

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**ELEKTROMANYETİK NANOKOMPOZİTLERİN BİYOTEKNOLOJİ
UYGULAMALARINA YÖNELİK OLARAK ÜRETİMİ VE GELİŞTİRİLMESİ**

Özge LALEGÜL ÜLKER

KİMYA ANABİLİM DALI

**ANKARA
2020**

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

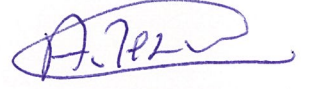
Özge LALEGÜL ÜLKER tarafından hazırlanan “Elektromanyetik Nanokompozitlerin Biyoteknoloji Uygulamalarına Yönelik Olarak Üretimi ve Geliştirilmesi” adlı tez çalışması 03/03/2020 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Prof. Dr. Y. Murat ELÇİN
Ankara Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı



Jüri Üyeleri:

Başkan: Prof. Dr. Ayşen TEZCANER
Orta Doğu Teknik Üniversitesi Mühendislik Bilimleri



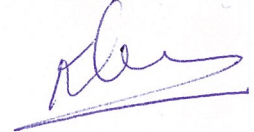
Üye : Prof. Dr. Y. Murat ELÇİN
Ankara Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı



Üye : Prof. Dr. Dilek ŞENDİL KESKİN
Orta Doğu Teknik Üniversitesi Mühendislik Bilimleri



Üye : Dr. Öğr. Üyesi Klara DALVA
Ankara Üniversitesi Kök Hücre Enstitüsü



Üye : Dr. Öğr. Üyesi Serap DURKUT
Ankara Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı



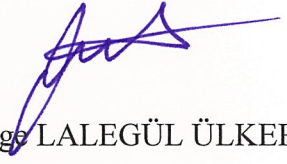
Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Özlem YILDIRIM
Enstitü Müdürü

ETİK

Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez içindeki bütün bilgilerin doğru ve tam olduğunu, bilgilerin üretilmesi aşamasında bilimsel etiğe uygun davrandığımı, yararlandığım bütün kaynakları atıf yaparak belirttiğimi beyan ederim.

03/03/2020


Özge LALEGÜL ÜLKER

ÖZET

Doktora Tezi

ELEKTROMANYETİK NANOKOMPOZİTLERİN BİYOTEKNOLOJİ UYGULAMALARINA YÖNELİK OLARAK ÜRETİMİ VE GELİŞTİRİLMESİ

Özge LALEGÜL ÜLKER

Ankara Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Y. Murat ELÇİN

Bu tez çalışması kapsamında, polianilin polimerinin silika kaplı demir oksit nanoparçacıklar ile katkılanması sonucu biyoaktif bileşen içerikli iletken ve manyetik alana duyarlı nanokompozit malzemeler geliştirilip, sentez protokolü oluşturuldu ve bu nanokompozit malzemelerin hücre etkileşimlerini kapsayan biyoteknolojik ve biyomedikal uygulamalarda kullanım potansiyeli değerlendirildi. Çalışmanın ilk aşamasında nanokompozit malzemenin bileşenleri olan silika kaplı manyetik nanoparçacıklar (Si-MNP) ile polianilin (PANİ) polimerinin sentez ve karakterizasyon işlemleri gerçekleştirildi. Daha sonra PANİ'nin %10, %25 ve %50 oranlarında Si-MNP'ler ile katkılanması işlemi iki farklı yöntem ile gerçekleştirilerek elde edilen iletken ve manyetik alana duyarlı Si-MNP/PANİ nanokompozit yapıların sentez protokolleri oluşturuldu. Nanokompozit yapıların morfolojik özelliklerini belirlemek amacıyla SEM ve TEM analizleri, kimyasal özellikleri için FTIR, XRD ve zeta potansiyeli analizleri, termal özellikleri için TGA, manyetik özelliklerini belirlemek amacıyla VSM analizi, elektriksel iletkenlik ve termoelektrik özelliklerini belirlemek için ise sırasıyla öz direnç ölçümleri ve Seebeck analizleri gerçekleştirildi. Nanokompozit yapıların biyolojik uygulamalarda kullanım potansiyeli kan uyumluluğu ve ekstraksiyon temelli in-vitro sitotoksitesite testleri ile gerçekleştirildi. İn-vitro sitotoksitesite deneylerinde dermal fibroblast hücreleri kullanıldı ve hücre canlılığı MTT yöntemi ile analiz edildi. Elde edilen nanokompozit yapıların biyoyuumluluğunun doza bağımlı olduğu ve biyolojik uygulamalarda kullanıma uygun olduğu sonucuna ulaşıldı. Bu tez çalışması kapsamında farklı yöntemlerle elde edilen biyoaktif bileşen içerikli, iletken ve manyetik alana duyarlı nanokompozitlerin bileşimleri benzer olmasına karşın, sentez ortamları ve basamaklarının farklı olmasından dolayı manyetik, elektriksel ve ısıl özelliklerinin birbirinden farklılıklar gösterdiği belirlendi. Sonuç olarak, tez çalışması kapsamında optimize edilen sentez protokollerinin ve geliştirilen Si-MNP/PANİ nanokompozitlerinin hedeflenen uygulama alanına spesifik olarak seçilmesi sonucunda, bu uygulama alanlarında üstün özellikler gösterebilen nanokompozitlerin elde edilebileceği sonucuna ulaşıldı.

Mart 2020, 119 sayfa

Anahtar Kelimeler: Polianilin, manyetik nanoparçacıklar, manyetik nanokompozitler, iletken nanokompozitler, nanobiyomalzemeler.

ABSTRACT

PhD Thesis

PRODUCTION AND DEVELOPMENT OF ELECTROMAGNETIC NANOCOMPOSITES FOR BIOTECHNOLOGY APPLICATIONS

Özge LALEGÜL ÜLKER

Ankara University
Graduate School of Natural and Applied Science
Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Y. Murat ELÇİN

In this thesis study, conductive and magnetic field-sensitive nanocomposite structures containing bioactive components were developed by doping polyaniline with silica coated iron oxide nanoparticles. Synthesis protocols of the nanocomposites were optimized and the potential for use in biotechnological and biomedical applications were evaluated. In the first part of the study, the synthesis and characterization of silica-coated magnetic nanoparticles (Si-MNP) and polyaniline (PANI) polymer in the composition of the nanocomposite material were performed. Then, the doping process of PANI with 10%, 25% and 50% of Si-MNPs was carried out by two different methods and the synthesis protocols of conductive and magnetosensitive Si-MNP/PANI nanocomposite structures were optimized. The morphological properties of the obtained nanocomposite structures were determined by SEM and TEM, chemical properties by FTIR, XRD and zeta potential, the thermal properties by TGA, magnetic properties by VSM, and finally the electrical conductivity and thermoelectric properties were determined by resistivity measurements and Seebeck analysis, respectively. Biocompatibility studies of nanocomposite structures were performed using hemocompatibility and the extraction-based in vitro cytotoxicity assay. Dermal fibroblast cells were used during the in vitro cytotoxicity experiments and the cell viability was analyzed by the MTT method. As the conclusion, biocompatibility of the Si-MNP/PANI nanocomposites was found to be dose-dependent, and showed potential for use in prospective biological applications. In this study, conductive and magnetic field-sensitive, bioactive component-containing Si-MNP/PANI nanocomposites were developed by different methods. It was found that the magnetic, electrical and thermal properties of the nanocomposites synthesized by different methods differed although their chemical compositions were the same. It was concluded that the selection of the synthesis protocol allows the development of Si-MNP/PANI nanocomposites that exhibit superior properties according to the field of application.

March 2020, 119 pages

Key Words: Polyaniline, magnetic nanoparticles, magnetic nanocomposites, conductive nanocomposites, nanobiomaterials.

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması kapsamında bilgi, öneri ve yardımlarını esirgemeyerek bana yol gösteren, her aşamada beni yönlendiren değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Y. Murat ELÇİN'e teşekkür ederim.

Araştırmaların biyolojik karakterizasyona dayalı kısımları başta olmak üzere hiçbir konuda yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. A.Eser ELÇİN'e, üniversite hayatıma başladığım yıllardan itibaren yolumu aydınlatan ve bilimsel bakış açısını örnek aldığım rahmetli hocam Doç. Dr. Osman GÜREL'e, yaptıkları katkı ve harcadıkları zamandan dolayı tez izleme kurulu üyeleri değerli hocalarım sayın Dr. Öğr. Üyesi Klara DALVA ve sayın Dr. Öğr. Üyesi Serap DURKUT'a teşekkürlerimi sunarım. Tüm bu süreç boyunca destek veren Doç. Dr. Şükran ŞEKER başta olmak üzere tüm laboratuvar üyelerine, iletkenlik ölçüm çalışmalarındaki emeklerinden dolayı Senem SARITAŞ'a, ayrıca yıllardır her konuda yanımda olan çok değerli dostum Gizem ATA KİBAROĞLU'na ve spor müsabakalarında olduğu gibi tez çalışmalarım konusunda da itici kuvvet uygulayarak beni yüreklendiren değerli dostum Meltem ÇİFTÇİ'ye çok teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olduğu gibi bu yoğun çalışma sürecinde de desteği ve önerileri ile yanımda olan ve hayatımı anlamlı kılan hayat arkadaşım Erdoğan ÜLKER'e, hayatım boyunca her konuda maddi ve manevi desteğini esirgemeyen babam Kemal LALEGÜL, annem Sevim LALEGÜL ve ağabeyim Onur LALEGÜL'e göstermiş oldukları sabır, anlayış ve fedakârlıklardan dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Bu tezi hayattaki duruşunu, dünya görüşünü ve fedakarlığını örnek aldığım canım babama ithaf ediyorum.

Bu çalışma TÜBİTAK 1002 kapsamında 119M663 numaralı proje tarafından desteklenmiştir.

Özge LALEGÜL ÜLKER

Ankara, Mart 2020

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI

ETİK.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	iv
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER ve KAYNAK ÖZETLERİ	5
2.1 Nano-yapılı biyomalzemeler.....	5
2.2 Nano-yapılı biyomalzemelerin doku mühendisliği ve rejeneratif tıp uygulamaları.....	6
2.3 Nanomanyetik parçacıklar	9
2.3.1 Manyetizma	9
2.3.1.1 Diyamanyetizma	10
2.3.1.2 Paramanyetizma.....	11
2.3.1.3 Ferromanyetizma	12
2.3.1.4 Süperparamanyetizma.....	14
2.3.2 Demir oksit nanoparçacıkların özellikleri	15
2.3.3 Demir oksit nanoparçacıkların (MNP'lerin) sentez yöntemleri	17
2.3.4 MNP'lerin yüzeylerinin kaplanması	19
2.3.4.1 Silika kaplı MNP'ler	21
2.3.5 MNP'lerin biyomedikal uygulama alanları	22
2.3.5.1 Manyetik ayırma	22
2.3.5.2 Hedefli İlaç Taşıması.....	23
2.3.5.3 Manyetik Hipertermi	25
2.3.5.4 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	25
2.3.5.5 Genetik Mühendisliği Uygulamaları	26

2.3.5.6 Manyetik Biyosensörler	26
2.4 İletken Polimer Nanokompozitler	27
2.4.1 İletkenlik	27
2.4.2 İletken Polimerler.....	29
2.4.3 Polianilin (PANİ).....	31
2.4.4 İletken polimer nanokompozitlerin biyomedikal uygulama alanları.....	32
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	36
3.1 Materyal	36
3.2 Yöntem	38
3.2.1 Demir oksit manyetik nanoparçacık (MNP) Sentezi	38
3.2.2. Silika kaplı demir oksit nanoparçacık (Si-MNP) sentezi	39
3.2.3. Polianilin (PANİ) nanoyapıların sentezi	40
3.2.3.1 Derişik asit ortamında ve farklı sıcaklıklarda polianilin nanoyapıların sentezi	41
3.2.3.2 Seyreltik asit ortamında farklı sıcaklıklardaki ortamlarda polianilin nanoyapıların sentezi	42
3.2.3.3 Asit içermeyen sulu ortamda ve farklı sıcaklıklarda polianilin nanoyapıların sentezi	42
3.2.3.4 Asitli ortamda hazırlanan APS çözeltisinin polimer morfolojisine etkisi....	43
3.2.4 Si-MNP/Polianilin nanokompozit yapıların sentezi.....	44
3.2.4.1 Ön çalışmalar.....	44
3.2.4.2 Si-MNP katkılı PANİ nanotüplerin (Si-MNP/PANİ-NT) sentezi	44
3.2.4.3 Si-MNP katkılı PANİ nanoparçacıkların (SiMNP/PANİ-NP) sentezi	47
3.2.5 Biyouyumluluk çalışmaları	49
3.2.5.1 Hücre kültürü	49
3.2.5.2 Nanomalzemelerin ekstraksiyon işlemleri	50
3.2.5.3 İn-vitro sitotoksikite testi	50
3.2.5.4 Kan uyumluluğu çalışmaları.....	51
3.3 Malzeme karakterizasyonu	52
3.3.1 Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM) analizi	52
3.3.2 Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) analizi.....	52

3.3.3 Fourier Dönüşüm Kızılötesi (FT-IR) analizi	52
3.3.4 Titreşimli Örnek Manyetometrisi (VSM) analizi.....	53
3.3.5 X-ışınları kırınımı (XRD) analizi.....	53
3.3.6 Termogravimetrik analiz (TGA)	53
3.3.7 İletkenlik ve Seebeck Katsayısı analizi.....	53
3.4 İstatistiksel analizler	54
4. BULGULAR.....	55
4.1 Si-MNP'lerin sentezi ve karakterizasyonu	55
4.2 Polianilin Nanoyapıların sentezi ve karakterizasyonu	60
4.2.1 Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM) analizi	60
4.2.2 Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)	63
4.2.3 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi	67
4.2.4 X-ışını difraktometresi (XRD)	69
4.3 Si-MNP/Polianilin nanokompozit yapıların sentezi ve karakterizasyonu	69
4.3.1 Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM)	69
4.3.2 Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)	71
4.3.3 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi	75
4.3.4 X-ışını difraktometresi (XRD)	77
4.3.5 Termogravimetrik Analiz (TGA)	78
4.3.6 Titresimli örnek magnetometresi (VSM).....	81
4.3.7 Elektriksel iletkenlik ve Seebeck katsayısı.....	84
4.4 İn-vitro Sitotoksikite Testi	89
4.5 Kan uyumluluğu çalışmaları.....	91
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	93
KAYNAKLAR	1033
ÖZGEÇMİŞ.....	1166

KISALTMALAR DİZİNİ

APS	Amonyum Persülfat
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
DC	Doğru Akım
DOX	Dokсорubisin
ECM	Hücre dışı matriks (Ekstraselüler Matriks)
EMR	Elektromanyetoreoloji
FBS	Fötal sığıр serumu
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FTIR	Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi
HOMO	Dolu olan en yüksek enerji orbitali
iDF	İnsan primer dermal fibroblastları
KİP	Kendiliğinden iletken polimerler
LUMO	Boş olan en düşük enerji orbitali
MNP	Manyetik demir oksit nanoparçacık
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MTT	[3-(4,5-dimetildiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür]
PANI	Polianilin
PBS	Fosfat tamponlu tuzlu su çözeltisi
PEDOT	Poli(3,4-etilendioksitiyofen)
PEG	Polietilenglikol
PCL	Polikaprolakton
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PLCL	Poli (L-laktik-ko-ε-kaprolakton)
PLGA	Poli(laktik-ko-glikolik asit)
PPMS	Fiziksel özellik ölçüm sistemi
PPy	Polipirol
ROS	Reaktif oksijen türleri
SEM	Taramalı elektron mikroskopisi
Si-MNP	Silika kaplı manyetik demir oksit nanoparçacık
SPNP	Süperparamanyetik nanoparçacık
TEM	Geçirimli elektron mikroskopisi
TGA	Termogravimetrik analiz
VSM	Titreşimli örnek manyetometrisi
XRD	X-ışını difraktometrisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Diamanyetik malzemelerin manyetik alan varlığında ve yokluğunda manyetik oluşturduğu dipollerin düzenlenmesi (H: Uygulanan manyetik alan).	10
Şekil 2.2 Paramanyetik malzemelerin manyetik alan varlığında ve yokluğunda manyetik oluşturduğu dipollerin düzenlenmesi (H: Uygulanan manyetik alan).	11
Şekil 2.3 Ferromanyetik maddelerde domen oluşumu Ferromanyetik maddelerde domen oluşumu	12
Şekil 2.4 Manyetik akı yoğunluğu (B) – Manyetik kuvvet (H) eğrisinin histerezis döngüsü.	13
Şekil 2.5 Süperparamanyetik nanomalzemelerin histerezis eğrisi.	15
Şekil 2.6 Mıknatıs varlığında manyetize olan manyetik nanoparçacıkların görüntüsü. (www.gtresearchnews.gatech.edu).....	18
Şekil 2.7 Manyetik ayırma işleminin şematik gösterimi (Rezai 2011).....	23
Şekil 2.8 Yüzeyi ilaç ile etkinleştirilen demir oksit nanoparçacığının şematik gösterimi (Xing vd. 2011)	24
Şekil 2.9 Manyetik hipertermi yönteminin şematik gösterimi (Jordan vd. 2009)	25
Şekil 2.10 Katılarda band teorisine göre yalıtkan, yarı-iletken ve iletken maddelerin band yapıları.	28
Şekil 2.11 Kendiliğinden iletken polimer moleküllerinin yapısı (Lalegül-Ülker vd. 2018).....	29
Şekil 2.12 PANİ'nin yükseltgenme basamaklarının kimyasal yapıları (Lalegül-Ülker vd. 2018).....	31
Şekil 3.1 MNP'lerin sentez düzeneği.....	38
Şekil 3.2 MNP'lerin sentez aşamaları, a) Fe^{+3} ve Fe^{+2} iyonlarının sulu çözeltisi, b) NH_4OH ekleme işleminin başlangıcında çekirdeklenmenin gerçekleşmesi, c) NH_4OH ekleme işleminin tamamlanması sonucu MNP'lerin oluşumu.....	39
Şekil 3.3 Sol-jel yöntemi ile MNP'lerin yüzeyinin silika ile kaplanması işleminin şematik gösterimi	40
Şekil 3.4 Derişik asit ortamında ve 0-5 °C sıcaklıkta PANİ sentez düzeneği.....	42
Şekil 3.5 Birinci yöntem ile elde edilen Si-MNP/PANİ-NT nanokompozitlerinin sentez aşamalarının şematik gösterimi.....	46
Şekil 3.6 İkinci yöntem ile elde edilen Si-MNP/PANİ-NP nanokompozitlerinin sentez aşamalarının şematik gösterimi.....	47
Şekil 3.7 Kan uyumluluğu testinde ekstraksiyon ve maruziyet işlemlerinin akış şeması	51
Şekil 3.8 İletkenlik ölçümü öncesinde toz nanokompozitlerden hazırlanan pellet örneği. a) Pellet çapını gösteren yatay görüntü, b) Pellet kalınlığını gösteren dikey görüntü.	54
Şekil 4.1 Manyetik nanoparçacıkların mıknatıs ile ayrılma işlemi.....	55
Şekil 4.2 MNP'ler (a) ve Si-MNP'lerin (b) TEM görüntüleri.	56

Şekil 4.3 MNP'lerin silika ile kaplama işlemi öncesi ve sonrası histerezis eğrileri.	56
Şekil 4.4 MNP ve Si-MNP'lere ait X-ışını kırınım desenleri.	57
Şekil 4.5 MNP ve Si-MNP'lerin ait FTIR spektrumları.	59
Şekil 4.6 Si-MNP'lerin zeta potansiyel dağılım grafiği.	59
Şekil 4.7 Derişik HCl ortamında sentezlenen polianilin örneklerinin TEM görüntüleri. a) -80 °C, sabit ortam, b) 0-5 °C, sabit ortam, c) -80 °C, ön karıştırma işlemi, d) 0-5 °C, karıştırma işlemi.	61
Şekil 4.8 Seyreltik HCl ortamında ve asit içermeyen sulu ortamda sentez sıcaklığı değiştirilerek, karıştırma işlemi yapılmadan sentezlenen polianilinin TEM görüntüleri. a) -80 °C, 0.1 M HCl, b) 0-5 °C, 0.1 M HCl, c) -80 °C, H ₂ O, d) 0-5 °C, H ₂ O.....	62
Şekil 4.9 0-5 °C sıcaklıkta sentezlenen polianilin örneklerinin TEM görüntüleri. a) H ₂ O, b) 0.05 M HCl	63
Şekil 4.10 Derişik HCl ortamında 0-5 °C sıcaklıkta sentezlenen PANİ'nin SEM görüntüleri a) 5.000x, b) 10.000x.....	63
Şekil 4.11 Polianilin polimerinin granül formunu gösteren SEM görüntüsü.....	64
Şekil 4.12 Sulu ortamda HCl kullanılmadan sentezlenen PANİ'nin SEM görüntüleri a) 10.000x, b) 100.000x büyütmede.....	64
Şekil 4.13 Seyreltik HCl ortamında sentezlenen PANİ'nin SEM görüntüleri a) 10.000x, b) 100.000x	65
Şekil 4.14 Polianilin polimerinin nanonüp formunu gösteren SEM görüntüsü.	65
Şekil 4.15 Farklı derişimlerde HCl kullanılarak hazırlanan APS ve anilin çözeltileri ile sentezlenen polianilinin 20.000x büyütmedeki SEM görüntüleri. a) APS4, b) APS5, c) APS6 (Boyut çubuğu: 5µm)	66
Şekil 4.16 Pozitif (PANİ-R) ve negatif (PANİ-D) katkılanan polianilin örneklerinin FTIR spektrumları.	688
Şekil 4.17 PANİ'nin X-ışını kırınım deseni.	69
Şekil 4.18 Si-MNP'lerin polimerizasyonun farklı aşamalarında sentez çözeltisine eklenmesi sonucu elde edilen nanokompozit yapılara ait TEM görüntüleri a) N-1, b) N-2.....	70
Şekil 4.19 Si-MNP'lerin anilin çözeltisine eklenmesi sonucu elde edilen nanokompozite (N-3) ait TEM görüntüleri. Boyut çubukları; 200 nm (a, b) ve 100 nm (c)..	71
Şekil 4.20 M1 ile üretilen Si-MNP/PANİ-NT'lerin 10.000x (a) ve 100.000x (b) büyütmelerde SEM görüntüleri.....	71
Şekil 4.21 Birinci yöntem ile elde edilen nanokompozitlerin EDX verileri a) M1-1 b)M1-2 c) M1-3.....	72
Şekil 4.22 M-2 ile üretilen Si-MNP/PANİ'lerin SEM görüntüleri. Boyut çubukları; a) 5µm, b) 2µm.	73
Şekil 4.23 İkinci yöntem ile elde edilen nanokompozitlerin EDX verileri. a) M2-1 b)M2-2 c) M2-3.....	74
Şekil 4.24 M1 ve M2 ile üretilen Si-MNP/PANİ'lerin karşılaştırmalı FTIR spektrumları.	75

Şekil 4.25 Farklı oranlarda (%50, %25, %10) Si-MNP içeren nanokompozitlere ait X-ışını kırınım desenleri.	77
Şekil 4.26 İki farklı yöntem ile sentezlenen Si-MNP/PANİ nanokompozitlerinin X-ışını kırınım desenleri.....	78
Şekil 4.27 Birinci yöntem ile elde edilen Si-MNP/PANİ-NT'lerin termogravimetrik eğrileri.	80
Şekil 4.28 İkinci yöntemle elde edilen Si-MNP/PANİ-NP'lerin termogravimetrik eğrileri.	80
Şekil 4.29 Manyetik özellik gösteren PANİ nanokompozitini içeren sentez çözeltisinin mıknatısa tepkisi	81
Şekil 4.30 Birinci yöntem ile elde edilen pozitif katkılı örneklerin VSM eğrileri.....	82
Şekil 4.31 İkinci yöntemle elde edilen pozitif katkılı örneklerin VSM eğrileri.....	83
Şekil 4.32 Birinci yöntem ile elde edilen Si-MNP/PANİ-NT'lerin farklı sıcaklıklarda elektriksel özdirenç ve Seebeck katsayısı grafikleri. (a) M1-1R, (b) M1-2R, (c) M1-3R.....	85
Şekil 4.33 Birinci yöntem ile elde edilen polianilinin farklı sıcaklıklarda elektriksel özdirenç ve Seebeck katsayısı grafikleri.	86
Şekil 4.34 İkinci yöntem kullanılarak elde edilen Si-MNP/PANİ-NP'lerin farklı sıcaklıklarda elektriksel özdirenç ve Seebeck katsayısı grafikleri. (a) M2-1R, (b) M2-2R, (c) M2-3R.....	87
Şekil 4.35 İkinci yöntemle elde edilen polianilinin farklı sıcaklıklarda elektriksel özdirenç ve Seebeck katsayısı grafikleri.	88
Şekil 4.36 (a) iDF'lerin sitotoksosite testi öncesi faz kontrast mikroskobu görüntüsü, (b) MTT boyaması sonucu oluşan tetrazolyum tuzunun mor renkli formazan kristaline dönüşümünü gösteren faz kontrast mikroskobu görüntüsü.....	89
Şekil 4.37 Farklı dozlardaki (%1, %5, %10, %25, %50, %100) nanoyapılı örnek ekstraktlarının hücreler ile etkileşimi sonucu elde edilen MTT absorbanz grafiği (*p<0.05, ***p<0,001, ****p<0,0001 n:3)	90
Şekil 4.38 Farklı oranlarda (20 mg/ml ve 10 mg/ml) nanoyapılar ile etkileştirilen kan hücrelerinin yüzde hemoliz grafiği (****p<0,0001 n:3)	92

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1 Nanokompozit malzeme sentezinde kullanılan kimyasal maddeler	36
Çizelge 3.2 PANİ'nin sentez parametreleri	41
Çizelge 3.3 PANİ sentezi amacıyla hazırlanan APS ve anilin çözeltilerinin asit derişimleri.....	43
Çizelge 3.4 Si-MNP/PANİ nanokompozitlerinin sentezi amacıyla Si-MNP'lerin PANİ'nin polimerizasyon ortamına katılma parametreleri.	44
Çizelge 3.5 Birinci yöntem ile elde edilen nanokompozitlerin sentez parametreleri	46
Çizelge 3.6 İkinci yöntem ile elde edilen nanokompozitlerin sentez parametreleri	49
Çizelge 4.1. MNP ve Si-MNP'lere ait kristal boyutu hesaplama parametreleri ve sonuçları.....	58
Çizelge 4.2 Farklı asit konsantrasyonlarında hazırlanan APS, anilin ve polimer çözeltilerinin pH değerleri	67
Çizelge 4.3 Si-MNP/PANİ nanokompozitlerin 20-700 °C sıcaklık aralığında termogravimetrik analiz sonuçları	81
Çizelge 4.4 İki farklı yöntem ile üretilen ve farklı oranlarda Si-MNP içeren nanokompozitlerin manyetizasyon değerleri.....	84
Çizelge 4.5 Birinci yöntem ile elde edilen Si-MNP/PANİ-NT'ler ve polianilin polimerinin 37 °C'de elektriksel öz direnç, elektriksel iletkenlik ve Seebeck katsayısı değerleri.	86
Çizelge 4.6 İkinci yöntemle elde edilen Si-MNP/PANİ-NP'ler ve polianilin polimerinin 37 °C'de elektriksel öz direnç, elektriksel iletkenlik ve Seebeck katsayısı değerleri.....	89
Çizelge 4.7 Farklı oranlardaki nanoyapılar ile etkileştirilen kan örneklerinin yüzde hemoliz değerleri	91

1. GİRİŞ

Biyolojik dokular ve moleküller ile etkileşim içinde olan biyomalzemeler biyosensörlerin tasarımı, kontrollü ilaç salımı, doku ve organları taklit edebilen yapı iskelelerinin geliştirilmesi gibi konuları ve tıp, biyoteknoloji, doku mühendisliği, kimya ve malzeme bilimi gibi çok disiplinli alanları kapsamaktadır. Biyomalzemelerden beklenen özellikler uygulama alanına göre değişebilmektedir. Bu sebeple fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikleri kullanım alanına göre biyomalzemelerin verimini belirlemektedir. Biyolojik sistemlerde çeşitli işlevleri olan yapılar ve reaksiyonlar fiziksel boyut bakımından nano ölçektedir (Capek 2006, Tüylek 2019). Bu sebeple nanoteknoloji ile üretilmiş biyomalzemelerin kullanımı biyoteknoloji ve biyomedikal alanında büyük etki yaratmaktadır. Nanomalzemelerin hücre fonksiyonlarını düzenlemek için gerekli olan moleküler süreçlere aktif olarak dahil olduğu ya da aracılık ettiğini gösteren birçok çalışma literatürde mevcuttur (Wu vd. 2008, Schulte vd. 2016, Fan vd. 2017, Li vd. 2019). Nanoyapılı malzemelerin biyomalzeme geliştirme çalışmalarında kullanımına olanak veren en önemli kriter bu malzemelerin biyoyumlu olmasıdır (Li vd. 2015). Biyoyumlu nanomalzemeler; tıbbi cihazlar, protezler, doku mühendisliği yaklaşımları, tanı ve teşhis sistemleri, kontrollü ilaç salımı vb. konulara çok farklı bakış açıları getirmiştir. İdeal bir biyomalzemenin biyobozunurluk ve biyoyumluluk gibi özelliklere sahip olması, gerekliliğinin yanı sıra uygulama alanına uygun fiziksel ve kimyasal özellikleri bünyesinde barındırmasını gerektirmektedir (Mohamed ve Xing, 2012, Gong vd. 2015). Nanoyapıların biyomalzeme geliştirme çalışmalarında kullanımı istenilen özelliklerde malzemeler tasarlanmasına imkan sunmaktadır. Özellikle hedeflenen dokulara özgü fizyolojik ve kimyasal uyarılara cevap verebilen fonksiyonel biyomalzemelerin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır (Durkut, 2018; Lalegül-Ülker vd. 2019). Biyomalzeme ve hücre arasındaki fizyolojik sinyallerin biyokimyasal sinyallere çevrilmesini kapsayan mekanotransdüktif etki oluşturabilen biyomalzemelerin geliştirilmesi malzeme çalışmalarının öncelikli konusudur (Zhang vd. 2017). Hücreler arasında bulunarak hücre bileşenlerini destekleyen ECM, elastikiyet, uygun sertlik ve hücreleri uyarıcı faktörleri barındırmak gibi birçok özelliğe sahip olan nanokompozit bir yapıdır. Biyomalzemelerin doğrudan hücre davranışını etkileyen kimyasal, fiziksel, biyolojik ve mekanik etmenlerin bileşimini içeren yapay bir ECM olarak davranması ideal olan durumdur (Liu ve Tang 2017). Ancak bu kadar karmaşık bir yapının taklit edilmesi kolay değildir.

Biyomalzeme ve biyolojik ortam arasındaki fizyolojik sinyalleri biyokimyasal sinyallere çeviren mekanotransdüktif etkileri yaratabilen biyomalzemelerin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu sebeple birden fazla özelliği bir arada bulunduran biyomalzemelerin geliştirilmesi amacıyla nanokompozitlerin kullanımı ön plana çıkmaktadır. Özellikle sinir, kalp, kemik ve kas gibi bazı elektroaktif dokuların yenilenmesi amacıyla iletken/yarı-iletken nanomalzemelerin mekanotransdüktif biyomalzeme olarak kullanım potansiyeli bulunmaktadır (Hitscherich vd. 2013, Xia vd. 2013, Song ve George 2017). Hücrelere uygulanan elektriksel potansiyelin adhezyon, büyüme, göç ve farklılaşma gibi özellikleri uyarabildiği bilinmektedir (Chen vd. 2019). Elektroaktif biyomalzemeler etkileştikleri hücrelere dışarıdan verilen elektriksel uyarıların iletilmesini sağlamaktadır. Elektriksel uyarılar hücre membran reseptörlerini yeniden düzenleyerek, kalsiyum iyon ve siklik adenosin monofosfat (cAMP) seviyelerini değiştirerek ve hücre membran potansiyelini düşürerek hücre aktivitesini düzenleyebilmektedir (Lalegül-Ülker vd. 2018). Kendiliğinden iletken polimerlerin (KİP) biyosensörler, ilaç taşıma sistemleri, doku mühendisliği uygulamaları ve biyomalzeme geliştirme gibi konularda kullanım potansiyeli yüksektir. Metallerle kıyaslandığında KİP'ler hafiflik, ucuzluk ve biyouyumluluk gibi önemli üstünlüklere sahip olduğundan dolayı iletken bileşen olarak metallerin yerine kullanımının biyomalzeme çalışmaları için daha elverişli olacağı düşünülmektedir. KİP'ler arasında Polianiline (PANİ) çevresel kararlılığının iyi olması, sentez kolaylığı, doping/dedoping negatif/pozitif (dedoping/redoping) katkılama prosesleri ile iletkenliğinin ayarlanabilmesi ve bu proseslerle yan ürünlerin uzaklaştırılarak biyouyumluluğun artırılabilmesi gibi özelliklerinden dolayı büyük ilgi görmektedir (Balint vd. 2014). PANİ'nin uygun özellikte bileşenlerle bir araya getirilmesi ile elektrik, manyetik, mekanik, ısı vb. özelliklerin kontrolünün mümkün olduğu ileri nanokompozit yapılar elde edilebilmekte ve bu durum kullanım alanına göre bir çok avantaj sağlamaktadır.

Manyetik özellikte demir oksit nanoparçacıklar ile iletken polianilin polimerinin bir araya gelmesi sonucu elde edilen inorganik-organik nanokompozit yapılar, hem elektriksel iletkenlik hem de manyetik özellik göstermesinden dolayı özellikle biyosensör, iyon ve biyolojik molekül ayrıştırma, arıtım amaçlı indirgeme, fotokataliz vb. çalışmalarda kullanım potansiyeline sahiptir (Llamas vd. 2014, Patil vd. 2016, Ayad vd. 2017, Saghatchi ve Ansari 2018). Bunun yanı sıra, manyetik alanın rejeneratif etkisine ilişkin çalışmalar ve uygulamalar uzun yıllardır yapılmaktadır. Öyle ki

manyetik akı yoğunluğu 70 μ T değerine kadar olan zayıf manyetik alanlar canlı organizmaları sürekli çevrelediği için Heisenberg tarafından yaşamın vazgeçilmez bir parçası olan temel bir enerji olarak sınıflandırılmıştır (Marycz vd. 2018). Düşük frekansta manyetik alanı kapsayan manyetoterapi yüzeysel yumuşak dokularda ağrı ve ödem tedavilerini kapsayan ortopedi uygulamalarında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylıdır (Markov 2007). Manyetik alana duyarlı biyomalzemeler geliştirme konusuna ilgi ise son yıllarda artmaktadır. Kemik rejenerasyonuna yönelik olarak manyetik nanoparçacık ve hidroksiapatit (HAp) bileşenlerinin kullanıldığı bir çalışmada, manyetik HAp iskeleler ile dışarıdan uygulanan manyetik alan arasında sinerjik etki oluştuğu ve bu etkinin hücrelerin adhezyon, çoğalma ve osteojenik farklılaşma davranışlarını yönlendirdiği bildirilmiştir (Zeng vd. 2012).

Manyetik alana benzer şekilde, harici olarak uygulanan doğru akımların (DC) biyolojik sistemler üzerinde yönlendirici etkiler gösterdiği ve birçok hücrenin sabit DC elektrik alanlarına tepki verdiği bilinmektedir (Zhao vd. 2006; Markx 2008). Bu sebeple, elektrik akımını üzerine ekilen hücelere ileterek hücrelerin adhezyon, çoğalma ve farklılaşma gibi davranışlarını ve biyofiziksel özelliklerini düzenleyebilen iletken biyomalzemelerin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Rahmani ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları bir çalışmada indirgenmiş grafen oksit ile ipek fibroin kullanılarak iletken iskeleler elde edilmiş ve mezenkimal kök hücrelerin nörojenik farklılaşması üzerine etkisi incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar harici elektrik akımı uygulanması ile birlikte grafen/ipek fibroin iskelelerinin nörojenik farklılaşmayı ve hücrelerin çoğalmasını desteklediği gösterilmiştir. (Rahmani vd. 2019).

Foncesa ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları in-vivo çalışmada ise, sıçanlarda oluşturulmuş kafatası kemiği defektlerine düşük yoğunluklu elektrik akımı eşliğinde ticari greftler uygulanmıştır. Sonuçlar, elektrik alan uygulamasının osteokondüktif grefti destekleyerek osteogenezi tetikleyen biyomoleküllerin artışına yol açtığını göstermiştir (Foncesa vd. 2018).

Sonuç olarak literatürde manyetik alan ve elektrik alan gibi harici fiziksel uyarıların doku rejenerasyonunu tetiklediğine işaret eden çok çeşitli çalışmalar mevcuttur. Ancak bu çalışmalar manyetik alan uygulamalarında daha çok kemik rejenerasyonu, elektrik

alan uygulamalarında ise nöral rejenerasyon üzerine yoğunlaşmaktadır. Gerek hasarlı dokuların rejenerasyonunu tetiklemek amacıyla olsun, gerekse fiziksel uyarıların doku rejenerasyonundaki etki mekanizmasını aydınlatmak amacıyla olsun, dış fiziksel uyarılara duyarlı biyomalzemelerin geliştirilmesinin gerekliliği açıktır. Değişen bir elektrik alan manyetik alan oluşturabilmektedir. Buna göre, değişen manyetik alan dokularda elektrik akımı oluşturma potansiyeline sahiptir (Peng vd. 2019). Bu nedenle, manyetik ve elektrik alana duyarlı, biyouyumlu kompozit biyomalzemeler geliştirilerek bu malzemeler ile fiziksel etkilerin biyolojik sistemler üzerine sinerjik etkisini inceleyen çalışmaların da yapılmasının gerektiği düşünülmektedir. Buna ek olarak manyetik ve elektrik alan bir arada kullanıldığında süspansiyonlarda yoğun reolojik değişikliklere sebep vermekte ve bu etkiye elektromanyetoreolojik etki (EMR) denilmektedir (Çabuk 2019). EMR etkisinin biyomalzeme geliştirme aşamasında polimerlerin reolojik özelliklerini kontrol etme imkanı sunabileceği düşünülmektedir.

Bu tez çalışmasında, polianilin polimerinin silika kaplı demir oksit nanoparçacıklar ile katkılanması sonucu biyoaktif bileşen içerikli, iletken ve manyetik alana duyarlı nanokompozit yapılar elde edilmiş ve ayrıntılı bir şekilde karakterize edilerek sentez protokolleri oluşturulmuştur. İletken ve manyetik özellik gösteren bu yenilikçi nanokompozit malzemelere biyouyumluluk testleri yapılarak hücre etkileşimlerini kapsayan biyoteknoloji uygulamaları ve biyomedikal alanda kullanım potansiyelleri değerlendirilmiştir.

2. KURAMSAL TEMELLER ve KAYNAK ÖZETLERİ

2.1 Nano-yapılı biyomalzemeler

Biyomalzemeler doğal doku özelliklerini taklit eden, biyouyumluluk, biyobozunurluk vb. özelliklere sahip olan doğal ve sentetik polimerleri, metalleri ve kompozitleri içermektedir. Doğal dokuların özelliklerini taklit edebilen işlevsel biyomalzemelerin geliştirilmesi biyomalzeme çalışmalarının en önemli sınırlayıcı bileşenidir. Nanobiyomalzemeler dokulara özgü hücre dışı matriks (ECM) bileşenlerinin boyutlarını taklit edebilmektedir. Nanoyapıların avantajı, küçük boyutlarından ve bununla ilişkili olarak büyük yüzey/hacim oranından kaynaklanır. Yunanca “cüce” anlamına gelen nano, bir ölçünün milyarda birini ifade etmektedir. Buna göre 1 nanometre (nm) metrenin milyarda birine ($1\text{nm} = 10^{-9}\text{ m}$) karşılık gelmektedir (Ventola vd. 2012). Bir insanın saç teli çapının yaklaşık 80.000 nm olduğu düşünüldüğünde, 1 nm ortalama bir insan saçının kalınlığından yaklaşık 80.000 kat küçüktür (Tan vd. 2016). Nanobilim ve nanoteknoloji alanında yapılan araştırmalar, malzemelerin atom ya da molekül seviyelerinde fiziksel ve kimyasal özelliklerinin anlaşılmasını, bu özelliklerin manipüle edilerek özgün yapılar ve sistemlerin oluşturulmasını kapsamaktadır (Boulaiz vd. 2011). Biyomedikal alanda çok çeşitli uygulamaları bulunan yenilikçi malzemelerin, yüzeylerin ve üç boyutlu yapıların üretiminde nanoteknolojiden yararlanmanın önemli avantajları vardır. Nanomalzemeler kullanılarak doğal dokunun mimarisi taklit edilebilmekle birlikte makro-yapılı malzemelere kıyasla daha işlevsel, mekanik dayanımı yüksek ve gelişmiş fiziksel özelliklere sahip biyomalzemeler üretilmektedir (Kim vd. 2013).

Doku mühendisliği ve rejeneratif tıp alanlarında kullanılan biyomalzemelerin biyouyumlu, önemli bir immünojenik etkiye sebep olmayan ve yapışma, göç, farklılaşma gibi hücre davranışlarını yönlendirebilen, hücre işlevlerini destekleyen özelliklere sahip olması gerekmektedir. Klasik doku mühendisliği yapı iskeleleri hasarlı doku bölgesinde geçici olarak mekanik destek sağlamaktadır. Ancak etkili bir yapı iskelesinde aranan özellik, sağladığı mekanik desteğin yanında doku yenilenmesini ve dokunun yeniden modellenmesini hızlandırması, işlevsel olmasıdır. Morfogenez, göç, çoğalma ve farklılaşma gibi hücre işlevlerini düzenleyen ECM, dinamik ve hiyerarşik

olarak düzenlenmiş nano-mimaride kompozit bir yapı olarak tanımlanabilir. ECM, 10 ila birkaç yüz nanometre arasında değişen, fibril kollajenler ve elastinler gibi protein lifçiklerinin bir araya gelmesiyle oluşmaktadır (Smith vd. 2009). Hücre yapışması için spesifik bağlanma bölgeleri sağlayan (integrinler, kadherinler vb. ile etkileşime giren) laminin ve fibronektin gibi nano ölçekli yapışkan proteinler ile kaplıdırlar ve büyüme, şekil oluşturma, göç ve farklılaşma gibi önemli hücre davranışlarını düzenlerler (Wang vd. 2017b). Hyalüronik asit ve heparan sülfat gibi polisakkaritler lifler arasındaki boşlukları doldurarak ECM üzerinde gelişen baskıya karşı bir tampon olarak işlev gösterirler (Dvir vd. 2011). Hücreler arası ortamı taklit eden işlevsel biyomimetik malzemelerin geliştirilmesi için nanoteknolojiden yararlanılarak çok çeşitli nano-biyomalzemeler geliştirilmektedir.

Mikroyapılı iskeleler üzerinde bulunan hücreler kutuplu bir ilişki içindedir. Yani bir tarafı iskeleye bağlanırken diğer tarafı fizyolojik ortam ile etkileşir. Ancak hücreler doğal ortamlarına daha benzer şekildeki nanoyapılı iskelelere bağlanabilmektedirler. Doku mühendisliği ve rejeneratif tıp alanında biyolojik yapı iskelelerinin tasarlanması amacıyla kullanılan nanomalzemeler sentetik ve doğal polimerler, seramikler, metaller ve karbon temelli malzemeleri içermektedir. Optimum mekanik özelliklere sahip biyoyumlu nano-biyomalzemeler, medikal implantlar olarak kullanılabildiği gibi aynı zamanda nanokaplamalar ya da nanoyapılı yüzeyler şeklinde biyomalzemelerin adhezyonu ve biyoyumluluğunu artırmak için de kullanılabilmektedir (Pachauri vd. 2014; Bjursten vd. 2010).

2.2 Nano-yapılı biyomalzemelerin doku mühendisliği ve rejeneratif tıp uygulamaları

Doku mühendisliği, doku yenilenmesi ve gelişimini uyarmak amacıyla hücre içeren ya da hücreli iskelelerin kullanımını içeren disiplinler arası bir alandır (Elçin 2004). Uygun özellikte bir iskele, ortamda geçici bir ECM oluşturarak hücrelerin farklılaşma, çoğalma ve yapışması için bir başlangıç desteği sağlar. ECM oluşumunu desteklerken bu süre içerisinde bozunarak yerini yenilenen ECM'ye bırakır. Literatürde çok sayıdaki çalışma iki-boyutlu (2-D) yüzeyler ve üç-boyutlu (3-D) iskelelerin geliştirilmesi hedefi üzerine odaklanmıştır. Bu çalışmalar daha çok polimer tabanlı biyomalzemeleri içermektedir. Polimer tabanlı biyomalzemeler alginat, kollajen, kitosan ve jelatin gibi

doğal polimerler olabildiği gibi polikaprolakton (PCL), poli(laktik-ko-ε-kaprolakton) (PLCL), poli(laktik-ko-glikolik asit) (PLGA) gibi sentetik polimerler de olabilmektedir. Doğal polimerler ile çalışma konusuna olan ilgi, biyouyumlu olmaları, biyolojik etkinliğe sahip olabilmeleri, hücreler için reseptör bağlama ligantlarına sahip bulunmaları, hücre tarafından tetiklenen proteolitik enzimlerce biyolojik olarak parçalanabilir olmaları ve doğal yeniden modellenmeye uygun olmaları gibi sebeplerle ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte, güçlü immünojenik yanıt oluşturma özelliği, saflaştırılmalarındaki zorluklar gibi dezavantajları vardır (Fernandes vd. 2018). Ayrıca, doğal polimerler mekanik dayanım açısından yetersizdir. Biyobozunur özelliğe sahip sentetik polimerler, fizikokimyasal özelliklerinin ayarlanabilmesi, düşük immünojenite göstermeleri, mekanik ve biyokimyasal destek sağlamaları bakımından tercih edilmektedir. Ancak burada önemli olan konu seçilecek polimerin kullanılacağı doku tipi ve kullanım alanıdır.

Farklı tipteki dokuların rejenerasyonunu hedefleyen nanogözenekli biyomalzemeler, nano-hidrojeller, nanolifler ve nanokompozit biyomalzemeler tasarlanabilmektedir. Biyomalzeme üretiminde kullanılan her bir bileşenin avantaj ve dezavantajları olduğu düşünüldüğünde, amaca göre üretilen ve birden fazla bileşen içeren kompozit yapıları bir malzemenin etkinliğinin fazla olması beklenebilir. Son zamanlarda nanokompozit biyomalzemelerin üretimi ve geliştirilmesi konusuna ilgi artmıştır. Nanokompozit biyomalzemeler nanometre ölçeğinde polimer/polimer, polimer/inorganik bileşen ya da polimer/organik bileşen kombinasyonlarından oluşabilmektedir.

