

T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

**ŞEKİL HAFIZALI KAĞIT YÜZEYLER İLE KAN ÖRNEKLERİNDE İLAÇ  
ETKEN MADDE TAYİNİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Yeliz AKBULUT  
DANIŞMAN: Dr. Öğr. Üyesi Adem ZENGİN

Van – 2018



T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

**ŞEKİL HAFIZALI KAĞIT YÜZEYLER İLE KAN ÖRNEKLERİNDE İLAÇ  
ETKEN MADDE TAYİNİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Yeliz AKBULUT

Van – 2018



## KABUL VE ONAY SAYFASI

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı'nda Dr. Öğr. Üyesi Adem ZENGİN danışmanlığında, Yeliz Akbulut tarafından sunulan "Şekil Hafızalı Kağıt Yüzeyler İle Kan Örneklerinde İlaç Etken Madde Tayini" isimli bu çalışma Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili hükümleri gereğince 10 / 08 /2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Doç. Dr. Özcan YALÇINKAYA

İmza:

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Adem ZENGİN

İmza:

Üye :Dr. Öğr. Üyesi Mustafa BİLİCİ

İmza:

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ...15.../08.../2018 tarih ve ...2018/39-I..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

29/08/2018  
Enstitü Müdürü  
Doç. Dr. Harun AYDIN  
Enst. Müdür Yrd.



## TEZ BİLDİRİMİ

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

Yeliz AKBULUT







## ÖZET

### ŞEKİL HAFIZALI KAĞIT YÜZEYLER İLE KAN ÖRNEKLERİNDE İLAÇ ETKEN MADDE TAYİNİ

AKBULUT, Yeliz

Yüksek Lisans Tezi, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Ü. Adem ZENGİN

Ağustos 2018, 59 sayfa

Bu çalışmada, sentetik kan örnekleri içerisinde ilaç etken madde olan propranolol tayininde kullanılmak üzere moleküler baskılanmış kağıt (Whatman No 1) yüzeyler hazırlanmıştır. Bunun için kağıt yüzeyler ilk olarak tersinir katılma-ayrılma zincir transfer (RAFT) ajanı ile modifiye edilmiştir. Ardından kağıt yüzeyler N-akrilolil-L-fenilalanin (NAPAL, monomer), metilen bisakrilamid (MBAAm, çapraz bağlayıcı), propranolol (kalıp molekül), azobis isobutironitril (AIBN, başlatıcı) içeren çözeltiye konularak yüzeyde moleküler baskılama yöntemi ile baskılanmış polimerler hazırlanmıştır. Moleküler baskılanmış kağıt yüzeylere propranolol için maksimum adsorpsiyon kapasitesi 64.3 mg/g olarak belirlenmiş ve bu değere ulaşılması için optimum polimerizasyon süresi 8 saat, propranolol/NAPAL oranı 1 ve polimerizasyon sıcaklığının 60 °C olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Kalıp molekül propranolölü polimer matrisinden etkin bir şekilde uzaklaştırmak için metanol: asetik asit (5:1, v/v) karışımı en uygun çözücü karışımı olarak belirlenmiştir. Propranolol kalıp moleküler yapıca benzer moleküller (atenolol ve pindolol) ile seçicilik çalışması yapılmış ve kağıt yüzeylerin propranolol'e oldukça seçici olduğu gösterilmiştir. Moleküler baskılanmış kağıt yüzeyler kullanılarak sentetik kan içerisinde propranolol'ün oldukça yüksek geri kazanım oranlarında (% 97.0 - % 99.7) ve düşük % bağıl standart sapma (% 3.78 - % 4.92) ile tayin edilebilceği gösterilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Kağıt yüzey, Moleküler baskılama, RAFT polimerizasyonu.



## ABSTRACT

### DRUG AGENT SUBSTANCE DETERMINATION WITH THE SHAPE MEMORY PAPER IN BLOOD SAMPLE

AKBULUT, Yeliz

M. Sc., Thesis, Chemistry Engineering Department

Supervisor: Asst.Prof.Dr. Adem ZENGİN

August 2018, 59 pages

In this study, molecularly imprinted paper (Whatman No 1) surfaces were prepared for determination of propranolol that is a pharmaceutical active substance in synthetic blood samples. For this purpose, paper surfaces were first modified with a reversible addition-fragmentation chain transfer (RAFT) agent. Molecular imprinting was then carried out by placing the paper surfaces in a solution containing N-acryloyl-L-phenylalanine (NAPAL, monomer), methylene bisacrylamide (MBAAm), propranolol (template molecule), azobis isobutyronitrile (AIBN, initiator). The maximum adsorption capacity for propranolol was determined to be 64.3 mg/g on the molecularly imprinted paper surfaces. The optimum polymerization time, the propranolol / NAPAL ratio, and the polymerization temperature were determined 8 hours, 1 and 60 ° C, respectively for reaching the maximum adsorption capacity. A mixture of methanol: acetic acid (5: 1, v / v) was chosen as the most suitable solvent mixture to efficiently remove the template molecule from the polymer layer. It has been shown that selectivity studies with propranolol-like molecule (atenolol and pindolol) have been conducted and that paper surfaces are highly selective for propranolol. It has been shown that propranolol can be determined in synthetic blood with very high recovery rates (97.0 % - 99.7 %) and low relative standard deviation (3.78 % - 4.92 %) by using molecularly impregnated paper surfaces.

**Keywords:** Molecular imprinted, Paper Surfaces, RAFT polymerization.



## ÖN SÖZ

Bu tez çalışmasında ilgi ve yardımlarını esirgemeyen, elinden gelen tüm imkanları biz öğrencilerine sunan danışmanım Sayın Dr.Öğr.Üyesi Adem ZENGİN'e teşekkür ederim. 315M277 No'lu proje kapsamında çalışmalarımı destekleyen Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Grubu (TÜBİTAK)'na teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tüm eğitim yıllarımda olağanüstü çaba gösteren, maddi ve manevi borçlu olduğum babam Abdulvahap AKBULUT, annem Türkan AKBULUT ve kardeşlerim Filiz, Ferdi, Büşra olmak üzere aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek Lisans eğitimim boyunca her zaman yanımda olan değerli arkadaşım Elvan Ekmen'e teşekkür ederim.

2018

Yeliz AKBULUT



## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
ÖZET .....	i
ABSTRACT .....	iii
ÖNSÖZ .....	v
İÇİNDEKİLER .....	vii
ÇİZELGELER LİSTESİ .....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	xiii
EKLER DİZİNİ .....	xv
1. GİRİŞ .....	1
2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ .....	5
2.1. Kontrollü/Yaşayan Polimerleşme .....	5
2.2. RAFT Polimerizasyonu .....	6
2.3. RAFT Yöntemi ile Yüzey Modifikasyonları .....	10
2.4. Moleküler Baskılama .....	13
2.4.1. Kovalent baskılama .....	15
2.4.2. Non–kovalent baskılama .....	16
2.4.3. Yüzeyde baskılama .....	17
2.5. Propranolol .....	18
3. MATERYAL ve YÖNTEM .....	21
3.1. N-Akriloil-L-Fenilalanin Sentezi .....	21
3.2. RAFT Ajanı Sentezi .....	21
3.3. Kağıt Yüzeyler Üzerine RAFT Ajanının Kovalent Bağlanması .....	22
3.4. Moleküler Baskılanmış Kağıt Yüzeylerin Hazırlanması .....	22
3.5. Bağlanma Özelliklerinin Belirlenmesi .....	23
3.6. Kan Eşdeğer Madde İçerisinde Propranolol Tayini .....	24
3.7. Kağıt Yüzeylerin Karakterizasyonu .....	24

	<b>Sayfa</b>
3.7.1. X-ışını fotoelektron spektroskopisi (XPS).....	24
3.7.2. Fourier transform infrared (FTIR) spektroskopisi .....	25
3.7.3. Taramalı elektron mikroskobu (SEM).....	25
3.7.4. Su değme açısı ölçümleri.....	25
4. BULGULAR ve TARTIŞMA .....	27
4.1. Moleküler Baskılama Koşullarının Optimizasyonu .....	27
4.2. Kağıt Yüzeylerin Karakterizasyonu.....	33
4.3. Moleküler Baskılanmış Kağıtlara Geri Bağlanma.....	41
4.3.1. Bağlanma izotermi.....	41
4.3.2. Bağlanma kinetiği.....	43
4.4. MIP ve NIP Kağıt Yüzeylerin Kalıp Moleküle Karşı Seçiciliği .....	46
4.5. MIP Kağıt Yüzeylerin Tekrar Kullanılabilirliği .....	48
4.6. Kan Eşdeğer Madde İçerisinde Propranolol Tayini.....	49
5. SONUÇ .....	51
KAYNAKLAR.....	53
EKLER .....	57
ÖZ GEÇMİŞ .....	59



## ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.1. Farklı Prop./NAPAL oranları kullanılarak hazırlanan moleküler kağıt yüzeylerin adsorpsiyon kapasitelerinin değişimi. ....	27
Çizelge 4.2. Farklı polimerizasyon sıcaklıkları ile hazırlanan Kağıt@MIP-4 yüzeylerin adsorpsiyon kapasitelerinin değişimi .....	29
Çizelge 4.3. Kağıt yüzeylerin XPS tekniği ile belirlenen elementel bileşimi .....	39
Çizelge 4.4. İlaç etken maddelerin MIP ve NIP yüzeyler için adsorpsiyon kapasiteleri ve baskılama faktörleri .....	48
Çizelge 4.5. MIP kağıt yüzeyler ile kan içerisinde propranolol tayini (n =3) .....	50



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. RAFT polimerleşmesinin mekanistik gösterimi .....	7
Şekil 2.2. RAFT polimerleşmesinde kullanılan ajanlar .....	8
Şekil 2.3. RAFT polimerleşmesi ile yüzeye aşılama yöntemi .....	10
Şekil 2.4. (a) Başlatıcının yüzeye kovalent bağlanması ve ardından RAFT polimerleşmesi (b) RAFT ajanının yüzeye kovalent bağlanması ve ardından RAFT polimerleşmesi .....	11
Şekil 2.5. Yüzeyde başlatılan RAFT polimerleşmesinde R ve Z grup yaklaşımlarının şematik gösterimi.....	12
Şekil 2.6. Fischer' in anahtar kilit modeli .....	13
Şekil 2.7. Moleküler baskılamanın genel gösterimi .....	14
Şekil 2.8. (a) Kovalent ve (b) non-kovalent moleküler baskılama yöntemlerinin şematik gösterimi. ....	16
Şekil 2.9. Yüzeyde moleküler baskılamanın şematik gösterimi.....	17
Şekil 2.10. Propranolol'ün kimyasal yapısı.....	19
Şekil 4.1. Polimerizasyon süresi ile moleküler baskılanmış kağıt yüzeylerin adsorpsiyon kapasitelerinin değişimi (Prop./NAPAL:1; T = 60 °C) .....	28
Şekil 4.2. Farklı çözücü ya da çözücü sitemleri ile adsorpsiyon kapasitesinin değişimi .....	30
Şekil 4.3. Yıkama süresi ile adsorpsiyon kapasitesinin değişimi (Metanol: asetik asit 5:1 (v/v)).....	32
Şekil 4.4. Kağıt yüzeyler üzerine RAFT ajanının kovalent bağlanmasının şematik gösterimi .....	33
Şekil 4.5. (a) Hidroksillenmiş, (b) BCPA bağlı kağıt yüzeylerin FTIR spektrumları.....	34
Şekil 4.6. (a) Hidroksillenmiş ve (b) BCPA bağlı XPS spektrumları (inset: yüksek çözünürlüklü S2p XPS spektrumu). ....	35

<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
Şekil 4.7. (a) Hidroksillenmiş ve (b) BCPA bağlı kağıt yüzeylerin SEM görüntüleri.....	35
Şekil 4.8. (a) Hidroksillenmiş ve (b) BCPA bağlı yüzeylerin su değme açısı görüntüleri.....	36
Şekil 4.9. Kağıt yüzeyler üzerine moleküler baskılanmanın şematik gösterimi. ....	37
Şekil 4.10. Moleküler baskılanmış kağıt yüzeylerin FTIR spektrumu.....	37
Şekil 4.11. (a) Moleküler baskılanmış kağıt yüzeyin geniş taramalı, (b) yüksek çözünürlük C1s ve (c) yüksek çözünürlük N1s XPS spektrumları.....	38
Şekil 4.12. (a) Moleküler baskılanmış ve (b) Baskılanmamış kağıt yüzeylerin SEM görüntüleri. ....	40
Şekil 4.13. (a) Moleküler baskılanmış ve (b) Baskılanmamış yüzeylerin su değme açısı görüntüleri. ....	40
Şekil 4.14. MIP ve NIP kağıt yüzeylere kalıp molekül adsorpsiyon izotermi (Adsorpsiyon koşulları: V=5 mL, T = 25 °C, Süre: 90 dk. Standart sapmalar ard arda üç ölçüm sonucu elde edilmiştir). ....	42
Şekil 4.15. Scatchard grafiği .....	43
Şekil 4.16. MIP ve NIP kağıt yüzeylere kalıp molekül adsorpsiyon kinetiği (Adsorpsiyon koşulları: V=5 mL, T = 25 °C, Derişim: 1.0 mg/mL. Standart sapmalar ard arda üç ölçüm sonucu elde edilmiştir). ....	44
Şekil 4.17. (a) Yalancı birinci derece ve (b) Yalancı ikinci dereceden hız eşitliği kullanılarak edilen doğrusal grafikler .....	46
Şekil 4.18. Seçicilik çalışmasında kullanılan ilaç etken maddelerin kimyasal yapısı.....	46
Şekil 4.19. Farklı ilaç etken maddelerin MIP ve NIP yüzeylerdeki adsorpsiyon kapasiteleri (Adsorpsiyon koşulları: V=5 mL, Süre: 60 dakika, Derişim: 1.0 mg/mL, T = 25 °C. Standart sapmalar üç ölçüm sonucu elde edilmiştir). ....	47
Şekil 4.20. Yeniden kullanım sayısı ile MIP kağıt yüzeylerin adsorpsiyon kapasitesi değişimi .....	49

## SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

### Kısaltmalar

### Açıklama

MIP

Moleküler baskılanmış polimer

NIP

Moleküler baskılanmamış polimer

Prop.

Propranolol



## EKLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
Ek 1. N-akrilolil-L-fenilalanin'in $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (DMSO, 300 MHz) .....	53
Ek 2. 2-[(butilsulfanilkarboniltiyolsulfanil) propiyonik asit] (BCPA) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).....	54







## 1. GİRİŞ

Doku ve organ nakilleri ülkemizde son dönemlerde oldukça yaygın kullanımdadır. Bu operasyonların başarısının en önemli ölçütü, nakil olunduktan sonra organın ve hastanın durumunu direkt olarak etkileyen önemli parametrelerden olan kullanılan ilaçların kandaki konsantrasyonun zamanla nasıl değiştiğidir. Özellikle kullanılan ilaç derişimi ile diğer biyokimyasal değerlerinin zaman içerisinde nasıl değişim gösterdiğinin belirlenmesi hastanın değerlendirilmesinde oldukça önemli ipuçları kazandırabilir. Yalnızca organ nakli değil aynı zamanda intihar girişimi nedeni ile çok fazla miktarda ilaç alımı, hamilelikte kullanılan ilaçların alımı veya kemoterapi gibi ağır ilaçlı tedavi yöntemlerinde kandaki ilaç seviyesinin belirlenmesi tedavide atılacak adımların belirlenmesinde önemli yere sahiptir. Kan başta olmak üzere numune alınabilecek vücut sıvılarında dağılmış olan ilacın konsantrasyonunun belirlenmesine kanda terapötik ilaç düzeyi izlemi adı verilir (Tiwari, 2007). İlaç toksisitesinde ve ilaçla tedavisi düzenlenirken farmakokinetik değişkenlikleri yüksek olan, toksisite belirtilerinin ortaya konmasında güçlük çekilen, terapötik aralığı dar olan, terapötik yanıtları tam olarak değerlendirilemeyen, kısa sürede gözlemlenemeyen etkinliklere sahip ilaçlarda ilaç düzeyi izlemi yapılması oldukça önemlidir. Rutin tedavi koşullarında terapötik yanıtları tam olarak değerlendirilemeyen ilaçların, kanda hangi konsantrasyonlara ulaştıklarının bilinmesi hastaların tedavisinin değerlendirilmesi bakımından son derece önemlidir (Potter, 2002). Tedavide kullanılan ilacın kimyasal yapısına bağlı olarak klinikte ilaçların kandaki seviyesini tespit etmek için genellikle mikropartikül enzim immunoassay ya da fluoresans polarizasyon immunoassay gibi teknikler kullanılmaktadır (Nielsena ve ark., 2000 ; Salm ve ark., 2000;). Her iki metot da teşhis amacı ile temel antikor ile renklendirme için kullanılan etiketli enzim bağlı ikincil bir antikor kullanılması, oldukça zaman alıcı olması, pahalı ve ön saflaştırma işlemi gerektirmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır. Nanoteknoloji ile paralel bir ilerleme kaydeden moleküler biyoloji ve nanobiyoteknoloji alanlarında yapılan çalışmalar sayesinde günümüzde biyolojik sistemlerin çalışması ile ilgili önemli sonuçlar elde edilmiştir. Özellikle canlı bir hücrede gerçekleşen çoğu reaksiyonların doğrudan ya da dolaylı olarak izlenmesine olanak sağlayan nano-ölçekte görüntüleme

ajanları sayesinde birçok biyolojik olaylar takip edilmektedir. Canlı hücrelerde oluşan reaksiyonlardan özellikle antijen-antikor etkileşimi, DNA hibritleşmesi, enzim-substrat ilişkileri günümüzde birçok çalışmaya ilham kaynağı olmuştur. Özellikle nanobiyoteknolojinin sunduğu imkanlar çerçevesinde canlı bir hücrede gerçekleşen reaksiyonlar taklit edilerek bir çok yeni nesil ve nano-ölçekte malzemeler üretilmiş ve sonuçta hastalıkları erken, hızlı ve güvenilir bir şekilde tespit eden oldukça işlevsel nano-biyomoleküler algılayıcılar üretilmiştir. Hazırlanan bu algılayıcıların nano-ölçekte işlevsel olması sonucu günümüzde oldukça kompleks olan teşhis/tanı analiz cihazlarının yerini daha küçük, daha hafif analiz cihazları almıştır. Günümüzde nanoteknolojinin gelişmesiyle atılan en önemli adımlardan biri de, hastalıkların erken teşhisine imkân veren birçok yeni nesil biyosensör tasarlanabilmesidir. Bir biyosensör, temel olarak belirli bir yüzey (silisyum, altın vb.) ve immobilize edilmiş prob molekül (antikor, DNA, enzim vb.) ikilisinden oluşmaktadır. Biyosensörler, immobilize edilmiş olan hedef molekül (hastalık etkeni molekül) ile eşlenik molekül arasında meydana gelen spesifik etkileşimler sonucu olası fizikokimyasal değişimlerin (iletkenlik, kırılma indisi, film kalınlığı gibi) belirli bir tarayıcı ile işlenerek anlamlı sinyallere dönüştürülmesi şeklinde çalışırlar. Sonuç olarak prob molekül/hedef molekül etkileşiminin hangi noktalarda meydana geldiği dolayısıyla biyomolekülün türü belirlenerek hücre içinde oluşan biyo-işaretçi moleküllerinin belirlenmesi ile hastalıkların erken ve hızlı bir şekilde teşhisi sağlanmış olur. Son yıllarda biyosensör dizaynında moleküler baskılama teknolojisi sıklıkla kullanılmaktadır. Moleküler baskılanmış polimerler; monomer, başlatıcı, çapraz bağlayıcının bulunduğu ortama hedef molekül (kalıp molekül) ilave edilip polimerleşmenin gerçekleşmesinin ardından hedef molekülün uygun çözücülerle uzaklaştırılması sonucu elde edilirler. Hedef molekül uzaklaştırıldıktan sonra polimer ağ içerisinde uzaysal şekil olarak hedef molekül ile aynı yapı ve boyutta boşluklar oluşur (Priego - Capote Salm ve ark., 2000;., 2008). Şekil ve boyut olarak hedef molekül ile aynı boşluklara sahip olması sebebiyle moleküler baskılanmış polimerler tıpkı bir antikor gibi sadece kendisine özgü molekülü tanır. Bu özelliğinden dolayı moleküler baskılanmış polimerlere aynı zamanda sentetik antikorlar ya da plastik antikorlar da denir (Haupt, 2003). Doğal antikorlarla karşılaştırıldığında daha kolay hazırlanabilmesi, kararlılıklarının yüksek olması ve daha düşük maliyetle hazırlanması gibi avantajları bulunmaktadır (Priego-Capote Salm ve ark., 2000). Görüldüğü gibi moleküler

baskılama teknolojisi sayesinde DNA, RNA, enzim ya da antikor gibi herhangi bir biyomolekül kullanılmadan tayini yapılması istenen moleküle özgü spesifik boşluklar sayesinde ucuz, kararlı, spesifik biyosensör dizaynı gerçekleştirilebilir.

Bu tez kapsamında, süzgeç kağıtları (Whatman No 1) kullanılarak kontrollü yaşayan polimerizasyon yöntemlerinden olan tersinir katılma-ayırılma zincir transfer polimerizasyonu yöntemi ile propranolol tayinine yönelik moleküler baskılanmış polimerler hazırlanmıştır. Moleküler baskılanmış kağıt yüzeylerin, çeşitli yüzey karakterizasyon teknikleri kullanılarak yapıları aydınlatılmıştır. Bununla birlikte hazırlanan kağıt yüzeylerin sentetik kan örnekleri içerisinde propranolol tayininde kullanılabilirliği araştırılmıştır.





