

**BİYOPOLİMERİK NANOPARTİKÜLLERİN SENTEZİ
İÇİN YENİ BİR MİKROAKIŞKAN CİHAZIN TASARIMI VE
ÜRETİMİ**

**DESIGN AND FABRICATION OF A NEW
MICROFLUIDIC DEVICE FOR SYNTHESIS OF
BIOPOLYMERIC NANOPARTICLES**

MEHMET DOĞAN AŞIK

PROF. DR. NECDET SAĞLAM

Tez Danışmanı

Hacettepe Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin

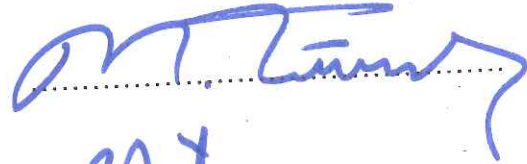
Nanoteknoloji ve Nanotıp Anabilim Dalı için öngördüğü

DOKTORA TEZİ olarak hazırlanmıştır.

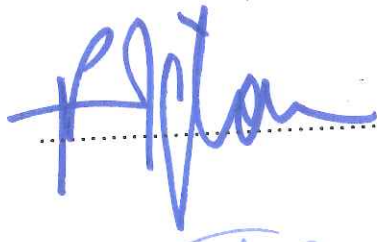
2017

MEHMET DOĞAN AŞIK'IN hazırladığı "Biyopolimerik Nanopartiküllerin Sentezi için Yeni Bir Mikro-akışkan Cihazın Tasarımı Ve Üretimi" adlı bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından NANOTEKNOLOJİ VE NANOTIP ANABİLİM DALI 'nda DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

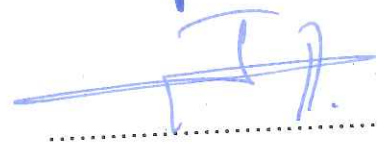
Prof. Dr. Mustafa TÜRK
Başkan



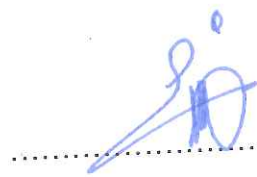
Prof. Dr. Necdet SAĞLAM
Danışman



Prof. Dr. Uğur TAMER
Üye



Doç. Dr. Eylem GÜVEN
Üye



Doç. Dr. Memed DUMAN
Üye



Bu tez Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından Doktora Tezi olarak onaylanmıştır.

Prof. Dr. Menemşe GÜMÜŞDERELİOĞLU
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kâğıt) 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 kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

- Tezimin/Raporumun tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.
- Tezimin/Raporumun 22 Haziran 2019 tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını (İç Kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) istemiyorum.
- Tezimin/Raporumun.....tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.
- Serbest Seçenek/Yazarın Seçimi

22/06/2017

Mehmet Doğan AŞIK

Aileme..

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 sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversitede veya başka üniversitede başka tez çalışması olarak sunmadığımı

Beyan ederim.

22/6/2017

Mehmet Doğan AŞIK



ÖZET

BİYOPOLİMERİK NANOPARTİKÜLLERİN SENTEZİ İÇİN YENİ BİR MİKROAKIŞKAN CİHAZIN TASARIMI VE ÜRETİMİ

Mehmet Doğan AŞIK

Doktora, Nanoteknoloji ve Nanotıp Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Necdet SAĞLAM

(Doç. Dr. Barbaros ÇETİN)

Haziran 2017, 53 sayfa

Nano yapılar bilimsel çalışmaların giderek artmasıyla insan hayatında çok önemli değişiklikler yapmaya muktedir yapılardır. Ancak, üretilen nano yapılar çığır açan bir çok özelliklerine rağmen, tekrarlanabilir şekilde sentezlenebilir değildir. Bunun da ötesinde tüm dünyada ihtiyaç duyulan endüstriyel miktarda nano yapı sentezlemek henüz mümkün görünmemektedir. Akademik çevrelerde yapılan çalışmaların topluma ulaşabilmesi için yüksek miktarlarda daha az eğitilmiş insan gücüyle ve tekrarlanabilir sentez yöntemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir.

Bu amaçla dünya üzerinde yapılan çalışmalarda, çeşitli mikro yapıların sentezine imkan sağlayan mikroakışkanlar dinamiği tabanlı sistemler tasarlanmaya başlamış ve yavaş yavaş bu anlamda sonuçlar alınmaya başlanmıştır. Ancak, nano yapıların sentezi ise net sonuçlara ulaşamamış ve araştırılması gereken bir konu başlığıdır.

Özellikle, nanoteknoloji ve nanotıp alanında büyük öneme sahip olan biyopolimerik nanopartiküllerin sentezlenebilmesi için mikroakışkanlar dinamiği tabanlı sistemlerin geliştirilmesi ve tasarlanması büyük bir önem taşımaktadır. Bu sebeple, bu tez çalışmasında kitosan nanopartiküller temelinde, biyopolimerik nano yapıların sentezi için bir mikroakışkanlar dinamiği tabanlı sistemin modellenmesi, tasarlanması ve üretimi yapılmıştır

Bu çalışmada, uygun reolojik değerler, mikroakışkan özellikleri ve kullanılacak biyopolimerik malzemenin özellikleri göz önünde bulundurularak istenilen boyutlarda partikül sentezi için çeşitli tasarımlar yapılarak, partikül oluşumu için en uygun tasarım seçilmiş ve talaşlı üretim ve 3 boyutlu baskı gibi tekniklerle tasarlanan mikroakışkanlar tabanlı cihazlar Polidimetilsiloksan (PDMS) veya Akrilonitril bütadien stiren (ABS) malzemeleri ile mikroakışkanlar cihazının üretimi yapılmıştır.

Üretilen cihaz yardımı ile biyopolimerik nanopartiküllerin sentezi gerçekleştirildikten sonra, karakterize edilmiş ve elde edilen nanopartiküllerin özellikleri incelenmiştir.

ABSTRACT

DESING AND FABRICATION OF A NEW MICROFLUIDIC DEVICE FOR SYNTHESIS OF BIOPOLYMERIC NANOPARTICLES

Mehmet Doğan AŞIK

Doctor of Philosophy, Nanotechnology and Nanomedicine

Supervisor: Prof. Dr. Necdet SAĞLAM

(Assoc. Prof. Barbaros ETİN)

June 2017, 55 Pages

Nano structures -with the increasing number of scientific research in the area- are capable of major changes in our life. However, the game chancing properties of nano structures mostly are not repeatable. Moreover, it is not possible to produce the amount of nanoparticles necessary for the industrial world. Repeatable methods, which does not require highly trained personnel, for industrial scale production should be developed to transfer the academic research to the use of people.

For this purpose, various successful microfluidics device have been designed for microstructures synthesis. On the other hand, synthesis of nano structure is not an enlightened area and there is a need for research to reach a better state.

Especially, the development and design of microfluidics devices for biopolymeric nanoparticles are very important, because, these biopolymeric nanoparticles have use in both nanotechnology and nanomedicine. For this reason, in this thesis a microfluidics device have been modeled, designed and manufactured for specially chitosan but generally for all biopolymeric nanoparticles.

In this study, best designs have been chosen with the light of the proper rheological values, microfluidics properties, and biopolymer's properties. The chosen designs have been manufactured by machining and 3D printing with Polydimethylsiloxane (PDMS) or acrylonitrile butadiene styrene (ABS) derivative materials.

After, nanoparticles synthesized by manufactured device, these particles were characterized and their properties were exami

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sürecinde bana yaptığı danışmanlık için değerli hocam Prof. Dr. Necdet Sağlam'a ve eş danışmanım Doç. Dr. Barbaros Çetin'e,

Yolun en başında doktora'ya başlamama sebep olan ve doktoram sürecinde her zaman benden desteğini esirgemeyen çok değerli hocam Prof. Dr. Mustafa Türk'e,

Doktora çalışmam, Hacettepe Üniversitesinde bulunduğum süre ve önceki eğitim hayatım boyunca bana her zaman destek olan ve hayatımın büyük bir kısmına şahitlik eden sevgili kardeşlerim Gökhan Karabay'a, Ali Miraç Aşık'a, Onurcan Şahin'e, Daniel Aaron Press'e ve Mesut Kaplan'a

Sadece doktora çalışmam değil hayatımın her alanında beni yalnız bırakmayan eşime, anne ve babama büyük bir içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	i
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
ÇİZELGELER	viii
ŞEKİLLER	ix
DENKLEMLER	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
1.GİRİŞ	1
1.1. Nano yapılar	1
1.1.1. Nanokristaller	1
1.1.2. Nanofilmler	3
1.1.3. Nanofiberler	3
1.1.4. Nanopartiküller.....	4
1.2. Biyopolimerik Nanopartiküller.....	6
1.2.1. Biyopolimerler	7
1.2.2. Biyopolimerik Nanopartiküllerin Kullanımı	8
1.2.3. Biyopolimerik Nanopartiküllerin Sentezleri	9
1.3. Mikroakışkanlar	10
1.3.1. Mikroakışkanlar Dinamiği Tabanlı Sistemlerin Üretimi	11
1.3.2. Mikroakışkanlar Dinamiği Tabanlı Sistemlerin Kullanımı	12
1.4. Mikroakışkanlar Dinamiği Tabanlı Sistemlerde Nanopartikül Üretimi	13
2. Yöntem	15
2.1. Mikro Akışkanlar Dinamiği Tabanlı Sistemin Modellenmesi ve Tasarımı.....	15
2.2. MAD Sistemin Üretimi	17
2.3. MAD Sistemle ve Nanopartikül Üretilmesi	19
2.3.1. Farklı Volümetrik Akış Hızlarında Nanopartikül Üretilmesi	20
2.3.2. Farklı pH'lar ile Nanopartikül Üretilmesi	20
2.3.3. Farklı Konsantrasyonlarla Nanopartikül Üretilmesi	21
2.4. Demir Oksit Nanopartikül Yüklenmiş Kitosan Nanopartiküllerin Sentezlenmesi.....	22

2.5. Nanopartiküllerin Karakterizasyonu.....	22
3. Bulgular.....	23
4. Sonuç ve Tartışma	49
5. KAYNAKLAR.....	51
ÖZGEÇMİŞ.....	56

ÇİZELGELER

Çizelge 1: Volümetrik akış hızı deneyleri.....	20
Çizelge 2: pH deneyleri.....	20
çizelge 3: %0,3'lük Kitosan çözeltisi ve farklı konsantrasyonlarla TPP çözeltilerle yapılan nanopartikül deneyleri	21
çizelge 4: %0,6'lük Kitosan çözeltisi ve farklı konsantrasyonlarla TPP çözeltilerle yapılan nanopartikül deneyleri	21

ŞEKİLLER

Şekil 1: UV ışık altında farklı ışımalar veren farklı nanokristaller (A) CdTeSe ve CdTe nanokristaller, (B)-(E) CdTeSe CdTe CdSe nanokristaller [5].....	2
Şekil 2: Co ₃ O ₄ /NiO nanofilm yapılarının gösterimi. (A) SEM (B)-(C) TEM (D) HRTEM [10].....	3
Şekil 3: (A) C/Pt nanofiberlerinin elektron eğirme yöntemi ile üretilmesinden hemen sonra FE-SEM ve (B),(C) ve (D) HR-TEM ve (E)-(F) farklı büyütme oranıyla yine HR-TEM görüntüleri [14].....	4
Şekil 4: Kitosan nanopartiküllerinin TEM görüntüleri [23].....	6
Şekil 5: Yıllara göre nanopartikül alanında yapılan çalışmalar [38].	9
Şekil 6: Bilgisayarlı tomografi ile görüntüleme nanopartiküllerin etkisi [43]..	10
Şekil 7: Mikrobiyal popülasyonların büyümesinin sürekli izlenebileceği mikroakışkanlar dinamiği tabanlı bir sistem [44].....	12
Şekil 8: Mikroakışkan dinamiği sistemi yapının içerisinde kitosan mikropartikül oluşumu [49].....	13
Şekil 9: Mikrokanalın temel tasarımı [55]	15
Şekil 10: Mikrokanalın Karıştırıcılar Eklenmiş Temel Tasarımı [55].....	17
Şekil 11: Modelleme Sonuçlarına Göre Yapılan Preliminer Tasarım [56].	18
Şekil 12: 3 Boyutlu Yazıcıda Üretilen Mikrokanal Yapılar.....	19
Şekil 13: 1 cm uzunluğunda düz kanalda TPP ve asetik asitte kitosan çözeltisi karışımı [55].....	23
Şekil 14: 1 cm uzunluğunda karıştırıcılı kanalda TPP ve asetik asitte kitosan çözeltisi karışımı [55].	24
Şekil 15: Kanal boyu ve karışma miktarlarının karıştırıcılı ve düz kanaldaki karşılaştırmalı gösterimi [55].	24
Şekil 16: Kanal uzunluklarına göre mikrokanalın iç yüzeyinde asetik asit konsantrasyonunun dağılımı [55].....	25
Şekil 17: 4 cmlik S kanalda karışımın gösterimi [55].	26
Şekil 18: 7 cmlik S kanalda karışımın gösterimi [55].	27
Şekil 19: 7 cmlik S kanalda 3 farklı akış hızında karışımın gösterimi [56].....	28
Şekil 20: 7 cmlik S kanalda 3 farklı akış hızında laminar alanda kitosan ve TPP konsantrasyonlarının gösterimi [56].....	29
Şekil 21: PMMA'dan mikrofrez ile üretilen kalıp [56].....	30
Şekil 22: Cam üzerine PDMS mikrokanallar [56].	30
Şekil 23: Preliminer deney sonuçlarının DLS ölçümü [56].	31
Şekil 24: Preliminer deneyler sonucunda elde edilen nanoyapıların AFM görüntüsü.....	32
Şekil 25: 3 Boyutlu yazıcıda basılmış yeni mikroakışkan kanallar ile hazırlanan deney düzeneği.....	33
Şekil 26: Volümetrik akış hızı deneyleri deney 1 sonuçları.....	33
Şekil 27: Volümetrik akış hızı deneyleri deney 2 sonuçları.....	34
Şekil 28: Volümetrik akış hızı deneyleri deney 3 sonuçları.....	34
Şekil 29: Volümetrik akış hızı deneyleri deney 4 sonuçları.....	35
Şekil 30: Volümetrik akış hızı deneyleri deney 5 sonuçları.....	35
Şekil 31: pH deney sonuçları (A)pH=4,(B) pH=4,2, (C) pH =4,4.....	36
Şekil 32: pH deneyleri sonuçları (A) pH=4,5, (B) pH=4,6 (C) pH=4,8.	37

Şekil 33: Konsantrasyon deneyleri A1 ve B1 deneyi sonuçları.	38
Şekil 34: Konsantrasyon deneyleri A2 ve B2 deneyi sonuçları.	39
Şekil 35: Konsantrasyon deneyleri A3 ve B3 deneyi sonuçları.	40
Şekil 36: Konsantrasyon deneyleri A4 ve A5 deneyi sonuçları.	41
Şekil 37: B3 formülasyonunda düz kanalda yapılan nanopartiküllerin SEM görüntüsü.	42
Şekil 38: B3 formülasyonunda karıştırıcılı kanalda yapılan nanopartiküllerin SEM görüntüsü.	43
Şekil 39: Demir oksit nanopartiküllerin TEM görüntüsü.	44
Şekil 40: Düz kanalda üretilmiş demir oksit çekirdeğe sahip kitosan nanopartiküllerin SEM görüntüleri.	45
Şekil 41: Karıştırıcılı kanalda üretilmiş demir oksit çekirdeğe sahip kitosan nanopartiküllerin SEM görüntüleri.	46
Şekil 42: Demir oksit çekirdekli kitosan nanopartiküllerin manyetik alana verdiği tepki.	47
Şekil 43: Demir oksit çekirdekli kitosan nanopartiküllerin TEM görüntüsü.	48

DENKLEMLER

Denklem 1: Navier-Stokes Denklemi	16
Denklem 2: Konveksiyon-Difüzyon Denklemi	16
Denklem 3: Karışımın yoğunluğunun konsantrasyonun fonksiyonu olarak hesaplanması	16
Denklem 4: Karışımın viskozitesinin asetik asitin mol kesirinin fonksiyonu olarak hesaplanması	16
Denklem 5: Karışım verimi denklemi	17

SİMGELER VE KISALTMALAR

AFM	Atomik kuvvet mikroskobu
CT	Bilgisayarlı tomografi
FE-TEM	Alan yayım geçirimli elektron mikroskobu
HR-TEM	Yüksek çözünürlüklü geçirimli elektron mikroskobu
PDMS	Poly (dimetisiloksan)
PMMA	Poly(metil metakrilat)
SEM	Taramalı elektron mikroskobu
TPP	Tripolifosfat
TEM	Geçirimli elektron mikroskobu

1.GİRİŞ

1960'lı yıllarda tanımlanan nanoteknoloji terimi tüm dünyada tanınmaya başlamıştır ancak, mikro teknolojilerin günlük yaşantımızın bir parçası olması gibi hayatımızda yerini alabilmesi için ise bu teknolojinin endüstriyel üretimini sağlayabilecek sistemler gerekmektedir. Temelde bu sistemler, halihazırda laboratuvar koşullarında üretilen nano yapıların sentezlerini, saflaştırılmalarını ve saklanabilir hale gelmelerini de içeren endüstriyel sistemler olmalıdır. Yüksek miktarda, düşük maliyetli, otomatize ve tekrarlanabilir sistemlerin oluşturulması gerekliliğine rağmen, nano yapıların sentezi için gerekli koşulların günümüz endüstriyel sistemleriyle sağlanması pek mümkün değildir. Bu nedenle, nano yapıların sentezi için gerekli olan koşulları tekrarlanabilir olarak sağlayabilecek, sentez, saflaştırma ve saklama sistemlerinin tasarlanıp üretilmesi nanoteknolojinin insan hayatında yerini alabilmesi için yadsınamaz bir gerekliliktir.

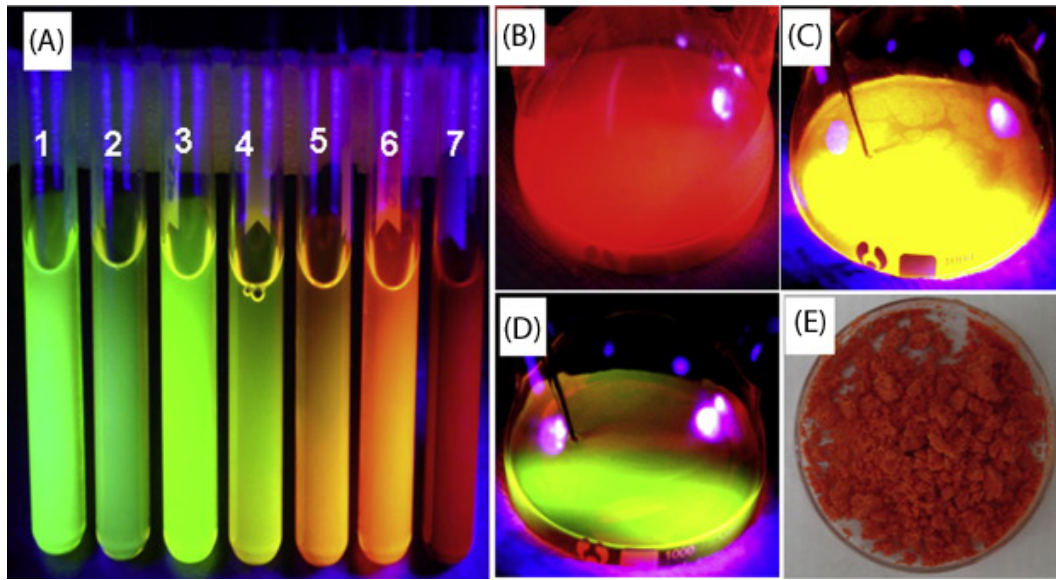
1.1. Nano yapılar

Nano yapılar, mikro yapılardan farklı olarak yığın boyuttaki malzemelere göre farklı özellikler gösterirler. Yapılan çalışmalar, nano boyutlara inildiğinde, malzemelerin farklı optik, mekanik, elektriksel, fiziksel etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur. Kimyasal, fiziksel, elektriksel, manyetik ve optik özelliklerinin yığın haldekine göre farklı olduğu gösterilen bu yapıların biyomedikal teknolojiler, yenilenebilir ve sürdürülebilir enerji teknolojileri, temiz su, sağlıklı gıdaların üretimi gibi günlük hayattaki birçok teknolojiyi geliştirmesi mümkündür.

1.1.1. Nanokristaller

Nanokristaller 1990'lı yılların başından beri bilim dünyasının ilgisini çeken bir alan olmuştur. 1995 yılında yapılan çalışmalarla elde edilen film ve tozlar incelendiğinde ortaya 1,8- 3 nm boyutlarında çekirdek yapılar gözlemlenmiştir [1]. Şekil 1'de farklı örnekleri görülen bu nano yapıların moleküler yapılarının ve özelliklerinin incelenmesi de yine benzer yıllarda büyük merak uyandıran bir başka araştırma konusunu oluşturmuştur [2]. Bu ilgi çekici özelliklerinden dolayı koloidal nanokristallerin temel çalışmaların sonuçları sonrasındaki 10

yıllık bir dönemde malzeme ve yaşam bilimlerine de uygulanmaya başlanmıştır. Birçok çalışmada, nanokristallerin biyolojik moleküllere konjugasyonu ve tek zincirli DNA zinciri ile konjuge moleküllerin dizilimi, floresan prop olarak nanokristal-protein konjugatlarının hücresel görüntüleme için kullanılması ve hareketlilik testi için nanokristallerin canlı hücrelere alımı incelenmiştir [3]. Özellikle Cd/Se Nanokristaller biyosensör yapımında kullanılarak biyoteknolojinin daha da gelişmesine sebebiyet vermişlerdir. 2007 yılında yapılan bir çalışma Cd/Se nanokristallerin lazerlerle etkileşimi ve elektron tutuklayıcı olmaları ile biyosensörler için çok önemli bir gelişme olduğunu göstermektedir [4].

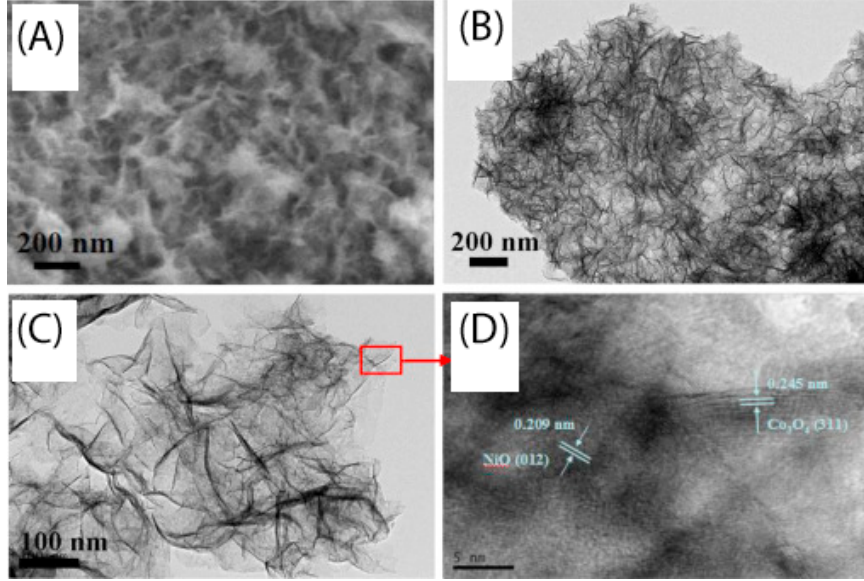


Şekil 1: UV ışık altında farklı ışımalar veren farklı nanokristaller (A) CdTeSe ve CdTe nanokristaller, (B)-(E) CdTeSe CdTe CdSe nanokristaller [5].

Nanokristallerin biyolojik uygulamaları haricinde yine insanların günlük hayatında birçok kullanım alanı da gelişmiştir. Başlıca, yarı iletken teknolojileri ve güneş panelleri nanokristallerin günlük hayatımızda en çok kullanım alanına sahip olabilecek ürünleridir. 2008 yılında yapılan bir çalışmada, farklı yapıda ve farklı şekillerdeki nanokristallerin polimerlerle birlikte güneş panellerinde kullanılmasının avantajları anlatılmıştır [6]. Yine benzer şekilde, Heitmann ve Müller'in yaptığı bir çalışmada, silikon nanokristallerin 2 ile 20 nm arasında değişen boyutlarıyla, bilgisayar hafızası, ışık yayan diyotlar gibi yarı iletken teknolojileri için kullanılmasının mümkün olduğunu göstermiştir [7].

1.1.2. Nanofilmler

Şekil 2’de bir örneği görülen nanofilmler, bir diğer adıyla ince film kaplamalar da nanoteknolojinin kullanıma sunulabilecek diğer bir örneğidir. İnce film kaplamaların çevre kirliliğine neden olan petrokimyasal gıda ambalajları yerine kullanılabilceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. 2007 yılında yayımlanan 2 makale bu doğal polimerlerden yapılan nanokompozit filmlerin yüksek bir potansiyeli olduğunu göstermiştir [8, 9].

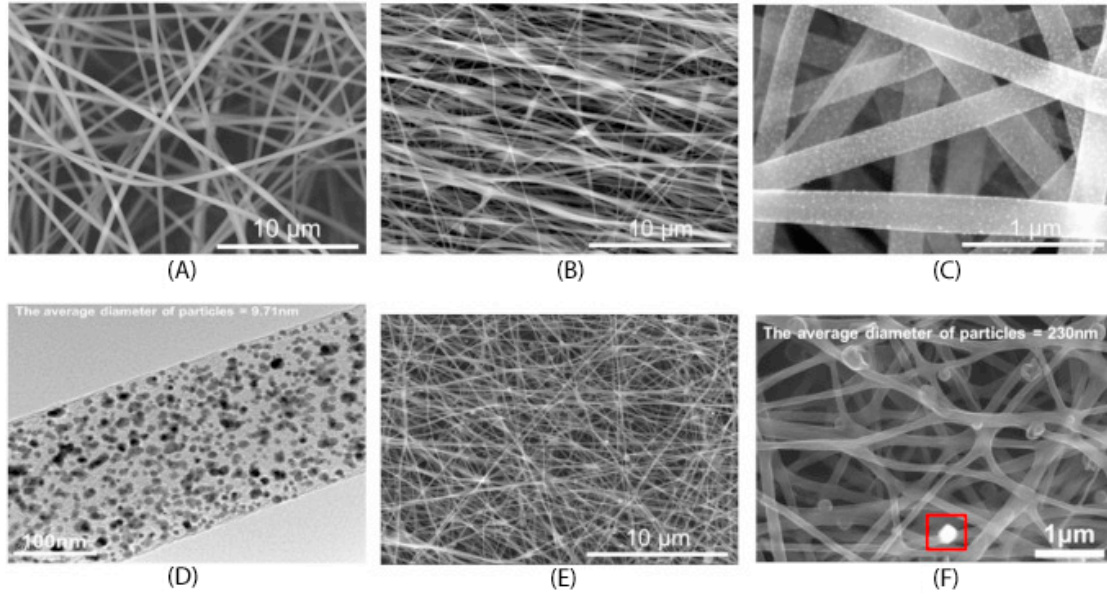


Şekil 2: Co₃O₄/NiO nanofilm yapılarının gösterimi. (A) SEM (B)-(C) TEM (D) HRTEM [10].

