



NARİNGENİN BASKILANMIŞ KRİYOJEL MEMBRANLARIN HAZIRLANMASI VE ADSORPSİYON DAVRANIŞLARININ İNCELENMESİ

Emel DEMİRTAŞ¹, Mehmet ODABAŞI^{1*}

¹Aksaray University, Faculty of Science and Letters, Department of Chemistry, 68100, Aksaray, Türkiye

Özet: Naringenin önemli terapötik (tedavi edici) etkileri olan flavonoid sınıftan bir flavanondur. Yurt dışında fazlaca çalışılmış bir bileşik olan naringenin ülkemizde çok fazla dikkat çekmemiş olduğu düşünülmektedir. Yaygın şekilde bitkilerde bulunan bu naringenin molekülüne dikkat çekmek için yeni bir yöntem olan moleküler baskılama yöntemi kullanılarak naringenin baskılanmış kriyojeller sentezlenmiştir. Elementel analiz, termogravimetrik analiz ve şişme testleri gibi karakterizasyon çalışmaları ile birlikte adsorpsiyon ve seçicilik testleri de gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bulgulardan bazıları aşağıda özetlenmiştir: Naringenin baskılanmış polimerlerde bozunma sıcaklığı 1,7 °C kadar yükselmiştir. Naringenin baskılanmış polimerdeki naringenin miktarı baskılanmamışa oranla %16,36'lık oranda yüksek bulunmuştur. MIP ve NIP için şişme değerleri sırasıyla %850 %967 olarak hesaplanmıştır.

Anahtar kelimeler: Naringenin, Moleküler baskılanmış polimer, Naringenin saflaştırılması


Preparation of Naringenin Imprinted Cryogel Membranes and Investigation of Adsorption Behaviors


Abstract: Naringenin is a flavanone of the flavonoid class with significant therapeutic effects. It is thought that naringenin, a compound that has been studied extensively abroad, has not received much attention in our country. Naringenin imprinted cryogels were synthesized using a new method, molecular imprinting, to draw attention to this molecule of naringenin, which is commonly found in plants. Along with characterization studies such as elemental analysis, thermogravimetric analysis and swelling tests, adsorption and selectivity tests were also carried out. Some of the findings are summarized below: The degradation temperature of naringenin in imprinted polymers increased by 1.7 °C. The amount of naringenin in MIP was found to be 16.36% higher than in the NIP. Swelling values for MIP and NIP were calculated as 850% 967%, respectively.

Keywords: Naringenin, Molecularly imprinted polymer, Naringe purification

*Sorumlu yazar (Corresponding author): Aksaray University, Faculty of Science and Letters, Department of Chemistry, 68100, Aksaray, Türkiye

E mail: modabasi@aksaray.edu.tr (M. ODABAŞI)

Emel DEMİRTAŞ  <https://orcid.org/0000-0003-1561-5692>

Mehmet ODABAŞI  <https://orcid.org/0000-0002-3288-132X>

Gönderi: 23 Mart 2023

Kabul: 10 Nisan 2023

Yayınlanma: 01 Temmuz 2023

Received: March 23, 2023

Accepted: April 10, 2023

Published: July 01, 2023

Cite as: Demirtaş E, Odabaşı M. 2023. Preparation of naringenin imprinted cryogel membranes and investigation of adsorption behaviors. BSJ Eng Sci, 6(3): 149-154.

1. Giriş

Narenciye meyvelerinde başlıca biyoaktif polifenoller olan ve aktif yapı bakımından birbirine çok benzeyen naringin ve naringenin tüketiminin insan sağlığı üzerindeki birçok olumlu etkisi olduğu eski çağlardan beri bilinmektedir (Stabrauskiene ve ark., 2022). Bu flavonoidlerin kardiyovasküler ve nörovasküler hastalıkları tedavi etme özelliğinin yanı sıra güçlü bir antioksidan, antikanser, antiviral, antitümör ve antiinflamatuvar etkiler gibi birçok biyokimyasal aktiviteye sahip olduğuna dair literatürde birçok bilimsel yayın bulunmaktadır (Chang ve ark., 2017; Patel ve ark., 2018; Noori ve ark., 2020; Sant ve ark., 2022). Naringin diyetle vücuda alındıktan sonra, bağırsak mikroflorası tarafından naringenin ve şekere parçalanır daha sonra emilir. Naringenin, naringenin sadece bir aglikon formu olmasına rağmen, naringenin şeker kısmının sterik engellenmesi nedeniyle naringenin biyokimyasal

