

**T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
NANOBİLİM VE NANOMÜHENDİSLİK ANABİLİM DALI**

**ANTİBİYOTİK BASKILANMIŞ POLİMER NANOPARTİKÜL
YÜKLENMİŞ YARA ÖRTÜSÜ GELİŞTİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

NECLA YÜCEL

AĞUSTOS 2021

T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
NANOBİLİM ve NANOMÜHENDİSLİK ANABİLİM DALI

ANTİBİYOTİK BASKILANMIŞ POLİMER
NANOPARTİKÜL YÜKLENMİŞ YARA ÖRTÜSÜ
GELİŞTİRİLMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

NECLA YÜCEL

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. HASAN KÖTEN

EŞ DANIŞMAN

DR. ÖĞR. ÜYESİ PINAR ÇAKIR HATIR

AĞUSTOS 2021

ONAY

Necla YÜCEL tarafından hazırlanan “ANTİBİYOTİK BASKILANMIŞ POLİMER NANOPARTİKÜL YÜKLENMİŞ YARA ÖRTÜSÜ GELİŞTİRİLMESİ” başlıklı bu yüksek lisans tezi, Nanobilim ve Nanomühendislik Anabilim Dalında hazırlanmış ve 16/08/2021 tarihinde yapılan savunma sonucunda aşağıda isimleri bulunan jürimiz tarafından kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Hasan KÖTEN

.....

Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Tez Eş Danışmanı:

Dr. Öğr. Üyesi Pınar ÇAKIR HATIR

.....

Kurumu: İstanbul Arel Üniversitesi

Üyeler:

Prof. Dr. Sevda AVCI

.....

Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Doç. Dr. Gökhan ÇAYLI

.....

Kurumu: İstanbul Üniversitesi

Tez Savunma Tarihi: / / 202...

BİLDİRİM

Hazırladığım tezin tamamen kendi çalışmam olduğunu, akademik ve etik kuralları gözeterek çalıştığımı ve her alıntıya kaynak gösterdiğimi taahhüt ederim.

Necla YÜCEL

Danışmanlığını yaptığım işbu tezin tamamen öğrencinin çalışması olduğunu, akademik ve etik kuralları gözeterek çalıştığını taahhüt ederim.

Doç. Dr. Hasan KÖTEN

Sevgili Aileme...

TEŞEKKÜR

Tez süresi boyunca bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, tezimin kapsamı dışında farklı alanlarda da çalışmalar yürütmemde yardımcı olan sevgili danışmanım Makine Mühendisliği bölümünden Doç. Dr. Hasan KÖTEN hocama teşekkürlerimi sunarım.

Eş danışmanlığımı kabul ederek bana sunmuş olduğu tüm imkanlarla beraber hayata ve bilime olan sevgisiyle akademik hayatıma ışık tutan, tezimin konu seçiminden yürütülmesine kadar her aşamasında değerli fikirleri ile bana yol gösteren ve beni Bioinspired Fonksiyonel Polimerler ve Nanomalzemeler Laboratuvarı (BIOFUNLAB) Araştırma grubunun bir üyesi yapan çok kıymetli hocam Dr. Öğr. Üyesi Pınar ÇAKIR HATIR'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar çalışmalarında bana yardımlarını esirgemeyen İstanbul Arel Üniversitesi BIOFUNLAB Araştırma grubuna teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince İstanbul Arel Üniversitesi Polimer Teknolojiler ve Kompozit Uygulama ve Araştırma Merkezi'nin (ArelPOTKAM) kapılarını sonuna kadar açan Doç. Dr. Yeşim Müge ŞAHİN hocama, birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve deneylerimi paylaşarak tezimin tamamlanmasında katkıları bulunan Kimya Teknolojileri Uzmanı Demet SEZGİN MANSUROĞLU ve Malzeme Teknolojileri Uzmanı Erdi BULUŞ'a çok teşekkür ederim.

Yıldız Teknik Üniversitesi, Biyomühendislik bölümü bünyesindeki Prof. Dr. Mamed MUSTAFAEV AKDESTE Biyopolimerler ve Sentetik Aşılar Laboratuvarı ile Biyonanoteknoloji ve Biyosensörler Laboratuvarı imkanlarından yararlanmamı sağlayan, bilgi ve deneyimleri ile bana destek olan değerli hocam Doç. Dr. Serap DERMAN'a teşekkürlerimi sunarım. Tezimde kullandığım yenilenebilir fonksiyonel monomerleri tedarik eden İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Mühendislik Fakültesi, Mühendislik Bilimleri Bölümünden Doç. Dr. Gökhan ÇAYLI hocama teşekkür ederim.

Beni her zaman dinleyen, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve birlikte verimli bilimsel tartışmalar yaptığımız değerli arkadaşlarıma ve ayrıca İstanbul Medeniyet

Üniversitesi Nanobilim ve Nanomühendislik bölümünden sevgili arkadaşım Özge KAMACI'ya çok teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca her zaman yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen çok kıymetli aileme binlerce kez teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışmasının bir kısmı EuroNanoMedIII programı altında 4NanoEARDRUM projesi kapsamında yürütülmüş olup, TÜBİTAK tarafından 217S071 proje no ile desteklenmiştir.

Ağustos, 2021

Necla YÜCEL

İÇİNDEKİLER

ONAY	i
BİLDİRİM.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SEMBOLLER.....	ix
KISALTMALAR	x
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xii
ÖZET.....	xiv
ABSTRACT.....	xvi
1. GİRİŞ	1
2. LİTERATÜR TARAMASI	3
2.1 Moleküler Baskılama Tekniğı.....	3
2.2 Moleküler Baskılanmış Polimerler (MIP'ler)	4
2.3 Polimer Nanopartiküller.....	5
2.4 Moleküler baskılanmış polimer nanopartiküller (MIPnp'ler)	5
2.4.1 MIP sentezinin ilk aşaması: Ön kompleksleşme (pre-polimerizasyon). 6	
2.4.1.1 Kovalent etkileşim	6
2.4.1.2 Kovalent olmayan etkileşim	7
2.4.1.3 Yarı-kovalent etkileşim.....	8
2.4.1.4 Hesaplamalı yaklaşım	9
2.4.2 MIP'lerin hazırlanmasında kullanılan reaktifler	9
2.4.2.1 Çapraz bağlayıcılar	9
2.4.2.2 Başlatıcılar	11
2.4.2.3 Kalıp molekül ve fonksiyonel monomerler	11
2.4.2.4 Çözücüler (Porojen).....	15
2.4.3 MIPnp'lerin üretiminde uygulanan başlıca sentez yöntemleri.....	15
2.4.3.1 Ögütülmüş yığın polimerizasyonu.....	16
2.4.3.2 Çökeltme (Presipitasyon) polimerizasyonu	16
2.4.3.3 Emülsiyon polimerizasyonu	16
2.5 İlaç salımı	17
2.5.1 MIPnp'ler ile kontrollü ilaç salımı	17
2.6 Sipprofloksasin (CIPRO)	19

2.7	Yara örtüleri	20
3.	GEREÇ ve YÖNTEM	22
3.1	Gereç	22
3.1.1	Kimyasallar	22
3.1.2	Cihazlar	23
3.2	Yöntem.....	24
3.2.1	Foto-polimerizasyon yöntemi ve MAA monomeri ile MIP ve NIP sentezi.....	24
3.2.2	Termal polimerizasyon yöntemi ve MAA monomeri ile MIP ve NIP sentezi.....	26
3.2.3	Çökeltme (Presipitasyon) polimerizasyon tekniği ve GC3 monomeri ile MIPnp'lerin sentezi.....	27
3.2.3.1	GC3 monomeri ile MIP ve NIP'lerin sentezi	27
3.2.3.1.1	MIP ve NIP'in sentez basamakları.....	28
3.2.3.1.2	%0,5 Başlatıcı oranı	29
3.2.3.1.3	%2 Başlatıcı oranı	29
3.2.3.1.4	%5 Başlatıcı oranı	30
3.2.3.1.5	%1 Başlatıcı oranı	30
3.2.4	Yıkama prosesi.....	32
3.2.4.1	Jel formdaki MIP ve NIP'lerden kalıp molekülün uzaklaştırılması.....	32
3.2.4.2	Partikül formdaki MIPnp ve NIPnp'lerden kalıp molekülün uzaklaştırılması.....	32
3.2.5	Adsorpsiyon Testi	33
3.2.5.1	pH etkisi.....	34
3.2.5.2	Santrifüj etkisi.....	34
3.2.6	Kalıp molekül yükleme.....	35
3.2.7	Salım çalışmaları.....	35
3.2.8	Degradasyon (Bozunma) testi	37
3.2.9	MIPnp-NIPnp yüklenmiş nanoliflerin hazırlanması	38
3.3	Karakterizasyon İşlemleri	39
3.3.1	Fourier Transform Infrared Spectrofotometre (FTIR)	39
3.3.2	Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)	40
3.3.3	Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM).....	41
3.3.4	UV-vis spektrofometre.....	41
3.3.5	Zeta boyut analizi.....	41
3.3.6	Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC).....	42

3.3.7	Termal Gravimetrik Analiz (TGA)	42
4.	BULGULAR ve TARTIŞMA	42
4.1	Reaksiyon Verim Değerleri.....	42
4.1.1	GC3 ile sentezlenen MIP ve NIP'lerin verim değerleri.....	43
4.1.2	GC3 ile sentezlenen MIP ve NIP'lerin verim değerleri.....	45
4.2	Karakterizasyon.....	46
4.2.1	FTIR analizi	46
4.2.1.1	GC3 ile sentezlenen MIP ve NIP nanopartiküllerin FTIR spektrumları.....	46
4.2.1.2	MIPnp ve NIPnp immobilize edilmiş PVA nanoliflerin FTIR spektrumları.....	47
4.3	SEM analizi.....	49
4.3.1	MIPnp ve NIPnp'lerin SEM analizi	49
4.3.2	MIPnp ve NIPnp immobilize edilmiş PVA nanoliflerin SEM analizi	50
4.4	TEM analizi.....	51
4.5	Zeta boyut analizi	52
4.6	Termal analiz.....	54
4.6.1	TGA analizi	54
4.6.2	DSC analizi	55
4.7	Kalibrasyon	57
4.7.1	Bağlanma ve yüklenme oranları.....	57
4.7.1.1	NP_3 polimerlerinin bağlanma sonuçları	58
4.7.1.2	GC3 ile sentezlenen polimerlerin bağlanma sonuçları.....	59
4.7.1.2.1	Farklı pH ortamlarının bağlanmaya etkisi.....	60
4.7.1.2.2	Santrifüjleme Süresinin Bağlanmaya Etkisi.....	61
4.7.1.2.3	MIPnp-NIPnp immobilize edilmiş PVA fiberlerinin bağlanma değerleri.....	62
4.8	In vitro ilaç salımı	64
4.9	Bozunma (Biyodegradasyon) analizi	65
	SONUÇ	67
	KAYNAKLAR	69
	ÖZGEÇMİŞ	80

SEMBOLLER

%T	Geçirgenlik yüzdesi
μL	Mikrolitre
μM	Mikro molar
cm^{-1}	Dalga sayısı
dk	Dakika
IF	Bağlanma faktörü
Ma	Molekül ağırlığı (g/mol)
mg	Miligram
mM	Milimolar
N	Normalite (Molarite x Tesir değeri)
nM	Nanomolar
nm	Nanometre (10^{-9} metre)
°C	Santigrad derece
rpm	Dakikadaki devir sayısı
s	Saat
T	Sıcaklık
V	Voltaj
WD	Çalışma mesafesi

KISALTMALAR

2-VP	2-vinilpiridin
4-VP	4-vinilpiridin
AA	Asetik asit
ACN	Asetonitril
APTES	3-Aminopropiltrietoksisilan
CIPRO	Siprofloksasin
dd su	Distillenmiş su
DLS	Dinamik Işık Saçılım Spektrometresi
DMSO	Dimetil sülfoksit
DSC	Diferansiyel Taramalı Kalorimetre
FT-IR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
GC3	Laktik asit-maleik asit ester
HCl	Hidroklorik asit
MBA	N, N' metilen bis akrilamid
MIP	Moleküler baskılanmış polimer
MIPnp	Moleküler baskılanmış polimer nanopartikül
NIP	Baskılanmamış polimer
NIPnp	Baskılanmamış polimer nanopartikül
PVA	Polivinil alkol
RT	Oda sıcaklığı
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
TEM	Geçirimli Elektron Mikroskobu
TEMED	Tetrametiletildiamin
TGA	Termal Gravimetrik Analiz
UV	Mor ötesi ışın

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 3.1. %2 oranında başlatıcı konsantrasyonu ile foto-polimerizasyon reaktifleri	25
Tablo 3.2. %5 oranında başlatıcı konsantrasyonu ile foto-polimerizasyon reaktifleri	25
Tablo 3.3. %2 oranında başlatıcı konsantrasyonu ile termal polimerizasyon reaktifleri	27
Tablo 3.4. GC3 monomeri ve farklı başlatıcı oranları ile MIPnp sentez koşulları ...	28
Tablo 4.1. %2 başlatıcı konsantrasyonunda ve süre denemesi ile sentezlenen MIP-NIP'lerin verim değerleri ve yapısı.....	43
Tablo 4.2. %5 başlatıcı konsantrasyonunda ve süre denemesi ile sentezlenen MIP-NIP'lerin verim değerleri ve yapısı.....	44
Tablo 4.3. MIPnp ve NIPnp'lerin boyut dağılımı	53
Tablo 4.4. MIPnp ve NIPnp'nin DSC sıcaklık ve entalpi değerleri.....	56

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Moleküler baskılanmış polimer (MIP) sentezinin şematik gösterimi.....	4
Şekil 2.2. Kovalent baskılama şematik görüntüsü.....	6
Şekil 2.3. Kovalent olmayan etkileşim şematik görüntüsü.....	7
Şekil 2.4. Yarı-kovalent etkileşimin şematik görüntüsü.....	8
Şekil 2.5. Kovalent olmayan etkileşimlerde yaygın kullanılan çapraz bağlayıcılar (Yan & Kyung, 2006)	10
Şekil 2.6. MIP sentezinde kullanılan başlıca monomerler (Moreno-Bondi ve diğ., 2008).	13
Şekil 2.7. CIPRO-MIPnp sentezinde kullanılan ve yenilenebilir kaynaklardan elde edilmiş olan fonksiyonel monomerin kimyasal yapısı.....	13
Şekil 2.8. Yenilenebilir fonksiyonel monomer ile CIPRO-MIPnp sentezinin şematik görüntüsü.....	14
Şekil 2.9. Teofilin baskılanmış polimerlerin farklı konsantrasyonlardaki zamana bağlı salım hızları (Norell ve diğ., 1998)	18
Şekil 2.10. Vankomisin zamana bağlı salım profili (Kurczewska ve diğ., 2017).....	19
Şekil 3.1. %2 başlatıcı oranı ile farklı zamanlarda elde edilen NIP ve MIP polimerizasyon çözeltileri	29
Şekil 3.2. %5 başlatıcı oranı ile farklı zamanlarda elde edilen NIP ve MIP polimerizasyon çözeltileri	30
Şekil 3.3. Siprofloksasin baskılanmış polimer nanopartiküllerin hazırlanmasında kullanılan reaktifler, a.1) MIPnp ve NIPnp çözeltisi, a.2) 60. dk'da elde edilen NIP ve MIP dispersiyonları.....	31
Şekil 3.4. a) MIPnp ve NIPnp'lerin yıkama prosesi, b) liyofilize edilmiş GC-3 MIPnp ve NIPnp'ler.....	33
Şekil 3.5. MIPnp'lerden CIPRO salımının şematik görüntüsü	36
Şekil 3.6. MIPnp ve NIPnp yüklenmiş PVA nanoliflerin üretim prosesi.....	38
Şekil 3.7. MIPnp-NIPnp numuneleri ve MIPnp-NIPnp immobilize edilmiş nanofiberlerin kaplama anındaki görüntüsü.....	40
Şekil 4.1. Farklı süre denemesi yapılan MIP ve NIP'lerin verim değerleri	45
Şekil 4.2. GC3 ile sentezlenen MIPnp ve NIPnp numunelerinin FTIR spektrumları	47
Şekil 4.3. MIPnp ve NIPnp immobilize edilmiş PVA nanoliflerin FTIR spektrumları	48
Şekil 4.4. GC3 ile sentezlenen (a) MIPnp ve (b) NIPnp'lerin SEM görüntüleri.....	49
Şekil 4.5. PVA fiberlerin farklı büyüklükteki SEM görüntüleri.....	50
Şekil 4.6. Nanopartikül immobilize edilmiş PVA nanoliflerin farklı büyüklükteki SEM görüntüleri.....	51
Şekil 4.7. GC3 ile sentezlenen MIPnp'nin TEM görüntüsü	52
Şekil 4.8. MIPnp ve NIPnp'lerin partikül dağılımı.....	53
Şekil 4.9. MIPnp ve NIPnp'lerin TGA eğrileri.....	54
Şekil 4.10. GC3 ile sentezlenen MIPnp ve NIPnp numunelerinin DSC termogramları	55
Şekil 4.11. CIPRO kalibrasyon grafiği	57
Şekil 4.12. MAA monomeri ile sentezlenen NIP ve MIP'lerin bağlanma değerleri .	58
Şekil 4.13. GC3 ile sentezlenen MIP ve NIP'lerin bağlanma değerleri	59

Şekil 4.14. Farklı pH ortamlarının CIPRO bağlanmasına etkisi, başlangıç konsantrasyonu 0.25 mM	61
Şekil 4.15. CIPRO bağlanmasında santrifüj süresinin etkisi	62
Şekil 4.16. CIPRO'nun MIPnp ve NIPnp yüklenmiş nanofiberlere bağlanma değerleri	63
Şekil 4.17. MIPnp ve NIPnp'lerden CIPRO salımı	64
Şekil 4.18. MIPnp ve NIPnp'lerin in-vitro ortamda bozunma yüzdeleri	66

ÖZET

ANTİBİYOTİK BASKILANMIŞ POLİMER NANOPARTİKÜL YÜKLENMİŞ YARA ÖRTÜSÜ GELİŞTİRİLMESİ

YÜCEL, Necla

Yüksek Lisans Tezi, Nanobilim ve Nanomühendislik Anabilim Dalı, Tezli Yüksek
Lisans Programı

Danışman: Doç. Dr. Hasan KÖTEN

Eş Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Pınar ÇAKIR HATIR

Ağustos, 2021

Moleküler baskılanmış polimerler (MIP), kalıp moleküle özgü seçici tanıma bölgeleri olan özel tasarım malzemelerdir. MIP'ler, hazırlanması kolay, ucuz ve dayanıklı, akıllı polimerlerdir. İlaç taşıyıcı olarak MIP'lerin kullanımı, ilaç etken maddesinin (kalıp molekül) fonksiyonel monomerlere olan afinitesi ve buna bağlı olarak ilacın kalış süresini arttırması, MIP'lerin yüksek ilaç yükleme kapasitesine sahip olması, ilaç etken maddesinin hedef bölgeye ulaştırılması, ilacın yavaş ve sürekli salımı gibi özelliklere sahip olması, bu malzemelerin kullanılmasında önemli avantajlar sunmaktadır.

Sunulan bu tez çalışmasında, ilk olarak siprofloksasin baskılanmış polimer nanopartiküller (MIPnp) sentezlenmiş ve elektro-eğirme tekniği kullanılarak üretilen nanofiberlere immobilize edilmiştir. MIPnp'lerin sentezi yenilenebilir kaynaklardan üretilen monomerler ile termal başlatıcı varlığında, çökeltme (presipitasyon) polimerizasyonu yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Elektro-eğirme tekniği ile hazırlanan

MIPnp yüklenmiş nanolifler, Polivinil alkol (PVA) ile üretilmiş ve fonksiyonel özellikte olan yara örtüsü membranlar bu şekilde geliştirilmiştir.

Üretilen polimer nanopartikül yüklenmiş yara örtüsü membranların karakterizasyon çalışmaları şu şekildedir: MIPnp'lerin boyut analizi Dinamik Işık Saçılım Spektrometresi (DLS) ile, boyut ve şekli geçirimli elektron mikroskobu (TEM) ile incelenmiştir. MIPnp'lerin bağlanma ve salım testlerinde süpernatant içerisindeki siprofloksasin (CIPRO) konsantrasyonu 200-500 nm spektral tarama aralığında 278 nm'de UV-vis spektrofotometre ile ölçülmüştür. Termal kararlılığı belirlemek amacıyla MIPnp'lerin Termogravimetrik (TGA) ve Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) analizleri yapılmıştır. MIPnp'lerin, MIPnp yüklenmiş nanoliflerin morfolojik yapıları taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile, kimyasal bağ yapıları ise Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR) ile incelenmiştir.

Sonuç olarak, sunulan bu tez çalışmasında yenilenebilir kaynaklardan elde edilmiş olan fonksiyonel monomerler ile siprofloksasin baskılanmış özgün polimer nanopartiküller üretilmiş olup, elektro-eğirme yöntemi ile üretilen yara örtüsü membranına başarılı bir şekilde immobilize edilmişlerdir.

Anahtar kelimeler: Siprofloksasin, Moleküler Baskılanmış Polimer Nanopartikül, Yenilenebilir Fonksiyonel Monomer, Yara Örtüsü

ABSTRACT

DEVELOPMENT OF ANTIBIOTIC IMPRINTED POLYMER NANOPARTICLE LOADED WOUND DRESSING

YUCEL, Necla

Master Thesis, Nanoscience and Nanoengineering Department, Nanoscience and
Nanoengineering Master Program

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Hasan KOTEN

Co-advisor: Dr. Pinar CAKIR HATIR

August, 2021

Molecularly imprinted polymers (MIPs) are special designed materials that have selective particular recognition sites for the template molecule. MIPs are cheap, durable, easy to prepare, and smart polymers. The utilizations of MIPs as drug carriers provide greatest advantages, including the affinity of the drug active substance (template molecule) to functional monomers and consequently increase the duration of the drug; the high drug loading capacity of the MIPs; the delivery of the drug active substance to the target site; the slow and continuous release of the drug.

In this study, firstly, ciprofloxacin imprinted polymer nanoparticles (MIPnp) were synthesized and immobilized to nanofibers manufactured using electro-spinning technique. The synthesis of MIPnps was carried out by precipitation polymerization method in the presence of a thermal initiator with monomers produced from renewable resources. MIPnp loaded nanofibers prepared by electro-spinning technique were produced with Polyvinyl alcohol (PVA) and functional properties acquired wound dressing membranes were developed in this way.

The characterization studies of the produced polymer nanoparticle-loaded wound dressing membranes are as follows: Size distribution analysis of MIPnps was investigated by Dynamic Light Scattering Spectrometer (DLS), its size, morphology and shape were examined by transmission electron microscopy (TEM). For binding and release tests of MIPnps, the concentration of ciprofloxacin (CIPRO) in the supernatant was measured with a UV-vis spectrophotometer at 278 nm in the 200-500 nm spectral scanning range. Thermogravimetric (TGA) and Differential Scanning Calorimetry (DSC) analyzes of MIPnp were performed to determine the thermal stability. The morphological structures of MIPnp and MIPnp-loaded nanofibers were investigated by scanning electron microscopy (SEM), and chemical bond structures were examined by Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR).

In conclusion, in this presented thesis, novel ciprofloxacin imprinted polymer nanoparticles were created with functional monomers obtained from renewable resources, and they were successfully immobilized to the wound dressing membrane produced by the electrospinning method.

Keywords: Ciprofloxacin, Molecularly Imprinted Polymer Nanoparticle, Renewable Functional Monomer, Wound Dressing

1. GİRİŞ

Moleküler baskılama, sentetik veya yarı sentetik malzemelerin doğal sistemlerde görülen moleküler tanımayı taklit edebildiği bir tekniktir. Bu teknik ile üretilen moleküler baskılanmış polimer nanopartiküller (MIPnp'ler), kalıp molekül varlığında çapraz bağlayıcı ve fonksiyonel monomerlerin porojenik bir ortamda kopolimerizasyonu ile elde edilen oldukça kararlı yapıya sahip malzemelerdir. Sentezlenen MIPnp'lerden kalıp molekülün uzaklaştırılması sonrası polimer matrisinde kalıp moleküle özgü tamamlayıcı boyut ve şekle sahip bağlanma bölgeleri elde edilir (Tom ve diğ., 2012; Çakir ve diğ., 2013). Moleküler baskılama tekniği uygulanarak sentezlenen MIPnp'ler ile hedef molekül arasındaki yapı, doğal antikor ile antijen arasındaki yapıya benzemektedir (Bereli ve diğ., 2020). MIPnp'lerin bu özellikleri analitik kimya uygulamaları ve sensör teknolojilerinde (Abdin ve diğ., 2015; Altintas, 2015; Altintas, Abdin, ve diğ., 2016; Altintas ve diğ., 2015; Altintas, France, ve diğ., 2016), ayırma (Çakir ve diğ., 2013; Yücel ve diğ., 2019), saflaştırma sistemleri (Bereli ve diğ., 2020; Wulff, 2002) kataliz (Chen ve diğ., 2016), ilaç hedefleme ve kontrollü salım sistemleri (Cunliffe ve diğ., 2005; Hillberg ve diğ., 2005) gibi oldukça geniş alanlarda kullanım fırsatı sunmaktadır.

İlacın vücut içerisindeki durumu, belirli yerlerde sürekli olarak gerekli konsantrasyonu sağlamasına bağlıdır. Ayrıca ilaçların istenmeyen salım profilleri sergilemesi, biyolojik bozunma sorunu, vücut içerisindeki yarılanma ömrü ve toksisitesi gibi sorunlar, çeşitli ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesine ışık tutmuştur. Kontrollü ilaç salım sistemlerinde birçok polimerik taşıyıcı geliştirilmiştir. Ancak bazı durumlarda ortam koşulları veya insan vücudundaki termal, mekanik veya asidik-bazik ortamlar, ilaç yüklü polimerlerin çok çabuk salım yapmasına neden olabilmektedir. Sert koşullara direnç gösterebilen MIPnp bazlı ilaç taşıyıcılar, ilaç salımı açısından iyi performans gösterdiği bildirilmiştir (Zaidi, 2016).

Hedef molekülün (ilaç molekülü) fonksiyonel monomerlere olan affinitesi ilacın polimerik taşıyıcıda kalış süresini arttıran bir özellik olarak bilinmektedir. Ayrıca MIPnp'lere ilaç yükleme kapasitesinin yüksek olması, ilaç yüklenmiş MIPnp'lerin sert koşullara karşı stabilitesini koruması ve MIPnp'lerin sentezinde hedef molekül (kalıp

molekül) ile fonksiyonel monomerler arasında kovalent etkileşim, kovalent olmayan etkileşim ve yarı kovalent etkileşimin olması ilacın salımının kontrolünde önemli avantajlar sunmaktadır (Zaidi, 2020).

Bu tezin amacı çevre dostu yenilenebilir kaynaklar kullanılarak siprofloksasin baskılanmış özgün polimer nanopartiküllerin sentezlenmesi ve bu nanopartiküllerin membranlara yüklenerek kontrollü ilaç salımı özelliğine sahip yara örtülerinin geliştirilmesidir. Bu çalışmada aktif bileşen olarak bir florokinolon anti-bakteriyel ajan olan Siprofloksasin (CIPRO) antibiyotiği kullanılmıştır. CIPRO, bakterilerin dört topoizomerazından ikisini bağlayarak etki gösteren geniş spektrumlu, bakterisidal (bakterisit) bir antibiyotiktir (Chin & Neu, 1987; Hoogkamp-Korstanje, 1997; Liu ve diğ., 2019). Bu çalışmada CIPRO antibiyotiğinin tercih edilmesinin en önemli nedeni, yaralı bölgede sıklıkla görülen gram (+) ve gram (-) bakteri spektrumuna karşı aktif olmasıdır. Bu ilaca direnç yavaş gelişir ve kullanımında minimum toksisite görülür. Dolayısıyla, CIPRO'nun “yara örtüsü” preparatlarında anti-bakteriyel ajan olarak kullanılması, ciddi enfeksiyon risklerinin azaltılmasında oldukça etkili olduğu gibi fonksiyonel bir yara örtüsünün geliştirilmesine olanak sağlamaktadır (Hong ve diğ., 2019).

Sunulan çalışmada, ilk kez yenilenebilir kaynaklar kullanılarak siprofloksasin baskılanmış polimer nanopartiküller sentezlenmiştir. Yine bu çalışma ile ilk kez siprofloksasin baskılanmış polimer nanopartiküllerin yüklendiği ve elektro-eğirme tekniği uygulayarak üretilen nanolif bazlı “yara örtüsü” membranlar geliştirilmiştir. Bu amaçla antibiyotiklerin yara örtü malzemeleriyle lokal olarak verilmesi ile daha az miktarda ilaçla gerekli doza ulaşılması hedeflenmiştir. Bu sistematik yolla antibiyotik alımında yaşanan toksisitenin azalması ve aynı zamanda mikroorganizmalar tarafından direnç oluşması olasılığının azaltılması da planlanmıştır.

