

**MAGNETİK KİTOSAN-HALLOYSİT-DEMİR OKSİT
NANOKOMPOZİTLERİNE TETRASİKLİN YÜKLENMESİ,
KARAKTERİZASYONU, SALINIMI VE
ADSORPSİYONUNUN İNCELENMESİ**

**MAGNETIC CHITOSAN-HALLOYSITE-IRON OXIDE
NANOCOMPOSITES: INVESTIGATION OF
TETRACYCLINE LOADING, CHARACTERIZATION,
RELEASE AND ADSORPTION**

PARINAZ RAEIATBIN

PROF. DR. YEŞİM SAĞ AÇIKEL

Tez Danışmanı

Hacettepe Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
Biyomühendislik Anabilim Dalı için Öngördüğü
YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak hazırlanmıştır.

2017

Parinaz RAEIATBIN' in hazırladığı "Magnetik Kitosan-Halloysit-Demir Oksit Nanokompozitlerine Tetrasiklin Yüklenmesi, Karakterizasyonu, Salınımı ve Adsorpsiyonunun İncelenmesi" adlı bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından BİYOMÜHENDİSLİK ANABİLİMDALI' nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Tülin KUTSAL
Başkan



Prof. Dr. Yeşim SAĞ AÇIKEL
Danışman



Doç. Dr. Mehtap ERŞAN
Üye



Bu tez Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak onaylanmıştır.

Prof .Dr. Menemşe GÜMÜŞDERELİOĞLU
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

YAYINLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanması zorunlu metinlerin yazılı izin alarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

- Tezimin/Raporumun tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.**

(Bu seçenekle teziniz arama motorlarında indekslenebilecek, daha sonra tezinizin erişim statüsünün değiştirilmesini talep etseniz ve kütüphane bu talebinizi yerine getirirse bile, tezinin arama motorlarının önbelleklerinde kalmaya devam edebilecektir.)

- Tezimin/Raporumun 06.2020 tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını (İç Kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) istemiyorum.**

(Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı ve ya tamamının fotokopisi alınabilir)

- Tezimin/Raporumun tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum, ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.**

- Serbest Seçenek/Yazarın Seçimi**

29 / 05 / 2017

(İmza)

Öğrencinin Adı Soyadı

Parinaz Raeiat bin

ETİK

Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
 - görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
 - başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
 - atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
 - kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
 - ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı
- beyan ederim.

15/05/2017

Parinaz Raeiatbin



ÖZET

MAGNETİK KİTOSAN-HALLOYSİT-DEMİR OKSİT NANOKOMPOZİTLERİNE TETRASİKLİN YÜKLENMESİ, KARAKTERİZASYONU, SALINIMI VE ADSORPSİYONUNUN İNCELENMESİ

PARINAZ RAEIATBIN

Yüksek Lisans, Biyomühendislik A.B.D.

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yeşim SAĞ AÇIKEL

Mayıs 2017, 129 sayfa

Bu tez çalışmasında kitosan kaplı demir oksit nanopartikülleri (CHT-Fe₃O₄), manyetik halloysit nano tüpleri (HLT-Fe₃O₄), manyetik kitosan-halloysit nanokompozitleri (CHT-HLT-Fe₃O₄) birlikte çöktürme tekniği ile sentezlenmiştir. Tetrasiklinin CHT-Fe₃O₄ nanopartiküllere, HLT-Fe₃O₄ nanotüplere ve CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitlere adsorpsiyonu, yüklenmesi ve kontrollü salımı incelenmiştir.

CHT-Fe₃O₄ nanopartiküllerin, HLT-Fe₃O₄ nano tüplerin ve CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitlerin karakterizasyonu FT-IR, TGA, DSC, DLS, SEM, TEM, VSM ve BET analizleri ile yapıldı. Söz konusu nanopartiküllere, nanotüplere ve nanokompozitlere tetrasiklin adsorpsiyonu, ortam pH'ı, adsorbent konsantrasyonu, başlangıç tetrasiklin konsantrasyonu ve temas süresinin bir fonksiyonu olarak incelenmiştir. Tetrasiklinin CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitlere adsorpsiyonu için optimum koşullar ise pH 5.0, 50 mg/L tetrasiklin konsantrasyonu, 0.5 g/L nanokompozit konsantrasyonu ve CHT' nin HLT'e kütle oranı 2/1 olarak belirlenmiştir.

Tetrasiklinin CHT-Fe₃O₄ nanopartiküllere, HLT-Fe₃O₄ nano tüplere ve CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitlere maksimum adsorpsiyon kapasite ve verimliliği sırasıyla 78.11 mg/g, %78.84; 50.32 mg/g, % 47.82 ve 84.90 mg/g, %80.68 olarak bulunmuştur. CHT-Fe₃O₄ nanopartiküllere, HLT-Fe₃O₄ nano tüplere ve CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitlere tetrasiklin denge adsorpsiyonunun Langmuir ve Freundlich modellerine uyumu incelenmiş, her iki modelle de temsil edilebilmekle beraber Langmuir modeline daha iyi uyum sağladığı görülmüştür. Tetrasiklin adsorpsiyon

kinetiğinin ise kimyasal adsorpsiyonun baskın mekanizma olduğunu gösteren, yalancı ikinci derece modele uyum sağladığı anlaşılmıştır.

CHT-Fe₃O₄ nanopartiküllere, HLT-Fe₃O₄ nano tüplere ve CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitlere tetrasiklin ilacı yüklenerek, kontrollü ilaç salımı fosfat tampon çözeltisi içinde incelenmiştir. Tetrasiklin yükleme verimi ve salım yüzdeleri hesaplanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Manyetik kitosan nanopartikül, manyetik halloysit nanotüp, manyetik kitosan-halloysit nanokompozit, adsorpsiyon, tetrasiklin, kontrollü salım.

ABSTRACT

MAGNETIC CHITOSAN-HALLOYSITE-IRON OXIDE NANOCOMPOSITES: INVESTIGATION OF TETRACYCLINE LOADING, CHARACTERIZATION, RELEASE AND ADSORPTION

PARINAZ RAEIATBIN

Master of Science, Bioengineering Division

Supervisor: Prof. Dr. Yeşim SAĞ AÇIKEL

May 2017, 129 pages

In this thesis study, chitosan coated iron oxide nanoparticles (CHT-Fe₃O₄), magnetic halloysite nanotubes (HLT-Fe₃O₄), magnetic chitosan-halloysite nanocomposites (CHT-HLT-Fe₃O₄) were synthesized using co-precipitation method. Tetracycline adsorption, loading, controlled release by CHT-Fe₃O₄ nanoparticles, HLT-Fe₃O₄ nanotubes and CHT-HLT-Fe₃O₄ nanocomposites were investigated.

The characterisation of CHT-Fe₃O₄ nanoparticles, HLT-Fe₃O₄ nanotubes and CHT-HLT-Fe₃O₄ nanocomposites was performed by FT-IR, TGA, DSC, DLS, SEM, TEM, VSM and BET analyses. The adsorption of tetracycline by these nanoparticles, nanotubes and nanocomposites was investigated as a function of medium pH, adsorbent concentration, initial tetracycline concentration and contact time. The optimum conditions for the tetracycline adsorption by CHT-HLT-Fe₃O₄ nanocomposites were determined as pH 5.0, 50 mg/L tetracycline concentration, 0.5 g/L nanocomposite concentration and the mass ratio of CHT to HLT 2/1.

The maximum adsorption capacities and efficiencies of tetracycline by CHT-Fe₃O₄ nanoparticles, HLT-Fe₃O₄ nanotubes and CHT-HLT-Fe₃O₄ nanocomposites were found to be 78.11 mg/g, %78.84; 50.32 mg/g, % 47.82 and 84.90 mg/g, %80.68, respectively. The fit of tetracycline equilibrium adsorption on CHT-Fe₃O₄ nanoparticles, HLT-Fe₃O₄ nanotubes and CHT-HLT-Fe₃O₄ nanocomposites to the Langmuir model and Freundlich model was investigated. Although the tetracycline adsorption was represented by both the models, the adsorption equilibrium data were found to better fit the Langmuir model. Tetracycline adsorption kinetics were understood to be pseudo second-order model, indicating that chemical adsorption is the dominant mechanism.

Tetracycline was loaded on CHT-Fe₃O₄ nanoparticles, HLT-Fe₃O₄ nanotubes and CHT-HLT-Fe₃O₄ nanocomposites, and then controlled drug release was investigated in phosphate buffer solution. Tetracycline loading efficiency and release percentages were calculated.

Key Words: Magnetic chitosan nanoparticles, magnetic halloysite nanotube, magnetik chitosan-halloysite nanocomposite, adsorption, tetracycline, controlled release.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans çalışmamın gerçekleştirilmesinde, sabırla değerli bilgilerini bizimle paylaşan, ilk günden beri fazlasıyla bana güvenen ve destekleyen saygı değer hocam **Prof. Dr. Yeşim SAĞ AÇIKEL**' e, bu yola baş koyma nedenim olan sevgili ailem, annem **Batool SADEG ASADI** ve babam **Ali RAEIATBIN**' e, hayatımın her aşamasında yanımda olan sevgili eşime **Behnam radasl**' e ve sevgili ailesine, **Radasl** ailesine,

Karakterizasyon çalışmalarının tamamlanabilmesi için analiz yapma imkanı bulduğum **ODTÜ Merkez Laboratuvarı çalışanlarına**,

Bu çalışmada yanımda olan herkese, en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET.....	i
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
ÇİZELGELER LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xvii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İlaç Taşınım Sistemleri	3
2.1.1. Polimerik Nanopartiküller.....	4
2.1.2. Manyetik Nanopartiküller	5
2.2. Kontrollü İlaç Salım Sistemleri	6
2.2.1. Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Özellikleri.....	7
2.2.2. Kontrollü Salım Sistemlerinin Hedeflendirilmesi	9
2.2.3. Kontrollü Salım Sistemlerinin Avantaj ve Dezavantajları	9
2.3. İlaç Taşınım Sistemlerinde Kullanılan Partiküller.....	11
2.3.1. Kitosan Nanopartiküller ve Hazırlama Yöntemleri	11
2.3.2. Kitosan Kaplı Demir Oksit Nanopartikülleri.....	17
2.3.3. Halloysit Nanopartiküllerin Genel Anlatımı	19
2.3.4. Kitosan-Halloysit-DEMİR Oksit Nanokompozit	20
2.4. Tetrasiklin Antibiyotiği.....	21
2.5. Adsorpsiyon Teorisi.....	23
2.5.1. Adsorpsiyon Dengesi ve Adsorpsiyon İzotermi	24
2.5.2. Adsorpsiyon Kinetiği.....	25
3. MATERYAL-METOD	27
3.1. Kullanılan Kimyasallar ve Tetrasiklin Çözeltilerinin Hazırlanması.....	27
3.1.1. Demir Oksit Nanopartiküllerin Hazırlanması	27
3.1.2. Kitosan Kaplı Demir Oksit Nanopartiküllerin (CHT-Fe ₃ O ₄) Hazırlanması ...	27
3.1.3. Manyetik Halloysit Nanotüplerin (HLT-Fe ₃ O ₄) Hazırlanması	28

3.1.4. Manyetik Kitosan-Halloysit CHT-HLT-Fe ₃ O ₄ Nanokompozitlerin Hazırlanması	28
3.2. Fe ₃ O ₄ Nanopartiküllerin, CHT-Fe ₃ O ₄ Nanopartiküllerin, HLT-Fe ₃ O ₄ Nanotüplerin Ve CHT-HLT-Fe ₃ O ₄ Nanokompozitlerin Karakterizasyon İçin Hazırlanması	28
3.2.1. Titreşimli Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR) Spectroscopy	28
3.2.2. Termogravimetri Analizi (TGA)	29
3.2.3. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre Analizi (DSC)	29
3.2.4. Geçirimli Elektron Mikroskopu (TEM)	29
3.2.5. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)	29
3.2.6. Dinamik Işık Saçılımı Spektrometresi (DLS) Analizi	30
3.2.7. Vibrasyonlu Numune Magnetometre (VSM) analizi	30
3.2.8. Brunauer-Emmett-Teller (BET) Analizi	30
3.3. CHT-Fe ₃ O ₄ Nanopartiküllere, HLT-Fe ₃ O ₄ Nanotüplere ve CHT-HLT-Fe ₃ O ₄ Nanokompozitlere Tetrasiklin Adsorpsiyon Çalışmaları	30
3.4. Tetrasiklin Yükleme	31
3.5. Tetrasiklin Salımının İncelenmesi	31
4. SONUÇLAR	33
4.1. Kitosan Kaplı Demir Oksit Nanopartikül Karakterizasyon Sonuçları	33
4.1.1. Titreşimli Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR) Analizi	33
4.1.2. Termogravimetri (TGA) Analizi	37
4.1.3. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre Analizi (DSC)	40
4.1.4. Dinamik Işık Saçılımı Spektrometresi (DLS) Analizi	42
4.1.5. Taramalı Elektron Mikroskobu Analizi (SEM)	45
4.1.6. Geçirimli Elektron Mikroskobu Analizi (TEM)	48
4.1.7. Vibrasyonlu Numune Magnetometre (VSM) Analizi	49
4.2. Kitosan Kaplı Demir Oksit Nanopartiküllerin Tetrasiklin Adsorpsiyonunun İncelenmesi	53
4.2.1. Tetrasiklin Standart Doğrusu	53
4.2.2. CHT- Fe ₃ O ₄ , Tetrasiklin Adsorpsiyon Kapasitesine pH Etkisi	53
4.2.3. Adsorban Konsantrasyonunun CHT-Fe ₃ O ₄ 'lerine Tetrasiklin Adsorpsiyonu Üzerine Etkisi	55
4.2.4. CHT-Fe ₃ O ₄ ile Tetrasiklin Adsorpsiyonunda, Başlangıç Tetrasiklin Konsantrasyonu ve Temas Süresinin Etkisi	56

4.2.5. CHT-Fe ₃ O ₄ ile Tetrasiklin Adsorpsiyonunun Langmuir ve Freundlich Adsorpsiyon Modellerine Uyumunun İncelenmesi.....	58
4.2.6. CHT-Fe ₃ O ₄ ile Tetrasiklin Adsorpsiyonunun Adsorpsiyon Kinetik Modellerine Uyumunun İncelenmesi.....	61
4.3. Kitosan Kaplı Demir Oksit Nanopartikülüne Tetrasiklin İlaç Yükleme ve Kontrollü Salımının İncelenmesi	66
4.4. Manyetik Halloysit Nanotüplerin Karakterizasyonu.....	69
4.4.1. Titreşimli Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR) analizi.....	69
4.4.2. Termogravimetri (TGA) Analizi	72
4.4.3. Dinamik Işık Saçılımı Spektrometresi (DLS) Analizi	74
4.4.4. Taramalı Elektron Mikroskobu Analizi (SEM)	75
4.4.5. Geçirimli Elektron Mikroskobu Analizi (TEM).....	77
4.4.6. Vibrasyonlu Numune Magnetometre (VSM) Analizi	79
4.5. Manyetik Halloysit Nanotüpler ile Tetrasiklin Adsorpsiyonunun İncelenmesi	81
4.5.1. HLT- Fe ₃ O ₄ Nanotüplerin, Tetrasiklin Adsorpsiyon Kapasitesi Üzerine pH'ın Etkisi.....	81
4.5.2. Adsorbent Miktarının HLT-Fe ₃ O ₄ Nanotüplerine Tetrasiklin Adsorpsiyonu Üzerine Etkisi	82
4.5.3. HLT-Fe ₃ O ₄ ile Tetrasiklin Adsorpsiyonunda, Başlangıç Tetrasiklin Konsatrasyonu ve Temas Suresinin etkisi.....	83
4.5.4. Manyetik Halloysit Nanotüplere Tetrasiklin Adsorpsiyonunun Langmuir ve Freundlich Adsorpsiyon İzoterm Modellerine Uyumunun İncelenmesi	85
4.5.5. Manyetik Halloysit Nanotüplere Tetrasiklin Adsorpsiyonunun Kinetik Modellerine Uyumunun İncelenmesi	88
4.6. Manyetik Halloysit Nanotüplere Tetrasiklin Yükleme ve Kontrollü Salımının İncelenmesi	90
4.7. Manyetik Kitosan-Halloysit Nanokompozit Karakterizasyon Sonuçları	93
4.7.1. Titreşimli Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR) analizi.....	93
4.7.2. Termogravimetri (TGA) Analizi	96
4.7.3. Dinamik Işık Saçılımı Spektrometresi (DLS) Analizi	97
4.7.4. Taramalı Elektron Mikroskobu Analizi (SEM)	98
4.7.5. Geçirimli Elektron Mikroskobu Analizi (TEM).....	101
4.7.6. Vibrasyonlu Numune Magnetometre (VSM) Analiz	103
4.7.7. Brunauer-Emmett-Teller (BET) Analizi	104

4.8. Manyetik Halloysit-Kitosan Nanokompozitlere Tetrasiklin Adsorpsiyonunun İncelenmesi	106
4.8.1. CHT-HLT-Fe ₃ O ₄ Nanokompozitlerin Tetrasiklin Adsorpsiyon Kapasitesi Üzerine pH' ın Etkisi	106
4.8.2. Adsorbent Konsantrasyonunun CHT-HLT-Fe ₃ O ₄ Nanokompozitlerine Tetrasiklin Adsorpsiyonu Üzerine Etkisi	107
4.8.3. CHT-HLT-Fe ₃ O ₄ Nanokompozitlerin Tetrasiklin Adsorpsiyonunda, Başlangıç Tetrasiklin Konsantrasyonu ve Temas Süresinin Etkisi	108
4.8.4. Manyetik Kitosan Halloysit Nanokompozitlere Tetrasiklin Adsorpsiyonunun Langmuir ve Freundlich Adsorpsiyon İzoterm Modellerine Uyumunun İncelenmesi	109
4.8.5. Manyetik Kitosan Halloysit Nanokompozitlere Tetrasiklin Adsorpsiyonunun Kinetik Modellerine Uyumun İncelenmesi	111
4.9. Manyetik Kitosan-Halloysit Nanokompozitlere Tetrasiklin Yükleme ve Kontrollü Salımının İncelenmesi	115
5. DEĞERLENDİRME ve ÖNERİLER	117
6. KAYNAKLAR	123
7. ÖZGEÇMİŞ	128

ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge 4.1. Saf demir oksit (Fe_3O_4) nanopartiküllerin FT-IR spektrumunun karakteristik pikleri.....	34
Çizelge 4.2. Kitosan kaplı demir oksit (CHT- Fe_3O_4) nanopartiküllerin FT-IR spektrumunun karakteristik pikleri.....	34
Çizelge 4.3. Farklı pH değerlerinde CHT- Fe_3O_4 nanopartiküller üzerinde tetrasiklin adsorpsiyonu için elde edilen Langmuir adsorpsiyon sabitleri(Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L).....	60
Çizelge 4.4. Farklı pH değerlerinde CHT- Fe_3O_4 nanopartiküller üzerinde tetrasiklin adsorpsiyonu için Freundlich adsorpsiyon sabitleri(Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L).....	61
Çizelge 4.5. CHT- Fe_3O_4 nanopartiküllere tetrasiklin adsorpsiyonu için, başlangıç tetrasiklin konsantrasyonları ile yalancı-birinci dereceden hız sabitlerinin değişimi(Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L, pH=5.0).....	63
Çizelge 4.6. CHT- Fe_3O_4 nanopartiküllere tetrasiklin adsorpsiyonu için, başlangıç tetrasiklin konsantrasyonları ile yalancı-ikinci dereceden hız sabitlerinin değişimi(Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L,pH=5.0).....	65
Çizelge 4.7. Halloysit (HLT) nanotüplerin FT-IR spektrumunun karakteristik pikleri.	69
Çizelge 4.8. HLT- Fe_3O_4 nanotüplerin FT-IR spektrumunun karakteristik pikleri. .	70
Çizelge 4.9. pH 5'de, HLT- Fe_3O_4 nanotüpler üzerinde tetrasiklin adsorpsiyonu için elde edilen Langmuir adsorpsiyon sabitleri(Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L).86	
Çizelge 4.10. pH 5'de, HLT- Fe_3O_4 nanotüpler üzerinde tetrasiklin adsorpsiyonu için elde edilen Freundlich adsorpsiyon sabitleri(Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L, pH=5.0).	87
Çizelge 4.11. HLT- Fe_3O_4 nanotüplere tetrasiklin adsorpsiyonu için, başlangıç tetrasiklin konsantrasyonları ile yalancı-birinci dereceden hız sabitlerinin değişimi(Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L, pH=5.0).....	89
Çizelge 4.12. HLT- Fe_3O_4 nanotüplere tetrasiklin adsorpsiyonu için, başlangıç tetrasiklin konsantrasyonları ile yalancı-ikinci dereceden hız sabitlerinin değişimi(Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L, pH=5.0).....	90
Çizelge 4.13. CHT-HLT- Fe_3O_4 nanokompozitlerin FT-IR spektrumunun karakteristik pikleri.....	94

Çizelge 4.14. BET analizi sonucunda elde edilen yüzey alanı ölçümleri.	105
Çizelge 4.15. pH 5'de, CHT-HLT-Fe ₃ O ₄ nanokompozitler üzerinde tetrasiklin adsorpsiyonu için elde edilen Langmuir adsorpsiyon sabitleri.	110
Çizelge 4.16. pH 5'de, CHT-HLT-Fe ₃ O ₄ nanokompozitler üzerinde tetrasiklin adsorpsiyonu için elde edilen Freundlich adsorpsiyon sabitleri.	111
Çizelge 4.17. CHT-HLT-Fe ₃ O ₄ nanokompozitlere tetrasiklin adsorpsiyonu için, başlangıç tetrasiklin konsantrasyonları ile yalancı-birinci dereceden hız sabitlerinin değişimi(Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L, pH=5.0).....	112
Çizelge 4.18. CHT-HLT-Fe ₃ O ₄ nanokompozitlere tetrasiklin adsorpsiyonu için, başlangıç tetrasiklin konsantrasyonları ile yalancı-ikinci dereceden hız sabitlerinin değişimi(Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L, pH=5.0).....	114
Çizelge 5.1. Optimum koşullarda nanopartikül/nanotüp ve nanokompozitin tetrasiklin adsorpsiyon değerleri (100 ml çözelti hacmi, nanopartikül/nanotüp/nanokompozit konsantrasyonu 0.5 g/L ve 50 mg/L başlangıç tetrasiklin konsantrasyonu, pH=5.0).	119

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.1. Saf demir oksit (Fe_3O_4) FT-IR spektrumu.	35
Şekil 4.2. Kitosan (CHT) FT-IR spektrumu.	35
Şekil 4.3. Kitosan kaplı demir oksit nanopartiküllerin (CHT- Fe_3O_4)FT-IR spektrumu.	36
Şekil 4.4. Saf demir oksit (a), kitosan (b), CHT- Fe_3O_4 (c) FT-IR spektrumu.....	36
Şekil 4.5. Saf demir oksit (Fe_3O_4)Termogravimetri analiz (TGA) spektrumu.	38
Şekil 4.6. Kitosan (CHT) Termogravimetri analiz (TGA) spektrumu.	38
Şekil 4.7.Kitosan kapı demir oksit nanopartiküllerin (CHT- Fe_3O_4)Termogravimetri Analiz (TGA) spektrumu.	39
Şekil 4.8. Saf demir oksit (a), CHT- Fe_3O_4 (b), Kitosan (c) Termogravimetri Analiz (TGA) spektrumu.....	39
Şekil 4.9. Saf demir oksit (Fe_3O_4) diferansiyel taramalı kalorimetre analizi (DSC) spektrumu.....	40
Şekil 4.10.Kitosan (CHT) diferansiyel taramalı kalorimetre analiz (DSC) spektrumu.	41
Şekil 4.11. Kitosan kaplı demir oksit nanopartiküllerin (CHT- Fe_3O_4) diferansiyel taramalı kalorimetre analiz (DSC) spektrumu.....	41
Şekil 4.12. Saf demir oksit (a), CHT- Fe_3O_4 (b), kitosan (c) diferansiyel taramalı kalorimetre analiz (DSC) spektrumu.....	42
Şekil 4.13. Saf demir oksit (Fe_3O_4) nanopartiküllerin DLS analiz sonuçlarının dağılımı.	43
Şekil 4.14. Saf demir oksit (Fe_3O_4) nanopartiküllerin DLS analiz çubuk grafik sonuç dağılımı.	43
Şekil 4.15. Kitosan kaplı demir oksit (CHT- Fe_3O_4) nanopartiküllerin DLS analiz sonuçlarının dağılımı.	44
Şekil 4.16. Kitosan demir oksit (Fe_3O_4) nanopartiküllerin DLS analiz çubuk grafik sonuç dağılımı.	44
Şekil 4.17. (A) Sentezlenmiş saf manyetik, (B) boyutlandırılmış (Fe_3O_4) nanopartiküllerin SEM görüntüleri.	46
Şekil 4.18. Sentezlenmiş CHT- Fe_3O_4 nanopartiküllerin SEM görüntüleri.	47
Şekil 4.19. Sentezlenmiş saf manyetik (Fe_3O_4) nanopartiküllerin TEM görüntüleri.	48

Şekil 4.20. Sentezlenmiş CHT- Fe ₃ O ₄ nanopartiküllerin TEM görüntüleri.	49
Şekil 4.21. Saf demir oksit nanopartiküllerin histerisiz eğrisi.....	50
Şekil 4.22. CHT-Fe ₃ O ₄ nanopartiküllerin histerisiz eğrisi.	51
Şekil 4.23. Saf demir oksit ve CHT-Fe ₃ O ₄ nanopartiküllerin histerisiz eğrisinin karşılaştırılması.	52
Şekil 4.24. 360 nm'de tetrasiklin standart doğrusu.	53
Şekil 4.25. CHT- Fe ₃ O ₄ 'lerin birim ağırlığı başına dengede adsorbe edilen tetrasiklin miktarının pH ile değişimi. (C _{TC,i} = 20 mg/L, Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L).55	55
Şekil 4.26. Adsorban konsantrasyonu ile dengede CHT- Fe ₃ O ₄ 'lerin birim ağırlığı başına adsorbe edilen tetrasiklin miktarının değişimi(C _{TC,i} = 20 mg/L, pH=5.0). ...	56
Şekil 4.27. CHT- Fe ₃ O ₄ ile tetrasiklin adsorpsiyonunda, birim sorbent ağırlığı başına adsorplanan tetrasiklin miktarının, başlangıç tetrasiklin konsantrasyonu ve temas süresi ile değişimi (Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L, pH= 5.0).....	57
Şekil 4.28. Başlangıç tetrasiklin konsantrasyonundaki artış ile CHT-Fe ₃ O ₄ nanopartiküllerin tetrasiklin adsorpsiyon verimliliğinin değişmesi(Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L, pH= 5.0).	58
Şekil 4.29. Farklı pH değerlerinde CHT-Fe ₃ O ₄ nanopartiküller üzerinde tetrasiklin adsorpsiyonu için elde edilen Langmuir adsorpsiyon izotermi(Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L).....	60
Şekil 4.30. Farklı pH değerlerinde CHT-Fe ₃ O ₄ nanopartiküller üzerinde tetrasiklin adsorpsiyonu için Freundlich adsorpsiyon izotermi(Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L).	61
Şekil 4.31. CHT-Fe ₃ O ₄ nanopartiküllere değişik başlangıç tetrasiklin konsantrasyonlarında yalancı-birinci dereceden adsorpsiyon kinetiği(Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L, pH=5.0).	62
Şekil 4.32. CHT-Fe ₃ O ₄ nanopartiküllere değişik başlangıç tetrasiklin konsantrasyonlarında yalancı-ikinci dereceden adsorpsiyon kinetiği(Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L, pH=5.0).	64
Şekil 4.33. 360 nm'de PBS çözeltisi içerisindeki tetrasiklinin standart doğrusu....	66
Şekil 4.34. Kitosan kaplı demir oksit(CHT-Fe ₃ O ₄) nanopartiküllerin tetrasiklin yüklenme profili.	67
Şekil 4.35. Kitosan kaplı demir oksit (CHT-Fe ₃ O ₄) nanopartiküllerin fosfat tamponunda tetrasiklin salım profili.	68
Şekil 4.36. Halloisit FTIR spektrumu.	70

Şekil 4.37. Halloysit kaplı demir oksit (HLT- Fe ₃ O ₄) nanotüplerin FT-IR spektrumu.	71
Şekil 4.38. Saf demir oksit (a), halloysit (b), HLT- Fe ₃ O ₄ (c) FT-IR spektrumu.....	71
Şekil 4.39. Halloysit (HLT) Termogravimetri Analiz (TGA) spektrumu.....	72
Şekil 4.40. HLT- Fe ₃ O ₄ Termogravimetri Analiz (TGA) spektrumu.....	73
Şekil 4.41. Saf demir oksit (a) , HLT- Fe ₃ O ₄ (a), Halloysit (c) Termogravimetri Analiz (TGA) spektrumu.....	73
Şekil 4.42. HLT- Fe ₃ O ₄ nanotüplerin (DLS) analiz sonuç dağılımı.....	74
Şekil 4.43. HLT- Fe ₃ O ₄ nanotüplerin DLS analiz çubuk grafik sonuç dağılımı.....	74
Şekil 4.44. (A) Sentezlenmiş HLT- Fe ₃ O ₄ , (B) boyutlandırılmış, (C) 200,000'de büyütülmüş (HLT- Fe ₃ O ₄) nanotüplerin SEM görüntüleri.....	76
Şekil 4.45. (A) Sentezlenmiş HLT- Fe ₃ O ₄ , (B) boyutlandırılmış nanotüplerin TEM görüntüleri.	78
Şekil 4.46. Halloysit kaplı demir oksit (HLT-Fe ₃ O ₄) nanotüplerin histerisiz eğrisi.	79
Şekil 4.47. Saf demir oksit ve HLT-Fe ₃ O ₄ nanotüplerin histerisiz eğrisinin karşılaştırılması.	80
Şekil 4.48. HLT- Fe ₃ O ₄ nanotüplerin birim ağırlığı başına dengede adsorbe edilen tetrasiklin miktarının pH ile değişimi (C _{TC,i} = 20 mg/L, Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L).....	82
Şekil 4.49. Adsorbent konsantrasyonu ile dengede HLT- Fe ₃ O ₄ 'lerin birim ağırlığı başına adsorbe edilen tetrasiklin miktarının değişimi (C _{TC,i} = 20 mg/L, pH=5.0) . ..	83
Şekil 4.50. HLT-Fe ₃ O ₄ nanotüplerine, tetrasiklin adsorpsiyonunun temas süresi ile değişiminin farklı başlangıç tetrasiklin konsantrasyonlarında incelenmesi (Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L, pH= 5.0).	84
Şekil 4.51. Başlangıç tetrasiklin konsantrasyonundaki artış ile HLT-Fe ₃ O ₄ nanotüplerinin tetrasiklin adsorpsiyon verimliliğinin değişmesi (Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L, pH= 5.0).	85
Şekil 4.52. pH 5'de, HLT-Fe ₃ O ₄ nanotüpler üzerine tetrasiklin adsorpsiyonu için elde edilen Langmuir adsorpsiyon izotermini (Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L).	86
Şekil 4.53. pH 5'de, HLT-Fe ₃ O ₄ nanotüpler üzerine tetrasiklin adsorpsiyonu için elde edilen Freundlich adsorpsiyon izotermini (Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L, pH=5.0).	87

Şekil 4.54. HLT-Fe ₃ O ₄ nanotüplere değişik başlangıç tetrasiklin konsantrasyonlarında yalancı-birinci dereceden adsorpsiyon kinetiği(Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L, pH=5.0).	88
Şekil 4.55. HLT-Fe ₃ O ₄ nanotüplere değişik başlangıç tetrasiklin konsantrasyonlarında yalancı-ikinci dereceden adsorpsiyon kinetiği(Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L, pH=5.0).	90
Şekil 4.56. HLT-Fe ₃ O ₄ nanotüplerin tetrasiklin yüklenme profili.	92
Şekil 4.57. HLT-Fe ₃ O ₄ nanotüplerin fosfat tamponunda tetrasiklin salım profili....	92
Şekil 4.58. CHT-HLT- Fe ₃ O ₄ nanokompozitlerin FT-IR spektrumu.....	95
Şekil 4.59. CHT- Fe ₃ O ₄ (a), HLT- Fe ₃ O ₄ (b), CHT-HLT- Fe ₃ O ₄ (c) FT-IR spektrumu.	95
Şekil 4.60. Fe ₃ O ₄ (a), CHT-Fe ₃ O ₄ (b), HLT-Fe ₃ O ₄ (c), CHT-HLT-Fe ₃ O ₄ (d) FT-IR spektrumu.....	96
Şekil 4.61. CHT-HLT-Fe ₃ O ₄ nanokompozitin termogravimetrik analiz (TGA) spektrumu.....	97
Şekil 4.62. CHT-HLT-Fe ₃ O ₄ nanotüplerin DLS Analizi.	98
Şekil 4.63. CHT-HLT-Fe ₃ O ₄ nanotüplerin DLS analiz çubuk grafik sonuç dağılımı.	98
Şekil 4.64. (A),(B) Sentezlenmiş CHT-HLT-Fe ₃ O ₄ nanokompozitlerin 200,000'de büyütülmüş SEM görüntüleri.	99
Şekil 4.65. (C),(D) Sentezlenmiş CHT-HLT- Fe ₃ O ₄ nanokompozitlerin 400,000'de büyütülmüş SEM görüntüleri.	100
Şekil 4.66. (A) Sentezlenmiş CHT-HLT- Fe ₃ O ₄ ,(B) boyutlandırılmış nanokompozitlerin TEM görüntüleri.....	102
Şekil 4.67. CHT-HLT-Fe ₃ O ₄ nanokompozitlerin histerisiz eğrisi.	103
Şekil 4.68. Saf demir oksit ve CHT-HLT-Fe ₃ O ₄ nanokompozitlerin histerisiz eğrisinin karşılaştırılması.	104
Şekil 4.69. CHT-HLT- Fe ₃ O ₄ nanokompozitin birim ağırlığı başına dengede adsorbe edilen tetrasiklin miktarının pH ile değişimi (C _{TC,i} = 20 mg/L, CHT-HLT kütle oranı= 2/1, Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L).....	107
Şekil 4.70. Adsorbent konsantrasyonu ile dengede CHT-HLT- Fe ₃ O ₄ ' lerin birim ağırlığı başına adsorbe edilen tetrasiklin miktarının değişimi(C _{TC,i} = 20 mg/L, CHT-HLT kütle oranı= 2/1, pH=5.0).	107

Şekil 4.71. CHT-HLT-Fe ₃ O ₄ nanokompozitlerine, tetrasiklin adsorpsiyonunun temas süresi ile değişiminin farklı başlangıç tetrasiklin konsantrasyonlarında incelenmesi(CHT-HLT kütle oranı= 2/1, Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L, pH=5.0).	108
Şekil 4.72. Başlangıç tetrasiklin konsantrasyonu ile CHT-HLT-Fe ₃ O ₄ 'nin tetrasiklin adsorpsiyon verimliliğinin değişmesi(CHT-HLT kütle oranı= 2/1, Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L, pH=5.0).	109
Şekil 4.73. pH 5'de, CHT-HLT-Fe ₃ O ₄ nanokompozitler üzerine tetrasiklin adsorpsiyonu için elde edilen Langmuir adsorpsiyon izotermi(CHT-HLT kütle oranı= 2/1, Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L, pH=5.0).	110
Şekil 4.74. pH 5'de, CHT-HLT-Fe ₃ O ₄ nanokompozitler üzerine tetrasiklin adsorpsiyonu için elde edilen Freundlich adsorpsiyon izotermi(CHT-HLT kütle oranı= 2/1, Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L, pH=5.0).	111
Şekil 4.75. CHT-HLT-Fe ₃ O ₄ kompozitlere değişik başlangıç tetrasiklin konsantrasyonlarında yalancı-birinci dereceden adsorpsiyon kinetiği(Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L, pH=5.0).	112
Şekil 4.76. CHT-HLT-Fe ₃ O ₄ kompozitlere değişik başlangıç tetrasiklin konsantrasyonlarında yalancı-ikinci dereceden adsorpsiyon kinetiği(Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L, pH=5.0).	113
Şekil 4.77. CHT-HLT-Fe ₃ O ₄ nanokompozitlerin tetrasiklin yüklenme profili.....	116
Şekil 4.78. CHT-HLT-Fe ₃ O ₄ nanokompozitlerin fosfat tamponunda tetrasiklinin salım profili.	116

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

°C	Santigrat derece
nm	Nanometre
ml	Mililitre
g	Gram
mg	Miligram
L	Litre

Kısaltmalar

TPP	Tripolifosfat
CHT	Kitosan
CHT- Fe ₃ O ₄	kitosan kaplı demir oksit nanopartikül
HLT	Halloysit
HLT- Fe ₃ O ₄	Halloysit kaplı demir oksit nanotüp
CHT-HLT- Fe ₃ O ₄	kitosan-halloysit kaplı demir oksit nanokompozit
TC	Tetrasiklin
DLS	Dinamik Işık Saçılım Spektroskopisi
FT-IR	Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
TEM	Geçirmeli Elektron Mikroskobu
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
TGA	Termogravimetri Analiz
DSC	Diferansiyel Taramalı Kalorimetre analizi
BET	Brunauer-Emmet ve Teller Analizi
VSM	Vibrasyonlu Numune Magnetometre

1. GİRİŞ

Birçok hastalığın tedavisinde, geleneksel ilaç uygulamalarının kullanımındaki sınırlı etkinlik, zayıf biyolojik dağılım ve seçicilik yetersizliğinden dolayı, kontrollü ilaç dağıtım sistemleri kullanılarak tedavide karşılaşılan dezavantajların üstesinden gelinebilir. Kontrollü ilaç dağıtım sistemlerinin hedefi, ilacın etki yerine uygun bir şekilde taşınması, istenen dozajda verilebilmesi, hedef bölge üzerinde etkisinin artırılması ve istenmeyen yan etkilerinin en aza indirilmesidir. Bu nedenle hedef bölgeye belirli sürede gerekli miktarda ilacın gönderilebilmesi amacıyla taşıyıcı malzemeler geliştirilmektedir. Nanoteknolojideki son gelişmeler nanopartiküllerin ilaç taşıyıcıları olarak benzersiz fizikokimyasal ve biyolojik özelliklerden dolayı büyük bir potansiyele sahip olduğunu göstermiştir.

Bu nedenle, şimdiye kadar birçok ilaç taşıma sistemi geliştirilmiştir. İlaç taşıma sistemlerinin biyoyumlu, biyobozunur özellikte olmaları, öte yandan canlı organizmalar üzerinde toksik etki göstermemeleri istenir. Bu özelliklerin sağlanması için biyopolimerik yapıdaki malzemeler veya bu malzemelerin kil gibi toksik olmayan malzemelerle oluşturdukları kompozitler tercih edilmektedir. Manyetik nanopartiküllerin ilaç hedefleme sistemlerinde kullanımı, enfeksiyon hastalıkları ve kanser tedavisi için önemli bir potansiyele sahiptir. Manyetik nanopartiküllerin en önemli özelliği, harici bir manyetik alanın uygulanmasıyla doğrudan tedavisi amaçlanan organa hedeflenebilmesidir. Ayrıca, manyetik nanopartiküllerin küçük boyutlu olmaları ve yüzey modifikasyonu ile ilaç taşıma kapasitesi kazanabilmeleri, ilaç taşımacılığı için gerekli diğer önemli özellikleridir.

Manyetik kontrollü sistemlerde ilaç ve manyetik taneler bir polimer kafes içinde düzgün olarak dağıtılmıştır. Sistem sulu bir ortamla temas ettiğinde ilaç, difüzyon kontrollü kafes sistemlere benzer biçimde salınır. Ancak, manyetik alan uygulanınca ilaç çok daha hızlı salınır. Yani ilaç salımı dışarıdan kontrollü olarak istenilen hızda ayarlanılarak yapılabilir.

Bu tez çalışmasında öncelikle demir oksit nanopartikülleri sentezlenmiş, sonrasında kitosan kaplı demir oksit (CHT-Fe₃O₄) nanopartikülleri, manyetik halloysit (HLT-Fe₃O₄) nanotüpleri ve manyetik kitosan-halloysit nanokompozitleri (CHT-HLT-Fe₃O₄) sentezlenmiştir. Sentezlenen manyetik nanopartiküllerin, manyetik özellik gösteren CHT-Fe₃O₄ nanopartiküllerin, HLT-Fe₃O₄ nanotüplerin ve CHT-HLT-Fe₃O₄

nanokompozitlerin, FTIR, TGA, DSC, TEM, SEM, DLS, VSM ve BET kullanılarak karakterizasyonları yapılmıştır. Daha üstün özelliklere sahip ilaç taşıyıcı ve adsorbent malzeme elde etmek için, ilaç yükleme, adsorpsiyon ve salım kapasiteleri incelenmiştir.

Model ilaç olarak, çeşitli hastalıklara neden olan bakterilere karşı geniş spektrumlu antimikrobiyal aktivite gösteren, kullanımı çok yaygın olduğu için, atıkları su ve toprak ortamlarına yayılan, tetrasiklin antibiyotiği seçilmiştir. Tetrasiklin antibiyotiğinin, (CHT-Fe₃O₄) nanopartiküllere, (HLT-Fe₃O₄) nanotüplere ve (CHT-HLT-Fe₃O₄) nanokompozitlere adsorpsiyonu, yüklenmesi ve salımı incelenmiştir.

Tetrasiklinin (CHT-Fe₃O₄) nanopartiküllere, (HLT-Fe₃O₄) nanotüplere ve (CHT-HLT-Fe₃O₄) nanokompozitlere adsorpsiyon kinetiği incelenerek birinci derece Lagergren hız eşitliğine ve yalancı ikinci derceden hız eşitliğine uyumu araştırılarak, ikinci derceden hız sabitlerinin değerleri saptanmıştır. Tetrasiklinin (CHT-Fe₃O₄) nanopartiküllere, (HLT-Fe₃O₄) nanotüplere ve (CHT-HLT-Fe₃O₄) nanokompozitlere sulu ortamda adsorpsiyon dengesi incelenerek, Langmuir ve Freundlich denge modellerine uyumu araştırılmış, adsorpsiyon kapasitesi, şiddeti ve enerjisi ile ilgili model sabitlerin değerleri belirlenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İlaç Taşınım Sistemleri

Tedavi edici ilacın hedef bölgeye taşınması birçok hastalığın tedavisinde önemli bir sorundur. Geleneksel ilaç uygulamaları, sınırlı etkinlik, zayıf biyolojik dağılım ve seçicilik yetersizliği ile karakterize edilir. Bu sınırlamalar ve dezavantajların, ilaç dağıtımını kontrol ederek üstesinden gelinebilir.

Kontrollü ilaç dağıtım sistemlerinde ilacın etki yerine uygun bir şekilde taşınması, hayati dokular üzerindeki etkisini artırır veya istenmeyen yan etkileri en aza indirebilir. Buna ek olarak, uygun bir şekilde kapsüllenmiş ilaç hızlı bozunumdan korunur ve hedef dokulardaki ilaç konsantrasyonu istenen düzeye getirilir. Kontrollü ilaç salımı, bir ilacın dozu veya konsantrasyonu ile terapötik sonuçları veya toksik etkileri arasında bir tutarsızlık olduğu zaman özellikle önemlidir.

Hücreye özgü hedefleme, ilaçları ayrı ayrı tasarlanan taşıyıcılara bağlayarak başarılabilir. Nanoteknolojideki son gelişmeler nanopartiküllerin ilaç taşıyıcıları olarak büyük bir potansiyele sahip olduğunu göstermiştir. Küçük boyutları nedeniyle, nanoyapılar onları biyomedikal uygulamalar için uygun bir materyal haline getiren benzersiz fizikokimyasal ve biyolojik özellikleri (örneğin, gelişmiş bir reaktif alan yanı sıra hücre ve doku bariyerlerini çaprazlama yeteneği) göstermektedirler. Ulusal Nanoteknoloji Girişimi tanımına göre, "nano" sözcüğü yaygın olarak birkaç yüz nanometre boyutundaki parçacıklar için kullanılır.

Optimum fizikokimyasal ve biyolojik özelliklere sahip nanotaşıyıcı, hücreler tarafından daha büyük moleküllerden daha kolay alınır, bu nedenle mevcut biyoaktif bileşikler için dağıtım araçları olarak başarılı bir şekilde kullanılabilir. Lipozomlar, katı lipit nanopartiküller, dendrimerler, polimerler, silikon veya karbon malzemeler ve manyetik nanopartiküller ilaç taşınım sistemleri olarak test edilen nanopartiküllerin örnekleridir.

İlacın nanotaşıyıcı'ya konjuge edilmesi ve hedefleme stratejisi, tedavi için çok önemlidir. Bir ilaç, nanotaşıyıcı yüzeyine adsorbe edilebilir, kovalent olarak bağlanabilir veya içerisine kapsüllenebilir. Kovalent bağlama, nanotaşıyıcıya bağlı olan ilaç moleküllerinin miktarını daha uygun bir şekilde kontrol etmeyi mümkün kıldığı için, eklemenin diğer yollarından daha avantajlı olarak görülür. Nano taşıyıcılarla hücreye spesifik hedefleme, aktif veya pasif mekanizmalar kullanılarak

gerçekleştirilebilir. Fiziksel uyarılara (örneğin, sıcaklık, pH, manyetizma) müdahale ederek ilacın bırakılması gerçekleştirilir. İlaç-taşıyıcı konjüгатları hastalıklı dokulara ulaştığında, terapötik maddeler salınır.

Nano taşıyıcılardan ilaçların kontrollü salımı, sıcaklık, pH, osmotik basınç gibi fizyolojik ortamdaki değişiklikler yoluyla veya bir enzimatik aktivite yoluyla başarılabilir. Tıbbi uygulamalar için kullanılan nanopartiküller, biyolojik olarak uyumlu olmalı (bağışıklık cevabı veya olumsuz etki yaratmadan biyolojik bir sistemle bütünleşebiliyor) ve toksik olmamalıdır (belirli bir biyolojik sisteme zararsız). Nanopartiküllerin istenmeyen etkileri, hidrodinamik büyüklüğü, şekli, miktarı, yüzey kimyası, uygulama yolu, bağışıklık sisteminin reaksiyonu (özellikle makrofajlar ve granülositlerin alım yolu) ve kan akışındaki kalış sürelerine bağlıdır. Nanopartiküllerin toksisitesini etkileyebilecek bir dizi faktörden dolayı, her yeni kontrollü ilaç dağıtım sisteminde formülasyonlarının toksikolojik çalışmaları gerekmektedir. Bununla birlikte, büyüklüklerine göre, bazı genellemeler yapabilir, daha küçük parçacıklar daha büyük bir yüzey alanına sahiptirler, dolayısıyla daha reaktiftirler ve sonuçta daha toksiktirler. Genel olarak 10-100 nm'lik bir hidrodinamik çaptan daha küçük nanoparçacıklar doku ekstraksiyonları ve böbrek klirensine tabi tutulurken, daha büyük olanlar hızlı bir şekilde opsonize edilir ve retikuloendotelial sistemin makrofajları yoluyla kan dolaşımından uzaklaştırılır.

2.1.1. Polimerik Nanopartiküller

Günümüze değin kullanılan polimerik nanopartiküller poli-kaprolakton, poli-akrilamid ve poli-akrilat gibi sentetik polimerlerden ya da örneğin albumin, DNA, kitosan, jelatin gibi doğal polimerlerden elde edilmektedir. İn vivo davranışa dayanarak, Polimerik nanopartiküller, biyolojik olarak bozunabilir, yani poli laktid (PLA), poliglikolid (PGA), kitosan ve biyolojik olarak bozunmayan, örneğin poliüretan olarak sınıflandırılabilir. Biyopolimer olmayan sentetik polimerlerden yapılan polimerik nanopartiküller vücut içerisinde toksik etki gösterebilir, biyouyumlu veya biyobozunur olmayabilir. Bunlara alternatif olarak günümüzde biyouyumlu, biyobozunur ve insan organizması için toksik özellik göstermediği belirlenmiş kitosan gibi biyopolimerler veya halloysit gibi kil nanotüpler veya kompozitlerinin ilaç taşıma sistemleri olarak kullanımı geleneksel sentetik polimer bazlı sistemlere göre önem kazanmıştır.

Polimerik nanopartiküller genellikle yüzey kimyasal grupları (örneğin, van der Waals kuvvetleri, hidrofobik etkileşim veya hidrojen bağlama) arasındaki bağışıklık etkileşimlerini ve molekül içi etkileşimleri azaltmak için noniyonik yüzeyaktif maddeler ile kaplanır.

İlaçlar bir polimerizasyon reaksiyonundan sonra, polimerik nanopartikül yüzeyinde hareketsiz hale getirilebilir veya bir polimerizasyon adımı sırasında polimerik nanopartikül yapısı içine kapsüllenebilir. Ayrıca, ilaçlar hedef dokuda desorpsiyon, difüzyon veya nanoparçacık erozyonu ile serbest bırakılabilir (Du vd., 2004).

2.1.2. Manyetik Nanopartiküller

Manyetik nanopartiküller, ilaç taşıyıcılarda oldukça umut verici hale gelen geniş bir çeşitlilik sergilemektedir. Özellikle manyetik nanopartiküller kullanıldığında, harici bir manyetik alanın kolaylıkla kullanılması, pasif ve aktif ilaç verme stratejileri kullanma imkanı, görselleştirme yeteneği (MRP'lerde MRI'da kullanılır) ve hedef dokunun daha iyi alınması sağlanarak ilaç taşınımı etkili bir şekilde sonuçlanır.

Bununla birlikte, manyetik nanopartiküllerin kullanıldığı vakaların kimisinde, bu hedeflere ulaşmada zorluklar ortaya çıkmaktadır. Bu zorlukların manyetik nanopartiküllerin uygun olmayan özellikleriyle veya yetersiz manyetik sistemi ile ilişkili olması muhtemeldir. Örneğin, manyetik nanopartiküller, küçük boyutları ile bağlantılı olan spesifik özelliklerinin kayb olduğu, daha büyük kümeler halinde toplanma eğilimi gösterirler ve fiziksel zorluklar yaratırlar. Buna karşılık, manyetik kuvvet, kan akışının kuvvetini aşacak ve yalnızca hedef bölgede manyetik ilaçlar biriktirecek kadar güçlü olmayabilir.

Bu nedenle, manyetik ilaç salım sistemlerinin tasarlanması, manyetik özellikler ve parçacıkların boyutu, manyetik alanın kuvveti, ilaç yükleme kapasitesi, hedef dokunun erişilebilirliğinin yeri veya kan akışı gibi birçok faktörü dikkate almayı gerektirir.

Manyetik özelliklere bağlı olarak, manyetik nanopartiküller saf metaller (kobalt, nikel, manganez ve demir gibi), bunların alaşımlarına ve oksitlerine ayrılabilir. Bununla birlikte, manyetik nanopartiküllerin uygulama alanlarını sadece biyotıp alanı ile kısıtlamak, manyetik materyal seçimini önemli ölçüde azaltmaktadır. Böyle bir kısıtlama, bu nanomalzemelerin çoğunluğunun insan vücudu üzerindeki olumsuz etkileri hakkında bilgi eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Demir oksit

nanoparçacıkları, sergilediği olumlu özelliklerden dolayı, Gıda ve İlaç İdaresi tarafından klinik kullanım için onaylanan tek tip manyetik nanopartiküllerdir.

Demir oksit içeren nanoparçacıkların oluşturulmasında izlenen basamaklar: Fe^{2+} ve Fe^{3+} nin alkali çöktürmesi, fizyolojik koşullardaki kimyasal stabilitenin sağlanması ve demir oksit çekirdeğini çeşitli kabuklarla, örneğin altın, polimer, silan vb. gibi ile kaplamaktır. Demir oksitler - manyetit ve maghemit - insan kalp, dalak ve karaciğerinde doğal olarak bulduklarından biyouyumlu olarak kabul edilirler. Fizyolojik konsantrasyonlarında biyolojik uyumlulukları vardır. Bununla beraber biyomedikal kullanım için manyetik nanopartiküllerin güvenli üst sınırını tahmin etmek esastır.

Bir ilacın manyetik nanopartiküle bağlanması, kovalent bağlama, elektrostatik etkileşimler, adsorpsiyon veya kapsülleme işlemi ile sağlanabilir. Manyetik hedefli ilaç dağıtım sistemlerinin hastalıklı dokulara hedeflenmesi, boyutlarına ve yüzey kimyasına bağlı olarak pasif veya aktif mekanizma ile gerçekleştirilebilir.

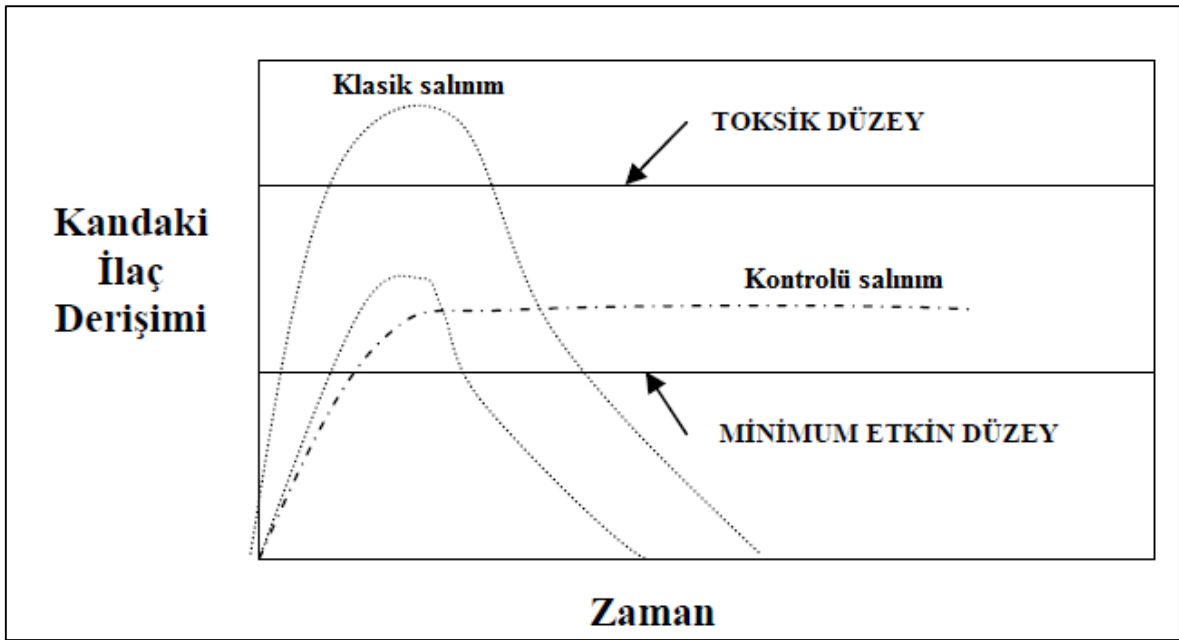
Demir oksit nanotaşıyıcılara dahil edilen çeşitli ilaçların terapötik etkinliği test edilmiş ve rapor edilmiştir. Manyetik nanopartiküller, biyosensör (tanı) ve ilaç taşıyıcıları (terapi) olarak eşzamanlı-çoklu görev uygulaması içinde incelenmektedir. Manyetik rezonans veya manyetofloresan görüntüleme ve hedefli terapinin (hedefleme parçalarının konjugasyonu yoluyla) birlikte kullanılması kanser tedavisinin etkinliğini arttırabilir(Lu, Salabas ve Schüth,2007; Gómez-Pastora, Bringas ve Ortiz,2014).

2.2. Kontrollü İlaç Salım Sistemleri

Vucut için gerekli olan etkin maddenin salım hızını kontrol ederek, hedef hücreye ulaştıran sistemlere “kontrollü salım sistemleri” adı verilir. Kontrollü salım sistemleri alanındaki çalışmaların asıl hedefi; ilaç miktarını en aza indirmek, ilaç verme aralığını uzatmak, ilacın yan ve zararlı etkilerini olabildiği kadar azaltmak ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Bu beklentilere en iyi yanıt veren sistemler “kontrollü salım sistemleri” dir. Bir başka deyişle, kontrollü salım sistemleri, ilaç taşıyıcının, ilacı belirli hız ve sürede bırakabilmesi şeklindedir.

İlaç ile tedavide sıklıkla kullanılan klasik yöntemler, tablet veya kapsüllerin ağızdan alınması ya da enjekte edilmesi şeklindedir. İlacı plazmada etkili dozda tutabilmek için, ilacın sık sık ve belirli miktarlarda verilmesi gerekmektedir. Kandaki ilaç konsantrasyonunun zamanla değişimini gösteren, Şekil 2.1 incelendiğinde, ilaç

verildikten sonra, başlangıçta kandaki ilaç konsantrasyonu bir süre arttıktan sonra, çok kısa bir süre sabit kalarak, hızla azaldığını görmekteyiz. Klasik salım sistemlerinde, ilaç alındıktan bir süre sonra konsantrasyon düşer ve yeni bir doz uygulanarak ilaç miktarı plazmada etkili seviyede tutulmaya çalışılır. Tedavi ancak bu işlemin birkaç defa tekrarlanması ile sağlanabilir. İlacın kandaki konsantrasyonunun düşme süresinin hızlı olması, parçalanmadan veya metabolize edilemeden, tedavi edeceği yerden uzaklaşması gibi nedenlere ilaç yararsız hale gelebilir. Bu nedenlerden dolayı ilacın kan plazmasında konsantrasyonu, etkili miktarın altına düşebilir veya güvenilir miktarın üstüne çıkabilir.



