



**ÜRİK ASİT ADSORPSİYONU İÇİN
MOLEKÜLER BASKILANMIŞ
NANOPARTİKÜL GÖMÜLÜ
p(AAm-MMA) KRİYOJELİNİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

MERVE GÜMRÜKÇÜ



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ÜRİK ASİT ADSORPSİYONU İÇİN MOLEKÜLER BASKILANMIŞ
NANOPARTİKÜL GÖMÜLÜ p(AAm-MMA) KRİYOJELİNİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

Merve GÜMRÜKÇÜ

Doç. Dr. Bilgen OSMAN
(Danışman)

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

BURSA – 2018
Her Hakkı Saklıdır

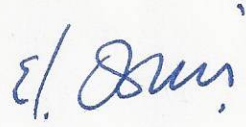
TEZ ONAYI

Merve GÜMRÜKÇÜ tarafından hazırlanan "Ürik Asit Baskılanmış Nanopartikül Gömülü p(AAm-MMA) Kriyojelinin Sentezi ve Karakterizasyonu" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

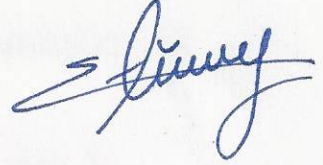
Danışman : Doç. Dr. Bilgen OSMAN

İmza

Başkan : Doç. Dr. Bilgen OSMAN
Uludağ Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi,
Kimya Anabilim Dalı



Üye: Doç. Dr. Elif TÜMAY ÖZER
Uludağ Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi,
Kimya Anabilim Dalı



Üye: Doç. Dr. Nilay BERELİ
Hacettepe Ü. Fen Fakültesi,
Kimya Anabilim Dalı



Yukarıdaki sonucu onaylarım



Prof. Dr. Ali BAYRAM

Enstitü Müdürü

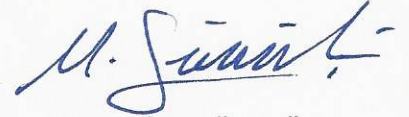
2.../.../2018

U.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

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

beyan ederim.

21.06.2018



Merve GÜMRÜKÇÜ

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

ÜRİK ASİT ADSORPSİYONU İÇİN MOLEKÜLER BASKILANMIŞ NANOPARTİKÜL GÖMÜLÜ p(AAm-MMA) KRİYOJELİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Merve GÜMRÜKÇÜ

Uludağ Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Bilgen OSMAN

Bu çalışmada, üremik bir toksin olan ürik asidin seçici uzaklaştırılması için ürik asit baskılanmış poli (hidroksietil metakrilat -N- metakriloil-amido-L-sistein metil ester)-Fe³⁺ [poli(HEMA-MAC)-Fe³⁺] (MIP) nanopartikül gömülü poli(akrilamid-metil metakrilat) [p(AAm-MMA)] kriyojel sentezlendi. Hazırlanan ürik asit baskılanmış nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojel FTIR, SEM, BET analizi ve şişme testi ile karakterize edilerek sulu çözeltiden ürik asit adsorpsiyonu için kullanıldı. MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin yüzey alanı 42,41 m²/g ve şişme derecesi 7,56 g H₂O/g olarak belirlendi. MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin ürik asit adsorpsiyon kapasitesine pH, başlangıç ürik asit derişimi, sıcaklık ve temas süresinin etkisi incelendi. Ürik asit baskılanmış nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin maksimum ürik asit adsorpsiyon kapasitesi 687,6 mg/g olarak belirlendi (pH 6.0, 25 °C). MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojele ürik asit adsorpsiyonunun Langmuir ve Freundlich izoterm modellerine ve yalancı ikinci derece kinetik modele uygun olduğu belirlendi. Ürik asit adsorpsiyonu için belirlenen termodinamik parametreler (ΔG° , ΔH° , ΔS°) ürik asit adsorpsiyon prosesinin endotermik olduğunu ve üç farklı sıcaklıkta (4°C, 25°C, 35°C) kendiliğinden gerçekleştiğini gösterdi. Teofilin ile karşılaştırıldığında MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin ürik asit için yüksek seçiciliğe sahip olduğu belirlendi. Seçililik katsayısı (k) 9,19 olarak hesaplandı. MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojel ürik asit adsorpsiyon kapasitesinde belirgin bir azalış olmaksızın on kez tekrar kullanıldı.

Anahtar Kelimeler: Ürik asit, üremik toksin, moleküler baskılama, ekstrakorporeal tedavi, kriyojel

2018, xii + 118 sayfa.

ABSTRACT

MSc Thesis

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF MOLECULAR IMPRINTED NANOPARTICLE EMBEDDED p(AAm-MMA) CRYOGEL FOR URIC ACID ADSORPTION

Merve GÜMRÜKÇÜ

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

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Bilgen OSMAN

In this study, uric acid imprinted poly (hydroxyethyl methacrylate-N-methacryloyl-amido-L-cysteine methyl ester)-Fe³⁺ [poly (HEMA-MAC)-Fe³⁺] (MIP) nanoparticle embedded poly (acrylamide-methyl methacrylate) [p(AAm-MMA)] cryogel was synthesized for selective adsorption of uric acid which is a uremic toxin. The prepared uric acid imprinted nanoparticle embedded p(AAm-MMA) cryogel was characterized by FTIR, SEM, BET analyses and swelling test and used for uric acid adsorption from aqueous solution. The surface area and swelling degree of the MIP nanoparticle embedded p(AAm-MMA) cryogel were determined as to be 42.41 m²/g and 7.56 g H₂O/g, respectively. The effects of pH, initial uric acid concentration, temperature and contact time on the uric acid adsorption capacity of the MIP nanoparticle embedded p (AAM-MMA) cryogel were investigated. The maximum uric acid adsorption capacity of the uric acid imprinted nanoparticle embedded p(AAm-MMA) cryogel was determined as to be 687.6 mg/g (pH 6.0, 25°C). Uric acid adsorption data fitted Langmuir and Freundlich isotherm models and pseudo second-order kinetic model. The thermodynamic parameters (ΔG° , ΔH° , ΔS°) for uric acid adsorption demonstrated that the adsorption process was endothermic and occurs spontaneously at three different temperatures (4°C, 25°C, 35°C). When compared to theophylline, MIP nanoparticle embedded p(AAm-MMA) cryogel has high selectivity to uric acid. The selectivity coefficient (k) was calculated as to be 9.19. The MIP nanoparticle embedded p(AAm-MMA) cryogel was reused ten times without a significant decrease in uric acid adsorption capacity.

Key words: Uric acid, uremic toxin, molecular imprinting, extracorporeal treatment, cryogel

2018, xii + 118 pages.

TEŞEKKÜR

Mesleğine olan sevgisi, bilime olan saygısı ve disiplinli çalışma prensipleriyle bana her zaman örnek olan, kendisiyle çalışmaktan ve yüksek lisans öğrencisi olmaktan dolayı onur duyduğum saygıdeğer hocam, danışmanım Doç. Dr. Bilgen OSMAN'a

Pozitif enerjisiyle etrafına ışık saçan, bilgi ve deneyimleriyle her zaman yol gösteren, birlikte çalışmaktan keyif aldığım güler yüzlü hocam Doç. Dr. Elif TÜMAY ÖZER'e,

Samimi ve içten sohbetleriyle her zaman pozitif enerji veren ve laboratuvar imkanlarını bizimle paylaşan değerli hocam Prof. Dr. Belgin İZGİ'ye

Laboratuvar ortamında hem birlikte çalıştığım hem de hoş sohbetler edebildiğim canım hocam Arş. Gör. Dr. Aslı GÖÇENOĞLU SARIKAYA'ya,

Birlikte gülüp birlikte hüznlendiğim, aynı çalışma grubunda olmaktan ve onları tanımış olmaktan her zaman mutlu olduğum, tüm sorunların üstesinden birlikte geldiğim can dostlarım Tuğçe YAZICI, Tuğba YAPICI, Recep KARALI, Buse PARLAK, Büşra KARKAR ve ayrıca mesleğini aşkla yapan, bu mesleğe gönlünü vermiş tüm yüksek lisans arkadaşlarıma,

Her sıkıldığımda, dara düştüğümde elimden tutan, zor zamanlarımda yanımda olan, sözleriyle tekrardan ayağa kalma gücünü kendimde bulmamı sağlayan ebedi dostlarım Fatma Betül ERBİLEN ve Hayrunnisa GÜLEN'e,

Hayatım boyunca her türlü maddi manevi desteğini benden esirgemeyen, bana her zaman inanan, güvenen ve her daim sevgileriyle bana güç veren, varlıklarına şükrettiğim kıymetlilerim babam Ömer GÜMRÜKÇÜ, annem Fatma GÜMRÜKÇÜ, canparçam kardeşim Sefa GÜMRÜKÇÜ'ye,

Dualarıyla her zaman manevi gücünü yanımda hissettiğim teyzelerim Aysun BOZYEL, Asuman GÜNDOĞDU ÇAĞLAR ve Ayşe YILMAZ'a

Bu çalışmayı OUAP(F)-2016/4 nolu proje ile destekleyen Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonuna teşekkür ederim.

Merve GÜMRÜKÇÜ

21/06/2018

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ÖZETLERİ.....	8
2.1. Ürik Asit (UA).....	8
2.2. Ekstrakorporeal Tedavi.....	18
2.3. Moleküler Baskılama.....	29
2.4. Nanopartiküller.....	43
2.5. Kriyojeller.....	45
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	53
3.1. Materyal.....	53
3.2. Yöntem.....	54
3.2.1. N-Metakriloil-amido-L-sistein metil ester (MAC) monomerinin sentezi.....	54
3.2.2. MAC monomerinin Fourier transform infrared spektrofotometre (FTIR) analizi ile karakterizasyonu.....	54
3.2.3. MAC-Fe ³⁺ -UA önkomplesinin hazırlanması.....	54
3.2.4. UA baskılanmış poli(HEMA-MAC)-Fe ³⁺ nanopartiküllerin sentezi.....	55
3.2.5. UA baskılanmış poli(HEMA-MAC)-Fe ³⁺ nanopartiküllerin Fourier transform infrared spektrofotometre (FTIR) analizi karakterizasyonu.....	55
3.2.6. UA baskılanmış nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin sentezi.....	56
3.2.7. UA baskılanmış nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin karakterizasyonu.....	56
3.2.8. UA baskılanmış nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojel ile adsorpsiyon çalışmaları.....	57
3.2.9. UA baskılanmış nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin seçiciliği.....	58
3.2.10. UA baskılanmış nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin tekrar kullanımı.....	59
4. BULGULAR ve TARTIŞMA.....	60
4.1. N-Metakriloil-amido-L-sistein metil ester monomerinin FTIR analizi karakterizasyonu.....	60
4.2. UA baskılanmış poli(HEMA-MAC)-Fe ³⁺ nanopartiküllerin FTIR analizi ile karakterizasyonu.....	62
4.3. UA baskılanmış nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin sentezi ve karakterizasyonu.....	64
4.3.1. FTIR analizi.....	64
4.3.2. Taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizi.....	66
4.3.3. Brunauer, Emmet ve Teller (BET) analizi.....	69
4.3.4. Şişme testi.....	73

4.4. UA adsorpsiyon çalışmaları	74
4.4.1. pH etkisi	74
4.4.2. Başlangıç UA derişiminin etkisi	75
4.4.3. Temas süresinin etkisi	87
4.5. Termodinamik çalışmaları	94
4.6. Seçicilik çalışmaları	95
4.7. Tekrar kullanım çalışmaları	98
5. SONUÇ	100
KAYNAKLAR	102
ÖZGEÇMİŞ	118



SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simge	Açıklama
Q	Adsorpsiyon Kapasitesi
E_{fe}	Adsorpsiyon Serbest Enerjisi
E_a	Aktivasyon Enerjisi
k'	Bağıl Seçicilik Katsayısı
K_d	Dağılma Katsayısı
dk	Dakika
rpm	Dakikadaki Devir Sayısı
C	Derişim
K_{D-R}	Dubinin-Radushkevich Sabiti
ΔH°	Entalpi Değişimi
ΔS°	Entropi Değişimi
K_f	Freundlich Sabiti
R	Gaz Sabiti
D	Gözenek Çapı
V	Gözenek Hacmi
n	Heterojenite Sabiti
K	Kelvin
R^2	Korelasyon Katsayısı
m	Kütle
K_L	Langmuir Sabiti
k_{dif}	Partikül İçi Difüzyon Hız Sabiti
ϵ	Polanyi Potansiyeli
s	Saniye
$^\circ C$	Santigrat Derece
k	Seçicilik Katsayısı
ΔG°	Serbest Enerji Değişimi
T	Sıcaklık
k_1	Yalancı Birinci Derece Hız Sabiti
k_2	Yalancı İkinci Derece Hız Sabiti
%	Yüzde
t	Zaman

Kısaltmalar	Açıklama
E2	17 β -Estradiol
HEMA	2-Hidroksietil Metakrilat
cAMP	3,5-Siklik Monofosfat
APTES	3-Aminopropil Trietoksisilan
ACID	4,4'-Azo(4-Siyanovalerik Asid)
NP	4-Nonilfenol
OH	Hidroksil
ADA	Adenozin Deaminaz

AMP	Adenozin Monofosfat
ATP	Adenozin Trifosfat
MARS	Adsorbanlar Devridaim Sistemi
AAm	Akrilamid
AA	Akrilik Asit
APTT	Aktive Edilmiş Kısmi Protrombin Zamanı
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Bakanlığı
AO	Amidoksamin
APS	Amonyum Persülfat
AA	Askorbik Asit
ADV N	Azobisdimetilvaleronitril
AIBN	Azobisizobutironitril
BJH	Barrett-JOyner ve Halden
NIP	Baskılanmamış Polimer
BPO	Benzoilperoksit
CPFA	Birleştirilmiş Plazma Filtrasyon ve Adsorpsiyon
CVD	Kimyasal Buhar Biriktirme
BIPB	Bis-(1-(Ter-Bütülperoksi)-1-Metiletil)-Benzen
BET	Brunauer, Emmet ve Teller
HMDE	Civa-Damla Elektrodu
MWCNT	Çok Duvarlı Karbon Nanotüp
DNAaz	Deoksiribonükleaz
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DCP	Dikümil Peroksit
DVB	Divinil Benzen
eNOS	Endotelial Nitroz Oksit Sentaz
DR	Dubinın-Radushkevich
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
EDC	Endokrin Bozucu Bileşikler
EGDMA	Etilen Glikol Dimetakrilat
EGMA	Etilen Glikol Metakrilat
PRPP	Fosforibozil Pirofosfat
PRPS	Fosforibozilpirofosfat Sentezaz
FTIR	Fourier Transform İnfrared Spektrometri
G6P	Glikoz-6-Fosfat
G6Paz	Glikoz-6-Fosfataz
GMA	Glisidil Metakrilat
GPTMS	Glisidoksipropil Trimetoksisilan
GMP	Guanozin Monofosfat
HCl	Hidroklorik Asit
HGPRT	Hipoksantin-Guanin Fosforiboziltransferaz
IgG	İmmünoglobulin G
ITO	İndiyum-Kalay Oksit
HSA	İnsan Serum Albümini
IL-6 / 8	İnterlökin 6 / 8
CMK-3	Karbon Esaslı Mezogözenekli Sorbent
CPE	Karbon Pasta Elektrod
Con A	Konkanavalin A

XMP	Ksantin Monofosfat
XO	Ksantin Oksidaz
MGCE	Manyetik Camsı Karbon Elektrod
MAA	Metakrilik Asit
MPTS	Metakriloiloksipropil Trimetoksisilan
MS	Multiple Skleroz
MMA	Metil Metakrilat
MMT	Montmorillonit
MOR	Mordenit
MISPE	Moleküler Baskılanmış Katı Faz Ekstraksiyonu
MINPs	Moleküler Baskılanmış Nanopartiküller
MIP	Moleküler Baskılanmış Polimer
MSU	Monosodyum Ürat
TEMED	N,N,N',N'-Tetrametiletilediamin
MBAA	N,N'-Metilen Bisakrilamid
NOBE	N,O-Bismetakriloil Etanolamin
NPs	Nanopartiküller
MAGA	N-Metakriloil-Amido-L-Glutamik Asit
MAC	N-Metakriloil-Amido-L-Sistein Metil Ester
MAT	N-Metakriloil-Amido-L-Tirosin Metil Ester
PHEMAC	Poli (Hidroksietil Metakrilat-N-Metakriloil-Amido-L-Sistein Metil Ester)
PLA	Poli (Laktid Asit)
PEI	Poli(etilenimin)
poli(PD-BCD)	Poli(N,N-Bis(4-Aminofenil)-N',N'-Difenil-1,4-Fenilendiamin) -(3,3',4,4'-Benzofenontetra Karboksilik dianhidrit)
PNPs	Polimerik Nanopartiküller
PVA	Polivinil Alkol
KPS	Potasyum Persülfat
PT	Protrombin Zamanı
PNP	Pürin Nükleozid Fosforilaz
RNAaz	Ribonükleaz
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
RA	Romatoid Artrit
BSA	Sığır Serum Albümin
SLE	Sistemik Lupus Eritematosus
SDS	Sodyum Dodesil Sülfat
SP	Sporopollen
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
LOD	Tayin Limiti
TDP	Taze Donmuş Plazma
Teo	Teofilin
TAIC	Triallil İzosiyanat
TFMAA	Triflorometil Akrilik Asit
TRIM	Trimetilpropan Trimetakrilat
UV-GB	Ultraviyole-Görünür Bölge Spektroskopisi
IUPAC	Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği

IMP	İnozin Monofosfat
UA	Ürik Asit
VP	Vinilpiridin
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
SIMP	Yüzey Baskılanmış Polimer
SPR	Yüzey Plazmon Rezonans
β 2m	β -2-Mikroglobülin



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. UA'nın enol-keto tautomerisi	8
Şekil 2.2. UA'nın düşük, nötral ve yüksek pH ortamındaki formları.....	9
Şekil 2.3. Pürin nükleotidlerinin ve deoksिनुकлеотидlerin katabolizması.....	10
Şekil 2.4. Monosodyum urat kristallerinin mikroskop görüntüsü.....	12
Şekil 2.5. Ekstrakorporeal sistem.....	18
Şekil 2.6. Hemodiyaliz işleminin temel prensibi.....	21
Şekil 2.7. Hemoperfüzyon işleminin temel prensibi.....	23
Şekil 2.8. Plazma değişiminin temel prensibi.....	24
Şekil 2.9. Moleküler baskılama tekniğinin temel prensibi.....	30
Şekil 2.10. MIP'lerin sentezinde yaygın kullanılan fonksiyonel monomerler.....	34
Şekil 2.11. MIP'lerin sentezinde yaygın olarak kullanılan çapraz bağlayıcıların kimyasal yapıları.....	35
Şekil 2.12. Moleküler baskılamada yaygın olarak kullanılan başlatıcılar.....	36
Şekil 2.13. 1977 ve 2018 yılları için MIP'lerle ilgili yapılan yayın sayısı.....	37
Şekil 2.14. Kriyojel oluşumu şematik gösterimi	46
Şekil 2.15. PHEMA-PEI-DNA kriyojel kolon sisteminden tam kanın geçişi.....	47
Şekil 4.1. MAC monomerinin sentez reaksiyonu.....	60
Şekil 4.2. N-metakriloil-amidosistein metil ester (MAC) monomerine ait FTIR spektrumu	61
Şekil 4.3. UA baskılanmış poli(HEMA-MAC)-Fe ³⁺ nanopartiküllerine ait FTIR spektrumu.....	63
Şekil 4.4. p(AAm-MMA) kriyojel sentezinin şematik gösterimi.....	64
Şekil 4.5. MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojeline ait FTIR spektrumu.....	65
Şekil 4.6. SEM fotoğrafları: (a) p(AAm-MMA), (b) MIP poli(HEMA-MAC)-Fe ³⁺ nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) ve (c) NIP poli(HEMA-MAC)-Fe ³⁺ nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojel	67
Şekil 4.7. Farklı büyütme oranlarında hazırlanan SEM fotoğrafları: (a) ve (b) p(AAm-MMA); (c) ve (d), MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojel; (g) UA baskılanmış poli(HEMA-MAC)-Fe ³⁺ nanopartiküller ve (h) UA baskılanmamış poli(HEMA-MAC)-Fe ³⁺ nanopartiküller	68
Şekil 4.8. p(AAm-MMA) kriyojele ait (a) N ₂ adsorpsiyon/desorpsiyon izotermi (b) gözenek boyutu dağılımı.....	71
Şekil 4.9. MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojele ait (a) N ₂ adsorpsiyon/desorpsiyon izotermi ve (b) gözenek boyutu dağılımı.....	72
Şekil 4.10. MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyon kapasitesine pH etkisi.....	75
Şekil 4.11. MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyon kapasitesine derişimin etkisi	76
Şekil 4.12. UA baskılanmış (MIP), baskılanmamış (NIP) nanopartikül gömülü ve p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyon kapasitesine derişimin etkisi.....	77
Şekil 4.13. Kanın saflaştırılması için hazırlanan kompozit membran (a) SEM fotoğrafı (b) Şematik görünümü.....	78

Şekil 4.14. MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojele UA adsorpsiyonuna ilişkin (a) Langmuir (b) Freundlich (c) Dubinin-Radushkevich izotermi	85
Şekil 4.15. MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyon kapasitesine temas süresinin etkisi.....	88
Şekil 4.16. MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyonuna ilişkin kinetikler: (a) yalancı birinci derece (b) yalancı ikinci derece ve (c) partikül içi difüzyon	91
Şekil 4.17. Yarışmacı molekül Teo (a) ve kalıp molekül UA (b) moleküllerinin kimyasal yapıları.....	96
Şekil 4.18. UA baskılanmış (MIP) ve baskılanmamış (NIP) nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojellerin UA adsorpsiyonunda seçicilik çalışması.....	96
Şekil 4.19. MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin tekrar kullanımı.....	99



ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 1.1. Üremik toksinler	2
Çizelge 2.1. Moleküler baskılamada yaygın kullanılan kalıp moleküller.....	32
Çizelge 4.1. Kriyojellere ait yüzey alanı ve gözenek hacmi.....	70
Çizelge 4.2. Literatürdeki UA baskılanmış polimerlerin UA adsorpsiyon kapasiteleri.....	82
Çizelge 4.3. MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojele UA adsorpsiyonuna ilişkin Langmuir izoterm parametreleri.....	86
Çizelge 4.4. MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojele UA adsorpsiyonuna ilişkin Freundlich izoterm parametreleri.....	86
Çizelge 4.5. MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojele UA adsorpsiyonuna ilişkin Dubinin-Radushkevich izoterm parametreleri.....	87
Çizelge 4.6. MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyonuna ait yalancı(pseudo) birinci derece kinetik model parametreleri.....	92
Çizelge 4.7. MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyonuna ait yalancı(pseudo) ikinci derece kinetik model parametreleri.....	92
Çizelge 4.8. MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyonuna ait partikül içi difüzyon kinetik model parametreleri.....	93
Çizelge 4.9. MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyonuna ait termodinamik paramereleler	95
Çizelge 4.10. UA baskılanmış ve baskılanmamış nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin seçicilik parametreleri.....	97

1. GİRİŞ

Üremik sendrom sağlıklı insanlarda böbrekler tarafından atılan çok sayıda bileşiğin sürekli artan bir şekilde vücutta alıkonmasıdır (Vanholder ve ark. 1994, Vanholder ve De Smet 1999, Vanholder ve ark. 2001). Bu yolla alıkonan bileşikler üremik toksinler olarak adlandırılmakta ve vücutta gerçekleşen biyolojik fonksiyonları olumsuz yönde etkilemektedir. Üremik toksinler fizikokimyasal özellikleri ve diyaliz ile uzaklaştırılma özelliklerine göre suda çözünebilen küçük moleküller, orta büyüklükteki moleküller ve proteine bağlı bileşikler olmak üzere üç ana gruba ayrılmaktadır. Suda çözünebilen küçük moleküller, molekül ağırlıkları 500 Da'dan küçük olan moleküllerdir. Bu grupta yer alan başlıca moleküller, diyaliz ile kolayca uzaklaştırılabilen üre, kreatin ve guanidinlerdir. Suda çözünebilir moleküller olarak sınıflandırılabilmeleri için toksik etkilerinin olması şart değildir. Orta büyüklükteki moleküller, molekül ağırlıkları 500 Da'dan fazla olan moleküllerdir. β -2-mikroglobulin (β 2m) ve leptin bu grupta yer almaktadır. Bu moleküller sadece geçişlerine izin verecek gözenek büyüklüğüne sahip diyaliz membranları ile uzaklaştırılabilmektedir. Bu bileşiklerin çoğu peptid yapısında olup çok sayıda organ ve sistemi etkilemektedir. Proteine bağlı bileşikler ise genelde düşük molekül ağırlığına sahiptir. Bu grupta yer alan moleküller fenoller ve indollerdir. Toksik etkileri çok yüksektir ve diyaliz ile uzaklaştırılmaları zordur.

Çoğu üremik toksin çeşitli organ ve dokular üzerinde, özellikle kardiyovasküler sistemde, olumsuz etkilere sahiptir. Patofizyolojik etki mekanizmaları karmaşıktır ve tam olarak bilinmemektedir. Ancak sözü edilen mekanizmalar reaktif oksidatif stres, inflamasyon, protein glikasyonu, hücrel transdiferansiyon (bir dokuya ait kök hücrenin uygun şartlar altında farklı bir dokuya ait hücreleri oluşturması) olaylarını içermektedir. Çizelge 1.1'de üremik toksinlere bazı örnekler verilmiştir.

Çizelge 1.1. Üremik toksinler (Neiryneck ve ark. 2013, Lisowska-Myjak 2014)

Moleküller	Molekül ağırlığı	Örnek
Suda çözünebilir küçük moleküller	≤ 500 Da	Asimetrik dimetilarginin, guanidin, UA, okzalat, etilemin, metilguanidin, neopterin, fenilasetik asit
Orta büyüklükteki moleküller	≥ 500 Da	β 2-mikroglobulin, adiponektin, α 1-asit glikoprotein, sistatin C, prolaktin, osteokalsin, vasküler endotelyal büyüme faktörü
Protein bağlayan moleküller	Değişken	p-kresil sülfat, indoksil sülfat, fenol, indol-3-asetik asit, hippürik asit, homosistein, karboksimetillizin, akrolein

Suda çözünebilir küçük moleküller sınıfında yer alan ürik asit (UA) insanda pürin nükleotid metabolizmasının son ürünüdür. UA zayıf bir asit olup hücre dışı sıvılarda sodyum urat yapısında bulunmaktadır. Fizyolojik sınırlar (6,8 mg/dL) üzerindeki UA derişimi gut, Lesch-Nyan sendromu, kardiyovasküler hastalıklar ve böbrek hastalıkları gibi çok sayıda klinik olgu ile ilişkilidir (Yao ve ark. 2003, Chen ve ark. 2005, Wu ve ark. 2008). Bu nedenle UA, üremik bir toksin olarak kabul edilmektedir. UA kristallerinin böbreklerde birikmesi ise böbrek taşı ve böbrek iltihabı riskini arttırmaktadır (Spencer ve ark. 1976, Johnson ve ark. 2003, Umekawa ve ark. 2003). Böbrek dokusunda da urat anyonunun derişimi artmaktadır. Fizyolojik pH değerinde UA'nın baskın formu olan urat anyonunun güçlü bir antioksidan olduğu bilinmesine karşın, deneysel veriler yüksek derişimlerde bu anyonun varlığının endotelyal yetersizliğe, artmış sistemik sitokin üretimine, renin-anjiotensin-aldosteron sistem aktivasyonuna ve glomuler lezyon oluşumuna neden olduğu kanıtlanmıştır (Johnson ve ark. 2003).

Kandaki UA derişimi pürinlerin diyetle alınımına, urat biyosentezine ve urat atımına bağlıdır. Plazmadaki UA derişimi glomuler filtrasyon, geri emilim, salınım ve salınım

sonrası geri emilim olarak bilinen dört renal taşıma sistemi tarafından ayarlanmaktadır (Mount ve ark. 2006). Bu nedenle UA derişimi diyetle alınan pürinlerin sindirimine, dış kaynaklı pürinlerden UA biyosentezine ve %90 oranında filtre edilmiş UA'nın geri emildiği renal dengeye bağlıdır. Hiperüriseminin ana faktörü olan UA düzeyinin ayarlanması oldukça karmaşıktır. Bu karmaşıklığa diyet, renal urat taşıyıcılarının farklı genetik polimorfizimleri ve insanlardaki UA düzeylerinin diğer memelilerden 10 kat daha fazla olmasına neden olan ve ürikaz enzimini kodlayan gende oluşan mutasyonlardan kaynaklanan ürikaz enzimi inaktivasyonu neden olmaktadır (Alvarez-Lario ve Macarro'n-Vicente 2010, Richette ve Bardin 2010).

UA derişiminin artmasına sebep olan akut ve kronik çok sayıda faktör vardır. Hiperüriseminin akut sebepleri aşırı alkol tüketimi, kanser kemoterapi işleminin bir komplikasyonu olan tümör lizis sendromu, protein ve pürince zengin diyettir. Alternatif olarak kronik hiperürisemi glomüler filtrasyonun hızının azalmasına, UA atımının azalmasına ya da tübüler absorpsiyonun artmasına neden olan durumlardan kaynaklanmaktadır (Johnson ve ark. 2003, Choi ve ark. 2005). Hiperüriseminin gut, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, miyokardiyal infarktüs, felç ve böbrek (renal) hastalıkları ile ilişkisi olduğu kanıtlanmıştır (Jossa ve ark. 1994, Freedman ve ark. 1995, Kang ve ark. 2002, Choi ve ark. 2005, Bos ve ark. 2006). UA derişimindeki artışının bu hastalıkların sebebi mi yoksa sonucu mu olduğu ise henüz net olarak tanımlanamamıştır.

Böbrekler UA homeostazisinde önemli bir görev üstlendiğinden hiperürisemi ve gut oluşumunda da önemli bir rol oynamaktadır. Hiperürisemi ve gut aynı zamanda çok ciddi renal komplikasyonlar ile ilişkili olup renal yetersizlik daha sonrasında da böbrekleri hasara uğratabilecek yüksek hiperürisemi riskini doğurmaktadır. Bu döngü hastaya tedavi uygulanması sırasında iki durumun birbirinden ayırt edilmesini zorlaştırmaktadır. Ancak, bilim dünyasında böbrek hastalığı ile yüksek UA derişiminin sebep/sonuç ilişkisi hakkında ortak bir görüş belirlenememesine rağmen, serum UA düzeyinin 6,8 mg/dL' nin altına düşürülmesinin semptomatik ürisemide (gut) bir öncelik olması gerektiği rapor edilmektedir (Khanna ve ark. 2012).

Böbrek yetmezliği ya da metabolik yetersizlik/bozukluk gibi hastalıklarda temel neden kanda bulunan küçük zararlı biyokimyasallardır. Bu gibi hastalıkların tedavisi için dolaşımdaki zararlı biyokimyasalların uzaklaştırılması gerekmektedir. Bu amaçla

günümüzde hemodiyaliz (HD) ya da zararlı molekülleri metabolize eden terapötik enzimler kullanılmaktadır (Tsuji ve ark. 2011, Hung ve Hakim 2015, Meyers 2015, Tenopoulou 2015). Ancak HD, diyaliz dengesizlik sendromu ve küçük besin/hormon dengesizliği nedeniyle bazı sınırlamalara sahiptir. Terapötik enzimler damar yoluyla verilebilir fakat uzun süre belirli aralıklar ile tekrar tekrar kullanıldıklarında bağışıklık oluşumundan dolayı dolaşım yarı ömürleri kısalmaktadır. Örneğin, gut hastalığının tedavisi için kandaki UA düzeyini azaltacak bir terapi gerekmektedir (Yang ve ark. 2012, Nuki 2014). Özellikle inatçı gut tıbbi açıdan mücadele edilmesi zor bir hastalıktır. Peglotikaz gut tedavisinde kullanılan, FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Bakanlığı) tarafından 2010 yılında onaylanmış damar içi ürikaz enzimidir. Ürik asidi allantoinine metabolize ederek derişimin azaltılmasını sağlar. İki haftada bir uygulanır ve bir dozun maliyeti yaklaşık 5000 dolardır (Anonim 2014). Kullanılan geleneksel ksantin oksidaz inhibitörü olan kimyasal ajanlar (allopürinol, febuxostat, kolşisin) ise etkili ve tolere edilebilir değildir (Burns ve Wortmann 2011, Sundry ve ark. 2011, Hershfield ve ark. 2014, Lipsky ve ark. 2014). Günümüzde damar yoluyla peglotikaz (formüle edilmiş ürikaz) uygulanması başlangıçta inatçı gutun tedavisinde etkilidir. Ancak üç ay boyunca iki haftada bir tekrar kullanımı birçok hastada immun cevap oluşumuna neden olmakta ve kandaki yarılanma ömrünü kısaltarak enzimin terapötik güvenliğinin ve etkinliğinin azalmasına neden olmaktadır (Burns ve Wortmann 2011, Hershfield ve ark. 2014, Lipsky ve ark. 2014). Bu immunojenite problemlerini çözmek için kayda değer bir immun cevaba neden olmayacak bir enzimin formüle edilmesi gerekmektedir. İmmun cevaba neden olmayacak bir enzimin tasarlanıp formüle edilmesi ise başarılması çok zor bir hedef olmaya devam etmektedir.

Ekstrakorporeal tedaviler istenmeyen bileşenlerin kan dolaşımından uzaklaştırılması için uygulanan ve HD, hemofiltrasyon, hemoadsorpsiyon, plazma filtrasyonu, hemoperfüzyon (HP), hücre temelli terapiler ve tüm bunların kombinasyonudur. Ekstrakorporeal tedaviler sayesinde kanın vücut dışına alınarak adsorban ile doldurulmuş bir kolondan ya da membrandan geçirilmesi ile istenmeyen bileşiklerin kandan uzaklaştırılması mümkün hale gelmiştir. HP, adsorpsiyona dayalı ekstrakorporeal bir tedavi yöntemidir. HP kullanımı 1970'lı yıllarda in vitro ve hayvan deneyleri ile etkinliği kanıtlandıktan sonra popüler hale gelmiştir. Doz aşımı olan hastalarda kullanımı ise HD'den bile daha çok tercih edilmiştir. HP ile toksik bileşiğin kandaki derişimi

azaltılarak toksik bileşimin varlığından kaynaklanan semptomlar ortadan kaldırmaktadır. HP ile yapılan ilk klinik çalışmalar toksinlerin uzaklaştırılmasında HD ve peritoneal diyaliz gibi alternatif tedavilerden daha etkili olabileceğini göstermiştir (Rosenbaum ve ark 1971, Vale ve ark. 1977, Ehlers ve ark. 1978). HP; karaciğer yetmezliği, damar iltihabı ve otoimmün hastalıklar gibi hastalıkların tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır (Winchester ve ark. 1978, Dmitriev ve ark. 1981, Dmitriev ve ark. 1982).

Kandan toksik bileşiklerin etkin bir şekilde uzaklaştırılmasını sağlayacak ekstrakorporeal tedaviler için polimerik adsorbanların geliştirilmesi çözülmesi gereken acil bir problemdir. Günümüzde ekstrakorporeal kan filtrasyon metodları katı faz adsorbanların kullanımına dayanmaktadır. Biyolojik sıvılar ile etkileşim sırasında yüksek yüzey alanına sahip ve bağlanma bölgelerince zengin adsorbanlar hücre metabolizması için toksik olan çeşitli molekülleri adsorplama yeteneğine sahiptir. Aktif karbon temelli hemoadsorbanlar gözenekli yapıları, yüksek yüzey alanları, birçok üremik toksini yüksek kapasite ile adsorplamaları, düşük maliyet ve kolay hazırlanabilme gibi sebeplerden dolayı önemli bir yere sahiptir. Aynı zamanda bu adsorbanlar düşük seçicilik (toksik bileşenler yanında insanın normal fonksiyonları için gerekli olan bazı fizyolojik olarak aktif bileşikleride adsorplarlar), homojen olmama, düşük mekanik dayanım ve uygun olmayan fiziksel şekle sahip olma gibi dezavantajlara da sahiptir. Daha da ötesi, aktif karbonun kullanıldığı hemoadsorpsiyon ve plazma sorpsiyonunda hastanın vücut sıcaklığında artış, eritrosit ve trombosit hasarı ve kan damarlarının adsorbanın sızması nedeniyle tıkanması gibi istenmeyen durumlar ortaya çıkabilmektedir (Rosinski ve ark 2004). Bu nedenle kan filtrasyonu için yüksek dayanıma sahip polimer matrikslerin geliştirilmesi en önemli problemlerden biridir. Bu materyaller yüksek seçiciliğe ve hedef üremik toksin için göreceli olarak yüksek adsorpsiyon kapasitesine sahip olmalıdır. Aynı zamanda vücut sıcaklığının artışına neden olmamalı, tekrar kullanılabilir, biyoyumlu olmalı, mekanik olarak dayanıklı olmalı, kolay hazırlanması ve akım hattına kolayca entegre edilebilmelidir (Leshchinskaya ve ark. 2016).

Hasta kanında yüksek derişimde bulunan UA, varlığından kaynaklanan semptomların azaltılması için kan filtrasyon teknikleri ile uzaklaştırılabilir. Biyomedikal mühendislik alanında, yüksek derişimde bulunan toksinlerin yüksek bir performans ile uzaklaştırılması için polimerik adsorbanların hazırlanması oldukça ilgi çeken bir araştırma alanıdır

(Davankov ve ark. 1997, Tomme ve ark. 1998, Kutsuki 2005, Stamatialis ve ark. 2008). Bu çalışmalar aynı zamanda HP gibi kan saflaştırma tekniklerinin geliştirilmesi açısından da büyük önem taşımaktadır. UA gibi küçük katabolik ürünleri uzaklaştırmak için farklı polimerik adsorbanlar kullanılmıştır. Bazı araştırmacılar polimerik reçineleri modifiye ederek UA'nın uzaklaştırılmasında kullanmışlardır (Davankov ve ark. 2000, Wernert ve ark. 2005, Liu ve ark. 2008). Fakat kullanılan reçinelerin adsorpsiyon kapasiteleri düşüktür ve daha da önemlisi kullanılan reçineler herhangi bir seçiciliğe sahip değildir. Bunun yanında biyouyumluluk ve kan uyumluluğu dikkat edilmesi gereken diğer önemli hususlardır.

Moleküler baskılanmış polimerler (MIP'ler) ve immunoadsorbanlar hedef moleküllere karşı yüksek seçiciliğe sahip iki adsorban türüdür. Immünoadsorbanlar polimerik destek materyaline hedef moleküle özgü bir antikorun immobilize edilmesine hazırlanan, yüksek seçiciliğe sahip adsorbanlardır. Ancak immunoadsorbanların maliyeti yüksektir ve biyolojik moleküller olan antikorlar ile hazırlandıklarından dayanıksızdırlar. MIP'ler ise hedef moleküller için seçici bağlanma bölgelerine sahip sentetik materyaller olup yapay antikorlar olarak adlandırılmaktadır. MIP'ler bir kalıp (hedef) molekül ile bir fonksiyonel monomerin kovalent ya da kovalent olmayan etkileşimler ile etkileştirilmesi ve ardından bir çapraz bağlayıcı varlığında polimerleştirilmesi ile sentezlenmektedir. Kalıp molekülün polimerik yapıdan uzaklaştırılması ile kalıp molekülü seçici olarak tanıyabilen bağlanma bölgeleri elde edilmektedir. MIP'ler sert kimyasal koşullara karşı dayanıklı olmaları ve yüksek seçicilikleri nedeniyle özellikle seçicilik gerektiren ayırma proseslerinde tercih edilmektedir (Zhang ve ark. 2006). Moleküler baskılanmış materyaller kandan toksik bileşiklerin uzaklaştırılması için kullanılmaktadır (Baydemir ve ark. 2009, Ergün ve ark. 2012, Hajizadeh ve ark. 2013). Ancak, UA molekülünün MIP'ler ile uzaklaştırılması alanında oldukça az sayıda çalışma mevcuttur (Cristallini ve ark. 2004, Silvestri ve ark. 2006, Gao ve ark. 2010, Leshchinskaya ve ark. 2013, Leshchinskaya ve ark. 2015, Leshchinskaya ve ark. 2016).

Genellikle mikroküre formundaki adsorbanlar ile hazırlanan ayırma kolonlarındaki temel problem yüksek akış direncidir. Son yıllarda, bağlantılı makrogözenekli yapıları nedeniyle daha düşük akış direncine sahip olan kriyojellerin ayırma proseslerinde kullanımı popüler hale gelmiştir. Kriyojeller polimerik başlatıcı ve monomerlerin donmuş

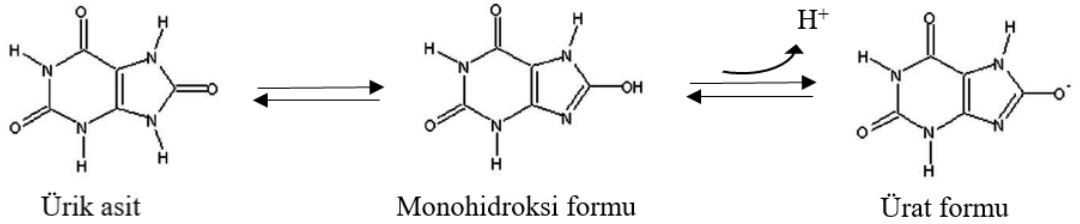
çözeltilerinin polimerleştirilmesi ile hazırlanan jel matrislerdir. Yüksek mekanik dayanım ve kimyasal dirence sahiptirler (Doğan ve ark. 2015). Kriyojeller biyolojik moleküllerin adsorpsiyonunda (Reza ve ark. 2015), ilaç salınımında (Martinez ve ark. 2012) , zararlı bileşiklerin analitik metodlar ile analiz öncesinde zenginleştirilmesinde (Makkliang ve ark. 2017) ve insan ve çevre sağlığı açısından tehlikeli olan bileşiklerin farklı matrislerden seçici olarak uzaklaştırılmasında (Hajizadeh ve ark. 2010) başarıyla kullanılmıştır. Kriyojellerin en önemli dezavantajı yüzey alanlarının yüksek olmamasından kaynaklanan düşük adsorpsiyon kapasiteleridir (Lyddiatt 2002). Kriyojellerde yüzey alanını arttırmak için son dönemde kullanılan yaklaşımlardan biri polimerik mikropartiküller (Göçenoğlu Sarıkaya ve ark. 2016), modifiye altın nanopartiküller (Kangkamano ve ark. 2017) ve MIP partikülleri (Baydemir ve ark. 2009) kriyojel yapısının içine gömmektir. MIP'lerin kullanılması ile hazırlanan kompozit kriyojeller ayırma proseslerinde seçicilik ve düşük akış direnci avantajını aynı anda sunmaktadır (Noir ve ark. 2009, Hajizadeh ve ark. 2013).

Bu tez çalışması kapsamında UA için seçici nanopartikül gömülü bir kriyojel sentezlendi. Bu amaçla, UA molekülü için seçici bağlanma bölgeleri içeren poli(hidroksietil metakrilat-N-metakriloil-amido-L-sistein metil ester [poli(HEMA-MAC)-Fe³⁺] nanopartiküller moleküler baskılama tekniği kullanılarak sentezlendi ve poli(akrilamid-metil metakrilat) [p(AAm-MMA)] kriyojel içerisine gömüldü. Ardından hazırlanan UA baskılanmış poli(HEMA-MAC)-Fe³⁺ (MIP) nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojel Fourier transform infrared spektroskopisi (FTIR), taramalı elektron mikroskopisi (SEM) ve Brunauer, Emmet ve Teller (BET) analizleri ve şişme testi ile karakterize edildi. Hazırlanan MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojel sulu çözeltiden UA adsorpsiyonunda kullanıldı. UA adsorpsiyonuna pH, başlangıç UA derişimi, sıcaklık ve temas süresinin etkisi incelendi. Elde edilen adsorpsiyon verileri sentezlenen ve karakterize edilen MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA ile ekileşimine ilişkin izotermal, kinetik ve termodinamik parametrelerin hesaplanmasında kullanıldı. Aynı zamanda kimyasal yapısı UA molekülüne benzeyen teofilin (Teo) molekülü kullanılarak seçicilik çalışmaları gerçekleştirildi. Hazırlanan kriyojelin UA adsorpsiyonundaki tekrar kullanılabilirliği araştırıldı.

2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ÖZETLERİ

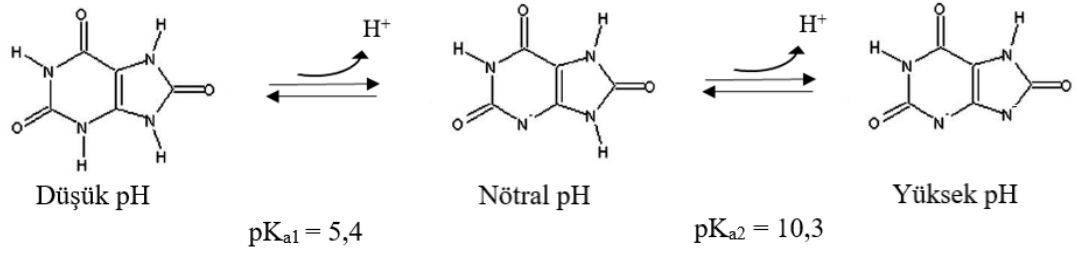
2.1. Ürik Asit (UA)

Ürik asit (UA; 7,9-dihidro-1H-pürin-2,6,8(3H)-trion, $M_A:168$ g/mol) heterohalkalı yapıda organik bir bileşik olup kristal yapıdadır (Maiuolo ve ark. 2016). İmidazol ve pirimidin halkalarından oluşan UA'nın kimyasal yapısından kaynaklanan pek çok tautomerik formu mevcuttur. Gaz fazında ve sulu çözeltide en kararlı formu triketo formudur (Şekil 2.1). Kristalografik çalışmalar UA'nın düzlemsel bir triketo yapısında olduğunu göstermiştir (Ringertz 1966, Altarsha ve ark. 2007). Sulu çözelti çalışmaları UA'nın pK_{a1} değerinin hesaplanabilmesi için monohidroksi tautomer yapısından bir adet H^+ iyonunun ayrılması gerektiğini göstermiştir. UA sulu çözeltide en kararlı formu olan monoanyonik tautomerik yapısında bulunmaktadır (Raczynska ve ark. 2010). Bu yapı ürat olarak adlandırılmaktadır. UA fizyolojik pH'da (pH 7,4) ürat formunda bulunmaktadır (Oliveira ve Burini 2012).



Şekil 2.1. Ürik asit molekülünün keto-enol tautomerisi

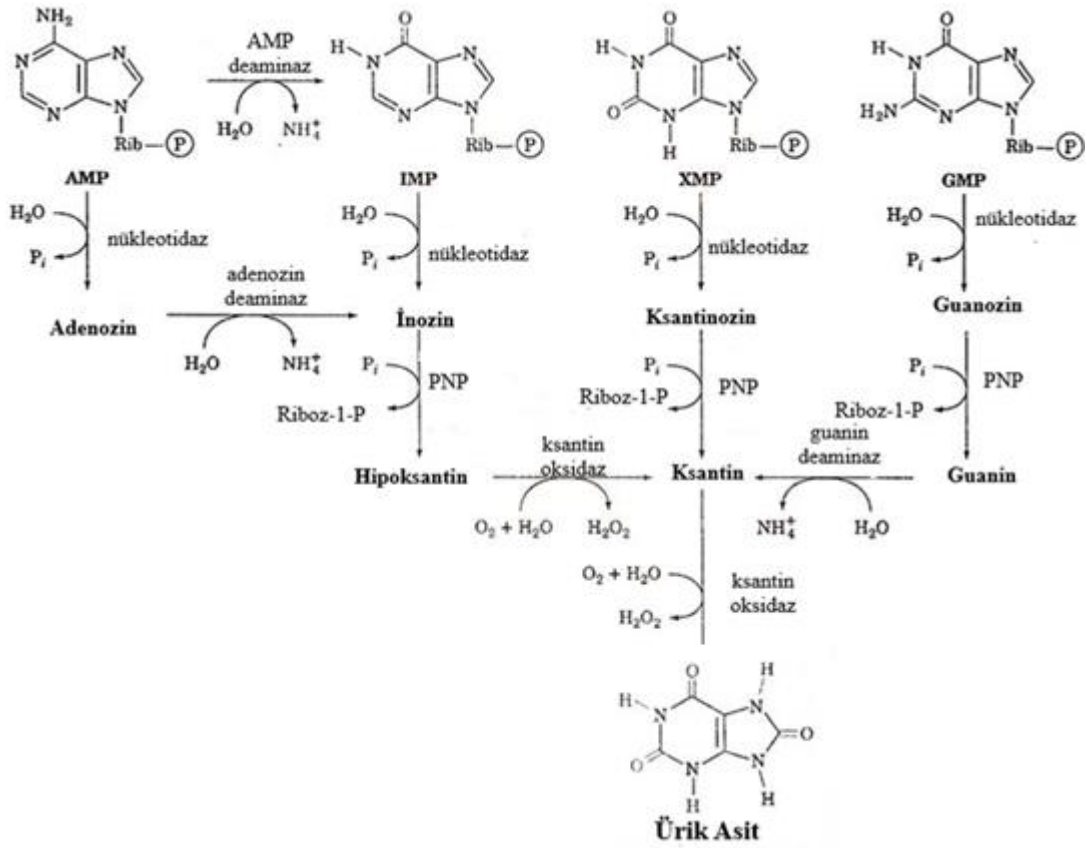
UA, iyonlar ve tuzlar (üratlar ve asit üratları) oluşturabilen bir diprotik asittir (Makarska-Bialokoz ve Borowski 2015). Zayıf asit olan UA'nın sudaki çözünürlüğü çok düşüktür ve pK_a değerleri sırasıyla 5,4 ve 10,3'tür (Potts 2004). Ortamın pH'ı yükseldikçe dianyonik formda bulunmaktadır (Altarsha ve ark. 2007). Şekil 2.2'de UA'nın düşük, nötral ve yüksek pH değerlerindeki kimyasal formları gösterilmiştir.