2. LİTERATÜR TARAMASI

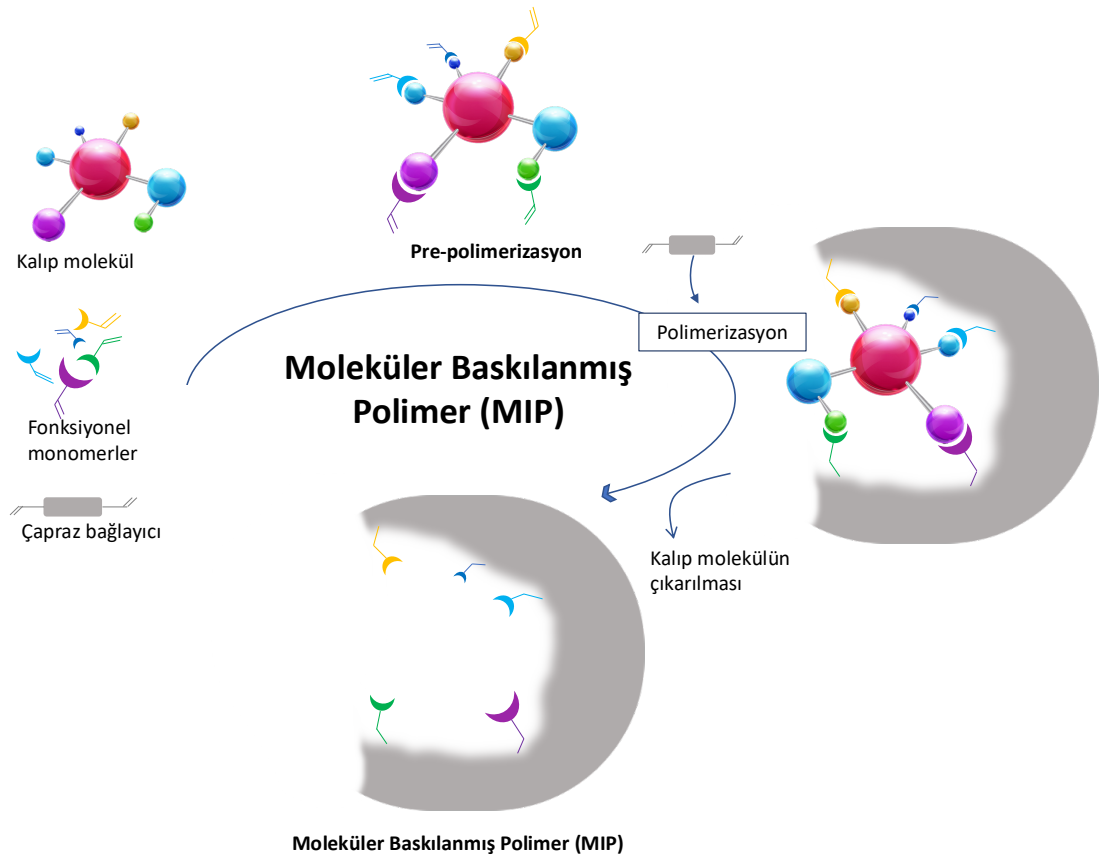
2.1 Moleküler Baskılama Tekniği

Moleküler baskılama tekniği, belirli bir molekül için seçici tanıma bölgelerine sahip moleküler baskılanmış polimerlerin (MIP'ler) sentezi için kullanılan bir tekniktir. Moleküler baskılamanın geçmişi 1930'lu yılların başlarına dayanmasına rağmen ilk örnekleri Dickey (1949)'in silika jel üzerindeki boya moleküllerinin affinitesi ile elde edilmiştir. Dickey'in çalışması organik boyaların silika jel ile etkileşime girdiği ve silikanın ortamdan uzaklaştırılıp tekrar organik boya ile muamele edilmesiyle, silikanın aynı boya molekülleri ile etkileştiği esasına dayanmaktadır (Dickey, 1949). 1972 yılında Takagishi ve Klotz moleküler tanımanın, kovalent bağların kullanılması vasıtasıyla elde edilebileceğini bildirdiler (Takagishi & Klotz, 1972). Bu gelişmenin akabinde Mosbach ve ark. fonksiyonel grupların kovalent olmayan etkileşimlerle bağ oluşturabileceğini kanıtladılar (Sellergren ve diğ., 1988). Böylece moleküler baskılamanın temelleri bu şekilde kurulmuş oldu.

Moleküler baskılama tekniği (Molecular Imprinting Technique, MIT), bir kalıp molekül çevresinde fonksiyonel monomerlerin kovalent, kovalent olmayan veya yarı kovalent etkileşimlerle kompleks oluşturması, sonrasında bu kompleksin çapraz bağlayıcı yardımı ile kalıcı hale getirilmesi esasına dayanmaktadır. İşlem sonrasında kalıp molekülün polimerden uzaklaştırılması ile elde edilen polimerik yapıda, kalıp moleküle özgü tamamlayıcı bağlanma bölgeleri oluşmaktadır. MIT ile sentezlenen polimerler, doğal reseptörlerin moleküler tanıma yeteneğini taklit edebilen yapılardır (Altintas, Abdin, ve diğ., 2016; Altintas ve diğ., 2015; Çakir ve diğ., 2013; Cubuk ve diğ., 2021). Doğal analoglarının aksine bu malzemeler yüksek fiziksel-mekanik stabiliteye ve sıcaklık, basınç, yüksek pH gibi sert koşullara dayanıklı olabilecek şekilde tasarlanabilirler (Guan ve diğ., 2008; Haupt & Mosbach, 2000; Wulff, 2002).

2.2 Moleküler Baskılanmış Polimerler (MIP'ler)

Moleküler baskılanmış polimerler (Molecularly Imprinted Polymers, MIPs) baskılanan molekül için yüksek seçicilik değerine sahip sentetik polimerlerdir. MIP'ler hedef molekül için polimer yumağında moleküler imzayı oluşturan seçici bağlanma bölgelerinin kalıcı varlığı sayesinde uzun süre stabil kalabilmektedir. Moleküler baskılama sürecinin temel prensipleri Şekil 2.1'de gösterilen şemada özetlenmiştir.



Şekil 2.1. Moleküler baskılanmış polimer (MIP) sentezinin şematik gösterimi

İlk olarak pre-polimerizasyon (ön polimerleşme) aşamasında fonksiyonel gruplar ile kalıp molekül kovalent, kovalent olmayan veya yarı-kovalent etkileşimlerle bir kompleks oluşturur. Daha sonra, çapraz bağlayıcılar vasıtasıyla polimer matrisi elde edilir. Kalıp molekül uygun bir çözücü kullanılarak polimer ağından uzaklaştırılır ve

MIP'ler hedef molekülün boyutu, şekli ve kimyasal işlevselliğini tamamlayıcı nitelikte ve seçiciliği yüksek olan bağlayıcı boşluklara sahip olur (Haupt & Mosbach, 2000).

2.3 Polimer Nanopartiküller

Polimer bazlı nanopartiküller doğal, sentetik ya da yarı sentetik polimerler kullanılarak hazırlanan malzemelerdir. Boyutları, genellikle 10-1000 nm aralığında değişen, hazırlama tekniğine göre çeşitli formlarda üretilebilen ve aynı zamanda ilaç etken maddelerinin partikül içerisinde çözündüğü veya yüzeye adsorbe edildiği ya da bağlandığı matriks sistemlerdir (Badwaik ve diğ., 2019; Tüylek, 2017). Polimer nanopartiküller, yüksek yüzey alanı/hacim oranı nedeniyle, bulk formda olan aynı malzemelerden belirgin şekilde farklı kimyasal, fiziksel ve biyolojik özellikler sergilerler.

Şekil ve boyutları kontrol edilebilen polimer nanopartiküller çok küçük oldukları için hücre duvarlarından hücre içerisine kolaylıkla nüfuz edebilirler. Bu malzemeler belirli bir organ, doku ya da hücreyi hedeflemek için ilaç molekülü, protein veya DNA parçasını taşıyabilirler (Conde ve diğ., 2014).

İlaç yüklenen polimer nanopartiküller, ilacın etkili bir şekilde sürekli salımını yaparak olası yan etkileri en aza indirebilir ve böylece terapötik faydayı arttırabilirler. Oldukça yüksek ilaç yükleme kapasitesine sahip olan polimer nanopartiküller ilacın salımında yarılanma ömrünü arttırarak fazla ilaç salımını engeller ve ilacın hastada kalış süresini arttırabilir (Patra ve diğ., 2018).

2.4 Moleküler baskılanmış polimer nanopartiküller (MIPnp'ler)

Moleküler baskılama tekniği ile hazırlanan moleküler baskılanmış polimer nanopartiküller (MIPnp), MIP'lerin seçicici tanıma özelliklerinin nanopartiküllerin benzersiz özellikleriyle kombinasyonu sonucu elde edilen hibrit malzemelerdir (S. Xu

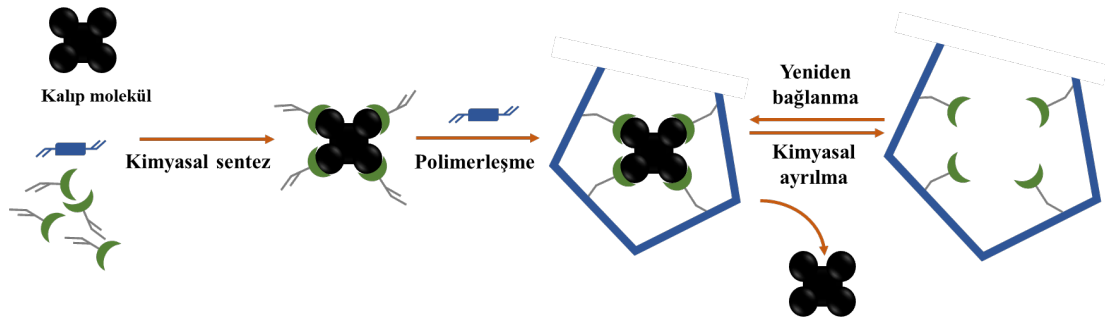
ve diğ., 2021). Moleküler baskılanmış polimer partiküllerin yüksek yüzey alanı/hacim oranına sahip olması baskılanan molekül için daha fazla bağlanma bölgelerinin olması anlamına gelmektedir (Ding & Heiden, 2014; Ebrahimzadeh ve diğ., 2013). Ayrıca nano ölçeğinde üretilen MIP'ler, ayırma, yüksek duyarlılıkta algılama, ilaç taşıyıcı ve kataliz sistemlerde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Moleküler baskılanmış polimerler hazırlanırken ön kompleksleşme (pre-polimerizasyon) aşamasında kovalent baskı, kovalent olmayan ve yarı kovalent baskı olmak üzere toplamda üç yaklaşım etkilidir.

2.4.1 MIP sentezinin ilk aşaması: Ön kompleksleşme (pre-polimerizasyon)

2.4.1.1 Kovalent etkileşim

Pre-polimerizasyon aşamasında kalıp molekül ile etkileşen fonksiyonel monomerler inert bir çözücü (solvent) içinde kovalent olarak bağlanır. Çapraz bağlayıcı ile kopolimerizasyon gerçekleşir ve daha sonra kalıp molekül polimer nanopartikülden kimyasal olarak ayrılır. Kalıp molekülün MIP ile yeniden etkileştirilmesiyle spesifik bölgelerdeki kovalent bağlar yeniden oluşur (Şekil 2.2).



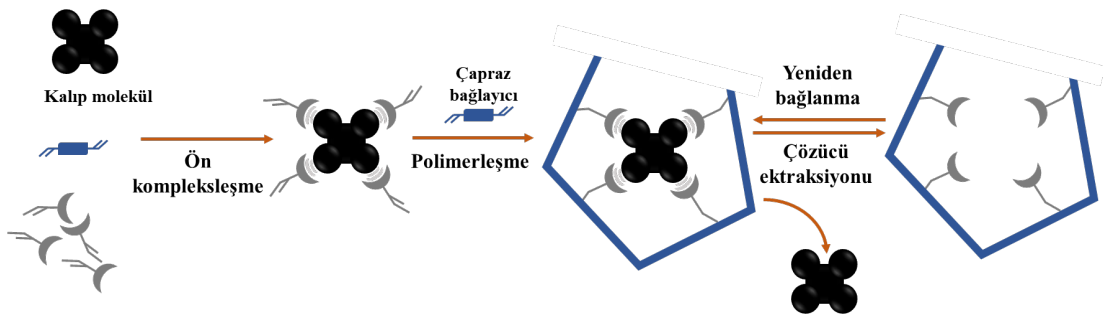
Şekil 2.2. Kovalent baskılama şematik görüntüsü

Kovalent etkileşim ile sentezlenen MIP'lerde spesifik olmayan bağlanmalar büyük oranda azalır ve polimer yüzeyinde bağlanma bölgeleri homojen dağılır. Ayrıca

kovalent bağlanma yüksek bağ enerjisine sahip olduğu için MIP'lerden kalıp moleküllerin sızmasını önlemede daha üstündür (Tang ve diğ., 2011). Öte yandan bu yöntemin dezavantajı kalıp molekül ile fonksiyonel monomerler arasında kovalent bağlar oluşacağı için, kalıp molekülü polimer matrisinden ayırmak ve kalıp molekülün adsorpsiyonu için yeniden bağlamak kolay olmamaktadır. Bağ oluşumu ve kalıp molekülün monomerlerden ayrılması hem zaman almaktadır hem de oldukça yüksek enerji gerektirir (He ve diğ., 2007; Song ve diğ., 2009). Bu yüzden kovalent baskılama yaklaşımı yaygın olmamakla birlikte genellikle katalitik uygulamalar için kullanılmaktadır.

2.4.1.2 Kovalent olmayan etkileşim

Kovalent olmayan etkileşim, moleküler baskılama yaklaşımında en yaygın kullanılan yöntemdir. Bu yöntem kalıp molekül ile monomerler arasında biyolojik tanıma benzer şekilde kovalent olmayan etkileşimler oluşur. Kalıp molekül ile fonksiyonel monomerler arasında kovalent olmayan bağlar (hidrojen bağları, elektrostatik kuvvetler, π - π etkileşimi, metal iyon koordinasyonu, hidrofobik kuvvetler, iyon değişimi vb.) kurularak MIP'ler sentezlenmektedir (Şekil 2.3). Fonksiyonel monomerler ile kalıp molekül, porojen ortamda kompleks oluşturur ve daha sonra çapraz bağlayıcı ve radikal başlatıcı eklenerek polimerizasyon gerçekleştirilir.



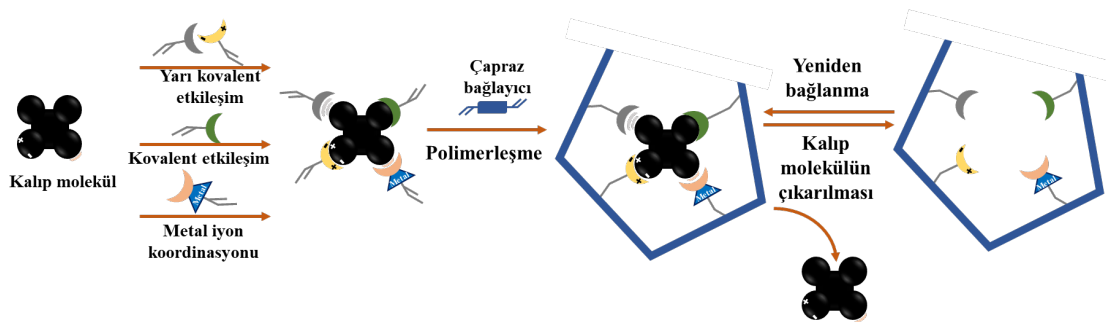
Şekil 2.3. Kovalent olmayan etkileşim şematik görüntüsü

Kalıp molekül ile monomerler arasında zayıf etkileşimler olduğu için kalıp molekül MIP'lerden daha kolay ayrılmaktadır. Adsorpsiyon yapıldığında kalıp molekül MIP'lerle aynı kovalent olmayan etkileşimlerle yeniden kompleks oluşturur. Kovalent olmayan etkileşim ile hazırlanan baskılanmış polimerlerde serbest monomerlerin fazlalığı ve rastgele biraraya gelmeleri nedeniyle seçici olmayan ve heterojen bağlanma bölgeleri oluşmaktadır (Qi ve diğ., 2010). Ayrıca kalıp molekül ile fonksiyonel monomerler arasındaki zayıf etkileşimler nedeniyle MIP'lerde kalıp molekülün sızması meydana gelebilmektedir (Chen ve diğ., 2016).

Kovalent olmayan etkileşimlerle kurulan baskılama çalışması, kalıp molekül ile monomer komplekslerinin kolay hazırlanması ve kalıp molekülün MIP'lerden kolayca çıkarılmasından dolayı MIP'lerin hazırlanmasında sıklıkla kullanılan bir tekniktir.

2.4.1.3 Yarı-kovalent etkileşim

Yarı-kovalent baskılama yaklaşımı, seçici olmayan bağlanma bölgelerini azaltmak için kovalent ve kovalent olmayan etkileşimlerin bir arada bulunduğu hibrit yaklaşımlardır (Şekil 2.4). Pre-polimerizasyon aşamasında kalıp molekül ile fonksiyonel monomerler arasında kovalent, kovalent olmayan ve diğer etkileşimler ile çeşitli bağ yapıları kurulur. Bu yaklaşım, nispeten daha homojen bağlanma bölgelerine sahip MIPnp'lerin eldesini sağlar (Azizi & Bottaro, 2020).



Şekil 2.4. Yarı-kovalent etkileşimin şematik görüntüsü

Bu yöntem ile hazırlanan baskılanmış polimerler daha iyi bağlanma yeri bütünlüğü oluşturacağı için, çok daha yüksek adsorpsiyon kapasitesine sahip MIP'ler elde edilebilir (Cieplak ve diğ., 2015).

2.4.1.4 Hesaplamalı yaklaşım

Ön kompleks oluşumunda hedef molekül için uygun fonksiyonel monomer seçiminde moleküler modelleme yazılımları kullanılabilir. Bu yaklaşımda, kalıp molekül için doğru fonksiyonel monomer seçimi kolaylıkla belirlenebilmektedir. Bu yöntemde ilk olarak kalıp molekül programa tanımlanmakta daha sonra sanal kütüphanedeki monomerler ile etkileşim gerçekleştirilmektedir. Kalıp molekül-monomer etkileşimleri arasındaki bağlanma enerjileri hesaplanıp elde edilen değerlere göre fonksiyonel monomer seçimi gerçekleştirilebilmektedir (Cubuk ve diğ., 2021; Nicholls ve diğ., 2013).

2.4.2 MIP'lerin hazırlanmasında kullanılan reaktifler

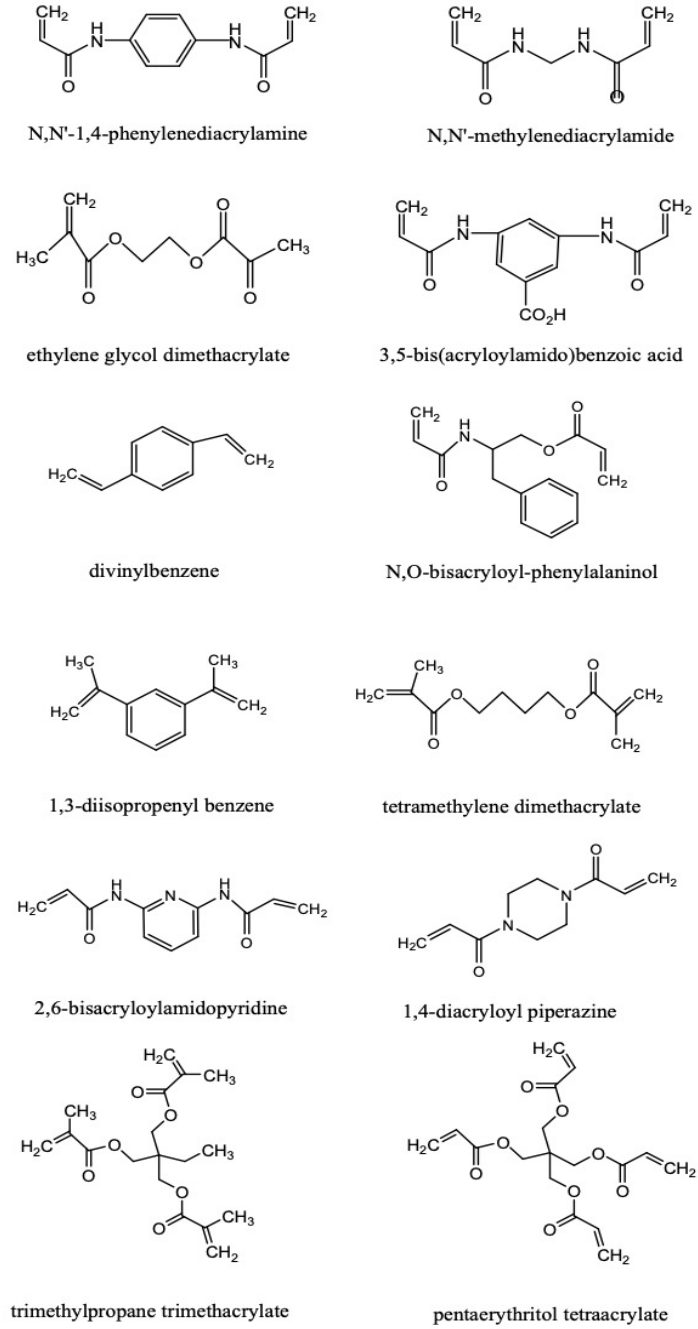
Moleküler baskılanmış polimerlerin tasarımında uygun reaktiflerin seçimi ve kompozisyonu polimer yumağında kararlı bir baskılama için önemlidir. MIP'lerin sentezinde başlıca kullanılan reaktifler: çapraz bağlayıcılar, başlatıcı, kalıp molekül, fonksiyonel monomerler ve çözücüler (porojenler)'dir.

2.4.2.1 Çapraz bağlayıcılar

Polimerizasyon sürecinde, ön kompleks oluşumundan sonra fonksiyonel monomerleri kalıp molekül etrafında sabit tutmak için çapraz bağlayıcılar kullanılmaktadır (Şekil 2.1). Ön kompleksleşme aşamasından sonra, çapraz bağlayıcıların ortama eklenmesi

ile kalıp molekül etrafında şekillenen fonksiyonel monomerler, bulundukları konumda stabil kalabilmektedirler.

Baskılanan molekül, polimerden uzaklaştırıldıktan sonra, çapraz bağlayıcılar polimer yumağında tamamlayıcı üç boyutlu yapıyı korumaktadırlar. Yaygın kullanılan bazı çapraz bağlayıcılar Şekil 2.5'te verilmiştir.



Şekil 2.5. Kovalent olmayan etkileşimlerde yaygın kullanılan çapraz bağlayıcılar (Yan & Kyung, 2006)

Çapraz bağlayıcıların türü ve miktarı, MIP'lerin seçiciliğini ve bağlanma kapasitesini etkilemektedir. Eğer polimerizasyonda yüksek oranda çapraz bağlayıcı kullanılırsa MIP'lerin tanıma bölgeleri sayısı azalmaktadır, düşük miktarda çapraz bağlayıcı kullanıldığında ise bağlanma derecesi az olacağı için kararsız mekanik özellikler ortaya çıkabilmektedir (Yan & Kyung, 2006). Bu gibi durumlardan kaçınmak için kullanılacak çapraz bağlayıcı oranı ve türü doğru belirlenmelidir.

2.4.2.2 Başlatıcılar

MIP'lerin sentezinde farklı kimyasal özelliklere sahip başlatıcılar kimyasal kaynak olarak reaksiyona katılmaktadır (Yan & Kyung, 2006). Baskılama işleminde sıklıkla serbest radikal polimerizasyonu (SRP), fotoradikal polimerizasyon ve elektropolimerizasyon teknikleri kullanılmaktadır. SRP, çeşitli fonksiyonel gruplar ve kalıp moleküller için termal veya fotokimyasal olarak başlatılabilir (Chen ve diğ., 2016). Başlatıcılar, polimerizasyona monomer konsantrasyonuna oranla oldukça düşük seviyelerde eklenir. Başlatıcının doğasına göre polimerizasyon ortamı (ısı, ışık gibi) kontrol edilebilir ve başlatıcı bu ortamlar vasıtasıyla tetiklenebilir (Yan & Kyung, 2006).

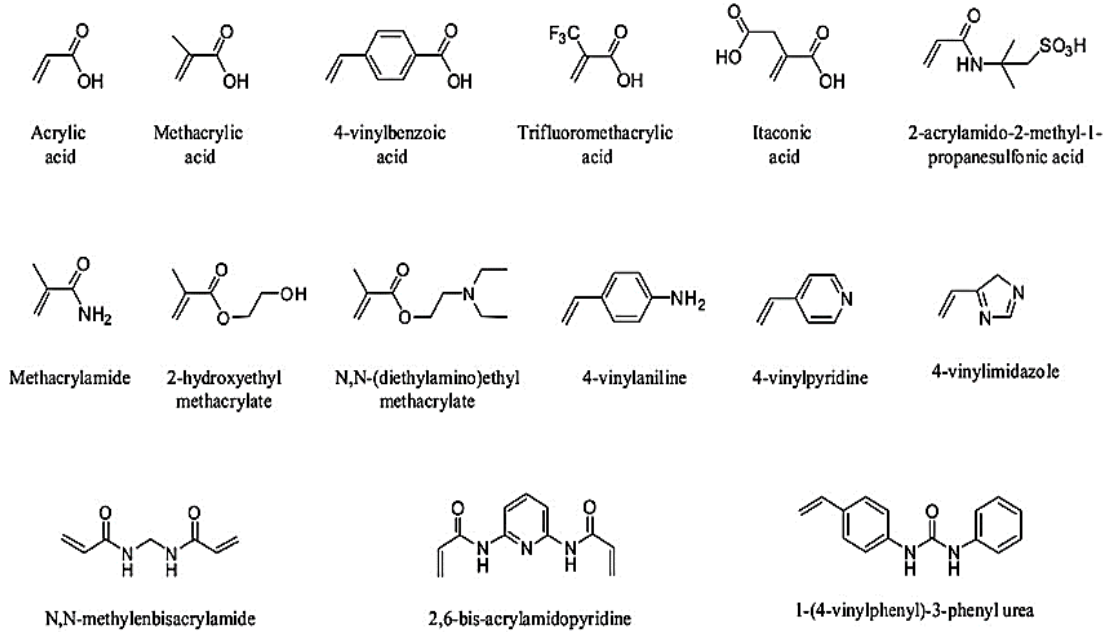
2.4.2.3 Kalıp molekül ve fonksiyonel monomerler

Fonksiyonel monomerler, bir çözücü varlığında karmaşık vinil gruplarını içeren makro-molekülleri sentezlemek ve/veya polimer dizayn etmek için kullanılabilen reaktif yan zincir gruplarına sahip fonksiyonel gruplarla spesifik olarak etkileşime girebilen malzemeler olarak tanımlanmaktadır (Arshady, 1992; Mavroudakos ve diğ., 2019).

Moleküler baskılama yönteminde kalıp molekül ve uygun fonksiyonel monomer seçimi oldukça önemlidir. Fonksiyonel monomerlerin kalıp molekül ile etkileşime girebiliyor olması, baskılamanın en önemli aşamasıdır. Kalıp molekülün polimerleşmeyi engelleyen gruplar içermemesi, baskılama işleminde dikkat edilmesi gereken bir parametredir. Ayrıca kalıp molekülde polimerleşmeye girecek grupların sayısının fazla olması etkileşimi arttırabilmektedir.

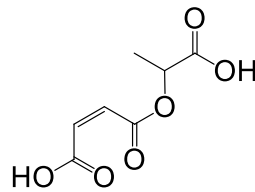
MIP sentezi için seçilen kalıp moleküller genel olarak dört gruba ayrılmaktadır. Bunlar iyonlar (Cu^{2+} , Pb^{2+} , Hg^{2+} , CH_3Hg^+ gibi), organik moleküller (pestisitler, farmasötikler, aminoasitler, şekerler gibi), biyomakromoleküller (adenozin, sığır serum albümini (BSA)) ve hücreler-virüsler olarak sınıflandırılabilir (Włoch & Datta, 2019). MIP’lerde kullanılan kalıp molekül, tek bir kalıp molekül olabileceği gibi birden fazla kalıp molekül de baskılama işleminde polimerin hafızasına işlenebilmektedir (Dai ve diğ., 2012; Duan ve diğ., 2013; Gilart ve diğ., 2013).

Moleküler baskılama işleminde ilk etapta hedef molekül ve fonksiyonel monomerler uygun bir çözücü içerisinde birbirleri ile kararlı bir kompleks oluşturmalıdır. Baskılanacak bileşik ile kompleks oluşturacak monomer seçimi bu anlamda oldukça önem arz etmektedir. Monomer seçimi hedef molekülün özelliğine bağlı olarak değerlendirilmez. Eğer baskılanacak bileşikte asidik gruplar mevcut ise bazik fonksiyonel gruplara sahip monomerler (örneğin 4-VP, 2-VP vb.) seçilmeli veya kalıp molekülde bazik gruplar varsa asidik fonksiyonel gruplara sahip monomerler (örneğin MAA vb.) tercih edilmelidir (Kempe & Mosbach, 1995; Yan & Kyung, 2006). Kullanılan tipik fonksiyonel monomerler Şekil 2.6’da verilmiştir.



Şekil 2.6. MIP sentezinde kullanılan başlıca monomerler (Moreno-Bondi ve diğ., 2008).