## 2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ

### 2.1.Kontrollü/Yaşayan Polimerleşme

Yaşayan polimerleşmenin tarihte bilinen ilk kullanımı Szwarc adlı bilim insanı tarafından 1956 yılında olmuştur. Yaptığı çalışmada yüksek vakum altında anyonik polimerleşme süresince yan reaksiyon oluşmaması bu polimerleşmenin temelini oluşturmuştur. (Szwarc ve ark., 1956). Ardından 1987’de kontrollü polimerleşme terimi ortaya çıkmış olup kontrollü polimerleşmenin yalnızca oluşturulan polimerin dış görünüşünü (lineer, blok, yıldız, dendrimer) ve uç grup fonksiyonelliğini bünyesinde barındırdığı rapor olarak sunulmuştur (Matyjaszewski, 1987). Polimerin yapısını kontrollü terimi ile açıklarken radikalik reaksiyonları yaşayan terimi ile ifade ederiz. Böylelikle yaşayan ve kontrollü terimlerinin farklarını ayırt ederiz. Polimerleşmenin kontrollü olma koşulu olmadığı gibi kontrollü gerçekleşen polimerleşmenin daima yaşayan olma koşulu bulunmamaktadır. Süregelen yıllarda çeşitli kontrollü/yaşayan polimerleşme mekanizmaları bulunmuş olup yaşayan polimerleşmenin aynı zamanda kontrollü olduğu 1990 yılında ispatlanmıştır (Matyjaszewski ve Davis, 2002). Kaydedilen gelişmeler sonucunda son yıllarda kontrollü terimi ile yaşayan terimi birbirlerinin yerine literatürde kullanılabilmektedir.

Polimer zincirinin kontrollü büyümesini gerçekleştiren aynı zamanda dar mol kütle dağılımını kazanmaya yarar sağlayan farklı polimerleşme mekanizmaları kontrollü yaşayan polimerleşme yöntemleri ile sağlanır. Başka bir açıdan incelenirse yaşayan polimerleşme reaksiyonlarında katılma mekanizması mevcut ise genişleyen polimer zincirinin sonlanma basamağı kaldırılmış veya yok sayılabilecek düzeyde olmaktadır. Düzeltmek gerekirse, sonlanma ve başlama basamakları dışarıdan müdahaleler ile kontrollü olarak yürütülür. Polimerin mol kütle ve polimer zincirlerinin uç grupları bu şekilde kontrol edilebilecek hale gelir. Polimerin fiziksel özellikleri zincirin sonuna eklenen çeşitli fonksiyonel gruplar ile de kontrol altına alınabilir.

Yaşayan polimerleşme mekanizmalarında sonlanma ve zincir aktarımı reaksiyonları bulunmuyorsa (dejeneratif zincir transferleri hariç) oluşan polimer zincirinin büyüme hızı sabit seyredir. Reaksiyon sonunda kazanılan polimer

moleküllerinin zincir büyüklükleri birbirine oldukça yakındır; başka bir deyişle monodisperse yakın heterojenlik indeksi ( $M_w/M_n < 1,1$ ) vardır. Kontrollü polimerleşme yöntemlerinde polimerleşme monomer ortamda bitinceye kadar sürer; fazladan monomer takviyesiyle işlem sürdürebilir. Böylece reaksiyonun istenilen adımlarında çeşitlilik gösteren monomerler eklenerek blok kopolimerler oluşturulabilir. İlave bahsedilen yöntemlerin bilinen en yaygın özelliği mol kütlesinin polimerleşme süresi ile lineer değişim göstermesidir. Kontrollü/yaşayan polimerleşme türlerinin bir diğer özelliği polimerin mol kütlesinin, başlatıcı ve monomer arasındaki stokiometrik oran ile kontrol edilebilir olmasıdır. Büyümekte olan aktif zincirlerin sayısının monomer dönüşümünden ayrı ve polimerleşme devam ettiği süreçte sabit olmasıdır (Quirk ve Lee, 1992).

Son yıllarda atom transfer radikal polimerleşme (ATRP), tersinir katılma-ayrılma zincir transfer polimerleşme (RAFT), azotoksit vasıtalı polimerleşme (NMP), kontrollü anyonik, katyonik, halka açılması, halka açılması metatez polimerleşmesi gibi yaşayan polimerleşme çeşitleri bulunmaktadır. Ek olarak günümüzde tersinir zincir transfer katalizli polimerleştirme (RCTP) yöntemi de yeni nesil “kontrollü/yaşayan” polimerleştirme yöntemleri arasında sayılmaktadır. Tez kapsamında yalnızca RAFT yöntemi kullanıldığından burada sadece RAFT yöntemi anlatılmıştır.

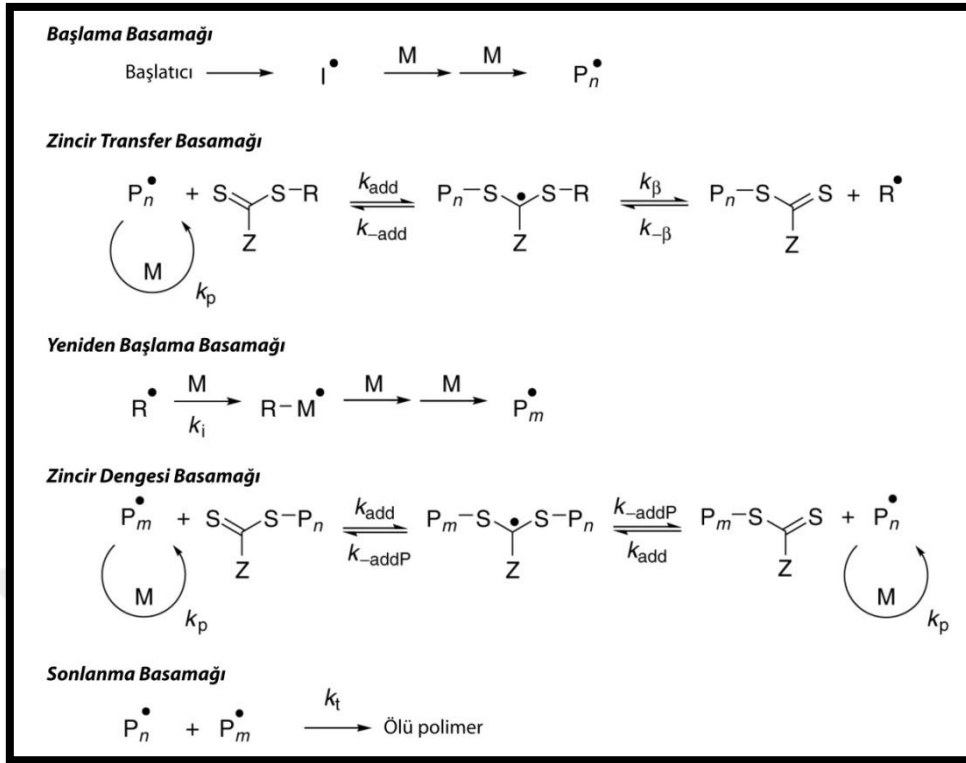
## 2.2.RAFT Polimerizasyonu

Oldukça kapsamlı bir kullanım alanına sahip olan RAFT, tersinir katılma-ayrılma zincir transfer polimerizasyonunda reaksiyona giren tiyokarboniltiyobileşiklerinin varlığında gerçekleşen serbest radikal polimerizasyonu anlamdaştır. RAFT polimerizasyon yöntemi ksantat RAFT ajanları bulundurduğunda nadiren MADIX (Ksantat'ın değişimiyle makromoleküler tasarım) olarak da bilinmektedir (Moad ve ark., 2005).

G. Moad ve arkadaşları katılma-ayrılma transfer ajanlarını 1980'li yıllarda çalışmalarında ilk kez kullanmışlardır. Ajanlar radikal polimerizasyonu kontrollü olarak sürdürmek için kullanılmış ve rapor edilmiştir. Kullanılan ajanlar makromonomerleri, alkil sülfiteri, alkil bromürleri, alkil peroksitleri, vinil eterleri ve tiyoesterleri barındırırlar. G. Moad ve arkadaşları bunun yanı sıra metakrilat monomerlerinin

emülsiyon polimerizasyonunda makromonomer RAFT ajanlarının kullanımıyla yaşayan karakterinin gerçekleştirilebilir olduğunu da ispat etmiştir.

Tiyokarboniltiyo tersinir katılma - parçalanma zincir transferi ajanlarının kullanıldığı yaşayan radikal polimerizasyonu ilk olarak 1998'de Rizzardo ve arkadaşlarının Avusturyalı CSIRO (Common-Wealth Scientific and Industrial Research Organization) grubunca rapor edilmiştir. Yöntemin ortaya konulduğu ilk rapor ve konferans raporları 1998'de sunulmuş ve daha sonra bunu patentler ve yayınlar izlemiştir (Corpart ve ark., 1999). Yakın geçmişte bulunan RAFT yöntemi kontrollü yaşayan serbest radikal polimerizasyonu tekniklerindedir. RAFT tekniği farklı polimerizasyon koşullarına uygun olmasının yanı sıra geniş monomer aralığına da sahiptir (Mitsukami ve ark., 2001; Biasutti ve ark., 2005). Atom transfer radikal polimerizasyonunda polimerizasyon bitiminde kazanılan polimerde var olan metal katalizörün sonraki basamaklarda polimerin kullanılabilirliğini azaltması, azot vasıtalı polimerizasyonda ihtiyaç duyulan yüksek sıcaklık gibi dezavantajlar sebebi ile RAFT polimerizasyonunun son yıllarda sıkça tercih edilmesine neden olmuştur (Chiefari ve ark., 1998; Biasutti ve ark., 2005). RAFT tekniğinde vinilester grupları etkin olarak polimerleştirilebilmektedir. Vinilester grupları atom transfer radikal polimerizasyon ve azot vasıtalı polimerizasyonla polimerleştirilemezler. Ayrıca atom transfer radikal polimerizasyonunun bitiminde meydana getirilen polimerin metal katalizörden temizlenebilmesi epey zaman alan bir işlemdir. RAFT yönteminin en çarpıcı avantajlarından biri de polimer mimarisinin ve molekül ağırlığının önceden ayarlanabilmesi ile dar molekül ağırlığı dağılımına sahip polimerlerin üretimidir (Chiefari ve ark., 1998).



Şekil 2.1. RAFT polimerleşmesinin mekanistik gösterimi (Moad ve ark., 2005).

RAFT polimerizasyonunun temeli Şekil 2.1’de görüldüğü gibi katılma-ayrılma reaksiyonlarının ard-arda olması temeline dayanmaktadır. Başlama ve radikal-radikal sonlanması alışılmış serbest radikal polimerizasyonlarındaki gibidir. Alışagelmış başlatıcıyla oluşturulan başlatıcı radikalleri ortamda hazır olan monomerleri uyarır ve böylelikle polimerizasyonu başlatmış olur. Polimerizasyon başlangıcında büyüyen radikalın ( $\text{P}_n^\bullet$ ) tiyokarboniltiyo bileşiğine  $[\text{RSC}(\text{Z})=\text{S}]$  katılmasını ara radikalın parçalanması ile polimerik tiyokarboniltiyo bileşiği  $[\text{P}_n\text{S}(\text{Z})\text{C}=\text{S}]$  ve yeni radikal ( $\text{R}^\bullet$ )’nin oluşması takip eder. Monomer ile radikalın ( $\text{R}^\bullet$ ) reaksiyonu yeni bir büyüyen radikal ( $\text{P}_m^\bullet$ ) meydana getirir. Aktif büyüyen radikaller ile hareketsiz polimerik tiyokarboniltiyo bileşikleri arasındaki hızlı denge bütün zincirlerin eşit olarak büyümesini sağlar ayrıca dar molekül ağırlık dağılımlı polimerlerin üretilmesine olanak tanır. Polimerizasyon sona erdiğinde veya durduğunda, birçok zincir tiyokarboniltiyo son grubunu barındırır ve kararlı materyaller olarak izole edilirler.

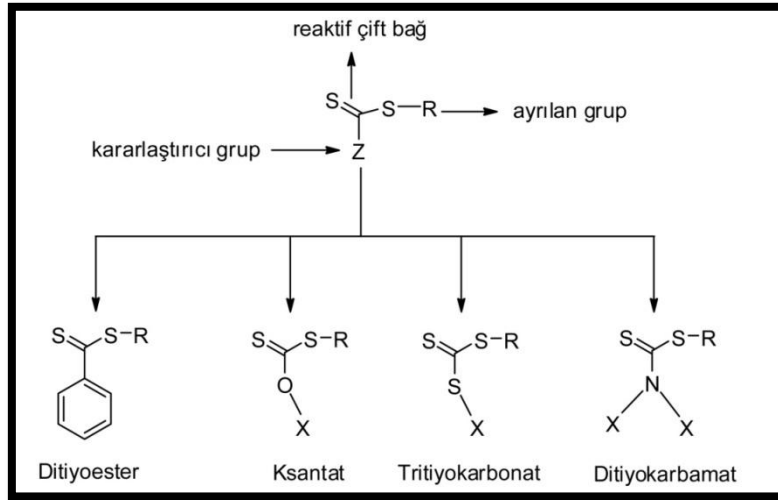


İdeal RAFT Polimerizasyonunun temel özellikleri şöyledir;

- RAFT polimerizasyon tekniği bilindik serbest radikal polimerizasyonuna seçilen uyumlu RAFT ajanının eklenmesiyle uygulanabilir. Genellikle benzer monomerler, başlatıcılar, çözücüler ve sıcaklıklar kullanılabilir.
- RAFT polimerizasyon tekniği yaşayan polimerizasyon ile ortak özellikler taşır. Tüm zincirler polimerizasyon başladığında büyüme gösterirler ve ortamda ki monomer tükeninceye dek büyüme devam eder. Molekül ağırlığı ile dönüşüm doğrusal ilerler ve artar. Aktif zincir uçları korunur.
- Sentezlenen polimerler dar molekül ağırlığı dağılımlarına sahiptirler.
- Yöntem sonunda blok, yıldız ve kompleks molekül yapıları kazanılır.

Bahsedilen özelliklerin çoğu ya da birçok bölümü uygun RAFT ajanının seçilmesi ile gerçekleşir.

RAFT polimerleşmesinde kullanılan ajanların genel yapısı Şekil 2.2’de verilmiştir. Standart bir RAFT ajanında tiyokarboniltiyol grubu haricinde yapıdan kolayca uzaklaşan ve polimerleşmede yeniden başlama adımında rol alan R grubu ile polimerleşmede ara radikal kararlılığından sorumlu olan Z grubundan oluşmaktadır.



Şekil 2.2. RAFT polimerleşmesinde kullanılan ajanlar.

Polimerleşmede kullanılacak olan monomer, polimerleşme şartları (sıcaklık, çözücü vb.) ve ajandaki R ve Z gruplarının yapısı RAFT polimerleşmesinin kontrollü gerçekleşmesi bir başka deyişle RAFT ajanı etkinliğini etkiler (Mayadunne ve ark., 1999). R grubu polimerleşmeye katılırken, Z grubu polimerleşmeye katılmaz fakat polimerleşmede oluşan tiyokarboniltiyol ara radikallerinin kararlılığına oldukça etki eder.

İdeal bir RAFT ajanının sahip olması gereken özellikler şöyledir (Moad ve ark., 2008):

- 1) Başlangıçtaki RAFT ajanı ve polimerleşme sırasında oluşan makro-RAFT ajanları reaktif tiyokarbonil grubu (C=S) barındırmalıdır (büyük  $k_{add}$ ).
- 2) Yan reaksiyonlar oluşmamalı ve ara radikaller çok hızlı bir şekilde bozulmalıdır (büyük  $k_{\beta}$ , zayıf S-R bağı).
- 3) Ara radikallerin bulunduğu denge, ayrılma reaksiyonlarının olduğu tarafa doğru baskın olmalıdır ( $k_{\beta} \geq k_{-add}$ ).
- 4) Ayrılan radikaller ( $R^*$ ) polimerleşmeyi yeniden başlatacak şekilde olmalıdır ( $k_i \geq k_p$ ).

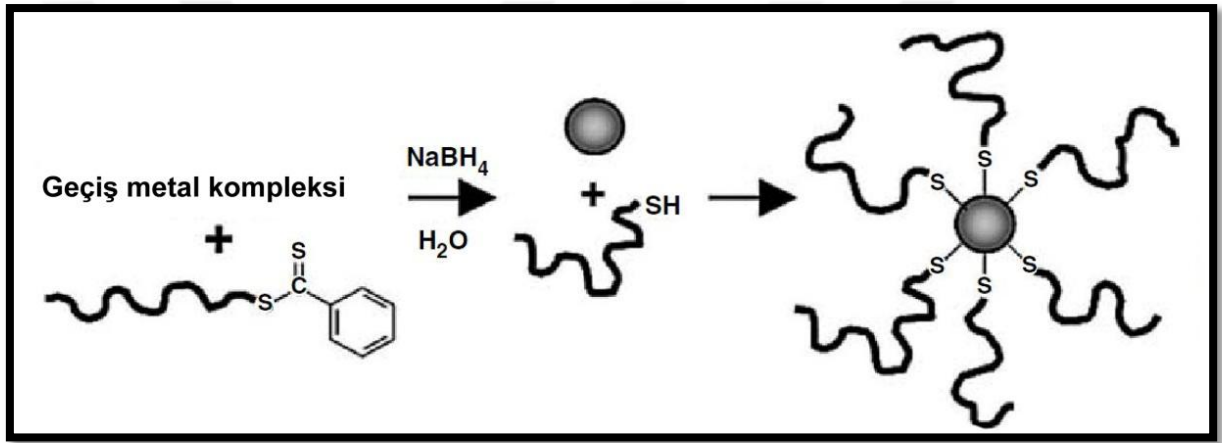
Monomer tercihinde çok taraflı olması, fonksiyonel gruba karşı toleransının oldukça fazla olması ve genel deneysel koşullarda başarılı bir şekilde uygulanabilir olması tersinir katılma - parçalanma zincir transferinin özelliklerindedir. RAFT, tiyokarboniltiyol bileşikleriyle uygulanan serbest radikal polimerizasyonu ile aynı işlem olduğundan süregelen serbest radikal polimerizasyonunun tüm özelliklerini barındırır.

RAFT'ın avantajlarından biri de geniş fonksiyonel grup aralığına sahip birçok monomer arasından seçim yapılabilir olmasıdır. Stirenik, metakrilat ve metakrilamit gibi monomer türlerinde başarı ile uygulanan RAFT günümüze kadar süregelmiştir. Ek olarak RAFT yöntemi ile nötral (Lai ve ark., 2002; Pai vd., 2004), anyonik (Sumerlin ve ark., 2001; Li ve ark., 2006), katyonik (Wang ve ark., 2007; Vasilieva ve ark., 2004) ve zwitteriyonik (Donovan ve ark., 2003; Lowe ve ark., 2002) monomerleri olan geniş monomer aralığı polimerleştirilebilir.

### 2.3. RAFT Yöntemi ile Yüzey Modifikasyonları

“Yüzeye aşılama” ve “yüzeyden aşılama” olarak iki farklı yöntemle RAFT polimerleşmesi yapılabilir. Yüzey modifikasyonu genel polimer fırça hazırlama tekniklerinde de aynı şekilde uygulanır. Yöntemlerden yüzeye aşılama yönteminde

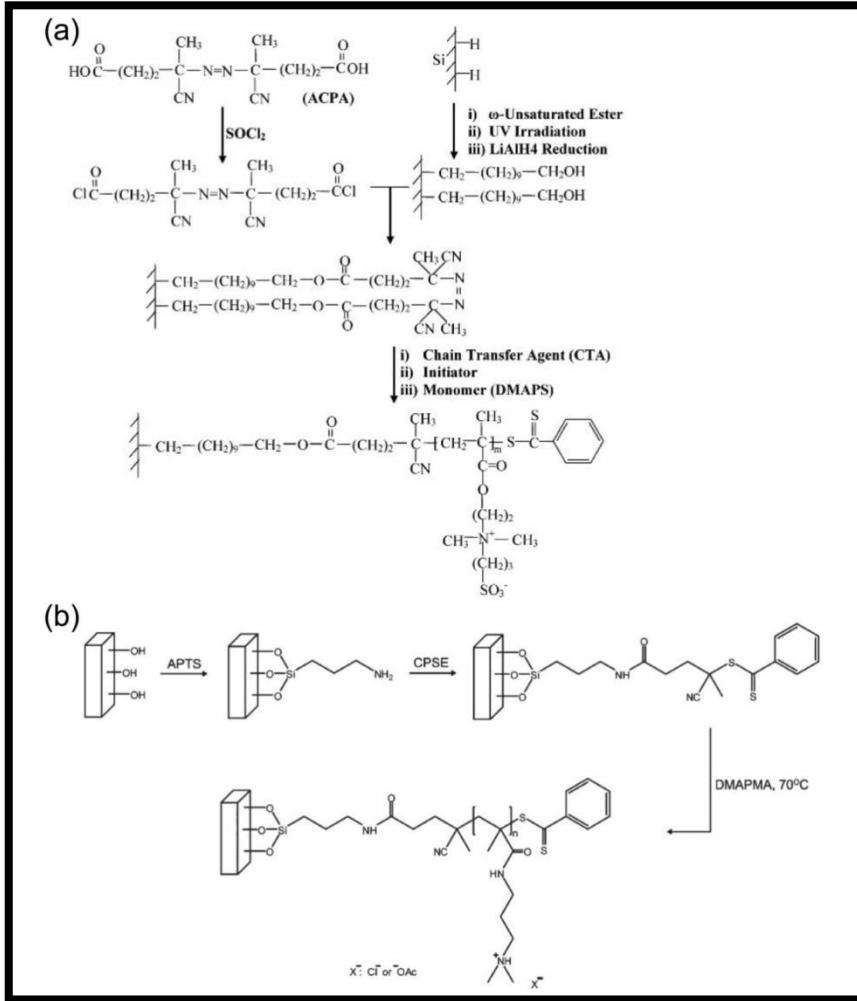
RAFT polimerleşmesi gerçekleştikten sonra polimerin uç gruplarındaki R ve Z grubunda bulunan fonksiyonel gruplar sayesinde belirli bir yüzeye kovalent bağlanma gerçekleştirilebilir. Örneğin, RAFT polimerleşmesinin gerçekleştirilmesinin ardından uç grupta var olan tiyokarboniltiyol gruplarının, ortamda bulunan bir geçiş metal kompleksi varlığında ( $\text{Na}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Na}_3\text{RhCl}_6$ ) indirgenmesi ile hem metal nanoparçacıklar hem de sülfidril uç gruba sahip polimerler kazanılır. Ardından bu polimerlerin metal nanoparçacıklara bağlanması ile yüzeye aşılama gerçekleşir (Şekil 2.3). Bu yöntem yüzeyden aşılama yönteminin tüm dezavantajlarını barındırır. Farklı aşılama yoğunluklarına sahip polimer tabakası hazırlamak için polimerlerin mol kütlesi ve aşılama koşulları değiştirilir.