Şekil 2.2. UA'nın düşük, nötral ve yüksek pH değerlerindeki yapıları

UA, insanlarda ve primatlarda pürin metabolizmasının son ürünüdür (Jimenez ve Alderete 2005, Oliveira ve Burini 2012). UA vücutta mevcut olan pürinlerin yıkımıyla oluşabileceği gibi, beslenme yoluyla pürince zengin besinlerin tüketimi sonucunda oluşmaktadır. Vücutta UA oluşumu ve boşaltımı denge halindedir. Günlük boşaltım erkeklerde 800-1500 mg UA arasında değişirken kadınlarda bu miktar 500-1000 mg UA'dır (Yu ve ark. 2004, Akıncı ve ark. 2013).

Pürin nükleotidlerinin (adenozin monofosfat (AMP), guanozin monofosfat (GMP)) yıkımı 5'-nükleotidaz enziminin etkisiyle fosfat grubunun ayrılmasıyla başlar. Pürin nükleotidlerinden olan AMP iki farklı mekanizma ile UA oluşumu gerçekleştirir. AMP deaminaz enziminin etkisiyle hidroliz olur ve amin grubunun yapıdan ayrılmasıyla inozin meydana gelir. Diğer mekanizmada ise AMP adenozin oluşturmak üzere hidroliz olur ve nükleotidaz enziminin etkisiyle fosfat grubu ayrılır. Adenozin deaminaz (ADA) enziminin etkisi ile yapıdan amin grubu ayrılarak inozin oluşur. GMP ise nükleotidaz enziminin varlığında guanozine dönüştürülür. İnozin ve guanozin nükleozidleri, pürin nükleozid fosforilaz (PNP) ile sırasıyla hipoksantin ve guanin molekülüne dönüşür. Hipoksantin, daha sonra ksantin oksidaz (XO) ile oksitlenerek, guanin molekülü ise, guanin deaminaz ile hidroliz olarak ksantine dönüşür. Pürin metabolizmasının son ürünü olan UA ksantin oksidaz enziminin etkisiyle yükseltgenme sonucu oluşur (Maiuolo ve ark. 2016). Pürin nükleotidlerinin katabolizması Şekil 2.3'de özetlenmiştir.



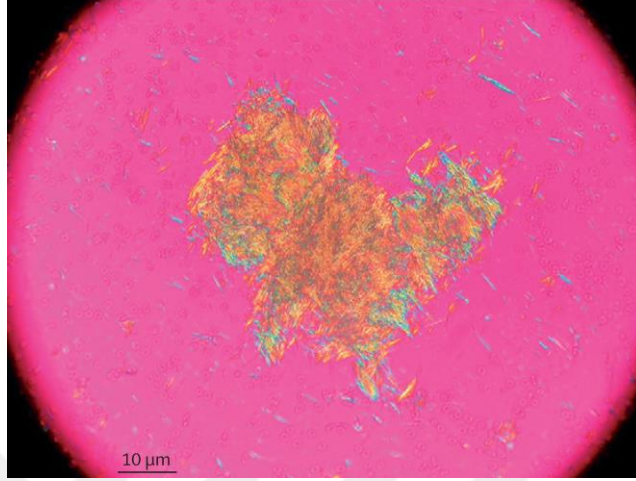
Şekil 2.3. Pürin nükleotidlerinin ve deoksinükleotidlerin katabolizması (AMP: Adenozin monofosfat; IMP: İnozin monofosfat; XMP: Ksantin monofosfat; GMP: Guanozin monofosfat; PNP: Pürin nükleozid fosforilaz)

İnsanlarda ve gelişmiş primatlarda pürinlerin yıkımı sonucu oluşan UA idrarla atılır. Kuşlar, sürüngenler ve böcekler de aynı şekilde davranırlar. Bu organizmalar, amino asit azotlarını da UA'ya dönüştürürler. İnsanlar ve primatlarda UA'yı çözünürlüğü daha yüksek olan allantoin indirgeyen ürikaz enzimi yoktur. Bu nedenle, insanlarda urat derişi, ürikaz enzimi bulunan gelişmemiş primatlar, balıklar ve amfibiyele (hem denizde hem de karada yaşayabilenler) kıyasla çok daha yüksektir. Üratın insanlardaki fizyolojik derişi çözünürlük limitine yakın değerlerdedir (Terkeltaub 2006). Sağlıklı insanlardaki UA derişi idrarda milimolar (120-380 mM) düzeyinde iken, kan serumunda mikromolar (120-450 μ M) düzeyindedir (Schrenkhammer ve Wolfbeis 2008). Patolojik durumlarda 500 μ M seviyesine ulaşabilir. İnsan kan plazmasında (hiperürisemi ve hipoürisemi) ve idrarda (hiperürikosüri ve hipoürikosüri) UA'nın normal düzeyindeki değişiklikler bazı hastalıkların tanısı açısından önem taşımaktadır (Makarska-Bialokoz ve Borowski 2015).

UA insan kan plazmasında (pH 7,4) % 98 oranında ürat anyonu şeklinde bulunur (Şekil 2.3). Ürat anyonunun çözünürlüğü ürik aside göre daha yüksektir. Teorik hesaplamalara göre UA'nın kan plazmasındaki çözünürlüğü 6,4 mg/dL'dir (Terkeltaub ve ark. 2006, Liebman ve ark. 2007, Oliveira ve Burini 2012). UA seviyesi 6,4 mg/dL'den yüksek olduğunda, UA monosodyum ürat (MSU) kristalleri şeklinde çöker (Maiuolo ve ark. 2016). İnsanlarda kan plazmasında UA'nın fizyolojik derişimi yaşa ve cinsiyete göre değişmekte ve 3,6 mg/dL ile 8,3 mg/dL arasında yer almaktadır (Chaudhari ve ark. 2012). UA insan kan plazmasındaki normal referans aralığı kadınlarda 1,5-6,0 mg/dL, erkeklerde 2,5-7,0 mg/dL'dir (Maiuolo ve ark. 2016). İnsan kan plazmasında UA derişimi, erkekler için $\geq 7,0$ mg/dL ve kadınlarda ise $\geq 6,0$ mg/dL olduğunda hiperürisemi kavramı kullanılmaktadır. Bu sınır değerlerin üzerindeki UA başta gut hastalığı olmak üzere kalp-damar rahatsızlıkları, böbrek rahatsızlıkları vb. birçok hastalığın da habercisi olabilmektedir (Hochberg ve ark. 2003). İnsan kan plazmasında UA derişimleri 3,6 mg/dL'nin altında (<120 μmol) olduğunda hipoürisemi olarak adlandırılır. Multiple skleroz (MS), Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, omurilik hasarı ve sinir itihabı gibi nörolojik dejenerasyona bağlı olarak kişide hipoürisemi görülmektedir. Tarihsel olarak bakıldığında UA birçok hastalığın teşhisinde biyolojik bir belirteç olarak değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda UA'nın bu tür hastalıkların bir sonucu veya bir nedeni olduğu konusunda kesin bir kanıt olmamakla birlikte, UA derişiminin belirtilen sınır değerler arasında kalmasının sağlanması hastalıkların tedavisinde kullanılmakta ve bu konudaki araştırmalar devam etmektedir (Kang ve ark. 2002, Kutzing ve Firestein 2008, Chaudhary ve ark. 2013).

Pürinlerin anabolizması ve katabolizması günde 300-400 mg arasında sabittir. Pürinlerin katabolizmasıyla oluşan UA'nın üçte ikisi böbreklerden atılırken, üçte biri sindirim sistemi tarafından dışarı atılır. Oluşan UA'nın tamamına yakını böbrek glomerülleri aracılığı ile filtrelenerek proksimal kıvrımda yaklaşık olarak %90'ı geri emilir. Ürat anyonunun geri emilimi, anyon taşıyıcı URAT1 proteini tarafından aktif taşıma ile gerçekleşir. Sağlıklı bireylerde UA'nın %10'u idrar ile atılmaktadır (Chaudhary ve ark. 2013, Jalal ve ark. 2013). Hiperürisemi görülen kişilerin yaklaşık %90'ında problemin böbrek fonksiyonlarındaki aksaklıklardan kaynaklandığı rapor edilmiştir. UA atılımının bozulmuş olması, ürat havuzundaki yükselişin ana kaynağıdır (Terkeltaub 2003, Jin ve ark. 2012). Hiperürisemi durumunda ekstrasellüler bölmedeki yüksek sodyum derişimi

nedeniyle, ürat büyük oranda monosodyum ürat kristalleri şeklinde bulunur (Şekil 2.4). Monosodyum ürat kristalleri ürat derişiminin çözünürlük limiti olan 380 $\mu\text{mol/L}$ 'yi aştığı durumda oluşur (Terkeltaub 2006).



Şekil 2.4. Monosodyum ürat kristallerinin mikroskop görüntüsü (Richette ve Bardin 2010)

"Hastalıkların kralı ve kralların hastalığı" olarak bilinen gut, eklem veya peri-artiküler dokularda ve böbrekte MSU kristallerinin çökmesiyle oluşan bir eklem iltihabıdır (Wortmann, 2008). Serumda 420 $\mu\text{mol/L}$ değerini aşan UA seviyesi akut gut riskini artırır. Hiperürisemi böbrek fonksiyonlarının tam olarak gerçekleşmediğini gösteren biyolojik bir belirteç olarak düşünülmektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan deneyler UA seviyesinin yüksek olmasının böbrek fonksiyonlarındaki aksaklıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Daha da ötesi, hiperürisemi görülen hastalarda hipertansiyon, metabolik sendrom, diyabet ve kronik kalp rahatsızlığı gelişimi arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. (Eckel ve ark. 2005, Onat ve ark. 2006, Choi ve ark. 2007, Smith ve ark. 2010, Mancina ve ark. 2015, Jalal 2016, Leshchinskaya ve ark. 2016). Hiperürisemiye bağlı olduğu düşünülen hastalıklar ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar halen devam etmektedir (Kang ve ark. 2002, Song ve ark. 2013).

Dokuda, MSU kristallerinin oluşumu ve özellikle üratın lokal derişimi çeşitli faktörler ile ilişkilidir. Üratın eklem sıvılarındaki çözünürlüğü; eklemlerdeki hidrasyon durumu, sıcaklık, pH, katyon derişimi ve proteoglikanlar, kolajenler ve kondroitin sülfat gibi hücre dışı matris proteinlerinin varlığına bağlıdır (McLean 2003, Choi ve ark. 2005).

UA, oluşumunun son iki reaksiyonunu (hipoksantin-ksantin ve ksantin-UA) katalizleyen ksantin oksidaz enziminin etkisi ile üretilir. UA'nın uzun yıllardır metabolik olarak inert bir madde olduğu düşünülmekteydi. Ancak, son yıllarda hücrel metabolizmayı etkileyen çoklu etkilerinin olduğuna dair kanıtlar bulunmuştur. Örneğin, UA antioksidan ve reaktif oksijen türleri (ROS) ve hidroksil (OH) radikalleri için güçlü bir radikal temizleyici olarak davranabilmektedir (Sautin ve ark. 2007). UA ve peroksinitrit arasında gerçekleşen reaksiyon ile endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivitesi stabilize edilir (Kuzkaya ve ark. 2005). UA'nın kimyasal sınırlamaları süperoksit radikalini temizleyememesi ve antioksidan aktivite göstermesi için plazmada askorbik asit varlığına ihtiyaç duymasındır. Sonuç olarak UA karmaşık bir yolla oksidasyon hızlandırıcı ve proinflamatuvar faktör olarak davranır. UA hücrelerde ve çözünür olduğu hücre dışında farklı şekilde fonksiyon görür (Johnson ve ark. 2009). Hücre dışında güçlü bir antioksidan iken, hücre içinde oksidasyon hızlandırıcı olarak görev yapmaktadır. Plazmada bulunan UA; iskemik karaciğer hasarı, lipid metabolizması bozuklukları, kronik kalp yetmezliği, ateroskleroz ve diyabet gibi pek çok patolojik koşulda oksidan hasarının dolaşım halinde olan biyolojik belirteçidir (Levy ve ark. 1998, Olexa ve ark. 2002, Ruggiero ve ark. 2006, Schorn ve ark. 2009, Lyngdoh ve ark. 2011).

Ürat derişimleri bireyler arasında büyük farklılıklar gösterir ve çevresel faktörler açık bir biçimde belirtilmemesine rağmen, çalışmaların sonuçları kalıtımın da önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Serum UA derişiminin kalıtsallığı değişkenliğin yaklaşık %60'ını oluşturur (Yang ve ark. 2005, Jalal 2016).

Bazı insanlarda, pürin metabolizmasında görev alan enzimlerin genetik bozukluklardan kaynaklanan eksikliği ciddi hastalıkların oluşmasına neden olmaktadır. Hipoksantin-guanin fosforiboziltransferaz (HGPRT) enzim eksikliği Lesch-Nyhan sendromu olarak da bilinmektedir. Bu kişilerde hiperürisemi ile birlikte nörolojik rahatsızlıklar da görülmektedir. HGPRT, bir ortak substrat olarak fosforibozil pirofosfat (PRPP) ile pürin bazlarının geri dönüşümü için IMP ve GMP'nin oluşumunu katalize eder. HGPRT enziminin eksikliği X kromozomuna bağlı resesif bir özellik olarak görülür. Genellikle erkek çocuklar ve yetişkinler etkilenir. Bu hastalarda serumda UA derişimi ve ürat atılımı büyük ölçüde artmaktadır. Lesch-Nyhan sendromu bulunan kişilerde HGPRT enziminin eksikliğinin derecesine bağlı olarak kas gevşekliği, hafif ya da orta derecede zekâ geriliği,

kendine zarar verme gibi nörolojik semptomlar görülmektedir (Torres ve Puig 2007, Maiuolo ve ark. 2016).

Aşırı pürin üretimine bağlı olarak oluşan hiperüriseminin bir diğer nedeni, fosforibosilpirofosfat sentetaz (PRPS) süperaktivitesidir. PRPS'in süperaktivitesi X kromozomuna bağlı doğuştan gelen genetik bir bozukluktur ve bu kişilerde hiperürisemiye bağlı gut ve UA nefropatisi (böbrek taşı) görülmektedir. Bu bozukluk genellikle erkek çocuklar ve ergenlerde görülür. Bu kişilerde anormal nörogelişim gözlenebilir (Garcia-Pavia ve ark. 2003, Nyhan 2005).

Glikojen depo hastalığı olarak da bilinen Von-Gierke, glukoz-6-fosfataz (G6Paz) enziminin işlevsel bozukluğu ile ortaya çıkan metabolik bir hastalıktır. G6Paz enziminin eksikliğinden dolayı glukoz-6-fosfatın (G6P) glukoz ve fosfata hidrolizi gerçekleşemez. Biriken G6P, pentoz fosfat yolağının aşırı çalışması ile açığa çıkan riboz-5-fosfat pürin nükleotidlerinin de-novo sentezinde kullanılır. Aşırı üretilen pürin nükleotidlerinin yıkımı ile de kişide hiperürisemi oluşur (Eminoğlu ve ark. 2013).

İlerlemiş lösemi / lenfoma, yüksek dereceli lenfoma veya artmış lökosit sayısına sahip akut lösemi hastalarının tedavisi esnasında sıkça timör lizis sendromu görülür. Timör lizis sendromunda üremi, hiperürisemi, hiperkalemi ve hiperfosfatemiye neden olabilir. Birçok canlı organizmada UA, urat oksidaz (ürrikaz) ile allantoin'e indirgenir. Ürikaz enzimi insanlarda doğal olarak bulunmaz. Ürikaz enzimi, kemoterapinin bir yan etkisi olarak ortaya çıkan yüksek UA seviyesini düşürmek için bir ilaç olarak kullanılır (Altarsha ve ark. 2007). Lösemnin yanı sıra, sedef hastalığı ve hemolitik anemi gibi bazı hastalıklar, nükleik asit artışına neden olur ve bu da hiperürisemiye yol açabilir (Briglia 2005).

Aşırı alkol tüketimi, pürin ve fruktoz bakımından zengin diyetler UA derişiminin yükselmesine neden olan diğer etmenlerdir. Fruktoz, hızla ATP'yi tüketmesi ve UA miktarını arttırması açısından eşsiz bir şeker molekülüdür. Fruktozun alımını takiben UA derişimi vücutta hızlı bir şekilde artar ve yaklaşık 1 saat içinde 2 mg/dL'lik bir artış gerçekleşir (Choi 2008, Wortmann 2008, Chaudhary ve ark. 2013, Maiuolo ve ark. 2016). İnsan diyetinde de az miktarda urat bulunur. Ürat çoğunlukla karaciğerde ve az da olsa ince bağırsakta üretilir. Üretim miktarı ise tüketilen besinlerin pürin içeriği, hücrelerdeki

de-novo sentez, geri dönüşüm ve pürin metabolizmasındaki ksantin oksidaz enziminin fonksiyonu arasındaki dengeye bağlıdır (McLean 2003, Terkeltaub ve ark. 2006, Torres ve Puig 2007). Kronik hiperürisemi gut için en önemli risk faktörüdür (Neogi ve ark. 2006, Zhang ve ark. 2006).

Genellikle gut ve hiperüriseminin diyabet, hipertansiyon, metabolik sendrom, böbrek ve kardiyovasküler hastalıklarla klinik olarak ilişkili olduğuna inanılmaktadır (Richette ve Bardin 2010). Böbrek taşlarının varlığı, hastaların yaklaşık %10-40'ında ortaya çıkan, gutla ilgili nefropati tipinin en sık görülen türüdür (Liebman 2007). Gut hastalarının gut olmayan hastalardan iki kat daha fazla böbrek taşı riski vardır (Kramer 2003). Taş oluşum olasılığı, serum ürat derişimi, idrar UA atılımının derecesi ile ilişkili olup düşük idrar pH değerleri durumunda artmaktadır (Alvarez-Nemegyei ve ark. 2005, Wortmann 2008). Metabolik rahatsızlığı olmayan fakat hiperürisemi bulunan hastaların hipertansiyon riskinin, serum UA derişimi normal olan insanlara göre daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (Krishnan ve ark. 2007). Hiperürisemi kaynaklı hipertansiyonun altında yatan nedenler böbrek hastalığının gelişimi, kan damarlarının iç yüzeyini oluşturan tabakanın görevini yerine getirememesi, kan basıncı ve sıvı dengesini düzenleyen hormonal sisteminin anormal aktivasyonu ile ilişkili olduğu rapor edilmektedir (Feig ve ark. 2008, Mancia ve ark 2015).

Kardiyovasküler hastalıklar gut hastaları için en büyük tehdittir. Prospektif ve girişimsel araştırmalardan elde edilen bulgular, hiperüriseminin kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (Baker ve ark. 2005, Gagliardi ve ark. 2009). Gut hastalığı, erkeklerde kadınlara oranla çok daha yüksektir ve yaşla birlikte yükselir. Kadınlarda menopozdan sonra östrojen hormonunun düşmesi ile vücuttaki UA miktarında artış gösterir. Menopoz sonrası hormon ilacı kullanımı, düşük serum ürat derişimleri ile ilişkilidir (Hak ve Choi 2008, Richette ve Bardin 2010). Obezite, alkol tüketimi, hipertansiyon ve hipertrigliseridemi gibi diğer koşullar sıklıkla birincil gutta bulunur ve dikkatle değerlendirilmelidir (Zhang ve ark. 2006). Belirgin bir hiperürisemi nedeninin varlığına veya yokluğuna bağlı olarak gut birincil veya ikincil olarak sınıflandırılabilir (Gibson 2003, Wortmann 2008). Bu nedenle, birincil gut, kazanılmış bir bozukluğun veya doğuştan gelen bir kusurun sonucu değildir. İkincil gut, belirgin ilaçların kullanımının sonucudur veya kurşun zehirlenmesi, böbrek yetmezliği gibi diğer

bozukluklarla gelişir (Gibson 2003, Terkeltaub ve ark. 2006, Zhang ve ark. 2006). Gut, diüretik ilaçlar, düşük doz aspirin ve organ nakillerinde sıklıkla kullanılan ilaçlar ile de ilişkilidir (Saag ve Choi 2006). Hiperürisemi ve gut, organ nakillerinde sık görülen komplikasyonlardandır. Hiperürisemi, organ nakillerinin alıcılarının yaklaşık %10'unda gut gelişir (Abbott ve ark. 2005, Stamp ve ark 2005). Organ alıcıları için reçete edilen, siklosporin ve takrolimus gibi immünobaskılayıcı ajanlar, hiperürisemi ve gut oluşumunda önemli bir role sahiptir (Saag ve Choi 2006).

Gut hastalığının tedavisinde kolşisin, antinflamatuar ve kortikosteroid ilaçlar eş zamanlı olarak kullanılmaktadır. Bunlar arasında en etkili olan oral yolla verilen kolşisinin yan etkileri %80 oranında tolere edilemez. Gut ve/veya hiperürisemi hastalarında görülen yüksek UA seviyelerini düşürmek amacıyla farklı terapötik etkilere sahip ilaçların sentezlenmesinde kullanılacak etken kimyasal bileşikler araştırılmış ve patentlenmiştir. Farklı amin grupları içeren polimerler sentezlenerek UA veya UA oluşumuna neden olan öncü bileşikleri bağlayan kimyasal bileşiklerin ilaç üretiminde kullanılması hedeflenmiştir (Holmes-Farley ve Burke 2002).

Kronik böbrek rahatsızlığı (KBR) olan hastalarda görülen hiperüriseminin tedavisinde UA seviyesini düşürmek için ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinol ve febüksostat kullanılır. Allopurinol, bir pürindir ve ksantin oksidaz tarafından oksipurinole dönüşür. Oksipurinol böbrek tarafından kolayca dışarı atılabilir fakat aşırı dozda allopurinol kullanımı toksisiteye neden olabilir. Bu nedenle hastaya göre doz ayarlanmaktadır. Allopurinolü tolere edemeyen hastalar için pürin olmayan seçici bir ksantin oksidaz inhibitörü olan febüksostat içeren ilaçlar kullanılır (Mancia ve ark. 2015). UA seviyesini düşürmek için URAT1 inhibisyonu amacıyla losartan ve fenofibrat gibi düşük ürikozürik etki gösteren ajanlar ile bunlara ek olarak probenesid, sülfipirazon ve benzbromaron gibi daha yüksek ürikozürik etki gösteren ajanlar da kullanılmaktadır (Richette ve Bardin 2010, Jalal ve ark. 2013). Ayrıca böbreklerde filtrelenen UA'nın aktif taşıma ile geri emilimini sağlayan anyon taşıyıcısı URAT1 inhibitörü olan RDEA594 ürikozürik etki gösteren bir ilaçtır (Atakul ve Demir 2014).

Kronik böbrek hastalığında UA derişimini azaltmaya yönelik girişimsel çalışmalar dikkate alındığında sonuçlar oldukça cesaret vericidir. Ancak allopürinolün kronik

böbrek hastalığının ilerlemesinin durdurulmasında ya da azaltılmasında önerilmesi için yeterli değildir (Johnson ve ark. 2003).

UA'nın vücuttan atılımının üçte ikisi idrar yoluyla, üçte biri ise sindirim sistemiyle bağırsaklarda gerçekleşir. KBR olan hastalarda idrar yoluyla UA atılımının zor olması bağırsak sisteminin olan atılımı önemli hale getirmektedir. Ma ve arkadaşlarının (2009) bu konu ile ilgili yaptıkları çalışmada hidrofilik yapıda, geniş yüzey alanına sahip, tabakalı silikat yapısında güçlü bir adsorban olan montmorilloniti (MMT) kullanarak UA'nın bağırsaklardan atılımını artırmayı hedeflemişlerdir. Bu çalışmanın planlanmasının sebebinin MMT'nin üre ve kreatinini adsorbe ettiği ve bağırsaktan atılımını hızlandırdığına dair kanıtların bulunmasıdır. Bu fikir doğrultusunda yapılan in-vitro testler ile fareler üzerinde gerçekleştirilen in-vivo çalışmalar MMT'nin kandaki UA'yı adsorbe ederek bağırsaklara difüzyonunu sağladığı ve UA'nın bağırsaktaki emilimini engelleyerek atılımını sağladığı rapor edilmiştir. MMT'nin bağırsak yolundaki pH aralığında (pH:6-8) UA adsorpsiyon oranı %50 - %90 arasında değişmektedir. Ancak MMT'nin seçici olmaması nedeniyle bazı besinleri de adsorbe edebileceği vurgulanmıştır (Ma ve ark. 2009).

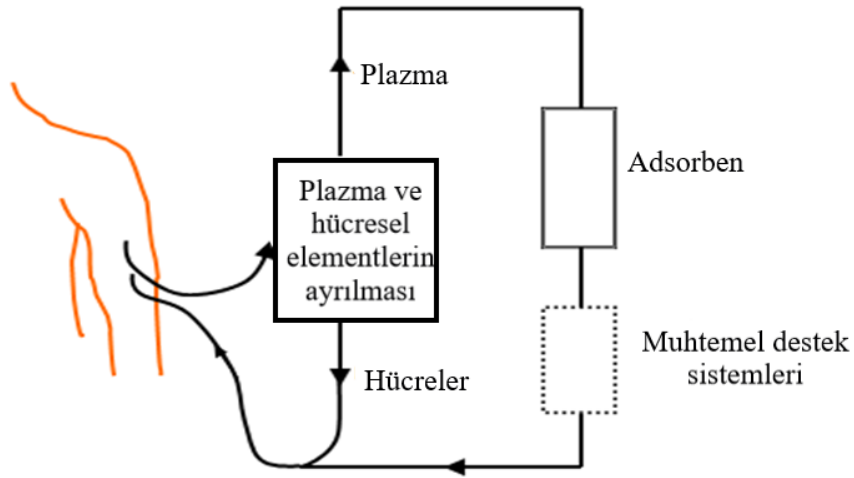
UA'nın birçok hastalık için risk faktörü olduğu açıktır. Örneğin gut, hipertansiyon, ve kardiyovasküler hastalıklar kandaki UA düzeyi yüksek olduğunda ortaya çıkmaktadır. Tersine nörodejeneratif hastalıklar gibi bazı hastalıklar ise UA düzeyinin düşük olmasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, serum UA düzeyinin kontrolü ve düzenlenmesi çok sayıda hastalığın tedavisi için popüler bir yaklaşım haline gelmiştir. Örneğin gut hastalığının tedavi yaklaşımlarından birisi serum UA derişimini düşürmektir. Alternatif olarak UA düzeyinin arttırılması UA'nın nörokoruyucu özellikleri nedeniyle MS gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisi için bir terapi olarak önerilmektedir. MS hastalarının tedavisinde inosin kullanımının UA derişimini arttırmada başarılı olduğu rapor edilmektedir (Spitsin ve ark. 2001). Bir tedavi stratejisi olarak UA düzeylerinin ayarlanmasının çoğu hastalık durumunda faydalı olduğu kanıtlanmıştır. Fakat hastalıklar yüksek ve düşük UA düzeylerinden kaynaklandığından UA düzeylerinin normal düzeyin altına ya da üstüne manipülasyonu istenmeyen yan etkilere sebep olabilir. İdealde yüksek UA derişiminden kaynaklanan bir hastalığın tedavisinde UA düzeyinin azaltılması

hastanın düşük UA düzeyinden kaynaklanacak bir durumun gelişmesine maruz bırakmamalıdır.

2.2. Ekstrakorporeal Tedavi

Endojen ve ekzojen toksinlerin vücutta birikmesi insan sağlığını olumsuz etkiler ve hatta ölümlü sonuçlanabilir (Vanholder 2017). Kullanılan akut ilaçlar en sık karşılaşılan ekzojen toksinlerin; böbrek, karaciğer ve immün sistemdeki aksaklıklar ise endojen toksik bileşiklerin (bilirubin, kolik asit, UA, kreatinin vb.) birikmesine neden olur.

Toksik bileşiklerin insan hematolojik sisteminden uzaklaştırılması ile kanın temizlenmesi ekstrakorporeal tedavi olarak adlandırılır. Ekstrakorporeal tedavi yöntemlerinde kan vücut içindeki dolaşım sistemi dışına alınıp amaca yönelik olarak gerekli işlemlerden geçirildikten sonra dolaşım sistemine geri verilmektedir. Yapılan işlemler seçici ya da seçici olmayan bazı yöntemleri kapsar. Böylece kan içinde bulunan ve istenmeyen toksinler vücuttan uzaklaştırılmış olur.



Şekil 2.5. Ekstrakorporeal sistem

Şekil 2.5’de ekstrakorporeal sistemin çalışma prensibi ve temel bileşenleri verilmiştir. İşlem sırasında ilk olarak kan vücut dışına alınarak plazma ve kan hücreleri ayrılır. Kanın pıhtılaşması antikoagülanlar kullanılarak engellenir. Böylece kan hücrelerinin hemoliz olma ihtimali ortadan kaldırılmış olur. Kanın plazma kısmı çeşitli adsorbanlar ile etkileştirilerek istenmeyen toksinlerin uzaklaştırılması hedeflenir. Toksinlerden

arındırılmış plazma işlemin başında ayrılmış olan kan hücreleri ile tekrar biraraya getirilerek hastaya geri verilir.

Ekstrakorporal tedavi, rutin tedavi yöntemlerinin yeterli olmadığı durumlarda, amaca yönelik olarak farklı tekniklerle ve farklı uygulamalarla giderek artan yoğunlukta gündeme gelen bir konudur (Satar 2013). Ekstrakorporeal kan temizleme cihazlarının en önemli kısmı kullanılan adsorbanlardır. Tıbbi adsorbanların geliştirilmesinde yüksek adsorpsiyon kapasitesi, seçicilik ve kan uyumluluğu gösteren biyomateyaller araştırma konuları arasındadır (Zhang ve ark. 2009).

Kronik böbrek yetmezliği olan kişiler için replasman tedavileri (HD, periton diyalizi vb.) veya renal transplantasyon (böbrek nakli) uygulanmaktadır. Kronik böbrek hastalarının sayısı gün geçtikçe artarken, mevcut donör organ sayısı yaklaşık olarak aynı seviyede kalmaktadır. Bu hastalarda böbreklerin işlev bozukluğunun bir sonucu olarak kanda üremik toksinler ve sitokinler birikmektedir. Toksinlerin kanda yüksek derişimde bulunması hastalık ve ölüm oranının artmasına neden olmaktadır. HD ve hemofiltrasyon gibi yöntemler, üremik toksinlerin ve/veya sitokinlerin hastanın kanından kısmen uzaklaştırılmasını sağlar. Ekstrakorporeal tedavilerin, böbreğin fonksiyonlarının yerine getirmesiyle sağlanan normal üremik bileşen derişimlerini sağlayacak düzeyde geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Üremik toksinler genellikle boyutlarına ve/veya özelliklerine göre üç ana gruba ayrılmaktadır. Birinci grup, molekül ağırlıkları 500 Da'dan düşük olan ve suda çözünebilen küçük moleküllerden oluşur. Bu gruptaki moleküller (kreatinin ve üre gibi) yaygın olarak kullanılan difüzyona dayalı membran sistemi ("düşük akışlı" diyaliz membranları gibi) içeren HD ile etkili bir şekilde uzaklaştırılır. Üremik toksinlerin ikinci grubu, " β 2m" gibi 500 Da'dan büyük molekül ağırlığa sahip "orta moleküller" ve interlökin-6 (IL-6) ve IL-8 gibi sitokinlerden oluşur. Difüzyon oranları düşüktür. Bu moleküllerin uzaklaştırılması için daha geniş gözenekli "yüksek akışlı" membranlar kullanılması gerekmektedir. Üçüncü grup toksinler ise insan kan serumunda yüksek bollukta bulunan albümin proteinine bağlanan toksinlerdir. Hem yüksek akışlı hem de düşük akışlı diyaliz membranlarından geçişi mümkün olmadığından sadece albümine bağlı olmayan toksinlerin HD, hemofiltrasyon ve hemodiyafiltrasyon ile uzaklaştırılması mümkündür. Adsorpsiyona dayalı teknikler ise hastanın kanından proteine bağlı toksinlerin, orta büyüklükteki moleküllerin ve sitokinlerin

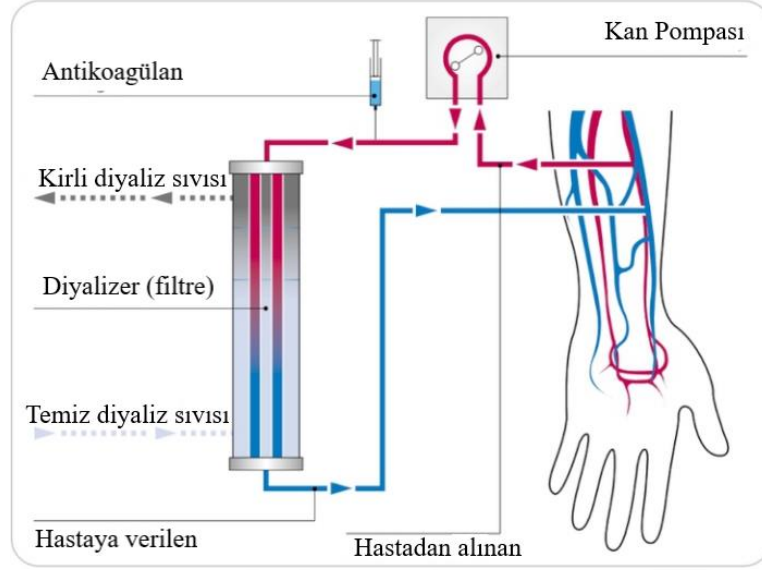
uzaklaştırılmasında daha etkilidir. Bununla birlikte, adsorpsiyon ve membran temelli ayırmanın birleştirilmesinin prensip olarak böbrek hastalarına daha iyi kan temizliği sağlayabileceği rapor edilmektedir (Neiryneck ve ark. 2013, Pavlenko ve ark. 2017). Adsorpsiyon ve membran temelli tekniklere dayanan Adsorbanlar Devridaim Sistemi (MARS, Gambro), Prometheus Sistemi (Fresenius Medical Care) ve ‘Birleştirilmiş Plazma Filtrasyon ve Adsorpsiyon’ (CPFA, Bellco) gibi ticari sistemler kandan toksinlerin uzaklaştırılması için klinik ortamda başarıyla kullanılmaktadır (Harm ve ark. 2014).

Ekstrakorperal tedavi yöntemleri

Güçlü bir ilk yardım tedavisi olan ekstrakorperal tedavi HD, HP, hemofiltrasyon ve plazma değişimi gibi işlemler ile gerçekleştirilir (Briglia 2005).

Hemodiyaliz, böbrek yetmezliği olan hastalar için renal replasman tedavisinde kullanılan ekstrakorperal bir tekniktir. Sistem yarı-geçirgen bir zar boyunca çözünen maddelerin difüzyonuyla çalışır. Diyaliz sıvısının (diyalizat) ekstrakorperal sistemde kan dolaşımının tersi yönünde akması sağlanarak düşük molekül ağırlıklı (< 500 Da) toksik bileşiklerin kandan diyalizata geçişi sağlanır (Şekil 2.6). Diyaliz membranından su, üre, UA, glikoz ve kreatinin gibi düşük molekül ağırlıklı moleküller ve iyonlar geçebiliyorken kan proteinleri gibi yüksek molekül ağırlığına sahip moleküller geçemez. Diyaliz sıvısı, kandaki mevcut derişimlerine yakın miktarlarda glikoz ve bazı iyonları (Na⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, asetat veya bikarbonat, isteğe bağlı olarak K⁺ ve dekstroz) içerir. Böylece kanda bulunması gereken yararlı bileşenlerin diyaliz sıvısıyla birlikte uzaklaştırılması engellenmiş olur. İşlem süresince büyük hacimlerde (yaklaşık 100-300 L) diyaliz sıvısı kullanılmaktadır. Dolayısıyla kullanılan sistemin maliyeti yüksek ve artan talepler için yetersizdir. Ayrıca tedaviler yavaş ve zaman alıcıdır (Shintre 1971). Genellikle bir HD seansı yaklaşık 4 saat sürer ve haftada 3 kez tekrarlanır (Pişkin ve Hofmann, 1984).

Kan ve diyalizatın akış hızlarında yapılan değişiklikler ve kullanılan membran üzerinde yapılan çeşitli modifikasyonlar ile HD etkinliğinin artırılması hedeflenmiştir. Düşük akış hızlı diyaliz ile düşük molekül ağırlığına sahip toksik bileşikler kandan uzaklaştırılırken, yüksek akış hızlı ile orta molekül ağırlığına sahip (500 Da >) toksik bileşikler daha geniş gözenekleri diyaliz membranları kullanılarak kandan uzaklaştırılmaktadır.

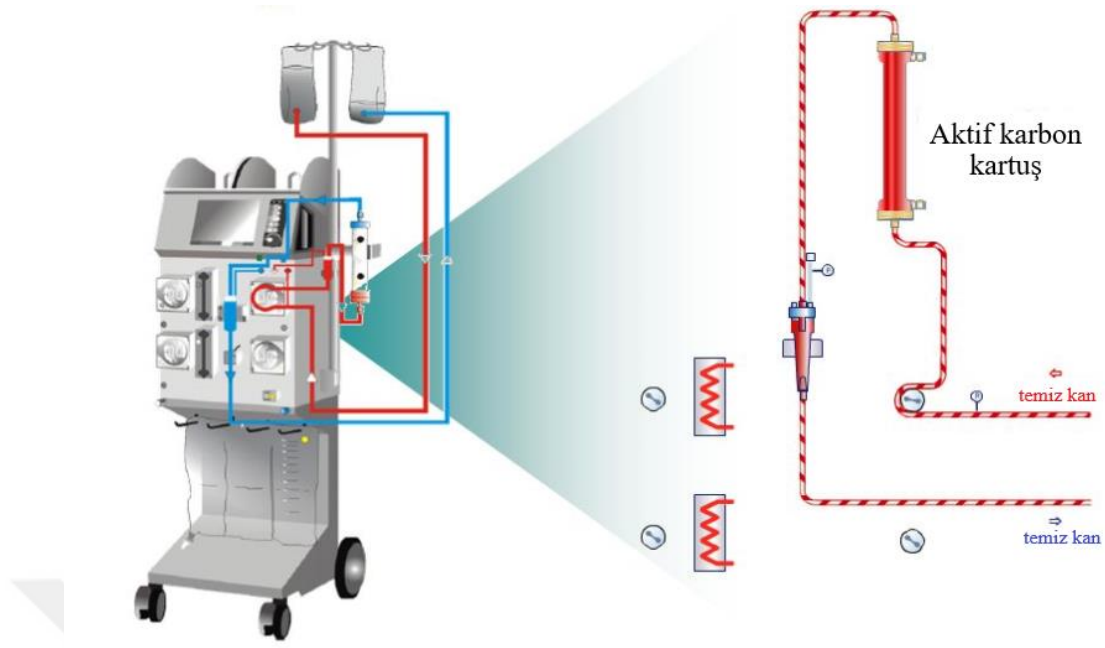


Şekil 2.6. Hemodiyaliz işleminin temel prensibi

Hemofiltrasyon, HD'ye alternatif bir tedavi yöntemi olarak düşünülmüştür. Konvektif nakil nedeniyle HD ile kıyaslandığında daha çok orta büyüklükte molekül ağırlığına sahip maddelerin uzaklaştırılması açısından avantajlıdır. Buna rağmen hemofiltrasyon yaygın değildir. Hemofiltrasyon, kandaki üremik toksinlerin membrandan geçişi basınç değişimi ile sağlandığı ekstrakorporeal bir sistemdir. Kan, akış hızının %40' ına kadar bir filtrasyon hızı ile filtrelenir. Filtrasyon ile mikro çözünenler olarak bilinen glikoz, UA, kreatin, üre ve plazma içerisindeki tüm elektrolitler uzaklaştırılırken, proteinler ve kandaki hücresel bileşenler atılmaz (Pişkin ve Hofmann 1984). Hemofiltrasyonda, membranın molekül ağırlığı limitinin altında bir molekül ağırlığına sahip olan tüm maddeler eşit bir oranda filtrelenir. Hemofiltrasyon membranlarının özellikleri, su uzaklaştırma oranının yüksek olmasından dolayı konvansiyonel HD için kullanılan membranlardan oldukça farklıdır. Kullanılan membran, yüksek su geçirgenliği ve su tutuculuğu özelliklerine göre seçilir. Hemofiltrasyon membranı düşük toksisiteye, yüksek kan uyumluluğuna, yüksek mekanik dayanıklığa sahip olmalıdır. Hidrofilisite ve difüzyon özellikleri değişen farklı yapı ve kalınlığa sahip rejener selüloz, selüloz asetat, poliamid, polisülfon, polikarbonat, poliakrilonitril ve polimetil metakrilat membranlar ticari olarak sentezlenmiş ve kullanılmaktadır (Holland ve ark. 1978, Gohl ve ark. 1982).

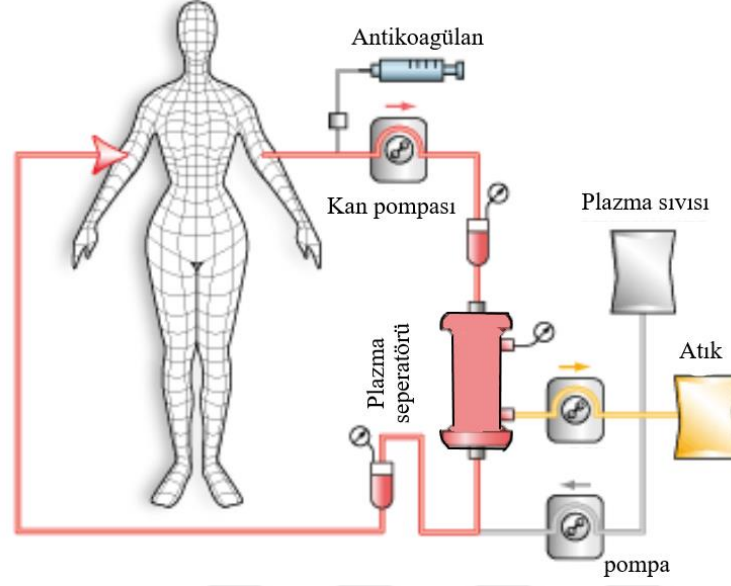
Hemoperfüzyon ilk defa 1964 yılında uygulanmış bir tekniktir (Yatzidis 1964). Kanın temizlenmesi için adsorban olarak aktif karbon kullanılmıştır (Şekil 2.7). Yapılan klinik

çalışmalarda aktif karbon, partikül salınımı gibi sorunlar nedeniyle çok ince, yarı geçirgen bir membran ile kaplanmıştır (Yatzidis 1972). Yarı geçirgen membran kan ile adsorbanın direkt temasını engellemektedir. Ayrıca aktif karbonun hem adsorsiyon kapasitesini arttırmak hem de kan ile uyumluluğunu arttırmak için farklı malzemelerle (akrilik polimerler, poli(etilen glikol), naylon, kollodion vb.) kaplanarak modifiye edilmesi mümkündür (Andrade ve ark. 1972). Aktif karbonunun HP sisteminde kreatin ve UA gibi üremik metabolitlerin uzaklaştırılmasında adsorban olarak etkinliği kronik böbrek yetmezliği olan hastalar üzerinde klinik deneylerle araştırılmıştır (Yatzidis ve Oreopoulos 1976). Kan ile uyumlu protein ile kaplanmış yarı geçirgen membran kullanılarak hazırlanan aktif karbon kan detoksifikasyonu amacıyla kullanılmıştır. Patenti alınan sistemin in vitro çalışmalarında üremik metabolik artık ve ekzojen toksin olarak bilinen kreatin 12 dakikada, ürik asit ise 18 dakikada %50 oranında azalmıştır. Sistemin in vivo çalışmaları ve klinik uygulamaları da yapılmıştır. Klinik uygulamada 50 yaşında kronik böbrek hastası olan bir erkeğin HP'den önceki biyokimyasal verileri kreatinin için 16,5 mg, UA için ise 12,9 mg iken 60 dakika HP'den sonra kreatinin 14,8 mg'a, UA düzeyi ise 9 mg'a düşürülmüştür (Chang 1973). Bir başka çalışmada, biyouyumlu olduğu bilinen poli(HEMA) ile kaplanmış aktif karbonun etkinliği araştırılmıştır. 20 dakika HP sonucunda kreatinin ve UA seyiyelerindeki azalma sırasıyla 17,5 mg ve 16 mg olarak rapor edilmiştir (Andrade ve ark. 1973). Aktif karbon seçici değildir. Bu nedenle, geleneksel tedavi yöntemlerinde kullanılan aktif karbon orta ve yüksek molekül ağırlıklı kan bileşenlerini de adsorbe edebilir (Yavuz 2016). HP işlemi ile proteinlere yüksek oranda bağlanabilen ve yağda çözünen toksinlerin kandan uzaklaştırılması daha kolaydır (Akpolat ve Utaş 1999). Yağda özünen toksinlerin uzaklaştırılma etkinliğini arttırmak için iyonik olmayan reçineler de geliştirilmiştir. HP işlem süresi 4-6 saat arasında dakikada 250-400 ml kan akım hızı ile yapılır. Adsorbanı içeren kartuşlar kullanılmaya başlandıktan 2 saat sonra değiştirilmedir (Satar 2013).



Şekil 2.7. Hemoperfüzyon işleminin temel prensibi

Plazma değişimi ile çeşitli hastalıkların tedavi edilebilmesi düşüncesi eski bir tarihe dayanmaktadır. Membranlar plazma değişimi için ilk kez 1977 yılında kullanılmıştır (Inoue ve ark. 1977). Plazmaferez işlemi sürecinde, hastanın kanı yaklaşık 50-100 mL/dk'lık bir akış hızında bir membrandan geçirilir ve kanın yaklaşık %30'u filtrelendir. Plazma değişiminde santrifüj tekniği kullanılmaktadır. Aferez olarak adlandırılan bu yöntemde hastadan alınan kan bir santrifüj haznesine pompalanır (Şekil 2.8). Kanın plazma kısmı makromolekülleri (2,400,000 Dalton moleküler ağırlığa kadar) ve mikromolekülleri (kristalloid) içerir. Plazmadaki toksinlerin seçici olarak ayrılamaması nedeniyle, önemli proteinleri (albumin vb. gibi) içeren taze dondurulmuş plazmanın yeniden hastaya verilmesi gerekir. Santrifüjlenen kanın toksin içeren plazma kısmı atılırken; kan hücreleri, albümin çözeltisi veya taze donmuş plazma (TDP) ile birleştirilerek hastaya tekrar geri verilir. Bu tedavi yönteminde kullanılan kan santrifüj cihazı yüksek maliyetlidir ve çok fazla kana ihtiyaç vardır. Ayrıca albümin ve taze plazma bulunmasındaki zorluklar maliyeti arttıran faktörlerdir. Bunun yanı sıra başkasından alınan plazma ile hastalık bulaşma riski de ortaya çıkmaktadır (Pişkin ve Hofmann 1984).