Şekil 2.1. İlaç konsantrasyonunun zamanla değişiminin kontrollü salım sistemleri ve klasik salım sistemlerinde karşılaştırılması.

Etkili miktarın altındaki ve toksik düzeydeki bölgeler, yararlanılmayan ilaç miktarını gösterir ki bu durum istemediğimiz yan etkilere neden olur. Kontrollü salım sistemlerinde, ilacın belirli miktarı alındıktan sonra, etkili madde plazmada istenilen zaman aralığında sabit kalır ve sık sık ilaç almayı önler. Plazmanın etkili madde miktarı değişmediğinden dolayı, tedavi düşük doz ve aynı seviyedeki aktif madde ile sağlanmış olur.

2.2.1. Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Özellikleri

Doku mühendisliği ve tıbbi uygulamalardaki gereklilikleri karşılayabilmek için, ilaç salım sistemlerinin sahip olmaları gereken özellikler aşağıda verilmektedir.

Biyouyumluluk en önemli özelliklerden birisidir. Biyomalzemenin neden olduğu çeşitli doku tepkilerine pek çok faktör etki etmektedir. Bu faktörlerin sıralaması, implantın şekil ve boyutu, kimyasal reaktiflik, mekanizması, parçalanma hızı ve ürünleri ve implantasyon bölgesidir. İlaç salım sistemlerinin partikülleri dokuda, olumlu bağışıklık tepkileri almalıdır ve olumsuz fizyolojik tepkilere neden olmamalıdır. Sadece ilaç salım sisteminin sağlam durumu değil, parçalanmadan sonraki ürünleri de biyoyumlu olmalıdır.

Biyobozunurluk, partiküllerin vücutta doğal olarak gerçekleşen prosesler ile makromoleküllere kadar parçalanması ve vücuttan atılmasıdır. Yapılarına ve bileşenlerinin molekül ağırlıklarına göre parçalanma hızları değişen partiküller, implant bölgesinden derece derece parçalanarak yok olurlar. Partiküllerin üretiminde kullanılan polimerlerin biyobozunurluklarını etkileyen faktörler arasında kimyasal yapıları ve kompozisyonları, iyonik grupların olması, molekül ağırlığı ve dağılımı, morfolojisi, işlem koşulları, hedef bölgesi, fizikokimyasal faktörler (iyonik güç), fiziksel faktörler, hidroliz mekanizması gibi daha pek çok faktör sayılabilir.

Vücutta bozularak zararsız ve küçük moleküllere dönüşebilen polimerlerin taşıyıcı olarak kullanıldığı “biyobozunan sistemler” de, ilacı çevreleyen zarın ya da ilacın dağıldığı kalıbın biyobozunur olması gerekir. Bu sistemlerde polimer bozundukça salım gerçekleşir veya salım bittikten sonra polimer bozularak vücuttan atılır. Biyobozunur sistemlerin avantajı, uygulama sonrası vücuttan uzaklaştırılmaları için cerrahi bir müdahaleye gerek olmamasıdır.

Dış etkenlere duyarlı sistemler, sıcaklık ve pH gibi dış ortam koşulları değiştirildiğinde cevap olarak ilaç salımını gerçekleştirirler. Sistem tasarımı “akıllı polimerler” olarak adlandırılan polimerlerin kullanımını gerektirir. pH’ a duyarlı sistemler mide için zararlı ilaçların bağırsakta salınması amacıyla kullanılmaktadır. Mide pH’ ında ($pH < 2.0$) büzüşen jeller, bağırsaklarda ($pH > 7.0$) şişerek ilacı salarlar. Bunun tersi bir uygulamadaysa, düşük pH’ ta şişebilen polimerlerden kötü tatlı ilaçların salımı gerçekleştirilmektedir. Ağızın normal pH’ında ($pH = 7.0$) polimer düşük şişme derecesine sahiptir ve içerisindeki ilaç salınmaz, midenin asidik ortamında ise pH düşer ve ilaç salınır.

2.2.2. Kontrollü Salım Sistemlerinin Hedeflendirilmesi

Kontrollü salım sistemlerinde hedeflendirmenin amacı, konvansiyonel tedavide gözlenen olumsuzlukları minimuma indirmek, hücrel düzeylere taşınmayı arttırmak, ilaçların dolaşımında ya da diğer biyolojik sıvılardaki konsantrasyonunu ve salım kinetiklerini optimize etmek, ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini değiştirmek, düşük ya da yüksek dozlarda etkin ve güvenli tedavi sağlamak, toksik özellikleri gidermek veya en aza indirmek, ilaçların stabilitesini arttırmak ve vücudun diğer bölgelerinde herhangi bir istenmeyen etkileşmeye neden olmadan hedef bölgede istenilen düzeyde farmakolojik yanıt elde etmektir.

2.2.3. Kontrollü Salım Sistemlerinin Avantaj ve Dezavantajları

Kontrollü salım sistemleri birçok hastalığın tedavisinde başarılı olarak kullanılmakta olsa da bu sistemlerin avantajlarının yanı sıra bazı dezavantajları da vardır.

Kontrollü salım sistemlerinden birçoğu polimerik yapıdadır ve ilaç salım hız ve süreleri polimerlerle ayarlanır, amacına ve ilacın özelliklerine göre bir veya birkaç polimer kullanarak sistem hazırlanır. Bazen polimerlerin sorun çıkarma olasılığı vardır.

Partiküllerin üretiminde veya sonrasında meydana gelebilecek sorunlar nedeniyle sistemin güvenilirliği garanti edilemez. Bu sorunlar, ilaç vücuda verildikten sonra salımın istenilen zamanda durdurulamamasına sebep olur.

Yarılanma ömrü çok kısa olan ilaçlar için, kontrollü salım uygun bir dozlama şekli değildir. Yarılanma ömrü çok uzun olan ilaçların da zaten kontrollü salım şeklini hazırlamaya gerek yoktur. Yarılanma ömrü 4 saat civarında olan ilaçlar bu sistem için en uygun ilaçlardır.

Kontrollü salım sistemlerinde, ilaç belirli bir doz alındıktan sonra, tedavi edici miktarı plazmada istenilen süre sabit kalır ve böylece hasta sık sık ilaç almaktan kurtulur ve tedavi oldukça düşük dozlarla sağlanabilir.

Düşük dozlarla tedavi sağlanabildiği için ilacın yan etkileri azalır veya tamamen ortadan kalkar. Antikanser ilaçlarda bu durum çok belirgindir.

Kontrollü salım sistemleri hedef bölgeye yönlendirilebilir. Bu sistemlerle etkin madde, tedavisi istenen bölgeye, organa, dokuya veya hücreye ulaştırılabilir ve böylece zararlı etkileri azaltılabilir.

Hastaların yaşam kalitesi artar ve hasta bakımı kolaylaşır. Tedavi sırasında ilacın yan ve toksik etkilerinin görülmemesi, sık sık ilaç alınmaması, hastaya rahatlık ve hasta bakımı yapan kişilere kolaylık sağlar.

Hastaya uygulanacak ilaç rejiminde, hastanın uyumunu sağlayacak şekilde gerekli dozaj miktarı ayarlanabilir.

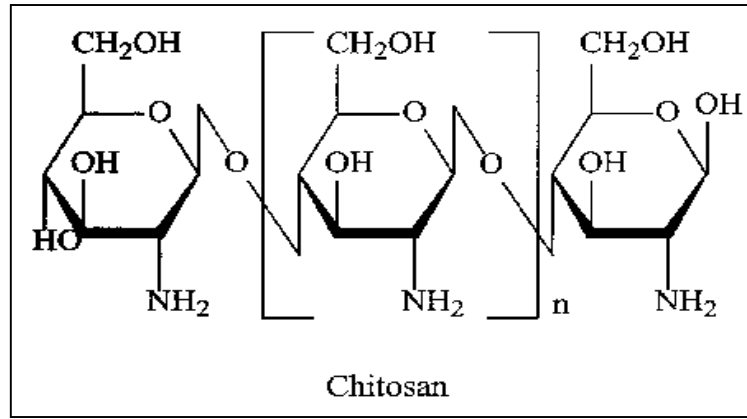
Kontrollü salım sistemi ile uygulanmakta olan ilaç etkin maddesi, kapalı bir sistemde bulunduğu için ortam koşullarından etkilenmez.

Ancak, yine de bu tür sistemler geliştirilirken ilacı taşıyan malzemelerin ya da bozunma ürünlerinin toksisitesi, hızlı ilaç salımı gibi diğer güvenlik hususları, sistemin kendisinden ya da vücuda yerleşiminden kaynaklanan rahatsızlık, ilaç taşıyıcı malzemeler ya da üretim süreci nedeniyle sistem maliyetinin artışı gibi noktalar da göz önünde bulundurulmalıdır.

2.3. İlaç Taşınım Sistemlerinde Kullanılan Partiküller

2.3.1. Kitosan Nanopartiküller ve Hazırlama Yöntemleri

Algal veya fungal hücrelerden ve kabuklu deniz ürünlerinden elde edilen doğal polimerlerden oluşan adsorbentlerin kullanılması ilgi çekmekte ve kitin, kitosan ve türevleri gibi polisakaritlere özellikle dikkat edilmektedir (Crini, 2005). Kitin, β - (1-4) bağlı N-asetil-D-glukozamin artıklarından oluşan doğrusal bir homopolimerdir ve fungal hücre duvarlarının ve kabuklu hayvanların dış iskeletinin ana bileşenidir. Kitosan, kitinin alkali ortamda deasetilasyonu ile elde edilir ve rastgele dağılmış β - (1-4) bağlı D-glukosamin ve N-asetil-D-glukosamin'den oluşur (Shahidi ve Abuzaytoun, 2005; Bodnar ve Hartmann ve Borbely, 2005)(Şekil 2.2). Kitosan, ayrıca düşük toksisite, düşük immünojenite, üstün biyolojik bozunabilirlik, biyoyumluluk gibi mükemmel özelliklere sahiptir (Liu vd., 2012) . Buna ek olarak, kitosan, negatif yüklü maddelerle kolayca polielektrolit kompleksleri oluşturan jel ve film oluşturuca özelliklere sahip, eşsiz katyonik bir polimerdir (Synowiecki ve Al-Khateeb, 2003). Kitosan ve türevlerinin kenetleme özellikleri, farklı kirleticilerle koordinasyona girebilen çok sayıda fonksiyonel grubun (örneğin, asetamido, primer amino veya hidroksil grupları) varlığına atfedilebilir (Rampino, 2013).



Şekil 2.2. Şematik kitosan kimyasal yapısı.

Kitosan sözcüğü, N-deasetilasyon dereceleri % 40 ile % 98 ve molekül ağırlığı 50 000 - 2000 000 0000 Dalton arasında değişebilen çok sayıda polimer anlamına gelmektedir. Bu iki özellik, fizikokimyasal özellikleri açısından çok önemlidir ve biyolojik özellikler üzerinde büyük etkiye sahip olabilir. Kitosan tuzları suda çözünür. Çözünürlük deasetilasyon derecesine ve çözeltinin pH' ına bağlıdır. Kitosanın pKa değeri yaklaşık 6.5 olup, polimerik zincirdeki amino gruplarının protonlanması

nedeniyle asidik çözeltilerde çözünür. Bu bağlamda, yüksek deasetilasyon derecesine sahip olan kitosan (% 85) pH değeri 6.5'e kadar olan çözeltilerde kolaylıkla çözünebilir, ancak deasetilasyon derecesi azaldığında çözünürlüğü azalır.

Kitosanın glikosidik bağı hemiasetaldır ve bu nedenle asit içinde kararlı değildir ve asidik koşullar altında hidrolize edilerek, viskozitesinin ve molekül ağırlığının azalmasına neden olur. Kitosanın fiziksel ve kimyasal özellikleri ağırlıklı olarak molekül ağırlığına ve deasetilasyon derecesine bağlıdır. Doğal bir ürün olan kitosan, biyouyumluluğu iyi olan yenilenebilir bir farmasötik adjuvandır. Kitosan ve türevleri, ilaç taşıyıcıları olarak uygulanması için güçlü potansiyele sahiptir.

Bir kaplama malzemesi olarak kitosanın kullanımı, çevreleyen yapılarla etkileşim modelini geliştirmek, biyolojik bozunum profilini geliştirmek ve çekirdeğin yüzey özelliklerini değiştirmek için tercih edilir. Kitosan nanopartikülleri, parçacıkların şişmesi ve büzülmesi için geri döndürülebilir bir işlemle birlikte, pH' a duyarlı sistemler arasında gösterilmektedir. Tümör hücrelerinde anaerobik glikoz metabolizması ile pH 5.5 gibi düşük pH değerleri üretilir. Üstelik, pH 3.0-5.5 değerleri, kanser hücrelerindeki asidik hücre içi organeller (endozomlar ve lizozomlar gibi) içinde görülür. Bu nedenle, pH' a duyarlı kitosan nanopartiküllerinin, tümör mikro ortamında etkili bir ilaç salımına sahip olması beklenir, çünkü ilaç salım hızı, kanser hücrelerine endositozdan sonra aniden düşük pH ile hızlandırılabilir.

Kitosanın biyolojik olarak parçalanabilirliği, ilaç verme sistemlerinde kullanılması açısından önemlidir. Uygun molekül ağırlığına sahip kitosan, böbrek tarafından *in vivo* temizlenebilirken, yüksek moleküler ağırlığa sahip olan kitleler, böbrek klirensi için uygun fragmanlara indirgenebilir (Kean ve Thanou, 2010).

Kitosan esas olarak kimyasal işlem ve enzim kataliziyle parçalanır. Deasetilasyon derecesi ne kadar yüksekse bozunma oranı o kadar yüksek olur. Enzim katalizi ile parçalanma ayrıca, kitosan amino grubunun mevcudiyetine bağlıdır (Kean ve Thanou, 2010). Günümüzde kitosanın, toksik olmayan bir polimer olduğu kadar, güvenli ilaç salım malzemesi olduğu da bilinmektedir.

Kaplama malzemesinin doğası, agregatı azaltmak ve vücut sıvıları içindeki nanopartiküllerin stabilitesini arttırmak için önemlidir. Süper paramanyetik demir oksit nanoparçacıkları, kitosan gibi hidrofilik, biyolojik olarak uyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilir, polimerlerin kaplamaları ile fonksiyonelize edilebilir veya

modifiye edilebilir. Kitosan doğal olarak alkalimli, hidrofilik, parçalanabilen ve toksisitesi olmayan biyolojik olarak uyumlu polimerdir.

2.3.1.1. İyonik Çapraz Bağlama

Kitosan nanopartikülleri hazırlamak için yaygın kullanılan bir yöntem olan iyonik çapraz bağlamada, nanopartiküller, kitosan veya türevleri ile zıt yüklü makromoleküller arasındaki otomatik agregasyon ile veya iyonik çapraz bağlayıcı ajan varlığında üretilir. En çok kullanılan çapraz bağlama maddesi sodyum tripolifosfattır (TPP). Orta sıcaklıkta sabit karıştırma ile bir kitosan çözeltisine sürekli eklendiğinde, karşı yüklü iki bileşen, nanopartiküller oluşturmak üzere birleşir (Amidi, Mastrobattista, Jiskoot ve Hennink, 2010). İyonik çapraz bağlama organik çözücünün kullanımından kaçınmak için oda sıcaklığında gerçekleştirilebilir ve ayarlanabilen bir boyuta sahip üniform nanoparçacıklar kolayca elde edilebilir. Çapraz bağlama protein ve gen ilaçlarının kapsüllenmesinde yaygın şekilde kullanılır. İyonik çapraz bağlanmayı kullanarak, kitosan nanopartikülleri hazırlanır ve daha sonra Ag^+ , Cu^{+2} , Zn^{+2} , Mn^{+2} ve Fe^{+2} ile yüklenir. Kitosan nanopartiküllerinin zeta potansiyeli, iyonların pozitif yüklenmesiyle önemli ölçüde artırılır ve böylece nanopartiküllerin kararlılığı geliştirilir ve nanoparçacıkların antibakteriyel potansiyeli artırılır (DU vd. 2009)

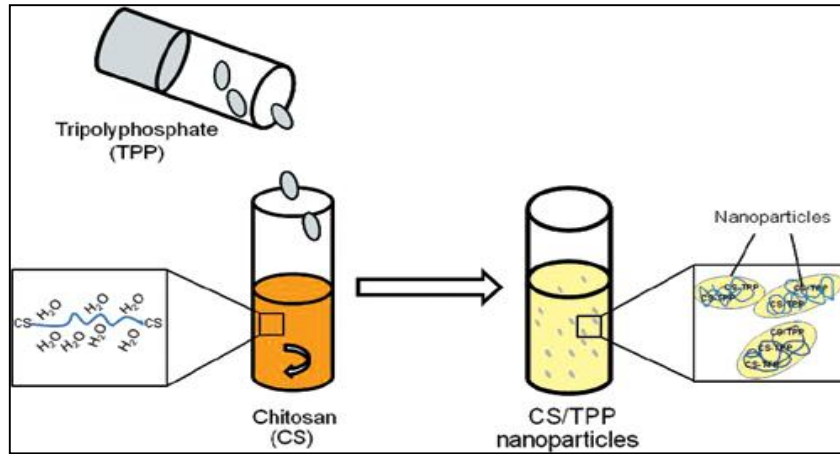
2.3.1.2. İyonik Jelleşme ve Polielektrolit Kompleksleşmesi

Kitosan, amino gruplarından dolayı yüksek bir protonasyon derecesine sahip olduğunda, belirli polianyonların varlığında hidrojel oluşturma kapasitesi gösterir. Bu yöntem, anyonik moleküllerin aracılığı ile inter- ve intramoleküler çapraz bağların oluşması ile gerçekleşir ve iyonik jelleşme veya polielektrolit kompleksleşmesi ile kitosan esaslı nanopartiküller üretmek için kullanılır (Janes vd. 2001). Fosfat, sitrat, sülfat gibi küçük anyonik moleküller tarafından, kitosan jelleşmesinin indüklenmesinde tercih edilen terim iyonik jelleşmedir. Küçük moleküller yerine anyonik makromoleküller kullanılması durumunda ise polielektrolit kompleksleşmesinin olduğu düşünülmektedir (Bhattarai vd., 2010).

İkinci yaklaşım genellikle kompleks koaservasyon ya da arayüz koaservasyon olarak adlandırılır. Örneğin nanopartiküllerin üretiminde kullanılan malzemeler, dekstran sülfat, sodyum aljinat, K-karajenan, arap sakızı, glukamanan, karbosimetil

selüloz, kondroitin sülfat, pektin, heparin,hiyaloronik asid, siklo dekstrinler, poly γ - glutaramik asid, poly akrilik asitdir.

Kitosan nanoparçacıklarının üretilmesi için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Farklı üretim yöntemleri, hedefleme kabiliyetlerini etkileyebilecek boyut ve yük dahil olmak üzere nanopartiküllerin özelliklerini belirler. Bununla birlikte, hazırlama yöntemine ek olarak, nanopartiküllerin nihai özellikleri, matriksi oluşturan ikincil malzemeler, malzeme konsantrasyonları/oranları ve reaksiyon süresi gibi diğer birçok parametreye de bağlıdır. Buna ek olarak, mevcut çalışmalar göstermektedir ki farklı kitosanların (moleküler ağırlık, deasetilasyon derecesi, vb.) kullanımı da nanopartiküllerin özelliklerini etkiler. Mevcut yöntemlerin bazıları, uygulanmalarını sınırlayan uzun süreli ve bazen biraz şiddetli koşullarda gerçekleştirilen prosedürleri içerir. Buna karşın, sadece hidrofilik çevreyi (çoğunlukla polielektrolit kompleksleşmesi ve iyonik jelleşme) içeren ılımlı koşullarda gerçekleştirilen prosedürleri izleyen yöntemler tercih edilmektedir (Şekil 2.3).

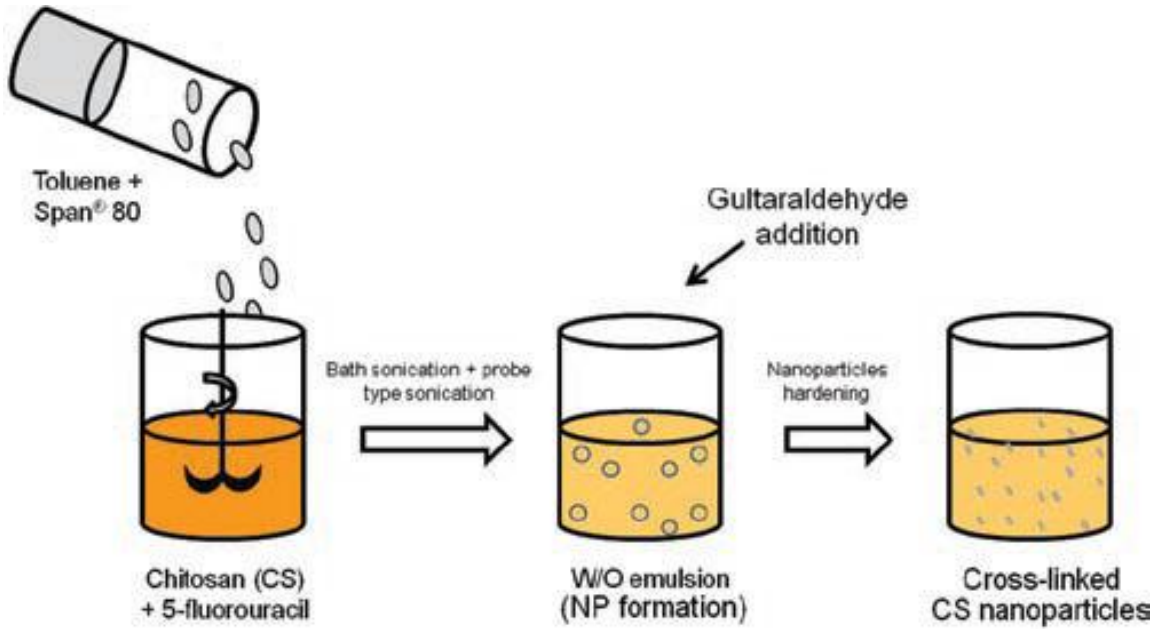


Şekil 2.3. İyonik jelleşme yönteminin şematik gösterimi (Grenha, 2012)

2.3.1.3. Emülsifikasyon ve Çapraz Bağlama

Bu yöntem, kitosan nanopartikülleri oluşturmak için kullanılan ilk yöntemdir ve bir yağ/su emülsiyonunun hazırlanmasını içerir (Şekil 2.4). Daha sonra oluşan damlaları sertleştirme işlevi gören bir çapraz bağlama maddesi eklenir. Kitosanın reaktif amino grupları, glutaraldehidin aldehid grupları ile kovalent çapraz bağlama işlemine tabi tutulur. Çapraz bağlayıcı reaktifler, emülsiyon oluşumundan sonra ve dolayısıyla nanopartikül üretimi sonrasında eklenir (Agnihotri, Mallikarjuna ve

Aminabhavi 2004). Nihai parçacık boyutunun, çapraz bağlanma derecesinin yanı sıra karıştırma hızına oldukça bağımlı olduğu gösterilmiştir (Agnihotri, Mallikarjuna ve Aminabhavi 2004; Prabakaran ve Mano, 2005). Bu yöntemde deneysel prosedürün uzun olması ve sert çapraz bağlayıcı ajanların kullanılması da dahil olmak üzere bazı dezavantajlar belirtilmiştir (Agnihotri, Mallikarjuna ve Aminabhavi 2004). Aslında, glutaraldehit gibi çapraz bağlayıcıların belirgin toksisiteye neden olması ve kullanılan ilağın etkilerini zayıflatması, daha az agresif prosedürlere ilgiyi kaydırmıştır (Janes vd., 2001). Bu yöntemin kitosan nanopartiküllerini elde etmek için uygulamaları sınırlıdır.



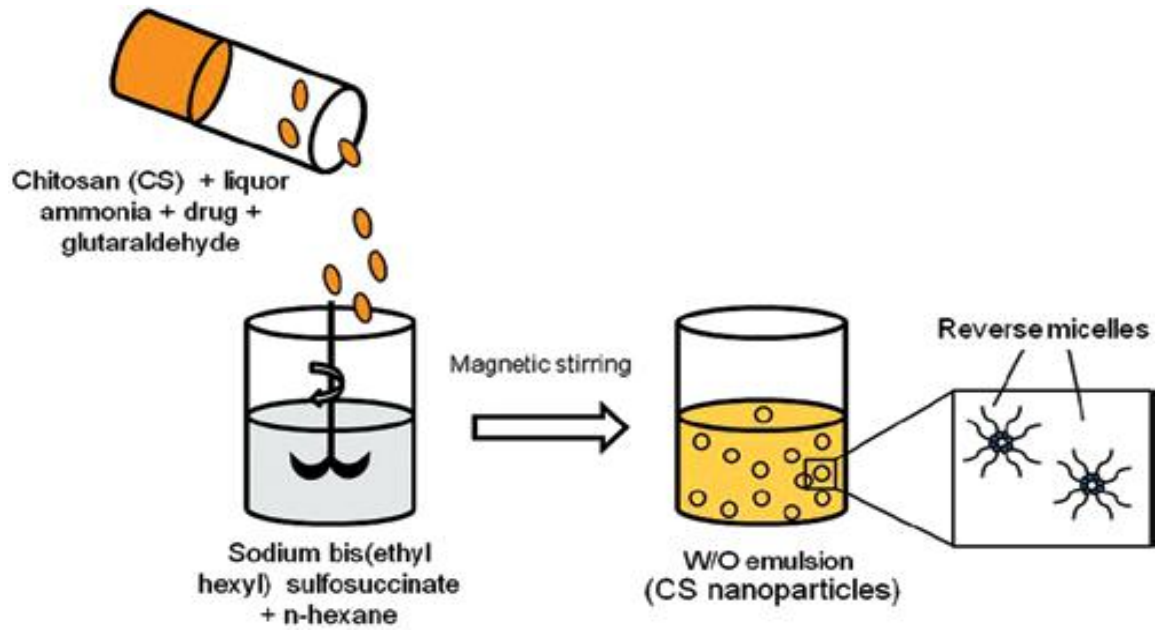
Şekil 2.4. Emülsifikasyon ve çapraz bağlama yönteminin şematik gösterimi.

2.3.1.4. Ters Miselleşme

Ters misellerden kitosan nanopartiküllerin üretimi ilk kez Mitra vd. (2001) tarafından uygulanmıştır. Ters miseller, bir YAĞ/SU ortamında oluşturulan geleneksel misellerin aksine, SU / YAĞ damlacıklarıdır ve böylece bir SU/YAĞ sisteminde oluşurlar (Pileni, 2006). Bu ters miselleşme yönteminde, n-hekzan gibi uygun bir organik çözücü içerisinde çözünen lipofilik yüzey aktif madde kullanılarak bir SU / YAĞ mikroemülsiyonu hazırlanmaktadır. Sodyum bis(etilheksil) sülfosüksinat veya setil trimetilamonyum bromid gibi yüzey aktif maddeler kullanılır. Daha sonra kitosan, ilaç ve glutaraldehit içeren bir sulu faz, sürekli karıştırma altında organik fazın üzerine ilave edilir. Şekil 2.5' de gösterildiği gibi, bu aşamada ters miseller

üretir. Bundan sonra, nanopartiküller çözücü buharlaştırma işleminin ardından ekstrakte edilir (Mitra vd., 2001; Banerjee vd., 2002). Çapraz bağlanma oranındaki artışın daha büyük partiküllerin üretilmesine neden olduğu belirtilmiştir (Pileni, 2006).

Diğer emülsiyon esaslı yöntemlerle karşılaştırıldığında, ters miselleştirme yöntemi, genellikle diğer emülsifikasyon teknikleriyle elde edilen daha büyük nanopartikül boyutlarına (> 200 nm) karşın, yaklaşık 100 nm veya daha düşük ultra ince nanopartikül üretme avantajına sahiptir. Bununla birlikte, nanopartiküllerin zor izolasyonu ve daha fazla miktarda çözücüye duyulan ihtiyaç gibi dezavantajlardan da bahsedilmektedir (Tang vd., 2007).



Şekil 2.5. Ters miselleşme yönteminin şematik gösterimi.

2.3.1.5. Kovalent Çapraz Bağlama

Kitosan ve türevleri, ağırlıklı olarak, kitosan zinciri ile işlevsel bir çapraz bağlayıcı madde arasındaki kovalent bağların oluşumunu içeren bu yöntemle, nanopartikül ilaç taşıyıcıları olarak hazırlanabilir. Bu yöntem ilk önce kitosan moleküler zincirinde glutaraldehit ile amino grupları çapraz bağlanarak, kitosan nanopartiküllerde 5-florourasilin kapsüllenmesinde kullanılmıştır (Ohya vd.,1994). Yaygın olarak uygulanan ajanlar aynı zamanda polietilen glikol (PEG) dikarboksilik asit, glutaraldehit veya epiklorohidrin gibi monofonksiyonel ajanlar da içerir (Goldberg, Langer ve Jia, 2007; Bodnar, Hartmenn ve Borbely, 2005). Kitosan-Fe₃O₄

nanopartikülleri, kovalent çapraz bağlanma ile hazırlandı. Oleik asit ile kaplanmış Fe_3O_4 nanopartikülleri, kitosan tarafından adsorplanır ve glutaraldehit ile çapraz bağlanır. Bu yöntemle ortalama boyutu 10.5 nm olan ve dar bir boyut dağılımına sahip Fe_3O_4 -kitosan nanopartikülleri elde edilir. Bu nanopartiküllerin aşırı doymuş mıknatıslanma etkisine ve süperparamanyetik özelliklere sahip olduğu ve hipertermiyi indüklemek için kullanılabileceği gösterilmiştir (Qu, Liu, Wang ve Hong,2010).

2.3.1.6. Çöktürme

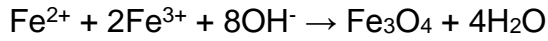
Nanopartikül çöktürmesi için iki tür yaklaşım vardır. Birincisi, suda çözünen kitosana yaygın olarak sodyum sülfat eklenerek, kitosanın çözünürlüğünün, su ve sodyum sülfat kombinasyonu ile azaltıldığı yaklaşımdır. Moleküller arasında oluşan hidrojen bağları nanopartiküllerin çökmesine yol açar. Bu yöntemde ilk önce kitosan mikroküreleri oluşturulmuştur. Teknik gelişmelerle daha sonra boyutları 600 ila 800 nm arasında değişen kitosan nanopartiküllerinin hazırlanması sağlandı. İkinci yaklaşım, emülsiyonlaşmış çözücünün difüzyonuna dayanır. Emülsiyon haline getirilmiş çözücünün etkisi altında, kitosan içeren su fazı, ilacı kapsülleyen organik faza dağıtılır; burada iki fazın arayüzleri arasında türbülans oluşur ve kitosanın çökmesi nanopartiküllerin oluşumuyla sonuçlanır. Bu yöntemde, organik çözücü kullanılır, ancak büyük nanopartiküllerin oluşumu bu yöntemin kullanımını kısıtlar (El-Shabouri, 2002).

2.3.2. Kitosan Kaplı Demir Oksit Nanopartikülleri

Son yıllarda, manyetik alanda tümör bölgesine hedeflenebilen, manyetik nanopartiküller kanser tedavisinde önem kazanmıştır. Manyetik nanopartiküller, biyolojik olarak uyumlu polimerlerle kaplanabilen ve terapötik ajanlar yüklü reaktif yüzeylere sahip metalik, bimetalik ve süperparamanyetik demir oksit nanopartiküllerini içerir. Manyetik Rezonans Görüntüleme ajanları gibi biyomedikal uygulama için onaylanmış, piyasada bulunan çeşitli manyetik nanopartikül tabanlı ajanlar vardır. Manyetik nanopartiküller, manyetit (Fe_3O_4) ve maghemit ($\gamma-Fe_2O_3$), son zamanlarda manyetik biyoayırma işlemleri, biyosensörler, kontrollü ilaç salımı gibi potansiyel uygulamalarda büyük ilgi görmektedir (Li vd., 2008).

Süzme ve sedimentasyon gibi klasik ayırma teknikleri kullanılarak sulu çözeltiden nanokitosan bazlı adsorbentlerin ayrılması zor veya pahalı olabilir. Nano

adsorbentlerin ayrılması ve yenilenmesindeki zorluklarla ilgili problemleri aşmak için son araştırmalar manyetik ayırma teknolojisine odaklanmıştır (Faraji, Yamini ve Rezaee, 2010). Manyetik kuvvet yardımı ile manyetik nanoparçacıklar, nano boyutlarından bağımsız olarak sulu ortamlardan verimli bir şekilde ayrılabilir (Gómez-Pastora ve Bringas, 2014). Manyetit (Fe₃O₄) yüksek dağılım kararlılığı, mükemmel biyouyumluluk, yüksek manyetik duyarlılık ve kimyasal stabilite gösterdiğinden yaygın manyetik malzeme olarak kullanılmaktadır (Lu, Salabas ve Schüth,2007). Manyetik nanopartikülleri sentezlemek için mikroemülsiyon, çöktürme, lazer piroliz, sol-jel, termal dekompozisyon yöntemleri gibi farklı yöntemler kullanılmaktadır (López vd.,2013). Kimyasal birlikte çöktürme yönteminde, manyetik nanopartiküller genellikle Fe(II) ve Fe(III) tuzlarının sulu çözeltisine (Xu vd., 2009; Zhang vd., 2008) bir baz ilave edilerek elde edilir. Fe₃O₄ çöktürmesinin kimyasal reaksiyonu aşağıdaki denklemle verilmektedir (Mascolo, Pei ve Ring, 2013; Indira ve Lakshmi,2010):



TPP iyonlarıyla iyon çifti oluşumuyla sağlanan, demir oksit merkez etrafındaki kitosan kaplaması, protonlanmış kitosan TPP molekülleri ile iyonik olarak etkileşime girer ve kitosan-TPP ağını oluşturur. Bu esas olarak, kitosanın TPP iyonlarıyla eş zamanlı çapraz bağlanması ve deprotonasyon yoluyla nötralizasyonu nedeniyle oluşur. Bu mekanizma aşağıda daha ayrıntılı olarak açıklanmaktadır (Qu, Lio, Wang ve Hong, 2010).

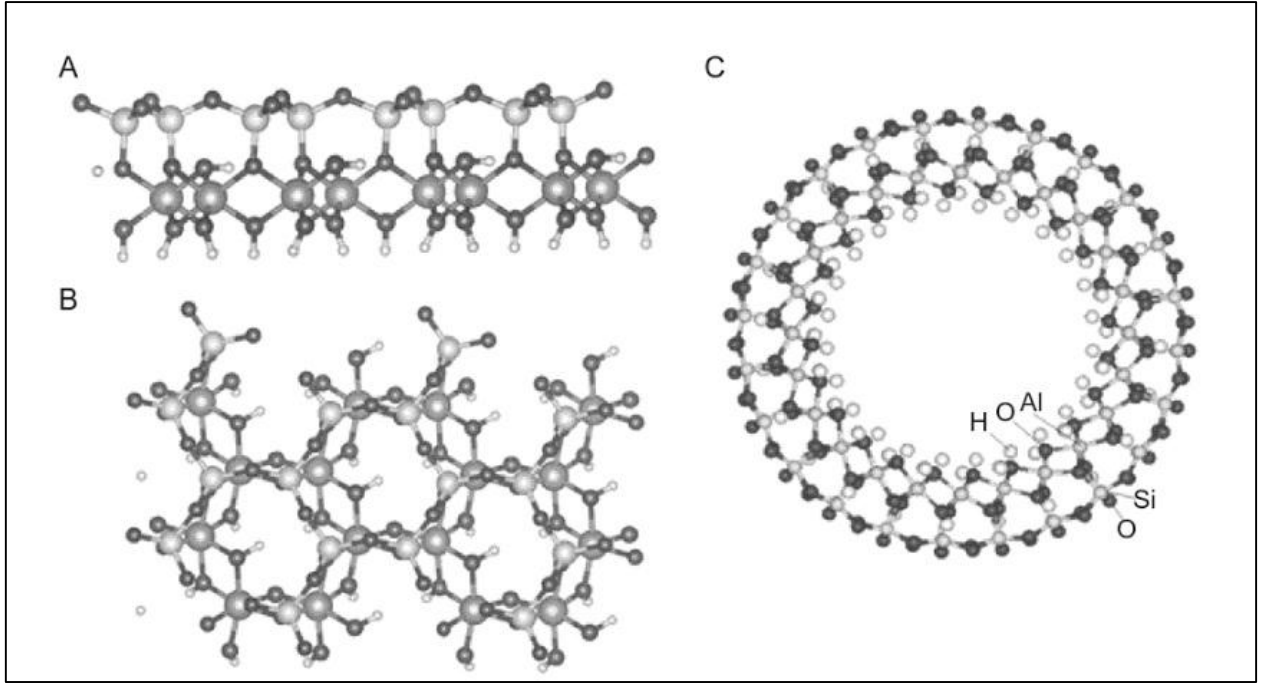
Kitosan kaplı manyetik nanopartiküller, hidrofilik kitosan polimerlerinin sulu çözeltilerinde Fe(II) ve Fe(III) tuzlarının alkali ortamda çöktürülmesi ile sentezlenir. Önceden oluşturulmuş demir oksit nanopartiküllerinin kapsüllenmesi, kitosanın tripolifosfat (TPP) tuzları ile çapraz bağlanmasıyla dengelenir. Kitosan partikülü üzerindeki amino grupları asidik ortamda protonlanırlar. Unsoy vd. tarafından önerilen mekanizmada (Unsoy vd. 2012) , kitosan manyetit nanopartiküllerin yüzeyindeki hidroksil (Fe-OH) grupları gibi negatif yüklü moleküller ile etkileşime girebilir. Hidrofilik Fe₃O₄, çekirdekler oluşturarak çökeler ve iyi çözünmüş kitosan polimerleri hızla adsorbe eder (Calvo, Remun˜an-Lo´pez, Vila-Jato ve Alonso, 1997). Katyonik kitosan molekülleri elektrostatik etkileşimlerle anyonik manyetik nanopartiküllerin yüzeyine adsorbe edildiğinde, üç negatif yüklü fosfat grubuna sahip çok değerli bir anyon olan TPP, kitosan moleküllerinin birbirleri ile iyonik

çapraz bağlanması için ortama ilave edilir (Rodrigues, Costa ve Grenha, 2012). TPP ilavesi, kitosanın pozitif yüklü amino grupları ile negatif yüklü TPP arasındaki iyonik etkileşimler yoluyla adsorbe edilen kitosan moleküllerini birbirine çapraz bağlar (Lee, Mi, Shen ve Shyu, 2001). Nanopartikülün stabilize edilmesi için, kitosan polimerlerinin homojen katmanları, Fe₃O₄ çekirdekleri üzerindeki elektrostatik etkileşimle indüklenen fiziksel çapraz bağlama ile birleştirilir (Unsoy vd., 2012; Reddy ve Lee, 2013; Khajeh, Laurent ve Dastafkan, 2013; Li vd., 2008).

2.3.3. Halloysit Nanopartiküllerin Genel Anlatımı

Halloysit (Al₂Si₂O₅(OH)₄ .2H₂O), içi boş boru yapısı ve kimyasal olarak kaoline benzerliği ile iki katlı bir alüminosilikattır. Yan yana alümina ve silika tabakaları çok tabakalı tüpler oluşturur. Halloysit minerali doğada bol olarak bulunduğu için ekonomik açıdan uygun bir malzemedir. Halloysite nanotüpler (HLT) yüksek gözeneklilik, geniş yüzey alanı, yüzey kimyası gibi üstün özellikleri nedeni ile malzeme bilimi, özellikle kataliz, ilaç salım sistemleri ve biyoayırma proseslerinde yaygın kullanım alanı bulur. Yüksek sıcaklığa dayanıklı kil yapısı nedeni ile havacılık ve uzay araçlarında da kullanılabilen çok yönlü bir malzemedir (Jingmin vd., 2012). Bu nedenle halloysit ve kompozitleri tam bir ileri teknoloji malzemesidir. Diğer nano malzemelerle, örneğin karbon nanotüplerle karşılaştırıldığında, halloysitler toksik özellik göstermemeleri, biyouyumlu bir malzeme olmaları, doğada bozunabildiklerinden çevre dostu olmaları ve hammadde olarak bol miktarda bulunabilmeleri gibi sayısız avantajlara sahiptir (Liu, Zhang, Wu, Xiong ve Zhou, 2013).

Çoğu doğal malzeme gibi, halloysite nanotüplerin boyutları elde edildikleri kaynağa bağlı olarak, 400-580 nm uzunluk ve 50-180 nm iç çap arasında değişebilir (Şekil 2.6). Bu tez çalışmasında, Applied Minerals, Inc. tarafından üretilen ve Sigma-Aldrich'den (ürün numarası 685445) elde edilen halloysite kullanılmıştır. Bu malzemenin ortalama tüp çapı 50 nm ve iç lümen çapı 15 nm'dir. Bu halloysitin tipik spesifik yüzey alanı 65 m²/g, gözenek hacmi ~1.25 mL/g, kırılma indeksi 1.54 ve özgül ağırlığı 2.53 g/cm³ olarak kayıt edilmiştir (Sigma-Aldrich).



Şekil 2.6. Şematik Halloysit (A) yan, (B) üst, (C) nanotubuler görünümü.

Kimyasal olarak, halloysite nanotübünün dış yüzeyi, SiO_2 'ye benzer özelliklere sahiptir, iç lümen Al_2O_3 den oluşur. Halloysite nanotübünün yük (zeta potansiyeli) davranışı kabaca, iç lümenlerdeki Al_2O_3 nedeniyle küçük bir pozitif yük katkısıyla, tüplerin dış yüzeyindeki SiO_2 ' in negatif yüzey potansiyelinden dolayı geniş bir pH aralığında pH 2.0-13.0 negatif yüklüdür. İç lümenin pozitif şarjı pH 8.5' in altında, negatif makromoleküller ile halloysit nanotübünün yüklenmesini artırır; bu da aynı zamanda halloysit nanotübünün negatif yüklü dış yüzeylerinden itim kuvvetlerini artırır. Bu nedenle halloysitin sadece dış yüzeyi değil lümenlerinin içi de özellikle negatif yüklü makromoleküllerin tutulması için uygundur. Örneğin, halloysitin iç lümeni, bir ilaç taşıyıcı nanoreaktör olarak kullanılabilir ve iç lümeninde bir dizi aktif madde, enzim veya ilaç tutuklanabilir (Xie, Qian, Wu ve Ma, 2011; Dai vd., 2014).

2.3.4. Kitosan-Halloysit-Demir Oksit Nanokompozit

Manyetik kitosan-halloysit nanokompozitleri oluşturulurken, halloysit nanotübeleri kararlı ve üstün fiziksel ve kimyasal özellikte nanokompozit oluşturmak için destekleyici matriks olarak kullanılır.

Manyetik kitosan-halloysit nanokompozit oluşumu elektrostatik çekim kuvvetleri ve hidrojen bağı etkileşimleri ile gerçekleşir. HLT' nin doğal kil nanotüplerden olması ve yüzey modifikasyonu olmadan yüksek ve düşük polaritedeki polimerlerle iyi karışabilen ,yapısal olarak iyi bir taşıyıcı olması, aynı zamanda halloysitin boş lümenine kimyasal ajanlar taşıyabilmesinden, manyetik kitosan-halloysit nanokompozitinde ek fonksiyonlar sağlar.

Kitosan amin gruplarının protonasyonu nedeniyle pozitif yüklü olması ve halloysit alüminyum izomorflarını içermesinden dolayı negatif yüklenir. Manyetik kitosan-halloysit nanokompozitlerin yüzey yükü değerlendirildiğinde bu partiküllerin katyonik olduğu belirlenmiştir (Liu, 2012; Ma vd., 2016; Kavaz vd., 2010).

Manyetik kitosan-halloysit nanokompozitler biyolojik olarak üstün biyolojik bozunabilirlik, biyoyumluluk, düşük toksisite, düşük immünojenitedir. Bu nedenle ilaç taşıma sistemlerinde ve tıbbi atık sulardan antibiyotik veya diğer ilaç türü kirleticileri nanokompozitler tarafından adsorplanarak uzaklaştırılabilir (Oladoja vd.,2014).

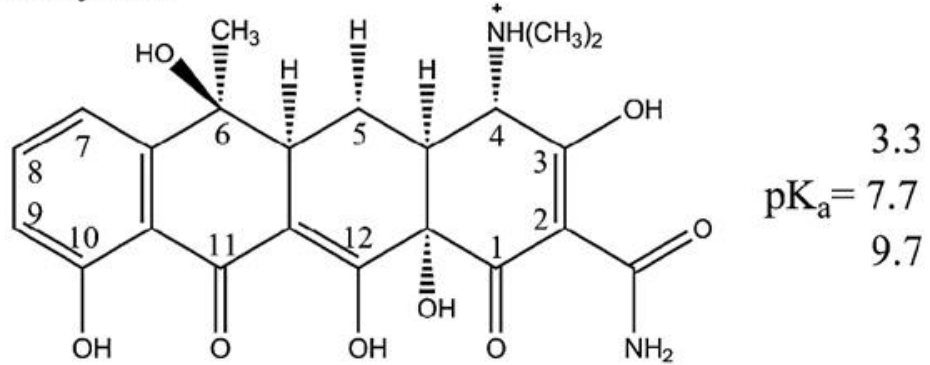
2.4. Tetrasiklin Antibiyotiği

Tetrasiklin ($C_{22}H_{24}N_2O_8$) dünyadaki ikinci en yaygın antibiyotik olan tetrasiklinlere ait olup çeşitli hastalıklara neden olan bakterilere karşı geniş spektrumlu antimikrobiyal aktivite gösterir ve genellikle insan tedavisi ve hayvancılık endüstrisinde kullanılır. Chlor-tetracycline ve oxy-tetracycline, hayvan beslemesinde büyüme promotörleri ve profilaktikleri olarak yaygın olarak kullanılır. Tetrasiklinlerin ve diğer antibiyotiklerin yaygın kullanımı, bu bileşiklerin su ve toprak ortamlarına yayılmasına yol açmıştır. Antibiyotiklerin çevredeki konsantrasyonlarının eşik seviyelerinin üstünde olması halinde, antibiyotik dirençli bakterilerin gelişimine yol açabilir. Bundan dolayı su ve toprakda antibiyotik kirleticilerinin konsantrasyonlarının izlenmesi, risklerinin daha iyi değerlendirilerek, antibiyotik kirliliğini azaltma stratejilerinin geliştirmesi şarttır. Tetrasiklinlerin sulu ortamlardan uzaklaştırılması için verimli ve güvenilir yöntemler geliştirmek büyük bir zorunluluktur (Raeiatbin ve Açikel, 2016).

İstatistiklere göre, antibiyotiklerin yaklaşık % 70'i her yıl tarım ve hayvancılık ve su ürünleri yetiştiriciliğinde kullanılmaktadır. Çoğu antibiyotiğin, organizmalar tarafından iyi absorbe edilemediğinin ve sindirilemediğinin, dışkı ve idrar

şeklinde içeriğin yaklaşık% 25-75' inin dışarıya sızdığı görülmektedir. Araştırmalar, toprak ortamındaki artık antibiyotiklerin mikroorganizmaların gösterdikleri direncin artmasına neden olduğunu göstermektedir. Daha da fazlası, kalıntı antibiyotikler, yüzey akışı, sızıntı ve diğer yollarla yüzey suyuna ve yer altı suyuna girer. Özellikle balık besleme işleminde, tetrasiklinin biriktiği yetiştirme havuzuna dağıldığı ve bunun da bir miktarının çevreye sızdığı kayıt edilmiştir. Birikmiş antibiyotiklerin insan sağlığı üzerine ciddi yan etkileri ve çevre üzerinde yukarıda da değinilen potansiyel olumsuz etkileri olacaktır. Son yıllarda çevredeki antibiyotiklerin varlığı önemli kaygılar uyandırmaktadır; çünkü bu biyoaktif bileşikler antibiyotiklere dirençli genlerin, bakteri popülasyonları arasında gelişmesine ve yayılmasına veya düşük seviyeli antibiyotiklere uzun süre maruz kalındığında, hedef olmayan organizmalarda biyolojik tepkilere neden olabilir (Oladoja vd.,2014; Ma, Dai, Dai, Da ve Yan,2016). Bunların hepsinin çevre üzerinde potansiyel olumsuz etkileri olacaktır. Sudan tetrasiklinin uzaklaştırılması için ozonlama, foto-fenton prosesi, fotoelektrokatalitik degradasyon ve adsorpsiyon kullanılmıştır. Bu yöntemler arasında adsorpsiyon, basit reaktör tasarımı, kolay çalışma koşulları, yüksek arıtım etkinliği ve düşük maliyet nedeniyle en etkili tekniklerden biri olarak düşünülmektedir (Dai, 2014; Zhang, 2011; Dai, 2014; Chen ve Huang, 2010).

(a) tetracycline



Şekil 2.7. Şematik tetrasiklin kimyasal yapısı.

Su arıtma uygulamalarında, yüksek bağlanma afinitesi ve kapasitesi olan sorbentler, sulu fazdan istenmeyen organik kimyasalların kalıntılarını uzaklaştırmak için sıklıkla kullanılır. Bu tez çalışmasında geliştirilen manyetik kitosan nanopartiküller, manyetik halloysit nanotüpler ve manyetik kitosan-halloysit nanokompozitler, ilaç yüklemesi, hedeflenen yere uygulanan manyetik alanla ila

kontrollü salımında kullanılabileceği gibi, adsorbent özelliklerinden dolayı tıbbi atıksulardaki tetrasiklin kirliliğinin uzaklaştırılmasında da kullanılabilir. Antibiyotiklerden, hormonlara, vitaminlere kadar geniş bir spektrumda tıbbi kirliliğin arıtımına da uygulanabilir.

2.5. Adsorpsiyon Teorisi

Adsorpsiyon, akışkan fazda çözünmüş haldeki belirli bileşenlerin bir katı adsorbent yüzeyine tutunmasına dayanan ve faz arayüzeyinde görülen bir durumdur.

Katı adsorbent içinde bulunan iyonlar çekim kuvvetlerince dengelenmiştir. Ancak katı yüzeyindeki atomların dengelenmemiş kuvvetleri, çözültideki maddeleri katı yüzeyine çekerler ve yüzey kuvvetleri dengelenir. Bu şekilde çözültideki maddelerin katı yüzeyine adsorpsiyonu gerçekleşir ve yüzeye tutunur.

Günümüzde adsorpsiyon, bir çok doğal fiziksel, kimyasal ve biyolojik işlemde önem taşımaktadır. Ayrıca adsorpsiyon prosesi, atıksulardaki organik ve kimyasal kirlleticilerin uygun bir katı yüzey üzerine tutularak giderilmesi işleminde de sıklıkla kullanılmaktadır.

Adsorpsiyon işlemi, sıvı veya katı fazın yüzeyinde dengesiz veya kalıcı kuvvetler bulunduğu ortaya çıkar. Bu dengesiz artık kuvvetler, yüzeyle temas eden moleküler türleri çekme ve tutma eğilimindedir.

Adsorpsiyon, absorpsiyondan tamamen farklı bir terimdir. Adsorpsiyon esas olarak maddenin yüzeyinde gerçekleşir. Hem adsorpsiyon hem de absorpsiyon işlemleri aynı anda gerçekleştiğinde, işleme emilim denir.

Adsorblanan ve adsorbent arasında çekim kuvvetleri vardır. Çekim kuvvetleri elektrostatik etkileşimler, zayıf Vander Waals kuvvetleri, hidrojen bağları olabilir. Adsorplanan ile adsorbent arasında mevcut çekim kuvvetlerinin türüne göre adsorpsiyon iki şekilde sınıflandırılabilir: fiziksel adsorpsiyon ve kimyasal adsorpsiyon.

Adsorblanan ile adsorbent arasındaki çekim kuvvetleri zayıf Vander Waals kuvvetleri veya elektrostatik etkileşimler olduğunda, prosese fiziksel adsorpsiyon veya fizisorpsiyon denir. Fiziksel adsorpsiyon, tek tabakalı veya çok tabakalı olarak oluşabilir, tersinir bir prosestir. Fiziksel adsorpsiyon genellikle ekzotermik bir prosestir ve oluşması esnasında açığa çıkan ısı yoğunlaşma ısısı mertebesinde.

Adsorplananla ve adsorbent arasındaki çekim kuvvetleri kimyasal bağ kuvvetleri olduğunda, işlem kimyasal adsorpsiyon ya da kemisorpsiyon olarak adlandırılır. Kimyasal adsorpsiyon tek tabakalı olarak gerçekleşir. Her sıcaklıkta gerçekleşebilir. Sıcaklıktaki artışla birlikte, kimyasal adsorpsiyon ilk önce artar ve sonra azalır. Genellikle endotermik bir prosestir. Oluşması esnasında alınan ısı kimyasal reaksiyon ısıları merbesindedir. Tersinmez olarak oluşur.

2.5.1. Adsorpsiyon Dengesi ve Adsorpsiyon İzotermi

2.5.1.1. Langmuir Modeli

Langmuir izotermi, katı yüzeyinden uzaklaşıldığında moleküller arası (katı, sıvı veya gaz) etkileşim kuvvetleri zayıfladığından, adsorplanan tabakanın bir molekül kalınlığında olduğu temeline dayanır. Adsorban yüzeyinde aynı enerjiye sahip belirli sayıda aktif bölge bulunduğu ve adsorpsiyonun tersinir olduğu varsayımlarına dayanır. Yüze adsorpsiyon hızı, yüzeyden moleküllerin desorpsiyon hızına eşit olduğunda dengeye ulaşılır. Langmuir izotermi tek tabakada adsorpsiyon olduğunu ve yüzeyin homojen olduğunu kabul eden bir izotermdir. Bu homojen yüzeyi denge anına kadar doldurur. Denge anında maksimum adsorplama miktarına ulaşılmış olunur(Langmuir, 1916).

Bu izoterm aşağıdaki eşitlikle gösterilmektedir.

$$q_{eq} = \frac{Q^{\circ} K C_{eq}}{1 + K C_{eq}}$$

q_{eq} = Adsorbent birim ağırlığı başına dengede adsorplanan miktarı (mg/g)

C_{eq} = Dengede, adsorplanmadan çözültide kalan madde konsantrasyonu (mg/L)

K: Langmuir izotermi için afiniteyi gösteren, adsorpsiyon enerjisi ile ilgili sabit (L/mg)

Q° = Adsorplanan adsorbent yüzeyini tam tek bir tabaka halinde kapladığındaki maksimum doygunluk adsorpsiyon kapasitesi (mg/g).

$1/C_{eq}$ ' ya karşı $1/q_{eq}$ grafiğe geçirildiğinde, y-eksenini kesim noktasından Q° , eğimden K sabiti hesaplanır.

Langmuir izotermi çözünen ve adsorbent arasında güçlü spesifik bir etkileşim olduğunda uygulanabilmektedir. İyon değiştirme ve afinite türü adsorpsiyonlar genellikle Langmuir izotermine uymaktadır. Bu izoterm adsorpsiyon bölgelerinin

çözünen molekülleri ile doyurulmasını öngörmekte ve doyum kinetiğine uyumu göstermektedir.

2.5.1.2. Freundlich Modeli

Freundlich eşitliği adsorbent yüzeyinde adsorplanan miktarının üstel bir fonksiyonla ifade edildiği bir eşitliktir. Langmuir modeli basit adsorpsiyon teorisine dayandırılarak kolayca matematiksel olarak türetilmesine rağmen, Freundlich eşitliği daha karmaşık varsayımlara dayanmaktadır (Freundlich, 1907).