aktiviteler açısından daha baskındır (Choudhury ve ark., 1999). Naringenin, düşük miktarlarda doğal bir molekül olarak elde edilebileceği gibi, farmasötik amaçlı naringenin üretiminde naringenin enzimatik olarak veya farklı kimyasallarla hidroliz edilmesiyle de elde edilebilmektedir. Ancak bu yöntemlerde aşırı kimyasal kullanımı saflık sorunları yaratmanın yanı sıra çevresel tehditler de oluşturabilmektedir. Bu nedenle naringenin üretimi için çevre dostu ve ekonomik yöntemlerin kullanılması önemlidir (Sant ve ark., 2022). Bahsedilen bu sorunların çözümüne yönelik olarak naringenin çevre dostu koşullarda doğal ortamdan seçici olarak ayrılması için naringenin baskılanmış kriyojel membranlar hazırlanmıştır.

Moleküler baskılanmış polimerler (MIP), biyolojik moleküller olan antikor-antijen sistemlerinin sentetik modelleri olarak da tanımlanır. MIP'ler, sentez sürecinde polimerizasyon ortamında bulunan şablon molekülü seçici



olarak tanıma açısından "kilit ve anahtar" modeli üzerinden çalışırlar (Haupt ve Mosbach, 2000; Odabaşı ve ark., 2007). Potansiyel antijen-antikor tabanlı çalışma sistemlerinin aksine, MIP'ler düşük maliyet ve zorlu çevre koşullarına dayanıklılık gibi avantajlara sahiptir (Acet ve ark., 2023). Örneğin biyolojik yapıların çalışma sıcaklıkları canlıların fizyolojik sıcaklıkları ile sınırlı iken MIP'ler daha geniş bir aralıkta çalışabilmektedir. Ayrıca biyolojik reseptörlerin izolasyon sonrası saklama koşulları ve raf ömürleri sınırlı iken, MIP'ler çevre koşullarından çok fazla etkilenmemektedir (Inanan ve ark., 2016). Uygun fonksiyonel monomer, çapraz bağlayıcı ve şablon molekül kullanılarak elde edilen MIP'ler, polimerizasyon sonrasında uygun koşullar altında sentezlenen polimerden şablon molekülün uzaklaştırılmasıyla kullanıma hazır hale gelir (Arabi ve ark., 2021). Saflaştırma ve tespit gibi farklı alanlarda akademik düzeyde yürütülen MIP çalışmaları mevcutken (BelBruno, 2018; Acet ve Odabaşı, 2022; Dikici ve ark., 2023; Karasu ve ark., 2023) MIP'ler endüstriyel boyutta da kendini göstermektedir (Wackerlig ve Schirhagl, 2016).

Ayırma biliminde, analitik amaçlar ve biyomoleküllerin saflaştırılması için farklı şekil ve boyutlarda birçok türde adsorban hazırlanmış ve kullanılmıştır. Ancak bunlar arasında makrogözenekli kriyojeller, özellikle viskoz ortamlarda kütle transferi kısıtlaması olmaksızın üstün akış dinamikleri ile ön plana çıkmış ve kimya, biyoloji ve biyoteknoloji gibi alanlarda geniş bir kullanım alanı bulmuştur (Baydemir ve ark., 2009; Ertürk ve Mattiasson, 2014).

Burada, naringenin baskılanmış kriyojel membranlar sentezlenmiş ve sulu çözülden naringenin molekülü için ayırma kapasiteleri ve seçicilikleri açısından test edilmiştir. Polimerizasyon için fonksiyonel monomer, yardımcı monomer ve çapraz bağlayıcı olarak sırasıyla akrilamid, 2-hidroksietil metakrilat ve N,N'-metilenbis (akrilamid) kullanılmıştır. Seçicilik çalışmaları için naringenin ile yapısal benzerliğinden dolayı gallik asit yarışmacı ajan olarak kullanılmıştır.

2. Materyal ve Yöntem

2.1. Materyal

Çalışmalarda naringenin kalıp molekül, akrilamid (AAM) fonksiyonel monomer, 2-hidroksietil metakrilat (HEMA) yardımcı monomer; N,N'-metilen-bisakrilamid (MBAAM) çapraz bağlayıcı, amonyum persülfat (APS) ve N,N,N',N'-tetrametil etilendiamin (TEMED) çift radikal oluşturucu ve katalizör çift olarak kullanılmıştır. Çalışmalarda kullanılan kimyasallar Sigma (St. Louis, ABD)'dan temin edilmiştir. Kullanılan su yüksek akışlı selüloz asetat membran (Barnstead D2731) ile ters ozmos Barnstead (Dubuque, IA) ROPure LP® birimi ardından Barnstead D3804 NANOpure®organik/kolloid uzaklaştırma birimi ve iyon değiştirici dolgu kolon sistemi kullanılarak saflaştırılmıştır (18 MΩ/cm).