Petrol bazlı ürünlere kıyasla bitkisel yağ bazlı kaynakların polimer nanopartikül sentezinde kullanılması sera gazı emisyonu ve toksik atık etkisini azaltabilmektedir (Madbouly ve diğ., 2015). Geleneksel fonksiyonel monomerler söz konusu olduğunda, metakrilik asit ve akrilik asit gibi bileşiklerin tatlı su ve deniz organizmaları için toksik olduğu bilinmektedir (Sverdrup ve diğ., 2001). Bunu önlemek amacıyla bitkisel yağ bazlı monomerler kullanılarak polimerler sentezlenmektedir (Şekil 2.7)



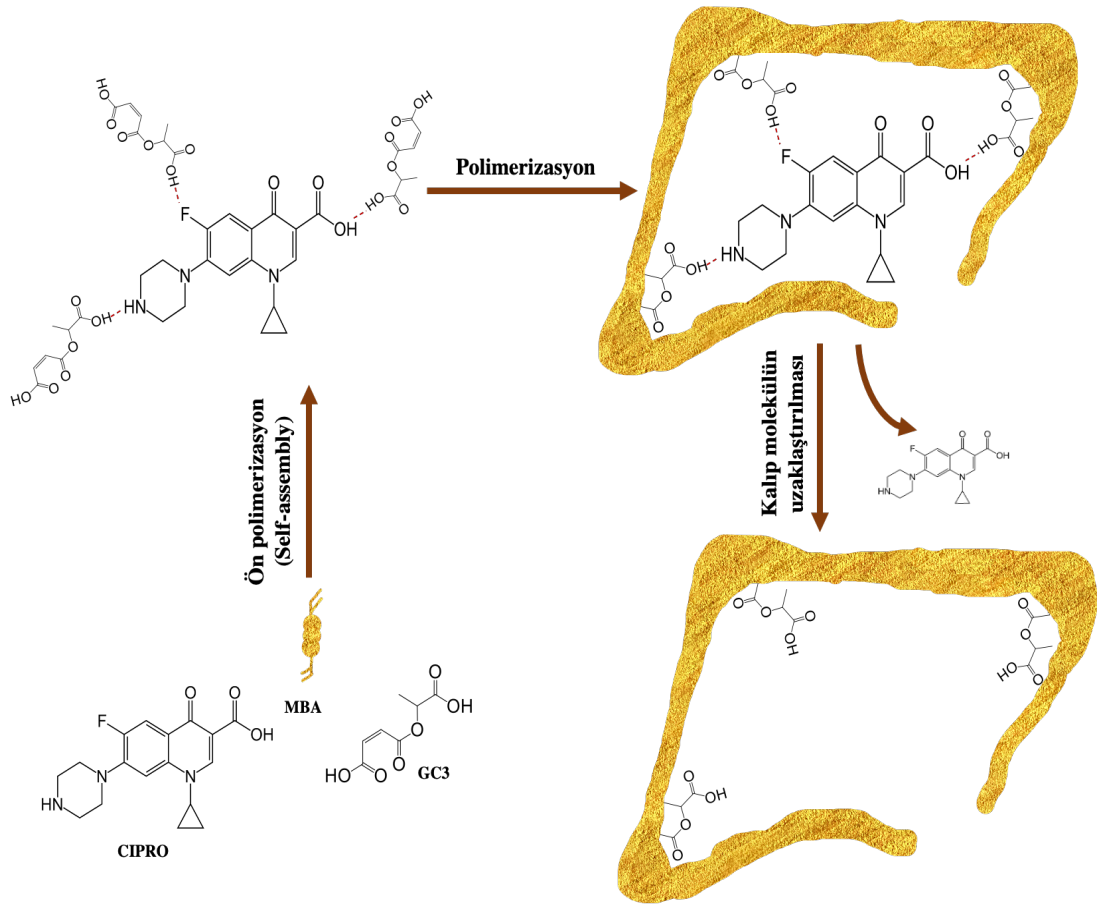
Lactic acid-Maleic acid ester (GC3)

Şekil 2.7. CIPRO-MIPnp sentezinde kullanılan ve yenilenebilir kaynaklardan elde edilmiş olan fonksiyonel monomerin kimyasal yapısı

Örneğin Cakir Hatir ve Cayli'nin (Cakir Hatir & Cayli, 2019) hint yağından sentezledikleri Akrilatlı metil risinoleat (AMR) monomeri ile biyomedikal

uygulamalarda kullanılmak üzere ısıya duyarlı hidrojeller sentezlemişlerdir (Cakir Hatir & Cayli, 2019)

Sunulan bu tez çalışmasında Şekil 2.7’de kimyasal yapısı gösterilen laktik asit-maleik asit esteri (GC3) doğal bir monomer olarak kullanılıp moleküler baskılanmış polimer nanopartiküller sentezlenmiştir (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Yenilenebilir fonksiyonel monomer ile CIPRO-MIPnp sentezinin şematik görüntüsü

2.4.2.4 Çözücüler (Porojen)

Çözücü veya porojen, polimerde gözenekli yapıyı sağlar. Reaksiyon esnasında seçilen çözücü polimerizasyona katılır, yıkama işlemiyle uzaklaştırılır. Doğru porojen seçimi, ön kompleksleşme aşamasında etkileşimin gücünü arttırmasında doğrudan bir etkiye sahiptir. Kovalent olan veya olmayan etkileşimler, çözücünün polaritesinden etkilenir. Düşük polariteye sahip bir çözücü Le Chatelier ilkesine göre kompleks oluşumunu arttıracaktır (Esfandyari-Manesh ve diğ., 2011). Ancak yüksek polariteye sahip porojenler, kovalent olmayan etkileşimleri, bilhassa hidrojen bağları ile kurulan etkileşimlerde yapıda bozulma görülebilmemesinden dolayı kalıp molekül-monomer etkileşiminin zayıf kurulmasına neden olacaktır (Takeuchi ve diğ., 2003).

Porojenin diğer bir etkisi ise polimerden kalıp molekülün ayrılmasında doğrudan bir etkiye sahip olmasıdır. Bu etki baskılanan molekülün (kalıp molekül), MIPnp'leri yeniden tanıması deneylerinde affiniteyi etkilemektedir (Song ve diğ., 2009). Ayrıca porojen seçiminde kalıp molekülün ve fonksiyonel monomerlerin yüksek çözünürlük sergilemesi de önemli bir parametredir (Esfandyari-Manesh ve diğ., 2011).

2.4.3 MIPnp'lerin üretiminde uygulanan başlıca sentez yöntemleri

Moleküler baskılanmış polimer nanopartiküllerin üretimi için farklı polimerizasyon teknikleri uygulanmaktadır. Çökeltme (presipitasyon) polimerizasyonu, mini-emülsiyon ve mikro emülsiyon polimerizasyonu, öğütülmüş yığın polimerizasyonu ve yüzey şablonlu emülsiyon polimerizasyonu bunlardan birkaçıdır. MIPnp'lerin sentezinde en kolay ve yüksek verimde nanopartikül eldesi, çökeltme polimerizasyonu yöntemi ile oluşturulan nanoparcacıklar olarak bildirilmiştir (Wackerlig & Lieberzeit, 2015). Bu teknik ile ilk MIPnp sentezi, 1999 yılında Ye ve arkadaşlarının teofilin ve 17p-estradiol baskılanmış polimer mikrokürelerin sentezine dayanmaktadır (Ye ve diğ., 1999).

2.4.3.1 Öğütölmüş yığın polimerizasyonu

Basit bir yöntem olan yığın polimerizasyon tekniğı ile oluşturulan malzemeler istenen boyut elde edilene kadar öğütölmektedir. Daha sonra eleme işlemi yapılıp istenen boyutta parçacıklar elde edilir, ancak bu işlem parçacık verimini düşürür (Ding ve Heiden, 2014). Ayrıca şekil ve boyut bakımından düzensiz yapılar olduğundan, bu yöntem ile üretilen parçacıkların tekrarlanabilirliğı sorun teşkil eder (Ye ve diğ., 2000)

2.4.3.2 Çökeltme (Presipitasyon) polimerizasyonu

Bu yöntemde tüm bileşikler bir çözücü içerisinde başlangıçta çözönmüş haldedir. Ancak oligomerler oluşur oluşmaz (oligomerler düşük çözönlölüğe sahiptir) çökeltme meydana gelir. Partiköl eldesi için oligomer çözeltilisini seyrelterek jelleşme noktasına ulaşmadan reaksiyon durdurulur (Slomkowski ve diğ., 2011; Subrahmanyam ve diğ., 2013; Wulff ve diğ., 2006).

Presipitasyon polimerizasyonu ile yüksek verim ve saflıkta ve genellikle homojen dağılımlı partiköller üretilmektedir (Wackerlig & Lieberzeit, 2015).

2.4.3.3 Emölsiyon polimerizasyonu

Çökeltme polimerizasyonuna benzer ancak partiköl oluşumunu kolaylaştırmak ve partiköl boyutunu kontrol etmek için bir yüzey aktif madde kullanılır (Ambrosini ve diğ., 2013; Marchyk ve diğ., 2014). Genel olarak, su içinde yağ emölsiyonları, en yaygın olarak uygulanan yüzey aktif madde olan sodyum dodesil sülfat (SDS) varlığında hazırlanır (Wackerlig & Lieberzeit, 2015). Kısaca emölsiyon polimerizasyonu, su, yağ ve yüzey aktif madde (ler) den oluşan bir dispersiyonda meydana gelir (Slomkowski ve diğ., 2011).

2.5 İlaç salımı

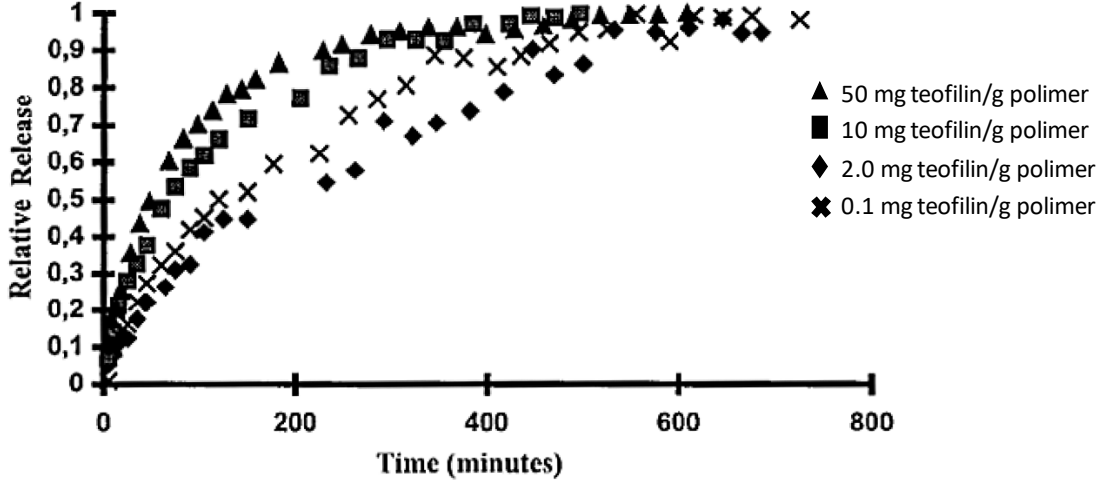
İlaç salımı, insan ve hayvanlarda terapotik etki oluşturmak için farmosötik etken bileşiğin uygulanmasına yönelik işlemlerin tümüdür (Zaidi, 2016). Salım mekanizmalarının, hızının ve oranlarının bilinmesi, ilacın vücut içerisinde kontrollü bir şekilde salım yapılmasını sağlamada önemli bir yer teşkil etmektedir. Kontrollü ilaç salım sistemleri bilinen geleneksel yöntemlerin aksine dozlama miktarı ve süresinin ayarlanabilir olmasından dolayı yan etki riskini azaltır ve daha iyi bir teröpotik etki sağlar. Ayrıca ilaç moleküllerinin çözünürlük sorunu nedeniyle, hastalarda sık ve tekrarlanan dozda ilaç kullanım gereksinimi söz konusu olur. Etken maddenin, sisteme salımında yeterli miktarın altına düşmesi veya toksik düzeyin üstüne çıkması istenmeyen durumlar ortaya çıkarabilir (DAS ve diğ., 2019). Bu gibi durumlarla karşı karşıya kalmamak için kontrollü ilaç salım sistemleri geliştirilmiştir.

Kontrollü salım sistemlerinde polimerler etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Polimerik malzemeler ile ilaç etken maddeleri birleştirilerek (Liechty ve diğ., 2010), enkapsülasyon, misel oluşturma (Duncan, 2003; Ruel-Gariépy & Leroux, 2004), hidrojel (Peppas ve diğ., 2000) ile kombine etme veya polipleksler (Vinogradov ve diğ., 2005) ile polimer ilaç konjugatları oluşturularak çeşitli şekillerde uygulamalar yapılmıştır.

2.5.1 MIPnp'ler ile kontrollü ilaç salımı

Moleküler baskılanmış polimer nanopartiküller (MIPnp), ilaç (antibiyotik) molekülleri ile etkileşim için oldukça fazla bölgeye sahip olmasından dolayı çokça bellek oluşturma yeteneğine sahiptir. MIPnp'ler hedef molekülleri uzun süre tutabilme kapasitesinden dolayı ilacın salımını yavaşlatır, vücuttaki yarılanma süresini arttırabilir ve ilacın zararlı yan etkilerini olabildiğince düşük tutar. Bu yüzden kontrollü ilaç salım sistemlerinde bu malzemeler önemli avantajlar oluşturur (Foroutan Koudehi & Zibaseresht, 2020). MIPnp'ler çapraz bağlı polimerik yapıları nedeniyle ilaç taşıyıcı araç olarak kullanıma uygun malzemelerdir (Cunliffe ve diğ., 2005).

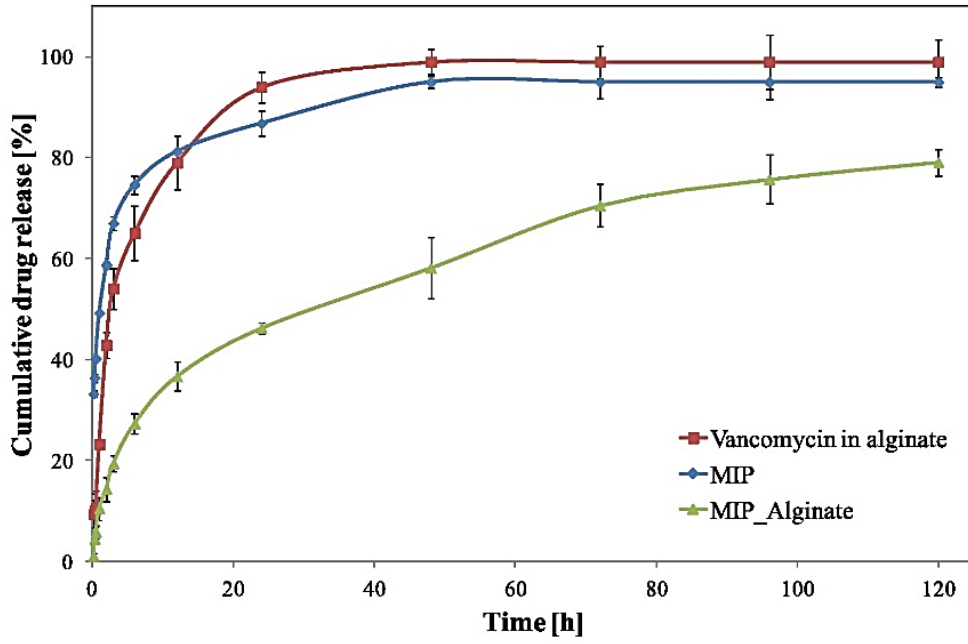
Moleküler baskılanmış polimerlerin teröpotik uygulamalardaki ilk örneği Norell ve ark. ((Norell ve diğ., 1998) tarafından Teofilin baskılanmış polimerlerin sentezi ve kontrollü salımı olduğu görülmektedir. Farklı konsantrasyonlarda teofilin yüklü MIP'lerin zamana bağlı salım davranışları Şekil 2.9'da görülmektedir (Norell ve diğ., 1998).



Şekil 2.9. Teofilin baskılanmış polimerlerin farklı konsantrasyonlardaki zamana bağlı salım hızları (Norell ve diğ., 1998)

Bu çalışmadan günümüze pek çok ilaç ile moleküler baskılanmış polimerler hazırlanmış ve kontrollü salım çalışmaları yapılmıştır (Byrne ve diğ., 2002; Singh & Chauhan, 2008).

İlaç etken maddesi baskılanmış polimerler yara örtüsü uygulamalarında da polimer matrislerinde kapsüllenmişlerdir. Kurczewska ve diğ. (Kurczewska ve diğ., 2017) sundukları çalışmada vankomisin baskılanmış polimerler sentezleyip aljinata yükleyip, kontrollü salım profillerini incelemişlerdir.



Şekil 2.10. Vankomisin zamana bağlı salım profili (Kurczewska ve diğ., 2017)

Şekil 2.10'a göre aljinata yüklenen ve MIP'e yüklenen Vankomisin'in hızlı salım yaptığı ancak Vankomisin-MIP'lerin aljinata yüklenmesi ile kontrollü bir salımın gerçekleştiği görülmektedir.

2.6 Siprofloksasin (CIPRO)

Siprofloksasin bakteriyel enfeksiyona karşı tedavi amacı ile yaygın kullanılan geniş spektrumlu sentetik bir teröpatiktir (Thai ve diğ., 2020). Siprofloksasinin etki mekanizması kısaca bakteri hücresinde DNA-liraz enzimine bağlanarak DNA bölünmesine engel olup bakterinin ölümüne yol açmaktadır. Florokinolon grubu olan CIPRO, yara enfeksiyonlarına neden olan Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler için düşük inhibitör konsantrasyonu nedeniyle yara iyileşmesinde en yaygın kullanılan ilaçlardan (antibiyotik ajan) biridir (Roy ve diğ., 2015) ayrıca siprofloksasine karşı bakterilerin direnci oldukça düşüktür (Dillen ve diğ., 2004).

Literatürde model ilaç olarak siprofloksasin kullanılarak baskılanmış polimerlerin sentezi mevcuttur (Caro ve diğ., 2006; Kumar ve diğ., 2020; Okan ve diğ., 2017; Qiao & Sun, 2010; Surya ve diğ., 2020; G. Zhu ve diğ., 2019). Temelde MAA (Caro ve diğ., 2006; Hashemi ve diğ., 2020; Kumar ve diğ., 2020; Okan ve diğ., 2017; Surya ve diğ., 2020), 1-allyl-3-vinylimidazole chloride ve 2-hydroxyethyl methacrylate (2-HEMA) (Qiao & Sun, 2010; G. Zhu ve diğ., 2019) kullanılarak CIPRO-MIP’ler hazırlanmıştır.

Bu çalışmada fonksiyonel bir yara örtüsü geliştirmek amacıyla yenilenebilir kaynaklardan elde edilmiş olan GC3 monomeri ile siprofloksasin baskılanmış polimer nanopartiküller sentezlenip, elektro-eğirme tekniği ile üretilen PVA nanoliflerine immobilize edilmiştir.

2.7 Yara örtüleri

Deri, yumuşak doku olarak sınıflandırılan vücudun en büyük organıdır. Nemi korumak, vücut sıcaklığını düzenlemek ve vücudu mikroplara ve zararlı dış etkenlere karşı korumaktan ve duyuları iletmekten sorumludur (Konop ve diğ., 2016; Zarrintaj ve diğ., 2017). Yara, fiziksel veya termal hasardan kaynaklanan cildin veya mukozanın epitel tabakasının sürekliliğinde bir bozulma olarak tanımlanır. Deri, akut yaralanmalar veya kronik hastalıklar tarafından kolaylıkla deforme olabilir. Akut yaralanmalar, kaza veya cerrahi müdahaleler nedeniyle ciltte aniden meydana gelen “yara” çeşididir. Cildin epidermis ve dermis tabakasındaki hasarın büyüklüğüne, derinliğine ve derecesine bağlı olarak genellikle 8 ila 12 hafta içinde iyileşir (Rajendran & Anand, 2011; S Schreml ve diğ., 2010; Stephan Schreml ve diğ., 2010a, 2010b). Diğer yandan kronik yaralar iyileşmenin normal aşamalarında ilerlemez, düzenli ve zamanında iyileşmez (Clark ve diğ., 1996; Lazarus ve diğ., 1994)

Yara iyileşmesi birbirini takip eden; (i) pıhtılaşma ve hemostatik faz (yaralanmadan hemen sonra); (ii) şişliğin meydana geldiği enflamatuvar faz (doku hasarından kısa bir süre sonra); (iii) yeni dokuların ve kan damarlarının oluştuğu çoğalma dönemi ve (iv) yeni dokuların yeniden şekillenmesinin gerçekleştiği olgunlaşma aşaması olmak üzere

dört farklı aşamadan oluşan bir süreçtir (Degreef, 1998; Dowsett & Newton, 2005; Robson ve diğ., 1998; Stephan Schreml ve diğ., 2010a; Tarnuzzer & Schultz, 1996).

Deride meydana gelen hasarı tedavi etmek için yara örtüleri kullanılmaktadır. Yara yatağında patojenik bakterilerin çoğalması ve buna bağlı olarak enfeksiyon oluşum riski açısından ilaç (antibiyotik) yüklenmiş yara örtüleri büyük avantaj sağlar. İlaç yüklü yara örtüleri, özellikle kronik yaralarda, ikincil enfeksiyona veya ağrı kontrolüne bağlı anti-enfeksiyonlar gibi yarayı lokal olarak tedavi etmek için kullanılır.

İdeal bir “yara örtüsü” yara yüzeyinde epitel büyümesini arttırmak için gereken nemli ortamı sağlamalı, yaralı bölgeyi bakteri ve enfeksiyon gibi mikro-organizmalara karşı korumalı, yara örtüsü değişimi esnasında dokuda hasar oluşturmamalı, yarada nekrozu ve dehidrasyonu azaltmalı, ayrıca esnek olmalı, uygulandığı bölgede toksik etki yaratmamalı ve biyo-uyumlu olmalıdır (Khorasani ve diğ., 2018). Bu tür yara sargıları biyoaktif yara örtüleri grubunda sayılabilir (Dhivya ve diğ., 2015). Biyoaktif yara örtüleri iyileşme sürecinde önemli rol oynayan biyomateryallerden üretilir. Bu yara örtüleri biyoyumluluk, biyobozunurluk ve toksik olmayan yapılardır ve genellikle doğal dokulardan ve/veya kollajen (Doillon & Silver, 1986), hiyalüronik asit (HA) (Doillon & Silver, 1986; Uppal ve diğ., 2011), kitosan (H. Xu ve diğ., 2007), aljinat, PCL (Poli(ε-kaprolakton)), PVA (Polivinil Alkol) ve elastin gibi sentetik kaynaklardan elde edilir (Simões ve diğ., 2018). Bu materyaller yaranın yapısına ve tipine bağlı olarak tek başına veya kombinasyonları halinde uygulanır. Biyoaktif yara örtüleri bazen yara iyileşme sürecini geliştirmek için büyüme faktörleri ve anti-mikrobiyallerle (ilaç-antibiyotik) birleştirilir (Dhivya ve diğ., 2015).

Bu tezde siprofloksasin model ilaç molekülü olarak kullanılmıştır. Siprofloksasin florokinolon grubuna ait bakteriyel enfeksiyonu tedavi etmek amacıyla sıklıkla kullanılan bir antibiyotiktir. Bu antibiyotiğin gram-pozitif ve gram negatif bakterilere karşı geniş bir etki mekanizması mevcuttur. Siprofloksasine karşı direnç yavaş gelişir ve kullanımı esnasında toksisite oranı oldukça düşüktür (Hosny, 2010). Moleküler baskılanmış polimer nanopartiküllerin sentezi doğal bir fonksiyonel monomer olan laktik asit-maleik asit ester (GC3) ile gerçekleştirilmiştir. Elde edilen CIPRO-MIPnp’ler, elektro-eğirme tekniği kullanılarak elde edilen nanoliflere immobilize

edilmiştir. Nanolifler yara örtüsü uygulamalarında sıklıkla kullanılan, biyouyumlu bir malzeme olan PVA ile üretilmiştir.

Sentezlenen MIPnp'lerin FTIR ile kimyasal yapısı, SEM ve TEM ile partikül boyutu ve morfolojik yapısı, TGA-DSC ile termal kararlılığı, ZETA-SIZER ile partikül boyutu ve dağılımı incelenmiştir. MIPnp'lerin, 4°C'de, oda sıcaklığında, 37°C sıcaklık ortamlarında kümülatif salımı ve oda sıcaklığında normal ilaç salım profilleri incelenmiştir. Ayrıca bu çalışmada MIPnp'lerin biyolojik olarak parçalanması araştırılmıştır. Yine bu çalışmada nanoliflere immobilize edilen MIPnp'lerin, SEM fotoğrafları çekilmiştir ve FTIR analizleri yapılmıştır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Gereç

3.1.1 Kimyasallar

- Laktik asit-maleik asit esteri (**GC3**) (188,03 g/mol) İstanbul Üniversitesi'nden Doç. Dr. Gökhan ÇAYLI tarafından sentezlenmiştir.
- Siprofloksasin (331,35 g/mol) (SIGMA)
- Bis-Akrilamit (N, N'-Metilen-bis-akrilamit) (MBA) (154,17 g/mol) (SIGMA)
- Dimetil Sülfoksit (DMSO) (78,13 g/mol) (MERCK)
- N, N, N', N' tetrametilendiamin (TEMED) (116,2 g/mol) (SIGMA)
- Hidroklorik asit %37 (36,458 g/mol) (ISOLAB)
- Potasyum persülfat (KPS) (270,32 g/mol) (SIGMA)
- Polivinil Alkol (SIGMA)
- Asetik asit (MERCK)
- Asetonitril (MERCK)
- Metanol (MERCK)

3.1.2 Cihazlar

- Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (TETRA marka, JASCO 6600 model)
- Elektrospinning (elektro-eğirme) cihazı (INOVENSO marka, Nanospinner 24- XP model)
- Taramalı Elektron Mikroskobu (FEI QUANTA 450 FEG ESEM SEM marka, FEG 450 model)
- Geçirimli Elektron Mikroskobu (HITACHI marka HT7800 TEM model)
- Termal Gravimetrik cihazı (HITACHI marka STA 7200 model)
- Diferansiyel Taramalı Kalorimetre Cihazı (TETRA marka, DSC7000X model)
- UV-spektrofometre (WTW marka, photoLab 6600 UV-VIS model)
- Çalkalayıcı (ISOLAB marka 613.11.001 model),
- Distile Su Cihazı
- Hassas Terazı (OHAUS marka, AX224 model),
- Manyetik Karıştırıcı (ISOLAB),
- Etüv (VACUCELL),
- Liyofilizatör (CHRIST marka, Alpha 1-2 LDplus model),
- Ultrasonik su banyosu (BANDELIN marka, RK 100 H model),
- Santrifüj cihazı (DLAB marka, DM0412 model).

Diğer malzemeler:

- Diyaliz membran (SIGMA)

Çalışmada kullanılan çözeltileri (solüsyonları) hazırlamak için kullanılan çözücülerin hacim değerleri:

- Yıkama Çözeltisi 9:1 (v/v):
900 mL saf su

100 mL asetik asit

- *0.1N HCl Çözeltisi*

0.81 mL HCl (%37)

100 mL saf su

- *%0,5 Asetik asit- Asetonitril Çözeltisi:*

99,5 mL Asetonitril

0,5 mL Asetik asit

3.2 Yöntem

3.2.1 Foto-polimerizasyon yöntemi ve MAA monomeri ile MIP ve NIP sentezi

Siprofloksasin (CIPRO) baskılanmış polimerler elde etmek için ilk etapta yaygın kullanılan bir yöntem olan foto-polimerizasyon yöntemi ile polimerizasyon denemeleri gerçekleştirilmiştir. Sentezde monomer molekülü olarak metakrilik asit (MAA) kullanıldı. Çalışmada MAA monomeri tercih edilmesinin sebebi, yaygın kullanılan ve en fazla iyonik etkileşim derecesine sahip bir molekül olmasından dolayı ilk denemeler bu monomer ile yapıldı.

Bir foto başlatıcı varlığında yapılan çalışma da kullanılan reaktifler ve mol miktarları Tablo 3.1 ve 3.2’de verilmiştir.

Tablo 3.1. %2 oranında başlatıcı konsantrasyonu ile foto-polimerizasyon reaktifleri

NP_1	Moleküler ağırlık (g/mol)	Mol miktarı (μmol)
CIPRO	331,34	13
MAA	86,06	104
EGDMA	198,22	520
DMPA (%2)	256,30	22,88

Tablo 3.2. %5 oranında başlatıcı konsantrasyonu ile foto-polimerizasyon reaktifleri

NP_2	Moleküler ağırlık (g/mol)	Mol miktarı (μmol)
CIPRO	331,346	13
MAA	86,06	104
EGDMA	198,22	520
DMPA (%5)	256,301	57,2

Başlangıçta düşük foto-başlatıcı konsantrasyonu ile polimerizasyon denemesi gerçekleştirildi (Tablo 3.1). Deney tüpü içerisinde 200 μL 0,1N HCl ve 4,3 mg siprofloksasin, ultrasonik su banyosunda 10 dakika bekletilerek çözünmesi sağlandı. Sırası ile 2,5 mL ACN ve 8,8 μL fonksiyonel monomer (MAA) eklendi. Karışımın homojenizasyonu için çözelti, 15 dk. ultrasonik su banyosunda karıştırıldı. 98,2 μL EGDMA eklendi ve birkaç dakika vortekslendi. Daha sonra, 5,9 mg DMPA eklendi ve son kez 5 dakika boyunca ultrasonik su banyosunda karıştırıldı. Karışım, +4°C 'de 366 nm dalga boyunda düşük yoğunluklu UV lambası altında 24 saat bırakıldı. Aynı proses yüksek başlatıcı konsantrasyonu (%5-DMPA) da gerçekleştirildi (Tablo 3.2). Kontrol amacıyla, baskılanmamış polimerler (NIP) sentez ortamında kalıp molekül (CIPRO) eklenmeden aynı yöntem ile hazırlandı.

Reaksiyon sonlandırıldığında %2 ve %5 başlatıcı oranı ile yapılan polimerizasyon denemelerinde MIP ve NIP'lerin oluşmadığı görüldü.

Çalışma aynı koşullarda ve daha düşük çözücü miktarı (2 mL) kullanılarak %5 başlatıcı oranı ile tekrar edildi. Bu çalışmada, sırasıyla %17 ve %13 verimle NIP ve MIP'ler elde edildi.

Reaksiyon sonucu çıkan ürünlerin verim (%) değerlerini hesaplamak için:

$$Verim (\%) = \frac{V_2}{V_1} \times 100 \quad (1)$$

Denklem 1 kullanılmıştır. Burada V_1 teorik verim, V_2 ise gerçek verim değerini temsil etmektedir.

Foto-polimerizasyon ile elde edilmiş olan NIP ve MIP'ler ile bağlanma çalışmaları gerçekleştirildi. NIP ve MIP'lerin kalıp moleküle olan affinitesinin çok düşük olmasından dolayı denemelere polimerizasyon yöntemi değiştirilerek (termal polimerizasyon yöntemi ile) devam edildi.

3.2.2 Termal polimerizasyon yöntemi ve MAA monomeri ile MIP ve NIP sentezi

CIPRO-MIP'lerin eldesinde bir diğer yöntem olan termal polimerizasyon yöntemi ile sentez çalışması yapılmıştır. Termal polimerizasyon yöntemi ile MIP ve NIP'lerin sentezi, Tablo 3.3'teki reaktifler kullanılarak hazırlanmıştır.

