

**DEMİR (III) UZAKLAŞTIRILMASI İÇİN İYON
BASKILANMIŞ
POLİ(HEMA-MAGA) ORAL ŞELATÖRLER**

**ION IMPRINTED POLY(HEMA-MAGA) ORAL
CHELATORS FOR IRON (III) REMOVAL**

Hatice Deniz SANĞU

PROF. DR. ADİL DENİZLİ
Tez Danışmanı

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

2018

Hatice Deniz SANĞU'nun hazırladığı "Demir (III) Uzaklaştırılması için İyon Baskılanmış Poli(HEMA-MAGA) Oral Şelatörler" adlı bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından KİMYA ANABİLİM DALI'nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

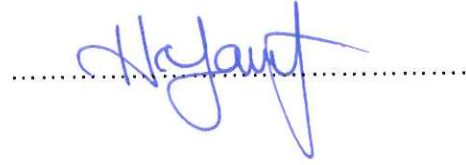
Prof. Dr. Serap ŞENEL
Başkan



Prof. Dr. Adil DENİZLİ
Danışman



Prof. Dr. Handan YAVUZ ALAGÖZ
Üye



Doç. Dr. Nilay BERELİ
Üye



Doç. Dr. Fatma YILMAZ
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 / raporunun 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 kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “ **Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**” kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricinde YÖK Ulusal Tez Merkezi / H. Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- o Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- o Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren Ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- o Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

31 / 09 / 2018



Hatice Deniz SANĞU

“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. Şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü ve fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir*. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.

Madde 7. 2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir.

* Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.

Bilgi aşığı canım babam Memet Sanđu ve amcam Necip Sanđu'ya,

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 tahrifat yapmadığımı,
- ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı beyan ederim.

31/08/2018

Hatice Deniz SANĞU

ÖZET

DEMİR (III) UZAKLAŞTIRMAK İÇİN İYON BASKILANMIŞ POLİ(HEMA-MAGA) ORAL ŞELATÖRLER

Hatice Deniz SANĞU

Yüksek Lisans, Kimya Bölümü

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Adil Denizli

Temmuz 2018, 77 Sayfa

Metallerin biyolojik olaylarda önemli rol oynadıkları bilinmektedir. Bazı elementlerin yaşam için gerekli elementler olarak sınıflandırılmasının yanı sıra bu elementler belirli bir konsantrasyon üzerine çıktıklarında biyolojik olaylarda olumsuz semptomlar göstermektedir. Örneğin genetik bir bozukluk olan talasemi hastalığının tedavisinde uygulanan sık ve sürekli kan transfüzyonu, vücutta fazladan demir birikimine neden olmaktadır. Vücutta fazladan biriken demir; karaciğer bozukluğu, depresyon, kalp krizi, diyabet gibi rahatsızlıklara sebep olduğu bilinmektedir.

Sunulan bu çalışma kapsamında talasemi hastalarının, hemokromatozis hastalarının, demir zehirlenmesi yaşayan kişilerin midelerinden demir uzaklaştırmak için moleküler baskılama yöntemi ile Fe(III) iyonları baskılanmış nano boyutlarda PHEMAGA oral şelatörler hazırlanmıştır. Bunun için, monomer olarak seçilen N-metakriloil-(L)-glutamik asit sentezlendikten sonra MAGA-Fe(III) kompleksi

oluşturulmuş ve 2-hidroksietil metakrilat (HEMA) ile miniemülsiyon polimerizasyon yöntemi kullanılarak Fe(III) iyonları baskılanmış PHEMAGA nanopartikülleri sentezlenmiştir.

Hazırlanan Fe(III) iyonları baskılanmış nanopartiküllerin; boyut analizi için zeta sizer ile, yüzey alanı ölçümleri için Brunauer Emmet Teller (BET) yöntemiyle, molekülün yapı analizi için Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisiyle (FTIR), yüzey morfolojisi için SEM taramalı elektron mikroskopuyla ve EDX analizi karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır.

Karakterizasyon çalışmaları sonrasında, Fe(III) iyonları baskılanmış nanopartiküllerin sulu çözeltilerde maksimum adsorpsiyon koşullarını belirlemek için pH, başlangıç derişimi, sıcaklık, zaman parametreleri incelenmiştir. Fe(III) iyonları baskılanmış nanopartiküllerin seçiciliğini belirlemek için Zn(II) ve Cr(III) yarışmacı iyonlarıyla seçicilik deneyleri yapılmıştır.

Son olarak, yapay mide öz suyu hazırlanmış elde edilen adsorpsiyon ve yapay mide öz suyunun koşullarına dayanarak ortamdan Fe(III) iyonlarının uzaklaştırma çalışmaları yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: İyon baskılama, Fe(III) uzaklaştırılması, PHEMAGA, Nanopartikül

ABSTRACT

ION IMPRINTED POLY(HEMA-MAGA) ORAL CHELATORS FOR IRON(III) REMOVAL

Hatice Deniz SANGÜ

Master of Philosophy, Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Adil Denizli

July 2018, 77 pages

Metals are known to play an important role in biological events. In addition to classifying some elements as essential elements for life, these elements exhibit negative symptoms in biological events when they reach a certain concentration. For example, frequent and continuous blood transfusion in the treatment of a genetic disorder, thalassemia, causes extra iron accumulation in the body. Iron accumulates in the body; liver disorder, depression, heart attack, diabetes and is known to cause problems.

In this study, PHEMAGA oral chelators were prepared from Fe (III) ions with thrombin ions in order to remove iron from the stomach of patients suffering from hemorrhage, hemochromatosis patients. For this purpose, after the N-methacryloyl-(L) -glutamic acid was selected as monomer, MAGA-Fe (III) complex was formed

and Fe (III) ions suppressed PHEMAGA nanoparticles were synthesized using 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA) and miniemulsion polymerization.

Prepared Fe (III) ions suppressed nanoparticles; For surface analysis measurements, surface character measurements were performed using Brunauer Emmet Wires (BET) method, Fourier Transformed Infrared Spectroscopy (FTIR) for the structure analysis of the molecule, and SEM scanning electron microscopy and EDX analysis for surface morphology.

After characterization studies, pH, initial concentration, temperature, time parameters of Fe (III) ions suppressed nanoparticles were determined in order to determine maximum adsorption conditions in aqueous solutions. Selectivity assays were performed with Zn (II) and Cr (III) competitor ions to determine the selectivity of Fe (III) ions suppressed nanoparticles.

Lastly, removal studies of iron ions from the media were carried out based on the conditions of adsorption and artificial gastric fluid obtained by preparing artificial gastric fluid.

Key words: Ion suppression, Fe(III) removal, PHEMAGA, Nanoparticle

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca bana sonsuz sabır ve anlayış gösteren, bilime ve hayata dair engin bilgileriyle ilham veren, değerli bilim insanı kıymetli danışman hocam Prof. Dr. Adil Denizli'ye,

Engin tecrübesi, güleryüzü ve samimiyetiyle her ihtiyacım olduğunda yardımını esirgemeyen çok değerli hocam Prof. Dr. Handan Yavuz Alagöz'e,

Çalışmalarım boyunca her daim yanımda olduklarını hissettiğim hocalarım Doç. Dr. Fatma Yılmaz, Doç. Dr. Nilay Bereli ve Doç. Dr. Deniz Türkmen'e

Özellikle çalışmalarımın son aşamasında yardımlarını ve katkılarını hiç esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Duygu Çimen, Semra Akgönüllü ve Monir Bakshpour'a,

Çalışmalarım boyunca yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen Biyokimya Araştırma Grubundaki tüm arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca her koşulda yanımda olan, yaşadığım her zorlukta bana güç veren, sonsuz desteklerini hissettiğim canım babam Memet Sanğu, annem Tunay Sanğu, ablam Ayşe Sanğu, abim Mustafa Sanğu ve kardeşim Ahmet Sanğu'ya

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım...

Hatice Deniz SANGU

Ankara, 2018

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	v
ÇİZELGELER	viii
ŞEKİLLER	ix
KISALTMALAR	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. Talasemi	4
2.1.1. α -Talasemi	5
2.1.2. β -Talasemi	6
2.2. Demir Metabolizması	8
2.2.1. Demir Fazlalığı	11
2.2.2. Demir Şelasyon Tedavisi	12
2.3. Moleküler Baskılama Teknolojisi	14
2.3.1. Kovalent Baskılama	16
2.3.2. Kovalent Olmayan Baskılama	16
2.3.3. Moleküler Baskılamada Kullanılan Temel Bileşenler	17
2.3.3.1. Kalıp Molekül	17
2.3.3.2. Fonksiyonel Monomer	18
2.3.3.3.Çapraz Bağlayıcılar	19
2.3.3.4. Çözücüler (Porojenler)	20
2.3.3.5. Başlatıcılar (insiyatörler)	21
2.4. Nanopartiküller	21
2.4.1. Polimerik Nanopartiküllerin Üretim Yöntemleri	23
2.4.1.1. Emülsiyon polimerizasyonu	24
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	27
3.1. Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Kimyasal Malzemeler	27
3.2. Deneysel Çalışmalar	27
3.2.1. N-Metakriloil-(L)-Glutamik Asit (MAGA) Fonksiyonel Monomer Sentezi	27
3.2.2. MAGA- Fe(III) İyon Kompleksi	28
3.2.3. Fe(III) İyonları Baskılanmış PHEMAGA Nanopartiküllerin Sentezi	28

3.2.4. Fe(III) İyonları Baskılanmış PHEMAGA Nanopartiküllerin Karakterizasyon Çalışmaları	31
3.2.4.1. Zetasizer ile Boyut Analizi.....	31
3.2.4.2. Yüzey Alanı Analizi.....	31
3.2.4.3. FTIR ile Yapı Analizi	31
3.2.4.4. EDX Analiz.....	31
3.2.4.5. SEM ile Yüzey Analizi.....	32
3.2.5. Sulu Çözeltilerde Fe(III) İyonlarının Adsorpsiyonu.....	32
3.2.6. Seçicilik Çalışmaları	34
3.2.7. Yapay Mide Öz Suyunda Fe(III) İyonlarının Adsorpsiyonu	35
4. DENEYSEL SONUÇLAR VE DEĞERLENDİRİLMESİ	36
4.1. Karakterizasyon Çalışmaları	36
4.1.1. Zetasizer ile Boyut Analizi	36
4.1.2. BET ile Yüzey Alanı Analizi.....	36
4.1.3. FTIR ile Yapı Analizi	37
4.1.4. EDX Analiz Çalışmaları.....	37
4.1.5. SEM ile Yüzey Morfolojisinin İncelenmesi.....	39
4.2. Sulu Çözeltilerde Fe(III) İyonlarının Adsorpsiyonu	39
4.2.1. pH'ın Fe(III) İyonlarının Adsorpsiyonuna Etkisi.....	39
4.2.2. Başlangıç Derişiminin Fe(III) İyonlarının Adsorpsiyonuna Etkisi.....	40
4.2.3. Sıcaklığın Fe(III) İyonlarının Adsorpsiyonuna Etkisi	41
4.2.4. Adsorpsiyon Zamanı	42
4.2.5. Adsorpsiyon İzotermi	43
4.2.6. Adsorpsiyon Kinetiği	47
4.3. Seçicilik Deneyleri	50
4.4. Yapay Mide Öz Suyunda Fe(III) İyonlarının Adsorpsiyonu	52
5. YORUMLAR	53
KAYNAKÇA.....	55
ÖZGEÇMİŞ	61

ÇİZELGELER

Çizelge 4.1. Langmuir ve Freundlich sabitleri	46
Çizelge 4.2. Fe(III) baskılanmış PHEMAGA nanopartiküller için birinci ve ikinci derece kinetik verileri.....	49
Çizelge 4.3. Fe(III) iyonuna göre Zn(II) ve Cr(III) için k ve k' değerleri.....	50
Çizelge 4.4. Fe(III) iyonları baskılanmış PHEMAGA nanopartikülleri ile yapay mide öz suyu Fe(III) iyonları uzaklaştırılması.....	52

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Hemoglobin yapısı	4
Şekil 2.2. Hemoglobinlerin doğumdan sonra yüzde oranları ve zincir isimleri	5
Şekil 2.3. Talasemi patafizyolojisi	8
Şekil 2.4. Demir emilimi	10
Şekil 2.5. Demir döngüsü.....	11
Şekil 2.6. Şelasyon tedavisi prensibi.....	12
Şekil 2.7. MIP yönteminin şematik gösterimi.....	15
Şekil 2.8. Kovalent ve kovalent olmayan baskılama şeması.....	17
Şekil 2.9. Sık kullanılan fonksiyonel monomerler.....	18
Şekil 2.10. Sık kullanılan çapraz bağlayıcılar.....	20
Şekil 2.11. 1996-2000 yılları arasında yayınlanan bilimsel makale sayısı [76]. ...	22
Şekil 2.12. Polimerik nanopartiküllerin bazı polimerizasyon yöntemleri	23
Şekil 2.13. Polimerizasyonun gerçekleşmesi için surfaktan moleküllerinden oluşan miseller	24
Şekil 2.14. Emülsiyon polimerizasyonunun aşamaları	25
Şekil 2.15. Miniemülsiyon polimerizasyon şeması	26
Şekil 3.1. MAGA-Fe(III) iyon kompleksinin moleküler yapısı	28
Şekil 3.2. Fe(III) iyonları baskılanmış PHEMAGA nanopartiküllerin hazırlanmasında kullanılan polimerizasyon sistem.....	30
Şekil 3.3. Fe(III) iyonları baskılanmış PHEMAGA nanopartikülünün moleküler yapısı.....	30
Şekil 3.4. nanopartiküllerin manyetik alanda adsorpsiyon çözeltisinden ayrılması	33
Şekil 3.5. Fe(III) iyonlarına ait kalibrasyon grafiği	34
Şekil 4.1. Fe(III) iyonları baskılanmış PHEMAGA nanopartiküllerin Zetasizer boyut analizi	36
Şekil 4.2. Fe(III) iyonları baskılanmamış ve baskılanmamış PHEMAGA nanopartiküllerin FTIR spektrumları	37
Şekil 4.3. Fe(III) iyonları baskılanmış PHEMAGA nanopartiküllerin elementel analiz spektrumları.....	38
Şekil 4.4. Fe(III) iyonları baskılanmamış PHEMAGA nanopartiküllerin elementel analiz spektrumları	38

Şekil 4.5. Fe(III) iyonları baskılanmış nanopartiküllerin SEM görüntüleri.....	39
Şekil 4.6. Fe(III) Adsorpsiyonuna pH Etkisi (Nanopartikül miktarı:0.5 g(kuru ağırlık), Çözelti derişimi: 50 mg/L, Adsorpsiyon süresi: 2 saat, Sıcaklık: 25 °C)...	40
Şekil 4.7. Fe(III) iyonlarının Adsorpsiyonuna Başlangıç Derişiminin Etkisi (Nanopartikül miktarı: 0.5 g (kuru ağırlık), pH:2.5, Adsorpsiyon süresi: 2 saat, Sıcaklık: 25 °C).....	41
Şekil 4.8. Fe(III) iyonlarının Adsorpsiyonuna Sıcaklığın Etkisi (Nanopartikül miktarı: 0.5 g (kuru ağırlık), pH:2.5, Adsorpsiyon derişimi: 50 mg/L Adsorpsiyon süresi: 2 saat)	42
Şekil 4.9. Fe(III) iyonlarının Adorpsiyon Zamanı (Nanopartikül miktarı: 0.5 g (kuru ağırlık), pH:2.5, Adsorpsiyon derişimi: 50 mg/L Sıcaklık: 25 °C)	43
Şekil 4.10. Fe(III) iyonları için Langmuir adsorpsiyon izotermi.....	44
Şekil 4.11. Fe(III) iyonları için Freundlich adsorpsiyonu izotermi.....	45
Şekil 4.12. Fe(III) baskılanmış nanopartiküllere ait deneysel adsorpsiyon kapasitesi ile Langmuir ve Freundlich adsorpsiyon kapasitelerinin kıyaslanması	46
Şekil 4.13. Fe(III) iyonları baskılanmış PHEMAGA nanopartiküller için pseudo-birinci derece adsorpsiyon kinetiği.....	48
Şekil 4.14. Fe(III) iyonları baskılanmış PHEMAGA nanopartiküller için pseudo-ikinci derece adsorpsiyon kinetiği.	49
Şekil 4.15. Fe(III) iyonları baskılanmış nanopartiküllere adsorplanan yarışmacı iyon miktarları (Nanoparikül miktarı: 0.5 g (kuru ağırlık), Başlangıç iyon derişimleri: 50 mg/L, T: 25 °C, Adsorpsiyon süresi: 2 saat)	51
Şekil 4.16. Fe(III) iyonları baskılanmamış nanopartiküllere adsorplanan iyon miktarı (Nanoparikül miktarı: 0.5 g (kuru ağırlık), Başlangıç iyon derişimleri: 50 mg/L, T: 25 °C, Adsorpsiyon süresi: 2 saat)	52

KISALTMALAR

AAS	Atomik Adsorpsiyon Spektrofotometresi
APS	Amonyum Persülfat
BET	Brunauer Emmet Teller
DMA	n-Dodesil Metakrilat
EDTA	Etilen Diamin Tetra Asetikasit
EGDMA	Etilen Glikol Dimetakrilat
FTIR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
HEMA	2-Hidroksietil Metakrilat
IIP	İyon Baskılanmış Nanopartiküller
MAGA	N-Metakriloil-(L)-Glutamik Asit
MIP	Molekül Baskılanmış Polimer
NIP	Molekül Baskılanmamış Polimer
PVA	Poli(Vinil Alkol)
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
SDS	Sodyum Dodesil Sülfat
SMA	n-Steril Metakrilat

1.GİRİŞ

Tüm dünyada sıklıkla görülen talasemi hastalığı özellikle Akdeniz ülkelerinde yaygın olarak görülmektedir. Akdeniz ülkelerinin yanı sıra Güney Amerika, Hindistan, Orta Asya, Güney Çin, Uzak Doğu, Orta Doğu, Kuzay Afrika kıyılarında da yaygın bir şekilde talasemi hastalığı görülmektedir. %14 Kıbrıs, %10 Sardunya adası ve Güneydoğu Asya olmak üzere hastalığın en yüksek oranda gözleendiği yerlerdir [1, 2]. Türkiye için de büyük bir sağlık problemi olan talasemi hastalığının ülke genelinde görülme sıklığı %2.1 olduğu bilinmektedir ve bazı bölgelerde bu oran %0,6 ile %13 arasında değişebilmektedir [3]. Türk hemotoloji derneğinin verilerine göre 1.300.000 talasemi taşıyıcısı ve 4.500 talasemi hastası bulunmaktadır [4]. Hastalığın sıklığı akraba evliliğiyle artmaktadır.

Talasemi hastalığı globin zincirindeki hatadan kaynaklanan kalıtsal bir kan hastalığıdır. Alfa (α) talasemi ve beta (β) talasemi olmak üzere iki formda görülmektedir. Alfa zincirin çift gen ile beta zincirinin ise tek gen ile kontrol edilmesi sebebiyle talasemi hastalığının beta formu alfa formuna göre daha ağır seyredilir. Talasemiye sebep olan gen bozukluklarının büyük bir kısmı nokta mutasyonlarından daha az bir kısmı ise delesyon mutasyonlarından kaynaklanmaktadır [5]. Türkiye’de ve hatta dünyada önemli bir sağlık sorunu olan talasemi hastalığının maddi ve manevi olarak hastalara, ailelerine, topluma zararının çok büyük olması nedeniyle hastalığın tedavi yöntemlerinin bulunması zorunlu hale gelmiştir.

Bu hastalığın tedavisinde son zamanlarda yeni bir yaklaşım olan kök hücre transplantasyonu düşünülse de henüz bu tedavinin uzun süreli sonuçlarıyla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır [6]. Bu sebeple talasemi hastalığının tedavisinde hala sık ve sürekli yapılan kan transfüzyonu uygulanmaktadır. Bu hastaların iyi tedavi edilmemesi durumunda yüz kemiklerinde şekil bozuklukları meydana gelir ayrıca kan transfüzyonuna ilişkin vücutta demir fazlalığı oluşur. Bu durum da özellikle kalp, karaciğer, pankreas ve bunların dışındaki endokrin organlarında hücresel fonksiyonların bozulmasına neden olur [7, 8].

İnsan vücudunda bulunması gereken demir miktarı vücut ağırlığı başına 25-35 mg’dır ve insan ne yazık ki bu demir dengesini korumada oldukça kabiliyetsizdir.

Bu yüzden kolaylıkla vücutta demir eksikliği veya fazlalığı oluşabilir. Demir eksikliği tedavisinin kolaylıkla yapılmasına rağmen demir fazlalığı için aynı şey geçerli değildir ve demirin öldürücü dozu 200-250 mg/kg'dır [22].

Demir fazlalığının tek tedavi yöntemi demir şelasyon tedavisidir. Deferipon(L1), Deferisiroks en çok da doğal bir siderofor olan Desferrioksamin uzun süredir demir şelasyon tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Tedavide en iyi sonuçlar Desferrioksamin kullanımında alınmıştır. Fakat bu ilacın pahalı olması, toksik etkilerinin olması, absorpsiyonunun düşük olması, uzun süre infüzyon gerektirmesi gibi dezavantajları mevcuttur. Bu yüzden de demir şelatörlerinin geliştirilmesi için çalışmalar devam etmektedir.

Moleküler tanıma fizyolojik, farmakolojik ve kimyasal birçok olayın mekanizmasının anlaşılması için oldukça önemli bir konudur. Moleküler baskılanmış polimerlerin temeli de moleküler tanımaya dayanmaktadır. Seçilmiş olan kalıp molekülün bir fonksiyonel monomer ile kovalent ya da kovalent olmayan etkileşimleri sonucu molekül baskılanmış polimerler oluşur. Moleküler baskılanmış polimerlerde kalıp moleküle karşı yüksek afiniteye sahip oyuklar mevcuttur. Bu MIP'ler fiziksel ve kimyasal olarak yüksek kararlılığa sahiptir. Geleneksel moleküler baskılama yönteminde partiküllerin boyutlarının büyük olması kalıp molekülün polimerik yapının iç kısımlarında da hapsolmalarına sebep olur. Bu durum da kalıp molekülün, polimerik yapının içerisinden tamamen uzaklaştırılması güçleşir ve üretilen polimerin verimi düşer. Bu problemleri çözmek için nanoteknoloji yöntemleri kullanılarak moleküler baskılama yapılır. Nanoteknoloji yöntemleriyle düşük boyutlu nano yapılar üretilir ve baskılama nanopartiküllerin yüzeyine yapılır. Yüksek yüzey alanına sahip nanopartiküllerin potansiyeli ciddi anlamda yüksektir.

Bu çalışmada talasemi hastalarının, hemokromatozis hastalarının, demir zehirlenmesi yaşayan kişilerin midyesinden Fe(III) iyonlarını uzaklaştırmak amacıyla Fe(III) iyonları baskılanmış PHEMAGA nanopartiküllerinin üretimi amaçlanmıştır.

Miniemülsiyon yöntemiyle hazırlanan Fe(III) iyon baskılı nano boyuttaki oral şelatörlerin zeta boyut analizi, FTIR spektroskopisi ile yapı analizi, SEM ile yüzey morfolojisi ve BET yöntemiyle yüzey alanı karakterizasyonları yapılmıştır. Yarışmacı iyonlar varlığında seçicilik çalışmaları yapılmıştır. Sulu ortamda; pH, başlangıç iyon derişimi, sıcaklık, zaman gibi adsorpsiyona etki eden faktörler

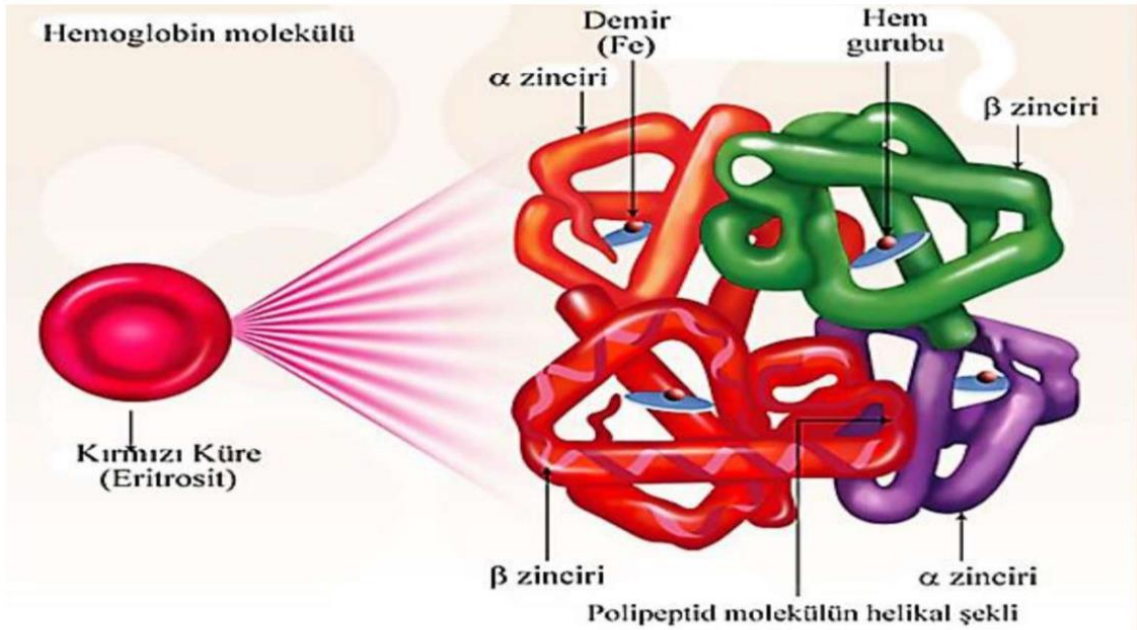
incelenmiştir. Elde edilen optimizasyon değerlerine ve mide öz suyu özelliklerine göre yapay mide öz suyundan Fe(III) iyonlarının adsorpsiyon çalışmaları yapılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Talasemi

İlk olarak 1889 da Von Jaksch'in raporunda, anemili, splenomegalili ve lökositozlu bir erkek çocuğunu "anemia infantum pseudoleucamia" olarak tanımlamış ve hastanın lösemi olmadığı tespit edildiğinde "von Jaksch anemisi" olarak tanımlanmıştır [9]. Thomas B. Cooley 1925 yılında bu hastaları "Cooley Anemisi" olarak adlandırmış, 1932'de Whipple ve Bardford yayınlarında talasemi terimini ilk kez kullanmışlardır. Eski Yunanca'da Thalassa, deniz anlamına gelmektedir. Bu hastalığın da Akdeniz bölgesinde daha sık gözlemlenmesine dayanarak adı, "Thalassanemeia", deniz anemisi olarak tanımlanmıştır [10]. Fakat günümüzde göç ve farklı etnik gruplar arasındaki evlilikler nedeniyle Kuzey Avrupa gibi talasemi hastalığının daha önce hiç görülmediği ülkelerde bile yaygınlaşmıştır [11].

