıca, baskılanmış polimerde kalıba özgü bağlanma bölgelerinin kararlı olmasını sağlamak, polimerin mekanik kararlılığını korumak, oluşan yapının morfolojisini kontrol etmek

için kullanılmaktadır (Komiya vd., 2003). Bunların yanı sıra, çapraz bağlayıcılar polimerin çözücü içinde çözünmesini engellemektedirler. Baskılama veriminin yüksek olması için çapraz bağlayıcılar ile fonksiyonel monomerlerin uyumlu olması gereklidir. Bunun olmadığı durumlarda, çapraz bağlayıcılardan biri veya fonksiyonel monomerlerden birinin özellikleri baskın çıkabilir ve böylece homojen kopolimerizasyon gerçekleşmeyebilir. Çapraz bağlayıcı/fonksiyonel monomer oranları moleküler baskılanmış polimerlerin seçiciliği için önemlidir ve polimerlerdeki farklı bağlanma bölgelerinin oluşumunu sağlamaktadır (Dickert ve Hayden, 1999). Çapraz bağlayıcı/fonksiyonel monomer oranlarının çok küçük olduğu durumlarda, kalıp moleküllerin bağlanma bölgeleri birbirine çok yaklaşır ve hedef molekülün bağlanma bölgeleri komşu moleküller tarafından kapatılarak etkin bir baskılama elde edilememektedir. Çapraz bağlayıcı/fonksiyonel monomer oranlarının çok büyük olduğu durumlarda ise, çapraz bağlayıcılar kalıp molekülle veya fonksiyonel monomerler ile kovalent olmayan etkileşim gösterirse yine baskılamanın verimliliğinde azalma gözlenmektedir (Cormack ve Mosbach, 1999; Komiya vd., 2003).



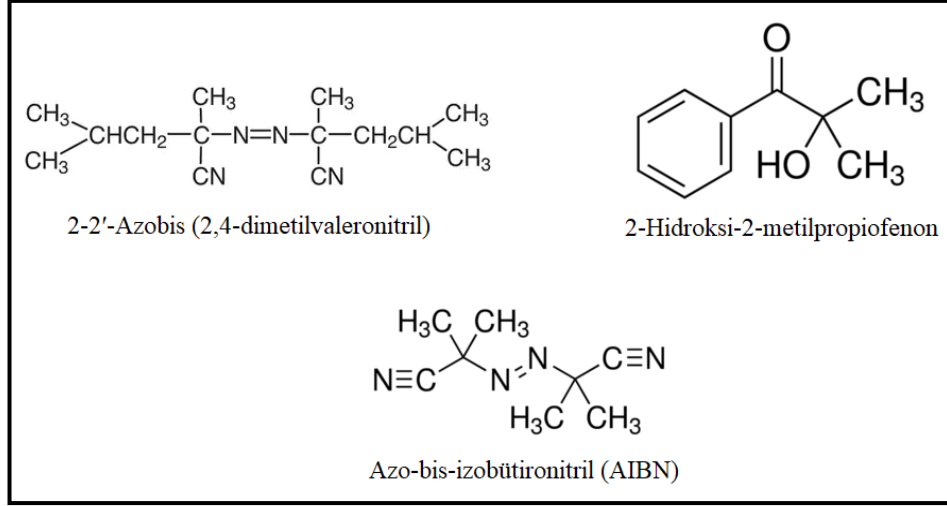
Şekil 1.13 Kovalent olmayan baskılamada yaygın olarak kullanılan çapraz bağlayıcıların kimyasal yapıları (Cormack ve Elorza, 2004)

1.6.1.4 Porojen

Moleküler baskılama yönteminde porojenler, polimerizasyon işlemi sırasında kalıp molekül, fonksiyonel monomer, çapraz bağlayıcı, başlatıcı gibi bileşenlerin bir arada bulunmasını ve polimerin üzerindeki gözeneklerin oluşmasını sağlayan bir ajandır. Ayrıca, bu porojenler, kalıp molekülün bağlanma hızının artmasında da imkân sağlamaktadır. Polimerden kalıp molekülünün uzaklaştırılmasında yapının gözenekli olması önemli bir avantaj sağlar (Cormack ve Elorza, 2004). Polimerizasyonda porojen miktarının artırılması, gözenek hacminde de artışa neden olmaktadır. Porojen ajanının bir diğer görevi de polimerizasyonda artan reaksiyon sıcaklığının eşit olarak dağıtılmasıdır. Kullanılan porojen ajanının seçimi baskılamanın çeşidini de belirlemektedir. Kovalent baskılama yönteminde çoğu porojen ajanı rahatlıkla kullanılırken; kovalent olmayan baskılamada ise, kalıp molekül ile fonksiyonel monomer arasındaki kompleks oluşumunu ve baskılama verimini arttırmak için uygun porojen ajanının seçimi kritik rol oynamaktadır. Bu nedenle, polimerizasyonda kullanılan porojen ajanları dielektrik sabiti düşük (benzen, ksilen, toluen vb.) olan çözücülerdir (Komiya vd. 2003).

1.6.1.5 Başlatıcı

Moleküler baskılama yönteminde polimerizasyonu başlatan bileşendir (Şekil 1.14). Baskılamada radikal polimerizasyonu, elektrokimyasal polimerizasyonu ve radyasyon polimerizasyonu gibi farklı başlatma yöntemleri mevcuttur (Li, Wei ve Zhang, 2012). Başlatıcılar, fonksiyonel monomerlerin yaklaşık %1'i gibi düşük miktarlarda kullanılırlar (Yan ve Row, 2006).



Şekil 1.14 Moleküler baskılamada kullanılan başlatıcıların kimyasal yapısı (Cormack ve Elorza, 2004)

1.6.1.6 Polimerizasyon Sıcaklığı

Moleküler baskılama yönteminde polimerizasyonun başlamasında önemli bir diğer bileşen ise, polimerizasyon sıcaklığıdır. Moleküler baskılanmış polimerler, düşük polimerizasyon sıcaklıklarında çalışıldığında daha yüksek seçiciliğe sahip olmaktadır (Selligren vd., 1994).

1.6.2 Moleküler Baskılama Yöntemleri

Moleküler baskılama yöntemleri kalıp molekül ile fonksiyonel monomer arasındaki oluşan bağın çeşidine ve etkileşimine bağlı olarak 3 farklı gruba ayrılmaktadır (Şekil 1.15).

1.6.2.1 Kovalent Baskılama

Wulff ve diğerleri tarafından geliştirilen kovalent baskılama yaklaşımında, polimerizasyon işlemi öncesi kalıp molekül ile fonksiyonel monomerler birbirlerine kovalent bağ ile bağlanırlar. Polimerizasyon sonrasında ise, bu bağlar kırılarak kalıp moleküle özgü seçici boşlukların oluşması için polimerden uzaklaştırılır. Kalıp molekül, baskılanmış polimerle tekrar etkileştirildiğinde kırılan kovalent bağlar yeniden oluşmaktadır (Wulff, Sarhan ve Zabrocki, 1973; Alexander vd., 2006).

Kovalent baskılama yönteminde kalıp molekül ile fonksiyonel monomer arasındaki kompleksin oldukça kararlı olması bu yöntemin en önemli avantajıdır. Böylelikle, yapıda oluşan bağlanma bölgelerinin homojen bir şekilde dağılması sağlanır. Ayrıca, yüksek sıcaklık, düşük veya yüksek pH koşulları gibi farklı polimerizasyon şartlarında, kalıp molekül ile fonksiyonel monomer arasındaki kararlı kompleks sayesinde dayanıklılık sağlamaktadır (Ikegami vd., 2004). Bu avantajlarının yanı sıra, bu yöntemde kovalent olmayan baskılamaya göre polimerizasyondaki kalıp molekülün miktarının fazlalığı bağlanma verimliliğini arttırmaktadır (Cazes, 2006).

Bu yöntemin avantajlarının yanında oldukça fazla dezavantajı vardır ve bu nedenle bu yöntemin kullanımı sınırlıdır. Ayrıca, kullanımı ekonomik değildir. Polimerin sentezinde bağlanma kinetikleri oldukça yavaştır ve polimere kalıp molekülün tersinir bağlanma sayısında sorunlar yaşanmaktadır (Kriz, Ramstrom ve Mosbach, 1997; Caro vd., 2002).

1.6.2.2 Yarı- Kovalent Baskılama

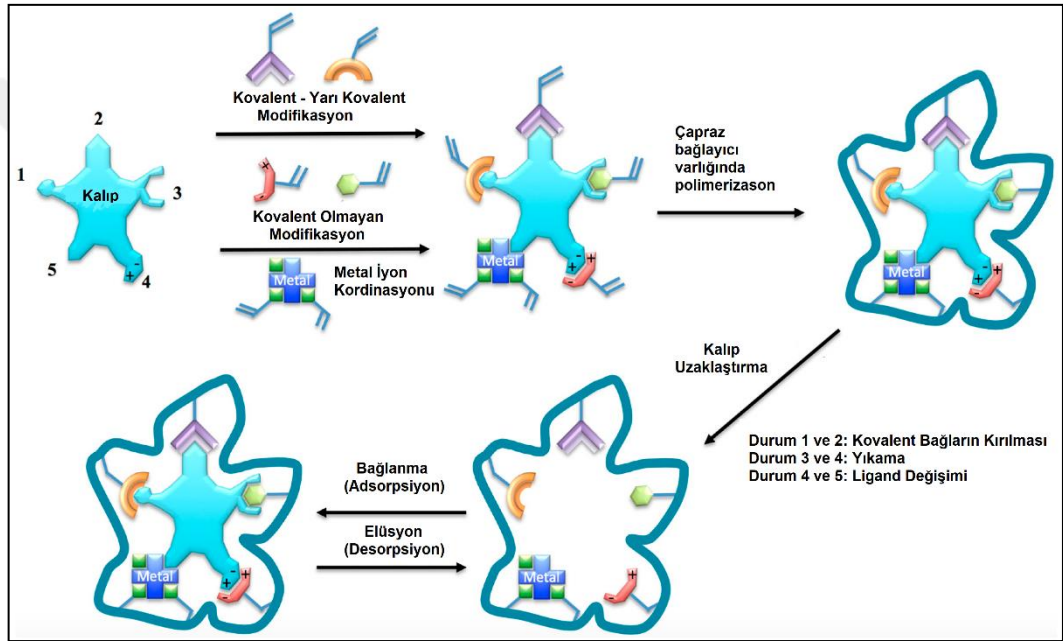
Yarı-kovalent baskılama yönteminde, kovalent ve kovalent olmayan yöntemin birleşimi gibi düşünülebilir. Polimerizasyon öncesinde, kovalent baskılama yönteminde olduğu gibi kalıp molekül ile fonksiyonel monomer arasında kovalent bağlanma gerçekleşir. Fakat, kalıp molekülün baskılanıp uzaklaştırıldıktan sonra yeniden bağlanma gerçekleştiğinde kovalent olmayan etkileşimlerden yararlanılır (Selligren ve Allender, 2005).

1.6.2.3 Kovalent Olmayan Baskılama

Kovalent olmayan baskılama yöntemi diğer yöntemlere göre en çok kullanılan moleküler baskılama yöntemidir (Zhong Byun ve Bittman, 2001). Arshady ve Mosbach tarafından polimerizasyon süresinde ve kalıp uzaklaştırıldıktan sonraki tekrar bağlanma işlemlerinde kalıp molekül ve fonksiyonel monomer arasında van

der Walss kuvvetleri, hidrojen bağları ve π - π etkileşimleri, elektrostatik etkileşimler, iyonik ve hirofobik etkileşimler gibi kovalent olmayan etkileşimlerin oluştuğu belirlenmiştir (Arshady ve Mosbach, 1981).

Bu yöntemde, kalıp molekülün ortamdan uzaklaştırılması kovalent olmayan etkileşimlere dayandığı için ortamdan kolayca gerçekleştirilir. Kalıp molekülünün tekrar polimere bağlanma kinetiği hızlıdır (Mayes ve Mosbach, 1997; Haupt ve Mosbach, 2000; Rama Rao vd., 2006).



Şekil 1.15 Moleküler baskılama yöntemleri (Yılmaz vd., 2017)

1.6.3 Moleküler Baskılanmış Polimerler ile Kontrollü İlaç Salımı

Kontrollü ilaç salım sistemleri ile ortama salınan ilacın doğru zamanda, doğru miktarda ve doğru yerde salımı hedeflenmektedir. Aynı zamanda, bu sistemlerin biyobozunur ve biyoyumlu olması istenmektedir. Sistemin başta kendisi de dahil olmak üzere, parçalanma ürünlerinin de toksik özellik göstermeyip vücuttan zararsız bir şekilde atılmalıdırlar (Cunliffe, Kirby ve Alexander, 2005).

Geleneksel salım sistemlerinde ilacın hızlı bir şekilde salımıyla birlikte, ilacın salım hızı üzerine çok az veya hiçbir kontrole sahip olmadığı bilinmektedir. Geleneksel ilaçların kullanımı organizmadaki ilaç seviyesindeki dalgalanmalara yol açan, istenmeyen yan etkilere veya hastaya yönelik terapötik yararların yokluğuna neden olan minimum etkili konsantrasyondan daha düşük seviyelere ulaşabilir veya minimum toksik konsantrasyonunu aşabilmektedir (de Sousa Rodrigues vd., 2013). Geleneksel kontrollü salım sistemlerinden farklı olarak, moleküler baskılanmış polimerler kullanılan kontrollü ilaç salımı sistemlerinde spesifik bir molekülün (örneğin, ilaç etken maddesi) matrikse bağlanma-salınma dengesi ilacın ortamdaki derişimine bağılı olarak sağlanıp, *in vivo* ortamdaki ilaç düzeyinin dengede tutulması amaçlanmıştır. Moleküler baskılama teknolojisi ilaç salımını geri besleme ile belli bir düzeyde tutmaya imkân verdiği gibi enantiyomere özgü ilaç salımına da olanak sağlamaktadır. Baskılama esnasında hedef molekülün 3 boyutlu yapısına özgü tanıma bölgeleri oluşturulmaktadır. Bu sayede ilacın rasemik karışımı kullanıldığında, etkili enantiyomerin seçici olarak salımı sağlanmış olmaktadır (Suedee, Srichana ve Martin, 2000; Cunliffe, Kirby ve Alexander, 2005)

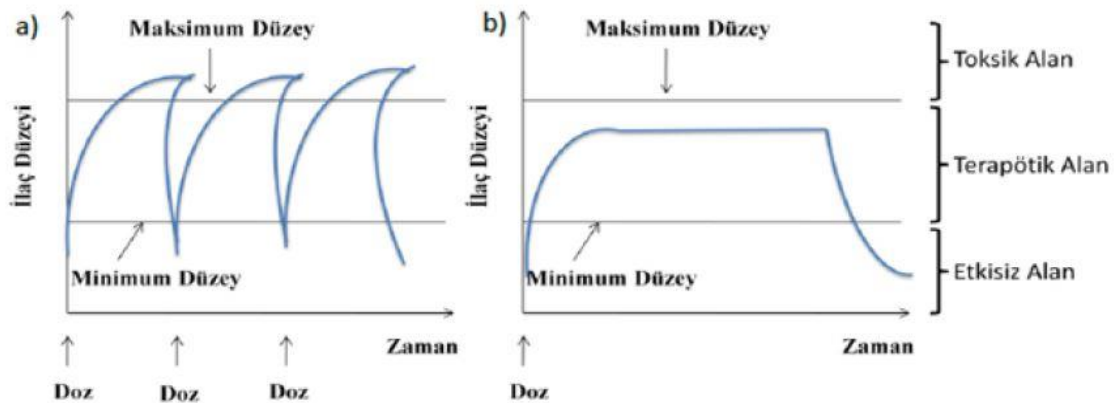
1.7 Kontrollü İlaç Salım Sistemleri

1938 yılına kadar dayanan kontrollü salım sistemleri, farklı tarım ilaçlarının 1950’li yıllarda polimerik taşıyıcılar vasıtasıyla salımının denenmesi ile başlanmıştır. Yapılan bu ilk çalışmalarda, diyaliz tüpü ya da silikon kauçuk tüp içerisine etken madde konulmuş ya da polietilen matriks içine homojen dağıtılması sağlanmıştır (Waitz, Olszewski ve Thompson, 1963; Folkman ve Long, 1964; Desai, Simonelli ve Higuchi, 1965). 1970’li yıllara gelindiğinde ise, yapılan çalışmalar katı polimerik yapılardan daha büyük molekülü ilaçların sürekli salımı şeklinde gerçekleştirmiştir (Kost ve Langer, 1984). İlaçların salımını kontrollü olarak gerçekleştiren polimerik taşıyıcıların kullanıldığı sisteme ‘kontrollü salım sistemi’ denilmektedir. Bu sistemler vasıtasıyla ilaç polimerik yapıdan belirli bir süre boyunca salınmaktadır.

Son yıllarda, farmakoloji ve biyomedikal alanlarında akıllı ilaç sistemleri ön plana çıkmaktadır. Yeni teknoloji ve malzemelerin geliştirilmesi ile bilim insanları sadece

farmakoloji alanında değil aynı zamanda terapötik ajanlarda da bu sistemleri kullanmaya başlamışlardır (Elsharkasy vd., 2020).

Kontrollü ilaç salımında etken maddenin hedefi, verilen ilacın vücudun en uygun bölgesine tedavi edici doz düzeyinde salımının yapılmasını sağlamaktır. Bunun yanı sıra, verilen ilacın yan etkilerinin azaltılması, ilacı kullanan hastaya en az doz şeklinde verilmesinin sağlanması ve verilen ilacın farmakolojik etkisinin uzun süre korunması hedeflenmektedir. Ayrıca, kontrollü salım sistemleri ile *in vivo* yarılanma ömrü kısa olan ilaçların parçalanmasının önüne geçilmesi ve yarılanma ömrünün uzatılmasına imkân sağlamaktadır. İlacın verilmesinde kullanılan klasik yöntemlerde, ilaç-derişim profili oldukça dalgalı olmaktadır. Bu, ilacın plazma derişimi etkin düzeyinin altına düşmesini veya güvenilir düzeyin (toksik sınır) üstüne çıkabilmesini ifade etmektedir. İlaç derişiminin etkin düzeyin altına düşmesi ya da toksik sınırın üstüne çıkması, etken maddenin boşa harcandığının göstergesidir ve bu da ilacı kullanan hasta için istenmeyen durumlar oluşturabilmektedir. Kontrollü salımda ise, bu durum düşük veya yüksek doz ayırımı olmaksızın ilacın optimum değer aralığında kararlı ve uzun bir süre boyunca salınması amaçlanmaktadır. Bütün kontrollü salım sistemlerinde ilacın güvenliğinin ve tedavinin etkinliğinin artırılması amaçlanmaktadır. Her etken maddenin ‘terapötik alan’ denilen etkili olduğu bir plazma aralığı vardır (Şekil 1.16). Burada, ilacın vücudun uygun bölgesine terapötik doz ile salımının sağlanması hedeflenmektedir (Langer, 1998).



Şekil 1.16 İlaç-plazma konsantrasyonunun zamanla değişimi; a) standart dozaj şekli b) kontrollü salım yapan dozaj şekli (Baker, 2012)

1.7.1 Kontrollü Salım Sistemlerinin Sınıflandırılması

Bu sistemler etken madde salım mekanizmalarına göre üç farklı şekilde sınıflandırılabilirler (Şekil 1.17).

1.7.1.1 Difüzyon Kontrollü Sistemler

Difüzyon kontrollü sistemlerde salınan ilacın (etken maddenin) polimerden salınması yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Bu sistemler depo (membran) sistemler ve matris sistemler olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (Memiş, 2021).

- Depo (membran) sistemler: Bu sistemlerde etken madde çözünmüş veya dağılmış olarak çekirdeği şişen veya şişmeyen bir polimer filmle çevrilmiştir. Salım esnasında etken madde membran içinden difüzlenerak dış yüzeye çıkar. Polimerden etken maddenin difüzyonu hız sınırlayıcı adımdır (Siepmann ve Siepmann, 2012).
- Matris sistemler: Bu sistemlerde etken madde, bir polimer içinde çözülmüş ya da partiküller şeklinde disperse edilmiştir. Membran sistemlerde olduğu gibi burada da salım hızını kontrol eden basamak ilacın polimer matris içindeki difüzyonudur (Siepmann ve Siepmann, 2012).

1.7.1.2 Kimyasal Kontrollü Sistemler

Kimyasal kontrollü sistemlerde salınan ilacın (etken maddenin) polimerden salınması kimyasal reaksiyon sonucu olmaktadır ve bu reaksiyon etken maddenin salım hızının belirlenmesini sağlamaktadır. Bu sistemler vücutta aşınan ve zincire takılı sistemler olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (Memiş, 2021).

