



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN
ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



MOLEKÜLER BASKILANMIŞ
KRİYOJELLERİN HAZIRLANMASI VE
SALİSİLİK ASİT ADSORPSİYONU

Ayça Betül KARADUMAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Biyoteknoloji Anabilim Dalı

Temmuz-2022
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

TEZ KABUL VE ONAYI

Ayça Betül KARADUMAN tarafından hazırlanan “Moleküler Baskılanmış Kriyojellerin Hazırlanması ve Salisilik Asit Adsorpsiyonu” adlı tez çalışması 05/07/2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoteknoloji Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

İmza

Başkan

Dr. Öğr. Üyesi Koray ŞARKAYA

.....

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Kemal ÇETİN

.....

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Fatih ERCİ

.....

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu’nun/.../20.. gün ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İbrahim KALAYCI
FBE Müdürü

Bu tez çalışması Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri (BAP) Kordinatörlüğü tarafından 211351003 nolu proje ile desteklenmiştir.

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

Ayça Betül KARADUMAN

Tarih: 05/07/2022

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MOLEKÜLER BASKILANMIŞ KRIYOJELLERİN HAZIRLANMASI VE SALİSİLİK ASİT ADSORPSİYONU

Ayça Betül KARADUMAN

Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoteknoloji Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Kemal ÇETİN

2022, 71 Sayfa

Jüri

Dr. Öğr. Üyesi Kemal ÇETİN

Dr. Öğr. Üyesi Fatih ERCİ

Dr. Öğr. Üyesi Koray ŞARKAYA

Adsorpsiyon, diğer fiziksel veya kimyasal proseslerle karşılaştırıldığında, organiklerin seyreltik sulu çözeltilerden uzaklaştırılması veya izolasyonu için hem etkili bir ayırma tekniğidir hem de ekonomik olarak uygulanabilirliği yüksektir. Son zamanlarda adsorban tasarlanırken, sadece yüksek adsorpsiyon kapasitesine değil, aynı zamanda yüksek adsorpsiyon seçiciliğine de sahip olmasına önem verilmektedir. Bu çalışmada sulu çözeltilerden salisilik asit adsorpsiyonu için, salisilik aside özgül bağlanma bölgelerine sahip baskılanmış PHEMA/PDMAEMA kriyojeller (MIP) sentezlenmiştir. Ayrıca baskılanmamış PHEMA/PDMAEMA kriyojeller (NIP) ve PHEMA kontrol kriyojeller de sentezlenmiştir. Kriyojeller şişme testleri, FE-SEM ve FTIR ile karakterize edilmiştir. Kriyojelin maksimum adsorpsiyon kapasitesini belirlemek amacıyla sulu çözeltilerden SA adsorpsiyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre pH 3.0'da MIP, NIP ve PHEMA kriyojeller için maksimum SA adsorpsiyon kapasitesi sırasıyla 8.26, 4.22 ve 1.10 mg/g olarak hesaplanmıştır. MIP'nin adsorpsiyon kapasitesi NIP'ye ve PHEMA'ya göre sırasıyla yaklaşık 1.95 ve 7.51 kat daha yüksektir. Kriyojellerin seçicilik çalışmaları baskılanmış PHEMA/PDMAEMA kriyojel kullanılarak fosfat tamponunda (pH 3.0) kesikli sistem ile incelenmiştir. Yarışmacı molekül olarak ASA ve BA seçilmiş olup SA'nın seçicilik katsayısı (k) yarışmacılar ile karşılaştırıldığında k değerinin ASA'dan 2.67, BA'dan ise 2.89 kat daha yüksek olduğu hesaplanmıştır. Ayrıca baskılanmış kriyojel, baskılanmamış kriyojel ile karşılaştırıldığında bağıl seçicilik katsayısı (k') ASA için 2.57, BA için ise 2.68 kat olarak saptandı. Bu sonuçlara göre moleküler baskılama gerçekleşmiştir. Baskılanmış kriyojellerin tekrar kullanılabilirlikleri testleri sonucu aynı kriyojelin on defa kullanımı sonrasında adsorpsiyon kapasitesinin %85'ten fazlasını koruyabildiği gözlemlenmiştir. Bu sonuca göre, kriyojeller tekrar kullanılabilirlikleri ile sulardan ilaçların adsorpsiyonunda maliyeti düşürebilme potansiyeline sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Kriyojel, Moleküler baskılama, PDMAEMA, Polimerizasyon, Salisilik asit

ABSTRACT

MS THESIS

PREPARATION OF MOLECULARLY IMPRINTED CRYOGELS AND SALICYLIC ACID ADSORPTION

Ayça Betül KARADUMAN

**THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF
NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE
IN BIOTECHNOLOGY**

Advisor: Asst. Prof. Dr. Kemal ÇETİN

2022, 71 Pages

Jury

Asst. Prof. Dr. Kemal ÇETİN

Asst. Prof. Dr. Fatih ERCİ

Asst. Prof. Dr. Koray ŞARKAYA

Adsorption, compared to the other physical or chemical processes, is an effective separation technique for the removal or isolation of organics from dilute aqueous solutions and is also economically viable. Recently, when designing an adsorbent, attention has been paid not only to its high adsorption capacity, but also to its high adsorption selectivity. In this study, imprinted PHEMA/PDMAEMA cryogels (MIP) having salicylic acid-specific binding sites were synthesized for salicylic acid adsorption from aqueous solutions. In addition, non-imprinted PHEMA/PDMAEMA cryogels (NIP) and PHEMA control cryogels were also synthesized. Cryogels were characterized by swelling tests, FE-SEM and FTIR. In order to determine the maximum adsorption capacity of the cryogel, SA adsorption studies from aqueous solutions were carried out.

According to the results, the maximum SA adsorption capacity for MIP, NIP and PHEMA cryogels at pH 3.0 was calculated as 8.26, 4.22 and 1.10 mg/g, respectively. The adsorption capacity of MIP is approximately 1.95 and 7.51 times higher than NIP and PHEMA, respectively. The selectivity studies of the cryogels were investigated by batch system in phosphate buffer (pH 3.0) using imprinted PHEMA/PDMAEMA cryogel. ASA and BA were selected as the competitive molecules, and the selectivity coefficient (k) of SA was calculated to be 2.67 times higher than ASA and 2.89 times higher than BA. In addition, when the imprinted cryogel was compared with the nonimprinted cryogel, the relative selectivity coefficient (k') was found to be 2.57 times for ASA and 2.68 times for BA. Hence, molecular imprinting has taken place successfully. As a result of the reusability tests of the imprinted cryogels, it was observed that the adsorption capacity of the same cryogel could be preserved more than 85% after ten uses. Therefore, cryogels have the potential to reduce the cost of adsorption of drug molecules from water with their high reusability.

Keywords: Cryogel, Molecular imprinting, PDMAEMA, Polymerization, Salicylic acid

ÖNSÖZ

Tez çalışmalarımın yürütülmesi ve sonuçlandırılması için engin bilgi ve tecrübeleriyle desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, disiplinli çalışması ve yol göstericiliğiyle her zaman örnek alacağım kıymetli bilim insanı, tez danışmanım, çok değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Kemal ÇETİN'e,

Derslerimde ve seminer çalışmalarım boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen; fikirlerini ve bilgisini paylaşan ve yol gösteren, kıymetli hocalarım Biyoteknoloji Bölümü Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Mustafa YÖNTEM'e ve Dr. Öğr. Üyesi Fatih ERCİ'ye,

Hayatım boyunca onların öğrettiklerini ve verdikleri dersleri kendimde yol edindiğim, bana güçlü olmayı öğreten aynı zamanda çalışmayı sevdiren Hacettepe Üniversitesindeki değerli hocalarım Doç. Dr. Miraç YILMAZ'a ve Dr. Öğr. Üyesi Serap IŞIK'a,

Bu tez çalışmasının yürütülmesinde maddi destek sağlayan, Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri (BAP) Kordinatörlüğüne (11351003),

Bu süreçte hem benim sağlık durumum hem de bebeğimin sağlık durumunun iyi olması için hep yanımda olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, pozitifliği ve hayat enerjisi ile beni hep motive eden canım doktorum Op. Dr. Kemal KÖROĞLU'na,

Dostluğunu, tecrübelerini ve bu süreçte yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen canım arkadaşım Zeynep AKPINAR'a,

Hayatım boyunca fikirlerimi önemseyen, her koşulda bana destek veren ve sabır gösteren, bugünlere gelmemde en büyük katkıları olan, canımdan çok sevdiğim canım anneme, babama ve kardeşime,

Tanıştığım günden itibaren her anımda yanımda olan, her türlü zorlukta bana güç veren, bu süreçteki en büyük destekçim, yol arkadaşım, canım eşim İnanç'a,

Tüm kalbimle çok teşekkür ederim.

Ayça Betül KARADUMAN
KONYA-2022

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
ÖNSÖZ	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	3
2.1. Adsorpsiyon	3
2.1.1. Adsorpsiyonun temel kavramları.....	4
2.1.2. Adsorpsiyon mekanizması.....	5
2.1.3. Adsorpsiyonu etkileyen faktörler.....	7
2.1.4. Adsorban türleri	8
2.2. Kriyojeller	10
2.2.1. Kriyojellerin üretimi	11
2.2.2. Kriyojellerin yapısını etkileyen parametreler	13
2.3. Moleküler Baskılama	15
2.3.1. Moleküler baskılamanın gelişimi.....	17
2.3.2. Moleküler baskılamanın bileşenleri.....	19
2.3.3. Moleküler baskılama yöntemleri	21
2.3.4. Moleküler baskılama türleri.....	24
2.4. Salisilik Asit.....	26
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	27
3.1. Kimyasal Malzemeler	27
3.2. Salisilik Asit Baskılanmış Kriyojellerin Hazırlanması	27
3.3. Kriyojellerin Karakterizasyonu.....	28
3.3.1. Jelleşme verimleri	28
3.3.2. Şişme davranışları.....	28
3.3.3. FTIR ile yapı analizi	28
3.3.4. Yüzey ve gözenek morfolojisi	28
3.4. Sulu Çözeltilerden hsTf Adsorpsiyon Çalışmaları	29
3.5. Seçicilik Çalışmaları	29
3.6. Desorpsiyon ve Tekrar Kullanılabilirlik Çalışmaları.....	30

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA.....	31
4.1. Kriyojellerin Karakterizasyon Çalışmaları	31
4.1.1. FTIR ile yapı analizi	31
4.1.2. Şişme özellikleri	32
4.1.3. Yüzey morfolojisi	33
4.2. Sulu Çözeltilerden Adsorpsiyon Çalışmaları.....	36
4.2.1. pH etkisi	36
4.2.2. Adsorpsiyon süresinin etkisi.....	37
4.2.3. Başlangıç derişiminin etkisi.....	38
4.2.4. İyonik şiddetin etkisi.....	40
4.3. Seçicilik Çalışmaları	40
4.4. Desorpsiyon ve Tekrar Kullanılabilirlik	42
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	43
5.1 Sonuçlar	43
5.2 Öneriler	44
6. KAYNAKLAR	45
ÖZGEÇMİŞ	59

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

°C	Derece Santigrat
NaOH	Sodyum Hidroksit
NaCl	Sodyum Klorür

Kısaltmalar

APS	Amonyum Persülfat
ASA	Asetil Salislik Asit
BA	Benzoik Asit
DMAEMA	Dimetilaminoetil Metakrilat
FE-SEM	Alan Emisyonlu Taramalı Elektron Mikroskobu
FTIR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
HEMA	2- Hidroksietil Metakrilat
MIP	Moleküler baskılanmış PHEMA/PDMAEMA kriyojel
NIP	Moleküler baskılanmamış PHEMA/PDMAEMA kriyojel
PHEMA	Poli(hidroksietil metakrilat)
PDMAEMA	Poli(dimetilaminoetil metakrilat)
SA	Salisilik Asit
SDS	Sodyum Dodesil Sülfat
TEGDMA	Trietilen Glikol Dimetakrilat
TEMED	N,N,N',N'-Tetrametiletildiamin

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2. 1. Fiziksel adsorpsiyon ile kimyasal adsorpsiyonun karşılaştırılması (Inyawilert vd., 2014; Králik vd., 2014; D. C. Wang vd., 2010).....	6
Çizelge 4. 1. Kriyojellerin jelleşme verimleri, şişme oranları ve makrogözeneklilik değerleri	33
Çizelge 4. 2. SA'ya göre ASA ve BA için K_d , k ve k' değerleri.	42



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1. Absorpsiyon ve adsorpsiyon süreçlerinin şematik gösterimi.	3
Şekil 2. 2. Adsorpsiyonun ve desorpsiyonun şematik gösterimi.	5
Şekil 2. 3. Adsorpsiyonda kullanılan çeşitli adsorban türleri.	10
Şekil 2. 4. Kimyasal (a) ve fiziksel (b) olarak çapraz bağlı kriyojellerin oluşumunun genel adımları.	12
Şekil 2. 5. Soğutma hızının buz kristallerinin boyutuna ve sayısına etkisi	15
Şekil 2. 6. Moleküler baskılama yöntemi	17
Şekil 2. 7. Moleküler baskılama türleri	24
Şekil 2. 8. Salisilik asidin moleküler yapısı.....	26
Şekil 4. 1. PHEMA (a), PDMAEMA (b) ve MIP (c) kriyojellerinin FTIR spektrumları	32
Şekil 4. 2. MIP (a), NIP (b), PHEMA (c), PDMAEMA (d) kriyojellerin ve MIP hidrojelini (e) optik görüntüleri.	34
Şekil 4. 3. MIP (a), NIP (b), PHEMA (c), PDMAEMA (d) kriyojellerin ve MIP hidrojelini (e) SEM görüntüleri (Ölçekler sırasıyla 100, 40 ve 20 µm'dir.).....	35
Şekil 4. 4. Baskılanmış kriyojelin SA adsorpsiyonuna pH'nın etkisi. T: 25°C, SA derişimi: 0.25 mg/mL, m _{kuru kriyojel} : 120 mg.	37
Şekil 4. 5. Baskılanmış kriyojelin SA adsorpsiyonuna sürenin etkisi. pH: 3.0, T: 25°C, SA derişimi: 0.25 mg/mL, m _{kuru kriyojel} : 120 mg.	38
Şekil 4. 6. Baskılanmış kriyojelin SA adsorpsiyonuna başlangıç derişiminin etkisi. pH: 3.0, T: 25°C, m _{kuru kriyojel} : 120 mg.	39
Şekil 4. 7. MIP, NIP ve PHEMA kriyojelin SA adsorpsiyon kapasiteleri. pH 3.0, T: 25°C, SA derişimi: 0.25 mg/mL, m _{kuru kriyojel} : 120 mg.	39
Şekil 4. 8. Baskılanmış kriyojelin SA adsorpsiyonuna iyonik şiddetin etkisi. pH 3.0, T: 25°C, SA derişimi: 0.25 mg/mL, m _{kuru kriyojel} : 120 mg.	40
Şekil 4. 9. Hedef molekül ve yarışmacı moleküllerin moleküler yapıları.	41
Şekil 4. 10. SA baskılanmış ve baskılanmamış kriyojellerin kalıp (SA) ve yarışmacı (ASA ve BA) molekülleri adsorpsiyonu. pH 3.0, T: 25°C, analit derişimleri: 0.25 mg/mL, m _{kuru kriyojel} : 120 mg	41

Şekil 4. 11. Baskılanmış kriyojelin tekrar kullanılabilirliği. SA derişimi: 0.25 mg/mL; adsorpsiyon pH: 3.0; desorpsiyon ajanı: 0.1 M NaOH; T: 25°C..... 42



1. GİRİŞ

Salisilik asit çeşitli bitkilerden ekstrakt edilerek doğal yollardan elde edilebildiği gibi laboratuvar ortamında da sentezlenebilen bir ilaç bileşiğidir (Otero vd., 2004). Salisilik asit ağrı kesici olarak, siğil giderici ilaçlarda, aspirinin sentezinde, mantar enfeksiyonlarında, akne tedavisinde, bitkilerde patojenlere karşı kullanılmaktadır (Otero vd., 2004; Wang vd., 2007).

Farmasötikler, gerek tıpta gerekse veterinerlikte kullanılan geniş bir bileşik grubudur ve son yıllarda kullanımları yüksek seviyelere çıkmıştır. Genel olarak polar yapıya sahip olmaları sebebiyle suda çözünürler. Vücutta tamamen metabolize olmayıp idrar ve dışkı yoluyla atılarak atık sulara karışırlar (Tambosi vd., 2010). Ayrıca üretim tarihi geçmiş olanlar ya da ilaç üretimi sırasında sulara karışabilirler (Rakić vd., 2013). Tüm bu durumlar sonucunda suların ve çevrenin kirlenmesine, dolayısıyla canlılarda istenilmeyen etkilerin görünme riski yüksektir.

Ayrıca birçok evde salisilik asit içeren analjezik ürünün yaygınlığı, bu ajanları hem kazara hem de intihar amaçlı alımın ortak kaynakları haline getirmektedir (Otero vd., 2004). Salisilik asit, toksisiteye neden olan birkaç önemli metabolik etkiye sahiptir. Bunlar ısı üretimi, metabolik asidoz ve ketoasidoz oluşumu ve artan glikoz kullanımı ile metabolik aktivitede artış göstermesi olarak sıralanabilir (Otero vd., 2004).

Kriyojeller, çözücünün donma noktasının altındaki sıcaklıklarda sentezlenen, porojen olarak toksik bileşenler yerine buz kristallerinin kullanıldığı makrogözenekli, ağ yapılı polimerik jel matrislerdir (Saylan ve Denizli, 2019). Kriyojeller biyoteknoloji, kimya, çevre, moleküler biyoloji ve genetik, biyomedikal alanlarında adsorban, kromatografi kolonu, ilaç taşıyıcı sistemler, iletken polimerler, yapay antikorlar, hücre iskelesi gibi çeşitli uygulamalara sahiptir (Memici vd., 2019; Plieva vd., 2008; Zhao vd., 2018).

Moleküler baskılama, doğadaki antijen-antikor tanıma, enzimatik kataliz, sinyal iletimi ve nükleik asit etkileşimlerinin temelini oluşturan moleküler tanımayı temel alarak akıllı polimerik yapıların hazırlanmasını sağlayan bir teknolojidir (Çetin ve Denizli, 2015). Bu teknolojinin sayesinde hedef analite duyarlı polimerler sentezlenebilir. Moleküler baskılama teknolojisi kullanılarak hazırlanan polimerler baskılanmamış polimerlere kıyasla yüksek adsorpsiyon kapasiteleri ve seçicilikleri ile ön plana çıkmaktadırlar (Ertürk ve Mattiasson, 2017; Saylan vd., 2019).

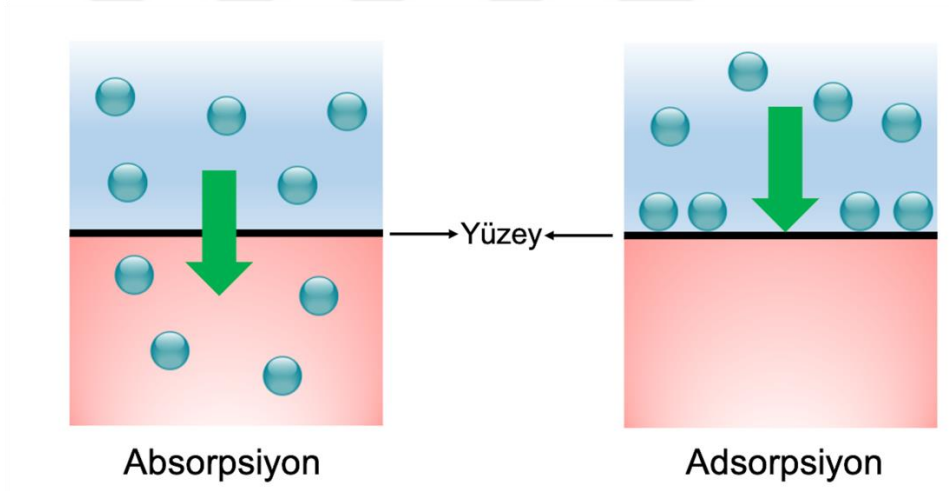
Sunulan tez çalışmasında, salisilik asit baskılanmış PHEMA/PDMAEMA kriyojeller hazırlanıp bu kriyojellerin jelleşme verimleri, şişme davranışları, FTIR ile yapı analizleri ve yüzey morfolojisi gibi karakterizasyonları ve PHEMA/PDMAEMA kriyojellerin sulu çözeltilerden salisilik asit adsorpsiyon çalışmaları incelenmiştir. Ayrıca seçicilik çalışmaları ile baskılanmış kriyojel ile baskılanmamış kriyojel arasındaki SA seçiciliği incelenmiştir.



2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Adsorpsiyon

Sorpsiyon terimi iki farklı süreci ifade etmektedir. Bunlardan birisi absorpsiyon iken diğeri adsorpsiyondur. Absorpsiyon bir maddenin (absorbat) başka bir maddenin (absorban) yığın yapısına nüfus etmesi sürecidir (Panão vd., 2019). Yani, absorpsiyon işlemi bir atomun veya molekülün diğerk moleküllerin içine alınmasını içermektedir. Öte yandan, adsorpsiyon ise bir gaz, sıvı veya çözünmüş katının atomlarının, iyonlarının ya da moleküllerinin bir yüzeye yapışması işlemidir (Yousef vd., 2020). Adsorpsiyon işleminde, adsorbanın yalnızca yüzeyi rol oynar ve adsorbatlar yalnızca yüzeye bağlanırken, absorpsiyon sürecinde ise adsorbat molekülleri, adsorbanın yığın yapısı tarafından emilir (Şekil 2.1.) (Panão vd., 2019).



Şekil 2. 1. Absorpsiyon ve adsorpsiyon süreçlerinin şematik gösterimi.

Absorpsiyon ve adsorpsiyon arasında genel farklar bulunmaktadır. Örneğin absorpsiyon işlemi absorbanın yığın yapısında gerçekleşirken adsorpsiyon işlemi adsorbanın yüzeyinde gerçekleşir. Tepkime hızı yönünde karşılaştırıldığında ise absorpsiyon tek tip bir hızda gerçekleşir, adsorpsiyon ise yavaş bir hızda gerçekleşir ve sonunda dengeye ulaşır. Absorpsiyonda sıcaklığın etkisi genel olarak çok gözlenmezken adsorpsiyonda çoğu zaman bir etkisi vardır ve pozitif veya negatif olması sürecin termodinamik doğası ile ilişkilidir (Pourhakkak vd., 2021). Absorpsiyon süreci soğuk hava deposu, türbin giriş soğutması ve gaz ayrımı gibi işlemlerde sıklıkla kullanılır (Ameri ve Hejazi, 2004; Bernardo vd., 2009; Kanbur vd., 2017). Öte yandan adsorpsiyon

süreci hava temizlemede, su arıtmada, kromatografide ve ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanılmaktadır (Ligotski vd., 2019; Mochalin vd., 2013; NIU vd., 2007; Singh vd., 2021).

2.1.1. Adsorpsiyonun temel kavramları

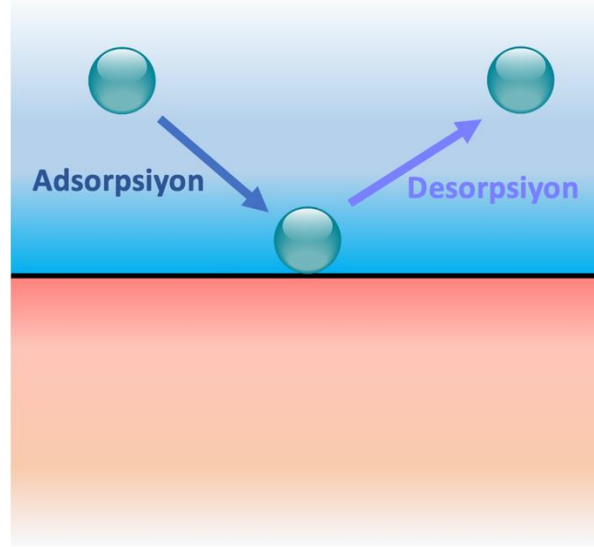
Adsorpsiyon işleminden söz edilirken çeşitli terimler ve kavramlar kullanılmaktadır. Bunlar:

Adsorbat: Genel olarak adsorbanın aktif yüzeyinde biriken maddelere denir. Adsorpsiyonda gaz ya da sıvı fazdaki bu maddelerin, adsorban üzerine toplanması hedeflenmektedir (Pourhakkak vd., 2021).

