



**TETRASİKLİN BASKILANMIŞ NANOPARTİKÜL GÖMÜLÜ  
KRİYOJEL SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE  
ADSORPSİYON PARAMETRELERİNİN İNCELENMESİ**

**Emel YEŞİLOVA**



**T.C**  
**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TETRASİKLİN BASKILANMIŞ NANOPARTİKÜL  
GÖMÜLÜ KRIYOJEL SENTEZİ,  
KARAKTERİZASYONU VE ADSORPSİYON  
PARAMETRELERİNİN İNCELENMESİ**

**Emel YEŞİLOVA**

**Doç. Dr. Bilgen OSMAN**  
**(Danışman)**

**DOKTORA TEZİ**  
**KİMYA ANABİLİM DALI**

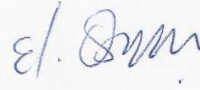
**BURSA-2019**

## TEZ ONAYI

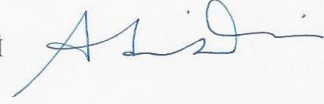
Emel YEŞİLOVA tarafından hazırlanan "TETRASİKLİN BASKILANMIŞ NANOPARTİKÜL GÖMÜLÜ KRİYOJEL SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ADSORPSİYON PARAMETRELERİNİN İNCELENMESİ" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/oyçokluğu ile Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Doç. Dr. Bilgen OSMAN

Başkan: Doç. Dr. Bilgen OSMAN



Üye: Prof. Dr. Adil DENİZLİ



Üye: Prof. Dr. Nalan TEKİN



Üye: Prof. Dr. Asım OLGUN



Üye: Prof. Dr. Ali KARA



Yukarıdaki sonucu onaylarım



Prof. Dr. Ali BAYRAM

Enstitü Müdürü

12/2/2019 (Tarih)

**U.Ü. 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.**



**08/02/2019**  
**İmza**  
**Emel YEŞİLOVA**

## ÖZET

Doktora Tezi

### TETRASİKLİN BASKILANMIŞ NANOPARTİKÜL GÖMÜLÜ KRIYOJEL SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ADSORPSİYON PARAMETRELERİNİN İNCELENMESİ

**Emel YEŞİLOVA**

Uludağ Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı

**Danışman:** Doç. Dr. Bilgen OSMAN

Bu çalışmada, tetrasiklinin (TC) seçici adsorpsiyonu için kriyojel bir kolon sentezlendi. TC baskılanmış poli(hidroksietil metakrilat-N-metakriloil-L-glutamik asit metil ester [poli(HEMA-MAGA)] partiküller poli(hidroksietil metakrilat) [PHEMA] kriyojel içerisine gömüldü. TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) partikül gömülü kriyojel [PHEMA-MIP] FTIR, SEM ve BET analizleri ile karakterize edildi. PHEMA-MIP kriyojel sulu çözeltiden TC adsorpsiyonunda kullanıldı. Adsorpsiyon kapasitesine akış hızı, pH, başlangıç TC derişimi, sıcaklık, temas süresi ve iyonik şiddetin etkisi araştırıldı. Maksimum adsorpsiyon kapasitesi 25°C'de 680 mg TC/g olarak belirlendi (pH 5,0). PHEMA-MIP kriyojelin seçicilik çalışmalarında siprofloksasin ve amoksisilin kullanıldı. Adsorpsiyon verilerinin izoterm ve kinetik modellere uygunluğu modellere ait lineer ve lineer olmayan eşitlikler kullanılarak araştırıldı. TC adsorpsiyon verilerinin Freundlich adsorpsiyon izoterm modeline uygun olduğu belirlendi. PHEMA-MIP kriyojele TC adsorpsiyon kinetiğinin yalancı-ikinci derece ve partikül içi difüzyon modeline modeline uygun olduğu belirlendi. PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyonuna ait  $\Delta H^o$  değeri -5,306 kJ/mol,  $\Delta S^o$  değeri 0,0656 kJ/mol.K olarak hesaplandı.  $\Delta G^o$  (kJ/mol) değerleri 4°C, 13°C ve 25°C sıcaklık için sırasıyla -23,477, -24,067 ve -24,854 kJ/mol olarak belirlendi. Termodinamik parametreler TC adsorpsiyonunun ekzotermik ve istemli olduğunu gösterdi.

**Anahtar Kelimeler:** Tetrasiklin, moleküler baskılama, kriyojel, antibiyotik uzaklaştırma, gömme

**2019, xi + 211 sayfa**

## ABSTRACT

PhD Thesis

### SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF TETRACYCLINE IMPRINTED NANOPARTICLE EMBEDDED CRYOGEL AND INVESTIGATION OF ADSORPTION PARAMETERS

**Emel YEŞİLOVA**

Uludağ University  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Chemistry

**Supervisor:** Ass. Prof. Dr. Bilgen OSMAN

In this study, a cryogel column was prepared for selective tetracycline (TC) adsorption. The cryogel was prepared by embedding TC-imprinted poly(hydroxyethyl methacrylate-N-methacryloyl-L-glutamic acid methyl ester [poly(HEMA-MAGA)] particles into poly(hydroxyethyl methacrylate) [PHEMA] cryogel. TC-imprinted poly(HEMA-MAGA) particle embedded cryogel [PHEMA-MIP] was characterized by FTIR, SEM ve BET analyzes. The PHEMA-MIP cryogel was used for TC adsorption from aqueous solution. The effects of flow rate, pH, initial TC concentration, contact time and ionic strength on adsorption capacity were investigated. The maximum TC adsorption capacity was determined as to 680 mg TC/g at 25°C (pH 5,0). Amoxicillin and ciprofloxacin were used to determine the selectivity of the PHEMA-MIP cryogel. Adsorption data were fitted by using izoterm and kinetic models via lineer and non-linear equations. The data were well fitted with Freundlich isotherm model. The adsorption process obeyed both pseudo-second-order and intraparticle diffusion kinetic models.  $\Delta H^{\circ}$  and  $\Delta S^{\circ}$  values were determined as -5,306 kJ/mol and 0,0656 kJ/mol.K, respectively.  $\Delta G^{\circ}$  (kJ/mol) values were -23,477, -24,067 ve -24,854 kJ/mol for 4°C, 13°C and 25°C, respectively. Thermodynamic parameters showed that TC adsorption onto the PHEMA-MIP cryogel was exothermic and spontaneous.

**Keywords:** Tetracycline, molecular imprinting, cryogel, antibiotic removal, embedding

**2019, xi + 211 pages**

## TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca bana her türlü maddi ve manevi imkânı sağlayan, danışman hocam Sayın Prof. Dr. Necati Beşirli'ye,

Doktora eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca deneyimlerinden yararlandığım, çalışmalarımın planlanmasında ve yürütülmesinde desteğini, yardımlarını ve ilgisini benden hiçbir şekilde esirgemeyen, her zaman anlayışla yaklaşan, çok değerli danışman hocam Sayın Doç. Dr. Bilgen Osman'a,

Tez çalışmam sırasında bilimsel ve manevi desteğini hep yanımda hissettiğim hocam Sayın Doç. Dr. Elif Tümay Özer'e,

Burada bulunduğum süre içerisinde bana destek olan hocam Prof. Dr. Ali Kara'ya

Hayatımın her anında sevgileri ile yanımda olan, bugünlere gelmemde her türlü desteği ve imkânı sağlayan çok sevdiğim aileme,

Her anımda yanımda olan, her türlü zorlukta arkamda gücünü hissettiğim, bu süreçteki en büyük destekçim hayat arkadaşım, canım eşime,

Son olarak da doktora sürecimin en zor kısımlarını benimle birlikte tamamlayan, ilgimi ve zamanımı tez çalışmamla paylaşmak zorunda kalan, biricik oğlum Mustafa Ali'ye

Sonsuz teőekkürler...

Doktora çalışmalarım süresince 2211-C Öncelikli Alanlara Yönelik Yurt İçi Doktora Burs Programı kapsamında destek veren TÜBİTAK'a teőekkürlerimi sunarım.

**Emel YEŞİLOVA**  
**08.02.2019**

## İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	iv
SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI.....	6
2.1. Tetrasiklin (TC).....	11
2.2. Tetrasiklinlerin Çevreye Karışma Yolları.....	15
2.3. Çevre Örneklerinde Tetrasiklinler.....	19
2.3.1. Sularda tetrasiklin kalıntıları.....	19
2.3.2. Gübrelerde tetrasiklin kalıntıları.....	22
2.3.3. Toprakta tetrasiklin kalıntıları.....	24
2.3.4. Bitkilerde tetrasiklin kalıntıları.....	26
2.3.5. Hayvanların iç organları ve kas dokularında tetrasiklin kalıntıları.....	27
2.4. Tetrasiklin Antibiyotiklerinin Uzaklaştırılmasında Kullanılan Yöntemler.....	29
2.5. Adsorpsiyon.....	31
2.6. Moleküler Baskılama.....	34
2.6.1. Moleküler baskılanmış polimerlerin uygulama alanları.....	41
2.6.2. Tetrasiklin grubu antibiyotikler için hazırlanan MIPLer.....	52
2.7. Kriyojeller.....	68
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	90
3.1. Materyal.....	90
3.2. Yöntem.....	91
3.2.1. N-Metakriloil-amido-(L)-glutamik asit metil ester (MAGA) monomerinin sentezi.....	91
3.2.2. MAGA monomerinin karakterizasyonu.....	91
3.2.3. TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküllerin sentezi.....	91
3.2.4. TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküllerinin karakterizasyonu..	92
3.2.5. TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartikül gömülü poli(HEMA) [PHEMA] kriyojelin sentezi.....	93
3.2.6. PHEMA-MIP kriyojelin karakterizasyonu.....	94
3.2.7. TC adsorpsiyon çalışmaları.....	95
3.2.8. Tekrar kullanılabilirlik çalışmaları.....	98
3.2.9. Seçicilik çalışmaları.....	98
4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	101
4.1. MAGA monomerinin sentezi ve karakterizasyonu.....	101
4.2. TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküllerin sentezi ve karakterizasyonu.....	102
4.2.1. XPS analizi.....	106
4.2.2. FTIR analizi.....	106
4.2.3. Zeta potansiyel ve partikül boyut analizi.....	108



4.3. PHEMA-MIP kriyojelin karakterizasyonu.....	110
4.3.1. Taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizi.....	110
4.3.2. Brunauer, Emmett ve Teller (BET) analizi.....	114
4.3.3. Denge şişme oranının belirlenmesi.....	118
4.4. TC adsorpsiyon çalışmaları.....	119
4.4.1. TC adsorpsiyonuna akış hızının etkisi.....	119
4.4.2. TC adsorpsiyonuna pH etkisi.....	120
4.4.3. TC adsorpsiyonuna başlangıç derişiminin etkisi.....	123
4.4.4. TC adsorpsiyonuna temas süresinin etkisi.....	142
4.4.5. Termodinamik parametreler.....	154
4.4.6. TC adsorpsiyonuna iyonik şiddet etkisi.....	165
4.4.7. Tekrar kullanılabilirlik çalışmaları.....	166
4.4.8. Seçicilik çalışmaları.....	167
5. SONUÇ.....	172
KAYNAKLAR.....	175

## SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler	Açıklama
$S_v$	Adsorban Yüzeyindeki Uygun Bağlanma Bölgeleri
$M_W$	Adsorbatın Molekül Ağırlığı
$k$	Adsorpsiyon Hız Sabiti
$Q$	Adsorpsiyon Kapasitesi
$C_o$	Adsorpsiyon Öncesi Adsorbat Derişimi
$E_{fe}$	Adsorpsiyon Serbest Enerjisi
$C_e$	Adsorpsiyon Sonrası Adsorbat Derişimi
$E_a$	Aktivasyon Enerjisi
$R_L$	Ayırma Faktörü
$k'$	Bağlı Seçicilik Katsayısı
$k_o$	Bağımsız Sıcaklık Faktörü
$S_A$	Bağlanma Bölgelerine Bağlanmış Adsorbat Miktarı
$K_d$	Dağılma Katsayısı
dk	Dakika
rpm	Dakikadaki Devir Sayısı
$q_e$	DeneySEL Olarak Belirlenen Adsorpsiyon Miktarı
[A]	Çözeltideki Adsorbatın Denge Derişimi
$Q_{D-R}$	Dubinin-Radushkevich İzotermi Maksimum Adsorpsiyon Kapasitesi
$K_{D-R}$	Dubinin-Radushkevich Sabiti
$R^2_{adj}$	Düzeltilmiş Korelasyon Katsayısı
$\Delta H^\circ$	Entalpi Değişimi
$\Delta S^\circ$	Entropi Değişimi
$K_F$	Freundlich Sabiti
$R$	Gaz Sabiti
$n_p$	Gerçekleştirilen Deney Sayısı
D	Gözenek Çapı
V	Gözenek Hacmi
$K_H$	Henry sabiti
$n$	Heterojenite Sabiti
$K$	İzoterm Sabiti
$K_{d1}$	Kalıp Molekülün Dağılma Katsayısı
$X^2$	Ki-Kare
$R^2$	Korelasyon Katsayısı
$W_0$	Kriyojelin Kuru Ağırlığı
$W_S$	Kriyojelin Suda Bekletildikten Sonraki Ağırlığı
$S_T$	Kullanılabilir Durumdaki Bağlanma Bölgelerinin Sayısı
$m$	Kütle
$K_L$	Langmuir Sabiti
$q_{eiso}$	Model İle Hesaplanan Adsorpsiyon Miktarı

$p$	Modeldeki Parametre Sayısı
$k_i$	Partikül İçi Difüzyon Hız Sabiti
$k_{baskılanmış}$	Baskılanmış Kriyojel İçin Seçicilik Katsayısı
$k_{kontrol}$	Baskılanmamış Kriyojel İçin Seçicilik Katsayısı
$\mathcal{E}$	Polanyi Potansiyeli
$^{\circ}\text{C}$	Santigrat Derece
$k$	Seçicilik Katsayısı
$\Delta G^{\circ}$	Serbest Enerji Değişimi
T	Sıcaklık
SD	Standart Sapma
V	Çözelti Hacmi
$Q_{max}$	Tek Tabakalı Adsorpsiyon İçin Maksimum Adsorpsiyon Kapasitesi
$t$	Zaman
$K_c$	Termodinamik Denge Sabiti
$k_1$	Yalancı (pseudo) Birinci Derece Adsorpsiyon Hız Sabiti
$k_2$	Yalancı (pseudo) İkinci Derece Adsorpsiyon Hız Sabiti
$K_{d2}$	Yarışmacı Moleküllerin Dağılma Katsayısı
%	Yüzde
t	Zaman

## Kısaltmalar

## Açıklama

HEMA	2-Hidroksietil Metakrilat
EATC	4-Epianhidrotetrasiklin
4-EPICTC	4-Epiklortetrasiklin
ETC	4-Epitetrasiklin
APS	Amonyum Persülfat
ATC	Anhidrotetrasiklin
AFM	Atomik Kuvvet Mikroskobu
EMEA	Avrupa Tıbbi Ürünleri Değerlendirme Ajansı
NIP	Baskılanmamış Polimer
BET	Brunauer, Emmett ve Teller
DMC	Demeklosiklin
DVB	Divinilbenzen
SDS	Dodesil Sülfat
DC	Doksisiklin
EGDMA	Etilen Glikol Dimetakrilat
FTIR	Fourier Transform İnfrared Spektroskopisi
HCl	Hidroklorik Asit
izo-CTC	İzo-klortetrasiklin
SPE	Katı Faz Ekstraksiyonu
CTC	Klortetrasiklin
QCM	Kuartz Kristal Mikroterazi
MCC	Meklosiklin
MTC	Metasiklin

MNC	Minosiklin
MIP	Moleküler Baskılanmış Polimer
MISPE	Moleküler Baskılanmış Polimer Katı Faz Ekstraksiyonu
TEMED	N,N,N',N'-Tetrametil Etilendiamin
MBAAm	N,N'-Metilenbisakrilamid
MAGA	N-Metakriloil-Amido-(L)-Glutamik Asit Metil Ester
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
OTC	Oksitetrasiklin
PHEMA	Poli(hidroksietilmetakrilat)
Poli(HEMA-MAGA)	Poli(hidroksietilmetakrilat-N-metakriloil-amido-L-glutamik asit metil ester) partiküller
PDI	Polidispersite İndeksi
PVA	Polivinil Alkol
LC/ESI-MS	Sıvı Kromatografisi/ Elektrosprey İyonizasyon Kütle Spektrometresi
LC-MS/MS	Sıvı Kromatografisi-Kütle/Kütle Spektrometresi
SDS	Sodyum Dodesil Sülfat
NaOH	Sodyum Hidroksit
SEM	Taramalı Elektron Mikroskopu
PHEMA-NIP	TC Baskılanmamış Poli(HEMA-MAGA) Nanopartikül Gömülü Poli(HEMA) kriyojel
PHEMA-MIP	TC Baskılanmış Poli(HEMA-MAGA) Nanopartikül Gömülü Poli(HEMA) kriyojel
TC	Tetrasiklin
UPLC	Ultra Performans Sıvı Kromatografisi
UV	Ultraviyole Işınım
XPS	X-Işını Fotoelektron Spektroskopisi
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
SPR	Yüzey Plazmon Rezonans

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1. Bazı tetrasiklin grubu antibiyotiklerin kimyasal yapıları.....	2
Şekil 2.1. Tetrasiklin grubu antibiyotikler.....	7
Şekil 2.2. Tetrasiklin antibiyotiklerinin protein sentezini inhibe etme mekanizması	9
Şekil 2.3. Tetrasiklinlerin bozunma ürünleri.....	11
Şekil 2.4. Tetrasiklin molekülünün farklı pKa değerlerine sahip fonksiyonel grupları.....	12
Şekil 2.5. Tetrasiklin molekülünün burkulmuş ve uzamış konformasyonları.....	13
Şekil 2.6. Tetrasiklin molekülünün parçalanma ürünleri.....	14
Şekil 2.7. Tıbbi ilaçların kaynakları ve çevresel etkileri.....	18
Şekil 2.8. Moleküler baskılamanın temel prensibi.....	35
Şekil 2.9. Kovalent ve kovalent olmayan baskılamanın şematik gösterimi.....	36
Şekil 2.10. Kovalent olmayan baskılamada kullanılan bazı fonksiyonel monomerler.....	39
Şekil 2.11. Yaygın olarak kullanılan çapraz bağlayıcılar.....	40
Şekil 2.12. Kriyojel oluşumunun şematik gösterimi.....	69
Şekil 2.13. Farklı fiziksel formlar.....	74
Şekil 2.14. Moleküler baskılanmış kriyojellerin hazırlanma süreci.....	76
Şekil 2.15. Monolitik MIP kriyojel hazırlanmasında kullanılan yöntemler.....	77
Şekil 3.1. TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartikül gömülü PHEMA kriyojel [PHEMA-MIP] sentezi.....	94
Şekil 3.2. Tetrasiklin, siprofloksasin ve amoksisilin moleküllerinin kimyasal yapısı.....	99
Şekil 4.1. MAGA monomerinin sentez reaksiyonu.....	101
Şekil 4.2. MAGA monomerine ait FTIR spektrumu.....	103
Şekil 4.3. MAGA monomerine ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	104
Şekil 4.4. TC molekülüne özgü bağlanma bölgelerinin oluşumu.....	105
Şekil 4.5. TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküllere ait FTIR spektrumu.....	107
Şekil 4.6. TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküllerin zeta potansiyel ve partikül boyut analizi.....	109
Şekil 4.7. PHEMA ve PHEMA-MIP kriyojele ait SEM görüntüleri	112
Şekil 4.8. PHEMA-MIP ve PHEMA-NIP kriyojele ait SEM görüntüleri	113
Şekil 4.9. Gözenekli katılarda gözlenen adsorpsiyon izotermi.....	115
Şekil 4.10. PHEMA-MIP kriyojelin N <sub>2</sub> adsorpsiyon ve desorpsiyon izotermi ve gözenek boyut dağılımı.....	117
Şekil 4.11. PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyon kapasitesine akış hızının etkisi.....	119
Şekil 4.12. PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyon kapasitesine pH etkisi.....	120
Şekil 4.13. TC molekülünün iyonlaşma dengeleri.....	122
Şekil 4.14. PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyonuna derişimin etkisi.....	123
Şekil 4.15. PHEMA-MIP, PHEMA-NIP ve PHEMA kriyojelin TC adsorpsiyon kapasitesine başlangıç derişiminin etkisi.....	124
Şekil 4.16. PHEMA-MIP kriyojele TC adsorpsiyonuna ait Langmuir adsorpsiyon	

izotermi (Lineer eşitlik).....	132
Şekil 4.17. PHEMA-MIP kriyojele TC adsorpsiyonuna ait Langmuir adsorpsiyon izotermi (Lineer olmayan).....	133
Şekil 4.18. PHEMA-MIP kriyojele TC adsorpsiyonuna ait Freundlich adsorpsiyon izotermi (Lineer eşitlik).....	134
Şekil 4.19. PHEMA-MIP kriyojele TC adsorpsiyonuna ait Freundlich adsorpsiyon izotermi (Lineer olmayan).....	135
Şekil 4.20. PHEMA-MIP kriyojele TC adsorpsiyonuna ait Dubinin-Radushkevich adsorpsiyon izotermi.....	141
Şekil 4.21. PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyonuna zamanın etkisi.....	143
Şekil 4.22. PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyonu için yalancı (pseudo) birinci derece adsorpsiyon kinetiği (Lineer eşitlik).....	147
Şekil 4.23. PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyonu için yalancı (pseudo) birinci derece adsorpsiyon kinetiği (Lineer olmayan).....	148
Şekil 4.24. PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyonu için yalancı (pseudo) ikinci derece adsorpsiyon kinetiği (Lineer eşitlik).....	149
Şekil 4.25. PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyonu için yalancı (pseudo) ikinci derece adsorpsiyon kinetiği (Lineer olmayan).....	150
Şekil 4.26. PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyonunun partikül içi difüzyon kinetiği.....	154
Şekil 4.27. PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyonuna iyonik şiddet etkisi.....	166
Şekil 4.28. PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyonunda tekrar kullanılabilirliği...	167
Şekil 4.29. Tetrasiklin, siprofloksasin ve amoksisilin moleküllerinin kimyasal yapısı.....	168
Şekil 4.30. PHEMA-MIP ve PHEMA-NIP kriyojelin TC, amoksisilin ve siprofloksasin adsorpsiyon kapasiteleri.....	169

## ÇİZELGELER DİZİNİ

### Sayfa

Çizelge 2.1. Çeşitli su örneklerinde tespit edilen tetrasiklin derişimleri.....	21
Çizelge 2.2. Hayvan gübresi örneklerinde tespit edilen tetrasiklin antibiyotik miktarları.....	23
Çizelge 2.3. Toprak örneklerinde tespit edilen tetrasiklin antibiyotik miktarları.....	25
Çizelge 2.4. Bitki örneklerinde tespit edilen tetrasiklin antibiyotik miktarları.....	27
Çizelge 2.5. Hayvansal gıda örneklerinde tespit edilen tetrasiklin antibiyotik miktarları.....	29
Çizelge 2.6. Tetrasiklinlerin adsorpsiyonunda kullanılan adsorbanlar ve adsorpsiyon kapasiteleri.....	33
Çizelge 2.7. Hidrojen bağı oluşumunda yer alan alıcı ve verici gruplar.....	37
Çizelge 2.8. Moleküler baskılamada kullanılan hedef moleküller.....	42
Çizelge 2.9. MIPIlerin uygulama alanlarına örnekler.....	50
Çizelge 2.10. Tetrasiklin grubu antibiyotikler için hazırlanan MIPIler ve uygulama alanları.....	53
Çizelge 2.11. Kalıp molekülün polimerizasyon karışımına ilavesi ile hazırlanan MIP kriyojeller.....	80
Çizelge 2.12. Moleküler baskılanmış polimerik partiküllerin kriyojel içine gömülmesi ile hazırlanan kriyojeller.....	87
Çizelge 4.1. Farklı adsorbanların TC adsorpsiyon kapasiteleri.....	125
Çizelge 4.2. Langmuir izoterm modeline ait lineer ve lineer olmayan eşitlikler.....	127
Çizelge 4.3. Ayırma faktörü ( $R_L$ ) değerleri ve izoterm tipleri.....	128
Çizelge 4.4. Çalışmada kullanılan lineer ve lineer olmayan Langmuir ve Freundlich izoterm eşitlikleri.....	131
Çizelge 4.5. PHEMA-MIP kriyojele TC adsorpsiyonuna ilişkin Langmuir ve Freundlich izoterm parametreleri.....	136
Çizelge 4.6. PHEMA-MIP kriyojele TC adsorpsiyonu için D-R izoterm modeli parametreleri.....	142
Çizelge 4.7. Çalışmada kullanılan lineer ve lineer olmayan kinetik eşitlikler.....	147
Çizelge 4.8. PHEMA-MIP kriyojele TC adsorpsiyonuna ilişkin yalancı (pseudo) birinci derece ve yalancı (pseudo) ikinci derece kinetik model parametreleri.....	151
Çizelge 4.9. PHEMA-MIP kriyojele TC adsorpsiyonuna ilişkin partikül içi difüzyon model parametreleri.....	154
Çizelge 4.10. Lineer Langmuir eşitliği kullanılarak belirlenen $K_L$ sabitinden hesaplanan termodinamik parametreler.....	161
Çizelge 4.11. Lineer olmayan Langmuir eşitliği kullanılarak belirlenen $K_L$ sabitinden hesaplanan termodinamik parametreler.....	161
Çizelge 4.12. Lineer Freundlich eşitliği kullanılarak belirlenen $K_F$ sabitinden hesaplanan termodinamik parametreler.....	162
Çizelge 4.13. Lineer olmayan Freundlich eşitliği kullanılarak belirlenen $K_F$ sabitinden hesaplanan termodinamik parametreler.....	162
Çizelge 4.14. $K_d$ sabitinden hesaplanan termodinamik parametreler.....	167

Çizelge 4.15. PHEMA-MIP kriyojele TC adsorpsiyonuna ilişkin  $K_d$ ,  $k$  ve  $k'$  sabitleri..... 171



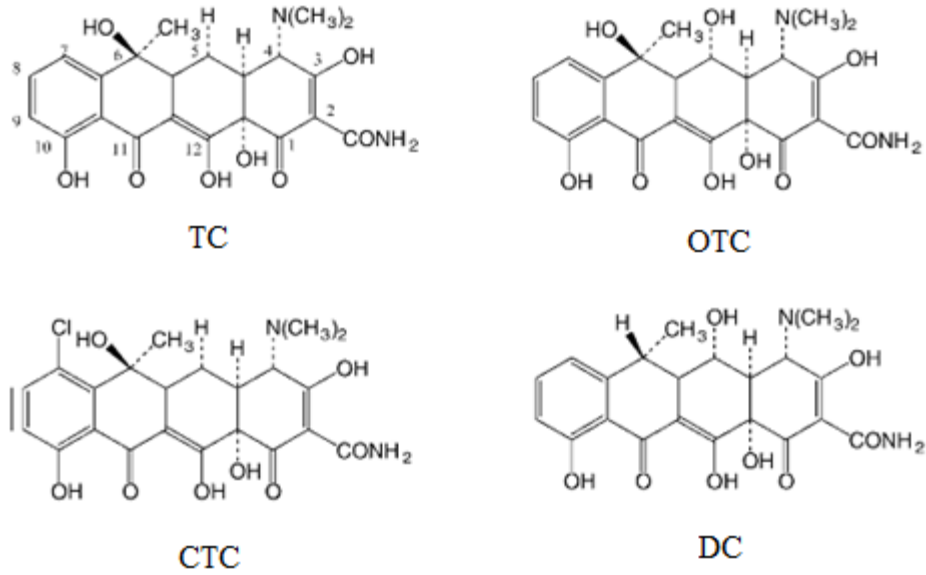


## 1. GİRİŞ

Antibiyotikler; insan, hayvan ve bitki hastalıklarının önlenmesinde ve tedavisinde geniş çapta kullanılan ilaçlardır (Martinez 2009). Antibiyotikler, insan ve hayvanların sindirim sisteminde az miktarda emildiği ve düşük düzeyde metabolize edildiği için yaklaşık olarak %30-90 oranında çevreye salınmaktadır (Sarmah ve ark. 2006). Bu nedenle, ilaç üretim tesisi atıklarının yanı sıra hastanelerden, konutlardan ve su ürünleri yetiştiriciliğinden deşarj edilen atık sularında önemli miktarda antibiyotik kalıntısı bulunmaktadır (Homem ve Santos 2011, Yu ve ark. 2011). Hastane atık sularında  $\mu\text{g/L}$ 'den daha yüksek derişimlerde; belediye atık sularında  $\mu\text{g/L}$ 'den daha düşük derişimlerde; yüzey, deniz ve yeraltı sularında ise  $\text{ng/L}$  derişiminde antibiyotik kalıntısı olduğu rapor edilmektedir (Homem ve Santos 2011). Ham atık sudaki antibiyotik derişiminin ise genellikle 100  $\text{ng/L}$  ila 6  $\text{mg/L}$  aralığında olduğu bildirilmektedir (Çetecioğlu ve ark. 2013).

Antibiyotik kullanımı doğrudan ya da dolaylı olarak insan ve çevre sağlığını ciddi şekilde tehdit etmektedir. İnsanlarda fazla miktarda antibiyotik kullanımı nedeniyle ortaya çıkabilecek aşırı antibiyotik birikiminin eklem hastalığı, böbrek hastalığı, merkezi sinir sistemi bozuklukları, spermatojenez anomalileri, olası mutajenesite ve fotosensitiviteye neden olabileceği saptanmıştır (Kummerer ve ark. 2000). Ayrıca antibiyotik maruziyeti ( $\mu\text{g/L}$ 'den  $\text{mg/L}$ 'ye kadar) sudaki organizmalar üzerinde de önemli etkilere neden olabilmektedir (Wollenberger ve ark. 2000, Lai ve ark. 2009, Ji ve ark. 2012). Kentsel atık sular ile yüzey ve yeraltı sularındaki antibiyotik miktarı ve çeşitliliğinin her geçen yıl daha da artması bu konuyla ilgili endişeleri arttırmaktadır (Fatta-Kassinou ve ark. 2011). Özellikle modern hayvancılığın hızlı gelişimi ile antibiyotikler ekosistemi olduğu kadar insan sağlığını da tehdit etmektedir (Chang ve ark. 2015). Tetrasiklin antibiyotiklerinin toprakta mikrobiyal solunum (Boleas ve ark. 2005), Fe (III) indirgenmesi (Thiele-Bruhn ve Beck 2005), nitrifikasyon (Sorensen 2001) ve fosfataz aktivitesi (Boleas ve ark. 2005) üzerinde de olumsuz etkilerinin olduğu kanıtlanmıştır. Yüksek biyolojik etkinliğe ve kalıcılığa sahip olduğu için antibiyotiklerin yarattığı çevre kirliliği küresel bir sorundur ve kaçınılmaz ekolojik tehlikelere neden olmaktadır.

Tetrasiklinler (TC'ler) dünyada en yaygın şekilde kullanılan antibiyotik ilaç gruplarından biridir. ABD ve Avrupa'da yılda yaklaşık 5 500 ton tetrasiklin antibiyotiği tüketilmektedir. Geniş spektrumlu antibiyotikler olan TC'ler; Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerden kaynaklanan akut hastalıklara karşı iyi aktivite gösterdiği için insanlarda ve çiftlik hayvanlarında bulaşıcı hastalıkları önlemek ve iyileştirmek veya hayvanlarda büyümeyi teşvik etmek için beslenme katkı maddesi olarak kullanılmaktadır. Tetrasiklinler ribozomlardaki protein sentezini inhibe eden bakteriyostatik antibiyotiklerdendir. Bakteri hücresi içine girdikten sonra ribozomların 30S alt birimine bağlanırlar. Bunun sonucu olarak 50S alt biriminin akseptör noktasına aminoasil transfer RNA'nın bağlanmasını bloke ederek peptid zincirine aminoasit eklenmesini olanaksız hale getirirler. Tetrasiklin grubu antibiyotiklerin başlıcaları tetrasiklin (TC), oksitetrasiklin (OTC), demeklosiklin (DMC), doksisiklin (DC), klortetrasiklin (CTC), minosiklin (MNC) ve metasiklin (MTC)'dir. Bazı TC'lerin kimyasal yapıları Şekil 1.1'de verilmiştir.



**Şekil 1.1.** Bazı tetrasiklin grubu antibiyotiklerin kimyasal yapıları

Tüm antibiyotikler gibi tetrasiklin antibiyotikleri de sindirim sisteminde düşük miktarda emilerek vücuttan idrar ve dışkıyla değişmeden atılmaktadır (Sarmah ve ark. 2006). Yapılan istatistikler, TC'lerin %90'ının idrar ile yüzey sularına atıldığını göstermektedir (Zhang ve ark. 2015, Martins ve ark. 2015). TC'ler, büyük bir kısmı içme suyu kaynağı olarak kullanılan nehirler, akarsular, göller ve yeraltı suları da dâhil olmak üzere, ham veya arıtılmış atık sulardan etkilenen tüm sularda tespit edilmektedir (Luo ve ark. 2011,

Yang ve ark. 2011, Bai ve ark. 2014, Cheng ve ark. 2014). Tüketimi en fazla olan tetrasiklin grubu antibiyotik tetrasiklidir (TC). Yüzey sularında 0,11-4,20 µg/L derişim aralığında TC bulunmakta (Ocampo-Perez ve ark. 2012) ve biyobozunma ve klorlama gibi işlemler TC mineralizasyonunu tam olarak sağlayamadığından (Ternes ve ark. 2002, Batt ve ark. 2007, Sukul ve Spiteller 2007, Gulkowska ve ark. 2008) sulardaki TC derişimi µg/L düzeyinin altına indirilememektedir (Thomas 2002, Webb ve ark. 2003, Kümmerer 2009a,b). Yüzey sularında TC varlığından kaynaklanan en önemli tehlike, bakteri suşlarının direncinin artmasıdır. Bu gelişmiş suşlar, geleneksel atıksu arıtım yöntemleriyle de uzaklaştırılmamaktadır. Tetrasiklin molekülleri, çevresel sularda genellikle nötr veya negatif yüklü olduğu için kum filtrasyonu, sedimantasyon, flokülasyon ve pıhtılaştırma gibi geleneksel teknikler tetrasiklinin uzaklaştırılmasında etkili değildir (Polubesova ve ark. 2006). Son zamanlarda, tetrasiklinlerin uzaklaştırılması için fotodegradasyon (Chen ve ark. 2008), ozonlama (Khan ve ark. 2010), foto-fenton işlemi (Bautitz ve Nogueira 2007) ve fotoelektrokatalitik bozunma (Bai ve ark. 2010) gibi bir dizi oksidasyon işlemi denenmiştir. Ancak, bu organik kirleticilerin tam olarak bozunması ekonomik olarak uygulanabilir değildir. Ayrıca, sözü edilen oksidasyon işlemleri ana kirleticilerden daha toksik ara ürünler oluşturabilmektedir (Santos ve ark. 2004). Bu nedenle, TC'nin sulu ortamdan uzaklaştırılması için verimli ve ekonomik arıtma tekniklerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

TC'lerin hayvanlarda aşırı kullanımı sütte ve ette de yüksek düzeyde toksik TC kalıntısının birikmesine neden olmaktadır (Commission Regulation 1996, Council Regulation 1999). TC kalıntıları içeren gıdaların uzun süre tüketilmesi ise ilaç direncine yol açmaktadır. Bu nedenle su ve toprak gibi çevresel numuneler ile süt ve et gibi gıda örneklerindeki TC kalıntı düzeylerinin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Sulardan TC'lerin seçici uzaklaştırılması (Liu ve ark. 2014, Sanchez-Polo ve ark. 2015) ya da toprak ve gıda numunelerinde (süt, et vb.) TC'lerin kromatografik teknikler ile analizi öncesi seçici olarak zenginleştirilmesi (Hu ve ark. 2011, Lv ve ark. 2015, Niu ve ark. 2016) amacıyla yeni adsorbanların geliştirilmesi önemli bir ihtiyaçtır.

Adsorpsiyon, adsorblanan molekülün sulu/gaz fazdan katı faza ayrılması ve bağlanarak depolanmasının hızlı bir şekilde gerçekleşmesi olayıdır. Adsorpsiyon kolay

uygulanabilir ve ekonomik olması nedeniyle avantajlı bir metottur. Tetrasiklin antibiyotiklerinin adsorpsiyonu ve uzaklaştırılması için montmorillonit (Wang ve ark. 2008a), paligorskit (Chang ve ark. 2009b), kitosan (Caroni ve ark. 2009), alüminyum oksit (Chen ve Huang 2010), aktif karbon (Choi ve ark. 2008) ve metal veya metal oksitler (Figuroa ve ark. 2004) dâhil olmak üzere çok sayıda doğal ya da sentetik malzeme adsorban olarak kullanılmıştır. Ancak yüksek fiyat ve yüksek işletme maliyetleri nedeniyle bu adsorbanların kullanımı sınırlıdır. Ayrıca rejenerasyon ile ilgili problemler, büyük ölçekli uygulamaları engellemektedir.

Kirletici moleküllerine karşı yüksek afinite ve seçiciliğe sahip, adsorpsiyon kapasitesi yüksek adsorbanların kullanılması uygulama açısından büyük önem taşımaktadır. Moleküler baskılanmış polimerler (MIPler), belirli bir hedef moleküle veya hedef molekül grubuna karşı yüksek afinite ve seçicilik gösterebilen polimerik malzemelerdir. MIPler bir kalıp molekül (hedef molekül) ile bir fonksiyonel monomerin kovalent ya da kovalent olmayan etkileşiminin ardından çapraz bağlayıcı varlığında polimerizasyonu ile hazırlanmaktadır. Kalıp molekülün polimerik yapıdan uzaklaştırılması, kalıp moleküle özgü bağlanma bölgelerinin oluşmasını sağlamaktadır. MIPler yüksek seçicilikleri, fizikokimyasal kararlılıkları ve yüksek/düşük pH ve sıcaklık gibi ılıman olmayan kimyasal ortamlarda uygulanabilirlikleri nedeniyle, belirli bir derecede seçiciliğin gerekli olduğu uygulama alanlarında adsorban olarak özellikle tercih edilmektedir (Zhang ve ark. 2006).

MIPler kütle polimerizasyonu ile sentezlendiğinde çok küçük gözeneklere sahip olmakta ve bu nedenle küçük boyutlara parçalanarak kullanılmaktadır. Bu sayede birçok bağlama bölgesinin yüzeyde bulunması sağlanmaktadır. Ancak, küçük boyutlardaki polimerler kolonlara doldurulduğunda akış esnasında yüksek bir geri basınç oluşumuna neden olmaktadır. Kriyojeller birbirine bağlı makrogözenekleri sayesinde akış direnci oluşturmayan ve bu sayede ayırma işlemlerinde önemli avantajlar sağlayan polimerik malzemelerdir (Andaç ve ark. 2016). Kriyojeller, monomerlerin veya polimerik başlatıcıların donmuş çözeltilerinin polimerizasyonu ile hazırlanan jel matrislerdir. Yüksek mekanik ve kimyasal dayanıklılıkları nedeniyle de ayırma işlemleri için dikkat çeken malzemelerdir (Doğan ve ark. 2015). Kriyojellerin önemli bir dezavantajı, düşük yüzey alanlarından kaynaklanan düşük adsorpsiyon kapasiteleridir. Adsorpsiyon

kapasitesini arttırmak amacıyla kullanılan yeni bir yaklaşım; polimerik mikropartiküller (Göçenoğlu Sarıkaya ve ark. 2016), SiO<sub>2</sub> (Panping ve ark. 2010), modifiye edilmiş altın nanopartiküller (Kangkamano ve ark. 2017) ve MIP partiküller (Baydemir ve ark. 2009a) gibi çeşitli partiküllerin kriyojelin polimerik ağına gömülmesi ile kompozit kriyojellerin hazırlanmasıdır. Kriyojellerin içerisine MIPIlerin gömülmesiyle hazırlanan kompozit kriyojel malzemeler ile ayırma işlemlerinde hem seçicilik hem de düşük akış direnci elde etmek mümkündür (Doğan ve ark. 2015). Kriyojeller konvektif akışa sahip büyük gözeneklere sahiptir ve dolayısıyla kütle transferi elverişlidir. MIP partikülleri gömülmüş kompozit kriyojeller sulu sistemlerle yüksek uyumluluğundan dolayı ayırma için uygun malzemelerdir. Üstelik kriyojellerin yüksek dayanıklılığı ve hızlı cevap süresi ayırma işleminin stabil ve hızlı olmasını sağlamaktadır (Shaikh ve ark. 2015).

Bu çalışmada, insan ve çevre sağlığını tehdit eden bir kirletici olan tetrasiklin antibiyotikinin seçici olarak ayrılmasında (uzaklaştırma ya da zenginleştirme) kullanılabilecek moleküler baskılanmış partikül gömülü kompozit bir kriyojel hazırlandı. Bu amaçla ilk olarak tetrasiklin baskılanmış poli(hidroksietilmetakrilat-N-metakriloil-amido-L-glutamik asit metil ester [poli(HEMA-MAGA)]) partikülleri sentezlendi. Sentezlenen poli(HEMA-MAGA) partikülleri poli(hidroksietilmetakrilat) [PHEMA] kriyojel içerisine gömülerek PHEMA-MIP kompozit kriyojel elde edildi. Emülsiyon polimerizasyonu ile sentezlenen TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) partiküller Fourier transform infrared spektroskopisi (FTIR), X-ışını fotoelektron spektroskopisi (XPS) ve Zeta boyut analizi ile karakterize edildi. PHEMA-MIP kompozit kriyojel ise taramalı elektron mikroskobu (SEM), şişme testi ve BET analizi ile karakterize edildi. Akış hızı, başlangıç TC derişimi, sıcaklık, pH, iyonik şiddet ve temas süresinin TC adsorpsiyon kapasitesi üzerindeki etkileri araştırıldı. Yarışmacı moleküller olarak seçilen amoksisilin ve siprofloksasin kullanılarak, PHEMA-MIP kompozit kriyojelin seçicilik çalışmaları gerçekleştirildi. TC adsorpsiyonunun kinetik, izotermal ve termodinamik parametreleri belirlenerek adsorpsiyon olayının fizikokimyasal doğası aydınlatıldı.

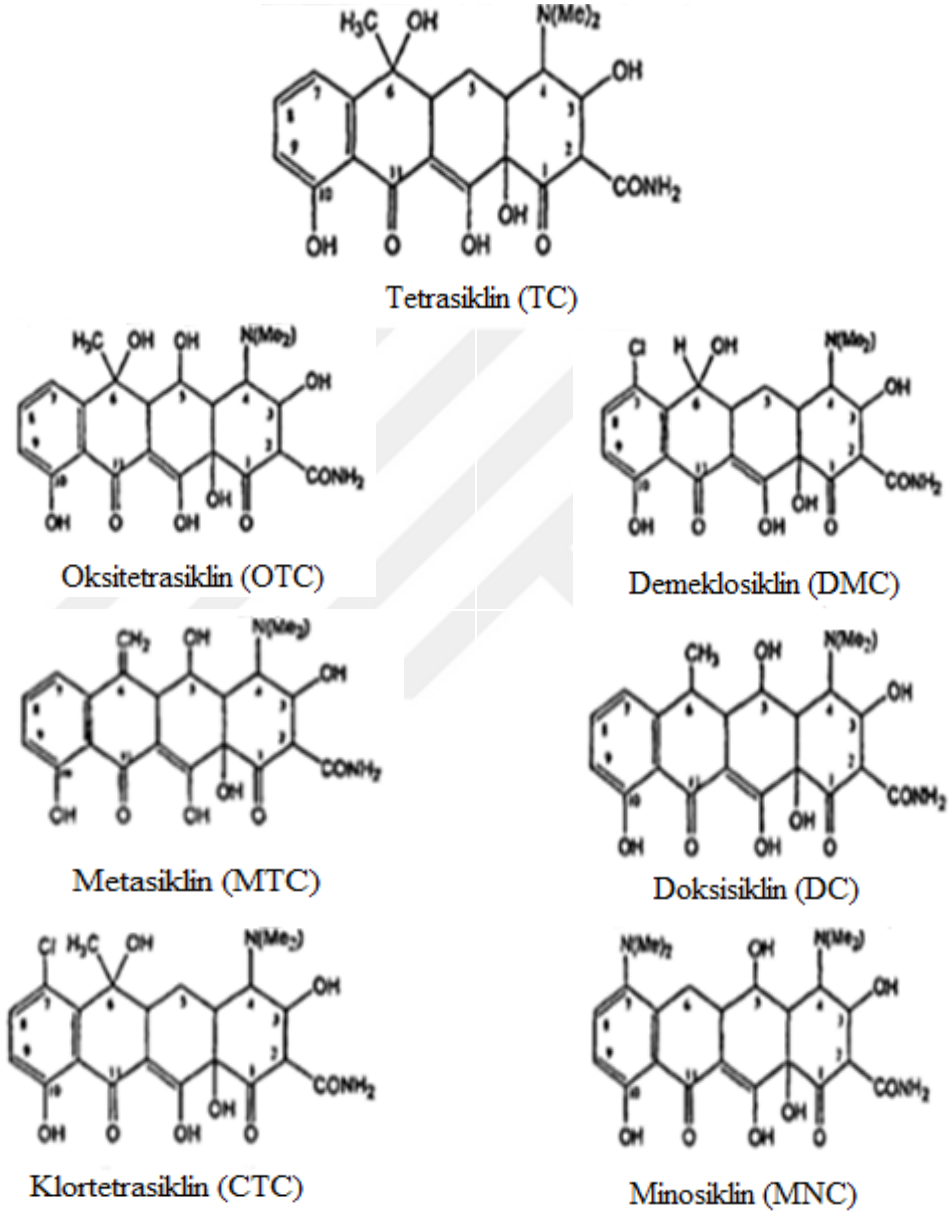
## 2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI

Antibiyotikler insan ve hayvan hastalıklarının tedavisinde geniş çapta kullanılan ilaçlardır. Aynı zamanda birçok kişisel bakım ürünü içerisinde de antibiyotikler yaygın olarak bulunmaktadır. Son yıllarda antibiyotik kullanımı endişe verici boyutlara ulaşmıştır. UCS (Kaygılı Bilim Adamları Birliği) verilerine göre ABD'de yılda yaklaşık 16 000 ton antimikrobiyal bileşik, Yeni Zelanda'da yaklaşık 93 ton antibiyotik ve Kenya'da 14 600 ton aktif antimikrobik madde kullanılmaktadır (Wang ve ark. 2011a). Bu nedenle antimikrobiyal kimyasalların çoğu nehir, göl ve diğer su kaynaklarına karışmaktadır. Birçok ülkede içme sularında bile antibiyotik varlığı tespit edilmiştir (Kühne ve ark. 2000). Genel olarak antibiyotik derişimleri hastane atık sularında  $\mu\text{g/L}$ 'den daha yüksek iken, kanalizasyon sularında  $\mu\text{g/L}$ 'den daha düşüktür. Yer altı suları, yüzey suları ve deniz suları gibi farklı sularda ise  $\mu\text{g/L}$ 'den daha yüksek veya daha düşük derişimlerde bulunabilmektedir (Kümmerer 2009a). İçme sularında, yüzey sularında, yer altı sularında ve atık su arıtma tesisi atıklarındaki düzeyi gittikçe artan antibiyotikler ve metabolitlerinin biyobozunurlukları az, kalıcılıkları da yüksektir. Bu bileşenlerin düşük derişimlerinin bile insan sağlığı ve çevre üzerinde potansiyel etkilerinin olması endişe yaratmaktadır.

Antibiyotikler etki mekanizmalarına göre yedi ana kategoriye ayrılmaktadır: (1) aminoglikozitler, (2) amfenikoller, (3)  $\beta$ -laktamlar, (4) makrolidler, (5) antibiyotik peptitler, (6) polieterler veya iyonoforlar ve (7) tetrasiklinler.

Antibiyotik gruplarından biri olan tetrasiklinler (TC'ler) yapıcı birbirine çok benzeyen naftasenkarboksamitten türeyen geniş spektrumlu antibiyotiklerin genel adıdır. İlk tetrasiklin antibiyotiği 1948 yılında *Streptomyces aureofaciens*'ten izole edilen klortetrasiklindir. İzole edilişinden günümüze kadar tetrasiklinin kimyasal yapısı modifiye edilerek yaklaşık 1000 adet türevi elde edilmiştir. Ancak bu türevlerin çoğu üretimi ekonomik olmayan, dayanıksız ve etkisiz türlerdir. Daha sonra doğal tetrasiklinler olan oksitetrasiklin (1950), tetrasiklin (1953) ve demeklosiklin (1957) tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Bu antibiyotikleri yarısentetik tetrasiklinler olan metasiklin, doksisisiklin ve minosiklin izlemiştir.

Tetrasiklin (TC), oksitetrasiklin (OTC), demeklosiklin (DMC), doksisiklin (DC), klortetrasiklin (CTC), minosiklin (MNC) ve metasiklin (MTC) etki dereceleri farklı tetrasiklin grubu antibiyotiklerdir. Tetrasiklin grubu antibiyotiklerin kimyasal yapıları Şekil 2.1’de verilmiştir.



**Şekil 2.1.** Tetrasiklin grubu antibiyotikler

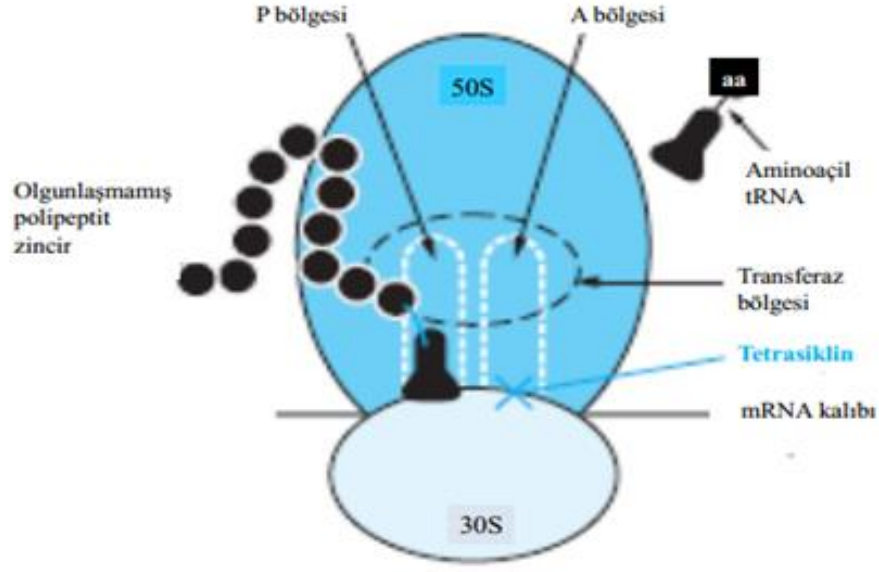
Tetrasiklin antibiyotikleri *S. viridifaciens* veya *S. aureofaciens* gibi *Streptomyces* türlerinden fermentasyonla veya doğal bileşiklerin kimyasal transformasyonu ile elde edilir. Örneğin klortetrasiklin *S. aureofaciens*'ten, oksitetrasiklin ve tetrasiklin *S. rimosus*'tan ayrıştırılarak elde edilmektedir. Tetrasiklinler farmakolojik farklılıklarına

göre üç temel gruba ayrılmaktadır; kısa süre etkili tetrasiklinler: klortetrasiklin, oksitetrasiklin, tetrasiklin; orta süre etkili tetrasiklinler: demeklosiklin ve metasiklin ve uzun süre etkili tetrasiklinler: doksisiklin ve minosiklin. Kısa süre etkili tetrasiklinlerin yarılanma ömrü 6-8 saat, orta süre etkili tetrasiklinlerin 12 saat ve uzun süre etkili tetrasiklinlerin ise 16 saatten fazladır.

Tetrasiklinler geniş spektrumlu, bakteriyostatik antibiyotiklerdir. Minosiklin ve doksisiklin lipofilik olup en aktif tetrasiklinlerdir. Tetrasiklinler gram pozitif bakteriler (*stafilokok*, *pnömokok* ve diğer *streptokoklar*), gram negatif bakteriler (*Neisseria gonorrhoeae*, *N.meningitidis*, *Escherichia coli*, *Brucella spp*, *Burkholderia pseudomallei*, *Vibrio spp*, *Haemophilus influenzae*), anaerob bakteriler (*Actinomyces spp*, *Bacteroides spp*), atipik mikobakteriler (*M.marinum*), spiroketler, rickettsia, chlamydia, mycoplasma, bakterilerin L şekilleri ve bazı protozoonlar (*Entamoeba histolytica*, *Plasmodium*) üzerinde etkilidirler.

Tetrasiklin antibiyotikleri bakteri hücrelerini, protein sentezini inhibe ederek yok eder. Gram negatif bakterilerin hücre zarından pasif difüzyonla geçerek bakteri ribozomunun 30S alt birimine bağlanırlar. Bu nedenle "aminoasit tRNA" molekülünün bağlanma bölgesi bloke olur ve uzamakta olan polipeptit zincirine aminoasit eklenemez. Diğer bir ifade ile protein sentezi durur (Şekil 2.2). Tetrasiklinler memeli hücrelerinde de özellikle mitokondriyal ribozomlarda protein sentezini inhibe eder. Ancak ciddi anlamda toksisite oluşturacak düzeyde birikim söz konusu değildir.





**Şekil 2.2.** Tetrasiklin antibiyotiklerinin protein sentezini inhibe etme mekanizması (Hilal-Dandan ve Brunton 2013)

Tetrasiklinler etkili antibiyotikler olmasına karşın, hayvan yemlerine katılmaları ve geniş çapta kullanımları nedeniyle pek çok bakteride tetrasiklin grubu antibiyotiklere karşı direnç gelişimi söz konusudur. Direnç gelişimi 3 farklı şekilde olmaktadır.

*Hücre içinde ilaç birikimi azalması:* Gram negatif bakterilerde direnç oluşumunda en sık gerçekleşen mekanizmadır. Plazmid veya transpozon (hücresinin kendi replikasyon sisteminden bağımsız olarak istedikleri yere hareket ederek kendilerini kopyalayan özel DNA dizileri) aracılıdır. Plazma membranında bulunan aktif pompa antibiyotiği hücreden dışarı atar. Gram pozitif bakterilerde de bu mekanizma ile direnç oluşumu söz konusudur.

*Hedef duyarlılığının azalması:* Gram pozitif bakterilerde ribozomda meydana gelen değişiklik sonucunda antibiyotiğin hedefe bağlanması azalmaktadır.

*Tetrasiklinlerin enzimatik olarak inaktivasyonu:* Direnç oluşumunda nadiren dirençten sorumlu diğer bir mekanizmadır.

Bütün tetrasiklinler sindirim sisteminde emilirler (klortetrasiklin %30, tetrasiklin, oksitetrasiklin, demeklosiklin ve metasiklin %60-70, doksisisiklin ve minosiklin %95-

100) ve alındıktan 1-3 saat sonra serumda maksimum değerine ulaşırlar. İki ve üç değerlikli metal iyonları tetrasiklinler ile suda çözünmeyen şelat oluşturarak tetrasiklinlerin sindirim sisteminden emilimini azaltır. Bu nedenle tetrasiklinler; antiasitler, demir, kalsiyum, magnezyum, alüminyum bileşikleri ve süt, yoğurt gibi kalsiyum bakımından zengin besinlerle birlikte alınmamalıdır. Tetrasiklinler kalsiyum iyonuyla şelat oluşturmaları nedeniyle büyüyen kemiklere ve dişlere yerleşerek hasara neden olurlar. Tetrasiklinler kandan karaciğere ve ardından deriştirilerek safra yoluyla bağırsağa gönderilir. Bağırsaklardan tekrar emilerek kana geçer ve böbrekler aracılığıyla atılırlar. Tetrasiklinler %35-93 oranında serum proteinlerine bağlanırlar. İdrar, safra ve dışkıyla değişen oranlarda atılırlar. Farklı tetrasiklinlerin %10-50 kadarı idrarla, %10-40 kısmı dışkıyla atılır. Kullanım süreleri dolduktan sonra alınmaları halinde vücutta zehirlenme belirtilerine yol açarlar (Özaras ve ark. 2002).

TC antibiyotiklerinin bazı koşullar altında kararsız olduğu bilinmektedir. Uzun süreli depolamaları sırasında izomerleşme, dehidrasyon, yer değiştirme, proton transfer ve oksijenasyon yoluyla abiyotik dönüşüm ortaya çıkabilmektedir. TC'lerin abiyotik bozunması pH, redoks ve ışık koşullarına bağlıdır. Bozunmaları 4-epitetrasiklinleri, anhidrotetrasiklinleri ve izotetrasiklinleri oluşturarak gerçekleşmektedir (Şekil 2.3).

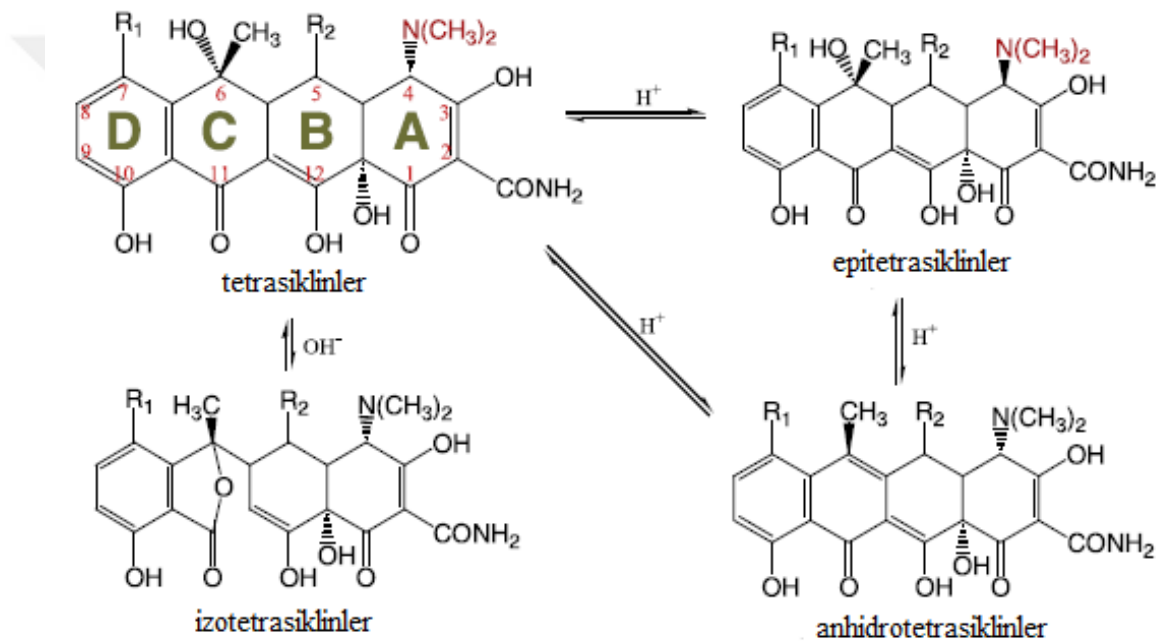
*İzotetrasiklinler:* Alkali koşullar altında, tetrasiklinlerin izo-türevleri; C6 hidroksil grubunun C11 karbonil karbonuna nükleofilik atak yapması ve C11-C11a bağının kırılmasıyla hızlı bir şekilde oluşur. Özellikle CTC bu izomerleşmeye maruz kalma eğilimindedir ve alkali koşullarda izo-CTC oluşmaktadır.

*4-epitetrasiklinler:* TC'ler 4-epitetrasiklinleri oluşturmak için C4 konumundan tersinir olarak epimerizasyona uğramaktadır. 4-epitetrasiklinler sulu çözeltide pH 2-6 aralığında oluşurlar ve spesifik alkali koşullarda kompleks oluşturucu bir metalin varlığında aktif formlarına geri döndürülebilirler.

*Anhidrotetrasiklinler:* TC'ler asidik ortamda, (pH<2) anhidrotetrasiklinleri (ATC) oluşturur. C6 konumundan bir H<sub>2</sub>O molekülü kaybederek anhidrotetrasiklinleri oluşturmak üzere bozunurlar (Şekil 2.3). Çoğu anhidrotetrasiklin kararlıdır ancak

anhidrooksitetrasiklin kararsızdır ve hızlı bir şekilde  $\alpha$ - ve  $\beta$ -apo-oksitetrasiklini oluşturur.

Bozunma ürünleri aynı zamanda epimerize olabilir ve epi-analogları oluşturabilirler. Yapılan çalışmalar, fosforik asit ve sitrik asit gibi bazı zayıf asitlerin bahsedilen asit katalizli epimerizasyonu ve anhidrotetrasiklin oluşumunu hızlandırabildiklerini göstermiştir. Çünkü bu asitler moleküler proton iletkeni gibi davranabilirler. Diğer taraftan, TC molekülü 0,03 N HCl içinde nispeten daha uzun süre kararlı olup epimerizasyonu ve asit katalizli dehidrasyonu önemsizdir (Jia ve ark. 2009, Chen ve Huang 2010).



**Şekil 2.3.** Tetrasiklinlerin bozunma ürünleri (Chen ve Huang 2010)

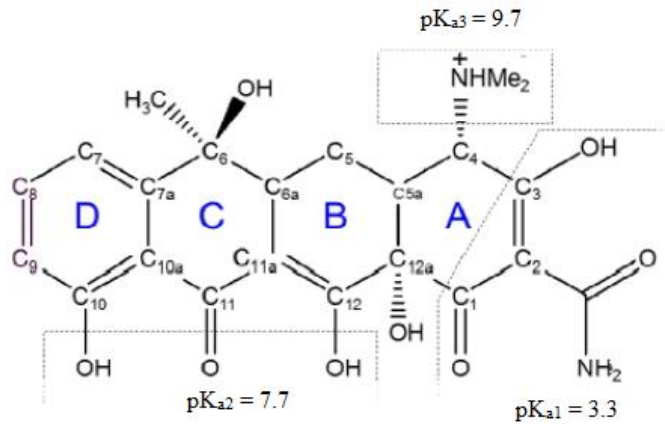
Sözü edilen bozunma ürünlerinin birçoğu tetrasikline duyarlı toprak bakterileri üzerinde, ana bileşikleri ile aynı derişim seviyesinde etki göstermektedir. Hatta aerobik çamur bakterilerinin büyüme inhibisyonunda ATC TC'den daha etkilidir (Halling-Sørensen ve ark. 2002)

## 2.1. Tetrasiklin (TC)

Tetrasiklin (TC; 6-metil-4-(dimetilamino)-3,6,10,12,12a-pentahidroksi-1,4,4a,5,5a,6,11, 12a -oktahidro-2-naftasenkarboksamit) 1953 yılında Pfizer şirketinde Lloyd

Conover tarafından keşfedilmiş bir tetrasiklin antibiyotiktir. Formülü  $C_{22}H_{24}N_2O_8$  olup 1955 yılında patenti alınmıştır.

TC'nin adı sahip olduğu 4 temel halkadan ileri gelmektedir (A,B,C,D) (Şekil 2.4). TC ince parlak sarı renkli bir toz olup erime noktası  $172,5^{\circ}C$ 'dir. Molekül ağırlığı 444,435 g/mol, sudaki çözünürlüğü ise  $25^{\circ}C$ 'de 231 mg/L'dir.  $185^{\circ}C$  sıcaklıkta bozunur. TC;  $pK_{a1}$ : 3,3,  $pK_{a2}$ : 7,5,  $pK_{a3}$ : 9,4 ve  $pK_{a4}$ : 12 olmak üzere 4 adet iyonlaşabilir gruba sahiptir.  $pK_{a1}$  C3 konumundaki oksijenin protonlanmasına,  $pK_{a2}$  C12'deki oksijenin protonlanmasına,  $pK_{a3}$  C4 konumundaki dimetil amin fonksiyonel grubunun protonlanmasına ve  $pK_{a4}$  C10'daki oksijenin protonlanmasına aittir. TC  $pH < 3,3$  iken kationik formda bulunurken,  $pH 3,3-7,5$  aralığında zwitter iyon halindedir.  $pH 5,5$ 'te elektriksel olarak neredeyse nötrdür.  $pH$  arttıkça TC molekülündeki negatif yük oranı artar.  $pH 7,0$  iken TC molekülünün %25'i anyonik formdadır.  $pH > 7,5$  iken ise TC anyon (monovalent anyon  $-$ , divalent anyon  $0--$  ve trivalent anyon  $0---$ ) halde bulunur. TC molekülünün çeşitli  $pH$  değerlerinde bulunduğu başlıca 4 farklı form  $TCH_3^+$ ,  $TCH_2^{\pm}$ ,  $TCH^-$  ve  $TC^{2-}$  olarak ifade edilebilir.

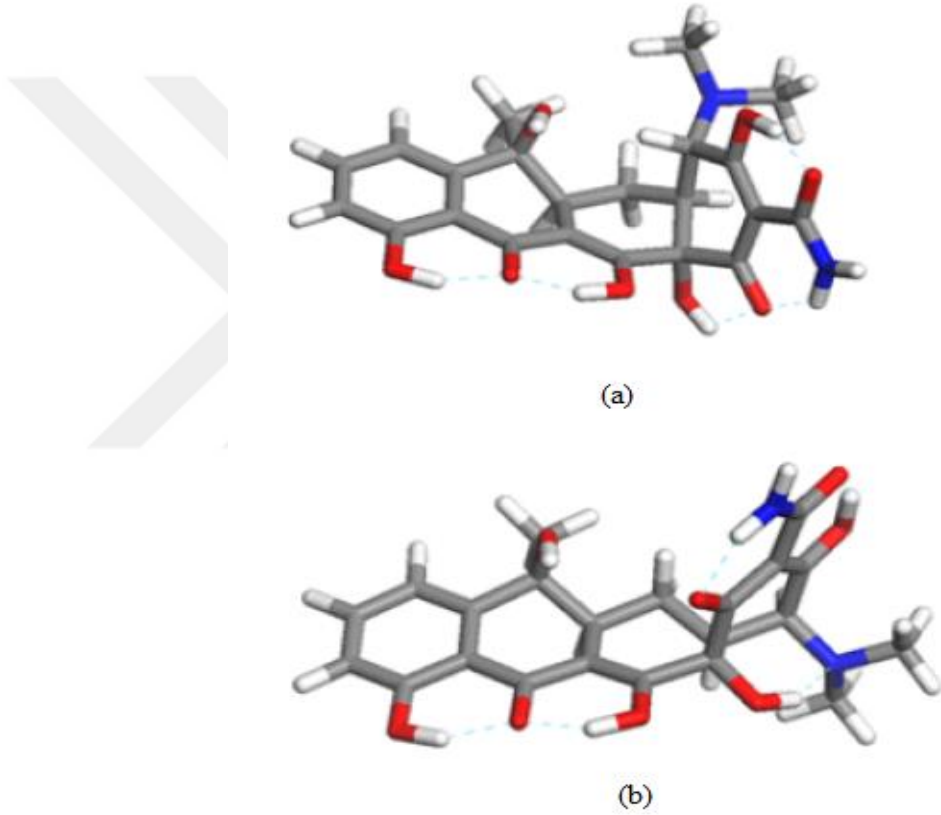


**Şekil 2.4.** Tetrasiklin molekülünün farklı pKa değerlerine sahip fonksiyonel grupları

TC metanol ve etanol gibi alkollerde yüksek çözünürlüğe sahiptir. Ancak TC'nin etil asetat, aseton ve asetonitril gibi diğer organik çözücülerdeki çözünürlüğü düşüktür. TC'nin oktanol ve su arasındaki dağılım katsayısı  $\log K_{ow}$ , -2,2 ila -1,3 değerleri arasındadır.  $K_{ow}$  değeri topraktaki hidrofobik organik maddelerin adsorpsiyonunu temsil ettiğinden, düşük  $K_{ow}$  değeri TC'nin hidrofilik olduğunu göstermektedir. Bu durum

yüksek çözünürlüğü ve aktif karbondaki düşük adsorpsiyonu ile doğrulanmaktadır. Ayrıca katı-sıvı dağılım katsayısı 300-2000 L/kg değerlerindedir (Chang ve ark. 2015).

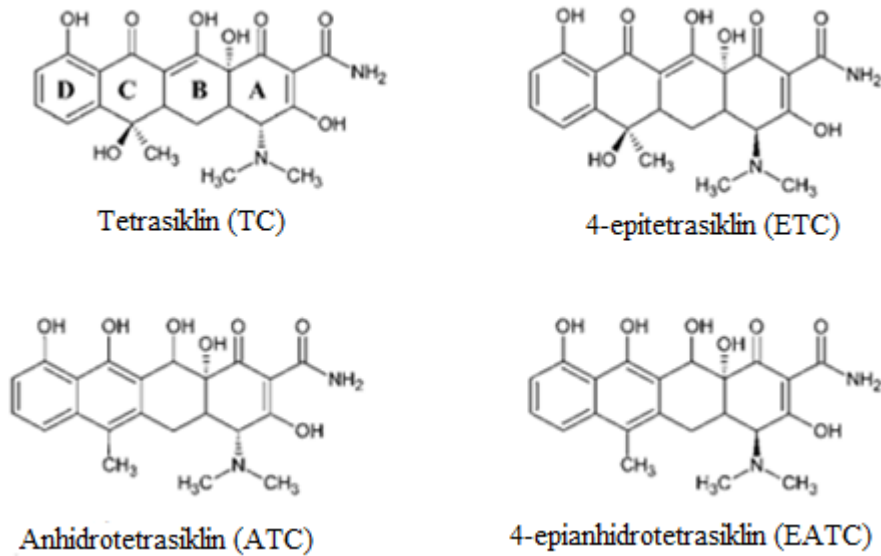
Tetrasiklinin 64 adet farklı tautomeri vardır. Ancak genel olarak 2 yapı gözlenmektedir. Bunlardan biri dimetil amin fonksiyonel grubunun dörtlü halka sisteminin altında bulunduğu uzamış yapıdır. (Şekil 2.5b). Diğeri ise fonksiyonel grubun dörtlü halka sisteminin üstünde bulunduğu burkulmuş yapıdır. (Şekil 2.5a). Uzamış yapı alkali çözeltilerde oluşurken, burkulmuş yapı asidik ve nötr çözeltilerde gözlenir (Chang ve ark. 2015).



**Şekil 2.5.** Tetrasiklin molekülünün (a) burkulmuş ve (b) uzamış konformasyonları (Chang ve ark. 2015)

Tetrasiklin (TC); 4-epitetrasiklin (ETC), anhidrotetrasiklin (ATC) ve 4-epianhidrotetrasiklin (EATC) oluşturarak bozunur. Şekil 2.6'da TC ve tetrasiklinin bozunması sırasında ortaya çıkan ürünlerin kimyasal yapıları verilmektedir. Alkali koşullar altında TC molekülünde N-4 ve OH-12a arasında hidrojen bağı bulunur (Şekil 2.4). Asidik ve nötr koşullarda ise protonlanma nedeniyle (N-4) hidrojen bağı kırılır

ve yapı zarar görür. Hidrojen bağı etkileşimleri O-3 konumunda meydana gelir. pH 2,0-6,0 aralığında tetrasiklinin epimerizasyonu ile C-4 konumunda ETC'ler oluşur. pH<4 ise McIlvaine tamponu kullanıldığında çevresel örneklerden TC ekstraksiyonunda ETC oluşumu ihmal edilebilir düzeydedir. Hayvan yemlerinden TC ekstraksiyonunda pH 2,0'de McIlvaine tamponu kullanıldığında sadece ETC oluşur ve OTC ya da TC epimerizasyonu meydana gelmez. Güçlü asidik koşullarda tetrasiklin molekülünde O-11/O-12 konumunda proton transferi olur. C-6a'daki H ve C-6'daki OH grubunun dehidrasyon reaksiyonu sonucu ATC meydana gelir. Güçlü asidik koşullarda (1 M HCl), 4 gün sonra tetrasiklinde önemli miktarda bozunma (bozunma oranı>%90) gözlenirken, OTC için bozunma oranı %40'tır. CTC molekülünde %6 bozunma oranı ile orijinal yapı korunmaktadır. TC molekülünün 4-izomerlerine bozunması kolay olduğundan, ekstraksiyon ve ölçüm koşullarında tekrarlanabilirlik sağlamak için bozunma olasılığının göz önünde bulundurulması önemlidir (Chang ve ark. 2015).



**Şekil 2.6.** Tetrasiklin molekülünün parçalanma ürünleri (Mojica ve ark. 2011)

Çevredeki farklı antibiyotikler, suda çözünürlük gibi özellikleri ya da sıcaklık, ışık ve pH gibi kimyasal koşulların varlığına bağlı olarak hidroliz, ısı bozulma ve mikrobiyal bozunmaya uğrayabilirler. TC, farklı ortam koşullarında birkaç gün ile yüzlerce gün arasında değişen yarı ömre sahip değişik bozunmalara uğrayabilir (Doi ve Stoskopf 2000). Tetrasiklinin düşük sıcaklıkta (4°C) sudaki bozunma ürünü karardır. Ancak daha yüksek bir sıcaklıkta (43°C) bozunma hızlanarak yarılanma ömrü 0,26±0,11 gün olur. Işık altında, tetrasiklinin yarı ömrü damıtılmış su, nehir ve sulak alan suyunda

sırasıyla 32, 2 ve 3 gündür. Işığa maruz kalmadığı ortamda ise yarılanma ömürleri sırasıyla 83, 18 ve 13 gün olarak belirlenmiştir. Doğal güneş ışığı altında ve ultraviyole ışınım (UV) olduğunda, tetrasiklinin yarılanma ömrü sırasıyla 26, 17 ve 18 dakikadır. UV ışık olmadığında ise sırasıyla 39, 28 ve 32 dakikadır. Yapılan deneysel çalışmalar, tetrasiklinin bulunduğu ortamların, ışığın ve UV ışığın sudan TC uzaklaştırmada önemli rol oynadığını göstermektedir. Işığın TC üzerindeki etkisi derin sularda ve güneş ışığının oldukça zayıflatıldığı sistemlerde önemli ölçüde azalmaktadır (Verma ve ark. 2007). Diğer taraftan, ortamın nemli oluşu gübrelerde TC bozunmasında önemli bir faktördür. Nem arttıkça, mikroorganizmaların etkinlikleri de artmaktadır (Doi ve Stoskopf 2000).

TC metanolde çözüldüğünde ışık ve atmosferik oksijen etkiyle hızla bozunarak epi- ve anhidro-bileşikleri halinde 14'ten fazla bozunma ürünü oluşturur. Tetrasiklinin ETC'ye izomerizasyonu bozunum sürecinin başında gerçekleştiğinden, ETC'nin metanol ile reaksiyonundan bazı ürünler oluşabilir. Tetrasiklinin dehidrasyonu metanolün düşük pKa değerine sahip olmasından dolayı engellenmektedir. Daha önceki çalışmalar, tetrasiklinin renk değişiminin ATC ve EATC oluşumuna bağlı olduğunu göstermektedir. TC metanol çözeltilerinin bozunması, dondurucuda saklanarak (-10°C'nin altında) ve ışık maruziyeti önlenerek önemli ölçüde azaltılabilmektedir (Liang ve ark. 1998).

## **2.2. Tetrasiklinlerin Çevreye Karışma Yolları**

Antibiyotikler; ilaç fabrikaları, evler, hastaneler, sağlık ocakları ve çiftliklerden doğaya karışmaktadır. İnsan ve hayvan metabolizmasında antibiyotikler ya hiç değişmeden ya da az miktarda metabolize edilerek atılır. Metabolize olmadan atılan tetrasiklinleri içeren evsel atık sular atıksu arıtma tesislerine gönderilir. Ancak TC antibiyotikleri atıksu arıtma tesislerinde tamamen ortadan kaldırılamamaktadır. Bu nedenle atık su arıtma tesislerinin noktasal antibiyotik kaynakları olduğu düşünülmektedir (Yang ve ark. 2005). Atık su arıtma tesislerinde arıtılmayan antibiyotik kalıntıları doğrudan alıcı ortama girer. Alıcı ortamda antibiyotik kalıntılarının düşük derişimleri mikroorganizma direncinin artmasına, yüksek derişimleri ise toksik etkilere neden olabilmektedir. Bu nedenle antibiyotik kalıntılarını içeren atık suların arıtılması gerekmektedir. İnsanlar ve

hayvanlardan başlayan bu çevrimde ilaç aktif maddeleri atık sulara, toprağa, yeraltı sularına ve yeterli arıtım yapılmadığı takdirde içme sularımıza kadar ulaşır (Topal ve ark. 2012).

Tetrasiklinler, dünya çapında en çok üretilen ve tüketilen ikinci antibiyotik grubudur (Gu ve Karthikeyan 2005). Brezilya'da 2007 yılında tetrasiklinlerin insanlarda günlük tüketim miktarı 23 kg'dır. Avrupa Birliği ülkelerinde hayvansal üretim için yılda yaklaşık 4,6 milyon kilogram antibiyotik kullanılmaktadır. Tetrasiklinler,  $\beta$ -laktamlar ve sefalosporinler en çok tüketilen ürünlerdir (Borghini ve Palma 2014). Avrupa Hayvan Sağlığı Federasyonununun 1999'daki verilerine göre Avrupa Birliği'nde insan tıbbında yaklaşık olarak 8 500 ton, veterinerlikte ise 4 700 ton antibiyotik kullanılmıştır (Hamscher ve ark. 2005).

TC hayvan hastalıklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmakla birlikte hayvan büyümesinin teşvik edilmesi ve hayvan hastalıklarının önlenmesi için hayvan yemi katkı maddesi olarak da kullanılmaktadır. Çok kullanılması nedeniyle çevredeki yaygınlığı ve kalıcılığı öngörülemeyen sonuçlar doğurabilir. Hayvan dışkılarının gübre olarak uzun süreli kullanımı toprakta antibiyotik birikimine neden olmaktadır. Bu nedenle TC kalıntıları ekolojik çevre üzerinde olumsuz etkilere neden olmaktadır (Chang ve ark. 2015).

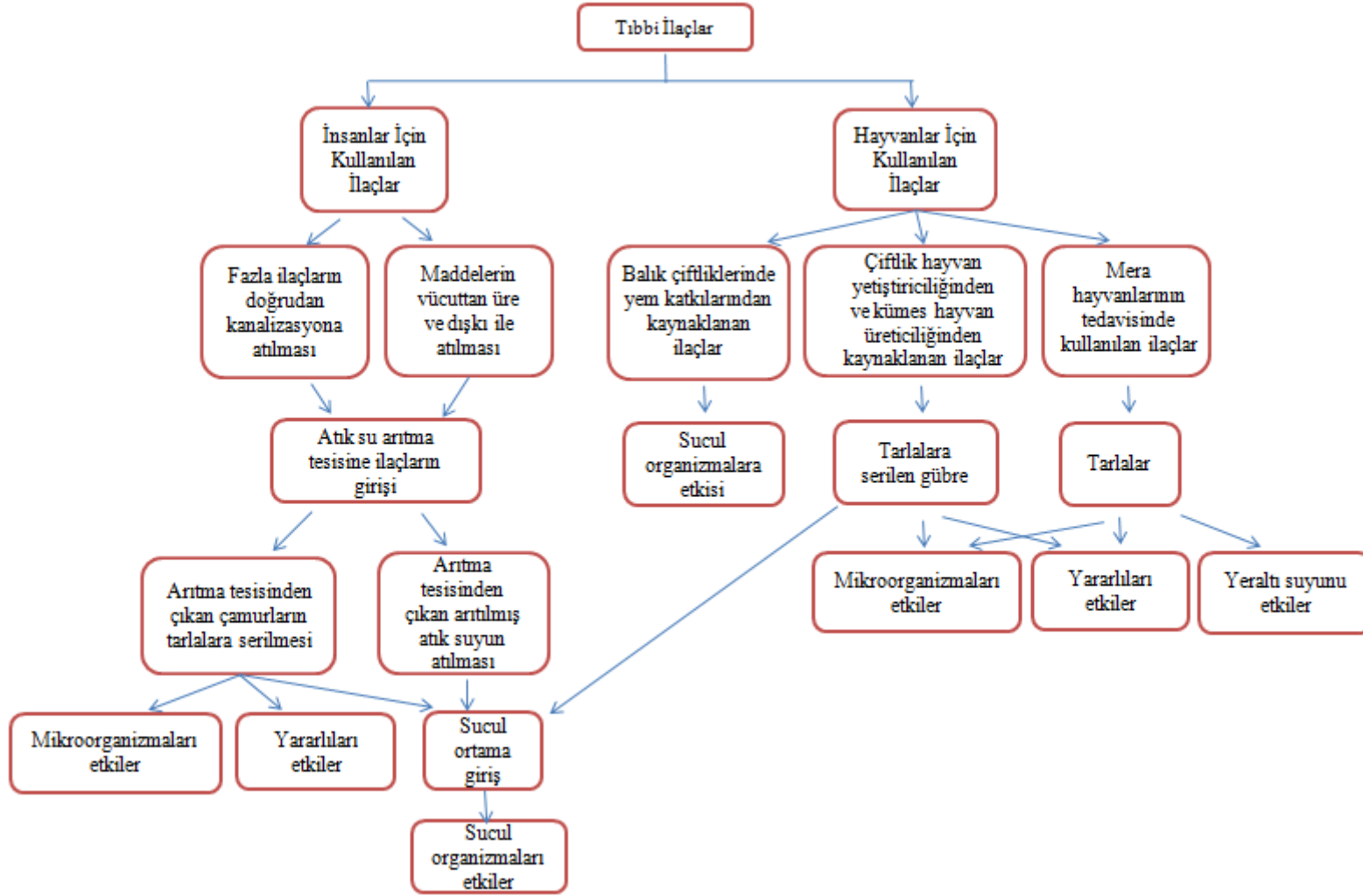
Tıpta ve hayvancılıktaki kullanım nedeniyle doğada biriken antibiyotikler; son kullanma tarihi geçtiği için atılan, şişe ve cihazlarda kalan ve hastaların idrar ve dışkıları yoluyla atılan antibiyotiklerdir. İşlenmemiş hayvan gübreleri antibiyotiklerin toprağa karışmasında başlıca yollardan biridir. Son yıllarda hayvancılıktaki artışın yanı sıra yem sanayisinin gelişmesi ile tetrasiklinler, makrolidler, penisilin, sülfonamidler balık yetiştiriciliği ve hayvancılıkta yem katkı maddeleri olarak yaygın biçimde kullanılmaktadır. Şekil 2.7'de tıbbi ilaçların kaynakları ve çevresel etkileri gösterilmiştir. İstatistiklere göre Amerika'da hayvan yetiştiriciliğinde her yıl 11 000 ton antibiyotik kullanılmaktadır ve bu sayı toplam antibiyotik üretiminin %70'ini oluşturmaktadır. Oksitetrasiklin (OTC) ve tetrasiklin (TC) veterinerlikte en çok kullanılan antibiyotiklerdir. Hastalıkları önleme ve büyüme için veteriner ilaçları ve yem katkı maddeleri olarak kullanılan antibiyotikler hayvancılık ve kümes hayvanları hastalıkları ile mücadelede önemli rol oynar. Ancak oral veya kas içi enjeksiyon yoluyla



verilen antibiyotikler tamamen emilemez ve çoğu idrar ve dışkıyla atılır. Verilen dozun yaklaşık %40-90'ının idrar veya dışkı yoluyla atıldığı tahmin edilmektedir. Domuz gübrelere artırıldığı havuzlarda klortetrasiklin (CTC) miktarı 1,0 mg/kg'a, sıvı organik gübredeki TC miktarı ise 20 mg/kg'a kadar çıkabilmektedir. Böylece işlenmemiş antibiyotik içeren organik gübreler tarım arazilerinde kullanıldığında, bu antibiyotikler topraktaki veteriner antibiyotiklerinin ana kaynağı haline gelmektedir (Chang ve ark. 2015).

Hayvan gübresinin toprağa doğrudan uygulanması ile tetrasiklinler ekolojik açıdan tehdit oluşturmaktadır. Dolayısıyla tetrasiklinlerin taşınması ve çevredeki akıbeti üzerine yapılan araştırmalar dikkat çekmektedir. Özellikle yemlerdeki yüksek doz antibiyotiklerin uzun süreli kullanımı nedeniyle antibiyotikler patojen dirence neden olabilmektedir. Ayrıca antibiyotikler farklı bakteriler arasında geçiş yapabilen antibiyotik direnç genlerinin oluşmasına neden olabilir. Bu direnç genleri patojen bakterilere aktarırsa insan sağlığına yönelik tehdit potansiyeli artacaktır. Ayrıca tetrasiklin süperenfeksiyona, karaciğer ve böbrek toksisitesine, lekeli dişlere, sindirim sistemi ve alerjik reaksiyonlara sebep olabilmektedir.

Antibiyotik içeren hayvan gübresi ve kanalizasyon suları tarım arazilerine uygulandığında bitkilerin büyümesi ve gelişimi üzerinde de olumsuz etki oluşturabilmektedir. Antibiyotiklerin bitki büyümesine etkisi antibiyotiğin kimyasal niteliğine, kullanım dozuna, bitki türüne ve toprağın adsorpsiyon kapasitesine bağlıdır. Dolayısıyla belirtilen sağlık problemleri, direnç oluşumu ve bitki büyümesinin inhibisyonu nedeniyle sulardan özellikle içme ve yer altı sularından antibiyotik kalıntılarının nasıl giderileceği üzerine yapılan araştırmalar önemlidir.