Şekil 2.8. Plazma değişiminin temel prensibi

Ekstrakorporeal tedavi yaklaşımlarından HD yüksek maliyeti ve seçiciliğinin olmaması; plazma değişimi ise fazla miktarda taze donmuş plazmaya ihtiyaç duyulması nedeniyle dezavantajlıdır. Hemofiltrasyon ise kandaki üremik toksinlerin basınç değişimi ile uzaklaştırıldığı bir işlem olup çok yaygın değildir. HP ise farklı fiziksel formlarda ve seçilikte adsorbanların kullanılması ile hedeflenen toksinlerin plazmadan etkin bir şekilde uzaklaştırılması açısından gelecek vaad etmektedir. Hedef toksin için seçici, yüksek adsorpsiyon kapasitesine sahip ve mükemmel kan uyumluluğu gösteren tıbbi adsorbanların geliştirilmesi için yoğun bir çaba sarfedilmektedir (Zhang ve ark. 2009).

Diyaliz esnasında ortaya çıkan çeşitli komplikasyonlar biyouyumluluğu yüksek, yüksek-akışlı membranların sentezlenmesine ihtiyaç olduğu düşüncesini ortaya çıkarmıştır. Tek kullanımlık, düşük maliyetli HP kartuşlarına sahip cihazların tasarlanmasının maliyetlerin düşürülmesine ve böbrek yetmezliği olan kişilerin yaşam kalitesini arttırmasına katkı sağlayacağı düşüncesiyle biyouyumluluğu yüksek polimerler sentezlenmiştir. Bu amaçla 2-20 nm aralığında mezogözeneklere sahip yüksek derecede çapraz bağlı polistiren sentezlenerek özellikle kronik böbrek yetmezliği olan hastaların kanında veya plazmasında yüksek miktarda bulunan toksik bileşiklerin uzaklaştırılmasında başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Sentezlenen polistirenin, albümin gibi yüksek molekül ağırlığına sahip proteinlerin geçişine büyük ölçüde izin vermezken, β 2m gibi orta molekül ağırlığına sahip daha küçük proteinlerin ve küçük toksik bileşikler

olarak tanımlanan kreatinin, üre vb. üremik toksinler etkili bir şekilde uzaklaştırıldığı bildirilmiştir (Davankov ve ark. 2000).

İnsan plazmasından üremik toksinlerin boyutlarına göre seçicilik sağlayarak verimli bir uzaklaştırma sağlayan çift gözenek boyutuna (mikro / mezo) sahip yeni bir sorbent geliştirilmiştir. Yapılan çalışmada CMK-3 olarak adlandırılan karbon esaslı sorbentin, molekül ağırlığı düşük ve suda çözünen toksinleri (kreatinin), proteine bağlanan molekülleri (indoksil sülfat ve hippürik asit), orta molekül ağırlıklı molekülleri (β -2-mikroglobülin) ve farklı boyutlardaki IL-6 ve IL-8 sitokinleri adsorplama özellikleri incelenmiştir. CMK-3 adsorbanının performansı, ticari ürünler olan mezo gözenekli (Norit A Supra, 3 nm) ve mikro gözenekli (Takeda 5A, 0,6 nm) karbon esaslı sorbentler ile karşılaştırılmıştır. Vücutta birikmesi böbrek fonksiyonlarındaki bozukluğun biyolojik belirteci olan kreatinin kandan CMK-3 sorbenti ile $14,0 \pm 2,3$ mg/g, Norit A Supra sorbenti ile $18,1 \pm 0,2$ mg/g ve Takeda 5A sorbenti ile $2,8 \pm 0,6$ mg/g miktarlarında uzaklaştırıldığı rapor edilmiştir. Hazırlanan materyal ile 4 saatlik seans süresinde toplam plazma proteinlerinin düzeyinde bir azalma olmadığı ve CMK-3 adsorbanının ekstrakorporeal tedavi sistemlerinde kullanılabilme potansiyeli olduğu bildirilmiştir (Pavlenko 2017).

UA, diyaliz ile tedavi edilen kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda derişimi yüksek olan en önemli üremik toksinlerdendir. Üremik sendrom, böbrek glomerülleri tarafından sıklıkla süzülen metabolitlerin birikiminin bir sonucudur. Bu metabolitlerden bazıları plazmada olması gereken normal düzeyden daha fazla birikirler ve üremik toksinler olarak adlandırılırlar. Diyalizin temel amacı, bu toksinlerin serumdaki derişimlerini azaltarak normal derişime indirmektir. Yapılan bir çalışmada diyaliz hastalarında diyaliz yeterliliği ile serum UA seviyesi arasındaki ilişki incelenmiştir. Diyaliz yeterliliği üre ve kreatinin serumdan uzaklaştırma oranı hesaplanılarak belirlenmektedir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar diyaliz süresi ile serum UA seviyesi arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermiştir. Diyaliz yeterliliği belirlenen hastalarda plazma UA seviyesinin yüksek olduğu rapor edilmiştir. HD hastalarının plazma UA seviyesinin düşürülmesinde diyaliz yeterliliğinin veya süresinin artırılmasının etkili olmadığı belirtilmiştir (Nemati ve ark. 2017).

UA derişiminin istenilen oranda azaltılması için farklı yaklaşımlar kullanılmıştır. Küresel aktif karbonun yüzey kimyası UA adsorpsiyonu artırmak amacıyla NH₃ kullanılarak kimyasal buhar biriktirme tekniği (NH₃-CVD) ile modifiye edilmiştir. 500 °C ve 700 °C'de 30 dakika boyunca amonyak buharında tutularak modifiye edilen aktif karbonun adsorpsiyon çalışmaları UA sulu çözeltileri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Aktif karbon için UA adsorpsiyon kapasitesi 280 mg/g iken, 500 °C'de NH₃-CVD ile modifiye edilen aktif karbon için 285 mg UA/g ve 700 °C NH₃-CVD ile modifiye edilen aktif karbon için 330 mg UA/g olarak belirlenmiştir. Uygulanan modifikasyon ile aktif karbonun UA adsorpsiyon kapasitesi artırılmış olmasına rağmen herhangi bir seçiciliğin olmadığı rapor edilmiştir (Liu ve ark. 2008).

Üre, UA, kreatinin, p-krezol ve inoksil sülfat gibi üremik toksinlerin, zeolitlere adsorpsiyon yoluyla uzaklaştırılması için bir çalışma yapılmıştır. 37 °C'de elde edilen adsorpsiyon sonuçları, üremik toksinlerin zeolitlere adsorpsiyonunun spesifik olduğunu ve adsorpsiyonun sadece kanalların büyüklüğüne değil, aynı zamanda toksinler ile zeolit kafesler arasındaki etkileşimlere de bağlı olduğunu göstermiştir. Başlangıç derişimleri böbrek yetmezliği olan kişilere yakın olduğu durumda asidik mordenit (MOR) üzerine adsorpsiyon ile %60 oranında p-krezol, hidrofobik silikat (MFI) üzerine adsorpsiyon ile %75 oranında kreatin uzaklaştırılmıştır. Bu sonuçlara göre zeolitler, uzaklaştırma veriminin p-krezol için yaklaşık %29 ve kreatinin için yaklaşık %67 olduğu geleneksel diyaliz sistemlerinden daha iyi olduğu bildirilmiştir. Aktif karbonun üremik toksinler için zeolitlerle aynı kapasitede ya da daha iyi bir adsorban olduğu, ancak seçici olmamasından dolayı bu adsorbanın kullanılmaması gerektiği rapor edilmiştir (Wernert ve ark. 2005).

HD dizfüzyona dayalı bir teknik olup toksik metabolitlerin uzaklaştırılması için çok yüksek hacimlerde (100 L'den fazla) diyalizat sıvısına olan ihtiyaç duyulur. Diğer bir dezavantajı ise HD'nin maliyetinin yüksek olmasıdır. Ayrıca kanda bulunan iyonlar ile düşük moleköl ağırlıklı birçok yararlı bileşenin yüksek hacimde kullanılan diyalizat sıvısı ile uzaklaştırılması söz konusudur. Bu dezavantajı ortadan kaldırmak için diyalizat sıvısı içerisinde toksik bileşiklerin derişimleri enzimatik metodlar ile seçici bir azaltılmaya çalışılmıştır. Çoklu enzim sistemlerinin eklenmesi ile geleneksel olarak kullanılan HD sisteminden çok daha az diyalizat sıvısı kullanılması ve toksik bileşiklerin seçici bir

şekilde uzaklaştırılması hedeflenmiştir. UA, üre ve kreatinin ile birlikte börek rahatsızlığı olan bireylerin kanında yüksek derişimde bulunan ve uzaklaştırılması gereken bir toksindir. Domuz karaciğerinden saflaştırılan urat oksidaz (EC 1.7.3.3.) enzimi 25°C'de (pH 8,5) 1 dakikada 1 µmol UA'yı allantoin'e dönüştürmektedir. Yapılan bir çalışmada urat oksidaz enzimi kullanılarak düşük hacimde diyalizat sıvısının kullanılması ile UA seçici bir şekilde uzaklaştırılmıştır. 1,5 L diyalizat sıvısı kullanılarak tek seferde (4 saatte) UA miktarında %70 oranında azalma sağlanmıştır (Cıocı ve Lavecchia 1996).

Hiperbilirubinemi, romatoid artrit (RA), hiperkolesterolemi, sistemik lupus eritematosus (SLE) gibi hastalıkların tedavisinde de destekleyici ekstrakorporeal tedaviler uygulanmaktadır.

Bilirubin, yaşlanmış kırmızı kan hücrelerinde hem proteinlerinin metabolizması sırasında oluşan bir tetrapirrol dikarboksilik asittir. Serbest bilirubin toksiktir. Karaciğer, safra kesesi ve ince bağırsak arasında oluşan metabolik problemler sonucunda bilirubin, kan ve dokularda birikerek hiperbilirubineminin oluşmasına neden olur. Adsorban olarak sentetik reçinelerin kullanılması ile uygulanan HP, kandan bilirubini uzaklaştırmanın yollarından biridir. Sideman ve ark. (1983) makro gözenekli bir iyon değıştirici reçineyi albumin ile kaplayarak bilirubin için biyoyumlu bir sorbent hazırlamışlardır. Hazırlanan sorbent HP işleminde adsorban olarak kullanılmıştır. İn-vitro çalışmalar ile bilirubin %80-90 oranında başarıyla uzaklaştırıldığı rapor edilmiştir. Hazırlanan adsorban ile in-vivo klinik çalışmaların yapılması gerektiği vurgulanmıştır. Bir başka çalışmada bilirubin adsorpsiyonu için doğal polisakkarit olan kitosan poli-(L)-lisin immobilizasyonu ile modifiye ederek biyoyumlu bir sorbent hazırlanmıştır. Hazırlanan sorbentin bilirubin adsorpsiyon kapasitesi 1,13±0,18 mg/g olarak rapor edilmiştir. Adsorpsiyon kapasitesinin aktif karbonun adsorpsiyon kapasitesinden (0,74±0,2 mg/g) yüksek olduğu rapor edilmiştir. Kan uyumluluğu yüksek olan doğal kitosanın kandan bilirubin uzaklaştırılmasında kullanım potansiyeline sahip olduğu belirtilmiştir. Geliştirilen adsorban özellikle karaciğer yetmezliğine bağlı koma ve hiperbilirubinemiye sahip hastalar için destekleyici tedavi olma olasılığı sağlamıştır (Chandy ve Sharma 1992).

RA eklemlerde ağrı, sertlik ve şişlik oluşmasıyla hareket kabiliyetini kısıtlayan, organlarda iltihaplanmaya neden olan kronik bir hastalıktır. Kan plazmasındaki

toksinlerin uzaklaştırılmasıyla tedavi edilmesi için plazma değişimi kullanılmaktadır. Plazma değişiminin dezavantajlarının ortadan kaldırmak için 1999'da FDA tarafından protein A-immünoadsorpsiyon kolonunun RA hastalarında kullanılmasına izin verilmiştir (Bingham ve Moore 2004). Alkan ve ark. (2009), RA hastalığının tedavisine yönelik çalışmalarında kan plazmasından IgM-antibadilerin uzaklaştırılması amacıyla Protein A taşıyan PHEMA kriyojeller sentezlemişlerdir. Hazırlanan kriyojelin adsorpsiyon kapasitesi 42,7 mg/g olarak rapor edilmiştir.

SLE tam olarak nedeni bilinmeyen hemolitik anemiye neden olan ve merkezi sinir sistemine etki eden bir hastalıktır. Yapılan araştırmalar sonucu SLE hastalarının kan plazmasında anti-DNA antibadileri, ribonükleoproteinler, histonlar gibi farklı patojen derişimlerinin arttığı belirlenmiştir. Hastalığın tedavisi için plazma değişimi veya çeşitli immünoadsorpsiyon kolonları ile ekstrakorporeal tedavi yöntemlerinin kullanılması ile patojen antibadiler kandan uzaklaştırılmaktadır. Ticari olarak kullanılan immünoadsorpsiyon kolonlarının tek seferde anti-dsDNA antikorlarını azaltma oranları; IM-P® (fenilalanin ligandı) için %33,9±5,3, Selesorb® kolon (dekstran sülfat ligandı) için %55,6±4,6, Immusorba® (triptofan ligandı) ile %58,0±9,7, Immunosorba® (Stafilokok protein A ligandı) ile %33,9±4,1, Ig-Therasorb® (anti-IgG antikor ligandı) ile %67±14 olduğu rapor edilmiştir. İmmünoadsorpsiyon kolonları, ardışık plazma değişimi uygulamalarının gösterdiği etkiden çok daha iyi performans sergilemektedir (Kronbichler ve ark. 2016). DNA antikorlarını uzaklaştırmaya yönelik olarak yapılan bir çalışmada DNA, selüloz agar matriksi ile enkapsüle edilerek immünoadsorpsiyon kolonu hazırlanmıştır. Hazırlanan kolon tavşan plazmasında kullanılmış ve anti-DNA antikorlarında %25 oranında azalma sağlanmıştır (Terman ve ark. 1976). Odabaşı ve Denizli (2001) yaptığı çalışmada manyetik poli(hidroksietil metakrilat) [PHEMA] mikrokürelere DNA molekülünü immobilize ederek anti-DNA antibadilerinin uzaklaştırılması incelemişleridir. Hazırlanan manyetik PHEMA mikrokürelere adsorpsiyon kapasitesi 87,6 mg anti-DNA antibadi /g PHEMA olarak rapor edilmiştir.

Hiperkolesterolemi kanda kolesterol birikimi olduğunda ortaya çıkan bir hastalıktır. Kolesterol kanda düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeyinin artması ile artar. LDL seviyesinin düşmesi için uygun bir beslenme ya da ilaç tedavisi uygulanabilir. Ayrıca, ekstrakorporeal tedavi ile LDL'nin etkin bir şekilde kandan uzaklaştırılması ile tedavi

edilmesi mümkündür. Plazma değişiminin olumsuz etkilerinin giderilmesi için basamaklı filtrasyon veya ikili filtrasyon plazmaferez yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin en önemli dezavantajı ise protein kayıplarının olmasıdır. Çünkü sözü edilen yöntemler seçici değildir. Kandan LDL'nin seçici bir şekilde uzaklaştırılması için Yavuz ve Denizli (2005) PHEMA mikrokürelere anti-LDL antibadi immobilize ederek hazırlanan modifiye PHEMA mikrokürelere kan plazmasından LDL uzaklaştırmasındaki etkinliğini araştırmışlardır. İnsan plazmasındaki toplam kolesterolün yaklaşık %47'sinin uzaklaştırıldığı ve adsorpsiyon kapasitesinin 4,5 mg LDL/g anti-LDL antibadi-immobilize PHEMA olduğu rapor edilmiştir.

2.3. Moleküler Baskılama

Moleküler baskılama, biyolojik moleküllerdeki tanıma olayının sentetik polimerik matrikslere aktarılması işlemidir. Bir kalıp moleküle özgü seçici tanıma bölgeleri oluşturulması mümkündür. İyon, molekül, kompleks veya mikroorganizmalar da dahil olmak üzere moleküler, iyonik veya makromoleküler yapılar kalıp molekül olarak kullanılabilir (Chen ve ark. 2016). Moleküler baskılanmış polimerler (MIP'ler) kalıp molekülü şekil, büyüklük ve fonksiyonel gruplar bakımından tamamlayan bağlanma bölgeleri içerirler ve kalıp moleküle olan afiniteleri yüksektir (Cheong 2013). Dolayısıyla bu yapılar yapay antibadi ya da yapay reseptörler olarak da adlandırılmaktadır (Komiya 2003).

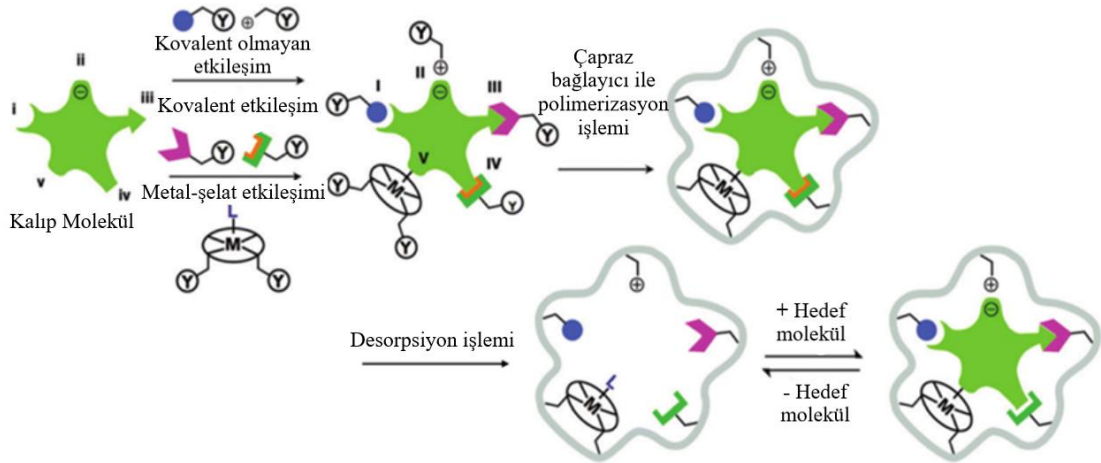
Moleküler baskılama tekniğinin temelleri 1930 yılının başlarında M.V. Polyakov tarafından atılmıştır. Polyakov yaptığı çalışmada, kromatografik amaçlı kullanılan silika jel üzerinde modifikasyon yaparak bağlanma kapasitesini artırmıştır. İlk zamanlar elde edilen sonuçların tam olarak farkına varılamamıştır. 1931 yılında Polyakov'un çalışma grubu tarafından, yeni bir sentez prosedürü kullanılarak sıradışı adsorpsiyon özelliği gösteren silika partiküllerin sentezlendiği rapor edilmiştir. 1949 yılında Linus Pauling'in öğrencisi olan Frank Dickey, Polyakov'a benzer bir metod kullanarak silika matrikslerini boya varlığında sentezlemiştir. Dickey tarafından hazırlanan silikalar ilk baskılanmış materyaller olarak kabul edilmektedir. 1950 ve 1960'lı yıllarda da silika ile yapılan çalışmalar mevcuttur (Alexander ve ark. 2003). Polyakov vücudumuzdaki immün sistemin oluşturduğu antibadilerdeki seçicilik özelliğini temel alarak daha önceki

çalışmalarını tekrar yorumlamıştır. Aynı yıllarda Nobel ödülü sahibi Linus Pauling de antibadi oluşumundan ilham alarak moleküler baskılama fikrini oluşturmuştur (Chen ve ark. 2016). Moleküler baskılama kavramı ise ilk defa 1972’de Günter Wulff ve çalışma grubu tarafından tanımlanmıştır (Turkova 1964).

Moleküler baskılamada bir kalıp molekülün fonksiyonel monomerin bir ön organizasyon aşaması ile etkileşmesi sağlanır. Daha sonra ortama bir çapraz bağlayıcı ilave edilerek polimerizasyon gerçekleştirilir. Elde edilen polimerik ağ yapıda kalıp moleküle özgü; şekil, büyüklük ve fonksiyonel gruplar bakımından kalıp molekülü tamamlayan bağlanma bölgeleri oluşturulur (Cheong ve ark. 2013).

Moleküler baskılamanın temel prensibi Şekil 2.9’da gösterilen üç aşamada gerçekleştirilir (Komiya 2003, Alexander 2006, Cheong ve ark. 2013, Chen ve ark. 2016).

- 1) Ön organizasyon (ön kompleksleşme)
- 2) Polimerizasyon
- 3) Kalıp molekülün uzaklaştırılması



Şekil 2.9. Moleküler baskılama tekniğinin temel prensibi (Loggreen ve Ozin 2014)

Moleküler baskılamada kalıp molekül ile fonksiyonel monomer arasında (i) kovalent olmayan (hidrojen bağı, Van der Waals etkileşimi ya da hidrofobik etkileşimler), (ii) elektrostatik/iyonik, (iii) tersinir kovalent bağ (iv) yarı kovalent ve (v) metal-şelat koordinasyonu etkileşimleri kullanılarak ön kompleksleşme sağlanır. Fonksiyonel

monomerlerin kalıp molekül ile etkileşmeyen kısmındaki polimerleşebilen grupları (Y) ile (Şekil 2.10) seçilen uygun bir çapraz bağlayıcı arasında polimerizasyon gerçekleştirilerek polimerik bir ağ yapısı elde edilir. Kalıp molekülün ise uygun bir desorpsiyon ajanıyla çapraz bağlı polimerik yapıdan uzaklaştırılması sağlanır. Böylece kalıp moleküle özgü bağlanma bölgeleri oluşturulur (Lofgreen ve Ozin 2014).

MIP'lerin hazırlanmasında kalıp molekül ile fonksiyonel monomer arasında gerçekleşen etkileşimin türüne göre iki yaklaşım vardır: kovalent ve kovalent olmayan yaklaşım. Kovalent yaklaşımda kalıp molekül ile polimerleşebilen bir veya daha fazla fonksiyonel monomer ile boranat ester (Wulff 1977), ketal/asetal (Shea 1991) ya da schiff bazları (Takano 2012) arasında kuvvetli ve tersinir kondenzasyon reaksiyonu ile kovalent bağ oluşumu sağlanır. Polimerizasyon işleminden sonra kovalent bağlar kırılır ve kalıp molekül polimerden uzaklaştırılır. Kalıp molekülün sentezlenen MIP yapısından bağlanma bölgelerini bozmadan hızlı ve tersinir bir şekilde uzaklaştırılması son derece zordur (Alexander 2006). Bu nedenle kovalent baskılama MIP'lerin hazırlanmasında çok sık kullanılan bir yaklaşım değildir.

Kovalent olmayan baskılama yaklaşımında kalıp molekül ve fonksiyonel monomerlerin ön organizasyonun için hidrojen bağları, Van der Waals etkileşimleri, iyonik etkileşimler, hidrofobik etkileşimler (π - π etkileşimleri) ve metal koordinasyonu etkileşimlerinden yararlanır. Uygun bir çapraz bağlayıcı kullanılarak gerçekleştirilen polimerizasyon işleminden sonra kalıp molekülün uzaklaştırılması kovalent baskılamaya kıyaslandığında çok daha kolaydır (Chen ve ark. 2011).

MIP'lerin sentezinde kullanılan temel bileşenlerin optimizasyonu oldukça önemlidir. Kalıp moleküle ait bağlanma bölgeleri oluşturulurken seçiciliğinin yüksek olması birçok parametreye bağlı olmakla birlikte termodinamik yasaların ve polimer kimyasının iyi bilinmesi gerekmektedir (Mosbach 1994, Cormark ve Elorza 2004, Spivak 2005). MIP'lerin hazırlanmasında kullanılan kalıp molekül, seçilen fonksiyonel monomer ve miktarı, çözücü (porojen), başlatıcı, polimerizasyon süresi ve sıcaklığı hazırlanan polimerin kimyasal, morfolojik ve moleküler tanıma özelliklerini etkilemektedir (Lubke ve ark. 2000, Oral ve Pepsas 2004, Yan ve Row 2006, Chen ve ark. 2016).

Moleküler baskılamada, *kalıp molekül* ile fonksiyonel monomer arasındaki etkileşim tanıma bölgelerinin sayısını ve özgülüğünü etkilediğinden birincil derecede öneme sahiptir. Kalıp molekül polimerleşebilen veya polimerizasyonu engelleyen gruplar içermemelidir. Ayrıca polimerizasyonun gerçekleştiği sıcaklıkta ya da UV ışık altında dayanıklı olmalıdır (Yan ve Row 2006, Chen ve ark. 2011). Çizelge 2.1’de moleküler baskılamada kalıp molekül olarak kullanılan iyon, organik moleküller, biyolojik makromoleküller, hücre ve virüslere örnekler verilmiştir (Chen ve ark. 2016).

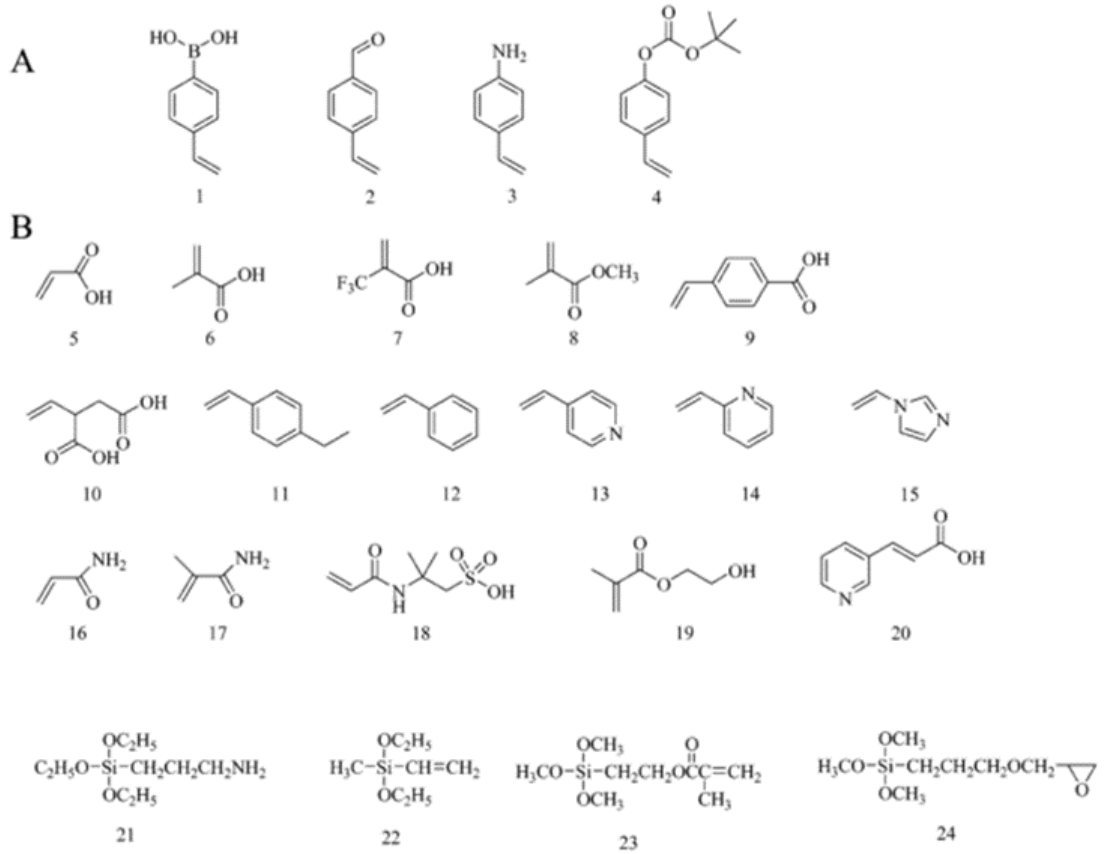
Çizelge 2.1. Moleküler baskılamada yaygın kullanılan kalıp moleküller (Chen ve ark. 2016)

Kalıp molekül	Örnekler
İyonlar	Pb(II); Sr(II); Hg(II); CH ₃ Hg(I); Cd(II); Cu(II); Cr(III); Fe(III); Ni(II); UO ₂ ²⁺ ; Th(IV); Eu(III); As(III); PO ₄ ³⁻
Organik moleküller	Pestisitler: atrazin; 2,4-diklorofenoksiasetik asit; benzimidazol fungusitler Endokrin bozucu kimyasallar: bisfenol A; estradiol; oestron; polisiklik aromatik hidrokarbonlar(PAH) İlaçlar: tetrasiklin; kinolonlar; propranolol; digoksin; sülfonamidler Amino asitler ve peptidler: tirozin; alanin; tripeptidler; helikal peptidler; alkaloidler; dipeptidler
Biyolojik makromoleküller	Lizozim; adenozin-3,5-siklik monofosfat (cAMP); sığır serum albümin (BSA)
Hücre ve virüsler	Tütün mozaik virüsü; sığır lösemi virüsü; dang virüsü

Moleküler baskılamada *fonksiyonel monomer* yapısında bulunan fonksiyonel gruplar aracılığı ile kalıp molekül ile polimerizasyon öncesinde etkileşme görevini üstlenir. Etkileşimin gerçekleşebilmesi için, kalıp molekül ile seçilen fonksiyonel monomerin biyolojik sistemlerdeki donör-akseptör ya da antijen-antibadi komplekslerinin

oluşumundaki gibi uyumlu fonksiyonel özelliklere sahip olması gerekmektedir (Chen ve ark. 2016). Kalıp molekül ve fonksiyonel monomer arasındaki etkileşim, MIP'lerin afinitesini, bağlanma bölgelerinin doğruluğunu ve seçiciliğini belirler (Selligren 2001, Koohpaei ve ark. 2008). Kovalent olmayan baskılamada genellikle kalıp molekül ile fonksiyonel monomer arasında kompleks oluşumunu sağlamak için reaksiyonu kompleks oluşumu yönüne kaydırabilmek amacıyla fonksiyonel monomer, kalıp moleküle oranla daha fazla kullanılmalıdır (Yan ve Row 2006). Fakat birden fazla fonksiyonel monomer aynı anda kullanılacaksa uygun oranlarda çalışılmalıdır.

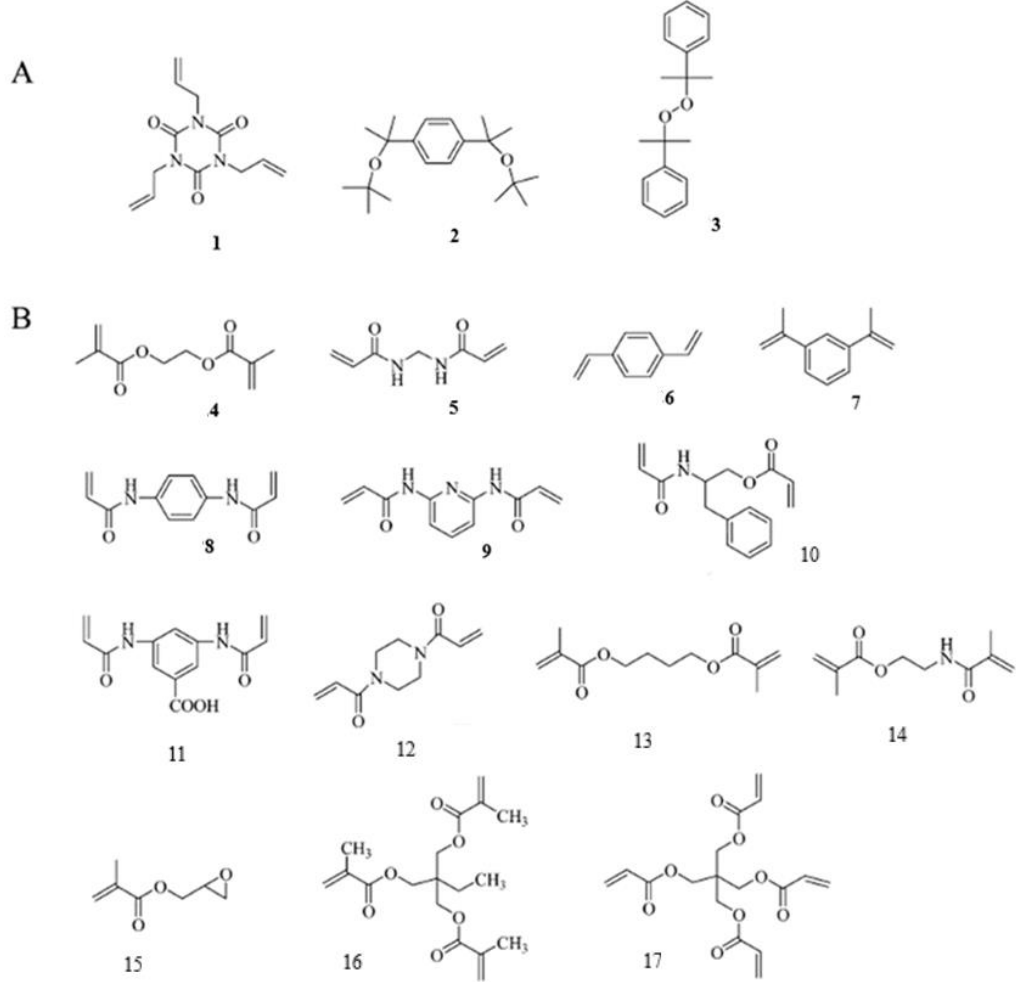
Moleküler baskılama amacıyla kullanılan fonksiyonel monomer sayısı sınırlıdır. Bu durum, MIP'lerin seçiciliğini ve uygulamalarını sınırlamaktadır. İstenilen özellikte kimyasal yapıya sahip fonksiyonel monomerler ticari olarak bulunamadığında sentezlenmesine ihtiyaç duyulabilmektedir. Kalıp moleküllerle güçlü şekilde etkileşebilecek yeni fonksiyonel monomerler tasarlamak ve sentezlemek mümkündür. Şekil 2.10'de ticari ve amaca yönelik olarak sentezlenmiş bazı fonksiyonel monomerler ve kimyasal yapıları gösterilmektedir (Chen ve ark. 2016).



Şekil 2.10. MIP'lerin sentezinde yaygın kullanılan fonksiyonel monomerler (**A**) **Kovalent baskılama:** (1) 4-vinil benzen borik asit; (2) 4-vinil benzaldehid; (3) 4-vinil anilin; (4) ter-butil p-vinilfenilkarbonat. (**B**) **Kovalent olmayan baskılama:** (5) akrilik asit (AA); (6) metakrilik asit (MAA); (7) triflorometil akrilik asit (TFMAA); (8) metil metakrilat (MMA); (9) p-vinilbenzoik asit; (10) itakonik asit; (11) 4-etilstiren; (12) stiren; (13) 4-vinilpiridin (4-VP); (14) 2-vinilpiridin (2-VP); (15) 1-vinilimidazol; (16) akrilamid (AAm); (17) metakrilamid; (18) 2-akrilamid-2-metil-1-propen sülfonik asit; (19) 2-hidroksietil metakrilat (HEMA); (20) trans-3-(3-piridil)-akrilik asit; (21) 3-aminopropiltrioksisisilan (APTES); (22) metilvinildietoksisisilan (MVDES); (23) 3-metakriloiloksipropil trimetoksisisilan (3-MPTS); (24) glisidoksipropiltrimetoksisisilan (GPTMS) (Chen ve ark. 2016).

Çapraz bağlayıcı, polimerizasyon esnasında kalıp molekül ile fonksiyonel monomer arasında oluşan kompleksleri kovalent olarak bağlayarak polimerik ağ yapısının oluşmasını sağlar. Böylece kalıp molekül polimerik yapıdan uzaklaştırıldıktan sonra bile elde edilen polimerik ağ rijit yapısını korur. Ayrıca çapraz bağlayıcının yapısı ve miktarı MIP'lerin kalıp molekülü bağlama kapasitesini ve seçiciliğini etkilemektedir. Çok düşük miktarda çapraz bağlayıcı kullanıldığında mekanik kararlılığının düşük olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Mekanik kararlılığın yüksek olmasını sağlamak için MIP'lerin sentezinde çapraz bağlayıcı oranı %80 oranını aşmaktadır (Yan ve Row 2006).

Şekil 2.11'de MIP'lerin sentezinde yaygın olarak kullanılan çapraz bağlayıcılar ve kimyasal yapıları gösterilmiştir.

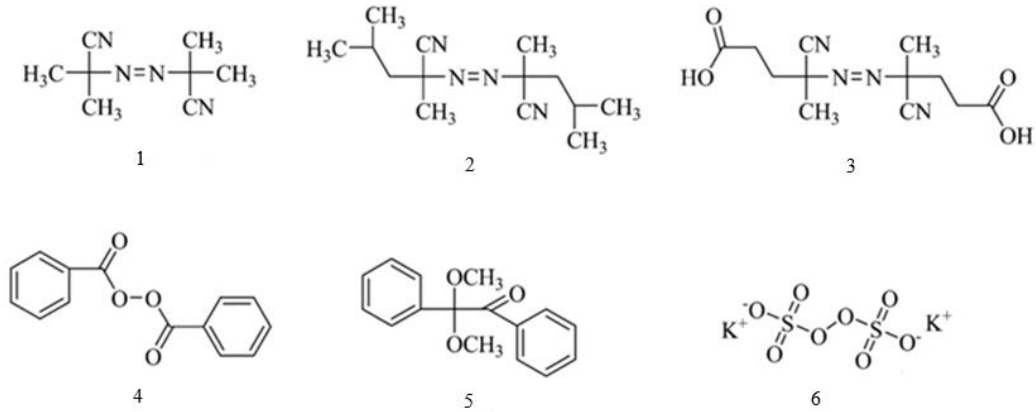


Şekil 2.11. MIP'lerin sentezinde yaygın olarak kullanılan çapraz bağlayıcıların kimyasal yapıları (**A**) **Kovalent**: (1) triallil izosiyanat (TAIC); (2) bis-(1-(ter-butilperoksi)-1-metiletil)-benzen(BIPB); (3) dikümil peroksit (DCP); (**B**) **Kovalent olmayan**: (4) etilen glikol dimetakrilat (EGDMA); (5) N,N'-metilenbisakrilamid (MBAA); (6) divinilbenzen (DVB); (7) 1,3-diizopropenil benzen; (8) N,N'-1,4-fenilendiakrilamin; (9) 2,6-bisakriloilamidopiridin; (10) N,O-bisakriloil-fenilalaninol; (11) 3,5-bis(akriloilamido)benzoik asit; (12) 1,4-diakriloil piperazin; (13) tetra-metilen dimetakrilat; (14) N,O-bismetakriloil etanolamin (NOBE); (15) glisidilmetakrilat (GMA); (16) trimetilpropan trimetakrilat (TRIM); (17) pentaeritritol tetraakrilat (Chen ve ark. 2016).

Moleküler baskılamada, polimerizasyon esnasında kullanılan *çözücünün* önemli bir yeri vardır. Çözücü; kalıp molekül, fonksiyonel monomer, çapraz bağlayıcı ve başlatıcı için dağılıma ortamı oluşturmakla birlikte gözenek oluşumunu sağlamaktadır. Bu nedenle

genellikle çözücüler porojen olarak adlandırılmaktadır. MIP'lerin sentezinde çözücü olarak genellikle 2-metoksietanol, metanol, tetrahidrofuran, asetonitril, dikloroetan, kloroform, N,N-dimetilformamid ve toluen kullanılmaktadır (Gladis ve Rao 2004). Porojenlerin polaritesi, kalıp molekül ve fonksiyonel monomer arasındaki etkileşimi dolayısıyla özellikle kovalent olmayan etkileşimlerin kullanıldığı MIP'lerde adsorpsiyon özelliğini etkileyebilmektedir (Saloni ve ark. 2013).

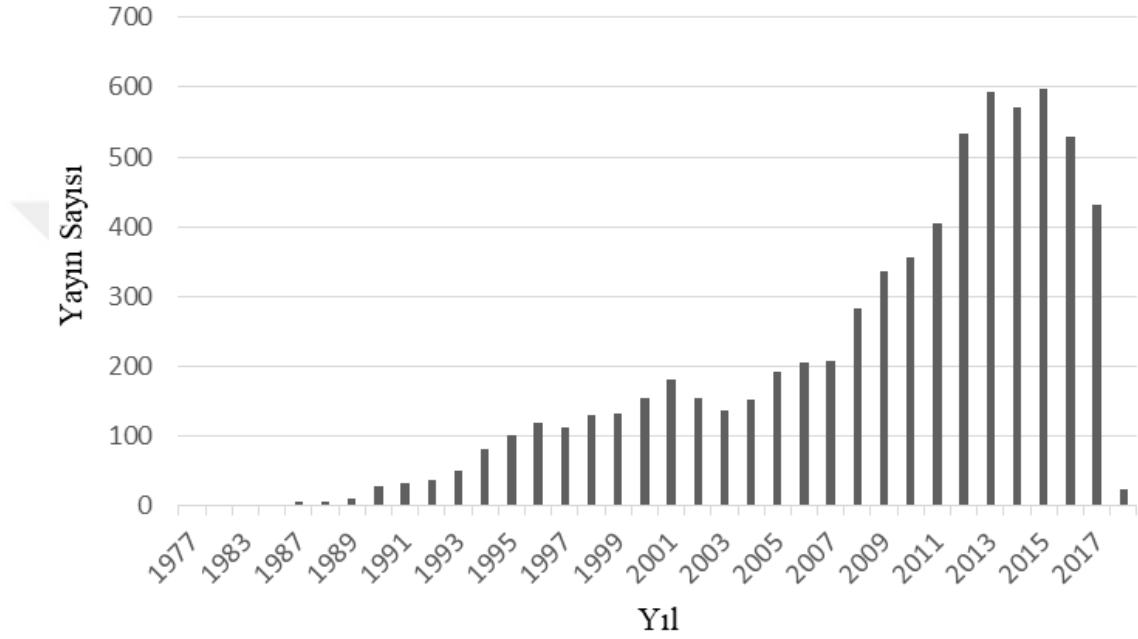
MIP'lerin büyük bir çoğunluğu serbest radikal polimerizasyonu ile sentezlenmektedir. Serbest radikal polimerizasyonu, kalıp molekülün yapısı ve fonksiyonel grupları dikkate alınarak fotokimyasal veya termal olarak başlatılabilir. Kalıp molekül ile fonksiyonel monomer arasındaki etkileşimin hidrojen bağı ile sağlandığı durumlarda düşük polimerizasyon sıcaklığı tercih edilmesi uygun olacağından düşük sıcaklıklarda etkin fotokimyasal başlatıcılar seçilmelidir. Dolayısıyla peroksi radikalleri oluşturan bileşikler ve Şekil 2.12'de kimyasal yapıları gösterilen azo bileşikleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Azobisizobutironitril (AIBN) kullanımı en yaygın olan başlatıcıdır (Yan ve Row 2006, Chen 2016).



Şekil 2.12. Moleküler baskılamada yaygın olarak kullanılan başlatıcılar (1) Azobisizobutironitril (AIBN); (2) azobisdimetilvaleronitril (ADVN); (3) 4,4'-azo(4-siyanovalerik asid) (ACID); (4) benzoilperoksit (BPO); (5) dimetilasetil benzaldehit (BDK); (6) potasyum persülfat (KPS) (Chen ve ark. 2016).

MIP'ler kalıp moleküle olan yüksek afiniteleri ve özgüllükleri nedeniyle ayırma/saflaştırma (Kempe ve Mosbach 1995), kemo/biyosensör (Dickert Ve Hayden 1999, Göçenoğlu Sarıkaya ve ark. 2017), yapay antibadiler (Chen ve ark. 2016), ilaç salınımı (Allender 2005), kataliz ve degradasyon (Ramstrom ve Mosbach 1999, Wulff 2002) gibi

birçok uygulamada başarıyla kullanılmaktadır. Yüksek fiziksel dayanım, hazırlama kolaylığı, düşük maliyet, tekrar kullanılabilirlik MIP'lerin en önemli avantajlarıdır. Polimer teknolojisi, nanoteknoloji, analitik kimya, çevre bilimleri, biyoteknoloji ve tıbbi biyomalzemeler gibi birçok alanda kullanılabilir olması nedeniyle moleküler baskılama teknolojisi araştırmacıların ilgi odağı haline gelmiştir. Şekil 2.13'de 1977-2018 yılları için MIP ve uygulamaları ile ilgili araştırma sayıları gösterilmektedir.



Şekil 2.13. 1977 ve 2018 yılları için MIP'lerle ilgili yapılan çalışma sayısı (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>, 2018)

MIP'lerin hazırlanmasında genellikle serbest radikal polimerizasyonu tekniği kullanılarak süspansiyon, emülsiyon polimerizasyonu (Perez ve ark. 2001) ve çöktürme polimerizasyonu yöntemleri kullanılmaktadır (Ansell ve Mosbach 1998, Zhang ve ark. 2003). Moleküler baskılama ile nanoparçacıklar (Wackerlig ve Lieberzeit 2015), monolitik kolonlar (Zheng ve ark. 2011), kompozitler ve mikro-nano parçacıklar (Tan ve Tong 2007, Haginaka 2008, Tokonami ve ark. 2009, Poma ve ark. 2010) gibi farklı fiziksel formdaki polimerik yapılarda yapay reseptör alanları oluşturulabilmektedir (Chen ve ark. 2016). Moleküler baskılanmış nanopartiküller (MINPs), daha önce bahsedilen MIP'lerin özelliklerine ilave olarak yüksek yüzey alanına ve çok sayıda bağlanma bölgesine sahiptir (Iqbal ve Afzal 2013). MIP'ler biyomedikal ve klinik teşhis alanında kullanım potansiyeline sahiptir (Mujahid ve ark. 2013). Biyomoleküllerin aksine, MIP'ler

düşük ve yüksek pH, basınç, sıcaklık (<180 °C) ve oksidatif etkilere karşı dayanıklıdır (Vasapollo ve ark. 2011, Poma ve ark. 2010, Beyazıt ve ark. 2016).

2.3.1. UA baskılanmış polimerler

Klinik çalışmalarda, biyolojik sıvılardaki UA derişimlerinin belirlenmesinde enzimatik yöntemler (Piermarini ve ark. 2013), spektrofotometri (Siekman 1985), elektroanaliz (Zhang ve Yin 2014), kapiler elektroforez (Pormsila ve ark. 2009), yüksek performanslı sıvı kromatografisi (Kandar ve ark. 2011), florimetri (Miller ve Oberholzer 1990) ve kemilüminesans (Chaudhari ve ark 2012) gibi analitik teknikler kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemler zahmetli, pahalı, zaman alıcı ve/veya örnek hazırlama aşamasına ihtiyaç duyulduğu için karmaşıktır (Gong ve ark. 2017). MIP'ler yüksek seçicilikleri, dayanıklılıkları ve tekrar kullanılabilirlikleri nedeniyle UA sensörlerinde moleküler tanıma katmanının hazırlanmasında başarıyla kullanılmıştır (Misra ve ark. 2013).

UA baskılanmış polimer ve CdSe/ZnS çekirdek-kabuk kuantum noktaların biraraya getirilmesi ile UA molekülünü seçici olarak tayin edebilen, floresans özellik gösteren bir sensör hazırlanmıştır. Çalışmada fonksiyonel monomer olarak metakrilik asit (MAA) ve 4-vinilpiridin, çapraz bağlayıcı olarak ise etilen glikol dimetakrilat (EGDMA) kullanılmıştır. Fotolüminesans emisyonlarının sönmelenmesi, kuantum noktalar ve kalıp moleküller arasındaki floresan rezonans enerji transferinden kaynaklanmaktadır. Hazırlanan sensörün UA için seçiciliği yüksektir (Lin ve ark. 2004).

Sulu çözeltilerde ve insan serum örneklerinde hassas ve seçici UA tayini için MIP'ler ile modifiye edilmiş civa-damla elektroduna dayalı UA sensörleri geliştirilmiştir. Lakshmi ve ark. (2006) UA baskılanmış polimerlerin hazırlanmasında fonksiyonel monomer olarak melamin ve kloranil kullanmış ve civa-damla elektrodunun (HMDE) yüzeyini doğrudan kaplamıştır. Hazırlan sensör ile 0,024 mg/L gibi oldukça düşük tayin limitlerine (LOD) ulaşılmıştır. UA baskılanmış poli(melamin-ko-kloranil) bir başka çalışmada silika jel üzerine immobilize edilerek moleküler baskılanmış katı faz ekstraksiyon (MISPE) kolonu hazırlanmış ve civa-damla elektrodunun kullanıldığı sensör sistemiyle birleştirilmiştir. Bu sayede LOD değeri 0,0008 mg/L'ye düşürülmüştür (Prasad ve ark. 2007). UA baskılanmış poli(melamin-ko-kloranil) sol-jelin grafit elektroduna immobilize

edilmesi ile hazırlanan elektrokimyasal sensör ile UA için sulu çözeltide 4,10 mg/L, idrar numunesinde ise 3,71 mg/L LOD değeri rapor edilmiştir (Patel ve ark. 2009).

Khasanah ve ark. (2012) yaptıkları bir çalışmada, fonksiyonel monomer olarak metakrilik asit (MAA), çapraz bağlayıcı olarak ise etilen glikol metakrilat (EGDMA) kullanılarak sentezledikleri UA baskılanmış polimeri civa-damla elektrot yüzeyine kaplayarak sensör hazırlamıştır. Hazırlanan sensörün tayin limitinin $6,0 \cdot 10^{-10}$ M olduğu bildirilmiştir.