Aşağıda gösterilen formülün deneysel bağıntısı Freundlich eşitliğidir.

$$q_{eq} = K_f C_{eq}^{1/n}$$

q_{eq} = Adsorbent birim ağırlığı başına dengede adsorplanan miktarı (mg/L)

C_{eq} = Dengede, adsorplanmadan çözültide kalan madde konsantrasyonu (mg/L)

K_f = Freundlich sabiti; sıcaklığa, adsorbente ve adsorplanan bileşiğe bağlı olarak adsorpsiyon kapasitesinin büyüklüğünü gösteren adsorpsiyon sabiti

$1/n$ = adsorpsiyon şiddetini gösteren adsorpsiyon derecesi

Yukarıdaki eşitlikte n ' in 1 ' den büyük olması adsorpsiyonun istenen düzeyde oluştuğunu gösterir. Freundlich izotermi bağlama yüzeyinin çözünen tarafından doyurulmasını öngörmez. Antibiyotiklerin, steroidlerin ve hormonların genel olarak kullanılan adsorbentler üzerine adsorpsiyonu bu izoterm türünü takip etmektedir.

$$\ln q_e = \ln K_f + (1/n) \ln C_e$$

$\ln C_{eq}$ 'ye karşı $\ln q_{eq}$ grafiğinin eğiminden $1/n$, y-eksenini kesim noktasından K_f bulunur. K_f ve n değerlerinin büyük olması, sorbentin, adsorpsiyona eğiliminin ve adsorplama kapasitesinin yüksek olduğunu göstermektedir.

2.5.2. Adsorpsiyon Kinetiği

2.5.2.1. Lagergren Birinci–Mertebe Kinetik Modeli

Lagergren birinci mertebeden hız denklemi en çok kullanılan kinetik denklemdir ve aşağıdaki gibi ifade edilir.

$$\frac{dq_t}{dt} = K_1(q_e - q_t)$$

İntegrasyon ve sınır koşullarının uygulanmasından sonra, $t = 0$, $q_t = 0$ ve $t = t$ için $q_t = q_t$ için, eşitlik aşağıda gibi ifade edilir.

$$\log(q_{eq} - q_t) = \log q_{eq} - \frac{k_1}{2,303} t$$

q_{eq} : dengede adsorbentin birim ağırlığı başına adsorplanan miktarı (mg/g),

q_t : herhangi bir anda adsorbentin birim ağırlığı başına adsorplanan miktarı (mg/g),

k_1 : birinci merteye hız sabiti (dk^{-1}),

t : temas süresi (dk),

Adsorpsiyon hız sabiti k_1 , t 'ye karşı çizilen $\log(q_e - q_t)$ grafiğinin eğiminden, teorik q_{eq} değeri ise grafiğin kesim noktasından hesaplanır (Azizian, 2004; Lagergren, 1898)).

2.5.2.2. Yalancı İkinci Mertebeden Kinetik Model

Adsorpsiyon hızı ikinci dereceden bir mekanizma ile oluşuyor ise, yalancı ikinci dereceden adsorpsiyon hız denkleminin aşağıdaki gibidir,

$$\frac{dq_t}{dt} = K_2(q_e - q_t)^2$$

$t = 0$ ' da $q_t = 0$ ve $t = t$ da $q_t = q_t$ sınır koşulları kullanılarak integral alınırsa,

$$\frac{t}{q_t} = \left[\frac{1}{K_2 q_e^2} \right] + \frac{t}{q_e}$$

q_{eq} : dengede adsorbentin birim ağırlığı başına adsorplanan miktarı (mg/g),

q_t : herhangi bir anda adsorbentin birim ağırlığı başına adsorplanan miktarı (mg/g),

k_2 : ikinci merteye hız sabitidir ($g/mg.dk$)

t ' ye karşı ve t/q_t grafiğinin kesim noktasından k_2 , eğimden ise $q_{eq,theo.}$ değeri elde edilir (Ho ve Mckay, 1999; Lee, Mi, Shen ve Shyu, 2001).

3. MATERYAL-METOD

3.1. Kullanılan Kimyasallar ve Tetrasiklin Çözeltilerinin Hazırlanması

Demir (II) (FeCl₂.4H₂O) ve demir(III) (FeCl₃.6H₂O) reaktif tuzları (Sigma- Aldrich), Kitosan (düşük molekül ağırlıklı ve 85% deasetilasyon derecesi) (Sigma-Aldrich), Halloisit Nanotüp (Sigma-Aldrich), Sodyum Tripolifosfat, TPP (Sigma-Aldrich), NaOH (Sigma- Aldrich). Amonyom hidroksit solosyonu (32%, NH₄OH, Sigma-Aldrich), asetik asit (CH₃COOH, Sigma-Aldrich), Tetrasiklin (Sigma-Aldrich), Hydrochloric acid (Sigma-Aldrich), Potassium Phosphate Monobasic (KH₂PO₄, Sigma Aldrich)

Tetrasiklinin 1000 mg L⁻¹ standart stok çözeltisi, 512.8 mg tetrasiklinin deiyonize suda çözülerek ve 500 mL' ye seyreltilmesi suretiyle hazırlanmıştır. Standart stok çözeltisinden, tetrasiklin istenen konsantrasyonlara art arda seyreltilmiş ve hazırlanan çözeltiler 4°C' nin altında karanlıkta muhafaza edilmiştir.

3.1.1. Demir Oksit Nanopartiküllerin Hazırlanması

Bu çalışmada manyetik demir oksit nanopartikülleri birlikte çöktürme yöntemi ile hazırlanmıştır. Demir (II) (FeCl₂.4H₂O) ve demir(III) (FeCl₃.6H₂O) reaktif tuzları 1:2 oranında 100 ml ultra saf suda çözülür. Mekanik karıştırıcı eşliğinde azot atmosferinde 70°C' de karıştırılır. Daha sonra %32' lik, amonyom hidroksit damla damla pompa yardımıyla ortama eklenir. Ortaya çıkan siyah çökelek şeklinde olan manyetik demir oksit partikülleri, neodyum mıknatısıyla sıvı fazdan ayrılır ve pH'ı 9.0' a gelene kadar deiyonize suyla yıkanır.



3.1.2. Kitosan Kaplı Demir Oksit Nanopartiküllerin (CHT-Fe₃O₄) Hazırlanması

Kitosan kaplı demir oksit nanopartikülleri birlikte çöktürme yöntemi ile hazırlanmıştır. TPP düşük molekül ağırlıklı kitosan polimerlerinin çapraz bağlanması için kullanılmıştır. Kitosan (0.5 g), %1' lik asetik asit çözeltisinde çözülür ve pH'ı 10 M NaOH çözeltisi ile 4.8'e ayarlanır. 1.34 gr demir(II) (FeCl₂.4H₂O) ve 3.40 g demir(III) (FeCl₃.6H₂O) reaktif tuzları, azot atmosferinde 1:2 oranında ortama eklenir. Mekanik karıştırıcı ile karıştırılır. Daha sonra 18 ml %32' lik amonyom hidroksit ve %8 TPP

çözeltisi damla damla pompa yardımıyla ortama eklenir. Çözelti bir saat kadar karıştırılır. Ortaya çıkan kitosan kaplı manyetik demir oksit partikülleri, neodyum mıknatısıyla sıvı fazından ayrılıp deionize suyla yıkanır.

3.1.3. Manyetik Halloysit Nanotüplerin (HLT-Fe₃O₄) Hazırlanması

Manyetik halloysit nanotüpler birlikte çöktürme yöntemi ile hazırlanmıştır. 180 mL deiyonize suda çözülmüş 2.10 g demir(II) (FeCl₂.4H₂O) ve 4.72 g demir(III) (FeCl₃.6H₂O) reaktif tuzları çözeltisine (1 g) halloysit eklenir ve 70°C sıcaklıkta ve azot atmosferinde mekanik karıştırıcı ile karıştırılır. Demir oksit nanopartiküllerin elde edilmesi için %32'lik NH₃.2H₂O damla damla ortama eklenir. Reaksiyonun ortam pH'ı 9-11 arasındadır. Çözelti 70°C sıcaklığında 4 saat boyunca tutularak, manyetik halloysit nanotüplerin olgunlaşması beklenir ve neodyum mıknatısıyla sıvı fazından ayrılıp deiyonize suyla 3 kere iyice yıkanır.

3.1.4. Manyetik Kitosan-Halloysit CHT-HLT-Fe₃O₄ Nanokompozitlerin Hazırlanması

50 mL %2' lik asetik asit çözeltisinde, 0.5 g kitosan çözülür. 0.25 g HLT-Fe₃O₄ nanotüpleri kitosan ve asetik asit çözeltisine eklenir ve orbital karıştırıcıda 2 saat boyunca karıştırılır. Neodyum mıknatısıyla sıvı fazından ayrılıp deiyonize suyla 3 kere iyice yıkanır.

3.2. Fe₃O₄ Nanopartiküllerin, CHT-Fe₃O₄ Nanopartiküllerin, HLT-Fe₃O₄ Nanotüplerin Ve CHT-HLT-Fe₃O₄ Nanokompozitlerin Karakterizasyon İçin Hazırlanması

3.2.1. Titreşimli Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR) Spectroscopy

Titreşimli Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR) analizi bir molekül veya bileşik yapısında bulunan bağlar hakkında tanımlayıcı bilgiler verir. Bu yöntem temel olarak kızılötesi ışığın incelenen madde tarafından soğurulmasına dayanır. Soğurulma, moleküldeki bağların titreşimi ve dönüşleri için gerekli miktarda dalga enerjisinin, cihaz tarafından elektromanyetik spektrumun kızılötesi bölgesinden gönderilmesiyle gerçekleşir. 0.2 g' lık bir numune, 4000-525 cm⁻¹ aralığında 4 cm⁻¹ resolution ile ölçülür (Thermo Scientific, 6700 Nicolet, Hacettepe Üniversitesi, Kimya Mühendisliği Bölümü Araştırma Laboratuvarı)

3.2.2. Termogravimetri Analizi (TGA)

Termogravimetri, genel olarak malzemelerde sıcaklığın veya zamanın bir fonksiyonu olarak meydana gelen kütle kaybı veya kazanımlarının belirlenmesinde kullanılır.

Deney numunesi, sabit ısıtma hızında ısıtılır ve kütle değişimi sıcaklığın bir fonksiyonu olarak ölçülüp kaydedilir. Alternatif olarak, numunenin, uygun bir sabit sıcaklıkta, belli bir zaman aralığında kütle değişimi zamanın bir fonksiyonu şeklinde ölçülüp kaydedilir. Genel olarak, deney numunesinin kütlelerinin değişmesine neden olan reaksiyonlar; bozunma veya yükseltgenme reaksiyonları veya bir bileşenin buharlaşmasıdır. (SII EXSTAR 6000 TG/DTA 6300, Hacettepe Üniversitesi, Kimya Mühendisliği Bölümü Araştırma Laboratuvarı)

3.2.3. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre Analizi (DSC)

Diferansiyel taramalı kalorimetri analizi numunenin ısıtılırken, soğutulurken ya da sabit bir sıcaklıkta soğurulan veya salıverilen enerji miktarının ölçülmesidir. Spektrumun sıfır noktasından daha yukarıda bulunan pikler ekzotermik prosesler ve aşağıda olan pikler de endotermik prosesleri tanımlarlar. Bu ısı değişiklikleri fiziksel ve kimyasal olayların sonuçlarıdır. Endotermik fiziksel olaylar erime, buharlaşma, adsorbsiyon ve desorbsiyona bağlı olabilir. Kimyasal reaksiyonlarda ekzotermik veya endotermik pikler elde edilebilir (Perkin Elmer Diamond DSC with hyper DSC™, Hacettepe Üniversitesi, Kimya Mühendisliği Bölümü Araştırma Laboratuvarı).

3.2.4. Geçirimli Elektron Mikroskopu (TEM)

Yüksek Kontrastlı Geçirimli Elektron Mikroskopu (CTEM) cihazı, görüntüleme ve kırınım tekniklerini birlikte kullanarak nanometre mertebesinde çok küçük ve ince alanlardan, milyon katı büyütmelemlerde malzemenin kristalografik ve morfolojik bilgilerine aynı anda ulaşılmasını olanaklı kılan bir tekniktir (G² Spirit Biotwin, ODTÜ Merkezi Araştırma Laboratuvarı).

3.2.5. Taramalı Elektron Mikroskopu (SEM)

Taramalı Elektron Mikroskopu (SEM) ile malzemelerin mikro ve nano boyutta görüntülenmesi mümkündür. SEM görüntüsü, yüksek voltaj ile hızlandırılmış elektronların, yüksek vakum ortamında, numune üzerine odaklanması, bu elektron

demetinin numune yüzeyinde taratılması sırasında elektron ve numune atomları arasında oluşan çeşitli etkileşimler sonucunda oluşan ürünlerin uygun algılayıcılarda toplanması ve sonuç olarak ekrana aktarılmasıyla elde edilir. Partikülleri içeren çözelti grid üzerine damlatılarak oda sıcaklığında kurutulup analiz için hazır hale getirilir (QUANTA 400F Field Emission, ODTÜ Merkezi Araştırma Laboratuvarı).

3.2.6. Dinamik Işık Saçılımı Spektrometresi (DLS) Analizi

Dinamik ışık saçılımı metodu (DLS), seyreltik çözelti içerisindeki küçük parçacıklardan saçılan ışığın şiddeti ve değişiminin ölçülmesi temeline dayanır. Saçılan ışığın şiddetindeki değişim, parçacığın hareketine, parçacığın büyüklüğüne, ortamın vizkozitesine ve sıcaklığa bağlıdır (Malvern CGS-3, ODTÜ Merkezi Araştırma Laboratuvarı).

3.2.7. Vibrasyonlu Numune Magnetometre (VSM) analizi

Vibrasyonlu Numune Magnetometre, saf ve kitosan kaplı manyetik nanopartiküllerin manyetik özelliklerini belirlemek için kullanılmıştır. VSM ayrıca manyetik nanopartiküller için histerisiz eğrileri sağlar (Cryogenic Limited PPMS, ODTÜ Merkezi Araştırma Laboratuvarı).

3.2.8. Brunauer-Emmett-Teller (BET) Analizi

Bu cihaz ile Brunauer-Emmet-Teller (BET) metoduyla, 77 K' deki sıvı azot ortamında, azot (N₂) gazı adsorpsiyonu tekniğine dayalı olarak yüzey alanı ve gözeneklilik ölçümü yapılmaktadır. BET analizinde gözenek içeren numunelerin fiziksel adsorpsiyon yöntemiyle, gözenek boyutu ve dağılımının yüksek ve düşük basınçlarda belirlenmesinde kullanılır (Quantachrome Corporation, Autosorb-6, ODTÜ Merkezi Araştırma Laboratuvarı).

3.3. CHT-Fe₃O₄ Nanopartiküllere, HLT-Fe₃O₄ Nanotüplere ve CHT-HLT-Fe₃O₄ Nanokompozitlere Tetrasiklin Adsorpsiyon Çalışmaları

CHT-Fe₃O₄ nanopartiküllere, HLT-Fe₃O₄ nanotüplere ve CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitlere tetrasiklin adsorpsiyon deneyleri, 24 saat boyunca 25°C sıcaklıkta, inkübatör çalkalayıcıda 150 rpm' de yapılmıştır. Manyetik nanopartiküller, manyetik nanotüpler ve manyetik nanokompozitlerle, tetrasiklin adsorpsiyonu, çözeltinin başlangıçtaki pH değeri, adsorbent miktarı ve tetrasiklin çözeltisinin başlangıç konsantrasyonunun fonksiyonu olarak incelenmiştir. Adsorpsiyon

ortamlarının başlangıç pH değerlerini ayarlamak için 1, 0.1 ve 0.01 M HCl veya NaOH çözeltileri kullanılmıştır. Adsorpsiyonu etkileyen parametreler, pH değeri 2.0 ve 9.0 aralığında, başlangıç tetrasiklin konsantrasyonu 10 ile 50 mg/L aralığında ve adsorbent miktarı 0.5-2.0 g/L aralığında değiştirilmiştir. Belirli miktarda adsorbent, başlangıç pH'ı ve konsantrasyonu ayarlanmış, 100 ml' lik tetrasiklin çözeltilisine karıştırılır. Adsorpsiyon ortamından, t=0, 3, 10, 15, 30, 60. dakikalarda, sonrasında ise 1 saat ara ile örnek alınmıştır. Tetrasiklin adsorplamış manyetik nanopartiküller, nanotüpler veya nanokompozitler, bir dış manyetik alan aracılığı ile adsorpsiyon ortamından uzaklaştırılır. Ortamda adsorplanmadan kalan tetrasiklin konsantrasyonu, 360 nm' de UV spektrofotometre cihazıyla, berrak sıvıda kalan tetrasiklin konsantrasyonunun ölçülmesiyle belirlenmiştir (Ngah, Teong ve Hanafiah, 2011).

3.4. Tetrasiklin Yükleme

Sentezlenmiş CHT-Fe₃O₄ nanopartiküllere veya HLT-Fe₃O₄ nanotüplere veya CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitlere tetrasiklin yükleme işleminde, 50 mg/L konsantrasyonda 100 ml tetrasiklin ilaç çözeltilisi içine 0.5 g/L nanopartikül veya nanotüp veya nanokompozit eklenir. Karışım karıştırıcıda 30 saat boyunca karıştırılır.

Tetrasiklin yüklenmiş nanopatikül veya nanotüp veya nanokompozit çözeltilisi Hettich Universal 320R santrifüj cihazıyla 10 dakika süreyle santrifüj edilir. Üstte kalan sıvıdan örnekler alınarak yüklenmeden kalan serbest tetrasiklin miktarı belirlenir. Santrifüjleme işleminden sonra manyetik nanopartiküller veya nanotüpler veya nanokompozitler ayrılarak, 24 saat dondurularak kurutulur.

3.5. Tetrasiklin Salımının İncelenmesi

Tetrasiklin yüklenen manyetik kitosan nanopartiküller dondurularak kurutulduktan sonra, CHT-Fe₃O₄ nanopartiküllerin tetrasiklin salımı, in-vivo ortama benzer olması amacıyla pH' ı 7.4 olan, 0.1 M Fosfat tamponu (PBS) içerisinde gerçekleştirilmiştir. Salım çalışmaları vücut sıcaklığında 37 °C' de, 100 ml Fosfat tampon (PBS) çözeltilisi içerisinde 0.5 g/L ilaç yüklenmiş CHT-Fe₃O₄ eklenerek yapılmıştır. CHT-Fe₃O₄ nanopartiküllerden tetrasiklinin kontrollü salımının incelenmesi amacı ile, ortamdaki belirli zaman aralıklarında (1,2,...,20 saat) alınan örnekler 5000 rpm'de 5 dk santrifüjlendikten sonra, üstte kalan berrak sıvıdaki tetrasiklin konsantrasyonu,

Spectrophotometer Genesys 10S UV-Vis spektrofotometre cihazıyla 360 nm dalga boyunda analiz edilmiştir.

4. SONUÇLAR

4.1. Kitosan Kaplı Demir Oksit Nanopartikül Karakterizasyon Sonuçları

4.1.1. Titreşimli Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR) Analizi

FTIR kitosan kaplı demir oksit nanopartiküllerin yapısında bulunan bazı işlevsel grupların mevcudiyetini ölçmek ve bağlanma mekanizmaları hakkında bilgi edinmek amacı ile kullanılır. Kitosan polimeri elektrostatik etkileşimler ve çapraz bağlayıcı TPP kullanılarak, çapraz iyonik bağlanma ile demir oksit çekirdeği üzerine kaplanır. Sentezlenen nanopartiküllerin kimyasal bileşimini doğrulamak için FTIR spektrumu elde edildi. Kitosan ile demir oksitin kaplanması FTIR ile doğrulandı. Kitosan tozundan (CHT) elde edilen FTIR spektrumunda (Şekil 4.2), O-H gerilme bağı ve N-H gerilme bağı 3354 cm^{-1} , C-H bağı gerilmesi 2889 cm^{-1} , C-N bağı gerilmesi 1150 cm^{-1} , C-OH bağı gerilmesi 1024 cm^{-1} de pik vermektedir. Kitosanla kaplı manyetik demir oksit (CHT- Fe_3O_4) nanopartiküllerin (Çizelge 4.2) FTIR spektrumu ise 3124 cm^{-1} de kitosan daki -OH grupları ve amin grubundaki gerilme titreşimi, 1594 cm^{-1} de çapraz bağlanmış kitosandaki serbest aminlerden dolayı N-H gruplarının makaslaması, 1029 cm^{-1} C-N gerilmesi ve 585 cm^{-1} serbest Fe_3O_4 'deki Fe-O bağı gerilmesi pikler vermektedir (Şekil 4.3).

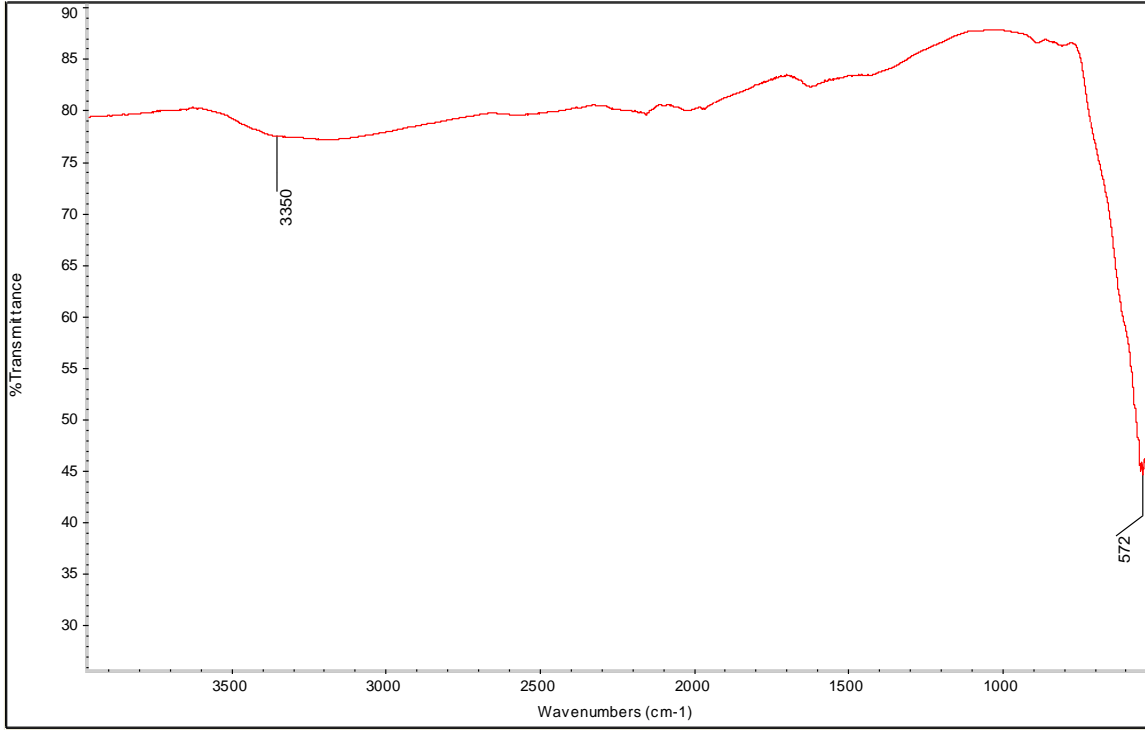
Demir oksit (Fe_3O_4) çekirdekten dolayı (Şekil 4.1), 572 cm^{-1} de güçlü Fe-O' e ait germe bağı ortaya çıkar (Çizelge 4.1). Kitosan kaplı demir oksit (CHT- Fe_3O_4) nanopartiküllerde 585 cm^{-1} Fe-O bağı gerilmesinde dolayı belirgin bir pik ortaya çıktığını görmekteyiz. Kitosan kaplı demir oksit nanopartikül spektrumunda 585 cm^{-1} deki bu pik, demir oksit içeriğini doğrular. Kitosan tozunun spektrumundaki 1589 cm^{-1} deki pik NH_2 gruplarının makaslamasını ve 1375 cm^{-1} deki pik birincil alkol gruplarının gerilmesini gösterir. Kitosan kaplı demir oksit (CHT- Fe_3O_4) nanopartikülünde NH_2 gruplarının makaslaması $1585\pm 5\text{ cm}^{-1}$ de görülmüştür (Şekil 4.4).

Çizelge 4.1. Saf demir oksit (Fe_3O_4) nanopartiküllerin FT-IR spektrumunun karakteristik pikleri.

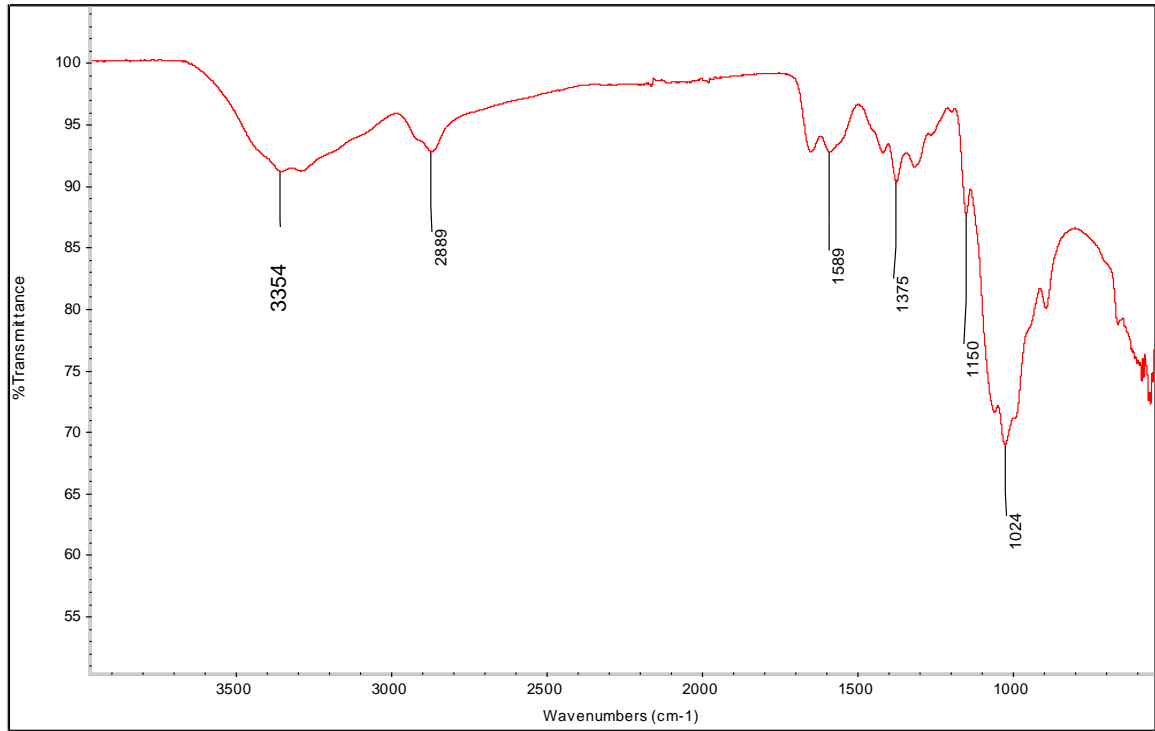
Dalga boyu (cm^{-1})	Karakteristik pik
3350 cm^{-1}	-OH grupları gerilmesi
572 cm^{-1}	Fe-O bağı gerilmesi

Çizelge 4.2. Kitosan kaplı demir oksit (CHT- Fe_3O_4) nanopartiküllerin FT-IR spektrumunun karakteristik pikleri.

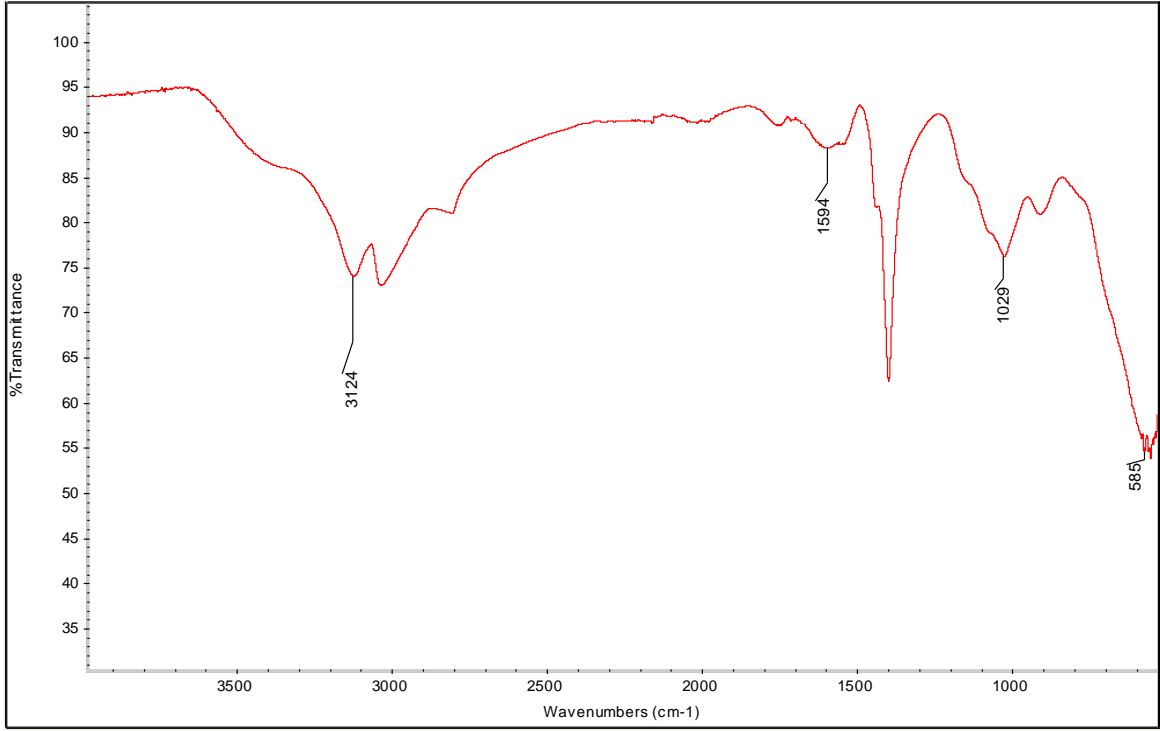
Dalga boyu (cm^{-1})	Karakteristik pik
3124 cm^{-1}	-OH grupları ve amin gruplarının gerilmesi
1594 cm^{-1}	N-H bağı makaslaması
1029 cm^{-1}	C-N ve C=O bağı gerilmesi
585 cm^{-1}	Fe-O bağı gerilmesi



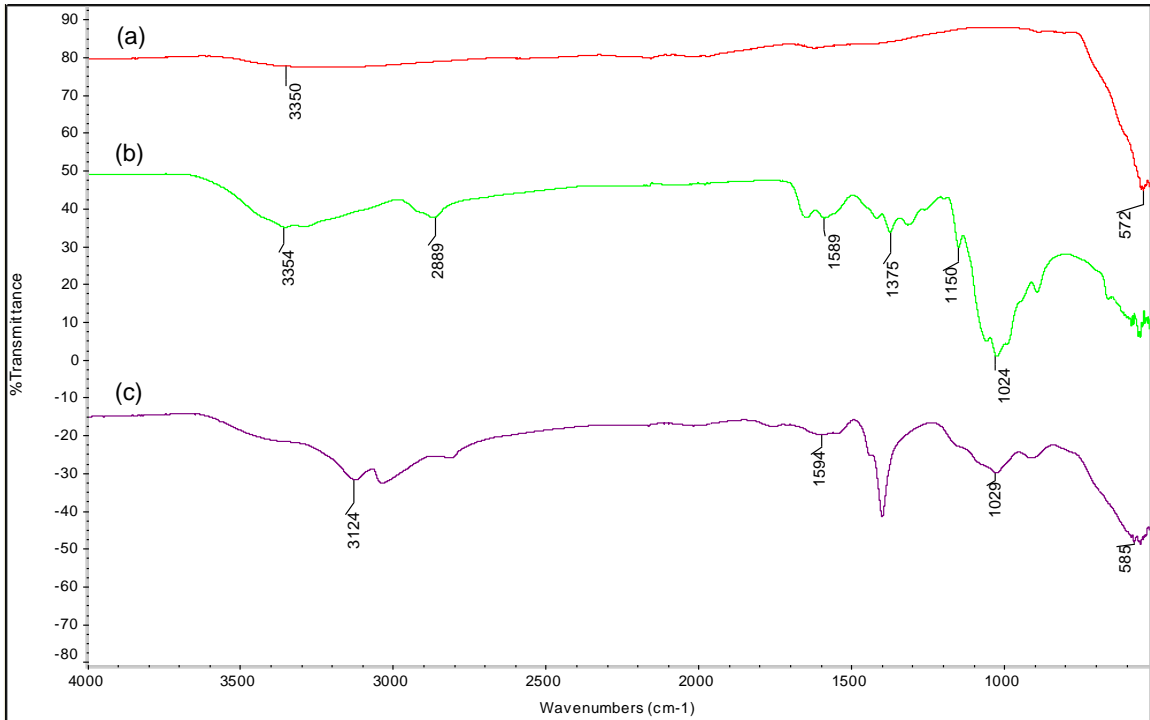
Şekil 4.1. Saf demir oksit (Fe₃O₄) FT-IR spektrumu.



Şekil 4.2. Kitosan (CHT) FT-IR spektrumu.



Şekil 4.3. Kitosan kaplı demir oksit nanopartiküllerin (CHT- Fe₃O₄)FT-IR spektrumu.

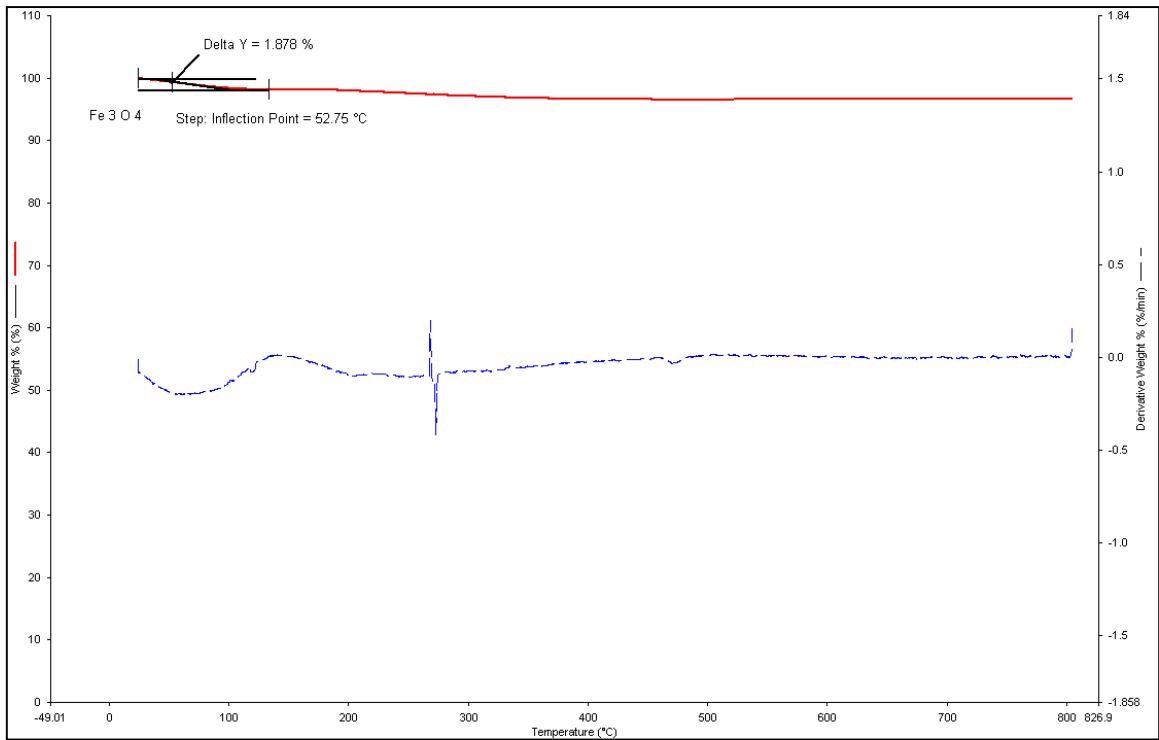


Şekil 4.4. Saf demir oksit (a), kitosan (b), CHT- Fe₃O₄ (c) FT-IR spektrumu.

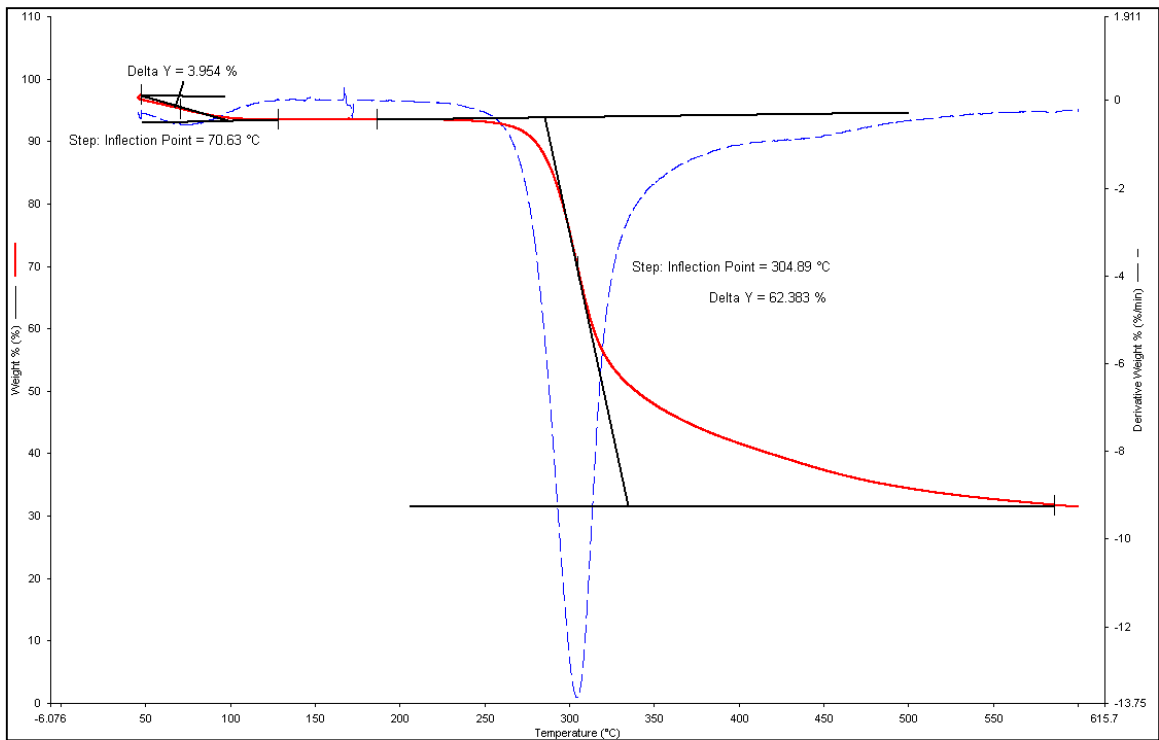
4.1.2. Termogravimetri (TGA) Analizi

Termogravimetri analizi kitosan kaplı demir oksit nanopartiküllerin ısıtılması sırasında gerçekleşecek fiziksel ve kimyasal değişimlerin izlenmesi amacıyla uygulanan analitik bir tekniktir. Termal bozunma çalışmaları kitosan kaplı demir oksit nanopartiküllerinde, kitosan ve Fe_3O_4 nispi miktarlarını tahmin etmek için de kullanılır. Fe_3O_4 ve kitosanın uçucu bileşenleri hakkında nitel ve nicel bilgiler TGA analizi ile sağlanmıştır. 30-800 °C sıcaklık aralığında saf demir oksit nanopartiküllerin ağırlık kaybı %1.9'dur (Şekil 4.5). Bu ağırlık kaybı demir oksit nanopartikül numunesinde bulunan adsorplanmış su kaybı nedeniyle olmuştur. Demir oksit nanopartiküllerinde ilk su kaybı 270 °C sıcaklığında başlamaktadır.

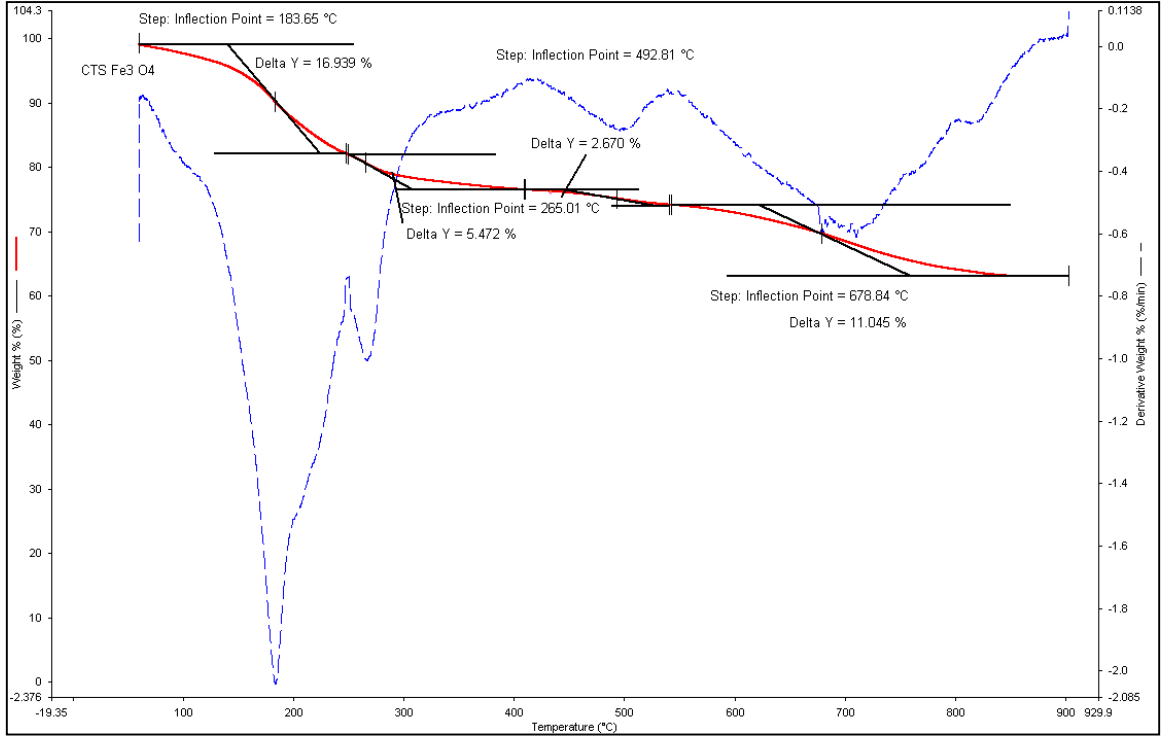
Kitosan ile kaplanmış demir oksit nanopartiküllerin, 180°C civarındaki ağırlık kaybının nedeni absorplanmış suyun uzaklaştırılmasıdır (Şekil 4.7). 265 °C sıcaklık aralığında ise kitosan bozulmaya başlar ve bu bozulma bir kaç aşamada gerçekleşir (Şekil 4.6).. Bu sonuçlar yapıda Fe_3O_4 ' in kitosan tabakaları arasına girerek, termal kararlılığı daha yüksek bir yapı oluşturduğunu göstermektedir. Sıcaklık 500 °C' ın üzerine yükseltildiğinde, ağırlık kaybı, kitosan bozunduğundan, önemli hale geldi. 500-700 °C arasında önemli bir ağırlık kaybı gözlenmedi. Bu da bu sıcaklık aralığında yalnız demir oksitin varlığına işaret etmektedir. Demir oksit üzerinde bağlı kitosan miktarı TGA eğrisinden yüzde ağırlık kaybı olarak hesaplanır. Manyetik nanopartiküllerdeki ortalama kütle içeriğinin % 36.2 olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.8).



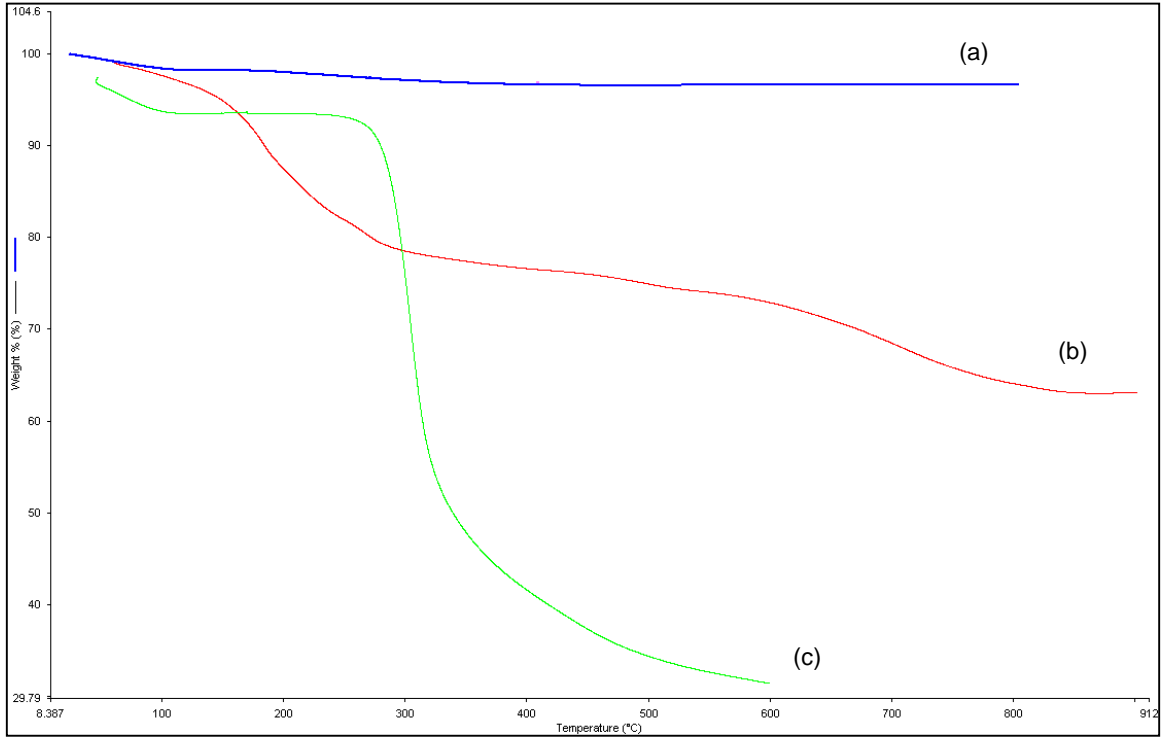
Şekil 4.5. Saf demir oksit (Fe₃O₄) Termogravimetri analiz (TGA) spektrumu.



Şekil 4.6. Kitosan (CHT) Termogravimetri analiz (TGA) spektrumu.



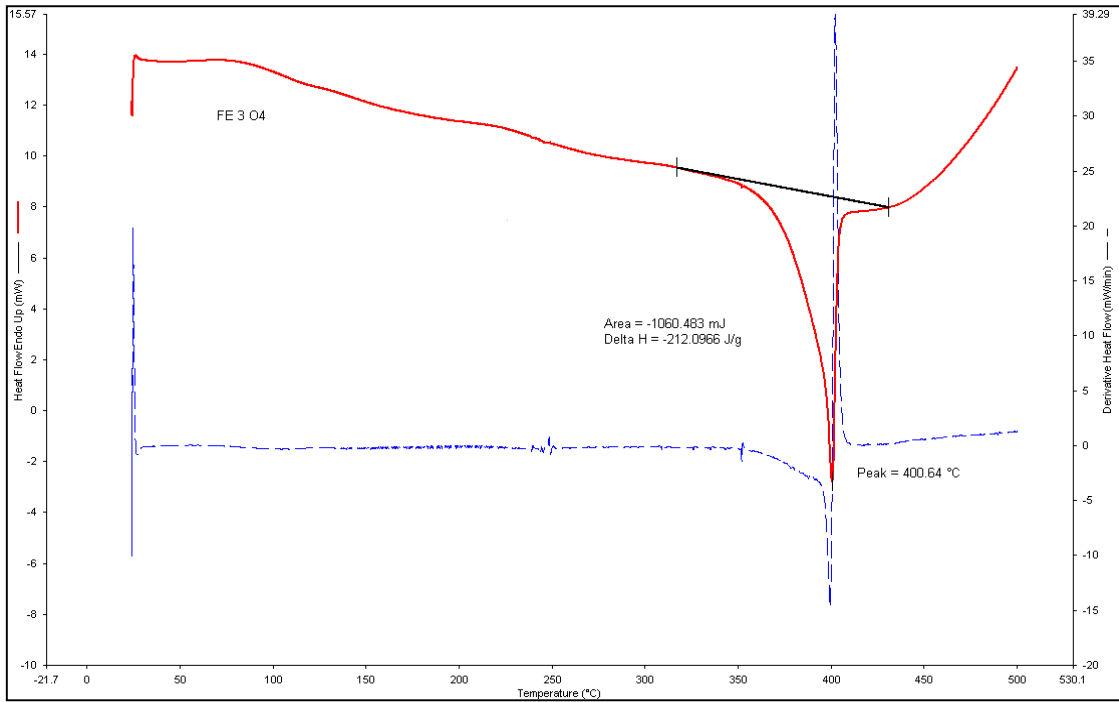
Şekil 4.7. Kitosan kaplı demir oksit nanopartiküllerin (CHT- Fe₃O₄) Termogravimetri Analiz (TGA) spektrumu.



Şekil 4.8. Saf demir oksit (a), CHT- Fe₃O₄ (b), Kitosan (c) Termogravimetri Analiz (TGA) spektrumu.

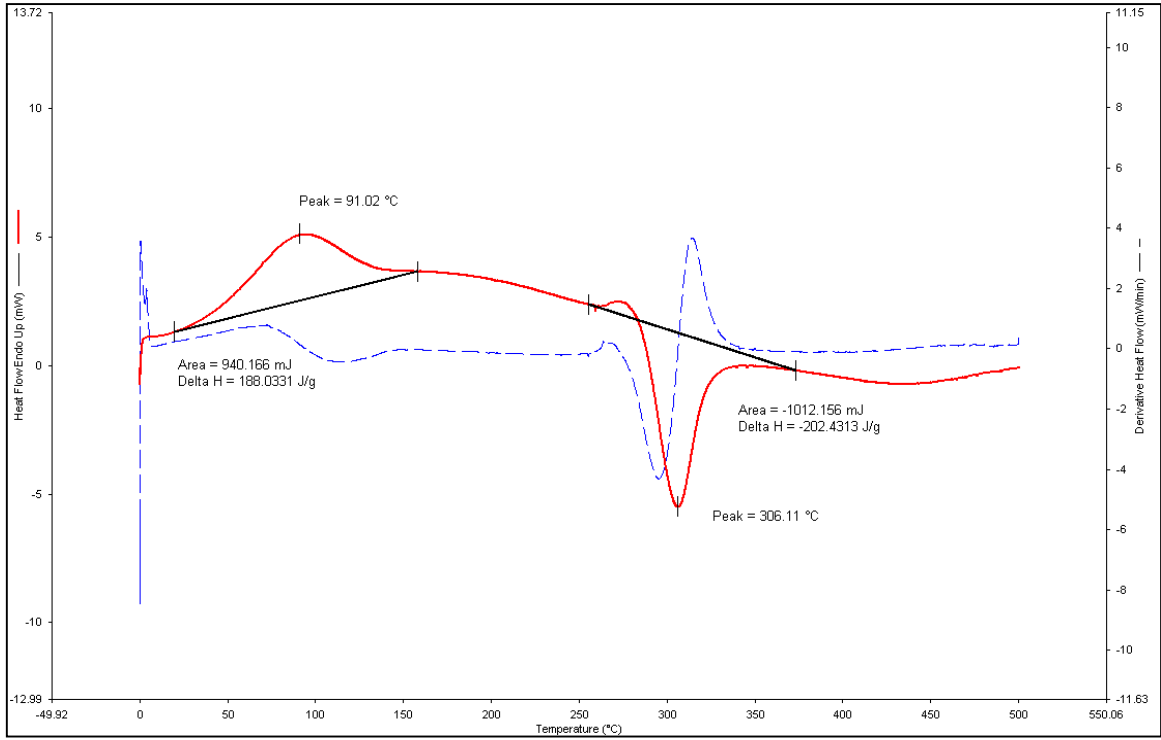
4.1.3. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre Analizi (DSC)

Bu çalışmada sentezlenen Fe_3O_4 nanopartiküllerinin termal özellikleri diferansiyel taramalı kalorimetre analizi ile belirlenmiştir. Şekil 4.9'de gösterildiği gibi Fe_3O_4 nanopartiküllerinde, 100 °C sıcaklığında fiziksel olarak adsorplanmış su yapıdan uzaklaşmaktadır. 250 °C civarında gözlenen ekzotermik pik, Fe_3O_4 nanopartiküllerinin $\gamma\text{-Fe}_3\text{O}_4$ geçişini gösterir. (Lauer vd. (2000) tarafından 300 °C ve üzerinde $\gamma\text{-Fe}_3\text{O}_4$ yapısının başka formlara geçiş sağladığı rapor edilmiştir. Bu çalışmada ise 400 °C'de $\gamma\text{-Fe}_3\text{O}_4$ oksidasyonu gösterilmektedir.

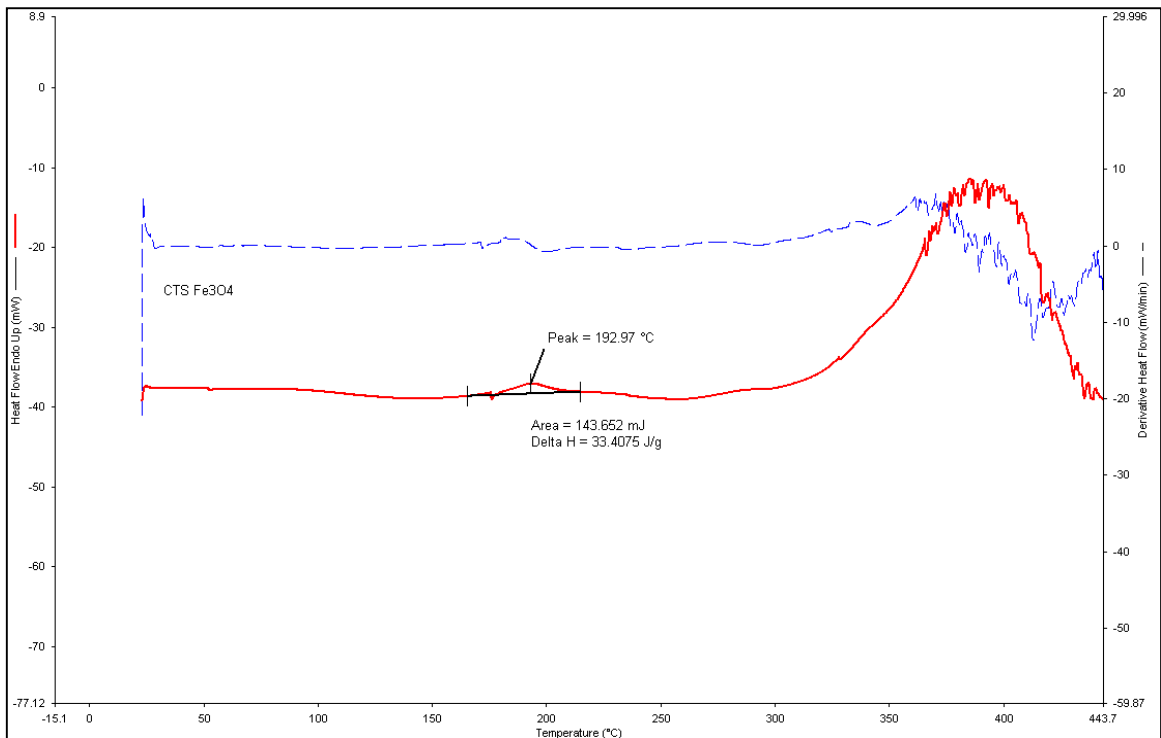


Şekil 4.9. Saf demir oksit (Fe_3O_4) diferansiyel taramalı kalorimetre analizi (DSC) spektrumu.