Şekil 2.7. Tıbbi ilaçların kaynakları ve çevresel etkileri (Topal ve ark. 2012)

### 2.3. Çevre Örneklerinde Tetrasiklinler

Antibiyotikler yüzey suları, yeraltı suyu ve atık sularda sıklıkla gözlenmekte ve çökeltilerde güçlü şekilde adsorbe olmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar antibiyotiklerin toprakta, yüzey sularında, yeraltı sularında, sedimentlerde, kanalizasyonlarda ve gübrelerde yaygın olarak bulunduğunu göstermektedir (Kulshrestha ve ark. 2004, Figueroa ve MacKay 2005, Gu ve ark. 2007, Chang ve ark. 2009a,b). Düşük fiyatından dolayı birçok ülkede büyük ölçekli kullanımı çevrede kalıntıların oluşmasına yol açmaktadır. TC insan veya hayvan vücuduna girdiğinde, oksidasyon, indirgeme, hidroliz gibi kimyasal süreçler nedeniyle bu ilaçların değişimleri fizikokimyasal özelliklerini ve ekolojik toksisitelerini çeşitlendirmektedir. Ancak vücuttan atıldıktan sonra metabolitler ilk haline dönüşebilmektedir.

#### 2.3.1. Sularda Tetrasiklin Kalıntıları

İnsanlarda ve hayvanlarda antibiyotik kullanımı, yüzey suları ve yeraltı suları üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Yüzey sularındaki antibiyotik kalıntılarının varlığı ilk incelendiğinde Birleşik Krallık nehirlerinde sülfonamidlerin ve tetrasiklinlerin 1 µg/L derişim düzeyinde olduğunu belirlenmiştir (Chang ve ark. 2015). Ardından yüzey sularındaki antibiyotik miktarının daha fazla olduğu tespit edilmiştir. 1999 ve 2000 yıllarında Amerika Birleşik Devletleri'nde 139 nehirde tespit edilen TC, makrolidler, sülfonamidler ve florokinolonların derişimleri 0,06-0,69 µg/L aralığında değişirken, 82 nehirde bilinen 95 organik atık su kirleticisinin derişim aralığının 0,01-150 µg/L değerlerinde olduğu tespit edilmiştir (Kolpin ve ark. 2002). TC ve bozunma ürünlerinin, gübrelerin uzun süreli kullanıldığı topraklarda ve yeraltı sularındaki varlığı araştırıldığında, her birinin derişiminin 0,5 mg/L'nin altında olduğu belirlenmiştir.

Antimikrobiyal ilaçlar, kullanım sonucunda evsel atık sulara ve sonuçta atık su arıtma tesislerine ulaşmaktadır. TC, Kanada'da 8 atık su arıtma tesisinde atık su arıtma işleminden sonra maksimum 0,01 µg/L değerinde tespit edilmiştir. Wisconsin'de arıtma tesisi atık su örneklerinde TC ve OTC sırasıyla 48±3 ve 47±4 µg/L derişimde iken atık su arıtımından sonra derişim değerleri sırasıyla 3,6±0,3 ve 4,2±0,4 µg/L olarak belirlenmiştir (Chang ve ark. 2015).

Lin ve ark. (2008) tarafından 97 kirleticinin varlığının araştırıldığı bir çalışmada endüstriyel atık suda tetrasiklin  $1,5 \times 10^3$  ng/L, oksitetrasiklin  $1,5 \times 10^4$  ng/L ve klortetrasiklin  $5,6 \times 10^3$  ng/L olarak belirlenmiştir.

Pena ve ark. (2010) tarafından yapılan bir çalışmada hastane atık suyunda ve atık su arıtma tesisinde minosiklin (MNC), TC, epitetrasiklin (ETC) ve doksisisiklin (DC) derişimleri araştırılmıştır. Örneklerin %41,7'sinde MNC ve TC, %25'inde ETC ve %8,3'ünde DC bulunmuştur. Tetrasiklinler hastane atıksuyunda 6-531,7 µg/L derişim aralığında, atıksu arıtma tesisinde ise 95,8-915,3 µg/L derişim aralığındadır.

Jia ve ark. (2009) tarafından yapılan bir başka çalışmada, 6 tetrasiklin (TC, OTC, CTC, DC, MNC ve MTC) ve 10 bozunma ürünü atık su arıtma tesisinde ve yüzey sularında incelenmiştir. OTC (3,8–72,5 ng/L), TC (1,9–16,5 ng/L), 4-epitetrasiklin, 4-epioksitetrasiklin, izoklortetrasiklin, anhidrotetrasiklin ve 4-epianhidrotetrasiklinin bulunduğu 5 bozunma ürünü (5,7–25,3 ng/L) atık suda belirlenmiştir. Yüzey sularında ise sadece OTC ve TC (2,2 ve 2,1 ng/L) saptanmıştır.

Topal ve ark. (2017) tarafından yapılan bir çalışmada, tetrasiklin ve parçalanma ürünleri bir alabalık çiftliğinin havuzlarında ve alabalık çiftliğinin sularını taşıyan dereye tespit edilmiştir. Tetrasiklin (TC), 4-epitetrasiklin (ETC), 4-epianhidrotetrasiklin (EATC) ve anhidrotetrasiklin (ATC) derişimlerinin alabalık çiftliğinin yukarısındaki dereye tayin limitinin altında olduğu tespit edilmiştir. Alabalık çiftliğinde tespit edilen en yüksek ve en düşük TC derişimleri sırasıyla,  $7,64 \pm 0,38$  ve  $7,21 \pm 0,36$  µg/L değerindedir. Alabalık çiftliğinde tespit edilen en yüksek ve en düşük ETC derişimleri sırasıyla,  $16,2 \pm 0,8$  ve  $1,85 \pm 0,09$  µg/L iken, en yüksek ve en düşük EATC derişimleri sırasıyla  $25,8 \pm 1,3$  ve  $6,12 \pm 0,30$  µg/L bulunmuştur. Alabalık çiftliğinde tespit edilen en yüksek ve en düşük ATC derişimleri sırasıyla,  $18,5 \pm 0,9$  ve  $6,24 \pm 0,31$  µg/L'dir. Alabalık çiftliğinin farklı örnekleme noktalarında tespit edilen TC ve bozunma ürünleri genellikle EATC>ATC>ETC>TC sırasını izlemektedir. Alabalık çiftliğinin aşağısındaki dereye ortalama TC, ETC, EATC ve ATC derişimleri  $3,52 \pm 0,17$ ,  $5,30 \pm 0,26$ ,  $14,4 \pm 0,7$  ve  $9,64 \pm 0,48$  µg/L'dir.

Yang ve ark. (2005) yaptıkları bir çalışmada altı TC türünü atıksu arıtma tesisi giriş ve çıkış sularında incelemişlerdir. TC, DMC, CTC ve DC tesis giriş suyunda 0,05-

0,27µg/L derişim aralığında iken, tesis çıkış suyunda sadece CTC (0,06µg/L) ve DC (0,07µg/L) tespit edilmiştir. CTC için uzaklaştırma verimi %78 iken, DC için %67 olmuştur. OTC ve meklosiklin (MCC) giriş ve çıkış suyunda belirlenmemiştir. Çeşitli su örneklerinde tespit edilen tetrasiklin derişimleri Çizelge 2.1’de verilmiştir.

**Çizelge 2.1.** Çeşitli su örneklerinde tespit edilen tetrasiklin derişimleri

Örnek	Antibiyotik	Antibiyotik Miktarı	Tayin Yöntemi	Referans
Domuz atıksuyu	TC OTC CTC	4,62 ± 0,26 µg/L 6,18 ± 0,10 µg/L 32,67 ± 1,59 µg/L	SPE LC-MS	Ben ve ark. 2008
Arıtma tesisi giriş ve çıkış suları	TC	Giriş suyu 1,1-0,32 µg/L Çıkış suyu 0,29-0,061 µg/L	LC-MS/MS	Batt ve ark. 2007
Belediye kanalizasyonu Nanming nehri	OTC TC CTC OTC TC CTC	2,3 µg/L 11,0 µg/L 1,1 µg/L 3,0 µg/L 0,8-6,8 µg/L 0,09-0,14 µg/L	HPLC-UV	Liu ve ark. 2009
Jiulongjiang nehri	TC OTC CTC	49,57 ng/L 456,67 ng/L 766,51 ng/L	LC-MS/MS	Zhang ve ark. 2012
Endüstriyel atık su	TC OTC CTC	1,57 µg/L 15,13 µg/L 5,64 µg/L	HPLC-MS/MS	Lin ve ark. 2008
Mess nehri	TC OTC CTC	17 ng/L 9 ng/L 25 ng/L	LC-MS/MS	Meyer ve ark. 2011
Arıtma tesisi giriş suyu	TC	0,1-0,6 µg/L	LC-ESI-MS	Kim ve ark. 2005
Sulama suyu	TC	63,9-234 ng/L	HPLC-MS/MS	Pan ve Chu 2018
Hastane atık suyu Atıksu stabilizasyon	TC OTC CTC DC TC OTC	58-116 ng/L 75-252 ng/L 16-24 ng/L 24-120 ng/L 13-199 ng/L 4,3-233 ng/L	HPLC-MS/MS	Azanu ve ark. 2018

havuzu giriş suyu	CTC DC	9,2-83 ng/L 21-153 ng/L		
-------------------	-----------	----------------------------	--	--

### 2.3.2. Gübrelerde tetrasiklin kalıntıları

Antibiyotikler, organizmalar tarafından tamamen absorbe edilemeyebilir. TC; idrar veya dışkı ile yaklaşık %30-%90 oranında metabolize olmadan atılmaktadır. Yapılan birçok çalışma ile tetrasiklinlerin çeşitli hayvan gübrelesindeki varlığı araştırılmıştır Çin'de sekiz kentten toplanan 54 tavuk gübresi ve 28 sığır gübresi analizleri, tavuk ve sığır gübresinde sırasıyla OTC derişimlerinin 59 060 ve 59 590 µg/kg ve CTC derişimlerinin ise 21 060 ve 27 590 µg/kg olduğunu göstermiştir (Zhao ve ark. 2010). Avustralya'da toplanan 30 domuz gübresi, 20 tavuk ve 30 toprak numunesinin analizlerinde CTC, OTC ve TC'nin maksimum derişimleri 46 000, 29 000 ve 23 000 µg/kg olarak belirlenmiştir. Yapılan çalışmalar, hayvan çiftliklerinde koyun dışkılarında %21 oranında OTC kalıntısı ve boğa dışkılarında ise %17-75 oranında CTC kalıntısı olduğunu göstermiştir. 50 simental cinsi inek üzerinde yapılan bir deneyde ise, 5 gün boyunca oral yolla 60 000 µg/kg OTC verilmiş ve dışkıda yapılan analiz sonucunda OTC'nin yarılanma ömrünün 30 gün olduğu belirlenmiştir. 5 ay sonra ise OTC kalıntıları 820 µg/kg olarak tespit edilmiştir (Hamscher ve ark. 2002). Başka bir çalışmada (Ternes 1998) tetrasiklin derişimleri sıvı domuz gübresinde 41 mg/kg ve domuz lagün numunelerinde ise yaklaşık 1 mg/L olarak bulunmuştur. Çizelge 2.2'de hayvan gübresi numunelerinde belirlenen tetrasiklin miktarları özetlenmiştir.

**Çizelge 2.2.** Hayvan gübresi örneklerinde tespit edilen tetrasiklin antibiyotik miktarları

Örnek	Antibiyotik	Antibiyotik Miktarı	Tayin Yöntemi	Referans
Domuz gübresi	TC OTC CTC DC ETC EOTC ECTC	1,6 µg/g 0,048 µg/g 15,7 µg/g 0,55 µg/g 0,99 µg/g Tayin sınırı altında 14,1 µg/g	LC-ESI-MS/MS	Jacobsen ve Halling-Sørensen 2006
Domuz gübresi Tavuk ve hindi gübresi	TC OTC CTC CTC	0,36- 23 mg/kg 0,21-29 mg/kg 0,1-46 mg/kg 1,7 mg/kg	HPLC-MS/MS	Martinez-Carballo ve ark. 2007
Gübre	OTC TC CTC	5,3-183,5 mg/kg 8,3-43,5 mg/kg 0,4-26,8 mg/kg	LC-MS/MS	Hu ve ark. 2010
Domuz ve tavuk gübresi	CTC OTC TC	143,97 mg/kg 47,25 mg/kg 56,95 mg/kg	LC-MS/MS	An ve ark. 2015
Büyükbaş ve kümes hayvanları gübresi	OTC CTC	0,47 mg/kg 0,38 mg/kg	HPLC	Karcı ve Akmehmet Balcıoğlu 2009
Domuz gübresi	TC CTC	41,2 mg/kg 1,0 mg/kg	LC-MS/MS	Hamscher ve ark. 2005
Domuz gübresi	TC	2,2 - 1210,0	UPLC	Qiao ve ark.

	OTC	$\mu\text{g/g}$		2012
	CTC	39,2–2544,2		
	DC	$\mu\text{g/g}$		
		7,9 – 8991,8		
		$\mu\text{g/g}$		
		5,1-1350,7 $\mu\text{g/g}$		

### 2.3.3. Toprakta tetrasiklin kalıntıları

Hayvan gübreleri besleyici amaçlı olarak toprağa uygulanmaktadır. Dışkıdaki artık antibiyotikler, gübrelerin uzun süreli kullanımı sonrasında toprakta birikmekte ve toprakta uzun süre kalmaktadır. Günümüzde Avrupa Birliği'nde topraklardaki antibiyotik sınırları konusunda herhangi bir mevzuat bulunmamaktadır. EMEA (Avrupa Tıbbi Ürünleri Değerlendirme Ajansı) kılavuzunda, topraktaki veteriner farmasötik kalıntıları için 0,1 mg/kg eşik değeri belirlenmiştir (Halling-Sørensen ve ark. 1998). Yapılan birçok çalışma topraktaki antibiyotik kalıntılarının 11-300  $\mu\text{g/kg}$  değerlerinde olduğunu göstermektedir. İtalya'da ve Türkiye'de, toprakta bulunan OTC ve CTC miktarı 500  $\mu\text{g/kg}$ 'dır (De Liguoro ve ark. 2003, Brambilla ve ark. 2007). Almanya, Danimarka ve Kanada'da OTC, CTC ve TC içeriği 100  $\mu\text{g/kg}$ 'dan düşüktür (DeLiguoro ve ark. 2003, Jajobsen ve ark. 2004, Aust ve ark. 2008). Bu sonuçlar, topraktaki antibiyotiklerin çevresel davranışını etkileyen sıcaklık ve nem gibi iklimsel faktörler ile ilişkilidir. Genellikle yüksek sıcaklık ve nem antibiyotiklerin bozunmasına neden olmaktadır. Ayrıca gübre türleri (domuz gübresi, tavuk gübresi, vb.) ve gübreleme yöntemleri diğer önemli faktörlerdir. Toprağın özellikleri ve tarım koşulları, gübreli topraklardaki antibiyotik içeriğini etkiler ve bu faktörler birbirleri ile etkileşime girebilir.

2000 ila 2002 yılları arasında Almanya'da yapılan bir çalışmada (Hamscher ve ark. 2002), bir hektar topraktan (0 ila 30 cm derinlikte) yaklaşık 330 gram TC ve 7 gram CTC elde edilmiştir. En yüksek ortalama TC miktarı 400  $\mu\text{g/kg}$ 'dır (0 ila 10 cm tarımsal yüzey toprağı). Ayrıca 86,2  $\mu\text{g/kg}$  (0 cm ila 10 cm), 198,7  $\mu\text{g/kg}$  (10 cm ila 20 cm),



171,7 µg/kg (20 cm ila 30 cm) değerleri elde edilmiştir. Bununla birlikte, 30-90 cm derinlikte üç alt tabakada CTC miktarı 4,6 ila 7,3 µg/kg arasındadır. Yeraltı sularında ise CTC tespit edilmemiştir. Bu durum TC'nin az taşınarak toprağa güçlü şekilde adsorbe olduğunu göstermektedir.

Hamscher ve ark. (2005) tarafından yapılan bir çalışmada gübrelenmiş toprakta TC ve CTC analizi yapılmış ve gübreleme sonunda yer altı suyunda 0,05 µg/L tayin limitinde TC varlığına rastlanmamıştır. Bunun nedeni olarak tetrasiklinlerin toprağa kuvvetle adsorbe olması ve 400-1000 mL/g olan yüksek sorpsiyon katsayıları ( $K_d$ ) gösterilmektedir.

Tetrasiklinlerin hayvan-dışkı-toprak sistemindeki taşınımı üzerine yapılan araştırmalar, antibiyotik içeren gübrenin uzun süreli kullanımının toprakta antibiyotik kalıntılarının birikmesine yol açtığını göstermektedir. İnek gübresinin uygulanmasından 22, 70 ve 114 gün sonra toprakta sırasıyla 281,34, 67,25 ve 3,60 mg/kg TC olduğu belirtilmiştir. Özetle; yapılan çalışmalar TC'nin dünyadaki yaygın kullanımının toprakta TC'nin birikmesine yol açtığını ve çevre için büyük bir potansiyel tehdit oluşturduğunu göstermektedir (Chang ve ark. 2015). Tetrasiklinlerin çeşitli topraklardaki derişimlerinin belirlenmesine yönelik yapılan çalışmalar Çizelge 2.3'te özetlenmiştir.

**Çizelge 2.3.** Toprak örneklerinde tespit edilen tetrasiklin antibiyotik miktarları

Örnek	Antibiyotik	Antibiyotik Miktarı	Tayin Yöntemi	Referans
Gübrelenmiş toprak	TC CTC	295 ±128 µg/kg 39± 66 µg/kg	LC-MS/MS	Hamscher ve ark. 2005
Gübrelenmiş toprak	CTC	8,9-15,5 µg/kg	LC-ESI-MS/MS	Jacobsen ve ark. 2004
Gübrelenmiş toprak	OTC TC CTC	124-2683 µg/kg 20,9-105 µg/kg 33,1-1079 µg/kg	LC-MS/MS	Hu ve ark. 2010
Gübrelenmiş toprak	TC	55 µg/kg	LC-ESI-MS/MS	Watanabe ve ark. 2010
Sulama suyu ile sulanmış toprak	TC	5,00-21,9 µg/kg	HPLC-MS/MS	Pan ve Chu 2018
Tarım	DC	105 ng/g	LC-MS/MS	Sun ve ark.

toprağı	OTC TC	530 ng/g 197 ng/g		2017
Toprak	OTC TC CTC	1398,47 µg/kg 976,17 µg/kg 1590,16 µg/kg	LC-MS/MS	An ve ark. 2015
Sebze bahçesi toprağı	OTC TC CTC	79,7 µg/kg 74,4 µg/kg 104,6 µg/kg	HPLC	Li ve ark. 2011
Gübrelenmiş toprak	OTC CTC	0,49 mg/kg 0,11 mg/kg	HPLC	Karcı ve Akmehmet Balcıoğlu 2009

#### 2.3.4. Bitkilerde tetrasiklin kalıntıları

Antibiyotikler, değerli meyve, sebze ve süs bitkilerinde bazı bakteri hastalıklarını kontrol etmek amacıyla kullanılmaktadır. Günümüzde, bitkilerde en yaygın olarak kullanılan antibiyotik oksitetrasiklinli streptomisindir (Kümmerer 2009a). Bunun yanı sıra, birçok çalışma hayvan gübrelere yoluyla toprağa geçen veteriner ilaçlarının topraktan bitkiler tarafından alındığını (Çizelge 2.4) ve bu durumun insan sağlığı açısından önemli olduğunu bildirmektedir.

Gübrelenmiş toprakta yetiştirilen turp, kolza, kereviz ve kişniş bitkilerinde antibiyotik kalıntılarının varlığı araştırılmıştır (Hu ve ark. 2010). Bu bitkilerde sırasıyla 1,4 µg/kg, 1,8 µg/kg, 3,1 µg/kg ve 1,9-5,6 µg/kg TC; 17-57 µg/kg, 56-187 µg/kg ve 78-330 µg/kg OTC ve 6-18 µg/kg, 3,3 µg/kg, 12,6 µg/kg, 54-532 µg/kg CTC belirlenmiştir. Farklı tür antibiyotiklerin varlığının incelendiği bu çalışmada tetrasiklinlerin yüksek  $K_{ow}$  değerine sahip olması nedeniyle yüksek derişimlerde toprağa karıştığı ve bitkiler tarafından topraktan alındığı bildirilmiştir.

Kumar ve ark. (2005) domuz gübreli toprakta yetiştirilen taze soğan ve lahanada bitkilerinde CTC varlığını araştırmışlardır. Taze soğanda  $14,4 \pm 2,3$  ng/g, lahanada ise  $11,4 \pm 2,1$  ng/g CTC belirlenmiştir.

Bir başka çalışmada (Boxall ve ark. 2006) 1 mg/kg OTC verilen toprakta OTC miktarı 900 µg/kg olarak saptanırken, yetiştirilen marul ve havuç örneklerinde bulunan OTC miktarı sırasıyla 7,2 µg/kg ve 23 µg/kg değerlerinin altında bulunmuştur. Elde edilen sonuçlar fazla miktarda OTC'nin bitkilere geçmediğini göstermektedir. Ancak bu durumun, veterinerlik ilaçlarının kabul edilebilir günlük alım miktarları çok düşük olduğunda ve aynı anda başka yollarla da bünyeye alındığında risk oluşturabileceği rapor edilmektedir.

Ahmed ve ark. (2015) tarafından yapılan bir çalışmada domates, salatalık ve marul bitkilerinin yetiştirildiği toprak tetrasiklin antibiyotiklerini içeren su ile sulanmıştır. Toprağa 5, 10 ve 20 mg/kg miktarlarında verilen OTC, CTC ve TC'nin bitkiler tarafından alınımı incelenmiştir. Toprağa verilen TC'lerin miktarı arttığında bitkilerin kökü, meyveleri ve yaprakları tarafından alınan OTC, CTC ve TC miktarının da arttığı saptanmıştır. Toprağa 20 mg/kg TC, OTC ve CTC uygulandığında marulda belirlenen miktarlar sırasıyla 0,211, 0,318 ve 1,364 mg/kg'dır. Toprağa 20 mg/kg TC, OTC ve CTC uygulandığında domateste belirlenen miktarlar sırasıyla 1,009, 3,231 ve 0,864 mg/kg'dır. Toprağa 20 mg/kg TC, OTC ve CTC uygulandığında salatalıkta belirlenen miktarların ise sırasıyla 0,496, 1,603 ve 1,320 mg/kg olduğu rapor edilmiştir.

Migliore ve ark. (2010) mısır bitkisi yetiştirilen toprağa 45 gün boyunca domuz gübresi uygulandığında mısırdaki 1-50 ng/g değerinde OTC tespit etmişlerdir.

**Çizelge 2.4.** Bitki örneklerinde tespit edilen tetrasiklin antibiyotik miktarları

Örnek	Antibiyotik	Antibiyotik Miktarı	Tayin Yöntemi	Referans
Buğday	CTC ve izo-CTC	82,70 mg/kg	HPLC-UV-MS	Grote ve ark. 2007
Marul Havuç	TC	4,4-28,3 ng/g 12,0-36,8 ng/g	LC-MS	Azanu ve ark. 2016
Domates Patates	MNC 4-epianhidro tetrasiklin	13,83 ve 16,2 ng/g 6,25 ng/g	LC/ESI-MS/MS	Sabourin ve ark. 2012

### 2.3.5. Hayvanların iç organları ve kas dokularında tetrasiklin kalıntıları

Avrupa Tıbbi Ürünleri Değerlendirme Ajansı (EMA) OTC, TC ve CTC için (ana madde ve 4-epimerlerinin toplamı) maksimum kalıntı limitleri belirlemiştir. Bu limitler böbrek için 600 µg/kg, karaciğer için 300 µg/kg, kas dokusu ve süt için 100 µg/kg ve yumurta için ise 200 µg/kg olarak belirlenmiştir (Anonim 1995). TC, CTC ve OTC antibiyotiklerinin maksimum kalıntı limitleri balıklarda ve karideslerde 100 µg/kg olarak belirlenirken, süt ve yumurtada DC bulunmasına izin verilmemektedir. MNC, MTC ve DMC için ise herhangi bir maksimum kalıntı limiti belirlenmemiştir (Liu ve ark. 2013a, Moretti ve ark. 2016).

Türkiye’de OTC, TC ve CTC için EMA’nın belirlediği maksimum kalıntı limitleri geçerli iken, DC için sığırlar ve kanatlı hayvanlar için kas dokusunda 100 µg/kg, karaciğerde 300 µg/kg, böbrekte 600 µg/kg maksimum kalıntı limitleri belirlenmiştir. Sütü ve yumurtası insan tüketimine sunulan hayvanlarda ise kullanımına izin verilmemektedir (Anonim 2011).

Liu ve ark. (2013a) tarafından yapılan bir çalışmada marketten alınan 30 yumurta, 20 balık örneği ve 20 karides numunesinde TC, OTC, CTC, MNC, MTC, DMC ve DC varlığı incelenmiştir. Sonuçlar 16’den fazla örnekte ve 5 yumurtada TC olduğunu göstermiştir. CTC yüksek seviyelerde (271,8 g/kg’den daha fazla), MNC ise orta düzeyde (50 g/kg’den daha az) tespit edilmiştir.

Tayvan’ın güneyinden toplanan 100 sığır eti örneğinin 41 tanesinde, tavuk eti örneklerinin ise 27 tanesinde tetrasiklin kalıntısı bulunmuştur. Tetrasiklin içeren 41 sığır eti örneğinin 35’inde TC, 6’sında ise CTC kalıntısına rastlanmıştır. 27 tavuk örneği ise; CTC içermektedir. Japonya’da, Mayıs 1985’ten Mart 1998’e kadar yapılan bir araştırmada, 424 örnek arasında (147 sığır böbreği ve 277 domuz böbreği) 131 örneğin TC, CTC, OTC ve DC kalıntıları içerdiği belirlenmiştir. 1998 yılında Belçika’da yapılan bir araştırmada ise, ELISA yöntemi kullanılarak, 19 domuz örneğinin 12’sinde, 21 tavuk örneğinin 19’unda tetrasiklin kalıntılarına rastlanmıştır. HPLC ile yapılan diğer analizler 10 domuz ve 18 tavuk örneğinin doksisisiklin içerdiğini ortaya çıkarmıştır. 2001’de Belçika’da, 245 örnek arasında (228 etlik piliç ve 27 hindi), 16’sında doksisisiklin tespit edilmiştir. İlaveten, hayvan kemiklerinde de antibiyotik artıklarının

bulduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Chang ve ark. 2015).

Hayvansal gıdalarda tetrasiklinlerin analiz edildiği birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan bazıları Çizelge 2.5'te özetlenmiştir.

**Çizelge 2.5.** Hayvansal gıda örneklerinde tespit edilen tetrasiklin antibiyotik miktarları

Örnek	Antibiyotik	Antibiyotik Miktarı	Tayin Yöntemi	Referans
Balık	OTC	234,3-987,5 µg/kg	HPLC	Olatoye ve Basiru 2013
Balık	TC	2,539±0,139 mg/kg	HPLC	Olusola ve ark. 2012
Balık	TC	8,44±6,03 ng/g	ELISA	Mahmoudi ve ark. 2014
Süt	TC	52 ng/mL	HPLC	Feng ve ark. 2016
	OTC	87 ng/mL		
Tavuk	TC	3,9-5,7 ng/g	UPLC	Li ve ark. 2017
	DC	0-3,5 ng/g		
	OTC	0-28,5 ng/g		
Domuz	TC	0-6,7 ng/g		
	DC	0-5,9 ng/g		
	OTC	0-5,8 ng/g		
Yumurta	TC	7,1 ng/g		
	DC	1,9 ng/g		

Organik yumurta	TC	0-6,6 ng/g		
Balık	TC	0-7,0 ng/g		
	OTC	0-2,5 ng/g		
Domuz	CTC	4,0 ng/g	UPLC	Wang ve ark. 2017c
	TC	0,8 ng/g		
Tavuk	OTC	16,9 ng/g		
Karides	OTC	61,1 ng/g		

#### 2.4. Tetrasiklin Antibiyotiklerinin Uzaklaştırılmasında Kullanılan Yöntemler

Tehlikeli bileşikler olmaları nedeniyle antibiyotiklerin sulardan uzaklaştırılması için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler; fiziksel arıtma (kum filtrasyonu, sedimentasyon, flokülasyon), biyolojik arıtma (aerobik ve anaerobik biyolojik arıtma) (Wang ve Lin 2012), kimyasal arıtma (nötrleştirme, kimyasal çöktürme, kimyasal oksidasyon/reduksiyon (Navalon ve ark. 2008), ileri oksidasyon, elektroliz, fotokatalitik bozunma (Elmolla ve Chaudhuri 2010, Di ve ark. 2016), fiziksel-kimyasal arıtma (pıhtılaştırma, iyon değişimi, membranla ayırma (Homayoonfal ve Mehrnia 2014, Michaela ve ark. 2013, Wang ve ark. 2013) ve adsorpsiyondur (Wang ve ark. 2008a, Chen ve Huang 2010, Sun ve ark. 2010a, Zhang ve ark. 2011).

Tetrasiklinlerin uzaklaştırılmasında kullanılan kum filtrasyonu, sedimentasyon, flokülasyon, pıhtılaştırma gibi geleneksel teknikler; tetrasiklinlerin çevresel sularda genellikle nötr veya negatif yüklü olması nedeniyle TC uzaklaştırılmasında etkin olamamaktadır (Polubesova ve ark. 2006). Son zamanlarda, ısı bozunma (Chen ve ark. 2008, Chen ve ark. 2011), ozonlama (Dalmazio ve ark. 2007, Li ve ark. 2008, Dodd ve ark. 2009, Khan ve ark. 2010, Wu ve ark. 2010, Wang ve ark. 2011a, Ben ve ark. 2012), foto-fenton işlemi (Bautitz ve Nogueira 2007), elektro-fenton (Barhoumi ve ark. 2017), fotokatalitik bozunma (Di Paola ve ark. 2004, Wang ve ark. 2016a, Hartley ve ark. 2017) ve fotoelektrokatalitik bozunma (Bai ve ark. 2010) gibi bir dizi oksidasyon işlemi ile tetrasiklinler etkisiz hale getirilmeye çalışılmaktadır.

Chen ve ark.(2008) tarafından yapılan bir çalışmada simüle edilmiş güneş ışığı altında TC moleküllerinin bozunması incelenmiştir. Sonuçlar TC'nin güneş ışığına duyarlı bir molekül olduğunu ve reaktif oksijen türlerinin oluşumuna neden olduğunu göstermiştir. Direkt fotolizde pH değerinin 6,0-9,0 aralığında artmasıyla verim artmaktadır.

Khan ve ark. (2010) TC'nin sulu ortamda ozonlanması ve LC-MS/MS ile analizi ile 15 ozonlama ürünü elde etmişlerdir. TC'nin C11a-C12 ve C2-C3 çift bağları, aromatik halka ve amino grubunun farklı pH'larda ozon ile reaksiyonu sonucu oluşan bozunma ürünleri araştırılmıştır. pH 7,0'de 30 dakikada toplam organik karbonun %39'unun uzaklaştırıldığı belirtilmiştir.

Wang ve ark. (2011a) sulu TC çözeltisinden ozonlama ile TC uzaklaştırılma etkinliğini incelemişlerdir. Gaz akış hızı, pH, ozon ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> konsantrasyonu gibi birçok etkinin incelendiği çalışmada; 2,08 mmol/L TC konsantrasyonunda optimum koşullar sağlandığında ozonlama sonucu TC %99 oranında uzaklaştırılmıştır.

Li ve ark. (2008) ozonlama yöntemiyle 100 mg/L OTC derişiminde, farklı pH (3,0, 7,0 ve 11,0) değerlerinde OTC'nin bozunmasını incelemişlerdir. pH 7,0'de OTC bozunma hızının maksimum olduğu belirlenmiş ve 5 dakikada OTC'nin %90 oranında bozunduğu belirlenmiştir.

Barhoumi ve ark. (2017) kalkopirit (CuFeS<sub>2</sub>) heterojen katalizörü kullanarak elektrofenton prosesi ile TC bozunmasını incelemişlerdir. TC çözeltisinin bozunması için optimum koşullar 1,0 g/L kalkopirit ve BDD (bor katkılı elmas) anodu ile 300 mA akım olarak belirlenmiştir. Toplam organik karbon giderimi 2 saatte %85 ve 8 saatte %98 olarak tespit edilmiştir. Hidroksil radikali (<sup>•</sup>OH) ile TC oksidasyonunun mutlak hız sabiti 3,2x10<sup>9</sup> M<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup> olarak belirlenmiştir.

Hartley ve ark. (2017) tarafından yapılan bir çalışmada ise titanyum dioksit (TiO<sub>2</sub>) 7,0 cm çapındaki yüzen akrilik kürelerin yüzeyindeki gözenekli poli(metil metakrilat) film içine yerleştirilmiştir. Polimerik küreler ile 24 saat güneş ışığı uygulanması sonucu TC'nin %96'sı uzaklaştırılmıştır.

Oksidasyon işlemleri ile organik kirleticilerin tam olarak parçalanması ekonomik değildir. Ayrıca bu oksidasyon işlemleri ana kirleticilerden daha toksik ara ürünler oluşturabilmektedir (Santos ve ark. 2004). Bu nedenle, TC'nin kirlenmiş sulardan uzaklaştırılması için verimli ve ekonomik arıtma tekniklerinin geliştirilmesine acil olarak ihtiyaç duyulmaktadır.

## 2.5. Adsorpsiyon

Adsorpsiyon; çeşitli su arıtma stratejileri arasında kolay ve etkili bir yöntem olarak kabul edilir. Uygulanabilir uzaklaştırma yöntemleri içinde adsorpsiyon; uygulama bakımından büyük avantajlara sahiptir. Adsorpsiyon; verimli, ekonomik ve basit olup düşük derişimlerdeki antibiyotiklerin uzaklaştırılması için yaygın biçimde kullanılmaktadır. Gözenekli malzemelerle adsorpsiyon düşük enerji maliyeti, yüksek adsorpsiyon kapasitesi ve çevre dostu olması nedeniyle sulu çözeltilerden antibiyotiklerin uzaklaştırılmasında etkilidir (Güzel ve Saygılı 2016).

Araştırmacılar antibiyotiklerin adsorpsiyonu ve uzaklaştırılması için çeşitli malzemeler geliştirmiş ve etkinliğini araştırmışlardır. Karbon içeren adsorbanlar; [aktif karbon (Adams ve ark. 2002, Putra ve ark. 2009, Kim ve ark. 2010, Shao ve ark. 2012, Torres-Perez ve ark. 2012, Genç ve Doğan 2015, Martins ve ark. 2015, Saygılı ve Güzel 2016), karbon moleküler elekler, karbon nanotüpler (Ji ve ark. 2009a,b, Zhang ve ark. 2010a, Cho ve ark. 2011, Tian ve ark. 2013, Kim ve ark. 2014, Mohammadi ve ark. 2015), grafen (Gao ve ark. 2012, Ghadim ve ark. 2013, Lin ve ark. 2013, Zhao ve ark. 2014, Zhao ve ark. 2015)], kil adsorbanları [montmorillonit (Figuerola ve ark. 2004, Parolo ve ark. 2008, Wang ve ark. 2008a, Chang ve ark. 2009a), kaolinit (Li ve ark. 2010), illit (Wang ve ark. 2011b, Chang ve ark. 2012), rektorit (Chang ve ark. 2009c), paligroskit (Chang ve ark. 2009b), zeolit (Otker ve Akmehtmet Balcıoğlu 2005), bentonit (Putra ve ark. 2009, Genç ve ark. 2013, Genç ve Doğan 2015)], polimerik reçineler (Adams ve ark. 2002, Choi ve ark. 2007, Chao ve ark. 2014a, Fernandez ve ark. 2014, Chao ve ark. 2015), mezogözenekli adsorbanlar [kitosan partikülleri (Caroni ve ark. 2009, Oladoja ve ark. 2014), alüminyum oksit (Chen ve Huang 2010), silika (Turku ve ark. 2007, Xu ve ark. 2011a)], organik-inorganik hibrit malzemeler (Tian ve ark. 2016a) ve biyokompozitler (Erşan 2016) bu amaçla kullanılmıştır. Tetrasiklinlerin



adsorpsiyonunda kullanılan farklı adsorbanlar, özellikleri ve adsorpsiyon kapasiteleri Çizelge 2.6’da özetlenmiştir.

**Çizelge 2.6.** Tetrasiklinlerin adsorpsiyonunda kullanılan adsorbanlar ve adsorpsiyon kapasiteleri

<b>Adsorban</b>	<b>BET (m<sup>2</sup>/g)</b>	<b>Antibiyotik</b>	<b>Kapasite (mg/g)</b>	<b>Referans</b>
Aktif karbon	624	TC	439	Ji ve ark. 2009b
Tek duvarlı karbon nanotüp	244	TC	370	Ji ve ark. 2009b
Çok duvarlı karbon nanotüp	44	TC	148	Ji ve ark. 2009b
Grafit	2,2	TC	4,5	Ji ve ark. 2009b
Çok duvarlı karbon nanotüp	357	OTC	190,2	Oleszczuk ve ark. 2009
Metal modifiyeli polistren reçineler	19,43– 23,82	TC ve DC	417–625	Chao ve ark. 2015
Boron nitrit	1062,88	TC	322,16	Song ve ark. 2017
Diatomit	-	TC	303,03	Chao ve ark. 2014c
Mezogözenekli silika	700	TC	44,4	Turku ve ark.

				2007
Montmorilonit	607	TC	421	Parolo ve ark. 2008
Na-montmorilonit kil minerali	725	TC	423	Chang ve ark. 2009a
Ca-montmorilonit kil minerali	717	TC	342	Chang ve ark. 2009a
Rektorit	363	TC	135	Chang ve ark. 2009c
Kaolinit	13,1	TC	3,8	Li ve ark. 2010
İllit/smektit kili-silikat	363,52	CTC	408,81	Wang ve ark. 2017a
TiO <sub>2</sub> -grafen	67,2	TC	1805	Zhao ve ark. 2015
NH <sub>2</sub> -MIL-101(Cr) metal-organik kafes	-	TC	50,8	Tian ve ark. 2016a
Paligorskit	126	TC	99	Chang ve ark. 2009b
Hibrit silikat- paligorskit	410,61	CTC OTC	329,84 207,47	Tian ve ark. 2016b
Polipropilen		TC	12,723	Erşan 2016
Polipropilen- <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	-		18,346	

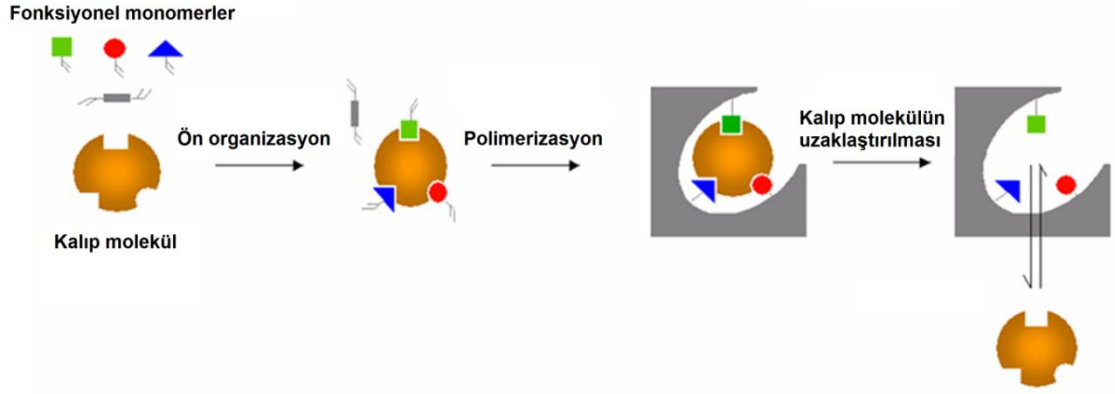
## 2.6. Moleküler Baskılama

Moleküler baskılama; fonksiyonel monomer ve çapraz bağlayıcı monomerlerin kalıp molekül olarak adlandırılan bir hedef molekül varlığında polimerleştirildiği ve hedef molekül için seçici tanıma bölgelerine sahip polimerik matrikslerin elde edildiği bir tekniktir. Moleküler baskılanmış polimerler (MIPler) ise moleküler baskılama tekniği kullanılarak elde edilen ve kalıp moleküle karşı yüksek afinite ve seçiciliğe sahip bağlanma bölgeleri içeren polimerik ürünlerdir. MIPlerin sentezi genellikle üç aşamadan oluşur:

1. Kalıp molekülün fonksiyonel monomerler ile önorganizasyonu
2. Kalıp molekül çevresinde fonksiyonel monomerlerin çapraz bağlanması
3. Kalıp molekülün baskılanmış boşluklardan uzaklaştırılması

Moleküler baskılama tekniği, hedef molekül için seçici bağlanma imkânı sağlar. Kalıp molekül, polimerizasyondan önce fonksiyonel monomer ile etkileştirilir. Polimerizasyondan sonra ise kalıp molekül spesifik bağlanma bölgelerinin oluşturulması amacıyla uzaklaştırılır. Moleküler baskılanmış polimerler, pH, sıcaklık, yüksek basınç gibi koşullar altında kararlı kalabilen, ucuz malzemelerdir. Bu özellikleri MIPIlerin büyük ölçekli çalışmalarda kullanımını mümkün kılmaktadırlar (Topçu ve ark. 2017).

MIPIlerin hazırlanmasındaki en önemli husus kalıp molekül ve monomer arasında kararlı bir ön polimerizasyon kompleksinin hazırlanmasıdır (Sellergren 1997, Mayes ve Mosbach 1997). Fonksiyonel monomer molekülleri polimerizasyon süresince kalıp molekül ile belli bir düzende etkileşim halindedir. Baskılanmış bir polimerde, hedef molekülün etkileşimde yer alan fonksiyonel grupları yüksek oranda çapraz bağlı bir polimerik yapı tarafından uygun pozisyonda sabitlenir (Şekil 2.8). Ardından kalıp molekülün uzaklaştırılması ile polimerik yapı içerisinde “moleküler hafıza” oluşturularak baskılanan analiti boyut ve şekil olarak tamamlayan bağlanma bölgeleri elde edilir. Bu nedenle, moleküler baskılama önceden belirlenmiş ligand seçiciliğine sahip polimerik materyallerin sentezi için kullanılan bir tekniktir (Haupt ve Mosbach 2000, Wulff ve Knorr 2001, Nicholls ve Rosengren 2001, Wulff 2002). MIPIlerin en önemli iki özelliği hedef molekülleri tanıma ve bağlanmadır. Çapraz bağlı yapıları nedeniyle MIPIler fiziksel etkenler ile sıcaklık, asitler, bazlar ve organik asitler gibi kimyasal etkenlere karşı dayanıklıdır. Moleküler baskılanmış polimerler, moleküler bağlanma olayının önemli olduğu çok sayıda uygulamada kullanılmaktadır. Moleküler baskılanmış polimerlerin kararlılığı ve düşük maliyeti bu malzemeleri endüstriyel ölçekte üretim ve uygulamaların yanı sıra çeşitli analizler için de avantajlı hale getirmektedir (Mosbach ve Haupt 1998, Haupt 2003, Kandimalla ve Ju 2004).

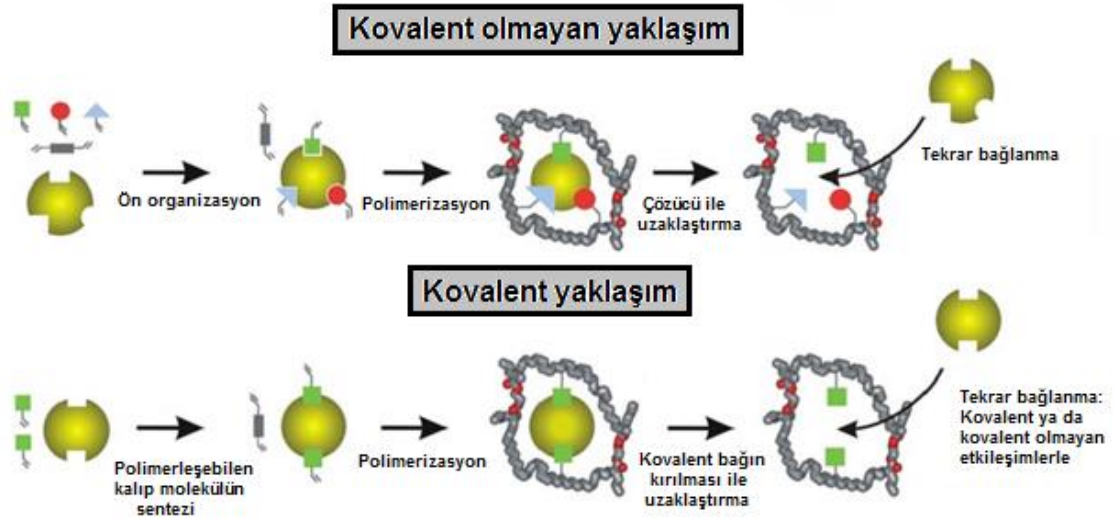


**Şekil 2.8.** Moleküler baskılamanın temel prensibi

Kimyasal yapı olarak benzerlik gösteren moleküllerin bulunduğu bir karışımda moleküler reseptör (ev sahibi) ve substrat (misafir) arasındaki moleküler tanıma, yapısal olarak benzer olan moleküller arasından ayırt edebilme ve bağlanma özelliklerini gerektirir. Sözü edilen moleküler tanıma ancak ev sahibi ve misafir moleküllerin bağlanmada kullandıkları grupların boyut, şekil ve kimyasal yapı olarak birbirini tamamlaması ile mümkündür. Moleküler baskılanmış polimerlerdeki bağlanma bölgesinin yapısı ile ilgili hipotez; ön polimerizasyon kompleksinin polimerizasyon ile polimerik yapı içerisine sabitlenmesi fikrine dayanmaktadır. Bu varsayım kalıp molekül ile etkileşimi sağlayacak grupları içeren bir bağlanma bölgesinin oluşumunu öne sürmektedir.

Moleküler baskılamada fonksiyonel monomer ve kalıp molekül arasındaki etkileşim için iki temel yaklaşım kullanılır: Kovalent ve kovalent olmayan yaklaşım. Wulff ve ark. (1977) tarafından geliştirilen kovalent yaklaşımda fonksiyonel monomer ve kalıp molekül arasında kovalent bir bağ oluşturulur ve ardından polimerizasyon gerçekleştirilir (Şekil 2.9). Amin-aldehit, diol-keton, asit-amin çiftleri arasındaki etkileşimlerin doğası kovalenttir. Bu sebeple Schiff bazı (Wulff ve Vietmeier 1989), boronik asit esterleri (Wulff ve ark. 1977) ve metal koordinasyon bağları (Takeuchi ve ark. 2001) ile gerçekleştirilen baskılama kovalent yaklaşımlar içerisinde yer alır. Fonksiyonel monomer ve kalıp molekül arasındaki bağ kovalent olduğu için polar çözücüler polimerizasyonda gözenek yapıcı (porojen) olarak kullanılabilir. Fakat yavaş bağlanma kinetiği kovalent yaklaşım ile hazırlanan MIPIlerin analitik uygulamadaki kullanılabilirliklerini sınırlamaktadır. Daha da ötesi, belirli fonksiyonel gruplara özgü olduğu ve genellikle de sabit bir moleküler geometride olduğu için kovalent olarak bağlanma oldukça sınırlıdır.

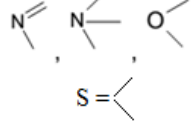

Mosbach ve ark. (Arshady ve Mosbach 1981) tarafından geliştirilen kovalent olmayan baskılama yaklaşımında baskılama etkinliği oldukça yüksektir. Kovalent olmayan etkileşimler hidrojen bağları, iyonik, hidrofobik,  $\pi$ - $\pi$  etkileşimleri, indüklenme, dispersiyon kuvvetleri ve Van der Waals kuvvetlerini içerir. En önemli olan etkileşimler elektrostatik, iyon çifti ve hidrojen bağı etkileşimleridir. Şekil 2.9'da, kararlılığı baskılanan molekül ile fonksiyonel monomer arasındaki etkileşimin afinite sabitine bağlı olan bir ön polimerizasyon kompleksinin oluşumu görülmektedir. Bağlar daha düşük özgüllükte olup belirli bir yönelim yoktur. Bağlanma bölgeleri heterojendir. Moleküler baskılamada ön polimerizasyon kompleksinin kovalent ancak geri bağlanmanın kovalent olmayan etkileşimler ile gerçekleştiği hibrid etkileşimlere ilişkin yaklaşımlarda bulunmaktadır (Klein ve ark. 1999).



**Şekil 2.9.** Kovalent ve kovalent olmayan baskılamanın şematik gösterimi

Moleküler tanımadan sorumlu temel kovalent olmayan etkileşimler hidrojen bağı, iyon çifti ve  $\pi$ - $\pi$  etkileşimleridir (Çizelge 2.7). Coulomb çekimi, yük transferi, indüksiyon ve dispersiyon (dağılma) kuvvetleri de kompleks oluşumuna katkıda bulunur. İyon çifti etkileşimlerinde (iyon-iyon, dipol-iyon, dipol-dipol) itici kuvvet Coulomb çekimlerdir. Hidrojen bağı doğada var olan kovalent olmayan etkileşimlerde önemli rol oynayan kuvvetli bir etkileşimdir. Hidrojen bağı etkileşimine dayanan kompleksler genel olarak daha yüksek kararlılık sabitlerine sahiptir. Çizelge 2.7'de hidrojen bağı oluşumunda yer alan verici ve alıcı gruplara örnekler verilmiştir.

**Çizelge 2.7.** Hidrojen bağı oluşumunda yer alan alıcı ve verici gruplar

Verici gruplar	Alicı gruplar
O — H	O = P
N <sup>+</sup> — H	O = S
N — H	O = C , O = C
S — H	
C — H	
	Aromatik π-e <sup>-</sup> bulutu

Polimerik matriksin yapısı moleküler baskılamada hayati önem taşır. Bağlanma bölgesinin spesifik yapısı sadece düşük molekül ağırlıklı kalıp molekül tarafından değil aynı zamanda polimer zincirlerinin sabit yerleşimi ile belirlenir. Polimerik matriksin yapısı, konfigürasyonu, kimyasal yapısı, kullanılan kalıp molekül ve çapraz bağ derecesi kalıp molekülün geri bağlanma özellikleri üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Bu nedenle polimerik yapının optimizasyonu son derece önemlidir.

Polimerik yapının sağlamlığı (rijitliği), bağlanma bölgelerinin kalıp molekül uzaklaştırıldıktan sonra bile spesifik yapısını korumasına olanak sağlar. Bu sayede seçicilik yüksek olur. Bu özellik çapraz bağ derecesinin yüksek olması ile sağlanır. Kalıp molekülün polimerizasyon süresince polimerik yapıya bağlı kalması baskılanan molekülün çapraz bağlı polimerin bağlanma bölgeleri içerisindeki pozisyonunu belirler. Optimum seçicilik ve özgüllüğe sahip polimerler ancak monomer ve çapraz bağlayıcının uygun bir şekilde seçilmesi ile hazırlanır.

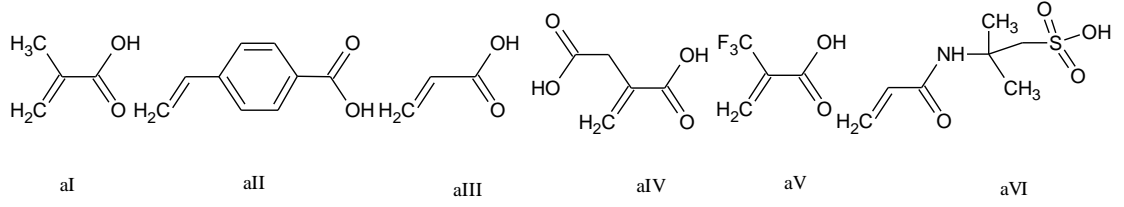
Moleküler baskılama alanındaki çalışmaların büyük bir kısmı vinilik ve akrilik gruplara sahip fonksiyonel monomerler ve çapraz bağlayıcıların radikal polimerizasyonu ile sentezlenen organik polimerleri rapor etmektedir. Bunun nedeni olarak bu materyallerin kolay sentezlenmesi ve mevcut monomerlerin tercih edilmesi gösterilebilir. Diğer yaklaşımlar polistiren ve polisiloksan temelli sistemler olup daha az tercih edilmektedir. Fonksiyonel monomerler bazik, asidik, kalıcı yük taşıyan, hidrojen bağı yapabilen ya da diğerleri olabilir (Şekil 2.10). Biyolojik reseptörler çözünür ve esnek iken ve az sayıda ya da sadece bir bağlanma bölgesi içerirken rijit ve çözünmeyen yapıdaki baskılanmış

polimerler çok sayıda bağlanma bölgesi içerir. Genellikle göreceli olarak apolar çözücülerde hazırlanan MIPlar için farklı monomerler kullanılabilirken, akrilamid polar çözücülerde kalıp molekül ile kuvvetli hidrojen bağları oluşturmak için gelecek vaat eden bir monomerdir.

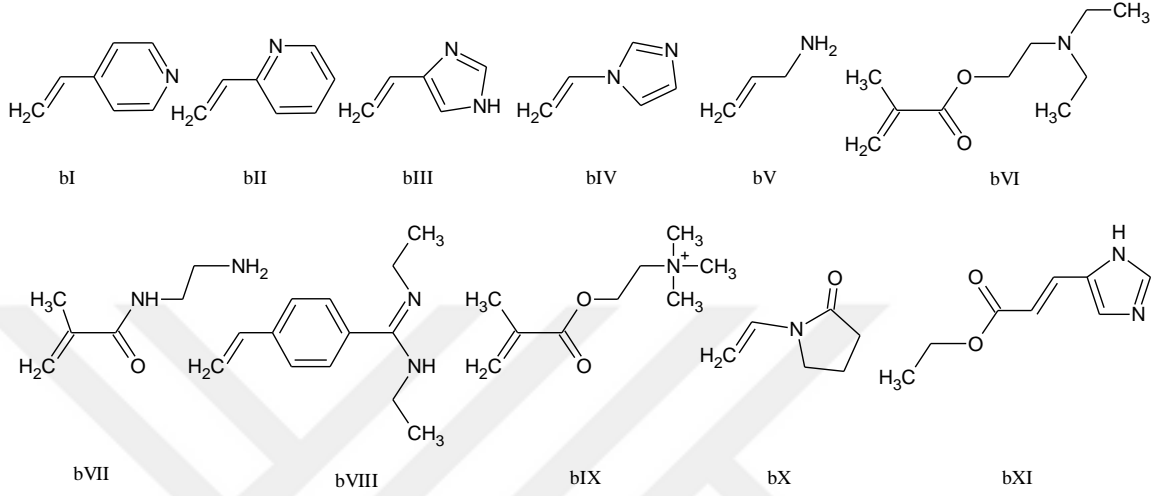
Organik çözücülerde moleküler baskılamada sıklıkla kullanılan çapraz bağlayıcılar EGDMA ve divinilbenzendir (DVB). Suda çözünen ve sıklıkla kullanılan çapraz bağlayıcı N,N'-metilenbisakrilamid (NNMBA). Çapraz bağlayıcı mekanik kararlılık sağlayarak ve bağlanma bölgesini istenen yapı içerisine sıkıca sabitleyerek polimerik matriksin morfolojisini kontrol eder. Aynı zamanda baskılanmış polimerlerin çözücülerde çözünmez olmasını sağlayarak pratik uygulama alanlarını artırır.

Çapraz bağlayıcıya karar verilirken ön polimerizasyon kompleksindeki çözünürlüğü de dikkate alınır. Bununla birlikte, sözü edilen bulgular göstermektedir ki çapraz bağlayıcı monomerler yalnızca fonksiyonel monomerler için "inert" bir yapı iskeleti (scaffolding) olmayıp moleküler baskılama prosedürünün aktif bir parçasıdır. En sık kullanılan çapraz bağlayıcılar Şekil 2.11'de verilmiştir.

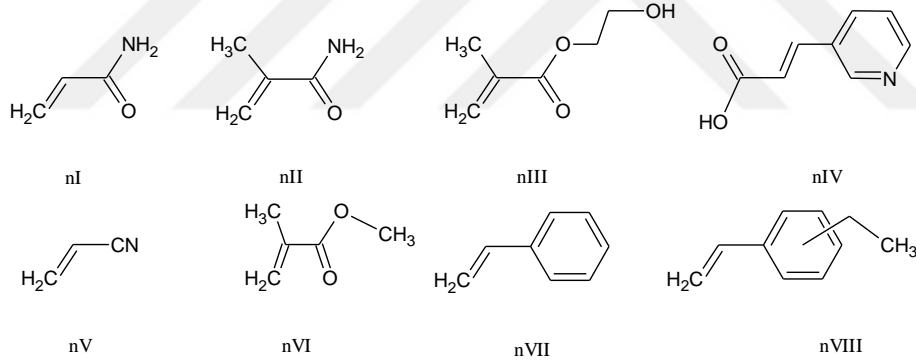
Asidik ( a )



Bazik ( b )



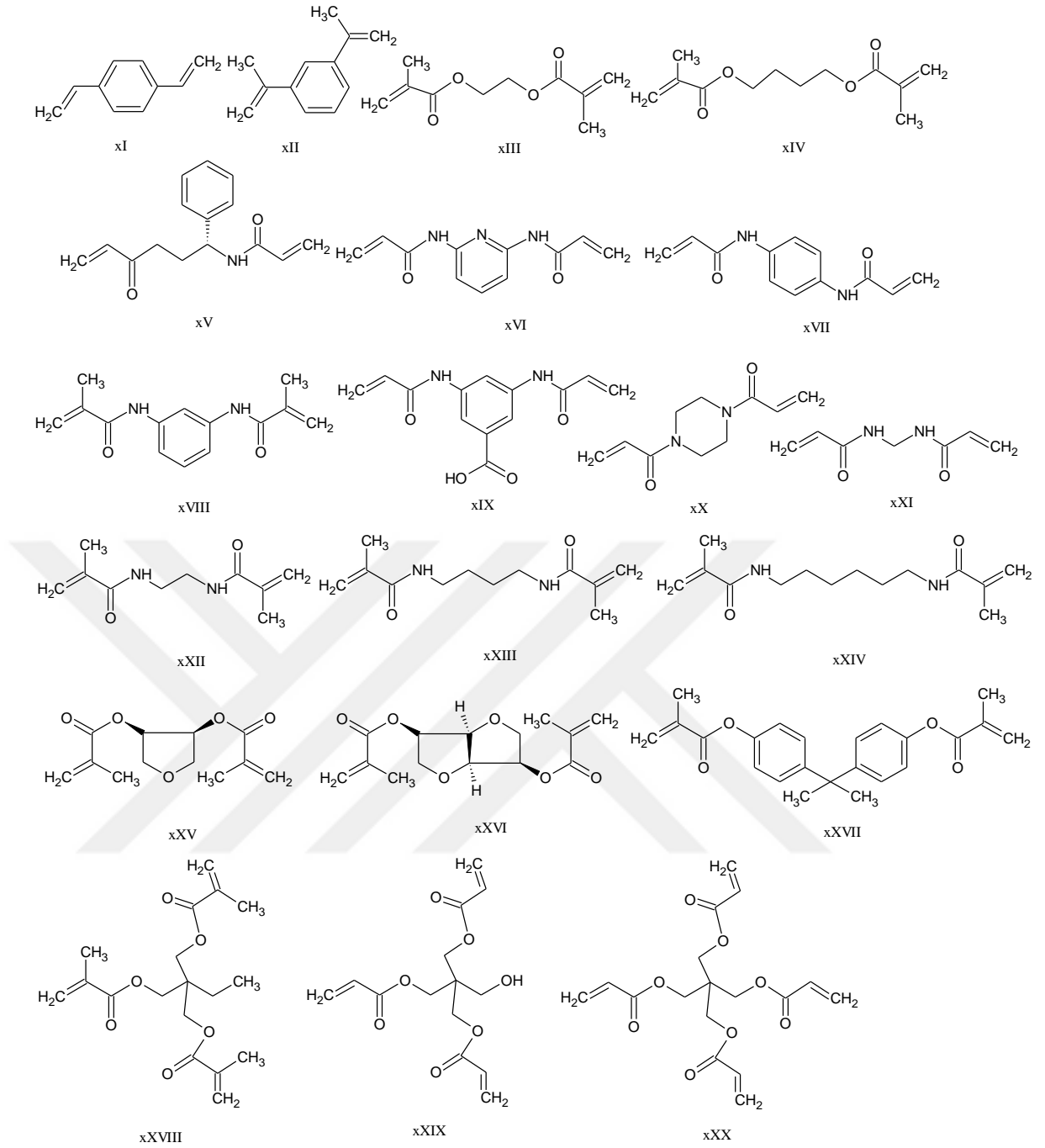
Nötral ( n )



**Şekil 2.10.** Kovalent olmayan baskılamada kullanılan bazı fonksiyonel monomerler (Cormack ve Elorza 2004)

**Asidik; aI:** metakrilik asit (MAA); **aII:** *p*-vinilbenzoik asit; **aIII:** akrilik asit (AA); **aIV:** itakonik asit; **aV:** 2 (triflorometil)-akrilik asit (TFMAA); **aVI:** akrilamido-(2-metil)-propan sulfonik asit (AMPSA). **Bazik; bI:** 4-vinil piridin (4-VP); **bII:** 2-vinilpiridin (2-VP); **bIII:** 4-(5)-vinil imidazol; **bIV:** 1-vinil imidazol; **bV:** allilamin; **bVI:** *N,N*-dietil aminoetil metakrilamid (DEAEM), **bVII:** *N*-(2-aminoetil)-metakrilamid; **bVIII:** *N,N*-dietil-4-stirilamidin; **bIX:** *N,N,N*-trimetil aminoetilmetakrilat; **bX:** *N*-vinilpirrolidon (NVP); **bXI:** urokanik etil ester. **Nötral; nI:** akrilamid; **nII:** metakrilamid; **nIII:** 2-hidroksietil metakrilat (2-HEMA); **nIV:** trans-3-(3-piridil)-akrilik asit; **nV:** akrilonitril (AN); **nVI:** metil metakrilat (MMA); **nVII:** stiren; **nVIII:** etilstiren.





**Şekil 2.11.** Yaygın olarak kullanılan çapraz bağlayıcılar (Cormack ve Elorza 2004)

**xI:** *p*-divinilbenzen (DVB); **xII:** 1,3-diizopropenil benzen (DIP); **xIII:** etilen glikol dimetakrilat (EGDMA); **xIV:** tetrametilen dimetakrilat (TDMA); **xV:** *N,O*-bisakriloil-*l*-fenilalaninol; **xVI:** 2,6 bisakriloilamidopiridin; **xVII:** 1,4-fenilen diakrilamid; **xVIII:** *N,N*-1,3-fenilenbis(2-metil-2-propenamid) (PDBMP); **xIX:** 3,5-bisakrilamido benzoik asit; **xX:** 1,4-diakriloil piperazin (DAP); **xXI:** *N,N*-metilen bisakrilamid (MDAA); **xXII:** *N,N* etilen bismetakrilamid; **xXIII:** *N,N*-tetrametilen bismetakrilamid; **xXIV:** *N,N*-heksametilen bismetakrilamid; **xXV:** anhidroeritritol dimetakrilat; **xXVI:** 1,4,3,6-dianhidro-*D*-sorbitol-2,5-dimetakrilat; **xXVII:** izopropilenbis(1,4-fenilen) dimetakrilat; **xXVIII:** trimetilpropan trimetakrilat (TRIM); **xXIX:** pentaeritritol triakrilat (PETRA); **xxx:** pentaeritritol tetraakrilat (PETEA).

Çözücü polimerizasyon süresince gözenek yapıcı ve geri bağlanma ortamı olarak kullanılmaktadır. Çözücülerin en basit görevi polimerizasyon bileşenlerini çözmektir. Fakat daha kritik görevleri de vardır. Ağ yapısı içerisinde analitin bağlanma bölgesine bağlanma/ayrılma için transferini hızlandıracak gözenekliliği sağlar. Polimerizasyonda, çözücü molekülleri polimer içerisine entegre olur ve daha sonra uzaklaştırılır. Ardından başlangıçta çözücü molekülleri tarafından doldurulan alanlar polimerik yapıda gözenek olarak kalır. Çözücülerin diğer görevi polimerizasyon süresince açığa çıkan ısıyı dağıtmaktır. Aksi takdirde reaksiyon karışımının sıcaklığı bölgesel olarak artacak ve istenmeyen yan reaksiyonlar gerçekleşecektir. Polarite ve hidrojen bağı yapabilme gibi porojen parametreleri ağ yapısının ve gözeneklilik gibi morfolojik özelliklerin belirlenmesinde önemlidir. Düşük dielektrik sabitine sahip çözücülerin (toluen, diklormetan ve kloroform gibi) moleküler baskılama için en uygun çözücüler olduğu düşünülmektedir (Masque ve ark. 2001). Kloroform, birçok monomeri ve kalıp molekülü yeterli miktarda çözebildiği ve hidrojen bağı oluşumunu kuvvetli şekilde engellediği için en yaygın şekilde kullanılan çözücülerden birisidir. Bu çözücülerde, monomer-kalıp molekül arasındaki kovalent olmayan etkileşimler polar çözücüler içerisinde olduğundan daha kuvvetlidir.

### **2.6.1. Moleküler baskılanmış polimerlerin uygulama alanları**

MIPler seçicilik, fizyokimyasal kararlılık, yüksek dayanıklılık, düşük üretim maliyeti, hazırlama kolaylığı ve yeniden kullanılabilirlik gibi üstün özellikleri nedeniyle alternatif adsorbanlar olarak değerlendirilmektedir. MIPlerin bu olağanüstü avantajları pestisitler (Zhu ve ark. 2005), herbisitler (Matsui ve ark. 2000), veteriner ilaçları (Prada ve ark. 2005), fungusitler (Cacho ve ark. 2008) ve antibiyotikler (Cai ve Gupta 2004, Suedee ve ark. 2004, Caro ve ark. 2005, Sun ve Qiao 2008, Zhang ve ark. 2008) gibi çeşitli kirleticilerin tespiti için analitik bir araç olarak kullanılmalarına imkân tanımaktadır. Baskılanan hedef molekül yüksek seçicilikle bağlandığı için MIPler, çevre numuneleri gibi karmaşık matrislerden analitlerin ekstraksiyonu ve uzaklaştırılması için avantajlı malzemelerdir.

Moleküler baskılama tekniğinde çok sayıda bileşik hedef molekül olarak seçilip baskılanabilmektedir. Çizelge 2.8’de moleküler baskılamada kullanılan hedef moleküllere örnekler verilmiştir.

**Çizelge 2.8.** Moleküler baskılamada kullanılan hedef moleküller

<b>Baskılanan molekül türü</b>	<b>Hedef molekül</b>	<b>Referans</b>
Antibiyotikler	Norfloksasin Gatifloksasin Kloramfenikol ve florfenikol Eritromisin Eritromisin Amoksisilin Amikasin Ampisilin ve penisilin G Pefloksasin Siprofloksasin ve klortetrasiklin Levofloksasin ve siprofloksasin	Kong ve ark. 2016 Zhao ve ark. 2016 Wei ve ark. 2016 Shrivastav ve ark. 2017 Sari ve ark. 2016 Yola ve ark. 2014a Yola ve ark. 2014b Karaseva ve ark. 2016 Zheng ve ark. 2010 Qu ve ark. 2010 Liu ve ark. 2010
Proteinler	Miyoglobin Lipoprotein (kolesterol) Protein C Bilirubin Miyoglobin ve hemoglobin Sitokrom C	Osman ve ark. 2013 Chunta ve ark. 2016 Bakhshpour ve ark. 2017 Çiçek ve ark. 2016 Wang ve ark. 2008b Dechtrirat ve ark. 2012
Mikroorganizmalar	B. subtilis Escherichia coli Escherichia coli Escherichia coli Listeria monocytogenes ve Staphylococcus aureus S. cerevisiae	Namvar ve Warriner 2007 Shen ve ark. 2014 Idil ve ark. 2017 Yılmaz ve ark. 2015 Aherne ve ark. 1996 Hayden ve Dickert 2001

	Picornavirus Influenza A virus Poliovirus	Jenik ve ark. 2009 Wangchareansak ve ark. 2013 Wang ve ark. 2010
--	---	---

**Çizelge 2.8.** Moleküler baskılamada kullanılan hedef moleküller (Devam)

Enzimler	Lizozim Lizozim Lizozim	Sener ve ark. 2011 Saylan ve ark. 2017 Sunayama ve Takeuchi 2014
Vitaminler	Nikotinamid	Del Sole ve ark. 2011
Hormonlar	Kortizol	Manickam ve ark. 2017
Şekerler	Glukoz	Alexander ve ark. 2017
Antibadi/Antijen	Peptid antibadi (cyclic citrullinated peptide antibody) Hepatit B yüzey antibadi Prostat spesifik antijen Prostat spesifik antijen F <sub>ab</sub> parçası (antijen bağlama bölgesi)	Dibekkaya ve ark. 2016  Uzun ve ark. 2009 Ertürk ve ark. 2016 Uludag ve Tothill 2012 Ertürk ve ark. 2011
Alkaloidler	Likorin Berberin	Yang ve ark. 2017a Zhang ve Chen 2013

Moleküler baskılanmış materyallerin geliştirilmesi yoğun bir araştırma alanıdır. Hedef molekülleri seçici olarak bağlayabilen MIPIlerin önemli uygulamaları vardır. MIPIler kendine has özellikleri sayesinde ayırma ve saflaştırma (Caro ve ark. 2005, Tamayo ve ark. 2005b, Ou ve ark. 2006, Baggiani ve ark. 2007, Ye ve Mosbach 2008, Hu ve ark. 2008, Song ve ark. 2008, Sun ve Qiao 2008, Turiel ve Martin-Esteban 2010, Tse Sum Bui ve Haupt 2010, Haupt 2001, Tang ve ark. 2014, Silva ve ark. 2010, Balamurugan ve ark. 2012, Vallano ve Remcho 2000, Kriz ve ark. 1994, Bruggemann ve ark. 2004, Cacho ve ark. 2008, Asliyuce ve ark. 2012, Zhang ve ark. 2006, Kempe and Mosbach

1995a, Lee and Hong 2000), sensörler (Henry ve ark. 2005, Tokonami ve ark. 2009, Şener ve ark. 2011, Reddy ve ark. 2012, Uludağ ve Tothill 2012, Osman ve ark. 2013, Gupta ve ark. 2016, Karaseva ve ark. 2016, Yılmaz ve ark. 2015), kataliz (Vidyasankar ve Arnold 1995, Tada ve Iwasawa 2003a,b, Brüggemann 2001, Li ve Li 2007) ve ilaç salınımını (Cunliffe ve ark. 2005, Aguilar-Garcia ve ark. 2016, Hiratani ve ark. 2005, White ve Byrne 2010, Li ve ark. 2014, Puoci ve ark. 2008, Alvarez-Lorenzo ve Concheiro 2004) içeren farklı uygulama alanları için oldukça ilginç araçlar haline gelmiştir.

*a) Ayırma ve saflaştırma*

Katı faz ekstraksiyonu (SPE), MIPlerin önemli uygulama alanlarından biridir. SPE son yıllarda en sık kullanılan örnek hazırlama tekniği haline gelmiştir. Bu teknik sadece örnek matrisini temizlemekle kalmaz aynı zamanda analizden önce analitleri zenginleştirir. Seçici olmayan ticari SPE adsorbanları ile karşılaştırıldığında yüksek seçicilik sağlayan MIPler katı faz ekstraksiyonunda geniş çapta kullanılmaktadır. Moleküler baskılanmış polimer katı faz ekstraksiyonunun (MISPE) ilk uygulaması, 1994 yılında Sellergren tarafından AIDS'e bağlı rahatsızlıkların tedavisinde kullanılan bir ilaç olan pentamidinin, idrar örneklerinde seçici ekstraksiyonunda gerçekleştirilmiştir. MISPE'ler gıda analizinde (Molinelli ve ark. 2002, Wang ve ark. 2004, Cacho ve ark. 2006, Farrington ve ark. 2006, Puoci ve ark. 2007), biyolojik matrislerde (Sellergren 1994, Andersson 2000, Bereczki ve ark. 2001, Caro ve ark. 2004, Suedee ve ark. 2006, Javanbakht ve ark. 2009, Javanbakht ve ark. 2010, Scorrano ve ark. 2010) ve çevresel örneklerde (Caro ve ark. 2002, Chianella ve ark. 2003, Tamayo ve ark. 2003, Lai ve ark. 2004, Caro ve ark. 2004, Tamayo ve ark. 2005a, Le Moullec ve ark. 2006, Peipei ve ark. 2010) bulunan çeşitli bileşiklerin ekstraksiyonu için kullanılmaktadır.

Qu ve ark. (2010) kinolon grubu ve tetrasiklin grubu antibiyotikleri seçici olarak uzaklaştırmak amacıyla itakonik asiti (ITA) ya da metakrilik asiti (MAA) fonksiyonel monomer, CTC ve siprofloksasini (CIP) kalıp molekül olarak kullanarak MIPler sentezlemiştir. Metal iyon aracılı baskılamada  $Fe^{+3}$  iyonları kullanılarak ITA- $Fe^{+3}$ -CTC, ITA- $Fe^{+3}$ -CIP, MAA- $Fe^{+3}$ -CTC ve MAA- $Fe^{+3}$ -CIP kompleksleri oluşturulmuş ve

ardından MIPIler sentezlenmiştir. Hazırlanan MIPIler yüzey suyu örneklerinde beta-diketon grubu içeren antibiyotiklerin zenginleştirilmesi amacıyla katı faz ekstraksiyon (SPE) adsorbantı olarak kullanılmıştır. ITA-Fe<sup>+3</sup>-CIP ve MAA-Fe<sup>+3</sup>-CIP için maksimum adsorpsiyon kapasitesi 141,13 mmol/g ve 48,41 mmol/g olarak belirlenmiştir.

Wang ve ark. (2018) disiyandiamidi (DCD) kalıp molekül olarak kullanarak MIP hazırlamışlardır. Hazırlanan MIP inek sütü ve süt tozu örneklerinde DCD tayini için SPE adsorbantı olarak kullanmıştır. İnek sütünde %97,1-103,4 ve süt tozunda %94,5-104,0 geri kazanım değerleri elde edilen çalışmada hazırlanan MIPIlerin DCD zenginleştirilmesi için etkili bir SPE sorbent olduğu belirtilmiştir.

Prieto ve ark. (2011) çöktürme polimerizasyonu ile sentezledikleri MIP için siprofloksasini (CIP) kalıp molekül olarak kullanmıştır. Florokinolon antibiyotiklerinin belediye atık suyundaki analizi için SPE adsorbantı olarak kullanılan MIP ile CIP, norfloksasin ve ofloksasini içeren florokinolon antibiyotiklerinde yaklaşık %100 geri kazanım elde edilmiştir.

Xu ve ark. (2011b) kalıp molekül olarak kullandıkları atrazin molekülüne özgü MIP hazırlamışlardır. Toprak örneklerindeki triazinlerin spesifik tanınması ve önderiştirilmesi amacıyla SPE adsorbantı olarak kullanılan MIPIler ile %73,5-102 oranında geri kazanım elde etmişlerdir.

MIPIlerin SPE adsorbantı olarak kullanıldığı çok sayıda çalışma rapor edilmektedir. Dopamin (Lin ve ark. 2013), kokain (Thibert ve ark. 2014), insülin (Moein ve ark. 2014), kolesterol (Nicoara ve ark. 2015), 2,4-dimetilfenol (Peipei ve ark. 2010), enrofloksasin (Rodriguez ve ark. 2011), estradiol (Xiong ve ark. 2018), butaklor (Wang ve ark. 2015a), dietilstilbestrol (Chen ve ark. 2015), 4-nitrofenol (Masque ve ark. 2000), bisfenol A (Watabe ve ark. 2004), 2,4,5-triklorofenoksiasetik asit (Baggiani ve ark. 2001) gibi çeşitli bileşiklerin kalıp molekül olarak kullanılmasıyla hazırlanan MIPIler SPE adsorbantı olarak başarıyla kullanılmıştır.

MIPIlerin sahip olduğu yüksek seçicilik; kromatografide kiral sabit faz olarak kullanımlarına da olanak sağlamaktadır. MIPIler çoğunlukla yüksek performanslı sıvı

kromatografisi (HPLC) analizlerinde; ilaçlar (Kempe ve Mosbach 1994, Haginaka ve ark. 1999, Ansell 2005) ve aminoasit türevleri (Sellergren ve ark. 1985, Kempe ve ark. 1993, Kempe ve Mosbach 1995b, Monier ve El-Sokkary 2010) gibi farklı bileşenlerin rasemik çözeltilerinin enantiyometrik ayrımı için kiral sabit fazlar olarak kullanılmıştır. İlk çalışmalar, Mosbach grubu tarafından (Sellergren ve ark. 1985) amino asit türevlerini ayırmak için sıvı kromatografisinde sabit faz olarak kullanılan MIP adsorbanlar ile gerçekleştirilmiştir. Szabelski ve ark. (2002) ise D veya L-fenilalanin etil esterlerin seçici enantiyoayrımı için kovalent olmayan baskılama ile akrilik polimer hazırlamıştır. Yin ve ark. (2005) L-nateglinid molekülünün enantiyometrik ayrımı için kütle ve monolitik polimerizasyon prosesiyle MIP kiral sabit fazlar hazırlamışlardır. Monolitik MIP kolonun kütle polimerizasyonu ile elde edilen MIP doldurulmuş kolona göre daha iyi tanıma performansı gösterdiği belirtilmiştir. Silva ve ark. (2010) kalıp molekül olarak Boc-L-triptofan kullanarak kiral polimerik sabit faz hazırlamışlardır. Sentezledikleri moleküler baskılanmış poli(etilen glikol dimetakrilat) ve poli(N-izopropil akrilamid-ko-etilen glikol dimetakrilat) polimerlerini L-ve D-triptofanın enantiomerik ayrımı için sabit HPLC fazları olarak kullanmışlardır. Elde edilen HPLC sonuçları, sentezlenen MIPlerin kalıp molekülü enantiyomerine karşı adsorplayabildiğini kanıtlamıştır.

#### *b) Sensörler*

Moleküler baskılama teknolojisi, seçicilik prensibiyle çalışan sensör sistemlerinin geliştirilmesinde güçlü bir araçtır. Sensör yüzeyleri; organik çözücülere karşı dayanıklı ve farklı hedef moleküller için kullanılabilir olmalıdır. Aynı zamanda hedef molekülleri duyarlı şekilde tanımalı ve yüksek kararlılık göstermelidir. MIPler, sensör yüzeylerinin bu özelliklerini karşılamakta ve algılama etkinliğini arttırmaktadır. MIPlerin tanıma katmanı olarak kullanılması ile hazırlanmış çeşitli sensörler başarıyla hazırlanmıştır. Diltemiz ve ark. (2009) metakriloil-amido-adenin monomeri ve timin kalıp molekülünü kullanarak hazırladıkları MIPleri kuartz kristal mikroterazi (QCM) sensör yüzeyine kaplamış ve timin tayinini gerçekleştirmiştir. Çiçek ve ark. (2016) bilirubin baskılanmış poli-(2-hidroksietilmetakrilat-N-metakriloil-L-triptofan metil ester) (PHEMATrp) nanofilmi QCM çipin altın yüzeyinde moleküler baskılama tekniği ile sentezlemiş ve insan plazmasında bilirubin tayini amacıyla kullanmışlardır. Bakhshpour ve ark. (2017)

QCM sensör ile insan serumunda protein C tayini gerçekleştirmişlerdir. Öncelikle cam yüzeyinde protein C baskılanmış polimerik film hazırlanmıştır. Ardından 2-hidroksietil metakrilat (HEMA), etilen glikol dimektakrilat (EGDMA) ve N-metakriloil-L-histidin metilester-Cu(II) fonksiyonel monomeri kullanılarak QCM sensör hazırlanmıştır. Osman ve ark. (2013) tarafından miyogloblin baskılanmış polimerik film ile yüzey plazmon rezonans (SPR) sensör hazırlanmış ve hasta plazmasında miyogloblin tayininde başarıyla kullanılmıştır. Elde edilen miyogloblin baskılanmış SPR sensör atomik kuvvet mikroskobu (AFM) ve temas açısı ölçümleri ile karakterize edilmiştir. Uzun ve ark. (2009) SPR sensör yüzeyinde hepatit B yüzey antibadi baskılanmış film hazırlayarak ve insan serumundaki hepatit B yüzey antibadi derişimlerini ölçmüşlerdir. Güney ve Güney (2017) tarafından yapılan bir ise çalışmada bisfenol A (BPA) molekülünün seçici tayini için kullanılmak amacıyla elektrokimyasal sensör geliştirilmiştir. Karbon pasta sensör elektrot, BPA baskılanmış polimer ve çok duvarlı karbon nanotüp kullanılarak hazırlanmıştır. Elektrokimyasal sensörün BPA'ya karşı yüksek duyarlılık ve seçicilik gösterdiği belirtilmiştir. Literatürde MIPlerin sensör uygulamalarındaki başarısını gösteren çok sayıda çalışma rapor edilmektedir (Dickert ve Hayden 2002, Cohen ve ark. 2010, Ertürk ve ark. 2011, Malitesta ve ark. 2012, Özgür ve ark. 2013, Yılmaz ve ark. 2015, Dibekkaya ve ark. 2016, Ertürk ve ark. 2016, Ertürk ve Mattiasson 2017, Saylan ve ark. 2017).

### c) *Kataliz*

Katalitik uygulamalarda MIPlerin kullanılabilirliğini araştırmak için çok sayıda çalışma gerçekleştirilmiştir (Ramstrom ve Mosbach 1999, Wulff 2002, Li ve Li 2007). MIPlerin yüksek seçiciliği ve dayanıklılığı; belirli koşullara karşı oldukça dayanıksız olan enzimler ve doğal katalitik antikorlar gibi biyomoleküllerin yerine MIP'lerin kullanılabilmesine imkân sağlamaktadır. Katalitik uygulamalar için MIPlerin kullanımı oldukça önemlidir. Çünkü MIP katalizörleri, birçok reaksiyonda genellikle katalizör olarak kullanılan antibadilerin ve enzimlerin bağlanma alanlarının seçiciliğini ve sterospesifikliğini taklit edebilmektedir. Katalitik olarak aktif MIPler, baskılama işleminde substrat analoglarının, geçiş hallerinin veya ürünlerin kalıp molekül olarak kullanılmasıyla elde edilebilir. Elde edilen polimer matriks, kullanılan kalıp molekülün şekline benzer şekle sahip bağlanma bölgelerine sahiptir. Ancak moleküler baskılama



tekniki gerçekleştirilecek olan katalitik surecin turu dikkate alınarak, bağlanma bölgelerindeki fonksiyonel grupların doğru şekilde yerleştirilmesini sağlamalıdır.

Kalıp molekül olarak substrat analoglarının kullanıldığı yöntem, substrat ve polimerik matriks arasındaki reaksiyon kompleksini taklit eden bileşiklerin kullanılmasına dayanır. Katalitik gruplar polimerin boşluklarına doğru konumlarda yerleştirilir ve bu sayede polimerin gerçek substrat varlığında katalitik etki göstermesi sağlanır. Beach ve Shea (1994) tarafından yapılan çalışmada katalitik gruplara sahip N-(2-aminoetil)metakrilamid fonksiyonel monomeri kullanarak  $\beta$ -floroketonların dehidroflorrleşmesi gerçekleştirilmiştir.

#### *d) İlaç salınımı*

MIPler biyoaktif moleküllere güçlü ve seçici olarak bağlanabilmeleri nedeniyle biyomedikal alanda kullanım potansiyeline sahiptir. MIPlerin ilaçlar gibi analitleri yüksek yükleme kapasitesi ve uzun salınım suresine sahip olması, ilaç salınımında uygun dozaj şekillerini oluşturmak için MIPlerin büyük bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Son yıllarda MIPler, stn özellikli ilaç salınım sistemleri hazırlamak için sentetik polimerik taşıyıcılar olarak kullanılmıştır (Sellergren ve Allender 2005, Cunliffe ve ark. 2005). Etkili bir ilaç salınım sistemi, ilacın doğru yerde, doğru dozda ve doğru bir surede serbest bırakılmasını sağlamalıdır. MIPlerin sürekli ilaç salınım malzemesi olarak kullanıldığı ilk alışma Norell ve ark. (1998) tarafından yapılmıştır. Teofilin baskılanmış MIP, kovalent olmayan baskılama ile hazırlanmış ve kontrollü salınım amacıyla kullanılmıştır. Elde edilen MIPler ile pH 7,0 fosfat tamponu içerisinde birkaç saat boyunca yavaş bir ilaç salınımını gerçekleşmiştir.

Allender ve ark. (2000) deri içi kontrollü ilaç salınımını amacıyla fonksiyonel monomer olarak metakrilik asit kullanarak propranolol baskılanmış MIP hazırlamışlardır. NIP ile karşılaştırıldığında MIP için propranolol geçişinin (salınımının) daha yavaş olduğu belirlenmiştir. Böylece propranolol baskılanmış MIPin ilaç salınım suresini uzatmak için kullanılabilereği vurgulanmıştır.