Yeni bir amin-imid tipi iletken polimer hazırlanarak indiyum-kalay oksit (ITO) cam elektrot yüzeyine kaplanmıştır. Bu çalışmada kullanılan iletken polimer poli(N,N-bis(4-aminofenil)-N',N'-difenil-1,4-fenilendiamin) - (3,3',4,4'-benzo-fenontetra karboksilik dianhidrit) [poli(PD-BCD)]'dir. Çalışmada hem UA baskılanmış (MIP-ITO/Poly(PD-BCD)_{UA}) hem de baskılanmamış (NMIP-ITO/Poly(PD-BCD)) elektrot kullanılmış ve baskılama faktörü 3,73 olarak hesaplanmıştır. MIP-ITO/Poly(PD-BCD)_{UA} elektrodun tayin limiti (LOD) 3×10^{-4} mM olarak belirlenmiştir. Seçicilik çalışmalarında ise askorbik asit (AA) kullanılmış ve UA tayininde girişim etkisinin çok düşük olduğu bildirilmiştir (Chen ve ark. 2010).

Çok duvarlı karbon nanotüplerin (MWCNTs) yüzeyinde moleküler baskılanmış poli(metakrilik asit) (PMAA) polimerleştirilmiş MIP-MWCNTs/PMAA partiküller hazırlanmış ve UA derişiminin belirlenmesi için bir elektrokimyasal sistem ile birleştirilmiştir. UA adsorpsiyon çalışmalarında hem baskılanmış (MIP-MWCNTs/PMAA) partiküller hem de baskılanmamış (NIP-MWCNTs/PMAA) partiküller kullanılmıştır. Baskılama faktörü 4,41 olarak hesaplanmıştır. MIP ile modifiye edilmiş elektrodun tayin limitinin mikromolar seviyesine olduğu ve insan serumunda UA derişimini tayin etmek için uygun olduğu rapor edilmiştir (Chen ve ark. 2010).

UA tayini için MIP ile modifiye edilmiş karbon pasta elektrotları hazırlanmıştır. Yapılan bir çalışmada metil metakrilat (MMA) fonksiyonel monomeri ve etilen glikol dimetakrilat (EGDMA) çapraz bağlayıcısı kullanılarak UA varlığında hazırlanan MIP'ler, karbon pasta elektrotlar farklı oranlarda karbon ve parafin kullanılarak modifiye edilmiştir. Karbon-MIP-parafin (40:25:35) ile gerçekleştirilen çalışmalarda tayin limiti $3,03 \cdot 10^{-6}$ M olarak belirlenmiştir (Khasanah ve ark. 2017).

Fonksiyonel monomer olarak akrilik asit (AA) ve çapraz bağlayıcı olarak etilen glikol dimetakrilat (EGDMA) kullanılarak termal polimerizasyon ile UA baskılanmış MIP'ler sentezlenmiştir. Fonksiyonel monomer (AA): kalıp molekül (UA) oranı (1:4) olarak belirlenmiştir. Sentezlenen monolit polimer öğütülerek 75 µm boyutuna elenmiştir. Kalıp molekülün yapıdan uzaklaştırılmasından sonra karbon pasta elektrodu (MIPCPE) MIP ile modifiye edilerek amperometrik ölçümler gerçekleştirilmiştir. Amperometrik sensörlerde insan serumunda UA'ya karşı girişim etkisi olduğu bilinen askorbik asit, glukoz, laktoz, triptofan ve glisin kullanılarak seçicilik çalışmaları yapılmıştır. MIPCPE yüzeyinde yalnızca UA'nın oksitlendiği ve seçicilik molekülleri ortama eklenmesine rağmen amperometrik akım değerlerinde herhangi bir değişikliğin olmadığı rapor edilmiştir. (Motghare ve ark. 2015).

UA'nın tayini için yüzey modifikasyonu ve moleküler baskılama tekniği birleştirilerek fotokimyasal kataliz ve moleküler tanıma özelliklerine sahip yeni bir fotoelektrokimyasal sensör hazırlanmıştır. Sensör, manyetik camsı karbon elektroda (MGCE) Fe₃O₄@C nanopartiküllerin manyetik olarak immobilizasyonu ile hazırlanmış ve UA baskılanmış TiO₂ ile kaplanmıştır. Fotoelektrokimyasal biyosensörün moleküler tanıma özelliğinin araştırılmasında idrarda ürik aside karşı girişim etkisi gösteren AA, glutamik asit, sitozin, glikoz, pürin ve üre seçicilik molekülleri olarak kullanılmıştır. Hazırlanan biyosensörün sulu çözeltilerde ürik aside karşı oldukça duyarlı olduğu ve tayin limitinin 0,02 µM olduğu rapor edilmiştir (Zhang ve ark. 2015).

Bir başka çalışmada, moleküler baskılama tekniği kullanılarak UA baskılanmış nanopartiküller sentezlenmiş ve seçici UA tayini için yüzey plazmon rezonans (SPR) sensörün hazırlanmasında kullanılmıştır. Metal-şelat etkileşimine dayalı moleküler baskılama prosedüründe fonksiyonel monomer olarak N-metakriloil-amido-L-sistein metil ester (MAC), metal iyonu olarak Fe³⁺ iyonları kullanılmıştır. Hazırlanan ön organizasyon kompleksinde kullanılacak olan fonksiyonel monomer (MAC): metal iyonu (Fe³⁺): kalıp molekül (UA) mol oranı potansiyometrik titrasyon ile 2:1:2 olarak belirlenmiştir. Hazırlanan MAC-Fe³⁺-UA kompleksi komonomer HEMA ve çapraz bağlayıcı EGDMA varlığında emülsiyon polimerizasyonu ile polimerleştirilerek UA baskılanmış poli (hidroksietil metakrilat metakriloil-L-sistein metil ester)-Fe³⁺ [poli (HEMA-MAC)-Fe³⁺] nanopartiküller sentezlenmiştir. UA baskılanmış nanopartiküller

SPR altın çip yüzeyinde moleküler tanıma katmanı olarak kullanılmıştır. Hazırlanan SPR sensörünün tayin limitinin 0,247 mg/L olduğu bildirilmiştir. İdrarda UA tayini için kullanılan UA baskılanmış SPR sensörün yüksek seçicilik ve duyarlılığa sahip olduğu rapor edilmiştir. Seçicilik çalışmalarında askorbik asit (AA), teofilin (Teo) ve üre (U) kullanılmıştır. AA, Teo ve U için göreceli seçicilik katsayıları sırasıyla 6,28, 20,44 ve 243,02 olarak belirlenmiştir. (Göçenoğlu Sarıkaya ve ark. 2017).

Mujahid ve arkadaşları (2015) tarafından yapılan bir başka çalışmada, sol-jel metoduyla sentezlenen UA baskılanmış titania (titanium IV oksit) nanopartiküller ile UA tayini yapılmıştır. UA bağlanması ve geri kazanımı spektrofotometre ile takip edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre UA tayin limiti 10 µmol olarak hesaplanmıştır. Seçicilik çalışmalarında askorbik asit (AA) ve guaninin molekülü kullanılmıştır. AA girişim etkisinden dolayı seçilirken guanin molekülü ise UA molekülüne olan yapısal benzerliliği nedeniyle seçilmiştir (Mujahid ve ark. 2015).

Biyolojik örneklerden UA'nın fotokontrollü ayrılması için ışığa duyarlı yüzey baskılanmış polimerler (SIMP) geliştirilmiştir. Çalışmada, UA için ışığa duyarlı SiO₂-SMIP mikroküreleri fonksiyonel monomer olarak ışığa duyarlı ve suda çözünebilen azobenzen türevi 5-[(4-(metakriloiloksi) fenil) diazenil] izoftalik asit kullanılarak sentezlenmiştir. SiO₂-SMIP mikroküreleri insan idrarından UA'nın fotokontrollü olarak ekstraksiyonunda kullanılmıştır. Hazırlanan mikrokürelerin maksimum UA adsorpsiyon miktarı 1,18 µmol/g SiO₂-SMIP olarak rapor edilmiştir. İnsan idrarından yaklaşık %96,0±1,3 oranında UA SiO₂-SMIP ile ekstrakte edilebilmekte ve daha sonra 365 nm'de 1 saat boyunca foto ışınlama ile çözeltiye salınabilmektedir. Ardından, UA SiO₂-SMIP mikrokürelerden yüksek verimle desorbe edilerek UV spektrofotometre ile insan idrarındaki UA derişimi 332,4±4,4 µmol/L olarak belirlenmiştir. Aynı idrar örneğindeki UA derişimi, HPLC'de 346,3±4,7 µmol/L olarak belirlenmiştir. SiO₂-SMIP'in ürik aside olan seçiciliği ürik aside yapısal benzerlik gösteren adenin ve guanin molekülleri kullanılarak araştırılmıştır. UA, adenin ve guanin adsorpsiyon kapasiteleri sırasıyla %59,0, %11,6 ve %11,1 olarak rapor edilmiştir (Gong ve ark 2017).

Cristallini ve ark. (2004) yaptıkları çalışmada kan filtrasyon aparatlarında kullanılabilecek UA baskılanmış poli(akrilonitril-ko-akrilik asit) [poli(AN-ko-AA)]

membran sentezleyerek kandan UA'yı seçici olarak uzaklaştırmayı hedeflemişlerdir. Yapılan çalışmada adsorplanan UA miktarı 14 mg/g olarak belirlenmiştir. Sentezlenen membranın gözeneklerinden kanda bulunan büyük molekül ağırlığına sahip proteinlerin (albümin) geçemediğini ve sadece küçük ve orta büyüklükteki (NaCl ve B12 vitamini gibi) moleküllerin geçişine izin verdiği için çeşitli modifikasyonlarla geliştirilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Gao ve ark. (2010) UA baskılanmış poliamidoksim/çapraz bağlı poli vinilalkol (MIP-PAO/CPVA) mikroküreler hazırlayarak UA adsorpsiyonundaki etkinliğini araştırmışlardır. Sentezlenen MIP-PAO/CPVA mikrokürelerin adsorpsiyon çalışmaları farklı pH (pH 3.0-10.0) ve derişim aralığında (0,25-2,5 mg/mL UA) gerçekleştirilmiştir. Maksimum UA adsorpsiyonun pH 7.0'de 104 mg/g olduğu tespit edilmiştir. MIP-PAO/CPVA mikrokürelerin ürik aside olan seçiciliği oldukça yüksektir.

Leshchinskaya ve ark. (2013) tarafından UA baskılanmış poli(dimetilaminoetil metakrilat) [p(DMAEMA)] polimerik sorbenti hazırlanmıştır. Dietilamin organik bazı kullanılarak hazırlanan UA (%16 mol) çözeltisi ile sentezlenen sorbentin (UA-MIP-7-16) sulu çözeltide maksimum UA adsorpsiyon kapasitesi 180 mmol UA/g olarak belirlenmiştir. Hazırlanan sorbentin insan serumundaki performansı araştırılmış ve UA için seçici bağlanma bölgeleri içeren UA-MIP-7-16 sorbentinin serumdaki UA seviyesini % 38 oranında azalttığı belirlenmiştir. Daha sonraki çalışmalarında kan ile uyumlu olduğu bilinen hidroksietil metakrilat (HEMA) ve EGDMA fonksiyonel monomerleri kullanılarak hazırlanan p(HEMA-EGDMA) mikrokürelerin maksimum UA adsorpsiyon kapasitesinin 50 µmol/g olduğu belirlenmiştir (Leshchinskaya ve ark. 2015). Çalışmaların devamında p(HEMA-EGDMA) mikrokürelerin sentezinde porojen olarak heptan kullanılmıştır. %10 heptan kullanılarak sentezlenen 100-300 µm çapında ve 50-200 nm gözenek boyutuna sahip kütlece %40 UA (kalıp molekül) içeren UA baskılanmış p(HEMA-EGDMA) mikrokürelerin 55 µmol UA/g ile en yüksek adsorpsiyon kapasitesine sahip olduğu rapor edilmiştir (Leshchinskaya ve ark. 2016).

2.4. Nanopartiküller

Nanopartiküller (NP'ler) 10-1000 nm boyut aralığındaki katı parçacıkları içeren kolloidal çözelti olarak tanımlanmaktadır (Mohanraj ve Chen 2006, Rao ve Geckeler 2011). Nanomalzemeler tek boyutlu (yüzey kaplama, ince film vb.); iki boyutlu (nanotüpler, nanoteller, fiberler vb.) veya üç boyutlu (nanopartiküller, kuantum noktalar vb.) olarak sentezlenebilir. Bu malzemeler başta tıp ve malzeme bilimi olmak üzere elektronik, otomobil, tekstil, enerji, çevre vb. birçok kullanım alanı bulunmaktadır. NP'ler, 100 nm'den daha küçük bir çapa sahip parçacıklar olarak sentezlendiğinde ilaç taşıma sistemleri, hedefe yönelik ilaç sistemleri gibi alanlarda kullanılmaktadır. NP'ler kan-beyin bariyeri gibi organ bariyerlerini geçebilmektedirler (Abhilash 2010).

NP'lerin boyutları küçüldükçe farklı özellikler sergilerler. Daha küçük boyutlarda yüzey alanı/hacim oranındaki artış temas yüzeyini arttırdığından, bu malzemelerin reaksiyona girme eğiliminde, adsorpsiyon ve taşıma kapasitelerinde artış meydana gelmektedir. Bu özellikler yüzey etkileşimine dayalı kullanım alanlarında büyük avantaj sağlamaktadır. Dolayısıyla adsorpsiyon, arıtım teknolojileri, kontrollü ilaç salınım sistemleri ve katalizör olarak kullanıma uygun yapılardır (Mohanraj ve Chen 2006).

Genellikle, hazırlanması için iki ana strateji uygulanır: önceden oluşturulmuş polimerlerin dağılması veya monomerlerin polimerizasyonu. Polimerik nanopartiküller (PNP'ler) ya önceden oluşturulmuş polimerlerden ya da klasik polimerizasyon veya polimerleşme reaksiyonları kullanarak moleküllerin direkt polimerizasyonu ile kolaylıkla hazırlanabilir (Geckeler ve Stirn 1993). PNP'ler; çözücü buharlaştırma, tuzla çökeltme, diyaliz, süper kritik akışkan teknolojisi ile polimerik yapıların dağılımıyla elde edilebileceği gibi emülsiyon, yüzey aktif madde içermeyen emülsiyon ve ara yüzey polimerizasyonu gibi teknikler kullanılarak monomerlerin polimerleştirilmesiyle de sentezlenebilir. Emülsiyon polimerizasyonu, geniş bir yelpazede özel PNP'ler üretmek için yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Dağıtıcı ortam olarak suyun kullanılması polimerizasyon sırasında ısının en iyi şekilde dağılmasına izin verir (Asua 2004, Thickett ve Gilbert 2007). Yaygın olarak kullanılan sentez yöntemlerinde; dağıtıcı ortam olarak su, sudaki çözünürlüğü düşük bir monomer, suda çözünebilir bir başlatıcı ve yüzey aktif bir madde içerir. PNP'lerin hazırlanması için, çeşitli olası yöntemler arasında uygun bir

teknikğin seçilmesi, homojenizasyon işleminin etkin bir şekilde uygulanması, uygun yüzey aktif maddenin ve uygun bir başlatıcının seçilmesi önemlidir. PNP'lerin çapı polimerizasyon ortamına eklenen yüzey aktif maddenin türüne bağlıdır. Literatürde 50 nm çapında PNP'ler elde edilebilmesi için kullanılan yüzey aktif madde polietilenoksit lauril ester (Brij 35) iken, anyonik bir yüzey aktif madde ile çapları yaklaşık 300 nm olan PNP'ler elde edilebilmektedir (Vranckx ve ark. 1996). PNP'lerin sentez yönteminin seçimi; parçacık boyutu, parçacık boyutu dağılımı, uygulama alanı vb. gibi birçok parametreye bağlıdır. Örneğin, biyomedikal veya çevresel alanlarda bir uygulama için geliştirilen bir polimerik nanopartikül, sentez aşmasında kullanılan yüzey aktif madde veya organik çözücü kalıntılarında tamamen arındırılmış olması gerekmektedir (Rao ve Geckeler 2011).

PNP'lerin kullanım alanlarının sayısı hızla artmakta ve fotonikten elektroniğe, iletken malzemelerden sensörlere, tıptan biyoteknolojiye, çevre kirliliği kontrolünden çevre teknolojisi gibi birçok alanda geniş bir yelpazede önemli bir rol oynamaktadır. PNP'lerin çok farklı alanlardaki kullanım alanlarının olması ihtiyaca cevap veren benzersiz özelliklerinin olmasından kaynaklanmaktadır. PNP'lerin bu uygulamalar için avantajlı olmasının nedeni, diğer parçacık ve malzemelere göre çok daha büyük yüzey alanı/hacim oranına sahip olmasına, reaksiyon hızlarına olan katalitik etkisine ve diğer bileşiklerin adsorbe edilip taşınabilmesine bağlıdır. PNP'lerin partikül boyutu ve parçacık boyutu dağılımı; viskozite, yüzey alanı ve paketlenme yoğunluğu gibi temel özellikleri belirlediği için büyük bir öneme sahiptir.

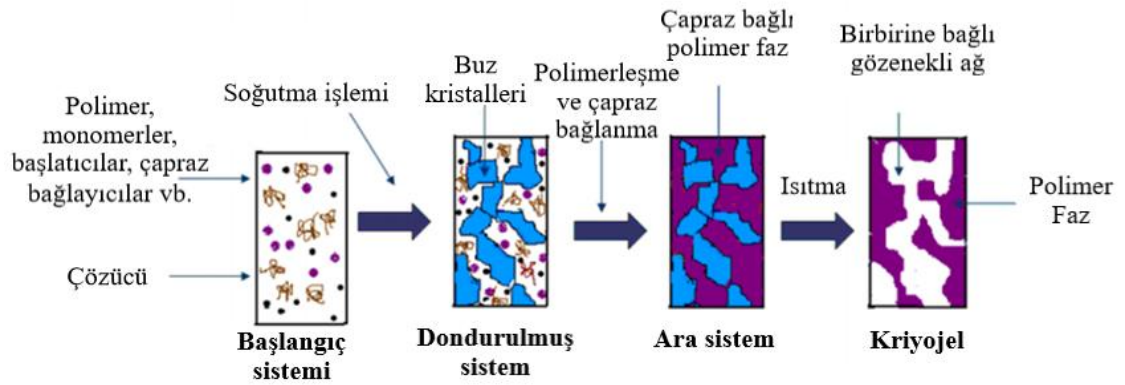
Nanopartiküllerin toksikolojik problemleri araştırma konuları arasındadır. Bu nedenle genellikle biyobozunur doğal ve sentetik PNP'ler sentezlenmektedir. Biyouyumluluk; doku mühendisliği, ilaç ve gen transferi ve yeni aşılama stratejileri için önemli bir özelliktir. Çoğu biyolojik olarak parçalanabilir polimerler sentetik poliesterler ve poli(laktik asit) (PLA) veya poli (laktid-ko-glikolid) gibi ilgili polimerlerden hazırlanır. Sentetik polimerler ile bazı toksikolojik problemlerin üstesinden gelmek için kitosan, jelatin ve sodyum alginat gibi doğal polimerler de kullanılmaktadır (Abhilash 2010).

2.5. Kriyojeller

Kriyojeller, 10-200 µm arasında değişen, birbirine bağlı gözeneklerden oluşan yapılardır (Plieva ve ark. 2011, Jespersen 2014). Yunanca krios (buz ya da donma) kelimesinden esinlenerek adlandırılan kriyojeller, kısmen donmuş monomerik veya polimerik çözeltilerle hazırlanan üç boyutlu jel matrisleridir. (Lozinsky 2001, Lozinsky 2014).

Kriyojel fikri doğadan ilham alınarak ortaya çıkmıştır. Kutuplarda toprak altındaki buz oluşumuyla ortaya çıkmış gözenekli alanları olan sürekli donmuş topraklar (tiyaller) buna örnek olarak verilebilir. Kriyojel oluşumu tiyal bölgeler içindeki gözeneklerin oluşumuyla oldukça benzerlik göstermektedir (Bereli 2014).

Kriyojel sentezinde, monomer veya polimer öncülerinin genellikle su gibi uygun bir çözücü içerisinde dağılıması sağlanır. Çözücünün donma sıcaklığının altındaki koşullarda, çözücünün büyük bir kısmının donmasıyla birbirine bağlı buz kristallerinin oluşması sağlanır (Lozinsky 2002). Buz kristallerinin etrafındaki ‘donmamış sıvı mikrofaz’ olarak adlandırılır. Bu kısımda bulunan polimer öncüleri uygun başlatıcı kullanılarak polimerleştirilir ve böylece buz kristallerinin etrafında polimerik bir ağ yapısı oluşturulur (Lozinsky 2003). Tepkime tamamlanıp donmuş karışım oda sıcaklığına getirildiğinde buz kristalleri erir ve şekilde görülen birbirine bağlı makro gözenekli üç boyutlu polimerik ağ yapı elde edilir (Şekil 2.14). Donmuş çözücünün kristalleri porojen gibi davranırken, sistemin donmamış bölgeleri içinde jelleşme meydana gelir (Ishiguro ve Rubinsky 1994, Plieva ve ark. 2007). Kriyogel üretimi için kullanılan yöntem, kriyojelasyon (kriyotropik jelleşme, kriyo yapılandırma) olarak adlandırılmaktadır (Plieva ve ark. 2005). Kriyojellerdeki gözeneklerin dairesel şekle sahip olmasının nedeni çözücü olarak kullanılan suyun yüzey gerilimidir (Bereli 2014). Tamamen su ile şişmiş kriyojelin %90’ı gözeneklerdeki suyu oluşturur. Esnek morfolojisi sayesinde yapısındaki suyun %70’ini fiziksel olarak yapıdan uzaklaştırmak mümkündür. Bu durum kriyojel yapısının birbirine bağlı makro gözeneklere sahip olduğunun kanıtıdır (Plieva ve ark. 2005).



Şekil 2.14. Kriyojel oluşumu şematik gösterimi (Kumar ve Bhardwaj 2008)

Oluşan bu polimer matrisin gözenek boyutu; donma sıcaklığına, monomerik ya da polimerik öncülerin türüne ve derişimine bağlı olarak 10-200 µm arasında değişebilmektedir. Kriyojeller kuru halde bile gözenekli yapısını muhafaza eder (Okay 2009). Farklı jel oluşum koşullarında sentezlenen polimerik materyallerin oldukça olağandışı makrogözenekli yapısı fizikokimyasal özelliklerini belirleyen temel faktörlerdir (Lozinsky 2014).

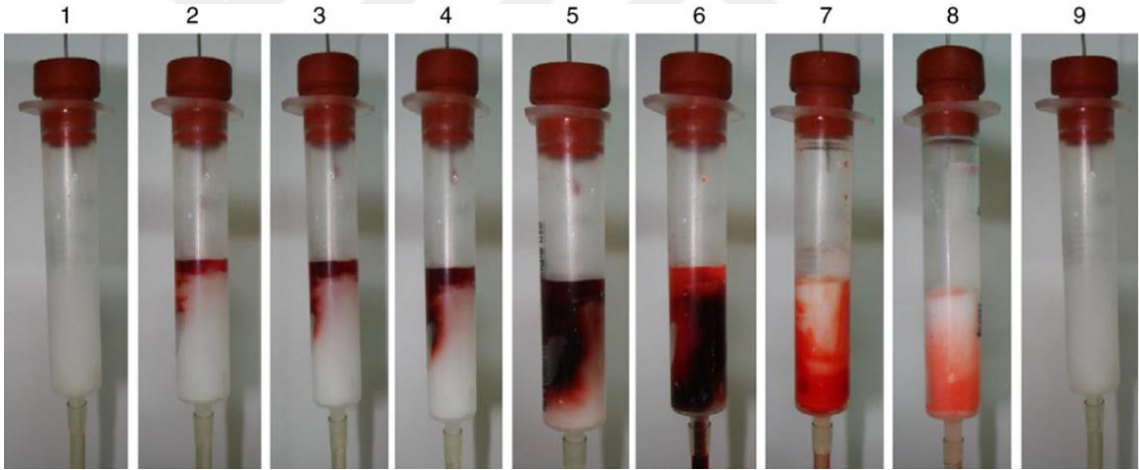
Kriyojellerin makro gözeneklere sahip süngerimsi yapısı etkin kütle transferine olanak sağlar. Böylece nano ve hatta mikro boyutlardaki pek çok biyomolekülün ayrılmasında destek malzemesi olarak kromatografik amaçlı kullanılabilir. Kriyojellerin ozmotik, kimyasal ve mekanik dayanıklılığı, bu polimerik matrisleri biyolojik nanopartiküllerin (plazmidler, virüsler, hücre organelleri) ve hatta tüm hücrelerin kromatografisi için avantajlı hale getirir. Ayrıca günümüzde, polimerik jeller, moleküllerin ve hücrelerin immobilizasyonu için taşıyıcı destek malzemesi; elektroforez; immünodifüzyon ve hücre çoğalması için katı kültür ortamları olarak biyoteknolojinin birçok alanında kullanılmaktadır (Lozinsky 2002, Lozinsky ve ark. 2003).

Doku mühendisliği alanında cilt, kırık, kemik vb. hasar görmüş dokuların veya organların onarımı ya da hücre büyümesi ve çoğalması amacıyla kullanılmaktadır. Doku mühendisliği alanındaki uygulama için polimerik malzemedeki birbirine bağlı gözeneklerin geniş bir ağ yapısında olması gerekir. Böylece hücreler, oksijen ve besin maddelerinin daha derin bölgelerde difüzyonuyla birlikte büyür ve çoğalabilir. Ayrıca polimerik malzeme biyoyumlu olmalı ve istenilen bir biyolojik bozunma profili

sergilemelidir. Ayrıca uygulama türüne bağlı olarak mekanik dayanıklılık göstermelidir (Surry ve ark. 2004, Bhat ve Kumar 2012, Berillo ve ark 2012).

Kriyojeller kolon uygulamalarında büyük bir avantaj sağlamaktadır. Kriyojel kolonlarının akış direnci çok düşüktür. Oldukça viskoz ve kompleks bir biyolojik sıvı olan kan bile ciddi bir geri basınç oluşumuna neden olmadan rahatlıkla kriyojel kolondan geçebilmektedir (Noppe ve ark. 2007).

Özgür ve ark. (2011) anti-dsDNA antikörlerinin kandan uzaklaştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada SLE hastalarından alınan tam kanı poli (2-hidroksietil metakrilat)-poli(etilenimin)-deoksiribo nükleik asit [PHEMA-PEI-DNA] kriyojel kolon sisteminden geçirmişlerdir. Tam kanın PHEMA-PEI-DNA kriyojel kolondan geçişi Şekil 2.15'de gösterilmiştir. Çalışmada hemoliz (hücre parçalanması) olmaksızın tam kanın homojen bir akış sergilediği rapor edilmiştir.



Şekil 2.15. PHEMA-PEI-DNA kriyojel kolon sisteminden tam kanın geçişi: 1 mL kan örneği 0.5mL/dk akış hızıyla tampon çözelti kullanılarak elüe edilmiştir. 1: Kriyojel kolonun uygulamadan görünümü; 2-8: Kriyojel kolonun uygulama esnasındaki görünümü; 9: Kriyojel kolonunun kanın geçişinden sonraki görünümü (Özgür ve ark. 2011)

Biyolojik moleküllerin yüksek oranda saflaştırılmasına olan ihtiyaç biyoayırma kullanılmak üzere yeni polimerik materyallerin gelişmesine yol açmıştır. Bu sayede biyomoleküllerin (peptidler, proteinler ve nükleik asitler vb.) izole edilmesine ve saflaştırılmasına olanak sağlayan polimerik malzemeler geliştirilmiştir (Peppas ve ark. 2000, Arvidsson ve ark. 2002, Ertürk ve Mattiasson 2014). Dolayısıyla makrogözenekli

polimerik materyaller olan kriyojeller kimya, biyoloji, biyoteknoloji ve biyomühendislik alanlarında çalışma yapan bilim insanlarının ilgi odağı haline gelmiştir (Plieva ve Mattiasson 2008, Billakanti ve Fee 2009, Noir ve ark. 2009).

Son zamanlarda, biyolojik ayırma, biyokataliz, kromatografi, tek katmanlı hücre ayırma, protein saflaştırması, biyomedikal tedavi (Bereli ve ark. 2008, Sun ve ark. 2008, Baydemir ve ark. 2009) gibi birçok alanda kriyojeller adsorbent olarak başarıyla kullanılmaktadır (Kumar ve ark. 2005, Pelieva ve ark. 2007, Hwang ve ark. 2010).

Hedef moleküllerin ayrılması ve saflaştırılması için kriyojellerin kullanılabilirliğini gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır. Antikorlar, tedaviye yönelik uygulamalarda en çok kullanılan protein türüdür. Antikorlar veya immüoglobulinler glikoprotein yapısındadır ve biyokimya, biyoteknoloji, biyoterapötikler açısından önemli rol oynamaktadır (Labib ve ark. 2009). İnsan serumundan saflaştırılmış immüoglobulin G (IgG), birincil ve ikincil bağışıklık eksiklikleri, enfeksiyonlar, enflamatuvar ve otoimmün hastalıklar gibi çeşitli bozuklukların tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (Shukla ve Thömmes 2010). Biyomoleküllerin (enzimler, polisakkaritler, nükleik asitler, peptidler vb.) immobilizasyonu ile hazırlanmış olan kriyojeller afinite sorbenti olarak adlandırılmaktadır (Lozinsky ve ark. 2002). Örneğin literatürde lektinlerin immobilize edildiği kriyojeller, glikoprotein ve glikopeptidlerin saflaştırılması için yaygın olarak kullanılmaktadır. Concanavalin A (Con A), bu amaçla en çok yaralanılan lektinlerden biridir (Yavuz ve ark 2004). Uygun ve ark. (2012) yaptıkları bir çalışmada pEGDMA (polietilen glikol dimetakrilat) kriyojele immobilize edilmiş konkanavalin A (Con A) molekülünü biyoligand olarak kullanılmış ve pH 5,0 asetat tamponuyla sulu çözeltileri hazırlanmış invertaz enziminin adsorpsiyonu için kriyojel hazırlamışlardır. Con A immobilize edilen pEGDMA kriyojelin maksimum invertaz adsorpsiyon kapasitesi 55 mg/g olarak belirlenmiş ve adsorpsiyon kapasitesinde gözle görülür bir kayıp olmadan tekrar kullanılabilirdiği rapor edilmiştir. Kan plazmasından ve tam kandan IgG'nin adsorpsiyonu için Con A immobilize edilen poli (akrilamid-allil glisidil eter) monolitik kriyojeller hazırlanmıştır. IgG molekülü için 25,6 mg/g adsorpsiyon kapasitesi elde edilmiştir (Babac ve ark. 2006). SLE hastalarının plazmasından anti-DNA antikorlarının uzaklaştırılmasına yönelik yapılan bir çalışmada, immobilize metal afinite kromatografisinden yararlanılarak Fe³⁺ metal iyonu bağlı sporopollenin (SP) partikülleri

PHEMA kriyojel içerisine gömülerek kriyojel kolonlar hazırlanmıştır. Hazırlanan kriyojellerin adsorpsiyon kapasitesi 109 mg/g SP olduğu bildirilmiştir (Ceylan ve Odabaşı 2013).

Serum, plazma ve diğer biyolojik sıvıların proteomik analizinde, yüksek bolluklu proteinler düşük bolluklu proteinlerin tayinini engellemektedir. İnsan serum albumini (HSA) ve immüoglobülinler plazmanın yüksek bolluklu proteinleridir (Anderson ve Anderson 2002). Bu nedenle yüksek bolluklu proteinlerin proteom analizi öncesi biyolojik sıvılardan uzaklaştırılması gerekmektedir. İnsan serumunda yüksek derişimde bulunan HSA proteinin uzaklaştırılması için Cibacron Blue F3GA ile modifiye edilmiş PHEMA kriyojel kolon hazırlanmıştır. PHEMA-Cibacron Blue F3GA kriyojel kolon için maksimum adsorpsiyon kapasitesi, 950 mg/g kuru kriyojel olarak rapor edilmiştir (Andac ve ark. 2012).

Kriyojeller çevre biyoteknolojisi uygulamalarında da kullanılmaktadır. Çok düşük derişimlerde mikrogramdan nanograma kadar olan, fizyolojik açıdan güçlü kirleticilerin varlığı çevre teknolojisinde karşılaşılan zorluklar arasındadır. Ağır metal iyonları, endokrin bozucular, tıbbi ilaç ve pestisitler gibi insan sağlığı için ciddi bir tehdit olan çevre kirleticilerinin sulardan uzaklaştırılmasında kriyojeller kullanılmaktadır (Noir ve ark. 2009, Önnby ve ark. 2012, Hajizadeh 2013).

Adsorpsiyon amacıyla kullanılan kriyojel matriksinin sağladığı kullanılabilir yüzey alanı kromatografik ayırma kapasitesini etkiler. Kriyojellerin yapısındaki büyük gözenekler adsorpsiyon kapasitesini oldukça düşürür (Lyddiatt 2002). Bu dezavantaj kriyojel yüzeyinde çeşitli modifikasyonlar yapılarak ortadan kaldırılmaya çalışılmıştır. Farklı bir yaklaşım ise polimerik nano- veya mikrokürelerin sentez sırasında kriyojel içerisine gömülmesi ile yüzey alanın artırılmasıdır (Hjizadeh ve ark. 2010). Polimerik nano/mikroküreler dondurma işleminden önce monomer/polimer çözeltisi içerisine; kriyojel duvarlarına ya da kovalent etkileşimler yoluyla önceden hazırlanmış bir kriyojel üzerine immobilize edilebilmektedir. Önceden hazırlanmış bir kriyojele ilave edilme işlemi, kriyojel içerisinde daha fazla bağlanma bölgesi oluşumu sağlamaktadır. Çünkü donma öncesi polimerizasyon karışımına ilave edilen partiküller kısmen polimer

tabakaları tarafından kaplanmaktadır. Polimerizasyondan sonra immobilizasyonunun dezavantajı ise işlem sırasında sızıntı riskini arttırmasıdır (Hajizadeh 2012).

Moleküler baskılama tekniği ile sentetik polimerlerde seçici tanıma bölgelerinin oluşturularak hazırlanan (Mosbach ve Ramström 1996) nano ve mikro boyuttaki partiküller çok kararlı, hazırlanması kolay ve ekonomiktir (Haupt 2001, Nicholls ve Rosengren 2002). MIP'lerin kriyojeller içerisine gömülmesi ile polimerik mikro/nanopartikül/kriyojel kompozitleri hazırlanmakta ve seçici ayırmalarda kullanılmaktadır (Noir ve ark. 2009). Bu yaklaşım, kriyojellerin akış kolaylığı ve mekanik dayanıklılığı ile MIP'lerin seçiciliğini biraraya getirerek ayırmada büyük avantaj sağlamaktadır (Hajizadeh ve ark. 2013).

Kompozit kriyojel yaklaşımından yararlanılan bir çalışmada 17 β -estradiol (E2), 4-nonilfenol (NP) ve atrazin gibi endokrin bozucu bileşiklerin (EDC'ler) sudan seçici adsorpsiyonu ile giderimi sağlanmıştır. Fonsiyonel monomer olarak 2-vinil piridin, çapraz bağlayıcı olarak EGDMA kullanılarak E2 baskılanmış mikroküreler hazırlanmıştır ve polivinil alkol (PVA) kriyojel içerisine gömülmüştür. Hazırlanan kompozit kriyojel ile östrojen aktivitesi gösteren bileşiklerin atık sudan uzaklaştırılmasında başarılı bir şekilde kullanılmıştır (Noir ve ark. 2009).

İlaç ile tedavi yöntemlerinde bazı ilaçların aşırı dozlarda kullanımına bağlı yan etkiler insan sağlığını ve yaşamını tehdit eder boyutlardadır. Propranolol, β -bloke edici bir bileşiktir ve bu bileşiğin yüksek derişimleri hipotansiyon ve kalp ritmi bozukluğu gibi klinik belirtilere neden olmaktadır. Fonsiyonel monomer olarak PVA, çapraz bağlayıcı olarak glutaraldehit kullanılarak hazırlanan propranolol baskılanmış nanopartiküller makrogözenekli polimerik ağ yapısına sahip PVA kriyojel içerisine gömülerek MIP-PVA kompozit kriyojel sentezlenmiştir. Kompleks biyolojik sıvı olan insan plazmasından proteinlerin çöktürülmesine ihtiyaç duymadan propranololün seçici uzaklaştırılması için tekrar kullanıma uygun, adsorpsiyon kapasitesi ve seçiciliği yüksek, biyoyumlu bir materyal başarıyla sentezlenmiştir (Hajizadeh ve ark. 2013).

Kompozit kriyojellerin kandan toksik maddelerin uzaklaştırılması için başarıyla kullanıldığı çalışmalar da yapılmıştır. Genetik bir hastalık olan β -talasemide vücutta Fe³⁺ iyonları birikmektedir. Fe³⁺ iyonlarının seçici bir şekilde uzaklaştırılması amacıyla

yapılan bir çalışmada Fe^{3+} iyon baskılanmış poli(glisidil metakrilat-N-metakrilolil-amido-L- sistein metil ester)-[poli(GMA-MAC)] polimerik küreler PHEMA kriyojel sistemine gömülerek hazırlanmıştır. Hazırlanan PHEMA-MIP kompozit kriyojelin maksimum Fe^{3+} iyonu adsorpsiyon kapasitesi 2,23 mg/g olarak rapor edilmiştir. Seçicilik çalışmalarında Ni^{2+} , Zn^{2+} ve Fe^{2+} iyonları kullanılmış ve hazırlanan PHEMA-MIP kompozit kriyojelin bu iyonlar yanında Fe^{3+} iyonları için sırasıyla 135,0, 61,4 ve 57,0 kat daha seçici olduğu bildirilmiştir. Hazırlanan PHEMA-MIP kompozit kriyojelin kan ile uyumluluğunu test etmek için, in vitro ortamda fibrinojen zamanı, aktive edilmiş kısmi protrombin zamanı (APTT), protrombin zamanı (PT) ve trombosit pıhtılaşma zamanı belirlenmiştir. Pıhtılaşma sürelerinde gözlenen azalmaların vücudun tolere edebileceği aralıkta olduğu ve bu nedenle kompozit kriyojelin kan uyumluluğunun kabul edilebilir olduğu rapor edilmiştir (Ergün ve ark. 2012).

Seçici ve adsorpsiyon kapasitesi yüksek, kan ile uyumluluğun yanı sıra akışa direnç göstermeyen sentetik gözenekli polimerik malzemelerin kullanımı ilgi çeken bir araştırma alanıdır. Kandan bilirubin uzaklaştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada bilirubin baskılanmış makrogözenekli kriyojelin kullanımı araştırılmıştır. Kalıp molekül olarak bilirubinin kullanıldığı baskılama işleminde fonksiyonel monomer olarak N-metakrilolil-amido-L-tirozin metil ester (MAT) kullanılarak bilirubin baskılanmış PHEMA kriyojel hazırlanmıştır. Hazırlanan kriyojelin adsorpsiyon kapasitesi 3,6 mg bilirubin/g kriyojel olarak hesaplanmıştır. Bilirubin için seçiciliğin kolestrole göre 7,3, testesterona göre 3,2 kat fazla olduğu rapor edilmiştir (Baydemir ve ark. 2009). Aynı çalışma grubu çalışmalarına kompozit kriyojellerle devam ederek sentezledikleri bilirubin baskılanmış p(HEMA-MAT) mikroküreleri PHEMA kriyojel içerisine gömmüşlerdir. PHEMA kriyojelinin adsorpsiyon kapasitesi 0,2 mg/g polimer iken bilirubin baskılanmış p(HEMA-MAT) mikroküre gömülmüş PHEMA/MIP kompozit kriyojelin bilirubin adsorpsiyon kapasitesi 10,3 mg/g polimer olarak rapor edilmiştir. PHEMA/MIP kompozit kriyojel için, bilirubin/kolesterol ve bilirubin/testesteron seçicilik katsayıları PHEMA kriyojele göre sırasıyla 8,6 ve 4,1 kat daha fazladır. PHEMA/MIP kompozit kriyojelin bilirubin adsorpsiyon kapasitesinde önemli bir azalma olmasının tekrar kullanılabilirdiği rapor edilmiştir (Baydemir ve ark. 2009).

Birçok hastalık için risk faktörü olması nedeniyle ürik asit insan kanında hayati öneme sahip bir üremik toksindir. Ürik asidin kandan etkin şekilde uzaklaştırılması özellikle diyaliz ile tedavi edilen kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda büyük bir öneme sahiptir. Diyaliz hastalarında diyaliz yeterliliği ile serum UA seviyesi arasındaki ilişki incelendiğinde diyaliz yeterliliği sağlansa bile plazma UA seviyesinin yüksek olduğu rapor edilmiştir (Nemati ve ark. 2017). Bu nedenle özellikle son yıllarda ürik asidin kandan uzaklaştırılması için ekstrakorporeal tedavilerde kullanılacak adsorbanların sentezlenmesi için çaba harcanmaktadır. Bu nedenle, sunulan tez çalışmasında ürik asit molekülüne yüksek seçicilik gösteren moleküler baskılanmış nanopartiküller kullanılarak p(AAm-MMA) kriyojel hazırlanmış ve UA adsorpsiyonundaki etkinliği araştırılmıştır.



3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Materyal

L-sistein metil ester hidroklorür ($C_4H_9NO_2S.HCl$)	Aldrich	410209
UA ($C_5H_4N_4O_3$)	Sigma	U0881
Teo ($C_7H_8N_4O_2$)	Sigma	T1633
Sodyum sülfat (susuz)	Acros Organics	196640010
Polivinil alkol (PVA)	Aldrich	341584
Metakriloil klorür (C_4H_5ClO)	Fluka	64120
Etil alkol (C_2H_5OH)	Merck	1.00986
Demir (III) nitrat nonahidrat ($Fe(NO_3)_3.9H_2O$)	Sigma-Aldrich	31233
Etilenglikol dimetakrilat ($[H_2C=C(CH_3)CO_2CH_2]_2$)	Sigma-Aldrich	33568-1
Hidroksietil metakrilat ($C_6H_{10}O_3$) (HEMA)	Merck	8.00588
Hidroklorik asit (HCl)	Merck	1.00317
Sodyum dodesil sülfat ($CH_3(CH_2)_{11}OSO_3Na$)	Merck	8.22050
Diklormetan (CH_2Cl_2)	Merck	1.06054
Trietilamin ($C_6H_{15}N$)	Across Organics	157910010
Sodyum hidroksit (NaOH)	Sigma-Aldrich	06203
Sodyum bikarbonat ($NaHCO_3$)	Sigma	S5761
Sodyum bisülfat ($NaHSO_3$)	Sigma-Aldrich	S8890
Metil metakrilat (MMA)	Merck	8.00590
Akrilamid (AAM)	Fluka	01696
N,N' Metilen bis akrilamid (MBAAM)	Merck	8.05968
N,N,N',N'-Tetrametiletilendiamin (TEMED)	Merck	1.10732
Amonyum persülfat (APS)	Fisher Scientific	BP179

3.2. Yöntem

3.2.1. N-Metakriloil-amido-L-sistein metil ester (MAC) monomerinin sentezi

N-Metakriloil-amido-L-sistein metil ester (MAC) monomerinin sentezi için; 15 mL diklorometan (CH_2Cl_2) içerisinde 5 mmol L-sistein metil ester hidroklorürün çözünmesi sağlandı. Elde edilen çözelti üzerine 0°C 'de ve azot atmosferi altında 7 mmol trietilamin ($(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$) ilave edildi. Daha sonra 5 mL diklorometan içerisinde çözünmüş 5 mmol metakriloil klorür ($\text{C}_4\text{H}_5\text{ClO}$) çözeltisi karışma eklendi. 30 dakika boyunca 0°C 'de daha sonra oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı ve $\text{HCl}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1) ile ekstrakte edildi. Sentezlenen MAC monomerinin bulunduğu diklorometan fazı sodyum sülfat (Na_2SO_4) ile kurutuldu. Diklorometan evaporatörde uçurularak elde edilen MAC monomeri etil alkol ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) içerisinde çözüldü ve 4°C 'de buzdolabında saklandı (Göçenoğlu Sarıkaya ve ark. 2017).

3.2.2. MAC monomerinin Fourier transform infrared spektrofotometre (FTIR) analizi ile karakterizasyonu

Sentezlenen fonksiyonel monomerin (MAC) kimyasal yapı analizi FTIR spektrofotometresi (Perkin Elmer, Spectrum 100, USA) ile yapıldı. MAC monomerinin FTIR analizi ATR aparatı kullanılarak gerçekleştirildi.

3.2.3. MAC- Fe^{3+} -UA önkomplesinin hazırlanması

Önkomplesin hazırlanması için MAC monomeri (0,1 mmol), $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (0,05 mmol) ve kalıp molekül UA (0,1 mmol) 2 mL etil alkol içerisinde çözüldü. Karışımın pH'ı önkomplesin oluştuğu pH (7.0-8.0) aralığına getirildi ve 1 gece boyunca 300 rpm'de oda sıcaklığında karıştırıldı. pH değeri 0,1 M NaOH ve 0,1 M HCl çözeltileri kullanılarak ayarlandı. Daha sonra karışım santrifüjlenerek süpernatant uzaklaştırıldı (Göçenoğlu Sarıkaya ve ark. 2017). Elde edilen MAC- Fe^{3+} -UA kompleksi UA baskılanmış poli(HEMA-MAC)- Fe^{3+} nanopartiküllerin sentezinde kullanıldı.

3.2.4. UA baskılanmış poli(HEMA-MAC)-Fe³⁺ nanopartiküllerin sentezi

UA baskılanmış poli(HEMA-MAC)-Fe³⁺ (MIP) nanopartiküller emülsiyon polimerizasyonu tekniği kullanılarak sentezlendi. Polimerizasyon için yağ ve su fazları hazırlandı. Birinci sulu fazda 5 mL saf su içerisinde polivinil alkol (PVA), sodyum dodesil sülfat (SDS) ve sodyum bikarbonat (NaHCO₃); ikinci sulu faz ise 100 mL saf su içerisinde PVA ve SDS'nin çözülmesi ile hazırlandı. Yağ fazını hazırlamak için MAC-Fe³⁺-UA kompleksi, 2-hidroksietil metakrilat (HEMA) ve etilen glikol dimetakrilat (EGDMA) içeren bir karışım hazırlanarak 15-20 dakika ultrasonik banyoda bekletildi. Hazırlanan yağ fazı birinci sulu faza hızlı bir şekilde eklendi ve 20000 rpm'de 5 dakika süre ile homojenizatör (IKA T18, digital Ultra Turrax) ile homojenize edildi. Elde edilen karışım ikinci sulu faza ilave edildi. Hazırlanan polimerizasyon karışımına sodyum bisülfat (NaHSO₃) ve amonyum persülfat (APS) ilave edilerek karışım 40 °C'de 12 saat süre ile polimerleştirildi. Polimerizasyon tamamlandıktan sonra reaksiyona girmemiş monomerlerin uzaklaştırılması için poli(HEMA-MAC)-Fe³⁺ nanopartiküller etanol ve su ile yıkandı. Kalıp molekülün (UA) poli(HEMA-MAC)-Fe³⁺ nanopartiküllerin yapısından uzaklaştırılması için nanopartiküller yıkandı (pH 4.0) poli(HEMA-MAC)-Fe³⁺ nanopartiküllerin sulu fazdan ayrılması 14.000 rpm'de 1 saat ultrasantrifüjleme (Beckman Coulter, Allegra™ 64R Centrifuge) ile gerçekleştirildi. UA uzaklaştırılması için yapılan yıkama işlemi 286 nm dalga boyunda absorban ölçümleri ile takip edildi. UV spektrofotometre ile yapılan ölçümlerde 286 nm dalga boyunda süpernatanda herhangi bir absorban değeri ölçülmeyene kadar yıkama işlemine devam edildi. Kalıp molekül tamamen uzaklaştırıldıktan sonra nanopartiküller saf su içerisinde 4°C'de muhafaza edildi. UA baskılanmamış poli(HEMA-MAC)-Fe³⁺ (NIP) nanopartiküllerin sentezi MAC-Fe³⁺-UA yerine MAC-Fe³⁺ kompleksi kullanılarak aynı yöntem ile gerçekleştirildi (Göçenoğlu Sarıkaya ve ark. 2017).