Adsorban: Genellikle yüksek gözeneğe ve geniş yüzey alanına sahip, yüzeyinde tutunmanın gerçekleştiği maddelere denir. Adsorbanlar, ortamdaki hedeflenen malzemelerin moleküllerini seçici olarak adsorplayıp diğer molekül türlerini adsorplanmayacak şekilde tasarlanabilmektedir. Adsorbanlar monolitik kolon, membran, küre gibi çeşitli şekillerde, nano ve mikrodan makro ölçeğe kadar çok çeşitli partikül boyutlarında üretilebilmektedir (Connelly ve Idriss, 2012; Osagie vd., 2021; Ray ve Shipley, 2015).

Yükleme: Adsorplanmanın miktarı, yüklenmiş içerik (yükleme) anlamına gelir ve genellikle adsorbanın gramı başına gram adsorbat ya da yüzde olarak ifade edilir. Maksimum adsorpsiyon değeri olarak da ifade edilen maksimum yükleme değeri çeşitli faktörlere bağlıdır. Adsorbat ve adsorbanın sahip olduğu fonksiyonel gruplar, partikül boyutları maksimum yükleme değerini etkiler. Ayrıca yine adsorbanın spesifik yüzey alanı, gözenekliliği adsorpsiyon kapasitesinde göz önüne alınır. Bunlardan başka, çözelti pH'ı ve sıcaklığı, adsorbat derişimi, çözeltideki safsızlıklar sistemin basıncı gibi çeşitli faktörlere de bağlıdır (Mahmoodi vd., 2019).

Desorpsiyon: Adsorbanın yüzeyine adsorplanan adsorbat moleküllerinin ayırıp çözeltiye geçirme işlemidir (Şekil 2.2.). Desorpsiyon adsorpsiyonun geriye dönük süreci olarak da tanımlanabilir. Desorpsiyon da adsorpsiyon gibi ortam pH'sı ve sıcaklığı, akış hızı, basınç, karıştırma hızı gibi çeşitli parametrelerden etkilenmektedir (Liu vd., 2022; Xu vd., 2022).



Şekil 2. 2. Adsorpsiyonun ve desorpsiyonun şematik gösterimi.

Akışkan faz: Adsorpsiyon maddelerinin homojen olarak bulunduğu çözelti ortamıdır. Adsorbatlar bu ortamda genellikle tamamen çözülmüş ya da dağılmış bir şekilde bulunur (Hartig vd., 2017).

2.1.2. Adsorpsiyon mekanizması

Adsorpsiyon işleminin gerçekleşmesinde çeşitli fiziksel ve kimyasal süreçler etkilidir. Yüzey adsorpsiyonu, akışkan fazda (gaz veya sıvı faz) bulunan adsorbat moleküllerinin katı yüzeylere tutunması işlemidir. Adsorpsiyon mekanizması genellikle birbirini takip eden üç aşamada gerçekleştirilir. Bu aşamalar (Pourhakkak vd., 2021):

- Adsorbat moleküllerin yığın çözültiden adsorbanın aktif bölgelerine aktarımı
- Adsorbat moleküllerinin adsorbanın iç yapısına nüfuz etmesi ve adsorpsiyon noktalarına ulaşması
- Adsorbat moleküllerinin adsorbanın sahip olduğu gözeneklerin ve kanalların iç yüzeyine hızlı bir şekilde bağlanması

Adsorpsiyon süreci esnasında son aşama ilk iki aşamaya kıyasla çok daha hızlı gerçekleştiği için genel adsorpsiyon hızı üzerinde ihmal edilebilir bir etkiye sahiptir ve bu nedenle adsorpsiyon hızı ilk iki aşama ile kontrol edilir (Gerente vd., 2007).

Adsorplanan türler ile adsorban yüzeyinin fonksiyonel grupları arasında oluşturulan bağların ya da etkileşimlerin türüne dayanan fiziksel ve kimyasal adsorpsiyon olarak sınıflandırılır. Fiziksel adsorpsiyon Van der Waals kuvvetleri gibi zayıf moleküller

arası etkileşimlere dayanırken kimyasal adsorpsiyon adsorbat molekülü ile adsorbanın yüzeyinin fonksiyonel kısımları arasında güçlü kimyasal bağların oluşmasını içerir (Xia vd., 2019).

2.1.2.1. Fiziksel adsorpsiyon (fizisorpsiyon)

Fiziksel adsorpsiyonda, hedef moleküllerin yüzeye tutunması ve birikmesi, Van der Waals kuvvetleri gibi çekim kuvvetleri aracılığıyla gerçekleşir. Bu tip adsorpsiyon, Van der Waals etkileşimlerinin neden olduğu zayıf bağlanma nedeniyle bir ters adsorpsiyon işlemi olarak kabul edilen Van der Waals adsorpsiyonu olarak da bilinir (D. C. Wang vd., 2010).

Fiziksel adsorpsiyon, Van der Waals etkileşimlerinin yanı sıra elektrostatik çekimleri de içerebilir. Van der Waals kuvvetleri her zaman mevcut iken elektrostatik kuvvetler ise nötr olmayan veya iyonik yapılarda çok önemlidir. Elektrostatik etkileşimlerin de dahil olduğu adsorpsiyon sürecinde adsorbatın ve adsorbanın moleküler büyüklükleri ile iyonik güçleri büyük bir öneme sahiptir (Hao vd., 2003).

2.1.2.2. Kimyasal adsorpsiyon (kemisorpsiyon)

Kimyasal adsorpsiyon adsorban yüzeyinin fonksiyonel grupları ile adsorbat molekülleri arasında meydana gelen güçlü kimyasal tepkimeler ile oluşan kimyasal bağlara dayanmaktadır. Kimyasal adsorpsiyonda kovalent bağ yanı sıra iyonik ve hidrojen bağları da oluşabilir ve kimyasal adsorpsiyon mekanizması aracılığı ile adsorplanan moleküllerin desorpsiyonu fiziksel adsorpsiyon mekanizması ile gerçekleşen adsorpsiyon sürecine kıyasla çok zordur (Oprea vd., 2019).

Çizelge 2. 1. Fiziksel adsorpsiyon ile kimyasal adsorpsiyonun karşılaştırılması (Inyawilert vd., 2014; Králik vd., 2014; D. C. Wang vd., 2010).

	Fiziksel adsorpsiyon	Kimyasal adsorpsiyon
Etkileşim türü	Fiziksel (Van der Waals, elektrostatik vb.)	Kimyasal (Kovalent bağlar vb.)
Adsorpsiyon hızı	Yüksek	Yüksek sıcaklıklarda yüksek düşük sıcaklıklarda düşük
Katman tipi	Çok moleküllü katmanlar	Tek moleküllü katman
Özgüllük	Düşük	Yüksek
Desorpsiyon	Kolay	Zor

2.1.3. Adsorpsiyonu etkileyen faktörler

Adsorpsiyon süreci adsorbatın ve adsorbanın fiziksel ve kimyasal özelliklerinden, ortam şartları gibi parametrelerden etkilenmektedir. Bu parametrelerden bazıları şunlardır:

2.1.3.1. pH

Genel olarak adsorbanın adsorpsiyon kapasitesi pH'ya göre değişebilen fonksiyonel gruplara bağlıdır. Ayrıca adsorbatın çözeltideki çözünürlüğünü de etkilediği için çözeltideki adsorbatın bağlanma özellikleri de yine pH'ya bağlıdır (Berillo vd., 2019). Bu sebeple birçok çalışmada adsorbanın maksimum adsorpsiyon kapasitesi saptanmaya çalışırken farklı pH'larda adsorbanın hedef molekülü ne kadar adsorpladığı incelenir ve böylece optimum pH değeri bulunur (Çetin vd., 2017b). Düşük pH değerlerinde adsorban yüzeyinin pozitif yüklenme olasılığı arttığından, negatif yüklü iyonların adsorpsiyonun artması beklenir. Aynı şekilde, yüksek pH değerlerinde ise adsorpsiyon yüzeyi pozitif yüklü iyonların adsorpsiyonu için daha uygun hale gelir (Çetin, 2022).

2.1.3.2. Sıcaklık

Sıcaklığın adsorpsiyon süreci üzerinde çoğu zaman etkisi vardır ve sıcaklığın artmasıyla adsorpsiyonunun azalması ya da artması adsorpsiyon sürecinin termodinamik doğasıyla ilişkilidir. Ancak adsorpsiyon genellikle ekzotermik bir süreç olduğu için genellikle daha düşük sıcaklıkta daha yüksek verim elde edilmektedir (Pourhakkak vd., 2021).

2.1.3.3. Adsorpsiyon süresi

Adsorpsiyon sürecini etkileyen bir diğer önemli faktör adsorpsiyon süresidir. Adsorpsiyon süresi adsorbanın çözeltideki adsorbata maruz kaldığı temas süresidir. Adsorpsiyon, dengeye ulaşmanın önemli bir kriter olduğu bir süreçtir. Adsorpsiyon genel olarak başlangıçta daha hızlı gerçekleşir, ancak temas süresinin artmasıyla hız yavaş yavaş azalır. Bunun sebebi, başlangıçta, adsorban üzerinde çok sayıda bağlanma yeri mevcuttur. Temas süresinin arttırılmasıyla birlikte, adsorbanın bu bağlanma bölgeleri

adsorbatla kaplanır ve boş alanlar azalır. Kalan boş alanlar, adsorbat molekülleri arasındaki itici kuvvetler nedeniyle daha fazla kaplanamaz (Çetin vd., 2017b).

2.1.3.4. Adsorbatın başlangıç derişimi

Adsorbatın başlangıçtaki derişiminin adsorpsiyon işlemi üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Başlangıçta, adsorbat moleküllerinin yüksek miktarda bulunabilirliği nedeniyle derişimin artmasıyla adsorpsiyon artar. Adsorpsiyon işleminde kütle transfer direncinde bir girişim vardır. Bununla birlikte, başlangıç derişiminin yüksek olması, adsorbat molekülleri/iyonları ile adsorban arasındaki kütle transfer direncini bastırmak için yüksek itici güç uygular (Pang vd., 2011).

Adsorpsiyon ayrıca bu çözünen maddenin türü ve özelliği, adsorbanın gözenekliliği ve yüzey alanı, karıştırma hızı, iyonik şiddet gibi parametrelerden de etkilenmektedir (Qin vd., 2007; Shah, 2022; Suresh Kumar vd., 2019; L. Wang vd., 2010).

2.1.4. Adsorban türleri

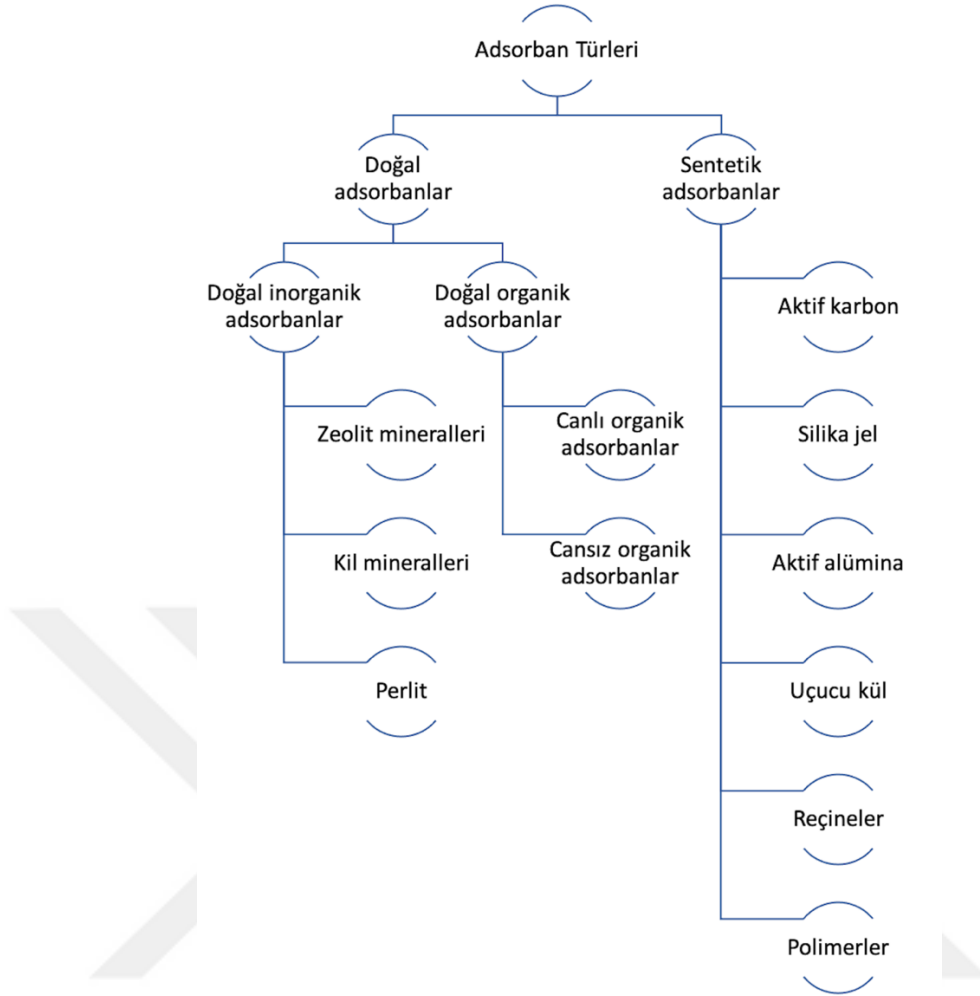
Adsorbanlar sıvı veya gaz ortamından bir veya daha fazla bileşeni seçici olarak adsorplayabilen küçük mikroskobik düzeyde süngerimsi, katı, gözenekli malzemelerdir (Allgayer vd., 2020; Kumar vd., 2019). Adsorbanlar petrokimya, rafineri, çevre, gıda, biyoteknoloji gibi alanlardaki çeşitli proses akışlarında arındırmaya, kurutmaya, ayırmaya ve kirleticileri uzaklaştırmaya yardımcı olmak gibi farklı görevlerde kullanılmaktadır (Osagie vd., 2021). Adsorbanların çok farklı alanlarda kullanılması miktar, boyut, malzeme türü, gözeneklilik, mekanik mukavemet, hidrofiliklik-hidrofobiklik gibi yönlerden çok çeşitli adsorbanlara gereksinimi ortaya çıkarmıştır (Alothman, 2012; Kaewmee vd., 2020; Ng ve Mintova, 2008).

Adsorban türleri doğal ve sentetik (yapay) olmak üzere iki ana başlıkta incelenebilir. Doğal adsorbanlar elde edilebilmelerinin kolay olması, maliyet ve çevre dostu olmaları gibi yönlerden sentetik adsorbanlara göre avantajlıdır (Rathi ve Kumar, 2021; Sabir, 2015). Doğal adsorbanlar da yine türüne göre inorganik ve organik olmak üzere iki farklı başlık altında toplanabilir. Çalışmalar incelendiğinde inorganik yapıdaki doğal adsorbanlar olarak genellikle zeolit ve kil mineralleri ile perlit taşı atık sulardan ağır metaller, boyalar, fenolik bileşikler gibi çeşitli kirleticilerin uzaklaştırılmasında

kullanılmaktadır (Ahmaruzzaman, 2008; Delkash vd., 2015; Naghizadeh vd., 2018; Rafatullah vd., 2010). Doğal organik yapılar incelediğinde ise sınıflandırma yapılırken canlılıkları esas alınabilir. Canlı organik adsorbanlar olarak mikroorganizmalar kullanılırken cansız organik adsorbanlar olarak kitosan, selüloz, meyve kabukları, ağaç kabukları, talaş, çekirdek posaları, evsel ve tarımsal atıklar gibi yapılar kullanılmaktadır (Adeniyi ve Ighalo, 2019; Dai vd., 2018; Jaimun ve Sangsuwan, 2019; Luo vd., 2016; Mittal vd., 2021; Pavan vd., 2008).

Sentetik adsorbanlar doğal adsorbanlar ile kıyaslandığında genel olarak üretim ve maliyet yönünden dezavantajlara sahip gibi görünse de boyut, gözeneklilik, mekanik dayanım, hidrofiliklik gibi istenilen özelliklere uygun şekilde tasarlanabilme avantajına da sahiptir. Ayrıca son yıllarda maliyet ve çevre dostu çeşitli sentetik adsorbanlar da üretilmektedir (Al-Fawzan, 2020; Harja ve Ciobanu, 2020; Zhao vd., 2014). Sentetik adsorban olarak çoğunlukla aktif karbon, silika jel, aktif alümina, uçucu kül, reçineler ve çeşitli polimerler kullanılmaktadır (Gad vd., 2017; Li vd., 2021; Lin ve Juang, 2009; Mukherjee vd., 2007; Wu vd., 2022).

Sentetik adsorban olarak farklı boyutlarda, yapıda, çeşitli gözenek boyutlarına sahip adsorbata özgü hidrofilik ya da hidrofobik karaktere sahip polimerler üretilmektedir. Son yıllarda hidrojeller, kriyojeller ve nanojeller gibi polimerik yapılar protein saflaştırılmasında, çevre sularındaki ağır metaller ve fenolik bileşikler gibi kirleticilerin uzaklaştırılmasında, süt ve meyve suyu gibi gıdalardaki antibiyotik ve pestisit kalıntılarının uzaklaştırılmasında kullanım potansiyelleri araştırılmaktadır (Baydemir Peşint vd., 2021; Çetin vd., 2017b; El-Naggar vd., 2018; Kartal ve Denizli, 2020; Villa vd., 2021).



Şekil 2. 3. Adsorpsiyonda kullanılan çeşitli adsorban türleri.

2.2. Kriyojeller

Jeller bir sıvı içerisinde çözünmek yerine şişebilen 3 boyutlu polimerik matrislerdir. Bu tanıma göre hidrofilik jeller, hidrojeller, ise su içerisinde yüksek şişme kapasitesine sahip genel yapısı hidrofilik karakterde olan polimerik yapılardır (Çetin vd., 2017a). Hidrojeller adsorpsiyon, doku iskelesi, ilaç taşıyıcı sistemler, kontakt lensler, bebek ve yetişkin bezi gibi çeşitli medikal ve biyoteknolojik uygulamalara sahiptir (Badsha vd., 2021; Cao vd., 2020; Chatterjee vd., 2021; Nizam El-Din ve Library, 2012; Radulescu vd., 2022; Salih vd., 2022). Ancak hidrojeller küçük gözenek boyutları sebebiyle kütle aktarımı yeteneğinin düşük olması ve düşük mekanik mukavemet gibi bazı dezavantajlara sahiptir (Çetin vd., 2017a).

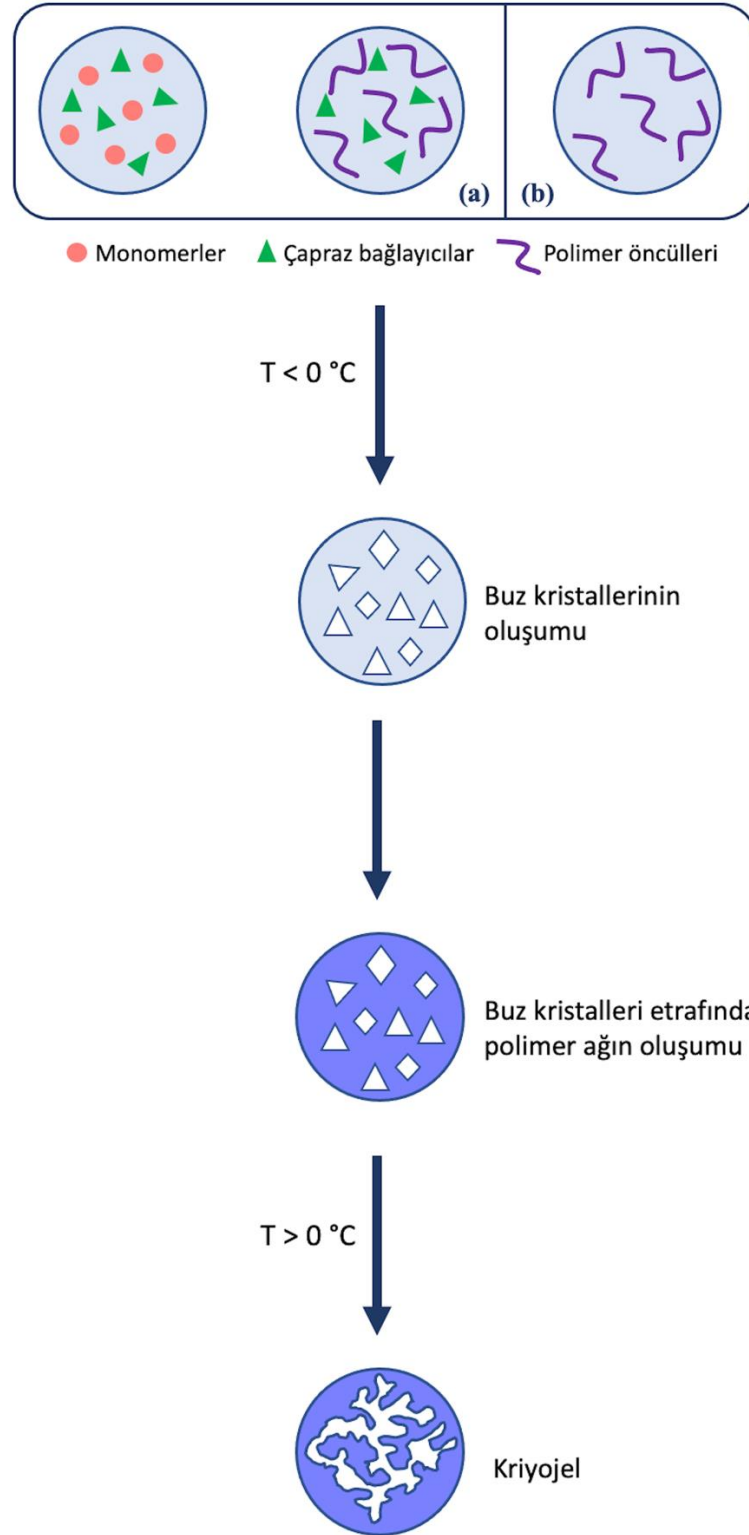
Hidrojellerin bir alt sınıfı olan kriyojeller, çözücünün, genellikle suyun, donma noktasının altındaki sıcaklıklarda sentezlenen ağ yapılı polimerik matrislerdir (Saylan ve Denizli, 2019). Kriyojellerin birbirine bağlı makrogözenekli yapısı çeşitli uygulamalarda

avantajlar sağlamaktadır. Örneğin, bu makrogözenekli yapı doku mühendisliği uygulamalarında, iskelede hücre çoğalmasını ve atık alışverişini kolaylaştırmaktadır (Bhat ve Kumar, 2013). Öte yandan kromatografi uygulamalarında bu makrogözeneklilik mobil fazın konvektif taşınmasını sağlayan akış kanalları olarak görev yapar ve böylece verimli kütle aktarımı, daha düşük geri basınç ve proses süresinin daha kısa sürmesi gibi avantajları sağlar (Çetin vd., 2017b). Kriyojellerin kimya, çevre, biyoteknoloji, moleküler biyoloji ve genetik, biyomedikal alanlarında kromatografi kolonu, ilaç taşıyıcı sistemler, biyosensörler, iletken polimerler, yapay antikorlar, hücre iskelesi gibi geniş bir yelpazede uygulamaları mevcuttur (Bakhshpour vd., 2019; Çetin ve Denizli, 2019; Fatoni vd., 2014; Lozinsky vd., 2001; Şarkaya vd., 2021).