Hiratani ve Alvarez-Lorenzo (2004) ilaç yükleme ve kontrollü salınım özelliklerini araştırmak amacıyla timolol baskılanmış lensler hazırlamışlardır. Fonksiyonel monomer olarak metil metakrilat, çapraz bağlayıcı olarak etilen glikol dimetakrilat (EGDMA) ve kalıp molekül olarak timolol maleat kullanılmıştır. N,N-dietilakrilamid (DEAA), 2-hidroksietilmetakrilat (HEMA), N,N-dimetilakrilamid (DMAA)-metilmetakrilat (MAA) ve 1-(tristimetil-siloksisilpropil)-metakrilat (SİMA)-N,N-dimetilakrilamid (DMAA) monomerlerinin kullanılmasıyla hazırlanan 4 farklı lens %0,9 NaCl çözeltisinde sürekli salınım göstermiştir. DMAA-MAA ve SİMA-DMAA bazlı lensler yüklenen tüm dozu 3 saatten kısa sürede serbest bırakırken, DEAA ve HEMA bazlı lensler 9 saatten fazla timolol salınımı göstermiştir. Çalışmada en fazla timolol yükleme kapasitesine sahip lensin HEMA bazlı lens olduğu rapor edilmiştir.

Li ve ark. (2014) salisilik asitin kontrollü salınımı için MIP sentezlemişlerdir. Çalışmada organik MIP ve inorganik sol-jel MIP olmak üzere 2 farklı polimer hazırlanmıştır. Organik MIP için salisilik asitin -COOH grubuyla güçlü elektrostatik etkileşim oluşturan 1-(4-vinilfenil)-3-(3,5-bis(triflorometil)fenil) üre fonksiyonel monomer olarak kullanılmıştır. Sol-jel MIP ise 3-(aminopropil)trioksisilan ve trimetoksifenilsilan fonksiyonel monomerleri kullanılarak hazırlanmıştır. Sol-jel MIPin yüksek özgülüğe sahip olduğu ve 11,6 µg/mg değerinde salisilik asit adsorpladığı belirtilmiştir. Ayrıca salisilik asit salınımının difüzyon kontrollü olduğu vurgulanmıştır.

Güney ve Serin (2016) triptofanın kontrollü salınımı için moleküler baskılanmış hibrid polimerik jeller hazırlamışlardır. Hibrid jeller triptofan varlığında, poli(propilen glikol)-3-izosiyanatopropiltrioksisilan (PPG-ICPTS) kullanılarak sentezlenmiştir. MIP hibrid jellerde triptofan ile kompleks oluşturabilen aminopropiltrioksisilan (APTES) fonksiyonel başlatıcı olarak kullanılmıştır. Düşük pH değerlerinde APTES ile triptofan arasındaki etkileşimin zayıf olması nedeniyle, hibrid jel filmlerin hızlı triptofan salınımı sergilediği belirtilmiştir. En fazla triptofan salınımı %75 etanol + %25 1M trifloroasetik asit (pH: 1,0) çözeltisinde elde edilmiştir.

Fareghi ve ark. (2017) furosemid ilacının in vitro salınımını incelemek için selüloz bazlı MIP sentezlemişlerdir. İlk olarak mikrokristal selülozdan selüloz akrilat sentezlenmiş ve ardından kalıp molekül furosemid ve fonksiyonel monomer akrilamid varlığında

polimerleştirilmiştir. İlaç yükleme ve in vitro salınım çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Furosemid baskılanmış polimerin baskılama faktörü 2,20 bulunurken, maksimum furosemid salınımı %89,72 olarak belirlenmiştir. MIP'in erken evrelerde ani bir ilaç salınımı olan NIP ile kıyaslandığında daha kontrollü bir ilaç salınım hızına sahip olduğu belirtilmiştir. Çizelge 2.9'da MIPIlerin farklı uygulama alanlarına örnekler verilmiştir.



**Çizelge 2.9.** MIPLerin uygulama alanlarına örnekler

<b>Kalıp Molekül</b>	<b>Fonksiyonel Monomer</b>	<b>Çapraz Bağlayıcı</b>	<b>Uygulama Amacı</b>	<b>Referans</b>
Bisfenol A	4-VP	EGDMA	Bisfenol A ve analoglarının nehir suyundan ekstraksiyonu	Ou ve ark. 2006
Norfloksasin	MAA	EGDMA	Domuz etinde norfloksasin ve diğer kinolon grubu antibiyotiklerin tayini	Sun ve ark. 2010b
Tetrasiklin	MAA	EGDMA	Tetrasiklin ve yapısal analoglarının tayini	Sun ve ark. 2009
Siprofloksasin	MAA+AAm	EGDMA	İdrarda siprofloksasin tayini	Yan ve Row 2008
Berberin	AAm	EGDMA	Berberinin insan plazmasında ve idrarda tayini	Zhang ve Chen 2013
Teofilin	MAA	EGDMA	Kafein ve teofilinin uzaklaştırılması	Yan ve Row 2006
Guanozin	AAm+4-VP	MBAAm	İdrarda 8-hidroksi-2'-deoksiguanozinin tayini	Zhang ve ark. 2010b
Diasetilmorfin	MAA	EGDMA	Diasetilmorfin ve analoglarının mikroekstraksiyonunu	Djozan ve Baheri 2007
Ketoprofen	4-VP	EGDMA	Ketoprofen ve yapısal analogları karışımının ayrılması	Zhao ve ark. 2011
17-β Estradiol	MAA	EGDMA, TRIM	α- ve β-Estradiollerin ayrılması	Szumski ve Buszewski 2004
Metribuzin	MAA	EGDMA	Toprak örneklerinde metribuzin analizi	Zhang ve ark. 2009
(R)-Propranolol	MAA	TRIM	Propranolol enantiyomerlerinin ayrılması	Schweitz ve ark. 1997

(S)-Ornidazol	MAA+4-VP	EGDMA	Ornidazol enantiyomerlerinin ayrılması	Liao ve ark. 2010
(S)-İbuprofen	MAA+4-VP	EGDMA, TRIM	İbuprofen enantiyomerlerinin ayrılması	Spegel ve ark. 2009
Difenokonazol	MAA	EGDMA	Üzüm suyu ve çeşme suyunda difenokonazolun tayini	Du ve ark. 2014
Nikel nitrat	HEMA, MAH	EGDMA	Sulu çözeltide Ni <sup>+2</sup> tayini	Çubuk Demiralay ve ark. 2010
Demir (III) nitrat	HEMA, MAC	EGDMA	Kan plazmasında Fe <sup>+3</sup> tayini	Özkara ve ark. 2008

**Çizelge 2.9.** MIPIlerin uygulama alanlarına örnekler (Devam)

Kadmiyum nitrat	HEMA, MAC metil ester	EGDMA	Kan plazmasından Cd <sup>+2</sup> iyonlarının uzaklaştırılması	Aşır ve ark. 2005
Sitokrom C	MAAm, MAA	PAAm	Sitokrom C ve lizozimin ayrılması	Liu ve ark. 2010
Lizozim, BSA	AAm	MAAm	Protein karışımlarının ayrılması	Lin ve ark. 2009
Tiyabendazol	MAA	EGDMA	Narenciye ekstraktında tiyabendazol analizi	Cacho ve ark. 2008
3,4- Metilendioksi- metamfetamin	MAA	EGDMA	Tükrükte metamfetamin tayini	Djozan ve ark. 2011
Atrazin	MAA	EGDMA	Atrazin bağlanma seçiciliğinin incelenmesi	Matsui ve ark. 2007
Diaminonaftalen	AAm,	EGDMA	Spesifik kompleks oluşumunun incelenmesi	Matsui ve ark. 1993

izomerleri	TFMAA			
2,4-Diklorofenoksi asetik asit	AAm	EGDMA	Pirinçte 2,4-diklorofenoksi asetik asit tayini	Liu ve ark. 2014
Kafein	AAm veya MAA	EGDMA, MBAAm	Çocuk sütünde kafein tayini	Liu ve ark. 2013c
Kafeik asit	AAm	EGDMA	Deniz börülcesinden (Salicornia herbacea)protokateşik asit, kafeik asit ve ferulik asit ekstraksiyonu	Zhu ve ark. 2011
Pirimikarb	MAA	EGDMA	Domates ve armutta pirimikarb tayini	Zhou ve ark. 2010

4-VP: 4-vinilpiridin, EGDMA: Etilen glikol dimetakrilat, MAA: Metakrilik asit, AAm: Akrilamid, MAAm: Metakrilamid, MBAAm: Metilen bisakrilamid, TRIM: Trimetilolpropan trimetakrilat, HEMA: Hidroksietil metakrilat, MAH: N-metakriloil-(L)-histidin, MAC: N-metakriloil-(L)-sistein, PAAm: Piperazin diakrilamid, TFMAA: 2-trifloro metakrilik asit.

### **2.6.2. Tetrasiklin grubu antibiyotikler için hazırlanan MIPIler**

Moleküler baskılanmış polimerler ihtiyaca özel hazırlanmış malzemeler olup yüksek seçicilikleri, kimyasal kararlılıkları ve kolay hazırlanabilir olmaları nedeniyle birçok alanda kullanılmaktadır. 1990 yılından bu yana moleküler baskılama tekniğinin; ayırma, tayin ve kataliz gibi işlemler için kullanılan spesifik tanıma materyallerinin hazırlanmasında güçlü bir araç olduğu ispatlanmıştır. Tetrasiklin grubu antibiyotikler için hazırlanmış MIPIler, katı faz ekstraksiyonu (Caro ve ark. 2005, Feng ve ark. 2016, Rodriguez-Dorado ve ark. 2016, Niu ve ark. 2016), ilaç salınımı (Aguilar-Garcia ve ark. 2016, Ma ve ark. 2017), uzaklaştırma (Dai ve ark. 2012, Rodriguez-Dorado ve ark. 2016) ve tayin (Sun ve ark. 2009, Phiroonsoontorn ve ark. 2017) amacıyla başarıyla kullanılmıştır. Çizelge 2.10'da tetrasiklin grubu antibiyotikler için MIPIlerin hazırlandığı bazı çalışmalar özetlenmiştir. Tetrasiklin grubu antibiyotikler için hazırlanmış olan MIPIlere seçici uzaklaştırma, kromatografik analiz öncesi zenginleştirme ve tayin olarak sınıflandırılabilen üç önemli uygulama alanında ihtiyaç duyulmaktadır.

**Çizelge 2.10.** Tetrasiklin grubu antibiyotikler için hazırlanan MIPler ve uygulama alanları

Kalıp molekül	Fonksiyonel monomer/çapraz bağlayıcı	Fiziksel form	Uygulama alanı	Sonuç	Referans
TC	Metakrilik asit/etilen glikol dimetakrilat	Monolitik kolon	Süt ve bal örneklerinde tetrasiklinlerin tayini	Süt örneklerinde %73,3-90,6 bal örneklerinde %62,6-82,3 geri kazanım	Sun ve ark. 2009
TC	Metakrilik asit/trimetilolpropa n trimetakrilat	Partikül	TC'nin seçici adsorpsiyonu	Baskılama faktörü TC için 4,946 - DC için 3,832 OTC için 3,165 4-EPICTC için 3,702	Jing ve ark. 2007
TC	Metakrilik asit/etilen glikol dimetakrilat	Nanopartikül	Floresan MIP içeren kimyasal sensörle gerçek biyojik örneklerde TC tayini	%98-102 geri kazanım	Niu ve ark. 2015
TC	Metakrilik asit/etilen glikol dimetakrilat	Mikropartikül	TC'nin seçici fotodegradasyonu	Seçicilik katsayıları OTC için 1,67 Siprofloksasin için 1,25	Lu ve ark. 2013
TC	Metakrilik asit/etilen glikol dimetakrilat	Polimerik film	Manyetik MIP ile TC'nin seçici bağlanması ve uzaklaştırılması	Adsorpsiyon kapasiteleri ( $\mu\text{mol/g}$ ) TC için 18,37 - CTC için 13,45 Sefaleksinin için 4,58 Siprofloksasin için 5,79	Dai ve ark. 2014
TC	Metakrilik asit/etilen glikol dimetakrilat	Mikroküre	MIP özellikleri üzerinde çeşitli parametrelerin etkisinin incelenmesi ve TC tayini	Baskılama faktörü TC için 13,2 - CTC için 7,9 OTC için 4,1- DC için 11,9	Liu ve ark. 2014
TC	Alkil alkoksisisilan-tetrametoksisisilan /tetraetoksisisilan	Kserojel	Yüzey baskılanmış kserojel ile TC adsorpsiyonunun incelenmesi	Çeşitli alkoksisisilanlar için baskılama faktörleri 0,915-3,364	Pace ve ark. 2015
DC	Pirol	Kalem grafit	İlaç örneklerinde	Tetradox ilacı için %96,30	Gürler ve ark.



		elektron yüzeyinde hazırlanan polimer film	elektrokimyasal DC tayini	Monodox ilacı için %61,18 geri kazanım	2013
--	--	--	---------------------------	--	------

**Çizelge 2.10.** Tetrasiklin grubu antibiyotikler için hazırlanan MIPler ve uygulama alanları (Devam)

DC	Metakrilik asit, akrilamid/ trimetilolpropan trimetakrilat	Mikroküre	Süt örneklerindeki tetrasiklinlerin seçici uzaklaştırılması ve zenginleştirilmesi	Geri kazanım OTC için 92,8 - CTC için 82,2 TC için 85,8 - DC için 93,8 Zenginleştirme faktörleri OTC için 8,16 - CTC için 9,12 TC için 8,60 - DC için 9,28	Lv ve ark. 2013
TC (MIP 1)  TC ve bozunma ürünleri (MIP 2)	Metakrilik asit/etilen glikol dimetakrilat	Partikül/ membran	Su örneklerinden tetrasiklin kalıntılarının uzaklaştırılması	Maksimum adsorpsiyon kapasiteleri( $\mu\text{mol/g}$ ) TC için 6,15 - DC için 22,79 CTC için 7,89 - OTC için 6,21 TC için 2,96 - DC için 3,73 CTC için 3,79 - OTC için 2,38	Suedee ve ark. 2004
TC	Metakrilik asit/etilen glikol dimetakrilat	Nanopartikül	TC'nin kontrollü salınımı	Dağılım katsayısı (bağlanma kapasitesi) TC için 198,6 - DC için 44,2 Sefaleksim için 29,86	Mirzaei ve ark. 2013
Pipemidik asit, sülfabenzamid ve CTC	Metakrilik asit/etilen glikol dimetakrilat	Partikül	Et örneklerinde florokinolon, sülfanamid ve TC tayini	Baskılama faktörü TC için 6,5 - OTC için 5,2 CTC için 6,8 - DC için 4,9	Wang ve ark. 2017b
TC	-	Kserojel	Sulu çözeltide TC'nin seçici adsorpsiyonu	Baskılama faktörü TC için 3,1	Morais ve ark. 2013



### a) Seçici Ayırma

Moleküler baskılanmış polimerler çeşitli kirleticilerin seçici olarak uzaklaştırılması için umut vadeden bir yaklaşımdır. Tetrasiklin antibiyotiklerinin kalıp molekül olarak kullanılması ile hazırlanan MIPler TC ve analoglarının seçici uzaklaştırılması için başarıyla kullanılmıştır.

Rodriguez-Dorado ve ark. (2016) OTC'nin sulu çözeltiden uzaklaştırılması için MIP sentezlemiştir. Yapılan bu çalışmada 2-akrilamido-2-metilpropan sülfonik asit fonksiyonel monomer ve OTC kalıp molekülü olarak seçilmiştir. Değişen oranlarda fonksiyonel monomerin kullanılması ile MIPler ve baskılanmamış polimerler (NIPler) sentezlenmiştir. Yapılan karakterizasyon çalışmalarında polimerlerin mezogözenekli (2-50 nm) olduğu ve ortalama gözenek çaplarının 6-9 nm aralığında olduğu saptanmıştır. Spesifik yüzey alanı ise 194,0-437,4 m<sup>2</sup>/g olarak belirlenmiştir. Çeşitli ekstraksiyon yöntemleri uygulanarak NIP için 0,07-0,78 mg/g, MIP için ise 18,20-6,27 mg/g OTC adsorpsiyon kapasitesi elde edilmiştir.

Trotta ve ark. (2005) kalıp molekül tetrasiklin hidroklorür (TCH) varlığında poli(akrilonitril-ko-akrilik asit) membran hazırlayarak TCH tanıma kapasitesini incelemiştir. Kalıp molekülün sulu ortamdan uzaklaştırılmasında polimer zincirindeki karboksilik grupların önemli rol oynadığı belirtilen çalışmada, MIP membranın TCH adsorpsiyon kapasitesi 0,29 µmol/g (140 µg/g) olarak belirlenmiştir. Seçicilik kloramfenikol ile araştırılmış ve kloramfenikol için 0,17 µmol/g adsorpsiyon kapasitesi elde edilmiştir. Baskılanmamış (NIP) membran ile de yapılan deneylerde TCH adsorpsiyonu 0,09 µmol/g bulunurken kloramfenikol için 0,17 µmol/g adsorpsiyon kapasitesi belirlenmiştir. Kloramfenikol adsorpsiyonunun NIP ve MIP membran için aynı değerde olması, TCH için oluşturulan tanıma bölgelerinin kloramfenikol gibi küçük bir molekül için uygun olmaması ile açıklanmıştır.

Chen ve ark. (2009) yaptıkları bir çalışmada OTC kalıp molekül, metakrilik asit ise fonksiyonel monomer olarak kullanılarak manyetik moleküler baskılanmış polimer sentezlenmiştir. Sentezlenen manyetik malzeme yumurta ve doku örneklerinden tetrasiklin antibiyotiklerinin uzaklaştırılması için kullanılmıştır. Hazırlanan µm boyutlu

manyetik MIPin seçiciliği hidrokinon (HQ), kloramfenikol (CAP) ve OTC'nin yapısal analogları olan TC, MTC ve CTC kullanılarak incelenmiştir. Sentezlenen polimer OTC ve yapısal analoglarına yüksek seçicilik göstermiştir. HQ ve CAP için adsorpsiyonun spesifik olmamasından dolayı manyetik MIP ve NIP arasında belirgin bir fark görülmemiştir. Adsorpsiyon kapasitesi OTC için 22 µmol/g, TC için 18 µmol/g, CTC için 19 µmol/g, MTC için 21 µmol/g iken CAP için 11 µmol/g ve HQ için 9 µmol/g olarak belirlenmiştir.

TC'nin seçici ve etkili biçimde uzaklaştırılması amacıyla etilen glikol dimetakrilat ve metakrilik asit kullanılarak TC baskılanmış mikroküreler hazırlanmıştır. Çöktürme polimerizasyonu ile hazırlanan MIPlerin TC uzaklaştırma etkinliği pH, sıcaklık, çözücü polaritesi ve iyonik şiddet etkisi incelenerek araştırılmıştır. TC baskılanmış MIP için spesifik yüzey alanı 41 m<sup>2</sup>/g bulunurken, TC içermeyen NIP için spesifik yüzey alanı 7 m<sup>2</sup>/g olarak belirlenmiştir. NIP ile karşılaştırıldığında MIP adsorpsiyon kapasitesinin TC'ye özgü bağlanma bölgeleri nedeniyle belirgin şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir (Sanchez-Polo ve ark. 2015).

Dai ve ark. (2012) tarafından yapılan çalışmada TC moleküllerinin sulu ortamdan uzaklaştırılması için manyetik moleküler baskılanmış nanopartiküller atom transfer radikal emülsiyon polimerizasyonu ile sentezlenmiştir. Metakrilik asit fonksiyonel monomer olarak kullanılmıştır. TC baskılanmış ve baskılanmamış manyetik nanopartiküllerin adsorpsiyon kapasitesi sırasıyla 12,10 mg/g ve 1,80 mg/g olarak belirlenmiştir. Baskılama faktörü ise 6,33 olarak bulunmuştur. Seçicilik çalışmasında yarışmacı molekül olarak OTC, sefaleksinin ve sülfametazinin antibiyotikleri kullanılmıştır. Moleküler baskılanmış nanopartiküllerin TC adsorpsiyonu, sefaleksinin ve sülfametazinin ile karşılaştırıldığında; boyut farklılığından dolayı çok yüksek bulunmuş ancak oksitetrasiklin ile karşılaştırıldığında benzer moleküler yapı nedeniyle yakın adsorpsiyon kapasitesi elde edilmiştir.

Ma ve ark. (2017) TC'nin seçici adsorpsiyonu ve kontrollü salınımı için TC baskılanmış ısı duyarlı manyetik MIP sentezlemiştirlerdir. Kalıp molekül olarak TC ve fonksiyonel monomer olarak metakrilik asit kullanılarak in situ çöktürme polimerizasyonu ile sentezlenen MIPler ile gerçekleştirilen TC adsorpsiyonunda MIP için 22,47 mg/g ve

NIP için 12,66 mg/g maksimum adsorpsiyon kapasitesi elde edilmiştir. OTC, kloramfenikol (CAP) ve siprofloksasin (CIP) seçicilik çalışmalarında kullanılmıştır. Başlangıç derişimi 100 mg/L olan çözeltide gerçekleştirilen seçicilik deneylerinde TC için yaklaşık 17,5 mg/g, OTC için 14 mg/g, CAP için 6,5 mg/g ve CIP için 7,3 mg/g adsorpsiyon kapasitesi elde etmişlerdir.

Sun ve ark. (2016) çöktürme polimerizasyonu ile hidrofilik MIP (HMIP) sentezlemişler ve sulu çözeltiden seçici TC uzaklaştırılması için kullanmışlardır. Kalıp molekül olarak TC, fonksiyonel monomer olarak metakrilik asit ve hidrofilik komonomer olarak 2-hidroksietil metakrilat kullanılmıştır. Aynı zamanda TC kalıp molekülü içermeyen HNIP sentezlenmiştir. Maksimum adsorpsiyon kapasiteleri HMIP ve HNIP için sırasıyla 25,74  $\mu\text{mol/g}$  ve 14,84  $\mu\text{mol/g}$  olarak belirlenmiştir. HMIP'in seçiciliğini incelemek için CTC, siprofloksasin (CIP) ve sefalekssin (CFX) antibiyotikleri seçilmiştir. Adsorpsiyon kapasiteleri TC>CTC>CIP>CFX şeklinde sıralanmıştır. Bağlı seçicilik katsayıları CTC için 1,09, CFX için 3,27 ve CIP için ise 5,58 olarak belirlenmiştir. Tekrar kullanılabilirlik çalışmasında ise 5 kez kullanım sonucunda adsorpsiyon kapasitesinde %10,8 kayıp gözlenmiştir.

Kong ve ark. (2012) OTC ve CTC moleküllerini kalıp molekül olarak kullanarak manyetik MIP hazırlamışlardır. Fonksiyonel monomer olarak metakrilik asitin kullanılmasıyla sentezlenen manyetik MIPler yumurta ve bal örneklerindeki TC'lerin ayrılması için kullanılmıştır. %76,2-95,8 aralığında geri kazanım değerleri elde edilmiştir.

Aggarwal ve ark. (2016) kovalent olmayan moleküler baskılama yöntemiyle OTC baskılanmış manyetik MIP sentezlemiştir. Hazırlanan MIPlerin su, bal ve yumurta akı örneklerinden OTC'nin manyetik uzaklaştırılmasındaki etkinliği araştırılmıştır. OTC-MIP ile OTC için %90 oranında bağlanma gerçekleşirken; CTC, TC, MTC, sefkuinom ve gentamisin antibiyotikleri için sırasıyla %15, %20, %10, %20 ve %12 oranında bağlanma değerleri elde edilmiştir. Su, bal ve yumurta akından TC'nin ayrılmasında ise sırasıyla %80, %76 ve %75 oranında geri kazanım elde edilmiştir.

Cai ve Gupta (2004) yaptıkları bir çalışmada kalıp molekül olarak TC, monomer olarak metakrilik asit ve çapraz bağlayıcı olarak etilen glikol dimetakrilat kullanarak MIP sentezlemişlerdir. TC bağlanması üzerinde çapraz bağlanma derecesinin ve çözücü polaritesi etkisinin incelendiği çalışmada, %80 mol oranında etilen glikol dimetakrilat kullanıldığında maksimum adsorpsiyon kapasitesine ulaşıldığı belirtilmiştir. Ayrıca çözücü polaritesindeki artış ile çözünen/çözücü etkileşiminin azalmasından dolayı MIP ile TC etkileşiminin arttığı vurgulanmıştır. Sulu çözeltiden TC adsorpsiyonunda 3,84 mg/g adsorpsiyon kapasitesi elde etmişlerdir.

#### *b) Zenginleştirme*

Protein sentez inhibitörleri olan tetrasiklin grubu antibiyotikler belediye atıksuyu ve endüstriyel atıksulardan doğal su sistemlerine karışarak insan sağlığı ve ekolojik sistem için tehlike oluşturmaktadır. Bu nedenle su örneklerinde bulunan tetrasiklinlerin analizine yönelik analitik yöntemlerin geliştirilmesi önemlidir. Tetrasiklinler suda eser miktarda bulunduğundan analiz öncesi zenginleştirme basamağı olmadan tetrasiklinlerin tayini için kullanılan çoğu analitik yöntem ile sonuç almak mümkün olamamaktadır. Bu nedenle tetrasiklin antibiyotiklerinin zenginleştirilmesi için seçici adsorbanların hazırlanması oldukça önemlidir.

Liu ve ark. (2016) tetrasiklin antibiyotiklerinin zenginleştirilmesi için grafen oksit fonksiyonlu yüzey baskılanmış polimer sentezlemişlerdir. Minosiklin kalıp molekül olarak kullanılmış ve hazırlanan MIPin verimliliği ve seçiciliği üzerinde deneysel koşulların etkisi araştırılmıştır. Hazırlanan grafen oksit içeren yüzey baskılanmış polimerin tetrasiklin antibiyotikleri için iyi tanıma kapasitesi ve zenginleştirme performansı gösterdiği ve süt örneklerinde hedef analitlerin tespitinde başarıyla uygulandığı belirtilmiştir.

Niu ve ark. (2016) tarafından yapılan bir çalışmada 3-metakriloksipropil trimetoksisilan modifiyeli silika partikülleri kullanılarak yüzey moleküler baskılama ile MIP sentezlenmiştir. Elde edilen MIP, HPLC analizinden önce moleküler baskılanmış katı faz ekstraksiyonu (MISPE) için seçici sorbent olarak kullanılmıştır. MIPin süt örneklerindeki tetrasiklin antibiyotiklerini uzaklaştırma ve zenginleştirme performansı

incelenmiştir. MIP sentezinde TC kalıp molekül, etilen glikol diglisidil eter ise çapraz bağlayıcı olarak kullanılmıştır. Metanol-asetonitril çözeltisinde gerçekleştirilen adsorpsiyon deneyleri sonrasında MIP kullanılarak elde edilen adsorpsiyon kapasiteleri TC için 41,82 mg/g, CTC için 6,68 mg/g ve OTC için 2,90 mg/g iken NIP kullanılarak elde edilen adsorpsiyon kapasiteleri TC için 21,17 mg/g, CTC için 2,03 mg/g ve OTC için 4,38 mg/g olarak belirlenmiştir. TC baskılanmış MIPIlerin seçiciliğini araştırmak için CTC ve OTC molekülleri seçilmiş ve bağıl seçicilik katsayısı OTC için 2,98 ve CTC için 0,60 olarak belirlenmiştir. TC, OTC ve CTC eklenen süt örneklerinde sırasıyla % 79,3-83,3, %51,5-55,0 ve %46,2-59,1 geri kazanım elde edilmiştir.

Xie ve ark. (2017) yaptıkları bir çalışmada eritromisin (EM), kloramfenikol (CAP) ve TC olmak üzere üç farklı antibiyotiğin çiğ sütte tayinini gerçekleştirmişlerdir. Belirlenen bu antibiyotiklerin spesifik zenginleştirilmesi ve ayrılması için moleküler baskılama tekniği ile katı faz ekstraksiyonu birleştirilmiştir. EM, CAP ve TC'nin kalıp molekül olarak kullanıldığı MIPIlerin sentezinde fonksiyonel monomer olarak metakrilik asit, çapraz bağlayıcı olarak ise etilen glikol dimetakrilat kullanılmıştır. EM-MIP, TC-MIP ve CAP-MIP için elde edilen adsorpsiyon kapasiteleri sırasıyla 55 µg/g, 14 µg/g ve 62 µg/g olarak bulunmuştur. EM-NIP, TC-NIP ve CAP-NIP için elde edilen adsorpsiyon kapasiteleri ise sırasıyla 24 µg/g, 9,5 µg/g ve 10 µg/g olarak belirlenmiştir. Süt örneklerinde antibiyotik kalıntılarının tayini için yapılan deneylerde EM için %77,82-87,08, TC için %81,02-88,17 ve CAP için % 72,94- 83,57 geri kazanım elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlar dikkate alınarak uygulanan yöntemin pratik uygulamalar için uygun olduğu rapor edilmiştir.

Lv ve ark. (2015) yumurta, süt ve süt tozu örneklerinde tetrasiklinlerin (TC'ler) zenginleştirilmesi amacıyla TC baskılanmış poli(metakrilik asit)-silika hibrid kompozit malzeme (MIP-HCM) hazırlamıştır. MIP-HCM'nin hazırlanmasında kalıp molekül olarak TC, fonksiyonel monomer olarak metakrilik asit ve başlatıcı olarak tetraetoksilan kullanılmıştır. Moleküler baskılanmış katı faz ekstraksiyonu (MISPE) ile HPLC analizi birleştirilerek örneklerdeki tetrasiklinler belirlenmiştir. MIP-HCM'nin TC için belirlenen maksimum adsorpsiyon kapasitesi 1,79 mg/g değerindedir. Seçiciliğin incelenmesinde ofloksasin (OFL), demeklosiklin (DMC) ve oksitetrasiklin (OTC) kullanılmıştır. NIP-HCM'e OFL, TC, DMC VE OTC aynı miktarda bağlanırken,

MIP-HCM için OFL bağlanması oldukça az olduğu belirtilmiştir. Böylece MIP-HCM'nin TC'ler için iyi seçiciliğe sahip olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca MIP-HCM ile TC'ler için %85,3-98,3 oranında geri kazanım sağlanmıştır.

Divya ve ark. (2010) tarafından yapılan bir çalışmada metakrilat fonksiyonel monomer ve etilen glikol dimetritat çapraz bağlayıcı olarak kullanılmış ve kalıp molekül TC varlığında MIP sentezlenmiştir. TC çözeltisinde ve TC eklenen süt örneklerinde MIPIlerin performansının incelendiği çalışmada MIPIlerin TC çözeltisindeki maksimum adsorpsiyon kapasitesi 3,45 mg/g olarak belirlenmiştir. MIPIlerin TC adsorpsiyonu farklı çözücüler kullanılarak incelenmiştir. TC bağlama etkinliği suda %86, 1 M NaCl'de %58, metanolde %45 ve asetonitrilde %40 olarak belirlenmiştir. Hazırlanan polimer kolona doldurularak sütteki TC bağlanması da incelenmiştir. Elde edilen sonuçlardan MIPin süt örneklerinde uygulanabileceği ve analiz öncesinde örneklerin zenginleştirilmesi amacıyla kullanılabilirliği belirtilmiştir. Yarışmacı molekül olarak amoksisilin ve siprofloksasin seçilmiştir. TC baskılanmış polimerin TC ve siprofloksasin adsorpsiyonunun yüksek olduğu görülürken, amoksisilini iyi adsorplamadığı belirlenmiştir. Hazırlanan polimer ve TC arasında hidrojen bağı oluşumu ve hidrofobik etkileşimden dolayı polimerin su ve süt gibi sulu ortamda kullanılabilirliği belirtilmiştir.

Jing ve ark. (2010) tetrasiklin grubu antibiyotikleri seçici olarak tanıyan moleküler baskılanmış polimerin hazırlanmasında farklı bir yaklaşım kullanmışlardır. Yaptıkları çalışmada yüksek seçicilikte MIP sentezlemek için OTC ve CTC karışımını kalıp molekül olarak kullanmışlardır. Bu sayede bir analit grubunun tamamı hedeflenmiştir. OTC-CTC baskılanmış MIP ile elde edilen maksimum bağlanma miktarları sırasıyla OTC için 27 µmol/g, TC için 35 µmol/g, CTC için 35 µmol/g ve DC için 39 µmol/g olarak belirlenmiştir. Baskılama faktörleri OTC için 6,0; TC için 7,9; CTC için 7,8 ve DC için 8,2 olarak bulunmuştur. Elde edilen zenginleştirme faktörleri ise OTC için 159, TC için 179, CTC için 170 ve DC için 410 olarak belirlenmiştir.

Abrao ve ark. (2014) OTC'i kalıp molekül olarak kullanarak MIP diskler sentezlemiştir. Sulu ortamdaki tetrasiklinler, katı faz ekstraksiyonu sonrasında HPLC ile analiz edilmiştir. Hazırlanan MIP, tetrasiklinlerin zenginleştirilmesi için kullanılmış ve OTC,



TC, CTC ve DC için sırasıyla 14, 19, 29 ve 41 zenginleştirme faktörleri elde edilmiştir. Ayrıca MIP için maksimum adsorpsiyon kapasitesi 60 µg/g olarak belirlenmiştir.

Liu ve ark. (2014) katı faz ekstraksiyonu-HPLC analiz metoduyla su örneklerindeki tetrasiklin kalıntılarının belirlenmesi için TC baskılanmış mikroküreler sentezlemiştir. Tetrasiklin kalıntıları moleküler baskılanmış katı faz ekstraksiyonu yöntemiyle göl suyundan seçici olarak ekstrakte edilmiştir. Standart katma metodu uygulanarak TC, OTC ve CTC için %83,2-111,0 geri kazanım elde edilmiştir. 376-528 aralığında elde edilen zenginleştirme faktörleri hazırlanan MIPIlerin eser miktardaki TC kalıntılarını zenginleştirme amacıyla kullanılabilceğini göstermiştir.

Hu ve ark. (2008) tarafından yapılan çalışmada TC baskılanmış polimer kaplı silika fiber sentezlenmiştir. Adsorpsiyon işlemi sonrasında MIP kaplı fiber ile elde edilen ekstraksiyon kapasitelerinin TC, OTC, CTC ve DC için sırasıyla 100, 110, 55 ve 60 ng olduğu bildirilmiştir. MIP kaplı fiber ile elde edilen sonuçların NIP kaplı fiber ile elde edilen sonuçlardan TC, OTC, CTC ve DC için sırasıyla 3,9, 3,9, 2,4 ve 2,1 kat fazladır. TC, OTC, CTC ve DC için sırasıyla 77,6, 101, 57,7 ve 79,0 pmol ekstraksiyon miktarları bulunurken, yarışmacı molekül olarak kullanılan kimyasal yapıları tetrasiklinden oldukça farklı olan fenol ve propranol için 18 pmol'den daha düşük ekstraksiyon miktarları elde etmişlerdir. Elde edilen verilerden MIP kaplı fiberlerin kalıp molekül TC ve yapısal analoglarına karşı yüksek seçicilik gösterdiği vurgulanmıştır. NIP kaplı fiber ile yapılan deneylerde TC, OTC, CTC, DC, fenol ve propranol adsorpsiyonu arasında önemli bir fark olmadığı görülmüştür.

Qu ve ark. (2009) yaptıkları bir çalışmada  $Mg^{+2}$ ,  $Fe^{+2}$  ve  $Cu^{+2}$  metal iyonları aracılığıyla kalıp molekül-metal iyonu-monomer kompleksi oluşturarak MIPIler [P(TC/Mg), P(TC/Fe) ve P(TC/Cu)] sentezlemişlerdir. Metal iyonu aracılı baskılamada TC kalıp molekül, metakrilik asit (MAA) fonksiyonel monomer olarak kullanılmıştır. Sulu çözülden tetrasiklinlerin ekstraksiyonunun gerçekleştirildiği çalışmada hazırlanan MIPIlerin TC bağlama kapasiteleri araştırılmış ve P(TC/Mg) > P(TC/Fe) > P(TC/Cu) sıralaması elde edilmiştir. P(TC/Mg) için adsorpsiyon miktarı 11,13 µmol/g olarak bulunurken, kalıp molekül TC olmadan sentezlenen P(Mg) polimerinin adsorpsiyon miktarı 6,73 µmol/g olarak belirlenmiş ve P(TC/Mg) polimerinde spesifik olmayan

bağlanmanın oldukça yüksek olduğu belirtilmiştir. TC içermeyen P(Cu) polimerinin sentezi esnasında  $Cu^{+2}$  iyonu MAA ile çöktüğü için P(TC/Cu) polimerinin spesifik olmayan bağlanması değerlendirilememiştir. P(TC/Fe) için ise adsorpsiyon miktarı 9,16  $\mu\text{mol/g}$  olarak belirlenmiş, kalıp molekül TC olmadan sentezlenen P(Fe) polimerinin adsorpsiyon miktarı 2,38  $\mu\text{mol/g}$  olarak bulunmuştur. Elde edilen sonuçlardan P(TC/Fe) polimerinde baskılamanın daha iyi olduğu belirlenerek seçicilik çalışmaları P(TC/Fe) ile gerçekleştirilmiştir. Seçiciliğin araştırılmasında TC, OTC ve CTC için sırasıyla %96 $\pm$ 4, %90 $\pm$ 4 ve %86 $\pm$ 5 geri kazanım sağlanırken, kloramfenikol ve furasilin için %19 $\pm$ 1 ve %19 $\pm$ 2 geri kazanım elde edilmiştir. İdrar örneklerinde de yapılan deneylerde TC, OTC ve CTC için sırasıyla %80,1-91,6 %78,4-89,3 ve %78,2-86,2 geri kazanım elde edilmiştir.

Hu ve ark. (2011) tarafından yapılan bir çalışmada prometrin, tetrasiklin ve propranololun kalıp molekül olarak kullanılmasıyla hazırlanan MIPler, silikon fiber üzerine kaplanmış ve katı faz mikroekstraksiyonunda kullanılmıştır. MIP kaplı fiberlerin ekstraksiyon kapasitesi NIP kaplı fiberlere göre prometrin, tetrasiklin ve propranolol için sırasıyla 10,4, 3,9 ve 3,3 kat fazla bulunmuştur. TC baskılanmış MIP kaplı fiberin seçiciliğinin araştırılması için propranolol, fenol ve TC'nin yapısal analogları olan CTC, OTC ve DC kullanılmıştır. MIP kaplı fiber ile elde edilen ekstraksiyon miktarları TC için 46 ng, CTC için 40 ng, OTC için 38 ng, DC için 30 ng, propranolol için 3 ng ve fenol için 1,8 ng olarak belirlenmiştir.

Caro ve ark. (2005) tarafından yapılan bir çalışmada ise kovalent olmayan moleküler baskılama ile TC ve OTC baskılanmış polimerler sentezlenmiştir. Fonksiyonel monomer olarak metakrilik asit seçilmiştir. MIPler katı faz ekstraksiyonu amacıyla hazırlanmış ve doku örneklerinden TC ve OTC'nin ekstraksiyonu gerçekleştirilmiştir. TC MIP için baskılama faktörü 4 olarak belirlenmiştir. Hazırlanan OTC MIP ile domuz böbrek doku örneğinden TC ve OTC ekstraksiyonu yapılmıştır. OTC ve TC için sırasıyla %66 ve %69 geri kazanım sağlanmıştır.

c) *Tayin*

TC'lerin baskılandığı MIPIlerin önemli uygulama alanlarından bir diğeri çevresel örnekler (nehir, yeraltı suları, atık sular, deniz suyu, toprak ekstraktları), vücut sıvıları (idrara, kan, serum, plazma), doku örnekleri ve gıdalar gibi çeşitli matrislerde bulunan tetrasiklinlerin tayinidir. Feng ve ark. (2016) tarafından yapılan bir çalışmada hayvansal kökenli gıdalarda tetrasiklin grubu antibiyotiklerin tayini için yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile birleştirilen MIP-katı faz ekstraksiyonu (SPE) kullanılmıştır. CTC kalıp molekül ve metakrilik asit fonksiyonel monomer olarak kullanılmış, kalıp molekül / monomer oranı 1:4 seçilerek MIP sentezlenmiştir. Hazırlanan katı faz ekstraksiyon kolonu yüksek adsorpsiyon kapasiteleri (3560-4700 ng) ve yüksek geri kazanım (>%87) ile dört tetrasiklin grubu antibiyotiğı (CTC, TC, OTC ve DC) adsorplamış ve en az otuz kez tekrar kullanılabilmiştir. Sülfadimidin, siprofloksasin ve amoksisilin için ise %20-27 aralığında geri kazanım elde edilmiştir. Hayvan türü gıda örneklerinden (süt, yumurta ve domuz eti) CTC, TC, OTC ve DC için elde edilen geri kazanım ise %74-93 aralığındadır.

CdTe kuantum dot ve TC baskılanmış polimetakrilattan oluşan MIP, esnek plastik poliimid tabaka yüzeyinde sentezlenmiş ve TC tayini için kullanılmıştır. Öncelikle MIP-kuantum dot karışımı hazırlanmış ve aminolanmış poliimid film yüzeyinde 65°C'de polimerleştirilmiştir (Am-MIP). TC içermeyen NIP de aynı yöntemle sentezlenmiştir. Elde edilen MIPden EtOH:H<sub>2</sub>O (2:1) ile TC kalıp molekülü uzaklaştırılmış ve ölçümler spektrofotometre ile yapılmıştır. Am-MIP'in baskılanmış bölgelerinin tanıma kapasitesini değerlendirmek için baskılama faktörleri hesaplanmıştır. Am-MIP'in TC için baskılama faktörü 4,8 değerinde bulunmuştur. TC'nin analogları olan OTC için 4,0, DC için 3,5, MNC için 3,2 ve MTC için ise 1,4 baskılama faktörleri elde edilmiştir.  $\beta$ -estradiol, klonik asit ve hidrokortizon gibi steroidler 4'lü halkalı yapıları nedeniyle TC molekülüne benzemektedir. Ancak dimetilamonyum ve trikarbonil grupları içermedikleri için baskılama faktörleri yaklaşık 1,0 olarak belirlenmiştir (Chen 2017).

Wang ve ark. (2016b) sütte TC tayini için ışık duyarlı MIP hidrojel membran sentezi için kalıp molekül olarak TC ve çapraz bağlayıcı olarak N,N'-hekzilenbismetakril kullanmışlardır. TC baskılanmış hidrojel sentezlendikten sonra elenerek poliamid

membran üzerinde homojen biçimde dağıtılmıştır. Sentezlenen membran ile yapılan analizlerde TC eklenen süt örneklerinde %100,54-106,35 oranında geri kazanım elde edilmiştir. Membranın seçiciliği CTC kullanılarak incelenmiş ve CTC'nin geri kazanımı daha düşük bulunmuştur.

TC baskılanmış kuantum dot etiketli hidrofilik moleküler baskılanmış polimer mikropartiküller süt ve serum örneklerinden TC'nin yüksek seçicilikte tayini için kullanılmıştır. Kovalent olmayan baskılama ile sentezlenen MIP için TC kalıp molekül, EGDMA çapraz bağlayıcı ve 4-vinil piridin fonksiyonel monomer olarak kullanılmıştır. Saf sütte ve sığır serumunda baskılama faktörü sırasıyla 3,20 ve 2,79 bulunmuştur. Bu durum polimerdeki baskılanmış bağlanma bölgelerinin varlığını ve karmaşık biyolojik ortamlarda polimerin, kalıp molekülü tanıma kabiliyetinin yüksek olduğunu ortaya koymaktadır (Yang ve ark. 2016).

Moleküler baskılanmış silika kaplı gümüş nanopatiküller ( $Ag@SiO_2$ -MIP) sentezlenmiş ve TC'nin moleküler tanınması ve kontrollü salınımı araştırılmıştır.  $Ag@SiO_2$ -MIP kullanıldığında 8,1  $\mu$ mol TC/g adsorpsiyon kapasitesi elde edilirken  $Ag@SiO_2$ -NIP için ise spesifik olmayan bağlanmadan dolayı 3,8  $\mu$ mol TC/g adsorpsiyon kapasitesi elde edilmiştir. Ayrıca sonuçlar,  $Ag@SiO_2$ -MIP parçacıklarından TC salınımının asidik pH'da (simüle mide sıvısı) daha düşük olduğunu, ancak ilacın içeriğinin yaklaşık %45'inin, simüle edilmiş kolonik sıvıda (pH:8) 10 saat içinde serbest bırakıldığını ortaya koymuştur. Böylece  $Ag@SiO_2$ -MIP'nin oral yolla ilaç verme sistemi için iyi bir aday olabileceği belirtilmiştir (Aguilar-Garcia ve ark. 2016).

Jing ve ark. (2009) gıdalardaki tetrasiklin antibiyotiklerinin tayinini gerçekleştirmiştir. Hazırlanan MIP mikroküreler ile tetrasiklin antibiyotikleri adsorbe edilmiş ve ölçümlerde LC-MS/MS kullanılmıştır. Çökeltme polimerizasyonu ile hazırlanan MIP için kalıp molekül olarak TC, fonksiyonel monomer olarak metakrilik asit kullanılmıştır. Katı faz ekstraksiyon sorbenti olarak kullanılan MIPIlerin baskılama faktörü OTC için 4,1, TC için 7,0, CTC için 7,4 ve DC için 7,7 olarak belirlenmiştir. Istakoz, ördek, yumurta ve bal örneklerine tetrasiklinlerin eklenmesiyle yapılan ölçümlerde %94,51-103,0 geri kazanım elde edilmiştir.

Zhang ve Chen (2016) hibrit kuantum dot/mezogözenekli silika/moleküler baskılanmış polimer (QD/MS/MIP) ile serum örneklerinden TC tayini için floresans prob hazırlamış ve floresans spektrofotometre ile TC tayinini gerçekleştirmişlerdir. Elde edilen QD/MS/MIP'in spesifik yüzey alanı 388,89 m<sup>2</sup>/g, ortalama gözenek hacmi 0,55 cm<sup>3</sup>/g ve ortalama gözenek çapı 4,4 nm bulunmuştur. Baskılama faktörü TC için 6,71 olarak belirlenirken, seçicilik çalışmalarında kullanılan CTC ve bisfenol A (BPA) için sırasıyla 2,36 ve 1,08 olarak belirlenmiştir. TC eklenmiş serum örneklerinde yapılan analiz sonucunda %90,2-97,2 geri kazanım elde edilmiştir.

Yang ve ark. (2017b) moleküler baskılama tekniği ile analit duyarlı hidrojeller hazırlamış ve TC'nin kolorimetrik tayini için kullanmışlardır. Süt ve et örneklerindeki TC tayininde kullanılan TC duyarlı hidrojeller ile sütte %88,9-112,0 geri kazanım elde edilirken, et örneklerinde %87,0-108,7 geri kazanım sağlanmıştır.

Farklı örneklerdeki tetrasiklin antibiyotiklerinin hızlı ve seçici olarak belirlenmesi için çeşitli sensörler geliştirilmiştir. Chao ve ark. (2014b) TC baskılanmış MIP ve CdTe kuantum dot (QD) içeren kompozit ile floresans sensör geliştirmiştir. Tetraetoksilsilan/3-merkaptopropiltrioksilsilan (MPS), tetraetoksilsilan/3-aminopropiltrioksilsilan (APS) ve metakrilik asit (MAA)/allil merkaptan ile 3 farklı MIP-QD kompozit hazırlanmıştır. Baskılama faktörleri (IF) MIP-MAA-QD için 3,0, MIP-MPS-QD için 1,5 ve MIP-APS-QD için ise 2,0 olarak belirlenmiştir. MIP-MAA-QD'deki baskılama bölgeleri ile kalıp molekül arasındaki güçlü etkileşimin yüksek tanıma kabiliyeti ve yüksek IF değerleri oluşturduğu belirtilmiştir. Seçicilik çalışmalarında hazırlanan MIPIlerin işlevini daha iyi test etmek ve gerçek örnek ortamı oluşturmak için TC çözeltilerine sığır serum albümini (BSA) ve fetal sığır serumu (FBS) eklenmiştir. MIP-MAA-QD kullanıldığında BSA içeren çözeltiden %96, FBS içeren çözeltiden %91 TC geri kazanımı sağlanmıştır. Ayrıca kan serumunda yapılan analiz sonucunda 0,45-0,54 µM LOD değerleri belirlenmiştir.

Bougrini ve ark. (2016) TC tayini için spesifik tanıma bölgeleri içeren moleküler baskılanmış mikrogözenekli metal organik kafes (MMOF) elektrokimyasal sensör hazırlamışlardır. Au elektrot yüzeyinde MMOF film hazırlamak için p-aminotiyofenol fonksiyonlu Au nanopartiküllerin TC kalıp molekülü varlığında elektropolimerizasyonu gerçekleştirilmiştir. TC eklenen bal örneklerinde MIP sensör uygulaması sonucunda

%101,8-106,0 oranında geri kazanım elde edilmiştir. DC ile yapılan seçicilik deneylerinde DC bağlanmasının ihmal edilebilecek düzeyde olduğu belirtilerek hazırlanan biyosensörün TC tayininde mükemmel seçicilik gösterdiği belirtilmiştir. Böylece MIP sensörün düşük derişimlerde TC içeren gıda ve çevre örneklerinde yapılacak TC tayini için uygun bir materyal olduğu bildirilmiştir.

Wang ve ark. (2011c) tarafından yapılan çalışmada TC kalıp molekül, metakrilik asit fonksiyonel monomer ve glisidilmetakrilat komonomer olarak kullanılmış, sentezlenen hidrofilik mikropartiküller ile sulu ortamda TC tayini gerçekleştirilmiştir. Seçicilik çalışması TC molekülünün yapısal analogları ile yapılmıştır. Adsorpsiyon kapasiteleri sırasıyla OTC için 62 µmol/g, TC için 73 µmol/g, CTC için 63 µmol/g ve DC için 56 µmol/g olarak belirlenmiştir. Sulu ortamda TC'nin baskılama faktörü 1,5 (OTC), 1,8 (TC), 1,5 (CTC) ve 1,3 (DC) olarak bulunmuştur. Daha sonra gıda örneklerindeki TC'nin belirlenmesi için hidrofilik MIPler kullanılarak elektrokimyasal sensör hazırlanmıştır.

Verma ve Gupta (2013) MIP ile yüzey plazmon rezonans tekniğinin (SPR) birleştirilmesiyle gıdalardaki tetrasiklinlerin tayini için seçici optik fiber sensör hazırlamıştır. MIP sensörün hazırlanmasında TC ve OTC kalıp molekül olarak seçilmiştir. Yapılan çalışmada öncelikle metal kaplı fiber hazırlanmış, ardından bu metal kaplı bölge üzerinde MIP oluşturulmuştur. TC-MIP sensörün seçiciliğini incelemek için OTC çözeltileri kullanılmış ve TC-MIP sensördeki baskılama bölgelerinin şekil, boyut ve etkileşim bölgesi bakımından sadece TC molekülleri ile uyumlu olmasından dolayı OTC molekülü ile TC-MIP arasında bağlanma gerçekleşmemiştir. Hazırlanan sensörün gıdalarda düşük derişimdeki tetrasiklinlerin tayini için kullanılabileceği vurgulanmıştır.

Shrivastav ve ark. (2015) TC baskılanmış MIP ile SPR sensör hazırlamışlar ve TC'nin tayininde kullanmışlardır. MIP partiküllerin hazırlanmasında TC kalıp molekül, akrilamid fonksiyonel monomer ve N,N-metilen bisakrilamid çapraz bağlayıcı olarak kullanılmıştır. MIP sensörün hazırlanmasında ilk olarak fiber üzerine 40 nm kalınlığında Ag filmi kaplanmış, ardından yüzey Ag nanopartikülleri ile kaplanmış en son ise TC baskılanmış MIP yüzeye uygulanmıştır. MIP sensörün performansı  $10^{-5}$ - $10^{-8}$  M derişim aralığında hazırlanan TC çözeltileri kullanılarak incelenmiştir.  $2,2 \times 10^{-9}$  M

LOD değeri belirlenen MIP sensörün 0,01  $\mu$ M-10  $\mu$ M derişim aralığında duyarlılıkla kullanılabilceğı belirtilmiştir.

Li ve ark. (2015) doksisiklinin (DC) tayini için elektrolüminesant MIP membran ile MIP sensör hazırlamışlardır. MIP alizarin kırmısı içeren pirogallolun elektropolimerizasyonu ile hazırlanmıştır. Elektrokemilüminesans sinyali poli-pirogallol polimerin oksidasyonu ve alizarin kırmızısı ile reaksiyonunu kullanarak üretilmiştir. Lüminesans yoğunluğu MIPdeki baskılama bölgelerine DC moleküllerinin adsorpsiyonu ile artmaktadır. MIP sensörün LOD değeri  $5,17 \times 10^{-11}$  M değerinde belirlenmiştir. Hazırlanan sensör balık kasında DC kalıntılarını saptamak için kullanılmıştır.

Gao ve ark. (2015) moleküler baskılama tekniğini kullanarak CTC'nin seçici olarak belirlenmesi için elektrokimyasal sensör geliştirmiştir. Camsı karbon elektrot yüzeyindeki MIP, CTC kalıp molekülü varlığında o-aminofenolün elektropolimerizasyonu ile hazırlanmıştır. Hazırlanan MIP sensörün LOD değeri  $1,5 \times 10^{-8}$  M olarak belirlenmiştir. MIP elektrot kloramfenikol ve penisilin için yanıt vermezken, TC ve OTC için az yanıt vermiştir. Böylece hazırlanan CTC baskılanmış sensörün seçiciliğinin yüksek olduğu vurgulanmıştır. Süt ve tavuk eti örneklerinde %86,4-96,9 oranında geri kazanım elde edilmiştir.

Liu ve ark. (2013b) kalıp molekül CTC varlığında o-fenilendiamin monomerinin elektropolimerizasyonu ile MIP sensör hazırlamıştır. Yapılan çalışmada camsı karbon elektrot (GCE) yüzeyine dökülen grafen oksit (GO) elektrokimyasal indirgenme ile grafen oksite (RGO) dönüştürülmüş, daha sonra bu yüzey üzerinde o-fenilendiamin ve CTC kullanılarak elektrokimyasal polimerizasyon ile MIP sensör hazırlanmıştır. Hazırlanan RGO-MIP/GCE sensör ile CTC eklenen çeşme suyu ve laboratuvar atık suyu örneklerinde sırasıyla %106,4 ve %103,4 oranında geri kazanım elde edilmiştir. CTC için MIP ve NIP sensörün seçicilik değerleri sırasıyla 75,4 ve 20,2 olarak belirlenmiştir.

## 2.7. Kriyojeller

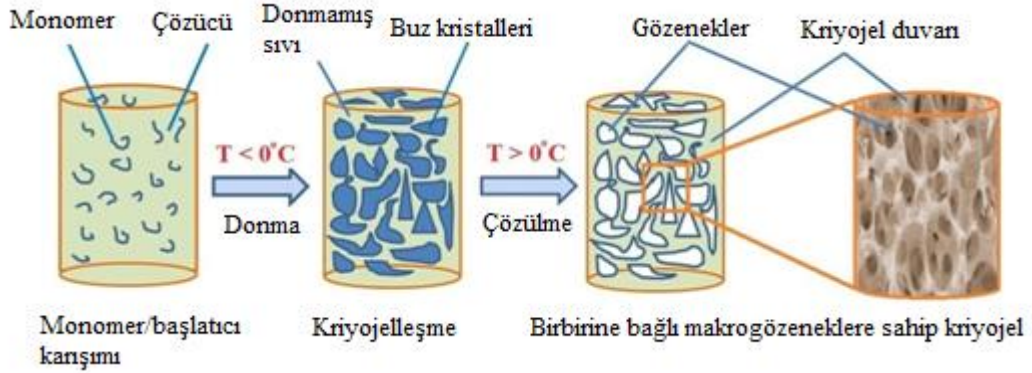
Kriyojel terimi ilk kez 1984'te yayınlanan bir makalede kısmen dondurulmuş organik bileşenlerin varlığında makromoleküler başlatıcıların kimyasal olarak çapraz bağlanmasıyla hazırlanan polimerik malzemeleri tanımlamak için kullanılmıştır (Lozinsky 2014). Kriyojel terimi Yunancada donma veya buz anlamına gelen 'kriyo' ile 'jel' kelimelerinin birleşmesiyle oluşmuştur. Kriyojeller kısmen donmuş monomer veya polimer çözeltileri ile hazırlanan jel matrikslerdir ve birbirine bağlı makrogözenekler içerirler.

Geleneksel jeller, oda sıcaklığında veya daha yüksek sıcaklıkta hazırlanan gözenekli polimerlerdir. Kriyojeller ise 0°C ile -20°C aralığında yani kullanılan çözücünün (örneğin su) donma noktasının altındaki bir sıcaklıkta hazırlanır. Başlatıcı ve monomerleri içeren kısmen donmuş olan faz içinde gerçekleşen çarpaz bağlanma sonucunda elastik, gevşek, gözenekli ve süngerimsi, makrogözenekli kriyojeller elde edilir. Burada su çözücü, dispersiyon ajanı ve porojen olarak davranmaktadır (Wang ve ark. 2015b).

Kriyojeller çözeltilerin ya da uygun başlatıcıların koloidal dağılımlarının kriyojenik muamelesi (donma-dondurarak depolama-çözülme) sonucunda oluşan jel sistemlerdir. Kriyotropik jelleşme; makroskobik olarak donmuş bir numune içindeki donmamış sıvı mikrofazda ilerler. Mikroskobik düzeyde ise, kısmen donmuş kolloid çözeltiler hem katıları (donmuş çözücünün polikristalleri gibi) hem de donmamış sıvı mikrofaz olarak adlandırılan çözücünün yoğunlaştığı bazı donmamış kısımları içeren heterofaz sistemlerdir. Çözücünün (genellikle su) donma noktasından daha düşük bir sıcaklıkta çözücünün bazı kısımları donmadan kalır. Tüm reaktifler donmamış sıvı mikrofaz olarak adlandırılan ve kimyasal reaksiyon ya da fiziksel jelleşme sürecinin zamanla gerçekleştiği bu donmamış kısımda birikir. Jelleşme yalnızca sistemin donmamış bölgelerinde meydana gelirken donmuş çözücü kristalleri porojen görevi yapar. Donmuş çözücü kristalleri birbirleriyle birleşinceye kadar büyür ve eritildikten sonra geniş ve birbirine bağlı makrogözenekler kalır. Böylece donmuş çözücü kristalleri porojen olarak davranmış olur. Çözücü kristallerinin büyüklüğü ve dizilimi büyük



oranda değiştiği için hazırlanan kriyojellerin gözenekleri 1–200 μm aralığındadır. Kriyojel oluşunu Şekil 2.12’de gösterilmektedir.



**Şekil 2.12.** Kriyojel oluşununun Şematik gösterimi (Ingavle ve ark. 2015)

Aslında kriyotropik jelleşme ile kriyojel oluşunu, üzücü kristallenmesi ile monomer kopolimerizasyonunu birleştiren karmaşık bir işlemdir. Sulu monomer karışımı donma noktasının altına dondurulduğunda üzücü kristallenmesi gerçekleşir ve zlme basamağında birbirine bağlı spermakrogzenekler oluşturacak buz kristalleri veya buz blokları oluşur. Donmamış monomer zltisi ise bu kristaller etrafındaki boşlukta yer alır ve burada kopolimerleştirme ile kriyojel matrisinin oluşunu gerçekleşir. Üzücü kristallenmesi esas olarak dondurma koşulları tarafından kontrol edilirken; kopolimerleşme monomerlerin, çapraz bağlayıcıların ve redoks başlatıcının derişimlerinden etkilenir. Bu iki işlemi uygun bir Şekilde birleştirmek, homojen ve kaliteli kriyojel oluşturulması için büyük önem taşır (Yao ve ark. 2006a).

Kriyojeller için kritik jelleşme derişimi; oda sıcaklığında hazırlanan geleneksel jellerle karşılaştırıldığında genellikle daha düşüktür. Bunun nedeni donmamış sıvı mikrofazda reaktiflerin yoğunlaşmasıdır (Plieva ve ark. 2009).

Kriyojellerin karakteristik fizikokimyasal özellikleri aşağıdaki gibi özetlenebilir:

Süpermakrogözenekli yapı: Kriyojel matrislerin en karakteristik özelliklerinden biri, bu jellerin süpermakrogözenekli oluşudur (Belavtseva ve ark. 1984). Gözenek boyutu ayarlanabilir ve farklı faktörlerle kontrol edilebilir (Plieva ve ark., 2005). Birkaç mikron ila birkaç yüz mikron arasında değişen gözenekler, gazların, sıvıların ve hatta nano ve

mikro boyutlu moleküllerin taşınması için engelsiz bir madde akışı sağlar (Lozinsky ve ark. 2003, Tripathi ve Kumar 2011). Birbiri ile bağlantılı gözenekler sayesinde kriyojeller kullanılarak herhangi bir direnç veya geri akış olmaksızın yüksek akış hızı ile sıvıların veya gazların akışı sağlanır.

Hızlı şişme mekanizması: Birbirine bağlı geniş gözenekler sayesinde, kriyojeller ile çoğu sıvının hızlı bir şekilde alınması sağlanır. Çoğu kriyojel, birkaç dakika içinde maksimum şişme kapasitesine ulaşır (Bhat ve ark., 2011). Bu özellik kriyojelleri sıvıların hızlı alımını gerektiren uygulamalar için kullanılabilir kılmaktadır.

Mekanik kararlılık ve viskoelastiklik: Yüksek derecede polimer ağı oluşturan kriyojelleşmeden dolayı, elde edilen kriyojeller oldukça kararlı yapılardır. Kriyojellerin gösterdiği bir diğer önemli özellik; başlatıcıların derişimi, sıcaklık ve donma hızı gibi faktörlere bağlı olarak ayarlanabilen mekanik mukavemettir. Uygulamanın türüne bağlı olarak, kriyojeller çeşitli yumuşaklık veya sertlikte hazırlanabilmektedir. Viskoelastiklik, kriyojelleri geniş bir uygulama alanında kullanıma uygun kılan diğer önemli ve ayarlanabilir bir özelliktir (Van Vlierberghe ve ark. 2010). Çoğu kriyojel, yapısal olarak kararlılık getiren ve raf ömrünü uzatan esnek bir yapıya sahiptir (Vishnoi ve Kumar, 2013a,b).

Kimyasal kararlılık ve modifiye edilebilirlik: Kriyojeller kimyasal olarak kararlıdır ve sıfırın altındaki sıcaklıklarda meydana gelen reaksiyonlar, oda sıcaklığında gerçekleştirilen reaksiyonlarla benzer sonuçlar verir. Fourier transform infrared (FTIR), X-ışını kırınımı (XRD) ve enerji dağılımlı X-ışını (EDX), kriyojellerin kimyasal yapılarını değerlendirmek için kullanılan tekniklerden birkaçıdır (Mishra ve Kumar 2011, Sharma ve ark. 2013). Kriyojellerin en önemli özelliklerinden biri, çeşitli işlevselliklerin eklenmesi açısından sağladığı esnekliktir. İstenilen işlevselliği elde etmek için, bu monolitlere çeşitli fonksiyonel gruplar ve biyolojik aktif moleküller bağlanabilir.

Üretim kolaylığı ve uzun raf ömrü: Kriyojelleşme başlatıcıların sıfırın altındaki bir sıcaklıkta reaksiyona girdiği ve belirli bir süre sonunda elde edilen kriyojellerin eritilerek makrogözenekli yapının elde edildiği tek adımlı bir işlemdir. Diğer işlemlerin

aksine herhangi bir aralıklı (kesintili) basamak içermez ve bu nedenle üretimi pratiktir. Küçük değişikliklerle çeşitli boyut ve şekillerde kriyojeller elde etmek mümkündür. Üstelik, prosedür herhangi bir özel kurulum gerektirmemekte ve kullanıcıya ekonomik kolaylık getirmektedir. Kriyojeller birçok malzemenin farklı olarak çok uzun raf ömrüne sahiptir ve yapısal bütünlüğünü koruma eğilimindedir. Özel saklama koşulları geliştirmeye gerek yoktur ve nemsiz poşetlerde oda sıcaklığında uzun süre saklanabilir.

Kriyojellerin diğer önemli yapısal özellikleri kısa difüzyon zamanları ve düşük geri basınç özellikleridir. Geniş ve birbiri ile bağlantılı makrogözeneklere sahip olan kriyojeller bu özelliği sayesinde kütle transferini kolaylaştırır. Çözünen maddelerin difüzyonuna olanak sağlar ve difüzyon sorunu oluşturmazlar. Bu nedenle çevresel uygulamalar, biyoteknoloji ve biyokromatografi alanlarında kriyojellerden yaygın biçimde yararlanılmaktadır.

Gözeneklilik pratik uygulamalar açısından kriyojellerin ana özelliğidir. Gözeneklerin boyutu ve birbirine bağlanması, gözeneklerin yüzey alanı, gözeneklerin duvar kalınlığı ve yoğunluğu gibi yapısal özellikler biyoteknolojik, tıbbi ve çevresel uygulamalar için geliştirilen kriyojeller için oldukça önemlidir.

Birbirine bağlı gözeneklere ve yüksek geçirgenliğe sahip olan kriyojeller, adsorpsiyon ve saflaştırma materyalleri olarak özel bir ilgi görmektedir. Ancak, sıvı fazın kriyojeldeki kütle transferinde mevcut gözenek boyutu ve gözenek yüzey alanı arasında doğrudan bir ilişki vardır. Gözenek boyutu arttıkça daha iyi geçirgenlik elde edilir ancak bu materyallerde gözenek yüzey alanı azdır. Küçük gözenekli kriyojeller daha geniş yüzey alanına sahiptir ancak bu durum, kriyojelin geçirgenliğini azaltarak akış hızını etkiler.

Kriyojel oluşumunun spesifik koşulları; polimer malzemenin makrogözenekli morfolojisinin ve fizikokimyasal özelliklerinin belirlenmesinde önemli faktörlerdir. Sıcaklık ve donma hızı, monomer ve başlatıcı derişimi ile çözücü ve porojen etkisi kriyojellerin özelliklerini etkileyen parametrelerdir.

Donma hızı, hem sıvı çözücünün donma hızını hem de monomerlerin polimerizasyon hızını etkileyen önemli bir parametredir. Monomer özellikleri, molekül ağırlığı ve derişimi çözeltilinin donma noktasını düşürür (donma noktası alçalması). Düşük donma hızlarında daha büyük gözenekler elde edilirken, daha düşük sıcaklıklarda (hızlı dondurma hızlarında), birbiri ile bağlantıları az olan küçük gözeneklere sahip kriyojeller elde edilmektedir (Kumar 2016). Büyük buz kristalleri yani büyük gözenekler elde etmek için dondurma sıcaklığı yüksek, kriyojelleşme zamanı uzun olmalıdır. Küçük buz kristalleri elde etmek için ise; dondurma sıcaklığı düşük ve donma hızı yüksek olmalıdır.

Polimer/monomer derişimi, molekül ağırlığı ve birleşme oranı, oluşan makrogözenekli kriyojellerin özelliklerini büyük ölçüde etkiler. Monomer birleşme oranındaki değişim, oluşan gözenekli yapıların morfolojisinde değişikliğe neden olur. Çözeltideki monomerlerin ve çapraz bağlayıcıların yüksek derişimi, polimerizasyonun ve faz ayrılmasının erken başlamasına neden olur ve dolayısıyla çapraz bağ oranı yüksek gözenekli bir jel oluşur.

Amonyum persülfat (APS) ve *N,N,N',N'*-tetrametiletildiamin (TEMED) ile başlatılan serbest radikal reaksiyonlarında, bu aktivatörlerin başlangıç derişimi, reaksiyon başlama hızını ve oluşan polimer zincirlerinin uzunluğunu etkiler. Tepkimelerin yavaş ilerlediği, yüksek molekül ağırlıklı polimer zincirleri olduğu sistemler yüksek reaksiyon hızına sahip, daha kısa polimer zincirlerinin olduğu sistemlerle karşılaştırılırsa, tepkime yavaş ilerlediğinde kırılğan ve sert jeller oluşmaktadır. Benzer bir etki, sistemde yüksek miktarda çapraz bağlayıcı bulunması durumunda gözlemlenir ve yüksek çapraz bağlanma derecesine sahip katı ve kırılğan jeller oluşur.

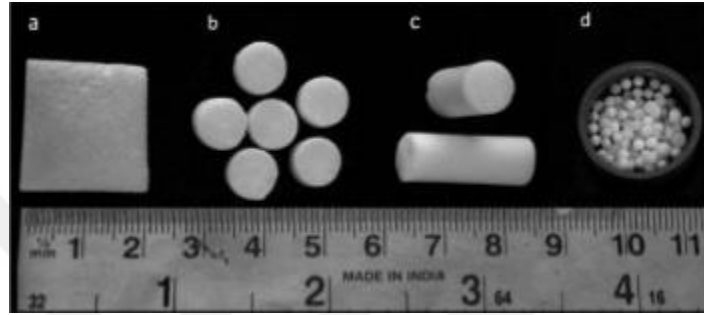
Dondurma işlemlerinde, reaksiyonun başlama hızı ve dolayısıyla sistemde bulunan başlatıcıların miktarı çok önemlidir. Çünkü bu sistemlerde iki durum ortaya çıkabilir: Birincisi, polimerizasyon ve çapraz bağlanma hızının yavaş olduğu durumdur. Çözeltinin dondurulması jelleşme gerçekleşmeden önce gerçekleşir ve böylece donmamış sıvı mikrofazda polimerizasyon meydana gelir. İkincisi polimerizasyon reaksiyonunun hızlı olduğu durumdur. Reaksiyon sisteminin polimerizasyonu, kristalleşme başlamadan önce gerçekleşir. Akrilamid sistemlerinde (Plieva ve ark. 2006)

ve poli-N-izopropilakrilamid sistemlerinde (Perez ve ark. 2007) kristallenme ve başlatıcıların etkisi incelenmiştir. Oluşan gözeneklerin doğası %1,2 ve %5,0 başlatıcı içeren sistemlerde incelenmiş ve her iki sistemde de benzer boyuttaki gözenekler gözlemlenmiştir. Ancak, yüksek derişimli başlatıcı sistemde, daha düşük akış hızı elde edilmiştir. Bu durum sistemde birbirine bağlı buz kristallerinin oluşmaması nedeniyle birbirine bağlı gözeneklerin sayısının daha az miktarda olması ile açıklanmıştır (Lozinsky, 2002). Oluşan buz kristalleri kriyojele sıkıştığından, kriyojeller daha az elastikiyet ve mekanik mukavemet göstermiştir (Ivanov ve ark. 2007, Kathuria ve ark. 2009, Tripathi ve ark. 2009, Van Vlierberghe ve ark. 2009).

Kriyojellerde çözücü olarak genellikle su veya su ile dimetil sülfoksit (DMSO) veya dimetil formamit (DMF) gibi başka bir çözücü karışımı kullanılmakta ve porojen işlevi görmektedir. Çözücü ve çözücü-porojen karışımı, matrisin gözenek özelliklerini etkilemektedir. Bu durum polimer bileşimini değiştirmeden kriyojellerin gözenek özelliklerini kontrol etmek için kullanılabilir. Çünkü çözücü-porojen kombinasyonu, monomerin çözücü içindeki çözünürlüğünü etkileyebilir ve dolayısıyla üretilen çözücü kristallerinin doğasını etkiler (Viklund ve ark. 1996, Peters ve ark. 1999).

Süpermakrogözenekli malzemeler olması nedeniyle yüksek gözenekliliğe ve geçirgenliğe sahip olan kriyojeller, bu yapısal özellikleri nedeniyle kromatografik adsorbanlar olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Kriyojeller biyo-ayırmada (Ertürk ve Mattiasson 2014), iletken polimer sentezinde (Sahiner ve Demirci 2016a,b), metal nanopartikül hazırlamada (Sahiner ve Yildiz 2014), doku mühendisliği çalışmalarında (Bloch ve ark. 2010), biyo-algılama cihazlarının tasarımında (Fatoni ve ark. 2013), kolon dolgu malzemesi yapımında (Sargin ve ark. 2016) ve çevresel uygulamalar için adsorban (Sahiner ve ark. 2015) olarak kullanılmaktadır. Çeşitli uygulama alanlarına sahip olması nedeniyle akademik ve endüstriyel açıdan büyük önem taşır. Çünkü kriyojeller esnek, birbirine bağlı makrogözeneklere ve yüksek mekanik mukavemete sahip, çevresel uyarılara hızlı yanıt verme yeteneği olan malzemelerdir. Ayrıca kriyojeller hızlı şişme kinetiğine sahip olması ve viskoz ortamlarla çalışmayı mümkün kılması sebebiyle birçok araştırma alanı için alternatif bir araçtır.

Kriyojeller membran, disk, monolit ve küre gibi çeşitli formlarda hazırlanabilir. Şekil 2.13'te farklı fiziksel formlara sahip kriyojeller gösterilmiştir. Monolit kriyojeller reaksiyon çözeltisinin şırıngaya dökülerek dondurulmasıyla elde edilirken, disk kriyojeller monolit kriyojellerin kesilmesiyle hazırlanmaktadır. Membran kriyojeller reaksiyon çözeltisinin iki cam levha arasında enjekte edilmesiyle elde edilmektedir. Küre şeklindeki kriyojeller ise plastik şırıngadaki reaksiyon çözeltisinin kısmen dondurulmuş parafin yağına damla damla dökülmesiyle hazırlanmaktadır. Eklenen polimer damlaları parafin yağında küre şeklini almaktadır (Tripathi ve Kumar 2011).



**Şekil 2.13.** Farklı fiziksel formlar a) membran b) disk c) monolit d) küre (Tripathi ve Kumar 2011)

Çeşitli fonksiyonel ligandlara veya gömülü partiküllere sahip çok sayıda monolitik formdaki kriyojel de araştırmacılar tarafından başarıyla hazırlanmıştır. Elde edilen monolitik kriyojeller antibiyotik ayırma ve saflaştırma (Alkan ve ark. 2009, Alkan ve ark. 2010), doku rejenerasyonu (Jurga ve ark. 2011), antibiyotiklerin zenginleştirilmesi ve uzaklaştırılması (Chullasat ve ark. 2017, Ivanov ve ark. 2016), endokrin bozucu bileşiklerin uzaklaştırılması (Le Noir ve ark. 2007, Le Noir ve ark. 2009, Koç ve ark. 2011, Ivanov ve ark. 2016, Baggiani ve ark. 2010), DNA saflaştırma (Perçin ve ark. 2011, Üzek ve ark. 2013, Çorman ve ark. 2013), protein adsorpsiyonu ve saflaştırma (Berele ve ark. 2010, Plieva ve ark. 2006, Yao ve ark. 2006b, Yao ve ark. 2007) gibi çeşitli uygulamalarda kullanılmaktadır.

#### *Moleküler baskılanmış kriyojeller*

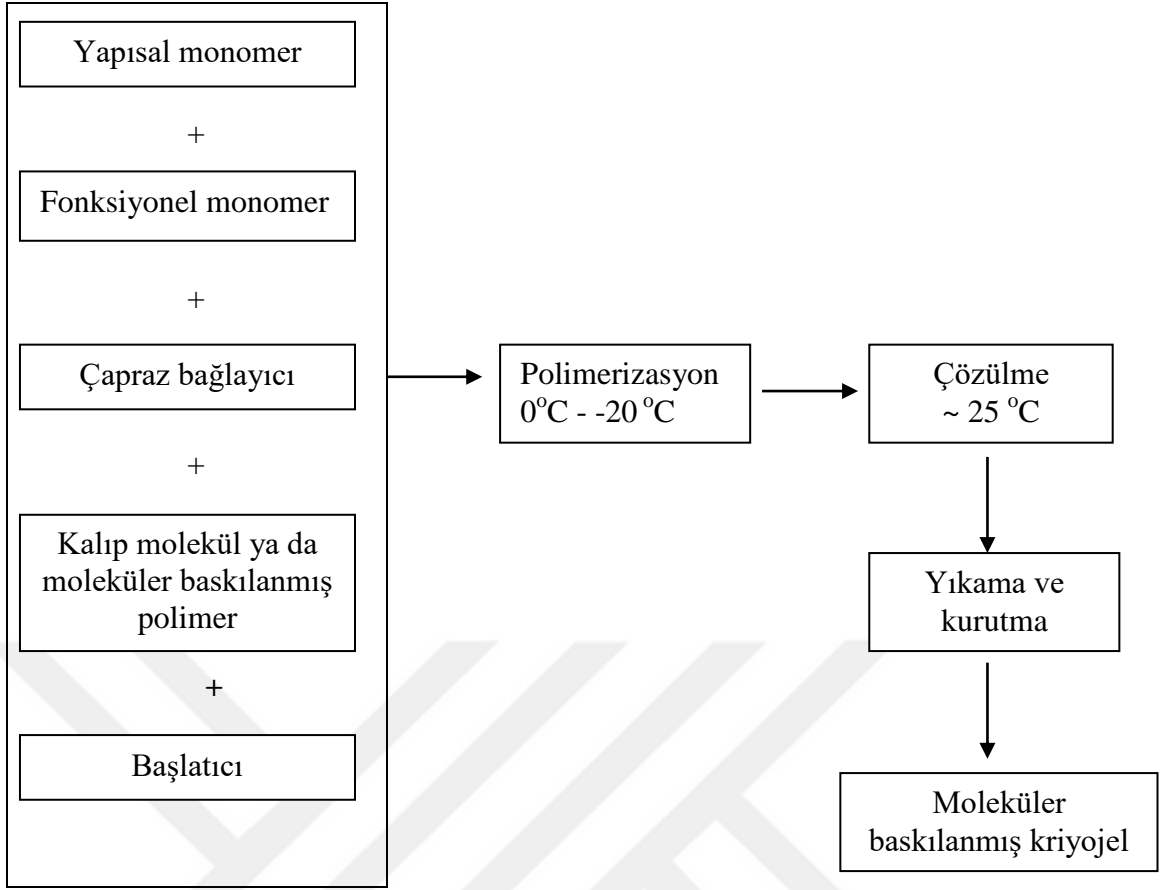
Geleneksel uygulamalarda moleküler baskılanmış polimerlerden elde edilen sabit fazlar kütle polimerizasyonu ile hazırlanmaktadır. Ancak elde edilen polimer blokları istenilen boyut aralığının elde edilmesi için ezilerek öğütülmekte ve elenmektedir. Her ne kadar

kütle polimerizasyonu basit bir süreç olsa da hazırlama adımları zaman alıcıdır ve ekonomik değildir. Elde edilen polimerin sadece bir kısmı kolon malzemesi olarak kullanılabilir. Bu durum da kalıp molekülün aşırı kullanımına neden olmaktadır. Matsui ve ark. (1993) in situ polimerizasyon tekniği ile moleküler baskılanmış monolitik polimer çubuklar hazırlamıştır. Bu teknik kullanılarak paslanmaz çelik ya da kapiler kolonlar içinde polimerizasyon gerçekleştirilmiş böylece öğütme ve eleme gibi işlemlere gerek kalmadan MIPlar sentezlenmiştir. Ancak hazırlanan MIPlerin yüksek geri basınç ve düşük verimlilikleri pratik uygulamalarda kullanımlarını sınırlandırmıştır. Kriyojeller sahip oldukları birçok avantaj nedeniyle kromatografik malzemelere iyi bir alternatiftir. Kriyojellerin avantajları büyük gözenekleri, kısa difüzyon yoluna sahip olmaları, düşük geri basınç ve hem adsorpsiyon hem de elüsyon için çok kısa temas süresidir. Kriyojellerin sahip olduğu bu cazip yapısal özellikler, moleküler baskılama ile birleştirildiğinde elde edilen MIP kriyojeller birçok uygulama için önemli bir alternatif olmaktadır.

Farmasötik maddeler, antibiyotikler veya endokrin bozucular gibi spesifik kirleticilerin seçici olarak uzaklaştırılması için kriyojel temelli MIPlerin kullanımı, yapılan bir dizi çalışmada değerlendirilmiştir (Le Noir ve ark. 2007, Baggiani ve ark. 2010, Koç ve ark. 2011, Hajizadeh ve ark. 2013). Bu çalışmalar iki ana kategoride toplanmaktadır:

- 1) Analiz öncesinde bir analitin önderiştirilmesi (Baggiani ve ark. 2010, Hajizadeh ve ark. 2013)
- 2) Uzaklaştırma (Le Noir ve ark. 2007, Le Noir ve ark. 2009, Hajizadeh ve ark. 2010).

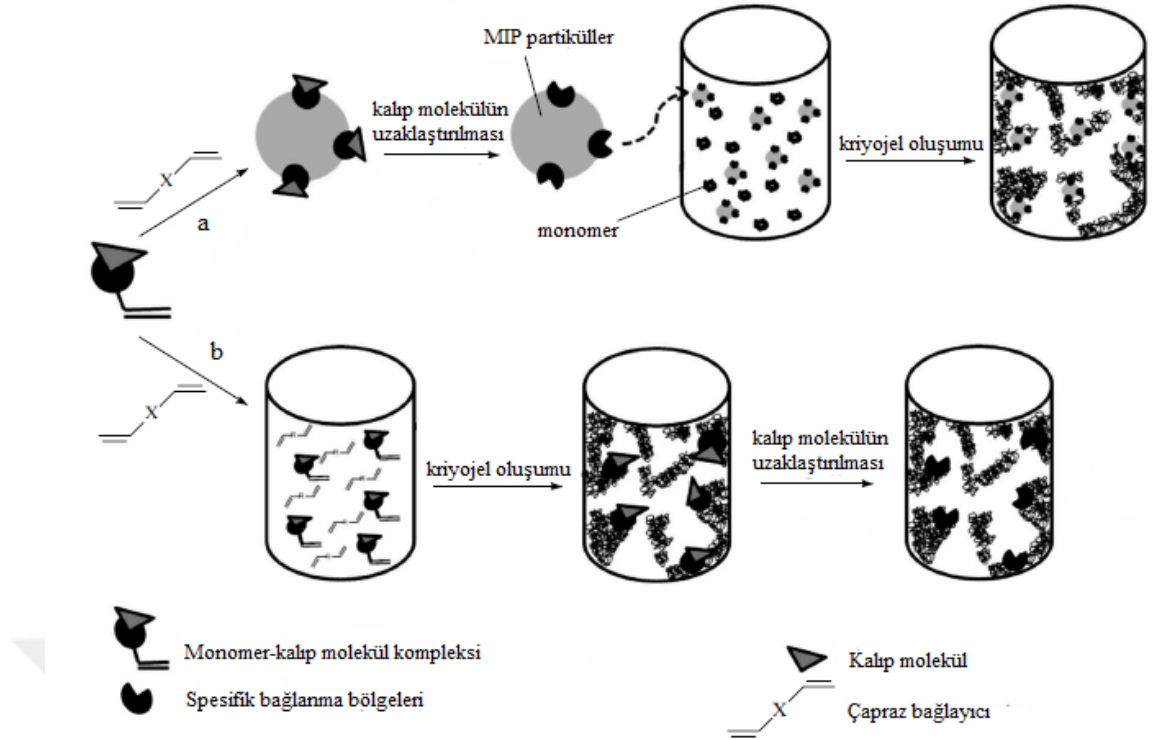
Moleküler baskılanmış kriyojeller; moleküler baskılama tekniğinin yüksek seçicilik avantajı ile kriyojelin gözenekli yapısını birleştirdiği için ilgi gören malzemelerdir. Moleküler baskılanmış kriyojellerin hazırlanma süreci Şekil 2.14'te verilmiştir.



**Şekil 2.14.** Moleküler baskılanmış kriyojellerin hazırlanma süreci (Wang ve ark. 2015b)

Moleküler baskılanmış kriyojeller; kalıp molekülün direkt olarak polimerizasyon karışımına katılması ile (Mofrad ve ark. 2016, Çorman ve ark. 2015, Çavuş ve ark. 2013, Andac ve ark. 2013, Bereli ve ark. 2013, Derazshamshir ve ark. 2010) ya da moleküler baskılanmış polimerlerin kriyojel içine gömülmesi ile hazırlanmaktadır (Çorman ve ark. 2017, Koç ve ark. 2011, Le Noir ve ark. 2007, Göktürk ve ark. 2016, Önnby ve ark. 2012, Ergün ve ark. 2012, Aslıyüce ve ark. 2012, Baggiani ve ark. 2010, Baydemir ve ark. 2009a, Le Noir ve ark. 2009, Hajizadeh ve ark. 2010). MIP kriyojel hazırlamak için kullanılan iki farklı yöntem Şekil 2.15'te verilmiştir. İki farklı yolla hazırlanan MIP kriyojeller zenginleştirme (Baggiani ve ark. 2010), uzaklaştırma (Le Noir ve ark. 2009, Baydemir ve ark. 2009a), ilaç salınımı (Çetin ve ark. 2017, Çetin ve Denizli 2015, Öncel ve ark. 2017), protein saflaştırma (Ertürk ve ark. 2013, Bereli ve ark. 2013) gibi birçok alanda başarıyla kullanılmıştır.





**Şekil 2.15.** Monolitik MIP kriyojel hazırlanmasında kullanılan yöntemler a) moleküler baskılanmış partiküllerin kriyojel içine gömülmesi ile hazırlanan kriyojeller b) kalıp molekülün polimerizasyon karışımına katılması ile hazırlanan kriyojeller (Vlakh ve ark. 2015)

Topçu ve ark. (2017) yaptıkları bir çalışmada kreatin baskılanmış kriyojel sentezlemiştir. Öncelikle fonksiyonel monomer N-metakriloil-(L)-histidinmetilesterin (MAH),  $\text{Cu}^{+2}$  iyonu ve kreatin ile önorganizasyonu yapılmıştır. Ardından serbest radikal polimerizasyonu ile kriyojel sentezlenmiştir. Adsorpsiyon deneyleri sulu çözeltide yapılmıştır. Sentezlenen çeşitli MIP kriyojellerin spesifik yüzey alanı 24,36-32,65  $\text{m}^2/\text{g}$  olarak belirlenmiştir. Adsorpsiyon kapasitesi NIP kriyojel için 0,49 mg/g iken MIP kriyojel için 1,6-2,35 mg/g bulunmuştur. Ürik asit ve kreatin seçicilik molekülleri olarak seçilmiş ve MIP kriyojelin NIP kriyojele göre ürik asit ve kreatin için sırasıyla 4,58 ve 4,37 kat seçici olduğu belirlenmiştir. İdrar örneklerinde yapılan çalışma sonucunda ise %46,2 geri kazanım elde edilmiştir.