Talasemi, ebeveynlerden çocuğa geçen kalıtsal bir kan hastalığıdır fakat başarılı ulusal programlar uygulandığı takdirde önlenebilir. Bu hastalıktaki temel sorun kanda oksijeni dokulara taşıyan kırmızı kan hücresi içerisindeki hemoglobinin yapısını oluşturan alfa veya beta globin zincirlerinin sentezlenmemesi ya da yetersiz sentezlenmesidir [12].



Şekil 2.1. Hemoglobin yapısı.

Hemoglobin molekülleri Şekil 2.1’de de görüldüğü gibi “hem” ve “globin” olmak üzere iki parçadan oluşur. Globin proteini ise eşleşmiş çiftler olan 4 protein zincirinden oluşur. Bunlar alfa, beta, gama, delta globin zincirleridir. Bu zincirler çiftler halinde eşleşerek Şekil 2.2’de görüldüğü gibi 6 tür (Gower I, Gower II, Hb portland, Hb F, HbA1, HbA2) hemoglobin oluştururlar [11].

Üretim	HemoglobinYapı	Erişkin
Embriyonik	Gower I	zeta 2 epsilon 2 0
	Gower II	alfa 2 epsilon 2 0
	Portland I	zeta 2 gama 2 0
Fetal	F	alfa 2 gama A 2 alpha2 gamma G < 1% 2
Erişkin	A1	97 - 98%
	A2	alfa 2 delta 2 2 - 3 %

Şekil 2.2. Hemoglobinlerin doğumdan sonra yüzde oranları ve zincir isimleri.

Şekil 2.2’de görüldüğü gibi bir yetişkinde bulunan hemoglobinin yaklaşık %97’ si HbA1 ($\alpha_2\beta_2$) türünden oluşmuştur. Bu sebeple talaseminin en önemli formları α -talasemi ve β -talasemidir. Sağlıklı bir bireydeki hemoglobin sentezinde α ve β zincirlerinin eşit şekilde sentezlenmesi gerekir buna rağmen bir dengesizlik olduğu takdirde hangi zincirin yapımında yetersizlik ya da eksiklik varsa talasemi onun adıyla anılır. Alfa zincirinde olan bozukluk α -talasemi’ye, beta zincirindeki bozukluk β -talasemiye sebep olur [12,13,14].

2.1.1. α -Talasemi

α -talasemi globin proteininin yapısındaki α zincirindeki eksiklik sonucu oluşur. α zinciri insanda 16. kromozomda bulunur. Anne ve babadan 2 şer gen olarak oluşur. Sağlıklı bir bireyde bu genler ($\alpha\alpha/\alpha\alpha$) şeklinde olmalıdır fakat bu genlerde meydana gelen mutasyonlar α -talasemi’nin 4 farklı klinik türüne sebep olur.

Sessiz Taşıyıcılık ($\alpha\alpha/\alpha-$): ($\alpha\alpha/\alpha\alpha$) genlerinden birinin mutasyona uğraması sonucu oluşur. Bu türe tanı konulması zordur ve sessiz taşıyıcı olan bireyler klinik olarak son derece normaldirler. Ancak ailesinde talasemi olan bireylere in-vitro Hb zincir sentezi veya DNA çalışmaları gibi ileri tetkikler uygulanarak saptanabilir [15].

Talasemi Taşıyıcılığı: Dört alfa globin geninden ikisinin mutasyona uğraması sonucu oluşur. (α -) genine alfa talasemi 2 geni, (--) genine alfa talasemi 1 geni denir ve bu genlerin eşleşmesi sonucu (α -/ α -), ($\alpha\alpha$ /--) şeklinde 2 çeşit haplotipi görülür. Nadiren sınır seviyesinde anemi görülürken, genellikle hipokromik mikrositik kırmızı kan hücreleri görülür. Talasemi taşıyıcılığının tanısı β -talasemi taşıyıcılığı ve demir eksikliği dışlanan hastalarda ancak genetik çalışmalar ile konulabilir [16, 17].

Hemoglobin H (HbH): Üç alfa globin geninin fonksiyonunu kaybetmiş halidir. (α -/--) şeklinde tek haplotipi vardır. Hemoglobin elektroforezinde ilk önce %20-40 oranında Hb Barts görülür fakat daha sonra yerini %5-30 oranında Hb H (β_4)'e bırakır. Sağlıklı bir insanda farklı yaş gruplarına göre farklılık göstermesine rağmen hemoglobin değeri en az 11 g/dl olması gerekirken Hb H hastalarında bu değer 7-11 g/dl civarındadır ve bu durum orta düzeyde anemi, hipokromik mikrositik kırmızı kan hücreleri ve dalak büyümesine sebep olur. Hastaların büyüme ve gebelik döneminde kan transfüzyonuna gerek duyulabilir [16, 17].

Hb Barts (Alfa Talasemi Majör): Tüm α -globin genlerinin delesyonu veya fonksiyonunu kaybetmesi sonucu görülen Hb Bart's (4 gama-globin zinciri içerir) hidrops fetalis'dir [18]. Haplotipi (---/---) şeklindedir. α -talasemi majörde erken doğum gözlenir ve bebek ya ölü doğar ya da doğumdan kısa bir süre sonra hayatını kaybeder. Hiç alfa zinciri olmadığı için yaşayamazlar [17].

2.1.2. β -Talasemi

Beta talasemi oluşmasına sebep olan bozukluk beta zincirinin oluşumunda etken olan gene bağlıdır. Bu bozukluğa sebep olan yaklaşık 200 gen mutasyonu tanımlanmıştır. Mutasyonlar da β^0 talasemi (beta globin zincirinin olmaması) ve β^+ talasemi (beta globin zincirinin az sentezlenmesi) olacak şekilde gruplandırılmıştır. Beta talasemide, alfa talasemide meydana gelen delesyon mutasyonlarının aksine 11. kromozamdaki beta globin genindeki nokta mutasyonlar görülür [15] ve yine α -talaseminin aksine klinik çeşitlilikte fonksiyonel genlerin sayısı değil, mutasyonların çeşitliliği sorumludur. Hastaların klinik şiddetini β globin miktarının aksine α ve β globin proteinlerinin sentezinde meydana gelen dengesizlik belirler.

Hasta veya taşıyıcı olan ebeveynlerde tarama yapılarak veya kansızlık belirtileri olan çocuklarda tanı konulur. Taşıyıcılar hafif anemidir. Demir fazlalığına karşı

yapılan tedaviden fayda görmezler. Tam kan sayımı ve hemoglobin elektroforezi yapılarak basit bir şekilde tanı konulur. Hasta kişilerde ise ağır kansızlık vardır. Ebeveynlerin ve çocuğun tam kan sayımı, hemoglobin elektroforezi ve genetik tetkikleri yapılarak kesin tanı konulur [19].

Beta talaseminin dört klinik formu vardır:

Sessiz β -talasemi taşıyıcılığı: HbA2 düzeyi, kırmızı küre indeksleri normaldir fakat hafif bir mikrositoz olabilir. -101 promotor mutasyonu görülmür. Tanı gen analizi ile konulabilir [5, 15].

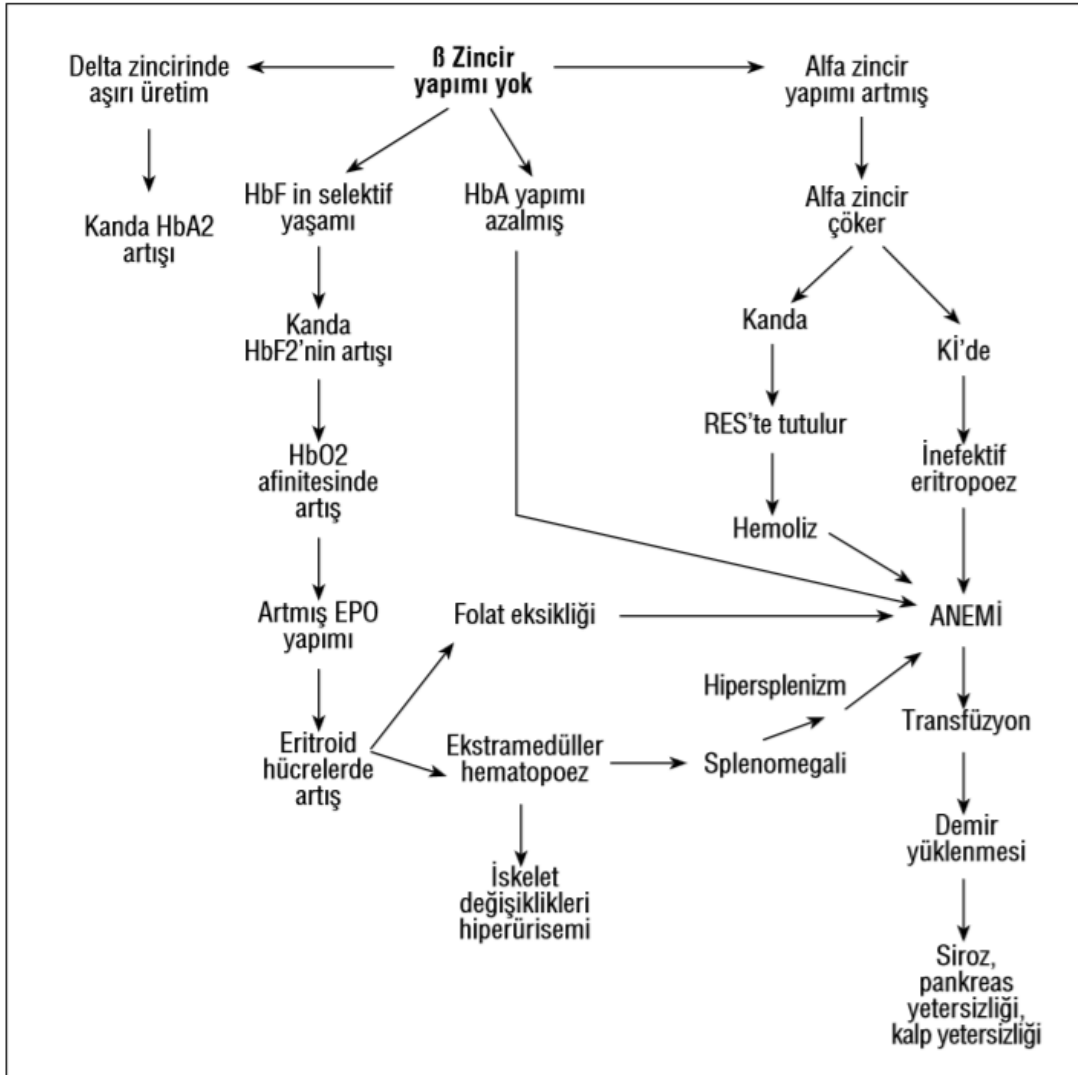
β -talasemi minör (β -talasemi taşıyıcılığı): Heterozigot beta talasemi genini taşır. Bu kişilerde bulunan hatalı genin görevini yapan sağlam gen bulunduğu hastalık belirtisi görülmez. Bu yüzden tedavi gerektirmez. Nadir olarak hafif halsizlik ve anemi görülebilir. Taşıyıcılar hastalık genini sonraki kuşaklara aktaracağı için taşıyıcı bireylerle evlenip çocuk sahibi olmaları durumunda hasta çocuk sahibi olabileceklerini bilmeleri gerekir. Buradan da anlaşıldığı üzere taşıyıcı bireylerin evliliğine bir engel yoktur fakat çocuk sahibi olma konusunda kontrol altında olmaları gerekir [20].

Beta talasemi taşıyıcılığının demir eksikliği anemisi, alfa talasemi taşıyıcılığı ve kronik hastalık anemisinden ayırıcı tanısının yapılması gerekir [21]. Tanı HbA2 ve HbF'nin dengeleyici artışı ile doğrulanabilir [22].

β -talasemi intermedia: Orta ağır hastalardır. Homozigot talasemi genini taşımalarına rağmen, klinik sonuçlar beta talasemi majör kadar şiddetli değildir. Çünkü ebeveynlerin en az birinde hafif β^0 mutasyonu vardır. Hemoglobin değerleri 6-10 g/dl düzeyindedir. Komplikasyonlar bu hastaların ilerleyen yaşlarında ortaya çıkar. Kemik iliği genişlemesinin neden olduğu kemik değişiklikleri, artan demir emilimi sonucu vücutta demir birikimi görülebilir. Tedavisinde düzenli olmasa da kan transfüzyonu, demir şelasyonu, splenektomi uygulanır.

β -talasemi majör: En ağır formudur. Ebeveynlerden çocuğa geçen 2 globin geni de kusurludur. Genellikle bebeğin yaşamının ilk 6 ayında derin anemi ortaya çıkar. Solukluk, karın şişliği görülür. Karaciğer ve dalak büyüklüğü belirgindir. Yaşamının ilk bir yılında tanı konulur. Bundan sonraki yaşamında her 2-3 haftada bir kan transfüzyonu uygulanır. 2-2.5 yaş itibarıyla de demir şelasyon tedavisi uygulanır

[20] ve ömür boyu sürer. Tedavi süreci oldukça zor, zahmetli ve maliyetli bir süreçtir.



Şekil 2.3. Talasemi patafizyolojisi.

2.2. Demir Metabolizması

Demirin elektron alıp verme özelliği, oksijen taşınması, enerji yapımı, deoksiribonükleik asit, ribonükleik asit, ve protein sentezi gibi biyolojik faktörlerdeki önemi eski çağlardan beri bilinmektedir. Hemoglobin, miyoglobin gibi oksijen taşınmasında rol alan proteinlerin ve sitokrom, peroksidaz, katalaz enzimi gibi yaşamsal öneme sahip olan enzimlerin yapısında bulunmaktadır [23].

Önceden demir alınımı, taşınması ve depolanmasını düzenleyen mekanizmalar oldukça karışık olmasına rağmen son yıllarda hücresel düzeyde yeni proteinlerin keşfedilmesiyle moleküler kontrol, emilim, depolanma ve organizma demir

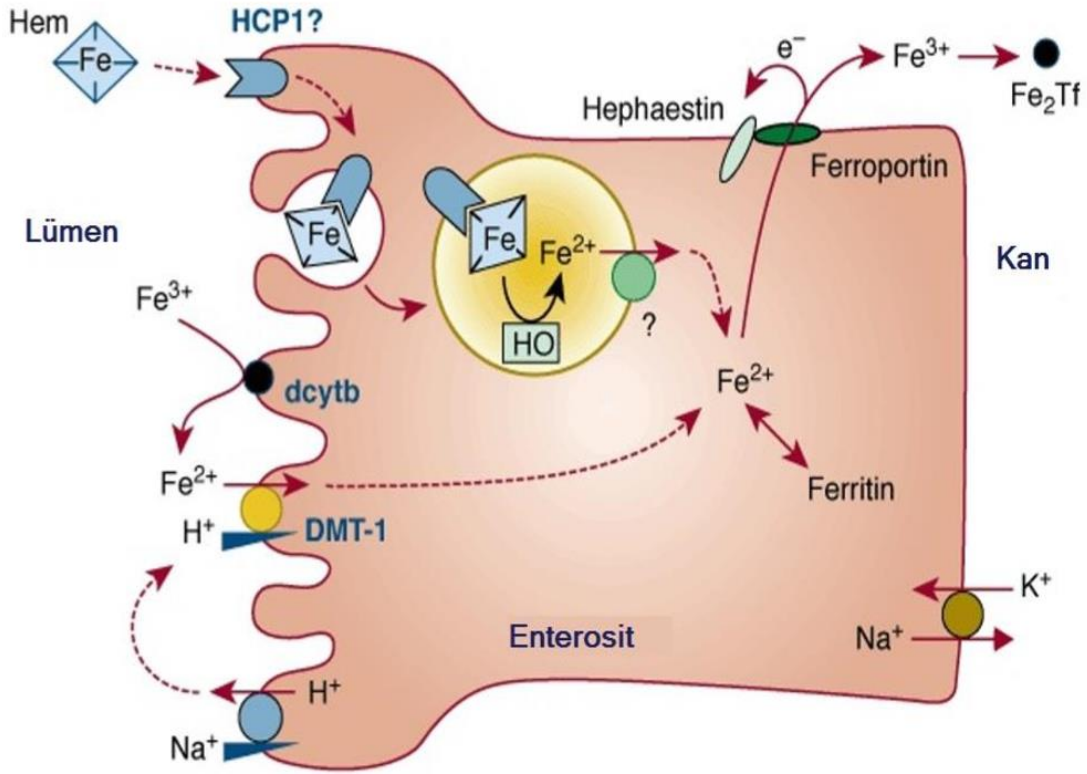
döngüsünün moleküler yolları ile ilgili demir metabolizmasında önemli değişiklikler ve ilerlemeler olmuştur [23].

İnsan vücudunda bulunması gereken demir miktarı ağırlık, cinsiyet, yaş ve hemoglobin konsantrasyonuna bağlı olarak değişiklik gösterse de erişkin vücudunda ortalama 4-5 gr demir bulunmaktadır. İnsan vücudundaki demir miktarının %70'i hemoglobin ve dolaşan eritrositlerde, %5-10'u miyogloblin sitokromlar ve demirin bulunduğu enzimlerde, kalan %20-30 demir ise karaciğer ve retikuloendotelial sistem makrofajlarında gerektiğinde kullanılmak üzere depolanır [24, 25].

Vücuttaki demir miktarı diyetten alınan demir ve vücuttan atılan demir arasındaki denge ile korunmaktadır. Her gün diyetten alınan 20-25 mg demirin ancak 1-2 mg bağırsaktan emilir ve günlük demir kayıpları emilen miktarın kaybı kadar azdır. Günlük demir kaybı ter, idrar ve minör kanamalarla olur. Plazmadaki demir miktarı 10-30µmol/L' de sabit tutulmaya çalışılır [26]. Gebelik döneminde demir kaybının daha fazla olması sebebiyle fetusun demir ihtiyacı için ekstra demir alınması gerekebilir [27]. Günlük demir emilimi ve kaybı denge içerisinde olduğu için eritrositlerin yapımı için asıl demir kaynağı vücuttaki demir depolarıdır [28, 29].

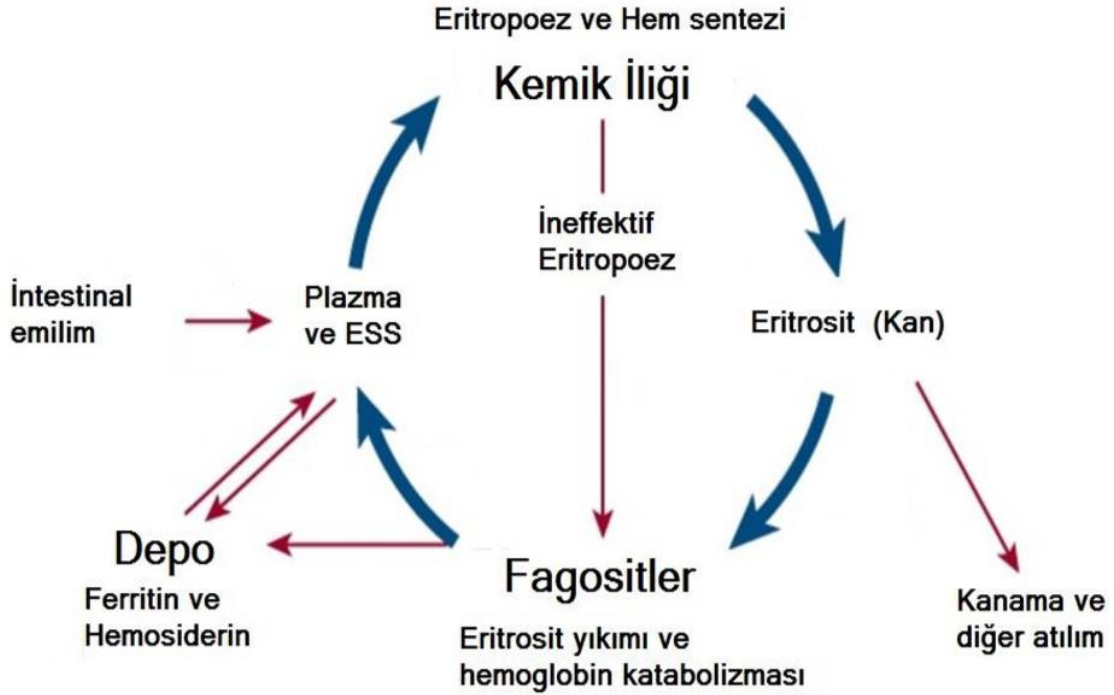
Demir emilimi son yıllarda keşfedilen ve demir metabolizmasının anlaşılmasını kolaylaştıran duodenumda ve proksimal jejunumda gerçekleşir. Besinle alınan demirin %90'ı non-hem demiri (Fe^{+3}), %10'u ise hem demiridir (Fe^{+2}) [30, 31]. Hem demirinin emilimi non-hem demirine göre daha kolaydır ve daha fazladır. Çünkü non-hem demirinin yalnızca %5'i emilir oysa hem-demirinin yaklaşık %30'u emilmektedir. Demir bağlayabilme yeteneğine sahip olan mün proteinini duodenumun alkali ortamında demir emilimi gerçekleşmesi için gereklidir. İntestinal pH değerinde emilim için uygun hale gelen demir ince bağırsak hücrelerinin yüzeyindeki integrinler vasıtasıyla membrandan geçer ardından stoplazmik demir bağlayıcı mobilferrin proteini ile bağlanır. Mobilferrin proteini de demiri plazmaya vermek üzere hücrenin bazolateral yüzeyine taşır [32]. Diyetle alınan non-hem demiri, duodenumun fırça görünümlü kenarında bulunan duodenal ferrik redüktaz (Dcytb) ile hem demiri formuna indirgenmektedir. Fe^{+3} formdan Fe^{+2} 'ye indirgenen demir divalent metal transporter 1 (DMT1) ile yine fırça görünümlü kenar membranından enterositlere alınmaktadır. Fe^{+2} hücrede Fe^{+3} olarak depolandıktan sonra dökülen enterositlerle atılır ya da ferroportin

aracılığıyla basolateral membrandan plazmaya geçer. Fe^{2+} ise dolaşıma salınmak üzere hephaestin (Heph) aracılığıyla Fe^{+3} 'e yükseltgenir. Dolaşıma salınan demir transferrine bağlanır ve demir ihtiyacı olan hücrelerin yüzeyindeki transferrin resöptörü 1 (Tfr1) aracılığıyla hücelere alınır [32, 33].



Şekil 2.4. Demir emilimi.

Demir, hücre içi sıvısı ve plazmadan hemoglobin yapısına katılmak üzere kemik iliği arasında tekrarlanan bir sistem içinde korunur. Dolaşımı yaklaşık dört ay süren demir, eritrositlerin içinde kemik iliğinden kana verilir. Bu sistem devam ederken her gün vücuttaki hemoglobinin 1/120'sinin yıkımı ve yaşlanan eritrositlerin retikuloendotel sistemde parçalanmasıyla açığa çıkan demir yeni hücrelerin sentezinde kullanılmak üzere kemik iliğine taşınır. Her döngüde demirin az bir miktarı ferrik demiri (Fe^{+3}) ve ferröz demiri (Fe^{+2} , hemosiderin) şeklinde depolanır. Depolanan demirin az bir miktarı plazmaya salınırken az bir miktarı ise idrar, ter veya kanama ile vücuttan atılır. Vücuttan atılan demir kadar sindirim sisteminden tekrar demir alınır [34].



Şekil 2.5. Demir döngüsü.

Plazmadaki demirin ana kaynağı yaşlanmış eritrositlerin retiküloendotel sistemde parçalanmasıyla ortaya çıkan demirdir. Eritrositlerin yıkımı sonucunda plazma demir havuzuna yaklaşık 2000 mg/gün demir taşınır [35].