Şekil 2.3. RAFT polimerleşmesi ile yüzeye aşılama yöntemi (Lowe ve ark., 2002).

Başlatıcı veya RAFT ajanı yüzeye kovalent bağlarla bağlanarak yüzeyde başlatılan RAFT polimerleştirme tekniği iki şekilde uygulanabilir. Serbest radikal polimerleştirmede kullanılan başlatıcı yüzeye kovalent bağlandıktan sonra yüzey monomer, serbest başlatıcı, RAFT ajanı içeren çözeltiye daldırılarak polimerleştirme gerçekleştirilmiş olur. Yöntemin tercih edilmesinin en önemli sebebi kullanılan RAFT ajanının yüzeye kovalent bağlanmasını sağlayacak uygun bir fonksiyonel grup içermemesidir (Şekil 2.4a). Öteki yöntemde ise yüzey öncelikle RAFT ajanında mevcut olan fonksiyonel gruba uyumlu bir fonksiyonel grup ile modifiye edilir ve ardından RAFT ajanı yüzeye kovalent bağlanır. Monomer, başlatıcı ve serbest RAFT ajanı kullanılarak RAFT ajanı modifiye edilmiş yüzeylerde polimerleşme işlemi yapılır (Şekil

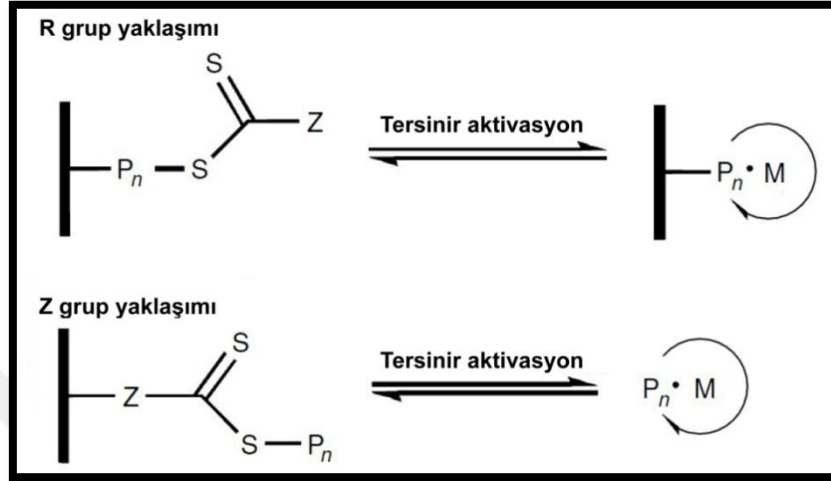
2.4b). Her iki yöntem sonrasında yüksek yoğunluklu ve homojen dağılımlı polimer fırçaların eldesi söz konusudur.



Şekil 2.4. (a) Başlatıcının yüzeye kovalent bağlanması ve ardından RAFT polimerleşmesi (Zhai ve ark., 2004), (b) RAFT ajanının yüzeye kovalent bağlanması ve ardından RAFT polimerleşmesi (Gurbuz ve ark., 2011).

RAFT ajanının R ve Z grubundan bağlanma durumuna göre 2 farklı teknik vardır (Şekil 2.5). R grubu tekniğinde RAFT ajanı yüzeye R grubundan katılır, polimerleşmede büyük bir grup edası ile bulunur. Yapısına monomer ilavesini sürdürerek büyümeyi devam ettirir. Büyüyen makroradikaller yüzeyde uç grup olarak bulunur. Z grubu tekniğinde ise RAFT ajanı yüzeye Z grubundan katılır. Bu teknikte makroradikaller daima çözelti içerisinde oluşum gösterir. Ardından yüzeylere zincir

transfer reaksiyonları ile bağlanır. Bu açıdan bakıldığında Z grubu yaklaşımı “yüzeğe aşılama” yöntemi ile oldukça benzerdir. Bundan dolayı, Z grubu yaklaşımı ile yüzeğe başlatılan polimerleşmelerdeki aşılama yoğunluğu R grubu yaklaşımına göre daha düşüktür.



Şekil 2.5. Yüzeğe başlatılan RAFT polimerleşmesinde R ve Z grup yaklaşımlarının şematik gösterimi (Li ve ark., 2008).

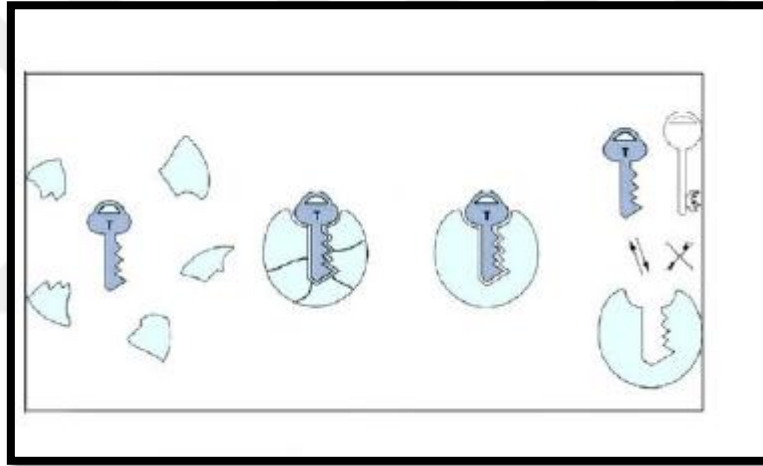
## 2.4. Moleküler Baskılama

Biyosensör tasarımlarında verimli, hızlı ve geri dönüşümün kısa sürede olduğu yöntemlere her zaman gereksinim olmuştur. Biyoteknoloji, nanoteknoloji, ilaç ve çevre alanlarında hızlı ve yenilikçi tekniklere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu sebepten bilim insanları, gelişime elverişli seçici, duyarlı ve yenilikçi çözümlenebilen araştırmaların yapılmasına eğilim göstermişlerdir.

‘Moleküler Baskılama’ yöntemi tanıma temeline dayanan bir ayırma sistemi olup bu yöntem ile ilaçlar, herbisitler, amino asitler ve türevleri, peptitler, proteinler gibi bileşiklerin seçici tanıma matrisleri hazırlanır. Moleküler baskılama yöntemi ile hazırlanan taşıyıcılar, hedef moleküle duydukları yüksek ilgi nedeniyle oldukça tercih edilirler. Bu yöntemi ilk defa tanımlayan Günter Wulff ve çalışma arkadaşları 1972 yılında seçici bağlanma bölgeleri elde etmişlerdir. Bu yöntem ile yapay polimerlerde fonksiyonel grupların üç boyutlu yapılarının düzenlenmesi sağlanmıştır (Wulff ve Sarhan, 1972). Bir kalıp molekül ve molekül etrafında fonksiyonel monomerlerin

kovalent ya da kovalent olmayan etkileşimler sayesinde düzenlenmesi ve ardından gerekli işlemlerden geçerek yepyeni kimyasal özelliklere bürünmüş katı malzemeler oluşturulan yöntem moleküler baskılama yöntemidir. Moleküler baskılamanın ardından ortamdaki kalıp molekülün uzaklaştırılması ile yapıda kalıp moleküle özgü seçici oyuk bölgeler meydana gelir. Moleküler baskılama işlemi yardımı ile ayırma, kimyasal tayin ve kataliz işlemlerinde kullanılmak üzere malzemeler kazanılır.

Moleküler baskılama işleminin temelini ‘moleküler tanıma’ kavramı oluşturur. Şekil 2.6’da görüldüğü üzere Fischer’ e ait olan ‘anahtar-kilit’ modeli moleküler tanıma kavramının temellerini atmıştır. Enzimler de tıpkı anahtarlar gibi geometrik açıdan uygun olan moleküllere veya moleküllerin aktif bölgeleriyle tepkime vererek katalizlemeyi gerçekleştirirler.

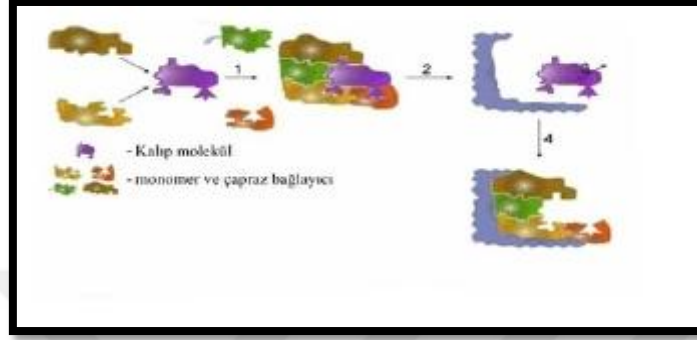


Şekil 2.6. Fischer’ in anahtar kilit modeli

Doğal reseptörlere yakın ölçüde seçicilik ve afiniteleri, doğal moleküllere göre kararlılıklarının yüksek olmaları, hazırlanmalarının ve birçok farklı uygulamaya uyarlanmalarının kolay olmaları nedeniyle moleküler baskılanmış polimerler (MIP) sıkça tercih edilen yöntemdir (Xu ve ark., 2011).

Kalıp molekül ve monomer/çapraz bağlayıcının kendiliğinden düzenlenmesi ile başlayan moleküler baskılama işlemi, kompleks oluşumu ile devam eder. Kalıp molekülün uzaklaştırılmasının ardından kalıp moleküle özgü bölge oluşturularak işleme son verilir.

Bu yöntem hedef molekül için özel bağlanma bölgeleri içermektedir. Monomerler fonksiyonel gruplar taşırlar, kovalent olmayan (iyonik, hidrofobik etkileşimler, metal koordinasyon bağı ve hidrojen bağı) veya kovalent etkileşimlerle baskı molekülü etrafında düzenlenirler. Hedef molekül polimerizasyon süresince ortamda bulunur ve moleküler kalıp olarak görev yapar (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Moleküler baskılamanın genel gösterimi.

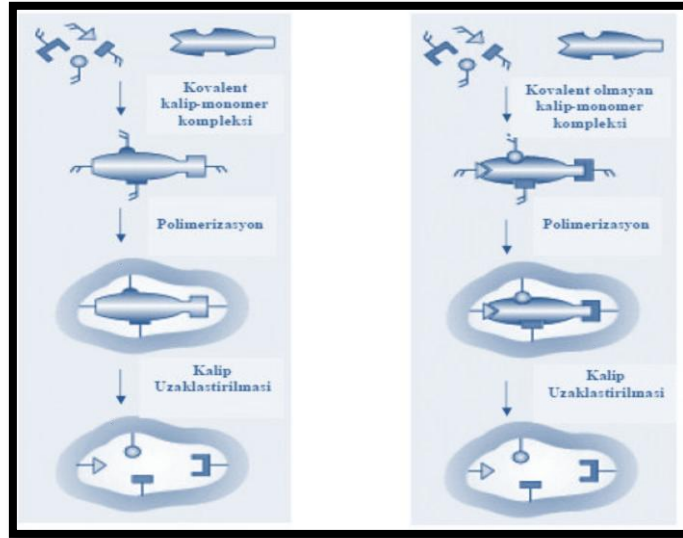
Baskılanacak molekül ile monomer etkileşime girer ve böylece kompleks yapı kendiliğinden meydana gelir. Bir sonraki aşamada yüksek derecede çapraz bağlanmayla polimerleşme gerçekleştirilir. Bu sayede baskı molekülünde polimer ağ yapısı kazanılır. Polimerleşme işleminin gerçekleşmesinden sonra iri gözeneklere sahip matris içerisinde kalıplanan molekül, yıkama (ekstraksiyon) işlemi yapılarak ortamdan uzaklaştırılır. Bu sayede hedef molekül için yüksek seçicilik özelliğine sahip ve bağlanma eğilimi artmış olan baskılanmış polimer kazanılmış olur. Oluşan kalıp moleküle özgü boşluklar polimer tarafından korunma özelliğine sahiptir. Tanıma bölgesindeki fonksiyonel grupların düzenine göre hedef moleküllere tekrar bağlanma işlemi yapılır.

Moleküler baskılama yöntemi, kalıp molekül ve monomerler arasında oluşan bağ yapıları dikkate alındığında kovalent baskılama, kovalent olmayan baskılama ve yüzeyde baskılama olarak üç sınıfa ayrılabilir.

### 2.4.1. Kovalent baskılama

Ön basamak olan bu yöntem 1981 yılında Mosbach ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (Arshady ve Mosbach, 1981). Kalıp molekül ve fonksiyonel monomerler birbirlerine kovalent bağla bağlanırlar ve polimerizasyon devam ettiği sürece kompleks yapı kararlı halini devam ettirir. Kovalent baskılama işleminin sağladığı faydalardan bazıları; monomer-kalıp molekül kompleksi kararlı yapıda olup matematiksel bir şekilde orantılı yürür, polimerizasyonun olması için gereken esas koşullar (yüksek sıcaklık, yüksek ya da düşük pH ve polar çözücüler gibi) istenilen türde gerçekleştirilebilir, bu durumun nedeni ise konjugatların kovalent bağlar yaparak oluşturulmuş olması ve oldukça kararlı yapıda olmalarıdır (Ramström ve ark., 1998).

Kovalent baskılama yönteminde monomer-kalıp molekül konjugatının oluşumunda nadiren sorunlar meydana gelebilir ve sentez işleminin pahalı olması gibi bazı dezavantajları vardır. Buna ek olarak hedef molekül - polimer bağlanmasının tersinir bağlanma sayısı da az seyredilebilir. Kovalent bağın oluşması bağlanma kinetiklerini yavaşlatır, ek olarak polimerizasyonun gerçekleşmesinin ardından hedef molekülü uzaklaştırmak zordur.



Şekil 2.8. (a) Kovalent ve (b) non-kovalent moleküler baskılama yöntemlerinin şematik gösterimi.



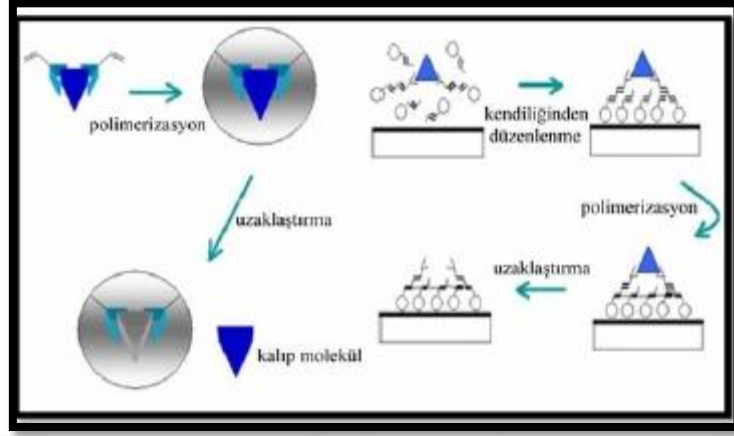
### 2.4.2. Non–kovalent baskılama

Kovalent olmayan baskılama zayıf bağlar ile oluşur. Bu bağlardan bazıları hidrojen bağları, hidrofobik etkileşimler, van der Waals etkileşimleri ve iyonik gruplar arasındaki bağlar olarak sıralanabilir. Ek olarak Coulomb etkileşimlerine benzer etkileşimler de bu bağlardan olup 1981 yılında Mosbach ve ark. tarafından geliştirilmiştir. Non-kovalent moleküler baskılama kalıp molekül çevresinde fonksiyonel monomerlerin düzenlenmesine yardımcı olduğundan kolaydır ve sorunsuz gerçekleştirilir. Kalıp molekülün kovalent modifikasyonuna gereksinim olmaz. Farklı bağlar kurularak kalıp-monomer kompleksi meydana getirilebilir. Non-kovalent moleküler baskılama işleminin artıları şunlardır; kovalent monomer-kalıp konjugatının oluşturmaya gereksinim duyulmaz zaten oluşumu kolaydır. Basitçe gerçekleştirilen çözücü ekstraksiyon işlemi ile kalıp molekül ortamdan rahatça uzaklaştırılır. Polimerizasyonun gerçekleşmesinin ardından polimerden kolaylıkla uzaklaşan kalıp molekül non-kovalent etkileşimlerin zayıflığını gösteren en kullanışlı delildir. Yeniden bağlanma kinetiği hedef molekül için epeyce hızlıdır. Kovalent olmayan baskılama işlemi kolaylıkla uygulanabilir olması ve yüksek seçiciliğe sahip bağlanma bölgeleri oluşturması nedeni ile kovalent baskılama işleminden daha avantajlıdır. Non-kovalent baskılama işleminde kovalent olmayan etkileşimlerin sayısını fazlaştırmak polimerizasyonun gerçekleşmesi için gereken şartları sınırlandırır, ayrıca bağ oluşum dengesini fazlaştırmak amaçlandığından fonksiyonel monomerler fazlaca kullanılırlar. Bu durum spesifik olmayan bağlanma bölgeleri oluşumunu harekete geçirir (Gao ve ark., 2007). Tüm bu sebepler non-kovalent baskılamanın negatif yönlerindedir.

### 2.4.3. Yüzeyde baskılama

Moleküler baskılama tekniğinde, baskılamada kullanılan malzemeler yüksek afinite ve seçicilik sergilerler. Buna rağmen kalıp ve işlevsellik bütünüyle polimer matrisine gömülü olduğundan dolayı hedef moleküller için düşük bölge erişilebilirlikleri saptanır. Buna rağmen adsorpsiyon/desorpsiyon sürecinin kinetiği elverişli değildir. Kütle transferi yavaş seyreder. Bu problemin çözülmesi adına, yüzeyde bağlanma yeri olan baskılama malzemesi ile yapılan, yüksek seçicilik, daha fazla erişilebilir bölge,

hızlı kütle transferi ve bağlanma kinetiğini içeren farklı avantajlar gösteren yüzeyde moleküler baskılama kullanılabilir (Dai ve ark., 1999).



Şekil 2.9. Yüzeyde moleküler baskılamanın şematik gösterimi.

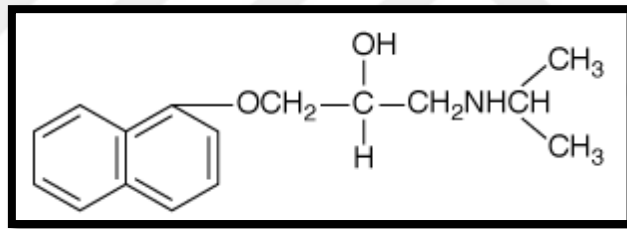
Yüzeyde baskılamanın gayesi, hedef moleküllerine erişim kolaylığı ve baskılanmış bölgeleri moleküler baskılanmış polimerlere veya bu polimerlerin yüzeyine yakın yerlere yerleştirmektir. Bu sayede, çözeltide baskılama ile karşılaştırıldığında, kütle transferi daha kolay gerçekleşecektir ve bağlanma kinetiği genelde daha sınırlıdır (Bossi ve ark., 2001). Hedef molekülün yalnızca bir kısmı bağlı ve tanınmış olduğu için seçicilikte azalmalar olabilir.

Şekil 2.9'da görüldüğü üzere yüzeyde baskılama yapılmasının ardından baskılanmış polimerin yüzey bölgelerinde spesifik oyuklar oluşur. Oluşan oyuklar protein kalıbın parçaları ya da tamamlayıcıları olan özel şekillere veya sterik etkilere sahiptirler.

## 2.5. Propranolol

J. Black ve arkadaşları tarafından 1960'larda pronetalol'den sonra geliştirilen Propranolol terapötik özellikleri açısından etkili ve güvenli ilk betaadrenerjik reseptör blokördür (Black ve ark., 1965). Rasemik bir karışımdır. Propranolol, pronetalol'den ariletanolamin yapısı içine girmiş bir metoksi köprüsü ile ayrılmaktadır (Şekil 2.10). Yüksek derece yağ çözünürlüğe sahip ilaçtır ve ağızdan alındığında neredeyse tamamı

gastrointestinal yoldan emilir. Dağılım hacmi yaklaşık olarak 4 L/kg'dır. Karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğrar. Sistemik dolaşıma yaklaşık %25'lik bir kısmı geçebilir. En az bir aktif metaboliti (4-hidroksipropranolol) bilinmektedir. Ağızdan ilaç alındıktan sonra 1-2 saat içinde kan konsantrasyonu en yüksek düzeyine ulaşır, kan beyin bariyerini kolayca geçer, plazma proteinlerine %90 oranında bağlanır (Goodman ve ark., 2005). İnsanda eliminasyon yarılanma ömrü 3-6 saattir. Propranolol, selektif olmayan bir beta-adrenerjik reseptör blokörüdür. Beta-1, beta-2 ve beta-3 adrenoseptörler üzerinde bloke edici etkisi vardır. Propranololün intrinsik sempatomimetik etkisi ve alfa-adrenerjik reseptörler üzerine herhangi bir etkisi yoktur. Sıçan beyni üzerinde yapılan araştırmalarda propranololün serotonin 5-HT<sub>1B</sub> ve diğer 5-HT<sub>1</sub> reseptör alt tipleri üzerine afinitesi olduğu gösterilmiştir (Baker, 2005). Propranololün beta adrenerjik reseptör blokör etkisinin yanında izole nöronal dokularda, kalp kasında ve iskelet kası hücrelerinin membranında depolarize olmuş sodyum kanalları üzerinde blokaj yaparak lokal anesteziye etki gösterdiği de deneysel olarak gösterilmiştir (Hermansen ve ark., 1969).