Literatürdeki farklı çalışmalarda, ince filmlerin hem elektriksel özellikleriyle farklı uygulama alanlarından, hem de yine güneş panellerindeki kullanım olasılığında bahsetmiştir. Yenilenebilir ve sürdürülebilir enerji çalışmalarından birinde, nano yapıdaki ince film malzemelerin önemi vurgulanmıştır [11]. 2014 yılında yapılan başka bir derlemede, inorganik nanofilmlerin foto detektör olarak kullanımı ile ilgili avantaj ve dezavantajlardan bahsedilmiş ve çeşitli nanofilm detektör tipleri incelenerek, yuvarlanmış nanofilmlerin en iyi çözüm olacağından ve performansı arttıracığından bahsedilmiştir [12].

1.1.3. Nanofiberler

Nanofiberler, Şekil 3'te de görüldüğü gibi çapları nano boyutlarda olan fiberler olmakla birlikte uzunlukları mikrometre hatta santimetrelere ulaşabilir. İlk başta tekstil ile ilgisi yoğun görünmekle birlikte, yine çok farklı kullanım alanlarına sahiptirler. Doku mühendisliği, Filtreler, Biyomedikal ve kozmetik uygulamalar yanı sıra gıda uygulamaları bulunabilecek nanofiberler için elektro eğirme tekniği en çok uygulanan tekniklerden biridir [13].



Şekil 3: (A) C/Pt nanofiberlerinin elektron eğirme yöntemi ile üretilmesinden hemen sonra FE-SEM ve (B),(C) ve (D) HR-TEM ve (E)-(F) farklı büyütme oranıyla yine HR-TEM görüntüleri [14].

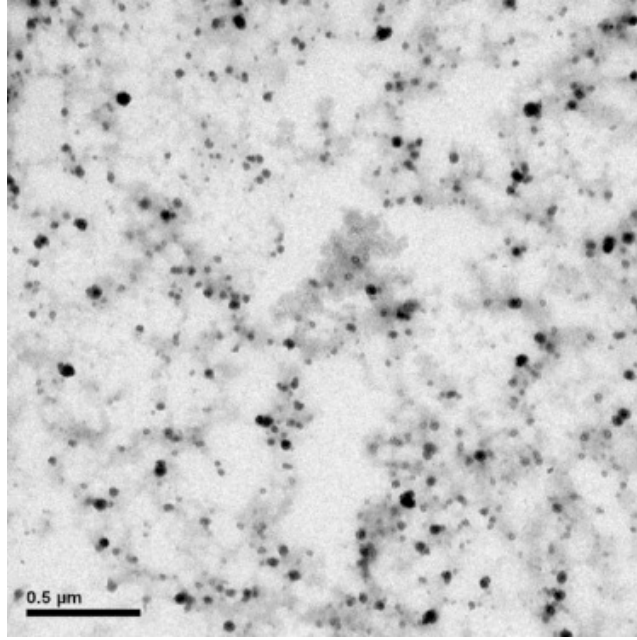
Elektro eğirme tekniği haricinde ise, rotator jet eğirme, el eğirmesi, çözelti üfleme, donmuş kurutma, ve jet-hızlı kurutma, star burst gibi tekniklerle nanofiberler oluşturulabilmektedir [15].

1.1.4. Nanopartiküller

Nanopartikül terimi nano boyuttaki kristaller, çubuklar, yıldızlar ve birçok şekil için de kullanılmakla birlikte, temelde küresel yapıda içi boş olmayan nano yapılar için tercih edilmektedir. Teorik temelleri 1960'lı yıllarda ortaya atılmış olsa da, ilk nano partiküllerin ortaya çıkışı 1990'lı yılları bulmuştur. Bu tarihten sonra ise, birçok araştırmacı ile büyük ivme kazanan nanopartikül çalışmaları, hem metal, hem polimer, hem de biyolojik olmak üzere çok çeşitli nanopartiküller üretilmesine imkan sağlamıştır. 1996 yılında yapılan bir derlemede, mikro emülsiyon yöntemi ile polimerik nanopartiküllerin

üretilebileceği bunun yanında da aynı yöntemle metalik, yarı iletken, süper iletken, ve manyetik partiküllerin de yapılabileceği öne sürülmüştür [16]. 1998 yılında Avrupa Araştırma Kurumu'nun değerlendirme raporunda ise gaz fazında nanopartikül sentezlemenin mümkün olduğu dile getirilmiştir [17]. Ancak, bu yıllarda yapılan çalışmalar, üretilebilecek nanopartikül miktarını yükseltmeyi hedeflemeden ve endüstriyel uygulamalarını göz önünde bulundurmadan yapılan temel çalışmalar niteliğindedir. Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalar ise, nanopartikülleri yüksek miktarda üretmenin yollarını aramıştır. 2003 yılında yapılan bir çalışma alev sprey sentezi olarak da bilinen piro-sentez yöntemi ile saatte 1,1 kg'a kadar nanopartikül üretilebileceğini iddia etmektedir [18]. Öte yandan, bu çalışmalar zirkonyum, alüminyum gibi metaller ve silika gibi inorganik malzemeler için sonuç vermekle birlikte, yöntemin özellikleri sebebiyle, polimerik ve biyolojik özellikteki malzemelerle bu yöntemin uygulanması hala bir sorundur. Oysaki, yine aynı yıl yapılan bir çalışma polimerik nanopartiküllerin, ilaç taşınımı için uygun adaylar olduğunu ve bu anlamda tıp alanında yeni gelişmeler sağlayacağını göstermektedir [19]. 2004 yılında yapılan bir derlemede, elektronik, fotonik, katalitik özellikleri sebebiyle emsalsiz olan nanoparçacıkların, biyomalzemelerle bütünleştirilmesinin özellikleri ve işlevleri açısından yine benzersiz nanobiyomalzeler üreteceğini ortaya koymaktadır [20]. Bu derlemede, nanopartiküllerin elektrostatik, kovalent bağlar ve spesifik afiniteler ile biyomoleküllere bağlanabileceğini gösteren çalışmalara atıf yapılmıştır. Öte yandan, nanopartiküllerin üretimi için kullanılan yöntemleri yeterli bulmayıp bu konuda araştırmalar yaparak nanopartikül üretecek bir reaktör üretme fikri aynı zamanlarda ortaya çıkmıştır. Özellikle, organik nanopartiküllerin üretimi için bir reaktör çalışması yapan Shchukin ve ekibi, bir mikrometre küp hacim içerisinde sentezlenecek nano malzemelerin: 1-) nanopartikülün yüzey morfolojisi ve yüksek yüzey alanı sebebiyle yüksek katalitik özelliklere, 2-) aggregasyona karşı yüksek stabiliteye, 3-) korunaklı reaktörler sayesinde yüksek safsızlığa 4-) modifikasyonlara açık olmasına ve 5-) çok basamaklı sentez ile hiyerarşik bir mimariye sahip olma ihtimallerini ortaya koymuştur [21]. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalar ise, polimerik nanopartiküllerin vücut

içerisinde kullanılabilmeleri için bir başka özelliğinin gerekliliğinden bahsetmektedir. Biyoyumlu özellikteki nano yapıların kullanımı özellikle de biyopolimerlerin daha ön plana çıkması bu anlamda bilimsel bir sonuçtur. 2007 yılında yapılan bir derlemede, o dönemki çalışmaların odağında kansere özgü belirteçlere hedeflenmeleri mümkün olan biyoyumlu nanopartiküllerin geliştirilmesinin bulunduğu belirtilmiş ve böylece görüntüleme ve tedavi ajanlarını kullanarak, kanserin teşhis ve tedavisi için birçok klinik ve klinik öncesi araştırmanın yapıldığı gösterilmiştir [22]. Böylece, bilim dünyasında, biyopolimerik nanopartiküller daha büyük bir önem kazanmaya başlamışlardır.



Şekil 4: Kitosan nanopartiküllerinin TEM görüntüleri [23].

1.2. Biyopolimerik Nanopartiküller

Biyopolimerik nanopartiküller özellikle son on yılda birçok araştırmanın konusu olmuşlardır. Tıp, eczacılık, gıda ve hayvancılık gibi sektörlerde biyopolimerik nanopartiküllerin kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalar bu alanda öncülük yapmaktadır [24]. Biyopolimerik nanopartiküllerin bu alanlarda tercih edilmesinin nedeni biyoyumlu ve/veya biyobozunur özellikte olmalarıdır. Bu özellikler, nanopartiküllerin yukarıda sayılan alanlarda kullanımı için büyük

önem taşımaktadır. Şekil 4’de görülen kitosan nanopartiküller biyopolimerik nanopartiküller arasında en çok çalışılanlardan biridir.

1.2.1. Biyopolimerler

Canlı organizmalar tarafından üretilen biyomoleküllerden oluşan polimerler biyopolimer olarak adlandırılır. Polimer olarak adlandırılmalarının temelinde, biyomoleküllerden oluşan monomerik alt birimlerden meydana gelmeleridir. Bu monomerler, şeker, yağ, aminoasit ve ya nükleik asit olabilir. Doğada, yapısını üreten canlının yaşantısının devamı için gerekli olan bu biyopolimerler, çeşitli yöntemlerle ekstrakte edilerek veya doğal halleriyle malzeme olarak kullanılmaktadırlar.

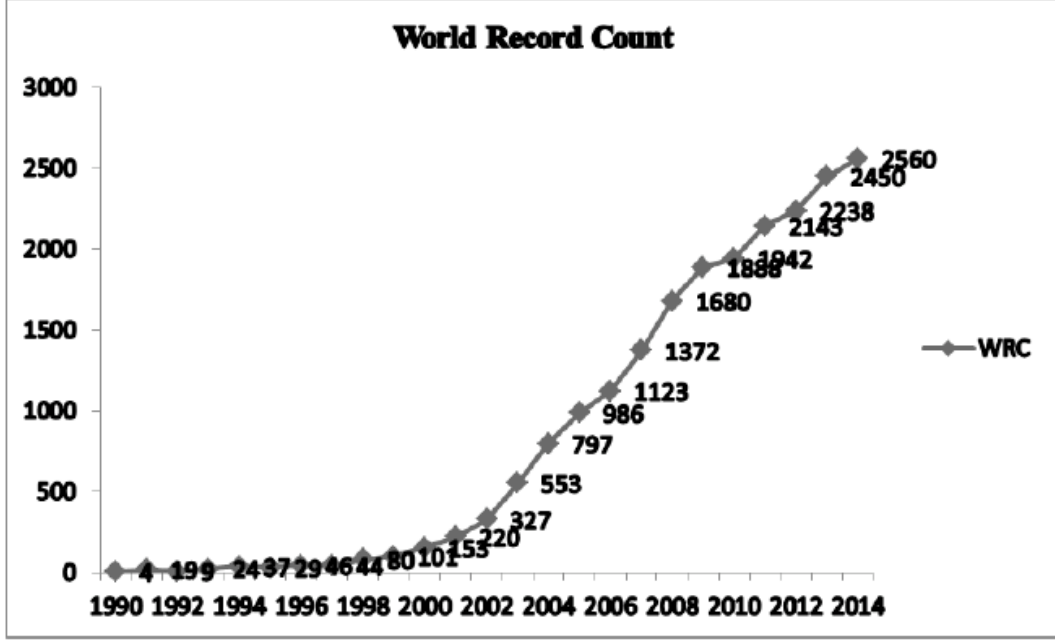
Yüzyıllar önce, elde edilen bakteriyel ürünler yiyecek olarak, çeşitli şeker türevleri yapıştırıcı olarak, yine şeker ve protein tabanlı biyolojik ürünler karıştırılarak ilkel yapı harçları olarak kullanılmış, bu öncü yapıların biyomalzeme olarak adlandırılması ise 20. yüzyılın ikinci yarısında malzeme biliminin gelişmesiyle literatüre girmiştir. Biyopolimer çözeltilerinin araştırılmaya başlandığı yıllarda çeşitli özelliklerinin tanımlanması için yapılan çalışmalar, biyopolimerlerin ayrılması ve kalorimetrik özellikleri gibi temel alanlarda başlamıştır [25, 26]. Biyopolimerlerden üretilen boyalar ve biyopolimerlerin sulardan çeşitli metallerin ayrıştırılması gibi konular bu ürünler hakkında yapılan ilk çalışmalardandır [27, 28]. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarla biyopolimerlerin işlevlerinin çeşitli yöntemlerle çeşitlendirilmesi, sonunda biyopolimerlerden elde edilecek jeller için bir alt yapı hazırlamıştır [29]. Biyopolimer jeller ise, günümüzde kullanılan mikroküreler, mikrokapsüller, nanopartiküller için bir temel oluşturmaktadır. Clark tarafından yayınlanan bir derleme, bu alanda 1990’lı yıllarda yapılan çalışmalar ve çeşitli çapraz bağlayıcılar ve polimerlerle oluşturulan jel yapılar üzerine odaklanmıştır [30]. Benzer şekilde, başka araştırmacılar da biyopolimer-biyopolimer etkileşimlerini incelemiş ve bu çalışmalarda daha sonra oluşturulacak mikrojel için bir öncü niteliği taşımıştır [31-33]. Bu noktadan sonra ise, biyopolimerler, doku mühendisliği, ilaç taşınımı ve gıda sektörü için vazgeçilmez bir ürün haline dönüşmeye başlamıştır. Mikroküreler, biyopolimer kompozitler ve birçok biyopolimerik malzemenin üretimi anlamlı

bir şekilde artmış ve 2000'li yıllarla birlikte ise nanoteknolojik yaklaşımlarda da biyopolimerler kullanılmaya başlamıştır.

1.2.2. Biyopolimerik Nanopartiküllerin Kullanımı

Biyopolimerik nanopartiküller özellikle tıp alanında birçok uygulama için kullanılmaktadır. Bunlar arasında, kontrollü ilaç/gen taşınımı, doku mühendisliği, DNA yapısının özel bölümlerinin görüntülenmesi sayılabilir. Bu nanopartiküllerin tedavi amaçlı kullanımında en başarılı olan başlıklar ise, kanser, diyabet, alerji, enfeksiyon ve enflamasyondur [34]. Örneğin diyabet tedavisi için, kitosan, aljinat, dekstran sülfat gibi polimerler insülinin oral yolla vücuda verilebilmesi için kullanılmaktadır [35]. Benzer şekillerde, artmış geçirgenlik ve kalım süresi (Enhanced Permeability and Retention-EPR) fenomeni de, biyopolimerik nanopartikülleri kanser tedavisi için önemli bir araç haline getirmektedir [36]. Öte yandan, sadece ilaç taşınımı ile değil aynı zamanda genetik tedaviler için de önemli bir unsur olan biyopolimerik nanopartiküller, siRNA ve miRNA'ları da enkapsüle ederek bunların kanser tedavisinde kullanımlarını mümkün kılar [34].

Biyopolimerik nanopartiküllerin bir diğer kullanım alanı da teşhistir. Özellikle, demir ya da çeşitli kontrast ajanlar içeren biyopolimerik nanopartiküller, günümüzde tanı için kullanılan tekniklerin başarısını arttırmak için kullanılmaktadır. Bilgisayarlı tomografi, ultrason, manyetik rezonans görüntüleme gibi teknikler için geliştirilen birçok biyopolimerik nanopartikül mevcuttur. 2014 yılında yayınlanan bir derlemede son on yılda bu alanda yapılan çalışmaların arttığı vurgulanmıştır [37]. Şekil 5'de görülen yapılan çalışmaların ve yapılan çalışmalara olan ilgilinin üstel bir artış sergilediği gösterilmiştir. 2010 yılında yapılan bir çalışma ise bilgisayarlı tomografi görüntülerinde altın çekirdeğe sahip dışı lipit ve proteinlerden oluşan bir biyopolimerik yapının hedefleme ile görüntülemeyi iyileştirebileceğini ortaya koymuştur (Şekil 6).



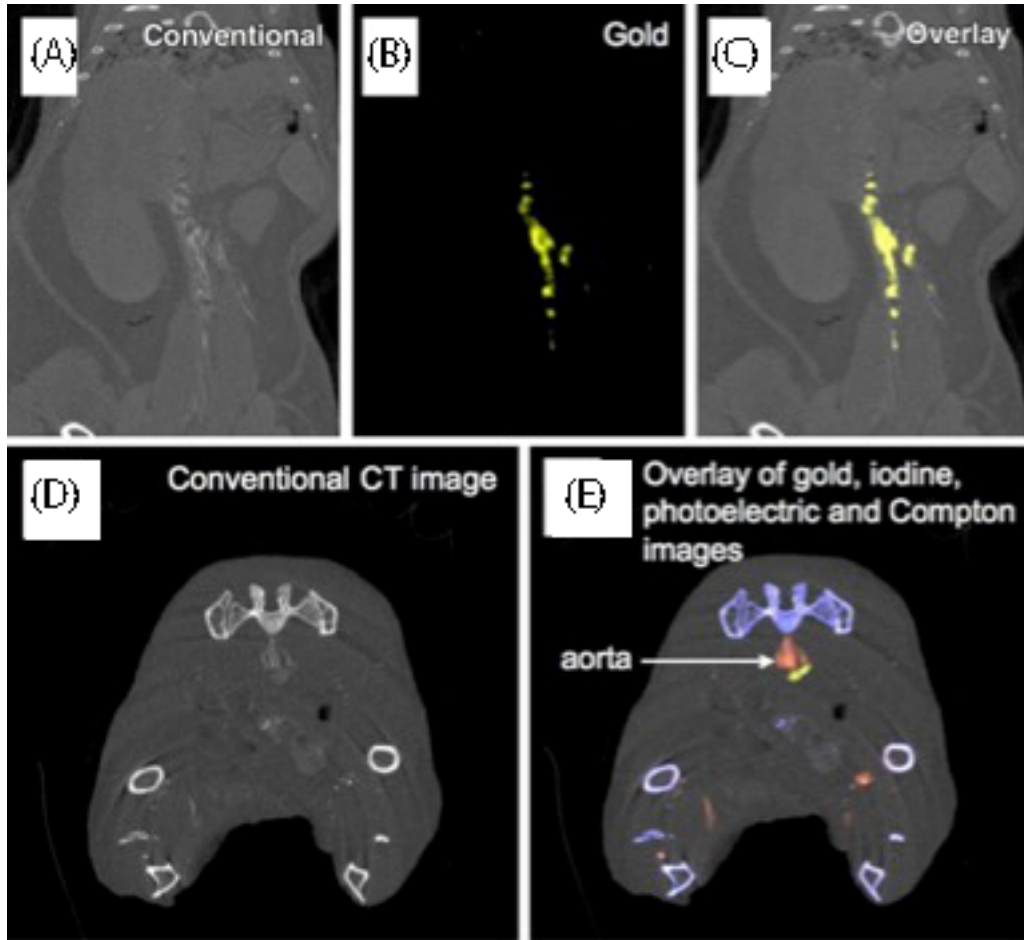
Şekil 5: Yıllara göre nanopartikül alanında yapılan çalışmalar [38].

Tanının yanı sıra aynı zamanda hem tanı hem de tedavi amacı ile kullanılacak çok işlevli yapılarda zamanla geliştirilmiştir. Bu yapıların özellikleri hem tedavi amacıyla kullanılacak olan ilacı kontrollü şekilde salması, hem istenilen yere hedeflenebilmesi hem de tanı amacıyla kullanılabilmesidir. Bu şekilde bu yapıların kullanıldığı bir tanı işlemi sırasında fark edilecek bir hastalığa anında ve kesin bir şekilde müdahale etmek mümkün olacaktır.

1.2.3. Biyopolimerik Nanopartiküllerin Sentezleri

Biyopolimerik nanopartiküllerin sentezlenmesinde genellikle sıvı faz yöntemleri kullanılabilir. Emülsifikasyon, çift emülsiyon, Süspansiyon polimerizasyonu, misel oluşturma, çözücü yer değiştirme, tuzla çöktürme, sol jel ve iyonik jelasyon yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin kullanımı nano yapı oluşturmak için seçilen biyolojik molekülün yapısal ve kimyasal özelliklerine göre değişmektedir. Örneğin, polar ve apolar uçları bulunan yağlardan misel oluşturma yöntemi ile liposomlar elde edilmektedir. Bir diğer yöntem ise nanokapsüllerin üretimi için çift emülsiyon yöntemidir. Bu yöntemler arasında en kolay yapılanı ve en çok bilineni ise şüphesiz iyonik jelasyon yöntemidir [39, 40]. Ancak, biyopolimerik nano yapıların oluşturulması için kullanılan yöntemlerin uygulamasının kolay olmasının

aksine istenilen boyut ve boy dağılımında nano yapıların oluşturulması çok zordur. Bunun sebebi ise, kesikli sistemlerde nano yapıların oluşmasına etki eden parametrelerin takibi ve kontrolünün mümkün olmamasıdır. Sıcaklık, pH, konsantrasyon, miktar ve hacimlerdeki mikro ve ya nano boyutlardaki farklar nanopartiküllerde büyük değişikliklere sebep olmaktadır [41, 42]. Ayrıca, eğitilmiş personel ihtiyacı ve kişisel farklılıklardan temellenen değişimleri ise kontrol etmek mümkün değildir.



Şekil 6: Bilgisayarlı tomografi ile görüntülemeye nanopartiküllerin etkisi [43].

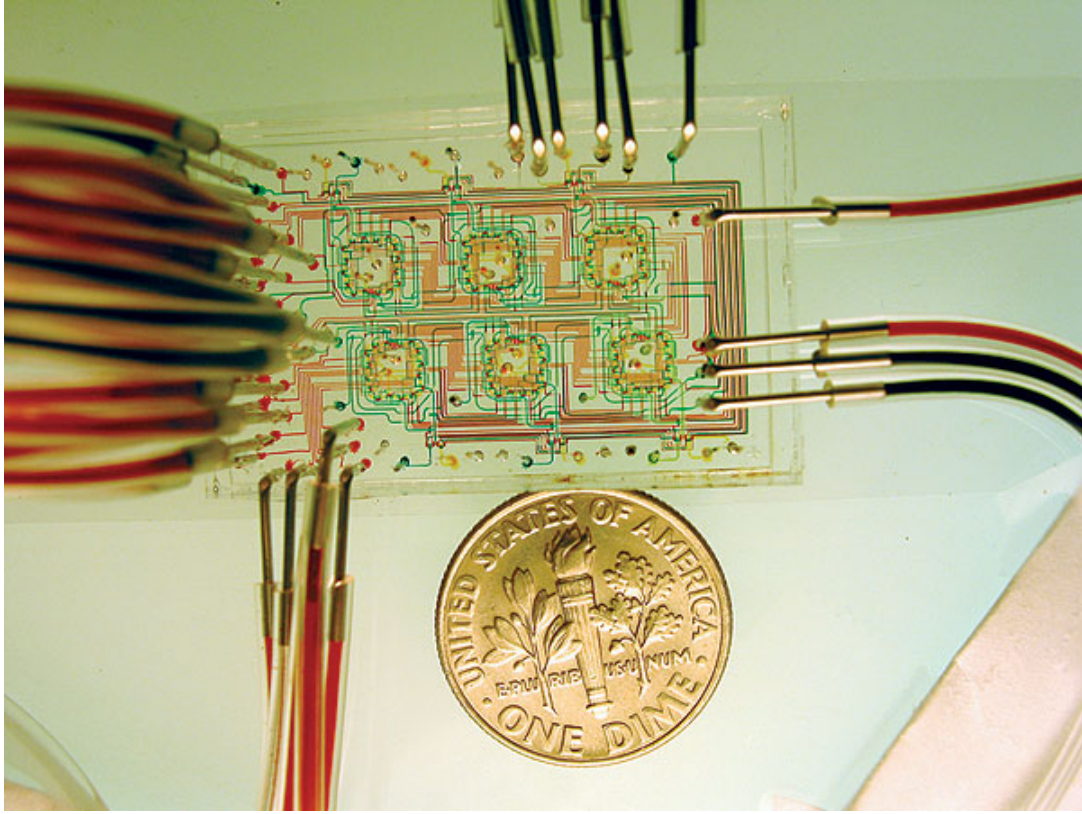
1.3. Mikroakışkanlar

Sıvı ve gazların davranışlarının sistematik olarak incelendiği bilim dalları bu maddeleri akışkan olarak tanımlamaktadır. Akışkanların davranışlarının incelenmesi ise Arşimet'e hatta antik mısır'a kadar gitmektedir. Akışkanlar, viskozite, damla oluşturma, kılcallık ve yüzey gerilimi gibi etkenler ile farklı davranışlar sergilerler. Bu davranışların anlaşılabilmesi için Lagnarde, Pascal,

Euler ve birçok bilim adamı çeşitli deneyler yaparak akış dinamiğini, kinematiğini incelemişlerdir ve akış hızının basınç ve yüzey etkileşimleri ile ilgili olduğunu göstermişlerdir. Geleneksel akışkanlar dinamiğinin ötesinde, son yüzyılda önceki çalışmalardan farklı olarak akışın mikro ve nano boyuta inmesi durumunda sistemin makro ölçekteki akışa göre farklılıklar gösterebileceğini ortaya koymuştur. Bu da yeni bir alan olan mikroakışkanların ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Özellikle Navier-Stokes modellemesi bu durumu en uygun açıklayan model olup, mikro boyutlarda hem gaz hem de sıvı akışı için birçok durumda uygulanabilir bir modeldir. Belirli bir boyutun altına inildiğinde ise Boltzmann denklemleri ve farklı kısmi diferansiyel denklem çözümleri yaklaşımları uygulanarak bu alandaki araştırmalar devam etmektedir. Mikroakışkanların tercih edilmesinin sebebi birçok uygulama için yüksek derecede kontrollü işlemler yapılmasını mümkün kılmasıdır. Bir analitik bir kimyasal reaksiyonun gerçekleşmesi için çok küçük miktardaki örneklerle çok hassas ve spesifik sonuçlar almak mikroakışkan sistemlerle mümkündür (Şekil 7) [44].

