

**MODİFİYE VE NONMODİFİYE ÇOK DUVARLI KARBON
NANOTÜPLERİN SİTOTOKSİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SELDA DOĞAN ÇALHAN

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BİYOTEKNOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**MERSİN
OCAK- 2020**

**MODİFİYE VE NONMODİFİYE ÇOK DUVARLI KARBON
NANOTÜPLERİN SİTOTOKSİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SELDA DOĞAN ÇALHAN

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BİYOTEKNOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**Danışman
Prof. Dr. NEFİSE ÖZLEN ŞAHİN**

**MERSİN
OCAK - 2020**

ETİK BEYAN

Mersin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğinde belirtilen kurallara uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada,

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
 - Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlâk kurallarına uygun olarak sunduğumu,
 - Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
 - Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak kullandığımı,
 - Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
 - Bu tezin herhangi bir bölümünü Mersin Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı,
 - Tezin tüm telif haklarını Mersin Üniversitesi'ne devrettiğimi
- beyan ederim.


ETHICAL DECLARATION

This thesis is prepared in accordance with the rules specified in Mersin University Graduate Education Regulation and I declare to comply with the following conditions:

- I have obtained all the information and the documents of the thesis in accordance with the academic rules.
- I presented all the visual, auditory and written informations and results in accordance with scientific ethics.
- I refer in accordance with the norms of scientific works about the case of exploitation of others' works.
- I used all of the referred works as the references.
- I did not do any tampering in the used data.
- I did not present any part of this thesis as an another thesis at Mersin University or another university.
- I transfer all copyrights of this thesis to the Mersin University.

16 Ocak 2020 / 16 January 2020

İmza / Signature



Selda DOĞAN ÇALHAN

ÖZET

MODİFİYE VE NONMODİFİYE ÇOK DUVARLI KARBON NANOTÜPLERİN SİTOTOKSİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Karbon nanotüpler sergiledikleri üstün mekanik, kimyasal ve elektriksel özellikleri nedeniyle çok sayıda araştırmacının ilgisini çeken nanoyapılardır. Keşfedikleri günden itibaren bu alanda yapılan çalışma sayısının giderek artmasının sebebi de budur. Birçok farklı uygulama için elverişli olan bu yapılarla ilgili karşılaşılan en büyük sorun herhangi bir işlem görmemiş formlarıyla inert yapıya sahip olmalarıdır. Bu nedenle dispers olma kabiliyetleri zayıftır ve çözünme problemi yaşarlar. Bu durumun üstesinden gelmek için sıklıkla başvurulan yol ise karbon nanotüplerin modifiye edilmesidir. Bu sayede hem çözünürlükleri artar hem de biyolojik matrisler için uygun materyaller haline gelirler. Karbon nanotüplerle ilgili en çok araştırılan alanlardan biri de bu yapıların sitotoksik özellikleridir. Bu yapıların sitotoksik etkisiyle ilgili kanıtlanmış tek bir doğru yoktur. Ancak bazı araştırmalar modifiye edilmesi sonucu çözünme yeteneklerindeki artışın, karbon nanotüplerin toksik etkisini azalttığını göstermektedir. Bu hipotezden yola çıkarak bu tez çalışmasında çok duvarlı karbon nanotüpler Hummer metoduyla modifiye edildi. Elde edilen modifiye ve non modifiye çok duvarlı karbon nanotüplerin karakterizasyonları X-ışını fotoelektron spektroskopisi, Raman spektroskopisi, Termogravimetrik analiz ve Alan emisyonlu taramalı elektron mikroskobu ile gerçekleştirildi. Elde edilen modifiye çok duvarlı karbon nanotüplerin BJ-5ta fibroblast hücreleri üzerinde herhangi bir sitotoksik etki göstermediği sonucuna varıldı. Elde edilen sonuçlar modifiye çok duvarlı karbon nanotüplerin biyomedikal uygulamalar için öncü materyal olma potansiyeline sahip olduğunu gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Çok duvarlı karbon nanotüp, Sitotoksik, Modifiye, Nonmodifiye, Karakterizasyon.

Danışman: Prof. Dr, Nefise Özlen Şahin, Mersin Üniversitesi, Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Mersin.

ABSTRACT

INVESTIGATION ON CYTOTOXIC EFFECTS OF MODIFIED AND NON MODIFIED MULTIWALLED CARBON NANOTUBES

Carbon nanotubes are nanostructures that attract many researchers because of their unique mechanical, chemical and electrical properties. That is why the number of studies in this field has gradually increased since the day they discovered. The biggest problem encountered with these structures, which are suitable for many different applications, is that they have an inert structure in their pristine form. Therefore, their dispersibility is poor and they have dissolution problems. The most common way to overcome this matter is to modify carbon nanotubes. In this way, they increase their solubility and become suitable materials for biological matrices. One of the most researched areas of carbon nanotubes is the cytotoxic properties of these structures. There is no proven evidence for the cytotoxic effect of these structures. However, some studies have shown that the increase in dissolution capabilities as a result of modification reduces the toxic effect of carbon nanotubes. Based on this hypothesis, multi-walled carbon nanotubes were modified by Hummer method in this thesis. Characterization of the modified and non-modified multi-walled carbon nanotubes were performed by X-ray photoelectron spectroscopy, Raman spectroscopy, Thermogravimetric analysis and Field emission scanning electron microscopy. It was concluded that the modified multiwalled carbon nanotubes did not show any cytotoxic effect on fibroblast cells in BJ-5. The results showed that modified multiwalled carbon nanotubes have the potential to be the leading material for biomedical applications.

Keywords: Multiwalled carbon nanotube, Cytotoxic, Modified, Nonmodified, Characterization.

Advisor: Prof. Dr, Nefise Özlen Şahin, Mersin University, Department of Pharmaceutical Biotechnology, Mersin, Turkey.

TEŞEKKÜR

Akademik hayatımın her döneminde benden bilgi, tecrübe ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen, beni her zaman destekleyen ve yanımda olan danışman hocam Prof. Dr. Sayın Nefise Özlen Şahin'e çok teşekkür ederim.

Mersin Üniversitesi İleri Teknoloji Eğitim, Araştırma ve Uygulama Merkezi laboratuvarında gerçekleştirdiğim çalışmalarda benden yardımlarını esirgemeyen Öğretim Görevlisi Sayın Derya Yetkin'e ve Öğretim Görevlisi Sayın Seher Kuru'ya çok teşekkür ederim.

Deneylerimi gerçekleştirdiğim Mersin Üniversitesi İleri Teknoloji Eğitim, Araştırma ve Uygulama Merkezi ve Ortadoğu Üniversitesi Merkez laboratuvarına sağladıkları teknik destek ve alt yapı için çok teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasının 2019-2-TP2-3578 numaralı yüksek lisans tez projesi olarak kabul eden ve maddi olarak desteklenmesine olanak sağlayan Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine teşekkür ederim.

Bütün eğitim-öğretim hayatım boyunca kazandığım bütün akademik ünvanlarda şüphesiz büyük emeği desteği olan ve bana her zaman inanan güvenen geniş ve güzel ailemin her bir üyesine çok teşekkür ederim. Sevgili annem Mürvet Doğan sevgili babam İsmail Doğan, Sevgili abim ve kız kardeşim Serhat Doğan ve Demet Doğan Özcan iyiki benim ailemsiniz.

Bütün bu süreçte varlıklarıyla her zaman dayanağım olan benim çekirdek ailem...

Geçirdiğim bütün zorlu süreçlerde hep yanımda olan desteğini her zaman tam hissettiğim sevgili eşim İsa Çalhan ve benim mucizelerin Kızım Derin Sare Çalhan Oğlum Halil Efe Çalhan sizi çok seviyorum iyiki varsınız.

Bu tez çalışmasını kızıma ve oğluma ithaf ediyorum...

Selda DOĞAN ÇALHAN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK	ii
ONAY	iii
ETİK BEYAN	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
KISALTMALAR ve SİMGELER	xii
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI	2
2.1. Nanoteknoloji ve Tarihsel Gelişim Süreci	2
2.2. Nanoyapılar ve Karbon	3
2.3. Karbon Nanotüpler	4
2.3.1. Karbon Nanotüplerin Özellikleri	7
2.3.2. Karbon Nanotüplerin Uygulamaları	8
2.3.3. Karbon Nanotüplerin Sentez Yöntemleri	9
2.3.3.1. Ark Boşalım Yöntemi	9
2.3.3.2. Lazer Ablasyon Yöntemi	10
2.3.3.3. Kimyasal Buhar Biriktirme	10
2.3.4. Karbon Nanotüplerin Karakterizasyonu ve Kullanılan Analiz Yöntemleri	10
2.3.4. 1. Termogravimetri	11
2.3.4. 2. Mikroskopik Yöntemler	11
2.3.4.3. X Işını Fotoelektron Spektroskopisi (XPS)	12
2.3.4.4. Raman Spektroskopisi	13
2.3.4. 5. Infrared Spektroskopisi (IR)	13
2.3.4. 6. X Işını Kırınımı (XRD)	13
2.3.5. Karbon Nanotüplerin Modifikasyonu ve Önemi	13
2.3.6. Hummers Metodu	14
2.3.7. Karbon Nanotüplerin Toksikitesi	16
2.4. Hücre Kültürü Çalışmaları	18
2.4.1 Hücre Kültür Tipleri	18
2.4.1.1 Primer Hücre Kültürü	18
2.4.1.2 Diploid Hücre Kültürü	18
2.4.1.3 Devamlı Hücre Kültürü	18
2.4.2 Kültürde var olan hücrelerin gelişim evreleri	19
2.4.2.1 Ayrılma Fazı	19
2.4.2.2 Yapışma Fazı	19
2.4.2.3 Çoğalma Fazı	19
2.4.2.4 Dejenerasyon Fazı	19
2.4.3. Hücre Kültürünün Hazırlanması	19
2.4.4. Kültürdeki Hücrelerin Gelişimi Etkileyen Değişkenler	20
2.4.4.1. Sıcaklık	20
2.4.4.2. Osmatik Basınç	20
2.4.4.3. pH	20
2.4.4.4. Organik İyonlar	20
2.4.4.5. Temel Metabolitler	20
2.4.5. Hücre Kültüründe Kullanılan Besiyer ve Çözeltiler	21
2.4.6. Hücre Canlılığının Tespiti	21
2.4.7. MTT testi	21

	Sayfa
3. MATERYAL ve YÖNTEM	22
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	22
3.2. Kullanılan Cihazlar	24
3.2.1. Analitik Terazı	24
3.2.2. Manyetik Karşıtırıcı	24
3.2.3. Ultrasonik Banyo	24
3.2.4. Etüv	24
3.2.5. Otoklav	24
3.2.6. Saf Su Cihazı	24
3.2.7. Vakum Pompası	24
3.2.8. pH metre	24
3.2.9. Laminar-hava akışlı kabin	25
3.2.10. İnkübatör	25
3.2.11. ELİSA okuyucu	25
3.2.12. Dispersif Raman Spektrometresi	25
3.2.13. X-ışını Fotoelektron Spektrometresi (XPS)	25
3.2.14. Termogravimetrik Analiz Cihazı	26
3.2.15. Alan Emisyonlu Taramalı Elektron Mikroskobu (FESEM)	27
3.3. Karbon Nanotüplerin Hummer Metodu ile Modifikasyonu	27
3.4. Modifiye ve Nonmodifiye Karbon Nanotüplerin Karakterizasyonları	28
3.5. Modifiye ve Nonmodifiye Karbon Nanotüplerin Hücre Kültürü Çalışmaları	28
4. BULGULAR ve TARTIŞMA	30
4.1. Modifiye ve Nonmodifiye Çok Duvarlı Karbon nanotüplerin Karakterizasyonu ile Elde Edilen Bulgular	30
4.1.1. Dispersif Raman Spektrometresi ile Elde Edilen Sonuçlar	30
4.1.2. X-ışını Fotoelektron Spektrometresi ile Elde Edilen Sonuçlar	32
4.1.3. Termogravimetrik Analiz ile Elde Edilen Sonuçlar	33
4.1.4. Alan Emisyonlu Taramalı Elektron Mikroskobu ile Elde Edilen Sonuçlar	35
4.2. Modifiye ve Nonmodifiye Çok Duvarlı Karbon nanotüplerin Sitotoksik Etkisi ile Elde Edilen Bulgular	37
5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	40
KAYNAKLAR	43
ÖZGEÇMİŞ	50

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2 1. Tek duvarlı ve çok duvarlı karbon nanotüplerin karşılaştırılması	6
Tablo 3.1. MWCNT'e ait karakteristik özellikler	22
Tabo 3.2. Kullanılan kimyasal maddeler ve özellikleri	23
Tablo 4.1. Modifiye ve Nonmodifiye MWCNT'lerin 24 saat sonunda % hücre canlılıkları	37
Tablo 4.2. Modifiye ve Nonmodifiye MWCNT'lerin 24 saat sonunda % hücre canlılıkları	38



ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Teknolojinin gelişim evreleri	2
Şekil 2.2. Karbon elementinin allotropları	3
Şekil 2.3. Farklı karbon sayısına sahip fulleren örnekleri	4
Şekil 2.4. a) Tek duvarlı karbon nanotüp b) Çok duvarlı karbon nanotüp	4
Şekil 2.5. Grafen levhasından karbon nanotüp oluşumunun gösterimi	5
Şekil 2.6. Zigzag, koltuk ve kiral yapıda karbon nanotüpler	6
Şekil 2.7. Karbon nanotüplerin uygulama alanları	9
Şekil 2.8. Ark boşalım yöntemi ile karbon nanotüp sentezi	9
Şekil 2.9. Lazer ablasyon yöntemi ile karbon nanotüp sentezi	10
Şekil 2.10. TEM ve SEM'in çalışma prensiplerinin gösterimi	12
Şekil 2.11. X ışını ile etkileşmesi sonucu meydana gelen elektronik geçişler	12
Şekil 2.12. Non modifiye ve modifiye çok duvarlı karbon nanotüplerin şematik gösterimi	15
Şekil 2.13. Modifiye karbon nanotüp eldesinde kullanılan bazı kimyasal reaksiyonlar	16
Şekil 3.1. Dispersif Raman Spektrofotometresi	25
Şekil 3.2. X-ışını Fotoelektron Spektrometresi	26
Şekil 3.3. Termogravimetrik Analiz Cihazı	26
Şekil 3.4. Alan Emisyonlu Taramalı Elektron Mikroskobu	27
Şekil 3.5. a) Non modifiye b) modifiye çok duvarlı karbon nanotüp	28
Şekil 4.1 Non modifiye MWCNT'e ait Raman spektrumu	30
Şekil 4.2 Modifiye MWCNT'e ait Raman spektrumu	31
Şekil 4.3 Non modifiye MWCNT'e ait XPS spektrumu	32
Şekil 4.4 Modifiye MMWCNT'e ait XPS spektrumu	33
Şekil 4.5. Non modifiye MWCNT'e ait termogram	34
Şekil 4.6. Modifiye MWCNT'e ait termogram	35
Şekil 4.7. Non modifiye MWCNT'e ait FESEM görüntüsü	36
Şekil 4.8. Modifiye MWCNT'e ait FESEM görüntüsü	36
Şekil 4.9. Modifiye ve Nonmodifiye MWCNT'lerin 24 saat sonunda % hücre canlılıklarının şematik gösterimi	38
Şekil 4.10. Modifiye ve Nonmodifiye MWCNT'lerin 48 saat sonunda % hücre canlılıklarının şematik gösterimi	39

KISALTMALAR ve SİMGELER

Kısaltma/Simgesi	Tanım
CNT	Karbon nanotüp
FESEM	Alan Emisyonlu Taramalı Elektron Mikroskobu
MWCNT	Çok Duvarlı Karbon Nanotüp
SWCNT	Tek Duvarlı Karbon Nanotüp
TEM	Transmisyon Elektron Mikroskobu
XPS	X-ışını Fotoelektron Spektroskopisi



1. GİRİŞ

Bilinen son karbon allotropu karbon nanotüpler 1991 yılında Japon araştırmacı Sumio Iijima tarafından keşfedilmiştir. Nanobilim açısından çığır açan bu buluş karbon nanotüplerin yapısal ve kimyasal davranışlarının farkına varılmasıyla çok daha cazip hale gelmiştir. Çünkü bu yapılar nanoboyutta kuantum mekaniğinin etkisine girmesiyle mekanik, optik, kimyasal, elektriksel özellikleri farklılaşmaktadır. Sahip oldukları eşsiz fiziksel ve kimyasal özellikleri nedeniyle başta temel bilim olmak üzere, mühendislik, medikal gibi birçok alanda çalışmaların yoğunlaşmasına neden olmuştur. Keşfedikleri günden itibaren bu alanda yapılan çalışmalar giderek artmıştır günümüzde de popüleritesini korumaktadır. Nanoyapılar içinde önemli bir yere sahip olan bu yapılar otomotiv sektöründe, bilgisayar uygulamalarında, nanoelektronik materyallerin üretiminde ve tıp alanında kullanılmaktadır.

Ham ve bozulmamış olarak bilinen “piristin karbon nanotüpler” suda çözünmeyen inert materyallerdir. Bu durum biyolojik uygulamalar için büyük problemdir. Çözünürlüğünün ve dispers olabilme yeteneklerinin artması için yapılarının modifiye edilmesi gerekmektedir. Bu sayede yapının çözünür olmasını sağlayan karboksil, hidroksil gibi fonksiyonel gruplar yapıya ilave edilebilmektedir.

Karbon nanotüplerle ilgili yapılan olumlu çok sayıda araştırma olmasına rağmen bu yapıların toksisitesi ile ilgili herkes tarafından kabul edilebilir net bir bilgiye maalesef ulaşılamamaktadır. Literatür incelendiğinde karbon nanotüplerin herhangi bir toksik etkisinin olmadığı yönünde çalışmalar olmakla beraber tahrip edici toksik davranışlar gösterdiğini kanıtlayan çalışmalara da rastlanılmaktadır. Toksikite ile ilgili bu kadar büyük bir kafa karışıklığının olması toksisite üzerinde çok sayıda değişkenin rol oynuyor olmasıdır. Bununla ilgili en büyük hipotezlerden biri de karbon nanotüp yüzeyinin karbonil hidroksil gibi grupların bağlanması sonucu modifiye edilmesiyle toksik etkilerinin azaldığıdır.

Bu noktadan hareketle bu tez çalışmasında ticari olarak satın alınan çok duvarlı karbon nanotüp Hummer metodu ile modifiye edilmiştir. Elde edilen modifiye karbon nanotüplerin karakterizasyonları X-ışını fotoelektron spektroskopisi, Raman spektroskopisi, Termogravimetrik analiz ve alan emisyonlu taramalı elektron mikroskobu ile gerçekleştirilmiştir. Daha sonra modifiye ve non modifiye çok duvarlı karbon nanotüplerin sitotoksik etkisi MTT yöntemi ile tespit edilmiştir.

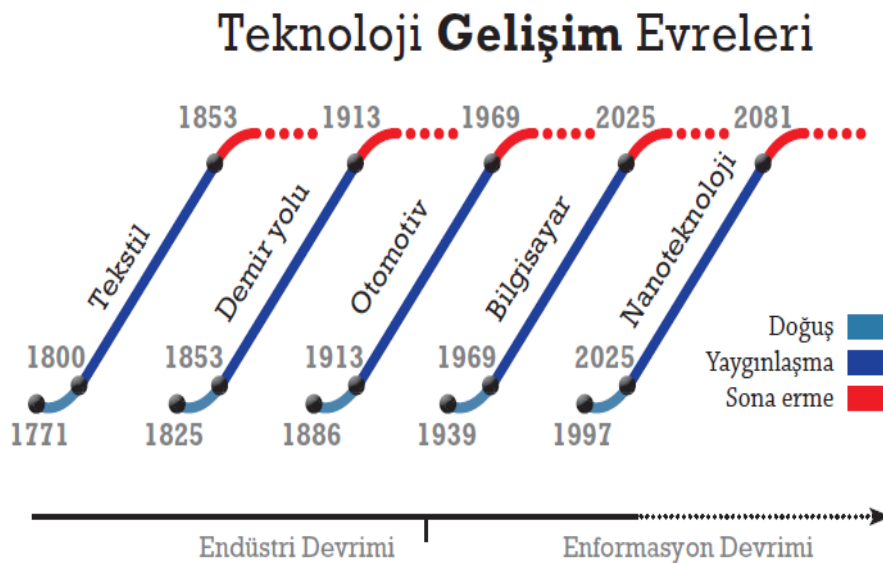
2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI

2.1. Nanoteknoloji ve Tarihsel Gelişim Süreci

Latince “nanus” kelime kökünden üretilen ve cüce anlamına gelen nano kelimesi metrik sistemde metrenin milyarda biri kadar küçük olan materyal ve sistemler için kullanılmaktadır. Nanoteknoloji kavram olarak ilk defa ünlü fizikçi Richard Feynman tarafından yapılan ve büyük yankı uyandıran ve Türkçe’ye “Aşağıda daha çok yer var” olarak çevrilen "There's Plenty of Room at the Bottom" adlı konuşması ile ortaya çıkmıştır [1]. Bu konuşmanın çıkış noktası nanobüyükliklerin ölçümlendirebileceği ve farklı amaçlar için farklı cihazlarda kullanılabilme potansiyelinin var oluşudur. Ancak nanoteknolojinin terim olarak ilk defa kullanılması ve hayatımıza girmesi ise Japonya’da 1974 yılında Norio Taniguchi [2] tarafından gerçekleştirilmiştir. Nanoteknolojinin tarihsel gelişim sürecinde katedilen bir diğer önemli adım ise bu alanda yazılan kitaplardır. Bu alanda katkıları azımsanmayacak kadar büyük olan fizikçi Eric Drexler Yaratma Motarları ve Nanosistem adlı kitaplarıyla [3] literatüre geçmiştir.

Devam eden süreçte ve sonrasında konu ile ilgili yapılan çalışmaların sayısı artarak devam etmiştir. Her geçen gün yapılan teorik ve deneysel çalışmalar [4-8] nanoteknolojinin bilinmeyenlere ışık tutmaya devam etmektedir. Hala birçok bilinmeyi bünyesinde barındıran nanoteknoloji günümüzde birçok araştırmacının ilgi duyduğu, önemli adımların atıldığı ve geleceğin teknolojisi olarak tanımlanan multidisipliner bir alan olarak karşımıza çıkmaktadır.

Dünya genelinde nanoteknolojik ürün hizmet ve araştırmalara ayrılan pay her geçen gün artmaktadır. Bu denli büyük bir gelişim ve devinim gösteren bu alan için bilimsel ve akademik çalışmaların da her geçen gün artması bir tesadüf değildir. Nanoteknoloji ülkemiz içinde stratejik öneme sahip öncelikli alan sınıfında kabul edilmektedir.