Nanokompozit biyomalzemelerin bir çoğunda polimer matriksler organik ya da inorganik olabilen nanoparçacıklar, nanotüpler, nanoçubuklar vb. nano-yapılı bileşenler ile katılanmıştır. Katılama işleminin dışında polimer matriksler de elektroegirme gibi teknikler kullanılarak nanolif yapısında elde edilebilmektedir. Polimer matriksler doğal ve sentetik olabilirken dolgu bileşenleri HAp, metal nanoparçacıklar, karbon nanotüpler, grafen gibi çok çeşitli bileşenleri içerebilmektedirler. Bir polimer matriksini bu şekilde katılamak mekanik dayanım, termal özellikler, yüzey özellikleri, gözeneklilik, elektriksel iletkenlik, manyetizma gibi birçok fiziksel ve kimyasal özelliğin ayarlanabilmesini sağlamaktadır. Mekanik dayanım, gözeneklilik ve biyouyumluluk gibi özelliklerin yanında biyolojik yanıtı taklit edebilen ve bu özelliği

ayarlanabilen ileri biyomalzemelerin geliştirilmesi önem kazanmıştır. Bu tip ileri biyomalzemeler pH ve sıcaklık değişimi gibi içsel uyarılara ve manyetik alan, elektrik alan gibi dış uyarılara duyarlı olabilmektedir (Ghasemi-Mobarakeh vd. 2009; Durkut vd. 2018; Lalegül-Ülker vd. 2019). Tek bir uyarana duyarlı olabildiği gibi birden fazla uyarana duyarlı olarak da tasarlanabilen bu malzemelerin ilaç iletimi, doku mühendisliği, rejeneratif tıp, kanser termoterapisi gibi alanlarda kullanım potansiyeli bulunmaktadır.

Elektrik alana duyarlı nanoyapılı biyomalzemelerin geliştirilmesi amacıyla polimer matriksler karbon nanotüpler, grafen vb. iletken dolgu bileşenleri ile katkılanabilmekte ya da bu amaçla polianilin, polipirol gibi içsel iletken konjüge polimerler kullanılmaktadır (Lalegül-Ülker vd. 2018). İletken nanokompozitlerin farklılaşma ve çoğalma gibi kök hücre davranışını yönlendirdiğini gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur (Chao vd. 2009; Srivastava vd. 2013; Xu vd. 2016). Son zamanlarda elektro-iletken biyomalzemelerin geliştirilmesi amacıyla polianilin, polipirol gibi iletken polimerleri içeren nanokompozitler tasarlanmaktadır. Bu içsel iletken polimerler elektrik uyarısını iletme, geri-dönüşümlü oksidasyon ile iletkenliğin ayarlanabilmesi, biyouyumluluk gibi avantajlara sahiptir.

Diğer bir çalışma konusu olan manyetik alana duyarlı biyomalzemeler de yapısında demir, nikel, kobalt bileşenlerini ya da bunların oksitlerini bulunduran nanoparçacıkları içermektedir. Doku mühendisliği ve rejeneratif tıp alanında en sık kullanılan manyetik parçacıklar manyetit (Fe_3O_4) ve maghemit ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) yapıda olup yalnız çevresel bir manyetik alan etkisi olduğunda manyetik özellik göstermektedirler. MNP'lerin in-vitro ortamda hücrelerle etkileştirilerek dışarıdan bir manyetik alanın uygulandığı çalışmalar literatürde mevcuttur (Shen vd. 2014; Monzel vd. 2017; Chen vd. 2017). Manyetik nanoparçacıkların titreşerek hücre zarında oluşturdukları mikro-gerilme ve iyon kanallarındaki değişimler sayesinde hücrelerin protein sentezi ve gen ifadenmeleri yönünden aktifleştikleri gösterilmiştir (Pankhurst vd., 2003; Dobson, 2008; Nakamae vd., 2010).

Bu kapsamda nanoyapılı biyomalzemeler arasında dış uyarılara duyarlı ve bu uyarılara cevap verebilen biyomalzemelerin geliştirilmesi ilaç iletimi, doku rejenerasyonu gibi

uygulamalar için büyük önem taşımaktadır. Bununla birlikte, rejeneratif tıbbın geleceği üzerindeki ümit verici etkilerine rağmen uyarılara duyarlı biyomalzemelerin güvenilir bir şekilde klinik uygulamalarının öncesinde, özelliklerinin tam olarak anlaşılabilmesi, ayrıntılı toksisite çalışmalarının yapılması, biyouyumluluklarının sürdürülebilirliği durumu gibi konuların da üstesinden gelinmesi gerekmektedir.

2.3 Nanomanyetik parçacıklar

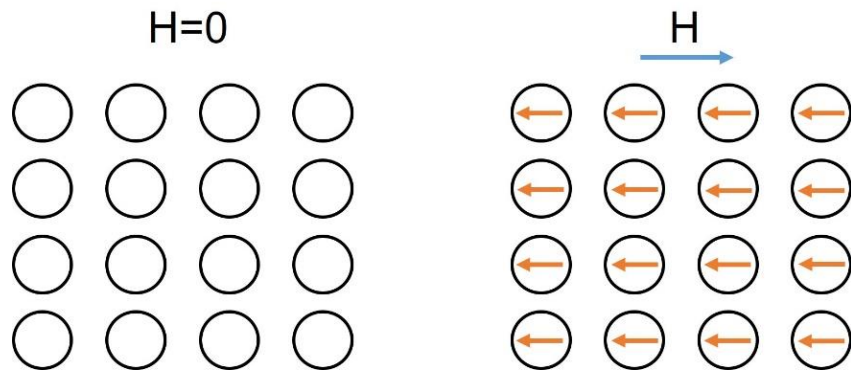
2.3.1 Manyetizma

Manyetizma tüm maddeler için temel özelliktir. Çünkü manyetizma elektron, proton gibi yüklü parçacıkların hareketinden doğmaktadır. Nötronlar elektriksel olarak nötral olsalar dahi yapılarında daha küçük elektrik yüklü bileşenler içerdiklerinden dolayı manyetizma kaynağı olabilmektedirler. Çekirdekte bulunan proton ve nötrondan kaynaklanan manyetizmaya “Nükleer Manyetizma” adı verilmektedir. Ayrıca çekirdeğin dışında yörüngelerde hareket eden elektronlar da yörünge hareketi ve kendi ekseninin etrafındaki spin hareketleri sebebi ile manyetizma kaynağıdır (Zia vd. 2019). Birbirine zıt yönde dönen elektronların sayıları eşit ise manyetik momentler nötralleşeceği için madde manyetik özellik göstermemekte, elektronların çoğu çift olduğundan manyetik alanlar dengelenmektedir. Demir, nikel ve kobalt gibi atomlarda olduğu gibi her iki yönde dönen elektron sayısı farklı ise manyetizma oluşmaktadır. Fe_3O_4 bileşiği doğal mıknatıs özelliği göstermektedir. Demir, nikel, kobalt gibi maddelerin alaşımlarından ise yapay mıknatıslar elde edilmektedir. Mıknatısın etkisinin görüldüğü, yönü ve şiddeti olan alana “manyetik alan” denir. Manyetik alan, mıknatıs etkisiyle oluşabildiği gibi iletken bir malzemenin üzerine uygulanan elektrik potansiyeli sonucu da ortaya çıkabilmektedir. Bu durumda oluşan elektromanyetik alandır. Manyetik alan ile etkileşebilen maddelere “manyetik maddeler” denir. Malzemelerin manyetik alana verdikleri tepki o malzemenin manyetizma tipini gösterir. Demir gibi metaller manyetik alan içerisine girdiğinde manyetik alan çizgileri birbirine yaklaşarak manyetik akı artar, buna karşılık bakır ve gümüş gibi maddeler manyetik alan ile etkileştiğinde manyetik alan çizgileri birbirinden uzaklaşarak manyetik akı azalır. Bu durum malzemelerin manyetik geçirgenliği ile ilişkilidir. Her malzeme bir manyetik geçirgenliğe (μ) sahiptir. Malzemelerin manyetik geçirgenliğinin yüksek olması

manyetik alan etkisinde daha kolay manyetize oldukları anlamına gelir. Dünyamız tek başına dev bir mıknatıs özelliği göstermektedir. Dünyanın çekirdeğinde oluşan manyetizma sonucu manyetik alan çizgileri dünyanın güney kutbundan çıkarak kuzey kutbundan tekrar çekirdeğe dönerek manyetik dipol oluşturmaktadır. Çekirdeğin yörüngesinde hareket eden elektronlar hem yörünge hareketinden hem de kendi ekseninde dönüşünden (spin) kaynaklı olmak üzere iki farklı manyetik momente sahiptir. Net manyetik moment malzemelerin manyetik özellikleri hakkında belirleyicidir. Manyetizma dört farklı sınıfta incelenebilmektedir; diyamanyetizma, ferromanyetizma, paramanyetizma ve süperparamanyetizma.

2.3.1.1 Diyamanyetizma

Diyamanyetizma, genellikle çok zayıf olmasına rağmen, tüm maddelerin temel bir özelliğidir. Bir diyamanyetik malzemede, uygulanan bir manyetik alan olmadığında atomların net manyetik momenti yoktur. Dışardan manyetik alan uygulandığında yörüngedeki elektronların hareketinde oluşan değişiklik sebebiyle manyetik alana zıt yönde dipoller oluşmaktadır (Şekil 2.1). İndüklenmiş manyetik momentler çok zayıftır. Al_2O_3 , Cu, Au, Si, Zn gibi maddeler diyamanyetik malzemelere örnektir. Diyamanyetik malzemelerin zayıf doğalarına istisna olarak, süper iletkenler çok iyi diyamanyetiktir (Mahajan 2008). Süper iletken mıknatıslar, çoğu manyetik rezonans görüntüleme sisteminin en önemli bileşeni olup, bu diyamagnetizmanın tek önemli uygulamasıdır.

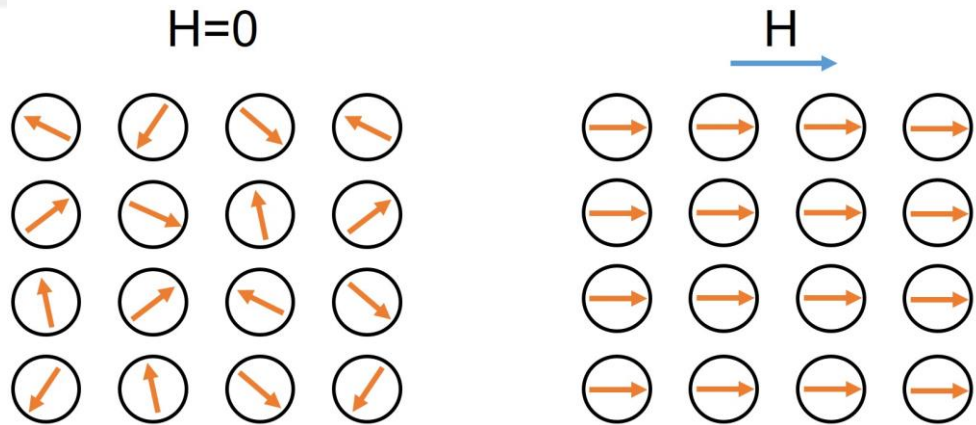


Şekil 2.1 Diamanyetik malzemelerin manyetik alan varlığında ve yokluğunda oluşturduğu manyetik dipollerin düzenlenmesi (H: Uygulanan manyetik alan).

2.3.1.2 Paramanyetizma

Manyetik özellikler elektronların kendi eksenleri etraflarındaki dönme hareketi (spin) ile meydana gelen spin açısal momentum, çekirdek etrafındaki yörünge hareketinden meydana gelen yörünge açısal momentum ve dış manyetik alanın uyarısı ile yörünge açısal momentumundaki değişimlerden kaynaklanmaktadır. Diyamanyetik malzemelerde yörünge açısal momentumundaki değişimler söz konusu iken paramanyetik malzemelerin manyetik özelliği spin açısal momentum ve yörünge açısal momentumundan kaynaklanmaktadır.

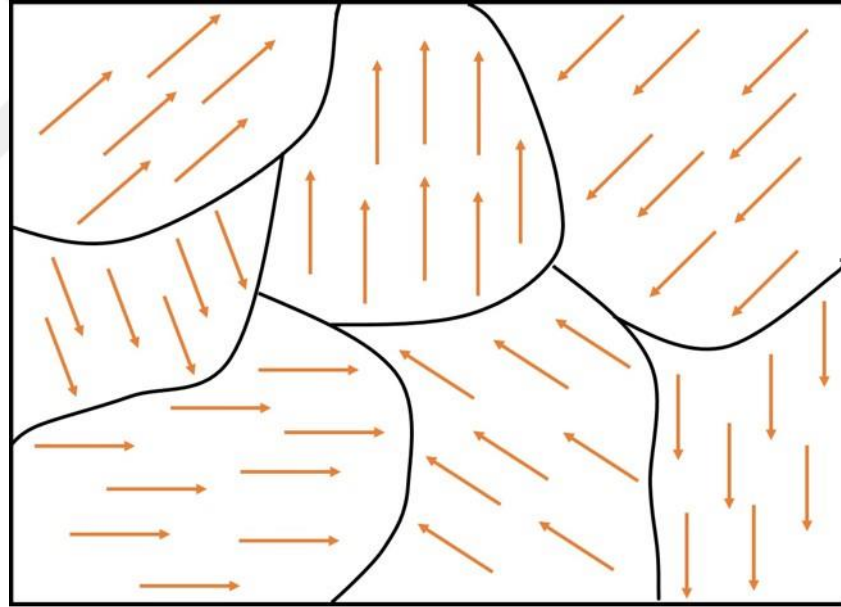
Diyamanyetik malzemelerin aksine manyetik alan yokluğunda da boş orbitallerden kaynaklı olarak gelişigüzel manyetik momentler oluşturmaktadırlar. Dış manyetik alana maruz bırakıldıklarında ise manyetik momentler manyetik alan ile aynı yönde hizalanmaktadır (Şekil 2.2). Manyetik alan ortadan kaldırıldığında kalıcı manyetizasyon göstermezler. Alüminyum, baryum, kalsiyum, uranyum ve sodyum paramanyetik malzemelere örnektir.



Şekil 2.2 Paramanyetik malzemelerin manyetik alan varlığında ve yokluğunda oluşturduğu manyetik dipollerin düzenlenmesi (H: Uygulanan manyetik alan).

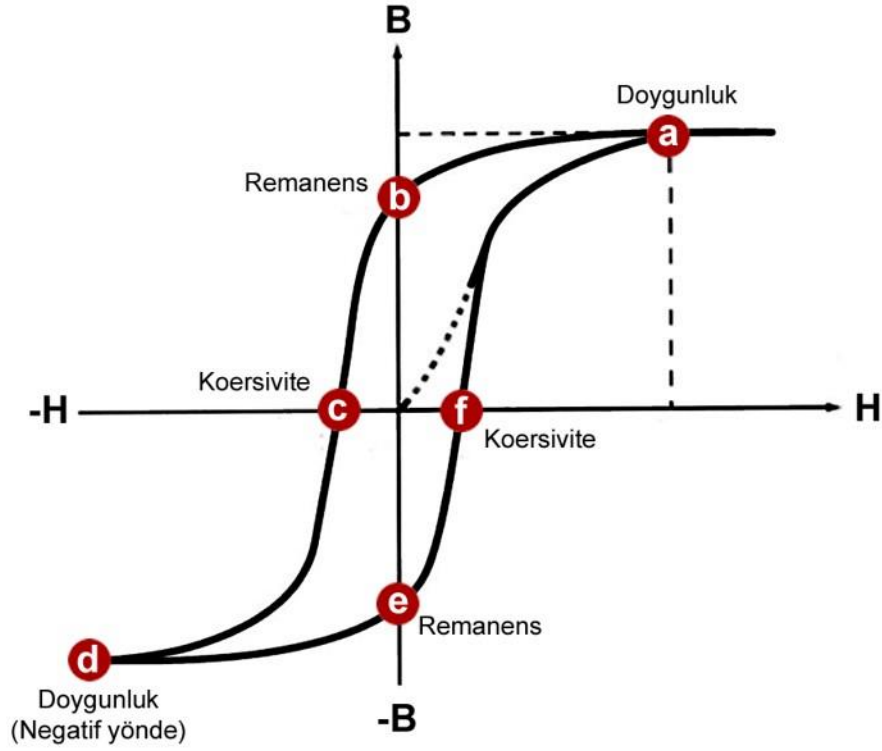
2.3.1.3 Ferromanyetizma

Kuvvetli mıknatısların yapımında kullanılan malzemelerdir. Ferromanyetik malzemelerde manyetik momentler, uygulanan manyetik alan ile aynı yönde konumlanarak mıknatıslanmayı arttıırırlar. Dış manyetik alan kaldırıldığında bile bir defa paralel hale gelen manyetik momentler kalıcı manyetizasyon gösterirler. Demir, nikel ve kobalt gibi metaller ferromanyetik maddelere örnektir. Ferromanyetik malzemelerde benzer manyetik yönelimlere sahip atomlar bir araya gelerek “domen” adı verilen bölgeleri oluştururlar. Bu bölgelerin içindeki atomlar kendi aralarında paralel, komşu domenler arasında ise gelişigüzel bir dizilim göstermektedir. Manyetik alan uygulandığında uygulanan alanla aynı yönlene domenler belirginleşerek baskın hale gelmektedir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3 Ferromanyetik maddelerde domen oluşumu.

Ferromanyetik maddelerde “histerezis olayı” meydana gelir. Bir histerezis döngüsü, indüklenen manyetik akı yoğunluğu (B) ile mıknatıslama kuvveti (H) arasındaki ilişkiyi gösterir. B - H döngüsü olarak da adlandırılabilir. Histerezis eğrisi Şekil 2.4’de gösterilmektedir.



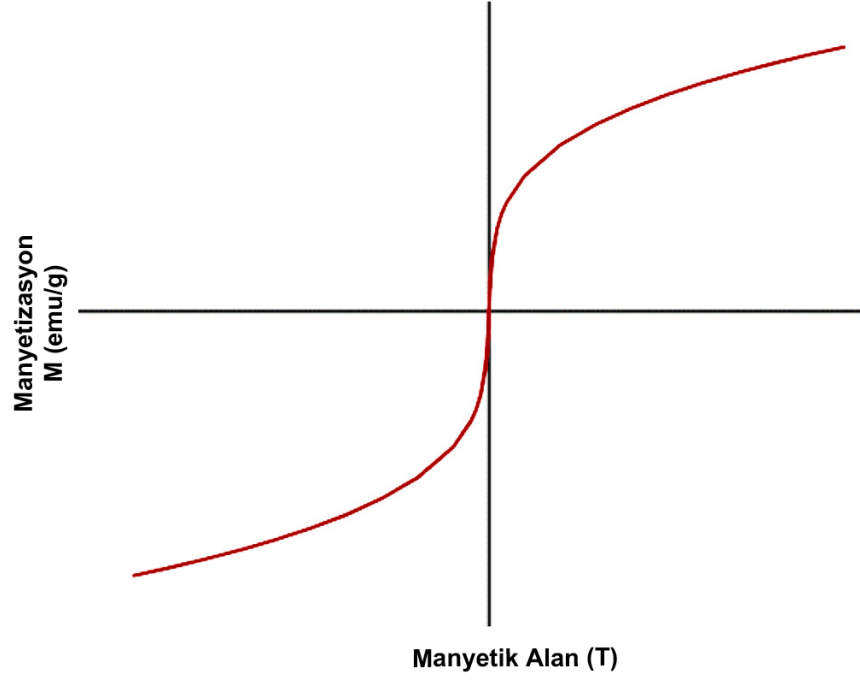
Şekil 2.4 Manyetik akı yoğunluğu (B) – Manyetik kuvvet (H) eğrisinin histerezis döngüsü.

Daha önce hiç mıknatıslanmayan veya tamamen manyetik olmayan bir ferromanyetik malzeme, Manyetik kuvvet (H) arttıkça kesikli çizgiyi izleyecektir. Hattın gösterdiği gibi, uygulanan akım (H^+) miktarı arttıkça, bileşen içindeki manyetik akı yoğunluğu (B) daha güçlü olmaktadır. "A" noktasında, manyetik domenlerin neredeyse tamamı hizalanır ve mıknatıslama kuvvetindeki ilave bir artış manyetik akıda çok az bir artışa neden olur. Bu noktada malzeme manyetik doyum noktasına ulaşır. H sıfıra düştüğünde eğri a noktasından b noktasına hareket edecektir. Yani dış manyetik alan etkisini sıfırladığımızda dahi mıknatıslanma belirli bir ölçüde korunmakta ve sıfıra düşmemektedir. Bu nokta grafik üzerinde kalıcılık noktası veya remanens akı yoğunluğu (M_r) olarak adlandırılır ve malzemede kalan manyetizma miktarını veya seviyesini gösterir. Manyetik alanların bazıları aynı kalmakta ancak bazıları hizalarını yitirmektedir. Mıknatıslama kuvveti tersine çevrildiğinde, eğri, akının sıfıra düşürüldüğü "c" noktasına hareket eder. Kalıntı manyetizmasını malzemedan çıkarmak için gereken kuvvete malzemenin zorlayıcı kuvveti veya koersif kuvvet (H_c) denir.

Mıknatıslama kuvveti negatif yönde arttığında, d noktasında malzeme bu defa ters yönde olmak üzere tekrar manyetik olarak doygun hale gelir. H değerini sıfıra düşürmek eğriyi "e" noktasına getirir. Diğer yönde elde edilene eşit miktarda bir artık mıknatıslık seviyesine sahip olur. H değerini pozitif yönde geri arttırmak B değerini sıfıra döndürür. Kalan mıknatıslığı gidermek için bir miktar kuvvet gerektiğinden eğri grafiğin sıfır noktasına dönmeden "f" noktasından tekrar döngüyü tamamladığı doyma noktasına kadar farklı bir yol izler.

2.3.1.4 Süperparamanyetizma

Makro boyutta bulunan manyetik malzemeler ile nano boyutlardaki manyetik malzemeler arasında çok büyük farklar gözlenmektedir. Ferromanyetik özellik gösteren nanoparçacıklar biraraya gelerek makroskobik boyutlarda bir malzemeyi oluşturduğunda bu malzeme paramanyetik özellik gösterebilmektedir. Ferromanyetik özelliğe malzemelerde bulunan parçacıkların boyutları küçüldükçe, manyetik bölmeler büyümektedir. Kritik parçacık boyutuna gelindiğinde, yapıda tek bir manyetik bölme bulunmaktadır. Malzeme 1-30 nm boyutlarında küçük kristal yapılardan oluşuyorsa bu durumda süperparamanyetizma oluşmaktadır. Süperparamanyetizma durumunda (M_r) ve koersivite (M_s) değerleri sıfırdır (Şekil 2.5). Manyetik alan uygulanmadığı durumlarda süperparamanyetik nanoparçacıklar (SPNP) manyetizasyonlarını kaybederek başlangıç konumlarına dönmektedir.



Şekil 2.5 Süperparamanyetik nanomalzemelerin histerezis eğrisi.

2.3.2 Demir oksit nanoparçacıkların özellikleri

Manyetik parçacıklar biyoteknoloji/biyotıp, manyetik rezonans görüntüleme, veri depolama, çevre ıslahı gibi çok çeşitli disiplinlerdeki araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Başlıca demir (Fe), nikel (Ni), kobalt (Co) gibi metaller, demir oksit (Fe_3O_4) ve ferritler (CoFe_2O_4 , $\text{Mn}_{0.6}\text{Zn}_{0.4}\text{Fe}_2\text{O}_4$) gibi metal oksitler ve FeCo, FePt gibi metal alaşımlarından elde edilebilmektedir. Tek domen içeren parçacıkların tüm spinleri aynı yönde hizalanarak düzenli bir biçimde manyetize olmaktadır.

Parçacık boyutu ve yüzey özellikleri, manyetik özellikleri etkileyen en önemli iki unsurdur. Demir oksit manyetik nanoparçacıkların (MNP) parçacık boyutu ve şekli ayarlanabildiğinden ve kolaylıkla elde edilebildiklerinden dolayı sıklıkla kullanılmaktadır (Guo vd. 2018). Demir oksit doğada farklı formlarda bulunmaktadır. Manyetit (Fe_3O_4), Maghemit ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) ve Hematit ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$) aralarında en yaygın olanlarıdır. Maghemit ve manyetitin çapı yaklaşık 5-20 nm arasında olan tekli domenler içermektedir.

Fiziksel ve kimyasal olarak kararlı ve biyouyumlu olarak elde edilebilen MNP'ler klinik uygulamalar için benzersiz özellikler sunmaktadır. Ayrıca, Fe_3O_4 (manyetit) veya $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (maghemit) gibi nanoparçacıklar daha küçük boyutlara ulaştığında (yaklaşık 10-20 nm), süperparamanyetik özellikler belirginleşmektedir. SPNP'lerde kalıcı manyetizasyon değeri "0" dır. Manyetik alanın etkisi kalktığında manyetik özelliği de ortadan kalkmaktadır. Böylece partiküller manyetik rezonans görüntüleme (MRG), hücre ayırma, hipertermi, ilaç iletimi, doku mühendisliği gibi alanlarda kullanıma uygun hale gelmektedir (Arias vd. 2018). Ancak bu ölçülerde elde edilen MNP'ler büyük yüzey alanı ile ilgili enerjilerini en aza indirmek için kümelenme eğilimindedirler. Dahası kaplanmamış metalik nanoparçacıklar kimyasal olarak yüksek derecede aktiftir ve havada kolaylıkla okside olabilmektedir. Bu da manyetizasyonun ve dağılılabirliğin azalmasına neden olmaktadır. Bu sebeple parçacıkların hem kararlılığını hem de biyouyumluluğunu arttırmak amacıyla kaplama işlemleri gerçekleştirilmektedir (Smith vd. 2019, Katz 2019).

Biyouyumluluk ve toksikolojik, immünolojik parametreler ile ilgili konularda çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmalar, nanopartikül fonksiyonunun, boyut, şekil, kaplanma ve kararlılık durumları ile ilgili olduğunu göstermektedir. Manyetik nanoparçacıkların yüzeyinin, polietilenglikol (PEG) ve karboksilatlı polietilenimin gibi bazı bileşenlerle modifiye edilmesi sudaki çözünürlüklerinin artmasını sağlayarak MRG'de veya diğer medikal teşhis ve tedavilerde kullanım potansiyelini arttırmıştır (Park vd. 2014, Guo vd. 2018).

Malvindi ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yapılan bir çalışmada, manyetik nanoparçacıkların yüzeyi silika ile kaplanmış ve kaplama işleminin parçacık kararlılığı ve toksisite üzerine etkilerini incelemek amacıyla yüzeyi kaplı olmayan ve kaplı olan parçacıklar, HeLa hücreleri ile etkileştirilmiştir. Nanoparçacıkların sitotoksitesi, hücre canlılığı, membran bütünlüğü, mitokondriyel membran potansiyeli, reaktif oksijen türleri (ROS) analizleri ile araştırılmış ve manyetik nanoparçacıkların yüzeylerini kaplama işleminin oksidatif stresi, demir homeostazındaki değişimi ve dolayısıyla toksisiteyi azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada yüzeyi kaplanmamış MNP'lerin toksik etkisinin yüzeyi kaplanan gruba kıyasla daha yüksek olmasının sebebinin hücre içi demir iyonu salımı ile ilgili olduğu belirtilmiştir (Malvindi vd. 2014).

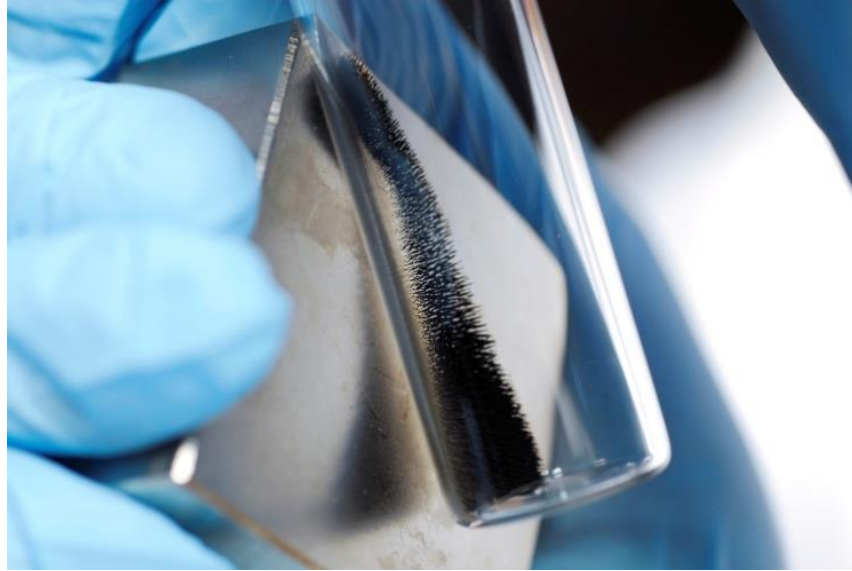
Sentez sırasında ya da sentezden sonra nanoparçacıkların degradasyona karşı kararlı hale getirilmesi için koruma stratejileri üzerine çalışmalar önem kazanmıştır. Bu stratejiler sürfaktanlar ve polimerleri içeren organik türlerle aşılama ya da kaplamayı ya da silika ve karbon gibi inorganik bileşenlerle kaplamayı içermektedir. Shukla ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yapılan çalışmada MNP'lerin yüzeyinin kitosan-oligosakkarit ile kaplanması sonucu kaplanmayan MNP'lere kıyasla hücre hasarı ve ROS üretiminin azaldığı gözlenmiştir (Shukla vd. 2015).

Çalışmalarda kullanılan koruyucu kabuklar yalnızca MNP'lerin kararlılığını ve biyoyumluluğunu arttırmak için değil aynı zamanda hedeflenen çalışmalar için yüzeylerinin çeşitli ligandlar ile fonksiyonel hale getirilmesi için de kullanılmaktadır (Lu vd. 2007). Fonksiyonel nanoparçacıkların biyoışaretleme, biyoayırma gibi biyomedikal uygulamalar için kullanıldığı umut vaat edici birçok çalışma mevcuttur (Fang vd. 2010; Li vd. 2011; Gonzalez vd. 2014; Orza vd. 2017).

2.3.3 Demir oksit nanoparçacıkların (MNP'lerin) sentez yöntemleri

Parçacık büyüklüğü, şekli, kolloidal kararlılık ve manyetizma gibi özellikleri kontrol etmek ve geliştirmek amacıyla bugüne kadar ortak çöktürme, mikroemülsiyon, termal ayrıştırma, solvotermal, sonokimyasal, mikrodalga destekli, kimyasal buhar biriktirme, yanma, karbon ark, elektrokimyasal sentez ve lazer piroliz gibi birçok sentez yöntemi geliştirilmiştir (Cabrera vd. 2008; Liu ve Kim 2009; Haw vd. 2010; Lalegül-Ülker vd. 2019). Bu yöntemlerden her birinin birbirine göre üstün ve zayıf yönleri mevcuttur. Bu yöntemlerin arasında ortak çöktürme en kolay, en ekonomik ve en verimli yöntem olarak kabul edilmektedir (Zarnegar ve Safari 2017). Ayrıca biyomedikal uygulamalar için, uygulama kolaylığı, zararlı malzemelere ve prosedürlere daha az ihtiyaç duyulması nedeniyle, ortak çöktürme yöntemi sıklıkla tercih edilmektedir. (Indira ve Lakshmi 2010; Mascolo vd. 2013 Majidi vd. 2014). Ortak çöktürme demir oksitlerin (Fe_3O_4 ve $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) bazik ortamda ve inert atmosferde $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ iyonlarını içeren sulu çözeltiden oda sıcaklığında ya da daha yüksek sıcaklıklarda sentezlenmesinde kullanılan basit ve uygun bir yoldur. MNP'lerin bileşimi, şekli ve boyutu; demir iyonları oranına, reaksiyon sıcaklığına, ortamın iyonik gücü ve PH değerine bağlıdır. Bu sentez yöntemiyle reaksiyon koşulları optimize edildiğinde magnetit nanoparçacıklarının

niteliği tamamen tekrarlanabilir olmaktadır (Gautam ve Chattopadhyaya 2016). Magnetit çevresel koşullar altında çok kararlı değildir ve kolaylıkla maghemit'e yükseltgenebilir ya da bir asit ortamında çözünebilir. Maghemit bir ferrimagnet olduğu için, oksidasyon daha küçük bir problemdir. Dolayısıyla, magnetit nanoparçacıklar istemli olarak oksidasyona maruz bırakılarak maghemite dönüştürülebilir. Bu dönüşüm bu parçacıkların asetik asit ortamında dağılmasıyla ve ardından demir (III) nitrat ilavesiyle gerçekleşir. Fe_3O_4 parçacıklarının birlikte çöktürme yöntemiyle sentezindeki deneysel zorluk parçacık boyutunun ayarlanması ile ilgilidir. Bloklama sıcaklığı parçacık boyutuna bağlı olduğu için geniş bir parçacık boyutu dağılımı, geniş bir bloklama sıcaklığı aralığına karşılık gelir. Bilindiği gibi hızlı çekirdeklenme ve sonrasında yavaş ve kontrollü büyüme monodispers parçacıkların üretiminde çok önemlidir. Bu prosesin kontrolünde önemli olan nokta monodispers MNP'lerin üretilmesidir. Organik iyonların, metal oksitlerin oluşumu üzerindeki etkisi iki yarışan mekanizma ile rasyonelize edilmiştir. Metal iyonlarının şelasyonu, nükleasyonu önleyebilmekte ve daha büyük parçacıkların oluşmasına neden olabilmektedir. Çünkü oluşan çekirdek sayısı az olacak ve sistem parçacık büyümesi tarafından yönetilecektir. Bu yöntemle elde edilen parçacıkların boyutları, demir iyonlarının oranı, sıcaklık, kullanılan baz, karıştırma hızı ve ortamın PH değeri ile belirlenmektedir. Bu yöntem ile sentez işlemleri oda sıcaklığında ya da yüksek sıcaklıklarda gerçekleştirilebilmektedir (Lu vd. 2007).



Şekil 2.6 Mıknatıs varlığında manyetize olan manyetik nanoparçacıkların görüntüsü. (www.gtresearchnews.gatech.edu)

Ortak çöktürme dışında sıklıkla tercih edilen termal bozunma yöntemi ise organometalik komplekslerin yüzey aktif maddeler kullanılarak kaynama noktası yüksek organik çözücülerde termal ayrışmasını içeren bir sentez yöntemidir. Manyetik demir oksit nanoparçacıklar gibi oksit temelli nanoparçacıkların üretimine uygun bir yöntemdir. Yüzey aktif madde olarak sıklıkla yağ asitleri, oleik asit ve hekzadesilamin gibi bileşenler kullanılmaktadır. Demir oleat gibi kompleksler termal yolla parçalandığında açığa çıkan demir, oksijen varlığında manyetite dönüşür ve yüzey aktif madde varlığında büyümeden kalır (Lu vd. 2007, Sakallıoğlu 2013). Hidrotermal sentez MNP sentezinde az kullanılan bir yöntem olmasına rağmen yüksek kalitede nanoparçacık eldesine olanak verir. Ancak ortak çöktürme ve termal parçalanma çok çalışılan yöntemlerdir ve bu şekilde bol miktarda nanoparçacık sentezlenebilmektedir (Wang vd. 2007). Bu yöntemde demir öncülü yüksek kaynama noktalı bir çözücü, sürfaktan ve sodyum asetat gibi nanoparçacıkların etrafını yükleyerek elektrostatik itme sağlayan ve aglomerasyonu önleyen bir bileşen ile karıştırılmakta ve basınçlı ortamda çözücünün kaynama noktası artırılarak yüksek sıcaklığa maruz bırakılmaktadır. Çözücü su olduğunda bu yöntem hidrotermal yöntem adını almakta iken su dışındaki çözücülerde solvotermal yöntem adını almaktadır (Nunes vd. 2018; Ouyang vd. 2019).

2.3.4 MNP'lerin yüzeylerinin kaplanması

Nanometre boyutlarındaki metalik nanoparçacıklar artan yüzey alanı sebebiyle kimyasal olarak aktiftir ve kolayca oksitlenebilmektedir. Ayrıca enerjilerini azaltmak amacı ile aglomere olma eğilimindedirler. Nanoparçacıkları kararlı hale getirebilmek amacıyla yüzeyleri organik ve inorganik bileşenlerle kaplanabilmektedir. Organik kaplamalar daha çok yüzey aktif maddeler ve polimerler kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Kaplamada kullanılan polimerler, doğal ve sentetik olmak üzere ikiye ayrılır. Kitosan, nişasta, jelatin, alginat doğal polimerlere örnek iken, polietilen glikol (PEG), polibütilen adipat (PBA), polilaktik asit (PLA) ise sentetik polimerlere örnek olarak verilebilir. Ayrıca manyetik nanoparçacıklar inorganik moleküllerle de kaplanabilmektedir. Bunlar; zirkonyum oksit, titanyum oksit, alüminyum oksit gibi metal oksitler, altın gibi değerli metaller, silika ve karbon gibi moleküller olabilmektedir.

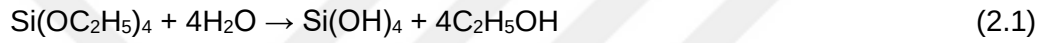
Biyomedikal uygulamalarda kullanılmak üzere sentezlenen manyetik nanoparçacıkların biyoyumluluklarını artırmak için de kaplama işlemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Yüzey kaplama işlemleri oksidasyon ve aglomerasyonu önleyici ve biyoyumluluğu artırıcı özelliklerinin yanında parçacıkların fonksiyonel gruplar ile etkileştirilmesine de imkan tanımaktadır. Unterweger ve arkadaşları 2014 yılında kanser tedavisinde kullanılmak üzere MNP'leri dekstran ve sisplatin taşıyan hiyalüronik asit ile kaplayarak yeni bir ilaç taşıma sistemi geliştirmiştir. Elde ettikleri MNP sistemlerini PC-3 hücre hattı ile etkileştirdiklerinde sonuçlar, ilaç taşımayan ve yüzeyi kaplı MNP'lerin biyoyumlu olduğunu ve sitotoksik olmadığını ancak ilaç taşıyan grupların apoptozu tetiklediğini göstermiştir (Unterweger vd. 2014).

Shete ve arkadaşları ise MNP'lerin yüzeyini kitosan ile kaplayarak manyetik hipertermi çalışmalarında kullanım potansiyellerini değerlendirmiştir. Manyetik hipertermi uygulamalarında kullanılacak nanomalzemelerin manyetik alan altında çevrelerine aktardıkları ısının ölçeklendirilmesinde kullanılan spesifik soğurma oranı (SAR) değerleri, kitosan kaplı MNP'lerde yüzeyi kaplı olmayan MNP'lere göre daha yüksek bulunmuştur (Shete vd. 2014).

Aksine, MNP'lerin yüzey kaplama işlemleri sonucu genotoksisite ve sitotoksisitesinin arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Yüzeyi oleat kaplı olan ve yüzeyi kaplanmamış MNP'lerin TK6 lenfoblastoid ve primer periferik lenfositler üzerine etkisi genotoksisite ve sitotoksisite testleri ile incelenmiş ve sonuçlar kaplanmamış MNP'lerin toksisite göstermezken, oleat kaplı MNP'lerin doza bağlı olarak sitotoksik etki gösterdiğini ve DNA hasarına neden olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum sodyum oleat'ın yapısal özelliklerinin yanı sıra, nanoparçacıkların hücrelerde patolojik morfolojik değişimlere yol açarak hücre içine alım şeklini değiştirmesi ile açıklanmıştır (Magdolenova vd. 2013). Biyoyumluluk durumu, MNP'lerin hangi bileşen ile kaplandığına bağlı olduğundan dolayı sitotoksik olmayan biyoyumlu kaplama ajanlarının seçilmesi büyük önem arz etmektedir.

2.3.4.1 Silika kaplı MNP'ler

Silika, nanoparçacık yüzeyinin kaplamasında kullanılan seramik yapılı bir maddedir. MNP'lerin yüzeylerinin silika ile kaplanması yapının kararlılığını arttırmakta, aglomere olmalarını engellemekte ve sitotoksik etkinin azalmasını sağlayabilmektedir. Silika kaplı MNP'ler farklı yöntemlerle sentezlenebilmektedir. Ancak sol-jel temelli Stöber yöntemi en çok tercih edilen yöntemdir. Tetraetoksisilan (TEOS) çıkış maddesi bazik ortamda su ve etil alkol karışımında önce hidroliz olmakta ve daha sonra SiO₂ oluşturmak üzere kondenzasyon sürecine girmektedir.



Yapısına silika bileşeni katılan nanokompozit malzemelerin termal, elektrik ve mekanik özelliklerinin malzemenin uygulama alanına göre değiştirilebilmesi büyük avantajlar sağlamaktadır. Silikanın polimer matrikslerine eklenmesi ile mekanik ve termal özellikleri iyileştirilmiş nanokompozitler elde edilebilmektedir. (Chen vd. 2008, Zheng vd. 2009, Li vd. 2015). Manyetik demir oksit nanoparçacıkların yüzeyinin silika ile kaplanması manyetik nanokompozitlerin üretilmesi için etkili bir yol durumundadır. Çünkü MNP'lerin yüzeyi silikaya karşı güçlü bir afinite göstermektedir. Silika kaplı demir oksit nanoparçacıklar biyoyumludur, kimyasal olarak inerttir ve pH değerleri çok geniş aralıklarda bulunan sulu çözeltilerde homojen olarak dağılabilmektedir. Ayrıca bir seramik olarak silika yapıya termal kararlılık, mekanik dayanım gibi özellikler kazandırmaktadır (Khosroshahi ve Ghazanfari 2010).

Silika kaplı MNP'ler nanobiyoteknoloji ve nanobiyomalzeme geliştirme alanında birçok çalışmada kullanılmaktadır. Örneğin Kokate ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada elde edilen silika kaplı manyetik nanoparçacıkların biyoyumlu olduğu ve artan yüzey alanının fonksiyonel gruplar ile etkileşime izin verdiği belirtilmiştir. Bu

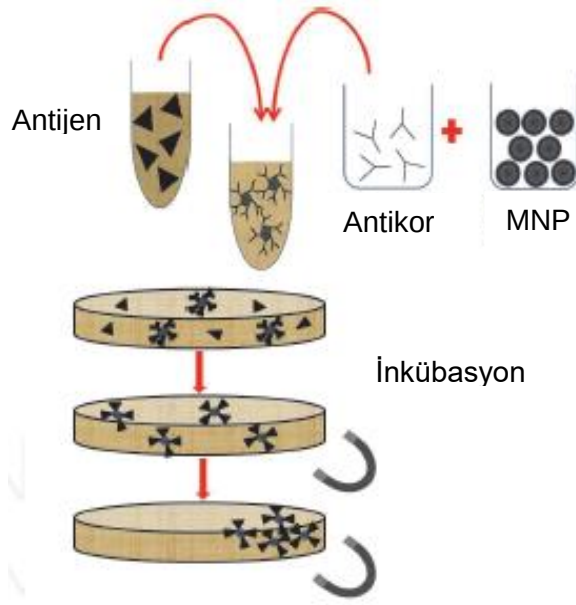
Çalışmada silika kaplı manyetik nanoparçacıkların su arıtım uygulamalarında arsenik gideriminde kullanım potansiyeli olduğu sonucuna varılmıştır (Kokate vd. 2012).

Farklı bir alandaki çalışmada ise, silika kaplı manyetik nanoparçacıkların distraksiyon osteogenezinde terapötik potansiyeli değerlendirilmiştir. Öncelikle in-vitro testler gerçekleştirilerek Si-MNP'lerin mezenkimal kök hücrelerin (MKH) canlılık ve osteojenik farklılaşması üzerine etkisi incelenmiş daha sonra sıçan tibiasında distraksiyon osteogenezi sürecinde Si-MNP'lerin kemik rejenerasyon kapasitesi belirlenmiştir. Sonuçlar Si-MNP'lerin biyoyumlu olduğu ve MKH'lerin in-vitro şartlarda osteojenik farklılaşmasını tetiklediğini göstermiştir. Ayrıca lokal Si-MNP enjeksiyonunun distraksiyon osteogenezi sürecinde kemik oluşumunu artırdığı da belirlenmiştir. Si-MNP'lerin distraksiyon osteogenezi sırasında MKH'lerin farklılaşması ve kemik rejenerasyonu üzerindeki etkilerinin altında yatan sebebin fizyolojik ortamda Si-MNP'lerden salınan Si iyonlarının osteojenik farklılaşmada esas olan Wnt / β -katenin yolağının aktivasyonuna sebep olması olarak belirtilmiştir (Jia vd. 2019).

2.3.5 MNP'lerin biyomedikal uygulama alanları

2.3.5.1 Manyetik ayırma

Manyetik parçacıklar maddeleri kendisini çevreleyen ortamdan ayırmak için kullanılabilir. Bu kullanım manyetik olarak işaretli madde ile çevresel ortamın duyarlılıkları arasındaki farka dayanmaktadır. Bu prensibi kullanan uygulamalar, hücresel tedavi amaçlı manyetik hücre ayırma ve antijen gibi spesifik biyolojik molekülleri tanımlayan ve ölçen immünolojik testlerdir. İşaretlenebilen bileşenler hücreleri, bakterileri ve bazı vezikül türlerini içermektedir. İlk adımda bileşenler manyetik olarak işaretlenmekte olup ikinci adımda işaretlenen bu bileşenlerin manyetik ayırma yöntemi ile ortamdan ayrılmaktadır (Şekil 2.7).