MIP ve NIP hazırlamak için vial tüp içerisinde 4,3 mg CIPRO, 200 µL 0,1N HCl içerisinde ultrasonik su banyosunda 10 dakika bekletilerek çözünmesi sağlandı. Sırası ile 1,8 mL DMSO ve 9,2 µL MAA eklendi. Kalıp molekül ile monomerlerin etkileşmesi ve homojen bir dağılım için 15 dk. ultrasonik su banyosunda karıştırıldı. 98,06 µL çapraz bağlayıcı (EGDMA) eklendi ve birkaç dakika vortekslendi. Son olarak 6,2 mg KPS ve 3,4 uL TEMED çözeltiye eklendi ve karışım 5 dakika daha ultrasonik su banyosunda karıştırıldı. Hazırlanan çözelti 50 °C sıcaklıkta etüv ortamında 40 dakika bekletildi. Kontrol amaçlı NIP'ler CIPRO eklenmeden hazırlandı. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra yıkaması yapılan polimerlerin verim (%) değerleri hesaplandı ve sırasıyla %42,8 ve %37,2 oranında verim ile NIP ve MIP jelleri elde edildi.

Tablo 3.3. %2 oranında başlatıcı konsantrasyonu ile termal polimerizasyon reaktifleri

NP_3	Moleküler ağırlık (g/mol)	Mol miktarı (μmol)
CIPRO	331,346	13
MAA	86,06	104
EGDMA	198,22	520
KPS (%2)	270,32	22,88
TEMED (%2)	116,2	22,88

Elde edilen NIP ve MIP'ler ile bağlanma çalışmaları gerçekleştirildi. NIP ve MIP'lerin kalıp moleküle olan affinitesinin düşük olması, jel formda polimerlerin oluşması ve kullanılan monomerin yenilenebilir olmamasından dolayı oluşan polimerler ile çalışmalara devam edilmemiştir.

3.2.3 Çökeltme (Presipitasyon) polimerizasyon tekniği ve GC3 monomeri ile MIPnp'lerin sentezi

Moleküler baskılanmış ve baskılanmamış polimer nanopartiküller (MIPnp ve NIPnp'ler), Laktik asit-maleik asit esteri (GC3) molekülü kullanılarak ve aşağıdaki prosedüre göre çökeltme polimerizasyon tekniği uygulanarak sentezlenmiştir.

3.2.3.1 GC3 monomeri ile MIP ve NIP'lerin sentezi

Polimer nanopartikül sentezinde en uygun koşulu belirlemek amacıyla

Tablo 3.4'te belirtilen başlatıcı konsantrasyonları ve farklı polimerizasyon süreleri denenmiştir.

Tablo 3.4. GC3 monomeri ve farklı başlatıcı oranları ile MIPnp sentez koşulları

	%0,5	%1	%2	%5
	Başlatıcı	Başlatıcı	Başlatıcı	Başlatıcı
	Miktar (μmol)	Miktar (μmol)	Miktar (μmol)	Miktar (μmol)
CIPRO	13	13	13	13
GC3	104	104	104	104
MBA	520	520	520	520
TEMED	5,72	11,44	22,88	57,2
KPS	5,72	11,44	22,88	57,2

3.2.3.1.1 MIP ve NIP'in sentez basamakları

Siprofloksasin baskılanmış polimer nanopartiküllerde kullanılan reaktifler (Şekil 3.3) ve işlem basamakları kısaca şu şekildedir:

İlk olarak, 4,3 mg CIPRO (13 μmol), 200 μL 0,1N HCl içerisinde ultrasonik su banyosunda 10 dakika karıştırılarak çözünmesi sağlandı. Sırası ile 4,25 mL DMSO ile 19,2 μL GC3 monomeri eklendi ve ön polimerizasyon/kendiliğinden montaj (self assembly) oluşumu için 20 dakika daha su banyosunda sonike edildi. Daha sonra çapraz bağlayıcı görevi gören MBA (520 μmol) ilave edildi ve 5 dakika ultrasonik su banyosunda çözündürüldü. Son olarak Tablo 3.4'te verilen başlatıcı oranına göre KPS ve TEMED ikilisi eklendi ve homojen hale gelmesi için 2 dakika vortekslendi.

Reaksiyon 50°C sıcaklıkta etüv ortamında belirlenen sürelerde devam ettirildi. Aynı işlem CIPRO eklenmeden kontrol amaçlı sentezlenen NIP içinde yapıldı.

3.2.3.1.2 %0,5 Başlatıcı oranı

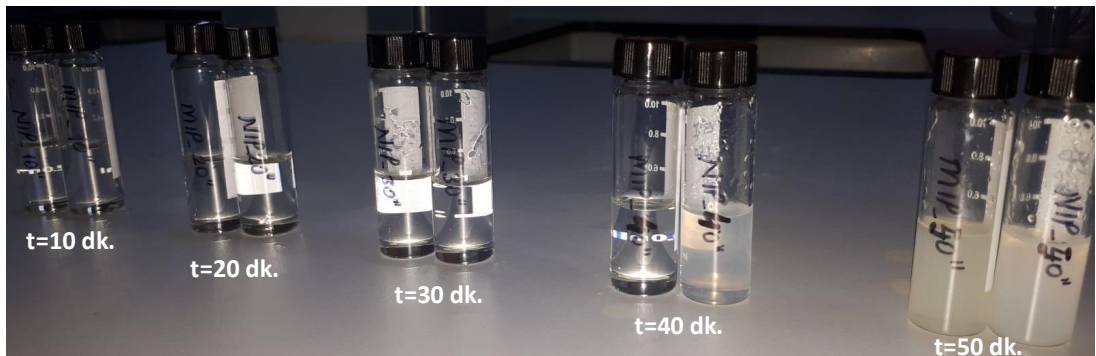
Yenilenebilir monomer kullanılarak MIP sentezi çalışmaları düşük başlatıcı konsantrasyonu değeri (%0,5) seçilerek polimerizasyon çalışmalarına başlandı. Tablo 3.4'te verilen oranlara göre reaktifler *MIP ve NIP sentezi basamakları*ndaki adımlar takip edilerek viallere eklendi ve 90 dk. ile 24 saat boyunca 50°C sıcaklıkta etüvde bırakıldı.

Fakat polimerleşme gerçekleşmediği için ve en iyi polimerizasyon koşulunu saptamak için başlatıcı konsantrasyonu artırılarak polimerizasyon denemelerine devam edildi.

3.2.3.1.3 %2 Başlatıcı oranı

Tablo 3.4'teki değerlerde reaktifler *MIP ve NIP sentezi basamakları*ndaki adımlar takip edilerek viallere konuldu ve 50°C sıcaklıkta, t= 10, 20, 30, 40, 50 ve 60 dk. sürelerde reaksiyon devam ettirildi.

%2 başlatıcı konsantrasyonu ile sentezlenen MIP ve NIP'lerin belirlenen sürelerdeki reaksiyon sonucu görünümü Şekil 3.1'deki gibidir. Görüldüğü gibi reaksiyon süresi arttırıldıkça polimerizasyon çözeltilerinde jelleşme oluşmuştur.

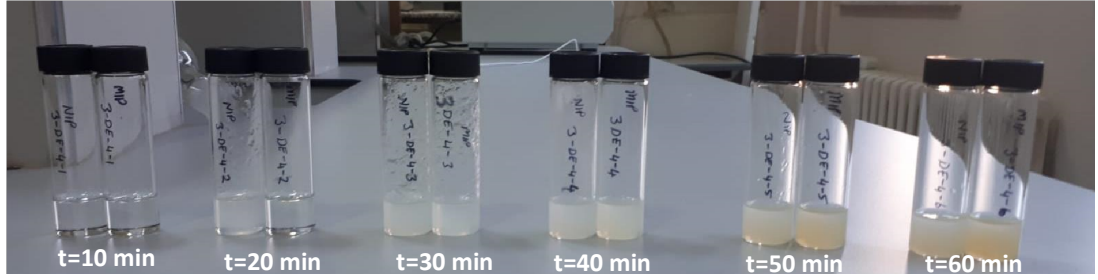


Şekil 3.1. %2 başlatıcı oranı ile farklı zamanlarda elde edilen NIP ve MIP polimerizasyon çözeltileri

3.2.3.1.4 %5 Başlatıcı oranı

Polimerizasyon işleminde başlatıcı konsantrasyonunu %5'e çıkararak (Tablo 3.4) ve *MIP ve NIP sentezi basamakları*ndaki adımlar takip edilerek hazırlandı. 50°C'ye ayarlanan etüvde ve t=10, 20, 30, 40, 50 ve 60 dk. süreyle polimerizasyon gerçekleştirildi.

Reaksiyon tamamlandığında MIP ve NIP'lerin görünümü Şekil 3.2'deki gibidir. %2 başlatıcı konsantrasyonu ile yapılan polimerizasyon denemelerine benzer şekilde reaksiyon süresi uzatıldığında, polimer çözeltilerinin jelleştiği görülmüştür.

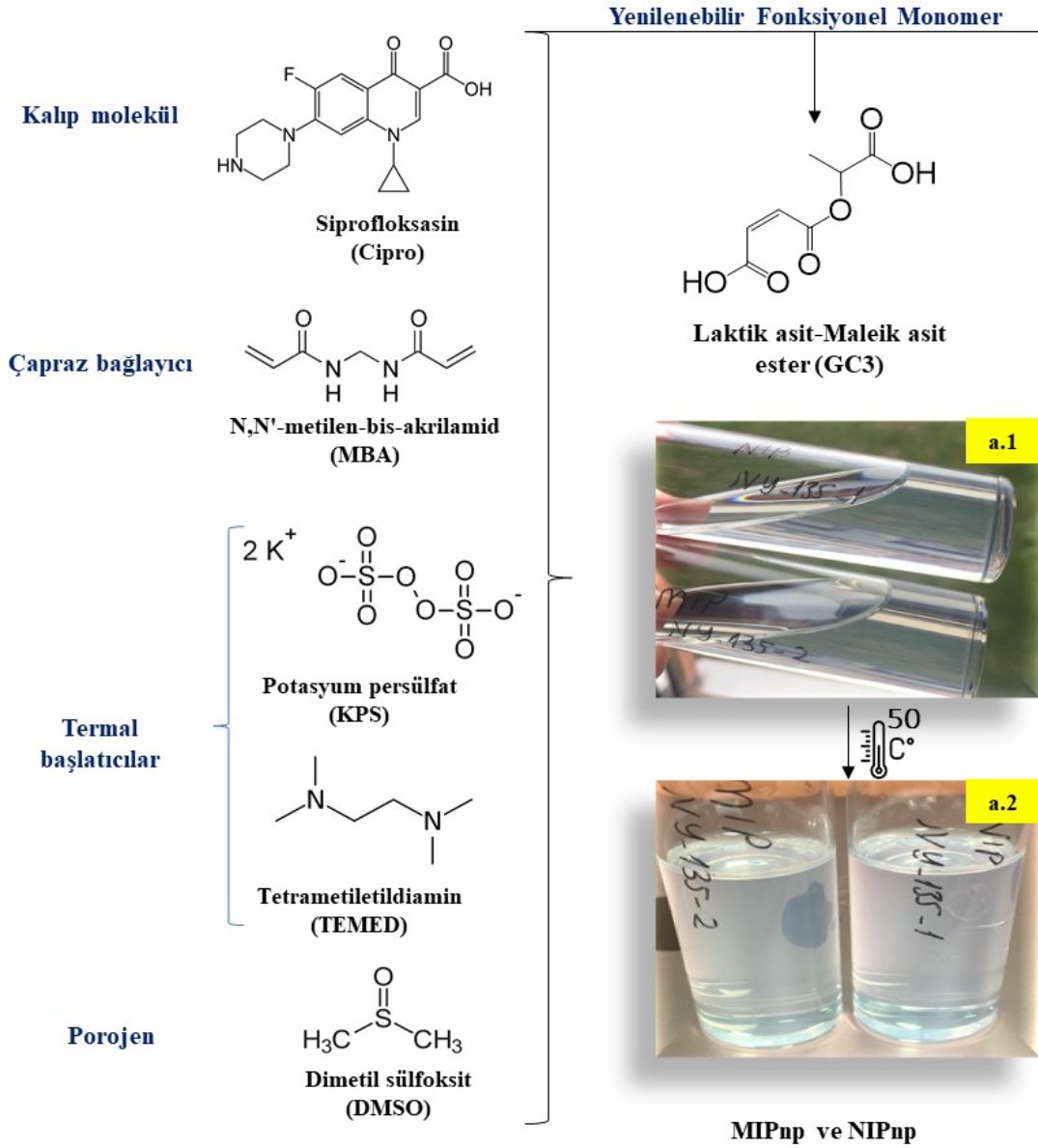


Şekil 3.2. %5 başlatıcı oranı ile farklı zamanlarda elde edilen NIP ve MIP polimerizasyon çözeltileri

3.2.3.1.5 %1 Başlatıcı oranı

Başlatıcı oranı %1'e ayarlanarak MIP ve NIP'lerin sentezi yapıldı. Tablo 3.4'teki değerlerde reaktifler, *MIP ve NIP sentezi basamakları*ndaki adımlar sırasıyla takip edilerek viallere konuldu (Şekil 3.3-a.1) ve t=30, 60 ve 90 dk boyunca 50°C sıcaklıkta etüvde bırakıldı. 30. dk'da herhangi bir renk veya yapıda değişiklik görülmezken 60. dk'da hafif bir jelleşme ile çözeltide renk değişimi gözlenmiştir (Şekil 3.3-a.2). Etüvde 90 dk boyunca bekletilen polimer çözeltisinde ise hem renk değişimi hem de jelleşme görülmüştür.

%1 başlatıcı konsantrasyonu ile yapılan denemede 30. dakika da polimerizasyon meydana gelmezken, 60. (Şekil 3.3-a.2) partikül dispersiyonu ve 90. dakikada ise jelleşme görülmüştür.



Şekil 3.3. Siprofloksasin baskılanmış polimer nanopartiküllerin hazırlanmasında kullanılan reaktifler, a.1) MIPnp ve NIPnp çözeltisi, a.2) 60. dk'da elde edilen NIP ve MIP dispersiyonları

3.2.4 Yıkama prosesi

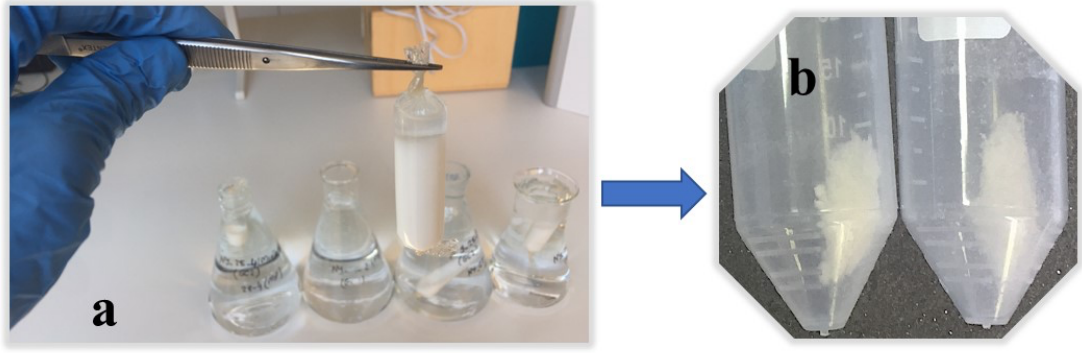
3.2.4.1 Jel formdaki MIP ve NIP'lerden kalıp molekülün uzaklaştırılması

Jelleşen polimerlerden reaksiyona girmeyen reaktifleri ve kalıp molekülü uzaklaştırmak amacıyla polimerler, yıkama çözeltisiyle 1 saat boyunca oda sıcaklığında 200 rpm'e ayarlanan karıştırıcıda inkübe edildi. Sonrasında 4500 rpm/15 dk. santrifüj yapıldı ve üst faz tamamen atıldı. Daha sonra polimerlerin üzerine yeniden yıkama çözeltisi eklendi ve bu şekilde 8 döngü halinde polimerlerin yıkaması gerçekleştirildi. CIPRO'nun MIP'ten uzaklaştığını doğrulamak için UV-vis spektrofotometresinde CIPRO tayin edilmeyene kadar takibi yapıldı (278 nm).

Bu aşamadan sonra polimerik ortamdan asetik asiti uzaklaştırmak maksadıyla 4 kez aynı proses uygulanarak saf su ile yıkaması gerçekleştirildi. Son olarak 3 kez metanol ile yıkama yapıldı. Polimerlerden supernatant tamamen uzaklaştırıldıktan sonra, 40°C sıcaklıkta vakumlu etüvde 1 gece boyunca kurumaya bırakıldı.

3.2.4.2 Partikül formdaki MIPnp ve NIPnp'lerden kalıp molekülün uzaklaştırılması

Elde edilen polimer dispersiyonlarından reaksiyona girmeyen molekülleri ve kalıp molekülü uzaklaştırmak için NIPnp ve MIPnp'ler diyaliz membran kullanılarak yıkandı. Polimer dispersiyonları diyaliz membranlara aktarıldı. İki ucu bağlanan diyaliz membran içerisindeki polimer nanopartiküller, 500 mL'lik beherler içerisinde 400 mL yıkama çözeltisi ile yıkaması yapıldı (Şekil 3.4-a). Yıkama çözeltisi 12 saat arayla değiştirildi ve toplam da 5 kez yıkama yapıldı. Kalıp molekülün nanopartiküllerden uzaklaştığını doğrulamak için UV-vis spektrofotometresinde CIPRO tayin edilmeyene kadar takibi yapıldı (278 nm). Son olarak, ortamdan asetik asiti uzaklaştırmak için 4 kez distile su ile yıkaması yapıldı.



Şekil 3.4. a) MIPnp ve NIPnp'lerin yıkama prosesi, b) liyofilize edilmiş

GC-3 MIPnp ve NIPnp'ler

Yıkaması tamamlanan polimer nanopartiküller falkonlara aktarıldı, -20°C’de 2 gün bırakıldı ve liyofilizatörde kurutuldu (Şekil 3.4-b).

3.2.5 Adsorpsiyon Testi

Sentezlenen MIP ve MIPnp’lerin, MIPnp yüklenmiş nanoliflerin kalıp molekül ile yeniden bağlanma yeteneklerini doğrulamak amacıyla adsorpsiyon testleri gerçekleştirilmiştir.

Çeşitli konsantrasyonlarda (10-500 µM) hazırlanan CIPRO çözeltileri ile 1 mg/mL MIP ve MIPnp’ler ve MIPnp yüklenmiş nanolifler 24 saat boyunca oda sıcaklığında inkübe edildi. Daha sonra 15 dk, 14.500 rpm’de santrifüjlendi. Üst faz alınıp 9:1 (v/v) oranında seyreltildi ve UV-vis spektrofotometre ile absorbansları alındı. Aynı işlemler kontrol amaçlı sentezlenen NIPnp’ler içinde gerçekleştirildi.

Sentezlenen MIP’lerin bağlanma derecesi Denklem 2 kullanılarak belirlenmiştir:

$$\% \text{Bağlanma} = \frac{D_i - D_s}{D_i} \times 100 \quad (2)$$

Burada D_i çözeltideki başlangıç CIPRO derişimi, D_s ise bağlanma işleminden sonraki CIPRO derişimini göstermektedir.

Sentezlenen MIP'lerin baskılama faktörü (Imprinting Factor, IF), aşağıda verilen Denklem 3 kullanılarak hesaplanmıştır (Tang ve diğ., 2015):

$$IF = \frac{Q_{MIP}}{Q_{NIP}} \quad (3)$$

Bu denklemde Q_{MIP} ve Q_{NIP} sırasıyla MIP ve NIP'lere bağlanan CIPRO miktarını temsil etmektedir.

Yüksek baskılama faktörünü tespit etmek için daha düşük konsantrasyonlarda bağlanma çalışmaları yapıldı. Bunun için falkon tüpler içerisine 3'er mg MIPnp ve NIPnp eklendi ve 3 mL 2,5-10 uM konsantrasyonları arasında CIPRO çözeltisi ilave edildi. 24 saat oda sıcaklığında inkübe edildi ve sonrasında 15 dakika boyunca 4.500 rpm'de santrifüjlendi. Polimer süspansiyonu santrifüj edildikten sonra üst fazdan çözelti alındı. Ayrılan çözelti içerisindeki CIPRO konsantrasyonunun tayini için UV-vis spektrofotometrede absorbans değerleri ölçüldü.

3.2.5.1 pH etkisi

Kalıp molekülün MIP'leri tanımasında pH değerinin adsorpsiyona etkisi araştırıldı. Tampon çözeltileri ile hazırlanan farklı pH ortamlarında (pH 2, 4, 7.4 ve 9) bağlanma çalışmaları yapıldı. Bunun için eppendorf tüpler içerisine tartılan 5 mg polimer konuldu ve tampon ile hazırlanan 1 mL 0,25 mM siprofloksasin çözeltisi ilave edildi. 24 saat oda sıcaklığında inkübe edildikten sonra 14.500 rpm/15dk santrifüj yapıldı ve üst faz 9:1 (v/v) oranında seyreltilip, UV-vis spektrofotometrede absorbansları alındı.

3.2.5.2 Santrifüj etkisi

Bağlanma testinde yapılan santrifüjleme süresinin etkisi incelendi. Kalıp molekülün MIP'lere bağlanmasında santrifüj süresinin etkili olup olmadığı araştırıldı. Eppendorf tüplere 2 mg polimer ve %0,5 asetik asit-asetonitril ile hazırlanan 1 mL 0,25 mM

CIPRO çözeltisi eklendi. 24 saat oda sıcaklığında inkübe edildi ve 14.500 rpm/15 dk. santrifüj yapıldı. Üst faz 9:1 (v/v) oranında seyreltilip, UV-vis spektrofotometre ile absorbansları alındı.

3.2.6 Kalıp molekül yükleme

Polimer nanopartiküllerden siprofloksasinin salımını araştırmak için MIPnp ve NIPnp'lere kalıp molekül yüklemesi yapıldı. 15 mL'lik falkon tüplere 5 mg polimer nanopartikül ve %0,5'lik asetik asit-asetonitril solüsyonu ile hazırlanan 15 mL 0,5 mM siprofloksasin çözeltisi eklendi. Oda sıcaklığında 24 saat boyunca 200 rpm'de karışmaya bırakıldı. Yükleme süresi tamamlandıktan sonra, örnekler 4500 rpm'de 2 dakika santrifüjlendi. Üst fazdan 100 uL alıp, 900 uL %0,5 asetik asit-asetonitril solüsyonu ile seyreltildi. Süzüntü içerisindeki CIPRO miktarını tayin etmek üzere UV-vis spektrofotometre ile 278 nm dalga boyunda absorbansları ölçüldü. Supernatant tamamen alındı ve yüklenen polimer nanopartiküller 40°C vakumlu etüvde kurumaya bırakıldı.

Polimer nanopartiküllere yüklenen CIPRO miktarı aşağıdaki denklemden (4) hesaplanmıştır.

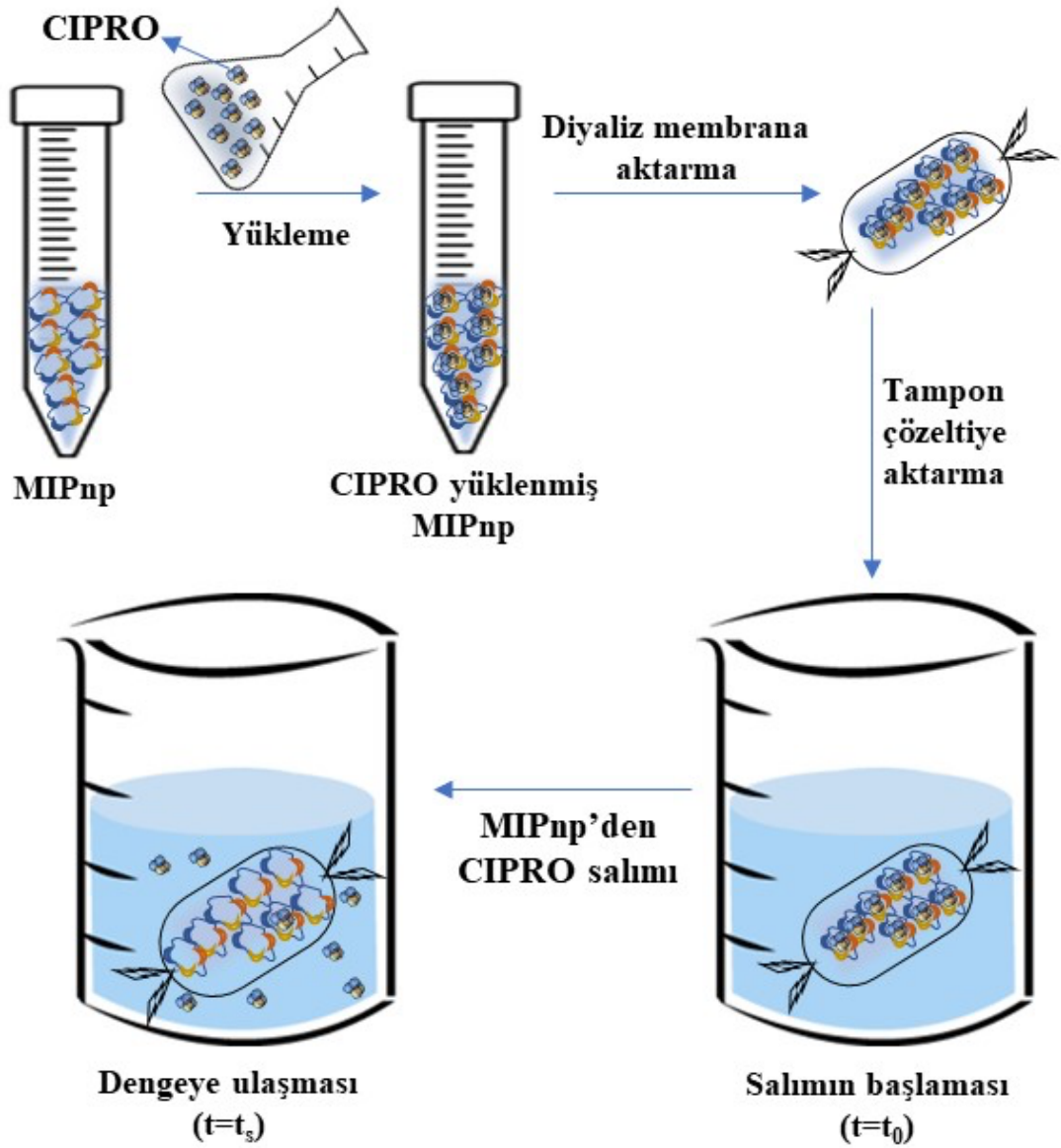
$$Yükleme Kapasitesi (\%) = \frac{B}{m \times A} \times 100 \quad (4)$$

Denklem 4'te, B kalıp molekülün bağlanma değerini temsil etmekte (nmol), m polimer miktarını(mg), A ise polimere bağlanan CIPRO miktarını (nmol/mg) temsil etmektedir.

3.2.7 Salım çalışmaları

Antibiyotik yüklenmiş nanopartiküllerin ilaç salım profillerini incelemek amacıyla ilaç salım çalışmaları gerçekleştirildi.

Kalıp molekül yüklenen 1 mg MIPnp ve NIPnp'lerin oda sıcaklığında ilaç salımı araştırıldı. Bunun için CIPRO yüklenen ve kurutulan partiküller diyaliz membrana aktarıldı ve diyaliz membran içerisine 2 mL PBS çözeltisi (tampon) eklendi. İki ucu bağlanan diyaliz membranlar, 10 mL PBS çözeltisi bulunan vial içerisine bırakıldı (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. MIPnp'lerden CIPRO salımının şematik görüntüsü

$t=0$ dk, 30dk, 1s, 2s, 4s, 24s, 48s ve devam eden saatlerde olmak üzere vial içerisindeki çözeltiden 1 mL çıkarıldı. Alınan çözeltideki CIPRO konsantrasyonunu belirlemek

amacıyla UV-vis spektrofotometre ile absorbans değerleri alındı ve ölçüm tamamlandıktan sonra çözelti tekrar vial içerisine bırakıldı.

İlaç salımı aşağıdaki denklemden (5) hesaplanmıştır (Özkahraman ve diğ., 2021).

$$\text{İlaç salımı (\%)} = \frac{St}{Sc} \times 100 \quad (5)$$

Burada St örnekten t süresinde salınan ilaç, Sc ise yüklenen toplam ilaç miktarını temsil etmektedir.

3.2.8 Degradasyon (Bozunma) testi

Hazırlanan MIPnp ve NIPnp'lerin stabilitesini değerlendirmek için degradasyon (bozunma) çalışması gerçekleştirildi. Eppendorf tüplere 1 mL pH 7.4 tamponu ve 5 mg polimer nanopartikül (MIPnp ve NIPnp) eklendi. 37°C sıcaklıkta ve farklı zaman aralıklarında (2, 8, 15, 30 ve 60 gün), polimer nanopartiküllerin kaybettikleri ağırlıkları belirlendi. Belirtilen süreler sonunda eppendorf tüpler içerisindeki karışım, 14.500 rpm'de 15 dakika boyunca santrifüj yapıldıktan sonra üst faz tamamen atıldı ve 40°C'ye ayarlı vakum etüvünde kurutulup tartımları alındı.

