

**SU ÖRNEKLERİNDEN TETRASİKİLİN
UZAKLAŞTIRILMASI AMACIYLA MANYETİK
NANOPARÇACIKLARIN YÜZEY MODİFİKASYONU**

**SURFACE MODIFICATION OF MAGNETIC
NANOPARTICLES TO REMOVE TETRACYCLINE
FROM WATER SAMPLES**

BERK ÖZTÜRK KEMALOĞULLARI

DR. ÖĞR. ÜYESİ Meshude AKBULUT SÖYLEMEZ

Tez Danışmanı

Hacettepe Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin

Polimer Bilimi ve Teknolojisi Anabilim Dalı için Öngördüğü

YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak hazırlanmıştır.

ÖZET

SU ÖRNEKLERİNDEN TETRASİKLİN UZAKLAŞTIRILMASI AMACIYLA MANYETİK NANOPARÇACIKLARIN YÜZEY MODİFİKASYONU

Berk Öztürk KEMALOĞULLARI

Yüksek Lisans, Polimer Bilimi ve Teknolojisi

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Meshude AKBULUT SÖYLEMEZ

Haziran 2021, 58 sayfa

Tetrasiklinler hem insan hem de veterinerlik tedavilerinde en yaygın kullanılan antibiyotiklerden biridir. Tetrasiklinlerin %75'ten fazlası orijinal formları ve türevleri şeklinde vücuttan atılmakta, insan ve hayvan idrarı ve dışkısı yoluyla çevreye salınmakta, bu da ekosistem ve insan sağlığı için ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Ortamlardan tetrasiklinleri uzaklaştırmak için adsorpsiyon ve bozunma gibi birkaç geleneksel teknik vardır. Fakat bu yöntemlerin temel dezavantajı seçimlilikten yoksun olmalarıdır. Bu noktada yüksek seçimlilik ve bağlanma kapasitesine sahip özel malzemelerin hazırlandığı moleküler baskılama yararlı bir alternatiftir. Bu çalışmada tetrasiklin baskılı ince filmler, manyetik demir (III) oksit nanoparçacıklar üzerinde stiren ve divinilbenzenin misel ara yüzü polimerizasyonu ile hazırlanmıştır. Modifiye edilmiş manyetik nanopartiküllerin ayrıntılı yapısal ve fiziksel karakterizasyonu FTIR, XPS, XRD, TEM ve BET ile gerçekleştirilmiştir. Manyetik nanoparçacıkların modifikasyon öncesi ve sonrası boyutu sırasıyla yaklaşık 35 nm ve 115 nm olarak belirlenmiştir. Bağlanma özellikleri, adsorpsiyon izotermi kullanılarak değerlendirilmiştir. Tetrasiklin baskılı polimerlerin özgün seçiciliği, yapısal olarak benzer tetrasiklinler için değerlendirilmiştir. Tetrasiklin, oksitetrasiklin hidroklorür, doksisisiklin siklat ve klortetrasiklin için baskılama faktörü sırasıyla 3,41, 1,55, 1,52 ve 1,23 olarak belirlenmiştir. Moleküler baskılı polimer ile modifiye edilmiş MNP'nin bağlanma kapasitesi, musluk suyu ve doğal su numuneleri

için araştırılmış ve tetrasiklinin adsorpsiyon yüzdeleri ultra saf su, musluk suyu ve doğal su örnekleri olan Pazar Irmak'ı ve Kızılırmak için sırasıyla 83,2, 66,3, 54,7 ve 51,5 olarak belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Misel ara yüzü polimerizasyonu, manyetik nanoparçacıklar, yüzey modifikasyonu, moleküler baskılama, tetrasiklin.



ABSTRACT

SURFACE MODIFICATION OF MAGNETIC NANOPARTICLES TO REMOVE TETRACYCLINE FROM WATER SAMPLES

Berk Öztürk KEMALOĞULLARI

Master of Science, Polymer Science and Technology

Supervisor: Meshude AKBULUT SÖYLEMEZ

June 2021, 58 pages

Tetracyclines are one of the most widely used antibiotics which are utilized in both human and veterinary treatments. More than 75% of tetracyclines are excreted in their original form and derivatives and released into the environment via human and animal urine and feces, which cause a serious threat to the ecosystem and human health. There are several conventional techniques to remove tetracyclines from environments such as adsorption and degradation. However, the main disadvantage of these methods is the lack of the selectivity. At that point the molecular imprinting, a method to prepare tailor made materials with high specific selectivity and binding capacity is a useful alternative. In this work, tetracycline imprinted thin films were prepared on the magnetic iron (III) oxide nanoparticles (MNP) by admicellar polymerization of styrene and divinylbenzene. The detailed structural and physical characterization of modified magnetic nanoparticles was carried out by FTIR, XPS, XRD, TEM and BET. The size of the magnetic nanoparticles before and after modification was determined as approximately 35 nm and 115 nm, respectively. Binding properties were evaluated by employing adsorption isotherms. The specific selectivity of the tetracycline imprinted polymers was evaluated for structurally similar tetracyclines. The imprinting factor was determined as 3.41, 1.55, 1.52 and 1.23 for tetracycline, oxytetracycline hydrochloride, doxycycline hyclate and chlorotetracycline, respectively. The binding capacity of the molecularly imprinted

polymer modified MNP was investigated for tap water and natural waters samples. The adsorption percentage of tetracycline was determined as 83.2, 66.3, 54.7 and 51.5 for ultra-pure water, tap water and natural water samples as Pazar Creek and Kızılırmak, respectively.

Keywords: Admicellar polymerization, magnetic nanoparticles, surface modification, Molecular imprinted polymers, tetracycline.



TEŞEKKÜR

Lisans ve yüksek lisans eğitimim süresince ve bu çalışmanın yürütülmesi sırasında desteğini bir an olsun esirgemeyen ve üzerimde çok emeği olan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Meshude Akbulut Söylemez'e, bana olan güveni, sabrı ve hoşgörüsü için,

Desteğini, engin bilgi ve görüşlerini paylaşan Prof. Dr. Olgun Güven'e,

Desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Murat Barsbay'a,

Laboratuvar çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen Dr. Masoomah Tutsoy ve Mohammadreza Ghaffarlou'ye,

Hayatıma girdiğinden beri beni sürekli olarak motive edip, daha güçlü durmama yardımcı olup, tez çalışmamı bitirmemde çok büyük emeği olan Nezihe Bügem Özkıran'a,

Son olarak her zaman yanımda olup, maddi ve manevi her durumda arkamda duran rahmetli babama, anneme, ablama ve ağabeyime,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT.....	iii
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİLLER.....	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİ.....	3
2.1. Tetrasiklinlerin Su Ekosistemindeki Varlığı.....	3
2.2. Tetrasiklinlerin Uzaklaştırılması için Kullanılan Yöntemler	4
2.3. Moleküler Baskılı Polimerler	5
2.4. Moleküler Baskılı Polimerlerin Bağlanma Etkileşimlerinin Doğası	6
2.4.1. Kovalent Baskılama	7
2.4.2. Kovalent Olmayan Baskılama	8
2.5. Moleküler Baskılı Polimerlerin Hazırlanması İçin Kullanılan Yöntemler	10
2.5.1. Moleküler Baskılı Küreler	10
2.5.2. Moleküler Baskılı Zarlar	10
2.5.3. Yüzey Baskılama.....	10
2.6. Misel Arayüzü (Admisel) Polimerizasyonu.....	13
2.7. Tetrasiklin için Hazırlanan Moleküler Baskılı Polimerler	15
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....	19
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	19
3.2. Manyetik Nanopartiküllerin Misel Arayüzü (Admisel) Polimerizasyonu ile Yüzey Modifikasyonu.....	20
3.3. Manyetik Nanoparçacıkların Karakterizasyonu.....	21

3.3.1. Fourier Dönüşümlü Kızıl Ötesi Spektroskopisi (FTIR).....	21
3.3.2. X-ışını Fotoelektron Spektroskopisi (XPS).....	21
3.3.3. Termogravimetrik Analiz (TGA)	22
3.3.4. X-ışını Difraktometresi (XRD)	22
3.3.5. Yüksek Kontrastlı Geçirimli Elektron Mikroskobu (CTEM)	22
3.3.6. Titreşimli Numune Manyetometresi (VSM)	22
3.3.7. Brumauere Emmett Teller (BET) Analizi	22
3.4. Tetrasiklin Baskılı Polimerler ile Modifiye Edilen Manyetik Nanoparçacıkların Bağlanma Çalışmaları.....	23
3.4.1. UV-Görünür Bölge Spektroskopi Analizi.....	25
4. SONUÇ VE TARTIŞMA	26
4.1. Fourier Dönüşümlü Kızıl Ötesi Spektroskopisi (FTIR) Analizleri.....	26
4.2. X-ışını Fotoelektron Spektroskopisi (XPS) Analizleri	29
4.3. Termogravimetrik Analiz (TGA) Çalışması	33
4.4. X-ışını Difraktometresi (XRD) Analizleri	34
4.5. Yüksek Kontrastlı Geçirimli Elektron Mikroskobu (CTEM) Görüntüleri	35
4.6. Titreşimli Numune Manyometresi (VSM) Analizleri.....	36
4.7. Brumaure Emmet Teller (BET) Analizleri	37
4.8. Tetrasiklin Baskılanmış Polimerler ile Modifiye Edilmiş Manyetik Nanopartiküllerin Bağlanma Çalışmaları	38
5. SONUÇLAR.....	45
KAYNAKLAR	48
EKLER.....	56
EK 1 - Tezden Türetilmiş Yayınlar.....	56
EK 2 - Tez Çalışması Orjinallik Raporu	57
ÖZGEÇMİŞ	58

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Farklı ülkelerde için tetrasiklin sınıfı antibiyotiklerin kullanım oranı.	4
Şekil 2.2. 4-Vinilfenil boronik asit için kovalent baskılama yöntemiyle hazırlanan bağlanma bölgelerinin şematik gösterimi	7
Şekil 2.3. Fonksiyonel monomer olarak metakrilik asitin kullanıldığı kovalent olmayan baskılama şeması	9
Şekil 2.4. ATRP-fonksiyonelleştirilmiş MNP'lerde "yüzeyden aşılama" tekniğini ile hazırlanan temsili bir yüzey baskılama işlemi	12
Şekil 2.5. Misel arayüzü (admisel) polimerizasyonu.....	14
Şekil 2.6. Yüzey aktif maddenin katı bir yüzey üzerine tipik adsorpsiyon eğrisi	15
Şekil 3.1. Manyetik demir (III) oksit nanoparçacıkların misel arayüzü polimerizasyon yöntemi ile tetrasiklin baskılı polimerler ile modifikasyonu.	20
Şekil 4.1. Manyetik Fe ₂ O ₃ nanoparçacıkların (MNP), UNDA ve UNDA ile modifiye edilen MNP'in (UNDA@MNP) FTIR spektrumları.....	27
Şekil 4.2. UNDA'nın karboksilat baş kısmı ile demir (III) oksit arasındaki şelatlaşmış iki dişli etkileşim.....	27
Şekil 4.3. UNDA@MNP'in 16 saat 70 °C'de bekletilmeden önceki ve sonraki FTIR spektrumları.	28
Şekil 4.4. UNDA (UNDA@MNP) ve baskılanmış polimer ile modifiye edilmiş MNP'nin (MIP@MNP) FTIR spektrumları.....	29
Şekil 4.5. (a) MNP, (b) UNDA@MNP, (c) NIP@MNP ve (d) MIP@MNP'nin XPS tam tarama spektrumları.	30
Şekil 4.6. (a) MNP, (b) UNDA@MNP, (c) NIP@MNP ve (d) MIP@MNP'in XPS çekirdek spektrumları.....	31
Şekil 4.7. MNP, UNDA@MNP ve MIP@MNP'nin XPS O1s çekirdek spektrumları.....	32
Şekil 4.8. Yüzey modifikasyonu öncesi ve sonrası MNP'in Fe2p çekirdek spektrumları.....	33
Şekil 4.9. (a) MNP, UNDA modifiyeli MNP (UNDA@MNP) ve tetrasiklin baskılı polimer kaplı MNP (MIP@MNP) termogramları ve (b) MNP ve UNDA@MNP için birinci türev eğrileri.....	34

Şekil 4.10. Fe ₂ O ₃ manyetik nanoparçacıklar (MNP) ve MIP ile modifiye edilmiş olan Fe ₂ O ₃ manyetik nanoparçacıklar (MIP@MNP) için elde edilen difraktogramlar.....	35
Şekil 4.11. (a ve b) Fe ₂ O ₃ manyetik nanopartiküllerin (MNP) ve (c ve d) MIP modifiye edilmiş manyetik nanopartiküllerin (MIP @ MNP) TEM görüntüleri.	36
Şekil 4.12. Fe ₂ O ₃ manyetik nanopartiküllerin (MNP), UNDA (UNDA@MNP) ve MIP modifiye edilmiş manyetik nanopartiküllerin (MIP@MNP) manyetizasyon eğrileri.....	37
Şekil 4.13. MIP@MNP'nin bağlanma kapasitesi üzerindeki pH etkisi	38
Şekil 4.14. (a) Bağlanma izotermi (b) MIP@MNP'nin Scatchard analiz grafiği ve (c) NIP@MNP ve (d) MIP@MNP'nin Freundlich grafiği.....	39
Şekil 4.15. a) Tetrasiklinin adsorbsiyonunun zamanla değişimi b) sırasıyla MIP@MNP için yalancı 1. dereceden ve c) yalancı 2. dereceden	40
Şekil 4.16. MIP@MNP'nin 10 döngü için tekrar kullanılabilirliği.	41
Şekil 4.17. MIP@MNP ve NIP@MNP üzerindeki tetrasiklin (TC) ve oksitetrasiklin (OTC), doksisiklin (DC), klortetrasiklin (CTC) bağlanma miktarları ve baskılanma faktörleri	42
Şekil 4.18. Gerçek su numuneleri için MIP@MNP'nin yüzde bağlanması.....	44

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Avantaj ve dezavantajları ile birlikte su ekosisteminden tetrasiklinlerin uzaklaştırılması için kullanılan yöntemler.....	5
Çizelge 3.1. Tetrasiklin, oksitetrasiklin hidroklorür, doksisisiklin hidrat ve klortetrasiklinin kimyasal yapıları.	19
Çizelge 3.2. MNP'lerin yüzey modifikasyonunda kullanılan bileşiklerin kimyasal yapıları.	21
Çizelge 3.3. Bu çalışmada kullanılan bağlanma izotermi ve değişkenler.	23
Çizelge 3.4. Lagergren'nin yalancı 1. dereceden ve 2. dereceden doğrusal hız denklemleri ve ilgili parametreler.....	24
Çizelge 3.5 Ayrışma sabiti (K_d), seçicilik (k) ve bağıl seçicilik katsayısı (k') içineşitlikler.	24
Çizelge 4.1. MNP ve MIP ile modifiye edilmiş manyetik nanopartiküllerin (MIP@MNP) BET analizi.....	37
Çizelge 4.2. Hız sabiti, k ve dengede bağlanma kapasitesinin değeri, MIP@MNP'ye bağlanan tetrasiklin için q_e	40
Çizelge 4.3. Ayrışma Sabiti (K_d), seçicilik kat sayısı (k) and bağıl seçicilik kat sayısı (k').	42
Çizelge 4.4. Manyetik nanopartiküllerin yüzey modifikasyonu ile hazırlanan çeşitli MIP sistemlerinin baskı faktörlerinin ve bağlanma kapasitelerinin karşılaştırılması.	43

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

B	Adsorban tarafından tutulan analit miktarı
F	Dengedeki serbest analit derişimi
N	Bağlanma bölgelerinin sayısı
K	Bağlanma sabiti
a	Adsorpsiyon sabiti
m	Heterojenlik indeksi
q _e	Dengede adsorbalanan analit miktarı
q _t	t süresinde adsorblanan analit miktarı
t	Süre
k ₁	Birinci dereceden hız sabiti
k ₂	İkinci dereceden hız sabiti
C ₀	Antibiyotiğin ilk derişimi
C _f	Antibiyotiğin son derişimi
V	Çözelti hacmi
m	Kuru polimerim kütlesi
k _{MIP}	Baskılı polimerin seçicilik katsayısı
k _{NIP}	Baskısız polimerin seçicilik katsayısı
K _d	Ayrışma sabiti
k	Seçicilik katsayısı
k'	Bağlı seçicilik katsayısı

Kısaltmalar

MIP	Moleküler baskılı polimerler
NIP	Baskılanmamış polimerler (Kontrol polimeri)
MNP	Manyetik nanoparçacık
UNDA	10-Undekanoik asit
UNDA@MNP	UNDA ile modifiye edilmiş manyetik nanoparçacık
MIP@MNP	Moleküler baskılanmış polimer ile modifiye edilmiş manyetik nanoparçacık

NIP@MNP	Baskılanmamış polimer ile modifiye edilmiş manyetik nanoparçacık
TC	Tetrasiklin
OTC	Oksitetrasiklin
CTC	Klorotetrasiklin
DC	Doksisiklin
ACPA	4,4'-azobis-4-siyanopentanoik asit
DVB	Divinilbenzen
GMA	Glisidil metakrilat
MAA	Metakrilik asit
FTIR	Fourier Dönüşümlü Kızıl Ötesi Spektrometresi
XPS	X-ışını Fotoelektron Spektrometresi
TGA	Termogravimetrik Analiz
XRD	X-Işını Difraktometresi
CTEM	Yüksek Kontrastlı Geçirimli Elektron Mikroskobu
VSM	Titreşen Örnek Manyetometresi
BET	Brumauer-Emmett-Teller

1.GİRİŞ

Tetrasiklinler, yüksek aktiviteleri ve düşük maliyetleri nedeniyle insan ve çiftlik hayvanlarının bakteriyel enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisinde yaygın olarak kullanılan geniş spektrumlu bir antibiyotik ailesidir. Ayrıca çiftlik hayvanlarının büyümesini desteklemek amacıyla da kullanılmaktadır. Yaygın ve aşırı kullanımı nedeniyle, çiftliklerden çevre kirliliğine neden olan sürekli bir tetrasiklin salınımı vardır. Bu durum hassas kişilerde alerjik reaksiyonlar ve toksik etkiler, gastrointestinal problemler ve karaciğerde hasar gibi ciddi sağlık sorunlarına neden olur [1]. Bu nedenle, tetrasiklinin çevre sularından tespiti ve uzaklaştırılması için kolay ve güvenilir malzemelerin geliştirilmesi gereklidir. Tetrasiklini saptamak amacıyla birkaç MIP sistemi geliştirilmiştir [2-4]. Buna ek olarak tetrasiklinin çeşitli hayvanlardan elde edilen gıda örneklerinden [5,6] ve sudan [1,7,8] uzaklaştırılması amacıyla yapılan çalışmalar da mevcuttur.

Moleküler baskılanmış polimerler (MIP), bir hedef molekül çevresinde fonksiyonel monomer veya monomerlerin bir çapraz bağlayıcı varlığında polimerizasyonu/çapraz bağlanması ile hazırlanan özel yapımlar malzemelerdir. Hedef molekülün, polimerizasyon sonrasında ağ yapıdan uzaklaştırılması ile boyut, şekil ve kimyasal ilgi açısından hedefe karşı özgül seçiciliği olan bağlanma boşlukları ortaya çıkar. Yüksek özgül seçiciliğe sahip bu yapay tanıma malzemeleri, algılamadan ayırmaya ve uzaklaştırmaya kadar geniş bir uygulama alanına sahiptir. MIP'i sentezlemek için kullanılan ilk yöntem yığın polimerizasyonudur [9-11]. Yüksek özgül seçicilik ve bağlanma kapasitesi sağlayan ve diğer yöntemlere göre daha kolay olan bu yöntemin bazı dezavantajları vardır. Bunlar, hedef molekülün ağ yapıdan düşük ve yavaş küle transferi, öğütme ve eleme sırasında malzeme ve zaman kaybı, bağlanma bölgelerinin dağılımındaki heterojenlik, bağlanma bölgelerine olan erişim zorluğu ve nispeten düşük bağlanma kapasitesi olarak sıralanabilir. Bu dezavantajları gidermek için ince zarların hazırlanması, şekil ve boyut açısından homojen olan nano ve mikrokürelerin sentezi gibi farklı yöntemler geliştirilmiştir. Çöktürme polimerizasyonu, emülsiyon polimerizasyonu, faz dönüşümü ve yerinde polimerizasyon yöntemi ile ince zarların sentezlenmesi bu yöntemlerden bazılarıdır. Son yıllarda geliştirilen ve bağlanma bölgelerinin ulaşılabilirliğinin kolaylığı ve homojenliği açısından yüksek seçicilik ile bağlanma kapasitesi sağlayan yüzey