2.2. Yöntem

2.2.1. Naringenin baskılanmış membranların hazırlanması

Naringenin (0,027 g) ve akrilamid (0,021 g) tartılıp 0,5 mL etil alkolde çözündürülmüştür. Başka bir tüpte (0,28 g) MBAAM saf suda çözündürülerek üzerine (0,2 g) HEMA ve 10 µL APS (%10) ilave edilerek karıştırılmıştır. Daha sonra iki karışım birleştirilerek toplanda 5 mL olacak şekilde saf su ile hacim tamamlanmıştır. Son olarak 10 µL TEMED ilavesi yapılarak karıştırılan çözelti, daha önceden hazırlanmış -18 °C'daki şırıngalar içine dökülerek dondurucuya konulmuş ve yaklaşık 12 saat sonra dondurucudan çıkartılarak çözülmeye bırakılmıştır. Böylece naringenin baskılanmış polimerik kriyojel membranlar elde edilmiştir. Çalışmada naringenin molekülü kullanılmaksızın moleküler baskılanmamış polimerler de (NIP) hazırlanarak karşılaştırmalı test edilmiştir.

2.2.2. Naringenin için çalışma dalga boyunun belirlenmesi ve kalibrasyon grafiğinin oluşturulması

Çalışmalarda naringenin maksimum absorpsiyon yaptığı dalga boyunun tespit edilmesi verilerin analizi için birinci derecede önemlidir. Bu amaçla literatür bilgileri de dikkate alınarak 250-350 nm aralığında naringenin için absorpsiyon taraması yapılmıştır ve maksimum absorpsiyonun görüldüğü dalga boyu (290 nm) kullanılarak kalibrasyon eğrisi grafiği hazırlanmıştır. Bu amaçla etanol çözücü olarak kullanılarak naringenin için 0,02 mg/mL'lik bir stok çözelti hazırlanmıştır. Hazırlanan stok çözülden seyreltmeler yapılarak 0,02-0,00125 mg/mL konsantrasyon aralığında çözümler elde edilmiş ve daha önce tespit edilen maksimum absorpsiyonun gözlemlendiği 290 nm dalga boyunda absorpsiyon ölçümleri alınmış ve bu veriler kullanılarak kalibrasyon eğrisi elde edilmiştir.

2.3. Karakterizasyon Çalışmaları

2.3.1 Termogravimetrik analiz

Sentezlenen naringenin baskılanmış kriyojel membranların yapısında naringenin varlığını göstermek amacıyla termogravimetrik analizler (Hitachi Exstar marka, SII TG/DTA 7300 model Termogravimetrik Analiz Cihazı (DTA-TG)) yapılmıştır. Bu çalışmalarda naringenin baskılanmamış polimerik kriyojel membranlar da referans polimer olarak kullanılmıştır. Analiz çalışmaları için MIP ve NIP polimerik örnekler 60 °C'deki vakumlu etüvde sabit tartıma gelene kadar kurutulmuş, ardından dinamik azot atmosferinde 700 °C'a kadar ısıtılmıştır.

2.3.2 Elementel analiz

Hazırlanan naringenin baskılanmış ve baskılanmamış kriyojel membranlar, elementel yapı açısından da naringenin varlığını göstermek amacıyla elementel analiz cihazı (Thermo, Flash 2000 model) ile de incelenmiştir. Analizlerde C, H ve N element yüzdelilerinin tayini ile ilerleme yapılmıştır. Cihazda taşıyıcı gaz olarak helyum gazı (He), yakıcı gaz olarak ise oksijen gazı kullanılmıştır. Analiz çalışmaları için MIP ve NIP polimerik örnekler 60 °C'deki vakumlu etüvde sabit tartıma gelene kadar kurutulmuş ve elementel analiz çalışmalarına geçilmiştir.

2.3.3 Denge şişme çalışmaları

Denge şişme oranlarının belirlenmesi için önceden hazırlanmış kriyojel membranlar vakum etüvünde 60 °C'de sabit tartıma gelene kadar kurutulmuş ve kuru kriyojel ağırlığı (W_0) tespit edilmiştir. İkinci aşamada, kriyojel örnekleri 50 mL saf su içine atılmış ve belirli zaman aralıklarında saf su içinden çıkarılan kriyojel örneklerinin yüzeylerindeki fazla su bir kağıt peçete vasıtasıyla hafifçe uzaklaştırılmış ve denge ağırlığını bulmak amacıyla tartılmıştır. Denge şişme ağırlığı (W_s) elde edildikten sonra Eşitlik 1'de değerler yerine konularak hesaplama yapılmıştır.