3.2.5. UA baskılanmış poli(HEMA-MAC)-Fe³⁺ nanopartiküllerin Fourier transform infrared spektrofotometre (FTIR) analizi karakterizasyonu

UA baskılanmış poli(HEMA-MAC)-Fe³⁺ nanopartiküllerin kimyasal yapı analizi FTIR spektrofotometresi (Perkin Elmer, Spectrum 100, USA) ile yapıldı.

3.2.6. UA baskılanmış nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin sentezi

MIP nanopartikül gömülü poli(akrilamid-metil metakrilat) [p(AAm-MMA)] kriyojelinin sentezi serbest radikal polimerizasyon tekniği kullanılarak gerçekleştirildi. Bu amaçla, 0,71 g akrilamid (AAm) ve 1,07 mL metil metakrilatın (MMA) karıştırılması ile hazırlanan monomer çözeltisine UA baskılanmış (ya da baskılanmamış) poli(HEMA-MAC)-Fe³⁺ nanopartikülleri içeren çözeltiden ilave edildi. N,N'-metilen-bisakrilamid (MBAAm) ise 10 mL saf su içerisinde çözüldü. Hazırlanan çözeltiler karıştırıldı ve karışıma 0°C'de 0,02 g amonyum persülfat (APS) ve N,N,N',N'-tetrametilendiamin (TEMED) ilave edildi. Elde edilen karışım buzdolabında bekletilen soğuk şırıngalara döküldü. Polimerizasyon işlemi -18°C'de 18 saat bekletilerek gerçekleştirildi.

3.2.7. UA baskılanmış nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin karakterizasyonu

Fourier transform infrared spektrofotometre (FTIR) analizi

Sentezlenen UA baskılanmış nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin FTIR analizi ATR aparatı kullanılarak gerçekleştirildi (Perkin Elmer, Spectrum 100, USA).

Taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizi

P(AAm-MMA) kriyojel, MIP ve NIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin yüzey morfolojisi taramalı elektron mikroskobu (SEM) (CARL ZEISS EVO 40) kullanılarak incelendi. Analiz edilecek kriyojeller ilk olarak vakum altında ince bir altın tabaka ile kaplandı ve farklı büyütme oranlarında görüntülendi.

Brunauer, Emmet ve Teller (BET) analizi

MIP nanopartikül gömülü ve nanopartikül gömülü olmayan p(AAm-MMA) kriyojelin Brunauer, Emmet ve Teller (BET) analiziyle yüzey alanı, gözenek çapı ve gözenek hacmi ODTÜ Merkez Laboratuvarında bulunan Quantachrome Corporation, Autosorb-6 marka cihaz kullanılarak hizmet alımı ile analiz edildi. Elde edilen veriler değerlendirilerek nanopartiküllerin p(AAm-MMA) kriyojelin yapısına gömülmesi sonucu hazırlanan malzemenin özelliklerindeki değişimler karakterize edildi.

Şişme testi

MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin şişme oranını belirlemek amacıyla şişme testi yapıldı. Hazırlanan kriyojelin 200 ml saf su içerisinde oda sıcaklığında 2 saat bekletilmesi ile şişmesi sağlandı. Daha sonra üzerindeki fazla su süzgeç kağına emdirildi ve gözenekleri su ile dolu olan kriyojelin ağırlığı $\pm 0,0001$ duyarlıklı hassas terazi (Precisa, XB 220A, İsviçre) ile belirlendi. Daha sonra kriyojel etüvde (Binder, Almanya) 40°C 'de 24 saat bekletilerek kurutuldu ve tartıldı. % Şişme derecesi Denklem (3.1) kullanılarak hesaplandı. Denklem (3.1)'de şişmiş kriyojelin ağırlığı W_s , kuru kriyojelin ağırlığı ise W_0 ile ifade edilmektedir.

$$\text{Şişme derecesi} = \frac{W_s - W_0}{W_0} \quad (3.1)$$

3.2.8. UA baskılanmış nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojel ile adsorpsiyon çalışmaları

UA adsorpsiyonuna pH etkisi

MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyon kapasitesine pH etkisini belirlemek amacıyla pH değeri 4.0, 5.0, 6.0, 7.0 ve 8.0 olan 5 mg/L (100 mL) derişiminde UA çözeltileri hazırlandı. Adsorpsiyon deneylerinde kriyojel kolon ilk olarak çalışılacak olan pH değerine şartlandırıldı. Bu amaçla kriyojel kolondan 2 saat süre ile çalışılacak pH değerinde hazırlanan sulu çözelti geçirildi. Farklı pH'daki sulu çözeltiler 0,1 M HCl ve 0,1 M NaOH kullanılarak hazırlandı. Ardından pH 4.0-8.0 aralığında hazırlanan 5 mg/L derişimindeki 25 mL UA çözeltileri oda sıcaklığında (25°C), 4 rpm (0,52 mL/dk) hızında kriyojel kolondan peristaltik pompa (Watson Marlow Multi channel cassette pumps-205S/CA) kullanılarak geçirildi. Adsorpsiyon öncesi ve sonrası UA çözeltilerinin 286 nm dalga boyundaki absorbans değerleri UV-spektrofotometre (Shimadzu, UV-1700) ile ölçüldü. Elde edilen absorbans değerleri kullanılarak adsorpsiyon sonrası UA çözeltilerinin derişimleri ve ardından Denklem (3.2) kullanılarak g nanopartikül başına adsorplanan mg UA miktarları hesaplandı.

$$Q = \frac{(C_0 - C)V}{m} \quad (3.2)$$

Denklem (3.2)'de Q (mg UA /g nanopartikül), kriyojel içerisine bulunan nanonokürelerin gram başına adsorpladığı mg UA miktarıdır. C_0 (mg/L), başlangıç UA derişimi; C (mg/L), adsorpsiyon sonrasında UA çözeltisinin derişimi; V (mL), adsorpsiyonda kullanılan UA çözeltisinin hacmi ve m (g) adsorpsiyonda kullanılan nanopartikül miktarıdır.

UA adsorpsiyonuna başlangıç UA derişiminin etkisi

MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin adsorpsiyon kapasitesine UA derişiminin etkisini belirlemek amacıyla 5, 10, 20, 30, 40 mg/L (pH 6.0) derişiminde UA çözeltileri hazırlandı. Adsorpsiyon çalışmaları üç farklı sıcaklıkta (4 °C, 25 °C ve 35 °C) gerçekleştirildi. Aynı zamanda, NIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin 25°C'de UA adsorpsiyon kapasitesi 5, 10, 20, 30, 40 mg/L (pH: 6.0) derişiminde UA çözeltileri kullanılarak araştırıldı. Bu amaçla, UA çözeltileri peristaltik pompa yardımıyla, 0,5 mL/dk akış hızında kriyojel sisteminden geçirilerek adsorpsiyon öncesi ve sonrasında UA çözeltilerinin 286.0 nm dalga boyunda absorbans ölçümleri gerçekleştirildi. Denklem (3.2) kullanılarak MIP ve NIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyon kapasitesi (Q) hesaplandı.

UA adsorpsiyonuna temas süresinin etkisi

MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyon kapasitesine temas süresinin etkisini belirlemek amacıyla 30 mg/L derişiminde (25 mL, pH 6.0) UA çözeltisi hazırlandı. Hazırlanan çözelti 0,5 mL/dk akış hızında 8 saat süre ile kriyojel kolondan geçirildi. Belli aralıklarla örnek alınarak 286 nm dalga boyunda UA çözeltisinin absorbansı ölçüldü. Denklem (3.2) kullanılarak Q (mg UA/g nanopartikül) değerleri hesaplandı. Adsorpsiyon çalışmaları üç farklı sıcaklıkta (4°C, 25°C ve 35°C) gerçekleştirildi.

3.2.9. UA baskılanmış nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin seçiciliği

MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA molekülüne olan seçiciliğini belirlemek amacıyla yarışmacı molekül olarak teofilin (Teo) kullanıldı. 5 mg/L derişiminde Teo çözeltisi (pH 6.0) 0,5 mL/dk akış hızında 8 saat süre ile hem MIP hem de NIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojel sistemlerinden geçirildi. Sulu çözeltilerdeki Teo derişimi 271.0 nm dalga boyundaki absorbans ölçümleri ile belirlendi.

Her iki moleküle ait (UA ve Teo) dağılma katsayısı (K_d), seçicilik katsayısı (k) ve bağlı seçicilik katsayısı (k') sırasıyla Denklem (3.3), (3.4) ve (3.5) kullanılarak belirlendi. K_d ; dağılma katsayısı (L/g), C_b ; çözeltinin adsorpsiyon öncesindeki derişimini (mg/L), C_s ; çözeltinin adsorpsiyon sonrasındaki derişimini (mg/L), V ; adsorpsiyon işleminde kullanılan çözelti hacmini (L), W ; kullanılan poli(HEMA-MAC)-Fe³⁺ nanopartikül miktarını (g) göstermektedir.

$$K_d = \frac{C_b - C_s}{C_s} \times \frac{V}{W} \quad (3.3)$$

Seçicilik katsayısı (k); $K_{d(\text{hedef molekül})}$ (UA için dağılma katsayısı) ve $K_{d(\text{yarışmacı molekül})}$ (Teo için dağılma katsayısı) değerleri kullanılarak hesaplandı (Denklem 3.4). MIP ve NIP nanopartikül içeren p(AAm-MMA) kriyojelin UA ve Teo için seçicilik katsayıları adsorpsiyon çalışmalarında elde edilen veriler kullanılarak hesaplandı.

$$k = \frac{K_{\text{hedef molekül}}}{K_{\text{yarışmacı molekül}}} \quad (3.4)$$

Bağlı seçicilik katsayısı (k') ise Denklem (3.5)'de ifade edilen $k_{\text{baskılanmış}}$ ve $k_{\text{baskılanmamış}}$ seçicilik katsayıları arasındaki oran ile ifade edilmektedir.

$$k' = k_{\text{baskılanmış}} / k_{\text{baskılanmamış}} \quad (3.5)$$

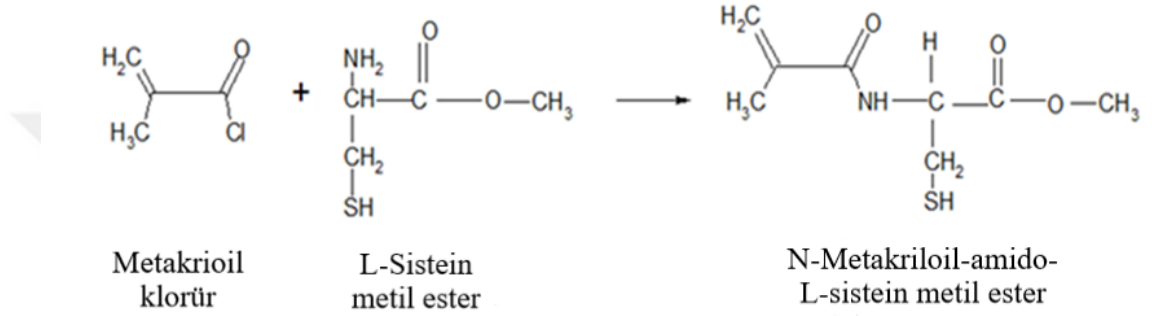
3.2.10. UA baskılanmış nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin tekrar kullanımı

MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin tekrar kullanılabilirliğini araştırmak amacıyla 5 mg/L derişiminde (pH 6.0) UA çözeltisi 0,5 mL/dk akış hızında 8 saat boyunca kriyojel kolondan geçirilerek adsorpsiyon gerçekleştirildi. Adsorpsiyon işleminden sonra UA moleküllerinin desorpsiyonu ortamın pH değeri 4.0'e ayarlanarak gerçekleştirildi. UA desorpsiyonu 286.0 nm dalga boyunda UV spektrofotometrede takip edildi. Daha sonra aynı kriyojel tekrar UA adsorpsiyonu için kullanıldı. Adsorpsiyon-desorpsiyon döngüsü on kez tekrarlandı.

4. BULGULAR ve TARTIŞMA

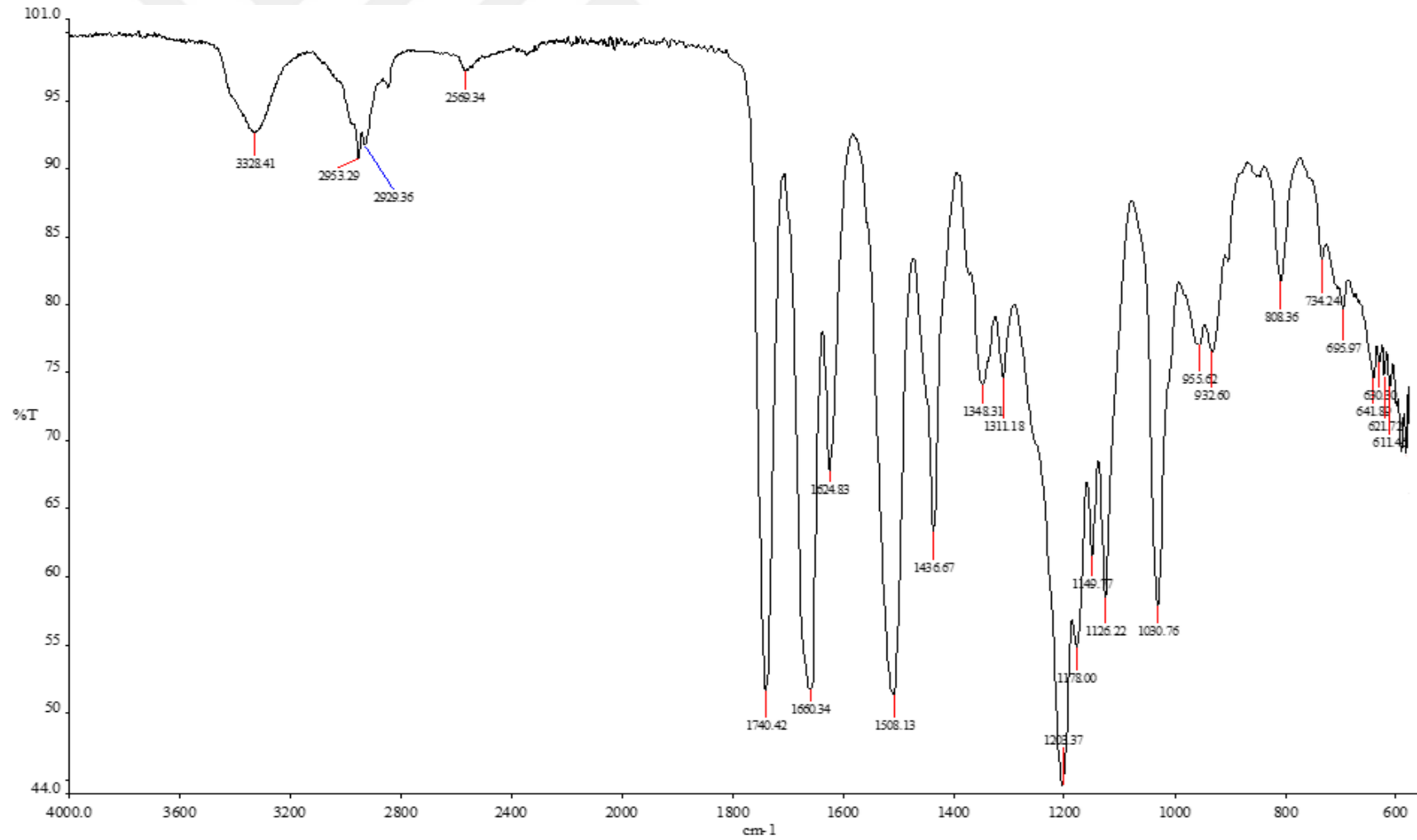
4.1. N-Metakriloil-amido-L-sistein metil ester monomerinin FTIR analizi karakterizasyonu

N-Metakriloil-amido-L-sistein metil ester (MAC) monomeri, L-sistein metil esterin metakriloil klorür ile reaksiyonu sonucu sentezlendi (Şekil 4.1). Elde edilen monomerin karakterizasyonu FTIR analizi ile yapıldı.



Şekil 4.1. MAC monomerinin sentez reaksiyonu

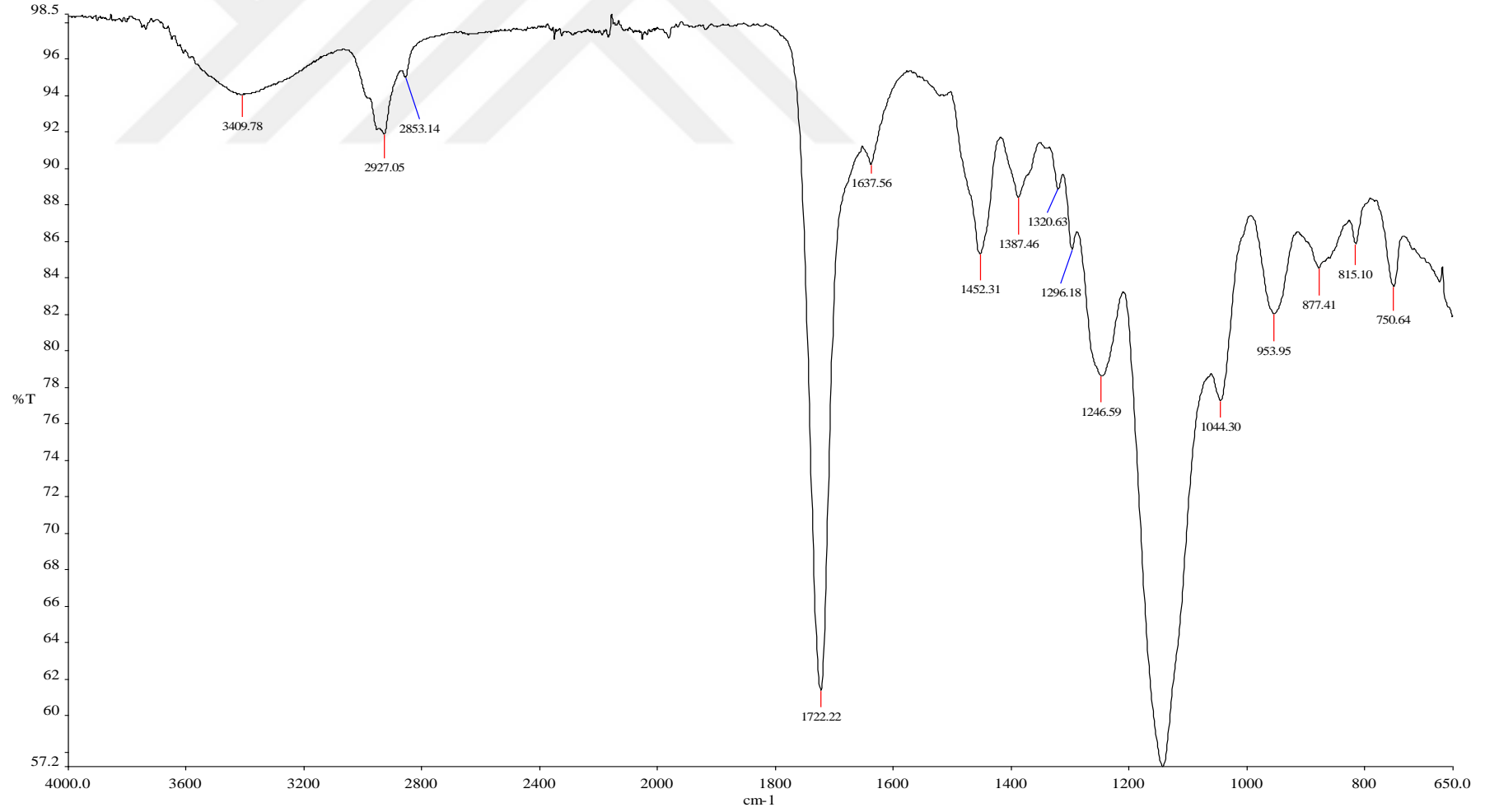
Şekil 4.2’de sentezlenen MAC monomerine ait FTIR spektrumu görülmektedir. MAC monomerine ait FTIR spektrumunda 3328 cm^{-1} ’de N-H bükülmesine ait geniş absorpsiyon bandı yer almaktadır. $3000\text{-}2800\text{ cm}^{-1}$ frekans aralığında alifatik C-H gerilme titreşimine ait absorpsiyon bandları yer almaktadır. MAC monomerindeki S-H eğilme ve bükülme bantları sırası ile 2569 cm^{-1} ve 955 cm^{-1} ’de gözlenmektedir. 1660 cm^{-1} ’de amid karbonil (C=O) grubuna, 1740 cm^{-1} ’de ise ester karbonil (C=O) grubuna ait absorpsiyon bandları bulunmaktadır. 1660 cm^{-1} ’de gözlenen amid karbonil grubuna ait absorpsiyon bandı metakriloil klorür ve L-sistein metil ester arasındaki tepkimenin gerçekleştiğini ve MAC monomerinin başarıyla sentezlendiğini kanıtlamaktadır.



Şekil 4.2. N-Metakriloil-amido-L-sistein metil ester (MAC) monomerine ait FTIR spektrumu

4.2. UA baskılanmış poli(HEMA-MAC)-Fe³⁺ nanopartiküllerin FTIR analizi ile karakterizasyonu

UA baskılanmış poli(HEMA-MAC)-Fe³⁺ nanopartiküllerin kimyasal yapısı FTIR analizi yapılarak değerlendirildi. Poli(HEMA-MAC)-Fe³⁺ nanopartiküllere ait FTIR spektrumu Şekil 4.3'de görülmektedir. FTIR spektrumunda, poli(HEMA-MAC)-Fe³⁺ nanopartiküllerin yapısında bulunan HEMA komonomerinin varlığından kaynaklanan hidroksil (O-H) gruplarına ait geniş absorpsiyon bandı 3408 cm⁻¹'de, alifatik C-H titreşimine ait absorpsiyon bandı ise 2853 cm⁻¹'de görülmektedir. HEMA ve MAC monomerinin yapısında bulunan ester karbonil (C=O) gruplarının gerilme titreşimine ait belirgin absorpsiyon bandı 1740 cm⁻¹'de, (C-O) gerilme titreşimine ait adsorpsiyon bandı ise 1300 ve 1050 cm⁻¹ frekans aralığında kalan kısımda görülmektedir.

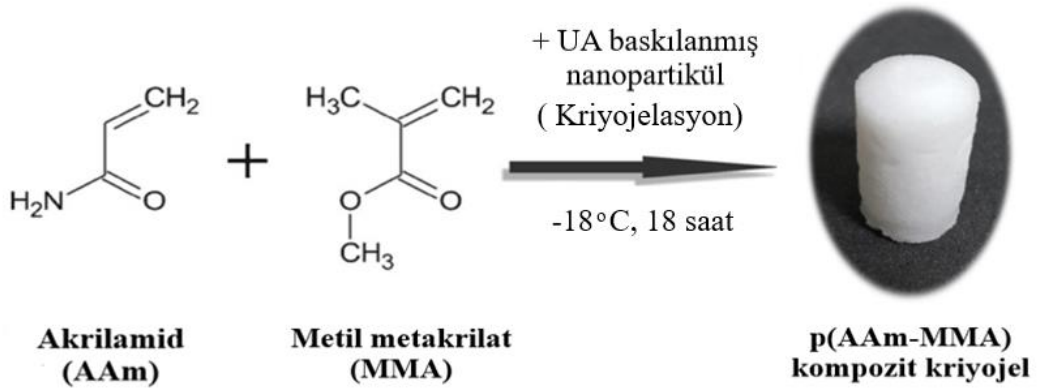


Şekil 4.3. UA baskılanmış poli(HEMA-MAC)-Fe³⁺ nanopartiküllere ait FTIR spektrumu

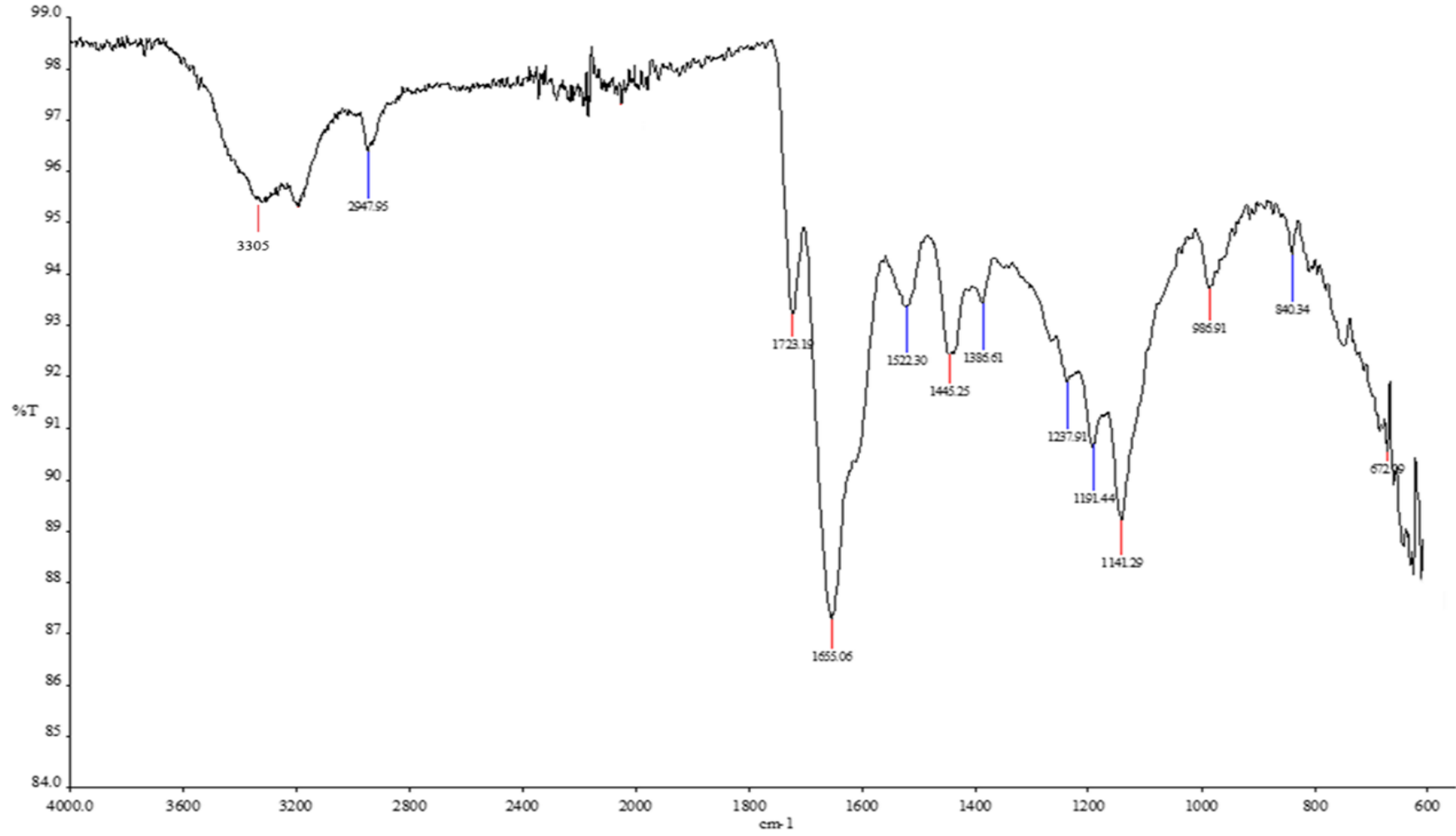
4.3. UA baskılanmış nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin sentezi ve karakterizasyonu

4.3.1. FTIR analizi

UA baskılanmış nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojel akrilamid (AAm) , metil metakrilat (MMA) ve N,N'-metilen-bisakrilamid (MBAAm) monomerlerinin UA baskılanmış (ya da baskılanmamış) poli(HEMA-MAC)-Fe³⁺ nanopartiküllerinin varlığında -18°C'da 18 saat süre ile polimerleştirilmesi ile sentezlendi (Şekil 4.4). Sentezlenen MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojel FTIR analizi ile karakterize edildi (Şekil 4.5). FTIR spektrumunda 3300 cm⁻¹ civarında akrilamidin yapısındaki N-H gerilmesinden kaynaklanan orta genişlikteki adsorpsiyon bandı görülmektedir. 1800-1650 cm⁻¹ frekans aralığında karbonil (C=O) gerilme titreşimine ait adsorpsiyon bandları görülür. 1655cm⁻¹'deki kuvvetli keskin adsorpsiyon bandı amid karbonil grubuna ve 1723 cm⁻¹'deki adsorpsiyon bandı ise ester karbonil grubuna aittir. Kriyojel yapısında tekrar eden C-H gruplarına ait gerilme titreşimi ise 2947 cm⁻¹'de, görülmektedir.



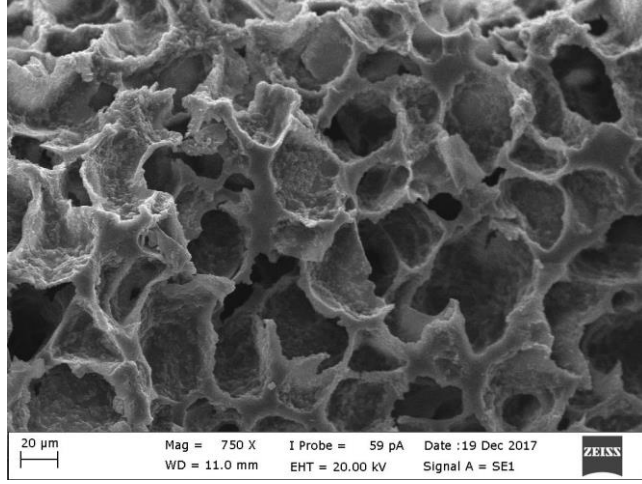
Şekil 4.4. P(AAm-MMA) kriyojel sentezinde kullanılan monomerlerin kimyasal yapıları



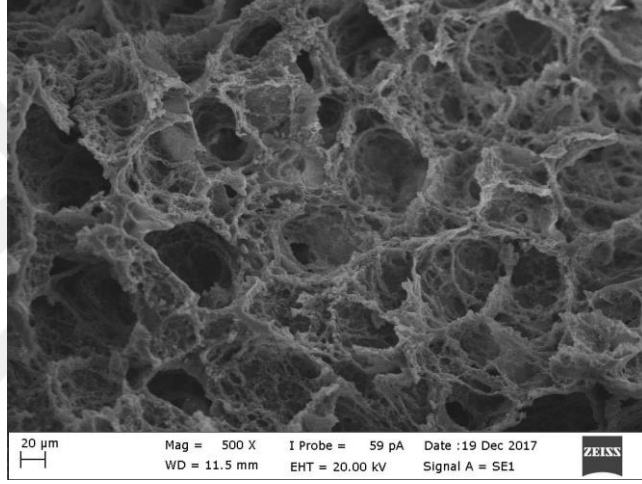
Şekil 4.5. MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojele ait FTIR spektrumu

4.3.2. Taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizi

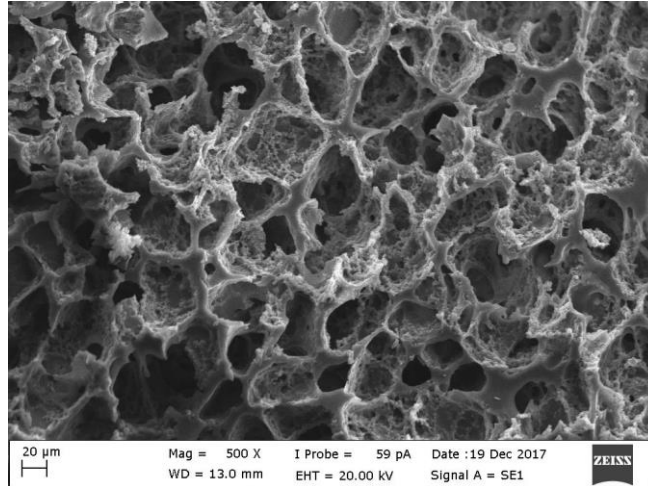
Hazırlanan MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin morfolojik yapısının aydınlatılması için SEM analizi gerçekleştirildi. P(AAm-MMA) kriyojel yapısına poli(HEMA-MAC)-Fe³⁺ nanopartiküllerin (MIP ve NIP) gömülmesi ile meydana gelen morfolojik değişimlerin belirlenmesi için nanopartikül gömülme p(AAm-MMA) kriyojelin de SEM analizi gerçekleştirildi. Şekil 4.6'da p(AAm-MMA) kriyojel ile MIP ve NIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojellere ait SEM fotoğrafları görülmektedir. Şekil 4.6a'da p(AAm-MMA) kriyojelin birbiri ile bağlantılı makrogözeneklerden oluştuğu açıkça görülmektedir. MIP (Şekil 4.6b) ve NIP (Şekil 4.6c) nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojellerin morfolojik yapıları nanopartikül gömülmemiş p(AAm-MMA) kriyojelden (Şekil 4.6a) oldukça farklıdır. Şekil 4.7'de ise hazırlanan kriyojeller için farklı büyütme oranlarında elde edilen SEM fotoğrafları görülmektedir. Görüldüğü gibi p(AAm-MMA) kriyojelin makrogözenek yüzeyleri tamamıyla MIP nanopartiküller ile kaplanmış (Şekil 4.7b ve c). Kriyojel yapısına dahil edilen poli(HEMA-MAC)-Fe³⁺ partiküller nanometre boyutundadır ve adsorpsiyon kapasitesinin artırılması açısından büyük bir avantaj sağlamaktadır. SEM analiz sonuçları değerlendirildiğinde uygulanan polimerizasyon prosedürünün başarılı olduğu açıkça görülmektedir. UA molekülüne özgü bağlanma bölgeleri içeren poli(HEMA-MAC)-Fe³⁺ nanopartiküllerin p(AAm-MMA) kriyojel yapısına dahil edilmesi ile seçici bir ayırmanın yanında kriyojellerin akış avantajından yararlanılması mümkün olmaktadır.



(a)

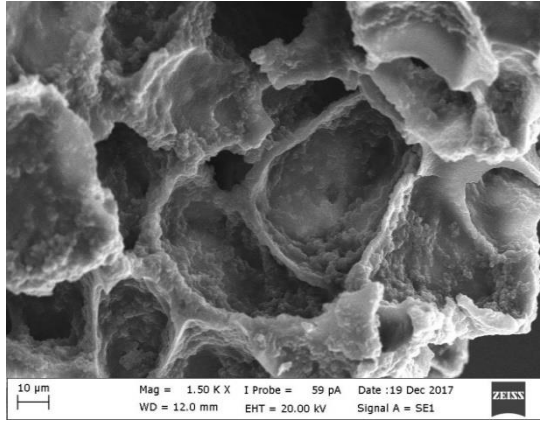


(b)

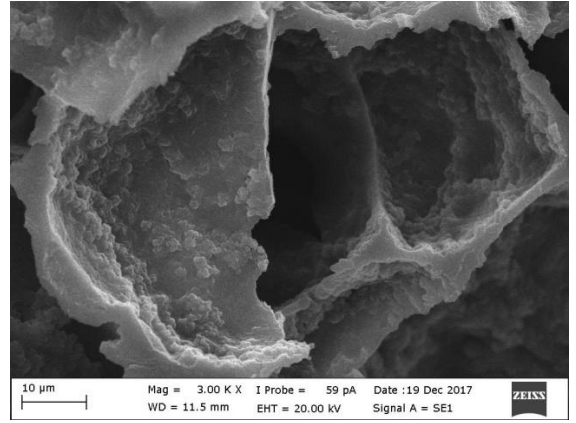


(c)

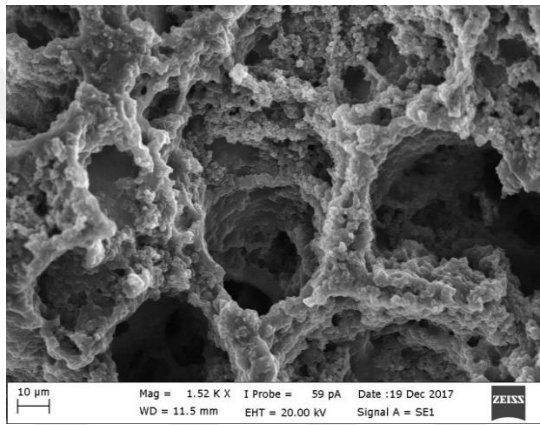
Şekil 4.6. SEM fotoğrafları: (a) p(AAm-MMA), (b) MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) ve (c) NIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojel



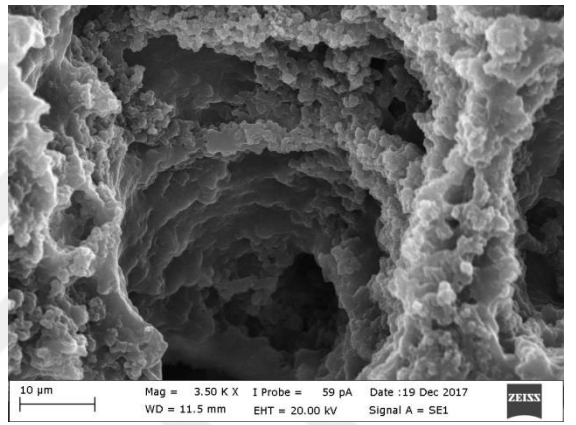
(a)



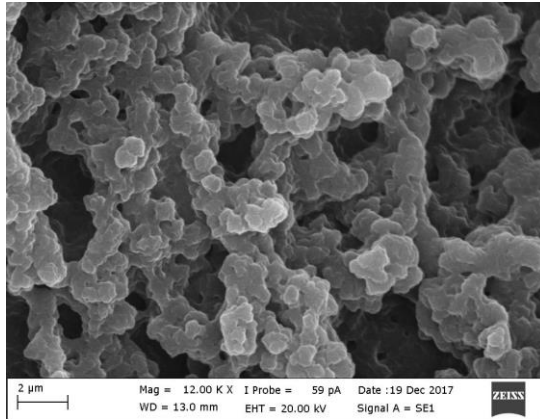
(b)



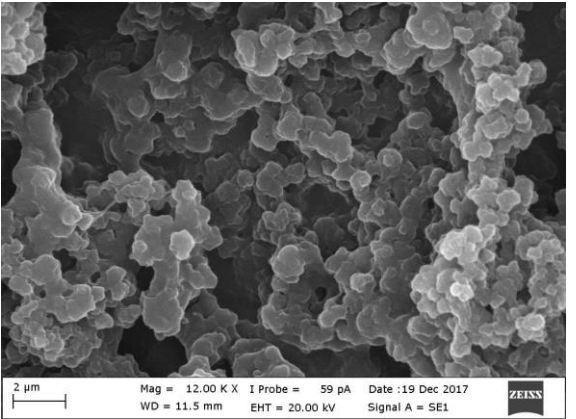
(c)



(d)



(e)



(f)

Şekil 4.7. Farklı büyütme oranlarında hazırlanan SEM fotoğrafları: (a) ve (b) p(AAm-MMA) kriyojel; (c) ve (d) MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojel; (e) UA baskılanmış poli(HEMA-MAC)-Fe³⁺ nanopartiküller ve (f) UA baskılanmamış poli(HEMA-MAC)-Fe³⁺ nanopartiküller

4.3.3. Brunauer, Emmet ve Teller (BET) analizi

Kromatografik çalışmalarda moleküler baskılanmış polimerlerdeki bağlanma ve seçicilik makrogözenekliliğe bağlı değildir. Ancak MIP'lerin fiziksel karakterizasyonlarının yapılması açısından yüzey alanı ve gözeneklilik ölçümlerinin yapılması önemlidir. Özellikle polimerik partiküllerin kriyojel yapısına dahil edilmesiyle kompozit kriyojelin yapısında meydana gelen değişikliklerin belirlenmesi fiziksel karakterizasyon açısından önem taşımaktadır (Noir ve ark. 2007, Baydemir ve ark. 2009, Ergün ve ark. 2012, Ingavle ve ark. 2015, Yeşilova ve ark. 2018). Çünkü MIP'ler gibi polimerik partiküllerin kriyojel yapısına dahil edilmesinin temel nedeni kriyojelin yüzey alanını arttırmaktır (Koç ve ark. 2011, Asliyüce ve ark. 2012, Hajizadeh 2012, Ceylan ve Odabaşı 2013). Yüzey alanı, gözenek hacmi ve gözenek çapı gibi parametreler N₂ adsorpsiyon/desorpsiyon deneyleri ile belirlenebilmektedir. Bu teknikte belirli bir miktar kurutulmuş polimer örneği belirli basınçlardaki bir seri azot gazı ile etkileştirilir. Basınç arttıkça gaz yoğunlaşır ve gözenekleri doldurur. Gazın miktarı basıncın fonksiyonu olarak ölçülür. Elde edilen izotermilerden spesifik yüzey alanı (m²/g), spesifik gözenek hacmi (cm³/g), ortalama gözenek çapı ve gözenek boyutu dağılımı belirlenebilmektedir (Cormack ve Elorza 2004).

N₂ adsorpsiyon/desorpsiyonu çoğunlukla mezogözenekler ve mikrogözenekler ile çalışılması için uygundur (Cormack ve Elorza 2004). IUPAC'a göre (Sing 1982) çapı 2 nm'den küçük gözenekler mikrogözenek, 2-50 nm aralığındaki gözenekler mezogözenek ve 50 nm'den büyük gözenekler ise makrogözenekler olarak tanımlanmaktadır. Materyalin gözenek yapısına göre N₂ adsorpsiyon/desorpsiyon deneyleri ile elde edilebilecek altı farklı tipte adsorpsiyon izotermi bulunmaktadır (Sing 1982). Tip I: En sık karşılaşılan izoterm olup oldukça küçük gözeneklere (mikrogözenekler) sahip materyallere özgüdür. Tip II: Materyalin gözeneksiz ya da makrogözenekli olduğunun göstergesidir. İzoterm tek tabakalı adsorpsiyonun tamamlandığı ve çok tabakalı adsorpsiyonun başladığı bir nokta ile karakterizedir. Tip III: En nadir rastlanılan izoterm tipidir. Adsorbat-adsorban etkileşimlerinin zayıf olduğu gözeneksiz ya da makrogözenekli materyallerde gerçekleşir. Tip IV: Mezogözenekli materyaller için karakteristiktir. En önemli özelliği histerisis çevriminin olmasıdır. Bu çevrim farklı adsorpsiyon/desorpsiyon mekanizmalarından kaynaklanır. Tip II izotermine benzer

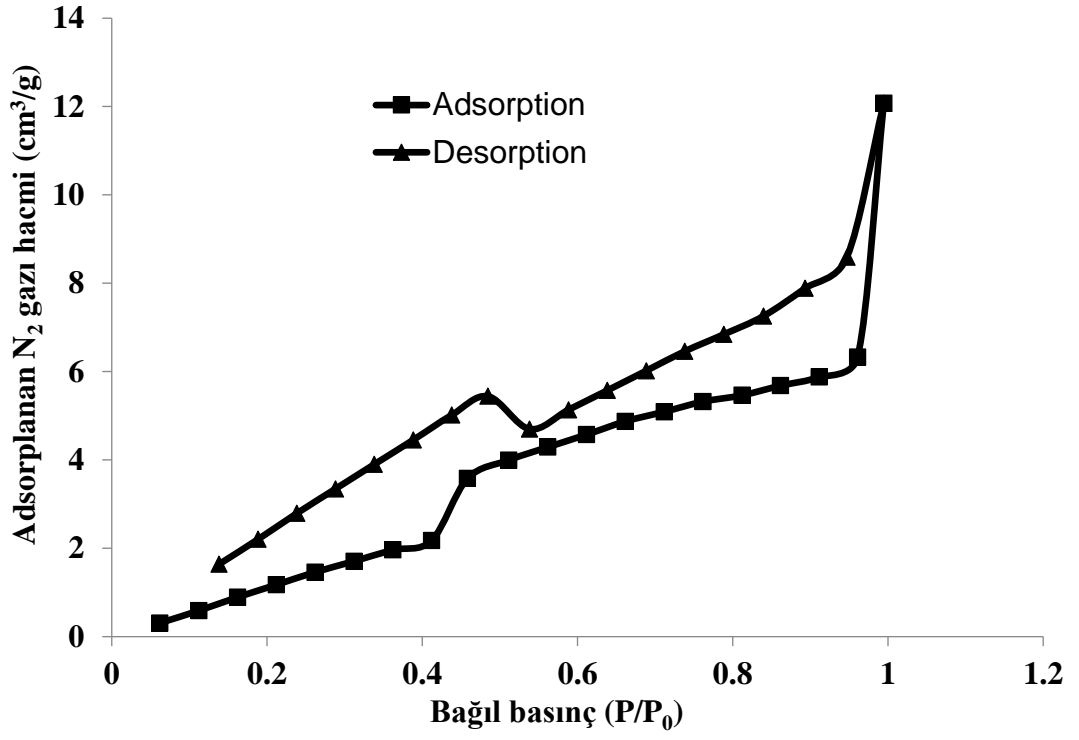
şekilde tek tabakalı adsorpsiyonun tamamlandığı çok tabakalı adsorpsiyonun başladığı bir nokta vardır (Sing ve ark. 1985, Saini ve ark. 2017). Tip V: Gözenekte yoğunlaşma ve histerisis sözkonusudur. Gözenekler mezogözenek aralığındadır. Tip VI: Özel bir izotermdir. Nadiren görülür. Homojen gözeneksiz bir yüzeye aşamalı çok tabakalı adsorpsiyon ile karakterize edilir.

Polimerlerin yüzey alanı $P/P_0 < 0,3$ için Brunauer, Emmett ve Teller (BET) analizi ile belirlenebilir (Webb ve Orr 1997, Lowell ve ark. 2004). Spesifik gözenek hacmi (cm^3/g), ortalama gözenek çapı ve gözenek boyutu dağılımı Barrett, JOyner ve Halden (BJH) metodu kullanılarak belirlenmektedir (Sing 1982). V gözenek hacmi ve D gözenek çapı olmak üzere $dV/d(\log D)$ ile D arasında çizilen grafik ile gözenek boyutu dağılımı ayrıntılı olarak belirlenmektedir.

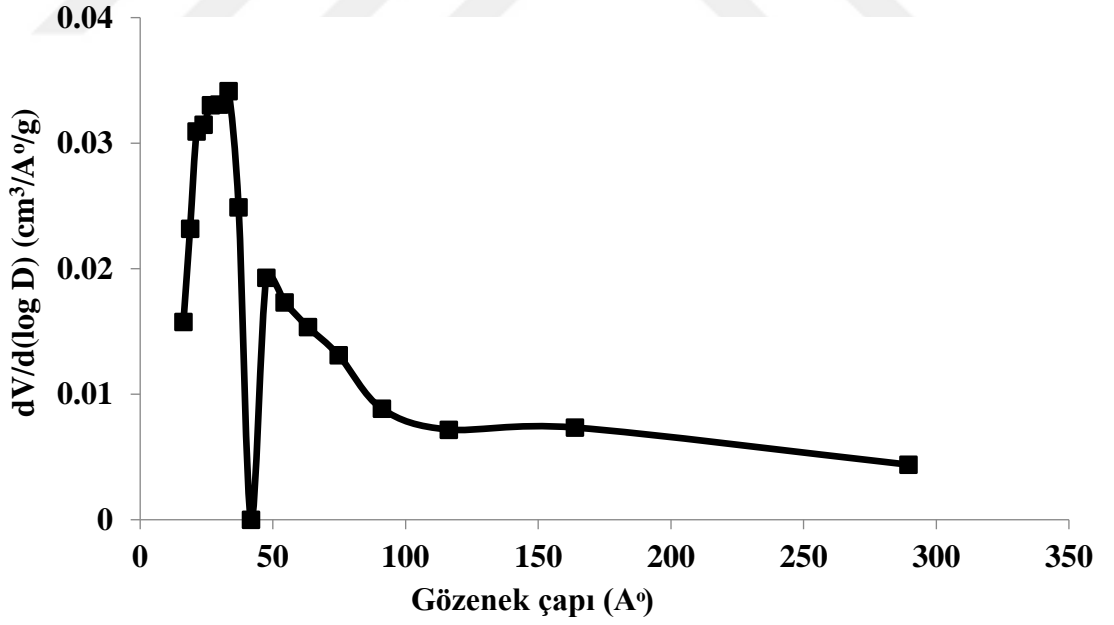
P(AAm-MMA) kriyojel (Şekil 4.8a) ve MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojel (Şekil 4.9a) N_2 adsorpsiyon/desorpsiyon izotermi hazırlanarak karakterize edildi. İzoterm eğrileri incelendiğinde hem p(AAm-MMA) kriyojel hem de UA baskılanmış nanopartikül gömülü kriyojelin 0,1-0,9 P/P_0 aralığında keskin bir bükülmeye sahip olduğu görülür. Adsorpsiyon ve desorpsiyon farklı yollar izlemektedir. Bu izotermin oluşması mezogözenekli malzemelerdeki kapiler kondenzasyonun bir göstergesidir ve tip IV izotermine uygundur. P(AAm-MMA) kriyojel ve MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojel için elde edilen yüzey alanı ve gözenek hacmi değerleri ise Çizelge 4.1’de özetlenmiştir.