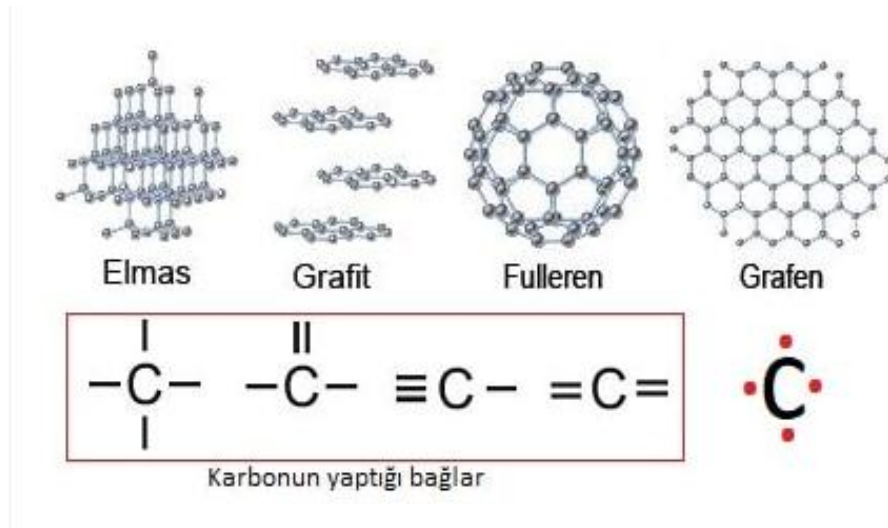
Şekil 2.1. Teknolojinin gelişim evreleri [9]

Unutulmamalıdır ki insan ve toplumların yaşam standartlarının artması ve refah seviyelerinin iyileşmesi bilim ve teknolojik gelişimlerle paralellik göstermektedir. Her dönem var olan bilimsel bilgi kaynaklarına ve insan gücüne bağlı olarak teknoloji farklı gelişim safhalarından geçmiştir. Şekil 1’de gösterildiği gibi 1800 lü yılların başında büyük ivme ile hayatımıza giren tekstil teknolojisini sırasıyla yerini demir, otomotiv ve bilgisayar teknolojilerine bırakmıştır. Günümüzün teknolojisi olarak henüz daha emekleme aşamasında olan nanoteknolojinin geleceğimiz için büyük kazanımlar sağlayacağı açıktır [9].

2.2. Nanoyapılar ve Karbon

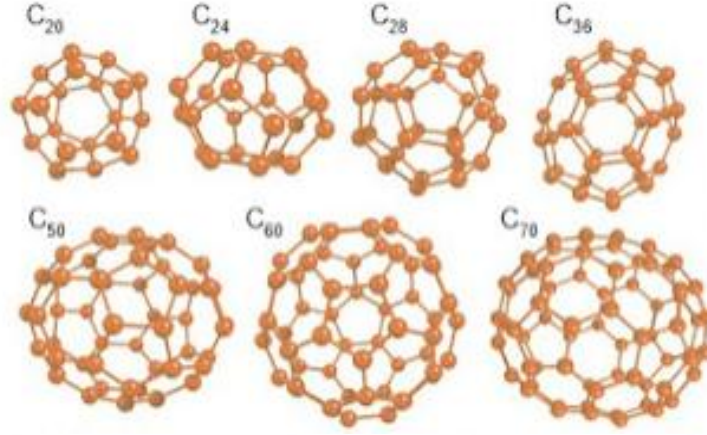
Nanoteknolojinin ilgilendiği çok sayıda materyal, element ve yapı olmak üzere bunların içerisinde karbonun yeri ayrıdır. Yaşam süreçlerinin temel elementi olarak kabul edilen karbon [10] nano ve makro boyutlarda birbirinden çok farklı özellikler sergilerler. Ayrıca karbon farklı allotropik formlarda bulunabilirler bu nedenle farklı uygulamalar için büyük potansiyele sahiptir.

Karbonun en çok bilinen allotroplarından biri olan elmas sert ve kararlı yapısıyla bilinir, sp^3 hibrit yapısına sahiptir, üç boyutludur ve yarı iletken davranış sergiler. Bunun yanında yine bir karbon allotropu olan grafit sp^2 hibritleşme gösterir ve iki boyutludur. Karbonun bir diğer allotropu da 1985 yılında Kroto [11] ve arkadaşlarının keşfettiği fullerenlerdir. Bu yapılar 60 karbon atomunun (C_{60}) bir futbol topuna benzer küresel dizilimiyle meydana gelirler. Karbona ait allotroplar Şekil 2.2 ‘de gösterildiği gibidir.



Şekil 2.2. Karbon elementinin allotropları [12]

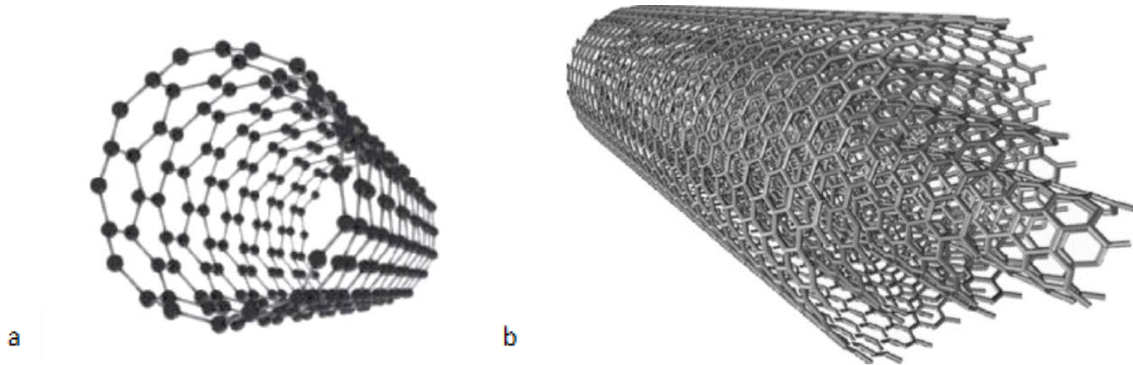
Bilinen en yaygın fulleren 60 karbon atomundan oluşmakla beraber daha sonra bu yapıların 20, 24, 28, 36, 50 ve 70 karbonlu [13] olanları da tanımlanmıştır (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Farklı karbon sayısına sahip fulleren örnekleri [14]

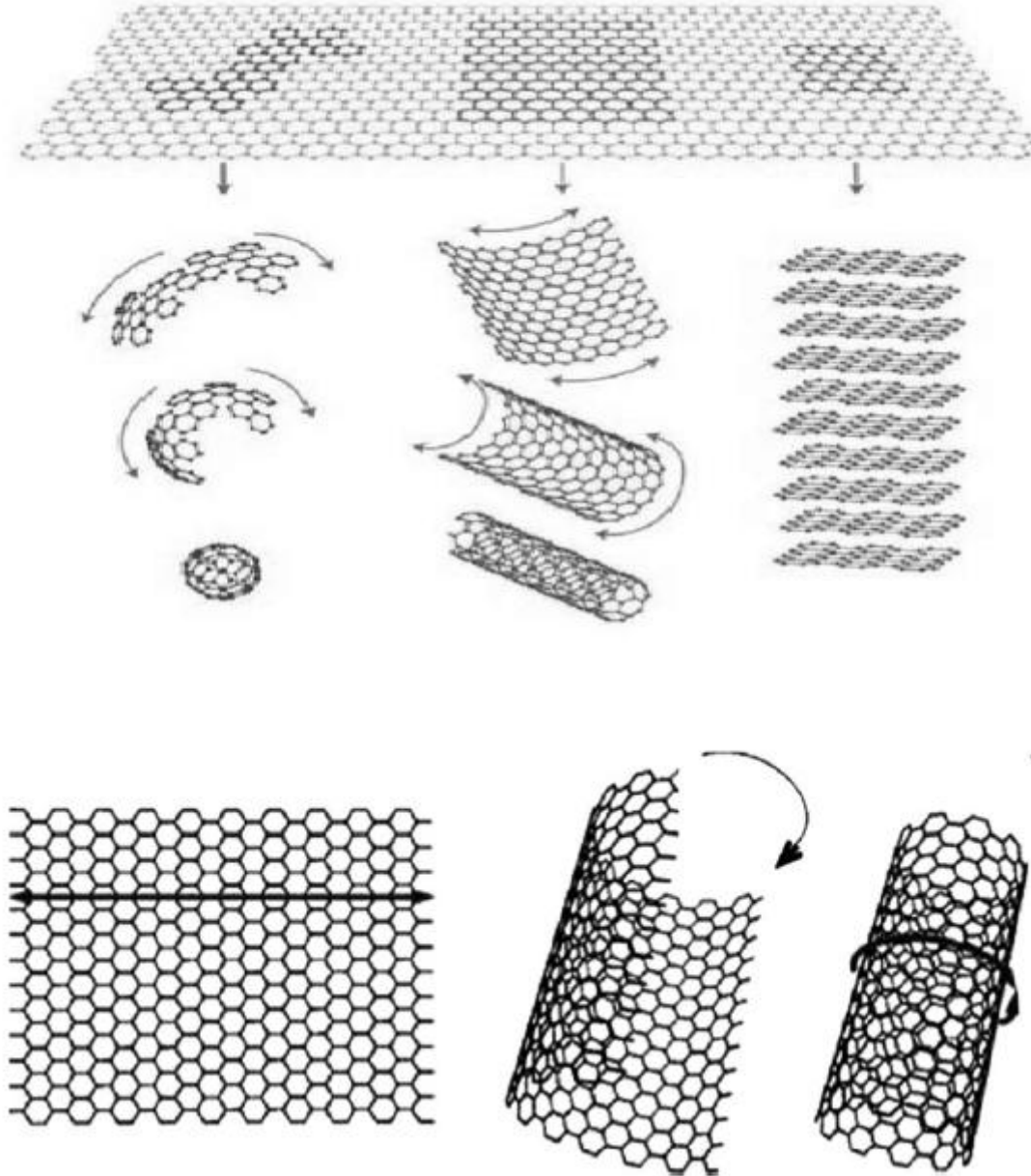
2.3. Karbon Nanotüpler

Karbon yapılarının aydınlatılmasında önemli bir yere sahip olan fullerenlerden sonra yine çok önemli bir adım karbon nanotüplerin keşfiyle [15] atılmıştır (Iijima, 1991). Iijima ilk defa, C60 molekülünün üretiminde ark buharlaşma tekniği esnasında çok duvarlı karbon nanotüpleri (MWCNT) keşfetmiştir. Bu yapılar karbon atomlarının arı kovanına benzer bir dizilim göstermesiyle oluşmuştur ve kalınlığı insan saç telinin 1/50000 i kadardır [16]. Çok duvarlı karbon nanotüp keşfinin üzerinden iki yıl geçtikten sonra tek duvarlı karbon nanotüpleri (SWCNT) bulunmuştur [17]. Tek duvarlı ve çok duvarlı karbon nanotüplerin şematik gösterimi Şekil 2.4 de belirtildiği gibidir.



Şekil 2.4 a) Tek duvarlı karbon nanotüp b) Çok duvarlı karbon nanotüp [18]

Bilinen son karbon allotropu olan fullerenlerin bir ögesi olarak tanımlanan karbon nanotüpler hegzaganol bal peteği görünümündedir. Tek bir grafen levhasının kendi ekseninde döndürülmesiyle oluşan silindirik yapı tek duvarlı karbon nanotüp olarak adlandırılır. Birden çok grafen levhanın kendi ekseninde döndürülmesiyle oluşan eş merkezli silindirik yapılara ise çok duvarlı karbon nanotüp olarak adlandırılır. Grafen levhasından karbon nanotüp oluşumunu açıklayan ve şematize eden görsel Şekil 2.5 de gösterildiği gibidir.



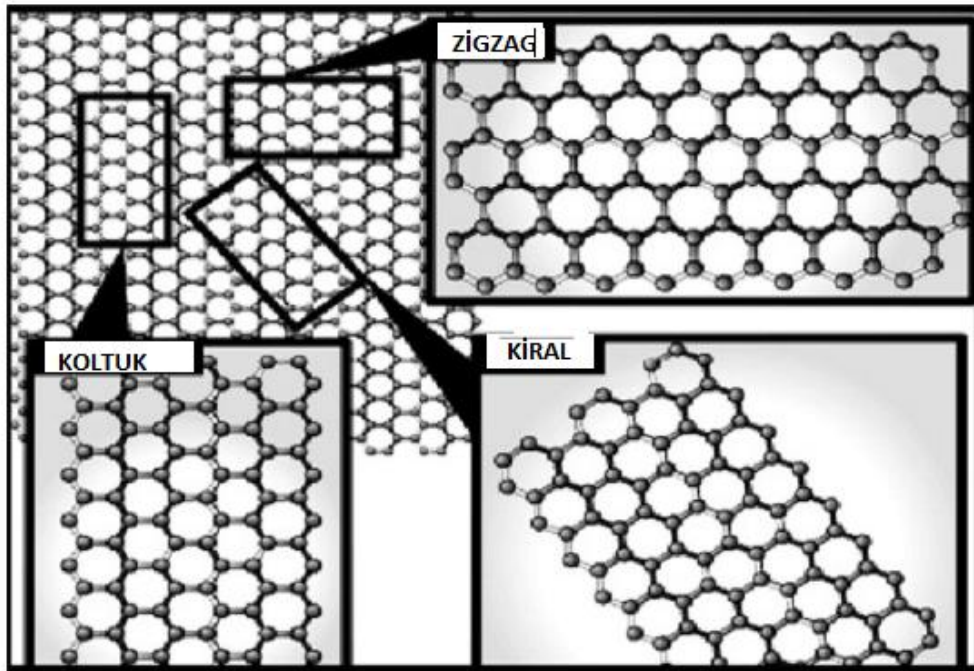
Şekil 2.5. Grafen levhasından karbon nanotüp oluşumunun gösterimi [19, 20]

Karbon nanotüpler sadece içerdikleri katman sayısı bakımından farklılık göstermezler. Sahip oldukları fizikokimyasal özellikler ve sentez prosedürleri de farklılık gösterebilir. Tablo 2.1 bu karşılaştırmayı göstermektedir.

Tablo 2 1. Tek duvarlı ve çok duvarlı karbon nanotüplerin karşılaştırılması [21-23]

SWCNT	MWCNT
Tek bir grafen levhadan oluşur.	Çok sayıda grafen levhadan oluşur.
Katalizör sentez için gereklidir.	Katalizöre gerek yoktur.
Toplu sentez zordur.	Toplu sentez kolaydır.
Tam bir dispersiyon sağlanamayabilir.	Homojen dispersiyon gerçekleştirilebilir.
Saflık düşüktür.	Saflık yüksektir.
Karakterizasyon ve değerlendirme daha kolaydır.	Karakterizasyon ve değerlendirme daha zordur.
Kolayca bükülebilir.	Kolayca bükülemez.

Karbon nanotüpler karbon atomların yönlenmelerine ve sentez sırasında kıvrılma yönüne bağlı olarak koltuk, zigzag ve kiral tipte olabilirler (Şekil 2.6). Bu yapılar birbirinden farklı özellikler sergilemekte ve farklı amaçlar doğrultusunda kullanılabilir [24].



Şekil 2.6. Zigzag, koltuk ve kiral yapıda karbon nanotüpler [24]

2.3.1. Karbon Nanotüplerin Özellikleri

Karbon nanotüp yapılarında var olan sp^2 karbon bağları yapının şaşırtıcı mekanik özellik göstermesine katkıda bulunur. Üstün mekanik termal ve elektronik özellikler kombinasyonuna sahip yapılardır. Karbon nanotüpler çelikten bile daha sert ve dayanıklı materyallerdir [25].

Bunun yanında kimyasal olarak kararlı yapılarıyla bilinen karbon nanotüpler, aynı zamanda hafif materyalledir. Bu özelliği nedeniyle özellikle havacılık alanında kullanılabilecek aday yapılardır. Sahip oldukları farklı en boy oranlarına göre bakırdan bile daha yüksek iletkenlik sergileyebilirler [26].

Sahip oldukları farklı ve üstün özellikleri nedeniyle de çok sayıda çalışmaya konu olan karbon nanotüplerin sahip oldukları özellikleri ayrıntılarıyla ele almak konunun aydınlatılması için yararlı olacaktır.

Kimyasal aktivite: Karbon nanotüpün kimyasal reaktivitesi üzerinde etkili olan en büyük etken yüzey özellikleri ve morfolojisi olarak kabul edilmektedir. Karbon nanotüplerin yan duvarları ve uç kapakları arasında reaktivite anlamında fark olduğu bilinmektedir. Bunun nedeni olarak bağlar arası etkileşim gücü gösterilmektedir. Yan duvarların veya uç kapakların kovalent kimyasal modifikasyonu mümkün olabilmektedir. Ancak nanotüp davranışlarını etkileyen çok sayıda değişkenin olması bu konunun hala araştırmaya açık bir konu olarak kabul görmesine neden olmaktadır.

Elektriksel iletkenlik: Karbon nanotüpler kiral vektörlerine bağlı olarak yarı iletken ya da metalik özellikler göstermektedirler. Elektriksel özelliklerinin değişken olması bu yapıların farklı bant genişliklerine ve yapılarına bağlı olarak değişmektedir.

Optik aktivite: Gerçekleştirilen teorik çalışmalar kiral nanotüplerin optik aktivitelerinin nanotüpler büyüdükçe kaybolduğunu göstermektedir. Bu nedenle diğer fiziksel özelliklerde bu parametrelerden etkilenmektedir. Karbon nanotüplerin optik aktivitelerinin bilinmesi optik cihazlarda kullanılabilir olmasını sağlayan en büyük neden olarak kabul edilmektedir.

Mekanik güç: Karbon nanotüpler uzunlukları ve esneklikleri nedeniyle ilgi çeken materyaller olarak kabul edilmektedir. Bu özellikleri nedeniyle kompozit malzeme uygulamaları için son derece uygun alternatifler olduğu düşünülmektedir [27].

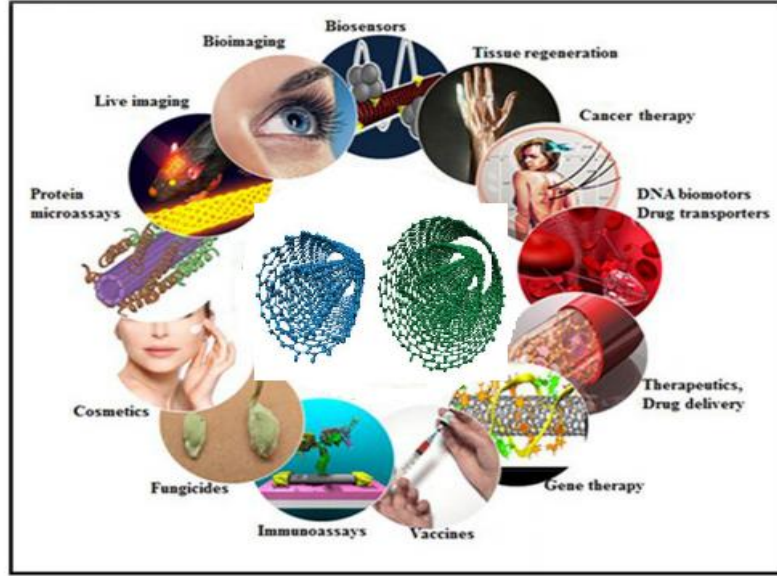
2.3.2. Karbon Nanotüplerin Uygulamaları

Karbon nanotüplerle ilgili çok önemli araştırmalar imza atan bilim insanı A. Zettl karbon nanotüplerin uygulama alanlarını yazacak olursak nerdeyse bir kitap yazmış oluruz demiştir [28]. İncelenen literatür çalışmaları da bunu destekler niteliktedir. Çünkü nanoboyutdaki nesnelere ve materyallerin boyutları küçüldükçe sergiledikleri davranış ve özellikler ancak kuantum mekaniği ile açıklanır.

Karbon nanotüplerin sahip oldukları mekanik, elektronik, elektriksel, ısıl, kimyasal, kolloidal, davranışlarının beklenenden farklı olması bu yapılar iletken ve yüksek mukavemetli kompozitler [29], yapay implantlar [30], ilaç taşıyıcı sistemler [31], sensör [32], enerji dönüşüm ve depolama aygıtları [33], radyasyon kaynakları [34], hidrojen depolama [35], nanoboyutta cihaz üretimi [36] gibi bir çok farklı alanda kullanılabilirler.

Bu uygulamalarının yanında karbon nanotüplerin medikal uygulamaları da son derece ilgi çekicidir. Medikal uygulamaları ana başlıklar halinde aşağıdaki gibi özetlenebilmektedir.

1. Karbon nanotüpler ilaç taşıyıcı sistemlerde özellikle kanser tedavisinde kullanılmaktadır [37,38].
2. Özellikle biyoteknoloji ve biyomhendislikteki gelişmelerle beraber doku üretiminde kullanılabilirler [39].
3. Sahip oldukları yüksek çekim etkinliğine bağlı olarak kalsiyum ile birlikte kullanıldığı yapay implantlar (kemik vb.) oluşturulabilmektedir [40].
4. Kolay okside olan ilaçların korunmasında koruyucu olarak görev alabilmektedirler [41].
5. Gen tedavisinde kullanım potansiyeline sahiptirler [42,43].



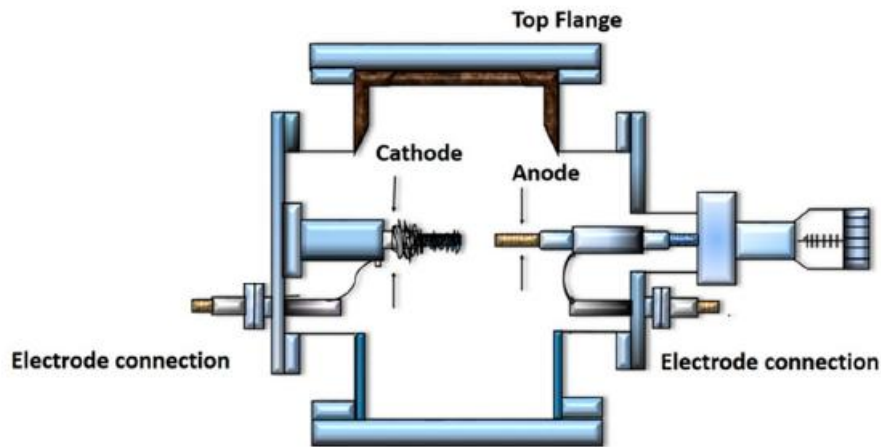
Şekil 2.7. Karbon nanotüplerin uygulama alanları

2.3.3. Karbon Nanotüplerin Sentez Yöntemleri

Karbon nanotüpler ark boşalım, lazer ablasyon ve kimyasal buhar biriktirme gibi farklı yöntemlerle sentezlenebilmektedir.

2.3.3.1. Ark Boşalım Yöntemi

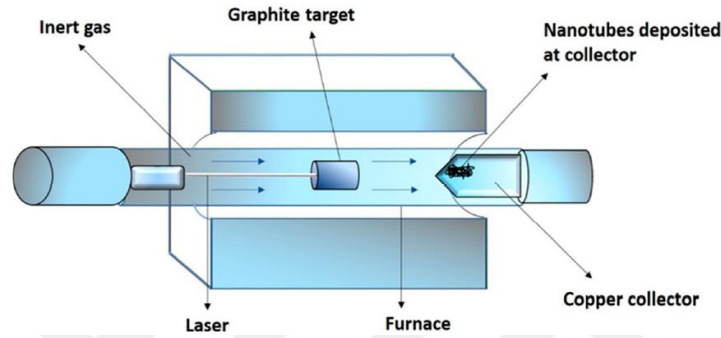
Iijima karbon nanotüp keşfini bu yöntem ile çalışırken tesadüfen bulmuştur. Bu nedenle karbon nanotüp sentezinde kullanılan en eski yöntemdir. Bu yöntemde iki elektrot arasında uygulanan 200 A akım ve 20 V gerilim ile bir doğru akım ve sonucunda da ark oluşumu esastır. Genellikle grafit olarak seçilen elektrotlar arasında elektron çarpışmaları depozit oluşumu meydana gelir. Meydana gelen depozit içinde kümelenmiş belli yığınlar içerisinde karbon nanotüpler [44,45] bulunur (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Ark boşalım yöntemi ile karbon nanotüp sentezi [44,45]

2.3.3.2. Lazer Ablasyon Yöntemi

Lazer ablasyon yöntemi ile Thess ve arkadaşları 1996 yılında %70 in üzerinde verimle az miktarda Ni ve Co varlığında 1200 °C de karbon nanotüp sentezi gerçekleştirmişlerdir. Bu yöntemde belirli sıcaklık ve basınç ortamında kaynak olarak kullanılan grafit, lazer ışığıyla bombardımına maruz bırakılır ve karbon nanotüp sentezi gerçekleşir (Şekil 2.9). Karbon nanotüp üretim prosesinde sadece kaynak olarak grafit kullanılabileceği gibi bunun yanında farklı katalizörlerde tercih edilmektedir. Bu yöntemin en büyük sınırlaması yüksek maliyeti ve düşük ürün kapasitesi olarak kabul edilmektedir [46,47].