$$\text{Şişme oranı (\%)} = \frac{W_s - W_0}{W_0} \times 100 \quad (1)$$

2.4 Naringenin İçin Sulu Ortamdan Adsorpsiyon Çalışmaları

2.4.1 Naringenin adsorpsiyonuna derişimin etkisi

Naringenin adsorpsiyonuna derişimin etkisini görmek amacıyla farklı derişimlerde naringenin çözeltileri hazırlanmış ve hazırlanan bu çözeltiler ile kriyojel örnekleri çalkalamalı su banyosunda muamele edilerek absorbans ölçümleri alınmış ve 290 nm'de UV-Vis spektrofotometre kullanılarak değerlendirilmiştir. Spektrofotometrik okumalar Eşitlik 2'de yerine konularak matematiksel olarak ifade edilmiştir.

$$q = \frac{(C_i - C_f) \times V}{m} \quad (2)$$

Burada q , gram polimere adsorbe olmuş naringenin miktarı (mg/g), C_i ve C_f sırasıyla adsorpsiyon öncesi ve sonrası çözeltilerdeki naringenin derişimlerini (mg/mL), V çözelti hacmi (mL), m ise kuru kriyojel ağırlığını (g) temsil etmektedir.

2.4.2 Seçicilik deneyleri

Naringenin baskılanmış kriyojel membranların naringenine karşı seçiciliğini test etmek amacıyla gallik asit yarışmacı molekül olarak kullanılmıştır. Gallik asit molekülünün naringenine olan moleküler benzerliğinden dolayı yarışmacı ajan olarak kullanılmasına karar verilmiştir. Gallik asit için yapılan absorbans taramasında maksimum absorbans 212 nm'de alınmış ve molekülün bundan sonraki okumaları bu dalga boyunda gerçekleştirilmiştir. Elde edilen veriler Eşitlik 2 kullanılarak değerlendirilmiştir.

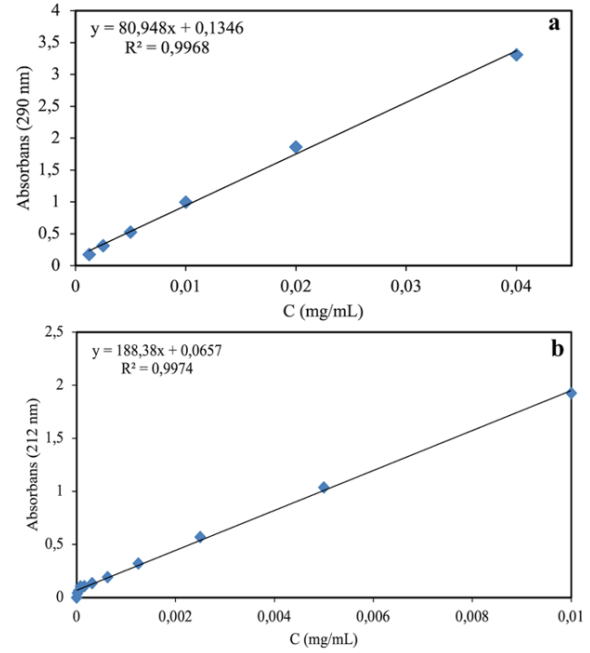
3. Bulgular ve Tartışma

3.1. Karakterizasyon Çalışmaları

Kalıp molekül ve yarışmacı ajan için çalışma dalga boyunun belirlenmesi ve kalibrasyon grafiğinin oluşturulması aşaması bu tür çalışmalar için oldukça önemlidir. Çalışmada naringenin için 250-350 nm ve gallik asit için 200-350 nm dalga boyu aralığında adsorpsiyon taraması gerçekleştirilmiş ve elde edilen maksimum dalga boyları (naringenin için 290 nm, gallik asit için 212 nm) çalışma boyunca bu iki molekülün

okumaları için kullanılmıştır.

Çalışmada elde edilen adsorpsiyon ölçümlerini konsantrasyon birimine dönüştürmek amacıyla da bu moleküller için kalibrasyon grafikleri elde edilmiş, bu amaçla farklı konsantrasyonda hazırlanan naringenin ve gallik asit çözeltilerinin 290 nm ve 212 nm'deki absorbans ölçümleri alınarak grafiğe geçirilmiş ve elde edilen kalibrasyon eğrileri Şekil 1'de verilmiştir.