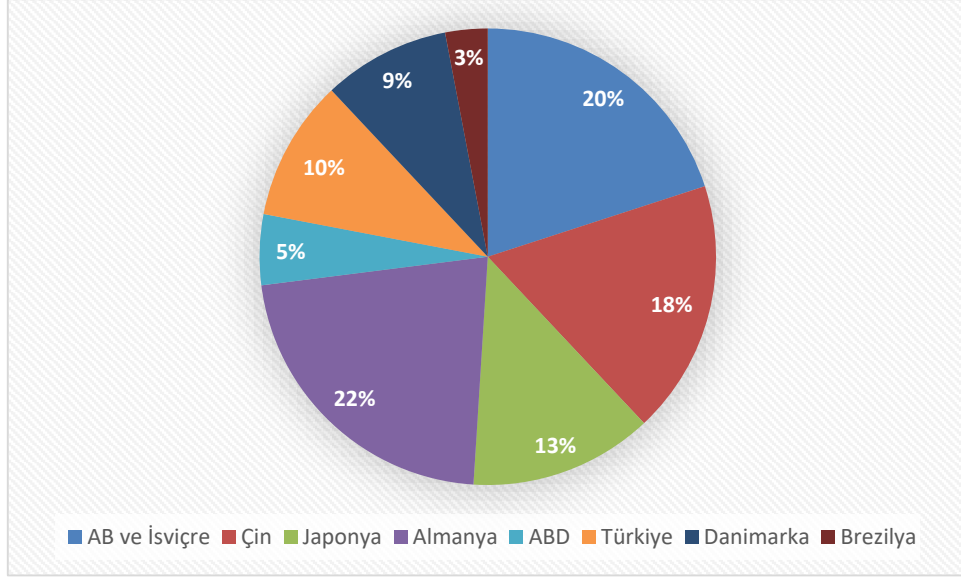
baskılama yöntemi ile selüloz [12], silika [13] gibi organik ve inorganik destek malzemeleri ve dokumasız kumaşlar [14] gibi gözenekli malzemeler kullanılarak da MIP hazırlanmaktadır. Manyetik nanoparçacıklar (MNP), yüksek yüzey-hacim oranı, küçük ve oldukça benzersiz boyutu ve herhangi bir filtreleme ya da santrifüj işlemi olmadan harici bir mıknatıs kullanılarak ortamdan etkili bir şekilde uzaklaştırılması gibi önemli avantajları sayesinde ayırma ve uzaklaştırma dahil, çeşitli uygulamalar için MIP'nin hazırlanmasında destek malzeme olarak sıklıkla tercih edilmektedirler. Bu amaçla yapılan ilk çalışma süspansiyon polimerizasyonu kullanılarak Mosbach ve arkadaşları tarafından 1998 yılında gerçekleştirilmiştir [15]. Bundan sonra farklı yöntemler kullanılarak MIP ile modifiye edilen MNP, çeşitli moleküllerin tanınması ve saflaştırılması amacıyla kullanılmıştır [16,17]. MNP'nin yüzey modifikasyonu; dispersiyon özelliklerini geliştirmek, yüzey aktivitelerini, fizikokimyasal ve mekanik özelliklerini iyileştirmek ve biyouyumluluklarını artırmak için gereklidir [18]. MNP'in ince film ile kaplanmaları, sırasıyla kovalent ve zayıf etkileşimlere bağlı olan yüzeye aşılama [19], yüzeyden aşılama [20,21] ve adsorpsiyon [22] gibi çeşitli yöntemlerle gerçekleştirilmektedir. Bu yöntemlerden biri, Wu ve arkadaşları tarafından 1980 yılı ortalarında ilk kez rapor edilen misel arayüzü polimerizasyonudur [23]. Bu yöntem dört basamaktan oluşmaktadır: 1) yüzey aktif madde agregatlarının (kümelerinin) adsorpsiyonla substratın yüzeyinde oluşması 2) monomerlerin hidrofobik misel ara yüzeyinde çözünmesi (adsolubilizasyon) 3) başlatıcı eklenerek polimerizasyonun başlatılması 4) sürfaktantın üst kısmının yıkama yoluyla uzaklaştırılmasıdır. Misel arayüzü polimerizasyonu, alümina [23], silika [24], cam elyafı [25], selüloz [26] ve pamuk [27] gibi çeşitli organik ve inorganik substratlar üzerinde stiren [24,27], tetrafloroetilen [28] ve metil metakrilat [29] gibi farklı monomerler kullanılarak birçok kez gerçekleştirilmiştir. MNP'ler de misel arayüzü polimerizasyonunda yüzey modifikasyonu için substrat olarak kullanılmıştır. Bu çalışmada, tetrasiklin baskılı polimerlerin MNP'in yüzeyine modifikasyonu misel arayüzü polimerizasyon yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

2. GENEL BİLGİ

2.1. Tetrasiklinlerin Su Ekosistemindeki Varlığı

Geniş spektrumlu aktiflikleri, yüksek kalitesi ve düşük fiyatlarından dolayı tetrasiklinler insanlar ve hayvalarda gelişen farklı enfeksiyonlara bağlı hastalıkların tedavisinde, çiftlik hayvanlarının hastalıklarının kontrolünde ve tarımsal yem katkı maddeleri olarak kullanılan temel antibiyotik sınıflarından bir tanesidir. Tetrasiklinler temel olarak tetrasiklin (TC), klorotetrasiklin (CTC), oksitetrasiklin (OTC) ve doksisisiklin (DC) bileşiklerini içerirler. Bu yapılar birbirine son derece benzeyen dörtlü kaynaşmış halkalardan oluşmaktadır. Su ekosistemindeki yarılanma ömürleri 34 ile 329 saat olan tetrasiklinler Gram (+) ve Gram (-) mikroorganizmalar, mikoplazma, klamidya, riketsiya ve protozoan parazitlerden kaynaklanan enfeksiyonlarda oldukça etkilidirler. Bu aktifliklerine rağmen ne yazık ki bu bileşiklerin %75'e kadarı dışkı ya da idrar yoluyla bozunmadan atılır. Bu nedenle tetrasiklinler sıklıkla yüzey sularında, yeraltı sularında, içme sularında, atık sularda bulunur, bu da çevre kirliliğine yol açarak ekosistemin dengesini bozar [30].

Çevre ve insan sağlığı üzerindeki etkileri hakkındaki bilgiler sınırlı olmasına rağmen tetrasiklinlerin, büyümeyi ve sucul türlerin gelişimini engellediği bilinmektedir. Ayrıca besin zincirinde yaygın kullanımlarına bağlı olarak aşırı miktarda birikerek insan sağlığını potansiyel olarak etkileyip eklem hastalıklarına yol açabilir, nefropati, endokrin bozulma, merkezi sinir sistemi bozukluğu, mutajenite ve olası ışığa duyarlılık değişikliklerine neden olabilirler. Tetrasiklinler dünya çapında yaygın olarak kullanılan antibiyotiklerin başında gelmektedir (Şekil 2.1). Veterinerlik alanında 2015'te 63000 ton olan antibiyotik kullanımının 2030 yılına kadar %70 oranda artacağı tahmin edilmektedir [30]. Bunun temel nedeni ulaşılabilirliğinin yüksek, maliyetininse oldukça düşük olmasıdır. Dünya çapında giderek artan antibiyotik tüketimine ek olarak, tetrasiklinlerin %33'ünün Türkiye'de tavuk ve hayvan çiftliklerinde büyüme destekleyici ve hastalık önleyici olarak tüketildiği rapor edilmiştir [31].



Şekil 2.1. Farklı ülkeler için tetrasiklin sınıfı antibiyotiklerin kullanım oranı.

Ülkemizdeki bu yaygın kullanımı ne yazık ki çevresel sularda da birikmeye neden olmaktadır. Bu durumda tetrasiklinlerin uzaklaştırılması ve bertaraf edilmesi için etkili yöntemlerin geliştirilmesi gerekmektedir. Hali hazırda tetrasiklinlerin uzaklaştırılması için kullanılan yöntemlerin başında bozunma ve adsorpsiyon gelmektedir [30].

2.2. Tetrasiklinlerin Uzaklaştırılması için Kullanılan Yöntemler

Tetrasiklinlerin uzaklaştırılması için yapılan çalışmalar son on yıl içinde artış göstermiştir. Bu uygulamaların başında adsorpsiyon, katalitik oksidasyon ve elektrokimyasal bazı yöntemler gelmektedir [30]. Bu yöntemlerin avantaj ve dezavantajları Çizelge 2.1’de özetlenmiştir.

Adsorpsiyon, tetrasiklinlerin uzaklaştırılmasında kullanılan en yaygın uygulamadır. İllit, paligorskit, montmorillonit, kaolin, silika, manyetik kalıntılar, alüminyum ve demirin hidrate oksitleri, karbon nanotüp, grafen oksit, bambu kömürü, aktif kömür, biyokömür, biyolojik çamur gibi pekçok farklı adsorban tetrasiklin adsorpsiyonu için kullanılmıştır [30]. Nispeten yüksek bağlanma kapasitesine sahip olan bu malzemelerin en önemli dezavantajı yüksek derişimlerde ve seçicilik olmaksızın adsorpsiyon yapmalarıdır. Bu da hem işletim hem de kullanılabilirlik açısından kullanılan malzemelerin desorpsiyonu için maliyeti arttırarak ciddi sorunlara neden olur. Adsorbanların kimyasal ve fiziksel

dayanıklılıklarının da düşük olması en önemli dezavantajlardan biridir. Her desorpsiyon sonrasında adsorbanın bağlanma kapasitesinde ve fiziksel karalığında ciddi kayıplar meydana gelmektedir.

Çizelge 2.1. Avantaj ve dezavantajları ile birlikte su ekosisteminden tetrasiklinlerin uzaklaştırılması için kullanılan yöntemler [30].

Uygulama	Avantaj	Dezavantaj
Adsorpsiyon	• Basit ve esnek uygulama • Adsorbanların tekrar kullanılabilirlikleri • Moleküler baskılı polimerler ile seçimli adsorpsiyonlar • Kaydadeğer adsorpsiyon kapasitesi	• Yüksek derişimde bağlanma • Desorpsiyon basamağı gerekli • Giderek azalan kararlılık • Özellikle endüstriyel atık sularında kullanıldıklarında yüksek maliyet
Fotokataliz ve fotokimya	• Mükemmel katalik aktivite • Kolay geri-dönüşüm • Daha yüksek dayanım • Geri dönüşüm potansiyeli	• Fotokatalitik ürünlerin mineralizasyonunun zorluğu • Gerçek endüstriyel atık su uygulamalarında yüksek bakım ve enerji maliyetleri
Elektrokimyasal metodlar	• Yüksek bozunma ve mineralleşme hızı • İşletim kolaylığı • Tekrarlanabilir kullanım	• Tetrasiklinlerin elektrot yüzeyine kütle transferinin sınırlı olması • Nispeten daha yüksek enerji ve kimyasal süreç maliyeti

Mevcut adsorbanlar için geçerli olan tüm bu dezavantajları ortadan kaldırmak için düşük derişimlerde de yüksek bağlanma kapasitesi ve seçimlilik sağlayan yeni malzemelerin geliştirilmesi gerekmektedir. Diğer yöntemlere göre oldukça düşük derişimlerde yüksek seçimliliğe ve bağlanma kapasitesine sahip, yüksek çapraz bağlanma oranları nedeniyle kimyasal ve fiziksel açıdan oldukça kararlı yapılar olan moleküler baskılı polimerler (MIP) bu noktada oldukça ümit vadeden yapılardır. Farklı gıdalar ve sudan tetrasiklinin tanınması ve ayrılması amacıyla farklı yöntemler kullanılarak MIP kullanılmıştır.

2.3. Moleküler Baskılı Polimerler

Moleküler baskılama, seçici moleküler tanıma yeteneğine sahip yüksek oranda çapraz bağlı polimerlerin sentezlenmesine olanak sağlayan bir tekniktir. Temel olarak fonksiyonel monomerler ve hedef molekül arasında, yaygın olarak kovalent olmayan (hidrojen bağları veya iyonik etkileşimler) ya da kovalent bağlar yoluyla bir kompleks

oluşur. Fonksiyonel monomer-hedef kompleksi daha sonra fazla miktarda çapraz bağlayıcı monomer varlığında polimerleştirilir. Hedef molekülün ağ yapıdan uzaklaştırılması ile şekil, boyut ve kimyasal ilgi açısından hedef moleküle tamamlayıcı olan bağlanma bölgeleri oluşur. Sonuç olarak, doğal reseptörlerinkilerle karşılaştırılabilir kimyasal ilgiye sahip ve doğal benzerlerinden daha yüksek kimyasal ve fiziksel kararlılıkta bağlanma bölgeleri ile moleküler baskılı malzemeler kolaylıkla elde edilmiş olur [32].

MIP'in kullanım alanları oldukça geniştir. Pestisit, herbisit, amino asitler, ilaçlar, boyar maddeler gibi küçük moleküller ya da proteinler, bakteri ve virüsler gibi daha büyük yapılar için algılayıcı, katalizör sistemeleri, rasemik karışımların ayrılması, uzaklaştırma, zenginleştirme, kontrollü salım, kanser tedavisi ve tanısı gibi pekçok farklı uygulama alanında kullanımları söz konusu.

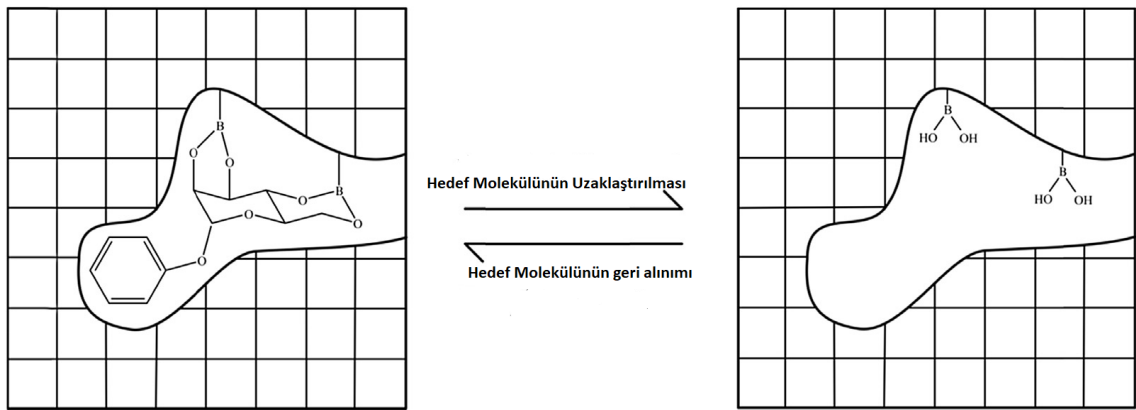
Moleküler baskılamanın temeli hormon-reseptör ve enzim-substrat ilişkisi gibi hayati olguların temelini oluşturan moleküler tanıma dayanmaktadır. Anahtar-kilit ilişkisine benzeyen bu kavram yaşamın temelini oluşturmaktadır. Fakat doğal reseptörlerin kimsayal ve fiziksel açıdan nispeten zayıf ve ulaşılabilirliğinin güç olması araştırmacıları bu eşsiz yapıların yapay olarak üretilmesine itmiştir. Bir başka deyişle moleküler baskılama yapay reseptörlerin hazırlanmasına olanak sağlayan bir yöntemdir. Bu yöntemin temelini, hedef molekül olarak isimlendirilen ve ortamdan özgül olarak tanınması ya da ayrılması amaçlanan molekül ile polimerizasyonda kullanılacak olan ve hedef molekül ile etkileşime girebilecek fonksiyonel gruplar içermesi gereken monomerler arasındaki etkileşimler oluşturur.

2.4. Moleküler Baskılı Polimerlerin Bağlanma Etkileşimlerinin Doğası

Baskılanmış polimerlerde, etkileşim bölgelerinin işlevselliğini arttırmak için polimerizasyon öncesinde hedef molekül ile fonksiyonel monomer arasında bir kompleks oluşumu sağlanır. Bu etkileşimin doğasına bağlı olarak moleküler baskılama, kovalent veya kovalent olmayan ya da bu tekniklerin bir hibrit hali şeklinde yer aldığı yöntemler şeklinde sınıflandırılabilir [33].

2.4.1. Kovalent Baskılama

Yapılan ilk baskılama örnekleri kovalent etkileşim üzerinden gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemde hedef molekül, monomer birimlerinin fonksiyonel gruplarıyla kovalent olarak bağlanır ve polimerizasyondan sonra tersinir olan bu bağlar parçalanarak hedef molekül ağ yapıdan uzaklaştırılır. Böylece hedefe özgü stokiometrisi belli olan fonksiyonel grupları barındıran bağlanma bölgeleri oluşur. Wulff ve arkadaşları tarafından kovalent bağlanma yöntemleri kapsamlı bir şekilde incelenmiş ve alkoller, aldehytler, ketonlar ve karboksilik asitler gibi fonksiyonel gruplar içeren çeşitli hedef moleküller oldukça başarılı bir şekilde baskılanmıştır [34,35]. Elde edilen baskılı polimerler, esas olarak önemli çözünürlükte kiral ayırmalar için kullanılmıştır. Bu stratejinin temel avantajı, polimer matrisindeki bağlanma bölgelerinin uzaysal oryantasyonunun sabit olması ve bu boşluklarla hedef molekül etkileşimlerinin hızlandırılabilmesidir. Bunun temel nedeni oluşan bağlanma bölgelerinin homojen olmasıdır. Bununla birlikte bu yöntemin en önemli dezavantajı, hedef molekülün polimerizasyondan sonra polimerden uzaklaştırılmasının daha zor ve sınırlı olmasıdır. Boronik asitler, farklı şeker türleri ile hızlı ve tersinir kovalent bağlar oluşturabilirler. Wulff ve arkadaşları tarafından boronat esterleri, fonksiyonel gruplar olarak dioller veya karboksilik asitler; galaktoz, mannoz ve fruktoz türevlerinin kovalent bağlar üzerinden baskılanmasında kullanılmıştır [36]. Kovalent baskılamanın tipik bir örneği Şekil 2.2'de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. 4-Vinilfenil boronik asit için kovalent baskılama yöntemiyle hazırlanan bağlanma bölgelerinin şematik gösterimi [36].

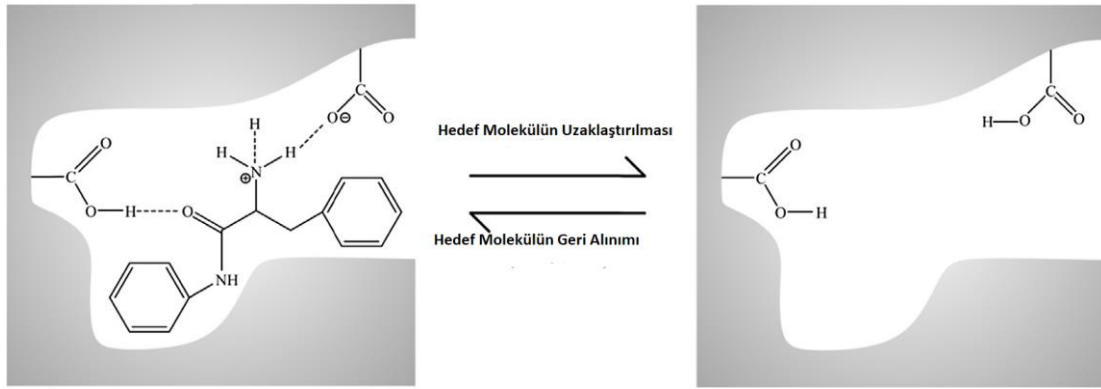
Bu durumda, 4-vinilfenilboronik asit, esterifikasyon reaksiyonu ile hedef moleküllere kovalent olarak bağlanmıştır; daha sonra çapraz bağlayıcı olarak etilen glikol dimetakrilat

kullanılarak polimerizasyon gerçekleştirilmiştir. Hedef molekülün %90'dan fazlası, su veya metanol kullanılarak ağ yapıdan çıkarılmıştır. Baskılanmış polimer, rasemik bir karışımı yüksek seçicilikle ayırmak için oldukça iyi bir performans göstermiştir. Bu, önceden tanımlanmış bir yapıya sahip boşlukların oluşumunu ve hedef molekül için uygun olan bağlayıcı fonksiyonel grupların kesin yöneliminin bir göstergesidir. Kovalent baskılanmış polimerlerin kromatografik çalışmaları, katalitik davranışlarını anlamak için de kullanılabilir. Örneğin, daha yüksek sıcaklıklarda kütle transferinin kinetiği, kiral ayrımlarda büyük ölçüde iyileşir ve bu durum MIP'lerin kullanıldığı katalizör sistemlerine uygulanabilir. Baskılanmış malzemelerin katalitik uygulamaları göz önüne alındığında, yüksek bağlanma sabitlerine sahip olması gereken, tanımlanmış bir stokiometrik oranda kararlı bir hedef molekül-monomer kompleksi olmalıdır. Kovalent baskılama, bu istenen özelliklerin hepsini gerçekleştirir ve bu nedenle katalizör sistemleri için de oldukça uygundur. Ancak kovalent baskılamanın yaygın olarak kullanılmasını önleyen en büyük etki uygun monomer ve hedef molekül sayısının az olmasıdır [33]. Boronik esterler [37] ve Schiff bazları [38] bu amaçla kullanılabilen ender yapılardır.

2.4.2. Kovalent Olmayan Baskılama

Bu yöntemde, dipolar etkileşimler, hidrojen bağı, van der Waals kuvvetleri ve diğer ikincil etkileşimleri içeren kovalent olmayan kuvvetlerin varlığıyla hedef molekül-monomer kompleksi oluşur. Mosbach ve çalışma arkadaşları tarafından fonksiyonel monomer olarak metakrilik asitin kullanıldığı, L-fenilalaninanilid baskılanan çalışma literatürdeki ilk kovalent olmayan baskılama örneğidir [39-41]. Kovalent olmayan baskılamanın tipik bir örneği Şekil 2.3'te gösterilmektedir. Bu baskılama sisteminde monomer hedef molekül oranının yeterli sayıda etkileşim bölgesi sağlamaya yetecek kadar yüksek olması gerekir. Kovalent olmayan baskılamada, elektrostatik etkileşimler baskın kuvvetler olmasına karşın tek başlarına yüksek seçicilik sağlamazlar. Poliaromatik hidrokarbonlar gibi bir hedef molekülü belirgin bir işlevselliğe sahip olmasa bile, bir poliüretan sisteminde baskılanabilir [42]. Kovalent baskılama yaklaşımından farklı olarak, kovalent olmayan baskılama sisteminde çeşitli hedef moleküllerin baskılanabilmesi için kullanılabilecek oldukça fazla sayıda fonksiyonel monomer vardır. MIP'ler tarafından daha iyi tanıma için, metakrilik asit ve vinilpiridin dahil olmak üzere bir çift veya farklı fonksiyonel monomerlerin kombinasyonları da kullanılmıştır [43].

Kovalent olmayan baskılama yöntemi genellikle daha ılımlı polimerizasyon koşullarında gerçekleştirilebilirken, hedef molekülün ağ yapıdan uzaklaştırılması da daha kolaydır. Kovalent olmayan baskılama, katalizör sistemleri açısından bakıldığında gelişmiş katalitik aktivite için boşluk tasarımına arzu edilen fonksiyonel grupların dahil edilmesini kolaylaştırır. Fakat etkileşim bölgeleri, genellikle fonksiyonel monomerin fazlasının kullanılması nedeniyle, özgül olmayan etkileşimlere yol açan polimerik sistem üzerinde düzgün bir şekilde dağılmamıştır [33].



Şekil 2.3. Fonksiyonel monomer olarak metakrilik asitin kullanıldığı kovalent olmayan baskılama şeması [41].

Buna ek olarak, polimer içerisinden hedef molekül çıkarıldıktan sonra, boşlukların boyutlarındaki değişiklikler sebebiyle etkileşim merkezlerinin yaklaşık %80'ine erişilemez olduğu görülmektedir. Bu nedenle, kovalent olmayan baskılamada geometrik olarak kesin bağlanma bölgelerinin olmaması, bu tekniği katalizör sistemleri için daha az elverişli hale getirir [33].