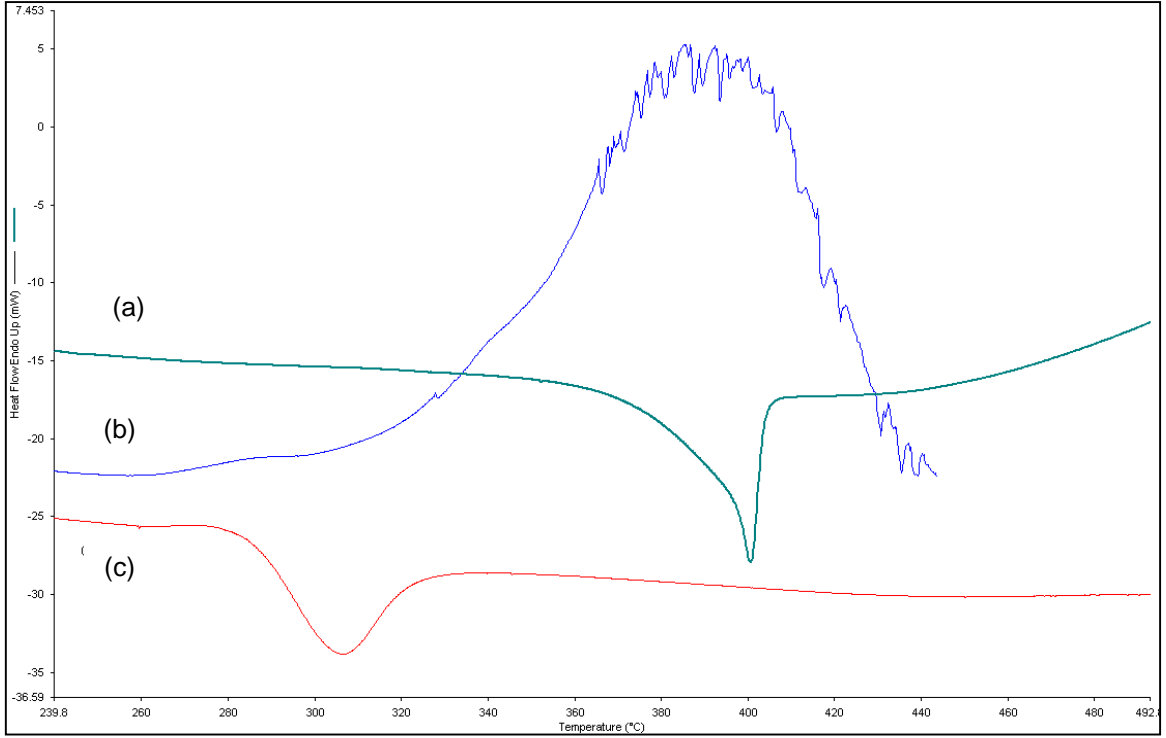
Kitosan kaplı Fe_3O_4 nanopartiküllerin, Şekil 4.11'de görüldüğü gibi adsorplanmış suyun ortamdan uzaklaşmasından kaynaklanan ilk bozunma sıcaklığı 100 °C civarında belirlenmiştir. Bozunma işleminin bir kaç adımda gerçekleşmesinin nedeni yapıda Fe_3O_4 bulunmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca kitosan 300 °C üzerinde (Şekil 4.10), biyopolimer özelliklerinden dolayı bozunmaya başlamaktadır. Termogramdan da görüldüğü gibi kitosan 360 °C de bozunmaya başlamıştır. Kitosanın bozunma sıcaklığında gözlenen bu artış, Fe_3O_4 ' in kitosanın termal kararlılığını artırdığının bir göstergesidir (Şekil 4.12).



Şekil 4.10. Kitosan (CHT) diferansiyel taramalı kalorimetre analiz (DSC) spektrumu.



Şekil 4.11. Kitosan kaplı demir oksit nanopartiküllerin (CHT- Fe₃O₄) diferansiyel taramalı kalorimetre analiz (DSC) spektrumu.

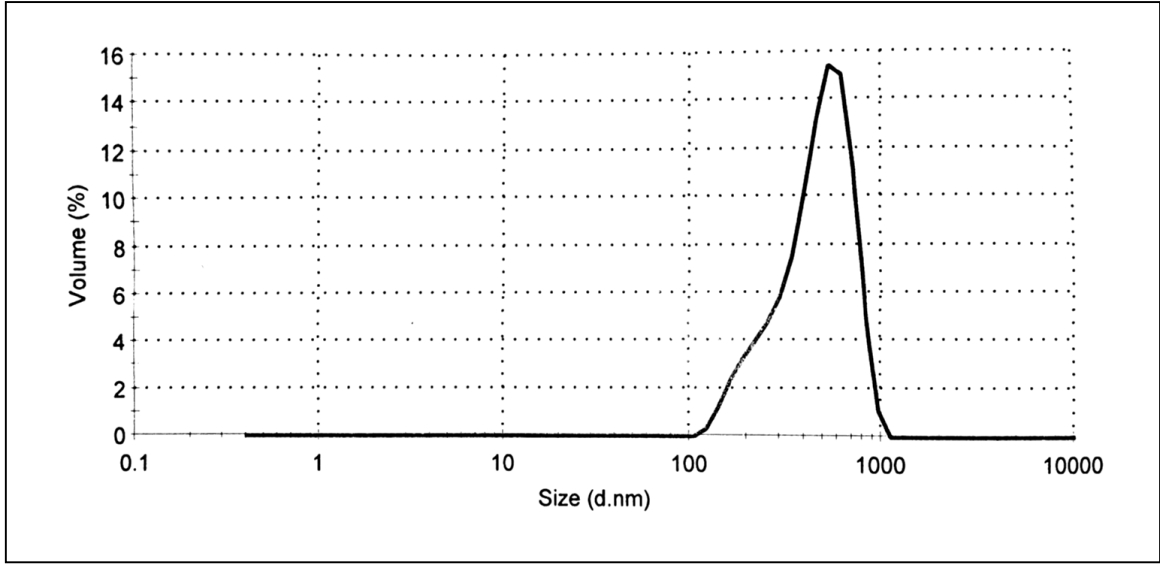


Şekil 4.12. Saf demir oksit (a), CHT- Fe_3O_4 (b), kitosan (c) diferansiyel taramalı kalorimetre analiz (DSC) spektrumu.

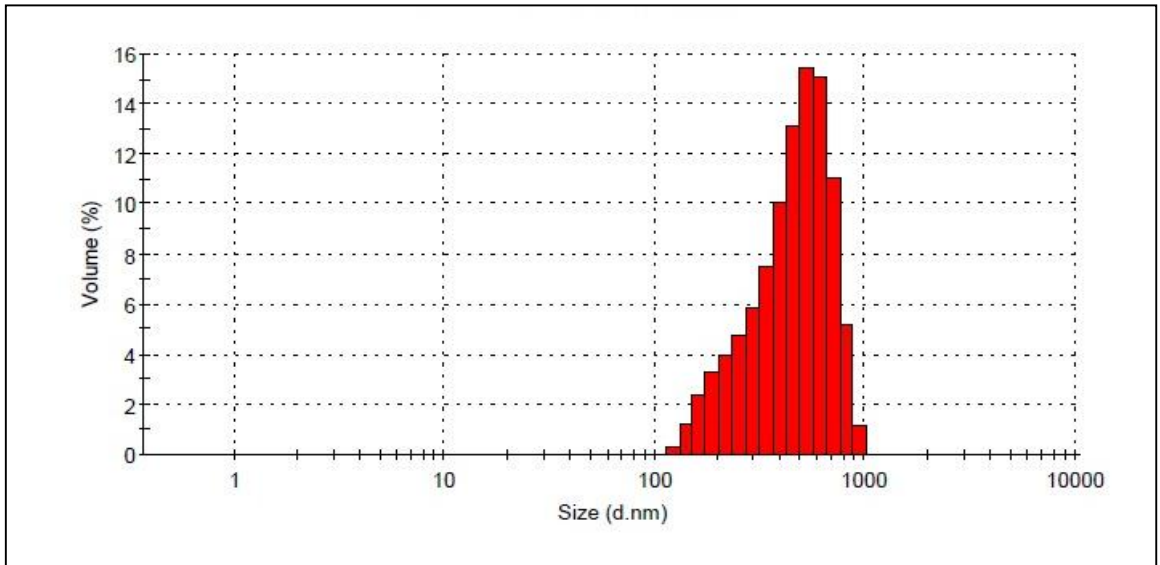
4.1.4. Dinamik Işık Saçılımı Spektrometresi (DLS) Analizi

DLS yöntemi, dispersiyon ortamında hidrodinamik partikül boyutunu ölçtüğü için TEM analizinden farklıdır. DLS analizi için partiküller kurutulmadan ve çözelti halinde analiz edilmiştir. Analiz sırasında nanopartiküllerin bir araya gelerek, aglomerasyon meydana getirdiği gözlenmiştir. Bu nedenle DLS analiz sonuçlarından elde edilen partikül boyutu dağılımı, TEM ve SEM görüntülerinden elde edilen partikül boyutuna göre daha büyük olarak saptanmıştır.

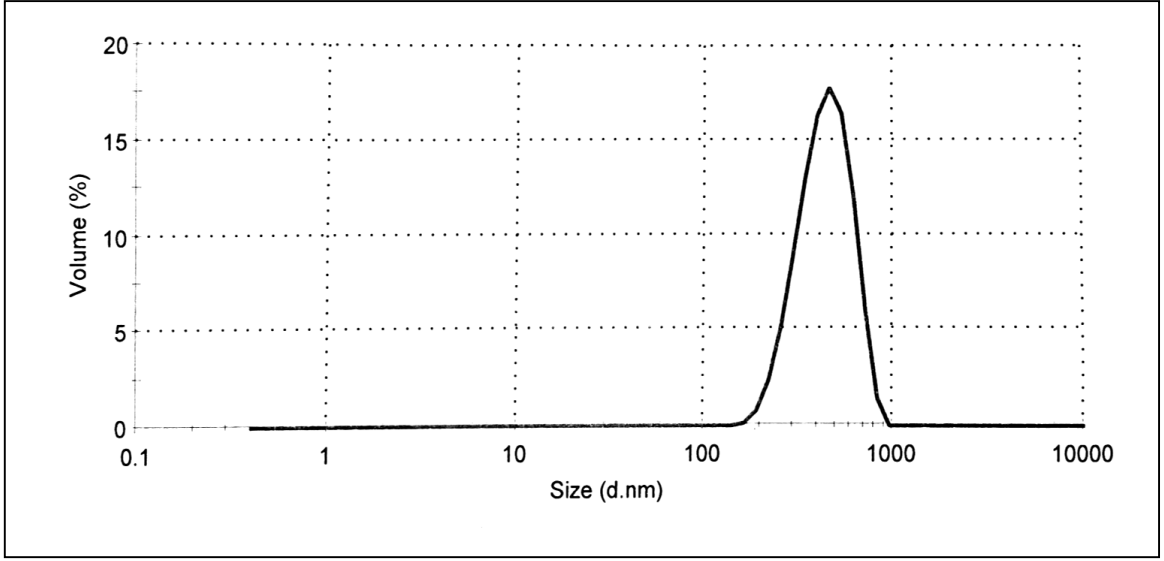
Demir oksit nanopartiküllerin DLS ile ortalama partikül boyutu 413 nm olarak ölçülmüştür (Şekil 4.13 ve Şekil 4.14). Kitosan kaplı demir oksit nanopartiküllerinin ortalama partikül boyutu 395 nm olarak gözlemlendi (Şekil 4.15 ve Şekil 4.16).



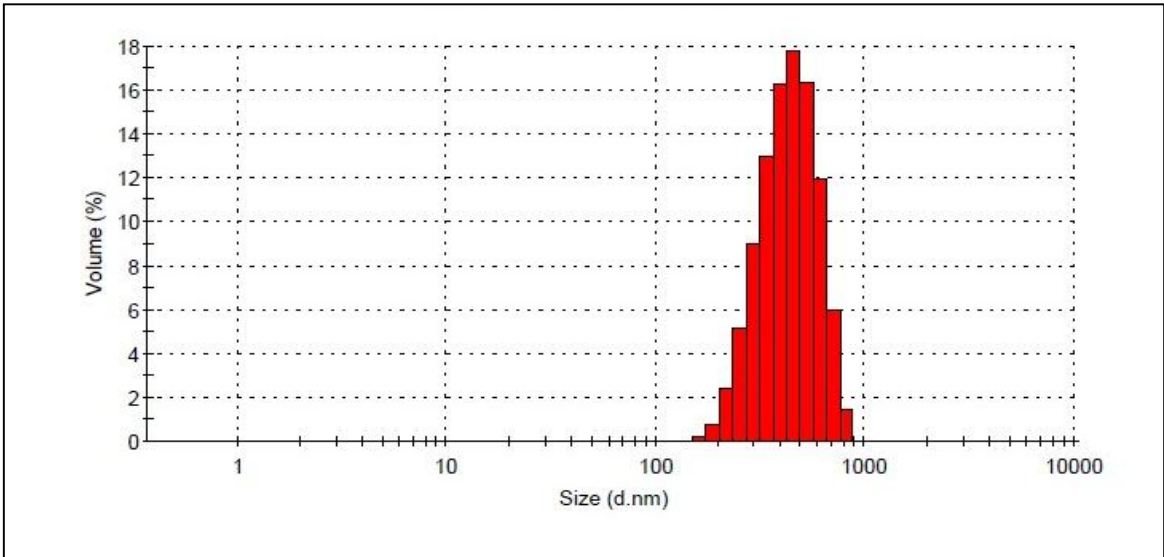
Şekil 4.13. Saf demir oksit (Fe_3O_4) nanopartiküllerin DLS analiz sonuçlarının dağılımı.



Şekil 4.14. Saf demir oksit (Fe_3O_4) nanopartiküllerin DLS analiz çubuk grafik sonuç dağılımı.



Şekil 4.15. Kitosan kaplı demir oksit (CHT-Fe₃O₄) nanopartiküllerin DLS analiz sonuçlarının dağılımı.

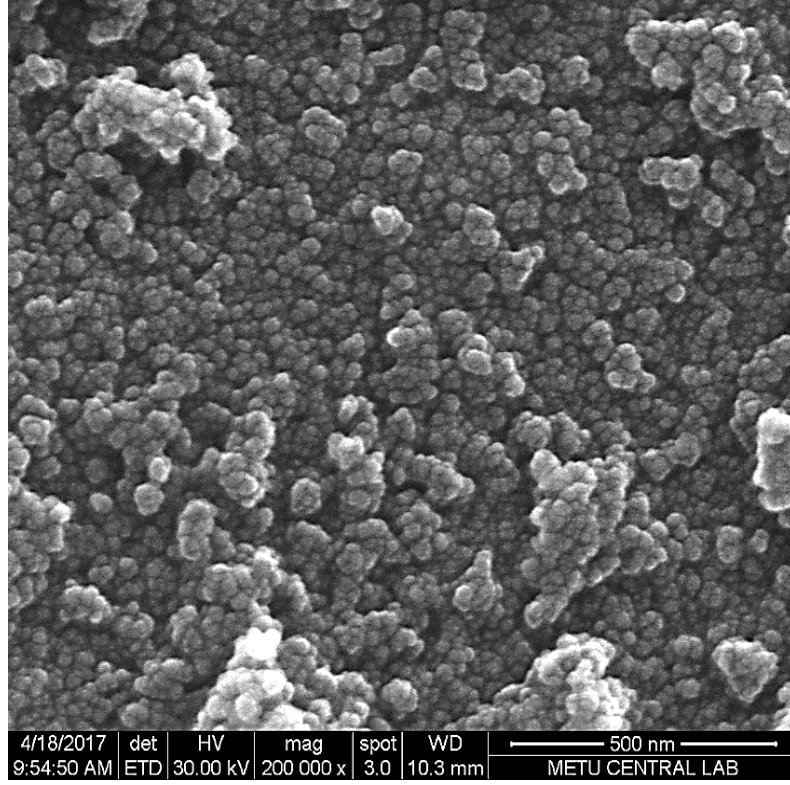


Şekil 4.16. Kitosan demir oksit (Fe₃O₄) nanopartiküllerin DLS analiz çubuk grafik sonuç dağılımı.

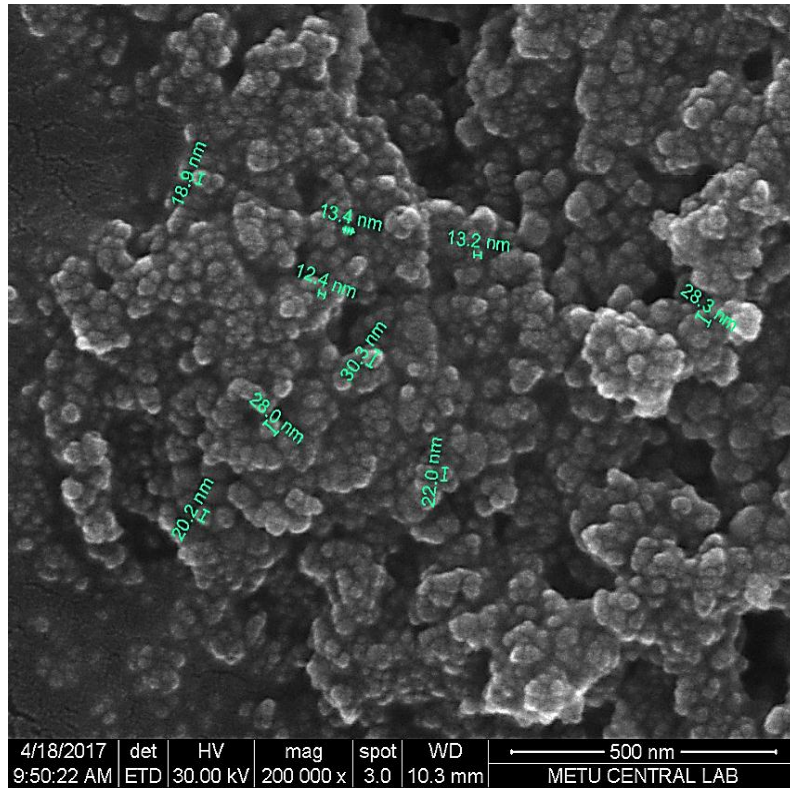
4.1.5. Taramalı Elektron Mikroskobu Analizi (SEM)

Taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizinde, hazırlanan demir oksit nanopartiküllerin morfolojik özellikleri incelendiğinde, elde edilen SEM görüntüleri Sekil 4.17' de sunulmuştur.

Elde edilen SEM görüntülerinde, Fe_3O_4 nanopartiküllerin ortalama boyutlarının yaklaşık 10-30 nm olduğu görülmektedir. SEM görüntülerinde Fe_3O_4 nanopartiküllerin oldukça düzgün ve küresel oldukları görülmektedir. Kitosan kaplı demir oksit (CHT- Fe_3O_4) nanopartiküllerin SEM görüntüleri Sekil 4.18' de sunulmuştur. Kitosan kaplı demir oksit nanopartiküllerin SEM görüntülerinde ortalama boyutlarının yaklaşık 10-20 nm olduğu görülmektedir.

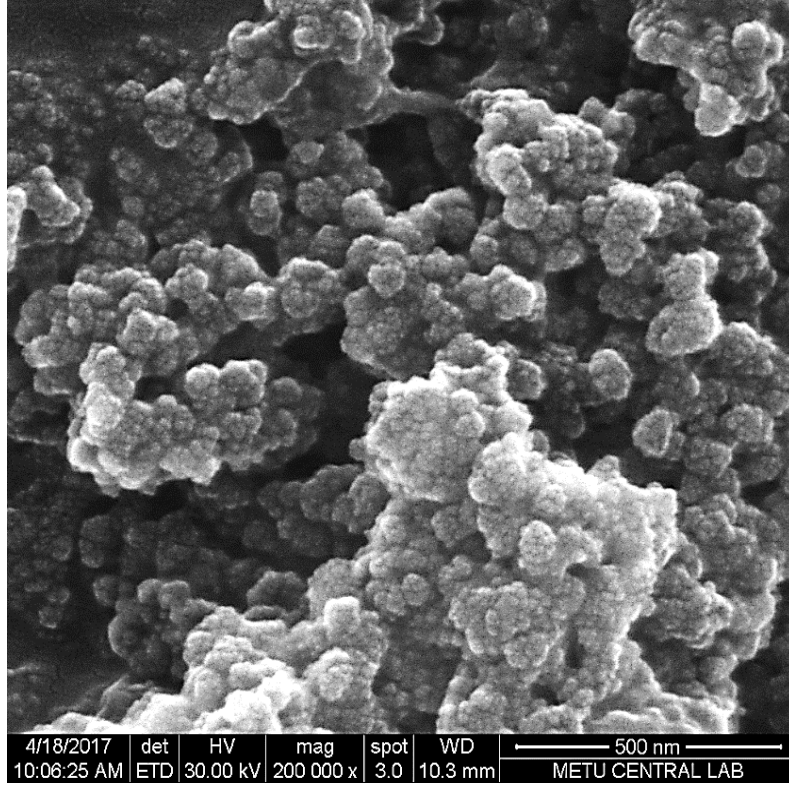


(A)



(B)

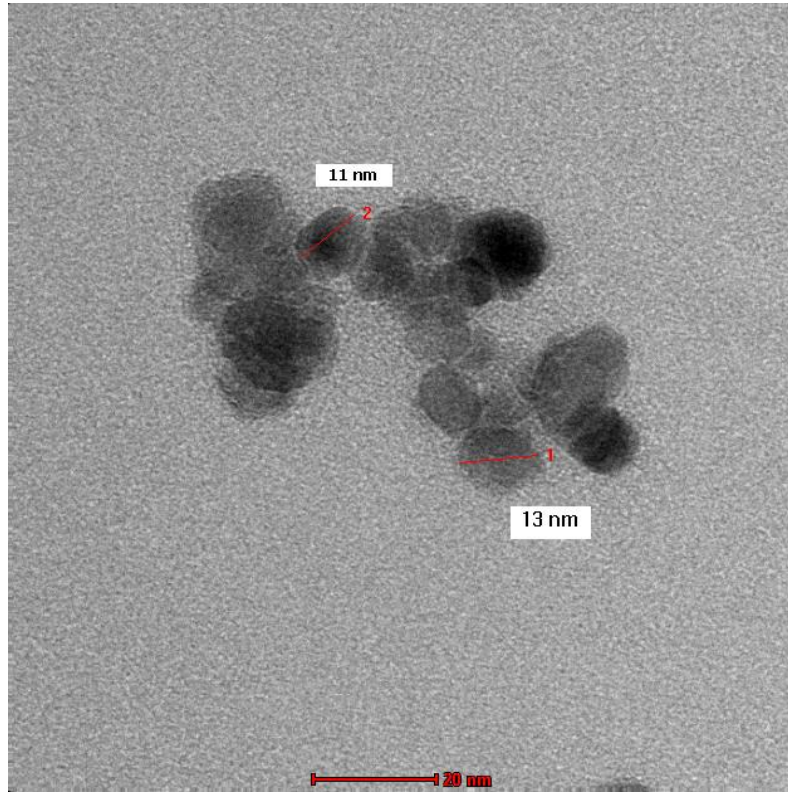
Şekil 4.17. (A) Sentezlenmiş saf manyetik, (B) boyutlandırılmış (Fe_3O_4) nanopartiküllerin SEM görüntüleri.



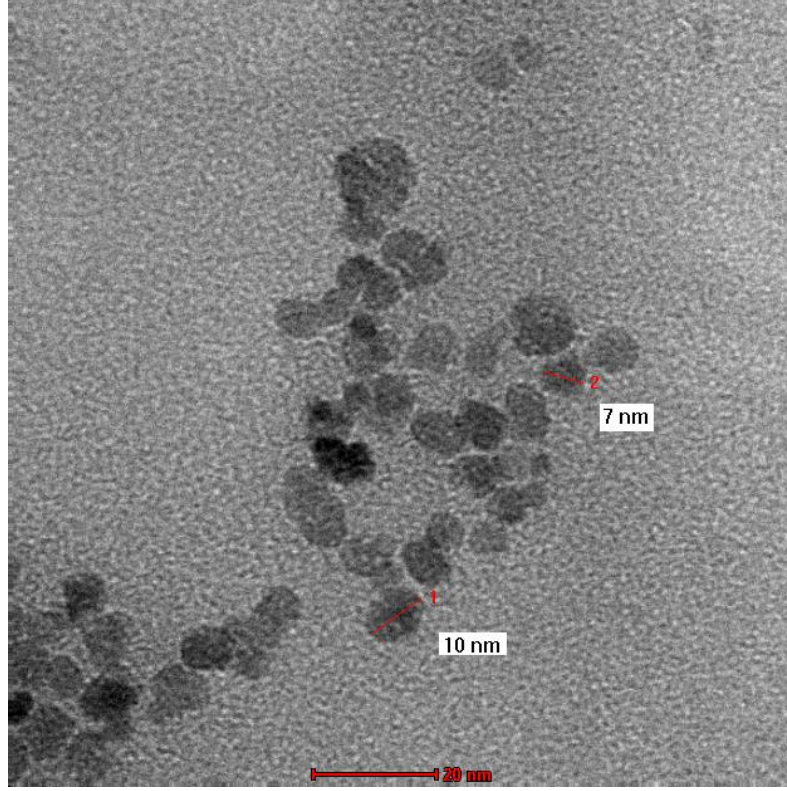
Şekil 4.18. Sentezlenmiş CHT- Fe₃O₄ nanopartiküllerin SEM görüntüleri.

4.1.6. Geçirimli Elektron Mikroskobu Analizi (TEM)

Sentezlenen saf demir oksit ve kitosanla kaplanmış Fe_3O_4 nanopartiküllerin TEM görüntüleri Şekil 4.19' de verilmiştir. Saf demir oksitlerin resimleri, Fe_3O_4 boyut dağılımının belirli bir aralıkta değiştini göstermektedir (Şekil 4.19). Buna karşın, kitosan kaplı demir oksit nanopartiküllerinin (CHT- Fe_3O_4), boyut dağılımı homojenlik göstermektedir ve bunların boyutları saf Fe_3O_4 ' lerden daha küçüktür (Şekil 4.20). Ortalama aplar saf Fe_3O_4 için yaklaşık 10-20 nm ve CHT- Fe_3O_4 için 7-10 nm'dir (Şekil 4.20).



Şekil 4.19. Sentezlenmiş saf manyetik (Fe_3O_4) nanopartiküllerin TEM görüntüleri.



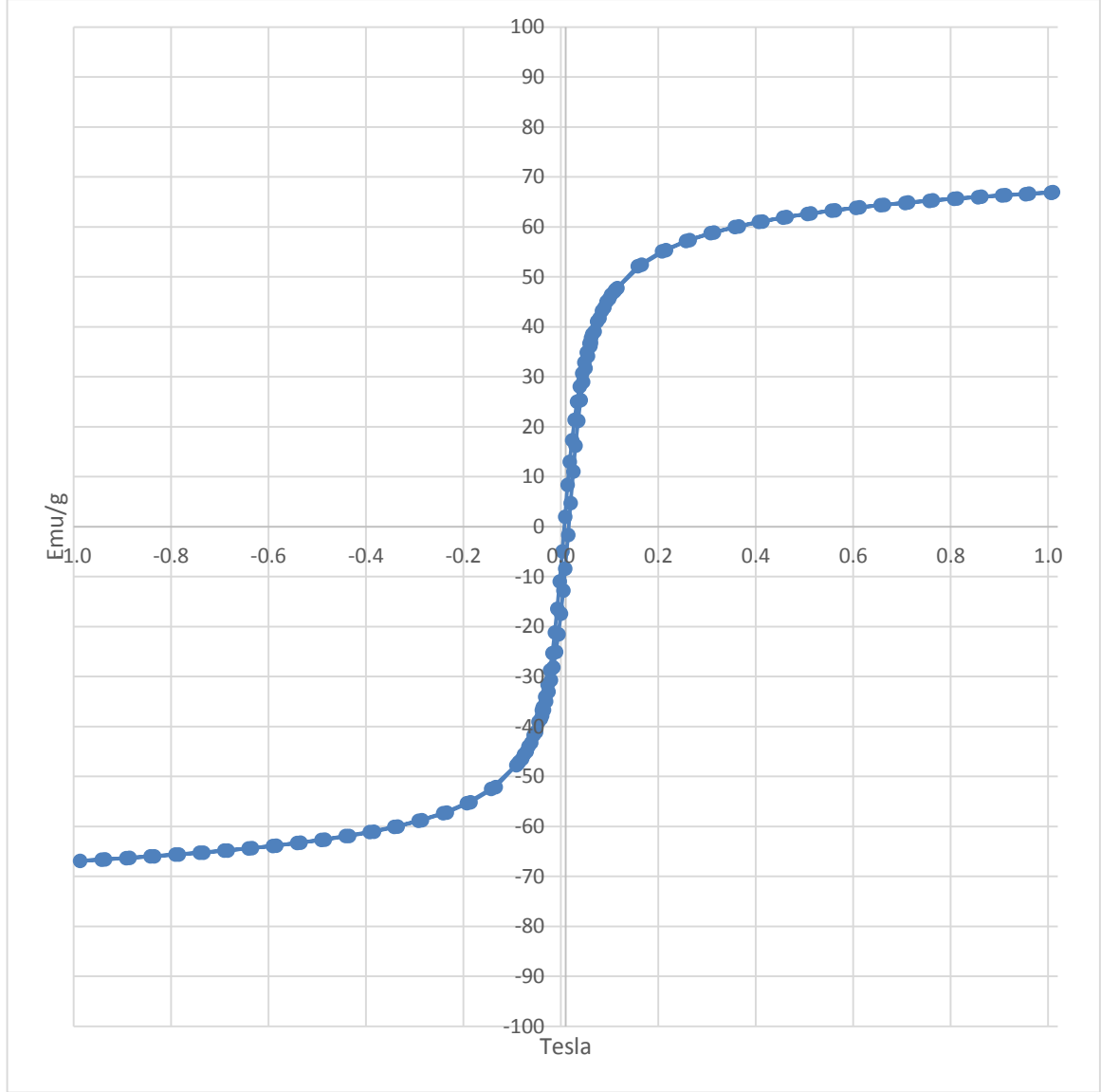
Şekil 4.20. Sentezlenmiş CHT- Fe₃O₄ nanopartiküllerin TEM görüntüleri.

TEM, SEM görüntüleri ile DLS analizleri sonucu elde edilen partikül boyut dağılımları karşılaştırıldığında, partikül boyut dağılımlarında farklılıklar olduğu görülmektedir. Analizler esnasında nanopartiküllerin manyetik özelliklerinden dolayı, çözeltide yığılarak topaklaşmaları, DLS analiz sonuçlarında daha büyük partiküller şeklinde algılanmalarına yol açmaktadır.

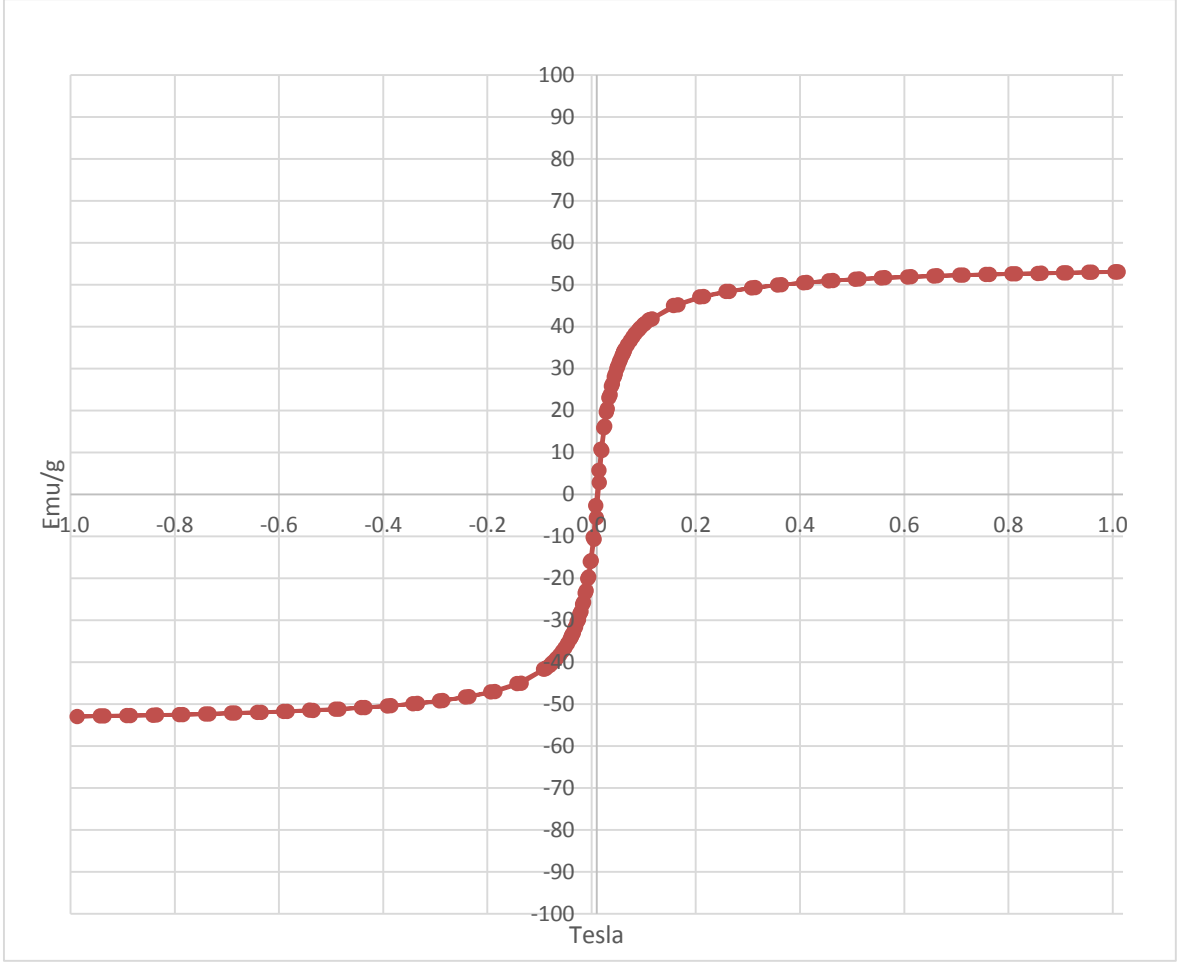
4.1.7. Vibrasyonlu Numune Magnetometre (VSM) Analizi

Sentezlenen saf demir oksit ve kitosan kaplı demir oksit nanopartiküllerin mıknatıslanma özellikleri analiz edildi. Saf demir oksitlerin doymuş mıknatıslanma (Ms) değeri, 67.0 emu/g'dır (Şekil 4.21). VSM ile kitosan kaplı demir oksit nanopartikülleri (Ms) değeri, 53.0 emu/g olarak analiz edildi (Şekil 4.22). Kitosan kaplı demir oksit nanopartiküllerin, demir oksit nanopartiküllerine nazaran boyutlarının azalması nedeniyle Ms değerlerinde bir düşüş gözlemlendi (Şekil 4.23). Sentezlenen süperparamanyetik malzemeler manyetik alana maruz kaldıklarında kolayca mıknatıslanır. VSM ile yapılan ölçümlerde Sentezlenen saf demir oksit nanopartiküllerin ve kitosan kaplı demir oksit nanopartiküllerin süperparamanyetik olduğu kanıtlandı. Bir manyetik alan yokluğunda süperparamanyetik nanopartikül,

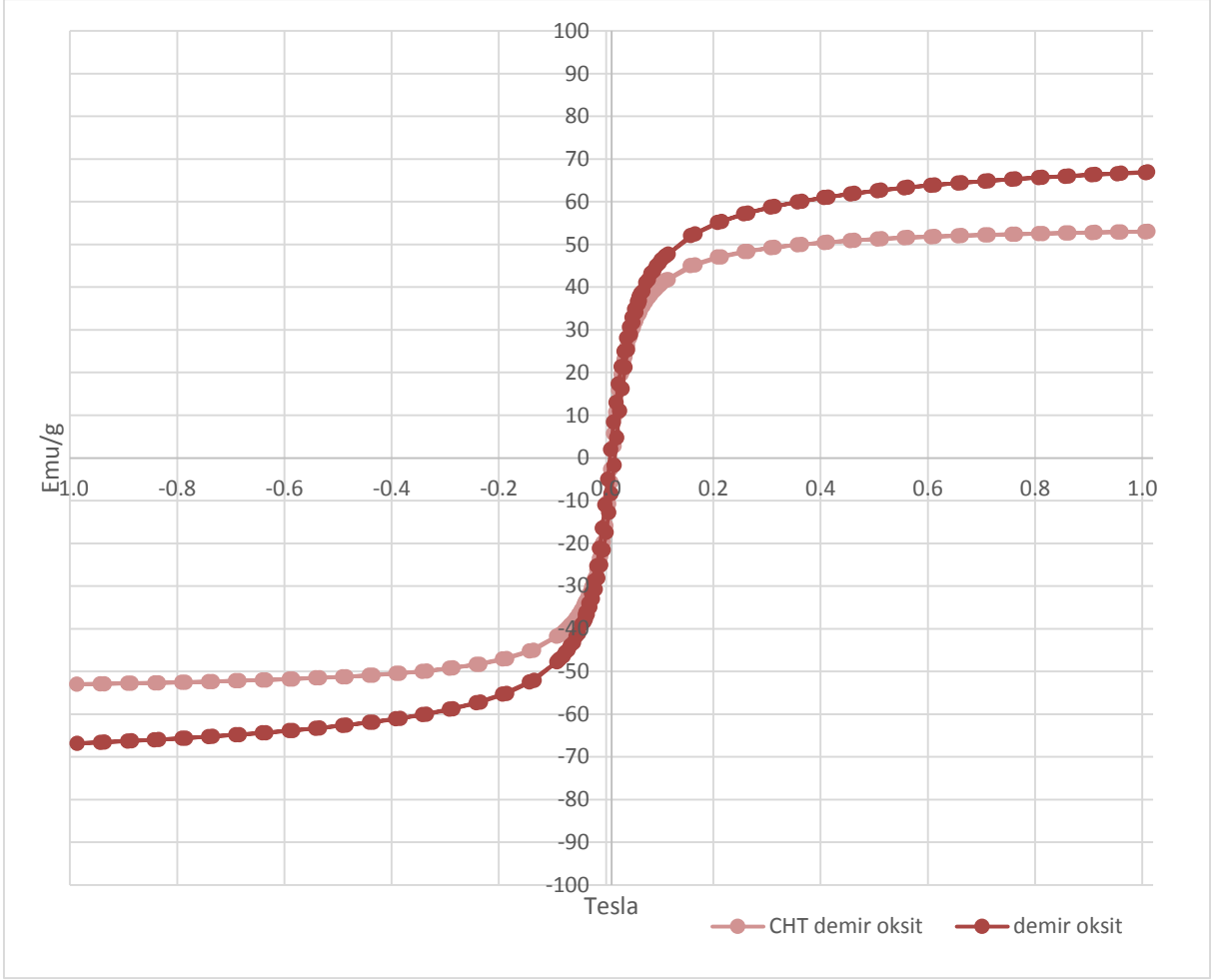
manyetik özellik göstermez. Bu biyomedikal uygulamalarda istenen bir özelliktir. Biyouyumlu kitosan ile stabilize edilmiş bu süperparamanyetik CHT- Fe_3O_4 nanopartiküllerin, biyotıpta birçok potansiyel uygulama alanı bulacağı öngörülmektedir.



Şekil 4.21. Saf demir oksit nanopartiküllerin histerisiz eğrisi.



Şekil 4.22. CHT-Fe₃O₄ nanopartiküllerin histerisiz eğirisi.



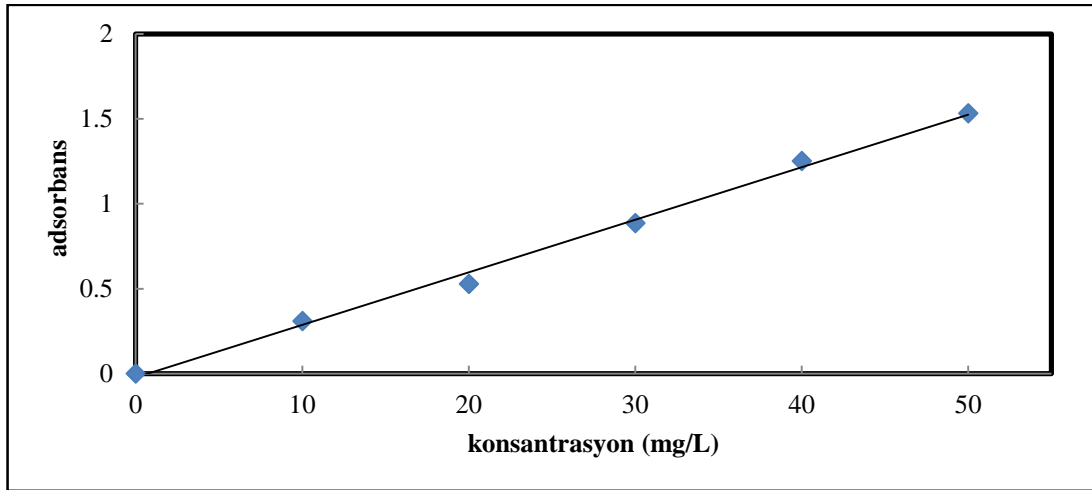
Şekil 4.23. Saf demir oksit ve CHT-Fe₃O₄ nanopartiküllerin histerisiz eğrisinin karşılaştırılması.

4.2. Kitosan Kaplı Demir Oksit Nanopartiküllerin Tetrasiklin Adsorpsiyonunun İncelenmesi

Kitosan kaplı demir oksit nanopartiküllere tetrasiklin adsorpsiyonu, pH' ın, adsorbent konsantrasyonunun, başlangıç tetrasiklin konsantrasyonunun ve temas süresinin fonksiyonu olarak incelenmiştir.

4.2.1. Tetrasiklin Standart Doğrusu

Tetrasiklin standart doğrusu 10 mg/L, 20 mg/L, 30 mg/L, 40 mg/L, 50 mg/L' lik tetrasiklin çözeltilerinin absorbansı 360 nm' de UV spektrofotometresinde ölçülerek oluşturuldu (Şekil 4.24). Ortamda adsorplanmadan kalan serbest tetrasiklinin absorbansı ölçülerek, kalibrasyon eğrisinin eğimine bölünerek konsantrasyon değerleri hesaplandı.

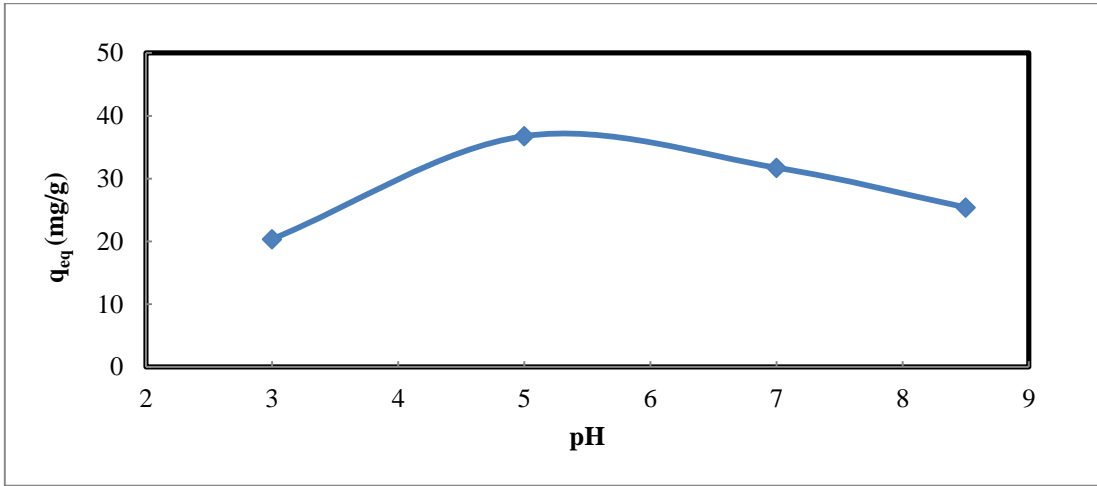


Şekil 4.24. 360 nm'de tetrasiklin standart doğrusu.

4.2.2. CHT- Fe₃O₄, Tetrasiklin Adsorpsiyon Kapasitesine pH Etkisi

Tetrasiklin çözeltisinin pH değerinin değişikliği, sadece CHT-Fe₃O₄ nanopartiküllerinin fonksiyonel gruplarının protonlanma- deprotonlanma geçişini etkilemez, aynı zamanda çözeltinin pH değerine bağlı olarak tetrasiklinin farklı merkezlerinde farklı yüklerle sonuçlanabilir. Tetrasiklinin pka değerleri, pka₁, pka₂, pka₃ sırasıyla 3.30, 7.70 ve 9.70 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada, CHT- Fe₃O₄ adsorpsiyon kapasitesine, pH' nın etkisi, manyetik nanopartiküllerin yüzey yüküne ve tetrasiklinin pka değerlerine bağlı olarak pH 3.0, 5.0, 7.0 ve 8.5' da incelenmiştir.

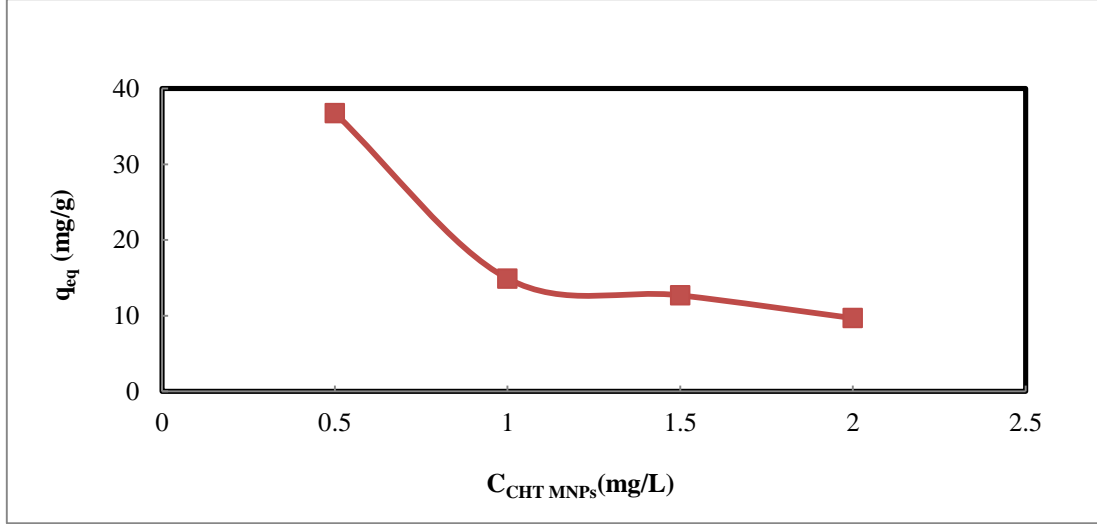
Çözelti pH'ı 3.3' ün altında olduğunda, tetrasiklin dimetil amonyum grubunun protonlanmasından dolayı katyon (TCH_3^+) olarak çözeltide bulunur. Çözelti pH'ı 3.3 ve 7.7 aralığında ,fenolik diketon kısmında proton kaybına bağlı olarak çift iyonlu (TCH_2^0) hal alır. Çözelti pH'ı 7.7 den büyük olduğunda, trikarbonil sistemi ve fenolik diketon kısmının proton kaybı nedeniyle anyon (TCH^- or TC^{2-}) halinde olur. Tetrasiklin çözeltinin pH'ı , pka_1 ve pka_2 arasında olduğunda, tetrasiklin moleküllerinin tamamına yakını net elektrik yükü taşımaz ve amfoterik iyondur. CHT nanopartiküllerinin pka değeri 6.20 dir, pH 5.0' in altında, aktif merkezlerin %90' ı protonlanmış hale gelir. Çözeltinin pH değeri 5.0'den 3.0'e düştüğünde, CHT- Fe_3O_4 nanopartiküllerinin adsorpsiyon kapasiteleri azalmıştır. En yüksek tetrasiklin adsorpsiyon denge kapasitesi pH 5.0' de elde edilmiştir. pH 5.0 den 8.5 yükseldiği zaman, tetrasiklin nötral veya çift iyonluyken, negatif yüklü hale gelir. Tetrasiklin ve CHT- Fe_3O_4 benzer yükler arasındaki elektrostatik itme gücü, küçük pH' larda (pozitif-pozitif) veya büyük pH' larda (negatif-negatif) olduğundan dolayı, orta pH' larda elektrostatik çekim gücü maksimuma ulaşacaktır (Raeiatbin ve Açikel, 2016). CHT- Fe_3O_4 birim ağırlığı başına adsorplanan tetrasiklin miktarı ve çözeltideki adsorplanmadan kalan tetrasiklin arasındaki adsorpsiyon dengesi 24 saatte kurulur. CHT- Fe_3O_4 birim ağırlığı başına adsorplanan maksimum tetrasiklin miktarı ve adsorpsiyon verimliliği pH 5.0' de, 20 mg/L başlangıç tetrasiklin konsantrasyonu ve 0.5 g/L adsorbent miktarında 36.77 mg/g ve % 85.6 olarak bulundu (Şekil 4.25). pH 3.0' de CHT- Fe_3O_4 'lerin birim ağırlığı başına adsorbe edilen tetrasiklin miktarı ve adsorpsiyon verimliliği sırasıyla 20.37 mg/g ve % 50.6 olarak bulunmuştur.



Şekil 4.25. CHT- Fe_3O_4 'lerin birim ağırlığı başına dengede adsorbe edilen tetrasiklin miktarının pH ile değişimi. ($C_{TC,i} = 20$ mg/L, Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L).

4.2.3. Adsorbant Konsantrasyonunun CHT- Fe_3O_4 'lerine Tetrasiklin Adsorpsiyonu Üzerine Etkisi

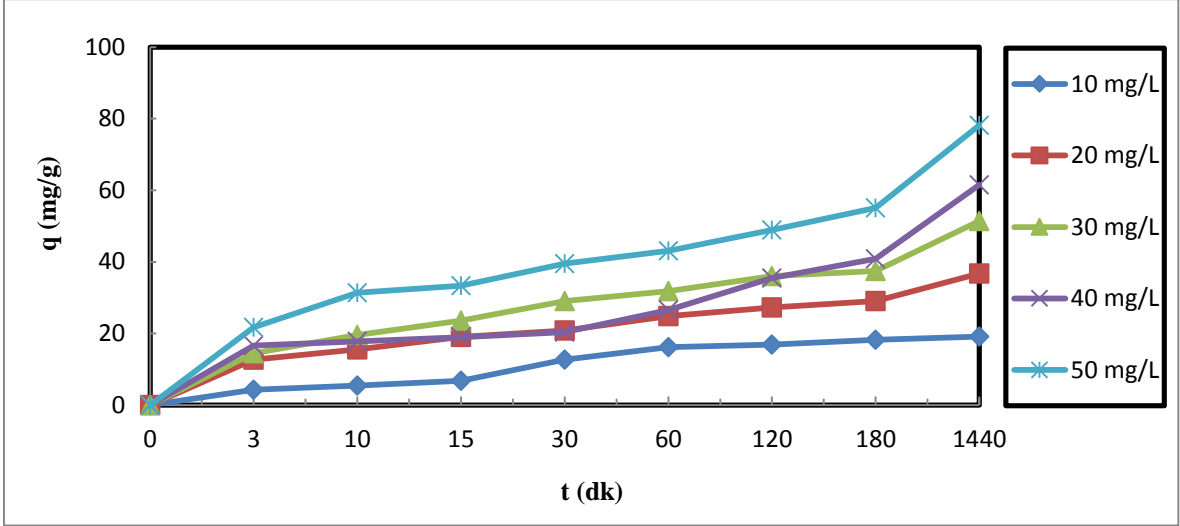
CHT- Fe_3O_4 'lerin konsantrasyonu 0.5 g /L'den 2.0 g / L'ye artırıldığında, CHT- Fe_3O_4 'lerin birim ağırlığı başına adsorbe edilen tetrasiklin miktarı azalmıştır (Şekil 4.26). Adsorbent dozu arttıkça q_{eq} ' da meydana gelen azalma, birkaç faktörün karmaşık etkileşiminden kaynaklanmakla beraber, üç ana faktör olabilir. Birincisi, CHT- Fe_3O_4 agregalarının (topakçıklarının) daha yüksek adsorbent dozajlarında oluşması ve aktif adsorpsiyon alanının azalması eğilimine atfedilebilir. İkincisi, yüksek sorbent konsantrasyonlarında adsorpsiyon hızı azalır ve bu nedenle dengeye ulaşmak için daha fazla zaman gerekir. Son olarak, sorbent konsantrasyonundaki artış ile sorbent nanopartiküllerinin çarpışması sonucunda adsorbe edilen tetrasiklinin, CHT- Fe_3O_4 'lerden desorpsiyon miktarı artar ve çok katmanlı adsorpsiyon potansiyeli azaltılır.



Şekil 4.26. Adsorban konsantrasyonu ile dengede CHT- Fe_3O_4 'lerin birim ağırlığı başına adsorbe edilen tetrasiklin miktarının değişimi ($C_{\text{TC},i} = 20$ mg/L, $\text{pH}=5.0$).

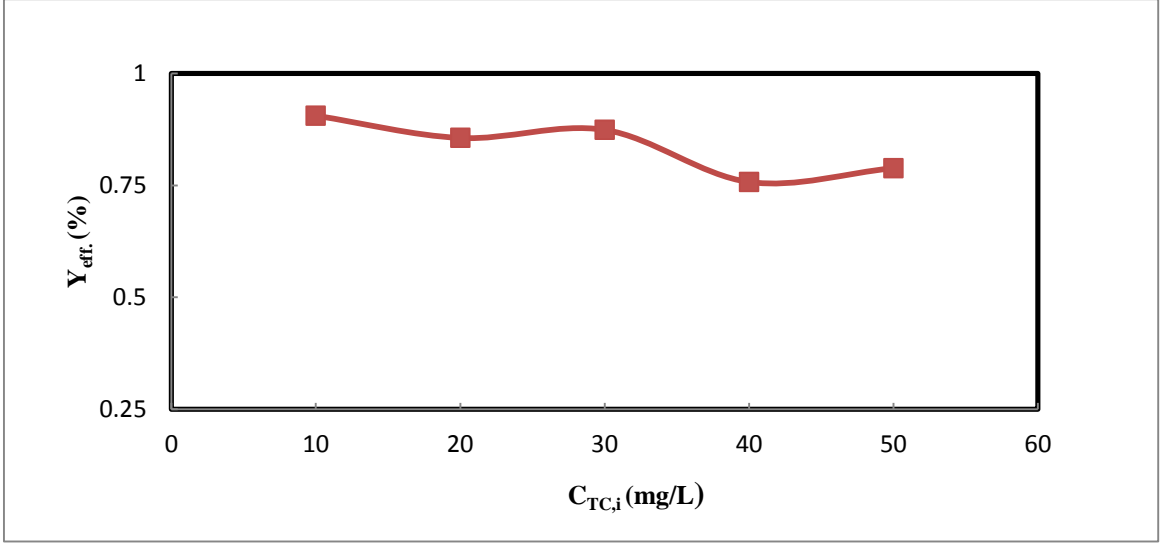
4.2.4. CHT- Fe_3O_4 ile Tetrasiklin Adsorpsiyonunda, Başlangıç Tetrasiklin Konsantrasyonu ve Temas Süresinin Etkisi

CHT- Fe_3O_4 'in tetrasiklin adsorpsiyon kapasitesi üzerine, başlangıç tetrasiklin konsantrasyonu ve temas süresinin, pH 5.0'de ve 0.5 g/L adsorbant miktarında etkisi Şekil 4.27'de gösterilmiştir. CHT- Fe_3O_4 adsorpsiyon kapasitesinde, temas süresi 0-15 dakikaya yükseldiğinde artış gözlemleniyor. CHT- Fe_3O_4 adsorpsiyon denge kapasitesinin %80' inden fazlasına 150 dakikalık temas süresinde ulaşılmıştır. 24 saatin sonunda, CHT- Fe_3O_4 adsorpsiyon kapasitesi sabit kaldı ve çözelti içinde CHT- Fe_3O_4 nanopartiküllerin birim ağırlığı başına adsorplanan tetrasiklin ve adsorplanmayan tetrasiklin konsantrasyonu arasında denge kurulmuştur. CHT- Fe_3O_4 'in, tetrasiklin adsorpsiyon kapasitesinin 15 dakika içinde hızlı artış göstermesinin nedenini başlangıçta tamamen boş olan adsorpsiyon merkezlerinin kullanılabilirliğidir. 15 dakikadan sonra CHT- Fe_3O_4 'in boş adsorpsiyon merkezleri yavaş yavaş tetrasiklin molekülleri tarafından doldurulur ve adsorpsiyon hızı yavaşlar. Adsorpsiyon dengesine ulaşmak için tüm adsorpsiyon deneyleri 24 saat süre ile gerçekleştirildi.



Şekil 4.27. CHT- Fe_3O_4 ile tetrasiklin adsorpsiyonunda, birim sorbent ağırlığı başına adsorplanan tetrasiklin miktarının, başlangıç tetrasiklin konsantrasyonu ve temas süresi ile değişimi (Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L, pH= 5.0).

Başlangıç tetrasiklin konsantrasyonu, 10 mg/L den 50 mg/L'ye yükseltildiği zaman, CHT- Fe_3O_4 birim ağırlığı başına adsorplanan tetrasiklin miktarı, 19.16 mg/g' den 78.11 mg/g' e artmıştır. Başlangıç tetrasiklin konsantrasyonunun artışı ile, CHT- Fe_3O_4 yüzeyinde ve tetrasiklin çözeltisi arasındaki büyük konsantrasyon farkı, güçlü bir kütle transfer itici gücüne ve çözeltiden daha fazla tetrasiklin transferine neden olabilir (Şekil 4.28). Yüksek başlangıç tetrasiklin konsantrasyonlarında, CHT- Fe_3O_4 ve tetrasiklin molekülleri arasındaki temas imkanının artmasıyla birlikte, adsorpsiyon hızı ve kapasitesi artar. Başlangıç tetrasiklin konsantrasyonu, 10 mg/L' den 50 mg/L'ye yükseltildiği zaman, pH 5.0'de adsorpsiyon verimliliği, %90.5 den %78.8'e düşmüştür.