- Vücutta aşınan sistemler: Bu sistemlerde etken maddenin, polimerik yapının içerisinde hidrolitik veya enzimatik olarak parçalanabileceği bağlar bulunmaktadır. Biyobozunur sistemler olarak adlandırılan bu

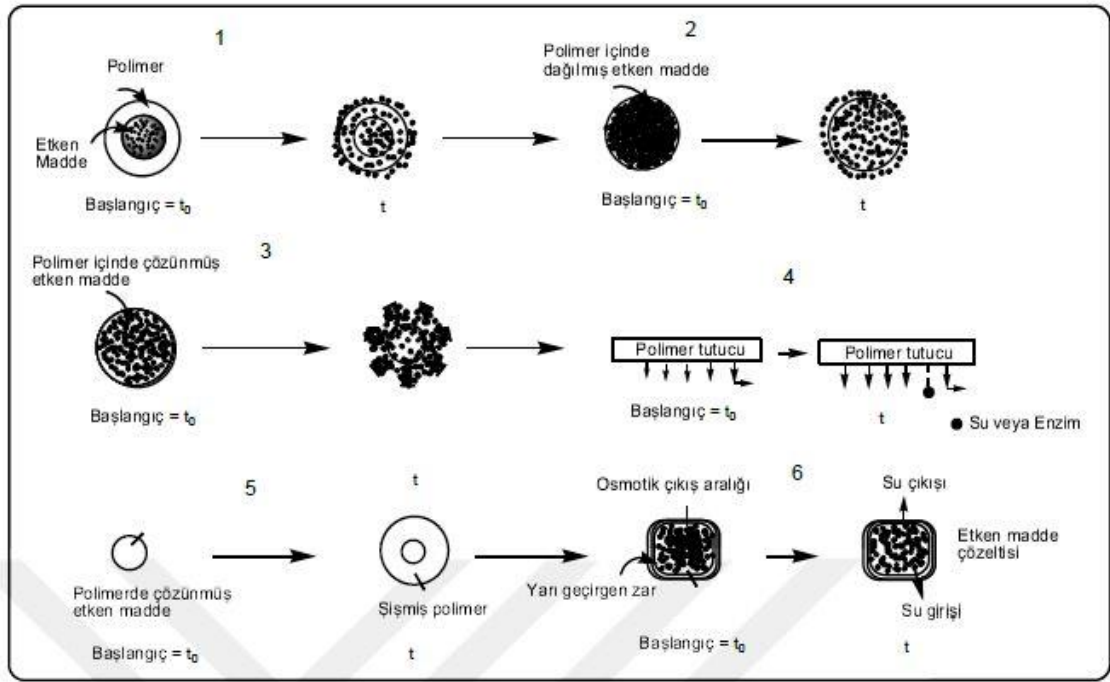
yapılarda, polimerdeki bağların biyolojik yollarla parçalanmasına dayanarak ilacın salımı gerçekleşmektedir (Sinko ve Kohn, 1993).

- Zincire takılı sistemler: Bu sistemlerde etken maddenin, polimerik yapının içerisinde hidrolitik veya enzimatik olarak parçalanabileceği bağlar vücutta aşınan sistemlerden farklı olarak kovalent bağlarla bağlı durumdadır (Sinko ve Kohn, 1993).

1.7.1.3 Çözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler

Çözücünün harekete geçirildiği sistemlerde salınan ilacın (etken maddenin) polimerden salınma esnasında ortamdaki sıvının önemli rolü bulunmaktadır. Bu sistemler şişme kontrollü sistemler ve ozmotik kontrollü sistemler olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (Memiş, 2021).

- Şişme kontrollü sistemler: Bu sistemlerde etken madde, çapraz bağlı polimerin içerisinde bulunmaktadır. Su veya biyolojik sıvı gibi salınma ortamında polimerin içindeki ilaç moleküllerinin dış ortama difüzyonu gerçekleşir. Etken maddenin salımında ve miktarında polimerin kimyasal yapısı, çapraz bağ oranı önemli rol oynamaktadır (Caló ve Khutoryanskiy, 2015).
- Osmotik kontrollü sistemler: Bu sistemlerde etken madde, yarı geçirgen bir zar içerisinden salınmaktadır. Su veya biyolojik sıvı gibi salınma ortamında polimerin içindeki ilaç molekülleri, yarı geçirgen zarın gözeneklerinden içeri nüfuz ederek giren dış ortamdan gelen moleküller ile çözölmektedir. Fakat, membran içerisinde çözönmüş olan ilaç moleküllerinin dışarı çıkabilmesi için bu membranın yüzeyinde delik açılması gereklidir. Ayrıca, bu sistemlerdeki etken maddenin salımı ilaç konsantrasyonu çok yüksek olduğundan sıfırıncı mertebeden olup, salım osmotik kontrollü olarak gerçekleşmektedir (Caló ve Khutoryanskiy, 2015).



Şekil 1.17 Kontrollü salım yapan polimerik sistemlerden etkin madde salım mekanizmaları: 1- Membran sistemi, 2-Matris sistemi, 3-Vücutta aşınan istem, 4-Zincire takılı sistem, 5-Şişme kontrollü sistem, 6-Osmotik kontrollü sistem (Tarhan, 2017)

1.8 Deneysel Tasarım Yöntemleri

Son zamanlarda, analitik kimyada neredeyse her aşamada istatistiksel yöntemlerin kullanılması artık yaygın hale gelmektedir. Kimya ve ilgili bilim alanlarında klasik ve enstrümental yaklaşımlardan faydalanılarak üretilmiş olan deneysel sonuç ve yorumların kabul edilebilirliği, ancak istatistiksel yöntemler kullanılarak mümkün olmaktadır. Bundan da önemlisi, temel istatistiksel kavramlardan yararlanmadan planlanmakta ve yürütülmekte olan deneysel çalışmalardan elde edilen veriler artık günümüzde daha fazla anlam ifade etmektedir (Miller ve Miller, 2012).

Kimyada deneysel verilerin matematiksel ve istatistiksel hesaplamaların değerlendirilmesinde kemometri kullanılmaktadır. İsveçli Svante Wold ve Amerikalı Bruce R. Kowalski tarafından ilk kez 1970 yıllarının başlarında kimya alanında kemometri uygulanmıştır. Kemometrinin başlıca kullanım alanları arasında istatistik, deneysel tasarım, modelleme, sınıflandırma, yapısal analiz, kalibrasyon ve optimizasyon gibi bazı alanlar vardır (Otto, 2016).

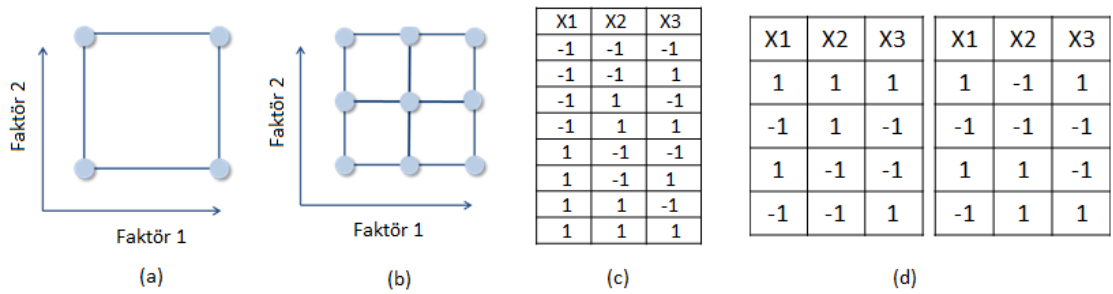
1.8.1 Tarama Tasarım Yöntemleri

Bir çalışmanın sonucuna çok sayıda değişkenin etki etmesi durumunda, bu değişkenlerden hangilerinin sonuç üzerinde etkili olacağının belirlenmesi için kullanılan yöntem tarama tasarım yöntemidir (Irfan vd., 2012). Başlıcaları aşağıda yer almaktadır:

- Tam Faktöriyel Tasarımlar
- Kısmi Faktöriyel Tasarımlar
- Plackett-Burman Tasarımlar

1.8.1.1 Faktöriyel Tasarımlar

İki seviyeli faktöriyel tasarımlara bakıldığında, bu tasarımların tarama amaçlı olarak değişkenlerin ana etkilerini ve birbirleri ile ilgili etkileşimlere yönelik bilgi vermenin ötesine geçememektedir. İki ve üç değişkenli olmak üzere bazı tasarımlar Şekil 1.18’de gösterilmişlerdir. Buna göre bu değişkenlerin en düşük seviyesi -1 ile ifade edilirken, en yüksek seviyesi +1 olarak ifade edilmektedir. Değişken sayısının k , seviyesinin ise L olarak ifade edildiği durumlarda deney modeli L^k kadar olacak şekilde oluşturulur (Hibbert, 2012).



Şekil 1.18 Tam faktöriyel tasarımlar a) 2-değişkenli, 2-seviyeli tasarım, b) 2-değişkenli, 3-seviyeli tasarım. Her nokta bir deney için değişken değerlerini göstermektedir. c) 2³ faktörlü (X) deneysel tasarım matrisi, d) 2³ faktörlü kısmi faktöriyel tasarım matrisi (Hibbert, 2012)

1.8.1.2 Kısmi Faktöriyel Tasarımlar

Kısmi faktöriyel tasarımlarda ise, tam faktöriyel tasarımdaki bazı noktalar seçilerek daha az oranda deney sayısı içermekte olan bir tasarım modeli oluşturulmaktadır. Şekil 1. 18d'ye bakıldığında 2^3 faktör için kısmi faktöriyel tasarım modeli uygulanarak 4 deneysel çalışma gerçekleştirilmesi örnek olarak verilmektedir. Deney sayılarında azaltılma yapılması sebebiyle faktörlerin bazı etkileşimlerinin incelenememesi bu tasarımın dezavantajlarından (Hibbert, 2012).

1.8.1.3 Plackett-Burman Tasarımlar

Plackett-Burman deney tasarımı, 1946 yılında Plackett ve Burman tarafından geliştirilmiştir. Değişken sayısının 7, 11, 15, 19, 23 ve 27 gibi çok olduğu durumlarda deneysel çalışmaların sayısının artacağından faktöriyel tasarımlar pek tercih edilmemektedir. Durum böyle olduğunda, sonuca etki eden ana faktörleri belirlemek için Plackett-Burman tasarımından yararlanılır. Ancak, bu tasarım ile değişkenler arası etkileşimler incelenememektedir. Bu tasarımda deneysel model Tablo 1.1'de yer alan standart tablolardan faydalanarak oluşturulmaktadır. Plackett-Burman tasarımında Tablo 1.1'de görüldüğü gibi, deneysel çalışma sayısı değişken sayısının bir fazlasıdır (Hibbert, 2012).

Tablo 1.1 Plackett-Burman deneysel tasarımı ilk deney için kodlanmış değişken seviyeleri

Deney Sayısı (n)	Değişken Sayısı (k)	İlk deney için (n=1) Değişken Seviyelerinin Kodlaması
8	7	+++--+
12	11	++-+++--+
16	15	++++-+---+---
20	19	++-++++-+-+-----
24	23	+++++-+---+---+---+---

1.8.2 Optimizasyon Yöntemleri

Tarama tasarım yöntemleri, bir deneysel çalışmanın sonucunu etkileyen anlamlı (significant) değişkenlerin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Deneysel çalışmadaki ana değişkenler tarama yöntemleriyle belirlenir. Bundan sonraki aşamada, optimizasyon ve doğrulama yöntemleri aracılığıyla en iyi sonucu elde edilebilmesi için bu değişkenlerin sonucu etkisi, optimum seviyeleri ve ayrıca değişkenler arasındaki etkileşim incelenebilmektedir. Optimizasyon tasarım yöntemlerindeki bazı deneylerin tekrar edilmesiyle hata hesabı yapılabilir. Optimizasyon yöntemi ile gerçekleştirilen deneysel çalışmanın sonrasında matematiksel modeller oluşturabilmekte ve değişkenlerin deneyin sonucuna olan parabolik etkileri incelenebilmektedir (Hibbert, 2012).

Başlıca optimizasyon tasarım yöntemleri aşağıdaki gibidir:

- Merkezi Kompozit Tasarımlar (Central Composite Design, CCD)
- Box-Behnken Tasarım Yöntemleri
- Doehlert Tasarım
- D-Optimal Tasarımlar
- Karışım Tasarımları

1.8.2.1 Merkezi Kompozit Tasarımlar (CCD)

Faktöriyel tasarım noktalarına merkez (center) ve yıldız (star) noktalarının eklenmesiyle oluşturulan merkezi kompozit tasarım yöntemi analitik kimya alanında yaygın olarak kullanılan bir cevap yüzey yöntemidir (Response Surface Method, RSM). CCD'de her faktör için 5 seviye ($-\alpha$, -1, 0, +1, $+\alpha$) belirlenen tasarım, Box-Wilson Merkezi Kompozit Tasarım olarak da bilinmektedir. $-\alpha$; en düşük seviye yıldız (star) noktayı, -1; faktöriyel noktayı, 0; merkez noktayı, +1; faktöriyel noktayı ve $+\alpha$; en yüksek seviye yıldız (star) noktayı ifade etmektedir. α değeri Eşitlik 1.1'e göre hesaplanmaktadır.

$$\alpha = [2^k]^{1/4} \quad (1.1)$$

CCD tasarımı yapılmaması gerekli olan deney sayısı Eşitlik 1.2 ile hesaplanmaktadır.

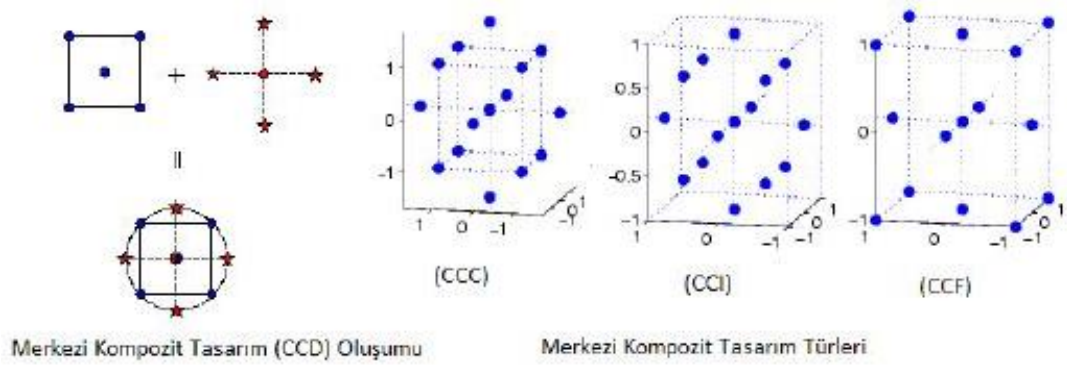
$$\text{Toplam deney sayısı} = 2^k + 2 \cdot k + m + r \quad (1.2)$$

Bu eşitlikte, k: değişken sayısı, m: merkez nokta sayısı ve r: merkezdeki tekrar sayısını ifade etmektedir.

CCD'ler üç farklı tür olmak üzere uygulabilmektedirler. Bunlar,

- ✓ Sınırlandırılmış Merkezi Kompozit (Central Composite Circumscribed (CCC))
- ✓ Yüz Merkezli Merkezi Kompozit (Central Composite Face Centered (CCF))
- ✓ Yazı tipli Merkezi Kompozit (Central Composite Inscribed (CCI))

Şekil 1.19'da şematik olarak yukarıda yer alan merkezi kompozit tasarım türleri gösterilmiştir.



Şekil 1.19 Merkezi kompozit tasarım (CCD) oluşumu ve türlerinin şematik gösterimi a) CCC tasarım, b) CCI tasarım, c) CCF tasarım (<http://www.itl.nist.gov>)

1.8.2.2 Box-Behnken Tasarım Yöntemleri

1960 yılında Box ve Behnken tarafından geliştirilen Box-Behnken tasarımları üç ya da daha fazla sayıda değişkenli, üç seviyeli bir tasarım matrisi oluşturulmaktadır (Şekil 1.20) (Hussein, 2015).

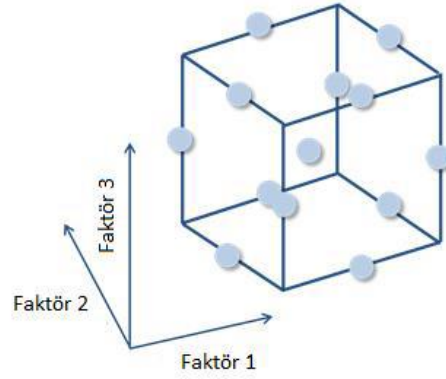
Box-Behnken tasarımının üç seviyeli ve küresel bir tasarıma sahip olması sebebiyle merkezi kompozit tasarımına göre daha basit ve daha avantajlı olan bir tasarımdır. Bu tasarımda, tamamlanmamış bir blok tasarım iki seviyeli ve çok değişkenli bir tasarımla birleştirilerek oluşturulmaktadır (Hibbert, 2012).

Box-Behnken tasarımları için deney sayısı aşağıda yer alan Eşitlik 1.3'te verilmektedir.

$$\text{Toplam deney sayısı} = 2k(k-1) + n_c \quad (1.3)$$

Bu eşitlikte yer alan k değişken sayısını, n_c ise merkez noktasındaki deney sayısını temsil etmektedir. Tasarımdaki tüm değişkenlerin alt ve üst sınırlar aynı anda hiçbir zaman kapsamadığı için uç değerlerin yaratacağı tatmin edici olmayan sonuçlarda böylelikle engellenmiş olmaktadır (Hibbert, 2012).

2007 yılında Ferreira ve arkadaşları tarafından Box-Behnken tasarımlarının merkezi kompozit üzerinde kullanımı geliştirilmiştir. Optimum değer in orta nokta olduğu biliniyor ise ve faktör sayısının da ikiden fazla olduğu durumda Box-Behnken tasarımı kullanmak uygun olmaktadır (Hibbert, 2012).



Şekil 1.20 Üç faktörlü Box-Behnken Tasarım (Hibbert, 2012)

1.8.2.3 Doehlert Tasarım

Deneydeki değişkenler için farklı seviyelerin kullanılabildiği etkili olan tasarım Doehlert tasarımlarıdır. Daha önemli kabul edilen faktörlerin, daha fazla seviyede ölçülebildiği bir tasarımdır. Bu tasarımda, verilen değişken alanının olabildiğince düzgün bir şekilde doldurmaya çalışır (Hibbert, 2012).

Doehlert tasarımındaki toplam deney sayısı Eşitlik 1.4'e göre hesaplanmaktadır.

$$\text{Toplam deney sayısı} = 2k + k + nc \quad (1.4)$$

bu eşitlikteki k faktör sayısını, nc ise merkezi noktadaki deney sayısını ifade etmektedir.

1.8.2.4 D-Optimal Tasarımlar

Faktör alanına eşit olarak ulaşılamadığı durumlarda (örn, çözünen madde konsantrasyonları veya çözücü bileşimi mümkün olmadığında) tercih edilen ve popüler hale gelen gelmeye başlayan tasarım D-Optimal tasarımlardır. Bir diğer avantajı deney sayısının belirtilmesi olmaktadır. Bu tasarım yöntemi ile tasarım noktalarının optimal dağılımı hesaplanabilmektedir (Hibbert, 2012).

1.8.2.5 Karışım Tasarımları

Karışım tasarımları özel bir yöntemdir ve faktörlerin toplam bazı sabit değerlere sahip olduğunda bu yöntem tercih edilmektedir. Örneğin, kromatografideki farklı bileşenlerden oluşan mobil fazın toplamdaki bileşimi %100 olmaktadır. Mobil faz bileşimleri asetonitril, metanol ve su olduğu durumda bir çözücünün bileşimi sabit tutularak diğer iki bileşenin % bileşimleri değiştirilmektedir. Bu tasarım mevcut tasarım alanını üç boyutlu faktör alanda üçgen bir düzlem haline gelmektedir (Hibbert, 2012).

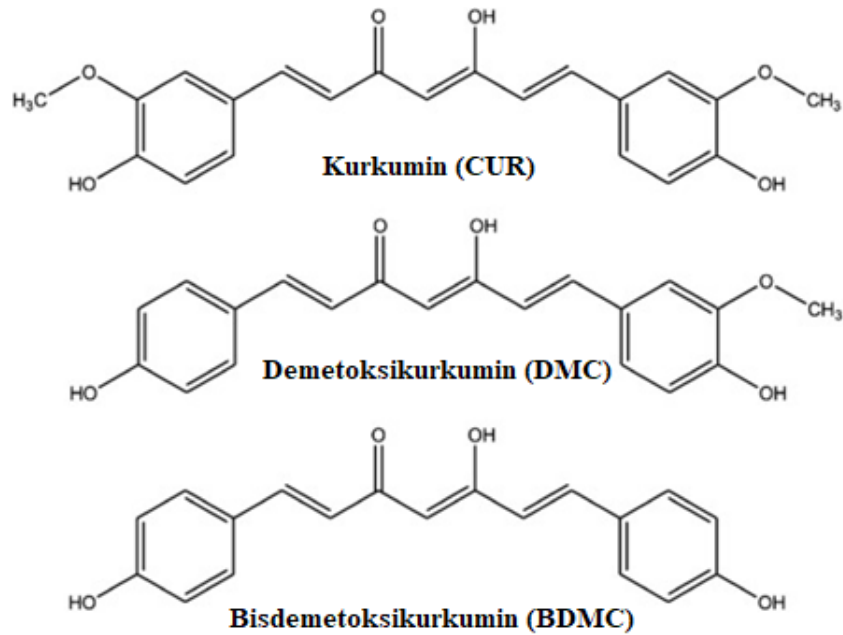


BÖLÜM İKİ

MATERYAL VE METOT

2.1 Reaktifler

Kurkumin (CUR, $\geq 99,5$ HPLC saflıkta), demetoksikurkumin (DMC, ≥ 98 HPLC saflıkta), bisdemetoksikurkumin (BDMC, ≥ 98 HPLC saflıkta), kitosan (CTS, orta molekül ağırlıklı, %75-85 deasetilasyon derecesine sahip), polihidroksi fulleren (FUL, suda çözünür), kaffeik asit (CA, ≥ 98 HPLC saflıkta), kolin klorür (ChCl, ≥ 99 analik saflıkta), formik asit (FA), sodyum dodesil sülfat (SDS, ≥ 99 analik saflıkta) etilenglikol dimetakrilat (EGDMA, %98 saflıkta), asetonitril (ACN, HPLC saflıkta), sodyum hidroksit (pellet, %99 analik saflıkta) ve asetik asit Sigma-Aldrich (St. Louis, ABD) firmasından temin edilmiştir. Azobisisobütironitril (AIBN) Fluka (Buchs, İsviçre) firmasından temin edilmiştir. N-hegzadekan ve saf etanol ($\geq 99,5$ analik saflıkta) Merck (Darmstadt, Almanya) firmasından temin edilmiştir. Trikloroasetik asit (TCA) Carlo Erba firmasından temin edilmiştir. Kullanılan diğer tüm kimyasallar analitik saflıktadır. Bu çalışmada kullanılan saf su, Millipore Milli-Q ultra saf su arıtma sistemi (Milford, MA, ABD) kullanılarak hazırlanmıştır.