2.2.1. Demir Fazlalığı

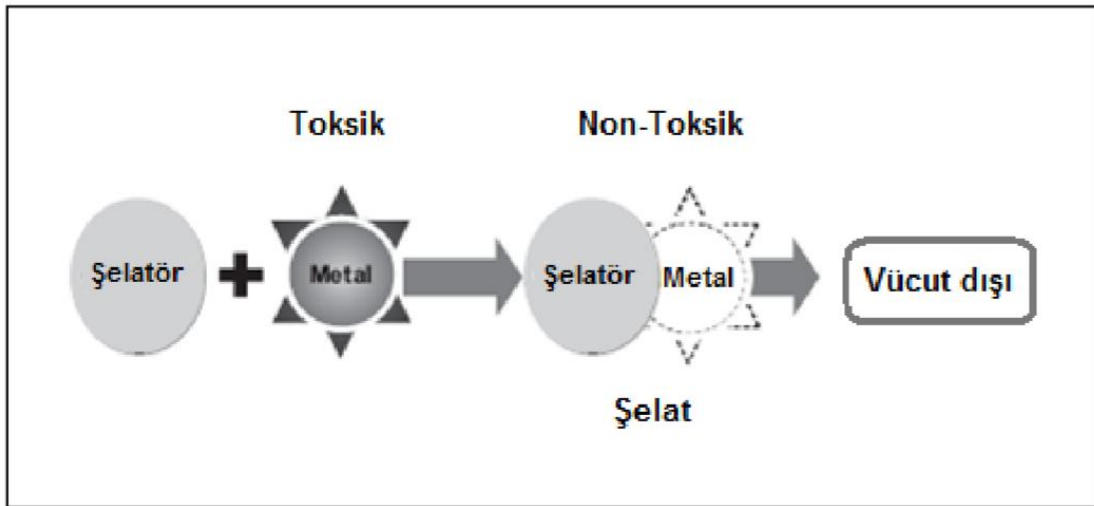
Demir metabolizmasını kontrol eden çeşitli mekanizmalara rağmen, demir fazlalığı işlev bozukluklarına neden olabilir. Demir fazlalığı, vücutta aşırı miktarda demir birikmesiyle oluşur. Vücut fazla demiri dışarı atma konusunda sınırlı bir kabiliyete sahiptir. Bu yüzden talasemi hastalığı gibi sık ve düzenli kan transfüzyonu gerektiren durumlarda, kalıtsal hemokromatozistedeki gibi diyetten alınan demir emiliminin artması veya her ikisinin birlikte olması durumunda vücutta demir fazlalığı ortaya çıkar. Transfüzyonla alınan demir ilk olarak, kemik iliği ve karaciğer ile dalak makrofajları tarafından depolanır. Depolama kapasitesi 10-15 g civarında olan karaciğer ve dalak makrofajların kapasitesi aşıldıkça [36] karaciğer, pankreas, kalp ve diğer çeşitli organların fonksiyonunda bozulmalar olur ve sonuç olarak siroz, diyabet, kalp fonksiyonunun bozulması gibi rahatsızlıklar görülür. Demir fazlalığı için bir tedavi uygulanmadığı takdirde ölümcül doku hasarları meydana gelir. Talasemi majör hastalarında yapılan araştırmalara göre, klinik komplikasyonların ve erken ölümün sebebi yapılan kan transfüzyonları sonucu

vücutta oluşan demir fazlalığıdır. Vücutta oluşan demir fazlalığı için uygulanan tek tedavi demir şelasyon tedavisidir [37, 38].

2.2.2. Demir Şelasyon Tedavisi

Demir şelasyonunun amacı, vücutta demir fazlalığının yarattığı toksik etkiyi ortadan kaldırmak ve dolayısıyla demir fazlalığından kaynaklı doku tahribatları önlemektir [36, 39]. Şelasyonun doğru bir şekilde kullanımı talasemi hastalarının yaşam kalitesini artırmada ve yaşam süresini uzatmada en etkili yöntem olduğu bilinmektedir [40]. Nitekim 1970'lerden sonra talasemi hastalarında uygulanmaya başlanan demir şelasyon tedavisi sayesinde talasemi hastalarının yaşam süresi artırılmıştır ve talasemi hastalığı çocuk hastalığı olmaktan çıkıp erişkin hastalığına dönüşmüştür [41]. Talasemi hastalarında demir şelasyon tedavisine, 20 transfüzyon uygulandıktan sonra veya serum ferritin 1000 ng/ml'ye ulaştığında başlanır [15, 42].

İdeal bir demir şelatörü; yüksek Fe^{+3} seçiciliğine ve yavaş metabolizmaya sahip olmalı, demir bağımlı enzimlerle etkileşmemli, demirin geri salınımına müsaade etmemeli, iyi doku penetrasyonuna sahip olmalı, şelasyon etkinliği yüksek ve toksik olmamalıdır [43].



Şekil 2.6. Şelasyon tedavisi prensibi [39].

Demir şelasyon tedavisi için şelasyon geliştirme çalışmaları devam etse de günümüzde kullanılan başlıca ticari ürünler desferriksiamin (DFO), Desferipron (L1) ve Deferasiroks'dur.

Desferrioksamin (DFO)

ilk defa 1960 yılında üretilmiştir ve 1970'lerin başından beri talasemi majör tedavisinde kullanılmaktadır [42]. Uygun şekilde kullanıldığında talasemi hastalarının yaşam süresini artırmaktadır. DFO hem vücuttaki fazla demirin atılmasında etkilidir hem de vücuttaki serbest radikaller üzerinden demirin zararlı etkilerini azaltmaktadır [11, 15]. Eritrositlerin yıkımı sonucu oluşan demir DFO'ya bağlanır ve idrarla birlikte atılır. DFO hepositlerdeki demiri ise gaita ile atar [15, 43]. İlacın 2 yaş öncesinde kullanılmaması önerilmektedir.

Yarılanma ömrü 8-10 dk gibi çok kısa bir süre olduğu için subkutan ya da uzun süreli infüzyon şeklinde uygulanabilir [43]. Desferrioksamin 25-40 mg/kg/gün olmak üzere haftada 5-7 gün, desferal pompası olarak bilinen taşınabilir bir pompa ile 24 ya da 8-12 saatlik subkutan infüzyonu şeklinde uygulanır [11, 20, 36]. DFO'nun etkinliği verilmiş yoluna, dozuna, demirin boyutuna, vücuttaki C vitamini miktarına, hastanın şelasyon tedavisine uygunluğuna bağlıdır [43]. C vitamini demir depolarını harekete geçirerek desferrioksaminin daha fazla demir atmasına katkı sağlar. Bu yüzden desferrioksamin infüzyonuna başlamadan C vitamini alınması infüzyonun etkinliğini artırır. Fakat demirin serbest radikal reaksiyonu yapmasını sağlayacak olumsuz bir etki de yaratır [15, 36]. Ayrıca ilaç lokal olarak enjekte edildiğinde tahriş edici olabilir [44].

Desferrioksamin yüksek oranda alındığında toksik etki yaratmaktadır. Bu yüzden ilacın doz ayarı çok önemlidir. Uzun süreli Desferrioksamin kullanımı sonucunda kullanılan doza da bağlı olarak görme ve duyma fonksiyonlarını etkileyen nörolojik yan etkiler görülebilir [45]. Duyma fonksiyonlarında yüksek oranda kalıcı işitme kaybı ve kulak çınlamaları görülebilir. Görme fonksiyonlarında da gece ve renk körlüğünün eşlik ettiği ileri görme kayıpları saptanmıştır [45, 46]. En sık karşılaşılan yan etkilerinden biri ise büyüme geriliğine sebep olmasıdır. Hastanın büyüme döneminde düşük demir seviyesine sahipken alınan yüksek dozlardaki Desferrioksamin iskelet sisteminde olumsuz etkiler yaratmaktadır [47, 48].

Desferrioksamin'in bu yan etkilerinin yanı sıra en önemli dezavantajı kullanım zorluğuna bağlı olarak özellikle ergen ve genç erişkinlerde görülen uyum problemidir.

Deferipron (L1)

İlk defa 1985 yılında tanıtılmıştır [49]. İn vitro ve hayvan çalışmalarının etkili olduğunu kanıtladıktan sonra 1987 yılı itibariyle talasemi hastalığının tedavisi için düşünülmüştür [50] ve 2000'li yıllardan beride demir fazlalığı tedavisinde kullanılan ilk oral şelatördür. Yarılanma ömrü bir buçuk saattir. Günlük alınması gereken doz miktarı 75-100 mg/kg'dır. Günde üç doz şeklinde alınır. Karaciğer demir yükünü atmada Desferrioksamin kadar etkili değildir [51]. Desferrioksamin'e göre daha az maliyetlidir. Gastrointestinal, nötropeni, arthralji, ALT'artma yan etkileri mevcuttur.

Deferasiroks

2005 yılında kullanılmaya başlanan oral bir şelatördür. Etkili olduğu doz miktarı 20-40 mg/kg/gün'dür. Normal doz alımında karaciğerdeki demir derişimini azaltmada etkilidir. Kalp demir derişimini azaltmak için ise yüksek dozlarda kullanılması gerekir. Yarı ömrü yaklaşık 12 saattir. 2/1 oranında demir bağlar [52]. En sık görülen yan etkileri Gastrointestinal rahatsızlıklar, döküntü, ALT'de artma, serum kreatininde artmadır [53].

2.3. Moleküler Baskılama Teknolojisi

Moleküler baskılama, enzim-substrat arasındaki etkileşimi açıklayan anahtar-kilit modeline dayanır [54]. Enzim-substrat gibi biyolojik etkileşimlerin işleyiş mekanizmasındaki doğal tanımayı taklit eden moleküler baskılanmış polimerler, belirlenen analite özgü boşluklar oluşturmak için bir analit molekülünün varlığında polimerleşmenin gerçekleşmesiyle elde edilir. Bu strateji, uygun bir çözücü içinde analit molekülleri etrafındaki fonksiyonel monomerlerin hareketini ve sonrasında bir çapraz bağlayıcı vasıtasıyla polimerizasyonun gerçekleşmesini içerir. Sentezlenen polimer, belirlenen analit (kalıp molekül) için yüksek afiniteye sahiptir [55].

Moleküler baskılanmış polimerler (MIP) yüksek afinite ve seçiciliğe, doğal reseptörlere nazaran mükemmel mekanik dayanıklılığa, kimyasal kararlılığa, yüksek sıcaklık ve basınca dayanma gücüne sahiptir [56]. Bu sebeple MIP'ler; ilaç salınım sistemleri [57], sensör geliştirilmesi [58], katı faz ekstraksiyonu [59] enzim benzeri kataliz [60] gibi alanlarda geniş kullanım alanına sahiptir.

Moleküler baskılama yöntemi üç basamakta gerçekleşmektedir:

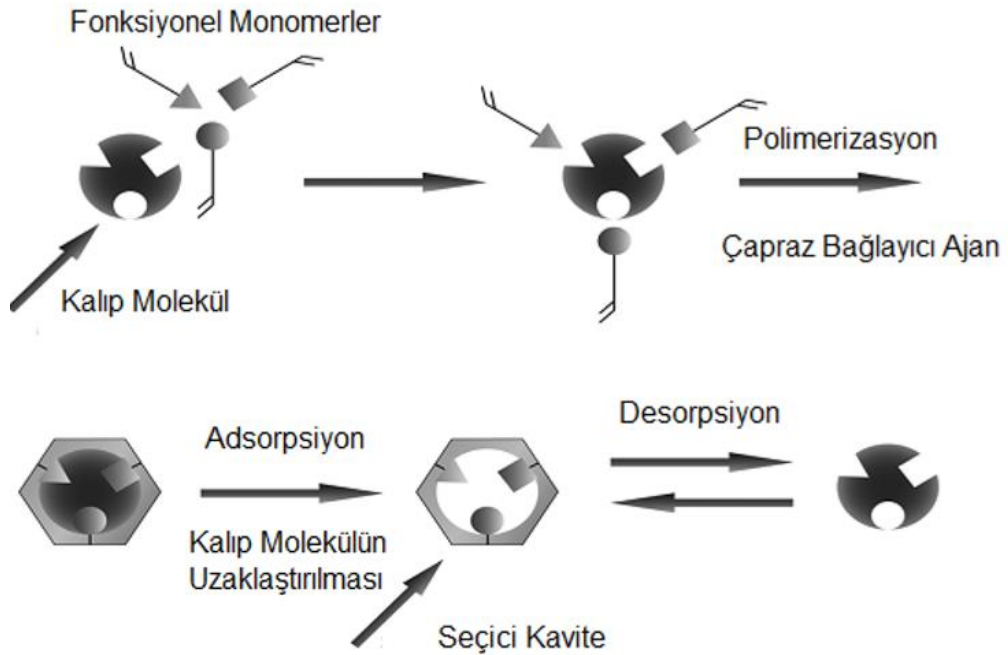
- Ön kompleksleşme

- Polimerizasyon
- Kalıp molekül (analit) uzaklaştırılması

Ön kompleksleşmenin olduğu ilk aşamada kalıp molekül, tamamlayıcı fonksiyonel gruplar içeren bir monomerle elektrostatik etkileşimler, Van der Waals etkileşimleri, terisiner kovalent bağlar, hidrofobik etkileşimler, hidrojen bağları veya bir metal ile koordinasyon bağı oluşturarak etkileşir [61]. Kalıp molekül etrafında fonksiyonel monomerin bağlandığı bir ön polimerizasyon kompleksi oluşur.

Polimerizasyon aşamasında kalıp molekül-monomer kompleksine uygun bir çapraz bağlayıcı ve başlatıcı eklenerek kalıp molekül etrafındaki fonksiyonel monomerin pozisyonu sabitlenir [61] ve polimerizasyonun gerçekleşmesi sağlanır.

Kalıp molekülün (analitin) uzaklaştırılması aşamasında kalıp molekül polimer yapıdan uygun çözücüler kullanılarak uzaklaştırılır. Analite özgü bağlanma bölgeleri (boşluklar) bulunduran üç boyutlu polimerik yapı üretilmiş olur.



Şekil 2.7. MIP yönteminin şematik gösterimi [90].

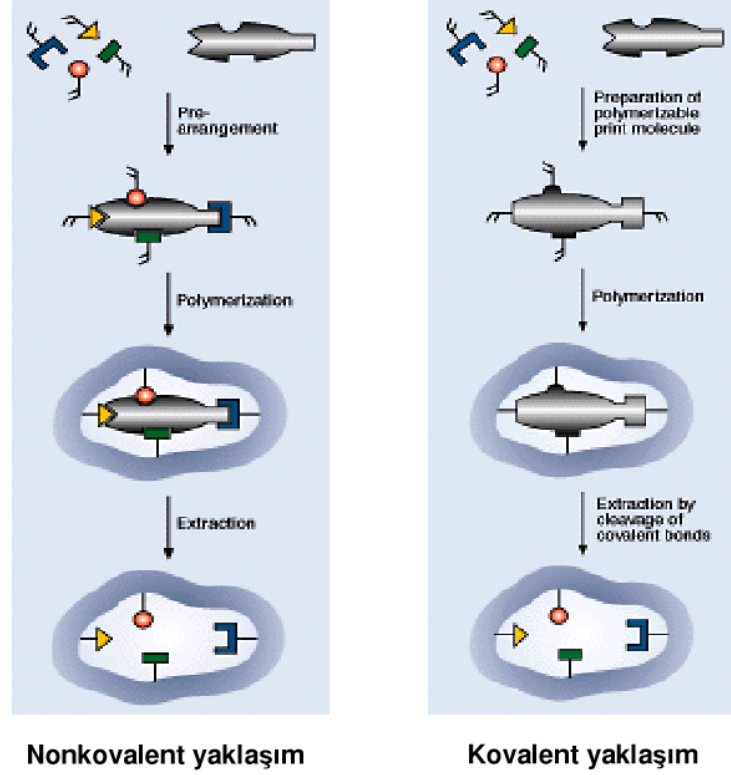
Moleküler baskılama teknolojisi kalıp molekül-monomer arasındaki bağı çeşidine göre kovalent ve kovalent olmayan baskılama olarak ikiye ayırılır.

2.3.1. Kovalent Baskılama

Kovalent baskılama 1970'li yılların başında Wulff ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir [62]. Kovalent baskılamada polimerleşebilen bir fonksiyonel monomer boronat esterleri, schiff bazları ya da ketal ve asetal bazlarını oluşturmak üzere kalıp molekül ile kovalent olarak bağlanır [63]. Çapraz bağlayıcı varlığında gerçekleşen kopolimerizasyon sonrasında kalıp molekül, çapraz bağlı polimer içerisinde eluent varlığında kovalent bağları kırarak uzaklaştırılır. Spesifik olarak kalıp molekülü tanıyan boşluklar elde edilir.

2.3.2. Kovalent Olmayan Baskılama

Kovalent olmayan baskılama, daha az karmaşık ve geniş yelpazedeki fonksiyonel monomerlerin ve hedef molekülün seçilmesi nedeniyle kovalent baskılamaya alternatif çok yönlü baskılama yöntemidir [64]. Kovalent olmayan baskılama türü de kalıp molekül ile fonksiyonel monomerin spesifik bağlanma bölgelerindeki etkileşimi sonrası çapraz bağlayıcı varlığında oluşmaktadır. Kalıp molekül fonksiyonel monomer arasındaki etkileşimler; hidrofobik etkileşimler (zayıf), hidrojen bağı (zayıf/orta), van der Waals etkileşimleri(zayıf/orta), iyon grupları arasındaki etkileşimler [iyon-iyon (güçlü), dipol-iyon (zayıf)] gibi kovalent olmayan bağlanma türleridir [61, 65]. Kalıp molekül polimerden uzaklaştırılırken kovalent baskılamanın aksine bir bağ kırılması gerçekleşmez ve spesifik bölgelere tekrar bağlanmalar kovalent olmayan etkileşimlerle sağlanır.



Şekil 2.8. Kovalent ve kovalent olmayan baskılama şeması.

2.3.3. Moleküler Baskılamada Kullanılan Temel Bileşenler

Moleküler baskılamada kullanılan temel bileşenler; polimerin verimini, kimyasal ve morfolojik özelliklerini, performansını, moleküler tanıma özelliklerini etkilemektedir. Moleküler baskılamadaki temel bileşenler sırasıyla; kalıp molekül, fonksiyonel monomer, çapraz bağlayıcılar, başlatıcılar, çözücülerdir [66, 67].

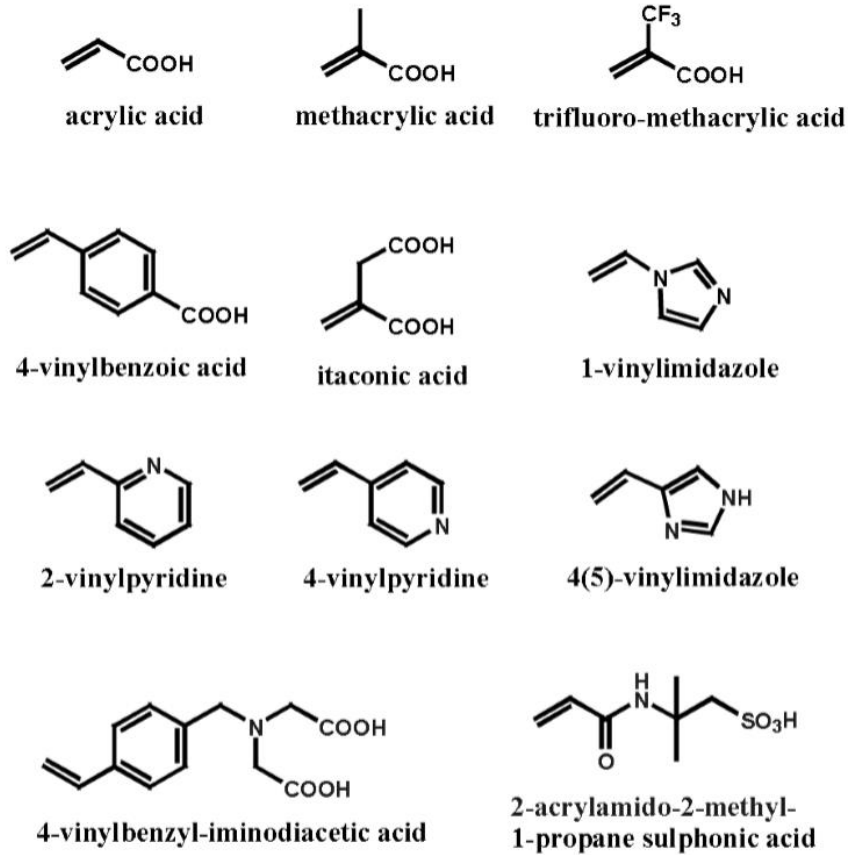
2.3.3.1. Kalıp Molekül

Kalıp molekül, spesifik bölgelerin bağlanma sürecine dahil olması nedeniyle moleküler baskılamada merkezi bir role sahiptir. Kalıp molekül olarak; proteinler, amino asitler, karbonhidratlar, vitaminler, koenzimler, peptidler ilaçlar, metal iyonları, hormonlar ve hatta hücreler gibi çok sayıda biyolojik ve kimyasal maddeler kullanılabilir [68]. Kalıp molekül olarak metal iyonları kullanıldığında polimer matrisinin seçiciliği, baskılanmış metal iyonlarının yüküne, boyutuna, geometrisine, koordinasyon sayısına bağlıdır [61]. Birçok biyolojik ve kimyasal madde kalıp molekül olarak kullanılmasına rağmen her molekül de kalıp molekül olarak kullanılmaz. Kalıp molekül olarak kullanılan molekül ya da iyonun öncelikle polimerleşebilir gruplar taşıması ve polimerizasyon koşullarında kimyasal olarak

inert olması gerekir. Polimerizasyon koşullarındaki sıcaklık, basınç ve diğer şartlara karşı gerekli fiziksel ve mekanik dayanıklılığa sahip olmalıdır [66].

2.3.3.2. Fonksiyonel Monomer

Moleküler baskılamada bir diğer anahtar bileşen kalıp molekül ile etkileşerek MIP'lerin spesifik ve seçici bölgelerinin oluşmasını sağlayan fonksiyonel monomerlerdir. Fonksiyonel monomerlerin seçimi, kalıp molekülün özelliğine bağlıdır. Ön kompleksleşme aşamasında kalıp molekül ile kararlı bir kompleks oluşturması için etkileşime girebilecek fonksiyonel grupları içermelidir. Bu etkileşimi artırmak için kovalent olmayan baskılma yönteminde kalıp molekül miktarına göre daha fazla miktarda fonksiyonel monomer kullanılabilir. Kalıp molekül- fonksiyonel monomer arasındaki molar oran 1:4 olarak alınabilir fakat fonksiyonel monomerin gereğinden fazla oranda alınması seçici olmayan bağlanma bölgelerinin oluşmasına da sebep olur. Kovalent olmayan baskılamada geniş bir fonksiyonel monomer yelpazesi olmasının yanı sıra şimdiye kadar en çok akrilik ve vinil monomerleri kullanılmıştır [56, 69].



Şekil 2.9. Sık kullanılan fonksiyonel monomerler.

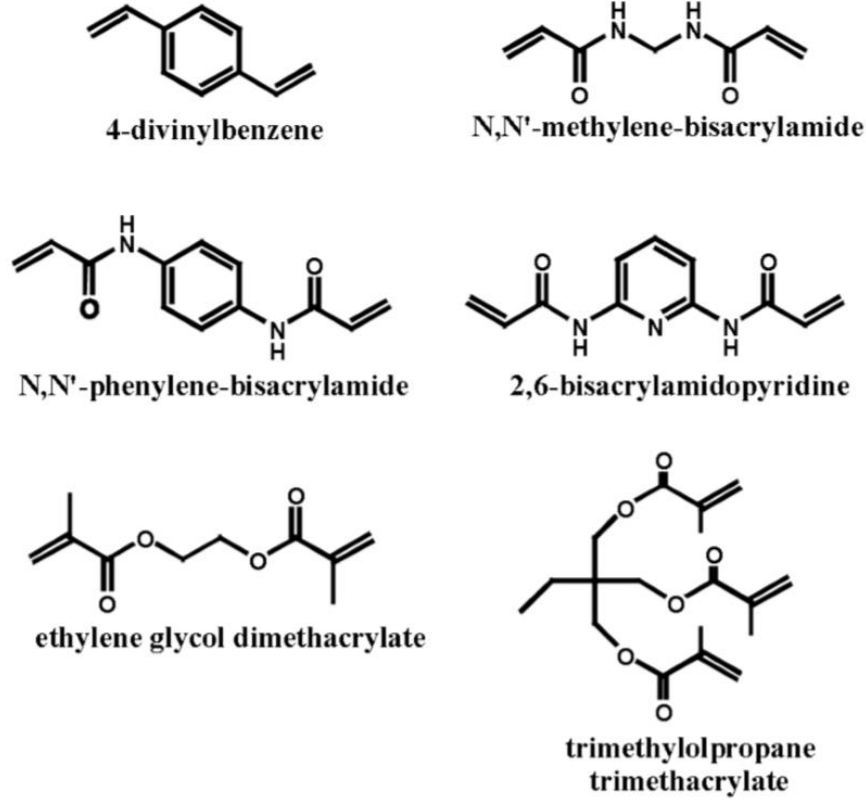
2.3.3.3.Çapraz Bağlayıcılar

Bu reaktiflerin dört temel görevi vardır;

- Kalıp molekül etrafına sabit bir yapı oluşturmak
- Polimerik matriksin morfolojisini belirlemek
- Kalıp molekülün bağlanma bölgelerinin kararlı olmasını sağlamak
- Polimer matrikse mekanik dayanıklılık kazandırmak

Çapraz bağlayıcılar, MIP'leri çözücülerde çözünmez hale getirerek pratik uygulamalarını kolaylaştırır [67, 70]. Çapraz bağlayıcılarla fonksiyonel monomerlerin reaktifliğinin uyum içinde olması moleküler baskılamanın etkinliğini artırır. Çapraz bağlayıcının fonksiyonel monomere oranı da moleküler baskılamanın etkinliğinde önemlidir. Bu iki bileşen arasındaki mol oranları çok düşük ise, kalıp molekülün bağlanma bölgeleri birbirine o kadar çok yaklaşır ki bağımsız bir şekilde hareket edemezler ve moleküler baskılamanın etkinliğini azaltırlar. Eğer bu bileşenler arasındaki mol oranı çok yüksek ise, çapraz bağlayıcılar kalıp molekül veya fonksiyonel monomer ile kovalent olmayan bir etkileşime girerek yine baskılamanın etkinliğini azaltır. Ayrıca aşırı miktarda çapraz bağlayıcının kullanılması kalıp molekülün polimerik matriksten uzaklaştırma basamağında molekülün yapıdan sökülmesini zorlaştırır [67, 70].