1.3.1. Mikroakışkanlar Dinamiği Tabanlı Sistemlerin Üretimi

Mikroakışkanlar dinamiği tabanlı sistemlerin üretimi için 1990'lı yıllarda çeşitli fotolitografi yöntemleri kullanılmıştır. Daha sonraki yıllarda ise hem çok zaman harcayan hem de temiz oda gibi yüksek maliyetli gereksinimleri olan bu yöntemler yerine kalıplama yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır [45]. İstenilen mikroakışkan dinamiği tabanlı sistemler hazırlandıktan sonra, bunların kalıbı çıkarılarak daha sonra çoğunlukla PDMS olmak üzere çeşitli polimerlerden dökülen yongalar, ısı ve ya ultraviyole ışıkla sertleştirilerek kalıptan çıkartılmıştır [44, 45]. Daha sonra uygun yüzeye yapıştırılan yapıların içerisinde mikrokanaallar oluşturulmuştur.



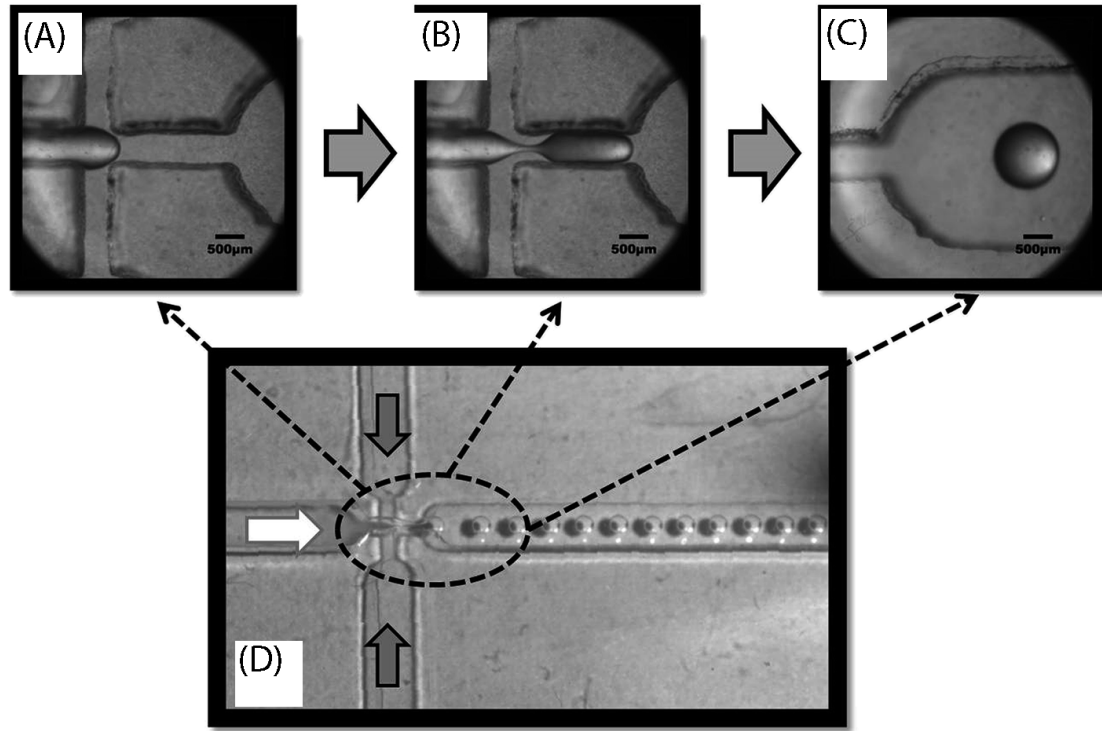
Şekil 7: Mikrobiyal popülasyonların büyümesinin sürekli izlenebileceği mikroakışkanlar dinamiği tabanlı bir sistem [44].

Sonraki yıllarda ise 3 boyutlu ve karmaşık yapıların üretilmesi için polimer ve metal hızlı prototipleme ve 3 boyutlu baskı teknolojilerinin yanı sıra, lazer ile cam işleme teknikleri de kullanılmıştır [46].

1.3.2. Mikroakışkanlar Dinamiği Tabanlı Sistemlerin Kullanımı

Mikroakışkan dinamiği tabanlı sistemler, üretildiği ilk yıllarda kimyasal analizler için düşünülmüş olmakla birlikte, artık sentez, tanı, adli tıp, araştırma ve geliştirme faaliyetleri için de kullanılmaktadırlar. Özellikle, mikroakışkanların tıbbi uygulamaları geliştirildikleri ilk zamanlardan beri en revaçta uygulama sahasını oluşturmaktadır. Ancak bu alan özellikle biyosensörlerin üretimi ile giderek artmaktadır. Bunun yanı sıra, tanı için kullanılan cihazların mikroakışkanlar ile yeniden geliştirilen versiyonları ihtiyaç duyulan örnek miktarını azalttığı için tercih edilmektedir. Benzer şekilde bu az örnekle çalışabilme özelliği örnek miktarının sınırlı olduğu adli tıp alanında da mikroakışkanlar dinamiği tabanlı sistemlere olan ihtiyacı arttırmaktadır. Bir yonga üzerinde laboratuvar kavramı ortaya atıldığında birçok farklı işlemin bir

mikroakışkanlar dinamiği tabanlı sistem üzerinde yapılması ve bireysel tüm analizlerin bu yonga üzerinde yapılarak birçok hastalığın tanısının konulması hedeflenmiştir [45, 47, 48]. Yapılan çalışmalarla birlikte bu öngörünün gerçekten çok da uzak olmadığı ve önümüzdeki on yıl içerisinde bu çalışmaların beklenen noktaya ulaşabileceği tahmin edilmektedir.



Şekil 8: Mikroakışkan dinamiği sistemi yapının içerisinde kitosan mikropartikül oluşumu [49].

Bunun ötesinde mikroakışkanların sağladığı yüksek kontrol ile, birçok sentez işlemi de bu şekilde yapılmaya başlanmıştır. Akış kimyası olarak adlandırılan bu süreçler özellikle yüksek hassasiyet gerektiren mikroküre oluşumu, mikrobaloncuk oluşumu gibi süreçler için tercih edilmektedir. 2015 yılında yapılan bir çalışmada kitosan mikropartiküllerin üretimi ile ilgili yapılan çalışma sentez sonrası boy boy dağılımının son derece küçük olduğunu göstermiştir (Şekil 8) [49].

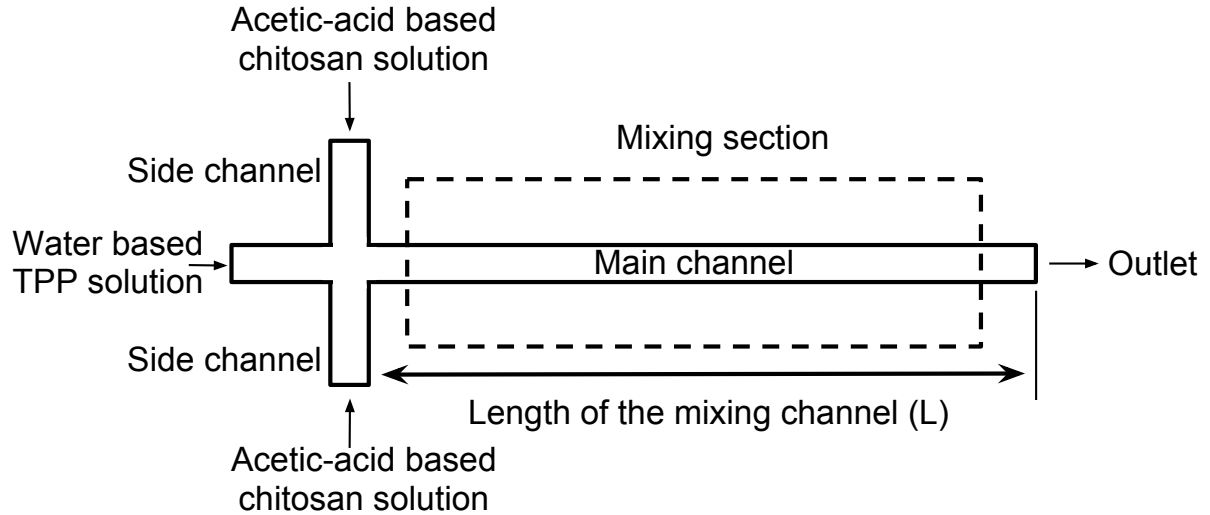
1.4. Mikroakışkanlar Dinamiği Tabanlı Sistemlerde Nanopartikül Üretimi

Nanopartikül sentezi için mikroakışkanlar dinamiği tabanlı sistemlerin kullanılabileceği yaklaşımı son on yıl içinde ortaya atılmış bir yaklaşımdır. Mikrokanallar içerisinde büyük bir hassasiyet ve kontrolle nanopartikül

sentezlenebileceğini ortaya koyan çalışmalar bu dönemde ortaya çıkmaya başlamıştır [50]. Nanopartikül mikroreaktörü olarak da anılan bu sistemler birçok farklı yöntemle nanopartikül sentezlenmesine olanak tanıyordu. Zhao'nun 2011 yılında yaptığı derlemede 1-)2-D karıştırma tabanlı,2-)Gaz-Sıvı bölümlü olarak,3-) Damlacık temelli ve 4-) koalesans temelli sistemlerle nanopartikül üretilebileceği ortaya konulmuş ancak, inorganik partiküller için farklı türevlerinin uygulaması olan bu yapıların aksine, organik ve polimerik yapılar içinse yapılmış fazla çalışma olmadığı belirtilmiştir [51]. Öte yandan MIT'deki bir grup bu alana odaklanmış ve yaptığı çalışmalarla polimerik nanopartiküllerin üretimi için bir sistem geliştirmiştir [52]. Bu çalışmalarda elde edilen nanopartiküllerin normal bir sisteme göre daha yüksek verimle ve boy boy dağılımı açısından daha dar bir dağılımda nanopartikül üretimi yapması beklenmektedir. Nitekim, 2016 yılında yayınlanan ve polimerik nanopartikül üretimi miktarlarını kıyaslayan bir çalışma saatte 288mg partikül üretiminin bu şekilde de günde 1 ila 7 gram arasında polimerik nanopartikül üretiminin mümkün olduğunu göstermiştir [53]. Bir başka çalışmada yine MIT'deki bir grup ise farklı bir nanopartikülü günde 3,15 Kg'a kadar üretebildikleri bir sistemden bahsetmişlerdir [54]. Sonuç olarak, literatürdeki bilgiler ışığında özellikle polimerik ve biyopolimerik nanopartiküllerin yüksek miktarlarda üretilebileceği mikroakışkanlar dinamiği tabanlı sistemlerin geliştirilmesi ve üretilmesi bu sistemlerden elde edilen nanopartiküllerin karakterize edilmesi ve sistemlerin birbirine olan üstünlüklerinin tanımlanarak en iyi üretim yöntemlerine karar verilmesi gelecekte endüstriyel nano çağı için yadsınamaz bir gerekliliktir.

2. Yöntem

2.1. Mikro Akışkanlar Dinamiği Tabanlı Sistemin Modellenmesi ve Tasarımı



Şekil 9: Mikrokanalın temel tasarımı [55] .

Mikroakışkanlar dinamiği tabanlı sistemin tasarımı için öncelikle düz kanal ve karıştırıcı kanal üç girişi bir çıkışı olacak şekilde tasarlandı(şekil 9). İlk tasarım kitosanın iyonik jelasyon yöntemi ile nanopartikül sentezinde tercih edilen 1:3 oranından TPP ve kitosan çözeltilerine göre yapıldı. Bu sebeple mikrokanalın ölçüleri 1000um ve 500 um olacak şekilde modellemesi yapıldı. Model oluşturulurken çalışılan sıvılarla ilgili (a)sıkıştırılmaz Newtonyan akışkanları olduğu,(b) yerçekimsel ve kaldırma kuvvetlerinin etkisinin ihmal edilebilir olduğu, (c) iki çözeltinin de difüzyonel (geçişsel) sabitlerinin eşit olduğu, (d) kitosan, TPP ve kitosan nanopartikül ile kanal duvarları arasında kimyasal etkileşim olmadığı ve herhangi bir kimyasal reaksiyon oluşmadığı, (e) ve TPP ile Kitosan karıştığında nanopartikül oluşacağı kabullerine göre yapılmıştır.

Akış alanı Navier-Stokes denklemi ile kaymama koşulu ve çıkışta sıfır basınç koşulları altında hesaplanır (Denklem 1).

$$\rho_m \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u} = -\nabla P + \mu \nabla^2 \mathbf{u} \quad (1)$$

Denklem 1: Navier-Stokes Denklemi

Benzer şekilde konsantrasyon alanı da denklem 2'deki gibi konveksiyon difüzyon denklemlerinden faydalanarak hazırlanır. Bu denklemdeki c asetik asit içerisinde çözülmüş kitosanın modellenebilmesi için asetik asitin boyutsuz mol kesiridir. Modelleme için karışımın yoğunluğu ve viskozitesi de konsantrasyon cinsinden ifade edilmelidir. Bu sebeple denklem 3'te görülen şekilde karışımın yoğunluğu ve denklem 4'te görülen şekilde de karışımın viskozitesi asetik asitin mol kesirinin fonksiyonu olarak hesaplanabilir [55] .

$$\mathbf{u} \cdot \nabla c = D \nabla^2 c \quad (2)$$

Denklem 2: Konveksiyon-Difüzyon Denklemi.

$$\begin{aligned} \rho &= A_0 + A_1 T + A_2 T^2 + A_3 T^3 \\ A_0 &= 534.613 + 1950.54c - 1054.32c^2 + 174.019c^3 \\ A_1 &= 4.1946 - 10.5253c + 3.15922c^2 \\ A_2 &= -0.0113495 + 0.0212374c - 0.0036607c^2 \\ A_3 &= 8.43584 \times 10^{-6} - 1.47636 \times 10^{-5}c \end{aligned} \quad (3)$$

Denklem 3: Karışımın yoğunluğunun konsantrasyonun fonksiyonu olarak hesaplanması.

$$\begin{aligned} \ln \mu &= B_0 + B_1/T + B_2 \ln T + B_3 P \\ B_0 &= -9.84679 + 5.93224c - 0.0724913c^2 + 1.59018c^3 \\ B_1 &= 2361.48 + 202.364c - 1594.8c^2 \\ B_2 &= 0.00609668 - 0.00856923c \\ B_3 &= 0.014739 \end{aligned} \quad (4)$$

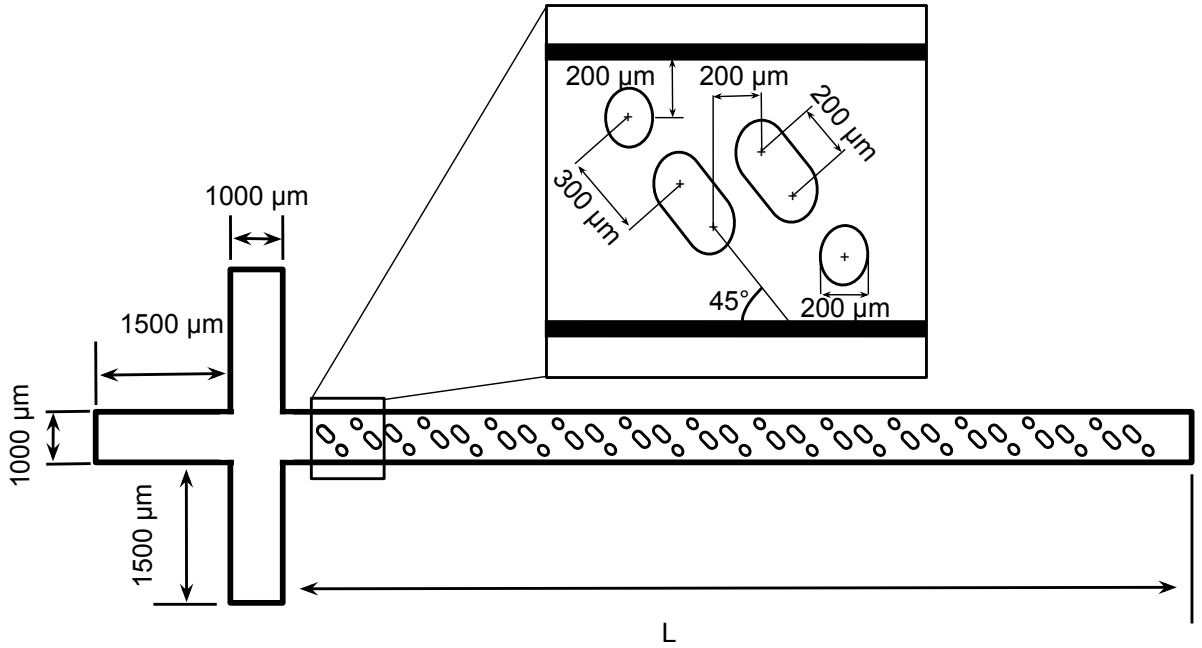
Denklem 4: Karışımın viskozitesinin asetik asitin mol kesirinin fonksiyonu olarak hesaplanması.

Karışımın verimliliğini hesaplamak içinse denklem 5 kullanılır. Buradan hesaplanan η değeri ise karışım veriminin en düşük olduğu noktada 0 ve tam karışıma olduğu zaman 1 değerleri arasında değer almaktadır.

$$\eta_m = 1 - \frac{\int_A |c - c_\infty| dA}{\int_A |c_D - c_\infty| dA}, \quad (5)$$

Denklem 5: Karışım verimi denklemi.

Bu değerler ile belirlenen temel tasarımlardan (şekil 10-11) yola COMSOL Multiphysics yazılımı ile kanallar boyunca konsantrasyonun değişimi hesaplanarak çeşitli değişikliklerle farklı tasarımlar yapılmıştır. Bu tasarımlar tekrar COMSOL ile analiz edilmiş ve sonuçlar değerlendirilerek preliminar sonuçlar alınmış ve sonrasında son tasarıma gidilmiştir.

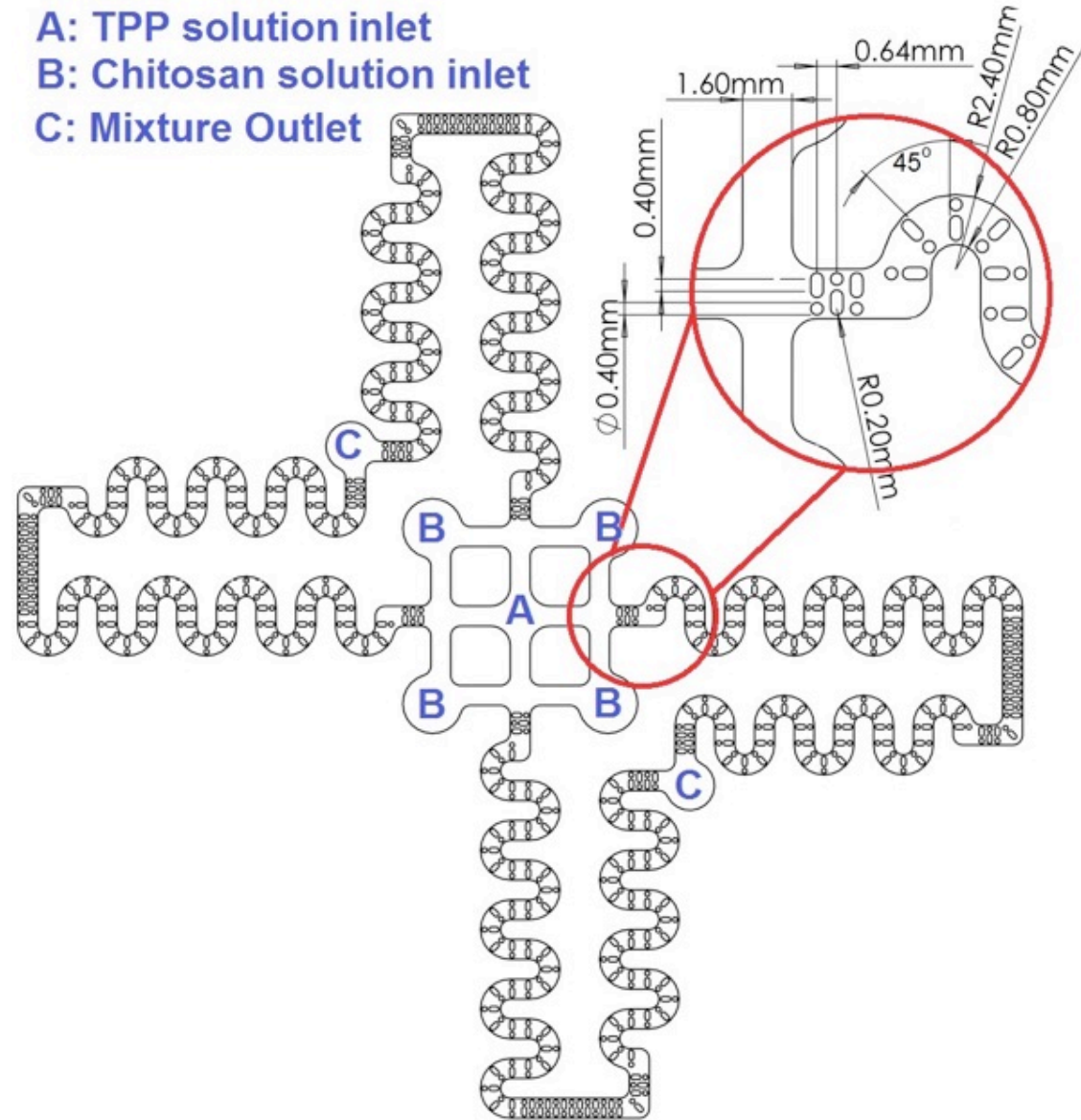


Şekil 10: Mikrokanalın Karıştırıcılar Eklenmiş Temel Tasarımı [55].

2.2. MAD Sistemin Üretimi

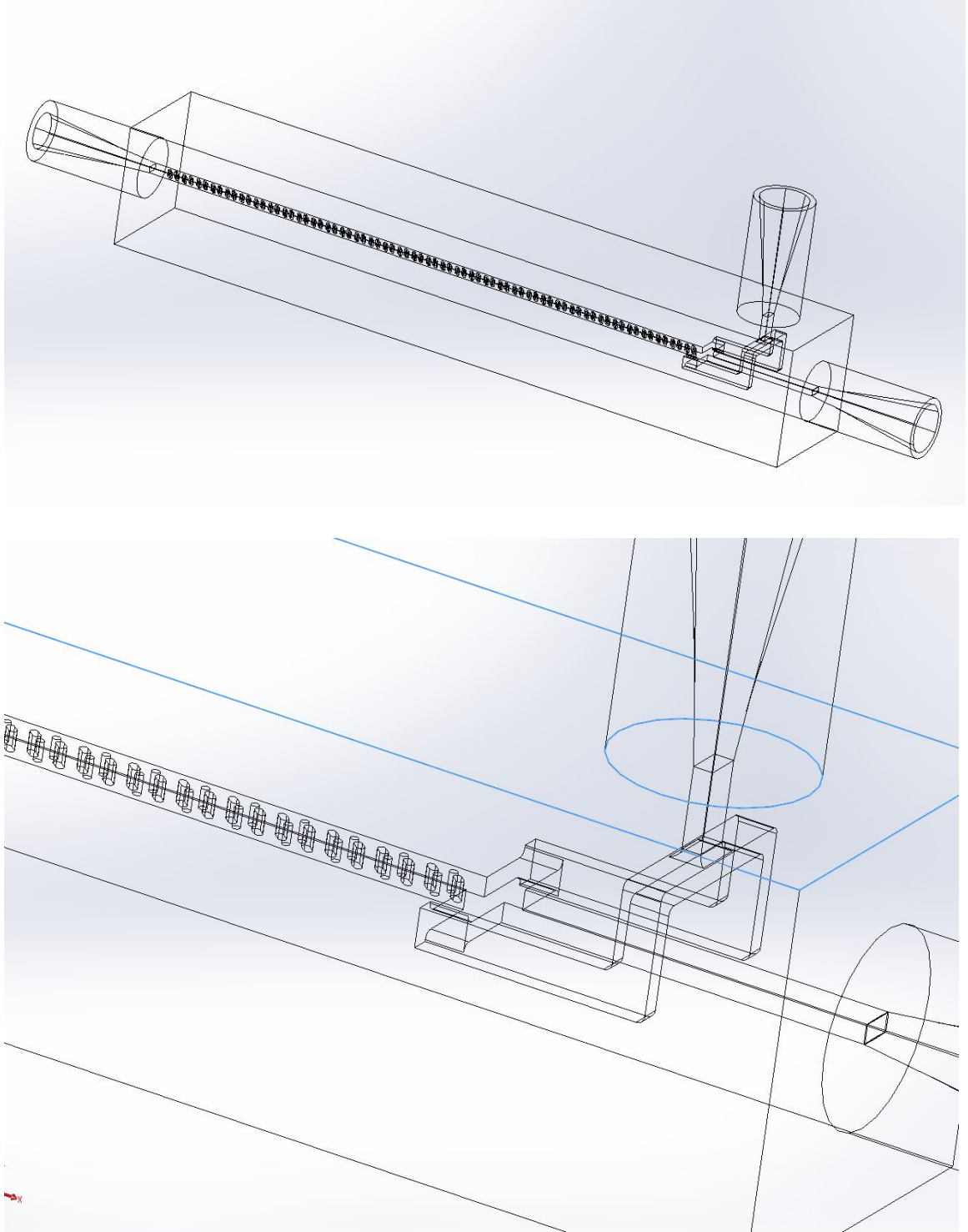
İlk modelleme sonuçlarına göre karışımın en yüksek olduğu yapının uzun ve s şeklinde yapılar olduğu gözlenmiş bu sebeple şekil 11'deki tasarım mikro freze ile alüminyum ve PMMA'ye uygulanmıştır. Daha sonra kalıp temizlendikten sonra, PDMS kalıba dökülmüş. Vakum altında hava

kabarcıklarının tamamen uzaklaşması beklenilmiş. Daha sonra ise, 80 C° fırında PDMS sertleşinceye kadar kürlenmiştir. Oluşan PDMS kanal yapısı kalıptan ayrıldıktan sonra altına yerleştirilecek cam tabanlıkla birlikte plazma cihazı içerisine yerleştirilmiş. Yüzeyleri aktiveleştirildikten sonra cihazdan çıkartılarak birbirlerine yapıştırılmıştır.



Şekil 11: Modelleme Sonuçlarına Göre Yapılan Preliminer Tasarım [56].

Elde edilen  n sonuçlara göre daha sonra geliştirilen kanallar (Şekil 12) ise 3 Boyutlu yazıcı ile ABS malzemesi ile basılmıştır. İçerisinde kullanılan mumsu destek malzemesi isopropil alkol su karışımı ile 50  C su banyosunda sonikatör ile muamele edilerek çözülmüş ve kanalların tamamen boşalması için yeniden isopropil alkol su karışımı içerisine alınarak 24 saat bekletilmiştir.