Şekil 2.1 Kurkumin ve analoglarının (demetoksikurkumin ve bisdemetoksikurkumin) yapıları

2.2 Kurkumin Baskılanmış Nanokompozitin Hazırlanması

Kurkumin baskılanmış organik-inorganik hibrit nanokompozitin hazırlanması için öncelikle fonksiyonel monomer olarak N-izopropilakrilamid (NIPAAM) ve 1-vinylimidazol (VI) ve inorganik katkı maddesi olarak da NiFe_2O_4 ile modifiye edilmiş manyetik çok duvarlı karbon nanotüp (NiFe_2O_4 -oMWCNT) kullanılarak NIPAAM-VI- NiFe_2O_4 -oMWCNT@MIP nanokompoziti, uniform deneysel tasarım yöntemiyle ve çökeltme polimerizasyonuna göre sentezlenmiştir. Sentez parametrelerini etkileyen altı değişkenin (fonksiyonel monomerlerin miktarı (VI, 0.1–1.0 mmol, NIPAAM, 1.0–10.0 mmol), çapraz bağlayıcı miktarı (EGDMA, 5.0–50.0 mmol), başlatıcı miktarı (20–100 mg), kalıp molekül miktarı (CUR, 0.1–1.0 mmol) ve porojenik solvent türü (asetonitril, toluen veya DMSO)) kurkuminin adsorpsiyon kapasitesine (Q) etkisi uniform deneysel tasarım yöntemiyle incelenmiştir. Daha sonra, sentezlenen NIPAAM-VI- NiFe_2O_4 -oMWCNT@MIP nanokompozitinden kurkuminin kontrollü salım davranışları araştırılmıştır. Ancak, yapılan çalışmalarda sentezlenen nanokompozitten kurkumin salım miktarının (~%15) oldukça düşük olması nedeniyle çalışmanın devamında NIPAAM-VI- NiFe_2O_4 -oMWCNT@MIP nanokompoziti yerine son yıllarda, MIP'lerin seçiciliğini ve afinitesini geliştirmek için tercih edilen derin ötektik solventin (DES) fonksiyonel monomer olarak kullanıldığı CTS-DES-FUL@MIP nanokompoziti deneysel tasarım yöntemi ile sentezlenmiş ve çalışmalara bu nanokompozitle devam edilerek kurkuminin kontrollü salım çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

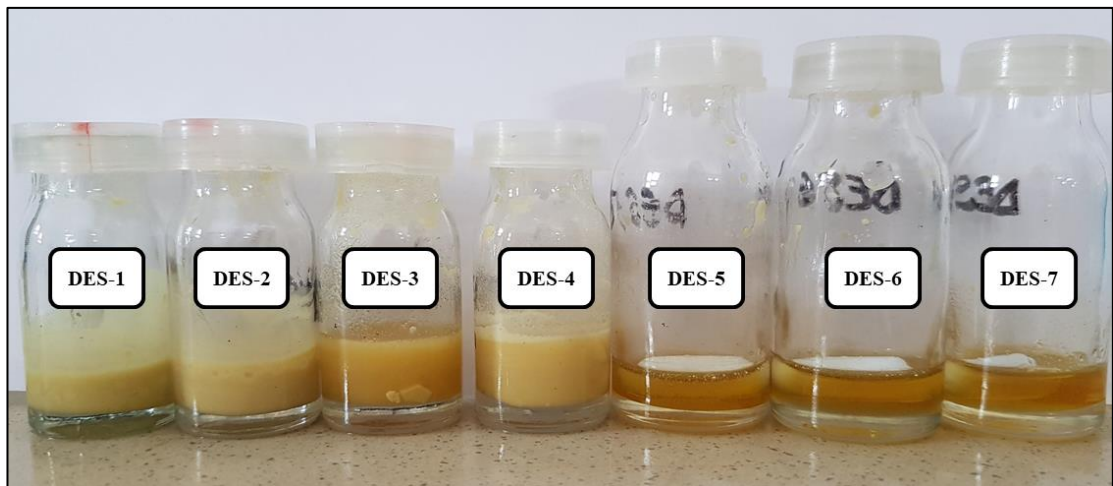
2.3 Derin Ötektik Solventlerin (DES) Hazırlanması

Farklı molar oranlarda kafeik asit (CA), kolin klorür (ChCl) ve formik asitten (FA) oluşan DES (CA-ChCl-FA) karışımları ısıtma yöntemine göre hazırlanmıştır (Tablo 2.1). Karışım, berrak ve homojen bir sıvı oluşana kadar 80 °C'de manyetik karıştırıcı ile karıştırılmıştır.

Tablo 2.1 Hazırlanan derin ötektik solventlerin (DES) molekül oranları

DES	DES Molekül Oranı (mmol)		
	Kaffeik Asit (CA)	Kolin Klorür (ChCl)	Formik Asit (FA)
DES-1	1	1	0,5
DES-2	1	1	1
DES-3	1	2	1
DES-4	1	2	2
DES-5	1	3	1
DES-6	1	3	2
DES-7	1	3	3

Bu çalışmada fonksiyonel monomer olarak farklı molar oranlara sahip DES (CA-ChCl-FA) karışımları seçilmiştir. Şekil 2.2'den görülebileceği üzere, hazırlanan DES karışımlarından ilk dört tanesi DES-1 (1:1:0,5), DES-2 (1:1:1), DES-3 (1:2:1) ve DES-4 (1:2:2) oda sıcaklığında yüksek viskoziteli ve bulanık halde bulunmaktadır. Öte yandan, DES-5 (1:3:1), DES-6 (1:3:2) ve DES-7 (1:3:3) oda sıcaklığında şeffaf sıvılardır ve düşük viskoziteye sahiptirler. Ancak, DES-5 (1:3:1) ve DES-7 (1:3:3) karışımları bekledikçe daha viskoz hale gelmişlerdir. Buna göre, DES-6 karışımı, oda sıcaklığında daha düşük viskozite gösterdiğinden, CTS-DES-FUL@MIP nanokompozitlerin sentezinde optimal fonksiyonel monomer olarak DES-6 seçilmiştir.



Şekil 2.2 Hazırlanan DES karışımlarından görüntüler

2.4 Kurkumin Baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP Nanokompozitin Sentezi

Farklı koşullar altında kurkuminin baskılanması için bazı moleküler baskılanmış nanokompozitler (CTS-DES-FUL@MIP) miniemülsiyon polimerizasyonuna göre sentezlenmiştir. Bunun için, uygun miktardaki CTS öncelikle 60 °C’de %1’lik asetik asit çözeltisinde manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak çözünmüştür. Çözünen kitosan çözeltisi üzerine kalıp molekül olan 5 mg CUR eklenerek çözünmesi sağlanmıştır. Bunun üzerine, uygun miktarlarda FUL, DES, hegzadekan ve EGDMA eklenmiştir. Sonrasında, karışım üzerine polimer başlatıcı olan 50 mg AIBN eklenerek karışımın homojen hale gelmesi için 10 dk karışmaya bırakılmıştır. Bu işlem ile CUR ve fonksiyonel monomerler (CTS ve DES) arasında kompleks oluşumu sağlanmıştır. Oluşan bu organik faz enjektöre çekilerek, uygun hacimdeki sulu SDS çözeltisinin üzerine homojenizatör altında yavaşça damlatılmış ve 10 dk boyunca homojenizasyonu sağlanmıştır. Ortamdan oksijenin uzaklaştırılması için, emülsiyon karışımı 10 dk azot altında karıştırılmıştır. Polimerizasyonun gerçekleşmesi için sonrasında uygun karıştırma hızı ve sıcaklık koşullarında 24 saat manyetik karıştırıcı altında karışmaya bırakılmıştır (Tablo 2.2). Polimerizasyon sonunda, tepkimeye girmeyen monomerlerin uzaklaştırılması için su ve metanol yıkaması yapılarak 50 °C’de kurumaya bırakılmıştır. Polimer matriksindeki kalıp molekül olan CUR’un uzaklaştırılması amacıyla MeOH/Asetik asit (9:1, v/v) ile kalıp molekül gözlenmeyene kadar yıkama yapılmıştır. Kurkumin baskılanmamış nanokompozitin (CTS-DES-FUL@NIP) sentezlenmesi için ise, kalıp molekül olan CUR ortama eklenmeden polimerizasyon işlemi gerçekleştirilmiştir.

2.5 Kurkumin Baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP Nanokompozitin Karakterizasyonu

Fourier transform kızılötesi spektroskopisi (FTIR, Thermo scientific NICOLET iS10), oda sıcaklığında ve önceden herhangi bir numune hazırlığı yapılmadan 400-4000 cm⁻¹ aralığındaki fonksiyonel grupların tanımlanması için kullanılmıştır. Moleküler baskılanmış polimerlerin morfolojik yapısı taramalı elektron mikroskobu (SEM, COXEM EM-30 Plus, Daejeon, Kore) ile belirlenmiştir. Moleküler

baskılanmış polimerlerin termal kararlılığı, termal gravimetrik analiz cihazında (TGA, Perkin Elmer STA 6000, Massachusetts, ABD) 30 °C'den 1000 °C'ye kadar, nitrojen akışında (10 mL/dak) 20°C/dk'lık bir ısıtma hızıyla gerçekleştirilmiştir.

2.6 Kurkumin Baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP Nanokompozitlerin Adsorpsiyon Çalışmaları

Kurkuminin adsorpsiyonu için, 0,002 g kurkumin baskılanmış nanokompozitin (CTS-DES-FUL@MIP) üzerine 2 mL CUR çözeltisi (25 mg L⁻¹) eklenmiş ve 10 dk boyunca vorteks ile karıştırılarak kurkuminin adsorpsiyonu gerçekleştirilmiştir. Daha sonra, 10000 rpm'de 5 dk boyunca santrifüj yapılarak üst fazda HPLC'de kurkumin analizi yapılmıştır. CTS-DES-FUL@MIP üzerine adsorbe edilen CUR miktarı,

$$Q = \frac{(C_i - C_f) \times V}{m} \quad (2.1)$$

eşitliği kullanılarak hesaplanmıştır. Bu eşitlikte, Q, gram polimer başına adsorplanan CUR miktarı (mg/g); C_i, başlangıç CUR konsantrasyonunu (mg L⁻¹); C_f, adsorpsiyon sonrası belirlenen CUR konsantrasyonu (mg L⁻¹); m, kuru polimer ağırlığı (g); V ise adsorpsiyon hacmini (L) ifade eder.

2.7 Seçicilik Çalışması

CTS-DES-FUL@MIP'lerin seçici tanıma performansını göstermek için, kurkumin (CUR), demetoksikurkumin (DMC), bisdemetoksikurkumin (BDMC) çözeltileri ile adsorpsiyon deneyi yapılmıştır. CTS-DES-FUL@MIP'lerin spesifik tanıma yeteneği, aşağıda yer alan tanımlanan baskılama faktörü (α) ile değerlendirilmiştir:

$$\alpha = \frac{Q_{CTS-DES-FUL@MIP}}{Q_{CTS-DES-FUL@NIP}} \quad (2.2)$$

burada $Q_{\text{CTS-DES-FUL@MIP}}$ 'ler ve $Q_{\text{CTS-DES-FUL@NIP}}$ 'ler, sırasıyla CTS-DES-FUL@MIP'lerin ve CTS-DES-FUL@NIP'lerin adsorpsiyon kapasitesini göstermektedir.

CTS-DES-FUL@MIP'lerin seçiciliği, aşağıdaki gibi tanımlanan seçicilik faktörü (β) aracılığıyla ayrıca değerlendirilmiştir:

$$\beta = \frac{\alpha_1}{\alpha_2} \quad (2.3)$$

burada α_1 , CUR kalıbına yönelik baskılama faktörüdür ve α_2 , DMC ve BDMC gibi analog bileşiklere yönelik baskılama faktörüdür.

2.8 Deney Tasarımı

2.8.1 Plackett–Burman Tasarımı Kullanılarak Kurkumin Baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP Nanokompozitlerin Sentez Parametrelerinin Taranması

Plackett Burman tasarımı, birkaç deneysel çalışma yapılarak bir süreci etkileyen çok sayıda faktör arasından önemli faktörleri belirlemek için çok verimli bir tarama yöntemidir. Plackett-Burman tasarımı, bu çalışma kapsamında kurkuminin baskılanması için önemli parametreleri belirlemek için kullanılan istatistiksel bir tekniktir. Kitosan miktarı (%w/v, X_1), fulleren miktarı (mg, X_2), SDS hacmi (mL, X_3), karıştırma hızı (rpm, X_4), sıcaklık ($^{\circ}\text{C}$, X_5), çapraz bağlayıcı miktarı (mmol, X_6), hegzadekan miktarı (mL, X_7) ve DES miktarı (mL, X_8) deney için seçilen sekiz parametredir (Tablo 2.2). Deneyleri tasarlamak ve analiz etmek için MINITAB® 17 (Minitab Inc., ABD) istatistik yazılımı kullanılmıştır. Belirlenen sekiz parametre, MINITAB® 17 yazılımında 12 deneysel tasarım vermiştir. Plackett-Burman tasarımı ile kurkuminin baskılanması için önemli parametrelerin belirlenmesi hedeflenmektedir.

Her parametrenin kurkuminin adsorpsiyonu üzerindeki etkisi (cevabı) aşağıdaki Eşitlik 2.4 kullanılarak hesaplanmıştır:

$$Y = A_0 + B_i X_i \quad (2.4)$$

Y'nin cevabı gösterdiği yerde (kirkuminin adsorpsiyon kapasitesi), A_0 model kesişimidir; B_i , doğrusal faktör katsayısıdır ve X_i , her bir değişkenin düzeyidir. Regresyon analizinde olasılık değeri (p değeri) 0,05'ten küçük olan faktörlerin kurkuminin adsorpsiyonu üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu kabul edilmiştir ve RSM ile daha da optimize edilmiştir.

Plackett–Burman yönteminde, n değişkenin iki düzeyde değerlendirilmesine izin verilmektedir: sekiz değişkenin 12 deneysel denemede (düşük düzey için -1, yüksek düzey için +1) değerlendirilmiştir (Tablo 2.2).

Tablo 2.2 Plackett-Burman yöntemine göre tarama parametreleri

Faktörler					Seviyeler						
					Düşük (-1)			Yüksek (+1)			
X ₁ - Kitosan miktarı (%w/v)					0,1			0,3			
X ₂ - Fulleren miktarı (mg)					2			10			
X ₃ - SDS hacmi (mL)					30			100			
X ₄ - Karıştırma hızı (rpm)					200			1000			
X ₅ - Sıcaklık (°C)					50			80			
X ₆ - Çapraz bağlayıcı miktarı (mmol)					10			20			
X ₇ - Hegzadekan miktarı (mL)					0,2			1,0			
X ₈ - DES miktarı (mL)					0,25			1,0			
		Faktörler									Cevap
Deney		X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆	X ₇	X ₈		Q
1		0,1	10	30	200	50	20	1,0	1,0		3,398
2		0,3	2	100	200	50	10	1,0	1,0		13,379
3		0,1	2	30	200	50	10	0,2	0,25		13,301
4		0,3	2	100	1000	50	20	0,2	0,25		3,612
5		0,1	10	100	1000	50	20	1,0	0,25		2,777
6		0,1	2	30	1000	80	20	0,2	1,0		3,495
7		0,1	2	100	1000	80	10	1,0	1,0		5,049
8		0,1	10	100	200	80	10	0,2	0,25		12,447
9		0,3	10	30	1000	80	10	1,0	0,25		7,534
10		0,3	10	30	1000	50	10	0,2	1,0		2,854
11		0,3	10	100	200	80	20	0,2	1,0		3,146
12		0,3	2	30	200	80	20	1,0	0,25		1,922

Ana parametreler Pareto grafiği kullanılarak değerlendirilecektir. Deneylerin sonuçlarının bir Pareto grafiği üzerinde gösterilmesi tüm bileşenlerin temel etkilerinin tespit edilmesi ve karşılaştırılmasını kolaylaştıracaktır.

2.8.2 Tepki Yüzeyi Metodolojisi (RSM) Kullanılarak Kurkumin Baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP Nanokompozitlerin Sentez Parametrelerinin Optimizasyonu

Plackett-Burman yöntemi ile farklı parametrelerin taranması sonuçlarına göre karıştırma hızı (X_4) ve çapraz bağlayıcı miktarı (X_6) kurkuminin adsorpsiyonu için önemli bulunmuştur. Belirlenen bu iki parametre (değişken), tepki yüzeyi metodolojisi (RSM) kullanılarak optimize edilecektir. RSM tasarımı, iki değişken için 18 deneysel deneme içermektedir (Tablo 2.3).

Tablo 2.3 RSM yöntemine göre optimizasyon parametreleri

Faktörler		Seviyeler				
		Düşük (-1)	Merkez (0)	Yüksek (+1)		
X ₄ - Karıştırma hızı (rpm)		200	600	1000		
X ₆ - Çapraz bağlayıcı miktarı (mmol)		10	15	20		
		Faktörler				Cevap
Deney		X ₄	X ₆		Q	
1		600	15		15,725	
2		1000	10		15,023	
3		200	20		15,129	
4		1000	20		15,627	
5		1000	20		15,677	
6		200	10		16,512	
7		600	15		15,753	
8		1000	10		15,029	
9		200	10		16,516	
10		600	15		15,585	
11		200	20		15,133	
12		1000	15		15,374	
13		600	10		15,312	
14		600	15		15,567	
15		600	15		15,473	
16		600	20		14,951	
17		200	15		15,697	
18		600	15		15,457	

Modelin önemi, regresyon katsayıları ve durum istatistikleri, Varyans Analizi (ANOVA) ile belirlenmiştir. Deneysel sonuçlara uyması ve Eşitlik 2.5'te gösterildiği gibi çalışılan parametreler arasındaki ilişkiyi hesaplamak için ikinci dereceden bir polinom denklemi kullanılmıştır:

$$Y = A_0 + \sum_{i=1}^n B_i X_i + \sum_{i=1}^n B_{ii} X_i^2 + \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n B_{ij} X_i X_j \quad (2.5)$$

Y, cevap (kurkuminin adsorpsiyon kapasitesi); X, cevabı etkileyen girdi değişkenleridir; A₀ sabittir (kesme katsayısı); B_i, i'inci lineer katsayıdır; B_{ii}, i. ikinci dereceden katsayı ve B_{ij}, ij. etkileşim katsayısıdır.

2.9 Kurkumin Baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP Nanokompozitin Adsorpsiyon Parametrelerinin Optimizasyonu

Kurkumin baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP nanokompozitin adsorpsiyon kapasitesinin belirlenmesi amacıyla 0,005 g polimer kullanarak ortamın pH'ı, temas süresi, başlangıç kurkumin konsantrasyonu ve sıcaklık gibi adsorpsiyon kapasitesi üzerine etki edebilecek olan adsorpsiyon parametreleri incelenmiştir. pH'ın etkisi 3,0-8,0 pH aralığında 0,1 M asetat tamponu (pH=3,0-5,0) veya 0,1 M fosfat tamponu (pH=6,0-8,0) kullanılarak çözelti pH'ı ayarlanarak incelenmiştir. Temas süresinin adsorpsiyon kapasitesi üzerindeki etkisini belirlemek için, değişen zaman aralığında (0,5-30 dk) adsorpsiyon çalışmaları yapılmıştır. Başlangıç kurkumin konsantrasyonunun adsorpsiyon kapasitesi üzerindeki etkisi de incelenmiştir. Bu amaçla, farklı miktarlarda (25-500 mg L⁻¹ aralığında) CUR içeren sulu çözeltiler, oda sıcaklığında moleküler baskılanmış ve baskılanmamış polimerler ile muamele edilerek çalışılmıştır. Sıcaklığın adsorpsiyon kapasitesi üzerindeki etkisini incelemek için değerler 15 °C ile 45 °C arasında değiştirilerek deneyler gerçekleştirilmiştir. Adsorbe edilen CUR miktarı Eşitlik 2.1' e göre hesaplanarak belirlenmiştir.