Demirci ve ark. (2017) tarafından yapılan bir çalışmada protein C baskılanmış monolitik kriyojel hazırlanmıştır. Baskılamada, N-metakriloil-(L)-histidin metilester- $\text{Cu}^{+2}$ -protein C ile yapılan metal-şelat etkileşimi kullanılmıştır. NIP ve MIP için sırasıyla %85,0 ve %88,4 şişme oranı bulunurken, spesifik yüzey alanı 28,6 ve 31,5  $\text{m}^2/\text{g}$  olarak belirlenmiştir. NIP ve MIP için maksimum protein C adsorpsiyon kapasitesi

sırasıyla 17,7 ve 30,4 mg/g değerindedir. Seçicilik çalışmalarında ise hemoglobin ve insan serumu albümini kullanılmış ve seçicilik katsayıları 2,37 ve 8,89 olarak belirlenmiştir.

Çetin ve ark. (2017) kanser kemoterapisinde kullanılan bir ilaç olan doksorubisini (DOX) kalıp molekül olarak kullanmışlardır. Çalışmada pH duyarlı salınım için moleküler baskılanmış kriyojel sentezlenmiştir. N-metakriloil-L-glutamik asit (MAGA)-DOX önorganizasyonunun ardından poli(hidroksietil metakrilat-N-metakriloil-(L)-glutamik asit metil ester)-poli(etilen glikol) diakrilat-jelatin kriyojel elde edilmiştir. Hazırlanan kriyojel diskler halinde kesilerek kullanılmıştır. Kriyojelin şişme oranı  $7,06 \pm 0,15$  g H<sub>2</sub>O/g kriyojel olarak belirlenmiştir. Spesifik yüzey alanı ise  $16,83 \pm 0,27$  m<sup>2</sup>/g değerindedir. DOX salınımında ortam pH'nın etkisi incelenmiş ve pH 5,0, 6,0 ve 7,4'te sırasıyla %69,32, %54,36 ve %41,25 salınım oranları elde edilmiştir.

Aslıyüce ve ark. (2016) tarafından yapılan bir başka çalışmada protein G baskılanmış makrogözenekli kriyojel sentezlenmiş ve rekombinant E. Coli hücre lizatından protein G saflaştırılması için kullanılmıştır. N-metakriloil-amido-(L)-fenilalanin (MAPA) fonksiyonel kompleksleştirici monomer olarak seçilmiştir. MAPA-protein G önkompleksinin oluşturulmasının ardından kriyojel sentezlenmiştir. 25°C'de 8,96 mg protein G/g polimer adsorpsiyon kapasitesi elde edilmiştir. Baskılanmış kriyojelin seçiciliği protein A ve miyoglobinin kullanılarak araştırılmıştır. Bağlı seçicilik katsayıları protein A ve miyoglobinin için sırasıyla 5,659 ve 7,896 olarak belirlenmiştir.

Çetin ve Denizli (2015) tarafından yapılan bir çalışmada 5-florourasil salınımı için moleküler baskılanmış kriyojel diskler sentezlenmiştir. Cu<sup>+2</sup> iyonları ile N-metakriloil-amido-(L)-histidin ile 5-florourasil arasında metal-şelat etkileşimi ile kompleks oluşturulmuştur. Ardından kompleks hidroksietil metakrilat varlığında kopolimerleştirilmiş ve kriyojel diskler (0,7 cm çapında) elde edilmiştir. Çeşitli formülasyonlar denenerek elde edilen farklı kriyojel disklerin spesifik yüzey alanı  $12,4 \pm 0,61$  -  $16,1 \pm 0,26$  m<sup>2</sup>/g aralığında iken şişme oranları %785±12 - %922±15 aralığında bulunmuştur. Kriyojel disklere farklı derişimlerde 5-florourasil yüklenmiş ve yaklaşık %80 oranında ilaç salınımı elde edilmiştir.

Çimen ve ark. (2016) insan plazmasından  $Fe^{+3}$  iyonlarının seçici uzaklaştırılması için iyon baskılanmış kriyojel sentezlemişlerdir. N-metakriloil-amido-(L)-glutamik asit (MAGA) şelatlaştırıcı ajan olarak seçilmiştir. İlk aşamada MAGA- $Fe^{+3}$  önkompleksi oluşturulmuş, ardından  $-12^{\circ}C$ 'de kriyo-polimerizasyon ile poli(hidroksietil metakrilat-N-metakriloil-amido-(L)-glutamik asit) [PHEMAGA- $Fe^{+3}$ ] kriyojel kolon sentezlenmiştir. Kalıp molekül olan  $Fe^{+3}$  iyonları 0,1 M EDTA çözeltisi ile uzaklaştırılmıştır. MIP ve NIP için spesifik yüzey alanı sırasıyla 45,74 ve 7,52  $m^2/g$  olarak saptanmıştır. Maksimum adsorpsiyon kapasitesi sulu çözeltide 19,8 mmol  $Fe^{+3}/g$  kriyojel bulunurken standart katma metodu uygulanan insan plazmasında 12,28 mmol  $Fe^{+3}/g$  kriyojel olarak belirlenmiştir. İyon baskılanmış kriyojelin seçicilik katsayısı  $Fe^{+3}/Ni^{+2}$  ve  $Fe^{+3}/Cd^{+2}$  için sırasıyla 1,6 ve 4,2 değerlerinde bulunmuştur.

Öncel ve ark. (2017) tarafından yapılan bir başka çalışmada mitomisin C baskılanmış poli(2-hidroksietil metakrilat-N-metakriloil-amido-(L)-glutamik asit) kriyojel membranlar serbest radikal kütle polimerizasyonu ile hazırlanmıştır. İlaç salınımı için dizayn edilen bu kriyojelde çapraz bağlayıcı oranının artmasıyla mitomisin C salınımının azaldığı ve kriyojel yapısındaki kalıp molekül miktarının artması ile salınımın arttığı belirtilmiştir. Elde edilen mitomisin C baskılanmış kriyojel membranların megagözenekli (10-100  $\mu m$ ) yapıya sahip olduğu belirtilmiştir.

Baydemir ve Denizli (2015) heparin baskılanmış poli(hidroksietil metakrilat-N-[(3-dimetilamino)-propil]metakrilamit) kriyojel kolon sentezleyerek, sulu çözeltiden ve insan plazmasından heparin uzaklaştırılması için kullanmışlardır. Elde edilen sonuçlar her iki ortamda da heparinin seçici şekilde uzaklaştırıldığını göstermiştir.

Kalıp molekülün polimerizasyon karışımına katılması ile moleküler baskılanmış kriyojellerin hazırlandığı çalışmalar Çizelge 2.11'de özetlenmiştir.

**Çizelge 2.11.** Kalıp molekülün polimerizasyon karışımına katılması ile hazırlanan MIP kriyojeller

<b>Kalıp Molekül</b>	<b>Fonksiyonel Monomer</b>	<b>Maksimum adsorpsiyon kapasitesi</b>	<b>Bağıl Seçicilik Katsayısı (k')</b>	<b>Referans</b>
İnterferon $\alpha$ -2b	N-metakriloil-amido-(L)-histidin metil ester	254,8x10 <sup>4</sup> IU/g	IgG (17,4) Miyoglobin (11,5)	Ertürk ve ark. 2013
İnsan serum albumini	N-metakriloil-amido-(L)-fenilalanin	25,9 mg/g	Transferin (56,6) Miyoglobin (18,5)	Andaç ve ark. 2013
İnterferon $\alpha$ -2b	N-metakriloil-amido-(L)-triptofan	17,9 $\mu$ g/g	IgG (3,72) İnsan serum albumini (7,10) İnsülin (10,68)	Çorman ve ark. 2015
İnsülin	N-metakriloil-amido-(L)-histidin metil ester	48,31 mg/g	-	Çavuş ve ark. 2013
IgG molekülünün F <sub>ab</sub> parçası	N-metakriloil-amido-(L)-histidin metil ester	49,0 mg/g	IgG (2,90) F <sub>c</sub> (8,98) Albumin (11,51)	Aslıyüce ve ark. 2013
IgG molekülünün F <sub>c</sub> bölgesi	N-metakriloil-amido-(L)-sistein metil ester	106,4 mg/g	-	Bereli ve ark. 2013
Sitokrom c	N-metakriloil-amido-(L)-histidin metil ester	126 mg/g	Lizozim (1,74) BSA (5,23)	Tamahkar ve ark. 2011
L-histidin	N-metakriloil-amido-(L)-histidin metil ester	Lizozim için 54,2 mg/g	Sitokrom c (2,4) Ribonükleaz A (4,5)	Bereli ve ark. 2011
Hemoglobin	N-metakriloil-amido-(L)-histidin metil	11,4 mg/g	Miyoglobin (38,0) BSA (12,0)	Derazshamshir ve ark. 2010

	ester			
Lizozim	N,N'-metilen bisakrilamid	36,3 mg/g	Sitokrom c (1,58)	Rabieizadeh ve ark. 2014

**Çizelge 2.11.** Kalıp molekülün polimerizasyon karışımına katılması ile hazırlanan MIP kriyojeller (Devam)

Lizozim	Metakrilik asit ve 2-dimetil amino etil metakrilat	211 mg/g	Sitokrom c (7,24)	Mofrad ve ark. 2016
Cu(II)	Glisidil metakrilat	350,0 µg/g	Co(II) (2,39) Ni(II) (2,41) Pb(II) (2,94) Cd(II) (2,98)	Erol 2014
L-glutamik asit	N-metakriloil-amido-(L)-glutamik asit	11,34 µmol/g	D-glutamik asit (31,42) L-glutamin (47,00) L-aspartik asit (12,88) D- aspartik asit (65,51) L-asparajin (20,40)	Aydoğan ve ark. 2012
Bilirubin	N-metakriloil-amido-(L)-tirozin metil ester	3,6 mg/g	Kolesterol (7,3) Testesteron (3,2)	Baydemir ve ark. 2009b
Lizozim	N-metakriloil-amido-(L)-histidin metil ester	22,9 mg/g	BSA (4,6) Sitokrom c (3,2)	Bereli ve ark. 2008
L-lizin	N-metakriloil-amido-(L)-aspartik asit	Lizin için 5,22 mg/g IgG için 38,9 mg/g	Albumin (1,79) Hemoglobin (1,45)	Çulha ve ark. 2015
Fe(III)	N-metakriloil-amido-(L)-sistein metil	75 µg/g	Ni(II) (2,3) Cd(II) (10,5)	Aslyüce ve ark. 2010

	ester			
--	-------	--	--	--

Moleküler baskılanmış polimer gömülü kriyojel ise ilk kez Le Noir ve ark. (2007) tarafından yapılmıştır (Rabieizadeh ve ark. 2014). Kriyojeller düşük yüzey alanına ve hedef analitler için düşük adsorpsiyon kapasitesine sahiptir. Bu nedenle moleküler baskılanmış partiküllerin kriyojel içine gömülmesi kriyojelin polimerik duvarlarındaki spesifik bağlanma bölgelerinin sayısı arttırdığı için spesifik yüzey alanını ve adsorpsiyon kapasitesi önemli ölçüde arttırmakta ve daha yüksek seçicilik elde edilebilmektedir.

Çorman ve ark. (2017) tarafından benzo[ $\alpha$ ]pirenin (BaP) sulu ortamdan hızlı ve seçici önderiştirilmesi amacıyla moleküler baskılanmış kriyojel kartuşlar hazırlanmıştır. Öncelikle N-metakriloil-(L)-fenil alanin (MAPA) fonksiyonel monomeri kullanılarak BaP baskılanmış polimer kütle polimerizasyonu ile sentezlenmiştir. Ardından elde edilen polimerin ezilerek parçalanması ile elde edilen BaP baskılanmış partiküller (64-71  $\mu\text{m}$ ) kullanılarak BaP-MIP kriyojeller hazırlanmıştır. BaP baskılanmış polimerin kriyojel içine gömülmesiyle kriyojelin aktif yüzey alanının artması amaçlanmıştır. Bu çalışmada BaP-MIP, NIP ve kalıp molekül ile MAPA içermeyen kontrol polimerler kriyojele gömülmüştür. Kontrol, BaP-MIP ve NIP kriyojelin su tutma kapasitesi sırasıyla 8,39, 6,98 ve 6,77 g su/g kriyojel olarak belirlenmiştir. 800  $\mu\text{g/L}$  BaP başlangıç derişiminde BaP-MIP-2 kriyojeli ile 7,30  $\mu\text{g/g}$  adsorpsiyon kapasitesi elde edilirken, NIP ve kontrol kriyojel için bulunan adsorpsiyon kapasiteleri sırasıyla 3,64  $\mu\text{g/g}$  ve 0,69  $\mu\text{g/g}$  değerindedir. Benzo[b]floranten, benzo[k]floranten, indeno[1,2,3-cd]piren ve 1-naftol seçiciliğinin araştırılması için kullanılmıştır. Bağlı seçicilik katsayıları sırasıyla 3,09, 9,52, 8,87 ve 8,77 olarak belirlenmiştir. BaP-MIP kriyojel için %87,39 geri kazanım elde edilirken, önderiştirme etkinliği %349,6 olarak belirlenmiştir.

Koç ve ark. (2011) 17 $\beta$ -estradiol (E2) molekülünün seçici uzaklaştırılması için E2 baskılanmış poli(hidroksietil metakrilat-N-metakriloil-(L)-tirozin metilester) partikülleri (5-10  $\mu\text{m}$ ) sentezlemiş ve bu partiküllerin gömüldüğü poli(hidroksietil metakrilat)/MIP[PHEMA/MIP] kriyojel üretmişlerdir. Aynı zamanda NIP partiküller de sentezleyerek kriyojele gömmüşler ve PHEMA/NIP kriyojeli kontrol kriyojeli olarak kullanmışlardır. PHEMA/MIP ve PHEMA/NIP kriyojelin şişme oranı sırasıyla %87 ve %85 olarak belirlenirken spesifik yüzey alanları 123,2  $\text{m}^2/\text{g}$  ve 115,3  $\text{m}^2/\text{g}$  olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmada nanopartikül içermeyen PHEMA kriyojel de

sentezlenmiş ve bu kriyojelin spesifik yüzey alanı 25,0 m<sup>2</sup>/g bulunmuştur. MIP partiküllerinin kriyojele katılmasının hem yüzey alanını hem de mekanik kararlılığı arttırdığı vurgulanmıştır. PHEMA/MIP kriyojelin maksimum adsorpsiyon kapasitesi 5,32 mg/g iken, PHEMA/NIP kriyojel için 0,8 mg/g adsorpsiyon kapasitesi elde edilmiştir. PHEMA/MIP kriyojelin su örneklerinden E2 molekülünü %88 oranında uzaklaştırdığı belirtilmiştir. Kolesterol ve stigmasterol ile seçicilik deneyleri gerçekleştirilmiş ve bağıl seçicilik katsayıları kolesterol için 7,6 iken, stigmasterol için 85,8 olarak belirlenmiştir.

Çaktü ve ark. (2014) kolesterol baskılanmış poli(glisidil metakrilat-N-metakriloil-amido-(L)- tirozin metil ester) mikrokürelerini poli(hidroksietil metakrilat) [PHEMA] kriyojele gömerek kolesterolün seçici uzaklaştırılmasında kullanmışlardır. Kolesterol baskılanmış mikrokürelerin kriyojele gömülmesi ile PHEMA kriyojelin spesifik yüzey alanı 13 m<sup>2</sup>/g değerinden 72,7 m<sup>2</sup>/g değerine ulaşmıştır. Hazırlanan kriyojel ile homojenize edilmiş süttten %80 oranında kolesterol uzaklaştırılabilmektedir. Kriyojelin maksimum adsorpsiyon kapasitesi 42,7 mg/g bulunurken, 20 kez tekrarlanan adsorpsiyon-desorpsiyon işlemi sonunda kriyojelin adsorpsiyon kapasitesinde önemli azalma gözlenmemiştir.

Göktürk ve ark. (2016) tarafından yapılan bir çalışmada L-glutamik asitin katı faz ekstraksiyonu ile ayrılması için çapraz bağı moleküler baskılanmış nanopartiküller kullanılarak monolitik kriyojel hazırlanmıştır. Bu teknikle hazırlanan kriyojellerde MIP nanopartiküllerin çapraz bağlanma yoluyla kriyojele sabitlendiği ve kararlı kriyojellerin oluştuğu belirtilmiştir. Böylece yüzey alanının artması sağlanmıştır. L-glutamik asit eklenmeden hazırlanan NIP nanopartiküller kullanılarak baskılanmamış kriyojelin de hazırlandığı çalışmada, MIP kriyojelin NIP kriyojele göre belirgin bir seçiciliğe ve iyi bir adsorpsiyon kapasitesine sahip olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, nanopartiküllerin yüksek yüzey alanının avantajını kullanılarak adsorpsiyon kapasitesinde önemli bir artış elde edildiği vurgulanmıştır.

Le Noir ve ark. (2007) endokrin bozucu bir bileşik olan 17 $\beta$ -estradiolu (E2) kalıp molekül olarak kullanarak moleküler baskılanmış mikropartiküller sentezlemiştir. Ardından MIP partiküller ile poliakrilamid/MIP, kitosan/MIP ve polivinilalkol/MIP monolit kriyojeller hazırlanmıştır. NIP partiküller ile de kontrol kriyojelleri hazırlanmıştır.

ve sentezlenen monolitler katı faz ekstraksiyonunda kullanılmıştır. MIP ve NIP partiküllerin boyutları 38-106 µm olarak belirlenmiştir. MIP ve NIP partiküllerin gözenek hacmi sırasıyla 0,94 cm<sup>3</sup>/g ve 0,76 cm<sup>3</sup>/g bulunurken, spesifik yüzey alanı 376 m<sup>2</sup>/g ve 318 m<sup>2</sup>/g olarak belirlenmiştir. PVA/MIP monolit ile %104±9 E2 geri kazanımı sağlanırken, PVA/NIP monolit ile %49±4 geri kazanım elde edilmiştir. Spesifik bağlanmayı incelemek amacıyla asenaftalen ve hümik asit varlığında E2 adsorpsiyonu gerçekleştirilmiştir. Bu durumda PVA/MIP ve PVA/NIP ile elde edilen E2 geri kazanımı sırasıyla 54,4±%7,7 ve 29,5±%7,5 değerlerine düşmüştür. Asenaftalenin PVA/MIP'e (4,4±%0,5) PVA/NIP'e (15,5±%3,3) göre daha düşük miktarda adsorplandığı belirtilmiştir. Bu durum PVA/MIP'in kalıp molekülün adsorpsiyonunu tercih eden spesifik bölgelerinin varlığı ile açıklanmıştır.

MIP kriyojellerin önemli uygulama alanlarından birisi zararlı iyonların su kaynaklarından uzaklaştırılmasıdır. Bu amaçla Önnby ve ark. (2012) As(V) iyonlarını sulu çözeltilerden uzaklaştırmak için MIP (<38 µm) hazırlamışlar ve elde ettikleri MIPIleri poliakrilamid kriyojele gömmüşlerdir. AsCl<sub>3</sub> kullanılarak hazırlanan arsenik baskılanmış MIPIlerden, 4 M HCl ile kalıp molekül uzaklaştırılmış ve ardından kriyojel hazırlanmıştır. MIP kriyojelin maksimum adsorpsiyon kapasitesi 7,91±0,7 mg/g olarak bulunmuştur. Nitrat, sülfat ve fosfat yarışmacı iyonlar olarak kullanılmıştır. MIP kriyojelin fosfat, sülfat ve nitrat iyonlarını sırasıyla %4,1, %8,5 ve %3,8 oranında adsorpladığı belirtilmiştir. Yarışmacı iyon adsorpsiyonunun düşük olması ise moleküler baskılanmış polimerin seçiciliği ile açıklanmıştır.

Hajizadeh ve ark. (2010) bromat iyonlarının su örneklerinden seçici olarak uzaklaştırılması amacıyla kitosan küreleri kullanarak bromat baskılanmış MIP sentezlemişlerdir. Elde edilen MIP partiküller ile monolitik MIP kriyojel sentezlenmiştir. Kriyojel sentezinde fonksiyonel monomer olarak akrilamid, çapraz bağlayıcı olarak N,N'-metilenbisakrilamid kullanılmıştır. Kriyojelin seçiciliğini incelemek için bromat ve nitrat iyonlarının yarışmalı adsorpsiyonu gerçekleştirilmiştir. Yüksek derişimdeki nitrat varlığında bile bromat anyonu derişimi kabul edilen sınır değer olan 10 µg/L'nin altına düşmüştür. MIP kriyojelin bromat anyonunun sulardan seçici olarak uzaklaştırılması için etkili bir malzeme olduğu belirtilmiştir.



Baydemir ve ark. (2009a) bilirubin baskılanmış partikül gömülü süpermakrogözenekli kriyojel hazırlayarak bilirubini insan plazmasından seçici olarak uzaklaştırmışlardır. N-metakriloil-amido-(L)-tirozin metil ester (MAT) fonksiyonel monomeri kullanılarak MIP partiküller sentezlenmiş daha sonra PHEMA kriyojele gömülmüştür. Hazırlanan PHEMA/MIP kriyojele gömülen MIP partikül miktarı 0, 50, 100, 200 ve 300 mg olduğunda kriyojelin spesifik yüzey alanı sırasıyla 11,7, 14,2, 18,1, 21,3 ve 25,6 m<sup>2</sup>/g olduğu belirlenmiştir. PHEMA/MIP kriyojelin maksimum adsorpsiyon kapasitesi 10,3 mg/g olarak belirtilmiştir. MIP partikül içermeyen PHEMA kriyojelin maksimum adsorpsiyon kapasitesi ise 0,2 mg/g değerinde belirlenerek, PHEMA kriyojelin yapısında bilirubine özgü moleküler boşluklar olmadığı ve gömülen MIP partiküllerin bilirubin moleküllerini bağlamada rol oynadığı belirtilmiştir. PHEMA/MIP kriyojelin seçiciliğini araştırmak için kolesterol ve testesteron kullanılmıştır. Elde edilen bağlı seçicilik katsayıları kolesterol için 8,6 iken testesteron için 4,1 değerindedir.

Biçen Ünlüer ve ark. (2013) yaptıkları bir çalışmada sentezledikleri D-glukuronik asit baskılanmış polimeri poliakrilamid kriyojele gömerek hiyaluronik asitin ayrılması ve saflaştırılması için kullanmışlardır. MIP sentezinde N-metakriloil-amido-(L)-histidin-Cu(II) metal şelat monomeri olarak kullanılmıştır. MIP gömülü olmayan kriyojelin spesifik yüzey alanı 16,5 m<sup>2</sup>/g bulunurken, MIP gömülü kriyojelin spesifik yüzey alanı ise 18,4 m<sup>2</sup>/g olarak belirlenmiştir. Bu verilere göre MIP partiküllerin kriyojelin yüzey alanını arttırdığı vurgulanmıştır. MIP gömülü kriyojelin seçiciliğini incelemek için N-asetilglukoz amin kullanılmıştır. D-glukuronik asit, hiyaluronik asit ve N-asetilglukoz amin için belirlenen maksimum adsorpsiyon kapasiteleri sırasıyla 342,3 mg/g, 318 mg/g ve 18,75 mg/g değerindedir. N-asetilglukoz amine göre D-glukuronik asit ve hiyaluronik asit adsorpsiyonunun çok fazla olması moleküler baskılamanın polimer yapısında şekil seçici boşluklar oluşturması ile açıklanmıştır.

Hajizadeh ve ark. (2013) propranolol baskılanmış çekirdek-kabuk nanopartikülleri ve PVA nanopartikülleri içeren MIP kompozit kriyojel hazırlamışlardır. Katı faz ekstraksiyonu ile MIP kompozit kriyojelin etkinliği ve seçiciliği araştırılmıştır. Propranolol uzaklaştırma çalışmaları sulu ortamda ve kompleks plazma örneğinde gerçekleştirilmiş ve plazma örneğinden propranolol uzaklaştırılmasında %94 oranında geri kazanım elde edilmiştir. Kriyojelin propranolola olan seçiciliğini araştırmak

amacıyla [<sup>3</sup>H]-(S)-propranolol kullanılarak radioligand bağlanma analizi gerçekleştirilmiştir. Propranolol baskılanmış çekirdek-kabuk nanopartikülleri ve MIP kompozit kriyojel, baskılanmamış materyallere göre (NIP çekirdek-kabuk nanopartikülleri ve NIP kompozit kriyojel) oldukça yüksek [<sup>3</sup>H]-(S)-propranolol bağlanması göstermiştir. Kriyojelin yüksek seçicilik ve kararlılığa sahip olduğu belirtilerek, rejenerasyon sonrasında tekrar tekrar kullanılabilirdiği vurgulanmıştır.

Baggiani ve ark. (2010) endokrin bozucu bir bileşik olan bisfenol A (BPA) molekülünün nehir sularından ve şarap örneğinden katı faz ekstraksiyonu için MIP monolitik kriyojel hazırlamışlardır. MIP partiküllerin sentezinde kalıp molekül olarak florinli BPA türevi 4,4'-dihidroksi- 2,2-difenil-1,1,1,3,3,3-trifloropropan (FBPA) kullanılmıştır. Elde edilen MIP partiküller (<10 µm) poli-akrilamid-N,N'-metilenbisakrilamid kriyojele gömülerek -18°C'de kriyopolimerizasyon gerçekleştirilmiştir. BPA moleküllerini taklit etmek amacıyla kalıp olarak kullanılan FBPA molekülünün etkinliğini araştırmak için bisfenol A (BPA), 4,4'-(hekzafloroizopropiliden)-difenol (FBPA), 2,2-bis-(4-hidroksi-3-metilfenil)-propan (bisphenol C, BPC), estron (E1), 17β-estradiol (E2), 16β, 17β-estriol (E3), 17α-etinil-17β-estradiol (EE2), 4,4'-diklorobenzidrol (DCBzH), bis-(4-klorofenil)-methan (BCMe) kullanılmıştır. Elde edilen baskılama faktörleri BPA için 2,33, FBPA için 4,05, BPC için 1,57, E1 için 1,57, E2 için 1,51, E3 için 0,60, EE2 için 1,64, DCBzH için 1,57 ve BCMe için 1,40 olarak belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre FBPA baskılanmış kriyojelin hedef molekül için yüksek seçicilik gösterdiği BPA molekülünün katı faz ekstraksiyonu için etkili bir materyal olduğu vurgulanmıştır.

Moleküler baskılanmış polimerik partiküllerin kriyojel içine gömülmesi ile hazırlanan kriyojellerin hazırlandığı çalışmalar Çizelge 2.12'de özetlenmiştir.

**Çizelge 2.12.** Moleküler baskılanmış polimerik partiküllerin kriyojel içine gömülmesi ile hazırlanan kriyojeller

<b>Kalıp Molekül</b>	<b>Fonksiyonel Monomer</b>	<b>Maksimum Adsorpsiyon Kapasitesi</b>	<b>Bağlı Seçicilik Katsayısı (k')</b>	<b>Referans</b>
Benzo[ $\alpha$ ]piren (BaP)	N-metakriloil-amido-(L)-fenil alanin	7,30 $\mu\text{g/g}$	Benzo[b]floranten (3,09) benzo[k]floranten (9,52) indeno[1,2,3-cd]piren (8,87) 1-naftol (8,77)	Çorman ve ark. 2017
Kolesterol	N-metakriloil-amido-(L)-tirozin metil ester	42,7 mg/g	Estradiol (181,6) Stigmasterol (169,93)	Çaktü ve ark. 2014
D-glukuronik asit	N-metakriloil-amido-(L)-histidin	342,3 mg/g	-	Biçen Ünlüer ve ark. 2013
Fe(III)	N-metakriloil-amido-(L)-sistein metil	2,23 mg/g	Ni(II) (135,01) Zn(II) (61,41) Fe(II) (57,54)	Ergün ve ark. 2012

	ester			
Anti-hepatit B yüzey antibadi	N-metakriloil-amido-(L)-tirozin metil ester	701,4 mIU/g	Toplam anti-hepatit A (5,45) Toplam IgE (9,05)	Aslıyüce ve ark. 2012
İnsan serum albümini	Glisidil metakrilat	98,2 mg/g	İnsan transferini (7,27) Miyogloblin (22,44)	Andaç ve ark. 2012
As(III)	2- vinilpiridin	7,91±0,7 mg/g	-	Önnby ve ark. 2012
17β-estradiol	N-metakriloil-amido-(L)-tirozin metil ester	5,32 mg/g	Kolesterol (7,6) Sigmasterol (85,8)	Koç ve ark. 2011
17β-estradiol	Vinilpiridin	-	-	Le Noir ve ark. 2007

**Çizelge 2.12.** Moleküler baskılanmış polimerik partiküllerin kriyojel içine gömülmesi ile hazırlanan kriyojeller (Devam)

Bromat anyonu	Kitosan	0,2 mg/g	-	Hajizadeh ve ark. 2010
L-Glutamik asit	2-aminoetil metakrilat	27,5 mg/g	D-Glutamik asit (2,60) L-Fenil alanin (5,20) L-Aspartik asit (4,64)	Göktürk ve ark. 2016
Bilirubin	N-metakriloil-(L)-tirozin metil ester	10,2 mg/g	Kolesterol (8,6) Testesteron (4,1)	Baydemir ve ark. 2009b
4,4'-dihidroksi-2,2-difenil-1,1,1,3,3,3-trifloropropan	4-vinilpiridin	-	-	Baggiani ve ark. 2010

Literatürde TC adsorpsiyonu için moleküler baskılama tekniği ile kriyojellerin üstün özelliklerinin biraraya getirildiği herhangi bir çalışma mevcut değildir. TC adsorpsiyonu için kriyojellerin kullanıldığı sadece iki çalışma rapor edilmiştir. Erşan ve ark. (2013) sulu ortamdan TC'nin uzaklaştırılması amacıyla tannin bazlı kriyojel sentezlemişlerdir. İspir meşesinden elde edilen tanninin kriyojel çözeltisine karıştırılması ile hazırlanan kriyojel ile TC adsorpsiyonu gerçekleştirilmiştir. Ayrıca tannin içermeyen kontrol kriyojeli de sentezlenmiştir. Maksimum adsorpsiyon pH 9,0'da gözlenmiştir. Maksimum adsorpsiyon kapasitesi tannin bazlı kriyojel ve tannin içermeyen kriyojel için yaklaşık olarak 65 mg/g ve 89 mg/g değerinde belirlenmiştir. Tannin bazlı kriyojel ve kontrol kriyojelinin TC adsorpsiyonu; TC molekülü ile polimer yapısındaki amid grubu ya da tannik asitteki -OH grubu arasında hidrojen bağı oluşumu ile açıklanmıştır. İkinci muhtemel adsorpsiyon mekanizmasının ise tannin bazlı kriyojelin birbirine bağlı gözeneklerine TC moleküllerinin girmesi olabileceği belirtilmiştir. Bağda ve ark. (2013) tarafından yapılan diğer çalışmada ise tannik asit içeren kuşburnu ekstraktı ile poliakrilamid kriyojel sentezlenmiştir. Kuşburnu safrası tannik asit kaynağı olarak kullanılmış ve elde edilen kriyojel ile kesikli sistemde TC adsorpsiyonu incelenmiştir. pH 9,0'da yapılan adsorpsiyon deneylerinde maksimum TC adsorpsiyonu 54 mg/g değerinde elde edilmiştir. Bu çalışmada da bağlanma TC molekülü ile polimer yapısındaki amid grubu ya da tannik asit yapısındaki -OH grubu arasında hidrojen bağı oluşumuna dayandırılmıştır. Ancak bu çalışmalarda sentezlenen kriyojeller TC molekülüne karşı seçici olmadığından kullanım alanları ve farklı matrikslerden (su, gıda örnekleri v.b.) TC ayırma kapasiteleri sınırlıdır.

Bu tez çalışmasında TC'nin seçici adsorpsiyonu için kullanılacak kompozit bir kriyojel hazırlanmıştır. Çalışmanın temel amacı moleküler baskılama tekniğinin sağladığı seçicilik ile kriyojellerin yüksek mekanik dayanım ve akış kolaylığı avantajlarını bir araya getirmektir. Bu amaçla TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküller poli(HEMA) kriyojel içerisine polimerizasyon sırasında ilave edilerek PHEMA-MIP kompozit kriyojel sentezlendi. Ardından karakterize edilerek sulu çözeltiden TC adsorpsiyon etkinliği araştırıldı. TC baskılanmış nanopartiküller ile TC arasındaki etkileşime ait fizikokimyasal parametreler izotermal, kinetik ve termodinamik çalışmalar ile aydınlatıldı. Hazırlanan PHEMA-MIP kompozit kriyojelin

TC moleküllerinin seçici ayırımında yüksek bir kullanım potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir.



### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

#### 3.1. Materyal

L- glutamik asit 5-metil ester ( $\text{CH}_3\text{OCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ )	Aldrich	858269
Hidrokinon ( $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_2$ )	Merck	8.22333
Diklormetan ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )	Riedel-de Haen	24333
Sodyum hidroksit (NaOH)	Merck	1.06462
Polivinil alkol	Aldrich	341584
Metakrilolil klorür ( $\text{C}_4\text{H}_5\text{ClO}$ )	Fluka	64120
Etil alkol ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ )	Merck	1.00986
Etilenglikol dimetakrilat ( $[\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_2]_2$ )	Sigma-Aldrich	33568-1

Hidroksietil metakrilat (C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub> )	Merck	8.00588
Hidroklorik asit (HCl)	Carlo Erba	7647-01-0
Sodyum dodesil sülfat (SDS C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> NaO <sub>4</sub> S)	Merck	8.22050
Diklormetan (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	Riedel-de Haen	24333
Trietilamin (C <sub>6</sub> H <sub>15</sub> N)	Across Organics	157910010
Etil asetat (C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub> )	Sigma-Aldrich	437549
Sodyum bikarbonat (NaHCO <sub>3</sub> )	Sigma	S5761
Tetrasiklin (C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> )	Sigma	87128
Sodyum bisülfat (NaHSO <sub>3</sub> )	Sigma-Aldrich	7631-90-5
Amonyumpersülfat ( (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> )	Sigma-Aldrich	A3678
N,N-metilen bisakrilamid ((H <sub>2</sub> C=CHCONH) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )	Merck	8.05968
N,N,N',N'-tetrametil etilendiamin ((CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	Sigma-Aldrich	T9281
Amoksisilin (C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S)	Sigma	A8523
Siprofloksasin (C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> )	Across Organics	449620250
Metanol (CH <sub>3</sub> OH)	Merck	1.06008
Asetik asit (CH <sub>3</sub> COOH)	Merck	1.00063

## 3.2. Yöntem

### 3.2.1. N-Metakriloil-amido-(L)-glutamik asit metil ester (MAGA) monomerinin sentezi

N-Metakriloil-amido-(L)-glutamik asit metil ester (MAGA) monomerinin sentezi için uygulanan yöntem kısaca şöyledir: 5,0 g (L)-glutamik asit 5-metil ester ve 0,2 g hidrokinon diklorometan içerisinde çözüldü. Çözelti 0°C'ye soğutularak trietilamin eklendi. 4,0 mL metakriloil klorür azot atmosferi altında yavaşça bu çözeltiye ilave edilerek reaksiyona azot atmosferinde 1 gece oda sıcaklığında karıştırılarak devam edildi. Reaksiyonun tamamlanmasının ardından MAGA monomeri etil asetat ile ekstrakte edildi. Etil asetat döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak elde edilen MAGA monomeri etanolde çözüldü (Denizli ve ark. 2014).

### 3.2.2. MAGA monomerinin karakterizasyonu

#### *Fourier transform infrared spektrofotometre (FTIR) analizi*

MAGA monomerinin FTIR spektrumu, FTIR spektrofotometresi (Perkin Elmer Spektrum 100 Waltham, MA, ABD) kullanılarak elde edildi. FTIR spektrumu ATR aparatı kullanılarak  $400-4000\text{ cm}^{-1}$  frekans aralığında kaydedildi.

#### *Nükleer manyetik rezonans (NMR) analizi*

MAGA monomerinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu, DMSO- $d_6$  içerisinde Varian Mercury Plus 400 MHz NMR cihazı kullanılarak alındı. Kimyasal kaymalar ( $\delta$ ) ppm cinsinden DMSO- $d_6$  referans alınarak rapor edildi.

### 3.2.3. TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküllerin sentezi

Tetrasiklin (TC) baskılanmış poli(hidroksietil metakrilat-N-metakriloil-amido-(L)-glutamik asit metil ester) [poli(HEMA-MAGA)] nanopartiküllerin sentezinde emülsiyon polimerizasyonu tekniği kullanıldı. Polimerizasyonun gerçekleştirilmesi için iki ayrı sulu faz ve organik faz hazırlandı. Birinci sulu faz için poli(vinil alkol), sodyum dodesil sülfat (SDS) ve  $\text{NaHCO}_3$  saf su içerisinde çözüldü. Organik faz HEMA, EGDMA, 0,325 mmol MAGA monomeri ve TC kullanılarak hazırlandı. İkinci sulu faz için 25 mg PVA ve 25 mg SDS 50 mL saf su içerisinde çözüldü. Polimerizasyon karışımının hazırlanması için organik faz birinci sulu faza eklenerek 15 000 rpm'de 10 dakika homojenize edildi (Ultra torrax, IKA). Ardından elde edilen karışım ikinci sulu faza eklendi. Polimerizasyonun başlatılması için karışıma  $\text{NaHSO}_3$  ve APS eklendi ve elde edilen karışım  $40^\circ\text{C}$ 'de 24 saat süre ile polimerleştirildi. Polimerizasyonun tamamlanmasından sonra polimerizasyon reaktörü oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Elde edilen TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküller, reaksiyona girmemiş monomerlerin uzaklaştırılması için etanol ve saf su ile yıkandı. Elde edilen nanopartiküller 18 000 rpm dönme hızında 1 saat süre ile ultrasantrifüjlenerek (Beckman Coulter-Allegria 64R) ayrıldı. Yıkanan TC baskılanmış (MIP) poli(HEMA-MAGA) nanopartiküller saf su içinde dağıtıldı ve  $4^\circ\text{C}$ 'de saklandı. TC baskılanmamış



(NIP) poli(HEMA-MAGA) nanopartiküller, kalıp molekül (tetrasiklin) olmaksızın aynı polimerizasyon metodu kullanılarak sentezlendi.

### **3.2.4. TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküllerinin karakterizasyonu**

#### *X- ışını fotoelektron spektroskopisi (XPS) analizi*

TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküllerin yüzeyindeki %N miktarı XPS (SPECS EA 300) tekniği kullanılarak araştırıldı. Analiz için elektron çıkış açısı 45°'de sabitlendi. 2-3 dakika boyunca genel spektrum tarandıktan sonra, N 1s için dar aralıkta tarama yapıldı.

#### *FTIR analizi*

TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküllerinin FTIR analizi 400-4000 cm<sup>-1</sup> frekans aralığında gerçekleştirildi. Analiz ATR aparatı içeren FTIR spektrofotometresi (Perkin Elmer Spektrum 100 Waltham, MA, ABD) kullanılarak yapıldı.

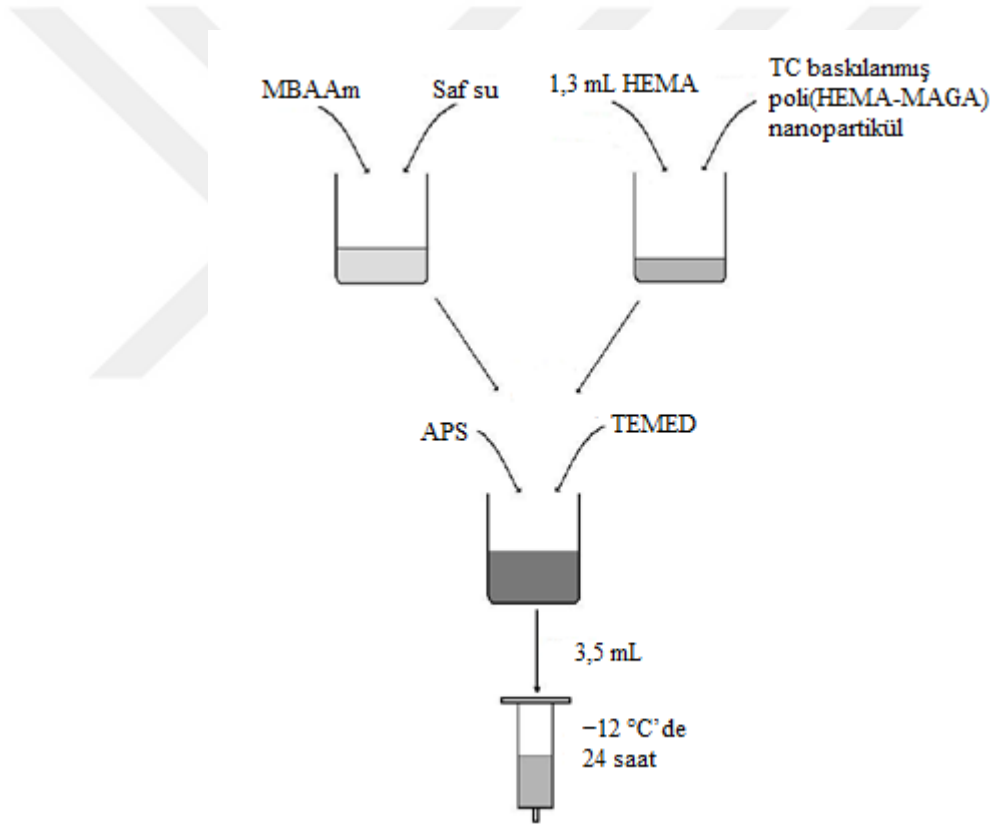
#### *Zeta potansiyel ve partikül boyut analizi*

TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküllerinin zeta potansiyel ve boyut dağılımı, Nano Zetasizer (NanoS, Malvern Instruments, Londra, İngiltere) ile belirlendi.

### **3.2.5. TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartikül gömülü poli(HEMA) [PHEMA] kriyojelin sentezi**

TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartikül gömülü poli(HEMA) [PHEMA] kriyojelin [PHEMA-MIP] sentezi için ilk olarak 1,3 mL HEMA ve TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküller karıştırıldı. Saf su içerisinde N-N'metilen bisakrilamidin (MBAAm) çözülmesi ile hazırlanan çözelti nanopartikülleri içeren çözeltiye ilave edildi. Elde edilen karışıma buz banyosunda amonyum persülfat (APS)

ve N,N,N',N'-tetrametil etilendiamin (TEMED) eklenerek hızlıca 5 mL'lik şırıngalara döküldü. Şırıngadaki çözelti  $-12\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 24 saat süre ile polimerleştirildi. PHEMA-MIP kriyojelin sentezi için kullanılan yöntem Şekil 3.1'de şematize edilmiştir. Reaksiyon karışımının soğukta serbest radikal polimerizasyonu ile polimerleşmesi sonucunda makrogözenekli PHEMA-MIP kriyojel hazırlandı. Elde edilen elastik ve süngerimsi kriyojel 4 saat süre ile oda sıcaklığında bekletildi. Ardından PHEMA-MIP kriyojel reaksiyona girmeyen monomerlerin uzaklaştırılması amacıyla peristaltik pompa ile saf su geçirilerek yıkandı. TC baskılanmamış (NIP) poli(HEMA-MAGA) nanopartiküller de aynı prosedür kullanılarak PHEMA kriyojel içerisine gömüldü. Bu sayede TC baskılanmamış poli(HEMA-MAGA) nanopartikül içeren bir kontrol kriyojeli [PHEMA-NIP] hazırlandı.



**Şekil 3.1.** TC baskılanmamış poli(HEMA-MAGA) nanopartikül gömülü PHEMA kriyojel [PHEMA-MIP] sentezi

PHEMA-MIP kriyojelden kalıp molekül tetrasiklinin uzaklaştırılması için %50 metanol-asetik asit (9:1 v/v), %50 saf su içeren çözelti kullanıldı. Bu amaçla, hazırlanan kriyojel peristaltik pompa aracılığı ile 0,5 mL/dk akış hızında metanol – asetik asit/saf su içeren çözelti ile yıkandı. Kalıp molekülün (TC) polimerik yapıdan uzaklaşması UV-Vis

spektrofotometrede (Shimadzu UV-1700) 357 nm dalga boyundaki absorbands ölçümleri ile takip edildi. PHEMA-MIP kriyojel yıkama çözeltisinde 357 nm dalga boyunda absorbands ölçülemeyene kadar yıkama işlemine devam edildi.

### 3.2.6. PHEMA-MIP kriyojelin karakterizasyonu

#### *Denge şişme oranının belirlenmesi*

PHEMA-MIP kriyojelin denge şişme oranının belirlenmesi için kuru kriyojel  $\pm 0,0001$  duyarlıkla tartıldı ve 50 mL saf su içerisine ilave edildi. Oda sıcaklığındaki ( $25,0^{\circ}\text{C}$ ) su banyosunda 12 saat bekletildi. Sudan çıkarıldıktan sonra yüzeydeki su süzgeç kâğıdı yardımı ile uzaklaştırıldı ve tartıldı. Denklem 3.1 kullanılarak PHEMA-MIP kriyojelin şişme derecesi hesaplandı.

$$\text{Şişme derecesi} = [(W_s - W_0)/W_0] \quad (3.1)$$

Denklemde  $W_0$  ve  $W_s$  sırasıyla kriyojelin kuru ve suda bekletildikten sonraki ağırlıklarıdır.

#### *Brunauer–Emmett–Teller (BET) analizi*

PHEMA-MIP kriyojelin BET analizi çok noktalı Brunauer–Emmett–Teller (BET) cihazı (Quantachrome, Nova 2200E, ABD) kullanılarak yapıldı. BET analizi ile kriyojelin yüzey alanı, gözenek hacmi ve gözenek çapı belirlendi. Bu amaçla kuru kriyojel tartılarak örnek tutucuya yerleştirildi. Daha sonra,  $\text{N}_2$  gazı varlığında  $150^{\circ}\text{C}$ 'de 1 saat bekletildi. Kriyojel örneğinin gaz adsorpsiyonu  $-210^{\circ}\text{C}$ 'de ve desorpsiyonu da oda sıcaklığında gerçekleştirildi.

#### *Taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizi*

PHEMA-MIP kriyojelin yüzey ve yığın yapısı, yüksek büyütme sağlaması nedeniyle taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile incelendi (CARL ZEISS EVO 40). Örnekler analizden önce  $25^{\circ}\text{C}$ 'de 7 gün boyunca kurutuldu. Örnekler altın-palladyum ile kaplanarak SEM cihazının örnek haznesine yerleştirildi. Farklı büyütme oranlarında

görüntüler alınarak PHEMA-MIP kriyojelin morfolojik yapısı incelendi. Aynı zamanda PHEMA-NIP ve PHEMA kriyojelin de SEM görüntüleri aynı deneysel prosedür kullanılarak elde edildi.

### 3.2.7. TC adsorpsiyon çalışmaları

PHEMA-MIP kriyojel ile sulu çözeltilerden TC adsorpsiyon çalışmaları sürekli sistemde gerçekleştirildi. Şırınga içerisinde polimerizasyon ile hazırlanan PHEMA-MIP ve PHEMA-NIP kriyojel kolon peristaltik pompa (Watson Marlow 205S) aracılığı ile sulu TC çözeltileri ile etkileştirildi. PHEMA-MIP kriyojelin tetrasiklin adsorpsiyonundaki etkinliğinin araştırılması için TC adsorpsiyonuna akış hızı, pH, başlangıç TC derişimi, sıcaklık, temas süresi ve iyonik şiddetin etkisi araştırıldı. Adsorplanan TC miktarının belirlenmesi amacıyla TC için çalışılan her pH değerinde 5-85 mg/L aralığında kalibrasyon eğrileri hazırlandı. Adsorpsiyon öncesi ve sonrası sulu çözeltilerin TC derişimi, UV spektrofotometrede 357 nm dalga boyunda absorbans ölçümleri ve kalibrasyon eğrileri aracılığıyla hesaplandı. TC adsorpsiyon çalışmaları PHEMA-MIP, PHEMA-NIP ve PHEMA kriyojeli kullanılarak gerçekleştirildi. Kriyojel yapısında bulunan poli(HEMA-MAGA) (MIP ya da NIP) nanopartiküllerin 1 g'ı için adsorplanan TC miktarı  $Q$  (mg TC/g nanopartikül) Denklem 3.2 kullanılarak hesaplandı.

$$Q = [(C_o - C_e) \times V] / m \quad (3.2)$$

Bu denklemde  $Q$ , g nanopartikül başına adsorplanan mg TC miktarını (mg/g);  $C_o$  ve  $C_e$  sırasıyla adsorpsiyon öncesi ve sonrası sulu çözeltideki TC derişimini (mg/L);  $V$  sulu çözeltilerin hacmini (L) ve  $m$  ise poli(HEMA-MAGA) nanopartiküllerin kütlelerini (g) ifade etmektedir.

#### *Akış hızının etkisi*

PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyonuna akış hızının etkisini belirlemek için TC çözeltilerinin (35 mg/L, 50 mL) akış hızı 0,5, 1, 2, 3 ve 4 mL/dk olarak değiştirilerek her bir akış hızındaki adsorplanan TC miktarı,  $Q$  (mg TC/g nanopartikül) belirlendi.

### *pH etkisi*

PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyonunda çözelti pH'ının etkisini araştırmak amacıyla, pH değerleri 2,0 – 8,0 aralığında değişen TC çözeltileri hazırlandı. TC çözeltilerinin pH değerlerinin ayarlanması için 0,01 M HCl ve 0,01 M NaOH çözeltileri kullanıldı. Hazırlanan TC çözeltileri peristaltik pompa yardımıyla 0,5 mL/dk akış hızında 3 saat boyunca kolondan geçirilerek PHEMA-MIP kriyojel tarafından adsorplanan TC miktarı,  $Q$  (mg TC/g nanopartikül) hesaplandı.

### *Başlangıç TC derişiminin etkisi*

PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyonunda başlangıç TC derişiminin etkisini araştırmak amacıyla, TC derişimi 5–85 mg/L aralığında değişen TC çözeltileri (pH 5,0; 50 mL) hazırlandı. Hazırlanan çözeltiler sırasıyla 0,5 mL/dk akış hızında kolondan geçirildi. Belirtilen adsorpsiyon çalışmaları 4,0°C, 13,0°C ve 25,0°C'de gerçekleştirildi. PHEMA-NIP kriyojel de (kontrol kriyojel) 25 C<sup>o</sup>'de 5–85 mg/L (pH 5,0; 50 mL) TC derişim aralığında adsorpsiyon miktarının belirlenmesinde kullanıldı.

PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyonu için izoterm analizleri Langmuir, Freundlich ve Dubinin-Raduskhevich izoterm modelleri kullanılarak yapıldı. Langmuir ve Freundlich izotermlerine ait parametreler lineer ve lineer olmayan eşitliklerin kullanılması ile hesaplandı. İzoterm modellerinin lineer olmayan eşitliklere uygunluğu MATLAB R 2018 programı Curve Fitting Tool opsiyonu kullanılarak belirlendi.

### *Temas süresinin etkisi*

PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyonunda temas süresi etkisinin araştırılması için ortam sıcaklığı 4,0°C, 13,0°C ve 25,0°C'ye sabitlenerek adsorpsiyon çalışmaları gerçekleştirildi. 35 mg/L (pH 5,0, 50 mL) derişimindeki TC çözeltileri üç farklı sıcaklıkta 0,5 mL/dk akış hızında PHEMA-MIP kriyojel ile etkileştirildi. 5 saat süre ile adsorpsiyon çözeltilerinden belirli aralıklarla örnek alınarak adsorplanan TC miktarları, ( $Q$  mg TC/g nanopartikül) hesaplandı. Elde edilen TC adsorpsiyon verileri kullanılarak

her bir sıcaklık için adsorpsiyonun kinetik modellere (yalancı (pseudo) birinci derece kinetik model, yalancı (pseudo) ikinci derece kinetik model ve partikül içi difüzyon modeli) uygunluğu araştırıldı.

Yalancı (pseudo) birinci derece kinetik model ve yalancı (pseudo) ikinci derece kinetik modellere ait parametreler lineer ve lineer olmayan eşitliklerin kullanılması ile hesaplandı. Kinetik modellerin lineer olmayan eşitliklere uygunluğu MATLAB R 2018 programı kullanılarak belirlendi.

### *İyonik şiddetin etkisi*

PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyonunda iyonik şiddetin etkisini belirlemek için farklı derişimlerde (0,1, 0,01 ve 0,001 M) NaCl içeren 35 mg/L derişimindeki TC çözeltileri (pH 5,0, 50 mL) kullanıldı. 25,0°C'de gerçekleştirilen adsorpsiyon deneylerinde, hazırlanan çözeltiler 0,5 mL/dk akış hızında 3 saat boyunca kolondan geçirildi. PHEMA-MIP kriyojel tarafından adsorplanan TC miktarları hesaplandı.

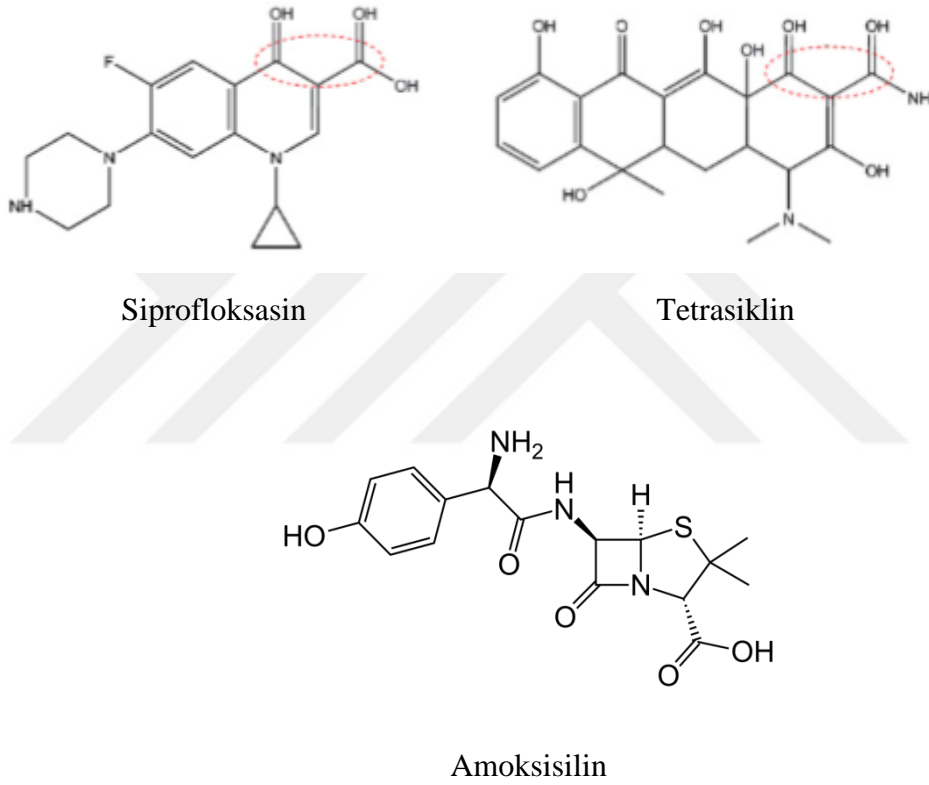
### **3.2.8. Tekrar kullanılabilirlik**

PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyonundaki tekrar kullanılabilirliği araştırıldı. Bu amaçla; PHEMA-MIP kriyojel 35 mg/L (pH 5,0; 50 mL; 0,5 mL/dk) derişimindeki TC çözeltilerinin adsorpsiyonunda kullanıldı. Ardından adsorplanan TC; %50 metanol-asetik asit (9:1 v/v), %50 saf su içeren 50 mL çözeltiler kullanılarak desorbe edildi. Desorpsiyonun ardından kriyojel saf su ile yıkandı. Aynı kriyojel tekrar 35 mg/L derişimindeki TC çözeltilerinin (pH 5,0; 50 mL; 0,5 mL/dk) adsorpsiyonunda kullanıldı. Bu döngü 10 kez tekrar edilerek  $Q$  değerleri (mg TC/g nanopartikül) hesaplandı.

### **3.2.9. Seçicilik çalışmaları**

PHEMA-MIP kriyojelin tetrasiklin molekülüne olan seçiciliğini belirlemek amacıyla amoksisilin ve siprofloksasin yarışmacı moleküller olarak seçildi. Seçicilik çalışmalarında kullanılan moleküllerin kimyasal yapıları Şekil 3.2'de verilmiştir.

TC, amoksisilin ve siprofloksasin (35 mg/L, 50 mL, pH:5,0) çözeltileri 0,5 mL/dk akış hızında PHEMA-MIP ve PHEMA-NIP kriyojelden geçirildi. Çözeltilerdeki amoksisilin derişimi 272 nm dalga boyunda, siprofloksasin derişimi ise 275 nm dalga boyunda UV spektrofotometrede yapılan ölçümlerle belirlendi. Adsorplanan amoksisilin ve siprofloksasin miktarları hesaplanarak aynı derişimdeki (35 mg/L) TC çözeltisi için elde edilen  $Q$  değerleri ile karşılaştırıldı.



**Şekil 3.2.** Tetrasiklin, siprofloksasin ve amoksisilin moleküllerinin kimyasal yapısı

Siprofloksasin ve amoksisilin molekülleri için dağılıma ve seçicilik katsayıları Denklem 3.3 ve Denklem 3.4 kullanılarak hesaplandı.

$$K_d = [(C_i - C_f) / C_f] \times V / m \quad (3.3)$$

Eşitlikte  $K_d$ , analit moleküllerinin katı ve sıvı faz arasındaki dağılım katsayısını (mL/g);  $C_i$  ve  $C_f$ , moleküllerin (TC, amoksisilin ya da siprofloksasin) adsorpsiyon öncesi ve sonrası derişimlerini (mg/L);  $V$ , kullanılan çözelti hacmini (mL) ve  $m$  kütleyi (g) ifade etmektedir.

$k$  seçicilik katsayısı ise:

$$k = \frac{K_{d1}}{K_{d2}} \quad (3.4)$$

Denklem 3.4 kullanılarak hesaplandı.  $K_{d1}$  ve  $K_{d2}$  sırasıyla kalıp (TC) ve yarışmacı moleküllerin (amoksisilin ve siprofloksasin) dağılım katsayılarıdır.

Ayrıca seçicilik üzerine moleküler baskılanmanın etkisini göstermek amacıyla bağıl seçicilik katsayısı ( $k'$ ) Denklem 3.5 yardımı ile hesaplandı.

$$k' = \frac{k_{baskılanmış}}{k_{kontrol}} \quad (3.5)$$

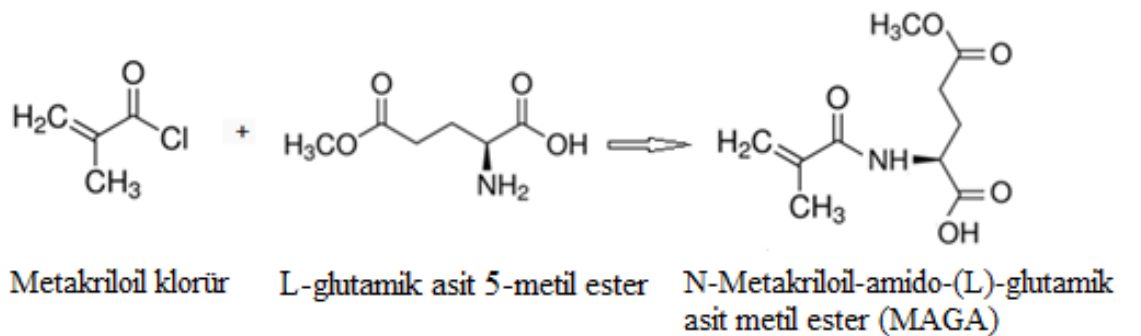
Denklemde  $k_{baskılanmış}$  ve  $k_{kontrol}$  sırası ile PHEMA-MIP ve PHEMA-NIP kriyojele ait seçicilik katsayısı değerleridir.



## 4. BULGULAR VE TARTIŞMA

### 4.1. MAGA monomerinin sentezi ve karakterizasyonu

N-Metakriloil-amido-(L)-glutamik asit metil ester (MAGA) sulu çözeltilerden TC moleküllerinin seçici adsorpsiyonu için kullanılacak moleküler baskılanmış polimerin hazırlanmasında fonksiyonel monomer olarak seçildi. MAGA monomeri L-glutamik asit 5-metil esterin metakriloil klorür ile reaksiyonu sonucu sentezlendi. Şekil 4.1’de MAGA monomerinin sentez reaksiyonu gösterilmiştir. Elde edilen MAGA monomerinin karakterizasyonu için nükleer manyetik rezonans (NMR) ve Fourier transform infrared spektroskopisi (FTIR) teknikleri kullanıldı.



Şekil 4.1. MAGA monomerinin sentez reaksiyonu

MAGA monomerinin yapısının belirlenmesi için FTIR spektrumu alındı. Şekil 4.2’de MAGA monomerinin FTIR spektrumu verilmiştir. Spektrum üzerinde bileşiğe ait

karakteristik bandlar gösterilmiştir. 1731  $\text{cm}^{-1}$  'de ester karboniline ait gerilme bandı, 1676  $\text{cm}^{-1}$  'de ise amid karboniline ait gerilme bandı yer almaktadır. 2840-3000  $\text{cm}^{-1}$  'de alifatik C-H titreşimleri görülmektedir. N-H gerilme titreşiminden kaynaklanan absorpsiyon bandı da 3350  $\text{cm}^{-1}$  civarında ortaya çıkmıştır. 1676  $\text{cm}^{-1}$  'de gözlenen amid karboniline ait absorpsiyon bandı Şekil 4.1'deki tepkimenin gerçekleştiğini göstermektedir.

MAGA monomerinin kimyasal yapısının belirlenebilmesi için ayrıca  $^1\text{H-NMR}$  analizi yapıldı. Şekil 4.3'te MAGA monomerine ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu görülmektedir. MAGA monomerinin yapısında bulunan protonlara ait pikler spektrum üzerinde işaretlenmiştir. MAGA monomerine ait karakteristik pikler şunlardır: (1) ( $\delta$ ) 10.1 (OH) (2) 8.07 (N-H) (3) 6.53 ( $\text{CH}_2$ ) (4) 5.58 ( $\text{CH}_2$ ) (5) 4.24-4.19 (CH) (6) 3.56 ( $\text{OCH}_3$ ) (7) 2.37-2.33 ( $\text{CH}_2$ ) (8) 1.82 ( $\text{CH}_2$ ) (9) 1.17 ( $\text{CH}_3$ ). Elde edilen sonuçlar MAGA monomerinin başarıyla sentezlendiğini göstermektedir.

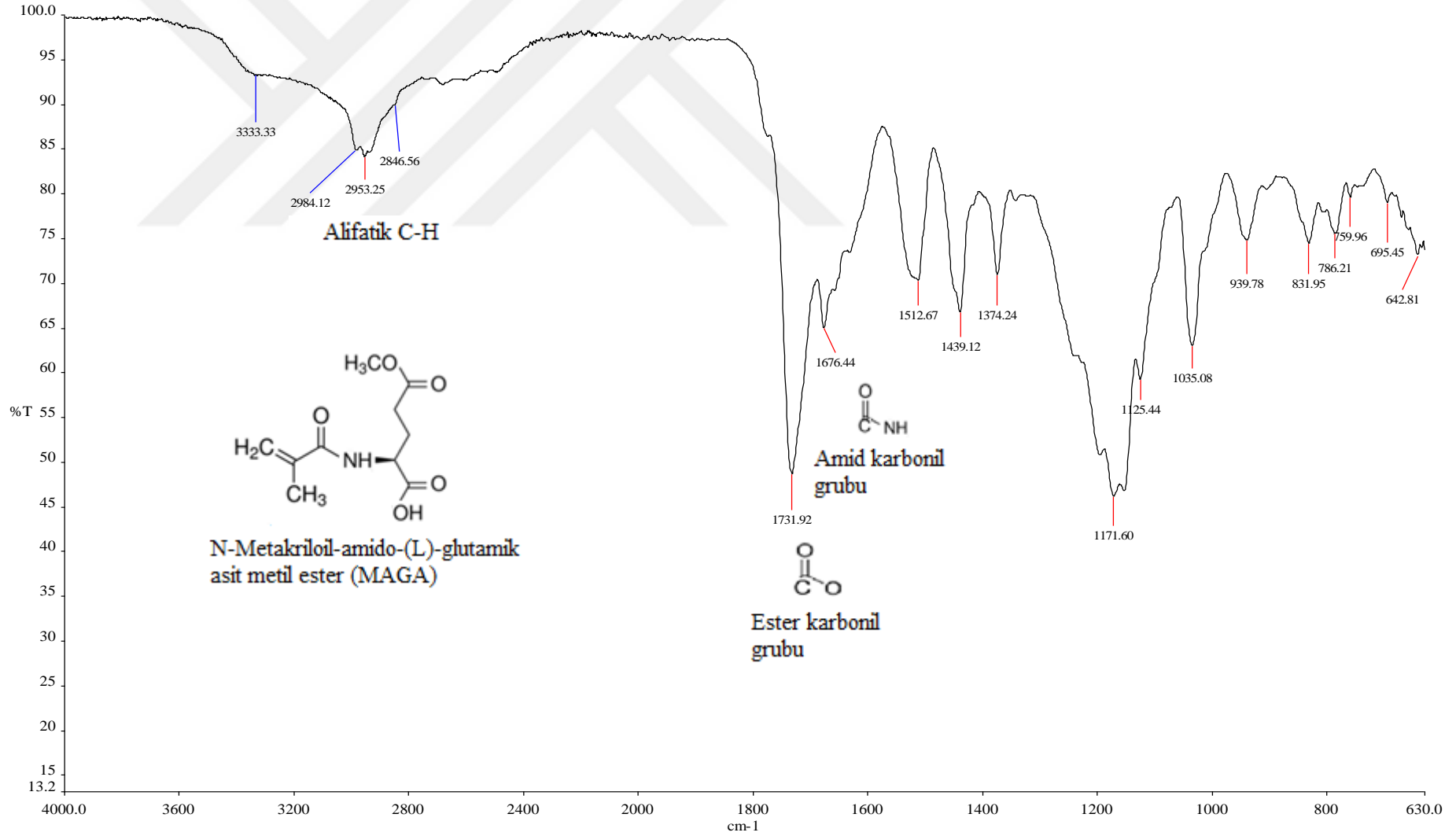
#### **4.2. TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküllerin sentezi ve karakterizasyonu**

TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküllerin sentezindeki ilk aşama fonksiyonel monomer MAGA ile kalıp molekül olarak kullanılan tetrasiklinin kovalent olmayan etkileşimler ile önorganizasyonunun gerçekleştirilmesidir. MAGA monomeri yapısında iyonlaşabilen bir karboksil grubuna ( $\text{COOH}$ ) sahiptir. Bu açıdan değerlendirildiğinde, ortamın pH değeri  $\text{COOH}$  grubunun pKa değerinden büyük olduğunda MAGA monomerinin yapısındaki  $\text{COOH}$  grubunun iyonlaşması ve yine ortamın pH değerine göre farklı yüklere sahip olabilen kalıp molekül TC ile elektrostatik etkileşimin gerçekleşmesi mümkündür. Aynı zamanda karbonil grubu ( $\text{C=O}$ ) TC molekülünün yapısında yer alan hidroksil grupları ( $-\text{OH}$ ) ile hidrojen bağı yapabilir. Sözü edilen etkileşimlerin sağlanması moleküler baskılama prosedüründe kalıp molekül TC ile şekil, boyut ve kimyasal yapı açısından uygun bağlanma bölgelerinin elde edilmesi için önemlidir. Önorganizasyonun ardından ortama çapraz bağlayıcı olarak EGDMA, komonomer olarak HEMA ve başlatıcı olarak APS eklenmesi ile TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküller sentezlendi. TC molekülüne özgü bağlanma bölgeleri içeren poli(HEMA-MAGA) nanopartiküllerin

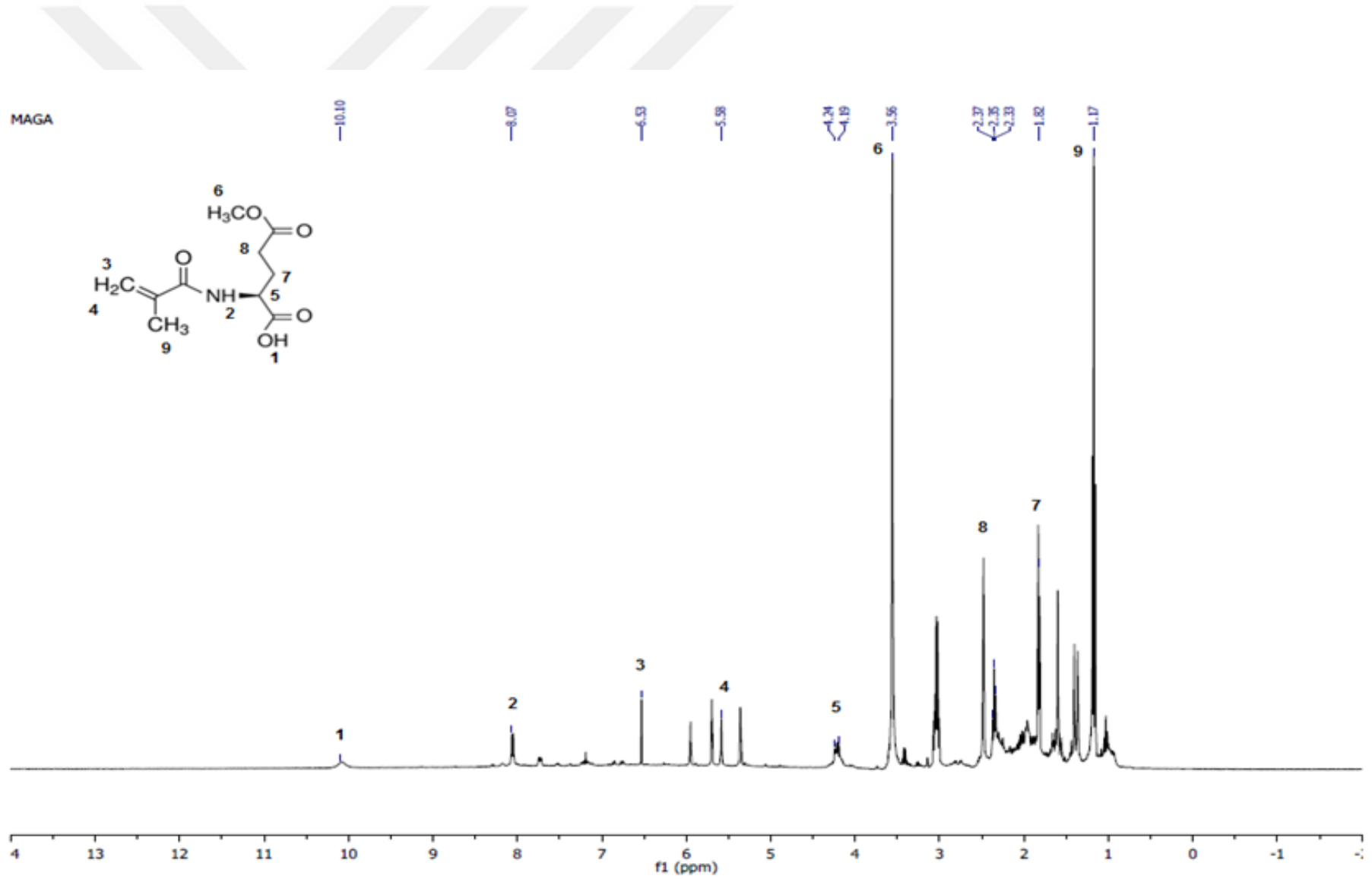
hazırlanması sırasında gerçekleştiği öngörülen etkileşimler Şekil 4.4'te Şematize edilmiştir.

Sentezlenen poli(HEMA-MAGA) nanopatikllerin karakterizasyonu XPS, FTIR, zeta potansiyel ve boyut dağılımı analizleri ile gerçekleştirildi.

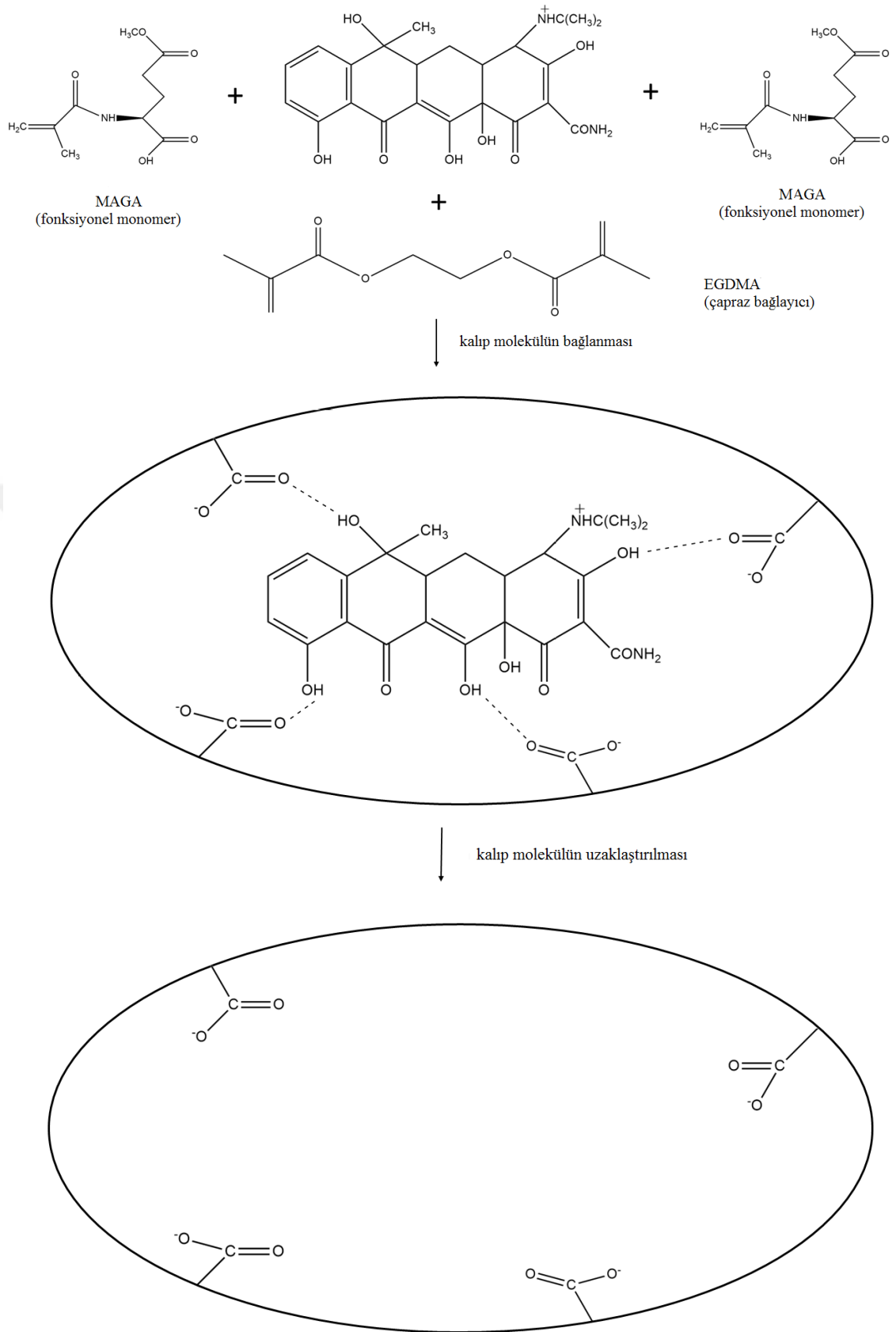




Şekil 4.2. MAGA monomerine ait FTIR spektrumu



Şekil 4.3. MAGA monomerine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



**Şekil 4.4.** TC molekülüne özgü bağlanma bölgelerinin oluşumu

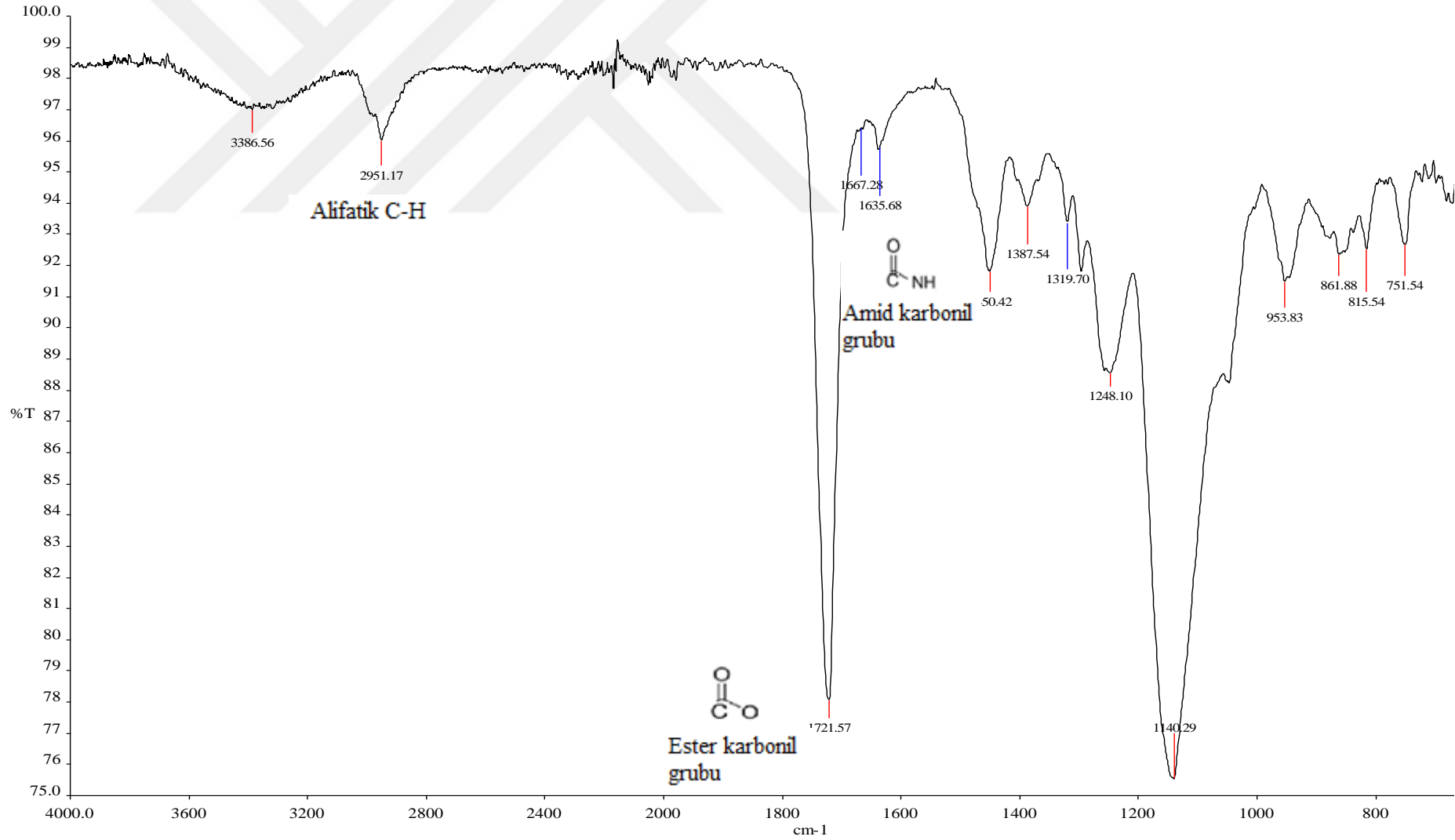
#### 4.2.1. XPS analizi

X-Işınları Fotoelektron Spektroskopisi (XPS), katılar hakkında bilgi elde etmek için yaygın olarak kullanılan gelişmiş bir yüzey analiz tekniğidir. Katı örnek yüzeyinde bulunan atomların kimyasal durumu hakkında bilgi sağlar. İncelenen yüzeydeki atom ya da moleküllerin X-ışını bombardımanına tutulmasıyla yüzeyden saçılan elektronların kinetik enerjisinin ölçülmesi prensibine dayanır. XPS; elementlerin, anorganik bileşiklerin, metal alaşımların, yarı-iletkenlerin, polimerlerin, katalizörlerin, cam ve seramik örneklerin, boya ve mürekkeplerin, kâğıtların, makyaj malzemelerinin, diş, kemik örneklerinin ve medikal protezlerin analizinde kullanılmaktadır. XPS ile yüzeydeki atomik bileşimin % dağılımı, yüzeydeki atomik bileşimin stokiometrik oranları ve yüzeyin atomik bileşimindeki değişim miktarı hakkında bilgi alınabilir.

TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküllerin elementel kompozisyonunu belirlemek amacıyla XPS tekniğinden yararlanıldı. Elde edilen sonuçlara göre, nanopartiküller %1,2 oranında N atomu içermektedir. Poli(HEMA-MAGA) nanopartiküllerin hazırlanmasında kullanılan fonksiyonel monomer (MAGA), çapraz bağlayıcı (EGDMA) ve komonomer (HEMA) kullanılmıştır. Polimerizasyon karışımında sadece fonksiyonel monomer olarak kullanılan MAGA yapısında N atomu içermektedir. Bu nedenle, XPS analizinde %1,2 oranında N atomunun bulunması fonksiyonel monomerin polimerik yapıya başarıyla yapıya dâhil edildiğine dair güçlü bir kanıt oluşturmaktadır.

#### 4.2.2. FTIR analizi

Polimerik malzemelerin kimyasal karakterizasyonunda genellikle FTIR analizinden yararlanılmaktadır. TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküllerinin yapısal karakterizasyonunun yapılması için ilk olarak FTIR spektrumu alındı (Şekil 4.5). FTIR spektrumunda  $1721\text{ cm}^{-1}$  'de ester karbonil grubu (C=O) gerilmesi,  $1667\text{ cm}^{-1}$  'de amid karbonil grubu (C=O) gerilmesine ait absorpsiyon bandları açıkça görülmektedir.  $2951\text{ cm}^{-1}$  'de gözlenen adsorpsiyon bandı ise polimerik yapıdaki tekrar eden alifatik C-H bağlarına ait gerilmelerden kaynaklanmaktadır. FTIR spektrumunda gözlenen adsorpsiyon bandları poli(HEMA-MAGA) nanopartiküllerin başarıyla sentezlendiğini kanıtlamaktadır.

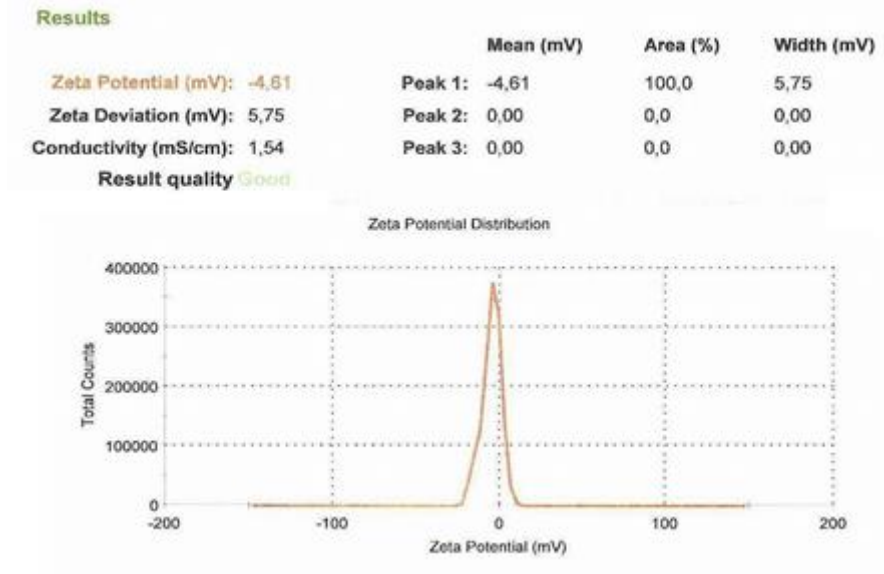


Şekil 4.5. TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküllere ait FTIR spektrumu

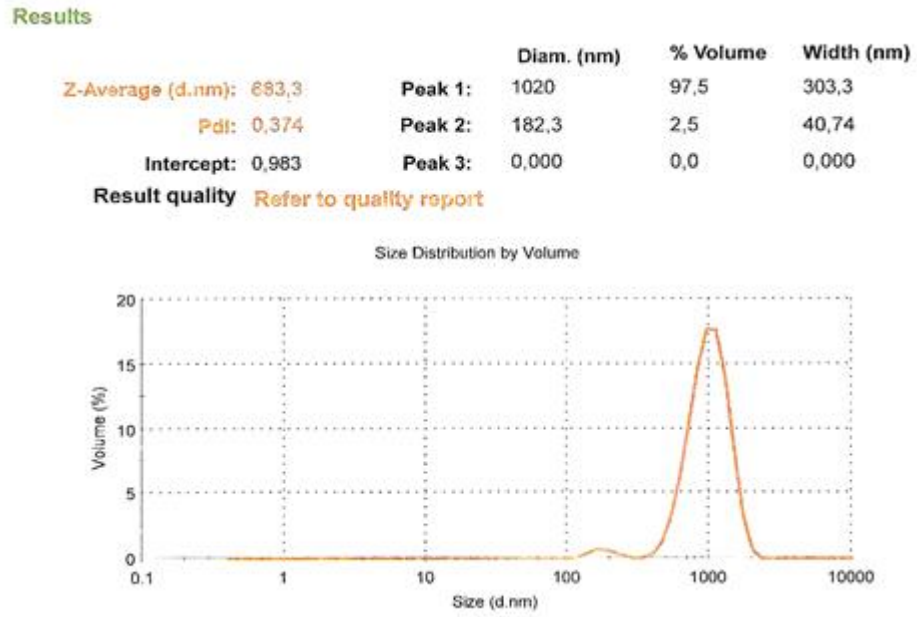


### 4.2.3. Zeta potansiyel ve partikül boyut analizi

Zeta potansiyel nanomalzemelerin agregasyon kararlılığının belirlenmesi açısından önemli bir parametredir (Qi ve ark. 2004). Partiküller arasındaki agregasyonu engelleyen elektrostatik itmeler zeta potansiyel değerine bağlıdır. Zeta potansiyel değeri ne kadar yüksek ise, itme o derece kuvvetli ve sistem o kadar kararlıdır. TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküllerinin agregasyon eğilimlerini ve boyut dağılımını belirlemek için zeta potansiyel ve boyut dağılım analizi yapıldı. TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküllerin Zeta potansiyel değeri -4.61 mV olarak belirlendi (Şekil 4.6a). Genel olarak +30 mV'dan büyük ya da -30 mV'dan küçük Zeta potansiyel değerine sahip partiküllerin partikül agregasyonunu engellemeye yetecek oranda elektrostatik itmeye sahip olduğu rapor edilmektedir (Nallamuthu ve ark. 2013, Al-Kassas ve ark. 2016). Bu sonuca göre, TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküller sulu çözeltide agregasyon eğilimlidir. Sulu çözelti içerisinde ultrasonik banyoda dikkatlice dağılan nanopartiküllerin bekleme (1-2 saat) ile agregasyon eğilimi deneysel olarak da gözlenmiştir. Bu nedenle, TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküller kriyojelasyondan önce ultrasonik banyoda 30 dakika bekletilerek kullanıldı. TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküllerin ortalama boyutu 683,3 nm ve polidispersite indeksi (PDI) 0,374 olarak belirlendi (Şekil 4.6b). TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküllerin boyutu 1 mikrometre değerine yakındır. Çok küçük boyutlardaki partiküller kriyojelin içerisine gömülmesi durumunda tıkanmalara neden olduğundan 683,3 nm boyutundaki TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküller kompozit kriyojel sistemin hazırlanması için uygundur. PDI değeri (0,374) ise orta derecede bir boyut dağılımı olduğunu göstermektedir.