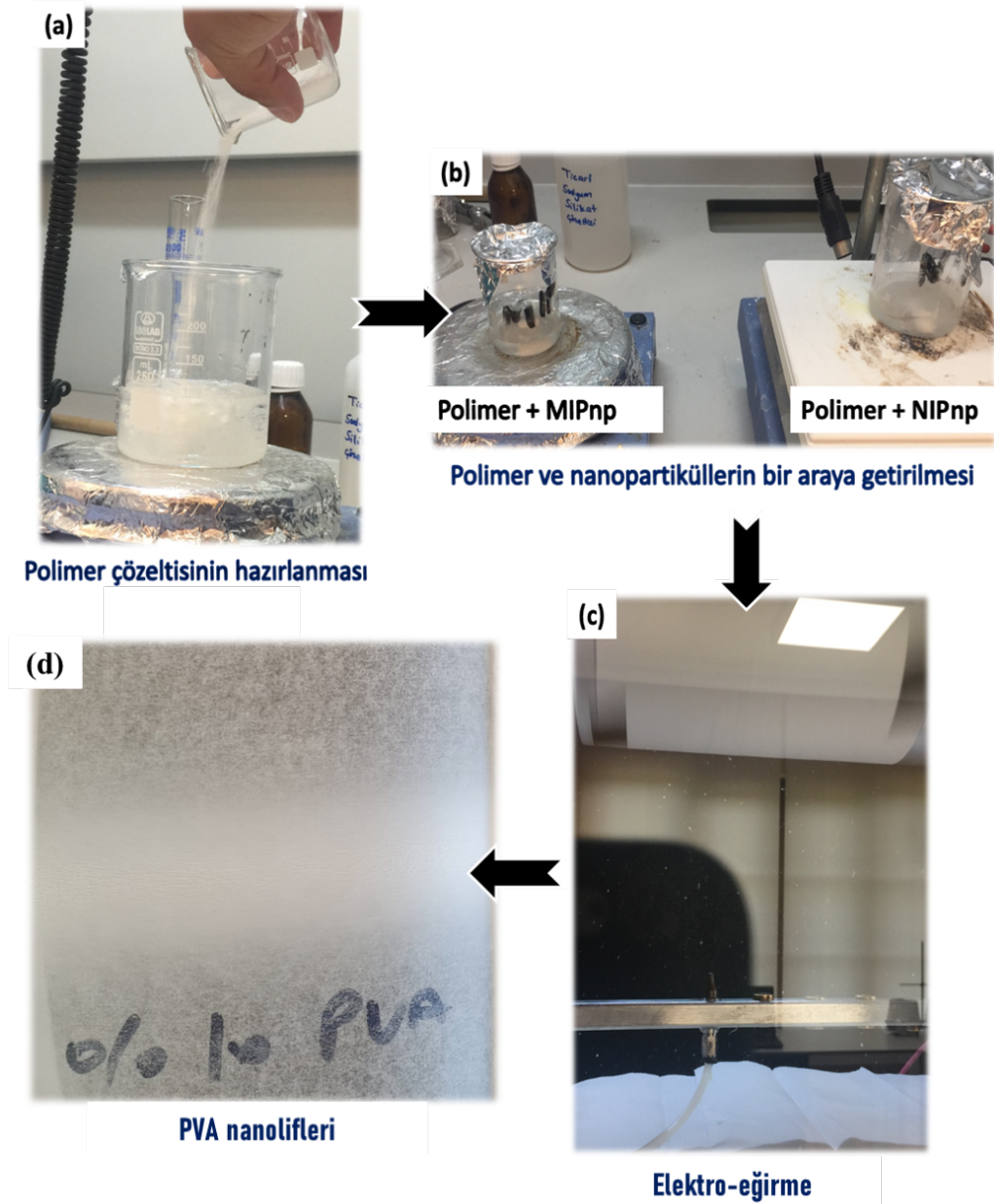
% ağırlık kayıpları aşağıdaki denklem (6) yardımıyla hesaplandı (Özkahraman & Tamahkar, 2017):

$$(\%)Bozunma = \frac{(Mi - Ms)}{Mi} \quad (6)$$

Denklem 6'da M_i bozunmadan önceki polimer nanopartikül ağırlığını, M_s ise bozunmadan sonraki ağırlık değerini temsil etmektedir.

3.2.9 MIPnp-NIPnp yüklenmiş nanoliflerin hazırlanması

GC3 monomeri ile sentezlenen polimer nanopartiküller elektro-eğirme tekniği ile üretilen nanoliflere immobilize edilmesi çalışması yapılmıştır. İlk etapta kütlece %10'luk PVA çözeltisi hazırlandı. Bunun için beher içerisine 10 gr PVA ile 90 mL saf su eklendi ve 80°C'de 3 saat boyunca ısıtıcılı manyetik karıştırıcıda hazırlandı (Şekil 3.6-a).



Şekil 3.6. MIPnp ve NIPnp yüklenmiş PVA nanoliflerin üretim süreci

Oluşan çözeltide meydana gelen hava baloncuklarını uçurmak için 2 saat boyunca çeker ocakta bekletildi. Çözeltiye 50 mg MIPnp eklendi ve homojen bir dağılım olması için 2 saat manyetik karıştırıcıda bırakıldı (Şekil 3.6-b). Suyun buharlaşmasını önlemek amacıyla beherin ağzı alüminyum folyo ile kapatıldı. Aynı proses kontrol amaçlı sentezlenen NIPnp'ler kullanılarak da gerçekleştirildi.

MIPnp ve NIPnp'ler PVA içerisinde homojen dağılım gösterdikten sonra 1 saat soğumaya bırakıldı.

CIPRO baskılanmış polimer nanopartikül katkılı ve katsız hazırlanan PVA çözeltileri 10 ml'lik şırınga içerisine aktarıldı ve şırınga pompasına bağlandı. Silindir kollektör yağlı kâğıt ile kaplandı.

Elektro-eğirme işlemi aşağıdaki parametrelere göre yapıldı.

D (cm)	v (ml/h)	V (kV)
6-12	3	35

Elektro-eğirme işlemi tamamlandıktan sonra nanofiberler 40 °C'de vakumlu etüvde 2 gün boyunca kurumaya bırakıldı (Şekil 3.6-d).

3.3 Karakterizasyon İşlemleri

3.3.1 Fourier Transform Infrared Spectrofotometre (FTIR)

Sentezlenen MIPnp-NIPnp numunelerinin, MIPnp-NIPnp numuneleri yüklenmiş nanofiberlerin FTIR analizleri JASCO marka 6600 model analiz cihazında 400-4000 cm^{-1} dalga sayısı aralıklarında yapılarak gerçekleştirildi. Dalga boyları arasında

belirlenen yüzde transmission (%T) değerlerine bağlı olarak, numunelerin yapısal karakterizasyonu analiz edildi.

3.3.2 Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)

Numunelerin morfolojik analizleri FEI QUANTA 450 FEG ESEM SEM marka FEG 450 model alan emisyon tabancalı taramalı elektron mikroskobu (FEGSEM-EDS) kullanılarak yapıldı. Karbon bant üzerine yapıştırılan MIPnp-NIPnp numunelerinin, MIPnp-NIPnp numuneleri yüklenmiş nanofiberleri, karbon bantlara yapıştırıldıktan sonra argon gazı varlığında 40 saniye süreyle altın partiküllerle kaplandı (Şekil 3.7).



Şekil 3.7. MIPnp-NIPnp numuneleri ve MIPnp-NIPnp immobilize edilmiş nanofiberlerin kaplama anındaki görüntüsü

Kaplaması tamamlanan numuneler, düşük vakum modu ikincil elektron detektörüyle (LFD) görüntülendi.

SEM görüntüleri alınırken kullanılan parametre aralıkları aşağıdaki gibidir.

Voltaj (kV)	Büyütme (mag.)	Çalışma mesafesi (WD)
3-15	5.000 - 600.000X	6 - 7.3 mm

3.3.3 Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM)

MIPnp'lerin ve NIPnp'lerin TEM görüntüleri, HITACHI marka HT7800 model TEM cihazı ile 12.000-120.000 büyütme oranları arasında ve 100 kV uygulanarak gerçekleştirildi. TEM çekimleri Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Merkezi Araştırma Laboratuvarı – ARUM'da yapıldı.

3.3.4 UV-vis spektrofometre

Bu tez kapsamında sentezlenen MIP ve NIP'lerin siprofloksasin yükleme ve salım profilleri ve MIPnp-NIPnp numuneleri yüklenmiş nanofiberlerin bağlanma çalışmaları WTW marka photoLab 6600 model UV-vis spektrofotometre ile takip edildi. Ayrıca MIPnp'lerin yıkama prosesinde kalıp molekülün yapıdan uzaklaştırılması UV-vis spektrofotometre ile doğrulandı.

3.3.5 Zeta boyut analizi

Sentezlenen polimer nanopartiküllerin boyut analizini yapmak amacıyla Malvern marka NanoZS model Zeta-sizer cihazı kullanıldı. Ölçüm için dispersiyonlar saf suda hazırlandı. Küvete 1 mL polimer nanopartikül çözeltisi eklendi ve küvet cihazın örnek haznesine yerleştirildi. Ölçümler Yıldız Teknik Üniversitesi, Kimya Metalurji Fakültesi, Biyomühendislik bölümü bünyesindeki Biyopolimerler ve Sentetik Aşılar Laboratuvarında gerçekleştirildi.

3.3.6 Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC)

Yenilenebilir fonksiyonel monomerler kullanılarak sentezlenmiş MIPnp ve NIPnp numunelerinin erime ve katılma sıcaklık ve entalpi değerlerini ölçmek için HITACHI marka, DSC7000X model DSC cihazı kullanıldı. Alüminyum (Al) pan içerisine yaklaşık 2,5 mg polimer nanopartikül konuldu ve presleme cihazı ile kriplendi. Isıl analizler 10 °C/d ısıtma-soğutma oranında -80 ile 200°C sıcaklık aralığında azot (N₂) gazı varlığında gerçekleştirildi.

3.3.7 Termal Gravimetrik Analiz (TGA)

MIPnp ve NIPnp numunelerinin sıcaklığa bağlı ağırlık kaybını belirlemek ve termal kararlılığını ölçmek için HITACHI marka STA 7200 model TGA cihazı kullanıldı. Alümina (Al₂O₃) pan içerisine yaklaşık 5 mg polimer nanopartikül tartıldı. 30 ile 900 °C'de N₂ gazı varlığında TGA analizi yapıldı.

4. BULGULAR ve TARTIŞMA

4.1 Reaksiyon Verim Değerleri

Bu tez çalışmasının ilk aşamasında, reaksiyon süresine ve başlatıcı konsantrasyonuna bağlı olarak siprofloksasin (CIPRO) baskılanmış polimer ve polimer nanopartiküller sentezlenmiştir.

Kalıp molekül olarak CIPRO, fonksiyonel monomer olarak yenilenebilir kaynaklardan elde edilmiş olan laktik asit-maleik asit ester (GC3), çapraz bağlayıcı olarak N, N'-Metilen-bis-akrilamit (MBA) kullanılmıştır. N, N, N', N' tetrametilendiamin (TEMED) ve potasyum persülfat (KPS) ikilisi başlatıcı olarak reaksiyona katılmış ve

50 °C sıcaklıkta farklı sürelerde sentez denemeleri gerçekleştirilmiştir. Çıkan reaksiyon ürünlerinin verim değerleri denklem 1 kullanılarak hesaplanmıştır.

4.1.1 GC3 ile sentezlenen MIP ve NIP'lerin verim değerleri

Tablo 4.1 ve 4.2'de sırasıyla %2 ve %5 başlatıcı konsantrasyonu ile sentezlenen ürünlerin % verim değerleri ve reaksiyon sonucu yapı profilleri verilmiştir.

Tablo 4.1. %2 başlatıcı konsantrasyonunda ve süre denemesi ile sentezlenen MIP-NIP'lerin verim değerleri ve yapısı

	Numune adı	Süre (dk)	Verim (%)	Yapısı
%2 başlatıcı	NIP	10	0	-
	MIP		0	-
	NIP	20	0	-
	MIP		0	-
	NIP	30	7,40	dispersiyon
	MIP		4,70	dispersiyon
	NIP	40	15,84	dispersiyon
	MIP		10,76	dispersiyon
	NIP	50	72,58	jel
	MIP		70,74	jel
	NIP	60	73,00	jel
	MIP		69,90	jel

%5 başlatıcı konsantrasyonu ile sentezlenen MIP ve NIP'lerin verim değerleri ve yapıları Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2. %5 başlatıcı konsantrasyonunda ve süre denemesi ile sentezlenen MIP-NIP'lerin verim değerleri ve yapısı

	Numune adı	Süre (dk)	Verim (%)	Yapısı
%5 başlatıcı	NIP	10	0	-
	MIP		0	-
	NIP	20	27,74	dispersiyon
	MIP		10,18	dispersiyon
	NIP	30	52,04	jel
	MIP		42,27	jel
	NIP	40	63,94	jel
	MIP		64,78	jel
	NIP	50	69,03	jel
	MIP		61,89	jel
	NIP	60	71,16	jel
	MIP		68,45	jel

Tablo 4.1 ve 4.2'ye göre başlatıcı konsantrasyonunun artması ve reaksiyon süresinin uzatılması ile polimerizasyon verimi artmıştır. Benzer şekilde sürenin ve başlatıcı konsantrasyonunun artması ürünün morfolojik yapısını da etkilediği saptanmıştır. %2 başlatıcı konsantrasyonu ile yapılan denemelerde 10 ve 20. dakikalarda herhangi bir sentez ürününün elde edilmediği görülmektedir. Reaksiyon süresini arttırdığımızda (30 ve 40. dakikalarda) polimer dispersiyonları elde edilmiştir. 50 ve 60 dakika boyunca sürdürülen polimer sentezinde jel yapıda polimerlerin oluştuğu gözlenmiştir.

Başlatıcı konsantrasyonu arttırıldığında (%5), reaksiyon süresinin 10 dakika olduğu denemede ürün elde edilmezken, 20 dakika boyunca süren reaksiyonda polimer dispersiyonlarının oluştuğu gözlenmiştir. Reaksiyon süresinin 30, 40, 50 ve 60 dakika olarak uygulandığı denemelerde çıkan ürünlerin jel formda olduğu görülmüştür.

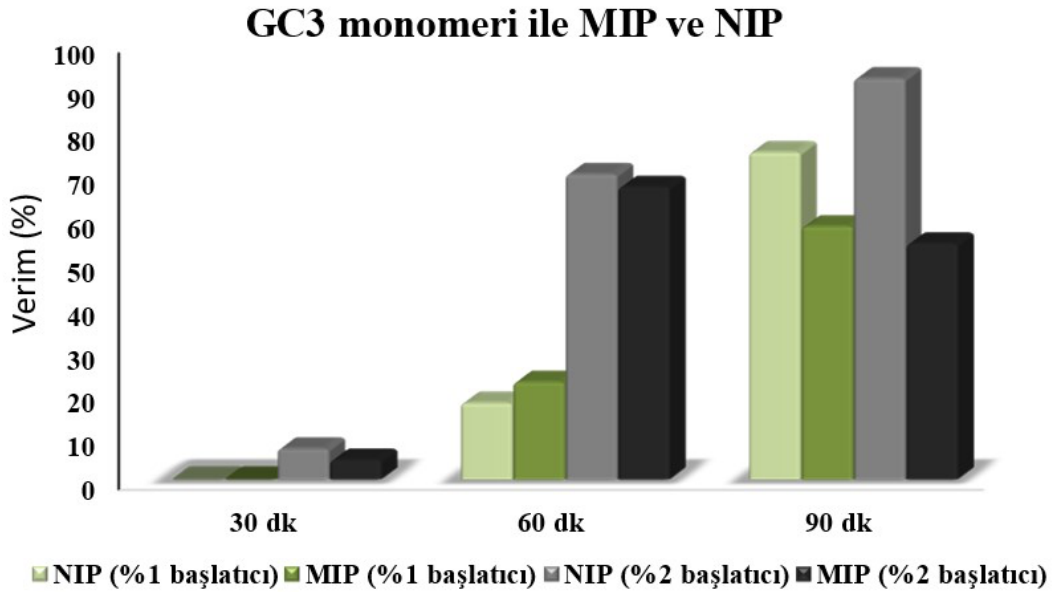
Polimerizasyonda başlatıcı konsantrasyonunu arttırdıkça polimer çözeltisinde daha kısa sürede polimerleşme eğilimi görülmüştür. Reaksiyon koşulları sağlanırken başlatıcı konsantrasyonu, monomer konsantrasyonuna oranla düşük tutulmaktadır. Bu

çalışmada polimer nanopartikül elde etmek için farklı konsantrasyon denemeleri gerçekleştirildi ve görüldü ki başlatıcı miktarını arttırdıkça polimerizasyon daha hızlı gerçekleşmiştir ve buna bağlı olarak verim (%)’de artmıştır.

Polimerizasyon için optimum ortam koşulları sağlandığı zaman (sıcaklık, ışık gibi), başlatıcı reaksiyona katıldığı anda polimerleşme başlayabilir ve başlatıcı konsantrasyonuna bağlı olarakta polimerizasyon çok hızlı gerçekleşebilir. Bu yüzden yüksek konsantrasyonlarda katılan başlatıcılar ile çok daha hızlı polimerleşmenin gerçekleşmesi kaçınılmazdır. Fakat bu durum çıkan ürünün morfolojik yapısını etkilemektedir. Düşük konsantrasyonlarda başlatıcı miktarıyla çalışmak nano yapıda polimerlerin eldesini sağlamaktadır. Öte yandan başlatıcı konsantrasyonu arttıkça sentez ürününün bulk (yığın) polimer yapıda olması kaçınılmazdır.

4.1.2 GC3 ile sentezlenen MIP ve NIP’lerin verim değerleri

Şekil 4.1’de sırasıyla farklı polimerizasyon süreleri ve %1-%2 başlatıcı konsantrasyonu ile sentezlenen CIPRO baskılanmış polimerlerin verim değerleri verilmiştir.



Şekil 4.1. Farklı süre denemesi yapılan MIP ve NIP'lerin verim değerleri

Yukarıdaki grafiğe genel olarak bakıldığında, başlatıcı konsantrasyonu arttırıldığı zaman ve polimerizasyon süresi uzatıldığında verim (%) değerlerinin arttığı gözlenebilmektedir. Grafik detaylı bir şekilde incelendiğinde, %1 başlatıcı konsantrasyonu ile yapılan denemelerde, 30 dk polimerizasyon süresi uygulandığında verim değerleri 0 iken, polimerizasyon süresi arttıkça verim değerlerinin arttığı görülmüştür. Benzer şekilde %2 başlatıcı konsantrasyonu ile yapılan sentez çalışmalarında 30 dk polimerizasyon süresi uygulandığında verimin düşük olduğu gözlenirken, polimerizasyon süresinin artması ile verimin arttığı görülmektedir.

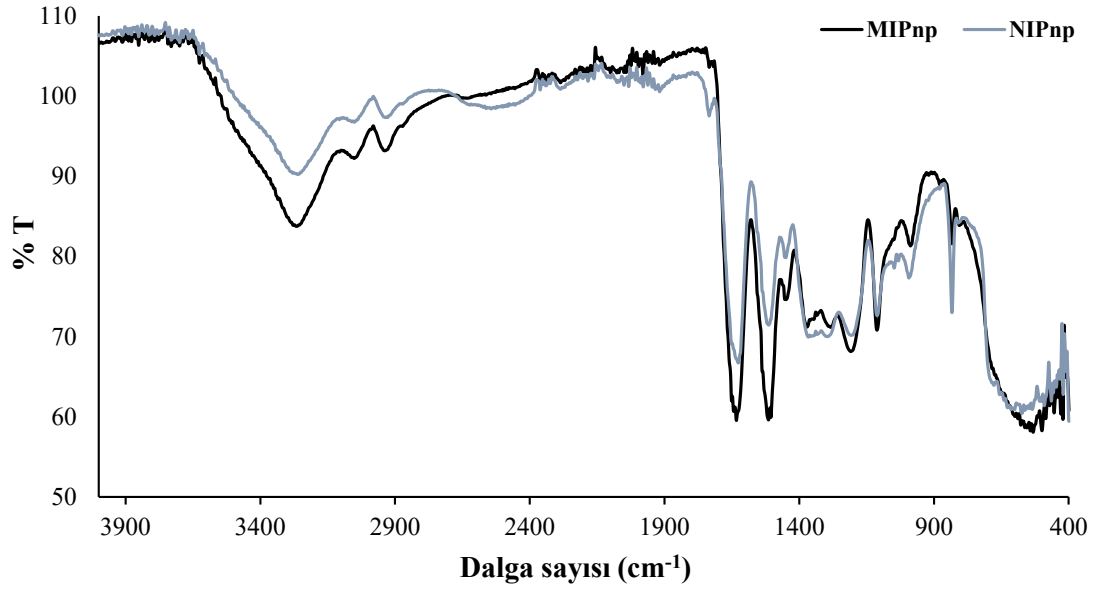
%1 başlatıcı konsantrasyonu ve 90 dk polimerizasyon süresi ile %2 başlatıcı konsantrasyonu 60 ve 90 dk polimerizasyon süresinin uygulandığı çalışmalarda verim değerlerindeki farklılık, çıkan sentez ürünlerinin jel yapıda olması ve yıkama esnasında santrifüj yapıldıktan sonra üst faz atılırken yaşanan polimer kayıplarından kaynaklanmaktadır.

4.2 Karakterizasyon

4.2.1 FTIR analizi

4.2.1.1 GC3 ile sentezlenen MIP ve NIP nanopartiküllerin FTIR spektrumları

GC3 monomeri ile sentezlenen ve reaksiyon süresinin 60 dk sürdüğü MIPnp ve NIPnp numunelerinin kimyasal yapıları FTIR ile analiz edilmiştir (Şekil 4.2).

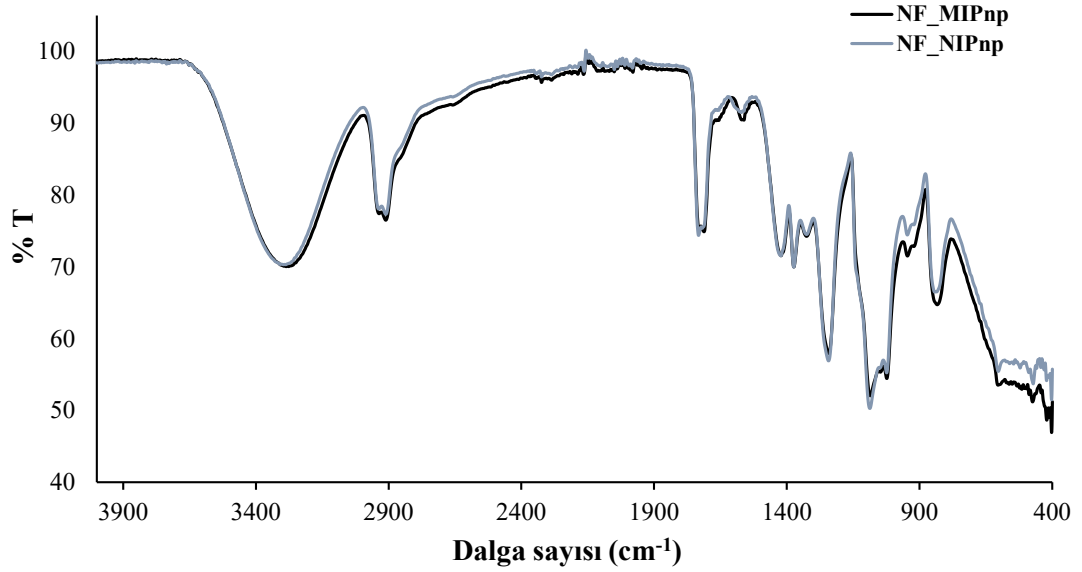


Şekil 4.2. GC3 ile sentezlenen MIPnp ve NIPnp numunelerinin FTIR spektrumları

MIPnp ve NIPnp numuneleri için alifatik -CH gerilme bantları $2933\text{--}2870\text{ cm}^{-1}$ ve akrilik amid grubundaki alkenil -CH gerilme bantları $3100\text{--}3046\text{ cm}^{-1}$ 'de görülmektedir. MBA çapraz bağlayıcı monomerinden kaynaklanan amide I ve amide II yapısındaki C=O gerilme bantları 1633 cm^{-1} ve 1513 cm^{-1} 'de, N-H gerilimleri ise $3404\text{--}3290\text{ cm}^{-1}$ 'de yer almaktadır. GC3 monomer yapısındaki karboksilik asite ait C=O bandı 1732 cm^{-1} 'de bir omuz şeklinde, C-O-C gerilme bantları ise $1360\text{--}1211\text{ cm}^{-1}$ 'e aittir. Bunun yanı sıra NIPnp ve MIPnp için yapılan korelasyon benzerlik katsayısı ölçüm sonucu 0.991 olarak bulunmuştur. MIPnp numunesi FTIR spekturumu incelendiğinde CIPRO'ya özgü bantlar görülmemektedir. Bu bulgular MIPnp'nin iyi bir şekilde yıkandığını göstermektedir.

4.2.1.2 MIPnp ve NIPnp immobilize edilmiş PVA nanoliflerin FTIR spektrumları

MIPnp ve NIPnp numuneleri elektro-eğirme tekniği ile üretilen PVA nanoliflerine yüklenmiştir. Hazırlanan polimer nanopartikül yüklenmiş nanoliflerin FTIR spektrumları Şekil 4.3'teki gibidir.



Şekil 4.3. MIPnp ve NIPnp immobilize edilmiş PVA nanoliflerin FTIR spektrumları

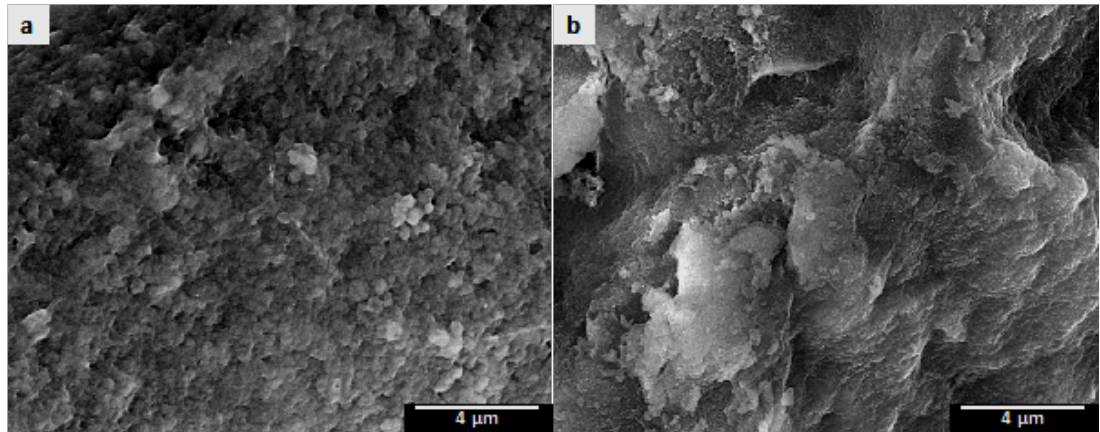
PVA'nın temel bileşimi $-(CH_2-CHOH)_n$ ve monomer yapısı $(CH_2=CHOH)$ 'dir (Sasipriya ve diğ., 2013). FTIR spektrumu incelendiğinde PVA'ya ait karakteristik titreşim bantları membranda 3295 cm^{-1} ($-OH$) hidroksil grubunun varlığını göstermektedir. 2911 cm^{-1} ($-CH_3$), 2852 cm^{-1} ($-CH_2$), 1422 cm^{-1} ($O=C-OR$), 1242 cm^{-1} ($C-O-C$) ve 840 cm^{-1} ($-CH$) olarak yer almaktadır (Zeytuncu ve diğ., 2014). 1730 cm^{-1} hidrofilik kuvvetlere bağlı olarak PVA zincirleri karbonil ile hidrojen grubu arasındaki moleküller arası etkileşime atfedilmiştir. Bu bantlar mol ağırlığına göre değişiklik gösterebilmektedir. Örneğin çalışmamızda kullanılan 86.000-124.000 g/mol ağırlığına sahip PVA'nın $-OH$ titreşim bandı 3295 cm^{-1} 'de olduğu saptanmıştır. PVA numunesine ait piklerin yerleri MIPnp katkısı sonucunda kaymıştır. Spektrumdaki iki numune arasındaki fark 1042 cm^{-1} 'de yer alan MIPnp katkısından kaynaklandığı belirlenmiştir. PVA-NIPnp numunesi FTIR spektrumu incelendiğinde NIPnp katkısından dolayı PVA'ya nazaran PVA piklerinin yerlerinin kayması sağlanmıştır. NIPnp ve MIPnp katkısı PVA piklerinin şiddetini azaltmıştır. MIPnp ve NIPnp katkılarının PVA üzerinde plastikleştirici etkisinin olduğu ve PVA çözeltisinin akışkanlığının artmasına neden olduğu düşünülmektedir. PVA ve NIPnp yüklenmiş PVA numunesi korelasyon benzerlik katsayısı 0.999, PVA ve MIPnp yüklenmiş PVA

numunesi korelasyon benzerlik katsayısı 0.994'dur. Çıkan bu fark ile MIPnp ve NIPnp'lerin PVA fiberlerine immobilize edildiği düşünülebilir. PVA-NIPnp ve PVA-MIPnp numunelerinin korelasyon benzerlik katsayısı 0.996 oldukları ölçülmüştür. Aradaki bu düşük farklılık değeri, CIPRO'ya özgü spesifik bağ yapılarının etkisinden kaynaklanabileceği şeklinde yorumlanabilir.

4.3 SEM analizi

4.3.1 MIPnp ve NIPnp'lerin SEM analizi

GC3 monomeri ile sentezlenen MIPnp-NIPnp numunelerinin morfolojik yapıları SEM ile görüntülendi.