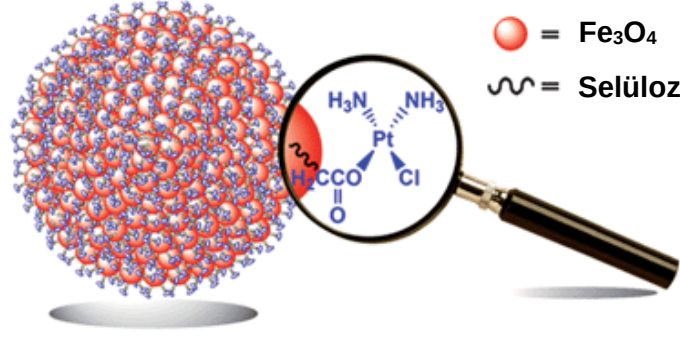


Şekil 2.7 Manyetik ayırma işleminin şematik gösterimi (Rezai 2011)

Manyetik ayırma işlemlerinde genellikle yüzeyi kaplanmış nanoparçacıklar kullanılmaktadır. Kaplama hücreler ya da diğer bileşenlerin nanoparçacıklara bağlanmasını sağlamaktadır. Hücre yüzeylerinde bulunan spesifik bölgeler antikorlar tarafından bağlanmak için hedeflendirilebilmektedir. İşaretli bileşenleri ayırmak için manyetik alan uygulanmaktadır. Bu yöntem enzimler, DNA ve RNA moleküllerinin vücut sıvıları gibi çeşitli kaynaklardan izolasyonunda kullanıldığı gibi tümör hücrelerinin kandan seçilmesi amacıyla da uygulanmıştır (Ramanujan 2009).

2.3.5.2 Hedefli İlaç Taşınımı

Kemoterapinin kanser tedavisinde spesifik olmadığı iyi bilinmektedir. Bunun sonucu olarak ilaçlar ihtiyaç olmayan bölgelere gereksiz olarak etki etmekte ve istenmeyen yan etkilere neden olmaktadır. İstenilen ise ilaçların sadece ihtiyaç duyulan bölgelere taşınmasıdır. Ek olarak, taşıyıcı hedefe ulaştığında ilaç salımının kontrolü de avantaj sağlayacaktır. Bugüne kadar gerçekleştirilmiş birçok çalışma kanseröz tümörlerin hedeflenmesi ile ilgilidir. Bu durumda manyetik nanoparçacıklar genel olarak dış yüzeylerine bağlanan ilaçların taşıyıcısı olarak davranırlar (Şekil 2.8). İlaç yüklü parçacıklar hastanın kan akışına katıldığında güçlü kalıcı bir magnet ile bir manyetik alan gradienti oluşturulur ve bu parçacıkları hedef bölgede tutar.



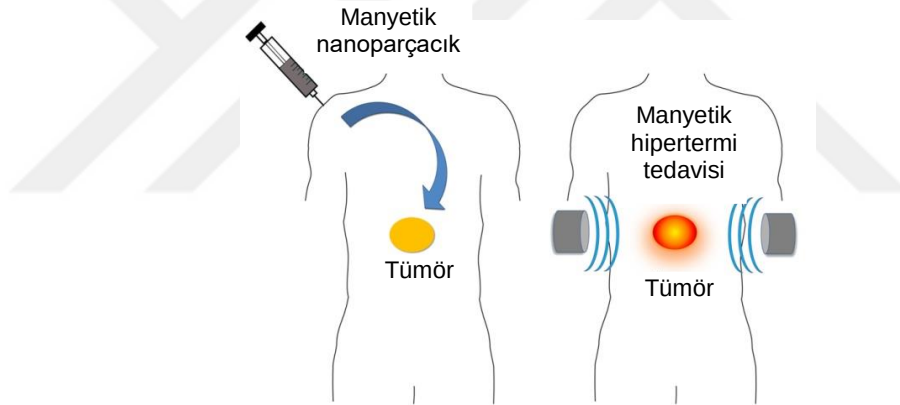
Şekil 2.8 Yüzeyi ilaç ile etkinleştirilen demir oksit nanoparçacığın şematik gösterimi (Xing vd. 2011)

İlaç salımı enzimatik aktivite ile ya da spesifik tetikleyiciler yoluyla gerçekleşmektedir. Fiziksel olarak, bu yöntemin başarısı ilgili bölgedeki manyetik alanın gücüne bağlı olduğu gibi parçacıkların kan dolaşımındaki hızına ve dolaşımda kaldığı süreye de bağlıdır (Ramanujan 2009). En uygun boyutlar 5-100 nm arasındadır.

Metalik manyetik parçacıkları kullanan çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bir çalışmada silika kaplı demir oksit nanoparçacıklar poli (benzil L-aspartat) (PBLA) ve PEG ile art arda kaplanarak bir nanotaşıyıcı sistem oluşturulmuş ve kanser tedavisinde ilaç olarak kullanılan doksorubisin (DOX) ile etkileştirilmiştir. Elde edilen nanotaşıyıcı hem pH hem de manyetik alana duyarlı olduğundan ilaç manyetik etki ile tümör bölgesine taşınabilmekte ve hafif asidik olan tümör bölgesinde pH'ye duyarlı olarak salım mekanizmasını gerçekleştirebilmektedir (Wang vd. 2014). Bu yöntemi kullanarak karaciğer tümörlerinin tedavisini hedefleyen bazı çalışmalar da mevcuttur. Li ve arkadaşları PEG ve PLGA kullanılarak blok polimer oluşturmuş ve folik asitle fonksiyonelleştirmiştir (FA-PEG-PLGA). Daha sonra manyetik nanoparçacıklar ve Sorafenib isimli ilaç molekülü ile enkapsüle edilerek bir nanotaşıyıcı sistem elde edilmiştir (FA-PEG-PLGA/MNP). Çalışmada BEL7402 hepatoselüler kanser hücre hatları kullanılmış ve FA-PEG-PLGA/MNP'lerin hücre içine alınımının FA konjugasyonu olan gruplarda reseptör ilişkisi sebebiyle arttığı gözlenmiştir. Ayrıca manyetik olarak hedeflendirilmiş bu nanotaşıyıcı sistemin karaciğer tümörlerinde antikanser etkisi göstererek hücrelerin koloni oluşturma potansiyelini inhibe ettiği ve gelecekte hedeflendirilmiş kanser tedavisinde kullanım potansiyeli belirtilmiştir (Li vd. 2015).

2.3.5.3 Manyetik Hipertermi

Hipertermi malin tümörleri içeren bölgede sıcaklığın lokalize olarak artırılmasıyla, sadece kanserli hücrelerin öldürülmesini sağlayan bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi manyetik parçacıklarla verimli olarak gerçekleştirilebilmektedir. Demir oksitler manyetik hipertermi uygulamalarında sıklıkla kullanılmaktadır. Manyetik hipertermi yönteminde kullanılan manyetik nanoparçacıklar hastalıklı doku bölgesine manyetik alan uygulayarak ya da doğrudan enjeksiyon yoluyla gönderilebilmektedir. Daha sonra bölgeye gönderilen nanoparçacıkların üzerine zamanla değişen bir manyetik alan uygulanarak rezonansa gelmesi sağlanmaktadır. Böylece manyetik nanoparçacıklar manyetik alan ortamındaki enerjiyi ısı enerjisi olarak çevresine aktarmaktadır. Uygun frekansta uygulanan yüksek şiddette bir manyetik alan ile dokuların sıcaklığı 40 °C 'nin üzerine çıkarılabilmekte ve hastalıklı hücreler yok edilebilmektedir (Ramanujan 2009).



Şekil 2.9 Manyetik hipertermi yönteminin şematik gösterimi (Jordan vd. 2009)

2.3.5.4 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Güçlü bir manyetik alan içerisinde radyo frekansındaki dalgalar kullanılarak dokuların yapılarını incelemek, hasarlı ve sağlıklı dokuları ayırmak amacıyla kullanılan bir görüntüleme tekniğidir. Manyetik alan varlığında protonlar manyetik alan vektörüne paralel konumda hizaya gelirler. Ayrıca kendi eksenleri etrafında presesyon hareketi yaparlar. Dışarıdan bir radyo dalgası gönderilerek paralel konumlarından saparlar. Radyo frekansı kesildiğinde ise aldıkları enerjiyi geri vermek suretiyle eski paralel

konumlarına dönüş yaparlar. Dönerken açığa çıkan bu enerji sinyallere dönüştürülür. Dokular için bu sinyalin derecesi değişiklik gösterdiğinden dolayı dokular ile bu farklılıklar ile görüntü oluşturulur. Dokularda bulunan H₂O moleküllerine ait protonların durulma zamanlarını değiştiren MNP'ler, MR sinyal şiddetini artırıp azaltabilmektedir. Bu sebeple MNP'ler hastalıkların tanısında kullanılan MRG'de, kontrast artırıcı ajanlar olarak kullanılmaktadır (Umut 2012). Tümörlü dokuların tanımlanması ve yerlerinin hassas bir şekilde belirlenmesi açısından MRG'de kontrast artırıcı ajanların kullanımı önemlidir (Czarniecki vd. 2018). Manyetik nanoparçacık temelli kontrast ajanlarına bazı spesifik ligandlar ile etkileştirilerek moleküler veya hücresel görüntülemeye olduğu gibi spesifik moleküller veya hücreler algılanabilir (Zhang vd. 2018). Böylece hastalıklar erken aşamalarda, belirtilerinin ortaya çıkmasından çok daha önce teşhis edilebilir.

2.3.5.5 Genetik Mühendisliği Uygulamaları

MNP'ler mRNA ve DNA gibi genetik materyalin izolasyonunda kullanılabilir. MNP'lere bağlanan Poli-T kuyruğu, mRNA'nın poli-A kuyruğunu bağlamakta ve izolasyon işlemi bir magnet yardımıyla gerçekleşmektedir. Farklı bir yöntemde ise MNP'ler gen transfeksiyonunun ve gen ifadesinin verimini arttırmak için kullanılmaktadır. Geni taşıyan bir viral vektör manyetik nanoparçacığın yüzeyine kaplanmakta ve dışarıdan bir manyetik alan uygulanması ile bu parçacık hedef bölgeye ulaşmaktadır. Böylelikle virüsün ilgili doku ile iletişimde kalma süresi uzamakta bu da transfeksiyon verimini arttırmaktadır (Yang vd. 2008).

2.3.5.6 Manyetik Biyosensörler

Ferromanyetik demir oksit nanoparçacıklarının kullanımı ile birlikte sensör ve teşhis cihazlarının geliştirilmesi konusunda büyük ilerlemeler gösterilmiştir. Manyetik biyosensör stratejileri, gelişmiş duyarlılık, düşük tespit limiti, yüksek sinyal-gürültü oranı, kısa analiz süresi gibi özellikler açısından manyetik özellik göstermeyen biyosensörlere göre avantajlar sunmaktadır. Bazı spesifik kimyasallarla etkileştirildiğinde nanoparçacıkların ferromanyetik rezonans durumu elektronik olarak

kaydedilmekte ve böylece kimyasalların varlığı anlaşılabilir. Örneğin prob yüzeyi spesifik bir antikor ile fonksiyonel hale getirilmekte, kontrol yüzeyi ise BSA (Sığır Serum Albumini) pasifleştirilmektedir. Örnek çözelti analit proteinlerin prob yüzeyine spesifik olarak bağlanması için ilave edilmektedir. Biotinli antikor probdaki antikor-analit kompleksine bağlanmakta ve son olarak streptavidin kaplı manyetik nanoparçacıklar biyotin-streptavidin ilişkisini oluşturmak için eklenmektedir. Biotin-streptavidin bağı bilinen en güçlü kovalent olmayan bağ olup, streptavidinin biyotine afinitesi çok yüksektir bu nedenle manyetik nanoparçacıkları bağlamak için ideal bir ikilidir. Sonuç olarak uygulanan elektrik alana dik yönde oluşacak olan manyetik alan şiddeti ölçülmekte ve analit varlığı miktarı tespit edilmektedir (Osterfeld vd. 2008).

2.4 İletken Polimer Nanokompozitler

2.4.1 İletkenlik

Malzemeler elektriksel özelliklerine göre iletkenler, yalıtkanlar ve yarı-iletkenler olmak üzere 3 grupta sınıflandırılmaktadır. Bakır, gümüş, altın gibi metaller 10^2 - 10^6 S/cm aralığında yüksek elektriksel iletkenliğe sahip iken, silisyum ve germanyum gibi yarı-iletkenlerin iletkenlikleri 10^2 - 10^{-7} S/cm aralığındadır. Ancak bu değer klasik polimerler gibi yalıtkan malzemelerde 10^{-12} S/cm civarındadır. Bu sebeple polimerler sıklıkla elektrik kablolarında kılıflama ve izolasyon malzemesi olarak kullanılmaktadır.

Atomun en dış yörüngesinde bulunan elektronlara valans elektronları adı verilmektedir. Valans elektronları elektrik, ışık, ısı gibi dış etkiler ile çekirdeğin çekim etkisini yenerek serbest hale geçebilmektedir. Ancak valans elektronlarını serbest hale geçirebilecek olan enerji miktarı maddenin türüne göre değişmektedir. Malzemelerin iletkenlik özellikleri bant enerjileri ile açıklanabilmektedir. Çok sayıda atom katıyı oluşturmak üzere bir araya getirildiğinde farklı atomik enerji seviyelerinden kaynaklanan izinli bantlar oluşur. Ayrıca izinli bantlar arasında elektronların bulunmadığı yasak enerji bantları meydana gelmektedir. İletim bandı ile valans bandı arasındaki ΔE enerji farkı yalıtkan, yarı-iletken ve iletkenleri ayırmaya yarayan bir değerdir. Şekil 2.10'da bant yapıları gösterilmektedir.



Şekil 2.10 Katılarda band teorisine göre yalıtkan, yarı-iletken ve iletken maddelerin band yapıları.

Bir atomun valans elektronunu ayırabilmek için gerekli olan enerji iletkenlik bandı enerjisi olarak tanımlanmaktadır. Valans bandı ile iletkenlik bandı arasında bulunan boşluğa yasak band ya da band boşluğu adı verilmektedir. Bu bölge elektronların enerjisinden dolayı bulunmadığı yasak bölgedir. Gerekli enerjiyi alarak valans bandından çıkan elektron, band boşluğunu aşarak iletkenlik bandına geçmekte ve malzeme iletken hale gelmektedir. Metallerde valans bandı ile iletkenlik bandı arasında belirgin bir band boşluğu yoktur bu sebeple valans elektronları kolaylıkla iletkenlik bandına geçebilmektedir. Silikon gibi yarı-iletkenlerde ise iletkenliğin oluşabilmesi amacıyla band boşluğunu atlamak için gerekli olan bir miktar enerjinin uygulanması gerekmektedir. Ancak yalıtkanlarda yasak band çok büyük olduğundan valans elektronlarını serbest hale geçirecek enerji miktarı çok büyüktür. Dolayısıyla elektrik akımı oluşmamaktadır.

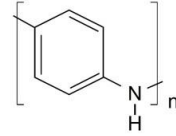
İnorganik maddelerde düşük ve yüksek enerji bandları sırasıyla valans ve iletkenlik bandı iken, organik malzemelerde dolu olan en yüksek enerji orbitali (HOMO) düşük enerji bandına ve boş olan en düşük enerji orbitali (LUMO) ise yüksek enerji bandına karşılık gelmektedir. Polimerin yalıtkan özellikte olmasının sebebi HOMO ve LUMO arasında bulunan geniş boşluktur. Ancak iletken polimerlerde katkılama işlemi sayesinde düşük enerjili geçiş bandı oluşmakta ve polimerin band yapısı değişerek iletkenlik kazanabilmektedir.

2.4.2 İletken Polimerler

Poliasetilen yalıtkan olduğu düşünölen bir polimer iken 1977'de Hideki Shirakawa ve arkadaşları klor, brom ve iyot buharı ile katkılı iletken poli(asetilen) (PAC) filmlerin katkılanmamış hallerinden 10^9 kat daha iletken olduğunu bulmuşlardır (Shirakawa vd. 1977). Kendiliğinden iletken polimerlerin ya da konjüge polimerlerin (KİP) keşfi, 2000 yılında Nobel Kimya Ödölü'ne layık görölmüştür.(Miller, 2000).

Sentez kolaylığı, kimyasal stabilite, biyoyumluluk ve mekanik özelliklerinden dolayı yüksek potansiyele sahip olan KİP'ler poli(pirol) (PPy), poli(anilin) (PANI), poli(tiyofen) (PTh) ve poli(3,4-etilendioksitiyofen) (PEDOT) gibi polimerleri içermektedir (Şekil 2.11).

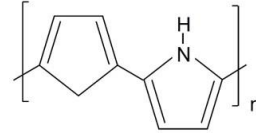
Polianilin (PANI)



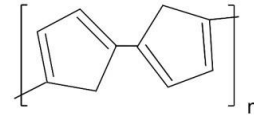
Poli(asetilen) (PAC)



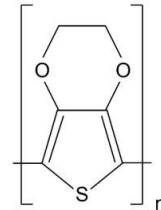
Poli(pirol) (PPy)



Poli(tiyofen) (PTh)



Poli(3,4-etilen dioksitiyofen)
(PEDOT)



Şekil 2.11 Kendiliğinden iletken polimer moleküllerinin yapısı (Lalegül-Ülker vd. 2018)

KİP'lerin yapısı, geleneksel polimerlerden oldukça farklıdır. Diğer polimerlerin aksine, KİP'ler polimer zinciri boyunca ardışık π -elektron bağları nedeniyle elektriksel olarak iletken özellikler göstermektedir. Alternatif çift ve tek bağlar, elektronların hareketini ve yük aktarımını kolaylaştırarak daha yüksek elektriksel iletkenliğe yol açmaktadır.

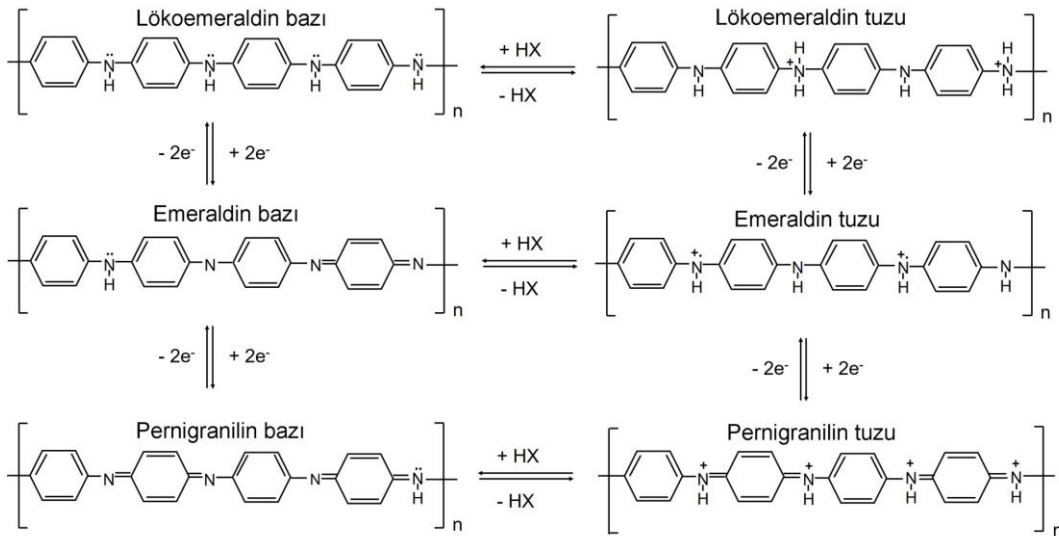
Bir polimerde, polimer birimlerinin komşuları ile etkileşimi bir kristalde olduğu gibi elektronik bantların oluşumuna yol açar. Sigma bağı içeren C-C yapısında sp^3 hibritleşmesi gerçekleşirken hibritleşmeye katılmayan orbital bulunmamaktadır. Sigma bağına katılan elektronlar elektriksel iletkenliğe katkıda bulunamamaktadır, bu sebeple bu yapılar yalıtkan özellik göstermektedir. Sigma ve pi bağlarını içeren C=C ve C $\equiv$ C bağlı yapılarda ise sırası ile sp^2 ve sp hibritleşmesi gerçekleşmektedir ve p orbitallerinde hibritleşmeye katılmayan elektronlar bulunmaktadır. İletken polimerler zincirlerinde sp^2 hibritleşmesi yapan konjüge karbon atomları bulunmaktadır. Ayrıca, karbon orbitallerinin sp^2p_z konfigürasyonunda olduğu ve omurga boyunca art arda gelen karbon atomlarının p orbitallerinin üst üste bindiği π -bağları polimerin omurgası boyunca elektron delokalizasyonuna yol açar. Bu durum elektronların zincir üzerinde hareketine olanak tanımaktadır. Tüm organik konjüge polimerler için bant aralığı 1.5 eV'den daha büyük olduğundan bu polimerler aslında yalıtandır (Bredas ve Street, 1985).

Konjüge yapı, yüksek iletkenlik göstermek için tek başına yeterli değildir. İletken polimerler uygun bir şekilde katılandığında elektriksel iletkenlikleri artırılabilir. KİP'lerin iletkenliğini artırmak için “doping” işlemi gerçekleştirilmektedir. Kimyasal ya da elektrokimyasal yöntemler ya oksidasyona (p-doping) karşılık gelen pozitif yüklü boşlukların oluşumuna ya da indirgemeye (n-doping) karşılık gelen negatif yüklü alanların oluşumuna yol açmaktadır. Elektron ve boşlukların hareket kapasitesindeki artış ile iletkenlik artmaktadır. Kimyasal doping (katkılama) yöntemlerinde, AsF₅, I₂, SbF₅, AlCl₃ gibi dopantlar kullanılmaktadır. Elektrokimyasal yöntemler potansiyel bir fark uygulayarak katyonların ve anyonların oluşumunu sağlamaktadır (Lalegül-Ülker vd. 2018). İletken polimerlerde ana yük taşıma mekanizması polaronlara ve bipolaronlara dayanır. Yükseltgenme ile polimer zincirindeki çift bağlar kırılır ve bu durum polaron adı verilen pozitif yüklü radikallerin oluşumuna neden olmaktadır. Polaronların sayısı aşırı miktarda dopant varlığında artmakta, bunun sonucunda

polaronlar bipolaronlar oluşturmak için etkileşime girmektedir. Kısaca, doping işlemi ile bant boşluğundaki enerji seviyelerinde polaronlar ve bipolaronlar oluşmaktadır.

2.4.3 Polianilin (PANİ)

Konjüge yapıda KİP'ler arasından polianilin (PANİ), çevresel kararlılığının iyi olması, sentez kolaylığı, monomerinin pahalı olmaması ve doping/dedoping prosesleri ile iletkenliğinin ayarlanabilmesi gibi üstün özelliklerinden dolayı büyük ilgi görmektedir. PANİ'nin ana yapısı iki kısımdan oluşmaktadır. Tamamen indirgenmiş birinci kısım iki benzenoid halkasının tekrarlayan birimlerini içerirken tamamen yükseltgenmiş ikinci kısım ise bir benzenoid ve bir kinoid halkasını içeren tekrarlayan birimlerden oluşmaktadır. Benzenoid halkalar yükseltgeyici ajanlar ile etkileşirken kinoid halkalar indirgeyici ajanlarla etkileşir. PANİ'nin yükseltgenme basamağı ile ilişkili olarak üç ana formu mevcuttur. Bunlar en indirgeniş formu olan lökoemeraldin, en yükseltgenmiş formu olan pernigranilin ve yarı yükseltgenmiş formu olan emeraldin formudur (Şekil 2.12). PANİ, sekonder aminler ile bağlanan benzenoid halkalarını içeren lökoemeraldin bazı formunda elektriksel olarak yalıtkan yapıdadır. Tamamen yükseltgenmiş pernigranilin emeraldinin yükseltgenmesi ile elde edilebilir. Kısmen yükseltgenmiş emeraldin bazı ise protonasyon işlemi ile iletken hale gelebilmektedir.



Şekil 2.12 PANİ'nin yükseltgenme basamaklarının kimyasal yapıları (Lalegül-Ülker vd. 2018)

PANİ, ayarlanabilir elektriksel özellikleri, hem oda sıcaklığında hem de düşük sıcaklıklarda metaller gibi elektron taşıma özellikleri nedeniyle benzersiz bir KİP olarak kabul edilmekte ve hem bilimsel araştırmalarda hem de endüstride büyük ilgi görmektedir. Nanoyapılı PANİ kompozitleri kimyasal ve biyolojik sensörler (Zhu vd. 2015, Jasim vd. 2017), elektromanyetik koruma cihazları (Gairola vd. 2016), ışık yayan diyotlar (Jang ve Kim, 2008), elektrokatalizörler (Xie vd. 2017) ve biyomalzemeler (Das vd. 2017, Abasi vd. 2019, Visan vd. 2019) gibi yüksek performansa sahip kullanışlı cihazlar geliştirmek amacıyla kullanılmaktadır.

2.4.4 İletken polimer nanokompozitlerin biyomedikal uygulama alanları

Biyosensörler, ilaç taşıma sistemleri, doku mühendisliği uygulamaları ve biyomalzeme geliştirme gibi konularda KİP'lerin kullanım potansiyeli yüksektir. Bu tip biyomedikal uygulamalarda kullanılan malzemelerin biyouyumluluk, mekanik dayanım, iletkenlik, işlenebilirlik gibi özelliklere sahip olması gerekmektedir. Ancak KİP'lerin bu özellikleri tek başına sınırlı olduğundan daha çok farklı bileşenlerle bir araya getirilerek kompozit malzemeler geliştirilmesi bu alanlarda kullanım potansiyelini arttırmaktadır.

Nanokompozit malzemeler, nano ölçekli en az bir bileşenden oluşan yapılardır. Biyomalzeme, doku mühendisliği, kontrollü ve hedefli ilaç taşıma gibi alanlarda nanokompozit malzemeler tercih edilmektedir. KİP'lerin nanokompozit ya da karışım formunda hazırlanması ile elde edilen malzeme, bileşenlerin tek başına sergilediği özellikleri arttıracak şekilde tasarlanabilmektedir. Örneğin KİP'lerin klasik polimerler ile karıştırılması sonucunda biyouyumlu, iletken malzemeler geliştirilebilmektedir (Malmonge vd. 2010, Sirivisoot vd. 2014, Min ve Koh, 2018).

KİP'ler, polimerler ile karıştırılmalarının yanı sıra, elektriksel, optik, mekanik ve biyolojik özelliklerini geliştirmek için nanopartiküller, nanotüpler, nanoteller vb. nanoyapılı bileşenler ile katkılanabilirler (Wang vd. 2013, Kepic vd. 2014). İletken polimerin ve söz konusu bileşenlerin kendine has özellikleri, kompozitin uygunluğunu ve işlevselliğini tanımlayan etmenlerdir.

Doku mühendisliği ve rejeneratif tıp, çeşitli hastalıklar ve travmaya bağlı oluşan hasarlı doku ve organların tedavisinde kullanılır. İdeal bir doku mühendisliği yaklaşımı, zarar görmüş dokunun kendini yenileyebilmesi için laboratuvar ortamında tamamlayıcı veya alternatif dokular (veya organlar) geliştirmeyi amaçlar. Bu amaçla biyomalzemeler ve hücreler kullanılmaktadır. Biyomalzemeler dokuda “taşıyıcı iskeleler” olarak kullanılır. Bu taşıyıcı doku iskeleleri hücrelerin yapışma ve çoğalma gibi davranışlarına izin vererek yapısal destek sağlamaktadır. Bir iskele için temel gereklilikler; biyouyumluluk, biyobozunurluk, mekanik dayanım vb. özelliklerdir. Bu özelliklere ek olarak, mekanotransdüksiyon, yani fizyolojik uyarıların biyokimyasal sinyallere dönüştürülmesi biyomalzemeler ve hücreler arasındaki etkileşim sebebiyle fonksiyonel doku mühendisliği açısından büyük öneme sahiptir. KİP’ler doku rejenerasyonu ve iyileşmeyi kolaylaştırıcı fizyolojik sinyallerin sağlanması konusunda benzersiz olanaklar sunmaktadır. Nöral doku, kas dokusu, kardiyak doku gibi elektroaktif dokular hücre davranışını düzenleyen elektriksel faaliyetler gösterdiğinden, bu dokuların rejenerasyonunda KİP’lerin kullanımı büyük fırsatlar sunabilir.

Elektriksel olarak iletken biyomalzemeler, elektriksel stimülasyonun hücrelere lokal olarak verilmesine izin verdiği için büyük bir potansiyel taşır. Son zamanlarda yapılan bir dizi çalışma, diğer biyoaktif moleküllere sahip olan / olmayan KİP’lerin, farklılaşma ve çoğalma gibi kök hücre davranışlarını yönlendirebileceğini göstermiştir (Humpolicek vd. 2015, Stewart vd. 2015, Peltó vd. 2013). Elektrik yükleri kök hücre davranışını uyarmada önemli bir rol oynamaktadır. Harici elektrik stimülasyonu hücreler olarak modüle edilebilir membran reseptörlerinin yeniden dağıtılmasını, kalsiyum iyonlarının seviyelerinin değiştirilmesini, cAMP’ın ve hücre zarı potansiyelinin azalmasını sağlamaktadır.

Zheng ve arkadaşlarının 2019 yılında gerçekleştirdiği bir çalışmada grafen ile işlevselleştirilmiş PANİ kullanılarak elektroaktif ve biyouyumlu nanokompozitler elde edilmiş ve elektrik alan uygulanarak PC12 hücrelerinin gelişimini uyarmak için kullanılmıştır. Çalışmanın sonuçları akson uzunluğunun arttığını ve hücre canlılığı üzerine olumsuz bir etkinin olmadığını göstermiş, PC12 hücrelerinin hasarlı doku rejenerasyonunu arttırdığı gözlenmiştir (Zheng vd. 2019).

PC12 hücrelerini kullanan benzer bir çalışmada nanoyapılı PANİ, İndiyum-Kalay-Oksit (İTO) üzerinde sentezlenmiş ve bu malzemenin hücre kültürü ortamında dinamik protein adsorpsiyonu dışarıdan elektrik alan uygulanarak ve uygulanmadan karşılaştırılmıştır. PANİ ile kaplı İTO yüzeyinde PC12 hücre canlılığı İTO ve kültür kabı yüzeylerine göre daha fazla bulunmuştur. Ayrıca, elektriksel stimülasyon uygulaması ile PANİ yüzeyinde daha uzun nörit uzunlukları olan PC12 hücrelerinin sayısının arttığı gözlenmiştir (Wang vd. 2019).

Nöral doku rejenerasyonu dışında iskelet kası doku mühendisliği çalışmalarında da KİP'lerin kullanım potansiyeli yüksektir. Jun ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı çalışmada, poli(L-laktik-ko-ε-kaprolakton) (PLCL) ve PANİ kullanılarak elektroegirme yöntemi ile elde edilen kompozit fiberlerin miyoblast farklılaşmasına etkisi incelenmiş, çalışma sonucunda bu iletken kompozit malzemenin miyoblastların çoğalmasında minimal etkisi mevcut iken, miyojenik farklılaşmayı desteklediği gösterilmiştir. Özellikle miyotüplerin sayısı, uzunluğu ve miyogenin, troponin T, MHC gibi miyojenik genlerin ifadesinin fiberler üzerinde kültürü gerçekleştirilen hücrelerde arttığı gözlenmiştir (Jun vd. 2009).

İskelet kası gibi kalp kası doku mühendisliği çalışmalarında da iletken malzemelerin kullanımı önemlidir. Elektriksel uyarıların iletilmesi kalp dokusunun büzülmesini ve gevşemesini sağlamaktadır. Elektriksel etkiler, kardiyak hücrelerin mekanik kasılma senkronizasyonu için zorunlu olduğundan kalp doku mühendisliği uygulamaları için KİP'lerin kullanımı da ilgi çekmektedir. Doğal kalp dokusunu başarıyla taklit edebilmek için iletken iskele üzerine ekilen kardiyomiyositlerin uygulanan elektrik alan ile senkronize olarak kasılması gerekmektedir. PANİ'nin farklı polimerlerle bir araya getirilmesi ile elde edilen iletken iskelelerin kültürü yapılan kardiyomiyosit hücre kümelerinin atımlarını senkronize hale getirmek amacıyla kullanıldığı çalışmalar literatürde mevcuttur (Hsiao vd. 2013, Wang vd. 2017b).

PANİ'nin özellikle kullanılan elektriği iletme özelliğinin yanında termoelektrik özellikleri de medikal uygulamalarda kullanım potansiyelini artırmaktadır. Sıcaklık farkının doğrudan elektriğe dönüşüm potansiyelini gösteren Seebeck katsayısının ve elektriksel iletkenliğin yüksek olması, bunlara ek olarak termal iletkenliğin düşük

olması bir malzemenin termoelektrik aktivitesinin göstergesidir (Erden vd. 2018). PANİ ve bileşiminde PANİ bulunduran termoelektrik nanokompozit malzemeler medikal alanda kullanım potansiyeline sahiptir. İnsülin ve ilaçların depolanması amacıyla diğer büyük çaplı soğutma sistemleri ile mümkün olmayan boyutlarda taşınabilir, minyatür buzdolaplarının üretiminde, hipoksik-iskemik ensefalopati gibi rahatsızlıkları tedavi etmek amacıyla hastayı soğutmaya/ısıtmaya yarayan özel battaniyelerden pompalanan ısıtıcı/soğutucu sıvıların hazırlanmasında ya da düşük seviyeli doku hasarlarının tedavisinde terapötik hipotermi gerçekleştirmek amacıyla kullanılabilir. Ayrıca küçük boyutlarda, doğru ve hassas sıcaklık kontrolü içeren, hızlı sonuç veren PCR (Polimeraz zincir reaksiyonu) tekniği de termoelektrik konusunda önemli bir medikal uygulamadır. Diğer uygulama alanı ise vücut sıcaklığını kullanarak ısı enerjisini elektrik enerjisine dönüştüren implante edilebilir ya da giyilebilir tıbbi cihazların geliştirilmesidir.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1 Materyal

Bu tez çalışması kapsamında manyetik nanoparçacıklar, polianilin polimeri ve nanokompozit malzemelerin elde edilmesi amacıyla sentez aşamalarında kullanılan kimyasal maddeler, saflık dereceleri ve markaları Çizelge 3.1’de verilmiştir.

Çizelge 3.1 Nanokompozit malzeme sentezinde kullanılan kimyasal maddeler

Kimyasal	Özellik	Marka	Ülke
FeCl ₃ .6H ₂ O	≥99%	Sigma-Aldrich	St. Louis, MO, ABD
FeCl ₂ .4H ₂ O	≥99%		
Amonyum hidroksit	% 28.0-30.0		
Hidroklorik asit	37%		
Etanol	≥99.8%		
TEOS (Tetraetil orto-silikat)	≥99.0%		
Anilin	≥99.5%		
Amonyum persülfat	≥98%		
Tripsin	Liyofilize		
EDTA (Etilendiamintetraasetik asit)	-		
Penisilin / Streptomisin	Antibiyotik Antimikotik	Biological Industries	Beit Haemek, İsrail
FBS (Fetal Bovine Serum)	-		
DMEM (Dulbecco’s modified Eagle’s medium)	L-Glutamin	Lonza	Basel, İsviçre

Nanokompozit malzemelerin sentezi öncesinde anilin monomerinin saflaştırılması amacıyla Büchi marka R-114 model döner buharlaştırıcı (Flawil, İsviçre) kullanıldı. Malzeme sentezi sırasında IKA marka RW16 model mekanik karıştırıcı (Staufen, Almanya), Fisher Scientific marka FB15060 model sonikatör (Massachusetts, ABD), IKA marka C-MAG model manyetik karıştırıcı (Staufen, Almanya), Thermo Scientific marka Orion Star A211 model PH metre (Massachusetts, ABD) ve sentez sonrası malzemeleri kurutmak amacıyla Salvislab marka vakumlu etüv (Rotkreuz, Switzerland) kullanıldı.

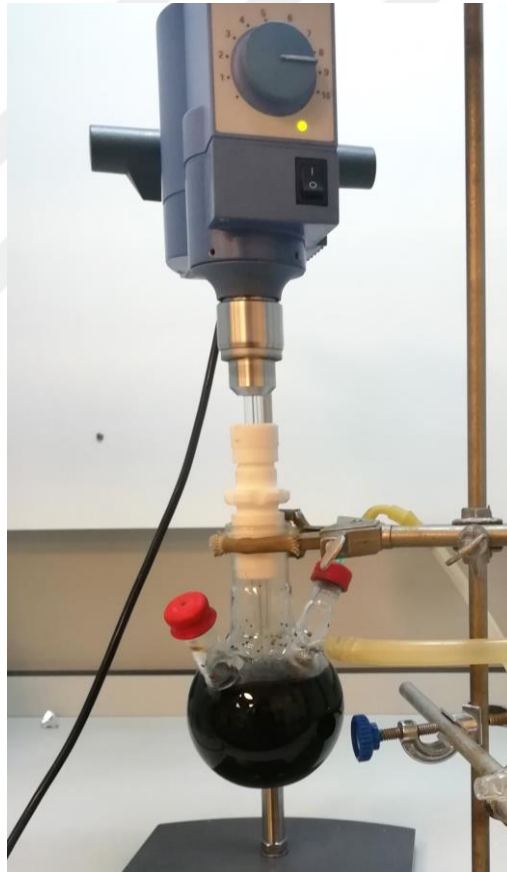
Biyouyumluluk testleri kapsamında gerçekleştirilen hücre ekimi ve maruziyet çalışmaları Nuaire marka laminar akışlı biyogüvenlik kabini (Minnesota, ABD) ve 37°C, %5 CO₂, %95 nem koşullarını sağlayan Heracell 240® karbondioksit inkübatörü (Waltham, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Hücre ekim ve pasajlama işlemleri sırasında Zeiss marka Primovert model faz-kontrast mikroskobu (Oberkochen, Almanya) ve Beckman Coulter marka Allegra X-15R model santrifüj (California, ABD) kullanıldı.

Hücre çalışmalarında kullanılan steril doku kültür kapları, serolojik pipetler ve pipet uçları Corning (NY, ABD) firmasından temin edildi. In-vitro sitotoksosite çalışmaları kapsamında insan dermal fibroblast hücreleri (ATCC, PCS-201-012, Middlesex, UK) kullanıldı. Ayrıca hücre canlılığını belirlemek için MTT kiti (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD) kullanıldı ve Molecular Devices marka SpectraMax M5 mikropilaka okuyucusu (California, ABD) kullanılarak ölçümler alındı.

3.2 Yöntem

3.2.1 Demir oksit manyetik nanoparçacık (MNP) Sentezi

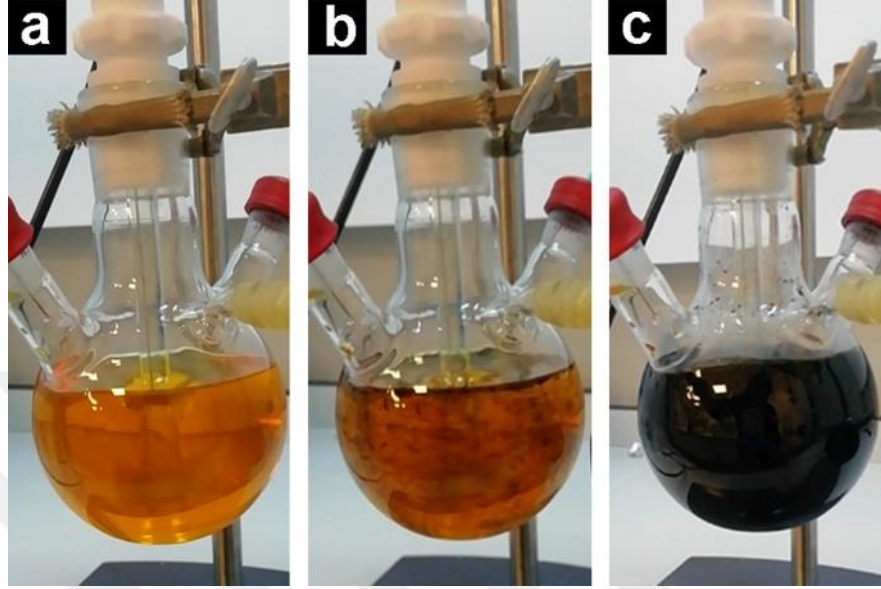
MNP'ler, Fe^{+2} ve Fe^{+3} iyonlarının 1:2 oranında karıştırılarak bazik ortamda güçlü bir karıştırıcı altında çöktürülmesi prensibine dayanan ortak çöktürme yöntemi kullanılarak elde edildi (Moscolo vd. 2013). Bu amaçla 1 mol $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ve 2 mol $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ tartılarak üç ağızlı cam balon içine alındı ve Şekil 3.1'deki gibi cam bagetli mekanik karıştırıcı sistemi kurularak saf su içerisinde çözme işlemi gerçekleştirildi.



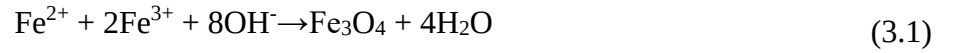
Şekil 3.1 MNP'lerin sentez düzeneği

Çözünme işlemi sonrası, derişik NH_4OH çözeltisi damla damla eklenerek MNP'lerin çekirdekleme sürecinin başlaması sağlandı. (Şekil 3.2). Fe^{+2} iyonlarının Fe^{+3} iyonlarına yükseltgenmesini önlemek amacıyla sentez inert N_2 ortamında gerçekleştirildi. 2 saat sonunda elde edilen MNP'ler manyetik ayırma yöntemiyle sıvıdan ayrılarak üç defa saf

su ve üç defa etil alkol ile yıkandı. Yıkama aşamasından sonra örnekler 12 saat süreyle 40 °C’de kurutuldu. Toz haline getirilen örnekler desikatör içerisinde oda sıcaklığında saklandı.



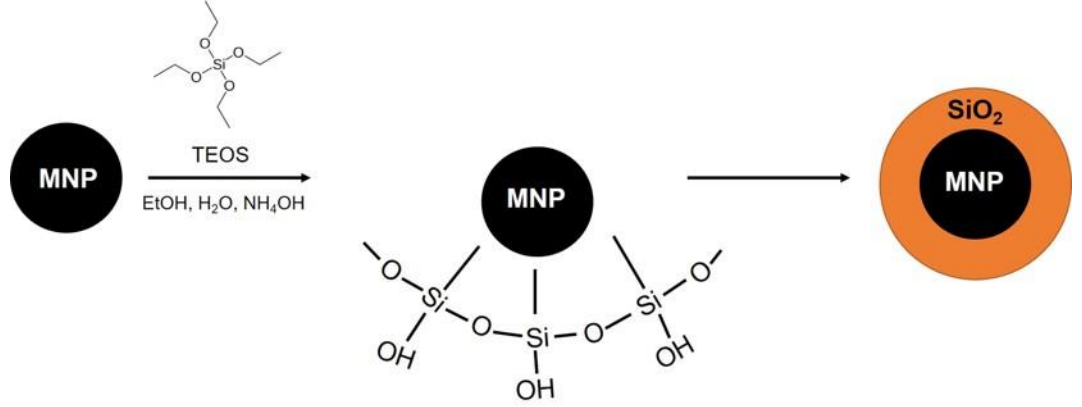
Şekil 3.2 MNP’lerin sentez aşamaları, a) Fe^{+3} ve Fe^{+2} iyonlarının sulu çözeltisi, b) NH_4OH ekleme işleminin başlangıcında çekirdeklenmenin gerçekleşmesi, c) NH_4OH ekleme işleminin tamamlanması sonucu MNP’lerin oluşumu.



3.2.2 Silika kaplı demir oksit nanoparçacık (Si-MNP) sentezi

MNP’leri kararlı hale getirmek ve polianilin polimeri ile etkileştirmek amacıyla bir sol-jel yaklaşımı olan Stöber metodu kullanılarak MNP’lerin yüzeyleri silika ile kaplandı (Sharafi vd. 2018). Bu amaçla toz halinde 1 g MNP, 50 ml H_2O ve 200 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (1:4) içeren karışıma eklenerek yarım saat süreyle sonikatör ile homojen hale getirildi. pH:11 olana kadar çözeltiye damla damla NH_4OH ilave edildikten sonra 1.5 ml TEOS eklenerek 60 °C’de 12 saat boyunca mekanik karıştırıcı ile karıştırıldı. Elde edilen Si-MNP’ler manyetik ayırma yöntemi ile sentez sıvısından ayrıldı. Si-MNP’ler 3 defa saf su ve 3 defa etil alkol ile yıkandı. Yıkama aşamasından sonra vakum altında 40 °C’de 24 saat süreyle kurutularak toz haline getirilen örnekler oda sıcaklığında saklandı.

Sol-jel yöntemi ile MNP'lerin yüzeyinin silika ile kaplanması işleminin şematik gösterimi Şekil 3.3'de verilmiştir.



Şekil 3.3 Sol-jel yöntemi ile MNP'lerin yüzeyinin silika ile kaplanması işleminin şematik gösterimi

3.2.3 Polianilin (PANİ) nanoyapıların sentezi

Polianilin (PANİ), anilin monomerinin (NH₄)₂S₂O₈ (Amonyum persülfat; APS) aracılı oksidatif polimerizasyonu sonucu elde edildi (Boeva vd. 2014; Gomes vd. 2012). Deneylerin ilk aşamasında sıvı formda bulunan anilin monomeri vakum destilasyonu yöntemiyle saflaştırıldı. PANİ'nin sentezi sırasında sıcaklık, ortama eklenen asit derişimi, karıştırma yöntemi gibi parametreler değiştirilerek bu parametrelerin polimerin morfolojisi üzerindeki etkisi incelendi.

PANİ farklı sentez ortamlarında (1M HCl, 0.1M HCl ve saf su) üretilerek bu ortamların PANİ'nin morfolojisine etkisi incelendi. Asit kullanılan gruplarda anilinin çözeltisi 1 M, 0.1 M HCl, 0.05 M HCl çözeltileri içerisinde hazırlanarak yarım saat karıştırıldı ve anilinyum klorür tuzu elde edildi. Daha sonra 0.2 M (NH₄)₂S₂O₈ (APS) çözeltisi anilinyum tuzu içeren çözeltiliye eklendi.

Karıştırma işleminin polimerizasyona etkisini gözlemlemek amacıyla çözeltilerin karıştırıldığı ve karıştırma işlemi yapılmadan sabit bekletildiği iki farklı sentez gerçekleştirildi (Çizelge 3.2).

Çizelge 3.2 PANİ'nin sentez parametreleri

Numune Adı	Karıştırma işlemi	Ortam
1	+	Derişik HCl (1M)
2	+	Seyreltik HCl (0.1 M ve 0.05 M)
3	+	H ₂ O
4	-	Derişik HCl (1M)
5	-	Seyreltik HCl (0.1 M ve 0.05 M)
6	-	H ₂ O

3.2.3.1 Derişik asit ortamında ve farklı sıcaklıklarda polianilin nanoyapıların sentezi

Derişik asit içeren ortamda polianilin sentezini gerçekleştirmek üzere 0.2 M anilin monomerinden 25 ml 1 M HCl çözeltisi içerisinde 15 dakika karıştırma işlemi sonucu anilinyum klorür elde edildi.