Şekil 2.10. Propranolol'ün kimyasal yapısı.

Propranolol, hipertansiyon, angina, konjestif kalp yetmezliği, feokromasitoma, hipertrofik kardiyomyopati ve aritmi gibi pek çok kardiyovasküler hastalıklarda kullanılmaktadır (Reiter, 2004). Hipertansiyon ve anginada günlük 40-80 mg arası dozlarda kullanılabilir (Goodman ve ark, 2005). Bunun dışında glokom ve migren profilaksisinde kullanılmaktadır (Alward, 1998). Beta-adrenerjik reseptör bloke edicinin dışında da etkileri vardır. Hipertansiyon tedavisinde beta-2 adrenoseptörleri bloke ederek tedavi başlangıcında periferik damar rezistansını artırdığı ancak uzun süreli kullanımlarda normal değerlere getirdiği gösterilmiştir (Reiter, 2004). Henüz tam olarak aydınlatılamamışsa da propranololün migren tedavisinde santral ve periferik etki mekanizmaları hakkında ortaya atılan bazı teoriler vardır (Casucci ve ark., 2008).

Propranololün mezenter arter halkaları, torasik aorta gibi izole edilen periferik damarlarda gevşetici etkisinin olduğu daha önce gösterilmiştir. Bu etkisinin beta-adrenoseptörlerini bloke edici etkisinden bağımsız olduğu öne sürülmüştür. Bu gevşetici etki mekanizmasından nitrik oksit salıverdirici ve voltaja-bağımlı L-tipi kalsiyum kanallarını bloke edici etkisinin sorumlu olduğu öne sürülmüştür. Propranololün etkileri santral sinir sistemi arterlerinde incelenmemiştir. Propranololün santral sinir sisteminde gevşetici etkisinin olduğunun gösterilmesi bu ilacın migrende profilaktik tedavide kullanılma amacını açıklayabilir (Priviero ve ark., 2006).



### 3. MATERYAL ve YÖNTEM

#### 3.1.N-Akriloil-L-Fenilalanin Sentezi

Moleküler baskılanmış kağıt yüzeylerin hazırlanmasında monomer olarak N-akriloil-L-fenilalanin (NAPAL) tercih edilmiştir. Fenilalanin'in aminoasit olması nedeniyle elde edilecek polimer biyouyumlu özellik kazanmış olacaktır. Monomer sentezi bazik ortamda fenilalanin ile akriloil klorür arasındaki tipik yer değiştirme reaksiyonundan yararlanılmıştır. Sentez yöntemi aşağıda anlatıldığı gibidir (Casolaro ark., 2005):

10.0 g L-fenilalanin ve 6.72 g KOH 30 mL su içerisinde çözüldükten sonra elde edilen çözelti içerisine 5.43 g akriloil klorür 0 °C'de damla damla 30 dakika boyunca ilave edildi. Bu süre sonunda karışım oda sıcaklığında 1 saat boyunca karıştırıldı ve daha sonra karışımın pH'sı derişik HCl ile 2 olacak şekilde ayarlandı. Ortamın pH'sı 2 olmaya başlar başlamaz oluşan beyaz çökelek süzöldü ve soğuk su ile 3 kez yıkandı. En son olarak elde edilen ürün metanol içerisinde iki kez kristallendirildi ve vakum etüvde kurutuldu. Elde edilen ürünün yapısal karakterizasyonu <sup>1</sup>H-NMR ile gerçekleştirilmiştir (<sup>1</sup>H-NMR spektrumu için EK1'e bakınız).

#### 3.2. RAFT Ajanı Sentezi

Bu çalışmada RAFT ajanı olarak akrilat/akrilamit türevleri için uygun bir ajan olan 2-[(butilsulfanilkarboniltiyolsulfanil) propiyonik asit] (BCPA) tercih edilmiştir. BCPA literatürde rapor edildiği şekilde sentezlenmiştir (Ferguson ve ark., 2005): %50 lik NaOH çözeltisi (3.2 g), buz banyosunda bulunan butantiyol (3.6 g) ve su (6 mL) içeren çözelti içerisine damla damla ilave edildi. Ardından ortama 2 mL aseton ilave edildikten sonra karışım buz banyosunda 30 dakika boyunca karıştırıldı. Karışım oda sıcaklığına getirildikten sonra ortama 2.7 mL karbon disülfür ilave edildi ve oda sıcaklığında 30 dakika boyunca karıştırıldı. Bu süre sonunda karışım tekrar buz banyosuna konuldu ve ortama 6.273 g 2-bromopropiyonik asit, sıcaklık 10 °C'yi geçmeyecek şekilde damla damla ilave edildi. Bu süre sonunda karışım içerisine ortam

sıcaklığı 30 °C'yi geçmeyecek şekilde %50 NaOH (3.2 g) ilavesi yapıldı. Karışım oda sıcaklığına getirildikten sonra bu sıcaklıkta 24 saat boyunca karıştırıldı. Bu sürenin sonunda ortama 100 mL su ilave edildi ve karışım tekrar buz banyosuna konularak soğutuldu. Daha sonra ortama derişik HCl (6 mL) ilave edilerek karışım içerisinde sarı renkte yağlı bir tabaka oluşması sağlandı. Bu yağlı tabaka karışımdan ayrıldıktan sonra buz banyosunda katılaşıncaya kadar karıştırıldı. Oluşan sarı renkli katı iki kez hekzan içerisinde kristallendirildikten sonra vakum etüvde kurutuldu. Elde edilen sarı renkli katının yapısal karakterizasyonu <sup>1</sup>H-NMR ile gerçekleştirilmiştir (<sup>1</sup>H-NMR spektrumu için EK2'ye bakınız).

### 3.3. Kağıt Yüzeyler Üzerine RAFT Ajanının Kovalent Bağlanması

Kağıt örneklerindeki selüloz zincirleri arasındaki güçlü hidrojen bağlarını kırarak ortaya serbest hidroksil gruplarını açığa çıkarmak için ilk olarak 0.5 cmx0.5 cm ebatlarında kesilmiş kağıt yüzeyler %10 luk NaOH çözelti içerisinde çalkalamalı su banyosunda 24 saat boyunca 70 rpm de karıştırıldı. Bu sürenin sonunda kağıt yüzeyler etanol ile yıkandı ve bu işlem yıkama suyu nötral oluncaya kadar devam edildi. Nötralleşme sağlandıktan sonra kağıt yüzeyler kurutulmadan hemen diklorometan ile beş kez yıkandı (5x100 mL) ve ardından hiçbir kurutma işlemi yapılmadan bir sonraki adımda kullanıldı (Liu ve ark., 2010).

Kağıt yüzeyler üzerinde serbest hidroksil grupları oluşturulduktan sonra yüzeyler üzerine RAFT ajanı tipik esterleşme reaksiyonu ile kolay bir şekilde kovalent olarak bağlandı. 0.6 g BCPA 10 mL diklorometan içerisinde çözüldükten sonra elde edilen sarı renkli çözeltiye yaklaşık olarak 50 mg kağıt yüzey konuldu. Ardından 0.4 g disikloheksil karbodiimit (DCC) 5 mL diklorometan içerisinde çözüldükten sonra elde edilen karışım kağıt yüzey içeren çözeltiye damla damla ilave edildi. İlave işlemi tamamlandıktan sonra 10 mL diklorometan içerisinde çözülmüş 0.2 g dimetilaminopridin (DMAP) karışım içerisine damla damla ilave edildi. Daha sonra karışım oda sıcaklığında karanlıkta ve çalkalayıcı su banyosunda 48 saat boyunca karıştırıldı. Bu süre sonunda çözülden alınan kağıt yüzeyler sırası ile metanol, tetrahidrofuran:metanol (v/v:1/1) ve tetrahidrofuran ile üçer kez yıkandı. Son olarak kağıt yüzeyler vakum etüvünde 60 °C'da kurutuldu.

### 3.4. Moleküler Baskılanmış Kağıt Yüzeylerin Hazırlanması

0.5 cmx0.5 cm ebatlarında (yaklaşık 13 mg) kesilmiş RAFT ajanı bağlı kağıt yüzey, 0.3 mmol NAPAL, 0.3 mmol propranolol, 1.48 mmol MBAAm, 0.005 mmol AIBN ve 20 mL DMF:H<sub>2</sub>O (3:1, v/v) karışım içerisine konulduktan sonra reaksiyon balonu septum ile kapatıldı. Ardından çözeltilen çözünmüş oksijeni uzaklaştırmak amacı ile 30 dakika boyunca azot gazı geçirildi. Bu süre sonunda reaksiyon kabı 60 °C'deki yağ banyosuna konularak 8 saat boyunca karıştırılarak polimerizasyon gerçekleşmesi sağlandı. Bu süre sonunda kağıt yüzeyler çözeltilen alındıktan sonra sırasıyla DMF, DMF:H<sub>2</sub>O (3:1, v/v) ve etanol ile üç kez yıkandı ve ardından yüzeyler vakum etüvde kurutuldu. Moleküler baskılanmamış kağıt yüzeyler (kontrol kağıt yüzeyler) ise polimerizasyon ortamında kalıp molekül olan propranolol olmadan yukarıda anlatıldığı şekilde hazırlanmıştır.

### 3.5. Bağlanma Özelliklerinin Belirlenmesi

Moleküler baskılanmış kağıt yüzeylerin bağlanma özelliklerini incelemeye önce kağıt yüzeylerde bulunan ve propranolol kalıp molekülün uzaklaştırılması gerekmektedir. Bu amaçla, kağıt yüzeyler metanol:asetik asit (5:1, v/v) çözeltisi içerisine konulduktan sonra oda sıcaklığında orbital karıştırıcıda (300 rpm) 16 saat boyunca karıştırıldı. Bu sürenin sonunda kağıt yüzeyler çözelti içerisinden alındı ve 50 mL metanol, asetik asit ve tekrar metanol ile yıkandı. Yıkanan kağıt yüzeyler vakum etüvde kurutuldu. Moleküler baskılanmış kağıt yüzeylerin bağlanma izotermini elde etmek için kağıt yüzeyler 5 mL fosfat tamponunda (0.1 M ve pH 7.4) içerisinde hazırlanmış farklı derişimlerde (0.1 mg/mL-1.4 mg/mL) propranolol içeren çözelti içerisinde oda sıcaklığında 90 dakika boyunca orbital karıştırıcı üzerinde karıştırılmıştır. Bu süre sonunda çözeltilde bulunan propranolol miktarı UV-GB spektrofotometresi ile belirlendi. Aynı protokol moleküler baskılanmamış kağıt yüzeylere de uygulanmıştır. Kağıt yüzeylerin adsorpsiyon kapasitelere aşağıdaki eşitlik (Eş.3.5) kullanılarak hesaplanmıştır:

$$Q = (C_i - C_f)V/m \quad (3.5)$$

Burada,

$Q$  (mg/g) : Deneysel adsorpsiyon kapasitesi

$C_i$  (mg/mL) : Propranolol başlangıç derişimi

$C_t$  (mg/mL) :  $t$  adsorpsiyon süresi sonunda çözeltildeki propranolol derişimi

$V$  (mL) : Çözelti hacmi

$m$  (mg) : Kağıt yüzeylerin kütlesini ifade etmektedir.

Moleküler baskılanmış kağıt yüzeylerin adsorpsiyon kinetiğini belirlemek amacı ile kağıt yüzeyler, 5 mL fosfat tamponunda hazırlanmış (0.1M ve pH 7.4) 1.0 mg/mL başlangıç derişimindeki propranolol çözeltileri farklı adsorpsiyon sürelerinde (5 dakika-90 dakika) oda sıcaklığında orbital karıştırıcı üzerinde karıştırılmıştır. Bu süre sonunda çözeltilerde bulunan propranolol miktarı UV-GB spektrofotometresi ile belirlendi. Aynı protokol moleküler baskılanmamış kağıt yüzeylere de uygulanmıştır. Moleküler baskılanmış kağıt yüzeylerin seçiciliğini araştırmak için propranolol kalıp molekülüne benzer kimyasal yapıya sahip atenolol ve pindolol tercih edilmiştir. Bu amaçla, moleküler baskılanmış kağıt yüzeyler ayrı ayrı hazırlanmış 5 mL fosfat tamponunda (0.1M ve pH 7.4) 1.0 mg/mL başlangıç derişimindeki propranolol, atenolol ve pindolol çözeltileri içerisinde oda sıcaklığında orbital karıştırıcıda 60 dakika boyunca karıştırıldı. Bu süre sonunda çözeltilerde bulunan propranolol miktarı UV-GB spektrofotometresi ile belirlendi. Aynı protokol moleküler baskılanmamış kağıt yüzeylere de uygulanmıştır.

### 3.6. Kan Eşdeğer Madde İçerisinde Propranolol Tayini

Moleküler baskılanmış kağıt yüzeyler ile kan eş değer madde (sentetik kan) içerisinde propranolol tayininde kullanılabilirliği için ilk olarak sentetik kan fosfat tamponu ile (0.1 M, pH 7.4) 10 kat seyreltilmiştir. Daha sonra seyreltilmiş kan örneklerinden 5 mL alınıp içerisine 1.5 µg/mL-12.0 µg/mL olacak şekilde propranolol ilavesi yapılmıştır. Daha sonra bu çözeltilere moleküler baskılanmış kağıt yüzeyler konulmuş ve oda sıcaklığında orbital çalkalayıcı ile 60 min. karıştırılmıştır. Bu süre sonunda adsorplanan propranolol miktarı UV-GB spektrofotometre ile belirlenmiş ve % geri kazanım / %bağıl standart sapma hesaplanarak moleküler baskılanmış kağıt yüzeylerin propranolol tayininde kullanılabilirliği araştırılmıştır.



### **3.7. Kağıt Yüzeylerin Karakterizasyonu**

#### **3.7.1. X-ışını fotoelektron spektroskopisi (XPS)**

Yüzeylerin kimyasal analizi SPEC ESCA (Berlin, Almanya) marka Mg/Al çift anotlu XPS sistemi ile Mg K $\alpha$  uyarılması ( $h\nu = 1245$  eV) kullanılarak  $10^{-9}$  torr ultra yüksek vakumda yapılmıştır.

#### **3.7.2. Fourier transform infrared (FTIR) spektroskopisi**

Kağıt yüzeylerin her bir modifikasyon sonrasındaki yapısal karakterizasyonu Thermo Nicolet 6700 ATR (attenuated total reflectance, birleştirilmiş toplam yansıtımlı) aksesuarlı FTIR spektrofotometresi (ATR-FTIR) ile yapılmıştır.  $4$  cm $^{-1}$  çözünürlük ve 256 tarama ile spektrumlar alınmıştır.

#### **3.7.3 Taramalı elektron mikroskobu (SEM)**

Kağıt yüzeylerin morfolojik yapısı SEM ile karakterize edilmiştir. SEM karakterizasyonunda JEOL JSM-6060 LV marka cihaz kullanılmıştır. Kağıt yüzeyler örnek tutucuya karbon yapıştırıcı ile sabitlendikten sonra altın ile kaplanmıştır. Elektron kaynağı olarak K-tipi tungsten filamanın kullanıldığı 30 kV hızlandırıcı voltajı ve 8 mm çalışma aralığı koşullarında 3,5 nm çözünürlükle SEM görüntüleri elde edildi.

#### **3.7.4. Su değme açısı ölçümleri**

Değme açısı ölçümleri flaş kamera aksesuarlı Krüss DSA-100 marka otomatik ganiometre ile yapılmıştır. Su değme açıları oda sıcaklığında ve yüzeylere 5,0  $\mu$ L su damlatılarak gerçekleştirilmiştir. Su değme açıları DAS3 paket programı ile otomatik olarak belirlenmiştir.



## 4. BULGULAR ve TARTIŞMA

### 4.1. Moleküler Baskılama Koşullarının Optimizasyonu

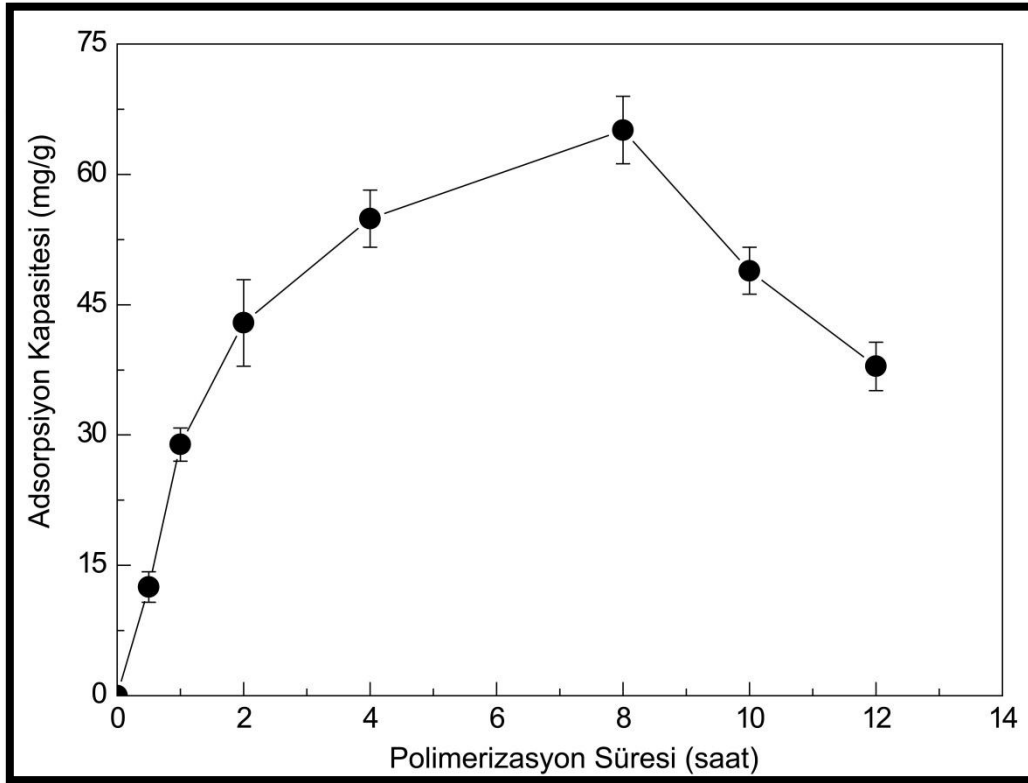
Maksimum adsorpsiyon kapasitesine ve iyi bir seçiciliğe sahip moleküler baskılanmış polimer sentezinde polimerizasyon koşulları oldukça önemlidir. Polimerizasyon koşulları iyi ayarlanmadığında hazırlanacak olan baskılanmış malzeme performansında da azalmalar olacaktır. Burada, ilk olarak polimerizasyon sırasında çapraz bağlayıcı, çözücü, sıcaklık ve polimerizasyon süresi sabit tutularak kalıp molekül/monomer (Prop./NAPAL) oranı değiştirilerek baskılama işlemi gerçekleştirilmiştir. Polimerizasyon sonrasında kalıp molekül uzaklaştırılmış ve kağıt yüzeyler 1.0 mg/mL başlangıç derişimindeki propranolol çözeltisinde (0.1 M fosfat tamponu, pH 7.4) içerisinde oda sıcaklığında 90 dakika bekletilmiştir. Ardından adsorpsiyon kapasiteleri UV-GB spektrofotometresi yardımı ile hesaplanmıştır. Farklı Prop./NAPAL oranlarına göre yapılan moleküler baskılama sonucu elde edilen adsorpsiyon kapasiteleri Çizelge 4.1’de verilmiştir. Tablodan da anlaşıldığı üzere ortamda hiç kalıp molekül olmadan polimerizasyon gerçekleştirildiğinde adsorpsiyon kapasiteleri birbirlerine oldukça yakındır (Kağıt@NIP1-Kağıt@NIP-4). Bu durum kağıt yüzeyler üzerinde kalıp moleküle özgü boşlukların olmamasından kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, polimerizasyon ortamında Prop./NAPAL oranı arttıkça (Kağıt@MIP1-Kağıt@MIP4) adsorpsiyon kapasitesi artmıştır. Ortamdaki Prop./NAPAL oranı daha da artırıldığında (Kağıt@MIP5 ve Kağıt@MIP6) adsorpsiyon kapasitelerinde herhangi bir değişiklik olmamıştır. Bu durum, MIP kağıtlarda polimerizasyon ortamında kalıp molekülün bulunması ile birlikte yüzeyler üzerinde kalıp moleküle özgü boşlukların oluşmasının sonucudur. Ortamdaki Prop./NAPAL oranı 1’e yaklaştıkça yüzeylerdeki boşlukların sayısı artması sonucu adsorpsiyon kapasitesi artmış ve bu oran 1’den büyük olduğunda kalıp moleküle özgü boşlukların sayısında herhangi bir değişiklik olmadığından adsorpsiyon kapasitesinde herhangi bir değişiklik olmamıştır. Sonuç olarak, moleküler baskılanmış kağıt yüzeylerin hazırlanmasında Prop./NAPAL oranı 1 olarak seçilmiştir (Kağıt@MIP-4).

Çizelge 4.1. Farklı Prop./NAPAL oranları kullanılarak hazırlanan moleküler baskılanmış kağıt yüzeylerin adsorpsiyon kapasitelerinin değişimi. Polimerizasyon koşulları: T = 60 °C, süre = 8.0 saat.