Moleküler baskılanmış polimerlerin üretiminde birçok çapraz bağlayıcı kullanılmasına rağmen metakrilat bazlı sistemlerde etilen glikol dimetakrilat (EGDMA) yaygın olarak kullanılmaktadır. EGDMA, mekanik ve termal kararlılık, hızlı kütle transferi ve iyi ısınabilirlik sağlar [71]. Organik çözücülerde yapılan moleküler baskılama için yaygın olarak kullanılan bir diğer çapraz bağlayıcı da divinil benzen (DVB)'dir. N,N' metilen bisakrilamid ise suda yaygın olarak kullanılan çapraz bağlayıcıdır. Şekil 2.10'da yaygın olarak kullanılan diğer çapraz bağlayıcılar görülmektedir.



Şekil 2.10. Sık kullanılan çapraz bağlayıcılar.

2.3.3.4. Çözücüler (Porojenler)

Moleküler baskılama teknolojisinde büyük öneme sahip olan çözücülerin en önemli görevlerinden biri moleküler baskılamada kullanılan bileşenlerin (fonksiyonel monomer, kalıp molekül, başlatıcın ve çapraz bağlayıcı) tek fazda bulunmasını sağlamaktır. Ön polimerizasyon aşamasında kullanılan çözücüler, elde edilen moleküler baskılanmış polimerlerin morfolojisinde, yüzey alanı ve gözenek çapı bakımından da önemli bir role sahiptir [72]. Bu nedenle moleküler baskılama termolojisinde “çözücü” ve “porojen (gözenek oluşturucu)” kelimesi eş anlamlı olarak kullanılır. Polimerin başarılı bir şekilde üretilmesi için doğru bir çözücünün kullanılması oldukça önemlidir. Polimer üretilirken gözenek yapıcının özellikleri ve hatta miktarı polimerin toplam gözenek hacmini ve morfolojisini belirleyen en önemli faktördür. Çözücü miktarı artırıldıkça gözenek hacmi de artmış olur.

Çözücülerin bir diğer önemli fonksiyonu polimerizasyon üzerinde oluşan reaksiyon ısını dağıtmaktır. Reaksiyon ısı dağıtılmazsa karışımın sıcaklığı bölgesel olarak yükselir ve istenmeyen yan etkileşimler meydana gelir ve kovalent olmayan baskılama türünde kalıp molekül-monomer etkileşimi bastırılır [70].

Moleküler baskılamanın türü çözücü seçiminde önemli bir faktördür. Çözücünün bütün bileşenleri iyi bir şekilde çözmesi durumunda kovalent baskılamada birçok çözücü kullanılabilir fakat kalıp molekül ve monomer arasındaki kovalent olmayan etkileşimin artırıp baskılamanın verimliliğini yükseltmek için çözücü seçimi daha kritik öneme sahiptir. Genelde Kloroform ve tolüen gibi düşük dielektrik sabitli çözücüler tercih edilir. Çünkü bunlar fonksiyonel monomer ve kalıp molekül arasındaki hidrojen bağının, elektrostatik etkileşimlerin stabilize edilmesi için uygun bir ortam sunarlar [72].

2.3.3.5. Başlatıcılar (insiyatörler)

Moleküler baskılanmış polimerlerin üretiminde polimerizasyonun başlaması için kullanılan bir bileşendir. Serbest radikal oluşturan başlatıcıların termal ayrışması kullanılarak polimerizasyon başlar. İdeal bir başlatıcı ekzotermik reaksiyon olan polimerizasyon derecesini kontrol eder. Yaygın olarak azonitriller başlatıcı olarak kullanılır.

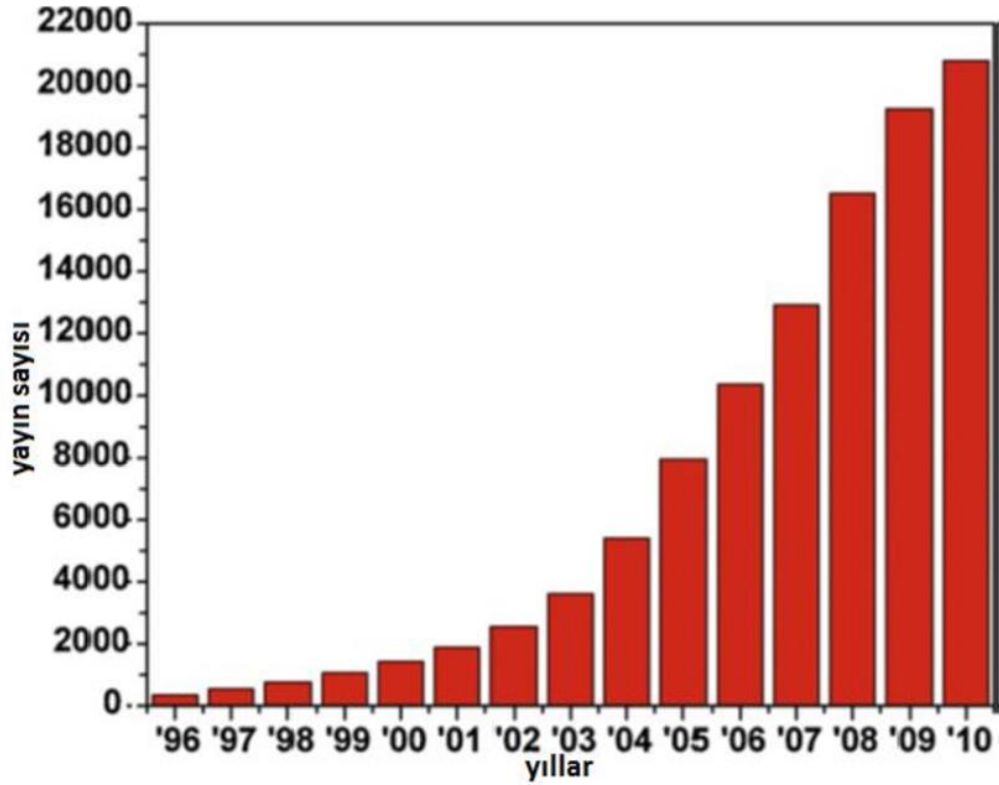
Kalıp molekül-monomer arasındaki etkileşim dengeye ve sıcaklığa bağlı reaksiyonlardır. Eğer bu iki bileşen arasında kovalent olmayan etkileşimlerin çok zayıf olduğu söz konusuysa yüksek sıcaklığa çıkılamaz ve polimerizasyonun gerçekleşmesi zorlaşır. Bu durumlarda başlatıcının termal ayrıştırıcılığı kullanılamaz, UV ışınmasıyla ayrıştırma sağlanıp polimerizasyon başlatılır [67, 70].

2.4. Nanopartiküller

Nanoteknoloji, fen bilimlerinin (fizik, kimya, biyoloji) mühendislik ile bütünleştiği ve son zamanlarda bilim insanlarının en gözde çalışma alanlarından biridir. Nanoteknoloji ile üretilen nanomalzemeler diğer geleneksel yöntemlerle üretilen malzemelere göre çok daha üstün özelliklere sahiptir. Nanoteknolojik gelişmelere paralel olarak üretilen nanopartiküller, üstün özelliklere sahip, boyutları 10-1000 nm arasında olan partiküllere verilen genel addır [73]. Nanopartiküller ilk olarak ortalama 40 yıl önce [74] kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötik bileşenlerin ve aşılarda bulunan bileşenlerin taşınması için geliştirilmiştir. Nanopartiküller sentetik veya doğal yapıdaki polimerlerle hazırlanan sistemlerdir. Etkin maddenin partikül içinde hapsedildiği, çözüldüğü veya yüzeye adsorbe edildiği, bağlandığı katı, kolloidal matris sistemlerdir [73]. Nanopartiküller, nanokapsül (etkin maddenin polimerik membran ile çevrilir olması) ve nanoküre (matris sistem içerisinde etkin maddenin homojen şekilde dağılması) olarak da adlandırılırlar [75].

Yüksek yüzey alanına sahip olan nanopartiküller bu özellikleri sayesinde birçok kullanım alanına sahiptir ve kullanıldığı alanlarda büyük avantaj sağlar. Nanopartiküller yüzeyle ilgili; kontrollü ilaç salınımı, adsorpsiyon, enzim immobilizasyonu, katalizör uygulamaları, artım teknolojisi, yüzey modifikasyonu gibi yüzeysel etkileşim temelli uygulamalarda oldukça fazla avantaj sağlar. Nanoparçacıkların boyutlarının küçülmesi yüzey/hacim oranlarını artırır. Adsorpsiyon gibi yüzeyde gerçekleşen fiziksel olaylarda yüzey alanının kütleyle oranının fazla olması nanopartikülün kapasitesini artırıp işlem sürecini kısaltır.

Nanopartiküllerle ilgili akademik çalışmalar nanoteknolojinin gelişmesine bağlı olarak her geçen gün artmaktadır.



Şekil 2.11. 1996-2000 yılları arasında yayınlanan bilimsel makale sayısı [76].

Nanoyapılı cihaz ve malzemelerin tasarlanmasını, üretimini ve kullanımını içeren nanoteknoloji alanının gelişimi için nanopartikül üretimi büyük öneme sahiptir. Nanopartiküller geniş bir kimyasal aralıkta ve morfolojide üretilebilirler. Metalik ve oksit temelli nanopartiküller; ultrasonik sprey piroliz metotları, asal gaz yoğunlaştırma, kimyasal buhar yoğunlaştırma, alev sentezi, hidrojen redüksiyonu, mikroheterojen sistemlerden üretim ve mekanik aşındırma gibi farklı yöntemler ile

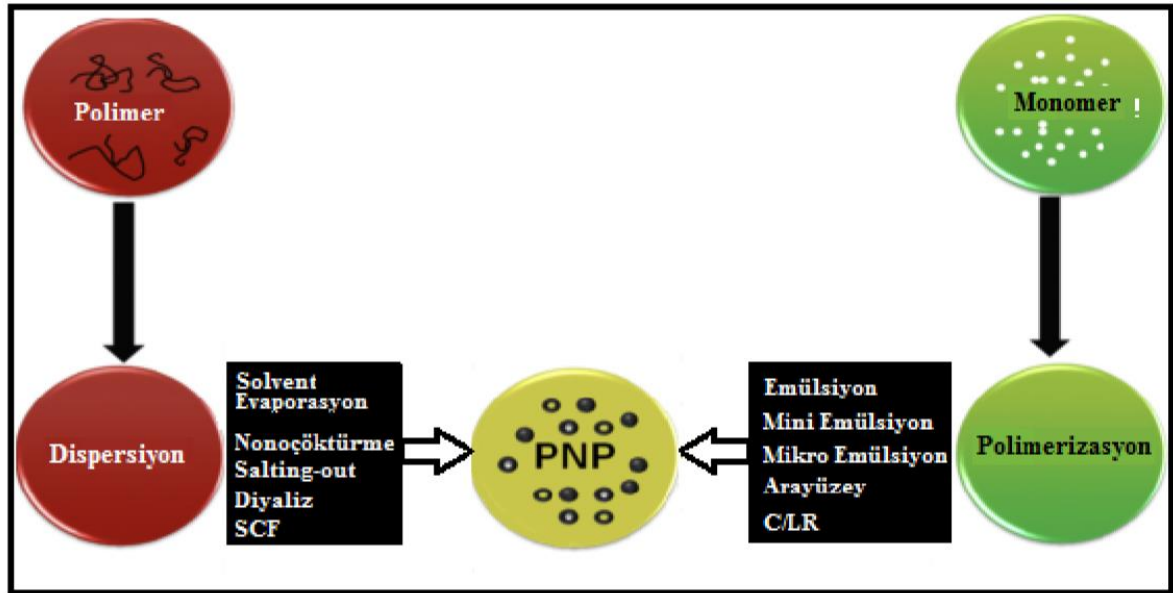
üretilebilmektedir fakat polimerik nanopartiküller, bottom-upv (aşağıdan yukarıya işleme) kimyasal yöntemlerle elde edilmektedirler [77].

2.4.1. Polimerik Nanopartiküllerin Üretim Yöntemleri

Polimer basit bir şekilde tanımlandığında, çok sayıda aynı veya farklı atomik grupların belli bir düzen içerisinde kimyasal bağlarla bağlanmasıyla oluşan yüksek molekül ağırlıklı, uzun zincirli bileşiklerdir. Birçok "mer" veya "monomer" olarak adlandırılan basit kimyasal birimlerin tekrarlanmasıyla oluşur. Birçok çalışma alanı olan polimerleri üretmek için başlıca kullanılan üretim yöntemleri şunlardır:

- Yığın Polimerizasyonu
- Çözelti Polimerizasyonu
- Süspansiyon Polimerizasyonu
- Emülsiyon Polimerizasyonu

Polimerizasyon yöntemi, etkin maddenin çözünürlük özelliğine ve kullanılan polimerin [polivinil alkol gibi] yapısına göre belirlenir. Nanopartiküllerin, önceden sentezlenmiş polimerlerin dispersiyonuna ya da monomerlerin polimerizasyonuna dayalı üretim yöntemleri Şekil 2.12'de gösterilmiştir [73].



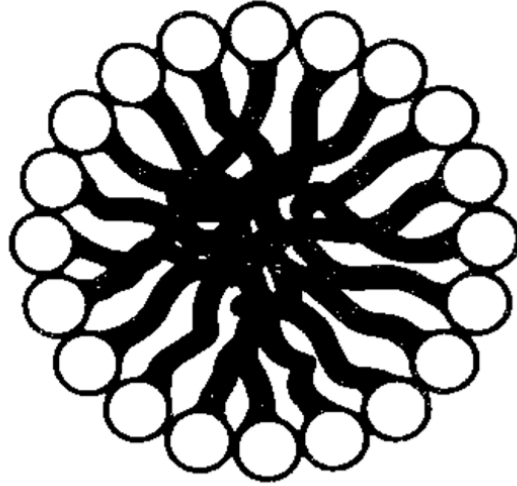
Şekil 2.12. Polimerik nanopartiküllerin bazı polimerizasyon yöntemleri.

Bu çalışmada polimerik nanopartiküllerin üretimi emülsiyon polimerizasyonu yöntemine göre yapılmıştır.

2.4.1.1. Emülsiyon polimerizasyonu

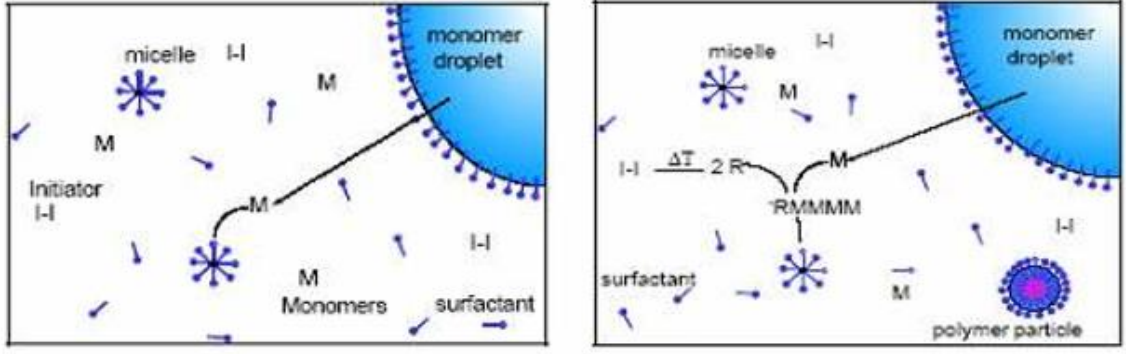
Emülsiyon polimerizasyonu, mikron altı kürelerin üretiminde kullanılan heterojen polimerizasyon tekniğidir ve suda çözünmeyen bir monomerin su içinde emülsiyon halinde dağıtılarak bir başlatıcı yardımıyla polimerleştirildiği yöntemdir. Emülsiyon polimerizasyonu için ana bileşenler; suda çözünmeyen bir monomer, yüzey aktif madde, serbest radikal başlatıcı ve sudur.

Polimerizasyonun gerçekleşmesi için öncelikle yüzey aktif maddelerin varlığında Şekil 2.13.'deki gibi miseller oluşur. Daha sonra sulu ortamda çözünmeyen monomer ve suda çözünen bir başlatıcı bu miseller içerisine difüze olur ve polimerizasyon miseller içerisinde başlatıcının etkisiyle başlar. Polimerizasyon tüm monomerler polimerleşinceye kadar sürer [78].



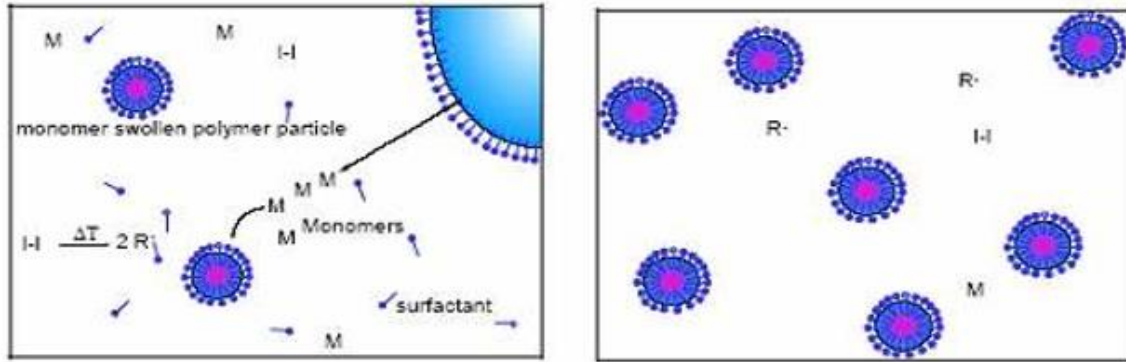
Şekil 2.13. Polimerizasyonun gerçekleşmesi için surfaktan moleküllerinden oluşan miseller.

Genellikle boyutları 0.05-1.5 μm aralığında olan nanopartiküllerin üretiminde bu yöntem kullanılır. Başlatıcı seçimine göre polimerizasyon 0-80 $^{\circ}\text{C}$ gibi geniş bir sıcaklık aralığında gerçekleşebilir ve reaksiyon basamakları kolayca kontrol edilebilir. Reaksiyon ortamı kesintisiz karıştırılır. Yüksek polimerizasyon hızı ile polimerizasyon derecesi artırılıp yüksek molekül ağırlıklı ürünler elde edilebilir. Bu yönleriyle emülsiyon polimerizasyonu süspansiyon, çözelti ve yığın polimerizasyonuna göre daha kolaydır ve önemli avantajlar sağlar [79]. Yine diğer yöntemlere göre ortamın viskozitesi düşüktür ve ürün transferi, ısı transferi ve karıştırma oldukça kolaydır [80].



a. Polimerizasyon başlamadan önce

b. Başlamadan kısa bir süre sonra Polimerizasyonun 1. aşaması



c. Monomer Damlalarının Oluşup Misellerin Kaybolduğu Aşama

d. Monomer Damlalarının Kaybolduğu aşama.



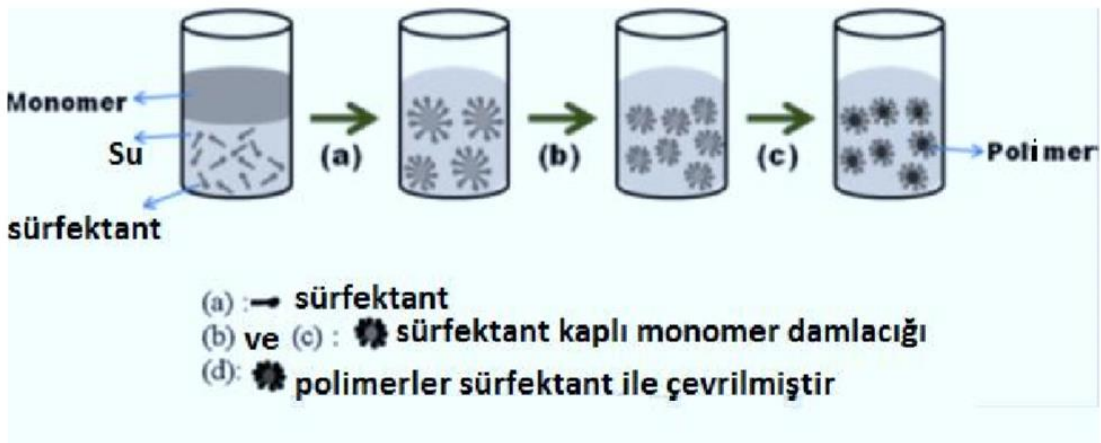
Şekil 2.14. Emülsiyon polimerizasyonunun aşamaları [80].

Emülsiyon polimerizasyonunun, üretilecek olan partiküllerin boyut aralığına göre farklı sentezlenme yöntemleri vardır. Bu yöntemler; makroemülsiyon, miniemülsiyon ve mikroemülsiyon yöntemleridir. Bu emülsiyon yöntemleri arasındaki temel fark polimerizasyon sistemi içerisindeki monomer damlacıklarının büyüklüğüdür.

Makroemülsiyon yönteminde, monomer damlacıklarının boyutu 1-100 μm aralığında olur. Mikroemülsiyon yönteminde, 10-100 nm arasındaki damlacık boyutları oluşur. Miniemülsiyon yönteminde ise 50-500 nm aralığında eş boyutlu polimerik partiküller üretilmektedir.

Miniemülsiyonda emülsiyon polimerizasyonundan farklı olarak, düşük molekül ağırlıklı yardımcı sürfektand ve emülsiyon için homojenizatör gibi cihazlar kullanılır. Çözelti içindeki miseller emülsiyon yapıcı madde ve yardımcı sürfektanın bileşimiyle oluşur. Yardımcı sürfektan olarak genellikle uzun zincirli alkan veya alkoller kullanılmaktadır. Yardımcı sürfektan emülsiyon yapıcı madde ile misel oluşturduktan sonra monomer-su ara yüzeyini düzenleyip monomer damlacıklarının birleşmesini engeller ve ayrıca değişik boyuttaki monomer damlacıklarını kararlı hale getirip damlacıklar arası monomer geçişini de engeller [76].

Miniemülsiyon yönteminde az miktarda yüzey aktif madde kullanılmasına rağmen polimer lateksinde yüzey aktif maddeler kalabilir. Bu durum polimerik nanopartiküllerin özelliklerini değiştirir [76]. Bu istenmeyen durumu engellemek için Chem ve arkadaşları 2001 yılında yayımladıkları bir makalede ortak yüzey aktif madde olarak oldukça hidrofobik olan DMA ya da SMA kullandıklarını belirtmiştir [81].



Şekil 2.15. Miniemülsiyon polimerizasyon şeması.

3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

3.1. Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Kimyasal Malzemeler

N-Metakriloil-(L)-glutamik asit (MAGA) sentezi için L-glutamik asit ve metakriloil klorür, 2-hidroksietil metakrilat (HEMA) ve çapraz bağlayıcı olarak kullanılan etilen glikol dimetakrilat (EGDMA) Sigma (Sigma Chemical Co., ABD) firmasından temin edilmiştir. Monomerler kullanılıncaya kadar buzdolabında 4°C'de muhafaza edilmiştir. Poli(vinil alkol) (PVA; MW: 16.000, 98 % hidroliz edilmiş) Acros (Organics, ABD) firmasından, Sodyum bikarbonat (NaHCO_3 , % 99.7-100.3), sodyum bisülfat (NaHSO_3 , minimum % 99) ve amonyum persülfat (APS, % 98), sodyum didose sülfat (SDS) Sigma (Sigma Chemical Co., ABD)'dan ve Fe(III) iyonlarının kaynağı olarak kullanılan $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ Merck (MERCK Co., Darmstadt, Almanya) firmasından temin edilmiştir. Analitik saflıkta kullanılan diğer kimyasal maddeler ise Merck (Darmstadt, Almanya) firmasından temin edilmiştir. Deneylerde kullanılan su, ters ozmoz sistemine sahip Barnstead (Dubuque, IA) ROPure LP® kullanılarak saflaştırılmıştır. Elde edilen deiyonize su 18.0 MΩ/cm iletkenlikindedir. Deneylerde kullanılan cam malzemeler bir gece boyunca 3.0 M nitrik asitte bekletilmiş ve saf sudan geçirilmiştir.

3.2. Deneysel Çalışmalar

Deneysel çalışmalar 6 ana grup altında toplanmıştır.

- N-metakriloil-(L)-glutamik asit (MAGA) monomerinin sentezi
- MAGA-Fe(III) iyon kompleksinin hazırlanması
- Fe(III) baskılanmış PHEMAGA nanopartiküllerin hazırlanışı
- Polimerik nanopartiküllerin karakterizasyonu
- Sulu çözeltilerden Fe(III) iyonlarının adsorpsiyonu
- Fe(III) iyonları baskılanmış PHEMAGA nanopartiküllerin Fe(III) uzaklaştırma kapasitesinin belirlenmesi.