0.2 M (NH₄)₂S₂O₈ (Amonyum persülfat, APS) çözeltisi ise 25 ml 1 M HCl çözeltisi içerisinde hazırlanarak anilin çözeltisine eklendi ve farklı sıcaklıklarda (0-5 °C ve -80 °C) polimerizasyon işlemleri gerçekleştirildi (Şekil 3.4).

Polimerizasyonun başlangıcından 24 saat sonra elde edilen polianilin polimerini içeren koyu renkli süspansiyon süzülerek sırasıyla üç defa saf su ve üç defa etil alkol ile yıkandı. Elde edilen koyu renkli çökelek 60 °C sıcaklıkta vakumlu etüv içerisinde 12 saat boyunca kurutuldu.



Şekil 3.4 Derişik asit ortamında ve 0-5 °C sıcaklıkta PANİ sentez düzeneği

3.2.3.2 Seyreltik asit ortamında farklı sıcaklıklardaki ortamlarda polianilin nanoyapıların sentezi

Seyreltik asit ortamında polianilin sentezini gerçekleştirmek amacıyla 0.2 M anilin monomeri 25 ml 0.1 M HCl çözeltisi içerisinde hazırlandı. 15 dakika karıştırma işlemi sonucu her iki beherde de anilinyum klorür oluşumu gerçekleşti. 0.2 M, 25 ml $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (Amonyum persülfat, APS) çözeltisi ayrı bir beher içerisinde distile su içerisinde 15 dakika karıştırılarak hazırlandı. APS çözeltisi, anilin çözeltisine eklenerek 0-5 °C ve -80 °C olmak üzere farklı sıcaklıklarda polimerizasyon işlemleri gerçekleştirildi. Polimerizasyon başlangıcından 24 saat sonra, elde edilen polianilin polimerini içeren koyu renkli süspansiyon süzülerek sırasıyla üç defa deiyonize su ve üç defa etil alkol ile yıkandı. Elde edilen koyu renkli çökelek vakum altında 60 °C sıcaklıkta ve 12 saat süreyle kurutuldu.

3.2.3.3 Asit içermeyen sulu ortamda ve farklı sıcaklıklarda polianilin nanoyapıların sentezi

Asitsiz ortamda PANİ sentezini gerçekleştirmek üzere 0.2 M anilin çözeltisi 25 ml distile su içerisinde 15 dakika karıştırılarak hazırlandı. 0.2 M, 25 ml $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ çözeltisi ise ayrı bir beher içerisinde 15 dakika karıştırılarak hazırlandı. APS çözeltisi, anilin çözeltisine eklenerek hızlı bir karıştırma işlemi gerçekleştirildikten sonra 0-5 °C

ve -80 °C olmak üzere farklı sıcaklıklarda polimerizasyon işlemleri gerçekleştirildi. Polimerizasyonun başlangıcından 24 saat sonra, elde edilen polianilin polimerini içeren koyu renkli süspansiyon süzülerek sırasıyla üç defa deiyonize su ve üç defa etil alkol ile yıkandı. Elde edilen koyu renkli çökelek vakum altında 60 °C sıcaklıkta ve 12 saat süreyle kurutuldu.

3.2.3.4 Asitli ortamda hazırlanan APS çözeltisinin polimer morfolojisine etkisi

Sentez işlemlerini asidik ortamda gerçekleştirmek amacıyla anilin monomerinin 0.2 M, 0.1 M ve 0.05 M çözeltileri hazırlanarak aynı hacimde 0.1 M ve 0.05 M HCl distile su ortamında hazırlanan APS çözeltileri ile karıştırıldı ve sırasıyla 0.1 M ve 0.05 M HCl içeren sentez çözeltileri elde edildi. Ortamın asit konsantrasyonu sabit olacak şekilde APS çözeltileri de asidik ortamda hazırlanarak PANİ'nin morfolojisine etkisi incelendi (Çizelge 3.3). Bu amaçla, 0.2 M anilin monomeri 25 ml 0.1 M HCl ve 0.05 M HCl çözeltileri içerisinde hazırlandı. Ayrıca 0.2 M APS, 25 ml 0.1 M HCl ve 0.05 M HCl çözeltileri içerisinde 15 dakika karıştırılarak hazırlandı. APS çözeltisi, anilin çözeltilerine eklenerek sırasıyla 0.1 ve 0.05 M HCl içeren sentez çözeltileri elde edildi ve 0-5 °C ve -80 °C olmak üzere farklı sıcaklıklarda polimerizasyon işlemleri gerçekleştirildi. Polimerizasyon başlangıcından 24 saat sonra, elde edilen polianilin polimerini içeren koyu renkli süspansiyon süzülerek sırasıyla üç defa deiyonize su ve üç defa etil alkol ile yıkandı. Elde edilen koyu renkli çökelek vakum altında 60 °C sıcaklıkta ve 12 saat süreyle kurutuldu.

Çizelge 3.3 PANİ sentezi amacıyla hazırlanan APS ve anilin çözeltilerinin asit derişimleri

Örnek	APS	Anilin	Ortam
APS1	1 M HCl	1M HCl	1M HCl
APS2	H ₂ O	0.1 M HCl	0.05 M HCl
APS3	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O
APS4	H ₂ O	0.2 M HCl	0.1 M HCl
APS5	0.1 M HCl	0.1 M HCl	0.1 M HCl
APS6	0.05 M HCl	0.05 M HCl	0.05 M HCl

3.2.4 Si-MNP/Polianilin nanokompozit yapıların sentezi

3.2.4.1 Ön çalışmalar

Si-MNP/PANİ nanokompozit yapılar farklı yöntemlerle sentezlenerek fiziksel ve kimyasal özellikleri ayrıntılı bir şekilde karakterize edildi. Si-MNP'lerin PANİ'nin sentez çözeltisine farklı zaman noktalarında eklendiği ya da Si-MNP'lerin polimerizasyon işleminden önce anilin monomerinin çözeltisine eklendiği çalışmalar gerçekleştirildi. Çizelge 3.4'de gösterildiği gibi N-1'de Si-MNP'ler anilin monomeri ve APS içeren polianilin çözeltisine polimerizasyonun başlangıç anında, N-2'de ise polimerizasyon başladıktan 3 saat sonra eklendi. N-3'de Si-MNP'ler polimerizasyon çözeltisi yerine anilin monomeri ile etkileştirildi ve daha sonra bu çözeltiye APS eklenerek polimerizasyon başlatıldı.

Çizelge 3.4 Si-MNP/PANİ nanokompozitlerinin sentezi amacıyla Si-MNP'lerin PANİ'nin polimerizasyon ortamına katılma parametreleri.

Si-MNP	Ekleme zamanı	Eklendiği yer
N-1	0. saat	Polianilin sentez çözeltisi
N-2	3. saat	Polianilin sentez çözeltisi
N-3	0. saat	Anilin çözeltisi

3.2.4.2 Si-MNP katkılı PANİ nanotüplerin (Si-MNP/PANİ-NT) sentezi

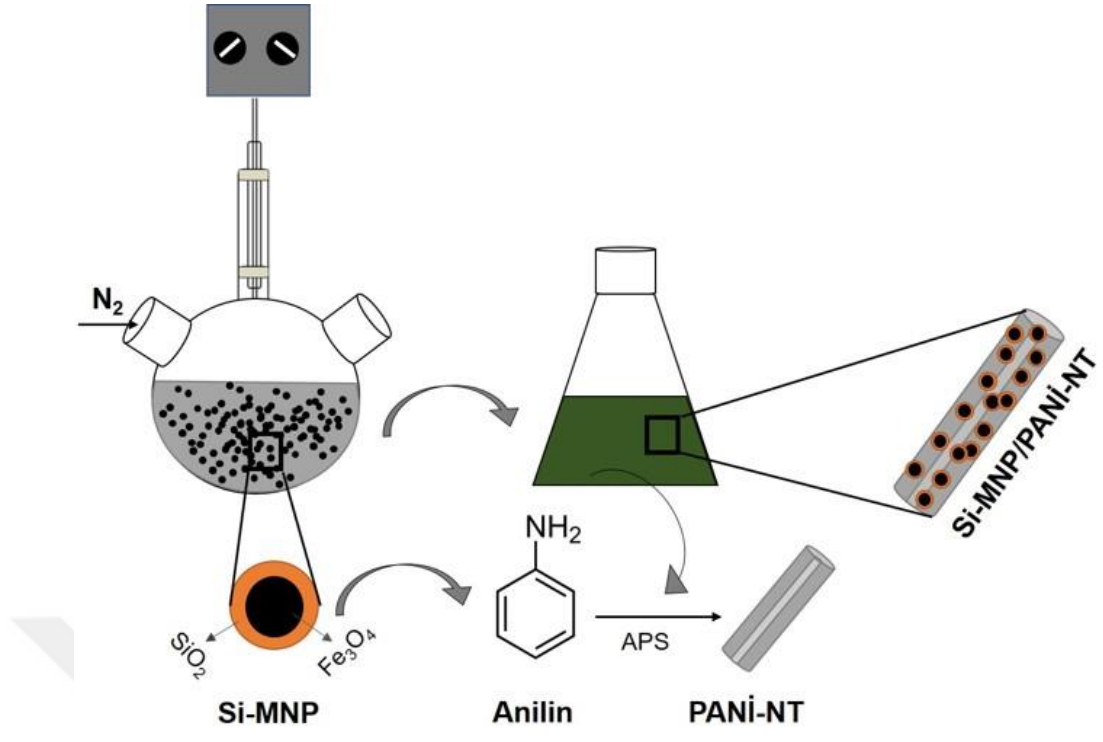
Si-MNP katkılı PANİ nanotüplerin (Si-MNP/PANİ-NT) elde edildiği birinci yöntemde (M1), farklı oranlarda Si-MNP içeren polianilin nanokompozitler, seyreltik asit ortamında ve karıştırma işlemi yapılmadan sentezlendi (Çizelge 3.5). Bu amaçla Si-MNP'ler 25 ml 0,1M HCl içerisinde yarım saat süresince sonikatör ile homojen hale getirildi. 5 mmol anilin monomeri 0.1 M HCl içerisinde hazırlanarak homojen hale

gelen Si-MNP'ler ile 30 dakika boyunca karıştırıldı. Daha sonra 5 mmol 0.2M APS çözeltisi hazırlanarak soğutuldu ve buz banyosu içerisinde bekletilen Si-MNP/anilin karışımına eklendi. Elde edilen karışım 0-5 °C sıcaklığında 18 saat boyunca sarsılmadan bekletilerek (sabit ortam) polimerleşmenin gerçekleşmesi sağlandı.

Sentezlenen nanokompozit yapılar distile su ve etil alkol ile bir kaç defa yıkanarak 60 °C'de vakum altında ve 12 saat boyunca kurutularak toz haline getirildi. Birinci yöntem kullanılarak elde edilen ürünler içerdiği Si-MNP oranına göre (%10, %25, %50) sırasıyla M1-1, M1-2 ve M1-3 olarak isimlendirildi (Şekil 3.5).

Elde edilen nanokompozit malzemelerin iletkenliklerini artırabilmek amacıyla önce negatif daha sonra pozitif katkılama işlemleri gerçekleştirildi. Öncelikle, elde edilen nanokompozitleri tamamen yalıtkan hale getirmek amacıyla negatif katkılama işlemi gerçekleştirildi. Bu amaç ile örnekler 1M NH₄OH ile muamele edildi ve 12 saat sonunda sırası ile distile su ve etil alkol ile yıkama işlemleri gerçekleştirildi. Daha sonra süzülen örnekler 60 °C'de vakum altında 12 saat boyunca kurutularak toz haline getirildi. Negatif katkılanan yalıtkan örnekler, içeriğindeki Si-MNP oranına göre (%10, %25, %50) sırasıyla M1-1D, M1-2D, M1-3D olarak isimlendirildi.

Negatif katkılama işlemi görmüş yalıtkan örnekleri iletken hale getirmek amacıyla örnekler 3, 6, 12 ve 24 saat olmak üzere farklı süreler boyunca 1M HCl ile muamele edilerek pozitif katkılılandı. Bu süreler içerisinde malzemenin manyetik özelliğini koruyup korumadığı mıknatıs yardımıyla takip edildi. Distile su ve etil alkol ile yıkama işlemleri sonrasında örnekler süzülde, 60 °C'de vakum altında 12 saat boyunca kurutularak toz haline getirildi. Pozitif katkılama işlemi gerçekleştirilen örnekler içeriğindeki Si-MNP oranına göre (%10, %25, %50) sırasıyla (M1-1R, M1-2R, M1-3R) olarak isimlendirildi.



Şekil 3.5 Birinci yöntem ile elde edilen Si-MNP/PANİ-NT nanokompozitlerinin sentez aşamalarının şematik gösterimi

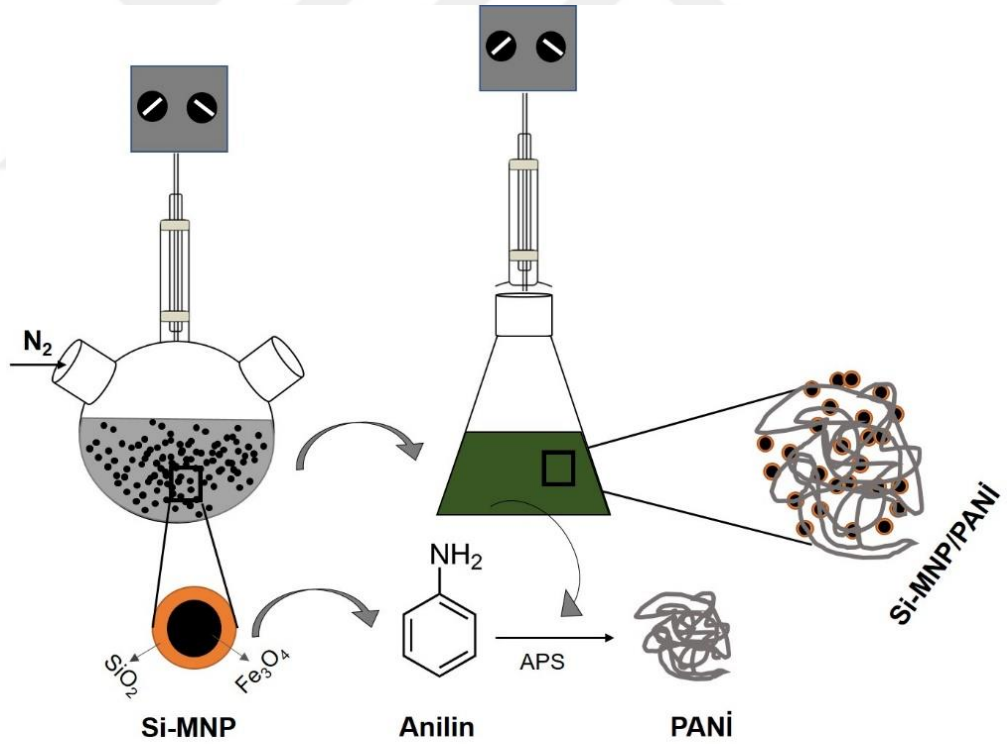
Çizelge 3.5 Birinci yöntem ile elde edilen nanokompozitlerin sentez parametreleri

Numune Adı	Si-MNP(%)	Katkılama	Ortam Şartları
M1-1	10	-	0.1 M HCl Sabit
M1-2	25	-	
M1-3	50	-	
M1-1D	10	Negatif	
M1-2D	25	Negatif	
M1-3D	50	Negatif	
M1-1R	10	Pozitif	
M1-2R	25	Pozitif	
M1-3R	50	Pozitif	

3.2.4.3 Si-MNP katkılı PANİ nanoparçacıkların (SiMNP/PANİ-NP) sentezi

İkinci yöntemde (M2), farklı oranlarda Si-MNP içeren polianilin nanokompozitler 1 M HCl içeren çözeltide mekanik karıştırma işlemi uygulanarak sentezlendi (Çizelge 3.6). Bu amaçla kütlece %10, %25 ve %50 oranında Si-MNP, 25 ml 1M HCl içerisinde yarım saat boyunca sonikatör ile homojen hale getirildi. Ayrıca 5 mmol anilin, 1 M HCl içerisinde hazırlanarak homojen hale gelen Si-MNP'ler ile 30 dakika boyunca karıştırıldı.

Daha sonra 5 mmol 0.2M APS çözeltisi 1 M HCl içerisinde hazırlanarak soğutuldu ve buz banyosu içerisinde bekletilen Si-MNP/anilin karışımına eklendi. Elde edilen karışım 0-5 °C sıcaklığında güçlü bir mekanik karıştırıcı altında 18 saat boyunca karıştırıldı.



Şekil 3.6 İkinci yöntem ile elde edilen Si-MNP/PANİ-NP nanokompozitlerinin sentez aşamalarının şematik gösterimi

Sentezlenen nanokompozit yapılar sentez sonrasında yapısında bulunan safsızlıkların uzaklaştırılması amacıyla distile su ve etil alkol ile bir kaç defa yıkandı. Daha sonra vakum altında 60 °C’de 12 saat süresince kurutularak toz haline getirildi. İkinci yöntem kullanılarak elde edilen ürünler içerdiği Si-MNP oranına göre (%10, %25, %50) sırasıyla M2-1, M2-2 ve M2-3 olarak isimlendirildi (Şekil 3.6).

Elde edilen nanokompozit malzemelerin iletkenliklerini artırabilmek amacıyla önce negatif daha sonra pozitif katkılama işlemleri gerçekleştirildi. Öncelikle, elde edilen nanokompozitleri tamamen yalıtkan hale getirmek amacıyla negatif katkılama işlemi gerçekleştirildi.

Bu amaç ile örnekler 1M NH₄OH ile muamele edildi. 12 saat sonunda sırası ile distile su ve etil alkol ile yıkama işlemleri gerçekleştirildi. Daha sonra süzülen örnekler 60 °C’de vakum altında 12 saat boyunca kurutularak toz haline getirildi. Negatif katkılanan örnekler içeriğindeki Si-MNP oranına göre (%10, %25, %50) sırasıyla M2-1D, M2-2D, M2-3D olarak isimlendirildi.

Negatif katkılama işlemi görmüş örnekleri iletken hale getirmek amacıyla örnekler 3, 6, 12 ve 24 saat olmak üzere farklı sürelerde 1M HCl ile muamele edildi. Bu süreler içerisinde malzemenin manyetik özelliğini koruyup korumadığı mıknatıs yardımıyla takip edildi.

Distile su ve etil alkol ile yıkama işlemleri sonrasında örnekler süzüldü, 60 °C’de vakum altında 12 saat boyunca kurutularak toz haline getirildi. Pozitif katkılama işlemi gerçekleştirilen örnekler içeriğindeki Si-MNP oranına göre (%10, %25, %50) sırasıyla (M2-1R, M2-2R, M2-3R) olarak isimlendirildi.

Çizelge 3.6 İkinci yöntem ile elde edilen nanokompozitlerin sentez parametreleri

Numune Adı	Si-MNP(%)	Katkılama	Ortam
M2-1	10	-	1 M HCl Karıştırmalı
M2-2	25	-	
M2-3	50	-	
M2-1D	10	Negatif	
M2-2D	25	Negatif	
M2-3D	50	Negatif	
M2-1R	10	Pozitif	
M2-2R	25	Pozitif	
M2-3R	50	Pozitif	

3.2.5 Biyouyumluluk çalışmaları

İki farklı yöntemle elde edilen nanokompozit malzemelerin in-vitro sitotoksosite değerlendirilmesi ISO 10993-5 standardına göre gerçekleştirildi. İlgili standarda uygun olarak örnekler ekstrakte edildi. Çalışmada insan primer dermal fibroblastları (iDF) kullanıldı ve sitotoksositeyi belirlemek amacıyla hücrelerin metabolik aktivite ölçümüne dayalı olan kolorimetrik MTT testi uygulandı.

3.2.5.1 Hücre kültürü

Hücreler standart koşullar altında (% 5 CO₂, 37 °C'de) ve %10 fetal sıgır serumu (FBS), % 1 penisilin/streptomisin (P/S) ve L-glutamin ihtiva eden hücre kültürü ortamında (DMEM) çoğaltıldı. iDF'lar ~%80 oranında çoğaldığında, 0.25 Tripsin/EDTA kullanılarak tripsinize edildi ve 1x10⁴ hücre/cm²'lik yoğunlukta 96 kuyucuklu doku kültürü kaplarına ekildi. Hücreler ekim sonrasında karbondioksit inkübatöründe standart koşullar altında 24 saat inkübe edildi.

3.2.5.2 Nanomalzemelerin ekstraksiyon işlemleri

Birinci yöntemle elde edilen pozitif katkıli nanokompozitler (M1-1R, M1-2R, M1-3R), ikinci yöntemle elde edilen pozitif katkıli nanokompozitler (M2-1R, M2-2R, M2-3R), PANİ ve Si-MNP'lerin sitotoksitelerinin belirlenmesi amacıyla hücre kültürü besiyerlerinde ekstraksiyon işlemleri gerçekleştirildi. Ekstraksiyon işlemi öncesi tüm örnekler 120 °C'de 40 dakika boyunca steril duruma getirildi. Sterilizasyon işleminden sonra örnekler 15 cm'lik kapaklı steril tüplere alınarak laminar akışlı kabin içinde üzerlerine örnek miktarı 100 mg/ml olacak şekilde serumsuz hücre kültürü besiyeri eklendi. 24 saat boyunca 37 °C'de karıştırılarak ekstraksiyon işlemleri gerçekleştirildi. Belirtilen sürenin sonunda örnekler 1000 g'de iki defa santifüjlenerek ekstraksiyon sıvısından ayrıldı. %100'lük örnek dozuna karşılık gelen ana ekstraksiyon sıvılarının serumsuz besiyeri ile seyreltilmesi sonucu %1, %5, %10, %25, %50 ve %100 olmak üzere 6 farklı oranda ekstraksiyon sıvısı elde edildi. Ekstraksiyon sıvıları, iDF'ları içeren 96 kuyucuklu hücre kültürü kaplarının kuyucuklarına aktararak 24 saat boyunca inkübe edildi.

3.2.5.3 İn-vitro sitotoksite testi

Sitotoksiteyi belirlemek amacıyla hücrelerin metabolik aktivitesini ölçen kolorimetrik MTT testi yapıldı. 24 saat boyunca 96 kuyucuklu hücre kültür kaplarında inkübe edilen hücreler laminar akışlı kabin içerisine alınarak besiyerleri uzaklaştırıldı. Ardından üzerlerine ekstraksiyon sıvıları eklenerek 24 saat standart koşullarda inkübe edildi. İnkübasyonun sonunda ekstraksiyon sıvıları kuyucuklardan uzaklaştırıldı ve hücreler steril PBS ile yıkandı. Hücre canlılığının bir belirteci olarak mitokondriyel dehidrojenaz aktivitesi, MTT [3-(4,5-dimetil tiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür] testi ile ölçüldü. Bu amaçla PBS ile yıkama işlemi sonrasında kuyucuklara 90 µl DMEM ve 10 µl MTT reaktifi eklenerek 4 saat boyunca standart koşullar altında inkübe edildi. Daha sonra oluşan formazan kristalleri 200 µl HCL/izopropanol çözeltisi ile çözülerek yarım saat karanlık ortamda bekletildi. Absorbans okuma işlemi 570 nm mikropilaka okuyucu ile gerçekleştirildi. Pozitif kontrol olarak fenol çözeltisi kullanılırken, negatif kontrol olarak içerisinde örnek ekstraksiyon sıvısı içermeyen taze besiyeri kullanıldı.

3.2.5.4 Kan uyumluluğu çalışmaları

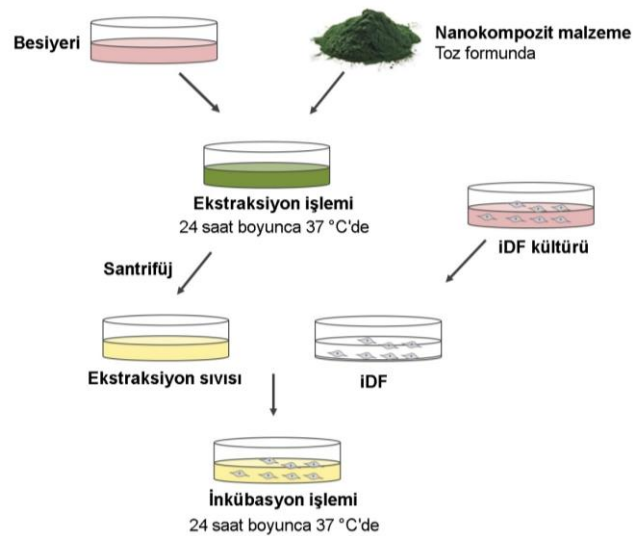
Nanokompozit malzemelerin kan uyumluluğu ISO 10993-4 standardına göre incelendi. Toz halindeki örnekler test öncesi 120 °C’de 40 dakika boyunca sterilize edildi. Ardından her bir örnek 20 mg/ml ve 10 mg/ml oranlarında olacak şekilde 1/20 oranında PBS ile seyreltilen taze kan örnekleri içerisine eklendi. 1/20 oranında PBS ile seyreltilen kan örneği negatif kontrol olarak, aynı şekilde 1/20 oranında saf su ile seyreltilen kan örneği ise pozitif kontrol olarak kullanıldı. Örnekler 37 °C’de 1 saat boyunca karıştırılarak inkübe edildi ve sonrasında 1500 rpm’de 10 dakika süreyle santrifüj edildi (Şekil 3.7). Her bir örneğin süpernatantından 200 µL alınarak 96 kuyulu plakalara aktarıldı. Kan uyumluluğu ölçümleri SpectraMax M5 mikropilaka okuyucusu (Molecular Devices, California, ABD) kullanılarak 545 nm dalga boyunda gerçekleştirildi. Absorbans ölçümleri sonrasında yüzde hemoliz değerleri Eşitlik 3.2’deki gibi hesaplandı. Kan uyumluluğu testinde kullanılan kan örnekleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Kan Merkezi’nden temin edildi.

$$\% \text{ Hemoliz} = [(A - NK) / (PK - NK)] \times 100 \quad (3.2)$$

A= Örnek absorbans değeri

NK= Negatif kontrol absorbans değeri

PK= Pozitif kontrol absorbans değeri



Şekil 3.7 Kan uyumluluğu testinde ekstraksiyon ve maruziyet işlemlerinin akış şeması

3.3 Malzeme karakterizasyonu

3.3.1 Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM) analizi

Tez çalışması boyunca elde edilen nanoyapıların boyut, morfoloji, dağılım gibi özelliklerini belirlemek amacıyla Lantan hekzaborür (LaB₆) elektron tabancalı, FEI marka Tecnai G2 Spirit Biotwin model yüksek kontrastlı geçirimli elektron mikroskobu kullanılmıştır. Analizler ODTÜ Merkez Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Toz halindeki örnekler etil alkol içerisinde sonikasyon işlemi sonrası karbon kaplı bakır gridler üzerine damlatılarak hazırlanmış, görüntüleme işlemi için 100-120 kV hızlandırıcı voltajı aralığında çalışılmıştır.

3.3.2 Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) analizi

Nanokompozit yapıların yüzey morfolojisi ve elementel ve kimyasal bileşimlerinin belirlenmesi amacıyla donanımında enerji yayımlı X-ışını (EDAX) dedektörü bulunan FEI QUANTA 400F alan emisyonlu taramalı elektron mikroskobu (Waltham, MA) kullanılmıştır. Analizler ODTÜ Merkez Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Görüntüleme yapmak amacıyla toz haline getirilen örnekler numune tablasına (stub) yapıştırılan iletken karbon bantlar üzerine sabitlenmiştir.

3.3.3 Fourier Dönüşüm Kızılötesi (FT-IR) analizi

İncelenen örnekteki makromoleküllerin fonksiyonel gruplarının titreşimlerinden kaynaklanan yapı, bileşim ve fonksiyonel grup bilgilerinin elde edilmesini sağlayan FTIR matematiksel Fourier dönüşümü yöntemi ışığın infrared yoğunluğuna karşı dalga sayısını ölçen bir kimyasal analitik yöntemdir. Elde edilen Si-MNP ve polianilin örnekleri ile nanokompozit yapıları incelemek amacıyla ATR-FTIR spektrum ölçümleri Perkin Elmer 400 marka cihaz (Waltham, MA, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Örnekler ATR kristal yüzeyine yerleştirildi. Spektrumlar 400-4000 cm⁻¹ aralığında ve 4 cm⁻¹ çözünürlükte 16 defa tarama yapılarak ölçüldü.

3.3.4 Titreşimli Örnek Manyetometrisi (VSM) analizi

MNP'lerin ve iki farklı yöntem ile sentezlenen nanokompozitlerin manyetik özelliklerini belirlemek amacıyla oda sıcaklığında VSM analizleri gerçekleştirilmiştir. Analizler ODTÜ Merkez Laboratuvarı'nda bulunan Cryogenic Limited Physical Property Measurement System (PPMS) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.3.5 X-ışınları kırınımı (XRD) analizi

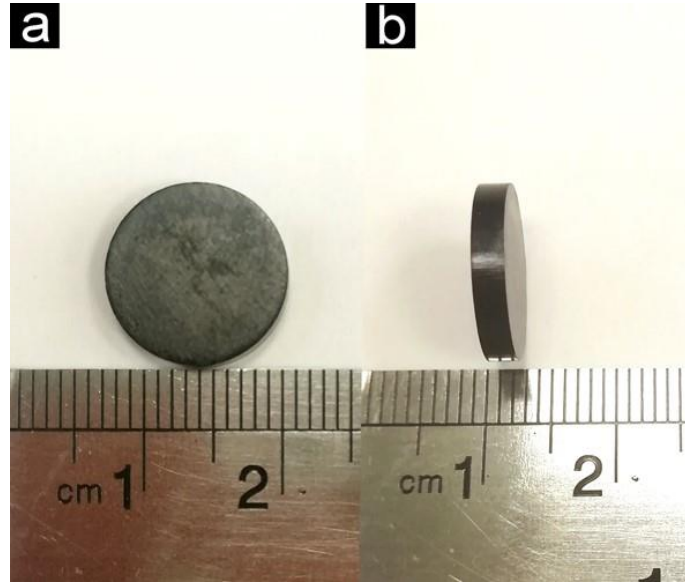
Analizler ODTÜ Merkez Laboratuvarı'nda, Rigaku marka Ultima-IV model X-Işını Kırınım cihazında (Austin, TX, ABD) gerçekleştirilmiştir. Toz numuneler 2°/dakika tarama hızında analiz edilmiştir.

3.3.6 Termogravimetrik analiz (TGA)

TGA analizleri ODTÜ Merkez Laboratuvarı Perkin Elmer marka STA 6000 model TGA cihazı (Waltham, ABD) ile azot ortamında, 30 °C - 700 °C sıcaklık aralığında, 10 °C/dk ısıtma hızı ile ölçüldü.

3.3.7 İletkenlik ve Seebeck Katsayısı analizi

Elde edilen polianilin örnekleri ve nanokompozit yapıların iletkenlikleri ve Seebeck katsayıları Koç Üniversitesi bünyesinde ULVAC ZEM-3 Elektrik İletkenliği ve Seebeck Katsayısı Ölçüm Cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Analiz öncesinde toz formunda bulunan örnekler Specac marka hidrolik presleme cihazında 15 ton basınç altında 20 dakika tutularak pellet haline getirildi (Şekil 3.6).



Şekil 3.8 İletkenlik ölçümü öncesinde toz nanokompozitlerden hazırlanan pellet örneği.
a) Pellet çapını gösteren yatay görüntü, b) Pellet kalınlığını gösteren dikey görüntü.

Elde edilen pelletlerin elektriksel özdirenç ve Seebeck katsayısı ölçümleri 30-45 °C sıcaklık aralığında gerçekleştirildi. Elektriksel özdirenç verileri üzerinden Eşitlik (3.4) kullanılarak örneklerin elektriksel iletkenlikleri bulundu.

$$\sigma \text{ (S/m)} = 1/\rho \text{ (Ohm.m)} \quad (3.3)$$

σ = Elektriksel iletkenlik (Siemens/metre)

ρ = Elektriksel özdirenç (Ohm.metre)

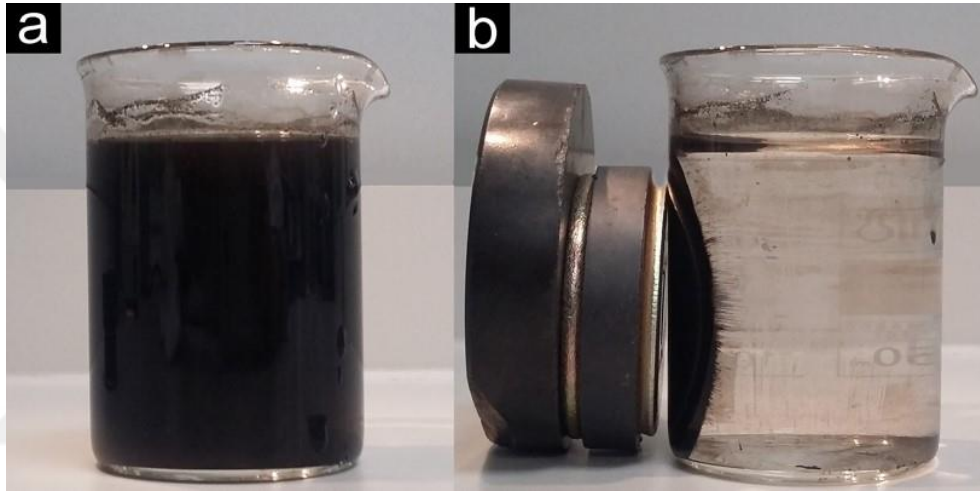
3.4 İstatistiksel analizler

Çalışmalardan elde edilen veriler GraphPad Prism 8.3.1 istatistik ve grafik yazılımı kullanılarak değerlendirildi. Tüm parametrelere bağlı olarak tek yönlü ve çift yönlü varyans analizi (ANOVA) gerçekleştirildi. Gruplar arası farklılıkları belirlemek amacıyla ise Post-Hoc testlerinden Tukey kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1 Si-MNP'lerin sentezi ve karakterizasyonu

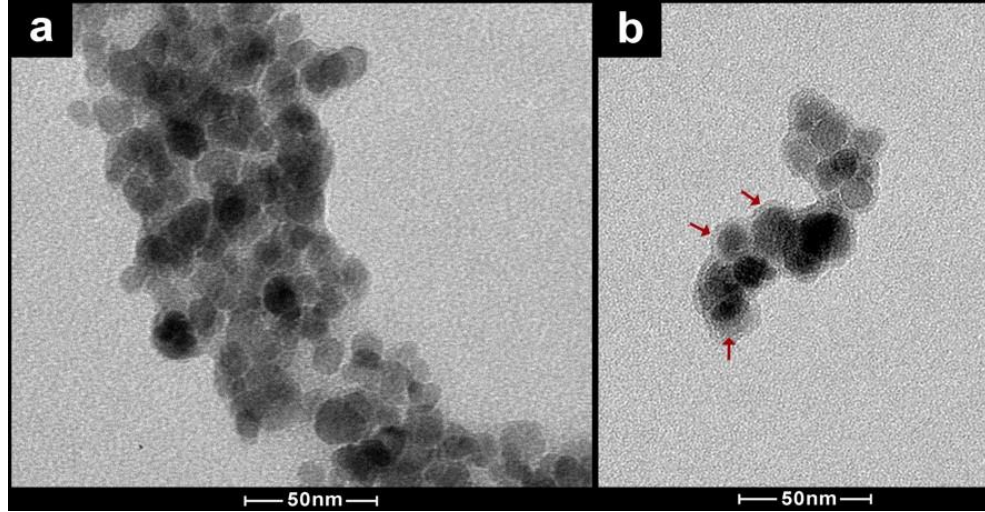
Çalışmanın ilk aşamasında manyetik özellik gösteren demir oksit nanoparçacıklar (MNP) ortak çöktürme yöntemi kullanılarak sentezlendi (Şekil 4.1). MNP'ler sentezlendikten sonra yıkama işlemlerinin ardından yüzeyleri sol-jel yöntemi kullanılarak silika ile kaplandı.



Şekil 4.1 Manyetik nanoparçacıkların mıknatıs ile ayrılma işlemi

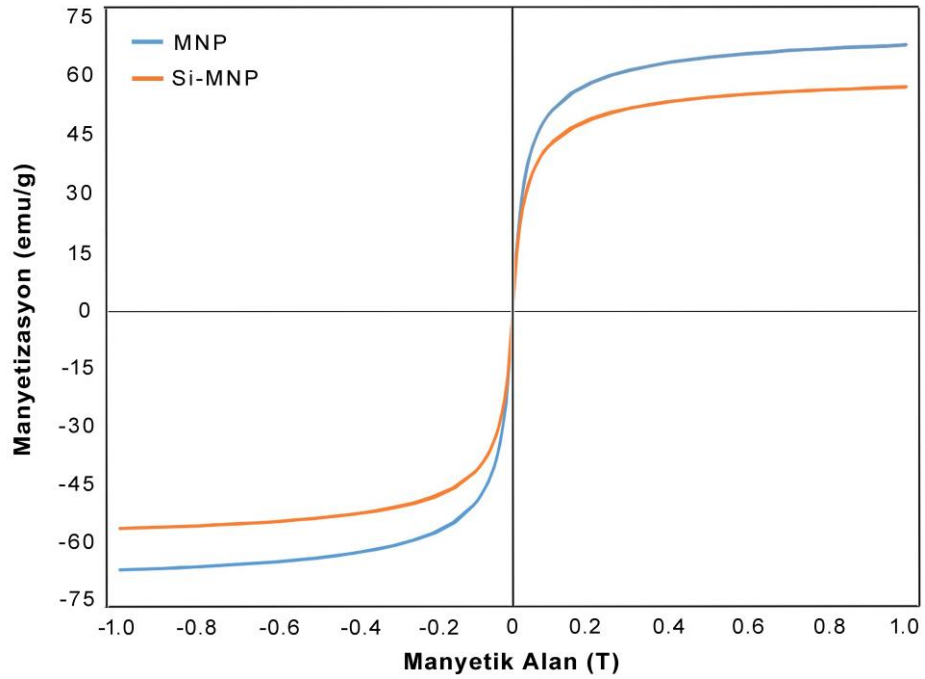
MNP'lerin ve Si-MNP'lerin boyut, morfoloji, dağılım ve kaplama verimi gibi özellikleri yüksek kontrastlı geçirimli elektron mikroskobu (TEM) ile incelendi. Şekil 4.2'de MNP'lerin karakteristik bir özelliği olan aglomere olma eğiliminde oldukları gözlenmektedir.

Ayrıca MNP'ler ve Si-MNP'lerin TEM görüntülerinin analizi sonucu ortalama çaplarının sırasıyla 10-15 nm ve 15-25 nm aralığında olduğu ve her iki grubun da küresel morfolojiye sahip olduğu gözlenmektedir (n=100).



Şekil 4.2 Sentez sonrası (a) MNP'lere ve (b) yüzeyi silika ile (kırmızı ok ile gösterilen) kaplanmış MNP'lere ait TEM görüntüleri.

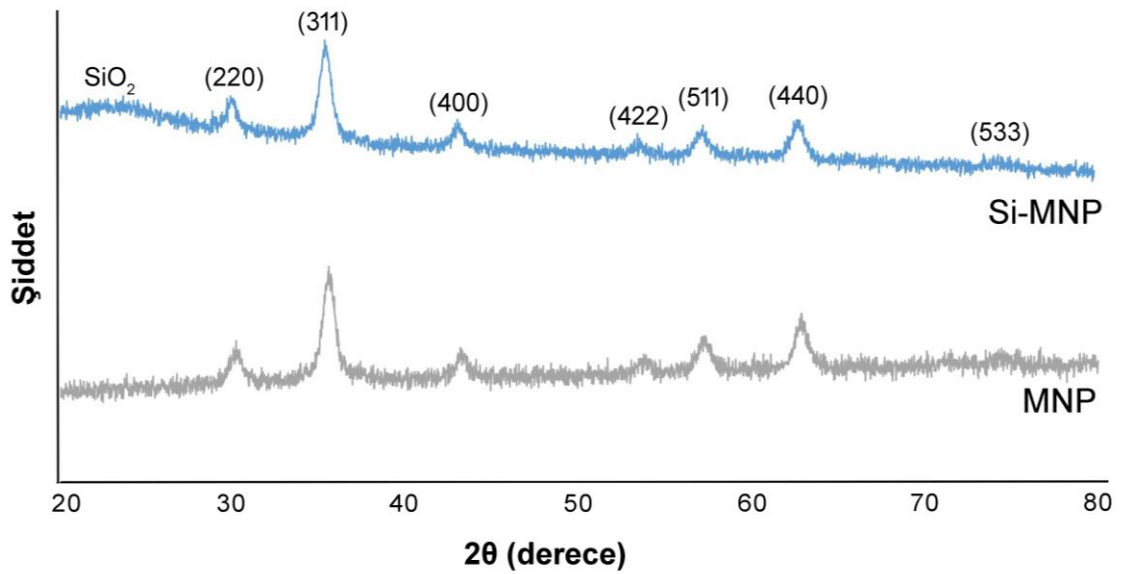
MNP'lerin ve sol-jel yöntemiyle yüzeyi silika ile kaplanan MNP'lerin (Si-MNP) manyetik özellikleri oda sıcaklığında manyetik histerezis ölçümü yapılarak incelendi. VSM analizleri parçacıkların yüksek manyetik özelliğe sahip olduğunu ve süperparamanyetik özellikte olduğunu göstermiştir.



Şekil 4.3 MNP'lerin silika ile kaplama işlemi öncesi ve sonrası histerezis eğrileri.

Şekil 4.3’de yüzeyi kaplanmamış MNP’lerin manyetizasyon değerinin yaklaşık 70 emu/g olduğu, ayrıca yüzeyi silika ile kaplanmış Si-MNP’lerin manyetizasyon değerinin ise yaklaşık 56 emu/g olduğu gözlenmektedir. Yüzey kaplaması sonucu manyetizasyon değerinde yaklaşık %20’lik bir düşüş meydana gelmiştir. Ancak silika kaplı parçacıkların manyetizasyon değeri, boyutları ve histerezis eğrisi göstermesi süperparamanyetik özellik gösterdiğinin kanıtıdır.

Ortak çöktürme yöntemi ile sentezlenen MNP’ler ve sol-jel yöntemi ile sentezlenen Si-MNP’lerin elde edildikten sonra X-ışınları kırınım desenleri analiz edilerek kristal yapıları ve kristal boyutları belirlendi. XRD analizi Rigaku Ultima IV X-Işını Difraktometresi ile Bakır (Cu) ışık kaynağı kullanılarak 20-80° tarama açıları aralığında ve 2°/dakika tarama hızında gerçekleştirildi. MNP ve Si-MNP örneklerinin XRD analizlerinde $2\theta=30.3^\circ$, 35.6° , 43.2° , 53.9° , 57.3° , 62.8° olmak üzere altı ortak pik bulunmaktadır. Bu değerler sırasıyla (220), (311), (400), (422), (511), (440), (533) olacak şekilde spinel yapılı Fe_3O_4 ’in kristal tabakalarına denk gelmektedir. Ayrıca Si-MNP örneklerinde 23° ’de SiO_2 ’e ait karakteristik geniş bir pik bulunmaktadır (Abbas vd. 2014; Mendonça vd. 2019). Bu durum yapıda silika bulunduğunu kanıtlamaktadır. Si-MNP örneklerinin XRD analizinde manyetite ait piklerin bulunması da yapı içerisinde kristal manyetitin varlığının ve manyetitin silika içinde değişmediğinin göstergesidir (Şekil 4.4).



Şekil 4.4 MNP ve Si-MNP’lere ait X-ışını kırınım desenleri.

Kristal boyutu en şiddetli piklere karşılık gelen 2θ değerleri 35.613° (MNP) ve 35.653° (Si-MNP) olan, (311) kristal tabakasına karşılık gelerek yansıyan ışınlardan yararlanılarak belirlendi. Aşağıda belirtilen Sherrer eşitliği kullanılarak yapılan hesaplamada D kristal çapı, κ şekil faktörü (0.94), λ dalga boyu, β maksimum pikin yarı yükseklikteki genişliği ve θ bragg derecesini ifade etmektedir. MNP ve Si-MNP örneklerine ait XRD analiz parametreleri Çizelge 4.1’de verilmiştir.

$$D = \kappa \cdot \lambda / (\beta \cdot \cos\theta) \quad (4.1)$$

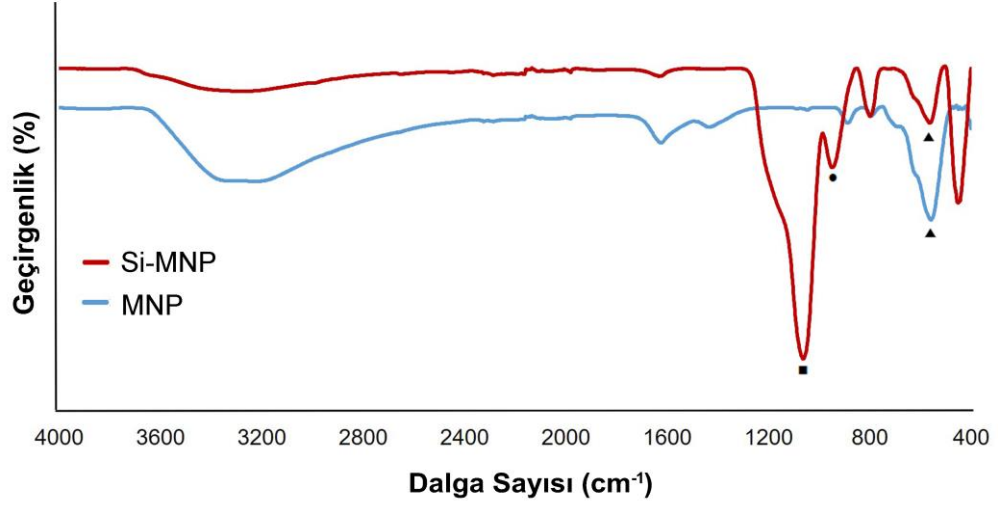
Çizelge 4.1 MNP ve Si-MNP’lere ait kristal boyutu hesaplama parametreleri ve sonuçları

	2 θ (derece)	B (derece)	Kristal boyutu (nm)
MNP	35.613	0.82	10.66
Si-MNP	35.653	0.806	10.82

Fourier Dönüşümlü Kızıl Ötesi Spektrometresi demir oksit nanoparçacıklarının yüzeyini kaplayan silika tabakasının varlığını göstermek amacı ile kullanılmıştır. MNP ve Si-MNP örneklerine ait FTIR spektrumları Şekil 4.5’de gösterilmektedir.