Şekil 2.9. Lazer ablasyon yöntemi ile karbon nanotüp sentezi [46]

2.3.3.3. Kimyasal Buhar Biriktirme

Yukarıda bahsedilen iki üretim yönteminin en büyük sınırlamaları arasında sıralı sentez ve büyük üretimde karşılaşılan problemlerdir. Ancak 1996 yılında keşfedilen kimyasal buhar biriktirme yöntemiyle bu problemlerin önüne geçilebilmiştir. Bu yöntem ile substrat üzerindeki büyüme yönü kontrol edilerek çok miktarda nanotüp sentezi mümkün kılınmaktadır. Reaksiyon karışımında hidrokarbon, asetieln metan ve azot karışımı bulunur. Karbon nanotüpler substrat üzerinde hidrokarbon karışımının 700-900 °C de atmosferik basınçta dekompoze olmasıyla oluşur [48-50].

2.3.4. Karbon Nanotüplerin Karakterizasyonu ve Kullanılan Analiz Yöntemleri

Karakterizasyon sadece nanomateryaller için değil sentezlenen geliştirilen bütün kimyasal biyolojik veya biyoteknolojik yöntemlerle elde edilen tüm materyaller için önemli bir konu başlığıdır. Farklı özellik ve davranışları bünyesinde barındıran bu materyallerin tanımlanması yapılarının aydınlatılması ve sergiledikleri davranışların neden kaynaklı olduğunun bulunabilmesi için karakterizasyon yöntemlerine duyulan ihtiyaç açıktır. Karbon nanotüplerin sahip oldukları benzersiz optik ve morfolojik özelliklerinin neden olduğu yapıların aydınlatılmasında ileri teknoloji ile donatılmış analitik yöntemler büyük yarar sağlamaktadır.

Karbon nanotüplerin karakterizasyonu amacıyla çok sayıda analitik yöntem kullanmakla beraber bunların birkaçı şu şekilde özetlenebilmektedir. Termogravimetrik analizler karbon nanotüplerden daha çok kantitatif bilgi alınması için kullanılmaktadır. Yöntemin dayandığı temel prensip numune kütlesinin belirlenen koşullarda sıcaklığın fonksiyonu olarak nasıl değiştiğinin izlenmesi ve yorumlanmasıdır. Bunun yanında taramalı elektron mikroskobu (SEM), transmisyon elektron mikroskopi (TEM) ve atomik kuvvet mikroskobu (AFM) gibi mikroskobik yöntemler karbon nanotüplerin yüzey analizleri ve morfolojik özelliklerinin belirlenmesi amacıyla kullanılmaktadır.

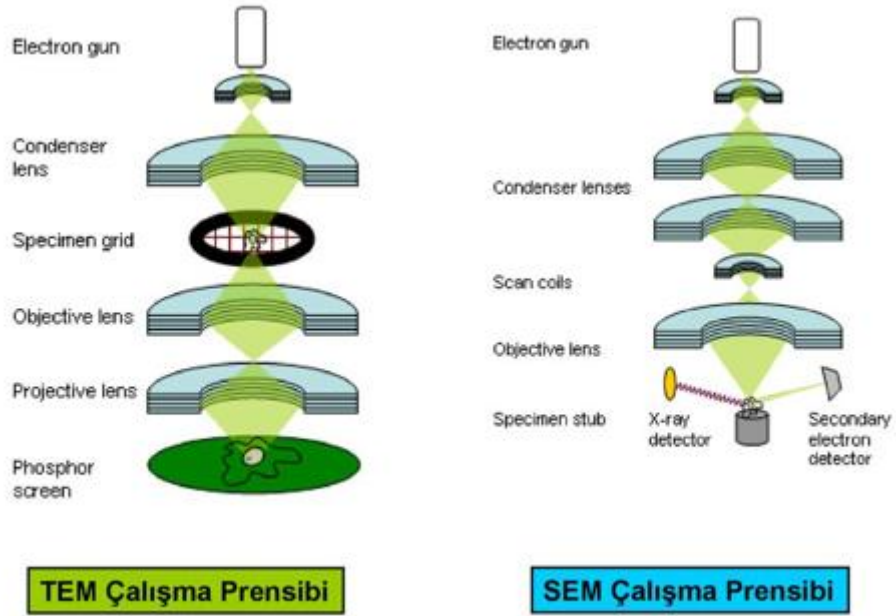
Ayrıca karbon nanotüplerin kimyasal yapılarının aydınlatılması var olan fonksiyonel grupların belirlenmesi ve bağıl bolluklarının belirlenmesi amacıyla X ışını fotoelektron spektroskopis (XPS), Raman Spektroskopisi, Infrared spektroskopisi (IR), X-ışını kırınımı (XRD) gibi spektroskopik analitik yöntemlerden de yararlanılmaktadır [51]. Her bir yöntemin dayandığı temel prensip, araştırmacıya sağladığı analitik bilgi avantaj ve dezavantajları aşağıda belirtilen her bir yöntemin altında açıklanmıştır.

2.3.4.1. Termogravimetri

Isıl analitik yöntem olarak tanımlanabilen Termogravimetri örneğin belirlenen koşullarda sabit hızda gerçekleşen sıcaklık artışıyla veya azalışıyla gerçekleşen madde kaybının, zamanın veya sıcaklığın fonksiyonu olarak tespit edilmesine olanak sağlayan ve karbon nanotüplerin karakterizasyonlarda sıklıkla tercih edilen bir metottür. Kütlenin sıcaklığa karşı grafiğe geçirilmesi ile elde edilen termogramlar nitelik ve nicelik yönünden önemli bilgiler sağlamaktadır [52]. Elde edilen termogramların incelenmesi ile örneğin karalılığı, içeriği, ısıtma veya soğutma esnasında olası bir ara ürünün bileşimi hakkında bilgi vermektedir. Bu yöntem ile karbon nanotüp içeriğinde var olan herhangi bir metalik safsızlık belirlenebilmektedir [53].

2.3.4.2. Mikraskopik Yöntemler

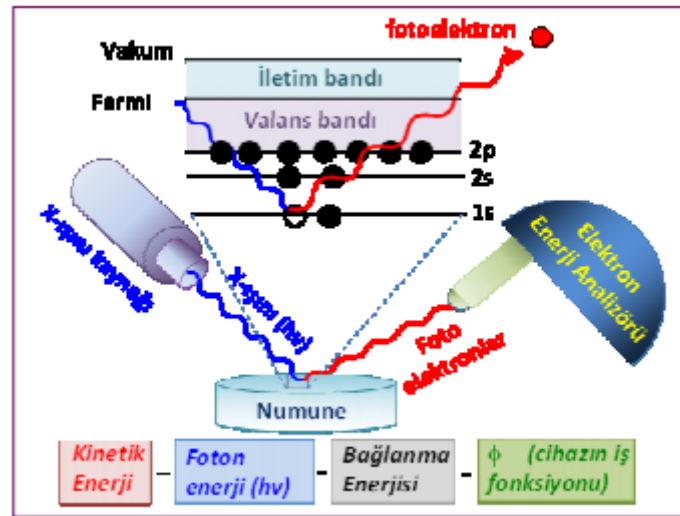
Karbon nanotüplerin yüzey morfolojilerinin belirlenebilmesi için Taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve Geçirimli elektron mikroskobu (TEM) yaygın olarak kullanılan iki mikroskobik yöntemdir. SEM ile elde edilen görüntü elektron demetinin yansınmasıyla oluşur. TEM de ise maddenin içinden geçen ışın görüntüyü oluşturur. Çalışma prensibi olarak TEM ve SEM in karşılaştırılması Şekil 2.10 da gösterildiği gibidir. Karbon nanotüp yüzeyinde olması muhtemel metalik safsızlıklar TEM ile ayırt edilemezken, aynı metalik safsızlıklar SEM ile beraber kullanılan EDX [54] dedektörü ile tayin edilebilmektedir.



Şekil 2.10 TEM ve SEM'in çalışma prensiplerinin gösterimi [55].

2.3.4.3. X Işını Fotoelektron Spektroskopisi (XPS)

Katı yüzeyin vakum ortamında X ışınlarına maruz bırakılması sonucu ortama salınan elektronların analiz edilmesi sonucu yüzey hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlayan bir spektroskopik yöntemdir. Katı yüzeyin X ışını ile etkileşmesi sonucu meydana gelen elektronik geçişler Şekil 2.11 de belirtildiği gibidir. Yüzeydeki her bir element için karakteristik olan spektrumlar yapının aydınlatılmasında ve bağlı bulunma miktarları hakkında bilgi vermektedir. Spektuma ait pik yüksekliği ve pik alanı kantitatif bilgiler elde etmemizi sağlamaktadır [56]. Bu yöntemde değişik kimyasal çevreye sahip atom grupları kimyasal kayma olarak tanımlanan ve o yapıya özgü pikler ile tanımlanmaktadır.



Şekil 2.11. X ışını ile etkileşmesi sonucu meydana gelen elektronik geçişler [57].

2.3.4.4. Raman Spektroskopisi

Raman spektroskopisinin temeli sıklıkla kullanılan lazer kaynağının molekülde meydana gelen titreşim hareketleri ve buna bağlı olarak verdiği analitik sinyallerin yorumlanmasıdır. Bu spektroskopik yöntem karbon nanotüplerin tanımlanabilmesi için son derece duyarlıdır. Bunun nedeni saçılan her ışın karakteristik titreşim spektrumunu vermesidir [56]. Bu analitik yöntem ile daha çok kalitatif analizler gerçekleştirilir. Özellikle karbon nanotüp yapısında bulunan fonksiyonel gruplara ait bağlar karakteristik Raman bandlarının gözlenmesine neden olurlar. Bu nedenle bu analitik yöntem karbon nanotüplerinin yapılarının aydınlatılması için son derece yararlı bilgiler vermektedir [53]. Özellikle infrared sinyallerinin düşük olduğu durumlarda yapı aydınlatılması için Raman Spektroskopisine başvurulmaktadır.

2.3.4. 5. Infrared Spektroskopisi (IR)

Molekülün titreşim enerjisinden yola çıkarak fonksiyonel grup analizinin gerçekleştirildiği bir diğer yöntem de Infrared spektroskopisidir. Özellikle parmak izi bölgesinde elde edilen bilgiler nükleer manyetik rezonans spektroskopisi gibi diğer analitik yöntemlerle beraber kullanıldığında çok daha başarılı kalitatif veriler elde edilebilmektedir [58].

2.3.4. 6. X Işını Kırınımı (XRD)

Karbon nanotüplerin kristal yapılarının aydınlatılması ve safsızlıkların belirlenmesinde kullanılan ve numunede herhangi bir tahribata izin vermeyen önemli spektroskopik yöntemlerden biri de XRD dir. Bu spektroskopik yöntemin esası yapının kristal yapısına özgü olarak X ışınlarını farklı açılarda kırılması ve buna bağlı olarak kristal yapıyı tanımlayan XRD desenlerinin oluşmasıdır [51, 56].

2.3.5. Karbon Nanotüplerin Modifikasyonu ve Önemi

Karbon nanotüpler (CNT) 1991 yılında keşiflerinden sonra büyük bir ilgiyle araştırılan bir nanomateryal olarak karşımıza çıkmaktadır. Sahip oldukları eşsiz fiziksel, kimyasal, elektronik ve mekanik özellikleri nedeniyle birçok araştırmacının ilgisini çekmiştir. Bu özellikleri nedeniyle pil olarak, hidrojen depolama materyali olarak, gaz sensörü olarak kullanılabilir. Ayrıca katalitik uygulamaları da söz konusudur.

Ancak CNT lerin homojen dispersiyonlarını hazırlamak oldukça zordur. Çünkü CNT ler termodinamik olarak kararlı π - π etkileşimleri ve Van der Waals bağlarına sahiptir. Bu nedenle CNT lerin dispersiyon yeteneklerini arttırmak için ultrasonikasyon, kimyasal modifikasyon gibi yöntemlere ihtiyaç duyulur. Genel olarak modifikasyon olarak adlandırılan bu yöntemler ile

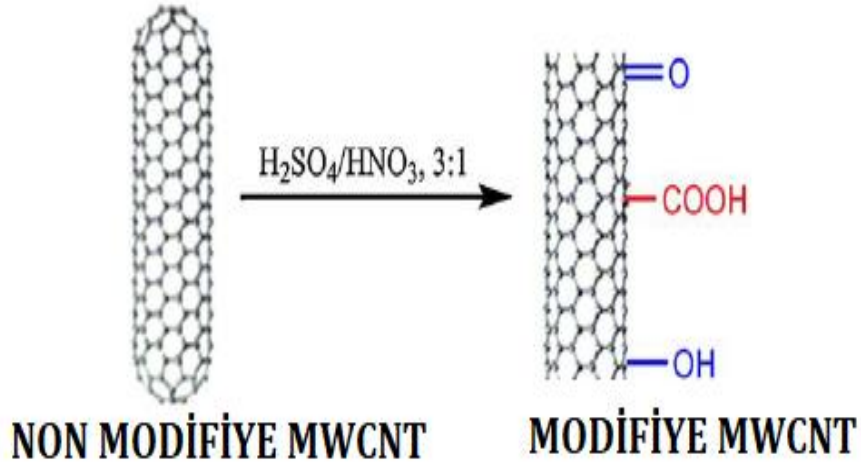
CNT yüzeyleri modifiye olur ve farklı amaçlar için kullanım potansiyellerine sahip yeni hibrit materyaller elde edilmiş olur [59].

Karbon nanotüpler kullanım amacına uygun bir şekilde farklı karışım ve/veya reaktiflerle modifiye edilebilirler. Bunlar arasında belki de en popüler ve etkili olanı oksidasyon yöntemleridir. Karbon nanotüplerin oksidasyonu kimyasal metodlarla yapılabildiği gibi, fotooksidasyon, oksijen plazması ve gaz fazı muamelesi ile de gerçekleştirilebilmektedir. Bu işlemler sonucu modifiye CNT'ler karbonil, hidroksil gibi oksijen içeren gruplar ile kaplanırlar. Oksijen içeren grupların varlığı CNT'lerin çözünme yeteneklerini arttırır. Dahası farklı amaçlar için farklı fonksiyonel gruplar tarafından modifiye edilebilmesinin önünü açar [60].

Karbon nanotüplerin potansiyel elektrik, elektronik, optik ve sensör uygulamaları için dikkat edilmesi gereken belki de en kritik adım çözünme ve dispers olma yeteneklerinin arttırılmasıdır. Kimyasal oksidasyon CNT lerin yüzey aktivasyonunu düşürerek aynı zamanda dispers olabilme özelliklerini arttıran en etkili modifiye etme yöntemidir. Oksijen içeren fonksiyonel gruplar (-OH, -COOH, -C=O) hem tek duvarlı karbon nanotüplere hem de çok duvarlı karbon nanotüplere uygun işlem prosedürleri ile eklenebilir. Karbon nanotüplerin peroksitlerle muamelesi ile CNT yüzeyinin oside olabilmesi için kullanılan bir başka yöntemdir. Ancak elde edilen sonuçlar asit karışımları ile modifikasyonda olduğu kadar başarılı değildir. Ancak asit karışımları ile çalışılırken kullanılan CNT boyut çap/boy oranı ve seçilen asit karışım miktarlarına özen göstermek gerekmektedir. Çünkü bazı durumlarda CNT yüzeyinde kullanılan asit karışımlarına bağlı defektler oluşabilmektedir. Ayrıca kullanılan asit karışımı kombinasyonu, reaksiyon süresi ve sıcaklığı dikkat edilmesi gereken diğer önemli parametrelerdir [61].

2.3.6. Hummers Metodu

Hummers metodu ilk defa 1958 yılında William S. Hummers ve Richard E. Offeman adlı iki bilim insanının grafen oksidin sentezi sırasında geliştirildi. Nitrik asit ve sülfürik asit gibi kuvvetli asit karışımlarının kullanıldığı bu yöntemde yüzeyde -COOH , -OH, = O gibi gruplar oluşmaktadır. Bu sayede çözünme yeteneği çok az olan bu karbon temelli malzeme daha kolay disperse olabilir ve çözünabilir duruma gelmektedir. Geçen yıllar içinde Hummer metodu ilave bazı reaktiflerin kullanılması, kullanılan asit karışımlarının ve oranlarının değişmesi, sıcaklığın farklılaştırılması, değişik yüzey aktif madde ilavesi ile değişime uğramakla beraber en temel hali Şekil 2.12 de gösterildiği gibidir [62].



Şekil 2.12. Non modifiye ve modifiye çok duvarlı karbon nanotüplerin şematik gösterimi [62].

Hummer metodu modifikasyon yöntemleri arasında çok büyük bir önem taşımaktadır ancak bu henüz başlangıç noktasıdır. Çünkü karbon nanotüplerin sahip oldukları eşsiz özellikleriyle beraber birçok farklı disiplin tarafından kullanılabilmesi ve amaca uygun tasarlanabilmesi için yapıya farklı fonksiyonel grupların bağlanması gerekmektedir. Bu amaçla,

Hidrojenasyon,

Siklokatılma,

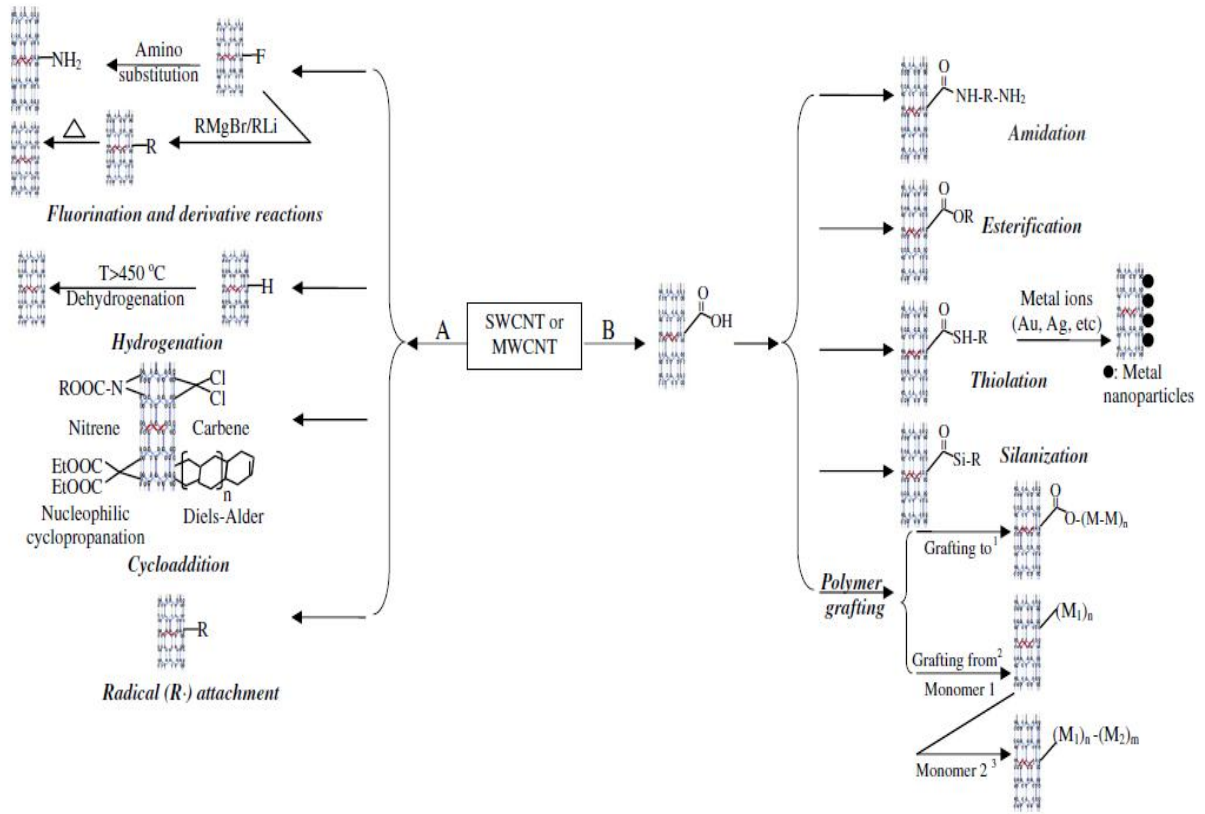
Radikalik Katılma,

Elektrofilik Katılma,

Nükleofilik Katılma

Silanizasyon

Polimer kaplama (Şekil 2.13) gibi reaksiyonlar kullanılabilir [63].



Şekil 2.13. Modifiye karbon nanotüp eldesinde kullanılan bazı kimyasal reaksiyonlar [64].

2.3.7. Karbon Nanotüplerin Toksikitesi

Keşifleri ile büyük yankı uyandıran, farklı uygulamalara adapte olabilen özel yapıları ile araştırmacıların ilgisini çeken karbon nanotüplerle ilgili biyomedikal uygulamaları için en temel kaygı sağlıklı hücre ve veya dokular için toksik etkilerinin olup olmadığıdır. Bu yapıların toksik etkilerinin kayda değer olup olmadığı ile ilgili literatürde hala devam eden büyük bir tartışma söz konusudur. Bu konuyla ilgili olarak Nisan 2019 verilerine göre Web of Science da yayımlanan 300 ün üzerinde yayın söz konusudur [65].

Karbon nanotüp toksisitesi etkileyen çok sayıda faktör olmakla beraber bunların başlıcaları yüzey morfolojisi, konsantrasyonu, uygulama şekli, farklı kimyasal ile etkileşimleridir [66,67]. Zhao ve ark [68] farklı çaplara sahip üç farklı nanotüpün insan endotel hücreleri üzerinde toksik etkilerini araştırdıkları çalışmada en küçük çapa sahip karbon nanotüpün en yüksek sitotoksik etkiye sahip olduğu sonucunu bulmuşlardır. CNT'lerin toksisitesi ile ilgili ana çalışma alanlarından biri de pulmoner sistem üzerine olan etkileridir [69,70]. CNT'ler solunabilir malzeme grubuna aittir ve potansiyel olarak akciğer dokularının iltihabına neden olur. Sürekli iltihaplanma ve akciğer hasarı, pulmoner fibroz ve solunum kanserine yol açabilmektedir [71]. Bazı çalışmalar CNT'lerin düşük konsantrasyonlarda bile hayvanların solunum sisteminde iltihaplanmayı tetikleyebildiğini göstermiştir [72]. Enflamasyona ek olarak,

CNT'lerin ayrıca doğrudan yaralanma [73], fibrozis [74], DNA hasarı [75] ve akciğer kanseri [76,77] sonucunda akciğer hücrelerinin çoğalmasının modülasyonunu indükleyebildikleri de bilinmektedir. Solunum yolu dışında, CNT'lerin üreme [78,79], sinir sistemi [80,81], karaciğer [82,83] gibi diğer organ ve sistemler üzerinde toksik etkiler gösterebileceği yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir.