2.2.1. Kriyojellerin üretimi

Kriyojeller kriyopolimerizasyon ya da kriyojelasyon ismi verilen bir proses ile üretilirler (Fan vd., 2018). Bu süreç kullanılan monomer/polimer, türü ve içeriği ya da çapraz bağlayıcı olup olmaması gibi faktörlere göre düzenlense de genel basamaklar benzerdir. İlk olarak, monomerler/polimer öncülleri, çapraz bağlayıcılar bir çözücü (genellikle su) içerisine eklenir. Kriyojelleşmede reaktifler reaksiyon karışımının sadece %5-20'sini oluşturmaktadır (Saylan ve Denizli, 2019). Ayrıca bu çözeltiye monomerlerin ve bazı diğer küçük öncüllerin polimerleşmesini başlatmak için başlatıcı ve aktive ediciler de eklenir. Çözelti daha sonra suyun donma noktasının altına soğutularak buz kristallerinin oluşumu başlatılır. Kriyojellerde önemli noktalardan birisi toluen vb. toksik ya da uzaklaştırması zor porojenler yerine doğrudan buz kristalleri kullanılır (Plieva vd., 2008; Tam vd., 2016). Yani, çözücü (su) katılır (donar) ve yapı içinde katı çözücü (buz kristalleri) porojen olarak görev yapar. Polimer ağı bu kristaller etrafında oluştuğu için buz kristalleri kriyojelin makrogözeneklerinin bir kalıbı olarak görev yapar. Kimyasal olarak çapraz bağlı kriyojellerde, monomerler polimerleşir ve bir çapraz bağlayıcı varlığında bir ağ oluşturmak üzere buz kristallerinin etrafında çapraz bağlanır (Ertürk ve Mattiasson, 2014). Fiziksel olarak çapraz bağlı kriyojellerde çözelti donma sıcaklığının altına soğutulduğunda, polimerik öncüller zincir dolanmaları ve/veya kristal bölgeler oluşturarak zincirler arasında fiziksel çapraz bağlar oluştururlar. Erime noktasının üstündeki sıcaklıklarda (genellikle oda sıcaklığında) çözüldükten sonra kriyojel oluşur ve gözenekli yapı korunur. Fiziksel olarak çapraz bağlı kriyojel hazırlarken, genel olarak

kararlı bir kriyojel elde etmek için birden fazla donma-çözülme döngüsü uygulanır (Zhang vd., 2013).



Şekil 2. 4. Kimyasal (a) ve fiziksel (b) olarak çapraz bağlı kriyojellerin oluşumunun genel adımları.

2.2.2. Kriyojellerin yapısını etkileyen parametreler

Kriyojeller, yüksek şişme kapasiteleri, elastiklik, birbirine bağlı makrogözenekli yapıları ile öne çıkmaktadır. Kriyojellerin birçok özelliği hazırlama yöntemi, kullanılan monomer/polimer bileşimi, çapraz bağlayıcı türü ve miktarı, mikro-nanopartikül eklenmesi, ya da alkol, tuz vb. katkı maddelerinin eklenmesiyle birlikte değişkenlik gösterir. Bu tür parametrelerin değiştirilmesiyle kriyojellerin esnekliği, gözenek boyutu ve dağılımı, duvar kalınlığı, mekanik ve termal özellikleri, biyobozunurluğu ve biyouyumluluğu gibi özellikleri ayarlanabilir (Henderson vd., 2013). Duvar kalınlığı ve duvar yoğunluğu ile gözenek boyutu gibi parametreler kriyojellerin mekanik dayanımına yön veren özelliklerdendir. Örneğin, duvar kalınlığı ve yoğunluğu arttıkça kriyojelin mekanik özelliklerinin de gelişmesi beklenir. Gözenek boyutu, duvar kalınlığı ve duvar yoğunluğu gibi özellikler ise monomer/polimer öncüllerinin derişiminden ve çapraz bağlama türü ve miktarından etkilenmektedir. Bunlarla birlikte kriyojellerin morfolojisi kriyopolimerizasyon koşullarına da bağlıdır. Örneğin, donma hızının artması ya da jelleşme sıcaklığının düşmesi çözücünün hızlı donmasına ve az miktarda kristal büyümesine yol açar. Bu da kriyojelin daha küçük gözenek boyutlarına sahip olmasıyla sonuçlanır (Henderson vd., 2013; Saylan ve Denizli, 2019).

Kriyojellerin yapısını etkileyen parametreler şu şekilde sıralanabilir (Henderson vd., 2013):

2.2.2.1. Polimer içeriği

Kriyojellerin gözenek boyutunu etkileyen parametrelerden birisi üretiminde kullanılan monomer/polimer derişimi ve polimerin molekül ağırlığıdır. Polimer derişimi yüksek olan çözeltilerde gözenek boyutu daha düşük olarak gözlenmektedir. Bunun ana sebebi, çapraz bağlanabilir grupların varlığının artmasıyla çapraz bağlamadaki artış sonucu yapıdaki serbest su miktarının azalmasıdır (Henderson vd., 2013; Tripathi vd., 2009). Polimer derişiminin azalması kriyojelin yumuşaklığında artışa sebep olur.

Eşit kütle derişimine sahip yüksek molekül ağırlıklı polimerlerin çözeltileri daha düşük molekül ağırlıklı polimerlerin çözeltileri ile karşılaştırıldığında daha küçük gözenek boyutuna sahip kriyojellerin oluşumu gözlenmektedir. Bunun sebebi, daha düşük molekül ağırlıklı polimer çözeltilerinin, çözeltide kristalize olabilen nispeten daha yüksek serbest su hacmi taşımasıdır (Ivanov vd., 2008).

2.2.2.2. Çapraz bağlama

Kriyojeller hazırlanırken genel olarak kimyasal ve fiziksel olmak üzere iki ana çapraz bağlama tekniği kullanılır. Kimyasal çapraz bağlama yönteminde gluteraldehit, N,N'metilenbis(akrilamit), etilenglikol dimetakrilat gibi kimyasallar kullanılırken fiziksel çapraz bağlama donma-çözülme döngüsü ile sağlanır. Mekanik özellikler ve biyobozunurlukta çapraz bağlama önemli bir etmendir. Mekanik özellikler kimyasal olarak çapraz bağlı kriyojellerde çapraz bağlanma derecesinden (çapraz bağlayıcı miktarından) etkilenebilirken fiziksel olarak çapraz bağlı kriyojellerde ise dondurma-çözülme döngü sayısı etkilidir (Damshkaln vd., 1999; Henderson vd., 2013).

Bu iki çapraz bağlama tekniğinin avantajları ve dezavantajları mevcuttur. Kimyasal çapraz bağlama kullanılarak istenilen mekanik mukavemet elde edilebilir. Ancak, kimyasal bağlayıcı olarak kullanılan birçok çapraz bağlayıcı biyouyumluluk yönünden yeterli olmadığı için biyomedikal çalışmalarda fiziksel çapraz bağlama tercih edilebilir (Zhang vd., 2013). Öte yandan, polimer yerine monomerden başlayarak üretilen birçok kriyojelde çapraz bağlayıcı kullanılır (Bakhshpour vd., 2019; Çetin vd., 2019). Fiziksel çapraz bağlamada herhangi bir organik çözücü ya da toksik çapraz bağlayıcı kullanılmadığı için hücre kültürü ve biyomedikal çalışma alanlarında özellikle biyobozunur kriyojeller üretiminde fiziksel çapraz bağlama oldukça önemlidir (Liu vd., 2009).

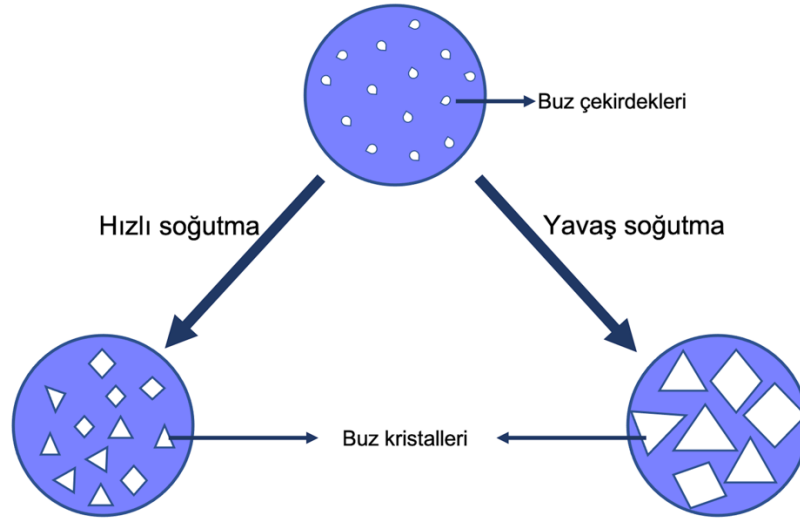
2.2.2.3. Sıcaklık

Kriyojellerin morfolojisini etkileyen bir diğer parametre de kriyojelleşme esnasındaki sıcaklıktır. Kriyojelleşme çözücünün donma noktasının altındaki sıcaklıklarda gerçekleşen bir prosestir. Yapılan çalışmalar daha düşük sıcaklıklarda gerçekleşen kriyojelleşme sonucunda daha ince ve daha yoğun gözenek duvarlarına sahip kriyojellerin meydana geldiğini göstermiştir (Lozinsky vd., 2001). Bunun sebebi, sıcaklığın düşmesiyle çözücünün kristalleşme hızı artar, daha çok sayıda ancak daha küçük kristaller çekirdeklenir ve artan çözelti kristalizasyonu ile sıvı mikro faz daha derişik hale gelir (Lozinsky vd., 2001, 1986).

2.2.2.4. Soğutma hızı

Soğutma hızı kriyojellerin makrogözenekliliğini önemli ölçüde etkileyen parametrelerden bir tanesidir. Kriyojelleşme esnasında ortam sıcaklığı çözeltinin ilk dışında hissedilir ve gradyan bir şekilde içe doğru devam eder. Dolayısıyla bu durum, kriyojelin dış kısmının iç kısmına oranla daha yüksek donma hızına ve daha küçük gözenek boyutuna sahip olmasına yol açar (Koshy vd., 2014). Yani bu durum daha çok 25 mm'den büyük kriyojellerde heterojen bir gözenek boyutuna yol açabilmektedir (Ertürk ve Mattiasson, 2014).

Öte yandan, eğer çözücünün kristallenme hızı polimerleşme/çapraz bağlama hızından düşük olursa polimerleşme ortamda istenilen büyüklükte porojen, yani çözücü kristalleri, olmadan gerçekleşeceği için kriyojeller istenilen makrogözeneklere sahip olmayacaktır. Bu sebeple, homojen bir makrogözenekli kriyojel üretimi için çapraz bağlanma hızının çözücünün kristalleşme hızından daha yavaş olması gerekmektedir (Henderson vd., 2013).



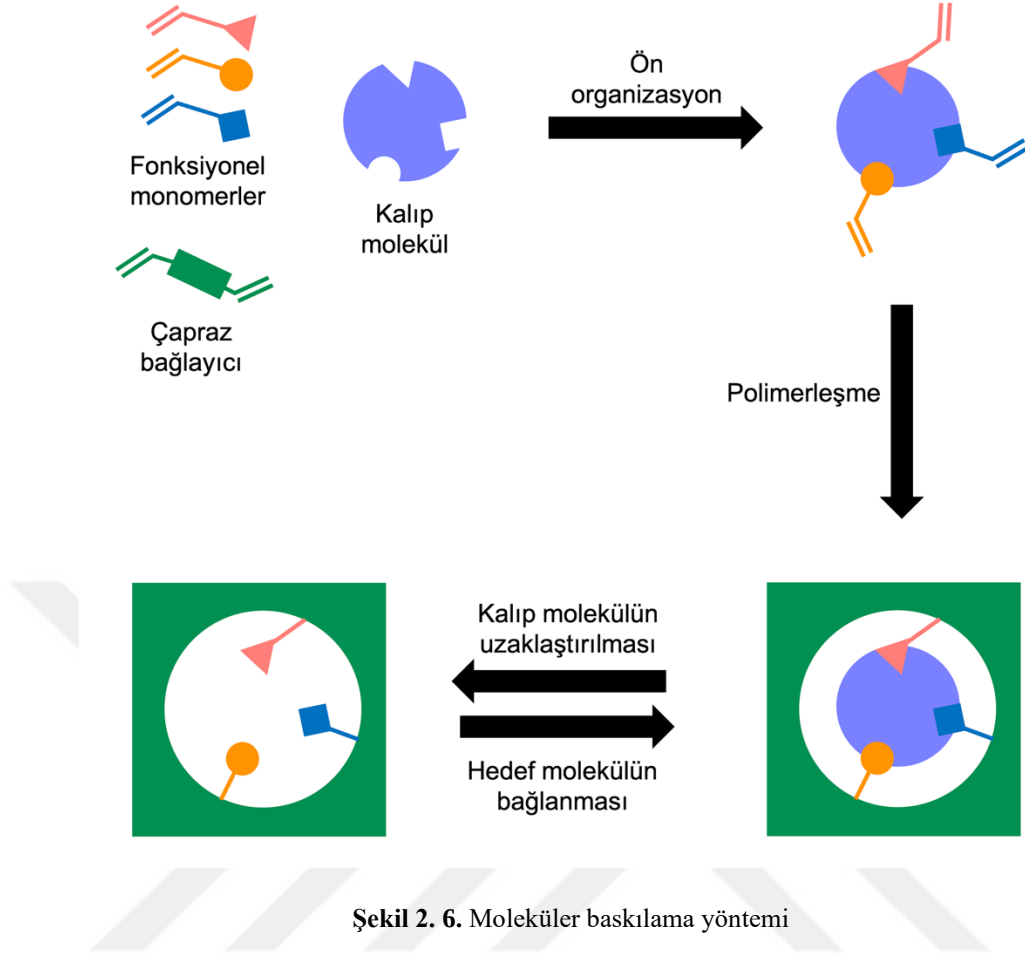
Şekil 2. 5. Soğutma hızının buz kristallerinin boyutuna ve sayısına etkisi

2.3. Moleküler Baskılama

Yaşamda önemli bir yere sahip moleküler tanıma doğada yaygın olarak bulunmaktadır. Enzim-substrat, antijen-antikor, nükleik asit etkileşimleri ve sinyal iletimi gibi birçok biyolojik proses moleküler tanıma ile gerçekleşmektedir (Çetin ve Denizli, 2015). Moleküler tanımanın keşif süreci 1890'lara kadar uzanmaktadır. Araştırmacılar

aşılannmış tavşanlardan aktarılan serumun difteriyi tedavi ettiğini gözlemlediler ve toksinleri nötralize eden vücuttaki biyolojik yapıya “antitoksin” terimini kullandılar (Behring, 1890). Daha sonraları “antitoksin” yerine “antikor” terimi kullanıldı ve “kilit-ve-anahtar” etkileşiminde antikor-antijen bağlanması için yan zincir teorisi önerildi (Ehrlich, 1900, 1891).

Moleküler baskılama, doğadaki bu moleküler tanımayı taklit eden polimerlerin hazırlanması için pratik bir yöntemdir (Çetin ve Denizli, 2015). Moleküler baskılamada kovalent baskılama, kovalent olmayan baskılama gibi çeşitli hazırlama yöntemleri olsa da Şekil 1.6'da görüldüğü üzere genel olarak bütün yöntemler bağlanma bölgesi oluşturma, kalıp molekülü uzaklaştırma gibi belli başlı adımlardan oluşmaktadır (Alvarez-Lorenzo ve Concheiro, 2004; Li vd., 2014). Öncelikle kalıp molekül-fonksiyonel monomer kompleksinin oluşabilmesi için kalıp moleküle eşlenik fonksiyonel monomer/ler seçilir ve kompleks hazırlanır. Kalıp molekül-fonksiyonel monomer kompleksinde etkileşimler kovalent, yarı-kovalent, kovalent olmayan ya da koordine kovalent olarak gerçekleşebilir (Çetin ve Denizli, 2015). Ardından, kalıp molekül etrafında fonksiyonel monomerlerin çapraz bağlayıcı ve başlatıcı vb. kimyasallar ile polimerleşme tepkimesi gerçekleşir. Polimerleşme tepkimesinin ardından kalıp molekülün bağlanma bölgesinden uzaklaştırılması gerekmektedir. Kalıp molekülün hedef molekül ile etkileşime girebilen fonksiyonel grupların geometrisini ve konumunu koruyarak uzaklaştırılması hedefe özgü bağlanma bölgelerinin korunması açısından önemli bir aşamadır. Böylelikle, moleküler baskılanmış polimerler kalıbı veya analogları seçici olarak yeniden bağlamak için kullanılabilir. Hedef molekül kalıp molekül ile aynı olabilir ancak her zaman aynı olmak zorunda değildir. Örneğin, epitop baskılamada hedef molekül proteinin tamamı iken kalıp molekül sadece bir peptit dizisi olabilir (Ertürk ve Mattiasson, 2017).



Şekil 2. 6. Moleküler baskılama yöntemi

2.3.1. Moleküler baskılamanın gelişimi

Moleküler baskılama ilk olarak Polyakov tarafından 1931 yılında literatüre girdi (Polyakov, 1931). Polyakov, sodyum silikattan hazırladığı silika matrisleri ve organik katkı maddeleri olarak da toluen, benzen ve ksilen kullandı. Sonuçlar incelendiğinde, moleküler baskılama ile hazırlanan maddenin kalıp molekülü diğer iki analoge oranla daha yüksek tuttuğu gözlemlendi (Polyakov, 1931). 1940 yılında Pauling, antikorun yapısını ve oluşum sürecini tanımlayan teoriyi önerdi (Pauling, 1940). Yabancı bir antijen varlığında proteinin açılmasını sağlamak için ortama denatüre edici reaktifler eklendi. Ardından, protein molekülü, kalıp antijeni tamamlayıcı bir konfigürasyona tekrar katlandı ve böylece homolog antikor elde edildi (Pauling, 1940). Sonrasında ise bu proses ile γ -globülin kullanılarak *in vitro* antikor üretimi gerçekleştirildi (Pauling ve Campbell, 1942). Bu çalışma moleküler baskılamanın geliştirilmesinde bilim insanlarına ilham verecek bir biyo-baskılama örneği olarak kabul edilebilir. 1949 yılında Dickey, alkil turuncu boyaların varlığında sodyum silikat ve glasiyal asetik asitin ilk karışımını kullanarak

ceplere (kavitelere, bağlanma bölgelerine) sahip adsorbanları hazırladı (Dickey, 1949). Adsorbandaki bu kaviterler, baskılama etkisinin varlığını gösteren boyalar ile özgül afinitelere sahip olduğu saptandı. Ayrıca, üçüncül amin üzerindeki alkil gruplarının moleküler baskılamanın etkinliği önemli bir etkiye sahip olduğu da belirtilmiştir (Dickey, 1949). 1952 yılında ilk kez kamforsülfonik ve mandelik asitlerin stereoizomerlerini zenginleştirmek için moleküler baskılanmış silika kullanıldı (Curti ve Colombo, 1952). 1955 yılında Haldeman ve Emmett çalışmalarında “baskılama (imprint)” kelimesinden ilk kez bahsettiler (Haldeman ve Emmett, 1955). İlerleyen yıllarda baskılanmış silika malzemelerin çeşitli uygulamaları araştırılmış olsa da bağlanma bölgelerinin yeterli düzeyde kararlı olmaması ve uygulanabilir kalıp molekül sayısının sınırlı olması nedeniyle, bu alanda 1970'lerin başına kadar önemli bir ilerleme kaydedilememiştir (Beckett ve Anderson, 1957; Wulff, 2013).

1972 yılında Wulff ve ark. kovalent olarak baskılanmış polimerleri ilk kez hazırlayarak moleküler baskılama alanında önemli bir çalışmayı gerçekleştirdiler (Wulff ve Sarhan, 1972). Kovalent baskılanmış polimerlerin hazırlanmasında, kalıp molekül ile fonksiyonel monomerler arasında polimerleşme sırasında bozulmadan kalacak kadar kararlı olması gereken, ancak aynı zamanda kolayca parçalanması gereken kovalent bağ oluşturuldu. Sonraki yıllarda, moleküler baskılamada kovalent bağ temel alan daha farklı çalışmalar da literatürde görülmektedir (Wulff vd., 1978, 1973). Yine Wulff ve ark. kalıp olarak 4-nitrofenil- α -D-mannopiranozid kullanarak kiral bağlanma bölgelerine sahip makrogözenekli polimerleri enantiyomerlerin ayrılması amacıyla hazırladılar. Böylece kromatografik ayırmada optik zenginleştirme %87'ye ulaştı (Wulff vd., 1977b). Ancak moleküler baskılama yönteminde kovalent bağların kullanımı hedef molekülün baskılanmış polimere bağlanıp bırakılma sürecinin çok yavaş olması gibi bir dezavantajı beraberinde getirmektedir (Chen vd., 2011).

Kovalent baskılama yönteminin bu dezavantajına karşı 1980'lerde kovalent olmayan baskılama yöntemi geliştirildi (Arshady ve Mosbach, 1981). Bu yöntemde, kalıp molekül ile fonksiyonel monomer arasında hidrojen bağ, hidrofobik etkileşim, van der Waals kuvvetleri gibi moleküller arası etkileşimler oluşturulmaktadır. Kovalent olmayan baskılama yönteminde kalıp molekül kovalent baskılama yönteminin aksine basit bir ekstraksiyon adımıyla kolaylıkla bağlanma bölgelerinden uzaklaştırılabilmektedir (Vlatakis vd., 1993). Kovalent olmayan baskılama yöntemi enantiyomerik ayırma, enzimatik etkinin anlaşılmasına ve hatta baskılanmış polimerin katalizör olarak kullanılmasına imkan vermektedir (Mosbach ve Haupt, 1998; Wulff, 1995; Wulff ve

Knorr, 2001; Zhang vd., 2006). Öte yandan, kovalent olmayan baskılama yöntemi için hazırlama prosedürleri, kovalent baskılama yöntemine kıyasla çok daha basit olmasına rağmen kovalent sentez ile daha tek tip yeniden bağlanma bölgeleri ve daha özgül baskılanmış polimerler üretilir (Belbruno, 2019).

1995 yılında, kovalent baskılamanın özgülüğünü ve kovalent olmayan baskılamanın hedef molekülü hızlı bağlayıp bırakma avantajlarını içeren hibrit bir sistem geliştirildi (Whitcombe vd., 1995). Yarı-kovalent olarak da adlandırılan bu sistemde kalıp molekül fonksiyonel gruplarla kovalent olarak bağlanırken, kalıp molekül söküldükten sonra hedef moleküller bu bağlanma bölgelerine kovalent olmayan etkileşimlerle bağlanıp ayrılmaktadırlar. Hazırlanan polimerler, kolesterol için gerçek bir biyolojik reseptöre veya özellikler gösterdiği bildirilmiştir (Whitcombe vd., 1995).

2.3.2. Moleküler baskılamanın bileşenleri

Moleküler baskılamada genel olarak önemli bileşenler kalıp molekül, fonksiyonel monomer(ler), çapraz bağlayıcı(lar), başlatıcı-aktifleştirici ve çözücü-porojendir. Optimum özelliklere sahip moleküler baskılanmış bir polimer hazırlanmak istenildiğinde kalıp molekülün yapısı ve boyutu, fonksiyonel monomerlerin türü, kalıp molekül/fonksiyonel monomer oranı, çapraz bağlayıcı türü ve miktarı, tepkime sıcaklığı ve süresi, çözücünün türü, pH'sı ve miktarı gibi parametrelerin değerlendirilmesi gerekmektedir (Arabi vd., 2021; Dong vd., 2007). Öte yandan, kalıp molekül baskılanmış polimerden uzaklaştırıldıktan sonra bağlanma bölgesinin yapısını korumak için polimerin yeterince sert (rijit) olması gerekirken hedef molekülün kolaylıkla ve hızlıca tekrar tekrar bağlanabilmesi için de yeterli esnekliğe sahip olması gerekmektedir (Curk vd., 2015). Bu ikilemin yanında özgül adsorpsiyon ya da yükleme miktarının yüksek olabilmesi için moleküler baskılanmış polimerler olabildiğince çok bağlanma bölgesine sahip olmalı ve hem termal hem de mekanik kararlılığı gösterebilmelidir (Nabavi vd., 2016; Shamsipur vd., 2018; Sobiech vd., 2017). Tüm bu parametreler ele alındığında moleküler baskılamanın temel bileşenlerinin ve bu bileşenlerin arasındaki etkileşimlerin ele alınması gerekmektedir.