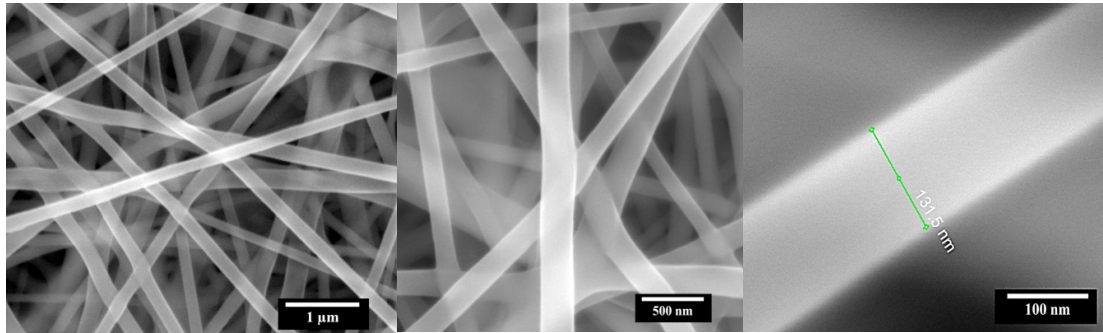
Şekil 4.4. GC3 ile sentezlenen (a) MIPnp ve (b) NIPnp'lerin SEM görüntüleri

Şekil 4.4'te görüldüğü üzere polimer nanopartiküllerin yüzey morfolojisinde dikkate değer farklılıklar vardır. MIPnp'nin SEM mikrografları NIPnp ile karşılaştırıldığında, MIPnp'nin daha fazla gözenekli bir yapıda olduğu, dar bir partikül boyutu dağılımına sahip olduğu ve nispeten homojen dağılımlı küresel şekilde olduğu görülmektedir. Literatüre bakıldığında yüzey morfolojisindeki porlu yapıların varlığı, kalıp molekülün, moleküler baskı bölgelerine erişebilirliğini kolaylaştırdığına dikkat

çekilmiştir (Hua ve diğ., 2011; Pradhan ve diğ., 2009). MIPnp'lerden kalıp molekülün uzaklaştırılması ile yüzeyin modifikasyonu nedeniyle boşluklar oluşmuştur. Aynı koşullarda sentezlenen NIPnp'lerin SEM görüntülerinde ise düzensiz ve heterojen bir yapı görülmektedir. Sonuç olarak MIPnp ve NIPnp'lerin mikrografları arasındaki farklılıklar CIPRO'nun moleküler baskılanmasından kaynaklanmaktadır.

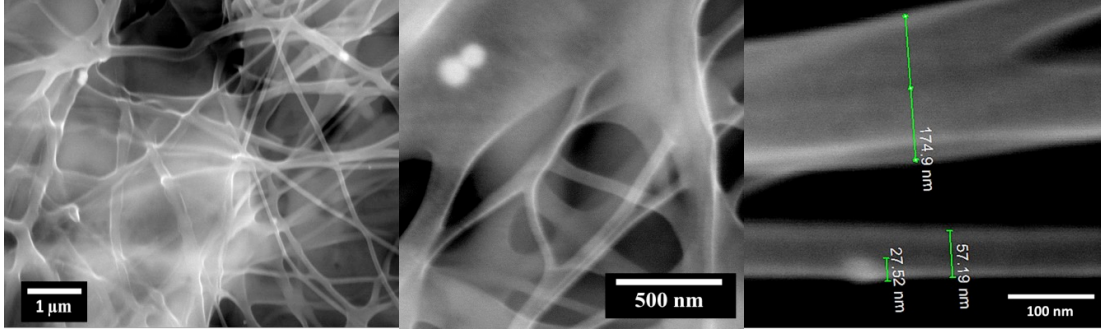
4.3.2 MIPnp ve NIPnp immobilize edilmiş PVA nanoliflerin SEM analizi

Kütlece %10'luk PVA çözeltisinden elde edilen nanoliflerin ve polimer nanopartikül yüklenmiş %10'luk PVA çözeltisinden elde edilen nanoliflerin yüzey morfolojisi görüntüleri Şekil 4.5 ve 4.6'daki gibidir.



Şekil 4.5. PVA fiberlerin farklı büyüklükteki SEM görüntüleri

Şekil 4.8'de, saf %10'luk PVA çözeltisinin farklı büyütme oranlarında SEM görüntüleri verilmiştir. Fiber çaplarında düzgün bir dağılımın olduğu gözlenmiştir. Görüldüğü gibi yüzeyde herhangi bir boncuksu yapıya rastlanmamış olup, nanolifler düzgün ve pürüzsüz morfolojik bir yapıya sahiptirler.

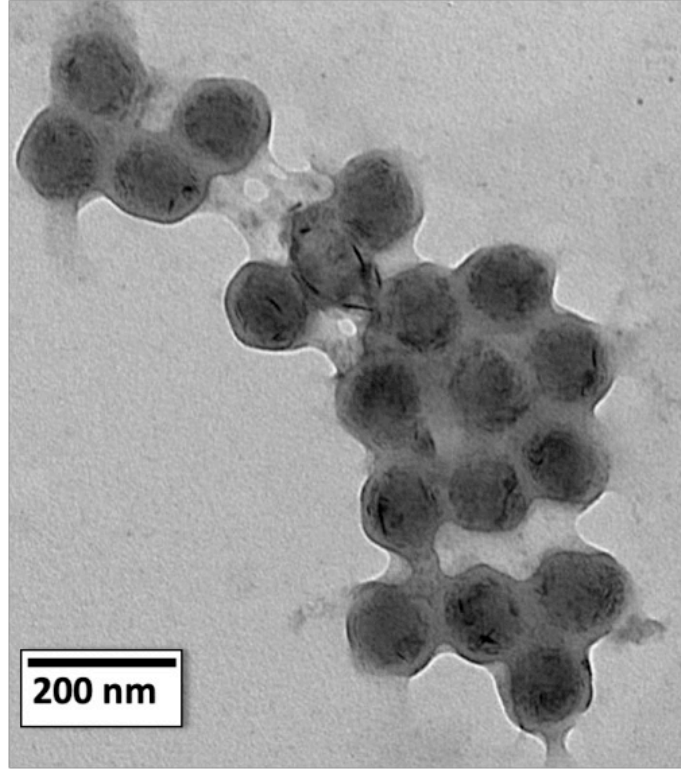


Şekil 4.6. Nanopartikül immobilize edilmiş PVA nanoliflerin farklı büyüklükteki SEM görüntüleri

Polimer nanopartikül katkılı (Şekil 4.6) ve katkısız (Şekil 4.5) PVA görüntüleri kendi aralarında kıyaslandığında, her iki nanolifin üretimindeki tüm parametreler aynı olup, sadece Şekil 4.6’da farklı büyüklükteki görüntüleri verilen PVA nanoliflerine polimer nanopartikül eklenmiştir. Nanopartikül katkılı PVA nanoliflerinin SEM görüntülerine bakıldığında, morfolojik yapıda anlamlı değişimler mevcuttur. Söz konusu olan değişimler, PVA çözeltisine eklenen polimer nanopartiküllerin, çözeltinin viskozitesini etkilediği düşünülmüştür. Bu yüzden nanoliflerin boyları ve çaplarında farklılıklar oluşmuştur. Öte yandan eklenen polimer nanopartiküllerin başarılı bir şekilde immobilize edildiği SEM mikrograflarından anlaşılmaktadır.

4.4 TEM analizi

GC3 monomeri ile sentezlenen MIPnp’nin boyutu ve morfolojisi geçirimli elektron mikroskobu (TEM) ile analiz edildi (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. GC3 ile sentezlenen MIPnp'nin TEM görüntüsü

TEM mikrogramında, sentezlenen MIPnp'lerin küresel yapıda olduğu görülmektedir. Şekil 4.4'teki SEM görüntüleri ile birbirlerini doğrulamaktadır. Düzenli şekil ve boyut dağılımına sahip olduğu gözlenebilir.

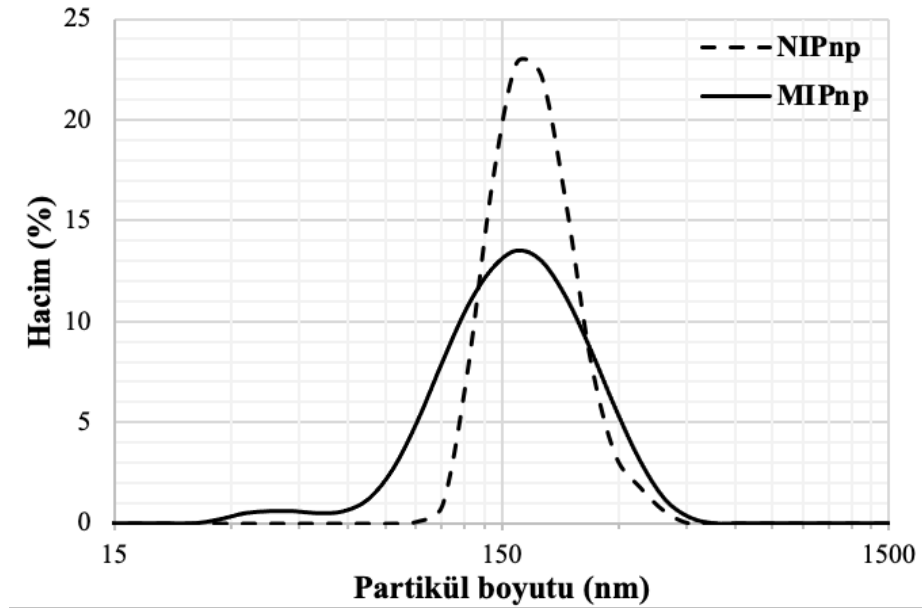
4.5 Zeta boyut analizi

Nano mertebesinde sentezlenen polimer nanopartiküllerin boyut analizi Zeta-sizer ile gerçekleştirilmiştir. Polimer nanopartiküllerin büyüklüğü/boyutu dağılımını gösteren ve bu malzemelerin fiziksel olarak stabil olduklarını ifade eden polidispersite indeksi (PDI) değerine bakılmaktadır. MIPnp ve NIPnp'lerin partikül boyutu ve dağılımı değerleri Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3. MIPnp ve NIPnp'lerin boyut dağılımı

	Nanopartikül	Boyut (nm)	PDI
%1, 60 dk.	MIPnp	146,0	0,181
	NIPnp	182,4	0,105

MIPnp ve NIPnp'lerin yoğunluğa göre boyut dağılımı sırasıyla 146,0 nm ve 182,4 nm'dir. Sentezlenen nanopartiküllerin boyut dağılımının homojen olup olmadığı hakkında bilgi veren PDI değerleri MIPnp ve NIPnp'ler için sırasıyla 0,181 ve 0,105'tir.

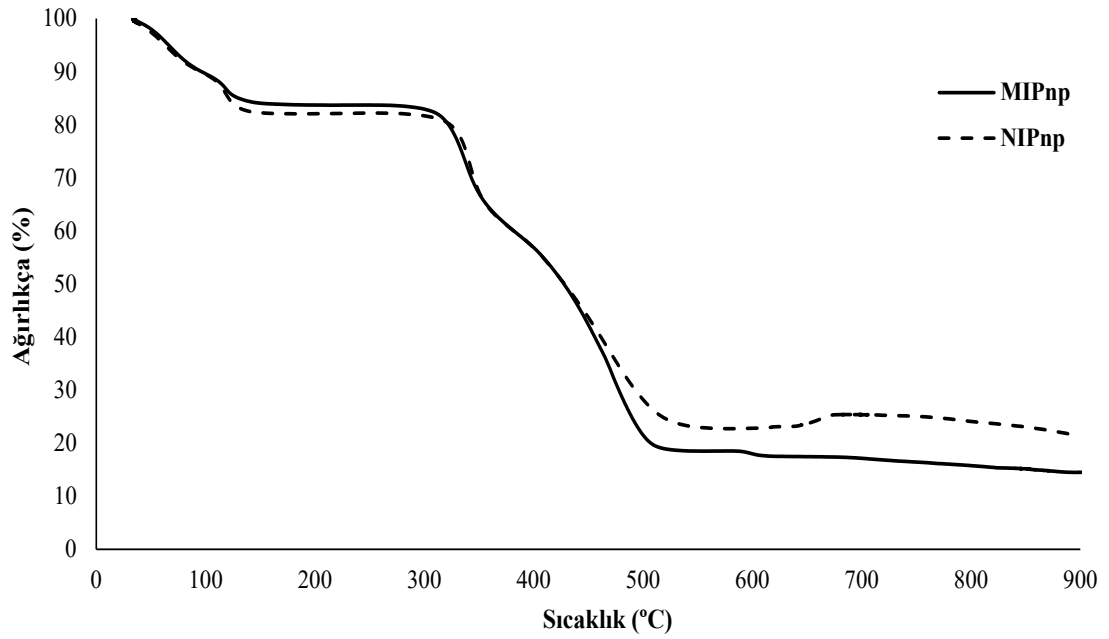
**Şekil 4.8.** MIPnp ve NIPnp'lerin partikül dağılımı

Nanopartiküllerin PDI değeri 0,5'ten küçük olması homojen bir dağılım olduğu anlamına gelirken, 0,1 ile 0,25 arasında olması monodisperse yakın, dar bir dağılımın olduğu anlamına gelmektedir (Özkahraman ve diğ., 2014). Sentezlenen MIPnp ve NIPnp'lerin PDI değerleri 0,1 ile 0,25 arasında olup, popülasyonda dar bir dağılımın olduğu görülmüştür. Sentezlenen MIPnp ve NIPnp'lerin monodispers bir karakterde olduğu, aglomera olmadığı ve başarılı bir şekilde nano mertebesinde üretildiği görülmektedir (Şekil 4.8).

4.6 Termal analiz

4.6.1 TGA analizi

GC3 monomerleri ile sentezlenen MIPnp ve NIPnp numuneleri arasındaki termal farkı anlamak için termogravimetrik analizi yapıldı.



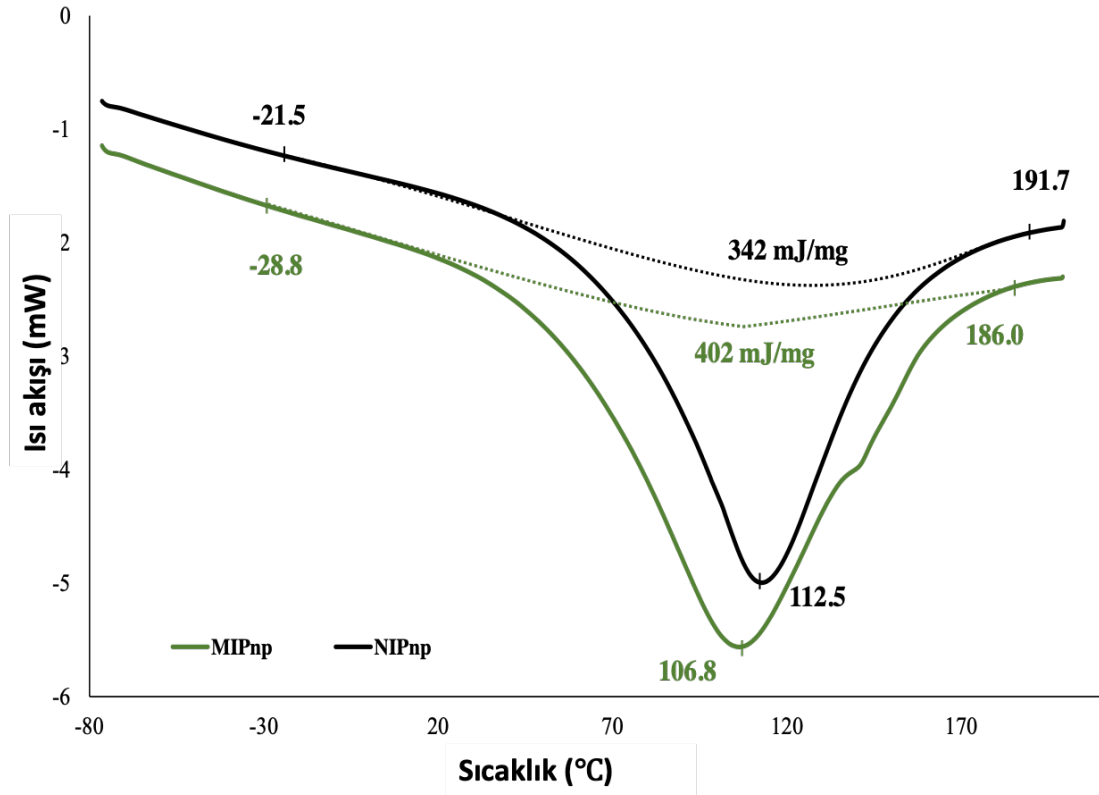
Şekil 4.9. MIPnp ve NIPnp'lerin TGA eğrileri

TGA ölçümleri sıcaklığa bağlı olarak ağırlık kaybı eğrilerini göstermektedir (Şekil 4.9). 35°C ile 135°C arasındaki ilk bölge polimer nanopartiküllerdeki nem ve polimeri yıkama esnasında kullanılan çözücü ile ilgilidir (Hou ve diğ., 2020). Termal bozunma grafiğinde 298°C- 360 °C arasındaki ikinci bölge, moleküller arasındaki dehidrasyon ile ilgilidir ve ağırlık kaybı %37'dir. Polimer nanopartiküllerin 310°C-600°C sıcaklık değerleri arasında hızla ayrıştığı görülmüştür. MIPnp ve NIPnp'de sırasıyla 425°C-428°C sıcaklıklar arasında %50 ağırlık kaybı olduğu görülmektedir. Termal ayrışmanın son aşaması 430°C-660°C arasındadır. MIP ve NIP nanopartikülleri arasında görülen termal fark, MIPnp'lerden kalıp molekülü çıkarılması esnasında

polimer yumağında meydana gelmiş yapısal değişikliklerin etkisi olduğu düşünülmüştür (Zunngu ve diğ., 2017). Bu çalışma, yenilenebilir fonksiyonel monomerler kullanılarak sentezlenen MIP ve NIP nanopartiküllerin, iyi termal kararlılığa sahip olduğunu göstermektedir.

4.6.2 DSC analizi

Polimer nanopartiküllerin termal davranışını incelemek için DSC analizi yapıldı. GC3 ile sentezlenen MIPnp ve NIPnp numunelerinin DSC termogramları Şekil 4.10.'da gösterilmektedir.



Şekil 4.10. GC3 ile sentezlenen MIPnp ve NIPnp numunelerinin DSC termogramları

Numunelerin DSC termogramları incelendiğinde; MIPnp numunesinin başlangıç sıcaklığı -28,8°C, orta nokta sıcaklığı 106,8°C ve bitiş sıcaklığı 186,0°C olduğu

ölçülmüştür. NIPnp numunesinin başlangıç sıcaklığı $-21,5^{\circ}\text{C}$, orta nokta sıcaklığı $112,5^{\circ}\text{C}$ ve bitiş sıcaklığı $191,7^{\circ}\text{C}$ olduğu tespit edilmiştir. MIPnp ve NIPnp'nin DSC sıcaklık ve entalpi değerleri Tablo 4.4.'te gösterilmektedir.

Tablo 4.4. MIPnp ve NIPnp'nin DSC sıcaklık ve entalpi değerleri

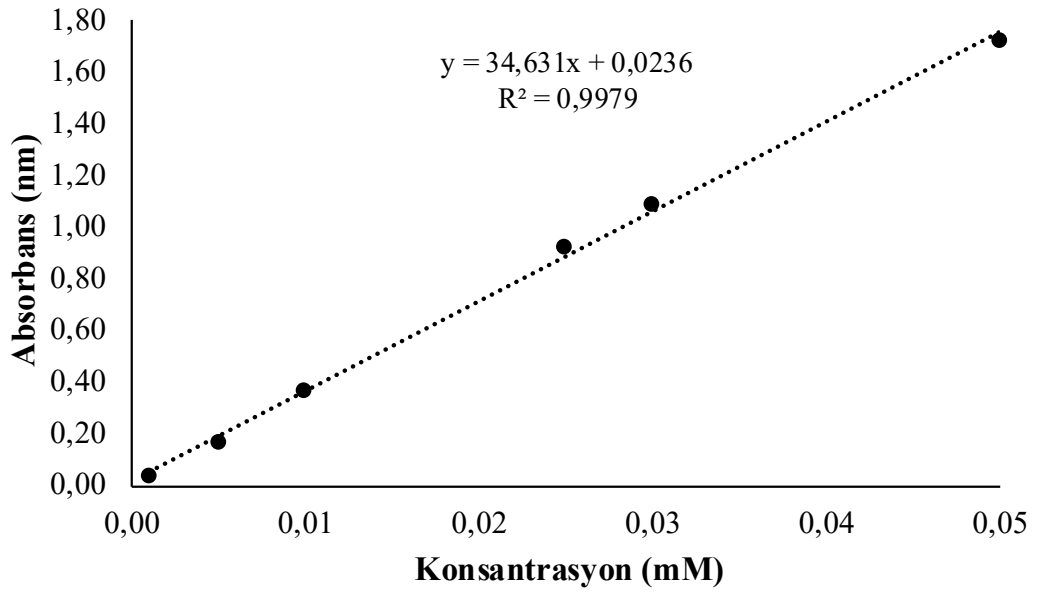
Numune Adı	Başlangıç Sıcaklığı	Ortalama Sıcaklık	Bitiş Sıcaklığı	Entalpi(ΔH)
MIPnp	-28,8	106,8	186,0	402
NIPnp	-21,5	112,5	191,7	342

NIPnp numunesi başlangıç, orta nokta ve bitiş sıcaklık değerleri MIPnp numunesine göre daha yüksek olurken, entalpi değerleri açısından MIPnp numunesine göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu durumun kaynağı olarak; CIPRO baskılanmış polimer nanopartiküllerin MIPnp sentezi aşamasında CIPRO'nun yıkanması sonucunda CIPRO'dan kaynaklı meydana gelen spesifik bağ yapıları sebebiyle olduğu varsayılmaktadır. MIPnp yapısında alfa (α) erime noktası piki beta (β) formuna göre daha baskın karakterdedir. Bu durum CIPRO baskılanmamış NIPnp numunesinde söz konusu değildir. MIPnp numunesinde α erime noktası trigonal kafes yapısına sahip iken, β erime noktası ortorombik kafes yapısındadır (Fu ve diğ., 2019). Bunun yanı sıra MIPnp numunesinin entalpi değeri 402 mJ/mg olurken, NIPnp numunesi entalpi değeri 342 mJ/mg olduğu belirlenmiştir. MIPnp numunesinin enerji değişim miktarı NIPnp numunesinden daha yüksek olduğu ölçülmüştür.

Entalpi değerinin yüksekliği veya düşüklüğü numunenin endotermik mi ya da ekzotermik olduğunu göstermektedir. Reaksiyon entalpisi, reaksiyon tepe noktasının alanı ile reaksiyonun başlangıcı ve sonu arasındaki enterpolasyonlu taban çizgisinin entegre edilmesiyle DSC ölçümü ile elde edilebilir.

4.7 Kalibrasyon

%0,5 asetik asit-asetonitril çözeltisi içerisinde 0,05 ile 0,001 mM (mg/L) konsantrasyon aralığında CIPRO çözeltileri hazırlandı. Hazırlanan CIPRO çözeltileri 9:1 (v/v) oranında seyreltilerek UV-vis spektrofotometre de 278 nm dalga boyunda absorbans ölçümleri alındı ve CIPRO molekülüne ait kalibrasyon eğrisi çizildi (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. CIPRO kalibrasyon grafiği

4.7.1 Bağlanma ve yüklenme oranları

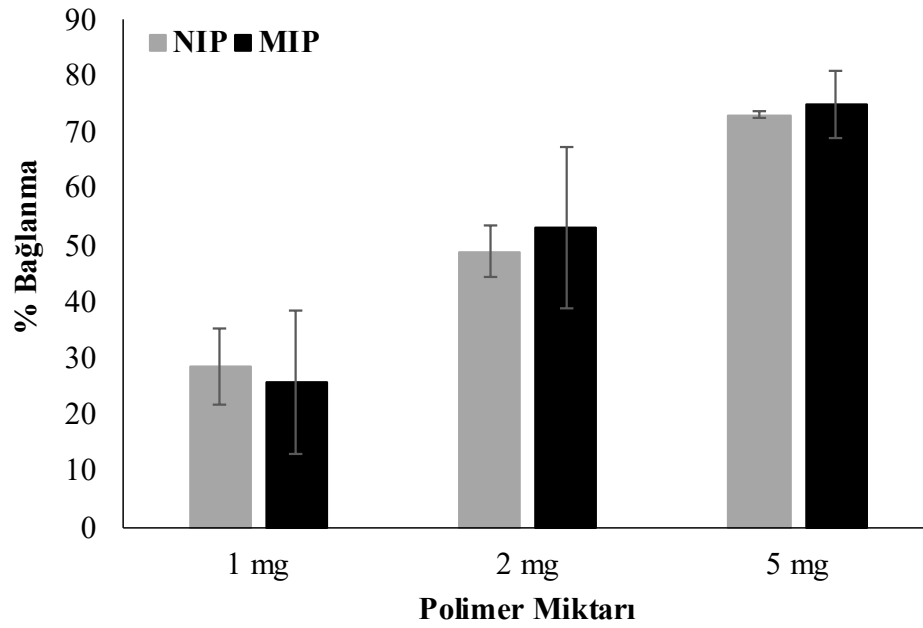
Bu tez çalışmasında MIP'ler ilaç taşıyıcı malzeme olarak kullanılmıştır. En iyi ilaç taşıyıcıyı üretmek için yapılan karakterizasyon testlerine ek olarak ilaç molekülünün taşıyıcı malzemede adsorpsiyon kapasitesi optimize edilmelidir. Sonrasında taşıyıcı malzemeye adsorplanan ilacın kontrollü salımı incelenmelidir.

CIPRO'nun MIP'lere yüklenme kapasitesini incelemek için, yükleme çalışmasında santrifüjleme yapıldıktan sonra MIP'lere bağlanan CIPRO miktarı, süzüntüdeki

CIPRO miktarının başlangıçtaki miktardan çıkarılması ile hesaplanmıştır (Denklem 2) (Y. Zhu ve diğ., 2017).

4.7.1.1 NP_3 polimerlerinin bağlanma sonuçları

MAA monomeri ile sentezlenen CIPRO baskılanmış polimerlerin (NP_3 kodlu) kalıp molekül ile % bağlanma değerleri Şekil 4.12’de verilmiştir.



Şekil 4.12. MAA monomeri ile sentezlenen NIP ve MIP’lerin bağlanma değerleri

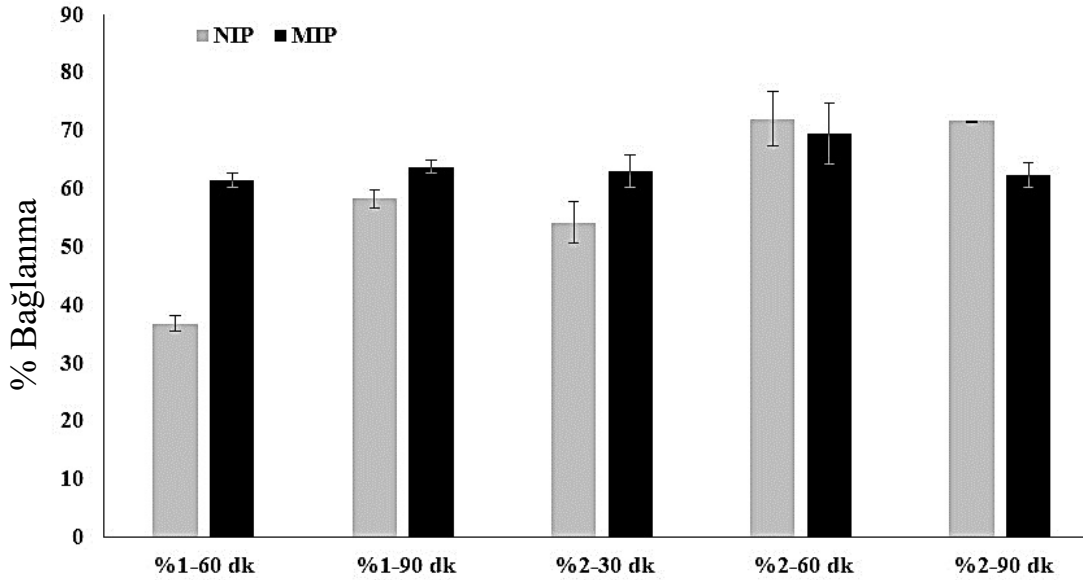
CIPRO konsantrasyonu ve hacmi sabit tutulup, MIP ve NIP’lerin farklı miktarlardaki (1 mg, 2 mg ve 5 mg) bağlanma değerleri, polimer miktarına bağlı olarak artmıştır. MIP ve NIP’lerin kalıp moleküle olan affinitesi arasında anlamlı bir farkın olmadığı gözlenmiştir.

NIP ile kalıp molekül arasındaki zayıf etkileşimler aralarında spesifik olmayan bağların kurulmasına neden olmuştur. MIP ve NIP’lere bağlanan CIPRO % bağlanma değerlerinin birbirine çok yakın olması bu yüzdendir.

4.7.1.2 GC3 ile sentezlenen polimerlerin bağlanma sonuçları

CIPRO baskılanmış polimerlerin eldesi için MAA monomeri ile yapılan ön çalışmalarda, MIP'ler ile NIP'ler arasında bağlanma farkının olmadığı saptandı.

Yenilenebilir kaynak kullanılarak, %1 ve %2 başlatıcı konsantrasyonu ve 30 dk, 60 dk, 90 dk polimerizasyon süreleri ile yapılan MIP ve NIP'lere CIPRO'nun bağlanma yüzdeleri Şekil 4.13'teki grafikte gösterilmiştir.



Şekil 4.13. GC3 ile sentezlenen MIP ve NIP'lerin bağlanma değerleri

Polimerler ile CIPRO bağlanması değerleri arasındaki fark şu şekilde değerlendirilebilir:

%2 başlatıcı konsantrasyonu ve reaksiyonun 60 ila 90 dk sürmesi ile elde edilen polimerler, yığın (bulk) yapıda olduğu için, CIPRO, MIP'lerde spesifik bağlanma bölgelerine ulaşamamıştır. Buyüzden NIP'lerde spesifik olmayan bağ yapılarının fazla olmasından dolayı, NIP'lerin bağlanma değerleri MIP'lere göre daha yüksek çıkmıştır. %1 başlatıcı konsantrasyonu ve 90 dk polimerizasyon süresi ile sentezlenen polimerler arasındaki % bağlanma değerleri farkı çok azdır.