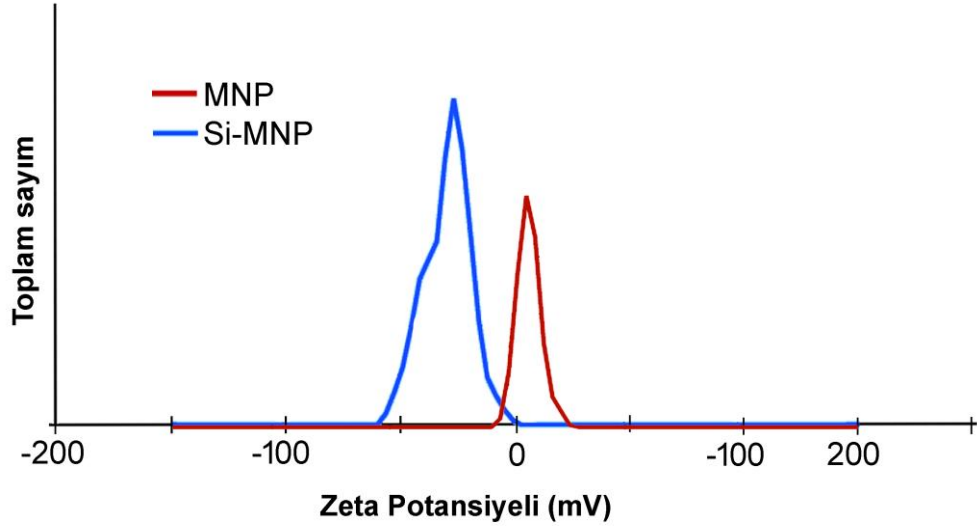
3100-3400 cm^{-1} aralığındaki geniş pik ve 1633 cm^{-1} piki fiziksel H_2O adsorpsiyonundan kaynaklanan OH titreşim bandıdır. Saf ve silika kaplı demir oksit nanoparçacıkların FTIR spektrumunda 562 cm^{-1} dalga sayısında gözlenen manyetite ait titreşim bantları Fe-O gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır (Emadi vd. 2012; Abbas vd. 2014). MNP’lerin 1413 cm^{-1} frekansındaki absorpsiyon bandı havadaki CO_2 ’den gelen C-O titreşiminden kaynaklanmaktadır.

Manyetik nanoparçacıkların yüzeyinin silika ile kaplanması sonrası elde edilen Si-MNP’lerin FTIR spektrumunda oluşan farklılıklar kaplama işleminin başarılı olduğunu göstermektedir. 1051 cm^{-1} piki Si-O-Si ve 970 cm^{-1} piki Si-OH gerilme titreşimini göstermektedir (Emadi vd. 2012; Sodipo ve Azlan 2015).



Şekil 4.5 MNP ve Si-MNP’lerin ait FTIR spektrumları (■: Si-O-Si, ●: Si-O, ▲: Fe-O gerilme titreşimlerini göstermektedir)

Elektromanyetik nanokompozit geliştirme çalışmalarında kullanılmak üzere üretilen Si-MNP’lerin kararlılık, parçacıklar arasındaki itme ve çekme kuvvetleri ve dolayısı ile aglomere olma potansiyeli ve yüzey yük yoğunluğu gibi özelliklerinin belirlenmesi amacıyla zeta potansiyel ölçümleri gerçekleştirildi (Şekil 4.6).



Şekil 4.6 Si-MNP’lerin zeta potansiyel dağılım grafiği.

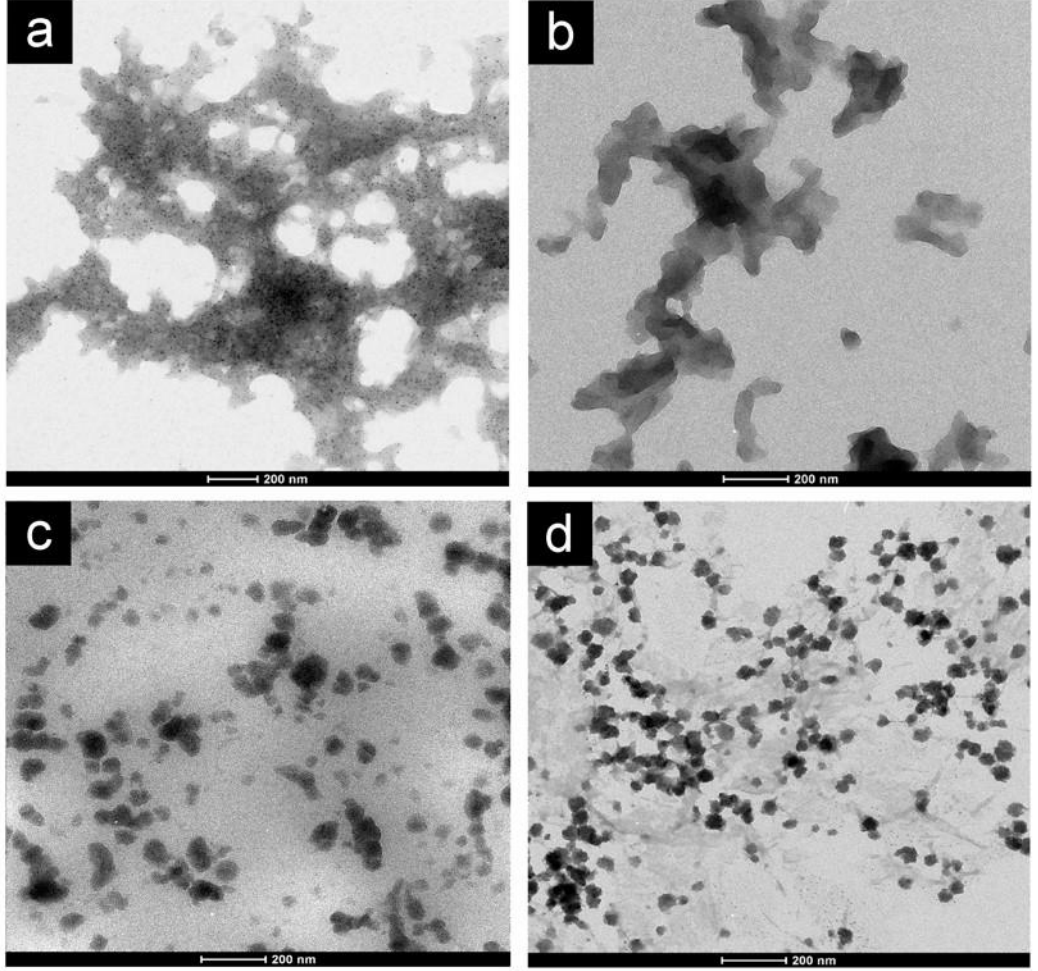
Üretilen MNP’lerin ve Si-MNP’lerin zeta potansiyeli sırası ile 8.5 mV ve -28 mV olarak ölçüldü. Si-MNP’lerin zeta potansiyelinin negatif değere sahip olması silika ile kaplanan yüzeyin negatif yüklü gruplar içerdiğinin göstergesidir. -30 mV ve +30 mV

değerlerinin üzerinde kalan zeta potansiyel değerleri kararlı ve güçlü bir negatif yapının göstergesidir (Clogson ve Patri 2011). Elde edilen Si-MNP'lerin zeta potansiyeli ise bu sınıra yakın olduğundan nanopartiküllerin kararlılığının arttığı sonucuna varılabilmektedir.

4.2 Polianilin Nanoyapıların sentezi ve karakterizasyonu

4.2.1 Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM) analizi

1 M HCl ortamında sentezlenen ve sentez aşamasında karıştırma işlemi uygulanan/uygulanmayan polianilin polimeri aynı zamanda farklı sıcaklıklarda sentezlenerek morfolojik olarak incelenmiştir (Şekil 4.7). Karıştırma işlemi uygulanmadan sentezlenen polianilin polimerinin TEM görüntüleri polimerin bir araya gelerek bir desen oluşturma eğiliminde olduğunu gösterirken (Şekil 4.7a, 4.7b), karıştırma işlemi ile sentezlenen polimerlerin dağılarak parçacıklar şeklinde oluştuğu gözlenmiştir (Şekil 4.7c, 4.7d). Bu durum polianilin polimerinin herhangi bir kalıp kullanmadan nanotüp, nanorod, nanolif vb. şekillerde sentezlenebilmesi için karıştırma işlemi yapılmaması gerekliliğini göstermektedir. Ancak 1 M HCl içeren sabit ortamda her iki sıcaklık değerinde de düzgün morfolojide polimer eldesi gerçekleşmemiştir.

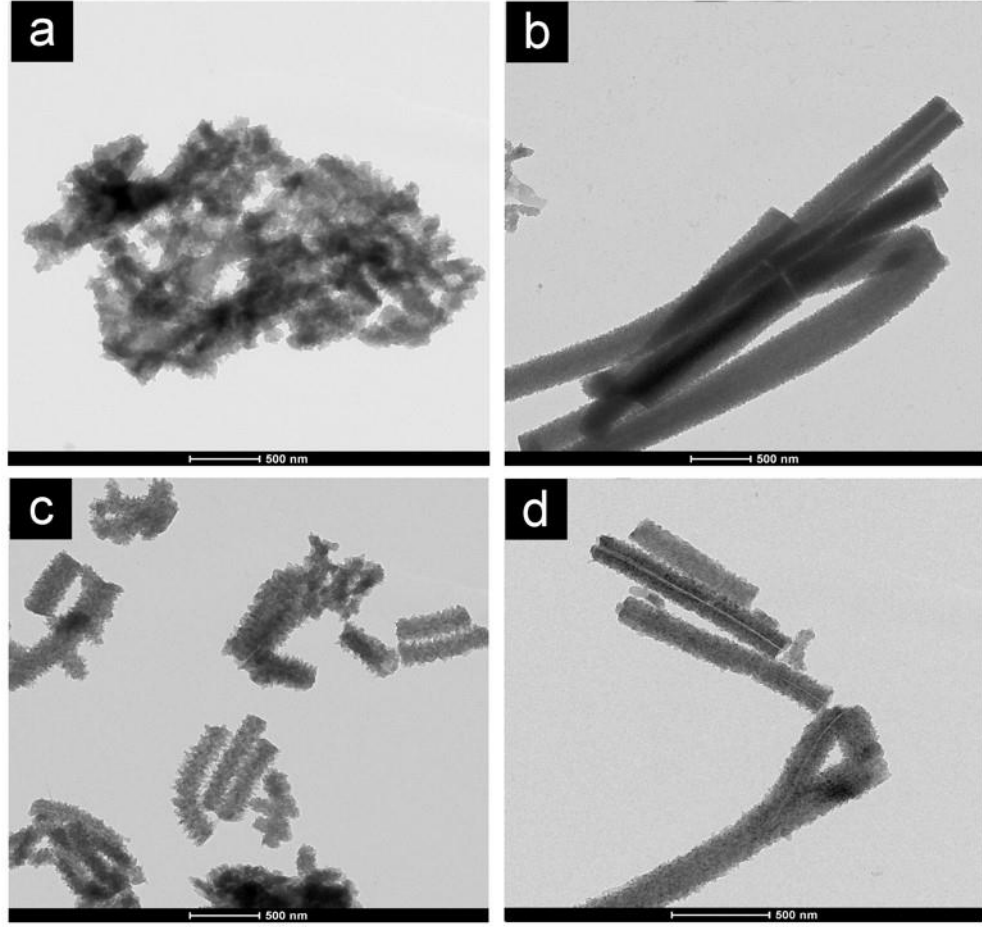


Şekil 4.7 Derişik HCl ortamında sentezlenen polianilin örneklerinin TEM görüntüleri. a) -80 °C, sabit ortam, b) 0-5 °C, sabit ortam, c) -80 °C, ön karıştırma işlemi, d) 0-5 °C, karıştırma işlemi.

Karıştırma işlemi yapılmadan seyreltik HCl ortamında ve asit içermeyen sulu ortamda (H_2O), farklı sıcaklıklarda (-80 °C ve 0-5 °C) sentezlenen polianilin morfolojik olarak incelenmiştir (Şekil 4.8). Karıştırma işlemi uygulanmadan sentezlenen tüm gruplarda, PANİ'nin nanotüp formunda oluşma eğiliminde olduğu gözlenmiştir.

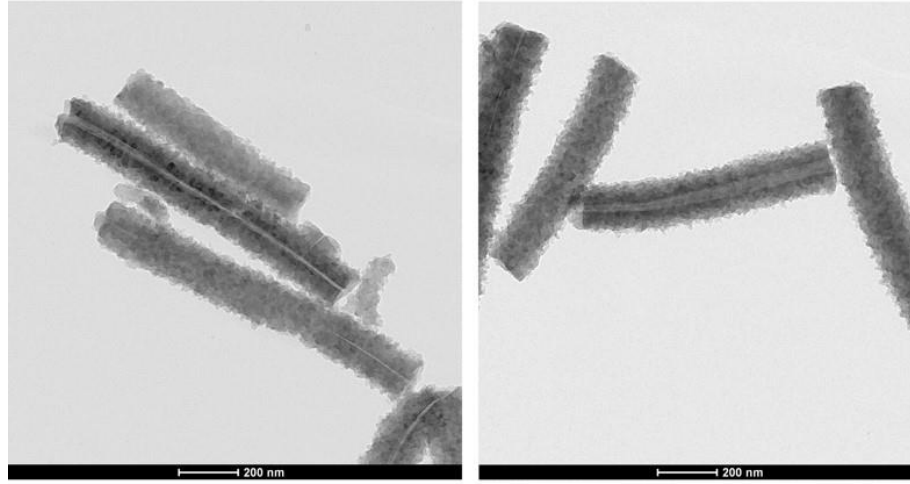
0.1 M HCl içerisinde hazırlanan anilin çözeltisi ile sentezlenen PANİ'nin 0-5 °C'de düzgün bir nanotüp formunda elde edildiği (Şekil 4.8a), -80 °C'de ise nanotüp benzeri yapıların oluştuğu ancak bir araya gelme eğiliminde olduğu görülmektedir (Şekil 4.8b). H_2O ortamında sentezlenen gruplarda ise elde edilen nanotüplerin yüzeylerinin asitli ortamda sentezlenenlere oranla daha pürüzlü olduğu ve boyutlarının daha küçük olduğu

gözlendi. Ayrıca -80 °C’de üretilen nanotüpler, 0-5 °C sıcaklıkta üretilen nanotüplere göre daha kısa ve bir araya gelme eğilimindedir (Şekil 4.8c, 4.8d).



Şekil 4.8 Seyreltik HCl ortamında ve asit içermeyen sulu ortamda sentez sıcaklığı değiştirilerek, karıştırma işlemi yapılmadan sentezlenen polianilinin TEM görüntüleri. a) -80 °C, 0.1 M HCl, b) 0-5 °C, 0.1 M HCl, c) -80 °C, H₂O, d) 0-5 °C, H₂O.

0.1 M HCl ve H₂O ortamında ortamında sentezlenen polimerler arası boyut farkı belirgin olduğundan dolayı iki değer arasında kalan 0.05 M HCl çözeltisi içerisinde polianilin sentezi gerçekleştirilerek morfolojik olarak değerlendirildi. 0.05 M HCl çözeltisi içerisinde hazırlanan polianilin polimerinin nanotüp formunda olduğu ve düzgün morfolojide olduğu gözlemlendi. Ayrıca 0.05 M HCl içeren ortamda sentezlenen nanotüplerin asitsiz ortamda üretilenler ile benzerlik gösterdiği gözlemlendi. (Şekil 4.9).

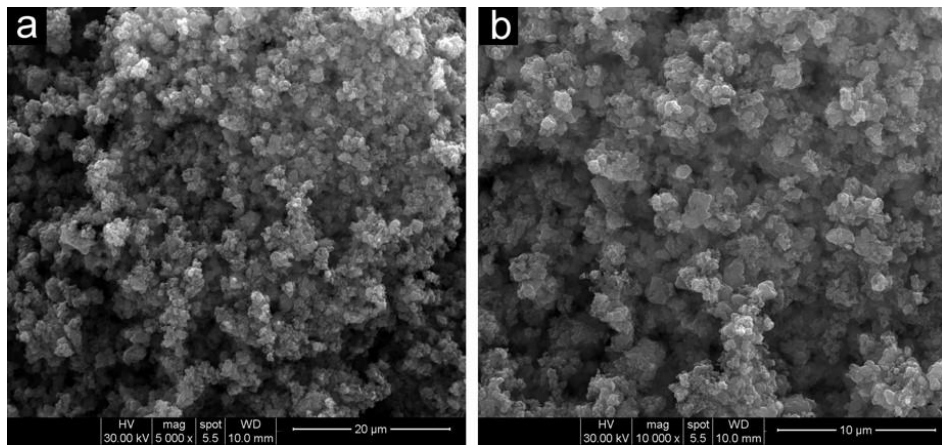


Şekil 4.9 0-5 °C sıcaklıkta sentezlenen polianilin örneklerinin TEM görüntüleri. a) H₂O, b) 0.05 M HCl

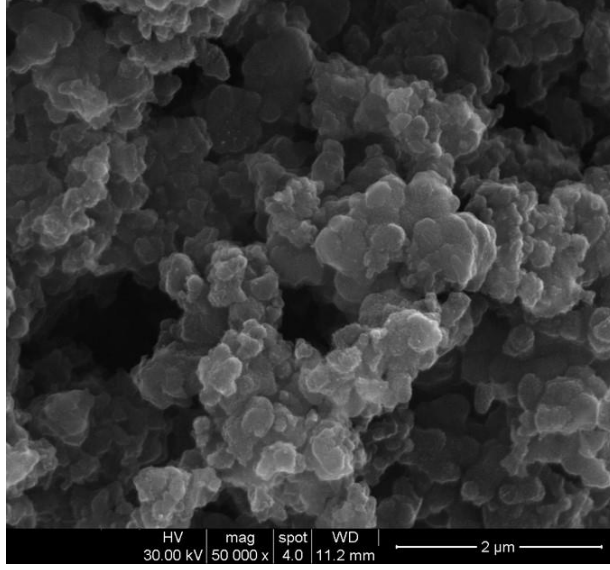
4.2.2 Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)

Şekil 4.10'da derişik asit içeren ortamda karıştırma işlemi uygulanarak sentezlenen PANİ'nin 5000x ve 10000x büyütmede, Şekil 4.11'de ise 50000x büyütmede çekilmiş SEM görüntüleri verilmiştir.

Şekil 4.10 ve Şekil 4.11 incelendiğinde, 1 M HCl ortamında karıştırma işlemi uygulanarak 0-5 °C'de sentezlenen PANİ'nin granül formunda oluştuğu gözlenmiştir. Granül formunda sentezlenen PANİ'nin SEM görüntülerinden çaplarının geniş bir aralıkta dağılım gösterdiği ve 50-250 nm aralığında olduğu belirlenmiştir (n=100).

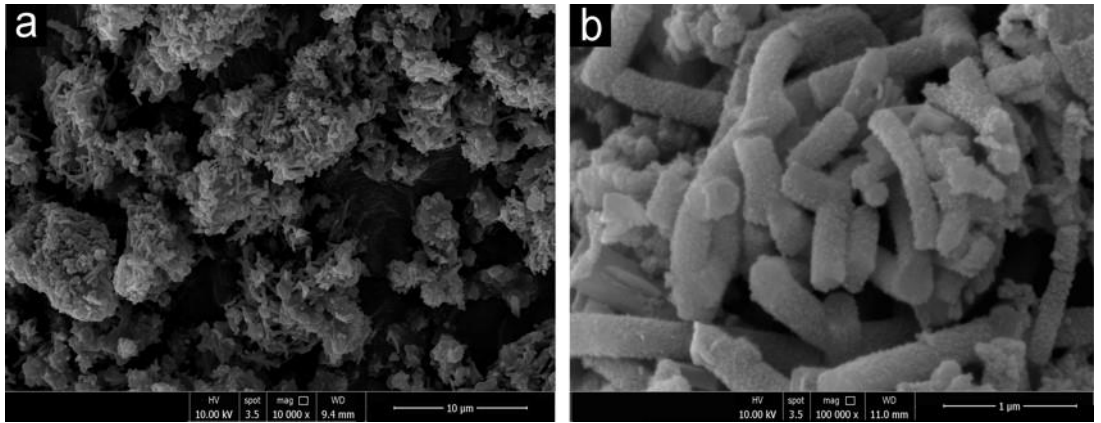


Şekil 4.10 Derişik HCl ortamında 0-5 °C sıcaklıkta sentezlenen PANİ'nin SEM görüntüleri a) 5.000x, b) 10.000x



Şekil 4.11 Polianilin polimerinin granül formunu gösteren SEM görüntüsü.

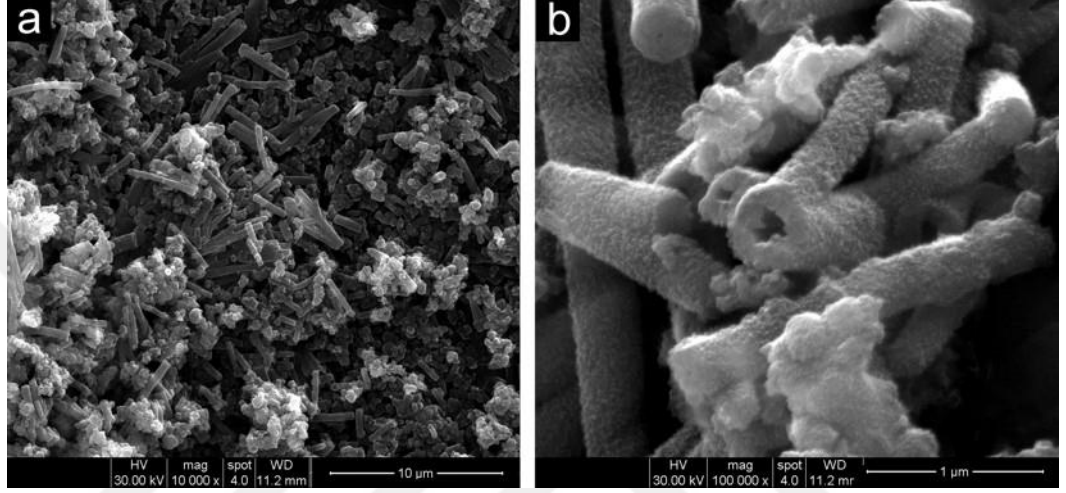
Şekil 4.12’de sulu ortamda HCl kullanılmadan ve karıştırma işlemi yapılmadan sentezlenen polianilin polimerinin 25000 ve 100000 büyütmede çekilmiş SEM görüntüleri verilmiştir. Şekil 4.12 incelendiğinde HCl içermeyen ortamda karıştırma işlemi yapılmadan 0-5 °C sentez sıcaklığında sentezlenen polianilin polimerinin düzgün morfolojide ve nanotüp formunda olduğu gözlenmiştir. Nanotüplerin SEM görüntülerinden sulu ortamda sentezlenen nanotüp çaplarının 250-400 nm aralığında olduğu gözlemlenmiştir (n=50).



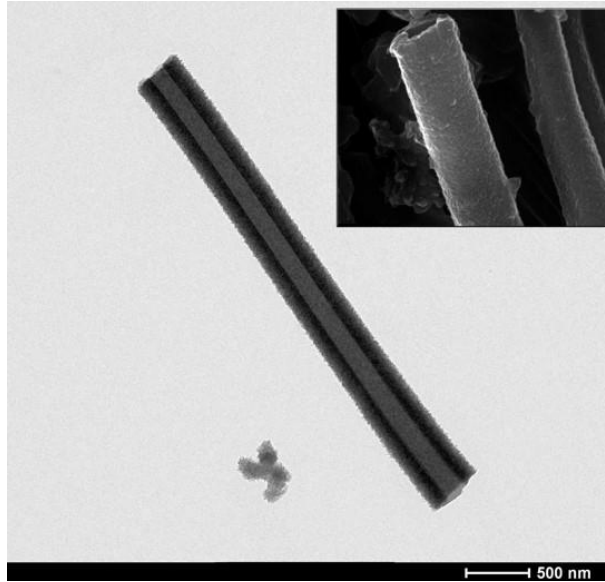
Şekil 4.12 Sulu ortamda HCl kullanılmadan sentezlenen PANİ’nin SEM görüntüleri
a) 10.000x, b) 100.000x büyütmede

Aynı şekilde seyreltik HCl ortamında karıştırma işlemi yapılmadan 0-5 °C’de sentez sıcaklığında sentezlenen PANİ’nin 10000x ve 100000x büyütmede çekilen SEM

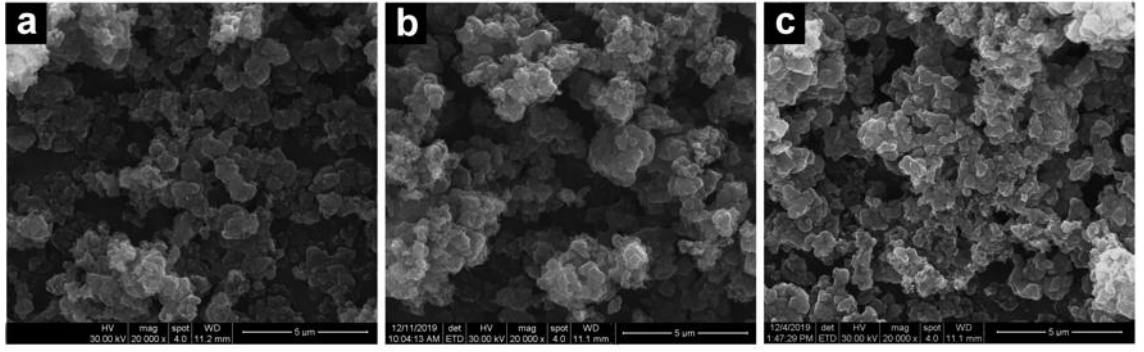
görüntülerinden polimerin düzgün morfolojide ve nanotüp formunda oluştuğu ancak asit kullanılmayan sulu ortamdaki nanotüplere göre daha büyük ölçülerde olduğu gözlenmiştir (Şekil 4.13). Nanotüplerin SEM görüntülerinden asit kullanılmadan sentezlenen nanotüp çaplarının 250-450 nm aralığında olduğu, seyreltik asit kullanılan ortamda sentezlenen nanotüplerin ise çaplarının 400-650 nm aralığında değişiklik gösterdiği gözlenmiştir (n=50)



Şekil 4.13 Seyreltik HCl ortamında sentezlenen PANİ'nin SEM görüntüleri a) 10.000x, b) 100.000x



Şekil 4.14 Polianilin polimerinin nanonüp formunu gösteren elektron mikroskobu görüntüleri.



Şekil 4.15 Farklı derişimlerde HCl kullanılarak hazırlanan APS ve anilin çözeltileri ile sentezlenen polianilinin 20.000x büyütmedeki SEM görüntüleri. a) APS4, b) APS5, c) APS6 (Boyut çubuğu: 5µm)

Sentez ortamının asit derişimini ayarlamak amacıyla APS ve anilin farklı derişimlerde HCl çözeltileri içerisinde çözülerek hazırlandı (Çizelge 3.3). 1 M HCl içerisinde polimerleşmenin gerçekleştiği APS1 grubunda polianilinin granül formunda elde edilmiştir (Şekil 4.10). Anilin monomerinin 0.1 M HCl ve APS'ın H₂O içerisinde hazırlandığı APS2 grubunda ise polimerleşme 0.05M HCl ortamında gerçekleşmiş ve bu şekilde sentezlenen polianilin nanotüp formunda elde edilmiştir (Şekil 4.13). Anilin monomeri ve APS3 çözeltilerinin H₂O içerisinde hazırlandığı APS3 grubunda ise polimerleşme asit içermeyen ortamda gerçekleşmiş ve polianilin nanotüp formunda elde edilmiştir (Şekil 4.13). APS çözeltisinin hazırlanma yönteminin PANİ morfolojisine etkisini belirlemek amacıyla polimer sentez ortamının asit derişimi sabit olacak şekilde, anilin ve APS çözeltilerinin HCl derişimi değiştirilmiştir. Buna göre anilin monomerinin 0.2 M HCl içerisinde ve APS'ın H₂O içerisinde hazırlandığı APS4 grubunda polimerleşme 0.1 M HCl ortamında gerçekleşmiş ve bu şekilde sentezlenen polianilin granüler formda elde edilmiştir (Şekil 4.15a). Anilin monomerinin ve APS'ın 0.1 M HCl içerisinde hazırlanarak polimer sentez ortamının asit derişiminin benzer şekilde 0.1 M olarak ayarlandığı APS5 grubunda da sentez işlemleri sonunda elde edilen polianilinin granül formunda olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.15b). Son olarak APS'ın HCl içerisinde hazırlanması durumunda PANİ'nin morfolojisini belirleyebilmek amacıyla polimer sentez ortamının asit derişiminin APS2 grubunda olduğu gibi 0.05 M olarak ayarlandığı bir çalışma gerçekleştirilmiştir (APS6). Ancak bu grupta anilin monomeri ve APS çözeltileri 0.05 M HCl içerisinde hazırlanmıştır. Bu şekilde sentezlenen polianilin, sentez ortamının asit derişimi aynı olmasına karşın APS2 grubundan farklı olarak nanotüp formunda değil granüler formda elde edilmiştir (Şekil 4.15c). Bu çalışmalar sonucunda asit çözeltisi içerisinde hazırlanan APS'nin PANİ

sentezinde kullanılmasının PANİ'nin nanotüp formunda oluşumunu engelleyici rol oynadığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca anilin çözeltisi 0.1 M HCl içerisinde hazırlandığı durumda PANİ nanotüplerin elde edilebildiği (Polimer sentez ortamının asit derişimi 0.05 M), buna karşın anilin monomerinin 0.2 M HCl çözeltisi içerisinde hazırlandığı durumda ise PANİ'nin nanotüp formunda oluşmadığı gözlenmiştir.

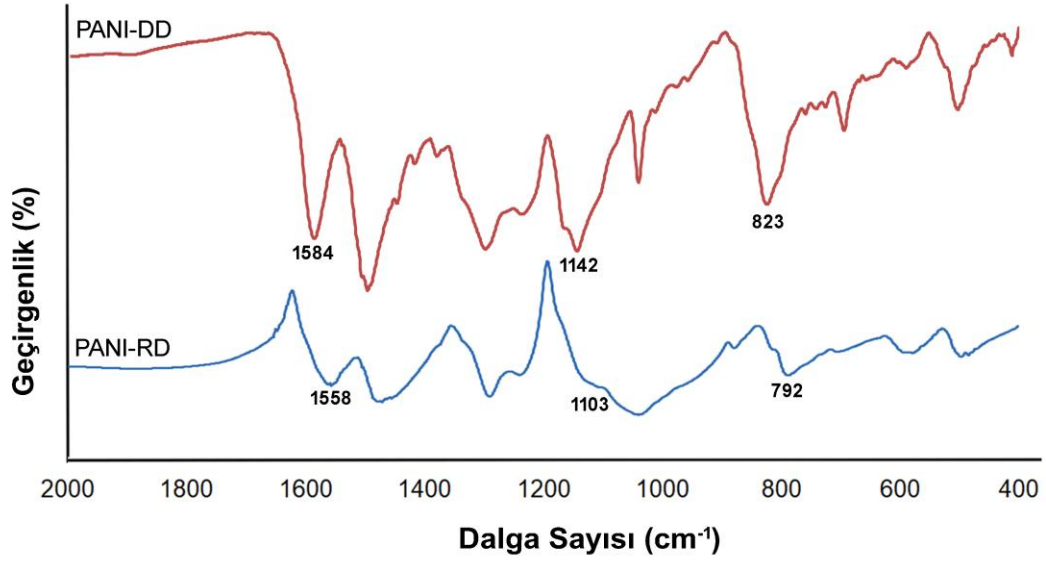
Ayrıca Çizelge 3.3'deki parametrelere göre üretilen PANİ polimer örneklerine ait pH ölçümleri Çizelge 4.2'de verilmiştir. Buna göre APS çözeltisinin saf suda hazırlandığı grupta pH değeri 2 iken 1 M HCl asit ile hazırlandığı grupta pH değeri 0 olarak olarak ölçüldü. APS ile anilin karıştırılarak polimerizasyonun başladığı anda ve polimerizasyonun 3. saatinde ölçülen PH değerleri incelendiğinde ortamın asitliğinin zamanla arttığı gözlenmiştir.

Çizelge 4.2 Farklı asit konsantrasyonlarında hazırlanan APS, anilin ve polimer çözeltilerinin pH değerleri

Ortam	Anilin	APS	PH (APS)	PH (Başlangıç)	PH (3. saat)
1M HCl	1M HCl	1 M HCl	0	0.56	0.47
0.1 M HCl	0.2 H ₂ O	H ₂ O	2	1.08	0.93
0.1 M HCl	0.1 M HCl	0.1 M HCl	1.03	1.23	1.15
0.05 M HCl	0.1 M HCl	H ₂ O	2	2.03	1.47

4.2.3 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi

Kimyasal oksidasyon yöntemi ile elde edilen polianilin polimerine önce negatif daha sonra pozitif katkılama işlemleri gerçekleştirilerek sırası ile iletken olmayan emeraldin bazı (PANİ-D) ve iletken emeraldin tuzu (PANİ-R) elde edilmiştir. PANİ-D ve PANİ-R örneklerine ait FTIR spektrumu Şekil 4.16'da görülmektedir.



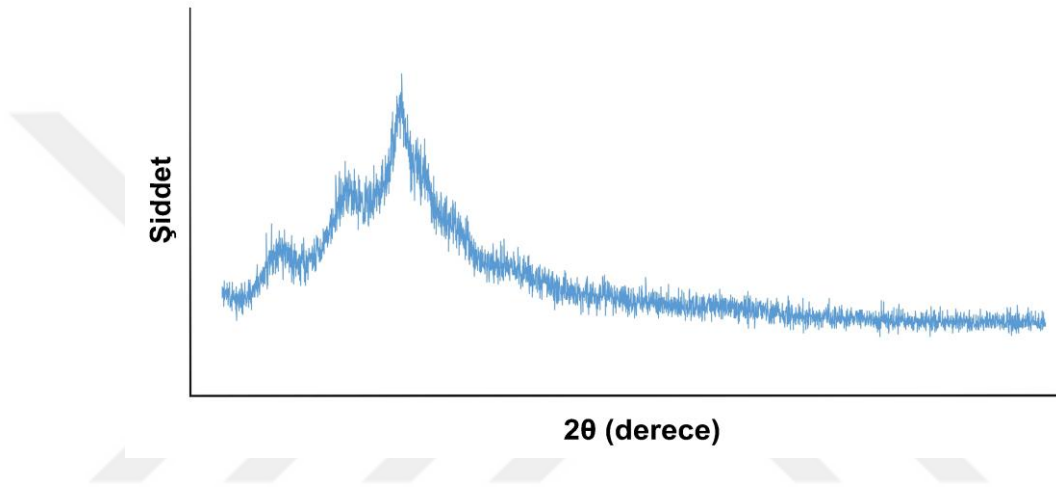
Şekil 4.16 Pozitif (PANİ-R) ve negatif (PANİ-D) katkılanan polianilin örneklerinin FTIR spektrumları.

Her iki spektrum incelendiğinde polianiline spesifik piklerin HCl ile katkılanan örneklerde emeraldin bazına göre kırmızıya yani uzun dalga boyuna kaydığı gözlenmektedir. Emeraldin bazı örneklerinde 1584 cm^{-1} de gözlenen kinoid yapısına ait C=N ve C=C piklerinin, HCl ile katkılanan emeraldin tuzu örneğinde 1558 cm^{-1} 'e kaydığı gözlenmektedir. Benzenoid yapısına ait C=C pikleri emeraldin bazı ve tuzu için sırası ile 1494 ve 1477 cm^{-1} 'de gözlenirken 1297 ve 1238 cm^{-1} aralığındaki aromatik aminlerin C-N titreşimlerini gösteren pikler her iki grupta da gözlenmektedir (Chauhan vd. 2011; Trchová vd. 2011).

Emeraldin bazında 1142 cm^{-1} yakınında gözlenen ve N = Q = N (Q, kinoid halkası) gerilmesini gösteren absorpsiyon piki, 1M HCl ile katkılama sonrası 1103 cm^{-1} 'de gözlenmektedir. Bu pik PANİ iskeletindeki elektron delokalizasyonun derecesinin bir ölçütüdür. Dolayısı ile iletkenliğin göstergesidir (Wang vd., 2017c; Wang vd., 2017a). Ayrıca 1,4 disüstitüye aromatik halkaların düzlem dışı C-H deformasyonu ile ilişkili pik emeraldin bazında 823 cm^{-1} 'de gözlenirken, HCl ile katkılanan emeraldin tuzunda 792 cm^{-1} 'de gözlenerek kırmızıya kaymıştır. Bu sonuçlar HCl'nin polianilin zincirini verimli bir şekilde protonladığını ve kinoid halkaları benzenoid halkalara dönüştürdüğünü göstermektedir (Wang vd., 2017c).

4.2.4 X-ışını difraktometresi (XRD)

Sentez sonrası PANİ örneklerinin XRD grafiği Şekil 4.17’de verilmektedir. Polianilin polimerine özgü karakteristik pikler $2\theta=25.13^\circ$, 20.10° , 15.2° değerlerinde gözlenmektedir (Padmapriya vd. 2017; Nadaf ve Venkatesh 2015; Xu vd. 2014). Polianilin’in HCl ile doplama işlemine bağlı olarak keskin periyodik pikler verdiği dolayısı ile yapının yarı kristal yapıda olabileceği düşünülmektedir.



Şekil 4.17 PANİ’nin X-ışınımı kırınım deseni.

4.3 Si-MNP/Polianilin nanokompozit yapıların sentezi ve karakterizasyonu

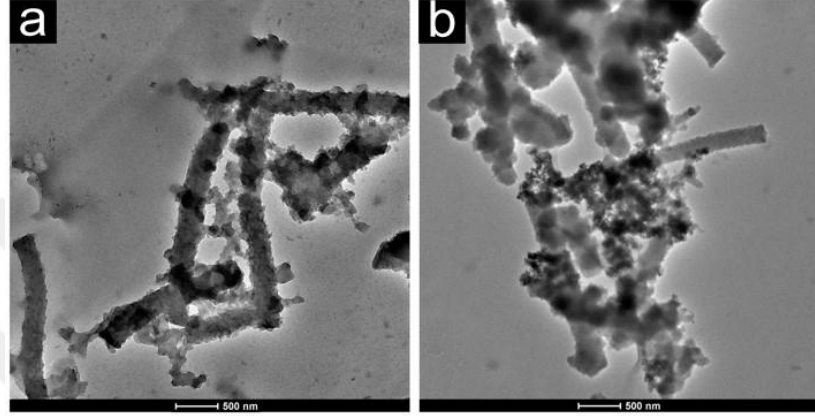
4.3.1 Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM)

Si-MNP/PANİ nanokompozit yapılar fiziksel ve kimyasal özellikleri ayrıntılı bir şekilde karakterize edilmek üzere farklı yöntemler kullanılarak sentezlendi. Birinci yöntemde Si-MNP/PANİ-NT nanokompozit yapıları elde edebilmek için Si-MNP’lerin monomer çözeltisine ve polianilinin sentez çözeltisine polimerleşmenin farklı zaman noktalarında eklendiği ön çalışmalar gerçekleştirilerek elde edilen kompozit malzeme morfolojik olarak incelendi (Şekil 4.18).

Ön çalışmalar sırasında öncelikle anilin monomeri ve APS içeren polianilinin sentez çözeltisi içerisine polimerizasyonun başlangıç anında Si-MNP’ler eklendi. Yaklaşık 5 dakika karıştırma işlemi uygulandıktan sonra sabit ortamda 0-5 °C sıcaklıkta 24 saat

süresince polimerleşmeye bırakılan örneğe (N-1) ait TEM görüntüsü Şekil 4.18a'da gösterilmiştir.

Elde edilen nanokompozit yapının bileşenlerinin birbiri içerisinde homojen dağılım göstermediği, polianilin nanotüpleri homojen olarak katkılanması beklenen Si-MNP'lerin polimer yüzeyinde bir araya gelerek kümeler oluşturduğu gözlemlendi.



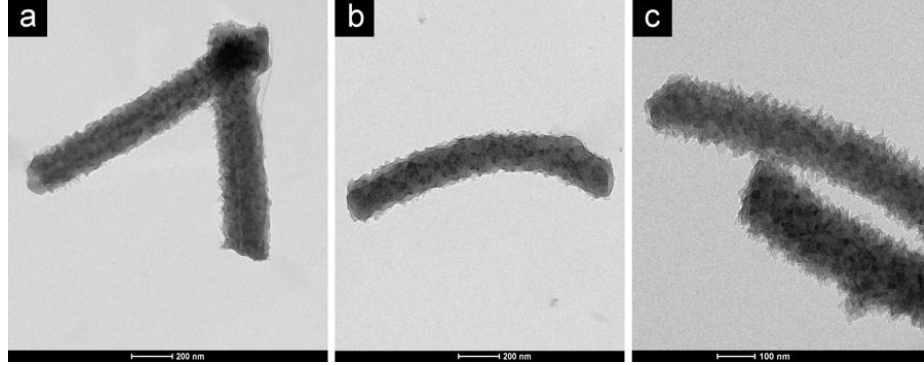
Şekil 4.18 Si-MNP'lerin polimerizasyonun farklı aşamalarında sentez çözeltisine eklenmesi sonucu elde edilen nanokompozit yapılara ait TEM görüntüleri. a) N-1, b) N-2.

Ön çalışmaların ikinci aşamasında Si-MNP'ler anilin monomeri ve APS içeren polianilinin sentez çözeltisine polimerizasyonun 3. saatinde eklendi. Ekleme işlemine kadar sabit kalan ve Si-MNP'lerin eklenmesinin ardından yaklaşık 2 dakika karıştırma işlemi uygulandıktan sonra sabit ortamda 0-5 °C sıcaklıkta 24 saat polimerleşmeye bırakılan örneğe (N-2) ait TEM görüntüsü Şekil 4.18b'de gösterilmiştir.

Bu grupta da polimer yüzeyinde Si-MNP'lerin bir araya gelerek kümeler oluşturduğu gözlenmiştir. Ancak oluşan nanotüplerin morfolojisinin N-1 grubuna kıyasla daha düzensiz olduğu gözlenmiştir. Bunun sebebinin nanotüplerin oluşumu sırasında sentez ortamına 3. saatte müdahale edilmesi olduğu düşünülmektedir.

Si-MNP'lerin anilin çözeltisi ile karıştırılması işleminden sonra APS'ın eklenmesi ile polimerizasyonun başlatıldığı gruba (N-3) ait TEM görüntüleri incelendiğinde ise Si-MNP'lerin polimer yüzeyi ve içerisinde homojen olarak dağıldığı gözlenmiştir (Şekil

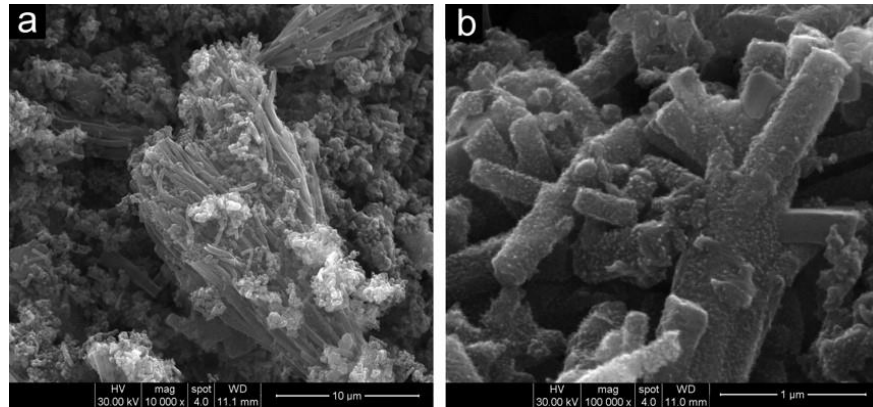
4.19). Ayrıca bu grupta elde edilen PANİ nanotüplerin morfolojilerinin diğer gruplara göre daha homojen olduğu da TEM görüntülerinden anlaşılmaktadır.