2.3.2.1. Kalıp molekül

Moleküler baskılamada en önemli bileşenlerden birisi baskılamak için seçilen kalıp moleküldür. Fonksiyonel monomerlerin fonksiyonel gruplarının polimerleşme öncesi organizasyonuna kalıp molekülün yapısında bulunan fonksiyonel gruplar öncülük eder (Erdem vd., 2018). Dolayısıyla, kalıp olarak kullanılacak molekülün belli başlı özellikleri taşıması gerekmektedir. Örneğin, kalıp molekül moleküler baskılama prosesi esnasında kararlılığını koruması önemlidir. Ayrıca istenmeyen tepkimelere girmeyecek şekilde inert olmalı, polimerleşme sonrası bağlanma bölgelerinden hızlı ve tam olarak uzaklaştırılması sağlanabilmelidir (Yan ve Row, 2006). Kalıp molekül olarak iyon gibi küçük yapılardan proteinler gibi makromoleküllere kadar geniş bir aralıkta maddeler kullanılabilir (Şarkaya vd., 2019; Saylan vd., 2017).

2.3.2.2. Fonksiyonel monomer

Fonksiyonel monomerler, baskılanmış polimerlerin bağlanma bölgelerindeki bağlanma etkileşimlerinden sorumludur. Baskılama sayesinde optimum kompleks oluşumunu elde etmek için, kalıp molekülün ve fonksiyonel monomerin işlevselliğini tamamlayıcı bir şekilde eşleştirmek önemlidir (Cormack ve Elorza, 2004). Örneğin, en az bir bağlanma etkileşimi olmalıdır ve bağlanma etkileşimin sayısının ve gücünün artması moleküler baskılama için avantajdır. Yine özellikle kovalent olmayan baskılamada baskılanmış polimerin yüksek seçicilik ve yüksek baskılama faktörünü elde etmek amacıyla kalıp molekül ile fonksiyonel monomer arasındaki stokiyometrik oran optimize edilmelidir. Çünkü fonksiyonel monomerin aşırı kullanımı baskılanmış polimerde kalıp molekülle etkileşime girmemiş rastgele dağılmış fonksiyonel gruplar demektir ve bu da moleküler baskılamanın seçiciliğini düşüren bir etki oluşturur (Cieplak vd., 2015).

2.3.2.3. Çapraz bağlayıcı

Moleküler baskılama yönteminde çapraz bağlayıcıların polimerin mekanik kararlılığını artırmak, morfolojisini kontrol etmek ve kalıp moleküle özgül bağlanma bölgelerinin (kavitelerin) kararlılığını korumak gibi önemli görevleri vardır. Örneğin, çapraz bağlayıcı gerektiğinden az kullanılırsa hem polimer matrisinin hem de bağlanma bölgelerinin istenilen kararlılıkta olmazken gerektiğinden çok kullanılması ise hem kalıp

molekölün uzaklaştırılmasını hem de hedef molekülün bağlanıp serbest bırakılmasını güçleştirir (Głowińska vd., 2020; Golker ve Nicholls, 2016). Moleküler baskılamada seçilen çapraz bağlayıcının türünün de baskılamada önemli etkisi vardır (Lin vd., 2006). Polimerleşme tepkimesinde komonomerlerin uygun kombinasyonunu sağlayabilmesi için çapraz bağlayıcının reaktivlik hızı fonksiyonel monomerlerin reaktivlik hızıyla eşleşmelidir (Cormack ve Elorza, 2004).

2.3.2.4. Çözücü

Birçok moleküler baskılanma yönteminde çözücü porojen olarak görev yapmaktadır. Moleküler baskılanmış polimerlerin gözenekliliği ve yüzey alanı toplam gözenek hacmi gibi özellikleri porojenin yapısı ve miktarı ile kontrol edilebilir. Baskılanmış polimerin gözenek hacmi porojen hacmi ile doğru orantılıdır. Ayrıca çözücü kalıp molekül ile fonksiyonel monomer arasındaki etkileşimi de etkileyebilir. Birçok moleküler baskılama uygulamasında benzen, toluen, kloroformun gibi organik çözücülerin tercih edilmesinin ana sebeplerinden bir tanesi kalıp molekül ve fonksiyonel monomer arasında sıkça kullanılan hidrojen bağlarını kırmayıp kalıp molekül-fonksiyonel monomer kompleksinin kararlılığını bozmamasıdır (Yu ve Mosbach, 1997).

2.3.2.5. Başlatıcı

Moleküler baskılamada başlatıcı polimerizasyon tepkimesini başlatan kimyasallardır ve çok az miktarda (yaklaşık %1) kullanılırlar. Başlatıcı seçilirken polimerleşmenin türü, kalıp molekül-fonksiyonel monomer arasındaki etkileşimler, fonksiyonel monomerin ve çapraz bağlayıcının türü gibi parametreler dikkate alınmalıdır (Cormack ve Elorza, 2004).

2.3.3. Moleküler baskılama yöntemleri

Kalıp molekül ile fonksiyonel monomerlerin arasındaki etkileşimin doğasına göre, moleküler baskılama yöntemi, kovalent baskılama, kovalent olmayan baskılama ve hibrit baskılama ve metal iyon aracılığı ile baskılama olmak üzere dört kategoride ele alınabilir.

2.3.3.1. Kovalent baskılama

Kovalent baskılama yöntemi, baskılanmış polimerler üretmek için bilinen en eski yöntemlerden birisidir. Bu yöntemde kalıp molekül kararsız bir kovalent bağ ile fonksiyonel monomere kimyasal olarak bağlanır. Boronat esterleri, ketaller/asetaller ve Schiff bazı gibi bazı tersinir yoğunlaşma tepkimeleri kovalent baskılama yönteminde sıklıkla kullanılmaktadır (Wulff vd., 1977a). Kovalent baskılama yöntemi baskılanmış polimerin sadece bağlanma bölgelerinde homojen tanıma bölgeleri üretilmesine imkan tanır. Ancak tersinir kondenzasyon tepkimelerinin türü sınırlı olduğundan, kovalent baskılama diğer yöntemlerle kıyaslandığında çok yaygın bir yöntem değildir.

2.3.3.2. Kovalent olmayan baskılama

Kovalent baskılama yöntemindeki karmaşık yeniden bağlama işlemi, bu yöntemin çoğu uygulama için pratik olmasına neden olur. Kalıp molekülün uzaklaştırılması ve yeniden bağlanması için dehidrasyon ve hidroliz tepkimesi, kalıp molekülün bağlanma bölgesinden bağlanıp çıkarılması sürecini yavaşlatır (Chen vd., 2011). Bununla birlikte, uygun bir kovalent kalıp molekül-fonksiyonel monomer kompleksi bulmak da zor olduğundan, kovalent baskılama oldukça kısıtlayıcıdır.

Kovalent baskılamanın bu dezavantajları sonucu kovalent olmayan baskılama yöntemi geliştirilmiştir. Çalışmalar incelendiğinde şu ana kadar en sık başvurulmuş moleküler baskılama yöntemidir (Shen ve Ren, 2014). Kovalent olmayan baskılama kalıp molekül ile fonksiyonel monomerlerin bir tür kendiliğinden düzenlenmesini içerir. Bu düzenlenmede hidrojen bağı, hidrofobik etkileşim, van der Waals kuvvetleri gibi kovalent olmayan etkileşimlerden faydalanılır (Kryscio ve Peppas, 2012). Kovalent olmayan baskılama yönteminin en büyük kısıtlaması iyi tanımlanmamış ön polimerizasyon aşamasından elde edilen heterojen bağlanma bölgeleridir. Farklı oranlarda kalıp molekül-fonksiyonel monomer komplekslerinin oluşumu, farklı tür bağlanma bölgelerine neden olur. Ayrıca kalıp-monomer komplekslerini oluşturmak için fazla miktarda fonksiyonel monomerler kullanılması, seçici olmayan bağlanma bölgelerine yol açabilir (Poma vd., 2010).

2.3.3.3. Hibrit baskılama

Polimerizasyon çözeltisindeki fonksiyonel monomerlerin kalıp moleküllere uygun bir molar oranının seçilmesi önemlidir. Peptit gibi biyomoleküllerin baskılanmasında kaç tane bağlanma bölgesi ve bu bölgelerin nereler olduğunu tahmin etmek zordur. Dolayısıyla, kovalent olmayan baskılama yönteminde gerektiğinden fazla fonksiyonel monomer kullanılırsa polimer matrisinde kalıp molekülle etkileşime girmemiş rastgele dağıtılan fonksiyonel gruplar meydana gelir. Bu durum hem seçiciliği hem de baskılama faktörünü düşürürken polimerin kalıp moleküle özgül afinitesinde de bir düşüşe yol açar (Cieplak vd., 2015). Kovalent olmayan baskılamanın ön polimerizasyon çözeltisinin bileşiminin optimizasyonu zaman ve emek yönünden de avantaja sahip olduğu için bilim insanları hibrit moleküler baskılama yöntemini geliştirmişlerdir (Qi vd., 2010).

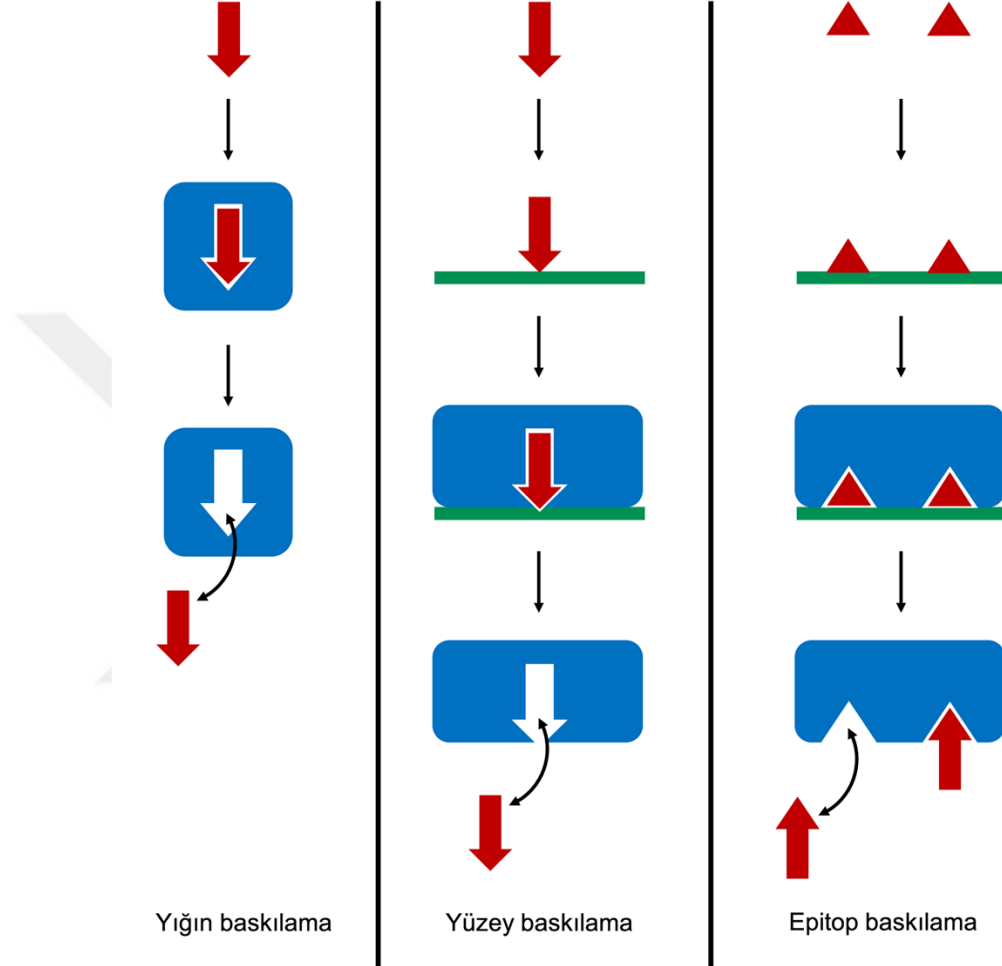
Yarı kovalent baskılama olarak da bilinen hibrit baskılama, fonksiyonel monomerlerin tanıma kısımlarının, kalıp molekülün bağlayıcı fonksiyonel gruplarıyla kovalent bağlanır. Ardından polimerleşme gerçekleştikten sonra bu kovalent bağlar kırılır ve kalıp molekül uzaklaştırılır. Ancak geleneksel bir kovalent baskılamanın aksine hedef molekül baskılanmış kaviteye hidrojen bağları, elektrostatik etkileşimler van der Waals ya da hidrofobik etkileşimler gibi kovalent olmayan etkileşimlerle bağlanır (Selligren ve Andersson, 1990).

2.3.3.4. Metal iyon aracılığı ile baskılama

Metal iyonları hücre bölünmesi, DNA ve protein sentezi, katalitik aktivite, oksijen taşınması, yara iyileşmesi, bağışıklık ve biliş dahil olmak üzere çok sayıda ve çeşitli biyolojik süreçlerde görev almaktadır (Liu vd., 2019; Moustakas, 2021). Moleküler baskılama doğadaki moleküler tanımayı taklit eden sentetik bir sistem olduğu düşünüldüğünde metal iyonlarının moleküler baskılama yönteminde de kullanılabileceği öngörülmüştür (Matsui vd., 1996). Bu baskılama yönteminde kalıp molekül-fonksiyonel monomer kompleksi metal iyonları aracılığıyla koordine kovalent bağları ile oluşturulur. Metal iyonlarının fonksiyonel gruplara afinitesinin değişken olması sebebiyle bu yöntemde aşırı miktarda fonksiyonel monomer kullanmaya gerek olmadığı için spesifik olmayan bağlanma riski azalır (Çetin ve Denizli, 2015).

2.3.4. Moleküler baskılama türleri

Moleküler baskılama göre yığın baskılama, yüzey baskılama ve epitop baskılama olarak üç alt başlıkta incelenebilir. Moleküler baskılama türlerinin hazırlanma süreçleri karşılaştırmalı olarak Şekil 2.7’de verilmiştir.



Şekil 2. 7. Moleküler baskılama türleri

2.3.4.1. Yığın baskılama

Moleküler baskılama türleri arasında en bilindik ve anlaşılır olanı yığın baskılamadır. Bu baskılama türünde kalıp molekülün tamamı baskılanır ve kalıp-hedef molekülü tanıyan bağlanma bölgeleri polimer matrisinin yığın yapısı içine gömülüdür. Baskılanmış polimer yapısındaki gözeneklerin boyutu ve sayısı, hedef molekülün üç boyutlu kavitelere erişmesine ve bunlara uymasına izin vermesi açısından çok önemlidir. Hidrojeller, sol-jeller ve kriyojeller yüksek oranda çapraz bağlı üç boyutlu ağları

sayesinde bağlanma bölgeleri kararlılığını korumaları ve kalıp molekülün uzaklaştırılıp tekrar bağlanmasına imkan sağlayan gözenekli yapıları sayesinde yığın baskılama için iyi bir tercihtir (Çetin, 2021; Özdaş vd., 2021; Singh vd., 2017). Yığın baskılama protein gibi makromoleküler kalıp moleküllerinin yapısını koruyup polimerin yığın yapısından uzaklaşıp tekrar yığın yapısına girerek bağlanma bölgelerine ulaşması açısından yeterli seçiciliği koruması zordur (Li vd., 2014).

2.3.4.2. Yüzey baskılama

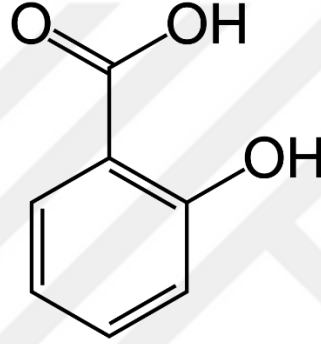
Yüzey baskılamada, hedef molekülün tanınması, bağlanma bölgelerine daha iyi erişim sağlanan polimer yüzeyinde gerçekleşir. Yüzey baskılamada özellikle protein gibi makromoleküler yapıların bağlanması ve salınması yığın baskılamaya kıyasla daha kolaydır (Ertürk ve Mattiasson, 2017). Ancak bağlanma bölgeleri yığın baskılamada polimer matrisinin her yerinde bulunurken yüzey baskılamada sadece polimer yüzeyinde bulunduğu için hassasiyet ve adsorpsiyon-yükleme kapasitesi düşmektedir (Mujahid vd., 2013). Yüzey baskılamada bu tür dezavantajları en aza indirecek maddeler nanomalzemelerdir (Ding ve Heiden, 2014). Baskılanmış nanomalzemeler, geleneksel polimerik malzemelerle karşılaştırıldığında, gelişmiş yüzey alanları nedeniyle daha hassas baskılanmış malzemeler üretilmesini sağlarlar (Ding ve Heiden, 2014). Çünkü geniş yüzey alanları nedeniyle diğer yüzey baskılı malzemelerle karşılaştırıldığında daha fazla bağlanma bölgelerine sahiptirler (Zhang, 2020).

2.3.4.3. Epitop baskılama

Özellikle protein gibi makromoleküler yapıların baskılanmasındaki çeşitli zorluklardan ötürü araştırmacılar yeni tür bir baskılama yöntemine yönelmişlerdir. Epitop baskılama proteinin bütün yapısı yerine belli bir peptit dizisinin baskılanması şeklindedir (Ertürk ve Mattiasson, 2017). Böylelikle proteinin baskılanma esnasında konformasyonunu koruyamaması, sıcaklığın artırılabilmesi ve organik çözücülerin kullanılamaması gibi olumsuz durumlar önlenabilir (Khumsap vd., 2021). Bu yöntemin bir diğer avantajı ise sentezlenmesi ve saflaştırılması zor olan proteinler yerine peptit dizisi kullanıldığı için maliyet de önemli ölçüde düşer (Wang vd., 2021).

2.4. Salisilik Asit

Salisilik asit günümüzde sentetik olarak fenolden üretilmekle birlikte söğüt, huş, mersin gibi birçok bitkiden elde edilebilen bir ilaç bileşiğidir (Otero vd., 2004). Salisilik asidin doğal yoldan elde edilmesi dışında sentezi incelendiğinde, fenol sodyum hidroksit ile tepkimeye girerek sodyum fenoksit ve suyu oluşturur. Ardından sodyum fenoksit de karbon dioksit ile tepkimeye girerek sodyum salisilat elde edilir. Son olarak, sodyum salisilat sülfürik asit ile tepkimeye girerek salisilik asidi ve yan ürün olarak da sodyum sülfatı oluşturur (Iijima ve Yamaguchi, 2008).



Şekil 2. 8. Salisilik asidin moleküler yapısı

Salisilik asidin çeşitli uygulamaları mevcuttur. Önceleri tıpta ağrı kesici olarak kullanılmaktaydı, ancak şiddetli mide ağrısına neden olduğu için yerini asetik asidin salisilat esteri olan asetil salisilik asit (aspirin) almıştır. Bununla birlikte salisilik asit cilde uygulandığında zarar vermez ve günümüzde siğil giderici ilaçlarda, mantar enfeksiyonlarını harici olarak tedavi etmek, akne tedavisi olarak ve cilt kremlerinin bir bileşeni olarak hücre döngüsünü arttırmak için kullanılmaktadır (Otero vd., 2004).

Salisilik asit bitkiler tarafından üretilen fenolik bir bileşiktir ve diğer uygulamaları olarak büyüme düzenleyici işlevleri ve patojenlere karşı tepkilerde aracılık etmek sayılabilir (Wang vd., 2007).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kimyasal Malzemeler

SA, HEMA, DMAEMA, TEGDMA, TEMED, APS, Sigma (Sigma Chemical Co., ABD) firmasından satın alınmıştır. Deneylerde kullanılan tüm deiyonize su Millipore Direct-Q 3UV sisteminden temin edilmiştir. Örnek ve tampon çözeltileri kullanmadan önce 0.2- μ m membran ile filtrelenmiştir. Tüm cam eşyalar kullanım öncesi seyreltik nitrik asit ile yıkanmıştır.

3.2. Salisilik Asit Baskılanmış Kriyojellerin Hazırlanması

DMAEMA:SA oranı literatürde belirtildiği şekilde seçilmiştir (Montagna vd., 2020). Salisilik asit (SA) (0.339 mmol) 5 mL 10 mM fosfat tamponu (pH 3.0) içinde çözüldü ve üzerine DMAEMA (1.0 mmol) eklendi ve bu karışım DMAEMA'nın ve SA'nın organizasyonu (yani DMAEMA-SA kompleksi oluşması) için 3 saat karıştırıldı. Ardından baskılanmış kriyojeller (MIP) şu şekilde hazırlandı: DMAEMA-SA kompleksinden bir behere alındı ve deiyonize su içeren bu behere HEMA eklendi (Birinci karışım). Bu arada, 0.167 g sodyum dodesil sülfat (SDS) deiyonize suya eklendi ve üzerine çapraz bağlayıcı olan TEGDMA (çapraz bağlayıcı:monomer oranı 1:300 (w/w)) eklendi (ikinci karışım) (Karışımда toplam monomer miktarı %10). Ardından birinci karışım ikinci karışımın üzerine eklendi ve bir buz banyosu içinde 15 dakika manyetik karıştırıcı içerisinde karıştırıldı. Karışıma APS (5 mg) ve TEMED (20 μ L) eklendikten sonra karışım bilisterin 1.2 cm çapındaki kuyucuklarına 300 μ L'şer eklendi. Kriyopolimerizasyon -20°C'da 20 saat sürdürüldü. Reaksiyona girmemiş monomerlerin ve diğer artıkların kriyojel matristen uzaklaştırılması amacıyla kriyojeller su ile yıkanmıştır ve -20°C'da dondurulup bir liyofilizatör ünitesinde (Labogene Coolsafe Touch, Denmark) -110°C'da kurutuldu. Baskılanmamış kriyojeller de (NIP) aynı şekilde sentezlendi ancak SA eklenmedi. Baskılanmış hidrojelers ise baskılanmış kriyojeller ile aynı bileşime sahiptir ancak polimerizasyon 25°C'da 20 saat sürdürülmüştür.

3.3. Kriyojellerin Karakterizasyonu

3.3.1. Jelleşme verimleri

Kriyojellerin jelleşme verimi (G) için şişmiş kriyojel örneği -110°C 'da liyofilizatörde kurutuldu. Sabit ağırlığa eriştikten sonra kriyojel örneğinin kütlesi saptandı ve jelleşme verimi aşağıdaki eşitlik yardımıyla hesaplandı:

$$G(\%) = \frac{W_K}{W_T} \times 100 \quad (3.1)$$

Burada W_K kriyojelin kuru ağırlığı, W_T ise polimerizasyon karışımındaki monomerlerin toplam kütlesidir.

3.3.2. Şişme davranışları

Liyofilizatörde kurutulmuş kriyojeller (W_0 , g) $25 \pm 0.5^{\circ}$ 'da deiyonize su içerisinde 2 saat boyunca bekletildi ve filtre kağıdıyla kabaca silinip tartıldı (W_1 , g). Ardından kriyojeller sıkılarak makrogözeneklerdeki suyun dışarı atılması sağlandı ve tekrar tartıldı (W_2 , g). Kriyojellerin denge şişme dereceleri ve makrogözeneklilikleri sırasıyla aşağıdaki eşitlikler yardımıyla hesaplandı:

$$S = \frac{W_1}{W_0} \quad (3.2)$$

$$M(\%) = \frac{W_1 - W_2}{W_1} \times 100 \quad (3.3)$$

3.3.3. FTIR ile yapı analizi

Liyofilizasyon prosesi ile kurutulan kriyojeller ATR probuna kondu ve daha sonra FTIR spektrumları elde edildi. Spektrumlar Nicolet iS10 ATR-FTIR, Thermo Scientific, Madison, WI, ABD kullanılarak elde edildi.