2.10 Kurkumin Baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP Nanokompozitinden Kurkumin Salınmasının İncelenmesi

Kurkumin baskılanmış (CTS-DES-FUL@MIP) nanokompozitinden CUR'ın kinetik salımı, simüle edilmiş mide sıvısı (SGF, pH 1,2) ve vücut sıvısı (SIF, pH 6,8) da dahil olmak üzere simüle edilmiş gastrointestinal (SGI) sıvılarında inkübasyon yöntemiyle araştırılmıştır. Bunun için, 100 mg L⁻¹ CUR yüklenmiş 0,01 g polimer kullanılarak 20 mL simüle edilmiş bir mide sıvısı (SGF:DMSO, 9:1, v/v, pH 1,2) salma ortamında 2 saat inkübe edilmiştir ve ardından simüle edilmiş bir vücut sıvısı (SIF:DMSO, 9:1, v/v, pH 6,8) salma ortamında 120 saate kadar 37 °C'lik normal insan vücut sıcaklığında, 200 rpm'de karıştırılarak inkübasyonu gerçekleştirilmiştir. Bu aşamada, hidrofobik CUR'nin sulu çözeltiler içindeki çözünürlüğünü geliştirmek için salma ortamına DMSO çözeltisi eklenmiştir. CUR salım miktarını ölçmek için belirli zaman aralıklarında 1 mL çözeltiden alınmıştır ve ardından başlangıç hacmini sabit tutmak için aynı miktarda SGF:DMSO veya SIF:DMSO çözeltileri ortama eklenmiştir. Salınan CUR miktarının belirlenmesi HPLC analizi ile yapılmıştır. Salım yüzdesi, Eşitlik 2.6'e göre hesaplanmıştır. Buna göre, kurkumin baskılanmış (CTS-DES-FUL@MIP) nanokompozitinden CUR salımı

$$\%Salım = \frac{C_{salım}}{C_{adsorpsiyon}} \times 100 \quad (2.6)$$

verilen eşitlikte $C_{salım}$, ortama salınan CUR konsantrasyonudur (mg L⁻¹) ve $C_{adsorpsiyon}$, kurkumin baskılanmış polimere yüklenen CUR miktarıdır (mg L⁻¹).

2.11 Kurkuminin Yüksek Performanlı Sıvı Kromatografisi (HPLC) ile Analizi

Deneylerdeki kurkumin (CUR) ve analoglarının (demetoksikurkumin (DMC) ve bisdemetoksikurkumin (BDMC)) konsantrasyonu, Thongchai ve Fukngoen'nin yöntemine göre Thermo Scientific Dionex Ultimate 3000 UHPLC sistemi (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, USA) ile analiz edilmiştir (Thongchai ve Fukngoen, 2018). Yapılan adsorpsiyon kapasitesi çalışmalarında kurkumin konsantrasyonunun

belirlenmesi için floresan (FLD) dedektörünün emisyonu ve eksitasyon dalga boyları $\lambda_{\text{ex}} = 426 \text{ nm}$ ve $\lambda_{\text{em}} = 539 \text{ nm}$ olarak ayarlanmıştır. Accucore™ Phenyl-X HPLC kolonu (150mm x 4.6 mm, 2.6 μm , Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, USA) kullanılarak kolon sıcaklığının 30 °C’de olduğu 1,5 ml dk⁻¹’lik bir akış altında mobil faz olarak ACN/%0,1 TCA (40:60, v/v) oluşan izokratik bir yöntem ile analizi gerçekleştirilmiştir.



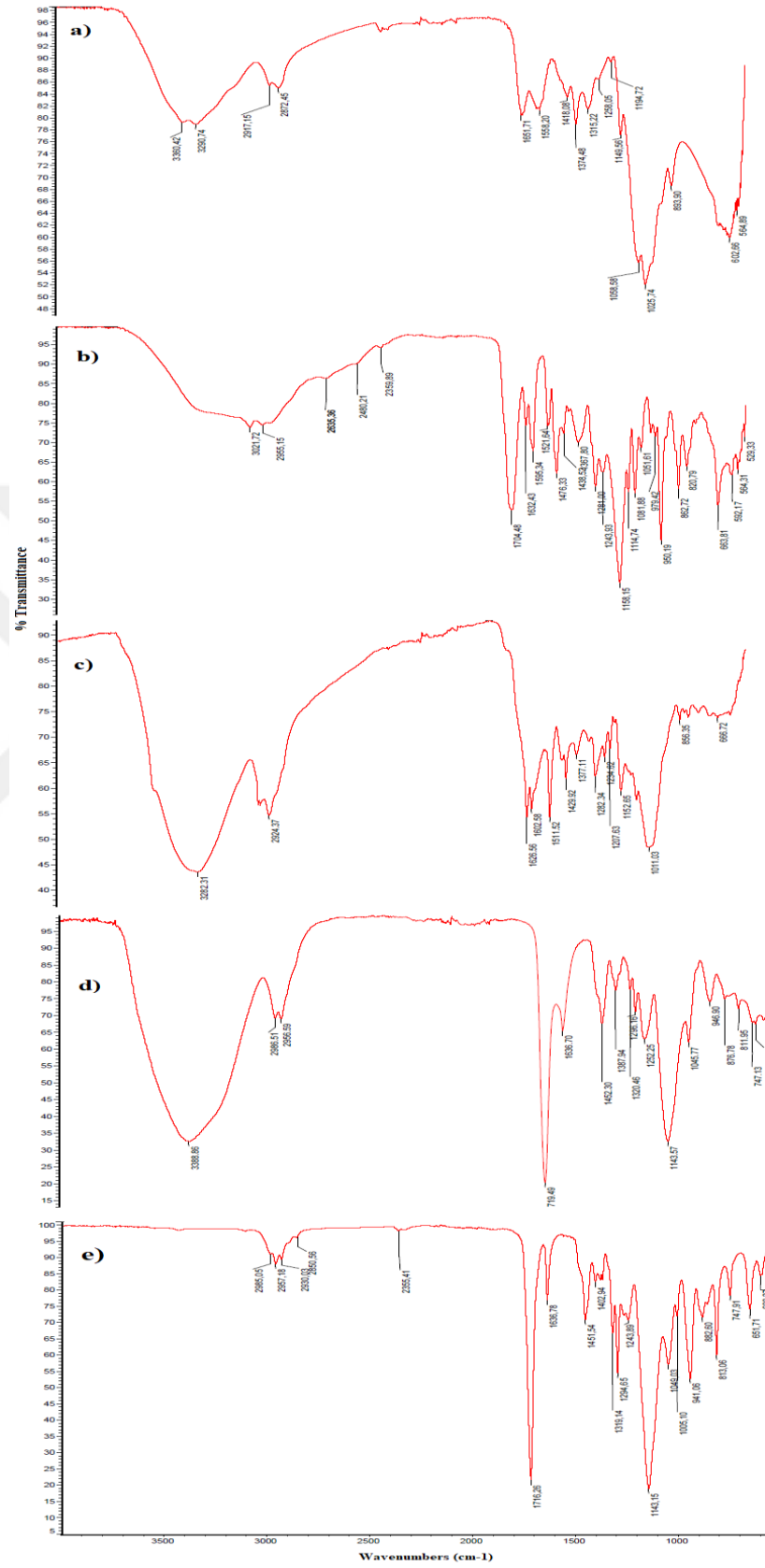
BÖLÜM ÜÇ

BULGULAR VE TARTIŞMALAR

3.1 Kurkumin Baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP Nanokompozitlerin Karakterizasyonu

3.1.1 Kurkumin Baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP Nanokompozitlerin FTIR Spektrumu

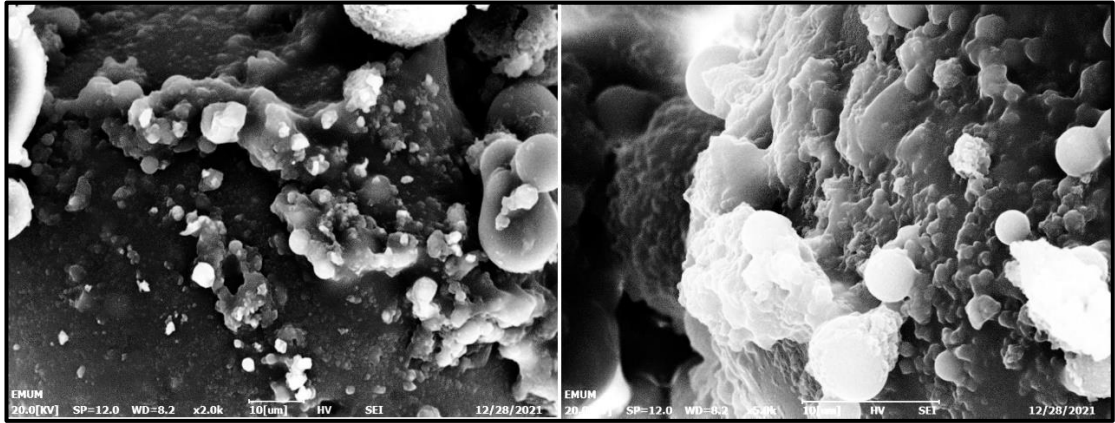
CTS-DES-FUL@MIP'in fonksiyonel gruplarını ve kimyasal yapılarındaki değişiklikleri karakterize etmek için FTIR spektroskopisi kullanılmıştır. Şekil 3.1'de gösterilen FTIR spektrumunda, CTS, DES, CUR, EGDMA ve CTS-DES-FUL@MIP'a ait karakteristik bantlar gösterilmiştir. Şekil 3.1a'daki kitosana ait FTIR spektrumunda, $3360-3290\text{ cm}^{-1}$ arasında -OH ve N-H gerilmesinden kaynaklı karakteristik geniş bir bant vardır. Ayrıca, $\text{C}=\text{O}$ gerilmesinden dolayı 1651 cm^{-1} 'de bir bant ve C-H ve C-O gerilmeleri nedeniyle de sırasıyla 1149 ve 1058 cm^{-1} 'de adsorpsiyon bantları gözlenmiştir (Dai ve Row, 2021). Şekil 3.1b'de DES'e ait FTIR spektrumu verilmiştir. Hidrojen bağı vericisi (HBA) ve hidrojen bağı alıcısı (HBD) arasındaki hidrojen bağları, DES'lerin oluşumu için ana itici güçtür ve DES spektrumlarında, oluşan hidrojen bağlarını gösteren, -OH gerilme titreşimine bağlı 3021 cm^{-1} civarında geniş bir bant vardır. Parmak izi bölgesinde gözlenen 950 cm^{-1} 'deki bandın, ChCl'nin amonyum C-N grubunun gerilme titreşimine bağlanmıştır (Ma ve Row, 2021). Şekil 3.1c'de CUR'nin FTIR spektrumu, alkenler ($\text{C}=\text{C}$) ve karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gruplarının örtüşen gerilme titreşimlerine karşılık gelen, 1626 cm^{-1} 'de gerilme titreşimlerini gösterir. FTIR spektrumu ayrıca -OH grupları nedeniyle 3282 cm^{-1} 'de gerilme titreşimi, 1429 cm^{-1} 'de $\text{C}=\text{C}$ aromatik gerilme titreşimi ve 1511 cm^{-1} 'deki bant, gerilme karbonil bağ titreşimleri $\text{C}=\text{O}$ dahil olmak üzere alifatik C-C-C, C-C=O çevresindeki titreşimler ve keto ve enol konfigürasyonlarının aromatik C-C-H çevresindeki titreşimler ve ketonun aromatik C-C bağları ve CUR'nin enolik formu etrafındaki germe titreşimlerine bağlanmıştır (Tsonko vd., 2005). Şekil 3.1d'de EGDMA'nin FTIR spektrumunda ise, -OH ve $\text{C}=\text{O}$ gerilmesinden kaynaklı karakteristik bantlar sırasıyla 3388 ve 1719 cm^{-1} 'de gözlenmektedir.



Şekil 3.1 FTIR spektrumu a) CTS b) DES c) CUR d) EGDMA e) CTS-DES-FUL@MIP

3.1.2 Kurkumin Baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP Nanokompozitlerin SEM Analizi

Sentezlenen kurkumin baskılanmış (CTS-DES-FUL@MIP) nanokompozitlerinin morfolojik yapısının (şekil ve boyut) belirlenmesi amacıyla taramalı elektron mikroskobu (SEM) kullanılmıştır. CTS-DES-FUL@MIP nanokompozitinin morfolojisini araştırmak için alınan SEM görüntülerine (Şekil. 3.2) dayanarak, moleküler baskılanmış polimerin heterojen ve pürüzlü bir yüzey sergilediği açıkça görülmektedir. Böylece, CTS-DES-FUL@MIP nanokompozitinin bu pürüzlü yüzeyi, CUR'un tanınması için geniş bir spesifik yüzey alanı sağlamaktadır. Ayrıca, kurkumin baskılanmış polimerin yüzeyindeki gözenekler, difüzyon işlemi sırasında ve CUR ile moleküler baskılanmış polimerinin ağısı yapısı arasındaki moleküller arası etkileşimleri kolaylaştırarak adsorpsiyon kapasitesinin artırılmasını sağlamaktadır. Ayrıca, Şekil. 3.2'de verilen SEM görüntülerine göre, sentezlenen moleküler baskılanmış polimerin boyutunun yaklaşık olarak 10-30 µm aralığında değişmekte olduğu belirlenmiştir.

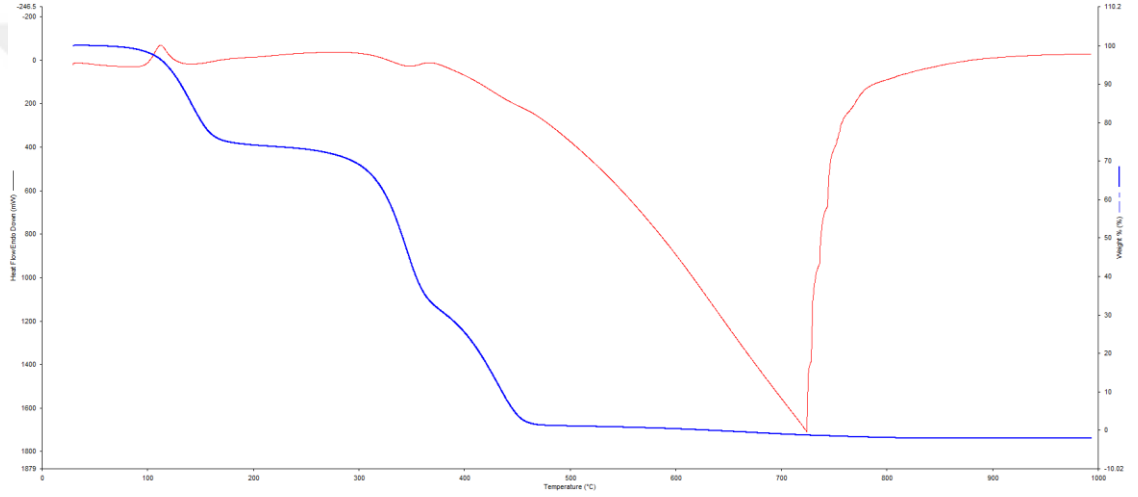


Şekil 3.2 CTS-DES-FUL@MIP nanokompozitine ait SEM görüntüleri

3.1.3 Kurkumin Baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP Nanokompozitlerin Termal Analizi

CTS-DES-FUL@MIP'in termal kararlılığı bir termogravimetrik analiz (TGA) ile incelenmiştir. Şekil. 3.3'te gösterilen termogramda, azot atmosferinde 30 ila 1000 °C

arasında değişen sıcaklıklar için örnek ağırlık kaybının (%) TGA profilini göstermektedir. Şekil. 3.3'e bakıldığında, örnekteki ağırlık kaybı üç aşamalı olarak gerçekleşmiştir. 200 °C'den önceki ilk aşamadaki ağırlık kaybı, nemden kaynaklı hidrojen bağlarının ayrışmasına bağlanmıştır. Bu aşamadaki bozunma miktarı %26 civarındadır. Sırasıyla 200-350 °C ve 350-500 °C sıcaklık aralıklarında gözlenen ikinci ve üçüncü aşamada, sadece CTS'nin bozunmasına değil, aynı zamanda komonomerin (DES) yoğunlaşması sürecinde ikincil ürünlerin ortadan kaldırılmasına da bağlanabilir. İkinci ve üçüncü aşamada gerçekleşen bozunma miktarları ise, sırasıyla %23 ve %50 civarındadır.

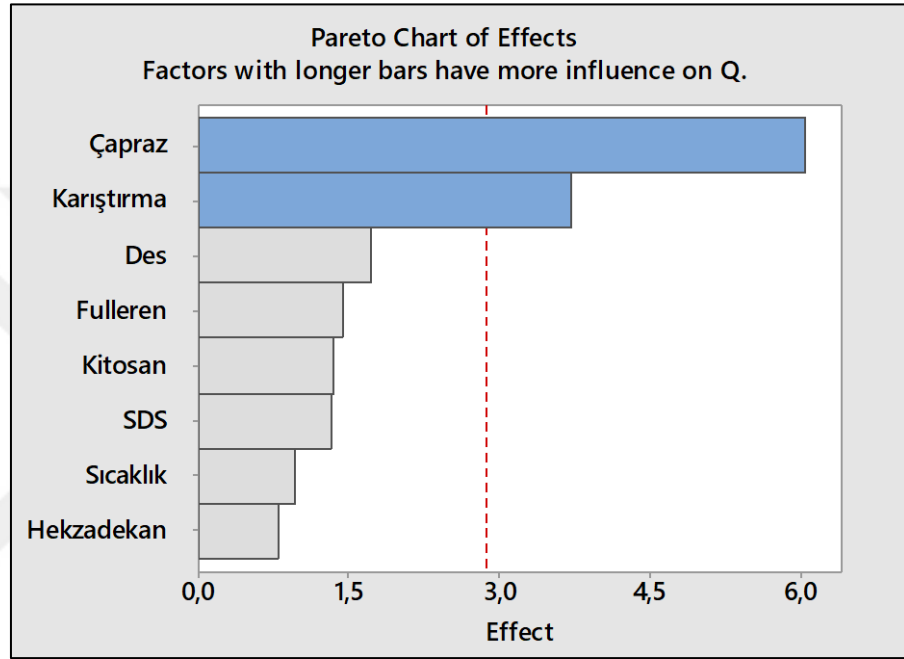


Şekil 3.3 CTS-DES-FUL@MIP nanokompozitine ait TGA termogramı

3.2 Önemli Değişkenlerin Plackett–Burman Yöntemi ile Değerlendirilmesi

Plackett–Burman tasarımı aracılığıyla, kitosan miktarı (X_1 , 0,1-0,3 %w/v), fulleren miktarı (X_2 , 2-10 mg), SDS hacmi (X_3 , 30-100 mL), karıştırma hızı (X_4 , 200-1000 rpm), sıcaklık (X_5 , 50-80 °C), çapraz bağlayıcı miktarı (X_6 , 10-20 mmol), hegzadekan miktarı (X_7 , 0,2-1,0 mL) ve DES miktarı (X_8 , 0,25-1,0 mL) ile sekiz faktörü değiştirerek yapılan ön deneyler iki seviyede 12 deneysel çalışma ile incelenmiştir (Tablo 2.2). Bu deneylerden elde edilen sonuçlar, karıştırma hızı (X_4) ve çapraz bağlayıcı miktarının (X_6) en önemli etkilere sahip olduğunu gösteren Plackett-Burman tasarımı kullanılarak analiz edilmiştir. Parametrelerin etkilerinin analizi, standartlaştırılmış ana etki Pareto grafiği ($P = \%95$) kullanılarak temsil

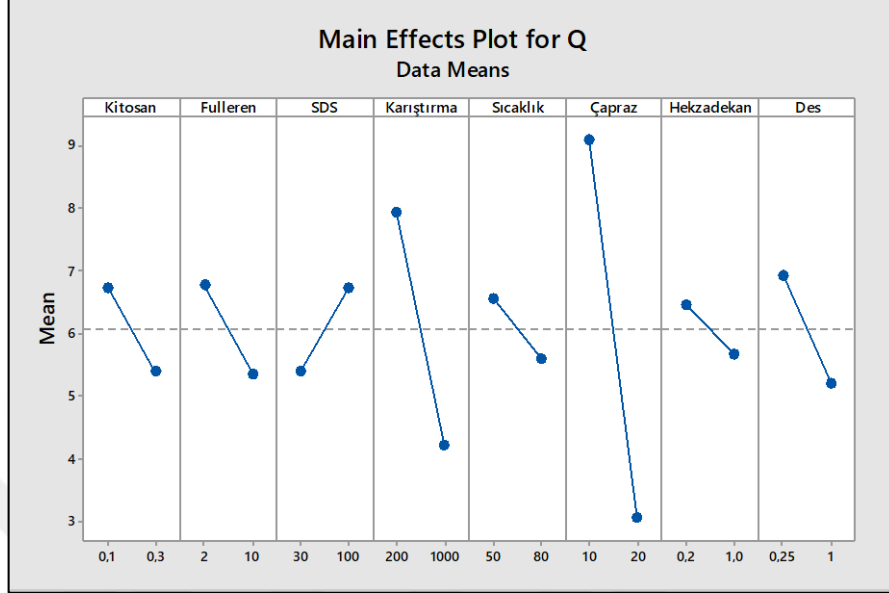
edilmiştir. Şekil 3.4, bu, X_4 ve X_6 parametrelerinin p- değerlerine sahip kurkuminin adsorpsiyonuna önemli katkısını gösterir ($p\text{-değeri} < 0.05$). Bu tarama sonuçları ışığında bir optimizasyon gerçekleştirmek için diğer altı önemsiz değişken (X_1 , X_2 , X_3 , X_5 , X_7 ve X_8) uygun değerlerde tutulmuştur. Bu bulgular, ana etki grafikleri (Şekil 3.5) göz önüne alındığında elde edilen sonuçlarla uyumlu olduğu belirlenmiştir.