(a)



(b)

Şekil 4.6. TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküllerin (a) zeta potansiyel ve (b) partikül boyut analizi

### 4.3. PHEMA-MIP kriyojelin karakterizasyonu

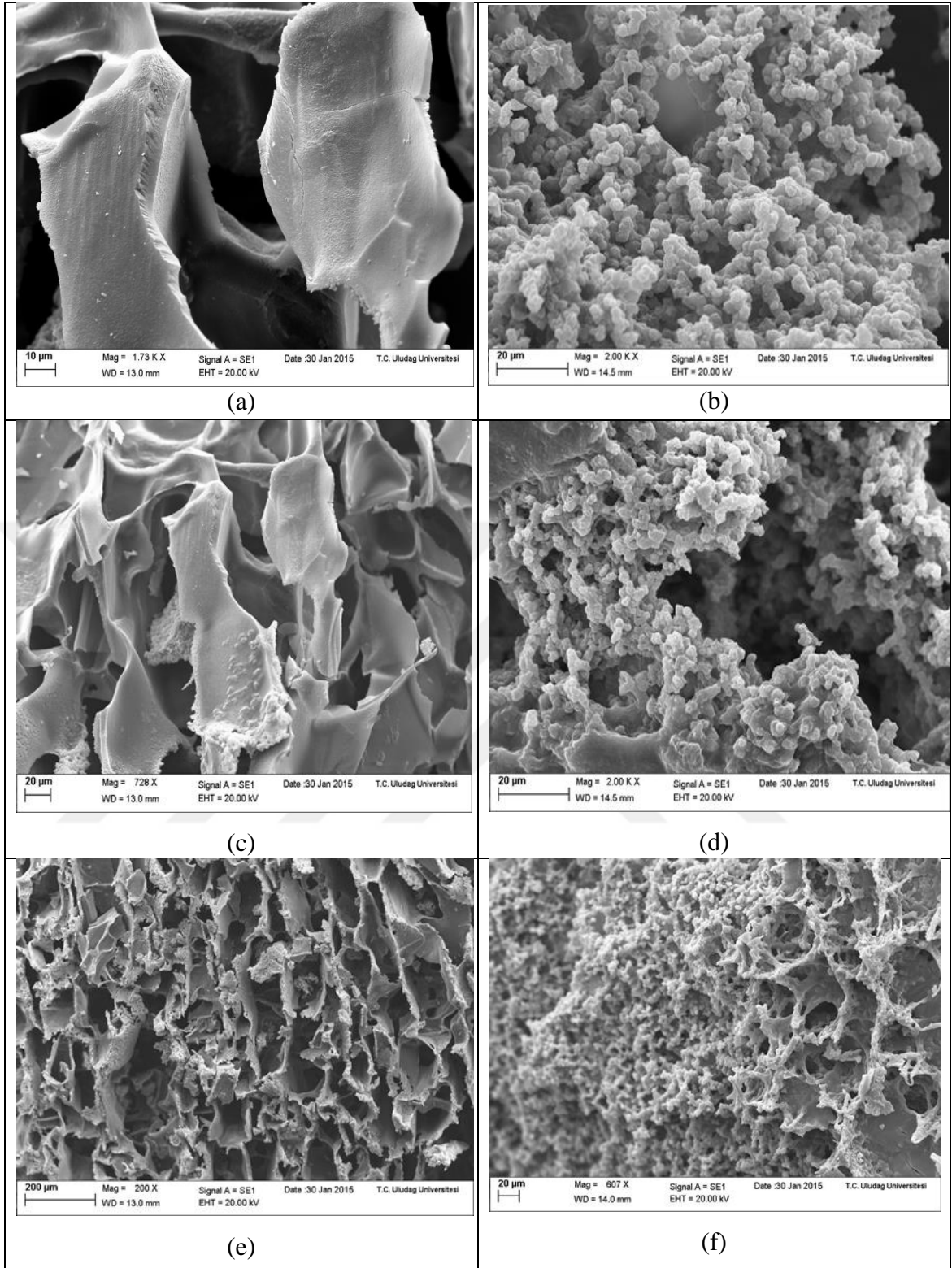
#### 4.3.1. Taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizi

Kriyojelleşme prosedüründe, polimerizasyondan sonra buz kristallerinin çözülmesi ile birbirine bağlı süpermakrogözenekli bir ağ yapısı oluşmaktadır. Kriyojellerin sahip olduğu bu süpermakrogözenekli yapı düşük akış direnci oluşturmakta bu sayede difüzyon akışı ve kütle aktarımı kolaylıkla sağlanmaktadır (Le Noir ve ark. 2007, Baydemir ve ark. 2009b, Hajizadeh ve ark. 2013). Ancak kriyojel içindeki büyük gözeneklerin varlığı nedeniyle yüzey alanı küçüktür ve bu nedenle çeşitli maddelerin adsorpsiyonunda yüksek adsorpsiyon kapasitesi elde edilememektedir (Koç ve ark. 2011, Noppe ve Deckmyn 2017). Kriyojellerin sahip olduğu süpermakrogözenekli yapı, yüksek yüzey alanına sahip nanopartiküller ile birleştirildiğinde herhangi bir direnç olmaksızın yüksek akış hızı ile kütle transferi sağlanırken, adsorpsiyon yüksek verimle etkin bir şekilde gerçekleşmektedir (Baggiani ve ark. 2010, Koç ve ark. 2011).

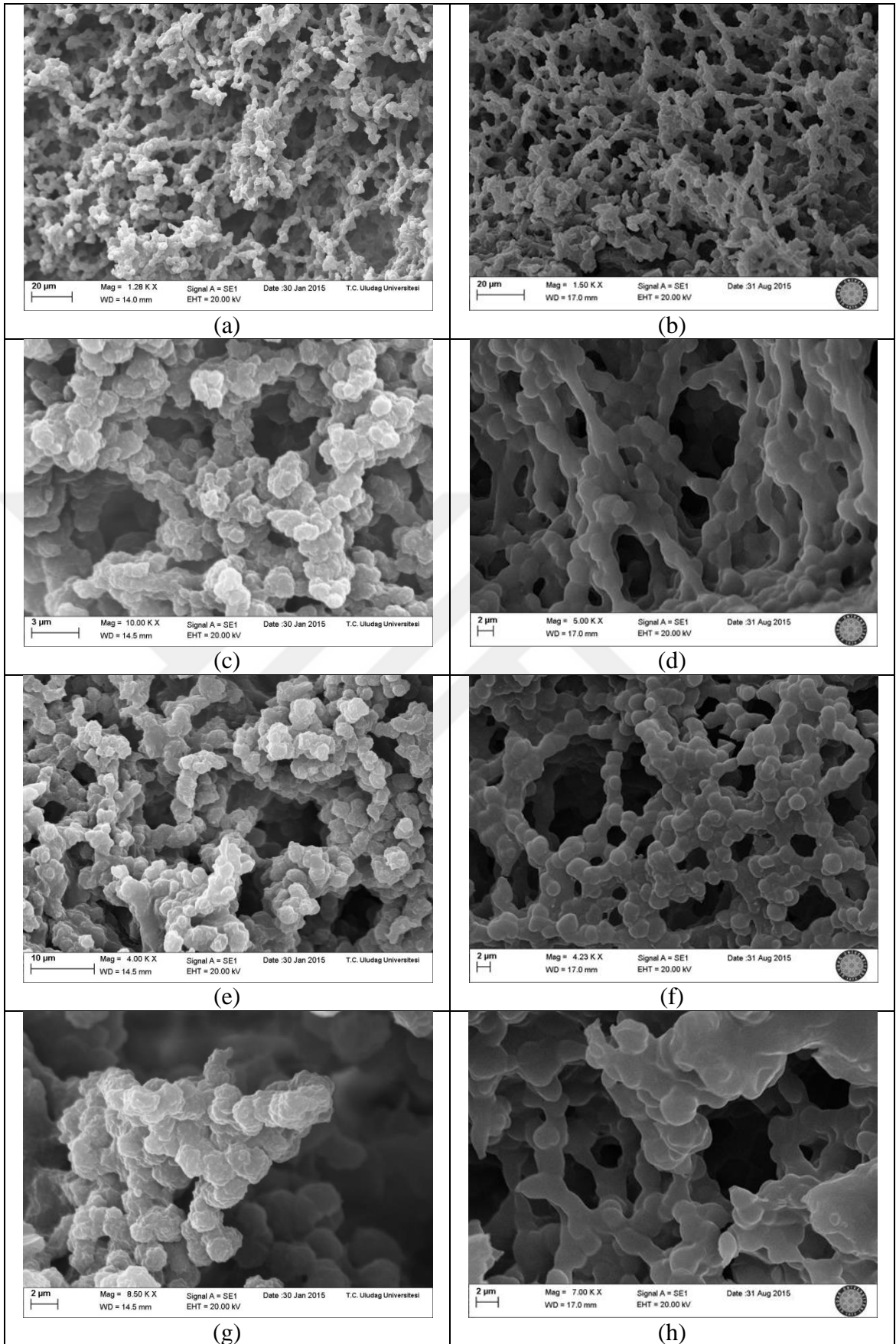
Sentezlenen TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküllerin poli(hidroksietil metakrilat) [PHEMA] kriyojel içerisine gömülmesi ile TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartikül gömülü poli(HEMA) kriyojel [PHEMA-MIP] sentezlendi. Aynı zamanda TC baskılanmamış poli(HEMA-MAGA) nanopartikül gömülü PHEMA-NIP ve nanopartikül gömülü olmayan PHEMA kriyojeller de hazırlandı. PHEMA, PHEMA-MIP ve PHEMA-NIP kriyojellerinin morfolojik yapısı taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile incelendi. Farklı büyütme oranlarında elde edilen SEM görüntüleri Şekil 4.7 ve Şekil 4.8'de verilmiştir. Şekil 4.7 (a), Şekil 4.7 (c) ve Şekil 4.7 (d) yer alan SEM görüntüleri incelendiğinde PHEMA kriyojelin akış direncini düşüren birbiri ile bağlantılı makrogözenekler içerdiği görülmektedir. Şekil 4.7 (b), Şekil 4.7 (d) ve Şekil 4.7 (e)'de yer alan SEM görüntüleri PHEMA-MIP kriyojele aittir. TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküllerin PHEMA kriyojel içerisine gömülmesi ile kriyojel duvarlarının nanopartiküller ile kaplandığı görülmektedir.

Şekil 4.8'de PHEMA-MIP (a,c,e,g) ve PHEMA-NIP (b,d,f,h) kriyojellerin SEM görüntüleri verilmiştir. SEM görüntüleri incelendiğinde TC baskılanmış (MIP) poli(HEMA-MAGA) nanopartiküller ile TC baskılanmamış (NIP) poli(HEMA-MAGA)

nanopartiküllerin morfolojik yapısındaki farklılıklar açıkça görülmektedir. Baskılanmamış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküller (Şekil 4.8h) düzgün bir yüzey yapısına ve düşük gözenekliliğe sahipken, TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküller (Şekil 4.8g) pürüzlü bir yapıya ve daha yüksek bir yüzey alanına sahiptir. Gözlenen morfolojik yapı baskılanmamış (NIP) nanopartiküllerde TC molekülüne özgü bağlanma bölgelerinin oluşmamış olmasından kaynaklanmaktadır (Rabieizadeh ve ark. 2014, Erol 2014, Fareghi ve ark. 2017). Gözeneklilik ve yüksek yüzey alanı nedeniyle TC baskılanmış nanopartiküllerin TC adsorpsiyon kapasitesi baskılanmamış nanopartiküllere göre daha yüksektir. TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküllerin yapısında oluşturulan spesifik bağlanma bölgeleri de TC molekülüne karşı olan afiniteyi arttırarak yüksek adsorpsiyon kapasitesine neden olmaktadır. TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküllerin PHEMA kriyojele gömülmesi TC molekülünün adsorpsiyon prosesinde hem seçicilik hem de yüksek yüzey alanının elde edilmesine olanak sağlamaktadır.



**Şekil 4.7.** (a), (c) ve (e) PHEMA ve (b), (d) ve (f) PHEMA-MIP kriyojele ait SEM görüntüleri

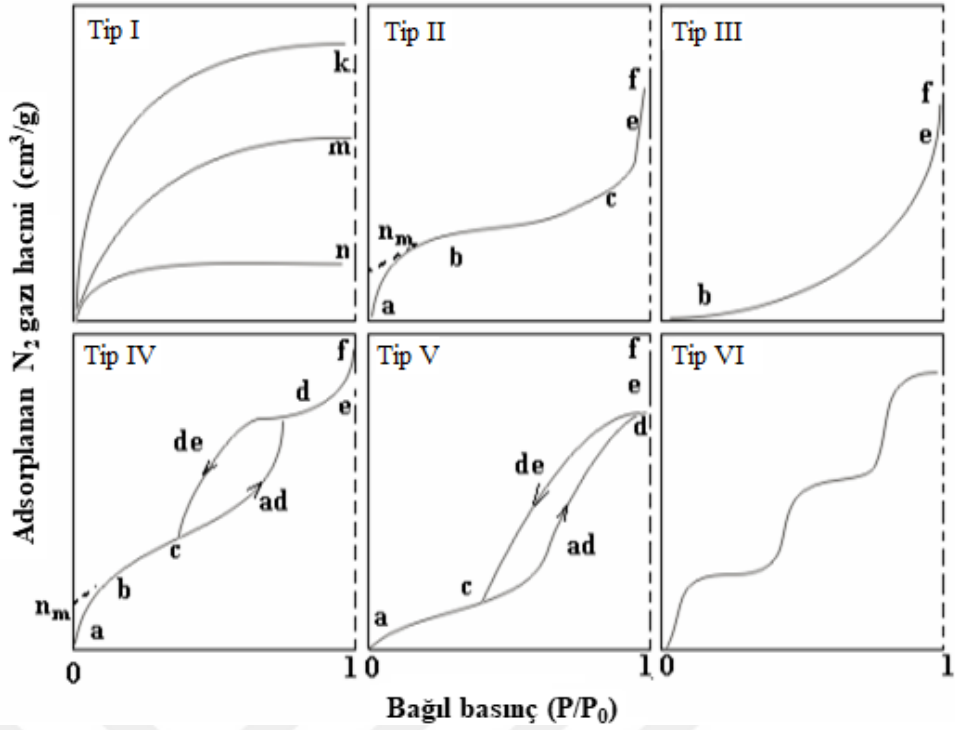


**Şekil 4.8.** (a), (c), (e) ve (g) PHEMA-MIP ve (b), (d), (f) ve (h) PHEMA-NIP kriyojele ait SEM görüntüleri

#### **4.3.2. Brunauer, Emmett ve Teller (BET) analizi**

BET (Brunauer, Emmett ve Teller) analiz yöntemi spesifik yüzey alanı ( $m^2/g$ ), spesifik gözenek hacmi ( $cm^3/g$ ), gözenek boyut dağılımı ve ortalama gözenek çapının belirlenmesinde kullanılan ana tekniktir. Bu teknikte 77K'deki sıvı azot ortamında  $N_2$  gazı adsorpsiyonuna dayalı olarak  $N_2$  adsorpsiyon / desorpsiyon izotermi elde edilir. Tozların ve gözenekli malzemelerin yüzey alanını belirlemek için en yaygın yöntem olan Brunauer, Emmett ve Teller (BET) tekniğinde, örnek belirli basınçlardaki bir seri  $N_2$  gazına maruz bırakılır. Basınç arttıkça gaz yoğunlaşır ve gözenekleri doldurur. Gazın miktarı basıncın fonksiyonu olarak ölçülür. Örnek yüzeyini tek bir moleküler tabaka ile kaplamak için gerekli gaz miktarı tayin edilir ve Brunauer Emmett ve Teller teorisi kullanarak yüzey alanı hesaplanır.

İzotermi adsorpsiyon ve desorpsiyon verilerinden hesaplanan adsorpsiyon kapasitesinin bağıl denge basıncına karşı ( $P/P_0$ ) grafiğe geçirilmesi ile hazırlanmaktadır.  $P_0$  doymuş buhar basıncını,  $P$  ise denge basıncını göstermektedir.  $P/P_0=1$  değerlerinde adsorplanan madde yığın olarak ayrıldığından izoterm eğrileri dikey olarak yükselmeye başlamaktadır. Adsorpsiyon izotermi Şekil 4.9'da gösterilen 6 farklı şekilde gruplanmaktadır. Tip I izotermi genellikle kimyasal adsorpsiyonda gerçekleşirken, fiziksel adsorpsiyonda diğer tüm adsorpsiyon izotermilerinin elde edilmesi mümkündür.



**Şekil 4.9.** Gözenekli katılarda gözlenen adsorpsiyon izotermi

*Tip I* izoterm bağıl basınç ( $P/P_0$ ) ekseninde içbükeydir ve  $P/P_0$  1 değerine giderken adsorplanan miktar sınır değerine yaklaşır. Bu izoterm Langmuir izotermi olarak adlandırılmaktadır. I. Tip izotermi aktif karbon, moleküler elek zeolitler ve bazı gözenekli oksitler gibi nispeten küçük dış yüzeye sahip mikrogözenekli katılarda görülmektedir. Mikrogözenekli katılardaki adsorpsiyon izotermi  $k$  eğrisine, makrogözenekli katılardaki adsorpsiyon izotermi ise  $n$  eğrisine yakındır.

*Tip II* izoterm gözeneksiz ya da makrogözenekli adsorbanlar ile elde edilmektedir. Bu tip izoterm tek tabakalı-çok tabakalı adsorpsiyonu göstermektedir. İzotermi a-b parçası boyunca tek tabakalı adsorpsiyon, b-c parçası boyunca ise çok tabakalı adsorpsiyon ve kılcal yoğunlaşma tamamlanmaktadır. Doygunluk noktasına gelindiğinde e-f boyunca adsorplanan madde sıvı veya katı olarak yığın halde ayrılır.

*Tip III* izoterm  $P/P_0$  ekseninde dışbükeydir. Yaygın bir izoterm değildir. Adsorpsiyon kapasitesi düşük olan katılardaki adsorpsiyon izotermi Tip III izotermine uymaktadır.



*Tip IV* izoterm eğrilerinde adsorpsiyon ve desorpsiyon izotermi farklı yollar izler. Bu eğriye adsorpsiyon histeresisi denir. Bu durum dar bölgelerinden dolan gözeneklerin geniş bölgelerinden boşalmasıyla açıklanabilmektedir. İzotermi a-b parçası boyunca tek tabakalı adsorpsiyon, b-c parçası boyunca çok tabakalı adsorpsiyon, c-d parçası boyunca ise kılcal yoğunlaşma olmaktadır. Kılcal yoğunlaşma tamamlandıktan sonra gözeneklerin ağızlarındaki çukur yüzeylerde dolmakta ve e-f boyunca adsorplanan madde yığın olarak ayrılmaktadır. Genellikle mikro ve mezo gözenek içeren katıların adsorpsiyon-desorpsiyon izotermi *Tip IV* izotermine uymaktadır.

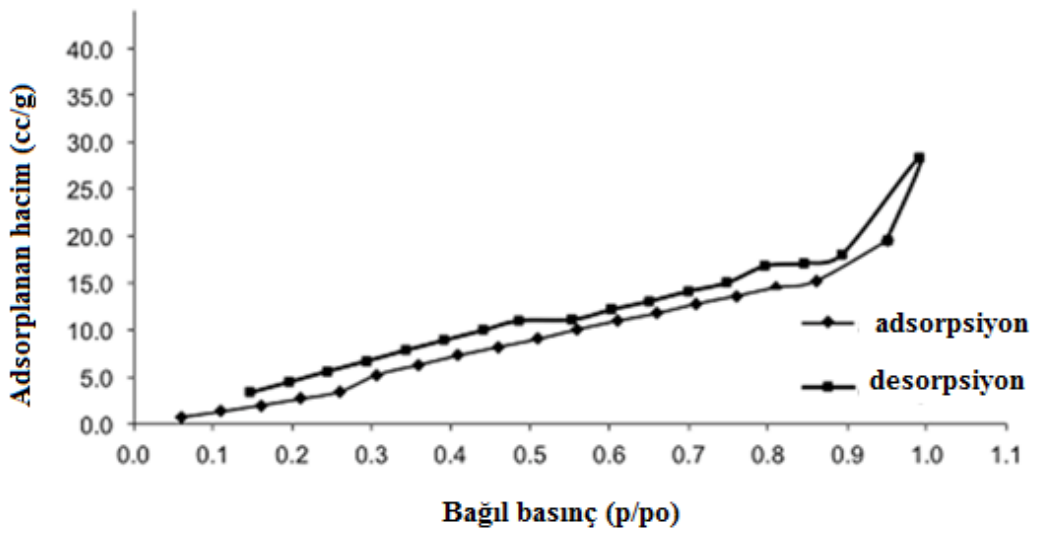
*Tip V* izoterm yaygın değildir. İzotermi a-c parçası boyunca yüzey tek tabakalı ya da çok tabakalı olarak kaplandıktan sonra c-d boyunca kılcal yoğunlaşma olmaktadır. Adsorplama gücü düşük olan mezogözenekli katılardaki adsorpsiyon izotermi bu tipe benzemektedir.

*Tip VI* izoterm basamaklıdır. Bu izoterm tipine çok az rastlanmaktadır. Basamakların belirginliği sisteme ve sıcaklığa bağlıdır. Homojen gözeneksiz yüzey üzerinde çok katmanlı adsorpsiyonun adım adım gerçekleştiğini gösterir. Mikrogözenekler yanında farklı boyutlarda mezogözenek grupları içeren katılardaki adsorpsiyon izotermi bu tipe benzemektedir.

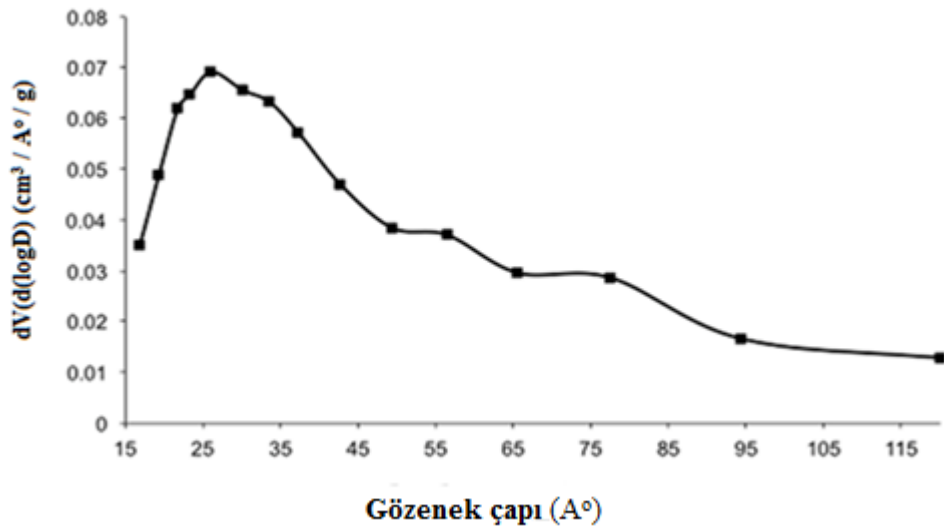
Bağıl basınç  $P/P_0 < 0,3$  olduğu durumlarda polimerlerin spesifik yüzey alanı ( $m^2/g$ ), Brunauer, Emmett ve Teller (BET) analizi ile belirlenebilmektedir (Webb ve Orr 1997, Lowell ve ark. 2004). Barrett, Joyner ve Halden (BJH) metodu ile ise spesifik gözenek hacmi ( $cm^3/g$ ), ortalama gözenek çapı ve gözenek boyutu dağılımı belirlenebilmektedir (Sing 1982). Gözenek hacmi  $V$  ile gözenek çapı ise  $D$  ile gösterilmekte ve Şekil 4.10b'de verildiği gibi  $dV/d(\log D)$  ile  $D$  arasında çizilen grafik ile gözenek boyutu dağılımı belirlenmektedir.

PHEMA-MIP kriyojelin yüzey alanı ve gözeneklilik özelliklerinin belirlenmesi için BET analizi gerçekleştirildi. Spesifik gözenek hacmi ( $cm^3/g$ ), ortalama gözenek çapı ve gözenek boyutu dağılımı BJH metodu kullanılarak araştırıldı. PHEMA-MIP kriyojelin spesifik yüzey alanı çok noktalı BET yöntemiyle  $29,16 m^2/g$  olarak belirlendi.

Şekil 4.10a'da PHEMA-MIP kriyojelin 77,40 K sıvı azot sıcaklığında elde edilmiş adsorpsiyon ve desorpsiyon izotermi verilmiştir. İzoterm, adsorpsiyon ve desorpsiyon verilerinden hesaplanan adsorplanan hacmin (cc/g) bağıl denge basıncına karşı ( $P/P_0$ ) grafiğe geçirilmesi ile hazırlandı. Şekil 4.10a'da verilen adsorplanan hacim (cc/g)/ bağıl denge basıncı ( $P/P_0$ ) grafiğinde 0,2 ve 0,9 ( $P/P_0$ ) arasındaki bükülme, mezogözenekli boyut dağılımını ve kapiler yoğunlaşmayı (Tip IV izotermi) göstermektedir. Bu sonuca göre PHEMA-MIP kriyojelin adsorpsiyon ve desorpsiyon izotermi Tip IV adsorpsiyon izotermine uymaktadır.



(a)



(b)

Şekil 4.10. PHEMA-MIP kriyojelin (a)  $N_2$  adsorpsiyon ve desorpsiyon izotermi ve (b) gözenek boyut dağılımı

Şekil 4.10b'de PHEMA-MIP kriyojele ait gözenek boyut dağılımı grafiği görülmektedir. Malzemeler gözenek çaplarına göre mikrogözenekli, mezogözenekli ve makrogözenekli olarak sınıflandırılmaktadır. Gözenek çapı 2 nm'den küçük olanlar mikrogözenekli, 2–50 nm arasında olanlar mezogözenekli ve gözenek çapı 50 nm'den büyük olanlar makrogözenekli ya da gözeneksiz olarak adlandırılmaktadır (Sing ve ark. 1985). TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartikül gömülü poli(HEMA) kriyojelin gözenek hacmi  $0,054 \text{ cm}^3/\text{g}$ , gözenek çapı ise  $2,501 \text{ nm}$  ( $25,01 \text{ \AA}$ ) olarak belirlendi. Gözenek çapı 2-50 nm aralığında bulunduğu için PHEMA-MIP kriyojel duvarları mezogözenekli bir yapıya sahiptir. TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküllerin PHEMA kriyojel duvarlarına kaplanması mezogözenek oluşumunda rol almıştır. TC moleküllerinin boyutunun  $8 \times 12 \text{ \AA}$  (Noah ve ark. 1999) olduğu bilinmektedir. Bu açıdan PHEMA-MIP yapısında oluşan mezogözenekler TC molekülleri için uygun büyüklüktedir.

#### **4.3.3. Denge şişme derecesinin belirlenmesi**

Polimerlerin morfolojik yapıları şişme davranışını doğrudan etkiler. Bir polimerik ağda su emme ve şişme oranı çapraz bağlayıcı yoğunluğunun bir fonksiyonudur. Moleküler baskılama teknolojisinde, kararlı gözenek şekillerine sahip sert bir yapıya ulaşmak için yüksek miktarlarda çapraz bağlayıcı kullanıldığından, bu sistemlerde düşük şişme oranları kaçınılmazdır. Diğer taraftan, küçük gözenek boyutlarına bağlı olarak düşük şişme oranları polimerlerin adsorpsiyon kapasitesini azaltır (Fareghi ve ark. 2017). Kriyojeller ise sulu ortamda şişebilen çapraz bağlı polimerlerdir. İçindeki sıvı ile birlikte matriks görevi gören polimer jel çözünen moleküllerin serbest difüzyonuna izin verir. Kriyojelde birbirleriyle bağlantılı geniş makrogözenekler bulunmaktadır. Bu akış kanalları, baskılanan kalıp molekülün kriyojel içerisine kolayca difüze olmasını sağlamaktadır.

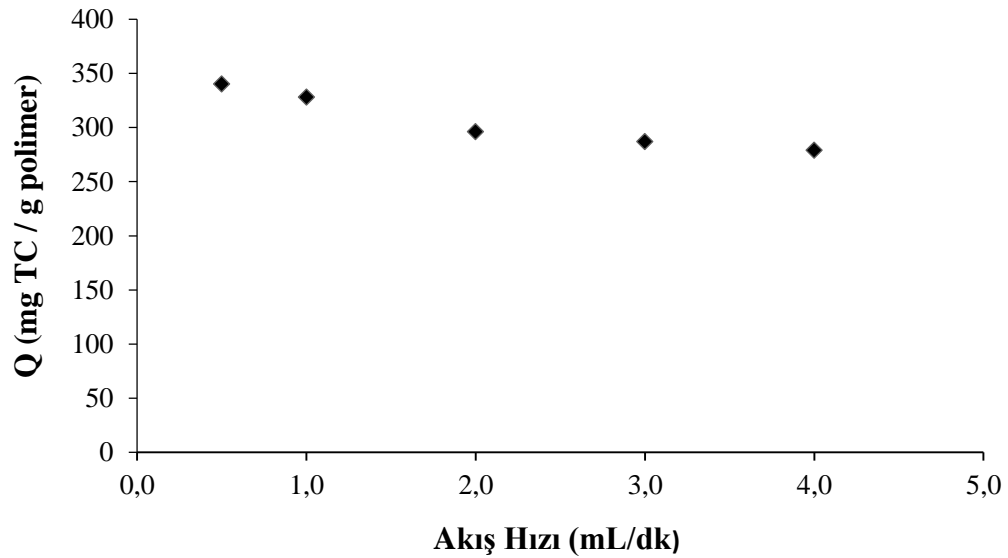
Denklem 3.1 kullanılarak PHEMA-MIP kriyojelin denge şişme derecesi  $6,04 \text{ g H}_2\text{O/g}$  kriyojel olarak hesaplandı. Hazırlanan kriyojel birbiriyle bağlantılı makrogözenekli yapısı sayesinde yüksek miktarda su tutma kapasitesine sahiptir. Bu özellik, TC moleküllerini spesifik olarak tanıyabilen MIP nanopartiküller ile yüksek su tutma kapasitesine sahip makrogözenekli kriyojel yapı birleştirildiğinde yüksek adsorpsiyon kapasitesi elde edilmesi açısından önem taşımaktadır. Çünkü bu sayede TC içeren çözelti kriyojelin gözeneklerinde daha fazla yer alarak TC baskılanmış poli(HEMA-

MAGA) nanopartikülleri ile daha fazla TC molekülünün etkileşmesine pozitif yönde katkı sağlayacaktır.

#### 4.4. TC Adsorpsiyon Çalışmaları

##### 4.4.1. TC adsorpsiyonuna akış hızının etkisi

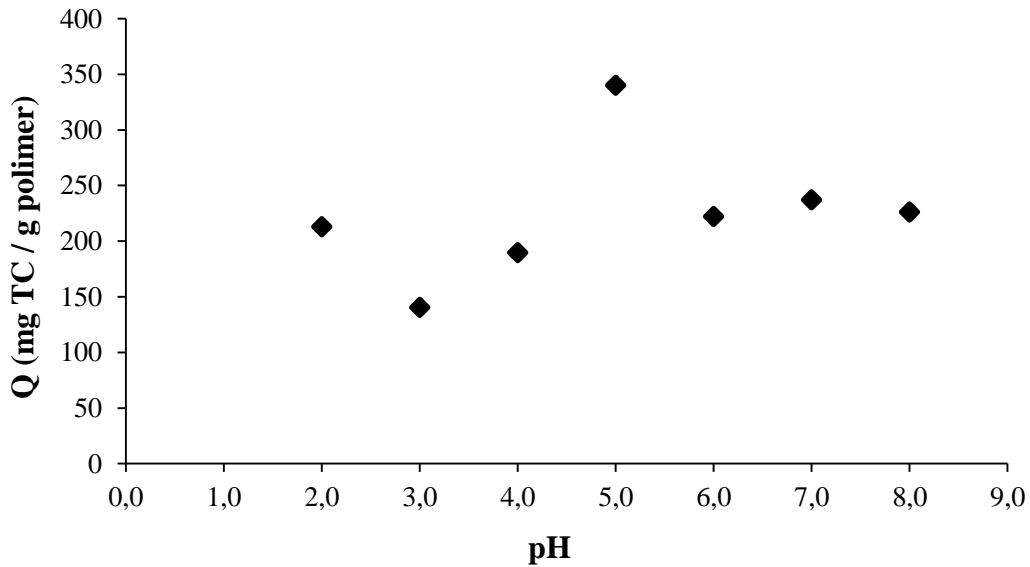
PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyonuna akış hızının etkisi 0,5-4 mL/dk aralığında incelendi. Şekil 4.11'de akış hızının PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyon kapasitesine etkisi görülmektedir. Akış hızının 0,5 mL/dk değerinden 4 mL/dk değerine artmasıyla adsorpsiyon kapasitesi 340 mg TC/g değerinden 279 mg TC/g değerine düşmektedir. Bu durum düşük akış hızında TC moleküllerinin PHEMA-MIP kriyojelin gözeneklerine daha iyi difüze olduğunu ve bu sayede TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküllerin spesifik bağlanma bölgelerine bağlandığını göstermektedir. Elde edilen sonuçlara göre optimum akış hızı 0,5 mL/dk olarak belirlendi ve bundan sonraki tüm adsorpsiyon deneyleri 0,5 mL/dk akış hızında gerçekleştirildi.



Şekil 4.11. PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyon kapasitesine akış hızının etkisi (pH 5,0, TC çözeltisinin derişimi: 35 mg/L, Sıcaklık: 25°C)

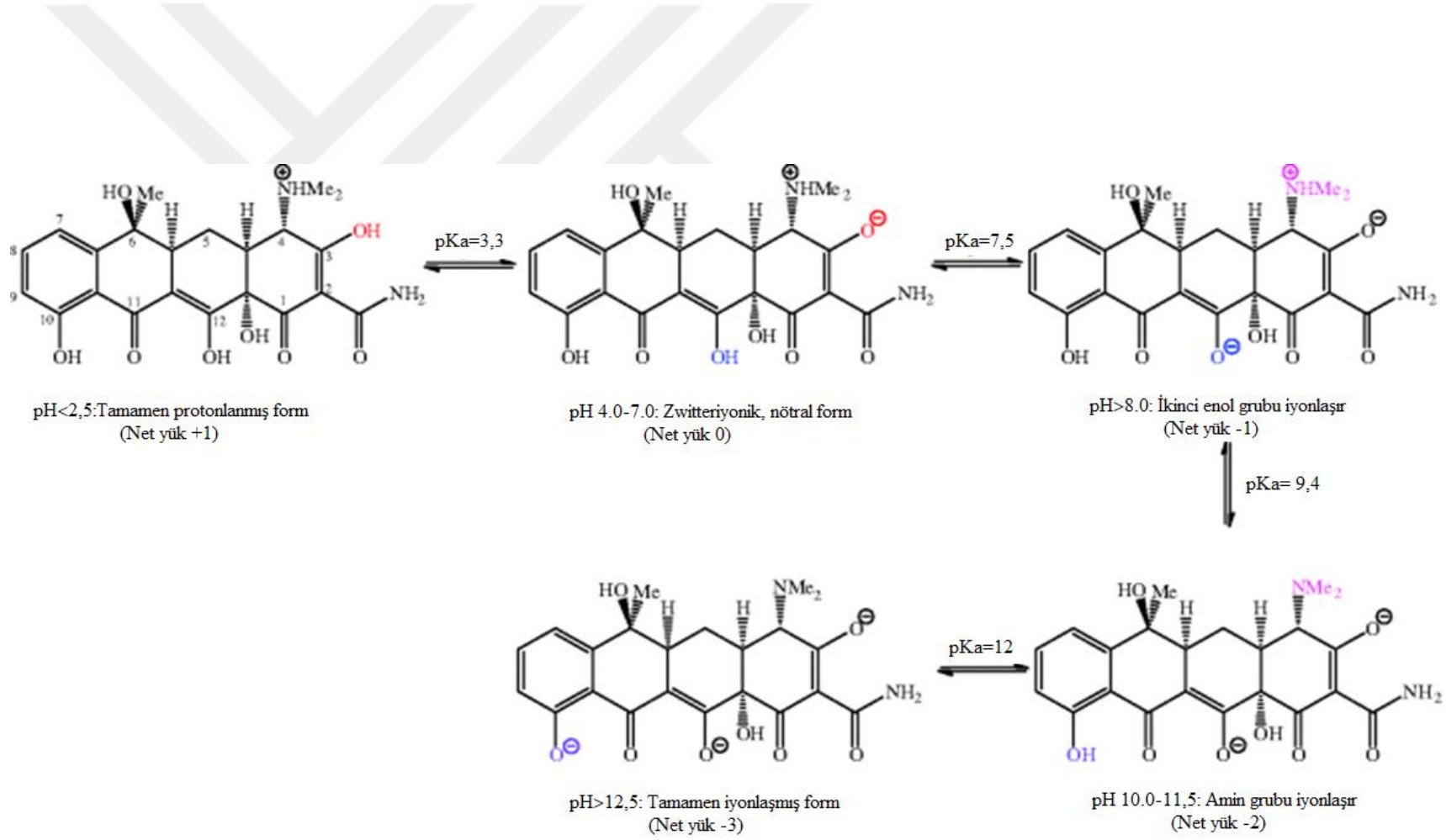
#### 4.4.2. TC adsorpsiyonuna pH etkisi

Adsorban ve adsorbatın iyonlaşabilir gruplar içerdiği sistemlerde, pH adsorpsiyon kapasitesini etkileyen en önemli parametrelerden birisidir. Bu çalışmada sentezlenen TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküllerin yapısında iyonlaşabilir bir karboksil grubuna sahip MAGA monomeri yer almaktadır. Aynı zamanda, adsorbat (analit) olarak seçilen TC molekülü ortamın pH değerine göre farklı yükler taşımaktadır (Şekil 4.13). Bu nedenle PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyon kapasitesini etkileyecek en önemli parametre olan çözelti pH değerinin adsorpsiyon kapasitesine etkisi araştırıldı. Bu amaçla, farklı pH değerlerine (pH 2,0-8,0) hazırlanan TC çözeltileri (35 mg/L) 0,5mL/dk akış hızında PHEMA-MIP kriyojel kolon ile etkileştirildi. PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyon kapasitesine pH etkisi Şekil 4.12’de verilmiştir. Görüldüğü gibi PHEMA-MIP kriyojel tarafından adsorplanan TC miktarı çözeltinin pH değeri 5,0 iken maksimum değere ulaşırken, daha yüksek ve daha düşük pH değerlerinde önemli ölçüde azalmaktadır. PHEMA-MIP kriyojelin maksimum TC adsorpsiyon kapasitesi pH 5,0 değerinde 340mg TC/g nanopartikül olarak belirlendi.



**Şekil 4.12.** PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyon kapasitesine pH etkisi (Sıcaklık: 25°C, TC derişimi: 35 mg/L, Akış hızı: 0,5 mL/dk)

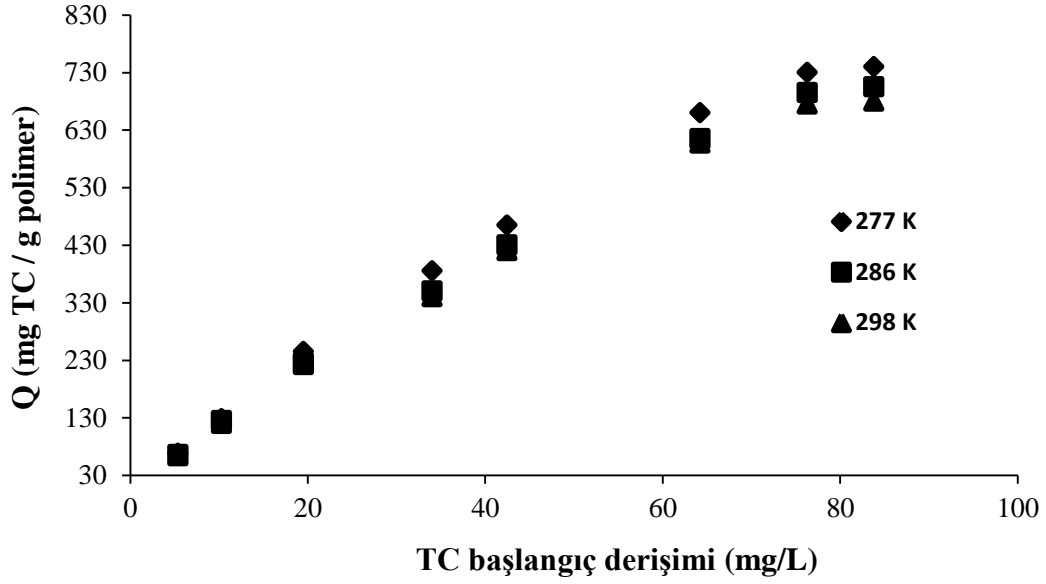
TC molekülünün pKa değerleri 3,3, 7,5, 9,4 ve 12 olan 4 adet iyonlaşabilir gruba sahip olduğu rapor edilmektedir (Anderson ve ark. 2012). Şekil 4.13'te TC molekülünün iyonlaşma dengeleri verilmiştir. Görüldüğü gibi sulu çözeltide TC molekülünün protonlanma-deprotonlanma reaksiyonları sonucu katyon türleri ( $\text{pH} < 3,3$ ), zwitter iyon türleri ( $3,3 < \text{pH} < 7,5$ ) ya da anyon türleri ( $\text{pH} > 7,5$ ) oluşmaktadır. TC molekülünün çeşitli pH değerlerinde bulunduğu başlıca formları şunlardır:  $\text{TCH}_4^+$ ,  $\text{TCH}_3^\pm$ ,  $\text{TCH}_2^-$ ,  $\text{TCH}^{2-}$  ve  $\text{pH} > 12$  olduğunda  $\text{TC}^{3-}$  (Şekil 4.13). PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyon kapasitesinin araştırıldığı pH 2,0-8,0 aralığında TC molekülü ortamın pH değerine göre  $\text{TCH}_4^+$ ,  $\text{TCH}_3^\pm$ ,  $\text{TCH}_2^-$  ve  $\text{TCH}^{2-}$  formlarında bulunmaktadır. TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküllerinin yapısında bulunan MAGA fonksiyonel monomeri de COOH grubunun pKa değerine bağlı olarak iyonlaşarak bağlanma bölgesinde negatif yükün oluşmasına neden olmaktadır. Poli(HEMA-MAGA) nanopartiküllerin izoelektrik noktası tayin edilmeye çalışılmış ancak agregasyon eğilimleri nedeniyle ölçüm yapılamamıştır. Ancak MAGA fonksiyonel monomeri bir aminoasit olan glutamik asitten sentezlenmektedir. Glutamik asidin yan zincirindeki iyonlaşabilir karboksil grubunun pKa değeri ise 4,3'tür. Bu durumda, ortamın pH değeri pKa değerinden büyük olduğunda ( $\text{pH} > 4,3$ ) poli(HEMA-MAGA) nanopartiküller negatif yük taşıyacaktır. Nötral koşullarda -4,61 mV olarak ölçülen Zeta potansiyel değeri de bu öngüyü doğrulamaktadır. Dolayısıyla, pH 5,0'te ortamda TC molekülünün  $\text{TCH}_3^\pm$  formu (zwitter iyon) baskındır ve negatif yük taşıyan MAGA monomeri kalıntısı ile elektrostatik etkileşime girmek için uygun formdadır. Ortamın pH değeri arttıkça TC molekülünün negatif yük taşıyan türleri olduğundan elektrostatik etkileşim azalmakta ve adsorpsiyon kapasitesi pH 5,0 'ten yüksek pH değerlerinde azalmaktadır. Elde edilen sonuçlar, TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküllerin bağlanma bölgeleri ile TC arasındaki etkileşimlerin elektrostatik olduğuna dair önemli kanıtlar sunmaktadır. Ayrıca, MAGA monomerinin TC molekülünün fenolik diketon grubu ve trikarbonilamid gruplarının OH grupları ile hidrojen bağı yapma olasılığı da yüksektir.



Şekil 4.13. TC molekülünün iyonlaşma dengeleri (Anderson ve ark. 2012)

#### 4.4.3. TC adsorpsiyonuna başlangıç derişiminin etkisi

PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyon kapasitesinin başlangıç TC derişimi ile değişimi üç farklı sıcaklıkta (4,0°C, 13,0°C ve 25,0°C) incelendi ve elde edilen sonuçlar Şekil 4.14'te özetlendi. Görüldüğü gibi başlangıç TC derişiminin 5mg/L'den 85 mg/L'ye artması ile adsorplanan TC miktarı, başlangıçta hızlı bir şekilde artmakta ve yaklaşık 75 mg/L TC derişiminde TC molekülünün bağlanabileceği seçici bağlanma bölgelerinin dolmasına bağlı olarak denge değerine ulaşmaktadır. PHEMA-MIP kriyojele adsorplanan TC miktarları 4,0°C'de 740 mg TC/g, 13,0°C'de 705 mg TC/g ve 25,0°C'de 680 mg TC/g polimer olarak belirlendi. PHEMA-MIP kriyojel üzerine adsorplanan TC miktarı ise artan sıcaklık ile azalmaktadır. Bu sonuç adsorpsiyon prosesinin ekzotermik olduğunu göstermektedir.

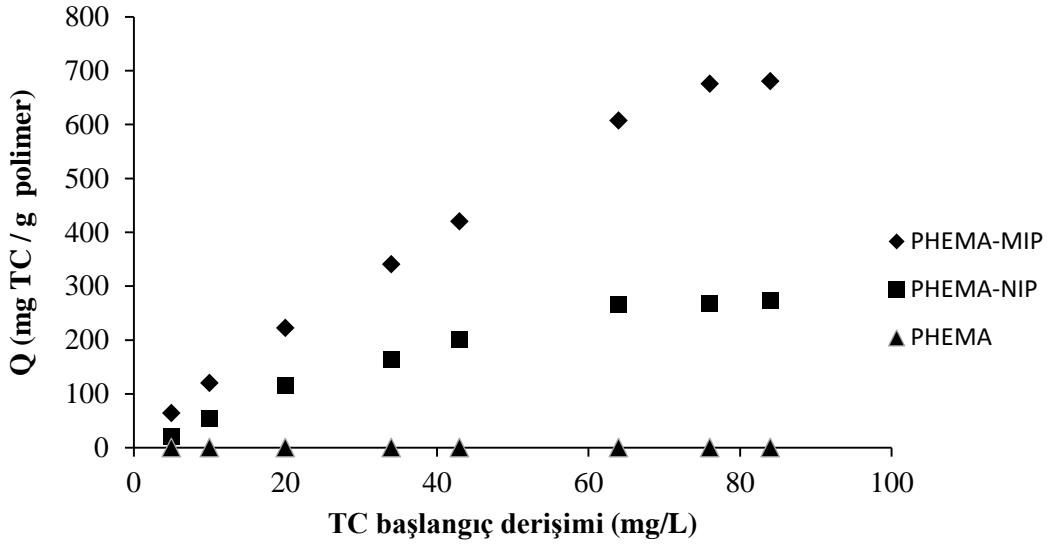


Şekil 4.14. PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyonuna derişimin etkisi (pH 5,0, Akış hızı: 0,5 mL/dk, Çözelti hacmi: 50 mL)

PHEMA, PHEMA-MIP ve PHEMA-NIP kriyojellerin TC adsorpsiyon kapasitesine başlangıç TC derişiminin etkisi Şekil 4.15'te verilmiştir. PHEMA-MIP ve PHEMA-NIP kriyojellere adsorplanan TC miktarları başlangıç derişiminin artması ile artarken, poli(HEMA-MAGA) nanopartikül gömülü olmayan PHEMA kriyojele TC adsorpsiyonu yoktur. TC başlangıç derişimi 5 mg/L değerinden 85 mg/L değerine çıkarıldığında adsorpsiyon kapasitesi PHEMA-MIP kriyojel için 64 mg TC/g değerinden 680 mg TC/g



değerine yükselirken, PHEMA-NIP kriyojel için 21 mg TC/g değerinden 273 mg TC/g değerine artmaktadır. PHEMA-MIP ve PHEMA-NIP kriyojellerin adsorpsiyon kapasiteleri arasında gözlenen fark PHEMA-MIP kriyojelde yer alan poli(HEMA-MAGA) nanopartikül yapısında moleküler baskılama işlemi ile TC molekülüne özgü bağlanma bölgelerinin başarıyla oluştuğunu kanıtlanmaktadır.



**Şekil 4.15.** PHEMA-MIP, PHEMA-NIP ve PHEMA kriyojelin TC adsorpsiyon kapasitesine başlangıç derişiminin etkisi (Sıcaklık: 25°C, pH 5,0, Akış hızı: 0,5 mL/dk, Çözelti hacmi: 50 mL)

Çizelge 4.1’de farklı adsorbanların TC adsorpsiyon kapasiteleri özetlenmiştir. Hazırlanan PHEMA-MIP kriyojel diğer adsorbanlar ile kıyaslandığında 680 mg/g (pH 5,0) TC adsorpsiyon kapasitesi ile oldukça yüksek bir adsorpsiyon kapasitesine sahiptir. Yüksek adsorpsiyon kapasitesi poli(HEMA-MAGA) nanopartiküllerin yüksek yüzey alanı ve TC molekülüne olan yüksek afinitesinden kaynaklanmaktadır. Literatürde moleküler baskılama tekniği kullanılarak TC moleküllerinin baskılandığı polimerlerin süpermakrogözenekliliğe sahip kriyojeller ile birleştirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Seçici olmayan kriyojeller ile TC adsorpsiyonunun gerçekleştirildiği sadece iki çalışma bulunmaktadır. Erşan ve ark. (2013) tarafından yapılan çalışmada kriyojelin TC adsorpsiyonunda maksimum adsorpsiyon kapasitesi 89 mg/g elde edilirken, Bağda ve ark. (2013) tarafından gerçekleştirilen çalışmada 54 mg/g adsorpsiyon kapasitesi belirlenmiştir. Adsorpsiyon kapasitesi ve akış kolaylığı

avantajları nedeniyle bu çalışmada sentezlenen PHEMA-MIP kriyojel özellikle atık sulardan tetrasiklin kalıntılarının uzaklaştırılması için uygulama potansiyeline sahiptir.

**Çizelge 4.1.** Farklı adsorbanların TC adsorpsiyon kapasiteleri

<b>Adsorban</b>	<b>Yüzey alanı (m<sup>2</sup>/g)</b>	<b>pH / Sıcaklık</b>	<b>Q (mg/g)</b>	<b>Referans</b>
Aktif karbon fiber	1153,25	2,0 / 293 K	312,5	Huang ve ark. 2013
MnFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub> / aktif karbon manyetik kompozit	553	5,0 / 298 K	214	Shao ve ark. 2012
Zeolit- hidroksiapatit- aktive hurma külü	732,27	3,0 / 303 K	186,09	Khanday ve Hameed 2018
Çok duvarlı karbon nanotüp	207	5,0 / 303 K	192,7	Alvarez-Torrellas ve ark. 2016
Ticari aktif karbon	1200	4-5 / 298 K	471,1	Rivera-Utrilla ve ark. 2013
Grafen oksit	-	3,6 / 298 K	313,5	Gao ve ark. 2012
Grafen oksit fonksiyonlu manyetik partiküller	-	-	39,1	Lin ve ark. 2013
Fe- montmorillonit montmorillonit	114,34 55,65	3,1 / 298 K	283,3-689,7 600	Wu ve ark. 2016
Zeolit Y	657,44	12,0 / 303 K	201,77	Mohammed Ali ve ark. 2018
Kitosan	0,036	6,7 / 298 K	41,35	Kang ve ark. 2010
Anataz TiO <sub>2</sub> SiO <sub>2</sub> ikili sistem	-	4,4 / 298 K	4,14	Brigante ve Schul 2011
Nano elmas	-	- / 298 K	132,00	Giammarco ve ark. 2016
TC baskılanmış manyetik MIP	39,01	- / 298 K	38,48	Xu ve ark. 2018

Tannin bazlı kriyojel	-	9,0 / 298 K	62,89	Erşan ve ark. 2013
PHEMA-MIP kriyojel	29,16	5,0 / 298 K	680	Bu alışma

### *Adsorpsiyon izotermeleri*

Organik ve inorganik bileşenlerin sulu çözeltilerden adsorpsiyon sürecinin anlaşılmasında izotermal, kinetik ve termodinamik çalışmalar büyük önem taşımaktadır. Optimum koşullar altında (çözelti pH'ı, iyonik şiddet, adsorban miktarı ve partikül boyutu, sıvı/katı oranı vb.) çeşitli sıcaklık ve adsorbat başlangıç derişimlerinde bir dizi adsorpsiyon deneyinin yapılması ile adsorpsiyon mekanizması belirlenebilmektedir. Adsorpsiyon süreci dengeye ulaştığında; çözeltideki adsorbat ve adsorban arasındaki ilişkiyi tanımlamak, aralarındaki etkileşimi karakterize etmek için elde edilen deneysel veriler yardımıyla uygun adsorpsiyon izotermi belirlenir.

Adsorpsiyon izotermeleri, sabit bir sıcaklıkta adsorban tarafından adsorbe edilen adsorbat miktarı ( $q_e$ ) ile dengeye ulaşıldıktan sonra çözeltide kalan adsorbat derişimi ( $C_e$ ) arasındaki ilişkiyi tanımlar. Adsorpsiyon denge modellerinden elde edilen parametreler; yüzey özellikleri, adsorpsiyon mekanizması ve adsorban ile adsorbat arasındaki etkileşim hakkında yararlı bilgiler sağlar (Lima ve ark. 2015). Bir adsorbatın adsorban üzerindeki adsorpsiyon dengesini tanımlayan çok sayıda izoterm modeli bulunmaktadır: (1) geri dönüşümsüz ve tek parametrelili Henry izotermi; (2) iki parametrelili Langmuir, Freundlich, Dubinin-Raduskhevich, Tempkin, Flory-Huggins ve Hill izotermi; (3) üç parametrelili Redlich-Peterson, Sips, Toth, Koble-Corrigan, Khan, Fritz-Schlunder, Vieth-Sladek, and Radke-Prausnitz izotermi ve (4) üçten fazla parametresi olan Weber-van Vliet, Fritz-Schlunder ve Baudu izotermidir. Basit, kolay yorumlanabilir ve model parametrelerinin kullanışlı olmasından dolayı literatürde sıklıkla kullanılan izoterm modelleri ise Langmuir, Freundlich, Dubinin-Raduskhevich ve Redlich-Peterson izoterm modelleridir (Kumar ve Porkodi 2006, Hamdaoui ve Naffrechoux 2007, Foo ve Hameed 2010).

### *Langmuir İzoterm Modeli*

Langmuir izoterm modeli 1918 yılında İrwing Langmuir tarafından önerilmiştir (Langmuir 1918). Langmuir izoterm modeli, adsorpsiyonun tek tabakalı ve yüzeyin homojen olduğunu kabul eder. Langmuir izotermine göre adsorbanda yer alan tüm bağlanma bölgeleri eş enerjili ve en fazla bir adet adsorbat molekülünün bağlanmasına elverişlidir. Bağlanma sonucu oluşan tabaka bir molekül kalınlığındadır. Adsorplanan moleküller homojen yüzeyi denge anına kadar doldurur. Denge anında maksimum adsorpsiyon miktarına ulaşılmış olur. Bu model moleküllerin belirli sayıda olduğunu ve her bir molekülün yalnızca tek molekül bağlayabilen bölgeye bağlandığını varsaymaktadır. Ayrıca adsorbe edilen moleküller arasında herhangi bir etkileşim ve rekabet bulunmamaktadır. Bir molekülün boş bir bölgeye bağlanma veya dolu bir bölgeden ayrılma olasılığı komşu bölgelerin dolu veya boş olmasına bağlı değildir. Langmuir izoterminin varsayımlarını şu şekilde özetleyebiliriz:

1. Adsorpsiyon tek tabakalıdır.
2. Adsorbanın bağlanma bölgeleri eşenerjilidir ve yüzey mikroskobik ölçekte mükemmel derecede homojendir.
3. Belirli bir bağlanma bölgesinde adsorplanacak olan molekülün bağlanma yeteneği komşu bağlanma bölgelerinin dolu ya da boş olmasından bağımsızdır (Atkins 1998).
4. Her bağlanma bölgesi sadece bir adsorbat molekülü tarafından doldurulur ve adsorbat molekülleri arasında etkileşim söz konusu değildir.

Langmuir izotermi (lineer olmayan) ve bu izoterm eşitliğinden türetilen lineer eşitlikler Çizelge 4.2’de özetlenmiştir.

**Çizelge 4.2.** Langmuir izoterm modeline ait lineer ve lineer olmayan eşitlikler

Eşitlik		Tür
$q_e = \frac{Q_{max}K_L C_e}{1+K_L C_e}$	Denklem (4.1)	Lineer olmayan
$\frac{C_e}{q_e} = \left(\frac{1}{Q_{max}}\right) C_e + \frac{1}{Q_{max}K_L}$	Denklem (4.2)	Lineer Tip 1 (Hanes-Wolf)

$\frac{1}{q_e} = \left(\frac{1}{Q_{max}K_L}\right)\frac{1}{C_e} + \frac{1}{Q_{max}}$	Denklem (4.3)	Lineer Tip 2 (Lineveawer-Burk)
$q_e = \left(-\frac{1}{K_L}\right)\frac{q_e}{C_e} + Q_{max}$	Denklem (4.4)	Lineer Tip 3 (Eadie-Hoffsie)
$\frac{q_e}{C_e} = -K_L q_e + Q_{max}K_L$	Denklem (4.5)	Lineer Tip 4 (Scathard)

Langmuir eşitliklerinde;  $C_e$  çözültideki denge adsorbat derişimini (mg/L);  $q_e$  denge anında adsorplanan adsorbat miktarını (mg/g);  $Q_{max}$  yüzeydeki tek tabakalı (monolayer) adsorpsiyon için maksimum adsorpsiyon kapasitesini (mg/g) ve  $K_L$  ise bağlanma bölgelerinin afinitesiyle ilgili Langmuir denge sabitini (L/mg) ifade etmektedir.

Langmuir izotermi tek tabakalı adsorpsiyonun meydana geldiği heterojen adsorpsiyon sistemlerinde ise denge durumunu net olarak açıklayamamaktadır. Bu durumda, adsorpsiyonun elverişliliğini bulmak için boyutsuz bir sabit olan  $R_L$  ayırma faktörünün hesaplanması ile sistemin açıklanması söz konusudur.  $R_L$  ayırma faktörünün 0 ile 1 arasında değerler alması elverişlilik durumunun sağlandığına işaret etmektedir. Ayırma faktörü ( $R_L$ ) Denklem 4.6 kullanılarak hesaplanmaktadır.

$$R_L = \frac{1}{1 + K_L C_o} \quad (4.6)$$

Denklem 4.6'da  $R_L$  ayırma faktörü,  $K_L$  Langmuir izoterm sabiti (L/mg) ve  $C_o$  çözültideki başlangıç adsorbat derişimidir (mg/L). Hesaplanan değere göre;  $R_L > 1$  olması adsorpsiyonun istemsiz olduğunu,  $R_L = 1$  olması lineer olduğunu,  $0 < R_L < 1$  istemli olduğunu ve  $R_L = 0$  olması ise tersinmez olduğunu göstermektedir (Weber ve Chakravort 1974). Ayırma faktörü ( $R_L$ ) değerleri ve izoterm tipleri Çizelge 4.3'te verilmiştir.

**Çizelge 4.3.** Ayırma faktörü ( $R_L$ ) değerleri ve izoterm tipleri

$R_L$ Değerleri	İzoterm Tipi
$R_L > 1$	İstemsiz
$R_L = 1$	Doğrusal
$0 < R_L < 1$	İstemli
$R_L = 0$	Geri dönüşümsüz

*Freundlich İzoterm Modeli*

Freundlich izoterm modeli heterojen yüzeylerin denge verilerini ve adsorpsiyon özelliklerini tanımlamak için Freundlich tarafından önerilmiştir (Freundlich 1906). Bu izoterm modeli adsorpsiyonun heterojen yüzeylerde fiziksel ve tersinir olarak gerçekleştiğini varsaymaktadır. Çok tabakalı adsorpsiyon için kullanılabilen bu izoterm

modeline göre heterojen yüzey üzerinde adsorpsiyon ısı ve ilgisi (afinitesi) eşit dağılmamaktadır.

Freundlich izoterm modeli üstel bir denklemdir ve adsorbat derişimini arttıkça, adsorban yüzeyindeki adsorbat derişiminin arttığını varsayar. Benzer şekilde model, adsorpsiyonun tek bir katman yerine çoklu katmanlar yoluyla meydana gelebileceğini kabul eder. Freundlich izoterm modeli heterojen sistemlerde geniş bir uygulamaya sahiptir. Freundlich izotermi Denklem 4.7’de verilmiştir.

$$q_e = K_F C_e^{1/n} \quad (4.7)$$

Denklem 4.7’de  $K_F$  Freundlich denge sabitini  $(\text{mg/g})(\text{L/mg})^{1/n}$ ,  $C_e$  çözültideki denge adsorbat derişimini  $(\text{mg/L})$ ,  $q_e$  denge anında adsorplanan adsorbat miktarını  $(\text{mg/g})$  ve  $n$  Freundlich sabitini (birimsiz) ifade etmektedir.

$$\ln q_e = \ln K_F + \frac{1}{n} \ln C_e \quad (4.8)$$

$n$  ( $0 < n < 10$ ) Freundlich yoğunluk parametresi (birimsiz); yüzey heterojenitesini ya da adsorpsiyon itici kuvvetinin büyüklüğünü gösterir. Bu eşitlikte  $K_F$  ve  $n$  sabitleri sıcaklığa, adsorbana ve adsorplanan maddeye bağlıdır.

Adsorpsiyon prosesinin aydınlatılmasında genellikle izoterm modellerine ait lineer olmayan eşitlikler lineerleştirilmiş forma dönüştürülerek kullanılmaktadır. Örneğin Langmuir izoterm modeline ait 4 farklı lineer eşitlik türetilmiştir (Çizelge 4.2). Ancak lineerleştirmenin yanlış kullanımı adsorpsiyon çalışmalarında verilerin analizinde karşılaşılan en yaygın hatadır. Buna rağmen günümüzde veri analizinde lineerleştirilmiş eşitliklerin kullanımı artmaktadır. Çünkü genellikle veri analizinde en basit araçların kullanılması tercih edilmektedir. Lineer eşitliklerin kullanılmasındaki diğer bir sebep, bir doğru oluşturmak için daha az sayıda deneysel nokta belirlemeye ihtiyaç duyulması (lineer olmayan eşitliklerdeki en büyük problem bir eğrinin oluşturulması için daha fazla deneysel noktaya ihtiyaç duyulmasıdır) ya da alternatif olarak korelasyon katsayısı ( $R^2$ ) değerini arttırmak için bazı noktaların atılmasıdır. Ancak  $R^2$  değerinin arttırılması için

bazı verilerin atılması denge izoterm modellerinin parametre değerlerinde değişime neden olmaktadır. İzoterm modellere ait parametrelerin hatalı olması ise termodinamik parametrelerin ( $\Delta G^o$ ,  $\Delta H^o$  ve  $\Delta S^o$ ) yanlış hesaplanmasına neden olmaktadır (El-Khaiary ve Malash 2011).

Orjinalinde lineer olmayan bir eşitliğin çeşitli dönüşümler ile lineerleştirilmesinden kaynaklanan matematiksel problemler de söz konusudur. Dönüşüm hata yapısının değişmesine, bağımsız değişkenlere bazı hatalar eklenmesine ve her veride hatanın etkisinin değişmesine neden olmaktadır. Dolayısıyla izoterm modellerinin uygun bulunması durumunda lineer ve lineer olmayan eşitlikler ile hesaplanan parametreler arasında farklılıklar olmaktadır. Lineer denklemler için elde edilen  $R^2$  değerleri de dönüşümden etkilenmektedir. Langmuir Tip 1 eşitliği için  $C_e$  ve  $C_e/q_e$  bağımsız olmadıkları için  $C_e$  ve  $C_e/q_e$  arasındaki korelasyon gerçekte olduğundan daha yüksek hesaplanmakta bu eşitlik aslında Langmuir modeline uymayan veriler için iyi bir uyum elde edilmesine sebep olabilmektedir. Langmuir Tip 2 denklemi ile dönüşüm ise verilerin orjine yakın bölgede kümelenmesine sebep olmaktadır. Düşük  $q_e$  değerlerinde değişim çok hassas hale gelmektedir. Langmuir Tip 3 dönüşümünde ise  $q_e/C_e$  ve  $q_e$  bağımsız değildir. Bu nedenle  $q_e/C_e$  ve  $q_e$  arasındaki  $R^2$  değerleri olması gerekenden düşük bulunabilmektedir. Bu durum, gerçekte Langmuir izotermine uygun olan veriler için düşük bir uyum elde edilmesine sebep olabilmektedir. Langmuir Tip 4 eşitliğinde de Tip 3 eşitliği ile aynı problemler söz konusudur (Bolster ve Hornberger 2007).

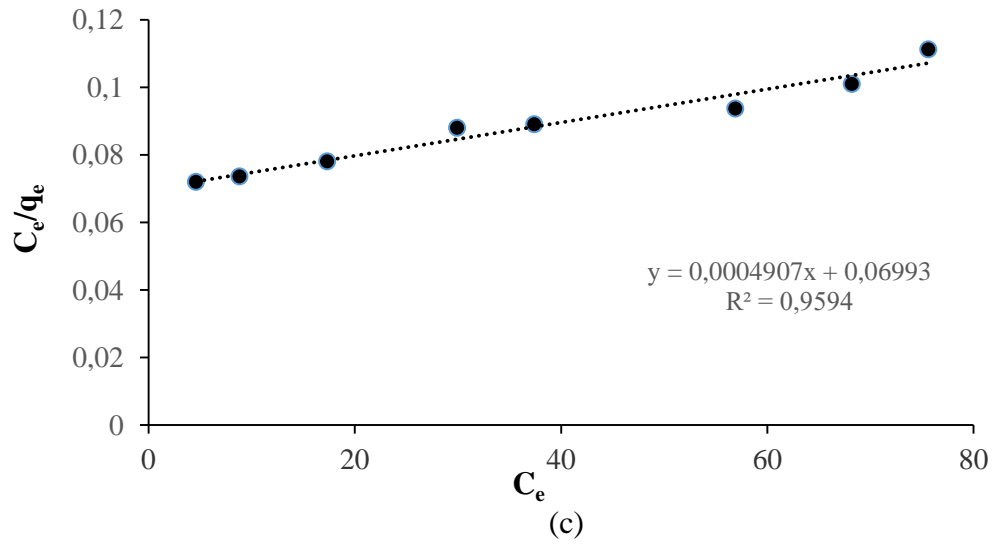
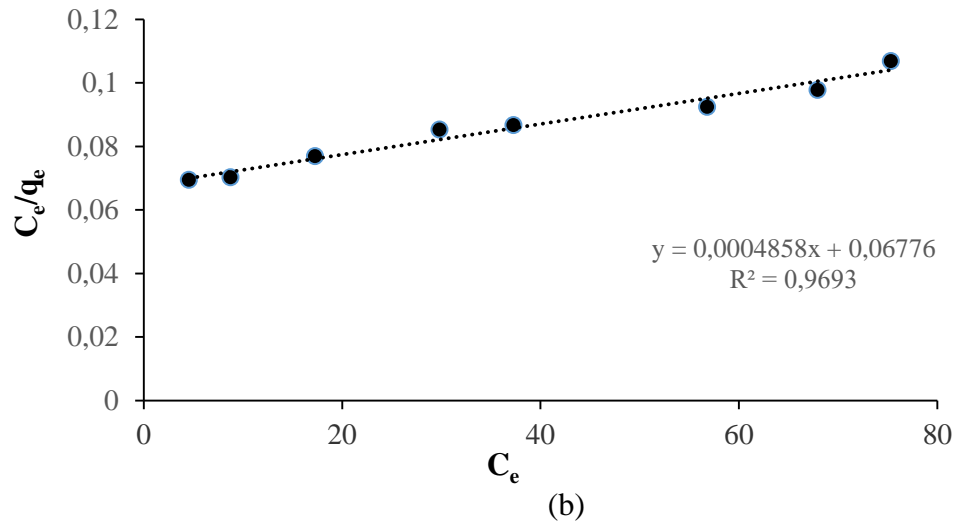
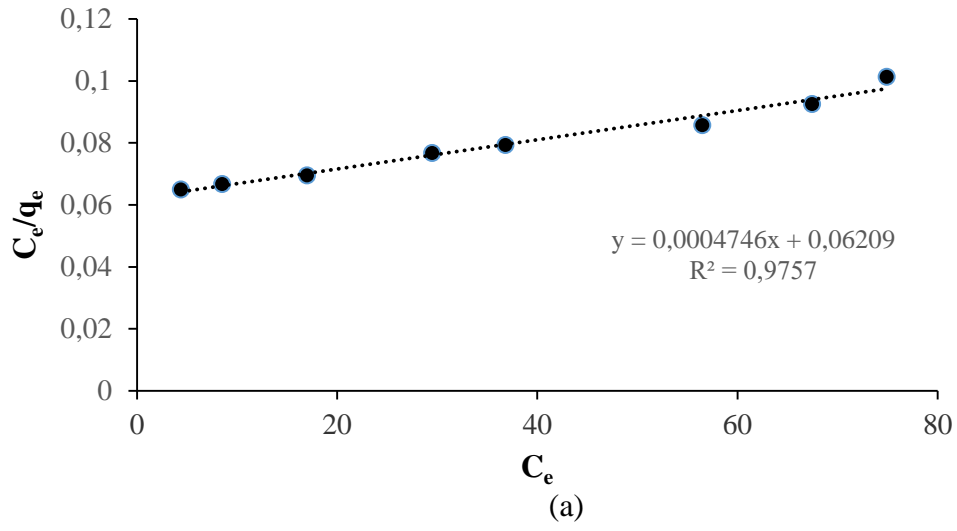
Bu çalışmada, PHEMA-MIP ile TC etkileşiminin aydınlatılması için elde edilen adsorpsiyon verilerinin Langmuir ve Freundlich izoterm modellerine uygunluğu araştırıldı. Langmuir ve Freundlich izoterm modellerinin uygunluğunun araştırılması için izoterm modellerine ait hem lineer hem de lineer olmayan eşitlikler kullanıldı. PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyonuna ilişkin üç farklı sıcaklıkta (277 K, 283 K ve 298 K) elde edilen adsorpsiyon verilerinin lineer olmayan eşitliklere uygunluğunun araştırılmasında MATLAB 2018 programı Curve Fitting Tool opsiyonu; lineer eşitliklerin uygunluğunun belirlenmesi için ise Microsoft Excell 2010 programı kullanıldı. TC adsorpsiyon verilerinin uygunluğunun araştırıldığı Langmuir ve Freundlich izoterm eşitlikleri (lineer ve lineer olmayan) ve hesaplanan parametreler Çizelge 4.4'te özetlenmiştir.



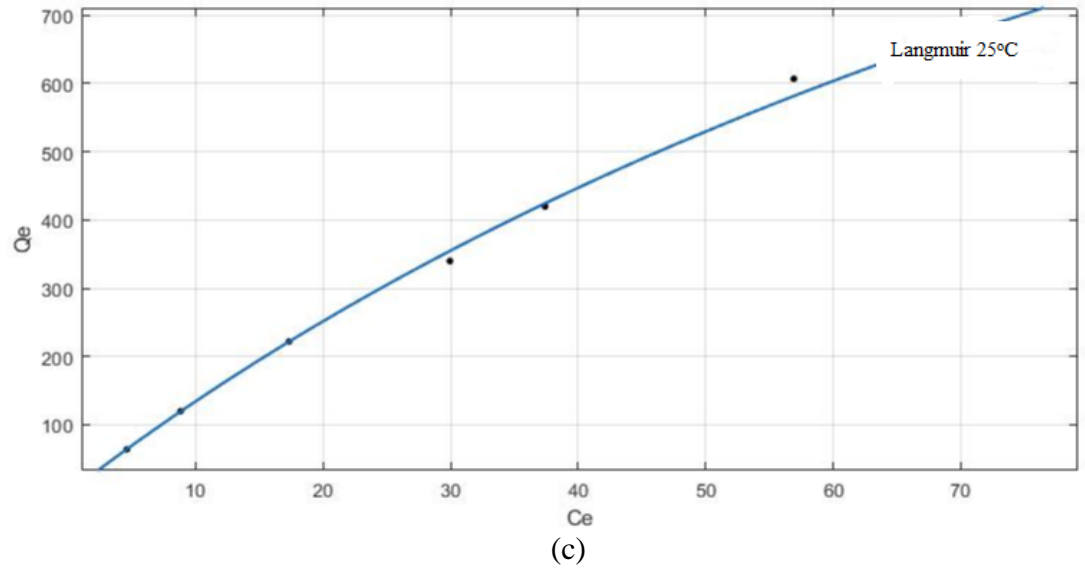
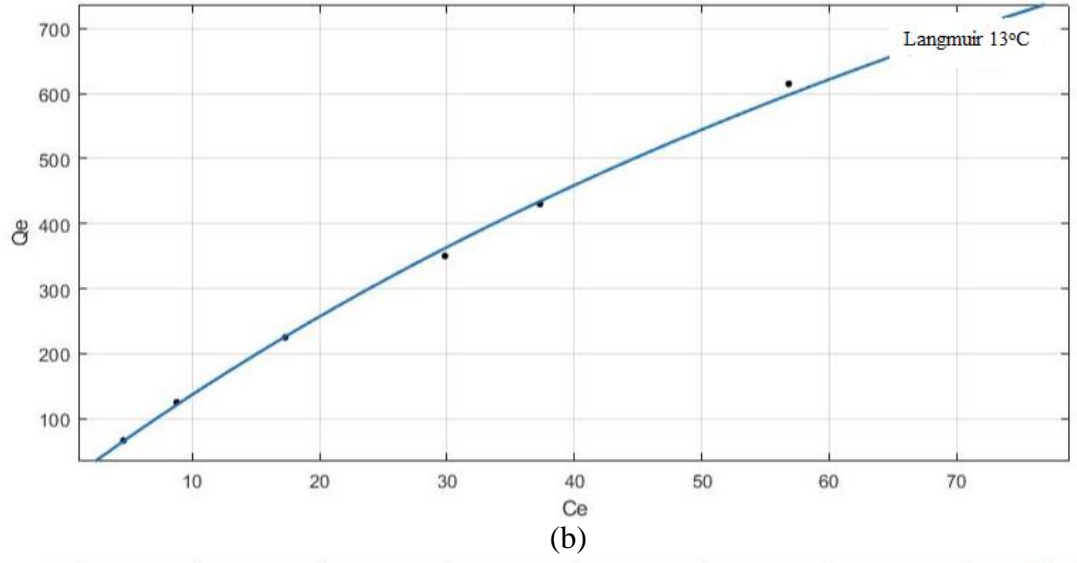
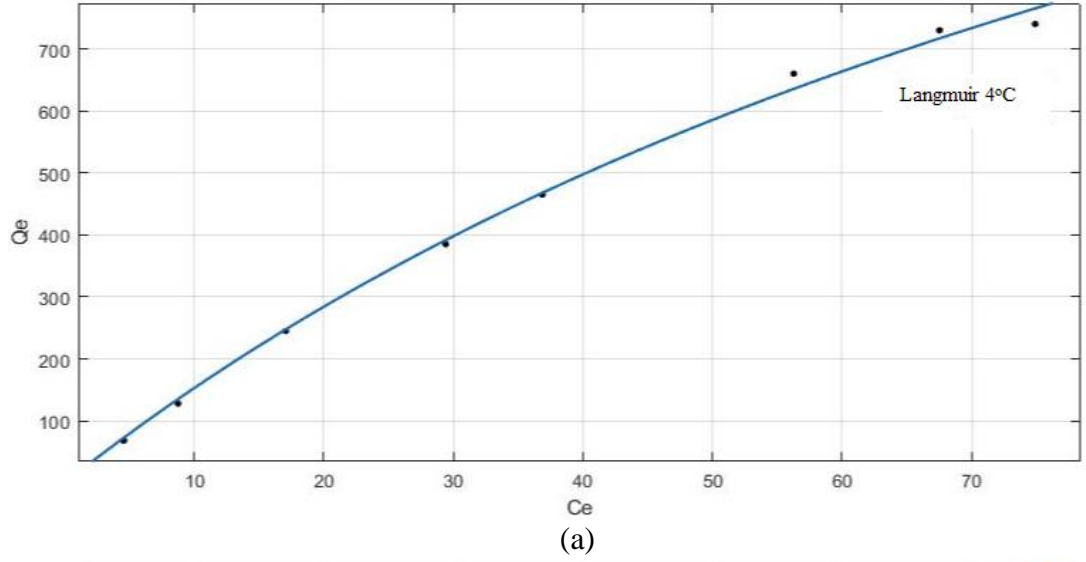
**Çizelge 4.4.** Çalışmada kullanılan lineer ve lineer olmayan Langmuir ve Freundlich izoterm eşitlikleri

İzoterm modeli	Lineer olmayan eşitlik	Lineer eşitlik	Hesaplanan parametreler
Langmuir	$q_e = \frac{Q_{max}K_L C_e}{1 + K_L C_e}$	$\frac{C_e}{q_e} = \left(\frac{1}{Q_{max}}\right) C_e + \frac{1}{Q_{max}K_L}$	$Q_{max}$ $K_L$
Freundlich	$q_e = K_F C_e^{1/n}$	$\log q_e = \log K_f + \frac{1}{n} \log C_e$	$K_F$ $1/n$

Langmuir izoterm modeli (lineer ve lineer olmayan eşitlikler) için üç farklı sıcaklıkta elde edilen grafikler sırasıyla Şekil 4.16 ve Şekil 4.17’de görülmektedir.

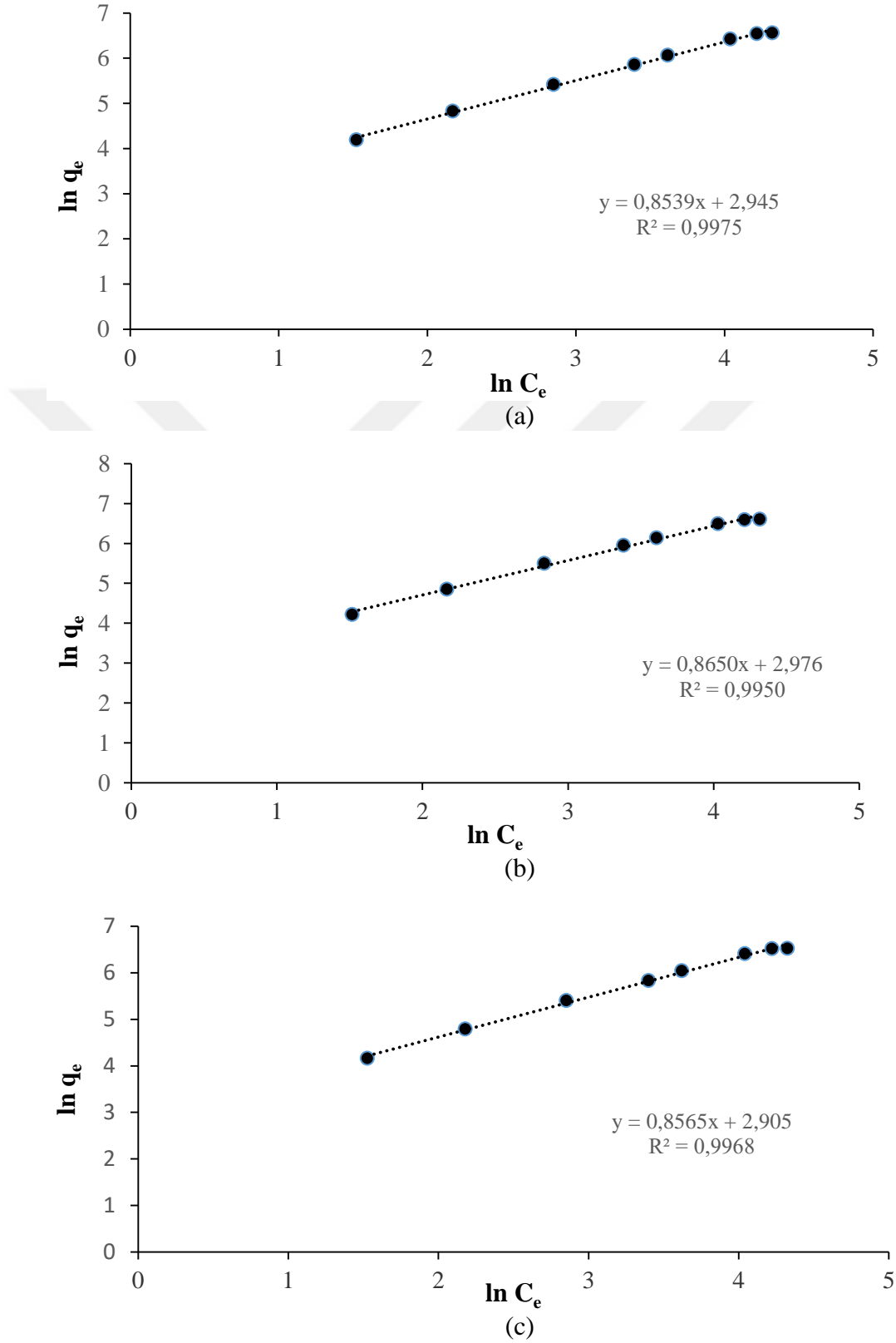


**Şekil 4.16.** PHEMA-MIP kriyojele TC adsorpsiyonuna ait Langmuir adsorpsiyon izotermeleri (Lineer eşitlik): (a) 4°C (b) 13°C ve (c) 25°C adsorpsiyon verilerine aittir.

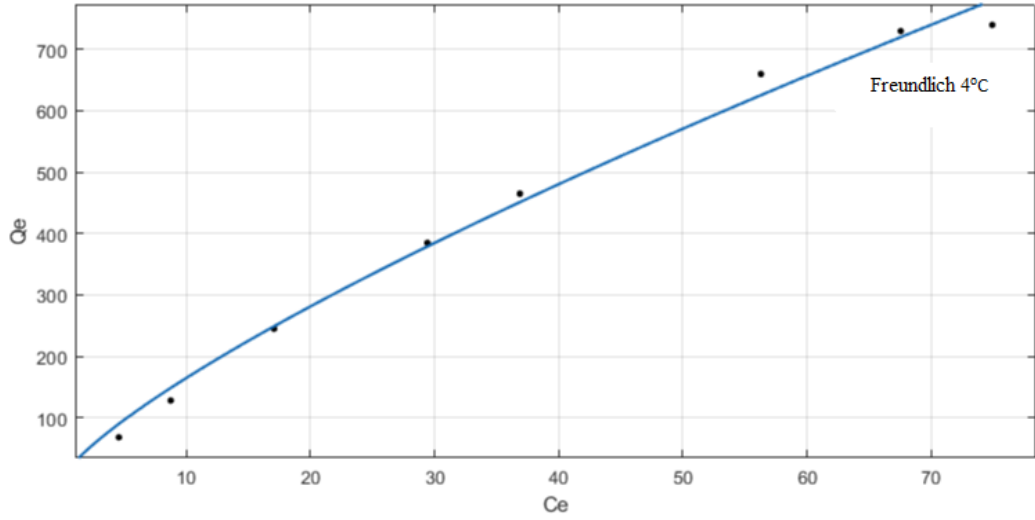


**Şekil 4.17.** PHEMA-MIP kriyojele TC adsorpsiyonuna ait Langmuir adsorpsiyon izotermleri (Lineer olmayan): (a) 4°C (b) 13°C ve (c) 25°C adsorpsiyon verilerine aittir.