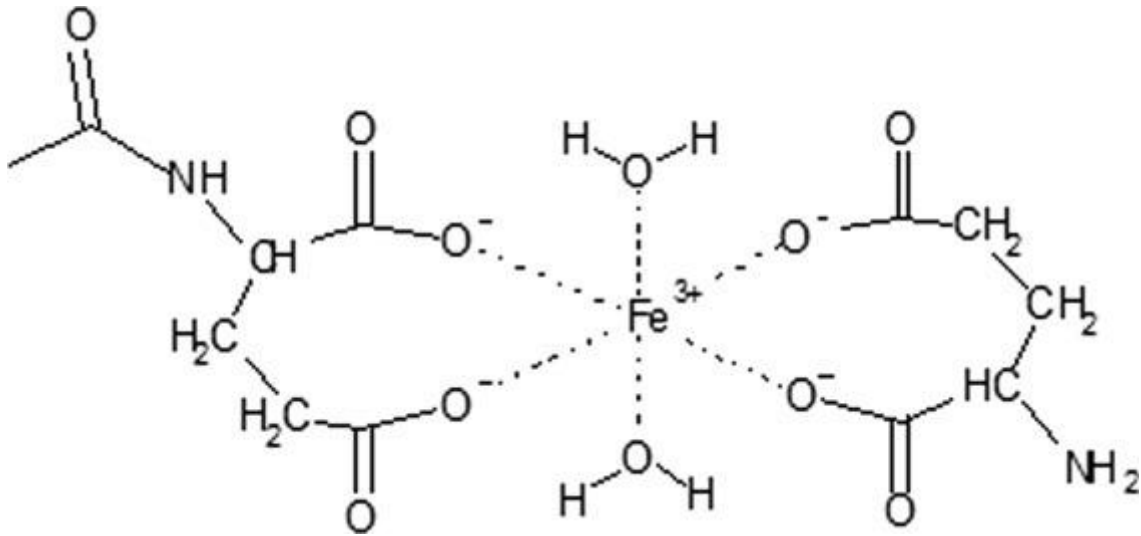
3.2.1. N-Metakriloil-(L)-Glutamik Asit (MAGA) Fonksiyonel Monomer Sentezi

Bu çalışmada Fe(III) iyonları ile etkileştirmek için fonksiyonel monomer olarak N-metakriloil-(L)-glutamik asitin (MAGA) seçilmiştir. MAGA fonksiyonel monomerinin sentezlenme prosedürü ve karakterizasyonu literatürde detaylı olarak rapor edilmiştir [82]. MAGA monomerinin sentezlenme prosedürü kısaca şu şekildedir; 5.0 g L-glutamik asit metil ester ve 0.2 g hidrokinon 100 mL diklorometanda

çözülüp elde edilen çözeltinin sıcaklığı 0°C'ye düşürülmüştür. Soğutulmuş çözeltiye 13.0 g trietilamin ve azot atmosferinde 4.0 mL metakroil klorür yavaş bir şekilde ilave edilmiştir. Çözelti 2 saat boyunca oda sıcaklığında manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Bu işlemler sonunda reaksiyona girmemiş metakroil klorür %10'luk NaOH çözeltisi ile ekstrakte edilmiştir. Sulu faz döner buharlaştırıcıda buharlaştırıldıktan sonra geriye kalan kısım (MAGA) etanolde çözülmüştür [83].

3.2.2. MAGA-Fe(III) İyon Kompleksi

MAGA-Fe(III) iyon kompleksini hazırlamak için, 1.0 mmol katı N-metakriloli- (L) - glutamik asit (MAGA) yavaş yavaş 15 mL etanol-su karışımına (50/50 v/v) ilave edilmiş ve sonrasında karışıma 1.0 mmol demir nitrat ($\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$) yavaşça eklenmiştir. Oda sıcaklığında 3 saat kesintisiz karıştırılmıştır. Daha sonra, oluşan metal-monomer kompleksi süzülmüş, % 99 etanol (250 mL) ile yıkanmış ve 24 saat 50 °C'de bir vakumlu fırın içinde kurutulmuştur (basınç: 100 mmHg) [84].



Şekil 3.1. MAGA-Fe(III) iyon kompleksinin moleküler yapısı.

3.2.3. Fe(III) İyonları Baskılanmış PHEMAGA Nanopartiküllerin Sentezi

Fe(III) baskılanmış nanopartiküllerin sentezlenmesi miniemülsiyon polimerizasyon yöntemiyle yapılmıştır. Sentez faz I, faz II ve organik faz olarak adlandırılan faz III aşamalarıyla gerçekleştirilmiştir.

Faz I aşaması; 0.187 gr PVA, 28.3 mg SDS ve 23.4 mg NaHCO_3 'ün 10 mL deiyonize suda çözünmesiyle oluşturulmuştur.

Faz II aşaması; 0.1 g PVA, 0.1 g SDS 150 mL deiyonize suda çözünmesiyle hazırlanmıştır.

Son aşama olan ve organik faz olarak da adlandırılan faz III ise 0.4 mL HEMA, ve çapraz bağlayıcı olarak kullandığımız 2.1 mL EGDMA karıştırılarak oluşturulmuştur.

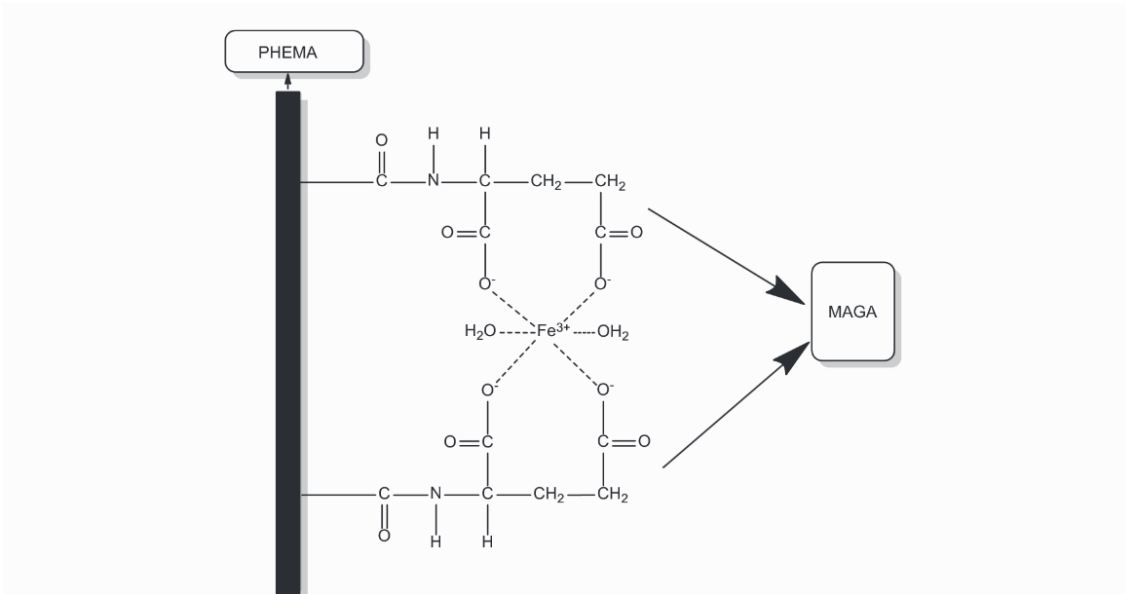
Öncesinde 1:1 (mmol/mmol) oranında hazırlanmış olan MAGA-Fe(III) kompleksi ve faz I organik faza eklenerek 1000-5000 rpm karıştırma hızında 10-15 dk homonejizatörde karıştırılmıştır. Bu oluşan karışım iki boyunlu cam balondaki faz II'ye aktarılarak 500 rpm hızında sıcaklık 40 °C'ye ulaşınca kadar ısıtılmıştır. Son olarak da 115 mg NaHSO₃ ve 125 mg APS başlatıcı çifti reaksiyon ortamına eklenerek 500 rpm sabit hızda ve 40 °C sabit sıcaklıkta 24 saat polimerizasyonun gerçekleşmesi sağlanmıştır.

Polimerizasyon sisteminin soğutulmasından sonra sentezlenen nanopartiküller 8000 rpm hızda santrifüjlenip çöktürüldükten sonra çökmemiş olan kısım ortandan alınmıştır. Alınan kısım 14.500 rpm hızında 45 dk süre ile etanol-su (75% v/v) karışımında reaksiyona girmemiş kimyasallar uzaklaştırılıncaya kadar yıkanmıştır.

Fe(III) iyonlarını üretilen nanopartiküllerden uzaklaştırmak için 0.1 M EDTA çözeltisi kullanılmıştır. Remove çözeltisinden alınan örnekler, AAS cihazında kalıp molekülün ne kadar uzaklaştığını öğrenmek amacıyla analiz edilmiştir. Yıkama ve Fe(III) iyonlarının uzaklaştırılmasından sonra elde edilen nanopartiküller liyofilize cihazında kurutulduktan sonra oda koşullarında saklanmıştır. Ayrıca Fe(III) iyonları baskılanmamış PHEMAGA nanopartiküllerinin hazırlanmasında da aynı prosedür Fe(III) iyonları kullanılmadan uygulanmıştır.



Şekil 3.2. Fe(III) iyonları baskılanmış PHEMAGA nanopartiküllerin hazırlanmasında kullanılan polimerizasyon sistemi.



Şekil 3.3. Fe(III) iyonları baskılanmış PHEMAGA nanopartikülünün moleküler yapısı.

3.2.4. Fe(III) İyonları Baskılanmış PHEMAGA Nanopartiküllerin Karakterizasyon Çalışmaları

3.2.4.1. Zetasizer ile Boyut Analizi

Sentezlenen Fe(III) iyonları baskılanmış PHEMAGA nanopartiküllerinin boyut analizi, partikül içerisinden geçen kırmızı, mavi lazer ışığının saçılma açısıyla partikülün boyutunu belirleyen Londra/İngiltere üretimli Nano Zetasizer (NanoS, Malvern Instruments) cihazı ile yapılmıştır.

Cihazın ölçüm hücresine 1 mL yıkanmış süspanse haldeki Fe(III) iyonları baskılanmış nanopartikül enjekte edilerek ölçüm alınmış ve elde edilen sonuçlar değerlendirilmiştir.

3.2.4.2. Yüzey Alanı Analizi

Sentezlenen nanopartiküllerin yüzey alanı, HÜNİTEK Uygulama ve Araştırma Merkezinde, malzeme yüzey özelliklerinden yüzey alanı ve gözeneklilik (mikroporöz < 2 nm ; mezoporöz 2-50 nm ; makrogözenek > 50 nm) hakkında kantitatif olarak bilgi veren Micromeritics marka Tristar II model BET cihaz ile analiz edilmiştir.

Ölçüm p/Po 0 ile 1 arasında 20 noktada adsorpsiyon-desorpsiyon aşınarak yapılmıştır. Örnek, işlem öncesinde 150 derecede 6 saat boyunca degasing işlemine tabi tutulmuştur ve adsorpsiyon-desorpsiyon sıcaklıkları sıvı azot sıcaklığı olan -196 derecede gerçekleştirilmiştir.

3.2.4.3. FTIR ile Yapı Analizi

Fe(III) iyonları baskılanmış ve baskılanmamış PHEMAGA nanopartiküllerinin yapısı Shimadzu/Japonya üretimli FTIR 8000 Series cihazı ile analiz edilmiştir. FTIR spektrumlarını elde etmek amacıyla, 2 mg sentezlenmiş olan Fe(III) iyonları baskılanmış ve baskılanmamış nanopartikül örnekleri ayrı ayrı 98 mg KBR ile karıştırılıp havanda dövüldükten sonra 600 kg/cm² basınçta ince ve homojen bir pelet haline getirilmiştir. Hazırlanan homojen peletlerin 800-4000 cm⁻¹ dalga boyu aralığında spektrumu alınmıştır.

3.2.4.4. EDX Analizi

EDX analizi ile yapıya katılan oksijen, karbon ve demir elementlerinin miktarı belirlenmeye çalışılmıştır. Analiz Fe(III) iyonları baskılanmış ve baskılanmamış PHEMAGA nanopartikül örnekleri üzerinde taramalı elektron mikroskobu (SEM) cihazının mikroskobu üzerindeki EDX dedektörü (Carl Zeiss AG - EVO®50) ile

yapılmıştır. Sentezlenen nanopartiküllerin yüzeyi Sciences marka EMS550X model elektron mikroskobu kullanılarak altınla kaplandıktan sonra elementel analizi yapılmıştır. C,O ve Fe elementlerinin oranı tespit edilmiştir.

3.2.4.5. SEM ile Yüzey Analizi

Fe(III) iyonları baskılanmış PHEMAGA nanopartiküllerin yüzey morfolojisi ve boyutları Japonya üretimli Jeol Ltd.,JSM 5600 marka SEM cihazı ile analiz edilmiştir. Daha önce liyofilizatör cihazı içerisinde -55 °C'de 24 saat boyunca vakum altında kurutulan nanopartiküllerin yüzeyi altın tabakasıyla kaplanarak ölçüme hazır hale getirilmiştir. Numunelerin yüzeyi taranarak yüzey morfolojisi ve boyut analizleri yapılmıştır.

3.2.5. Sulu Çözeltilerde Fe(III) İyonlarının Adsorpsiyonu

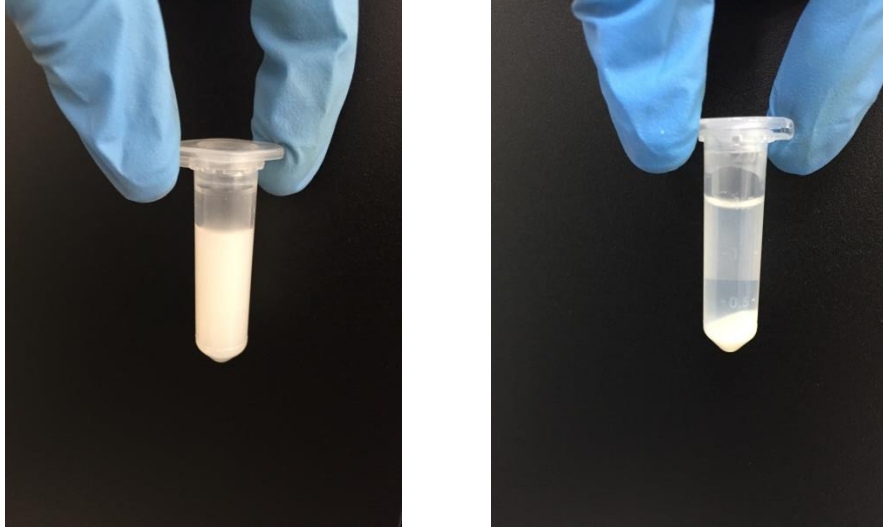
Miniemülsiyon yöntemi ile sentezlenmiş olan Fe(III) iyonları baskılanmış PHEMAGA nanopartiküllerin adsorpsiyonu farklı pH ortamlarında, başlangıç derişiminde, sıcaklık koşullarında ve etkileşim süresinde gerçekleştirilerek bağlanma koşulları incelenmiştir. Adsorpsiyon kapasitesine pH etkisi pH 1.25-3 aralığında asetat tamponuyla, başlangıç derişiminin etkisi 5-200 mg/L aralığında, sıcaklığın etkisi 25-45 °C aralığında incelenmiştir.

Adsorpsiyon çalışmalarında kullanılan nanopartiküllerin miktarını belirlemek için öncelikle yıkanmış ve yapıdan Fe(III) iyonları uzaklaştırılmış nanopartiküller liyofilizatör cihazında kurutulmuştur. Sonrasında kuru polimerler tartılarak deneylerde kullanılacak nanopartikül miktarı belirlenmiştir

Deneysel çalışmalarda Fe(III) iyononlarını içeren 500 mg/L derişiminde 50 mL stok çözelti hazırlanmıştır ve istenilen derişimlere stok çözelti seyreltilerek geçilmiştir.

Adsorpsiyon çözeltilerinin hazırlanmasında kullanılan pH 2.5 tampon çözelti 0.1 M glisin-NaCl çözeltisi ve 0.1 M HCl asit ile hazırlanmıştır.

Nanopartiküller adsorpsiyon ortamından manyetik ayrıştırıcı cihazı (santrifüj) kullanılarak ayrılmıştır. Adsorpsiyon çalışmalarında 50 mg/L derişimde 1 mL'lik çözeltiler kullanılmıştır. Ependorf tüplerinde süspanse hale getirilen nanopartiküller santrifüje yerleştirilmiş ve 14.500 rpm de 45 dk manyetik alan etkisinde kalarak Şekil 3.4 'deki gibi çöktürülüp ortamdaki ayrılmıştır.



Şekil 3.4. nanopartiküllerin manyetik alanda adsorpsiyon çözeltisinden ayrılması.

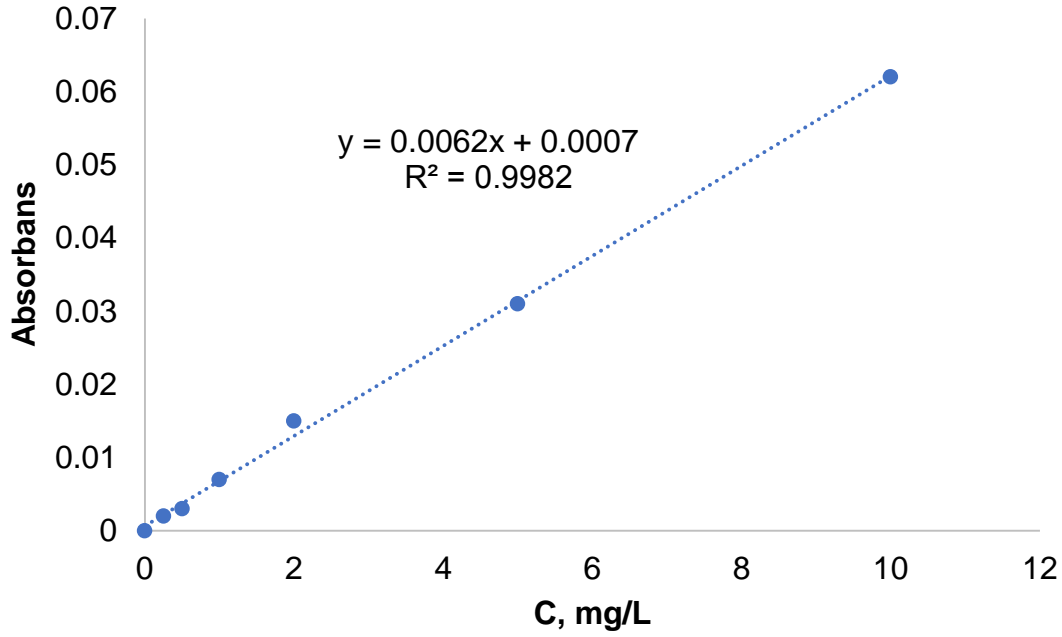
Fe(III) iyonları içeren sulu çözeltilerin, Fe(III) iyonları baskılanmış PHEMAGA nanopartikülleri ile etkileşiminden önceki ve sonraki konsantrasyon değerleri ABD üretimli Perkin-Elmer Analyst 800 marka alevli atomik absorpsiyon spektrometre cihazı (AAS) ile belirlenmiş ve bu değerler kullanılarak nanopartiküllere adsorplanan Fe(III) iyonları adsorpsiyon miktarı hesaplanmıştır.

Adsorpsiyon miktarını hesaplamak için;

$$Q = [(C_i - C_f) \times V] / m \quad (3.1)$$

Eşitlik (3.1) kullanılmıştır. Q, nanopartiküllere adsorplanan Fe(III) iyonlarının adsorpsiyon miktarı (mg/g); C_i , başlangıç Fe(III) iyon derişimi (mg/L); C_f , adsorpsiyon sonrası Fe(III) iyon derişimi (mg/L); V kullanılan adsorpsiyon çözeltisi hacmi (ml); m adsorpsiyon çalışmalrında kullanılan kuru Fe(III) iyonları baskılı nanopartikül miktarı (g) şeklinde ifade edilir.

Adsorpsiyon çalışmalrındaki adsorpsiyon değerlerini belirlemek için Şekil 3.5.'deki kalibrasyon değerleri kullanılmıştır. Kalibrasyon değerleri için 0.5-50 mg/L konsantrasyon aralığındaki standart çözeltilerle oluşturulmuştur.



Şekil 3.5. Fe(III) iyonlarına ait kalibrasyon grafiği.

3.2.6. Seçicilik Çalışmaları

Fe(III) baskılanmış ve baskılanmamış nanopartiküllerin Zn(II), Cr(III), Fe(III) iyonları ile yarışmalı adsorpsiyon deneyleri yapılmıştır.

Zn(II) (88 pm) , Cr(III) (62 pm) iyon çaplarının Fe(III) (65 pm) iyon çapına yakın olması nedeniyle seçilmiştir. Nanopartiküller Zn(II), Cr(III), Fe(III) iyonlarını içeren 50 mg/L derişimdeki çözeltilerle 2 saat boyunca etkileştirilmiştir ve adsorpsiyon sonuçları AAS cihazı ile tayin edilmiştir.

Zn(II) ve Cr(III) iyonlarının, Fe(III) iyonlarına göre dağılma ve seçicilik kat sayıları eşitlik 3.2'ye göre hesaplanmıştır.

$$K_d = [(C_i - C_f)/C_f] \times V/m \quad (3.2)$$

Belirtilen eşitlikte; K_d dağılma katsayısını (mL/g); C_i başlangıç iyon derişimi (mg/L); C_f sonuç iyon derişimini (mg/L), V kullanılan çözeltili hacmini (mL) ve m kullanılan nanopartikülün ağırlığını (g) ifade etmektedir.

Yarışmacı iyonlar varlığında Fe(III) iyonunun bağlanması için seçicilik katsayısı eşitlik 3.3'e göre hesaplanmıştır.

$$K = K_{\text{kalıp metal iyonu}} / K_{\text{yarışmacı iyon}} \quad (3.3)$$

Baskılamanın iyon seçiciliğine etkisi hakkında yorum yapabilmek için Fe(III) iyonları baskılanmamış nanopartiküllerin seçicilik kat sayısı (k_{kontrol}) kullanılarak bağıl seçicilik kat sayısı (k') eşitlik 3.4 ile hesaplanmıştır.

$$k' = k_{\text{baskılanmış}} / k_{\text{kontrol}} \quad (3.4)$$

3.2.7. Yapay Mide Öz Suyunda Fe(III) İyonlarının Adsorpsiyonu

Bu çalışmada, Fe(III) baskılanmış nanopartiküller sayesinde mideden demir iyonlarını uzaklaştırmak amaçlandığı için çalışmanın son aşamasında pepsinsiz yapay mide öz suyu hazırlanarak Fe(III) iyonlarının adsorpsiyonu incelenmiş ve uzaklaştırma oranı hesaplanmıştır.

Yapay mide öz suyu; %0.2 (w/v) NaCl, %0.7 HCl ve %0.32 (w/v) pepsin enzimi içerir. pH değeri de yaklaşık 1.2'dir [85]. Yapay mide öz suyu ticari olarak bulunabildiği gibi, laboratuvar ortamında da hazırlanabilir. Yapay mide öz suyu Pepsin enzimi olmadan da hazırlanabilir ve buna pepsinsiz yapay mide öz suyu denir.

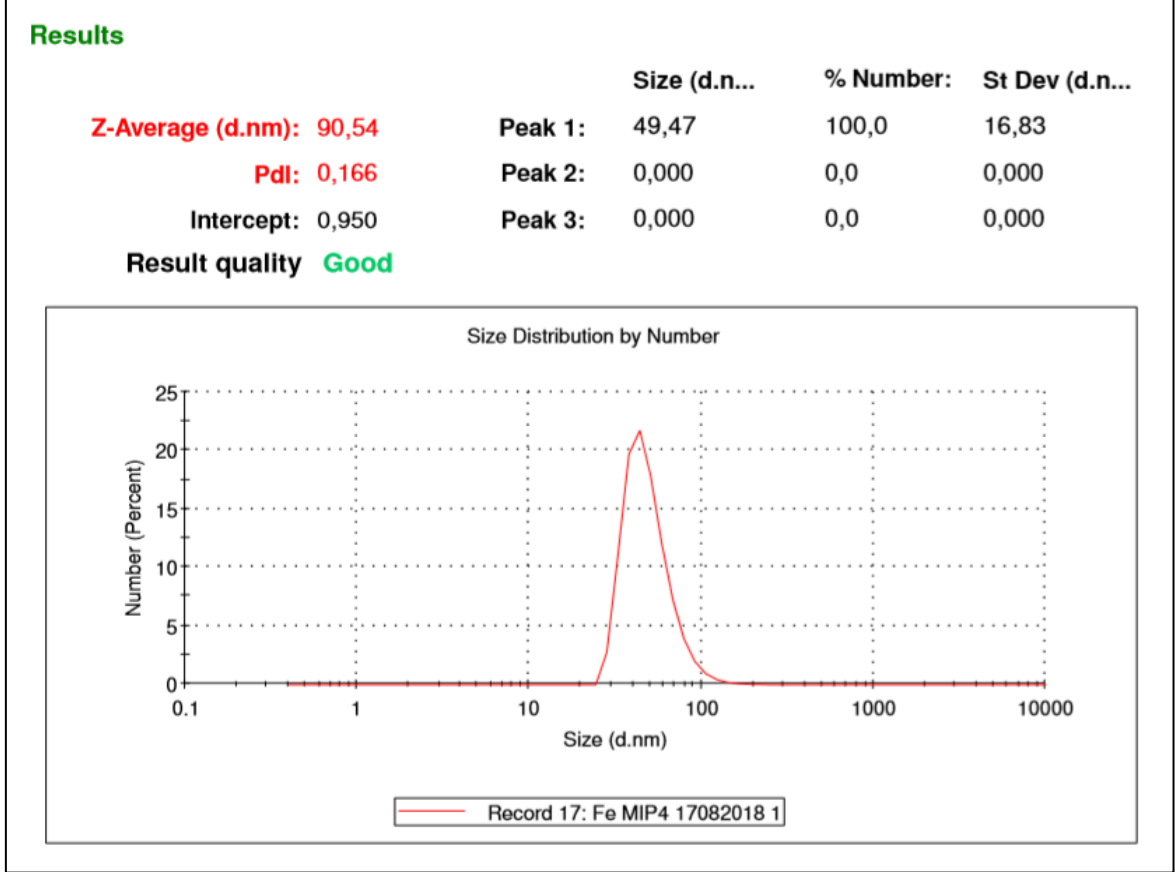
Yapay mide öz suyu hazırlama prosedürü şu şekildedir: 0.2045 g sodyum klorür suda çözüldükten sonra 0.7 mL %37'lik hidroklorük asit eklenir ve 100 mL'ye tamamlanır.

4. DENEYSEL SONUÇLAR VE DEĞERLENDİRİLMESİ

4.1. Karakterizasyon Çalışmaları

4.1.1. Zetasizer ile Boyut Analizi

Sentezlenmiş olan Fe(III) iyonları baskılanmış PHEMAGA nanopartiküllerin ortalama boyutu 90.50 nm ve polidispersitesi 0.950 olarak bulunmuştur. Boyut dağılımına ait grafik ve bu grafiğe ait veriler şekil 4.1.'de gösterilmektedir.