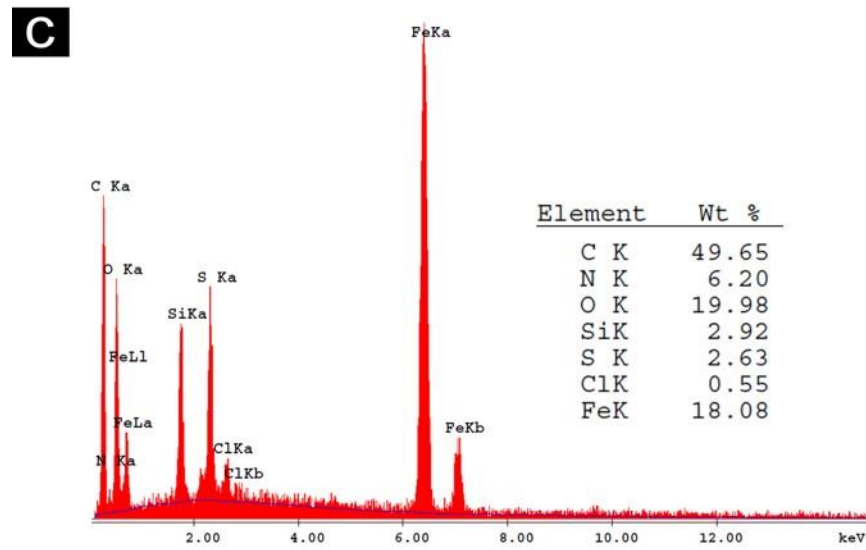
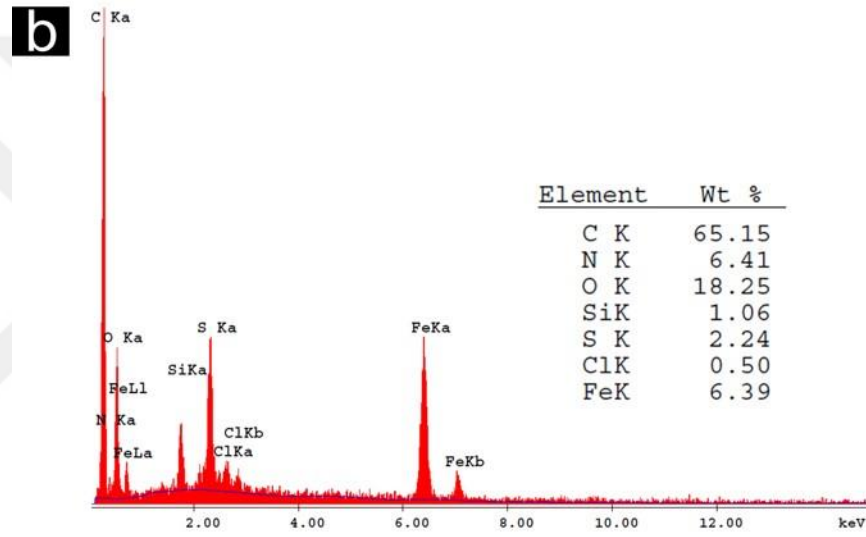
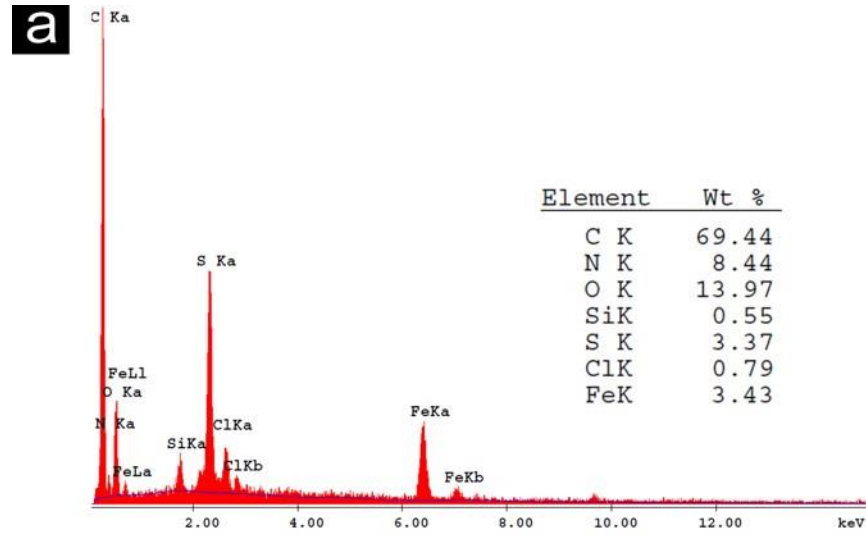
Şekil 4.19 Si-MNP'lerin anilin çözeltisine eklenmesi sonucu elde edilen nanokompozite (N-3) ait TEM görüntüleri. Boyut çubukları; 200 nm (a, b) ve 100 nm (c).

4.3.2 Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)

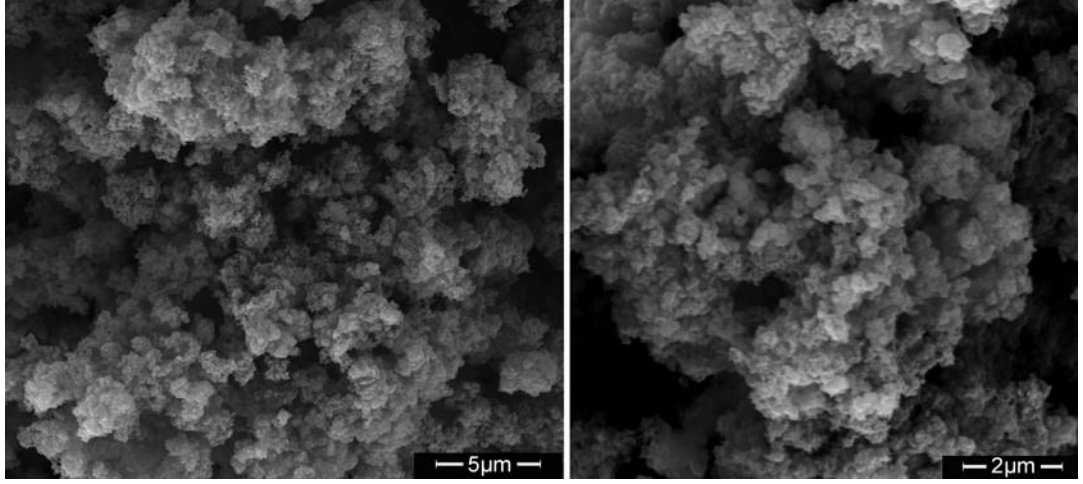
Birinci yöntem ile elde edilen nanokompozitlere ait SEM görüntüleri Şekil 4.20'de verilmiştir. Birinci yöntem ile elde edilen nanokompozitler nanotüp formunda olup yüzeyinde ve içerisinde Si-MNP'leri içermektedir. Bazı bölgelerde Si-MNP'lerin biraraya gelerek agregatlar oluşturduğu gözlenmiştir. Ayrıca Birinci yöntem ile elde edilen nanokompozitlere ait EDX verileri incelendiğinde artan Si-MNP oranlarına göre M1-1, M1-2 ve M1-3 örneklerinin sırasıyla %3.43, %6.39, %18 ve oranında elemental demir içerdiği ve aynı örneklerin sırasıyla %0.55, % 1.06, ve % 2.92 oranlarında silisyum içerdiği gözlenmiştir (Şekil 4.21).



Şekil 4.20 M1 ile üretilen Si-MNP/PANI-NT'lerin 10.000x (a) ve 100.000x (b) büyütme SEM görüntüleri.



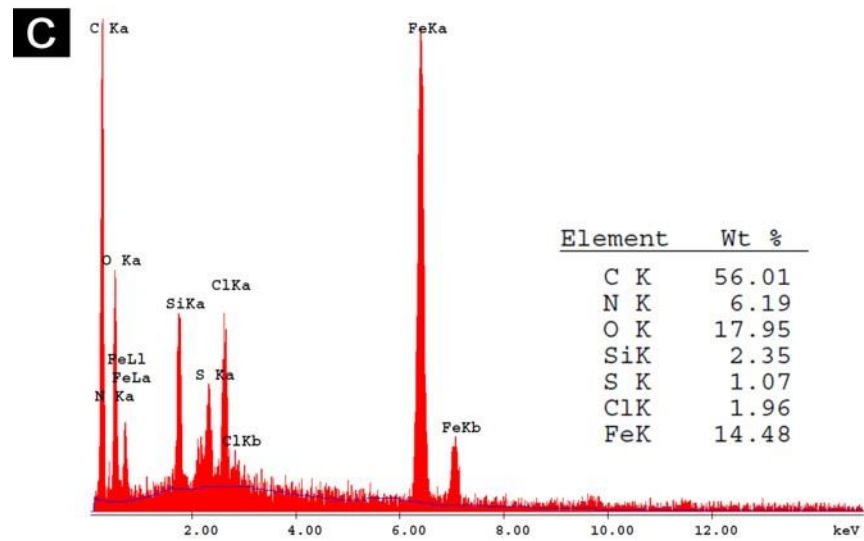
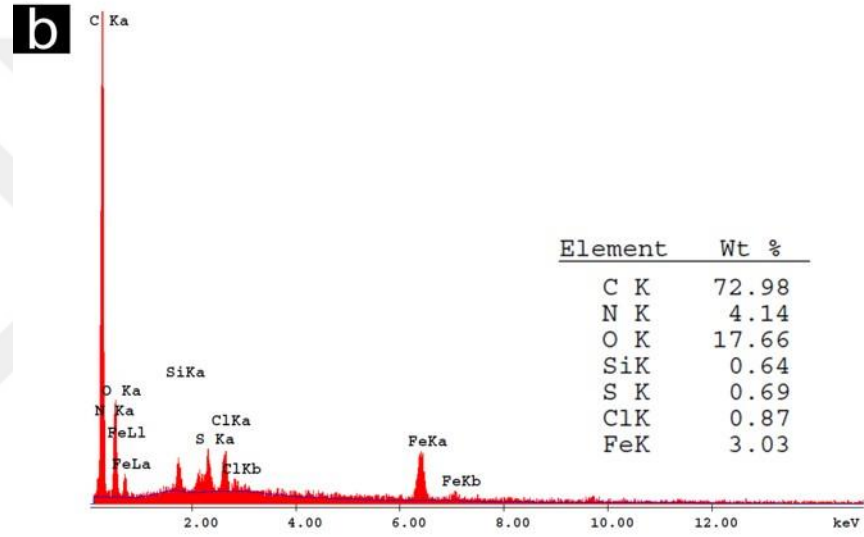
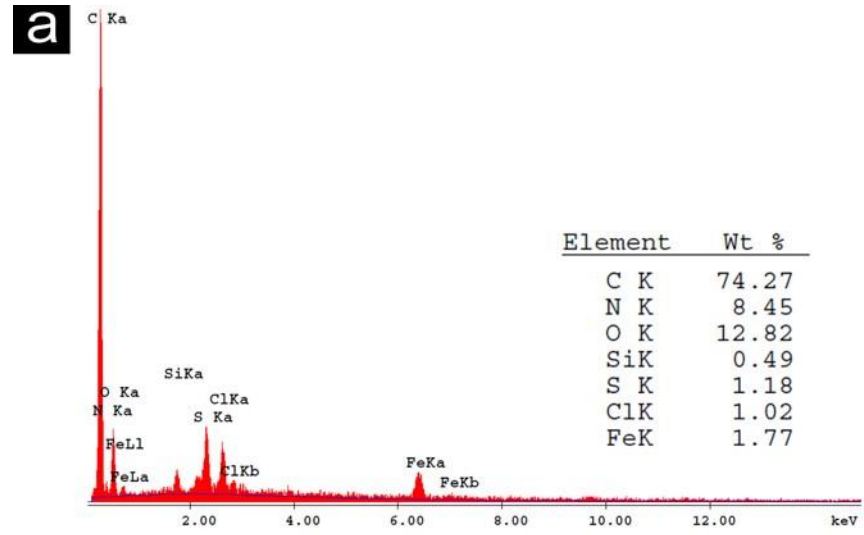
Şekil 4.21. Birinci yöntem ile elde edilen nanokompozitlerin EDX verileri a) M1-1 b)M1-2 c) M1-3.



Şekil 4.22 M-2 ile üretilen Si-MNP/PANİ'lerin SEM görüntüleri. Boyut çubukları; a) 5µm, b) 2µm.

İkinci yöntem ile elde edilen nanokompozitlere ait SEM görüntüleri Şekil 4.22'de verilmiştir. İkinci yöntem ile elde edilen nanokompozitler granüler formda olup yüzeyinde ve içerisinde Si-MNP'leri içermektedir. Granüler form oluşumu sonrası PANİ ve Si-NMP'ler biraraya gelerek karnıbahar benzeri bir yapı oluşturmuştur.

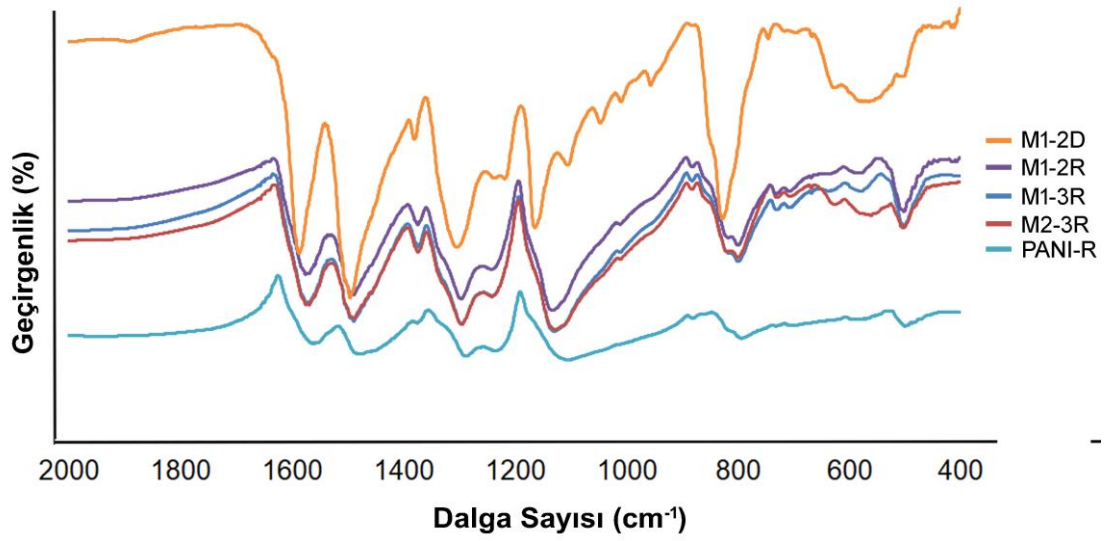
Ayrıca ikinci yöntem ile elde edilen nanokompozitlere ait EDX verileri incelendiğinde artan Si-MNP oranlarına göre M2-1, M2-2 ve M2-3 örneklerinin sırasıyla %1,77, % 3,03, ve % 14,48 oranında elementel demir içerdiği ve aynı örneklerin sırasıyla %0.49, % 0,64, ve % 2,35 oranlarında silisyum içerdiği gözlenmiştir (Şekil 4.23).



Şekil 4.23 İkinci yöntem ile elde edilen nanokompozitlerin EDX verileri. a) M2-1 b)M2-2 c) M2-3.

Ön çalışmalar sonucunda elde edilen verilere göre özetle; iki farklı yöntem ile elde edilen nanokompozitlerin karşılaştırıldığında birinci yöntem ile elde edilen nanokompozitler nanotüp formunda olup yüzeylerinde ve içlerinde Si-MNP'leri içermekte iken ikinci yöntem ile oluşturulan nanokompozit yapılar ortamda kuvvetli asit varlığı sonucu polianilin granüler formda oluşması ve yapıya Si-MNP'lerin katılması ile karnıbahar benzeri bir morfoloji göstermiştir.

4.3.3 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi



Şekil 4.24 M1 ve M2 ile üretilen Si-MNP/PANİ'lerin karşılaştırmalı FTIR spektrumları.

İki farklı yöntemle sentezlenen nanokompozit yapıların FTIR spektrumları Şekil 4.24'de verilmiştir. Birinci yöntemle sentezlenen ve pozitif katkılanmış, içeriğinde farklı oranlarda Si-MNP bulunan M1-2 (%25 Si-MNP) ve M1-3 (%50 Si-MNP) örneklerinin FTIR spektrumları ile referans olarak pozitif katkılanmış polianilin polimerinin (PANİ-R) FTIR spektrumu karşılaştırılmıştır. Ayrıca ikinci yöntemle elde edilmiş M2-3 (%50 Si-MNP) örneklerinin FTIR spektrumları da aynı Si-MNP içeriğine sahip M1-3 örneği ve PANİ-R referans örneği ile karşılaştırılmıştır. Ek olarak negatif katkılanan örnekler ile pozitif katkılanan örneklerin farkını ortaya koyabilmek amacıyla negatif katkılı M1-2D örneği ile pozitif katkılı M1-2D örnekleri karşılaştırılmıştır.

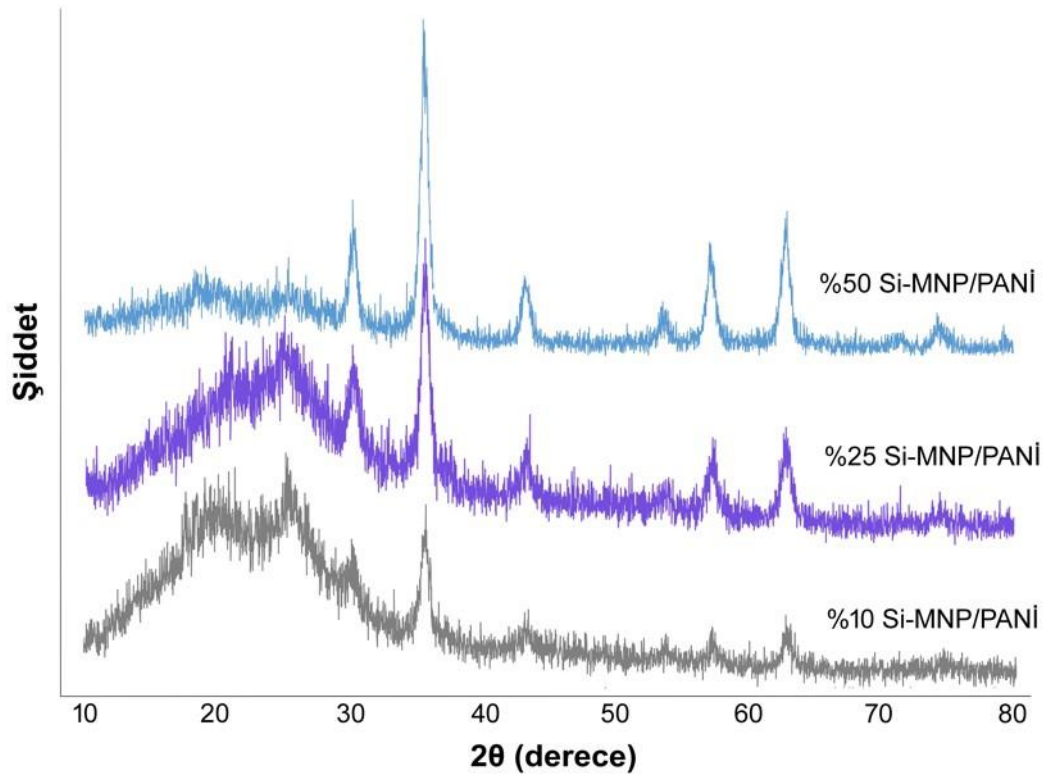
Buna göre birinci ve ikinci yöntemle sentezlenerek pozitif katkılanan örneklerle ait piklerin referans PANİ-R örneklerinde görülen piklerle benzerlik gösterdiği belirlenmiştir.

Şekil 4.24 incelendiğinde pozitif katkılanan tüm örneklerde kinoid yapısına ait C=N ve C=C piklerinin 1568 cm^{-1} 'ye kaydığı gözlenmektedir. Buna karşın negatif katkılanan M1-2D örneğinde bu pik 1584 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. Benzenoid yapısına ait C=C pikleri tüm gruplarda 1490 cm^{-1} civarında gözlenmektedir. Pozitif katkılanan PANİ-R örneğinde 1105 cm^{-1} yakınında gözlenen ve N = Q = N (Q, kinoid halkası) gerilmesini gösteren absorpsiyon piki, pozitif katkılanan nanokompozit örneklerinde 1127 cm^{-1} 'de gözlenmektedir. Negatif katkılanan M1-2R nanokompozit örneğinde ise N = Q = N gerilmesini gösteren pik 1159 cm^{-1} 'de gözlenmektedir. Bu pik polimer iskeletindeki elektron delokalizasyonunun derecesinin bir ölçütüdür ve elektriksel iletkenliğin göstergesidir.

Ayrıca 1,4 disüstitüye aromatik halkaların düzlem dışı C-H deformasyonu ile ilişkili pik negatif katkılanan nanokompozitlerde 827 cm^{-1} 'de gözlenirken, HCl ile pozitif katkılanan nanokompozitlerde 799 cm^{-1} 'de gözlenerek kırmızıya kaymıştır.

4.3.4 X-ışını difraktometresi (XRD)

Farklı oranlarda Si-MNP içeren nanokompozit malzemelerin kristal yapısını incelemek amacıyla XRD analizleri gerçekleştirilmiştir. Şekil 4.25’de farklı oranlarda (%50, %25 ve %10) Si-MNP içeren ve sırasıyla M1-1R, M1-2R ve M1-3R olarak isimlendirilen nanokompozitlerin XRD spektrumları verilmiştir.

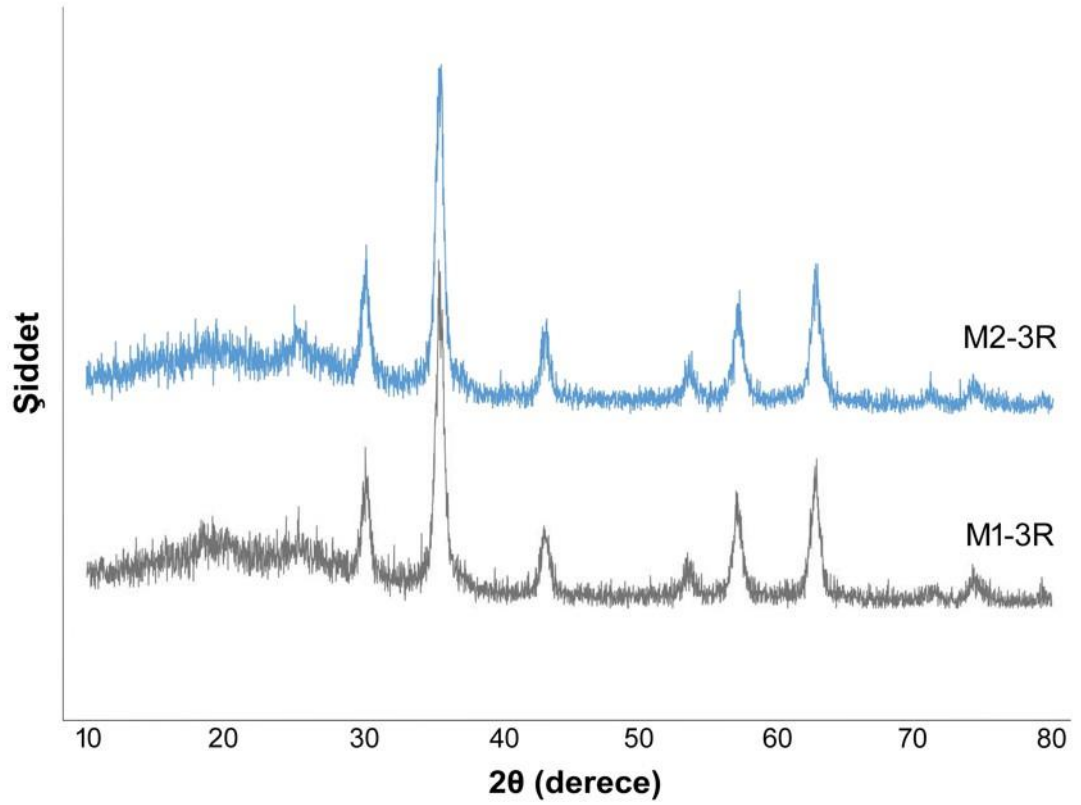


Şekil 4.25 Farklı oranlarda (%50, %25, %10) Si-MNP içeren nanokompozitlere ait X-ışını kırınım desenleri.

Önceki analizlerde polianilin polimerine özgü karakteristik pikler $2\theta=25.13^\circ$ ve 20.10° değerlerinde gözlenirken (Şekil 4.17), Si-MNP'lere ait $2\theta=23^\circ$, 30.3° , 35.6° , 43.2° , 53.9° , 57.3° , 62.8° olmak üzere altı ortak pik bulunduğu belirlenmiştir. Bu değerler sırasıyla (101), (220), (311), (400), (422), (511), (440), (533) olacak şekilde spinel yapılu Fe_3O_4 'in kristal tabakalarına denk gelmektedir (Abbas vd. 2014; Mendonça vd. 2019). Farklı oranlarda Si-MNP içeren nanokompozit malzemelerin XRD analizlerinde de benzer sonuçlar elde edilmiştir (Şekil 4.26). $2\theta=25^\circ$ ve 20° değerlerinde elde edilen

pikler kompozit içerisinde bulunan polianilin polimerine aittir. Bu piklerin şiddetinin nanokompozit içerisindeki Si-MNP oranı arttıkça azaldığı gözlenmiştir.

Ayrıca gruplar arasında Demir oksit'e spesifik olan ve $2\theta=30.3^\circ$, 35.6° , 43.2° , 53.5° , 57.1° , 62.5° değerlerinde gözlenen piklerin şiddetinin Si-MNP oranı arttıkça arttığı belirlenmiştir. Şekildeki kırınım desenleri Si-MNP/PANİ nanokompozitlerde Si-MNP oranı arttıkça kristal yapı özelliklerinin arttığını göstermektedir.



Şekil 4.26 İki farklı yöntem ile sentezlenen Si-MNP/PANİ nanokompozitlerinin X-ışını kırınım desenleri.

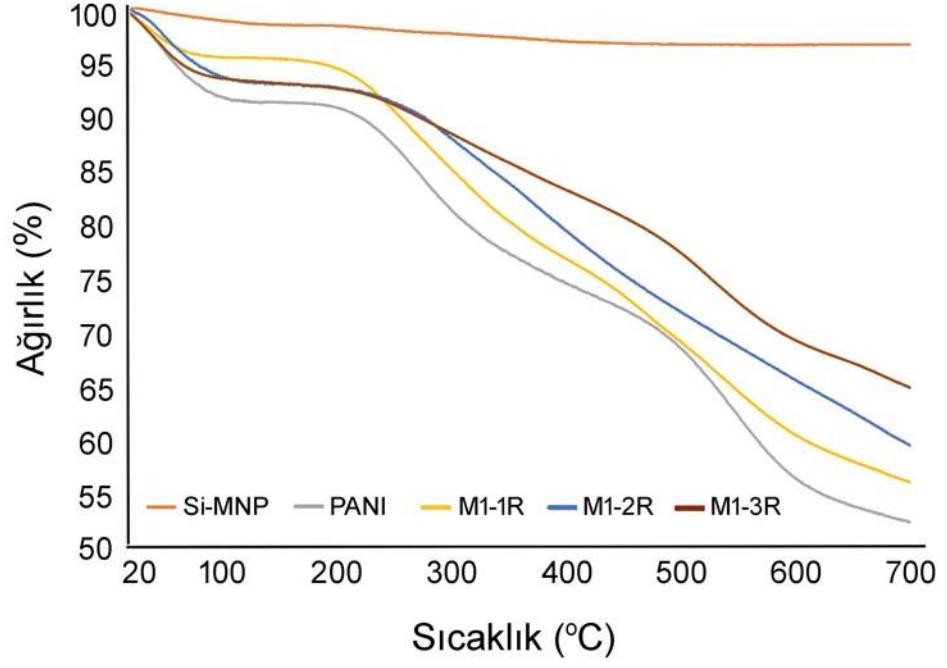
4.3.5 Termogravimetrik Analiz (TGA)

Sentezlenen Si-MNP/PANİ-NP ve Si-MNP/PANİ-NT nanokompozitlerinin kütle kayıpları ve termal kararlılıkları azot gazı atmosferi ortamında, $10^\circ\text{C}/\text{dk}$ lık bir ısıtma hızıyla TGA cihazı kullanılmak suretiyle tayin edilmiştir. TGA (%) kütle kaybı verileri $20-700^\circ\text{C}$ arasında ölçümler gerçekleştirilerek elde edilmiştir.

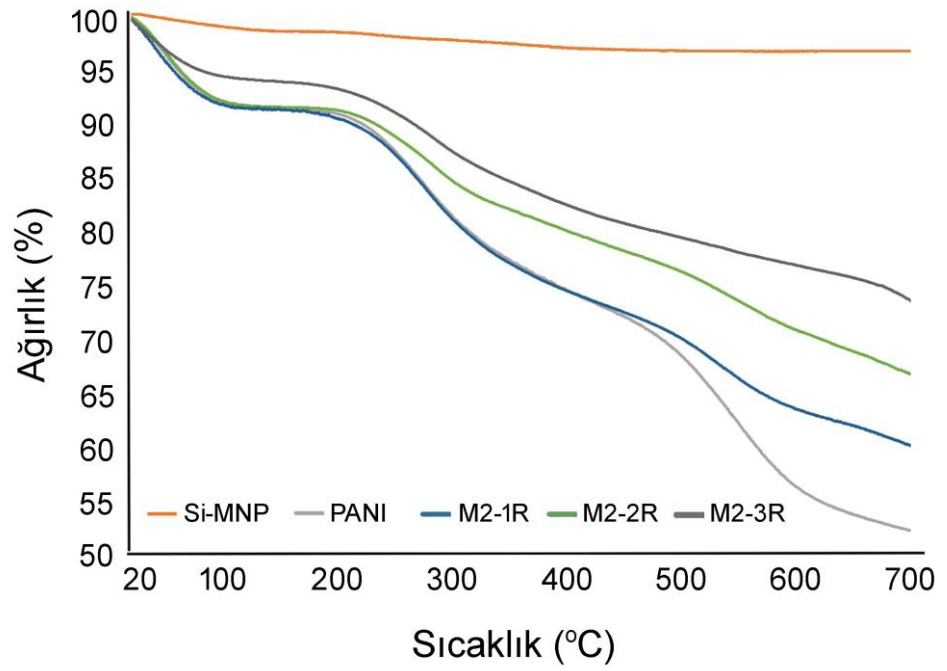
Birinci ve ikinci yöntem ile elde edilen nanokompozitlerinin TGA ölçüm grafikleri sırasıyla Şekil 4.27’de ve Şekil 4.28’de gösterilmiştir. Si-MNP’lerin dışında kalan tüm örnekler üç aşamalı termal bozunma profili göstermiştir. Birinci aşama bozunma sıcaklığı 100 °C civarında gerçekleşmektedir ve bu sıcaklıkta meydana gelen kütle kaybı suyun uzaklaşmasından kaynaklanmaktadır. İkinci aşamadaki bozunma sıcaklığının ise 200-300 °C aralığında olduğu gözlenmektedir. Bu aralıktaki kütle kayıplarının polianilini katkılarlamak amacıyla kullanılan HCl’nin ve polianilin zincirine bağlı uçucu elementlerin uzaklaşmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Kütle kayıplarının son aşaması ise 450-600 °C aralığında gözlenmiştir. Bu aşamadaki kütle kaybı polianilin zincirlerinin degradasyonu ile ilişkilidir (Babu vd. 2013).

Si-MNP/PANİ nanokompozitlerinin 700 °C’deki yüzde kütle kayıpları Çizelge 4.3’de verilmiştir. Bu sonuçlara göre her iki yöntem ile elde edilen nanokompozitler PANİ ile benzer üç aşamalı termogravimetrik eğri profili göstermiş ancak her iki grupta da nanokompozit içeriğinde bulunan Si-MNP oranı arttıkça kütle kaybı oranlarının azalarak termal kararlılığın arttığı gözlenmiştir. Si-MNP’ler ve PANİ zincirleri arasındaki etkileşimin termal hareketi kısıtlaması sonucu nanokompozit malzemenin termal stabilitesi artmıştır.

Ayrıca birinci yöntem ile elde edilen nanokompozitlerin kütle kayıplarının ikinci yöntem ile üretilenlere oranla daha fazla olduğu gözlenmiştir. Bu durumun Si-MNP’lerin birinci yöntem ile üretim aşamasında polianilin zinciri ile daha yüzeysel etkileşirken ikinci yöntem ile üretilen nanokompozitlerde polianilin zinciri ile etkileşiminin kısmen daha sağlam olması olduğu düşünülmektedir.



Şekil 4.27 Birinci yöntem ile elde edilen Si-MNP/PANİ-NT'lerin termogravimetrik eğrileri.



Şekil 4.28 İkinci yöntemle elde edilen Si-MNP/PANİ-NP'lerin termogravimetrik eğrileri.

Çizelge 4.3 Si-MNP/PANİ nanokompozitlerin 20-700 °C sıcaklık aralığında termogravimetrik analiz sonuçları

Örnek	Kütle Kaybı (%)
M1-1R	44
M1-2R	40
M1-3R	35
M2-1R	40
M2-2R	34
M2-2R	27
PANİ-R	48
Si-MNP	3.5

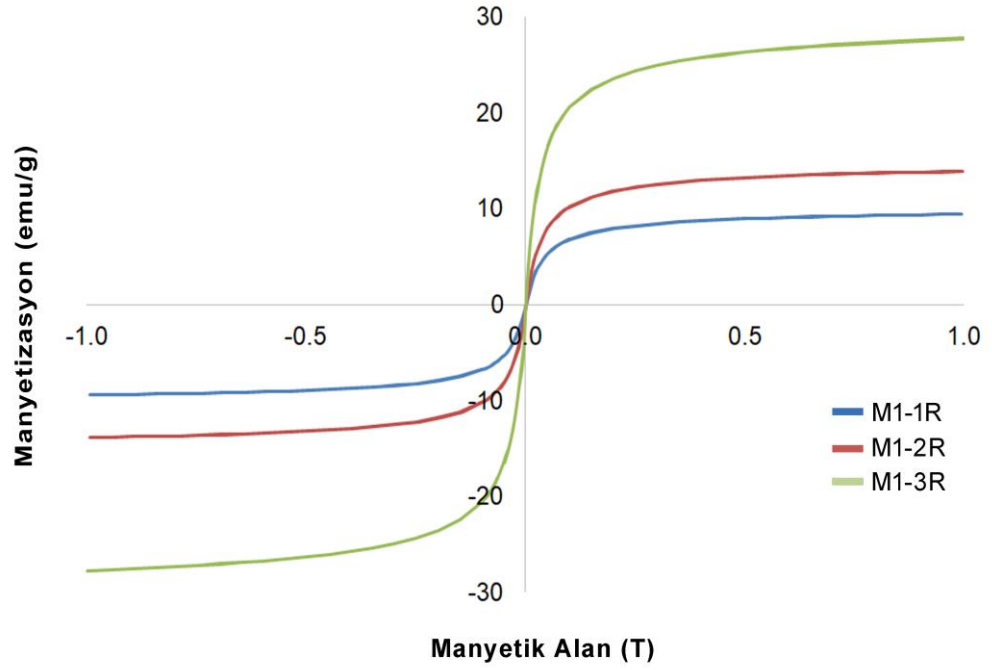
4.3.6 Titresimli örnek magnetometresi (VSM)

Asit derişimi ve karıştırma işlemi farklı olan iki farklı yöntem kullanılarak oksidatif kimyasal polimerizasyon yöntemi ile manyetik özellik gösteren polianilin nanokompozit yapılar elde edildi (Şekil 4.29).



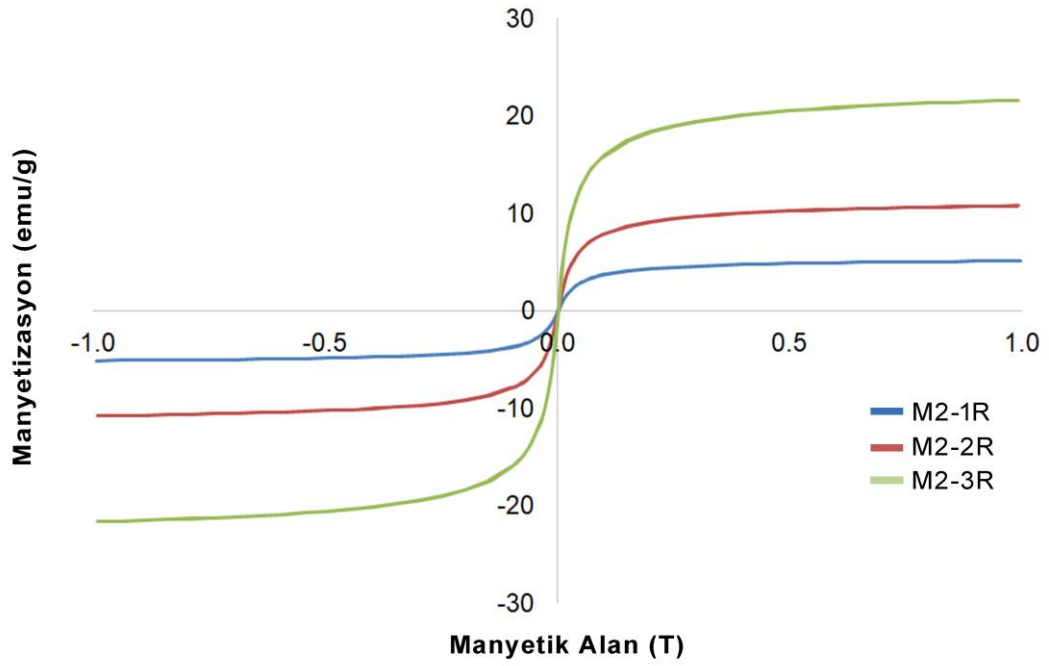
Şekil 4.29 Manyetik özellik gösteren PANİ nanokompozitini içeren sentez çözeltisinin mıknatısa tepkisi

Si-MNP/PANİ nanokompozitlerinin manyetik özellikleri oda sıcaklığında manyetik histerezis ölçümü yapılarak incelendi. Birinci yöntem ile üretilen ve pozitif katkılanan Si-MNP/PANİ-NT'lere ait VSM sonucu Şekil 4.30'da verilmiştir. Si-MNP/PANİ-NT'lerin içeriğinde bulunan Si-MNP'lerin oranına göre manyetik doygunluk ya da manyetizasyon değerleri M1-1R, M1-2R ve M1-3R gruplarında sırasıyla 9.4, 14.0, 27.5 emu/g olarak ölçülmüştür (Çizelge 4.4).



Şekil 4.30 Birinci yöntem ile elde edilen pozitif katkılı örneklerin VSM eğrileri.

Şekil 4.31'de ise ikinci yöntem ile üretilen ve pozitif katkılanan Si-MNP/PANİ-NP'lerin içeriğinde bulunan Si-MNP'lerin oranına göre manyetizasyon değerleri verilmiştir. Manyetik doygunluk değerleri M2-1R, M2-2R ve M2-3R gruplarında sırasıyla 5.15, 10.8, 21.6 emu/g olarak ölçülmüştür (Çizelge 4.4).



Şekil 4.31 İkinci yöntemle elde edilen pozitif katkılı örneklerin VSM eğrileri.

Elde edilen bu değerler Si-MNP/PANİ nanokompozitlerinin manyetik özelliklerinin Si-MNP ve MNP'lere oranla azaldığını göstermektedir. Bunun sebebi nanokompozitlerin bileşiminde bulunan ve manyetik özellik göstermeyen polianilin bileşenidir. Ancak yine de bu değerler biyolojik çalışmalarda kullanılmak üzere geliştirilen nanokompozit malzemeler için yeterli düzeyde manyetik özellik sağlamaktadır (Khalkhali vd. 2015).

Si-MNP içeriği arttıkça hem Si-MNP/PANİ-NT hem de Si-MNP/PANİ-NP nanokompozitlerinin manyetik doygunluk değerinde artış gözlenmiştir. M1 ve M2 ile üretilen bu örneklerin manyetik doygunluk değerleri karşılaştırıldığında M1 ile üretilen nanokompozitlerin genel olarak daha yüksek manyetizasyon değerine sahip olduğu gözlenmiştir. Ancak değerler arasındaki fark çok yüksek değildir. M2 ile elde edilen nanokompozitlerin manyetizasyon değerindeki düşüşün sebebinin, granül formunda elde edilen polianilin polimerinin Si-MNP'ler için ikincil bir kaplama etkisi yaratması, nanotüp formunda elde edilen kompozitlerde ise Si-MNP'lerin daha çok yüzeyde bulunmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

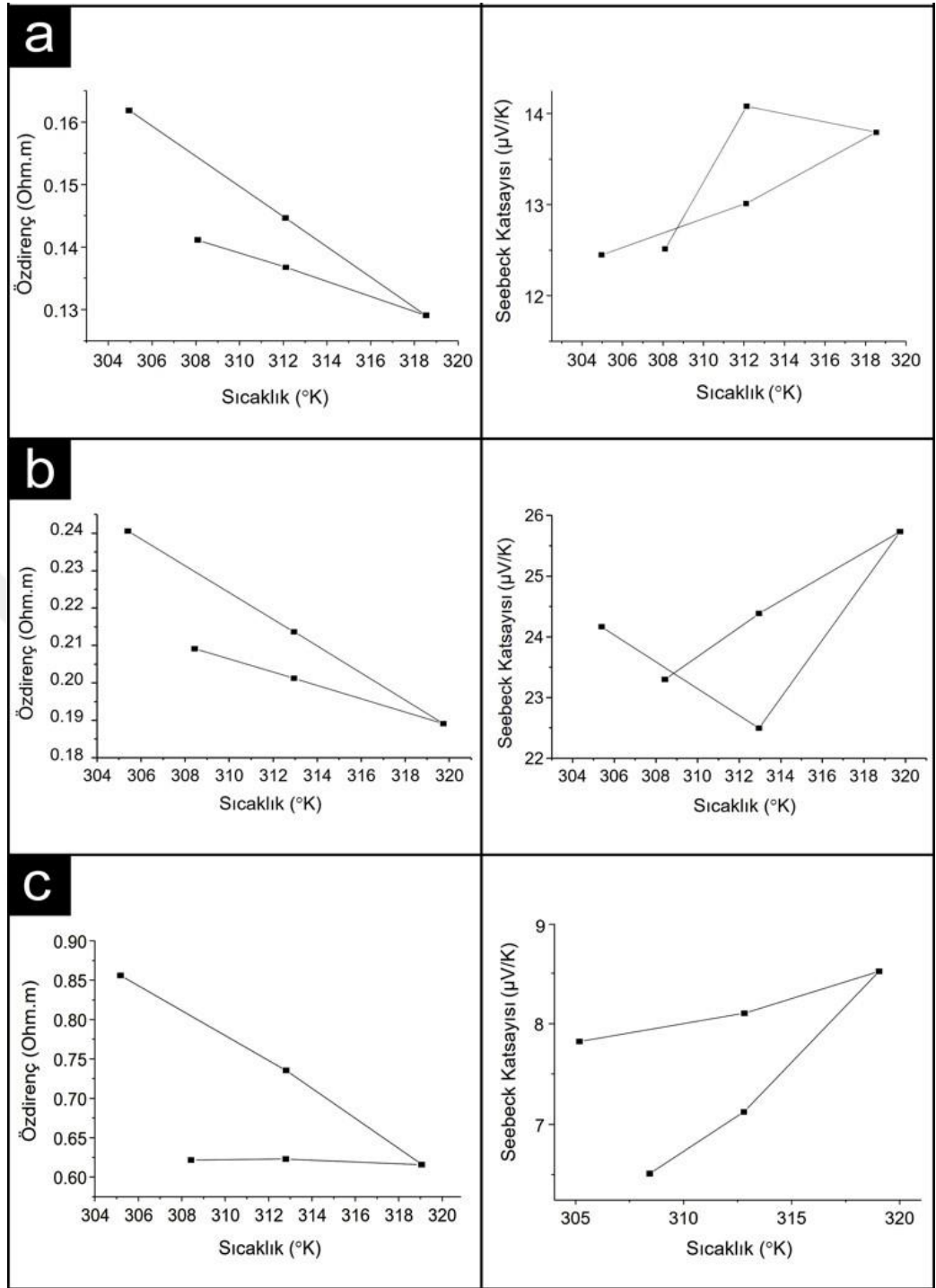
Çizelge 4.4 İki farklı yöntem ile üretilen ve farklı oranlarda Si-MNP içeren nanokompozitlerin manyetizasyon değerleri.

	Örnek	Manyetizasyon (emu/g)
Yöntem – 1	M1-1R	9.4
	M1-2R	14.0
	M1-3R	27.5
Yöntem – 2	M2-1R	5.15
	M2-2R	10.8
	M2-3R	21.6

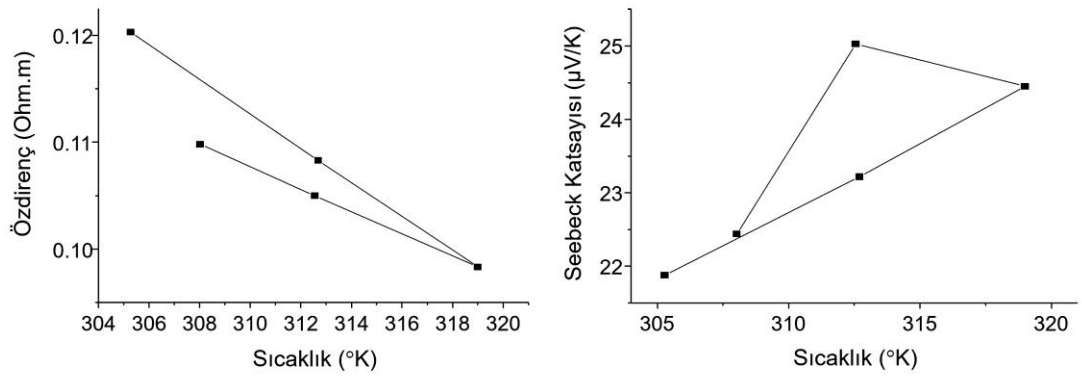
4.3.7 Elektriksel iletkenlik ve Seebeck katsayısı

Pellet haline getirilen Si-MNP/PANİ nanokompozitlerinin elektriksel özdirenç ve Seebeck katsayısı ölçümleri 30-45 °C sıcaklık aralığında gerçekleştirilmiştir. Birinci yöntemle elde edilen Si-MNP/PANİ-NT'lere ait özdirenç-sıcaklık ve Seebeck katsayısı-sıcaklık grafikleri Şekil 4.32'de verilmiştir.

Özdirenç değerlerinden iletkenlik değerleri Eşitlik 3.3'deki gibi hesaplanmıştır. Bu sonuçlara göre birinci yöntemle elde edilen polianilin polimerinin iletkenliği 9.3 S/m iken (Şekil 4.33) yapıya eklenen Si-MNP miktarı arttıkça bu değer düşüşü gözlenmektedir.



Şekil 4.32 Birinci yöntem ile elde edilen Si-MNP/PANI-NT'lerin farklı sıcaklıklarda elektriksel özdirenç ve Seebeck katsayısı grafikleri. (a) M1-1R, (b) M1-2R, (c) M1-3R.