Şekil 12: 3 Boyutlu Yazıcıda Üretilen Mikrokanal Yapılar.

2.3. MAD Sistemle ve Nanopartikül Üretilmesi

Nanopartikül üretimi farklı girişlerden kitosan ve TPP çözeltilerinin verilmesi ve çıkıştan nanopartiküllerin toplanması ile yapılmıştır. Bu amaçla çeşitli pompalar denenerek en etkin yapı seçilmiştir. Toplanan nanopartiküller

21000g ile çöktürülerek 3 kere distile suyla yıkanmıştır. Nanopartikül oluşumu için volümetrik akış hızı, pH ve TPP ve kitosan konsantrasyonlarının değiştirilmesi ile çeşitli parametreler denemiştir.

2.3.1. Farklı Volümetrik Akış Hızlarında Nanopartikül Üretilmesi

Volümetrik akış hızları 120 ile 40 ml/s arasında seçilmiştir. %0,06'lık kitosan çözeltisi %1lik asetik asit çözeltisi içerisinde hazırlanmış ve TPP ise distile suda %0,03'lük çözelti olacak şekilde çözülmüştür. Kitosan çözeltisinin pH'ı NaOH' ile 4,5'e ayarlandıktan sonra tablo 1 deki akış hızları test edilmiştir.

Çizelge 1: Volümetrik akış hızı deneyleri

ml/s	Kitosan Çözeltisi	TPP Çözeltisi
Deney 1	120	40
Deney 2	120	80
Deney 3	120	120
Deney 4	80	120
Deney 5	40	120

2.3.2. Farklı pH'lar ile Nanopartikül Üretilmesi

pH deneyleri için pH'lar 4 ile 4,8 arasında seçilmiştir. %0,06'lık kitosan çözeltisi %1lik asetik asit çözeltisi içerisinde hazırlanmış ve TPP ise distile suda %0,03'lük çözelti olacak şekilde çözülmüştür. Kitosan çözeltisinin pH'ı NaOH' ile tablo 2'deki pH'lara ayarlanarak test edilmiştir. Kitosan ve TPP çözülelerinin volümetrik akış hızları 120 ml/s olarak seçilmiştir.

Çizelge 2: pH deneyleri

	Kitosan Çözeltisi pH
Deney 1	4,0
Deney 2	4,2

Deney 3	4,4
Deney 4	4,5
Deney 5	4,6
Deney 6	4,8

2.3.3. Farklı Konsantrasyonlarla Nanopartikül Üretilmesi

Konsantrasyon deneyleri için kitosan ve TPP çözeltilerinin farklı oranlarda ve farklı konsantrasyonlarda partikül oluşumları test edilmiştir. 120 ml/s akış hızında ve kitosan çözeltilerinin pH'ı 4,5 olacak şekilde çizelge 3 ve 4'teki konsantrasyonlarda çözeltiler hazırlanmış ve yıkamalardan sonra oluşan partiküller karakterize edilmiştir.

çizelge 3: %0,3'lük Kitosan çözeltisi ve farklı konsantrasyonlarla TPP çözeltilerle yapılan nanopartikül deneyleri

W/V	Kitosan Çözeltisi	TPP Çözeltisi
Deney A-1	%0,3	%0,2
Deney A-2	%0,3	%0,1
Deney A-3	%0,3	%0,075
Deney A-4	%0,3	%0,05
Deney A-5	%0,3	%0,025

çizelge 4: %0,6'lük Kitosan çözeltisi ve farklı konsantrasyonlarla TPP çözeltilerle yapılan nanopartikül deneyleri

W/V	Kitosan Çözeltisi	TPP Çözeltisi
Deney B-1	%0,06	%0,08
Deney B-2	%0,06	%0,04

Deney B-3	%0,06	%0,03
Deney B-4	%0,06	%0,02
Deney B-5	%0,06	%0,01

2.4. Demir Oksit Nanopartikül Yüklendi Kitosan Nanopartiküllerin Sentezlenmesi

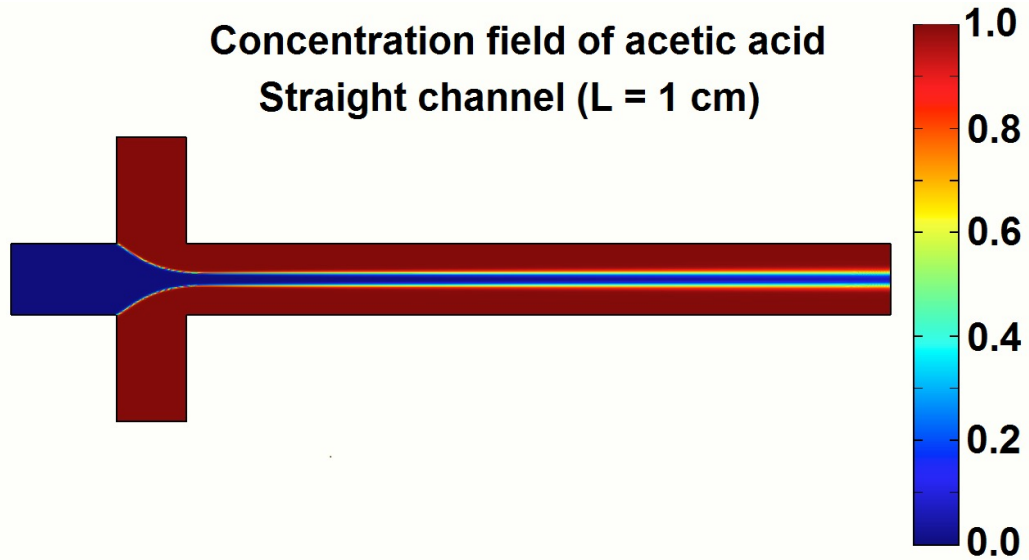
Demir nanopartikül yüklendi kitosan nanopartiküllerin sentezlenmesi için demir oksit nanopartiküller ikili çöktürme yöntemiyle, Fe+2 ve Fe+3 tuzlarının sulu çözeltisine (1:2 molar) NaOH eklenmesiyle gerçekleştirilmiştir. Daha sonra elde edilen demir oksit nanopartiküller 21000g'de çöktürülerek distile suyla 3 kere yıkanmıştır. Daha sonra çöktürülen demir oksit nanopartiküller 'den 10 mg alınarak %0,06'lık pH4,5 kitosan çözeltisine eklenmiş ve %0,03'lük TPP çözeltisi ile 120ml/s akış hızları ile mikrokanallara verilmiştir. Toplanan nanopartiküller 21000g'de çöktürülerek 3 kere distile suyla yıkanmıştır.

2.5. Nanopartiküllerin Karakterizasyonu

Nanopartiküllerin karakterizasyonu için DLS, AFM, SEM ve TEM görüntüleme yöntemleri kullanılmıştır.

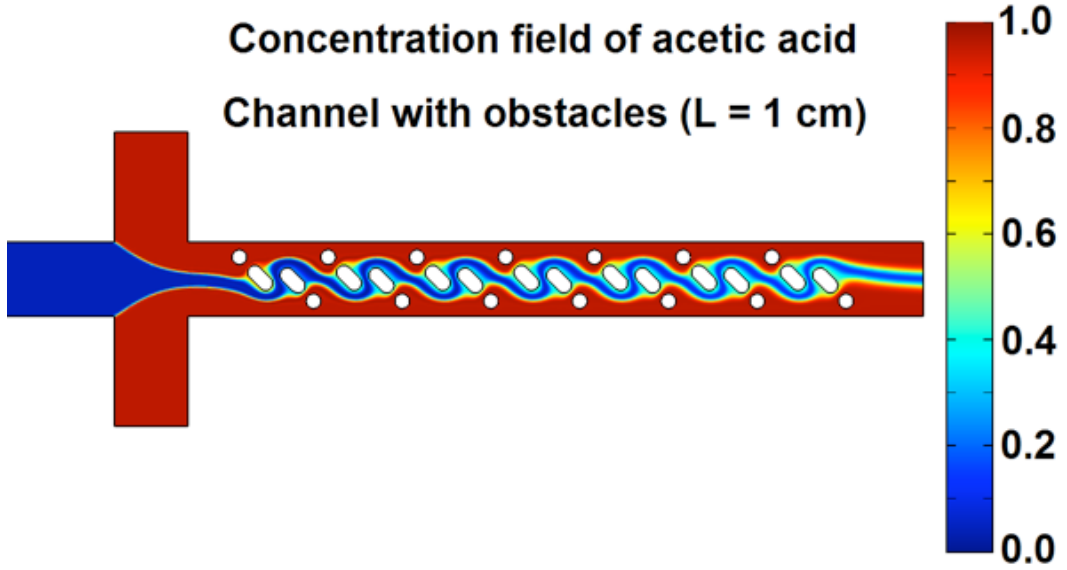
3. Bulgular

Bu çalışmada bulgular karıştırıcı tasarımın düz tasarıma göre farklarını ortaya koymaktadır. Bu anlamda önce karıştırıcı tasarımın matematiksel model olarak dağılımı incelenmiştir.



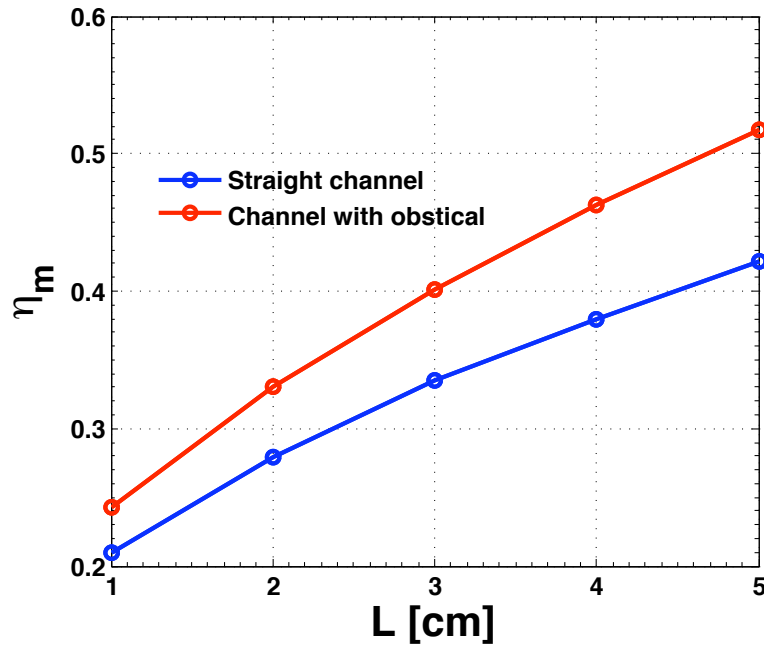
Şekil 13: 1 cm uzunluğunda düz kanalda TPP ve asetik asitte kitosan çözeltisi karışımı [55].

Şekil 9'da görüldüğü gibi 1 cm'lik düz kanala asetik asit içerisinde çözülmüş kitosan ve su içerisinde çözülmüş TPP'nin modellenenebilmesi için reolojik özellikler olarak su ve asetik asit seçilmiştir. Bu şekilde T bağlantının iki ucundan gelen asetik asitte hazırlanmış kitosan çözeltisi ve diğer uçtan gelen TPP çözeltisi karışımlarının kanalın içerisinde ilerlemesine göre modeli yapılmıştır.

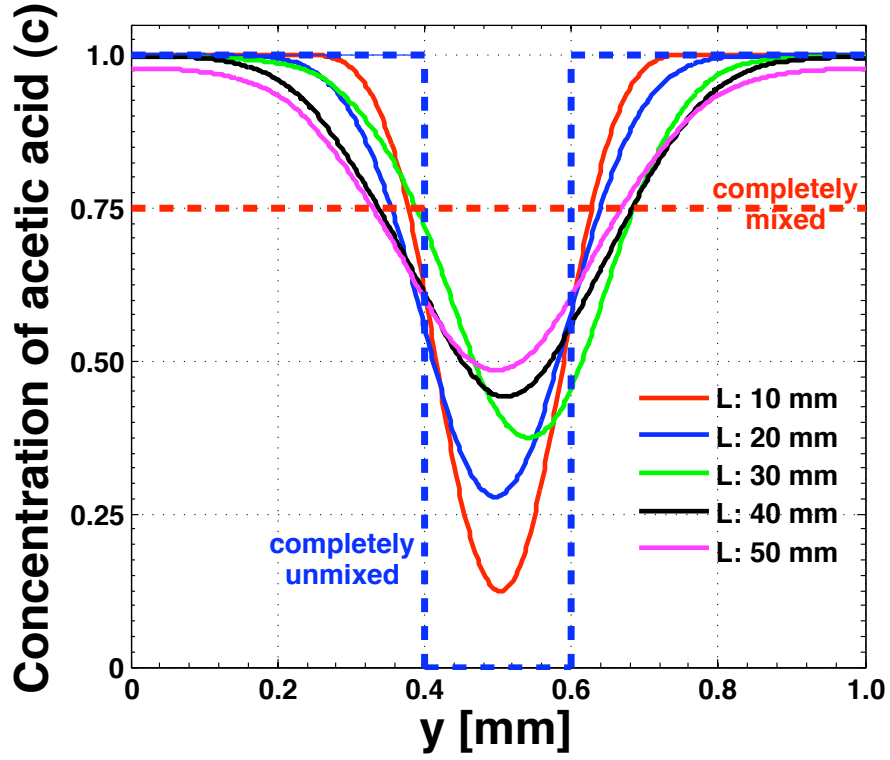


Şekil 14: 1 cm uzunluğunda karıştırıcı kanalda TPP ve asetik asitte kitosan çözeltisi karışımı [55].

Şekil 13 ve 14'e bakıldığında karıştırıcı kanal düz kanala göre daha kısa mesafede karışım oluşmasını sağlamaktadır. Benzer şekilde her iki tasarım için uzunluk artırıldığında 1 ve 5 santimetrelük uzunluklar arasında karışmanın giderek arttığı görülmektedir (şekil 15).

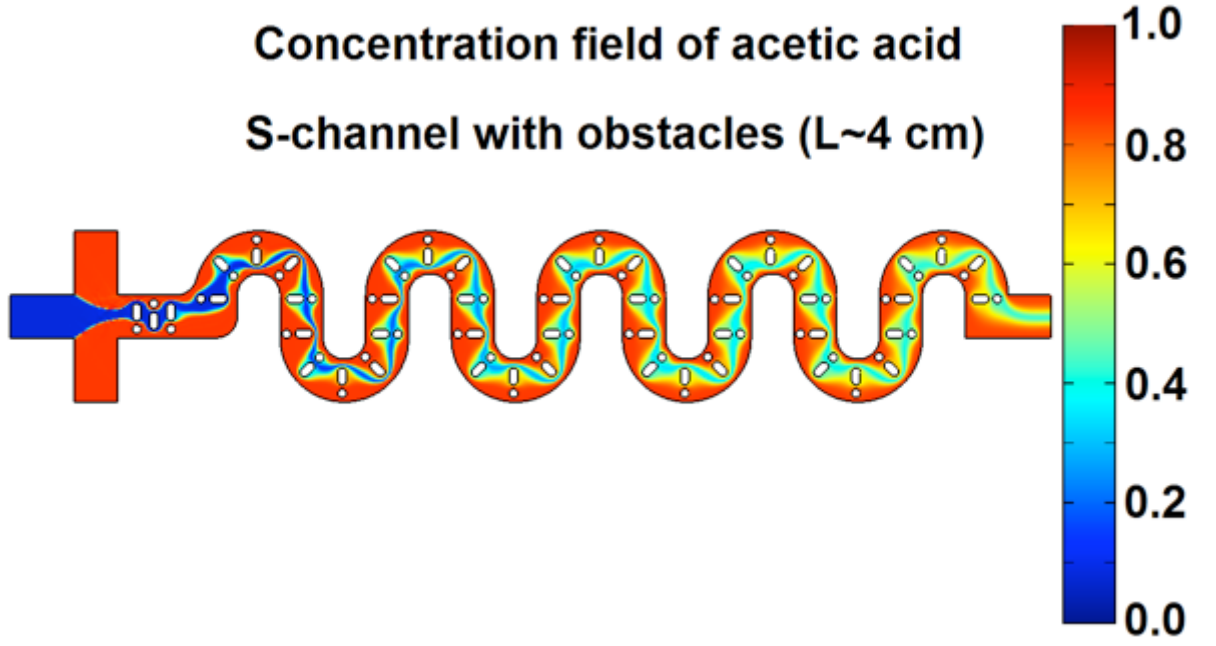


Şekil 15: Kanal boyu ve karışma miktarlarının karıştırıcı ve düz kanaldaki karşılaştırmalı gösterimi [55].



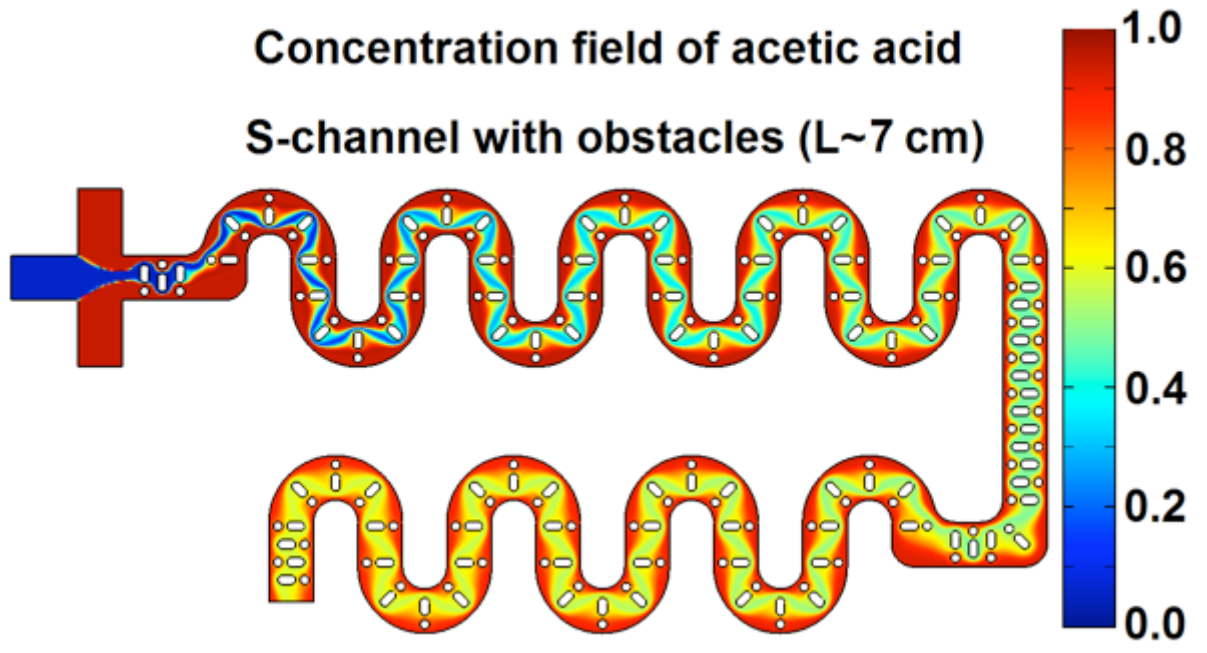
Şekil 16: Kanal uzunluklarına göre mikrokanalın iç yüzeyinde asetik asit konsantrasyonunun dağılımı [55].

Bu tasarım iki sıvının belli oranlarda karışması için yeterli olmakla birlikte şekil 16'ya bakıldığında laminar akış içerisinde TPP'nin kanalın ortasındaki 200µm'lik alanda daha derişik, kitosan ise en dıştaki 200µm'lik alanlarda yoğunudur. Bu yapının nanopartikül oluşturmak için yeterli olması için iki sıvının çoğunlukla karışması gerektiği ön görülmüştür. Tamamen karışmış ve hiç karışmamış sıvı dağılımları incelendiğinde, kanal uzunluğunun artması karışmayı arttırmaktadır. Buna ek olarak tasarımın s şeklini alması da yine karışmayı arttıran bir başka faktörü oluşturmaktadır. Bu şekilde hem tasarımın şeklinin s yapılması hem de uzunluğunun arttırılması denenmiştir.

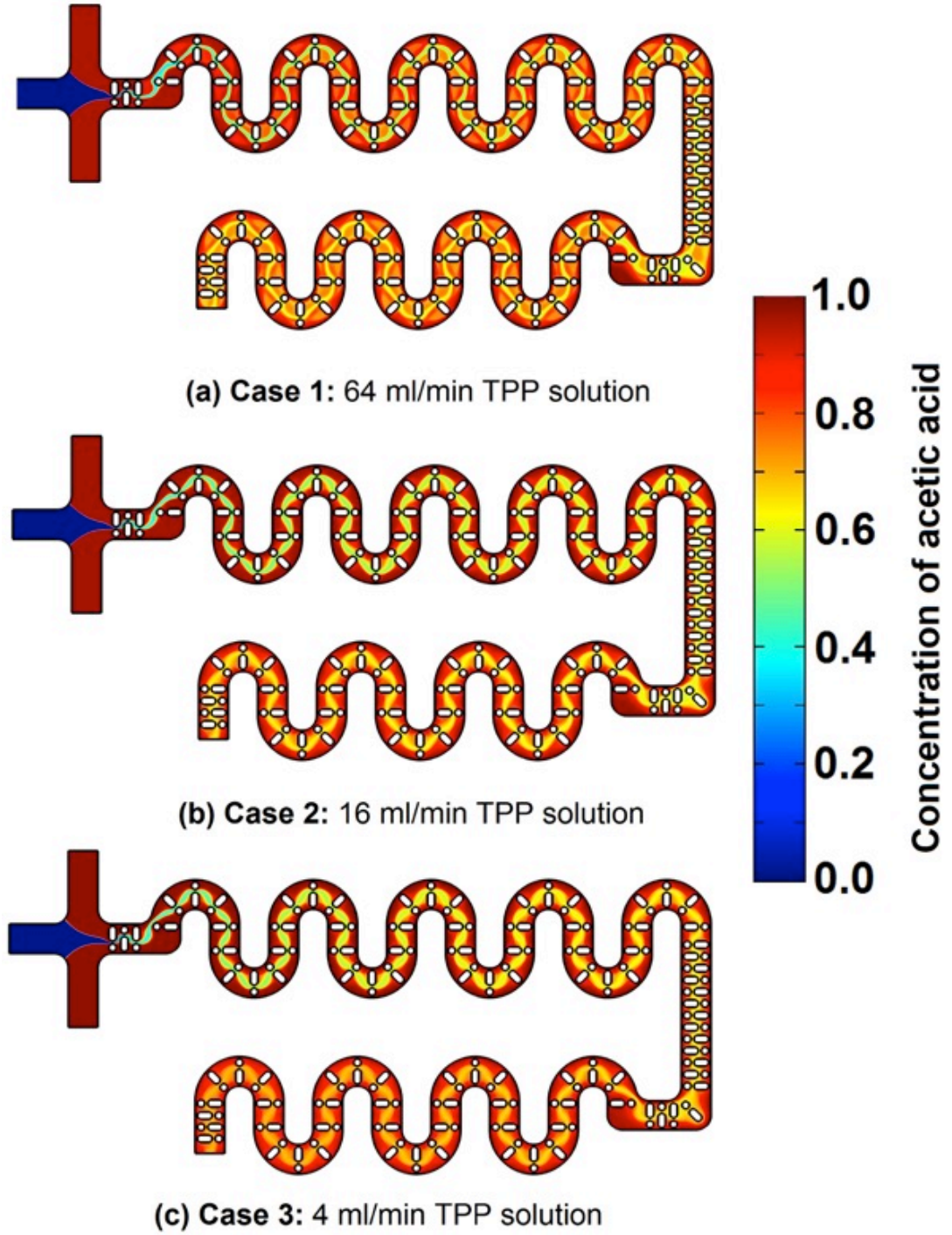


Şekil 17: 4 cmlik S kanalda karışımın gösterimi [55].

4 cm uzunluğundaki (şekil 17)ve 7 cm uzunluğundaki (şekil 18)kanallar arasındaki karışma miktarı karşılaştırıldığında sonuçlar karışma açısından düz kanallara göre çok daha iyidir. Öte yandan volümetrik akış hızının değişmesi de modellerde bir başka parametre olarak göz önünde bulundurulmuştur (Şekil 19). Volümetrik akış hızının düşmesi daha iyi bir karışım sağlamaktadır(şekil 20).



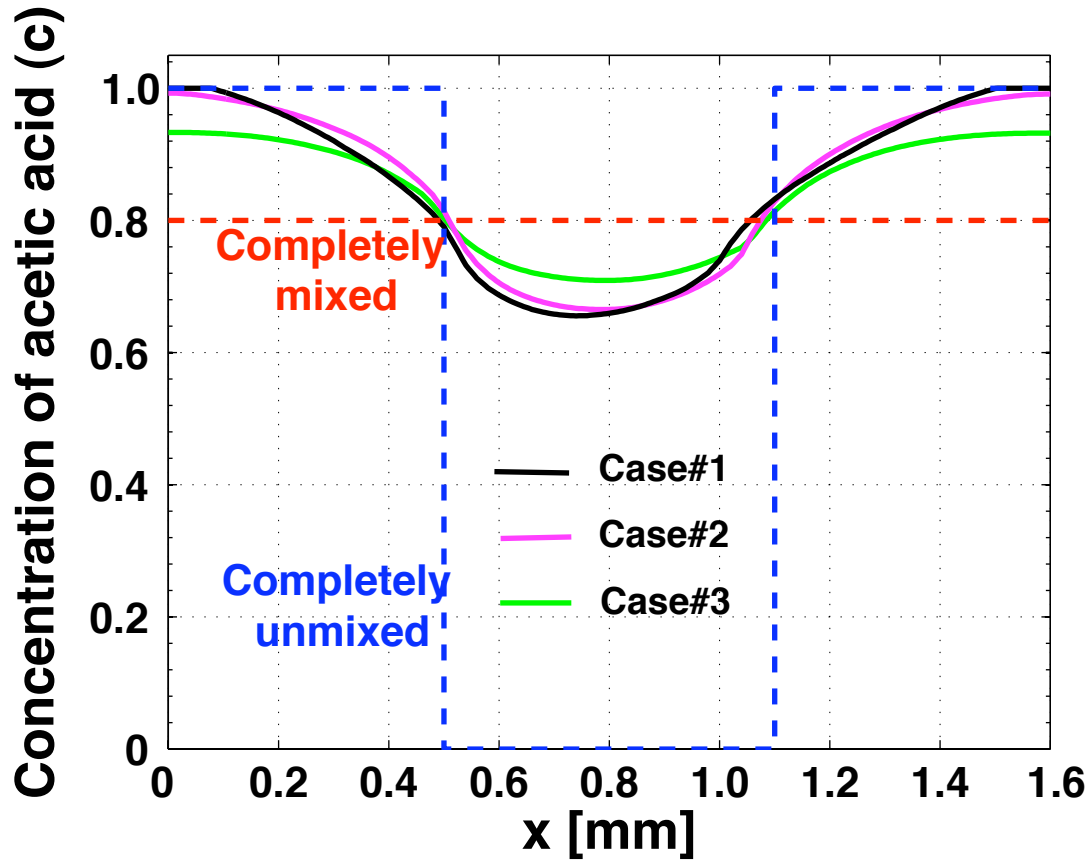
Şekil 18: 7 cmlik S kanalda karışımın gösterimi [55].