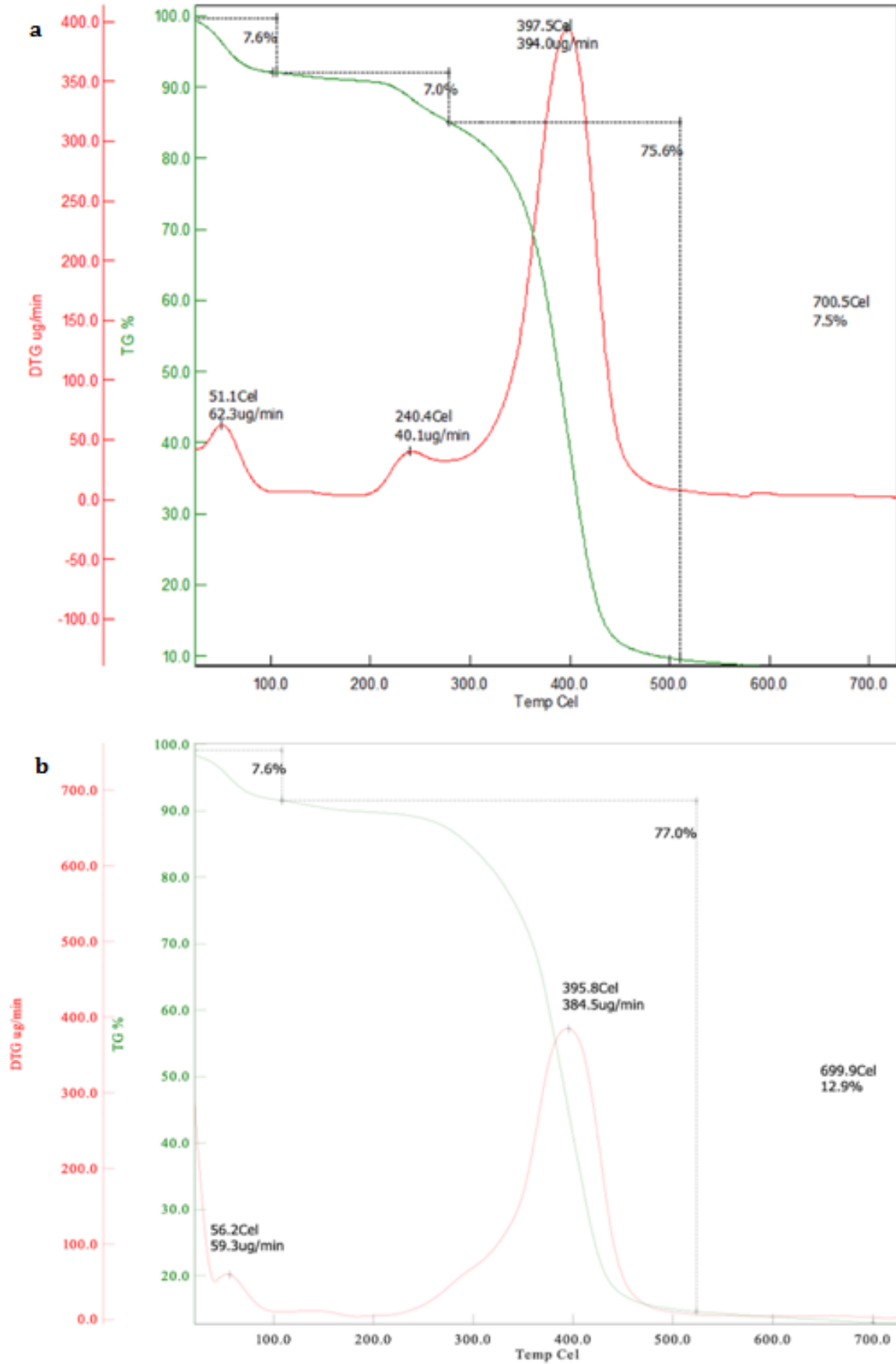


Şekil 1. Naringenin (a) ve gallik asit (b) için sırasıyla 290 ve 212 nm'de alınan kalibrasyon eğrileri.

Polimerik yapıya naringenin molekülünün girip girmediğini test amacıyla yapılan termogravimetrik analiz sonuçları Şekil 2'de verilmiştir. Şekil 2a'da naringenin baskılanmış kriyojel membranların analizleri verilmişken, Şekil 2b'de ise baskılanmamış polimerin termogravimetrik analiz sonuçları görülmektedir.