Karbon nanotüplerin yukarıda da anlatıldığı gibi toksik etkilerinin var olduğunu destekler çalışmalar olmakla beraber bunun tersine herhangi bir toksik etkilerinin olmadığı yada düşük toksisite gösterdiğini kanıtlayan çalışmalar da söz konusudur. Örneğin Aghar ve ark. gerçekleştirdikleri çalışmada tek duvarlı karbon nanotüplerin ve indirgenmiş grafen oksidin sperm canlılığını etkilemediğini göstermişlerdir [84]. Başka bir çalışmanın sonuçlarına göre ise hidroksile edilmiş ve karboksilatlanmış çok duvarlı CNT'lerin, insan göbek ven endotel hücreleri üzerinde çok az toksik etki yarattığı yönündedir [85]. Lim ve ark. sıçanlarda çok duvarlı CNT'lerin herhangi bir teratojenetiye sahip olmadığını rapor etmişlerdir [86]. Pantarotto ve ark. tarafından yapılan bir çalışmanın sonuçları, modifiye edilmiş çok duvarlı CNT'lerin, insan fibroblastları 3T6 ve murin 3T3 hücreleri üzerinde 10 mM'a kadar olan konsantrasyonlarda toksik olmadığı yönündedir [87]. Sayes ve ark. 2006 yılında rapor ettikleri çalışmada modifiye edilmiş karbon nanotüplerin nonmodifiye karbon nanotüplere kıyasla insan dermal fibroblastlarda daha az toksik etki yarattığı yönündedir [88].

Yapılan literatür araştırmalarından da anlaşılacağı üzere karbon nanotüplerin sitotoksitesiyeye ilgili olarak herkes tarafından kabul edilebilir tek bir doğru bulunmamaktadır. Ancak buluşulan ortak payda da söz konusu olan şey ise karbon nanotüplerin reaktivitesi üzerinde rol oynayan bütün parametrelerin toksisite üzerine etkili olacağı yönündedir.

Bu noktada üzerinde durulması gereken belki de en önemli nokta karbon nanotüplerin modifiye edilip edilmediğidir. Çünkü kabul gören genel yaklaşımda karbon nanotüplerin çözünmelerini, dispers olma yeteneklerini ve dolayısıyla biyoyumluluğunu arttıran uygun modifikasyon yöntemleri karbon nanotüplerin toksik etkilerini minimize etme yönündedir. Bunun yanında karbon nanotüplerin herhangi bir matrikse immobilize halde tutulduğunda toksik etkilerinin daha da azaldığı yönünde genel bir görüş de söz konusudur [88].

2.4. Hücre Kültürü Çalışmaları

Hücre kültürü yaşam bilimlerinin birçoğunda aktif bir şekilde kullanılan hücre çoğalması, farklılaşması ve ürün oluşum mekanizmalarının aydınlatılması gibi temel bilgilerin elde edilmesinde kullanılan bir yöntemdir. Hücresel mekanizmanın aydınlatılması, patolojik prosesin aydınlatılması için organizmanın temel yapı taşı olan hücrenin in vitro koşullarda örneklendirilmesi gerekmektedir. Hücre kültürü bu amaca hizmet etmektedir. Bu çalışmalarda hedeflenen temel amaç çalışılan doku ve ilgili olduğu özellikleri dikkate alınarak in vitro koşullarda ve fazla sayıda hücreyi üretebilmektir. Böylelikle hücre tipinden ilgili doku ve organ ile ilgili öngörülerin üretilmesi mümkün olabilmektedir. Hücre kültürü çalışmaları 1800'lü yılların başında başlamış olup günümüzde farklı disiplinlerce kullanılmaktadır. Farklı hücre kültür modelleri olup bunlar primer diploid ve devamlı hücre kültürleridir [89].

2.4.1 Hücre Kültür Tipleri

2.4.1.1 Primer Hücre Kültürü

Canlı organizmadan üretilen hücre kültürü çeşididir. Kullanılan enzimatik reaksiyonlar sonucu heterojen kültürler elde edilir. Hücreler besiyerinin var olduğu ortamlarda yüzeye yapışarak çoğalmaya başlar. Bu kültürlerin oluşturulması zahmetli bir süreçtir ve çok uzun süre in vitro koşullarda muhafazası zordur.

2.4.1.2. Diploid Hücre Kültürü

Primer hücre kültürünün, stok kültürden organizmanın alınıp taze besiyerine aktarılarak elde edilen kültür ortamında meydana gelir. Sonlu hücre kültürleri ve devamlı hücre kültürleri olmak üzere farklı çeşitlerde bulunabilir. Her birinin kendine göre farklı avantaj ve sınırlamaları söz konusudur.

2.4.1.3. Devamlı Hücre Kültürü

Bu tip kültürler sınırsız üreme potansiyeline sahip hücrelerden oluşur. In vitro ortamda tümör kaynaklı hücrelerden veya farklı ajanlarla dönüşümleri sonucunda bu tip hücre kültürleri elde edilebilmektedir [90-92].

2.4.2. Kültürde var olan hücrelerin gelişim evreleri

2.4.2.1. Ayrılma Fazı

Doğrudan kültüre edilen ve tek yada kümelenmiş halde serbest durumda olan hücrelerin ilk şekillerinden farklı olarak daha yuvarlak hale gelme sürecidir.

2.4.2.2 Yapışma Fazı

Süspande halde iken yuvarlak olan hücrelerin bir katı yüzeyle etkileşimi sonucu bu yeni yüzeyde yapışması yapışma fazı olarak bilinir. Bu fazda hücrelerin sayısında herhangi bir artış olmakla beraber hücrenin çoğalması için zemin hazırlanmış olur. Çalışılan hücre kökenlerine bağlı olarak yapışma fazı süresi değişiklik gösterebilmektedir.

2.4.2.3 Çoğalma Fazı

Yapışma fazını takiben çoğalma fazı başlar. Bu aşamada daha çok mitoz bölünme görülmektedir. Bu bölünmenin yanında bipolar, multipolar, aneuploid gibi farklı bölünmelerde meydana gelebilir.

2.4.2.4. Dejenerasyon Fazı

In vitro koşullarada kültüre edilen hücreleri varolan besiyeri içerisinde gerekli bileşenlerin azalması veya toksik türlerin birikmesi sonucu dejenerasyon fazı meydana gelir [90-92].

2.4.3. Hücre Kültürünün Hazırlanması

Farklı hücre kültürü hazırlama yöntemleri olmakla birlikte bunlardan ilki literatüre Harrison tarafından 1907 yılında sunulan Eksplant metodudur. Bu yöntemde dokular küçük parçalara ayrılır ve kültür şişelerine bırakılır. Yöntemin temele prensibi doku parçasının bir tarafında hücre proliferasyonunu uyarabilmektir. Bu yöntemde kesilen doku parçalarının büyüklüğüne ve kültür besiyerinin seçimine dikkat edilmelidir. Hücre kültürünün hazırlanmasında kullanılan bir diğer yöntem ise fiziksel ayrıştırma. Bu yöntem hücrelerin birbirine zayıf bağlandığı dokular için daha çok tercih edilir. Yöntem birden fazla işlem basamağı içermektedir. Bunlar dokunun küçük parçalara ayrılması, mekanik olarak parçalanması, hücrelerin filtrasyon sedimentasyon yada santrifüj ile toplanması şeklinde özetlenebilmektedir. Hücre kültürü hazırlama yöntemlerinin üçüncüsü enzimatik ayrıştırma yöntemidir. Bu yöntemde belki de dikkat edilmesi gereken en önemli nokta dokular parçalanırken hücrelerin zarar görmemesidir. Kullanılan enzim miktarı ve deneysel koşullar

önceden belirlenmelidir. Daha sağlıklı sonuçların alınabilmesi için farklı enzim kombinasyonları kullanılabilir [90-92].

2.4.4. Kültürdeki Hücrelerin Gelişimi Etkileyen Değişkenler

2.4.4.1. Sıcaklık

Kültüre edilen hücreler için en uygun sıcaklık hücrenin izole edildiği ana kaynak dikkate alınarak belirlenmelidir. Ancak eğer bir genelleme yapılacak olursak 36.5-38 °C arasında birçok hücre çoğalabilme yeteneğine sahiptir. Bu sıcaklık 20–25 °C ye düştüğünde ise üreme hızı düşer. +4 °C de ise yapılarında herhangi bir deformasyon olmadan belli koşullarda saklanabilirler. Hücrelerin uzun süreli muhafaza edilebilmesi için kademeli olarak dondurulması gerekmektedir.

2.4.4.2. Osmotik Basıncı

Hücre kültürü çalışmalarında hücrelerin herhangi bir zarar görmemesi için osmotik basıncın 7.6 atmosfer düzeyinde olmalıdır.

2.4.4.3. pH

Kültüre edilmek istenen hücrelerin sağlıklı bir şekilde üreyebilmesi için ortamın uygun pH değerinde olması gerekmektedir. Kültür ortamında kullanılan tampon ve besiyer ortamın hidrojen iyonu konsantrasyonu dolayısıyla ortamın pH sınırı değiştirebilmektedir. Ortamda metabolik ürün olarak açığa çıkan karbondioksitin kültür ortamının pH sınırını değiştirmemesi için yüksek tamponlama kapasitesine sahip tamponlar tercih edilmelidir.

2.4.4.4. Organik İyonlar

Hücre içi ve arası sıvılarda sodyum, potasyum, magnezyum, kalsiyum, demir, bikarbonat, fosfat ve sülfat gibi iyonlar önemli roller üstlenmektedir. Bunlardan bir kaç enzimatik reaksiyonlarda kofaktör olmaları, ribozom, plazma membran bütünlüğü ve stoplazma gelişmesi olarak sıralanabilir. Gerek duyulduğunda bu iyonların varlığı ile kültüre edilen ortam desteklenmelidir.

2.4.4.5. Temel Metabolitler

Kültür ortamında enerji kaynağı olarak glukoz bulunması gereken temel metabolitlerin ilkidir. Bunun yanında karbon dioksit kültür ortamının yaşaması için elzem olan bir diğer metabolittir. Ayrıca esansiyel olan aminoasitler ve hücre çoğalması için gerekli B grubu vitaminleri kültür ortamında ihtiyaç duyulan diğer iki metabolittir. Ayrıca hücre için in vitro etkileri tam olarak bilinmemekle birlikte hücrelerin çoğalmasında yardımcı olduğu düşünülen

protein ve peptit gibi diğer metabolitlere de ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun yanında hücreler üzerindeki farklı etkileri nedeniyle hormonlar ve enzimler de hücre kültürü çalışmalarında ihtiyaç duyulan metabolit sınıfına girmektedir [90-92].

2.4.5. Hücre Kültüründe Kullanılan Besiyer ve Çözeltiler

Hücrelerin kültür ortamında sağlıklı bir şekilde üreyebilmesi için uygun besiyerler kullanılmalıdır. Farklı hücre tipleri için uyarlanmış çok sayıda besiyer alternatifi var olmakla beraber en çok tercih edilenlere örnek olarak Eagle's Minimum Essential Medium (EMEM) verilebilir. Bu besiyerinin farklı bir türevi ise Dulbecco's Minimum Essential Medium (DMEM) dır. Bunların yanında Medium 199 ve Raswall Park Memorial Institute (RPMI) hücre kültürü çalışmalarında tercih edilen bir diğer besiyer türüdür. Hücre kültürü çalışmalarında çok sık kullanılan bir diğer komponent ise serumdur. Serum içeriğinde var olan α -globulin, glukokortikoidler, fibronektin ve çeşitli mineraller hücrelerin sağlıklı gelişebilmesi için son derece önemlidir. Hücre kültürü çalışmalarında kullanılacak su muhakkak steril edilmelidir. Kültür ortamında olası bir bakteri ve mantar riskini bertaraf etmek için antibiyotikler kullanılmaktadır. Bu amaçla ticari olarak kullanıma hazır kombine şekilde hazırlanan antibiyotikler tercih edilmektedir [90-92].

2.4.6. Hücre Canlılığının Tespiti

Ölü hücrelerin Tripan mavisi ve Erythrocin B gibi boyalara boyanmasıyla hücre canlılığı tespit edilebilmektedir. Hücrelerin doğru şekilde sayılabilmesi için son yoğunluk tercihen $0,3-2 \times 10^6$ hücre/ml şeklinde olmalıdır [90-92].

2.4.7. MTT testi

(3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) olarak bilinen MTT testi Tetrazolyum tuzları ile gerçekleştirilen testler sınıfına girmektedir. Bu yöntemin esası tetrazolyum tuzlarının indirgenerek formazanlara dönüşmesi ve renk değişikliğinin meydana gelmesidir. Tetrazolyum halkası ancak aktif mitokondri tarafından kırılabilir ve böylece renk reaksiyonunu sadece canlı hücrelerde vuku bulur. Ölü hücreler ise tetrazolyum bileşiklerini indirgeme yeteneklerini kaybettiği için herhangi bir renk değişimi bu hücrelerde gözlenmez. Renk değişimi spektrofotometrik olarak ölçülerek canlı/ölü hücre oranı belirlenir [93].

3. MATERYAL ve YÖNTEM

Tez çalışmasında gerçekleştirilen bütün çalışmalar Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Araştırma laboratuvarlarında, Mersin Üniversitesi İleri Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezinde (MEİTAM) ve Ortadoğu Üniversitesi Merkez Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Tez çalışmasında kullanılan çok duvarlı karbon nanotüp 2011 yılında Ortadoğu Üniversitesi Teknokent çatısı altında kurulan Nanografi adlı firmadan tespit edilmiştir. Çok duvarlı karbon nanotüpe ait karakteristik özellikler Tablo 3.1 de özetlendiği gibidir.

Tablo 3.1. MWCNT'e ait karakteristik özellikler

Çok Duvarlı Karbon Nanotüpün Özellikleri	
Safılık	% 92
Renk	Siyah
Dış çap	8-10 nm
İç çap	5-15 nm
Uzunluk	1-3 µm
Elektriksel iletkenlik	98 S/cm
Üretim yöntemi	Kimyasal buhar biriktirme
Görünüm	Toz

Modifikasyon işleminde ise kuvvetli asit karışımlarının kullanıldığı Hummer metodu uygulanmıştır. Hücre kültürü çalışmalarında ise MTT yöntemi kullanılmıştır. Bu amaçla kullanılan kimyasal maddelerin ve çözücülerin özellikleri Tablo 3.2 'de belirtildiği gibidir.

Tabo 3.2. Kullanılan kimyasal maddeler ve özellikleri

Modifikasyon prosesi	Kimyasal Adı	Marka	Özellikleri
	Hidroklorik asit (HCl)	Merck	Saflık % 37 d:1.19 g/mL
	Sülfürik asit (H ₂ SO ₄)	Merck	Saflık %98 d:1,840 g/mL
	Nitrik asit (HNO ₃)	Merck	Saflık % 69 d:1.41 g/mL
	Sodyum hidroksit (NaOH)	Sigama	
Hücre Kültürü Çalışması			
	BJ-5ta	ATCC CRL-4001	Fibroblast hücre İnsan sünnet derisi
	Medium 199 w/ Earle's Mod.	Biowest L0355-500	Salts w/ LGlutamine w/ 1.25g/l Sodium Bicarbonate
	DMEM High Glucose w/ L- Glutamine w/o Sodium Pyruvat	Biowest L0102-500	
	Hygromycin B Solution	CAPRICORN HYG-H)	50 mg/ml
	Tripsin EDTA		
	Foetal Bovine Serum (FBS) S.American Grade,	Hy BI04-007-1A	500 ml
	Fosfat Tamponu (PBS)	NaCl-Merck- KCl -Merck- Na ₂ HPO ₄ -Merck- KH ₂ PO ₄ -Merck-	
	3-(4,5-Dimethyl-2- thiazolyl)-2,5-diphenyl-2H- tetrazolium bromide-MTT-	Sigma	
	Dimetil Sülfoksit	Merck	Saflık % 99 d:1. 1 g/mL

3.2. Kullanılan Cihazlar

Bu bölümde verilen bilgiler çok duvarlı karbon nanotüplerin modifikasyon, karakterizasyon ve hücre kültürü çalışmalarında kullanılan cihazlar ile ilgilidir.

3.2.1. Analitik Terazı

Bütün deneysel çalışmalar boyunca gerçekleştirilen tartımlar (10^{-4} g hassasiyetli) Mettler Toledo, AB-S analitik terazi ile gerçekleştirildi.

3.2.2. Manyetik Karıştırıcı

Çok duvarlı karbon nanotüplerin modifikasyon işlemleri esnasında Velp Scientifica marka manyetik karıştırıcı kullanıldı.

3.2.3. Ultrasonik Banyo

Çok duvarlı karbon nanotüplerin modifikasyon işlemleri süresince Bandelin, RK 100 H, Ultrasonik banyo kullanıldı.

3.2.4. Etüv

Gerçekleştirilen bütün deneysel çalışmalar esnasında ihtiyaç duyulan kurutma işlemleri için MMM. Group, Ecocell marka etüv kullanıldı.

3.2.5. Otoklav

Gerek duyulan sterilizasyon işlemleri Selecta marka otoklav cihazı kullanıldı.

3.2.6. Saf Su Cihazı

Bütün deneysel çalışmalar boyunca ihtiyaç duyulan 18,2 m Ω deiyonize su Millipore, Milli-Q A-10 marka saf su cihazından elde edildi. Hücre kültürü çalışmalarında steril saf su kullanıldı.

3.2.7. Vakum Pompası

İhtiyaç duyulan süzme işlemlerinde KNF, N026.1.2 AN.18 marka vakum pompası kullanıldı.

3.2.8. pH metre

Gerçekleştirilen bütün pH lmleri, İnoLab pH 720 pH metre ile gerçekleştirildi.

3.2.9. Laminar-hava akışlı kabin

Hücre kültürü alışmaları Cyto Fast Elite marka Laminar-hava akışlı kabinde gerçekleştirildi

3.2.10. İnkübatör

Hücre kültürü çalışmalarında ESCO marka inkübatör (37 C %5 CO₂) kullanıldı.

3.2.11. ELİSA okuyucu

Hücre kültürü çalışmalarında Thermo Scientific marka ELİSA okuyucu kullanıldı.

3.2.12. Dispersif Raman Spektrometresi

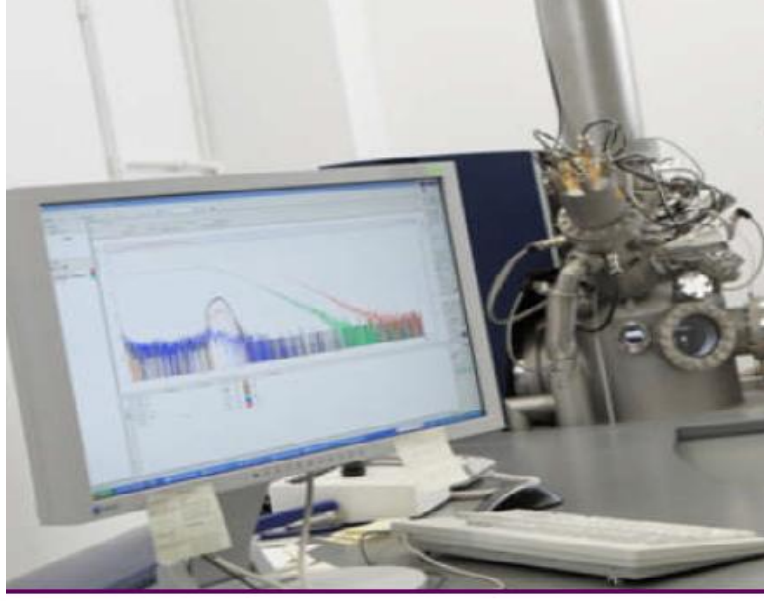
Modifiye ve nonmodifiye çok duvarlı karbon nanotüplerin Raman spektrumları Renishaw inVIA marka Dispersif Raman Spektrometresi ile alınmıştır (şekil 3.1). Işın kaynağı 532 nm lazer işığı kullanıldı.



şekil 3.1 Dispersif Raman Spektrofotometresi

3.2.13. X-ışını Fotoelektron Spektrometresi (XPS)

Modifiye ve nonmodifiye çok duvarlı karbon nanotüplerin yüzeyleri hakkında bilgi sahibi olabilmek için bir yüzey analiz yöntemi olan X-ışını fotoelektron spektroskopisi kullanılmıştır. Analizlerde PHI 5000 VersaProbe model X-ışını Fotoelektron Spektrometresi kullanıldı.



Şekil 3.2 X-ışını Fotoelektron Spektrometresi

3.2.14. Termogravimetrik Analiz Cihazı

Modifiye ve nonmodifiye çok duvarlı karbon nanotüplerin termogravimetrik analizleri Perkin Elmer Pyris 1 Termogravimetrik Analiz Cihazı ile hava ortamında 25 °C-950 °C sıcaklık aralığında 10 °C /dakika ısıtma hızında gerçekleştirildi (Şekil 3.3).



Şekil 3.3 Termogravimetrik Analiz Cihazı

3.2.15. Alan Emisyonlu Taramalı Elektron Mikroskobu (FESEM)

Modifiye ve nonmodifiye çok duvarlı karbon nanotüplerin yüzey morfolojileri Zeiss /Supra 55 Alan Emisyonlu Taramalı Elektron Mikroskobu ile aydınlatıldı.



Şekil 3.4. Alan Emisyonlu Taramalı Elektron Mikroskobu (FESEM)

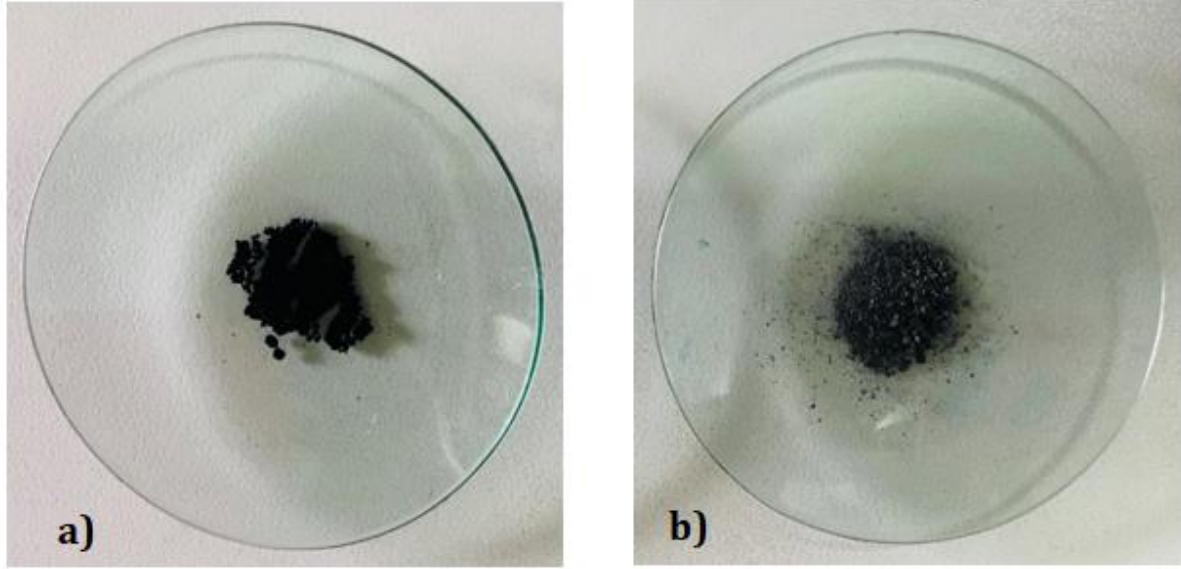
3.3. Karbon Nanotüplerin Hummer Metodu ile Modifikasyonu

Ticari olarak satın alınan ve Tablo 3.1 de özellikleri gösterilen çok duvarlı karbon nanotüplerin modifikasyon işlemi Hummer metodu ile gerçekleştirildi [94]. Bu amaç için 1.5 g MWCNT hassas bir şekilde tartıldı ve üzerine 200 mL %37 lik Hidroklorik asit çözeltisi ilave edildi. Bu işlem kimyasal buhar birikimi ile elde edilen MWCNT lerin purifikasyonu için gerçekleştirildi. Ultrasonik banyoda 2 saat boyunca muamele gören karışıma 50 mL su ilave edilerek karıştırma işlemine manyetik karıştırıcıda devam edildi. Bu karışıma ortam nötralizasyonunu sağlamak için 50 mL 1 M NaOH çözeltisi ilave edildi ve bu şekilde 1 saat daha karıştırıldı. Siyah renkte ve balçık formunda olan karışım vakum ile süzüldü. Yıkama işlemi nötr pH 'ya ulaşıncaya kadar tekrarlandı. Elde edilen materyal etüvde 100 °C' de sekiz saat boyunca kurumaya bırakıldı.