Şekil 4.28. Başlangıç tetrasiklin konsantrasyonundaki artış ile CHT-Fe₃O₄ nanopartiküllerin tetrasiklin adsorpsiyon verimliliğinin değişmesi (Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L, pH= 5.0).

4.2.5. CHT-Fe₃O₄ ile Tetrasiklin Adsorpsiyonunun Langmuir ve Freundlich Adsorpsiyon Modellerine Uyumunun İncelenmesi

Denge adsorpsiyon izotermi sıvı fazdaki tetrasiklin konsantrasyonuna karşı katı fazdaki tetrasiklin miktarının grafiğe geçirilmesi ile elde edilir. Adsorpsiyon dengesini belirtmek için, sabit sıcaklıkta dengede çözültide kalan çözünen derişimine karşı adsorbentin birim ağırlığında adsorbe edilen çözünen miktarının değişimi izlenerek adsorpsiyon izotermi adı verilen eğriler elde edilir. Fiziksel ve kimyasal adsorpsiyonlarda, dengeyi belirlemek amacıyla Langmuir, Freundlich izoterm modelleri kullanılarak analiz edilir.

Langmuir izotermi, katı yüzeyinden uzaklaşıldığında moleküller arası (katı, sıvı veya gaz) etkileşim kuvvetleri zayıfladığından, adsorplanan tabakanın bir molekül kalınlığında olduğu temeline dayanır. Adsorbent yüzeyinde aynı enerjiye sahip belirli sayıda aktif bölge bulunduğu ve adsorpsiyonun tersinir olduğu varsayımlarına dayanır. Yüzeye adsorpsiyon hızı, yüzeyden moleküllerin desorpsiyon hızına eşit olduğunda dengeye ulaşılır. Langmuir izotermi tek tabakada adsorpsiyon olduğunu ve yüzeyin homojen olduğunu kabul eden bir izotermdir. Bu homojen yüzeyi denge anına kadar doldurur. Denge anında maksimum adsorplama miktarına ulaşılmış olunur (Langmuir, 1916).

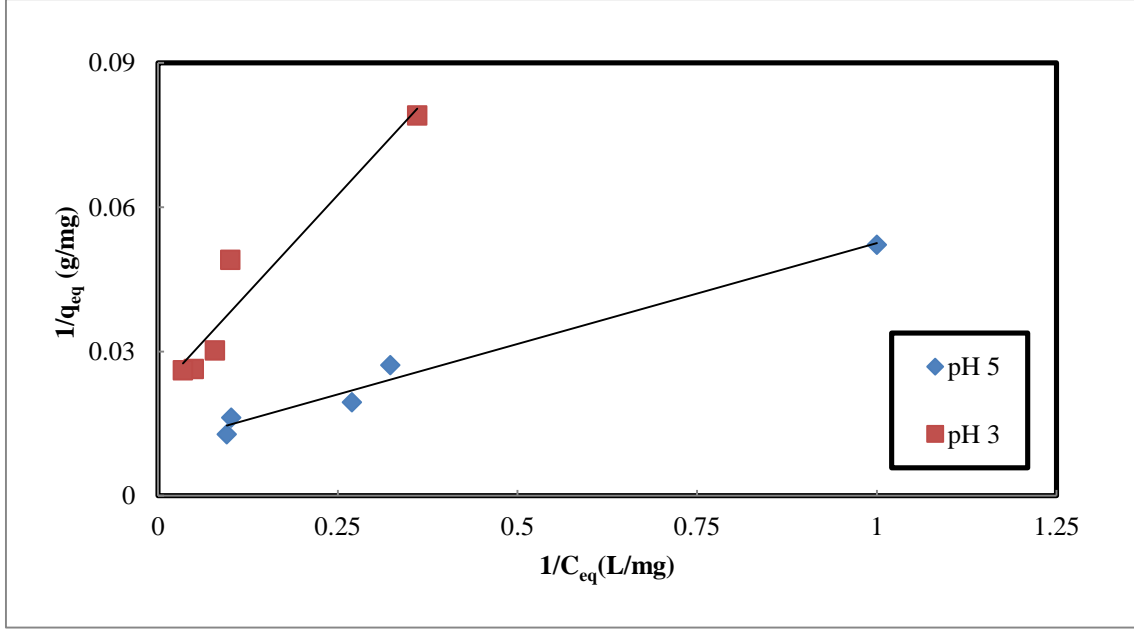
Langmuir izotermi çözünen ve adsorban arasında güçlü spesifik bir etkileşim olduğunda uygulanabilmektedir. İyon değiştirme ve afinite türü adsorpsiyonlar genellikle Langmuir izotermi izlemektedir. Bu izoterm adsorpsiyon bölgelerinin çözünen molekülleri ile doyurulmasını öngörmekte ve tek-tabaka oluşumunu göstermektedir. $q_{eq\ max}$ ve K sabitlerdir, K , C_{eq} nin biriminin tersini almaktadır, Q° ise q_{eq} ile aynı birime sahiptir. K ve Q° deneysel olarak belirlenmektedir.

Freundlich eşitliği adsorban yüzeyinde adsorplanan miktarının üstel bir fonksiyon olduğu eşitliktir (Freundlich,1907). Freundlich izotermi yaklaşımlara dayanmakta ve Langmuir adsorpsiyon izotermelerinin dağılımları toplamı olarak düşünülmektedir.

Freundlich izoterm modeli pH 3.0 ve pH 5.0'de CHT-Fe₃O₄'ün tetrasiklin denge adsorpsiyon verilerini yeterince uygun bir şekilde temsil etmekle beraber, adsorpsiyon izotermeleri Langmuir modeline daha iyi bir uyum göstermektedir. Tetrasiklin adsorpsiyonu CHT-Fe₃O₄ üzerinde belirli merkezlerde gerçekleşir. CHT-Fe₃O₄ tek tabakalı adsorpsiyon ile tetrasiklin için sınırlı kapasiteye sahiptir. Tetrasiklin adsorpsiyonu doygunluk kinetiği göstermektedir, bu doygunluk noktası dengede daha fazla adsorpsiyon olmadığı noktada gerçekleşir. CHT-Fe₃O₄ yapısal olarak homojendir, böylece tüm merkezler benzer ve enerji olarak eş değerdir. Bir tetrasiklin molekülü bir merkezi kapladığında, diğer tetrasiklin moleküllerinin yüzeye tutunmaya çalışmalarını etkilemez. Adsorpsiyon parametreleri pH 3.0 ve pH 5.0'de, Freundlich ve Langmuir modellerinin her ikisi için de hesaplanmıştır. Langmuir izotermi'nin y-ekseni ile kesişme noktasından hesaplanan Q° , tam bir tek tabaka oluşturmak için adsorban birim ağırlığı başına adsorplanan miktardır (mg/g). Q° CHT-Fe₃O₄ yüzeyi tetrasiklin ile doyduğundaki adsorpsiyon kapasitesini temsil eder. Langmuir sabiti K , adsorpsiyon enerjisi ile ilgili bir sabittir (Şekil 4.29). Büyük K değeri, kuvvetli bağlanmaya işaret eder. K 'nın değeri ne kadar büyükse, sabit sıcaklıkta ve sabit C_{eq} miktarında fraksiyonel yüzey kaplaması o kadar büyüktür. En yüksek Q° ve K değeri pH 5.0' de sırasıyla 94.340 (mg/g) ve 0.253 (L/mg) olarak tespit edilmiştir (Çizelge 4.3).

Freundlich izoterminde, y-ekseni ile kesişme noktasından hesaplanan K_f , adsorbent adsorpsiyon kapasitesinin bir göstergesidir; $1/n$ eğimi adsorpsiyon kapasitesi üzerinde konsantrasyonun etkisini gösterir ve adsorpsiyon şiddetini temsil eder. $n > 1$ veya $1/n < 1$ olursa adsorpsiyon istenilen düzeydedir. Freundlich adsorpsiyon modelinden hesaplanan, n değeri sıfıra ne kadar yakın olursa, sistem

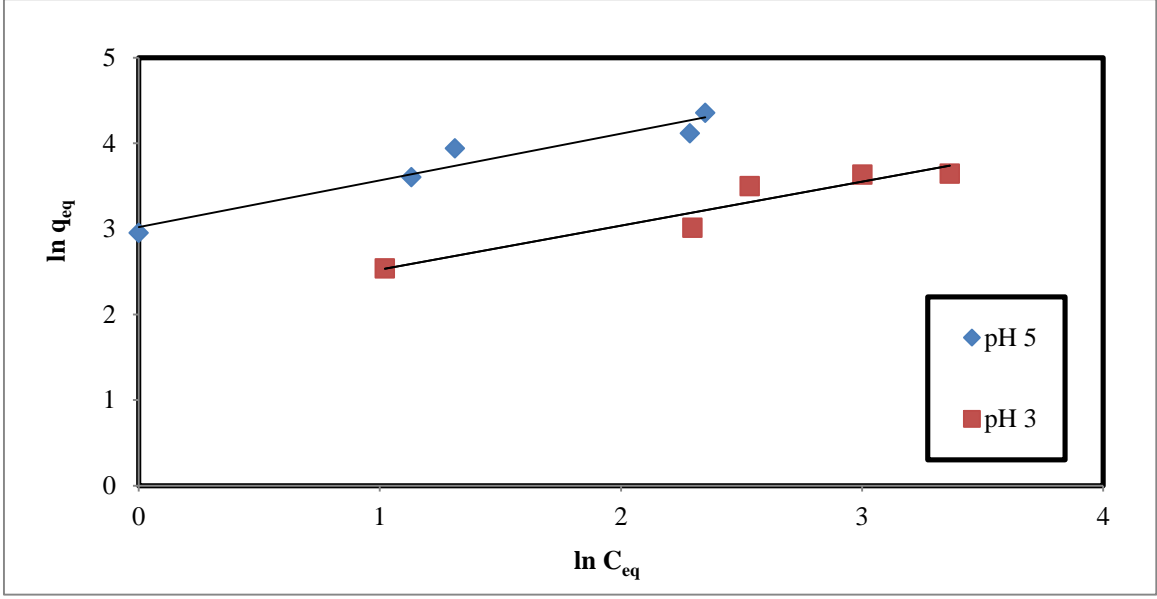
o derece heterojendir. Yüksek n değeri, CHT-Fe₃O₄ ' in tetrasiklin adsorpsiyonunda Langmuir varsayımlarını doğrulayarak, homojen bir sistem olduğunu gösterir (Şekil 4.30). En yüksek K_f değeri pH 5.0'de 20.497 mg^(1-1/n).g⁻¹.L⁻ⁿ olarak bulunmuştur (Çizelge 4.4).



Şekil 4.29. Farklı pH değerlerinde CHT-Fe₃O₄ nanopartiküller üzerinde tetrasiklin adsorpsiyonu için elde edilen Langmuir adsorpsiyon izotermi (Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L).

Çizelge 4.3. Farklı pH değerlerinde CHT-Fe₃O₄ nanopartiküller üzerinde tetrasiklin adsorpsiyonu için elde edilen Langmuir adsorpsiyon sabitleri (Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L).

pH	K (L/mg)	Q° (mg/g)	R ²
3.0	0.135	45.662	0.912
5.0	0.253	94.340	0.980



Şekil 4.30. Farklı pH değerlerinde CHT-Fe₃O₄ nanopartiküller üzerinde tetrasiklin adsorpsiyonu için Freundlich adsorpsiyon izotermi (Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L).

Çizelge 4.4. Farklı pH değerlerinde CHT-Fe₃O₄ nanopartiküller üzerinde tetrasiklin adsorpsiyonu için Freundlich adsorpsiyon sabitleri (Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L).

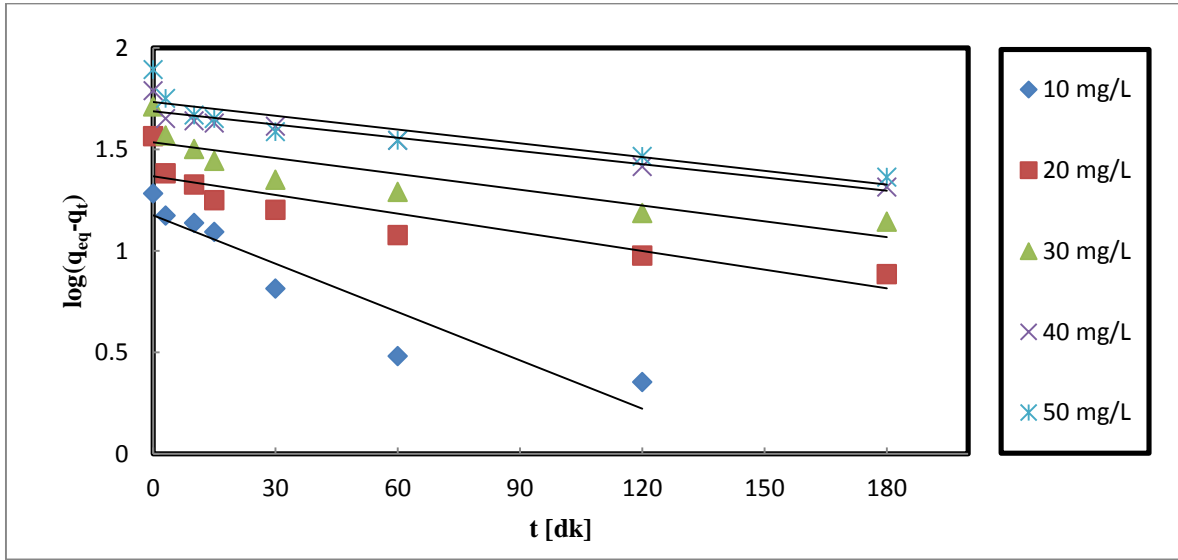
pH	K _f	1/n	n	R ²
3.0	7.478	0.513	1.949	0.930
5.0	20.497	0.547	1.828	0.940

4.2.6. CHT-Fe₃O₄ ile Tetrasiklin Adsorpsiyonunun Adsorpsiyon Kinetik Modellerine Uyumunun İncelenmesi

4.2.6.1. Lagergren Birinci Mertebe Kinetik Model

CHT-Fe₃O₄ 'lere tetrasiklin adsorpsiyonunun deneysel kinetik verileri, yalnızca birinci dereceden modelin teorik verilerinden büyük ölçüde sapmıştır. t'ye karşı log(q_{eq} - q) grafiğinin kesişim noktasından hesaplanan teorik q_{eq, theo.} parametresi de büyük ölçüde deneysel q_{eq, exp.}'den sapmıştır (Çizelge 4.5). Kimyasal adsorpsiyon

ölçülemeyecek kadar yavaş oluşma eğiliminde olduğu için, adsorbe edilen miktar hala dengede adsorbe edilen miktardan daha düşüktür. Deneysel ve teorik q_{eq} değerleri arasındaki farklılıkların bir nedeni, muhtemelen adsorpsiyonun başında kontrol eden bir sınır tabakası veya dış kütle transferi direnci nedeniyle bir zaman gecikmesinin olmasıdır. Lagergren'in yalancı birinci dereceden adsorpsiyon hızı ifadesi, tüm adsorpsiyon süresince, deneysel verileri iyi temsil edemez. Bu nedenle grafikler, sadece adsorpsiyonun başlangıcında (yaklaşık olarak ilk 30 dakika) doğrusaldır. Lagergren eşitliğinin, tetrasiklinin CHT-Fe₃O₄'ler üzerine adsorpsiyonunu 120-180 dakika boyunca temsil ettiği görülmektedir (Şekil 4.31).



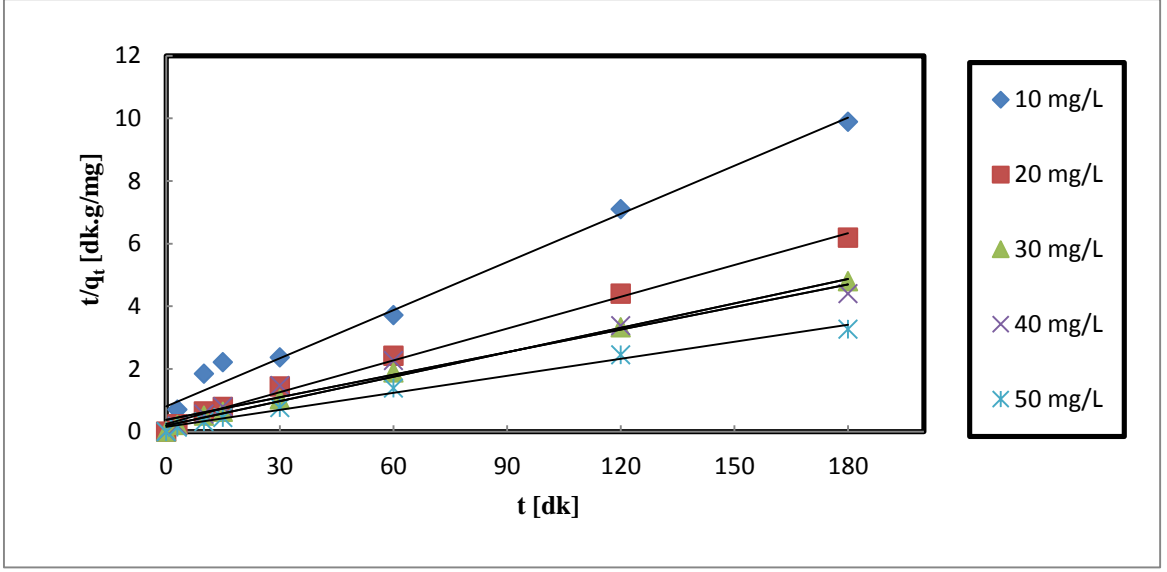
Şekil 4.31. CHT-Fe₃O₄ nanopartiküllerine değişik başlangıç tetrasiklin konsantrasyonlarında yalancı-birinci dereceden adsorpsiyon kinetiği (Adsorbent konsantrasyonu=0.5 g/L, pH=5.0).

Çizelge 4.5. CHT-Fe₃O₄ nanopartiküllere tetrasiklin adsorpsiyonu için, başlangıç tetrasiklin konsantrasyonları ile yalancı-birinci dereceden hız sabitlerinin değişimi (Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L, pH=5.0).

C _i (mg/L)	Q _{eq.exp} (mg/g)	Q _{eq.theo} (mg/g)	Hata %	K ₁ (g/mg.dk)	R ²
10	19.160	14.955	21.946	1.82 × 10 ⁻³	0.881
20	36.766	23.367	36.443	7.14 × 10 ⁻³	0.807
30	51.401	34.300	33.269	5.99 × 10 ⁻³	0.765
40	61.483	48.809	20.613	5.07 × 10 ⁻³	0.915
50	78.112	54.113	30.723	5.30 × 10 ⁻³	0.790

4.2.6.2. Yalancı İkinci Mertebeden Kinetik Model

Yalancı-ikinci dereceden kinetik model, yalancı-birinci derece modelin aksine, CHT-Fe₃O₄ 'ler üzerinde tetrasiklin adsorpsiyonu için iyi bir korelasyon sağlamıştır. Çizelge 4.6'den de görüldüğü üzere, yalancı-ikinci dereceden hız sabiti değeri, k₂, başlangıç tetrasiklin konsantrasyonuna oldukça bağlıdır. Başlangıç tetrasiklin konsantrasyonları arttıkça, bir adsorpsiyon dengesine ulaşmak için gerekli süre uzar. Bu nedenle, k₂'nin başlangıç ilaç dozajı arttıkça azalması beklenir. Yalancı-ikinci dereceden kinetik model, hızı sınırlayan basamağın, kimyasal adsorpsiyon olduğu varsayımına dayanmaktadır. Genel olarak kimyasal ve fiziksel denge olmayan durumu tanımlamak için kullanılan ikinci dereceden modeller, iki merkezli veya çift basamaklı modellerdir. Bu modeller, iki reaksiyonun seri veya paralel olarak gerçekleştiğini varsayar. İlk reaksiyon hızlıdır, dengeye çabucak ulaşır ve genellikle fiziksel adsorpsiyon olarak adlandırılır. İkincisi, uzun zaman devam edebilen ve genellikle kimyasal adsorpsiyon olarak adlandırılan daha yavaş bir reaksiyondur. q_{eq} ve k₂, yalancı-ikinci derece hız denkleminin doğrusal formunun, eğiminden ve kesişim noktasından belirlenebildiğinden, Lagergren hız ifadesine zıt olarak önceden herhangi bir parametre bilinmek zorunda değildir (Şekil 4.32).



Şekil 4.32. CHT-Fe₃O₄ nanopartiküllere değişik başlangıç tetrasiklin konsantrasyonlarında yalancı-ikinci dereceden adsorpsiyon kinetiği (Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L, pH=5.0).

Çizelge 4.6. CHT-Fe₃O₄ nanopartiküllere tetrasiklin adsorpsiyonu için, başlangıç tetrasiklin konsantrasyonları ile yalancı-ikinci dereceden hız sabitlerinin değişimi (Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L,pH=5.0).

C _i (mg/L)	Q _{eq.exp} (mg/g)	Q _{eq.theo} (mg/g)	Hata %	K ₂ (g/mg.dk)	R ²
10	19.160	19.531	1.936	3.254 × 10 ⁻³	0.982
20	36.766	29.585	19.531	4.608 × 10 ⁻³	0.995
30	51.401	38.461	25.174	3.542 × 10 ⁻³	0.996
40	61.483	41.660	32.241	1.52 × 10 ⁻³	0.963
50	78.112	55.248	29.270	2.189 × 10 ⁻³	0.990

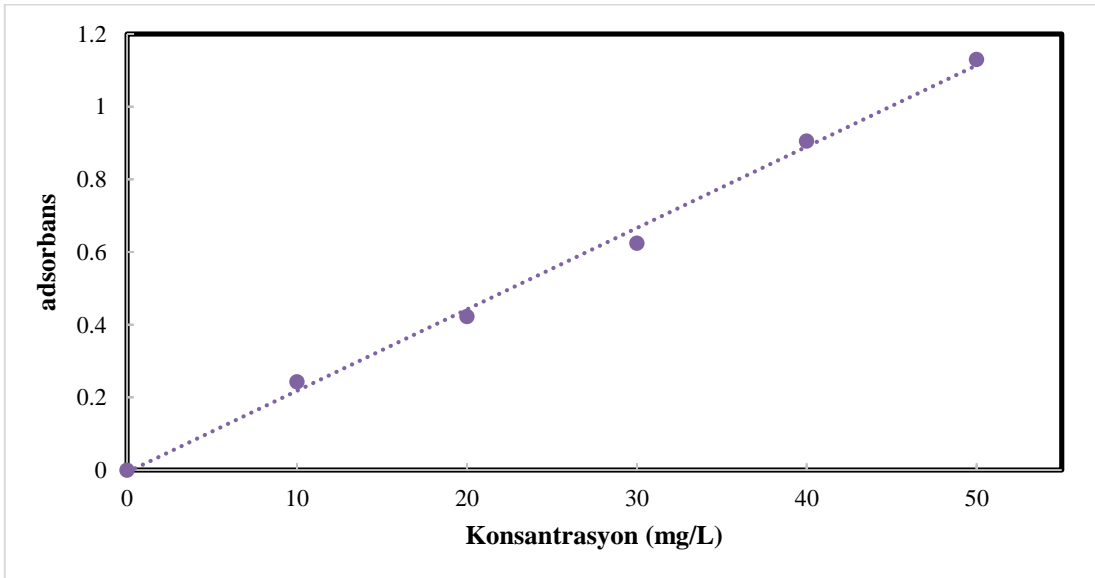
4.3. Kitosan Kaplı Demir Oksit Nanopartikülüne Tetrasiklin İlaç Yükleme ve Kontrollü Salımının İncelenmesi

Kitosan kaplı demir oksit nanopartiküllere tetrasiklin yükleme işlemi pH 5.0'de, 50 mg/L tetrasiklin içeren 100 mL ilaç çözeltisi içine, 0.5 g/L nanopartikül eklenerek yapılmıştır. Çözelti orbital karıştırıcı ile 30 saat boyunca karıştırılmıştır (Şekil 4.34). Serbest halde bulunan ilaç miktarı belirlenmiş, eklenen toplam ilaç miktarından çıkarılmıştır.

$$\text{İlaç Yükleme Verimi (\%)} = \frac{\text{Toplam ilaç miktarı} \left(\frac{\text{mg}}{\text{L}}\right) - \text{supernatantta kalan ilaç miktarı (mg/L)}}{\text{Toplam ilaç miktarı (mg/L)}} \times 100$$

Bu işlem sonunda CHT-Fe₃O₄ nanopartiküllerin 40.322 mg/L ilaç yüklendiği UV spektrofotometre cihazıyla tespit edilmiştir. CHT-Fe₃O₄ nanopartiküllerin ilaç yükleme verimliliği % 80.04 tespit edildi.

Tetrasiklin yüklenen manyetik kitosan nanopartiküller dondurularak kurutulduktan sonra, CHT-Fe₃O₄ nanopartiküllerin tetrasiklin salımı, in-vivo ortama benzer olması amacıyla pH'ı 7.4 olan, 0.1 M fosfat tamponu (PBS) içerisinde gerçekleştirilmiştir. Salım çalışmaları vücut sıcaklığında 37 °C' de, 100 ml fosfat tampon (PBS) çözeltisi içerisine 0.5 g/L ilaç yüklenmiş CHT-Fe₃O₄ eklenerek yapılmıştır. Tetrasiklinin deiyonize su içerisinde ve PBS tamponu içerisindeki standart doğrusu değişiklik gösterebilir. Tetrasiklinin PBS tamponu içerisindeki standart doğrusu Şekil 4.33'de gösterilmektedir.



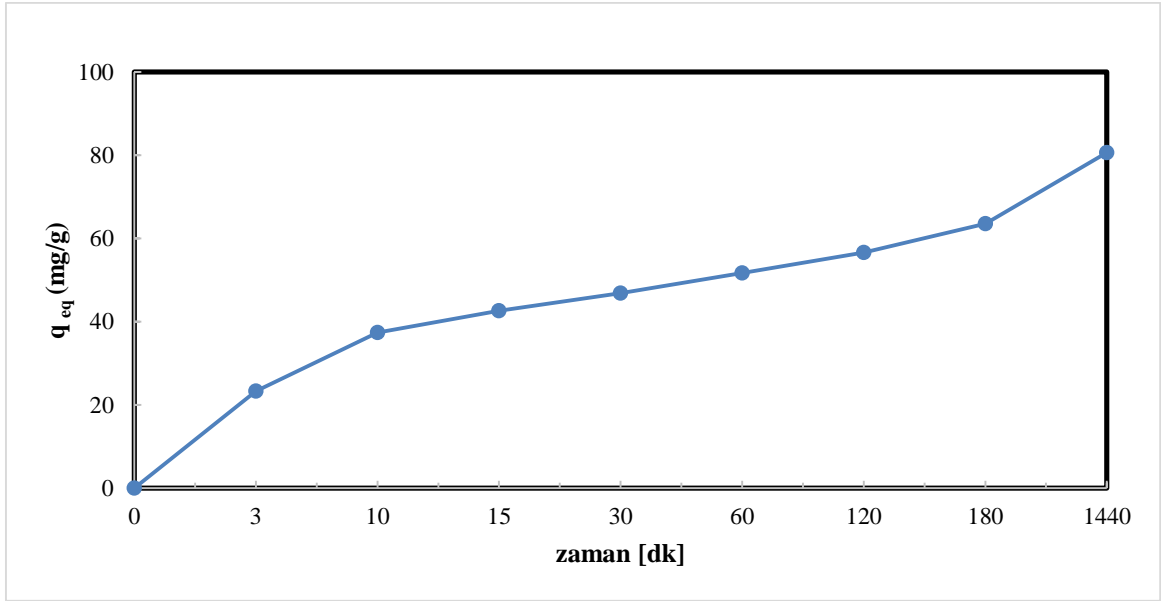
Şekil 4.33. 360 nm'de PBS çözeltisi içerisindeki tetrasiklinin standart doğrusu.

CHT-Fe₃O₄ nanopartiküllerden tetrasiklinin kontrollü salımının incelenmesi amacı ile, ortamdaki belirli zaman aralıklarında (1,2,...,20 saat) alınan örnekler 5000 rpm'de 5 dk santrifüjlendikten sonra, üstte kalan berrak sıvıdaki tetrasiklin konsantrasyonu, Spectrophotometer Genesys 10S UV-Vis spektrofotometre cihazıyla 360 nm dalga boyunda analiz edilmiştir.

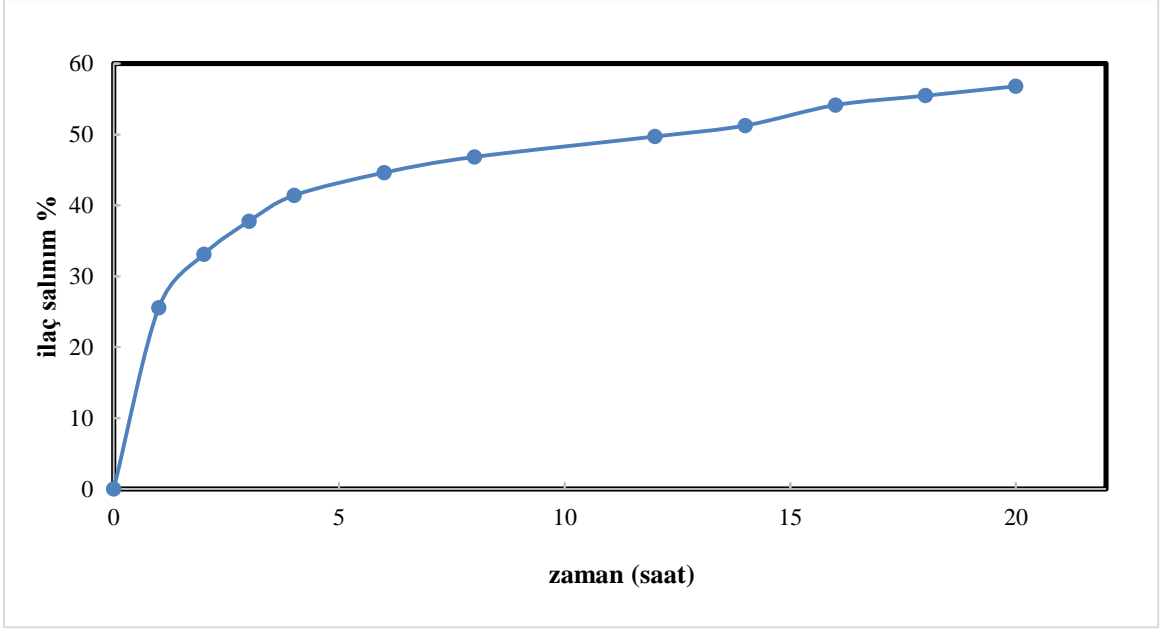
Fosfat tamponu içeren ortamda CHT-Fe₃O₄ nanopartiküllerden 20 saate kadar ilaç salımı gözlenmiştir. Elde edilen kontrollü salım profili Şekil 4.35'da gösterilmektedir.

Tetrasiklinin, fosfat tamponunda, CHT-Fe₃O₄ nanopartiküllerden salımı aşağıdaki formül kullanarak elde edilmiştir.

$$\text{İlaç Salımı (\%)} = \frac{\text{t anında salınan ilaç miktarı}}{\text{başlangıçtaki ilaç miktarı}} \times 100$$



Şekil 4.34. Kitosan kaplı demir oksit (CHT-Fe₃O₄) nanopartiküllerin tetrasiklin yüklenme profili.



Şekil 4.35. Kitosan kaplı demir oksit (CHT-Fe₃O₄) nanopartiküllerin fosfat tamponunda tetrasiklin salım profili.

CHT-Fe₃O₄ nanopartiküllerden, ilk hızlı tetrasiklin salımı, ilaç kristallerinin hızla çözülmesi sonucu meydana gelmiş olabilir. Daha sonra yavaş ve kontrollü tetrasiklin salımı 20 saat süresince devam etmiştir. CHT-Fe₃O₄ nanopartiküllerin yüzeyinde lokalize olan tetrasiklinin yavaş desorpsiyonu ile kontrollü salımı gerçekleşmiştir.

4.4. Manyetik Halloysit Nanotüplerin Karakterizasyonu

4.4.1. Titreşimli Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR) analizi

Demir oksit ile halloysit nanotüplerin kaplanması FT-IR ile doğrulandı. Sentezlenen manyetik halloysit nanotüplerin kimyasal bileşiminin doğrulanması için FT-IR spektrumu elde edildi. Saf halloysit nanotüplerin (HLT) FT-IR spektrumunda (Şekil 4.36); 3692 cm^{-1} ve 3621 cm^{-1} 'deki çift pikler, HLT yüzeyindeki hidroksil gruplarının gerilme titreşimlerine, 1002 cm^{-1} 'deki pik Si-O bağ gerilmesine, 899 cm^{-1} 'deki pik iç hidroksil gruplarının O-H deformasyonuna, 540 cm^{-1} 'deki pik Al-O-Si deformasyonuna işaret etmektedir (Çizelge 4.7).

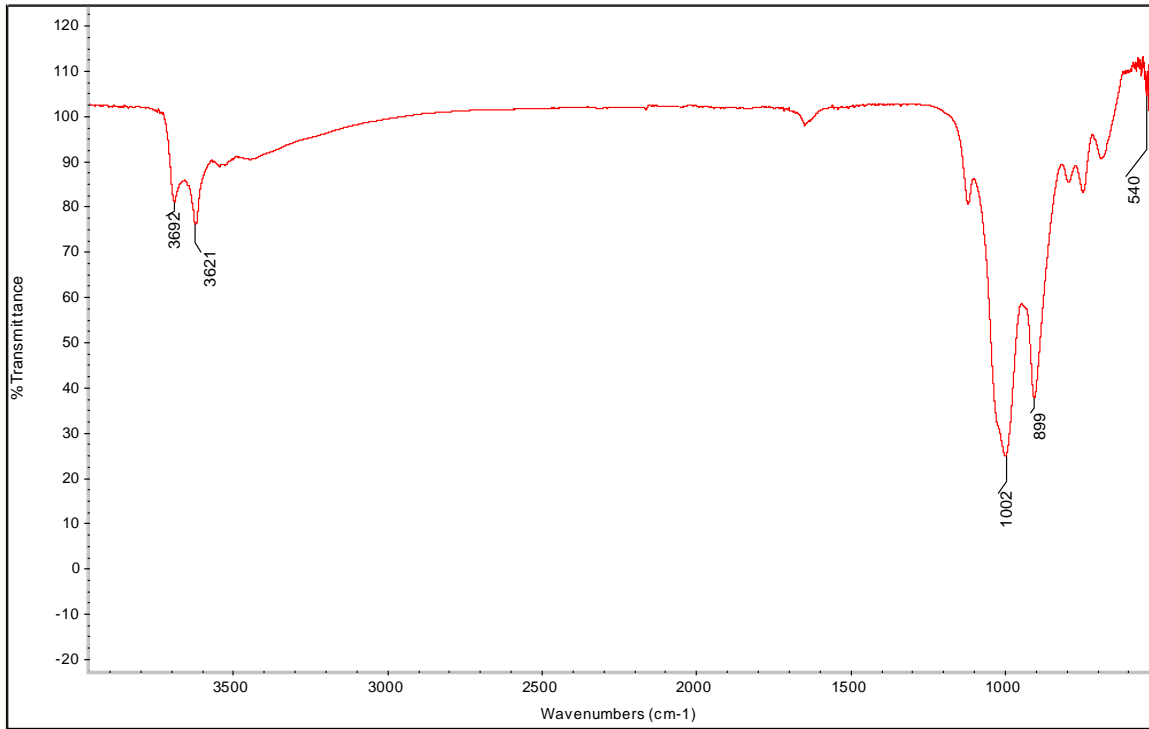
Şekil 4.37' de manyetik halloysit (HLT- Fe_3O_4) nanotüplerin FT-IR spektrumunda; 3688 cm^{-1} ve 3618 cm^{-1} 'deki çift pikler HLT yüzeyindeki hidroksil gruplarının gerilme titreşimlerini gösterir (Çizelge 4.8). 1007 cm^{-1} 'deki pik Si-O bağ gerilmesini, 907 cm^{-1} 'deki pik iç hidroksil gruplarının O-H deformasyonunu, 542 cm^{-1} 'deki pik ise Al-O-Si deformasyon pikini saf halloysitle karşılaştırıldığında çok az kayma ile göstermektedir (Şekil 4.38). Buna ek olarak saf Fe_3O_4 ' e ait 572 cm^{-1} 'de gözlenen karakteristik manyetik nitelikli pik, manyetik halloysitte 542 cm^{-1} 'de gözlenmektedir.

Çizelge 4.7. Halloysit (HLT) nanotüplerin FT-IR spektrumunun karakteristik pikleri.

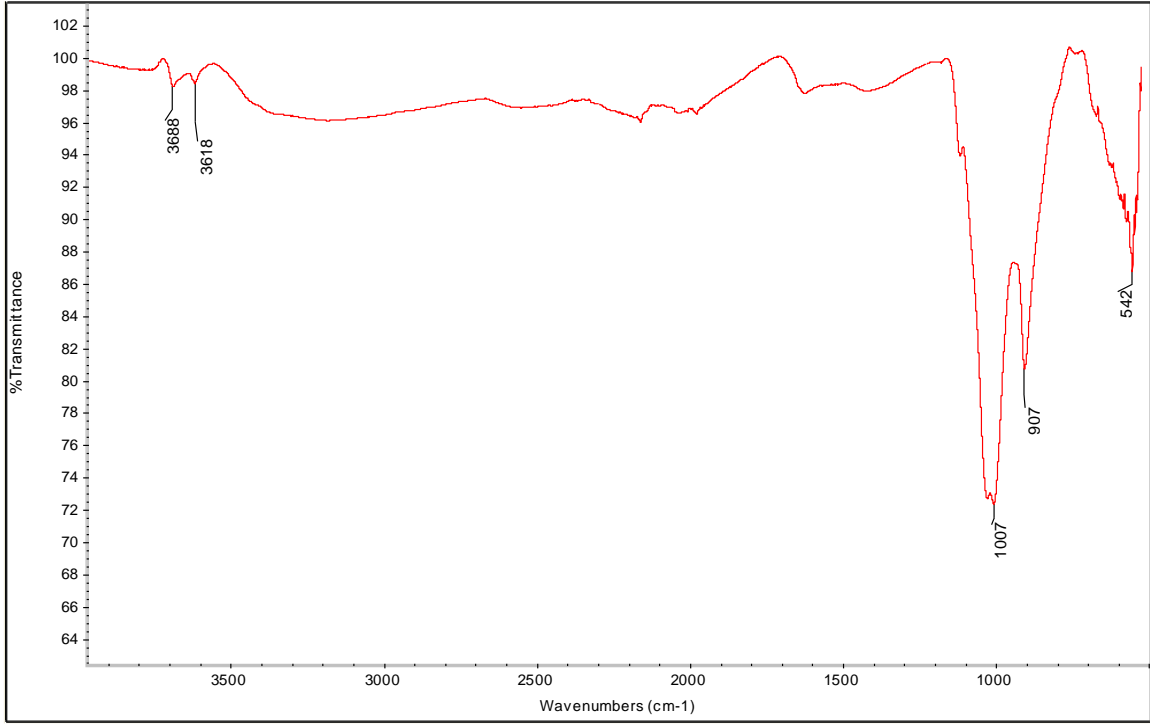
Dalga boyu (cm^{-1})	Karakteristik pik
3692 cm^{-1} , 3621 cm^{-1}	Halloysit yüzeyindeki hidroksil grupların gerilmesi
1002 cm^{-1}	Si-O bağın gerilmesi
899 cm^{-1}	İç hidroksil gruplarının -OH deformasyonu
540 cm^{-1}	Al-O-Si deformasyonu

Çizelge 4.8. HLT- Fe₃O₄ nanotüplerin FT-IR spektrumunun karakteristik pikleri.

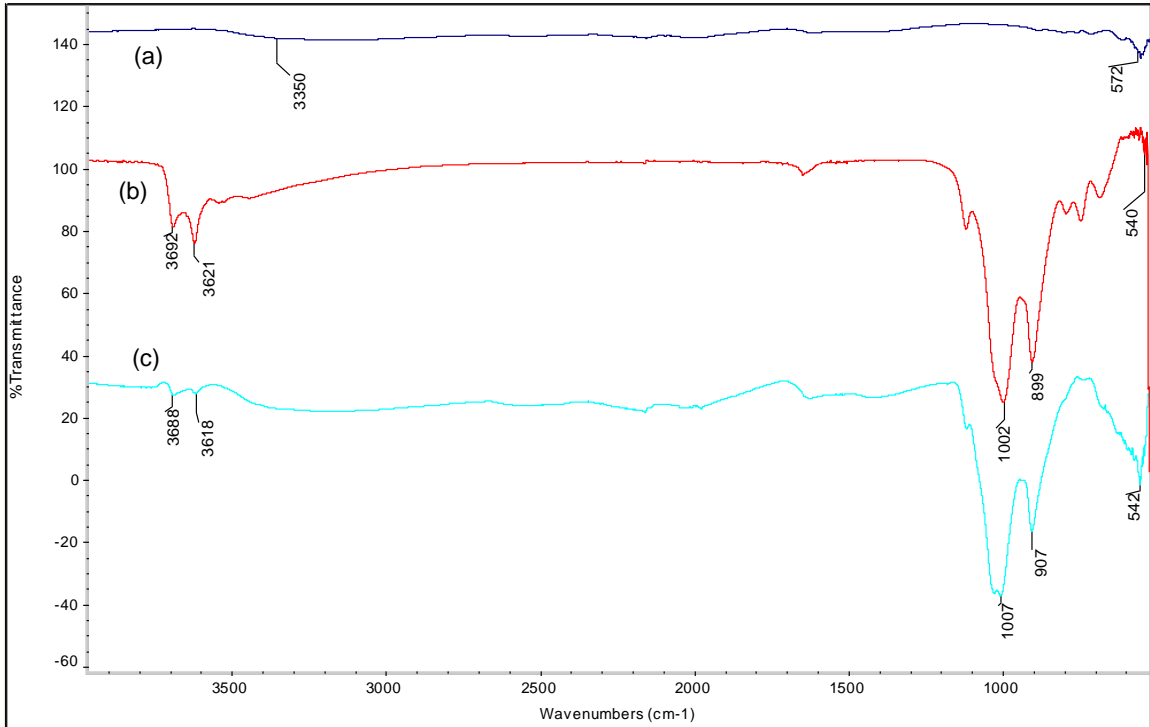
Dalga boyu (cm ⁻¹)	Karakteristik pik
3688 cm ⁻¹ , 3618 cm ⁻¹	Halloysit yüzeyindeki hidroksil grupların gerilmesi,
1007 cm ⁻¹	Si-O bağın gerilmesi,
907 cm ⁻¹	İç hidroksil gruplarının -OH deformasyonu,
542 cm ⁻¹	Al-O-Si deformasyonu ve Fe-O bağı gerilmesi,



Şekil 4.36. Halloysit FTIR spektrumu.



Şekil 4.37.Halloysit kaplı demir oksit (HLT- Fe₃O₄) nanotüplerin FT-IR spektrumu.

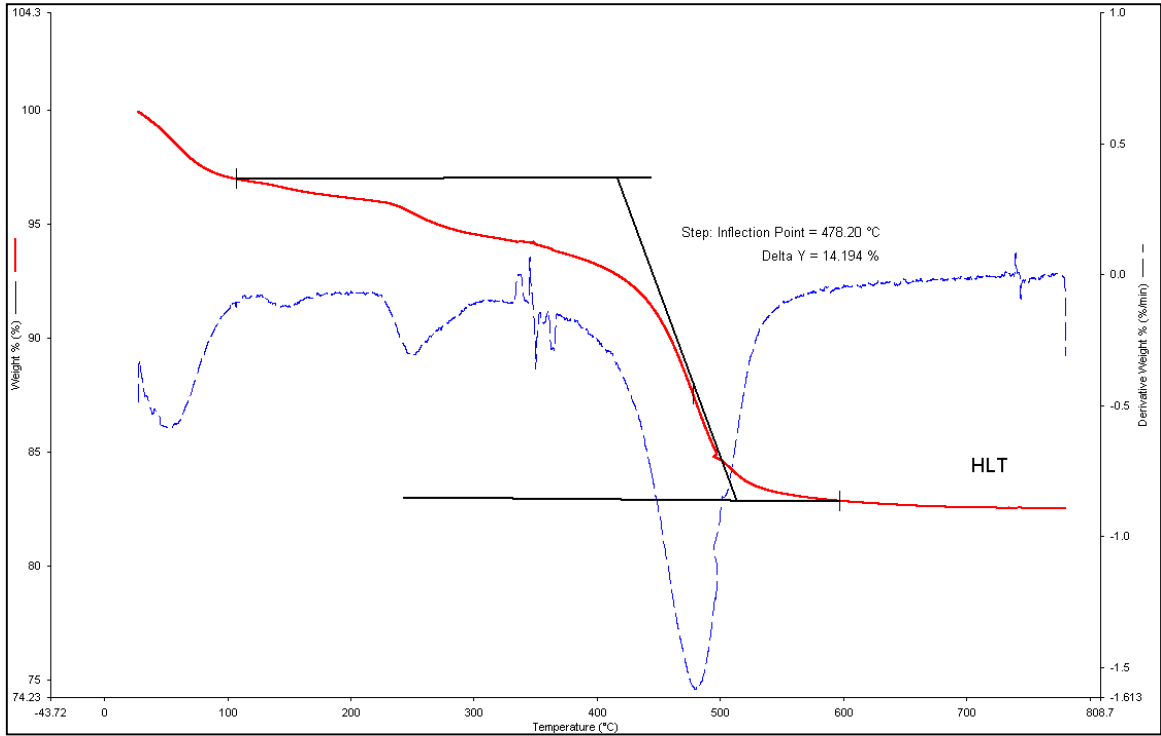


Şekil 4.38. Saf demir oksit (a), halloysit (b), HLT- Fe₃O₄ (c) FT-IR spektrumu.

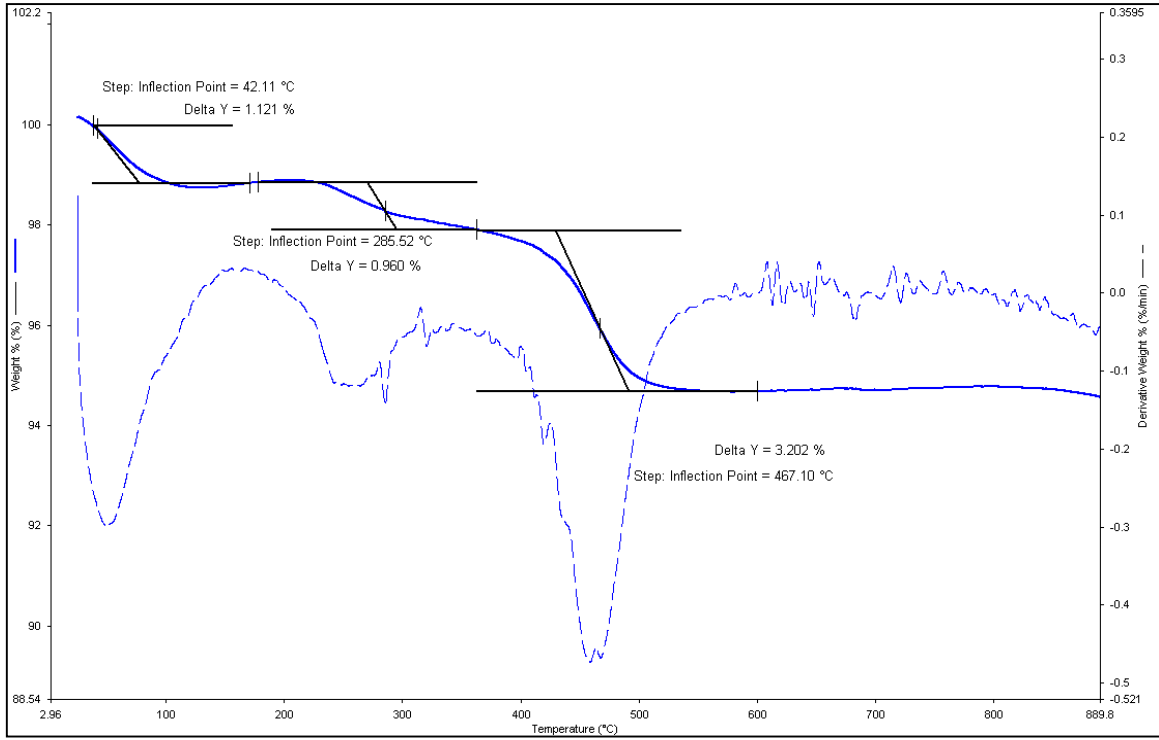
4.4.2. Termogravimetri (TGA) Analizi

Fe_3O_4 ve halloysitin 30-800 °C arasında ısıtılması ile fiziksel ve kimyasal yapısında oluşan değişimler ve içerdikleri uçucu bileşenler hakkında nitel ve nicel bilgiler TGA analizi ile sağlanmıştır. 30-800 °C sıcaklık aralığında saf demir oksit (Fe_3O_4) nanopartiküllerin ağırlık kaybı %1.9'dır. Bu ağırlık kaybı demir oksit nanopartikül numunesinde bulunan artık su kaybı nedeniyle olmuştur.

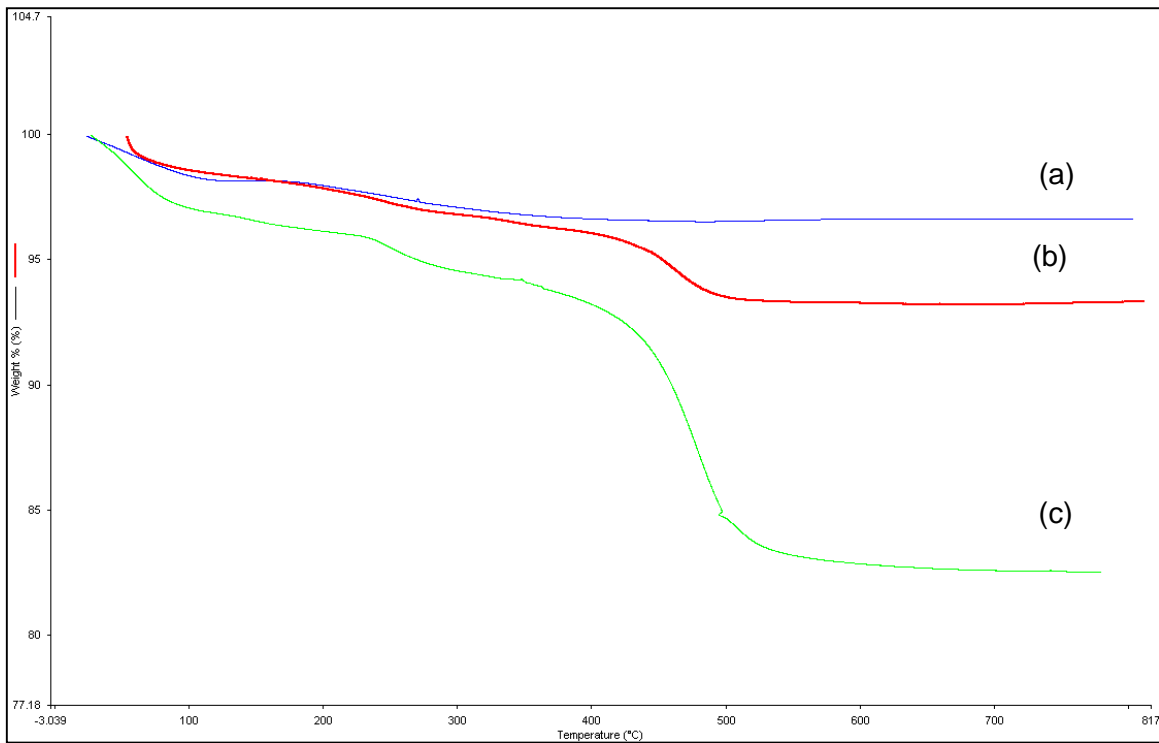
Manyetik halloysit nanotüplerin, 285°C'ye kadar ağırlık kaybının nedeni fiziksel ve kimyasal absorblanmış suyun uzaklaştırılmasıdır. Sıcaklık 467°C'nin üstüne çıktığında, saf halloysitin kil tabakalarındaki OH^- iyonlarının ayrılmasının neden olduğu yapısal dehidroksilasyondan dolayı bir ağırlık kaybı gözlenir (Şekil 4.39). 500 ve 700°C sıcaklık aralığında hem halloysitin (Şekil 4.40) hem de demiroksitin sıcaklıkla bozunmaya karşı çok dayanıklı olmaları nedeni ile kayda değer bir ağırlık kaybı gözlenmemiştir (Şekil 4.41).



Şekil 4.39. Halloysit (HLT)Termogravimetri Analiz (TGA) spektrumu.



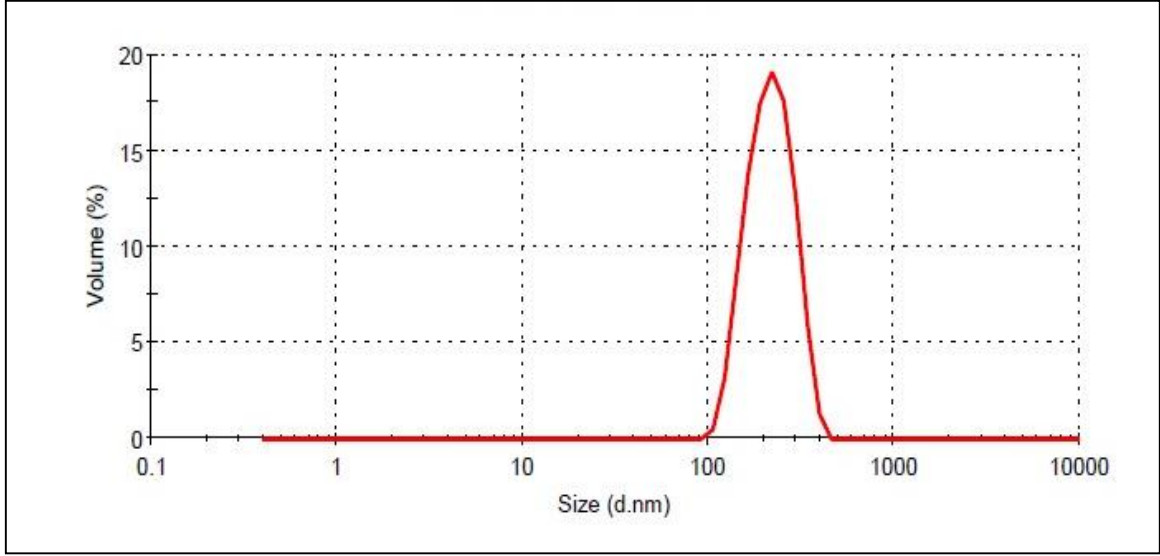
Şekil 4.40. HLT- Fe₃O₄ Termogravimetri Analiz (TGA) spektrumu.



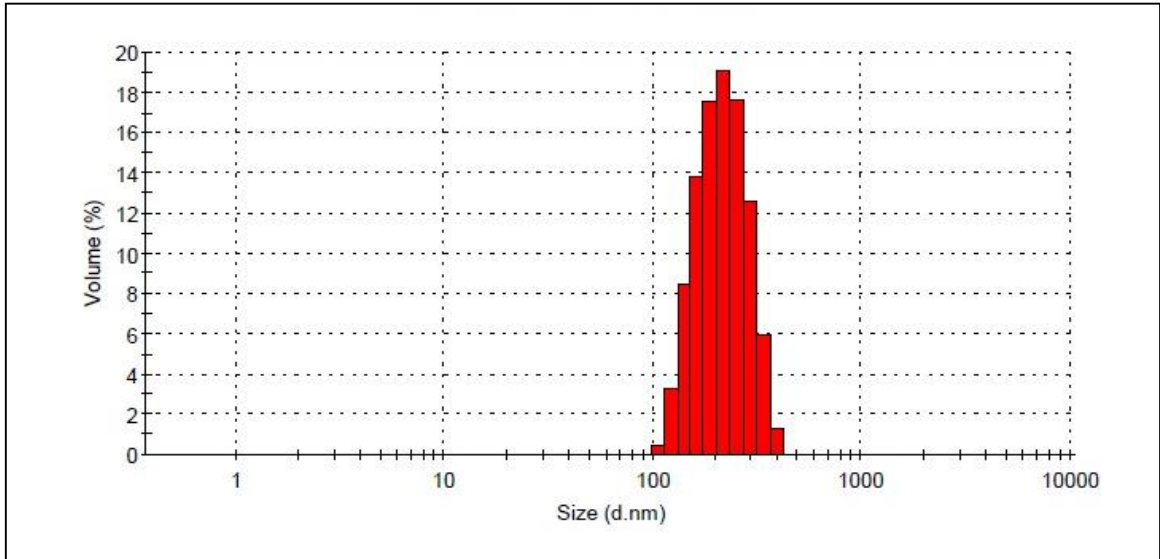
Şekil 4.41. Saf demir oksit (a) , HLT- Fe₃O₄ (b), Halloysit (c) Termogravimetri Analiz (TGA) spektrumu.