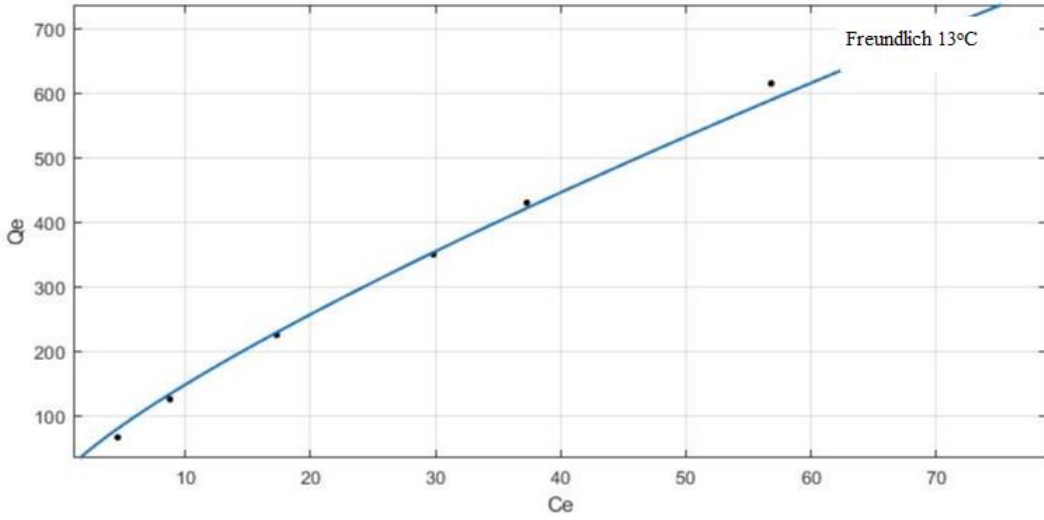
Şekil 4.18 ve Şekil 4.19’da Freundlich izoterm modelinin lineer ve lineer olmayan eşitlikleri ile üç farklı sıcaklıkta hazırlanan izoterm grafikleri görülmektedir.



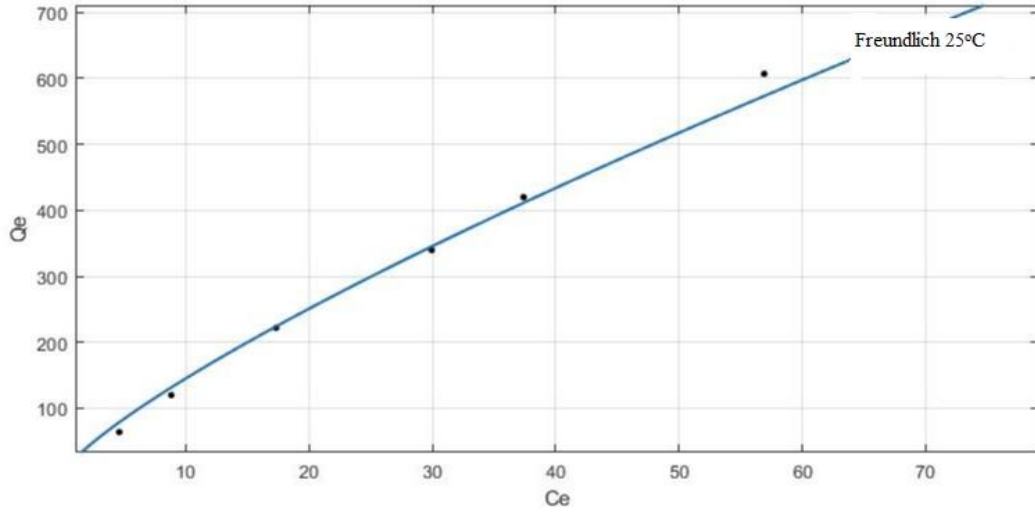
Şekil 4.18. PHEMA-MIP kriyojele TC adsorpsiyonuna ait Freundlich adsorpsiyon izotermi (Lineer eşitlik): (a) 4°C (b) 13°C ve (c) 25°C adsorpsiyon verilerine aittir.



(a)



(b)



(c)

Şekil 4.19. PHEMA-MIP kriyojele TC adsorpsiyonuna ait Freundlich adsorpsiyon izotermleri (Lineer olmayan): (a) 4°C (b) 13°C ve (c) 25°C adsorpsiyon verilerine aittir.

Langmuir ve Freundlich izoterm modelleri için hesaplanan parametreler Çizelge 4.5'te özetlenmiştir.

**Çizelge 4.5.** PHEMA-MIP kriyojele TC adsorpsiyonuna ilişkin Langmuir ve Freundlich izoterm parametreleri

Langmuir izoterm modeli (Lineer)			
<b>Sıcaklık (K)</b>	<b>277</b>	<b>286</b>	<b>298</b>
<b>Q<sub>deneyssel</sub> (mg/g)</b>	385,2	350,1	340,4
<b>Q<sub>L</sub> (mg/g)</b>	2128	2083	2041
<b>K<sub>L</sub>x10<sup>3</sup> (L/mg)</b>	7,570	7,084	7,007
<b>R<sup>2</sup></b>	0,9757	0,9693	0,9594
<b>R<sup>2</sup><sub>adj</sub></b>	0,9954	0,9961	0,9941
<b>R<sub>L</sub> aralığı</b>	0,6381-0,9676	0,6520-0,9686	0,6536-0,9687
<b>X<sup>2</sup></b>	2,1963	2,1846	3,0617
<b>SD</b>	16,48	14,36	17,32
Langmuir izoterm modeli (Lineer olmayan)			
<b>Sıcaklık (K)</b>	<b>277</b>	<b>286</b>	<b>298</b>
<b>Q<sub>deneyssel</sub> (mg/g)</b>	385,2	350,1	340,4
<b>Q<sub>max</sub> (mg/g)</b>	1995,9	2142,0	2008,9
<b>K<sub>L</sub> x 10<sup>3</sup> (L/mg)</b>	8,297	6,816	7,158
<b>R<sup>2</sup></b>	0,9969	0,9973	0,9958
<b>R<sup>2</sup><sub>adj</sub></b>	0,9964	0,9968	0,9950
<b>R<sub>L</sub> aralığı</b>	0,5898-0,9573	0,6364-0,9646	0,6251-0,9629
<b>X<sup>2</sup></b>	2,8391	2,1449	3,0879
<b>SD</b>	16,01	14,29	17,29
Freundlich izoterm modeli (Lineer)			
<b>Sıcaklık (K)</b>	<b>277</b>	<b>286</b>	<b>298</b>
<b>K<sub>F</sub>(mg/g)(L/mg)<sup>1/n</sup></b>	19,62	19,03	18,28
<b>n</b>	1,156	1,172	1,167
<b>R<sup>2</sup></b>	0,9950	0,9975	0,9968
<b>R<sup>2</sup><sub>adj</sub></b>	0,9657	0,9386	0,9841
<b>X<sup>2</sup></b>	12,57	5,56	7,93
<b>SD</b>	45,12	57,17	28,31
Freundlich izoterm modeli (Lineer olmayan)			
<b>Sıcaklık (K)</b>	<b>277</b>	<b>286</b>	<b>298</b>
<b>K<sub>F</sub>(mg/g)(L/mg)<sup>1/n</sup></b>	27,85	23,66	23,54
<b>n</b>	1,295	1,256	1,266
<b>R<sup>2</sup></b>	0,9919	0,9948	0,9924
<b>R<sup>2</sup><sub>adj</sub></b>	0,9906	0,9940	0,9912
<b>X<sup>2</sup></b>	12,8248	6,0231	8,3426
<b>SD</b>	25,93	19,64	23,11

İzoterm ya da kinetik modellerin adsorpsiyon verilerine uygunluğunun belirlenmesinde genellikle  $R^2$  değerleri dikkate alınmaktadır. Ancak sadece  $R^2$  değerini dikkate alarak karar vermek özellikle lineer denklemlerin kullanılması durumunda hata yapılmasına neden olmaktadır. Çünkü lineerleştirme tüm  $q_e$  değerlerinin varyansının veri aralığının tümünde eşit olduğu kabulüne dayanmaktadır. Ancak tüm  $q_e$  değerlerinin varyansı eşit değilse; bu durumda tahminlerin üzerinde bir uyum ve  $R^2$  değerlerinin yanlış hesaplanması söz konusudur. Bu nedenle yüksek  $R^2$  her zaman deneysel verilerin en iyi şekilde uyduğu anlamına gelmemektedir. Aynı şekilde iki parametrelili modeller ile üç parametrelili modelleri  $R^2$  değerlerine bakarak kıyaslamak mümkün değildir. Çünkü daha fazla parametreye sahip modeller 1'e daha yakın  $R^2$  değerlerine sahip olmaktadır. Bu durumda  $R^2_{adj}$  kullanmak daha doğrudur (Lima ve ark. 2015).  $R^2_{adj}$  Denklem 4.9 kullanılarak hesaplanmaktadır.

$$R^2_{adj} = 1 - (1 - R^2) \left( \frac{n_p - 1}{n_p - p - 1} \right) \quad (4.9)$$

Denklem 4.9'da  $n_p$ ; gerçekleştirilen deney sayısı ve  $p$ ; modeldeki parametre sayısıdır. Bu istatistiksel parametre daha fazla parametre içeren modelleri değerlendirmek için kullanılır. Amaç ise en iyi uyumun çok sayıda parametrenin varlığından mı yoksa matematiksel eşitliğin sistemin realitesine yakın olmasından mı kaynaklandığını anlamaktır.  $R^2_{adj}$  bu nedenle verilen bir kinetik ya da adsorpsiyon modelin değerlendirilmesi için oldukça iyi bir parametredir.

En uygun olan izoterm modelinin belirlenmesinde  $R^2$  ve  $R^2_{adj}$  değerleri yanında  $SD$  (standart sapma) ve  $X^2$  (ki-kare) değerleri kullanılmaktadır.  $SD$  değeri Denklem 4.10 ile ve  $X^2$  değeri Denklem 4.11 ile hesaplanmaktadır.

$$SD = \sqrt{\left( \frac{1}{n_p - p} \right) \sum_i^n (q_e - q_{eiso})^2} \quad (4.10)$$

$$X^2 = \sum \frac{(q_e - q_{eiso})^2}{q_{eiso}} \quad (4.11)$$

Denklem 4.10 ve Denklem 4.11’de  $n_p$ ; gerçekleştirilen deney sayısı ve  $p$ ; modeldeki parametre sayısı,  $q_e$  (mg/g); deneysel olarak belirlenen adsorpsiyon miktarı,  $q_{e_{iso}}$  (mg/g) ise model ile hesaplanan adsorpsiyon miktarıdır.  $q_e$  ve  $q_{e_{iso}}$  birbirine yakın değerlerde ise  $X^2$  değeri oldukça küçük olur ve 0’a yaklaşır. Yüksek  $X^2$  değerleri ise deneysel değerler ve model arasındaki uyumsuzluğu göstermektedir. En uyumlu model en düşük  $X^2$  ve  $SD$  değerine ve  $R^2_{adj}$  değeri 1’e yakın olan modeldir (Adebayo ve ark. 2014).

PHEMA-MIP kriyojele TC adsorpsiyonunda Langmuir izotermine ait parametreler incelendiğinde (Çizelge 4.5), lineer ve lineer olmayan eşitlikler için adsorpsiyon verilerinin yüksek  $R^2_{adj}$  değerlerine sahip olduğu görülmektedir. Lineer eşitlik için üç farklı sıcaklıkta  $R^2_{adj}$  değeri 0,9941-0,9961 aralığında iken lineer olmayan eşitlik için 0,9950-0,9968 aralığındadır.  $X^2$  değerleri lineer ve lineer olmayan eşitlikler için oldukça yakın değerdedir.  $SD$  değerleri açısından değerlendirildiğinde ise lineer eşitlik için elde edilen  $SD$  değerlerinin lineer olmayan eşitlikten daha büyük olduğu görülmektedir. Bu nedenle; adsorpsiyon verilerinin Langmuir izoterm modeline uygun olduğuna karar verilmesi durumunda, lineer olmayan Langmuir izoterm eşitliği ile hesaplanan  $K_L$  değerlerinin termodinamik parametrelerin hesaplanmasında kullanılması uygun olacaktır.

Lineer ve lineer olmayan Freundlich izoterm eşitlikleri ile elde edilen parametreler incelendiğinde ise (Çizelge 4.5), lineer eşitlik ile elde edilen  $R^2_{adj}$  değerlerinin (0,9386-0,9841), lineer olmayan eşitlikler ile hesaplanan  $R^2_{adj}$  değerlerinden (0,9906-0,9940) çok daha küçük olduğu görülmektedir. Ayrıca lineer olmayan eşitlik için elde edilen  $SD$  değerleri daha küçüktür.  $X^2$  değerleri ise lineer ve lineer olmayan eşitlikler için oldukça yakın değerdedir. Bu sonuçlara göre, Freundlich izoterm modelinin adsorpsiyon verilerine uygun olması durumunda lineer olmayan eşitlikler ile elde edilen  $K_F$  değerinin termodinamik analizlerde kullanılması daha doğru sonuçların elde edilmesini sağlayacaktır.

Lineer olmayan Langmuir ve lineer olmayan Freundlich izoterm parametreleri  $R^2_{adj}$ ,  $SD$  ve  $X^2$  değerlerine bakılarak değerlendirildiğinde (Çizelge 4.5), Langmuir izoterm modelinin daha yüksek  $R^2_{adj}$  ve daha düşük  $SD$  ve  $X^2$  değerlerine sahip olduğu



görülmektedir. Bu durumda PHEMA-MIP kriyojele TC adsorpsiyonunun Langmuir izoterm modeline uyduğu söylenebilir. Ancak izoterm eşitliği kullanılarak hesaplanan  $Q_{max}$  (mg/g) ve  $K_L$  (L/mg) değerlerinin artan sıcaklık ile azalması adsorpsiyonun ekzotermik olduğunun bir göstergesidir. Bu olgu fiziksel adsorpsiyonun tipik karakteristiklerinden biridir (Tran ve ark. 2016). PHEMA-MIP kriyojele TC adsorpsiyonu ekzotermiktir (Şekil 4.14). Ancak, lineer olmayan Langmuir eşitliği ile elde edilen  $Q_{max}$  (mg/g) ve  $K_L$  (L/mg) değerleri incelendiğinde (Çizelge 4.5), elde edilen değerlerin sıcaklık artışı ile uyumlu olmadığı görülmektedir ( $Q_{max}$ ; 277 K: 1995,9 mg/g; 286 K: 2142 mg/g; 298 K: 2008,9 mg/g ve  $K_L$ ; 277 K:  $8,297 \times 10^3$  L/mg; 286 K:  $6,816 \times 10^3$  L/mg; 298 K:  $7,158 \times 10^3$  L/mg). Bu nedenle, elde edilen  $K_L$  değerleri termodinamik parametrelerin hesaplanmasında kullanılmadan ve adsorpsiyonun ekzotermik doğasını doğrulayacak sonuçlara ulaşmadan PHEMA-MIP kriyojele TC adsorpsiyonun Langmuir izoterm modeline uygun olduğunu söylemek doğru değildir. Ayrıca lineer olmayan Freundlich izoterm modeli ile elde edilen  $R^2_{adj}$  değerleri de çalışılan üç sıcaklıkta 0,9906 değerinden büyüktür (Çizelge 4.5). Bu nedenle, adsorpsiyon verilerinin hangi izoterm modeli (Langmuir ve Freundlich) ile daha uyumlu olduğuna modellerden elde edilen parametrelerin ( $K_L$  ve  $K_F$ ) kullanılması ile hesaplanan termodinamik parametrelerin değerlendirilmesinden sonra karar verilmesi daha uygun olacaktır.

#### *Dubinin-Radushkevich İzoterm Modeli*

Adsorpsiyon çalışmasında adsorpsiyon mekanizmasının aydınlatılması önemlidir. Fiziksel adsorpsiyon van der Waals kuvvetleri gibi göreceli olarak zayıf etkileşimlerden kaynaklanırken, kimyasal adsorpsiyon (adsorbat ve adsorban arasındaki elektron transferinin olduğu) daha kuvvetli etkileşimlerden kaynaklanmaktadır. Langmuir ve Freundlich izoterm modellerinin yanında Dubinin-Radushkevich (D-R) izoterm modeli adsorpsiyon serbest enerjisinin tahmini için kullanılmaktadır. D-R izotermi karakteristik sorpsiyon eğrisinin adsorbanın gözenekli yüzeyine bağlı olduğu sistemler için kullanılmaktadır ve izoterm Denklem (4.12) ile ifade edilmektedir (Dubinin ve Radushkevich 1947).

$$\ln Q_e = \ln Q_{D-R} - K_{D-R} \varepsilon^2 \quad (4.12)$$

Denklem 4.12’de belirtilen  $Q_e$ ; g adsorban başına adsorplanan mg adsorbat miktarını (mg/g),  $Q_{D-R}$ ; maksimum adsorpsiyon kapasitesini (mg/g),  $K_{D-R}$ ; D-R sabitini ( $\text{mol}^2/\text{J}^2$ ) ve  $\varepsilon$  ise Polanyi potansiyelini (J/mol) ifade etmektedir.

Polanyi potansiyeli Denklem 4.13 kullanılarak hesaplanmaktadır.

$$\varepsilon = RT \ln\left(1 + \frac{1}{C_e}\right) \quad (4.13)$$

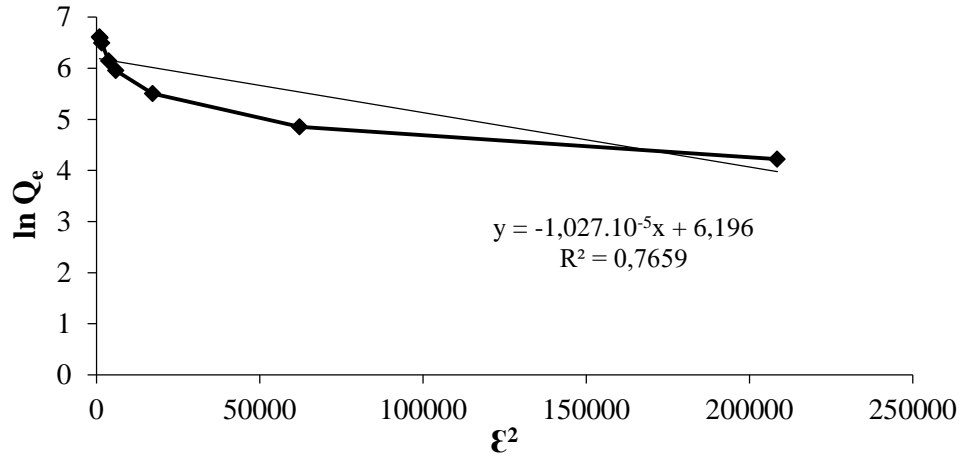
$R$  gaz sabitini (J/mol K),  $T$  çözelti sıcaklığını (K),  $C_e$  ise çözültideki adsorbatın derişimini (mg/L) ifade etmektedir.

Adsorpsiyon serbest enerjisi  $E_{fe}$  ise Denklem 4.14 yardımıyla hesaplanmaktadır.

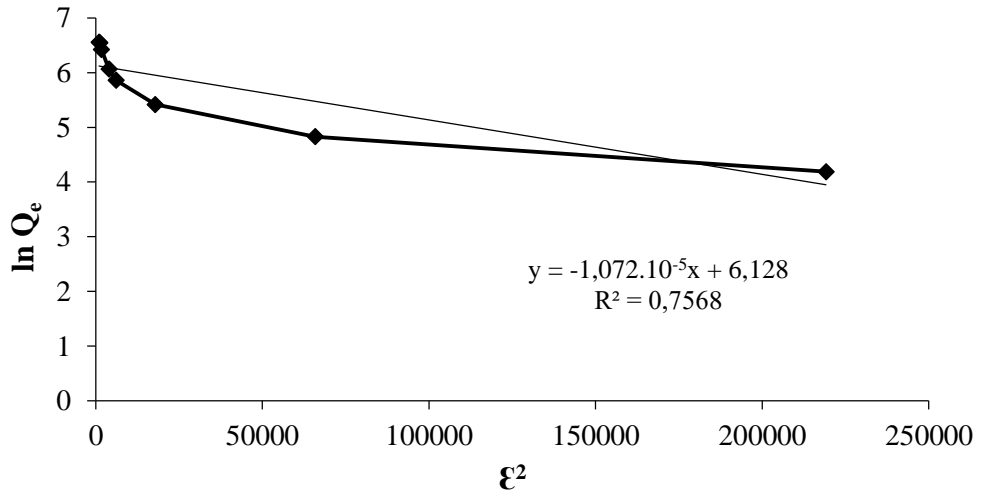
$$E_{fe} = \frac{1}{\sqrt{-2K_{D-R}}} \quad (4.14)$$

$E_{fe}$  adsorpsiyon serbest enerjisidir (kJ/mol). Dubinin-Raduskhevich izoterm inde adsorplanan maddenin bir molekülü başına ortalama adsorpsiyon enerjisini ifade eden  $E_{fe}$  değeri adsorpsiyonun doğası (fiziksel ya da kimyasal) hakkında bilgi vermektedir.  $E_{fe} < 8$  kJ/mol ise adsorpsiyon fiziksel,  $8 < E_{fe} < 16$  kJ/mol ise adsorpsiyon iyon değışimi ile gerçekleşmekte ve  $E_{fe} > 16$  kJ/mol ise adsorpsiyon kimyasaldır. (Tran ve ark. 2016).

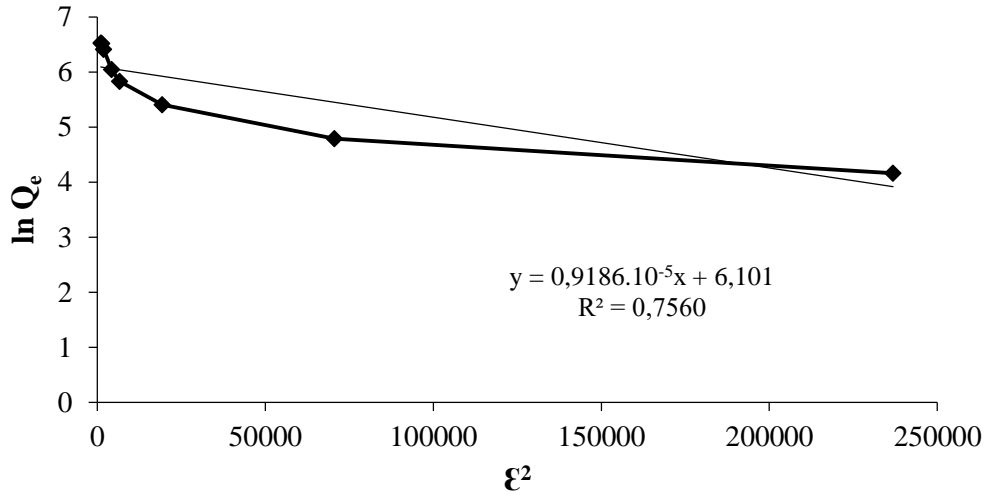
Langmuir ve Freundlich izoterm modelleri adsorpsiyon mekanizmasını açıklayamadığından, PHEMA-MIP kriyojele TC adsorpsiyonu için üç farklı sıcaklıkta elde edilen adsorpsiyon verilerinin Dubinin-Radushkevich (D-R) izoterm modeline uygunluğu araştırıldı. Denklem 4.12, 4.13 ve 4.14 kullanılarak TC adsorpsiyonuna ait deneysel verilerin D-R izotermine uygulanması ile elde edilen D-R izoterm eğrileri Şekil 4.20’de verilmiştir. D-R izotermine ait parametreler ise Çizelge 4.6’da özetlenmiştir.



(a)



(b)



(c)

**Şekil 4.20.** PHEMA-MIP kriyojele TC adsorpsiyonuna ait Dubinin-Radushkevich adsorpsiyon izotermi: (a) 4°C (b) 13°C ve (c) 25°C adsorpsiyon verilerine aittir.

**Çizelge 4.6.** PHEMA-MIP kriyojele TC adsorpsiyonu için D-R izoterm modeli parametreleri

Sıcaklık (K)	277	286	298
$Q_{\text{deneysel}}(\text{mg/g})$	385,2	350,1	340,4
$Q_{\text{D-R}}(\text{mg/g})$	490,78	458,52	446,30
$K_{\text{D-R}} \times 10^5 (\text{mol}^2/\text{J}^2)$	1,230	1,016	0,916
$E(\text{kJ/mol})$	0,2016	0,2218	0,2336
$R^2$	0,7659	0,7568	0,7560

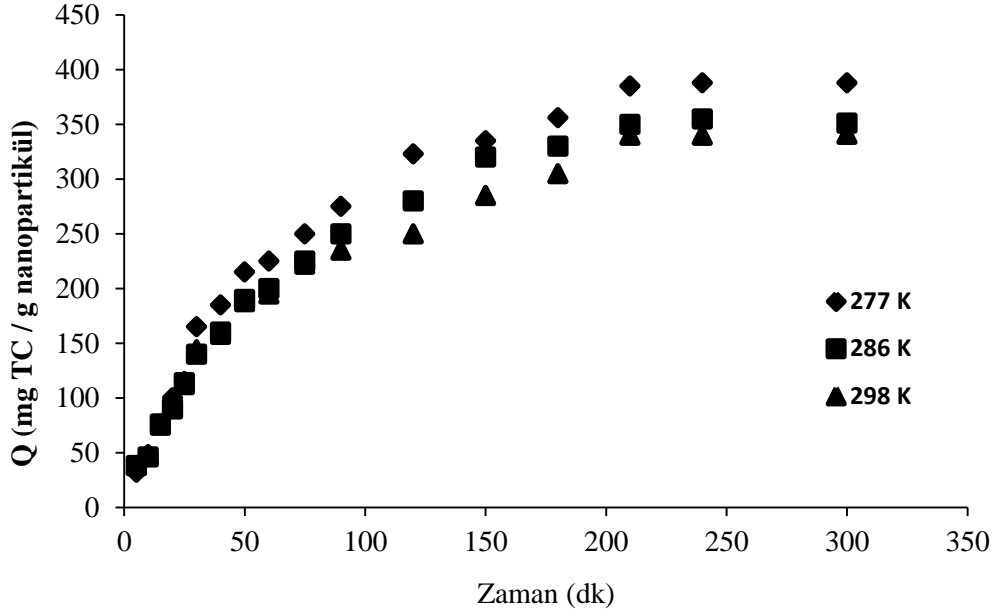
D-R izoterminden hesaplanan parametreler değerlendirildiğinde,  $E_{fe}$  değerleri 4°C için 0,2016 kJ/mol, 13°C için 0,2218 kJ/mol ve 25°C için 0,2336 kJ/mol olarak belirlenmiştir. Elde edilen  $E_{fe}$  değerlerinin 8 kJ/mol'den küçük olması PHEMA-MIP kriyojele TC adsorpsiyonunun fiziksel adsorpsiyon olduğunu göstermektedir.

#### 4.4.4. TC adsorpsiyonuna temas süresinin etkisi

PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyonuna temas süresinin etkisini belirlemek amacıyla 4°C, 13°C ve 25°C sıcaklıkta adsorpsiyon deneyleri gerçekleştirildi. Şekil 4.21'de görüldüğü gibi PHEMA-MIP kriyojele TC adsorpsiyonu ilk 50 dakikada oldukça hızlı bir şekilde gerçekleşmektedir. Bağlanma bölgelerinin TC molekülleri ile doldurulmasının ardından 50–200 dakika aralığında adsorpsiyon hızı yavaşlamaktadır. Tüm bağlanma bölgelerine bağlanmanın gerçekleşmesi sonucu yaklaşık 200. dakikadan sonra adsorpsiyon dengeye ulaşmaktadır. Bu süreden sonra adsorpsiyon kapasitesinde önemli bir değişim gözlenmemiştir.

PHEMA-MIP kriyojele TC adsorpsiyonuna sıcaklığın etkisi incelendiğinde; en yüksek TC adsorpsiyonunun 4°C sıcaklıkta gerçekleştiği ve sıcaklık arttıkça adsorpsiyon kapasitesinde azalma olduğu görülmektedir (Şekil 4.21). PHEMA-MIP kriyojelin adsorpsiyon kapasitesi 4°C'de 388 mg TC/g nanopartikül, 13°C'de 351 mg TC/g nanopartikül ve 25°C'de 341 mg TC/g nanopartiküldür. Bu sonuca göre TC adsorpsiyon prosesi ekzotermiktir. Sıcaklık ile adsorpsiyon ilişkisinde hidrojen bağları ve iyonik etkileşimlerin baskın olduğu durumlarda adsorpsiyon kapasitesindeki değişimler sıcaklıkla

ters orantılı olarak değişmektedir (Aslıyüce Çoban 2015). Elde edilen sonuçlar PHEMA-MIP kriyojele TC adsorpsiyonunun fiziksel olduğuna dair kanıt oluşturmaktadır.



Şekil 4.21. PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyonuna zamanın etkisi (pH 5,0, TC derişimi: 35 mg/L, Akış hızı: 0,5 mL/dk, Çözelti hacmi: 50 mL)

#### Adsorpsiyon Kinetikleri

*Yalancı (pseudo) birinci derece ve yalancı (pseudo) ikinci derece kinetik modeller*

Adsorpsiyon kinetik çalışmaları adsorpsiyon mekanizması hakkında değerli bilgiler sağlar. Kinetik çalışmaların sonuçları özellikle suların arıtımında oldukça önemlidir. Adsorpsiyon kinetik sabitlerinin belirlenmesi için birçok kinetik model geliştirilmiştir. Geleneksel olarak, bir adsorbatın adsorpsiyon kinetiği, orijinal olarak Lagergren (Lagergren 1898) tarafından verilen ifadeler kullanılarak açıklanmaktadır. Adsorpsiyonun basit kinetik analizi yalancı (pseudo) birinci derecedir ve Denklem 4.15'te verilmiştir.

$$\frac{dq}{dt} = k_1 (q_e - q_t) \quad (4.15)$$

Burada  $q_e$  ve  $q_t$  sırasıyla dengede ve herhangi bir  $t$  anında adsorplanan adsorbat miktarını (mg/g),  $k_1$  yalancı (pseudo) birinci derece adsorpsiyon hız sabitini (1/dk),  $t$  ise temas süresini (dk) belirtmektedir. Denklem 4.15'in  $t = 0$  iken  $q_t = 0$  ve  $t = t$  iken  $q_t = q_t$  olarak integrali alındığında Denklem 4.16 elde edilir.

$$\ln(q_e - q_t) = \ln q_e - k_1 t \quad (4.16)$$

Denklem 4.16 doğrusal olmayan şekilde bir düzenlenirse Denklem 4.17 elde edilir.

$$q_t = q_e [1 - \exp(-k_1 t)] \quad (4.17)$$

Denklem 4.17 yalancı (pseudo) birinci derece kinetik modelin lineer olmayan eşitliğidir.

Yalancı (pseudo) ikinci derece kinetik model Ho ve Mckay (Ho ve Mckay 1999) tarafından önerilmiştir. Yalancı (pseudo) ikinci derece eşitlik denge adsorpsiyon derişimi kullanılarak Denklem 4.18 ile ifade edilir.

$$\frac{dq_t}{dt} = k_2 (q_e - q_t)^2 \quad (4.18)$$

$k_2$  yalancı (pseudo) ikinci derece hız sabitidir (g/mg dk).  $q_t = 0$  ( $t = 0$  iken) ve  $q_t = q_t$  ( $t = t$  iken) integrali alınırsa Denklem 4.19'da verilen yalancı (pseudo) ikinci derece kinetik adsorpsiyon modeline ait lineer olmayan eşitlik elde edilir.

$$q_t = \frac{k_2 q_e^2 t}{1 + q_e k_2 t} \quad (4.19)$$

Denge adsorpsiyon kapasitesine dayalı yalancı (pseudo) ikinci derece kinetik modelin lineer eşitliği Denklem 4.20 ile ifade edilir.

$$\frac{t}{q_t} = \frac{1}{k_2 q_e^2} + \frac{1}{q_e} t \quad (4.20)$$

$k_2$  yalancı (pseudo) ikinci derece adsorpsiyon hız sabitini ((g/mg)/dk),  $t$  zamanı (dk),  $q_e$  ve  $q_t$  sırasıyla dengedeki ve herhangi bir  $t$  anındaki adsorplanan TC miktarını (mg/g) ifade etmektedir.

Aktivasyon enerjisi ( $E_a$ ), reaksiyon hızının sıcaklık ile olan ilişkisini belirlediği için önemli bir parametredir. Aktivasyon enerjisi, kimyasal bir reaksiyonun meydana gelmesi için aşılması gereken enerji olarak tanımlanır. Adsorpsiyon olayında ise adsorbat molekülünün adsorban yüzeyindeki fonksiyonel gruplarla reaksiyona girmesi/etkileşmesi için adsorbat molekülü tarafından aşılması gereken enerji olarak tanımlanır. Aktivasyon enerjisi ( $E_a$ ), genellikle kJ/mol biriminde verilir. Adsorpsiyon işleminde adsorbat molekülünün bir adsorban yüzeyine adsorpsiyonu için gerekli aktivasyon enerjisi ( $E_a$ ), farklı sıcaklıklarda adsorpsiyon hız sabitlerinin deneysel ölçümlerinden yararlanılarak belirlenmektedir.  $E_a$  aktivasyon enerjisi, Denklem 4.21 yardımıyla hesaplanabilmektedir.

$$\ln k = \ln k_o - \frac{E_a}{RT} \quad (4.21)$$

$E_a$  adsorpsiyon aktivasyon enerjisi (kJ/mol),  $k$  adsorpsiyon hız sabiti ((g/mg)/dk),  $k_o$  bağımsız sıcaklık faktörü ((g/mg)/dk),  $R$  gaz sabiti (8,314 J/mol K) ve  $T$  ise çözelti sıcaklığıdır (K).

#### *Partikül içi difüzyon modeli*

Yalancı (pseudo) birinci derece ve yalancı (pseudo) ikinci derece modeller adsorpsiyon kinetik verilerini açıklamasına karşın adsorpsiyon mekanizması hakkında bilgi vermez. Partikül içi difüzyon modeli reaksiyon yollarının, adsorpsiyon mekanizmalarının ve hızı kontrol eden aşamanın belirlenmesi için kullanışlıdır. Bir adsorpsiyon prosesinde adsorbat transferi sıklıkla film difüzyonu, yüzey difüzyonu ve gözenek difüzyonu ya da yüzey ve gözenek difüzyonunun kombinasyonu ile karakterize edilir.

Adsorpsiyon prosesi dört temel aşamayı içermektedir:

- i) Adsorbatın çözüldüden adsorban partikülleri etrafındaki çözücü filme taşınması. Bu aşama karıştırılan sistemler için çok hızlı bir şekilde gerçekleşmektedir.
- ii) Adsorbatın filminden kütle transferi.
- iii) Adsorbatın adsorbanın gözeneklerinden partikül içi difüzyonu
- iv) Adsorbatın adsorbanın gözeneklerindeki aktif bölgeye bağlanması, bu aşama genellikle adsorbatın filminden difüzyonu ve partikül içi difüzyondan hızlıdır. Bu nedenle bu aşamanın kütle transferini sınırlamadığı kabul edilir.

Partikül içi difüzyon modeli, difüzyon mekanizmasını incelemek için Weber ve Morris tarafından geliştirilmiştir (Weber ve Morris 1963). Adsorpsiyon, adsorbat moleküllerinin sulu fazdan adsorban yüzeyine taşınmasını ve daha sonra adsorbanın gözenekleri içine ilerlemesini içeren çok aşamalı bir işlemdir. Adsorbatın gözeneklerin içinde ilerlemesi yavaş bir işlemdir ve bu nedenle hız belirleyici basamaktır (Tang ve ark. 2012). Partikül içi difüzyon modeli Denklem 4.22 ile ifade edilir.

$$q_t = k_i t^{1/2} + C \quad (4.22)$$

Burada  $k_i$  partikül içi difüzyon hız sabitini ((mg/g)/dk<sup>1/2</sup>),  $t$  zamanı (dk),  $q_t$  ise herhangi bir  $t$  anındaki adsorplanan TC miktarını (mg/g) ifade etmektedir. Bu modele göre adsorpsiyonda partikül içi difüzyon gerçekleşiyorsa  $t^{1/2}$  değerlerine karşı  $q_t$  grafiği çizildiğinde lineer bir doğru elde edilir. Çizilen doğru lineer ise ve orjinden geçiyorsa adsorpsiyon prosesi tamamıyla partikül içi difüzyon ile kontrol edilmektedir. Aksine grafik üzerinde birden fazla lineer bölge varsa adsorpsiyon çoklu mekanizma ile kontrol edilmektedir.

PHEMA-MIP kriyojel ile TC etkileşiminin aydınlatılması için adsorpsiyon verilerinin yalancı (pseudo) birinci derece kinetik model, yalancı (pseudo) ikinci derece kinetik model ve partikül içi difüzyon modellerine uygunluğu araştırıldı. Yalancı (pseudo) birinci derece kinetik model, yalancı (pseudo) ikinci derece kinetik modellerin uygunluğunun araştırılmasında lineer olmayan eşitlikler için MATLAB 2018 programı Curve Fitting Tool opsiyonu kullanıldı. Lineer eşitliklerde ise kinetik modellere ait parametreler Microsoft Excell 2010 programı kullanılarak belirlendi. Çalışmada

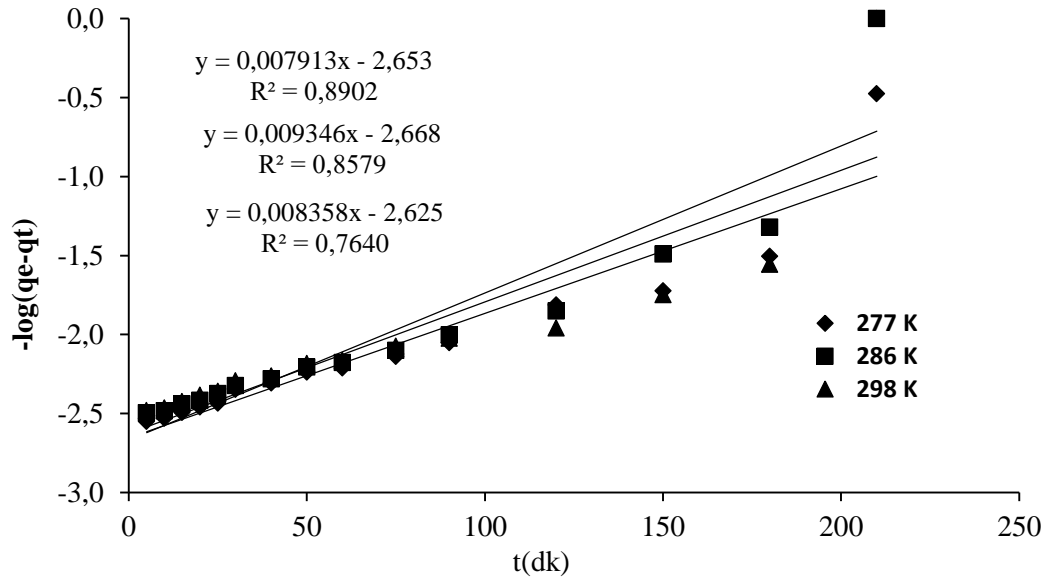


kullanılan kinetik modellere ait lineer ve lineer olmayan eşitlikler ve hesaplanan parametreler Çizelge 4.7’de özetlendi.

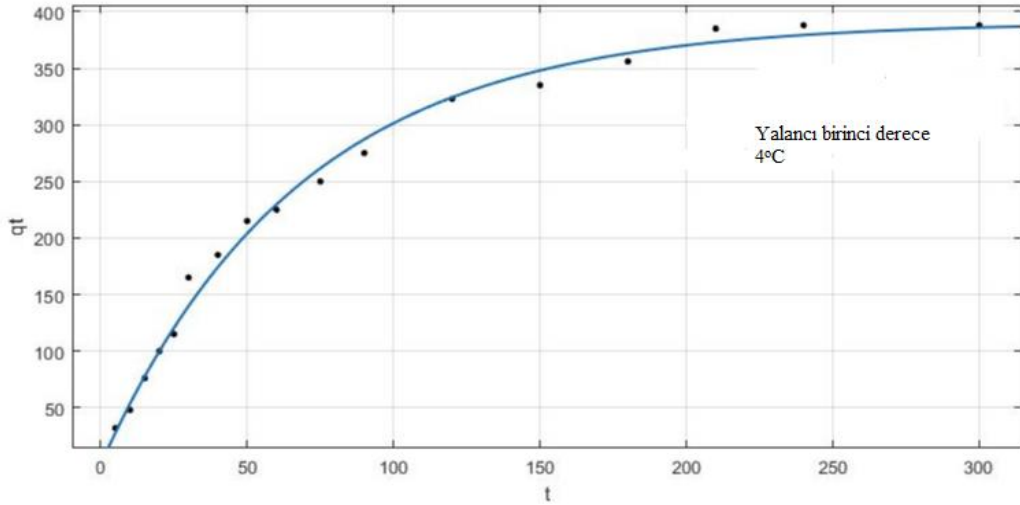
**Çizelge 4.7.** Çalışmada kullanılan lineer ve lineer olmayan kinetik eşitlikler

Kinetik Model	Lineer olmayan eşitlik	Lineer eşitlik	Hesaplanan parametreler
Yalancı (pseudo) birinci derece	$q_t = q_e [1 - \exp(-k_1 t)]$	$\log(q_e - q_t) = \log q_e - \frac{k_1 t}{2,303}$	$k_1$ $q_e$
Yalancı (pseudo) ikinci derece	$q_t = \frac{k_2 q_e^2 t}{1 + q_e k_2 t}$	$\frac{t}{q_t} = \frac{1}{k_2 q_e^2} + \frac{1}{q_e} t$	$k_2$ $q_e$
Partikül içi difüzyon		$q_t = k_i t^{1/2} + C$	$k_i$ $C$

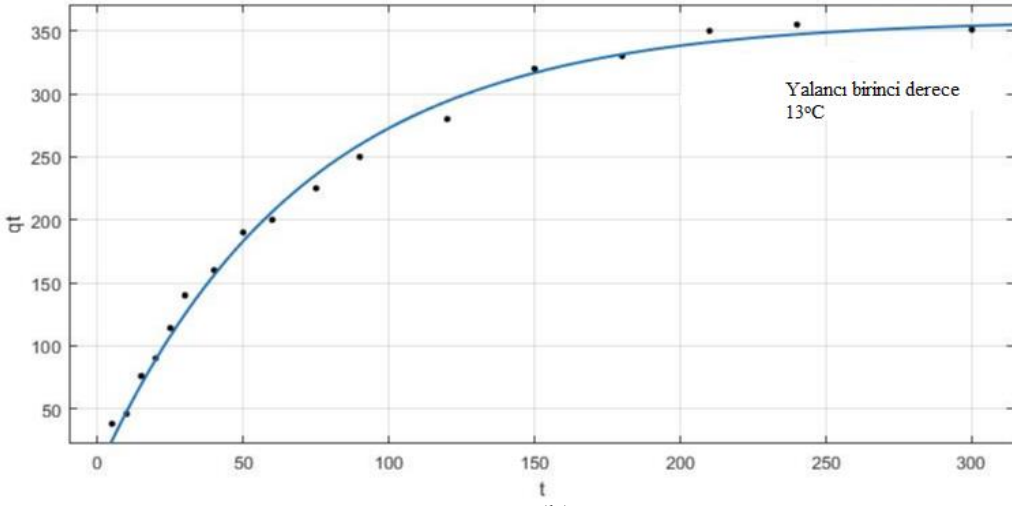
Yalancı (pseudo) birinci derece kinetik modelin lineer ve lineer olmayan eşitlikleri ile elde edilen grafikler sırasıyla Şekil 4.22 ve Şekil 4.23’te görülmektedir.



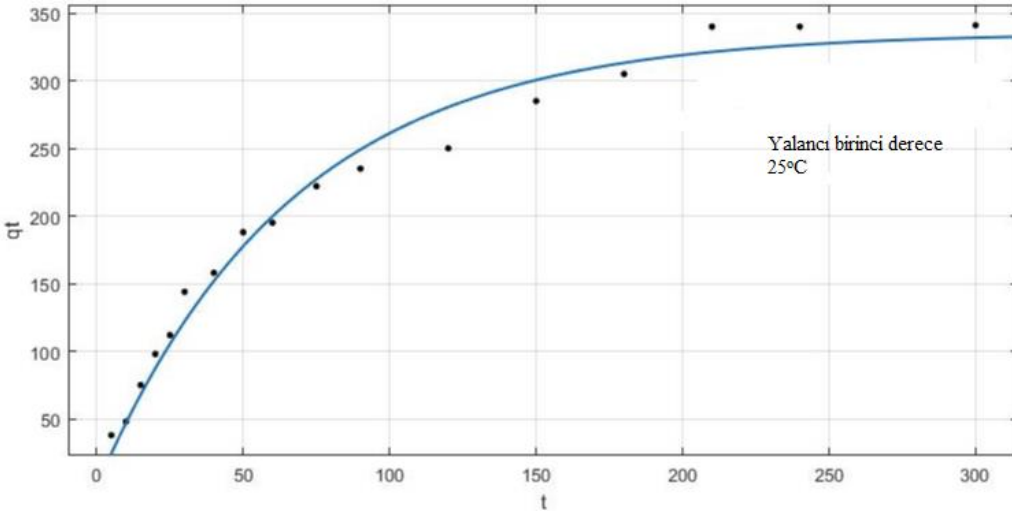
**Şekil 4.22.** PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyonu için yalancı (pseudo) birinci derece adsorpsiyon kinetiği (Lineer eşitlik)



(a)



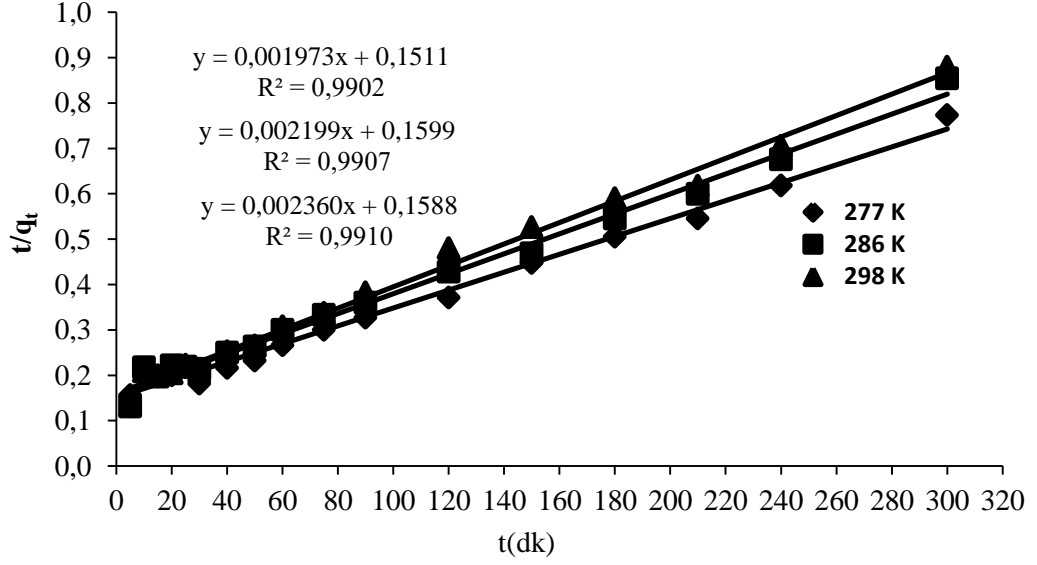
(b)



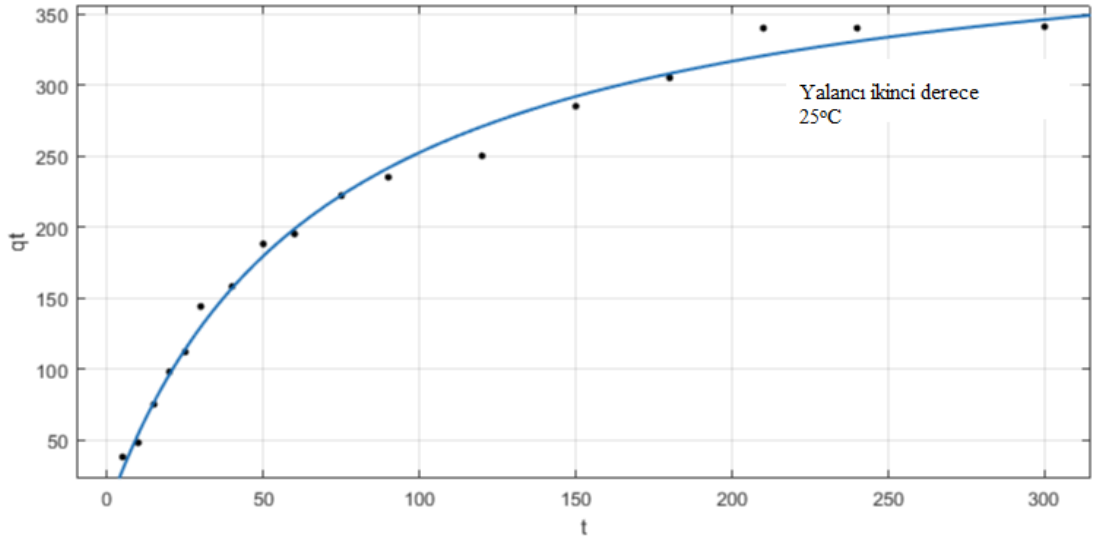
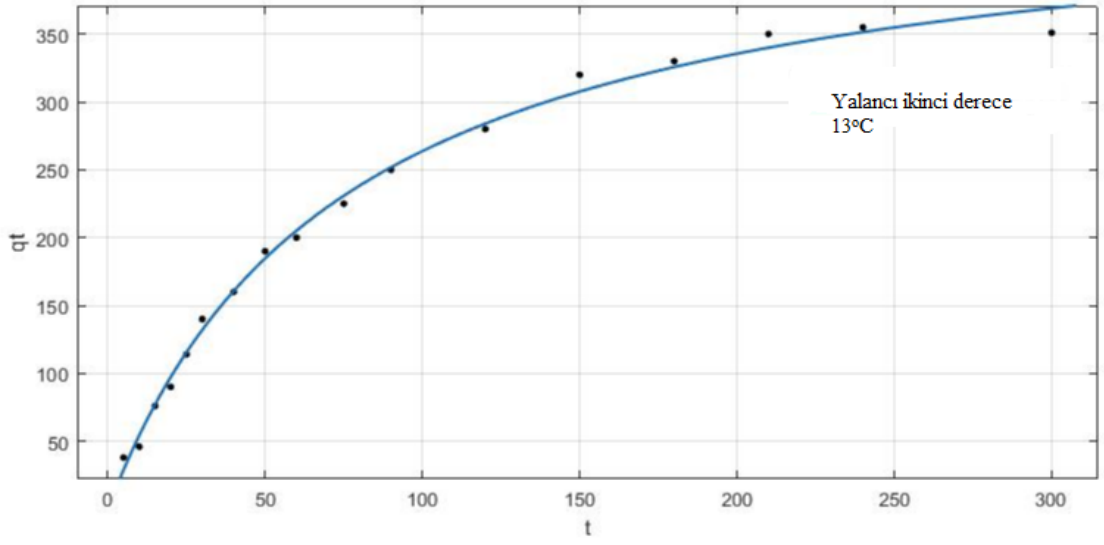
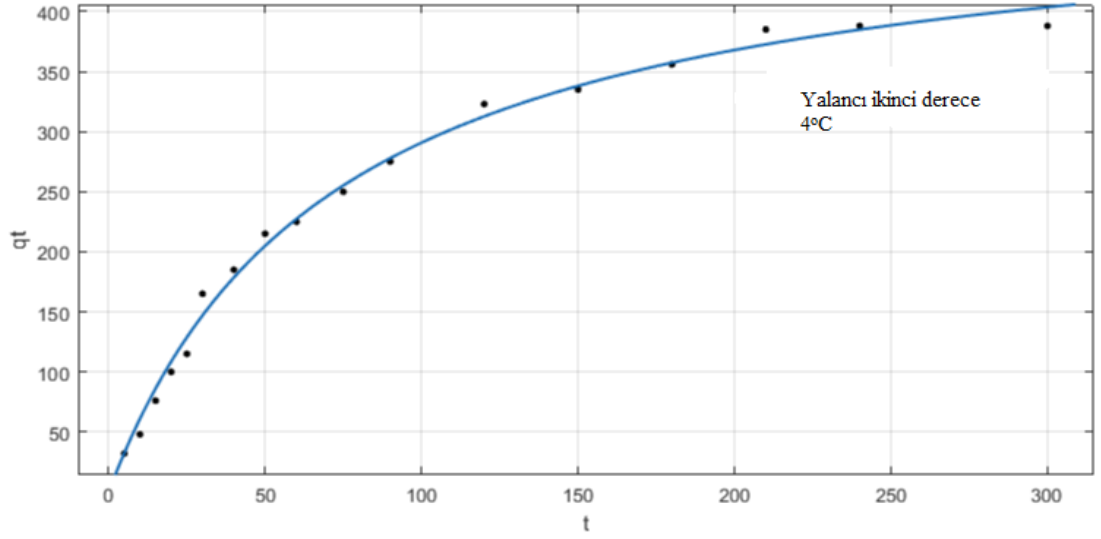
(c)

**Şekil 4.23.** PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyonu için yalancı (pseudo) birinci derece adsorpsiyon kinetiği (Lineer olmayan): (a) 4°C (b) 13°C ve (c) 25°C adsorpsiyon verilerine aittir.

Yalancı (pseudo) ikinci derece kinetik model (lineer ve lineer olmayan eşitlikler) için elde edilen grafikler sırasıyla Şekil 4.24 ve Şekil 4.25'te görülmektedir. Kinetik modeller kullanılarak hesaplanan parametreler ise Çizelge 4.8'de özetlenmiştir.



Şekil 4.24. PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyonu için yalancı (pseudo) ikinci derece adsorpsiyon kinetiği (Lineer eşitlik)



**Şekil 4.25.** PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyonu için yalancı (pseudo) ikinci derece adsorpsiyon kinetiği (Lineer olmayan): (a) 4°C (b) 13°C ve (c) 25°C adsorpsiyon verilerine aittir.

**Çizelge 4.8.** PHEMA-MIP kriyojele TC adsorpsiyonuna ilişkin yalancı (pseudo) birinci derece ve yalancı (pseudo) ikinci derece kinetik model parametreleri

<b>Yalancı birinci derece kinetik model (Lineer)</b>			
<b>Sıcaklık (K)</b>	<b>277</b>	<b>286</b>	<b>298</b>
<b>Q deneysel(mg/g)</b>	385,2	350,1	340,4
<b>q<sub>e</sub>(mg/g)</b>	450,0	466,0	422,1
<b>k<sub>1</sub> (1/dk)</b>	0,0182	0,0214	0,0191
<b>R<sup>2</sup></b>	0,8902	0,8579	0,7640
<b>R<sup>2</sup><sub>adj</sub></b>	0,6621	0,3705	0,1215
<b>X<sup>2</sup></b>	182,28	545,85	303,27
<b>SD</b>	64,32	116,82	84,73
<b>Yalancı birinci derece kinetik model (Lineer olmayan)</b>			
<b>Sıcaklık (K)</b>	<b>277</b>	<b>286</b>	<b>298</b>
<b>Q deneysel(mg/g)</b>	385,2	350,1	340,4
<b>q<sub>e</sub>(mg/g)</b>	390,6	358,9	335,4
<b>k<sub>1</sub> (1/dk)</b>	0,0148	0,0143	0,0151
<b>R<sup>2</sup></b>	0,993	0,9941	0,9816
<b>R<sup>2</sup><sub>adj</sub></b>	0,9926	0,9937	0,9803
<b>X<sup>2</sup></b>	9,6718	12,629	22,191
<b>SD</b>	10,67	8,82	14,44
<b>Yalancı ikinci derece kinetik model (Lineer)</b>			
<b>Sıcaklık (K)</b>	<b>277</b>	<b>286</b>	<b>298</b>
<b>Q deneysel(mg/g)</b>	385,2	350,1	340,4
<b>q<sub>e</sub>(mg/g)</b>	506,6	454,7	423,7
<b>k<sub>2</sub> (1/dk)</b>	2,579.10 <sup>-5</sup>	3,025.10 <sup>-5</sup>	3,507. 10 <sup>-5</sup>
<b>R<sup>2</sup></b>	0,9902	0,9907	0,9910
<b>R<sup>2</sup><sub>adj</sub></b>	0,9917	0,9941	0,9902
<b>X<sup>2</sup></b>	10,606	7,5960	8,9716
<b>SD</b>	10,85	8,26	9,83
<b>Yalancı ikinci derece kinetik model (Lineer olmayan)</b>			
<b>Sıcaklık (K)</b>	<b>277</b>	<b>286</b>	<b>298</b>
<b>Q deneysel(mg/g)</b>	385,2	350,1	340,4
<b>q<sub>e</sub>(mg/g)</b>	500,72	461,106	425,017
<b>k<sub>2</sub> (1/dk)</b>	2,768.10 <sup>-5</sup>	2,899.10 <sup>-5</sup>	3,442.10 <sup>-5</sup>
<b>R<sup>2</sup></b>	0,9936	0,995	0,9915
<b>R<sup>2</sup><sub>adj</sub></b>	0,9932	0,9947	0,9909
<b>X<sup>2</sup></b>	10,626	7,495	9,158
<b>SD</b>	10,23	8,13	9,79

Adsorpsiyon çalışmalarında adsorpsiyon verilerinin yalancı (pseudo) birinci derece ve yalancı (pseudo) ikinci derece kinetik modellere uygunluğunun belirlenmesinde izoterm modellerinin uygunluğunun belirlenmesinde olduğu gibi bazı hatalar yapılmaktadır. Yalancı (pseudo) birinci derece kinetik modele uygunluğun belirlenmesinde özellikle hesaplamada kullanılacak olan  $q_e$  değerinin uygun şekilde seçilmemesinden kaynaklanan hatalar söz konusudur. Dikkat edilmesi gereken nokta seçilen  $q_e$  değerinin ölçülen maksimum  $q_e$  değerinden küçük olmamasıdır. Bu durum çoğunlukla lineer eşitliklerde özellikle negatif bir sayının logaritmasının alınmasından ortaya çıkacak hatalardan kaynaklanmaktadır. Bu hata, yalancı (pseudo) birinci derece model kullanarak hesaplanan  $q_e$  değerinin deneysel olarak hesaplanan  $q_e$  değerinden farklı olmasına neden olmaktadır. Hatalı bir şekilde yalancı (pseudo) birinci derece modelin uygun olmadığını düşündürmektedir. Bu soruna çözüm getirmek için literatürde iki yol önerilmektedir. (1) Optimum  $q_e$  değerinin belirlenmesinde deneme yanılma yolunun denenmesi ve (2) lineer olmayan eşitliğin kullanılması (Lima ve ark. 2015, Tran ve ark. 2016).

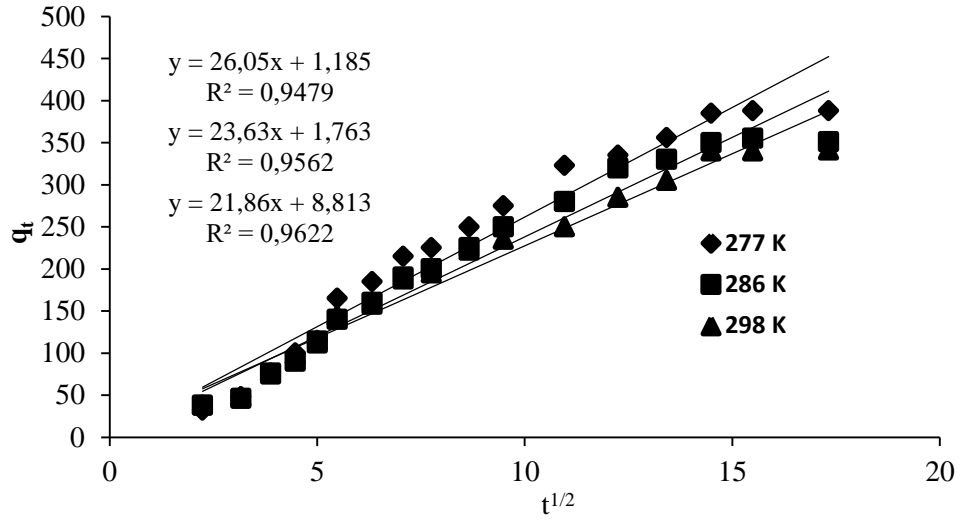
PHEMA-MIP kriyojele TC adsorpsiyonuna ilişkin yalancı (pseudo) birinci derece kinetik modele ait parametreler incelendiğinde (Çizelge 4.8); lineer olmayan eşitlik ile elde edilen  $R^2_{adj}$  değerlerinin (0,9803-0,9937) lineer eşitlik ile elde edilen  $R^2_{adj}$  değerlerinden (0,1215-0,6621) çok daha yüksek olduğu görülmektedir. Ayrıca lineer olmayan eşitlik için belirlenen  $SD$  ve  $X^2$  değerleri daha küçüktür. Lineer olmayan eşitlik kullanılarak belirlenen  $q_e$  (mg/g) değeri de deneysel olarak belirlenen  $Q_e$  değerine daha yakındır. Bu sonuç, literatürde bahsedilen ve lineer eşitliklerin kullanılmasından kaynaklanabilecek farklılıkları ve hataları PHEMA-MIP kriyojel ve TC etkileşimi içinde belirgin şekilde ortaya koymaktadır.

Yalancı (pseudo) ikinci derece kinetik modele ait parametreler incelendiğinde (Çizelge 4.8), lineer olmayan eşitlik için daha yüksek  $R^2_{adj}$  değerlerinin (0,9909-0,9947) elde edildiği açıkça görülmektedir. Lineer ve lineer olmayan eşitlikler ile belirlenen  $X^2$  değerleri birbirine çok yakınken, lineer olmayan eşitlik için daha küçük  $SD$  değerleri elde edilmiştir.

Lineer olmayan yalancı (pseudo) birinci derece ve yalancı (pseudo) ikinci derece kinetik modeller  $R^2_{adj}$ ,  $SD$  ve  $X^2$  değerlerine bakılarak değerlendirildiğinde (Çizelge 4.8), yalancı (pseudo) ikinci derece kinetik modelin daha yüksek  $R^2_{adj}$  ve daha düşük  $SD$  ve  $X^2$  değerlerine sahip olduğu görülmektedir. Bu durumda PHEMA-MIP kriyojele TC adsorpsiyon kinetiğinin yalancı (pseudo) ikinci derece kinetik modele uygun olduğu söylenebilir.

Yalancı (pseudo) ikinci derece adsorpsiyon hız sabitleri  $k_2$  Denklem 4.21'de adsorpsiyon türünü (fiziksel ya da kimyasal) belirleyen  $E_a$  aktivasyon enerjisinin hesaplanmasında kullanıldı. PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyonu için  $E_a$  aktivasyon enerjisi 7,245 kJ/mol olarak belirlendi.  $E_a$  aktivasyon enerjisinin 25-30 kJ/mol değerinden küçük olması TC adsorpsiyonunun fiziksel ve difüzyon kontrollü olduğunu göstermektedir (Ho ve ark. 2000).

Yalancı (pseudo) birinci derece ve yalancı (pseudo) ikinci derece kinetik modeller adsorpsiyon verilerini açıklamasına karşın adsorpsiyon mekanizması hakkında ayrıntılı bir bilgi vermemektedir. Partikül içi difüzyon modeli ise adsorpsiyon mekanizmalarının ve hızı kontrol eden aşamanın belirlenmesi için kullanışlıdır. Bir adsorpsiyon prosesinde adsorbat transferi sıklıkla film difüzyonu, yüzey difüzyonu ve gözenek difüzyonu ya da yüzey ve gözenek difüzyonunun kombinasyonu ile karakterize edilir. Partikül içi difüzyon modelinde  $q_t$  ile  $t^{1/2}$  arasındaki eğri lineer ve orjine yakın ise adsorpsiyon tamamen partikül içi difüzyon ile kontrol edilir (Tran ve ark. 2016). Tersine birden fazla lineer bölge varsa çoklu mekanizma ile kontrol edilmektedir. Şekil 4.26'da PHEMA-MIP kriyojele TC adsorpsiyonuna ilişkin partikül içi difüzyon modeline ait eğriler görülmektedir. Modele ait parametreler ise Çizelge 4.9'da özetlenmiştir.



Şekil 4.26. PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyonunun partikül içi difüzyon kinetiği

Çizelge 4.9. PHEMA-MIP kriyojele TC adsorpsiyonuna ilişkin partikül içi difüzyon model parametreleri

Sıcaklık	4°C	13°C	25°C
$k_i$ ((mg/g)/dk <sup>1/2</sup> )	26,05	23,64	21,87
R <sup>2</sup>	0,9479	0,9562	0,9622

Çizelge 4.9'da görüldüğü gibi partikül içi difüzyon modeli için çalışılan tüm sıcaklıklarda, yüksek korelasyon katsayıları elde edilmiştir. Bunun nedeninin TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartikül gömülü PHEMA-MIP kriyojelin yüksek gözenekliliği olduğu söylenebilir. Elde edilen grafiklerin lineer olması PHEMA-MIP kriyojele TC adsorpsiyonunda hız belirleyici aşamanın partikül içi difüzyon olduğu söylenebilir. Bu sonuç, diğer kinetik modellerden elde edilen sonuçları tamamlayıcı niteliktedir.

#### 4.4.5. Termodinamik parametreler

Adsorpsiyon çalışmalarında adsorpsiyon mekanizmasının aydınlatılması önemlidir. Fiziksel adsorpsiyon van der Waals kuvvetleri gibi göreceli olarak zayıf etkileşimlerden kaynaklanırken, kimyasal adsorpsiyon (adsorbat ve adsorban arasındaki elektron transferinin olduğu) daha kuvvetli etkileşimlerden kaynaklanmaktadır. Fiziksel ve



kimyasal adsorpsiyon termodinamik parametrelere ( $\Delta G^o$ ,  $\Delta H^o$  ve  $\Delta S^o$ ) bakılarak tanımlanabilmektedir.

Genellikle artan sıcaklıkla azalan bir adsorpsiyon kapasitesi adsorpsiyon prosesinin ekzotermik doğasını yansıtır ( $\Delta H^o < 0$ ). Ekzotermik adsorpsiyon prosesi ( $-\Delta H^o$ ) fiziksel, kimyasal ya da her iki prosesin karışımı ile olabilmektedir. Ekzotermik adsorpsiyon bağların kırılması için absorplanan enerjinin, adsorbat ile adsorban arasında bağ kurulmasından kaynaklanan enerjiden düşük olmasından kaynaklanmaktadır. Enerji fazlası ısı enerjisi olarak salınmaktadır. Tersine endotermik proses ( $+\Delta H^o$ ) (çevreden ısı formunda enerji adsorplanır) kemisorpsiyona işaret eder. Bu durum adsorbatın adsorplanması için birden fazla su molekülü ile yer değiştirmesinden kaynaklanmaktadır (Papita ve Shamik 2011). Bu nedenle adsorpsiyon prosesi endotermik olmaktadır. Adsorpsiyon mekanizmasını tam olarak ortaya koymak için diğer termodinamik parametrelerin hesaplanması gerekmektedir.

$\Delta G^o$  değeri adsorpsiyon prosesinin kendiliğinden gerçekleşebilirliğinin bir ölçüsüdür. Daha büyük negatif  $\Delta G^o$  değerleri enerji açısından daha istemli adsorpsiyon prosesi anlamına gelmektedir. Aynı zamanda  $\Delta G^o$  değerinin büyüklüğü de fiziksel ve kimyasal adsorpsiyon tipleri arasında ayırım yapılmasına yardımcı olmaktadır. Bu arada  $\Delta S^o$  değerinin işareti ve büyüklüğü adsorpsiyon süresince adsorbatın katı/sıvı arayüzeyindeki organizasyonun aydınlatılmasında önemli bir rol oynamaktadır. Sistem daha düzenli  $\Delta S^o < 0$  ya da daha düzensiz  $\Delta S^o > 0$  olabilmektedir.  $\Delta S^o$  değerinin negatif değeri ( $\Delta S^o < 0$ ) adsorpsiyon olgusunun bir araya gelme mekanizması ile  $\Delta S^o > 0$  (pozitif) değeri ise ayrılma mekanizmalarını içermektedir. Daha da ötesi  $\Delta S^o$ 'nin pozitif değeri çözültide adsorbatın serbestlik derecesinin arttığını göstermektedir (Papita ve Shamik 2011).

Termodinamik parametreler aşağıdaki denklemler aracılığıyla termodinamik yasalara göre hesaplanabilir. Adsorpsiyonun istemli olup olmadığını belirleyen parametre Gibbs serbest enerji değişimi ( $\Delta G^o$ ) Denklem 4.23 ile belirtilmektedir.

$$\Delta G^o = -RT \ln K \quad (4.23)$$

Gibbs serbest enerji değişimi ( $\Delta G^0$ ), entalpi değişimi ( $\Delta H^0$ ) ve entropi değişimi ( $\Delta S^0$ ) arasındaki ilişki Denklem 4.24'teki gibi ifade edilmektedir:

$$\Delta G^0 = \Delta H^0 - T \Delta S^0 \quad (4.24)$$

Denklem 4.23'ün Denklem 4.24'te yerine konulmasıyla van't Hoff denklemi elde edilir (Denklem 4.25).

$$\ln K = \frac{\Delta S^0}{R} - \frac{\Delta H^0}{R} \left( \frac{1}{T} \right) \quad (4.25)$$

Denklem 4.25'te verilen van't Hoff denkleminde  $K$  izoterm sabitini,  $R$  gaz sabitini (8,3144 J/mol K) ve  $T$  sıcaklığı (K) ifade etmektedir.

$\Delta H^0$  ve  $\Delta S^0$  değerleri sırasıyla Denklem 4.25'te  $\ln K$  ile  $1/T$  arasında çizilen grafiğin eğiminden ve kesim noktasından belirlenmektedir. Ardından  $\Delta G^0$  değeri ise Denklem 4.24 yardımıyla hesaplanmaktadır.

$\Delta G^0$ ,  $\Delta H^0$  ve  $\Delta S^0$  değerlerinin belirlenmesi doğrudan termodinamik denge sabitinden ( $K_c$  birimsiz) etkilenmektedir. Adsorpsiyon termodinamiğinde denge sabiti  $K_c$  çok sayıda adsorpsiyon izotermine sabitinden (Langmuir, Freundlich, Brunauer-Emmett-Teller (BET), Henry, Frumkin, Flory-Huggins ve Redlich-Peterson) türetilir. Fakat uygun bir hesaplama metodu oluşturabilmek için bazı faktörler dikkatlice değerlendirilmelidir. Termodinamik denge sabiti  $K_c$ 'nin birimsiz olmasının rolünün göz ardı edilmesi termodinamik parametrelerin ( $\Delta G^0$ ,  $\Delta H^0$  ve  $\Delta S^0$ ) işareti ve büyüklüğü konusunda karmaşaya neden olmaktadır (Tran ve ark. 2016).

*Langmuir sabitinden ( $K_L$ ) türetilen termodinamik denge sabiti ( $K_c$ )*

Langmuir eşitliği ilk olarak kinetik çalışmalar ile ardından da termodinamik çalışmalar ile türetilmiştir (Crittenden ve ark. 2012, Tran ve ark. 2016). Adsorban yüzeyindeki uygun bağlanma bölgeleri ( $S_v$ : mmol/m<sup>2</sup>), çözeltideki adsorbat ( $A$ : mmol) ve bağlanma

bölgelerine bağlanmış adsorbat ( $S_A$ : mmol/m<sup>2</sup>) arasındaki ilişki Denklem 4.26 ile ifade edilmektedir.



Langmuir modelinin önerisine göre reaksiyonun tüm bağlanma bölgeleri için sabit bir  $\Delta G^o$  değerine sahip olduğu kabul edilmektedir. Bu kabule göre  $\Delta G^o$  ve  $K_c$  için Denklem 4.27 ve Denklem 4.28 kullanılmaktadır.

$$\Delta G^o = -RT \ln K_c \quad (4.27)$$

$$K_c = e^{-\Delta G^o/RT} \quad (4.28)$$

Langmuir modelinin diğer bir önerisi ise her bağlanma bölgesinin en fazla bir adsorbat molekülü bağlayabileceğidir (monolayer). Denge koşullarına göre termodinamik denge sabiti Denklem 4.29 ile ifade edilmektedir.

$$K_c = \frac{S_A}{S_v[A]} = e^{-\Delta G^o/RT} \quad (4.29)$$

Denklem 4.29'da  $[A]$  dengede çözültideki adsorbat A'nın derişimidir (mg/L). Bu eşitlikte iki adet bilinmeyen parametre ( $S_v$  ve  $[A]$ ) bulunmaktadır. Fakat kullanılabilir durumdaki bağlanma bölgelerinin sayısı ya da tek (monolayer) tabaka ( $S_T$ : mmol/m<sup>2</sup>) bilinirse Denklem 4.30 elde edilir.

$$S_T = S_v + S_A = \frac{S_A}{K_c[A]} + S_A \quad (4.30)$$

$$S_A = \frac{K_c[A]S_T}{1+K_c[A]} \quad (4.31)$$

$S_A$  için mmol/m<sup>2</sup> birimi kütle denkliğinin sağlanmasında kullanılması uygun olmayan bir birimdir. Bunun yerine birim kütle adsorban başına adsorplanan adsorbatın kütlesi  $q_e$  (mg/g) çok daha yararlıdır.  $q_e$ , Denklem 4.31'in her iki tarafının adsorbanın yüzey alanı  $S_{BET}$  (m<sup>2</sup>/g) ve adsorbatın moleköl ağırlığı ile çarpılması ile elde edilebilir.

$$S_A S_{BET} M_W = \frac{K_c[A] S_T S_{BET} M_W}{1+K_c[A]} \quad (4.32)$$

$q_e$  (mg/g) =  $S_A S_{BET} M_W$ ,  $C_e$  (mg/L) =  $[A]$  ve  $Q_{max}$  (mg/g) =  $S_T S_{BET} M_W$  ifadeleri Denklem 4.32'de yerine konursa 4.33 elde edilir.

$$q_e = \frac{Q_{max} K_L C_e}{1 + K_L C_e} \quad (4.33)$$



Denklem 4.33'te  $Q_{max}$ , tüm yüzey bağlanma bölgeleri adsorbat ile doyduğunda maksimum tek tabaka adsorpsiyon kapasitesidir. Fakat  $K_L$  sabitinin bir birimi vardır. Genellikle, L/mmol ya da L/mg biriminde hesaplanır.  $K_C$  ise birimsiz olmalıdır. Bu nedenle  $K_L$ 'nin L/mmol ya da L/mg biriminde doğrudan kullanılması termodinamik parametrelerin hesaplanmasında yanlış sonuçların elde edilmesine neden olmaktadır (Milonjic 2007, Milonjic 2009, Dawood ve Sen 2012). Bu problemi ortadan kaldırmak için bazı metodlar önerilmiştir (Tran ve ark. 2016).  $K_L$ 'nin birimine bağlı olarak  $K_C$  birimsiz olarak kolayca hesaplanabilmektedir.

$K_L$  L/mg biriminde ise,  $K_C$  iki farklı şekilde birimsiz hale dönüştürülebilmektedir. İlk metod Milonjic (2007 ve 2009) tarafından önerilmiştir. Bu durumda,  $K_C = K_L \times 10^6$  eşitliği kullanılarak  $K_L$  birimsiz  $K_C$  'ye dönüştürülmektedir. Fakat Zhou ve Zhou (2014)  $K_L$  değerinin adsorbatın molekül ağırlığı ( $M_W$ : g/mol), 55,5 ve 1000 ile çarpılması ile  $K_C = M_W \times 55,5 \times 1000 \times K_L$  eşitliği hesaplanması gerektiğini ileri sürmüştür. Her iki yaklaşımın uygulanması ile belirlenen  $K_C$  değerlerinden hesaplanan termodinamik parametreler arasında büyük sapmaların olmadığı rapor edilmektedir (Tran ve ark. 2016).

*Freundlich sabitinden ( $K_F$ ) türetilen termodinamik denge sabiti ( $K_C$ )*

Freundlich eşitliği heterojen adsorpsiyonun termodinamiği ile uyumludur (Crittenden ve ark. 2012).  $K_F$ , Freundlich sabiti Denklem 4.34 kullanılarak birimsiz hale getirilmektedir (Ghosal ve Gupta 2015).

$$K_C = \frac{K_F \rho}{1000} \left( \frac{10^6}{\rho} \right)^{\left(1 - \frac{1}{n}\right)} \quad (4.34)$$

$\rho$  saf suyun yoğunluğudur (~1g/mL).  $K_F$ 'nin birimi sıvı fazdaki derişim ( $C$ ) ve katı fazdaki derişim ( $q$ ) değerine bağlıdır.  $C$ , mg/L ya da mmol/L biriminde olabilir.  $q$ ; mg/g ya da mmol/g biriminde olabilir.  $K_F$ 'nin farklı birimleri (Denklem 4.35) ile birbirine çevrilebilir.

$$K_F = K_F^* (M_W)^{1-1/n} \quad (4.35)$$

$K_F$ ; (mg/g)(L/mg)<sup>1-1/n</sup> ve  $K_F^*$ ; (mmol/g)(L/mmol)<sup>1-1/n</sup> birimindedir.  $M_W$ ; adsorbatın molekül ağırlığıdır (g/mol). Termodinamik sabitlerin  $K_F$  sabitinden (mg/g)(L/mg) ya da (mmol/g)(L/mmol) biriminde doğrudan kullanılması ile hesaplanması hatalıdır.

*Dağılıma katsayısından ( $K_d$ ) türetilen termodinamik denge sabiti ( $K_C$ )*

1987 yılında Khan ve Singh (1987), Biggar ve Cheung (1973) tarafından geliştirilen metoda dayanan bir termodinamik parametre hesaplama metodu geliştirilmiştir. Dağılıma katsayısı ( $K_d$ ) Denklem 4.36 ile ifade edilmektedir.

$$K_d = \frac{q_e}{C_e} \quad (4.36)$$

$K_d$  değeri  $\ln (q_e/C_e)$  ile  $C_e$  arasında çizilen grafikten  $C_e$  değerinin 0'a ekstrapole edilmesi ile hesaplanmaktadır. Denklem 4.36, Freundlich ve Langmuir eşitliklerinden türetilebilir.  $n=1$  olduğunda Freundlich eşitliği ( $q_e = K_F C_e^{1/n}$ ) lineer formdaki Henry eşitliğine (Denklem 4.37) dönüşmektedir.

$$q_e = K_H C_e \quad (4.37)$$

Freundlich sabiti  $K_F$  ile Henry sabiti  $K_H$  eşit hale gelir. Çok düşük adsorbat derişimlerinde ( $K_L$  ve  $C_e \ll 1$ ), Langmuir eşitliği de ( $q_e = \frac{Q_{max} K_L C_e}{1 + K_L C_e}$ ) Henry eşitliğine (Denklem 4.37) dönüşmektedir. Henry sabiti  $K_H$ ;  $Q_{max} K_L$  değerine eşit olacaktır. Henry sabiti olarak bilinen  $K_H$  aynı zamanda  $K_d$  olarak da adlandırılmaktadır.  $K_d$  dağılıma katsayısı literatürde termodinamik parametrelerin hesaplanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak ne yazık ki  $K_d$ ; L/g birimindedir. Bu nedenle doğrudan termodinamik parametrelerin hesaplanmasında kullanılması hatalı sonuçların elde edilmesine neden olmaktadır. Bazı araştırmacılar birim probleminin çözümü için çalışmalar yapmıştır (Patrickios ve Yamasaki 1997, Milonjic 2007, Canzano ve ark. 2012). Canzano ve ark. (2012) ve Milonjic (2007, 2009)  $K_d$  değerinin 1000 ile çarpılarak (Denklem 4.38) birimsiz hale getirilebileceğini rapor etmiştir.

$$K_C = K_d \times 1000 \quad (4.38)$$

Termodinamik parametrelerin doğru hesaplanması  $K_C$  birimsiz termodinamik denge sabitinin doğru bir şekilde belirlenmesine bağlıdır.  $K_C$  denge sabiti çok farklı yaklaşımlar kullanılarak türetilebilir. İzoterm modellerinin (Langmuir, Freundlich, Henry vb.) izoterm sabitleri ( $K_L$  ve  $K_F$ ) ve dağılma katsayısı ( $K_d$ ) termodinamik parametrelerin hesaplanması için kullanılmaktadır. Fakat uygun bir hesaplama metodu oluşturabilmek için birkaç faktör dikkatlice değerlendirilmelidir: 1)  $K_C$  sabiti birimsiz olmalıdır 2) Termodinamik parametrelerin hesaplanmasında kullanılan van't Hoff eşitliğinin  $R^2$  (korelasyon katsayısı) yüksek olmalıdır 3) Adsorpsiyon prosesinin dengeye ulaşmış ulaşmadığı kontrol edilmeli ve izoterm sabiti kullanılan modelin en yüksek uyuma sahip olan model olmasına dikkat edilmelidir 4) Belirlenen termodinamik parametreler ilgili deneysel veriler ile anlamlı bir ilişki içerisinde olmalıdır (Lima ve ark. 2015).

PHEMA-MIP kriyojele TC adsorpsiyonuna ilişkin termodinamik parametrelerin ( $\Delta G^\circ$ ,  $\Delta H^\circ$  ve  $\Delta S^\circ$ ) hesaplanması için lineer ve lineer olmayan izoterm modellerinden (Langmuir ve Freundlich) elde edilen izoterm parametreleri ( $K_L$  ve  $K_F$ ) ile  $K_d$  dağılma sabiti kullanıldı. Ayrıca sabitler birimsiz  $K_C$  termodinamik denge sabitine dönüştürülerek termodinamik sabitlerin hesaplanmasında kullanıldı. Lineer ve lineer olmayan Langmuir eşitliklerinden yararlanarak hesaplanan termodinamik parametreler sırasıyla Çizelge 4.10 ve 4.11'de, lineer ve lineer olmayan Freundlich eşitliklerinden yararlanarak hesaplanan termodinamik parametreler sırasıyla Çizelge 4.12 ve 4.13'te özetlenmektedir.

**Çizelge 4.10.** Lineer Langmuir eşitliği kullanılarak belirlenen  $K_L$  sabitinden hesaplanan termodinamik parametreler

T(K)	$K_C = K_L$				
	van't Hoff denklemi	$K_C$	$\Delta G^\circ$ (kJ/mol)	$\Delta H^\circ$ (kJ/mol)	$\Delta S^\circ$ (kJ/mol K)
277	$y=2,15352x+0,00029$ $R^2=0,80615$	0,007570	-0,01723	-0,01790	$2,411 \times 10^{-6}$
286		0,007084	-0,01721		
298		0,007007	-0,01718		
$K_C = K_L \times 10^6$					
277	$y=2153517,15x-289,770$ $R^2=0,80615$	7570	-	-	-2,4091
286		7084	-	17237,01	17904,342
298		7007	-	17215,34	
$K_C = M_W \times 55,5 \times 1000 \times K_L$					
277	$y=53118929,086x-7147,416$ $R^2=0,80615$	186722,6	-	-	-59,4236
286		174734,9	-	425170,4	441630,78
298		172835,6	-	424635,6	
			423922,5		

**Çizelge 4.11.** Lineer olmayan Langmuir eşitliği kullanılarak belirlenen  $K_L$  sabitinden hesaplanan termodinamik parametreler

T(K)	$K_C = K_L$				
	van't Hoff denklemi	$K_C$	$\Delta G^\circ$ (kJ/mol)	$\Delta H^\circ$ (kJ/mol)	$\Delta S^\circ$ (kJ/mol K)
277	$y=4,2241x-0,0073$ $R^2=0,4807$	0,008297	-	-	$-6,0692 \times 10^{-5}$
286		0,006816	-	0,035119	
298		0,007158	-	0,017761	
			0,017032		
$K_C = K_L \times 10^6$					
277	$y=4224102,29x-7307,32$	8297	-18290,6	-	-60,753
				35119,1	



	$R^2=0,4807$			8	
286		6816	-	17743,82	
298		7158	-	17014,79	
$K_C = M_W \times 55,5 \times 1000 \times K_L$					
277		204654,98	-	-	-1498,54
286	$y=104192323,2x-180243,6$	168124,42	-	866254,9	
298	$R^2=0,4807$	176560,24	-	437672,5	
			419690,1		

Çizelge 4.10 ve 4.11’de özetlenen sonuçlar değerlendirildiğinde, Freundlich izoterm modeli ile karşılaştırıldığında, lineer ve lineer olmayan Langmuir izoterm eşitlikleri ile elde edilen  $R^2_{adj}$  korelasyon katsayısı değerleri yüksek ( $>0,9941$ ) ve  $SD$  ve  $X^2$  değerleri düşük olmasına rağmen Langmuir sabiti ( $K_L$ ) ile hesaplanan termodinamik parametreler anlamsız ve deneysel sonuçlarla uyumsuzdur. Bu sonuca göre, adsorpsiyon verilerinin Langmuir izoterm modeline uygun olmadığı ve PHEMA-MIP kriyojel ile TC etkisinin açıklanmasında  $K_L$  sabitinin termodinamik parametrelerin hesaplanmasında kullanılamayacağı açıkça görülmektedir.