Şekil 19. 7 cmlık S kanalda 3 farklı akış hızında karışımın gösterimi [56].

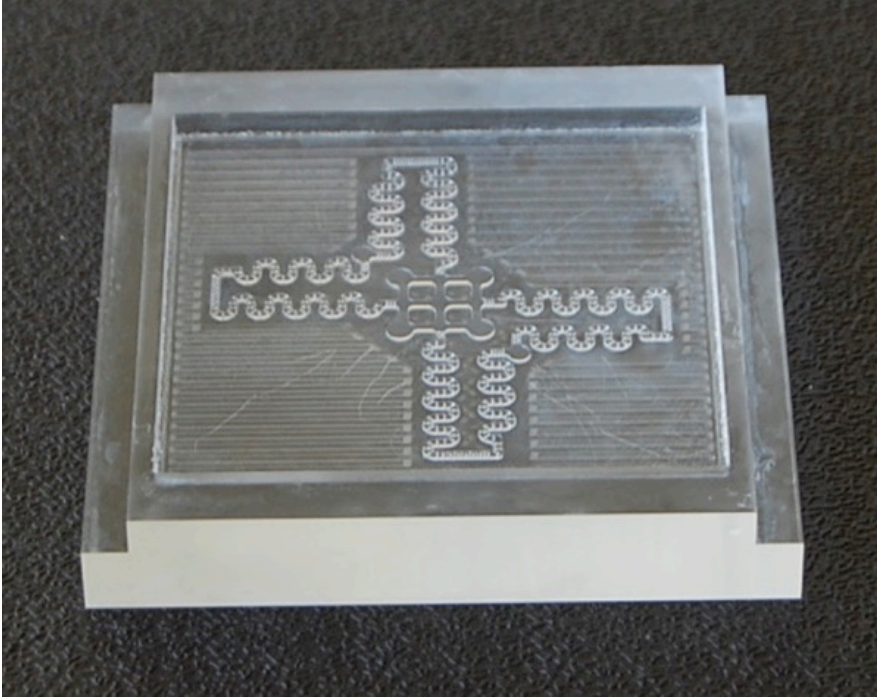
Bu verilerden yola çıkılarak, matematiksel model göz önünde bulundurulduğunda, tasarım şeklinde yapılmıştır. Bu tasarımın A girişinden TPP ve B girişlerinden kitosan çözeltileri verilerek C çıkışlarından oluşan nanopartiküllerin toplanması amaçlanmıştır. Bu sebeple, SolidWorks Yazılımı

ile çizilen tasarım mikro freze ile polimetilmetakrilat üzerine oluşturulmuş (Şekil 21)ve polidimetilsiloksan kalıba dökülerek mikrokanal yapısı elde edilmiştir.

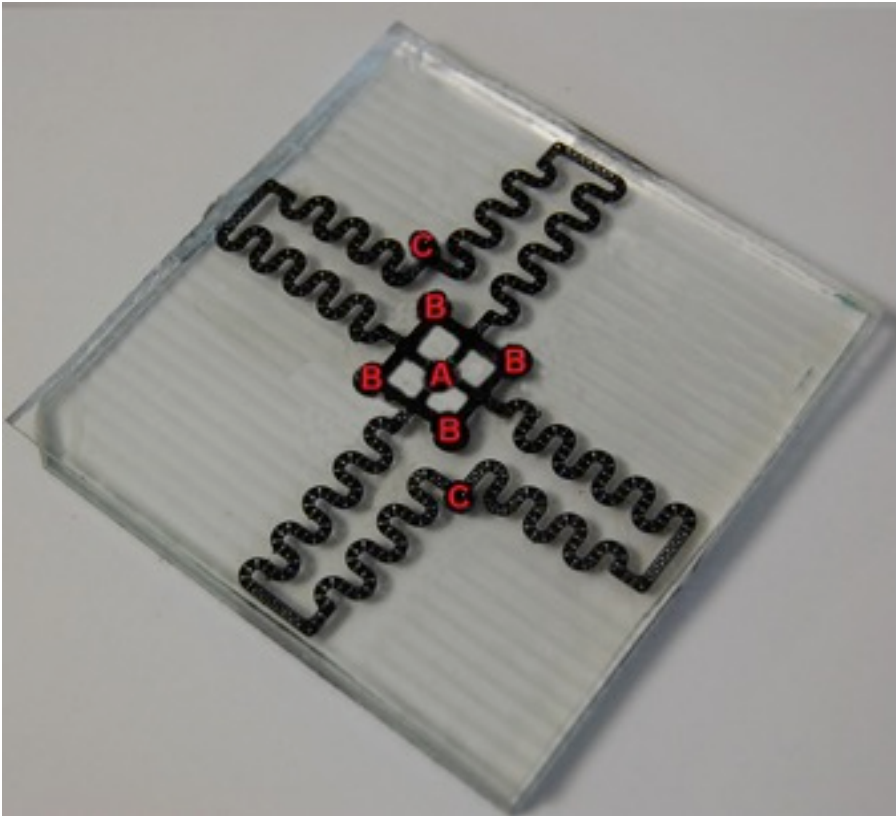


Şekil 20: 7 cmlık S kanalda 3 farklı akış hızında laminar alanda kitosan ve TPP konsanstrasyonlarının gösterimi [56].

Şekil 22’de görülen cam üzerine yapıştırılmış mikrokanal yapısına daha sonra hazırlanan kitosan ve TPP çözeltileri bağlanarak nanopartiküller üretilmiştir. Elde edilen ilk partiküller boyut açısından sub mikron olsa da boy-boy dağılımının eş olması ilk sonuç olarak ümit verici olmuştur (şekil 23).

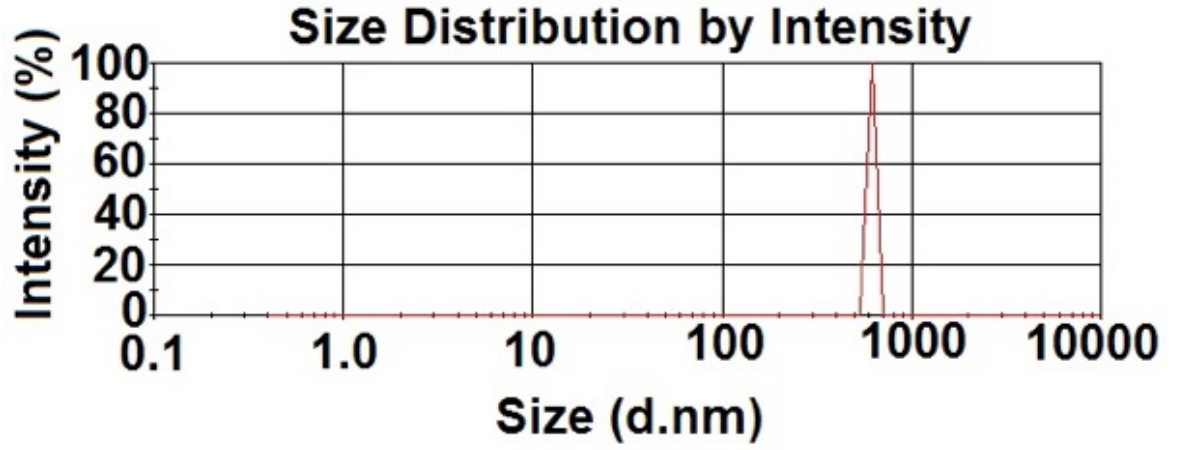


Şekil 21: PMMA'dan mikrofrezle ile üretilen kalıp [56].

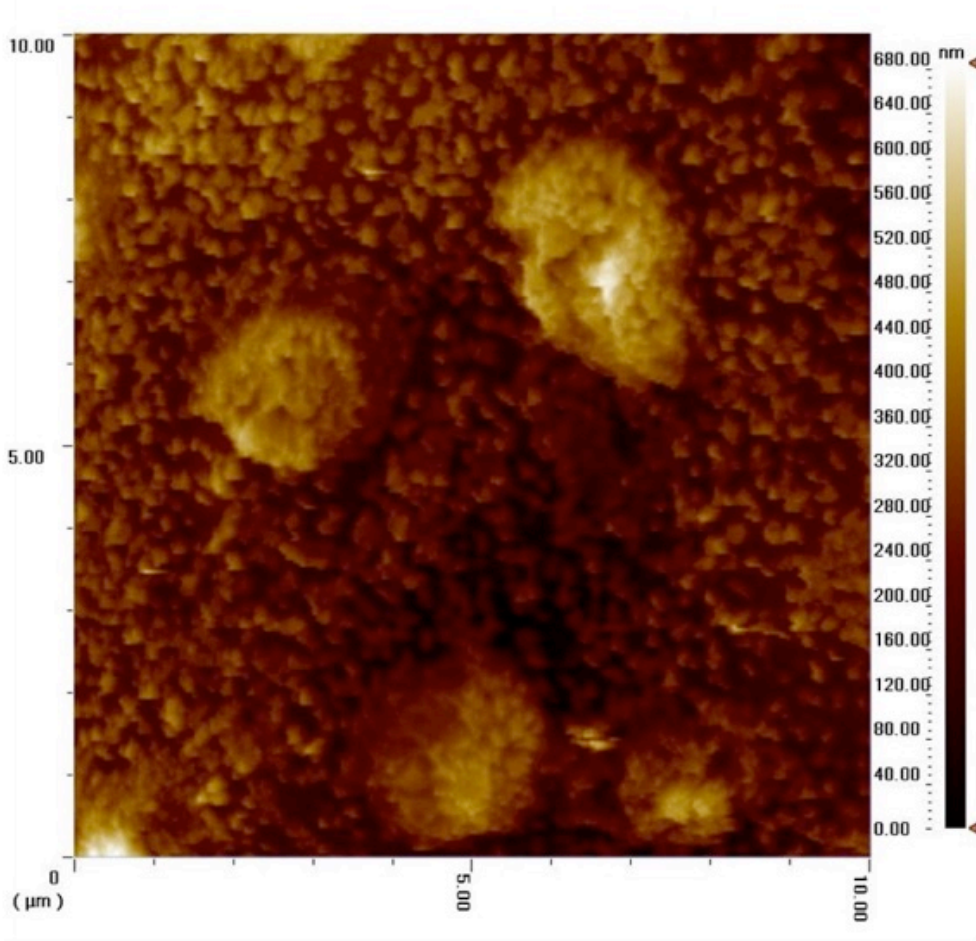


Şekil 22: Cam üzerine PDMS mikrokanallar [56].

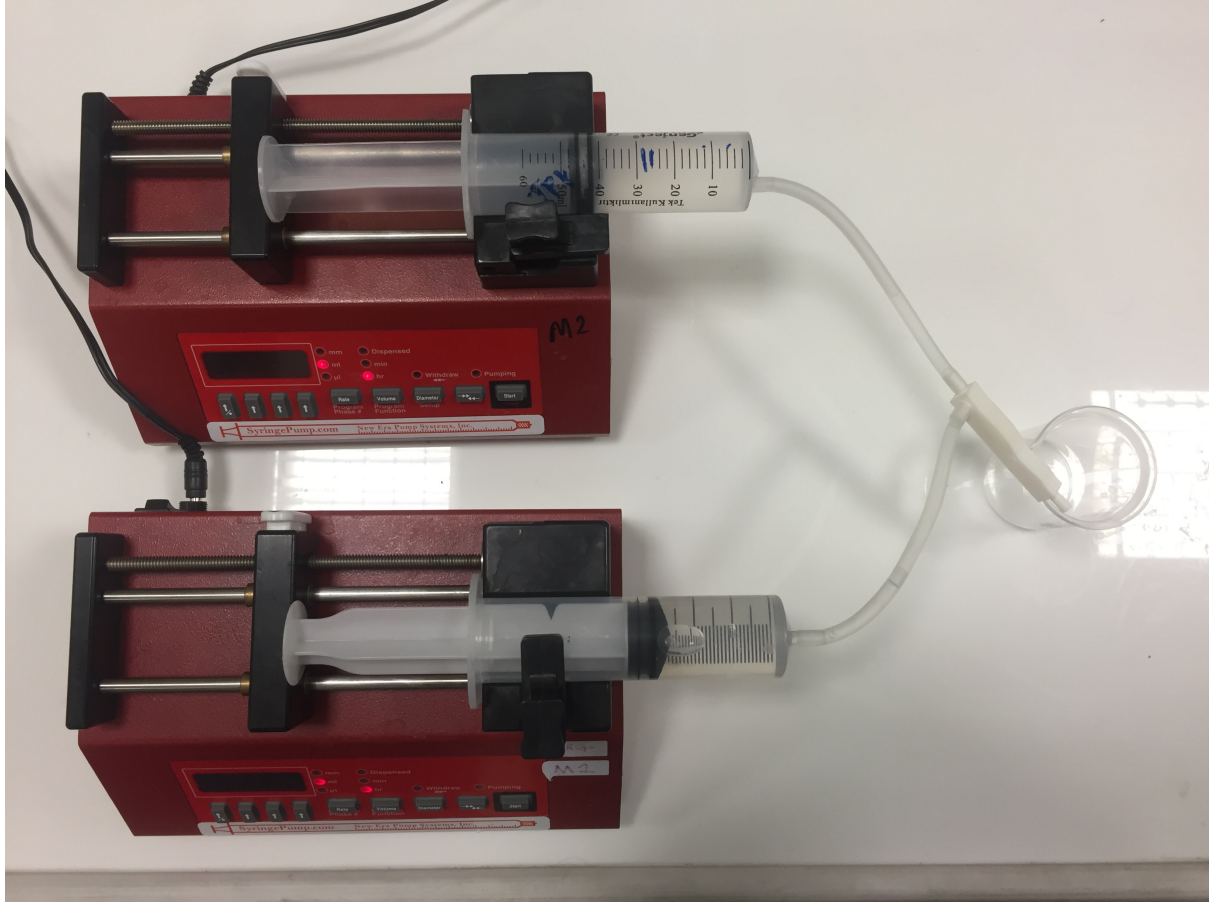
Öte yandan yapılan deneylerde, oluşan partiküllerin boy dağılımının çok iyi olmasına rağmen AFM görüntülemelerinde bazı agregre olmuş yapılar göze çarpmıştır(Şekil 24). Bu sebeple tasarım gözden geçirilerek tekrar tasarlanmış ve 3 boyutlu yazıcıda üretilerek deneylere yeni tasarımla devam edilmiştir (Şekil 25).



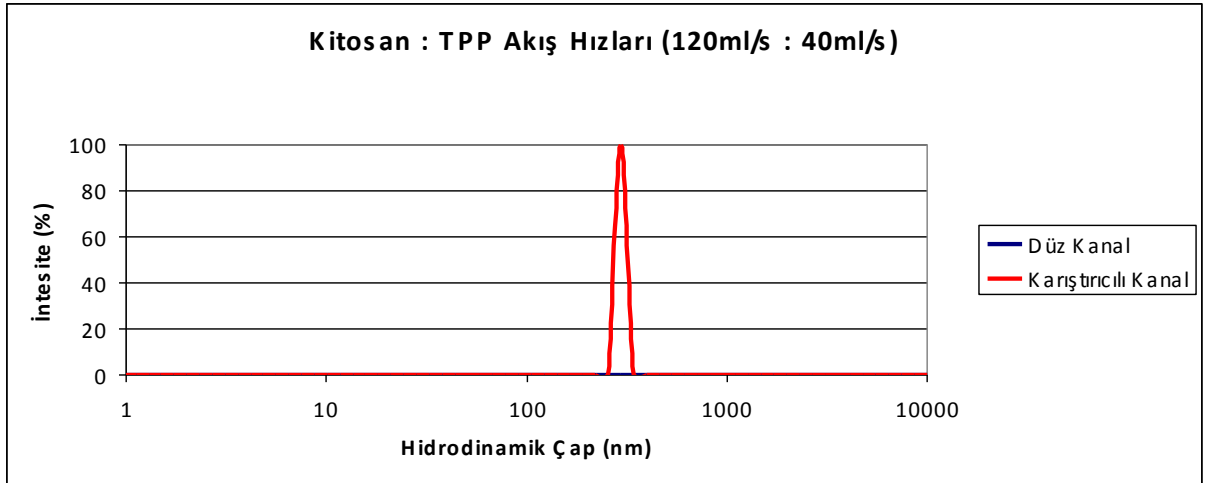
Şekil 23: Preliminer deney sonuçlarının DLS ölçümü [56].



Şekil 24: Preliminer deneyler sonucunda elde edilen nanoyapıların AFM görüntüsü [56].



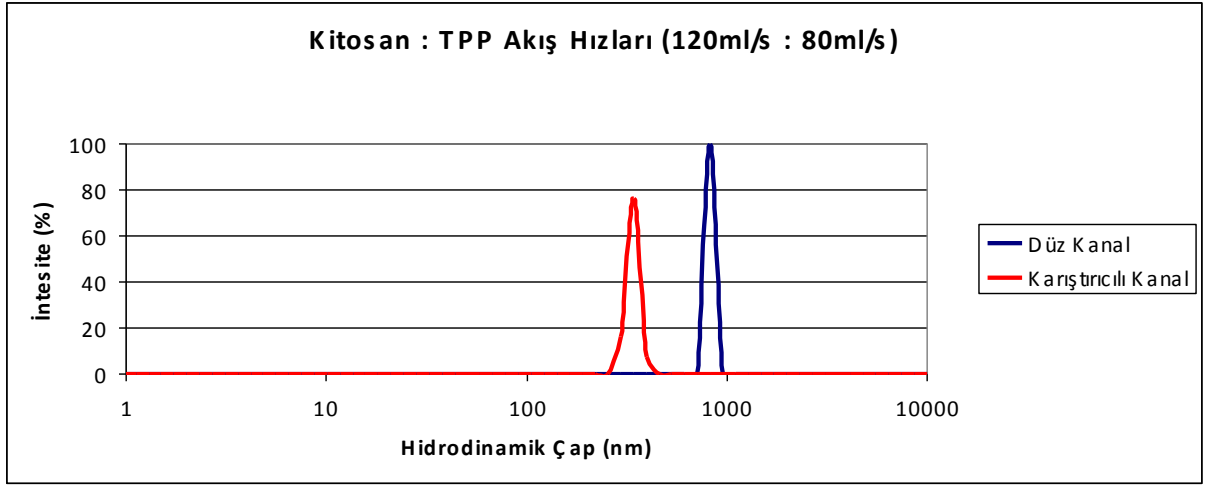
Şekil 25: 3 Boyutlu yazıcıda basılmış yeni mikroakışkan kanallar ile hazırlanan deney düzeneği.



Şekil 26: Volümetrik akış hızı deneyleri deney 1 sonuçları.

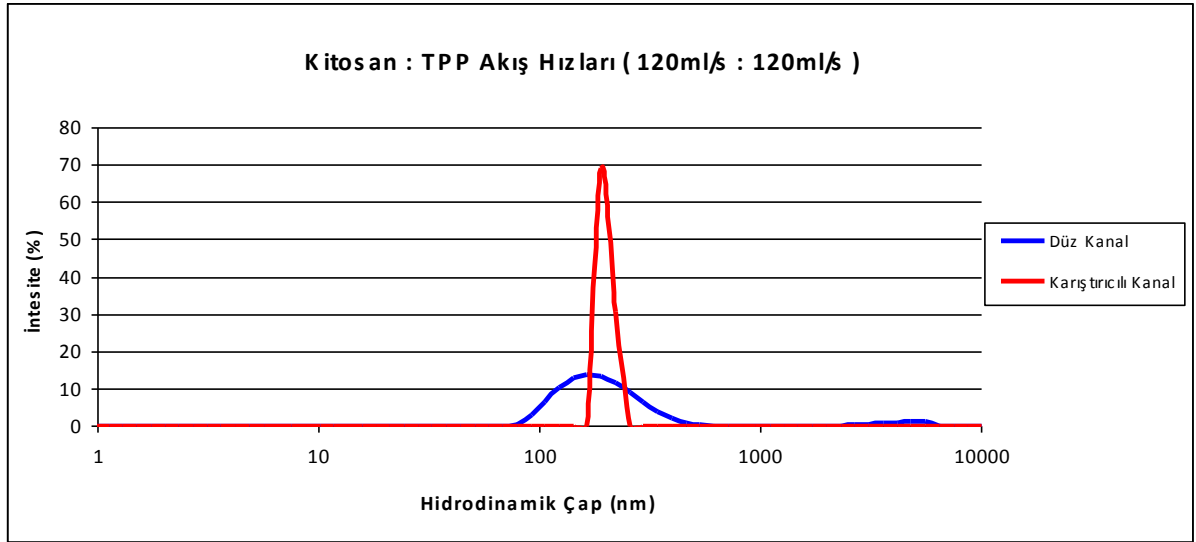
Volümetrik akış hızlarının nanopartikül boyutlarına büyük etkisi olmuştur. Şekil 26'deki deney 1 sonuçlarına göre düz kanalda oluşan yapılar DLS ölçümü için gerekli boyutlardan büyük olduğu için değerler ölçülemedi; öte

yandan karıştırıcı kanalda oluşan 295nm çaptaki nanopartiküller DLS ölçüm intensitesinin %100'ünü oluşturmaktadır.



Şekil 27: Volümetrik akış hızı deneyleri deney 2 sonuçları.

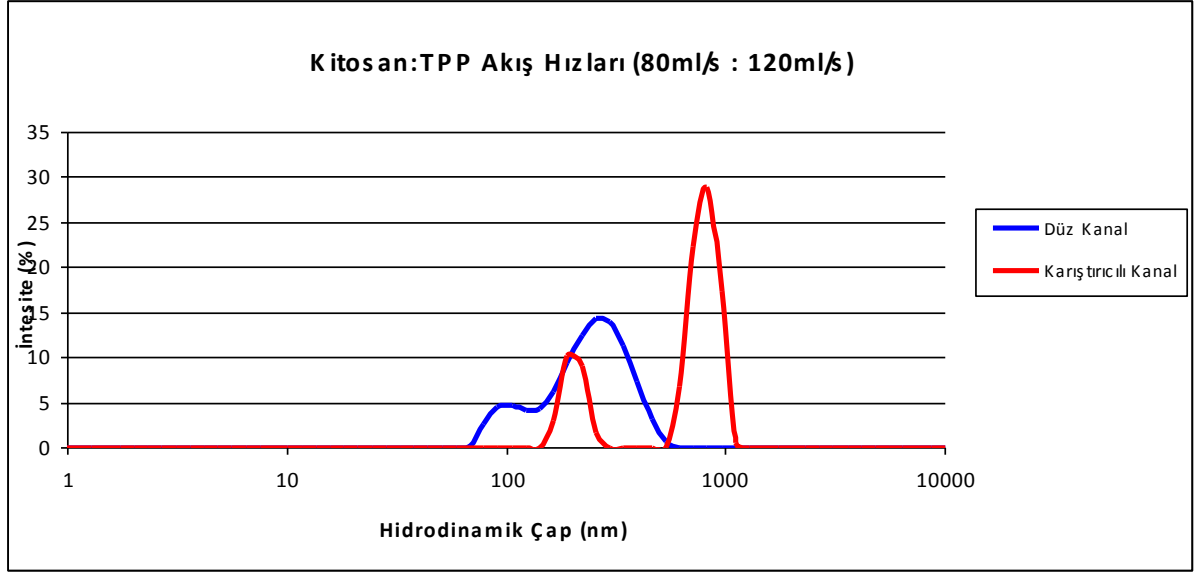
Şekil 27'deki deney 2 sonuçlarına göre düz kanalda oluşan 825nm çaptaki nano yapılar DLS ölçümü intensitesinin %100'ünü oluşturmakta; öte yandan karıştırıcı kanalda oluşan 342 nm çaptaki nanopartiküller DLS ölçüm intensitesinin %77'sini oluşturmakta ve geri kalan partiküllerin boy dağılımı ise ± 50 nmdir.



Şekil 28: Volümetrik akış hızı deneyleri deney 3 sonuçları.

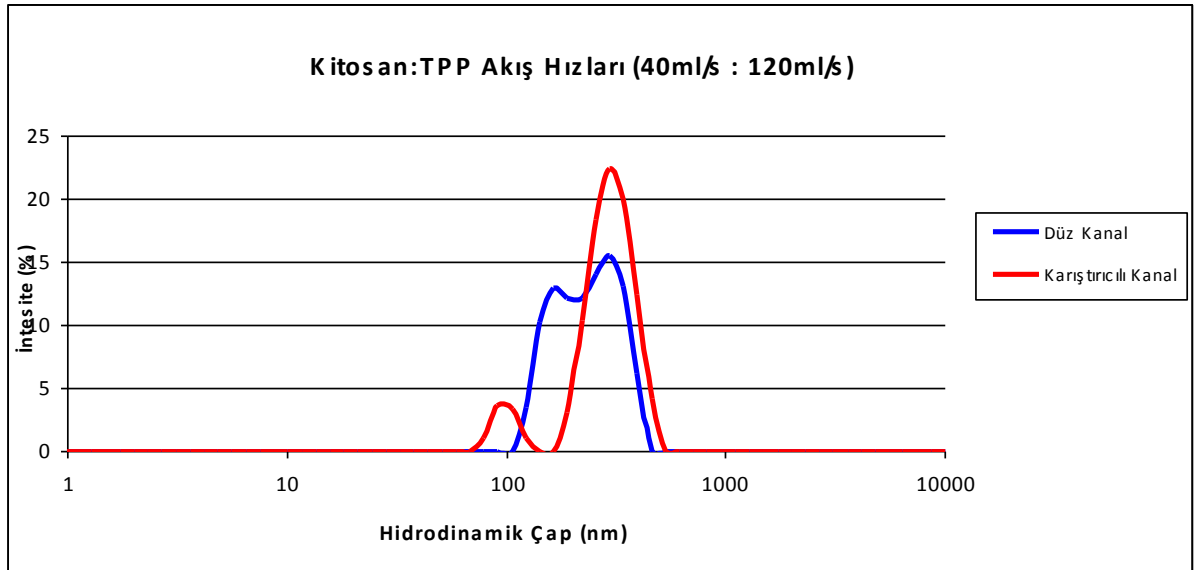
Şekil 28 ise düz kanalda üretilen nanopartiküllerin %14 intensite ile 164nmlik bir tepe noktasına sahip olmakla birlikte ortalama partikül boyutları 346 nm ve boyut dağılımı ise ± 269 nm'dir. Karıştırıcı kanalda ise boyutları 190 nm olan

nanopartiküller intensitenin %69'unu oluşturmakta geri kalan nanopartiküllerin dağılımı ise ± 15 nm'dir.