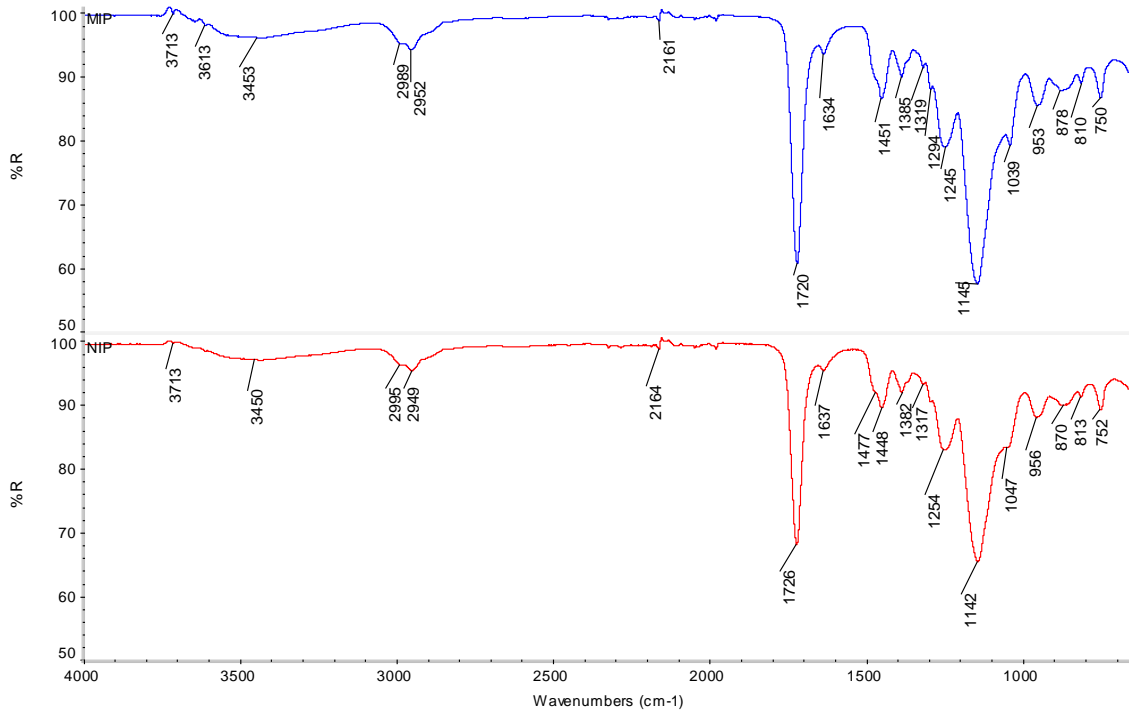
Şekil 4.1. Fe(III) iyonları baskılanmış PHEMAGA nanopartiküllerin Zetasizer boyut analizi.

4.1.2. BET ile Yüzey Alanı Analizi

Sentezlenen Fe(III) iyonları baskılanmış ve baskılanmamış PHEMGA nanopartiküllerinin yüzey alanları BET yöntemiyle analiz edilmiştir. Fe(III) baskılanmış nanopartiküllerin $120.71 \text{ m}^2/\text{g}$, Fe(III) iyonları baskılanmamış nanopartiküllerin ise $92.11 \text{ m}^2/\text{g}$ olduğu bulunmuştur. Baskılamanın yüzey alanının artmasına sebep olduğu görülmektedir.

4.1.3. FTIR ile Yapı Analizi

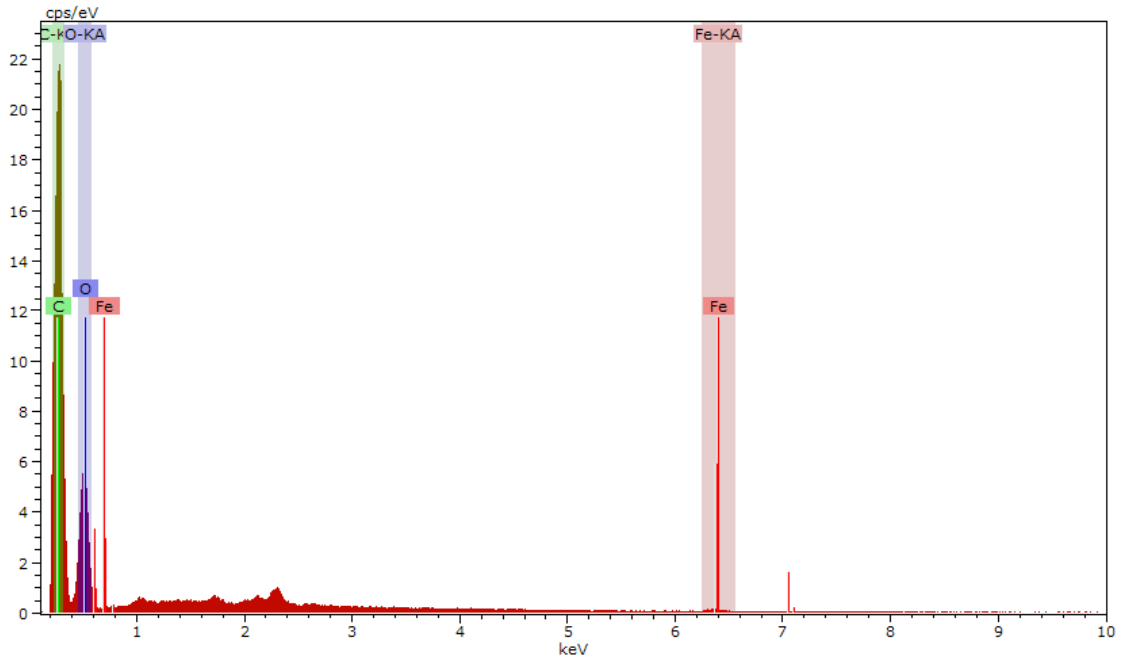
Fe(III) iyonları baskılanmış ve baskılanmamış PHEMAGA nanopartiküllerin yıkama ve kurutma işlemleri sonrası 800-4000 cm^{-1} dalga boyu aralığında çekilmiş FTIR spektrumları Şekil 4.2.'de verilmiştir. 3300 cm^{-1} civarlarında $-\text{OH}$ gerilme bandını, 2940 cm^{-1} CH_3 gerilme bandını, 1725 cm^{-1} civarlarında gözlenen pik ise karbonil gerilme bandını, 1638 cm^{-1} amid gerilme bandını, 1038 cm^{-1} C-O gerilme bandını göstermektedir. Polimerik nanopartiküllere ait FTIR spektrumları incelendiğinde hem HEMA'ya hem de fonksiyonel monomer olan MAGA'ya ait karakteristik bantlar gözlenmiştir.



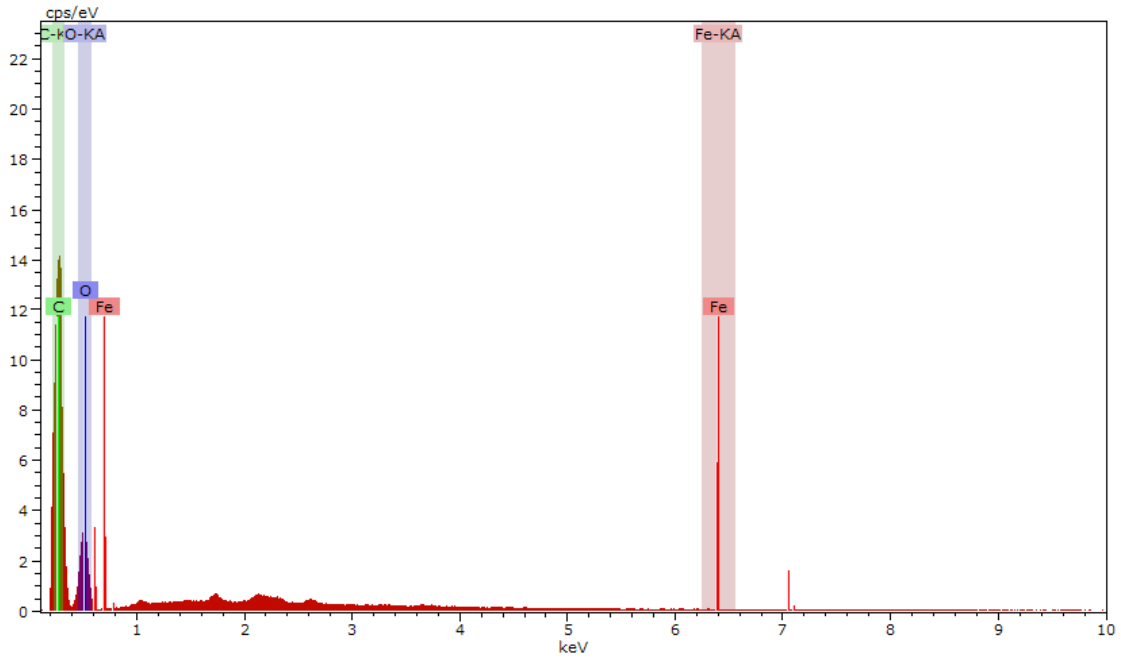
Şekil 4.2. Fe(III) iyonları baskılanmamış ve baskılanmamış PHEMAGA nanopartiküllerin FTIR spektrumları.

4.1.4. EDX Analiz Çalışmaları

Şekil 4.3.'deki EDX spektrumundan görüldüğü gibi manyetik nanopartiküllerin yapısında %58.68 karbon, %41.26 oksijen, %0.05 demir bulunmaktadır. Sonuç olarak 100 gr polimerde 0.05 gr demir bulunmaktadır. Fe(III) iyonları baskılanmamış nanopartiküllerin yapısında ise %85.11 karbon, %14.88 oksijen bulunmaktadır ve demir elementinin yokluğu Şekil 4.4'de açıkça görülmektedir.



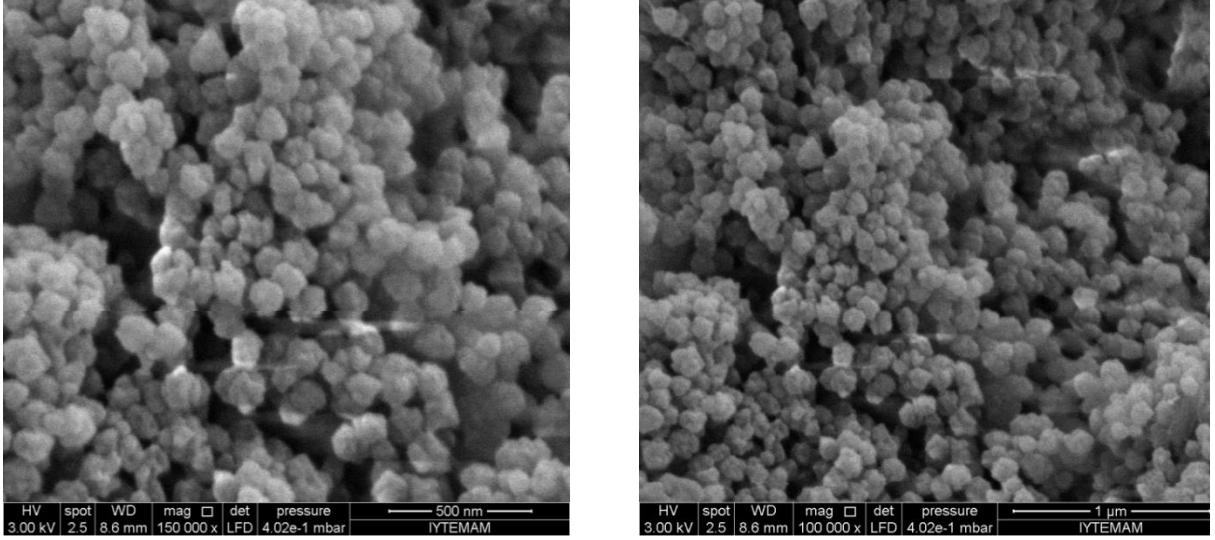
Şekil 4.3. Fe(III) iyonları baskılanmış PHEMAGA nanopartiküllerin elementel analiz spektrumları.



Şekil 4.4. Fe(III) iyonları baskılanmamış PHEMAGA nanopartiküllerin elementel analiz spektrumları.

4.1.5. SEM ile Yüzey Morfolojisinin İncelenmesi

Sentezlenmiş olan nanopartiküllerin yüzey görüntüleri Şekil 4.5.'de görülmektedir. SEM görüntüleri, sentezlenen nanopartiküllerin eş boyutlu ve küresel olduğunu aynı zamanda kürelerin ortalama boyutlarının 100.0 nm olduğunu göstermektedir.

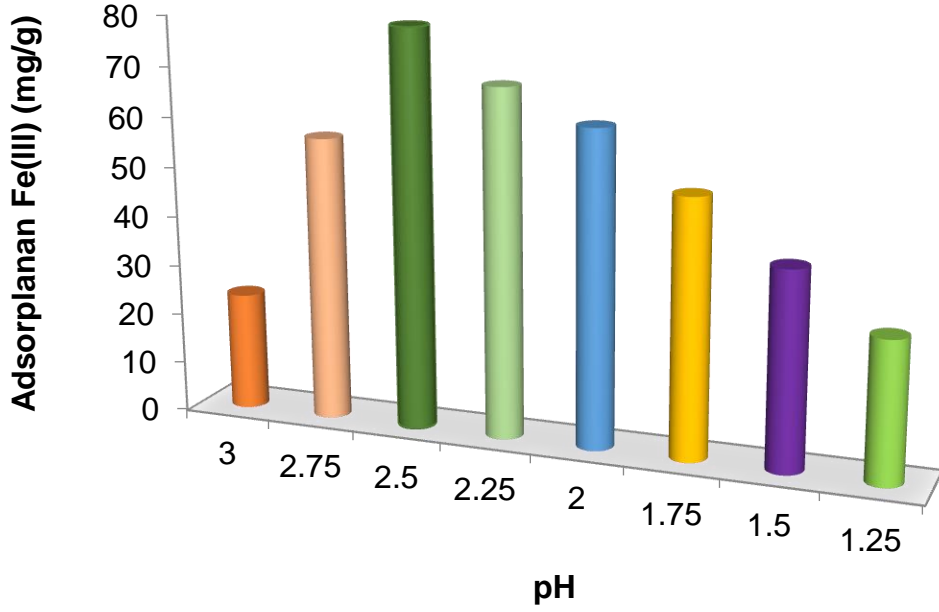


Şekil 4.5. Fe(III) iyonları baskılanmış nanopartiküllerin SEM görüntüleri.

4.2. Sulu Çözeltilerde Fe(III) İyonlarının Adsorpsiyonu

4.2.1. pH'ın Fe(III) İyonlarının Adsorpsiyonuna Etkisi

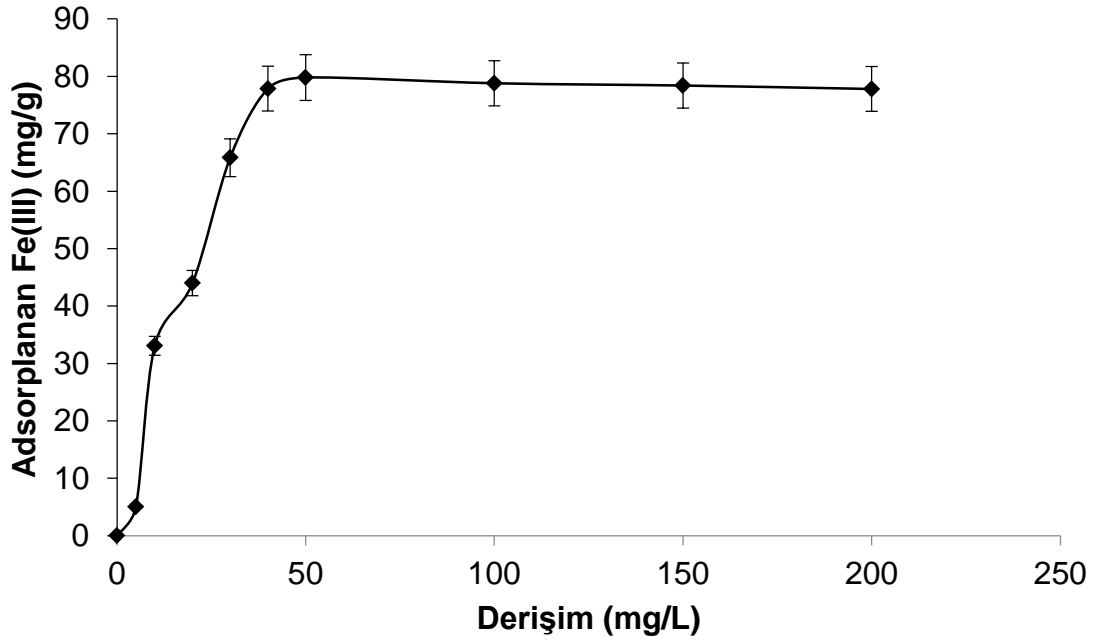
Fe(III) baskılanmış PHEMAGA nanopartiküllerinin adsorpsiyonuna pH'nın etkisi, midenin pH değeri dikkate alınarak pH 1.25-3.00 aralığında incelenmiştir. Şekil 4.6'da görüldüğü gibi en yüksek demir adsorpsiyon değeri pH 2.5'de gözlenmiştir ve bundan sonraki adsorpsiyon çalışmaları bu pH değerinde yapılmıştır. pH taramasında istenilen pH değerleri, 0.1 M HCl, 0.1 M NaCl-glisin çözeltisi kullanılarak ayarlanmıştır.



Şekil 4.6. Fe(III) iyonlarının adsorpsiyonuna pH etkisi. (Nanopartikül miktarı:0.5 g (kuru ağırlık), Çözelti derişimi: 50 mg/L, Adsorpsiyon süresi: 2 saat, Sıcaklık: 25°C)

4.2.2. Başlangıç Derişiminin Fe(III) İyonlarının Adsorpsiyonuna Etkisi

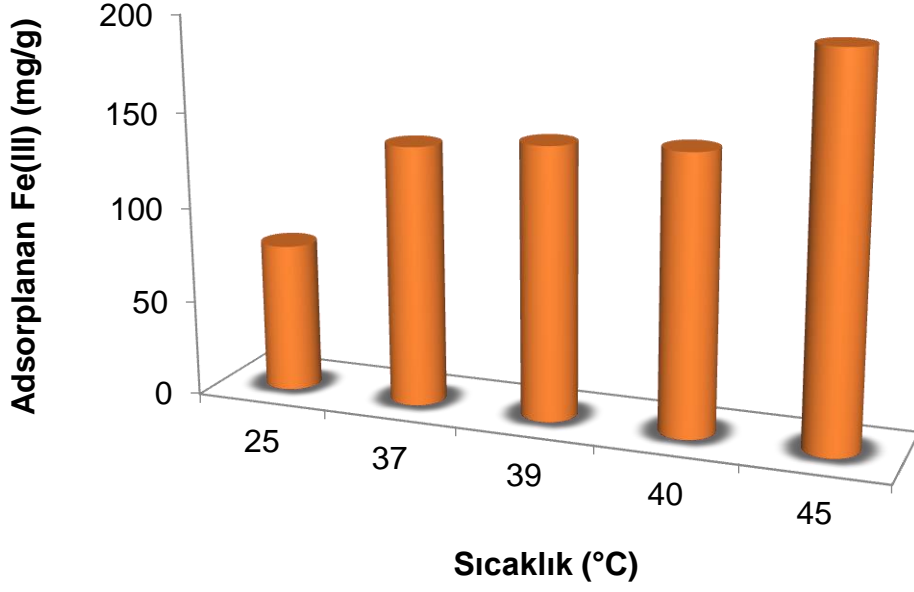
Fe(III) iyonları baskılanmış PHEMAGA nanopartiküllerin adsorpsiyon kapasitesini belirlemek için 5-200 mg/L derişim aralığında çalışılmıştır. Sonuçlar Şekil 4.7.'de verilmiştir. Derişim artıkça adsorpsiyon kapasitesinin önce arttığı sonra sabit kaldığı görülmektedir. Bunun sebebi yüksek Fe(III) iyonları derişiminde, Fe(III) iyonları çözeltisi ile nanopartikül arasındaki derişim farkının artması ve yüksek sürücü kuvvetin oluşmasıdır. Adsorpsiyon kapasitesi Fe(III) iyon derişiminin artmasıyla hızlı bir şekilde 65.84 mg/g değerine ulaşmış ve nanopartikül üzerindeki demir iyonlarının bağlanabileceği spesifik bölgelerin doygunluğa ulaşmasıyla 78.48 mg/g değerlerinde adsorpsiyon kapasitesi bulunmuştur. Maximum demir derişimi ise 50 mg/L olarak kabul edilerek sonraki adsorpsiyon çalışmaları bu derişimde yapılmıştır.



Şekil 4.7. Fe(III) iyonlarının adsorpsiyonuna başlangıç derişiminin etkisi.
(Nanopartikül miktarı: 0.5 g (kuru ağırlık), pH:2.5, Adsorpsiyon süresi: 2 saat,
Sıcaklık: 25 °C)

4.2.3. Sıcaklığın Fe(III) İyonlarının Adsorpsiyonuna Etkisi

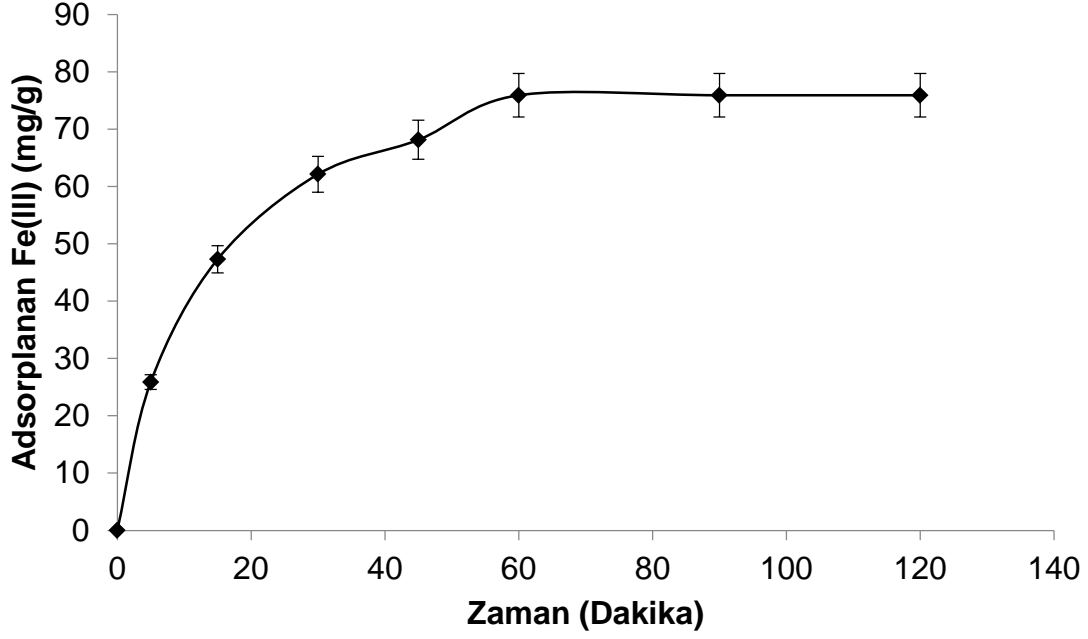
Fe(III) iyonları baskılanmış PHEMAGA nanopartiküllerin adsorpsiyonuna sıcaklığın etkisi vücut sıcaklığı baz alınarak 25-45 °C aralığında incelenmiştir. Şekil 4.8'de görüldüğü gibi sıcaklık arttıkça nanopartiküllerin adsorpsiyon kapasitesinde de artış gözlenmiş ve bizim için önemli olan 37 °C'de ki adsorpsiyon değeri 136.20 mg/g olarak belirlenmiştir. Oda sıcaklığındaki adsorpsiyon değerinin 78,00 mg/g olmasına rağmen artan sıcaklık adsorbent ile demir iyonları arasındaki etkileşimi artırarak demir adsorpsiyonunu da artırmıştır ve belirlenen aralıklardaki maksimum adsorpsiyon değeri 45 °C'de 198.66 mg/g olarak gözlenmiştir.



Şekil 4.8. Fe(III) iyonlarının adsorpsiyonuna sıcaklığın etkisi. (Nanopartikül miktarı: 0.5 g (kuru ağırlık), pH:2.5, Adsorpsiyon derişimi: 50 mg/L Adsorpsiyon süresi: 2 saat)

4.2.4. Adsorpsiyon Zamanı

Fe(III) iyonları baskılanmış PHEMAGA nanopartiküllerin, Fe(III) iyonları ile etkileşiminin zamana bağlı değişimini gözlemlemek için 0-120 dakika aralığı seçilmiştir. Nanoboyutlara sahip nanopartiküllerin yüksek yüzey alanlarına ve demir iyonları için spesifik boşluklara sahip olmaları nedeniyle hızlı bir şekilde yüzeyde adsorpsiyon gerçekleşmiştir. İlk 15 dakikada Fe(III) iyonlarının 47.30 mg/g, 30 dakikada 62.12 mg/g değerinde yüzeye adsorbe olduğu gözlemlenmiş ve 60 dakikada adsorpsiyon kapasitesi, 75.90 mg/g adsorpsiyon değerinde doygunluğa ulaşmıştır.



Şekil 4.9. Fe(III) iyonlarının adsorpsiyon zamanı. (Nanopartikül miktarı: 0.5 g (kuru ağırlık), pH:2.5, Adsorpsiyon derişimi: 50 mg/L Sıcaklık: 25 °C)

4.2.5. Adsorpsiyon İzotermi

Adsorpsiyon izotermi çözültide bulunan iyonlar ile yüzeye adsorplanan iyonlar arasındaki denge durumunu açıklar yani hedef molekül ya da iyonlar ile adsorbent arasındaki etkileşimi açıklar [86]. Araştırmacılar tarafından birçok izoterm denklemleri ortaya atılmasına rağmen en çok kullanılan adsorpsiyon izotermi Langmuir ve Freundlich adsorpsiyon izotermidir.