Sonuçlara göre her iki grafik içinde 100 °C'a kadar %7,6 su bulunmaktadır. Naringenin baskılanmış polimer için 240,4 °C da ikinci kademe bozulma oluşmuştur, burada %7'lik bir oran görülmektedir. Erime noktası 251 °C olan naringenin göz önüne alındığında, bu %7'lik oranı naringenine atfedilebilir. 397,5 ve 395,8 °C'deki bozulma ise polimere aittir ve bu sıcaklıklardaki oranlar ise %77,09 ve %75,69 olduğu görülmektedir. Naringenin baskılanmış polimerin bozulma sıcaklığı 1,7 °C kadar yükselmiştir.

Polimerik yapıya naringenin molekülünün girip girmediğini incelemek amacıyla elementel analiz çalışmaları da gerçekleştirilmiştir. Azot naringeninde olmayan fakat polimerin yapısında bulunan bir element iken karbon ve hidrojen polimerik yapı ve naringeninde bulunan ortak elementlerdir. Bu nedenle stokiyometrik analiz naringeninde bulunmayan fakat polimerin yapısında bulunan azot değeri üzerinden yapılmıştır. Yapılan elementel analiz sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.



Şekil 2. Naringenin baskılanmış MIP (a) ve baskılanmamış NIP (b) kriyojel membranların termogravimetrik analiz grafikleri.

Tablo 1. Naringenin baskılanmış ve baskılanmamış (b) kriyojel membranların elementel analiz sonuçları

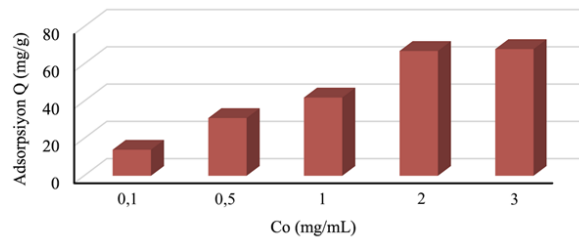
Polimer	Örnek	%N	%C	%H	Toplam	Ort. %N	Ort. %C	Ort. %H
Naringenin baskılanmış membran (MIP)	1	7,49	51,79	7,37	66,64	7,23	51,27	7,07
	2	6,81	51,04	6,74	64,59			
	3	7,38	50,99	7,09	65,46			
Naringenin baskılanmamış membran (NIP)	1	8,98	51,57	7,17	67,72	8,64	51,74	7,17
	2	8,43	51,07	6,99	66,50			
	3	8,50	52,59	7,35	68,44			

Tablo 1’den görüleceği gibi baskılanmış polimer için yapılan 3 bağımsız test ortalaması %7,23 iken bu oran baskılanmamış polimerde naringenin olamayışından dolayı ortalama %8,64’e yükselmektedir. Bu yükselmeyi oluşturan etki stokiometrik olarak çözümlendiğinde moleküler baskılanmış polimerdeki naringenin miktarı %16,36 olarak hesaplanmaktadır.

Moleküler baskılanmış polimerlerin suya karşı olan davranışları da karakterizasyon açısından önemlidir. Burada, naringenin baskılanmış ve baskılanmamış polimerik kriyojellerin su alma kapasiteleri de incelenmiş ve yüzde şişme oranları MIP için %850 olarak hesaplanmışken bu oran NIP için %967 olarak bulunmuştur. MIP için bulunan daha düşük şişme oranı MIP’de bulunan hidrofobik yapıdaki naringenin molekülünün suyu itmesine yorumlanmıştır.

3.2. Adsorpsiyon Çalışmaları ve Seçicilik Testleri

Naringenin adsorpsiyonuna başlangıç derişiminin etkisini incelemek için pH 5’e ayarlanmış naringenin çözeltisinin farklı derişimleri (0,1 – 3 mg/mL aralığında) ile naringenin baskılanmış polimerler 30 dak süreyle etkileştirilmiş ve başlangıç ve son derişim okumaları spektrofotometrik olarak okunmuş ve elde edilen bulgular Şekil 3’te verilmiştir.



Şekil 3. Naringenin baskılanmış polimerlere naringenin adsorpsiyonuna derişimin etkisi.

Şekil 3’te görüldüğü gibi naringenin adsorpsiyonu naringenin başlangıç derişiminin artması ile artmış ve yaklaşık 3 mg/mL değerinde baskılanmış kriyojel membranlardaki üç boyutlu bağlanma boşluklarının doygunluğa ulaşması ile dengeye gelmiştir. Maksimum naringenin bağlanma kapasitesi baskılanmış polimerler için yaklaşık 69 mg/g olmuşken bu değer baskılanmamış polimerlerde yaklaşık 14 mg/g olarak bulunmuştur. Naringenin baskılanmış polimerlerden naringenin desorpsiyonu için etanol kullanılmıştır ve %90’ın üzerinde bir desorpsiyon sağlanmıştır.