Örnek	Prop./NAPAL	Adsorpsiyon Kapasitesi(mg/g)
Kağıt@NIP-1	0.000	14.46
Kağıt@NIP-2	0.000	15.73
Kağıt@NIP-3	0.000	15.28
Kağıt@NIP-4	0.000	15.67
Kağıt@NIP-5	0.000	15.35
Kağıt@NIP-6	0.000	15.41
Kağıt@MIP-1	0.125	36.84
Kağıt@MIP-2	0.250	47.68
Kağıt@MIP-3	0.500	53.44
Kağıt@MIP-4	1.000	64.32
Kağıt@MIP-5	1.125	64.37
Kağıt@MIP-6	1.250	64.36

Moleküler baskılama yapılırken diğer bir önemli parametre ise polimerizasyon süresidir. Özellikle herhangi bir yüzey üzerinde moleküler baskılama yapılırken elde edilecek olan baskılanmış malzemenin adsorpsiyon kapasitesi ve seçiciliğini direkt olarak etkilediğinden yüzey üzerindeki polimerlerin aşılama yoğunluğu ya da polimer tabakasının kalınlığı oldukça önemlidir. Polimerin aşılama yoğunluğu düşük olduğunda elde edilen malzemenin adsorpsiyon kapasitesi düşük olurken aşılama yoğunluğunun fazla olması ise kalıp molekülün kendisine özgü boşluklara transferi (kütle transferi) oldukça güç olmaktadır (Bianhua ve ark., 2011). Yüzeydeki moleküler baskılama işleminde polimerin aşılama yoğunluğu, diğer tüm koşullar sabit tutularak sadece polimerizasyon süresi değiştirilerek kontrol altında tutulabilir. Kağıt yüzeyler üzerine moleküler baskılama yapılırken Prop./NAPAL oranı 1 tutularak sadece polimerizasyon süresi değiştirilerek elde edilen adsorpsiyon kapasitelerinin değişimi Şekil 4.1’de verilmiştir. Grafikten de görüldüğü gibi polimerizasyon süresinin 0.5 saat ile 4.0 saat arasında değişmesi durumunda adsorpsiyon kapasitesi 12.5-54.9 mg/g arasında

değişmiştir. Polimerizasyon süresi 8.0 saat olduğunda ise adsorpsiyon kapasitesi daha da artarak 65.1 mg/g değerine ulaşmıştır. Polimerizasyon süresinin 8.0 saati aşması durumunda ise adsorpsiyon kapasitelerinde azalma olmuştur. Bu durum düşük polimerizasyon sürelerinde (8.0 saat ve altındaki süreler) moleküler baskılanmış polimerin aşılama yoğunluğunun kütle transferine direnç göstermediği ve polimerizasyon süresinin 8.0 saati aşması durumunda ise aşılama yoğunluğunun kütle transferine direnç gösterdiği şeklinde yorumlanabilir. Bu nedenle optimum polimerizasyon süresi 8.0 saat olarak seçilmiştir.



Şekil 4.1. Polimerizasyon süresi ile moleküler baskılanmış kağıt yüzeylerin adsorpsiyon kapasitelerinin değişimi (Prop./NAPAL:1; T = 60 °C).

Moleküler baskılama sırasında adsorpsiyon kapasitesini etkileyen diğer bir parametre ise polimerizasyon sıcaklığıdır. Moleküler baskılama sırasında diğer tüm koşullar sabit tutularak sadece polimerizasyon sıcaklığı değiştirilerek adsorpsiyon kapasitesine polimerizasyon sıcaklığının etkisi araştırılmış ve elde edilen sonuçlar Çizelge 4.2’de gösterilmiştir. Polimerizasyon sıcaklığı 50 °C’den 60 °C’a çıkarıldığında adsorsiyon kapasitesinde artış meydana gelirken daha yüksek sıcaklıklarda ise

adsorpsiyon kapasitesi azalmıştır. Genel bir ifade ile polimerizasyon sıcaklığının artması yüzeye baskılama sırasında polimer aşılama yoğunluğunun artmasına sebep olur (Yildirim ve ark., 2012). Tıpkı polimerizasyon süresinde olduğu gibi polimerizasyon sıcaklığındaki artışla birlikte kütle transferinde azalma olduğu şeklinde yorumlanabilir. Bu nedenle optimum polimerizasyon sıcaklığı olarak 60 °C tercih edilmiştir.

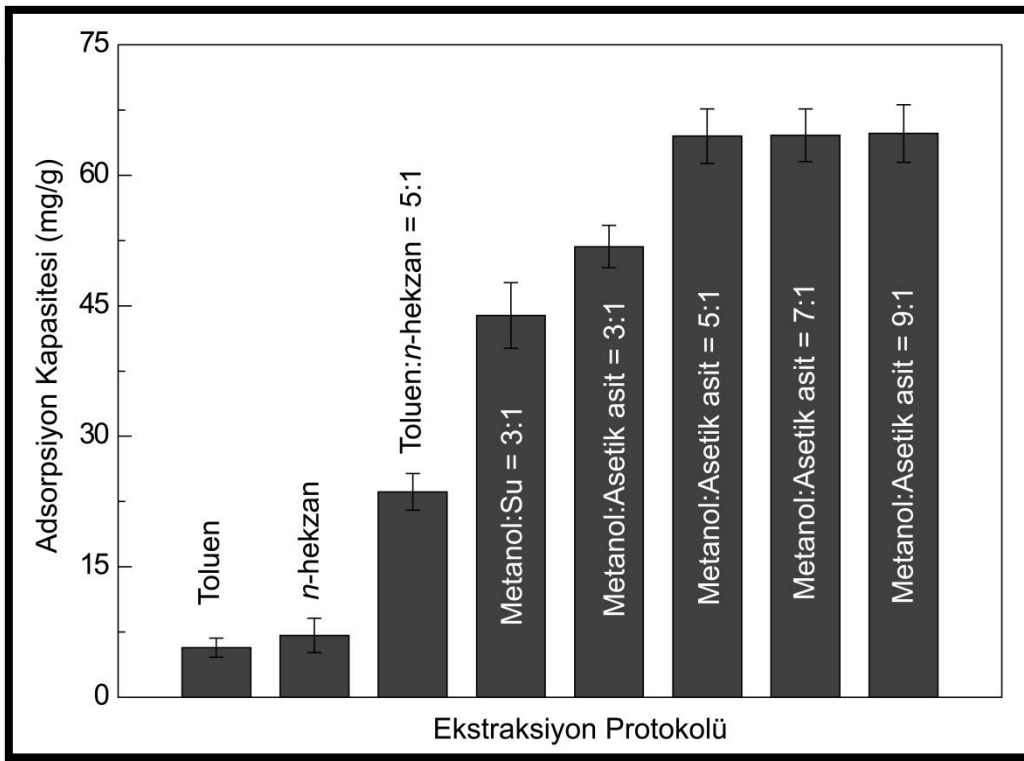
Çizelge 4.2.Farklı polimerizasyon sıcaklıkları ile hazırlanan Kağıt@MIP-4 yüzeylerin adsorpsiyon kapasitelerinin değişimi

Sıcaklık (°C)	Adsorpsiyon Kapasitesi (mg/g)
50	45.6
60	64.4
70	55.7
90	33.8

<sup>a</sup> Polimerizasyon Süresi: 8 saat; Prop./NAPAL: 1.

Moleküler baskılanmış polimerlerin hazırlanmasında diğer en önemli basamak polimerizasyon sonrasında kalıp molekülün etkin bir şekilde uzaklaştırılmasıdır. Etkin bir uzaklaştırma bir başka deyişle kalıp molekülün polimer matrisinden ekstraksiyonu tam olarak gerçekleştirilmez ise elde edilecek olan moleküler baskılanmış malzemenin adsorpsiyon kapasitesinin düşüklüğü ile birlikte seçiciliğinde de problemler yaşanabilir. Kalıp molekülü uzaklaştırmada en önemli parametre uygun çözücü ya da çözücü karışımları seçimidir. Bu çalışmada olduğu gibi hidrojen bağı temeline dayanan non-kovalent baskılamada çözücü seçilirken bahsi geçen etkileşimleri bertaraf edebilecek çözücüler seçilmelidir. Burada, moleküler baskılama ardından (Kağıt@MIP4) kalıp molekül, farklı çözücü veya çözücü karışımları uzaklaştırılmış ve ardından kağıt yüzeyler 1.0 mg/mL propranolol çözeltisinde oda sıcaklığında 90 dakika bekletilerek adsorpsiyon kapasiteleri belirlenmiştir. Şekil 4.2’de farklı çözücü veya çözücü karışımlarının kullanılması sonucu adsorpsiyon kapasitelerindeki değişim gösterilmiştir. Çözücü olarak hidrofobik karakterli çözücü ya da çözücü karışımı ekstraksiyon amaçlı kullanıldığında adsorpsiyon kapasitesi oldukça düşüktür. Bu durum hidrofobik çözücü ya da çözücü karışımının kalıp molekül ile polimer tabakası arasındaki hidrojen bağı kırma kapasitesinin düşük olmasından kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte,

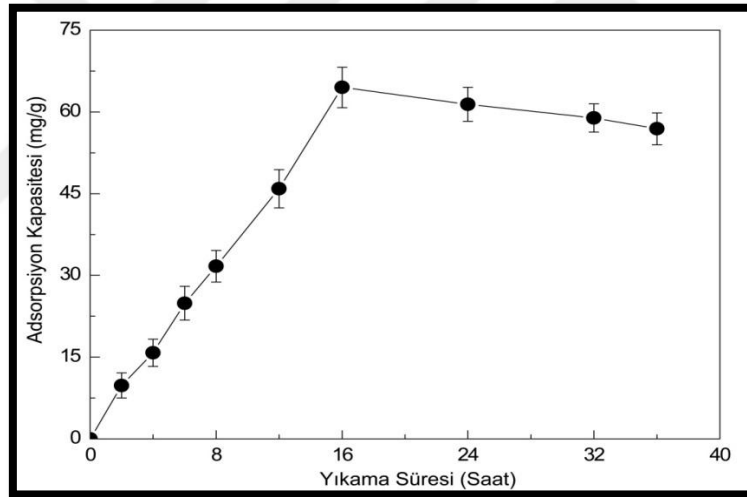
ekstraksiyon çözücüsü olarak metanol:su karışımı kullanıldığında hidrofobik çözücülere göre nispeten adsorpsiyon kapasitesinde artış meydana gelmiştir. Ekstraksiyon çözücüsü olarak metanol:asetik asit 3:1 (v/v) oranında kullanıldığında adsorpsiyon kapasitesi daha da artmış ve bu durum metanol:asetik asit oranı 5:1 (v/v) olarak artırıldığında en yüksek seviyeye ulaşmıştır. Çözücü sisteminde metanol miktarının daha da artırılması durumunda ise adsorpsiyon kapasitesinde herhangi bir değişiklik olmamıştır. Görüldüğü gibi metanol:asetik asit çözücü karışımının kalıp molekülü uzaklaştırmada oldukça etkindir. Sonuç olarak kalıp molekülün etkin olarak uzaklaştırılması diğer çözücü veya çözücü karışımlarına göre adsorpsiyon kapasitesinin artmasına sebep olmuştur.



Şekil 4.2. Farklı çözücü ya da çözücü sistemleri ile adsorpsiyon kapasitesinin değişimi.

Moleküler baskılama da kalıp molekülü uzaklaştırmak için uygun çözücü seçimi kadar ekstraksiyon süresi (yıkama süresi) de oldukça önemlidir. Uygun çözücü sistemi seçilmiş olsa dahi uygun sürede yıkama yapılmadığında elde edilen moleküler baskılanmış malzemenin adsorpsiyon kapasitesi düşük olur. Bu çalışmada, Kağıt@MIP4 yüzeyler hazırlandıktan sonra kalıp molekül metanol:asetik asit 5:1 (v/v)

çözücü karışımında belirli bir süre orbital karıştırıcıda ve oda sıcaklığında bekletilmiş ve ardından yüzeyler kurutulduktan sonra 1.0 mg/mL propranolol sulu çözeltisinde oda sıcaklığında 90 dakika bekletilerek adsorpsiyon kapasiteleri belirlenmiştir. Şekil 4.3’de farklı yıkama süresine karşılık adsorpsiyon kapasitesindeki değişim verilmiştir. Şekilden de görüldüğü gibi yıkama süresi arttıkça adsorpsiyon kapasitesinde de artış meydana gelmiştir. Yıkama süresi 16 saat olduğunda adsorpsiyon kapasitesi maksimuma ulaşmış ve daha uzun yıkama sürelerinde ise adsorpsiyon kapasitesinde azalma meydana gelmiştir. Bu durum yıkama süresinin artması ile birlikte kalıp yüzeyden uzaklaştırılan kalıp molekül sayısında artış meydana gelmesi sonucu adsorpsiyon kapasitesinin artması ile sonuçlanmıştır. Yıkama süresinin daha uzun olması (16 saatten fazla) ise yüzeydeki moleküler baskılanmış boşlukların çözücü sistemi tarafından deforme edilmesinden kaynaklanmış olabilir (Wu ve ark., 2017). Sonuç olarak optimum yıkama süresi olarak 16 saat tercih edilmiştir.



Şekil 4.3. Yıkama süresi ile adsorpsiyon kapasitesinin değişimi (Metanol: asetik asit 3:1 (v/v)).

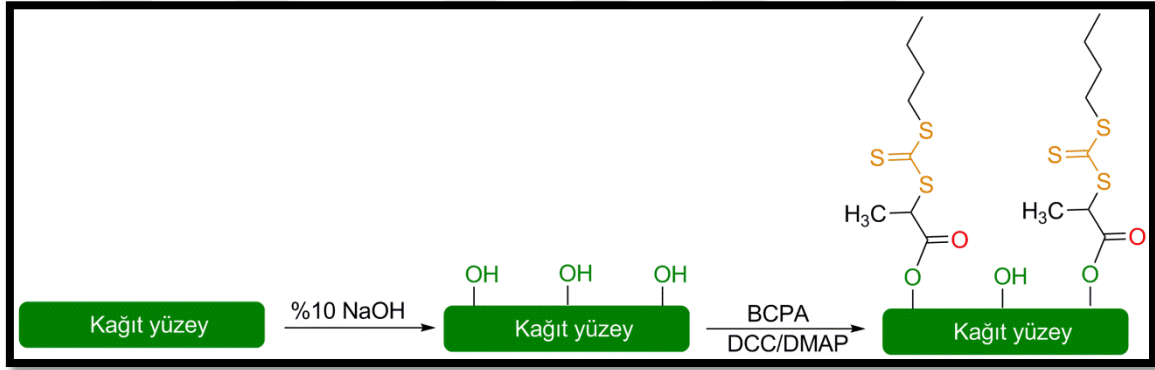
Optimizasyon çalışmaları sonucunda yüksek adsorpsiyon kapasitesine sahip moleküler baskılanmış kağıt yüzeylerin hazırlanması için Prop./NAPAL: 1.0 (Kağıt@MIP4), polimerizasyon süresi 8 saat, polimerizasyon sıcaklığı 60 °C, yıkama çözeltisi olarak metanol:asetik asit 3:1 oranında ve yıkama süresi olarak 16 saat tercih edilmiştir. Bu aşamadan sonra yapılan karakterizasyon işlemlerinde, bağlanma



izotermi/kinetiği ve seçicilik çalışmaları bu koşullar altında hazırlanan kağıt yüzeyler kullanılmıştır.

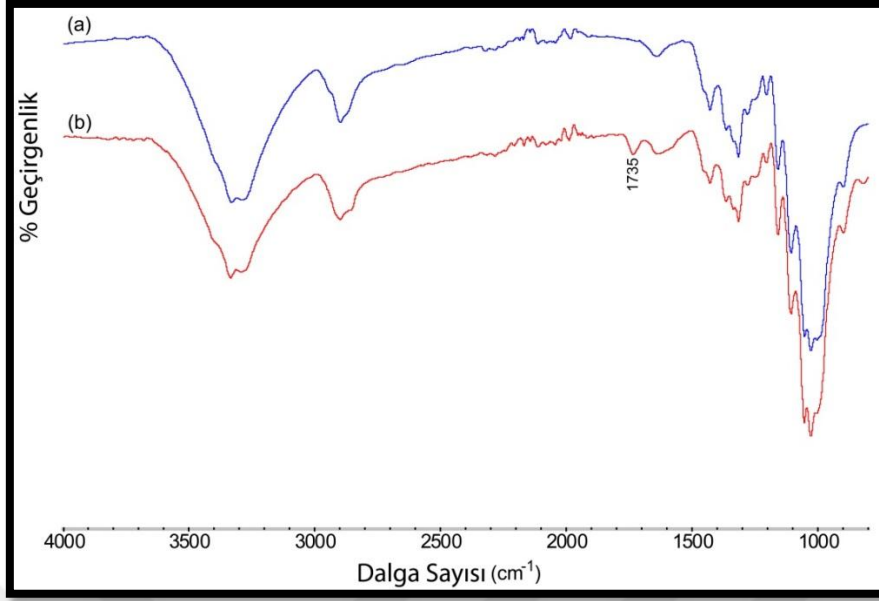
#### 4.2 Kağıt Yüzeylerin Karakterizasyonu

Kağıt yüzeyler üzerine RAFT ajanı (BCPA) bağlanmadan önce ilk olarak NaOH ile muamele ederek selüloz birimleri arasındaki hidrojen bağları kırılarak serbest hidroksil grupların oluşması sağlanmış ve yüzeyler 50 mL etanol ve diklorometan ile yıkanmıştır. Yıkama işlemlerini takiben yüzeyler üzerine tipik bir esterleşme tepkimesi ile kovalent olarak bağlanması sağlanmıştır (Şekil 4.4). Böylelikle kağıt yüzeyler üzerinde polimerleşmeye hazır hale getirilmiştir.



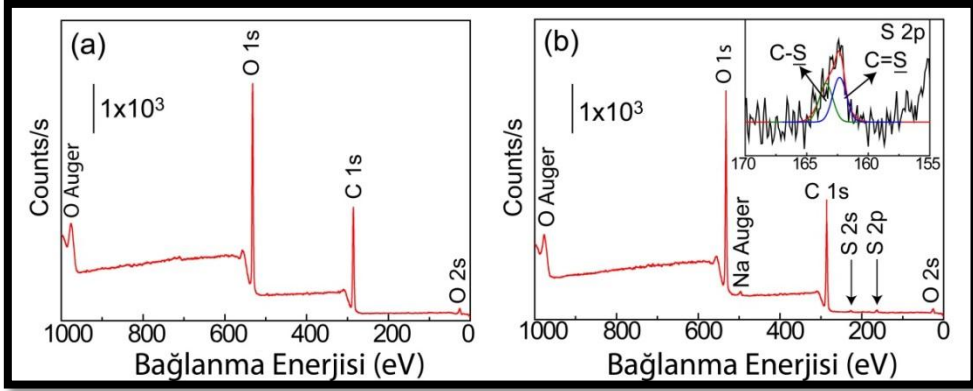
Şekil 4.4. Kağıt yüzeyler üzerine RAFT ajanının kovalent bağlanmasının şematik gösterimi.

Hidroksillenmiş kağıt yüzeyler ile BCPA bağlı yüzeyler ilk olarak FTIR ile karakterize edilmiştir (Şekil 4.5). FTIR spektrumları incelendiğinde hidroksillenmiş kağıt yüzeyler  $3340\text{ cm}^{-1}$ 'de hidroksil gruplarının,  $2987\text{ cm}^{-1}$ 'deki geniş pik selüloz birimlerindeki  $-\text{CH}$ ,  $-\text{CH}_2$  ve  $-\text{CH}_3$  gruplarına ait titreşim bantları görülmektedir (Şekil 4.5a). Hidroksillenmiş yüzeyler BCPA bağlandıktan sonra yaklaşık olarak  $1735\text{ cm}^{-1}$ 'de ester bağının karbonyl gruplarına ait titreşim bandının görülmesi kağıt yüzeyler üzerinde RAFT ajanının bağlandığını göstermektedir (Şekil 4.5b). Bununla birlikte RAFT ajanı bağlı yüzeylerde hidroksil gruplarına ait titreşim bandının görülmesi yüzeyler üzerinde sterik etkiden dolayı esterleşme reaksiyonuna katılmamış serbest hidroksil gruplarının olduğunu göstermektedir.



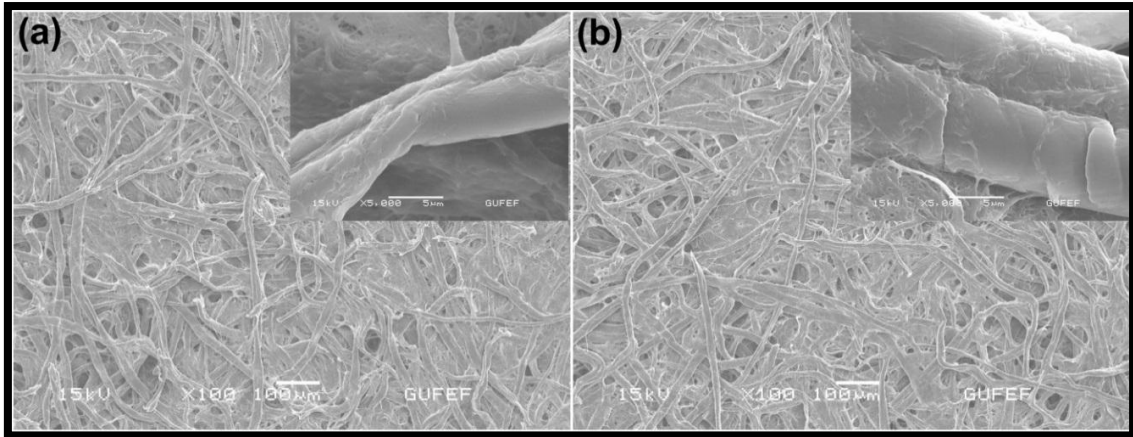
Şekil 4.5. (a) Hidroksillenmiş, (b) BCPA bağlı kağıt yüzeylerin FTIR spektrumları.