3.3.4. Yüzey ve gözenek morfolojisi

Kriyojellerin yüzey ve gözenek morfolojisi alan emisyonlu taramalı elektron mikroskopu (FE-SEM) (ZEISS GeminiSEM 500) yardımıyla analiz edildi. Liyofilizasyon ile kurutulan kriyojeller SEM numune tutacağı üzerinde 2 dakika boyunca

moleküler iridyum tabakasıyla kaplandı ve ardından kriyojellerin çeşitli büyütmelemlerde FE-SEM görüntüleri alındı.

3.4. Sulu Çözeltilerden hsTf Adsorpsiyon Çalışmaları

Kriyojellerin SA adsorpsiyon prosesleri rotatör (Witeg, RT-10, Almanya) kullanılarak kesikli sistemde gerçekleştirilmiştir. Adsorpsiyon süresinin, ortam pH'sının (pH 3-10) ve başlangıç SA derişiminin (100 – 1000 mg/L), tuz derişiminin (0.0–100 mM NaCl) kriyojellerin SA adsorpsiyon kapasiteleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Adsorpsiyon öncesi ve sonrası SA derişimleri, 298 nm'de UV-vis spektroskopisi (Shimadzu, UV-3600 Plus, Japonya) kullanılarak elde edildi ve denge adsorpsiyon kapasitesi, Q_e (mg/g) aşağıda verilen denklem ile hesaplandı:

$$Q_e = \frac{(C_0 - C_e)V}{W} \quad (3.4)$$

Verilen eşitlikte, C_0 (mg/L) SA'nın başlangıç derişimi; C_e (mg/L) SA'nın denge derişimi; V (L) çözeltinin hacmi ve W (g) kriyojelin kuru ağırlığıdır.

3.5. Seçicilik Çalışmaları

MIP ve NIP kriyojellerin SA seçiciliğini değerlendirmek için asetilsalisilik asit (ASA) ve benzoik asit (BA) yarışmacı molekül olarak seçilmiştir. 0.25 mg/mL derişimlerde seçilen moleküllerin sulu çözeltileri ayrı olarak hazırlandı ve kesikli sistemdeki MIP'ler ve NIP'ler ile 2.5 saat boyunca etkileşime girdi. Moleküllerin derişimleri UV spektrofotometresi ile ölçüldü. SA için kriyojellerin seçiciliğini analiz etmek için dağılım katsayıları (K_d), seçicilik katsayısı (k) ve bağıl seçicilik katsayısı (k') sırasıyla aşağıdaki denklemler kullanılarak hesaplandı:

$$K_d = \frac{C_i - C_f}{C_f} \times \frac{V}{m} \quad (3.5)$$

$$k = \frac{K_d (\text{kalıp molekül})}{K_d (\text{yarışmacı molekül})} \quad (3.6)$$

$$k' = \frac{k_{\text{baskılanmış}}}{k_{\text{baskılanmamış}}} \quad (3.7)$$

Burada, m (g) kriyojellerin ağırlığı ve V (mL) çözeltilerin hacmidir. C_i (mg/mL) başlangıç ve C_f (mg/mL) sonuç molekül derişimidir.

3.6. Desorpsiyon ve Tekrar Kullanılabilirlik Çalışmaları

Kriyojellerin tekrar kullanılabilirliğini belirlemek için, aynı kriyojel kullanılarak ve aynı koşullar altında on döngü için ardışık adsorpsiyon-desorpsiyon tekrarlandı. Her SA'nın adsorpsiyonu döngüsünden sonra, SA yüklü kriyojel deiyonize su ile yıkandı ve 0.1 M sodyum hidroksit çözeltisine daldırıldı. Daha sonra, kriyojeller nötr olana kadar deiyonize su ile yıkandı ve liyofilizasyon ile kurutuldu. Desorpsiyonu oranı aşağıdaki eşitlik yardımıyla hesaplandı.

$$Desorpsiyon\ oranı\ (\%) = \frac{\text{Salınan SA miktarı}}{\text{Adsorplanan SA miktarı}} \times 100 \quad (3.8)$$

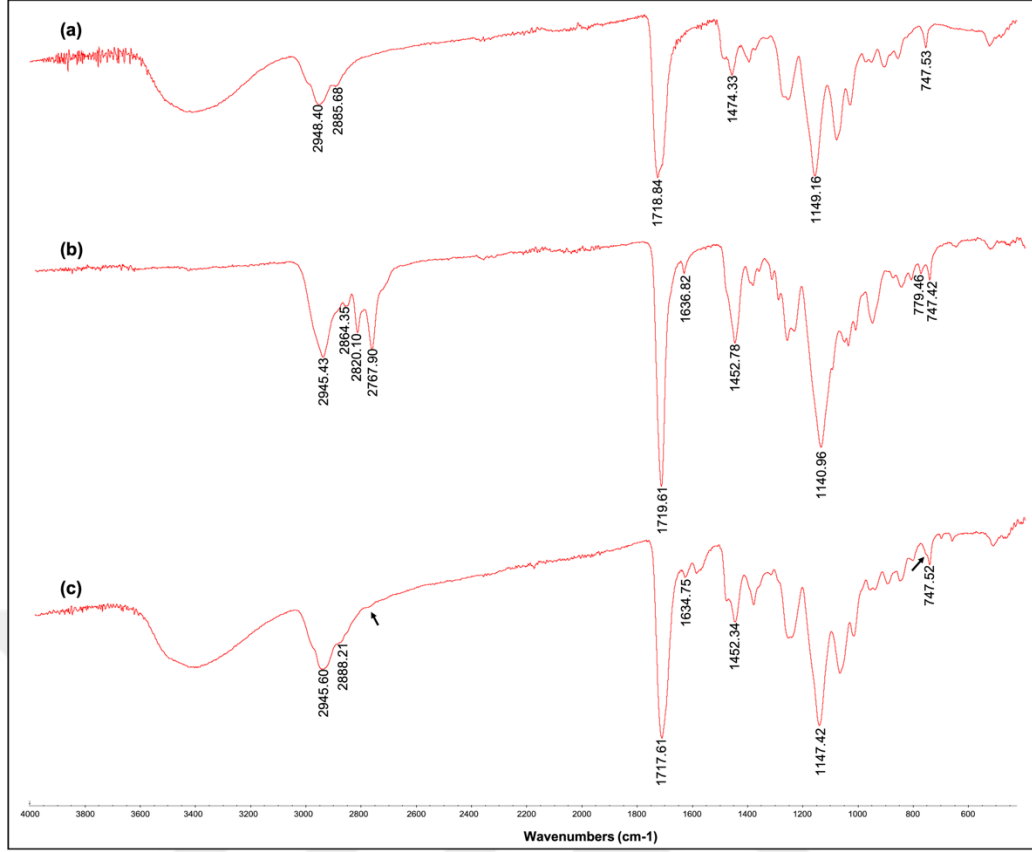
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

4.1. Kriyojellerin Karakterizasyon Çalışmaları

Kriyojeller suyun donma noktası altındaki sıcaklıklarda kriyopolimerizasyon yöntemiyle sentezlenen yapılardır. Kriyopolimerizasyonda su buz fazına geçip hacmi artarken monomer çözeltisini daha küçük bir hacme iteler ve polimerizasyon çözeltinin donmamış veya kısmen donmuş kısmında gerçekleşir (Boonkanon vd., 2021; Çetin vd., 2017a). Sunulan tez çalışmasında salisilik asidin sulu çözeltilerden adsorpsiyonu amacıyla moleküler baskılama yöntemi kullanılarak salisilik aside özgül kriyojeller hazırlandı. Bu kriyojeller HEMA ve DMAEMA monomerlerinin TEGDMA çapraz bağlayıcı ile SA varlığında (baskılanmış kriyojel, MIP) ve yokluğunda (baskılanmamış kriyojel, NIP) -20°C 'da polimerizasyonu ile sentezlendi. Üretilen kriyojeller jelleşme ve şişme testleri, FTIR, optik fotoğraf ve SEM ile karakterize edildi.

4.1.1. FTIR ile yapı analizi

PHEMA, PDMAEMA, MIP kriyojellerin FTIR spektrumları Şekil 4.1'de verilmiştir. Tüm spektrumlar, bileşenlerin C=C bağının eğilme titreşiminden dolayı yaklaşık 1640 cm^{-1} 'de karakteristik absorpsiyon bantlarının piki polimerleşmeyle birlikte çok küçük görünmektedir. C=O ester grubunun gerilme titreşiminden dolayı yaklaşık 1720 cm^{-1} 'de bir absorpsiyon bandı görünmektedir. 2945 ve 2885 cm^{-1} civarında görülen absorpsiyon bandı $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_3$ gruplarının C-H gerilme titreşimlerinden dolayıdır. 1055 cm^{-1} ve 1070 cm^{-1} 'de görülen pikler C-C titreşiminden kaynaklanırken, 1450 cm^{-1} ve 1390 civarında görülen pikler sırasıyla metil gruplarının asimetrik ve simetrik eğilme titreşimleriyle ilişkilidir (Bozbay ve Orakdogan, 2021). 2820 cm^{-1} ve 2767 cm^{-1} 'de dimetilamino grubundan güçlü gerilme titreşim modları görünmektedir. Bu bantlar yalnızca DMAEMA bileşeninden ($-\text{N}(\text{CH}_3)_2$) gelebilir (Roy vd., 2007; Volkmer vd., 2014). Aynı şekilde MIP'de bu pikler omuz ve yayvan pik olarak görünmektedir. Ayrıca PDMAEMA'da görünüp PHEMA'da görünmeyen 779 cm^{-1} 'deki pik MIP'de yine omuz olarak görünmektedir. Bunun sebebi DMAEMA:HEMA oranının düşük olmasıdır.



Şekil 4. 1. PHEMA (a), PDMAEMA (b) ve MIP (c) kriyojellerinin FTIR spektrumları

4.1.2. Şişme özellikleri

Farklı bileşime sahip kriyojellerin şişmesinin anlaşılması, çeşitli deneysel koşullar altında fiziksel özelliklerinin anlaşılmasında birincil öneme sahiptir. Jellerde şişme zincir genişlemesi ile birlikte polimer ağının genişlemesi ile oluşur. Yani, şişme oranı temel olarak polimer zincirlerinin şişme ortamındaki etkileşimi ve çapraz bağlanma nedeniyle kauçuk elastikliği ile ilişkilidir (Celik ve Orakdogan, 2015). MIP, NIP, PHEMA, PDMAEMA kriyojellerin ve MIP hidrojelini şişmesi suda incelenmiştir ve sonuçlar Çizelge 4.1'de verilmiştir. MIP ve NIP PHEMA/PDMAEMA içeriğine sahiptir. Çizelge incelendiğinde kriyojellerin şişme sıralaması büyükten küçüğe PDMAEMA, MIP, NIP ve PHEMA olarak görünmektedir. Kriyojeldeki DMAEMA miktarının artmasıyla artan iyonlaşabilir grup miktarı (yani protonlanabilen amino grupları) şişmenin artışına neden olmuştur (Celik ve Orakdogan, 2015; You ve Auguste, 2010). MIP'nin NIP'den görece daha yüksek şişme oranına sahip olması literatürle uyumlu olarak şu şekilde açıklanabilir: kriyojel yapısında moleküler boşlukların oluşumu, polimer ağına daha fazla hidrodinamik hacim katar ve böylece polimer matrisi daha fazla su molekülü adsorplayabilir (Bereli vd., 2008). Son olarak, MIP kriyojel ile MIP hidrojel kıyaslandığında kriyojelin çok daha

fazla su tutma kapasitesine sahip olduğu görünmektedir. Burada önemli noktalardan birisi kriyojellerin şişme kinetiklerinin hidrojellerden yüksek olmasıdır. Bunun ana sebebi, kriyojellerin ve hidrojellerin gözenek morfolojileri ve duvar kalınlıklarındaki farklılıktır. Yani, hidrojel kalın duvarlardan oluşan birbirine bağlı gözenek ağından (gözenek boyutu oldukça küçüktür ve gözenekler arasındaki mesafe uzundur) oluşurken kriyojeller oldukça büyük (200 μm 'ye kadar) gözeneklere sahiptir ve ince duvarlarla birbirine bağlıdır. Bu durum makrogözenekli yapı boyunca kısa mesafelerde ince duvarlar içinde çözücü moleküllerinin hızlı taşınmasına izin verir (Srivastava vd., 2007).

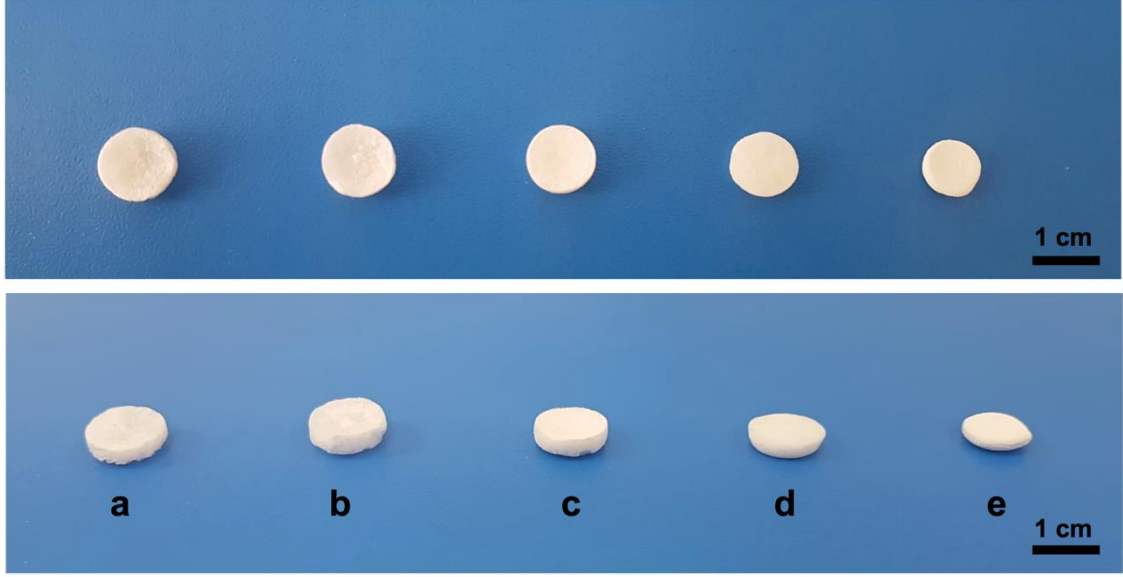
Ayrıca şişme dengesine ulaştıktan sonra kriyojeller sıkılarak ve bu işlem sırasında ağırlık değişimi ölçülerek şişmiş durumdaki kriyojellerin makrogözenekliliği de araştırıldı. Bu yöntem, sıvının çoğunun sistemlerin makrogözenekleri içinde bulunduğu ve sıkıştırma ile uzaklaştırılabileceği varsayılarak, örneklerin iç gözenekliliğini yaklaşık olarak tahmin etmek için diğer çalışmalarda da kullanılmıştır (Pacelli vd., 2021; Savina vd., 2011). Ancak hidrojel örnekleri geri döndürülemez şekilde hasar görmeden mekanik olarak sıkıştırılamadığı için bu yöntem hidrojelilerin gözenekliliğini tahmin etmek için uygulanamamaktadır (Pacelli vd., 2021).

Çizelge 4. 1. Kriyojellerin jelleşme verimleri, şişme oranları ve makrogözeneklilik değerleri

Kriyojel	Jelleşme Verimi (%)	Şişme oranı	Makrogözeneklilik (%)
MIP kriyojel	93 $\pm$ 1	6.42 $\pm$ 0.15	70.00 $\pm$ 1.25
NIP kriyojel	93 $\pm$ 2	6.38 $\pm$ 0.10	69.75 $\pm$ 1.12
PHEMA kriyojel	96 $\pm$ 2	5.93 $\pm$ 0.05	72.93 $\pm$ 1.18
PDMAEMA kriyojel	92 $\pm$ 1	6.90 $\pm$ 0.08	77.29 $\pm$ 1.26
MIP hidrojel	91 $\pm$ 2	3.65 $\pm$ 0.12	–

4.1.3. Yüzey morfolojisi

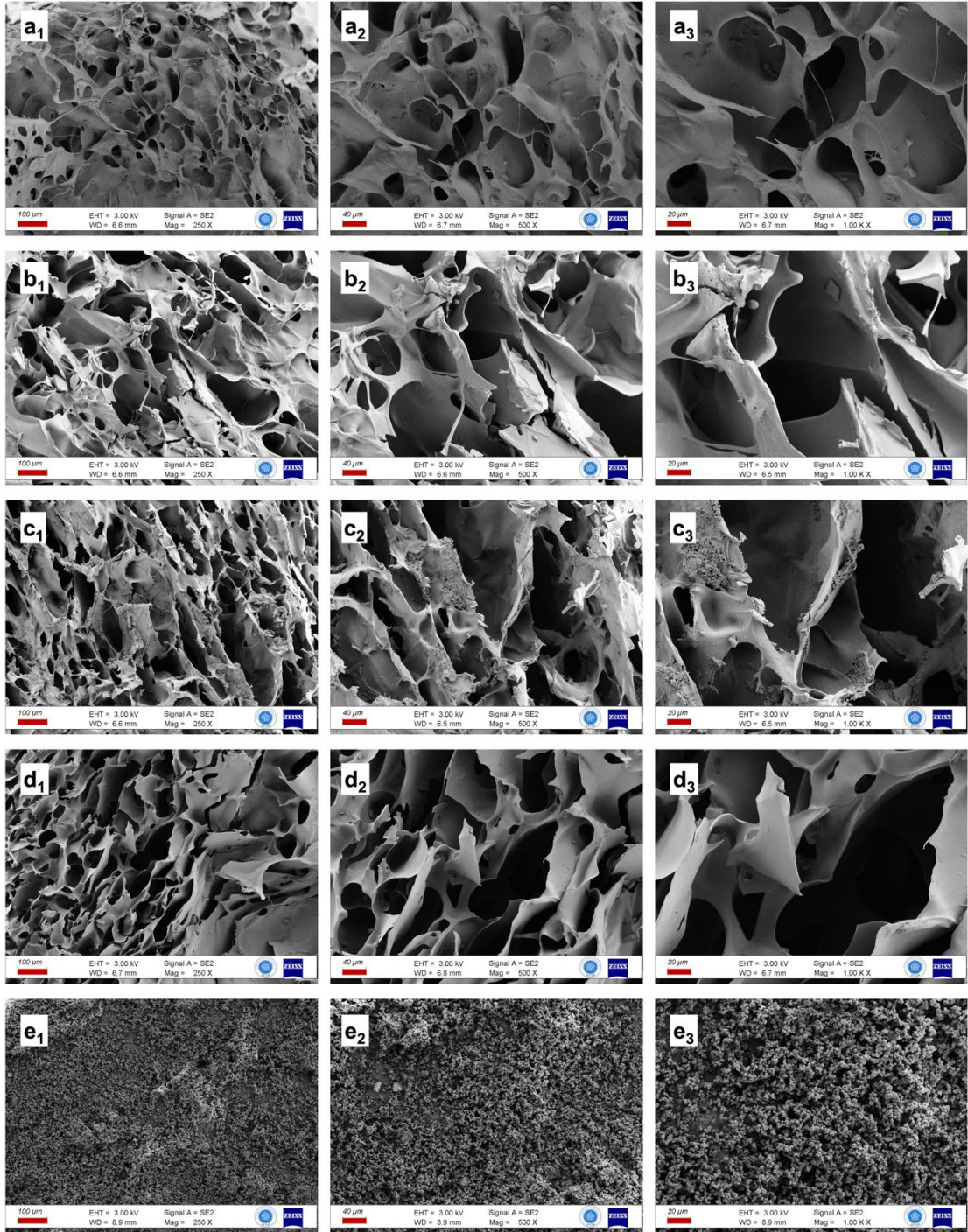
Kriyojellerin ve hidrojelilerin optik görüntüleri Şekil 4.2’de verilmiştir. Disk halinde hazırlanan polimerler beyaz opak bir görüntüye sahiptir. Kriyojellerin polimer bileşimi değişse de optik görüntülerinde gözle görülür bir fark saptanmamıştır. Öte yandan hidrojel kriyojeller ile kıyaslandığında daha küçük çapta ve kısmen içine çökük bir yapıda olduğu gözlenmiştir. Bunu üzerine aradaki farkı daha ayrıntılı gözlemleyebilmek için alan emisyon taramalı elektron mikroskobu (FE-SEM) cihazı ile görüntüler alınmıştır.



Şekil 4. 2. MIP (a), NIP (b), PHEMA (c), PDMAEMA (d) kriyojellerin ve MIP hidrojin (e) optik görüntüleri.

Kriyojellerin ve hidrojin iç morfolojisi ve gözenekliliği, alan emisyon taramalı elektron mikroskobu (FE-SEM) kullanılarak incelenmiştir. Liyofilizatör ile kurutulmuş örneklerin FE-SEM görüntüleri Şekil 4.3'te verilmektedir. Görüntüler incelendiğinde kriyojellerin morfolojileri arasında çok büyük farklılık saptanmamıştır. Kriyojellerin hepsi oldukça gözenekli yapılara sahip olmakla birlikte gözeneklerin homojen dağılmadığı ve boyutlarının birkaç ila yüz mikrometre arasında değiştiği görülmektedir. Öte yandan, hidrojin görüntüleri kriyojellerin görüntüleri ile kıyaslandığında bariz farklılar gözlenmektedir. Hidrojin ağ yapısı doğrudan polimer alanlarından oluşurken kriyojin ağları ise makrogözenekler ile ayrılmış polimer fazlı bir yapıdadır (Ceylan vd., 2006). Kriyojellerin bu makrogözenekli yapısı buz kristallerinden dolayı kaynaklanmaktadır. Kriyojelleşme sıfırın altındaki sıcaklıklarda gerçekleştiği için su donarak buz kristallerini oluşturur. Polimerleşme bu buz kristallerinin bulunduğu alanda (donmuş fazda) gerçekleşmez, yüksek derişimde çözünmüş monomer içeren donmamış fazda gerçekleşir (Lozinsky vd., 2001). Kriyojelleşme sonrasında buz kristalleri eriyerek makrogözeneklerin oluşması sağlanır (Plieva vd., 2008). Hidrojelde ise buz kristali oluşmadığı için polimer ve buz fazı şeklinde iki farklı faz bulunmaz ve polimerleşme bütün alanda gerçekleşir. Dolayısıyla FE-SEM görüntülerinden de görüldüğü üzere hidrojelde makrogözenekler bulunmaz. Ayrıca hidrojellerde geniş bir alanda polimerleşme gerçekleşirken kriyojellerde buz kristallerinden dolayı monomerler daha derişik bir halde bulunduğu için kriyojellerin polimer duvarları daha yoğundur (Lozinsky

vd., 2001). Bu durum da kriyojellerin mekanik mukavemetinin daha yüksek olmasını sağlamaktadır (Ertürk ve Mattiasson, 2014).