**Çizelge 4.12.** Lineer Freundlich eşitliği kullanılarak belirlenen  $K_F$  sabitinden hesaplanan termodinamik parametreler

T(K)	$K_C = K_F$				
	van't Hoff denklemi	$K_C$	$\Delta G^o$ (kJ/mol)	$\Delta H^o$ (kJ/mol)	$\Delta S^o$ (kJ/mol K)
277	$y=275,8x+1,980$ $R^2=0,999$	19,615	-6,855	-2,293	0,016
286		19,010	-7,005		
298		18,265	-7,199		
$K_C = \frac{K_F \rho}{1000} \left(\frac{10^6}{\rho}\right)^{\left(1-\frac{1}{n}\right)}$					
277	$y=278,9x+8,877$ $R^2=0,999$	19615	-22,761	-2,318	0,073
286		19010	-23,425		
298		18265	-24,311		

**Çizelge 4.13.** Lineer olmayan Freundlich eşitliği kullanılarak belirlenen  $K_F$  sabitinden hesaplanan termodinamik parametreler

T(K)	$K_C = K_F$				
	van't Hoff denklemi	$K_C$	$\Delta G^o$ (kJ/mol)	$\Delta H^o$ (kJ/mol)	$\Delta S^o$ (kJ/mol K)
277	y=638,2x+0,990 R <sup>2</sup> =0,721	27,85	-7,585	-5,305	0,0082
286		23,66	-7,659		
298		23,54	-7,758		
	$K_C = \frac{K_F \rho}{1000} \left(\frac{10^6}{\rho}\right)^{\left(1-\frac{1}{n}\right)}$				
277	y=638,2x+7,898 R <sup>2</sup> =0,721	27850	-23,477	-5,306	0,0656
286		23660	-24,067		
298		23540	-24,854		

Lineer olmayan Freundlich eşitliği ile elde edilen  $R^2_{adj}$ ,  $SD$  ve  $X^2$  değerlerinin lineer Freundlich eşitliğine göre daha uygun olduğu daha önce Bölüm 4.4.3.1’de açıklanmıştı. Langmuir izoterm modelinin anlamlı termodinamik parametrelerin hesaplanmasında yetersiz kalması nedeniyle PHEMA-MIP kriyojele TC adsorpsiyonunun Freundlich izoterm modeline uyduğu söylenebilir.

Çizelge 4.12 ve Çizelge 4.13’te özetlenen, lineer ve lineer olmayan Freundlich izoterm eşitliklerinden elde edilen  $K_F$  izoterm sabiti kullanılarak hesaplanan termodinamik parametreler incelendiğinde, van’t Hoff denklemi kullanılarak elde edilen doğruların korelasyon katsayılarının yüksek olduğu görülmektedir. Aynı zamanda elde edilen  $\Delta G^o$  (kJ/mol) ve  $\Delta H^o$  (kJ/mol) değerleri adsorpsiyonun kendiliğinden gerçekleşen ekzotermik doğası ile uyumludur. Literatürde,  $K_F$  izoterm sabitinin doğrudan (birimsiz  $K_C$  termodinamik denge sabitine dönüştürülmeden) kullanılması termodinamik parametrelerin belirlenmesinde hatalı sonuçların elde edilmesine neden olduğu rapor edilmektedir (Lima ve ark. 2015, Tran ve ark. 2016). Lineer Freundlich eşitliklerinden elde edilen  $K_F$  sabitlerinin termodinamik parametrelerin hesaplanmasında doğrudan kullanılması ile elde edilen  $\Delta G^o$  (kJ/mol) değerleri üç farklı sıcaklık için (4°C, 13°C ve 25°C) sırasıyla -6,855, -7,005, -7,199 kJ/mol iken lineer Freundlich eşitliklerinden elde edilen  $K_F$  sabitlerinin birimsiz  $K_C$  denge sabitlerine dönüştürülerek termodinamik parametrelerin hesaplanmasında kullanılması ile elde edilen  $\Delta G^o$  (kJ/mol) değerleri üç farklı sıcaklık için (4°C, 13°C ve 25°C) sırasıyla -22,761, -23,425 ve -24,311

kJ/mol'dür. Lineer olmayan Freundlich eşitliklerinden elde edilen  $K_F$  sabitlerinin termodinamik parametrelerin hesaplanmasında doğrudan kullanılması ile elde edilen  $\Delta G^o$  (kJ/mol) değerleri ise üç farklı sıcaklık için (4°C, 13°C ve 25°C) sırasıyla -7,585, -7,659, -7,758 kJ/mol iken lineer olmayan Freundlich eşitliklerinden elde edilen  $K_F$  sabitlerinin birimsiz  $K_C$  denge sabitlerine dönüştürülerek termodinamik parametrelerin hesaplanmasında doğrudan kullanılması ile elde edilen  $\Delta G^o$  (kJ/mol) değerleri üç farklı sıcaklık için (4°C, 13°C ve 25°C) sırasıyla -23,477, -24,067 ve -24,854 kJ/mol'dür.

Elde edilen sonuçlara göre lineer olmayan Freundlich izoterm eşitliğinin (adsorpsiyon verileri ile yüksek  $R^2_{adj}$  ve düşük  $SD$  ve  $X^2$  değerleri ile) lineer eşitliğe göre daha yüksek bir uyuma sahip olmasından dolayı PHEMA-MIP kriyojel TC etkileşiminin açıklanmasında lineer olmayan Freundlich eşitliğinden elde edilen  $K_F$  sabitinin birimsiz  $K_C$  denge sabitine dönüştürülmesi ile elde edilen termodinamik parametrelerin adsorpsiyon prosesinin açıklanması için daha uygun olacağı kanısına varılmıştır.

Gibbs serbest enerji değişimi ( $\Delta G^o$ ), adsorpsiyon sürecinin kendiliğinden gerçekleşip gerçekleşmediğini belirlemek için kritik bir faktördür. Negatif  $\Delta G^o$  değerleri adsorpsiyonun dışarıdan bir etki olmadan kendiliğinden gerçekleştiğini gösterirken, pozitif  $\Delta G^o$  değerleri reaksiyonun ürünler yönüne doğru istemsiz olduğunu belirtmektedir. PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyonuna ait  $\Delta G^o$  değerleri 4°C, 13°C ve 25°C için sırasıyla -23,477, -24,067 ve -24,854 kJ/mol olarak hesaplanmıştır. Tüm sıcaklıklarda negatif bulunan  $\Delta G^o$  değerleri, TC adsorpsiyonunun kendiliğinden gerçekleştiğini göstermektedir. Negatif  $\Delta G^o$  değerleri adsorpsiyon sürecinin Gibbs serbest enerjisinde azalmaya yol açtığını belirtmektedir. Ayrıca  $\Delta G^o$ 'nin mutlak değerlerinin küçük olması PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyonunun fiziksel adsorpsiyon olduğunu göstermektedir (Tran ve ark. 2016).

PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyonunun  $\Delta H^o$  değeri -5,306 kJ/mol olarak belirlendi. Negatif  $\Delta H^o$  değeri adsorpsiyon prosesinin ekzotermik olarak gerçekleştiği ve PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyonu için düşük sıcaklıkların daha uygun olduğu anlamına gelmektedir (Tran ve ark. 2016).

PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyonuna ait  $\Delta S^o$  değeri ise 0,0656 kJ/mol.K olarak hesaplandı. Elde edilen pozitif  $\Delta S^o$  değeri TC adsorpsiyonu sırasında tüm sistem için entropinin yani düzensizliğin arttığını göstermektedir. PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyonunda TC molekülleri çözelti fazından katı faza geçerken daha düzenli hale gelmekte ancak TC moleküllerinin ve TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküllerin TC adsorpsiyonu öncesinde su molekülleri ile olan etkileşimi de göz önüne alındığında adsorpsiyon sürecinde tüm sistem için düzensizlik artmaktadır. Pozitif  $\Delta S^o$  değerleri adsorban ve adsorbattaki bazı yapısal değişiklikler ile katı/çözelti arayüzeyinde düzensizliğin arttığını ve TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküllerin TC molekülüne karşı afinitesi olduğunu göstermektedir. (Srivastava ve ark. 2006, Mane ve ark. 2007).  $\Delta S^o$  değerinin pozitif bulunduğu benzer sonuçlar literatürde yer almaktadır (Chao ve ark. 2014c, Zhao ve ark. 2015, Sun ve ark. 2016).

$K_d$  dağılma sabitinden hesaplanan termodinamik parametreler ise Çizelge 4.14'te özetlenmektedir.

**Çizelge 4.14.**  $K_d$  sabitinden hesaplanan termodinamik parametreler

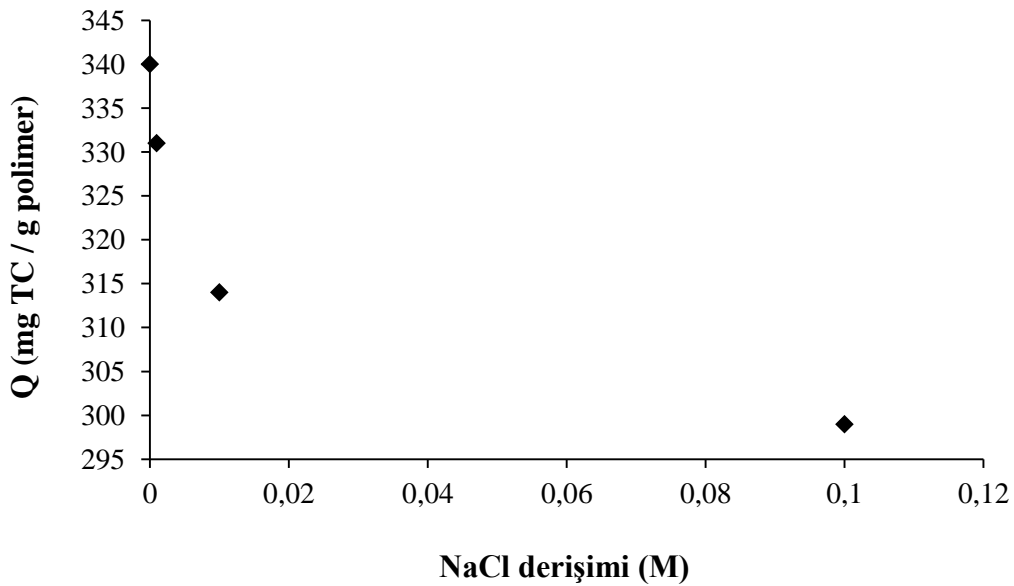
T(K)	$K_C = K_d$				
	van't Hoff denklemi	$K_C$	$\Delta G^o$ (kJ/mol)	$\Delta H^o$ (kJ/mol)	$\Delta S^o$ (kJ/mol K)
277	y=380,0x+1,360 R <sup>2</sup> =0,941	15,486	-6,289	-3,159	0,011
286		14,512	-6,391		
298		14,041	-6,526		
	$K_C = K_d \times 1000$				
277	y=379,7x+8,269 R <sup>2</sup> =0,941	15486	-22,186	-3,156	0,068
286		14512	-22,805		
298		14041	-22,629		

PHEMA-MIP kriyojel ile TC etkileşimine ait termodinamik parametrelerin hesaplanmasında  $K_d$  sabitinin kullanılabilirliği de araştırıldı. Çizelge 4.14'te  $K_d$  sabitinin doğrudan ve birimsiz  $K_C$  denge sabitine dönüştürülmesi ile hesaplanan termodinamik parametreler özetlenmektedir. Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde,

hesaplanan termodinamik parametrelerin Freundlich izoterm sabiti  $K_F$  ile elde edilen termodinamik parametreler ile uyumlu olduğu görülmektedir.  $K_C$  birimsiz denge sabiti ile elde edilen  $\Delta G^\circ$  (kJ/mol) değerleri 4°C, 13°C ve 25°C sıcaklık için sırasıyla -22,186, -22,805 ve -22,629 kJ/mol'dür. van't Hoff denklemi kullanılarak elde edilen doğrunun  $R^2$  değeri yüksektir (0,941). Hesaplanan termodinamik parametreler  $K_F$  sabitinin birimsiz  $K_C$  değerine dönüştürülmesi ile 4°C, 13°C ve 25°C sıcaklıklarda sırasıyla -23,477, -24,067 ve -24,854 kJ/mol olarak belirlenen  $\Delta G^\circ$  değerleri ile de yakın değerdedir.

#### 4.4.6. TC adsorpsiyonuna iyonik şiddet etkisi

Adsorpsiyon prosesi çözeltinin iyonik şiddetinden az ya da çok etkilenmektedir. Radovic ve ark. (2001) göre çözeltideki elektrolitlerin varlığı adsorban-adsorbat arasındaki elektrostatik etkileşimin gücünü değiştirebilmektedir. Çözeltinin iyonik şiddetinin değiştirilmesiyle elektrostatik etkileşimler artabilir veya azalabilir. PHEMA-MIP kriyojelle TC adsorpsiyonuna iyonik şiddetin etkisini incelemek için NaCl içermeyen ve 0,1 M, 0,01 M, 0,001 M NaCl içeren 35 mg/L derişimindeki TC çözeltileri (pH: 5,0, 50 mL) kullanıldı. Farklı derişimlerde NaCl içeren TC çözeltileri ile elde edilen adsorpsiyon kapasiteleri Şekil 4.27'de gösterilmiştir.



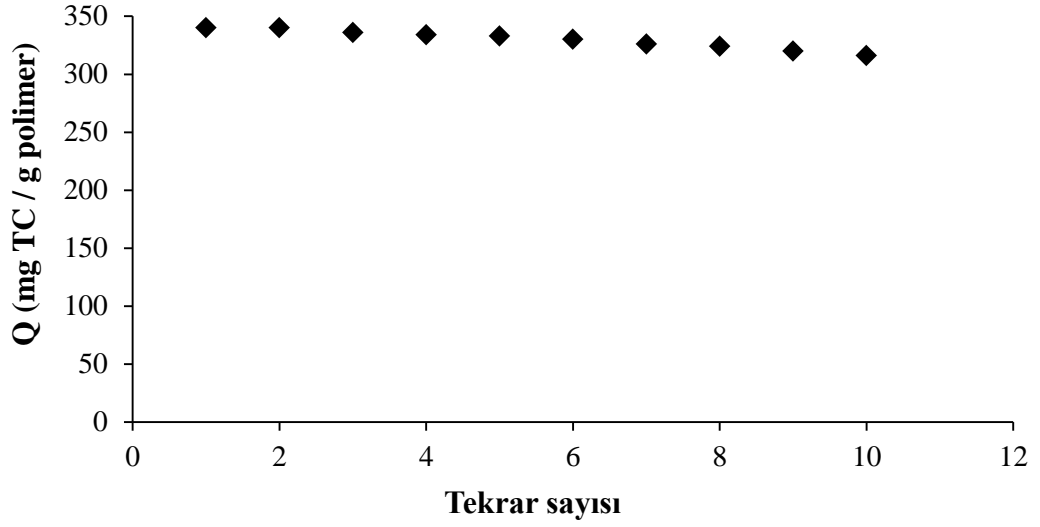
Şekil 4.27. PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyonuna iyonik şiddet etkisi

(Sıcaklık: 25°C, pH 5,0, Akış hızı: 0,5 mL/dk, TC derişimi:35 mg/L)

PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyon miktarı; artan NaCl derişimi ile 340 mg TC/g değerinden 299 mg TC/g değerine düşmektedir. Bu durum TC molekülleri ve MIP nanopartiküller arasındaki elektrostatik etkileşimlerin varlığını göstermektedir. Çünkü Şekil 4.13'te görüldüğü pH 5,0'de dimetil amino grubu pozitif yüklü iken, MAGA'nın karboksilik asit grubu karboksilat iyonu formundadır. Böylece TC ve MAGA molekülleri arasında elektrostatik etkileşim gerçekleşmektedir. Ortama NaCl eklenerek iyon derişimi arttırıldığında ise Na<sup>+</sup> ve Cl<sup>-</sup> iyonları TC ve MAGA molekülleri üzerindeki pozitif ve negatif yükler ile etkileşime girerek moleküllerdeki net yükün azalmasına neden olmaktadır. Bu nedenle, TC ve MAGA molekülleri arasındaki elektrostatik etkileşim azalmakta ve adsorplanan TC miktarı azalmaktadır.

#### **4.4.7. Tekrar kullanılabilirlik çalışmaları**

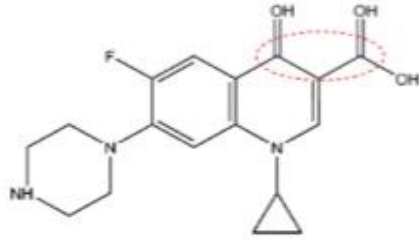
MIP kriyojeller sahip olduğu moleküler tanıma özelliği ve süpermakrogözenekli yapısı sayesinde laboratuarda ve ticari uygulamalarda çok önemli avantajlar sağlamaktadır. Bu üstün özellikli malzemeler uzaklaştırma, zenginleştirme ve tayin amaçlarıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle MIP kriyojellerin tekrar tekrar kullanılabilirmeleri hem araştırmacılar hem de işletme sahipleri için maliyet bakımından oldukça önemlidir. PHEMA-MIP kriyojelin tekrar kullanılabilirliğinin incelenmesi amacıyla TC adsorpsiyon-desorpsiyon çalışmaları aynı kriyojel kullanılarak 10 kez tekrarlandı. 10 kez tekrar kullanım sonucunda PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyon kapasitesi 340 mg TC/g nanopartikül değerinden 316 mg TC/g nanopartikül değerine düşmektedir (Şekil 4.28). Elde edilen sonuçlar, PHEMA-MIP kriyojelin adsorpsiyon kapasitesinde önemli bir azalma olmaksızın tekrar tekrar kullanılabileceğini göstermektedir. PHEMA-MIP kriyojelden TC moleküllerinin desorpsiyonu için kullanılan metanol/asetik asit/su karışımının; TC molekülleri ile fonksiyonel monomer arasındaki fiziksel etkileşimleri (hidrojen bağı, elektrostatik etkileşimler vb.) kırmak için etkili olduğu söylenebilir.



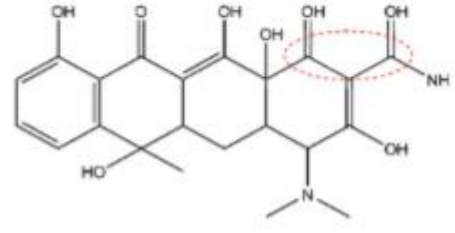
**Şekil 4.28.** PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyonunda tekrar kullanılabilirliği (pH 5,0, TC derişimi:35 mg/L, Sıcaklık: 25°C, Akış hızı: 0,5 mL/dk)

#### 4.4.8. Seçicilik çalışmaları

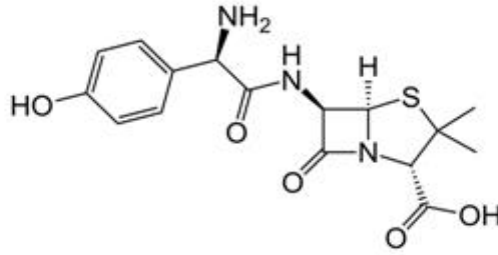
PHEMA-MIP kriyojelin seçiciliği; yarışmacı moleküller olarak seçilen amoksisilin ve siprofloksasin molekülleri kullanılarak incelendi. Amoksisilin ve siprofloksasin molekülleri TC molekülleri gibi antibiyotiktir ve insanlarda, hayvanlarda ve bitkilerde çeşitli hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde kullanılmaktadır. Bu nedenle, TC moleküllerinin bulunduğu su, bitki, toprak, gübre, hayvan kas dokusu ve organlarında amoksisilin ve siprofloksasin moleküllerinin de bulunma olasılığı yüksektir. Bu nedenle TC, amoksisilin ve siprofloksasinin birlikte buldukları bir örnekte TC moleküllerini seçici olarak tanıyabilen malzemelerin tasarlanması özellikle analitik uygulamalar için oldukça önemlidir. TC, amoksisilin ve siprofloksasinin kimyasal yapıları Şekil 4.29'da verilmiştir.



**Siprofloksasin**



**Tetrasiklin**



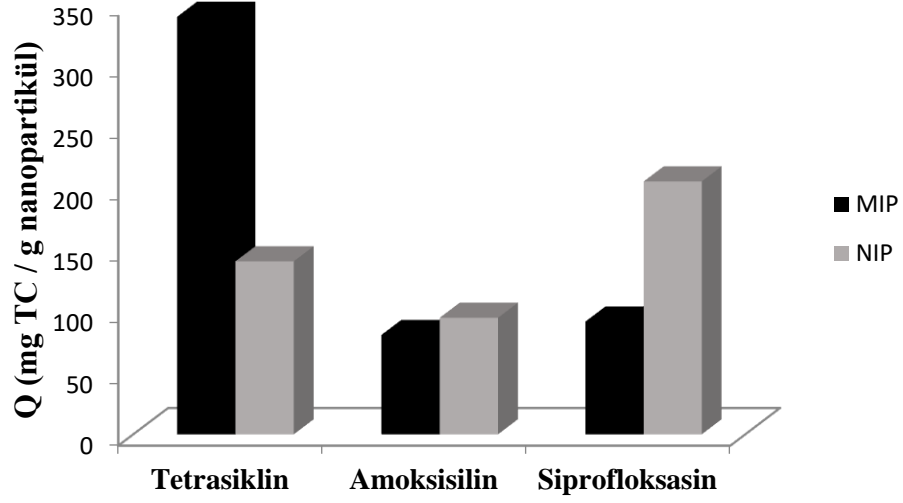
**Amoksisilin**

**Şekil 4.29.** Tetrasiklin, siprofloksasin ve amoksisilin moleküllerinin kimyasal yapısı

Siprofloksasin molekülü sahip olduğu  $\beta$ -diketon grubu nedeniyle TC molekülüne benzemektedir ve bu nedenle yarışmacı molekül olarak özellikle tercih edilmiştir. Amoksisilin ve TC moleküllerinin ortak özelliği ise farklı pH değerlerinde iyonlaşabilen gruplara sahip olmalarıdır.

Seçicilik çalışmalarında TC, amoksisilin ve siprofloksasinin sulu çözeltileri (35 mg/L, 50 mL, pH 5,0) kullanıldı. Hazırlanan çözeltiler PHEMA-MIP ve PHEMA-NIP kriyojeller ile 0,5 mL/dk akış hızında ayrı ayrı etkileştirildi. Kriyojellere adsorplanan TC, amoksisilin ve siprofloksasin miktarları hesaplanarak Şekil 4.30'da özetlendi.





**Şekil 4.30.** PHEMA-MIP ve PHEMA-NIP kriyojelin TC, amoksisilin ve siprofloksasin adsorpsiyon kapasiteleri

Şekil 4.30'da görüldüğü gibi PHEMA-MIP kriyojele adsorplanan TC miktarı; PHEMA-NIP kriyojele göre daha fazladır. Ayrıca PHEMA-MIP tarafından adsorplanan TC miktarı; amoksisilin ve siprofloksasin yarışmacı moleküllerinin adsorpsiyonundan daha fazladır. Bu sonuç, poli(HEMA-MAGA) nanopartiküllerin yapısında moleküler baskılama ile TC moleküllerini seçici olarak tanıyabilen bağlanma bölgelerinin oluştuğunu göstermektedir.

PHEMA-MIP kriyojele adsorplanan siprofloksasin miktarı amoksisilin miktarından fazladır. Bunun nedeni olarak siprofloksasin ile TC moleküllerinin her ikisinin de  $\beta$ -diketon grubuna sahip olmaları gösterilebilir. Ayrıca siprofloksasin ve TC molekülleri halkalı yapıya sahiptir. Bu nedenle siprofloksasin molekülünün TC baskılanmış bağlanma bölgelerine yerleşmesi ve PHEMA-MIP kriyojel ile etkileşime girmesi olasıdır. Amoksisilin molekülünün yapısı ise TC veya siprofloksasin molekülüne göre daha farklıdır ve üç boyutlu yapı olarak bağlanma bölgelerine yerleşmek için uygun değildir (Divya ve ark. 2010).

PHEMA-MIP kriyojel ile adsorpsiyon sürecinde  $\beta$ -diketon grubu ve halkalı yapı benzerliği nedeniyle siprofloksasin molekülü amoksisilin molekülüne göre daha fazla adsorplanmıştır. Ancak siprofloksasin molekülü yapısal benzerliği olmasına rağmen 92

mg TC/g değerinde adsorplanırken, TC 340 mg TC/g değerinde adsorplanmıştır. Bu sonuç, moleküler baskılama ile TC molekölünü şekil, boyut ve fonksiyonel grup olarak tanıyan bağlanma bölgelerinin başarıyla oluştuğunu kanıtlamaktadır. Oluşturulan bağlanma bölgeleri TC moleköllerini yüksek seçicilikle tanımakta ve etkin biçimde diğer moleköllerden ayırt edebilmektedir.

TC, siprofloksasin ve amoksisilin moleköllerinin PHEMA-MIP ve PHEMA-NIP kriyojeller ile etkileştirilmesiyle gerçekleştirilen seçicilik çalışmaları ile  $K_d$  dağılma katsayısı,  $k$  seçicilik katsayısı ve  $k'$  bağlı seçicilik katsayısı sırasıyla Denklem 3.3, Denklem 3.4 ve Denklem 3.5 kullanılarak hesaplandı. Elde edilen sonuçlar izelge 4.15'te özetlendi. Görüldüğü gibi PHEMA-MIP kriyojel için belirlenen  $K_d$  değerleri (amoksisilin için 3,38 mL/g, siprofloksasin için 3,89 mL/g) PHEMA-NIP kriyojel için belirlenen  $K_d$  değerlerinden (amoksisilin için 3,99 mL/g, siprofloksasin için 9,24mL/g) daha düşüktür. Bu sonuç PHEMA kriyojel içerisine gömülen TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiköllerin yüzeyindeki bağlanma bölgelerinin amoksisilin ve siprofloksasin molekölleri için herhangi bir seçiciliğe sahip olmadığını göstermektedir. Ayrıca PHEMA-MIP kriyojel için TC molekölünün  $K_d$  değeri (16,51 mL/g), PHEMA-NIP kriyojel için belirlenen  $K_d$  değerinden (6,08 mL/g) oldukça yüksektir. Bu durum TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartikölde seçici bağlanma bölgelerinin başarıyla oluşturulduğunu göstermektedir.

Bağlı seçicilik katsayısı  $k'$ , TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiköllerinin tanıma bölgelerinin belirleyicisidir. Baskılama seçiciliğini gösteren bağlı seçicilik katsayısı 3,21 (tetrasiklin/amoksisilin) ve 6,52 (tetrasiklin/siprofloksasin) olarak hesaplanmıştır. Diğer bir değişle, TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiköl, TC moleköllerini amoksisilin moleköllerine göre 3,21 kat, siprofloksasin moleköllerine göre 6,52 kat seçicilikte tanımaktadır. Bağlı seçicilik katsayısı, 1'in ne kadar üzerinde ise baskılama işleminin o kadar etkin olduğu bilinmektedir. Yüksek bağlı seçicilik katsayıları; PHEMA-MIP kriyojelin amoksisilin ve siprofloksasin molekölleri yanında TC moleköllerine olan seçiciliğinin yüksek olduğunu ve TC moleköllerine karşı yüksek afinite gösterdiğini göstermektedir.

**Çizelge 4.15.** PHEMA-MIP kriyojele TC adsorpsiyonuna ilişkin  $K_d$ ,  $k$  ve  $k'$  sabitleri

	MIP		NIP		$k'$
	$K_d$ (mL/g)	$k$	$K_d$ (mL/g)	$k$	
<b>Tetrasiklin</b>	16,51	-	6,08	-	-
<b>Amoksisilin</b>	3,38	4,88	3,99	1,52	3,21
<b>Siprofloksasin</b>	3,89	4,24	9,24	0,65	6,52



## 5. SONUÇ

Bu çalışmada tetrasiklin (TC) moleküllerini seçici olarak adsorplayabilen kriyojel kolon hazırlanmıştır. Öncelikle TC moleküllerini tanıma kapasitesine sahip baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküller sentezlenmiş, ardından bu nanopartiküller PHEMA kriyojel kolona gömülerek makrogözenekli seçici bir malzeme elde edilmiştir. Yapılan çalışmada elde edilen sonuçlar şunlardır:

- İlk olarak fonksiyonel monomer olan N-Metakriloil-amido-(L)-glutamik asit metil ester (MAGA), L-glutamik asit 5-metil esterin metakriloil klorür ile reaksiyonu sonucu elde edildi. Elde edilen MAGA monomeri NMR ve FTIR çalışmaları ile karakterize edildi.
- MAGA monomeri ile TC kalıp molekülünün önorganizasyonunun ardından çapraz bağlayıcı olarak EGDMA, komonomer olarak HEMA ve başlatıcı olarak APS kullanılarak TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküller emülsiyon polimerizasyonu tekniği kullanılarak sentezlendi.
- Sentezlenen TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküller XPS, FTIR ve zeta potansiyel ve partikül boyut analizi teknikleri kullanılarak karakterize edildi. XPS analizi ile TC baskılanmış nanopartiküllerin %1,2 N içerdiği belirlendi. Zeta potansiyel ve partikül boyut analizine göre TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküllerin zeta potansiyel değeri -4,61 mV, ortalama boyutu ise 683,3 nm'dir.
- PHEMA-MIP ve PHEMA-NIP kriyojelin morfolojik yapısı SEM, yüzey alanı BET analizleri ile belirlendi. Elde edilen SEM fotoğraflarına göre TC baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküller makrogözenekli PHEMA kriyojelin ağ yapısına homojen olarak dağılmıştır. PHEMA-MIP kriyojelin spesifik yüzey alanı çok noktalı BET yöntemiyle 29,16 m<sup>2</sup>/g olarak belirlendi. PHEMA-MIP kriyojelin denge şişme derecesi ise 6,04 g H<sub>2</sub>O/g kriyojel olarak hesaplandı.

- PHEMA-MIP kriyojelin TC adsorpsiyon etkinliğinin araştırılması amacıyla, TC adsorpsiyonuna akış hızı, pH, başlangıç derişimi, sıcaklık, temas süresi ve iyonik şiddet etkisi incelendi.
- PHEMA-MIP kriyojele maksimum TC adsorpsiyonunun gerçekleştiği pH değeri 5,0 olarak belirlendi.
- PHEMA-MIP kriyojele TC adsorpsiyon kapasitesinin başlangıç TC derişimi ile değışimi üç farklı sıcaklıkta (4,0°C, 13,0 °C ve 25,0 °C) incelendi. Adsorplanan TC miktarları 4,0°C’de 740 mg TC/g nanopartikül, 13,0°C’de 705 mg TC/g nanopartikül ve 25,0°C’de 680 mg TC/g nanopartikül olarak belirlendi. PHEMA-MIP kriyojele TC adsorpsiyonu ekzotermik bir prosestir.
- PHEMA-MIP kriyojele TC adsorpsiyon kapasitesinin temas süresi ile değışimi üç farklı sıcaklıkta (4,0°C, 13,0°C ve 25,0°C) incelendi. TC adsorpsiyonunun ilk 50 dakikada oldukça hızlı biçimde gerçekleştiği görüldü.
- PHEMA-MIP kriyoje TC adsorpsiyonuna iyonik şiddetin etkisini belirlemek için 0,1 M, 0,01 M, 0,001 M NaCl içeren 35 mg/L derişimindeki TC çözeltileri (pH 5,0, 50 mL) kullanıldı. Artan iyonik şiddet ile adsorplanan TC miktarının azaldığı belirlendi.
- Adsorpsiyon verilerinin Langmuir, Freundlich ve Dubinin-Raduskhevich (D-R) izoterm modellerine uygunluğu araştırıldı. Freundlich izoterm modelinin adsorpsiyon verilerine uygun olduğu ve PHEMA-MIP kriyojelin heterojen bağlanma bölgelerine sahip olduğu belirlendi. D-R izoterm modelinden elde edilen adsorpsiyon serbest enerjisi değerleri TC adsorpsiyonunun fiziksel adsorpsiyon olduğunu gösterdi.
- PHEMA-MIP kriyojele TC adsorpsiyon kinetiğinin incelenmesi için yalancı (pseudo) birinci derece kinetik model, yalancı (pseudo) ikinci derece kinetik model ve partikül içi difüzyon modeli kullanıldı. Elde edilen deneysel verilerle

en uyumlu modelin yalancı (pseudo) ikinci derece kinetik model olduğu belirlendi. Partikül içi difüzyon modeli için elde edilen yüksek korelasyon katsayıları TC adsorpsiyonunun partikül içi difüzyon ile gerçekleştiğini gösterdi.

- Termodinamik parametreler olan Gibbs serbest enerji değişimi ( $\Delta G^o$ ), entalpi değişimi ( $\Delta H^o$ ) ve entropi değişimi ( $\Delta S^o$ ) belirlendi. PHEMA-MIP kriyojele TC adsorpsiyonuna ait  $\Delta G^o$  değerleri 4°C, 13°C ve 25°C için sırasıyla -23,477, -24,067 ve -24,854 kJ/mol olarak hesaplandı.  $\Delta H^o$  değeri -5,306 kJ/mol,  $\Delta S^o$  değeri ise 0,0656 kJ/mol K bulundu.
- PHEMA-MIP kriyojel TC adsorpsiyonunda 10 kez tekrar kullanıldığında adsorpsiyon kapasitesinde dikkate değer bir azalmanın olmadığı görüldü.
- PHEMA-MIP kriyojelin seçiliği amoksisilin ve siprofloksasin kullanılarak araştırıldı. Baskılama seçiciliğini gösteren bağıl seçicilik katsayısı ( $k'$ ) amoksisilin ve siprofloksasin için sırasıyla 3,21 ve 6,52 olarak hesaplandı. Bu sonuç, PHEMA-MIP kriyojelin TC moleküllerine karşı yüksek seçicilik (afinite) gösterdiğini kanıtladı.

## KAYNAKLAR

- Abrao, L. C. C., Maia, P. P., Figueiredo, E. C. 2014.** Determination of tetracyclines by solid-phase extraction with a molecularly imprinted polymer and high-performance liquid chromatography. *Anal. Lett.*, 47: 2183–2194.
- Adams, C., Wang, Y., Loftin, K., Meyer, M. 2002.** Removal of antibiotics from surface and distilled water in conventional water treatment processes. *J. Environ. Eng.*, 128(3): 253–260.
- Adebayo, M. A., Prola, L. D. T., Lima, E. C., Puchana-Rosero, M. J., Cataluña, R., Saucier, C., Umpierrez, C. S., Vaghetti, J. C. P., Silva, L. G., Ruggiero, R., 2014.** Adsorption of Procion Blue MX-R dye from aqueous solutions by lignin chemically modified with aluminium and manganese. *J. Hazard. Mater.*, 268: 43-50.
- Aggarwal, S., Rajput, Y. S., Singh, G., Sharma, R. 2016.** Synthesis and characterization of oxytetracycline imprinted magnetic polymer for application in food. *Appl. Nanosci.*, 6: 209–214.
- Aguilar-Garcia, D., Ochoa-Teran, A., Paraguay-Delgado, F., Diaz-Garcia, M. E., Pina-Luis, G. 2016.** Water-compatible core-shell Ag@SiO<sub>2</sub> molecularly imprinted particles for the controlled release of tetracycline. *J. Mater. Sci.*, 51: 5651–5663.
- Aherne, A., Alexander, C., Payne, M. J., Perez, N., Vulfson, E.N. 1996.** Bacteria-mediated lithography of polymer surfaces. *J. Am. Chem. Soc.*, 118: 8771–8772.
- Ahmed, M. B. M., Rajapaksha, A. U., Lim, J. E., Vu, N. T., Kim, S., Kang, H. M., Lee, S. S., Ok, Y. S. 2015.** Distribution and accumulative pattern of tetracyclines and sulfonamides in edible vegetables of cucumber, tomato, and lettuce. *J. Agric. Food Chem.*, 63: 398–405.
- Alexander, S., Baraneedharan, P., Balasubrahmanyam, S., Ramaprabhu, S. 2017.** Highly sensitive and selective non enzymatic electrochemical glucose sensors based on graphene oxide-molecular imprinted polymer. *Mater. Sci. Eng. C*, 78: 124-129.
- Alkan, H., Bereli, N., Baysal, Z., Denizli, A. 2009.** Antibody purification with protein A attached supermacroporous poly(hydroxyethyl methacrylate) cryogel. *Biochem. Eng. J.*, 45(3): 201–208.
- Alkan, H., Bereli, N., Baysal, Z., Denizli, A. 2010.** Selective removal of the autoantibodies from rheumatoid arthritis patient plasma using protein A carrying affinity cryogels. *Biochem. Eng. J.*, 51: 153–159.
- Al-Kassas, R., Wen, J., Cheng, A. E. M., Kim, A. M. J., Liu, S. S. M., Yu, J. 2016.** Transdermal delivery of propranolol hydrochloride through chitosan nanoparticles dispersed in mucoadhesive gel. *Carbohydr. Polym.*, 153: 176–186.
- Allender, C. J., Richardson, C., Woodhouse, B., Heard, C.M., Brain, K.R. 2000.** Pharmaceutical applications for molecularly imprinted polymers. *Int. J. Pharm.*, 195: 39–43.
- Alvarez-Lorenzo, C., Concheiro, A. 2004.** Molecularly imprinted polymers for drug delivery. *J. Chromatogr. B*, 804(1): 231-245.
- Álvarez-Torrellas, S., Rodríguez, A., Ovejero, G., García, J. 2016.** Comparative adsorption performance of ibuprofen and tetracycline from aqueous solution by carbonaceous materials. *Chem. Eng. J.*, 283(1): 936-947.
- An, J., Chen, H., Wei, S., Gu, J. 2015.** Antibiotic contamination in animal manure, soil, and sewage sludge in Shenyang, northeast China. *Environ. Earth Sci.*, 74(6): 5077–5086.

- Andaç, M., Baydemir, G., Yavuz, H., Denizli, A. 2012.** Molecularly imprinted composite cryogel for albumin depletion from human serum. *J. Mol. Recognit.*, 25: 555–563.
- Andaç, M., Galaev, I. Y., Denizli, A. 2013.** Molecularly imprinted poly(hydroxyethyl methacrylate) based cryogel for albumin depletion from human serum. *Colloids Surf. B: Biointerfaces*, 109: 259–265.
- Andaç, M., Galaev, I., Denizli, A. 2016.** Affinity based and molecularly imprinted cryogels: Applications in biomacromolecule purification. *J. Chromatogr. B*, 1021: 69–80.
- Anderson, R., Groundwater, P. W., Todd, A., Worsley, A. 2012.** Antibacterial agents: chemistry, mode of action, mechanisms of resistance and clinical applications. John Wiley & Sons, Birleşik Krallık, 378 pp.
- Andersson, L.I. 2000.** Efficient sample pre-concentration of bupivacaine from human plasma by solid-phase extraction on molecularly imprinted polymers. *Analyst*, 125: 1515–1517.
- Anonim, 1995.** EMEA Committee for Veterinary Medicinal Products, 1995. Oxytetracycline, Chlortetracycline and Tetracycline Summary Report, London.
- Anonim, 2011.** Türk Gıda Kodeksi Tebliği 2011. Türk Gıda Kodeksi Hayvansal Gıdalarda Bulunabilecek Veteriner İlaçlarına Bağlı Farmakolojik Aktif Maddelerin Sınıflandırılması Ve Maksimum Kalıntı Limitlerinin Belirlenmesi Hakkında Tebliğ, Tebliğ No: 2011/20.
- Ansell, R.J. 2005.** Molecularly imprinted polymers for the enantioseparation of chiral drugs *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 57: 1809–1835.
- Arshady, R., Mosbach, K. 1981.** Synthesis of substrate-selective polymers by hostguest polymerization. *Macromol. Chem.*, 182(2): 687-692.
- Aslyüce, S., Mattiasson, B., Mamo, G. 2016.** Synthesis and use of protein G imprinted cryogel as affinity matrix to purify protein G from cell lysate. *J. Chromatogr. B*, 1021: 204–212.
- Aslyüce Çoban, S. 2015.** Protein A baskılanmış süpermakrogözenekli poli (hidroksietil- metakrilat) kriyojeller. *Doktora Tezi*, HÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Ankara.
- Aslyüce, S., Bereli, N., Uzun, L., Onur, M. A., Say, R., Denizli, A. 2010.** Ion-imprinted supermacroporous cryogel, for in vitro removal of iron out of human plasma with beta thalassemia. *Sep. Purif. Technol.*, 73: 243–249.
- Aslyüce, S., Uzun, L., Say, R., Denizli, A. 2013.** Immunoglobulin G recognition with Fab fragments imprinted monolithic cryogels: Evaluation of the effects of metal-ion assisted-coordination of template molecule. *React. Funct. Polym.*, 73: 813-820.
- Aslyuce, S., Uzun, L., Rad, A. Y., Unal, S., Say, R., Denizli, A. 2012.** Molecular imprinting based composite cryogel membranes for purification of anti-hepatitis B surface antibody by fast protein liquid chromatography. *J. Chromatogr. B*, 889-890: 95-102.
- Aşır, S., Uzun, L., Türkmen, D., Say, R., Denizli, A. 2005.** Ion selective imprinted superporous monolith for cadmium removal from human plasma. *Sep. Sci. Technol.*, 40(15): 3167-3185.
- Atkins, P.W. 1998.** Physical Chemistry. W.H. Freeman and Company, New York.
- Aust, M.O., Godlinski, F., Travis, G. R., Hao, X., McAllister, T. A., Leinweber, P., Thiele-Bruhn, S. 2008.** Distribution of sulfamethazine, chlortetracycline and tylosin in



- manure and soil of Canadian feedlots after subtherapeutic use in cattle. *Environ. Pollut.*, 156(3): 1243-1251.
- Aydoğan, C., Andaç, M., Bayram, E., Say, R., Denizli, A. 2012.** Molecularly imprinted cryogel for L-Glutamic acid separation. *Biotechnol. Prog.*, 28(2): 459-466.
- Azanu, D., Mortey, C., Darko, G., Weisser, J. J., Styriahave, B., Abaidoo, R. C. 2016.** Uptake of antibiotics from irrigation water by plants. *Chemosphere*, 157: 107-114.
- Azanu, D., Styriahave, B., Darko, G., Weisser, J. J., Abaidoo, R. C. 2018.** Occurrence and risk assessment of antibiotics in water and lettuce in Ghana. *Sci. Total Environ.*, 622-623: 293-305.
- Baggiani, C., Baravalle, P., Giovannoli, C., Anfossi, L., Giraudi, G. 2010.** Molecularly imprinted polymer/cryogel composites for solid-phase extraction of bisphenol A from river water and wine. *Anal. Bioanal. Chem.*, 397(2): 815-822.
- Baggiani, C., Baravalle, P., Giraudi, G., Tozzi, C. 2007.** Molecularly imprinted solid-phase extraction method for the high-performance liquid chromatographic analysis of fungicide pyrimethanil in wine. *J. Chromatogr. A*, 1141(2): 158-164.
- Baggiani, C., Giovannoli, C., Anfossi, L., Tozzi, C. 2001.** Molecularly imprinted solid-phase extraction sorbent for the clean-up of chlorinated phenoxyacids from aqueous samples. *J. Chromatogr. A*, 938: 35-44.
- Bağda, E., Erşan, M., Bağda, E. 2013.** Investigation of adsorptive removal of tetracycline with sponge like, Rosa canina gall extract modified, polyacrylamide cryogels. *J. Environ. Chem. Eng.*, 1: 1079-1084.
- Bai, J., Liu, Y. B., Li, J. H., Zhou, B. X., Zheng, Q., Cai, W. M. 2010.** A novel thin-layer photoelectrocatalytic (PEC) reactor with double-faced titania nanotube arrays electrode for effective degradation of tetracycline. *Appl. Catal. B-Environ.*, 98: 154-160.
- Bai, Y., Meng, W., Xu, J., Zhang, Y., Guo, C. 2014.** Occurrence, distribution and bioaccumulation of antibiotics in the Liao River Basin in China. *Environ. Sci. Process Impacts*, 16(3): 586-593.
- Bakhshpour, M., Özgür, E., Bereli, N., Denizli, A. 2017.** Microcontact imprinted quartz crystal microbalance nanosensor for protein C recognition. *Colloid Surf. B*, 151: 264-270.
- Balamurugan, K., Gokulakrishnan, K., Prakasam, T. 2012.** Preparation and evaluation of molecularly imprinted polymer liquid chromatography column for the separation of Cathine enantiomers. *Saudi Pharm. J.*, 20(1): 53-61.
- Barhoumi, N., Olvera-Vargas, H., Oturan, N., Huguenot, D., Gadri, A., Ammar, S., Brillas, E., Oturan, M. A. 2017.** Kinetics of oxidative degradation/mineralization pathways of the antibiotic tetracycline by the novel heterogeneous electro-Fenton process with solid catalyst chalcopyrite. *Appl. Catal. B: Environ.*, 209: 637-647.
- Batt, A. L., Kim, S., Aga, D. S. 2007.** Comparison of the occurrence of antibiotics in four full-scale wastewater treatment plants with varying designs and operations. *Chemosphere*, 68: 428-435.
- Bautitz, I. R., Nogueira, R. F. P. 2007.** Degradation of tetracycline by photo-Fenton process – solar irradiation and matrix effects. *J. Photochem. Photobiol. A*, 187: 33-39.
- Baydemir, G., Bereli, N., Andaç, M., Say, R., Galaev, I. Y., Denizli, A. 2009a.** Supermacroporous poly(hydroxyethyl methacrylate) based cryogel with embedded bilirubin imprinted particles. *React. Funct. Polym.*, 69: 36-42.

- Baydemir, G., Bereli, N., Andaç, M., Say, R., Galaev, I. Y., Denizli, A. 2009b.** Bilirubin recognition via molecularly imprinted supermacroporous cryogels. *Colloids Surf. B: Biointerfaces*, 68: 33–38.
- Baydemir, G., Denizli, A. 2015.** Heparin removal from human plasma using molecularly imprinted cryogels. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.*, 43(6): 403-412.
- Beach, J. V., Shea, K.J. 1994.** Designed catalysts. A synthetic network polymer that catalyzes the dehydrofluorination of 4-fluoro-4-(p-nitrophenyl)butan-2-one. *J. Am. Chem. Soc.*, 116: 379–380.
- Belavtseva, E. M., Titova, E. F., Lozinsky, V. I., Vainerman, E. S., Rogozhin, S. V. 1984.** Study of cryostructurization of polymer systems. *Colloid Polym. Sci.*, 262(10): 775–779.
- Ben, W., Qiang, Z., Pan, X., Nie, Y. 2012.** Degradation of veterinary antibiotics by ozone in swine wastewater pretreated with sequencing batch reactor. *J. Environ. Eng.*, 138: 272-277.
- Ben, W., Qiang, Z., Adams, C., Zhang, H., Chen, L. 2008.** Simultaneous determination of sulfonamides, tetracyclines and tiamulin in swine wastewater by solid-phase extraction and liquid chromatography–mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*, 1202(2): 173-180.
- Berezcki, A., Tolokan, A., Horvaia, G., Horvath, V., Lanza, F., Hall, A.J., Sellergren, B. 2001.** Determination of phenytoin in plasma by molecularly imprinted solid-phase extraction. *J. Chromatogr. A*, 939: 31–38.
- Bereli, N., Andaç, M., Baydemir, G., Say, R., Galaev, I. Y., Denizli, A. 2008.** Protein recognition via ion-coordinated molecularly imprinted supermacroporous cryogels. *J. Chromatogr. A*, 1190: 18–26.
- Bereli, N., Ertürk, G., Tümer, M. A., Say, R., Denizli, A. 2013.** Oriented immobilized anti-hIgG via Fc fragment-imprinted PHEMA cryogel for IgG purification. *Biomed. Chromatogr.*, 27: 599–607.
- Bereli, N., Saylan, Y., Uzun, L., Say, R., Denizli, A. 2011.** L-Histidine imprinted supermacroporous cryogels for protein recognition. *Sep. Purif. Technol.*, 82: 28–35.
- Bereli, N., Şener, G., Altıntaş, E.B., Yavuz, H., Denizli, A. 2010.** Poly(glycidyl methacrylate) beads embedded cryogels for pseudo-specific affinity depletion of albumin and immunoglobulin G. *Mat. Sci. Eng. C*, 30: 323–329.
- Bhat, S., Tripathi, A., Kumar, A. 2011.** Supermacroporous chitosan–agarose–gelatin cryogels: *In vitro* characterization and *in vivo* assessment for cartilage tissue engineering. *JR Soc. Interface*, 8(57): 540–554.
- Biçen Ünlüer, Ö., Ersöz, A., Denizli, A., Demirel, R., Say, R. 2013.** Separation and purification of hyaluronic acid by embedded glucuronic acid imprinted polymers into cryogel. *J. Chromatogr. B*, 934: 46–52.
- Biggar, J.W., Cheung, M.W. 1973.** Adsorption of picloram (4-amino-3,5,6-trichloropicolinic acid) on panoche, ephrata, and palouse soils: a thermodynamic approach to the adsorption mechanism<sup>1</sup>. *Soil Sci. Soc. Am. J.*, 37(6): 863-868.
- Bloch, K., Vanichkin, A., Damshkaln, L. G., Lozinsky, V. I., Vardi, P. 2010.** Vascularization of wide pore agarose-gelatin cryogel scaffolds implanted subcutaneously in diabetic and non-diabetic mice. *Acta Biomater.*, 6: 1200–1205.
- Boleas, S., Alonso, C., Pro, J., Fernández, C., Carbonell, G., Tarazona, J. V. 2005.** Toxicity of the antimicrobial oxytetracycline to soil organisms in a multi-species-soil system (MS·3) and influence of manure co-addition. *J. Hazard. Mater.*, 122: 233–241.

- Bolster, C. H., Hornberger, G. M. 2007.** On the use of Linearized Langmuir equation. *Soil Sci. Soc. Am. J.*, 71(6): 1796-1806.
- Borghi, A. A., Palma, M. S. A. 2014.** Tetracycline: production, waste treatment and environmental impact assessment. *Braz. J. Pharm. Sci.*, 50(1): 25-40.
- Bougrini, M., Florea, A., Cristea, C., Sandulescu, R., Vocanson, F., Errachid, A., Bouchikhi, B., El Bari, N., Jaffrezic-Renault, N. 2016.** Development of a novel sensitive molecularly imprinted polymer sensor based on electropolymerization of a microporous-metalorganic framework for tetracycline detection in honey. *Food Control*, 59: 424-429.
- Boxall, A. B. A., Johnson, P., Smith, E. J., Sinclair, C. J., Stutt, E., Levy, L. S. 2006.** Uptake of veterinary medicines from soils into plants. *J. Agric. Food Chem.*, 54(6): 2288–2297.
- Brambilla, G., Patrizii, M., De Filippis, S. P., Bonazzi, G., Mantovi, P., Barchi, D., Migliore, D. 2007.** Oxytetracycline as environmental contaminant in arable lands. *Anal. Chim. Acta*, 586(1): 326-329.
- Brigante, M., Schul, P. C. 2011.** Remotion of the antibiotic tetracycline by titania and titania–silica composed materials. *J. Hazard. Mater.*, 192(3): 1597-1608.
- Bruggemann, O., Visnjevski, A., Burch, R., Patel, P. 2004.** Selective extraction of antioxidants with molecularly imprinted polymers. *Anal. Chim. Acta*, 504: 81–88.
- Bruggemann, O. 2001.** Catalytically active polymers obtained by molecular imprinting and their application in chemical reaction engineering. *Biomol. Eng.*, 18(1): 1–7.
- Cacho, C., Schweitz, L., Turiel, E., Perez-Conde, C. 2008.** Molecularly imprinted capillary electrochromatography for selective determination of thiabendazole in citrus samples. *J. Chromatogr. A*, 1179: 216–223.
- Cacho, C., Turiel, E., Martin-Esteban, A., Ayala, D., Pérez-Code, C. 2006.** Semi-covalent imprinted polymer using propazine methacrylate as template molecule for the clean-up of triazines in soil vegetable samples. *J. Chromatogr. A*, 1114: 255–262.
- Cai, W., Gupta, R. B. 2004.** Molecularly-imprinted polymers selective for tetracycline binding. *Sep. Purif. Technol.*, 35: 215–221.
- Canzano, S., Iovino, P., Salvestrini, S., Capasso, S. 2012.** Comment on “Removal of anionic dye Congo red from aqueous solution by raw pine and acid-treated pine cone powder as adsorbent: equilibrium, thermodynamic, kinetics, mechanism and process design”. *Water Res.*, 46(13): 4314-4315.
- Caro, E., Marce, R. M., Cormack, P. A. G., Sherrington, D. C., Borrull, F. 2004.** A new molecularly imprinted polymer for the selective extraction of naproxen from urine samples by solid-phase extraction. *J. Chromatogr. B*, 813: 137–143.
- Caro, E., Marce, R. M., Cormack, P.A.G., Sherrington, D. C., Borrull, F. 2005.** Synthesis and application of an oxytetracycline imprinted polymer for the solid-phase extraction of tetracycline antibiotics. *Anal. Chim. Acta*, 552: 81–86.
- Caro, E., Masque, N., Marce, R.M., Borrull, F., Cormack, P. A. G., Sherrington, D. C. 2002.** Non-covalent and semi-covalent molecularly imprinted polymers for selective on-line solid-phase extraction of 4-nitrophenol from water samples. *J. Chromatogr. A*, 963: 169–178.
- Caroni, A. L. P. F., Lima, C. R. M., Pereira, M. R., Fonseca, J. L. C. 2009.** The kinetics of adsorption of tetracycline on chitosan particles, *J. Colloid Interface Sci.*, 340: 182–191.
- Chang, P. H., Jean, J. S., Jiang, W. T., Li, Z. 2009c.** Mechanism of tetracycline sorption on rectorite. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.*, 339(1-3): 94-99.

- Chang, P. H., Li, Z., Jean, J. S., Jiang, W. T., Wang, C. J., Lin, K. H. 2012.** Adsorption of tetracycline on 2:1 layered non-swelling clay mineral illite. *Appl. Clay Sci.*, 67-68: 158-163.
- Chang, P. H., Li, Z., Yu, T. L., Munkhbayer, S., Kuo, T. H., Hung, Y. C., Jean, J. S., Lin, K. H. 2009b.** Sorptive removal of tetracycline from water by palygorskite. *J. Hazard. Mater.*, 165: 148-155.
- Chang, P.H., Li, Z., Jiang, W-T., Jean, J-S. 2009a.** Adsorption and intercalation of tetracycline by swelling clay minerals. *Appl. Clay Sci.*, 46 (1): 27-36.
- Chao, M., Hu, C., Chen, J. 2014b.** Comparative syntheses of tetracycline-imprinted polymeric silicate and acrylate on CdTe quantum dots as fluorescent sensors. *Biosens. Bioelectron.*, 61: 471-477.
- Chao, Y., Zhu, W., Chen, F., Wang, P., Da, Z., Wu, X., Ji, H., Yan, S., Li, H. 2014c.** Commercial diatomite for adsorption of tetracycline antibiotic from aqueous solution. *Sep. Sci. Technol.*, 49: 2221-2227.
- Chao, Y., Zhu, W., Yan, B., Lin, Y., Xun, S., Ji, H., Wu, X., Li, H., Han, C. 2014a.** Macroporous polystyrene resins as adsorbents for the removal of tetracycline antibiotics from an aquatic environment. *J. Appl. Polym. Sci.*, 131(15): 40561.
- Chao, Y., Zhu, W., Ye, Z., Wu, P., Wei, N., Wu, X., Li, H. 2015.** Preparation of metal ions impregnated polystyrene resins for adsorption of antibiotics contaminants in aquatic environment. *J. Appl. Polym. Sci.*, 132(15): 41803.
- Chen, F., Zhang, J., Wang, M., Kong, J. 2015.** Magnetic molecularly imprinted polymers synthesized by surface-initiated reversible addition-fragmentation chain transfer polymerization for the enrichment and determination of synthetic estrogens in aqueous solution. *J. Sep. Sci.*, 38(15): 2670-2676.
- Chen, J. 2017.** Determination of tetracycline using imprinted polymethacrylates along with fluorescent CdTe quantum dots on plastic substrates. *Microchim. Acta*, 184: 1335-1343.
- Chen, L., Liu, J., Zeng, Q., Wang, H., Yu, A., Zhang, H., Ding, L. 2009.** Preparation of magnetic molecularly imprinted polymer for the separation of tetracycline antibiotics from egg and tissue samples. *J. Chromatogr. A*, 1216: 3710-3719.
- Chen, W., Huang, C. 2010.** Adsorption and transformation of tetracycline antibiotics with aluminum oxide. *Chemosphere*, 79: 779-785.
- Chen, Y., Hu, C., Qu, J., Yang, M. 2008.** Photodegradation of tetracycline and formation of reactive oxygen species in aqueous tetracycline solution under simulated sunlight irradiation. *J. Photochem. Photobiol. A*, 197: 81-87.
- Chen, Y., Li, H., Wang, Z. P., Tao, T., Hu, C. 2011.** Photoproducts of tetracycline and oxytetracycline involving self-sensitized oxidation in aqueous solutions: effects of  $\text{Ca}^{2+}$  and  $\text{Mg}^{2+}$ . *J. Environ. Sci.*, 23(10): 1634-1639.
- Cheng, D., Liu, X., Wang, L., Gong, W., Liu, G., Fu, W., Cheng, M. 2014.** Seasonal variation and sediment-water exchange of antibiotics in a shallower large lake in North China. *Sci. Total Environ.*, 476-477: 266-275.
- Chianella, I., Piletsky, S. A., Tothill, I. E., Chen, B., Turner, A. P. F. 2003.** MIP-based solid phase extraction cartridge combined with mip-based sensor for the detection of microcystin-LR. *Biosens. Bioelectron.*, 18: 119-127.
- Cho, H. H., Huang, H., Schwab, K. 2011.** Effects of solution chemistry on the adsorption of ibuprofen and triclosan onto carbon nanotubes. *Langmuir*, 27(21): 12960-12967.

- Choi, K. J., Kim, S. G., Kim, S. H. 2008.** Removal of antibiotics by coagulation and granular activated carbon filtration. *J. Hazard. Mater.*, 151: 38–43.
- Choi, K. J., Son, H. J., Kim, S. H. 2007.** Ionic treatment for removal of sulfonamide and tetracycline classes of antibiotic. *Sci. Total Environ.*, 387(1): 247–256.
- Chullasat, K., Nurerk, P., Kanatharana, P., Kueseng, P., Sukchuay, T., Bunkoed, O. 2017.** Hybrid monolith sorbent of polypyrrole-coated graphene oxide incorporated into a polyvinyl alcohol cryogel for extraction and enrichment of sulfonamides from water samples. *Anal. Chim. Acta*, 961: 59–66.
- Chunta, S., Suedee, R., Lieberzeit, P.A. 2016.** Low-density lipoprotein sensor based on molecularly imprinted polymer. *Anal. Chem.*, 88: 1419–1425.
- Cohen, T., Starosvetsky, J., Cheruti, U., Armon, R. 2010.** Whole cell imprinting in sol-gel thin films for bacterial recognition in liquids: Macromolecular finger printing. *Int. J. Mol. Sci.*, 11: 1236–1252.
- Commission Regulation (EC). 1996.** No 281/96. Off. J. Eur. Communities, L 37: 9–11.
- Cormack, P. A. G., Elorza, A. Z. 2004.** Molecularly imprinted polymers: synthesis and characterisation. *J. Chromatogr. B*, 804: 173–182.
- Council Regulation (EC). 1999.** No 508/99. Off. J. EC, No. L 60 9: 16–52.
- Crittenden, J. C., Trussell, R. R., Hand, D. W., Howe, K. J., Tchobanoglous, G. 2012.** Adsorption. *MWH's Water Treatment: Principles and Design*, third ed. John Wiley & Sons, Inc., pp. 1117–1262
- Cunliffe, D., Kirby, A., Alexander, C. 2005.** Molecularly imprinted drug delivery systems. *Adv. Drug Delivery Rev.*, 57(12): 1836–1853.
- Çaktü, K., Baydemir, G., Ergün, B., Yavuz, H. 2014.** Cholesterol removal from various samples by cholesterol-imprinted monosize microsphere-embedded cryogels. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.*, 42(6): 365–375.
- Çavuş, A., Baysal, Z., Alkan, H. 2013.** Preparation of poly(hydroxyethyl methacrylate) cryogels containing L-histidine for insulin recognition. *Colloids Surf. B: Biointerfaces*, 107: 84–89.
- Çetecioglu, Z., Ince, B., Gros, M., Rodriguez-Mozaz, S., Barceló, D., Orhon, D., Ince, O. 2013.** Chronic impact of tetracycline on the biodegradation of an organic substrate mixture under anaerobic conditions. *Water Res.*, 47: 2959–2969.
- Çetin, K., Alkan, H., Bereli, N., Denizli, A. 2017.** Molecularly imprinted cryogel as a pH-responsive delivery system for doxorubicin. *J. Macromol. Sci., Part A: Pure Appl. Chem.*, 54(8): 502–508.
- Çetin, K., Denizli, A. 2015.** 5-Fluorouracil delivery from metal-ion mediated molecularly imprinted cryogel discs. *Colloids Surf. B: Biointerfaces*, 126: 401–406.
- Çiçek, Ç., Yılmaz, F., Özgür, E., Yavuz, H., Denizli, A. 2016.** Molecularly imprinted quartz crystal microbalance sensor (QCM) for bilirubin detection. *Chemosensors*, 4(4): 21.
- Çimen, D., Göktürk, I., Yılmaz, F. 2016.** Removal of iron by chelation with molecularly imprinted supermacroporous cryogel. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.*, 44(4): 1158–1166.
- Çorman, M. E., Armutcu, C., Özkara, S., Uzun, L., Denizli, A. 2015.** Molecularly imprinted cryogel cartridges for the specific filtration and rapid separation of interferon alpha. *RSC Adv.*, 5: 45015–45026.

- Çorman, M. E., Armutcu, C., Uzun, L., Denizli, A. 2017.** Rapid, efficient and selective preconcentration of benzo[ $\alpha$ ]pyrene (BaP) by molecularly imprinted composite cartridge and HPLC. *Mater. Sci. Eng. C*, 70: 41–53.
- Çorman, M. E., Bereli, N., Özkara, S., Uzun, L., Denizli, A. 2013.** Hydrophobic cryogels for DNA adsorption: Effect of embedding of monosize microbeads into cryogel network on their adsorptive performances. *Biomed. Chromatogr.*, 27(11): 1524–1531.
- Çubuk Demiralay, E., Andac, M., Say, R., Alsancak, G., Denizli, A. 2010.** Nickel(II) imprinted monolithic columns for selective nickel recognition. *J. Appl. Polym. Sci.* 117(6): 3704-3714.
- Çulha, S., Armutcu, C., Uzun, L., Şenel, S., Denizli, A. 2015.** Synthesis of L-lysine imprinted cryogels for immunoglobulin G adsorption. *Mater. Sci. Eng. C*, 52: 315–324.
- Dai, J., Zhou, Z., Zhao, C., Wei, X., Dai, X., Gao, L., Cao, Z., Yan, Y. 2014.** Versatile method to obtain homogeneous imprinted polymer thin film at surface of superparamagnetic nanoparticles for tetracycline binding. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 53: 7157–7166.
- Dai, J., Pan, J., Xu, L., Li, X., Zhou, Z., Zhang, R., Yan, Y. 2012.** Preparation of molecularly imprinted nanoparticles with superparamagnetic susceptibility through atom transfer radical emulsion polymerization for selective recognition of tetracycline from aqueous medium. *J. Hazard. Mater.*, 205–206: 179–188.
- Dalmázio, I., Almeida, M. O., Augusti, R., Alves, T. M. A. 2007.** Monitoring the degradation of tetracycline by ozone in aqueous medium via atmospheric pressure ionization mass spectrometry. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, 18(4): 679-687.
- Damania, A., Teotia, A. K., Kumar, A. 2016.** Synthesis and Characterization of Cryogels: Supermacroporous cryogels: biomedical and biotechnological applications, Editör: Kumar, A., India, 3-34.
- Dawood, S., Sen, T. K., 2012.** Author's Responses to the comment by Canzano et al and also corrigendum to “Removal of anionic dye Congo red from aqueous solution by raw pine and acid-treated pine cone powder as adsorbent: equilibrium, thermodynamic, kinetics, mechanism and process design” published in *Water Research*, 46: 1933-1946, 2012. *Water Res.*, 46(13): 4316-4317.
- De Liguoro, M., Cibin, V., Capolongo, F., Halling-Sørensen, B., Montesissa, C. 2003.** Use of oxytetracycline and tylosin in intensive calf farming: evaluation of transfer to manure and soil. *Chemosphere*, 52: 203-212.
- Dechtrirat, D., Jetzschmann, K.J., Stöcklein, W.F.M., Scheller, F.W., Gajovic-Eichelmann, N. 2012.** Protein rebinding to a surface-confined imprint. *Adv. Funct. Mater.*, 22: 5231–5237.
- Del Sole, R., Scardino, A., Lazzoi, M. R., Vasapollo, G. 2011.** Molecularly imprinted polymer for solid phase extraction of nicotinamide in pork liver samples. *J. Appl. Polym. Sci.*, 120: 1634–1641.
- Demirci, B., Bereli, N., Ashlyüce, S., Baydemir, G., Denizli, A. 2017.** Protein C recognition by ion-coordinated imprinted monolithic cryogels. *J. Sep. Sci.*, 40: 1610-1620.
- Denizli, A., Say, R., Garipcan, B., Patır, S. 2014.** Methacryloylamidoglutamic acid functionalized poly(2-hydroxyethyl methacrylate) beads for  $\text{UO}_2^{2+}$  removal. *React. Funct. Polym.*, 58(2): 123–130.

- Derazshamshir, A., Baydemir, G., Andac, M., Say, R., Galaev, I. Y., Denizli, A. 2010.** Molecularly imprinted PHEMA-based cryogel for depletion of hemoglobin from human blood. *Macromol. Chem. Phys.*, 211: 657–668.
- Di Paola, A., Addamo, M., Augugliaro, V., Garcia-Lopez, E., Loddo, V., Marci, G., Palmisano, G. 2004.** Photolytic and TiO<sub>2</sub>-assisted photodegradation of aqueous solutions of tetracycline. *Fresenius Environ. Bull.*, 13: 1275-1280.
- Di, J., Xia, J. X., Ji, M. X., Wang, B., Yin, S., Zhang, Q., Chen, Z. G., Li, H. M. 2016.** Advanced photocatalytic performance of graphene-like BN modified BiOBr flower-like materials for the removal of pollutants and mechanism insight. *Appl. Catal. B Environ.*, 183: 254–262.
- Dibekkaya, H., Saylan, Y., Yilmaz, F., Derazshamshir, A., Denizli, A. 2016.** Surface plasmon resonance sensors for real-time detection of cyclic citrullinated peptide antibodies. *J. Macromol. Sci. A Pure Appl. Chem.*, 53: 585–594.
- Dickert, F. L., Hayden, O. 2002.** Bioimprinting of polymers and sol-gel phases. Selective detection of yeasts with imprinted polymers. *Anal. Chem.*, 74: 1302–1306.
- Diltemiz, S. E., Hür, D., Ersöz, A., Denizli, A., Say, R. 2009.** Designing of MIP based QCM sensor having thymine recognition sites based on biomimicking DNA approach. *Biosens. Bioelectron.*, 25: 599–603.
- Divya, M. P., Rajput, Y. S., Sharma, R. 2010.** Synthesis and application of tetracycline imprinted polymer. *Anal. Lett.*, 43: 919–928.
- Djozan, D., Baheri, T. 2007.** Preparation and evaluation of solid-phase microextraction fibers based on monolithic molecularly imprinted polymers for selective extraction of diacetylmorphine and analogous compounds. *J. Chromatogr. A*, 1166(1-2): 16-23.
- Djozan, D., Farajzadeh, M. A., Sorouraddin, S. M., Baheri, T. 2011.** Synthesis and application of high selective monolithic fibers based on molecularly imprinted polymer for spme of trace methamphetamine. *Chromatographia*, 73(9-10): 975-983.
- Dodd, M. C., Kohler, H. E., Gunten, U. 2009.** Oxidation of antibacterial compounds by ozone and hydroxyl radical: elimination of biological activity during aqueous ozonation processes. *Environ. Sci. Technol.*, 43(7): 2498–2504.
- Doğan, T., Bayram, E., Uzun, L., Şenel, S., Denizli, A. 2015.** Trametes versicolor laccase immobilized poly (glycidyl methacrylate) based cryogels for phenol degradation from aqueous media. *J. Appl. Polym. Sci.*, 132(20): 1-9.
- Doi, A. M., Stoskopf, M. K. 2000.** The kinetics of oxytetracycline degradation in deionised water under varying temperature, pH, light, substrate and organic matter. *J. Aquat. Anim. Health*, 12(3): 246-253.
- Du, T., Cheng, J., Wu, M., Wang, X., Zhou, H., Cheng, M. 2014.** An in situ immobilized pipette tip solid phase microextraction method based on molecularly imprinted polymer monolith for the selective determination of difenoconazole in tap water and grape juice. *J. Chromatogr. B*, 951 – 952: 104-109.
- Dubin, M., Radushkevich, L. 1947.** Equation of the characteristic curve of activated charcoal. *Chem. Zentr.*, 1(1): 875.
- El-Khaiary, M. I., Malash, G. F. 2011.** Common data analysis errors in batch adsorption studies. *Hydrometallurgy*, 105(3-4): 314-320.
- Elmolla, E. S., Chaudhuri, M. 2008.** Photocatalytic degradation of amoxicillin, ampicillin and cloxacillin antibiotics in aqueous solution using UV/TiO<sub>2</sub> and UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/TiO<sub>2</sub> photocatalysis. *Desalination*, 252: 46–52.

- Ergün, B., Baydemir, G., Andaç, M., Yavuz, H., Denizli, A. 2012.** Ion imprinted beads embedded cryogels for in vitro removal of iron from b-thalassemic human plasma. *J. Appl. Polym. Sci.*, 125: 254–262.
- Erol, K. 2014.** Yüzey baskılama yöntemiyle seçici adsorbentlerin hazırlanması, karakterizasyonu ve kromatografik uygulamaları. Doktora Tezi, HÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Ankara.
- Erşan, M. 2016.** Removal of tetracycline using new biocomposites from aqueous solutions. *Desalin. Water Treat.*, 57: 9982–9992.
- Erşan, M., Bağda, E., Bağda, E. 2013.** Investigation of kinetic and thermodynamic characteristics of removal of tetracycline with sponge like, tannin based cryogels. *Colloids Surf. B: Biointerfaces*, 104: 75– 82.
- Ertürk, G., Bereli, N., Tümer, M. A., Say, R., Denizli, A. 2013.** Molecularly imprinted cryogels for human interferon-alpha purification from human gingival fibroblast culture. *J. Mol. Recognit.*, 26: 633–642.
- Ertürk, G., Mattiasson, B. 2014.** Cryogels-versatile tools in bioseparation. *J. Chromatogr. A*, 1357: 24–35.
- Ertürk, G., Mattiasson, B. 2017.** Molecular imprinting techniques used for the preparation of biosensors. *Sensors*, 17: 288.
- Ertürk, G., Özen, H., Tümer, M.A., Mattiasson, B., Denizli, A. 2016.** Microcontact imprinting based surface plasmon resonance (SPR) biosensor for real-time and ultrasensitive detection of prostate specific antigen (PSA) from clinical samples. *Sens. Actuators B Chem.*, 224: 823–832.
- Ertürk, G., Uzun, L., Tümer, M.A., Say, R., Denizli, A. 2011.** Fab fragments imprinted SPR biosensor for real-time human immunoglobulin G detection. *Biosens. Bioelectron.*, 28: 97–104.
- Fareghi, A. R., Moghadam, P. N., Khalafy, J., Bahram, M., Moghtader, M. 2017.** Preparation of a new molecularly imprinted polymer based on self-crosslinkable cellulose acrylate in aqueous solution: A drug delivery system for furosemide. *J. Appl. Polym. Sci.*, 134:48 45581.
- Farrington, K., Magner, E., Regan, F. 2006.** Predicting the performance of molecularly imprinted polymer: Selective extraction of caffeine by molecularly imprinted solid phase extraction. *Anal. Chim. Acta*, 566: 60–68.
- Fatoni, A., Numnuam, A., Kanatharana, P., Limbut, W., Thammakhet, C., Thavarungkul, P. 2013.** A highly stable oxygen-independent glucose biosensor based on a chitosan-albumin cryogel incorporated with carbon nanotubes and ferrocene. *Sens. Actuators. B Chem.*, 185:725–734.
- Fatta-Kassinos, D., Meric, S., Nikolau, A. 2011.** Pharmaceutical residues in environmental waters and wastewater: current state of knowledge and future research. *Anal. Bioanal. Chem.*, 399: 251–275.
- Feng, M. X., Wang, G. N., Yang, K., Liu, H. Z., Wang, J. P. 2016.** Molecularly imprinted polymer-high performance liquid chromatography for the determination of tetracycline drugs in animal derived foods. *Food Control*, 69: 171-176.
- Fernández, A.M.L., Rendueles, M., Díaz, M. 2014.** Sulfamethazine retention from watersolutions by ion exchange with a strong anionic resin in fixed bed. *Sep. Sci. Technol.*, 49(9): 1366–1378.
- Figuroa, R. A., Leonard, A., MacKay, A. A. 2004.** Modeling tetracycline antibiotic sorption to clays. *Environ. Sci. Technol.*, 38: 476–483.



**Figueroa, R. A., MacKay, A. A. 2005.** Sorption of oxytetracycline to iron oxides and iron oxide-rich soils. *Environ. Sci. Technol.*, 39: 6664-6671.

**Foo, K. Y., Hameed, B. H. 2010.** Insights into the modeling of adsorption isotherm systems. *Chem. Eng. J.*, 156(1): 2-10.

**Freundlich, H., 1906.** Adsorption in solution. *Phys. Chem. Soc.*, 40: 1361-1368.

**Gao, Y., Li, Y., Zhang, L., Huang, H., Hu, J., Shah, S. M., Su, X. 2012.** Adsorption and removal of tetracycline antibiotics from aqueous solution by graphene oxide. *J. Colloid Interface Sci.*, 368(1): 540-546.

**Gao, Y., Wang, W., Liu, Y. Z., Tao, Q., Wan, X., Zhang, J. K. 2015.** Preparation of an electrochemical sensor for determination of chlortetracycline based on molecularly imprinted film. *Chinese J. Anal. Chem.*, 2: 212-217.

**Genç, N., Dogan, E.C. 2015.** Adsorption kinetics of the antibiotic ciprofloxacin on bentonite, activated carbon, zeolite, and pumice. *Desalin. Water Treat.*, 53(3): 785–793.

**Genç, N., Dogan, E.C., Yurtsever, M. 2013.** Bentonite for ciprofloxacin removal from aqueous solution. *Water Sci. Technol.*, 68(4): 848–855.

**Ghadim, E. E., Manouchehri, F., Soleimani, G., Hosseini, H., Kimiagar, S., Nafisi, S. 2013.** Adsorption properties of tetracycline onto graphene oxide: equilibrium, kinetic and thermodynamic studies. *Plos One*, 8(11): e79254.

**Ghosal, P.S., Gupta, A.K. 2015.** An insight into thermodynamics of adsorptive removal of fluoride by calcined Ca-Al-(NO<sub>3</sub>) layered double hydroxide. *RSC Adv.*, 5(128): 105889-105900.

**Giammarco, J., Mochalin, V. N., Haeckel, J., Gogotsi, Y. 2016.** The adsorption of tetracycline and vancomycin onto nanodiamond with controlled release. *J. Colloid Interface Sci.*, 468: 253-261.

**Göçenoğlu Sarıkaya, A., Osman, B., Kara, A. 2016.** Evaluation of the effectiveness of microparticle-embedded cryogel system in removal of 17 $\beta$ -estradiol from aqueous solution. *Desalin. Water Treat.*, 57(33): 15570-15579.

**Göktürk, I., Üzek, R., Uzun, L., Denizli, A. 2016.** Synthesis of a specific monolithic column with artificial recognition sites for L-glutamic acid via cryo-crosslinking of imprinted nanoparticles. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.*, 44(4): 1133-1140.

**Grote, M., Schwake-Anduschus, C., Michel, R., Stevens, H., Heyser, W., Langenkämper, G., Betsche, T., Freitag, M. 2007.** Incorporation of veterinary antibiotics into crops from manured soil. *Landbauforschung Völkenrode 1*, (57): 25-32.

**Gu, C., Karthikeyan, K. G., Sibley, S. D., Pedersen, J.A. 2007.** Complexation of the antibiotic tetracycline with humic acid. *Chemosphere*, 66: 1494-1501.

**Gu, C., Karthikeyan, K.G. 2005.** Interaction of tetracycline with aluminum and iron hydrous oxides. *Environ. Sci. Technol.*, 39(8): 2660–2667.

**Gulkowska, A., Leung, H. W., So, M. K., Taniyasu, S., Yamashita, N., Yeung, L. W. Y., Richardson, B. J., Lei, A. P., Giesy, J. P., Lam, P. K. S. 2008.** Removal of antibiotics from wastewater by sewage treatment facilities in Hong Kong and Shenzhen, China. *Water Res.*, 42 (1-2): 395-403.

**Gupta, B.D., Shrivastav, A.M., Usha, S.P. 2016.** Surface plasmon resonance-based fiber optic sensors utilizing molecular imprinting. *Sensors*, 16(9): 1381.

**Güney, O., Serin, E. 2016.** Stimuli responsive molecularly imprinted hybrid polymer gel as a potential system for controlled release. *J. Appl. Polym. Sci.*, 133: 42913.

**Güney, S., Güney, O. 2017.** Development of an electrochemical sensor based on covalent molecular imprinting for selective determination of bisphenol-A. *Electroanalysis*, 29(11): 2579–2590.

- Gürler, B., Perçin Özkorucuklu, S., Kır, E. 2013.** Voltammetric behavior and determination of doxycycline in pharmaceuticals at molecularly imprinted and non-imprinted overoxidized polypyrrole electrodes. *J. Pharm. Biomed. Anal.*,84: 263–268.
- Güzel, F., Saygılı, H. 2016.** Adsorptive efficacy analysis of novel carbonaceous sorbent derived from grape industrial processing wastes towards tetracycline in aqueous solution. *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.*,60: 236-240.
- Haginaka, J., Sanbe, H., Takehira, H. 1999.** Uniform-sized molecularly imprinted polymer for (s)-ibuprofen retention properties in aqueous mobile phase. *J. Chromatogr. A*, 857: 117–125.
- Hajizadeh, S., Kirsebom, H., Galaev, I. Y., Mattiasson, B. 2010.** Evaluation of selective composite cryogel for bromate removal from drinking water. *J. Sep. Sci.*, 33: 1752–1759.
- Hajizadeh, S., Xu, C., Kirsebom, H., Ye, L., Mattiasson, B. 2013.** Cryogelation of molecularly imprinted nanoparticles: A macroporous structure as affinity chromatography column for removal of  $\beta$ -blockers from complex samples. *J. Chromatogr. A*, 1274: 6–12.
- Halling-Sørensen, B., Sengeløv, G., Tjørnelund, J. 2002.** Toxicity of Tetracyclines and Tetracycline Degradation Products to Environmentally Relevant Bacteria, Including Selected Tetracycline-Resistant Bacteria. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 42(3): 263-271.
- Halling-Sørensen, B., Nors Nielsen, S., Lanzky, P. F., Ingerslev, F., Holten Lützhøft, H. C., Jørgensen, S.E. 1998.** Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment- A review. *Chemosphere*, 36(2): 357-393.
- Hamdaoui, O., Naffrechoux, E. 2007.** Modeling of adsorption isotherms of phenol and chlorophenols onto granular activated carbon: Part II. Models with more than two parameters. *J. Hazard. Mater.*, 147(1-2): 401-411.
- Hamscher, G., Pawelzick, H. T., Höper, H., Nau, H. 2005.** Different behavior of tetracyclines and sulfonamides in sandy soils after repeated fertilization with liquid manure. *Environ. Toxicol. Chem.*,24(4):861–868.
- Hamscher, G., Sczesny, S., Höper, H., Nau, H. 2002.** Determination of persistent tetracycline residues in soil fertilized with liquid manure by high-performance liquid chromatography with electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Anal. Chem.*, 74: 1509-1518.
- Hartley, A. C., Moss, J. B., Keesling, K. J., Moore, N. J., Glover, J. D., Boyd, J. E. 2017.** PMMA-titania floating macrospheres for the photocatalytic remediation of agro-pharmaceutical wastewater. *Water Sci. Technol.*, 75(6): 1362-1369.
- Haupt K. 2001.** Molecularly imprinted polymers in analytical chemistry. *Analyst*, 126(6):747–56.
- Haupt, K. 2003.** Imprinted polymers—Tailor-made mimics of antibodies and receptors. *Chem. Commun.*, 2: 171-178.
- Haupt, K., Mosbach, K. 2000.** Molecularly imprinted polymers and their use in biomimetic sensors. *Chem. Rev.*,100(7): 2495-2504.
- Hayden, O., Dickert, F.L. 2001.** Selective microorganism detection with cell surface imprinted polymers. *Adv. Mater.*, 13: 1480–1483.
- Henry, O. Y. F., Cullen, D. C., Piletsky, S. A. 2005.** Optical interrogation of molecularly imprinted polymers and development of MIP sensors: a review. *Anal. Bioanal. Chem.*, 382(4): 947–956.

- Hilal-Dandan, R., Brunton, L. L. 2013.** Goodman and Gilman's manual of pharmacology and therapeutics. 2nd Edition. New York, 1216 pp.
- Hiratani, H., Alvarez-Lorenzo, C. 2004.** The nature of backbone monomers determines the performance of imprinted soft contact lenses as timolol drug delivery systems. *Biomaterials*, 25: 1105–1113.
- Hiratani, H., Fujiwara, A., Tamiya, Y., Mizutani, Y., Alvarez-Lorenzo, C. 2005.** Ocular release of timolol from molecularly imprinted soft contact lenses. *Biomaterials*, 26: 1293–1298.
- Ho, Y. S., Ng, J.C.Y., McKay, G. 2000.** Kinetics of pollution sorption by biosorbents, *Rev. Sep. Purif. Methods*, 29(2): 189–232.
- Ho, Y.S., McKay, G. 1999.** Pseudo-second-order model for sorption processes. *Process Biochemistry*, 34: 451-465.
- Homayoonfal, M., Mehrnia, M. R. 2014.** Amoxicillin separation from pharmaceutical solution by pH sensitive nanofiltration membranes. *Sep. Purif. Technol.*, 130: 74–83.
- Homem, V., Santos L. 2011.** Degradation and removal methods of antibiotics from aqueous matrices – A review. *J. Environ. Manag.*, 92(10): 2304-2347.
- Hu, X., Pan, J., Hu, Y., Huo, Y., Li, G. 2008.** Preparation and evaluation of solid-phase microextraction fiber based on molecularly imprinted polymers for trace analysis of tetracyclines in complicated samples. *J. Chromatogr. A*, 1188: 97–107.
- Hu, X., Pan, J., Hu, Y., Li, G. 2011.** Preparation of molecularly imprinted polymer coatings with the multiple bulk copolymerization method for solid-phase microextraction. *J. Appl. Polym. Sci.*, 120: 1266–1277.
- Hu, X., Zhou, Q., Luo, Y. 2010.** Occurrence and source analysis of typical veterinary antibiotics in manure, soil, vegetables and groundwater from organic vegetable bases, northern China. *Environ. Poll.*, 158(9): 2992-2998.
- Huang, L., Shi, C., Zhang, B., Niu, S., Gao, B. 2013.** Characterization of activated carbon fiber by microwave heating and the adsorption of tetracycline antibiotics. *J. Sep. Sci. Technol.*, 48(9):1356-1363.
- Idil, N., Hedström, M., Denizli, A., Mattiasson, B. 2017.** Whole cell based microcontact imprinted capacitive biosensor for the detection of Escherichia coli. *Biosens. Bioelectron.*, 87: 807–815.
- Ingavle, G. C., Baillie, L. W. J., Zheng, Y., Lis, E. K., Savina, I. N., Howell, C. A., Mikhailovsky, S. V., Sandeman, S. R. 2015.** Affinity binding of antibodies to supermacroporous cryogel adsorbents with immobilized protein A for removal of anthrax toxin protective antigen. *Biomaterials*, 50: 140-153.
- Ivanov, A. E., Halthur, T., Ljunggren, L. 2016.** Flow permeable composites of lignin and poly(vinyl alcohol): Towards removal of bisphenol A and erythromycin from water. *J. Environ. Chem. Eng.*, 4: 1432–1441.
- Ivanov, R. V., Lozinsky, V. I., Noh, S. K., Han, S. S., Lyoo, W. S. 2007.** Preparation and characterization of polyacrylamide cryogels produced from a high-molecular-weight precursor. I. Influence of the reaction temperature and concentration of the crosslinking agent. *J. Appl. Polym. Sci.*, 106(3): 1470–1475.
- Jacobsen, A. M., Halling-Sørensen, B. 2006.** Multi-component analysis of tetracyclines, sulfonamides and tylosin in swine manure by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.*, 384(5): 1164–1174.
- Jacobsen, A. M., Halling-Sørensen, B., Ingerslev, F., Hansen, S. H. 2004.** Simultaneous extraction of tetracycline, macrolide and sulfonamide antibiotics from agricultural soils using pressurised liquid extraction, followed by solid-phase extraction

and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*, 1038(1-2): 157-170.