Hidroksillenmiş ve BCPA bağlı kağıt yüzeylerin kimyasal karakterizasyonu XPS ile gerçekleştirilmiştir. Şekil 4.6'da kağıt yüzeylerin XPS spektrumları verilmiştir. Hidroksillenmiş kağıt yüzeylerin XPS spektrumundan görüldüğü gibi (Şekil 4.6a) yaklaşık olarak 532 eV'da O1s ve 285 eV'da C 1s pikleri gözlenmiştir. Yüzeyler üzerine BCPA bağlanmasından sonra (Şekil 4.6b) O1s ve C1s piklerinin yanı sıra yaklaşık olarak 226 eV ve 164 eV'de sırasıyla S 2p ve S2s pikleri ortaya çıkmıştır. Bunun yanı sıra yüksek çözünürlüklü S2p spektrumuna bakıldığında 163.5 eV'da C-S ve 162.5 eV'de C=S olmak üzere iki farklı kimyasal çevreye sahip kükürt atomunun bulunması yüzeyler üzerinde BCPA'nın varlığına en güçlü kanıttır.



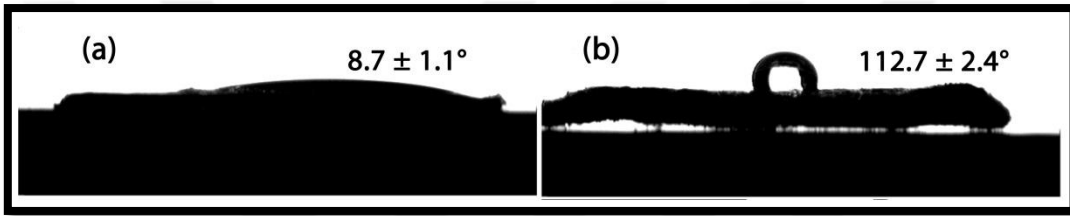
Şekil 4.6. (a) Hidroksillenmiş ve (b) BCPA bağlı XPS spektrumları (inset: yüksek çözünürlüklü S2p XPS spektrumu).

Hidroksillenmiş ve BCPA bağlı kağıt yüzeylerin morfolojileri SEM ile belirlenmiştir. Hidroksillenmiş kağıt yüzeyin morfolojisi incelendiğinde yüzeylerin kompakt fibril yapılardan oluştuğu görülmektedir (Şekil 4.7a). Yüzey üzerine BCPA bağlandığında yüzey morfolojilerinde önemli bir değişiklik olmadığı görülmüştür (Şekil 4.7b). Bu durum BCPA'nın kağıt yüzeyler üzerinde tek tabaka şeklinde bağlanmasından olmasından kaynaklanmış olabilir ayrıca BCPA gibi küçük organik moleküller yüzey morfolojilerinde önemli değişikliklere yol açmazlar (Aqil ve ark., 2008).



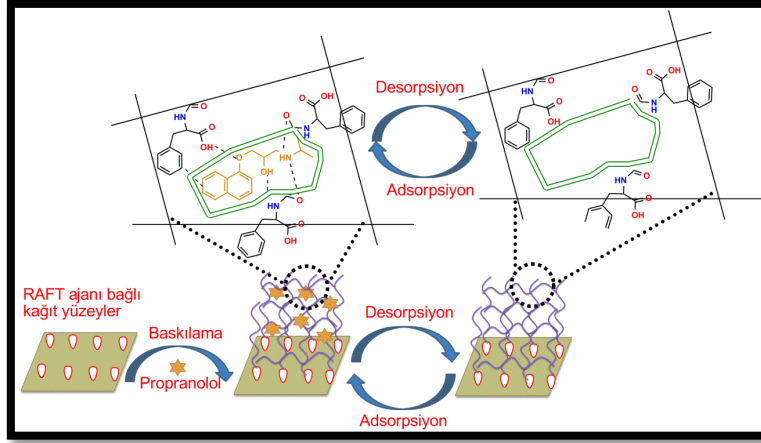
Şekil 4.7. (a) Hidroksillenmiş ve (b) BCPA bağlı kağıt yüzeylerin SEM görüntüleri.

Kağıt yüzeylerin hidrofobik/hidrofilik karakteri su değme açısı ölçümleri ile belirlenmiştir. Kağıt yüzeyler her bir modifikasyon sonrası yıkanıp kurutulduktan sonra kağıt yüzeylere 5  $\mu$ L su damlatılıp su değme açıları ölçülmüştür. Hidroksillenmiş kağıt yüzeylerin yapılarında bulunan hidroksil gruplarının oldukça fazla olması nedeniyle su değme açısı yaklaşık olarak  $9^\circ$  ölçülerek hidrofilik karakterde olduğu anlaşılmıştır (Şekil 4.8a). Yüzeyler üzerine BCPA bağlandığında ise su değme açısı yaklaşık olarak  $112^\circ$  olarak ölçülmüştür (Şekil 4.8b). Görüldüğü gibi BCPA yüzeye bağlandığında kağıt yüzeyler hidrofilik karakterden hidrofobik karaktere sahip olmuştur. Bu durum BCPA yüzeye bağlandığında molekülde bulunan hidrofobik bütül gruplarının uç grup şeklinde düzenlenmesinden kaynaklanmaktadır.



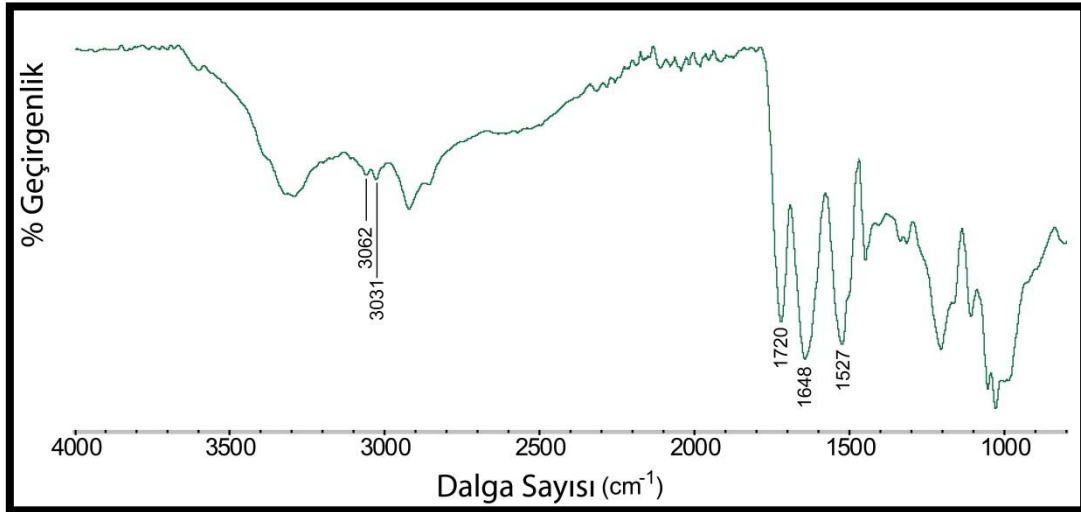
Şekil 4.8. (a) Hidroksillenmiş ve (b) BCPA bağlı yüzeylerin su değme açısı görüntüleri.

Herhangi bir yüzey üzerine yüzeyde başlatılan RAFT polimerizasyonu ile moleküler baskılanmış polimerlerin hazırlanması genel olarak iki temel aşamaya dayanmaktadır: (1) RAFT ajanının yüzey üzerine kovalent olarak bağlanması ve (2) Kalıp molekül, polimerizasyon başlatıcısı, monomer varlığında polimerleşmenin gerçekleştirilmesi. Kağıt yüzeyler üzerine RAFT ajanı (BCPA) bağlandıktan sonra yüzeyler polimerleşmeye hazır hale getirilmiştir. RAFT ajanı bağlı kağıt yüzeyler NAPAL (monomer), AIBN (başlatıcı), propranolol (kalıp molekül), metilen bisakrilamit (çapraz bağlayıcı) ve çözücü (DMF/H<sub>2</sub>O) varlığında polimerleşme gerçekleştirilmiştir. Daha sonra yüzeyler üzerinde kalıp molekül polimer matrisinden uzaklaştırılmasıyla kalıp moleküle özgü boşluklar oluşturulmuştur (Şekil 4.9). Böylelikle moleküler şekil hafızalı kağıt yüzeyler hazırlanmıştır.



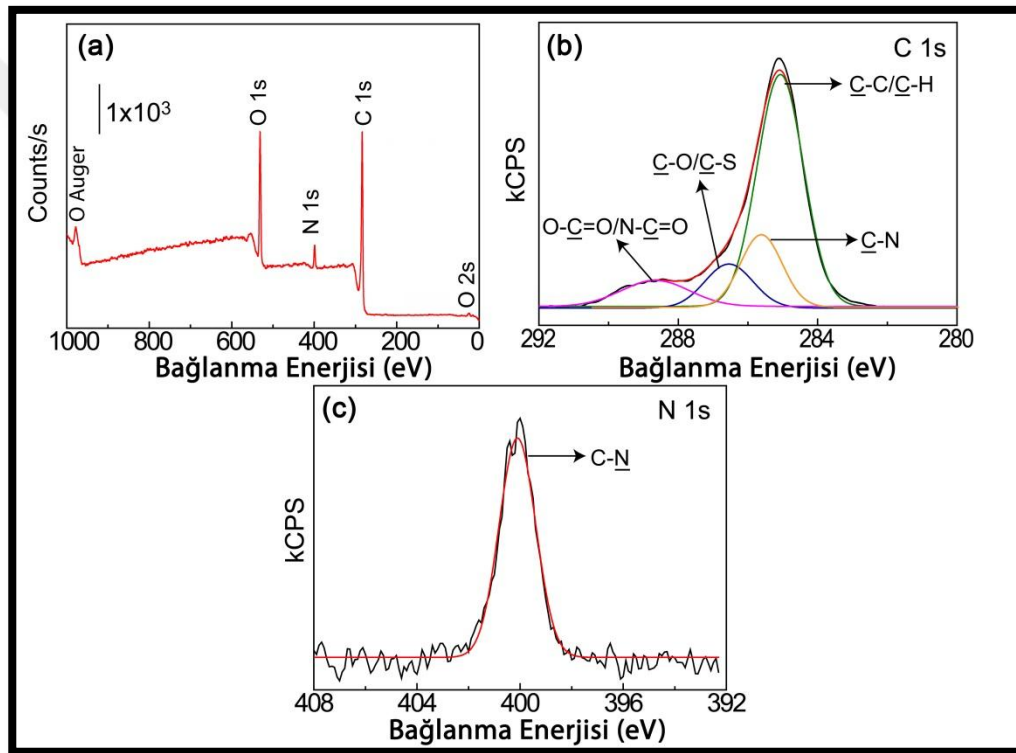
Şekil 4.9. Kağıt yüzeyler üzerine moleküler baskılamanın şematik gösterimi.

Moleküler baskılanmış kağıt yüzeyler ilk olarak FTIR ile karakterize edilmiştir. Şekil 4.10'dan da görüldüğü gibi  $3062\text{ cm}^{-1}$ ,  $3031\text{ cm}^{-1}$ 'de görülen bantlar polimer matrisinde bulunan fenil gruplarının  $-\text{CH}-$  titreşim bantlarına ve  $1720\text{ cm}^{-1}$ 'de görülen bant ise serbest karboksilik asitte bulunan karbonil grubuna aittir. Bununla birlikte  $1648\text{ cm}^{-1}$  ve  $1527\text{ cm}^{-1}$ 'de ise amit I ve amit II gruplarına ait titreşim bantlarının bulunması kağıt yüzeyler üzerinde polimerlerin varlığına işaret etmektedir.



Şekil 4.10. Moleküler baskılanmış kağıt yüzeylerin FTIR spektrumu.

Moleküler baskılanmış kağıt yüzeylerin kimyasal yapısı XPS ile belirlenmiştir. Şekil 4.11a’da moleküler baskılanmış kağıt yüzeylerin XPS spektrumu incelendiğinde yaklaşık olarak 532 eV, 400 eV ve 285 eV’da sırasıyla O1s, N1s ve C1s pikleri gözlenmiştir. Bununla birlikte aynı yüzeyin yüksek çözünürlüklü C1s ve N1s (Şekil 4.11b ve Şekil 4.11c) XPS spektrumları incelendiğinde 288.4 eV (  $\text{O}-\underline{\text{C}}=\text{O}/\text{N}-\underline{\text{C}}=\text{O}$ ), 287.0 eV (  $\underline{\text{C}}-\text{O}/\underline{\text{C}}-\text{S}$ ), 285.4 eV (  $\underline{\text{C}}-\text{N}$ ) and 285.0 eV (  $\text{C}-\underline{\text{C}}/\underline{\text{C}}-\text{H}$ ) gibi dört farklı kimyasal çevreye sahip karbon atomu ile 400.0 eV (  $\text{C}-\underline{\text{N}}$ ) bir tek farklı kimyasal çevreye sahip azot atomunun bulunması kağıt yüzeylerde moleküler baskılanmış polimerlerin bulunduğu dair en güçlü kanıttır.



Şekil 4.11. (a) Moleküler baskılanmış kağıt yüzeyinin geniş taramalı, (b) yüksek çözünürlük C1s ve (c) yüksek çözünürlük N1s XPS spektrumları.

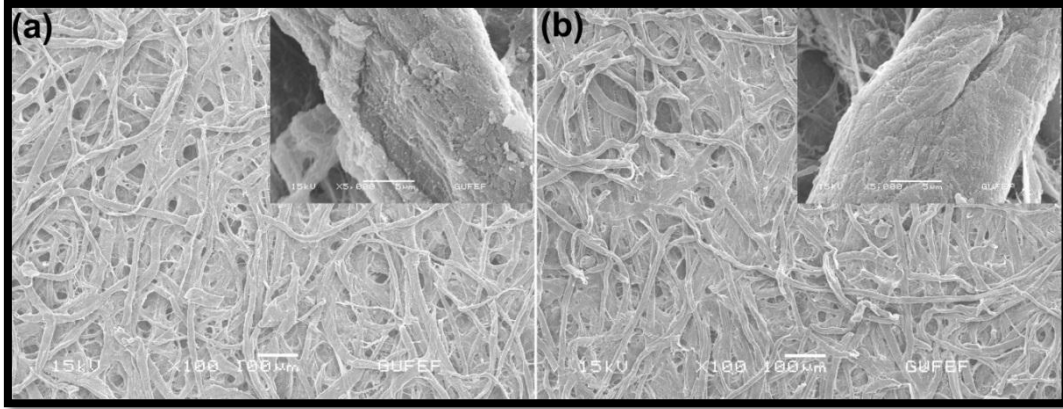
Hidroksillenmiş, BCPA bağlı ve moleküler baskılanmış kağıt yüzeylerin kimyasal bileşimi de XPS tekniği kullanılarak belirlenmiştir. Çizelge 4.3’de görüldüğü gibi hidroksillenmiş kağıt yüzeyler üzerine BCPA bağlanmasında sonra yüzeylerdeki karbon atomunun % bağıl miktarı artarken oksijen atomunda % bağıl miktarı azalmıştır.

Bununla birlikte yaklaşık olarak %1 oranında kükürt atomu belirlenmiştir. RAFT ajanı bağlı kağıt yüzeyler üzerine moleküler baskılama yapıldığında bir önceki duruma göre bağlı olarak karbon atomu daha da artarken oksijen atomu azalmış ve yaklaşık olarak %6 oranında azot atomu belirlenmiştir. Ayrıca moleküler baskılanmış kağıt yüzeylerde kükürt atomu belirlenememiştir. Bu durum moleküler baskılamanın ardından bağlı olarak kükürt atomunun miktarı XPS cihazı ile tayin edilemeyecek kadar oldukça düşük miktarda olduğunu göstermektedir (XPS tekniği ile elementel miktarı bağlı olarak %0.1'den daha yüksek elementleri tayin edebilmektedir). (Kodama ve ark., 2014).

Çizelge 4.3. Kağıt yüzeylerin XPS tekniği ile belirlenen elementel bileşimi.

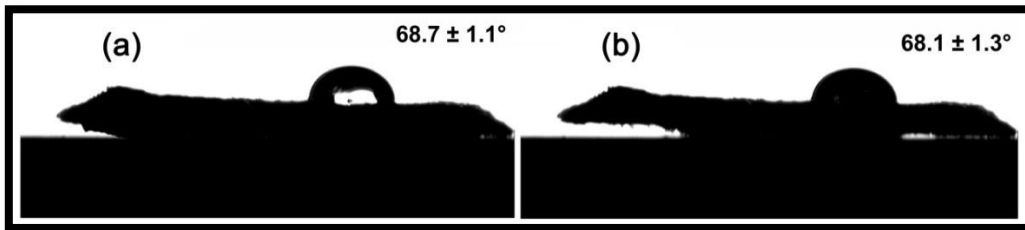
Örnek	Element Bileşim (% atom)			
	C	O	N	S
Hidroksillenmiş				
Kağıt	60.2	39.8	-	-
BCPA Bağlı				
Kağıt	61.3	37.8	-	0.95
Moleküler				
Baskılanmış Kağıt	66.8	27.3	5.9	-

Moleküler baskılanmış ve kontrol yüzey olarak hazırlanmış olan moleküler baskılanmamış kağıt yüzeylerin morfolojileri SEM ile belirlenmiştir. Şekil 4.12a incelendiğinde moleküler baskılanmış kağıt yüzeylerde bulunan fiber yapılar üzerinde polimerlerin varlığı açıkça görülmektedir. Bununla birlikte kontrol yüzeyinde de benzer görüntüler elde edilmiştir (Şekil 4.12b). Bu durum moleküler baskılanmış kağıt yüzeylerden kalıp molekülün uzaklaştırılması ile oluşan nano boyuttaki boşlukların meydana getirdiği poröz yapıların SEM cihazında görüntülenemeyecek kadar küçük olmasından kaynaklanmaktadır.



Şekil 4.12. (a) Moleküler baskılanmış ve (b) Baskılanmamış kağıt yüzeylerin SEM görüntüleri.

Moleküler baskılanmış kağıt yüzeylerin hidrofilik/hidrofobik karakteri su değme açısı ölçümleri ile belirlenmiştir. Şekil 4.13'den de anlaşılacağı gibi kağıt yüzeyler üzerinde moleküler baskılanmış polimer sentezinden sonra yüzeyler hidrofilik karaktere dönüşmüştür. Bu durum poli(NAPAL)'da bulunan serbest karboksilik asit ve ikincil amin gruplarının bulunmasından kaynaklanmaktadır. Moleküler baskılanmış ve baskılanmamış kağıt yüzeylerin su değme açıları birbirine yakın ölçülmüştür. Bu durum her iki yüzeyinde aynı polimer ile kaplanmasından kaynaklanmaktadır (Moleküler baskılanmamış kağıt yüzeyler tıpkı baskılanmış yüzeyler gibi aynı koşullarda sentezlenmiş olup tek fark moleküler baskılamada polimerizasyon ortamında kalıp molekülün bulunmasıdır).



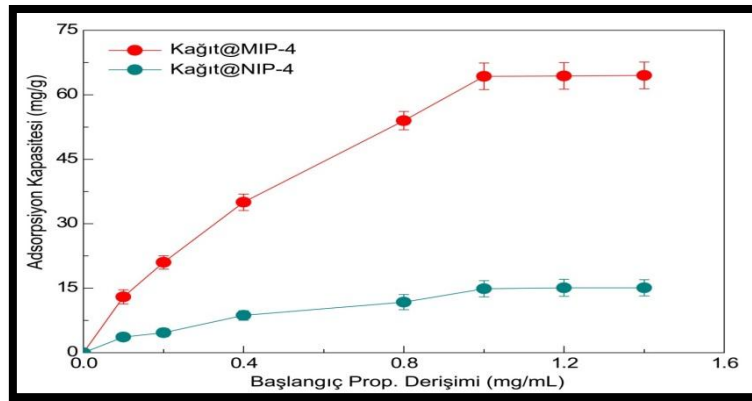
Şekil 4.13. (a) Moleküler baskılanmış ve (b) Baskılanmamış yüzeylerin su değme açısı görüntüleri.



### 4.3. Moleküler Baskılanmış Kağıtlara Geri Bağlanma

#### 4.3.1. Bağlanma izotermi

Moleküler baskılanmış kağıtlara geri bağlanma özelliğini incelemek için farklı başlangıç derişimlerinde (0.1 mg/mL-1.4 mg/mL) propranolol sulu çözeltisine kağıt yüzeyler konulduktan sonra oda sıcaklığında 90 dakika bekletilmiş ve ardından UV-GB spektrofotometresi ile adsorpsiyon kapasiteleri hesaplanmıştır. Şekil 4.14'de moleküler baskılanmış (MIP) ve baskılanmamış (NIP) kağıt yüzeylerin bağlanma izotermi verilmiştir. Grafikten de görüldüğü gibi hem MIP hem de NIP yüzeylerde başlangıç derişiminin artışı ile birlikte adsorpsiyon kapasitelerinde artış olmuş ve başlangıç derişimi 1.0 mg/mL'ye ulaştığında adsorpsiyon kapasiteleri doygunluğa ulaşmıştır. MIP kağıtlar için doygunluk adsorpsiyon kapasitesi 64.3 mg/g iken NIP için ise 14.2 mg/g değerindedir. MIP kağıt yüzeylerin NIP kağıt yüzeylere göre daha fazla adsorpsiyon kapasitesine sahip olması MIP yüzeylerde kalıp molekül için spesifik boşlukların olmasından kaynaklanmaktadır. NIP yüzeylerde kalıp moleküle özgü boşluk olmamasına rağmen belirli bir adsorpsiyon kapasitesine sahip olmasının sebebi kalıp molekül ile yüzeydeki polimer arasında rastgele adsorpsiyonun olmasından kaynaklanmaktadır.