Moleküler baskılanmış polimerler için kovalent olmayan etkileşimlerin kullanılması polimerin kolay hazırlanması

açısından büyük avantaj sağlamaktadır. Adsorpsiyon desorpsiyon reaksiyonlarında ve seçicilik çalışmalarında reaksiyon dengesini kompleks oluşumu yönüne kaydırmak için optimal fonksiyonel monomer/kalıp oranlarının kullanılması önem arz etmektedir. Üç boyutlu boşluklarda düzensiz olarak yönelmiş fonksiyonel gruplar ise özgül olmayan (non-spesifik) bağlanmalara neden olur. Moleküler baskılanmış polimerler konusunda daha önceki tecrübelerimizi de dikkate alarak farklı denemelerden sonra ulaştığımız 1/3 (kalıp molekül/fonksiyonel molekül) oranıyla hazırladığımız naringenin baskılanmış polimerler ile yaptığımız seçicilik deneylerimizde kullandığımız bazı denklemler aşağıda verilmiştir. Burada, moleküler baskılanmış polimerlerin bağlama seçiciliğinin statik dağılma sabitini belirlemek üzere K_D (mL/g), ayırma faktörü α ve ayırma faktörü oranı β ifadeleri ile gösterilebilir. K_D , α ve β sembollerini Eşitlik 3 ve 4’de verildiği şekilde tanımlayabiliriz:

$$K_D = C_p / C_s \quad (3)$$

burada C_p gram polimer başına tutunan naringenin molekülü sayısı (mg/g), C_s çözeltideki naringenin konsantrasyonunu (mg/mL) sembolize etmektedir.

$$\alpha = K_{Dk} / K_{Dr} \quad (4)$$

K_{Dk} , K_{Dr} , sırası ile kalıp ve rekabetçi molekül için statik dağılma sabitini (K_D) vermektedir. Son olarak ayırma faktörü oranı β ise aşağıda verilen Eşitlik 5 ile hesaplanmaktadır.

$$\beta = \alpha_M / \alpha_C \quad (5)$$

burada β ’nin 1,0 olması ayırımın gerçekleşmediğini yani moleküler baskılanmış polimerin çalışmadığını gösterir. Çalışma sonuçlarından elde edilen sonuçlar irdelendiğinde naringenin baskılanmış ve baskılanmamış polimerlerin naringenine için K_D değerleri sırasıyla yaklaşık olarak 11,9 ve 6 bulunmuşken bu değer gallik asit için sırasıyla 14,3 ve 14,4 olarak hesaplanmıştır. Elde edilen K_D değerlerinden α değerleri 0,84 ve 0,42 bulunmuşken β değeri yaklaşık olarak 2 bulunmuştur. Bu değer naringenin baskılanmış polimerlerin baskılanmamış polimerlere oranla naringenine karşı 2 kat kadar daha özgül olduğunu göstermektedir.

4. Sonuç

Literatürde naringenin tayini ve ayrıştırılmasına yönelik pek çok çalışma olmasına rağmen, naringenin saflaştırmasına ile ilgili çalışmalara rastlanmamıştır (Cordenonsi ve ark., 2016; Rebello ve ark., 2020). Bununla birlikte, naringenin glikozidik türevi olan naringin ile ilgili hem MIP hem de diğer kromatografik bazlı saflaştırma çalışmaları araştırmacılar tarafından yapılmıştır (Trotta ve ark., 2002). Naringenin içi MIP temelli saflaştırma çalışmalarının olmayışı açısından bu çalışma önem arz etmektedir.

Katkı Oranı Beyanı

Yazar(lar)ın katkı yüzdesi aşağıda verilmiştir. Tüm yazarlar makaleyi incelemiş ve onaylamıştır.

	E.D.	M.O.
K	50	50
T	50	50
Y	50	50
VTI	100	
VAY	50	50
KT	100	
YZ	100	
KI		100
GR		100
PY	100	
FA	100	

K= kavram, T= tasarım, Y= yönetim, VTI= veri toplama ve/veya işleme, VAY= veri analizi ve/veya yorumlama, KT= kaynak tarama, YZ= Yazım, KI= kritik inceleme, GR= gönderim ve revizyon, PY= proje yönetimi, FA= fon alımı.

Çatışma Beyanı

Yazarlar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedirler.

Etik Onay Beyanı

Hayvanlar ve insanlar üzerinde herhangi bir çalışma yapılmadığı için bu araştırma için etik kurul onayı alınmamıştır.

Destek ve Teşekkür Beyanı

Bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu tarafından desteklenmiştir (Hibe Numarası: 121Z173). Bu destek için TÜBİTAK'a çok teşekkür ederiz.