Whitcomb ve çalışma arkadaşları tarafından, hedef molekülün monomere kovalent bağ yoluyla bağlandığı ve polimerizasyondan sonra çıkarıldığı bir hibrit baskılama yaklaşımı bildirilmiştir. Bu çalışmada hedef molekül olarak kolesterol, bir karbonil aralayıcı ile 4-vinilfenole eklenmiş ve polimerizasyondan sonra hidroliz ile uzaklaştırılmıştır. Bu sayede geride kolesterolü hidrojen bağıyla tanıyan bir fenolik hidroksil grubunun kalması sağlanmıştır. Bu hibrit metotla hazırlanan MIP'lerin tanıma özelliklerinin, kromatografik uygulamalarda kovalent olmayan baskılamaya kıyasla daha iyi sonuçlar sergilediği ifade edilmiştir [44].

2.5. Moleküler Baskılı Polimerlerin Hazırlanması İçin Kullanılan Yöntemler

MIP'lerin geleneksel ve en yaygın olan hazırlama yöntemi yığın polimerizasyonudur. Bu yöntem daha sonra geliştirilen diğer yöntemlere göre oldukça basittir [11]. Fakat, bu yöntemin bazı dezavantajları vardır. Bunların başında polimerizasyon sonrasında elde edilen yığın şeklinde polimerin öğütülmesi ve elenmesi sırasında meydana gelen madde kaybı ve bağlanma bölgelerinin zarar görmesi gelmektedir. Ayrıca, hedef molekülün ağ yapıdan transferi ve geri bağlanma sırasında ağ yapıya transferi daha zor ve bağlanma bölgelerinin ulaşabilirliği daha sınırlıdır [45]. Heterojen boyut dağılımına sahip olan bu yapıların şekilleri öğütme ve eleme işlemlerinden dolayı gelişigüze'dir. Bu dezavantajların giderilebilmesi amacıyla farklı yöntemler ile MIP'ler sentezlenmektedir.

2.5.1. Moleküler Baskılı Küreler

Bu yöntemlerden bazıları şekil ve boyut açısından çok daha homojen olan moleküler baskılı mikro ve nanokürelerin sentezlenebildiği çöktürme, emülsiyon ve süspansiyon polimerizasyon teknikleridir [46]. Bu yöntemler arasında en kolay olanı herhangi bir emülsiyon ya da süspansiyon ajanına ihtiyaç duyulmaksızın sadece çözücünün hacimce oldukça fazla (>%95) kullanılmasıyla mikro ve nanokürelerin oluşturulabildiği çöktürme polimerizasyonudur. Bu yöntem ile hazırlanan baskılı küreler farklı hedef moleküllerin tanınması ve uzaklaştırılması, farklı ilaçların kontrollü salımları amacıyla kullanılmaktadır [47].

2.5.2. Moleküler Baskılı Zarlar

MIP'lerin pervaporasyon, nanofiltrasyon, elektrodializ ya da algılayıcı olarak kullanılabildikleri ince zar şeklinde de hazırlanabilmesi mümkündür. Bu amaçla kullanılan polimerizasyon yöntemleri arasında yerinde polimerizasyon, faz dönüşüm polimerizasyonu gibi metodlar sayılabilmektedir [48].

2.5.3. Yüzey Baskılama

MIP'lerin sentezlendiği bir diğer yöntem de yüzey baskılama yöntemidir. Bu yöntemde farklı destek malzemeler üzerine farklı monomer ya da monomer karışımları kullanılarak MIP'ler aşılınmakta ya da modifiye edilmektedir. Bu yöntem ile hazırlanan MIP'lerde hedef molekülün ağ yapıdan ve geri bağlanma sırasında ağ yapıya transferi çok daha

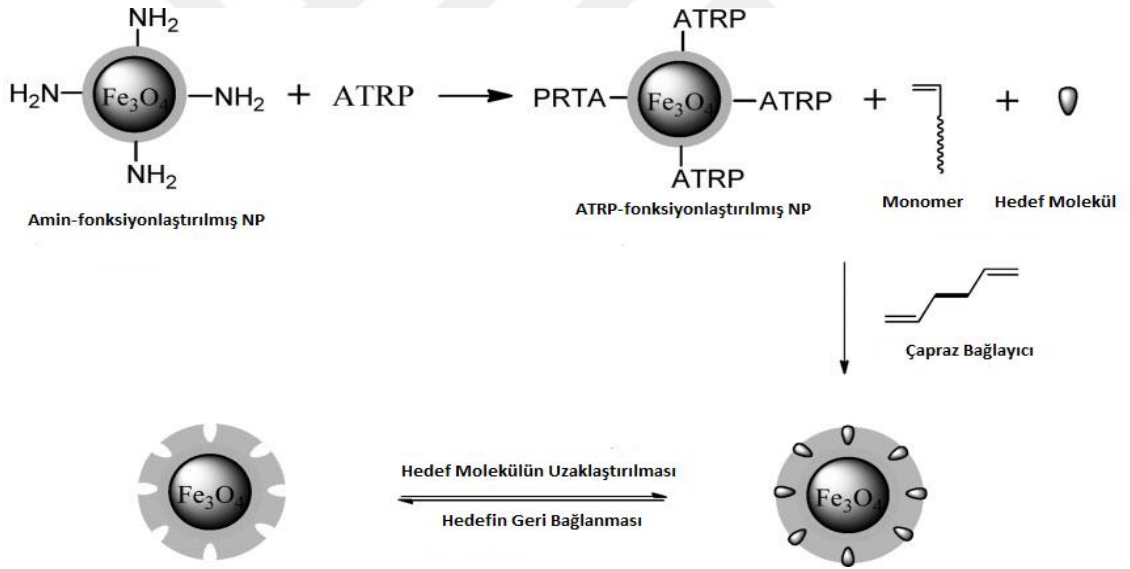
kolay ve hızlıdır. Buna ek olarak bağlanma bölgelerinin ulaşılabilirliği yığın polimerizasyonuna göre çok daha fazladır. Bu yöntemde kullanılan destek malzemeler oldukça çeşitlidir: silika, altın nanoküreler, cam küreler, gibi inorganik malzemeler, grafen, karbon nanotüpler gibi karbon bazlı malzemeler selüloz, kitosan gibi organik malzemeler ve dokumasız kumaşlar gibi sentetik malzemeler bunlardan bazılarıdır [49].

Yüzey baskılama yönteminde yaygın olarak kullanılan destek malzemelerinden biri de manyetik nanoparçacıklardır. Bu malzemelerin kullanıldığı ilk baskılama sistemi Mosbach ve arkadaşları tarafından hazırlanmıştır [15]. Sonrasında pekçok farklı hedef molekül için MIP'ler farklı uygulama amaçları ile manyetik nanoparçacıklar (MNP) üzerine farklı yöntemler kullanılarak modifiye edilmiştir [50]. Hazırlanan bu baskılı sistemler ayırma, katı faz ekstraksiyonu ve sensörler gibi farklı uygulamalar için kullanılmıştır [51].

MNP yüzeyler üzerinde moleküler olarak basılmış katmanları oluşturmak için sıklıkla "aşılama" tekniği kullanılır. Genel olarak, MNP yüzeyi önce silika tabakası ile modifiye edilir. Bunun sebebi farklı fonksiyonel gruplara kolaylıkla dönüştürülebilen çok sayıda fonksiyonel grup sağlamasıdır. Daha sonra MNP'ler, kontrollü polimerizasyon yöntemleri için uygun bir zincir transfer ajanı olarak kullanılan türlerle daha da işlevselleştirilebilir. Bu adımı, belirli bağlama bölgeleri oluşturmak için bir yüzey baskılama işlemi takip eder. Liu ve diğerleri Atom transfer radikal polimerizasyonu (ATRP) ile baskılı filmlerin Fe_3O_4 yüzeylerine aşılmasını içeren bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada, Fe_3O_4 yüzeyleri öncelikle SiO_2 ile kaplanması amacıyla amonyum hidroksit varlığında tetraoksisilan (TEOS) ile muamele edilmiştir [52]. Daha sonrasında bu işlemi, SiO_2 ile kaplanmış olan Fe_3O_4 yüzeylerinde $-NH_2$ gruplarını oluşturmak amacıyla aminopropiltrietoksisilan (APTES) varlığında amonyum hidroksit ile ek hidroliz izlemiştir. NH_2 grupları ile dekore edilen bu parçacıklara ATRP başlatıcısı 2-bromoizobutiril bromür, açıl bromürün amin gruplarıyla reaksiyonu sonucunda yüzeye sabitlenmiştir. Son olarak uygun monomerlerin, hedef molekül olan pefloksasin mesilat (PEF-M) varlığında modifiye edilen MNP'ler yüzeyden polimerizasyonu ile yaklaşık 18 nm kalınlığında 500 nm boyutuna sahip baskılı MNP'ler hazırlanmıştır. PEF-M baskılanmış MNP'ler, sulu ortamda hedef PEF-M'ye karşı yüksek özgül seçicilik ve bağlama kapasitesi göstermiştir. ATRP yöntemi kullanılarak hazırlanan baskılı MNP için yüzeyden aşılama tekniği Şekil 2.4'te görülmektedir.

Yapılan bazı çalışmalarda TEOS ve 3-metakriloksipropiltrimetoksisilan (MPS) kullanılarak sol-jel yöntemiyle elde edilen SiO_2 ile kaplanmış Fe_3O_4 parçacıkların yüzeyinde vinil grupları oluşturularak yüzeye aşılama tekniği de kullanılmıştır. Vinil gruplarının istenen hedef molekül varlığında fonksiyonel monomerler ve çapraz bağlayıcının kopolimerizasyonu ile yüzeyde moleküler baskılı katman oluşturulmuştur [53-55].

Kong ve diğerleri tarafından sülfametazin molekülü fonksiyonel monomer olarak metakrilik asit ve çapraz bağlayıcı olarak etilen glikol dimetakrilat kullanarak vinil ile fonksiyonelleştirilmiş $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ yüzeylerine etkili bir şekilde baskılanmıştır. Ortaya çıkan baskılı MNP'lerin yüksek bağlanma kapasitesi ve hızlı geri bağlanma kinetiğine sahip oldukları ifade edilmiştir [55].



Şekil 2.4. ATRP-fonksiyonelleştirilmiş MNP'lerde "yüzeyden aşılama" tekniğini ile hazırlanan temsili bir yüzey baskılama işlemi [51].

Manyetik nanoparçacıkların modifikasyonu için yukarıda bahsedilen yöntemlerin en önemli dezavantajı çok basamaklı ve nispeten zahmetli sentez basamaklarını içermeleridir. Bu yöntemlere alternatif olarak bu çalışmada MNP'lerin yüzey modifikasyonu admisel ya da misel arayüzü polimerizasyon tekniği ile gerçekleştirilmiştir. Yüzeyde oldukça ince tabakaların sentezlenebildiği bu yöntem diğer yöntemlere göre oldukça basittir [51].

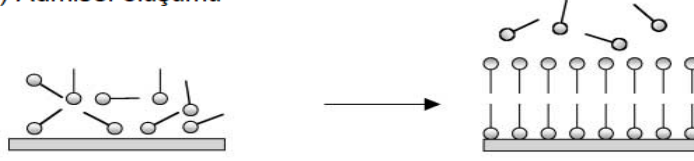
2.6. Misel Arayüzü (Admisel) Polimerizasyonu

İnce film kaplamaları mikroelektronik ve kompozitler gibi pek çok uygulama alanı için ilgi çeken bir konudur. İnce film kaplamaları için kullanılmakta olan yöntemlerden biri de misel arayüzü (admisel) polimerizasyon yöntemidir. Bu yöntem kimyasal buhar birikmesi (chemical vapor deposition) gibi diğer yöntemlere göre daha kolaydır. Özel ekipmanlara ihtiyaç duyulmaksızın gerçekleştirilebilen bu yöntemde monomer katı, sıvı ya da gaz fazında olabilir. Admisel polimerizasyon yöntemi ile hazırlanan yüzey kaplamalarının sadece birkaç nanometre kalınlığında hazırlanabildiği rapor edilmiştir [24]. Admisel polimerizasyon yöntemi ile yüzeyin ince film ile kaplanması Şekil 2.5’de özetlendiği gibi 3 basamakta gerçekleşir.

1) Admisel oluşumu

Hidrofilik bir baş ve hidrofobik bir kuyruktan oluşan yüzey aktif maddelerin yüzey tarafından adsorplanabildiği bilinen bir gerçektir. Bu adsorpsiyonun grafiği S şeklinde olduğu bilinmekte olup dört farklı bölgeye ayrılmaktadır (Şekil 2.6) [27]. Birinci bölgede, yüzey aktif maddenin adsorpsiyonu, derişim ile doğru orantılı olarak artmaktadır. İkinci bölgenin eğiminde, daha önce yüzeye adsorbe olan yüzey aktif maddeler ile admisel (çift tabakalı birikim) oluşturmak üzere yüzeye yaklaşan yüzey aktif maddelerin etkileşimlerinden kaynaklanan ciddi bir artış görülmektedir. Üçüncü bölgede grafiğin eğiminde yüzeyde bulunan gruplar ile yüzeye yaklaşan benzer grupların arasındaki itmeden kaynaklanan bir azalma görülmektedir. Yüzey aktif maddenin yüzey kaplaması kritik misel derişimi altında çift tabaka oluşumu ile sonuçlanır [56]. Bölge 4’te ise yüzey adsorpsiyonu dengeye ulaşılır. Admisel polimerizasyonunda yüzey etken madde miktarı emülsiyon polimerizasyonu önlemek ve maksimum admisel oluşumunu sağlamak amacıyla bölge 3 içinde seçilir.

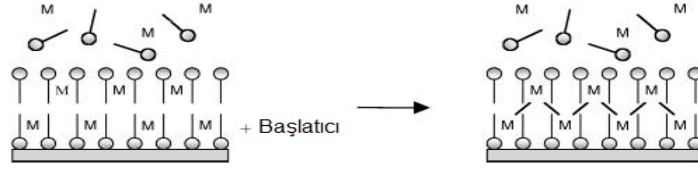
1) Admisel oluşumu



2) Monomerin çözünmesi



3) Yerinde (*In-situ*) polimerizasyon



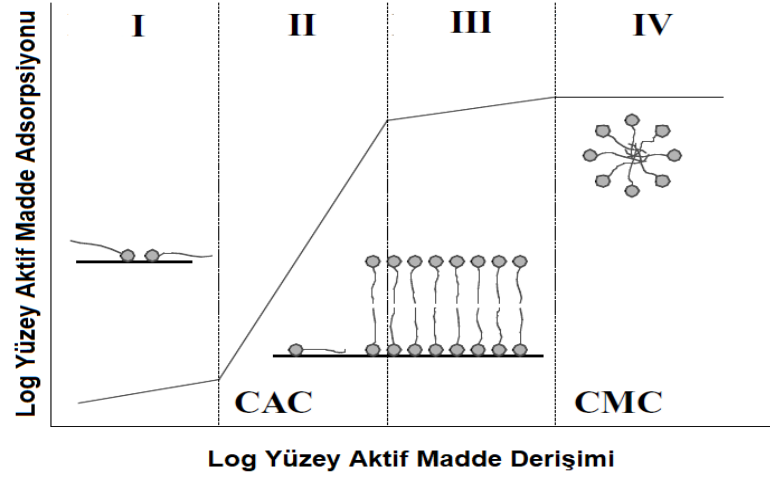
Şekil 2.5. Misel arayüzü (admisel) polimerizasyonu.

2) Monomerin çözünmesi

Monomerlerin pek çoğu suda hemen hemen hiç çözünmez. Bu nedenle dengede monomerler çift tabakalı misel oluşumunun (admiselin) hidrofobik iç kısmında çözünürler. Bu durum admisel oluşumu sırasında ya da sonrasında gerçekleşir.

3) Yerinde polimerizasyon

Bu basamakta yüzeyde oluşturulan admiselin hidrofobik arayüzeyinde polimerizasyonu başlatmak için ortama başlatıcı eklenir. Genellikle emülsiyon polimerizasyonunda da tercih edilen suda çözünen başlatıcılar kullanılabildiği gibi suda çözünmeyen başlatıcılar da kullanılabilmektedir [27].



Şekil 2.6. Yüzey aktif maddenin katı bir yüzey üzerine tipik adsorpsiyon eğrisi [27].

Polimerizasyon sonrasında admiselin üst kısmını oluşturan yüzey aktif madde tabakası yıkama ile uzaklaştırılabilir. Admisel polimerizasyon yöntemi stiren-alumina [23], stiren-izopren monomer çifti-cam lifi [25,28], tetrafloroetilen-alumina [57], stiren-glisidil metakrilat-manyetik nanoparçacık [58] gibi farklı monomer ve destek malzemeleri için başarılı bir şekilde uygulanabilmektedir. Misel arayüzü polimerizasyon yöntemi ile hazırlanan malzemeler öncelikle yüzeylerin hidrofobikliğinin artırılması gibi amaçlarla tekstil alanında, katalizör sistemlerinde ya da ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanılmıştır [58].

2.7. Tetrasiklin için Hazırlanan Moleküler Baskılı Polimerler

Tetrasiklinin seçimli olarak tanınması ya da ayrılması amacıyla farklı monomerler kullanılarak farklı polimerizasyon yöntemleri ile baskılı polimerler hazırlanmıştır. Cai ve Gupta tarafından metakrilik asitin fonksiyonel monomer olarak kullanıldığı tetrasiklin baskılı polimerler farklı oranlarda çapraz bağlayıcı kullanılarak yığın polimerizasyonu ile hazırlanmıştır [59]. Bu çalışmada hazırlanan MIP'ler tetrasiklinin kontrollü salımı için test edilmiştir.

Bir başka çalışmada ise yığın polimerizasyonu ile hazırlanan tetrasiklin baskılı polimerlerin plastikleştirici varlığında PVC'e gömülmesi ile hazırlanan zar sistemleri ile tetrasiklinin sudan seçimli olarak ayrılması amacıyla kullanılmıştır [8].

Gao ve arkadaşları tarafından manyetik nanoparçacıkların yüzeyi tetrasiklin baskılı polimerler ile modifiye edilmiş ve hazırlanan nanoküreler kullanılarak sütteki tetrasiklin miktarı yüzey plazma rezonans (SPR) sistemi ile tayin edilmiştir [2].

L. Chen ve diğerleri tarafından manyetik moleküler baskılanmış polimerler, manyetik olarak duyarlı bileşen olarak hidrofobik yapıdaki Fe_3O_4 , hedef molekül olarak oksitetrasiklin, fonksiyonel monomer olarak metakrilik asit ve polimerik matris bileşenleri olarak stiren ve divinilbenzen kullanılarak hazırlanmıştır. Bu çalışmada kullanılan polimerler, tetrasiklin antibiyotiklerinin yumurta ve doku örneklerinden ayrılmasına uygulanmıştır [6].

Başka bir çalışmada, moleküler olarak baskılanmış polimer (MIP) ve altın nanoparçacıkları modifiye edilmiş çok duvarlı karbon nanotüplerin (MWCNTs-GNP'ler) bir kombinasyonundan oluşturulan bir tetrasiklin (TC) sensörünün kullanımını bildirilmiştir. Sonuçlar, polimerdeki tanıma bölgelerinin miktarının önemli ölçüde arttığını ve sensörün elektron transfer kabiliyetinin arttığını göstermiştir [3].

Kong ve arkadaşları tarafından yeni manyetik moleküler baskılı polimerler, manyetik olarak duyarlı bileşen olarak çift katmanlı olarak modifiye Fe_3O_4 manyetik, karışık hedef molekülleri olarak oksitetrasiklin ve klortetrasiklin ve fonksiyonel monomer olarak metakrilik asit kullanılarak hazırlanmıştır. Bu manyetik polimerler, yumurta ve bal örneklerinden tetrasiklin antibiyotiklerinin ayrılmasında kullanılmıştır [60].

Yapılan bir diğer çalışmada J. Dai ve arkadaşları tarafından yüzey modifikasyonunu ve ardından yerinde çöktürme polimerizasyonunu içeren iyi tanımlanmış çekirdek-kabuk yapısını oluşturmak için süperparamanyetik nanoparçacıklara dayalı homojen baskılı polimer ince filmin hazırlanması için basit ve çok yönlü bir yaklaşım hedeflenmiştir. Sentezlenen çekirdek-kabuk manyetik moleküler baskılı nanoadsorbanlar sistematik olarak karakterize edilmiş ve bağlanma dengesi, kinetik ve seçicilik özelliği, bağlanma deneyleri ile değerlendirilmiştir [61].

Bir diğer çalışmada yüksek düzeyde kontrol edilebilir çekirdek-kabuk nanoçubukları yapmak için manyetik halloysit nanotüpler üzerinde moleküler olarak baskılanmış bir polimer nanokabuğu hazırlamak için genel ve etkili bir yöntem ilk kez açıklanmış ve elde

edilen nanomalzemeler daha sonra sulu çözeltiden tetrasiklinin (TC) seçici tanınması ve hızlı adsorpsiyonu için kullanılmıştır [62].

Bir farklı çalışmada serum örneklerinden tetrasiklinin seçimli tanınmasını sağlayan floresans probalar, moleküler baskılı polimerlerin mesoporoz silika/kuantum parçacık bazlı olarak hazırlandığı bir başka çalışmada başarıyla hazırlanmıştır [63].

Baskılı boşluğu oluşturmak için dopaminin kendi kendine polimerizasyonuna dayanan yüzey baskılı bir polimeri işlevselleştiren grafen oksit sentezlenmiştir. Hedef molekül olarak minosiklin kullanılarak, baskılama prosedüründeki γ -MAPS@GO yüzdesi, hedef molekül konsantrasyonu ve dopaminin kendi kendine polimerizasyon süresi gibi deneysel koşulların hazırlanan moleküler baskılanmış polimerlerin seçiciliği ve performansı üzerindeki etkileri araştırılmıştır [64].

Bir diğer çalışmada, hayvansal kaynaklı gıdalardaki tetrasiklin ilaçlarının kalıntılarını belirlemek için yüksek performanslı sıvı kromatografisini birleştiren moleküler baskılı polimer katı faz ekstraksiyon yöntemi geliştirilmiştir. Polimer hedef molekül olarak klortetrasiklin, fonksiyonel monomer olarak metakrilik asit ile 1:4 hedef molekül/monomer oranında sentezlenmiştir [65].