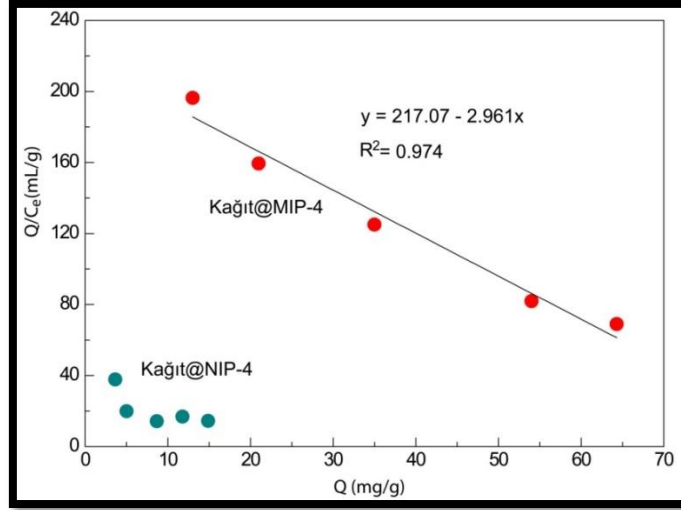


Şekil 4.14. MIP ve NIP kağıt yüzeylere kalıp molekül adsorpsiyon izotermi (Adsorpsiyon koşulları: V=5 mL, T = 25 °C, Süre: 90 dk. Standart sapmalar ard arda üç ölçüm sonucu elde edilmiştir).

MIP ve NIP kağıt yüzeylerin bağlanma özelliğini daha detaylı anlamak için Scatchard eşitliğinden (Eş. 4.3.1) yararlanılmıştır (Turan ve Şahin, 2016):

$$\frac{Q}{C_e} = \frac{Q_{\max}}{K_d} - \frac{Q}{K_d} \quad (4.3.1)$$

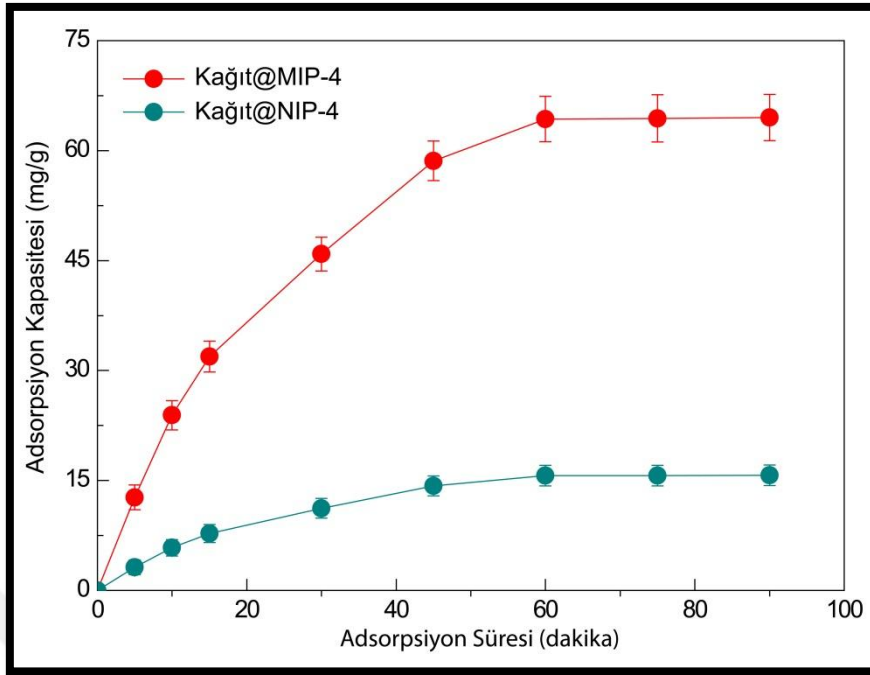
Burada,  $Q$  (mg/g) dengedeki adsorpsiyon kapasitesi,  $Q_{\max}$  (mg/g) maksimum adsorpsiyon kapasitesi,  $C_e$  (mg/mL) dengedeki kalıp molekül derişimi,  $K_d$  (mg/mL) ayrışma sabitidir. Bu eşitlik sayesinde  $Q$ 'ya karşı  $Q/C_e$  grafiğe geçirildiğinde lineer bir grafik elde edilir ve grafiğin eğiminden  $K_d$  ve  $K_d$  belirlendikten sonra grafiğin kesim noktasından  $Q_{\max}$  hesaplanabilir. Şekil 4.15'de Scatchard eğrisi verilmiştir. Grafikten de anlaşılacağı üzere MIP kağıt yüzeyler için doğru denklemi  $y = 217.07 - 2.961x$  ve korelasyon katsayısı ( $R^2$ ) 0.974 olan bir lineer eğri elde edilmiştir. Eğrinin eğiminden  $K_d = 0.337$  mg/mL olarak ve kesim noktasından  $Q_{\max} = 73.1$  mg/g olarak hesaplanmıştır. Deneysel olarak bulunan  $Q_{\max}$  (64.3 mg/mL) ile hesaplama ile bulunan  $Q_{\max}$  değerlerinin birbirine yakın çıkması moleküler baskılamanın başarılı bir şekilde gerçekleştirildiği söylenebilir. Bununla birlikte NIP kağıtlar için herhangi bir lineer grafik elde edilememiştir. Bu durum NIP yüzeyler üzerinde kalıp moleküle özgü boşlukların bulunmadığını destekler niteliktedir. Bir başka deyişle MIP yüzeylerde kalıp molekülünü seçici olarak tanıma özelliğinin bulunduğu söylenebilir. Bununla birlikte MIP kağıt yüzeyler için tek bir lineer eğrinin olması MIP yüzeylerin homojen bağlanma bölgelerine sahip olduğunu göstermektedir (Turan ve Şahin, 2016).



Şekil 4.15. Scatchard grafiği.

#### 4.3.2. Bağlanma kinetiği

MIP ve NIP kağıtların bağlanma kinetiğini inceleyebilmek için 1.0 mg/mL propranolol sulu çözeltisinde kağıt yüzeyler farklı zaman aralıklarında oda sıcaklığında bekletilmiş ve ardından UV-GB spektrofotometresi ile adsorpsiyon kapasiteleri hesaplanmıştır. Şekil 4.16'da MIP ve NIP kağıt yüzeylere propranolol kalıp molekülün adsorpsiyon kinetik eğrisi verilmiştir. Grafikten de görüldüğü gibi MIP ve NIP yüzeylerin adsorpsiyon kapasitesi zamanla artmaktadır. MIP yüzeyler için bu artış daha hızlı iken NIP yüzeyler için zamanla artış nispeten daha azdır. 60 dakikalık bir adsorpsiyon süresi sonrasında adsorpsiyon kapasitesi her iki kağıt yüzey için de doygunluğa ulaşmıştır. MIP için doygunluk adsorpsiyon kapasitesi 64.3 mg/g iken NIP için 15.7 mg/g değerindedir. Görüldüğü gibi MIP yüzeylerde spesifik boşlukların bulunması nedeniyle adsorpsiyon kapasitesi daha yüksek bulunmuştur.



Şekil 4.16. MIP ve NIP kağıt yüzeylere kalıp molekül adsorpsiyon kinetiği (Adsorpsiyon koşulları: V=5 mL, T = 25 °C, Derişim: 1.0 mg/mL. Standart sapmalar art arda üç ölçüm sonucu elde edilmiştir).

Kalıp molekülün MIP kağıt yüzeylere bağlanma mekanizmasını anlayabilmek için kinetik veriler Lagergren yalancı birinciden eşitliği (Eş. 4.3.2) ve yalancı ikinci dereceden eşitliği (Eş. 4.3.3) kullanılmıştır (Chen ve ark., 2011).

Yalancı birinciden hız eşitliği,

$$\ln(Q_e - Q_t) = \ln Q_e - k_1 t \quad (4.3.2)$$

ifadesi ile verilir.

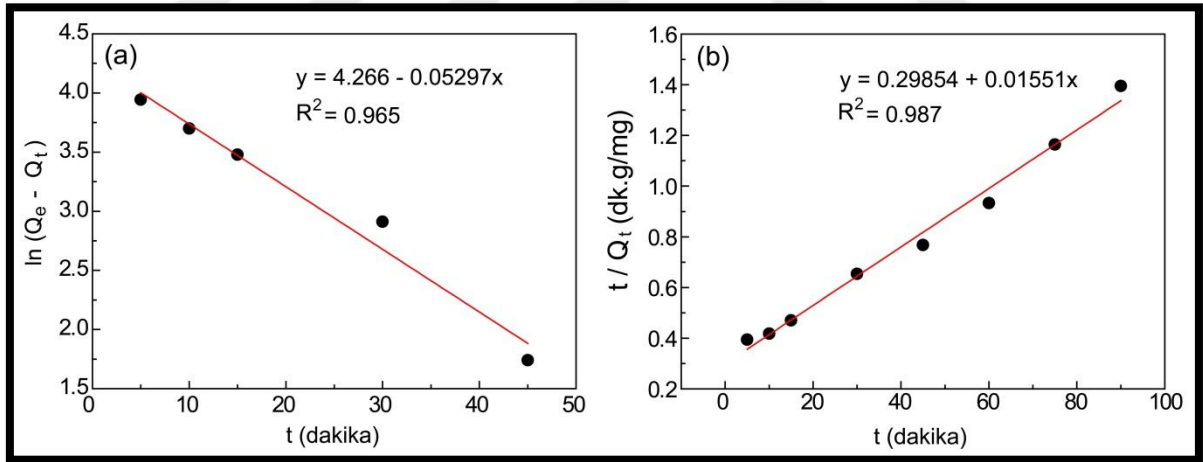
Yalancı ikinci dereceden hız eşitliği,

$$t/Q_t = t/Q_e + 1/k_2 Q_e^2 \quad (4.3.3)$$

ifadesi ile verilir. Burada  $Q_e$  (mg/g) ve  $Q_t$  (mg/g) dengedeki ve herhangi bir zamandaki adsorpsiyon kapasitesi,  $k_1$  (dakika<sup>-1</sup>) yalancı birinciden hız sabiti,  $k_2$  (g/mg.min) ve  $t$  (dakika) adsorpsiyon süresini ifade etmektedir.

Yalancı birinciden hız eşitliğinden yararlanılarak  $t$ 'ye karşı  $\ln(Q_e - Q_t)$  grafiğe geçirildiğinde eğimi  $-k_1$  ve kesim noktası  $\ln Q_e$  olan doğrusal bir grafik elde

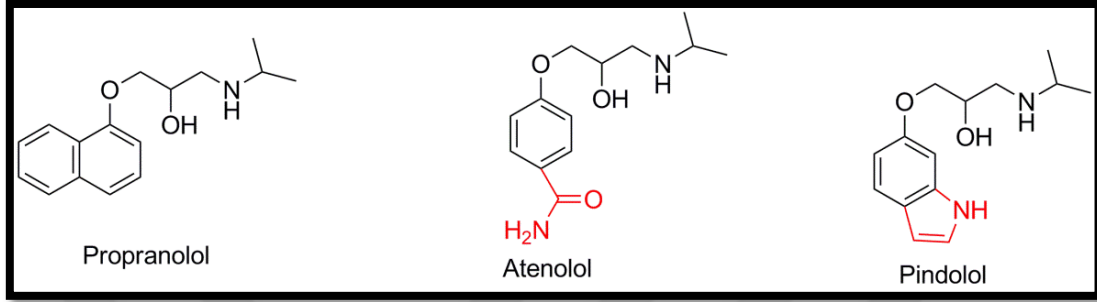
edilir. Yalancı ikinci dereceden hız eşitliği kullanılarak  $t$ 'ye karşı  $t/Q_t$  grafiğe geçirildiğinde eğimi  $1/Q_e$  ve kesim noktası  $1/k_2Q_e^2$  olan doğrusal bir grafik elde edilir. Şekil 4.17'de MIP kağıt yüzeyler için yalancı birinci ve ikinci dereceden hız eşitlikleri kullanılarak elde edilen grafikler verilmiştir. Yalancı birinci dereceden için  $y = 4.266 - 0.05297x$  ve korelasyon katsayısı ( $R^2$ ) 0.965 olan doğru denklemi elde edilmiştir (Şekil 4.17a). Bu grafikten  $Q_e = 71.23$  mg/g olarak bulunmuştur. Yalancı ikinci dereceden için  $y = 0.29854 + 0.01551x$  ve korelasyon katsayısı 0.987 olan doğru denklemi elde edilmiştir (Şekil 4.17b). Bu grafikten 64.5 mg/g olarak bulunmuştur. Deneysel olarak bulunan maksimum adsorpsiyon kapasitesi 64.3 mg/g ile hız eşitlikleri kullanılarak bulunan adsorpsiyon kapasiteleri karşılaştırıldığında yalancı ikinci dereceden hız eşitliği kullanılarak bulunan adsorpsiyon kapasitesi deneysel olarak bulunan değere oldukça yakındır. Bununla birlikte yalancı ikinci dereceden elde edilen grafiğin korelasyon katsayısı yalancı birinci dereceden elde edilen korelasyon katsayısından büyük olması kalıp molekül olan propranolol'ün MIP yüzeylere adsorpsiyonunun yalancı ikinci dereceden hız eşitliğine uyduğu söylenebilir (Wu ve ark., 2017).



Şekil 4.17. (a) Yalancı birinci derece ve (b) Yalancı ikinci dereceden hız eşitliği kullanılarak elde edilen doğrusal grafikler.

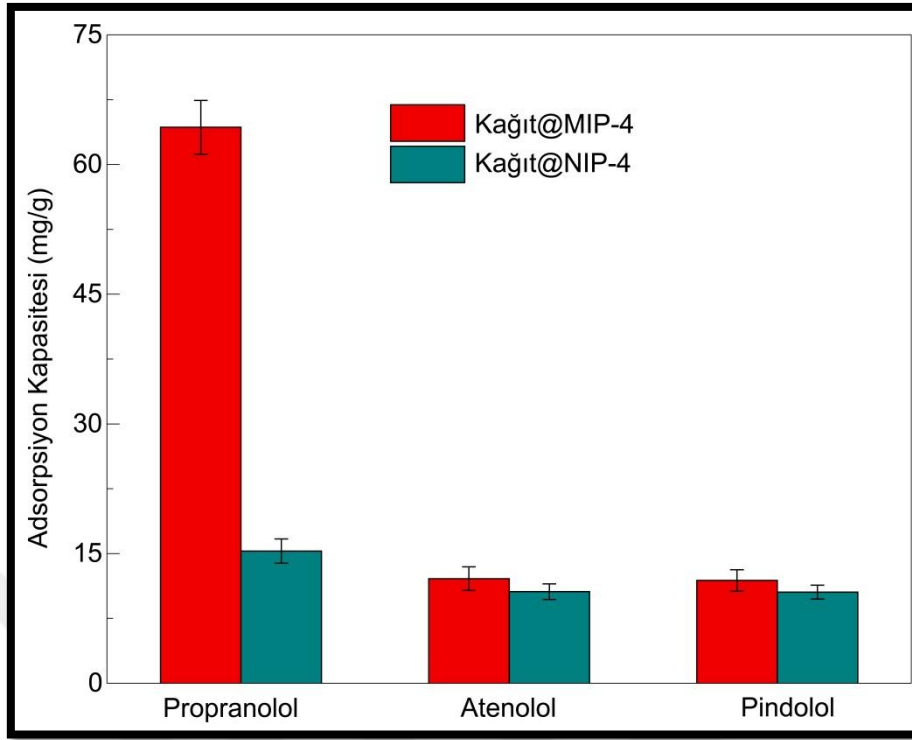
#### 4.4. MIP ve NIP Kağıt Yüzeylerin Kalıp Moleküle Karşı Seçiciliği

MIP ve NIP kağıt yüzeylerin kalıp molekül olan propranolol ile kalıp moleküle benzer kimyasal yapıya sahip atenolol ve pindolol (Şekil 4.18) ilaç etken maddelerine karşı seçiciliği test edilmiştir.



Şekil 4.18. Seçicilik çalışmasında kullanılan ilaç etken maddelerin kimyasal yapısı.

Seçicilik çalışması için MIP ve NIP kağıt yüzeyler 1.0 mg/mL ilaç etken madde içeren sulu çözelti içerisinde oda sıcaklığında 60 dakika bekletilmiş ve ardından UV-GB spektrofotometre ile adsorpsiyon kapasiteleri hesaplanmıştır. Şekil 4.19'da ilaç etken madde türüne göre MIP ve NIP kağıt yüzeylerin adsorpsiyon kapasitelerindeki değişim verilmiştir. Şekilden de görülebileceği gibi MIP kağıt yüzeyin propranolol için adsorpsiyon kapasitesi en yüksek çıkmıştır. MIP yüzey için gerek atenolol ve gerekse pindolol için elde edilen adsorpsiyon kapasiteleri birbirine oldukça yakın olup pindolol'e göre adsorpsiyon kapasitesi oldukça düşüktür. Bununla birlikte tüm NIP yüzeylerin her bir ilaç etken madde için adsorpsiyon kapasiteleri birbirine yakın bulunmuştur. Bu sonuçlar, MIP kağıt yüzeylerin propranolol için oldukça seçici olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.19. Farklı ilaç etken maddelerin MIP ve NIP yüzeylerdeki adsorpsiyon kapasiteleri (Adsorpsiyon koşulları: V=5 mL, Süre: 60 dakika, Derişim: 1.0 mg/mL, T = 25 °C. Standart sapmalar üç ölçüm sonucu elde edilmiştir).

MIP ve NIP kağıt yüzeylerin propranolol'e karşı seçiciliği ayrıca baskılama faktörü (BF) hesaplanarak da gösterilmiştir. Seçicilik faktörü (Eş. 4.4),

$$BF = Q_{MIP} / Q_{NIP} \quad (4.4)$$

şeklinde ifade edilir (Gao ve ark., 2014) Burada  $Q_{MIP}$  (mg/g) ile  $Q_{NIP}$  (mg/g) sırasıyla MIP ve NIP kağıt yüzeylerin adsorpsiyon kapasitesini ifade etmektedir. Propranolol için ve diğer ilaç etken maddeleri için hesaplanan BF değerleri Çizelge 4.4'de verilmiştir. Görüldüğü gibi propranolol için MIP yüzeylerin BF değeri, atenolol ve pindolol için MIP yüzeylerin BF değerinden büyüktür. Bu durum MIP yüzeylerin propranolole spesifik olduğunu göstermektedir. Diğer ilaç etken maddeler için BF değerlerinin olması non-spesifik etkileşimlerden kaynaklanmaktadır (Turan ve Şahin, 2016).

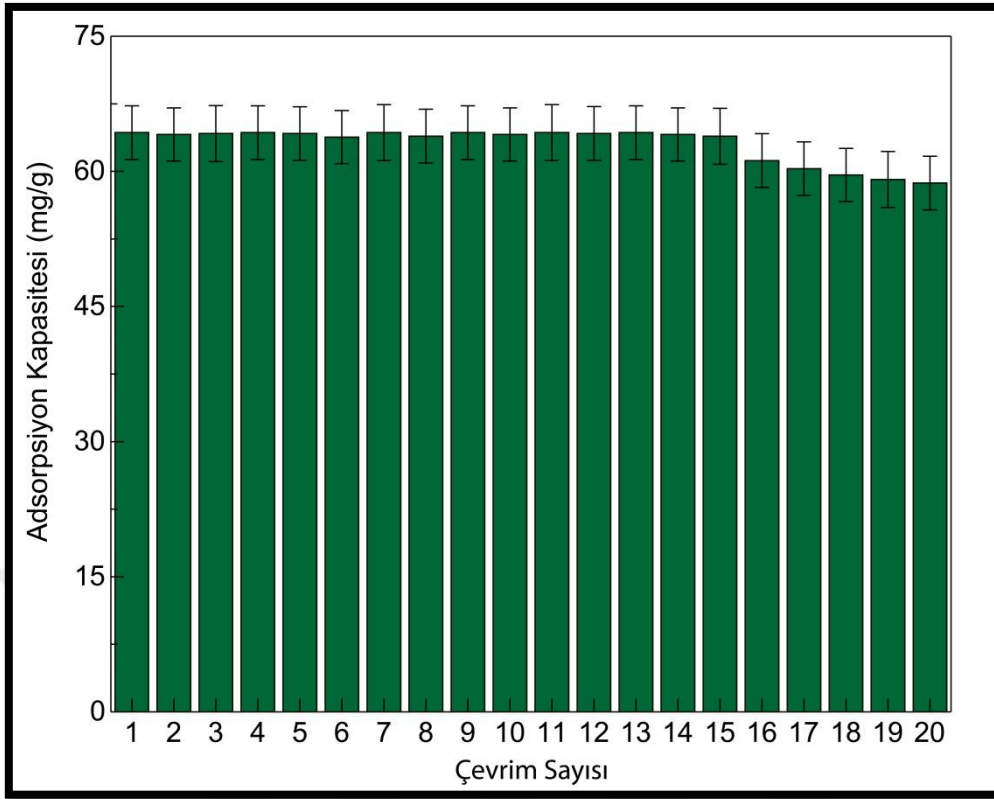
Çizelge 4.4. İlaç etken maddelerin MIP ve NIP yüzeyler için adsorpsiyon kapasiteleri ve baskılama faktörleri.