Bu çalışmada da Fe(III) baskılanmış nanopartiküllerin çözültide bulunan Fe(III) iyonları ile etkileşimi Langmuir ve Freundlich adsorpsiyon modelleri ile karakterize edilmiştir.

Langmuir adsorpsiyon izotermine göre moleküllerin tek bir tabaka olacak şekilde destek malzemesine bağlanır ve bağlanma bölgeleri eş enerjiye sahip homojen bölgelerdir. Bu bölgelere adsorplanan moleküllerin komşu moleküllerle etkileşimi ise ihmal edilmektedir [87].

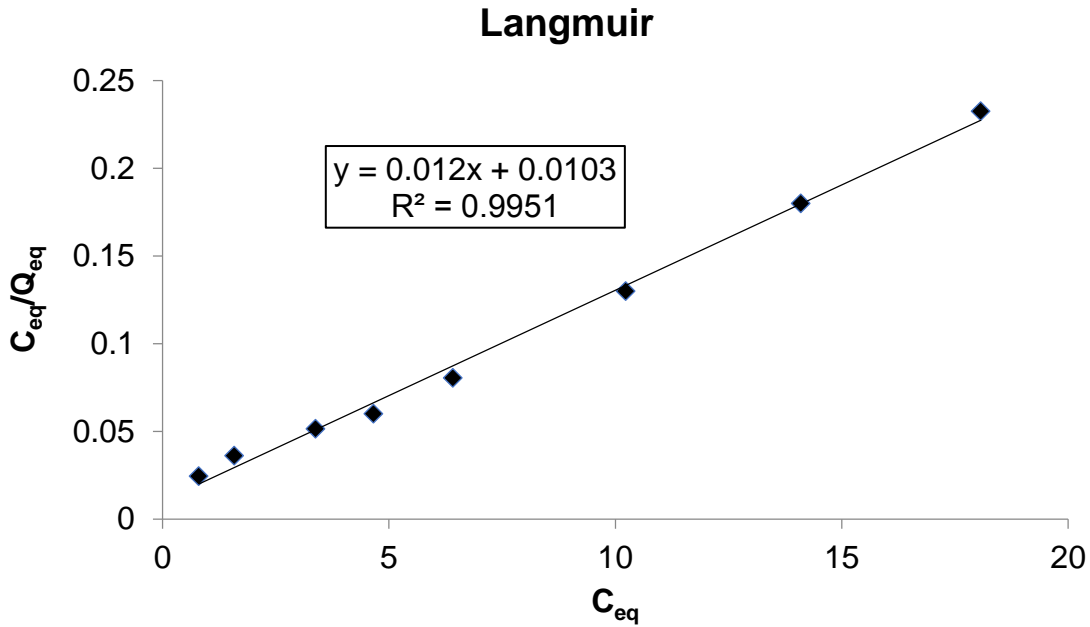
Langmuir adsorpsiyon izotermi aşağıdaki 3.5 eşitliği ile tanımlanmıştır.

$$C_{eq}/Q = 1/(Q_{max} \cdot b) + (C_{eq}/Q_{max}) \quad (3.5)$$

Denge verilerinin eşitliğe uygulanmasıyla doğrusal bir grafik elde edilmesi, Langmuir modelinin bu sistemlere uygulanabileceğini göstermektedir.

Langmuir adsorpsiyon izoerminin eşitlik 3.5'deki terimlerini deneysel çalışmadan elde ettiğimiz verilere göre ifade ettiğimizde, Q adsorbente bağlanan Fe(III) iyonları miktarını (mg/g); C_{eq} çözeltinin denge durumundaki Fe(III) iyonları derişimini (mg/mL); b Langmuir sabiti (mL/mg) ve Q_{max} maksimum Fe(III) iyonları adsorpsiyon kapasitesini (mg/g) göstermektedir. Veriler eşitlik 3.5'e uygulandığında doğrusal bir grafik elde edilmesi sisteme Langmuir modelinin uygulanabileceğini gösterir.

Fe(III) iyonlarının adsorpsiyonundan elde edilen denge verilerinin Langmuir izotermine uygulanması sonucu oluşan grafik Şekil 4.10'da verilmiştir.

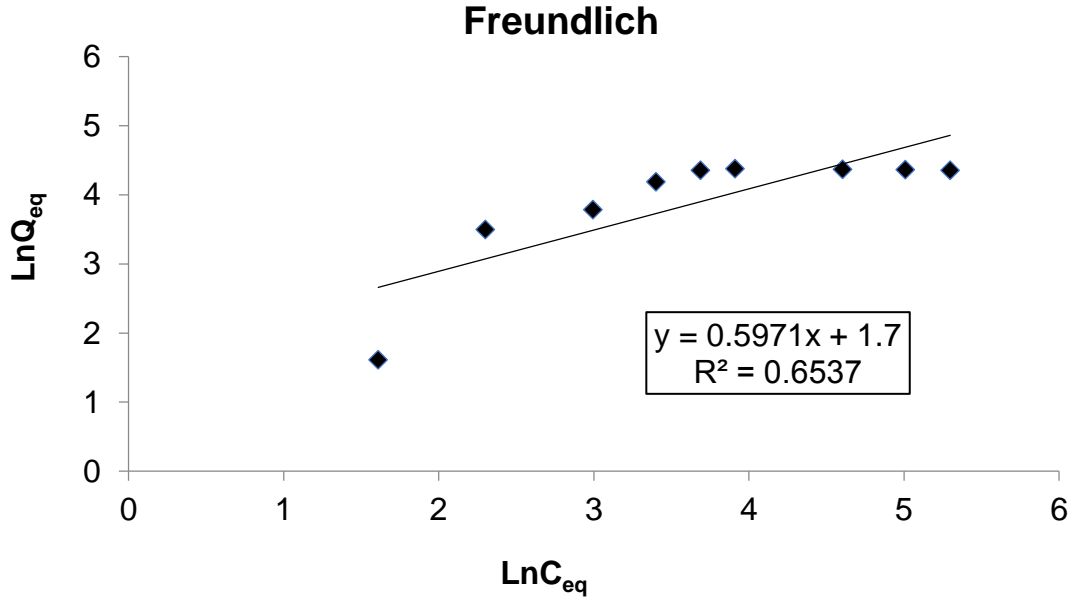


Şekil 4.10. Fe(III) iyonları için Langmuir adsorpsiyon izotermi.

Freundlich adsorpsiyon izotermi ise adsorpsiyonun tek tabakalı değil çok tabakalı olduğunu ve adsorpsiyon yüzeyinin heterojen yüzey enerjisine sahip olduğunu varsayar. Ayrıca bu modele göre her bir aktif bağlanma bölgelerinin komşu aktif bağlanma bölgeleriyle etkileştiği düşünülmektedir [88]. Freundlich adsorpsiyon modeli eşitlik 3.6 ile tanımlanmaktadır.

$$\ln Q_{eq} = \ln K_F + 1/n \times \ln C_{eq} \quad (3.6)$$

Eşitlikte Q_{eq} adsorpsiyon miktarını (mg/g), C_{eq} çözeltideki adsorbent derişimini (mg/L), K_F adsorpsiyon kapasitesini, $1/n$ adsorpsiyon şiddetini gösteren Freundlich sabitleridir. $1/n$ sayısı yüzey heterojenliğini göstermekte ve 0 ile 1 arası değişen değerler almaktadır. Fe(III) iyonlarının adsorpsiyon verileri Freundlich modeline uygunluğu da Şekil 4.11’de görölmektedir.



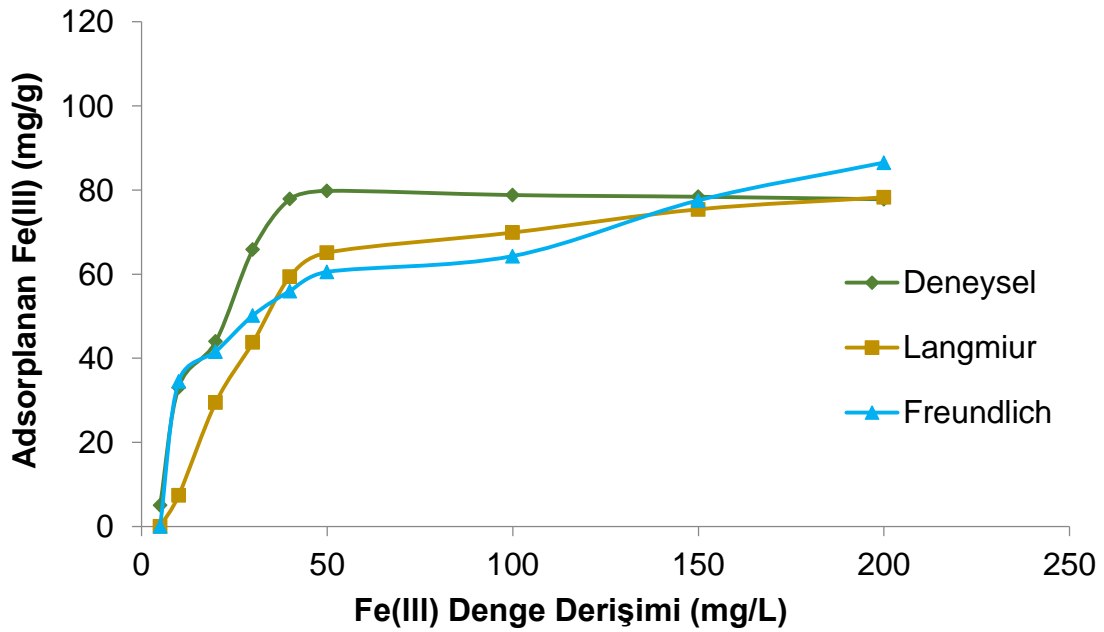
Şekil 4.11. Fe(III) iyonları için Freundlich adsorpsiyonu izotermi.

Deneysel olarak belirlenen maksimum adsorpsiyon kapasitesi, Fe(III) iyonları baskılanmış PHEMAGA nanopartikülleri için 77.80 mg/g’dır. Langmuir adsorpsiyon izoterm eşitliğinden hesaplanan teorik maksimum adsorpsiyon kapasitesi ise 83.33 mg/g’dır. Teorik olarak hesaplanan maksimum adsorpsiyon değerleri, deneysel olarak belirlenen maksimum değerlerden daha yüksektir. Langmuir izoterminden hesaplanan Langmuir sabiti ve korelasyon katsayısı (R^2) Fe(III) iyonları baskılanmış PHEMAGA nanopartikülü için 1.17 mL/g ve 0.995’dir. Korelasyon katsayıları Langmuir adsorpsiyon modelinin bu sisteme uyumlu olduğunu göstermektedir. Langmuir ve Freundlich izotermi için hesaplanan değerler Çizelge 4.1’de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Langmuir ve Freundlich sabitleri.

	Deneysel	Langmuir Sabitleri			Freundlich Sabitleri		
	q_{ex} (mg/g)	Q_{max} (mg/g)	b (mL/mg)	R^2	K_F (mg/g)	$1/n$	R^2
Fe(III) – IIP Nanopartikül	77.80	83.33	1.17	0.995	5.47	0.60	0.654

Şekil 4.12.'de Fe(III) iyonları baskılanmış PHEMAGA nanopartiküllerin mg/g cinsinden deneysel adsorpsiyon kapasitesi, Langmuir ve Freundlich izotermiyle modellenen adsorpsiyon kapasiteleri ile karşılaştırılmaktadır. Buradan da sistemin Langmuir izotermine daha uygun olduğu görülmektedir.



Şekil 4.12. Fe(III) baskılanmış nanopartiküllere ait deneysel adsorpsiyon kapasitesi ile Langmuir ve Freundlich adsorpsiyon kapasitelerinin kıyaslanması.

4.2.6. Adsorpsiyon Kinetiği

Adsorpsiyon kinetiği sayesinde adsorpsiyon sürecinde etkin adsorbent-adsorban etkileşim süresi bulunur ve adsorpsiyon işlemlerinin hızını etkileyen basamakları anlamak için önemli bir adımdır. Kütle transferi, kimyasal reaksiyonlardaki adsorpsiyon işlemini kontrol eden mekanizmaları belirlemek için deneysel verilere pseudo-birinci dereceden ve pseudo-ikinci dereceden kinetik modeller uygulanır. Bu kinetik modellerin her ikisinde de ölçülen derişimlerin adsorbanın yüzey derişimine eşit olduğu kabul edilmektedir [89].

Adsorpsiyon Kinetiği hesaplamalarında en çok kullanılan pseudo-brinci derece kinetik eşitliğinin logaritması alınıp doğrusal hale getirildiğinde eşitlik 3.7 elde edilir.

$$\log(q_{eq} - q_t) = \log(q_{eq}) - (k_1 t) / 2.303 \quad (3.7)$$

$\log(q_{eq}-q_t)$ 'ye karşılık t grafiğe geçirildiğinde elde edilen doğrunun y eksenini kesim noktasından $\log q_{eq}$ ve eğiminden $k_1/2.303$ değeri hesaplanabilmektedir. Eşitlikteki terimler yapılan deneysel çalışmaya göre uyarlandığında q_{eq} sistem dengeye ulaştığında anda uzaklaştırılan Fe(III) iyonlarının miktarı (mg/g); q_t t anında uzaklaştırılan Fe(III) iyonları miktarı (mg/g); k_1 psedu-birinci derece adsorpsiyon hız sabiti; t zaman(dk) olarak ifade edilir.

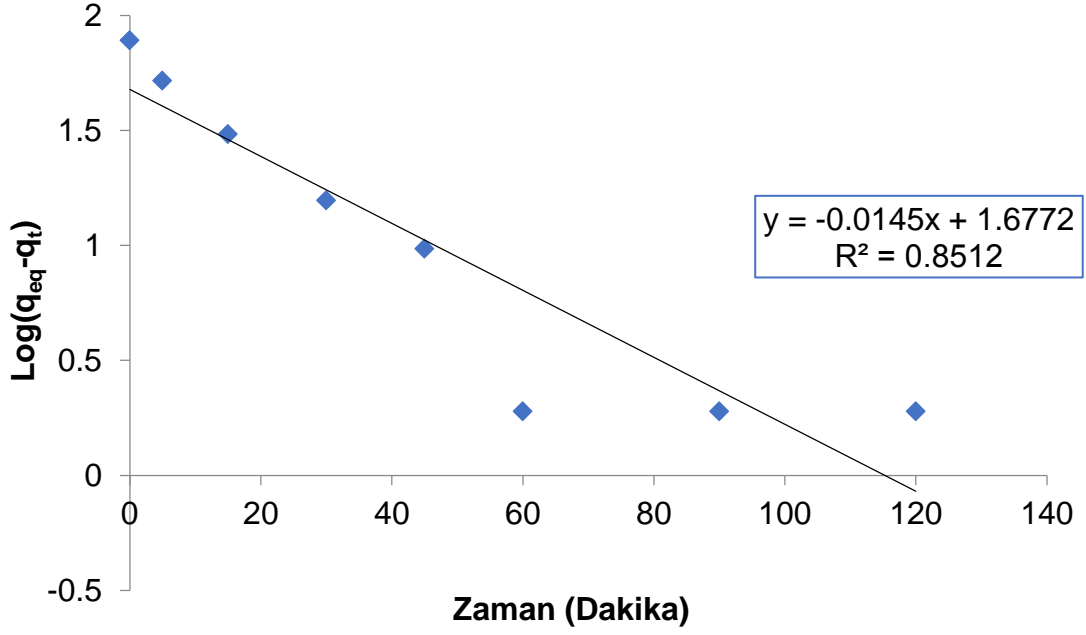
Adsorpsiyon denge kapasitesine bağlı pseudo-ikinci dereceden kinetik model eşitliği doğrusal hale getirildiğinde eşitlik 3.8 elde edilir.

$$t/q_t = (1/k_2 q_{eq}^2) + (1/q_{eq})t \quad (3.8)$$

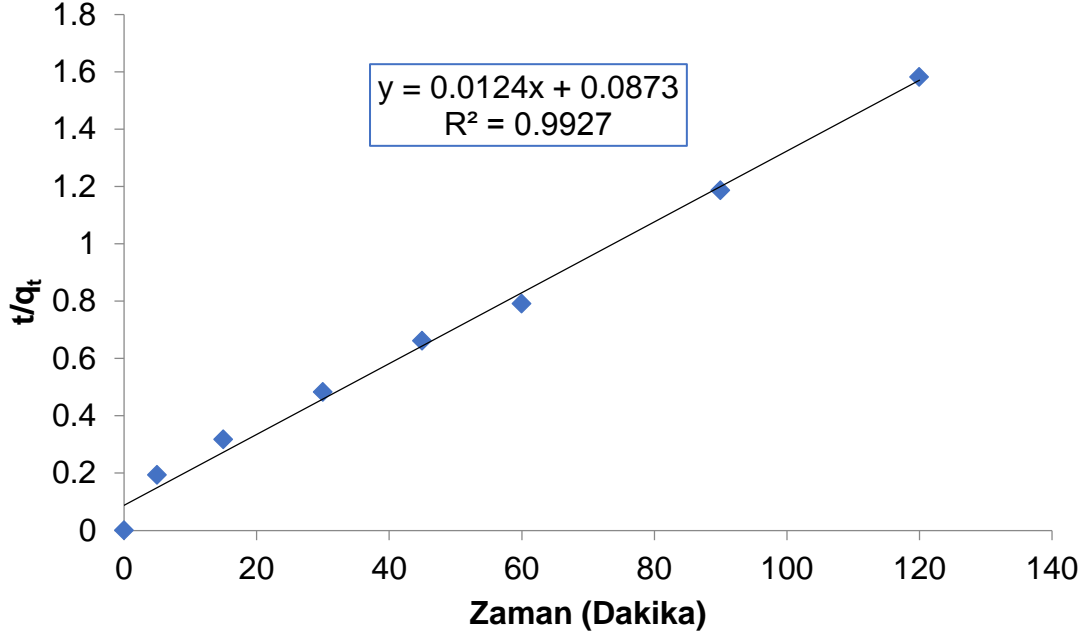
Eşitlik 3.8'deki terimler yapılan deneysel çalışmaya uyarlandığında q_{eq} sistemin dengeye ulaştığı anda uzaklaştırılan Fe(III) iyonlarının miktarı (mg/g); q_t t anında uzaklaştırılan Fe(III) iyonlarının miktarı (mg/g); k_2 psedu-ikinci dereceden hız denklemini; t zaman (dk) olarak ifade edilir.

İkinci derece kinetiğin uygulanabilir olması için t/q_t ye karşı t grafiğinin doğrusal olması gereklidir. Hız sabiti (k_2) ve denge adsorpsiyonu (q_{eq}) sırasıyla kesim noktası ve eğimden elde edilebilir.

Fe(III) iyonları baskılanmış PHEMAGA nanopartiküllerin adsorpsiyonu için deneysel verilere uygulanan pseudo-birinci ve pseudo-ikinci derece kinetik sonuçları şeki 4.14. ve şekil 4.15."de verilmiştir. Deneysel ve kinetik verilerin karşılaştırılması Çizelge 4.2.'de gösterilmiştir.



Şekil 4.13. Fe(III) iyonları baskılanmış PHEMAGA nanopartiküller için pseudo-birinci derece adsorpsiyon kinetiği.



Şekil 4.14. Fe(III) iyonları baskılanmış PHEMAGA nanopartiküller için pseudo-ikinci derece adsorpsiyon kinetiği.

Çizelge 4.2. Fe(III) baskılanmış PHEMAGA nanopartiküller için birinci ve ikinci derece kinetik verileri.

	Deneysel	1.Derece Kinetik			2.Derece Kinetik		
	q _{eq} (mg/g)	k ₁ (1/min)	q _{eq} (mg/g)	R ²	k ₂ (g/mg.min)	q _{eq} (mg/g)	R ²
Fe(III)-IIP	77.80	0.033	5.50	0.85	0.002	80.64	0.99

Çizelge 4.2'deki verilere göre Fe(III) baskılanmış HEMAGA nanopartiküllerin kinetik analiz verilerindeki korelasyon katsayıları kıyaslandığında adsorpsiyonun pseudo-ikinci derece kinetik modele uyduğu görülmektedir. Pseudo-ikinci derece kinetik hesaplamalarda elde edilen teorik q_{eq} değerinin deneysel q_{eq} değerine

oldukça yakın olduğu görülmektedir. Bu sonuçlar Fe(III) iyonları baskılanmış PHEMAGA nanopartiküllerin sulu çözeltilerde adsorpsiyonun kimyasal kontrollü gerçekleştiğini göstermektedir. Yani, pseudo-ikinci derece kinetik modele uyan adsorpsiyon davranışı difüzyon kısıtlamalarının ihmal edilebilecek seviyede olduğunu ve dolayısıyla MAGA ile demir arasındaki spesifik bağlanma reaksiyonunun kinetik davranışı kontrol ettiğini göstermektedir.

4.3. Seçicilik Deneyleri

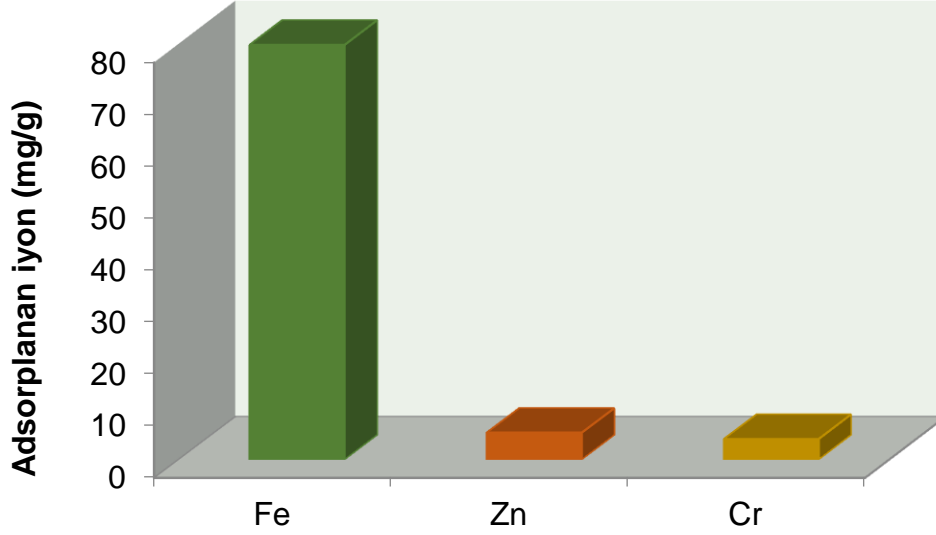
Fe(III) iyonları baskılanmış PHEMAGA nanopartiküllerin seçiciliğini göstermek için yarışmacı iyon olarak yarıçapları Fe(III) iyonuna yakın olan Zn(II), Cr(III) iyonları seçilmiştir. Adsorpsiyon ortamında bu iyonların derişimi 50 mg/L olarak hazırlanmıştır. Fe(III) baskılanmış ve baskılanmamış nanopartiküllerin yarışmacı iyonlar varlığında k ve k' değerleri Çizelge 4.3 'de verilmiştir

Çizelge 4.3. Fe(III) iyonuna göre Zn(II) ve Cr(III) için k ve k' değerleri.

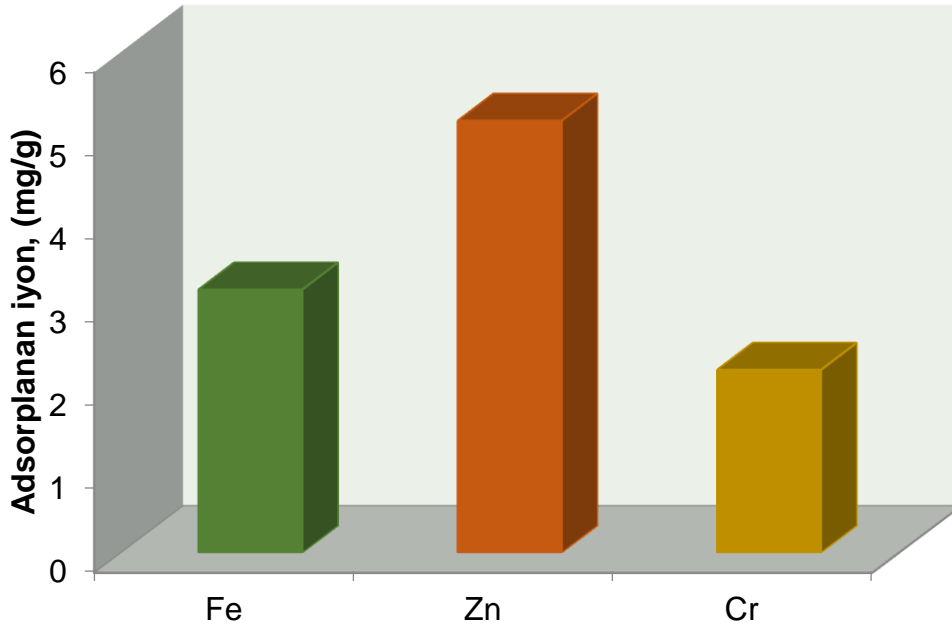
Metal iyonu	MIP		NIP		k'
	Q(mg/g)	k	Q(mg/g)	k	
Fe(III)	79.80	0	3.16	0	
Zn(II)	5.20	15.35	5.18	0.61	25.16
Cr(III)	3.98	20.05	2.2	1.44	13.96

Fe(III) iyonları baskılanmış PHEMAGA nanopartiküllerin K_d değerleri Fe(III) iyonları baskılanmamış PHEMAGA nanopartikül örnekleri ile karşılaştırdığında her durumda Fe(III) iyonunun yarışmacı metal iyonlarına göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bağlı seçicilik katsayısı Fe(III) iyonları baskılanmış tanıma bölgelerinin afinitesini göstermektedir. Sonuçlar, Fe(III) baskılanmış

nanopartiküllerin Fe(III) iyonlarına karşı seçiciliğinin Zn(II) iyonlarına göre 15.35 kat, Cr(III) iyonlarına göre 20.05 kat daha fazla olduğunu göstermektedir. Bunun yanında Fe(III) iyonları baskılanmış nanopartiküllerin k' değerleri, Zn(III)'çi,e göre 25.16 kat; Cr(III)'e göre 13.96 kat daha seçici olduğunu göstermiştir.