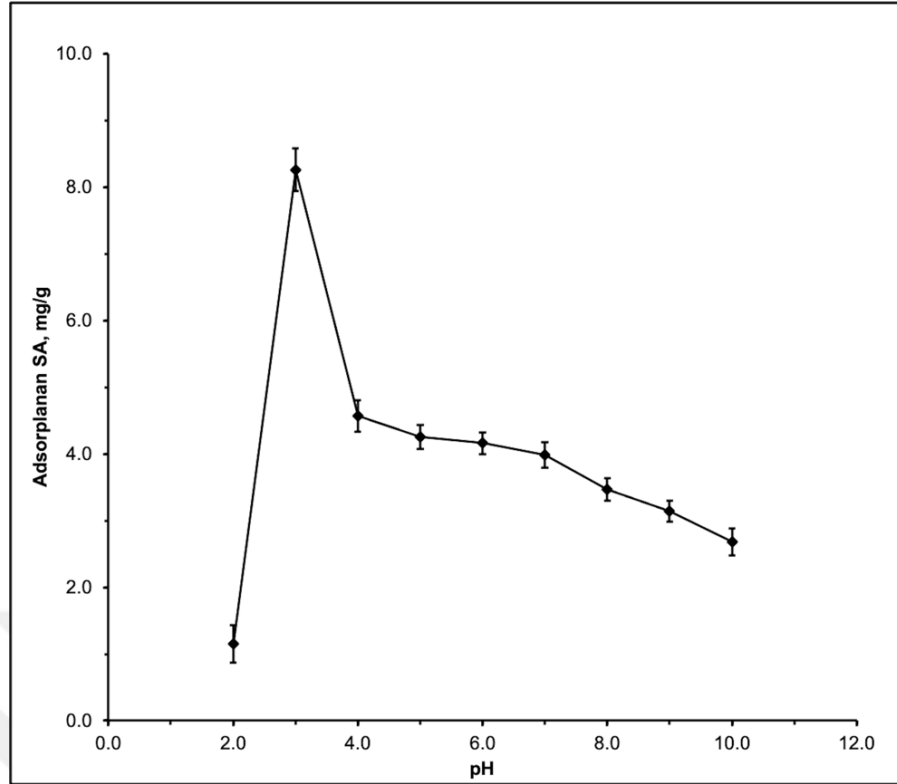


Şekil 4. 3. MIP (a), NIP (b), PHEMA (c), PDMAEMA (d) kriyojellerin ve MIP hidrojin (e) FE-SEM görüntüleri (Ölçekler sırasıyla 100, 40 ve 20 μm'dir.)

4.2. Sulu Çözeltilerden Adsorpsiyon Çalışmaları

4.2.1. pH etkisi

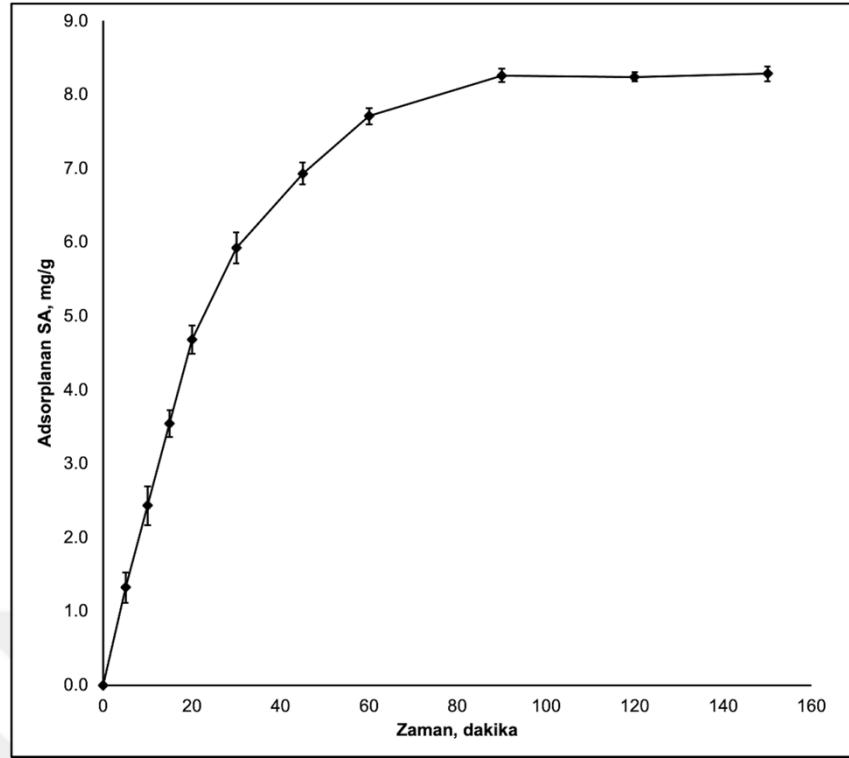
Şekil 4.4'te, farklı pH değerlerinde baskılanmış kriyojellerin SA adsorpsiyonunu göstermektedir. Ortamın pH değeri, hem polimerik adsorbanın matrisine yüklenen fonksiyonel grupların yüzey bağlanma bölgelerini hem de adsorbanların yük profilini etkileyebilir (Örnek vd., 2007). Dolayısıyla ortam pH'sının değiştirilmesiyle kriyojelin adsorpsiyon kapasitesi etkilenmektedir. Şekilde görüldüğü üzere pH'nın artmasıyla baskılanmış kriyojelin SA adsorpsiyon kapasitesi önce artmakta ardından ise azalmaktadır. Baskılanmış kriyojeller maksimum adsorpsiyon kapasitesine pH 3 civarında ulaşmaktadır ve maksimum adsorpsiyon kapasitesi 8.26 mg/g olarak gözlenmiştir. pH değeri 3'ten 4'e çıkarıldığında adsorpsiyon önemli ölçüde azalırken, buna kıyasla, pH 4 ile pH 10 arasında adsorpsiyon kapasitesinde kayda değer bir azalma gözlenmemiştir. Baskılanmış kriyojel içeriğindeki DMAEMA sebebiyle fonksiyonel grup olarak tersiyer amine sahiptir ve tersiyer amin asidik koşullarda protonlanabilir. Ortamın pH değeri düştükçe tersiyer aminin tam olarak protonlanma ihtimali artar. Ancak ortamın pH değeri SA'nın iyonlaşmasını da doğal olarak etkilemektedir. Literatürde SA'nın pK_{a1} ve pK_{a2} değerleri için sırasıyla 2.98 ve 12.38 olduğu bildirilmektedir (Scott vd., 1996). Dolayısıyla, ortamın pH değeri 2.98'den düşük olduğunda SA molekülü çözeltide iyon ($-COO^-$) yerine daha çok moleküler ($-COOH$) olarak bulunur. Bu sebeple, pH 2 değerinde kriyojeldeki tersiyer amin grupları pozitif yüklü olmasına rağmen SA adsorpsiyonu düşük kalmıştır. Ortamın pH değeri 2.98'den yüksek olduğunda ise SA yavaş yavaş bir anyonik forma iyonize olmakta ve böylelikle SA adsorpsiyonu yüksek olmaktadır. pH 6-10 değerleri arasında adsorpsiyon kapasitesinde önemli ölçüde değişim olmamasının sebebi ise SA'nın iyonlaşması artsa dahi tersiyer amin gruplarının pH'nın artmasıyla iyonlaşması düşmektedir. Öte yandan DMAEMA'nın pK_a değeri 7.3'tür (Huang vd., 2017), bu sebeple pH 7 civarının üstündeki değerlerde büyük bir adsorpsiyon düşüşü beklenirken böyle bir düşüş gerçekleşmemiştir. Bunun ana sebebi DMAEMA'nın ester grupları da içermesi olarak tahmin edilmektedir. Bu ester grupları ile SA molekülü arasında hidrojen bağı oluşmakta ve artan pH değerleriyle birlikte özellikle nötr koşullar altında, yük çekimi zayıflasa dahi hidrojen bağı artmaktadır (Huang vd., 2012), bu da pH 7 değerinin üstündeki değerlerde yüksek bir düşüşün gözlenmemesi ile sonuçlanmaktadır.



Şekil 4. 4. Baskılanmış kriyojelin SA adsorpsiyonuna pH'nın etkisi. T: 25°C, SA derişimi: 0.25 mg/mL, $m_{\text{kuru kriyojel}}: 120 \text{ mg}$.

4.2.2. Adsorpsiyon süresinin etkisi

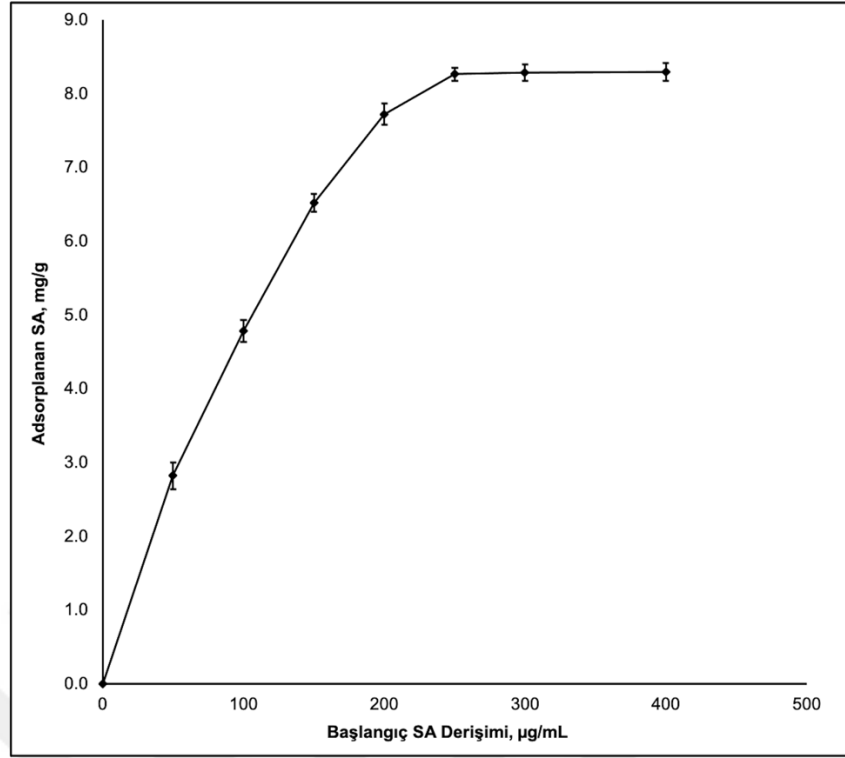
SA baskılanmış kriyojellerin SA'nın adsorpsiyonuna sürenin etkisi Şekil 4.5'de verilmiştir. Adsorpsiyon prosesinin ilk dakikalarında adsorpsiyon hızı daha yüksek iken ortamdaki SA derişiminin azalmasıyla birlikte adsorpsiyon hızında düşüş gözlemlendi. Şekilden görüldüğü üzere yaklaşık 1.5 saat içinde kriyojel ağındaki SA bağlanabilecek tüm aktif bölgelerin dolmasıyla birlikte doyumluğa ulaşılmıştır. Zamanla adsorpsiyon hızının düşmesi ve nihayetinde adsorpsiyonun doyumluğa ulaşması beklenen bir durumdur. Ortamdaki (mobil faz) SA derişiminin azalması ile birlikte kriyojelin (sabit faz) adsorpladığı SA miktarı arttığı için mobil faz ve sabit faz arasındaki derişim farkı azalarak itici gücün azalmasına neden olur. Böylelikle adsorpsiyon hızında düşüş gözlemlenir (Denizli vd., 1999).



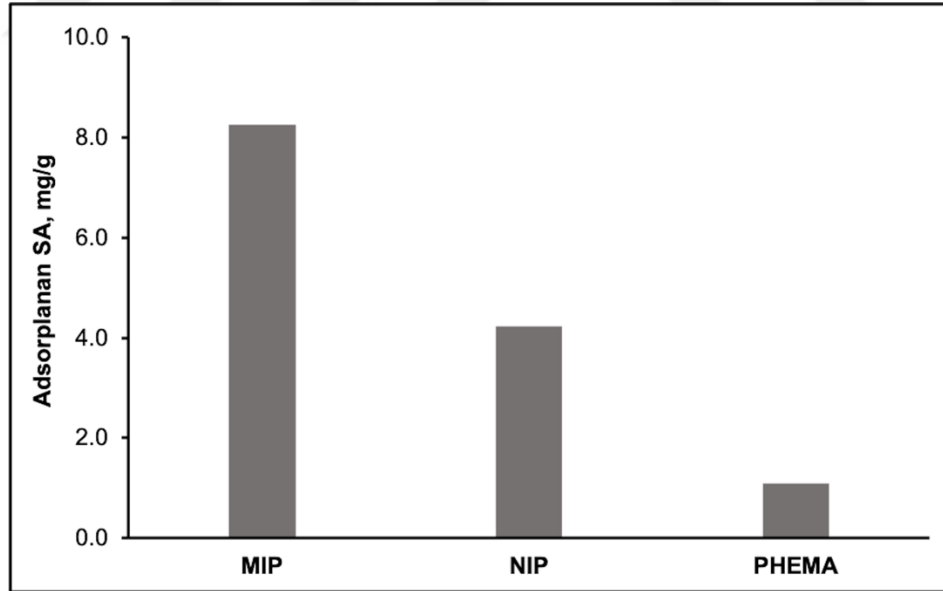
Şekil 4. 5. Baskılanmış kriyojelin SA adsorpsiyonuna sürenin etkisi. pH: 3.0, T: 25°C, SA derişimi: 0.25 mg/mL, $m_{\text{kuru kriyojel}}$: 120 mg.

4.2.3. Başlangıç derişiminin etkisi

Şekil 4.6, SA'nın başlangıç derişiminin, baskılanmış kriyojeller tarafından adsorpsiyon üzerindeki etkisini göstermektedir. Başlangıç SA derişiminin arttırılmasıyla adsorpsiyon kapasitesinde bir artış gözlemlenmiştir. Başlangıç derişimi 250 $\mu\text{g/mL}$ iken adsorpsiyon kapasitesi doygunluğa ulaşmıştır (8.26 mg/g polimer). Şekil 4.7'de ise baskılanmış (MIP), baskılanmamış (NIP) ve PHEMA kriyojellerin aynı şartlarda SA adsorpsiyon kapasiteleri verilmiştir. Buna göre baskılanmış kriyojel, baskılanmamış kriyojelden ve PHEMA'dan sırasıyla 1.95 ve 7.51 kat daha yüksek bir adsorpsiyon kapasitesine sahip olduğu görülmektedir. Baskılanmış kriyojelde SA'ya özgül kaviteelerin varlığı adsorpsiyon kapasitesinin daha yüksek olmasını sağlamıştır (Armutcu vd., 2021).



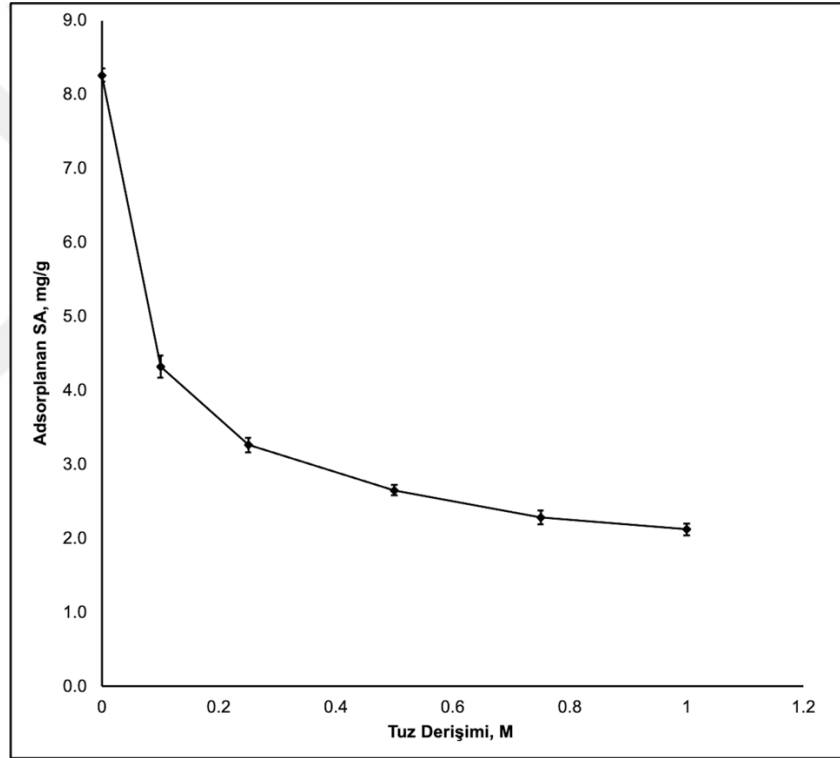
Şekil 4. 6. Baskılanmış kriyojelin SA adsorpsiyonuna başlangıç derişiminin etkisi. pH: 3.0, T: 25°C, m_{kuru} kriyojel: 120 mg.



Şekil 4. 7. MIP, NIP ve PHEMA kriyojelin SA adsorpsiyon kapasiteleri. pH 3.0, T: 25°C, SA derişimi: 0.25 mg/mL, m_{kuru} kriyojel: 120 mg.

4.2.4. İyonik şiddetin etkisi

İyonik şiddetin baskılanmış kriyojeller tarafından SA adsorpsiyonu üzerindeki etkisi Şekil 4.8'de verilmiştir. SA çözeltileri çeşitli derişimlerde sodyum klorür (NaCl) içeren pH 3.0 fosfat tamponunda hazırlanmıştır. Tuz derişimi 0.0'dan 1.0 M'a yükseltildiğinde adsorpsiyon kapasitesinde 8.26 mg/g'dan 2.12 mg/g'a bir düşüş gözlemlendi. Yüksek iyonik şiddet sebebiyle, DMAEMA'nın protonlanmış tersiyer amin gruplarının ve SA'nin ayrılmış karboksil gruplarının yükleri, tuz iyonlarının iyonik atmosferi tarafından koruyucu etkilere maruz kalır ve bu da DMAEMA ve SA arasındaki elektrostatik etkileşimlerin zayıflamasına neden olmaktadır (Wang vd., 2017).

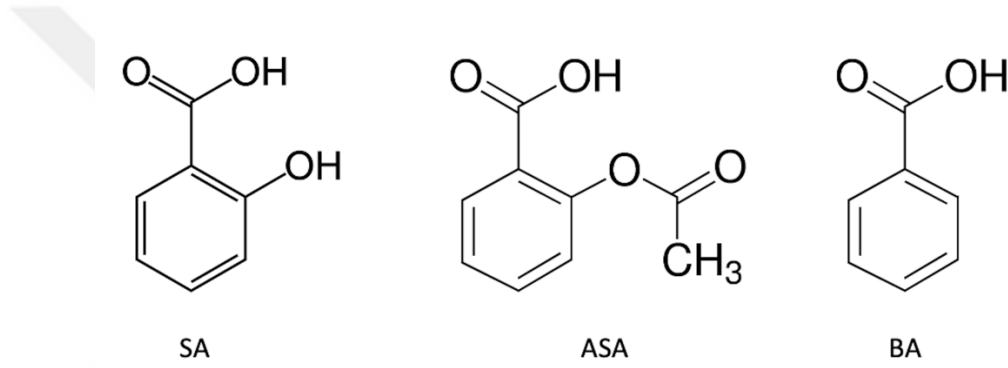


Şekil 4. 8. Baskılanmış kriyojelin SA adsorpsiyonuna iyonik şiddetin etkisi. pH 3.0, T: 25°C, SA derişimi: 0.25 mg/mL, $m_{\text{kuru kriyojel}}$: 120 mg.

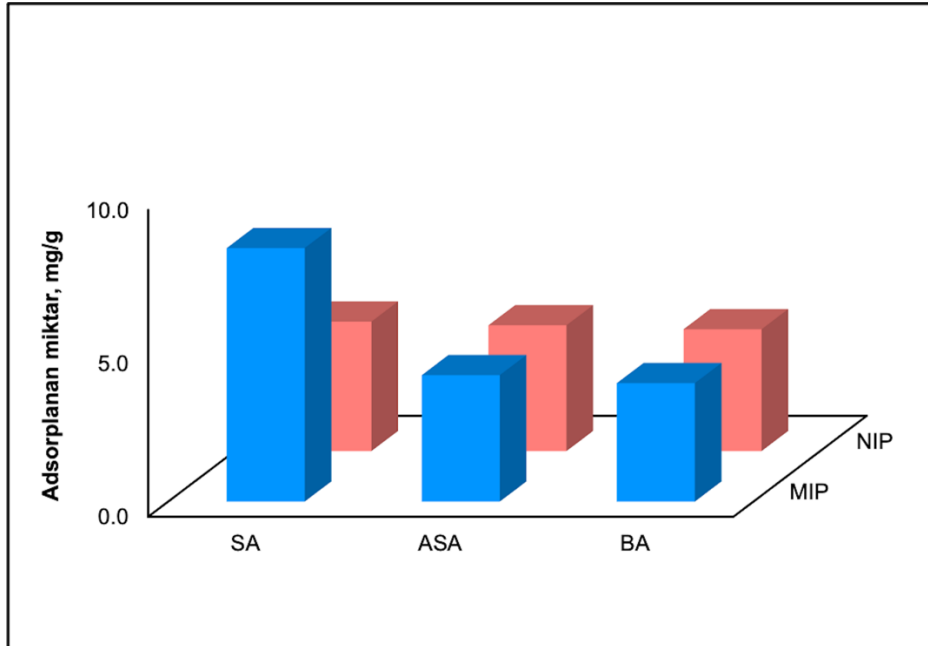
4.3. Seçicilik Çalışmaları

SA adsorpsiyonunda baskılanmış kriyojellerin özgüllüğünü araştırmak için yapısal analogları olan ASA ve BA ile seçicilik deneyleri gerçekleştirilmiştir. Hedef molekülün (yani SA) ve yarışmacı moleküllerin (yani ASA ve BA) yapıları Şekil 4.9'de verilmiştir. Baskılanmış kriyojellerin seçicilik sonuçları ise Şekil 4.10 ve Çizelge 4.2'de

verilmiştir. Görülebileceği gibi, baskılanmış kriyojeller SA için diğer iki yarışmacı moleküle kıyasla çok daha yüksek bir bağlama kapasitesi göstermektedir. Ayrıca, baskılanmış kriyojeller SA için baskılanmamış kriyojellerden çok daha yüksek K_d ve k değerleri sunmaktadır. Buna ek olarak, iki yarışmacı molekül için k' değerleri 1.0'den büyüktür. Bu durum baskılanmış kriyojellerin SA adsorpsiyonunda baskılanmamış kriyojellere kıyasla çok daha yüksek seçici olduğunu göstermektedir. Moleküler baskılama yöntemi ile baskılanmış kriyojellerin matrisinde SA'ya özgül çok sayıda yapay tanıma bölgesi oluşturuldu, böylece hedef molekül baskılanmış kriyojellere güçlü bir şekilde bağlanabildi. Bu sonuçlar, baskılanmış kriyojellerin matrisindeki özgül kavitelelerin yarışmacı moleküllerle eşlenik olmadığını da göstermektedir.



Şekil 4. 9. Hedef molekül ve yarışmacı moleküllerin moleküler yapıları.



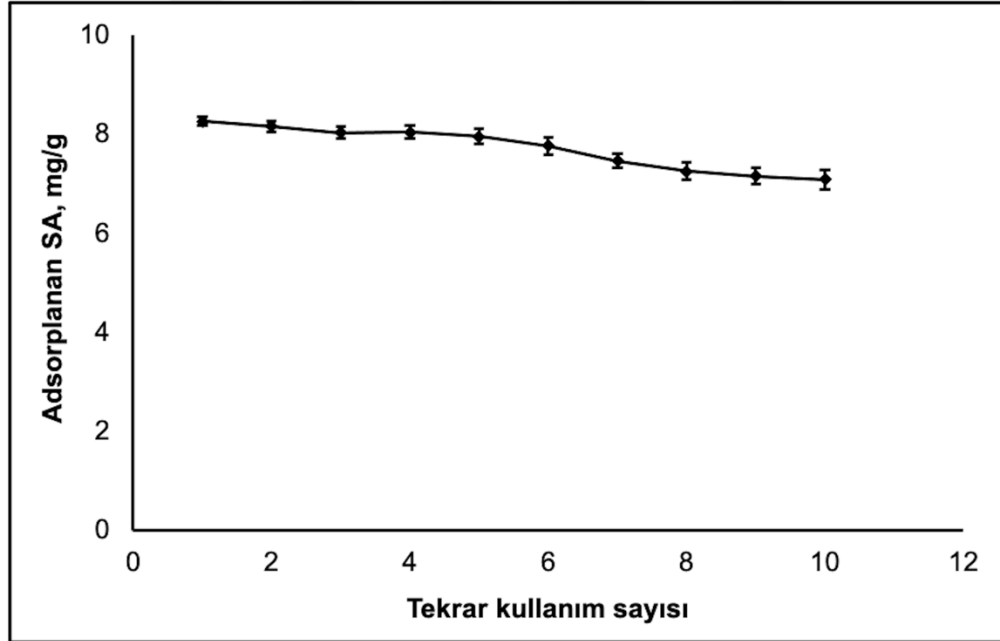
Şekil 4. 10. SA baskılanmış ve baskılanmamış kriyojellerin kalıp (SA) ve yarışmacı (ASA ve BA) molekülleri adsorpsiyonu. pH 3.0, T: 25°C, analit derişimleri: 0.25 mg/mL, $m_{\text{kuru kriyojel}}$: 120 mg

Çizelge 4. 2. SA'ya göre ASA ve BA için K_d , k ve k' değerleri.