4.4.3. Dinamik Işık Saçılımı Spektrometresi (DLS) Analizi

DLS analizi için partiküller kurutulmadan ve çözelti halinde analiz edildiğinden, analiz sırasında nanotüplerin bir araya gelmesi ile aglomeratlar oluşturduğu gözlenmiştir. Bu nedenle DLS analiz sonuçları ile belirlenen manyetik halloysit boyut dağılımının, TEM ve SEM görüntülerinde elde edilenden daha büyük olduğu saptanmıştır. Manyetik Halloysit nanotüplerin ortalama partikül boyutu 241 nm olarak belirlenmiştir (Şekil 4.42 ve Şekil 4.43).



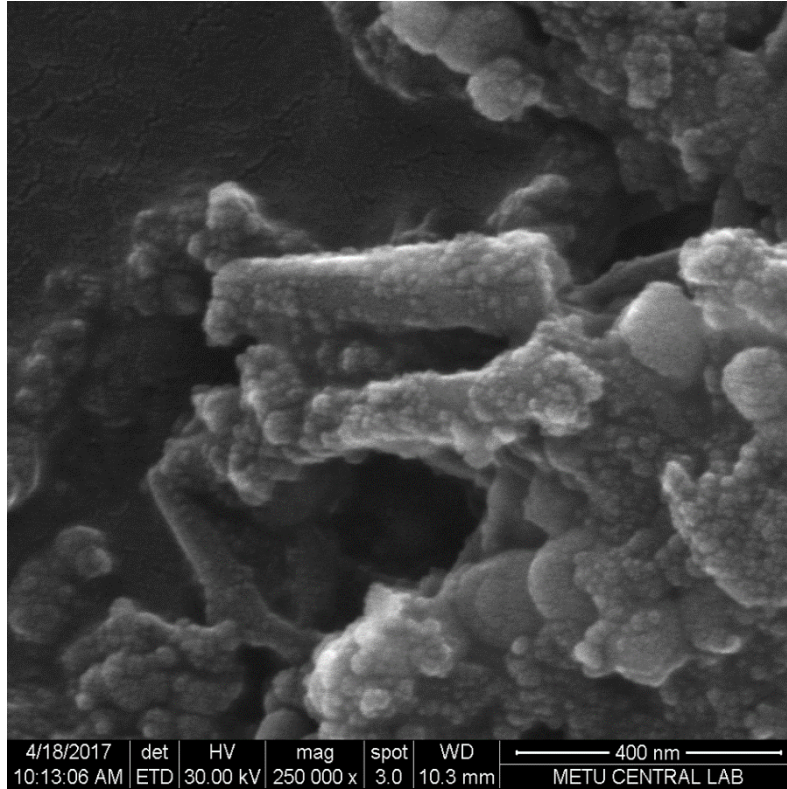
Şekil 4.42. HLT- Fe₃O₄ nanotüplerin (DLS) analiz sonuç dağılımı.



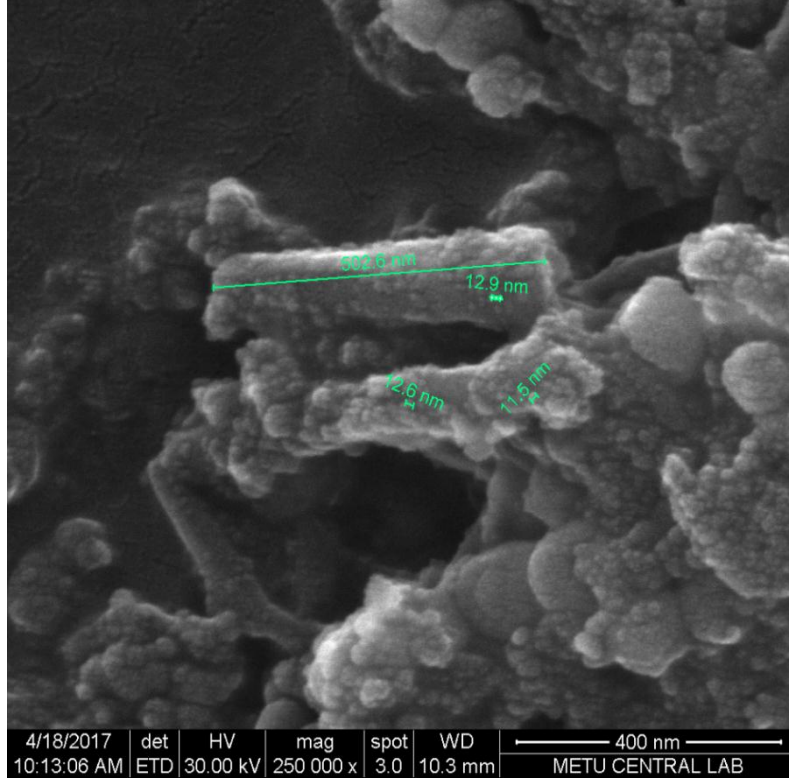
Şekil 4.43. HLT- Fe₃O₄ nanotüplerin DLS analiz çubuk grafik sonuç dağılımı.

4.4.4. Taramalı Elektron Mikroskobu Analizi (SEM)

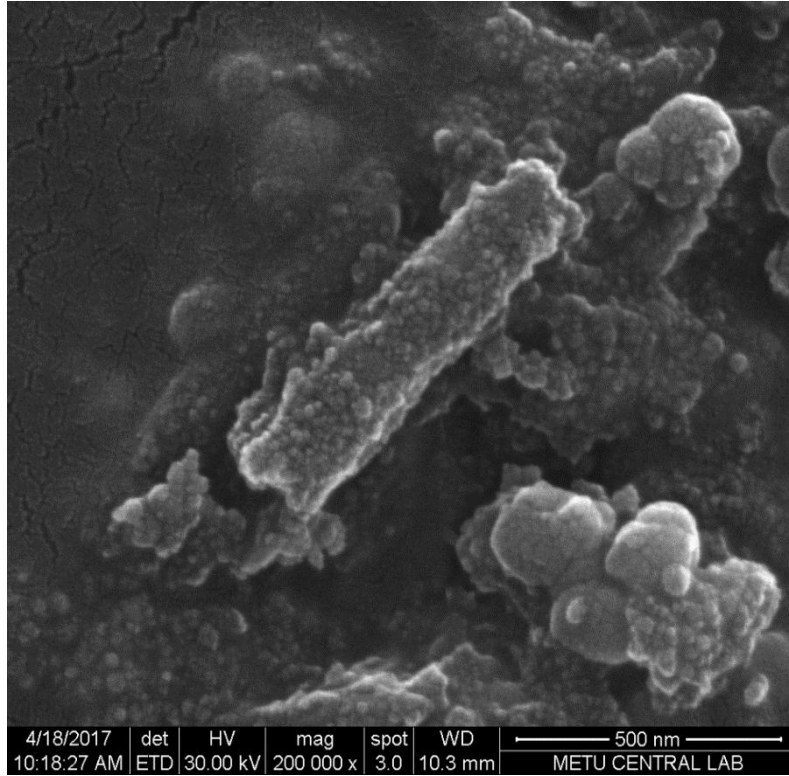
Taramalı elektron mikroskopisi, Şekil 4.44'de gösterildiği gibi HLT-Fe₃O₄'lerin morfolojilerini gözlemlemek için kullanılmıştır. HLT-Fe₃O₄'ler, 300-600 nm uzunlukta ve 50-250 nm'lik bir dış çapa sahip, düşük bir boru kalitesi ve yüksek düzensizlikte yüzey morfolojisine sahiptir ki bu da SEM görüntülerine yansımıştır. Saf HLT'ler, 400-580 nm uzunlukta ve 50-180 nm'lik bir dış çapa sahiptir. Halloysit yapısına yapışan demir oksit partiküllerin ortalama boyutu 10-20 nm arasında gözlenmiştir. HLT pürüzlü yüzeyi ile daha fazla yüzey hidroksil grubu sağlar, bu da düz ve gözeneksiz bir yapıya göre adsorpsiyon için potansiyel reaksiyon merkezlerinin sayısını artırır.



(A)



(B)

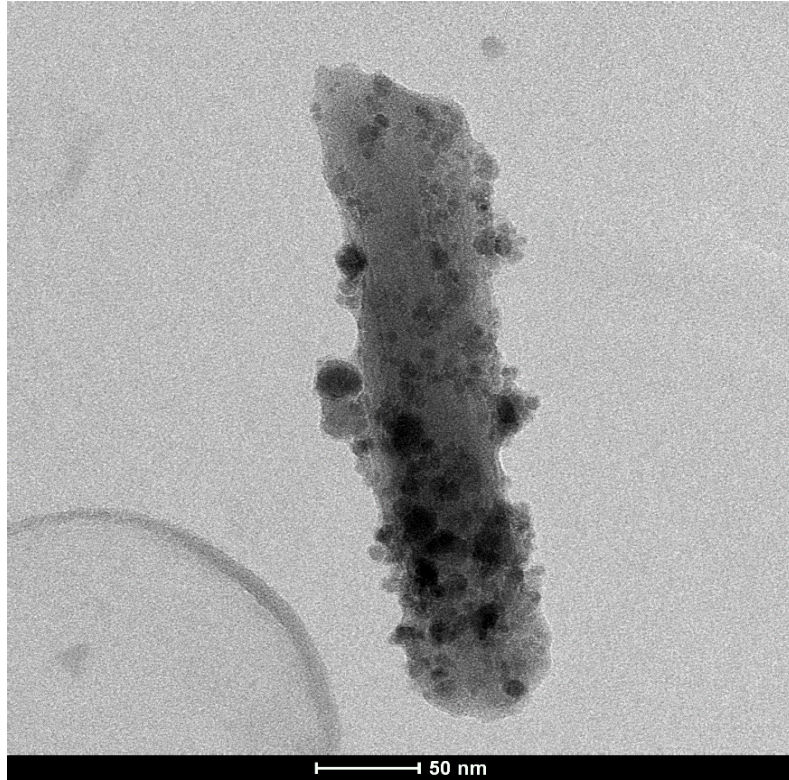


(C)

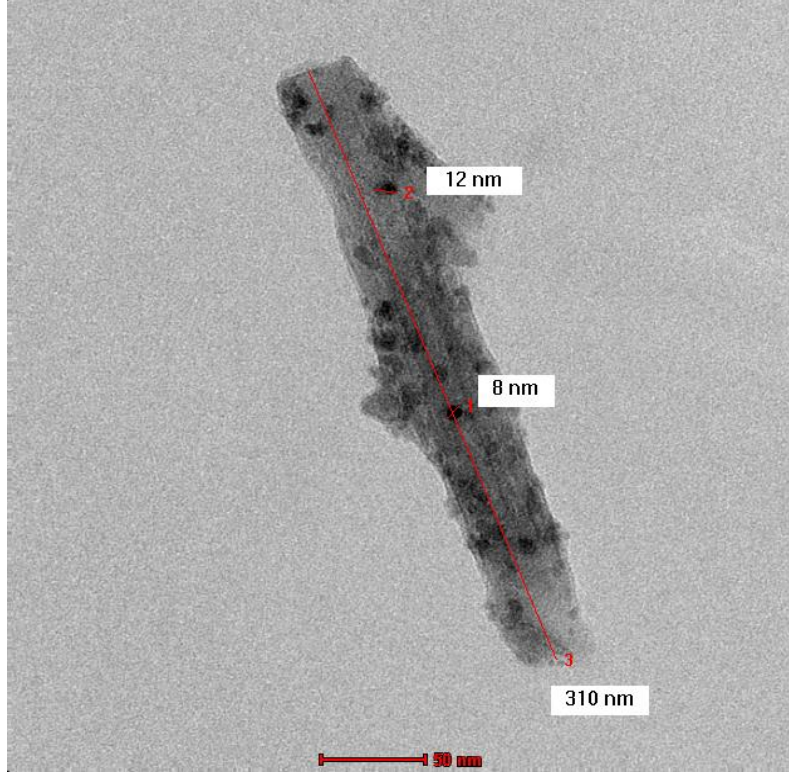
Şekil 4.44. (A) Sentezlenmiş HLT- Fe_3O_4 , (B) boyutlandırılmış, (C) 200,000'de büyütülmüş (HLT- Fe_3O_4) nanotüplerin SEM görüntüleri.

4.4.5. Geçirimli Elektron Mikroskobu Analizi (TEM)

Geçirimli Elektron Mikroskop görüntüleme' de sentezlenen Fe_3O_4 nanopartiküller ile kaplanmış halloysit nanotüplerin görüntüleri Şekil 4.45'de verilmiştir. Elde edilen TEM görüntülerinde, yaklaşık 12 nm'lik bir ortalama boyuta sahip manyetik Fe_3O_4 nanopartiküllerin çoğunun, HLT nanotüplerin dış yüzeyinde dağıldığı ve HLT'lerin iç lümenlerine de girdiği görülmüştür. Manyetik Fe_3O_4 nanopartiküller homojen bir boyut dağılımına sahiptir. Demir oksit nanopartiküller için ortalama çaplar yaklaşık 10-20 nm olarak belirlenmiştir. HLT- Fe_3O_4 nanotüplerin uzunluğu ise genellikle 300 ile 500 nm arasında değişmektedir. HLT nanotüplerin lümen dış çapı 50 nm olarak işaretlenmiştir. Bu çap Fe_3O_4 nanopartiküllerin içine girmesi için uygundur (Şekil 4.45).



(A)

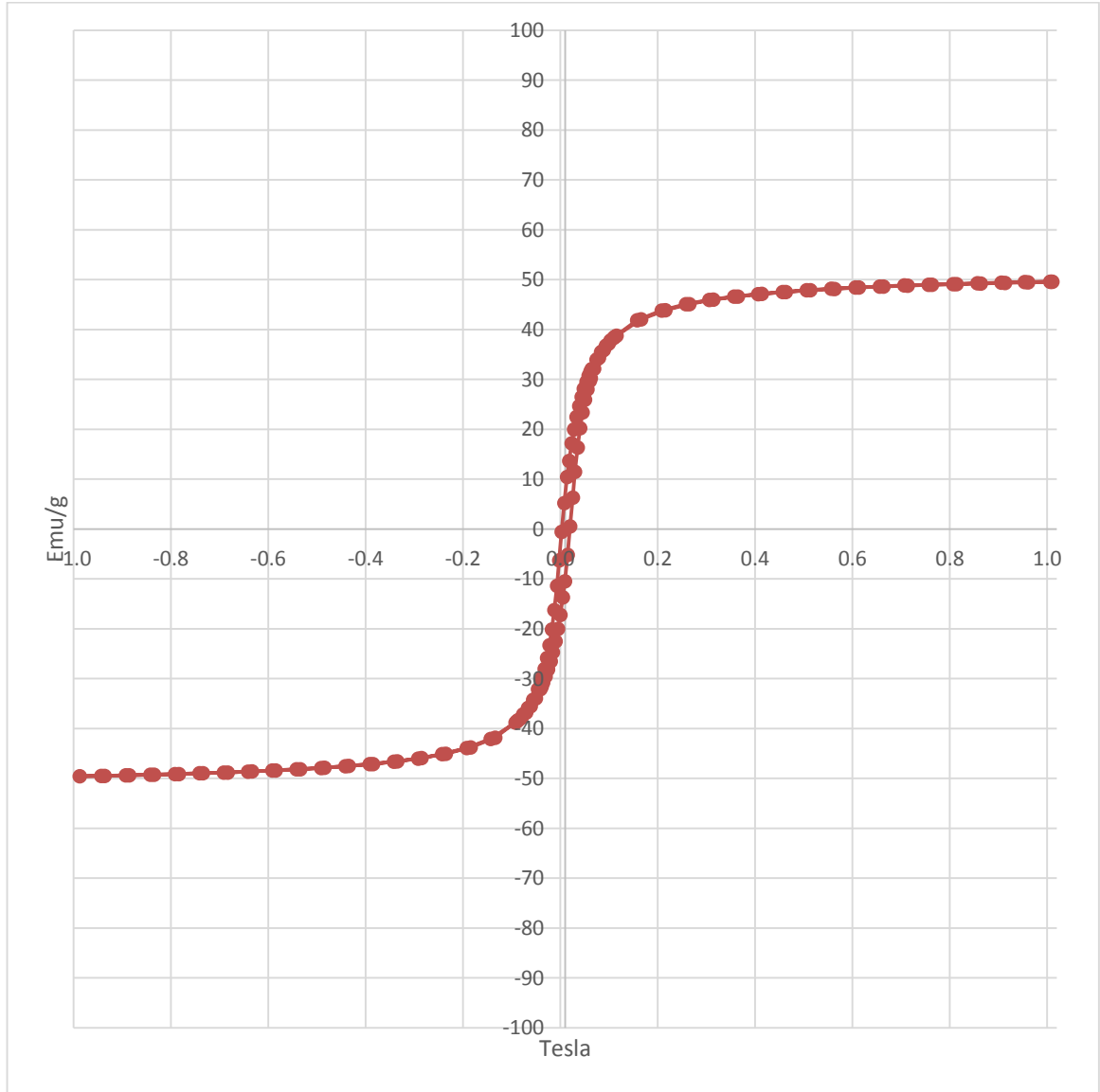


(B)

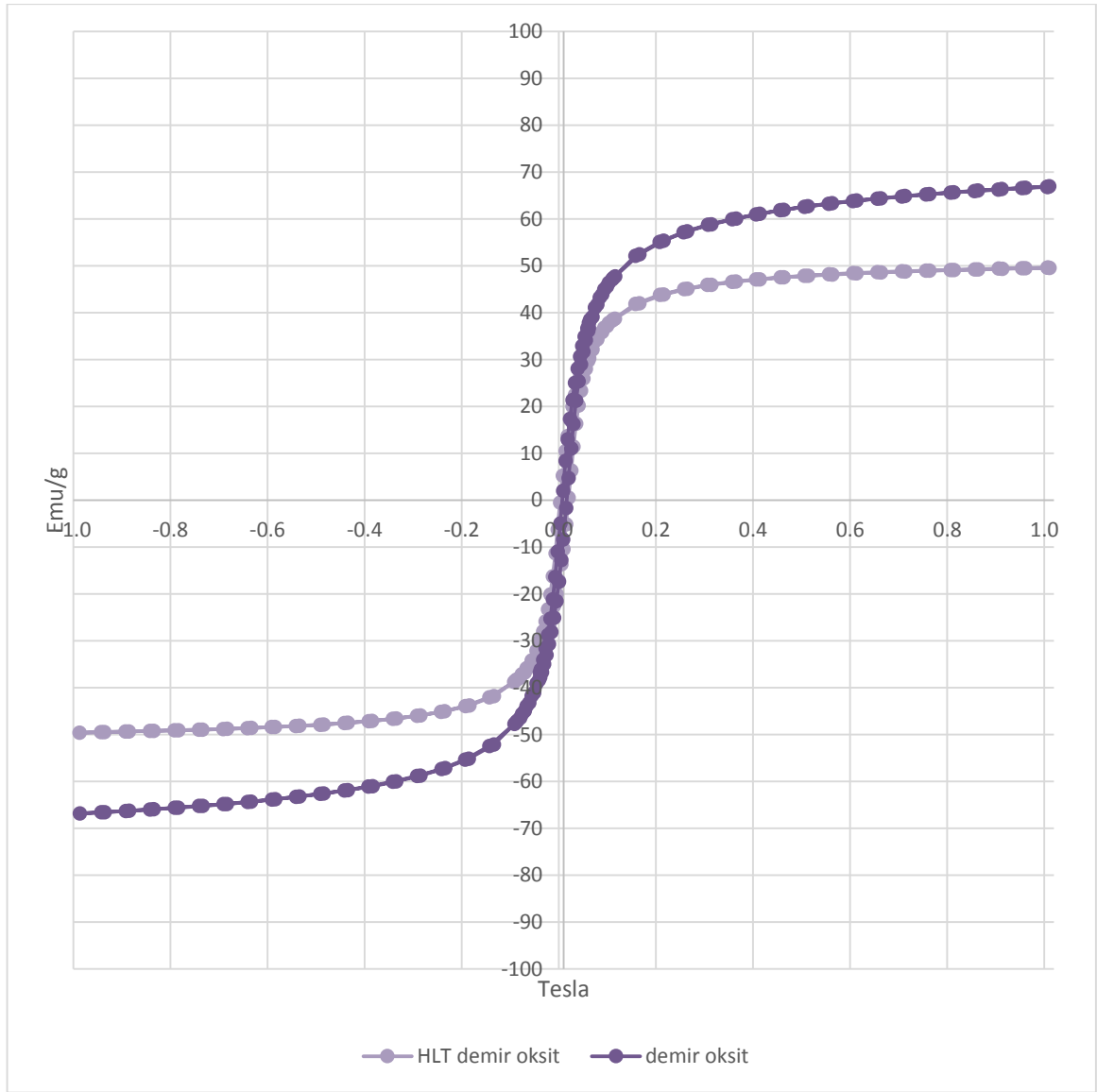
Şekil 4.45. (A)Sentezlenmiş HLT- Fe_3O_4 , (B) boyutlandırılmış nanotüplerin TEM görüntüleri.

4.4.6. Vibrasyonlu Numune Magnetometre (VSM) Analizi

HLT- Fe_3O_4 nanotüplerin mıknatıslanma özellikleri analiz edildi. VSM ile HLT- Fe_3O_4 nanotüplerin (Ms) değeri, 49.6 emu/g olarak analiz edildi (Şekil 4.46). HLT- Fe_3O_4 nanotüplerin, demir oksit nanopartiküllerine nazaran Ms değerlerinde bir düşüş gözlemlendi (Şekil 4.47). VSM ölçümleri ile HLT- Fe_3O_4 nanotüplerin süperparamanyetik özellik gösterdiği kanıtlanmıştır.



Şekil 4.46. Halloysit kaplı demir oksit (HLT- Fe_3O_4) nanotüplerin histerisiz eğrisi.



Şekil 4.47. Saf demir oksit ve HLT-Fe₃O₄ nanotüplerin histerisiz eğrisinin karşılaştırılması.

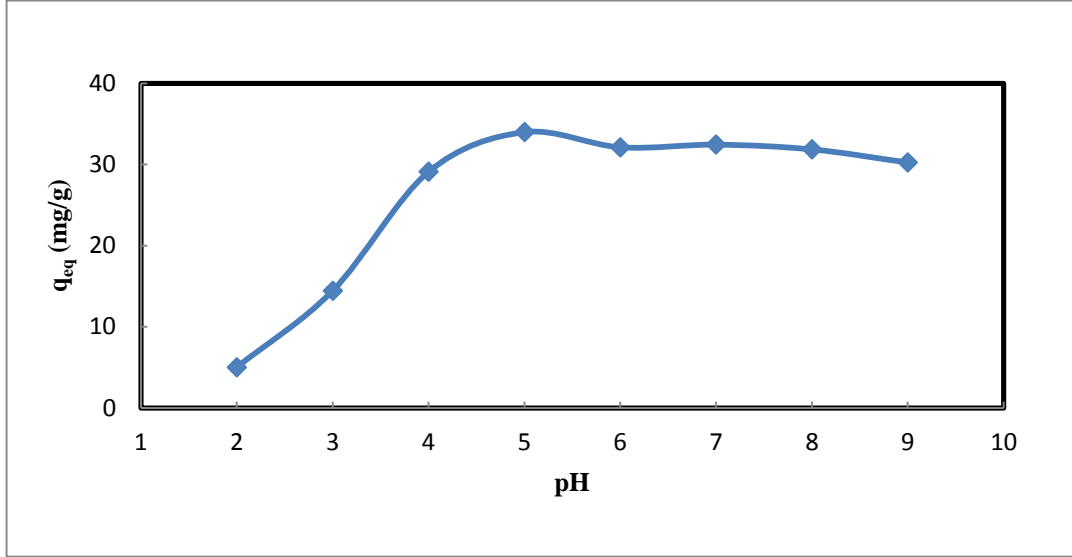
4.5. Manyetik Halloysit Nanotüpler ile Tetrasiklin Adsorpsiyonunun İncelenmesi

Manyetik halloysit nanotüplerin tetrasiklin adsorpsiyonu üzerine pH, adsorbent miktarı, başlangıç tetrasiklin konsantrasyonu ve temas süresinin etkisi incelenmiştir.

4.5.1. HLT- Fe₃O₄ Nanotüplerin, Tetrasiklin Adsorpsiyon Kapasitesi Üzerine pH'ın Etkisi

Tetrasiklinin pka değerleri, pka₁, pka₂, pka₃ sırasıyla 3.30, 7.70 ve 9.70 olarak belirlenmiştir. HLT- Fe₃O₄ nanotüplerin adsorpsiyon kapasitesine pH'nın etkisi manyetik nanopartiküllerin ve tetrasiklinin pka değerlerine bağlı olarak değişen yüzey yüküne göre, pH 2.0 ve 9.0 aralığında incelenmiştir. Çözelti pH'ı 3.3' ün altında olduğunda, tetrasiklin dimetil amonyum grubunun protonlanmasından dolayı katyon (TCH₃⁺) olarak çözültide bulunur. Çözelti pH'ı 3.3 ve 7.7 aralığında ,fenolik diketon kısmında proton kaybına bağlı olarak çift iyonlu (TCH₂⁰) hal alır. Çözelti pH'ı 7.7 den büyük olduğunda, trikarbonil sistemi ve fenolik diketon kısmının proton kaybı nedeniyle anyon (TCH⁻ or TC²⁻) halinde olur. Tetrasiklin çözeltinin pH'ı , pka₁ ve pka₂ arasında olduğunda, tetrasiklin moleküllerinin tamamına yakını net elektrik yükü taşımaz ve amfoterik iyondur. Kimyasal olarak, halloysit nanotüplerin dış yüzeyi, SiO₂' ye benzer özelliklere sahiptir; lümenin içi, Al₂O₃ 'ye benzer özellikler göstermektedir. Halloysit nanotüplerin yük davranışı (zeta potansiyeli), Al₂O₃ iç yüzeyinden sağlanan küçük bir pozitif yük katkısı ile SiO₂'nin çoğunlukla negatif olan yüzey potansiyelinden dolayı pH 2.0-13.0 arasında negatif olarak tanımlanabilir. İç lümenin pozitif şarjı pH 8.5' in altında, negatif makromoleküller ile halloysit nanotüplerin yüklenmesini artırır; bu da aynı zamanda halloysit nanotüplerin negatif yüklü dış yüzeylerinden itim kuvvetlerini artırır. Manyetik halloysit nanotüplere en yüksek tetrasiklin adsorpsiyon kapasitesi pH 5.0' de elde edilmiştir. Bu sonuç manyetik halloysit nanotüpler ile tetrasiklin molekülleri arasındaki adsorpsiyonun sadece elektrostatik etkileşimlerden kaynaklanmadığını, tetrasiklin moleküllerinin yüklü grupları ile halloysit yüzeyindeki farklı grupların kompleksleşme türü etkileşimlere girdiğini göstermektedir. HLT- Fe₃O₄ birim ağırlığı başına adsorplanan tetrasiklin miktarı ve çözültideki adsorplanmadan kalan tetrasiklin konsantrasyonu arasındaki adsorpsiyon dengesi tam olarak 24 saat sonunda kurulduğundan, bu

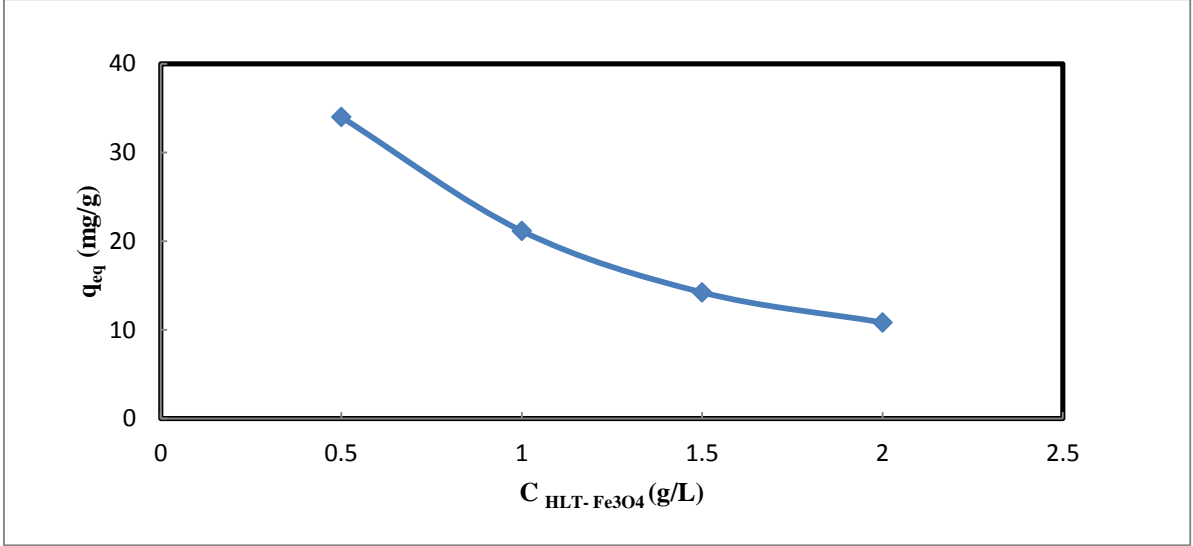
süre sonundaki denge konsantrasyonları ve giderim verimlilikleri dikkate alınmıştır. Buna göre HLT- Fe₃O₄ nanotüplerin birim ağırlığı başına adsorplanan tetrasiklin maksimum miktarı ve adsorpsiyon verimliliği pH 5.0, 20 mg/L başlangıç tetrasiklin konsantrasyonu ve 0.5 g/L adsorbent miktarında, 33.98 mg/g ve % 79.48 olarak bulundu (Şekil 4.48).



Şekil 4.48. HLT- Fe₃O₄ nanotüplerin birim ağırlığı başına dengede adsorbe edilen tetrasiklin miktarının pH ile değişimi (C_{TC,i}= 20 mg/L, Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L).

4.5.2. Adsorbent Miktarının HLT-Fe₃O₄ Nanotüplerine Tetrasiklin Adsorpsiyonu Üzerine Etkisi

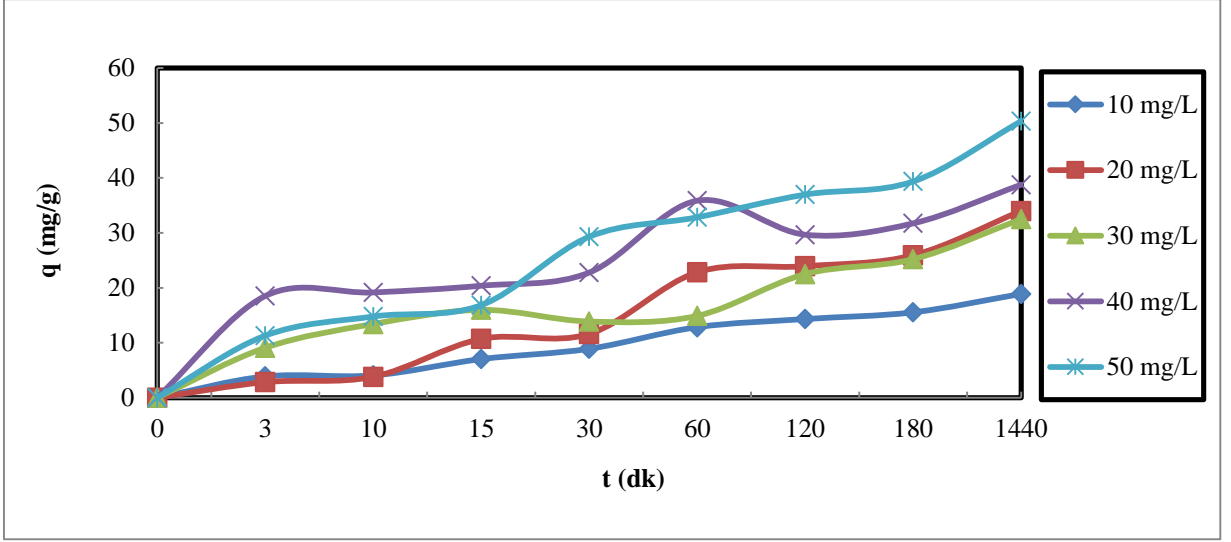
HLT- Fe₃O₄ 'lerin konsantrasyonu 0.5 g /L'den 2.0 g / L'ye arttırıldığında, HLT- Fe₃O₄ 'lerin birim ağırlığı başına adsorbe edilen tetrasiklin miktarı azalmıştır (Şekil 4.49). Adsorbent dozu arttıkça q_{eq} ' da meydana gelen azalma, daha yüksek adsorbent dozajlarında HLT- Fe₃O₄ nanotüplerin sulu ortamda birbirine yapışarak aglomeratlar oluşturması ve aktif adsorpsiyon yüzey alanının azalması eğilimine atfedilebilir. Ayrıca sorbent nanotüplerin çarpışması sonucunda adsorbe edilen tetrasiklinin HLT-Fe₃O₄ 'lerden desorpsiyon miktarı artar ve çok katmanlı adsorpsiyon potansiyeli azalır.



Şekil 4.49. Adsorbent konsantrasyonu ile dengede HLT- Fe_3O_4 'lerin birim ağırlığı başına adsorbe edilen tetrasiklin miktarının değişimi ($C_{\text{TC},i} = 20$ mg/L, pH=5.0).

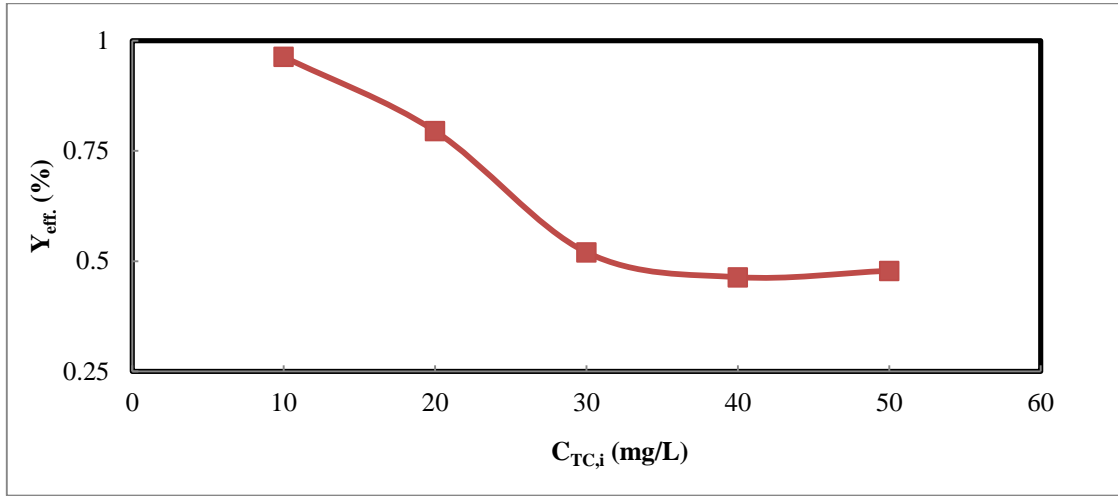
4.5.3. HLT- Fe_3O_4 ile Tetrasiklin Adsorpsiyonunda, Başlangıç Tetrasiklin Konsantrasyonu ve Temas Süresinin etkisi

HLT- Fe_3O_4 nanotüplerin tetrasiklin adsorpsiyon kapasitesi üzerine, başlangıç tetrasiklin konsantrasyonu ve temas süresinin etkisi, pH 5.0'de ve 0.5 g/L adsorbent konsantrasyonunda şekil 4.50' de gösterilmiştir. HLT- Fe_3O_4 nanotüplerin adsorpsiyon kapasitesi, temas süresi 0-30 dakikaya yükseldiğinde, hızlı bir artış göstermektedir. HLT- Fe_3O_4 nanotüplere tetrasiklin denge adsorpsiyon kapasitesinin %80'inden fazlasına 180 dakikalık temas süresinde ulaşılmıştır. 24 saatin sonunda, HLT- Fe_3O_4 nanotüplerin tetrasiklin adsorpsiyon kapasitesi sabit kalmış ve çözelti içinde HLT- Fe_3O_4 birim ağırlığı başına adsorplanan tetrasiklin ve adsorplanmadan çözeltide kalan tetrasiklin konsantrasyonu arasında denge kurulmuştur.



Şekil 4.50. HLT-Fe₃O₄ nanotüplerine, tetrasiklin adsorpsiyonunun temas süresi ile değişiminin farklı başlangıç tetrasiklin konsantrasyonlarında incelenmesi (Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L, pH= 5.0).

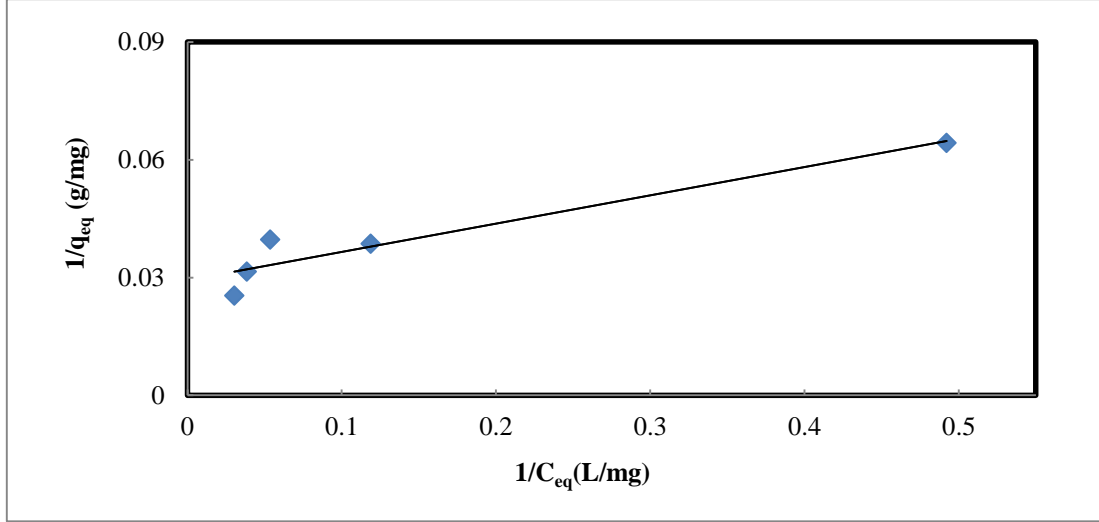
Başlangıç tetrasiklin konsantrasyonunun 10 mg/L den 50 mg/L'ye yükseltilmesi ile, HLT-Fe₃O₄ birim ağırlığı başına adsorplanan tetrasiklin miktarı 18.87 mg/g' den 50.31 mg/g' ye artmıştır. Başlangıç tetrasiklin konsantrasyonunun artışı ile, HLT-Fe₃O₄ yüzeyinde ve tetrasiklin çözeltisi arasındaki büyük konsantrasyon farkı, güçlü bir kütle transfer itici gücüne ve çözülden daha fazla tetrasiklin transferine neden olabilir. Yüksek başlangıç tetrasiklin konsantrasyonlarında, HLT-Fe₃O₄ ve tetrasiklin molekülleri arasındaki temas imkanının artmasıyla birlikte, adsorpsiyon hızı ve kapasitesi artar. Başlangıç tetrasiklin konsantrasyonu 10 mg/L' den 50 mg/L' ye yükseltildiği zaman, pH 5.0' de adsorpsiyon verimliliği ise % 96.31'den % 47.82'e düşmüştür (Şekil 4.51).



Şekil 4.51. Başlangıç tetrasiklin konsantrasyonundaki artış ile HLT-Fe₃O₄ nanotüplerinin tetrasiklin adsorpsiyon verimliliğinin değişmesi (Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L, pH= 5.0).

4.5.4. Manyetik Halloysit Nanotüplere Tetrasiklin Adsorpsiyonunun Langmuir ve Freundlich Adsorpsiyon İzoterm Modellerine Uyumunun İncelenmesi

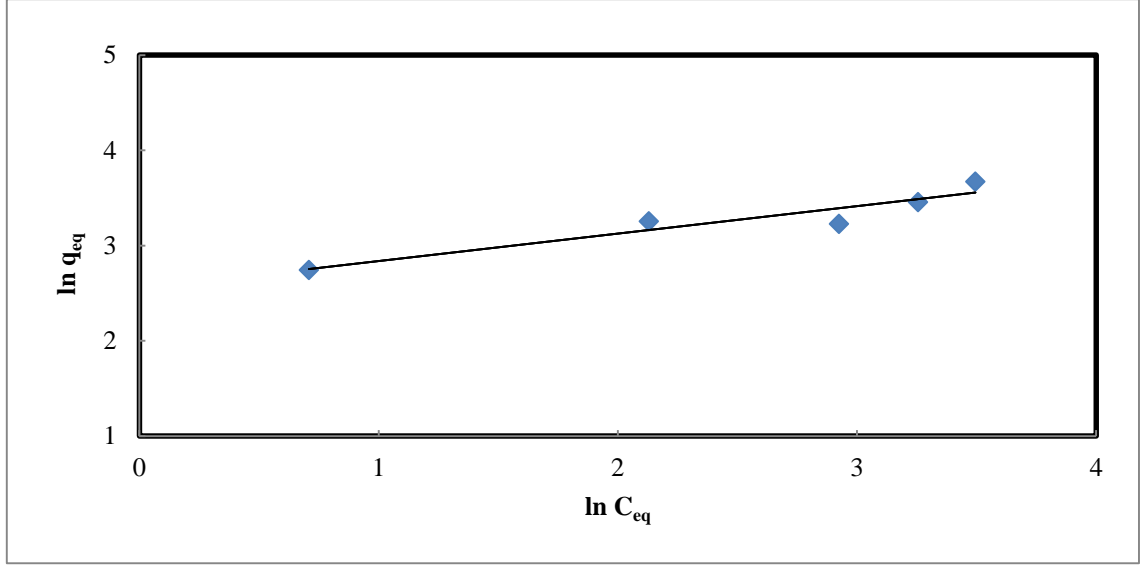
Manyetik halloysit nanotüplere tetrasiklin adsorpsiyonu için, adsorpsiyon kapasite ve şiddetini gösteren adsorpsiyon parametrelerinin değerleri pH 5.0'de, Langmuir ve Freundlich modellerinin (Şekil 4.53) her ikisi için hesaplanmıştır. Manyetik halloysit nanotüplere tetrasiklin adsorpsiyonunun her iki modelde temsil edilebilmesine rağmen, Langmuir modeline (Çizelge 4.9) daha iyi bir uyum sağladığını göstermektedir (Şekil 4.52). Bu da tetrasiklin adsorpsiyonunun doygunluk kinetiğine uyduğunu, manyetik halloysit nanotüpler üzerinde sabit sayıda ve eşit enerjili adsorpsiyon merkezlerinin bulunduğunu ve ilaç moleküllerinin homojen bir yüzey enerjisi ile adsorplandığını öngörmektedir (Çizelge 4.10).



Şekil 4.52. pH 5’de, HLT-Fe₃O₄ nanotüpler üzerine tetrasiklin adsorpsiyonu için elde edilen Langmuir adsorpsiyon izotermi (Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L).

Çizelge 4.9. pH 5’de, HLT-Fe₃O₄ nanotüpler üzerinde tetrasiklin adsorpsiyonu için elde edilen Langmuir adsorpsiyon sabitleri (Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L).

pH	K (L/mg)	Q° (mg/g)	R ²
5.0	2.550	39.215	0.905



Şekil 4.53. pH 5’de, HLT-Fe₃O₄ nanotüpler üzerine tetrasiklin adsorpsiyonu için elde edilen Freundlich adsorpsiyon izotermi (Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L, pH=5.0).

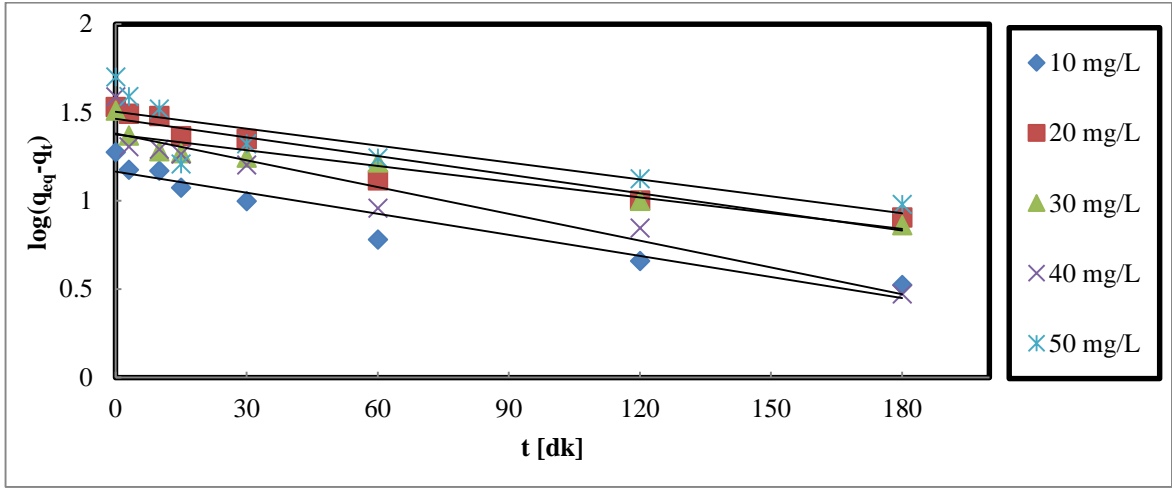
Çizelge 4.10. pH 5’de, HLT-Fe₃O₄ nanotüpler üzerinde tetrasiklin adsorpsiyonu için elde edilen Freundlich adsorpsiyon sabitleri (Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L, pH=5.0).

pH	K _f	1/n	n	R ²
5.0	12.768	0.289	3.456	0.894

4.5.5. Manyetik Halloysit Nanotüplere Tetrasiklin Adsorpsiyonunun Kinetik Modellere Uyumunun İncelenmesi

4.5.5.1. Lagergren Birinci Mertebe Kinetik Model

HLT-Fe₃O₄ nanotüplere tetrasiklin adsorpsiyonu yalancı birinci mertebeden kinetik modele uyum sağlamakla beraber korelasyon katsayılarının değerleri düşüktür (Şekil 4.54). Deneysel ve modelden hesaplanan, $q_{eq,theo.}$ ve $q_{eq,exp.}$ değerlerinin hata yüzdeleri yüksektir (Çizelge 4.11).



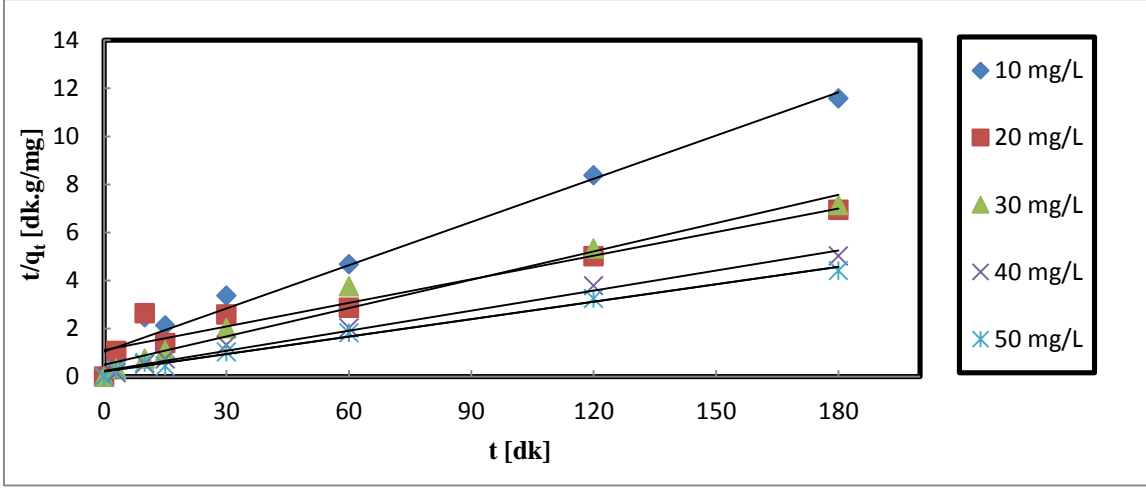
Şekil 4.54. HLT-Fe₃O₄ nanotüplere değişik başlangıç tetrasiklin konsantrasyonlarında yalancı-birinci dereceden adsorpsiyon kinetiği (Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L, pH=5.0).

Çizelge 4.11. HLT-Fe₃O₄ nanotüplere tetrasiklin adsorpsiyonu için, başlangıç tetrasiklin konsantrasyonları ile yalancı-birinci dereceden hız sabitlerinin değişimi (Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L, pH=5.0).

C _i (mg/L)	q _{eq.exp} (mg/g)	q _{eq.theo} (mg/g)	Hata %	K ₁ (g/mg.min)	R ²
10	15.548	14.655	5.743	9.21 × 10 ⁻³	0.912
20	25.921	29.147	12.445	8.06 × 10 ⁻³	0.909
30	25.209	23.691	6.021	6.90 × 10 ⁻³	0.898
40	35.793	24.049	32.810	11.74 × 10 ⁻³	0.916
50	40.768	31.863	21.843	7.36 × 10 ⁻³	0.705

4.5.5.2. Yalancı İkinci Mertebe Kinetik Model

HLT-Fe₃O₄ nanotüplerin üzerine tetrasiklin adsorpsiyonu daha yüksek korelasyon katsayıları ile yalancı-ikinci dereceden kinetik modele daha iyi uyum sağlamıştır (Şekil 4.55). Bu da adsorpsiyonun çok merkezli veya çift basamaklı olarak, hızı sınırlayan basamağın, kimyasal adsorbsiyon olduğu bir mekanizma ile oluştuğunu göstermektedir (Çizelge 4.12).



Şekil 4.55. HLT-Fe₃O₄ nanotüplere değişik başlangıç tetrasiklin konsantrasyonlarında yalancı-ikinci dereceden adsorpsiyon kinetiği (Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L, pH=5.0).

Çizelge 4.12. HLT-Fe₃O₄ nanotüplere tetrasiklin adsorpsiyonu için, başlangıç tetrasiklin konsantrasyonları ile yalancı-ikinci dereceden hız sabitlerinin değişimi (Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L, pH=5.0).

C _i (mg/L)	Q _{eq.exp} (mg/g)	Q _{eq.theo} (mg/g)	Hata %	K ₂ (g/mg.min)	R ²
10	18.890	19.531	3.393	3.467 × 10 ⁻³	0.978
20	33.985	29.585	12.946	0.968 × 10 ⁻³	0.913
30	32.500	38.461	18.341	3.096 × 10 ⁻³	0.968
40	38.761	41.660	7.479	3.151 × 10 ⁻³	0.989
50	50.316	55.248	9.802	2.784 × 10 ⁻³	0.991

4.6. Manyetik Halloysit Nanotüplere Tetrasiklin Yükleme ve Kontrollü Salımının İncelenmesi

Manyetik halloysit nanotüplere tetrasiklin yükleme işlemi pH 5.0'de, 50 mg/L tetrasiklin içeren 100 mL ilaç çözeltisi içine, 0.5 g/L nanopartikül eklenerek

yapılmıştır (Şekil 4.56). Çözelti orbital karıştırıcı ile 30 saat boyunca karıştırılmıştır. Serbest halde bulunan ilaç miktarı belirlenmiş, eklenen toplam ilaç miktarından çıkarılmıştır.

$$\text{İlaç Yükleme Verimi (\%)} = \frac{\text{Toplam ilaç miktarı} \left(\frac{\text{mg}}{\text{L}}\right) - \text{supernatantta kalan ilaç miktarı (mg/L)}}{\text{Toplam ilaç miktarı (mg/L)}} \times 100$$

Bu işlem sonunda HLT-Fe₃O₄ nanotüplerin 22.579 mg/L ilaç yüklendiği UV spektrofotometre cihazıyla tespit edilmiştir. HLT-Fe₃O₄ nanotüplerin ilaç yükleme verimliliği PBS tampon çözeltisi içinde % 45.07 tespit edildi.

Tetrasiklin yüklenen manyetik halloysit nanotüpler dondurularak kurutulduktan sonra, HLT-Fe₃O₄ nanotüplerin tetrasiklin salımı, in-vivo ortama benzer olması amacıyla pH'ı 7.4 olan, 0.1 M fosfat tamponu (PBS) içerisinde gerçekleştirilmiştir. Salım çalışmaları vücut sıcaklığında 37 °C' de, 100 ml fosfat tampon (PBS) çözeltisi içerisine 0.5 g/L ilaç yüklenmiş HLT-Fe₃O₄ eklenerek yapılmıştır.

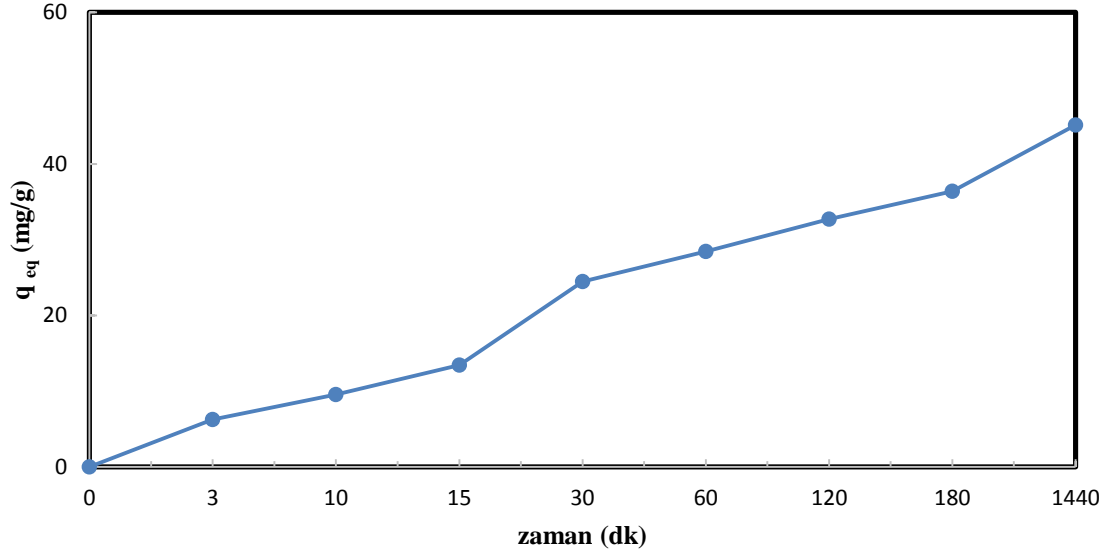
HLT-Fe₃O₄ nanotüplerden tetrasiklinin kontrollü salımının incelenmesi amacı ile, ortamdan belirli zaman aralıklarında (1,2,...,20 saat) alınan örnekler 5000 rpm'de 5 dk santrifüjlendikten sonra, üstte kalan berrak sıvıdaki tetrasiklin konsantrasyonu, Spectrophotometer Genesys 10S UV-Vis spektrofotometre cihazıyla 360 nm dalga boyunda analiz edilmiştir.

Fosfat tamponu içeren ortamda HLT-Fe₃O₄ nanotüplerden 20 saate kadar ilaç salımı gözlenmiştir. Elde edilen kontrollü salım profilli Şekil 4.57'da gösterilmektedir.

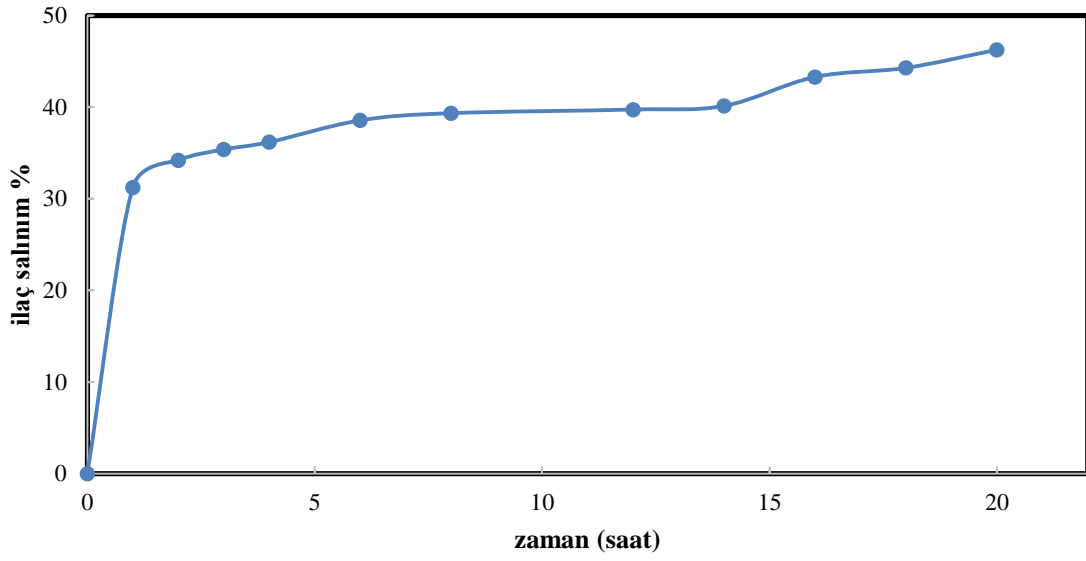
Tetrasiklinin, fosfat tamponunda, HLT-Fe₃O₄ nanotüplerden salımı aşağıdaki formül kullanarak elde edilmiştir.

$$\text{İlaç Salımı (\%)} = \frac{\text{t anında salınan ilaç miktarı}}{\text{başlangıçtaki ilaç miktarı}} \times 100$$

HLT-Fe₃O₄ nanotüplerden, ilk hızlı tetrasiklin salımı, ilaç kristallerinin hızla çözülmesi sonucu meydana gelmiş olabilir. Daha sonra yavaş ve kontrollü tetrasiklin salımı 20 saat süresince devam etmiştir. HLT-Fe₃O₄ nanotüplerin yüzeyinde lokalize olan tetrasiklinin yavaş desorpsiyonu ile kontrollü salımı gerçekleşmiştir.