Kuruyan örnek temiz bir behere alındı ve üzerine % 69 HNO₃: % 98 H₂SO₄ karışımından 1:3 oranında toplamda 100 mL olacak şekilde ilave edildi. Hazırlanan bu karışım 3 saat boyunca 100 °C de karışmaya devam etti. Daha sonra bu karışımın üzerine çok yavaş bir şekilde damla damla su konuldu. Toplamda 50 mL ilave edilen su ile birlikte karıştırma işlemi bir saat daha devam etti. Elde edilen karışım sinterli gooch hunisi ile çok küçük partiyonlar halinde ve su

ekleyerek süzüldü. Yıkama işlemi nötr pH 'ya ulaşıncaya kadar tekrarlandı. Elde edilen materyal etüvde 100 °C' de sekiz saat boyunca kurumaya bırakıldı (Şekil 3.5).

Modifiye MWCNT ler karakterizasyon ve hücre kültürü çalışmaları için serin ve kuru bir ortamda üzeri etiketlenerek muhafaza edildi.



Şekil 3.5. a) Non modifiye b) modifiye çok duvarlı karbon nanotüp

3.4. Modifiye ve Nonmodifiye Karbon Nanotüplerin Karakterizasyonları

Elde edilen modifiye karbon nanotüplerin karakterizasyonları X-ışını fotoelektron spektroskopisi, Raman spektroskopisi, Termogravimetrik analiz ve alan emisyonlu taramalı elektron mikroskobu ile gerçekleştirildi.

3.5. Modifiye ve Nonmodifiye Karbon Nanotüplerin Hücre Kültürü Çalışmaları

Tez çalışmasına konu olan modifiye ve non modifiye çok duvarlı karbon nanotüplerin sitotoksik etkisinin belirlenmesi için MTT (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) testi kullanıldı. Bu yöntem, reaktif olarak kullanılan tetrazolium tuzunun renkli formazanlara indirgenmesi prensibine dayanan kolorimetrik bir yöntemdir. Hücrelerin canlılığı, mitokonriyal aktivitelerine göre MTT tarafından boyanmasıyla belirlenir. Formazan kristalleri çözüldükten sonra okuma işlemi 570 nm dalga boyunda yapılır. Bu yöntem ile sitotoksisite ve hücre canlılığı belirlenir [93].

Çalışmada kullanılan MTT reaktifi PBS içinde 5mg/mL derişiminde çözündürülerek stok çözelti hazırlandı. Daha sonra 4 kısım Dulbecco's Modifiye Eagle's Medium ve 1 kısım Medium 199 karışımından oluşan kültür ortamı ile seyreltilerek hücrelere tatbik edildi. Kültür

ortamında antibiyotik olarak Higromisin B kullanıldı. Ayrıca ortamda % 10 oranında FBS bulunmaktadır.

Daha sonra BJ-5ta insan fibroblast hücreleri 2 adet 96'lı well plate kabına her bir kuyucuğa 10000 hücre olacak şekilde ekildi. Modifiye edilmiş karbon nanotüp ve nonmodifiye karbon nanotüp maddeleri her biri 4 farklı derişimde (25 µg/mL, 50 µg/mL, 75 µg/mL, 100 µg/mL) hazırlanıp hücelere uygulandı. Her bir derişim için 10 tekrar (n=10) yapıldı. Ayrıca maddelerin uygulanmasından 24 ve 48 saat sonraki hücre canlılığının ölçülmesi için 2'şer tane well plate kullanıldı. Her bir seride yanyana 10 kuyucuğa her örneğin bir derişimi eklendi. 24 saatin sonunda hücelere eklenen maddeler kuyucuklardan çekilerek üzerlerine MTT çözeltisi eklendi. Hücreler % 5 CO₂ 37 °C'de inkübasyona bırakıldı. Petriler ışık olamayan bir ortamda alüminyum folyo ile sarıldı. 4 saat % 5 CO₂ 37 °C'de inkübasyonda kaldıktan sonra çıkarılan hücrelerin üzerindeki medyum çekilerek her kuyucuğa 200'er µL DMSO eklendi. Çözünmeden kalan formazan kristallerinin DMSO'da çözünmesi sağlandı. 15 dakika bekledikten sonra 570 nm dalga boyuna ayarlanmış ELISA okuyucuda okutuldu. Elde edilen absorbans değerleri ile hücre canlılığı hesaplandı. Aynı işlem 48 saat bekleme için tekrar uygulandı. Hücre canlılığı aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplandı.

$$\text{Hücre Canlılığı \%} = \frac{\text{Madde Eklenen Kuyucuğun Absorbansı}}{\text{Kontrol Kuyucuğunun Absorbansı}} * 100 \quad \text{Eşitlik (1)}$$

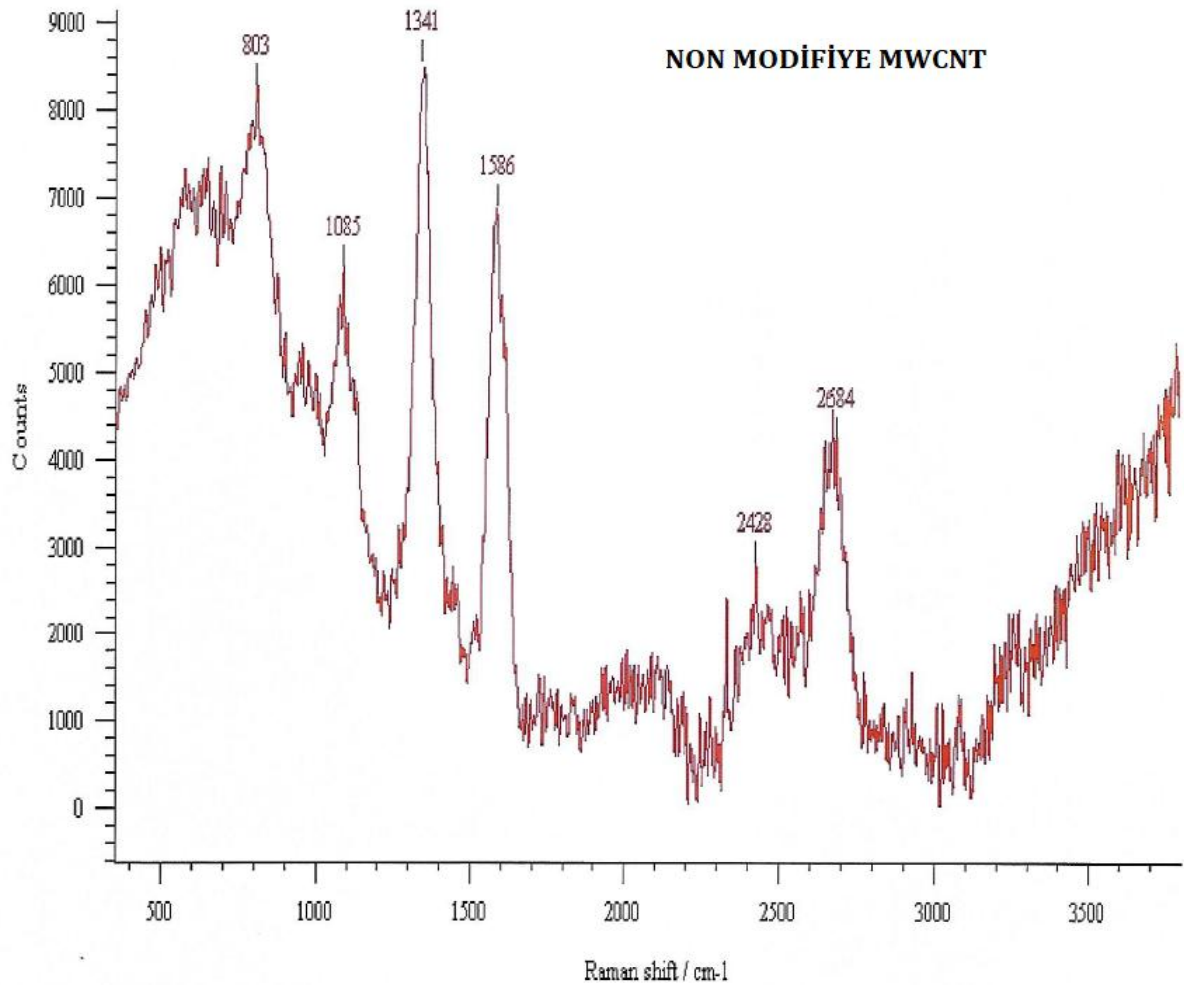
4. BULGULAR ve TARTIŞMA

Çalışmamızda ticari olarak satın alınan çok duvarlı karbon nanotüp ile bizim tarafımızdan Hummer metodu ile modifiye edilen çok duvarlı karbon nanotüplerin karakterizasyon işlemlerinde Raman Spektroskopisi, X-ışını Fotoelektron Spektroskopisi, Termogravimetrik Analiz ve Alan Emisyonlu Taramalı Elektron Mikroskobu kullanıldı. Bu analitik yöntemlerden elde edilen sonuçların her biri ilgili başlığın altında açıklanmıştır.

4.1 Modifiye ve Nonmodifiye Çok Duvarlı Karbon nanotüplerin Karakterizasyonu ile Elde Edilen Bulgular

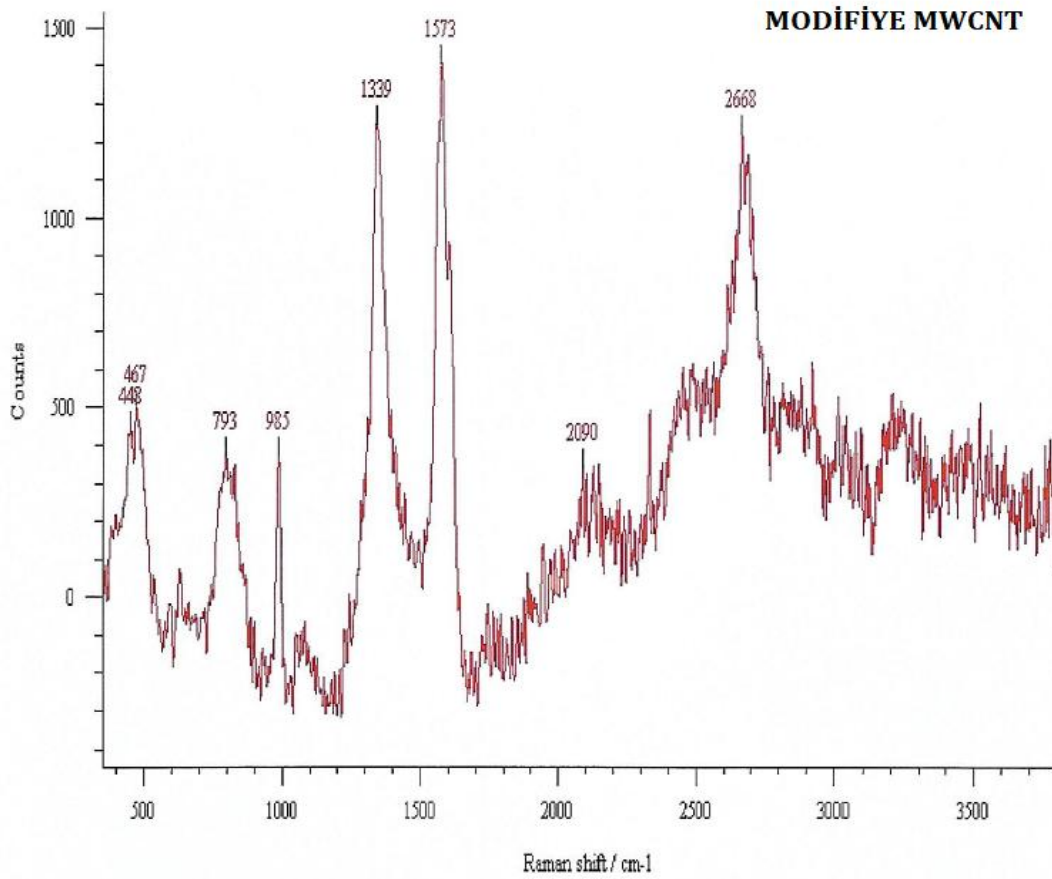
4.1.1 Dispersif Raman Spektrometresi ile Elde Edilen Bulgular

Işın kaynağı olarak 532 nm lazer kullanıldığı non modifiye ve non modifiye MWCNT lere ait Raman spektrumları sırasıyla Şekil 4.1 ve Şekil 4.2 de belirtildiği gibidir.



Şekil 4.1 Non modifiye MWCNT'e ait Raman spektrumu

Raman saçılmasına bağlı olarak titreşim hareketlerine özgü tanımlayıcı piklerin varlığı bu spektroskopik yöntemin temelini oluşturur. Bu yöntemin önemli bir avantajı da infrared spektrumunda şiddeti az piklerin burada daha kolay gözlenebilmesidir. Bu nedenle bu iki yöntem birinin tanımlayıcısı olarak kabul edilmektedir. Karbon nanotüpler için tanımlayıcı Raman pikleri arasında en şiddetli olan band G bandıdır. Bu band yaklaşık 1580-1600 frekans aralığında gözlenir ve G bandının şiddeti yapının sp² hibritleşmesine ne kadar sahip olduğunu gösterir [95]. Doğal olarak non modifiye MWCNT e ait karakteristik G band şiddetinin modifiye MWCNT den daha yüksek olması beklenir. Çünkü modifiye karbon nanotüpte yüzeye -COOH, -OH gibi grupların bağlanmasıyla sp² hibrit yapan karbon atomlarının sayısı azalacaktır. Bu bilgi elde edilen sonuçlar ile uyum içerisindedir. Non modifiye MWCNT e ait 1586 cm⁻¹ de görülen pik şiddeti 7000 in birimin üzerindeyken modifiye MWCNT e ait 1573 cm⁻¹ deki pik şiddeti 1500 birimdir.



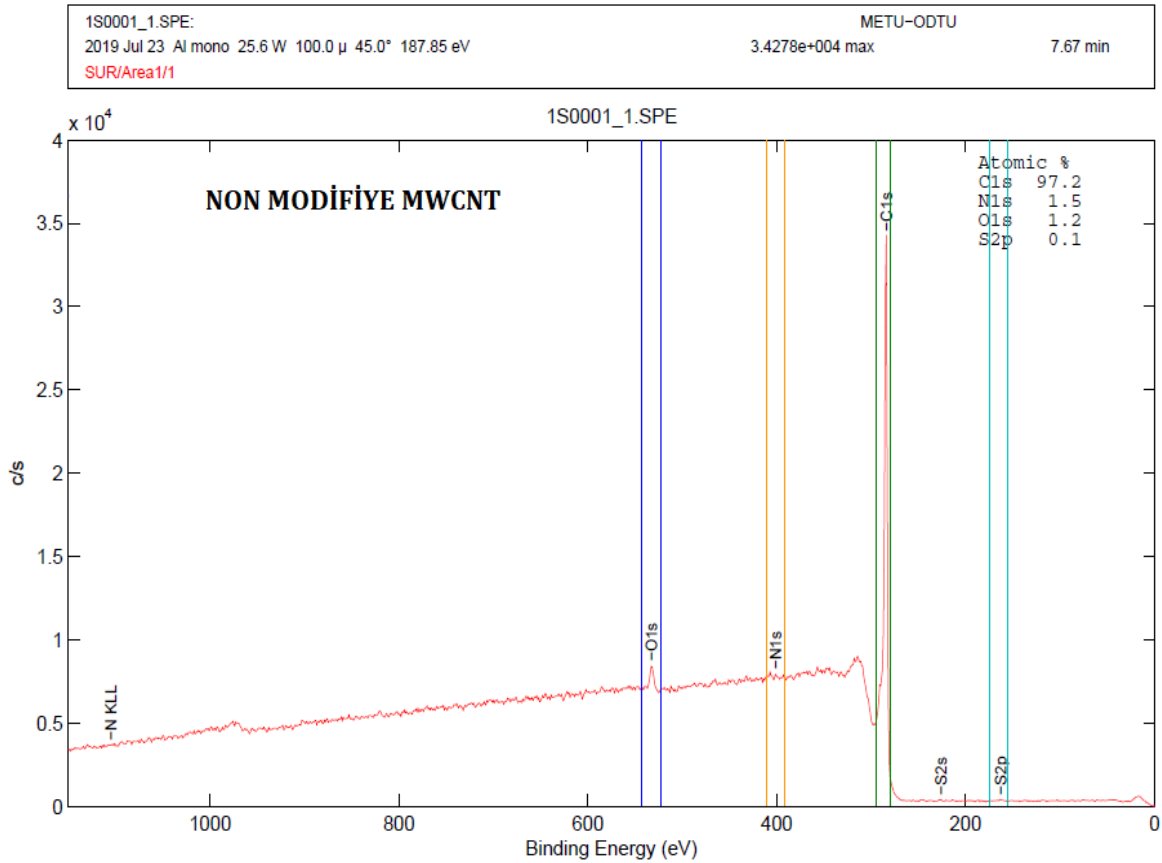
Şekil 4.2 Modifiye MWCNT'e ait Raman spektrumu

Modifikasyonun gerçekleştiğini kanıtlayan bir diğer önemli bilgi de modifiye MWCNT de var olan ancak non modifiye MWCNT de bulunmayan 443, 467, 793 ve 985 cm⁻¹ de var olan yeni

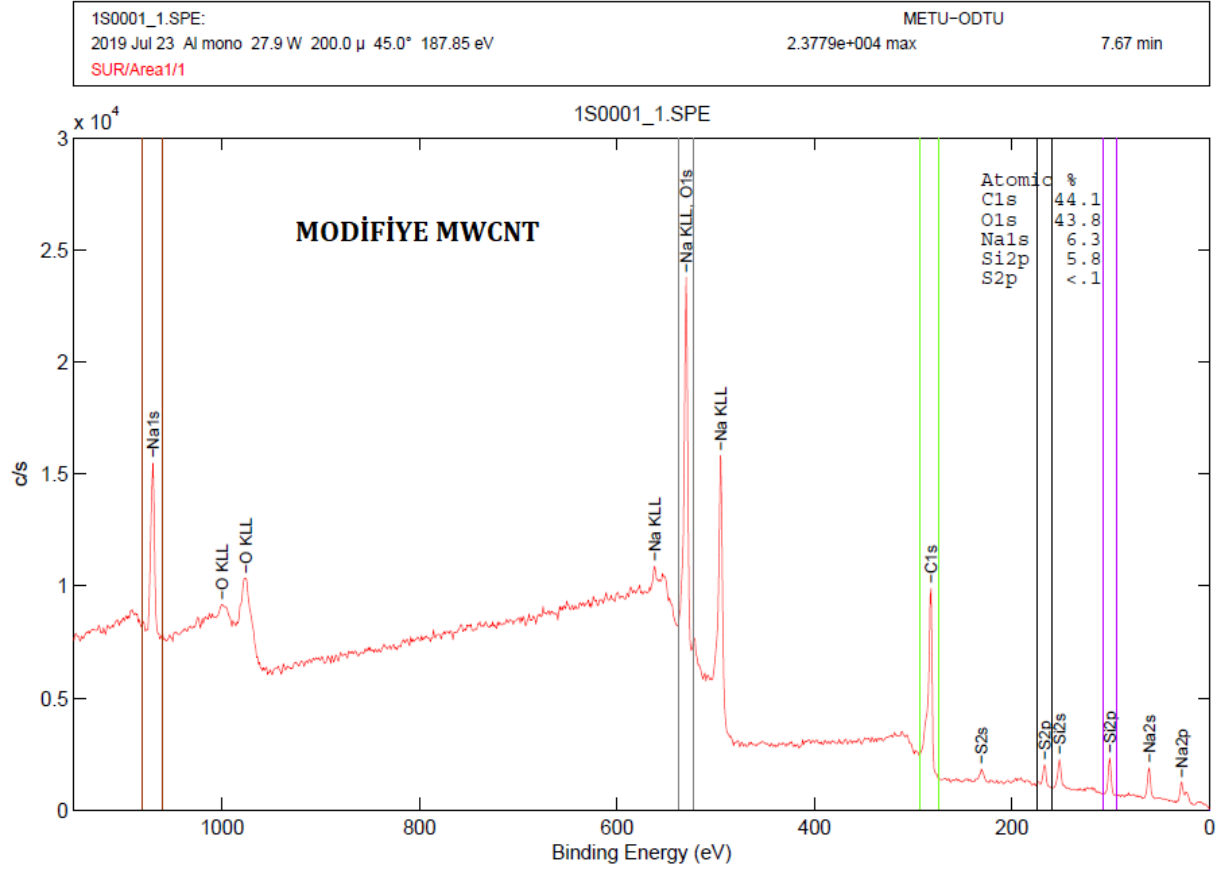
piklerdir. Bu yeni pikler modifiye MWCNT de deformasyonların gerçekleştiğini ve farklı fonksiyonel gruplardan kaynaklı Raman saçılmasının var olduğunu göstermektedir.

4.1.2. X-ışını Fotoelektron Spektrometresi ile Elde Edilen Bulgular

X ışını fotoelektron spektroskopisi karbon nanotüplerin yüzey kimyaları hakkında hem nitelik hem nicelik bakımından bilgi vermesi açısından son derece yararlıdır [96]. Bu analitik yöntem ile modifiye ve non modifiye MWCNT'lere ait olarak yüzeyde hangi elementin ne oranda bulunduğu hakkında bilgi sahibi olabiliriz. Ayrıca kullanılan farklı tekniklerle beraber malzemenin üç boyuttaki dağılımı ve derinliğe bağlı olarak malzemenin katmanlarında var olan elementsel bileşim tayin edilebilmektedir. Bu amaçla alınan non modifiye ve modifiye MWCNT'lere ait XPS spektrumları sırasıyla Şekil 4.3 ve Şekil 4.4 de gösterilmektedir.