Bal örneğinin matrisinin otofloresansı, karbon noktalarının büyük çoğunluğunun floresan emisyon spektrumu ile örtüştüğünden, bal örneğinde karbon noktaları kullanarak tetrasiklini (TC) tespit etmek zordur. Bu nedenle mikrodalga destekli yöntemle tek delikli içi boş moleküler baskılı polimerlere gömülü karbon noktaları hazırlanmış ve performansları değerlendirilmiştir [66].

Bir başka çalışmada, hedef molekül olarak tetrasiklin (TC), fonksiyonel monomer olarak metakrilik asit, çapraz bağlayıcı olarak etilen glikol dimetakrilat, başlatıcı olarak persülfat kullanılarak çöktürme polimerizasyonu ile moleküler baskılanmış küreler sentezlenerek karakterize edilmiştir. Hazırlanan bu küreler süttten tetrasiklinin seçimli olarak uzaklaştırılması amacıyla test edilmiştir [67].

Başka bir çalışmada özgün bir şekilde tetrasiklin baskılanmış polimer, idrar ve süt numunelerinde tetrasiklinin seçici tespiti için ikili fonksiyonel grup monomerleri olan metakrilik asit ve itakonik asit sinerjisiyle görünür ışıktaki hazırlanmıştır [68].

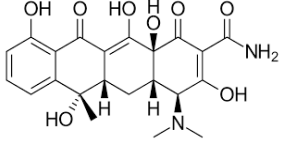
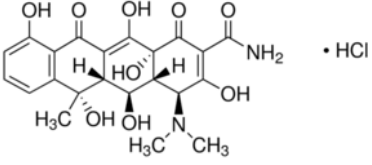
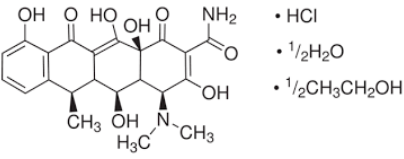
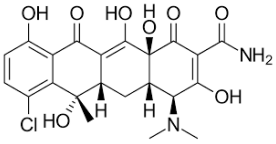
Bu tez kapsamında tetrasiklin baskılı ince filmler manyetik demir (III) oksit nanoparçacıklar yüzeyine misel arayüzü polimerizasyon yöntemi kullanılarak aşılmiştir. Elde edilen baskılama sisteminin detaylı kimyasal ve fiziksel karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir. Buna ek olarak tetrasiklin bağlanma performansı ilk pH, derişim ve adsorpsiyon süresi gibi farklı değişkenlere göre incelenmiştir. Özgül seçimliliği değerlendirilen modifiye nanoparçacıklar için tetrasiklin bağlama potansiyelleri farklı bölgelerden toplanan su kaynaklarında incelenmiştir.

3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

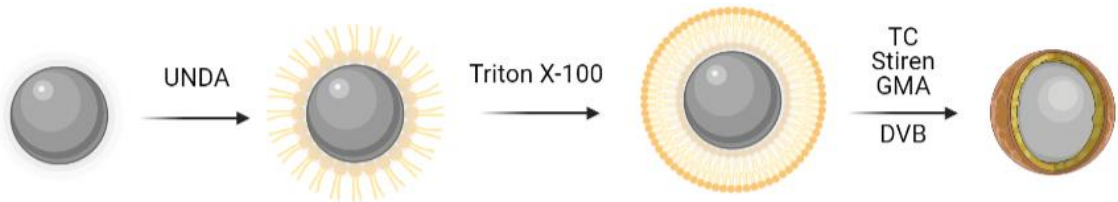
Demir (III) oksit manyetik nanoparçacıklar (MNP) Alfa Aesar'dan temin edilmiştir. Stiren, divinilbenzen (DVB), glisidil metakrilat (GMA), 4,4'-azobis-4-siyanopentanoik asit (ACPA), 10-undekanoik asit asit (UNDA) and Triton-X 100 Sigma-Aldrich'ten satın alınmıştır. Etanol ve metanol Merck'den temin edilmiştir. Kimyasal yapıları Çizelge 3.1'de verilen tetrasiklin, oksitetrasiklin hidroklorür, doksisisiklin hiklat ve klortetrasiklin ise Sigma Aldrich'ten alınmıştır.

Çizelge 3.1. Tetrasiklin, oksitetrasiklin hidroklorür, doksisisiklin hiklat ve klortetrasiklinin kimyasal yapıları.

Tetrasiklin	
Oksitetrasiklin hidroklorür	
Doksisisiklin hiklat	
Klortetrasiklin	

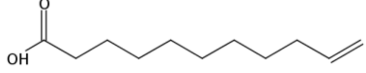
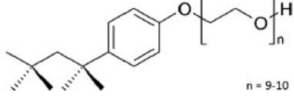
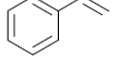
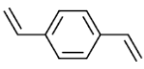
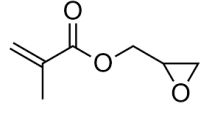
3.2. Manyetik Nanopartiküllerin Misel Arayüzü (Admisel) Polimerizasyonu ile Yüzey Modifikasyonu

0,10 M UNDA çözeltisi etanol içerisinde hazırlandıktan sonra 180,0 mg MNP çözeltiye eklenmiştir. MNP'in UNDA çözeltisi içindeki süspansiyonu, 4 saat boyunca oda sıcaklığında çalkalama banyosunda (300 rpm) karıştırılmıştır. Yüzeyine UNDA tutunmuş MNP (UNDA@MNP) bir mıknatıs yardımıyla toplanmış ve ultra saf su ile yıkanmıştır. UNDA@MNP yuvarlak dipli cam bir balona yerleştirildikten sonra üzerine 117 μmol iyonik olmayan yüzey aktif madde, Triton-X eklenmiştir. Daha sonra bu karışıma 50 mL ultra saf su ilave edilmiştir. Ultrasonik muamele ile karıştırılarak UNDA@MNP yüzeyinde admisel oluşumu sağlanmıştır. Hedef molekül olan tetrasiklin (4,32 mmol) süspansiyon içerisine eklenmiştir. Daha sonra fonksiyonel monomer olarak 25,9 mmol stiren, çapraz bağlayıcı olarak 0,769 mmol DVB [6, 69] ve polimerik matris bileşeni olarak 2,09 mmol GMA karışıma eklenmiş ve 20 dakika boyunca karıştırılmıştır. Son olarak suda çözünen başlatıcı ACPA (60,0 mg) eklenmiş ve sıcaklık 70 °C'ye yükseltilmiştir (Şekil 3.1). 18 saat süren polimerizasyon sonrasında tetrasiklin baskılı polimer ile modifiye edilen MNP (MIP@MNP) mıknatıs yardımı ile toplanıp ultra saf su içerisinde dağıtılarak yıkanmıştır. Monomerlerin, yüzey aktif maddenin ve tetrasiklinin fazlasını uzaklaştırmak amacı ile MIP@MNP, metanol:su (v/v, 1:1) karışımı kullanılarak çözücü ekstraksiyon yöntemi ile yıkanmıştır. Yıkama işlemi, UV-Görünür bölge spektrofotometresi tarafından tetrasiklin saptanmayana kadar tekrarlanmıştır. Baskılanmamış (kontrol) polimerleri tetrasiklin yokluğunda aynı prosedür kullanılarak MNP yüzeyine modifiye (NIP@MNP) edilmiştir. MNP'lerin yüzey modifikasyonunda kullanılan kimyasalların yapıları Çizelge 3.2'de verilmiştir.



Şekil 3.1. Manyetik demir(III) oksit nanoparçacıkların misel arayüzü polimerizasyon yöntemi ile tetrasiklin baskılı polimerler ile modifikasyonu.

Çizelge 3.2. MNP'lerin yüzey mofikasyonunda kullanılan bileşiklerin kimyasal yapıları.

10-undekanoik asit	
Triton-X 100	
Stiren	
Divinilbenzen	
Glisidil metakrilat	

3.3. Manyetik Nanoparçacıkların Karakterizasyonu

Tetrasiklin baskılı polimerler ile modifiye edilen manyetik nanoparçacıkların (MIP@MNP) kimyasal ve fiziksel karakterizasyonları farklı spektroskopik ve mikroskopik yöntemler kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.3.1. Fourier Dönüşümlü Kızıl Ötesi Spektroskopisi (FTIR)

Modifiye edilmemiş ve modifiye edilmiş MNP'nin FTIR spektrumları Thermo Nicolet iS10 spektrometresi ATR modunda kullanılarak elde edilmiştir. Spektrumlar 4 cm^{-1} çözünürlükle, 64 tarama sonucunda elde edilmiştir.

3.3.2. X-ışını Fotoelektron Spektroskopisi (XPS)

X-ışını fotoelektron deneyleri ışık kaynağı olarak monokromatografik $\text{AlK}\alpha$ 'nın kullanıldığı Thermo Scientific K-Alpha spektrometresi ile gerçekleştirilmiştir. Tam ve kısmi tarama spektrumları sırasıyla 30 eV ve 200 eV geçiş enerjisi kullanılarak elde edilmiştir. Bütün örnekler için geliş açısı 90° 'dir. Yüzeyin elementel bileşimi X-ray spot genişliği $400\text{ }\mu\text{m}$ olan X ışınları ile 0-1000 eV bağlanma enerjisi aralığında gerçekleştirilmiştir.

3.3.3. Termogravimetrik Analiz (TGA)

Modifiye edilmemiş ve modifiye edilmiş MNP'nin ısı davranışları, Perkin Elmer Termogravimetrik analiz cihazı kullanılarak incelenmiştir. Analizler, N₂ atmosferinde 10°C/dk ısıtma hızında 25 ile 900 °C sıcaklık aralığında gerçekleştirilmiştir.

3.3.4. X-Işını Difraktometrisi (XRD)

Modifikasyona bağlı olarak MNP'nin kristalin yapısındaki değişiklikler CuK α ışımaya sahip olan DMAX-2200 X-ray difraktometresi ile 2 θ değeri 2 ile 70 derece aralığında 2° dk⁻¹ tarama hızında incelenmiştir. Toplanan kırınım verileri Uluslararası Kırınım Verileri Merkezi veri tabanı ile karşılaştırılarak X'Pert High Score Plus yazılımı yardımı ile pik tanımlamaları yapılmıştır.

3.3.5. Yüksek Kontrastlı Geçirimli Elektron Mikroskobu (CTEM)

200 kV'de çalışan FEI Tecnai G2 Spirit BioTwin CTEM (yüksek kontrast geçişli elektron mikroskobu), farklı yakınlaştırma değerlerinde numunelerin TEM görüntülerini kaydetmek için kullanılmıştır.

3.3.6. Titreşen Örnek Manyetometrisi (VSM)

MNP'nin modifikasyon öncesi ve sonrası manyetik özellikleri, oda sıcaklığında 15 ila -15 kOe arasındaki manyetik alan aralığında titreşimli numune manyetometresi (VSM) (Cryogenic Limited PPMS) ile ölçülmüştür.

3.3.7. Brumauer-Emmett-Teller (BET) Analizi

Modifikasyon öncesinde ve sonrasında Tristar II (Micromeritics) kullanılarak MNP'nin özgül yüzey özelliklerinin incelenmesi için BET analizi yapılmıştır.

3.4. Tetrasiklin Baskılı Polimerler ile Modifiye Edilen Manyetik Nanoparçacıkların Bağlanma Çalışmaları

MIP@MNP'in bağlama kapasitelerine ortam pH'sının etkisini incelemek amacıyla 3 ile 8 arasında değişen farklı pH değerlerinde bağlanma deneyleri yapılmıştır. Bu deneyler sırasında 5,00 mg MIP@MNP farklı pH'larda 0,050 mg.mL⁻¹ derişimindeki tetrasiklin çözeltilerine eklenmiş ve 60 dakika karıştırılarak bekletilmiştir. Optimum pH değeri 7 olarak belirlenmiş ve bundan sonraki tüm bağlanma deneyleri bu pH değerinde yapılmıştır.

Bağlanma için optimum pH değeri belirlendikten sonra MNP'in bağlanma davranışları, 0,005-0,5 mg.mL⁻¹ derişim aralığında 3 mL'lik tetrasiklin çözeltilerine 5,00 mg MIP@MNP eklenerek incelenmiştir. Geri bağlanma öncesinde ve sonrasında tetrasiklin miktarı UV-Görünür bölge spektrometresi kullanılarak analiz edilmiştir. Bütün analizler 3 kez tekrarlanmıştır. Bağlanma davranışları Langmuir ve Freundlich adsorpsiyon izotermi kullanılarak incelenmiştir. Kullanılan bağlanma izotermi ve eşitlikleri Çizelge 3.3'de verilmiştir.

Çizelge 3.3. Bu çalışmada kullanılan bağlanma izotermi ve değişkenler.

İzoterm Modeli	Denklem	Parametreler
<i>Langmuir</i>	$B = \frac{NKF}{1 + KF}$	B, adsorban tarafından tutulan analit miktarı F, dengedeki serbest analit derişimi
<i>Scatchard Eşitliği</i>	$\frac{B}{F} = KN - KB$	N, bağlanma bölgelerinin sayısı K, bağlanma sabiti
<i>Freundlich</i>	$B = aF^m$	a, adsorpsiyon sabiti m, heterojenlik indeksi

Adsorpsiyon kinetiği, 1 ile 60 dakika arasında değişen bekletme sürelerinde 0,050 mg.mL⁻¹'lik tetrasiklin çözeltileri kullanılarak incelenmiştir. Eklenen adsorban miktarı

5,00 mg'dır. Adsorpsiyon kinetiğinin incelenmesi amacıyla Çizelge 3.4'te özetlenen eşitlikler kullanılmıştır.

Çizelge 3.4. Lagergren'nin yalancı 1. dereceden ve 2. dereceden doğrusal hız denklemi ve ilgili parametreler [70].

<i>Yalancı-Birinci Dereceden Kinetik Modeli</i>	$\ln(q_e - q_t) = \ln(q_e) - k_1 t$	q_e, dengede adsorbalanan analit miktarı q_t, t süresinde adsorblanan analit miktarı t, süre k_1, birinci dereceden hız sabiti
<i>Yalancı-İkinci Dereceden Kinetik Modeli</i>	$\frac{t}{q_t} = \left(\frac{1}{k_2 q_e^2} \right) + \left(\frac{1}{q_e} \right) t$	k_2, ikinci dereceden hız sabiti

MIP@MNP'nin seçiciliği, yapısal olarak tetrasikline benzeyen oksitetrasiklin hidroklorür, doksisisiklin heklal ve klortetrasiklin bileşiklerini içeren antibiyotik çözeltisi kullanılarak incelenmiştir. Her bir antibiyotiğin derişimi 0,050 mg.mL⁻¹ ve bekletme süresi 35 dakikadır. Hazırlanan baskılama sisteminin özgül seçimliliğinin incelenmesi amacıyla seçicilik (k) ve bağıl seçicilik katsayıları (k') hesaplanmıştır (Çizelge 3.5).

Çizelge 3.5 Ayırışma sabiti (K_d), seçicilik (k) ve bağıl seçicilik katsayısı (k') için eşitlikler.

	Denklemler	Parametreler
<i>Ayrışma Sabiti (K_d)</i>	$K_d = \frac{(C_0 - C_f)}{C_f} \times \frac{V}{m}$	C_0 Boyanın ilk konsantrasyonu C_f Boyanın son konsantrasyonu
<i>Seçicilik Katsayısı (k)</i>	$k = \frac{K_{d\text{Tetrasiklin}}}{K_{d\text{Antibiyotik}}}$	V çözelti hacmi M kuru polimerim kütlesi
<i>Bağıl Seçicilik Katsayısı (k')</i>	$k' = \frac{k_{MIP}}{k_{NIP}}$	k_{MIP} Baskılı polimerin seçicilik katsayısı k_{NIP} Baskısız polimerin seçicilik katsayısı

Gerçek su numune analizi için çeşme suyu ve farklı kaynaklardan (Pazar Irmak'ı ve Kızılırmak) temin edilen doğal su örnekleri kullanılmıştır. Analiz öncesinde su örnekleri

0,22 µm Naylon filtre ile süzülerek 4 °C’de muhafaza edilmiştir. Numunelere 0,050 mg.mL⁻¹ tetrasiklin eklenerek karıştırıldıktan sonra 5,00 mg MIP@MNP eklenerek 35 dakika karıştırılarak bekletilmiştir. Sonrasında ortamdaki tetrasiklin miktarı analiz edilerek gerçek su örneklerinde MIP@MNP bağlama kapasiteleri incelenmiştir.

3.4.1. UV-Görünür Bölge Spektroskopi Analizi

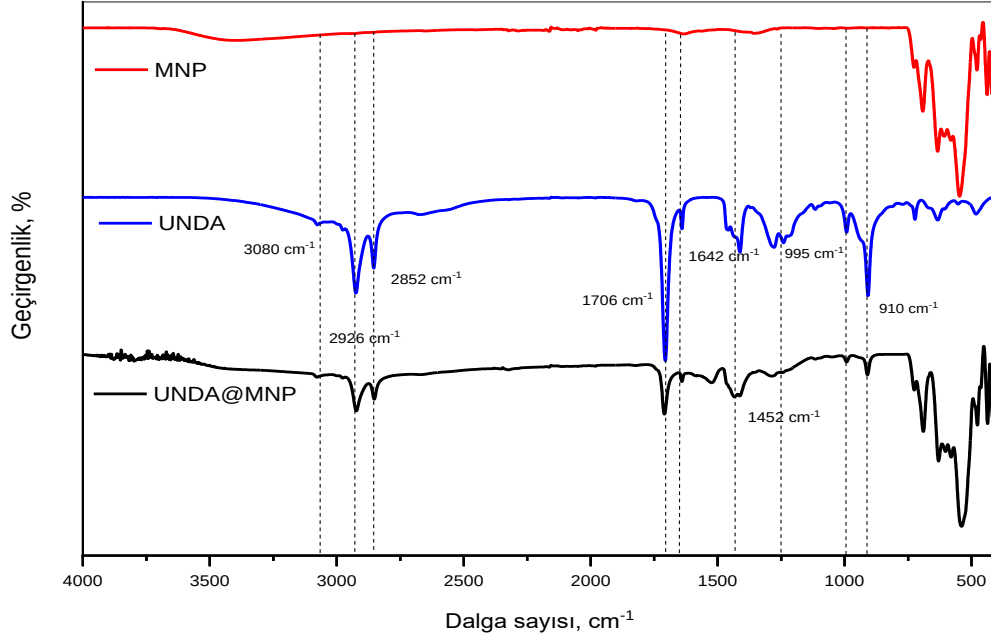
Yıkama sonrasında ve bağlanma deneylerinde hedef molekülün ve diğer antibiyotiklerin miktarları Varian Cary100 UV-Görünür Bölge spektrometresi ile analiz edilmiştir. Bütün analizler 3 kez tekrarlanmıştır.



4. SONUÇ VE TARTIŞMA

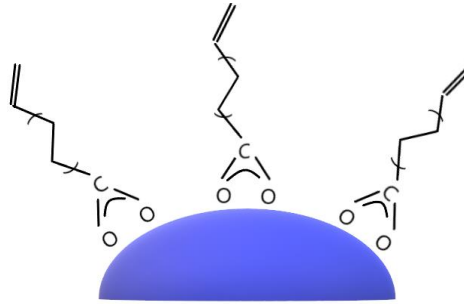
4.1. Fourier Dönüşümlü Kızıl Ötesi Spektroskopisi (FTIR) Analizleri

MNP'nin yüzeyi, serbest radikal polimerizasyonunun gerçekleşebilmesini sağlamak amacıyla bir ucunda vinil grupları olan bir hemimisel katmanı oluşturmak için UNDA kullanılarak modifiye edilmiştir. Yüzey aktif maddelerin (süfaktantların) karboksilik asit grupları ile manyetik demir oksitlerin yüzeyine koordine kovalent bağ oluşumu ile tutundukları daha önce yapılan bir çalışmada bildirilmiştir [71]. UNDA'nın MNP yüzeyindeki varlığının Şekil 4.1'de verilen FTIR spektrumlarında ortaya çıkan yeni piklerle açıklanabilmesi mümkündür. MNP ve UNDA@MNP spektrumlarında Fe-O için ortak pikler $440-630\text{ cm}^{-1}$ aralığında görülmektedir [71]. Saf UNDA spektrumunda, 1642 cm^{-1} 'deki pik, C=C grubunun sp^2 hibritinin gerilmesini temsil eder ve 2852 ve 2926 cm^{-1} 'deki iki keskin pik, sırasıyla CH_2 'nin simetrik ve asimetrik gerilmelerinden kaynaklanmaktadır [72]. 1706 cm^{-1} 'deki kuvvetli pik, C=O gerilmesinden kaynaklanırken 1282 cm^{-1} 'deki pik C-O gerilmesine atfedilebilir. Düzlem içi OH bükülme bantları 1452 cm^{-1} 'de gözlenirken C=C'nin bükülme piki 995 cm^{-1} 'de gözlemlenir. -C=C-H bükülme piki 910 cm^{-1} 'de görülmektedir. MNP'nin yüzeyinin UNDA kullanılarak modifikasyonundan sonra, UNDA ve UNDA@MNP için ortak pikler C=O germe (1706 cm^{-1}), simetrik ve asimetrik CH_2 gerilme pikleri (2851 ve 2919 cm^{-1}) olarak görülebilir. 1642 cm^{-1} 'de C=C ve 3080 cm^{-1} 'de $\text{CH}=\text{CH}_2$ gerilme pikleri [73]. MNP'lerin yüzeyinde UNDA'nın varlığının kanıtıdır.