Şekil 3.4 Kurkuminin adsorpsiyon kapasitesi (Q) için elde edilen Pareto grafiği

Her bir faktörün kurkumin adsorpsiyon kapasitesi (Q, cevap) üzerine etkisi Şekil 3.5'te yer alan ana etki grafikleri ile gösterilmektedir. Doğrunun eğiminin negatif olduğu her faktör için faktör değeri arttıkça cevap azalmaktadır. Bu faktörlerin (kitosan miktarı (X_1), fulleren miktarı (X_2), karıştırma hızı (X_4), sıcaklık (X_5), çapraz bağlayıcı miktarı (X_6), hegzadekan miktarı (X_7) ve DES miktarı (X_8)) cevap üzerinde olumsuz etkisi vardır. Öte yandan, doğru eğiminin pozitif olduğu durumlarda faktör değerindeki artış cevapta artışa neden olur. Bu faktörlerin (SDS hacmi (X_3)) cevap üzerinde olumlu bir etkisi vardır. Doğrunun dik bir eğimi varsa, bu, faktör değerindeki küçük bir değişikliğin tepkide büyük bir fark yaratabileceği anlamına gelmektedir. Bu faktörler önemli faktörler olarak bilinir ve Plackett-Burman tasarımının amacı bu faktörleri (karıştırma hızı (X_4) ve çapraz bağlayıcı miktarı (X_6))

taramaktır. Ayrıca, bu sekiz faktörün etkileri ve %95 güven düzeyindeki istatistiksel önemi de Şekil 3.4'te Pareto grafiği ile gösterilmektedir.



Şekil 3.5 Kurkuminin adsorpsiyon kapasitesi (Q) için ana etki grafikleri

Seçilen faktörlerin cevap üzerinde önemli bir etkisi vardır ve RSM aracılığıyla dikkatlice optimize edilecektir. Kalan faktörlerin cevap üzerindeki etkileri istatistiksel olarak anlamlı değildir ve bu değişkenlerin seviyeleri cevap üzerindeki etkileri dikkate alınarak sabitlenmiştir. Bu nedenle, kitosan miktarı (X_1), fulleren miktarı (X_2), SDS hacmi (X_3), sıcaklık (X_5), hegzadekan miktarı (X_7) ve DES miktarı (X_8) sonraki deneylerde sırasıyla %0,1, w/v, 2 mg, 100 mL, 50 °C, 0,2 mL ve 0,25 mL olarak tutulmuştur.

3.3. RSM Kullanarak Önemli Değişkenlerin Optimizasyonu

Mevcut çalışmada, CTS-DES-FUL@MIP üzerine kurkuminin adsorpsiyon kapasitesinin belirlemesinin optimizasyonu için iki önemli deneysel koşulunu optimize etmek için tepki yüzeyi metodolojisi (RSM) gerçekleştirilmiştir. Bu tasarım, iki önemli parametrenin (X_4 ve X_6) daha doğru bir optimizasyonunun elde edilmesini sağlamaktadır.

Bu analiz ile elde edilmek istenen, aynı deneysel koşullar altında elde edilen kurkumin adsorpsiyon kapasitesini ifade eden Q değeri için tahmin edilen bu cevapları maksimize etmektir. Deneysel veriler üzerinde regresyon analizi uygulanarak, RSM'nin sonuçları, cevap için bir polinom denklemi ile ifade edilmiştir. Aşağıdaki ikinci dereceden model, cevap ve faktör değişkenleri arasındaki bir ilişkiyi göstermektedir:

$$Q = 16,569 - 0,005307 X_4 + 0,1404 X_6 + 0,000001 X_4 \times X_4 - 0,01095 X_6 \times X_6 + 0,000251 X_4 \times X_6 \quad (3.1)$$

En önemli etkileri ve etkileşimleri bulmak ve ana etkilerin anlamlı olup olmadığını doğrulamak için MINITAB® 17 yazılımı kullanılarak Varyans Analizi (ANOVA) yapılmıştır (Tablo 3.1).

Tablo 3.1 Kurkuminin adsorpsiyon kapasitesi (Q) için varyans analizi

Analysis of variance					
Source	DF	Adj SS	Adj MS	F-value	P-value
Model	6	3,27675	0,54612	113,42	0.000
Blocks	1	0,23448	0,23448	48,70	0.000
Lineer	2	0,86097	0,43048	89,41	0.000
X ₄	1	0,50940	0,50940	105,80	0.000
X ₆	1	0,35156	0,35156	73,02	0.000
Square	2	0,21712	0,10856	22,55	0.000
X ₄ *X ₄	1	0,04899	0,04899	10,17	0.009
X ₆ *X ₆	1	0,21689	0,21689	45,05	0.000
2-Way Interaction	1	2,01804	2,01804	419,12	0.000
X ₄ *X ₆	1	2,01804	2,01804	419,12	0.000
Error	11	0,05296	0,00481		
Lack-of-Fit	3	0,02841	0,00947	3,09	0,090
Pure Error	8	0,02455	0,00307		
Total	17	3,32971			

$$R^2 = 98,41 \quad R^2_{Adj} = 97,54$$

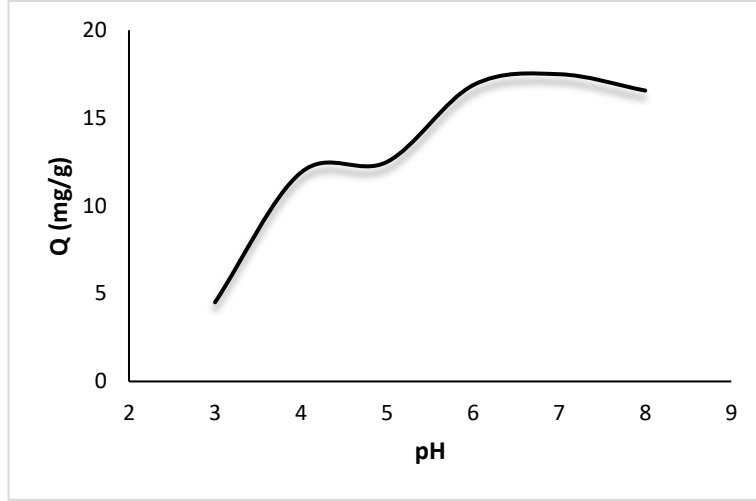
P-değeri, her bağımsız değişken arasındaki etkileşim gücünü göstererek her bir katsayının önemini kontrol etmek için kullanılmaktadır. İkinci dereceden regresyon modelinin ANOVA'sı, modelin çok düşük bir p değeriyle oldukça anlamlı olduğunu

göstermiştir. 3,09'luk 'Lack-of-Fit'in F-değeri, Uyum Eksikliğinin saf hataya göre önemli olmadığını ve gürültü nedeniyle bir 'Lack-of-Fit'in F-değeri meydana gelme olasılığının %9 olduğunu göstermiştir. Ayrıca, modelin korelasyon katsayısı (R^2) 98,41, ayarlanmış korelasyon katsayısı (R^2_{Adj}) ise, 97,54 olarak bulunmuştur. Bu değerler, modelin doğruluğunun ve genel kullanılabilirliğinin yeterli olduğunu göstermektedir.

3.4 Kurkumin Baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP Nanokompozitlerin Adsorpsiyon Parametrelerinin Optimizasyonu

3.4.1 pH Etkisi

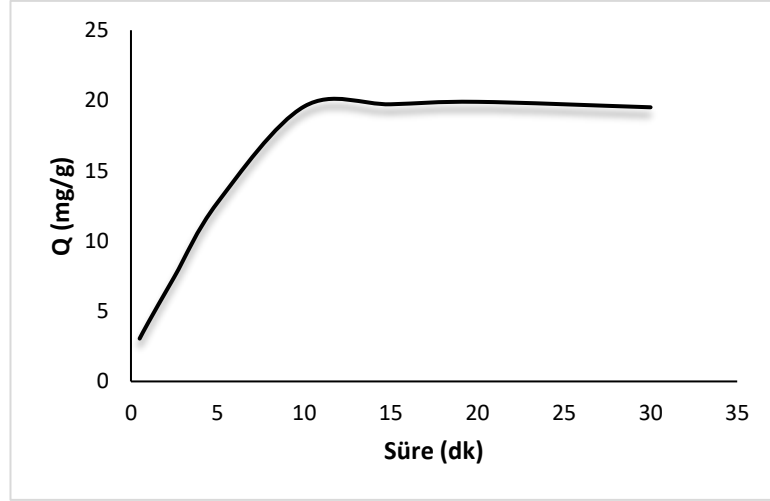
Adsorpsiyon kapasitesini etkileyen en önemli parametre adsorpsiyon ortamının pH değeridir. Kurkuminin moleküler baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP nanokompozitin üzerine adsorpsiyonu için pH'ın etkisi, 0,005 g polimer kullanılarak 25 mg L⁻¹ CUR konsantrasyonunda 3,0-8,0 pH aralığında incelenmiştir. Kurkuminin moleküler baskılanmış polimer üzerine adsorpsiyonuna ortam pH'nın etkisi Şekil 3.6'da verilmiştir. Şekil 3.6'ya bakıldığında, pH değeri 3,0'dan 7,0'ye yükseldiğinde kurkumin adsorpsiyon kapasitesinde bir artış görülmektedir. Kurkumin adsorpsiyon kapasitesinin maximum olduğu pH değeri 7,0 civarında gözlenmektedir. Kurkumin, karbonil, hidroksil ve π - π bandı gibi çeşitli fonksiyonel gruplara sahiptir; bununla birlikte, hidrojen bağları, kurkumin bağlanmasının ve sorbent yüzeyinin ana mekanizması olarak kabul edilmektedir. Kurkumin ($pK_a=7.3$), pH 6,5-8,5 civarında yaklaşık olarak nötrdür ve asidik ve bazik pH'ta sırasıyla pozitif ve negatif yüklere sahiptir, sorbent ve kurkumin arasındaki aynı yükleri geri itmesi ve ayrıca hidrojen bağlarının eksikliği nedeniyle sorpsiyon performansında bir azalmaya neden olmaktadır (Behbahani vd., 2019).



Şekil 3.6 Kurkuminin moleküler baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP üzerine adsorpsiyonuna pH etkisi (Deneyisel Koşullar: 0,005 g polimer, 25 mg L⁻¹ CUR, 25°C, 10 dk)

3.4.2 Temas Süresi

Maksimum adsorpsiyon verimini sağlamak için temas süresinin etkisi önemli bir parametrelerden biridir. Adsorpsiyon için temas süresi, Şekil 3.7'de gösterildiği gibi 0,5 ila 30 dakika arasında değiştirilmiştir. Görüldüğü gibi, ilk 10 dakikada CUR adsorpsiyonu çok hızlı olmaktadır çünkü moleküler baskılanmış polimerler çok büyük yüzey alanlarına ve yüzeylerinde bolca aktif bölgelere sahiptirler. 10 dakikadan sonra adsorpsiyon prosesi dengesine ulaşmaktadır ve bu da elde edilen CTS-DES-FUL@MIP'nin adsorpsiyon doygunluğunu son derece kısa bir sürede tamamlayabildiğini ortaya çıkarmaktadır. Hızlı adsorpsiyon kinetiği, hazırlanan CTS-DES-FUL@MIP'lardaki bağlanma bölgelerinin CUR molekülüne mükemmel affiniteye sahip olduğunu ve bu da yüksek verimli adsorpsiyon performansına yol açtığını göstermektedir.

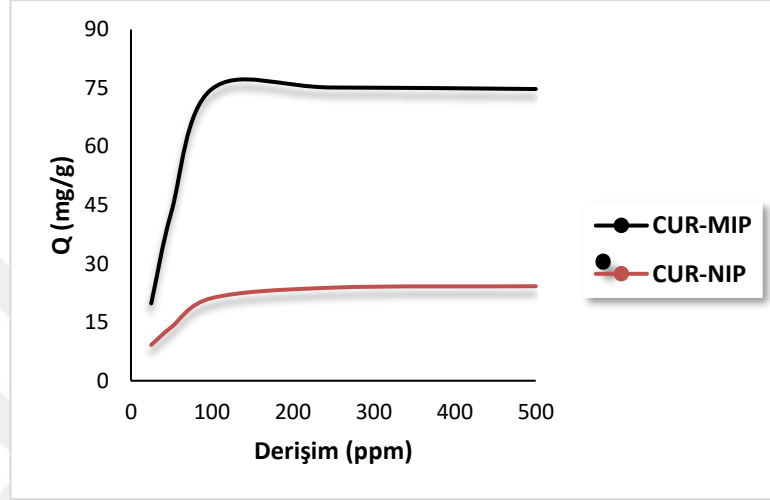


Şekil 3.7 Kurkuminin moleküler baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP üzerine adsorpsiyonuna sürenin etkisi (Deneysel Koşullar: 0,005 g polimer, 25 mg L⁻¹ CUR, 25°C)

3.4.3 Başlangıç Kurkumin Konsantrasyonu

Kurkumin baskılanmış (CTS-DES-FUL@MIP) ve kurkumin baskılanmamış (CTS-DES-FUL@NIP) spesifik adsorpsiyon özelliklerini değerlendirmek için adsorpsiyon deneyleri, başlangıçtaki CUR konsantrasyonları 25-500 mg L⁻¹ arasında değiştirilerek 25 °C'de 10 dk'da gerçekleştirilmiştir. Şekil 3.8'de gösterildiği gibi, CTS-DES-FUL@MIP ve CTS-DES-FUL@NIP'nin adsorpsiyon kapasitesi, CUR'nin başlangıç konsantrasyonu arttıkça artmaktadır. CUR konsantrasyonu 25 mg L⁻¹'den 100 mg L⁻¹'e yükseldiğinde, CTS-DES-FUL@MIP adsorpsiyon miktarı 19,81 mg g⁻¹'den 74,78 mg g⁻¹'e yükselmektedir. CTS-DES-FUL@NIP'nin adsorpsiyon miktarı ise sadece 9,16 mg g⁻¹'den 21,18 mg g⁻¹'e yükselmektedir. CUR konsantrasyonu artmaya devam ettiğinde, CTS-DES-FUL@MIP ve CTS-DES-FUL@NIP adsorpsiyon miktarları önemli ölçüde değişmemektedir ve hepsi maksimuma ulaşmaktadır. Bunun nedeni, CTS-DES-FUL@MIP yüzeyindeki baskılı gözeneklerin sayısının sabit olmasıdır. CUR konsantrasyonu daha da artmaya devam ettiğinde, CTS-DES-FUL@MIP yüzeyindeki baskılı gözenekler yavaş yavaş doldurulmakta ve doymun hale gelmektedir. Bu nedenle, CUR konsantrasyonu 250 mg L⁻¹'e yükseldiğinde, CTS-DES-FUL@MIP (75,15 mg g⁻¹) ve CTS-DES-FUL@NIP (23,86 mg g⁻¹) adsorpsiyon miktarı maksimuma ulaşmaktadır. Ek olarak, CTS-DES-FUL@MIP'nin maksimum adsorpsiyon kapasitesi, CTS-DES-FUL@NIP'nin

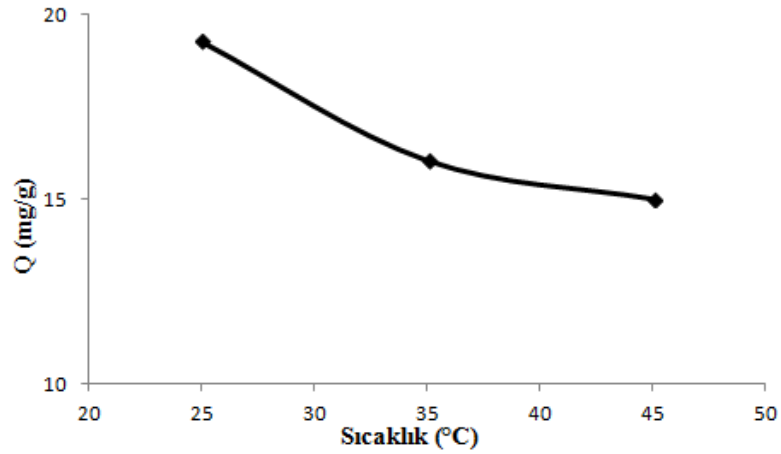
yaklaşık iki katıdır çünkü CTS-DES-FUL@MIP üzerinde CUR boyutuna, şekline uyan baskılı gözenek bulunmamaktadır. Şekil 3.8'den görülebileceği gibi, CTS-DES-FUL@MIP'lar, CUR konsantrasyonu artırıldığında CTS-DES-FUL@NIP'lardan açıkça daha yüksek bir adsorpsiyon miktarı sergilemiştir, bu da moleküler baskılama sırasında tanıma alanlarının başarılı bir şekilde oluşturulduğunu göstermektedir.



Şekil 3.8 Kurkuminin moleküler baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP üzerine adsorpsiyonuna başlangıç konsantrasyonunun etkisi (Deneysel Koşullar: 0,005 g polimer, 25°C, 10 dk)

3.4.4 Sıcaklık

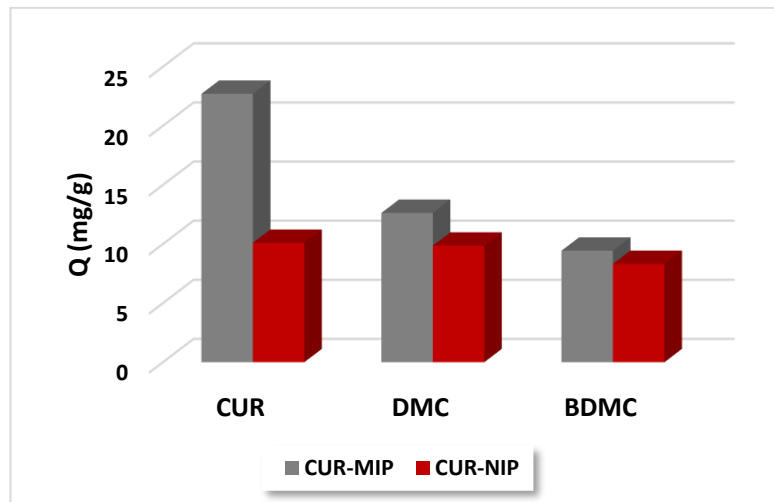
Kurkumin adsorpsiyonu için sıcaklık çalışması farklı sıcaklıklarda (25, 35 ve 45 °C) gerçekleştirilmiştir. Kurkuminin moleküler baskılanmış polimer üzerine adsorpsiyonu için sıcaklığın etkisi Şekil 3.9'da gösterilmektedir. Şekil 3.9'da gösterildiği gibi, maksimum adsorpsiyon kapasitesi, 19,28 mg g⁻¹ olan 25 °C'de elde edilmiştir. Bununla birlikte, adsorpsiyon sıcaklığı 35 °C'den 45 °C'ye çıkarıldığında, CTS-DES-FUL@MIP'lerin adsorpsiyon kapasitesi 19,28 mg g⁻¹'den 15,01 mg g⁻¹'e düşmüştür. Sonuç olarak, sıcaklık artışı adsorpsiyon kapasitesinde %22 oranında azalmaya neden olmaktadır. Bu davranış ise, analit ve sorbent arasındaki etkileşimin doğası gereği ekzotermik olduğunu ve sıcaklık artışının adsorpsiyon için uygun olmadığını göstermektedir.



Şekil 3.9 Kurkuminin moleküler baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP üzerine adsorpsiyonuna sıcaklığın etkisi (Deneysel Koşullar: 0,005 g polimer, 25 mg L⁻¹ CUR, 10 dk)

3.5 Kurkumin Baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP Nanokompozitlerin Seçiciliği

CTS-DES-FUL@MIP tarafından kurkuminin analogları ile CUR'ın seçici adsorpsiyonunu içeren deneyler, polimerlerde oluşturulan moleküler baskılama etkisini değerlendirmek için CTS-DES-FUL@NIP ile karşılaştırılmıştır. Şekil 3.10'da DMC (12,64 mg g⁻¹) ve BDMC (9,44 mg g⁻¹) gibi kurkuminin analogları için elde edilen değerlerle karşılaştırıldığında, CTS-DES-FUL@MIP (22,71 mg g⁻¹) üzerine daha yüksek bir CUR adsorpsiyon kapasitesi elde edilmiştir.



Şekil 3.10 Kurkuminin CTS-DES-FUL@MIP ve CTS-DES-FUL@NIP üzerine adsorpsiyonu için seçicilik çalışması

Tablo 3.2'de gösterildiği gibi, CTS-DES-FUL@MIP'lerinin CUR'ye (2,25) yönelik baskılama faktörü, aynı koşullar altında DMC (1,28) ve BDMC (1,13) göre daha büyüktür ve bu, CTS-DES-FUL@MIP'lerin, CUR için yüksek adsorpsiyon ve seçicilik kapasitesine sahip olduğunu göstermektedir. Bu, CTS-DES-FUL@MIP'lerin boyut ve fonksiyonel gruplar açısından kalıp molekül ile tamamlayıcı olan spesifik bölgelerin varlığından dolayı olabilmektedir.

Tablo 3.2 Kurkuminin CTS-DES-FUL@MIP ve CTS-DES-FUL@NIP üzerine adsorpsiyonu için seçicilik katsayıları

Analit	Q_{MIP} (mg g ⁻¹)	Q_{NIP} (mg g ⁻¹)	α	β
CUR	22,71	10,10	2,25	-
DMC	12,64	9,86	1,28	1,75
BDMC	9,44	8,32	1,13	1,98

Dahası, CTS-DES-FUL@MIP'lerin seçiciliği, DMC ve BDMC için sırasıyla 1,75 ve 1,98 olarak elde edilen analog bileşiklerin β değerlerindeki farklılıklar ile ayrıca sunulmaktadır. Bu nedenle, bu sonuçlar CTS-DES-FUL@MIP'lerin CUR'a karşı yüksek seçicilik ve özgüllük özelliklerini göstermektedir.