Şekil 4.15. Fe(III) iyonları baskılanmış nanopartiküllere adsorplanan yarışmacı iyon miktarları. (Nanopartikül miktarı: 0.5 g (kuru ağırlık), Başlangıç iyon derişimleri: 50 mg/L, T: 25 °C, Adsorpsiyon süresi: 2 saat)



Şekil 4.16. Fe(III) iyonları baskılanmamış nanopartiküllere adsorplanan iyon miktarı. (Nanopartikül miktarı: 0.5 g (kuru ağırlık), Başlangıç iyon derişimleri: 50 mg/L, T: 25 °C, Adsorpsiyon süresi: 2 saat)

4.4. Yapay Mide Öz Suyunda Fe(III) iyonlarının Adsorpsiyonu

Fe(III) iyonları baskılanmış PHEMAGA nanopartiküllerinin adsorpsiyon davranışları yapay mide öz suyunda incelenmiştir. Yapay mide öz suyu laboratuvar ortamında hazırlanmıştır. Çizelge 4.4. yapay mide öz suyundaki adsorpsiyon çalışmalarının sonuçlarını göstermektedir. deney sonuçlarına göre Fe(III) iyonları baskılanmış PHEMAGA nanopartiküllerinin Fe(III) iyonlarını uzaklaştırma oranı %86.11 olarak tespit edilmiştir. Yapay mide öz suyundaki Zn(II) ve Cr(III) yarışmacı iyonları için uzaklaştırma oranı sırasıyla %13.44 ve 8.52' dir.

Çizelge 4.4. Fe(III) iyonları baskılanmış PHEMAGA nanopartikülleri ile yapay mide öz suyu Fe(III) iyonları uzaklaştırılması.

İyon Çeşidi	Adsorplanan İyon Derişimi (mg/L)	Desorplanan İyon Derişimi (mg/L)	Uzaklaştırma oranı (%)
Fe(III)	62.74	54.03	86.11
Zn(II)	64.01	8.6	13.44
Cr(III)	26.99	2.3	8.52

5.YORUMLAR

- Fe(III) iyonları baskılanmış PHEMAGA nanopartiküllerin boyut analizi sonucunda, nanopartiküllerin 90.50 nm boyutta olduğu görülmüştür.
- Fe(III) iyonlarının baskılanmış PHEMAGA nanopartiküllerinin karakterizasyonu için FTIR spektrofotometresi kullanılmıştır. Nanopartiküller liyafilizatör cihazında kurutulduktan sonra KBr ile pelet haline getirilerek 800-4000 cm^{-1} dalga sayısı aralığında FTIR spektrumları alınmıştır. Fe(III) iyonları baskılanmış ve baskılanmamış PHEMAGA nanopartiküllerin fonksiyonel grupları aynı olduğu için elde edilen FTIR spektrumlarının da benzer olduğu görülmüştür. 3300 cm^{-1} civarlarında $-\text{OH}$, 2940 cm^{-1} CH_3 , 1725 cm^{-1} civarlarında gözlenen pik karbonil gerilme bandını, 1638 cm^{-1} amid gerilme bandını, 1038 cm^{-1} C-O gerilme bandını göstermektedir. FTIR sonuçları Fe(III) iyonları baskılanmış ve baskılanmamış PHEMAGA nanopartiküllerin yapısında HEMA ve MAGA varlığını teyit etmiştir.
- Yüzey alanı ölçümleri sonucunda Fe(III) iyonları baskılanmış nanopartiküllüren yüzey alanı baskılanmamış olan nanopartiküllere göre daha yüksek çıkmıştır. Baskılamanın yüzey alanını büyüttüğünü ve adsorpsiyonun daha hızlı olmasını sağladığı düşünülmektedir. Fe(III) iyonları baskılanmış ve baskılanmamış PHEMAGA nanopartiküllerinin yüzey alanları sırasıyla 120.71 m^2/g , 92.11 m^2/g olarak bulunmuştur.
- EDX analizi çalışmalarında Fe(III) iyonları baskılanmış ve baskılanmamış PHEMAGA nanopartiküllerinin yapısındaki C, O, Fe elementlerinin yüzde oranları belirlenmiştir. Fe(III) iyonları baskılanmış PHEMAGA nanopartiküllerinde %58.68 karbon, %41.26 oksijen, %0.05 demir bulunmaktadır. Fe(III) iyonları baskılanmamış PHEMAGA nanopartikül yapısında ise %85.11 karbon, %14.88 oksijen bulunmaktadır.
- Taramalı elektron mikroskop (SEM) incelemeleri, nanopartiküllerin eş boyutlu ve küresel olduğunu aynı zamanda kürelerin ortalama boyutlarının zeta boyut analizi sonucunu da destekleyecek şekilde ve 100.0 nm olduğunu göstermektedir.
- Sulu çözeltilerde yapılan adsorpsiyon çalışmalarında Fe(III) iyonlarının adsorpsiyonunun en yüksek izlendiği pH değeri 2.5 olarak tespit edilmiştir. 25 °C'de derişim kapasitesi ilk 15 dk'da hızlı bir artış göstermiş, 60 dk'da ise

adsorpsiyon kapasitesi doayunluğa ulaşmış ve maksimum adsorpsiyon değeri 78,48 mg/g olarak belirlenmiştir. Sıcaklık artışıyla paralel bir şekilde adsorpsiyon kapasitesinin de arttığı gözlemlenmiştir.

- Deneysel verilere göre Fe(III) iyonları baskılanmış PHEMAGA için maksimum adsorpsiyon kapasitesi (q_{max}) 77,80 mg/g'dır. Langmuir ve Freundlich teorik adsorpsiyon kapasiteleri sırasıyla 83.30 mg/g ve 5.47 mg/g'dir. Langmuir adsorpsiyon kapasitesi deneysel veriye daha yakındır. Korelasyon katsayıları (R^2) ise Langmuir adsorpsiyon izotermi için 0.995, Freundlich adsorpsiyon izotermi için 0.654'dir. Teorik adsorpsiyon izoterm verileri deneysel verilerle kıyaslandığında Langmuir adsorpsiyon izotermine bu sisteme daha uygun olduğu görülmektedir.
- Kinetik modellerin uygulanması sonucu adsorpsiyon işleminin pseudo-ikinci derece kinetik modele uygun olduğu belirlenmiştir. Pseudo-ikinci derece kinetik hesaplamalarda elde edilen q_e değerinin (80.64 mg/g), deneysel q_e değerine (77.80 mg/g) oldukça yakın olduğu grlmüştir. Bu sonuç sulu zeltelerde Fe(III) iyonları için, adsorpsiyonun kimyasal kontrollü gerçekleştiğini göstermektedir.
- Seçicilik alışmalarında, Fe(III) iyonları baskılanmış PHEMAGA nanopartiküllerinin seçiciliğinin Fe(III) iyonlarına, Zn(II) iyonlarına göre 15.35 kat; Cr(III) iyonlarına göre 20.05 kat daha seçici olduğu grlmüştir. Sentezlenmiş olan nanopartiküllerin geniş yüzey alanına sahip olması, Fe(III) iyonlarına özgü spesifik boşlukların olması seçicilik katsayılarını artırdığını düşündürmektedir.
- Yapay mide öz suyunda yapılan adsorpsiyon çalışmalarında Fe(III) iyonlarını uzaklaştırma oranı % 86.11 olarak bulunmuştur.

KAYNAKLAR

- [1] Tüzmen Ş, Schechter AN. Genetic diseases of hemoglobin: Diagnostic methods for elucidating β - thalassemia mutations. *Blood Reviews* 15: 19-29, **2001**.
- [2] Galanello, R. and Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5-11, **2010**.
- [3] Kayıslı ÖG, Keser İ, Canatan D, Sanlıoğlu A, Özses ON, Lüleci G. Identification of a Novel Frameshift Mutation [Codon 3 (+ T)] in a Turkish Patient with β thalassemia Intermedia. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 35(3) 175–177, **2005**.
- [4] Vinciguerra M., Cassara F., Cannata M., Renda D., Calvaruso G., Leto F., Passarello C., Maggio A., Giambona A., Phenotypic evaluations of HBB:c.93-23T>C, a nucleotide substitution in the IVS I nt 108 of beta-globin gene. *Journal of Clinical Pathology*, **2017**.
- [5] Rund D, Rachmilewitz E. Pathophysiology of α - and β - thalassemia: Therapeutic implication. *Semin Hematol.* 38(4): 343-349, **2001**.
- [6] Korula A, Pn N, Devasia A, Lakshmi KM, Abraham A, Sindhuvi E, George B, Srivastava A, Mathews V. Second Hematopoietic Stem Cell Transplant for Thalassemia Major: Improved Clinical Outcomes with a Treosulfan-Based Conditioning Regimen, *Biol Blood Marrow Transplant*, Jan;24(1):103-108, **2018**.
- [7] Farmaki K, Tzoumari I, Papa C, et al., Normalisation of Total Body Iron Load with Very Intensive Combined Chelation Reverses Cardiac and Endocrine Complications of Thalassemia Major. *British Journal of Hematology.*, 134(4): 438-444, **2006**.
- [8] Fung EB. Nutritional Deficiencies in Patients with Thalassemia. *Annals of the New York Academy Sciences*; 1202: 188-196, **2010**.
- [9] Moncrieff A. Anaemia of Von Jaksch. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 26:1359, **1933**.
- [10] M. Azteklerinde, “Dünyada ve Türkiye’de talasemi ve anormal hemoglobinler,” pp. 11–19, **2000**.
- [11] A. Eleftheriou, “talasemi hakkında,” no. 4, **2005**.
- [12] Leung, W.C., Leung, K.Y., Lau, E.T., Tang, M.H.Y., Chan, V., Alphathalassaemia, *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 13, 215, **2008**.
- [13] Rieder RF, James GW 3rd. Imbalance in alpha and beta globin synthesis associated with a hemoglobinopathy. *Journal of Clinical Investigation*, 54:948-56, **1974**.
- [14] Lang F, Abed M, Lang E, Föllner M. Oxidative stress and suicidal erythrocyte death. *Antioxid Redox Signal*, Dec 20, [Epub ahead of print], **2013**.

- [15] Cunningham M, et al: The Thalassemias. In: Nathan DG, Orkin SH, eds: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 7th ed. *Philadelphia, WB Saunders*, 1015-1106, **2009**.
- [16] Higgs DR. Alpha thalassemia: An Overview, Ed. Stuart Roath, in *Current Views on Thalassemia. Harwood Academic Publishers, Switzerland*. 31-40, **1992**.
- [17] A. Sempozyumu, "Hemoglobinopatiler ve Talasemiler," pp. 149–162, **2001**.
- [18] Lie-Injo, L.E., Solai, A., Herrera, A.R., Hb Bart's level in cord blood and deletions of -globin genes, *Blood*, 59, 370, **1982**.
- [19] Türk Hemotoloji Derneği
- [20] Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *New England Journal of Medicine*, 2005 15;353:1135-46, **2005** .
- [20] Yaprak I., "Beta Talasemi Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar," *TTB Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, vol. 13, pp. 58–9, **2004**.
- [21] talasemi-26.04, **2011**.
- [22] Aslıyüce, S., Talasemi Hasta Plazmasından Demir Uzaklaştırılması için Fe(III) Baskılanmış Süpermakrogözenekli Kriyojellerin Hazırlanması, *Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara*, **2009**.
- [23] Ganz T. Hepcidin in iron metabolism. *Curr Opin in Hematology*; 11(4):251-254, **2004**.
- [24] Wu AC, Lesperance L, Bernstein H. Screening for iron deficiency. *Pediatr Review*; 23(5):171-178, **2002**.
- [25] Atanasiu V, Manolescu B, Stoian I. Hepcidin-central regulator of iron metabolism. *European Journal of Haematology Journal Compilation*; 78 1-10, **2006**.
- [26] Nemeth E. Iron regulation and erythropoiesis. *Curr Opin Hematology*;15(3):16975, **2008**.
- [27] Scrimshaw, N. S., *Sci. Am.*, 265, 4, **1991**.
- [28] Andrews NC, Ullrich CK, Fleming MD: Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. In: Nathan DG, Orkin SH, eds: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 7th ed. Philadelphia, *WB Saunders* :521-570, **2009**.
- [29] Njajuo OT, Vaessen N, Joosse M, Berghuis B, van Dongen JW, Breuning MH, Snijders PJ, Rutten WP, Sandkuijl LA, Oostra BA, van Duijn CM. A mutation in SLC11A3 is associated with autosomal dominant hemochromatosis. *Nat Genet* ;28(3):213-214, **2001**.
- [30] Gümrük F, Altay Ç. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi*; 16(3):265-287, **1995**.
- [31] Oski FA. Iron deficiency in infancy and childhood, *New England Journal of Medicine*; 329(3):190193, **1993**.

- [32] Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of Iron Homeostasis. *New England Journal of Medicine*; 352(17):1741-1744, **2005**.
- [33] Ganz T, Nemeth E. Regulation of iron acquisition and iron distribution in mammals. *Biochim Biophys Acta*;1763:690, **2006**.
- [34] Ernest Beutler. Disorders of Iron Metabolism. Lichtman M, Kaushansky K, Beutler E, Seligsohn U, Kipps T, Prchal FJ. *Williams Hematology, 8. Baskı. United States*: 860-934, **2010**.
- [35] Nemeth E. Iron regulation and erythropoiesis. *Curr Opin Hematology*; 15(3):16975, **2008**.
- [36] Aydınok Y. Talasemide Demir Yükü Ve Şelasyon. *Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi*; 159-173, **2007**.
- [37] P. Ponka, "Iron metabolism: Physiology and pathophysiology," *Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*, vol. 13, no. 1, pp. 73–83, **2000**.
- [38] Richardson DR, Ponka P. Pyridoxal isonicotinoyl hydrazone and its analogs: potential orally effective iron-chelating agents for the treatment of iron overload disease. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*; 131:306–315, **1998**.
- [39] Leitch, H.A., Improving clinical outcome in patients with myelodysplastic syndrome and iron overload using iron chelation therapy, *Leukemia Resource*, 31, 7, **2007**.
- [40] Hershko C., Konijn A.M. and Link G., Iron chelators for thalassemia. *British Journal of Haematology*; pp. 399–406, **1998**.
- [41] Z. Karakaş, "Talasemide Şelasyon tedavisi," pp. 3–6, **2018**.
- [42] Sheth S. Iron chelation: an update. *Curr Opin Hematology*; **2014**.
- [43] Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia. 2nd Revised edition. Nicosia (CY): *Thalassaemia International Federation*; **2008**.
- [44] Cario H, Janka-Schaub G, Janssen G, Jarisch A, Strauss G, Kohne E. Recent developments in iron chelation therapy. *Klin Padiatry*; 219:158-65, **2007**.
- [45] Olivieri N.F. and Brittenham G.M., Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 89, pp. 739–761, **1997**.
- [46] Gabutti V, Piga A. Results of long-term iron chelation therapy. *Acta Haematology*; 95:26-36, **1996**.
- [47] Chan Y, Li C, Chu WC, Pang L, Cheng JC, Chik KW. Deferoxamine-induced bone dysplasia in the distal femur and patella of pediatric patients and young adults: MR imaging appearance. *AJR American Journal of Roentgenology*;175:1561-6, **2000**.
- [48] Barton, J.C., Optimal management strategies for chronic iron overload, *Drugs*, 67, 685, **2007**.
- [49] Kontoghiorghes G.J., New orally active iron chelators (letter). *Lancet* 1 , pp. 817, **1985**.

- [50] Kontoghiorghes G.J., Aldouri M.A., Sheppard L. and Hoffbrand A.V., 1,2-Dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one, an orally active chelator for treatment of iron overload. *Lancet* 1, pp. 1294–1295, **1987**.
- [51] Porter, J.B., 2005, Monitoring and treatment of iron overload: *State of the art and new approaches*, *Seminars in Hematology*, 42, 14, **2005**.
- [52] Stumpf, J.L., Bonk, M.E., Deferasirox, *American Journal of Health System Pharmacy*, 64, 606, **2007**.
- [53] M. D. Cappellini, “A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia,” *Blood*, vol. 107, no. 9, pp. 3455–3462, **2006**.
- [54] Kryscio, D.R., Peppas, N.A., Critical review and perspective of macromolecularly imprinted polymers. *Acta Biomaterialia*, 8(2), 461-473, **2012**.
- [55] Malaekheh-Nikouei, B., Ghaeni F.A., Motamedshariaty, V.S, Mohajeri, S.A. Controlled Release of Prednisolone Acetate from Molecularly Imprinted Hydrogel Contact Lenses, *Wiley Online Library*, **2012**.
- [56] G. Vasapollo *et al.*, “Molecularly imprinted polymers: Present and future prospective,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 12, no. 9, pp. 5908–5945, **2011**.
- [57] C. Alvarez-Lorenzo and A. Concheiro, “Molecularly imprinted polymers for drug delivery,” *Journal of Chromatography B Analytical Technologies in the Biomedical and Life Science*, vol. 804, no. 1, pp. 231–245, **2004**.
- [58] Haupt, K., Mosbach, K., Molecularly Imprinted Polymers and Their Use in Biomimetic Sensors, *Chemical Reviews*, 100, 7, 2495-2504, **2000**.
- [59] Tamayo, F.G., Turiel, E., Martín-Esteban, A. 2007. Molecularly imprinted polymers for solid-phase extraction and solid-phase microextraction: Recent developments and future trends. *Journal of Chromatography, A*, 1152: 32-40, **2007**.
- [60] Hall, A.J., Emgenbroich, M., Sellergren, B. Imprinted polymers. *Topics in Current Chemistry*, 249: 317-349, **2005**.
- [61] Bilgen, O., Miyoglobin Tayinine Yönelik Moleküler Baskılanmış Yüzey Plazmon Rezonans Biyosensör Hazırlanması, Doktora Tezi, Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Üniversitesi, Bursa, **2011**.
- [62] Wulff, G. Molecular imprinting in cross-linked materials with the aid of molecular templates-a way towards artificial antibodies. *Angewandte Chemie International Edition*; 34:1812-1832, **1995**.
- [63] Wulff G., Vesper W., Grobe-Einsler R. and Sarhan A., *Die Makromolekulare Chemie*; 178, p. 2799, **1977**.
- [64] Zhang, H., Ye, L., Mosbach, K., Non-covalent molecular imprinting with emphasis on its application in separation and drug development. *Journal Of Molecular Recognition*; 19: 248–259, **2006**.
- [65] O’Mahony, J., Molinelli,A., Nolan,K., Smyth, M.R., Mizaikoff, B. Anatomy of a successful imprint: analysing the recognition mechanisms

- of a molecularly imprinted polymer for quercetin. *Biosensors and Bioelectronics*, 2:1383–1392, **2004**.
- [66] Yan, H., Row, H.K. Characteristic and synthetic approach of molecularly imprinted polymer. *International of Journal Molecular Sciences*, 7: 155-178, **2006**.
- [67] Cormack, PAG., Elorza, A.Z. Molecularly imprinted polymers: Synthesis and characterization. *Journal of Chromatography, B*, 804:174-182, **2004**.
- [68] Turner, N. W., Jeans, C. W., Brain K.R., Allender, C. J., Hlady, V. D., Britt W., From 3D to 2D: A Review of the Molecular Imprinting of Proteins, *Biotechnology Progress*, 22, 1474-1489, 2006.
- [69] Andaç, A., M., Macroporous Poly(Hydroxyethyl-Methacrylate) Based Cryogels For Depletion Of Albumin From Human Serum, *Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Üniversitesi, Ankara*, **2009**.
- [70] Komiyama, M., Takeuchi, T., Mukawa, T., Asanuma, H., Molecular imprinting: From fundamentals to applications, *Wiley-VCH*. 12, **2003**.
- [71] Sellergren, B., *Macromolecular Chemistry Physics*, 190 (11), 2703, **1989**.
- [72] Martin-Esteban, A., Fresenius, *Journal of Analytical Chemistry*, 370 (7), 795, **2001**.
- [73] P. Nanoparticles, *Sigma*, no. 212, pp. 107–120, **2013**.
- [74] Kumar, M., "Nano and microparticles as controlled drug delivery devices", *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3, 234-258, **2000**.
- [75] Çorman, M., E., Moleküler Baskılanmış Nanopartiküllerin Hazırlanması, Karakterizasyonu Ve Lizozim Saflaştırılmasında Kullanılması, *Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Aydın*, **2011**.
- [76] Rao J.P., K.E. Geckeler, Polymer nanoparticles: Preparation techniques and size-control parameters, *Progress in Polymer Science* 36 , 887–913, **2011**.
- [77] Gürsoy, A., Dortunç, B., Pişkin, E., Peppas, N. A., Kontrollü İlaç Serbestleştirilen Sistemler, *Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları*, **1989**.
- [78] Gürsoy, A., Dortunç, B., Pişkin, E., Peppas, N. A., Kontrollü İlaç Serbestleştirilen Sistemler, *Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, İstanbul*, **1989**.
- [79] Solans C., P. Izquierdo, J. Nolla, N. Azemar, M.J. Garcia-Celma Nanoemulsions, *Current Opinion in Colloid & Interface Science* 10, 102 – 110, **2005**.
- [80] Kahraman, A., Çeşitli Emülgatörler Kullanılarak Vinil Asetat-Ko-Bütül Akrilat Emülsiyon Kopolimerlerinin Sentezi, Karakterizasyonu, Koloidal Ve Termal Özelliklerinin İncelenmesi, *Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul*, **2007**.

- [81] C. S. Chern and J. C. Sheu, "Effects of carboxylic monomers on the styrene miniemulsion polymerizations stabilized by SDS/alkyl methacrylates," *Polymer (Guildf)*., vol. 42, no. 6, pp. 2349–2357, **2001**.
- [82] Langer, R., Folkman, J., Controlled release of bioactive agents, *Trends in Biotechnology*, 2, 47-51, **1976**.
- [83] Denizli, A., Şanlı, N., Garipcan, B., Patır, S., Alsancak, G., Methacryloylamidoglutamic Acid Incorporated Porous Poly(methyl methacrylate) Beads for Heavy-Metal Removal, *Industrial Engineering Chemical Research*, 43, 6095-6101, **2004**.
- [84] H. Yavuz, R. N. Say, and A. Denizli, "Iron removal from human plasma based on molecular recognition using imprinted beads," vol. 25, pp. 521–528, **2005**.
- [85] http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_ris1s126.html
- [86] Labrou, N.E. and Clonis, Y.D., The interaction of candida boidinii formate dehydrogenase with a new family of chimeric biomimetic dye-ligands, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 316, 169-178, **1995**.
- [87] Finette, G.M.S., Mao, Q-M, Hearn, M.T.W., Comparative studies on the isothermal characteristics of proteins adsorbed under batch equilibrium conditions to ion-exchange, immobilised metal ion affinity and dye affinity matrices with different ionic strength and temperature conditions, *Journal of Chromatography A*, 763 (1-2), 71-90, **1997**.
- [88] Umpleby, R.J. 2nd, Baxter, S.C., Chen Y., Shah, R.N., Shimizu, K.D., Characterization of Molecularly Imprinted Polymers with the LangmuirFreundlich Isotherm, *Analytical Chemistry*, 73, 4584-4591, **2001**.
- [89] Cheung, C.W., Porter, J.F., McKay, G., (2001), Sorption kinetic analysis for the removal of cadmium ions from effluents using bone char, *Water Research*, 35(3), 605–612, **2001**.
- [90] Lasakova, M., Jandera P. Molecularly imprinted polymers and their application in solid phase extraction. *Journal of Seperation Science*, 32, 799 – 812, **2009**.

ÖZGEÇMİŞ

Kimlik Bilgileri

Adı Soyadı : Hatice Deniz SANĞU
Doğum Yeri : Kars
Medeni Hali : Bekar
E-posta : haticesangu@gmail.com
Adres : Şehit Cevdet Özdemir Mah. Şeftali Cad.
41/15 Sokullu/ Çankaya/ ANKARA

Eğitim

Lisans : Selçuk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü
Yüksek Lisans : Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya/Biyokimya Anabilim Dalı

Yabancı Dil ve Düzeyi

İngilizce : Orta düzey

İş Deneyimi

Deneyim Alanları

Polimer, moleküler baskılama, nanopartikül

Tezden Üretilmiş Projeler ve Bütçesi

Tezden Üretilmiş Yayınlar

Tezden Üretilmiş Tebliğ ve/veya Poster Sunumu ile Katıldığı Toplantılar

12.Afinite Teknikleri Kongresi - Poster Sunumu



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

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI'NA

Tarih: 31/08/2018

Tez Başlığı / Konusu: **Demir (III) Uzaklaştırılması için İyon Baskılanmış Poli(HEMA-MAGA) Oral Şelatörler**

Yukarıda başlığı/konusu gösterilen tez çalışmamın a) Kapak sayfası, b) Giriş, c) Ana bölümler d) Sonuç kısımlarından oluşan toplam 59 sayfalık kısmına ilişkin, 31/08/2018 tarihinde ~~çalışmam~~/tez danışmanım tarafından *Turnitin* adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 8 'tür.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kaynakça hariç
- 2- Alıntılar hariç/~~danış~~
- 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.

31/08/2018

Adı Soyadı: Hatice Deniz Sanğu
Öğrenci No: N13120806
Anabilim Dalı: Kimya
Programı: Yüksek Lisans
Statüsü: Y.Lisans Doktora Bütünleşik Dr.

DANIŞMAN ONAYI

UYGUNDUR.

(Prof. Dr. Adil Denizli)