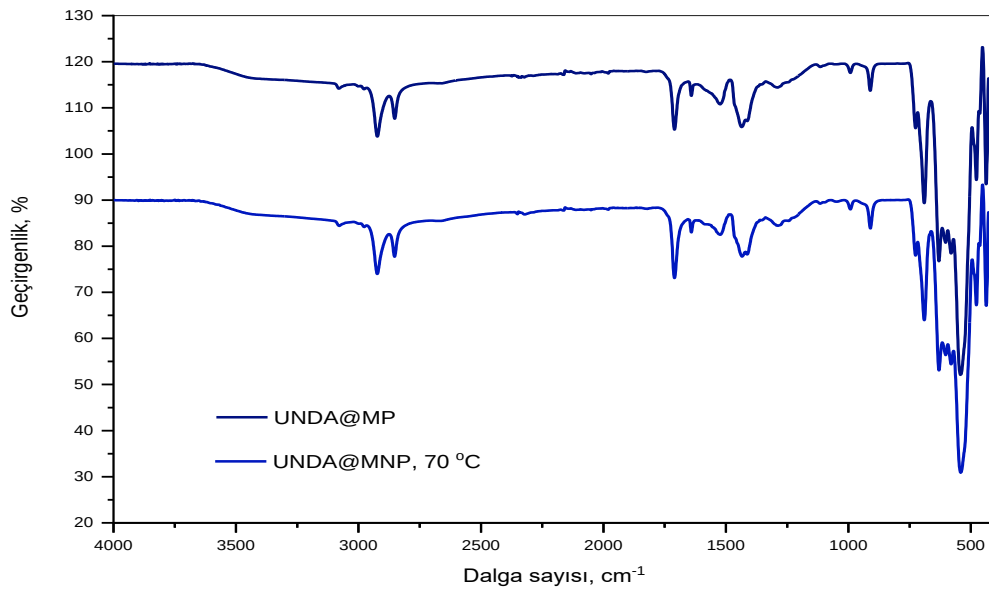
Şekil 4.1. Manyetik Fe_2O_3 nanoparçacıkların (MNP), UNDA ve UNDA ile modifiye edilen MNP'in (UNDA@MNP) FTIR spektrumları.

UNDA@MNP spektrumundaki simetrik ve asimetrik COO^- gerilme pikleri (1524 ve 1421cm^{-1}) UNDA'nın karboksilat grubu ile demir (III) oksit nanoparçacıklar arasında koordine kovalent bağ üzerinden bir etkileşim olduğunun kanıtı olarak gösterilebilir [74]. Yüzey aktif maddelerin karboksilik baş kısmı ile metal arasındaki etkileşim Deacon ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalar ile açıklanmıştır [75]. Bu çalışmalarda COO^- grubunun asimetrik ve simetrik gerilmesinin dalga sayıları arasındaki fark 110 cm^{-1} 'den az ise, UNDA'nın karboksilat baş kısmı ile metal arasındaki etkileşimin, Şekil 4.2'de gösterildiği gibi, şelatlaşmış iki dişli oluşumuna dayandığını söylemek mümkündür [76].



Şekil 4.2. UNDA'nın karboksilat baş kısmı ile demir (III) oksit arasındaki şelatlaşmış iki dişli etkileşim.

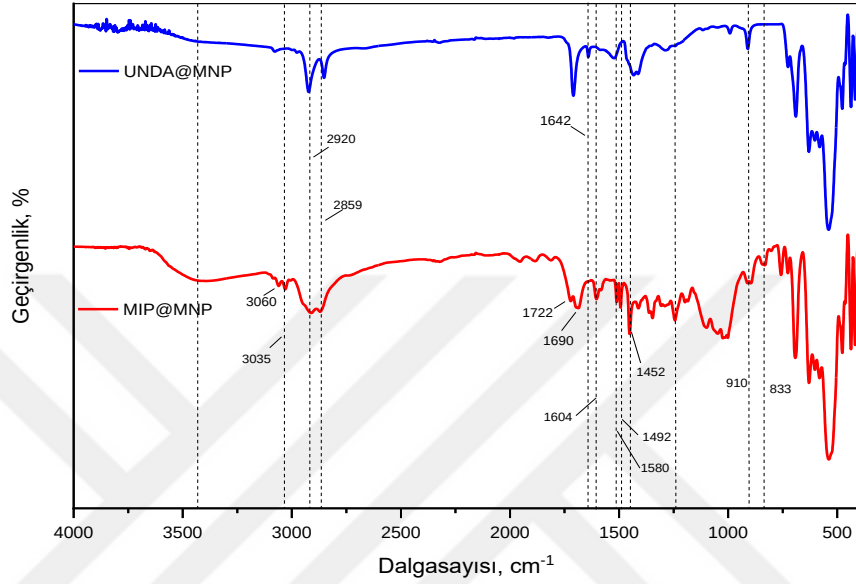
Polimerizasyon koşullarında MNP üzerinde UNDA'nın modifikasyonu ile oluşturulan hemimisellerin kararlılığının test edilmesi amacıyla, UNDA@MNP 16 saat boyunca 70°C'de karıştırılarak bekletilmiştir. Şekil 4.3'te karakteristik piklerde önemli bir değişiklik olmadığı görülmektedir. Buna dayanarak UNDA ile metal arasındaki etkileşimin polimerizasyon işlemi sırasında kararlılığını koruyacağını söylemek mümkündür.



Şekil 4.3. UNDA@MNP'in 16 saat 70 °C'de bekletilmeden önceki ve sonraki FTIR spektrumları.

Şekil 4.4'te, misel ara yüzü polimerizasyon yöntemi ile baskılanmış polimerlerle yüzeyi modifiye edilen MNP'in FTIR spektrumunda meydana gelen değişimler görülmektedir. 1452, 1493, 1580, 1604 ve 3035 cm^{-1} dalga sayılarındaki C=C grubundan kaynaklanan gerilme titreşimleri, MNP yüzeyindeki kopolimerik kaplamanın benzen içeriğinden kaynaklanmaktadır [77]. 2920 ve 2859 cm^{-1} 'deki iki pik CH_2 gerilmesine bağlanabilir [78]. Bu piklere ek olarak, çapraz bağlı kopolimerik yapıdaki 1,4-pozisyonundaki benzen halkasında bulunan CH gruplarından kaynaklanan 833 cm^{-1} 'de bir bükülme titreşim pikinin de görülmesi mümkündür [79]. Kopolimerin GMA bileşeninden kaynaklanan epoksi grubuna ait 911 cm^{-1} 'de yeni bir pik görülebilir [80]. UNDA'nın yapısında bulunan karboksilik asit grubundan kaynaklanan ve 1706 cm^{-1} 'de keskin ve tek olarak gözlenen pik yerini 1690 ve 1722 cm^{-1} 'de gözlenen ve kopolimerik yapıda yer alan C=O

gruplarının gerilme titreşimlerine bırakmıştır [80]. Ek olarak, MNP'ın yüzeyindeki UNDA'dan kaynaklan 1642 cm^{-1} 'de C=C gerilme pikinin, polimerizasyondan sonra kaybolduğu görülmüştür. Buna bağlı olarak MNP'ın yüzeyinin misel ara yüzey polimerizasyonu ile ince bir moleküler baskılı film tabakası ile kaplanmış olduğunu söylemek mümkündür.

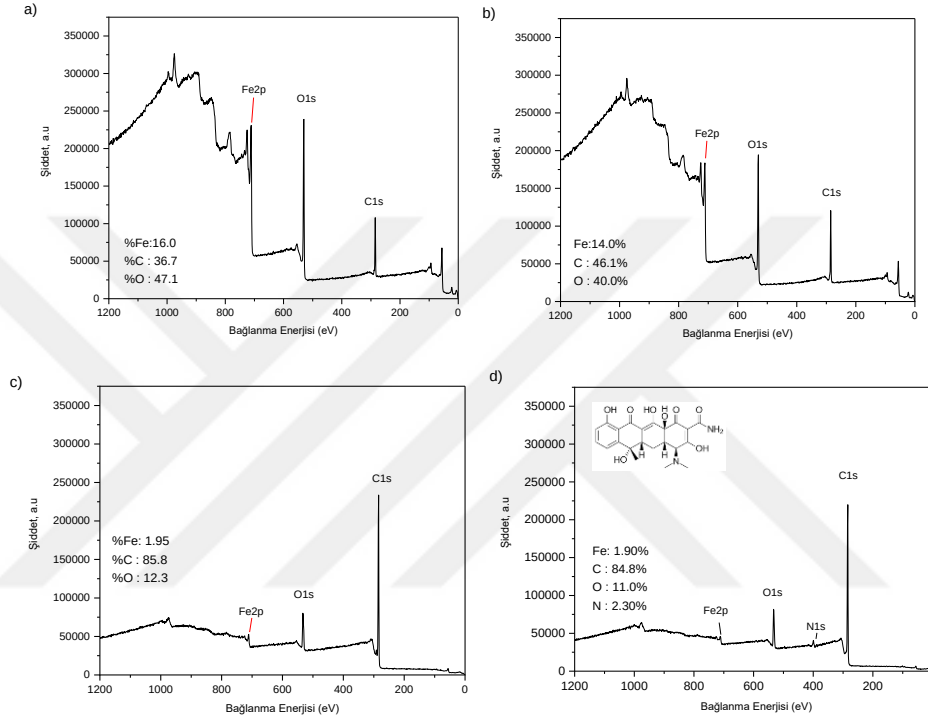


Şekil 4.4. UNDA (UNDA@MNP) ve baskılanmış polimer ile modifiye edilmiş MNP'ın (MIP@MNP) FTIR spektrumları.

4.2. X-ışını Fotoelektron Spektroskopisi (XPS) Analizleri

MNP'ın yüzeyinde gerçekleştirilen bu modifikasyonun daha ayrıntılı bir şekilde incelenmesi amacıyla XPS deneyleri gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.5). XPS ile yüzeyden yaklaşık 5 nm derinliğe kadar kimyasal bileşim hakkında detaylı bilgi elde edilmesi mümkündür. Elde edilen tam tarama spektrumları incelendiğinde MNP üzerinde UNDA kullanılarak hemimisel oluşumunun ve misel arayüzü polimerizasyonu ile UNDA@MNP yüzeyinin moleküler baskılı polimerler ile modifikasyonunun başarılı bir şekilde gerçekleştirildiğini söylemek mümkündür. MNP için sırasıyla Fe2p, O1s ve C1s pikleri sırasıyla 711, 530 ve 285 eV'de görülmektedir (Şekil 4.5a) [81] MNP'ın UNDA ve ardından MIP ile modifikasyonundan sonra, yüzeydeki elementel bileşimde belirgin bir değişiklik görülmüştür. Fe yüzdesinin, UNDA'nın MNP yüzeyindeki adsorpsiyonuna bağlı olarak önce %16,0'dan %14,0'a; MIP ile modifikasyonundan sonra da %1,95'e düştüğü görülmektedir (Şekil 4.5b). UNDA@MNP üzerindeki membran kalınlığının,

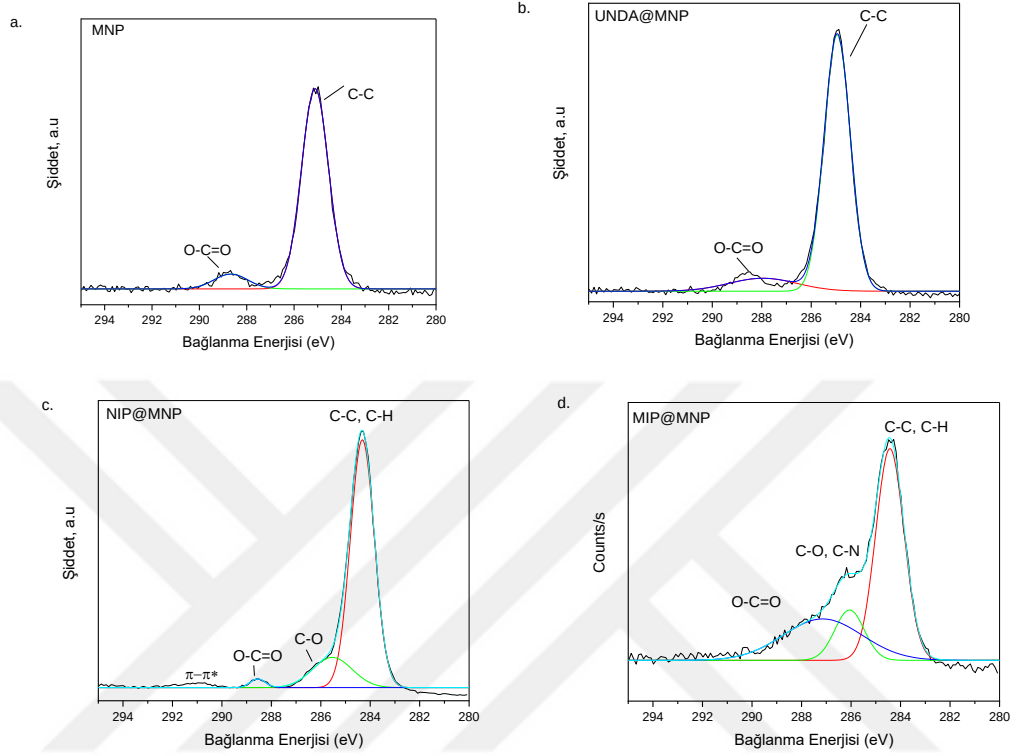
ince bir MIP tabakasının oluşumuyla birlikte artış gösterdiğini söylemek mümkündür [81] Şekil 4.5'den de görülebileceği gibi stiren, DVB ve GMA'dan oluşan kopolimerik ağ yapının oluşumuna bağlı olarak karbon yüzdesi %40,0'dan %84,8'e yükselmiştir. MIP@MNP tam tarama spektrumunda diğer piklere ek olarak hedef molekül olan tetrasiklinin ağ yapı içindeki varlığının kanıtı olarak bir N1s (400 eV) piki gözlenmektedir.



Şekil 4.5. (a) MNP, (b) UNDA@MNP, (c) NIP@MNP ve (d) MIP@MNP'nin XPS genel tarama spektrumları.

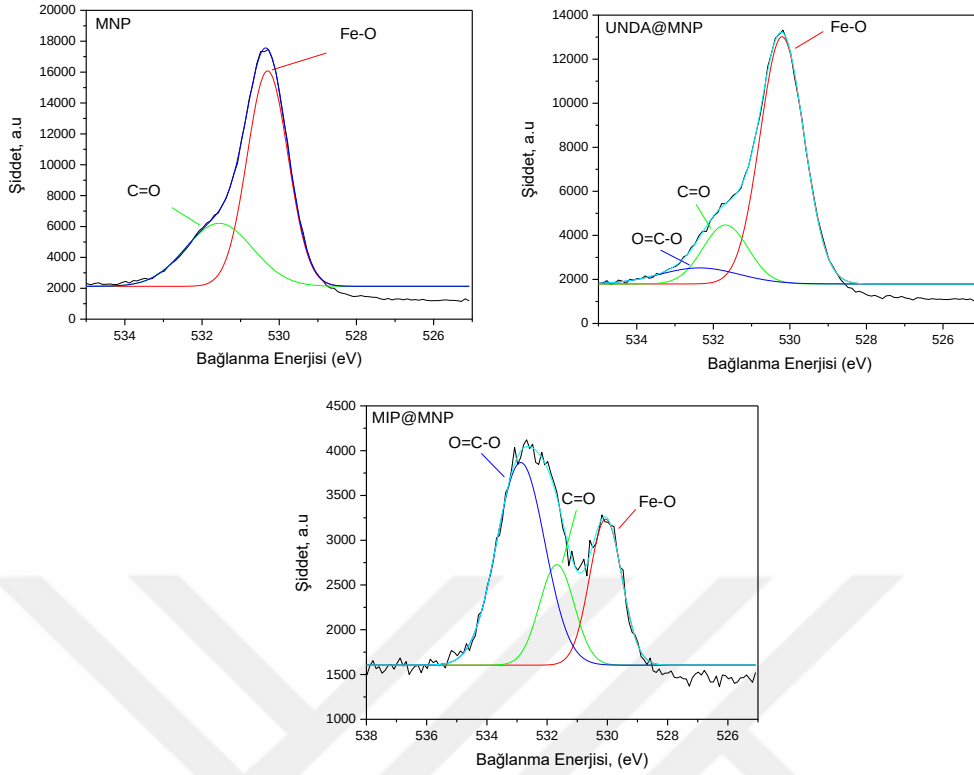
C1s piklerinin ayrıntılı bir değerlendirmesi Şekil 4.6'da görülmektedir. Şekil 4.6a ve 4.6b'de iki tür karbonun varlığı söz konusudur. MNP'ın yüzeyine UNDA adsorpsiyonundan sonra karbon yüzdesinde hafif bir artış görülmektedir. MNP ve UNDA@MNP için C-C pik alanı sırasıyla 8023 ve 9702 olarak hesaplanmıştır. Aynı eğilim O-C=O piki için de söz konusudur. Bu pikin alanı, UNDA modifikasyonundan sonra 742'den 1269'a yükselmiştir. Bu piklerin alanlarında poli(divinilbenzen-ko-glisidil metakrilat-ko-stiren) kopolimer yapısından oluşan baskılı polimerin MNP yüzeyine modifikasyonundan sonra önemli bir artış görülmektedir. Ayrıca, kopolimerik yapıda yer alan benzen halkasının $\pi-\pi^*$ uyarılmasına bağlı olarak 291 eV bağlanma enerjisine sahip yeni bir pik de görülmektedir (Şekil 4.6c) [82]. Piklerin dağılımı, MIP@MNP

örneklerinde tetrasiklin varlığına bağlı olarak farklılıklar gösterir. Gözlenen pikler, C-C ve C-H ($284,4 \pm 0,01$ eV), C-N ve C-O ($286,1 \pm 0,05$ eV) ve O-C = O ($287,1 \pm 0,42$ eV) olarak verilebilir [81].



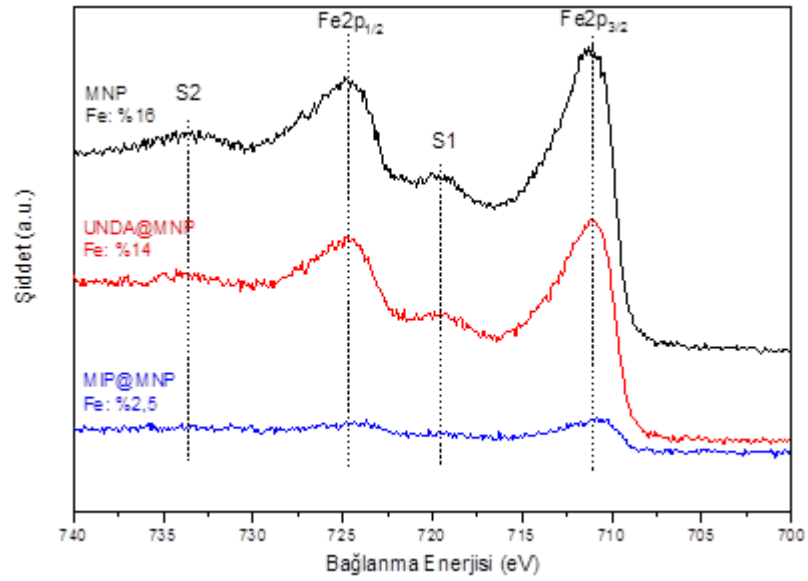
Şekil 4.6. (a) MNP, (b) UNDA@MNP, (c) NIP@MNP ve (d) MIP@MNP'in C1s kısmi tarama spektrumları.

MNP, UNDA@MNP ve MIP@MNP'nin O1s pikleri ayrıştırıldığında (deconvoluted), farklı bağlanma enerjilerine ait pikler elde edilmiştir (Şekil 4.7). MNP ve UNDA@MNP için ortak pikler, sırasıyla 532 [83] ve 530 eV [81] bağlanma enerjisine sahip C=O ve Fe-O pikidir. MNP yüzeyinin tetrasiklin baskılı polimerler ile modifikasyonundan sonra 532,6 eV'de meydana çıkan pik O-C=O grubundan kaynaklanır [84]. UNDA@MNP'in MIP modifikasyonundan sonra 530 eV'deki Fe-O pikinin alanı azalırken, 532 (C=O) ve 532,5 eV'deki (O-C=O) piklerin alanlarının arttığı görülebilmektedir.



Şekil 4.7. MNP, UNDA@MNP ve MIP@MNP'nin O1s kısmi tarama spektrumları.

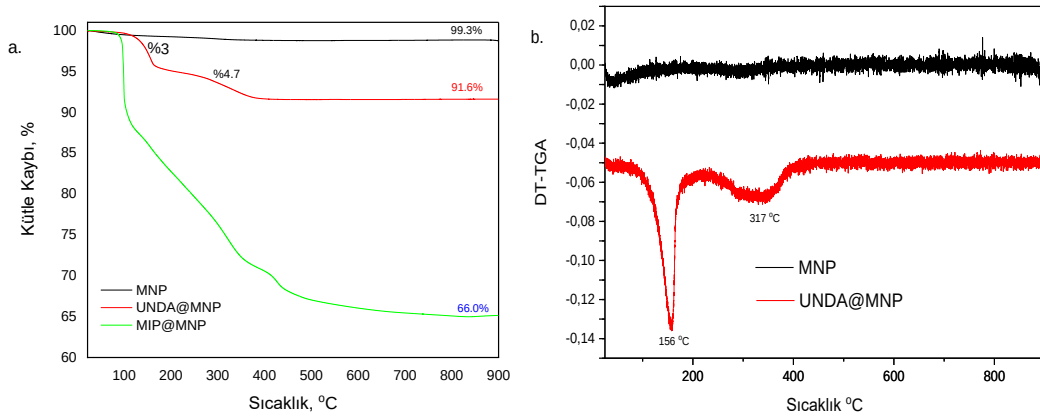
Modifiye edilmemiş ve modifiye edilmiş MNP'nin Fe2p çekirdek spektrumları Şekil 4.8'de verilmektedir. Fe2p_{3/2} ve Fe2p_{1/2} için iki pik sırasıyla 710,9 ve 724,7 eV'de görülebilir [84, 85]. Bu ana piklere ek olarak, iki uydu piki de 719,6 ve 733,4 eV'de açıkça ayırt edilebilmektedir [85, 86]. MNP'ın modifikasyonu süresince demir yüzdesinin azaldığı görülmektedir. UNDA modifikasyonundan sonra uydu pikleri görülebilirken, MIP modifikasyonundan sonra bu piklerin neredeyse kayboldukları görülmektedir.



Şekil 4.8. Yüzey modifikasyonu öncesi ve sonrası MNP'in Fe2p kısmi tarama spektrumları.