Şekil 4.56. HLT-Fe₃O₄ nanotüplerin tetrasiklin yüklenme profili.



Şekil 4.57. HLT-Fe₃O₄ nanotüplerin fosfat tamponunda tetrasiklin salım profili.

4.7. Manyetik Kitosan-Halloysit Nanokompozit Karakterizasyon Sonuçları

4.7.1. Titreşimli Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR) analizi

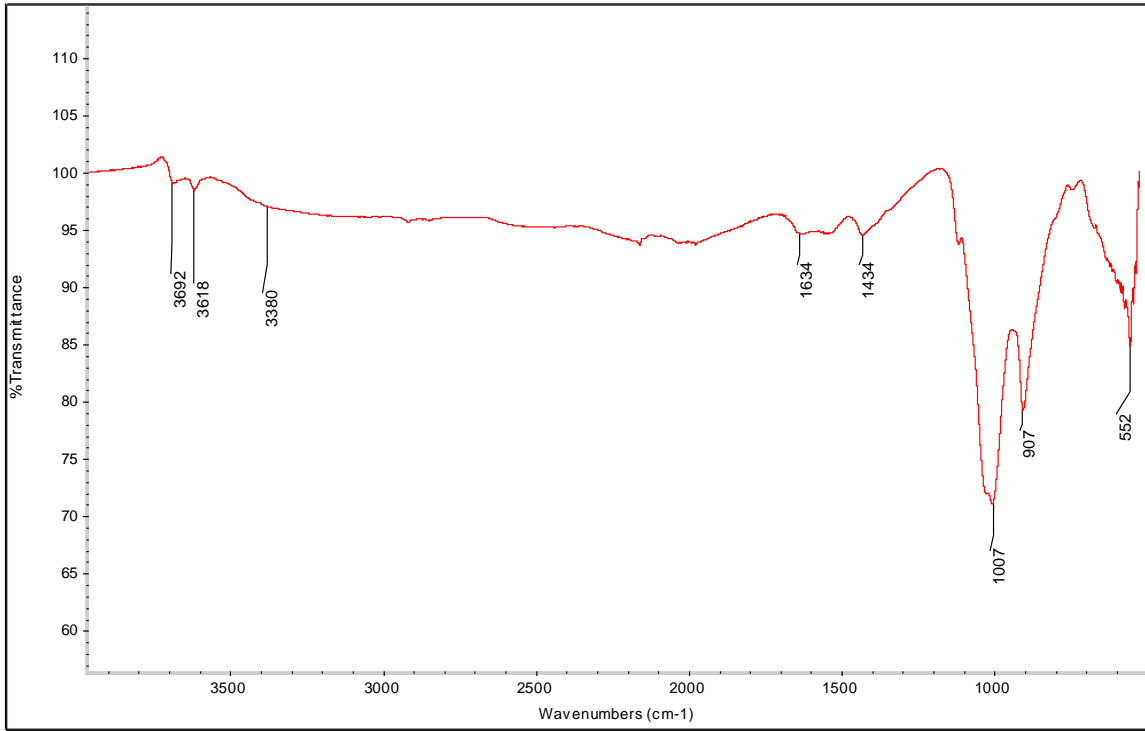
Manyetik kitosan-halloysit (CHT-HLT-Fe₃O₄) nanokompozitlerin FT-IR spektrumunda 3692 cm⁻¹ ve 3621 cm⁻¹ çift pikleri HLT yüzeyindeki hidroksil gruplarının gerilme titreşimlerini göstermektedir. Manyetik kitosanda 3354 cm⁻¹ 'de gözlenen amin grubundaki gerilme titreşimi ve kitosandaki –OH grupların gerilmesi, kitosan–halloysit nanokompozitte 3380 cm⁻¹ 'ye kaymıştır (Çizelge 4.13).

Kitosan spektrumunda 1589 cm⁻¹ 'de gözlenen, NH₂ grupların makaslama piki ve 1375 cm⁻¹ 'deki birincil alkol grupların gerilmesi piki, CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitte sırasıyla 1634 cm⁻¹ ve 1434 cm⁻¹ 'ye kaymıştır (Şekil 4.58). Nanokompozitte gözlenen 1007 cm⁻¹ deki pik, halloysitdeki Si-O bağı ve 907 cm⁻¹ deki pik halloysitdeki iç hidroksil gruplarının O-H deformasyonunu göstermektedir(Şekil 4.59).

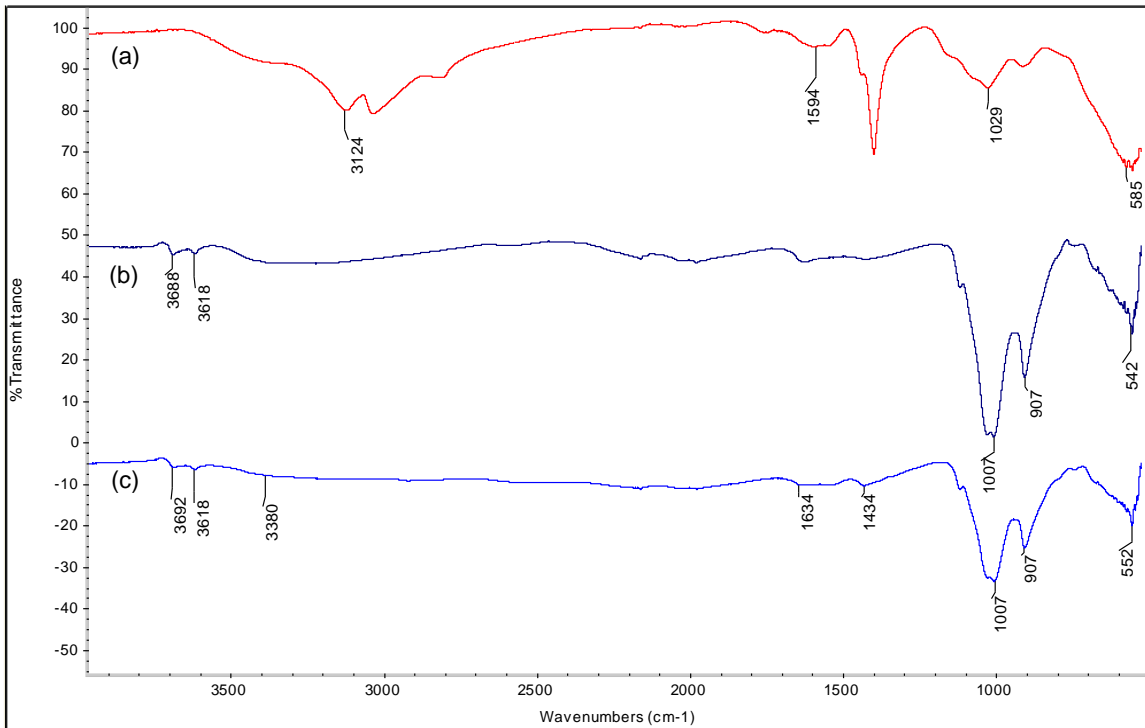
Saf demir oksit (Fe₃O₄) nanopartikülde, Fe-O' e ait güçlü germe bağı 572 cm⁻¹ de gözlenir. CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitte 552 cm⁻¹ de gözlenen pik demir oksit içeriğini doğrular (Şekil 4.60).

Çizelge 4.13. CHT-HLT- Fe_3O_4 nanokompozitlerin FT-IR spektrumunun karakteristik pikleri.

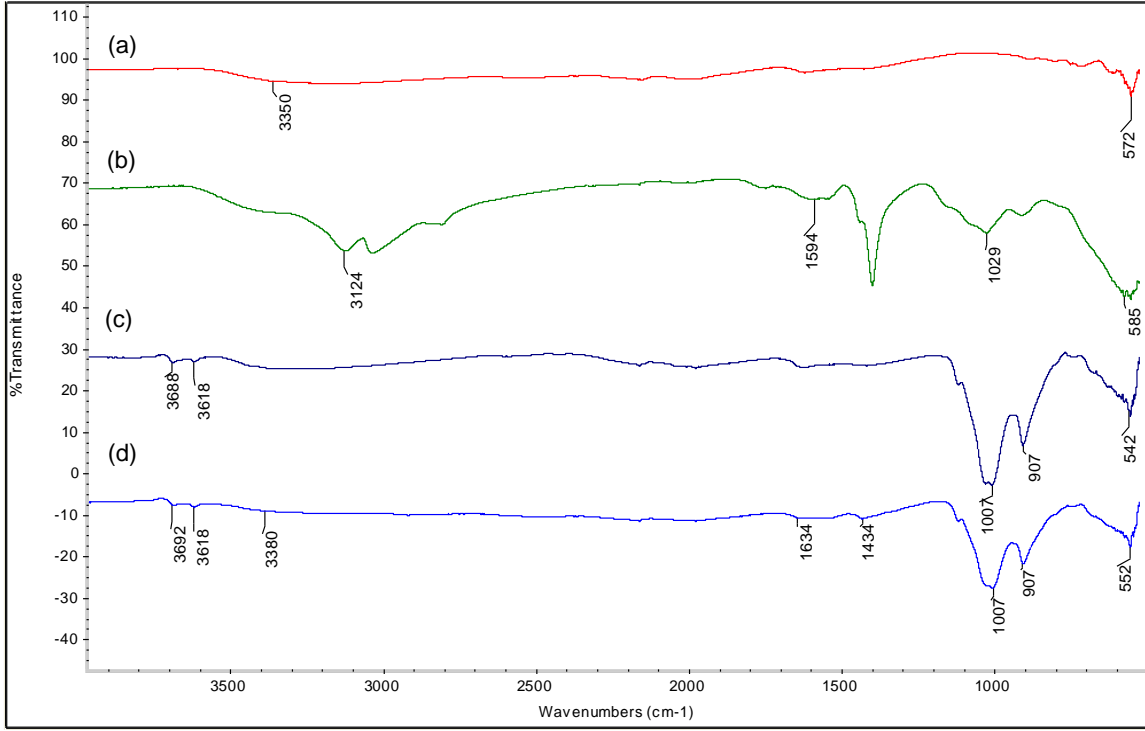
Dalga boyu (cm^{-1})	Karakteristik pik
3692 cm^{-1} , 3618 cm^{-1}	Halloysit yüzeyindeki hidroksil grupların gerilme titreşimi,
3380 cm^{-1}	Kitosan'daki amin grubundaki gerilme titreşimi,
1634 cm^{-1}	NH_2 grupların makaslama piki,
1434 cm^{-1}	Kitosan'daki birincil alkol grupların gerilmesi,
1007 cm^{-1}	Halloysit'daki Si-O bağı gerilmesi,
907 cm^{-1}	Halloysit'daki iç hidroksil gruplarının – OH deformasyonu,
552 cm^{-1}	Al-O-Si deformasyonu ve Fe-O bağı gerilmesi,



Şekil 4.58. CHT-HLT- Fe₃O₄ nanokompozitlerin FT-IR spektrumu.



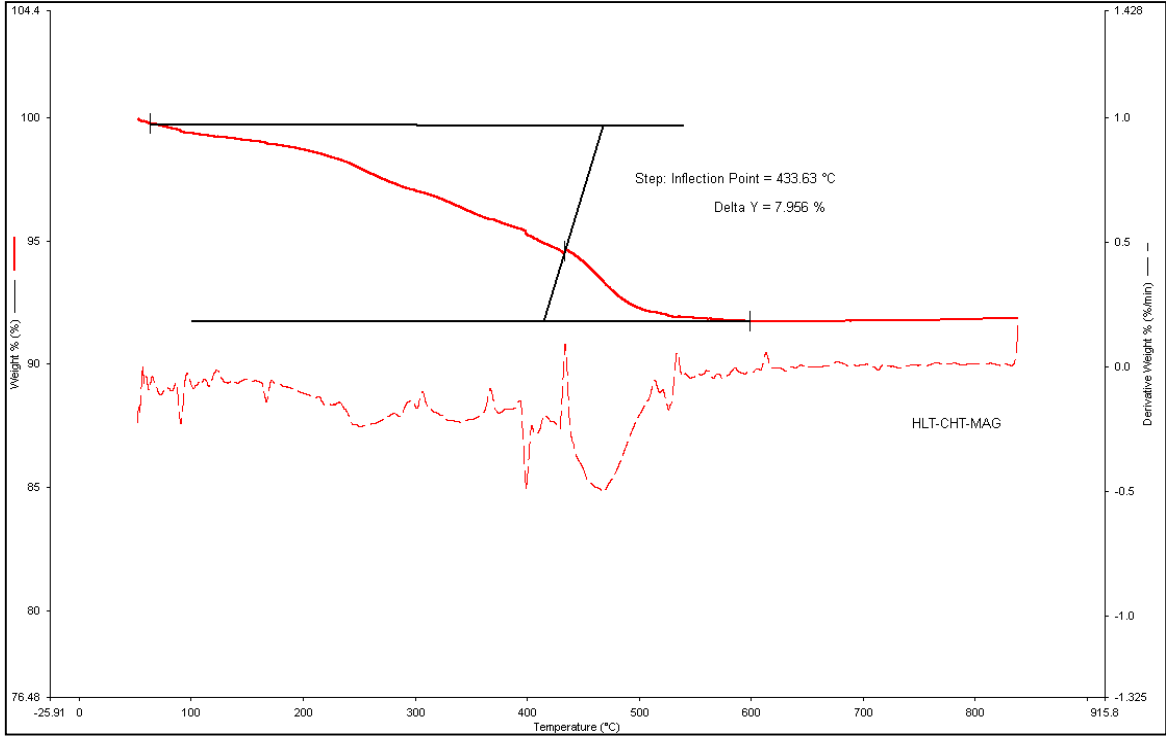
Şekil 4.59. CHT- Fe₃O₄ (a), HLT- Fe₃O₄ (b), CHT-HLT- Fe₃O₄ (c) FT-IR spektrumu.



Şekil 4.60. Fe₃O₄ (a), CHT-Fe₃O₄ (b), HLT-Fe₃O₄ (c), CHT-HLT-Fe₃O₄ (d) FT-IR spektrumu.

4.7.2. Termogravimetri (TGA) Analizi

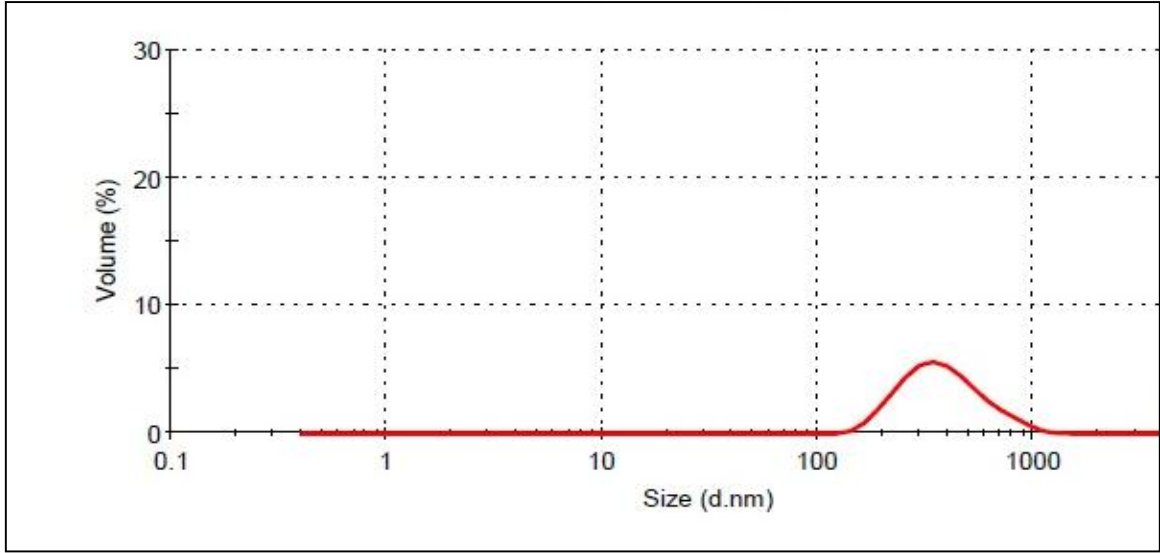
Manyetik kitosan-halloysit nanokompozitlerin, 285°C'ye kadar ağırlık kaybının nedeni fiziksel ve kimyasal absorblanmış suyun uzaklaştırılmasıdır. Ayrıca kitosan 300 °C üzerinde, biyopolimer özelliklerinden dolayı bozunmaya başlamaktadır (Zhi vd., 2006). Saf kitosanın termogramında 360 °C de kitosanın bozunmaya başladığı görülmüştür. Saf manyetik halloysitte, sıcaklık 467°C' nin üstüne çıktığında, saf halloysitin kil tabakalarındaki OH⁻ iyonlarının ayrılmasının neden olduğu yapısal dehidroksilasyondan dolayı bir ağırlık kaybı gözlenir. Manyetik kitosan-halloysit nanokompozitlerde bu pik 433°C civarında gözlenmektedir. Esasen kitosan-halloysit nanokompozitlerin termogramında, 500 ve 700°C sıcaklık aralığında belirgin bir bozunma piki görülmemektedir. Bu hem halloysitin hem de demiroksitin sıcaklıkla bozunmaya karşı çok dayanıklı olmaları nedeni ile kompozitte de kayıda değer bir ağırlık kaybının oluşmadığını göstermektedir (Şekil 4.61).



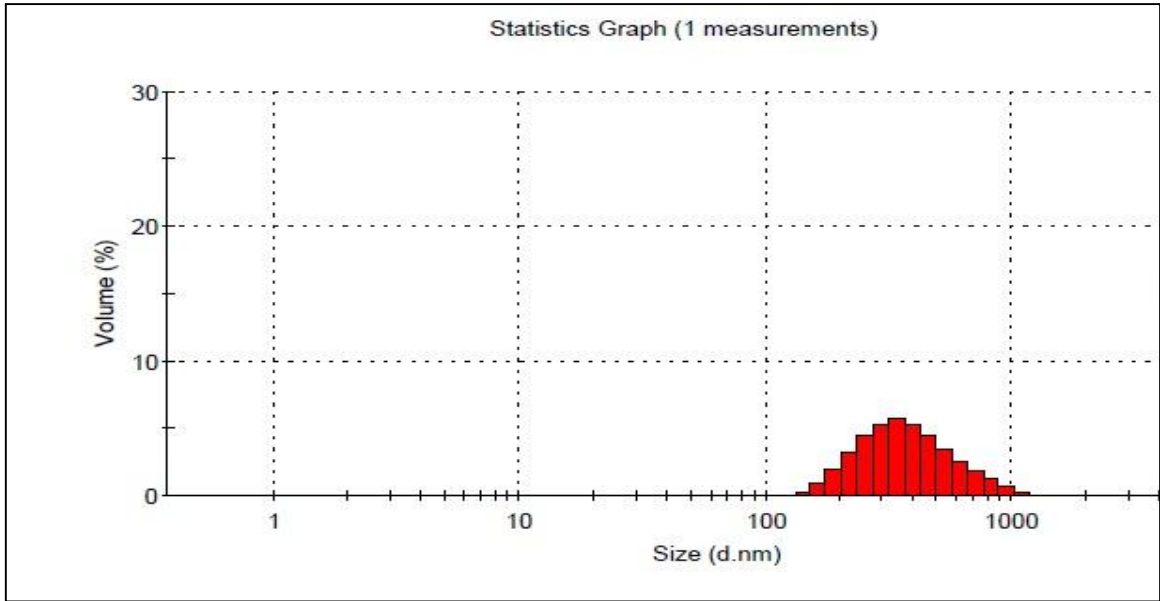
Şekil 4.61. CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitin termogravimetrik analiz (TGA) spektrumu.

4.7.3. Dinamik Işık Saçılımı Spektrometresi (DLS) Analizi

DLS analizi için partiküller kurutulmadan ve çözelti halinde analiz edildiğinden, analiz sırasında nanotüplerin bir araya gelmesi ile aglomeratlar oluşturduğu gözlenmiştir. Bu nedenle DLS analiz sonuçları ile belirlenen manyetik halloysit boyut dağılımının, TEM ve SEM görüntülerinde elde edilenden daha büyük olduğu saptanmıştır. Manyetik kitosan-halloysit nanokompozitlerin ortalama partikül boyutu 377.8 nm olarak belirlenmiştir (Şekil 4.62 ve Şekil 4.63).



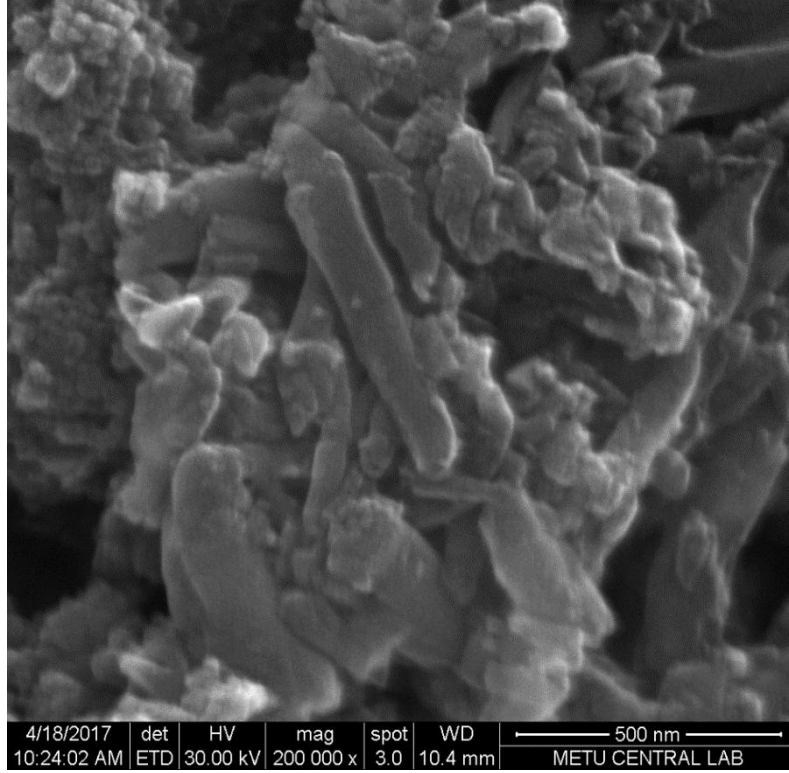
Şekil 4.62. CHT-HLT-Fe₃O₄ nanotüplerin DLS Analizi.



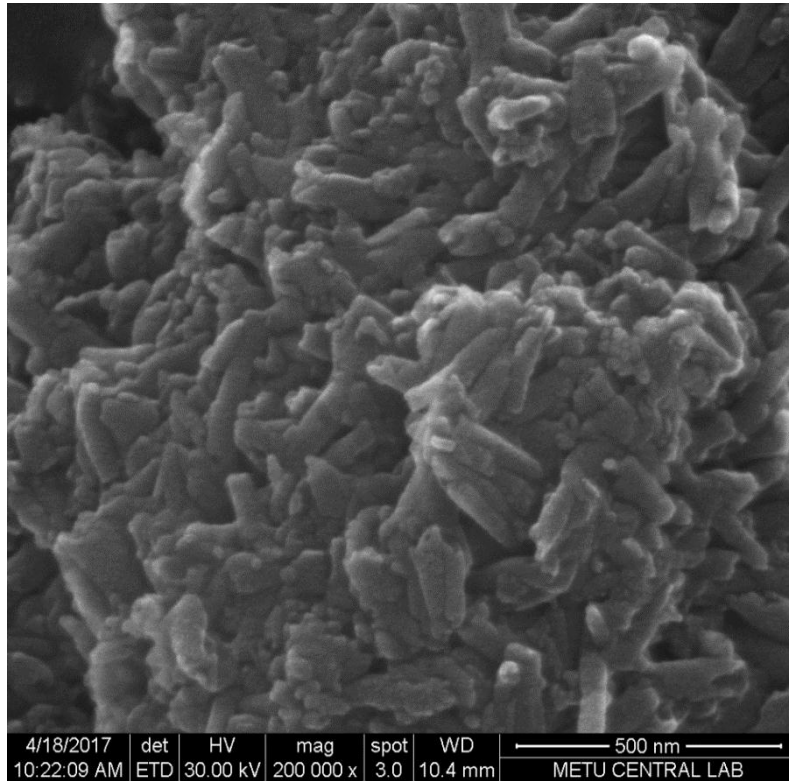
Şekil 4.63. CHT-HLT-Fe₃O₄ nanotüplerin DLS analiz çubuk grafik sonuç dağılımı.

4.7.4. Taramalı Elektron Mikroskobu Analizi (SEM)

CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitlerde, HLT nanotüplerin 300-580 nm uzunlukta ve 50-180 nm'lik dış çapa sahip yapısı hemen ayırt edilmektedir. SEM görüntülerinde halloysit nanotüplere yapışan demir oksit ve nanotüpleri kaplayan kitosan nanopartiküllerin ortalama boyutunun 10-20 nm arasında değiştiği gözlenmiştir (Şekil 4.64 ve Şekil 4.65).

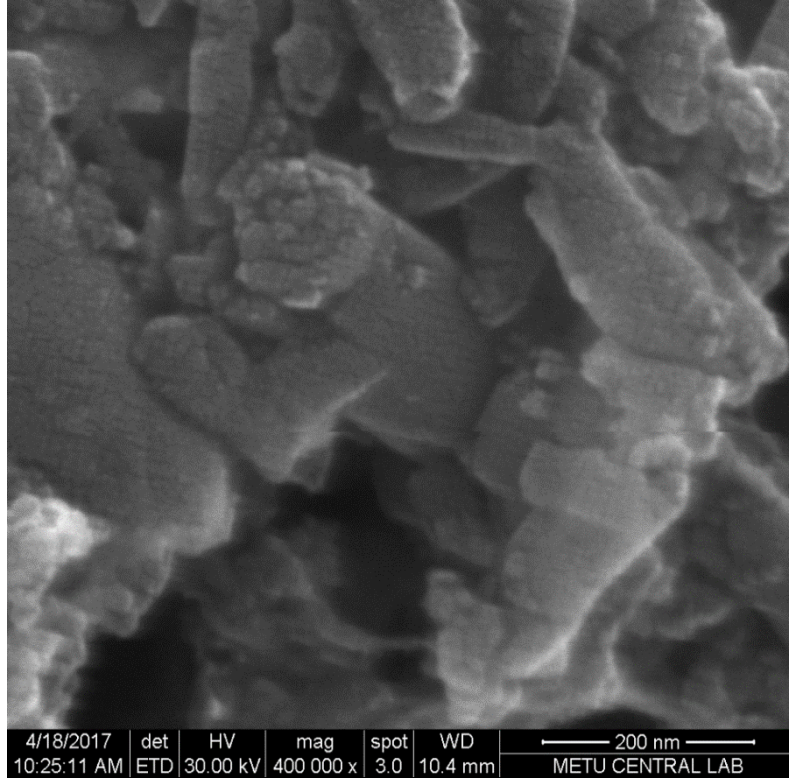


(A)

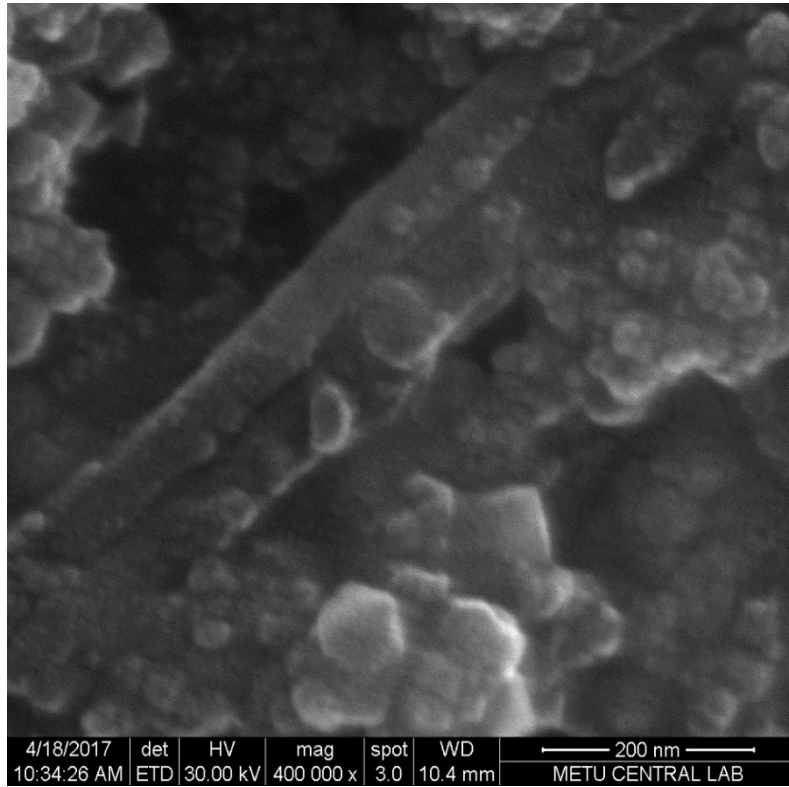


(B)

Şekil 4.64. (A),(B) Sentezlenmiş CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitlerin 200,000'de büyütülmüş SEM görüntüleri.



(C)

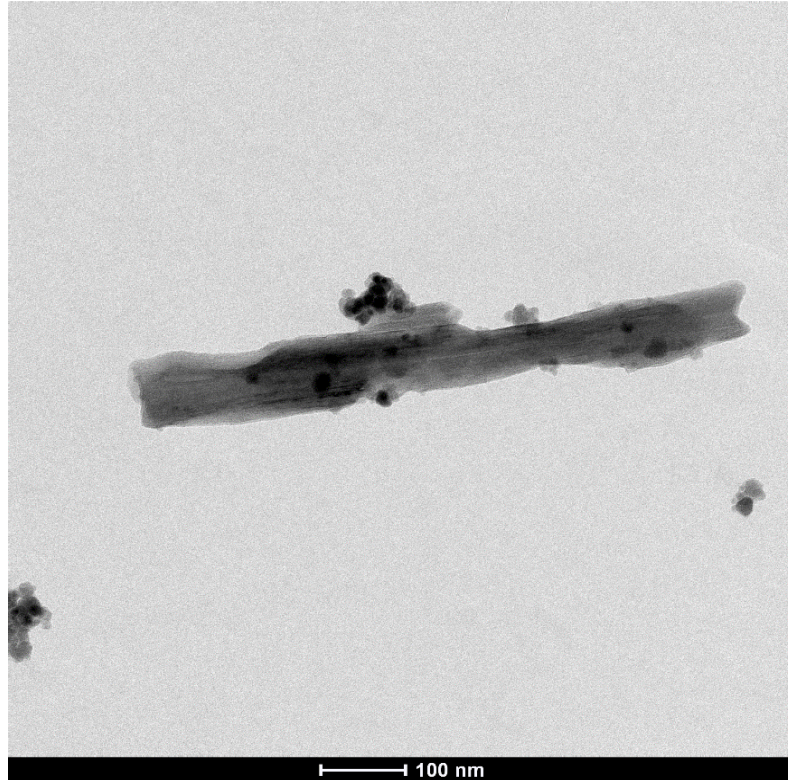


(D)

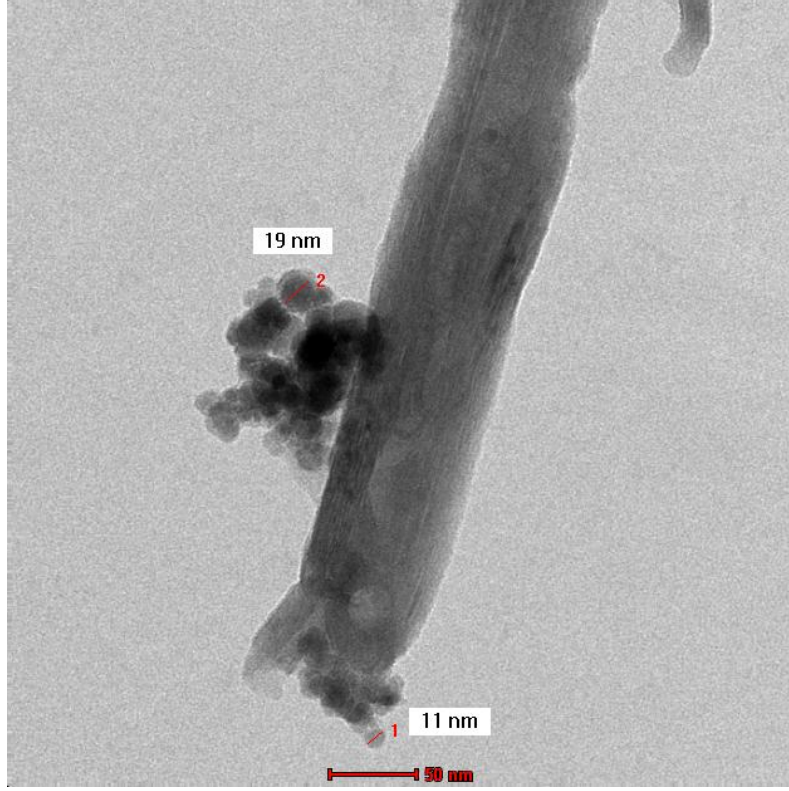
Şekil 4.65. (C),(D) Sentezlenmiş CHT-HLT- Fe_3O_4 nanokompozitlerin 400,000'de büyütülmüş SEM görüntüleri.

4.7.5. Geçirimli Elektron Mikroskobu Analizi (TEM)

Geçirimli Elektron Mikroskop görüntüleme’de sentezlenen Fe_3O_4 ve kitosan nanopartiküller ile kaplanmış halloysit nanotüplerin görüntüleri Şekil 4.66’de verilmiştir. Elde edilen TEM görüntülerinde, yaklaşık 12 nm’lik bir ortalama boyuta sahip manyetik Fe_3O_4 nanopartiküllerin çoğunun, HLT nanotüplerin dış yüzeyinde dağıldığı ve HLT’lerin iç lümenlerine de girdiği görülmüştür. Manyetik Fe_3O_4 nanopartiküller homojen bir boyut dağılımına sahiptir. Demir oksit nanopartiküller için ortalama çaplar yaklaşık 10-20 nm olarak belirlenmiştir. Manyetik HLT nanotüplerin yüzeyine kaplanan CHT nanopartiküllerin çapları biraz daha küçük 7-10 nm arasında değişmektedir. Siyah küresel yapılar Fe_3O_4 nanopartikülleri, grimsi küresel yapılar ise HLT nanotüplerin yüzeyini kaplayan CHT nanopartikülleri göstermektedir. HLT- Fe_3O_4 nanotüplerin uzunluğu ise genellikle 300 ile 500 nm arasında değişmektedir. HLT nanotüplerin lümen dış çapı 50 nm olarak işaretlenmiştir. Bu çap Fe_3O_4 ve CHT nanopartiküllerin içine girmesi için uygundur (Şekil 4.66).



(A)

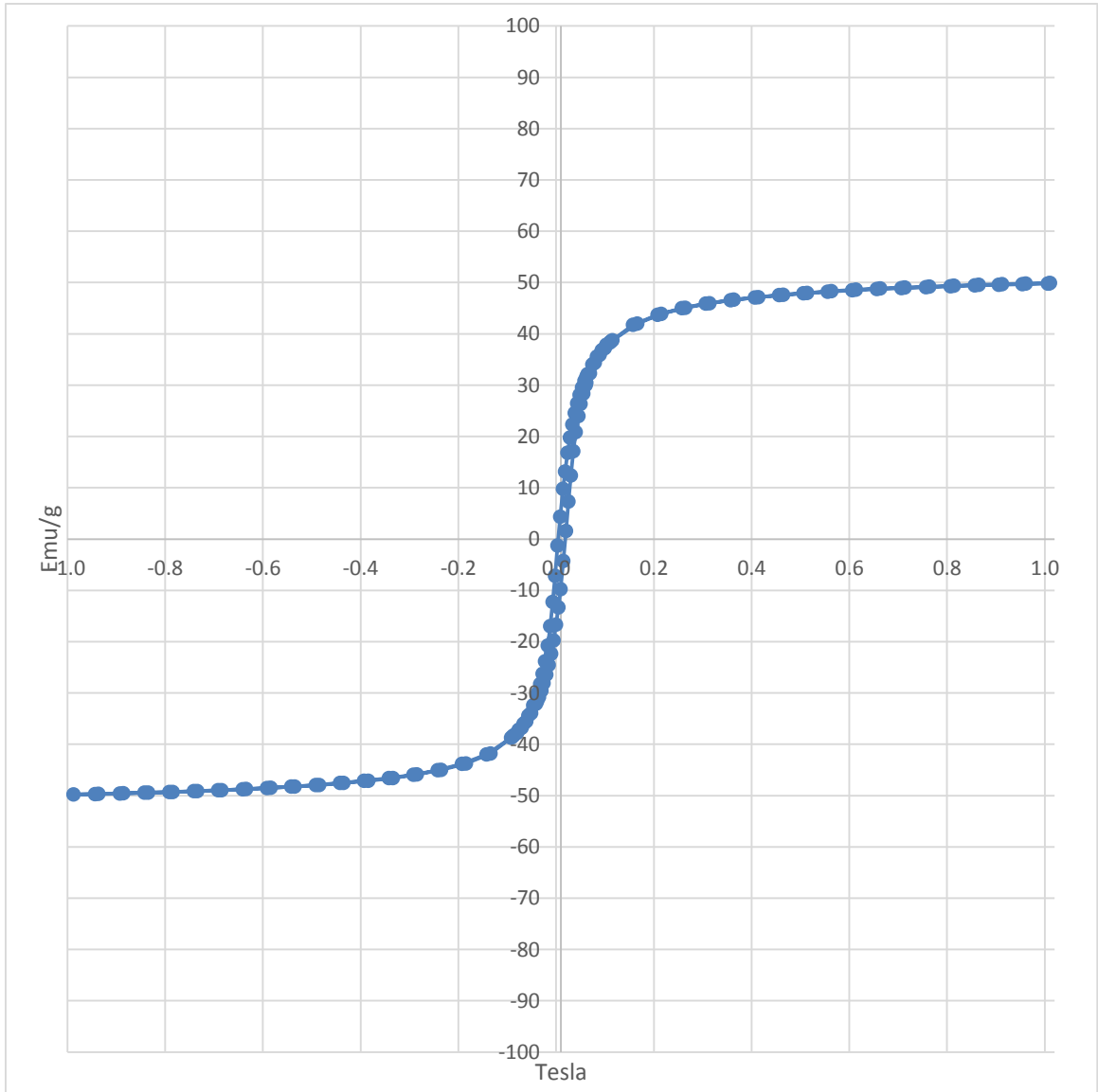


(B)

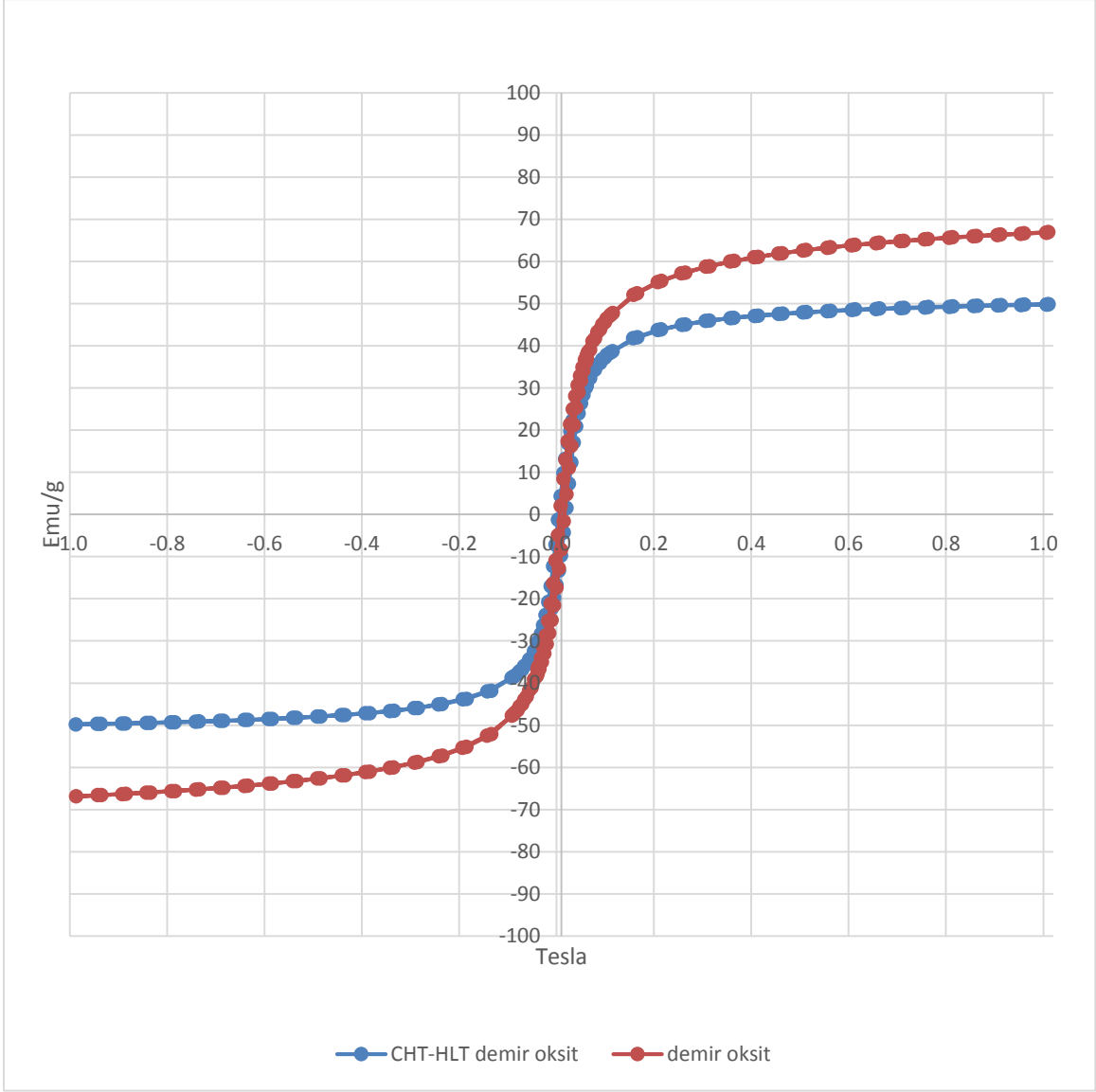
Şekil 4.66. (A) Sentezlenmiş CHT-HLT- Fe_3O_4 , (B) boyutlandırılmış nanokompozitlerin TEM görüntüleri.

4.7.6. Vibrasyonlu Numune Magnetometre (VSM) Analiz

Sentezlenen CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitlerin mıknatıslanma özellikleri analiz edildi. VSM ile CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitlerin (Ms) değeri, 49.9 emu/g olarak analiz edildi (Şekil 4.67). CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitlerin , demir oksit nanopartiküllerine nazaran Ms değerlerinde bir düşüş gözlemlendi (Şekil 4.68). VSM ölçümleri ile CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitlerin süperparamanyetik özellikleri kanıtlandı.



Şekil 4.67. CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitlerin histerisiz eğrisi.



Şekil 4.68. Saf demir oksit ve CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitlerin histerisiz eğrisinin karşılaştırılması.

4.7.7. Brunauer-Emmett-Teller (BET) Analizi

Çizelge 4.3' de Sentezlenen CHT-Fe₃O₄ nanopartiküllerin, HLT-Fe₃O₄ nanotüplerin ve CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitlerin yüzey alanları BET ölçümleriile belirlenmiştir. CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitleri, CHT-Fe₃O₄ nanopartiküller ile karşılaştırdığımızda, nanokompozitlerin yüzey alanının azaldığı ve HLT-Fe₃O₄ nanotüplere nazaran ise arttığı gözlenmiştir (Çizelge 4.14).

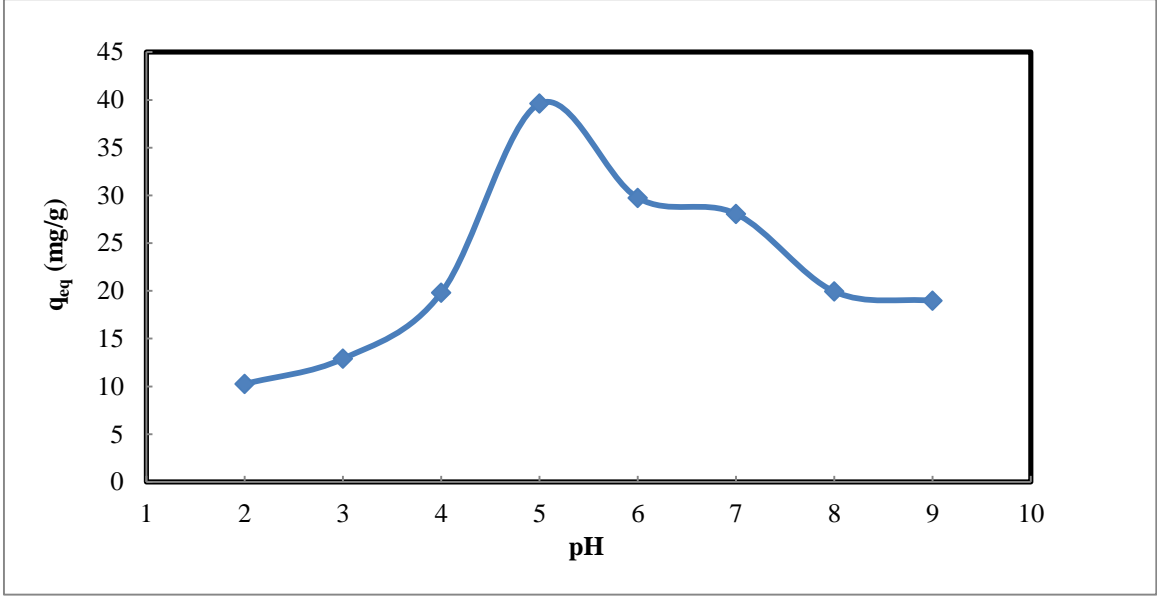
Çizelge 4.14. BET analizi sonucunda elde edilen yüzey alanı ölçümleri.

Nanopartikül/nanotüp/ nanokompozit	BET yüzey alanı (m ² /g)
CHT-Fe ₃ O ₄	78.84
HLT-Fe ₃ O ₄	52.93
CHT-HLT-Fe ₃ O ₄	64.91

4.8. Manyetik Halloysit-Kitosan Nanokompozitlere Tetrasiklin Adsorpsiyonunun İncelenmesi

4.8.1. CHT-HLT-Fe₃O₄ Nanokompozitlerin Tetrasiklin Adsorpsiyon Kapasitesi Üzerine pH'ın Etkisi

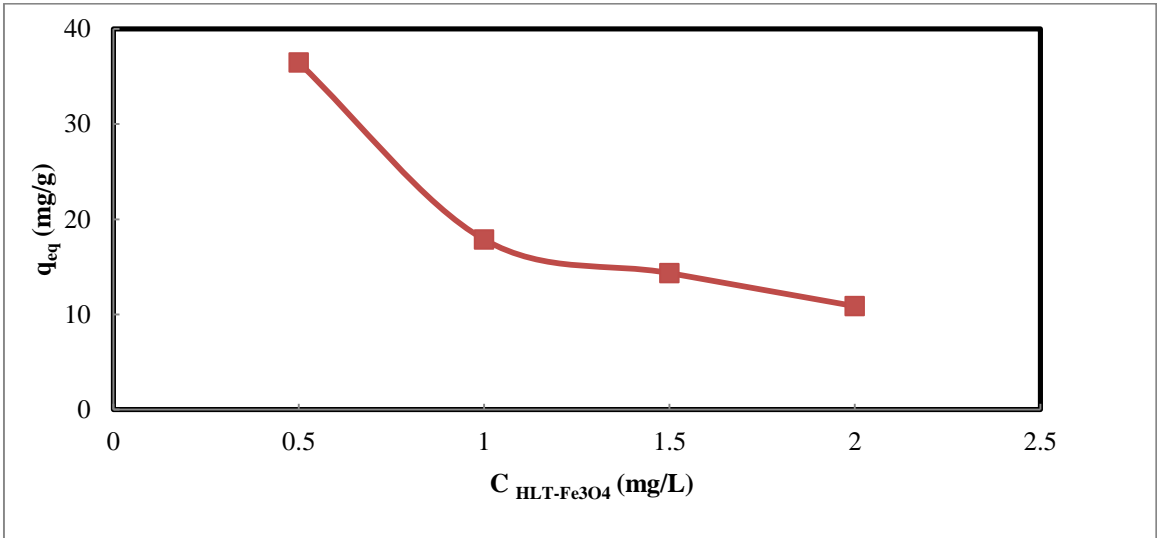
Kimyasal olarak, halloysit nanotüplerin dış yüzeyi, SiO₂' ye benzer özelliklere sahiptir; lümenin içi, Al₂O₃ 'ye benzer özellikler göstermektedir. Halloysit nanotüplerin yük davranışı (zeta potansiyeli), Al₂O₃ iç yüzeyinden sağlanan küçük bir pozitif yük katkısı ile SiO₂'nin çoğunlukla negatif olan yüzey potansiyelinden dolayı pH 2.0-13.0 arasında negatif olarak tanımlanabilir. İç lümenin pozitif şarjı pH 8.5' in altında, negatif makromoleküller ile halloysit nanotüplerin yüklenmesini artırır; bu da aynı zamanda halloysit nanotüplerin negatif yüklü dış yüzeylerinden itim kuvvetlerini artırır. CHT nanopartiküllerinin pka değeri 6.20 dir, pH 5.0' in altında, aktif merkezlerin %90' ı protonlanmış hale gelir. Kitosan ile kompleksleştikten sonra, manyetik kitosan halloysit nanokompozit pH 3.0-9.0 aralığında pozitif yüklenebilir. Bununla beraber, manyetik halloysitin kitosana nanokompozitteki kütle oranı arttırıldıkça, manyetik kitosan halloysit nanokompozitinin yüzey yükü saf halloysitin yüzey yüküne yaklaşabilir. Tetrasiklin ortam pH' ına göre sulu çözeltide üç farklı değerlikte bulunabilir. pka değerlerine bağlı olarak, pH 3.3' ün altında katyonik, pH 3.3 ile 7.7 arasında nötral ve pH 7.7' nin üzerinde negatif yüklüdür. Tetrasiklin ve CHT-HLT-Fe₃O₄ benzer yükler arasındaki elektrostatik itme gücü, küçük pH' larda (pozitif-pozitif) veya büyük pH' larda (negatif-negatif) olduğundan dolayı, orta pH' larda elektrostatik çekim gücü maksimuma ulaşacaktır. Ayrıca kitosarla halloysitin kompleksleşmesinde elektrostatik çekim kuvvetleri kadar hidrojen bağları oluşumunun da etkili olduğu bilinmektedir. Bu da pH' a bağlı olmayan bir adsorpsiyon kapasitesini göstermektedir. Buna göre CHT-HLT-Fe₃O₄ birim ağırlığı başına adsorplanan maksimum tetrasiklin miktarı ve adsorpsiyon verimliliği pH5.0' de, 20 mg/L başlangıç tetrasiklin konsantrasyonu ve 0.5 g/L adsorbent miktarında, 36.45 mg/g ve % 85.21 olarak bulundu (Şekil 4.69).



Şekil 4.69. CHT-HLT- Fe₃O₄ nanokompozitin birim ağırlığı başına dengede adsorbe edilen tetrasiklin miktarının pH ile değişimi ($C_{TC,i} = 20$ mg/L, CHT-HLT kütle oranı= 2/1, Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L).

4.8.2. Adsorbent Konsantrasyonunun CHT-HLT-Fe₃O₄ Nanokompozitlerine Tetrasiklin Adsorpsiyonu Üzerine Etkisi

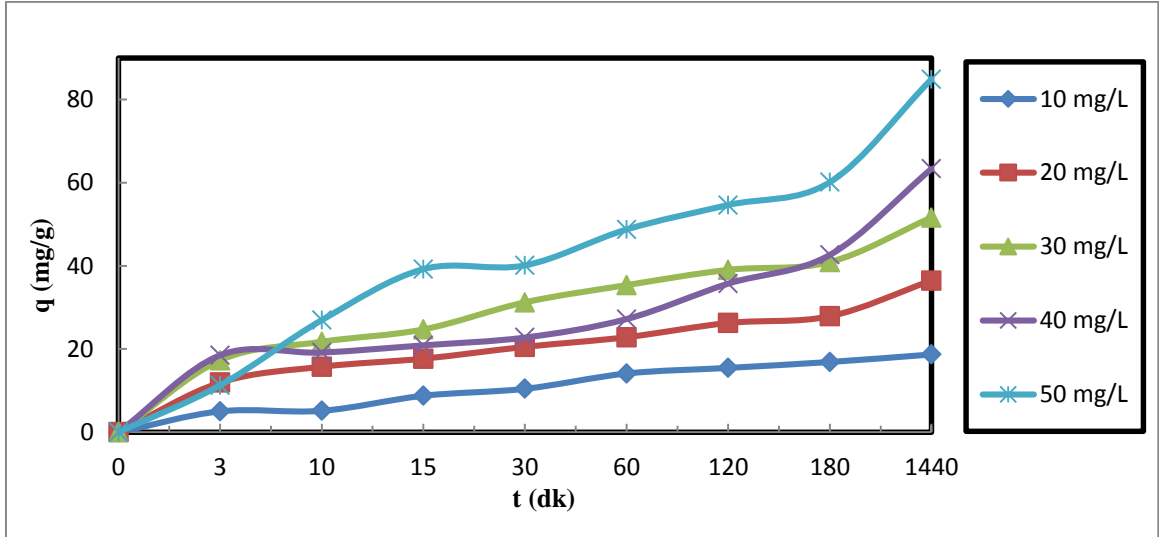
CHT-HLT- Fe₃O₄'lerin konsantrasyonu 0.5 g /L'den 2.0 g / L'ye arttırıldığında, CHT-HLT- Fe₃O₄'lerin birim ağırlığı başına adsorbe edilen tetrasiklin miktarı azalmıştır (Şekil 4.70).



Şekil 4.70. Adsorbent konsantrasyonu ile dengede CHT-HLT- Fe₃O₄' lerin birim ağırlığı başına adsorbe edilen tetrasiklin miktarının değişimi ($C_{TC,i} = 20$ mg/L, CHT-HLT kütle oranı= 2/1, pH=5.0).