Çizelge 4.1. Kriyojellere ait yüzey alanı ve gözenek hacmi

Kriyojel	Yüzey alanı (m^2/g)	Gözenek hacmi (cm^3/g)
P(AAm-MMA)	22,81	0,02544
MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA)	42,41	0,07472

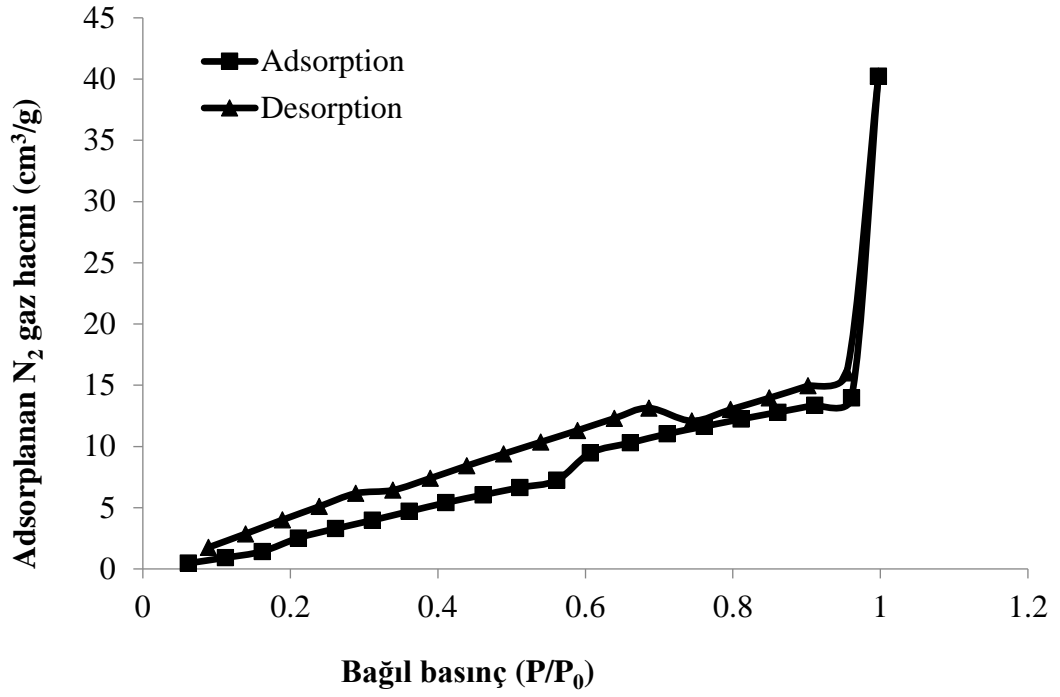


(a)

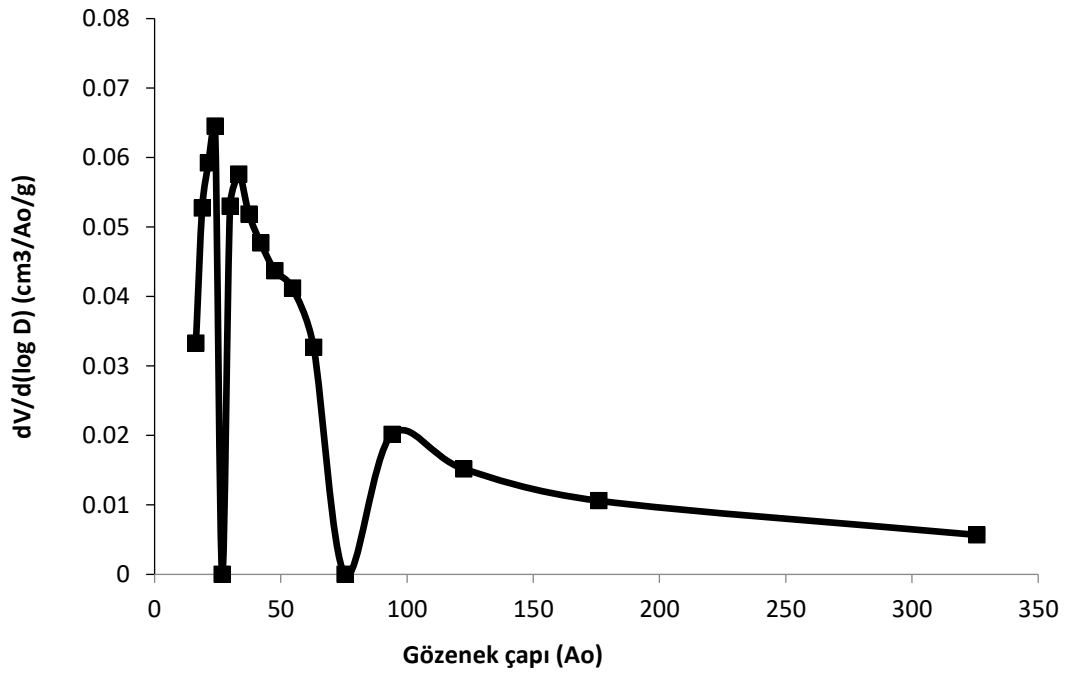


(b)

Şekil 4.8. p(AAm-MMA) kriyojele ait (a) N₂ adsorpsiyon/desorpsiyon izotermi (b) gözenek boyutu dağılımı



(a)



(b)

Şekil 4.9. MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojele ait (a) N₂ asorpsiyon/desorpsiyon izotermi ve (b) gözenek boyutu dağılımı

P(AAm-MMA) kriyojelin yüzey alanı 22,81 m²/g iken MIP gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin yüzey alanı 42,41 m²/g olarak belirlendi. Poli(HEMA-MAC)-Fe³⁺ nanopartiküllerin yapıya ilave edilmesi ile p(AAm-MMA) kriyojelin yüzey alanında artış sağlanmıştır. Bu sonuç daha önce yapılan çalışmalar ile uyumludur (Hjizadeh ve ark. 2010, Asliyuca ve ark. 2012, Ceylan ve Odabaşı 2013). Ayrıca gözenek hacimleri incelendiğinde MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin gözenek hacminin daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu sonuçlar MIP nanopartiküllerin kriyojel yapısına başarıyla dahil edildiğini göstermektedir. Şekil 4.8b ve Şekil 4.9b’de ise sırasıyla p(AAm-MMA) kriyojel ve MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin gözenek boyutu dağılım eğrileri verilmiştir. Görüldüğü gibi p(AAm-MMA) kriyojel ve MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojel mezogözeneklidir. Gözenek çapları 2-50 nm arasındadır. Ancak her iki kriyojel farklı gözenek çapına sahip gözeneklerin karışımını içermektedir. P(AAm-MMA) kriyojel gözenek çapı 33,28 Å (3,328 nm) ve 47,55 Å (4,755 nm) olan iki farklı boyutta mezogözeneğe sahipken, p(AAm-MMA) kriyojelin yapısına MIP nanopartiküllerin eklenmesi ile gözenek çapları 23,94 Å (2,394 nm), 33,28 Å (3,328 nm) ve 94,02 Å (9,402 nm) olan mezogözeneklerin oluşmasına neden olmuştur. MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojel artan yüzey alanı ve gözenek hacmi sayesinde ürik asit moleküllerinin seçici adsorpsiyonu için uygun özelliktedir.

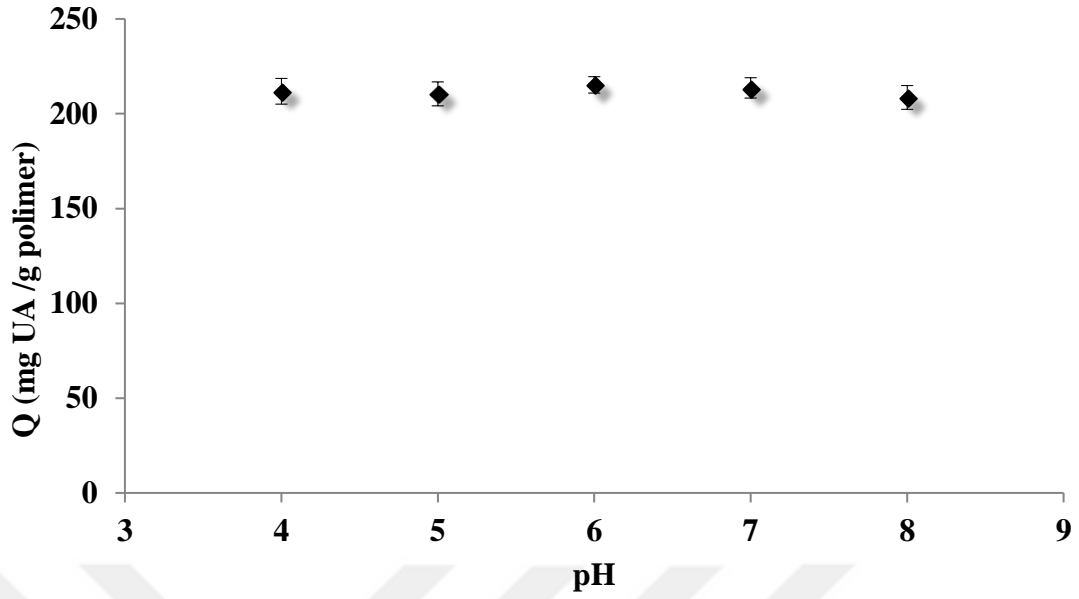
4.3.4. Şişme testi

MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin şişme oranını belirlemek amacıyla 200 ml saf su içerisinde oda sıcaklığında 2 saat bekletilerek şişmesi sağlandı. Daha sonra üzerindeki fazla su süzgeç kağına emdirildi. Gözenekleri su ile dolu olan kriyojelin ağırlığı 1,9570 g olarak belirlendi. Etüvde 40°C’de 24 saat bekletilerek kurutulan kriyojelin ağırlığı ise 0,2285 g olarak belirlendi. Şişme derecesi, Denklem (3.1) kullanılarak 7,56 g H₂O/g kriyojel olarak hesaplandı. Birbirine bağlı ve makro/mezo gözenek yapısına sahip kriyojellerin şişme oranları oldukça yüksektir. Bu sayede kriyojeller mekanik kararlılığa sahip elastik ve süngerimsi morfolojisi sayesinde ekstrakorporeal sistemlerde hücre ayırma ve biyoayırma için uygun polimerik malzemeler olma özelliği taşımaktadır (Baydemir ve ark. 2009, Akande 2012). Hazırlanan MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin şişme derecesi değerlendirildiğinde biyoayırma için uygun olduğu görülmektedir.

4.4. UA adsorpsiyon çalışmaları

4.4.1. pH etkisi

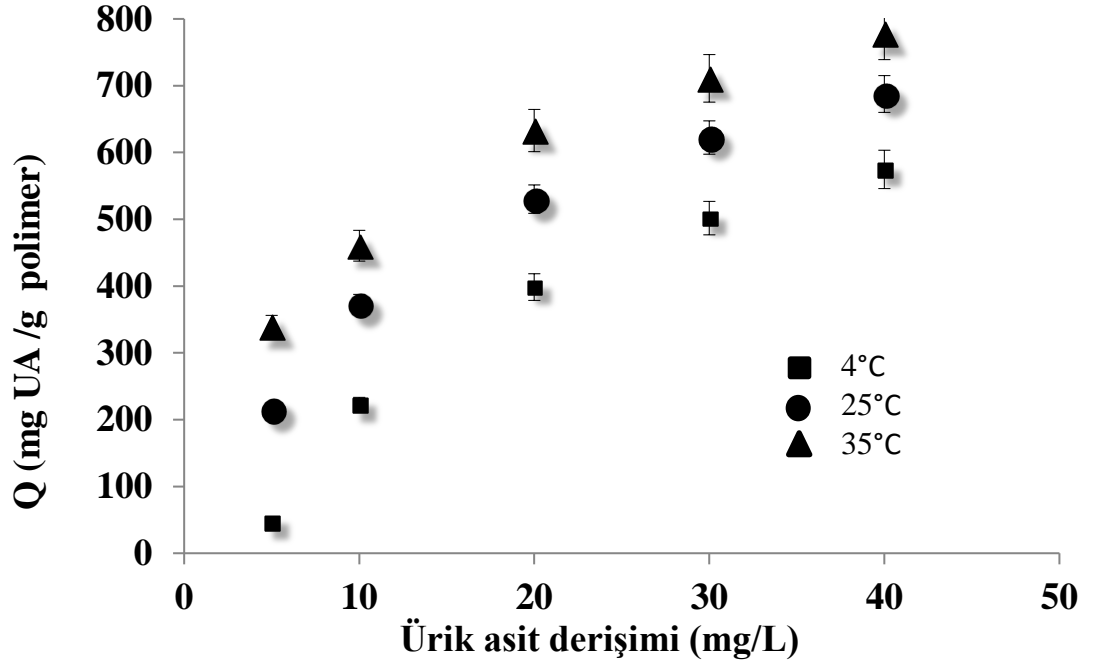
MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyon kapasitesine pH etkisini belirlemek için pH değerleri 4.0-8.0 aralığında değişen 5 mg/L derişiminde UA çözeltileri ile adsorpsiyon çalışmaları gerçekleştirildi. Şekil 4.10'da pH 4.0-8.0 aralığında MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojele adsorplanan UA miktarı gösterilmektedir. Tüm pH değerlerinde UA adsorpsiyonun gerçekleştiği belirlendi. Bu çalışmada, UA baskılanmış poli(HEMA-MAC)-Fe³⁺ nanopartiküllerin hazırlanmasında metal-şelat etkileşimine dayanan sentez metodu kullanıldı. (Göçenoğlu Sarıkaya ve ark. 2017). Göçenoğlu Sarıkaya ve ark. (2017) tarafından yapılan çalışmada kalıp molekül (UA), Fe³⁺ iyonu ve fonksiyonel monomer (MAC) arasında ön-organizasyon aşamasında gerçekleşen metal-şelat etkileşimleri potansiyometrik titrasyon ile incelenmiş ve MAC:Fe³⁺:UA oranı 2:1:2 olarak belirlenmiştir. MAC:Fe³⁺:UA kompleksinin pH 4.0-8.0 aralığında oluştuğu ve pH 8.0'den yüksek pH değerlerinde MAC:Fe³⁺:UA kompleksinin hidroliz olduğu rapor edilmiştir. Bu nedenle bu çalışmada da MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojele UA adsorpsiyon kapasitesinin belirlenmesi için pH 4.0-8.0 aralığı seçilmiştir. Belirtilen pH aralığındaki her pH'da MAC-Fe³⁺-UA kompleksinin oluşumu gerçekleştiğinden çalışılan tüm pH değerlerinde UA baskılanmış poli(HEMA-MAC)-Fe³⁺ nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojele adsorplanan UA miktarı aynıdır. Ayrıca, UA baskılanmış poli(HEMA-MAC)-Fe³⁺ nanopartiküllerde yer alan UA bağlanma bölgelerinin sayısı çalışılan her pH değerinde 5 mg/L derişimindeki UA moleküllerinin etkileşmesi için yeterlidir. Bundan sonraki adsorpsiyon çalışmaları fizyolojik pH aralığı (6.0-8.0) ile de uyumlu olan pH 6.0'da gerçekleştirildi.



Şekil 4.10. MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyon kapasitesine pH etkisi (Çözelti hacmi:25 ml, UA derişimi:5 mg/L, sıcaklık: 25 °C, akış hızı: 0,5 mL/dk, zaman:8 saat)

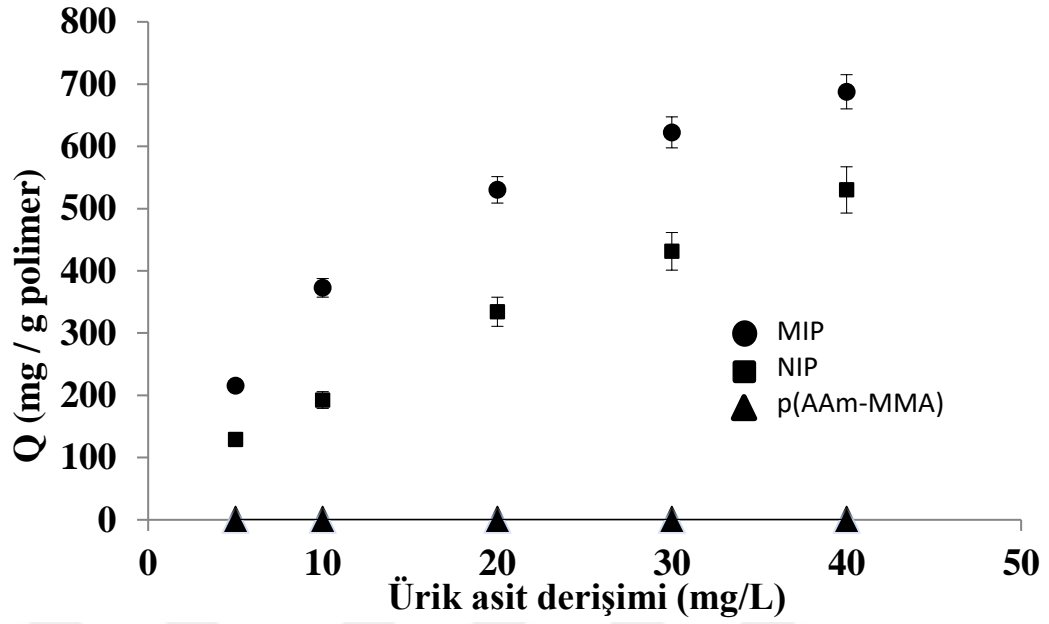
4.4.2. Başlangıç UA derişiminin etkisi

MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin adsorpsiyon kapasitesine başlangıç UA derişimin etkisi 5, 10, 20, 30 ve 40 mg/L derişimindeki (pH 6.0) UA çözeltileri kullanılarak üç farklı sıcaklıkta (4 °C, 25 °C ve 35 °C) araştırıldı (Şekil 4.11). UA'nın sudaki çözünürlüğü 40 mg/L olduğundan daha yüksek UA derişimlerinde adsorpsiyon deneyleri gerçekleştirilemedi. Şekil 4.11'de verilen adsorpsiyon izotermi incelendiğinde üç farklı sıcaklıkta başlangıç UA derişiminin artmasıyla MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojele adsorplanan UA miktarının arttığı görülmektedir. Maksimum adsorpsiyon miktarı 25 °C'de pH 6.0'da 40 mg/L UA çözeltisi için 687,6 mg UA/g olarak belirlendi. Ayrıca sıcaklığın 4 °C den 35 °C'ye artırılması ile adsorplanan UA miktarı 574,7 mg/g'dan 777,9 mg/g değerine yükseldi. Artan sıcaklık ile adsorplanan UA miktarının artması MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojele UA adsorpsiyon prosesinin endotermik olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.11. MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyon kapasitesine derişimin etkisi (Çözelti hacmi:25 ml, pH:6.0, sıcaklık: 4°C, 25°C ve 35°C, akış hızı: 0,5 mL/dk, zaman:8 saat)

MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyon izotermi 5, 10, 20, 30 ve 40 mg/L derişimindeki UA çözeltileri kullanılarak hazırlandı (25°C, pH 6.0) ve NIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyon izotermi ile karşılaştırıldı (Şekil 4.12). NIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin maksimum UA adsorpsiyon kapasitesi 40 mg/L UA derişiminde 530 mg/g (25°C, pH 6.0) olarak belirlendi. MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyon kapasitesi çalışılan tüm UA derişimlerinde NIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojel kıyasla oldukça yüksektir. MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin yüksek UA adsorpsiyon kapasitesi kriyojel içerisine gömülmüş olan poli(HEMA-MAC)-Fe³⁺ nanopartiküllerin UA molekülüne özgü yüksek afiniteli bağlanma bölgeleri içermesinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca nanopartikül içermeyen p(AAm-MMA) kriyojel de UA adsorpsiyonu için kullanılmış ve UA adsorplamadığı belirlenmiştir (Şekil 4.12). Elde edilen sonuçlar yüksek UA adsorpsiyon kapasitesinin p(AAm-MMA) kriyojel içerisine gömülen poli(HEMA-MAC)-Fe³⁺ nanopartiküllerden kaynaklandığını ve MIP nanopartiküllerin UA için seçici olduğunu açıkça göstermektedir.

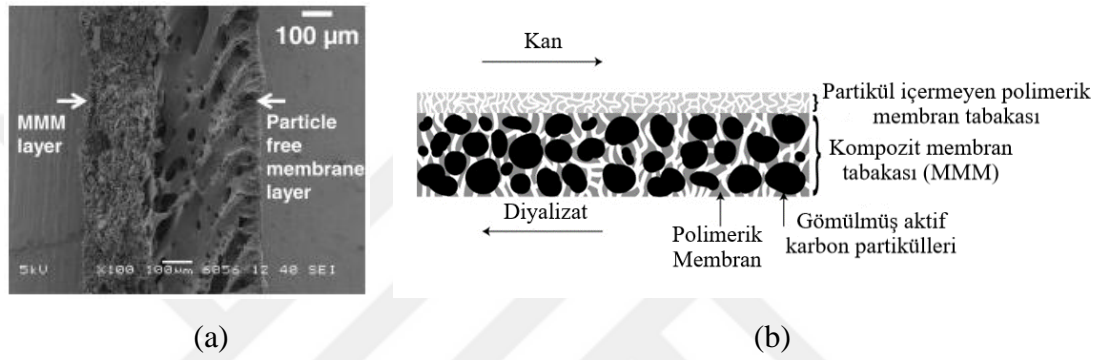


Şekil 4.12. UA baskılanmış (MIP), baskılanmamış (NIP) nanopartikül gömülü ve p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyon kapasitesine derişimin etkisi (Çözelti hacmi:25 ml, pH:6.0, sıcaklık: 25°C, akış hızı: 0,5 mL/dk, zaman:8 saat)

Bu çalışmada sentezlenen MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojel üremik bir toksin olan ürik asidin ekstrakorporeal olarak uzaklaştırılmasında adsorban olarak kullanım potansiyeline sahiptir. UA, diyaliz ile tedavi edilen kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda derişimi yüksek olan en önemli üremik toksinlerdendir. Diyaliz ile belirli ölçüde uzaklaştırıldığı bilinmesine rağmen diyaliz yeterliliği belirlenen hastalarda plazma UA seviyesinin yüksek olduğu rapor edilmektedir. Daha da ötesi diyaliz yeterliliğinin veya süresinin artırılmasının hastaların UA seviyelerinin düşürülmesinde etkili olmadığı belirtilmiştir (Nemati ve ark. 2017). Bu nedenle UA'nın ekstrakorporeal tedaviler ile etkin bir şekilde uzaklaştırılması için kullanılacak olan adsorbanın adsorpsiyon kapasitesi ve seçiciliği büyük önem taşımaktadır (Gao ve ark. 2010).

Literatürde üremik toksinlerin adsorpsiyonu için seçici ve/veya seçici olmayan çok sayıda adsorban hazırlanmıştır. Liu ve ark. (2008) küresel aktif karbonun yüzeyini kimyasal buhar biriktirme tekniği kullanarak NH₃ buharı ile modifiye etmiş ve UA adsorpsiyonunda kullanmıştır. Aktif karbon için UA adsorpsiyon kapasitesi 280 mg/g iken 700 °C ile modifiye edilen aktif karbon için adsorpsiyon kapasitesi 330 mg UA/g olarak belirlenmiştir. Ancak modifiye edilmiş aktif karbon ürik asit molekülü için herhangi bir seçiciliğe sahip değildir.

Üremik toksinlerin uzaklaştırılmasında yeni membran sistemlerinin hazırlanmasına yönelik çalışmalar da gerçekleştirilmektedir. Tijink ve ark. (2012) adsorban partikülleri gömülü kompozit bir membran (mixed matrix membrane-MMM) hazırlamışlardır (Şekil 4.13). Kompozit membran partikül içermeyen bir membran ile bu membrana entegre edilmiş partikül gömülü bir tabaka içermektedir. Hazırlanan kompozit membran kreatin için yüksek adsorpsiyon kapasitesine sahiptir ve kreatininin difüzyon ve adsorpsiyonunu tek bir seferde gerçekleştirmektedir.



Şekil 4.13. Kanın saflaştırılması için hazırlanan kompozit membran (a) SEM fotoğrafı (b) Şematik gösterimi

Tijink ve ark. (2013) yaptıkları bir başka çalışmada, proteine bağlı üremik toksinlerin uzaklaştırılması için iki katmanlı membran sistemini kullanarak oluklu lif hazırlamışlardır. Membran materyali olarak hidrofilik polivinilpirolidon katkı polietersülfon kullanılmıştır. Bu polimer karışımı HD materyali olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Adsorpsiyon materyali olarak aktif karbon seçilmiştir. Aktif karbonun protein bağlı üremik toksinler dahil çok sayıda molekülü adsorpladığı bilinmektedir. Ayrıca kan filtrasyonu alanında uzun bir geçmişe sahiptir. Hazırlanan membranlar ultrafiltrasyon aralığında geçirgenlik özelliğine sahiptir. Hazırlanan membranların katkılanan insan plazmasından 4 saat içerisinde %57 p-kresil sülfat, %87 indoksil sülfat ve %94 hippürik asit uzaklaştırdığı rapor edilmiştir. Hazırlanan membran sistemi hem yeterli miktarda kreatin hem de uzaklaştırılması zor olan proteine bağlı üremik toksini başarıyla uzaklaştırmıştır.

İnsan plazmasından UA'nın seçici olarak uzaklaştırılması için yeni polimerik malzemelerin hazırlanmasına yönelik çalışma sayısı oldukça azdır. Çalışmaların büyük

bir kısmı son yıllarda gerçekleştirilmiştir. Cristallini ve ark. (2004) yaptıkları çalışmada kan filtrasyon aparatlarında kullanılabilecek membranlar sentezlemek amacıyla moleküler baskılama tekniğinden yararlanarak UA'ya karşı seçiliği olan polimerik membranlar sentezlemiştir. Fonksiyonel monomer olarak akrilonitril (AN) ve akrilik asit (AA) kullanılarak sentezlenen membranların bulunduğu deney düzeneğinden 70 mm Hg basınç altında 3 saat süreyle UA sulu çözeltisi geçirilmiş ve 30 dakikada bir örnek alınarak HPLC'de kantitatif olarak analiz edilmiştir. Seçicilik çalışmalarında ise teofilin molekülü kullanılmıştır. Adsorplanan UA ve teofilin miktarları sırasıyla 14 mg/g ve 6 mg/g olarak bulunmuştur. UA baskılanmış membranın seçicilik faktörünün 2,5 olduğu bildirilmiştir. Membranın hidrolik geçirgenliği belirlenmiş ve çözelti geçirgenliği çalışmaları yapılarak klinikte hemofiltrasyon/HD cihazlarında kullanılan membranlar ile karşılaştırılmıştır. Sentezlenen UA baskılanmış polimerik membrandan kanda bulunan büyük molekül ağırlığına sahip proteinlerin (albümin gibi) geçemediği, sadece küçük ve orta büyüklükteki (NaCl ve B12 vitamini gibi) moleküllerin geçebildiği rapor edilmiştir. Ayrıca membran morfolojisi üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda modifikasyonun gerekli olduğu bildirilmiştir (Cristallini ve ark. 2004).

Modern tıbbi malzeme bilimlerinin en acil sorunlarından biri, ekstrakorporeal tedavi yöntemleri için seçici sorbentlerin geliştirilmesi olduğunu düşünen bilim insanları bu konu üzerinde yoğunlaşmışlardır. Geliştirilen bu sorbentlerin mekanik mukavemetinin yanı sıra biyouyumluluk, kan ile uyumluluğu ve ayrıca toksinlere karşı yüksek seçicilik göstermesi istenmektedir (Gao ve ark. 2010, Leshchinskaya ve ark. 2016). Gao ve ark. (2010) yaptıkları çalışmada yüzey baskılama metodu ile hazırladıkları biyouyumlu olduğu bilinen çapraz bağlı polivinil alkol (CPVA) mikroküreleri kanda toksik bir bileşik olan UA uzaklaştırılmasında kullanmışlardır. Çalışmada ilk olarak poliakrilonitril (PAN) graft (aşılama) polimerizasyonu ile CPVA mikrokürelerinin yüzeyine aşılansak PAN/CPVA mikroküreleri elde edilmiştir. Ardından aşılansak PAN, amidoksimasyon reaksiyonu ile poliamidoksime (PAO) dönüştürülerek fonksiyonel PAO/CPVA mikroküreleri sentezlenmiştir. Elde edilen fonksiyonel PAO/CPVA mikroküreler, çapraz bağlayıcı glutaraldehit ve kalıp molekül olan UA varlığında yüzey baskılama işlemi gerçekleştirilerek UA baskılanmış MIP-PAO/CPVA mikroküreleri hazırlanmıştır. Sentezlenen MIP-PAO/CPVA mikrokürelerin adsorpsiyon çalışmaları farklı pH (pH 3.0-10.0) ve derişim aralığında (0,25-2,5 mg/mL UA) gerçekleştirilmiştir. Maksimum

adsorpsiyonun pH 7.0'de 104 mg UA/g mikroküre olduğu belirlenmiştir. Baskılama işlemi esnasında kullanılan AO (amidoksim) ve glutaraldehit oranı değiştirilerek seçiciliğin maksimum olduğu AO:glutaraldehit oranının 3:1 olduğu rapor edilmiştir. Seçicilik çalışmalarında guanin molekülü kullanılmıştır.

Leshchinskaya ve ark. (2013) tarafından küresel formda UA baskılanmış polimerik bir sorbent hazırlanmıştır. Küresel polimerik taneciklerin sentezinde fonksiyonel monomer olarak dimetilaminoetil metakrilat (DMAEMA) ve çapraz bağlayıcı olarak EGDMA kullanılmıştır. UA adsorpsiyon kapasitesinde en iyi performansı sergileyen sorbentin seçilebilmesi için polimerlerin sentezinde kalıp molekül olarak kullanılan UA'nın fonksiyonel monomer olarak davranış göstermeyen farklı organik bazlar (lityum karbonat, diallilamin, etilendiamin, dietilamin) ile çözeltisi hazırlanarak sorbent sentezinde kullanılmıştır. Dietilamin ile hazırlanan UA (%16 mol) çözeltisinin kullanılması ile sentezlenen sorbentin (UA-MIP-7-16) sulu çözeltide maksimum UA adsorpsiyon kapasitesinin 180 mmol UA/g, periton sıvıdaki maksimum UA adsorpsiyon kapasitesinin ise 70 mmol/g sorbent olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, 160-315 µm boyut aralığındaki taneciklerin adsorpsiyon performansının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Hem UA baskılanmış (UA-MIP-7-16) hem de baskılanmamış küreler ile hazırlanan sorbentlerin UA adsorpsiyon kapasitesine iyonik şiddetin etkisinde (%0,9 NaCl) araştırılmıştır. Seçicilik çalışmalarında ksantin molekülü kullanılmıştır. Ayrıca hazırlanan sorbentin insan serumundaki performansı da araştırılmıştır. UA için seçici bağlanma bölgeleri içeren UA-MIP-7-16 sorbentinin serumdaki UA seviyesini %38 oranında, baskılanmamış sorbentin ise %14 oranında azalttığı rapor edilmiştir. Sentezlenen sorbentin fizikokimyasal ve adsorpsiyon özelliklerinin incelenmesiyle polimerin poliamfolit yapısının oluşumunda DMAEMA fonksiyonel monomerinin hidroliz aktivitesinin etkili olduğu bildirilmiştir. Bu tür iyonik sorbentlerin yapılan araştırmalar sonucunda kan plazması ile etkileştirilmemesi gerektiği vurgulanmıştır.

Leshchinskaya ve ark. (2015) fonksiyonel monomer olarak kan ile uyumlu olan HEMA kullanarak 2013 yılında yaptıkları çalışmanın (Leshchinskaya ve ark. 2013) bir benzerini gerçekleştirmiş ve adsorpsiyon kapasitesinde artış sağlamayı hedeflemişlerdir. UA baskılanmış polimerik küreler EGDMA (etilen glikol dimetakrilat), HEMA (2-hidroksietil metakrilat) ve kalıp molekül olarak UA (%30 w/w ve %15 w/w) kullanılarak

süspansiyon polimerizasyonu ile sentezlenmiştir. Ayrıca baskılanmamış polimerik küreler de (CP-1 ve CP-2) sentezlenmiştir. Farklı oranlarda HEMA:EGDMA (50:50 ve 80:20) kullanılarak sentezlenen sorbentlerin (MIP-1, MIP-2, MIP-3, MIP-4) adsorpsiyon kapasiteleri iyonik şiddet etkisi de göz önüne alınarak belirlenmiştir. Kütlece %30 UA içeren ve EGDMA:HEMA oranı 50:50 olan sorbentin (MIP-4) en yüksek UA adsorpsiyon kapasitesine (50 µmol/g) sahip olduğu belirlenmiştir.

Leshchinskaya ve ark. (2016) seçici UA ayırımına yönelik olarak 2013 ve 2015 yılındaki çalışmalarının (Leshchinskaya ve ark. 2013, Leshchinskaya ve ark. 2015) devamı niteliğinde bir çalışma daha yapmışlardır. Bu çalışmada ise polimerik kürelerin sentezinde bir porojen (gözenek yapıcı) olan heptan kullanmışlardır. Ortamda kalıp molekül UA bulunmadan farklı oranlarda heptan yüzdeleri (yüzde 0-10-20-25-30) kullanılarak NIP-0, NIP-10, NIP-20, NIP-25 ve NIP-30 küreleri sentezlenmiştir. SEM analizleri yapılan polimerik kürelerin porojen yüzdesi arttıkça küresel formunu kaybettiği belirlenmiş ve %10 heptan içeren NIP-10 kürelerin sentezlenmesine karar verilmiştir. Farklı oranlarda (yüzde 10-20-30-40-60) UA kullanılarak MIP-10-10, MIP-10-20, MIP-10-30, MIP-10-40, MIP-10-40 ve MIP-10-60 küreleri sentezlenerek UA adsorpsiyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre 100-300 µm çapında ve 50-200 nm gözenek boyutuna sahip kütlece %40 UA içeren MIP-10-40 mikrokürelerin 55 µmol UA/g ile en yüksek adsorpsiyon kapasitesine sahip olduğu rapor edilmiştir.

Çizelge 4.2’de UA adsorpsiyonu için moleküler baskılama tekniği ile hazırlanan adsorbanlar için elde edilen adsorpsiyon kapasiteleri özetlenmiştir. Bu çalışmada kapsamında sentezlenen UA baskılanmış nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin oldukça yüksek adsorpsiyon kapasitesine sahip olduğu açıkça görülmektedir. Aynı zamanda p(AAm-MMA) kriyojel birbirine bağlı makrogözenekli yapısı nedeniyle mikroküre ya da partikül formundaki adsorbanlara göre daha düşük akış direncine sahip olduğu için daha avantajlıdır.

Çizelge 4.2. Moleküler baskılama tekniği ile hazırlanan adsorbanların UA adsorpsiyon kapasiteleri

AN-ko-AA polimerik membran	14 mg/g	25 °C	-	Cristallini ve ark. 2004
PAO/CPVA mikroküre	104 mg/g	30 °C	7.0	Gao ve ark. 2010
p(DMAEMA) sorbent	180 mmol/g (3024 mg/g)	25 °C	-	Leshchinskaya ve ark. 2013
p(HEMA-EGDMA) mikroküre	50 µmol/g (8,4 mg/g)	25 °C	-	Leshchinskaya ve ark. 2015
p(HEMA-EGDMA) mikroküre	55 µmol/g (9,24 mg/g)	25 °C	-	Leshchinskaya ve ark. 2016
Poli(HEMA-MAC)-Fe³⁺ nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojel	687,6 mg/g	25 °C	6.0	-

Adsorpsiyon izotermeleri

Adsorpsiyon izotermi çözeltilerde yer alan adsorbat ile adsorbanın etkileşiminin bir ifadesi olarak tanımlanmaktadır. Adsorpsiyon izotermelerinin hazırlanmasında iki farklı yaklaşım kullanılmaktadır. Belirli bir miktar adsorbanın farklı derişimlerdeki çözeltiler ile değişen sıcaklıklardaki adsorpsiyonunun değerlendirilmesi ile hazırlanabileceği gibi sabit derişimdeki çözeltilerin değişen sıcaklıklardaki adsorsiyonunun değerlendirilmesi ile de hazırlanabilmektedir. Adsorpsiyon prosesinin izoterm modellerine uygunluğunu araştırmak için sabit sıcaklıkta elde deneysel veriler tüm izoterm modellerine uygulanmaktadır. MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin üç farklı sıcaklıkta (4 °C, 25 °C ve 35 °C) ve 5-40 mg/L UA derişim aralığında UA adsorpsiyonu için kullanılması ile elde edilen adsorpsiyon verilerinin Langmuir (Langmuir 1916), Freundlich (Rudzinski ve Everett 1992) ve Dubinin-Radushkevich (D-R) (Dubinin ve Radushkevich 1947) izoterm modellerine uygunluğu araştırıldı.

Langmuir izoterm modeline göre adsorban yüzeyinde adsorpsiyon tek tabakalıdır. Adsorban yüzeyi homojendir ve adsorbatın eş enerjili bölgelere bağlandığı kabul edilir. Langmuir izoterm denklemi Denklem (4.1)'de olduğu gibi ifade edilmektedir:

$$\frac{C_e}{q_e} = \frac{1}{Q_L K_L} + \frac{C_e}{Q_L} \quad (4.1)$$

Denklem (4.1)'de Q_L : yüzeydeki tek tabakalı maksimum adsorpsiyon kapasitesi (mg/g), K_L : Langmuir sabiti, q_e : birim adsorban miktarı başına adsorplanan madde miktarı (mg/g), C_e : adsorpsiyondan sonra sulu çözeltide kalan adsorbat derişimidir (mg/L).

Adsorpsiyon için kullanılan bazı adsorbanların bağlanma bölgeleri homojen değildir. MIP'lerin hazırlanması sırasında oluşan bağlanma bölgeleride genellikle heterojendir (Umpleby ve ark. 2004, Leshchinskaya ve ark. 2016). Freundlich izoterm modeli, eş enerjili olmayan heterojen bağlanma bölgelerine sahip ve adsorbat molekülleri arasında da etkileşimlerin olduğu adsorpsiyon proseslerinin açıklanmasında kullanılmaktadır. Freundlich izotermi Denklem (4.2) ile ifade edilmektedir:

$$\ln q_e = \ln K_f + \frac{1}{n} \ln C_e \quad (4.2)$$

Denklem (4.2) 'de C_e : adsorbatın denge derişimi (mg/L), q_e : dengede gram başına adsorplanan madde miktarı (mg/g), K_f : Freundlich sabitini ifade etmektedir.

Langmuir ve Freundlich izoterm modelleri yaygın olarak kullanılmasına rağmen, adsorpsiyon mekanizması hakkında bilgi vermemektedir. Dubinin-Radushkevich (D-R) izoterm modeli ise adsorbanın adsorpsiyon özelliği hakkında bilgi vermesinin yanısıra adsorpsiyonun serbest enerjisinin hesaplanmasında da kullanılmaktadır. Doğrusal olmayan D-R izoterm denklemi Denklem (4.3) ile ifade edilmektedir:

$$Q_e = Q_{D-R} \exp(-K_{D-R} \mathcal{E}^2) \quad (4.3)$$

Doğrusal denklem ise Denklem (4.4)'da verilmiştir:

$$\ln Q_e = \ln Q_{D-R} - K_{D-R} \mathcal{E}^2 \quad (4.4)$$

Denklemdaki Q_e , gram adsorban başına adsorplanan madde miktarı (mg/g); Q_{D-R} maksimum adsorpsiyon kapasitesi (mg/g); K_{D-R} , D-R sabiti (mol^2/J^2) ve ϵ , Polanyi potansiyelidir (J/mol) ve Denklem (4.5) ile hesaplanmaktadır.

$$\epsilon = RT \ln(1 + 1/C_e) \quad (4.5)$$

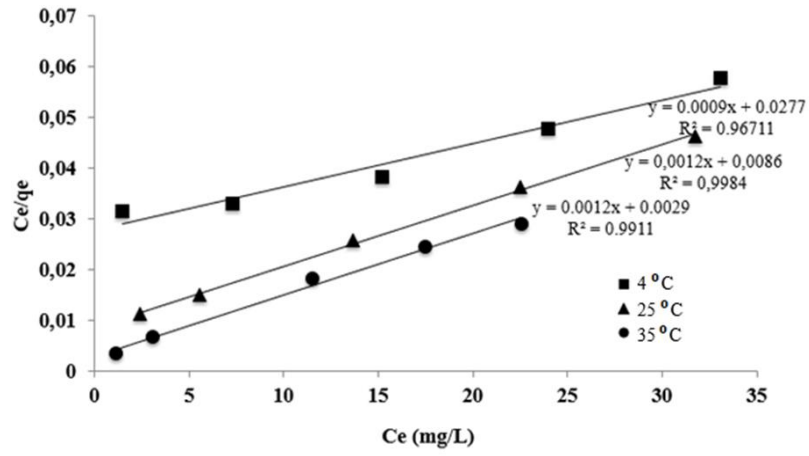
Denklem (4.5)'de R , evrensel gaz sabiti (J/mol.K); T , mutlak sıcaklık (K) ve C_e , sulu çözülden adsorplanan maddenin denge derişimidir (mg/L) (Chen ve ark. 2008, Tripathy ve Raichur 2008, Laus ve ark. 2010).

Adsorpsiyonun serbest enerjisi (E_{fe}) ise Denklem (4.6) kullanılarak farklı sıcaklıklardaki K_{D-R} değerlerinden hesaplanmaktadır:

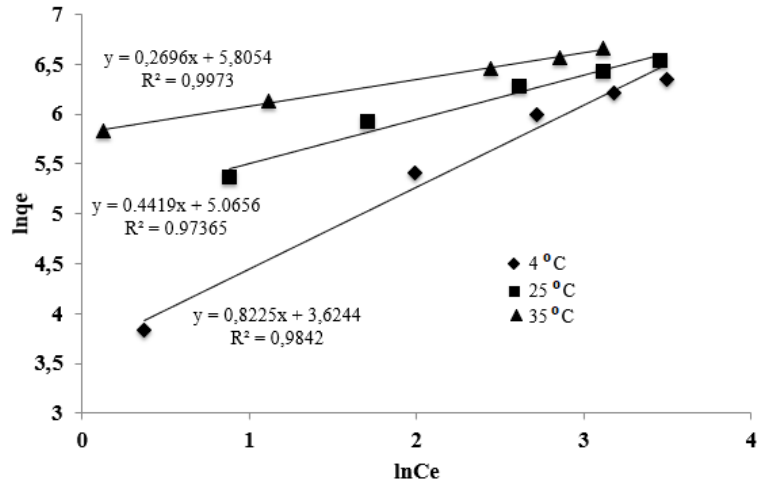
$$E_{fe} = 1/\sqrt{-2K_{D-R}} \quad (4.6)$$

Hesaplanan E_{fe} değeri 8-16 kJ/mol arasında ise, adsorpsiyon prosesinin kimyasal adsorpsiyon ile gerçekleştiği varsayılmaktadır. Eğer E_{fe} , 8 kJ/mol'den düşük değerlere sahip ise, adsorpsiyon prosesinin fiziksel adsorpsiyon ile gerçekleştiğini kabul edilmektedir (Özcan ve ark. 2005, Ünlü ve Ersöz 2006, Tassist ve ark. 2010).

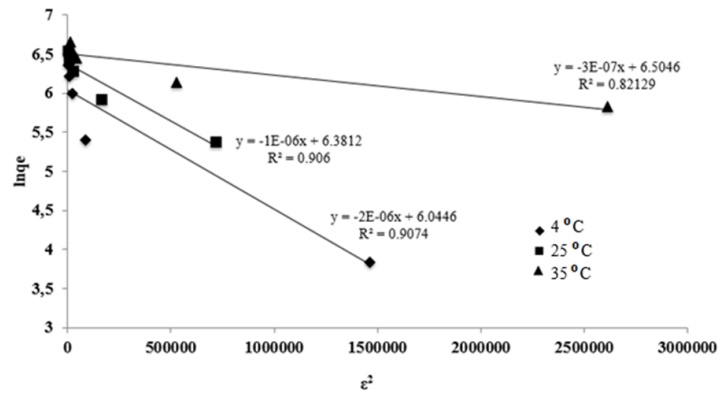
Üç farklı sıcaklıkta gerçekleştirilen adsorpsiyon deneylerinden elde veriler kullanılarak MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyonuna ilişkin Langmuir, Freundlich ve Dubinin-Radushkevich izotermi hazırlandı (Şekil 4.14). Ayrıca Langmuir, Freundlich, Dubinin-Radushkevich izoterm modellerine ait parametreler ve korelasyon katsayıları Çizelge 4.3, Çizelge 4.4 ve Çizelge 4.5'de özetlendi.



(a)



(b)



(c)

Şekil 4.14. MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojele UA adsorpsiyonuna ilişkin (a) Langmuir (b) Freundlich (c) Dubinin-Radushkevich izotermi

Çizelge 4.3 ve Çizelge 4.4 incelendiğinde MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojele UA adsorpsiyon verilerinin hem Langmuir hem de Freundlich izoterm modellerine yüksek korelasyon katsayıları ile uygun olduğu görülmektedir. Langmuir izotermi için çalışılan üç farklı sıcaklıkta korelasyon katsayıları (R^2) 0,9671-0,9911, Freundlich izotermi için ise 0,9737-0,9973 aralığındadır. Freundlich izoterm denkleminin ampirik bir denklemdir ve adsorpsiyonun gerçekleştiği bağlanma bölgelerinin heterojen olduğu varsayılarak Langmuir denkleminde türetilmektedir. Freundlich denklemine göre, adsorplanan madde miktarı derişimin artmasıyla artmaktadır. Langmuir izoterminde ise adsorpsiyon tek tabakalı olduğu için yüksek derişimlerde adsorplanan madde miktarı sabit bir değere ulaşmaktadır. Bu nedenle özellikle düşük derişimlerde hem Langmuir hem de Freundlich izoterm modeli adsorpsiyonu açıklayabilmektedir (Tümay Özer ve ark. 2015). MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojele UA adsorpsiyonunda 5-40 mg/L UA derişim aralığında çalışılmıştır. Çünkü UA molekülünün sudaki maksimum çözünürlüğü 40 mg/L'dir. Daha yüksek derişimlerde adsorpsiyon verileri elde edilemediğinden düşük derişim aralığında UA adsorpsiyon verileri her iki izoterm modeline de uygunluk göstermiştir. Bu nedenle, MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyonunun 5-40 mg/L UA aralığında tek tabakalı ya da çok tabakalı olduğuna net olarak karar vermek mümkün değildir.

Çizelge 4.3. MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojele UA adsorpsiyonuna ilişkin Langmuir izoterm parametreleri

Sıcaklık (K)	$K_L \times 10^3$ (L/mg)	Q_L (mg/g)	R^2
277	30,6	1176,5	0,9671
298	139	833,3	0,9984
308	418	826	0,9911

Çizelge 4.4. MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojele UA adsorpsiyonuna ilişkin Freundlich izoterm parametreleri

Sıcaklık (K)	K_F (mg/g)(L/mg) ^{1/n}	n	R^2
277	37,5	1,216	0,9842
298	158,5	2,263	0,9737
308	246,7	3,709	0,9973

MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojele UA adsorpsiyonundan elde edilen verilerin D-R izoterm modeline uygunluğu araştırıldı ve E_{fe} değeri hesaplandı (Çizelge 4.5).