Şekil 4.3 Non modifiye MWCNT 'e ait XPS spektrumu



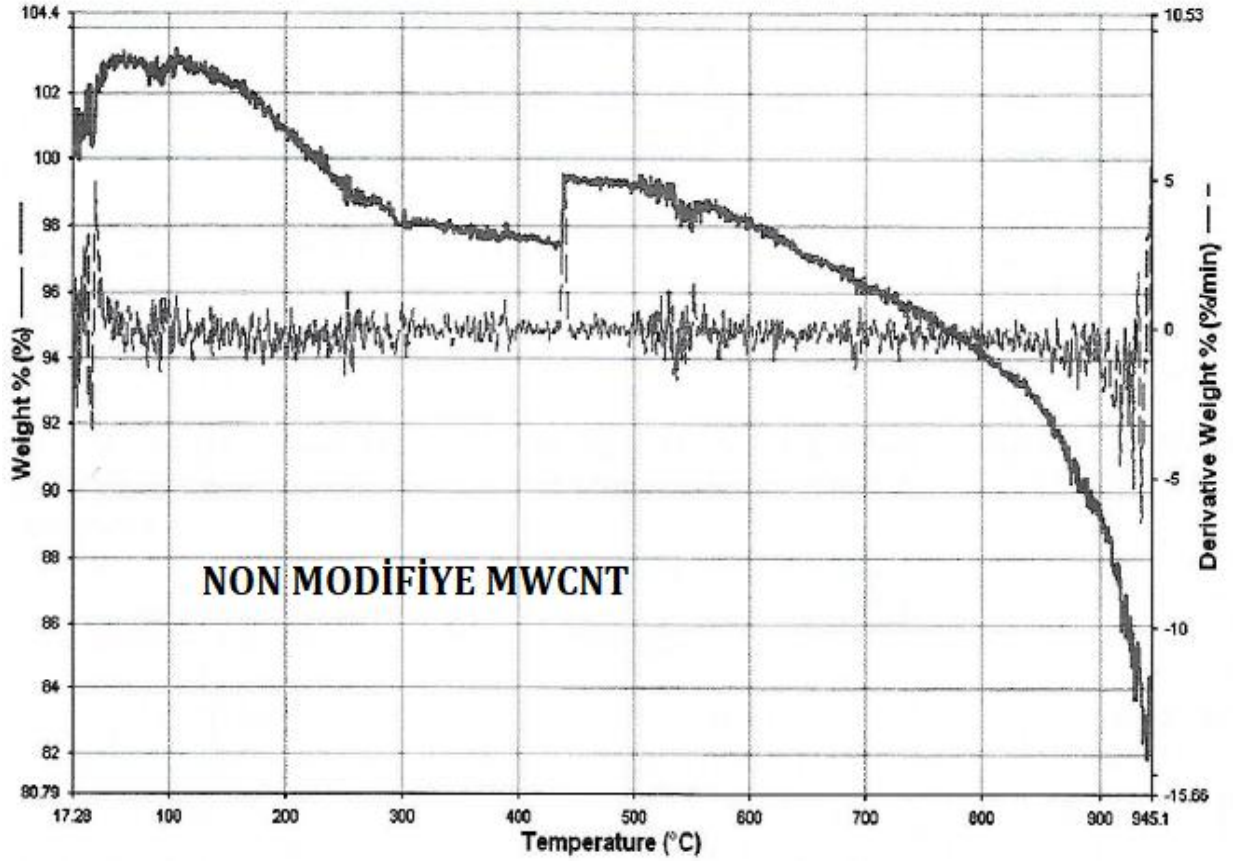
Şekil 4.4 Modifiye MMWCNT'e ait XPS spektrumu

Elde edilen spektrumlardan da anlaşılacağı üzere non modifiye MWCNT 'e ait XPS spektrumunda C, O, N ve S elementlerinin bulunma yüzdeleri sırasıyla %97.2, %1.5, %1.2, ve % 0.1 olarak tespit edilmiştir (Şekil 4.3).

Şekil 4.4 'de ise modifiye MWCNT 'e ait XPS spektrumunda C, O ve S elementlerinin bulunma yüzdeleri sırasıyla %44.1, %43,8, , ve % 0.1 den daha düşük bulunmuştur. Modifiye MWCNT yüzeyinde var olan oksijen miktarının fazla oluşu karbon nanotüpün modifiye edildiğini göstermektedir.

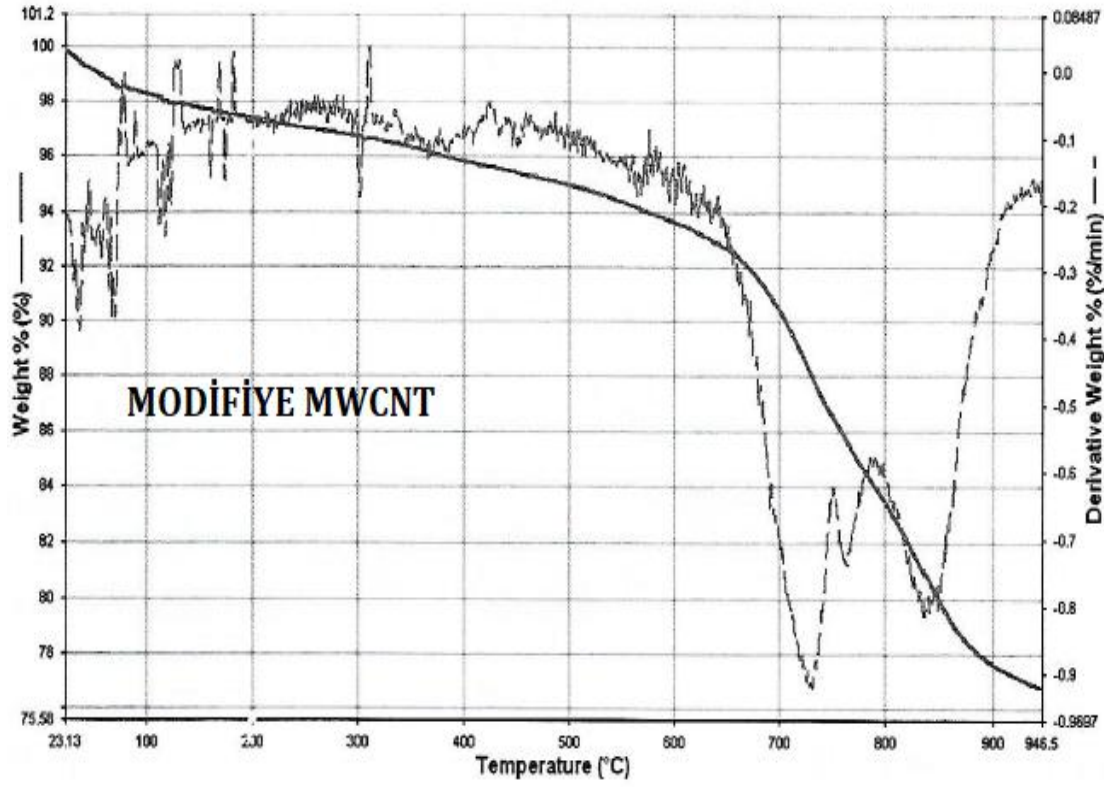
4.1.3. Termogravimetrik Analiz ile Elde Edilen Bulgular

Bilindiği üzere termogravimetrik analiz sıcaklığın programlı olarak artırılıp ve /veya azaltılması sonucu madde kütlesinin zamanla değişiminin incelenmesi esasına dayanır. Termogravimetrik analiz non modifiye MWCNT ve modifiye MWCNT lerin tanımlanması ile çok yararlı bilgiler verir. Çünkü modifiye MWCMT ler modifikasyon sonucunda yapılarında var olan kütle kaybı sergilerler. Halbuki non modifiye MWCNT lerde zamanla gerçekleşen bu kütle kaybı çok daha azdır.



Şekil 4. 5. Non modifiye MWCNT'e ait termogram

Modifiye ve nonmodifiye çok duvarlı karbon nanotüplerin termogramları hava ortamında 25 °C-950 °C sıcaklık aralığında 10 °C /dakika ısıtma hızında gerçekleştirilmiştir. Non modifiye MWCNT'e ait termogram Şekil 4.5'de, modifiye MWCNT'e ait termogram Şekil 4.6 da gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlar modifiye MWCNT'e ait % kütle kaybının % 23.254 olduğunu, non modifiye MWCNT'e ait % kütle kaybının % 16.469 olduğunu göstermiştir. Bunun nedeni modifiye MWCNT'lerin yüzeyinde var olan ve termal olarak kararsız organik fonksiyonel gruplardır [97,98].

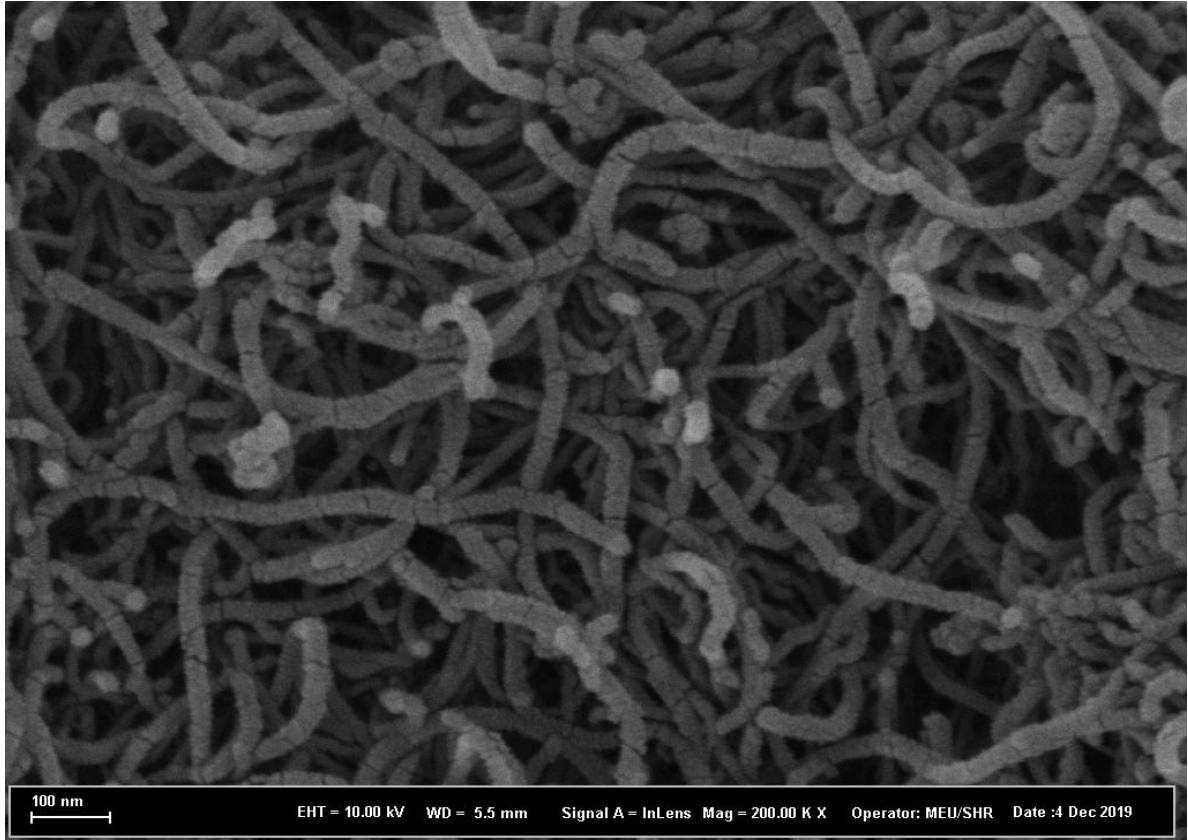


%Kayıp= 23.254%

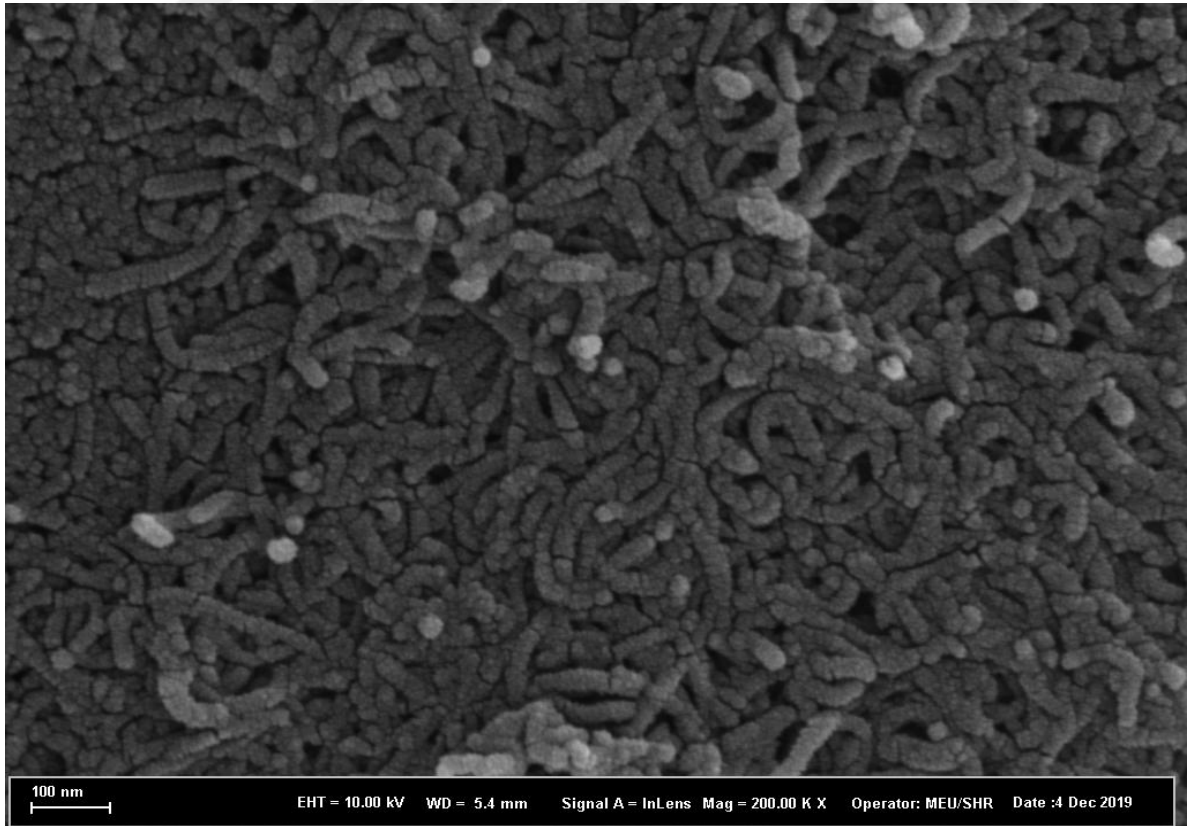
Şekil 4. 6. Modifiye MWCNT'e ait termogram

4.1.4. Alan Emisyonlu Taramalı Elektron Mikroskobu ile Elde Edilen Bulgular

Non modifiye ve modifiye ve MWCNT'ler ait örneklerin yüzey morfolojilerinin belirlenmesi yararlı bir mikroskobik yöntem olan alan emisyonlu taramalı elektron mikroskobu ile alındı. Modifiye ve non modifiye MWCNT lere ait aynı koşullarda ve aynı büyütme miktarlarında elde edilen FESEM görüntüleri sırasıyla Şekil 4.7 ve Şekil 4.8 de gösterildiği gibidir. Elde edilen görüntülerden de çok net bir şekilde anlaşılacağı üzere non modifiye MWCNT ler çok duvarlı karbon nanotüpler için standart bir görünümde olup silindirik yapıları çok açık bir şekilde anlaşılabilir (Şekil 4.7) . Ancak Hummer metodu ile modifiye edilen ve özellikle çok duvarlı karbon nanotüp yüzeyine bağlanan karbonil ve karboksil grupları nedeniyle karbon nanotüp morfolojisi deforme olmuştur. Modifikasyon işlemlerinin bazı kaynaklarda yapının bozulma ve/veya deforme olarak ifade edilmesinin altında da bu gerçeklik yatmaktadır.



Ŗekil 4. 7. Non modifiye MWCNT'e ait FESEM görüntüsü



Ŗekil 4. 8. Modifiye MWCNT'e ait FESEM görüntüsü

4.2 Modifiye ve Nonmodifiye Çok Duvarlı Karbon nanotüplerin Sitotoksik Etkisi ile Elde Edilen Bulgular

Karbon nanotüpler, günümüz bilim dünyası için kullanım potansiyeli çok yönlü olan materyaller olarak kabul edilmektedir. Ancak özellikle biyolojik proseler için de uygun materyaller olup olmadığı bu yapıların göstermiş oldukları toksik etkilerin net bir şekilde anlaşılması ile netlik kazanacaktır. Bu nano yapıların toksik etkileri ile ilgili sadece bir doğru bulunmamaktadır. Bunun nedeni de toksisite üzerinde çok sayıda değişkenin rol oynuyor olmasıdır. Bunlardan biri de karbon nanotüplerin yüzey modifikasyonlarının gerçekleştirilerek çözünme kabiliyetlerinin artırılması dolayısı ile daha çözünür olmaları neticesinde herhangi bir akümülyasyona neden olmamaları ve sitotoksik etkilerinin azaltılmasıdır [99]. Bu noktada modifiye ve non modifiye çok duvarlı karbon nanotüplerin farklı sitotoksik etkiler göstereceği açıktır.

Bu nedenle bu tez çalışmasında non modifiye ve modifiye çok duvarlı karbon nanotüplerin fibroblast hücreler üzerinde belirlenen konsantrasyonlarda ve zaman dilimi içerisinde herhangi bir sitotoksik etki gösterip göstermediği belirlendi.

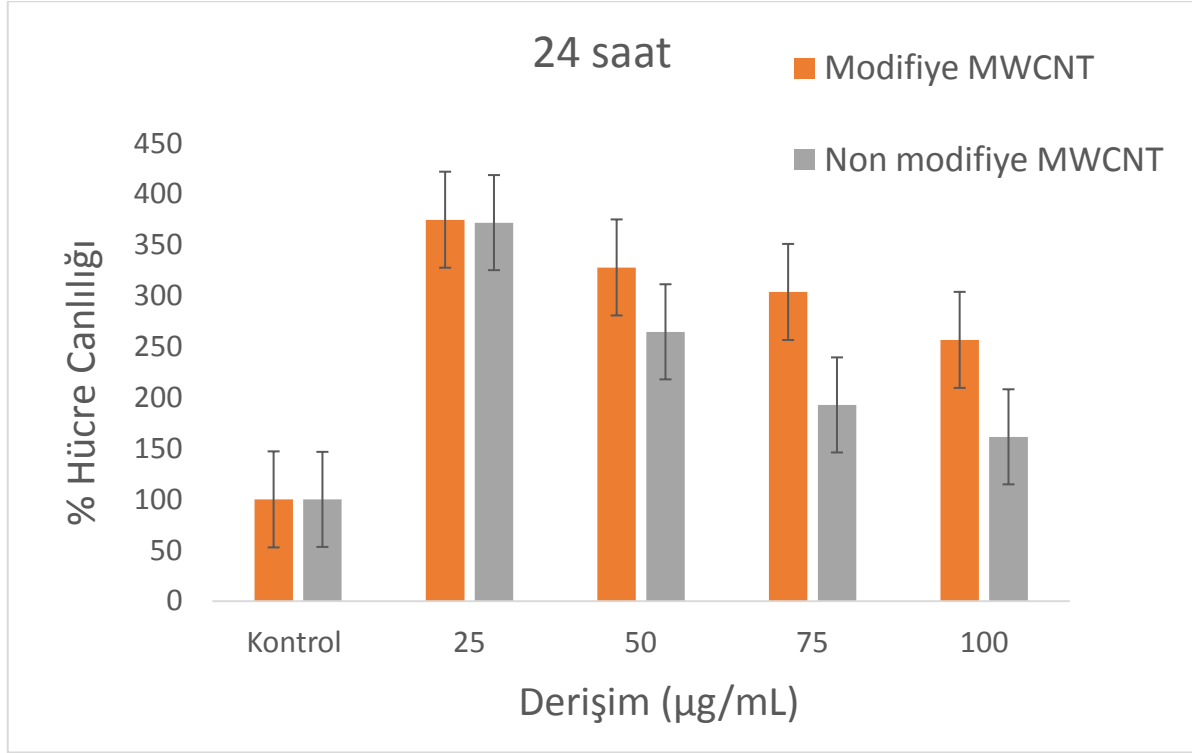
Bölüm 3.3 'de belirtildiği gibi hazırlanan ve karakterizasyonları gerçekleştirilen modifiye MWCNT ile herhangi bir işlem görmemiş nonmodifiye MWCNT ler bölüm 3.5 de belirtildiği gibi hücre kültürü çalışmaları gerçekleştirildi. MTT yöntemi ile gerçekleştirilen deneyler sonucunda hücre canlılığı belirlendi. 10 tekrar şeklinde yapılan okumlar için elde edilen % hücre canlılık değerleri herbir konsantrasyon ve her bir madde için 24 saat için ortalama \pm standart sapma şeklinde verildi (Tablo 4.1) Hesaplama için Bölüm 3.5 'de gösterilen eşitlik kullanılmıştır.

Tablo 4.1 Modifiye ve Nonmodifiye MWCNT'lerin 24 saat sonunda % hücre canlılıkları

Konsantrasyon ($\mu\text{g/mL}$)	Modifiye MWCNT 24 saat (% Hücre canlılık)	Non Modifiye MWCNT 24 saat (% Hücre canlılık)
25	374,92 \pm 8,9	372,07 \pm 8,3
50	328,01 \pm 7,4	264,72 \pm 7,9
75	303,89 \pm 6,3	192,86 \pm 6,1
100	256,78 \pm 5,8	161,48 \pm 5,4

Elde edilen sonuçlar hem modifiye hem de non modifiye MWCNT lerin fibroblast hücreleri üzerinde belirlenen konsantrasyonlarda ve 24 saat boyunca herhangi sitotoksik etkisinin olmadığını aksine hücre canlılığını arttırdığını göstermiştir. Öte yandan modifiye

edilen MWCNT ile elde edilen sonuçlar hücre canlılığını nonmodifiye MWCNT ile elde edilen sonuçlardan daha çok arttırdığını göstermiştir. (Şekil 4.9)



Şekil 4.9. Modifiye ve Nonmodifiye MWCNT'lerin 24 saat sonunda % hücre canlılıklarının şematik gösterimi

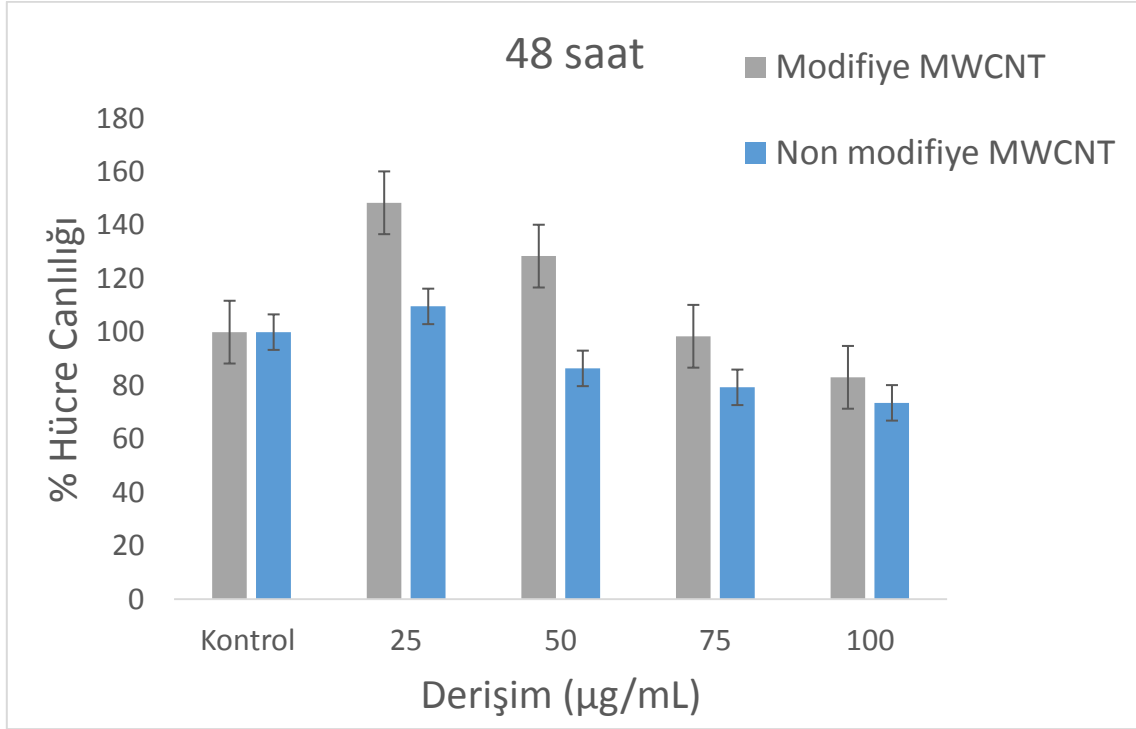
Aynı işlemler aynı koşullarda 48 saat için de tekrarlanmış olup elde edilen sonuçlar Tablo 4.2 'de özetlendiği gibidir.