Molekül	MIP		NIP		k'
	K_d (mL/g)	k	K_d (mL/g)	k	
SA	54.75	—	21.17	—	—
ASA	20.54	2.67	20.42	1.04	2.57
BA	18.95	2.89	19.62	1.08	2.68

4.4. Desorpsiyon ve Tekrar Kullanılabilirlik

Bir malzemenin tekrar kullanılabilirliğinin yüksek olması, o malzemenin çevre dostu potansiyelini artırmasının yanı sıra maliyet yönünden de avantaj sağlar (Çetin, 2022). Kriyojellerin tekrar kullanılabilirliğinin araştırılması amacıyla SA'nın adsorpsiyon-desorpsiyon döngüsü on kez tekrarlanmıştır. SA'nın kriyojellerden desorpsiyonu 0.1 M sodyum hidroksit kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Şekil 4.11'de görüldüğü üzere, tüm adsorpsiyon-desorpsiyon döngülerinin baştaki SA adsorpsiyon kapasitesinin %85'inin üzerinde olduğunu göstermektedir.



Şekil 4. 11. Baskılanmış kriyojelin tekrar kullanılabilirliği. SA derişimi: 0.25 mg/mL; adsorpsiyon pH: 3.0; desorpsiyon ajanı: 0.1 M NaOH; T: 25°C.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

5.1 Sonuçlar

Sunulan tezde salisilik asidin adsorpsiyonu amacıyla moleküler baskılama teknolojisini temel alan kriyojeller hazırlandı. Bu kriyojellerin fiziksel ve kimyasal özellikleri ve adsorpsiyon kapasiteleri analiz edildi. Kriyojellerde fonksiyonel monomer olarak DMAEMA seçildi ve HEMA ana monomeri ve TEGDMA çapraz bağlayıcı ile SA varlığında (baskılanmış kriyojel, MIP) ve yokluğunda (baskılanmamış kriyojel, NIP) - 20°C’da serbest radikal polimerizasyonu ile sentezlendi. Ayrıca PHEMA ve PDMAEMA yine aynı çapraz bağlayıcı kullanılarak aynı şartlar altında sentezlendi. Kriyojel ve hidrojel yapısını karşılaştırmak amacıyla MIP hidrojel de 25°C’da sentezlendi.

Kriyojellerin maksimum SA adsorpsiyon kapasitelerini elde etmek amacıyla optimum şartların belirlenebilmesi için farklı ortam koşullarında sulu çözeltilerden SA adsorpsiyon çalışmaları gerçekleştirildi. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre pH 3.0’da MIP, NIP ve PHEMA kriyojeller için maksimum SA adsorpsiyon kapasitesi sırasıyla 8.26, 4.22 ve 1.10 mg/g olarak hesaplandı. Bu değerlerden görüldüğü gibi MIP’nin adsorpsiyon kapasitesi NIP’ye ve PHEMA’ya göre sırasıyla yaklaşık 1.95 ve 7.51 kat daha yüksektir.

Kriyojellerin seçicilik çalışmaları baskılanmış PHEMA/PDMAEMA kriyojel kullanılarak fosfat tamponunda (pH 3.0) kesikli sistem ile incelendi. Yarışmacı molekül olarak ASA ve BA seçildi. SA’nın seçicilik katsayısı (k) yarışmacılar ile karşılaştırıldığında k değerinin ASA’dan 2.67, BA’dan ise 2.89 kat daha yüksek olduğu hesaplandı. Ayrıca baskılanmış kriyojel, baskılanmamış kriyojel ile karşılaştırıldığında bağıl seçicilik katsayısı (k') ASA için 2.57, BA için ise 2.68 kat olarak saptandı. Bu sonuçlara göre moleküler baskılama gerçekleşmiştir.

Baskılanmış kriyojellerin desorpsiyon özellikleri ve tekrar kullanılabilirlikleri incelendi. Bu çalışmaların sonucu olarak, aynı kriyojelin on defa kullanım sonrası adsorpsiyon kapasitesinin %85’ten fazlasını koruyabildiği gözlemlendi. Bu sonuca göre, kriyojeller tekrar kullanılabilirlikleri ile sulardan ilaçların adsorpsiyonunda maliyeti düşürebilme potansiyeline sahiptir.

5.2 Öneriler

Bu çalışmada, moleküler baskılama teknolojisinin kolay hazırlanabilmesi ile basitliği kriyojellerin üstün mekanik ve fiziksel özelliklerini birleştirerek maliyeti düşük adsorbata seçici özelliği adsorbanlar hazırlandı. Adsorbat hazırlanırken birçok malzemede organik kimyasallar kullanılmaktadır. Su fazında gerçekleştirilen polimerizasyonların birçoğunda dahi gözenek yapıcı madde olarak toluen gibi toksik organik kimyasallar kullanılmaktadır. Kriyojellerde ise gözenek yapıcı toksik organik malzemeler yerine buz kristalleridir. Bu sebeple, polimerizasyon sonrası toksik kimyasalları uzaklaştırmak gibi zahmetli basmak da bulunmaz. Öte yandan, birçok adsorban moleküler düzeyde seçiciliğe sahip değildir. Bu tarz bir seçicilik istenildiğinde ise immünoafinite kolonlarında olduğu gibi yüksek maliyetli ve elde edilmesi güç antikor vb. malzemeler kullanılmaktadır. Bu çalışmada ise üretimi nispeten kolay ve maliyeti düşük moleküler baskılama teknolojisi kullanılmıştır. Bu çalışmanın bir sonraki adımı için:

- Kriyojellerin SA tutma kapasiteleri ve seçicilikleri yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) kullanılarak incelenebilir.
- Kriyojel disklerin kolon ve membran tipi de üretilerek katı faz ekstraksiyon (SPE) kartuşu şeklinde kullanılabileceği düşünülmektedir.
- Kriyojellerin tekrar kullanılabilirlik test sonuçları da göz önüne alındığında kolon dolgu maddesi olarak kullanılıp kromatografi cihazları için SA'ya seçici kolonlar üretilir.
- Bu tezden elde edilen sonuçlar ışığında sadece SA için değil, diğer ilaç molekülleri ve organik kirleticilere spesifik adsorbatlar da üretilir.

6. KAYNAKLAR

- Adeniyi, A.G. and Ighalo, J.O., 2019. Biosorption of pollutants by plant leaves: An empirical review. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 7(3), 103100.
- Ahmaruzzaman, M., 2008. Adsorption of phenolic compounds on low-cost adsorbents: A review. *Advances in Colloid and Interface Science*, 143(1-2), 48–67.
- Al-Fawzan, F. F., 2020. An eco-friendly procedure for preparation of activated carbon as a capture material of heavy metals in wastewater. *Science of Advanced Materials*, 12(8), 1157-1163.
- Allgayer, R., Yousefi, N., and Tufenkji, N., 2020. Graphene oxide sponge as adsorbent for organic contaminants: Comparison with granular activated carbon and influence of water chemistry. *Environmental Science: Nano*, 7(9), 2669-2680.
- Allothman, Z. A., 2012. A review: fundamental aspects of silicate mesoporous materials. *Materials*, 5(12), 2874-2902.
- Alvarez-Lorenzo, C., and Concheiro, A., 2004. Molecularly imprinted polymers for drug delivery. *Journal of Chromatography B*, 804(1), 231-245.
- Ameri, M. and Hejazi, S. H., 2004. The study of capacity enhancement of the Chabahar gas turbine installation using an absorption chiller. *Applied Thermal engineering*, 24(1), 59-68.
- Arabi, M., Ostovan, A., Li, J., Wang, X., Zhang, Z., Choo, J. and Chen, L., 2021. Molecular imprinting: green perspectives and strategies. *Advanced Materials*, 33(30), 2100543.
- Armutcu, C., Özgür, E., Çorman, M. E. and Uzun, L., 2021. Interface imprinted polymers with well-oriented recognition sites for selective purification of hemoglobin. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 197, 111435.
- Arshady, R., and Mosbach, K., 1981. Synthesis of substrate-selective polymers by host-guest polymerization. *Die Makromolekulare Chemie: Macromolecular Chemistry and Physics*, 182(2), 687-692.
- Badsha, M. A., Khan, M., Wu, B., Kumar, A. and Lo, I. M., 2021. Role of surface functional groups of hydrogels in metal adsorption: From performance to mechanism. *Journal of Hazardous Materials*, 408, 124463.
- Bakhshpour, M., Idil, N., Perçin, I. and Denizli, A., 2019. Biomedical applications of polymeric cryogels. *Applied Sciences*, 9(3), 553.
- Beckett, A. H. and Anderson, P., 1957. A method for the determination of the configuration of organic molecules using 'stereo-selective adsorbents'. *Nature*, 179(4569), 1074-1075.
- Behring, E. V., 1890. Ueber das zustandekommen der diphtherie-immunität und der

- tetanus-immunität bei thieren. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 16, 1113–1114.
- Belbruno, J. J., 2018. Molecularly imprinted polymers. *Chemical Reviews*, 119(1), 94–119.
- Bereli, N., Andaç, M., Baydemir, G., Say, R., Galaev, I. Y. and Denizli, A., 2008. Protein recognition via ion-coordinated molecularly imprinted supermacroporous cryogels. *Journal of Chromatography A*, 1190(1-2), 18-26.
- Berillo, D. A., Caplin, J. L., Cundy, A. B. and Savina, I. N., 2019. A cryogel-based bioreactor for water treatment applications. *Water research*, 153, 324-334.
- Bernardo, P., Drioli, E. and Golemme, G., 2009. Membrane gas separation: a review/state of the art. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 48(10), 4638-4663.
- Bhat, S. and Kumar, A., 2013. Biomaterials and bioengineering tomorrow's healthcare. *Biomatter*, 3(3), e24717.
- Boonkanon, C., Phatthanawiwat, K., Chuenchom, L., Lamthornkit, N., Taweekarn, T., Wongniramaikul, W. and Choodum, A., 2021. Preparation and characterization of calcium cross-linked starch monolithic cryogels and their application as cost-effective green filters. *Polymers*, 13(22), 3975.
- Bozbay, R. and Orakdogan, N., 2021. Multifunctional poly (methacrylate ester) s-based terpolymer cryogels with basic amino groups: Correlation of elasticity and structural properties with composition. *Reactive and Functional Polymers*, 168, 105060.
- Cao, J., Wang, P., Liu, Y., Zhu, C., and Fan, D., 2020. Double crosslinked HLC-CCS hydrogel tissue engineering scaffold for skin wound healing. *International Journal of Biological Macromolecules*, 155, 625-635.
- Celik, T. and Orakdogan, N., 2015. Correlation between physicomechanical and swelling properties of weakly basic copolymer hydrogels based on (meth) acrylate polycations as new smart materials. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 216(22), 2190-2201.
- Ceylan, D., Ozmen, M. M. and Okay, O., 2006. Swelling–deswelling kinetics of ionic poly (acrylamide) hydrogels and cryogels. *Journal of applied polymer science*, 99(1), 319-325.
- Chatterjee, S., Hui, P. C. L., Siu, W. S., Kan, C. W., Leung, P. C., Wanxue, C. and Chiou, J. C., 2021. Influence of pH-responsive compounds synthesized from chitosan and hyaluronic acid on dual-responsive (pH/temperature) hydrogel drug delivery systems of Cortex Moutan. *International Journal of Biological Macromolecules*, 168, 163-174.
- Chen, L., Xu, S. and Li, J., 2011. Recent advances in molecular imprinting technology: current status, challenges and highlighted applications. *Chemical Society Reviews*, 40(5), 2922-2942.

- Cieplak, M., Szwabinska, K., Sosnowska, M., Chandra, B. K., Borowicz, P., Noworyta, K., D'Souza, F. and Kutner, W., 2015. Selective electrochemical sensing of human serum albumin by semi-covalent molecular imprinting. *Biosensors and Bioelectronics*, 74, 960-966.
- Connelly, K. A. and Idriss, H., 2012. The photoreaction of TiO₂ and Au/TiO₂ single crystal and powder surfaces with organic adsorbates. Emphasis on hydrogen production from renewables. *Green Chemistry*, 14(2), 260-280.
- Cormack, P. A. and Elorza, A. Z., 2004. Molecularly imprinted polymers: synthesis and characterisation. *Journal of Chromatography B*, 804(1), 173-182.
- Curk, T., Dobnikar, J. and Frenkel, D., 2016. Rational design of molecularly imprinted polymers. *Soft Matter*, 12(1), 35-44.
- Curti, R. and Colombo, U., 1952. Chromatography of stereoisomers with "tailor made" compounds. *Journal of the American Chemical Society*, 74(15), 3961-3961.
- Çetin, K., 2021. Metal-Ion Assisted Imprinted Hydrogels For Recognition Of Lysozyme. *Düzce Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 9(3), 545-555.
- Çetin, K., 2022. Magnetic nanoparticles embedded microcryogels for bilirubin removal. *Process Biochemistry*, 112, 203-208.
- Çetin, K., Alkan, H., Bereli, N. and Denizli, A., 2017a. Molecularly imprinted cryogel as a pH-responsive delivery system for doxorubicin. *Journal of Macromolecular Science, Part A*, 54(8), 502-508.
- Çetin, K., Denizli, F., Yavuz, H., Türkmen, D., Qureshi, T. and Denizli, A., 2019. Magnetic nanoparticles and their biomedical applications. *Hacettepe Journal of Biology and Chemistry*, 47(2), 143-152.
- Çetin, K., Perçin, I., Denizli, F. and Denizli, A., 2017b. Tentacle-type immobilized metal affinity cryogel for invertase purification from *Saccharomyces cerevisiae*. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 45(7), 1431-1439.
- Çetin, K. and Denizli, A., 2015. 5-Fluorouracil delivery from metal-ion mediated molecularly imprinted cryogel discs. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 126, 401-406.
- Çetin, K. and Denizli, A., 2019. Microcryogels as plastic antibodies for transferrin purification. *Process Biochemistry*, 79, 174-184.
- Dai, Y., Sun, Q., Wang, W., Lu, L., Liu, M., Li, J., Yang, S., Sun, Y., Zhang, K., Xu, J., Zheng, W., Hu, Z., Yang, Y., Gao, Y., Chen, Y., Zhang, X., Gao, F., Zhang, Y., 2018. Utilizations of agricultural waste as adsorbent for the removal of contaminants: A review. *Chemosphere*, 211, 235-253.
- Damshkaln, L. G., Simenel, I. A. and Lozinsky, V. I., 1999. Study of cryostructuration of polymer systems. XV. Freeze-Thaw-induced formation of cryoprecipitate matter

- from low-concentrated aqueous solutions of poly (vinyl alcohol). *Journal of Applied Polymer Science*, 74(8), 1978-1986.
- Delkash, M., Bakhshayesh, B. E. and Kazemian, H., 2015. Using zeolitic adsorbents to cleanup special wastewater streams: A review. *Microporous and Mesoporous Materials*, 214, 224-241.
- Denizli, A., Köktürk, G., Yavuz, H. and Pişkin, E., 1999. Albumin adsorption from aqueous solutions and human plasma in a packed-bed column with Cibacron Blue F3GA-Zn (II) attached poly (EGDMA-HEMA) microbeads. *Reactive and Functional Polymers*, 40(3), 195-203.
- Dickey, F. H., 1949. The preparation of specific adsorbents. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 35(5), 227-229.
- Ding, X. and Heiden, P. A., 2014. Recent developments in molecularly imprinted nanoparticles by surface imprinting techniques. *Macromolecular Materials and Engineering*, 299(3), 268-282.
- Dong, W., Yan, M., Liu, Z., Wu, G. and Li, Y., 2007. Effects of solvents on the adsorption selectivity of molecularly imprinted polymers: Molecular simulation and experimental validation. *Separation and Purification Technology*, 53(2), 183-188.
- Ehrlich, P., 1891. Experimentelle untersuchungen über immunität. II. Ueber abrin. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 17(44), 1218-1219.
- Ehrlich, P., 1900. Croonian lecture.—On immunity with special reference to cell life. *Proceedings of the Royal Society of London*, 66(424-433), 424-448.
- El-Naggar, M. E., Radwan, E. K., El-Wakeel, S. T., Kafafy, H., Gad-Allah, T. A., El-Kalliny, A. S. and Shaheen, T. I., 2018. Synthesis, characterization and adsorption properties of microcrystalline cellulose based nanogel for dyes and heavy metals removal. *International Journal of Biological Macromolecules*, 113, 248-258.
- Erdem, Ö., Saylan, Y., Andaç, M. and Denizli, A., 2018. Molecularly imprinted polymers for removal of metal ions: An alternative treatment method. *Biomimetics*, 3(4), 38.
- Ertürk, G. and Mattiasson, B., 2014. Cryogels-versatile tools in bioseparation. *Journal of Chromatography A*, 1357, 24-35.
- Ertürk, G. and Mattiasson, B., 2017. Molecular imprinting techniques used for the preparation of biosensors. *Sensors*, 17(2), 288.
- Fan, J. P., Zhang, F. Y., Yang, X. M., Zhang, X. H., Cao, Y. H. and Peng, H. L., 2018. Preparation of a novel supermacroporous molecularly imprinted cryogel membrane with a specific ionic liquid for protein recognition and permselectivity. *Journal of Applied Polymer Science*, 135(41), 46740.
- Fatoni, A., Numnuam, A., Kanatharana, P., Limbut, W. and Thavarungkul, P., 2014. A novel molecularly imprinted chitosan–acrylamide, graphene, ferrocene composite

- cryogel biosensor used to detect microalbumin. *Analyst*, 139(23), 6160-6167.
- Gad, H. M. H., Hamed, M. M., Eldahab, H. A., Moustafa, M. E. and El-Reefy, S. A., 2017. Radiation-induced grafting copolymerization of resin onto the surface of silica extracted from rice husk ash for adsorption of gadolinium. *Journal of Molecular Liquids*, 231, 45-55.
- Gerente, C., Lee, V. K. C., Cloirec, P. L. and McKay, G., 2007. Application of chitosan for the removal of metals from wastewaters by adsorption—mechanisms and models review. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 37(1), 41-127.
- Głowińska, A. and Trochimczuk, A. W., 2020. Polymer-supported phosphoric, phosphonic and phosphinic acids—from synthesis to properties and applications in separation processes. *Molecules*, 25(18), 4236.
- Golker, K. and Nicholls, I. A., 2016. The effect of crosslinking density on molecularly imprinted polymer morphology and recognition. *European Polymer Journal*, 75, 423-430.
- Haldeman, R. G. and Emmett, P. H., 1955. Specific Adsorption of Alkyl Orange Dyes on Silica Gel. *The Journal of Physical Chemistry*, 59(10), 1039-1043.
- Hao, X., Spieker, W. A. and Regalbuto, J. R., 2003. A further simplification of the revised physical adsorption (RPA) model. *Journal of Colloid and Interface Science*, 267(2), 259-264.
- Harja, M. and Ciobanu, G., 2020. Eco-friendly nano-adsorbents for pollutant removal from wastewaters. *Handbook of Nanomaterials and Nanocomposites for Energy and Environmental Applications*, Springer, Cham, 1-22.
- Hartig, D., Schwindt, N. and Scholl, S., 2017. Using the local adsorption equilibrium distribution based on a Langmuir type adsorption model to investigate liquid phase adsorption of sugars on zeolite BEA. *Adsorption*, 23(2), 433-441.
- Henderson, T. M., Ladewig, K., Haylock, D. N., McLean, K. M. and O'Connor, A. J., 2013. Cryogels for biomedical applications. *Journal of Materials Chemistry B*, 1(21), 2682-2695.
- Huang, J., Jin, X. and Deng, S., 2012. Phenol adsorption on an N-methylacetamide-modified hypercrosslinked resin from aqueous solutions. *Chemical Engineering Journal*, 192, 192-200.
- Huang, Y., Yong, P., Chen, Y., Gao, Y., Xu, W., Lv, Y., Yang, L., Reis, R. L., Pirraco, R. P. and Chen, J., 2017. Micellization and gelatinization in aqueous media of pH- and thermo-responsive amphiphilic ABC (PMMA 82-b-PDMAEMA 150-b-PNIPAM 65) triblock copolymer synthesized by consecutive RAFT polymerization. *RSC Advances*, 7(46), 28711-28722.
- Iijima, T. and Yamaguchi, T., 2008. K₂CO₃-catalyzed direct synthesis of salicylic acid from phenol and supercritical CO₂. *Applied Catalysis A: General*, 345(1), 12-17.

- Inyawilert, K., Wisitsora-At, A., Tuantranont, A., Singjai, P., Phanichphant, S. and Liewhiran, C., 2014. Ultra-rapid VOCs sensors based on sparked-In₂O₃ sensing films. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 192, 745-754.
- Ivanov, R. V., Lozinsky, V. I., Noh, S. K., Lee, Y. R., Han, S. S. and Lyoo, W. S., 2008. Preparation and characterization of polyacrylamide cryogels produced from a high-molecular-weight precursor. II. The influence of the molecular weight of the polymeric precursor. *Journal of Applied Polymer Science*, 107(1), 382-390.
- Jaimun, R. and Sangsuwan, J., 2019. Efficacy of chitosan-coated paper incorporated with vanillin and ethylene adsorbents on the control of anthracnose and the quality of Nam Dok Mai mango fruit. *Packaging Technology and Science*, 32(8), 383-394.
- Kaewmee, P., Song, M., Iwanami, M., Tsutsumi, H. and Takahashi, F., 2020. Porous and reusable potassium-activated geopolymer adsorbent with high compressive strength fabricated from coal fly ash wastes. *Journal of Cleaner Production*, 272, 122617.
- Kanbur, B. B., Xiang, L., Dubey, S., Choo, F. H. and Duan, F., 2017. Cold utilization systems of LNG: A review. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 79, 1171-1188.
- Kartal, F. and Denizli, A., 2020. Molecularly imprinted cryogel beads for cholesterol removal from milk samples. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 190, 110860.
- Khumsap, T., Corpuz, A. and Nguyen, L. T., 2021. Epitope-imprinted polymers: applications in protein recognition and separation. *RSC Advances*, 11(19), 11403-11414.
- Koshy, S. T., Ferrante, T. C., Lewin, S. A. and Mooney, D. J., 2014. Injectable, porous, and cell-responsive gelatin cryogels. *Biomaterials*, 35(8), 2477-2487.
- Králik, M., 2014. Adsorption, chemisorption, and catalysis. *Chemical Papers*, 68(12), 1625-1638.
- Krystio, D. R. and Peppas, N. A., 2012. Critical review and perspective of macromolecularly imprinted polymers. *Acta Biomaterialia*, 8(2), 461-473.
- Kumar, K. V., Gadipelli, S., Wood, B., Ramisetty, K. A., Stewart, A. A., Howard, C. A. and Rodriguez-Reinoso, F., 2019. Characterization of the adsorption site energies and heterogeneous surfaces of porous materials. *Journal of Materials Chemistry A*, 7(17), 10104-10137.
- Li, C., Yan, F., Shen, X., Qu, F., Wang, Y. and Zhang, Z., 2021. Highly efficient and stable PEI@ Al₂O₃ adsorbents derived from coal fly ash for biogas upgrading. *Chemical Engineering Journal*, 409, 128117.
- Li, S., Cao, S., Whitcombe, M. J. and Piletsky, S. A., 2014. Size matters: Challenges in imprinting macromolecules. *Progress in Polymer Science*, 39(1), 145-163.