4.3. Termogravimetrik Analiz (TGA) Çalışması

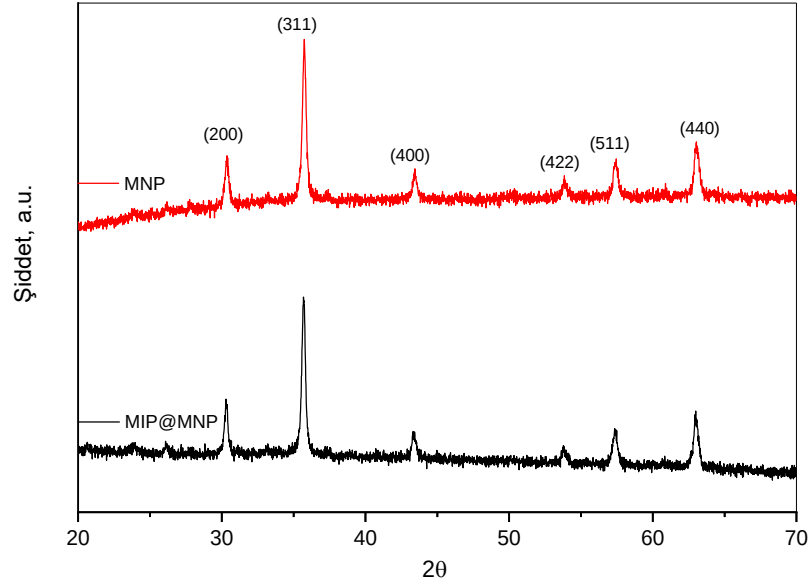
Cano ve ark. tarafından farklı zincir uzunluklarına sahip çeşitli yağ asitlerinin manyetik nanoparçacıklar yüzeyine adsorpsiyonları çalışılmıştır [87]. Yapılan bu çalışmada karbon sayısı 8 ile 18 arasında değişen karboksilik asitlerin tutunma miktarları TGA verilerine göre %7-8 arasında değiştiği bildirilmiş ve yağ asitlerinin bozunma sıcaklıklarının kaynama noktaları civarında gözlendiği ifade edilmiştir [87]. Şekil 4.9a'da MNP yüzeyine tutunan UNDA miktarının %7,7 olduğu görülmektedir. UNDA'nın maksimum bozunma sıcaklığı, fiziksel ve kimyasal etkileşimler ile MNP yüzeyine tutunan UNDA için sırasıyla 156°C (kütle kaybı %3,0) ve 317°C (kütle kaybı %4,7) olarak gözlenmiştir (Şekil 4.9b) [88]. MIP@MNP örnekleri için toplam ağırlık kaybının %34,0 olduğu hesaplanmıştır. MNP'in modifikasyona bağlı kütle artışı gravimetrik olarak da analiz edilmiş ve kütle artışı %32,1 olarak hesaplanmıştır. Bu da TGA ile elde edilen verilerle oldukça uyumludur.



Şekil 4.9. (a) MNP, UNDA modifiyeli MNP (UNDA@MNP) ve tetrasiklin baskılı polimer kaplı MNP (MIP@MNP) termogramları ve (b) MNP ve UNDA@MNP için birinci türev eğrileri.

4.4. X-ışını Difraktometresi (XRD) Analizleri

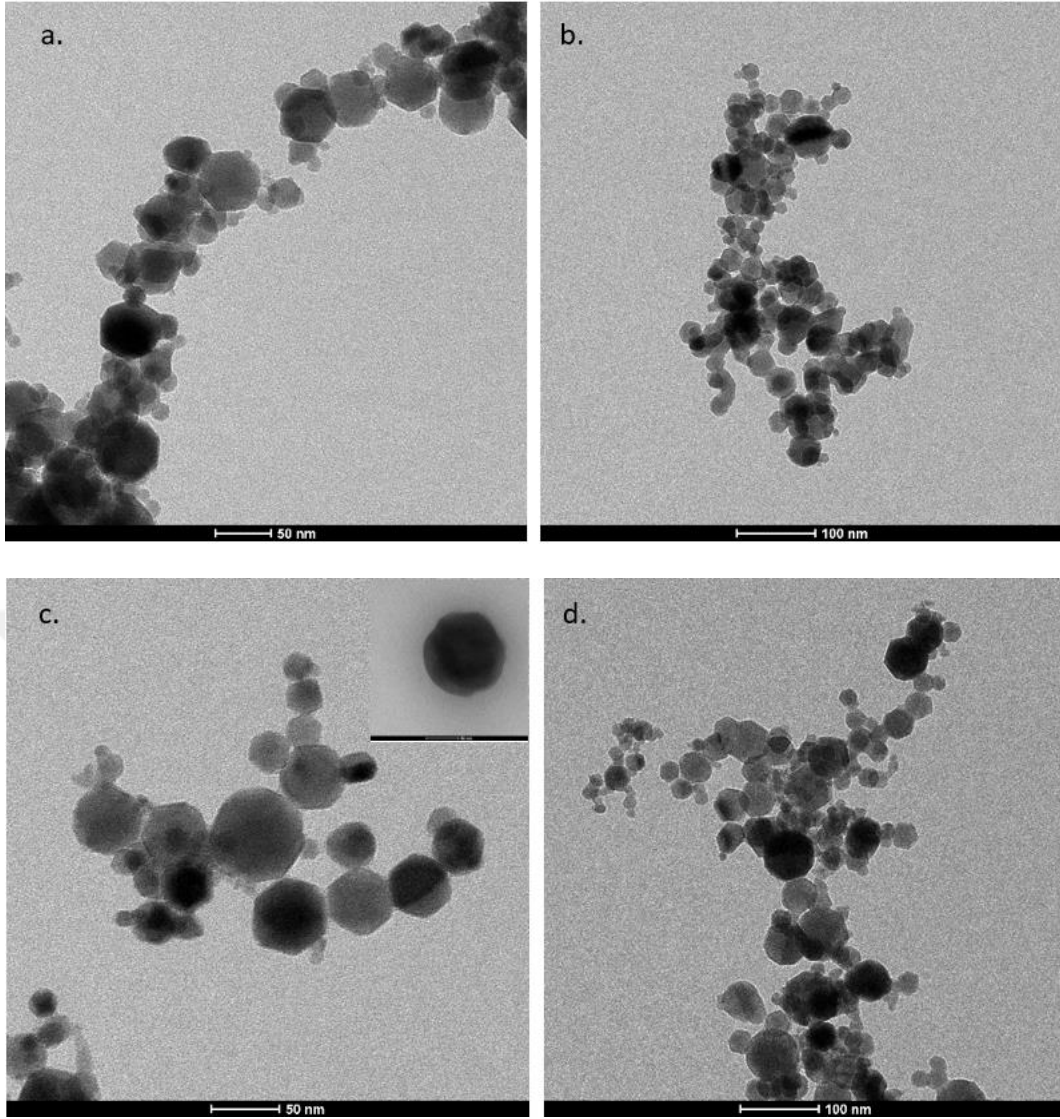
Fe_2O_3 (MNP) ve MIP modifiye edilmiş Fe_2O_3 nanoparçacıklarının (MIP@MNP) kristal yapılarını değerlendirmek için XRD ölçümleri yapılmıştır (Şekil 4.10). Modifiye edilmiş ve modifiye edilmemiş Fe_2O_3 'ün difraktogramlarında 2θ değerleri 30,3, 35,7, 43,5, 53,9, 57,4 ve 63,0° olan benzer karakteristik pikler görülmektedir [88-90]. Bu difraktogramların oldukça benzer olmasının nedeni, misel ara yüzü polimerizasyonu yoluyla Fe_2O_3 'ün yüzeyinde moleküler baskılı polimerlerin oldukça ince bir film tabakası şeklinde elde edilmesi olarak açıklanabilir [89, 90].



Şekil 4.10. Fe₂O₃ manyetik nanoparçacıklar (MNP) ve MIP ile modifiye edilmiş olan Fe₂O₃ manyetik nanoparçacıklar (MIP@MNP) için elde edilen difraktogramlar.

4.5. Yüksek Kontrastlı Geçirimli Elektron Mikroskobu (CTEM) Görüntüleri

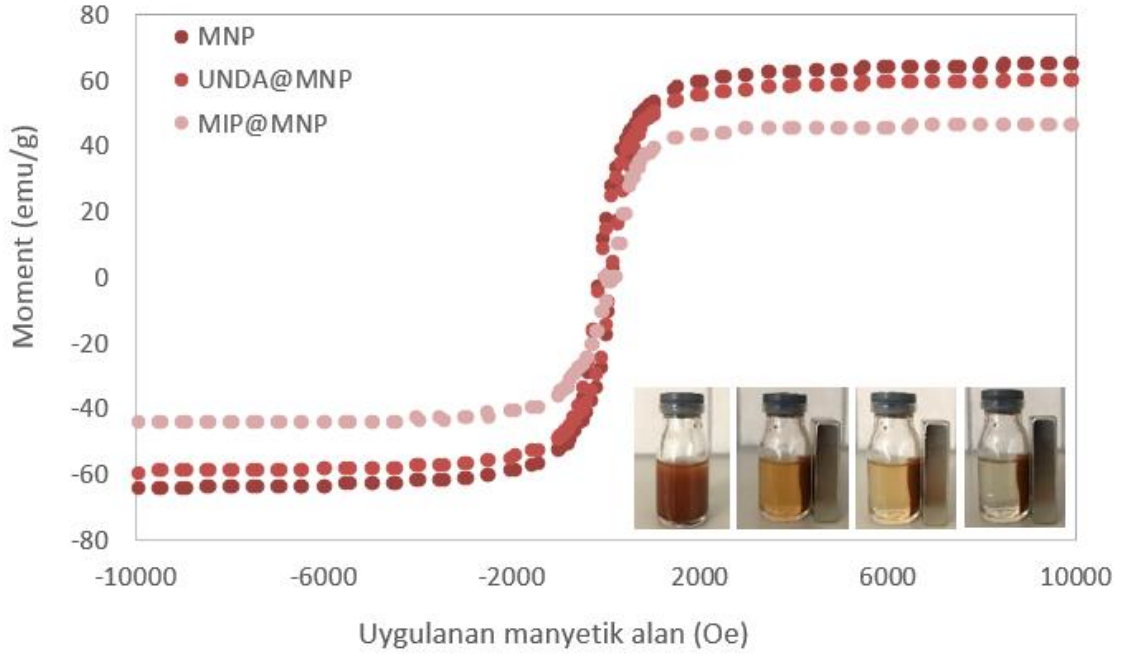
MNP ve MIP@MNP'nin yüksek kontrastlı TEM görüntüleri Şekil 4.11'de görünmektedir. Modifikasyona bağlı olarak MNP'in ortalama yarı çapı yaklaşık 35 nm'den 115 nm'ye kadar artmıştır [58, 2].



Şekil 4.11. (a ve b) Fe_2O_3 manyetik nanopartiküllerin (MNP) ve (c ve d) MIP modifiye edilmiş manyetik nanopartiküllerin (MIP@MNP) TEM görüntüleri.

4.6. Titreşimli Numune Manyometresi (VSM) Analizleri

Modifikasyondan önce ve sonra MNP'nin manyetizasyon eğrileri oda sıcaklığında kaydedilmiş (Şekil 4.12) ve beklendiği üzere en yüksek doygunluk manyetizasyonu (σ_s) MNP için 65 emu.g^{-1} olarak elde edilmiştir. MNP'ın UNDA ile modifikasyonundan sonra doygunluk manyetizasyonunda küçük bir azalma olsa da ($\sigma_s=60 \text{ emu.g}^{-1}$) [91], MIP'in modifikasyonundan sonra kompozit malzemenin demir oksit içeriğinin azalması nedeniyle doygunluk manyetizasyonunun değerinde önemli bir düşüş (60 'tan 46 emu.g^{-1}) gözlenmiştir [6, 91].



Şekil 4.12. Fe_2O_3 manyetik nanopartiküllerin (MNP), UNDA (UNDA@MNP) ve MIP modifiye edilmiş manyetik nanopartiküllerin (MIP@MNP) manyetizasyon eğrileri.

4.7. Brumaure Emmet Teller (BET) Analizleri

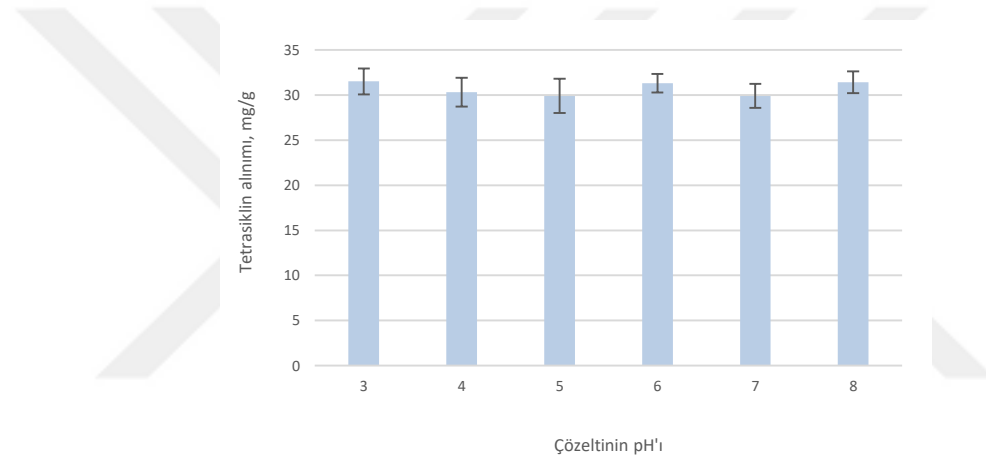
MNP'nin modifikasyona bağlı olarak yüzey alanındaki ve gözenekliliğindeki değişiklik BET analizi ile incelenmiştir. Çizelge 4.1'den görülebileceği gibi, MNP üzerinde moleküler baskılı ince filmlerin oluşumu nedeniyle yüzey alanının arttığı görülmüştür [92]. Ayrıca, yüzey modifikasyonu nedeniyle MNP'nin ortalama gözenek çapı ve gözenek hacminde de önemli bir artış gözlenmiştir [92,93].

Çizelge 4.1. MNP ve MIP ile modifiye edilmiş manyetik nanopartiküllerin (MIP @ MNP) BET analizi.

	Yüzey Alanı, m^2/g	Ortalama gözenek yarıçapı, Å	Gözeneklerin Hacmi, cm^3/g
MNP	8,27	127,8	0,0272
MIP@MNP	60,1	152,1	0,195

4.8. Tetrasiklin Baskılanmış Polimerler ile Modifiye Edilmiş Manyetik Nanopartiküllerin Bağlanma Çalışmaları

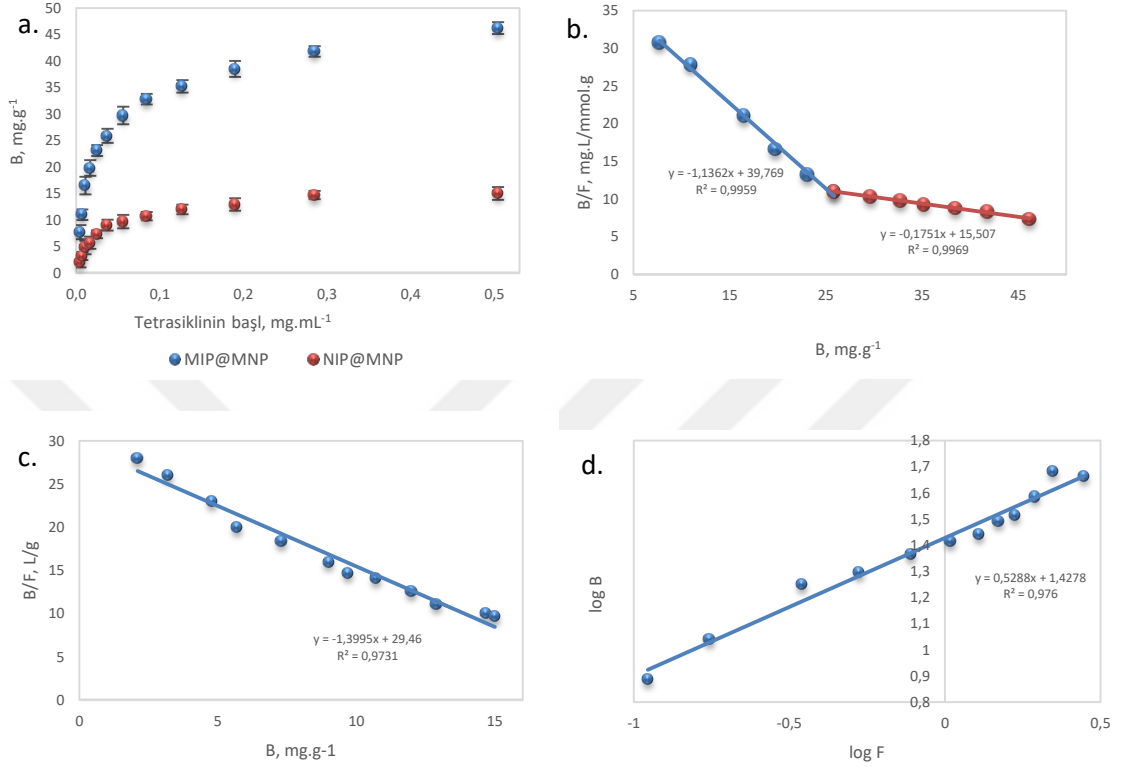
Çözeltilerin pH'sının modifiye edilmiş MNP'nin bağlanma kapasitesindeki etkisini değerlendirmek için 5,00 mg MIP@MNP 3-8 arasında çeşitli başlangıç pH'larına sahip olan 0,050 mg.mL⁻¹ tetrasiklin çözeltilerinde bekletilmiştir (Şekil 4.13). Tetrasiklin ve polimerik ağ arasındaki etkileşim çoğunlukla π - π istiflenme ya da hidrofobik etkileşimlere dayanmaktadır. Hedef molekül ve monomer arasındaki etkileşim türünden dolayı, hazırlanan sistemini bağlanma kapasitesi çözeltinin başlangıç pH'sından etkilenmemektedir. Bu nedenle MNP'nin bağlanma özellikleri pH 7'de incelenmiştir.



Şekil 4.13. MIP@MNP'nin bağlanma kapasitesi üzerindeki pH etkisi (farklı pH değerlerine sahip 0,050 mg.mL⁻¹ tetrasiklin çözeltilerinde 5,00 mg modifiye edilmiş MIP@MNP'nin inkübasyon süresi 60 dakika, n= 3).

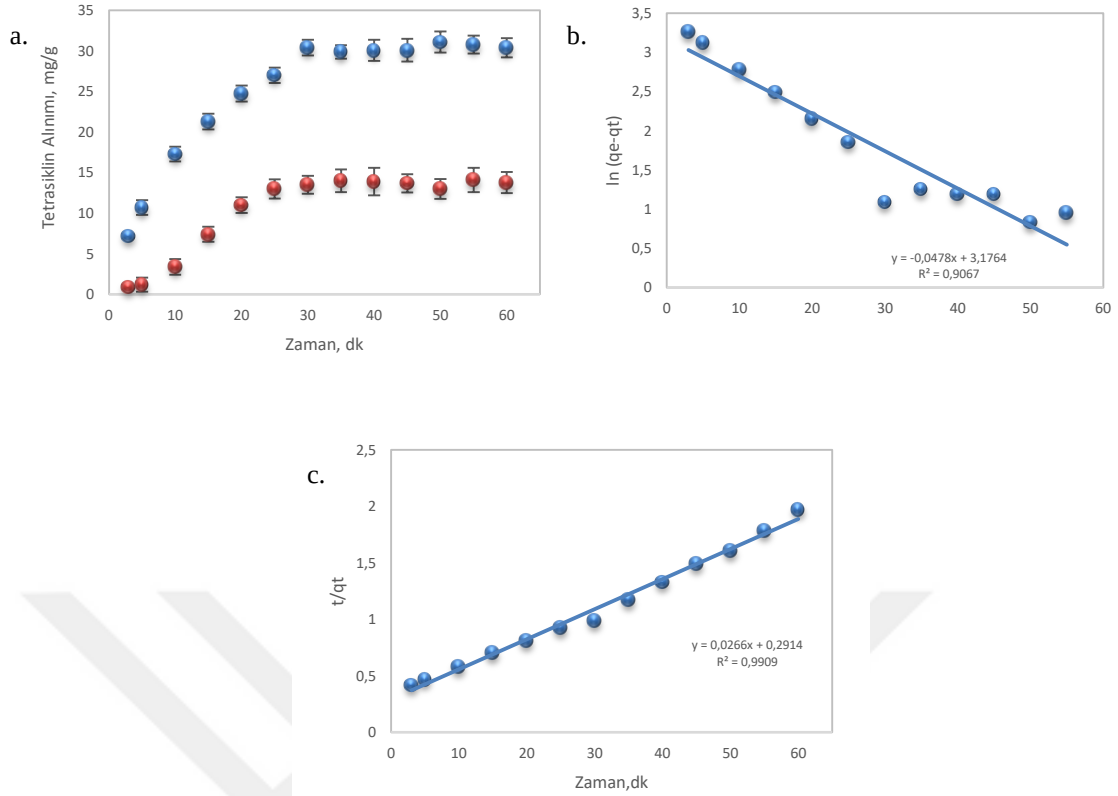
Modifiye edilmiş MNP'nin bağlanma özellikleri, adsorpsiyon izotermeleri kullanılarak incelenmiştir. Bu çalışmada, Bi-Langmuir ve Freundlich modelleri kullanılmıştır. Şekil 4.14'ten anlaşılabileceği üzere bağlanma davranışı, daha yüksek korelasyon faktörleri ile Bi-Langmuir modeline uymaktadır. MIP@MNP üzerindeki adsorpsiyonun Scatchard analizi, yüksek ve düşük kimyasal ilgili bölgeler için sırasıyla 0,9959 ve 0,9969 korelasyon faktörlerine sahip, iki farklı doğru üretmektedir [14]. Ayrışma sabiti K_d ve maksimum bağlanma bölgesi sayısı N , eğrinin sol kısmı (yüksek afinite bölgesi) için 1136 L.mol⁻¹ ve 35,0 mg.g⁻¹ olarak belirlenirken, eğrinin sağ kısmı (düşük afinite bölgesi) için K_d ve N için sırasıyla 175 L.mol⁻¹ ve 88,6 mg.g⁻¹ olarak elde edilmiştir. Özgül bağlanmanın daha fazla olduğu yüksek afiniteli bölge için K_d değeri, daha düşük sayıda

bağlanma bölgesi ile daha yüksek bir değer almıştır. Buna karşılık olarak düşük afiniteli bağlanma bölgesi için daha düşük bir K_d değeri ve daha yüksek bir N değeri hesaplanmıştır [6,94].