3.6 Kurkumin Baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP Nanokompozitlerin Adsorpsiyon Performansının İncelenmesi

3.6.1 Kurkumin Baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP Nanokompozitlerin Adsorpsiyon İzotermi

Adsorpsiyon izoterm deneyleri, 25 °C sabit sıcaklıkta 0,005 g polimer ile farklı konsantrasyonlarda (25-500 mg L⁻¹) CUR çözeltileri karıştırılarak gerçekleştirilmiştir. Adsorpsiyon dengesini sağlamak için, 10 dakikalık bir çalkalama süresi boyunca tüm CUR konsantrasyonları için polimer ile etkileştirilmiştir. Adsorban ve adsorbat arasındaki etkileşimli davranışı belirlemek için Langmuir, Freundlich ve Temkin modellerini içeren adsorpsiyon izoterm modelleri test edilmiştir. Langmuir izotermi, yüzey üzerine tek tabakalı adsorpsiyonu ifade etmektedir. Sonsuz sayıda adsorpsiyon bölgesi içeren adsorbanın tabakalarına

adsorplanan göçü olmamaktadır. Langmuir modelinin lineer matematiksel ifadesi aşağıdaki gibi ifade edilebilir (Langmuir, 1916):

$$C_e/q_e = \frac{1}{Lq_m + (C_e/q_m)} \quad (3.2)$$

C_e , CUR'nun denge konsantrasyonu (mg L^{-1}), q_e (mg L^{-1}), dengede CTS-DES-FUL@MIP tarafından adsorbe edilen CUR miktarıdır ve q_m , tek tabakalı adsorpsiyon kapasitesi (mg g^{-1}) ve L , adsorpsiyon enerjisi (L mg^{-1}) ile ilgilidir.

Adsorpsiyon işleminin fizibilitesi şu şekilde tanımlanan ayırma faktörü (R_L) kullanılarak belirlenir (Fan vd., 2012):

$$R_L = 1 / (1 + LC_o) \quad (3.3)$$

burada L , Langmuir sabiti ve C_o en yüksek başlangıç CUR konsantrasyonudur (mg L^{-1}). R_L değeri, izotermin kategorisini belirtmektedir: istemsiz ($R_L > 1$), doğrusal ($R_L = 1$), dönüşümsüz ($R_L = 0$) veya istemli ($0 < R_L < 1$).

Freundlich modeli, heterojen ya da değişen afiniteye sahip yüzeyler üzerine adsorpsiyona dayanan deneysel bir denklemdir. Daha kuvvetli bağlanma bölgelerinin ilk olarak dolduğu ve bağlanma kuvvetinin artan bağlanma bölgesi dolmuş derecesi ile azaldığı öne sürülmektedir. Freundlich modelinin lineer formu şu şekilde ifade edilebilir (Freundlich, 1907):

$$\log q_e = \log K_f + n_f \log C_e \quad (3.4)$$

burada K_f , Freundlich sabiti adsorpsiyon kapasitesini ve n_f ise, adsorpsiyon işleminin uygunluğunu gösteren Freundlich sabitini temsil etmektedir. 0 ile 1 arasında bir değere sahip olan n_f yüzey heterojenitesinin belirteçidir. $n_f < 1$ olduğunda normal Langmuir izoterminde uymakta, $n_f > 1$ olduğunda ise kooperatif adsorpsiyonun belirteçidir (Altınışık et al., 2010).

Temkin izotermi, adsorban-adsorplanan ilişkilerini açıkça hesaplayan bir faktör içermektedir. Adsorpsiyon, bazı maksimum bağlanma enerjilerine kadar düzenli bir bağlanma enerjisi dağılımı ile karakterize edilmektedir. Temkin izotermi şu şekilde tanımlanır (Temkin ve Pyzhev, 1940):

$$Q_e = \left(\frac{RT}{b_T}\right) \ln (A C_e) \quad (3.5)$$

eşitlikte, $RT/b_T = B$ (J mol⁻¹), adsorpsiyon ısısıyla ilgili Temkin sabitidir. A (L g⁻¹), maksimum bağlanma enerjisine dayalı denge bağlanma sabitidir. R (8.314 J mol K⁻¹) evrensel gaz sabitidir ve T (K) mutlak çözelti sıcaklığıdır.

Tablo 3.3 CUR adsorpsiyonu için adsorpsiyon izoterm verileri (25°C)

Model	Parametreler				
Langmuir	R^2	q_e	L	R_L	q_m
	0,9938	75,15	0,046	0,042	78,74
Freundlich	R^2	K_f	n_f		
	0,8611	6,437	0,4208		
Temkin	R^2	A_T	b_T	B	
	0,9930	0,064	62,98	39,34	

Adsorpsiyon izotermi, adsorbat moleküllerinin adsorbanla nasıl etkileştiğini ve dengeye nasıl ulaştığını göstermektedir. Adsorpsiyon izotermi araştırmak için, bu çalışmada Langmuir, Freundlich ve Temkin olmak üzere üç denge izoterm modeli incelenmiştir. Çalışılan tüm izoterm için izoterm sabitleri ve deneysel değerlerle korelasyon katsayıları Tablo 3.3'te verilmiştir. Korelasyon katsayısı değeri ($R^2=0,9938$), adsorpsiyonun Langmuir izoterm modeline uygun yürüdüğünü ifade etmektedir. Langmuir izoterm modeline göre tek tabaka adsorplama kapasitesi 75,15 mg g⁻¹ olarak belirlenmiştir. Bu değer, deneysel olarak elde edilen q_m ile de uyumludur. Ayrıca, CUR adsorpsiyonunda hesaplanan R_L değerleri (0,042 L mg⁻¹) $0 < R_L < 1$ aralığında olduğundan gerçekleşen adsorpsiyon işleminin istemli olduğu belirlenmiştir.

Freundlich izoterm modelinde yer alan ve 0 ile 1 arasında değişen n_f değeri adsorpsiyon yoğunluğunun veya yüzey heterojenliğinin bir ölçüsünü ifade eder. Değeri sıfıra yaklaştıkça yüzey daha heterojen hale gelir. CUR adsorpsiyonu için hesaplanan n_f değeri (0,4208) CTS-DES-FUL@MIP nanokompozitinin yüzeyine CUR adsorpsiyonunun Langmuir izotermine uygunluğunu desteklemektedir. Bu durum, CUR'nin CTS-DES-FUL@MIP nanokompozit üzerine adsorpsiyonunun bir yüzey üzerinde tek tabakalı adsorpsiyon olarak gerçekleştiğini gösterir.

Temkin izoterm modeli, dolaylı adsorban/adsorbat etkileşimlerinin adsorpsiyon işlemi üzerindeki etkilerini dikkate alır. Bir tabakadaki tüm moleküllerin adsorpsiyon ısısının, adsorban/adsorbat etkileşimleri nedeniyle kaplama ile doğrusal olarak azalacağını varsayar. A_T 'nin hesaplanan değeri $0,063 \text{ L g}^{-1}$ 'dir ve bu, maksimum bağlanma enerjisine karşılık gelen denge bağlanma sabitini temsil eder; bununla birlikte, $39,34 \text{ J mol}^{-1}$ olan B sabiti, fiziksel bir adsorpsiyon sürecini gösteren sorpsiyon ısısının bir göstergesidir.

3.6.2 Kurkumin Baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP Nanokompozitlerin Adsorpsiyon Kinetikleri

Kinetik modeller, adsorpsiyon mekanizmasında önemli bir rol oynayan adsorpsiyon hızını (k) ve denge adsorpsiyon kapasitesini (q_e) tahmin edebilmektedirler. Adsorpsiyon kinetiğini araştırmak için iki kinetik model, Lagergren yalancı birinci dereceden model ve yalancı ikinci dereceden model kullanılmıştır. Birincisi, hız sınırlama adımının, van der Waals kuvvetleri, hidrojen bağı ve adsorban ile adsorbat arasındaki π - π etkileşimleri yoluyla meydana gelen fiziksel bir adsorpsiyon süreci olduğu varsayımına dayanmaktadır. İkincisi ise, hız sınırlayıcı adımın, adsorban ve adsorbat arasında elektronların paylaşılması veya değiştirilmesiyle meydana gelen kimyasal bir adsorpsiyon olduğu varsayımına dayanmaktadır. Lagergren denklemi, katı-sıvı fazların adsorpsiyonunu tanımlanmaktadır ve aşağıdaki gibi ifade edilebilir (Lagergren, 1898):

$$\ln(q_e - q_t) = \ln q_e - k_1 t \quad (3.6)$$

burada q_e ve q_t sırasıyla dengede ve belirli bir t (dk) zamanında adsorban üzerine adsorbe edilen CUR (mg g^{-1}) miktarlarıdır ve k_1 adsorpsiyon hız sabitidir (g mg.dk^{-1}).

Yalancı ikinci dereceden hız modeli şu şekilde ifade edilebilir (Ho ve McKay, 1999):

$$\frac{t}{q_t} = \frac{1}{k_2 q_e^2} + \frac{1}{q_e} t \quad (3.7)$$

burada k_2 , yalancı ikinci dereceden adsorpsiyon işlemi için hız sabitidir.

Adsorpsiyon işlemi, adsorbantın sulu fazdan adsorban yüzeyine ve ardından adsorban gözeneklerine difüzyonu dahil olmak üzere birkaç aşamadan oluşur. Adsorpsiyonun hız sınırlayıcı adımı, en yaygın olarak kullanılan parçacık içi difüzyon modeli tarafından geliştirilen ve temsil edilen bir partikül içi difüzyon modeli kullanılarak belirlenebilir (Weber ve Morris, 1963):

$$q_t = k_{pi} t^{1/2} + C_i \quad (3.8)$$

Burada, k_{pi} hız sabitidir ($\text{mg/g h}^{1/2}$) ve C_i (mg g^{-1}) sınır tabaka kalınlığıdır.

Tablo 3.4 CUR adsorpsiyonu için adsorpsiyon kinetikleri verileri (25°C)

Model	Parametreler				
Yalancı birinci dereceden kinetik model	R^2	q_e , hesaplanan	k_1	q_e , deneysel	
	0,9902	18,73	11,89	19,51	
Yalancı ikinci dereceden kinetik model	R^2	q_e , hesaplanan	k_2	$t_{1/2}$	h
	0,9844	22,62	0,75	0,059	383,75
Partikül içi difüzyon modeli	R^2	k_{pi}	C_i		
	0,9920	53,21	2,54		

Kurkuminin adsorpsiyonunun yalancı birinci dereceden ve yalancı ikinci dereceden kinetik modelleri ve partikül içi difüzyon modeli sonuçları Tablo 3.4'te verilmiştir. Tablo 3.4'te gösterilen korelasyon katsayılarına bakıldığında, partikül içi difüzyon modelinin korelasyon katsayısının ($R^2=0,9920$) diğer kinetik modellerden elde edilen değerlerden daha yüksek olduğu bulunmuştur. Buna dayanarak, kurkuminin adsorpsiyonunun partikül içi difüzyon modeline uygun olduğu görülmüştür. Ayrıca C_i , difüzyon sınır tabakasının kalınlığı $2,54 \text{ mg g}^{-1}$ olarak belirlenmiştir. Genel olarak, partikül içi difüzyon modeli üç aşamaya ayrılmaktadır. Başlangıç aşamasında, dış yüzey tarafından hızlı adsorpsiyon, ardından parçacık içi difüzyon aşaması ve son olarak, çözeltide kalan küçük adsorbat konsantrasyonu nedeniyle parçacık içi difüzyonu yavaşlatan yavaş denge aşaması bulunmaktadır (Awual, 2019). Şekil 3.4'te verilen kurkumin adsorpsiyonu için temas süresi grafiğindeki ilk lineer kısım, eğimleri adsorpsiyon hızının özelliği olan hız parametreleri olarak tanımlanan partikül içi difüzyon etkilerinden kaynaklanabilir. Başlangıçta ve kısa bir süre içinde, CUR moleküllerinin film difüzyonu yoluyla CTS-DES-FUL@MIP'in dış yüzeyine yüksek bir oranda taşındığı varsayılmaktadır. Yüzey doymuş hale geldiğinde, CUR molekülleri, gözeneklerden partikül içi difüzyon ve dengeye ulaşılan kadar iç yüzey difüzyonu ile CTS-DES-FUL@MIP'a girer ve bu, ikinci düz çizgilerle (denge durumu) temsil edilir. Bu sonuçlar, adsorpsiyon işlemi sırasında iki veya daha fazla adımın gerçekleştiğini göstermektedir (Harrache vd., 2019).

3.6.3 Kurkumin Baskılanmış Polimerin Adsorpsiyon Termodinamikleri

CUR'nin CTS-DES-FUL@MIP üzerine adsorpsiyonunun belirli yönlerini incelemek için, serbest enerji değişimi (ΔG°), entalpi değişimi (ΔH°) ve entropi değişimi (ΔS°) gibi termodinamik parametreler ile değerlendirilmiştir.

$$K_d = \frac{q_e}{c_e} \quad (3.9)$$

eşitliği kullanılarak hesaplanan dağılım katsayısı olan K_d değerleri kullanılarak, ΔG° değerleri aşağıda verilen denkleme göre hesaplanmıştır.

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K_d \quad (3.10)$$

ΔH° ve ΔS° değerlerinin hesaplanması için Van't Hoff eşitliği kullanılmaktadır. Eşitlikteki T, mutlak sıcaklıktır ve R, evrensel gaz sabitini (8,314 J mol⁻¹ K⁻¹) belirtmektedir. CUR için entropi değişimi (ΔS°) ve entalpi değişimi (ΔH°) değerleri, van't Hoff ilişkisi kullanılarak $\ln K_d$ ile 1/T arasındaki grafiğin eğimi ve kesişimi ile incelenmiştir (Karthik vd., 2020). Van't Hoff eşitliği:

$$\ln K_d = \frac{-\Delta H^\circ}{RT} + \frac{\Delta S^\circ}{R} \quad (3.11)$$

Gibbs serbest enerjisi (ΔG°), entalpi değişimi (ΔH°) ve entropi değişimi (ΔS°) gibi termodinamik göstergeler, adsorpsiyon reaksiyonunun termodinamik özelliklerini belirlemek için çeşitli sıcaklıklarda (288, 298 ve 308K) adsorpsiyon süreci incelenmiştir. Bu termodinamik parametrelerin değerleri Tablo 3.5'te verilmiştir.

Tablo 3.5 CUR adsorpsiyonu için termodinamik parametreler

ΔH° (kJ mol ⁻¹)	ΔS° (J mol ⁻¹)	ΔG° (kJ mol ⁻¹)		
-9.91	-35.55	298 K	308 K	313 K
		0,33	1,03	1,39

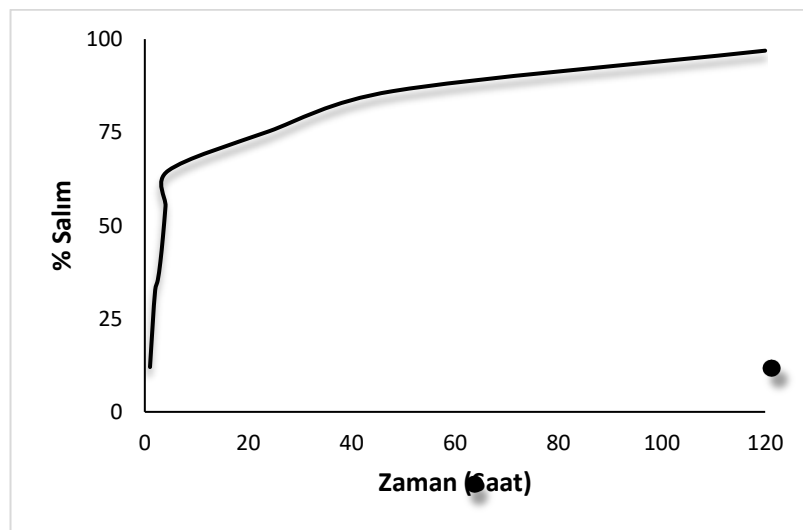
Tablo 3.5'te görüldüğü gibi, ΔG° değerleri CTS-DES-FUL@MIP nanokompoziti üzerine CUR adsorpsiyonunun istemsiz olduğunu ifade etmektedir. Öte yandan, tüm etkileşimler, CTS-DES-FUL@MIP nanokompoziti üzerine CUR adsorpsiyonunun termodinamik olarak uygun olduğunu öne süren ekzotermik entalpi değişimi elde edilmiştir (-9,91 kJ mol⁻¹). Bu sonuç, artan sıcaklıkla birlikte CUR'ın azalan adsorpsiyonuyla desteklenmektedir. Bu çalışma ile elde edilen negatif (ΔH°) entalpi değerleri de CUR adsorpsiyonunun bir fizisorpsiyon işlemi olduğunu göstermektedir. Negatif entropi (ΔS°), adsorpsiyon işlemi süresince katı/çözelti arayüzündeki

düzensizlikte bir azalmayı gösterir. Bu nedenle, CTS-DES-FUL@MIP nanokompoziti üzerine CUR adsorpsiyonu daha yüksek sıcaklıklarda uygun değildir.

3.7 Kurkumin Baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP Nanokompozitinden Kurkumin Salınmasının İncelenmesi

İlaç salım davranışı, ilaç salım sisteminin etkinliğinde önemli bir faktördür. Bu amaçla, sentezlenen kurkumin baskılanmış polimerin simüle edilmiş gastrointestinal (SGI) sıvılarında salım davranışını incelemek için deneyler yapılmıştır.

Kurkumin baskılanmış (CTS-DES-FUL@MIP) nanokompozitinden kurkuminin kinetik salım profili Şekil 3.11'de verilmiştir. CTS-DES-FUL@MIP nanokompoziti için, serbest kurkumin molekülleri ilk 2 saatte simüle edilmiş mide sıvısı (SGF) ortamında sırasıyla %32,67 oranında hızlı bir salım profili göstermiştir. CTS-DES-FUL@MIP nanokompoziti için, serbest kurkuminin salımı, simüle edilmiş vücut sıvısı (SIF) ortamına transfer edildikten sonra devam etmiş ve 120 saatlik sürenin sonunda salım %96,90 oranında gerçekleşmiştir. Şekil 3.11'de gösterildiği üzere, CTS-DES-FUL@MIP üzerinden CUR'nun salım hızı, baskılama işlemine bağlı olarak CUR ile CTS-DES-FUL@MIP'nin fonksiyonel monomerleri arasındaki yüksek spesifik etkileşimler nedeniyle uzun sürmektedir.



Şekil 3.11 CTS-DES-FUL@MIP nanokompozitinden kurkuminin kinetik salım profili (Deneysel Koşullar: 37°C, 200 rpm, SGF:DMSO, 9:1, v/v, pH 1,2 ve SIF:DMSO, 9:1, v/v, pH 6,8)

Sentezlenen kurkumin baskılanmış nanokompozitin (CTS-DES-FUL@MIP) yapısında bulunan kitosan, ortamın pH'ına bağlı olarak salım profilinde değişikliğe neden olabilecek protonasyon veya deprotonasyona uğramaktadır. Düşük pH ortamında, yüksek oranda protonlanmış amino gruplarının neden olduğu önemli itmeler nedeniyle kitosanın yapısı genişlemektedir. Yüksek pH ortamında ise, kitosanın yapısı deprotonasyon ve düşük itme kuvvetleri nedeniyle küçülmektedir. Dolayısıyla, ortamın bu pH tetikleyici özelliği, ilaç salım profilini etkilemekte ve yüksek moleküllü ilaç moleküllerinin, yüksek pH'lı bir ortama göre düşük pH'lı bir ortamda daha fazla salım gösterdiği bulunmuştur (Safdar vd., 2019). Ayrıca, bu çalışmada seçilen kurkumin molekülünün pK_a değeri yaklaşık olarak 7.3 civarındadır ve bunun altındaki pH'da pozitif yüklü, bunun üzerindeki pH'da ise negatif yüklü olmaktadır. Şekil 3.6'da verilen kurkuminin moleküler baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP üzerine adsorpsiyonuna pH etkisi grafiğine bakıldığında, kurkumin molekülü ve polimer arasındaki etkileşimlere bağlı olarak düşük pH ortamında adsorpsiyonun düşük, yüksek pH ortamında ise adsorpsiyonun yüksek olduğu belirlenmiştir. Buna göre, salım hızının düşük pH (SGF, pH 1,2) ortamında yüksek, yüksek pH (SIF, pH 6,8) ortamında yavaş olması kurkuminin adsorpsiyonu sonucundan elde edilen veriler ile desteklenmektedir. Ortamın pH'ındaki gerçekleşen değişimler, kurkumin molekülünün adsorpsiyonu ve salımı grafiklerinin birbiri ile uyumlu olduğunu göstermektedir.