İlaç Etken Madde	$Q_{MIP}$ (mg/g)	$Q_{NIP}$ (mg/g)	BF
Propranolol	64.3	15.3	4.20
Atenolol	12.1	10.6	1.14
Pindolol	11.9	10.5	1.13

#### 4.5. MIP Kağıt Yüzeylerin Tekrar Kullanılabilirliği

Moleküler baskılanmış malzemelerin tekrar kullanım sayısı maliyet açısından bakıldığında oldukça önemli bir parametredir. Klasik immunoassay kitlerinin aksine önerilen tezde hazırlanacak olan kağıt tabanlı tanı kitinin geri dönüşüm ile birden fazla kullanım özelliğinin olması moleküler baskılamanın en önemli avantajlarından biridir. Bu çalışmada hazırlanmış olan MIP yüzeyler belirlenen optimum koşullarda çok sayıda adsorpsiyon-desorpsiyon çevrimi ile propranolol için adsorpsiyon kapasitesindeki değişim incelenmiş ve sonuçlar Şekil 4.20’de gösterilmiştir. Şekilden de görüldüğü gibi MIP kağıt yüzeylerin 15 adsorpsiyon-desorpsiyon çevriminde dahi yüzeylerin adsorpsiyon kapasitelerinde önemli bir değişiklik olmamıştır. Bununla birlikte 15’ten daha fazla adsorpsiyon-desorpsiyon çevriminde ise adsorpsiyon kapasitesinde düşme meydana gelmektedir. Bu durum, çok fazla sayıda adsorpsiyon-desorpsiyon çevrimi ile kalıp moleküle özgü boşlukların deformasyona uğraması sonucu olabilir.





Şekil 4.20. Yeniden kullanım sayısı ile MIP kağıt yüzeylerin adsorpsiyon kapasitesi değişimi.

#### 4.6. Kan Eşdeğer Madde İçerisinde Propranolol Tayini

MIP kağıt yüzeyler ile kan eş değer madde (sentetik kan) içerisinde propranolol tayini için ilk olarak kan örnekleri fosfat tamponu ile seyreltilmiştir. Seyreltik kan örnekleri içerisine ilk önce farklı derişimlerde propranolol ilavesi yapılmış ve ardından MIP kağıt yüzeyler çözelti içerisine konulmuştur. Karışım oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldıktan sonra çözelti içerisinde kalan propranolol miktarı UV-GB spektrofotometresi ile belirlenmiş ve ardından % geri kazanım ile % bağıl standart sapmalar hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar Tablo 4.5'te verilmiştir. Tablodan da görüldüğü gibi geri kazanım oranları %97.0-%99.5 arasında değişirken, % bağıl standart sapma %3.78-%4.92 arasında değişmektedir. % geri kazanım oranlarının yüksek olması ve bunun yanı sıra % bağıl standart sapmaların düşük olması MIP

kağıtların kan örnekleri içerisinde ilaç etken madde tayininde kullanılabilceğini göstermektedir.

Çizelge 4.5. MIP kağıt yüzeyler ile kan içerisinde propranolol tayini (n =3)

Kandaki propranolol ( $\mu\text{g/mL}$ )	Bulunan Propranolol ( $\mu\text{g/mL}$ ) <sup>a</sup>	% Geri kazanım <sup>b</sup>	% Bağlı standart sapma <sup>c</sup>
1.5	1.48 $\pm$ 0.06	98.6	4.05
3.0	2.91 $\pm$ 0.11	97.0	3.78
4.5	4.47 $\pm$ 0.22	99.3	4.92
9.0	8.98 $\pm$ 0.38	99.7	4.23
12.0	11.94 $\pm$ 0.57	99.5	4.77

<sup>a</sup> MIP kağıt yüzeyler kullanılarak hesaplanmıştır.

<sup>b</sup> % Geri kazanım = (Bulunan propranolol miktarı/kandaki başlangıç propranolol miktarı)x100.

<sup>c</sup> % Bağlı standart sapma = (standart sapma/ortalama)x100.

## 5. SONUÇ

Tüm sonuçlar incelendiğinde MIP kağıt yüzeyler kandaki ilaç miktarının belirlenmesinde kullanmak için iyi bir potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte kağıt yüzeylerin ucuz olması, kolay erişebilir olması, kolay taşınabilir olması, basit yöntemlerle modifiye edilebilir olması nedeniyle günümüzde sıklıkla sensörlerde, çiplerde kullanılan altın, silisyum ve cam gibi yüzeylere iyi bir alternatiftir. Günümüzde hedef molekülü tayin için genellikle biyomolekül temelli (DNA, RNA, antikor, enzim, aptamer) biyosensörler ile gerçekleştirilmektedir. Bu çalışma ile doğal antikorları taklit eden moleküler baskılama tekniği kullanarak hem maliyet düşürülmüş hem de doğal antikorlar kadar hassas çalışan tanı kiti hazırlanmıştır. Klasik immunoassay kitlerinin aksine kağıt tabanlı tanı kitinin geri dönüşüm ile birden fazla kullanım özelliğinin bulunması tezin en önemli çıktıları arasındadır.



## KAYNAKLAR

- Adamy, M., van Herk, A.M., Destarac, M., Monteiro, M. J. 2003. Influence of the chemical structure of MADIX agents on the RAFT polymerization of styrene. *Macromolecules*, **36**: 2293-2301.
- Alward, W.L. 1998. Medical management of glaucoma. *The New England Journal of Medicine*, **339**: 1298-1307.
- Aqil A., Vasseur S., Duguet E., Passirani C., Benoit J.P., Roch A., Müller R., Jerome M., Jerome C. 2008. PEO coated magnetic nanoparticles for biomedical application. *European Polymer Journal*, **44**: 3191-3199.
- Baker, J.G. 2005. The selectivity of beta-adrenoceptor antagonists at the human beta1, beta2 and beta3 adrenoceptors. *British Journal of Pharmacology*, **144**: 317-322.
- Bianhua L., Mingyong H., Guijian G., Suhua W., Renyong L., Zhongping Z. 2011. highly-controllable molecular imprinting at superparamagnetic iron oxide nanoparticles for ultrafast enrichment and separation. *Journal of Physical Chemistry C*, **115**: 17320–17327.
- Biasutti, J., Davis, T., Lucien, F., Heuts, J. 2005. reversible addition fragmentation chain transfer polymerization of methyl methacrylate in suspension. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **43**: 2001-2012.
- Black, J.W., Duncan, W.A., Shanks, R.G. 1965. comparison of some properties of pronethalol and propranolol. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*, **25**: 577-591.
- Bossi, A.2001. Surface-grafted molecularly imprinted polymers for protein recognition. *Analytical Chemistry*, **73**: 5281–5286.
- Casolaro, M., Paccagnini, E., Mendichi, R., Ito, Y. 2005. stimuli-responsive polymers based on l-phenylalanine residues: protonation thermodynamics of free polymers and cross-linked hydrogels. *Macromolecules*, **38**: 2460-2468.
- Casucci, G., Villani, V.,Frediani, F.2008. Central mechanism of action of antimigraine prophylactic drugs. *Neurological Sciences*, **29**:123-126.
- Chia-Yun C., Chih-Hung W., Arh-Hwang C. 2011. Recognition of molecularly imprinted polymers for a quaternary alkaloid of berberine. *Talanta, Volume*, **84**: 1038-1046.
- Chiefari, J., Chong, Y.K., Ercole, F., Krstina, J., Jeffery, J., Le, T.P.T., Mayadunne, R.T.A., Meijs, G.F., Moad, C.L., Moad, G., Rizzardo, E., Thang, S.H. 1998. Living free-radical polymerization by reversible addition-fragmentation chain transfer: The raft process. *Macromolecules*, **31**: 5559-5562.
- Corpart, P., Charlot, D., Biadatti, T., Zard, S., Michelet, D. 1999. Method for block polymer synthesis by controlled radical polymerisation. *Polymer International*, **128**: 115-116.
- Dai,S., Burleigh, M.C., Shin Y. ,Morrow C.C. , Barnes C.E. , Xue Z.L. 1999. Imprint coating : novel synthesis of selective functionalized ordered mesoporous sorbents. *Angewandte Chemie International Edition*, **38**: 1235-1239.
- Daming G., Zhongping Z., Minghong W., Chenggen X., Guijian G., Dapeng W.2007. A surface functional monomer-directing strategy for highly dense imprinting of tnt at surface of silica nanoparticles. *Journal of American Chemical Society*, **129**: 7859–7866.

- Donovan, M.S., Lowe, A.B., Sanford, T.A., McCormick, C.L. 2003. Sulfobetaine-containing diblock and triblock copolymers via reversible addition–fragmentation chain transfer polymerization in aqueous media. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **41**: 1262-1281.
- Ertan Y., Eylem T., Tuncer Ç. 2012. Construction of myoglobin imprinted polymer films by grafting from silicon surface. *Journal of Materials Chemistry*, **22**: 636-642.
- Eylem T., Ferat Ş. 2016. Molecularly imprinted biocompatible magnetic nanoparticles for specific recognition of Ochratoxin A. *Sensor and Actuators B: Chem.*, **227**: 668-676.
- Ferguson, C.J., Hughes, R.J., Nguyen, D., Pham, B.T.T., Gilbert, R.G., Serelis, A.K., Such, C.H., Hawket, B.S. 2005. Ab initio emulsion polymerization by raft-controlled self-assembly. *Macromolecules*, **38**: 2191–2204.
- Gao R., Mu X., Hao Y., Zhang L., Zhang J., Tang Y. 2014. Combination of surface imprinting and immobilized template techniques for preparation of core–shell molecularly imprinted polymers based on directly amino-modified fe<sub>3</sub>o<sub>4</sub> nanoparticles for specific recognition of bovine hemoglobin. *J Mater Chem B*, **2**: 1733-1741.
- Haupt, K. 2003. Peer reviewed: molecularly imprinted polymers: the next generation although mips are stable, easy to prepare, and inexpensive, there are still challenges to overcome in their fabrication and use. *Analytical Chemistry*, **75**: 376-383.
- Hermansen, K. 1969. Anti-arrhythmic, local anaesthetic, and adrenergic blocking activity of some beta-receptor antagonists. *British Journal of Pharmacology*, **35**: 476-486.
- Lai, J.T., Filla, D., Shea, R. 2002. Functional polymers from novel carboxylterminated trithiocarbonates as highly efficient raft agents. *Macromolecules*, **35**: 6754-6756.
- Li, Y., Lokitz, B.S., McCormick, C.L. 2006. Thermally responsive vesicles and their structural "locking" via polyelectrolyte complex formation. *Angewandte Chemie International Edition*, **118**: 5924-5927.
- Liu, P-S., Chen, Q., Wu, S-S., Shen, J., Lin, S-C. 2010. Surface modification of cellulose membranes with zwitterionic polymers for resistance to protein adsorption and platelet adhesion. *Journal of Membrane Science*, **350**: 387–394.
- Lowe, A.B., McCormick, C.L. 2002. Synthesis and solution properties of zwitterionic polymers. *Chemical Reviews*, **102**: 417-419.
- Matyjaszewski, K. 1987. Theoretical basis and kinetic sense of covalent propagation in cationic polymerization. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **25**: 765-773.
- Mayadunne, R.T.A., Rizzardo, E., Chiefari, J., Chong, Y. K., Moad, G., Thang, S. H. 1999. Living radical polymerization with reversible addition fragmentation chain transfer (raft polymerization) Using dithiocarbamates as chain transfer agents. *Macromolecules*, **32**: 6977-6980.
- Mitsukami, Y., Donovan, M., Lowe, A., McCormick, C. 2001. Water-soluble polymers. 81. direct synthesis of hydrophilic styrenic based homopolymers and block copolymers in aqueous solution via RAFT. *Macromolecules*, **34**: 2248-2256.
- Moad, G., Rizzardo, E., Thang, S.H. 2005. Living Radical polymerization by the RAFT process. *Australian Journal of Chemistry*, **58**: 379-410.
- Nielsena, K., Lina, M., Galla, D., Jolleyb, M. 2000. Fluorescence polarization immunoassay: Detection of antibody to brucella abortus. *Methods*, **22**: 71–76.

- Pai, T.C., Barner-Kowollik, C., Davis, T.P., Stenzel, M.H. 2004. Synthesis of amphiphilic block copolymers based on poly(dimethylsiloxane) via fragmentation chain transfer (RAFT) polymerization. *Polymer*, **45**: 4383-4389.
- Potter, J. M. 2002. Pharmacoeconomics of therapeutic drug monitoring in transplantation. *Therapeutic Drug Monitoring*, **22**: 36-39.
- Priego-Capote, F., Ye, L., Shakil, S., Shamsi, S.A., Nilsson, S. 2008. Monoclonal behavior of molecularly imprinted polymer nanoparticles in capillary electrochromatography. *Analytical Chemistry*, **80**: 2881-2887.
- Priviero, F.B., Teixeira, C.E., Toque, H.A., Claudino, M.A., Webb, R.C., De Nucci, G. ve diğeri. 2006. Vasorelaxing effects of propranolol in rat aorta and mesenteric artery: a role for nitric oxide and calcium entry blockade. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, **33 (5-6)**: 448-455.
- Quirk, R. P., Lee, B. 1992. Experimental criteria for living polymerizations. *Polymer International*, **27**: 359-367.
- Ramström, O. ve Ansell, R.J. 1998. Molecular Imprinting technology: Challenges and prospects for the future. *Chirality*, **10**: 195-209.
- Reiter, M.J. 2004. Cardiovascular drug class specificity: Beta-blockers. *Progress in Cardiovascular Diseases*, **47**: 11-33.
- Salm, P., Rutherford, D.M., Taylor, P.J., Black, M.J., Pillans, P.I. 2000. Evaluation of microparticle enzyme immunoassay against HPLC-mass spectrometry for the determination of whole-blood tacrolimus in heart and lung transplant recipients. *Clinical Biochemistry*, **33**: 557-562.
- Shoufang X., Jinhua L., Lingxin C. 2011. Molecularly imprinted core-shell nanoparticles for determination of trace atrazine by reversible addition-fragmentation chain transfer surface imprinting. *Journal of Materials Chemistry*, **21**: 4346.
- Sumerlin, B.S., Donovan, M.S., Mitsukami, Y., Lowe, A.B., McCormick, C.L. 2001. Water-soluble polymers. 84. controlled polymerization in aqueous media of anionic acrylamido monomers via RAFT. *Macromolecules*, **34**: 6561-6564.
- Szwarc, M. 1956. Living polymers. *Nature*, **178**: 1168-1169.
- Szwarc, M., Levy, M., Milkovich, R. 1956. Polymerization initiated by electron transfer to monomer. a new method of formation of block polymers. *Journal of American Chemical Society*, **78**: 2656-2657.
- Tiwari, P. 2007. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressants: An overview. *Indian Journal of Pharmacology*, **39**: 66-70.
- Vasilieva, Y.A., Thomas, D.B., Scales, C.W., McCormick, C.L. 2004. Direct controlled polymerization of a cationic methacrylamido monomer in aqueous media via the RAFT process. *Macromolecules*, **37**: 2728-2737.
- Wang, R., Lowe, A.B. 2007. RAFT polymerization of styrenic-based phosphonium monomers and a new family of well-defined statistical and block polyampholytes. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **45**: 2468-2483.
- Yasko K., Murat B., Olgun G. 2014. Radiation-induced and RAFT-mediated grafting of poly(hydroxyethyl methacrylate) (phema) from cellulose, surfaces. *Radiation Phys and Chem*, **94**: 98-104.
- Yilin W., Jian L., Minjia M., Jiangdong D., Yongsheng Y. 2017. Bioinspired synthesis of PDA/SiO<sub>2</sub>-based porous ciprofloxacin-imprinted nanocomposite membrane by a polydopamine-assisted organic-inorganic method. *Chemical Engineering Journal*, **309**: 263-271.

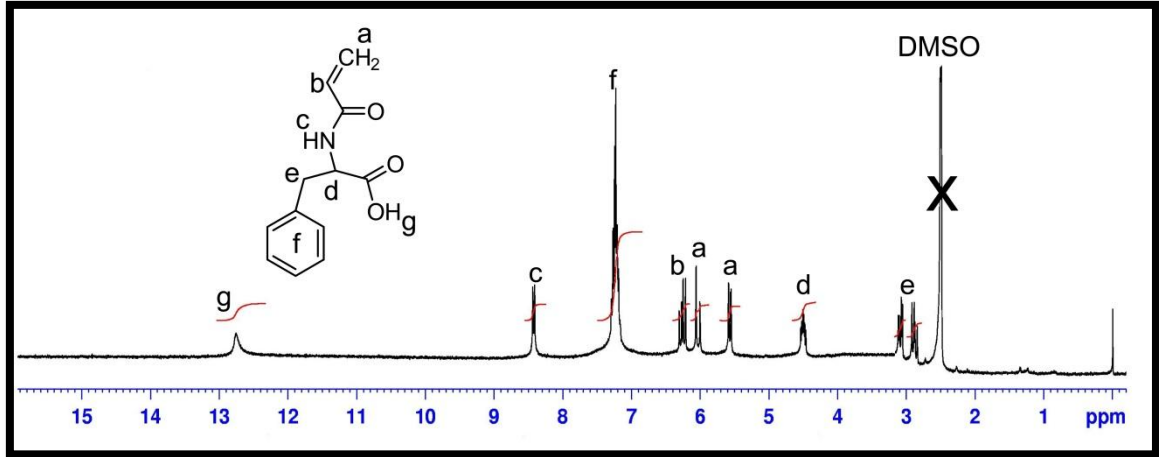
- Yilin W., Ming Y., Jian L., Chen W., Yongsheng Y., 2017. Facile bio-functionalized design of thermally responsive molecularly imprinted composite membrane for temperature-dependent recognition and separation applications. *Chemical Engineering Journal*, **309**: 98-107.
- Zhai, G., Yu, W. H., Kang, E. T., Neoh, K. G., Huang, C. C., Liaw, D. J. 2004. Functionalization of hydrogen-terminated silicon with polybetaine brushes via surface-initiated reversible addition-fragmentation chain-transfer (RAFT) polymerization. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, **43**: 1673-168



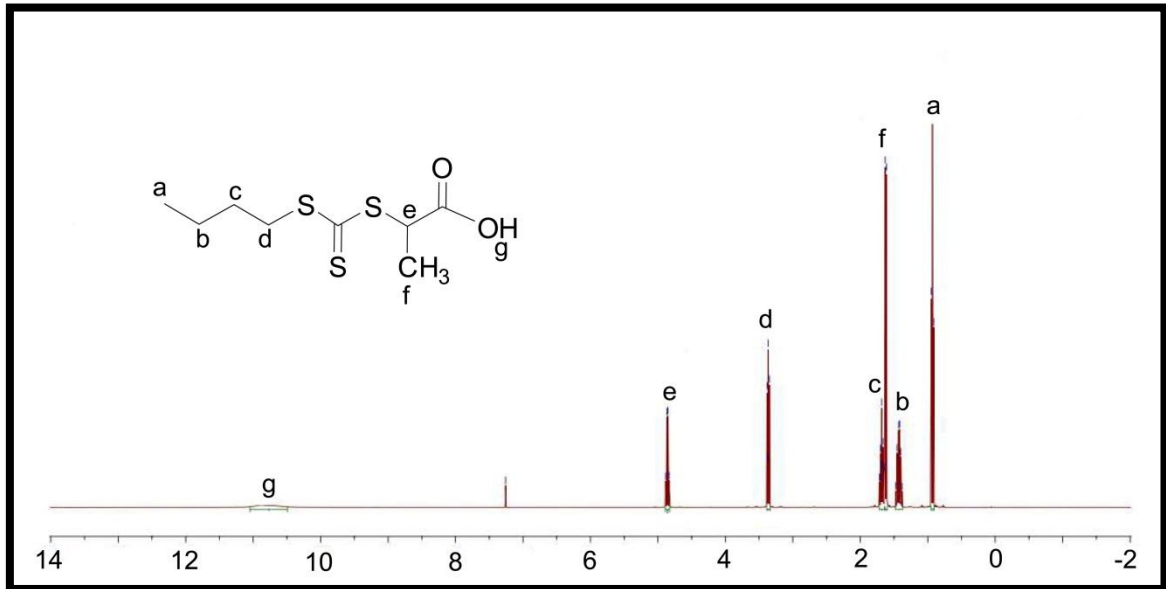


# EKLER

Ek 1. N-akriloil-L-fenilalanin'in  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu (DMSO, 300 MHz)



**Ek 2.** 2-[(butilsulfanilkarboniltiyolsulfanil) propiyonik asit] (BCPA)  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)



## ÖZ GEÇMİŞ

1993'de Malatya/Merkez'de doğdu. 2012 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümü'nü kazandı. 2016 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümü'nden mezun oldu. 2016 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimine başladı.



**T.C**  
**VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU**

Tarih: 10/08/2018

Tez Başlığı / Konusu: Şekil Hafızalı Kağıt Yüzeyler İle Kan Örneklerinde İlaç Etken Madde Tayini

Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 57 sayfalık kısmına ilişkin, 10/08/2018 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 1 (Bir) dir.

Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:

- Kabul ve onay sayfası hariç,
- Teşekkür hariç,
- İçindekiler hariç,
- Simge ve kısaltmalar hariç,
- Gereç ve yöntemler hariç,
- Kaynakça hariç,
- Alıntılar hariç,
- Tezden çıkan yayınlar hariç,
- 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit inatch size to 7 words)

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

28.08.2018  
Tarih ve İmza

Adı Soyadı: Yeliz Akbulut

Öğrenci No: 169101056

Anabilim Dalı: Kimya Mühendisliği

Programı: Tezli

Statüsü: Y. Lisans

Doktora

**DANIŞMAN ONAYI**  
**UYGUNDUR**

Dr. Öğr. Üyesi Adem ZENGİN

**ENSTİTÜ ONAYI**  
**UYGUNDUR**

Doç. Dr. Harun AYDIN  
Enst. Müdür Yrd.