4.8.3. CHT-HLT-Fe₃O₄ Nanokompozitlerin Tetrasiklin Adsorpsiyonunda, Başlangıç Tetrasiklin Konsantrasyonu ve Temas Süresinin Etkisi

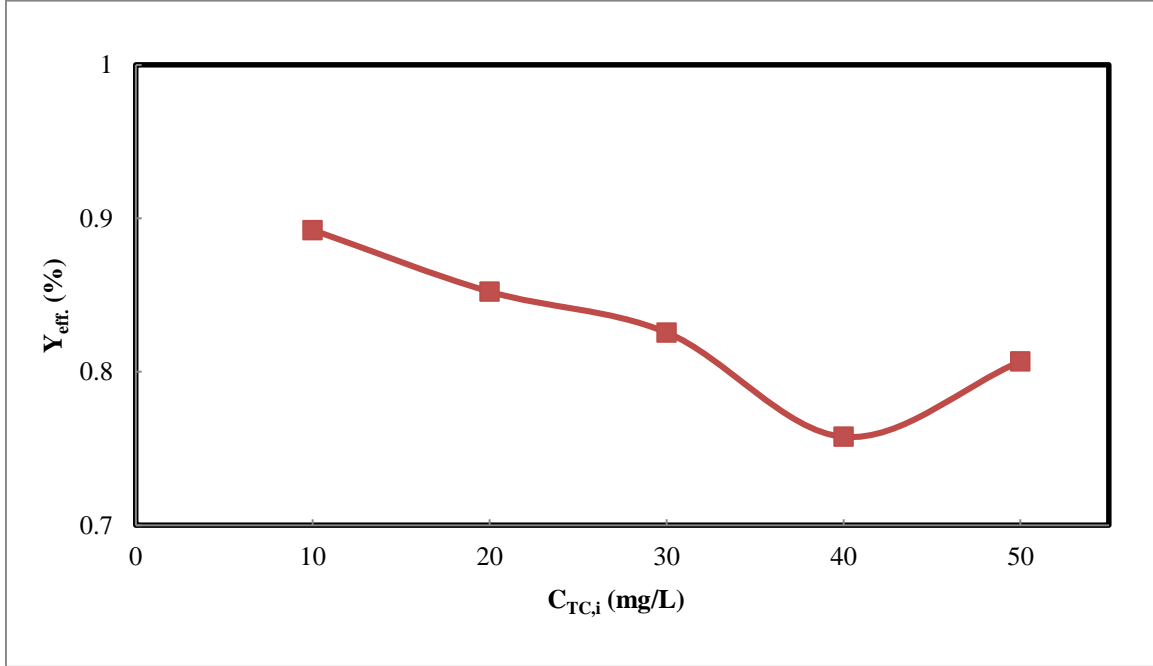
Tetrasiklinin manyetik kitosan haloysit nanokompozitlere birim sorbent ağırlığı başına adsorplanan miktarının zamanla değişimi saf manyetik haloysit ve saf manyetik kitosaninkine benzemektedir. Adsorpsiyon ilk 30 dakikada hızlı olarak oluşmakta daha sonra adsorpsiyon hızı azalmakla beraber adsorpsiyon devam etmektedir. Adsorpsiyon dengesi sistemde 24 saatin sonunda kurulmaktadır. Başlangıç tetrasiklin konsantrasyonu arttıkça adsorpsiyon dengesine ulaşılması için gerekli sürede artmaktadır. Örneğin 10 mg/L başlangıç tetrasiklin konsantrasyonunda, denge adsorpsiyon kapasitesinin %83' üne 120 dak. nın sonunda ulaşılırken, 50 mg/L tetrasiklin konsantrasyonunda 180 dak. nın sonunda denge adsorpsiyon kapasitesinin ancak %70.8' ine ulaşılabilmektedir (Şekil 4.71).



Şekil 4.71. CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitlerine, tetrasiklin adsorpsiyonunun temas süresi ile değişiminin farklı başlangıç tetrasiklin konsantrasyonlarında incelenmesi (CHT-HLT kütle oranı= 2/1, Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L, pH=5.0).

Başlangıç tetrasiklin konsantrasyonu 10 mg/L' den 50 mg/L' ye yükseltildiği zaman, CHT-HLT- Fe₃O₄' nin birim ağırlığı başına adsorplanan tetrasiklin miktarı 18.70 mg/g den 84.89 mg/g' ye artmıştır. Başlangıç tetrasiklin konsantrasyonu 10 mg/L den 50 mg/L' ye yükseltildiği zaman, pH 5.0'de adsorpsiyon verimliliği hafifçe %89.23 den %80.68 düşmüştür. Bu da adsorpsiyonun yüksek başlangıç tetrasiklin

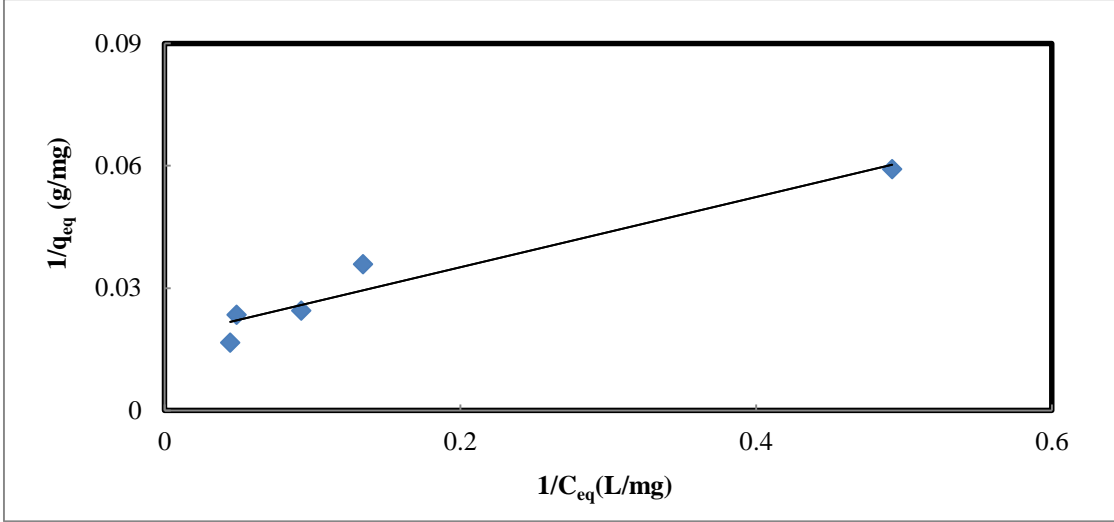
konsantrasyonlarında bile yüksek bir verimlilikle gerçekleştiğini göstermektedir (Şekil 4.72).



Şekil 4.72. Başlangıç tetrasiklin konsantrasyonu ile CHT-HLT-Fe₃O₄'nin tetrasiklin adsorpsiyon verimliliğinin değişmesi (CHT-HLT kütle oranı= 2/1, Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L, pH=5.0).

4.8.4. Manyetik Kitosan Halloysit Nanokompozitlere Tetrasiklin Adsorpsiyonunun Langmuir ve Freundlich Adsorpsiyon İzoterm Modellerine Uyumunun İncelenmesi

CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitlere tetrasiklinin denge adsorpsiyonunun Langmuir Modeline uyumu incelenmiş, $1/C_{eq}$ ' ya karşı $1/q_{eq}$ grafiğinin y-eksenini kesim noktasından, yüzey tek bir tabaka halinde tetrasiklin ile kaplandığı durumdaki maksimum adsorpsiyon kapasitesini gösteren, Q° ve adsorpsiyon izoterminin eğiminden hesaplanan adsorpsiyon enerjisi ile ilgili sabit K' nın değerleri Çizelge 4.15' de verilmiştir. Korelasyon katsayısının değeri adsorpsiyon denge verilerinin Langmuir Modeline iyi uyum sağladığını ve Langmuir varsayımlarının geçerli olduğunu göstermektedir (Şekil 4.73).

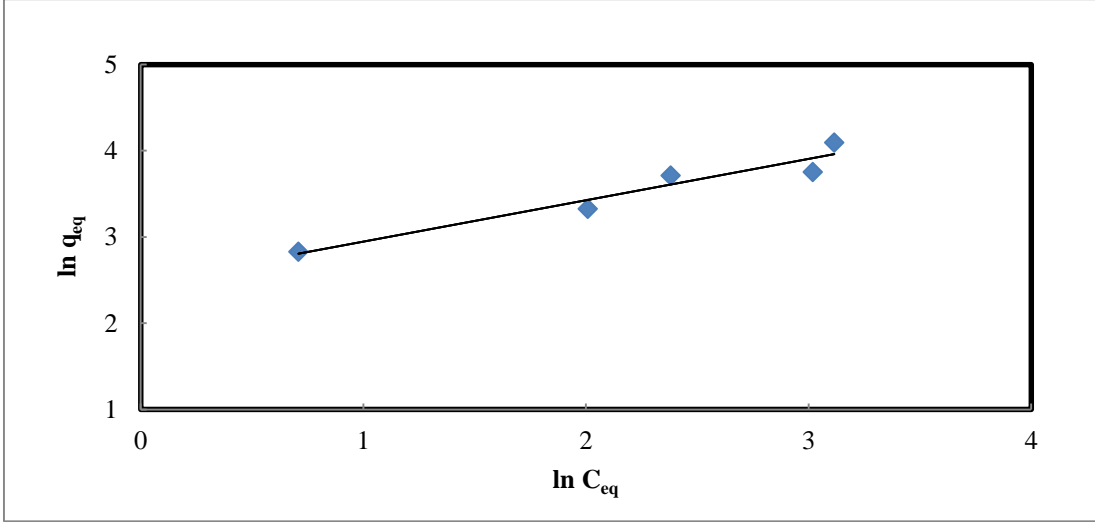


Şekil 4.73. pH 5’de, CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitler üzerine tetrasiklin adsorpsiyonu için elde edilen Langmuir adsorpsiyon izotermi (CHT-HLT kütle oranı= 2/1, Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L, pH=5.0).

Çizelge 4.15. pH 5’de, CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitler üzerinde tetrasiklin adsorpsiyonu için elde edilen Langmuir adsorpsiyon sabitleri.

pH	K (L/mg)	Q° (mg/g)	R ²
5.0	0.262	55.885	0.935

CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitlere tetrasiklinin denge adsorpsiyonunun Freundlich Modeline uyumu incelenmiş (Şekil 4.74), $\ln C_{eq}$ ’ye karşı $\ln q_{eq}$ grafiğinin y-eksenini kesim noktasından, adsorpsiyon kapasitesini gösteren, K_f ve adsorpsiyon izoterminin eğiminden hesaplanan adsorpsiyon şiddeti ile ilgili sabit $1/n'$ in değerleri Çizelge 4.16’ de verilmiştir.



Şekil 4.74. pH 5'de, CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitler üzerine tetrasiklin adsorpsiyonu için elde edilen Freundlich adsorpsiyon izotermi (CHT-HLT kütle oranı= 2/1, Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L, pH=5.0).

CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitler üzerinde tetrasiklin adsorpsiyonu için hem Langmuir Modeli hem de Freundlich modeline yüksek korelasyon katsayıları ile iyi bir uyum sağlandığı görülmektedir. İlmimli bir çözünen konsantrasyonu aralığında adsorpsiyon denge verileri her iki modelde de iyi bir şekilde temsil edilebilir.

Çizelge 4.16. pH 5'de, CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitler üzerinde tetrasiklin adsorpsiyonu için elde edilen Freundlich adsorpsiyon sabitleri.

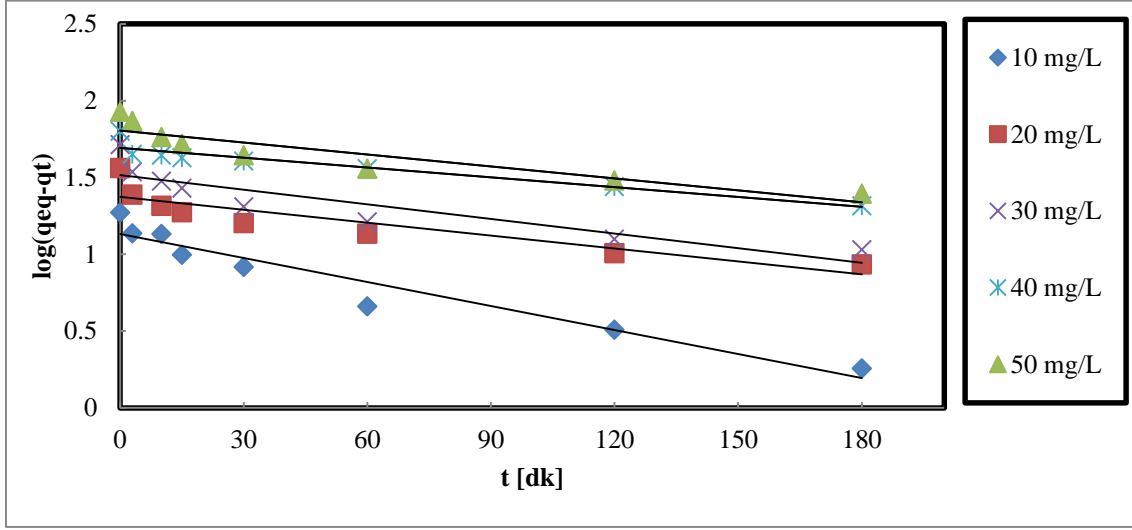
pH	K _f	1/n	n	R ²
5.0	11.779	0.479	2.086	0.929

4.8.5. Manyetik Kitosan Halloysit Nanokompozitlere Tetrasiklin Adsorpsiyonunun Kinetik Modellere Uyumun İncelenmesi

4.8.5.1. Lagergren Birinci Mertebe Kinetik Model

CHT-HLT-Fe₃O₄ nanotüplere tetrasiklin adsorpsiyonu yalancı birinci mertebeden kinetik modele uyum sağlamakla beraber korelasyon katsayılarının değerleri

düşüktür (Şekil 4.75). Deneysel ve modelden hesaplanan, $q_{eq,theo.}$ ve $q_{eq,exp.}$ değerlerinin hata yüzdeleri yüksektir (Çizelge 4.17).



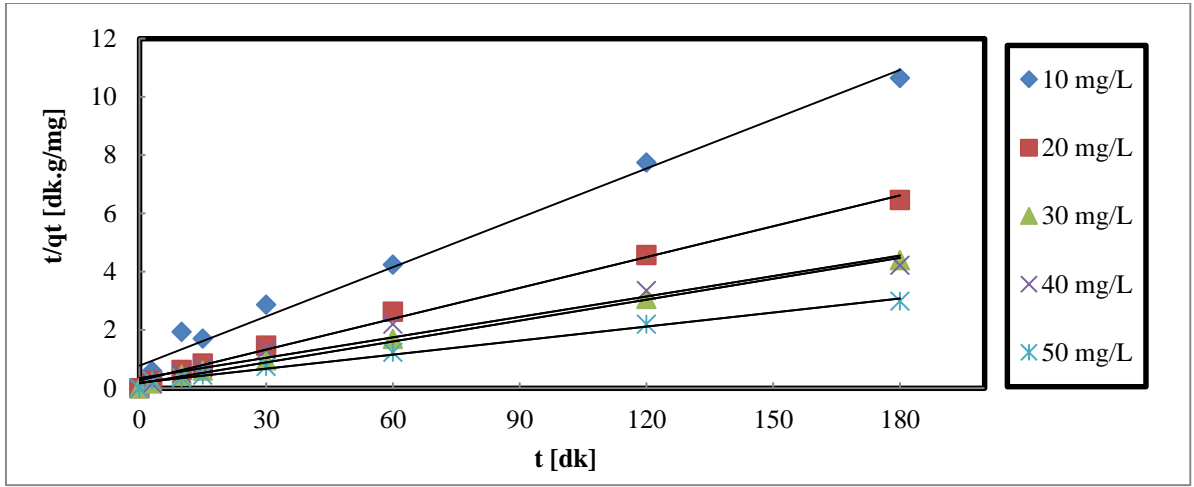
Şekil 4.75. CHT-HLT-Fe₃O₄ kompozitlere değişik başlangıç tetrasiklin konsantrasyonlarında yalancı-birinci dereceden adsorpsiyon kinetiği (Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L, pH=5.0).

Çizelge 4.17. CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitlere tetrasiklin adsorpsiyonu için, başlangıç tetrasiklin konsantrasyonları ile yalancı-birinci dereceden hız sabitlerinin değişimi (Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L, pH=5.0).

C_i (mg/L)	$q_{eq,exp}$ (mg/g)	$q_{eq,theo}$ (mg/g)	Hata %	K_1 (g/mg.dk)	R^2
10	18.709	13.570	27.468	1.19×10^{-3}	0.932
20	36.451	23.648	35.123	6.44×10^{-3}	0.801
30	51.512	32.809	36.308	7.36×10^{-3}	0.799
40	63.354	49.294	22.192	4.83×10^{-3}	0.898
50	84.897	63.782	24.871	5.98×10^{-3}	0.829

4.8.5.2. Yalancı İkinci-Mertebe Kinetik Model

CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitler üzerine tetrasiklin adsorpsiyonu daha yüksek korelasyon katsayıları ile yalancı-ikinci dereceden kinetik modele daha iyi uyum sağlamıştır. Bu da adsorpsiyonun çok merkezli veya çift basamaklı olarak, hızı sınırlayan basamağın, kimyasal adsorpsiyon olduğu bir mekanizma ile oluştuğunu göstermektedir. İkinci mertebeden hız sabitlerinin değerleri artan başlangıç tetrasiklin konsantrasyonları ile düzenli olarak azalmaktadır. Şekil 4.76'de başlangıç tetrasiklin konsantrasyonu arttıkça dengeye ulaşma süresi uzadığından kinetik hız sabitlerinin değerleri beklenildiği gibi azalmıştır (Çizelg 4.18).



Şekil 4.76. CHT-HLT-Fe₃O₄ kompozitlere değişik başlangıç tetrasiklin konsantrasyonlarında yalancı-ikinci dereceden adsorpsiyon kinetiği (Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L, pH=5.0).

Çizelge 4.18. CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitlere tetrasiklin adsorpsiyonu için, başlangıç tetrasiklin konsantrasyonları ile yalancı-ikinci dereceden hız sabitlerinin değişimi (Adsorbent konsantrasyonu= 0.5 g/L, pH=5.0).

C _i (mg/L)	Q _{eq.exp} (mg/g)	Q _{eq.theo} (mg/g)	Hata %	K ₂ (g/mg.dk)	R ²
10	18.709	17.730	5.232	4.18 × 10 ⁻³	0.985
20	36.451	28.328	22.284	4.75 × 10 ⁻³	0.994
30	51.512	41.841	18.774	3.28 × 10 ⁻³	0.996
40	63.354	42.735	32.545	1.61 × 10 ⁻³	0.963
50	84.897	62.111	26.839	1.33 × 10 ⁻³	0.991

4.9. Manyetik Kitosan-Halloysit Nanokompozitlere Tetrasiklin Yükleme ve Kontrollü Salımının İncelenmesi

Manyetik kitosan-halloysit nanokompozitlere tetrasiklin yükleme işlemi pH 5.0'de, 50 mg/L tetrasiklin içeren 100 mL ilaç çözeltisi içine, 0.5 g/L nanopartikül eklenerek yapılmıştır (Şekil 4.77). Çözelti orbital karıştırıcı ile 30 saat boyunca karıştırılmıştır. Serbest halde bulunan ilaç miktarı belirlenmiş, eklenen toplam ilaç miktarından çıkarılmıştır.

$$\text{İlaç Yükleme Verimi (\%)} = \frac{\text{Toplam ilaç miktarı} \left(\frac{\text{mg}}{\text{L}}\right) - \text{supernatantta kalan ilaç miktarı (mg/L)}}{\text{Toplam ilaç miktarı (mg/L)}} \times 100$$

Bu işlem sonunda CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitlerin 42.257 mg/L ilaç yüklediği UV spektrofotometre cihazıyla tespit edilmiştir. CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitlerin ilaç yükleme verimliği % 87.39 olarak tespit edildi.

Tetrasiklin yüklenen manyetik kitosan nanopartiküller dondurularak kurutulduktan sonra, CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitlerin tetrasiklin salımı, in-vivo ortama benzer olması amacıyla pH'ı 7.4 olan, 0.1 M fosfat tamponu (PBS) içerisinde gerçekleştirilmiştir. Salım çalışmaları vücut sıcaklığında 37 °C' de, 100 ml fosfat tampon (PBS) çözeltisi içerisine 0.5 g/L ilaç yüklenmiş CHT-HLT-Fe₃O₄ eklenerek yapılmıştır.

CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitlerden tetrasiklinin kontrollü salımının incelenmesi amacı ile, ortamdaki belirli zaman aralıklarında (1,2,...,20 saat) alınan örnekler 5000 rpm'de 5 dk santrifüjlendikten sonra, üstte kalan berrak sıvıdaki tetrasiklin konsantrasyonu, Spectrophotometer Genesys 10S UV-Vis spektrofotometre cihazıyla 360 nm dalga boyunda analiz edilmiştir.

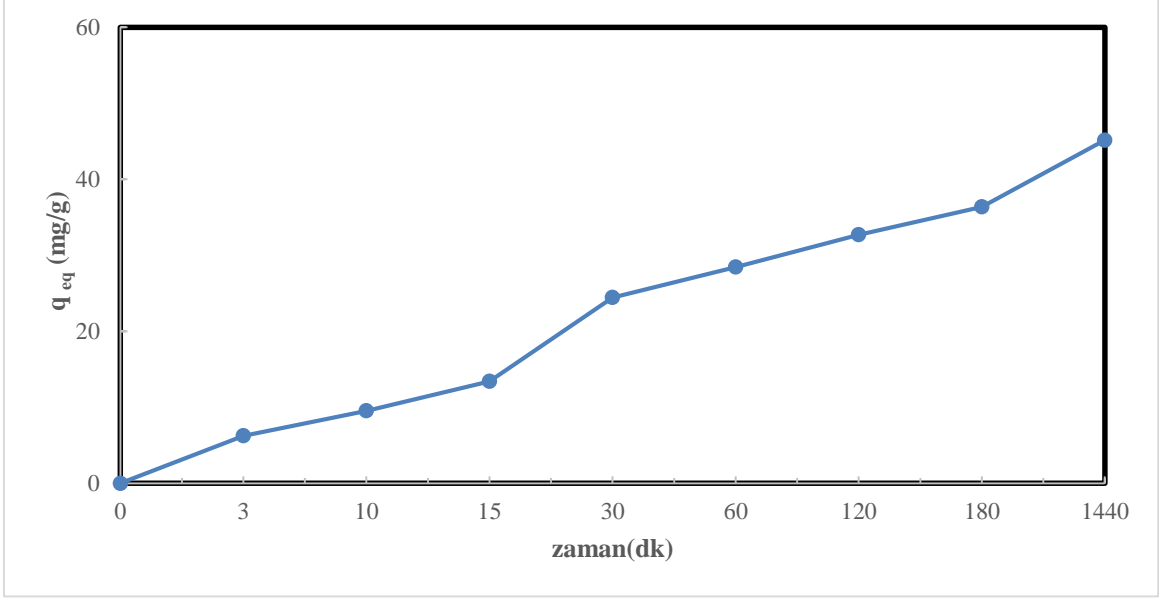
Fosfat tamponu içeren ortamda CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitlerden 20 saate kadar ilaç salımı gözlenmiştir. Elde edilen kontrollü salım profili Şekil 4.78' da gösterilmektedir.

Tetrasiklinin, fosfat tamponunda, CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitlerden salımı aşağıdaki formül kullanılarak elde edilmiştir.

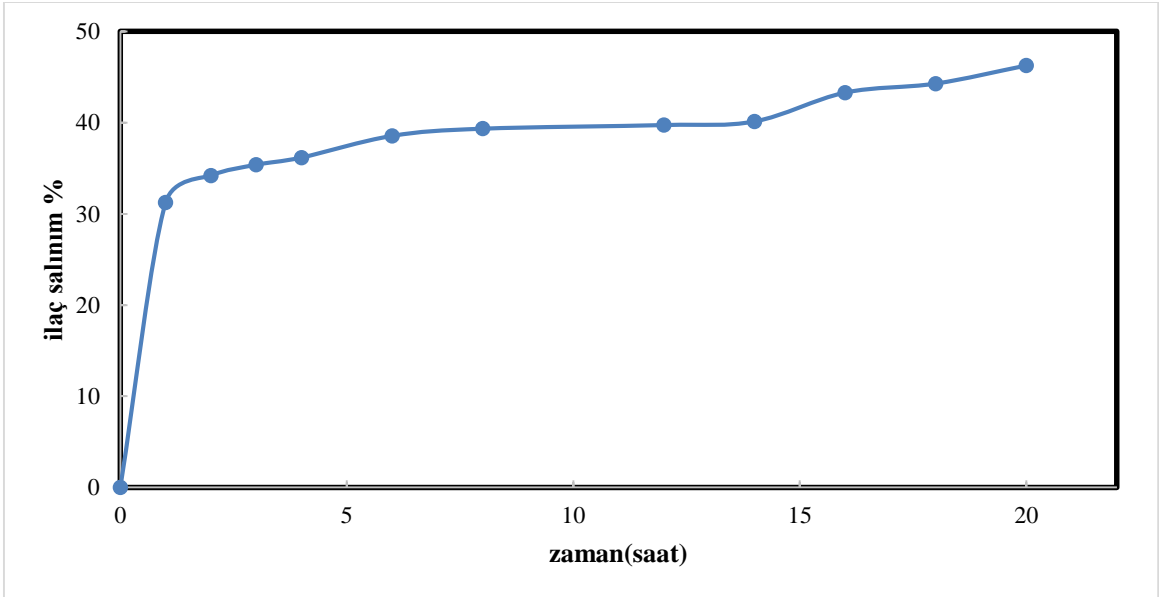
$$\text{İlaç Salımı (\%)} = \frac{t \text{ anında salınan ilaç miktarı}}{\text{başlangıçtaki ilaç miktarı}} \times 100$$

CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitlerden, ilk hızlı tetrasiklin salımı, ilaç kristallerinin hızla çözülmesi sonucu meydana gelmiş olabilir. Daha sonra yavaş ve kontrollü

tetrasiklin salımı 20 saat süresince devam etmiştir. CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitlerin yüzeyinde lokalize olan tetrasiklinin yavaş desorpsiyonu ile kontrollü salımı gerçekleşmiştir.



Şekil 4.77. CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitlerin tetrasiklin yüklenme profili.



Şekil 4.78. CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitlerin fosfat tamponunda tetrasiklinin salım profili.

5. DEĞERLENDİRME VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, kitosan kaplı demir oksit nanopartiküllerin (CHT-Fe₃O₄), halloysit demir oksit nanotüplerin (HLT-Fe₃O₄) ve kitosan-halloysit kaplı demir oksit nanokompozitlerin (CHT-HLT-Fe₃O₄) sentezlenmesi, karakterizasyonu, tetrasiklin adsorpsiyonu, yüklenmesi ve salımı incelenmiştir. Kitosan ve halloysite manyetik özellik kazandırılarak Fe₃O₄ ile nanokompozit hale getirilmiş, CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitleri sentezlenirken ise, HLT bir destekleyici matriks olarak kullanılmış, böylelikle daha kararlı, daha üstün fiziksel, kimyasal ve termal özelliklere sahip nanokompozit bir yapı oluşturulmuştur.

Sentezlenen kitosan kaplı demir oksit nanopartiküllerin (CHT-Fe₃O₄), halloysit demir oksit nanotüplerin (HLT-Fe₃O₄) ve kitosan-halloysit kaplı demir oksit nanokompozitlerin (CHT-HLT-Fe₃O₄) karakterizasyonu, Fourier transform infrared spektroskopisi (FTIR), termal gravimetrik analiz (TGA), diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC), dinamik ışık saçılımı spektrometresi (DLS), taramalı elektron mikroskopu (SEM), geçirimli elektron mikroskopisi (TEM), vibrasyonlu numune manyetometri (VSM) ve Brunauer-Emmett-Teller (BET) analizleri ile incelendi.

Sentezlenen demir oksit nanopartiküllerin, kitosan kaplı demir oksit nanopartiküllerin (CHT-Fe₃O₄), halloysit demir oksit nanotüplerin (HLT-Fe₃O₄) ve kitosan-halloysit kaplı demir oksit nanokompozitlerin (CHT-HLT-Fe₃O₄) ortalama çapları, DLS ölçümlerinde sırasıyla 413 nm, 395 nm, 241 nm ve 378 nm olarak belirlendi. SEM ve TEM görüntülerine göre ise sentezlenen demir oksit nanopartiküllerin, kitosan kaplı demir oksit nanopartiküllerin (CHT-Fe₃O₄) ve halloysit demir oksit nanotüplerin (HLT-Fe₃O₄) ortalama çapları sırasıyla 10-20 nm, 7-10 nm ve 300-500 nm uzunluğunda oldukları belirlenmiştir. SEM ve TEM görüntülerinde halloysit yapısına yapışan demir oksit partiküllerin ortalama boyutu 10-20 nm arasında gözlenmiştir. TEM görüntülerinde HLT nanotüplerin lümen dış çapı 50 nm olarak işaretlenmiştir. CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitlerde, Fe₃O₄ nanopartiküller için ortalama çaplar yaklaşık 10-20 nm olarak belirlenmiştir. Manyetik HLT nanotüplerin yüzeyine kaplanan CHT nanopartiküllerin çapları biraz daha küçük 7-10 nm arasında değişmektedir. Elde edilen bu bulgular saf Fe₃O₄ nanopartiküller ve tek başına CHT-Fe₃O₄ nanopartiküllerin SEM ve TEM görüntülerinden elde edilen boyutlarla uyumludur. DLS' de belirlenen ortalama çaplar ile SEM ve TEM ile elde edilen çaplar arasındaki fark, nanopartiküllerin manyetik özelliklerinden dolayı, çözeltide

yığınlaşarak topaklaşmaları sonucunda, DLS analizinde daha büyük partiküller şeklinde algılanmalarına yol açmaktadır.

Demir oksit yüzey üzerindeki kitosan tabakası ve halloysit nanotüplerdeki kuvvetli Fe-O bağ gerilmesi ve manyetik halloysit nanotüpler üzerindeki kitosana ait karakteristik pikler FTIR spektrumları ile teyit edilmiştir. TGA sonuçları CHT-Fe₃O₄'lerin kitosan içeriğinin ağırlıkça % 36.2 ve HLT-Fe₃O₄ nanotüplerde ise saf halloysitin kil tabakalarındaki OH⁻ iyonlarının ayrılmasının neden olduğu yapısal dehidroksilasyondan dolayı gözlenen ağırlık kaybının %14.19 civarında olduğunu göstermiştir. Öte yandan CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitlerin termogramında, 500 ve 700°C sıcaklık aralığında belirgin bir bozunma piki görülmemektedir. Bu hem halloysitin hem de demiroksitin sıcaklıkla bozunmaya karşı çok dayanıklı olmaları nedeni ile kompozitte de kayıda değer bir ağırlık kaybının oluşmadığını göstermektedir.

Sentezlenen nanopartikül/nanotüp/nanokompozitlerin yüzey alanı BET ölçümleri ile belirlenmiştir. CHT-Fe₃O₄ nanopartiküllerin yüzey alanı 78.84 m²/g, HLT-Fe₃O₄ nanotüplerinki 52.93 m²/g ve CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitlerin ise 64.91 m²/g olarak saptanmıştır.

Tetrasiklinin CHT-Fe₃O₄ nanopartiküllere, HLT-Fe₃O₄ nanotüplere adsorpsiyonu için optimum koşullar oda sıcaklığında, pH 5.0, 50 mg/L tetrasiklin konsantrasyonu ve 0.5 g/L nanopartikül konsantrasyonu olarak belirlenmiştir. Tetrasiklinin CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitlere adsorpsiyonu için optimum koşullar ise pH 5.0, 50 mg/L tetrasiklin konsantrasyonu, 0.5 g/L nanokompozit konsantrasyonu ve CHT'nın HLT'ye kütle oranı 2/1 olarak belirlenmiştir.

Tetrasiklinin CHT-Fe₃O₄ nanopartiküllere, HLT-Fe₃O₄ nanotüplere ve CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitlere adsorpsiyonu incelenmiş, Çizelge 5.1' de 0.5 g/L partikül miktarında ve 50 mg/L tetrasiklin konsantrasyonunda adsorbe edilen tetrasiklin konsantrasyonları, birim sorbent ağırlığı başına adsorplanan tetrasiklin miktarları ve adsorpsiyon verimliliği karşılaştırılmıştır. CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitlerin BET yüzey alanı, CHT- Fe₃O₄ nanopartiküllerinkinden daha düşük olmasına rağmen, daha yüksek tetrasiklin adsorpsiyon kapasitesi elde edilmiştir. Bu da HLT ile nanokompozit oluşturmasının, tetrasiklinin bağlandığı aktif merkezlerin sayısını

arttırdığını göstermektedir. Özellikle HLT' nin iç lümenindeki pozitif bağlama merkezlerinin bunda etkisi olduğu düşünülebilir.

Çizelge 5.1. Optimum koşullarda nanopartikül/nanotüp ve nanokompozitin tetrasiklin adsorpsiyon değerleri (100 ml çözelti hacmi, nanopartikül/nanotüp/nanokompozit konsantrasyonu 0.5 g/L ve 50 mg/L başlangıç tetrasiklin konsantrasyonu, pH=5.0).

Nanopartikül/Nanotüp/ Nanokompozit	Cads. (mg/L)	q_{eq} (mg/g)	Adsorpsiyon Verimliliği (%)
CHT-Fe ₃ O ₄	39.056	78.112	78.84
HLT-Fe ₃ O ₄	25.158	50.317	47.82
CHT-HLT-Fe ₃ O ₄	42.448	84.897	80.68

Çizelge 5.1' den de görüldüğü gibi CHT-Fe₃O₄ nanopartiküllerin tetrasiklin adsorpsiyon kapasitesi, HLT-Fe₃O₄ nanotüplere göre belirgin bir şekilde yüksektir. Tetrasiklin ve CHT- Fe₃O₄ benzer yükler arasındaki elektrostatik itme gücü, küçük pH' larda (pozitif-pozitif) veya büyük pH' larda (negatif-negatif) olduğundan dolayı, pH 5.0' de, tetrasiklin ve CHT- Fe₃O₄ arasındaki elektrostatik çekim gücü maksimuma ulaştığından bu beklenen bir sonuçtur. Kitosan ile kompleksleştikten sonra, manyetik kitosan halloysit nanokompozit pH 3.0-9.0 aralığında pozitif yüklenebilir. HLT-Fe₃O₄ nanotüpler kitosan ile kaplandıktan sonra tetrasiklin adsorpsiyon kapasitesi belirgin bir şekilde artarak, CHT-Fe₃O₄ nanopartikülleri de geçmektedir. Tetrasiklin, hem pKa (6.2) değerinin ve pH 5.0' in altında %90' ı protonlanmış olarak bulunan kitosan kaplamaya hem de halloysitin pozitif yüklü oldukça poroz bir yapıya sahip iç lümenine adsorplanmaktadır.

Çizelge 5.2' de ise yüzey alanı başına adsorplanan tetrasiklin miktarları nanopartikül/nanotüp ve nanokompozit için karşılaştırmalı olarak verilmektedir. Nanopartikül/nanotüp ve nanokompozit birim ağırlığı başına tetrasiklin adsorplama kapasitesi CHT-HLT-Fe₃O₄ > CHT-Fe₃O₄> HLT-Fe₃O₄ iken, yüzey alanı başına tetrasiklin adsorplama kapasitesi CHT-HLT-Fe₃O₄ > HLT-Fe₃O₄> CHT-Fe₃O₄

şeklinde değişmiştir. Bu da CHT'ı manyetik HLT ile nanokompozit hale getirmenin adsorpsiyon kapasitesini arttırıcı bir etki yaptığının kesin kanıtıdır.

Çizelge 5.2 Yüzey alanı başına adsorplanan tetrasiklin miktarları.

Nanopartikül/Nanotüp/ Nanokompozit	Yüzey Alanı Başına Düşen Tetrasiklin Miktarı (mg/m²)
CHT-Fe ₃ O ₄	0.495
HLT-Fe ₃ O ₄	0.951
CHT-HLT-Fe ₃ O ₄	1.308

Freundlich izoterm modeli pH 3.0 ve pH 5.0' de CHT-Fe₃O₄' ün tetrasiklin denge adsorpsiyon verilerini yeterince uygun bir şekilde temsil etmekle beraber, adsorpsiyon izotermi Langmuir modeline daha iyi bir uyum göstermektedir. Manyetik halloysit nanotüplere tetrasiklin adsorpsiyonu her iki modelle de temsil edilebilmesine rağmen, Langmuir modeline daha iyi bir uyum sağlamaktadır. CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitler üzerinde tetrasiklin adsorpsiyonu için hem Langmuir Modeli hem de Freundlich modeline yüksek korelasyon katsayıları ile iyi bir uyum sağlandığı görülmektedir. İlimli bir çözünen konsantrasyonu aralığında adsorpsiyon denge verileri her iki modelle de iyi bir şekilde temsil edilebilir. Korelasyon katsayısının değeri adsorpsiyon denge verilerinin Langmuir Modeline iyi uyum sağladığını ve Langmuir varsayımlarının geçerli olduğunu göstermektedir.

Çizelge 5.3' de CHT-Fe₃O₄, HLT-Fe₃O₄ ve CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitler için elde edilen Langmuir sabiti değeri karşılaştırıldığında, adsorbentin birim ağırlığı başına nanopartiküllerin yüzeyi tek bir tabaka halinde tetrasiklin ile kaplandığında en yüksek kapasitenin CHT-Fe₃O₄ nanopartiküller için elde edildiği görülmektedir. Nanopartikül çapı 7-10 nm arasında değiştiğinden bu çok yüksek bir aktif adsorpsiyon yüzey alanına karşılık gelir.

Çizelge 5.3. Optimum koşullarda nanopartiküllerin tetrasiklin Langmuir izoterm sabit değerleri (100 ml çözelti hacminde, nanopartikül miktarı 0.5 g/L, pH=5.0).

Nanopartikül/Nanotüp/ Nanokompozit	Q° (mg/g)	K (L/mg)
CHT-Fe ₃ O ₄	94.340	0.253
HLT-Fe ₃ O ₄	39.215	2.550
CHT-HLT-Fe ₃ O ₄	55.885	0.262

Çizelge 5.4' de CHT-Fe₃O₄ nanopartiküller, HLT-Fe₃O₄ nanotüpler ve CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitler için elde edilen Freundlich sabit değerleri karşılaştırıldığında, en yüksek adsorpsiyon kapasitesi K_F değerinin CHT-Fe₃O₄ nanopartiküllerde elde edildiği görülmektedir. CHT-Fe₃O₄ nanopartiküller ve CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitlere tetrasiklin adsorplanma şiddetinin yüksek olduğu ve 1/n değeri 1' den küçük olduğu için adsorplananla adsorbent arasında çekim kuvvetlerinin baskın olduğu görülmektedir.

Çizelge 5.4. Optimum koşullarda nanopartiküllerin tetrasiklin Freundlich izoterm sabit değerleri (100 ml çözelti hacminde, nanopartikül miktarı 0.5 g/L, pH=5.0).

Nanopartikül/Nanotüp/ Nanokompozit	K_f	1/n	n
CHT-Fe ₃ O ₄	20.497	0.547	1.828
HLT-Fe ₃ O ₄	12.768	0.289	3.456
CHT-HLT-Fe ₃ O ₄	11.779	0.479	2.086

Tetrasiklinin CHT-Fe₃O₄ nanopartiküller, HLT-Fe₃O₄ nanotüpler ve CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitlere adsorpsiyon kinetiğinin Lagergren birinci mertebeye ve yalancı ikinci mertebeden kinetik modellere uyumu incelenmiş, her üç sentezlenen

nanopartikül/nanotüp/nanokompozitle yalancı ikinci mertebeden kinetik modele iyi bir uyum elde edilmiştir. Bu da tetrasiklin adsorpsiyonun çok merkezli veya çift basamaklı olarak, hızı sınırlayan basamağın, kimyasal adsorpsiyon olduğu bir mekanizma ile oluştuğunu göstermektedir. Tetrasiklinin CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitlere ikinci mertebeden adsorpsiyon hız sabitlerinin değerleri artan başlangıç tetrasiklin konsantrasyonları ile düzenli olarak azalmaktadır. Başlangıç tetrasiklin konsantrasyonu arttıkça dengeye ulaşma süresi uzadığından kinetik hız sabitlerinin değerleri beklenildiği gibi azalmıştır.

Çizelge 5.5 incelendiğinde CHT-HLT-Fe₃O₄ nanotüplerin tetrasiklin yükleme verimliliğinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Çizelge 5.5 Nanopartiküllerin tetrasiklinilaç yükleme verimlilikleri.

Nanopartikül/Nanotüp/ Nanokompozit	Tetrasiklin Yükleme Verimliliği %
CHT-Fe ₃ O ₄	80.04
HLT-Fe ₃ O ₄	45.07
CHT-HLT-Fe ₃ O ₄	87.39

Bu tez çalışmasında sentezlenen CHT-Fe₃O₄ nanokompozitler, HLT-Fe₃O₄ nanotüpler, CHT-HLT-Fe₃O₄ nanokompozitlerin tetrasiklin gibi antibiyotiklerin veya kanser ilaçlarının adsorpsiyonunda, yüklenmesinde ve kontrollü salımında yüksek verimlilikle kullanılacak süperparamanyetik malzemeler oldukları gösterilmiştir. Biyolojik uyumlu, biyolojik parçalanabilir; organizmalar üzerinde zehirli etkiye sahip olmayan, manyetik özellik gösterdiklerinden hedeflenen bölgeye manyetik alanda yönlendirilebilir ilaç taşıyım sistemleri oldukları kadar, santrifülemeye gerek duyulmaksızın manyetik alanla ayrılabilir olduklarından, tıbbi atıksu arıtım sistemleri için de uygun nanotaşıyıcılar olarak gelecek vaad etmektedirler.

6. KAYNAKLAR

- Agnihotri S.A., Mallikarjuna N.N., Aminabhavi T.M., Recent Advances On Chitosan-Based Micro- And Nanoparticles In Drug Delivery, *Journal of Controlled Release*, 100, 5–28,(2004).
- Amidi, M., Mastrobattista, E., Jiskoot, W., Hennink, W.E., Chitosan-based delivery systems for protein therapeutics and antigens, *Advanced Drug Delivery Reviews*,;62(1):59–82,(2010).
- Azizian, S., Kinetic models of sorption: A theoretical analysis, *Journal of Colloid and Interface Science*, 276, 47-52,(2004).
- Banerjee, T., Mitra, S., Kumar Singh, A., Kumar Sharma, R., Maitra, A., Preparation, Characterization And Biodistribution Of Ultrafine Chitosan Nanoparticles, *International Journal of Pharmaceutics*, 243, 93–105,(2002).
- Bhattarai, N., Gunn, J., Zhang, M., Chitosan-Based Hydrogels For Controlled, Localized Drug Delivery, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 62, 83–99,(2010).
- Bodnar, M., Hartmann, J., Borbely, J., Preparation And Characterization Of Chitosan-Based Nanoparticles, *Biomacromolecules*, 6(5), 2521–2527,(2005).
- Calvo, P., López, C.R., Vila-Jato, J.L., Alonso, M.J., Chitosan And Chitosan/Ethylene Oxide-Propylene Oxide Block Copolymer Nanoparticles As Novel Carriers For Proteins And Vaccines, *Pharmacy Research*, 14, 1431–1436,(1997).
- Chen, W.R., Huang, C.H., Adsorption And Transformation Of Tetracycline Antibiotics With Aluminum Oxide, *Chemosphere*, 79,779–785,(2010).
- Crini, G., Recent developments in polysaccharide-based materials used as adsorbents in wastewater treatment, *Progress in Polymer Science*, 30, 38-70,(2005).
- Dai, J., Wei, X., Cao, Z., Zhou, Z., Yu, P., Pan, J., Zou, T., Li, C., Yan, Y., Highly-Controllable Imprinted Polymer Nanoshell at The Surface of Magnetic Halloysite Nanotubes For Selective Recognition And Rapid Adsorption of Tetracycline, *RSC Advances*, 4,7967–7978,(2014) .
- Dai, J., Zhou, Z., Zhao, C., Wei, X., Dai, X., Gao, L., Cao, Z., Yan, Y., Versatile Method To Obtain Homogeneous Imprinted Polymer Thin Film At Surface Of Superparamagnetic Nanoparticles For Tetracycline Binding, *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 53, 7157–7166,(2014).
- Du, J., Sun, R., Zhang, S., Govender, T., Zhang, LF., Xiong, CD., Peng, YX., Novel Polyelectrolyte Carboxymethyl Konjac Glucomannanchitosan Nanoparticles For Drug Delivery, *Macromolecular Rapid Communications*, 25, 954–958,(2004).
- Du, W., Niu, S., Xu, Y., Xu, Z., Fan, C., Antibacterial activity of chitosan tripolyphosphate nanoparticles loaded with various metal ions, *Carbohydrate Polymers*,;75(3): 385–389,(2009).

- El-Shabouri, M., Positively Charged Nanoparticles For Improving The Oral Bioavailability Of Cyclosporin-A, *International Journal of Pharmaceutics*,; 249(1–2):101–108,(2002).
- Faraji, M., Yamini,Y., Rezaee, M., Magnetic Nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Functionalization, Characterization, And Applications, *Journal of Iranian Chemical Society*, 7, 1–37,(2010).
- Freundlich, H., Ueber die adsorption in Loesungen, *Zeitschrift fr Physikalische Chemie*, 57A, 385-470, (1907).
- Goldberg, M., Langer, R., Jia, X., Nanostructured Materials For Applications In Drug Delivery And Tissue Engineering, *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*,;18(3): 241–268,(2007).
- Gómez-Pastora, J., Bringas, E., Ortiz, I., Recent Progress And Future Challenges On The Use Of High Performance Magnetic Nano-Adsorbents In Environmental Applications, *Chemical Engineering Journal*, 256, 187–204,(2014).
- Grenha, A., Chitosan Nanoparticles: A Survey Of Prepration Methods, *Journal of Drug Targeting*,;20(4):291-300,(2012).
- Halloysite Nanotubes Applications in Nanomaterials Research, <http://www.sigmaaldrich.com/technical-documents/articles/materials-science/nanomaterials/nanoclay-halloysite-nanotubes.html>,**Mayis 2017**
- Ho, Y.S., McKay, G., Pseudo-second order model for sorption processes, *Process Biochemistry*, 34, 451-465,(1999).
- Indira, T.K., Lakshmi, P.K., Magnetic nanoparticles – A review, *International Journal of Pharmaceutical Science and Nanotechnology*, 3, 1035–1042,(2010).
- Janes, K.A., Calvo, P., Alonso, M.J., Polysaccharide Colloidal Particles As Delivery Systems For Macromolecules, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 47, 83–97,(2001).
- Jingmin, D., Ruichao, L., Tong C., Bing Z., Jindun L., Halloysite Nanotube-Fe₃O₄ Composite for Removal of Methyl Violet From Aqueous Solutions, *Desalination*, 293, 46–52,(2012).
- Kavaz, D., Odabaş, S., Güven, E., Demirbilek M., Denkbaş, E.B., Bleomycin Loaded Magnetic Chitosan Nanoparticles As Multifunctional Nanocarriers, *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, 25, 305-318, (2010).
- Khajeh, M., Laurent, S., Dastafkan, K., Nanoadsorbents: Classification, Preparation, And Applications (With Emphasis On Aqueous Media), *Chemical Reviews*, 113,7728–7768,(2013).
- Kean, T., Thanou, M., Biodegradation, biodistribution and toxicity of chitosan. *Advanced Drug Delivery Reviews*,;62(1):3–11,(2010).
- Lagergren, S., Zur theorie der sogenannten adsorption gelaster stoffe, *Kungliga Svenska Vetenskapsakademiens, Handlingar*, 24, 1-39,(1898).
- Langmuir, L., The Constitution And Fundamental Properties Of Solids And Liquids, *Journal of the American Chemical Society*, 38, 2221-2295, (1916).

- Lee, S.T., Mi, F.L., Shen, Y.J., Shyu, S.S., Equilibrium And Kinetic Studies Of Copper(II) Ion Uptake By Chitosan-Tipolyphosphate Chelating Resin, *Polymer*, 42,1879–1892,(2001).
- Li, G.Y., Jiang, Y.-r., Huang, K.L., Ding, P., Chen, J., Preparation And Properties Of Magnetic Fe₃O₄-Chitosan Nanoparticles, *Journal of Alloys and Compounds*,466, 451–456,(2008).
- Liu, M., Zhang, Y., Wu, C., Xiong, S., Zhou, C., Chitosan/Halloysite Nanotubes Bionanocomposites: Structure, Mechanical Properties And Biocompatibility,*International Journal of Biological Macromolecule*, 51, 566-575,(2012).
- López, R., Pineda, M.G., Hurtado, G., León, R.D., Fernández,S., Saade, H., Bueno, D., Chitosan-Coated Magnetic Nanoparticles Prepared In One Step By Reverse Microemulsion Precipitation, *Internatinal Journal of Molecular Science*,14,19636–19650,(2013).
- Lu, A.H., Salabas, E.L., Schüth, F., Magnetic Nanoparticles: Synthesis, Protection, Functionalization, And Application, *Angewandte Chemie International Edition*, 46,1222–1244, (2007).
- Ma, W., Dai, J., Dai, X., Da, Z., Yan, Y., Preparation And Characterization Of Chitosan /Halloysite Magnetic Microspheres And Their Application For Removal Of Tetracycline From An Aqueous Solution, *Desalination and Water Treatment*, 57, 4162-4173,(2016).
- Mascolo, M.C., Pei, Y., Ring, T.A., Room Temperature Co-Precipitation Synthesis Of Magnetite Nanoparticles In A Large Ph Window With Different Bases, *Materials*, 6,5549–5567,(2013).
- Mitra, S., Gaur, U., Ghosh, P.C., Maitra, A.N., Tumour targeted delivery of encapsulated dextran-doxorubicin conjugate using chitosan nanoparticles as carrier. *Journal of Controlled Release*, 74,317–323,(2001).
- Ngah, W.S.W., Teong, L.C., Hanafiah, M., Adsorption of dyes and heavy metal ions by chitosan composites: A review, *Carbohydrate Polymers*, 83,1446–1456,(2011).
- Ohya, Y., Shiratan,i M., Kobayashi, H., Ouchi T., Release Behavior Of 5-Fluorouracil From Chitosan-Gel Nanospheres Immobilizing 5-Fluorouracil Coated With Polysaccharides And Their Cell Specific Cytotoxicity, *Journal of Macromolecular Science Part A*, 31(5):629–642,(1994).
- Oladoja, N.A., Ahmad, A., Adesina, A.O., Biogenic derived binary metal oxide as a reactive material for remediation of pyrophosphate contaminated aqua system, *Journal of Water Process Engineering*, 3, 82-89, (2014).
- Oladoja, N.A., Adelagun, R.O.A., Ahmad, A.L., Unuabonah, E.I., Bello, H.A., Preparation Of Magnetic, Macro-Reticulated Cross-Linked Chitosan For Tetracycline Removal From Aquatic Systems, *Colloid Surface B*, 117, 51–59,(2014).
- Prabaharan, M., Mano, J.F., Chitosan-Based Particles As Controlled Drug Delivery Systems, *Drug Delivery*, 12, 41–57,(2005).

- Pileni, M.P., Reverse Micelles Used As Templates: A New Understanding In Nanocrystal Growth, *Journal of Experimental Nanoscience*, 1, 13–27,(2006).
- Qu, J., Liu, G., Wang, Y., Hong, R., Preparation Of Fe₃O₄ -Chitosan Nanoparticles Used For Hyperthermia, *Advanced Powder Technology*, 21(4):461–467,(2010).
- Raeiatbin, P., Açıkel, Y.S., “ Removal of tetracycline by magnetic chitosan nanoparticles from medical wastewaters”, *Desalination for the Environment: Clean Water and Energy*, Rome, Italy, 22-26 May 2016, Abstracts, *European Desalination Society*, 2016, 82-83.
- Raeiatbin, P., Açıkel, Y.S., Removal of tetracycline by magnetic chitosan nanoparticles from medical wastewaters, *Desalination and Water Treatment*, 2017, doi:10.5004/dwt.2017.20421.
- Rampinoa, A., Borgogna, M., Blasi, P., Bellich, B., and Cesàro, A., Chitosan Nanoparticles: Preparation, Size Evolution And Stability, *International Journal of Pharmaceutics*, 455, 219– 228,(2013).
- Reddy, D.H.K., Lee, S.-M., Application Of Magnetic Chitosan Composites For The Removal Of Toxic Metal And Dyes From Aqueous Solutions, *Advances in Colloid and Interface Science*,;201-202:68-93,(2013).
- Rodrigues,S., Costa,A.M.R., Grenha,A., Chitosan/Carrageenan Nanoparticles: Effect Of Cross-Linking With Tripolyphosphate And Charge Ratios, *Carbohydrate Polymers*, 89,282–289,(2012).
- Shahidi, F., Abuzaytoun, R., Chitin, Chitosan, And Co-Products: Chemistry, Production, Applications, And Health Effects, *Advance in Food and Nutrition Research*, 49, 93-135,(2005).
- Synowiecki, J., Al-Khateeb, N.A., Production, Properties, And Some New Applications Of Chitin And Its Derivatives, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 43, 145–171,(2003).
- Tang, Z.X., Qian, J.Q., Shi, L.E., Preparation Of Chitosan Nanoparticles As Carrier For Immobilized Enzyme, *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 136, 77–96, (2007).
- Unsoy, G., Yalcin, S., Khodadoust, R., Gunduz, G., Gunduz, U., Synthesis Optimization And Characterization Of Chitosan-Coated Iron Oxide Nanoparticles Produced For Biomedical Applications, *Journal of Nanoparticle Research*,;14, 964–977,(2012).
- Xie, Y., Qian, D., Wu, D., Ma, X., Magnetic Halloysite Nanotubes/Iron Oxide Composites For The Adsorption Of Dyes, *Chemical Engineering Journal*, 168, 959–963, (2011).
- Xu, L., Kim, M.J., Kim, K.D., Choa, Y.H., Kim, H.T., Surface Modified Fe₃O₄ Nanoparticles As A Protein Delivery Vehicle, *Colloid Surface A*, 350, 8–12,(2009).

Zhang, L., Song, X., Liu, X., Yang, L., Pan, F., Lv, J., Studies On The Removal Of Tetracycline By Multi-Walled Carbon Nanotubes, *Chemical Engineering Journal*, 178, 26–33,(2011).

Zhang, W., Shen, H., Xie, M.Q., Zhuang, L., Deng, Y.Y., Hu, S.L., Lim, Y.Y., Synthesis Of Carboxymethyl-Chitosan-Bound Magnetic Nanoparticles By The Spraying Co-Precipitation Method, *Scripta Materialia*,59,211–221,(2008).

ÖZGEÇMİŞ

Kimlik Bilgileri

Adı Soyadı : Parinaz RAEIATBIN
Doğum Yeri : Orumiye
Medeni Hali : Evli
E-posta : raeiatbin.p@gmail.com
Adresi : Gokküşığı Mahallesi, Gokküşığı caddesi, No:57/7
Çankaya/ANKARA

Eğitim

Lise : 2005 - 2008 Shahed Lisesi
Orumiye / İRAN
Lisans : 2008 – 2012 Urmia Üniversitesi – Gıda Mühendislik
Orumiye / İRAN

Yabancı Dil ve Düzeyi

İngilizce: Orta Düzey
Farsça: Anadili
Azerice: Anadili
Türkçe: İleri Düzey

İş Deneyimi

-

Deneyim Alanları

-

Görev Alınan Projeler ve Bütçesi

Halloysiy-Aljinat Nanojellerin ve Halloysit-Kitosan Nanopartiküllerin Karakterizasyonu, Fizikokimyasal ve Termal Özelliklerinin Belirlenmesi: BAP Projesi
Bütçe: 20.688.26 TL.

Tezden Üretilmiş Yayınlar

- 1- RAEIATBIN, P., AÇIKEL, Y.S., Removal of tetracycline by magnetic chitosan nanoparticles from medical wastewaters, Desalination and Water Treatment, 2017, doi:10.5004/dwt.2017.20421.

Tezden Üretilmiş Tebliğ ve/veya Poster Sunumu ile Katıldığı Toplantılar

1- RAEIATBIN, P., AÇIKEL, Y.S., “ Removal of tetracycline by magnetic chitosan nanoparticles from medical wastewaters”, Desalination for the Environment: Clean Water and Energy, Rome, Italy, 22-26 May 2016, Abstracts, European Desalination Society, 2016, 82-83.

2- “Tetrasiklin yüklenmiş manyetik halloysit nanopartiküllerin nano ilaç taşıyıcılar olarak kullanılması”, 12. Ulusal Kimya Mühendisliği Kongresi, İzmir, 23-26 Ağustos, 2016.



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS/DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
Biyomühendislik ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI'NA

Tarih: 26/05/2017

Tez Başlığı / Konusu: Magnetik Kitosan-Halloysit-Demir Oksit Nanokompozitlerine Tetrasiklin Yüklenmesi, Karakterizasyonu, Salınımı ve Adsorpsiyonunun İncelenmesi

Yukarıda başlığı/konusu gösterilen tez çalışmamın a) Kapak sayfası, b) Giriş, c) Ana bölümler d) Sonuç kısımlarından oluşan toplam 122 sayfalık kısmına ilişkin, 25/05/2017 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından *Turnitin* adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 10 'dur.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kaynakça hariç
- 2- Alıntılar hariç/~~dağıt~~
- 3- 5 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Uygulama Esasları'nı inceledim ve bu Uygulama Esasları'nda belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini saygılarımla arz ederim.

26.05.2017

Tarih ve İmza

Adı Soyadı: Parinaz RAEIATBIN

Öğrenci No: N12229346

Anabilim Dalı: Biyomühendislik Anabilim Dalı

Programı: Biyomühendislik

Statüsü: Y.Lisans Doktora Bütünleşik Dr.

DANIŞMAN ONAYI

UYGUNDUR.

(Prof. Dr. Yeşim SAĞ AÇIKEL)