Tablo 3.6 Kinetik salım modellerinin korelasyon katsayıları

Kinetik Modeller	Denklemler	R ²
Sıfırıncı derece kinetik modeli	$Q_t = Q_0 - k_0 t$	0,9880
Birinci derece kinetik modeli	$\log Q_t = \log Q_0 - k_1 t / 2,303$	0,9614
Korsmeyer-Peppas kinetik modeli	$\log Q_t = \log K_m + n \log t$	0,9706
Higuchi denklemi	$Q_t = K_h \cdot t^{1/2}$	0,9913

CTS-DES-FUL@MIP nanokompozitinden kurkuminin salım verileri, ilaç salım modelini tanımlayan en uygun salım modelini belirlemek için sıfırıncı derece, birinci derece, Higuchi denklemi ve Korsmeyer-Peppas olmak üzere çeşitli kinetik modellere göre analiz edilmiştir. Higuchi modeli, bir matristen ilaç salımına

odaklanmaktadır. Bir ilaç dağıtım sisteminden bir ilacın salınması hem çözünmeyi hem de difüzyonu içermektedir. Higuchi denklemi, ilaç dağıtım sistemlerinin geliştirilmesinde önemli bir unsur olarak kabul edilen ilaç çözünme çalışmalarını kanıtlayan önemli bir kinetik denklemdir. Bugün Higuchi denklemi, en yaygın kullanılan ve en iyi bilinen kontrollü salım denklemlerden biri olarak kabul edilmektedir. Korsmeyer-Peppas denklemi ise, aktif bileşen nanopartiküllerden salındığında aktif bileşen transfer mekanizmasını tanımlamaktadır. Korsmeyer-Peppas modelindeki n değeri, ilaç salım mekanizmasını açıklayan difüzyon üssüdür ve polimerin geometrik şeklinden bağımsız olarak salım mekanizması hakkında bilgi vermektedir. Bu modele göre ilaç salımı $n < 0,45$ ise Fickian difüzyon, $0,45 < n < 0,89$ ise anormal (Fickian olmayan) difüzyon, $n = 0,89$ ise case-II tipi taşınım ve eğer $n > 0,89$ ise Supercase-II tipi taşınım ile gerçekleşir (Ortiz-Islas vd., 2021). Tablo 3.6'da gösterilen korelasyon katsayılarına (R^2) bakıldığında, CUR için CTS-DES-FUL@MIP'lerin kinetik salım modeli, CTS-DES-FUL@MIP'lerin salımının Fick yasasını izlediğini gösteren Higuchi matematiksel modeline ($R^2=0,9913$) uygun olduğu belirlenmiştir. İlk olarak, MIP'lerin yüzeyindeki belirli miktarda CUR baskılama bölgeleri nedeniyle, CUR ile yüklenen MIP'ler, tampona belirli bir süre içinde belirli bir oranda CUR'u serbest bırakmıştır. Ardından, MIP'lerdeki CUR, salım hızı maksimum değere ulaşana kadar yavaşça dışa doğru yayılmıştır. Sonuç olarak, sentezlenen kurkumin baskılanmış CTS-DES-FUL@MIP nanokompozitin kurkumin molekülü için etkili bir taşıyıcı olabileceği söylenebilir.

BÖLÜM DÖRT

SONUÇLAR

Kurkumin, zerdeçal (*Curcuma longa*) köklerinde bulunan ve antioksidan, antienflamatuar, antimikrobiyal ve antikanserojenik gibi özelliklere sahip olan sarı renkli doğal bir polifenolik bileşiktir. Kurkuminin sahip olduğu bu biyolojik özelliklere rağmen, serbest kurkumin moleküllerinin sudaki çözünürlüğünün düşük olması klinik etki değerlerinin ve biyoyararlanımının da düşük olmasına yol açmaktadır. Bu nedenle de çözünürlüğünün ve biyoyuumluluğunun artırılmasına yönelik uygun ilaç dağıtım sistemlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Moleküler baskılanmış polimerler (MIP'ler), kalıp moleküle yüksek seçicilik ve güçlü adsorpsiyona sahip kalıp molekülü tanıma bölgelerine sahip polimerlerdir. Bu nedenle, geleneksel ilaç dağıtım sistemleri ile karşılaştırıldığında, MIP'ler ilaç kalıp molekülüne daha güçlü adsorpsiyon kapasitesine ve daha uzun ilaç salım süresine sahiptirler.

Bu çalışmada da kurkuminin seçici adsorpsiyonu ve kontrollü salımı için organik-inorganik hibrit nanokompozit malzeme olarak kurkumin baskılanmış polimerin (CTS-DES-FUL@MIP) deneysel tasarım yöntemi kullanılarak hazırlanması ve optimizasyonu hedeflenmiştir. Bu amaçla, fonksiyonel monomer olarak kitosan (CTS) ve derin ötektik çözücü (DES), ve inorganik katkı maddesi olarak ise fulleren (FUL) içeren CTS-DES-FUL@MIP nanokompoziti miniemülsiyon polimerizasyonuna göre sentezlenmiştir.

Kurkumin baskılanmış nanokompozitin sentez parametrelerinin optimizasyonu, MINITAB® 17 (Minitab Inc., ABD) istatistik yazılımı ile Plackett-Burman ve tepki yüzeyi metodolojisi (RSM) yaklaşımı altında deneysel tasarım yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İlk olarak, deneysel çalışmayı etkileyebilecek olan çok sayıda parametre (faktör) arasından önemli olan sentez parametrelerinin belirlenmesi için bu çalışmada kurkuminin moleküler olarak baskılanmasını etkileyebilecek olan sentez parametreleri belirlenmiştir ve bu parametrelerin taranması Plackett-Burman

tasarımıyla gerçekleştirilmiştir. Bunlar, kitosan miktarı (X_1 , 0,1-0,3 %w/v), fulleren miktarı (X_2 , 2-10 mg), SDS hacmi (X_3 , 30-100 mL), karıştırma hızı (X_4 , 200-1000 rpm), sıcaklık (X_5 , 50-80 °C), çapraz bağlayıcı miktarı (X_6 , 10-20 mmol), hegzadekan miktarı (X_7 , 0,2-1,0 mL) ve DES miktarı (X_8 , 0,25-1,0 mL) olmak üzere sekiz sentez parametresinden oluşmaktadır. MINITAB® 17 istatistik yazılımı ile sekiz faktörü değiştirerek yapılan ön deneyler iki seviyede 12 deneysel çalışmadan oluşmaktadır (Tablo 2.2). Bu deneylerden elde edilen sonuçlar, Şekil 3.4'te yer alan standartlaştırılmış ana etki Pareto grafiği ($P = \%95$) kullanılarak değerlendirilmiş ve karıştırma hızı (X_4) ve çapraz bağlayıcı miktarının (X_6) en önemli etkilere sahip olduğunu Plackett-Burman tasarımı kullanılarak analiz edilmiştir. Bu tarama sonuçlarına göre, CTS-DES-FUL@MIP üzerine kurkuminin adsorpsiyon kapasitesinin belirlemesinin optimizasyonu için iki önemli deneysel koşulunu optimize etmek için RSM yaklaşımından yararlanılmıştır. Bu tasarım ile hedeflenen önemli etkilere sahip olduğu belirlenen sentez parametrelerinin (X_4 ve X_6) RSM yaklaşımı ile daha doğru bir optimizasyonunun gerçekleştirilmesini sağlamaktadır (Tablo 2.3). Bu amaçla, tasarımda cevap üzerindeki etkileri istatistiksel olarak anlamlı olmayan diğer altı önemsiz faktörün (X_1 , X_2 , X_3 , X_5 , X_7 ve X_8) seviyeleri cevap üzerindeki etkileri ana etki grafikleri (Şekil 3.5) dikkate alınarak sonraki RSM tasarımındaki iki değişken için yapılacak olan 18 deneysel çalışmada kitosan miktarı (X_1), fulleren miktarı (X_2), SDS hacmi (X_3), sıcaklık (X_5), hegzadekan miktarı (X_7) ve DES miktarı (X_8) sırasıyla %0,1 w/v, 2 mg, 100 mL, 50 °C, 0,2 mL ve 0,25 mL olarak uygun değerlerde tutulmuştur. Ayrıca, deneysel tasarımdaki önemli etkilerin ve etkileşimlerin bulunması ve ana etkilerin anlamlı olup olmadığının doğrulanması için MINITAB® 17 yazılımı kullanılarak Varyans Analizi (ANOVA) yapılmış ve önerilen modelin korelasyon katsayısının (R^2) 98,41, ayarlanmış korelasyon katsayısının (R^2_{Adj}) ise, 97,54 olduğu belirlenmiştir (Tablo 3.1). Bu değerler göz önüne alındığında önerilen modelin doğruluğunun ve genel kullanılabilirliğinin yeterli olduğu söylenebilmektedir.

Deneysel tasarım kullanılarak Plackett-Burman ve RSM yöntemleri kullanılarak yapılan sentez optimizasyondan sonra, CTS-DES-FUL@MIP nanokompozitinin karakterizasyonu Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektroskopisi (FTIR), taramalı

elektron mikroskobu (SEM) ve termogravimetrik analiz (TGA) ile gerçekleştirilmiştir. Daha sonra, kurkuminin seçici adsorpsiyonu amacıyla, ortamın pH'ı, temas süresi, başlangıç kurkumin konsantrasyonu ve sıcaklık gibi adsorpsiyon kapasitesi üzerine etki edebilecek olan adsorpsiyon parametreleri incelenmiştir. Buna göre, ortamın pH'ı, temas süresi, başlangıç kurkumin konsantrasyonu ve adsorpsiyon sıcaklığı sırasıyla nötral pH, 10 dk, 100 mg L⁻¹ ve 25 °C olarak optimize edilmiştir. Kurkuminin maksimum adsorpsiyon kapasitesi CTS-DES-FUL@MIP için 75,15 mg g⁻¹ ve CTS-DES-FUL@NIP için 23,86 mg g⁻¹ olarak bulunmuştur. Ayrıca, CTS-DES-FUL@MIP'lerin spesifik tanıma yeteneği, baskılama faktörü (α) ile kurkuminin analogları olan demetoksikurkumin (DMC), bisdemetoksikurkumin (BDMC) kullanılarak karşılaştırılmış ve α değerleri CUR, DMC ve BDMC için sırasıyla 2,25, 1,28 ve 1,13 olarak belirlenmiştir. Bu sonuç, CTS-DES-FUL@MIP'lerin, CUR için yüksek adsorpsiyon ve seçicilik kapasitesine sahip olduğunu göstermektedir. CTS-DES-FUL@MIP nanokompozitinin adsorpsiyon performansı incelendiğinde, partikül içi difüzyon modeli kinetik özelliklerini ve tek katmanlı ve homojen bir yükleme yapısını öne süren Langmuir modelinin denge özelliklerini taşıdığı gözlenmiştir.

Sentezlenen CTS-DES-FUL@MIP nanokompozitinin kontrollü ilaç salım davranışının incelenmesi için, simüle edilmiş mide sıvısı (SGF) ortamı ve simüle edilmiş vücut sıvısı (SIF) ortamı olmak üzere simüle edilmiş gastrointestinal (SGI) sıvılarında inkübasyon yöntemine göre deneyler yapılmıştır. CTS-DES-FUL@MIP nanokompozitinden, serbest kurkumin salımının, 120 saatlik sürenin sonunda SGI sıvılarında salımı %96,90 oranında kontrollü salım profili sergilenmiştir. CUR salım mekanizmasının ise, Fick yasasını izlediğini gösteren Higuchi matematiksel modeline uygun olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak, yeni nesil umut verici organik-inorganik hibrit nanokompozit malzeme olarak sentezlenen CTS-DES-FUL@MIP nanokompozitinin zerdeçal (*Curcuma longa*) köklerinden kurkuminin ekstraksiyonu ve ayrılması için adsorban olarak kullanılabilir ve kurkuminin ilaç dağıtım sisteminde kontrollü dağıtım sistemi için potansiyel olarak uygulanabilir potansiyele sahiptir.

KAYNAKLAR

- Ajayan, P. M., Charlier, J. C. ve Rinzler, A. G. (1999). Carbon nanotubes: from macromolecules to nanotechnology. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(25), 14199-14200.
- Alexander, C., Andersson, H. S., Andersson, L. I., Ansell, R. J., Kirsch, N., Nicholls, I. A., ... ve Whitcombe, M. J. (2006). Molecular imprinting science and technology: a survey of the literature for the years up to and including 2003. *Journal of Molecular Recognition: An Interdisciplinary Journal*, 19(2), 106-180.
- Allen, C. D., Macalady, A. K., Chenchouni, H., Bachelet, D., McDowell, N., Vennetier, M., ... ve Gonzalez, P. (2010). A global overview of drought and heat-induced tree mortality reveals emerging climate change risks for forests. *Forest Ecology and Management*, 259(4), 660-684.
- Alzahrani, A. Z. (2011). Structural and electronic properties of graphene upon molecular adsorption: DFT comparative analysis. *Graphene Simulation*, 1, 21-38.
- Arshady, R. ve Mosbach, K. (1981). Synthesis of substrate-selective polymers by host-guest polymerization. *Die Makromolekulare Chemie: Macromolecular Chemistry and Physics*, 182(2), 687-692.
- Astefanei, A., Núñez, O. ve Galceran, M. T. (2015). Characterisation and determination of fullerenes: a critical review. *Analytica Chimica Acta*, 882, 1-21.
- Awual, M. R. (2019). An efficient composite material for selective lead (II) monitoring and removal from wastewater. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 7(3), 103087.

- Baker, Ş. B., (2012). *Kontrollü ilaç salım hidrojel sistemleri ve uygulama çalışmaları*. Yüksek Lisans Tezi, Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir.
- Balandin, A. A., Ghosh, S., Bao, W., Calizo, I., Teweldebrhan, D., Miao, F. ve Lau, C. N. (2008). Superior thermal conductivity of single-layer graphene. *Nano Letters*, 8(3), 902-907.
- Barmouz, M. ve Behraves, A. H. (2017). Statistical and experimental investigation on low density microcellular foaming of PLA-TPU/cellulose nano-fiber bio-nanocomposites. *Polymer Testing*, 61, 300-313.
- Behbahani, E. S., Ghaedi, M. ve Asfaram, A. (2019). One-pot synthesis of magnetic lipid nanoparticles as an efficient sorbent for curcumin determination in magnetic dispersive solid-phase extraction system. *European Polymer Journal*, 118, 661-667.
- Bi, W., Tian, M. ve Row, K. H. (2013). Evaluation of alcohol-based deep eutectic solvent in extraction and determination of flavonoids with response surface methodology optimization. *Journal of Chromatography A*, 1285, 22-30.
- Calaminici, P., Carmona-Espindola, J., Geudtner, G. ve Köster, A. M. (2012). Static and dynamic polarizability of C540 fullerene. *International Journal of Quantum Chemistry*, 112(19), 3252-3255.
- Caló, E. ve Khutoryanskiy, V. V. (2015). Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products. *European Polymer Journal*, 65, 252-267.
- Camargo, P. H. C., Satyanarayana, K. G. ve Wypych, F. (2009). Nanocomposites: synthesis, structure, properties and new application opportunities. *Materials Research*, 12(1), 1-39.

- Caro, E., Masqué, N., Marcé, R. M., Borrull, F., Cormack, P. A. ve Sherrington, D. C. (2002). Non-covalent and semi-covalent molecularly imprinted polymers for selective on-line solid-phase extraction of 4-nitrophenol from water samples. *Journal of Chromatography A*, 963(1-2), 169-178.
- Casati, R. ve Vedani, M. (2014). Metal matrix composites reinforced by nanoparticles—a review. *Metals*, 4(1), 65-83.
- Cha, T. G., Pan, J., Chen, H., Salgado, J., Li, X., Mao, C. ve Choi, J. H. (2014). A synthetic DNA motor that transports nanoparticles along carbon nanotubes. *Nature Nanotechnology*, 9(1), 39.
- Chawla, K. K. (2013). *Ceramic matrix composites*. Springer Science & Business Media.
- Cho, K., Wang, X. U., Nie, S. ve Shin, D. M. (2008). Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer. *Clinical Cancer Research*, 14(5), 1310-1316.
- Cohly, H. H., Taylor, A., Angel, M. F. ve Salahudeen, A. K. (1998). Effect of turmeric, turmerin and curcumin on H₂O₂-induced renal epithelial (LLC-PK1) cell injury. *Free Radical Biology and Medicine*, 24(1), 49-54.
- Cormack, P. A. ve Elorza, A. Z. (2004). Molecularly imprinted polymers: synthesis and characterisation. *Journal of Chromatography B*, 804(1), 173-182.
- Cormack, P. A. ve Mosbach, K. (1999). Molecular imprinting: recent developments and the road ahead. *Reactive and Functional Polymers*, 41(1-3), 115-124.
- Cunliffe, D., Kirby, A. ve Alexander, C. (2005). Molecularly imprinted drug delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57(12), 1836-1853.

- Dai, Y. ve Row, K. H. (2021). Evaluation of Chitosan Modified by Acidic Deep Eutectic Solvents in the Extraction of Flavonoids from Sea Buckthorn (*Hippophae Rhamnoides* L.) Leaves. *Analytical Letters*, 1-12.
- Danafar, H., Davaran, S., Rostamizadeh, K., Valizadeh, H. ve Hamidi, M. (2014). Biodegradable m-PEG/PCL core-shell micelles: preparation and characterization as a sustained release formulation for curcumin. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 4(2), 501.
- Davies, M. P., De Biasi, V. ve Perrett, D. (2004). Approaches to the rational design of molecularly imprinted polymers. *Analytica Chimica Acta*, 504(1), 7-14.
- de Sousa Rodrigues, L. A., Figueiras, A., Veiga, F., de Freitas, R. M., Nunes, L. C. C., da Silva Filho, E. C. ve da Silva Leite, C. M. (2013). The systems containing clays and clay minerals from modified drug release: A review. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 103, 642-651.
- Desai, S. J., Simonelli, A. P. ve Higuchi, W. I. (1965). Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrices. *Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 54(10), 1459-1464.
- Dickert, F. L. ve Hayden, O. (1999). Imprinting with sensor development—On the way to synthetic antibodies. *Fresenius' Journal Of Analytical Chemistry*, 364(6), 506-511.
- Dineshkumar, B., Krishnakumar, K., Bhatt, A. R., Paul, D., Cherian, J., John, A. ve Suresh, S. (2015). Single-walled and multi-walled carbon nanotubes based drug delivery system: Cancer therapy: A review. *Indian Journal Of Cancer*, 52(3), 262.
- Dresselhaus, M. S., Dresselhaus, G. ve Eklund, P. C. (1996). *Science of fullerenes and carbon nanotubes: their properties and applications*. Elsevier.

- Elsharkasy, O. M., Nordin, J. Z., Hagey, D. W., de Jong, O. G., Schiffelers, R. M., Andaloussi, S. E. ve Vader, P. (2020). Extracellular vesicles as drug delivery systems: Why and how?. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 159, 332-343.
- Fan, L., Luo, C., Li, X., Lu, F., Qiu, H. ve Sun, M. (2012). Fabrication of novel magnetic chitosan grafted with graphene oxide to enhance adsorption properties for methyl blue. *Journal of Hazardous Materials*, 215, 272-279.
- Florindo, C., Branco, L. C. ve Marrucho, I. M. (2019). Quest for green-solvent design: from hydrophilic to hydrophobic (deep) eutectic solvents. *ChemSusChem*, 12(8), 1549-1559.
- Folkman, J. ve Long, D. M. (1964). The use of silicone rubber as a carrier for prolonged drug therapy. *Journal of Surgical Research*, 4(3), 139-142.
- Francisco, M., van den Bruinhorst, A. ve Kroon, M. C. (2013). Low-transition-temperature mixtures (LTTMs): A new generation of designer solvents. *Angewandte Chemie International Edition*, 52(11), 3074-3085.
- Freundlich, H. (1907). Über die adsorption in lösungen. *Zeitschrift für physikalische Chemie*, 57(1), 385-470.
- Gao, R., Kong, X., Wang, X., He, X., Chen, L. ve Zhang, Y. (2011). Preparation and characterization of uniformly sized molecularly imprinted polymers functionalized with core-shell magnetic nanoparticles for the recognition and enrichment of protein. *Journal of Materials Chemistry*, 21(44), 17863-17871.
- Geim, A. K. (2009). Graphene: status and prospects. *Science*, 324(5934), 1530-1534.
- Geim, A. K. ve Novoselov, K. S. (2007). The rise of graphene, *Nature Materials*, 6, 183-191.

- Geim, A. K. ve Novoselov, K. S. (2010). The rise of graphene. In Rodgers P. (Ed.) *Nanoscience and technology: a collection of reviews from nature journals* (11-19), Nature Publishing Group.
- Georgakilas, V., Perman, J. A., Tucek, J. ve Zboril, R. (2015). Broad family of carbon nanoallotropes: classification, chemistry, and applications of fullerenes, carbon dots, nanotubes, graphene, nanodiamonds, and combined superstructures. *Chemical Reviews*, 115(11), 4744-4822.
- Gera, M., Sharma, N., Ghosh, M., Huynh, D. L., Lee, S. J., Min, T., ... ve Jeong, D. K. (2017). Nanoformulations of curcumin: an emerging paradigm for improved remedial application. *Oncotarget*, 8(39), 66680.
- Gore, J. P. ve Sane, A. (2011). Flame synthesis of carbon nanotubes. *Carbon Nanotubes-Synthesis, Characterization, Applications*, 1, 16801.
- Habibi, E., Ghanemi, K., Fallah-Mehrjardi, M. ve Dadolahi-Sohrab, A. (2013). A novel digestion method based on a choline chloride–oxalic acid deep eutectic solvent for determining Cu, Fe, and Zn in fish samples. *Analytica Chimica Acta*, 762, 61-67.
- Hadavifar, M., Bahramifar, N., Younesi, H. ve Li, Q. (2014). Adsorption of mercury ions from synthetic and real wastewater aqueous solution by functionalized multi-walled carbon nanotube with both amino and thiolated groups. *Chemical Engineering Journal*, 237, 217-228.
- Hage, D. S. ve Cazes, J. (2005). *Handbook of affinity chromatography*. CRC Press.
- Harrache, Z., Abbas, M., Aksil, T. ve Trari, M. (2019). Thermodynamic and kinetics studies on adsorption of Indigo Carmine from aqueous solution by activated carbon. *Microchemical Journal*, 144, 180-189.