Tablo 4.2 Modifiye ve Nonmodifiye MWCNT'lerin 48 saat sonunda % hücre canlılıkları

Konsantrasyon (µg/mL)	Modifiye MWCNT 48 saat (% Hücre canlılık)	Non Modifiye MWCNT 48 saat (% Hücre canlılık)
25	148,41±9,2	109,63±9,5
50	128,45±7,8	86,43±7,4
75	98,45±6,6	79,35±6,9
100	83,08±5,3	73,53±5,8

Elde edilen sonuçlar 24 saat sonunda elde edilen sonuçlara kıyasla hücre canlılığının azalma yönünde olduğunu göstermektedir. Ancak kontrol grubuna göre hücre canlılığında kayda değer bir azalış görülmemektedir. Bunun yanında modifiye MWCNT uygulanan

hücrelerin canlılık oranı nonmodifiye MWCNT'lere kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Şekil 4.10)



Şekil 4.10 Modifiye ve Nonmodifiye MWCNT'lerin 48 saat sonunda % hücre canlılıklarının şematik gösterimi

5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Nanoteknoloji 21. Yüzyılın kilit teknolojisi olarak adlandırılan ve çok geniş skalada uygulamaları olan önemli bir alandır. Nanaoteknolojinin kimya, enerji, medikal, elektronik gibi bir çok farklı disiplin için cazip olmasının altında yatan belki de en büyük etken maddenin nanoboyutta gösterdiği özelliklerin, mikro yada makro boyutta gösterdiklerinden çok daha farklı olmasıdır. Çünkü nanoyapıların gösterdikleri davranış ve özelliklerinin açıklanmasında kuantum kimyası devreye girmektedir. Örneğin bir materyal makro boyutundayken herhangi bir iletkenlik kabiliyeti yokken boyut nanometre skalasına inince iletken olabilmektedir. Ya da çok yumuşak olan bir materyal nanoboyuta indiğinde çok sert olabilmektedir.

Nanoteknolojinin ilgilendiği önemli yapılardan biri olan karbon nanotüpler, 1991 yılında Iijima tarafından keşfedildikten sonra yoğun bir şekilde araştırılmaya başlanılmıştır. Birçok alan için farklı uygulamaları olan bu nanoyapılar ile literatürde çok sayıda araştırmaya rastlamak mümkündür.

Karbon nanotüplerin yapısal özellikleri ile ilgili olarak bu yapıların biyolojik proseslerde kullanılabilmesinin önündeki en büyük engel herhangi bir işlem görmemiş hallerinin inert olması ve çözünürlük problemi yaşamasıdır. Bu sorunun üstesinden gelebilmek için sıklıkla başvurulmuş yol ise farklı modifikasyon yöntemleridir. Farklı proseslerle gerçekleştirilebilen modifikasyon işlemlerindeki temel prensip karbon nanotüp yapısında var olan sp^2 hibrit yapısındaki karbon atomlarına yeni yapı yada grupların bağlanmasına imkan verecek deformasyonların gerçekleştirilmesidir. Modifikasyon yöntemleri ile sadece bu yapıların çözünürlükleri artmış olmaz aynı zamanda farklı moleküllerin karbon nanotüplere kovalent ve/veya non kovalent bağlarla bağlanabilmesi sağlanmış olur. Bu durum karbon nanotüp yüzeylerinin amaca uygun yeni materyaller oluşturulmasının da önüne açar. Böylelikle karbon nanotüpler kullanım amaçlarına göre uyarlanabilir ve yeni hibrit materyaller elde edilmiş olur.

Karbon nanotüplerin modifikasyonu ile elde edilen bir diğer kazanım ise sitotoksik özelliklerinin non modifiye hallerine göre azalması ve/veya kaybolmasıdır. Çünkü modifiye edilen karbon nanotüpler daha kolay çözünürler dolayısıyla herhangi bir birikme ve depolanma söz konusu olmaz. Bu noktadan hareketle gerçekleştirilen bu çalışmada ticari olarak alınan çok duvarlı karbon nanotüp Hummer metodu ile modifiye edildi. Elde edilen modifiye ve non modifiye çok duvarlı karbon nanotüplerin karakterizasyonları X-ışını fotoelektron spektroskopisi, Raman spektroskopisi, Termogravimetrik analiz ve alan emisyonlu taramalı elektron mikroskobu ile gerçekleştirildi.

Modifikasyon sonucu elde edilen çok duvarlı karbon nanotüp yapısının fiziksel olarak non modifiye çok duvarlı karbon nanotüp görünümünden farklı olduğu görüldü. Non modifiye çok duvarlı karbon nanotüp daha siyah ve hafifken modifiye çok duvarlı karbon nanotüp

renginin griye daha yakın ve daha ağır olduğu görüldü. Fiziksel olarak birbirinden farklı olan bu iki materyalin kimyalarının karşılaştırılması için farklı analitik yöntemler kullanıldı ve karakterizasyonları gerçekleştirildi. Karbon nanotüpler için tanımlayıcı Raman pikleri arasında en şiddetli olan band G bandı yaklaşık 1580-1600 frekans aralığında gözlenir ve G bandının şiddeti yapının sp² hibritleşmesine ne kadar sahip olduğunu gösterir. Elde edilen sonuçlar non modifiye MWCNT e ait karakteristik G band şiddetinin modifiye MWCNT den daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bunun nedeni modifiye karbon nanotüpte yüzeye -COOH, -OH gibi grupların bağlanmasıyla sp² hibrit yapan karbon atomlarının sayısının azalmasıdır.

Modifikasyon işleminin gerçekleştiğini kanıtlayan bir diğer analitik yöntem de X -ışını fotoelektron spektroskopisidir. Bu yöntem yüzeyde var olan element bileşimlerini kantitatif olarak verir. Elde edilen sonuçlar modifiye karbon nanotüpde var olan oksijen yüzdesi % 43.8 iken non modifiye de bu oran % 1.2 dir. Bu değerler modifikasyon işleminin başarılı bir şekilde gerçekleştiğini ve karbon nanotüp yüzeyine oksijen içeren grupların bağlandığını göstermektedir.

Modifikasyon işlemini doğrulayan bir diğer analitik yöntem ise termogravimetrik analizdir. Burada modifiye ve non modifiye çok duvarlı karbon nanotüplere ait termogramların birbirinden farklı olduğu görülmektedir. Bunun nedeni ise modifiye karbon nanotüplerin termal olarak karasız organik gruplar içermesidir. Elde edilen alan emisyonlu taramalı mikroskop görüntüleri de modifiye ve non modifiye çok duvarlı karbon nanotüplerin yüzey morfolojilerinin birbirinden farklı olduğunu göstermektedir.

Bu tez çalışmasında elde edilen non modifiye ve modifiye çok duvarlı karbon nanotüplerin fibroblast hücreler üzerinde belirlenen konsantrasyonlarda ve zaman dilimi içerisinde herhangi bir sitotoksik etki gösterip göstermediği belirlendi. Elde edilen sonuçlar hem modifiye hem de non modifiye MWCNT lerin fibroblast hücreleri üzerinde belirlenen konsantrasyonlarda ve 24 saat boyunca herhangi sitotoksik etkisinin olmadığını aksine hücre canlılığını arttırdığını göstermiştir (Tablo4.1). Öte yandan modifiye edilen MWCNT ile elde edilen sonuçlar hücre canlılığını nonmodifiye MWCNT ile elde edilen sonuçlardan daha çok arttırdığını göstermiştir. Modifiye ve Nonmodifiye MWCNT'lerin 48 saat sonunda % hücre canlılıkları ile elde edilen sonuçlar incelendiğinde, 24 saat sonunda elde edilen sonuçlara kıyasla hücre canlılığının azalma yönünde olduğunu göstermektedir. Ancak kontrol grubuna göre hücre canlılığında kayda değer bir azalış görülmemektedir. Bunun yanında modifiye MWCNT uygulanan hücrelerin canlılık oranı nonmodifiye MWCNT'lere kıyasla daha yüksek bulunmuştur

Sonuç olarak bu tez çalışmasında ticari olarak satın alınan çok duvarlı karbon nanotüp başarılı bir şekilde Hummer metodu ile modifiye edildi. Modifikasyon işlemi kullanılan analitik yöntemler ile kanıtlandı.

Ayrıca biyolojik prosesler için önemli bir çıkılmaz olan çözünürlük sorunu, uygulanan modifikasyon işlemi ile açıldı. Elde edilen modifiye çok duvarlı karbon nanotüplerin su içerisinde kolayca çözüldüğü görüldü. Üstelik elde edilen karışımda uzun süre herhangi bir aglomerasyon görülmedi. Bu durum elde edilen modifiye çok duvarlı karbon nanotüplerin biyolojik prosesler için uygun yeni nano yapılar olduğunu gösterdi.

Modifiye karbon nanotüplerin non modifiye karbon nanotüplere göre sitotoksik etkisinin azaldığı yönündeki literatür bilgisi bu tez çalışması ile doğrulandı. Elde edilen sonuçlar modifiye çok duvarlı karbon nanotüplerin biyomedikal uygulamalar için nc materyal olma potansiyeline sahip olduğunu gösterdi.



KAYNAKLAR

- [1]. Mamalis, A.G.; Vogtländer, L.O.G.; Markopoulos A., Nanotechnology and nanostructured materials: trends in carbon nanotubes. *Precision Engineering* **2004**, 28, 16–30.
- [2]. Taniguchi, N., *On the basic concept of 'nano-technology'*. *Proceedings of the International Conference on Production Engineering*, Tokyo, Japan, 1974, pp. 1-12.
- [3]. Adlim, A., Preparations and application of metal nanoparticles. *Indonesian Journal of Chemistry* **2006**, 6 (1), 1 – 10.
- [4]. Iavicoli, I.; Leso, V.; Mano, M.; Schulte, P.A., Biomarkers of nanomaterial exposure and effect: current status. *Journal of Nanoparticle Research* **2014**, 16, 2302-2309.
- [5]. Woo, T.H.; Kim, Y.I., The financial modeling of nanotechnology for the energy industry using systems thinking decision making. *Energy Sources, Part B* **2014**, 9,165–173.
- [6]. Chakrabarti, M.H.; Brandonc, N.P.; Hajimolana, S.A; Tariq, F., Yufit, V.; Hashim, M.A, Application of carbon materials in redox flow batteries. *Journal of Power Sources* **2014**, 253, 150-166.
- [7]. Monajjemı, M.; Kharghanian, L.; Khaleghian, M.; Cheginı, H., Quantum study of amino acid bind to carbon nanotube in view of magnetic properties. *Fullerenes, Nanotubes, and Carbon Nanostructures* **2014**, 22 (8), 709–725.
- [8]. Kobeissy, F.H.; Gulbakan, B.; Alawieh, A.; Karam, P.; Zhang, Z.; Guingab-Cagmat, J.D., Post-genomics nanotechnology is gaining momentum: nanoproteomics and applications in life sciences. *Omics A Journal of Integrative Biology* **2014**, 18 (2), 111-131.
- [9]. http://www.nanott.hacettepe.edu.tr/nanobulten/14/nanobulten14_hr.pdf (15.11.2019)
- [10]. Coville, N.J.; Mhlanga, S.D.; Nxumalo, E.N.; Shaikjee, A. A review of shaped carbon nanomaterials. *South African journal of science* **2011**, 107, 1–15.
- [11]. Kroto, H.W.; Heath, J.R; O'Brien, S.C.; Curl, R.F; Smalley RE., C60:Buckminsterfulleren. *Nature* **1985**, 318 (14), 162.
- [12]. <http://webders.net/813/karbonun-allotroplari.html> (09.11.2019)
- [13]. Rohini, C.; Ujwala, D.,; Priti, M.; Ruchira, C., A Review: Carbon Nanotubes. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* **2012**, 13, 1,125-134.
- [14]. <http://bilsenbesergil.blogspot.com/p/fulleren-fullerene.html> (13.10.2019)
- [15]. Iijima, S., Helical microtubules of graphitic carbon. *Nature* **1991**, 354, 56-57.
- [16]. Gul, R; Zainab, N.; Asad, M.; Salma, B.; Anwar, H. A. S.; Shabeer, A. M.; Ghulam, A., An Overview of the Recent Progress in the Synthesis and Applications of Carbon Nanotubes. *Journal of carbon resaerch* **2019**, 5, 3, 1-31.
- [17]. Iijima, S.; Ichihashi, T., Single-shell carbon nanotubes of 1-nm diameter. *Nature* **1993**, 363, 603–605.

- [18]. Hirlekar, R.; Harshal, M.G.; Kadam V.I.J, Carbon Nanotubes and its Applications: A Review. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* **2009**, 2, 4, 17-27.
- [19]. Geim, A.K; Novoselov, K.S., The rise of graphene. *Nature Mater*, **2007**, 6, 183
- [20]. Sheshmania, S.; Ashorib, A.; Fashapoyeha, M.A., Wood plastic composite using graphene nanoplatelets, *International Journal Biological Macromolecule* **2013**, 58, 6.
- [21]. Abrahamson, J.; Wiles, P. G.; Rhoades, B. L., Structure of carbon fibres found on carbon arc anodes. *Carbon* **1999**, 37, 11, 1873-1874.
- [22]. Hirlekar, R.; Yamagar, M.; Garse, H.; Mohit, V.; Kadam, V., Carbon nanotubes and its applications: a review. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* **2009**, 2, 4, 17-27.
- [23]. Meyyappan, M.; Delzeit, L.; Cassell, A.; Hash, D., Carbon nanotube growth by PECVD: a review. *Plasma Sources Science and Technology*, **2003**, 12, 2, 205-216.
- [24]. Ahmad, A.; Kholoud, M.M.; Abou, E.; Reda, A.A.; Abdulrahman, A.W., Carbon nanotubes, science and technology part (I) structure, synthesis and characterization. *Arabian Journal of Chemistry* **2012**, 5, 1-23.
- [25]. Yu, M. F. B.; Files, S.; Arepalli, S.; Ruoff, R. S., Tensile loading of ropes of single wall carbon nanotubes and their mechanical properties. *Physical Review Letters* **2000**, 84, 24, 5552-5555.
- [26]. Elliott, J. A.; J. Sandler, K. W.; Windle, A. H.; Young R. J.; Shaffer, M. S. P., Collapse of Single-Walled Carbon Nanotubes is Diameter Dependent. *Physical Review Letters* **2004**, 92, 9, 1-4.
- [27]. Peng, H.; Alemany, L.B.; Margrave, J.L., Sidewall carboxylic acid functionalization of single-walled carbon nanotubes. *Journal of American Chemical Society* **2003**, 125, 15174-15182.
- [28]. Cumings, J.; Zettl, A., Low-Friction Nanoscale Linear Bearing Realized from Multiwall Carbon Nanotubes. *Science* **2000**, 28, 289, 602-604.
- [29]. Lee, J.; Kim, T.; Jung, Y.; Jung, K.; Park, J.; Lee, D.-M.; Jeong, H.S.; Hwang, J.Y.; Park, C.R.; Lee, K.-H. High-strength carbon nanotube/carbon composite fibers via chemical vapor infiltration. *Nanoscale* **2016**, 8, 18972-18979.
- [30]. Chua, M.; Chui, C.-K.; Chng, C.-B.; Lau, D. Carbon nanotube-based artificial tracheal prosthesis: Carbon nanocomposite implants for patient-specific ENT care. *IEEE Nanotechnology Magazine* **2013**, 7, 27-31.
- [31]. Ketabi, S.; Rahmani, L., Carbon nanotube as a carrier in drug delivery system for carnosine dipeptide: A computer simulation study. *Material Science Engineering C* **2017**, 73, 173-181.
- [32]. Arunachalam, S.; Gupta, A.A.; Izquierdo, R.; Nabki, F. Suspended Carbon Nanotubes for Humidity Sensing. *Sensors* **2018**, 18, 1655.
- [33]. Kumar, S.; Nehra, M.; Kedia, D.; Dilbaghi, N.; Tankeshwar, K.; Kim, K.-H. Carbon nanotubes: A potential material for energy conversion and storage. *Progress in Energy and Combustion Science* **2018**, 64, 219-253.

- [34]. Puett, C.; Inscoe, C.; Hartman, A.; Calliste, J.; Franceschi, D.K.; Lu, J.; Zhou, O.; Lee, Y.Z. An update on carbon nanotube-enabled X-ray sources for biomedical imaging. *Wiley Interdiscipline Review Nanomedical and Nanobiotechnology* **2018**, 10(1), 1475.
- [35]. Zhao, T.; Ji, X.; Jin, W.; Yang, W.; Li, T. Hydrogen storage capacity of single-walled carbon nanotube prepared by a modified arc discharge. *Fulleren Nanotubes Carbon Nanostructure* **2017**, 25, 355–358.
- [36]. Xu, J.-L.; Dai, R.-X.; Xin, Y.; Sun, Y.-L.; Li, X.; Yu, Y.-X.; Xiang, L.; Xie, D.; Wang, S.-D.; Ren, T.-L. Efficient and reversible electron doping of semiconductor-enriched single-walled carbon nanotubes by using decamethylcobaltocene. *Scientific Reports* **2017**, 7, 6751.
- [37]. Zhang, W.; Zhang, Z.; Zhang, Y., The application of carbon nanotubes in target drug delivery systems for cancer therapies. *Nanoscale Research Letters*, **2011**, 6, 55–577, 2011.
- [38]. Rosen, Y.; Elman, N. M., Carbon nanotubes in drug delivery: focus on infectious diseases. *Expert Opinion on Drug Delivery* **2009**, 6, 517–530.
- [39]. He, H.; Pham-Huy, L.A.; Dramou, P.; Xiao, D.; Zuo, P.; Pham-Huy, C., Carbon Nanotubes: Applications in Pharmacy and Medicine. *Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International*, **2013**, 1-12.
- [40]. Kalpna, V., Carbon Nanotubes: A Review on Synthesis, Properties and Applications. *International Journal of Engineering Research and General Science* **2014**, 2, 4, 2091-2730.
- [41]. L. A. Pham-Huy, H. He, and C. Pham-Huy, Free radicals, antioxidants in disease and health. *International Journal of Biomedical Science* **2008**, 4, 2, 89–96,
- [42]. Bekyarova, E.; Ni, Y.; Malarkey E. B., Applications of carbon nanotubes in biotechnology and biomedicine. *Journal of Biomedical Nanotechnology* **2005**, 1, 1, 3–17.
- [43]. Liao, H.; Paratala, B.; Sitharaman, B.; Wang, Y., Applications of carbon nanotubes in biomedical studies. *Methods in Molecular Biology*, **2011**, 726, 223–241.
- [44]. Eatemadi, A.; Daraee, H.; Karimkhanloo, H.; Kouhi, M.; Zarghami, N.; Akbarzadeh, A.; Abasi, M.; Hanifehpour, Y.; Joo, S.W. Carbon nanotubes: Properties, synthesis, purification, and medical applications. *Nanoscale Research Letter* **2014**, 9, 393.
- [45]. Hirlekar, R.; Yamagar, M.; Garse, H.; Vij, M.; Kadam, V. Carbon nanotubes and its applications: A review. *Asian Journal Pharmaceutical Clinic Research* **2009**, 2, 17–27.
- [46]. José, Y. M.; Yoshida, M. M.; Rendon, L.; Santiesteban, J., Catalytic growth of carbon microtubules with fullerene structure. *Applied Physical Letter* **1993**, 62, 202–204.
- [47]. Thess, A.; Lee, R.; Nikolaev, P.; Dai, H. Crystalline ropes of metallic carbon nanotubes. *Science* **1996**, 273, 483.
- [48]. Mamalis, A.G.; Vogtländer, L.O.G.; Markopoulos, A., Nanotechnology and nanostructured materials: trends in carbon nanotubes. *Precision engineering*, **2004**, 28, 16-30.

- [49]. Li, W.Z.; Xie, S.S.; Qian, L.X.; Chang, B.H.; Zou, B.S.; Zhou, W.Y.; Zhao, R.A.; Wang, G., Large-scale synthesis of aligned carbon nanotubes. *Science* **1996**, 274, 1701-1703.
- [50]. Xie, S.; Li, W.; Pan, Z.; Chang, B.; Sun, L., Carbon nanotube arrays. *Material Science Engineering A* **2000**, 286, 1, 11-15.
- [51]. Belin, T.; Epron, F., Characterization methods of carbon nanotubes: a review. *Materials Science and Engineering B* **2005**, 119, 105-118.
- [52]. Kara, M., Toksik Ağır Metal İyonlarının Sepiyolit Üzerine Adsorpsiyon Mekanizması, Doktora Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, **1999**.
- [53]. Yuca, N., Karbon Nanotüplerin Çeşitli Yöntemlerle Saflastırılması, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Enerji Enstitüsü, İstanbul, **2010**.
- [54]. Abdulkareem, A.S.; Afolabi, A.S.; Iyuke, S.E.; Pienaar, H.C., Synthesis of carbon nanotubes by swirled floating catalyst chemical vapour deposition method. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology* **2007**, 7, 3233-3238.
- [55]. <https://slideplayer.biz.tr/slide/13820707/> (04.10.2019)
- [56]. Ersöz, Mustafa., *Nanoteknoloji*. 1.Baskı, 2018; pp 88-100.
- [57]. <http://merlab.metu.edu.tr/tr/system/files/Belgeler/TanitimBrosurleri/YAL.pdf> (15.9.2019)
- [58]. Yinghuai, Z.; Peng, A.T.; Carpenter, K.; Maguire, J.A.; Hosmane, N.S.; Takagaki, M., Substituted carborane-appended water-soluble single wall carbon nanotubes: new approach to boron neutron capture therapy drug delivery. *Journal American Chemical Society* **2005**, 127, 9875-9880.
- [59]. Yudianti, R.; Onggo, H.; Yukie Saito, S.; Iwata, T.; Azuma, J., Analysis of Functional Group Sited on Multi-Wall Carbon Nanotube Surface. *The Open Materials Science Journal*, **2011**, 5, 242-247.
- [60]. Datsyuk, V.; Kalyva, M.; Papagelis, K.; Parthenios, J.; Tasis, D.; Siokou, A.; Kallitsis, I.; Galiotis, C., Chemical oxidation of multiwalled carbon nanotubes. *Carbon* **2008**, 46, 833 - 840.
- [61]. Avile's F.; Cauich-Rodri'guez, J.V.; Moo-Tah, L. A.; May-Pat, R., Vargas-Coronado. Evaluation of mild acid oxidation treatments for MWCNT functionalization. *Carbon* **2009**, 47, 2970 -2975.
- [62]. Chen, J.; Yao, B.; Li, C.; Shi, G., An improved Hummers method for eco-friendly synthesis of graphene oxide. *Carbon*, **2013**, 64, 225 -229.
- [63]. Dimitrios Tasis, Nikos Tagmatarchis, Alberto Bianco, Maurizio Prato. Chemistry of Carbon Nanotubes. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 1105-1136.
- [64]. Ma, P.C.; Siddiqui, N.A.; Marom, G.; Kim, J.K., Dispersion and functionalization of carbon nanotubes for polymer-based nanocomposites: A review. *Composites: Part A* **41** **2010**, 1345-1367.