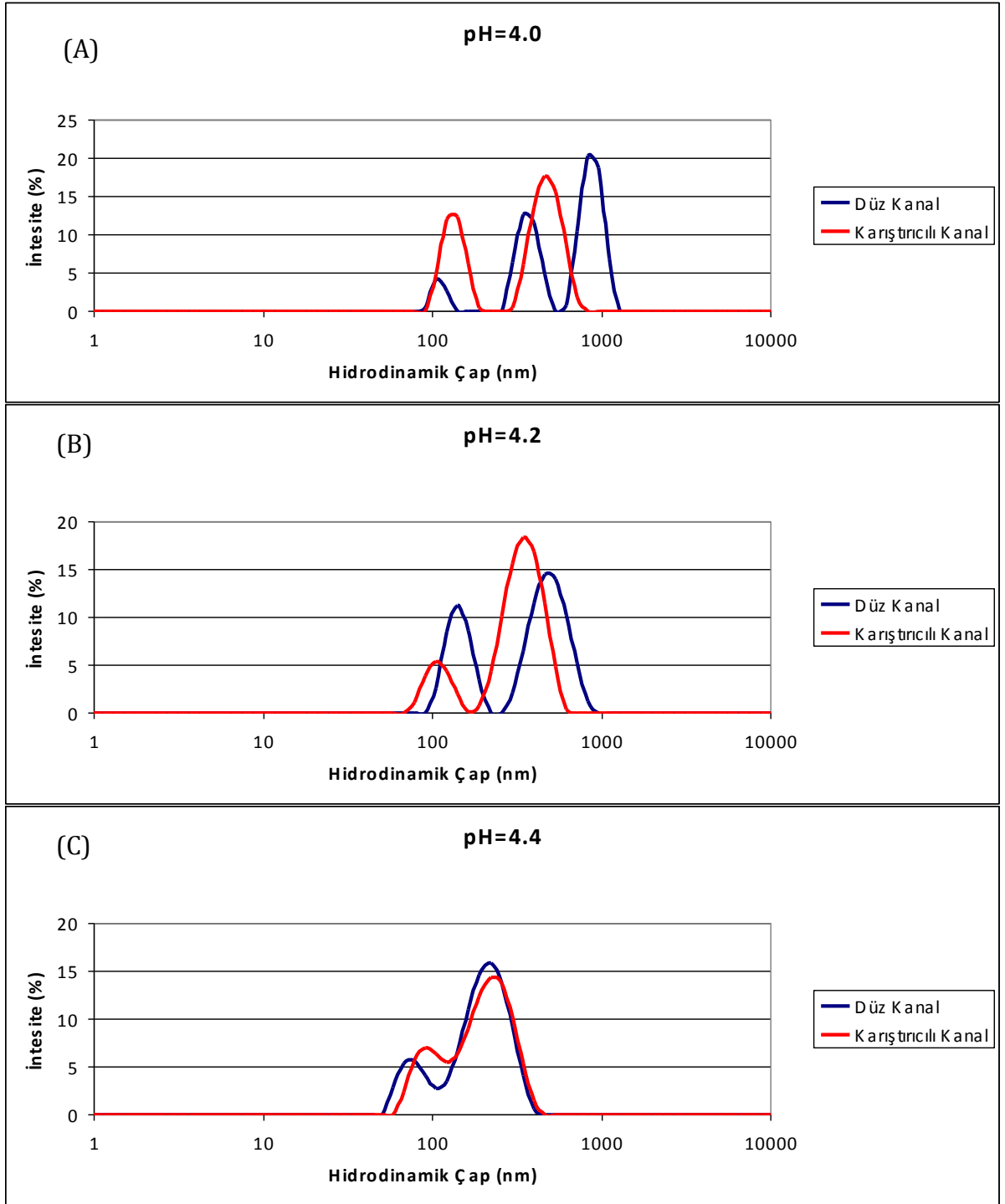
Şekil 29: Volümetrik akış hızı deneyleri deney 4 sonuçları.

Şekil 29'da görüldüğü gibi deney 4 sonuçlarında karıştırıcı kanal 825 nm'de %29 oranında intensite veren partiküller ve düz kanal 255nm'de %14 intensiteye sahip partiküller oluşturmuştur.



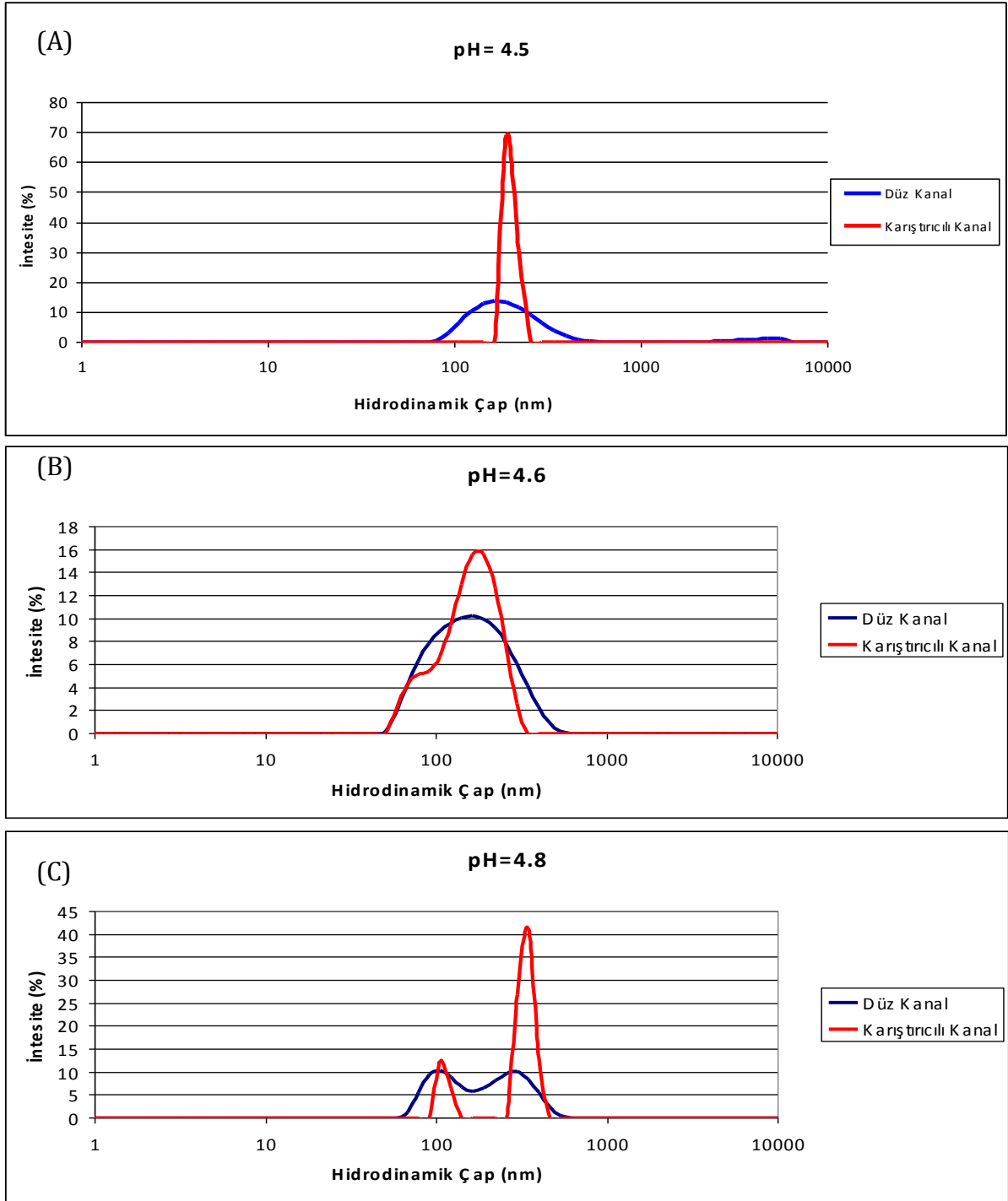
Şekil 30: Volümetrik akış hızı deneyleri deney 5 sonuçları.

Şekil 30'da düz ve karıştırıcı kanalda 2 tepeli bir grafik ortaya çıkmıştır. Karıştırıcı kanalın en yüksek tepesi %22 ile 295±134 nm'lik parçacıklardan oluşmaktadır. Düz kanallarda oluşan partiküllerin en yüksek tepesi yine %16 ile 295nm'dir ancak dağılım ± 137 nm'lik bir dağılımı bulunmaktadır.



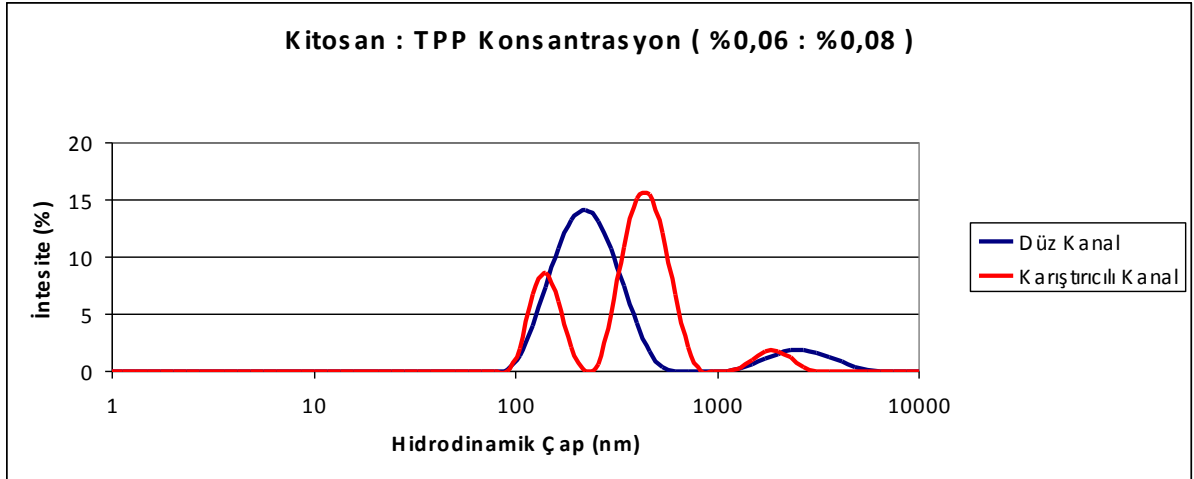
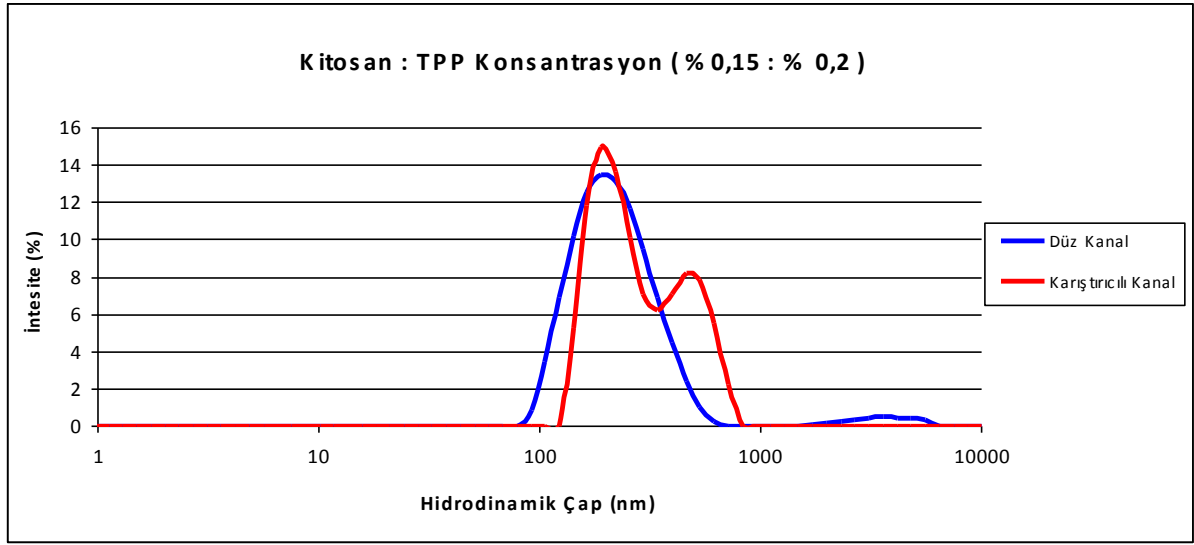
Şekil 31: pH deney sonuçlar (A)pH=4,(B) pH=4,2, (C) pH =4,4.

Şekil 31'de görüldüğü gibi pH deney 1,2 ve 3'te birbirinden anlamlı olarak farklı nanoyapılar görülmemektedir. Öte yandan daha artan pH'larda boy boy dağılımı azalarak daha keskin tepeler görülmüştür.



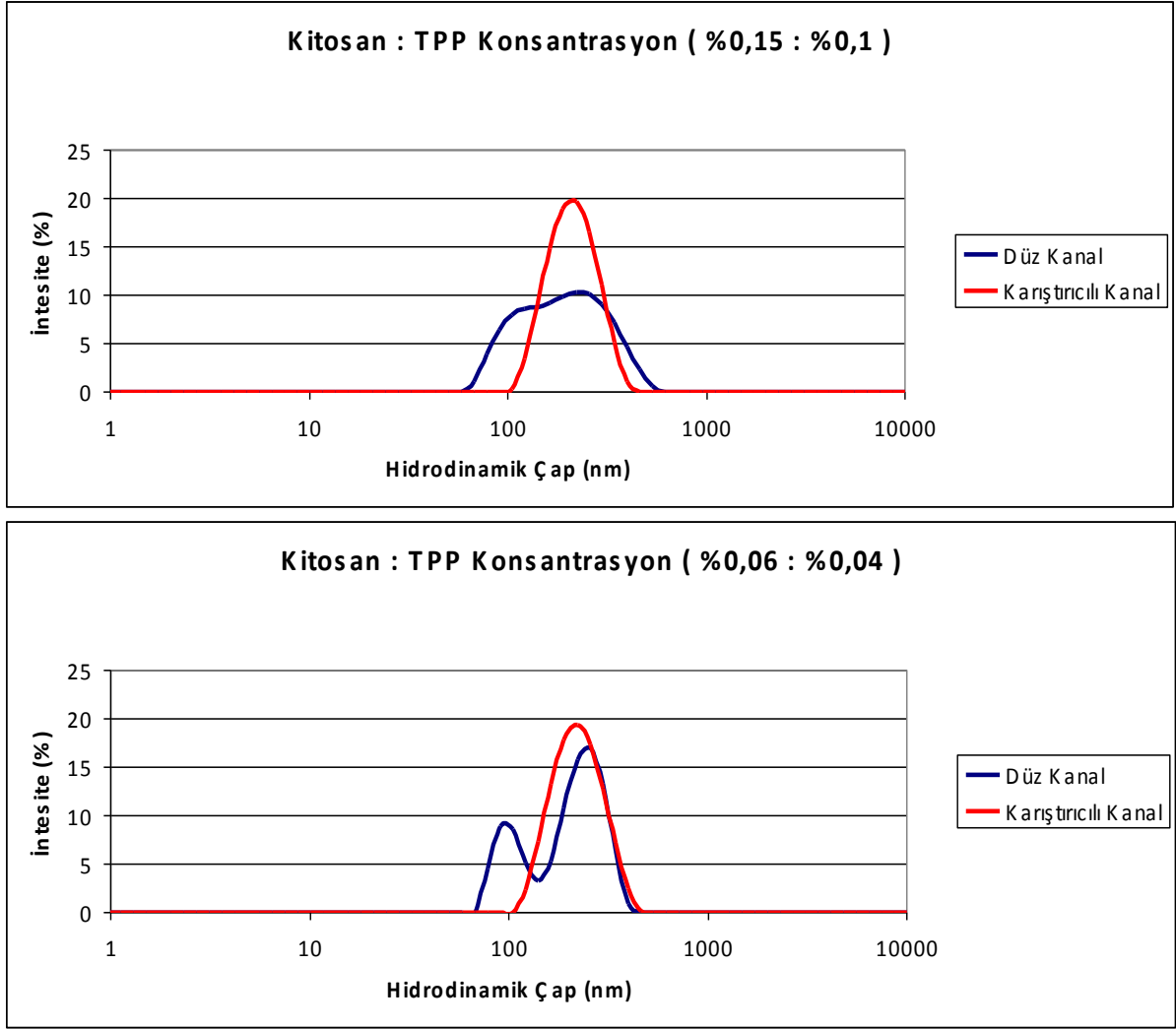
Şekil 32: pH deneyleri sonuçları (A) pH=4,5, (B) pH=4,6 (C) pH=4,8.

Deney 4 sonuçları incelendiğinde düz kanalda üretilen nanopartiküllerin %14 intensite ile 164nmlik bir tepe noktasına sahip olmakla birlikte ortalama partikül boyutları 346 nm ve boyut dağılımı ise ± 269 nm'dir. Karıştırıcı kanalda ise boyutları 190 nm olan nanopartiküller intensitenin %69'unu oluşturmakta geri kalan nanopartiküllerin dağılımı ise ± 15 nm'dir.



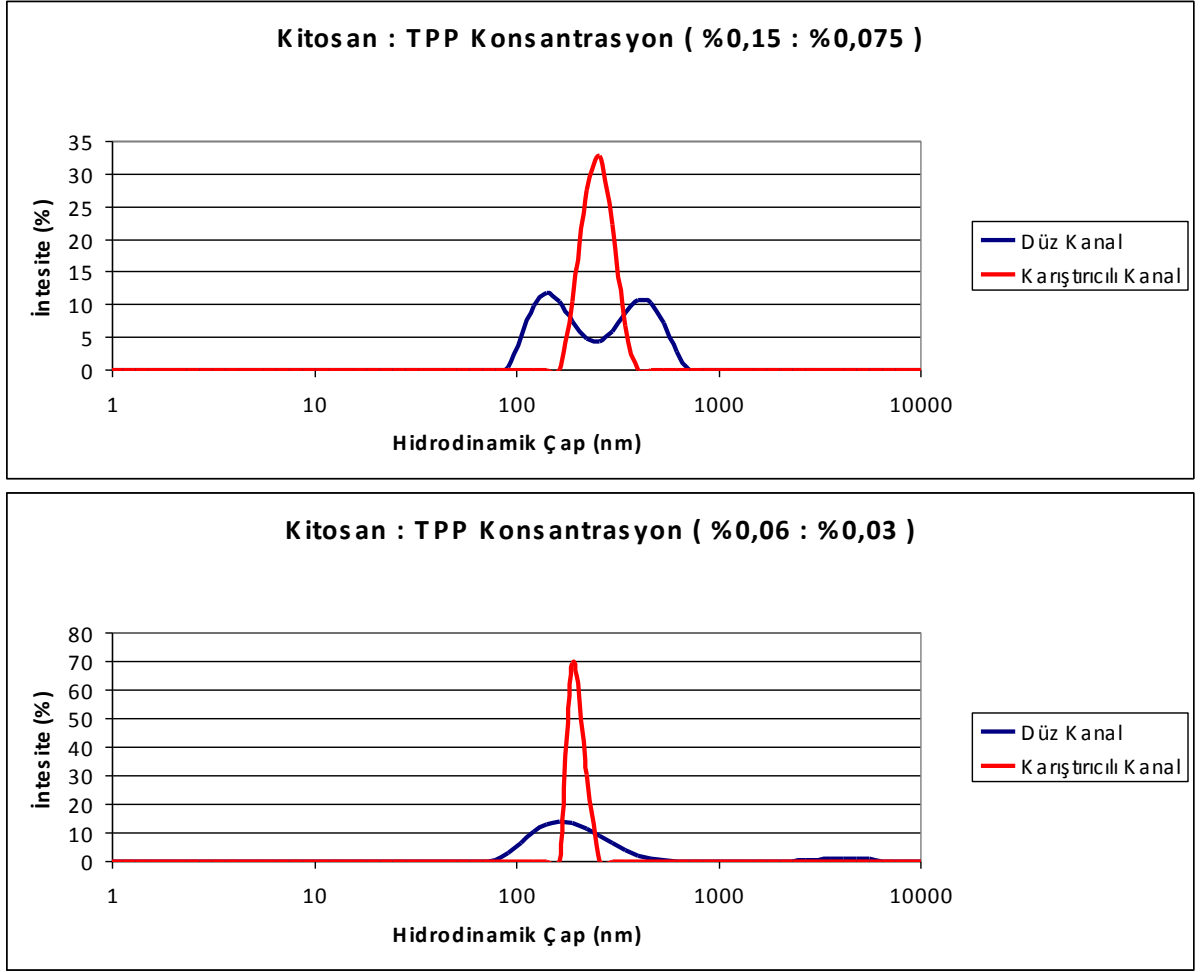
Şekil 33: Konsantrasyon deneyleri A1 ve B1 deneyi sonuçları.

Konsantrasyon deney sonuçları incelendiğinde, A1 ve B1 formülasyonlarının sonuçları hem düz kanalda hem de karıştırıcı kanalda da benzer sonuçlar vermiştir. %15lik intensite değerleri her iki formülasyon için de geçerlidir(şekil 33).



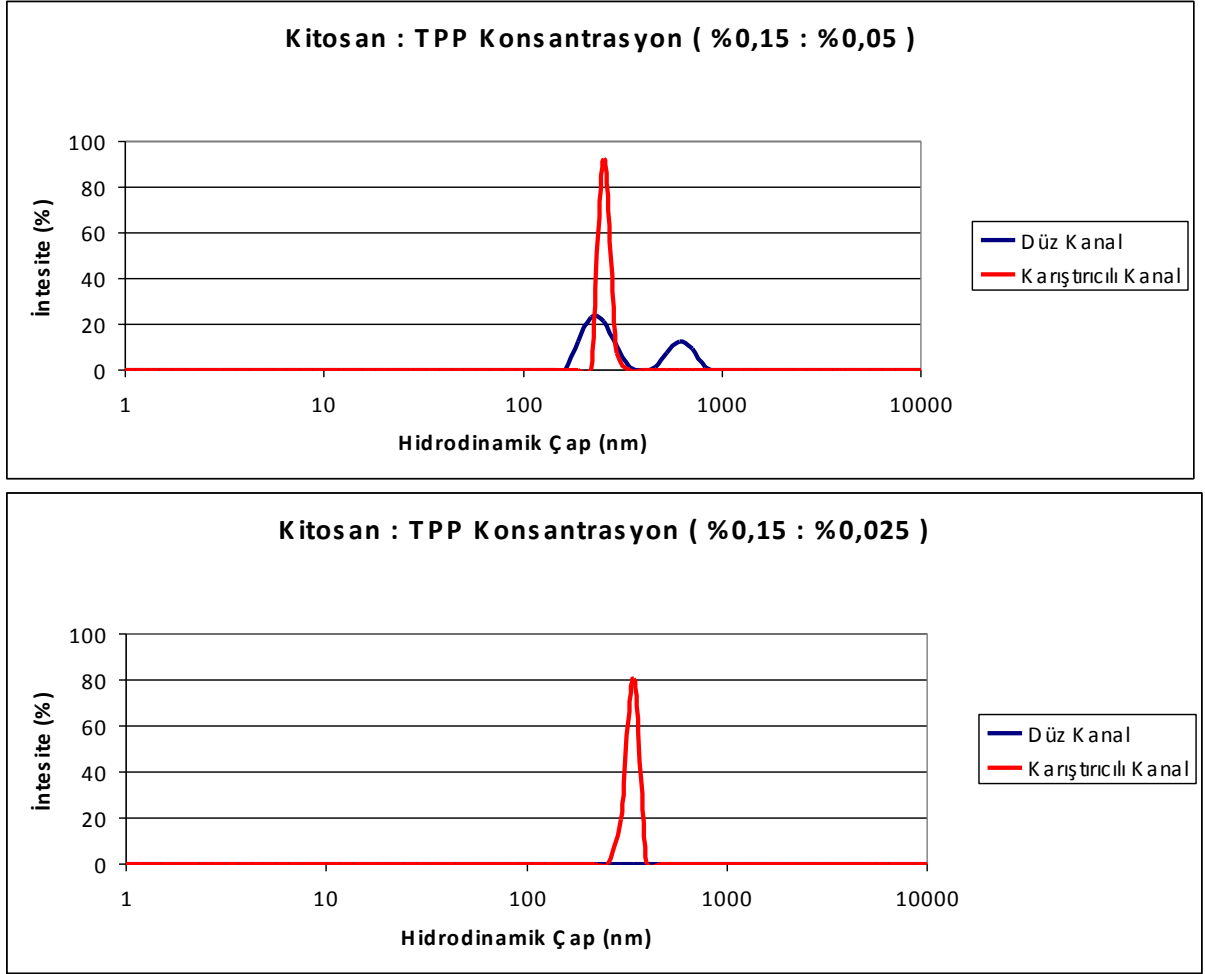
Şekil 34: Konsantrasyon deneyleri A2 ve B2 deneyi sonuçları.

Şekil 34'te A2 ve B2 formülasyonları yine benzer şekilde bir dağılım göstermekte ve karıştırıcı kanallar %20'lik bir intensite değeri, düz kanallar ise A1 deneyinde %10 B1 deneyinde %17 intensite değerine çıkmıştır. A2 ve B2 formülasyonunda karıştırıcı kanallarda 220 nm değerinde tepe noktaları görülmekte iken düz kanallarda 255 nm'de tepe noktaları görülmektedir. Dağılımlar incelendiğinde karıştırıcı kanalın dağılım ± 145 nm iken düz kanallardan oluşan nanopartiküllerin dağılımı ise ± 231 nm'dir.