Şekil 4.14. (a) Bağlanma izotermi, (b) MIP@MNP ve (c) NIP@MNP'in Scatchard eğrileri ve (d) MIP@MNP'in Freundlich eğrisi (5,00 mg modifiye edilmiş MNP, inkübasyon süresi: 35 dk, pH: 7, n: 3).

Adsorpsiyon kinetiğinin değerlendirilmesi, adsorpsiyonun doğasını aydınlatmak için önemlidir. Adsorpsiyonda, hız belirleyen basamak hedef molekülün adsorban içine ya da yüzeyine difüzyonuna veya hedef molekül ile adsorban arasındaki kimyasal etkileşimine dayanır. İlk durumda adsorpsiyon kinetiği yalancı birinci dereceden kinetik modeline uyarken, ikinci durumda ise yalancı ikinci dereceden kinetik modeline uyar [95, 96]. Şekil 4.15'de açıkça görüldüğü gibi kinetik davranış daha yüksek korelasyon faktörü (0,9925) ile ikinci dereceden yalancı denklem modeline uyar [97]. Hız sabitleri (k) ve dengede adsorbe edilmiş analit miktarı (q_e) belirlenmiş ve Çizelge 4.2'de verilmiştir. Adsorpsiyonun, daha önce hazırlanan baskılama sistemleri ile karşılaştırıldığında nispeten daha kısa sürede dengeye ulaşmış olduğunu söylemek mümkündür [91,92].



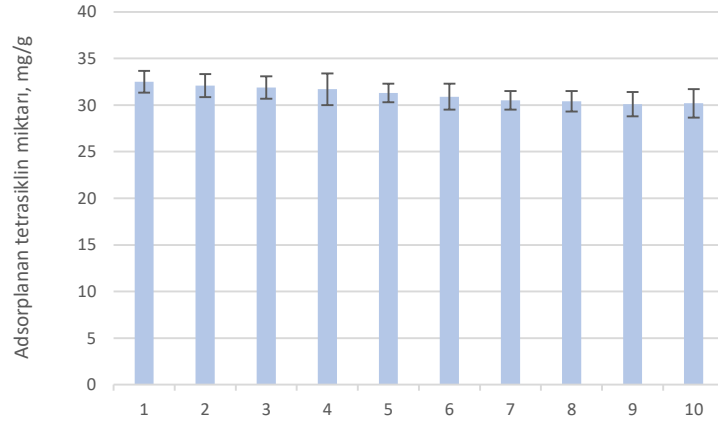
Şekil 4.15. a) Tetrasiklinin adsorbsiyonunun zamanla değişimi sırasıyla b) MIP@MNP için yalancı 1. dereceden ve c) yalancı 2. dereceden kinetik modelleri (MIP@MNP miktarı: 5,00 mg, tetrasiklin derişimi: 0,050 mg.mL⁻¹, pH: 7, n: 3).

Çizelge 4.2. Hız sabiti, k ve dengede bağlanma kapasitesinin değeri, MIP @ MNP'ye bağlanan tetrasiklin için q_e .

Yalancı Birinci Dereceden	k_1 (dk ⁻¹)	0,0478
	q_e (mg g ⁻¹)	24,0
	R^2	0,907
Yalancı ikinci dereceden	k_2 (g mg ⁻¹ dk ⁻¹)	0,00200
	q_e (mg g ⁻¹)	37,6
	R^2	0,991

Hedef molekülün uzaklaştırılması amacıyla hazırlanan sistemler için tekrar kullanılabilirlik önemli bir faktördür. Çapraz bağlı yapıları nedeniyle fiziksel ve kimyasal açıdan yüksek kararlılık ve bağlanma bölgelerinin korunabilmesi MIP'in en önemli

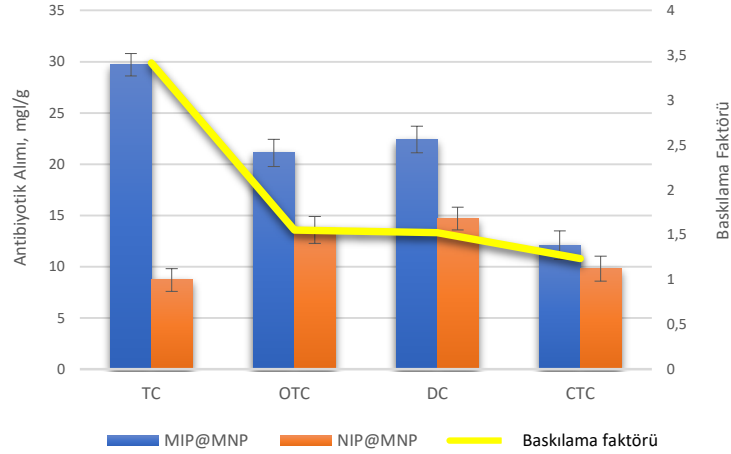
avantajlarından biridir [20]. MIP@MNP'nin tekrar kullanılabilirliği, 10 eşdeğer adsorpsiyon-desorpsiyon döngüsü kullanılarak incelenmiştir. Şekil 4.16'da görüldüğü gibi, MIP@MNP tetrasiiklin bağlanma kapasitesinde önemli bir kayıp olmaksızın birçok kez kullanılabilmesi mümkündür.



Şekil 4.16. MIP@MNP'nin 10 döngü için tekrar kullanılabilirliği (inkübasyon süresi: 35 min, tetrasiiklin derişimi: 0,050 mg.L⁻¹, pH 7, adsorbant miktarı: 5,00 mg).

Modifiye edilmiş MNP'nin özgül seçiciliğı, tetrasiiklin grubuna ait antibiyotiklerin bir karışımı kullanılarak incelenmiştir: hedef molekül tetrasiiklin (TC) ve oksitetrasiiklin (OTC), doksisiklin (DC), klorotetrasiiklin (CTC) (Şekil 4.17). Hedef molekül olan tetrasiiklin ve yarışmalı bileşiklerin kimyasal yapıları oldukça benzerdir. Bu nedenle, yarışmalı antibiyotikler için belirlenen MIP@MNP üzerindeki bağlanma nispeten yüksektir.

Buna ek olarak, bu bileşiklerin MIP@MNP tarafından bağlanmasının NIP@MNP üzerinde adsorbe edilen antibiyotik miktarlarının değerleri göz önünde bulundurulduğunda özgül olmadığını söylemek mümkündür. Özgül bağlanmanın değerlendirilmesi amacıyla bu bileşikler için baskılama faktörleri (MIP@MNP üzerindeki bağlanmanın NIP@MNP üzerindeki bağlanmaya oranı) karşılaştırılmıştır. Baskılama faktörü TC, OTC, DC ve CTC için sırasıyla 3,41, 1,55, 1,52 ve 1,23 olarak hesaplanmıştır. Yapısal olarak benzer bileşiklerin özgül bağlanması, temel olarak MIP'nin hedef molekülü fiziksel olarak moleküler boyutta tanımasına [14] ve hedef molekül ile MIP arasındaki özgül hidrofobik etkileşimlere dayanmaktadır.



Şekil 4.17. MIP@MNP ve NIP@MNP üzerindeki tetrasiklin (TC) ve oksitetrasiklin (OTC), doksisiklin (DC), klorotetrasiklin (CTC) bağlanma miktarları ve baskılama faktörleri (her bir bileşiğin derişimi: 0,050 mg.mL⁻¹, inkübasyon süresi: 35 dk, pH: 7, n: 3).

Özgöl seçimliliğin bir diğör ölçüsü olan seçicilik katsayıları (k) da hesaplanmıştır (Çizelge 4.3). MIP@MNP'in tetrasikline karşı seçiciliğı OTC, DC ve CTC'ye göre sırasıyla 1,41, 1,33 ve 2,45 kat daha yüksek olarak elde edilmiştir.

Çizelge 4.3. Ayrışma Sabiti (K_D), seçimlilik kat sayısı (k) and bağıl seçimlilik kat sayısı (k').

	K _D , MIP	K _D , NIP	k _{mip}	k _{nip}	k'
TC	14,9	4,4			
OTC	10,6	6,8	1,41	0,64	2,20
DC	11,2	7,4	1,33	0,59	2,24
CTC	6,05	4,9	2,45	0,89	2,76

Misel ara yüzü polimerizasyonu yöntemi ile hazırlanan MIP@MNP'nin baskılama faktörü ve bağlanma performanslarının daha önce yapılan çalışmalarla karşılaştırılması Çizelge 4.4'de özetlenmiştir. Tablodan görüleceğı üzere, MIP için elde edilen daha yüksek bağlanma kapasiteleri, baskılanmış matris ile hedef molekül arasındaki güçlü etkileşim nedeniyle MAA'nın fonksiyonel monomer olarak kullanılmasıyla sentezlenmiştir [91]. Bunun yanı sıra, bu sistemlerin baskı faktörleri nispeten düşüktür.

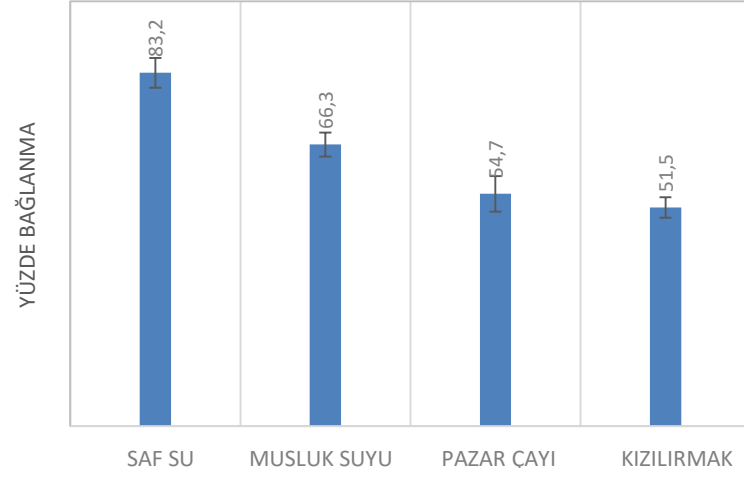
En yüksek baskı faktörü, en düşük bağlama kapasitesi ile 5,09 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmanın yarışmalı bağlanma çalışmalarında elde edilen bağlanma kapasitesine ve baskılama faktörünün daha iyi değerlere sahip olduğunu söylemek mümkündür.

Çizelge 4.4. Manyetik nanopartiküllerin yüzey modifikasyonu ile hazırlanan çeşitli MIP sistemlerinin baskılama faktörlerinin ve bağlama kapasitelerinin karşılaştırılması.

Hedef Molekülü	Polimer matrisin bileşenleri	Polimerizasyon yöntemi	Bağlama Kapasitesi (mg.g ⁻¹)	Baskılama Faktörü	Referans
Oksitetrasiklin	Stiren, Metakrilik asit, DVB	Manyetik nanopartiküller üzerine yüzey baskılama	21,9*	1,72*	6
Tetrasiklin	Metakrilik asit, etilen glikol dimetakrilat	Manyetik nanopartiküller üzerine yüzey baskılama	35,2	2,55	91
Tetrasiklin	bovinserum albumin (BSA) ve dopamin	Manyetik nanopartiküller üzerine yüzey baskılama	38,48	2,01	98
Tetrasiklin	Metakrilik asit ve oktaviniil POSS	Manyetik nanopartiküller üzerine yüzey baskılama	15,88	5,09	99
Tetrasiklin	Stiren, DVB, glisidil metakrilat	Manyetik nanopartiküller üzerine misel ara yüzü polimerizasyonu	29,7	3,41	Bu çalışma

* İlgili çalışmadaki verilerden belirlenmiştir.

MIP@MNP'nin potansiyel bağlanması musluk suyunda ve çevresel su örneklerinde incelenmiştir. Ultra saf sudaki tetrasiklin alımı %83,2 olarak belirlenirken, ortamın karmaşıklığı ve baskılı bölgelerin bileşenler tarafından tıkanması nedeniyle çevresel su örneklerinde bağlanma kapasitesi önemli ölçüde azalmaktadır [97,99]. Buna rağmen modifiye edilmiş MNP'ler doğal sulardan tetrasiklini seçici olarak uzaklaştırmak için oldukça kullanışlıdır.



Şekil 4.18. Gerçek su numuneleri için MIP@MNP'nin yüzde bağlanması (eklenmiş tetrasiklin derişimi: 0,050 mg.mL⁻¹, inkübasyon süresi: 35 dakika, pH: 7, n: 3).

5. SONUÇLAR

Bu tez çalışmasında manyetik Fe_2O_3 nanoparçacıklar (MNP) üzerine tetrasiklin baskılı ince zarlar misel arayüzü polimerizasyon yöntemi kullanılarak modifiye edilmiştir.

Modifikasyon öncesinde ve sonrasında MNP'lerin kimyasal ve fiziksel özellikleri ayrıntılı olarak farklı spektroskopik ve mikroskopik yöntemler ile incelenmiştir. Buna ek olarak hazırlanan baskılama sisteminin bağlanma özellikleri koşullarda incelenmiş, elde edilen tüm veriler aşağıda özetlenmiştir.

- Yapılan modifikasyonun her aşamasında yüzeyde meydana gelen kimyasal değişimler ATR-FTIR ile incelenmiştir. UNDA ile modifiye edilmiş MNP'lerin (UNDA@MNP) spektrumundaki simetrik ve asimetrik COO^- gerilme pikleri UNDA'nın karboksilat grubu ile demir (III) oksit nanoparçacıklar arasında koordine kovalent bağ üzerinden bir etkileşim olduğunun ve buna bağlı olarak yüzeyde hemimisellerin oluşturulduğunun bir göstergesidir. Tetrasiklin baskılı polimerler ile modifiye edilen MNP'lerin (MIP@MNP) FTIR spektrumunda polimerizasyonundan sonra UNDA'dan kaynaklanan vinil gruplarının yok olduğu görülmüştür. Bu da polimerizasyonun başarılı bir şekilde gerçekleştiğinin bir göstergesidir.
- Modifikasyona bağlı olarak yüzeyin elementel bileşimindeki değişim XPS ile incelenmiştir. Tetrasiklin baskılı polimerler ile modifikasyon sonrasında demirin yüzdesi azalırken (%16'dan %1,90'a), karbon yüzdesi artmıştır (%36,7'den %85'e). Buna ek olarak MIP@MNP spektrumunda, tetrasiklin olmaksızın aynı reçete ile hazırlanan kontrol polimerlerinden (NIP@MNP) farklı olarak ağ yapı içindeki tetrasiklinin varlığı da yüzeydeki azot içeriği ile kanıtlanmıştır (%2.30). Karbon çekirdek spektrumlarının değerlendirilmesinde yüzeye kaplanan kopolimerin yapısında bulunan benzen halkasının $\pi-\pi^*$ geçişlerinden kaynaklı pik de görülmüştür.
- TGA ile yapılan termal karakterizasyon ile yüzeydeki modifikasyonun, yapılan gravimetrik analiz sonuçları ile uyumlu olarak, kütlece %34 olduğu görülmüştür.
- Fe_2O_3 ve MIP modifiye edilmiş Fe_2O_3 nanoparçacıkların XRD difraktomlarının son derece benzer olması yüzeyde oldukça ince bir tabaka şeklinde moleküler baskılı polimerlerin hazırlanabildiğinin bir kanıtı olmuştur.
- TEM resimlerine göre modifikasyona bağlı olarak MNP'lerin ortalama yarı çapının yaklaşık 35 nm'den 115 nm'ye kadar arttığını söylemek mümkündür.

- Modifikasyon sonrasında MNP'lerin kaplamaya bağlı olarak doyum manyetizasyon değerinin 65'ten 46 emu.g⁻¹'e düştüğü görülmüştür. Buna rağmen MIP@MNP'ler 1 dakika gibi kısa bir sürede ortamdan bir mıknatıs yardımı ile kolaylıkla toplanabilmektedir.
- Yapılan BET analizinde, modifikasyon sonrasında MNP'lerin beklendiği üzere yüzey alanlarının ve gözenek çaplarının arttığı görülmüştür.
- MIP@MNP'lerin tetrasiklin bağlama kapasiteleri farklı başlangıç pH değerlerinde incelenmiştir. Hedef molekül ile baskılı polimer arasındaki etkileşim π - π istiflenme ya da hidrofobik etkileşimlere dayandığı için bağlanma kapasitesinin ortam pH'ından etkilenmediği sonucuna varılmış ve diğer bağlanma çalışmalarının da aynı pH'de incelenmesine karar verilmiştir.
- Yapılan derişim taramasında hazırlanan sistemin bağlanma özellikleri bi-Langmuir modeline daha uygundur.
- MIP@MNP'lerin adsorpsiyon kinetiği incelendiğinde, adsorpsiyonun analit ile adsorban arasındaki kimyasal etkileşime dayalı olduğu yalancı ikinci derecen kinetiğe daha uygun olduğu görülmüştür.
- MIP@MNP'lerin özgül seçiciliği, tetrasiklin grubuna ait antibiyotiklerin bir karışımı kullanılarak incelenmiştir. Özgül bağlanmanın değerlendirilmesi amacıyla bu bileşikler için baskılama faktörleri TC, OTC, DC ve CTC için sırasıyla 3,41, 1,55, 1,52 ve 1,23 olarak hesaplanmıştır. Buna bağlı olarak hazırlanan baskılama sisteminin özgül seçiciliğinin oldukça tatmin edici olduğunu söylemek mümkündür.
- Misel ara yüzü polimerizasyon yöntemi ile hazırlanan MIP@MNP'lerin baskılama faktörü ve bağlanma performansları açısından daha önce yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında, bu çalışmanın yarışmalı bağlanma çalışmalarında elde edilen bağlanma kapasitesi ve baskılama faktörünün daha iyi değerlere sahip olduğunu söylemek mümkündür.
- Son olarak çalışmanın temel amacı olan gerçek su örneklerinden tetrasiklini seçimli olarak uzaklaştırmak amacıyla, farklı bölgelerden toplanan su örneklerinde MIP@MNP'lerin bağlama kapasiteleri incelenmiştir. MIP@MNP'ler için tetrasiklin adsorpsiyon yüzdeleri ultra saf su, musluk suyu ve doğal su örnekleri için sırasıyla 83,2, 66,3, 54,7 ve 51,5 olarak belirlenmiştir.

Yapılan literatür araştırmasında moleküler baskılı polimerlerin daha önce misel arayüzey polimerizasyon yöntemi kullanılarak hazırlandığı bir başka çalışmaya rastlanmamıştır. Buna dayanarak yapılan çalışmanın misel arayüzü polimerizasyon yöntemi ile moleküler baskılı polimerlerin hazırlanması alanındaki ilk çalışma olduğunu söylemek mümkündür.



KAYNAKLAR

- [1] M. Liu, Y. Li, S. Lin, X. Dong, Determination of tetracycline residues in lake water by on-line coupling of molecularly imprinted solidphase extraction with liquid chromatography, *Anal. Methods* 6 **(2014)** 9446.
- [2] W. Gao, P. Li, S. Qin, Z. Huang, Y. Cao, X. Liu, A highly sensitive tetracycline sensor based on a combination of magnetic molecularly imprinted polymer nanoparticles and surface plasmon resonance detection, *Microchimica Acta*, 186 **(2019)** 637.
- [3] H. Wang, H. Zhao, X. Quan, S. Chen, Determination of Tetracycline Using Molecularly Imprinted Polymer Modified Carbon Nanotube-Nanoparticles Electrode, *Electroanalysis* 23, No:8 **(2011)** 1863.
- [4] T. Jing, Y. Wang, Q. Dai, H. Xia, J. Niu, Q. Hao, S. Mei, Y. Zhou, Preparation of mixed-templates molecularly imprinted polymers and investigation of the recognition ability for tetracycline antibiotics, *Biosensors and Bioelectronics* 25 **(2010)** 2218.
- [5] X. Hua, J. Pan, Y. Hu, Y. Huo, G. Li, Preparation and evaluation of solid-phase microextraction fiber based on molecularly imprinted polymers for trace analysis of tetracyclines in complicated samples, *Journal of Chromatography A*, 1188 **(2008)** 97.
- [6] L. Chen, J. Liu, Q. Zeng, H. Wang, A. Yu, H. Zhang, L. Ding, Preparation of magnetic molecularly imprinted polymer for the separation of tetracycline antibiotics from and tissue samples, *Journal of Chromatography A*, 1216 **(2009)** 3710.
- [7] M. Sánchez-Polo, I. Velo-Gala, Jesús J. López-Peñalver, J. Rivera-Utrilla, Molecular imprinted polymer to remove tetracycline from aqueous solutions, *Microporous and Mesoporous Materials*, 203 **(2015)** 32.
- [8] R. Suedee, T. Srichana, T. Chuchome, U. Kongmark, Use of molecularly imprinted polymers from a mixture of tetracycline and its degradation products to produce affinity membranes for the removal of tetracycline from water, *Journal of Chromatography B*, 811 **(2004)** 191.
- [9] G. Wulff, R. Grobe-Einsler, A. Sarhan, Enzyme-analogue built polymers, on the specificity distribution of chiral cavities prepared in synthetic polymers, *Macromol. Chem.* 178 **(1977)** 2817.
- [10] G. Wulff, A. Sarhan, Macromolecular colloquim, *Angevv. Chem. Int. Ed. Engl.* 11 **(1972)** 341.
- [11] K. Mosbach, R. Arshady, Synthesis of substrate-selective polymers by host–guest polymerization, *Makromol. Chem.* 182 **(1981)** 687.
- [12] E. Tamahkar, M. Bakhshpour, A. Denizli, Molecularly imprinted composite bacterial cellulose nanofibers for antibiotic release, *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition* 30:6 **(2019)** 450.
- [13] L. Li, Z. Li, L. Jia, Molecularly imprinted polymer functionalized silica nanoparticles for enantioseparation of racemic tryptophan in aqueous solution. *Microchim Acta*, **(2020)** 187.