- [65]. Saliev, T., The Advances in Biomedical Applications of Carbon Nanotubes. *Journal of Carbon Research* **2019**, 5, 29, 1-22.
- [66]. Qi,W.; Tian, L.L.; An,W.Z.;Wu, Q.; Liu, J.L.; Jiang, C.; Yang, J.; Tang, B.; Zhang, Y.F.; Xie, K.J.; et al. Curing the Toxicity of Multi-Walled Carbon Nanotubes through Native Small-molecule Drugs. *Scientific Reports* **2017**, 7, 2815.
- [67]. Francis, A.P.; Devasena, T. Toxicity of carbon nanotubes: A review. *Toxicology and Industrial Health* **2018**, 34, 200–210.
- [68]. Zhao, X.Q.; Chang, S.W.; Long, J.M.; Li, J.; Li, X.Q.; Cao, Y. The toxicity of multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs) to human endothelial cells: The influence of diameters of MWCNTs. *Food and Chemical Toxicology* **2019**, 126, 169–177.
- [69]. Knudsen, K.B.; Berthing, T.; Jackson, P.; Poulsen, S.S.; Mortensen, A.; Jacobsen, N.R.; Skaug, V.; Szarek, J.; Hougaard, K.S.; Wol, H.; et al. Physicochemical predictors of Multi-Walled Carbon Nanotube-induced pulmonary histopathology and toxicity one year after pulmonary deposition of 11 different Multi-Walled Carbon Nanotubes in mice. *Basic Clinical Pharmacology* **2019**, 124, 211–227.
- [70]. Gernand, J.M.; Casman, E.A. A meta-analysis of carbon nanotube pulmonary toxicity studies–how physical dimensions and impurities affect the toxicity of carbon nanotubes. *Risk Analysis* **2014**, 34, 583–597.
- [71]. Kobayashi, N.; Izumi, H.; Morimoto, Y. Review of toxicity studies of carbon nanotubes. *Journal of Occupational Health* **2017**, 59, 394–407.
- [72]. Kasai, T.; Umeda, Y.; Ohnishi, M.; Kondo, H.; Takeuchi, T.; Aiso, S.; Nishizawa, T.; Matsumoto, M.; Fukushima, S. Thirteen-week study of toxicity of fiber-like multi-walled carbon nanotubes with whole-body inhalation exposure in rats. *Nanotoxicology* **2015**, 9, 413–422.
- [73]. Frank, E.A.; Carreira, V.S.; Birch, M.E.; Yadav, J.S. Carbon Nanotube and Asbestos Exposures Induce Overlapping but Distinct Profiles of Lung Pathology in Non-Swiss Albino CF-1 Mice. *Toxicologic Pathology* **2016**, 44, 211–225.
- [74]. Qin, Y.; Li, S.; Zhao, G.; Fu, X.; Xie, X.; Huang, Y.; Cheng, X.;Wei, J.; Liu, H.; Lai, Z. Long-term intravenous administration of carboxylated single-walled carbon nanotubes induces persistent accumulation in the lungs and pulmonary fibrosis via the nuclear factor-kappa B pathway. *International Journal of Nanomedicine* **2017**, 12, 263–277.
- [75]. Catalan, J.; Siivola, K.M.; Nymark, P.; Lindberg, H.; Suhonen, S.; Jarventaus, H.; Koivisto, A.J.; Moreno, C.;Vanhala, E.; Wol, H.; et al. In vitro and in vivo genotoxic effects of straight versus tangled multi-walled carbon nanotubes. *Nanotoxicology* **2016**, 10, 794–806.
- [76]. Kasai, T.; Umeda, Y.; Ohnishi, M.; Mine, T.; Kondo, H.; Takeuchi, T.; Matsumoto, M.; Fukushima, S. Lung carcinogenicity of inhaled multi-walled carbon nanotube in rats. *Particle Fibre Toxicology* **2016**, 13, 53.
- [77]. Sargent, L.M.; Porter, D.W.; Staska, L.M.; Hubbs, A.F.; Lowry, D.T.; Battelli, L.; Siegrist, K.J.; Kashon, M.L.; Mercer, R.R.; Bauer, A.K.; et al. Promotion of lung adenocarcinoma following inhalation exposure to multi-walled carbon nanotubes. *Particle Fibre Toxicology* **2014**, 11, 3.

- [78]. Johansson, H.K.L.; Hansen, J.S.; Elfving, B.; Lund, S.P.; Kyjovska, Z.O.; Loft, S.; Barfod, K.K.; Jackson, P.; Vogel, U.; Hougaard, K.S. Airway exposure to multi-walled carbon nanotubes disrupts the female reproductive cycle without affecting pregnancy outcomes in mice. *Particle Fibre Toxicology* **2017**, *14*, 17.
- [79]. Xu, C.; Liu, Q.; Liu, H.; Zhang, C.L.; Shao, W.T.; Gu, A.H. Toxicological assessment of multi-walled carbon nanotubes in vitro: Potential mitochondria effects on male reproductive cells. *Oncotarget* **2016**, *7*, 39270–39278.
- [80]. Facciola, A.; Visalli, G.; La Maestra, S.; Ceccarelli, M.; D'Aleo, F.; Nunnari, G.; Pellicano, G.F.; Di Pietro, A. Carbon nanotubes and central nervous system: Environmental risks, toxicological aspects and future perspectives. *Environmental Toxicology and Pharmacology* **2019**, *65*, 23–30.
- [81]. Ma, X.W.; Zhong, L.; Guo, H.B.; Wang, Y.F.; Gong, N.Q.; Wang, Y.Q.; Cai, J.; Liang, X.J. Multiwalled Carbon Nanotubes Induced Hypotension by Regulating the Central Nervous System. *Advanced Functional Materials* **2018**, *28*, 1705479.
- [82]. Zhang, H.Y.; Chen, R.L.; Shao, Y.; Wang, H.L.; Liu, Z.G. Effects of exposure of adult mice to multi-walled carbon nanotubes on the liver lipid metabolism of their offspring. *Toxicological Research UK* **2018**, *7*, 809–816.
- [83]. Yu, S.P.; Su, X.D.; Du, J.L.; Wang, J.L.; Gao, Y.D.; Zhang, L.; Chen, L.; Yang, Y.Z.; Liu, X.G. The cytotoxicity of water-soluble carbon nanotubes on human embryonic kidney and liver cancer cells. *New Carbon Materials* **2018**, *33*, 36–46.
- [84]. Asghar, W.; Shafiee, H.; Velasco, V.; Sah, V.R.; Guo, S.R.; El Assal, R.; Inci, F.; Rajagopalan, A.; Jahangir, M.; Anchan, R.M.; et al. Toxicology Study of Single-walled Carbon Nanotubes and Reduced Graphene Oxide in Human Sperm. *Scientific Reports* **2016**, *6*, 30270.
- [85]. Li, Z.; Liu, T.; Long, J.M.; Wu, Y.; Yan, B.; Ma, P.; Cao, Y. The toxicity of hydroxylated and carboxylated multi-walled carbon nanotubes to human endothelial cells was not exacerbated by ER stress inducer. *Chinese Chemical Letters* **2019**, *30*, 582–586.
- [86]. Lim, J.H.; Kim, S.H.; Lee, I.C.; Moon, C.; Shin, D.H.; Kim, H.C.; Kim, J.C. Evaluation of Maternal Toxicity in Rats Exposed to Multi-Wall Carbon Nanotubes during Pregnancy. *Environmental Health Toxicology* **2011**, *26*, 1-28.
- [87]. Pantarotto, D.; Briand, J.P.; Prato, M.; Bianco, A. Translocation of bioactive peptides across cell membranes by carbon nanotubes. *Chemical Communications* **2004**, *1*, 16–17.
- [88]. Arul Prakash Francis, Thiyagarajan Devasena. Toxicity of carbon nanotubes: A review. *Toxicology and Industrial Health*. **2018**, *34*(3) 200–210.
- [89]. Animal Cell Culture The Practical Approach Series. Edited by John R. W. Masters 3rd Floor Research Laboratories, University College London. OXFORD UNIVERSITY PRESS **2000**, 1-10.
- [90]. Oktar, N., K562 Hücre Dizisinde Fosfin Bilesiklerinin Sitotoksik Etkisinin Mtt (3-[4,5-Dimethylthiazole-2-Yl]-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide; Thiazolyl Blue) ile Arastırılması, Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Adana **2009**.

- [91]. Ersöz, M., İnsan Meme Kanseri (Mcf 7) ve Fare Fibroblast (L-929) Hücre Kültürlerinde Poliakrilik Asidin Toksisitesinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, **2007**.
- [92]. Gül, M. O., Polivinilasetat Nanopartiküllerinin Hazırlanması Ve Akciğer Hücrelerine Etkileri zerine İn Vitro Araştırmalar, Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, **2008**.
- [93]. Tokur, Orhan.; Aksoy, A., In Vitro Sitotoksisite Testleri. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* **2016** (1), 112-118.
- [94]. Chiu W. Ming.; Chang, Y.A., Chemical Modification of Multiwalled Carbon Nanotube with the Liquid Phase Method. *Journal of Applied Polymer Science*, **2008**, 107, 1655–1660.
- [95]. rs, A., Karbon Nanotüplerin Polimerler İle Fonksiyonlaştırılması, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, **2009**.
- [96]. Ling, X. L.; Wei, Y.Z.; Zou, L.M.; Xu, S., Preparation and characterization of hydroxylated multi-walled carbon nanotubes. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **2013**, 421, 9– 15.
- [97]. Vukovic´, G.; Aleksandar, M.; Maja, O; Velimir, R.; Colic, M; Aleksic´, R.; Uskokovic, P. S., Synthesis, characterization and cytotoxicity of surface amino-functionalized water-dispersible multi-walled carbon nanotubes. *Applied Surface Science* **2009**, 255, 8067–8075.
- [98]. Yanmaz, E., Vinil Grubu İeren Bazı Polimer/Modifiye Tek Duvarlı Karbon Nanotüp Nanokompozitlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu, Doktora Tezi, Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir, **2018**.
- [99]. Vardharajula, S; Ali, S. Z; Tiwari, P. M.; Eroglu, E.; Vig, K.; Dennis V. A.; Singh, S. R., Functionalized carbon nanotubes: biomedical applications. *International Journal of Nanomedicine* **2012**, 7, 5361–5374.

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Selda Doğan alhan

Doğum Tarihi :18.06.1981

E-mail : seldadgn@gmail.com

ğrenim Durumu :

Derece	Bölüm/Program	niversite	Yıl
Lisans	Kimya	Çukurova Üniversitesi	2004
Yüksek Lisans	Analitik Kimya	Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü	2009
Doktora	Analitik Kimya	Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü	2015

Görevler :

Görev nvanı	Görev Yeri	Yıl
Dr Öğr. Üyesi	Mersin Eczacılık Fakültesi Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı	2015

ESERLER (Makaleler ve Bildiriler)

1. Doğan alhan, S.; AlaŐ, M.; AŞık, M.; Dinçer kaya, F.; Gen altrk, R. One-pot synthesis of hydrophilic and hydrophobic fluorescent carbon dots using deep eutectic solvents as designer reaction media. JOURNAL OF MATERIALS SCIENCE, 2018, <https://link.springer.com/article/10.1007/s10853-018-2723-4>, 1-14.
2. Dogan, S.; Dinçer kaya, F.; Atakol, O. Enrichment of copper and nickel with solid phase extraction using multiwalled carbon nanotubes modified with Schiff bases. INTERNATIONAL JOURNAL OF ENVIRONMENTAL ANALYTICAL CHEMISTRY, 2015, 1-15.
3. Dogan, S.; Dinçer kaya, F. Determination of zinc and lead in human hair by atomic absorption spectrometry after digestion with tetramethylammonium hydroxide and conventional methods. TRACE ELEMENTS AND ELECTROLYTES, 2010, 27, 110-114.
4. Doğan alhan, S.; Gndoğan, M. Evaluation of Changes in the Biological Activity of Onosma Sericeum Willd (Boraginaceae) Based on Collection Time and Extraction Solvent, and Determination of Its Mineral and Trace Element Composition. JOURNAL OF THE TURKISH CHEMICAL SOCIETY SECTION A: CHEMISTRY, 2019, 6(3), 355-364.
5. Doğan alhan, S.; lger, M. Kolinklorr içeren bazı alak tektik zclerin antibakteriyel aktivitelerinin belirlenmesi. MERSİN ÜNİVERSİTESİ SAğLIK BİLİMLERİ DERGİSİ, 2018, 11, 184-195.

6. Doğan alhan, S.; Derici eker, E.; Şahin, N. Quality by design (QbD) and process analytical technology (PAT) applications in pharmaceutical industry. EUROPEAN JOURNAL OF CHEMISTRY, 2017, 8, 430-433.
7. Dinçer kaya, F.; Doğan, S. BİYOLOJİK ve KLİNİK ÖRNEKLERDE İNORGANİK VE ORGANİK TÜRLERİN ANALİZİ İÇİN KARBON NANOTÜPLERİN UYGULAMALARI. MARMARA PHARMACEUTICAL JOURNAL, 2015, 19, 192-199.
8. Dinçer kaya, F.; Atakol, O.; Doğan, S. Katı Faz Ekstraksiyonu ile Bakır ve Nikelin Önderiştirilmesinde ONNO ve ONO Tipi Schiff Bazlarının Karşılaştırılması. SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ FEN DERGİSİ (E-DERGİ), 2014, 9, 176-185.
9. Duman, R.; Doğan, S.; Dinçer kaya, F. Biyolojik rneklerde Elektrotermal Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi ile Kurşun Tayininde Nitrik Asitin ve Bazı Ortam Düzenleyicilerin Etkisinin İncelenmesi. SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ FEN DERGİSİ (E-DERGİ), 2012, 7, 23-33.
10. DOĞAN ÇALHAN, S.; Dinçer Kaya, F.; Utku, S., YEŐİL SENTEZ İLE 2-[(2-NİTRO-1 FENİLPROPİL) SÜLFANİL]PİRİMİDİN VE 2-AMİNO-3-[(2-NİTRO1FENİLPROPİL) SÜLFANİL] PROPANOİK ASİT BİLEŐİKLERİNİN SENTEZ VE YAPI AYDINLATMA ÇALIŞMASI. II. International Scientific and Vocational Studies Congress, 2018-07-05, 2018-07-08, Nevőehir, Türkiye, 2018.
11. DOĞAN ÇALHAN, S., GRAFENİN YENİ NESİL İYONİK SIVILAR İLE MODİFİKASYONU. II. Uluslararası Multidisipliner alışmaları Kongresi, 2018-05-04, 2018-05-05, Adana, Türkiye, 2018.
12. DOĞAN ÇALHAN, S., METAL NANOPARTİKÜL SENTEZİNDEKİ SON GELİŐMELER. II. Uluslararası Multidisipliner alışmaları Kongresi, 2018-05-04, 2018- 05-05, Adana, Türkiye, 2018.
13. DOĞAN ÇALHAN, S., Yara iyileőmesinde rol alan etkin kimyasal ajanlar: Alkanin ve Shikoninler . 3rd International Mediterranean Science and Engineering Congress (IMSEC 2018), 2018-10-24, 2018-10-26, ADANA, Türkiye, 2018.
14. DOĞAN ÇALHAN, S.; GÜNDOĞAN, M.; ŞAHİN, N., Onosma sericeum Willd. (Boraginaceae) bitkisinin toplam fenol içeriği ve serbest radikal süpürücü aktivitesinin belirlenmesi. 3rd International Mediterranean Science and Engineering Congress (IMSEC 2018), 2018-10-24, 2018-10-26, ADANA, Türkiye,2018.
15. DOĞAN ÇALHAN, S.; Alaő, M.; AŞık, M.; Dinçer Kaya, N.; Genç Altrk, R., FLORESANS KARBON NANOPARÇACIK SENTEZİNDE ALÇAK ÖTEKTİK ÇÖZÜCÜLERİN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI. II. International Scientific and Vocational Studies Congress, 2018-07-05, 2018-07-08, Nevőehir, Türkiye, 2018.
16. DOĞAN ÇALHAN, S., Grafenin Fonksiyonel Hale Getirilmesinde Kullanılan Yeni YaklaŐımlar. II. Uluslararası Multidisipliner alışmaları Kongresi, 2018- 05-04, 2018-05-05, Adana, Türkiye, 2018.

17. DOĞAN ÇALHAN, S., Metal Nanopartiküllerin Yeşil Sentez Yöntemleriyle retimi ve Uygulamaları. II. Uluslararası Multidisipliner alışmaları Kongresi, 2018-05-04, 2018-05-05, Adana, Türkiye, 2018.
18. DOĞAN ÇALHAN, S.; DERİCİ EKER, E.; şAHİN, N., İLAÇ ENDSTRISİNDE TASARIMLA KALİTE YAKLAşIMI VE ÖNEMLİ BİR ARAÇ: PROSES ANALİTİK TEKNOLOJİSİ (PAT). I. International Scientific and Vocational Studies Congress, 2017-10-05, 2017-10-08, NEVşEHİR ÜRGÜP, Türkiye, 20017.
19. Derici Eker, E.; Doğan alhan, S.; şahin, N., FLURBİPROFEN SOLİD DİSPERSİYONLARI İÇİN DİSOLSYON YÖNTEMİ GELİşTİRİLMESİ VE YÖNTEM VALİDASYONU. III Mediterranean Pharmaceutical Congress, 2017-04-21, 2017-04-23, MERSİN, Türkiye, 2017.
20. şahin, B.; Dinçer Kaya, F.; Doğan alhan, S.; Efeoğlu, ., ALÇAK ÖTEKTİK ÇÖZÜCÜLERİN ANALİTİK UYGULAMALARI. III Mediterranean Pharmaceutical Congress, 2017-04-21, 2017-04-23, MERSİN, Türkiye, 2017.
21. Baran Yanık, B.; Dinçer Kaya, F.; Doğan alhan, S., BİYOLOJİK, KLİNİK VE İLAÇ ÖRNEKLERİNDE İNORGANİK TÜRLERİN ANALİZİ İÇİN KARBON NANOTÜPLERİN UYGULAMALARI. III Mediterranean Pharmaceutical Congress, 2017-04-21, 2017-04-23, MERSİN, Türkiye, 2017.
22. Sancar, D.; Doğan alhan, S.; şahin, N., İLAÇ TAşIYICI SİSTEMLER OLARAK NANOPARTİKÜLLER. III Mediterranean Pharmaceutical Congress, 2017-04- 21, 2017-04-23, MERSİN, Türkiye, 2017.
23. Doğan alhan, S.; Dinçer Kaya, F., Klinik rneklerde Ağır Metal Birikiminin Belirlenmesinde ve Görüntülenmesinde Yeni Bir Analitik Yaklaşım LA ICP MS. ULUSLARARASI MESLEKSEL VE ÇEVRESEL HASTALIKLAR KONGRESİ, 2017-03-27, 2017-03-29, Antalya, Türkiye, 2017.
24. DOĞAN ÇALHAN, S.; ÜLGER, M., : INVESTIGATION OF MICROBIOLOGICAL PROPERTIES OF SOME NEW GENERATION SOLVENTS. 12th International Symposium on Pharmaceutical Sciences, 2018-06-26, 2018-06-29, ANKARA, Türkiye, 2018.
25. EFEOĞLU, .; Dinçer Kaya, F.; Doğan alhan, S., A GREEN EXTRACTION METHOD FOR QUANTIFICATION OF PHENOLIC SPECIES FROM OLIVE FRUITS. 12th International Symposium on Pharmaceutical Sciences, 2018-06-26, 2018-06-29, ANKARA, Türkiye, 2018.
26. DOĞAN ÇALHAN, S.; UTKU, S.; DİNÇER KAYA, F., SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF NEW GENERATION MICHEAL ADDITION PRODUCTS IN DEEP EUTECTIC SOLVENTS. 2 nd International Gazi Symposium Series, 2017-10-11, 2017-10-13, ANKARA, Türkiye, 2017.
27. DOĞAN ÇALHAN, S.; LGER, M., : INVESTIGATION OF MICROBIOLOGICAL PROPERTIES OF SOME NEW GENERATION SOLVENTS. 12th International Symposium on Pharmaceutical Sciences, 2018-06-26, 2018-06-29, ANKARA, Türkiye, 2018.

28. EFEOĞLU, Ç.; Dinçer Kaya, F.; Doğan Çalhan, S., A GREEN EXTRACTION METHOD FOR QUANTIFICATION OF PHENOLIC SPECIES FROM OLIVE FRUITS. 12th International Symposium on Pharmaceutical Sciences, 2018-06-26, 2018-06-29, ANKARA, Türkiye, 2018.
29. DOĞAN ÇALHAN, S.; UTKU, S.; DİNÇER KAYA, F., SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF NEW GENERATION MICHEAL ADDITION PRODUCTS IN DEEP EUTECTIC SOLVENTS. 2 nd International Gazi Symposium Series, 2017-10-11, 2017-10-13, ANKARA, Türkiye, 2017.
30. DOĞAN ÇALHAN, S.; AŞIK, M.; DİNÇER KAYA, F.; GENÇ, R., Synthesis and Characterization of Fluorescent Carbon Nanoparticles in Deep Eutectic Solvents. BIOMED2017 22ND INTERNATIONAL BIOMEDICAL SCIENCE & TECHNOLOGY SYMPOSIUM, 2017-05-12, 2017-05-14, ANKARA, Türkiye, 2017.
31. YILMAZ, E.; DOĞAN ÇALHAN, S.; ŞAHİN, N., ECZACILIKTA GELECEK DEPO UYGULAMALARINA FARKLI BİR BAKIŞ. 3.Uluslararası İlaç ve Eczacılık Kongresi, 017-04-26, 2017-04-29, İSTANBUL, Türkiye, 2017.
32. Akgöllü, H.; Dinçer Kaya, F.; Doğan Çalhan, S.; Akdan, F., LAZER AŞINDIRMALI İNDÜKTİF EŞLEŞMİŞ PLAZMA KÜTLE SPEKTROFOTOMETRESİNİN TIBBİ UYGULAMALARI. III Mediterranean Pharmaceutical Congress, 2017-04-21, 2017-04-23, MERSİN, Türkiye, 2017.
33. Doğan, S.; Dinçer Kaya, F.; Atakol, O., APPLICATION OF MODIFIED MULTIWALLED CARBON NANOTUBES AS A SORBENT FOR PRECONCENTRATION OF HEAVY METALS . 10 th International Symposium on Pharmaceutical Sciences, 2012-06-26, 2012-06-29, Ankara, Türkiye, 2012.
34. Doğan, S.; Dinçer Kaya, F., COMPARISON OF ACIDIC AND ALKALINE SAMPLE PREPARATION METHODS FOR DETERMINATION OF TRACE ELEMENTS IN HUMAN HAIR. 5th Black Sea Basin Conference on Analytical Chemistry, 2009-09-23, 2009-09-26, Fatsa/Ordu, Türkiye, 2009.
35. Doğan Çalhan, S.; Dinçer Kaya, F.; Atakol, O., ONNO Tipi Schiff bazı ile Modifiye Edilmiş Çok Duvarlı Karbon Nanotüpler Üzerine Cu (II)'Nin Adsorpsiyonuna Triton X-100'ün Etkisi. V. ULUSAL ANORGANİK KİMYA KONGRESİ, 2015-04-22, 2015-04-25, Mersin, Türkiye, 2015.
36. Doğan, S.; Dinçer Kaya, F.; Atakol, O., Schiff Bazları ile Modifiye Edilen Çok Duvarlı Karbon Nanotüpler Kullanarak Bazı Ağır Metallerin Katı Faz Ekstraksiyonuyla Zenginleştirilmesi . 7. Ulusal Analitik Kimya Kongresi, 2014-09-01, 2014-09-05, Kahramanmaraş, Türkiye, 2014.
37. Dinçer Kaya, F.; Doğan, S.; Atakol, O., BALIK VE MİDYE ÖRNEKLERİNDE AĞIR METALLERİN ELEKTROTERMAL VE SOĞUK BUHAR ATOMİK ABSORPSİYON SPEKTROSKOPİSİ İLE TAYİNİ. VI. ULUSAL ANALİTİK KİMYA KONGRESİ, 2012-09-03, 2012-09-07, HATAY, Türkiye, 2012.

- 38.** Duman, R.; Doğan, S.; Dinçer Kaya, F., ELEKTROTERMAL ATOMİK ABSORPSİYON SPEKTROSKOPİSİ İLE KURŞUN TAYİNİNDE NİTRİK ASİT ETKİSİNİN İNCELENMESİ. XXII. Ulusal Kimya Kongresi, 2008-10-06, 2008-10-10, Mağusa, Kıbrıs Rum Kesimi, 2008.
- 39.** DOGAN, S.; Dinçer Kaya, F., SAÇTA ESER ELEMENT TAYİNİNDE FARKLI ÖRNEK HAZIRLAMA YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI. 21. ULUSAL KİMYA KONGRESİ, 2007-08-23, 2007-08-27, MALATYA, Türkiye, 2007.