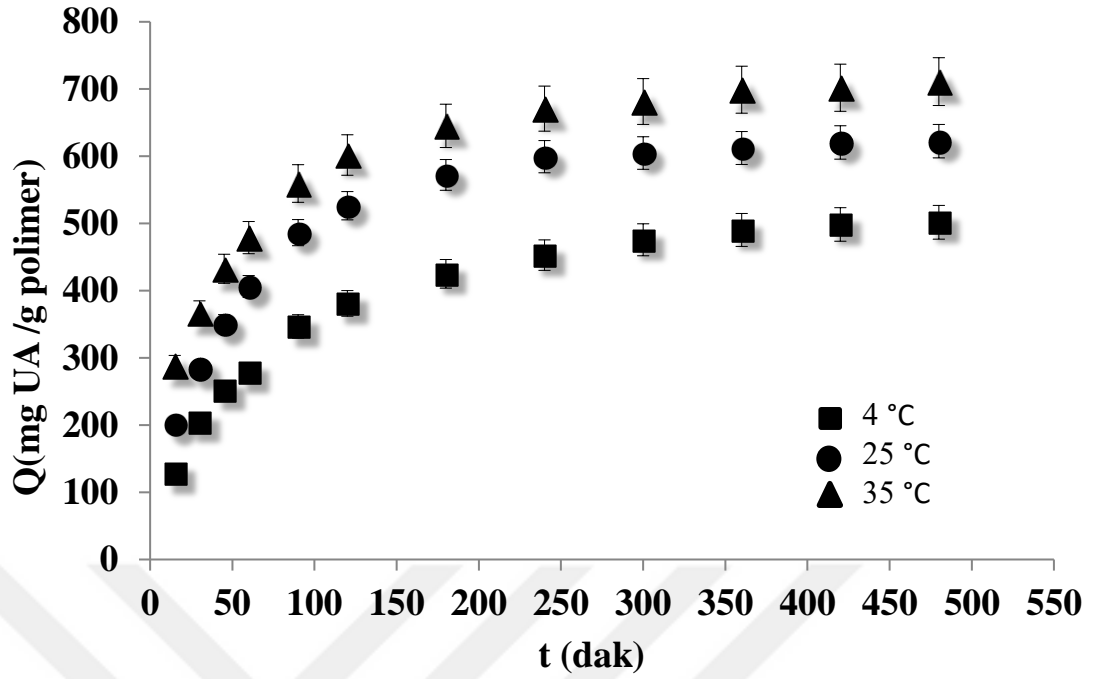
Çizelge 4.5. MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojele UA adsorpsiyonuna ilişkin D-R izoterm parametreleri

Sıcaklık (K)	Q_{D-R} (mg/g)	$K_{D-R} \times 10^6$ (mol^2/J^2)	E_{fe} (kJ/mol)	R^2
277	421,6	1,53	0,57	0,9074
298	590,5	1,47	0,59	0,9059
308	667,8	0,27	1,34	0,8213

D-R izoterm modeli için üç farklı sıcaklıkta elde edilen korelasyon katsayıları 0,8213-0,9074 aralığındadır. D-R izoterm sabiti (K_{D-R}) kullanılarak elde edilen E_{fe} değerleri ise 4°C için 0,57 kJ/mol, 25°C için 0,59 kJ/mol ve 35°C için 1,34 kJ/mol'dür. Her bir sıcaklık için elde edilen E_{fe} değerlerinin 8 kJ/mol'den küçük olması UA'nın MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojele UA adsorpsiyonunun fiziksel olarak gerçekleştiği söylenebilir.

4.4.3. Temas süresinin etkisi

MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojele UA adsorpsiyonuna ilişkin kinetik karakterizasyonunun yapılabilmesi için 30 mg/L derişiminde UA çözeltisi kullanıldı ve adsorpsiyon deneyleri üç farklı sıcaklıkta (4°C, 25°C ve 35 °C) gerçekleştirildi.



Şekil 4.15. MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyon kapasitesine temas süresinin etkisi (Çözelti hacmi:25 ml, UA derişimi: 30 mg/L, pH:6.0, sıcaklık: 4 °C, 25 °C ve 35 °C, akış hızı: 0,5 mL/dk, zaman:8 saat)

Şekil 4.15’de verilen sonuçlar incelendiğinde MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojele UA adsorpsiyonunun ilk 3 saat içerisinde %80 oranında tamamlandığı görülmektedir. Kriyojelin UA adsorpsiyon kapasitesi yüksektir ve adsorpsiyon oldukça hızlıdır. Aynı zamanda adsorpsiyon prosesi endotermik olduğundan kriyojele adsorplanan UA miktarı sıcaklıkla artmaktadır. 30 mg/L UA derişiminde (pH 6.0) MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojele adsorplanan UA miktarları sırasıyla 4°C’de 501,7 mg/g, 25°C’de 622,4 mg/g ve 35°C’de 711,0 mg/g olarak belirlendi. Elde edilen sonuçlar incelendiğinde hazırlanan MIP nanopartikül gömülü kriyojelin ürik asit moleküllerinin seçici ve hızlı bir şekilde uzaklaştırılması için uygun olduğu görülmektedir.

Kinetik çalışmalar

Adsorpsiyon prosesini aydınlatmak ve adsorpsiyon ile ilgili öngörude bulunmak için adsorpsiyon kinetiği ve termodinamiğinin araştırılması büyük önem taşımaktadır. Adsorpsiyon kinetiği adsorban ve adsorbat arasındaki etkileşimin dört temel aşamada gerçekleştiği kabul edilerek hız belirleyen aşamanın çeşitli kinetik modellemeler ile

değerlendirilmesi ile aydınlatılmaktadır. Adsorpsiyonun birinci aşamasında sıvı fazda bulunan adsorbat adsorbanı kaplayan sınır tabakasına doğru difüze olur. Adsorpsiyon prosesi esnasındaki hareketlilik (karıştırma hızı, akış hızı) söz konusu olduğunda birinci basamak çoğunlukla ihmal edilir. İkinci aşamada adsorbat sınır tabakayı aşarak adsorbanın gözeneklerine difüze olur. Üçüncü aşamada adsorbat adsorpsiyonun gerçekleşeceği adsorbanın gözenek boşluğuna doğru ilerler (partikül içi difüzyon). Dördüncü aşama ise adsorpsiyonun gerçekleştiği son basamaktır ve çok hızlı gerçekleştiğinden hız belirleyen basamak olmadığı düşünülmektedir (Ho ve ark. 2000, Plazinski ve ark. 2009).

MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojele UA adsorpsiyon kinetikleri 30 mg/L derişimindeki UA çözeltilerinin üç farklı sıcaklıkta (4°C, 25°C ve 35°C) 8 saat süre ile kriyojel ile etkileştirilmesinden elde edilen deneysel veriler kullanılarak belirlendi. Elde edilen verilerin yalancı (psedo) birinci derece, yalancı (psedo) ikinci derece ve partikül içi difüzyon modeline uygunluğu araştırıldı.

Yalancı birinci derece kinetik model (Lagergren 1898) Denklem (4.7) ile ifade edilmektedir:

$$\log(q_e - q_t) = \log q_e - k_1 t / 2.303 \quad (4.7)$$

Denklem (4.7)'de k_1 ; yalancı birinci derece adsorpsiyon hız sabitini (1/dakika), t ; temas süresini (dakika), q_e ; dengede gram adsorban başına adsorplanan madde miktarını ve q_t ; herhangi bir t anında gram adsorban başına adsorplanan madde miktarını (mg/g) ifade etmektedir. Yalancı birinci derece kinetik model eşitliği adsorpsiyon hızını adsorpsiyon kapasitesine göre belirleyen bir ifadedir (Gupta ve ark. 2011).

Yalancı ikinci derece kinetik model (Ho 2006) ise Denklem (4.8) ile gösterilmektedir.

$$\frac{t}{q_t t} = \frac{1}{k_2 q_e^2} + \frac{1}{q_e} t \quad (4.8)$$

Denklem (4.8)'de k_2 ; yalancı ikinci derece adsorpsiyon hız sabitini ((g/mg)/dk), t ; temas süresini (dakika), q_e ; dengede gram adsorban başına adsorplanana madde miktarını ve q_t ; herhangi bir t anında gram adsorban başına adsorplanan madde miktarını (mg/g) ifade

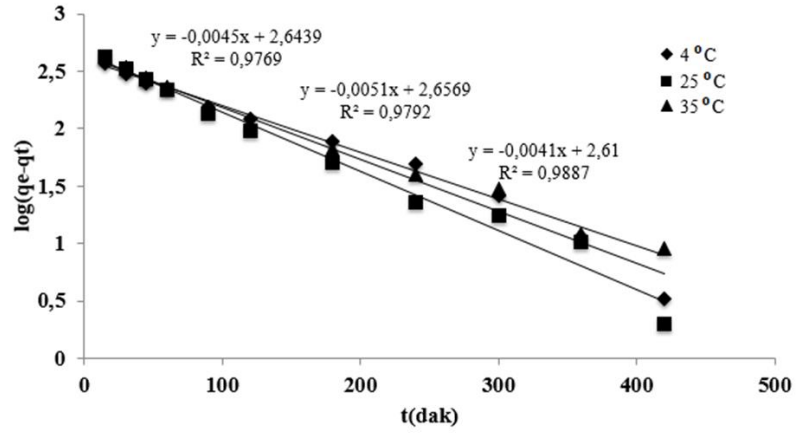
etmektedir. Yalancı ikinci dereceden kinetik modele göre adsorpsiyon hızı adsorbat başlangıç derişiminden bağımsız olarak dengedeki adsorbat derişimine (adsorbatın çözelti içinde sabit kaldığı derişime) bağlıdır. Diğer bir değişle, zamana ve adsorbanın adsorpsiyon kapasitesine bağlıdır.

Partikül içi difüzyon modeli (Allen ve ark. 1989) ise aşağıdaki şekilde ifade edilmektedir:

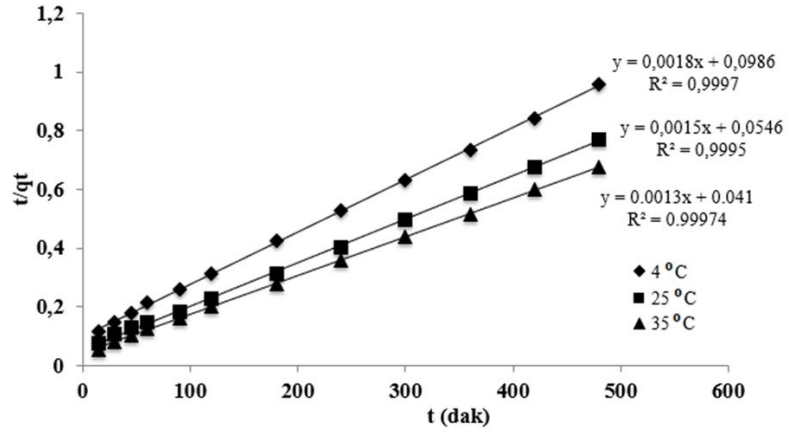
$$q_t = k_{dif} t^{1/2} \quad (4.9)$$

Denklem (4.9)'de k_{dif} ; partikül içi difüzyon hız sabitidir ((mg/g)/dk^{1/2}), q_t ; herhangi bir t anındaki gram başına adsorplanmış madde miktarını (mg/g), t; temas süresini (dakika) ifade etmektedir. Partikül içi difüzyon modeli, partikül içi difüzyonun adsorpsiyonda genellikle hız belirleyici basamak olduğu düşünöldüğünden büyük ilgi gören bir kinetik modeldir. Bu modele göre sıvı fazdaki adsorbatın katı faza taşınımı partikül içi difüzyon yoluyla gerçekleşmektedir.

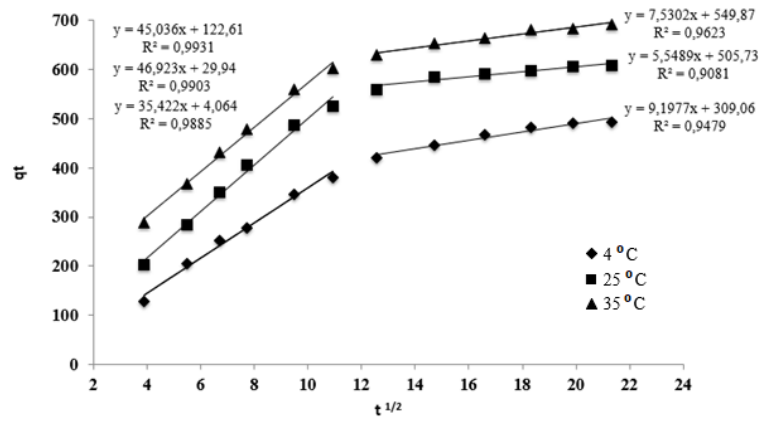
Üç farklı sıcaklıkta gerçekleştirilen adsorpsiyon çalışmalarında elde edilen deneysel veriler kullanılarak MIP nanopartikül gömölü p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyonuna ilişkin yalancı birinci derece, yalancı ikinci derece ve partikül içi difüzyon kinetik modelleri için eğriler hazırlandı (Şekil 4.16). Ayrıca yalancı birinci derece, yalancı ikinci derece ve partikül içi difüzyon kinetik modellerine ait parametreler ve korelasyon katsayıları sırasıyla izelge 4.6, izelge 4.7 ve izelge 4.8'de özetlendi.



(a)



(b)



(c)

Şekil 4.16. MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyonuna ilişkin kinetikler: (a) yalancı birinci derece (b) yalancı ikinci derece ve (c) partikül içi difüzyon

Adsorpsiyon prosesinin kinetik modele uygunluğunu belirleyen iki faktör söz konusudur. Birincisi korelasyon katsayısı (R^2), ikincisi ise kinetik modeller ile hesaplanan adsorpsiyon kapasitesinin (q_{eq}) deneysel olarak elde edilen adsorpsiyon kapasitesine (q_e) uygunluğudur (Osman ve ark. 2011). Çizelge 4.7'de görüldüğü gibi, yalancı ikinci derece kinetik model için R^2 değerleri yüksektir ve üç farklı sıcaklıkta 0,9995'den büyüktür. Ayrıca yalancı ikinci derece kinetik model ile hesaplanan q_{eq} değerleri deneysel olarak bulunan q_e değerleri birbirlerine oldukça yakındır. Yalancı birinci dereceden kinetik modele ait R^2 değerleri daha düşüktür ve hesaplanan q_{eq} değerleri deneysel olarak bulunan q_e değerlerinden farklıdır (Çizelge 4.6). Bu durumda MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyonu yalancı ikinci derece kinetik modele uymaktadır.

Çizelge 4.6. MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyonuna ilişkin yalancı birinci derece kinetik model parametreleri

Sıcaklık (K)	Deneysel q_e (mg/g)	k_1 (1/dk)	q_{eq} (mg/g)	R^2
277	501,7	0,0104	440,5	0,9769
298	622,4	0,0117	453,8	0,9792
308	711,0	0,0090	393,5	0,9887

Çizelge 4.7. MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyonuna ilişkin yalancı ikinci derece kinetik model parametreleri

Sıcaklık (K)	Deneysel q_e (mg/g)	$k_2 \times 10^5$ ((g/mg)/dk)	q_{eq} (mg/g)	R^2
277	501,7	3,290	555,6	0,9997
298	622,4	4,121	666,7	0,9995
308	711,0	4,122	769,2	0,9997

Çizelge 4.8. MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyonuna ait partikül içi difüzyon kinetik model parametreleri

Sıcaklık (K)	$k_i((\text{mg/g})/\text{dk}^{1/2})$	R^2
277	35,42	0,9931
	9,19	0,9479
298	46,92	0,9903
	5,55	0,9081
308	45,03	0,9885
	7,53	0,9623

Bir adsorpsiyon prosesi gözenek yüzeyinde adsorpsiyon, yüzey difüzyonu ve film difüzyonu ya da eksternal (dış) difüzyon gibi birden fazla aşama tarafından kontrol edilebilmektedir. MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojele UA adsorpsiyon kinetiğini açıklamak için adsorpsiyon verilerinin partikül içi difüzyon modeline uygunluğu incelendi. Partikül içi difüzyon modeline göre q_t ve $t^{1/2}$ arasında çizilen grafik tek bir doğru ise adsorpsiyon prosesi partikül içi difüzyon ile kontrol edilmektedir. Eğer birden fazla doğru varsa adsorpsiyon prosesi birden fazla aşama tarafından kontrol edilmektedir. Daha da ötesi, doğrular orjinden geçiyorsa partikül içi difüzyon hızı kontrol eden basamaktır (Arampatzidou ve Deliyanni 2016). MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyonuna ait verileri partikül içi difüzyon modeline yüksek korelasyon katsayıları ile uymaktadır (Çizelge 4.8). Fakat q_t ve $t^{1/2}$ arasında üç farklı sıcaklıkta çizilen grafiklerde iki ayrı doğru bulunmakta ve bu doğrular orjinden geçmemektedir. Bu sonuçlara göre, adsorpsiyon birden fazla aşama ile kontrol edilmektedir. UA adsorpsiyonu sınır tabaka kontrollüdür ve bu nedenle eş zamanlı olarak hareket eden diğer kinetik modellerin adsorpsiyon hızını kontrol ediyor olması muhtemeldir.

MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyonu yalancı ikinci derece kinetik modeline uyguladığı için Denklem (4.10) kullanılarak üç farklı sıcaklıkta hesaplanan yalancı ikinci derece hız sabiti (k_2) ve $1/T$ değerleri ile hazırlanan Arrhenius grafiğinin eğiminden aktivasyon enerjisi (E_a) hesaplandı.

$$\ln k_2 = \ln k_0 - \frac{E_a}{RT} \quad (4.10)$$

Denklem (4.10)'de k_2 , yalancı ikinci derece hız sabitini ((g/mg)/dk); k_0 , sıcaklıktan bağımsız hız sabitini ((g/mg)/dk); R, gaz sabitini (8.314 J mol⁻¹K⁻¹) ve T, ortam sıcaklığını (K) göstermektedir (Osman ve ark. 2012).

Sıcaklık artışıyla (4° C'den 35° C'ye) yalancı ikinci derece hız sabitleri 3,29x10⁻⁵'den 4,12x10⁻⁵ (g/mg)/dk değerine yükselmiştir. MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyonuna ilişkin aktivasyon enerjisi (E_a) 5,58 kJ/mol'dür. Aktivasyon enerjisinin büyüklüğü adsorpsiyon prosesinin fiziksel adsorpsiyon ya da kimyasal adsorpsiyon oluşu hakkında bilgi vermektedir. Fiziksel adsorpsiyon proseslerinde aktivasyon enerjisi genellikle 4,184 kJ/mol'den (1,0 kcal/mol) fazla değildir. Çünkü fiziksel adsorpsiyonda yer alan kuvvetler zayıftır (Sağ ve Kutsal 2000). MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyonuna ilişkin aktivasyon enerjisi fiziksel adsorpsiyon proseslerinde görülen aktivasyon enerjisine yakın değerdedir.

4.5. Termodinamik çalışmalar

MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyonuna ilişkin termodinamik parametreler olan Gibbs serbest enerjisi değişimi (ΔG° , kJ/mol), entropi değişimi (ΔS° , kJ/mol.K) ve entalpi değişiminin (ΔH° , kJ/mol) belirlenebilmesi için 5-40 mg/L UA derişim aralığında üç farklı sıcaklık (4°C, 25°C ve 35° C) için elde edilen adsorpsiyon verilerinden yararlanıldı. Termodinamik parametrelerin hesaplanmasında Van't Hoff denklemi (Denklem 4.11) kullanıldı. $\ln K$ değerine karşı $1/T$ değeri ile elde edilen doğru denkleminin eğiminden ΔH° değeri, kesim noktasından ise ΔS° değeri belirlendi.

$$\ln K = \frac{\Delta S^\circ}{R} - \frac{\Delta H^\circ}{R} \left(\frac{1}{T}\right) \quad (4.11)$$

4°C, 25°C ve 35°C için ΔG° değeri ise Denklem (4.12) kullanılarak hesaplandı.

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ \quad (4.12)$$

UA baskılanmış nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyonuna ait termodinamik parametreler Çizelge 4.9’da özetlendi.

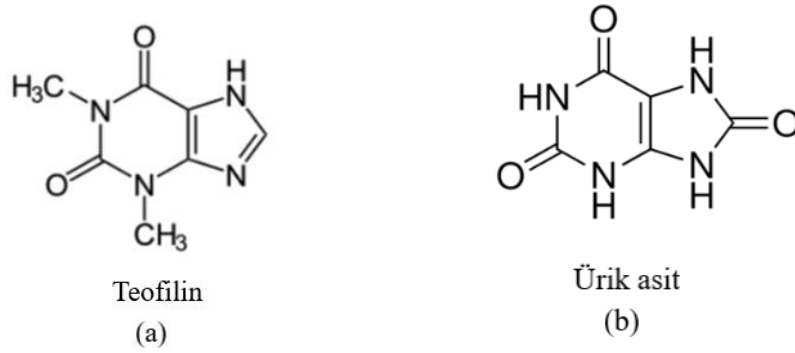
Çizelge 4.9. MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyonuna ait termodinamik parametreler

ΔH° (kJ/mol)	ΔS° (kJ/mol.K)	ΔG° (kJ/mol) (4°C)	ΔG° (kJ/mol) (25°C)	ΔG° (kJ/mol) (35°C)
43,82	0,188	-8,40	-12,36	-14,24

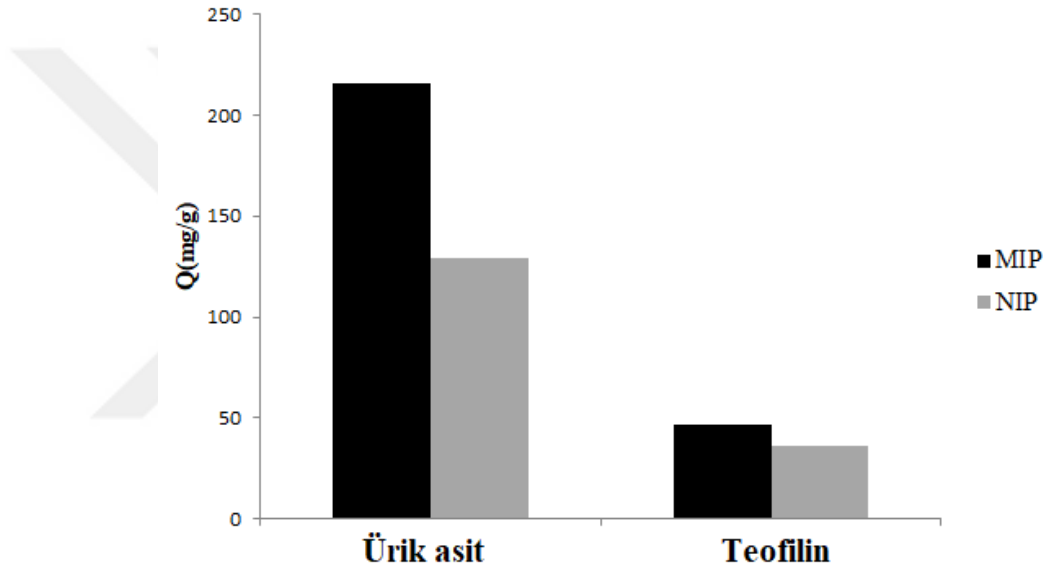
MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyonuna ait ΔG° değerleri 4°C, 25°C ve 35°C için sırasıyla -8,40 kJ/mol, -12,36 kJ/mol ve -14,24 kJ/mol olarak belirlendi. ΔG° değerlerinin negatif olması UA adsorpsiyonunun çalışılan üç sıcaklıkta da kendiliğinden gerçekleştiğini göstermektedir. Ayrıca artan sıcaklık ile birlikte ΔG° değerleri negatif yönde artmaktadır. Bu durum kendiliğinden gerçekleşen UA adsorpsiyonunun yüksek sıcaklıklarda daha etkin olduğunu gösterir. MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyonuna ΔH° değeri + 43,82 kJ/mol olup UA adsorpsiyon prosesi endotermiktir. Pozitif entropi değişimi ΔS° (0,188 kJ/mol.K) ise adsorban-adsorbat ara yüzeyinde düzensizliğin arttığını göstermektedir.

4.6. Seçicilik çalışmaları

UA baskılanmış nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin sentezi ve karakterizasyonundaki temel amaç kan plazmasından UA’nın seçici olarak uzaklaştırılmasındaki kullanım potansiyelini belirlemektir. İnsan kanı protein, lipid, iyonlar vb. çok sayıda molekülü birarada içeren karmaşık bir biyolojik sıvıdır. Bu nedenle hazırlanan MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA için yüksek seçiciliğe sahip olması büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA molekülüne olan seçiciliğini belirlemek için UA molekülüne benzer bir kimyasal yapıya sahip olan teofilin (Teo) molekülü kullanıldı. Teo ve UA moleküllerine ait kimyasal yapılar Şekil 4.17’de gösterilmektedir. Görüldüğü gibi UA molekülü ile Teo molekülü birbirinden sadece bir metil grubu farklıdır.



Şekil 4.17. (a) Teofilin ve (b) ürik asit moleküllerinin kimyasal yapıları



Şekil 4.18. MIP ve NIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojellerin UA ve Teo adsorpsiyon miktarları (UA ve Teo çözeltilerinin derişimi: 5 mg/L, pH:6.0)

Seçicilik çalışmaları için 5 mg/L (pH 6.0) derişiminde hazırlanan UA ve Teo çözeltileri 0,5 mL/dk akış hızında 8 saat süre ile ayrı ayrı hem MIP hem de NIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojel ile etkileştirildi. MIP ve NIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA ve Teo adsorpsiyon kapasiteleri belirlenerek Şekil 4.18'de özetlendi. Görüldüğü gibi UA molekülü için seçici bağlanma bölgelerine sahip olan MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyon kapasitesi Teo adsorpsiyon kapasitesinden oldukça yüksektir. Bu sonuç, UA baskılanmış nanopartiküllerin yapısında üç boyutlu yapı ve kimyasal fonksiyonellik açısından UA molekülüne özgü bağlanma bölgelerinin başarıyla hazırlandığını göstermektedir. Ayrıca NIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA ve Teo adsorpsiyon miktarları

MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojele göre oldukça düşük ve birbirine yakın değerdedir. Bu sonuç, hazırlanan MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA molekülü için seçici bağlanma bölgeleri içerdiğinin diğer bir kanıtıdır.

Moleküler baskılanmış polimerlerin seçicilikleri dağılma katsayısı (K_d), seçicilik katsayısı (k) ve bağlı seçicilik katsayısı (k') ile ifade edilmektedir (Gao ve ark. 2010). MIP ve NIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA ve Teo adsorpsiyonuna ilişkin dağılma katsayıları (K_d), seçicilik katsayıları (k) ve bağlı seçicilik katsayısı (k') hesaplanarak Çizelge 4.10'de özetlendi.

Çizelge 4.10. MIP ve NIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin seçicilik parametreleri

	MIP		NIP		
	K_d (L/g)	k	K_d (L/g)	k	k'
Ürik asit	89,55	9,19	37,44	4,68	1,96
Teofilin	9,74		7,99		

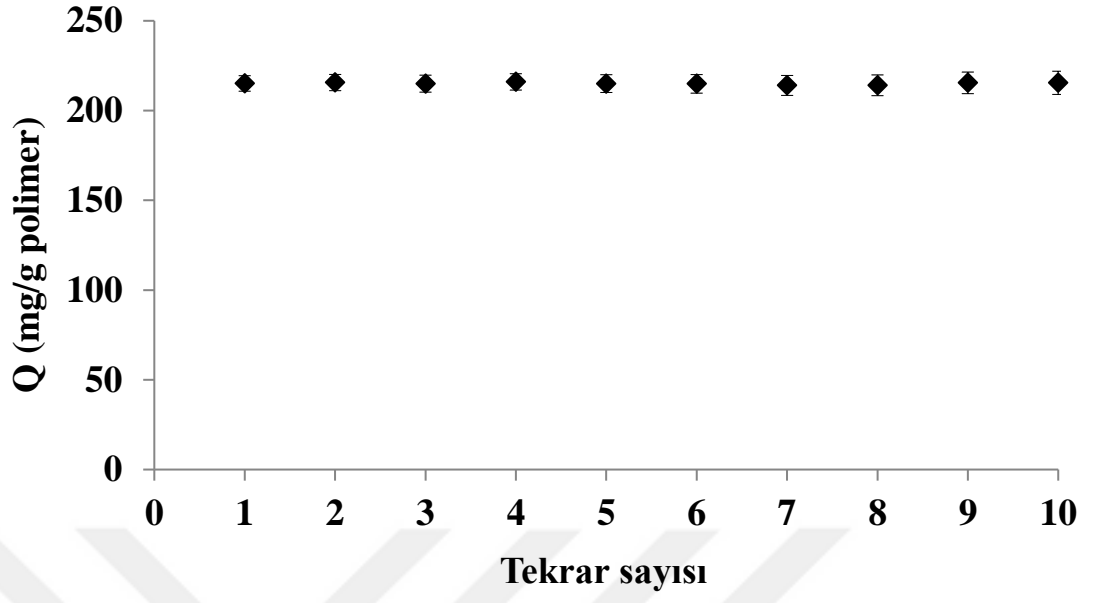
Çizelge 4.10' da görüldüğü gibi MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyonuna ilişkin K_d değeri (89,55 L/g) teofilin için elde edilen K_d değerinden (9,74 L/g) oldukça büyüktür. Aynı zamanda MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyonuna ilişkin K_d değeri (89,55 L/g) NIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyonuna ilişkin K_d değerinden (37,44 L/g) dikkate değer ölçüde büyüktür. Bu sonuç, p(AAm-MMA) kriyojel yapısına gömülmüş olan UA baskılanmış nanopartiküllerin teofilin molekülüne karşı seçicilik göstermediğini kanıtlamaktadır. Hazırlanan UA seçici kriyojel UA molekülüne teofilin yanında 9,19 kat daha seçicidir. Teofilin için göreceli seçicilik katsayısı (k') ise 1,96 olarak belirlenmiştir. Göreceli seçicilik katsayısının (k') 1'den büyük olması hazırlanan moleküler baskılanmış polimerin seçiciliğinin oldukça yüksek olduğunu göstermektedir (Dezarshamshir ve ark. 2010, Koç ve ark. 2011). MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA molekülü için yüksek seçiciliğe sahip olması kriyojel kolonun insan plazmasından seçici UA ayrılması durumunda oldukça büyük avantaj sağlayacağı açıktır.

Kandan UA uzaklaştırması için MIP'lerin hazırlandığı çalışma sayısı sınırlıdır. Cristallini ve ark. (2004) sentezledikleri UA baskılanmış poli(AN-ko-AA)-poli(akrilonitril-ko-

akrilik asit) polimerik membranın seçiciliğini belirlemek için yarışmacı molekül olarak teofilin kullanmıştır. Teofilin molekülü için bağıl seçicilik katsayısı (k') 2,5 olarak rapor edilmiştir. Gao ve ark. (2010) ise sentezledikleri UA baskılanmış PAO/CPVA mikrokürelerin seçiciliğini belirlemek için yarışmacı molekül olarak guanin molekülünü kullanmıştır. Baskılanmamış PAO/CPVA mikrokürelerinin seçicilik katsayısı (k) 1,273 iken UA baskılanmış MIP-PAO/CPVA mikrokürelerinin seçicilik katsayısı (k) 14,00 olarak hesaplanmıştır. Bağıl seçicilik katsayısı (k') ise 10,99 olarak rapor edilmiştir. Leshchinskaya ve ark. (2015) ise yaptığı çalışmada UA baskılanmış p(HEMA-EGDMA) mikrokürelerin sentezini farklı HEMA:EGDMA oranlarda gerçekleştirmiştir. Kütlece %30 UA içeren ve EGDMA:HEMA oranı 50:50 olan sorbentin (MIP-4) 3,8 ile en yüksek baskılama faktörüne (baskılama faktörü= $K_d(\text{MIP})/K_d(\text{NIP})$) sahip olduğu rapor edilmiştir. Çalışmaların devamında polimerik p(HEMA-EGDMA) mikrokürelerin sentezinde porojen yapıcı olarak heptan kullanılmış ve sentezlenen mikrokürelerin baskılama faktörünün 3,8'den 4,3'e yükseldiği bildirilmiştir (Leshchinskaya ve ark. 2016).

4.7. Tekrar kullanım çalışmaları

MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin tekrar kullanılabilirliğini araştırmak amacıyla 5 mg/L derişiminde (pH 6.0) UA çözeltisi ile adsorpsiyon çalışmaları gerçekleştirildi. Adsorpsiyon işleminden sonra UA moleküllerinin desorpsiyonu pH 4.0'de gerçekleştirildi. Desorbe edilen MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojel kolon tekrar UA adsorpsiyonu için kullanıldı ve adsorpsiyon-desorpsiyon döngüsü on kez tekrarlandı. Elde edilen UA adsorpsiyon miktarları Şekil 4.19'de görülmektedir. Görüldüğü gibi MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojel UA adsorpsiyon miktarında önemli bir azalma olmaksızın başarıyla tekrar kullanılabilir.



Şekil 4.19. MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin tekrar kullanımı

5. SONUÇ

- ✓ MAC monomeri, L-sistein metil ester ve metakrilolil klorür kullanılarak sentezlendi. Elde edilen monomer FTIR analizi ile karakterize edildi.
- ✓ MAC-Fe³⁺-UA ön-kompleksi hazırlandı. HEMA fonksiyonel monomeri de kullanılarak UA baskılanmış poli(HEMA-MAC)-Fe³⁺ (MIP) nanopartiküller emülsiyon polimerizasyonu tekniği ile sentezlendi. Ayrıca kalıp molekül UA kullanılmadan hazırlanan MAC-Fe³⁺ kompleksi ile UA baskılanmamış poli(HEMA-MAC)-Fe³⁺ (NIP) nanopartiküller sentezlendi.
- ✓ Hazırlanan MIP ve NIP nanopartiküllerin -18° C'de polimerizasyon esnasında ortama eklenmesi ile MIP ve NIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojeller sentezlendi.
- ✓ MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojel FTIR, SEM, BET analizleri ve şişme testi ile karakterize edildi. BET analizi yapılan kriyojellerin yüzey alanı, gözenek hacmi ve gözenek çapı belirlendi. MIP nanopartiküllerinin kriyojel yapısına dahil edilmesi ile p(AAm-MMA) kriyojelinin yüzey alanı 22,8 m²/g'dan 42,41 m²/g değerine yükseldi. MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin şişme derecesi 7,56 g H₂O/g kriyojel olarak belirlendi.
- ✓ MIP ve NIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojeller ile UA adsorpsiyon çalışmaları gerçekleştirildi. Adsorpsiyon çalışmaları ile hazırlanan MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyon kapasitesine pH, başlangıç UA derişimi, sıcaklık ve temas süresinin etkisi araştırıldı.
- ✓ MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin maksimum adsorpsiyon kapasitesi 687,6 mg/g (25°C, pH 6.0) olarak belirlendi. Üç farklı sıcaklıkta (4°C, 25°C ve 35°C) gerçekleştirilen adsorpsiyon çalışmaları adsorplanan UA miktarının sıcaklık ile arttığını gösterdi.
- ✓ MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojel ile 5-40 mg/L UA derişim aralığında, üç farklı sıcaklıkta (4°C, 25°C ve 35°C) gerçekleştirilen adsorpsiyon çalışmalarından elde edilen veriler hem Langmuir hem de Freunlich izoterm modellerine uygunluk gösterdi.
- ✓ Üç farklı sıcaklıkta (4°C, 25°C ve 35°C) gerçekleştirilen kinetik çalışmalar UA adsorpsiyonunun oldukça hızlı bir şekilde gerçekleştiğini gösterdi. UA adsorpsiyonu ilk 3 saat içerisinde %80 oranında tamamlanmaktadır.

- ✓ MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojele UA adsorpsiyonunun yalancı (pseudo) ikinci derece kinetik modele uygun olduğu belirlendi.
- ✓ MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojele UA adsorpsiyonuna ait termodinamik parametreler (ΔG° , ΔH° , ΔS°) belirlendi. ΔH° 'ın pozitif değeri ve sıcaklık artışıyla negatif yönde artan ΔG° değerleri nedeniyle adsorpsiyonun endotermik ve kendiliğinden gerçekleşen bir proses olduğu belirlendi.
- ✓ MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelinin UA molekülüne olan seçiciliği araştırıldı. Hazırlanan MIP nanopartikül içeren p(AAm-MMA) kriyojelin kimyasal yapı olarak teofilin yanında UA molekülüne karşı seçicilik katsayısı (k) 9,19; göreceli seçicilik katsayısı (k') ise 1,96 olarak belirlendi.
- ✓ MIP nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojelin UA adsorpsiyonunda adsorpsiyon kapasitesinde önemli bir değişim olmaksızın tekrar tekrar kullanılabilirliği belirlendi.
- ✓ Bu tez çalışması kapsamında makrogözenekli yapısı sayesinde düşük akış direncine sahip olan kriyojeller ile UA molekülleri için yüksek seçiciliğe sahip nanopartiküller kullanılarak kompozit bir kriyojel hazırlanmış ve karakterize edilmiştir. Ayrıca hazırlanan kompozit kriyojelin UA molekülü ile etkileşimi incelenerek etkileşimin doğası aydınlatılmıştır. Sentezlenen UA baskılanmış poli(HEMA-MAC)-Fe³⁺ nanopartikül gömülü p(AAm-MMA) kriyojel yüksek UA adsorpsiyon kapasitesi (687,6 mg/g, pH 6.0, 25°C) ve yüksek seçiciliği (teofiline karşı 9,19 kat) nedeniyle üremik bir toksin olan ürik asidin kandan uzaklaştırılması için kullanım potansiyeline sahiptir.

KAYNAKLAR

- Abbott, K.C., Kimmel, P.L., Dharnidharka, V., Oglesby, R.J., Agodoa, L.Y., Caillard, S. 2005.** New-onset gout after kidney transplantation: incidence, risk factors and implications. *Transplantation*, 80(10): 1383–1391.
- Abhilash, M. 2010.** Potential applications of Nanoparticles. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 1(1): 1-12.
- Akande, W. 2012.** Macroporous Monolithic Cryogels for Extracorporeal Medical, *Thesis of Doctor of Philosophy*, University of Brighton.
- Akıncı, N., Çakıl, A., Öner, A. 2013.** Classical xanthinuria: a rare cause of pediatric urolithiasis. *Turkish Journal of Urology*, 39(4): 274-276.
- Akpolat, T., Utaş, C. 1999.** Zehirlenmelerde diyaliz ve HP. http://www.tsn.org.tr/folders/file/zehirlenmelerde_hemoperfuzyon.pdf (Erişim Tarihi:14.04.2016).
- Alexander, C., Andersson, H.S., Andersson L.I., Ansell R.J., Kirsch, N., Nicholls, I.A., O'Mahony, J., Whitcombe M.J. 2003.** Molecular imprinting science and technology: a survey of the literature for the years up to and including. *Journal of Molecular Recognition*, 19: 106-180.
- Alexander, C., Davidson, L., Hayes, W. 2003.** Imprinted polymers: artificial molecular recognition materials with applications in synthesis and catalysis. *Tetrahedron*, 59(12): 2025-2057.
- Alkan, H., Bereli, N., Baysal, Z., Denizli, A. 2009.** Antibody purification with protein A attached supermacroporous poly(hydroxyethyl methacrylate) cryogel. *Biochemical Engineering Journal*, 45(3): 201-298.
- Allen, S.J., Mckay, G., Khader, K.Y.H. 1989.** Intraparticle diffusion of a basic dye during adsorption onto sphagnum peat. *Environmental Pollution*, 56(1): 39–50.
- Allender, C.J. 2005.** Molecularly imprinted polymers: technology and applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57(12): 1731-1732.
- Altarsha, M., Monard, G., Castro, B. 2007.** Comparative Semiempirical and Ab Initio Study of the Structural and Chemical Properties of Uric Acid and Its Anion. *International Journal of Quantum Chemistry*, 107:172–181.
- Alvarez-Lario, B., Macarron-Vicente, J. 2010.** Uric acid and evolution. *Rheumatology*, 49(11): 2010–2015.
- Alvarez-Nemegyei, J., Medina-Escobedo, M., Villanueva-Jorge, S., Vazquez-Mellado, J. 2005.** Prevalence and risk factors for urolithiasis in primary gout: is a reappraisal needed? *The Journal of Rheumatology*, 32(11): 2189–2191.
- Andac, M., Galaev, I., Denizli, A. 2012.** Dye attached poly(hydroxyethyl methacrylate) cryogel for albumin depletion from human serum. *Journal of Separation Science*, 35(9): 1173–1182.
- Anderson, N.L., Anderson, N.G. 2002.** The human plasma proteome: history, character, and diagnostic prospects. *Molecular & Cell Proteomics*, 1(11): 845-867.
- Andrade, J.D., Kunitomo, K., Van, W.R., Kastigir, B., Gough, D., Kolff, W.J. 1973.** Coated Adsorbents for Direct Blood Perfusion: HEMA/Activated Carbon. *Transactions - American Society for Artificial Internal Organs*, 17(222-228).
- Anonim. 2014.** Drugs for gout. *Med Lett Drugs Ther.*, 56(1438): 22-24.
- Anonim. 2018.** US National Library of Medicine National Institutes of Health. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>- (Erişim tarihi: 3.1.2018).

- Ansell, R.J., Mosbach, K. 1998.** Magnetic molecularly imprinted polymer beads for drug radioligand binding assay. *The Analyst*, 123(7): 1611–1616.
- Arampatzidou, A.C., Deliyanni, E.A. 2016.** Comparison of activation media and pyrolysis temperature for activated carbons development by pyrolysis of potato peels for effective adsorption of endocrine disruptor bisphenolA. *Journal of Colloid and Interface Science*, 466: 101–112.
- Arvidsson, P., Plieva, F.M., Savina, I.N., Lozinsky, V.I., Fexby, S., Bülow, L., Galaev, I.Y., Mattiasson, B. 2002.** Chromatography of microbial cells using continuous supermacroporous affinity and ion-exchange columns. *Journal of Chromatography A*, 977(1): 27-38.
- Asliyuçe, S., Uzun, L., Rad, A.Y., Unal, S., Say, R., Denizli, A. 2012.** Molecular imprinting based composite cryogel membranes for purification of anti-hepatitis B surface antibody by fast protein liquid chromatography. *Journal of Chromatography B*, 889(890): 95– 102.
- Asua, J.M. 2004.** Emulsion polymerization: from fundamental mechanisms to process developments. *J Polym Sci Part A Polym Chem*, 42: 1025–1041.
- Babac, C., Yavuz, H., Galaev, I.Y., Pişkin, E., Denizli, A. 2006.** Binding of antibodies to concanavalin A-modified monolithic cryogel. *Reactive and Functional Polymers*, 66(11): 1263-1271.
- Baker, J.F., Krishnan, E., Chen, L., Schumacher, H.R. 2005.** Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? *The American Journal of Medicine*, 118(8): 816–826.
- Baydemir, G., Bereli, N., Andac, M., Say, R., Galaev, I.Y., Denizli, A. 2009.** Bilirubin recognition via molecularly imprinted supermacroporous cryogels. *Colloid Surf B*, 68: 33-38.
- Baydemir, G., Bereli, N., Andaç M., Say,R., Galaev, I.Y., Denizli, A. 2009.** Supermacroporous poly(hydroxyethyl methacrylate) based cryogel with embedded bilirubin imprinted particles. *Reactive & Functional Polimers*, 69 (1): 36-42.
- Baydemir, G., Bereli, N., Andaç M., Say,R., Galaev, I.Y., Denizli, A. 2009.** Bilirubin recognition via molecularly imprinted supermacroporous cryogels. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 68: 33–38.
- Bereli, N., Andac, M., Baydemir, G., Say, R., Galaev, I.Y., Denizli, A. 2008.** Protein recognition via ion-coordinated molecularly imprinted supermacroporous cryogels. *Journal of Chromatography A*, 1190: 18-26.
- Bereli, N., Baydemir, G., Denizli, A. 2014.** Yeni nesil polimerik sistemler II: Kriyojeller, Protein kromatografisi ve yeni nesil polimerik sistemler, Ed.: Denizli A., *Detay Copy Matbaa Yayıncılık*, s. 67-81.
- Berillo, D., Elowsson, L., Kirsebom, H. 2012.** Oxidized Dextran as Crosslinker for Chitosan Cryogel Scaffolds and Formation of Polyelectrolyte Complexes between Chitosan and Gelatin. *Macromolecular Bioscience*, 12: 1090–1099.
- Beyazit, S., Bui, B.T.S., Haupt, K., Gonzato, C. 2016.** Molecularly imprinted polymer nanomaterials and nanocomposites by controlled/living radical polymerization. *Progress in Polymer Science*, 62: 1-21.
- Bhat, S., Kumar, A. 2012.** Cell proliferation on three-dimensional chitosanagarosegelatin cryogel scaffolds for tissue engineering applications. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 114(6): 663-670.

- Billakanti, J.M., Fee, C.J. 2009.** Characterization of cryogel monoliths for extraction of minor proteins from milk by cation exchange. *Biotechnology and Bioengineering*, 103(6): 1155-1163.
- Bos, M.J., Koudstaal, P.J., Hofman, A., Witteman, J.C., Breteler, M.M. 2006.** Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke*, 37(6):1503–1507.
- Briglia, A.E. 2005.** The Current State of Nonuremic Applications for Extracorporeal Blood Purification. *Seminars in Dialysis*, 18(5): 380-390.
- Burns, C.M. Wortmann, R.L. 2011.** Gout therapeutics: new drugs for an old disease. *Lancet*. 377, 165–177.
- Ceylan, Ş., Odabaşı, M. 2013.** Novel adsorbent for DNA adsorption: Fe³⁺-attached sporopollenin particles embedded composite cryogels. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 41(6): 376-38.
- Chandy, T., Sharma, C.P. 1992.** Polylysine-immobilized chitosan beads as adsorbents for bilirubin. *Artificial Organs*, 16(6): 568-576.
- Chang, T.M.S. 1973.** Blood Compatible Microencapsulated Detoxicants and Method for Making. *Montreal*, Quebec, Canada, 99(269).
- Chaudhari, R.D., Joshi, A.B., Srivastava, R. 2012.** Uric acid biosensor based on chemiluminescence detection using a nano-micro hybrid matrix. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 173: 882-889.
- Chaudhary, K., Malhotra, K., Sowers, J., Aroor, A. 2013.** Uric Acid – Key Ingredient in the Recipe for Cardiorenal Metabolic Syndrome. *Cardiorenal Medicine*, 3(1):208–220.
- Chen, J.C., Chung, H.H., Hsu, C.T., Tsai, D.M., Kumar, A.S., Zen, J.M. 2005.** A disposable single-use electrochemical sensor for the detection of uric acid in human whole blood. *Sensors and Actuators B*, 110(2): 364-369.
- Chen, L., Wang, X., Lu, W., Wua, X., Lia, J. 2016.** Molecular imprinting: perspectives and applications. *Chemical Society Review*, 45(8): 2137-2211.
- Chen, L., Xuab, S. Lia, J. 2011.** Recent advances in molecular imprinting technology: current status, challenges and highlighted applications. *Chemical Society Reviews*, 40: 2922-2942.
- Chen, P.Y., Vittal, R., Nien, P.C., Liou, G.S., Ho, K.C. 2010.** A novel molecularly imprinted polymer thin film as biosensor for uric acid. *Talanta*, 80: 1145–1151.
- Cheong, W.J., Yang, S.H., Ali, F. 2013.** Molecular imprinted polymers for separation science: A review of reviews. *Journal of Separation Science*, 36: 609–628.
- Choi, H.K., Curhan, G. 2008.** Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *British Medical Journal*, 336(7639): 309–312.
- Choi, H.K., Ford, E.S. 2007.** Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *The American Journal of Medicine*, 120(5): 442–447.
- Choi, H.K., Mount, D.B., Reginato, A.M. 2005.** Pathogenesis of gout. *Annals of Internal Medicine*, 143(7): 499–516.
- Cioci, F., Lavecchia, R. 1996.** An Innovative Extracorporeal Membrane System For Enzyme-Mediated Blood Purification. *Chemical Engineering Science*, 51(1) :2823-2828.
- Cristallini, C., Ciardelli, G., Barbani, N., Giusti, P. 2004.** Acrylonitrile-Acrylic Acid Copolymer Membrane Imprinted with Uric Acid for Clinical Uses. *Mocromolecular Bioscience*, 4(1): 31-38.
- Davankov, V., Pavlova, L., Tsyurupa, M., Brady, J., Balsamo, M., Yousha, E. 2000.** Polymeric adsorbent for removing toxic proteins from blood of patients with kidney failure. *Journal of Chromatography B*, 739(1): 73-80.