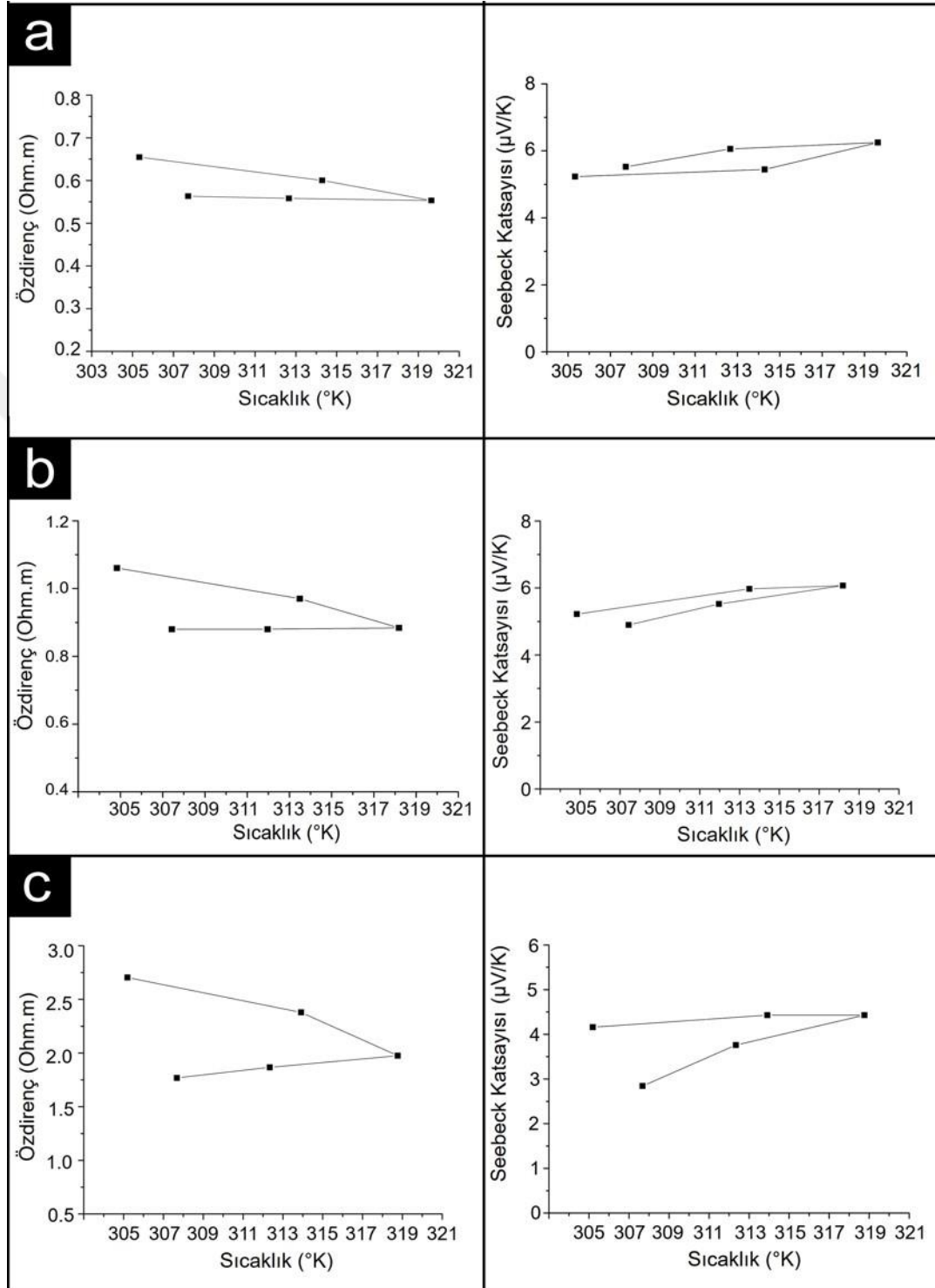
Şekil 4.33 Birinci yöntem ile elde edilen polianilin farklı sıcaklıklarda elektriksel özdirenç ve Seebeck katsayısı grafikleri.

Elektriksel iletkenlik değerleri %10 Si-MNP içeren M1-1R örneğinde 7.2 S/m, %25 Si-MNP içeren M1-2R örneğinde 4.6 ve %50 Si-MNP içeren M1-3R örneğinde 1.6 S/m olacak şekilde azalma göstermektedir. Seebeck katsayısı ise PANİ-1R, M1-1R, M1-2R ve M1-3R örnekleri için sırasıyla 24 $\mu\text{V/K}$, 13 $\mu\text{V/K}$, 24 $\mu\text{V/K}$, 7 $\mu\text{V/K}$ olarak bulunmuştur (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.5 Birinci yöntem ile elde edilen Si-MNP/PANİ-NT'ler ve polianilin polimerinin 37 °C'de elektriksel özdirenç, elektriksel iletkenlik ve Seebeck katsayısı değerleri.

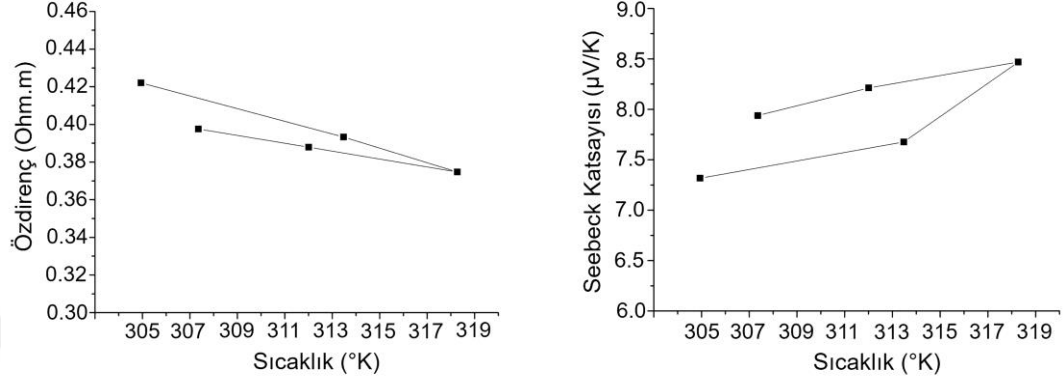
Örnek	Özdirenç (Ohm.m)	İletkenlik (S/m)	Seebeck Katsayısı ($\mu\text{V/K}$)
M1-1R	1.39×10^{-1}	7.2	13
M1-2R	2.05×10^{-1}	4.9	24
M1-3R	6.22×10^{-1}	1.6	7
PANİ-1R	1.07×10^{-1}	9.3	24

İkinci yöntemle elde edilen Si-MNP/PANİ'lere ait öz direnç-sıcaklık ve Seebeck katsayısı-sıcaklık grafikleri Şekil 4.34'de verilmiştir.



Şekil 4.34 İkinci yöntem kullanılarak elde edilen Si-MNP/PANİ-NP'lerin farklı sıcaklıklarda elektriksel öz direnç ve Seebeck katsayısı grafikleri. (a) M2-1R, (b) M2-2R, (c) M2-3R.

İkinci yöntemle elde edilen polianilin polimerinin iletkenliği 256 S/m iken (Şekil 4.35) yapıya eklenen Si-MNP oranı arttıkça bu değerin birinci yöntem üretilen örneklere benzer şekilde düştüğü gözlenmektedir.



Şekil 4.35 İkinci yöntemle elde edilen polianilin polimerinin farklı sıcaklıklarda elektriksel öz direnç ve Seebeck katsayısı grafikleri.

Elektriksel iletkenlik değerleri %10 Si-MNP içeren M2-1R örneğinde 179 S/m, %25 Si-MNP içeren M2-2R örneğinde 114 S/m ve %50 Si-MNP içeren M2-3R örneğinde 55 S/m olacak şekilde azalma göstermektedir. Seebeck katsayısı ise PANİ-2R, M2-1R, M2-2R ve M2-3R örnekleri için sırasıyla 8 µV/K, 6 µV/K, 5 µV/K, 3 µV/K olarak bulunmuştur (Çizelge 4.6).

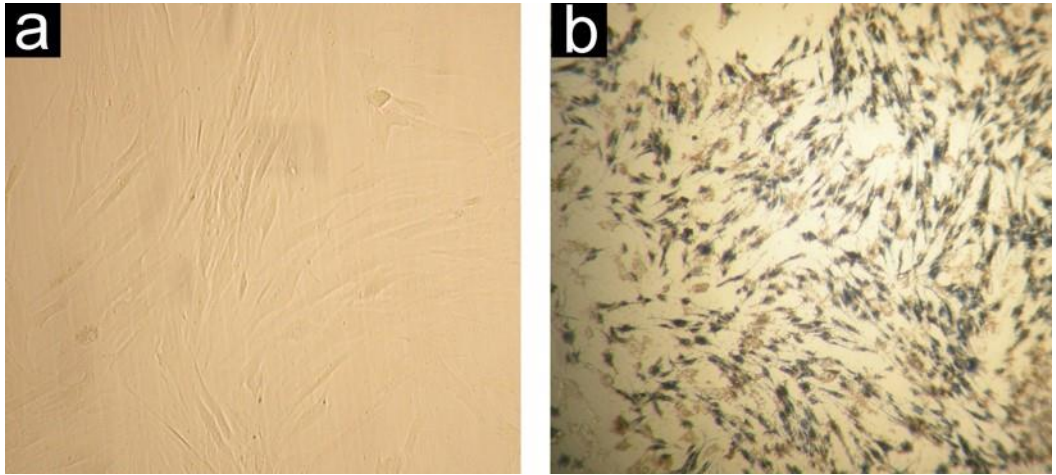
Seebeck katsayısının pozitif değerlerde olması elde edilen nanokompozitlerin p-tipi yarı iletken olduğunu göstermektedir. Ayrıca uç sıcaklık değerleri karşılaştırıldığında sıcaklık artışı ile hem elektriksel iletkenliğin hem de Seebeck katsayısının tüm gruplarda arttığı gözlenmiştir. Sonuçlar ikinci yöntemle elde edilen nanokompozit yapılarının elektriksel iletkenliğinin birinci yöntemle elde edilen nanokompozit yapıların iletkenliğinden yaklaşık 30 kat fazla olduğunu göstermektedir. Seebeck katsayısı değerleri ise birinci yöntem ile elde edilen nanokompozitler için daha fazladır.

Çizelge 4.6 İkinci yöntemle elde edilen Si-MNP/PANİ-NP'ler ve polianilin polimerinin 37 °C'de elektriksel özdirenç, elektriksel iletkenlik ve Seebeck katsayısı değerleri.

Örnek	Özdirenç (Ohm.m)	İletkenlik (S/m)	Seebeck Katsayısı (μV/K)
M2-1R	5.6×10^{-3}	179	6
M2-2R	8.8×10^{-3}	114	5
M2-3R	1.8×10^{-2}	55	3
PANİ-2R	3.9×10^{-3}	256	8

4.4 İn-vitro Sitotoksisite Testi

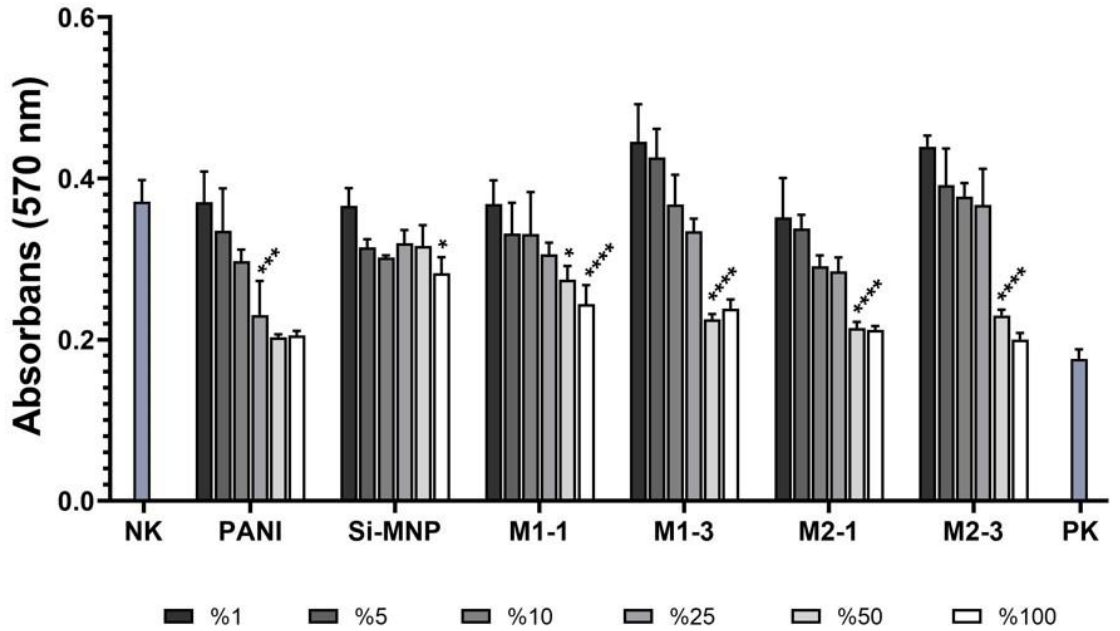
Nanomalzemelerin in-vitro sitotoksisite analizi amacıyla İnsan Dermal Fibroblast Hücreleri (iDF) kullanıldı ve sonuçlar MTT testi ile değerlendirildi. MTT testi öncesinde kültürü yapılan iDF'leri ve oluşan mor renkli formazan kristallerini gösteren faz kontrast mikroskobu görüntüleri Şekil 4.36'da verilmiştir.



Şekil 4.36 (a) iDF'lerin sitotoksisite testi öncesi faz kontrast mikroskobu görüntüsü, (b) MTT boyaması sonucu oluşan tetrazolyum tuzunun mor renkli formazan kristaline dönüşümünü gösteren faz kontrast mikroskobu görüntüsü.

Nanoyapılı örnek ekstraktlarının farklı dozlarının (%1, %5, %10, %25, %50 ve %100) iDF'ler ile etkileşimi sonrasında gerçekleştirilen MTT testine ait absorbans grafiği Şekil 4.37'de verilmiştir. Ayrıca malzeme ekstraktını içermeyen serumsuz besiyeri negatif kontrol ve fenol çözeltisi pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Absorbans değerleri incelendiğinde %5, %10 ve %25'lik doz gruplarının absorbans değerleri arasında anlamlı bir fark gözlenmezken, Si-MNP'ler hariç tüm örnekler için %50 ve %100'lük doz gruplarının absorbans değerlerinde ani bir düşüş gözlemiştir. Bu durum örneklerin sitotoksitelerinin doza bağımlı olduğuna işaret etmektedir.

MTT grafiği incelendiğinde her iki yöntem ile üretilen nanokompozit yapıların içeriğindeki Si-MNP oranı arttıkça absorbans değerlerinin arttığı gözlenmiştir. Ayrıca Si-MNP'lerin absorbans değerlerinin yüksek dozlarda dahi ani düşüş göstermediği sonucu da dikkate alındığında, Si-MNP'lerin hücre canlılığını olumsuz etkilemediği ve nanokompozitlerin içeriğindeki Si-MNP oranı artırılarak malzemenin biyoyumluluğunun artırılabilceği sonucuna varılmıştır



Şekil 4.37 Farklı oranlardaki (%1, %5, %10, %25, %50, %100) nanoyapılı örnek ekstraktlarının hücreler ile etkileşimi sonucu elde edilen MTT absorbans grafiği (*p<0.05, ***p<0.001, ****p<0.0001 n:3)

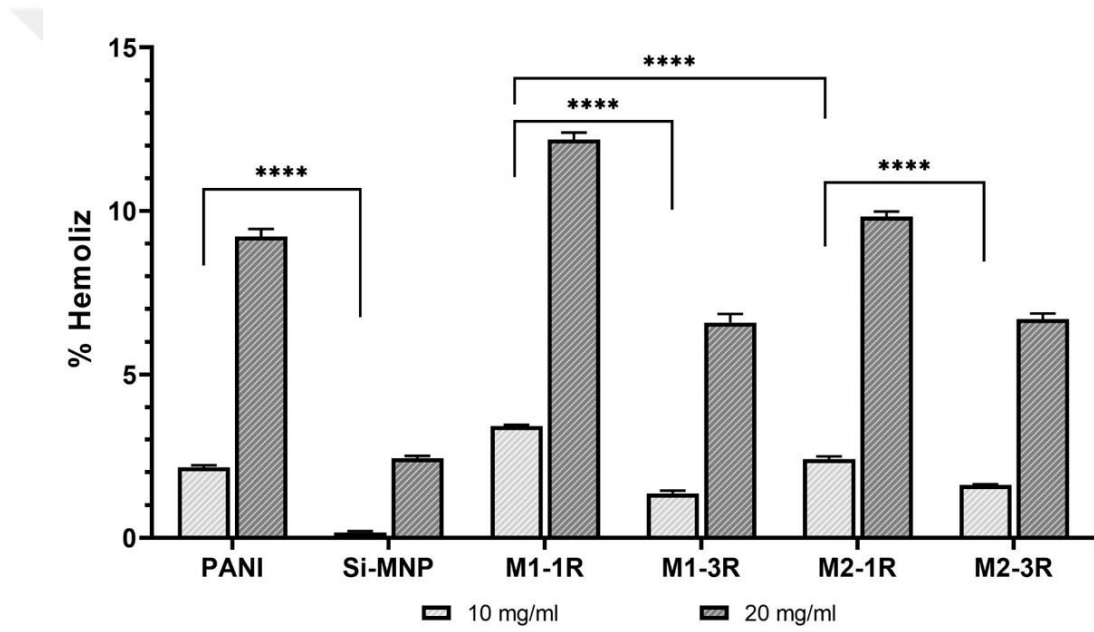
4.5 Kan uyumluluğu çalışmaları

İki farklı yöntem kullanılarak sentezlenen ve iletkenliği artırmak amacıyla katkılama işlemleri gerçekleştirilen Si-MNP/PANİ nanokompozitlerine ISO 10933-4 standardına uygun olarak kan uyumluluğu testleri uygulandı. Ayrıca nanokompozit malzemelerin bileşiminde bulunan PANİ ve Si-MNP'ler ile kan uyumluluğu testi gerçekleştirildi. 545 nm dalga boyunda spektrofotometrik ölçümler sonucu elde edilen absorban değerlerinden Eşitlik 3.2'ye göre yüzde hemoliz değerleri elde edildi. 20 mg/ml ve 10 mg/ml olacak şekilde kan ile etkileştirilen örnekler için yüzde hemoliz grafiği ve sonuçları sırasıyla Şekil 4.38 ve Çizelge 4.7'de verilmiştir.

Çizelge 4.7 Farklı oranlardaki nanoyapılar ile etkileştirilen kan örneklerinin yüzde hemoliz değerleri

Örnek	% Hemoliz	
	10 mg/ ml	20 mg / ml
M1-1	3.42±0.03	12.18±0.21
M1-2	4.14±0.10	14,39±0.29
M1-3	1.35±0.09	6.58±0.27
M2-1	2.40±0.08	9.83±0.15
M2-2	1.62±0.02	7.15±0.20
M2-3	1.45±0.04	6.69±0.17
PANİ	2.15±0.07	9.23±0.23
Si-MNP	0.16±0.04	2.44±0.07
Pozitif Kontrol	100±0.04	
Negatif Kontrol	0±0.001	

Sonuçlar incelendiğinde Si-MNP'lerin her iki dozunun da hemolitik aktivitesinin diğer örneklerle oranla daha az olduğu bulunmuştır. Ayrıca sonuçlar nanokompozit yapıda Si-MNP oranı arttıkça hemolitik aktivitenin azaldığını göstermektedir. ISO 10933-4 standardına göre yüzde hemoliz değerinin 2,5'den düşük olması örneklerin hemolitik aktivite göstermediğini, yüzde hemoliz değerinin 2,5-5,0 aralığında olması ise hafif hemolitik etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Yüzde hemoliz değerinin sınır değeri olan 5,0'den yüksek olması ise ciddi hemolitik aktivite olarak değerlendirilmektedir. Bu durumda sonuçlar Si-MNP hariç tüm örneklerin 20mg/ml dozu kullanıldığında hemolitik aktivite gösterdiğini ancak 10 mg/ml dozunun tüm örnekler için güvenli olduğunu ortaya koymaktadır.



Şekil 4.38 Farklı oranlarda (20 mg/ml ve 10 mg/ml) nanoyapılar ile etkileştirilen kan hücrelerinin yüzde hemoliz grafiği (****p<0,0001 n=3)

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu tez çalışması kapsamında, yüzeyi silika ile kaplanmış manyetik demir oksit nanoparçacıkları ve iletken polianilin polimerini içeren nanokompozit yapıların üretim yöntemleri geliştirilmiş, fiziksel ve kimyasal özellikleri karakterize edilmiş ve biyomedikal uygulamalara yönelik olarak biyouyumluluk çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada MNP'leri sentezlemek amacı ile literatürde yaygın olarak kullanılan ortak çöktürme yöntemi kullanılmıştır (Yazdani ve Seddigh 2016; Mascolo vd. 2013). Ortak çöktürme yönteminde çöktürücü olarak amonyum hidroksit ve sodyum hidroksit bazları sıklıkla kullanılmaktadır. Sodyum hidroksit güçlü bir baz olduğundan dolayı partiküllerin çekirdeklenme ve büyüme aşamaları daha kontrolsüz gerçekleşmekte ve agregasyon artmaktadır (Yang vd. 2014). Amonyum hidroksit, sodyum hidroksite göre daha zayıf bir baz olduğundan dolayı daha yavaş ve kontrollü bir hidroksil kaynağıdır. MNP'lerin polimer yüzeyinde homojen dağılımı nanokompozit sentezi sırasında büyük önem arz etmektedir. Bu tez çalışmasında MNP'lerin sentezi sırasında, nanopartiküllerin daha küçük boyutlarda oluşmasını sağlamak ve agregasyonu minimize etmek açısından amonyum hidroksit tercih edilmiştir. Bu özelliklere ek olarak demir oksit nanoparçacıkların tek fazda sentezi de ayrıca önemlidir. Ngenefeme ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yapılan çalışmada ortak çöktürme işlemi sırasında amonyum hidroksit ve sodyum hidroksit bazları kullanılarak demir oksit nanoparçacıkların pektin matriksi içerisinde sentezlenmesi sağlanmıştır. Elde edilen nanoyapıların XRD sonuçları incelendiğinde, amonyum hidroksit kullanıldığında yapıda mevcut demir oksit fazı manyetit iken sodyum hidroksit kullanılarak sentezlenen demir oksit nanoparçacıkların XRD spektrumunda fazladan bir pik gözlenmiş ve bu durumun çöktürme ajanı olarak güçlü bir bazın (NaOH) kullanılması sonucunda başka bir demir oksit formunun (maghemit) bulunduğunu gösterdiği belirtilmiştir (Ngenefeme vd. 2013). Manyetit formu hava ile oksitlenerek kısa sürede maghemit formuna dönüşebildiğinden sentezlenen demir oksit nanoparçacıklar genellikle bu iki formun kombinasyonunu bulundurmaktadır. Bu durumu önlemek amacıyla nanoparçacıkların yüzeyleri organik ya da inorganik çeşitli bileşenlerle kaplanmaktadır. Çalışmamızda kullandığımız silika, hem bir kaplama bileşeni hem de nanokompozit yapının

özelliklerini güçlendiren bir seramik bileşen olarak işlev görmektedir. Demir oksit nanoparçacıkların yüzeyinin stöber yöntemi ile silika ile kaplanması sonucu elde edilen Si-MNP'lerin TEM görüntülerinde MNP'lerin yüzeylerinin silika ile başarılı bir şekilde kaplandığı gözlenmektedir. Ayrıca MNP'ler ve Si-MNP'lerin ortalama çapları arasında yaklaşık 5 nm'lik fark silika kabuğun kalınlığını göstermektedir. MNP'lerin yüzeyinde bulunan manyetik olmayan silika katmanı uygulanan manyetik alanın yüzeydeki içsel manyetik momentler ile etkileşimini azaltmaktadır. Bu sebeple Si-MNP'lerin manyetizasyonu genel olarak MNP'lerden daha düşüktür. SiO₂ kabuğu ne kadar kalın olursa Si-MNP'lerin mıknatıslanma değeri de o kadar küçüktür. Husain ve arkadaşlarının silika katman kalınlığının manyetik özellikler üzerine etkisini incelediği bir çalışmada farklı MNP/TEOS oranları kullanılmış (g/ml) ve artan TEOS konsantrasyonunun silika kabuk kalınlığını artırdığı ve çekirdek-kabuk yapısının manyetik özelliğini azalttığı gözlemlenmiştir (Husain vd. 2019). Bu çalışmada MNP/TEOS oranı 1 olmak üzere düşük tutarak yüksek manyetik momente sahip silika kaplı demir oksit nanoparçacıkları sentezini gerçekleştirildi. Elde edilen MNP ve Si-MNP'lerin XRD pikleri ve kristal boyutları silika kaplama sonucu kristal yapının değişmediğini göstermektedir.

Tez çalışmasının ikinci aşamasında kimyasal oksidatif polimerizasyon yöntemi ile PANİ sentez ve optimizasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. PANİ'nin yapısı ve morfolojisinin, polimerizasyon ortamının asitliğinden etkilendiği bilinmektedir. Bu sebeple farklı morfolojilerde polianilin sentezleyebilmek amacıyla farklı asit konsantrasyonları içeren ortamlarda sentez çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bunun yanı sıra, sıcaklık ve karıştırma işlemi gibi parametreler de değiştirilerek bu parametrelerin PANİ'nin morfolojisi üzerine etkisi incelenmiştir.

TEM ve SEM görüntüleri incelendiğinde düzgün morfolojiye sahip PANİ'leri sentezlemek için iki farklı yöntem belirlenmiştir. Polimerizasyon işleminin seyreltik asit kullanılan ortamda ya da asit kullanılmayan sulu ortamda, karıştırma işlemi yapılmadan gerçekleştirildiği birinci yöntemde polianilin polimeri kendi kendine bir araya gelerek nanotüp formunda oluşurken, derişik asit içeren ortamda, karıştırma işlemi yapılarak polimerizasyonun gerçekleştiği ikinci yöntemde ise PANİ'nin granül formunda oluştuğu gözlenmiştir. Literatürde nanotüp formunda PANİ sentezlemek amacıyla

kullanılan farklı yaklaşımlar vardır. Bu yaklaşımlardan birisi çalışmamızda gerçekleştirdiğimiz kendi kendine biraraya gelme yöntemidir. Polianilinin nanotüp formunda oluşum mekanizması için iki teori ortaya atılmıştır. Bunlar misel teorisi ve kendi kendine biraraya gelme teorisidir. (Laslau vd. 2010).

Bunun dışında polianilin nanotüpler, tübüler bir kalıp kullanılarak da sentezlenebilmektedir (Fan vd. 2019; Zhang and Liu 2008). Ancak kalıp olarak kullanılan malzemenin yapıdan uzaklaştırılması aşamasında, PANİ üzerinde yapısal hasarlar meydana gelebilmekte ve bu da iletkenliğin düşmesi gibi çeşitli olumsuz sonuçlara yol açabilmektedir. (Laslau vd. 2010). Polianilin sentezi sırasında kuvvetli asitlerin kullanımının polianilin nanotüplerin oluşumunu engellediği bilinmektedir. HCl gibi kuvvetli asitlerin kullanımı daha çok granüler morfolojiye sebep vermektedir (Hassan vd. 2015; Konyushenko vd. 2006).

Noby ve arkadaşlarının 2018 ve 2019 yıllarında yaptıkları çalışmalarda 0.1 M HCl gibi derişik asit ortamında CO₂ aracılı olarak kalıp kullanılmadan, ilk defa polianilin nanotüp elde edildiği belirtilmiştir (Noby vd. 2018; Noby vd. 2019). Bu tez çalışması kapsamında 1 M HCl kullanılan deney grubu derişik asit ortamı ve 0.1 M HCl kullanılan deney grubu ise seyreltik asit ortamı olarak belirtilmek ile birlikte, 0.1 M HCl ortamında kalıp ve CO₂ gibi bir aracı kullanılmadan polianilin polimeri nanotüp formunda başarıyla elde edilmiştir. Çalışmamız kapsamında 0.1 M HCl ve H₂O ortamlarında elde edilen nanotüp yapıları incelendiğinde sulu ortamda elde edilen polianilin polimerinin görece olarak daha küçük ölçülerde sentezlendiği, seyreltik asit içeren ortamda sentezlenen nanotüplerin ise yüzeylerinin daha pürüzsüz olduğu gözlenmiştir. Ayrıca polianilin nanotüplerin SEM görüntülerinden bazı nanotüplerin katmanlı olarak oluştuğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar, polimerizasyon başlangıcında oluşan ve suda çözünmeyen oligomerlerin kalıp benzeri yapılar oluşturmak üzere bir araya geldiği ve bunun sonucu olarak da polianilinin tübüler yapıda oluşumu için taslak görevi gördüğü şeklinde değerlendirilebilir (Trchova vd. 2006; Cheng vd. 2012). Seyreltik asit ortamında sulu ortama oranla amin katyon radikallerinin artması ile hidrojen bağları daha güçlü hale geldiğinden dolayı nanotüp yapısında yığılma meydana gelerek nanotüp boyutlarının arttığı düşünülmektedir (Yan vd. 2017). Katmanlı yapı oluşumunun sebebi ise nanotüplerin oluşumu sırasında ilk oluşan tübüler yapının

diğerine taslak görevi görebileceği olduğu düşünülmektedir. Polianilin sentez yöntemlerinin optimizasyonu sırasında elde edilen diğer önemli bir bulgu ise APS çözeltisinin sulu çözelti yerine 0.1 M HCl çözeltisinde hazırlanması sonucu morfolojisinin granül yönünde değişimidir. Çalışma kapsamında nanotüp yapılar anilin monomerinin 0.1M HCl çözeltisinde hazırlanması sonucu elde edilmiştir. Bu yöntemde APS'ın ise eşit hacimde sulu çözeltisi hazırlanmıştır. Dolayısıyla ortamın HCl konsantrasyonu 0.05 M olmaktadır. Hem APS hem de anilin monomerinin 0.05M HCl çözeltisinde hazırlandığı diğer bir çalışmada ise ortamın konsantrasyonu yine 0.05 M olmasına karşın nanotüp elde edilememiştir. APS bir peroksidisülfirik asit tuzudur ve güçlü bir oksitleyicidir. APS suda iyi çözünür ve sulu çözeltisi asidik özellik gösterir. Bu sebeple asit derişimleri aynı olsa da, PANİ sentezi sırasında ortamın asitliği HCl içerisinde hazırlanan APS'nin kullanıldığı durumda H₂O içerisinde hazırlanan APS'nin kullanıldığı gruba oranla daha fazla olduğundan bu durumun nanotüp oluşumunu olumsuz etkilediği düşünülmektedir.

Asit derişiminin etkisine ek olarak SEM ve TEM analizleri, sıcaklık ve karıştırma işlemlerinin de polianilinin morfolojisi üzerinde etkisi olduğunu göstermektedir. Karıştırma işlemi nanotüp oluşum mekanizmasını bozucu etki göstermektedir bu sebeple karıştırma işlemi gerçekleştirilen gruplarda granül formunda oluşum eğilimi artmaktadır. Sıcaklık ise nanoyapıların morfolojisi belirlemede önemli olan diğer bir faktördür. 0-5 °C gibi oda sıcaklığından düşük sıcaklık değerlerinde sentez yapmak düzenli hidrojen bağı yoğunluğunu artırmaktadır (Yan vd. 2017). Ayrıca -80 °C'de sentez işlemlerini gerçekleştirmek katı ortamda nanotüplerin büyümesini sınırlayıcı etki göstererek daha kısa nanoçubuk şeklinde yapılar oluşmasına neden olmuştur.

MNP'ler dipol/dipol etkileşimleri ve aralarındaki van der Waals çekim kuvvetleri sebebiyle biraraya gelme eğilimindedir (Basavaiah vd. 2014). Bu çalışma kapsamında yapının biyouyumluluğu ve rejeneratif etkisini arttırmanın yanısıra MNP'lerin aglomerasyonunu en aza indirmek amacıyla yüzeyleri silika ile kaplanmıştır. Silika kaplı manyetik nanoparçacıkları içeren PANİ nanokompozitlerin geliştirilmesinde karşılaşılan en büyük zorluk, Si-MNP'lerin polimer ile etkileştirileceği en uygun yöntemin belirlenmesi aşamasında ortaya çıkmıştır. Sonuçlar incelendiğinde nanotüp sentezi sırasında karıştırma işlemi yapılmadığından dolayı sentez çözeltisine direk

olarak ekleme işleminin Si-MNP'lerin aglomerasyonuna sebep olduğu gözlenmiştir. Polimerizasyonun başlangıcından 3 saat sonra, polianilin nanotüplerin oluşumun başladığı aşamalarda Si-MNP'lerin polimerizasyon çözeltisine eklemesi ise nanotüp oluşum mekanizmasını bozucu etki göstermiştir.

Çalışmalar sonucu en uygun yöntemin Si-MNP'leri öncelikle anilin çözeltisine ekleyip sonike ederek homojen olarak dağılmalarını sağlamak ve daha sonra polimerizasyonu başlatan APS çözeltisini anilin çözeltisine eklemek olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak yine de kompozit yapı içerisinde homojen olmayan alanların varlığı gözlenmiştir. Karıştırma işlemi uygulanarak asidik ortamda elde edilen nanokompozitlerin ise karnibahar görünümünde olduğu gözlenmiştir. Bu gruplarda asit varlığı ve karıştırma işleminden kaynaklı olarak kendi kendine bir araya gelme sonucu nanotüp oluşumunu engellenmiş ve granül şeklinde oluşan polianilin Si-MNP'lerle birleşerek karnıhabar benzeri bir yapı almıştır. Nanotüp yapıların oluşum mekanizmasında kendiliğinden biraraya gelme yönelimini artırıcı özellik gösteren hidrojen bağları, granül formunda oluşan polianilin yapıların aglomerasyonunda da rol oynamaktadır (Khalid vd. 2012).

İki farklı yöntem kullanılarak farklı morfolojilerde sentezlenen nanokompozitlerin FTIR ve XRD analizleri incelendiğinde birbiriyle benzerlik gösterdikleri belirlenmiştir. İletkenliğin artırılması için gerçekleştirilen negatif ve pozitif katkılama işlemleri sonucu nanokompozit yapıların negatif katkılanmış polianilinden farklı ancak pozitif katkılanan polianilin ile benzer FTIR spektrumu gösterdiği gözlenmiştir. Bu durum nanokompozitlerin bileşeni olan Si-MNP'lerin pozitif katkılama işlemleri sırasında herhangi bir olumsuz etki etmediği ve nanokompozitlerin yapısındaki polianilin polimerinin yalıtkan emeraldin baz formundan, iletken emeraldin tuz formuna başarıyla geçtiğinin göstergesidir. Ayrıca polimer iskeletindeki elektron delokalizasyonunun derecesinin bir ölçütü ve elektriksel iletkenliğin göstergesi olan $N = Q = N$ gerilme piki negatif katkılanan nanokompozit örneklerinde 1159 cm^{-1} 'de gözlenmekte iken pozitif katkılanan nanokompozit örneklerinde 1127 cm^{-1} 'de gözlenmektedir. Aynı pik pozitif katkılanan PANİ-R örneğinde 1105 cm^{-1} yakınında gözlenmiştir. Pozitif katkılanarak iletkenliği artırılmış nanokompozitlerin $N = Q = N$ gerilme pikinin iletken PANİ-R ile iletken olmayan negatif katkılanmış örnekler arasında kaldığından dolayı nanokompozitlerin iletkenliğinin PANİ-R'den düşük olduğu sonucuna varılmıştır.

Ayrıca 1,4 disübstitüye aromatik halkaların düzlem dışı C-H deformasyonu ile ilişkili pikin negatif katkılanan nanokompozitlerde 827 cm^{-1} 'de gözlenirken, HCl ile pozitif katkılanan nanokompozitlerde 799 cm^{-1} 'de gözlenerek kırmızıya kaymış olması da katkılama işleminin başarıyla gerçekleştiğini göstermektedir. Öyle ki gerçekleştirilen iletkenlik ölçümleri bu değerlendirmeyi doğrulamış ve polianilin örneklerinin iletkenlik değerlerinin nanokompozit örneklerine ait iletkenlik değerlerinden yüksek olduğu bulunmuştur. Malzemelerin kristal özelliklerini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilen XRD analizlerinin sonuçları nanokompozit malzemenin yapısında Si-MNP oranı arttıkça polianiline ait piklerin şiddetinin azaldığı ve Si-MNP piklerinin şiddetinin arttığını göstermiş ve bu durum Si-MNP/PANİ nanokompozitlerde Si-MNP oranı arttıkça kristal yapı özelliklerinin arttığını göstermiştir.

Si-MNP/PANİ-NP ve Si-MNP/PANİ-NT nanokompozitlerinin kütle kayıpları ve termal kararlılıklarını gösteren TGA ölçüm verileri PANİ ile benzer üç aşamalı termogravimetrik eğri profili göstermiş ancak her iki grupta da nanokompozit içeriğinde bulunan Si-MNP oranı arttıkça kütle kaybı oranlarının azalarak termal kararlılığın arttığı gözlenmiştir. Bu sonuç Si-MNP'ler ve PANİ zincirleri arasındaki etkileşimin termal hareketi kısıtlaması sonucu nanokompozit malzemenin termal stabilitesinin arttığı şeklinde değerlendirilmiştir. Ayrıca birinci yöntem ile elde edilen nanokompozitlerin kütle kayıplarının ikinci yöntem ile üretilenlere oranla daha fazla olduğu gözlenmiştir. Bu durumun Si-MNP'lerin birinci yöntem ile üretim aşamasında polianilin zinciri ile daha yüzeysel etkileşirken ikinci yöntem ile üretilen nanokompozitlerde polianilin zinciri ile etkileşiminin daha sağlam olması olduğu düşünülmektedir. Buna benzer bir değerlendirme VSM sonuçları içinde yapılabilmektedir. Si-MNP içeriği arttıkça her iki yöntem ile üretilen Si-MNP/PANİ nanokompozitlerde manyetik doygunluk değerinin arttığı gözlemlenmekle birlikte birinci yöntem ile üretilen nanokompozitlerin manyetik özelliklerinin ikinci yöntem ile üretilenler nanokompozitlere oranla kısmen daha yüksek olduğu gözlenmiştir. M-2 ile elde edilen nanokompozitlerin manyetizasyon değerindeki düşüşün sebebinin, granül formunda elde edilen polianilin polimerinin Si-MNP'ler için ikincil bir kaplama etkisi yaratması, nanotüp formunda elde edilen kompozitlerde ise Si-MNP'lerin daha çok yüzeyde bulunmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Termal ve manyetik özelliklerin nanokompozit malzemelerin içeriğinde bulunan Si-MNP oranıyla doğru orantılı olarak değişmesinin aksine elektriksel özelliklerin nanokompozit malzemelerin içeriğinde bulunan Si-MNP oranıyla ters orantılı olarak değiştiği belirlenmiştir. Yapı ve morfolojideki değişiklikler, PANİ'nin iletkenlik özelliklerini büyük ölçüde etkileyebilmektedir. Geçmişte yapılan araştırmalar, PANİ nanoyapılarının kendi kendine biraraya gelme eğilimini yönlendirmek amacıyla pH, ilave asit türleri, oksidanlar, çözücüler gibi bir dizi etkinin değiştirilebileceğini göstermiştir. Morfolojiyi belirleyen bu etkiler iletkenlik özelliğinin de belirleyicisi olabilmektedir. PANİ'nin yapısı ve morfolojisinin, polimerizasyon çözeltisi ortamının asitliğinden etkilendiği bilinmektedir. İletkenlik değerleri istenildiği gibi ayarlanabilen bir polimer olması sebebiyle PANİ iletken malzeme çalışmalarında sıklıkla tercih edilmektedir. PANİ'nin iletkenliğini arttırmak için asit ile katkılama işlemleri gerçekleştirilmektedir (Kulkarni vd. 2004; Rahayu vd. 2019, Noby vd. 2019). Ayrıca PANİ'nin iletkenliğini değiştirmek amacıyla farklı bileşenler ile katkılандığı ya da etkileştirildiği çalışmalar da literatürde mevcuttur. Bu çalışmalarda elde edilen nanokompozit malzemeler içeriğine eklenen bileşenlere göre polianilinin iletkenliğini artırabilmekte ya da azaltabilmektedir (Youssef 2014). Du ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları çalışmada PANİ ve grafen nanotabakalarını içeren nanokompozit yapılar elde edilmiş ve kompozitlerin elektriksel iletkenliği ve seebeck katsayısı değerlerinin polianiline göre daha fazla olduğu belirlenmiştir (Du vd. 2012). Benzer başka bir çalışmada termoelektrik malzeme geliştirmek üzere $TiO_2/a-CNT/PANİ$ nanokompozit malzemeler üretilmiş ve yine nanokompozitlerin elektriksel iletkenliği ve seebeck katsayısı değerlerinin PANİ'e oranla daha fazla olduğu belirlenmiştir (Erden vd. 018). Ancak Ansari ve Mohammad tarafından 2015 yılında yapılan başka bir çalışmada, PANİ, selüloz asetat (CA) ve farklı oranlarda ZnO içeren nanokompozit malzemeler sentezlenmiş ve diğer çalışmaların aksine artan ZnO içeriğinin iletkenliği düşürdüğünü belirtilmiştir (Ansari ve Mohammad, 2015).

Bu tez çalışması kapsamında sentezlenen Si-MNP'ler ile etkileşen PANİ örneklerinin elektriksel iletkenliklerini ölçmek için öncelikle negatif katkılama daha sonra pozitif katkılama işlemi gerçekleştirilmiştir. Bunun sebebi sentezlenen Si-MNP/PANİ nanokompozitlerinin bileşeni olan polianilinin asit ortamında sentezlenmesinden kaynaklı olarak kısmen katkılanmış olmasıdır (Çolak ve Sökmen, 2000). Polianilinin negatif katkılama sonucu oluşan baz formu, tuz formuna göre asitle daha iyi

etkileşeceğinden dolayı katkılama işleminin homojen olması amacıyla nanokompozitler öncelikle 24 saat boyunca negatif katkılanmış daha sonra 6 saat boyunca pozitif katkılanmıştır. Asit ile pozitif katkılama işlemi 12 ve 24 saat sürdüğünde kompozitlerin manyetik özelliklerini kaybettiği gözlenmiştir. Bunun sebebinin güçlü asit ortamında MNP'lerin çözünmesi olduğu düşünülmektedir. Bu sebeple pozitif katkılama süresi 6 saat olarak belirlenmiştir. Pozitif katkılama işlemi sonucunda ikinci yöntemle elde edilen nanokompozit yapılarının elektriksel iletkenliğinin birinci yöntemle elde edilen nanokompozit yapıların iletkenliğinden yaklaşık 30 kat fazla olduğunu göstermektedir. Seebeck katsayısı değerleri ise birinci yöntem ile elde edilen nanokompozitler için daha fazladır. İletkenlik değerlerinin globüler yapılar için daha yüksek bulunmasının sebebinin bu morfolojide polimerin daha sık istiflenmesi sonucu elektron taşıma potansiyelinin artması olarak düşünülmektedir. Nanotübüler yapıların boyutlarının büyüklüğü, dallanmalar sonucu doğrusallığı bozan kesikli yapısı sebebiyle elektronların linner hareketi kısıtlandığından iletkenliğin düştüğü düşünülmektedir. Bu durumun sebebinin nanotübüler yapılarda iletken olmayan anilin oligomerlerinin sayısına bağlayan çalışmalar da literatürde mevcuttur (Stejskal ve ark 2014).

Farklı sentez protokolleri kullanılarak elde edilen nanokompozitlerin biyolojik özelliklerini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilen in-vitro sitotoksikite ve kan uyumluluğu testleri sonucu Si-MNP/PANİ nanokompozitlerin biyoyumluluğunun doza bağımlı olduğu sonucuna ulaşılmaktadır. Her iki test sonucu da Si-MNP içeriğinin malzemenin biyoyumluluğuna pozitif etki ettiğine işaret etmektedir. İn-vitro sitotoksikite testinde nanokompozitlerin içeriğinde bulunan Si-MNP'lerin oranının artması sonucu sitotoksik etkinin düştüğü gözlenmiştir. Bu durumun sebebinin Si-MNP'ler ile PANİ'e ait N-H grupları arasında kimyasal bağların oluşması sonucu PANİ'nin sitotoksikitesinin azalması olduğu düşünülmektedir. Literatürde PANİ'nin tek başına biyoyumlu olmadığını savunan çalışmalar olduğu gibi, sitotoksik etkinin PANİ'e değil yapıdaki yan ürünlere, anilin monomer ve oligomer kalıntılarına bağlı olduğunu belirten çalışmalarda mevcuttur. Ayrıca anyonik nanoyapıların biyoyumluluğunun katyonik yapılara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir (Clogson ve Patri 2011). Si-MNP'lerin zeta potansiyel ölçüm sonucu -28 mV olarak belirlendiğinden dolayı bu parçacıklar anyonik karakterdedir. PANİ ise amin gruplarından dolayı katyonik özellik göstermektedir. Bu sebeple nanokompozit yapıda

anyonik yapılı Si-MNP'lerin oranının artması biyoyumluluğun artmasına sebep olarak gösterilebilir.

Sitotoksik özellikler malzemelerin morfolojisine göre de değişebilmektedir. Xu ve arkadaşları PANİ ve PLCL bileşiminde nanokompozit malzemeler elde ederek sitotoksikite çalışmaları gerçekleştirmiştir. Çalışma sonucunda malzemelerin sitotoksitesinin doza bağlı olduğu ve PANİ oranı arttıkça hücre canlılığının azaldığını bulunmuştur. Ayrıca toz formunda elde edilen PANİ/PLCL nanokompozitlerinin membran formuna göre sitotoksitesinin yüksek olduğu gösterilmiş ve bu durumun sebebi toz formundaki nanokompozitlerle hücrelerin direkt etkileşimi olarak gösterilmiştir (Xu vd. 2010). Bu tez çalışması kapsamında elde edilen ve in-vitro sitotoksikite testine tabi tutulan nanokompozit malzemeler toz formunda elde edilmiştir. Si-MNP/PANİ nanokompozitlerin membran, pellet, 3-D iskele vb. formlarda kullanım potansiyeli olmakla birlikte, hangi formda kullanılacağı tamamen uygulama alanına bağlı olarak değişmektedir.