Kaynaklar

- Acet Ö, Noma SAA, Acet BÖ, Dikici E, Osman B. Odabaşı M. 2023. A rational approach for 3D recognition and removal of L-asparagine via molecularly imprinted membranes. *J Pharm Biomed Analysis*, 226: 115250.
- Acet Ö, Odabaşı M. 2022. Detection of N-hexanoyl-L-homoserine lactone via MIP-based QCM sensor: preparation and characterization. *Polymer Bul*, 80: 6657-6674.
- Arabi M, Ostovan A, Li J, Wang X, Zhang Z, Choo J, Chen L. 2021. Molecular imprinting: green perspectives and strategies. *Adv*

Mater, 33: 2100543.

- Baydemir G, Bereli N, Andaç M, Say R, Galaev IY, Denizli A. 2009. Bilirubin recognition via molecularly imprinted supermacroporous cryogels. *Colloids Surf B: Biointerfaces*, 68: 33-38.
- BelBruno JJ. 2018. Molecularly imprinted polymers. *Chem Rev*, 119: 94-119.
- Chang H, Chang Y, Lai S, Chen K, Wang K, Chiu T, Chang F, Hsu L. 2017. Naringenin inhibits migration of lung cancer cells via the inhibition of matrix metalloproteinases-2 and-9. *Exp Therap Medic*, 13: 739-744.
- Choudhury R, Chowrimootoo G, Srai K, Debnam E, Rice-Evans CA. 1999. Interactions of the flavonoid naringenin in the gastrointestinal tract and the influence of glycosylation. *Biochem Biophys Res Commun*, 265: 410-415.
- Cordenonsi LM, Bromberger NG, Raffin RP, Scherman EE. 2016. Simultaneous separation and sensitive detection of naringin and naringenin in nanoparticles by chromatographic method indicating stability and photodegradation kinetics. *Biomed Chromatog*, 30: 155-162.
- Dikici E, Acet BÖ, Acet Ö, Odabaşı M. 2023. "Lab-on-pol" colorimetric sensor platforms: Melamine detection with color change on melamine imprinted membranes. *Microchem J*, 188: 108468.
- Ertürk G, Mattiasson B. 2014. Cryogels-versatile tools in bioseparation. *J Chromatog A*, 1357: 24-35.
- Haupt K, Mosbach K. 2000. Molecularly imprinted polymers and their use in biomimetic sensors. *Chem Rev*, 100: 2495-2504.
- Inanan T, Tüzmen N, Akgöl S, Denizli A. 2016. Selective cholesterol adsorption by molecular imprinted polymeric nanospheres and application to GIMS. *Int J Biol Macromol*, 92: 451-460.
- Karasu T, Özgür E, Uzun L. 2023. MIP-on-a-Chip: Artificial receptors on microfluidic platforms for biomedical applications. *J Pharm Biomed Analysis*, 226: 115257.
- Noori S, Tavirani MR, Deravi N, Rabbani MIM, Zarghi A. 2020. Naringenin enhances the anti-cancer effect of cyclophosphamide against MDA-MB-231 breast cancer cells via targeting the STAT3 signaling pathway. *Iranian J Pharm Res*, 19: 122.
- Odabaşı M, Say R, Denizli A. 2007. Molecular imprinted particles for lysozyme purification. *Mater Sci Eng C*, 27: 90-99.
- Patel K, Singh GK, Patel DK. 2018. A review on pharmacological and analytical aspects of naringenin. *Chinese J Integrat Medic*, 24: 551-560.
- Rebello CJ, Beyl RA, Lertora JLL, Greenway FL, Ravussin E, Ribnicky DM, Poulev A, Kennedy BJ, Castro HF, Campagna SR. 2020. Safety and pharmacokinetics of naringenin: A randomized, controlled, single-ascending-dose clinical trial. *Diabet Obesity Metabol*, 22: 91-98.
- Sant A, Ahmad I, Bhatia S. 2022. Extraction and Hydrolysis of Naringin from Citrus fruit peels. *IOP Conf Ser: Mate Sci Eng*, 1263: 12031.
- Stabrauskiene J, Kopustinskiene DM, Lazauskas R, Bernatoniene J. 2022. Naringin and naringenin: Their mechanisms of action and the potential anticancer activities. *Biomedicines*, 10: 1686.
- Trotta F, Drioli E, Baggiani C, Lacopo D. 2002. Molecular imprinted polymeric membrane for naringin recognition. *J Membrane Sci*, 201: 77-84.
- Wackerlig J, Schirhagl R. 2016. Applications of molecularly imprinted polymer nanoparticles and their advances toward industrial use: a review. *Analyt Chem*, 88: 250-261.