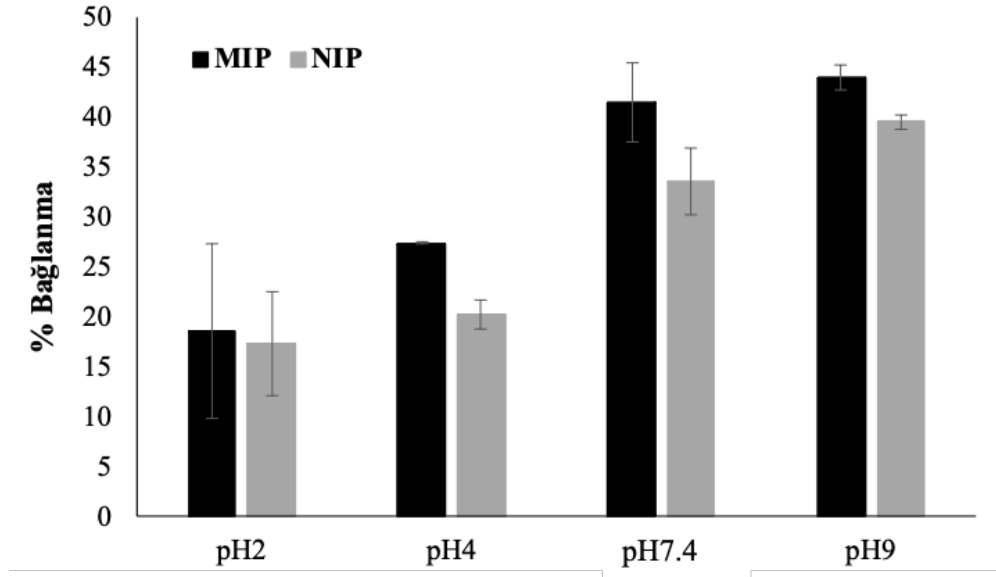
MIP'lerde moleküler baskılamayı ifade eden baskılama faktörü, birden büyük olmalıdır ($IF > 1$) (Ndunda, 2020). MIP'in bağlanma değerinin NIP'in bağlanma değerine oranıyla bulunur (Denklem 3). Baskılama faktörü (IF) değerinin en yüksek olduğu numune %1 başlatıcı konsantrasyonu ve 60 dk polimerizasyon süresi ile sentezlenen MIPnp'lere ait olduğu görülmüştür ($IF = 1,67$). MIPnp'lerin sentezi esnasında CIPRO'nun yeteri sayıda GC3 monomeri ile çoklu intermoleküler etkileşimler (kovalent olmayan etkileşimler) kurması sayesinde yüksek baskılama kapasitesine ulaşılmıştır. Kalıp molekül etrafında konumlanan GC3 molekülünün asidik özellikte olması, % bağlanma değerlerinin yüksek olmasında etkili olduğu düşünülebilir. Çalışma, 4 tekrar halinde yapılmıştır, bu da çalışmanın tekrarlanabilirliğini göstermektedir.

MIP'lerin düşük konsantrasyonlu analitlerin (kalıp molekül) izolasyonu veya tespiti için kullanıldığı literatürde karşımıza çıkmaktadır (Tom ve diğ., 2012). Bu tez kapsamında sentezlenen ve yüksek baskılama faktörüne sahip MIPnp'ler ideal bir ilaç taşıyıcı olarak kullanılabilir.

4.7.1.2.1 Farklı pH ortamlarının bağlanmaya etkisi

Farklı pH ortamlarının kalıp molekül ile polimerler arasındaki % bağlanma verimliği üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada GC3 ile sentezlenen ve reaksiyon sonucu jelleşen ve bulk halde olan MIP ve NIP'ler kullanılmıştır.

Şekil 4.14'te farklı pH'larda (pH 2, 4, 7.4 ve 9) hazırlanan CIPRO çözeltileri ile MIP ve NIP'lerin bağlanma değerleri verilmiştir.



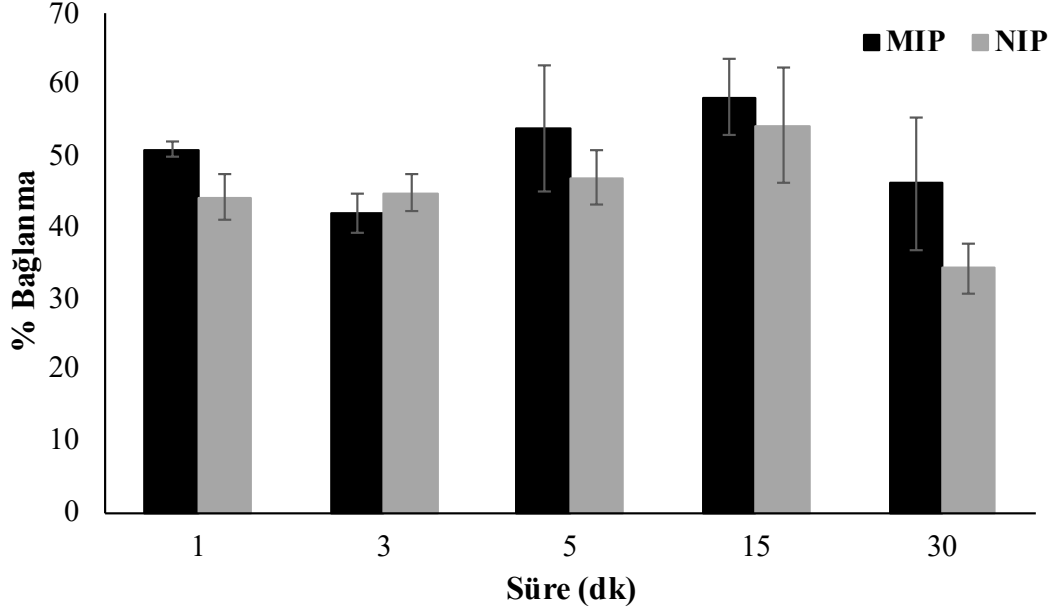
Şekil 4.14. Farklı pH ortamlarının CIPRO bağlanmasına etkisi, başlangıç konsantrasyonu 0.25 mM

MIP-NIP ikilisinin pH 2’de en düşük bağlanma %’desi görülürken en yüksek bağlanma değerinin pH 9’da olduğu gözlenmiştir. Yüksek pH ortamının kalıp molekül ile MIP-NIP ikilisi arasında bağ oluşumunu arttırdığı söylenebilir. MIP ve NIP arasındaki bağlanma farkının en yüksek olduğu pH aralığı 4 ila 7.4’tür.

4.7.1.2.2 Santrifüjleme Süresinin Bağlanmaya Etkisi

Sentezlenen MIP ve NIP’ler için optimize edilen bir diğer parametre santrifüj süresi olmuştur. Adsorpsiyon çalışmalarında kalıp molekül ile hazırlanan çözelti ile MIP’ler bir araya getirilip bir süspansiyon oluşturulur ve belirlenen sürelerde inkübe edildikten sonra süspansiyon içerisindeki serbest kalıp moleküllerin tespiti için santrifüjleme yapılır. Eğer santrifüj süresi yeterli değilse MIPnp’ler santrifüj tüpünün altında tamamen toplanamaz (Omidi ve diğ., 2014) ve bu durumda çözelti içerisindeki MIPnp’lere bağlanmayan kalıp moleküller hatasız olarak tespit edilemez.

Kalıp molekülün MIPnp ve NIPnp numunelerini tanıma çalışmalarında, sabit rpm’de santrifüjleme süresinin bağlanma miktarındaki etkisi incelendi.

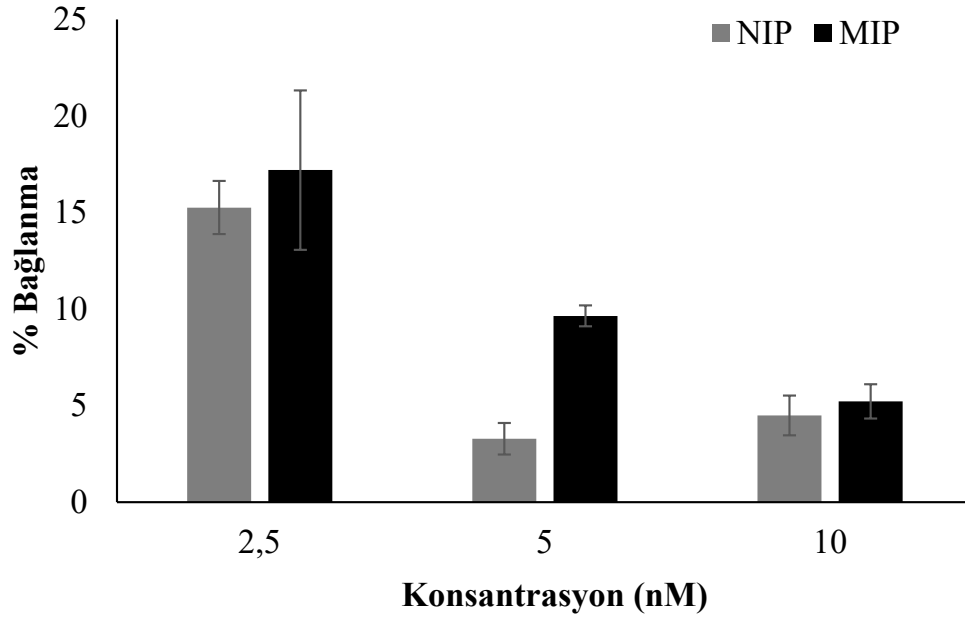


Şekil 4.15. CIPRO bağlanmasında santrifüj süresinin etkisi

Şekil 4.15’teki grafiğe göre en yüksek bağlanma değerinin santrifüj süresinin 15 dakika olduğu, genel olarak santrifüjleme süresinin % bağlanma değerlerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı görülmüştür. MIPnp ve NIPnp numunelerinin santrifüjleme süresinden bağımsız olarak kalıp moleküle bağlandığı sonucuna varılabilir.

4.7.1.2.3 MIPnp-NIPnp immobilize edilmiş PVA fiberlerinin bağlanma değerleri

PVA nanofiberlere GC3 ile sentezlenen MIP-NIP nanopartikülleri yüklenmiştir. Yüklenmiş nanoliflerin kalıp molekül ile % bağlanma’sı değerlendirilmiştir (Şekil 4.16).



Şekil 4.16. CIPRO'nun MIPnp ve NIPnp yüklenmiş nanofiberlere bağlanma değerleri

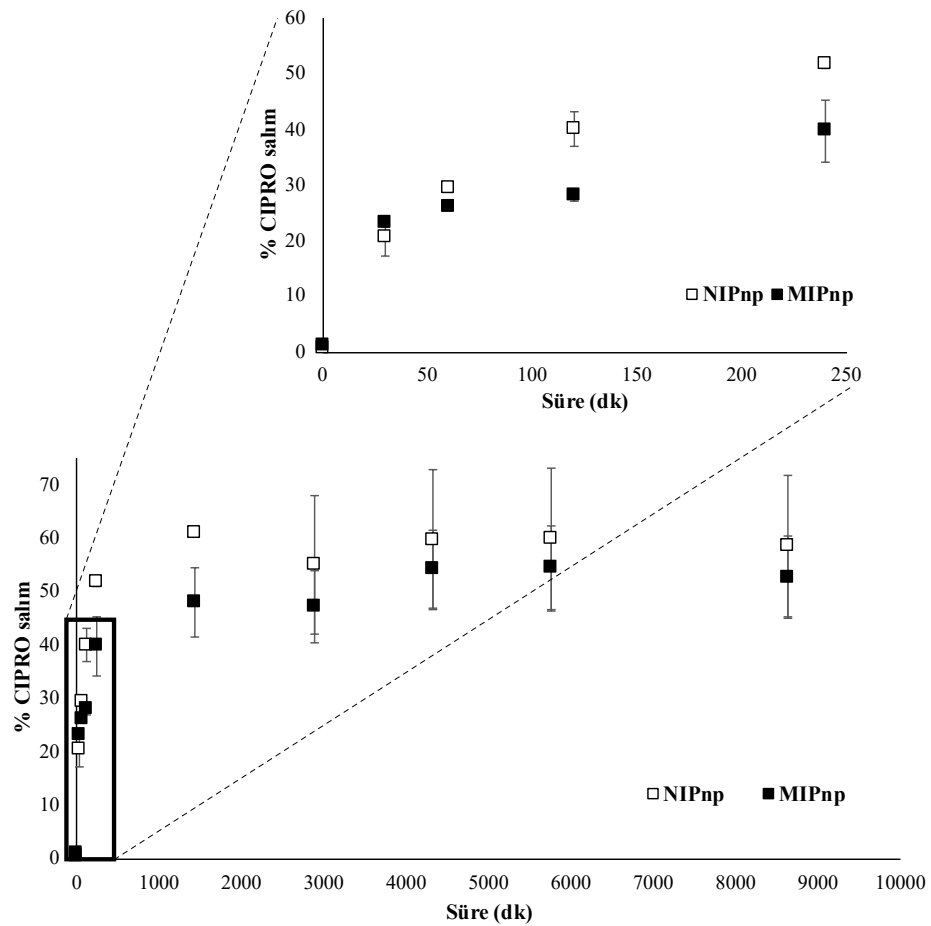
Bağlanma çalışmasında tüm parametreler sabit tutulup (polimer miktarı, inkübasyon süresi, santrifüjleme süresi çözelti miktarı vb.), CIPRO konsantrasyonu artırıldığında, numuneler doygunluğa ulaşmış olup beklenildiği gibi % bağlanma değerinde düşüş olarak karşımıza çıkmaktadır. MIPnp yüklenmiş nanofiberlerin kalıp moleküle % bağlanma değeri, NIPnp yüklenmiş nanofiberlere göre daha yüksektir (IF=2,94). Literatürde baskılama faktörünün 1'den büyük olması baskılama için yeterli kabul edilmiştir (Ndunda, 2020). Ardekani ve ark. (Ardekani ve diğ., 2020) tarafından sunulan araştırmada Bisfenol A (BPA) baskılanmış polimer nanofiberler sentezlenmiştir. Çalışmada fonksiyonel monomerin (3-Aminopropiltrietoksisilan, APTES) kalıp moleküle (BPA) oranının baskılama faktörü üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. APTES'in BPA'ya molar oranı 7.5:1, 15:1 ve 30:1 olacak şekilde ayarlanmış ve baskılama faktörü sırasıyla 2.35, 3.4 ve 1.49 olarak bulunmuştur. Diğer bir çalışmada (Foroutan Koudehi & Zibaseresht, 2020) gentamisin baskılanmış polimer nanoparçacıklar sentezlenmiş ve elektro eğirme-tekniki ile üretilen PVA/jelatin nanofiberlerine immobilize edilmiştir. Ağırlıkça %5 PVA çözeltisi ile gentamisin'in molar oranı 1, 3, 5 ve 7 olacak şekilde numuneler hazırlanmış ve adsorpsiyon değerleri

araştırılmıştır. Sonuç olarak çalışmada baskılama faktörü, gentamisin 1, 3, 5, ve 7 molar oranına göre sırasıyla 1.85, 2.26, 2.85 ve 2.86 bulunmuştur.

Bu optimizasyon çalışmasında elde edilen sonuçların literatürdeki çalışmalarla uyumlu olduğu görülmüştür.

4.8 In vitro ilaç salımı

CIPRO yüklenmiş MIPnp ve NIPnp'lerin in vitro salım davranışları Şekil 4.17'de gösterilmiştir.

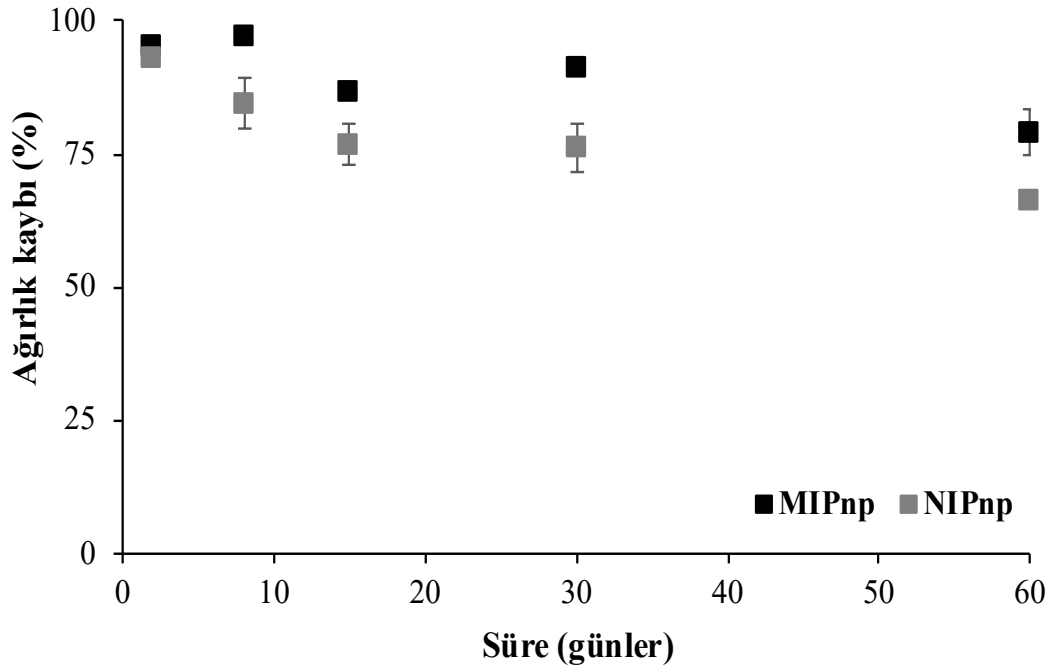


Şekil 4.17. MIPnp ve NIPnp'lerden CIPRO salımı

İlk 240 dk içerisinde MIPnp ve NIPnp'lerde CIPRO'nun salım hızının zamana bağlı olarak arttığı gözlemlenebilir. MIPnp'lerde 96 saatte (5600 dk) %54 ilaç salım hızı görülürken NIPnp'ler de ise ilk 24 saatte (1440 dk) %52'lik bir salımın olduğu görülmüştür. Bu da NIPnp'nin MIPnp'ye göre daha hızlı ve daha fazla ilaç salımı yaptığını göstermektedir. MIPnp'lerin kontrollü ilaç salım aracı olarak kullanılabileceği görülmüştür.

4.9 Bozunma (Biyodegradasyon) analizi

Bilindiği üzere bir polimerin degradasyonu (bozunması) bulunduğu çözücünün yapısı, pH değeri ve sıcaklık gibi ortam koşullarından etkilenebilmektedir (Asadi ve diğ., 2016; Özkahraman & Tamahkar, 2017). Bu deneyde insan vücuduna benzer koşullarda çalışmayı gerçekleştirdik. GC3 monomeri ile sentezlenen MIPnp ve NIPnp numunelerinin in-vitro ortamda zamana bağlı ağırlık kayıpları araştırıldı. MIPnp ve NIPnp'lerin, pH 7.4 tampon çözeltisi içerisinde ve 37°C sıcaklıkta, belirlenen sürelerde bozunma yüzdelerindeki değişim Şekil 4.18'deki grafikte gösterilmiştir.



Şekil 4.18. MIPnp ve NIPnp'lerin in-vitro ortamda bozunma yüzdeleri

Çözelti içerisindeki polimer nanopartiküllerin kütle kaybı hızı zamanla artmaktadır. Örneğin NIPnp'ler de iki günde %7'lik bir kütle kaybı görülürken bu oran 15. günde %23'e ve 60. günde ise %34'e yükselmiştir. MIPnp'lerde ise 2. günde saptanan ağırlık kaybı %5, 15. günde %13 ve 60. günde %21'dir. NIPnp'lerin bozunmaya bağlı ağırlık kaybı hızının MIPnp'lere göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu fark MIPnp'lerin sentezi esnasında monomerlerin kalıp moleküle özgü konumlanması ve kalıp molekülün ortamdan uzaklaştırılması sonrasında kalıcı güçlü bağ yapılarının varlığı ve bu bağların bozunmaya direnç göstermiş olabileceği şeklinde açıklanabilir. Öte yandan biyolojik olarak parlaşabilir MIPnp'lerin degradasyon hızı, sentez esnasında kullanılan çapraz bağlayıcının yoğunluğu ve hidrofiliklik/hidrofobiklik gibi polimer omurga tipinin kontrolü ile ayarlanabilmektedir (Lee ve diğ., 2007).

SONUÇ

Sunulan bu tez çalışmasının ilk aşamasında MIPnp'lerin sentezine odaklanılmıştır. MIP'ler, kalıp molekül ile fonksiyonel monomerlerin çeşitli etkileşimler (kovalent, kovalent olmayan veya yarı kovalent etkileşimler gibi) ile birarada olup çarpaz bağlayıcı ve başlatıcı varlığında polimer matrisinin oluşması ile sentezlenen malzemelerdir. Kalıp molekülün polimer matrisinden uygun çözücülerle uzaklaştırılması sonrası, seçici ve tamamlayıcı boşluklar oluşmaktadır. Bu şekilde MIP'lerin eldesi gerçekleştirilmektedir. MIP'lere nano partiküller eklenerek hibrit malzemeler oluşturulabileceği gibi, bu çalışmada uygulanan çökeltme (presipitasyon) polimerizasyonu gibi çeşitli yöntemlerle de MIP nanopartiküllerin eldesi mümkün olmaktadır. Yüzey alanının hacme oranı oldukça yüksek olan MIPnp'lerin adsorpsiyon kapasiteleri artmaktadır. MIPnp'ler genellikle ilaçlar, biyoaktif moleküller gibi çok yönlü malzemeleri izole etmek için kullanılır. Sentezlenmesi kolay ve ucuzdur. Tez kapsamında MIPnp'lerin sentez çalışmaları MAA monomeri ile fotopolimerizasyon yöntemi uygulanarak başlandı. Fakat sentez ürünü elde edilmedi. Daha sonra termal başlatıcı varlığında MAA monomeri ile polimerizasyon denemeleri yapıldı ancak elde edilen sentez ürünlerinin bulk (yığın) yapıda olması, kalıp moleküle affinitesinin az olması ve litaretürde bildirildiği gibi MAA'nın toksik özellik sergilemesi gibi nedenlerden dolayı yenilenebilir kaynaklar kullanılarak MIPnp'lerin sentezine yoğunlaşıldı.

Yenilenebilir kaynaklardan elde edilmiş olan Laktik asit-maleik asit ester (GC3) monomeri ile MIP'ler ve MIPnp'ler sentezlendi. MIPnp'lerin kimyasal yapılarının analizi FTIR ile gerçekleştirildi. Morfolojik yapıları SEM ve TEM ile karakterize edildi. MIPnp'lerin partikül boyutu ve PDI değerleri Zeta-sizer ile araştırıldı. Bu yöntemle hazırlanan MIPnp'ler, küçük ve homojen bir partikül boyutuna sahip olduğu görüldü. Hazırlanan MIPnp ve NIPnp numunelerinin termal davranışları TGA ve DSC ile karakterize edildi. Yenilenebilir kaynaklardan sentezlenen MIPnp ve NIPnp'lerin bozunma (biyodegradasyon) çalışmaları in-vitro ortamda yapıldı ve MIPnp'lerin NIPnp'lere göre daha az bozunma gösterdiği gözlemlendi.

MIPnp'lerin bağlanma derecesi ve yükleme kapasitesi değerleri araştırıldı. In-vitro ilaç salım profili incelendi ve MIPnp'lerin NIPnp'lere göre zamana karşı daha yavaş ilaç salımı yaptığı açıkça görüldü.

Sunulan tez kapsamında sentezlenen MIPnp'ler ilaç taşıyıcı malzeme olarak kullanıldı. Fonksiyonel bir yara örtüsü geliştirmek amacıyla MIPnp'ler PVA fiberlerine immobilize edildi. MIPnp'lerin PVA nanoliflerine başarılı bir şekilde yüklendiği SEM mikrografları ile doğrulandı. Polimer nanopartikül katkılı ve katkısız nanoliflerin fiber çapları ölçüldü. Yüklenen fiberlerin FTIR analizi yapıp, korelasyon benzerlik katsayısı ölçümleri alındı. FTIR spektrumları arasındaki korelasyon benzerlik katsayısı MIPnp ve NIPnp numuneleri yüklenmiş PVA nanolifleri ve yüklenmemiş PVA nanolifleri arasında fark olduğunu gösterdi. Çıkan bu fark, polimer nanopartiküllerin PVA nanoliflerine immobilize olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Sonuç olarak PVA yüksek biyoyumluluk özelliğine sahip, biyoparçalanabilir bir malzemedir. Literatürde PVA polimeriyle hazırlanan birçok yara örtüsü uygulaması mevcuttur. Ancak yenilenebilir kaynaklar kullanılarak hazırlanan siprofloksasin baskılanmış polimer nanopartikül yüklenmiş PVA nanoliflerin hazırlanması, bu çalışma ile ilk kez gerçekleştirilmiştir. Çıkan ürün yara örtüsü uygulamalarının yanı sıra ayırma sistemlerinde, katalitik sensör uygulamaları gibi çeşitli alanlarda kullanılabilir.

İleride Yapılabilecek Araştırmalara Yönelik Öneriler

MIPnp'ler ile NIPnp'ler arasındaki % bağlanma değerleri farkı arttırılabilir ve daha fazla optimizasyon çalışmaları yapılabilir. MIPnp'lerin seçici bağlanma çalışmaları test edilebilir. Farklı sıcaklık ortamlarının % bağlanma değerlerine etkisi araştırılabilir.

In-vitro ilaç salım profilleri farklı pH ortamlarında incelemiş ve ilacın en iyi salım yaptığı pH değeri belirlenebilir. PVA nanoliflerine MIPnp ve NIPnp numunelerinin katkısının ilaç salımında ki etkisi araştırılabilir. Ayrıca hücre testleri ile toksisite ve biyoyumlulukları belirlenebilir.

KAYNAKLAR

- Abdin, M. J., Altintas, Z. & Tothill, I. E. (2015). In silico designed nanoMIP based optical sensor for endotoxins monitoring. *Biosensors and Bioelectronics*, 67. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2014.08.009>
- Altintas, Z. (2015). Molecular imprinting technology in advanced biosensors for diagnostics. In *Advances in Biosensors Research*.
- Altintas, Z., Abdin, M. J., Tothill, A. M., Karim, K. & Tothill, I. E. (2016). Ultrasensitive detection of endotoxins using computationally designed nanoMIPs. *Analytica Chimica Acta*, 935. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2016.06.013>
- Altintas, Z., France, B., Ortiz, J. O. & Tothill, I. E. (2016). Computationally modelled receptors for drug monitoring using an optical based biomimetic SPR sensor. *Sensors and Actuators, B: Chemical*, 224. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2015.10.075>
- Altintas, Z., Guerreiro, A., Piletsky, S. A. & Tothill, I. E. (2015). NanoMIP based optical sensor for pharmaceuticals monitoring. *Sensors and Actuators, B: Chemical*, 213. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2015.02.043>
- Ambrosini, S., Beyazit, S., Haupt, K. & Tse Sum Bui, B. (2013). Solid-phase synthesis of molecularly imprinted nanoparticles for protein recognition. *Chemical Communications*, 49(60). <https://doi.org/10.1039/c3cc41701h>
- Ardekani, R., Borhani, S. & Rezaei, B. (2020). Selective molecularly imprinted polymer nanofiber sorbent for the extraction of bisphenol A in a water sample. *Polymer International*, 69(9). <https://doi.org/10.1002/pi.6013>
- Arshady, R. (1992). Functional monomers. *Journal of Macromolecular Science - Reviews in Macromolecular Chemistry and Physics*, C32(1). [https://doi.org/10.1016/0032-3861\(75\)90263-3](https://doi.org/10.1016/0032-3861(75)90263-3)
- Asadi, E., Abdouss, M., Leblanc, R. M., Ezzati, N., Wilson, J. N. & Kordestani, D. (2016). Synthesis, characterization and in vivo drug delivery study of a biodegradable nano-structured molecularly imprinted polymer based on cross-linker of fructose. *Polymer*, 97, 226–237.
- Azizi, A. & Bottaro, C. S. (2020). A critical review of molecularly imprinted polymers for the analysis of organic pollutants in environmental water samples. *Journal of Chromatography A*, 1614. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2019.460603>
- Badwaik, H. R., Kumari, L., Nakhate, K., Verma, V. S., & Sakure, K. (2019). Phytoconstituent plumbagin: Chemical, biotechnological and pharmaceutical aspects. In *Studies in Natural Products Chemistry*, 63, 415-460. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817901-7.00013-7>

- Bereli, N., Akgönüllü, S., Aslıyüce, S., Çimen, D., Göktürk, İ., Türkmen, D., Yavuz, H. & Denizli, A. (2020). Molecular Imprinting Technology for Biomimetic Assemblies. *Hacettepe Journal of Biology and Chemistry*. <https://doi.org/10.15671/hjbc.801427>
- Byrne, M. E., Park, K. & Peppas, N. A. (2002). Molecular imprinting within hydrogels. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54(1). [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00246-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00246-0)
- Cakir Hatir, P. & Cayli, G. (2019). Environmentally friendly synthesis and photopolymerization of acrylated methyl ricinoleate for biomedical applications. *Journal of Applied Polymer Science*, 136(38). <https://doi.org/10.1002/app.47969>
- Çakir, P., Cutivet, A., Resmini, M., Bui, B. T. S. & Haupt, K. (2013). Protein-size molecularly imprinted polymer nanogels as synthetic antibodies, by localized polymerization with multi-initiators. *Advanced Materials*, 25(7). <https://doi.org/10.1002/adma.201203400>
- Caro, E., Marcé, R. M., Cormack, P. A. G., Sherrington, D. C. & Borrull, F. (2006). Novel enrofloxacin imprinted polymer applied to the solid-phase extraction of fluorinated quinolones from urine and tissue samples. *Analytica Chimica Acta*, 562(2). <https://doi.org/10.1016/j.aca.2006.01.080>
- Chen, L., Wang, X., Lu, W., Wu, X. & Li, J. (2016). Molecular imprinting: Perspectives and applications. In *Chemical Society Reviews* (Vol. 45, Issue 8). <https://doi.org/10.1039/c6cs00061d>
- Chin, N. X. & Neu, H. C. (1987). Post-antibiotic suppressive effect of ciprofloxacin against gram-positive and gram-negative bacteria. *American Journal of Medicine*, 82(4 A).
- Cieplak, M., Szwabinska, K., Sosnowska, M., Chandra, B. K. C., Borowicz, P., Noworyta, K., D'Souza, F. & Kutner, W. (2015). Selective electrochemical sensing of human serum albumin by semi-covalent molecular imprinting. *Biosensors and Bioelectronics*, 74. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2015.07.061>
- Clark, R. A. F., Ashcroft, G. S., Spencer, M., Larjava, H. & Ferguson, M. W. J. (1996). Re-epithelialization of normal human excisional wounds is associated with a switch from $\alpha\beta 5$ to $\alpha\beta 6$ integrins. *British Journal of Dermatology*, 135(1), 46–51.
- Conde, J., Larguinho, M., Cordeiro, A., Raposo, L. R., Costa, P. M., Santos, S., Diniz, M. S., Fernandes, A. R. & Baptista, P. v. (2014). Gold-nanobeacons for gene therapy: Evaluation of genotoxicity, cell toxicity and proteome profiling analysis. *Nanotoxicology*, 8(5). <https://doi.org/10.3109/17435390.2013.802821>
- Cubuk, H., Ozbil, M. & Cakir Hatir, P. (2021). Computational analysis of functional monomers used in molecular imprinting for promising COVID-19 detection.