**Javanbakht, M., Attaran, A.M., Namjumanesh, M.H., Esfandyari-Manesh, M., Akbari-adergani, B. 2010.** Solid-phase extraction of tramadol from plasma and urine samples using a novel water-compatible molecularly imprinted polymer. *J. Chromatogr. B*, 878: 1700–1706.

**Javanbakht, M., Namjumanesh, M.H., Akbari-adergani, B. 2009.** Molecularly imprinted solid-phase extraction for the selective determination of bromhexine in human serum and urine with high performance liquid chromatography. *Talanta*, 80: 133–138.

**Jenik, M., Schirhagl, R., Schirk, C., Hayden, O., Lieberzeit, B., Blaas, D., Paul, G., Dickert, F.L. 2009.** Sensing picornaviruses using molecular imprinting techniques on a quartz crystal microbalance. *Anal. Chem.*, 81: 5320–5326.

**Ji, K., Kim, S., Han, S., Seo, J., Lee, S., Park, Y., Choi, K., Kho, Y. L., Kim, P. G., Park, J., Choi, K. 2012.** Risk assessment of chlortetracycline, oxytetracycline, sulfamethazine, sulfathiazole, and erythromycin in aquatic environment: are the current environmental concentrations safe?. *Ecotoxicology*, 21(7): 2031–2050.

**Ji, L., Chen, W., Duan, L., Zhu, D. 2009a.** Mechanisms for strong adsorption of tetracycline to carbon nanotubes: A comparative study using activated carbon and graphite as adsorbents. *Environ. Sci. Technol.*, 43(7): 2322–2327.

**Ji, L., Chen, W., Zheng, S., Xu, Z., Zhu, D. 2009b.** Adsorption of sulfonamide antibiotics to multiwalled carbon nanotubes. *Langmuir*, 25(19): 11608–11613.

**Jia, A., Xiao, Y., Hu, J., Asami, M., Kunikane, S. 2009.** Simultaneous determination of tetracyclines and their degradation products in environmental waters by liquid chromatography–electrospray tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*, 1216: 4655–4662.

**Jing, T., Gao, X. D., Wang, P., Wang, Y., Lin, Y. F., Zong, X. C., Zhou, Y. K., Mei, S. R. 2007.** Preparation of high selective molecularly imprinted polymers for tetracycline by precipitation polymerization. *Chin. Chem. Lett.*, 18: 1535–1538.

**Jing, T., Wang, Y., Dai, Q., Xia, H., Niu, J., Hao, Q., Mei, S., Zhou, Y. 2010.** Preparation of mixed-templates molecularly imprinted polymers and investigation of the recognition ability for tetracycline antibiotics. *Biosens. Bioelectron.*, 25: 2218–2224.

**Jurga, M., Dainiak, M. B., Sarnowska, A., Jablonska, A., Tripathi, A., Plieva, F. M., Savina, I. N., Strojek, L., Jungvid, H., Kumar, A., Lukomska, B., Domanska-Janik, K., Forraz, N., McGuckin, C. P. 2011.** The performance of laminin-containing cryogel scaffolds in neural tissue regeneration. *Biomaterials*, 32(13): 3423–3434.

**Kandimalla, V. B., Ju, H. 2004.** Molecular imprinting: a dynamic technique for diverse applications in analytical chemistry. *Anal. Bioanal. Chem.*, 380(4): 587-605.

**Kang, J., Liu, H., Zheng, Y., Qu, J., Chen, J. P. 2010.** Systematic study of synergistic and antagonistic effects on adsorption of tetracycline and copper onto a chitosan. *J. Colloid Interface Sci.*, 344: 117–125.

**Kangkamano, T., Numnuam, A., Limbut, W., Kanatharana, P., Thavarungkul, P. 2017.** Chitosan cryogel with embedded gold nanoparticles decorated multiwalled carbon nanotubes modified electrode for highly sensitive flow based non-enzymatic glucose sensor. *Sens. Actuators B Chem.*, 246: 854-863.

**Karaseva, N., Ermolaeva T., Mizaikoff, B. 2016.** Piezoelectric sensors using molecularly imprinted nanospheres for the detection of antibiotics. *Sens. Actuators B Chem.*, 225: 199–208.

- Karçı, A., Akmehmet Balcioğlu, I. 2009.** Investigation of the tetracycline, sulfonamide, and fluoroquinolone antimicrobial compounds in animal manure and agricultural soils in Turkey. *Sci. Total Environ.*, 407: 4652–4664.
- Kathuria, N., Tripathi, A., Kar, K. K., Kumar, A. 2009.** Synthesis and characterization of elastic and macroporous chitosan–gelatin cryogels for tissue engineering. *Acta Biomaterialia*, 5(1): 406–418.
- Kempe, M., Fischer, L., Mosbach, K. 1993.** Chiral separation using molecularly imprinted heteroaromatic polymers. *J. Mol. Recognit.*, 6: 25–29.
- Kempe, M., Mosbach, K. 1994.** Direct resolution of naproxen on a noncovalently molecularly imprinted chiral stationary-phase. *J. Chromatogr. A*, 664: 276–279.
- Kempe, M., Mosbach, K. 1995a.** Molecular imprinting used for chiral separations. *J. Chromatogr. A*, 694: 3–13.
- Kempe, M., Mosbach, K. 1995b.** Separation of amino acids, peptides and proteins on molecularly imprinted stationary phases. *J. Chromatogr. A*, 691: 317–323.
- Khan, A.A., Singh, R.P. 1987.** Adsorption thermodynamics of carbofuran on Sn (IV)arsenosilicate in  $H^+$ ,  $Na^+$  and  $Ca^{2+}$  forms. *Colloids Surf.*, 24(1): 33-42.
- Khan, M.H., Bae, H., Jung, J. Y. 2010.** Tetracycline degradation by ozonation in the aqueous phase: proposed degradation intermediates and pathway. *J. Hazard. Mater.*, 181: 659 – 665.
- Khanday, W. A., Hameed, B. H. 2018.** Zeolite-hydroxyapatite-activated oil palm ash composite for antibiotic tetracycline adsorption. *Fuel*, 215: 499–505.
- Kim, H., Hwang, Y.S., Sharma, V.K. 2014.** Adsorption of antibiotics and iopromide onto single-walled and multi-walled carbon nanotubes. *Chem. Eng. J.*, 255: 23–27.
- Kim, S., Shon, H., Ngo, H.H. 2010.** Adsorption characteristics of antibiotics trimethoprim on powdered and granular activated carbon. *J. Ind. Eng. Chem.*, 16(3): 344–349.
- Kim, S., Eichhorn, P., Jensen, J. N., Weber, A.S., Aga, D. S. 2005.** Removal of antibiotics in wastewater: Effect of hydraulic and solid retention times on the fate of tetracycline in the activated sludge process. *Environ. Sci. Technol.*, 39(15): 5816–5823.
- Kumar, K. V., Prokodi, K. 2006.** Relation between some two- and three-parameter isotherm models for the sorption of methylene blue onto lemon peel. *J. Hazard. Mater.*, 138(3): 633– 635.
- Kümmerer, K. 2009b.** Antibiotics in the aquatic environment – A review – Part II, *Chemosphere*, 75: 435-441.
- Klein, J. U., Whitcombe, M. J., Mulholland F., Vulson, E. N. 1999.** Template mediated synthesis of a polymeric receptor specific to amino acid sequences. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 38(13-14): 2057-2060.
- Koç, İ., Baydemir, G., Bayram, E., Yavuz, H., Denizli, A. 2011.** Selective removal of 17 $\beta$ -estradiol with molecularly imprinted particle-embedded cryogel systems. *J. Hazard. Mater.*, 192: 1819–1826.
- Kolpin, D. W., Furlong, E. T., Meyer, M. T., Thurman, E. M., Zaugg, S. D., Barber, L. B., Buxton, H. T. 2002.** Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: A national reconnaissance. *Environ. Sci. Technol.*, 36(6): 1202-1211.
- Kong, J., Wang, Y., Nie, C., Ran, D., Jia, X. 2012.** Preparation of magnetic mixed-templates molecularly imprinted polymer for the separation of tetracycline antibiotics from egg and honey samples. *Anal. Methods*, 4: 1005-1011.

- Kong, Y., Wang, N., Ni, X., Yu, Q., Liu, H., Huang, W., Xu, W. 2016.** Molecular dynamics simulations of molecularly imprinted polymer approaches to the preparation of selective materials to remove norfloxacin. *J. Appl. Polym. Sci.*, 132: 42817.
- Kriz, D., Kriz, C. B., Andersson, L. I., Mosbach, K. 1994.** Thin-layer chromatography based on the molecular imprinting technique. *Anal. Chem.*, 66: 2636–2639.
- Kulshrestha, P., Giese, R. F., Aga, D. S. 2004.** Investigating the molecular interactions of oxytetracycline in clay and organic matter: insights on factors affecting its mobility in soil. *Environ. Sci. Technol.*, 38(15): 4097–4105.
- Kumar, K., Gupta, S. C., Baidoo, S. K., Chander, Y., Rosen C. J. 2005.** Antibiotic uptake by plants from soil fertilized with animal manure. *J. Environ. Qual.*, 34: 2082–2085.
- Kummerer, K., Al-Ahmad, A., Mersch-Sundermann, V. 2000.** Biodegradability of some antibiotics, elimination of the genotoxicity and affection of wastewater bacteria in a simple test. *Chemosphere*, 40: 701–710.
- Kühne, M., Wegmann, S., Kobe, A., Fries, R. 2000.** Tetracycline residues in bones of slaughtered animals. *Food Control.*, 11(3): 175–180.
- Kümmerer, K. 2009a.** Antibiotics in the aquatic environment – A review – Part I. *Chemosphere*, 75(4): 417–434.
- Lagergren, S., 1898.** About the theory of so-called adsorption of soluble substances. *K. Sven. Vetensk. Handl.*, 24 (4), 1–39.
- Lai, H. T., Hou, J. H., Su, C.I., Chen, C. L. 2009.** Effects of chloramphenicol, florfenicol, and thiamphenicol on growth of algae *Chlorella pyrenoidosa*, *Isochrysis galbana*, and *Tetraselmis chui*. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 72: 329–334.
- Lai, J. P., Niessner, R., Knopp, D. 2004.** Benzo[a]pyrene imprinted polymers: Synthesis, characterization and spe application in water and coffee samples. *Anal. Chim. Acta*, 522: 137–144.
- Langmuir, I. 1918.** The adsorption of gases on plane surfaces of glass, mica and platinum. *J. Am. Chem. Soc.*, 40: 1361–1403.
- Le Moullec, S., Bégos, A., Pichon, V., Bellier, B. 2006.** Selective extraction of organophosphorus nerve agent degradation products by molecularly imprinted solid-phase extraction. *J. Chromatogr. A*, 1108: 7–13.
- Le Noir, M., Plieva, F., B., Mattiasson. 2009.** Removal of endocrine-disrupting compounds from water using macroporous molecularly imprinted cryogels in a moving-bed reactor. *J. Sep. Sci.*, 32: 1471 – 1479.
- Le Noir, M., Plieva, F., Hey, T., Guieysse, B., Mattiasson, B. 2007.** Macroporous molecularly imprinted polymer/cryogel composite systems for the removal of endocrine disrupting trace contaminants. *J. Chromatogr. A*, 1154: 158–164.
- Lee, H. S., Hong, J. 2000.** Chiral and electrokinetic separation of amino acids using polypyrrole-coated adsorbents. *J. Chromatogr. A*, 868(2): 189–196.
- Li, B., Xu, J., Hall, A. J., Haupt, K., Sum Bui, B. T. 2014.** Water compatible silica sol–gel molecularly imprinted polymer as a potential delivery system for the controlled release of salicylic acid. *J. Mol. Recognit.*, 27(9): 559–565.
- Li, G., Feng, Y., Zhu, W., Zhang, X. 2015.** Enhanced adsorptive performance of tetracycline antibiotics on lanthanum modified diatomite. *Korean J. Chem. Eng.*, 32(10): 2109–2115.

- Li, K., Yediler, A., Yang, M., Schulte-Hostede, S., Wong, M. H. 2008.** Ozonation of oxytetracycline and toxicological assessment of its oxidation by-products. *Chemosphere*, 72: 473–478.
- Li, N., Ho, K. W. K., Ying, G., Deng, W. 2017.** Veterinary antibiotics in food, drinking water, and the urine of preschool children in Hong Kong. *Environ. Internat.*, 108: 246–252.
- Li, S., Li, J., Lin, Q., Wei, X. 2015.** A molecularly imprinted sensor based on an electrochemiluminescent membrane for ultratrace doxycycline determination. *Analyst*, 140(3): 4702–4707.
- Li, W., Li, S. 2007.** Molecular imprinting: A versatile tool for separation, sensors and catalysis. *Adv. Polym. Sci.*, 206: 191–210.
- Li, Z., Schulz, L., Ackley, C., Fenske, N. 2010.** Adsorption of tetracycline on kaolinite with pH-dependent surface charges. *J. Colloid Interface Sci.*, 351: 254–260.
- Li, Y., Wu, X., Mo, C., Tai, Y., Huang, X., Xiang, L. 2011.** Investigation of sulfonamide, tetracycline, and quinolone antibiotics in vegetable farmland soil in the Pearl River Delta Area, Southern China. *J. Agric. Food Chem.*, 59: 7268–7276.
- Liang, Y., Denton, M. B., Bates, R. B. 1998.** Stability studies of tetracycline in methanol solution. *J. Chromatogr. A*, 827(1): 45–55.
- Liao, S., Wang, X., Lin, X., Wu, X., Xie, Z. 2010.** A molecularly imprinted monolith for the fast chiral separation of antiparasitic drugs by pressurized CEC. *J. Sep. Sci.*, 33(14): 2123–2130.
- Lima, E. C., Adebayo, M. A., Machado, F. M. 2015.** Kinetic and equilibrium models of adsorption: Carbon Nanomaterials As Adsorbents For Environmental And Biological Applications, Ed.: Bergmann, C., Machado F., Switzerland, pp: 33–69.
- Lin, A. Y., Yu, T., Lin, C. 2008.** Pharmaceutical contamination in residential, industrial, and agricultural waste streams: Risk to aqueous environments in Taiwan. *Chemosphere*, 74(1): 131–141.
- Lin, Y., Xu, S., Jia, L. 2013.** Fast and highly efficient tetracyclines removal from environmental waters by graphene oxide functionalized magnetic particles. *Chem. Eng. J.*, 225: 679–685.
- Lin, Z., Wang, J., Tan, X., Sun, L., Yu, R., Yang, H., Chen, G. 2013.** Preparation of boronate-functionalized molecularly imprinted monolithic column with polydopamine coating for glycoprotein recognition and enrichment. *J. Chromatogr. A*, 1319: 141–147.
- Lin, Z., Yang, F., He, X., Zhao, X., Zhang, Y. 2009.** Preparation and evaluation of a macroporous molecularly imprinted hybrid silica monolithic column for recognition of proteins by high performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. A*, 1216(49): 8612–8622.
- Liu, D., Song, N., Feng, W., Jia, Q. 2016.** Synthesis of graphene oxide functionalized surface-imprinted polymer for the preconcentration of tetracycline antibiotics. *RSC Advances*, 6(14): 11742–11748.
- Liu, H., Zhang, G. P., Liu, C. Q., Li, L., Xiang, M. 2009.** Characteristics of chloramphenicol and tetracyclines in municipal sewage and Nanming River of Guiyang City, China. *J. Environ. Monit.*, 11: 1199–1205.
- Liu, J., Deng, Q., Yang, K., Zhang, L., Liang, Z., Zhang, Y. 2010.** Macroporous molecularly imprinted monolithic polymer columns for protein recognition by liquid chromatography. *J. Sep. Sci.*, 33(17–18): 2757–2761.

- Liu, M., Li, Y., Han, J., Dong X. 2014.** Synthesis of tetracycline-imprinted polymer microspheres by reversible addition–fragmentation chain-transfer precipitation polymerization using polyethylene glycol as a coporogen. *J. Sep. Sci.*, 37: 1118–1125.
- Liu, M., Li, Y., Lin, S., Dong, X. 2014.** Determination of tetracycline residues in lake water by on-line coupling of molecularly imprinted solid-phase extraction with high performance liquid chromatography. *Anal. Methods*, 6(23): 9446-9452.
- Liu, P., Shen, J., Gao, L., Liu, L. Li, R., Li, Q. 2010.** Determination of fluoroquinolones in milk by high-performance liquid chromatography using mixed-templates imprinted polymer extraction. *Asian J. Chem.*, 22(8): 6275-6288.
- Liu, X., Sun, N., Zhu, Q., Wu, M., Ye, Y., Chen, H. 2013c.** Preparation, characterization and application of organic–inorganic hybrid caffeine imprinted monolith. *J. Chromatogr. A*, 1304: 10-17.
- Liu, Y., Yang, H., Yang, S., Hu, Q., Cheng, H., Liu, H., Qiu, Y. 2013a.** High-performance liquid chromatography using pressurized liquid extraction for the determination of seven tetracyclines in egg, fish and shrimp. *J. Chromatogr. B*, 917-918: 11-17.
- Liu, Y., Zhu, L., Luo, Z., Tang, H. 2013b.** Fabrication of molecular imprinted polymer sensor for chlortetracycline based on controlled electrochemical reduction of graphene oxide. *Sens. Actuators B*, 185: 438– 444.
- Liu, X., Zhu, Q., Chen, H., Zhou, L., Dang, X., Huang, J. 2014.** Preparation of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid imprinted organic–inorganic hybrid monolithic column and application to selective solid-phase microextraction. *J. Chromatogr. B*, 951-952: 32-37.
- Lowell, S., Shields, J. E., Thomas, M. A., Thommes, M. 2004.** Characterization of porous solids and powders: surface area, pore size and density, Kluwer Academic Publishers, Boston, London pp: 43-35.
- Lozinsky, V. I. 2002.** Cryogels on the basis of natural and synthetic polymers: Preparation, properties and application. *Russ. Chem. Rev.*, 71(6): 489–511.
- Lozinsky, V. I. 2014.** A brief history of polymeric cryogels. *Adv. Polym. Sci.*, 263: 1-48.
- Lozinsky, V. I., Galaev, I. Y., Plieva, F. M., Savina, I. N., Jungvid, H., Mattiasson, B. 2003.** Polymeric cryogels as promising materials of biotechnological interest. *Trends Biotechnol.*, 21(10): 445–451.
- Lu, Z., Huo, P., Luo, Y., Liu, X., Wu, D., Gao, X., Li, C., Yan, Y. 2013.** Performance of molecularly imprinted photocatalysts based on fly-ash cenospheres for selective photodegradation of single and ternary antibiotics solution. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 378: 91– 98.
- Luo, Y., Xu, L., Rysz, M., Wang, Y., Zhang, H., Alvarez, P. J. J. 2011.** Occurrence and transport of tetracycline, sulfonamide, quinolone, and macrolide antibiotics in the Haihe River Basin, China. *Environ. Sci. Technol.*, 45: 1827–1833.
- Lv, Y., Zhang, J., Guo, Z., Zhang, W., Sun, H. 2015.** Determination of tetracyclines residues in egg, milk, and milk powder by online coupling of a precolumn packed with molecular imprinted hybrid composite materials to RP-HPLC-UV. *J. Liq. Chromatogr. Rel. Technol.*, 38: 1–7.
- Lv, Y., Zhao, C., He, Y., Yang, Z., Sun, H. 2013.** Preparation of doxycycline-imprinted magnetic microspheres by inverse-emulsion suspension polymerization for magnetic dispersion extraction of tetracyclines from milk samples. *J. Sep. Sci.*, 36(16): 2656-2663.



- Ma, W., Li, S., Chen, L., Sun, J., Yan, Y. 2017.** Core-shell thermal-responsive and magnetic molecularly imprinted polymers based on mag-yeast for selective adsorption and controlled release of tetracycline. *J. Iran Chem. Soc.*, 14: 209–219.
- Mahmoudi, R., Gajarbeygi, P., Norian, R., Farhoodi, K. 2014.** Chloramphenicol, sulfonamide and tetracycline residues in cultured rainbow trout meat (*Oncorhynchus Mykiss*). *Bulg. J. Vet. Med.*, 17(2): 147-152.
- Malitesta, C., Mazzotta, E., Picca, R. A., Poma, A., Chianella, I., Piletsky, S. A. 2012.** MIP sensors—The electrochemical approach. *Anal. Bioanal. Chem.*, 402: 1827–1846.
- Mane, V. S., Mall, I. D., Srivastava, V. C. 2007.** Kinetic and equilibrium isotherm studies for the adsorptive removal of Brilliant Green dye from aqueous solution by rice husk ash. *J. Environ. Manag.*, 84(4):390-400.
- Manickam, P., Arizaleta, F., Gurusamy, M., Bhansali, S. 2017.** Theoretical studies of cortisol-imprinted prepolymerization mixtures: structural insights into improving the selectivity of affinity sensors. *J. Electrochem. Soc.*, 164(5): B3077-B3080.
- Martinez-Carballo, E., Gonzalez-Barreiro, C., Scharf, S., Gans, O. 2007.** Environmental monitoring study of selected veterinary antibiotics in animal manure and soils in Austria. *Environ. Pollut.*, 148: 570-579
- Martinez, J. L. 2009.** Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants. *Environ. Pollut.*, 157: 2893–2902..
- Martins, A.C., Pezoti, O., Cazetta, A.L., Bedin, K.C., Yamazaki, D.A., Bandoch, G.F., Asefa, T., Visentainer, J.V., Almeida, V.C. 2015.** Removal of tetracycline by NaOH-activated carbon produced from macadamia nut shells: kinetic and equilibrium studies. *Chem. Eng. J.*, 260: 291–299.
- Masque, N., Marce, R. M., Borrull, F. 2001.** Molecularly imprinted polymers: new tailor-made materials for selective solid-phase extraction. *Trends Anal. Chem.*, 20(9): 477-486.
- Masque, N., Marce, R. M., Borrull, F., Cormack, P. A. G., Sherrington, D. C. 2000.** Synthesis and evaluation of a molecularly imprinted polymer for selective solid-phase extraction of 4-nitrophenol from environmental water. *Anal. Chem.*, 72: 4122-4126.
- Matsui, J., Fujiwara, K., Ugata, S., Takeuchi, T. 2000.** Solid-phase extraction with a dibutylmelamine-imprinted polymer as triazine herbicide-selective sorbent. *J. Chromatogr. A*, 889: 25–31.
- Matsui, J., Goji, S., Murashima, T., Miyoshi, D., Komai, S., Shigeyasu, A., Kushida, T., Miyazawa, T., Yamada, T., Tamaki, K., Sugimoto, N. 2007.** Molecular imprinting under molecular crowding conditions: an aid to the synthesis of a high-capacity polymeric sorbent for triazine herbicides. *Anal. Chem.*, 79(4): 1749-1757.
- Matsui, J., Kato, T., Takeuchi, T., Suzuki, M., Yokoyama, K., Tamiya, E., Karube, I. 1993.** Molecular recognition in continuous polymer rods prepared by a molecular imprinting technique. *Anal. Chem.*, 65 (17): 2223–2224.
- Mayes, A. G., Mosbach, K. 1997.** Molecularly imprinted polymers: useful materials for analytical chemistry?. *Trends Anal. Chem.*, 16(6): 321-332.
- Meyer, B., Pailer, J., Guignard, C., Hoffmann, L., Krein, A. 2011.** Concentrations of dissolved herbicides and pharmaceuticals in a small river in Luxembourg. *Environ. Monit. Assess.*, 180(1–4): 127–146.
- Michaela, I., Rizzob, L., McArdelle, C. S., Manaiad, C. M., Merline, C., Schwartzf T., Dagotg, C., Fatta-Kassinosa, D. 2013.** Urban wastewater treatment plants as

hotspots for the release of antibiotics in the environment: A review. *Water Res.*, 47(3): 957–995.

**Migliore, L., Godeas, F., De Filippis, S. P., Mantovi, P., Barchi, D., Testa, C., Rubattu, N., Brambilla, G. 2010.** Hormetic effect(s) of tetracyclines as environmental contaminant on *Zea mays*. *Environ. Pollut.*, 158(1):129-134.

**Milonjic, S. K. 2007.** A consideration of the correct calculation of thermodynamic parameters of adsorption. *J. Serb. Chem. Soc.*, 72(12): 1363-1367.

**Milonjic, S.K. 2009.** Comments on “Removal of uranium (VI) from aqueous solution by adsorption of hematite” by Shuibo, X., Chun, Z., Xinghuo, Z., Jing, Y., Xiaojian, Z., Jingsong, W. *J. Environ. Radioact.*, 100(10): 921–922.

**Mirzaei, M., Najafabadi, S. A. H., Abdouss, M., Azodi-Deilami, S., Asadi, E., Hosseini, M. R. M., Piramoon, M. 2013.** Preparation and utilization of microporous molecularly imprinted polymer for sustained release of tetracycline. *J. Appl. Polym. Sci.*, 128(3):1557-1562.

**Mishra, R., Kumar, A. 2011.** Inorganic/organic biocomposite cryogels for regeneration of bony tissues. *J. Biomat. Sci., Polym. Ed.*, 22(16): 2107–2126.

**Moein, M. M., Javanbakht, M., Akbari-Adergani, B. 2014.** Molecularly imprinted polymer cartridges coupled on-line with high performance liquid chromatography for simple and rapid analysis of human insulin in plasma and pharmaceutical formulations. *Talanta*, 121: 30–36.

**Mofrad, S. M. R. K., Naeimpoor, F., Hejazi, P., Nematollahzadeh, A. 2016.** Synthesis of lysozyme imprinted column with macroporous structure and enhanced selectivity: Utilization of cryogelation technique and electrostatic functional monomers. *J. Appl. Polym. Sci.*, 133(3): 42880.

**Mohammadi, A., Kazemipour, M., Ranjbar, H., Walker, R.B., Ansari, M. 2015.** Amoxicillin removal from aqueous media using multi-walled carbon nanotubes. *Fuller. Nanotub. Car. N.*, 23(2): 165–169.

**Mohammed Ali, M. M., Ahmed, M. J., Hameed, B. H. 2018.** NaY zeolite from wheat (*Triticum aestivum* L.) straw ash used for the adsorption of tetracycline. *J. Cleaner Prod.*, 172: 602-608.

**Mojica, E. E., Autschbach, J., Bright, F. V., Aga, D. S. 2011.** Tetracycline speciation during molecular imprinting in xerogels results in class-selective binding. *Analyst*, 136: 749–755.

**Molinelli, A., Weiss, R., Mizaikoff, B. 2002.** Advances solid phase extraction using molecularly imprinted polymers for the determination of quercetin in red wine. *J. Agric. Food Chem.*, 50: 1804–1808.

**Monier, M., El-Sokkary, A. M. A. 2010.** Preparation of molecularly imprinted cross-linked chitosan/glutaraldehyde resin for enantioselective separation of L-glutamic acid. *Int. J. Biol. Macromol.*, 47: 207–213.

**Morais, E. C., Correa, G. G., Brambilla, R., Santos, J. H. Z., Fisch, A. G. 2013.** Selective silica-based sorbent materials synthesized by molecular imprinting for adsorption of pharmaceuticals in aqueous matrices. *J. Sep. Sci.*, 36: 636–643.

**Moretti, S., Dusi, G., Giusepponi, D., Pellicciotti, S., Rossi, R., Saluti, G., Cruciani, G., Galarini, R. 2016.** Screening and confirmatory method for multiclass determination of 62 antibiotics in meat. *J. Chromatogr. A*, 1429: 175-188.

**Mosbach, K., Haupt, K. 1998.** Some new developments and challenges in noncovalent molecular imprinting technology. *J. Mol. Recogn.*, 11(1-6): 62-68.

- Nallamuthu, I., Parthasarathi, A., Khanum, F. 2013.** Thymoquinone-loaded PLGA nanoparticles: antioxidant and anti-microbial properties. *Int. Curr. Pharm. J.*, 2(12): 202-207.
- Namvar, A., Warriner, K. 2007.** Microbial imprinted polypyrrole/poly(3-methylthiophene) composite films for the detection of Bacillus endospores. *Biosens. Bioelectron.*, 22: 2018–2024.
- Navalon, S., Alvaro, M., Garcia, H. 2008.** Reaction of chlorine dioxide with emergent water pollutants: product study of the reaction of three  $\beta$ -lactam antibiotics with  $\text{ClO}_2$ . *Water Res.* 42: 1935–1942.
- Nicholls, I. A., Rosengren, J. P. 2001.** Molecular imprinting of surfaces. *Bioseparation*, 10(6): 301-305.
- Nicoara, S. C., Turner, N. W., Minnikin, D. E., Lee, O. Y.-C., O’Sullivan, D. M., McNerney, R., Mutetwa, R., Corbett, L. E., Morgan, G. H. 2015.** Development of sample clean up methods for the analysis of Mycobacterium tuberculosis methylmycocerosate biomarkers in sputum extracts by gas chromatography–mass spectrometry. *J. Chromatogr. B*, 986: 135–142.
- Niu, H., Yang, Y., Zhang, H. 2015.** Efficient one-pot synthesis of hydrophilic and fluorescent molecularly imprinted polymer nanoparticles for direct drug quantification in real biological samples. *Biosens. Bioelectron.*, 74: 440–446.
- Niu, Y., Liu, C., Yang, J., Ma, M., Gong, Y., Wang, Y., Gong, B. 2016.** Preparation of tetracycline surface molecularly imprinted material for the selective recognition of tetracycline in milk. *Food Anal. Methods*, 9: 2342–2351.
- Noah, J. W., Dolan, M. A., Babin, P., Wollenzien, P. 1999.** Effects of tetracycline and spectinomycin on the tertiary structure of ribosomal RNA in the Escherichia coli 30S ribosomal subunit. *J. Biol. Chem.*, 274(23): 16576–16581.
- Noppe, W., Deckmyn, H. 2017.** Development and screening of epoxy-spacer-phage cryogels for affinity chromatography: Enhancing the binding capacity. *J. Sep. Sci.*, 40: 2575–2583.
- Norell, M.C., Andersson, H.S., Nicholls, I.A. 1998.** Theophylline molecularly imprinted polymer dissociation kinetics: A novel sustained release drug dosage mechanism. *J. Mol. Recogn.*, 11: 98–102.
- Ocampo-Pérez, R., Rivera-Utrilla, J., Gómez-Pacheco, C., Sánchez-Polo, M., López-Penalver, J. J. 2012.** Kinetic study of tetracycline adsorption on sludge-derived adsorbents in aqueous phase. *Chem. Eng. J.*, 213: 88–96.
- Oladoja, N. A., Adelagun, R.O.A., Ahmad, A.L., Unuabonah, E.I., Bello, H. A. 2014.** Preparation of magnetic, macro-reticulated cross-linked chitosan for tetracycline removal from aquatic systems. *Colloids Surf. B: Biointerfaces*, 117: 51–59.
- Olatoye, I. O., Basiru, A. 2013.** Antibiotic Usage and Oxytetracycline Residue in African Catfish (*Clarias gariepinus* in Ibadan, Nigeria). *World J. Fish Mar. Sci.*, 5(3): 302-309.
- Oleszczuk, P., Pan, B., Xing, B. 2009.** Adsorption and desorption of oxytetracycline and carbamazepine by multiwalled carbon nanotubes. *Environ. Sci. Technol.*, 43: 9167–9173.
- Olusola, A. V., Folashade, P. A., Ayoade, O. I. 2012.** Heavy metal (lead, cadmium) and antibiotic (tetracycline and chloramphenicol) residues in fresh and frozen fish types (*clarias gariepinus*, *oreochromis niloticus*) in Ibadan, Oyo State, Nigeria. *Pak. J. Biol. Sci.*, 15(18): 895-899.

- Osman, B., Uzun, L., Besirli, N., Denizli, A. 2013.** Microcontact imprinted surface plasmon resonance sensor for myoglobin detection. *Mat. Sci. Eng. C*, 33: 3609–3614.
- Otker, H. M., Akmehmet Balcioglu, I. 2005.** Adsorption and degradation of enrofloxacin, a veterinary antibiotic on natural zeolite. *J. Hazard. Mater.*, 122: 251–258.
- Ou, J., Hu, L., Hu, L., Li, X., Zou, H. 2006.** Determination of phenolic compounds in river water with on-line coupling bisphenol A imprinted monolithic precolumn with high performance liquid chromatography. *Talanta*, 69(4): 1001-1006.
- Öncel, P., Çetin, K., Topçu, A. A., Yavuz, H., Denizli, A. 2017.** Molecularly imprinted cryogel membranes for mitomycin C delivery. *J. Biomat. Sci., Polym. Ed.*, 28(6): 519-531.
- Önnby, L., Pakade, V., Mattiasson, B., Kirsebom, H. 2012.** Polymer composite adsorbents using particles of molecularly imprinted polymers or aluminium oxide nanoparticles for treatment of arsenic contaminated waters. *Water Res.*, 46: 4111-4120.
- Özaras, R., Tabak, F., Öztürk, R. 2002.** Antibiyotikler III. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar, Sempozyum Dizisi No: 31, Kasım 2002, 55-82.
- Özgür, E., Yılmaz, E., Sener, G., Uzun, L., Say, R., Denizli, A. 2013.** A new molecular imprinting-based mass-sensitive sensor for real-time detection of 17 $\beta$ -estradiol from aqueous solution. *Environ. Prog. Sustain. Energy*, 32: 1164–1169.
- Özkara, S., Say, R., Andac, C., Denizli, A. 2008.** An ion-imprinted monolith for in vitro removal of iron out of human plasma with beta thalassemia. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 47(20):7849-7856.
- Pace, S. J., Nguyen, E., P. Baria, M., Mojica, E. E. 2015.** Use of computational modeling in preparation and evaluation of surface imprinted xerogels for binding tetracycline. *Microchim. Acta*, 182: 69–76.
- Pan, M., Chu, L. M. 2018.** Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in soils from wastewater irrigation areas in the Pearl River Delta region, southern China. *Sci. Total Environ.*, 624: 145–152.
- Panping, X., Yuchen, Y., Shaochuan, S., Junxian, Y., Kejian, Y. 2010.** Preparation of supermacroporous composite cryogel embedded with SiO<sub>2</sub> nanoparticles. *Chin. J. Chem. Eng.*, 18(4): 667-671.
- Papita, S., Shamik, C. 2011.** Insight into adsorption thermodynamics, Thermodynamic, INTECH Open Access Publisher, pp.349-364.
- Parolo, M.E., Savini, M. C., Valle's, J. M., Baschini, M.T., Avena, M. J. 2008.** Tetracycline adsorption on montmorillonite: pH and ionic strength effects. *Appl. Clay Sci.*, 40: 179–186.
- Patrickios, C. S., Yamasaki, E. N. 1997.** A correction to the calculation of the Gibbs free energy of adsorption for biomolecules in ion-exchange systems. *Biophys. Chem.*, 69(2–3): 219–220.
- Peipei, Q., Jincheng, W., Jing, J., Fan, S., Jiping, C. 2010.** 2,4-Dimethylphenol imprinted polymers as a solid-phase extraction sorbent for class-selective extraction of phenolic compounds from environmental water. *Talanta*, 81: 1630–1635.
- Pena, A., Paulo, M., Silva, L. J. G., Seifrtová M., Lino, C. M., Solich, P. 2010.** Tetracycline antibiotics in hospital and municipal wastewaters: a pilot study in Portugal. *Anal. Bioanal. Chem.*, 396: 2929–2936.

- Perçin, I., Sağlar, E., Yavuz, H., Aksöz, E., Denizli, A. 2011.** Poly(hydroxyethyl methacrylate) based affinity cryogel for plasmid DNA purification. *Int. J. Biol. Macromol.*, 48(4): 577–582.
- Perez, P., Plieva, F., Gallardo, A., San Roman, J., Aguilar, M. R., Morfin, I., Ehrburger-Dolle, F., Bley, F., Mikhalovsky, S., Galaev, I. Y. 2007.** Bioresorbable and nonresorbable macroporous thermosensitive hydrogels prepared by cryopolymerization. Role of the cross-linking agent. *Biomacromol.*, 9(1): 66–74.
- Peters, E. C., Svec, F., Fréchet, J. M., Viklund, C., Irgum, K. 1999.** Control of porous properties and surface chemistry in ‘molded’ porous polymer monoliths prepared by polymerization in the presence of TEMPO. *Macromol.*, 32(19): 6377–6379.
- Phiroonsoontorn, N., Sansuk, S., Santaladchaiyakit, Y., Srijaranai, S. 2017.** The use of dissolvable layered double hydroxide components in an in situ solid-phase extraction for chromatographic determination of tetracyclines in water and milk samples. *J. Chromatogr. A*, 1519: 38–44.
- Plieva, F. M., Karlsson, M., Aguilar, M.-R., Gomez, D., Mikhalovsky, S., Galaev, I. Y. 2005.** Pore structure in supermacroporous polyacrylamide based cryogels. *Soft Matter*, 1(4): 303–309.
- Plieva, F. M., Kumar, A., Galaev, I. Y., Mattiasson, B. 2009.** Design of supermacroporous biomaterials via gelation at subzero temperatures — cryogelation: *Advanced Biomaterials: Fundamentals, Processing, and Applications*, Editörler: Basu, B., Katti, D. S., Kumar, A., United States of America, 499-531.
- Plieva, F., Bober, B., Dainiak, M., Galaev, I. Y., Mattiasson, B. 2006.** Macroporous polyacrylamide monolithic gels with immobilized metal affinity ligands: The effect of porous structure and ligand coupling chemistry on protein binding. *J. Mol. Recog.*, 19(4): 305–312.
- Polubesova, T., Zadaka, D., Groisman, L., Nir, S. 2006.** Water remediation by micelle-clay system: case study for tetracycline and sulfonamide antibiotics. *Water Res.*, 40: 2369–2374.
- Prada, A. G., Martinez-Ruiz, P., Reviejo, A. J., Pingarron, J. M. 2005.** Solid phase molecularly imprinted on-line preconcentration and voltametric determination of sulfamethazine in milk. *Anal. Chim. Acta*, 539: 125–132.
- Prieto, A., Schrader, S., Bauer, C., Möder, M. 2011.** Synthesis of a molecularly imprinted polymer and its application for microextraction by packed sorbent for the determination of fluoroquinolone related compounds in water. *Anal. Chim. Acta*, 685: 146–152.
- Puoci, F., Cirillo, G., Curcio, M., Iemma, F., Spizzirri, U.G., Picci, N. 2007.** Molecularly imprinted solid phase extraction for the selective HPLC determination of  $\alpha$ -tocopherol in bay leaves. *Anal. Chim. Acta*, 593: 164–170.
- Puoci, F., Iemma, F., Picci, N. 2008.** Stimuli-responsive molecularly imprinted polymers for drug delivery: A review. *Curr. Drug Deliv.*, 5: 85–96.
- Putra, E.K., Pranowo, R., Sunarso, J., Indraswati, N., Ismadji, S. 2009.** Performance of activated carbon and bentonite for adsorption of amoxicillin from wastewater: mechanisms, isotherms and kinetics. *Water Res.*, 43(9): 2419–2430.
- Qi, L., Xu, Z., Jiang, X., Hu, C., Zou, X. 2004.** Preparation and antibacterial activity of chitosan nanoparticles. *Carbohydr. Res.*, 339: 2693–2700.
- Qiao, M., Chen, W., Su, J., Zhang, B., Zhang, C. 2012.** Fate of tetracyclines in swine manure of three selected swine farms in China. *J. Environ. Sci.*, 24(6): 1047–1052.

- Qu, G., Zheng, S., Liu, Y., Xie, W., Wu, A., Zhang, D. 2009.** Metal ion mediated synthesis of molecularly imprinted polymers targeting tetracyclines in aqueous samples. *J. Chromatogr. B*, 877: 3187–3193.
- Qu, S., Wang, X., Tong, C., Wu, J. 2010.** Metal ion mediated molecularly imprinted polymer for selective capturing antibiotics containing beta-diketone structure. *J. Chromatogr. A*, 1217: 8205–8211.
- Rabieizadeh, M., Kashefimofrad, S. M., Naeimpoor, F. 2014.** Monolithic molecularly imprinted cryogel for lysozyme recognition. *J. Sep. Sci.*, 37: 2983–2990.
- Radovic, L. R., Moreno-Castilla, C., Rivera-Utrilla, J. 2001.** Carbon materials as adsorbents in aqueous solutions: Chemistry and physics of carbon, Editor: Radovic, L. R. New York, 227-382.
- Ramstrom, O., Mosbach, K. 1999.** Synthesis and catalysis by molecularly imprinted materials. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 3: 759–764.
- Reddy, S.M., Phan, Q.T., El-Sharif, H., Govada, L., Stevenson, D., Chayen, N.E. 2012.** Protein crystallization and biosensor applications of hydrogel-based molecularly imprinted polymers. *Biomacromol.*, 13: 3959–3965.
- Rivera-Utrilla, J., Gómez-Pacheco, C. V., Sánchez-Polo, M., López-Peñalver, J. J., Ocampo-Pérez, R. 2013.** Tetracycline removal from water by adsorption/bioadsorption on activated carbons and sludge-derived adsorbents. *J. Environ. Manag.*, 131: 16-24.
- Rodríguez, E., Navarro-Villoslada, F., Benito-Pena, E., Marazuela, M. D., Moreno-Bondi, M. C. 2011.** Multiresidue determination of ultratrace levels of fluoroquinolone antimicrobials in drinking and aquaculture water samples by automated online molecularly imprinted solid phase extraction and liquid chromatography. *Anal. Chem.*, 83: 2046–2055.
- Rodríguez-Dorado, R., Carro, A. M., Chianella, I., Karim, K., Concheiro, A., Lorenzo, R. A., Piletsky, S., Alvarez-Lorenzo, C. 2016.** Oxytetracycline recovery from aqueous media using computationally designed molecularly imprinted polymers. *Anal. Bioanal. Chem.*, 408: 6845–6856.
- Sabourin, L., Duenk, P., Bonte-Gelok, S., Payne, M., Lapen, D. R., Topp, E. 2012.** Uptake of pharmaceuticals, hormones and parabens into vegetables grown in soil fertilized with municipal biosolids. *Sci. Total Environ.*, 431: 233–236.
- Sahiner, N., Demirci, S. 2016a.** Conducting semi-interpenetrating polymeric composites via the preparation of poly(aniline), p(thiophene), and poly(pyrrole) polymers within superporous poly(-acrylic acid) cryogels. *React. Funct. Polym.*, 105: 60–65.
- Sahiner, N., Demirci, S. 2016b.** In situ preparation of polyaniline within neutral, anionic, and cationic superporous cryogel networks as conductive, semi-interpenetrating polymer network cryogel composite systems. *J. Appl. Polym. Sci.*, 133: 44137–44145.
- Sahiner, N., Demirci, S., Sahiner, M., Yilmaz, S., Al-Lohedan, H. 2015.** The use of superporous p(3-acrylamidopropyl)trimethyl ammonium chloride cryogels for removal of toxic arsenate anions. *J. Environ. Manag.*, 152:66–74.
- Sahiner, N., Yildiz, S. 2014.** Preparation of superporous poly(4-vinyl pyridine) cryogel and their templated metal nanoparticle composites for H<sub>2</sub> production via hydrolysis reactions. *Fuel Process. Technol.*, 126: 324–331.
- Sanchez-Polo, M., Velo-Gala, I., Lopez-Penalver, J. J., Rivera-Utrilla, J. 2015.** Molecular imprinted polymer to remove tetracycline from aqueous solutions. *Microporous Mesoporous Mater.*, 203: 32-40.

**Santos, A., Yustos, P., Quintanilla, A., Garcia-Ochoa, F., Casas, J. A., Rodriguez, J. J. 2004.** Evolution of toxicity upon wet catalytic oxidation of phenol. *Environ. Sci. Technol.*, 38(1): 133-138.

**Sargin, I., Arslan, G., Erzenin, M. 2016.** Interactions of bovine serum albumin with humic acid-Cu(II) aggregates in poly(hydroxyethylmethacrylate) cryogel column. *J. Taiwan Ins. Chem. Eng.*, 63: 101–106.

**Sari, E., Üzek, R., Duman, M., Denizli, A. 2016.** Fabrication of surface plasmon resonance nanosensor for the selective determination of erythromycin via molecular imprinted nanoparticles. *Talanta*, 150: 607–614.

**Sarmah, A. K., Meyer, M. T., Boxall, A. B. A. 2006.** A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment. *Chemosphere*, 65: 725–759.

**Saygılı, H., Güzel, F. 2016.** Effective removal of tetracycline from aqueous solution using activated carbon prepared from tomato (*Lycopersicon esculentum* Mill.) industrial processing waste. *Ecotoxicol. Environ. Safety*, 131: 22–29.

**Saylan, Y., Yılmaz, F., Derazshamshir, A., Yılmaz, E., Denizli, A. 2017.** Synthesis of hydrophobic nanoparticles for real-time lysozyme detection using surface plasmon resonance sensor. *J. Mol. Recognit.*, 30(9): 2631.

**Saylan, Y., Yılmaz, F., Özgür, E., Derazshamshir, A., Yavuz, H., Denizli, A. 2017.** Molecular imprinting of macromolecules for sensor applications. *Sensors*, 17(4): 898.

**Schweitz, L., Andersson, L. I., Nilsson, S. 1997.** Capillary electrochromatography with predetermined selectivity obtained through molecular imprinting. *Anal. Chem.*, 69(6): 1179-1183.

**Scorrano, S., Longo, L., Vasapollo, G. 2010.** Molecularly imprinted polymer for solid-phase extraction of 1-methyladenosine from human urine. *Anal. Chim. Acta*, 659: 167–171.

**Sellergren, B. 1994.** Direct drug determination by selective sample enrichment on an imprinted polymer. *Anal. Chem.*, 66: 1578–1582.

**Sellergren, B. 1997.** Noncovalent molecular imprinting: antibody-like molecular recognition in polymeric network materials. *Trends Anal. Chem.*, 16(6): 310-320.

**Sellergren, B., Allender, C.J. 2005.** Molecularly imprinted polymers: A bridge to advanced drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 57: 1733–1741.

**Sellergren, B., Ekberg, B., Mosbach, K. 1985.** Molecular imprinting of amino acid derivatives in macroporous polymers. : Demonstration of substrate- and enantio-selectivity by chromatographic resolution of racemic mixtures of amino acid derivatives. *J. Chromatogr. A*, 347: 1–10.

**Sener, G., Uzun, L., Say, R., Denizli, A. 2011.** Use of molecular imprinted nanoparticles as biorecognition element on surface plasmon resonance sensor. *Sens. Actuators B Chem.*, 160: 791–799.

**Shaikh, H., Andaç, M., Memon, N., Bhangar, M. I., Nizamani, S. M., Denizli, A. 2015.** Synthesis and characterization of molecularly imprinted polymer embedded composite cryogel discs: application for the selective extraction of cypermethrins from aqueous samples prior to GCMS analysis. *RSC Adv.*, 5: 26604-26615.

**Shao, L., Ren, Z., Zhang, G., Chen, L. 2012.** Facile synthesis, characterization of a MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>/activated carbon magnetic composite and its effectiveness in tetracycline removal. *Mater. Chem. Phys.*, 135(1): 16-24.

- Sharma, A., Bhat, S., Vishnoi, T., Nayak, V., Kumar, A. 2013.** Three-dimensional supermacroporous carrageenan-gelatin cryogel matrix for tissue engineering applications. *BioMed Res. Int.*, 2013: 478279, 15.
- Shen, X., Svensson Bonde, J., Kamra, T., Bülow, L., Leo, J.C., Linke, D., Ye, L. 2014.** Bacterial imprinting at pickering emulsion interfaces. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 53: 10687–10690.
- Shrivastav, A. M., Mishra, S. K., Gupta, B. D. 2015.** Localized and propagating surface plasmon resonance based fiberoptic sensor for the detection of tetracycline using molecular imprinting. *Mater. Res. Express*, 2(3): 035007.
- Shrivastav, A. M., Usha, S. P., Gupta, B. D. 2017.** Highly sensitive and selective erythromycin nanosensor employing fiber optic SPR/ERY imprinted nanostructure: Application in milk and honey. *Biosens. Bioelectron.*, 90: 516–524.
- Silva, M. S., Vão, E. R., Temtem, M., Mafra, L., Caldeira, J., Aguiar-Ricardo, A., Casimiro, T. 2010.** Clean synthesis of molecular recognition polymeric materials with chiral sensing capability using supercritical fluid technology. Application as HPLC stationary phases. *Biosens. Bioelectron.*, 25(7): 1742-1747.
- Sing, K. S. W. 1982.** Reporting physisorption data for gas/solid systems with special reference to the determination of surface area and porosity. *Pure Appl. Chem.*, 54(11): 2201-2218.
- Sing, K. S. W., Everett, D. H., Haul, R. A. W., Moscou, L., Pierotti, R. A., Rouquerol, J., Siemieniewska, T. 1985.** Reporting physisorption data for gas/solid systems with special reference to the determination of surface area and porosity. *Pure Appl. Chem.*, 57(4): 603-619.
- Song, Q., Fang, Y., Liu, Z., Li, L., Wang, Y., Liang, J., Huang, Y., Lin, J., Hu, L., Zhang, J., Tang, C. 2017.** The performance of porous hexagonal BN in high adsorption capacity towards antibiotics pollutants from aqueous solution. *Chem. Eng. J.*, 325: 71–79.
- Song, S., Shi, X., Li, R., Lin, Z., Wu, A., Zhang, D. 2008.** Extraction of chlorpromazine with a new molecularly imprinted polymer from pig urine. *Process Biochem.*, 43(11): 1209-1214.
- Sørensen, B. H. 2001.** Inhibition of aerobic growth and nitrification of bacteria in sewage sludge by antibacterial agents. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 40: 451–460.
- Spégel, P., Schweitz, L., Andersson, L. I., Nilsson, S. 2009.** Novel vinylpyridine based cationic mip monoliths for enantiomer separation in CEC. *Chromatographia*, 69(3-4): 277-285.
- Srivastava, V. C., Swamy, M. M., Mall, I. D., Prasad, B., Mishra, I. M. 2006.** Adsorptive removal of phenol by bagasse fly ash and activated carbon: Equilibrium, kinetics and thermodynamics. *Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Asp.*, 272: 89–104.
- Suedee, R., Seechamnaturakit, V., Canyuk, B., Ovatiarnporn, C., Martin, G. P. 2006.** Temperature sensitive dopamine-imprinted (*N,N*-methyl-bis-acrylamide cross-linked) polymer and its potential application to the selective extraction of adrenergic drugs from urine. *J. Chromatogr. A*, 1114: 239–249.
- Suedee, R., Srichana, T., Chuchome, T., Kongmark, U. 2004.** Use of molecularly imprinted polymers from a mixture of tetracycline and its degradation products to produce affinity membranes for the removal of tetracycline from water. *J. Chromatogr. B*, 811: 191–200.
- Sukul, P., Spiteller, M. 2007.** Fluoroquinolone antibiotics in the environment. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.*, 191: 131-162.



- Sun, H., Qiao, F. 2008.** Recognition mechanism of water-compatible molecularly imprinted solid phase extraction and determination of nine quinolones in urine by highperformance liquid chromatography. *J. Chromatogr. A*, 1212: 1–9.
- Sun, H.Y., Xin, X., Mao, J. D., Zhu, D. Q. 2010a.** Tetracycline sorption to coal and soil humic acids: an examination of humic structural heterogeneity. *Environ. Toxicol. Chem.*, 29: 1934–1942.
- Sun, J., Dai, J., Ma, W., Gao, L., Xie, A., He, J., Wei, X., Zhou, Z., Li, C., Yan, Y. 2016.** Surface hydrophilic imprinted particles via a green precipitation polymerization for selective removal of tetracycline from aqueous solution. *J. Iran. Chem. Soc.*, 13(3): 489–497.
- Sun, J., Zeng, Q., Tsang, D. C. W., Zhu, L. Z., Li, X. D. 2017.** Antibiotics in the agricultural soils from the Yangtze River Delta, China. *Chemosphere*, 189: 301–308.
- Sun, X., He, J., Cai, G. R., Lin, A. Q., Zheng, W., Liu, X., Chen, L., He, X., Zhang, Y. 2010b.** Room temperature ionic liquid-mediated molecularly imprinted polymer monolith for the selective recognition of quinolones in pork samples. *J. Sep. Sci.*, 33(23–24): 3786–3793.
- Sun, X., He, X., Zhang, Y., Chen, L. 2009.** Determination of tetracyclines in food samples by molecularly imprinted monolithic column coupling with high performance liquid chromatography. *Talanta*, 79: 926–934.
- Sunayama, H., Takeuchi, T. 2014.** Molecularly imprinted protein recognition cavities bearing exchangeable binding sites for post-imprinting site-directed introduction of reporter molecules for readout of binding events. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 6: 20003–20009.
- Szabelski, P., Kaczmarski, K., Cavazzini, A., Chen, Y.B., Sellergren, B., Guiochon, G. 2002.** Energetic heterogeneity of the surface of a molecularly imprinted polymer studied by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. A*, 964: 99–111.
- Szumski, M., Buszewski, B. 2004.** Molecularly imprinted polymers: A new tool for separation of steroid isomers. *J. Sep. Sci.*, 27(10–11): 837–842.
- Tada, M., Iwasawa, Y. 2003a.** Approaches to design of active structures by attaching and molecular imprinting of metal complexes on oxide surfaces. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 204–205: 27–53.
- Tada, M., Iwasawa, Y. 2003b.** Design of molecular-imprinting metalcomplex catalysts. *J. Mol. Catal. A-Chem.*, 199: 115–137.
- Takeuchi, T., Mukawa, T., Matsui, J., Higashi, M., Shimizu, K. D. 2001.** Molecularly imprinted polymers with metalloporphyrin-based molecular recognition sites coassembled with methacrylic acid. *Anal. Chem.*, 73(16): 3869–3874.
- Tamahkar, E., Bereli, N., Say, R., Denizli, A. 2011.** Molecularly imprinted supermacroporous cryogels for cytochrome C recognition. *J. Sep. Sci.*, 34: 3433–3440.
- Tamayo, F. G., Casillas, J. L., Martin-Esteban, A. 2003.** Highly selective fenuron-imprinted polymer with a homogeneous binding site distribution prepared by precipitation polymerization and its application to the clean-up of fenuron in plant samples. *Anal. Chim. Acta*, 482: 165–173.
- Tamayo, F. G., Casillas, J. L., Martin-Esteban, A. 2005a.** Clean up of phenylurea herbicides in plant sample extracts using molecular imprinted polymer. *Anal. Bioanal. Chem.*, 381: 1234–1240.
- Tamayo, F. G., Casillas, J. L., Martin-Esteban, A. 2005b.** Evaluation of new selective molecularly imprinted polymers prepared by precipitation polymerisation for the extraction of phenylurea herbicides. *J. Chromatogr. A*, 1069(2): 173–181.

- Tang, Hu., Zhou, W., Zhang, L. 2012.** Adsorption isotherms and kinetics studies of malachite green on chitin hydrogels. *J. Hazard. Mater.*, 209–210: 218–225.
- Tang, K., Gu, X., Luo, Q., Chen, S., Wu, L., Xiong, J. 2014.** Preparation of molecularly imprinted polymer for use as SPE adsorbent for the simultaneous determination of five sulphonylurea herbicides by HPLC. *Food Chem.*, 150: 106–112.
- Ternes, T. A. 1998.** Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water Res.*, 32(11): 3245-3260.
- Ternes, T. A., Meisenheimer, M., McDowell, D., Sacher, F., Brauch, H. J., Haist-Gulde, B., Preuss, G., Wilme, U., Zulei-Seibert, N. 2002.** Removal of pharmaceuticals during drinking water treatment. *Environ. Sci. Technol.*, 36: 3855-3863.
- Thibert, V., Legeay, P., Chapuis-Hugon, F., Pichon, V. 2014.** Molecularly imprinted polymer for the selective extraction of cocaine and its metabolites benzoylecgonine and ecgonine methyl ester, from biological fluids before LC-MS analysis. *J. Chromatogr. B*, 949: 16–23.
- Thiele-Bruhn, S., Beck, I. C. 2005.** Effects of sulfonamide and tetracycline antibiotics on soil microbial activity and microbial biomass. *Chemosphere*, 59: 457–465.
- Thomas, H. 2002.** Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. *Toxicol. Lett.*, 131(1-2): 5-17.
- Tian, G., Wang, W., Zong, L., Kang, Y., Wang, A. 2016b.** A functionalized hybrid silicate adsorbent derived from naturally abundant low-grade palygorskite clay for highly efficient removal of hazardous antibiotics. *Chem. Eng. J.*, 293: 376–385.
- Tian, N., Jia, Q., Su, H., Zhi, Y., Ma, A., Wu, J., Shan, S. 2016a.** The synthesis of mesostructured NH<sub>2</sub>-MIL-101(Cr) and kinetic and thermodynamic study in tetracycline aqueous solutions. *J. Porous Mater.*, 23: 1269–1278.
- Tian, Y., Gao, B., Morales, V.L., Chen, H., Wang, Y., Li, H. 2013.** Removal of sulfamethoxazole and sulfapyridine by carbon nanotubes in fixed-bed columns. *Chemosphere*, 90(10): 2597–2605.
- Tokonami, S., Shiigi, H., Nagaoka, T. 2009.** Review: Micro- and nanosized molecularly imprinted polymers for high-throughput analytical applications. *Anal. Chim. Acta*, 641(1–2): 7-13.
- Topal, M. 2017.** Alabalık çiftliği sularında tetrasiklin ve parçalanma ürünlerinin araştırılması ve izlenmesi. *Pamukkale Univ. Muh. Bilim. Derg.*, 23(3): 273-278.
- Topal, M., Uslu, G., Arslan Topal, E.I., Öbek, E. 2012.** Antibiyotiklerin Kaynakları Ve Çevresel Etkileri. *BEÜ Fen Bilimleri Dergisi*, 1(2): 137-152.
- Topçu, A. A., Bereli, N., Albayrak, İ., Denizli, A. 2017.** Creatinine imprinted poly(hydroxyethylmethacrylate) based cryogel cartridges. *J. Macromol. Sci., Part A: Pure Appl. Chem.*, 54(8): 495–501.
- Torres-Pérez, J., Gérente, C., Andrés, Y. 2012.** Sustainable activated carbons from agricultural residues dedicated to antibiotic removal by adsorption. *Chin. J. Chem. Eng.*, 20(3): 524–529.
- Tran, H. N., Youb, S., Chao, H. 2016.** Thermodynamic parameters of cadmium adsorption onto orange peel calculated from various methods: A comparison study. *J. Environ. Chem. Eng.*, 4: 2671–2682.
- Tripathi, A., Kathuria, N., Kumar, A. 2009.** Elastic and macroporous agarose–gelatin cryogels with isotropic and anisotropic porosity for tissue engineering. *J. Biomed. Mater. Res. A*, 90(3): 680–694.

- Tripathi, A., Kumar, A. 2011.** Multi-featured macroporous agarose–alginate cryogel: synthesis and characterization for bioengineering applications. *Macromol. Biosci.*, 11(1): 22–35.
- Trotta, F., Baggiani, C., Luda, M. P., Drioli, E., Massari, T. 2005.** A molecular imprinted membrane for molecular discrimination of tetracycline hydrochloride. *J. Membrane Sci.*, 254: 13–19.
- Tse Sum Bui, B., Haupt, K. 2010.** Molecularly imprinted polymers: synthetic receptors in bioanalysis. *Anal. Bioanal. Chem.*, 398: 2481–92.
- Turiel, E., Martín-Esteban, A. 2010.** Molecularly imprinted polymers for sample preparation: A review. *Anal. Chim. Acta*, 668: 87–99.
- Turku, I., Sainio, T., Paatero, E. 2007.** Thermodynamics of tetracycline adsorption on silica. *Environ. Chem. Lett.*, 5: 225–228.
- Uludag, Y., Tothill, I.E. 2012.** Cancer biomarker detection in serum samples using surface plasmon resonance and quartz crystal microbalance sensors with nanoparticle signal amplification. *Anal. Chem.*, 84: 5898–5904.
- Uzun, L., Say, R., Ünal, S., Denizli, A. 2009.** Production of surface plasmon resonance based assay kit for hepatitis diagnosis. *Biosens. Bioelectron.*, 24: 2878–2884.
- Üzek, R., Uzun, L., Şenel, S., Denizli, A. 2013.** Nanospines incorporation into the structure of the hydrophobic cryogels via novel cryogelation method: An alternative sorbent for plasmid DNA purification. *Colloids Surf. B. Biointerfaces*, 102: 243–250.
- Vallano, P. T., Remcho, V. T. 2000.** Highly selective separations by capillary electrochromatography: molecular imprint polymer sorbents. *J. Chromatogr. A*, 887(1-2): 125–135.
- Van Vlierberghe, S., Dubruel, P., Lippens, E., Cornelissen, M., Schacht, E. 2009.** Correlation between cryogenic parameters and physico-chemical properties of porous gelatin cryogels. *J. Biomat. Sci., Polym. E.*, 20(10): 1417–1438.
- Van Vlierberghe, S., Dubruel, P., Schacht, E. 2010.** Effect of cryogenic treatment on the rheological properties of gelatin hydrogels. *J. Bioact. Compat. Pol.*, 25(5): 498–512.
- Verma, B., Headley, J. V., Robarts, R. D. 2007.** Behaviour and fate of tetracycline in river and wetland waters on the Canadian Northern Great Plains. *J. Environ. Sci. Health A Tox. Hazard. Subst. Environ. Eng.*, 42(2): 109–117.
- Verma, R., Gupta, B. D. 2013.** Optical fiber sensor for the detection of tetracycline using surface plasmon resonance and molecular imprinting. *Analyst*, 138: 7254–7263.
- Vidyasankar, S., Arnold, F.H. 1995.** Molecular imprinting: Selective materials for separations, sensors and catalysis. *Curr. Opin. Biotechnol.*, 6: 218–224.
- Viklund, C., Svec, F., Fréchet, J. M., Irgum, K. 1996.** Monolithic, molded, porous materials with high flow characteristics for separations, catalysis, or solid-phase chemistry: Control of porous properties during polymerization. *Chem. Mater.*, 8(3): 744–750.
- Vishnoi, T., Kumar, A. 2013a.** Comparative study of various delivery methods for the supply of alpha-ketoglutarate to the neural cells for tissue engineering. *BioMed Res. Int.*, 2013: 294679, 11.
- Vishnoi, T., Kumar, A. 2013b.** Conducting cryogel scaffold as a potential biomaterial for cell stimulation and proliferation. *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 24(2): 447–459.
- Vlakh, E. G., Korzhikov, V. A., Hubina, A. V., Tennikova, T. B. 2015.** Molecular imprinting: a tool of modern chemistry for the preparation of highly selective monolithic sorbents. *Russ. Chem. Rev.*, 84(9): 952–980.

- Wang, C. J., Li, Z., Jiang, W. T. 2011b.** Adsorption of ciprofloxacin on 2:1 dioctahedral clay minerals. *Appl. Clay Sci.*, 53(4): 723-728.
- Wang, D., Hong, S.P., Row, K.H. 2004.** Solid extraction of caffeine and theophylline from green tea by molecularly imprinted polymers. *Kor. J. Chem. Eng.*, 21: 853–857.
- Wang, G. N., Zhang, L., Song, Y. P., Liu, J. X., Wang, J. P. 2017b.** Application of molecularly imprinted polymer based matrix solid phase dispersion for determination of fluoroquinolones, tetracyclines and sulfonamides in meat. *J. Chromatogr. B*, 1065–1066: 104–111.
- Wang, H., Liu, Y., Yao, S., Zhu, P. 2018.** Selective recognition of dicyandiamide in bovine milk by mesoporous silica SBA-15 supported dicyandiamide imprinted polymer based on surface molecularly imprinting technique. *Food Chemistry*, 240: 1262–1267.
- Wang, H., Ren, L., Yu, X., Hu, J., Chen, Y., He, G., Jiang, Q. 2017c.** Antibiotic residues in meat, milk and aquatic products in Shanghai and human exposure assessment. *Food Control*, 80: 217-225.
- Wang, H., Yuan, X., Wu, Y., Huang, H., Peng, X., Zeng, G., Zhong, H., Liang, J., Ren, M. 2013.** Graphene-based materials: Fabrication, characterization and application for the decontamination of wastewater and wastegas and hydrogen storage/generation. *Adv. Colloid Interface Sci.*, 195–196: 19–40.
- Wang, H., Yuan, X., Wu, Y., Zeng, G., Dong, H., Chen, X., Leng, L., Wu, Z., Peng, L. 2016a.** In situ synthesis of  $\text{In}_2\text{S}_3$ @MIL-125(Ti) core-shell microparticle for the removal of tetracycline from wastewater by integrated adsorption and visible-light-driven photocatalysis. *Appl. Catal. B: Environ.*, 186: 19–29.
- Wang, J., Wang, Q., Tian, L., Yang, C., Yu, S., Yang, C. 2015b.** Research progress of the molecularly imprinted cryogel. *Chin. J. Anal. Chem.*, 43(11): 1777–1784.
- Wang, Q., Lv, Z., Tang, Q., Gong, C., Lam, M. H. W., Ma, X., Chow, C. 2016b.** Photoresponsive molecularly imprinted hydrogel casting membrane for the determination of trace tetracycline in milk. *J. Mol. Recognit.*, 29: 123–130.
- Wang, W., Tian, G., Zong, L., Zhou, Y., Kang, Y., Wang, Q., Wang, A. 2017a.** From illite/smectite clay to mesoporous silicate adsorbent for efficient removal of chlortetracycline from water. *J. Environ. Sci.*, 51: 31–43.
- Wang, X. H., Lin, A.Y.C. 2012.** Phototransformation of cephalosporin antibiotics in an aqueous environment results in higher toxicity. *Environ. Sci. Technol.*, 46: 12417–12426.
- Wang, Y. J., Jia, D. A., Sun, R. J., Zhu, H. W., Zhou, D.M. 2008a.** Adsorption and cosorption of tetracycline and copper(II) on montmorillonite as affected by solution pH. *Environ. Sci. Technol.*, 42: 3254–3259.
- Wang, Y., Jin, X., Zhao, D., Guo, X., Li, R. 2015a.** Molecularly imprinted solid-phase extraction coupled with gas chromatography for the determination of four chloroacetamide herbicides in soil. *Anal. Methods*, 7(15): 6411-6418.
- Wang, Y., Zhang, H., Zhang, J., Lu, C., Huang, Q., Wu, J., Liu, F. 2011a.** Degradation of tetracycline in aqueous media by ozonation in an internal loop-lift reactor. *J. Haz. Mat.*, 192: 35–43.
- Wang, Y., Zhang, Z., Jain, V., Yi, J., Mueller, S., Sokolov, J., Liuf, Z., Levon, K., Rigas, B., Rafailovich, M.H. 2010.** Potentiometric sensors based on surface molecular imprinting: Detection of cancer biomarkers and viruses. *Sens. Actuators B Chem.*, 146: 381–387.

- Wang, Y.T., Zhou, Y.X., Sokolov, J., Rigas, B., Levon, K., Rafailovich, M. 2008b.** A potentiometric protein sensor built with surface molecular imprinting method. *Biosens. Bioelectron.*, 24: 162–166.
- Wang, P., Fu, X. F., Li, J., Luo, J., Zhao, X. Y., Sun, M. J., Shang, Y. Z., Ye, C. 2011c.** Preparation of hydrophilic molecularly imprinted polymers for tetracycline antibiotics recognition. *Chin. Chem. Lett.*, 22(5): 611–614.
- Wangchareansak, T., Thitithanyanont, A., Chuakheaw, D., Gleeson, M.P., Lieberzeit, P.A., Sangma, C. 2013.** Influenza A virus molecularly imprinted polymers and their application in virus sub-type classification. *J. Mater. Chem. B*, 1: 2190–2197.
- Watabe, Y., Kondo, T., Morita, M., Tanaka, N., Haginaka, J., Hosoya, K. 2004.** Determination of bisphenol A in environmental water at ultra-low level by high-performance liquid chromatography with an effective off-line pretreatment device. *J. Chromatogr. A*, 1032: 45-49.
- Watanabe, N., Bergamaschi, B. A., Loftin, K. A., Meyer, M. T., Harter, T. 2010.** Use and environmental occurrence of antibiotics in freestall dairy farms with manured forage fields. *Environ. Sci. Technol.*, 44(17): 6591–6600.
- Webb, P. A., Orr, C. 1997.** Analytical methods in fine particle technology. Micromeritics Instrument Corporation, pp:301.
- Webb, S., Ternes, T., Gibert, M., Olejniczak, K. 2003.** Indirect human exposure to pharmaceuticals via drinking water. *Toxicol. Lett.*, 142: 157-167.
- Weber, T.W., Chakravorti, R.K., 1974.** Pore and solid diffusion models for fixed bed adsorbers. *AIChE Journal*, 20(2): 228-238.
- Weber, W. J., Morris, J.C. 1963.** Kinetics of adsorption on carbon from solution. *J. Sanitary Engineering Division*, 89: 31-60.
- Wei, S., Li, J., Liu, Y., Ma, J. 2016.** Development of magnetic molecularly imprinted polymers with double templates for the rapid and selective determination of amphenicol antibiotics in water, blood, and egg samples. *J. Chromatogr. A*, 1473: 19-27.
- White, C. J., Byrne, M. E. 2010.** Molecularly imprinted therapeutic contactlenses. *Expert. Opin. Drug Deliv.*, 7: 765–780.
- Wollenberger, L., Halling-Sørensen, B., Kusk, K. O. 2000.** Acute and chronic toxicity of veterinary antibiotics to *Daphnia magna*. *Chemosphere*, 40: 723–730.
- Wu, H., Xie, H., He, G., Guan, Y., Zhang, Y. 2016.** Effects of the pH and anions on the adsorption of tetracycline on iron-montmorillonite. *Appl. Clay Sci.*, 119: 161–169.
- Wu, J., Jiang, Y., Zha, L., Ye, Z., Zhou, Z., Ye, J., Zhou, H. 2010.** Tetracycline degradation by ozonation, and evaluation of biodegradability and toxicity of ozonation byproducts. *Can. J. Civ. Eng.*, 37(11): 1485-1491.
- Wulff, G. 2002.** Enzyme-like catalysis by molecularly imprinted polymers. *Chem. Rev.*, 102(1): 1-28.
- Wulff, G., Knorr, K. 2001.** Stoichiometric noncovalent interaction in molecular imprinting. *Bioseparation*, 10(6): 257-276.
- Wulff, G., Vesper, W., Grobe E. R., Sarhan, A. 1977.** Enzyme-analogue built polymers, 4. On the synthesis of polymers containing chiral cavities and their use for the resolution of racemates. *Macromol. Chem.*, 178(10): 2799-2816.
- Wulff, G., Vietmeier, J. 1989.** Enzyme-analogue built polymers, 25. Synthesis of macroporous copolymers from  $\alpha$ -amino acid based vinyl compounds. *Makromol. Chem.*, 190(7): 1717-1726.
- Xie, Y., Hu, Q., Zhao, M., Cheng, Y., Guo, Y., Qian, H., Yao, W. 2017.** Simultaneous determination of erythromycin, tetracycline, and chloramphenicol residue

in raw milk by molecularly imprinted polymer mixed with solid-phase extraction. *Food Anal. Methods*, 11(2): 374-381.

**Xiong, H., Wu, X., Lu, W., Fu, J., Peng, H., Li, J., Wang, X., Xiong, H., Chen, L. 2018.** Switchable zipper-like thermoresponsive molecularly imprinted polymers for selective recognition and extraction of estradiol. *Talanta*, 176: 187-194.

**Xu, L., Dai, J., Pan, J., Li, X., Huo, P., Yan, Y., Zou, X., Zhang, R. 2011a.** Performance of rattle-type magnetic mesoporous silica spheres in the adsorption of single and binary antibiotics. *Chem. Eng. J.*, 174(1): 221-230.

**Xu, S., Chen, L., Li, J., Qin, W., Ma, J. 2011b.** Preparation of hollow porous molecularly imprinted polymers and their applications to solid-phase extraction of triazines in soil samples. *J. Mater. Chem.*, 21: 12047-12053.

**Xu, Y., Tang, Y., Zhao, Y., Gao, R., Zhang, J., Fu, D., Li, Z., Li, H., Tang, X. 2018.** Bifunctional monomer magnetic imprinted nanomaterials for selective separation of tetracyclines directly from milk samples. *J. Colloid Interface Sci.*, 515: 18-26.

**Yan, H., Row, K. H. 2006.** Characteristic and molecular recognition mechanism of theophylline monolithic molecularly imprinted polymer. *J. Liq. Chromatogr. Rel. Technol.*, 29(10): 1393-1404.

**Yan, H., Row, K. H. 2008.** Novel molecularly imprinted monolithic column for selective online extraction of ciprofloxacin from human urine. *Biomed. Chromatogr.*, 22(5): 487-493.

**Yang, Q., Peng, H., Li, J., Li, Y., Xiong, H., Chen, L. 2017b.** Label-free colorimetric detection of tetracycline using analyte-responsive inverse-opal hydrogels based on molecular imprinting technology. *New J. Chem.*, 41(18): 10174-10180.

**Yang, R., Zhu, D., Wen, H., Fu, A., Zhao, Z., Dai, G., Miao, Z., Hu, Y. 2017a.** Solid-phase extraction based on a molecularly imprinted polymer nanoshell at the surface of silica nanospheres for the specific enrichment and identification of alkaloids from *Crinum asiaticum* L. var. *Sinicum*. *J. Sep. Sci.*, 40(5): 1150-1157.

**Yang, S., Cha, J., Carlson, K. 2005.** Simultaneous extraction and analysis of 11 tetracycline and sulfonamide antibiotics in influent and effluent domestic wastewater by solid-phase extraction and liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*, 1097: 40-53.

**Yang, X., Flowers, R. C., Weinberg, H. S., Singer, P. C. 2011.** Occurrence and removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in an advanced wastewater reclamation plant. *Water Res.*, 45: 5218-5228.

**Yang, Y., Niu, H., Zhang, H. 2016.** Direct and highly selective drug optosensing in real, undiluted biological samples with quantum-dot-labeled hydrophilic molecularly imprinted polymer microparticles. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 8: 15741-15749.

**Yao, K., Shen, S., Yun, J., Wang, L., He, X., Yu, X. 2006a.** Preparation of polyacrylamide-based supermacroporous monolithic cryogel beds under freezing-temperature variation conditions. *Chem. Eng. Sci.*, 61(20): 6701-6708.

**Yao, K., Yun, J., Shen, S., Wang, L., He, X., Yu, X. 2006b.** Characterization of a novel continuous supermacroporous monolithic cryogel embedded with nanoparticles for protein chromatography. *J. Chromatogr. A*, 1109: 103-110.

**Yao, K.J., Yun, J.X., Shen, S.C., Chen, F. 2007.** *In-situ* graft-polymerization preparation of cation-exchange supermacroporous cryogel with sulfo groups in glass columns. *J. Chromatogr. A*, 1157(1-2): 246-251.

**Ye, L., Mosbach, K. 2008.** Molecular imprinting: Synthetic materials as substitutes for biological antibodies and receptors. *Chem. Mater.*, 20: 859-868.

- Yilmaz, E., Majidi, D., Ozgur, E., Denizli, A. 2015.** Whole cell imprinting based Escherichia coli sensors: A study for SPR and QCM. *Sens. Actuators B Chem.*, 209: 714–721.
- Yin, J., Yang, G., Chen, Y. 2005.** Rapid and efficient chiral separation of nateglinide and its L-enantiomer on monolithic molecularly imprinted polymers. *J. Chromatogr. A*, 1090: 68–75.
- Yola, M. L., Atar, N., Eren, T. 2014b.** Determination of amikacin in human plasma by molecular imprinted SPR nanosensor. *Sens. Act. B: Chem.*, 198: 70-76.
- Yola, M.L., Eren, T., Atar, N. 2014a.** Molecular imprinted nanosensor based on surface plasmon resonance: Application to the sensitive determination of amoxicillin. *Sens. Act. B: Chem.*, 195: 28-35.
- Yu, T. H., Lin, A. Y. C., Panchangam, S. C., Hong, P. K. A., Yang, P. Y., Lin, C. F. 2011.** Biodegradation and bio-sorption of antibiotics and non-steroidal anti-inflammatory drugs using immobilized cell process. *Chemosphere*, 84: 1216–1222.
- Zhang, D., Yin, J., Zhao, J., Zhu, H., Wang, C. 2015.** Adsorption and removal of tetracycline from water by petroleum coke-derived highly porous activated carbon. *J. Environ. Chem. Eng.*, 3: 1504–1512.
- Zhang, H., Ye, L., Mosbach, K. 2006.** Non-covalent molecular imprinting with emphasis on its application in separation and drug development. *J. Mol. Recognit.*, 19: 248–259.
- Zhang, J., Wang, H., Liu, W., Bai, L., Ma, N., Lu, J. 2008.** Synthesis of molecularly imprinted polymer for sensitive penicillin determination in milk. *Anal. Lett.*, 41: 3411–3419.
- Zhang, L., Chen, L. 2016.** Fluorescence probe based on hybrid mesoporous silica/quantum dot/molecularly imprinted polymer for detection of tetracycline. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 8: 16248–16256.
- Zhang, L., Song, X.Y., Liu, X. Y., Yang, L. J., Pan, F., Lv, J. N. 2011.** Studies on the removal of tetracycline by multi-walled carbon nanotubes. *Chem. Eng. J.*, 178: 26–33.
- Zhang, S. J., Yang, G. L., Zheng, Z. S., Chen, Y. 2009.** On-line preconcentration and analysis of metribuzin residues in corn fields by use of a molecularly imprinted polymer. *Chromatographia*, 69(7-8): 615-619.
- Zhang, S. W., Zou, C. J., Luo, N., Weng, Q. F., Cai, L. S., Wu, C. Y., Xing, J. 2010b.** Determination of urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine by capillary electrophoresis with molecularly imprinted monolith in-tube solid phase microextraction. *Chin. Chem. Lett.*, 21(1): 85-88.
- Zhang, W., Chen, Z. 2013.** Preparation of micropipette tip-based molecularly imprinted monolith for selective micro-solid phase extraction of berberine in plasma and urine samples. *Talanta*, 103: 103-109.
- Zhang, X., Zhang, D., Zhang, H., Luo, Z., Yan, C. 2012.** Occurrence, distribution, and seasonal variation of estrogenic compounds and antibiotic residues in Jiulongjiang River, South China. *Environ. Sci. Pollut. Res.*, 19: 1392–1404.
- Zhang, D., Pan, B., Zhang, H., Ning, P., Xing, B. 2010a.** Contribution of different sulfamethoxazole species to their overall adsorption on functionalized carbon nanotubes. *Environ. Sci. Technol.*, 44 (10): 3806–3811.
- Zhao, L., Ban, L., Zhang, Q. W., Huang, Y. P., Liu, Z. S. 2011.** Preparation and characterization of imprinted monolith with metal ion as pivot. *J. Chromatogr. A*, 1218(50): 9071-9079.

- Zhao, L., Dong, Y. H., Wang, H. 2010.** Residues of veterinary antibiotics in manures from feedlot livestock in eight provinces of China. *Sci. Total Environ.*, 408(5): 1069-1075.
- Zhao, L., Qi, Y., Wei, C., Li, W., Li, Y., Wang, F., Gong, B. 2016.** Preparation and recognition characters of gatifloxacin magnetic surface molecularly imprinted polymers. *Chin. J. Anal. Chem.*, 44(10): 1562-1567.
- Zhao, L., Xue, F., Yu, B., Xie, J., Zhang, X., Wu, R., Wang, R., Hu, Z., Yang, S.T., Luo, J. 2015.** TiO<sub>2</sub>-graphene sponge for the removal of tetracycline. *J. Nanopart. Res.*, 17:16.
- Zhao, L., Dong, P., Xie, J., Li, J., Wu, L., Yang, S. T., Luo, J. 2014.** Porous graphene oxide-chitosan aerogel for tetracycline removal. *Mater. Res. Express*, 1: 015601.
- Zheng, M., Gong, R., Zhao, X., Feng, Y. 2010.** Selective sample pretreatment by molecularly imprinted polymer monolith for the analysis of fluoroquinolones from milk samples. *J. Chromatogr. A*, 1217: 2075-2081.
- Zhou, J., Ma, C., Zhou, S., Ma, P., Chen, F., Qi, Y., Chen, H. 2010.** Preparation, evaluation and application of molecularly imprinted solid-phase microextraction monolith for selective extraction of pirimicarb in tomato and pear. *J. Chromatogr. A*, 1217(48): 7478-7483.
- Zhou, X., Zhou, X., 2014.** The unit problem in the thermodynamic calculation of adsorption using the Langmuir equation. *Chem. Eng. Commun.*, 201(11): 1459-1467.
- Zhu, T., Li, S., Row, K. H. 2011.** Molecularly imprinted monolithic material for the extraction of three organic acids from *Salicornia herbacea* L. *J. Appl. Polym. Sci.*, 121(3): 1691-1696.
- Zhu, X., Yang, J., Su, Q., Cai, J., Gao, Y. 2005.** Selective solid-phase extraction using molecularly imprinted polymer for the analysis of polar organophosphorus pesticides in water and soil samples. *J. Chromatogr. A*, 1092(2): 161-169.



## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Emel YEŞİLOVA  
Doğum Yeri ve Tarihi : BURSA, 13.09.1986  
Yabancı Dili : İngilizce  
Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)  
Lise : Malcılar Lisesi, 2004  
Lisans : Uludağ Üniversitesi, Kimya Bölümü, 2008  
Yüksek Lisans : Uludağ Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2011  
Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl : Hacı Sevim Yıldız Mesleki ve Teknik Anadolu Lisesi, 2015-2016  
Şehit Ömer Halisdemir Mesleki ve Teknik Anadolu Lisesi, 2016-Devam Ediyor  
İletişim (e-posta) : emeldemirbel@hotmail.com  
emeldemirbel@uludag.edu.tr  
Yayınları :

**Yeşilova, E., Osman, B., Kara, A., Tümay Özer, E. 2018.** Molecularly imprinted particle embedded composite cryogel for selective tetracycline adsorption. *Sep. Purif. Technol.*, 200: 155–163.

**Osman, B., Tümay Özer, E., Kara, A., Yeşilova, E., Beşirli, N. 2015.** Properties of magnetic microbeads in removing bisphenol-A from aqueous phase. *J. Porous Mater.*, 22: 37–46.

**Kara, A., Demirbel, E., Tekin, N., Osman, B., Beşirli, N. 2015.** Magnetic vinylphenyl boronic acid microparticles for Cr(VI) adsorption: Kinetic, isotherm and thermodynamic studies. *J. Hazard. Mater.*, 286: 612–623.

**Tümay Özer, E., Osman, B., Kara, A., Demirbel, E., Beşirli, N., Güçer, Ş. 2015.** Diethyl phthalate removal from aqueous phase using poly(EGDMAMATrp) beads: Kinetic, isothermal and thermodynamic studies. *Environ. Technol.*, 36(13): 1698-1706.

**Çam, T., Osman, B., Kara, A., Demirbel, E., Beşirli, N., İrez, G. 2014.** Potentiometric, kinetic, and thermodynamic investigations into Cu<sup>+2</sup> ion binding properties of vinyl imidazole containing IMAC adsorbent. *J. Appl. Polym. Sci.*, 131(2): 39751.

**Kara, A., Demirbel, E., Sözeri, H., Küçük, İ., Ovaloğlu, H. 2014.** Synthesis and characterization of barium ferrite containing magnetic affinity microbeads and isotherm analysis of Cr(VI) ions adsorption from aqueous solutions. *Hacettepe J. Biol. & Chem.*, 42(3): 299–312.

**Osman, B., Tümay Özer, E., Demirbel, E., Güçer, Ş., Beşirli, N. 2013.** Synthesis and characterization of L-tryptophan containing microbeads for removal of dimethyl phthalate from aqueous phase. *Sep. Purif. Technol.*, 109: 40–47.

- Çam, T., Osman, B., Kara, A., Demirbel, E., Beşirli, N., İrez, G. 2013.** Complexation of  $Zn^{+2}$  with vinyl imidazole containing IMAC adsorbent: Potentiometric, kinetic and thermodynamic studies. *Hacettepe J. Biol. & Chem.*, 41(3): 207-219.
- Kara, A., Üstün, G. E., Akal Solmaz, S. K., Demirbel, E. 2013.** Removal of Pb(II) ions in fixed-bed column from electroplating wastewater of Bursa, an industrial city in Turkey. *J. Chem.*, 2013: 1-6.
- Osman, B., Kara, A., Demirbel, E., Kök, S., Beşirli, N. 2012.** Adsorption equilibrium, kinetics and thermodynamics of  $\alpha$ -amylase on poly(DVB-VIM)- $Cu^{+2}$  magnetic metal- chelate affinity sorbent. *Appl. Biochem. Biotechnol.*, 168: 279-294.
- Kara, A., Demirbel, E. 2012.** Physicochemical parameters of Cu (II) ions adsorption from aqueous solution by magnetic-poly(divinylbenzene -n-vinylimidazole) microbeads. *Sep. Sci. Technol.*, 47(5): 709–722.
- Kara, A., Demirbel, E. 2012.** Kinetic, isotherm and thermodynamic analysis on adsorption of Cr(VI) ions from aqueous solutions by synthesis and characterization of magnetic-poly(divinylbenzene-vinylimidazole) microbeads. *Water Air Soil Pollut.*, 223: 2387–2403.
- Kara, A., Demirbel, E. 2012.** Adsorption of Ni(II) ions from aqueous solutions by magnetic-poly(divinylbenzene-co-vinylimidazole) microbeads: Physicochemical studies. *Anadolu Univ. J. Sci. Technol. -A- Appl. Sci. Eng.*, 13(1): 31-49.