- Ligotski, R., Sager, U., Schneiderwind, U., Asbach, C. and Schmidt, F., 2019. Prediction of VOC adsorption performance for estimation of service life of activated carbon based filter media for indoor air purification. *Building and Environment*, 149, 146-156.
- Lin, H. Y., Hsu, C. Y., Thomas, J. L., Wang, S. E., Chen, H. C. and Chou, T. C., 2006. The microcontact imprinting of proteins: The effect of cross-linking monomers for lysozyme, ribonuclease A and myoglobin. *Biosensors and Bioelectronics*, 22(4), 534-543.
- Lin, S. H. and Juang, R. S., 2009. Adsorption of phenol and its derivatives from water using synthetic resins and low-cost natural adsorbents: a review. *Journal of Environmental Management*, 90(3), 1336-1349.
- Liu, W., Cao, H., Wang, Z., Cui, C., Gan, L., Liu, W. and Wang, L., 2022. A novel ceria hollow nanosphere catalyst for low temperature NO_x storage. *Journal of Rare Earths*, 40(4), 626-635.
- Liu, Y., Nguyen, M., Robert, A. and Meunier, B., 2019. Metal ions in Alzheimer's disease: A key role or not?. *Accounts of Chemical Research*, 52(7), 2026-2035.
- Liu, Y., Vrana, N. E., Cahill, P. A. and McGuinness, G. B., 2009. Physically crosslinked composite hydrogels of PVA with natural macromolecules: structure, mechanical properties, and endothelial cell compatibility. *Journal of Biomedical Materials Research Part B*, 90B, 492-502.
- Lozinsky, V.I., Plieva, F.M., Galaev, I.Y., Mattiasson, B., 2001. The potential of polymeric cryogels in bioseparation. *Bioseparation*, 10(4), 163-188.
- Lozinsky, V. I., Vainerman, E. S., Ivanova, S. A., Titova, E. F., Shtil'man, M. I., Belavtseva, E. M. and Rogozhin, S. V., 1986. Study of cryostructurization of polymer systems. VI. The influence of the process temperature on the dynamics of formation and structure of cross-linked polyacrylamide cryogels. *Acta polymerica*, 37(3), 142-146.
- Luo, Y., Li, Z., Yuan, Y. and Yue, T., 2016. Bioadsorption of patulin from kiwi fruit juice onto a superior magnetic chitosan. *Journal of Alloys and Compounds*, 667, 101-108.
- Mahmoodi, N. M., Taghizadeh, M., Taghizadeh, A., Abdi, J., Hayati, B. and Shekarchi, A. A., 2019. Bio-based magnetic metal-organic framework nanocomposite: Ultrasound-assisted synthesis and pollutant (heavy metal and dye) removal from aqueous media. *Applied Surface Science*, 480, 288-299.
- Matsui, J., Nicholls, I. A., Takeuchi, T., Mosbach, K. and Karube, I., 1996. Metal ion mediated recognition in molecularly imprinted polymers. *Analytica Chimica Acta*, 335(1-2), 71-77.
- Memic, A., Colombani, T., Eggermont, L. J., Rezaeeyazdi, M., Steingold, J., Rogers, Z. J., Kasturi, J. N., Halimatu S. M. and Bencherif, S. A., 2019. Latest advances in cryogel technology for biomedical applications. *Advanced Therapeutics*, 2(4),

1800114.

- Mittal, H., Al Alili, A., Morajkar, P. P. and Alhassan, S. M., 2021. GO crosslinked hydrogel nanocomposites of chitosan/carboxymethyl cellulose—A versatile adsorbent for the treatment of dyes contaminated wastewater. *International Journal of Biological Macromolecules*, 167, 1248-1261.
- Mochalin, V. N., Pentecost, A., Li, X. M., Neitzel, I., Nelson, M., Wei, C., He, T., Guo, F., Gogotsi, Y., 2013. Adsorption of drugs on nanodiamond: toward development of a drug delivery platform. *Molecular Pharmaceutics*, 10(10), 3728-3735.
- Montagna, V., Haupt, K. and Gonzato, C., 2020. RAFT coupling chemistry: a general approach for post-functionalizing molecularly imprinted polymers synthesized by radical polymerization. *Polymer Chemistry*, 11(5), 1055-1061.
- Mosbach, K. and Haupt, K., 1998. Some new developments and challenges in non-covalent molecular imprinting technology. *Journal of Molecular Recognition: An Interdisciplinary Journal*, 11(1-6), 62-68.
- Moustakas, M., 2021. The Role of Metal Ions in Biology, Biochemistry and Medicine. *Materials* 2021, 14, 549. *The Role of Metal Ions in Biology, Biochemistry and Medicine*, 1.
- Mujahid, A., Iqbal, N. and Afzal, A., 2013. Bioimprinting strategies: From soft lithography to biomimetic sensors and beyond. *Biotechnology Advances*, 31(8), 1435-1447.
- Mukherjee, S., Kumar, S., Misra, A. K. and Fan, M., 2007. Removal of phenols from water environment by activated carbon, bagasse ash and wood charcoal. *Chemical Engineering Journal*, 129(1-3), 133-142.
- Nabavi, S. A., Vladislavljević, G. T., Eguagie, E. M., Li, B., Georgiadou, S. and Manović, V., 2016. Production of spherical mesoporous molecularly imprinted polymer particles containing tunable amine decorated nanocavities with CO₂ molecule recognition properties. *Chemical Engineering Journal*, 306, 214-225.
- Naghizadeh, A., Mousavi, S. J., Derakhshani, E., Kamranifar, M. and Sharifi, S. M., 2018. Fabrication of polypyrrole composite on perlite zeolite surface and its application for removal of copper from wood and paper factories wastewater. *Korean Journal of Chemical Engineering*, 35(3), 662-670.
- Ng, E. P. and Mintova, S., 2008. Nanoporous materials with enhanced hydrophilicity and high water sorption capacity. *Microporous and Mesoporous Materials*, 114(1-3), 1-26.
- Niu, J.F., Wang, G.C., Lin, X.Z. and Zhou, B.C., 2007. Large-scale recovery of C-phyocyanin from *Spirulina platensis* using expanded bed adsorption chromatography. *Journal of Chromatography B*, 850(1-2), 267-276.
- Nizam El-Din, H. M., 2012. Surface coating on cotton fabrics of new multilayer

- formulations based on superabsorbent hydrogels synthesized by gamma radiation designed for diapers. *Journal of Applied Polymer Science*, 125(S2), E180-E186.
- Oprea, A., Degler, D., Barsan, N., Hemeryck, A. and Rebholz, J., 2019. Basics of semiconducting metal oxide-based gas sensors. *Gas Sensors Based on Conducting Metal Oxides*, 61-165.
- Osagie, C., Othmani, A., Ghosh, S., Malloum, A., Esfahani, Z. K. and Ahmadi, S., 2021. Dyes adsorption from aqueous media through the nanotechnology: A review. *Journal of Materials Research and Technology*, 14, 2195-2218.
- Otero, M., Grande, C. A. and Rodrigues, A. E., 2004. Adsorption of salicylic acid onto polymeric adsorbents and activated charcoal. *Reactive and Functional Polymers*, 60, 203-213.
- Örnek, A., Özacar, M. and Şengil, İ. A., 2007. Adsorption of lead onto formaldehyde or sulphuric acid treated acorn waste: equilibrium and kinetic studies. *Biochemical engineering journal*, 37(2), 192-200.
- Özdaş, S., Peşint, G. B., Arısoy, P., Zenger, O. and Eren, B., 2021. Neopterin-Imprinted Columns for Selective Neopterin Recognition from Serum and Urine Samples. *Process Biochemistry*, 108, 1-7.
- Pacelli, S., Di Muzio, L., Paolicelli, P., Fortunati, V., Petralito, S., Trilli, J. and Casadei, M. A., 2021. Dextran-polyethylene glycol cryogels as spongy scaffolds for drug delivery. *International Journal of Biological Macromolecules*, 166, 1292-1300.
- Panão, C. O., Campos, E. L., Lima, H. H., Rinaldi, A. W., Lima-Tenório, M. K., Tenório-Neto, E. T., Guilherme, M. R. Tewodros, A. and Rubira, A. F., 2019. Ultra-absorbent hybrid hydrogel based on alginate and SiO₂ microspheres: a high-water-content system for removal of methylene blue. *Journal of Molecular Liquids*, 276, 204-213.
- Pang, Y., Zeng, G., Tang, L., Zhang, Y., Liu, Y., Lei, X., Zhen, L., Zhang J., Liu, Z. and Xiong, Y., 2011. Preparation and application of stability enhanced magnetic nanoparticles for rapid removal of Cr (VI). *Chemical Engineering Journal*, 175, 222-227.
- Pauling, L., 1940. A theory of the structure and process of formation of antibodies. *Journal of the American Chemical Society*, 62(10), 2643-2657.
- Pauling, L., Campbell, D.H., 1942. The production of antibodies in vitro. *Science* (80-), 95, 440-441.
- Pavan, F. A., Lima, E. C., Dias, S. L. and Mazzocato, A. C., 2008. Methylene blue biosorption from aqueous solutions by yellow passion fruit waste. *Journal of Hazardous Haterials*, 150(3), 703-712.
- Peşint, G. B., Zenger, O., Perçin, I. and Denizli, A., 2021. Spongy membranes for peroxidase purification from Brassica oleracea roots. *Process Biochemistry*, 103, 98-106.

- Plieva, F. M., Galaev, I. Y., Noppe, W. and Mattiasson, B., 2008. Cryogel applications in microbiology. *Trends in Microbiology*, 16(11), 543-551.
- Polyakov, M. V., 1931. Adsorption properties and structure of silica gel. *Zhur Fiz Khim*, 2, 799-805.
- Poma, A., Turner, A. P. and Piletsky, S. A., 2010. Advances in the manufacture of MIP nanoparticles. *Trends in Biotechnology*, 28(12), 629-637.
- Pourhakkak, P., Taghizadeh, A., Taghizadeh, M., Ghaedi, M. and Haghdoust, S., 2021. Fundamentals of adsorption technology. In *Interface Science and Technology* (Vol. 33, pp. 1-70). Elsevier.
- Qin, Q., Ma, J. and Liu, K., 2007. Adsorption of nitrobenzene from aqueous solution by MCM-41. *Journal of Colloid and Interface Science*, 315(1), 80-86.
- Qi, P., Wang, J., Wang, L., Li, Y., Jin, J., Su, F., Tian, Y., Chen, J., 2010. Molecularly imprinted polymers synthesized via semi-covalent imprinting with sacrificial spacer for imprinting phenols. *Polymer*, 51(23), 5417-5423.
- Radulescu, D. M., Neacsu, I. A., Grumezescu, A. M. and Andronescu, E., 2022. New insights of scaffolds based on hydrogels in tissue engineering. *Polymers*, 14(4), 799.
- Rafatullah, M., Sulaiman, O., Hashim, R. and Ahmad, A., 2010. Adsorption of methylene blue on low-cost adsorbents: a review. *Journal of Hazardous Materials*, 177(1-3), 70-80.
- Rakić, V., Rajić, N., Daković, A. and Auroux, A., 2013. The adsorption of salicylic acid, acetylsalicylic acid and atenolol from aqueous solutions onto natural zeolites and clays: Clinoptilolite, bentonite and kaolin. *Microporous and Mesoporous Materials*, 166, 185-194.
- Rathi, B.S. and Kumar, P.S., 2021. Application of adsorption process for effective removal of emerging contaminants from water and wastewater. *Environmental Pollution*, 280, 116995.
- Ray, P. Z. and Shipley, H. J., 2015. Inorganic nano-adsorbents for the removal of heavy metals and arsenic: a review. *RSC Advances*, 5(38), 29885-29907.
- Roy, D., 2007. Natural-synthetic hybrid functional materials from cellulose via the RAFT process. *Soft Matter*, 4, 145-155.
- Sabir, S., 2015. Approach of cost-effective adsorbents for oil removal from oily water. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 45(17), 1916-1945.
- Salih, A. E., Elsherif, M., Alam, F., Alqattan, B., Yetisen, A. K. and Butt, H., 2022. Syntheses of Gold and Silver Nanocomposite Contact Lenses via Chemical Volumetric Modulation of Hydrogels. *ACS Biomaterials Science and*

engineering, 8(5), 2111-2120.

- Savina, I. N., Gun'Ko, V. M., Turov, V. V., Dainiak, M., Phillips, G. J., Galaev, I. Y. and Mikhalovsky, S. V., 2011. Porous structure and water state in cross-linked polymer and protein cryo-hydrogels. *Soft Matter*, 7(9), 4276-4283.
- Saylan, Y., Akgönüllü, S., Yavuz, H., Ünal, S. and Denizli, A., 2019. Molecularly imprinted polymer based sensors for medical applications. *Sensors*, 19(6), 1279.
- Saylan, Y. and Denizli, A., 2019. Supramacroporous composite cryogels in biomedical applications. *Gels*, 5(2), 20.
- Saylan, Y., Yilmaz, F., Özgür, E., Derazshamshir, A., Yavuz, H. and Denizli, A., 2017. Molecular imprinting of macromolecules for sensor applications. *Sensors*, 17(4), 898.
- Scott, W.J., Chapoteau, E., Kumar, A., Herman, H.B., Rechnitz, G.A., Greenberg, J.A., Meyerhoff, M.E., Pretsch, E., Welti, D.H., Simon, W., Behringer, C., Lehmann, B., Haug, J., Seiler, K., Morf, W.E., Hartman, K., 1996. Enhanced serum carbon dioxide measurements with a silicone rubber-based carbonate ion-selective electrode and a high-pH dilution buffer. *Analytical chemistry*, 68(1), 221-225.
- Sellergren, B. and Andersson, L., 1990. Molecular recognition in macroporous polymers prepared by a substrate analog imprinting strategy. *The Journal of Organic Chemistry*, 55(10), 3381-3383.
- Shah, D. V., 2022. Role of Absorption and Adsorption in the Removal of Waste. In *Emerging Trends in Environmental Biotechnology* (pp. 33-47). CRC Press.
- Shamsipur, M., Moradi, N. and Pashabadi, A., 2018. Coupled electrochemical-chemical procedure used in construction of molecularly imprinted polymer-based electrode: a highly sensitive impedimetric melamine sensor. *Journal of Solid State Electrochemistry*, 22(1), 169-180.
- Shen, F. and Ren, X., 2014. Covalent molecular imprinting made easy: a case study of mannose imprinted polymer. *RSC Advances*, 4(25), 13123-13125.
- Singh, B., Khurana, R. K., Garg, B., Saini, S. and Kaur, R., 2017. Stimuli-responsive systems with diverse drug delivery and biomedical applications: recent updates and mechanistic pathways. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 34, 209-255.
- Singh, G., Kumar, M. and Vaish, R., 2021. Promising multicatalytic and adsorption capabilities in V₂O₅/BiVO₄ composite pellets for water-cleaning application. *Surfaces and Interfaces*, 23, 100924.
- Sobiech, M., Luliński, P., Halik, P. and Maciejewska, D., 2017. The selective response of a templated polymer for the cationic drug pentamidine: implications from molecular simulations and experimental data. *RSC Advances*, 7(74), 46881-46893.

- Srivastava, A., Jain, E. and Kumar, A., 2007. The physical characterization of supermacroporous poly (N-isopropylacrylamide) cryogel: mechanical strength and swelling/de-swelling kinetics. *Materials Science and Engineering: A*, 464(1-2), 93-100.
- Suresh Kumar, P., Korving, L., Keesman, K. J., van Loosdrecht, M. C. and Witkamp, G. J., 2019. Effect of pore size distribution and particle size of porous metal oxides on phosphate adsorption capacity and kinetics. *Chemical Engineering Journal*, 358, 160-169.
- Şarkaya, K., Bakhshpour, M. and Denizli, A., 2019. Ag⁺ ions imprinted cryogels for selective removal of silver ions from aqueous solutions. *Separation Science and Technology*, 54(18), 2993-3004.
- Şarkaya, K., Yildirim, M. and Alli, A., 2021. One-step preparation of poly (NIPAM-pyrrole) electroconductive composite hydrogel and its dielectric properties. *Journal of Applied Polymer Science*, 138(22), 50527.
- Tam, R. Y., Fisher, S. A., Baker, A. E. and Shoichet, M. S., 2016. Transparent porous polysaccharide cryogels provide biochemically defined, biomimetic matrices for tunable 3D cell culture. *Chemistry of Materials*, 28(11), 3762-3770.
- Tambosi, J. L., Yamanaka, L. Y., José, H. J., Moreira, R. D. F. P. M. and Schröder, H. F., 2010. Recent research data on the removal of pharmaceuticals from sewage treatment plants (STP). *Química Nova*, 33, 411-420.
- Tripathi, A., Kathuria, N. and Kumar, A., 2009. Elastic and macroporous agarose–gelatin cryogels with isotropic and anisotropic porosity for tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 90(3), 680-694.
- Villa, C. C., Sánchez, L. T., Valencia, G. A., Ahmed, S. and Gutiérrez, T. J., 2021. Molecularly imprinted polymers for food applications: A review. *Trends in Food Science ve Technology*, 111, 642-669.
- Vlatakis, G., Andersson, L. I., Müller, R. and Mosbach, K., 1993. Drug assay using antibody mimics made by molecular imprinting. *Nature*, 361(6413), 645-647.
- Volkmer, T., Magalhães, J., Sousa, V., Santos, L. A., Burguera, E. F., Blanco, F. J., Román, J. S. and Rodríguez-Lorenzo, L. M., 2014. 2-(dimethylamino) ethyl methacrylate/(2-hydroxyethyl) methacrylate/ α -tricalcium phosphate cryogels for bone repair, preparation and evaluation of the biological response of human trabecular bone-derived cells and mesenchymal stem cells. *Polymers*, 6(10), 2510-2525.
- Wang, D. C., Li, Y. H., Li, D., Xia, Y. Z. and Zhang, J. P., 2010. A review on adsorption refrigeration technology and adsorption deterioration in physical adsorption systems. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 14(1), 344-353.
- Wang, D., Pajerowska-Mukhtar, K., Culler, A. H. and Dong, X., 2007. Salicylic acid inhibits pathogen growth in plants through repression of the auxin signaling

- pathway. *Current Biology*, 17(20), 1784-1790.
- Wang, L., Zhang, J., Zhao, R., Li, Y., Li, C. and Zhang, C., 2010. Adsorption of Pb (II) on activated carbon prepared from *Polygonum orientale* Linn.: kinetics, isotherms, pH, and ionic strength studies. *Bioresource technology*, 101(15), 5808-5814.
- Wang, W., Zhang, H., Zhang, Z., Luo, M., Wang, Y., Liu, Q., Yuanli C., Mufang L. and Wang, D., 2017. Amine-functionalized PVA-co-PE nanofibrous membrane as affinity membrane with high adsorption capacity for bilirubin. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 150, 271-278.
- Wang, X., Chen, G., Zhang, P. and Jia, Q., 2021. Advances in epitope molecularly imprinted polymers for protein detection: a review. *Analytical Methods*, 13(14), 1660-1671.
- Whitcombe, M. J., Rodriguez, M. E., Villar, P. and Vulfson, E. N., 1995. A new method for the introduction of recognition site functionality into polymers prepared by molecular imprinting: synthesis and characterization of polymeric receptors for cholesterol. *Journal of the American Chemical Society*, 117(27), 7105-7111.
- Wu, H., Kim, S. Y., Ito, T., Miwa, M. and Matsuyama, S., 2022. One-pot synthesis of silica-gel-based adsorbent with Schiff base group for the recovery of palladium ions from simulated high-level liquid waste. *Nuclear Engineering and Technology*.
- Wulff, G., 1995. Molecular imprinting in cross-linked materials with the aid of molecular templates—a way towards artificial antibodies. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 34(17), 1812-1832.
- Wulff, G., 2013. Fourty years of molecular imprinting in synthetic polymers: origin, features and perspectives. *Microchimica Acta*, 180(15), 1359-1370.
- Wulff, G., Grobe-Einsler, R., Vesper, W. and Sarhan, A., 1977a. Enzyme-analogue built polymers, 5. On the specificity distribution of chiral cavities prepared in synthetic polymers. *Die Makromolekulare Chemie: Macromolecular Chemistry and Physics*, 178(10), 2817-2825.
- Wulff, G. and Knorr, K., 2001. Stoichiometric noncovalent interaction in molecular imprinting. *Bioseparation*, 10(6), 257-276.
- Wulff, G. and Sarhan, A., 1972. Über die Anwendung von enzymanalog gebauten Polymeren zur Racemattrennung. *Angewandte Chemie*, 84(8), 364-364.
- Wulff, G., Sarhan, A. and Zabrocki, K., 1973. Enzyme-analogue built polymers and their use for the resolution of racemates. *Tetrahedron Letters*, 14(44), 4329-4332.
- Wulff, G., Vesper, W., Grobe-Einsler, R. and Sarhan, A., 1977b. Enzyme-analogue built polymers, 4. On the synthesis of polymers containing chiral cavities and their use for the resolution of racemates. *Die Makromolekulare Chemie: Macromolecular Chemistry and Physics*, 178(10), 2799-2816.

- Wulff, G., Zabrocki, K. and Hohn, J., 1978. Optically active polyvinyl compounds with chirality in the main chain. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 17(7), 535-537.
- Xia, M., Chen, Z., Li, Y., Li, C., Ahmad, N. M., Cheema, W. A. and Zhu, S., 2019. Removal of Hg (II) in aqueous solutions through physical and chemical adsorption principles. *RSC Advances*, 9(36), 20941-20953.
- Xu, S., Wan, H., Zhao, X., Zhang, Y., Yang, J., Jin, W. and He, Y., 2022. Optimization of extraction and purification processes of six flavonoid components from Radix Astragali using BP neural network combined with particle swarm optimization and genetic algorithm. *Industrial Crops and Products*, 178, 114556.
- Yan, H. and Row, K. H., 2006. Characteristic and synthetic approach of molecularly imprinted polymer. *International journal of Molecular Sciences*, 7(5), 155-178.
- You, J. O. and Auguste, D. T., 2010. The effect of swelling and cationic character on gene transfection by pH-sensitive nanocarriers. *Biomaterials*, 31(26), 6859-6866.
- Yousef, R., Qiblawey, H. and El-Naas, M. H., 2020. Adsorption as a process for produced water treatment: a review. *Processes*, 8(12), 1657.
- Yu, C. and Mosbach, K., 1997. Molecular imprinting utilizing an amide functional group for hydrogen bonding leading to highly efficient polymers. *The Journal of Organic Chemistry*, 62(12), 4057-4064.
- Zhang, H., 2020. Molecularly imprinted nanoparticles for biomedical applications. *Advanced Materials*, 32(3), 1806328.
- Zhang, H., Ye, L. and Mosbach, K., 2006. Non-covalent molecular imprinting with emphasis on its application in separation and drug development. *Journal of Molecular Recognition: An Interdisciplinary Journal*, 19(4), 248-259.
- Zhang, H., Zhang, F. and Wu, J., 2013. Physically crosslinked hydrogels from polysaccharides prepared by freeze-thaw technique. *Reactive and Functional Polymers*, 73(7), 923-928.
- Zhao, J., Zhu, Y. J., Wu, J., Zheng, J. Q., Zhao, X. Y., Lu, B. Q. and Chen, F., 2014. Chitosan-coated mesoporous microspheres of calcium silicate hydrate: environmentally friendly synthesis and application as a highly efficient adsorbent for heavy metal ions. *Journal of Colloid and Interface Science*, 418, 208-215.
- Zhao, X., Guo, B., Wu, H., Liang, Y. and Ma, P. X., 2018. Injectable antibacterial conductive nanocomposite cryogels with rapid shape recovery for noncompressible hemorrhage and wound healing. *Nature Communications*, 9(1), 1-17.

ÖZGEÇMİŞ**UZMANLIK ALANI****YABANCI DİLLER**

İngilizce

BELİRTMEK İSTEĞİNİZ DİĞER ÖZELLİKLER**YAYINLAR**