- Davankov, V.A., Pavlova, L.A., Tsyurupa, M.P. Tur, D.R. 1997.** Novel polymeric solid-phase extraction material for complex biological matrices. *Portable and disposable artificial kidney Journal of Chromatography A*, 689(117).
- De Oliveira, E.P., Burini, R.C. 2012.** High plasma uric acid concentration: causes and consequences. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 4(12).
- Derazshamshir, A., Baydemir, G., Andac, M., Say, R., Galaev, I.Y., Denizli, A. 2010.** Molecularly Imprinted PHEMA-Based Cryogel for Depletion of Hemoglobin from Human Blood. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 211(6): 2010.
- Dickert, F.L., Hayden, O. 1999.** Molecular fingerprints using imprinting techniques. *Advanced Materials*, 12(4): 311–314.
- Dmitriev, A.A., Ivanov, O.L., Ovcharov, A.A., Fomin, A.S., Petrova, G.N. 1981.** Experience using hemosorption therapy in allergic cutaneous vasculitis. *Vestnic Dermatology Venerol*, 9: 19–22.
- Dmitriev, A.A., Ivanova, M.M., Ivanov, O.L., Khapilova, V.I. 1982.** Effect of hemosorption on the course of autoimmune diseases with predominant involvement of the skin. *Klinical Medical (Mosk)*, 60(3): 93–97.
- Doğan, T., Bayram, E., Uzun, L., Şenel, S., Denizli, A. 2015.** Trametes versicolor laccase immobilized poly (glycidyl methacrylate) based cryogels for phenol degradation from aqueous media. *J. Appl. Polym. Sci.*, 132(20): 1-9.
- Eckel, R.H., Grundy, S.M., Zimmet, P.Z. 2005.** The metabolic syndrome. *Lancet*, 365: 1415–1428.
- Ehlers, S.M., Zaske, D.E., Sawchuk, R.J. 1978.** Massive theophylline overdose: Rapid elimination by charcoal hemoperfusion. *JAMA*, 240: 474–475.
- Eminoğlu, F.T., Tümer, L., Okur, İ., Ezgü, F.S., Hasanoğlu, A. 2013.** Clinical course and outcome of glycogen-storage disease type 1a and type 1b. *Turkish Archives of Pediatrics*, 48: 117-122.
- Ergün, B., Baydemir, G., Andaç, M., Yavuz, H., Denizli, A. 2012.** Ion Imprinted Beads Embedded Cryogels for In Vitro Removal of Iron from β -Thalassemic Human Plasma. *Journal of Applied Polymer Science*, 125(1): 254-262.
- Ertürk, G., Mattiasson, B. 2014.** Cryogels-versatile tools in bioseparation. *Journal of Chromatography A*, 1357: 24–35.
- Feig, D.I., Kang, D.H., Johnson, R.J. 2008.** Uric acid and cardiovascular risk. *The New England Journal of Medicine*, 359(17): 1811–1821.
- Freedman, D.S., Williamson, D.F., Gunter, E.W., Byers, T. 1995.** Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *American Journal of Epidemiology*, 141(7): 637–644.
- Gagliardi, A.C., Miname, M.H., Santos, R.D. 2009.** Uric acid: a marker of increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis*, 202(1): 11–17.
- Gao, B., Liu, S., Li, Y. 2010.** Preparation and recognition performance of uric acid-imprinted material prepared with novel surface imprinting technique. *Journal of Chromatography A journal*, 1217(15): 2226-2236.
- Garcia-Pavia, P., Torres, R.J., Rivero, M., Ahmed, M., Garcia-Puig, J., Becker, M.A. 2003.** Phosphoribosylpyrophosphate synthetase overactivity as a cause of uric acid overproduction in a young woman. *Arthritis Research & Therapy*, 48(7): 2036–2041.
- Geckeler, K.E., Stirn, J.P. 1993.** Mechanismen, Systematik, Relevanz. *Naturwissenschaften*, 80: 487–500.
- Gibson, T. 2003.** Clinical features of gout: Rheumatology, Ed: Hochberg, M.C. *Mosby*, Edinburgh, Scotland, pp:1919–1928.

- Gladis, J.M., Rao, T.P. 2004.** Effect of Porogen Type on the Synthesis of Uranium Ion Imprinted Polymer Materials for the Preconcentration/Separation of Traces of Uranium. *Microchimica Acta*, 146(3): 251–258.
- Gong, C., Liu, L., Wei, Y., Yang, X., Chow, C., Li, Z., Tang, Q. 2017.** Photocontrolled extraction of uric acid from biological samples based on photoresponsive surface molecularly imprinted polymer microspheres. *Journal of Separation Science*, 40(6): 1219–1428.
- Göçenoğlu Sarıkaya, A., Osman, B., Çam, T., Denizli, A. 2017.** Molecularly imprinted surface plasmon resonance (SPR) sensor for uric acid determination. *Sensors and Actuators B*, 251: 763–772.
- Göçenoğlu Sarıkaya, A., Osman, B., Kara, A. 2016.** Evaluation of the effectiveness of microparticle-embedded cryogel system in removal of 17 β -estradiol from aqueous solution. *Desalination Water Treatment*, 57(33): 15570-15579.
- Gupta Susmita Sen, Krishna G. Bhattacharyya, 2011.** Kinetics of Adsorption of Metal Ions on Inorganic Materials: A review. *Advances in Colloid and Interface Science*. 162(1–2):39-58.
- Haginaka, J. 2008.** Monodispersed, molecularly imprinted polymers as affinity-based chromatography media. *Journal Chromatography B*, 866(1-2): 3–13.
- Hajizadeh, S. 2012.** Composite Cryogels: Stationary Phase for Separation of Complex Media. *Ph.D. Thesis*, Department of Biotechnology, Lund University, Lund, Sweden.
- Hajizadeh, S., Kirsebom, H., Galaev, I., Mattiasson, B. 2010.** Evaluation of selective composite cryogel for bromate removal from drinking water. *Journal of Separation Science*, 33(12): 1752-1759.
- Hajizadeh, S., Xu, C., Kirsebom, H., Ye, L., Mattiasson, B. 2013.** Cryogelation of molecularly imprinted nanoparticles: A macroporous structure as affinity chromatography column for removal of β -blockers from complex samples. *Journal of Chromatography A*, 1274: 6-12.
- Hak, A.E., Choi, H.K. 2008.** Menopause, postmenopausal hormone use and serum uric acid levels in US women - The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Research & Therapy*, 10(5): R116.
- Harm, S., Falkenhagen, D., Hartmann, J. 2014.** Pore size – a key property for selective toxin removal in blood purification. *The International Journal of Artificial Organs*, 37(9):668-678.
- Haupt, K. 2001.** Molecularly imprinted polymers in analytical chemistry. *The Analyst*, 126(6): 747-756.
- Hershfield, M.S., Ganson, N.J., Kelly, S.J., Scarlett, E.L., Jagers, D.A., Sundy, J.S. 2014.** Induced and pre-existing anti-polyethylene glycol antibody in a trial of every 3-week dosing of pegloticase for refractory gout, including in organ transplant recipients. *Arthritis Research & Therapy*, 16(2): R63.
- Ho, Y.S. 2006.** Review of second-order models for adsorption systems. *J Hazard Mater*. 136:681–689.
- Ho, Y.S., Ng, J.C.Y., McKay, G. 2000.** Kinetics of pollutant sorption by biosorbents: Review. *Separ Purif Method*, 29: 189-232.
- Hochberg, M.C., Smolen, J.S., Weinblatt, M.E. 2003.** Rheumatology. Oxford University Press, New York, USA, 1462 pp.
- Holland, F.F., Klein, E., Wendt, R.P. and Eberle, K. 1978.** Rejection of solutes by hemodialysis/ hemofiltration membranes. *Transaction-American Society for Artificial internal Organs*, 24(1): 662-666.

- Holland, N., Frisby, J., Owens, E., Hughes, H., Duggan, P., McLoughlin, P. 2010.** The influence of polymer morphology on the performance of molecularly imprinted polymers. *Polymer*, 51(7): 1578–84.
- Holmes-Farley, S.R., Burke, S.K. 2002.** Method for treating gout and binding uric acid. Patentscope, Cambridge, US.
- Hung, A.M., Hakim, R.M. 2015.** Dialysate and serum potassium in hemodialysis. *American Journal of Kidney Disease*, 66(1): 125–132.
- Hwang, Y.S., Sangaj, N., Varghese, S. 2010.** Interconnected macroporous poly(ethylene glycol) cryogels as a cell scaffold for cartilage tissue engineering. *Tissue Engineering Part A*, 16(10): 3033-3041.
- Ingavle, G.C., Baillie, L.W.J., Zheng, Y. Lis, E.K., Savina, I.N., Howell, C.A., Mikhalovsky, S.V., Sandeman, S.R. 2015.** Affinity binding of antibodies to supermacroporous cryogel adsorbents with immobilized protein A for removal of anthrax toxin protective antigen. *Biomaterials*, 50: 140-153.
- Inoue, N., Yamazaki, Z., Oda, T., Sugiura, M., Wada, T., Fuijsani, Y., Hayano, F. 1977.** Treatment of interactable ascites by continuous reinfusion of the sterilized, cell-free and concentrated ascitic fluid. *Transaction-American Society for Artificial internal Organs*, 23(1): 698-702.
- Iqbal, N., Afzal, A. 2013.** Imprinted polyurethane-gold nanoparticle composite films for rapid mass-sensitive detection of organic vapors. *Science of Advanced Materials*, 5(8): 939-946.
- Jalal, D.I. 2016.** Hyperuricemia, the kidneys, and the spectrum of associated diseases: a narrative review. *Current Medical Research and Opinion*, 32(11): 1863–1869.
- Jalal, D.I., Chonchol, M., Chen, W., Targher, G. 2013.** Uric Acid as a Target of Therapy in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, 61(1): 134-146.
- Jespersen, G.R. 2014.** Cryogels as Solid Supports in Bioprocessing Division of Biotechnology, Lund University.
- Jimenez, V., Alderete, J.B. 2005.** Theoretical calculations on the tautomerism of uric acid in gas phase and aqueous solution. *Journal of Molecular Structure: Theochem*, 755: 209-214.
- Jin, M., Yang, F., Yang, I., Yin, Y., Luo, J.J., Wang, H., Yang, X.F. 2012.** Uric acid, hyperuricemia and vascular diseases. *Frontiers in Bioscience*, 17: 656–669.
- Johnson, R.J., Kang, D.H., Feig, D., Kivlighn, S., Kanellis, J., Watanabe, S., Tuttle, K.R., Rodriguez-Iturbe, B., Herrera-Acosta, J., Mazzali, M. 2003.** Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*, 41(6): 1183-1190.
- Johnson, R.J., Rivard, C., Nakagawa, T., Sautin, Y.Y., Sanchez-Lozada, L.G. 2009.** Uric acid: more to learn, more experiments to do. *American Journal of Hypertension*, 22(9): 952-953.
- Jossa, F., Farinero, E., Panico, S., Krogh, V., Celentano, E., Galasso, R., Mancini, M., Trevisan, M. 1994.** Serum uric acid and hypertension: the Olivetti heart study. *Journal of Human Hypertension*, 8(9): 677–681.
- Kand'ár, R., Drábková, P., Hampl, R., 2011.** The determination of ascorbic acid and uric acid in human seminal plasma using an HPLC with UV detection. *Journal of Chromatography B*, 879(26): 2834–2839.
- Kang, D.H., Nakagawa, T., Feng, L., Watanabe, S., Han, L., Mazzali, M., Truong, L., Harris, R., Johnson, R.J. 2002.** A Role for Uric Acid in the Progression of Renal Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 13(1): 2888–2897.

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

Kempe, M., Mosbach, K. 1995. Separation of amino-acids, peptides and proteins on molecularly imprinted stationary phases. *Journal of Chromatography A*, 691: 317–323.

Khanna, D., Fitzgerald, J.D., Khanna, P.P., Bae, S., Singh, M., Neogi, T., Pillinger, M.H., Merrill, J., Lee, S., Prakash, S., Kaldas, M., Gogia, M., Perez-Ruiz, F., Taylor, W., Lioté, F., Choi, H., Singh, J.A., Dalbeth, N., Kaplan, S., Niyyar, V., Jones, D., Yarows, S.A., Roessler, B., Kerr, G., King, C., Levy, G., Furst, D.E., Edwards, N.L., Mandell, B. Schumacher, H.R., Robbins, M., Wenger, N., Terkeltaub, R. 2012. American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 64(10): 1431-1446.

Khasanah, M., Darmokoesoemo, H., Widayanti, N., Kadmi, Y., Elmsellem, H., Kusuma, H.S. 2017. Development of carbon paste electrodes modified by molecularly imprinted polymer as potentiometry sensor of uric acid. *Results in Physics*, 7: 1833–1844.

Khasanah, M., Mudasir, Kuncaka A., Sugiharto, E. 2012. Development of uric acid sensor based on molecularly imprinted polymethacrylic acid-modified hanging mercury drop electrode. *Journal of Chemistry and Chemical Engineering*, 6: 209-214.

Koç, İ., Baydemir, G., Bayram, E., Yavuz, H., Denizli, A. 2011. Selective removal of 17 β -estradiol with molecularly imprinted particle-embedded cryogel systems. *Journal of Hazardous Materials*, 192: 1819–1826.

Komiyama, M., Takeuchi, T., Mukawa, T., Asanuma H. 2003. Molecular Imprinting From Fundamentals to Applications. Strauss Offsetdruck GmbH, Mörlenbach, German, 152 pp.

Koohpaei, A.R., Shahtaheri, S.J., Ganjali, M.R., Forushani, A.R., Golbabaie, F. 2008. Application of multivariate analysis to the screening of molecularly imprinted polymers (MIPs) for ametryn, *Talanta*, 75: 978.

Kramer, H.J., Choi, H.K., Atkinson, K., Stampfer, M., Curhan, G.C. 2003. The association between gout and nephrolithiasis in men: The Health Professionals' Follow-Up study. *Kidney International*, 64(3): 1022–1026.

Krishnan, E., Kwoh, C.K., Schumacher, H.R., Kuller, L. 2007. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension* 49(2): 298–303.

Kronbichler, A., Brezina, B., Quintana, L.F., Jayne, D.R.W. 2016. Efficacy of plasma exchange and immunoadsorption in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: A systematic review. *Autoimmunity Reviews*, 15(1): 38–49.

Kumar, A., Bhardwaj, A. 2008. Methods in cell separation for biomedical application: cryogels as a new tool. *Biomedical Materials*, 3(3): 1-11.

Kumar, A., Rodriguez-Caballero, A., Plieva, F.M., Galaev, I.Y., Nandakumar, K.S., Kamihira, M., Holmdal, R., Orfao, A., Mattiasson, B. 2005. Affinity binding of cells to cryogel adsorbents with immobilized specific ligands: effect of ligand coupling and matrix architecture. *Journal of Molecular Recognition*, 18(1): 84-93.

Kutsuki, H. 2005. β (2)-Microglobulin-selective direct hemoperfusion column for the treatment of dialysis-related amyloidosis. *Biophysica Acta*, 1753(1): 141-145.

Kutzing, M.K., Firestein, B.L. 2008. Altered Uric Acid Levels and Disease States. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 324(1): 1-7.

- Kuzkaya, N., Weissmann, N., Harrison, D.G., Dikalov, S. 2005.** Interactions of peroxy nitrite with uric acid in the presence of ascorbate and thiols: implications for uncoupling endothelial nitric oxide synthase. *Biochemical Pharmacology*, 70(3):343-354
- Lakshmi, D., Sharma, P.S., Prasad, B.B. 2006.** Development of Uric Acid Sensor Based on Molecularly Imprinted Polymer-Modified Hanging Mercury Drop Electrode. *Electroanalysis*, 18(9): 918 – 927.
- Leshchinskaya A.P., Ezhova, N.M., Pisarev, O.A. 2016.** Synthesis and characterization of 2-hydroxyethyl methacrylate – ethylene glycol dimethacrylate polymeric granules intended for selective removal of uric acid. *Reactive and Functional Polymers* 102: 101–109.
- Leshchinskaya, A.P., Ezhova, N.M., Pisarev, O.A. 2015.** Synthesis and sorption properties of polymeric sorbents molecularly imprinted with uric acid. *Russian Journal of Applied Chemistry*, 88(5): 820–825.
- Leshchinskaya, A.P., Polyakova, I.V., Groshikova, A.R., Pisarev, O.A., Panarin, E.F. 2013.** Selective sorption of uric acid by novel molecularly imprinted polymers. *Molecular Imprinting*, 1: 17–26.
- Leyva, F., Anker, S.D., Godsland I.F. 1998.** Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. *European Heart Journal*, 19(12): 1814-1822.
- Liebman, S.E., Taylor, J.G., Bushinsky, D.A. 2007.** Uric acid nephrolithiasis. *Current Rheumatology Reports*. 9(3): 251–257.
- Lin, C.I., Joseph, A.K., Chang, C.K., Lee, Y.D. 2004.** Molecularly imprinted polymeric film on semiconductor nanoparticles Analyte detection by quantum dot photoluminescence. *Journal of Chromatography A*, 1027: 259–262.
- Lipsky, P.E., Calabrese, L.H., Kavanaugh, A., Sundy, J.S., Wright, D., Wolfson, M., Becker, M.A. 2014.** Pegloticase immunogenicity: the relationship between efficacy and antibody development in patients treated for refractory chronic gout. *Arthritis Research Therphy*, 16: R60.
- Lisowska-Myjak, B. 2014.** Uremic toxins and their effects on multiple organ systems. *Nephron Clinical Practise*. 128(3-4): 303-311.
- Liu, C.J., Liang, X.Y., Liu, X.J., Wang, Q., Zhan, L., Zhang, R., Qiao, W.M., Ling, L.C. 2008.** Surface modification of pitch-based spherical activated carbon by CVD of NH₃ to improve its adsorption to uric acid. *Applied Surface Science*, 254(21): 6701-6705.
- Lofgreen, J.E., Ozin, G.A. 2014.** Controlling morphology and porosity to improve performance of molecularly imprinted sol–gel silica. *Chemical Society Reviews*, 43(3): 911-933.
- Lowell, S., Shields, J.E., Thomas, M.A., Thommes, M. 2004.** Characterization of porous solids and powders: surface area, pore size and density, Kluwer Academic Publishers, Boston, London pp:43-45.
- Lozinsky, V.I. 2002.** Cryogels on the basis of natural and synthetic polymers: preparation, properties and areas of implementation. *Russian Chemical Review*, 71(6): 489–511.
- Lozinsky, V.I. 2014.** A Brief History of Polymeric Cryogels: Polymeric Cryogels, *Advances in Polymer Science*, Ed.: Okay, O. Springer International Publisher, Switzerland, pp: 1-48.
- Lozinsky, V.I., Galaev, I.Y., Plieva, F.M., Savina, I.N., Jungvid, H., Mattiasson, B. 2003.** Polymeric cryogels as promising materials of biotechnological interest. *Trends in Biotechnology*, 21(10): 445–451.

- Lozinsky, V.I., Plieva, F.M., Galaev, I.Y., Mattiasson, B. 2002.** The potential of polymeric cryogels in bioseparation. *Bioseparation*, 10(4-5): 163-188.
- Lubke, C., Lubke, M., Whitcombe, M.J., Vulfson, E.N. 2000.** Imprinted polymers prepared with stoichiometric template–monomer complexes: efficient binding of ampicillin from aqueous solutions. *Macromolecules*, 33(14): 5098-5105.
- Lyddiatt, A. 2002.** Process chromatography: current constraints and future options for the adsorptive recovery of bioproducts. *Current Opinion in Biotechnology*, 13(2): 95-103.
- Lyngdoh, T., Marques-Vidal, P., Paccaud F. 2011.** Elevated serum uric acid is associated with high circulating inflammatory cytokines in the population-based colaus study. *PLoS ONE*, 6(5): e19901.
- Ma, Z., Longa, L., Liua, J., Caoa, Y. 2009.** Montmorillonite adsorbs uric acid and increases the excretion of uric acid from the intestinal tract in mice. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 61: 1499–1504.
- Maiuolo, J., Oppedisano, F., Gratterer, S., Muscoli, C., Mollace, V. 2016.** Regulation of uric acid metabolism and excretion. *International Journal of Cardiology*, 213: 8–14.
- Makarska-Bialokoz, M., Borowski, P. 2015.** Fluorescence quenching behaviour of uric acid interacting with water-soluble cationic porphyrin. *Journal of Luminescence*, 160: 110-118.
- Makkliang, F., Kanatharana, P., Thavarungkul, P., Thammakhet-Buranachai, C. 2017.** A polypyrrole-chitosan cryogel stir-bead micro-solid phase extractor for the determination of phthalate esters in contact lenses storage solutions and in artificial saliva in contact with baby teethers. *Analytica Chimica Acta*, 985: 69-78.
- Mancia, G., Grassi, G., Borghi, C. 2015.** Hyperuricemia, urate deposition and the association with hypertension. *Current Medical Research & Opinion*, 31(S2): 15–19.
- Martinez, Y.N., Pinuel, L., Castro, G.R., Breccia, J.D. 2012.** Polyvinyl alcohol-pectin cryogel films for controlled release of enrofloxacin. *Applied Biochemistry Biotechnology*, 167 (5): 1421–1429.
- McLean, L. 2003.** The pathogenesis of gout: Rheumatology, Ed.: Hochberg, M.C., Silman, A.J., Smolen, J.S., Mosby, Edinburgh, Scotland, pp: 1903–1918.
- Meyers, A.M. 2015.** Regarding mini-review on bicarbonate therapy for prevention of chronic kidney disease progression. *Kidney International*, 87(6): 1260–1261.
- Misra, N., Kumar, V., Borde, L., Varshney, L. 2013.** Localized surface plasmon resonance-optical sensors based on radiolytically synthesized silver nanoparticles for estimation of uric acid. *Sensors and Actuators B*, 178: 371–378.
- Mofrad, S.M.R.K., Naeimpoor, F., Hejazi, P., Nematollahzadeh, A. 2015.** Synthesis of lysozyme imprinted column with macroporous structure and enhanced selectivity: Utilization of cryogelation technique and electrostatic functional monomers. *Journal of Applied Polymer Science*, 133(3): 1-9.
- Mohanraj, V.J., Chen, Y. 2006.** Nanoparticles – A Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 5 (1): 561-573.
- Mosbach, K. 1994.** Molecular imprinting. *Trends in Biochemical Sciences*, 19(1): 9-14.
- Mosbach, K., Ramström, O. 1996.** The Emerging Technique of Molecular Imprinting and Its Future Impact on Biotechnology. *Nature Biotechnolog*, 14: 163-170.
- Motghare, R.V., Tadi, K.K., Dhawale, P., Deotare, S., Kawadkar, A.K., Chillawar, R., Khan, S. 2015.** Voltammetric Determination of Uric Acid Based on Molecularly Imprinted Polymer Modified Carbon Paste Electrode. *Electroanalysis*, 27: 1–9.
- Mount, D.B., Kwon, C.Y., Zandi-Nejad, K. 2006.** Renal urate transport. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 32(2): 313–331.

- Mujahid, A., Dickert, F.L. 2013.** Molecular Imprinted Polymers for Biomedical Applications. *Supramolecular Systems in Biomedical Fields*, 14: 419-450.
- Mujahid, A., Khan, A.I., Afzal, A., Hussain, T., Raza, M.H., Shah, A.T., Zaman, W. 2015.** Molecularly imprinted titania nanoparticles for selective recognition and assay of uric acid. *Applied Nanoscience*, 5: 527–534.
- Neiryneck, N., Vanholder, R., Schepers, E., Eloit, S., Pletinck, A., Glorieux, G. 2013.** An update on uremic toxins. *Int Urol Nephrol*, 45(1): 139–150.
- Nemati, E., Khosravi, A., Einollahi, B., Meshkati, M., Taghipour, M., Abbaszadeh, S. 2017.** The relationship between dialysis adequacy and serum uric acid in dialysis patients; a cross-sectional multi-center study in Iranian hemodialysis centers. *Journal of Renal Injury Prevention*, 6(2): 142–147.
- Neogi, T., Hunter, D.J., Chaisson, C.E., Allensworth-Davies, D., Zhang, Y. 2006.** Frequency and predictors of inappropriate management of recurrent gout attacks in a longitudinal study. *The Journal of Rheumatology*, 33(1): 104–109.
- Nicholls, I.A., Rosengren, J.P. 2002.** Molecular Imprinting of Surfaces. *Bioseparation*, 10(4): 301-305.
- Noir, M.L., Plieva, F.M., Mattiasson, B. 2009.** Removal of endocrine-disrupting compounds from water using macroporous molecularly imprinted cryogels in a moving-bed reactor. *Journal of separation science*, 32(9): 1471-1479.
- Noppe, W., Plieva, F.M., Vanhoorelbeke, K., Deckmyn, H., Tuncel, M., Tuncel, A., Galaev, I.Y., Mattiasson, B. 2007.** Macroporous monolithic gels, cryogels, with immobilized phages from phage-display library as a new platform for fast development of affinity adsorbent capable of target capture from crude feeds. *Journal of Biotechnology*, 131(3): 293-299.
- Nuki, G. 2014.** An appraisal of the 2012 American College of Rheumatology Guidelines for the Management of Gout. *Current Opinion Rheumatology*, 26(2): 152–161.
- O’Grady, J.G., Gimson, A.E., O’Brien, C.J., Pucknell, A., Hughes, R.D., Williams, R. 1988.** Controlled trials of charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*, 94: 1186–1192.
- Odabaşı, M., Denizli, A. 2001.** Polyhydroxyethylmethacrylate based magnetic DNA-affinity beads for anti-DNA antibody removal from systemic lupus erythematosus patient plasma. *The Journal of Chromatography B*, 760(1): 137-148.
- Okay, O. 2009.** Production of macroporous polymeric materials by phase separation polymerization: Macroporous Polymers: Production Properties and Biotechnological/Biomedical Applications, Ed.: Mattiasson, B., Kumar, A., Yu, I., CRC Press, New York, USA, pp: 3.
- Olexa, P., Olexová, M., Gonsorcík, J., Tkáč, I., Kisel'ová, J., Olejníková, M. 2002.** Uric acid—a marker for systemic inflammatory response in patients with congestive heart failure? *Wiener Klinische Wochenschrift*, 114(5-6): 211-215.
- Onat, A., Uyarel, H., Hergenc, G. 2006.** Serum uric acid is a determinant of metabolic syndrome in a population-based study. *American Journal of Hypertension*, 19(10): 1055–1062.
- Oral, E., Peppas, N.A. 2004.** Dynamic studies of molecular imprinting polymerizations. *Polymer*, 45(18): 6163-6173.
- Osman, B., Kara, A., Beşirli, N. 2011.** Immobilization of Glucoamylase onto Lewis Metal Ion Chelated Magnetic Affinity Sorbent: Kinetic, Isotherm and Thermodynamic Studies. *Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry*, 48: 387–399.

- Osman, B., Kara, A., Demirbel, E., Kök, S., Beşirli, N. 2012.** Adsorption Equilibrium, Kinetics and Thermodynamics of α -Amylase on Poly(DVB-VIM)-Cu⁺² Magnetic Metal-Chelate Affinity Sorbent. *Appl Biochem Biotechnol*, 168: 279–294.
- Önby, L., Pakade, V., Mattiasson, B., Kirsebom, H. 2012.** Polymer composite adsorbents using particles of molecularly imprinted polymers or aluminium oxide nanoparticles for treatment of arsenic contaminated waters. *Water Research*, 46(13): 4111-4120.
- Özgür, E., Bereli, N., Türkmen, D., Ünal, S. 2011.** PHEMA Cryogel for in-vitro Removal of anti-dsDNA Antibodies from SLE Plasma. *Materials Science and Engineering C*, 31(5): 915-920.
- Patel, A.K., Sharma, P.S., Prasad, B.B., 2009.** Electrochemical sensor for uric acid based on a molecularly imprinted polymer brush grafted to tetraethoxysilane derived sol-gel thin film graphite electrode, *Materials Science and Engineering: C*, 29(5): 1545–1553.
- Pavlenko, D., Giasafaki, D., Charalambopoulou, G., van Geffen, E., Gerritsen, K.G.F., Steriotis, T., Stamatialis, D. 2017.** Carbon Adsorbents With Dual Porosity for Efficient Removal of Uremic Toxins and Cytokines from Human Plasma. *Scientific Report*, 7(14914): 1-7.
- Peppas, N.A., Huang, Y., Torres-Lugo, M., Ward, J.H., Zhang, J. 2000.** Physicochemical foundations and structural design of hydrogels in medicine and biology. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 2: 9-29.
- Perez, N., Whitcombe, M. J., Vulfson, E. N. 2001.** Surface Imprinting of Cholesterol on Submicrometer Core–Shell Emulsion Particles. *Macromolecules*, 34 (4): 830.
- Pişkin, E., Hoffman, A.S. 1984.** Synthetic polymeric membranes: Separation Via Biomembranes: Polymeric Biomaterials, Ed.: Pişkin, E. Hoffman, A.S., Martinus Nijhoff Publishers, Dordrecht, The Netherlands, pp:136-160.
- Plazinski, W., Rudzinski, W., Plazinska, A. 2009.** Theoretical models of sorption kinetics including a surface reaction mechanism: A review. *Advances in Colloid and Interface Science*, 152: 2-13.
- Plieva, F.M., Galaev, I.Y., Mattiasson, B. 2007.** Macroporous gels prepared at subzero temperatures as novel materials for chromatography of particulate- containing fluids and cell culture applications. *Journal of Separation Science*, 30(11): 1657-1671.
- Plieva, F.M., Karlsson, M., Aguilar, M.R., Gomez, D., Mikhalovsky, S., Galaev, I.Y. 2005.** Pore structure in supermacroporous polyacrylamide based cryogels. *Soft Matter*, 1(4): 303-309.
- Plieva, F.M., Kirsebom, H., Mattiasson, B. 2011.** Preparation of macroporous cryostructured gel monoliths, their characterization and main applications. *Journal of Separation Science*, 34(16): 2164–2172.
- Plieva, F.M., Mattiasson, B. 2008.** Macroporous gel particles as novel sorbent materials: rational design. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 47(12): 4131–4141.
- Poma, A., Turner, A.P.F., Piletsky, S.A. 2010.** Advances in the manufacture of MIP nanoparticles. *Trends Biotechnology*, 28(12): 629–637.
- Potts, J.M., 2004.** Current clinical urology, essential urology: A guide to clinical practice. Humana Press, New York, USA, 306 pp.
- Prasad, B.B., Sharma, P.S., Lakshmi, D. 2007.** Molecularly imprinted polymer-based solid-phase extraction combined with molecularly imprinted polymer-based sensor for detection of uric acid. *Journal of Chromatography A*, 1173: 18–26.

- Raczynska, E.D., Makowski, M., Szelag, M., Kaminska, B., Zientara, K. 2010.** Importance of CH tautomers in the tautomeric mixture of uric acid. *Journal of Molecular Structure: Theochem*, 947: 83-91.
- Rao, J.P., Geckeler, K.E. 2011.** Polymer nanoparticles: Preparation techniques and size-control parameters. *Progress in Polymer Science*, 36: 887–913.
- Richette, P., Bardin, T. 2010.** Gout. *Lancet*, 375(9711): 318-328.
- Ringertz, H. 1966.** The molecular and crystal structure of uric acid. *Acta Crystallographica*, 20: 397-403.
- Rosenbaum, J.L., Kramer, M.S., Raja, R., Boreyko, C. 1971.** Resin hemoperfusion: a new treatment for acute drug intoxication. *N Engl J Med*, 284: 874–877.
- Rosinski, S., Lewinska, D., Piaztkiewicz, W. 2004.** Application of mass transfer coefficient approach for ranking of active carbons designed for hemoperfusion. *Carbon*, 42: 2139–2146.
- Rudzinski, W., Everett, D.H. 1992.** Adsorption of Gases on Heterogeneous Surfaces. *Academic Press*, London, pp 624.
- Ruggiero, C., Cherubini, A., Ble, A. 2006.** Uric acid and inflammatory markers. *European Heart Journal*, 27(10): 1174-1181.
- Ruggiero, C., Cherubini, A., Miller E. 2007.** Usefulness of uric acid to predict changes in C-reactive protein and interleukin- 6 in 3-year period in Italians aged 21 to 98 years. *American Journal of Cardiology*, 100(1): 115-121.
- Saag, K.G., Choi, H. 2006.** Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout. *Arthritis Research & Therapy*, 8 (suppl 1): S2.
- Sağ, Y., Kutsal, T. 2000.** Determination of the biosorption activation energies of heavy metal ions on *Zoogloea ramigera* and *Rhizopus arrhizus*. *Process Biochemistry*, 35: 801.
- Saini, D.S., Tripathy, S., Kumar, A., Sharma, S.K., Ghosh, A., Bhattacharya, D. 2017.** Impedance and modulus spectroscopic analysis of single phase BaZrO₃ ceramics for SOFC application. *Materials Science*, 1-11.
- Saloni, J., Walker, K. Hill G. 2013.** Theoretical Investigation on Monomer and Solvent Selection for Molecular Imprinting of Nitrocompounds. *The Journal of Physical Chemistry A*, 117(7): 1531–1534.
- Satar, S. 2013.** Ekstrakorporal Tedavi Yöntemleri ve Zehirlenmeler. Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği, <http://www.atuder.org.tr/FileOut.aspx?url=DjVL7EmlAP5uobCx> (Erişim tarihi: 14.04.2016).
- Sautin, Y.Y., Nakagawa, T, Zharikov, S., Johnson, R.J. 2007.** Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *American Journal of Physiology*, 293(2): 584-596.
- Schorn, C., Janko, C., Munoz L. 2009.** Sodium and potassium urate crystals differ in their inflammatory potential. *Autoimmunity*, 42(4): 314-316.
- Schrenkhammer, P., Wolfbeis, O.S. 2008.** Fully reversible optical biosensors for uric acid using oxygen transduction. *Biosensors and Bioelectronics*, 24(4): 994-999.
- Sellergren, B. 2001.** The non-covalent approach to molecular imprinting, in techniques and instrumentation in analytical chemistry, Molecularly imprinted polymers: Man-made mimics of antibodies and their applications in analytical chemistry, Ed.: Sellergren, B. Elsevier Science B.V. Publisher, Amsterdam, Holland, pp: 113.
- Shea, K.J., Sasaki, D. Y. 1991.** An analysis of small-molecule binding to functionalized synthetic polymers by ¹³C CP/MAS NMR and FT-IR spectroscopy. *Journal American Chemical Society*, 113(11): 4109–4120.

Shintre, S.G. 1971. Adsorption of urea from the liquid phase by activated carbon. *Graduate Thesis*, Department of Chemical Engineering, The University of Arizona, USA.

Sideman, S., Mor, L., Brandes, J.M., Lupo, S. 1983. Preparation of a biocompatible albumin-coated ion exchange resin for bilirubin removal from the blood of jaundiced newborns. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 17(1): 91-107.

Silvestri, D., Barbani, N., Cristallini, C., Giusti, P. Ciardelli, G. 2006. Molecularly imprinted membranes for an improved recognition of biomolecules in aqueous medium. *Journal of Membrane Science*, 282(1-2): 284-295.

Sing, K.S.W. 1982. Reporting physisorption data for gas/solid systems with special reference to the determination of surface area and porosity. *Pure and Applied Chemistry*, 54(11): 2201-2218.

Sing, K.S.W., Everett, D.H., Haul, R.A.W., Moscou, L., Pierotti, R.A., Rouquérol, J., Siemieniewska, T. 1985. Reporting physisorption data for gas/solid systems with special reference to the determination of surface area and porosity. *Pure Appl Chem*, 57: 603-619.

Smith, E.U.R., Diaz-Torne, C., Perez-Ruiz, F., March, L.M. 2010. Epidemiology of gout: an update. *Best Practise & Research Clinical Rheumatology*, 24(6): 811-827.

Song, K., Wang, Y., Wang, G., Zhang, Q., Jiao, H., Huang, G., Lu, W. 2013. Does decreasing serum uric acid level prevent hypertension? – a nested RCT in cohort study: rationale, methods, and baseline characteristics of study cohort. *BMC Public Health*, 13(1): 1069-1076.

Spencer, H.W., Yarger, W.E., Robinson, R.R. 1976. Alterations of renal function during dietary-induced hyperuricemia in the rat. *Kidney International*, 9(6): 489-500.

Spitsin, S., Hooper, D.C., Leist, T., Streletz, L.J., Mikheeva, T., Koprowski, H. 2001. Inactivation of peroxynitrite in multiple sclerosis patients after oral administration of inosine may suggest possible approaches to therapy of the disease. *Multiple Sclerosis*, 7(9): 313-319.

Spivak, D.A. 2005. Optimization, evaluation, and characterization of molecularly imprinted polymers. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57: 1779-1794.

Stamatialis, D.F., Papenburg, B.J., Gironés, M., Saiful, S., Bettahalli, S.N.M., Schmitmeier, S., Wessling, M. 2008. Medical applications of membranes: Drug delivery, artificial organs and tissue engineering. *Journal of Membrane Science*, 308 (1-2): 1-34.

Stamp, L., Searle, M., O'Donnell, J., Chapman, P. 2005. Gout in solid organ transplantation: a challenging clinical problem. *Drugs*, 65(18): 2593-2611.

Sun, H.X., Ge, B.S., Liu, S.N., Chen, H.L. 2008. Preparation of nitrocellulose (NC) immuno- affinity membrane for purification of rAPC antibody. *Journal of Separation Science*, 31(6-7): 1201-1206.

Sundy, J.S., Baraf, H.S., Yood, R.A., Edwards, N.L., Gutierrez-Urena, S.R., Treadwell, E.L., Vázquez-Mellado, J., White, W.B., Lipsky, P.E., Horowitz, Z., Huang, W., Maroli, A.N., Waltrip, R.W., Hamburger, S.A., Becker, M.A. 2011. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. *JAMA*, 306(7): 711-720.

Surry, K.J.M., Austin, H.J.B., Fenster, A., Peters, T.M. 2004. Poly(vinyl alcohol) cryogel phantoms for use in ultrasound and MR imaging. *Physics in medicine and biology*, 49: 5529-5546.

- Takano, E., Taguchi, Y., Ooya, T., Takeuchi, T. 2012.** Dummy template-imprinted polymers for Bisphenol A prepared using a Schiff base-type template molecule with post-imprinting oxidation. *Analytical Letters*, 45(10): 1204-1213.
- Tan, C. J., Tong, Y. W. 2007.** Molecularly imprinted beads by surface imprinting. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 389(2): 369–376.
- Tenopoulou, M., Chen, J., Bastin, J., Bennett, M.J., Ischiropoulos, H., Paschalis-Thomas Doulias. 2015.** Strategies for correcting very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Journal of Biological Chemistry*, 290: 10486–10494.
- Terkeltaub, R., Bushinsky, D.A., Becker, M.A. 2006.** Recent developments in our understanding of the renal basis of hyperuricemia and the development of novel antihyperuricemic therapeutics. *Arthritis Research & Therapy*, 8(S4).
- Terkeltaub, R.A. 2003.** Gout. *New England Journal of Medicine*, 349(17): 1647–1655.
- Terman, D.S., Stewart, I., Robinette, J., Carr, R., Harbeck, R. 1976.** Specific removal of DNA antibodies in vivo with an extracorporeal immuno-adsorbent. *Clin. exp. Immunol.* 24: 231-237.
- Thickett SC, Gilbert RG. 2007.** Emulsion polymerization: state of the art in kinetics and mechanisms. *Polymer*, 48: 6965–6991.
- Tijink, M.S.L., Wester, M., Glorieux, G., Gerritsen, K.G.F., Sun, J., Swart, P.C., Borneman, Z., Wessling, M., Vanholder, R., Joles, J.A., Stamatialis, D. 2013.** Mixed matrix hollow fiber membranes for removal of protein-bound toxins from human plasma. *Biomaterials*, 34: 7819-7828.
- Tijink, M.S.L., Wester, M., Sun, J., Saris, A., Bolhuis-Versteeg, L.A.M., Saiful, S. 2012.** A novel approach for blood purification: mixed-matrix membranes combining diffusion and adsorption in one step. *Acta Biomater.* 8: 2279-87.
- Tokonami, S., Shiigi, H., Nagaoka, T. 2009.** Review: micro- and nanosized molecularly imprinted polymers for high-throughput analytical applications. *Analitica Chimica Acta*, 641(1-2): 7–13.
- Tomme, P., A. Boraston, B. McLean, J. Kormos, A. L. Creagh, K. Sturch, N. R. Gilkes, C. A. Haynes, R. A. J. Warren, and D. G. Kilburn. 1998.** Characterization and affinity applications of cellulose-binding domains. *Journal of Chromatography*, 715: 283-296.
- Torres, R.J., Puig, J.G. 2007.** Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2(48).
- Tsuji, D., Akeboshi, H., Matsuoka, K., Yasuoka, H., Miyasaki, E., Kasahara, Y., Kawashima, I., Chiba, Y., Jigami, Y., Taki, T., Sakuraba, H., Itoh, K. 2011.** Highly phosphomannosylated enzyme replacement therapy for GM2 gangliosidosis. *Annals of Neurology*, 69(4): 691–701.
- Turkova, J. 1974.** Bioaffinity Chromatography. *Journal of Chromatography A*, 91: 267-291.
- Tümay Özer, E., Osman, B., Kara, A., Demirbel, E., Beşirli, N., Güçer, Ş. 2015.** Diethyl phthalate removal from aqueous phase using poly(EGDMA-MATrp) beads: kinetic, isothermal and thermodynamic studies. *Environmental Technology*, 36(13): 1698–1706.
- Umekawa, T., Chegini, N., Khan, S.R. 2003.** Increased expression of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) by renal epithelial cells in culture on exposure to calcium oxalate, phosphate and uric acid crystals. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 18(4): 664-669.

- Uygun, M., Uygun, D.A., Özçalışkan, E., Akgöl, S., Denizli, A. 2012. Concanavalin A immobilized poly (ethylene glycol dimethacrylate) based affinity cryogel matrix and usability of invertase immobilization. *Journal of Chromatography B*, 887: 73-78.
- Vale, J.A., Crome, P., Volans, G.N., Widdop, B., Goulding, R. 1977. The treatment of paraquat poisoning using oral sorbents and charcoal haemoperfusion. *Acta Pharmacology Toxicology*, 41(Suppl. 2):109–117.
- Vanholder, R. 2017. “Uremic Toxin” Section in the Journal *Toxins: A Powerful Tool to Bundle and Advance Knowledge on Uremia*. *Toxins*, 9(170): 1-3.
- Vanholder, R., Argiles, A., Baurmeister, U., Brunet, P., Clark, W., Cohen, G., De Deyn, P.P., Deppisch, R., Descamps-Latscha, B., Henle, T., Jorres, A., Massy, Z.A., Rodriguez, M., Stegmayr, B., Stenvinkel, P., Wratten, M.L. 2001. Uremic toxicity: Present state of the art. *International Journal of Artificial Organs*. 24(10): 695–725.
- Vanholder, R., De Smet, R. 1999. Pathophysiologic effects of uremic retention solutes. *Journal of American Society of Nephrology*, 10: 1815–1823.
- Vanholder, R., De Smet, R., Hsu, C., Vogleere, P., Ringoir, S. 1994. Uremic toxicity: The middle molecule hypothesis revisited. *Seminars in Nephrology*, 14(3): 205–218.
- Vasapollo, G., Sole, R.D., Mergola, L., Lazzoi, M.R., Scardino, A., Scorrano, S., Mele, G. 2011. Molecularly Imprinted Polymers: Present and Future Prospective. *International Journal of Molecular Science*, 12(9): 5908-5945.
- Vranckx, H., Demoustier, M., Deleers, M. 1996. A new nanocapsule formulation with hydrophilic core: application to the oral administration of salmon calcitonin in rats. *J Pharm Pharmacol*, 42: 345–347.
- Wackerlig, J., Lieberzeit, P.A. 2015. Molecularly imprinted polymer nanoparticles in chemical sensing – Synthesis, characterisation and application. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 207(A): 14-157.
- Webb, P.A., Orr, C. 1997. Analytical methods in fine particle technology. Micromeritics Instrument Corporation, pp. 301.
- Wernert, V., Schäf, O., Ghobarkar, H., Denoyel, R. 2005. Adsorption properties of zeolites for artificial kidney applications. *Microporous and Mesoporous Materials*, 83(1-3): 101-113.
- Winchester, J.F., Gelfand, M.C., Knepshield, J.H., Schreiner, G.E. 1978. Present and future uses of hemoperfusion with sorbents. *Artificial Organs*, 2: 353–358.
- Wortmann, R.L. 2008. Gout and hyperuricemia: Kelley’s Textbook of Rheumatology, Ed.: Firestein, G., Elsevier, California, USA, pp: 1481–1524.
- Wu, S.G., Wang, T.L., Gao, Z.Y., Xu, H.H., Zhou, B.N., Wang, C.Q. 2008. Selective detection of uric acid in the presence of ascorbic acid at physiological pH by using a β -cyclodextrin modified copolymer of sulfanilic acid and N-acetylaniline. *Biosensors & Bioelectronics*. 23(12): 1776-1780.
- Wulff G. 2002. Enzyme-like catalysis by molecularly imprinted polymers. *Chemical Reviews*, 102(1): 1–27.
- Wulff, G., Vesper, W., Grobe-Einsler, R., Sarhan, A. 1977. Enzyme-analogue built polymers on the synthesis of polymers containing chiral cavities and their use for the resolution of racemates. *Makromolekular Chemical and Physics*, 178(10): 2799–2816.
- Yan, H., Row, K.H. 2006. Characteristic and Synthetic Approach of Molecularly Imprinted Polymer. *Internal Journal of Molecular Sciences*, 7(5): 155-178.
- Yang, Q., Guo, C.Y., Cupples, L.A., Levy, D., Wilson, P.W., Fox, C.S. 2005. Genome-wide search for genes affecting serum uric acid levels: the Framingham Heart Study. *Metabolism*, 54(11): 1435–1441.

- Yang, X., Yuan, Y., Zhan, C.G., Liao, F. 2012.** Uricases as therapeutic agents to treat refractory gout: Current states and future directions. *Drug Development Research*, 73(2): 66–72.
- Yao, D., Vlessidis, A.G., Evmiridis, N.P. 2003.** Microdialysis sampling and monitoring of uric acid in vivo by a chemiluminescence reaction and an enzyme on immobilized chitosan support membrane. *Analitica Chimica Acta*, 478(1): 23-30.
- Yatzidis, H. 1964.** Research on extrarenal purification with the aid of activated charcoal. *Nephron*, 1: 310-324.
- Yatzidis, H. 1972.** Activated charcoal rediscovered. *British medical journal*, 4(5831): 51.
- Yatzidis, H., Oreopoulos, D. 1976.** Early clinical trials with sorbents. *Kidney International Supplement*, 7: S 215-217.
- Yavuz, H., Akgöl, S. Arica, A., Denizli, A. 2004.** Concanavalin A immobilized affinity adsorbents for reversible use in yeast invertase adsorption. *Macromolecular bioscience*, 4(7): 674-679.
- Yavuz, H., Bereli, N., Baydemir, G., Andaç, M., Türkmen, D., Denizli, A. 2016.** Cryogels: Applications in Extracorporeal Affinity Therapy, Supermacroporous Cryogels Biomedical and Biotechnological Applications, Ed.: Kumar, A., CRC Press, New York, USA, pp: 391-420.
- Yavuz, H., Denizli, A. 2005.** Immunoabsorption of cholesterol on protein A oriented beads. *Mocromoleculer Biosciences*, 5(1): 39-48.
- Yeşilova, E., Osman, B., Kara, A., Tümay Özer, E. 2018.** Molecularly imprinted particle embedded composite cryogel for selective tetracycline adsorption. *Separation and Purification Technology*, 200: 155–163.
- Yu, K.H., Luo, S.F., Tsai, W.P., Huang, Y.Y. 2004.** Intermittent elevation of serum urate and 24-hour urinary uric acid excretion: Rheumatology. Oxford University Press, New York, USA, 43(12): 1541–1545.
- Zhang, C., Si, S., Yang, Z. 2015.** A highly selective photoelectrochemical biosensor for uric acid based on core–shell Fe₃O₄@C nanoparticle and molecularly imprinted TiO₂. *Biosensors and Bioelectronics*, 65: 115–120.
- Zhang, H.Q., Ye, L., Mosbach, K. 2006.** Non-covalent molecular imprinting with emphasis on its application in separation and drug development. *Journal of Molecular Recognition*, 19(4): 248-259.
- Zhang, L.X., Zhu, M. Guo, L.M., Li, L., Shi, J.L. 2009.** Bilirubin adsorption property of mesoporous silica and amine-grafted mesoporous silica. *Nano-Micro Letters*, 1(1): 14-18.
- Zhang, M.L., Xie, J.P., Zhou, Q., Chen, G.Q., Liu, Z. 2003.** On-line solid-phase extraction of ceramides from yeast with ceramide III imprinted monolith. *Journal of Chromatography A*, 984(2): 173– 183.
- Zhang, W., Doherty, M., Pascual, E. 2006.** EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 65(10): 1301–1311.
- Zheng, C., Huang, Y., Liu, Z. 2011.** Recent developments and applications of molecularly imprinted monolithic column for HPLC and CEC. *Journal of separation science*, 34(16-17): 1988–2002.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Merve GÜMRÜKÇÜ
Doğum Yeri ve Tarihi : BAKIRKÖY – 14/03/1990
Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Rıfat Canayakın Lisesi, 2008
Lisans :Uludağ Üniversitesi, Kimya Bölümü, 2015
Yüksek Lisans :Uludağ Üniversitesi, Fen Bilimleri
Enstitüsü, Kimya A.B.D., Biyokimya Kimya
Bilim Dalı, 2018

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl : -
İletişim (e-posta) : gumrukcu.merwe1990@gmail.com
Yayımları* :