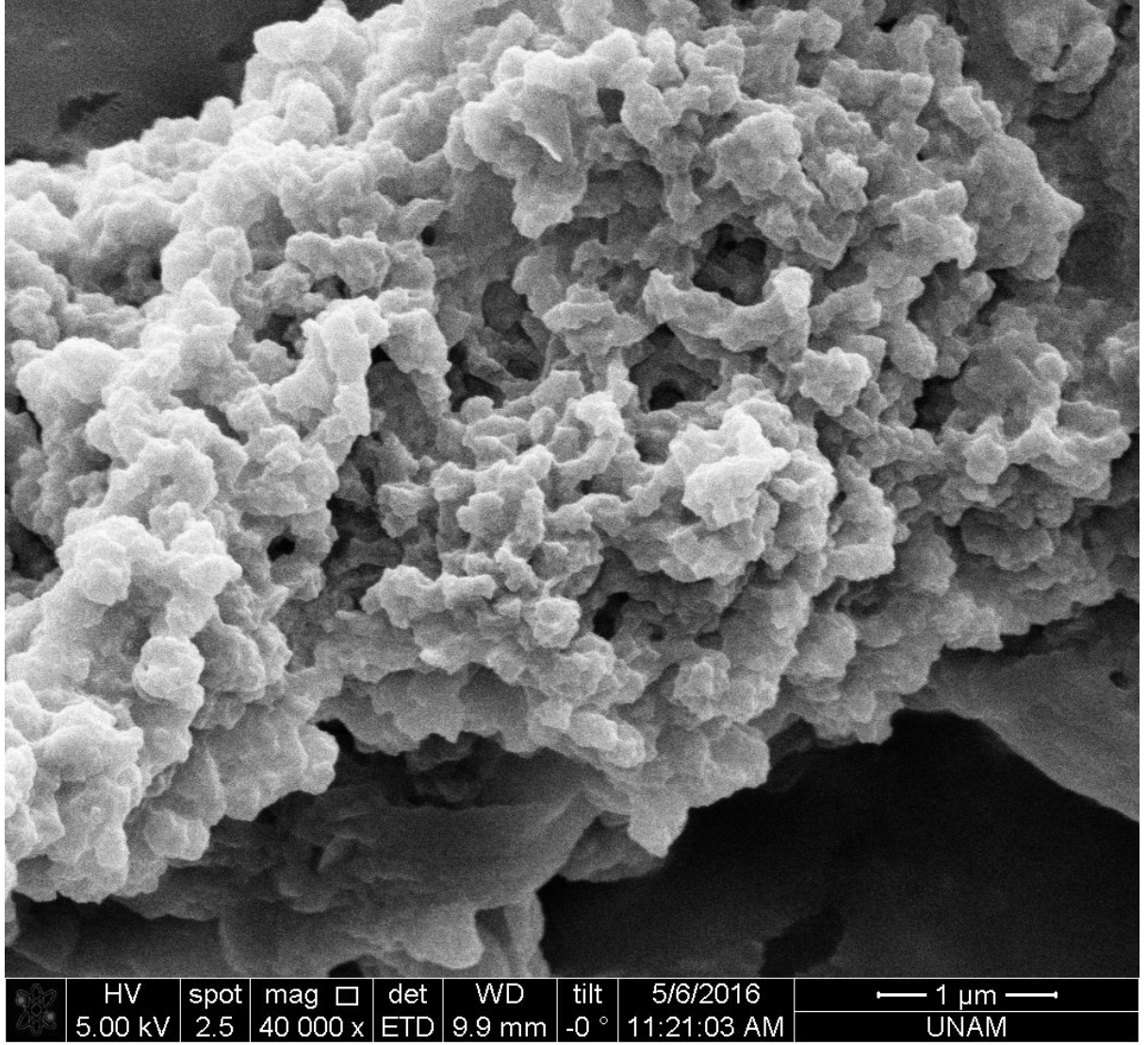
Şekil 35: Konsantrasyon deneyleri A3 ve B3 deneyi sonuçları.

Şekil 35'te A3 ve B3 formülasyonları yine benzer şekilde bir dağılım göstermekte ancak B3 formülasyonunda intensitenin A3 formülasyonunun 2 katı olduğu görülmektedir. Bu noktada A3 formülasyonunun karıştırıcı kanalda %33 intensite ile 255 nm'de ± 75 nm'lik bir dağılımda ve düz kanal %12 ile 142 nm'de en yüksek tepesini vermiş ± 262 nm'lik bir dağılımdadır. B3 formülasyonunda ise düz kanal %14'lük bir intensiteyi 164 nm tepesinde göstermekte birlikte ortalama partikül boyutları 346 nm ve boyut dağılımı ise ± 269 nm'dir. Karıştırıcı kanalda ise boyutları 190 nm olan nanopartiküller intensitenin %69'unu oluşturmakta geri kalan nanopartiküllerin dağılımı ise ± 15 nm'dir.



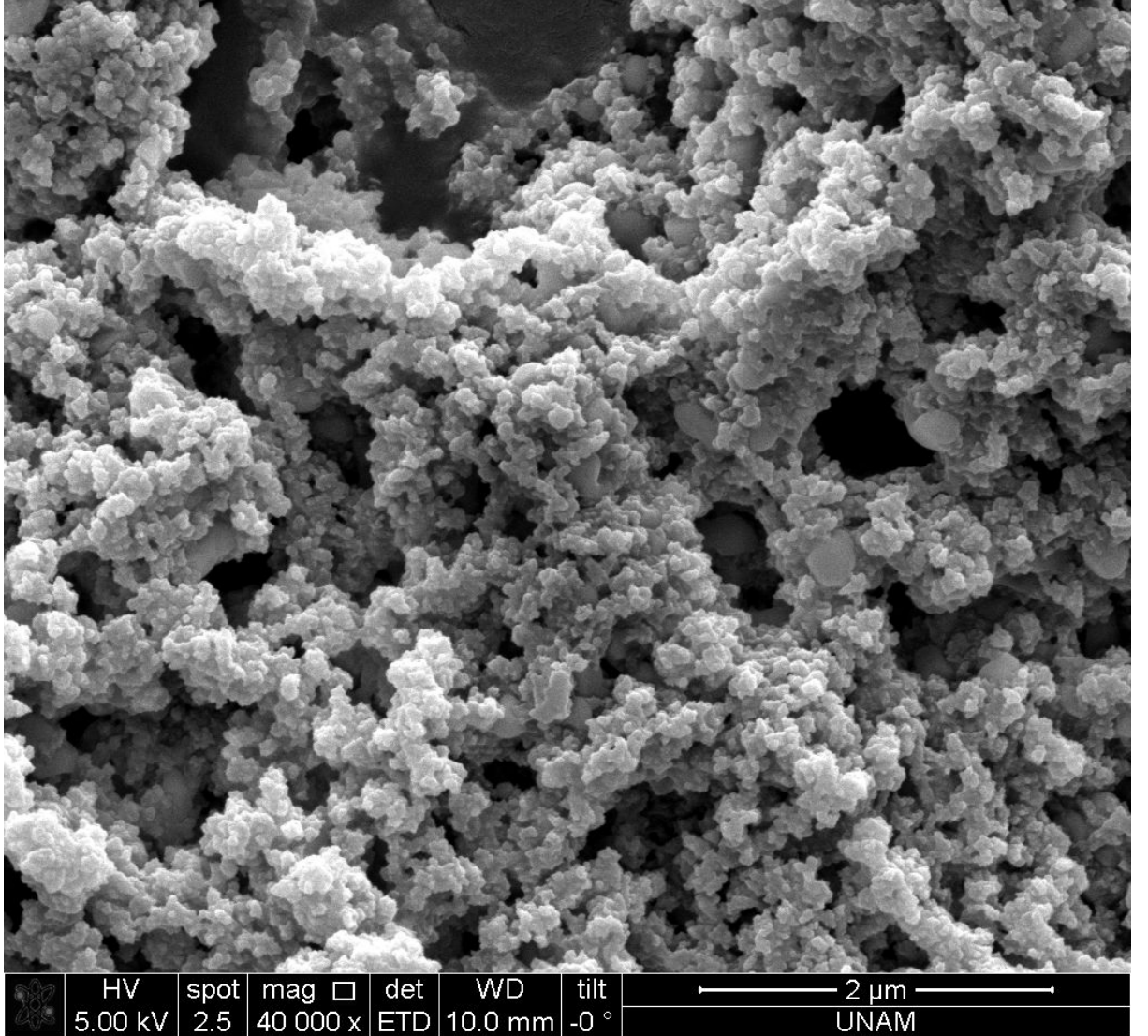
Şekil 36: Konsantrasyon deneyleri A4 ve A5 deneyi sonuçları.

Şekil 36'da A4 ve A5 formülasyonlarının DLS sonuçları görülmektedir. Bu sonuçların karşılığı olarak B4 ve B5 deneyleri de yapılmış ancak bu deneylerin sonuçlarından DLS ölçümüne yetecek miktarda nanopartikül tekrarlayan deneylerde üretilenmemiştir. Karıştırıcı deneylerde A4 %92 intensite 255nm \pm 20 nm boyutlarında ve A5 %80 intensite 342nm nm boyutlarındaki ve \pm 23 nm dağılımdaki nanopartiküllerden oluşmaktadır.



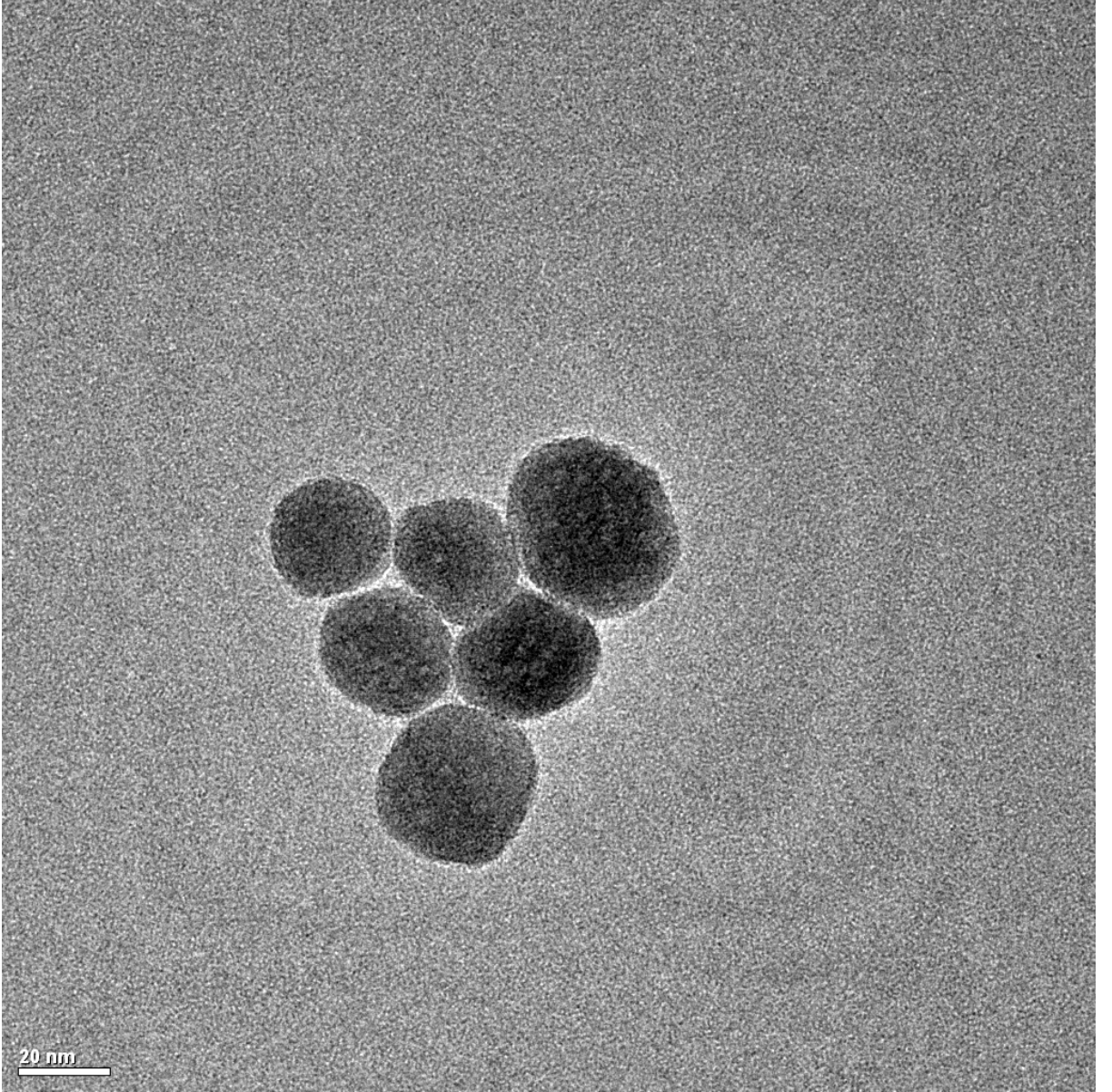
Şekil 37: B3 formülasyonunda düz kanalda yapılan nanopartiküllerin SEM görüntüsü.

Şekil 37'de düz kanalda üretilen kitosan nanopartiküllerin yapısı görülmektedir. Bu yapıda 100 nm ile 600 nm arasında küresel ve küresel parçacıkların birbirine tutunmasıyla oluşmuş küresel olmayan yapılar görülmektedir. Hatta alt kısımda yer yer jel yapısını andıran görüntüler mevcuttur.



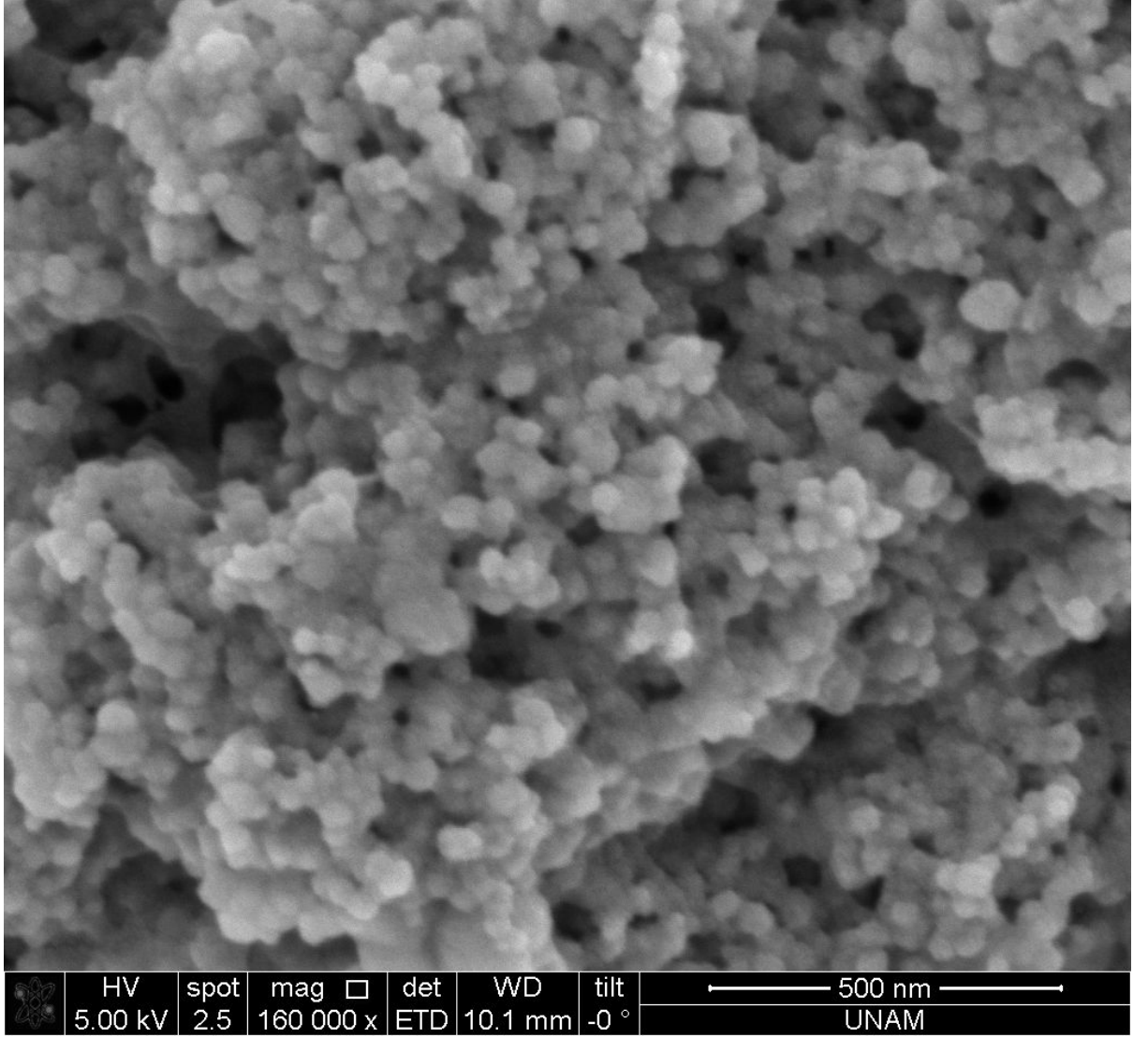
Şekil 38: B3 formülasyonunda karıştırıcı kanalda yapılan nanopartiküllerin SEM görüntüsü.

Şekil 38'de ise karıştırıcı kanalda oluşan kitosan nanopartiküller görülmektedir. Genel olarak 100 ile 300 nm arasında boy dağılımı gösteren partiküller büyük ölçüde küresel şekildedirler. Özellikle şekil 37 ile kıyaslandığında nanopartiküllerin düzgün yapısı dikkat çekmektedir.



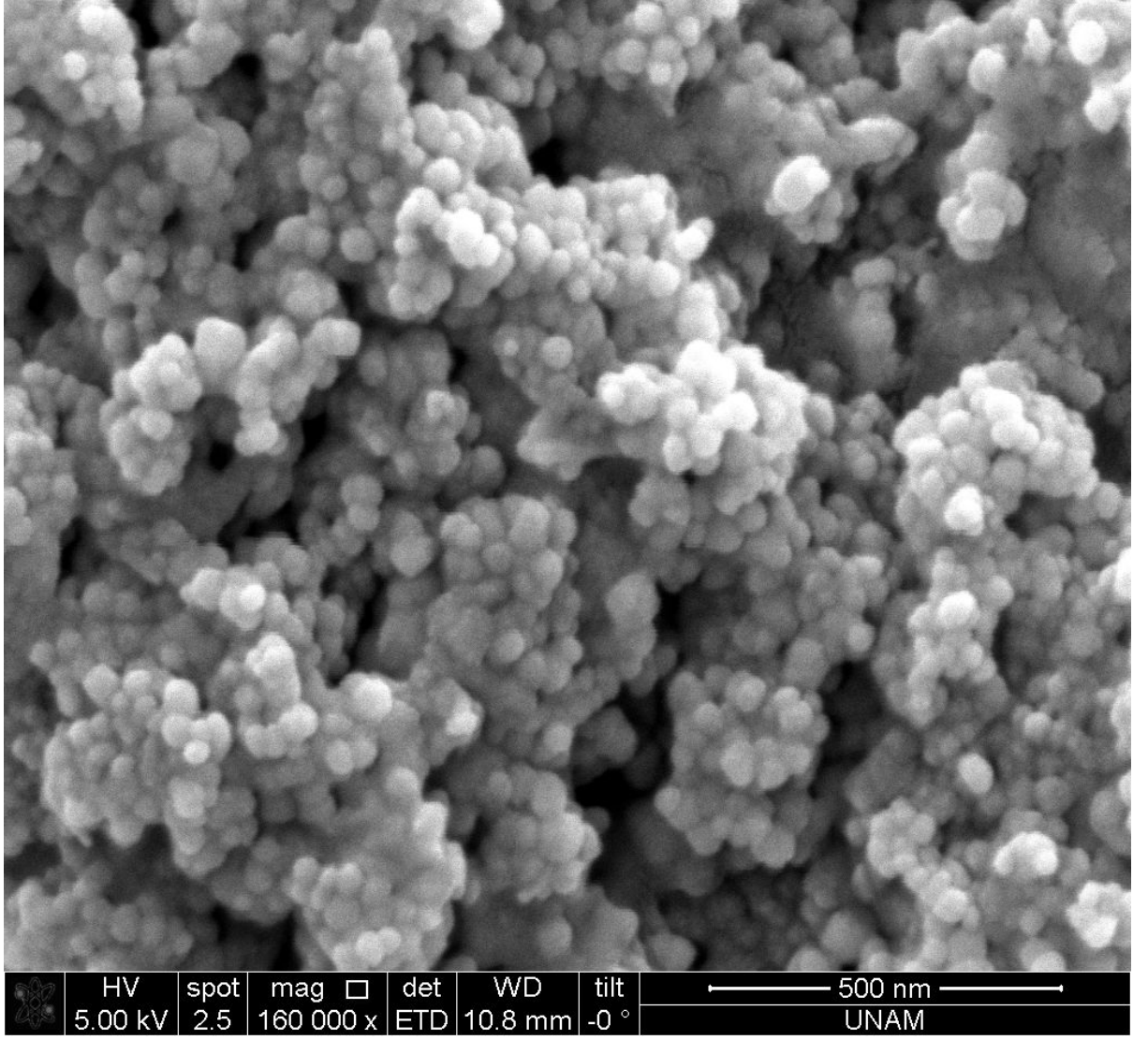
Şekil 39: Demir oksit nanopartiküllerin TEM görüntüsü.

Şekil 39'da ikili çöktürme yöntemi ile sentezlenen demir oksit nanopartiküllerin TEM görüntüleri yer almaktadır. Elde edilen partiküller eş boy dağılımında ve boyları 20 ile 40 nm arasında değişmektedir.



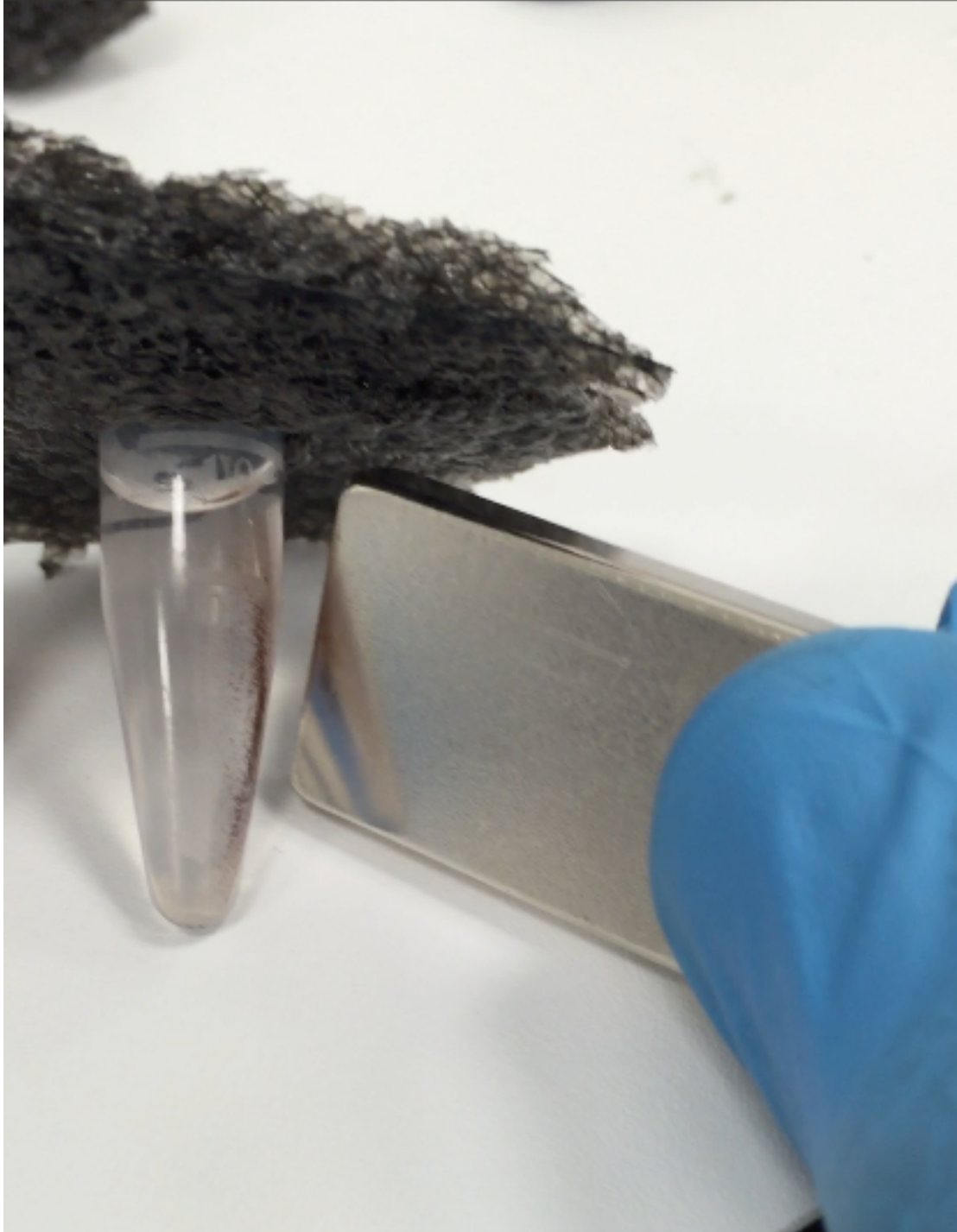
Şekil 40: Düz kanalda üretilmiş demir oksit çekirdeğe sahip kitosan nanopartiküllerin SEM görüntüleri.

Şekil 39'da görünen demir oksit nanopartikülleri çekirdek olarak kullanarak düz kanalda sentezlenen kitosan nanopartiküllerin SEM görüntüleri şekil 40'da görüldüğü gibidir. Demir oksit çekirdeğe sahip kitosan nanopartiküllerin boyutları 30 nm ile 200 nm arasında değişmektedir. Ancak 30 nm gibi küçük boyutlu olan nanoyapıların üzerinde kitosan kaplamalar düzgün şekilde oluşmamıştır. Bu onların daha çok demir nanopartiküller olduğuna işaret etmektedir. Ayrıca küreselden çok köşeli yapıları da benzer şekilde kitosan nano yapıların oluşumunun daha az olduğunu göstermektedir.