- Cunliffe, D., Kirby, A. & Alexander, C. (2005). Molecularly imprinted drug delivery systems. In *Advanced Drug Delivery Reviews* (Vol. 57, Issue 12). <https://doi.org/10.1016/j.addr.2005.07.015>
- Dai, C. M., Zhang, J., Zhang, Y. L., Zhou, X. F., Duan, Y. P. & Liu, S. G. (2012). Selective removal of acidic pharmaceuticals from contaminated lake water using multi-templates molecularly imprinted polymer. *Chemical Engineering Journal*, 211–212. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2012.09.090>
- Das, M. K., Ahmed, A. B. & Saha, D. (2019). Microsphere A Drug Delivery System—A Review. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*. <https://doi.org/10.22159/ijcpr.2019v11i4.34941>
- Degreef, H. J. (1998). How to heal a wound fast. *Dermatologic Clinics*, 16(2), 365–375.
- Dhivya, S., Padma, V. V. & Santhini, E. (2015). Wound dressings—a review. *BioMedicine*, 5(4).
- Dickey, F. H. (1949). The Preparation of Specific Adsorbents. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 35(5). <https://doi.org/10.1073/pnas.35.5.227>
- Dillen, K., Vandervoort, J., van den Mooter, G., Verheyden, L. & Ludwig, A. (2004). Factorial design, physicochemical characterisation and activity of ciprofloxacin-PLGA nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics*, 275(1–2). <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2004.01.033>
- Ding, X. & Heiden, P. A. (2014). Recent developments in molecularly imprinted nanoparticles by surface imprinting techniques. In *Macromolecular Materials and Engineering* (Vol. 299, Issue 3). <https://doi.org/10.1002/mame.201300160>
- Doillon, C. J. & Silver, F. H. (1986). Collagen-based wound dressing: Effects of hyaluronic acid and fibrinogen on wound healing. *Biomaterials*, 7(1), 3–8.
- Dowsett, C. & Newton, H. (2005). Wound bed preparation: Time in practice. *Wounds UK*, 1(3), 58.
- Duan, Y. P., Dai, C. M., Zhang, Y. L. & Ling-Chen. (2013). Selective trace enrichment of acidic pharmaceuticals in real water and sediment samples based on solid-phase extraction using multi-templates molecularly imprinted polymers. *Analytica Chimica Acta*, 758. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2012.11.010>
- Duncan, R. (2003). The dawning era of polymer therapeutics. In *Nature Reviews Drug Discovery* (Vol. 2, Issue 5). <https://doi.org/10.1038/nrd1088>
- Ebrahimzadeh, H., Dehghani, Z., Asgharinezhad, A. A., Shekari, N. & Molaei, K. (2013). Determination of haloperidol in biological samples using molecular

- imprinted polymer nanoparticles followed by HPLC-DAD detection. *International Journal of Pharmaceutics*, 453(2). <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.05.054>
- Esfandyari-Manesh, M., Javanbakht, M., Atyabi, F., Badiei, A. & Dinarvand, R. (2011). Effect of porogenic solvent on the morphology, recognition and release properties of carbamazepine-molecularly imprinted polymer nanospheres. *Journal of Applied Polymer Science*, 121(2). <https://doi.org/10.1002/app.33812>
- Foroutan Koudehi, M. & Zibaseresht, R. (2020). Synthesis of molecularly imprinted polymer nanoparticles containing gentamicin drug as wound dressing based polyvinyl alcohol/gelatin nanofiber. *Materials Technology*, 35(1). <https://doi.org/10.1080/10667857.2019.1649888>
- Fu, J., Li, X., Zhou, M., Hong, R. & Zhang, J. (2019). The α -, β -, and γ -polymorphs of polypropylene–polyethylene random copolymer modified by two kinds of β -nucleating agent. *Polymer Bulletin*, 76(2). <https://doi.org/10.1007/s00289-018-2413-z>
- Gilart, N., Marcé, R. M., Fontanals, N. & Borrull, F. (2013). A rapid determination of acidic pharmaceuticals in environmental waters by molecularly imprinted solid-phase extraction coupled to tandem mass spectrometry without chromatography. *Talanta*, 110. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2013.02.039>
- Guan, G., Liu, B., Wang, Z. & Zhang, Z. (2008). Imprinting of molecular recognition sites on nanostructures and its applications in chemosensors. In *Sensors* (Vol. 8, Issue 12). <https://doi.org/10.3390/s8128291>
- Hashemi, S. H., Ziyaadini, M., Kaykhaii, M., Jamali Keikha, A. & Naruie, N. (2020). Separation and determination of ciprofloxacin in seawater, human blood plasma and tablet samples using molecularly imprinted polymer pipette-tip solid phase extraction and its optimization by response surface methodology. *Journal of Separation Science*, 43(2), 505–513.
- Haupt, K. & Mosbach, K. (2000). Molecularly imprinted polymers and their use in biomimetic sensors. *Chemical Reviews*, 100(7). <https://doi.org/10.1021/cr990099w>
- He, C., Long, Y., Pan, J., Li, K. & Liu, F. (2007). Application of molecularly imprinted polymers to solid-phase extraction of analytes from real samples. In *Journal of Biochemical and Biophysical Methods* (Vol. 70, Issue 2). <https://doi.org/10.1016/j.jbbm.2006.07.005>
- Hillberg, A. L., Brain, K. R. & Allender, C. J. (2005). Molecular imprinted polymer sensors: Implications for therapeutics. In *Advanced Drug Delivery Reviews* (Vol. 57, Issue 12). <https://doi.org/10.1016/j.addr.2005.07.016>
- Hong, H. J., Kim, J., Kim, D. Y., Kang, I., Kang, H. K. & Ryu, B. G. (2019). Synthesis of carboxymethylated nanocellulose fabricated ciprofloxacin – Montmorillonite

- composite for sustained delivery of antibiotics. *International Journal of Pharmaceutics*, 567. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118502>
- Hoogkamp-Korstanje, J. A. A. (1997). In-vitro activities of ciprofloxacin, levofloxacin, lomefloxacin, ofloxacin, pefloxacin, sparfloxacin and trovafloxacin against Gram-positive and Gram-negative pathogens from respiratory tract infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 40(3). <https://doi.org/10.1093/jac/40.3.427>
- Hosny, K. M. (2010). Ciprofloxacin as ocular liposomal hydrogel. *Aaps Pharmscitech*, 11(1), 241–246.
- Hou, L., Han, X. & Wang, N. (2020). High performance of molecularly imprinted polymer for the selective adsorption of erythromycin in water. *Colloid and Polymer Science*, 298(8). <https://doi.org/10.1007/s00396-020-04660-1>
- Hua, K., Zhang, L., Zhang, Z., Guo, Y. & Guo, T. (2011). Surface hydrophilic modification with a sugar moiety for a uniform-sized polymer molecularly imprinted for phenobarbital in serum. *Acta Biomaterialia*, 7(8). <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2011.05.006>
- Kempe, M. & Mosbach, K. (1995). Receptor binding mimetics: A novel molecularly imprinted polymer. *Tetrahedron Letters*, 36(20). [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(95\)00559-U](https://doi.org/10.1016/0040-4039(95)00559-U)
- Khorasani, M. T., Joorabloo, A., Moghaddam, A., Shamsi, H. & MansooriMoghaddam, Z. (2018). Incorporation of ZnO nanoparticles into heparinised polyvinyl alcohol/chitosan hydrogels for wound dressing application. *International Journal of Biological Macromolecules*, 114, 1203–1215.
- Konop, M., Damps, T., Misicka, A. & Rudnicka, L. (2016). Certain aspects of silver and silver nanoparticles in wound care: a minireview. *Journal of Nanomaterials*, 2016.
- Kumar, S., Karfa, P., Majhi, K. C. & Madhuri, R. (2020). Photocatalytic, fluorescent BiPO₄@Graphene oxide based magnetic molecularly imprinted polymer for detection, removal and degradation of ciprofloxacin. *Materials Science and Engineering C*, 111. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.110777>
- Kurczewska, J., Cegłowski, M., Pecyna, P., Ratajczak, M., Gajęcka, M. & Schroeder, G. (2017). Molecularly imprinted polymer as drug delivery carrier in alginate dressing. *Materials Letters*, 201. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2017.05.008>
- Lazarus, G. S., Cooper, D. M., Knighton, D. R., Margolis, D. J., Percoraro, R. E., Rodeheaver, G. & Robson, M. C. (1994). Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Wound Repair and Regeneration*, 2(3), 165–170.

- Lee, K. S., Kim, D. S. & Kim, B. S. (2007). Biodegradable molecularly imprinted polymers based on poly(ϵ -caprolactone). *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, 12(2). <https://doi.org/10.1007/BF03028642>
- Liechty, W. B., Kryscio, D. R., Slaughter, B. v. & Peppas, N. A. (2010). Polymers for drug delivery systems. *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering*, 1. <https://doi.org/10.1146/annurev-chembioeng-073009-100847>
- Liu, Y., Li, H., Zhang, Y., Ye, Y., Gao, Y. & Li, J. (2019). In vitro and in vivo activity of ciprofloxacin/ fosfomycin combination therapy against ciprofloxacin-resistant *Shigella flexneri* isolates. *Infection and Drug Resistance*, 12. <https://doi.org/10.2147/IDR.S208071>
- Madbouly, S. A., Zhang, C. & Kessler, M. R. (2015). Bio-based Plant Oil Polymers and Composites. In *Bio-based Plant Oil Polymers and Composites*. <https://doi.org/10.1016/c2014-0-02157-0>
- Marchyk, N., Maximilien, J., Beyazit, S., Haupt, K. & Sum Bui, B. T. (2014). One-pot synthesis of iniferter-bound polystyrene core nanoparticles for the controlled grafting of multilayer shells. *Nanoscale*, 6(5). <https://doi.org/10.1039/c3nr05295h>
- Mavrouidakis, E., Cuccato, D. & Moscatelli, D. (2019). Determination of Reaction Rate Coefficients in Free-Radical Polymerization Using Density Functional Theory. In *Computational Quantum Chemistry*. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-815983-5.00003-9>
- Moreno-Bondi, M. C., Navarro-Villoslada, F., Benito-Pena, E., & Urraca, J. L. (2008). Molecularly imprinted polymers as selective recognition elements in optical sensing. *Current Analytical Chemistry*, 4(4), 316-340.
- Ndunda, E. N. (2020). Molecularly imprinted polymers—A closer look at the control polymer used in determining the imprinting effect: A mini review. In *Journal of Molecular Recognition* (Vol. 33, Issue 11). <https://doi.org/10.1002/jmr.2855>
- Nicholls, I. A., Karlsson, B. C. G., Olsson, G. D. & Rosengren, A. M. (2013). Computational strategies for the design and study of molecularly imprinted materials. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 52(39). <https://doi.org/10.1021/ie3033119>
- Norell, M. C., Andersson, H. S. & Nicholls, I. A. (1998). Theophylline molecularly imprinted polymer dissociation kinetics: A novel sustained release drug dosage mechanism. *Journal of Molecular Recognition*, 11(1–6). [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1352\(199812\)11:1/6<98::AID-JMR399>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1352(199812)11:1/6<98::AID-JMR399>3.0.CO;2-Y)
- Okan, M., Sari, E. & Duman, M. (2017). Molecularly imprinted polymer based micromechanical cantilever sensor system for the selective determination of

- Omidi, F., Behbahani, M., Abandansari, H. S., Sedighi, A. & Shahtaheri, S. J. (2014). Application of molecular imprinted polymer nanoparticles as a selective solid phase extraction for preconcentration and trace determination of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in the human urine and different water samples. *Journal of Environmental Health Science and Engineering*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/s40201-014-0137-z>
- Özkahraman, B., Işıl, A., Gök, M. K. & Güçlü, G. (2014). Poli (N-Vinilkaprolaktam) Mikrojellerinin Sentez Şartlarının Optimizasyonu. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 14(1), 13–21.
- Özkahraman, B. & Tamahkar, E. (2017). Synthesis of chitosan-based hydrogels as a novel drug release device for wound healing. *Hittite Journal of Science and Engineering*, 4(2), 137–144.
- Özkahraman, B., Tamahkar, E., İdil, N., Kılıç Suloglu, A. & Perçin, I. (2021). Evaluation of hyaluronic acid nanoparticle embedded chitosan–gelatin hydrogels for antibiotic release. *Drug Development Research*, 82(2), 241–250.
- Patra, J. K., Das, G., Fraceto, L. F., Campos, E. V. R., Rodriguez-Torres, M. del P., Acosta-Torres, L. S., Diaz-Torres, L. A., Grillo, R., Swamy, M. K., Sharma, S., Habtemariam, S. & Shin, H.-S. (2018). Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. *Journal of Nanobiotechnology*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12951-018-0392-8>
- Peppas, N. A., Bures, P., Leobandung, W. & Ichikawa, H. (2000). Hydrogels in pharmaceutical formulations. In *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* (Vol. 50, Issue 1). [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(00\)00090-4](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(00)00090-4)
- Pradhan, S., Boopathi, M., Kumar, O., Baghel, A., Pandey, P., Mahato, T. H., Singh, B. & Vijayaraghavan, R. (2009). Molecularly imprinted nanopatterns for the recognition of biological warfare agent ricin. *Biosensors and Bioelectronics*, 25(3). <https://doi.org/10.1016/j.bios.2009.03.041>
- Qi, P., Wang, J., Wang, L., Li, Y., Jin, J., Su, F., Tian, Y. & Chen, J. (2010). Molecularly imprinted polymers synthesized via semi-covalent imprinting with sacrificial spacer for imprinting phenols. *Polymer*, 51(23). <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2010.09.037>
- Qiao, F. & Sun, H. (2010). Simultaneous extraction of enrofloxacin and ciprofloxacin from chicken tissue by molecularly imprinted matrix solid-phase dispersion. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 53(3), 795–798.
- Rajendran, S. & Anand, S. C. (2011). Hi-tech textiles for interactive wound therapies. In *Handbook of medical textiles* (pp. 38–79). Elsevier.

- Robson, M. C., Mustoe, T. A. & Hunt, T. K. (1998). The future of recombinant growth factors in wound healing. *The American Journal of Surgery*, 176(2), 80S-82S.
- Roy, D. C., Tomblyn, S., Burmeister, D. M., Wrice, N. L., Becerra, S. C., Burnett, L. R., Saul, J. M. & Christy, R. J. (2015). Ciprofloxacin-Loaded Keratin Hydrogels Prevent *Pseudomonas aeruginosa* Infection and Support Healing in a Porcine Full-Thickness Excisional Wound. *Advances in Wound Care*, 4(8). <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0576>
- Ruel-Gariépy, E. & Leroux, J. C. (2004). In situ-forming hydrogels- Review of temperature-sensitive systems. In *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* (Vol. 58, Issue 2). <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2004.03.019>
- Sasipriya, K., Suriyaprabha, R., Prabu, P. & Rajendran, V. (2013). Synthesis and characterisation of polymeric nanofibers poly (vinyl alcohol) and poly (vinyl alcohol) /silica using indigenous electrospinning set up. *Materials Research*, 16(4), 824–830.
- Schreml, S, Szeimies, R. M., Prantl, L., Karrer, S., Landthaler, M. & Babilas, P. (2010). Oxygen in acute and chronic wound healing. *British Journal of Dermatology*, 163(2), 257–268.
- Schreml, Stephan, Szeimies, R.-M., Prantl, L., Landthaler, M. & Babilas, P. (2010a). Wound healing in the 21st century. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 63(5), 866–881.
- Schreml, Stephan, Szeimies, R.-M., Prantl, L., Landthaler, M. & Babilas, P. (2010b). Wound healing in the 21st century. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 63(5), 866–881.
- Sellergren, B., Lepist, M. & Mosbachö, K. (1988). 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(17). <https://doi.org/10.1021/ja00225a041>
- Simões, D., Miguel, S. P., Ribeiro, M. P., Coutinho, P., Mendonça, A. G. & Correia, I. J. (2018). Recent advances on antimicrobial wound dressing: A review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 127, 130–141.
- Singh, B. & Chauhan, N. (2008). Preliminary evaluation of molecular imprinting of 5-fluorouracil within hydrogels for use as drug delivery systems. *Acta Biomaterialia*, 4(5). <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2008.03.017>
- Slomkowski, S., Alemán, J. v., Gilbert, R. G., Hess, M., Horie, K., Jones, R. G., Kubisa, P., Meisel, I., Mormann, W., Penczek, S. & Stepto, R. F. T. (2011). Terminology of polymers and polymerization processes in dispersed systems (IUPAC recommendations 2011). *Pure and Applied Chemistry*, 83(12). <https://doi.org/10.1351/PAC-REC-10-06-03>

- Song, X., Wang, J. & Zhu, J. (2009). Effect of porogenic solvent on selective performance of molecularly imprinted polymer for quercetin. *Materials Research*, 12(3). <https://doi.org/10.1590/S1516-14392009000300009>
- Subrahmanyam, S., Guerreiro, A., Poma, A., Moczko, E., Piletska, E. & Piletsky, S. (2013). Optimisation of experimental conditions for synthesis of high affinity MIP nanoparticles. *European Polymer Journal*, 49(1). <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2012.09.022>
- Surya, S. G., Khatoon, S., Lahcen, A. A., Nguyen, A. T. H., Dzantiev, B. B., Tarannum, N. & Salama, K. N. (2020). A chitosan gold nanoparticles molecularly imprinted polymer based ciprofloxacin sensor. *RSC Advances*, 10(22). <https://doi.org/10.1039/d0ra01838d>
- Sverdrup, L. E., Källqvist, T., Kelley, A. E., Fürst, C. S. & Hagen, S. B. (2001). Comparative toxicity of acrylic acid to marine and freshwater microalgae and the significance for environmental effects assessments. *Chemosphere*, 45(4–5). [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(01\)00044-3](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(01)00044-3)
- Takagishi, T. & Klotz, I. M. (1972). Macromolecule-small molecule interactions; introduction of additional binding sites in polyethyleneimine by disulfide cross-linkages. *Biopolymers*, 11(2). <https://doi.org/10.1002/bip.1972.360110213>
- Takeuchi, T., Mukawa, T. & Asanuma, H. (2003). *Molecular Imprinting. From fundamentals to Applications*. Wiley-VCH: Weinheim, Germany.
- Tang, Y. W., Fang, G. Z., Wang, S. & Li, J. le. (2011). Covalent imprinted polymer for selective and rapid enrichment of ractopamine by a noncovalent approach. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 401(7). <https://doi.org/10.1007/s00216-011-5280-0>
- Tarnuzzer, R. W. & Schultz, G. S. (1996). Biochemical analysis of acute and chronic wound environments. *Wound Repair and Regeneration*, 4(3), 321–325.
- Thai, T., Salisbury, B. H. & Zito, P. M. (2020). Ciprofloxacin. *StatPearls [Internet]*.
- Tom, L. A., Schneck, N. A. & Walter, C. (2012). Improving the imprinting effect by optimizing template: monomer: cross-linker ratios in a molecularly imprinted polymer for sulfadimethoxine. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 909. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2012.10.020>
- Tüylek, Z. (2017). Biyosensörler ve Nanoteknolojik Etkileşim. *Bitlis Eren Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 6(2). <https://doi.org/10.17798/bitlisfen.299340>
- Uppal, R., Ramaswamy, G. N., Arnold, C., Goodband, R. & Wang, Y. (2011). Hyaluronic acid nanofiber wound dressing—production, characterization, and in vivo behavior. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 97(1), 20–29.

- Vinogradov, S. v., Zeman, A. D., Batrakova, E. v. & Kabanov, A. v. (2005). Polyplex Nanogel formulations for drug delivery of cytotoxic nucleoside analogs. *Journal of Controlled Release*, 107(1). <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2005.06.002>
- Wackerlig, J. & Lieberzeit, P. A. (2015). Molecularly imprinted polymer nanoparticles in chemical sensing- Synthesis, characterisation and application. In *Sensors and Actuators, B: Chemical* (Vol. 207, Issue Part A). <https://doi.org/10.1016/j.snb.2014.09.094>
- Włoch, M. & Datta, J. (2019). Synthesis and polymerisation techniques of molecularly imprinted polymers. In *Comprehensive Analytical Chemistry* (Vol. 86, pp. 17–40). Elsevier.
- Wulff, G. (2002). Enzyme-like catalysis by molecularly imprinted polymers. *Chemical Reviews*, 102(1). <https://doi.org/10.1021/cr980039a>
- Wulff, G., Chong, B. O. & Kolb, U. (2006). Soluble single-molecule nanogels of controlled structure as a matrix for efficient artificial enzymes. *Angewandte Chemie- International Edition*, 45(18). <https://doi.org/10.1002/anie.200503926>
- Xu, H., Ma, L., Shi, H., Gao, C. & Han, C. (2007). Chitosan–hyaluronic acid hybrid film as a novel wound dressing: in vitro and in vivo studies. *Polymers for Advanced Technologies*, 18(11), 869–875.
- Xu, S., Wang, L. & Liu, Z. (2021). Molecularly Imprinted Polymer Nanoparticles: An Emerging Versatile Platform for Cancer Therapy. In *Angewandte Chemie- International Edition* (Vol. 60, Issue 8). <https://doi.org/10.1002/anie.202005309>
- Yan, H. & Kyung, H. R. (2006). Characteristic and synthetic approach of molecularly imprinted polymer. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 7, Issues 5–6). <https://doi.org/10.3390/i7050155>
- Ye, L., Cormack, P. A. G. & Mosbach, K. (1999). Molecularly imprinted monodisperse microspheres for competitive radioassay. *Analytical Communications*, 36(2). <https://doi.org/10.1039/a809014i>
- Ye, L., Weiss, R. & Mosbach, K. (2000). Synthesis and characterization of molecularly imprinted microspheres. *Macromolecules*, 33(22). <https://doi.org/10.1021/ma000825t>
- Yücel, N., Gülen, H. & Hatir, P. Ç. (2019). Synthesis of molecularly imprinted polymers for specific recognition of ellagic acid. *2019 Scientific Meeting on Electrical-Electronics and Biomedical Engineering and Computer Science, EBBT 2019*. <https://doi.org/10.1109/EBBT.2019.8741632>
- Zaidi, S. A. (2016). Molecular imprinted polymers as drug delivery vehicles. In *Drug Delivery* (Vol. 23, Issue 7). <https://doi.org/10.3109/10717544.2014.970297>

- Zaidi, S. A. (2020). Molecular imprinting: A useful approach for drug delivery. *Materials Science for Energy Technologies*, 3. <https://doi.org/10.1016/j.mset.2019.10.012>
- Zarrintaj, P., Moghaddam, A. S., Manouchehri, S., Atoufi, Z., Amiri, A., Amirkhani, M. A., Nilforoushzadeh, M. A., Saeb, M. R., Hamblin, M. R. & Mozafari, M. (2017). Can regenerative medicine and nanotechnology combine to heal wounds? The search for the ideal wound dressing. *Nanomedicine*, 12(19), 2403–2422.
- Zeytuncu, B., Akman, S., Yucel, O. & Kahraman, M. (2014). Preparation and characterization of UV-cured hybrid polyvinyl alcohol nanofiber membranes by electrospinning. *Materials Research*, 17(3), 565–569.
- Zhu, G., Cheng, G., Wang, P., Li, W., Wang, Y. & Fan, J. (2019). Water compatible imprinted polymer prepared in water for selective solid phase extraction and determination of ciprofloxacin in real samples. *Talanta*, 200, 307–315.
- Zhu, Y., Yang, L., Huang, D. & Zhu, Q. (2017). Molecularly imprinted nanoparticles and their releasing properties, bio-distribution as drug carriers. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 12(2). <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2016.08.008>
- Zunngu, S. S., Madikizela, L. M., Chimuka, L. & Mdluli, P. S. (2017). Synthesis and application of a molecularly imprinted polymer in the solid-phase extraction of ketoprofen from wastewater. *Comptes Rendus Chimie*, 20(5), 585–591.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Necla YÜCEL

Derece	Kurum	Bölüm	Mezuniyet yılı
Yüksek Lisans	İstanbul Medeniyet Üniversitesi	Nanobilim ve Nanomühendislik	2021
Lisans	İstanbul Bilgi Üniversitesi	Genetik ve Biyomühendislik	2018
Ön lisans (ikinci üni.)	Anadolu Üniversitesi	Sağlık Kurumları İşletmeciliği	2019

YABANCI DİLLER

İngilizce

DENEYİM

1) Bilimsel Projede Araştırma Deneyimi: Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK), Başlangıç: 10.10.2019

Proje Adı: Gelişmiş İlaç Taşıyıcı ve Onarıcı Platformlar Olarak Nanoüretilmiş Nanokompozit Nanobiyoaktif ve Nanofonksiyonel Kulak Zarı Protezleri, **HORIZON 2020 Avrupa Birliği Projesi**, ARDEB, SBAG - Sağlık Bilimleri Araştırma Destek Grubu, Proje Kodu: 217S071

Proje Yürütücüsü: Dr. Pınar ÇAKIR HATIR

2) Bilimsel Projede Araştırma deneyimi: Sabancı Üniversitesi Nanoteknoloji
Araştırma ve Uygulama Merkezi, Program for Undergraduate Research (PURE) /
Lisans Öğrencileri İçin Araştırma Programı, 25.06.2018-10.08.2018

Proje Adı: Synthesis and characterization of novel nanomaterials for SERS
biomedical / environmental application

Danışman: Anjum QURESHI, Javed KOLKAR

YAYINLAR

1. Kamaci, Ö., **Yücel, N.**, Köten, H., Bulus, E., & Bulus, G. A Review Polylactic Acid and Gelatin Biomaterial GBR (Guided Bone Regeneration) and Multilayer GBR Membranes. Politeknik Dergisi, 1-1.
2. Buluş, E., Buluş, G. S., **Yücel, N.**, Kamacı, Ö., & Şahin, Y. M. (2021). Black Rice Added Nanofiber Food Packaging Production and Marine Based Bioceramic Synthesis by Electrospinning Technique. Journal of Materials and Electronic Devices, 1(1), 6-10.
3. Buluş, E., **Yucel, N.**, & Kamaci, O. (2021). Differences and Parametric Evaluation of Centrifugal Force Spinning from Electrospinning Method. Journal of Materials and Electronic Devices, 1(1), 16-27.
4. Buluş, E., Buluş, G. S., **Yücel, N.**, Altintas, C. M., Akdeniz, B., & Yakuphanoglu, F. (2020). Production and Characterization of New Generation Hybrid Food Packaging Material Made of Polymer Nanofiber Containing Pomegranate Peel Powder. Journal of Materials and Electronic Devices, 5(1), 29-40.
5. **Yucel, N.**, Buluş, E., Bulus, G. S., Khan, A., Xhibo, F., Turan, S., ... & Yakuphanoglu, F. (2020). Synthesis and Characterization of Novel Nanomaterials for SERS Biomedical/Environmental Application. Journal of Materials and Electronic Devices, 4(1), 38-43.

BİLDİRİLER

1. **Yucel, N.**, Koca, E.K., Cayli, G., Sezgin, D., Hatir, P.C., (2021) Nanocomposite Hydrogels from Renewable Resources for Analytical Applications (Oral Presentation), European network for the promotion of portable, affordable and simple analytical platform (PortASAP 2021), La Sapienza, Italy.
2. **Yucel, N.**, Koca, E.K., Gencer, H.B., Cayli, G., Hatir, P.C., (December, 2020) Synthesis and characterization of ciprofloxacin imprinted polymer nanoparticles from renewable resources (Oral Presentation), International Eurasian Conference on Biotechnology and Biochemistry, Ankara, Turkey.
3. Altındal, T., Yaman, E., Bulus, E., Bulus, G.S., Akkas, M., **Yucel, N.**, Kamaci, O., (2020) Effects and Characterization of Electrospinning Technique Working Parameters on Polymeric Membrane Morphology (Oral Presentation). II. International Agricultural, Biological & Life Science Conference, Edirne, Turkey.
4. **Yucel, N.**, Koten, H., Kılıcaslan, B.S., (August,2020). Overview of Photo-Bioreactors Using Computational Fluid Dynamics Technique (Oral Presentation). 8. European Conference on Renewable Energy Systems, Istanbul, Turkey.
5. Kılıcaslan, B.S., Koten, H., **Yucel, N.**, (August,2020). Ultrasonic (Contact Method) Weld Penetration Depth Measuring Studies (Oral Presentation). 8. European Conference on Renewable Energy Systems, Istanbul, Turkey.
6. **Yucel, N.**, Cakir Hatir, P. and Gulen, H. (April 2019). Synthesis of Molecular Imprinted Polymers for Specific Identification of Elagic Acid. (Oral Presentation). Electrical and Electronics Computer Biomedical Engineering Scientific Meeting (EBBT'2019), Istanbul, Turkey.