- Hashemi-Moghaddam, H., Kazemi-Bagsangani, S., Jamili, M. ve Zavareh, S. (2016). Evaluation of magnetic nanoparticles coated by 5-fluorouracil imprinted polymer for controlled drug delivery in mouse breast cancer model. *International Journal of Pharmaceutics*, 497(1-2), 228-238.
- Haupt, K. ve Mosbach, K. (2000). Molecularly imprinted polymers and their use in biomimetic sensors. *Chemical Reviews*, 100(7), 2495-2504.
- He, D., Wang, S., Lei, L., Hou, Z., Shang, P., He, X. ve Nie, H. (2015). Core-shell particles for controllable release of drug. *Chemical Engineering Science*, 125, 108-120.
- He, H., Pham-Huy, L. A., Dramou, P., Xiao, D., Zuo, P. ve Pham-Huy, C. (2013). Carbon nanotubes: applications in pharmacy and medicine. *Biomed Research International*, 2013.
- Hibbert, D. B. (2012). Experimental design in chromatography: a tutorial review. *Journal of Chromatography B*, 910, 2-13.
- Hirscher, M., Becher, M., Haluska, M., Quintel, A., Skakalova, V., Choi, Y. M., ... ve Fink, J. (2002). Hydrogen storage in carbon nanostructures. *Journal of Alloys and Compounds*, 330, 654-658.
- Ho, Y. S. ve McKay, G. (1999). Pseudo-second order model for sorption processes. *Process Biochemistry*, 34(5), 451-465.
- Huei-Chen, H., Tong-Rong, J. ve Sheau-Farn, Y. (1992). Inhibitory effect of curcumin, an anti-inflammatory agent, on vascular smooth muscle cell proliferation. *European Journal of Pharmacology*, 221(2-3), 381-384.

- Hussein, A. K. (2015). Multi-objective optimization of a three-dimensional internally finned tube based on Response Surface Methodology (RSM). *Journal of Thermal Engineering*, 1(2), 131-142.
- Iijima, S. (1991). Helical microtubules of graphitic carbon. *Nature*, 354(6348), 56-58.
- Ikegami, T., Mukawa, T., Nariai, H. ve Takeuchi, T. (2004). Bisphenol A-recognition polymers prepared by covalent molecular imprinting. *Analytica Chimica Acta*, 504(1), 131-135.
- Irfan, M., Safdar, A., Syed, Q. ve Nadeem, M. (2012). Isolation and screening of cellulolytic bacteria from soil and optimization of cellulase production and activity. *Turkish Journal of Biochemistry/Turk Biyokimya Dergisi*, 37(3).
- Jafari, A., Ghorannevis, Z., Ghorannevis, M. ve Karimi, S. (2016). Nitrogen ion bombardment of multilayer graphene films grown on Cu foil by LPCVD. *International Journal of Materials Research*, 107(2), 177-183.
- Jana, S. ve Sen, K. K. (2017). Chitosan—Locust bean gum interpenetrating polymeric network nanocomposites for delivery of aceclofenac. *International Journal of Biological Macromolecules*, 102, 878-884.
- Johnson, J. J. ve Mukhtar, H. (2007). Curcumin for chemoprevention of colon cancer. *Cancer Letters*, 255(2), 170-181.
- Karthik, C., Swathi, N. ve Caroline, D. G. (2020). Green synthesized rGO-AgNP hybrid nanocomposite—an effective antibacterial adsorbent for photocatalytic removal of DB-14 dye from aqueous solution. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 8(1), 103577.

- Kauffman, D. R. ve Star, A. (2010). Graphene versus carbon nanotubes for chemical sensor and fuel cell applications. *Analyst*, 135(11), 2790-2797.
- Kim, H. ve Spivak, D. A. (2003). New insight into modeling non-covalently imprinted polymers. *Journal of the American Chemical Society*, 125(37), 11269-11275.
- Kolev, T. M., Velcheva, E. A., Stamboliyska, B. A. ve Spiteller, M. (2005). DFT and experimental studies of the structure and vibrational spectra of curcumin. *International Journal of Quantum Chemistry*, 102(6), 1069-1079.
- Komiyama, M., Takeuchi, T., Mukawa, T. ve Asanuma, H. (2003). *Molecular imprinting: from fundamentals to applications*. Wiley-VCH Verlag.
- Kost, J. ve Langer, R. (1984). Controlled release of bioactive agents. *Trends in Biotechnology*, 2(2), 47-51.
- Kriz, D., Ramström, O. ve Mosbach, K. (1997). Peer reviewed: molecular imprinting: new possibilities for sensor technology. *Analytical Chemistry*, 69(11), 345-349.
- Kroto, H. W., Heath, J. R., O'Brien, S. C., Curl, R. F. ve Smalley, R. E. (1985). C60: Buckminsterfullerene. *Nature*, 318 (6042), 162-163.
- Kuchibhatla, S. V., Karakoti, A. S., Bera, D. ve Seal, S. (2007). One dimensional nanostructured materials. *Progress in Materials Science*, 52(5), 699-913.
- Lagergren, S. K. (1898). About the theory of so-called adsorption of soluble substances. *Sven. Vetenskapsakad. Handlingar*, 24, 1-39.
- Langer, R. (1998). Drug delivery and targeting. *Nature*, 392(6679), 5-10.

- Langmuir, I. (1916). The constitution and fundamental properties of solids and liquids. Part I. Solids. *Journal of the American chemical society*, 38(11), 2221-2295.
- Lee, C., Wei, X., Kysar, J. W. ve Hone, J. (2008). Measurement of the elastic properties and intrinsic strength of monolayer graphene. *Science*, 321(5887), 385-388.
- Li, C. ve Chou, T. W. (2003). Elastic moduli of multi-walled carbon nanotubes and the effect of van der Waals forces. *Composites Science and Technology*, 63(11), 1517-1524.
- Li, J., Wei, G. ve Zhang, Y. (2012). Molecularly imprinted polymers as recognition elements in sensors. In Li S., Ge Y., Piletsky S. A. A., Lunec J., (Ed.), *Molecularly Imprinted Sensors* içinde (35-55). Elsevier.
- Lin, J., Chen, X. ve Huang, P. (2016). Graphene-based nanomaterials for bioimaging. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 105, 242-254.
- Liu, Z., Tabakman, S., Welsher, K. ve Dai, H. (2009). Carbon nanotubes in biology and medicine: in vitro and in vivo detection, imaging and drug delivery. *Nano Research*, 2(2), 85-120.
- Luna, J. ve Vilchez, A. (2017). Polymer Nanocomposites for Food Packaging. In *Emerging Nanotechnologies in Food Science* içinde (119-147). Elsevier.
- Ma, W. ve Row, K. H. (2021). Hydrophilic deep eutectic solvents modified phenolic resin as tailored adsorbent for the extraction and determination of levofloxacin and ciprofloxacin from milk. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 1-11.

- Mahajan, S., Patharkar, A., Kuche, K., Maheshwari, R., Deb, P. K., Kalia, K. ve Tekade, R. K. (2018). Functionalized carbon nanotubes as emerging delivery system for the treatment of cancer. *International Journal of Pharmaceutics*, 548(1), 540-558.
- Marcus, Y. (2019). Applications of deep eutectic solvents. In *Deep Eutectic Solvents* (111-151). Springer, Cham.
- Martín del Valle, E. M., Galan, M. A. ve Carbonell, R. G. (2009). Drug delivery technologies: the way forward in the new decade. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 48(5), 2475-2486.
- Matong, J. M., Nyaba, L. ve Nomngongo, P. N. (2017). Determination of As, Cr, Mo, Sb, Se and V in agricultural soil samples by inductively coupled plasma optical emission spectrometry after simple and rapid solvent extraction using choline chloride-oxalic acid deep eutectic solvent. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 135, 152-157.
- Mauter, M. S. ve Elimelech, M. (2008). Environmental applications of carbon-based nanomaterials. *Environmental Science & Technology*, 42(16), 5843-5859.
- Mayes, A. G. ve Mosbach, K. (1997). Molecularly imprinted polymers: useful materials for analytical chemistry. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 16(6), 321-332.
- Memiş, Y. (2021). *Parasetamol ile modifiye edilmiş vinil propiyonat-ko-maleik anhidrit polimerinden kontrollü ilaç salımının incelenmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi, Konya.
- Miller, J. ve Miller, J. (2008). Analitik kimyacılar için istatistik ve kemometri. Çev. Ahmet Uyanık, İlke Yayınevi, 312s, Ankara.

- Mohajeri, M., Behnam, B. ve Sahebkar, A. (2019). Biomedical applications of carbon nanomaterials: Drug and gene delivery potentials. *Journal of Cellular Physiology*, 234(1), 298-319.
- Monfared, A. ve Jalali-Arani, A. (2015). Morphology and rheology of (styrene-butadiene rubber/acrylonitrile-butadiene rubber) blends filled with organoclay: The effect of nanoparticle localization. *Applied Clay Science*, 108, 1-11.
- Montellano, A., Da Ros, T., Bianco, A. ve Prato, M. (2011). Fullerene C 60 as a multifunctional system for drug and gene delivery. *Nanoscale*, 3(10), 4035-4041.
- Mortazavi, B. ve Ahzi, S. (2012). Molecular dynamics study on the thermal conductivity and mechanical properties of boron doped graphene. *Solid State Communications*, 152(15), 1503-1507.
- Mortazavi, B., Benzerara, O., Meyer, H., Bardon, J. ve Ahzi, S. (2013). Combined molecular dynamics-finite element multiscale modeling of thermal conduction in graphene epoxy nanocomposites. *Carbon*, 60, 356-365.
- Motterlini, R., Foresti, R., Bassi, R. ve Green, C. J. (2000). Curcumin, an antioxidant and anti-inflammatory agent, induces heme oxygenase-1 and protects endothelial cells against oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*, 28(8), 1303-1312.
- Narayanan, K. B. ve Han, S. S. (2017). Dual-crosslinked poly (vinyl alcohol)/sodium alginate/silver nanocomposite beads—A promising antimicrobial material. *Food Chemistry*, 234, 103-110.
- Odabaşı, M., Say, R. ve Denizli, A. (2007). Molecular imprinted particles for lysozyme purification. *Materials Science and Engineering: C*, 27(1), 90-99.

- Ortiz-Islas, E., Sosa-Arróniz, A., Manríquez-Ramírez, M. E., Rodríguez-Pérez, C. E., Tzompantzi, F. ve Padilla, J. M. (2021). Mesoporous silica nanoparticles functionalized with folic acid for targeted release Cis-Pt to glioblastoma cells. *Reviews on Advanced Materials Science*, 60(1), 25-37.
- Otto, M. (2016). *Chemometrics: statistics and computer application in analytical chemistry*. John Wiley & Sons.
- Patel, T., Zhou, J., Piepmeier, J. M. ve Saltzman, W. M. (2012). Polymeric nanoparticles for drug delivery to the central nervous system. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(7), 701-705.
- Peschel, D., Koerting, R. ve Nass, N. (2007). Curcumin induces changes in expression of genes involved in cholesterol homeostasis. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 18(2), 113-119.
- Pleşa, I., Noţingher, P. V., Stancu, C., Wiesbrock, F. ve Schlögl, S. (2019). Polyethylene nanocomposites for power cable insulations. *Polymers*, 11(1), 24.
- Pletikosić, I., Kralj, M., Pervan, P., Brako, R., Coraux, J., N'diaye, A. T., ... ve Michely, T. (2009). Dirac cones and minigaps for graphene on Ir (111). *Physical Review Letters*, 102(5), 056808.
- Ponomarenko, L. A., Schedin, F., Katsnelson, M. I., Yang, R., Hill, E. W., Novoselov, K. S. ve Geim, A. K. (2008). Chaotic Dirac billiard in graphene quantum dots. *Science*, 320(5874), 356-358.
- Pund, S. ve Joshi, A. (2017). Nanoarchitectures for Neglected Tropical Protozoal Diseases: Challenges and State of the Art. In *Nano-and Microscale Drug Delivery Systems* (pp. 439-480). Elsevier.

- Rahman, M. H., Ramanathan, M. ve Sankar, V. (2014). Preparation, characterization and in vitro cytotoxicity assay of curcumin loaded solid lipid nanoparticle in IMR32 neuroblastoma cell line. *Pakistan journal of Pharmaceutical Sciences*, 27(5), 1281-1285.
- Raj, V. ve Prabha, G. (2016). Synthesis, characterization and in vitro drug release of cisplatin loaded Cassava starch acetate-PEG/gelatin nanocomposites. *Journal of the Association of Arab Universities for Basic and Applied Sciences*, 21, 10-16.
- Rama Rao, S. V., Raju, M. V. L. N., Panda, A. K. ve Reddy, M. R. (2006). Sunflower seed meal as a substitute for soybean meal in commercial broiler chicken diets. *British Poultry Science*, 47(5), 592-598.
- Ratinac, K. R., Yang, W., Gooding, J. J., Thordarson, P. ve Braet, F. (2011). Graphene and related materials in electrochemical sensing. *Electroanalysis*, 23(4), 803-826.
- Reddy, A. C. P. ve Lokesh, B. R. (1994). Studies on the inhibitory effects of curcumin and eugenol on the formation of reactive oxygen species and the oxidation of ferrous iron. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 137(1), 1-8.
- Reilly, R. M. (2007). Carbon nanotubes: potential benefits and risks of nanotechnology in nuclear medicine. *Journal of Nuclear Medicine*, 48(7), 1039-1042.
- Rejinold, N. S., Muthunarayanan, M., Divyarani, V. V., Sreerekha, P. R., Chennazhi, K. P., Nair, S. V., ... ve Jayakumar, R. (2011). Curcumin-loaded biocompatible thermoresponsive polymeric nanoparticles for cancer drug delivery. *Journal of Colloid and Interface Science*, 360(1), 39-51.

- Ren, X., Chen, C., Nagatsu, M. ve Wang, X. (2011). Carbon nanotubes as adsorbents in environmental pollution management: a review. *Chemical Engineering Journal*, 170(2-3), 395-410.
- Roy, R., Roy, R. A. ve Roy, D. M. (1986). Alternative perspectives on “quasi-crystallinity”: non-uniformity and nanocomposites. *Materials Letters*, 4(8-9), 323-328.
- Safdar, R., Omar, A. A., Arunagiri, A., Regupathi, I. ve Thanabalan, M. (2019). Potential of Chitosan and its derivatives for controlled drug release applications—A review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 49, 642-659.
- Sari, T. P., Mann, B., Kumar, R., Singh, R. R. B., Sharma, R., Bhardwaj, M. ve Athira, S. (2015). Preparation and characterization of nanoemulsion encapsulating curcumin. *Food Hydrocolloids*, 43, 540-546.
- Sasmazel, H. T. (2011). Novel hybrid scaffolds for the cultivation of osteoblast cells. *International Journal of Biological Macromolecules*, 49(4), 838-846.
- Sedghi, R., Yassari, M. ve Heidari, B. (2018). Thermo-responsive molecularly imprinted polymer containing magnetic nanoparticles: Synthesis, characterization and adsorption properties for curcumin. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 162, 154-162.
- Sellergren, B. (1994). Imprinted dispersion polymers: a new class of easily accessible affinity stationary phases. *Journal of Chromatography A*, 673(1), 133-141.
- Sellergren, B. ve Allender, C. J. (2005). Molecularly imprinted polymers: A bridge to advanced drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57(12), 1733-1741.

- Selvakumar, N., Mohamed, M. J. S., Narayanasamy, R. ve Venkateswarlu, K. (2013). Forming limit diagram and void coalescence analysis of AA5052 coated with molybdenum-based ceramic nanocomposites. *Materials & Design (1980-2015)*, 52, 393-403.
- Sharma, R., Baik, J. H., Perera, C. J. ve Strano, M. S. (2010). Anomalously large reactivity of single graphene layers and edges toward electron transfer chemistries. *Nano Letters*, 10(2), 398-405.
- Sharma, R., Nair, N. ve Strano, M. S. (2009). Structure– reactivity relationships for graphene nanoribbons. *The Journal of Physical Chemistry C*, 113(33), 14771-14777.
- Siepmann, J. ve Siepmann, F. (2012). Modeling of diffusion controlled drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 161(2), 351-362.
- Sinko, P. ve Kohn, J. (1993). *Polymeric drug delivery systems: an overview*. American Chemical Society.
- Suedee, R., Srichana, T. ve Martin, G. P. (2000). Evaluation of matrices containing molecularly imprinted polymers in the enantioselective-controlled delivery of β -blockers. *Journal of Controlled Release*, 66(2-3), 135-147.
- Suwanwong, Y., Kulkeratiyut, S., Prachayasittikul, V. ve Boonpangrak, S. (2014). Effects of polymerization methods and functional monomers on curcumin imprinted polymer properties. *Separation Science and Technology*, 49(7), 1086-1095.
- Tang, L., Zhao, C. Y., Wang, X. H., Li, R. S., Yang, J. R., Huang, Y. P. ve Liu, Z. S. (2015). Macromolecular crowding of molecular imprinting: A facile pathway to produce drug delivery devices for zero-order sustained release. *International Journal of Pharmaceutics*, 496(2), 822-833.

- Tarhan, T. (2017). *Manyetik Nanokompozitlerin Sentezlenmesi, Karakterize Edilmesi, Anti-Kanser İlaç Yüklmesi ve Kemoterapi Ajanı Olarak Sitotoksitelerinin Araştırılması*. Doktora Tezi, Dicle Üniversitesi, Diyarbakır.
- Temkin, M. J. ve Pyzhev, V. (1940). Recent modifications to Langmuir isotherms. *Acta Physiochim URSS*, 12, 217-225.
- Thongchai, W. ve Fukngoen, P. (2018). Synthesis of curcuminoid-imprinted polymers applied to the solid-phase extraction of curcuminoids from turmeric samples. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 8(1), 60-68.
- Tseng, C. R., Wu, J. Y., Lee, H. Y. ve Chang, F. C. (2002). Preparation and characterization of polystyrene-clay nanocomposites by free-radical polymerization. *Journal of Applied Polymer Science*, 85(7), 1370-1377.
- Tunc, Y., Hasirci, N., Yesilada, A. ve Ulubayram, K. (2006). Comonomer effects on binding performances and morphology of acrylate-based imprinted polymers. *Polymer*, 47(20), 6931-6940.
- Vilar, G., Tulla-Puche, J. ve Albericio, F. (2012). Polymers and drug delivery systems. *Current Drug Delivery*, 9(4), 367-394.
- Waitz, J. A., Olszewski, B. J. ve Thompson, P. E. (1963). Dialysis studies in rats on the long-acting antimalarial CI-501. *Science*, 141(3582), 723-725.
- Wang, Y. W., Wang, L., An, F., Xu, H., Yin, Z., Tang, S., ... ve Song, H. (2017). Graphitic carbon nitride supported platinum nanocomposites for rapid and sensitive colorimetric detection of mercury ions. *Analytica Chimica Acta*, 980, 72-78.
- Weber Jr, W. J. ve Morris, J. C. (1963). Kinetics of adsorption on carbon from solution. *Journal of The Sanitary Engineering Division*, 89(2), 31-59.

- Williams, J. R., DiCarlo, L. ve Marcus, C. M. (2007). Quantum Hall effect in a gate-controlled pn junction of graphene. *Science*, 317(5838), 638-641.
- Wong, E. W., Sheehan, P. E. ve Lieber, C. M. (1997). Nanobeam mechanics: elasticity, strength, and toughness of nanorods and nanotubes. *Science*, 277(5334), 1971-1975.
- Wongcharoen, W. ve Phrommintikul, A. (2009). The protective role of curcumin in cardiovascular diseases. *International Journal of Cardiology*, 133(2), 145-151.
- Wulff, G., Sarhan, A. ve Zabrocki, K. (1973). Enzyme-analogue built polymers and their use for the resolution of racemates. *Tetrahedron Letters*, 14(44), 4329-4332.
- Xu, K., Wang, Y., Huang, Y., Li, N. ve Wen, Q. (2015). A green deep eutectic solvent-based aqueous two-phase system for protein extracting. *Analytica Chimica Acta*, 864, 9-20.
- Yallapu, M. M., Jaggi, M. ve Chauhan, S. C. (2012). Curcumin nanoformulations: a future nanomedicine for cancer. *Drug Discovery Today*, 17(1-2), 71-80.
- Yan, H. ve Row, K. H. (2006). Characteristic and synthetic approach of molecularly imprinted polymer. *International Journal of Molecular Sciences*, 7(5), 155-178.
- Yan, Y., Chan-Park, M. B. ve Zhang, Q. (2007). Advances in carbon-nanotube assembly. *Small*, 3(1), 24-42.
- Yengejeh, S. I., Kazemi, S. A. ve Öchsner, A. (2017). Carbon nanotubes as reinforcement in composites: a review of the analytical, numerical and experimental approaches. *Computational Materials Science*, 136, 85-101.
- Yılmaz, E., Garipcan, B., Patra, H. K. ve Uzun, L. (2017). Molecular imprinting applications in forensic science. *Sensors*, 17(4), 691.

- Yin, H., ve Zhao, Y., (2016). *Introduction to the Micromechanics of Composite Materials*, CRC Press.
- Zare, Y., Fasihi, M. ve Rhee, K. Y. (2017). Efficiency of stress transfer between polymer matrix and nanoplatelets in clay/polymer nanocomposites. *Applied Clay Science*, 143, 265-272.
- Zhang, J. ve Peng, X. (2017). Superior interfacial mechanical properties of boron nitride-carbon nanotube reinforced nanocomposites: A molecular dynamics study. *Materials Chemistry and Physics*, 198, 250-257.
- Zhang, Y., Chan, H. F. ve Leong, K. W. (2013). Advanced materials and processing for drug delivery: the past and the future. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65(1), 104-120.
- Zhang, Y., Tang, T. T., Girit, C., Hao, Z., Martin, M. C., Zettl, A., ... ve Wang, F. (2009). Direct observation of a widely tunable bandgap in bilayer graphene. *Nature*, 459(7248), 820-823.
- Zhong, N., Byun, H. S. ve Bittman, R. (2001). Hydrophilic cholesterol-binding molecular imprinted polymers. *Tetrahedron Letters*, 42(10), 1839-1841.