Özetle tez çalışması kapsamında farklı yöntemlerle elde edilen ve optimize edilen Si-MNP/PANİ nanokompozitlerinin fiziksel, kimyasal, termal, manyetik, elektriksel ve biyolojik özellikleri birbiriyle kıyaslanarak incelenmiş ve nanokompozitlerin rejeneratif tıp, biyomedikal uygulamaları, sensör çalışmaları gibi konularda kullanım potansiyeli olduğu belirlenmiştir. Farklı yöntemlerle sentezlenen nanokompozitlerin birbirine göre üstün olduğu özellikleri belirlenmiştir. Örneğin nanotüp formunda elde edilen nanokompozitlerin manyetik özellikleri granüler formda elde edilen nanokompozitlere göre daha yüksek iken, nanotüplerin elektriksel iletkenliğinin granüler formda elde edilen nanokompozitlere oranla daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu şekilde değişen özellikler hedeflenen kullanım alanları için belirleyici olmaktadır. Öyle ki birinci metot ile elde edilen nanokompozitler manyetik özelliklerinden dolayı hipertermi, elektromanyetik terapi, doku mühendisliği iskelesi geliştirme gibi konularda kullanım potansiyeline sahiptir. Yapıda bulunan polianilin ve manyetik nanoparçacıklar sayesinde hem fototerapi hem de hiperterminin kombine tedavi yöntemi olarak uygulanabileceği ve tedavi etkinliğini artırabileceği düşünülmektedir. Ayrıca oksidasyon ajanı olarak kullanılan APS'ın asidik ortamda hazırlanması sonucu sentez ortamının pH değeri azalmakta ve nanotüp oluşumu engellenmektedir. Bu şekilde ikinci

yöntem ile granül formunda elde edilen nanokompozitler elektriksel özelliklerinden dolayı özellikle biyosensör, elektromanyetik terapi gibi alanlarda kullanım potansiyeli bulunmaktadır. Biyolojik dokularla direkt etkileşim gerektiren uygulamalarda, kullanılan nanokompozitlerin içeriğinde bulunan Si-MNP'lerin oranının artırılması sonucu biyouyumluluğun artıracakı düşünülmektedir. Farklı sentez protokolleri ve demir oksit bileşimleri kullanılarak üretilen Si-MNP/PANİ nanokompozitlerin sitotoksitesi ve kan uyumluluğu doza bağımlıdır. Özellikle ikinci metotla elde edilen nanokompozitlerin içeriğinde bulunan PANİ'nin yüksek dozları sulu ortamda asidik davranış gösterdiğinden dolayı biyolojik dokular için sitotoksiktir. Bu sebeple daha çok sensör çalışmalarında tercih edilmesi gerektiği düşünülmektedir. Ancak istisna olarak biyolojik dokularla etkileşimi içeren pH değişimine duyarlı tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde ikinci metot ile üretilen nanokompozitlerin kullanılabileceği düşünülmektedir. Bu durumda farklı yöntemlerle sentezlenmiş nanokompozitlerin birbirine göre üstün özellikleri bu çalışma kapsamında belirlenmiş olduğundan dolayı, uygulama alanına yönelik en verimli üretim metodu belirlenerek hedefe yönelik malzelerin tasarlanmasının iyi bir yaklaşım olacağı sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

- Abasi, S., Aggas, J.R., and Guiseppi-Elie, A. 2019. Physiochemical and morphological dependent growth of NIH/3T3 and PC-12 on polyaniline-chloride/chitosan bionanocomposites. *Materials Science and Engineering: C*, 99, 1304-1312.
- Abbas, M., Rao, B.P., Islam, M.N., Naga, S.M., Takahashi, M. and Kim, C. 2014. Highly stable-silica encapsulating magnetite nanoparticles ($\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$) synthesized using single surfactantless-polyol process. *Ceramics International*, 40(1); 1379-1385.
- Ansari, S. P. and Mohammad, F. 2015. Electrical Conductivity Studies of Conducting Polymer Nanocomposites in Ambient Conditions. *Polymers and Polymer Composites*, 24(4); 273-280.
- Ayad, M.M., Amer, W.A and Kotp, M. G. 2017. Magnetic polyaniline-chitosan nanocomposite decorated with palladium nanoparticles for enhanced catalytic reduction of 4-nitrophenol. *Molecular Catalysis*, 439, 72-80.
- Babu, V. J., Vempati, S., & Ramakrishna, S. (2013). Conducting polyaniline-electrical charge transportation. *Materials Sciences and Applications*, 4, 1-10.
- Balint, R., Cassidy, N.J. and Cartmell, S.H. 2014. Conductive polymers: Towards a smart biomaterial for tissue engineering. *Acta biomaterialia*, 10(6); 2341-2353.
- Basavaiah, K., Prasad, M. D., and Rao, A.P. 2014. Simultaneous synthesis of polyaniline nanorods and magnetite nanoparticles via self-assembly method. *Journal of Experimental Nanoscience*, 9(5); 491-500.
- Bjursten, L.M., Rasmusson, L., Oh, S., Smith, G.C., Brammer, K.S. and Jin, S. 2010. Titanium dioxide nanotubes enhance bone bonding in vivo. *Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 92(3); 1218-1224.
- Boeva, Z.A. and Sergeyev, V.G. 2014. Polyaniline: Synthesis, properties, and application. *Polymer Science Series C*, 56(1); 144-153.
- Boulaiz, H., Alvarez, P.J., Ramirez, A., Marchal, J.A., Prados, J., Rodríguez-Serrano, F., Perán, M., Melguizo, C. and Aranega, A. 2011. Nanomedicine: application areas and development prospects. *International journal of molecular sciences*, 12(5); 3303-3321.
- Bredas, J.L., and Street, G.B. 1985. Polarons, bipolarons, and solitons in conducting polymers. *Accounts of Chemical Research*, 18(10); 309-315.
- Cabrera, L., Gutierrez, S., Menendez, N., Morales, M. P. and Herrasti, P. 2008. Magnetite nanoparticles: electrochemical synthesis and characterization. *Electrochimica Acta*, 53(8); 3436-3441.

- Capek I. 2006. Nanotechnology and nanomaterials. Nanocomposite Structures and Dispersions – Science and Nanotechnology - Fundamental Principles and Colloidal Particles (Elsevier), 1–69
- Chao, T.I., Xiang, S., Chen, C.S., Chin, W.C., Nelson, A.J., Wang, C., and Lu, J. 2009. Carbon nanotubes promote neuron differentiation from human embryonic stem cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 384(4); 426-430.
- Chapa Gonzalez, C., Martínez Pérez, C.A., Martínez Martínez, A., Olivas Armendáriz, I., Zavala Tapia, O., Martel-Estrada, A. and García-Casillas, P.E. 2014. Development of antibody-coated magnetite nanoparticles for biomarker immobilization. *Journal of Nanomaterials*, 2014, Article ID 978284.
- Chauhan, N. P., Ameta, R., Ameta, R., & Ameta, S. C. 2011. Thermal and conducting behaviour of emeraldine base (EB) form of polyaniline (PANI). *Indian Journal of Chemical Technology*, 18, 118-122.
- Chen, C., Bai, X., Ding, Y. and Lee, I. S. 2019. Electrical stimulation as a novel tool for regulating cell behavior in tissue engineering. *Biomaterials Research*, 23(1); 25.
- Chen, C., Justice, R. S., Schaefer, D. W., & Baur, J. W. 2008. Highly dispersed nanosilica–epoxy resins with enhanced mechanical properties. *Polymer*, 49(17); 3805-3815.
- Chen, L., Chen, C., Wang, P. and Song, T. 2017. Mechanisms of cellular effects directly induced by magnetic nanoparticles under magnetic fields. *Journal of Nanomaterials*, 2017.
- Cheng, Y., An, L., Gao, F., Wang, G., Li, X., and Chen, X. 2012. Simplified synthesis of polyaniline–TiO₂ composite nanotubes for removal of azo dyes in aqueous solution. *Research on Chemical Intermediates*, 39(9); 3969-3979.
- Clogston, J.D. and Patri, A.K. 2011. Zeta potential measurement. In *Characterization of nanoparticles intended for drug delivery*. Humana Press, 63-70.
- Çolak, N., and Sökmen, B. 2000. Doping of chemically synthesized polyaniline. *Designed monomers and polymers*, 3(2); 181-189.
- Das, S., Sharma, M., Saharia, D., Sarma, K.K., Muir, E.M., and Bora, U. 2017. Electrospun silk-polyaniline conduits for functional nerve regeneration in rat sciatic nerve injury model. *Biomedical Materials*, 12(4); 045025.
- Du, Y., Shen, S. Z., Yang, W., Donelson, R., Cai, K., and Casey, P.S. 2012. Simultaneous increase in conductivity and Seebeck coefficient in a polyaniline/graphene nanosheets thermoelectric nanocomposite. *Synthetic Metals*, 161(23-24); 2688-2692.
- Durkut, S. 2019. Thermoresponsive poly (N-vinylcaprolactam)-g-galactosylated chitosan hydrogel: synthesis, characterization, and controlled release properties. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 68(17); 1034-1047.

- Dvir, T., Timko, B.P., Kohane, D.S., and Langer, R. 2011. Nanotechnological strategies for engineering complex tissues. *Nature nanotechnology*, 6(1); 13.
- Elçin, Y.M. 2004. Stem cells and tissue engineering. In *Biomaterials*, Springer, 301-316.
- Emadi, M., Shams, E. and Amini, M.K. 2012. Removal of zinc from aqueous solutions by magnetite silica core-shell nanoparticles. *Journal of Chemistry*, 2013.
- Erden, F., Li, H., Wang, X., Wang, F. And He, C. 2018. High-performance thermoelectric materials based on ternary TiO₂/CNT/PANI composites. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 20(14); 9411-9418.
- Fan, L., Xiong, Y., Fu, Z., Xu, D., Wang, L., Chen, Y., Xia, H., Peng, N., Ye, S., Wang, Y. And Zhang, L. 2017. Polyaniline promotes peripheral nerve regeneration by enhancement of the brain-derived neurotrophic factor and ciliary neurotrophic factor expression and activation of the ERK1/2/MAPK signaling pathway. *Molecular medicine reports*, 16(5); 7534-7540.
- Fan, P., Wang, S., Liu, H., Liao, L., Lv, G., and Mei, L. 2019. Polyaniline nanotube synthesized from natural tubular halloysite template as high performance pseudocapacitive electrode. *Electrochimica Acta*, 135259.
- Fang, C., Veisheh, O., Kievit, F., Bhattarai, N., Wang, F., Stephen, Z., Li, C., Lee, D., Ellenbogen, R.G. and Zhang, M. 2010. Functionalization of iron oxide magnetic nanoparticles with targeting ligands: their physicochemical properties and in vivo behavior. *Nanomedicine*, 5(9); 1357-1369.
- Fernandes, C., Soares, D., Dhawan, V. and Prabhu, P. 2018. Nanostructured polymer scaffolds for tissue engineering technology. In *Fundamentals of Nanoparticles*. Elsevier, 451-483.
- Fonseca, J.H., Bagne, L., Meneghetti, D.H., dos Santos, G.M.T., Esquisatto, M.A.M., de Andrade, T.A.M., do Amaral, M.E.C., Felonato, M., Caetano, G.F., Santamaria, M. and Mendonça, F.A.S. 2019. Electrical stimulation: Complementary therapy to improve the performance of grafts in bone defects?. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 107(4); 924-932.
- Gairola, P., Gairola, S. P., Kumar, V., Singh, K. and Dhawan, S.K. 2016. Barium ferrite and graphite integrated with polyaniline as effective shield against electromagnetic interference. *Synthetic Metals*, 221, 326-331.
- Gautam, R.K. and Chattopadhyaya, M.C. 2016. *Nanomaterials for wastewater remediation*. Butterworth-Heinemann.
- Ghasemi-Mobarakeh, L., Prabhakaran, M. P., Morshed, M., Nasr-Esfahani, M.H. and Ramakrishna, S. 2009. Electrical stimulation of nerve cells using conductive nanofibrous scaffolds for nerve tissue engineering. *Tissue Engineering Part A*, 15(11), 3605-3619.

- Gomes, E.C. and Oliveira, M.A.S. 2012. Chemical polymerization of aniline in hydrochloric acid (HCl) and formic acid (HCOOH) media. Differences between the two synthesized polyanilines. *Am. J. Polym. Sci*, 2(2); 5-13.
- Gong, T., Xie, J., Liao, J., Zhang, T., Lin, S. and Lin, Y. 2015. Nanomaterials and bone regeneration. *Bone research*, 3, 15029.
- Guo, T., Lin, M., Huang, J., Zhou, C., Tian, W., Yu, H., Jiang, X., Ye, J., Shi, Y., Xiao, Y., Bian, X., Feng, X. 2018. The recent advances of magnetic nanoparticles in Medicine. *Journal of Nanomaterials*, 2018, Article ID 7805147
- Hassan, H.S., Elkady, M.F., El Kawi, M.A., & Alian, M.F. 2015. Preparation and Characterization of Polyaniline Nanotubes. *American Journal of Applied Chemistry*, 3(3-1); 54-59.
- Haw, C.Y., Mohamed, F., Chia, C.H., Radiman, S., Zakaria, S., Huang, N.M. and Lim, H.N. 2010. Hydrothermal synthesis of magnetite nanoparticles as MRI contrast agents. *Ceramics International*, 36(4); 1417-1422.
- Hsiao, C.W., Bai, M.Y., Chang, Y., Chung, M.F., Lee, T.Y., Wu, C.T., Maiti, B., Liao, Z.X., Li, R.K. and Sung, H.W. 2013. Electrical coupling of isolated cardiomyocyte clusters grown on aligned conductive nanofibrous meshes for their synchronized beating. *Biomaterials*, 34(4); 1063-1072.
- Humpolíček, P., Radaszkiewicz, K.A., Kašpárková, V., Stejskal, J., Trchová, M., Kuceková, Z., Vicarova, H., Pachernik, J., Lehocky, M. and Minařík, A. 2015. Stem cell differentiation on conducting polyaniline. *RSC Advances*, 5(84); 68796-68805.
- Husain, H., Hariyanto, B., Sulthonol, M., Klyusubun, W., Darminto, D.D. and Pratapa, S. 2019. Structure and magnetic properties of silica-coated magnetite-nanoparticle composites. *Materials Research Express*.
- Indira, T. K. and Lakshmi, P. K. 2010. Magnetic nanoparticles – a review. *Int. J. Pharm. Sci. Nanotechnol*, 3(3); 1035-1042.
- Jang, J., Ha, J. and Kim, K. 2008. Organic light-emitting diode with polyaniline-poly(styrene sulfonate) as a hole injection layer. *Thin Solid Films*, 516(10); 3152-3156.
- Jasim, A., Ullah, M.W., Shi, Z., Lin, X. and Yang, G. 2017. Fabrication of bacterial cellulose/polyaniline/single-walled carbon nanotubes membrane for potential application as biosensor. *Carbohydrate polymers*, 163, 62-69.
- Jia, Y., Zhang, P., Sun, Y., Kang, Q., Xu, J., Zhang, C. and Chai, Y. 2019. Regeneration of large bone defects using mesoporous silica coated magnetic nanoparticles during distraction osteogenesis. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 21, 102040.
- Jiang, L. and Cui, Z. 2006. One-step synthesis of oriented polyaniline nanorods through electrochemical deposition. *Polymer Bulletin*, 56(6); 529-537.

- Jun, I., Jeong, S. and Shin, H. 2009. The stimulation of myoblast differentiation by electrically conductive sub-micron fibers. *Biomaterials*, 30(11); 2038-2047.
- Katz, E. 2019. Synthesis, Properties and Applications of Magnetic Nanoparticles and Nanowires—A Brief Introduction. *Magnetochemistry*, 5(4); 61.
- Kepić, D.P., Marković, Z.M., Jovanović, S.P., Peruško, D.B., Budimir, M.D., Holclajtner-Antunović, I.D., Pavlovi, V.B. and Marković, B.M.T. (2014). Preparation of PEDOT: PSS thin films doped with graphene and graphene quantum dots. *Synthetic Metals*, 198; 150-154.
- Khalid, M., Acuna, J.J., Tumelero, M.A., Fischer, J.A., Zoldan, V.C. and Pasa, A.A. 2012. Sulfonated porphyrin doped polyaniline nanotubes and nanofibers: synthesis and characterization. *Journal of Materials Chemistry*, 22(22); 11340-11346.
- Khalkhali, M., Rostamizadeh, K., Sadighian, S., Khoeini, F., Naghibi, M. and Hamidi, M. 2015. The impact of polymer coatings on magnetite nanoparticles performance as MRI contrast agents: a comparative study. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 23(1); 45.
- Khosroshahi, M.E. and Ghazanfari, L. 2010. Preparation and characterization of silica-coated iron-oxide bionanoparticles under N₂ gas. *Physica E: Low-dimensional Systems and Nanostructures*, 42(6); 1824-1829.
- Kim, N.J., Lee, S.J. and Atala, A. 2013. Biomedical nanomaterials in tissue engineering. In *Nanomaterials in Tissue Engineering*, 1-25e.
- Konyushenko, E.N., Stejskal, J., Šeděnková, I., Trchová, M., Sapurina, I., Cieslar, M. and Prokeš, J. 2006. Polyaniline nanotubes: conditions of formation. *Polymer International*, 55(1); 31-39.
- Kulkarni, M.V., Viswanath, A.K., Marimuthu, R. and Seth, T. 2004. Synthesis and characterization of polyaniline doped with organic acids. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 42(8); 2043-2049.
- Lalegül-Ülker, Ö., Şeker, Ş., Elçin, A.E. and Elçin, Y.M. 2019. Encapsulation of bone marrow-MSCs in PRP-derived fibrin microbeads and preliminary evaluation in a volumetric muscle loss injury rat model: modular muscle tissue engineering. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 47(1); 10-21.
- Lalegül-Ülker, Ö., Vurat, M.T., Elçin, A.E. and Elçin, Y.M. 2019. Magnetic silk fibroin composite nanofibers for biomedical applications: Fabrication and evaluation of the chemical, thermal, mechanical, and in vitro biological properties. *Journal of Applied Polymer Science*, 48040.
- Laslau, C., Zujovic, Z., and Travas-Sejdic, J. 2010. Theories of polyaniline nanostructure self-assembly: Towards an expanded, comprehensive Multi-Layer Theory (MLT). *Progress in Polymer Science*, 35(12); 1403-1419.
- Li, H., Wei, Q., Wang, G., Yang, M., Qu, F. and Qian, Z. 2011. Sensitive electrochemical immunosensor for cancer biomarker with signal enhancement

- based on nitrodopamine-functionalized iron oxide nanoparticles. *Biosensors and Bioelectronics*, 26(6); 3044-3049.
- Li, X., Lee, S. C., Zhang, S. and Akasaka, T. 2015. Biocompatibility and toxicity of nanobiomaterials 2014. *Journal of Nanomaterials*, 2015.
- Li, X., Wei, Z., Lv, H., Wu, L., Cui, Y., Yao, H., Li, J., Zhang, H., Yang, B. and Jiang, J. 2019. Iron oxide nanoparticles promote the migration of mesenchymal stem cells to injury sites. *International journal of nanomedicine*, 14, 573.
- Li, Y. J., Dong, M., Kong, F.M. and Zhou, J. P. 2015. Folate-decorated anticancer drug and magnetic nanoparticles encapsulated polymeric carrier for liver cancer therapeutics. *International journal of pharmaceutics*, 489(1-2); 83-90.
- Liu, X.M. and Kim, J.K. 2009. Solvothermal synthesis and magnetic properties of magnetite nanoplatelets. *Materials Letters*, 63(3-4); 428-430.
- Liu, X.Q. and Tang, R.Z. 2017. Biological responses to nanomaterials: understanding nano-bio effects on cell behaviors. *Drug delivery*, 24(2); 1-15.
- Llamas, J.C., Chávez-Guajardo, A.E., Andrade, C.A.S., Alves, K.G.B. and de Melo, C.P. 2014. Use of magnetic polyaniline/maghemite nanocomposite for DNA retrieval from aqueous solutions. *Journal of colloid and interface science*, 434, 167-174.
- Lu, A.H., Salabas, E.L., Schüth, F. 2007. Magnetic nanoparticles: synthesis, protection, functionalization, and application. *Angewandte Chemie International Edition*, 46(8); 1222-1244.
- Magdolenova, Z., Drlickova, M., Henjum, K., Rundén-Pran, E., Tulinska, J., Bilanicova, D. and Liskova, A. 2013. Coating-dependent induction of cytotoxicity and genotoxicity of iron oxide nanoparticles. *Nanotoxicology*, 9(1); 44-56.
- Mahajan, S.M. 2008. Classical perfect diamagnetism: expulsion of current from the plasma interior. *Physical review letters*, 100(7); 075001.
- Mahmoudi, M., Sant, S., Wang, B., Laurent, S. and Sen, T. 2011. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs): development, surface modification and applications in chemotherapy. *Advanced drug delivery reviews*, 63(1-2); 24-46.
- Majidi, S., Zeinali Sehirg, F., Farkhani, S.M., Soleymani Goloujeh, M. And Akbarzadeh, A. 2014. Current methods for synthesis of magnetic nanoparticles. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 44(2); 722-734.
- Malmonge, L.F., Langiano, S.D.C., Cordeiro, J.M.M., Mattoso, L.H.C. and Malmonge, J.A. 2010. Thermal and mechanical properties of PVDF/PANI blends. *Materials Research*, 13(4); 465-470.
- Malvindi, M.A., De Matteis, V., Galeone, A., Brunetti, V., Anyfantis, G.C., Athanassiou, A., Cingolani, R. and Pompa, P.P. 2014. Toxicity assessment of

- silica coated iron oxide nanoparticles and biocompatibility improvement by surface engineering. *PloS one*, 9(1); e85835.
- Markov, M.S. 2007. Expanding use of pulsed electromagnetic field therapies. *Electromagnetic biology and medicine*, 26(3); 257-274.
- Markx, G.H. 2008. The use of electric fields in tissue engineering: A review. *Organogenesis*, 4(1); 11-17.
- Marycz, K., Kornicka, K. and Röcken, M. 2018. Static Magnetic Field (SMF) as a Regulator of Stem Cell Fate—New Perspectives in Regenerative Medicine Arising from an Underestimated Tool. *Stem Cell Reviews and Reports*, 14(6); 785-792.
- Mascolo, M., Pei, Y. and Ring, T. 2013. Room temperature co-precipitation synthesis of magnetite nanoparticles in a large pH window with different bases. *Materials*, 6(12); 5549-5567.
- Mendonça, E.S.D.T., de Faria, A.C.B., Dias, S.C.L., Aragon, F.F., Mantilla, J.C., Coaquira, J.A. and Dias, J.A. 2019. Effects of silica coating on the magnetic properties of magnetite nanoparticles. *Surfaces and Interfaces*, 14, 34-43.
- Miller, J.S. 2000. The 2000 Nobel Prize in Chemistry - a personal accolade. *ChemPhysChem*, 1(4); 229-230.
- Min, J.H., Patel, M. and Koh, W.G. 2018. Incorporation of conductive materials into hydrogels for tissue engineering applications. *Polymers*, 10(10); 1078.
- Mohamed, A. and Xing, M. M. 2012. Nanomaterials and nanotechnology for skin tissue engineering. *International journal of burns and trauma*, 2(1); 29.
- Monzel, C., Vicario, C., Piehler, J., Coppey, M. and Dahan, M. 2017. Magnetic control of cellular processes using biofunctional nanoparticles. *Chemical science*, 8(11); 7330-7338.
- Nadaf, L.I. and Venkatesh, K.S. 2015. Polyaniline-Copper Oxide Nano-Composites: Synthesis and Characterization. *Mater. Sci. Res. India*, 12(2); 108-111.
- Ngeneleme, F.T., Eko, N.J., Mbom, Y.D., Tantoh, N.D. and Rui, K.W. 2013. A one pot green synthesis and characterisation of iron oxide-pectin hybrid nanocomposite. *Open Journal of Composite Materials*, 3(2); 30.
- Noby, H., El-Shazly, A.H., Elkady, M.F. and Ohshima, M. 2019. Strong acid doping for the preparation of conductive polyaniline nanoflowers, nanotubes, and nanofibers. *Polymer*, 182; 121848.
- Noby, H., El-Shazly, A.H., Elkady, M.F., & Ohshima, M. 2018. Novel preparation of self-assembled HCl-doped polyaniline nanotubes using compressed CO₂-assisted polymerization. *Polymer*, 156; 71-75.
- Nunes, D., Pimentel, A., Santos, L., Barquinha, P., Pereira, L., Fortunato, E. and Martins, R. 2018. Metal Oxide Nanostructures: Synthesis, Properties and Applications. Elsevier, 21-57.

- Orza, A., Wu, H., Xu, Y., Lu, Q. and Mao, H. 2017. One-step facile synthesis of highly magnetic and surface functionalized iron oxide nanorods for biomarker-targeted applications. *ACS applied materials & interfaces*, 9(24); 20719-20727.
- Osterfeld, S.J., Yu, H., Gaster, R.S., Caramuta, S., Xu, L., Han, S.-J., Hall, D.A., Wilson, R.J., Sun, S., White, R.L., Davis, R.W., Pourmand, N., Wang, S.X. 2008.
- Ouyang, W., Santiago, A.R.P., Cerdán-Gómez, K. and Luque, R. 2019. Nanoparticles within functional frameworks and their applications in photo (electro) catalysis. In *Photoactive Inorganic Nanoparticles*. Elsevier, 109-138.
- Pachauri, P., Bathala, L.R. And Sangur, R. 2014. Techniques for dental implant nanosurface modifications. *The journal of advanced prosthodontics*, 6(6); 498-504.
- Padmapriya, S., Harinipriya, S., Jaidev, K., Sudha, V., Kumar, D., Pal, S. 2018. Storage and evolution of hydrogen in acidic medium by polyaniline. *International Journal of Energy Research*, 42(3); 1196-1209.
- Park, Y. C., Smith, J. B., Pham, T., Whitaker, R. D., Sucato, C. A., Hamilton, J. A., Bartolak-Suki, E. and Wong, J. Y. 2014. Effect of PEG molecular weight on stability, T2 contrast, cytotoxicity, and cellular uptake of superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs). *Colloids and surfaces B: Biointerfaces*, 119, 106-114.
- Patil, M.R., Khairnar, S.D. and Shrivastava, V.S. 2016. Synthesis, characterisation of polyaniline-Fe₃O₄ magnetic nanocomposite and its application for removal of an acid violet 19 dye. *Applied Nanoscience*, 6(4); 495-502.
- Pelto, J., Björninen, M., Pälli, A., Talvitie, E., Hyttinen, J., Mannerström, B., Seppanen R.S., Kellomaki, D.D.S., Miettinen, S. And Haimi, S. 2013. Novel polypyrrole-coated polylactide scaffolds enhance adipose stem cell proliferation and early osteogenic differentiation. *Tissue Engineering Part A*, 19(7-8); 882-892.
- Peng, J., Zhao, J., Long, Y., Xie, Y., Nie, J and Chen, L. (2019). Magnetic Materials in Promoting Bone Regeneration. *Frontiers in Materials*, 6, 268.
- Rahayu, I., Eddy, D.R., Novianty, A.R., Anggreni, A., Bahti, H. and Hidayat, S. 2019. The effect of hydrochloric acid-doped polyaniline to enhance the conductivity. In *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 509(1); 012051.
- Rahmani, A., Nadri, S., Kazemi, H. S., Mortazavi, Y., and Sojoodi, M. 2019. Conductive electrospun scaffolds with electrical stimulation for neural differentiation of conjunctiva mesenchymal stem cells. *Artificial organs*, 43(8); 780-790.
- Rajzer, I., Rom, M., Menaszek, E. and Pasierb, P. 2015. Conductive PANI patterns on electrospun PCL/gelatin scaffolds modified with bioactive particles for bone tissue engineering. *Materials Letters*, 138, 60-63.

- Ramanathan, K., Bangar, M. A., Yun, M., Chen, W., Mulchandani, A. and Myung, N. V. 2004. Individually addressable conducting polymer nanowires array. *Nano letters*, 4(7); 1237-1239.
- Rezai, R.F. 2011. Biomedical Engineering – Frontiers and Challenges. InTech, 374, Croatia.
- Saghatchi, H. and Ansari, R. 2018. Application of magnetic polyaniline nanocomposite for separation of uranyl ions from aqueous solutions. *Separation Science and Technology*, 53(15); 2486-2499.
- Sakallıoğlu, H. 2013. Manyetik nanopartiküller üzerine desteklenmiş Schiff bazı türevi metal komplekslerinin sentezleri ve katalitik etkinliklerinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Schulte, C., Rodighiero, S., Cappelluti, M.A., Puricelli, L., Maffioli, E., Borghi, F., Negri, A., Sogne, E., Galluzzzi, M., Piazzoni, C., Tamplenizza, M., Podesta, A., Tedeschi, G., Lenardi, C. and Milani, P. (2016). Conversion of nanoscale topographical information of cluster-assembled zirconia surfaces into mechanotransductive events promotes neuronal differentiation. *Journal of nanobiotechnology*, 14(1); 18.
- Sharafi, Z., Bakhshi, B., Javidi, J. and Adrangi, S. 2018. Synthesis of silica-coated iron oxide nanoparticles: preventing aggregation without using additives or seed pretreatment. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, 17(1); 386.
- Shen, H., Tong, S., Bao, G. and Wang, B. 2014. Structural responses of cells to intracellular magnetic force induced by superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 16(5); 1914-1920.
- Shete, P. B., Patil, R.M., Thorat, N.D., Prasad, A., Ningthoujam, R.S., Ghosh, S.J. and Pawar, S.H. 2014. Magnetic chitosan nanocomposite for hyperthermia therapy application: preparation, characterization and in vitro experiments. *Applied Surface Science*, 288, 149-157.
- Shirakawa, H., Louis, E.J., MacDiarmid, A.G., Chiang, C.K. and Heeger, A.J. 1977. Synthesis of electrically conducting organic polymers: halogen derivatives of polyacetylene, (CH)_x. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 16, 578-580.
- Shukla, S., Jadaun, A., Arora, V., Sinha, R.K., Biyani, N. and Jain, V.K. 2015. In vitro toxicity assessment of chitosan oligosaccharide coated iron oxide nanoparticles. *Toxicology reports*, 2, 27-39.
- Sirivisoot, S., Pareta, R. And Harrison, B.S. 2014. Protocol and cell responses in three-dimensional conductive collagen gel scaffolds with conductive polymer nanofibres for tissue regeneration. *Interface focus*, 4(1); 20130050.
- Smith, I.O., Liu, X.H., Smith, L.A. and Ma, P.X. 2009. Nanostructured polymer scaffolds for tissue engineering and regenerative medicine. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 1(2); 226-236.

- Smith, M., McKeague, M. And DeRosa, M. C. 2019. Synthesis, transfer, and characterization of core-shell gold-coated magnetic nanoparticles. *MethodsX*, 6, 333-354.
- Sodipo, B.K. and Azlan, A.A. 2015. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles incorporated into silica nanoparticles by inelastic collision via ultrasonic field: role of colloidal stability. In *AIP Conference Proceedings*, 1657(1); 100002.
- Srivastava, N., Venugopalan, V., Divya, M.S., Rasheed, V.A., James, J. and Narayan, K.S. 2013. Neuronal differentiation of embryonic stem cell derived neuronal progenitors can be regulated by stretchable conducting polymers. *Tissue Engineering Part A*, 19(17-18); 1984-1993.
- Stejskal, J., Hajná, M., Kašpárková, V., Humpolíček, P., Zhigunov, A. and Trchová, M. 2014. Purification of a conducting polymer, polyaniline, for biomedical applications. *Synthetic Metals*, 195, 286-293.
- Stewart, E., Kobayashi, N.R., Higgins, M.J., Quigley, A.F., Jamali, S., Moulton, S.E., Kapsa, R.M.I., Wallace, G.G.A and Crook, J. M. 2014. Electrical stimulation using conductive polymer polypyrrole promotes differentiation of human neural stem cells: a biocompatible platform for translational neural tissue engineering. *Tissue Engineering Part C: Methods*, 21(4); 385-393.
- Tan, A., Chawla, R., Natasha, G., Mahdibeiraghdar, S., Jeyaraj, R., Rajadas, J., Hamblin, M.R. and Seifalian, A.M. 2016. Nanotechnology and regenerative therapeutics in plastic surgery: the next frontier. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 69(1); 1-13.
- Trchová, M., Šeděnková, I., Konyushenko, E. N., Stejskal, J., Holler, P. and Ćirić-Marjanović, G. 2006. Evolution of polyaniline nanotubes: the oxidation of aniline in water. *The Journal of Physical Chemistry B*, 110(19); 9461-9468.
- Trchová, M. And Stejskal, J. 2011. Polyaniline: The infrared spectroscopy of conducting polymer nanotubes (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry*, 83(10); 1803-1817.
- Tüylek, Z. Nanotıp Alanında Kullanılan Sistemler. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 28(2); 119-129.
- Unterweger, H., Tietze, R., Janko, C., Zaloga, J., Lyer, S., Dürr, S., Taccardi, N., Goudouri, O.M., Hoppe, A., Schubert, D.W., Boccaccini, A.R. and Alexiou, C. 2014. Development and characterization of magnetic iron oxide nanoparticles with a cisplatin-bearing polymer coating for targeted drug delivery. *International journal of nanomedicine*, 9, 3659.
- Ventola, C.L. 2012. The nanomedicine revolution: part 1: emerging concepts. *Pharmacy and Therapeutics*, 37(9); 512.
- Visan, A.I., Popescu-Pelin, G., Gherasim, O., Grumezescu, V., Socol, M., Zgura, I., Florica, C., Popescu, R.C., Savu, D., Holban A.M., Cristescu, R., Consuela, E. Matei, C.E. and Gabriel Socol 2019. Laser Processed Antimicrobial

Nanocomposite Based on Polyaniline Grafted Lignin Loaded with Gentamicin-Functionalized Magnetite. *Polymers*, 11(2); 283.

- Wang, H., Cai, H.H., Zhang, L., Cai, J., Yang, P.H. and Chen, Z.W. 2013. A novel gold nanoparticle-doped polyaniline nanofibers-based cytosensor confers simple and efficient evaluation of T-cell activation. *Biosensors and Bioelectronics*, 50, 167-173.
- Wang, J., Gong, C., Wang, Y. and Wu, G. 2014. Magnetic nanoparticles with a pH-sheddable layer for antitumor drug delivery. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 118, 218-225.
- Wang, L., Huang, Q. and Wang, J.Y. 2015. Nanostructured polyaniline coating on ITO glass promotes the neurite outgrowth of PC 12 cells by electrical stimulation. *Langmuir*, 31(44); 12315-12322.
- Wang, L., Wu, Y., Hu, T., Guo, B. and Ma, P.X. 2017. Electrospun conductive nanofibrous scaffolds for engineering cardiac tissue and 3D bioactuators. *Acta biomaterialia*, 59, 68-81.
- Wang, R., Han, M., Zhao, Q., Ren, Z., Guo, X., Xu, C., Hu, N. and Lu, L. 2017. Hydrothermal synthesis of nanostructured graphene/polyaniline composites as high-capacitance electrode materials for supercapacitors. *Scientific reports*, 7, 44562.
- Wang, S. B., Min Y.L., Yu, S.H. 2007. Synthesis and Magnetic Properties of Uniform Hematite Nanocubes. *A. Chem. Soc.*, 111(9); 3551-3554.
- Wang, W., Yang, F., Chen, C., Zhang, L., Qin, Y. and Knez, M. 2017a. Tuning the conductivity of polyaniline through doping by means of single precursor vapor phase infiltration. *Advanced Materials Interfaces*, 4(4); 1600806.
- Wang, X., Ramalingam, M., Kong, X. and Zhao, L. (Eds.). 2017b. *Nanobiomaterials: classification, fabrication and biomedical applications*. John Wiley & Sons, (12), 281.
- Wu, Y., Phillips, J.A., Liu, H., Yang, R. and Tan, W. 2008. Carbon nanotubes protect DNA strands during cellular delivery. *ACS nano*, 2(10); 2023-2028.
- Xie, A., Tao, F., Hu, L., Li, Y., Sun, W., Jiang, C., Cheng, F., Luo, S. and Yao, C. 2017. Synthesis and enhanced electrochemical performance of Pt-Ag/porous polyaniline composites for glycerol oxidation. *Electrochimica Acta*, 231, 502-510.
- Xu, B., Bai, T., Sinclair, A., Wang, W., Wu, Q., Gao, F., Jia, H., Jiang, S. and Liu, W. (2016). Directed neural stem cell differentiation on polyaniline-coated high strength hydrogels. *Materials Today Chemistry*, 1, 15-22.
- Xu, H., Zhang, J., Chen, Y., Lu, H. and Zhuang, J. 2014. Electrochemical polymerization of polyaniline doped with Cu 2+ as the electrode material for electrochemical supercapacitors. *RSC Advances*, 4(11); 5547-5552.

- Xu, P., Hussain, A. M., Xu, X., Cui, J., Li, W. and Wang, G. 2010. Preparation and cytocompatibility of polyaniline/PLCL conductive nanofibers. 3rd international conference on biomedical engineering and informatics, IEEE.4, 1719-1722.
- Yan, R., Jin, B., Li, D., Qian, C. and Tan, X. 2017. Temperature Dependence of Hydrogen Bond in the Redox Process of Polyaniline. *Journal of The Electrochemical Society*, 164(7); H521-H525.
- Yang, S.Y., Sun, J.S., Liu, C.H. 2008. Ex Vivo Magnetofection With Magnetic Nanoparticles: A Novel Platform for Nonviral Tissue Engineering. *Artificial Organs*, 32(3):195–204.
- Yang, X.C., Shang, Y.L., Li, Y.H., Zhai, J., Foster, N.R., Li, Y.X., Zou, D. and Pu, Y. 2014. Synthesis of monodisperse Iron oxide nanoparticles without surfactants. *Journal of Nanomaterials*, 2014, 231.
- Yazdani, F. and Seddigh, M. 2016. Magnetite nanoparticles synthesized by co-precipitation method: The effects of various iron anions on specifications. *Materials Chemistry and Physics*, 184, 318-323.
- Yin, C., Gao, L., Zhou, F. and Duan, G. 2017. Facile Synthesis of Polyaniline Nanotubes Using Self-Assembly Method Based on the Hydrogen Bonding: Mechanism and Application in Gas Sensing. *Polymers*, 9(10); 544.
- Zarnegar, Z. and Safari, J. 2017. Modified chemical coprecipitation of magnetic magnetite nanoparticles using linear–dendritic copolymers. *Green Chemistry Letters and Reviews*, 10(4); 235-240.
- Zeng, X.B., Hu, H., Xie, L.Q., Lan, F., Jiang, W., Wu, Y. and Gu, Z.W. 2012. Magnetic responsive hydroxyapatite composite scaffolds construction for bone defect repair. *International journal of nanomedicine*, 7, 3365.
- Zengin, H., Zhou, W., Jin, J., Czerw, R., Smith, D.W., Echegoyen, L., Carroll, D.L., Foulger, S.H. and Ballato, J. 2002. Carbon nanotube doped polyaniline. *Advanced materials*, 14(20); 1480-1483.
- Zhang, L. and Liu, P. 2008. Facile fabrication of uniform polyaniline nanotubes with tubular aluminosilicates as templates. *Nanoscale research letters*, 3(8); 299.
- Zhang, Y., Liao, K., Li, C., Lai, A., Foo, J.J. and Chan, V. 2017. Progress in integrative biomaterial systems to approach three-dimensional cell mechanotransduction. *Bioengineering*, 4(3); 72.
- Zhao, M., Song, B., Pu, J., Wada, T., Reid, B., Tai, G., Wang, F., Guo, A., Walczysko, P., Gu, Y., Sasaki, T., Suzuki, A., Forrester, J.V., Bourne, H.R., Devreotes, P.N., McCaig, C.D. and Penninger, J.M. 2006. Electrical signals control wound healing through phosphatidylinositol-3-OH kinase- γ and PTEN. *Nature*, 442(7101); 457.
- Zheng, J. Z., Zhou, X.P., Ying, J. R., Xie, X.L. and Mai, Y.W. (2009). Enhanced mechanical properties of polypropylene/silica nanocomposites with surface modification of nano-silica via in situ copolymerization of methyl methacrylate and butyl acrylate. *Chinese Journal of Polymer Science*, 27(05); 685-694.

- Zheng, Z., Huang, L., Yan, L., Yuan, F., Wang, L., Wang, K., Lawson, T., Lin, M. and Liu, Y. 2019. Polyaniline Functionalized Graphene Nanoelectrodes for the Regeneration of PC12 Cells via Electrical Stimulation. *International journal of molecular sciences*, 20(8); 2013.
- Zhu, J., Liu, X., Wang, X., Huo, X. and Yan, R. 2015. Preparation of polyaniline–TiO₂ nanotube composite for the development of electrochemical biosensors. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 221; 450-457.
- Zia, K., Siddiqui, T., Ali, S., Farooq, I., Zafar, M.S. and Khurshid, Z. 2019. Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy for Medical and Dental Applications: A Comprehensive Review. *European journal of dentistry*, 13, 124–128.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Özge LALEGÜL ÜLKER

Doğum Yeri : Ankara

Doğum Tarihi : 23.11.1987

Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lisans (Anadal) : Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi,
Astronomi ve Uzay Bilimleri Bölümü-Anadal (2008)

Lisans (Çift anadal) : Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi,
Kimya Bölümü (2009)

Yüksek Lisans : Ankara Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü,
Temel Biyoteknoloji Anabilim Dalı (2013)

Doktora : Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü,
Kimya Anabilim Dalı (2020)

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl

Ankara Üniversitesi Kök Hücre Enstitüsü
(Öğretim Görevlisi, 2015 – Devam etmekte)

Yayınlar (SCI)

Lalegül-Ülker, Ö., Şeker, Ş., Elçin, A. E. And Elçin, Y.M. 2019. Encapsulation of bone marrow-MSCs in PRP-derived fibrin microbeads and preliminary evaluation in a volumetric muscle loss injury rat model: modular muscle tissue engineering. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 47(1); 10-21.

Lalegül-Ülker, Ö., Vurat, M.T., Elçin, A.E. and Elçin, Y.M. 2019. Magnetic silk fibroin composite nanofibers for biomedical applications: Fabrication and evaluation of the chemical, thermal, mechanical, and in vitro biological properties. *Journal of Applied Polymer Science*, 48040.

Kilic, P., Bay, M., Yildirim, Y., Coskun, O., Seker, S., Baydin, P., **Lalegül-Ülker, Ö.** Parmaksız, M., ... Gürman, G. 2019. A CD34+ Cell Enrichment Protocol of Hematopoietic Stem Cells in a Well-Established Quality Management System. *Cells Tissues Organs*, 207(1), 15-20.

Lalegül-Ülker, Ö., Elçin, A.E. and Elçin, Y.M. 2018. Intrinsically Conductive Polymer Nanocomposites for Cellular Applications. In *Cutting-Edge Enabling Technologies for Regenerative*, 135-153.

Uluslararası Kongrelerde Sözlü Bildiri

Lalegül-Ülker, Ö., Elçin, A.E. ve Elçin, Y.M. Development of novel electroactive biomaterials based on poly(aniline) nanotubes and poly(caprolactone), TERMIS-EU, 26 Haziran - 30 Haziran 2017, Davos, İsviçre

Lalegül-Ülker, Ö., Nalvuran, H., Vurat, M.T., Elçin, A.E. ve Elçin, Y.M. Development of magnetic silk fibroin nanofibers for regenerative medicine, 22nd International Biomedical Science and Technology Symposium, 12-14 Mayıs 2017, Ankara, Türkiye

Elçin, Y.M., Vurat, M.T., Elçin, A.E., Parmaksız, M., Şeker, Ş., **Lalegül, Ö.** Printable composite bioink for periodontal tissue engineering. 2nd Annual Meeting of CellFit COST Action, Hvar, Hırvatistan.

Uluslararası Kongrelerde Poster Bildiri

Elçin, Y.M., Parmaksız, M., Vurat, M.T., **Lalegül, Ö.**, Durkut, S., Koç-Demir, A., Elçin, A.E. Magneto-sensitive decellularized bone matrix as a regenerative biomaterial. AAAFM, 2019, Kaliforniya, ABD.

Elcin, A.E., Seker S, Baydin P, Dalva K, Parmaksiz M, **Lalegül O**, Cubukcuoglu Deniz G, Erden A, Gurman G, Arslan O, Elcin YM. 2017. Isolation and culture of good manufacturing practice grade human bone marrow-derived mesenchymal stem cells for clinical applications. BIOMED 2017 (22nd International Symposium on Biomedical Science and Technology)

Lalegül-Ülker, Ö., Şeker, Ş., Elçin, A.E., Gürman, G., and Elçin, Y.M. Encapsulation of human adipose mesenchymal stem cells in fibrin microbeads from platelet rich plasma and their in vitro evaluation, 3rd TERMIS World Congress, 05-08 Eylül 2012, Viyana, Avusturya.

Şeker, Ş., **Lalegül-Ülker, Ö.**, Elçin, A.E., Gürman, G., and Elçin, Y.M. Regenerative and angiogenic capacity of rat bone marrow MSCs encapsulated in fibrin microbeads in a rat muscle injury model: preliminary study., 3rd TERMIS World Congress, 05-08 Eylül 2012, Viyana, Avusturya.

Lalegül-Ülker, Ö., Şeker, Ş., Elçin, A.E., Gürman, G., and Elçin, Y.M. Fibrin Microbeads Using Platelet Rich Plasma for Encapsulation of Mesenchymal Stem Cells, International Biomedical Science & Technology Symposium, 23 - 25 Kasım 2011, Ankara, Türkiye

Patent

Elçin, Y.M., Şeker, Ş., Elçin, A.E., Gürman, G., **Lalegül, Ö.** Trombositten zengin plazma, alginat ve trombin kullanılarak fibrin mikrokürelerin hazırlanması yöntemi, Tescil Numarası: 201201068.

Proje Deneyimleri

Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK), 119M663, “Poli(anilin)-Temelli, Silika Kaplı MNP Katkılanmış Elektromanyetik Nanokompozitlerin Biyomalzeme Uygulamalarına Yönelik Olarak Geliştirilmesi (2019-2020)

Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK), 216S575, “Manyetik Duyarlı Biyoaktif Doğal Kemik Matriksi Temelli Nanokompozit Biyomalzeme Gelistirilmesi ve In-Vivo Etkinliğinin Küçük Hayvan Modelinde İncelenmesi”, (2017-2019) – Bursiyer Araştırmacı.

Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK), 213S203, “Hematolojik Maligniteli Hastalarda Haploidentik Allojeneik Kök Hücre Nakillerinde Mezenkimal Kök Hücre Uygulaması”, (2014-2017), Araştırmacı.

Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK), 111S497, EURONANOMED, “Nanoyapılı Jellerde Adipoz Mezenkimal Kök Hücre Farklılaşmasının İncelenmesi”, (2014-2017), Bursiyer Araştırmacı.

Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK), 111M336, Uluslararası COST “Adipoz Mezenkimal Kök Hücrelerle Mekanoaktif Damar Mühendisliği” (2011-2013), Bursiyer Araştırmacı.