- [14] M.A. Söylemez, O. Güven, Detailed positron annihilation lifetime spectroscopic investigation of atrazine imprinted polymers grafted onto PE/PP non-woven fabrics, *J Mol Recognit.* 31:e (2018) 2676.
- [15] R.J. Ansell, K. Mosbach, Magnetic molecularly imprinted polymer beads for drug radioligand binding assay, *Analyst*, 123 (1998) 1611.
- [16] P. Yáñez-Sedeño, S. Campuzano, J.M. Pingarrón, Electrochemical sensors based on magnetic molecularly imprinted polymers: A review, *Analytica Chimica Acta*, 960 (2017) 1.
- [17] Z. Iskierko, P. Sindhu Sharma, K. Bartold, A. Pietrzyk-Le, K. Noworyta, W. Kutner, Molecularly imprinted polymers for separating and sensing of macromolecular compounds and microorganisms, *Biotechnology Advances* 34 (2016) 30.
- [18] N. Zhu, H. Ji, P. Yu, J. Niu, M.U. Farooq, M.W. Akram, I.O. Udego, H. Li, X. Niu, Surface Modification of Magnetic Iron Oxide Nanoparticles, *Nanomaterials* 8 (2018) 810.
- [19] E.E. Urena-Benavides, E.L. Lin, E.L. Foster, Z. Xue, M.R. Ortiz, Y. Fei, E.S. Larsen, A.A. Kmetz, II; B.A. Lyon, E. Moaseri, et al. Low Adsorption of Magnetite Nanoparticles with Uniform Polyelectrolyte Coatings in Concentrated Brine on Model Silica and Sandstone. *Ind. Eng. Chem. Res.* 55 (2016) 1522.
- [20] X.A. Zhang, W. Lin, S. Chen, H. Xu, H. Gu, Development of a Stable Dual Functional Coating with Low Non-specific Protein Adsorption and High Sensitivity for New Superparamagnetic Nanospheres. *Langmuir* 27 (2011) 13669.
- [21] Y. Chen, Z. Xiong, L. Zhang, J. Zhao, Q. Zhang, L. Peng, W. Zhang, M. Ye, H. Zou, Facile synthesis of zwitterionic polymer-coated core-shell magnetic nanoparticles for highly specific capture of N-linked glycopeptides. *Nanoscale* 7 (2015) 3100.
- [22] M. von der Lüh, A. Weidner, S. Dutz, and F. H. Schacher, Reversible Electrostatic Adsorption of Polyelectrolytes and Bovine Serum Albumin onto Polyzwitterion-Coated Magnetic Multicore Nanoparticles: Implications for Sensing and Drug Delivery, *ACS Appl. Nano Mater.* 1, 1, (2018) 232.
- [23] J. Wu, J.H. Harwell, E.A. O'Rear, Two-Dimensional Reaction Solvents: Surfactant Bilayers in the Formation of Ultrathin Films *Langmuir* 3 (1987) 531.
- [24] N. Yooprasert, T. Pongprayoon, P. Suwanmala, K. Hemvichian, G. Tumcharern, "Radiation-induced admicellar polymerization of isoprene on silica: Effects of surfactant's chain length", *Chemical Engineering Journal*, 156 (2010) 193.
- [25] S. S. Sakhalkar, D. E. Hirt, "Admicellar polymerization of polystyrene on glass fibers", *Langmuir*, 11, (1995) 3369.
- [26] S. Boufi, A. Gandini, Formation of polymeric films on cellulosic surfaces by admicellar polymerization, *Cellulose* 00 (2002) 1.
- [27] T. Pongprayoon, N. Yanumet, E. A. O'Rear, "Admicellar polymerization of styrene on cotton, *Journal of Colloid and Interface Science* 249, (2002) 227.
- [28] C. Lai, J. H. Harwell, and E. A. O'Rear, "Formation of poly(tetrafluoroethylene) thin films on alumina by admicellar polymerization", *Langmuir* 11 (1995) 905.
- [29] P.M. Karlsson, B. Neo, E.K. Holmberg, Admicellar polymerization of methyl methacrylate on aluminum pigments, *Journal of Colloid and Interface Science*, 337, Issue 2 (2009) 364.

- [30] L. Xu, H. Zhang, P. Xiong, Q. Zhu, C. Liao, G. Jiang, Occurrence, fate, and risk assessment of typical tetracycline antibiotics in the aquatic environment: A review, *Science of the Total Environment* 753 (2021) 141975
- [31] M. Topal, E.I. Arslan Topal, Occurrence and fate of tetracycline and degradation products in municipal biological wastewater treatment plant and transport of them in surface water, *Environmental Monitoring and Assessment*, 187 (2015) 750.
- [32] M. Andaç, G. Baydemir, A. Denizli, Molecularly imprinted polymers as a tool for biomolecule separation, in book: *Nanoscale Fabrication, Optimization, Scale-Up and Biological Aspects of Pharmaceutical Nanotechnology* Ankara, Book Chapter 13, (2018).
- [33] A. Mujahid, F.L. Dickert, *Molecularly Imprinted Polymers: Principle, Design, and Enzyme-Like Catalysis*, Amsterdam, Book Chapter 5, (2015).
- [34] G. Wulff, W. Vesper, R. Grobe-Einsler, A. Sarhan, Enzyme-analogue built polymers 4. on the synthesis of polymers containing chiral cavities and their use for the resolution of racemates, *Die Makromolekulare Chemie*, 178 (1977) 2799.
- [35] G. Wulff, J. Haarer, Enzyme-analogue built polymers, 29. the preparation of defined chiral cavities for the racemic resolution of free sugars. *Die Makromolekulare Chemie*, 192 (1991) 1329.
- [36] G. Wulff, S. Schauhoff, Enzyme-analog-built polymers. 27. racemic resolution of free sugars with macroporous polymers prepared by molecular imprinting selectivity dependence on the arrangement of functional groups versus spatial requirements, *The Journal of Organic Chemistry*, 56 (1991) 395.
- [37] A. Sarhan, G. Wulff, Enzyme-analogue built polymers, 13. on the introduction of amino- and boronic acid groups into chiral polymer cavities, *Die Makromolekulare Chemie*, 183 (1982) 85.
- [38] K. J. Shea, G. J. Stoddard, D. M. Shavelle, F. Wakui, R. M. Choate, Synthesis and characterization of highly crosslinked poly(acrylamides) and poly(methacrylamides) a new class of macroporous polyamides, *Macromolecules*, 23 (1990) 4497.
- [39] K. Mosbach, Molecular imprinting, *Trends in Biochemical Sciences*, 19 (1994) 9.
- [40] R. Arshady, K. Mosbach., Synthesis of substrate-selective polymers by host-guest polymerization, *Die Makromolekulare Chemie*, 182, (1981) 687.
- [41] B. Sellergren, M. Lepistoe, K. Mosbach, Highly enantioselective and substrate-selective polymers obtained by molecular imprinting utilizing noncovalent interactions. NMR and chromatographic studies on the nature of recognition, *Journal of the American Chemical Society*, 110 (1988) 5853.
- [42] F. L. Dickert, M. Tortschanoff, W. E. Bulst, G. Fischerauer. Molecularly imprinted sensor layers for the detection of polycyclic aromatic hydrocarbons in water, *Analytical Chemistry*, 71 (1999) 4559.
- [43] C. Baggiani, G. Giraudi, C. Giovannoli, A. Vanni, F. A Trotta, A molecularly imprinted polymer for the pesticide bentazone, *Analytical Communications*, 36 (1999) 263.

- [44] M. J. Whitcombe, M. E. Rodriguez, P. Villar, E. N. Vulfson, A new method for the introduction of recognition site functionality into polymers prepared by molecular imprinting: synthesis and characterization of polymeric receptors for cholesterol, *Journal of the American Chemical Society*, 117 **(1995)** 7105.
- [45] M.A. Söylemez, O. Güven, Detailed positron annihilation lifetime spectroscopic investigation of atrazine imprinted polymers grafted onto PE/PP non-woven fabrics, *Journal of Molecular Recognition*, 31 **(2018)** e2676.
- [46] B. Fresco-Cala, A.D. Batista, S. Cárdenas, Molecularly imprinted polymer micro- and nano-particles: a review, *Molecules*, 25 **(2020)** 4740.
- [47] D. Cunliffe, A. Kirby, C. Alexander, Advanced drug delivery reviews molecularly imprinted drug delivery systems, 57 **(2005)** 1836.
- [48] L. Wu, A. Mendoza-Garcia, Q. Li, S. Sun, Organic phase syntheses of magnetic nanoparticles and their applications, *Chemical Reviews*, 116 **(2016)** 10473.
- [49] C. Dong, H. Shi, Y. Han, Y. Yang, R. Wang, J. Men, Molecularly imprinted polymers by the surface imprinting technique, *European Polymer Journal*, 145 **(2021)** 110231.
- [50] S. Ansari, Application of magnetic molecularly imprinted polymer as a versatile and highly selective tool in food and environmental analysis: Recent developments and trends, *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 90 **(2017)** 89.
- [51] X. Ding, P.A. Heiden, Recent developments in molecularly imprinted nanoparticles by surface imprinting techniques, *Macromolecules Materials and Engineering*, 299 **(2014)** 268.
- [52] Y. L. Liu, Y. Y. Huang, J. Z. Liu, W. Z. Wang, G. Q. Liu, R. Zhao, Superparamagnetic surface molecularly imprinted nanoparticles for water-soluble pefloxacin mesylate prepared via surface initiated atom transfer radical polymerization and its application in egg sample analysis, *Journal of Chromatography A*, 1246 **(2012)** 15.
- [53] H. F. Men, H. Q. Liu, Z. L. Zhang, J. Huang, J. Zhang, Y. Y. Zhai, L. Li, Synthesis, properties and application research of atrazine Fe₃O₄@SiO₂ magnetic molecularly imprinted polymer, *Environmental Science and Pollution Research*, 19 **(2012)** 2271.
- [54] L.M. Chang, S.N. Chen, X. Li, Synthesis and properties of core-shell magnetic molecular. imprinted polymers, *Applied Surface Science*, 258 **(2012)** 6660.
- [55] X. Kong, R. X. Gao, X. W. He, L. X. Chen, Y. K. Zhang, Synthesis and characterization of the core-shell magnetic molecularly imprinted polymers (Fe₃O₄@MIPs) adsorbents for effective extraction and determination of sulfonamides in the poultry feed, *Journal of Chromatography A*, 1245 **(2012)** 8.
- [56] J. F. Scamehorn, R. S. Schechter, W. H. Wade, Adsorption of surfactants on mineral oxide surfaces from aqueous solutions: I: Isomerically pure anionic surfactants, *Journal of Colloid and Interface Science*, 85 **(1982)** 463.
- [57] Cheng Gu, K. G. Karthikeyan, Interaction of tetracycline with aluminum and iron hydrous oxides, *Environmental Science & Technology*, 39, **(2005)** 2660.
- [58] K. Nishio, Y. Masaike, M. Ikeda, H. Narimatsu, N. Gokon, S. Tsubouchi, M. Hatakeyama, S. Sakamoto, N. Hanyu, A. Sandhu, H. Kawaguchi, M. Abe, H. Handa, Development of novel magnetic nano-carriers for high-performance affinity purification, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 64 **(2008)** 162.

- [59] W. Cai, R.B. Gupta, Molecularly-imprinted polymers selective for tetracycline binding, *Separation and Purification Technology*, 35 (2004) 215.
- [60] J. Kong, Y. Wang, C. Nie, D. Ran, X. Jia, Preparation of magnetic mixed-templates molecularly imprinted polymer for the separation of tetracycline antibiotics from egg and honey samples, *Analytical Methods*, 4 (2012) 1005.
- [61] J. Dai, Z. Zhou, C. Zhao, X. Wei, X. Dai, L. Gao, Versatile method to obtain homogeneous imprinted polymer thin film at surface of superparamagnetic nanoparticles for tetracycline binding, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 53 (2014) 7157.
- [62] J. Dai, X. Wei, Z. Cao, Z. Zhou, P. Yu, J. Pan, T. Zou, C. Li, Highly controllable imprinted polymer nanoshell at the surface of magnetic halloysite nanotubes for selective recognition and rapid adsorption of tetracycline, *RSC Advances*, 4 (2014) 7967.
- [63] L. Zhang, L. Chen, Fluorescence probe based on hybrid mesoporous silica/quantum dot/molecularly imprinted polymer for detection of tetracycline, *ACS Applied Materials & Interfaces*, 8 (2016) 16248.
- [64] D. Liu, N. Song, W. Feng, Q. Jia, Synthesis of graphene oxide functionalized surface-imprinted polymer for the preconcentration of tetracycline antibiotics, *RSC Advances*, 6 (2016) 11742.
- [65] M.X. Feng, G.N. Wang, K. Yang, H.Z. Liu, J.P. Wang, Molecularly imprinted polymer-high performance liquid chromatography for the determination of tetracycline drugs in animal derived foods, *Food Control*, 69 (2016) 171.
- [66] H. Li, L. Zhao, Y. Xu, T. Zhou, H. Liu, N. Huang, J. Ding, Y. Li, Single-hole hollow molecularly imprinted polymer embedded carbon dot for fast detection of tetracycline in honey, *Talanta*, 185 (2018) 542.
- [67] J.F. Aguilar, J.M. Miranda, J.A. Rodriguez, M.E. Paez-Hernandez, I.S. Ibarra Selective removal of tetracycline residue in milk samples using a molecularly imprinted polymer, *Journal of Polymer Research*, 27 (2020) 176.
- [68] T. Nawaz, M. Ahmad, J. Yu, S. Wang, T. Wei, A recyclable tetracycline imprinted polymeric SPR sensor: in synergy with itaconic acid and methacrylic acid, *New Journal of Chemistry*, 45 (2021) 3102.
- [69] Y.K. Lv, J.Q. Zhang, Z.Y. Guo, W.C. Wang, B.H. Li, Molecularly imprinted solid-phase extraction of tetracyclines residue from milk using internal-surface reversed-phase hybrid composite packing materials, *Asian Journal of Chemistry*, 26 (2014) 3541.
- [70] C. Kaymaz Kuşcuoğlu, H. Güner, M. Akbulut Söylemez, O. Güven, M. Barsbay, A smartphone-based colorimetric PET sensor platform with molecular recognition via thermally initiated RAFT-mediated graft copolymerization, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 296 (2019) 126653.
- [71] S. Nag, A. Roychowdhury, D. Das, S. Mukherjee, Synthesis of α -Fe₂O₃-functionalised graphene oxide nanocomposite by a facile low temperature method and study of its magnetic and hyperfine properties, *Materials Research Bulletin* 74 (2016) 109.

- [72] B. Meesaragandla, D. Sarkar, V. Mahalingam, Methylene Blue-Loaded Upconverting Hydrogel Nanocomposite: Potential Material for Near-Infrared Light-Triggered Photodynamic Therapy Application, *ACS Omega* 4 (2019) 3169.
- [73] M.K. Trivedi, A. Branton, D. Trivedi, G. Nayak, K. Bairwa, S. Jana, Spectroscopic Characterization of Disulfiram and Nicotinic Acid after Biofield Treatment, *Journal of Analytical and Bioanalytical Techniques*, 6 (2015) 265.
- [74] L. Zhang, R. He, H.-C. Gu, Oleic acid coating on the monodisperse magnetite nanoparticles, *Applied Surface Science*, 253 (2006) 2611.
- [75] G.B. Deacon, R.J. Philipps, Relationships between the carbon-oxygen stretching frequencies of carboxylate complexes and the type of carboxylate coordination. *Coordination Chemistry Reviews*, 33 (1980) 227.
- [76] S. Masur, B. Zingsem, T. Marzi, R. Meckenstock, M. Farle, Characterization of the oleic acid/iron oxide nanoparticle interface by magnetic resonance, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 415 (2016) 8.
- [77] J. Chang, X. Guan, S. Pan, M. Jia, Y. Chen, H. Fan, Sulfonated poly(styrene-divinylbenzene-glycidyl methacrylate)-capsulated magnetite nanoparticles as a recyclable catalyst for one-step biodiesel production from high free fatty acid-containing feedstocks, *New Journal of Chemistry*, 42 (2018) 13074.
- [78] K.-H. Dostert, C.P. O'Brien, W. Liu, W. Riedel, A. Savara, A. Tkatchenko, S. Schauermaier, H.-J. Freund, Adsorption of isophorone and trimethyl-cyclohexanone on Pd(111): A combination of infrared reflection absorption spectroscopy and density functional theory studies, *Surface Science*, 650 (2016) 149.
- [79] D.D. Fazullin, G. Mavrin, M. Sokolov and I. Shaikhiev, Infrared Spectroscopic Studies of the PTFE and Nylon Membranes Modified Polyaniline, *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, 9 (2014) 242.
- [80] T. Xu, Z. Tang, J. Zhu, Synthesis of Polylactide-graft-Glycidyl Methacrylate Graft Copolymer and its Application as a Coupling Agent in Polylactide/Bamboo Flour Biocomposites, *Journal of Applied Polymer Science*, 125 (2012) 622.
- [81] A. Zengin, E. Yildirim, U. Tamer, T. Caykara, Molecularly imprinted superparamagnetic iron oxide nanoparticles for rapid enrichment and separation of cholesterol, *Analyst*, 138 (2013) 7238.
- [82] L. Wegewitz, A. Prowald, J. Meuthen, S. Dahle, O. Höfft, F. Endres, W. Maus-Friedrichs, Plasma chemical and chemical functionalization of polystyrene colloidal crystals, *Physical Chemistry Chemical Physics*, 16 (2014) 18261.
- [83] R. Sadri, M. Hosseini, S.N. Kazi, S. Bagheri, N. Zubir, K.H. Solangi, T. Zaharinie, A. Badarudin, A bio-based, facile approach for the preparation of covalently functionalized carbon nanotubes aqueous suspensions and their potential as heat transfer fluids, *Journal of Colloid and Interface Science*, 504 (2017) 115.
- [84] D. Wilson, M. A. Langell, XPS analysis of oleylamine/oleic acid capped Fe₃O₄ nanoparticles as a function of temperature, *Applied Surface Science*, 303 (2014) 6.
- [85] Q. Xu, Z. Zhang, X. Song, S. Yuan, Z. Qiu, H. Xu, B. Cao, Improving the triethylamine sensing performance based on Debye length: A case study on α -Fe₂O₃@NiO(CuO) core-shell nanorod sensor working at near room-temperature, *Sensors and Actuators B*, 245 (2017) 375.

- [86] J.-C. Wang, J. Ren, H.-C. Yao, L. Zhang, J.-S. Wang, S.-Q. Zang, L.-F. Han, Z.-J. Li, Synergistic photocatalysis of Cr(VI) reduction and 4-Chlorophenol degradation over hydroxylated α -Fe₂O₃ under visible light irradiation, *Journal of Hazardous Materials*, 311 (2016) 11.
- [87] M. Cano, K. Sbargoud, E. Allard, C. Larpent, Magnetic separation of fatty acids with iron oxide nanoparticles and application to extractive deacidification of vegetable oils, *Green Chemistry*, 14 (2012) 1786.
- [88] F. Ozel, H. Kockar, S. Beyaz, O. Karaagac, T. Tanrisever, Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: effect of iron oleate precursors obtained with a simple way, *J Mater Sci: Mater Electron*, 4 (2013) 23073.
- [89] Y.J. Kim, Y.D. Liu, Y. Seo, H.J. Choi, Pickering-emulsion-polymerized polystyrene/Fe₂O₃ composite, particles and their magnetoresponsive characteristics, *Langmuir*, 29 (2013) 4959.
- [90] X. Meng, Z. He, J. Zhao, Y. Lin, X. Liu, D. Li, J. Li, and X. Qiu, Oleic Acid Surface Modification in the Preparation of Magnetic Nanoparticles by a Chemically Induced Transition, *IEEE Transactions on Magnetics*, 54 (2018) 1.
- [91] W. Gao, J. Li, P. Li, Z. Huang, Y. Cao, X. Liu, Preparation of magnetic molecularly imprinted polymer (MMIP) nanoparticles (NPs) for the selective extraction of tetracycline from milk, *Analytical Letters*, 53 (2020) 1097.
- [92] D. Xiao, P. Dramou, N. Xiong, H. He, D. Yuan, H. Dai, H. Li, X. He, J. Peng, N. Li, Preparation of molecularly imprinted polymers on the surface of magnetic carbon nanotubes with a pseudo template for rapid simultaneous extraction of four fluoroquinolones in egg samples, *Analyst*, 138 (2013) 3287.
- [93] S.R. Shafqat, S.A. Bhawani, S. Bakhtiar, M.N. Mohamad Ibrahim, Synthesis of molecularly imprinted polymer for removal of Congo red, *BMC Chemistry*, 14 (2020) 27.
- [94] R.J. Umpleby, S.C. Baxter, Y. Chen, R.N. Shah, K.D. Shimizu, Characterization of molecularly imprinted polymers with the langmuir–freundlich isotherm, *Analytical Chemistry*, 73 (2001) 4584.
- [95] C. Periasamy, K. Namasivayam, Process Development for Removal and Recovery of Cadmium from Wastewater by a Low-Cost Adsorbent: Adsorption Rates and Equilibrium Studies, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 33 (1994) 317.
- [96] W.L. Guo, W. Hu, J.M. Pan, H.C. Zhou, W. Guan, X. Wang, J.D. Dai, L.C. Xu, Selective adsorption and separation of BPA from aqueous solution using novel molecularly imprinted polymers based on kaolinite/Fe₃O₄ composites, *Chemical Engineering Journal*, 171 (2011) 603.
- [97] M.A. Söylemez, O. Güven, Radiation induced in-situ synthesis of membranes for removal of 2,4-dichlorophenoxy acetic acid from real water samples, *Radiation Physics and Chemistry*, 171 (2020) 108708.
- [98] Y. Xu, Y. H. Tang, Y. Y. Zhao, R. X. Gao, J. J. Zhang, D. L. Fu, Z. L. Li, H. C. Li, and X. S. Tang. Bifunctional monomer magnetic imprinted nanomaterials for selective separation of tetracyclines directly from milk samples. *Journal of Colloid and Interface Science* 515 (2018) 18–26.

- [99] R. F. Peng, Z. Q. Zhou, Q. Wang, Q. W. Yu, X. X. Yan, H. X. Qin, Y. Y. Lei, H. B. He, L. Q. Luo, and Q. Wang. An investigation of template anchoring strategy for molecularly imprinting materials based on nanomagnetic polyhedral oligomeric silsesquioxanes composites, *Journal of Chromatography A*, 1597 **(2019)** 28.



EKLER

EK 1 - Tezden Türetilmiş Yayınlar

Meshude Akbulut Söylemez, Berk Öztürk Kemaloğulları, Surface modification of magnetic nanoparticles via admicellar polymerization for selective removal of tetracycline from real water samples, New J. Chem. 2021, 45, 6415-6423