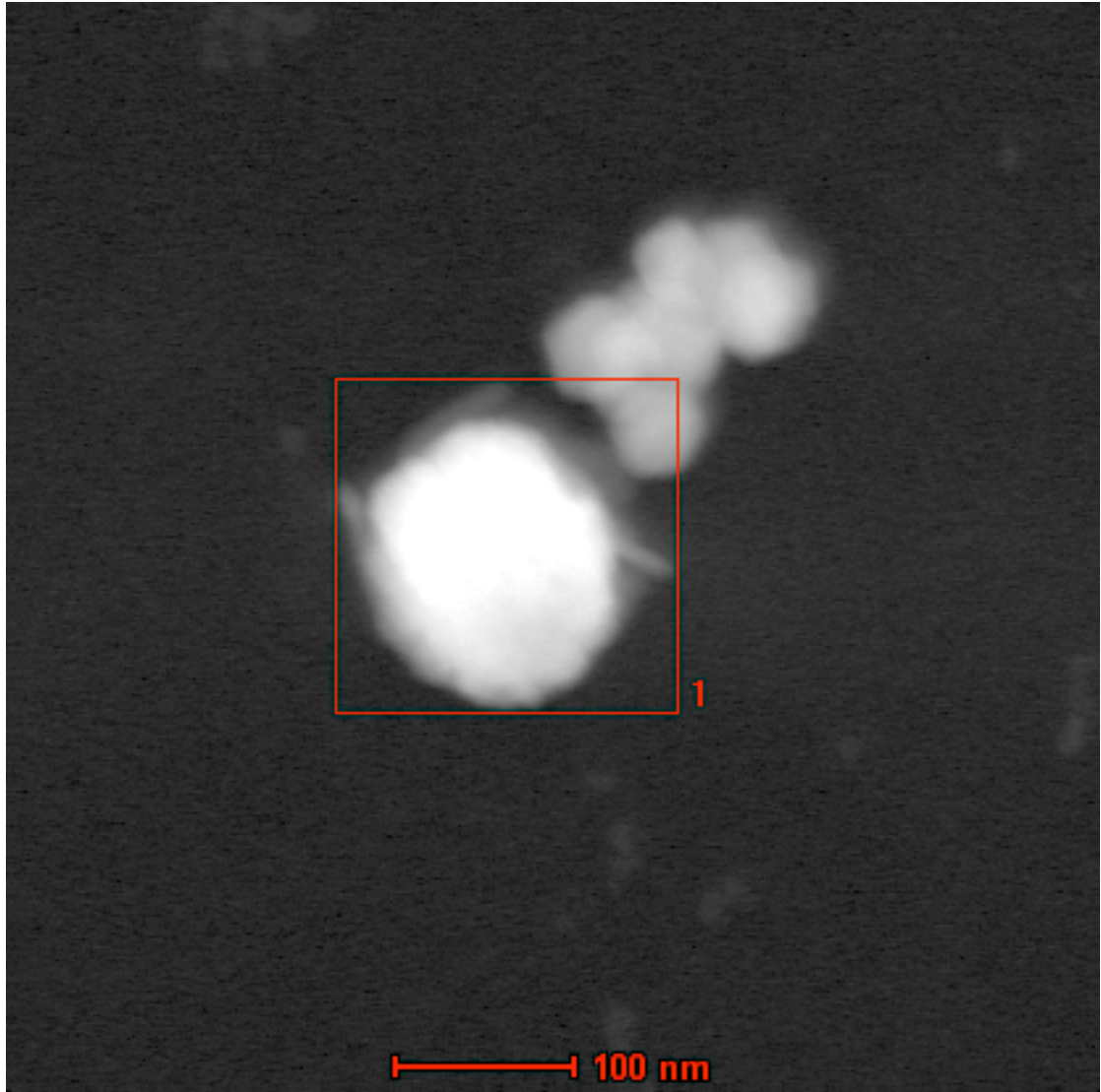
Şekil 41: Karıştırıcı kanalda üretilmiş demir oksit çekirdeğe sahip kitosan nanopartiküllerin SEM görüntüleri.

Şekil 41’de ise karıştırıcı kanallarda oluşturulan demir oksit çekirdeğe sahip kitosan nanopartiküller görülmektedir. Bu yapılar çoğunlukla 60 ile 100 nm arasında boyutlara sahip olup küresel formdadırlar. Köşeli yapıya sahip demir oksit nanopartiküllerin kenarları ve bu görüntüsü polimerik yapının altında fark edilmemektedir.



Şekil 42: Demir oksit çekirdekli kitosan nanopartiküllerin manyetik alana verdiği tepki.

Elde edilen bu nanopartiküllerin aynı zamanda manyetik alan uygulandığında mıknatısa doğru hareket etmeleri de benzer şekilde polimerik kabuğun altında manyetik demiroksit nanopartiküllerin varlığını göstermektedir(Şekil 42). Ayrıca, TEM görüntülemesi de demir partiküllerin etrafında kitosan kaplama olduğunu göstermektedir (Şekil 43).



Şekil 43: Demir oksit çekirdekli kitosan nanopartiküllerin TEM görüntüsü.

4. Sonuç ve Tartışma

Bu tez çalışmasında elde edilen bulgular biyopolimerik nanopartikül üretimi için yapılan modelleme, tasarım, üretim, çalışmalarını ve elde edilen öncül sonuçlara göre yapılan yeni tasarım ve bu tasarımla üretilen nanopartiküllerin akış hızı, pH, ve farklı konsantrasyonlar ve formülasyonlarla denememesini içermektedir. Bu bulgular incelendiğinde, mikroakışkan kanal içerisinde kitosan ve TPP çözeltilerinin karışması kanal uzunluğuna bağlı değişmektedir. Ayrıca kanalların S şeklinde veya düz olması benzer şekilde kanal boyunca karışmayı değiştirmektedir. S kanallarda karışma oranı artmaktadır. Benzer şekilde engellerle karıştırıcı mekanizma oluşturulan karıştırıcılı kanallarda da karışma oranı artmaktadır. Bu sonuçlara bakıldığında, en iyi nanopartikül oluşturacak yapının S şeklinde, uzun ve karıştırıcılı kanallar olması beklenmektedir. Bu şekilde üretilen ilk yapılan kanal yapısından elde edilen nanopartiküllere ek olarak birçok agregat oluşmaktadır. Bunun sebebi S kanal boyunca akış hızının sabit kalmaması ve değişmesidir. Akış hızı özellikle S yapının dönüş noktalarında düşmekte bu değişikliğinde nanoparçaların agregat olmasına etki ettiği düşünülmektedir.

Bu sebeple yeni yapılan tasarım , 7 cm uzunluğunda içinde karıştırıcı yapılar bulunan düz bir tasarım seçilmiştir. Ayrıca, daha önce 3 farklı noktadan yapılan giriş, iki noktada yapılmış (şekil12) ve içeride kitosan çözeltisi ikiye ayrılarak t bağlantı iç yapıda oluşturulmuştur. Bu şekilde yapılan deneylerde daha az agregat gözlenmiştir. Yine de iki sistemde göz önüne alındığında ortak bir sorunla karşılaşmıştır. Bu da kesikli sistemde kullanılan konsantrasyonlarda kitosan ve TPP kullanılması durumunda kanalın giriş kısmında oluşan tıkanmadır. Benzer sonuçlarla karşılaşan bir başka çalışma bu sorunu dile getirmiş ve çözümü için karışımın üçüncü bir sıvı içinde ayrıca bir difüzyon yüzeyi oluşturmakta bulmuştur [57]. Ancak, bu çalışmanın aksine bizim çalışmamızda ise konsantrasyonları düşürmenin ve karıştırıcılı kanal kullanmanın daha iyi sonuçlar verdiği ortadadır. Konsantrasyon deneylerinde seçilen B-3 formülasyonu en iyi ve tekrar edilebilir sonuçları vermiştir. Öte yandan, B4 ve B5 formülasyonları da benzer sonuçlar üretmekle birlikte tekrar edilebilirlik ve elde edilen nanopartikül miktarlarının az olması sebebiyle daha zayıf kalmaktadırlar. Benzer şekilde pH'ın değişimine bakıldığında kesikli

sisteme benzer şekilde pH'ın değişmesi nanopartikül boyutlarına etki etmekte ancak bu etki karıştırıcılı ve kanalda pH 4,5 ve üzerinde olumlu bir ayırma sağlamaktadır.

Hem formülasyonlarda hem de hız deneylerinde görülen bir diğer sonuçta kitosan miktarına göre TPP miktarının azalmasının olumlu bir etkisi olmasıdır. Bu sonuçlar özellikle akış hızının azalmasının karışıma olumlu etki gösterdiği model çalışmalarıyla büyük bir paralellik göstermektedir. Öte yandan, kanalda kalım süresinin artmasının tıkanmalara veya aggregasyona neden olması da beklenebilir. Bu sebeple akış hızının optimum sonuçlar verdiği 120ml/s ile 120 ml/s olarak belirlendiği formülasyon diğerlerine göre daha uzun süre kanal tıkanmadan kullanılabilir. Bu şekilde tek bir mikro kanaldan saatte 240 ml nanopartikül çözeltisi elde edilebilir. 5 mikro kanalın eş zamanlı olarak yerleştirildiği bir çipte saatte 4.2 gr eş boyutlu partikül üretilmesi mümkündür. Benzer şekilde bir pompaya aynı anda 40 çip bağlanabilmektedir. Bu da saatte 168 gram ve günde 4 kg'a kadar nanopartikül üretilebileceğini göstermektedir. Nanopartikül boyutlarının ise pH ve akış hızlarında çok daha küçük birimlerdeki optimizasyonlarla hassas bir şekilde ayarlanabileceği tahmin edilmektedir. Bu şekilde geliştirilecek otomatize bir sistem endüstriyel boyutlarda manyetik veya diğer şekillerde işlevsel nanopartikül üretimini mümkün kılacaktır.

5. KAYNAKLAR

- [1] R. L. Whetten, J. T. Khoury, M. M. Alvarez, S. Murthy, I. Vezmar, Z. L. Wang, *et al.*, "Nanocrystal gold molecules," *Advanced Materials*, vol. 8, pp. 428-433, May 1996.
- [2] R. L. Whetten, M. N. Shafiqullin, J. T. Khoury, T. G. Schaaff, I. Vezmar, M. M. Alvarez, *et al.*, "Crystal structures of molecular gold nanocrystal arrays," *Accounts of Chemical Research*, vol. 32, pp. 397-406, May 1999.
- [3] W. J. Parak, D. Gerion, T. Pellegrino, D. Zanchet, C. Micheel, S. C. Williams, *et al.*, "Biological applications of colloidal nanocrystals," *Nanotechnology*, vol. 14, pp. R15-R27, Jul 2003.
- [4] R. C. Somers, M. G. Bawendi, and D. G. Nocera, "CdSe nanocrystal based chem-/bio-sensors," *Chemical Society Reviews*, vol. 36, pp. 579-591, 2007 2007.
- [5] H. Shen, J. Niu, H. Wang, and L. S. Li, "One-pot synthesis of high quality CdE (E = Te, Te_xSe_{1-x}, Se) nanocrystals without using pyrophoric reagents," *Materials Chemistry and Physics*, vol. 135, pp. 1122-1127, 2012/08/15/ 2012.
- [6] S. Kumar and G. D. Scholes, "Colloidal nanocrystal solar cells," *Microchimica Acta*, vol. 160, pp. 315-325, Mar 2008.
- [7] J. Heitmann, F. Muller, M. Zacharias, and U. Gosele, "Silicon nanocrystals: Size matters," *Advanced Materials*, vol. 17, pp. 795-803, Apr 4 2005.
- [8] J.-W. Rhim, "Potential use of biopolymer-based nanocomposite films in food packaging applications," *Food Science and Biotechnology*, vol. 16, pp. 691-709, Oct 2007.
- [9] J.-W. Rhim and P. K. W. Ng, "Natural biopolymer-based nanocomposite films for packaging applications," *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, vol. 47, pp. 411-433, 2007 2007.
- [10] Y. Zuo, J.-J. Ni, J.-M. Song, H.-L. Niu, C.-J. Mao, S.-Y. Zhang, *et al.*, "Synthesis of Co₃O₄/NiO nanofilms and their enhanced electrochemical performance for supercapacitor application," *Applied Surface Science*, vol. 370, pp. 528-535, 2016/05/01/ 2016.
- [11] N. Ali, A. Hussain, R. Ahmed, M. K. Wang, C. Zhao, B. Ul Haq, *et al.*, "Advances in nanostructured thin film materials for solar cell applications," *Renewable & Sustainable Energy Reviews*, vol. 59, pp. 726-737, Jun 2016.
- [12] X. Wang, W. Tian, M. Liao, Y. Bando, and D. Golberg, "Recent advances in solution-processed inorganic nanofilm photodetectors," *Chemical Society Reviews*, vol. 43, pp. 1400-1422, 2014 2014.
- [13] Z. M. Huang, Y. Z. Zhang, M. Kotaki, and S. Ramakrishna, "A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in

- nanocomposites," *Composites Science and Technology*, vol. 63, pp. 2223-2253, Nov 2003.
- [14] G. H. Kim, S. H. Park, M. S. Birajdar, J. Lee, and S. C. Hong, "Core/shell structured carbon nanofiber/platinum nanoparticle hybrid web as a counter electrode for dye-sensitized solar cell," *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, vol. 52, pp. 211-217, 8/25/ 2017.
- [15] Y. Wang and W. Minato, "Nanofiber Fabrication Techniques and Its Applicability to Chitosan," *Progress in Chemistry*, vol. 26, pp. 1821-1831, Nov 2014.
- [16] J. Eastoe and B. Warne, "Nanoparticle and polymer synthesis in microemulsions," *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, vol. 1, pp. 800-805, Dec 1996.
- [17] H. J. Fissan and J. Schoonman, "Vapor-phase synthesis and processing of nanoparticle materials (NANO) - A European science foundation (ESF) program," *Journal of Aerosol Science*, vol. 29, pp. 755-757, Jun-Jul 1998.
- [18] R. Mueller, L. Madler, and S. E. Pratsinis, "Nanoparticle synthesis at high production rates by flame spray pyrolysis," *Chemical Engineering Science*, vol. 58, pp. 1969-1976, May 2003.
- [19] S. R. Schaffazick, S. S. U. Guterres, L. D. Freitas, and A. R. Pohlmann, "Physicochemical characterization and stability of the polymeric nanoparticle systems for drug administration," *Quimica Nova*, vol. 26, pp. 726-737, Sep-Oct 2003.
- [20] E. Katz and I. Willner, "Integrated nanoparticle-biomolecule hybrid systems: Synthesis, properties, and applications," *Angewandte Chemie-International Edition*, vol. 43, pp. 6042-6108, 2004 2004.
- [21] D. G. Shchukin and G. B. Sukhorukov, "Nanoparticle synthesis in engineered organic nanoscale reactors," *Advanced Materials*, vol. 16, pp. 671-682, Apr 19 2004.
- [22] E. M. Pridgen, R. Langer, and O. C. Farokhzad, "Biodegradable, polymeric nanoparticle delivery systems for cancer therapy," *Nanomedicine*, vol. 2, pp. 669-680, Oct 2007.
- [23] Y. Wang, J. Zhou, L. Liu, C. Huang, D. Zhou, and L. Fu, "Characterization and toxicology evaluation of chitosan nanoparticles on the embryonic development of zebrafish, *Danio rerio*," *Carbohydrate Polymers*, vol. 141, pp. 204-210, 2016/05/05/ 2016.
- [24] O. G. Jones and D. J. McClements, "Recent progress in biopolymer nanoparticle and microparticle formation by heat-treating electrostatic protein-polysaccharide complexes," *Advances in Colloid and Interface Science*, vol. 167, pp. 49-62, Sep 14 2011.
- [25] P. L. Privalov, "THERMAL INVESTIGATIONS OF BIOPOLYMER SOLUTIONS AND SCANNING MICROCALORIMETRY," *Febs Letters*, vol. 43, pp. S140-S153, 1974 1974.

- [26] A. Y. Strongin, E. D. Levin, and V. M. Stepanov, "ISOTACHOPHORESIS AS A METHOD FOR BIOPOLYMER SEPARATION," *Bioorganicheskaya Khimiya*, vol. 2, pp. 869-884, 1976 1976.
- [27] M. Hatano, "INDUCED CIRCULAR-DICHROISM IN BIOPOLYMER-DYE SYSTEMS," *Advances in Polymer Science*, vol. 77, pp. 1-&, 1986 1986.
- [28] J. S. Watson, C. D. Scott, and B. D. Faison, "EVALUATION OF A CELL BIOPOLYMER SORBENT FOR UPTAKE OF STRONTIUM FROM DILUTE-SOLUTIONS," *Acs Symposium Series*, vol. 422, pp. 173-186, 1990 1990.
- [29] S. Kunugi, "MODIFICATION OF BIOPOLYMER FUNCTIONS BY HIGH-PRESSURE," *Progress in Polymer Science*, vol. 18, pp. 805-838, 1993 1993.
- [30] A. H. Clark, "Biopolymer gels," *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, vol. 1, pp. 712-717, Dec 1996.
- [31] M. G. Semenova, "Factors determining the character of biopolymer-biopolymer interactions in multicomponent aqueous solutions modeling food systems," in *Macromolecular Interactions in Food Technology*. vol. 650, N. Parris, A. Kato, L. K. Creamer, and J. Pearce, Eds., ed, 1996, pp. 37-49.
- [32] I. A. M. Appelqvist and M. R. M. Debet, "Starch-biopolymer interactions - A review," *Food Reviews International*, vol. 13, pp. 163-224, 1997 1997.
- [33] H. Colfen, "Analytical ultracentrifuge technologies for the characterization of biopolymer gels and microgels," *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews, Vol 16*, vol. 16, pp. 87-140, 1999 1999.
- [34] S. K. Nitta and K. Numata, "Biopolymer-Based Nanoparticles for Drug/Gene Delivery and Tissue Engineering," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 14, pp. 1629-1654, Jan 2013.
- [35] M. Lopes, A. Derenne, C. Pereira, F. Veiga, R. Seica, B. Sarmento, *et al.*, "Impact of the in vitro gastrointestinal passage of biopolymer-based nanoparticles on insulin absorption," *Rsc Advances*, vol. 6, pp. 20155-20165, 2016.
- [36] U. Prabhakar, H. Maeda, R. K. Jain, E. M. Sevick-Muraca, W. Zamboni, O. C. Farokhzad, *et al.*, "Challenges and Key Considerations of the Enhanced Permeability and Retention Effect for Nanomedicine Drug Delivery in Oncology," *Cancer Research*, vol. 73, pp. 2412-2417, Apr 2013.
- [37] D. P. Cormode, P. C. Naha, and Z. A. Fayad, "Nanoparticle Contrast Agents for Computed Tomography: A Focus on Micelles," *Contrast media & molecular imaging*, vol. 9, pp. 37-52, 2014.
- [38] C. Velmurugan and N. Radhakrishnan, "Visualizing Global Nanotechnology Research on Publication Deeds, 1989-2014," *Library Philosophy and Practice*, 2016.

- [39] Y. A. Skorik, A. A. Golyshev, A. S. Kritchenkov, E. R. Gasilova, D. N. Poshina, A. J. Sivaram, *et al.*, "Development of drug delivery systems for taxanes using ionic gelation of carboxyacyl derivatives of chitosan," *Carbohydrate Polymers*, vol. 162, pp. 49-55, 4/15/ 2017.
- [40] P. Mukhopadhyay, K. Sarkar, M. Chakraborty, S. Bhattacharya, R. Mishra, and P. P. Kundu, "Oral insulin delivery by self-assembled chitosan nanoparticles: In vitro and in vivo studies in diabetic animal model," *Materials Science and Engineering: C*, vol. 33, pp. 376-382, 2013/01/01/ 2013.
- [41] P. Calvo, C. Remuñan-López, J. L. Vila-Jato, and M. J. Alonso, "Chitosan and Chitosan/Ethylene Oxide-Propylene Oxide Block Copolymer Nanoparticles as Novel Carriers for Proteins and Vaccines," *Pharmaceutical Research*, vol. 14, pp. 1431-1436, 1997// 1997.
- [42] A. Kheiri, S. A. Moosawi Jorf, A. Malhipour, H. Saremi, and M. Nikkhah, "Synthesis and characterization of chitosan nanoparticles and their effect on Fusarium head blight and oxidative activity in wheat," *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 102, pp. 526-538, 9// 2017.
- [43] D. P. Cormode, E. Roessl, A. Thran, T. Skajaa, R. E. Gordon, J.-P. Schlomka, *et al.*, "Atherosclerotic Plaque Composition: Analysis with Multicolor CT and Targeted Gold Nanoparticles," *Radiology*, vol. 256, pp. 774-782, 09/ 2010.
- [44] G. M. Whitesides, "The origins and the future of microfluidics," *Nature*, vol. 442, pp. 368-373, 07/27/print 2006.
- [45] A. Mata, A. J. Fleischman, and S. Roy, "Characterization of Polydimethylsiloxane (PDMS) Properties for Biomedical Micro/Nanosystems," *Biomedical Microdevices*, vol. 7, pp. 281-293, 2005// 2005.
- [46] B. L. Thompson, Y. Ouyang, G. R. M. Duarte, E. Carrilho, S. T. Krauss, and J. P. Landers, "Inexpensive, rapid prototyping of microfluidic devices using overhead transparencies and a laser print, cut and laminate fabrication method," *Nat. Protocols*, vol. 10, pp. 875-886, 06//print 2015.
- [47] P. J. Hung, P. J. Lee, P. Sabounchi, R. Lin, and L. P. Lee, "Continuous perfusion microfluidic cell culture array for high-throughput cell-based assays," *Biotechnology and Bioengineering*, vol. 89, pp. 1-8, 2005.
- [48] W. J. Choi, Y. Jeon, J. H. Jeong, R. Sood, and S. G. Kim, "Energy harvesting MEMS device based on thin film piezoelectric cantilevers," *Journal of Electroceramics*, vol. 17, pp. 543-548, 2006// 2006.
- [49] Z. Dong, H. Xu, Z. Bai, H. Wang, L. Zhang, X. Luo, *et al.*, "Microfluidic synthesis of high-performance monodispersed chitosan microparticles for methyl orange adsorption," *RSC Advances*, vol. 5, pp. 78352-78360, 2015.

- [50] S. Marre and K. F. Jensen, "Synthesis of micro and nanostructures in microfluidic systems," *Chemical Society Reviews*, vol. 39, pp. 1183-1202, 2010.
- [51] C.-X. Zhao, L. He, S. Z. Qiao, and A. P. J. Middelberg, "Nanoparticle synthesis in microreactors," *Chemical Engineering Science*, vol. 66, pp. 1463-1479, 2011/04/01/ 2011.
- [52] R. Karnik, F. Gu, P. Basto, C. Cannizzaro, L. Dean, W. Kyei-Manu, *et al.*, "Microfluidic Platform for Controlled Synthesis of Polymeric Nanoparticles," *Nano Letters*, vol. 8, pp. 2906-2912, 2008/09/10 2008.
- [53] T. Baby, Y. Liu, A. P. J. Middelberg, and C.-X. Zhao, "Fundamental studies on throughput capacities of hydrodynamic flow-focusing microfluidics for producing monodisperse polymer nanoparticles," *Chemical Engineering Science*.
- [54] J.-M. Lim, A. Swami, L. M. Gilson, S. Chopra, S. Choi, J. Wu, *et al.*, "Ultra-High Throughput Synthesis of Nanoparticles with Homogeneous Size Distribution Using a Coaxial Turbulent Jet Mixer," *ACS Nano*, vol. 8, pp. 6056-6065, 2014/06/24 2014.
- [55] B. Cetin, S. Taze, M. D. Asik, and S. A. Tuncel, "Microfluidic Device for Synthesis of Chitosan Nanoparticles," p. V002T21A006, 2013.
- [56] B. Cetin, M. D. Asik, and S. Taze, "Design and Fabrication of a Microfluidic Device for Synthesis of Chitosan Nanoparticles," *Journal of Nanotechnology in Engineering and Medicine*, vol. 4, pp. 031004-031004-6, 2014.
- [57] A. C. S. N. Pessoa, C. C. Sipoli, and L. G. de la Torre, "Effects of diffusion and mixing pattern on microfluidic-assisted synthesis of chitosan/ATP nanoparticles," *Lab on a Chip*, 2017.

ÖZGEÇMİŞ

Kimlik Bilgileri

Adı Soyadı : Mehmet Doğan AŞIK

Doğum Yeri : ADANA

Medeni Hali : EVLİ

E-Posta : mehmetdoganasik@gmail.com

Adres : KızılcaŐar Mah. Mehmetçik Cad. No:15
GölbaŐı Ankara

Eğitim

Lisans : İstanbul Teknik Üniversitesi Moleküler
Biyoloji ve Genetik

Yüksek Lisans : Boğaziçi Üniversitesi Biyomedikal
Mühendisliği

Doktora : Hacettepe Üniversitesi Nanoteknoloji
ve Nanotıp

Yabancı Dil ve Düzeyi

İngilizce : Çok iyi

Deneyim Alanları

Nanopartikül üretimi, Mikroakışkanlar, Biyomedikal Elektronik, Genetik v.d.

Tezden Üretilmiş Yayınlar

AŞık, M.D., Çetin, B., Kaplan, M., Erdem, Y., Sağlam, N. (2016). "3D printed microfluidic reactor for high throughput chitosan nanoparticle synthesis", *The 20th Int. Conf. Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (MicroTAS 2016)*, October 9-13, Dublin, Ireland

B. Cetin, **M. D. Asik**, and S. Taze, "Design and Fabrication of a Microfluidic Device for Synthesis of Chitosan Nanoparticles," *Journal of Nanotechnology in Engineering and Medicine*, vol. 4, pp. 031004-031004-6, 2014.

B. Cetin, S. Taze, **M. D. Asik**, and S. A. Tuncel, "Microfluidic Device for Synthesis of Chitosan Nanoparticles," p. V002T21A006, 2013.



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
NANOTEKNOLOJİ VE NANOTİP ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI'NA

Tarih: 20/06/2017

Tez Başlığı / Konusu: **Biyopolimerik Nanopartiküllerin Sentezi için Yeni Bir Mikroakışkan Cihazın Tasarımı ve Üretimi**

Yukarıda başlığı/konusu gösterilen tez çalışmamın a) Kapak sayfası, b) Giriş, c) Ana bölümler d) Sonuç kısımlarından oluşan toplam 57 sayfalık kısmına ilişkin, 20/06/2017 tarihinde tez danışmanım tarafından *Turnitin* adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 1'dir.

Uygulanan filtrelemeler:

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

Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Çalışması Orjinallik 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.

22.06.2017

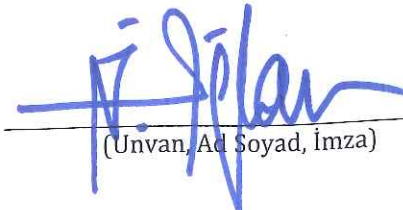
Tarih ve İmza

Adı Soyadı: MEHMET DOĞAN AŞIK
Öğrenci No: N10248558
Anabilim Dalı: NANOTEKNOLOJİ VE NANOTİP
Programı: -
Statüsü: Y.Lisans Doktora Bütünleşik Dr.

DANIŞMAN ONAYI

UYGUNDUR.

Prof. Dr. Neadet Söğüt


(Unvan, Ad Soyad, İmza)