

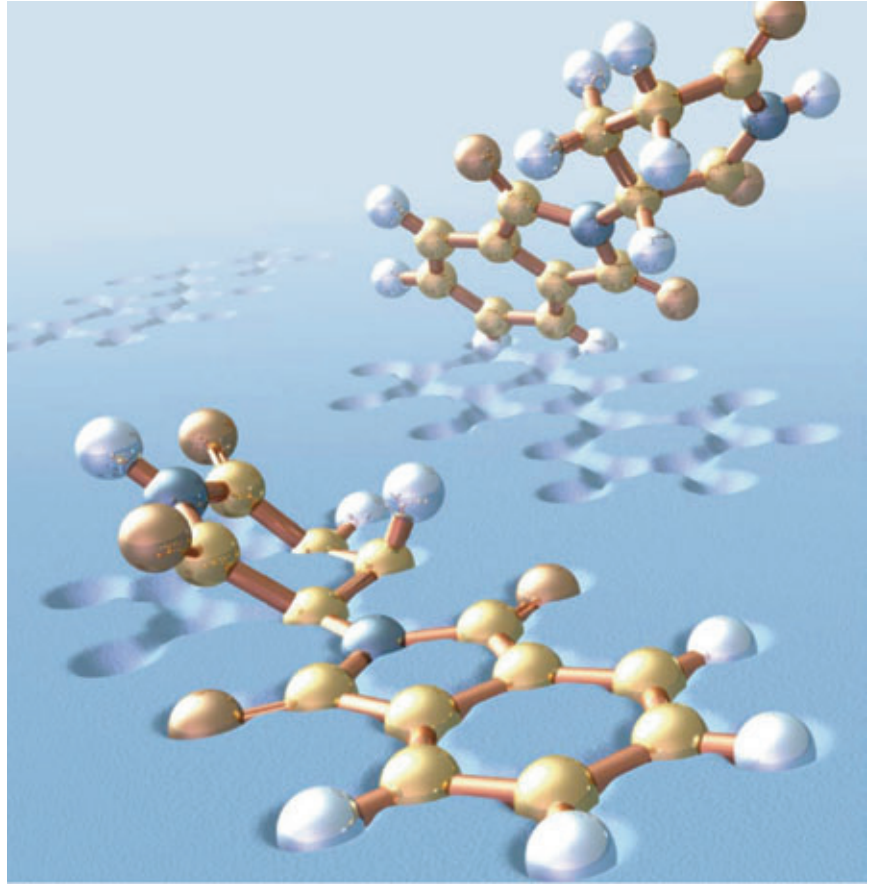
MOLEKÜLER BASKILAMA VE ÖNEMİ

Minik plastik baskılar ve biyolojik moleküllerin taklitleri, öteki uygulamalarının yanı sıra ilaç geliştirilmesi, biyoterör saldırılarına karşı uyarı ve çevreden zehirli maddelerin uzaklaştırılması alanındaki çalışmaları hızlandırdı.

Otuz yıl önce Mosbach ve arkadaşları nanometre ölçeğindeki yapıları yakalamak için İsveç'teki Lund Üniversitesi'nde bir tür "balık ağları" geliştirdi. Geliştirilen bu ağlar önce hücreleri, sonra enzim gibi daha küçük biyolojik yapıları yakalayabiliyordu. Bu tuzaklar uygun koşullar altında canlı organizmanın dışında da aylarca işlevlerini sürdürebiliyorlardı. Bu yaklaşım birçok uygulama için oldukça çekiciydi. Örneğin, Escherichia coli hücrelerini içeren plastik ağlar bugün çok sayıda ilacın hazırlanmasında önemli bir girdi olan aspartik asit üretiminde kullanılıyor. Gıda endüstrisindeyse, içerisinde özel bir enzim bulunduran plastik, glukozu daha tatlı olan fruktoza dönüştürüyor. Bu tuzaklar için olası uygulamalar, tıp dahil, giderek artıyor. Özellikle, ağlarda tutulan hücreler, şeker hastaları için insülin üretiminde gerekli olan ölü ya da kusurlu hücrelerle değiştirilebilir. Ancak, plastik ağ bu yeni teknolojilerin sadece ilk aşamasıydı. Bugün dünya çapında 1000'den fazla araştırmacı Mosbach'ın öncülüğünü yaptığı bir teknolojinin, moleküler baskılama ve uygulamaları üzerinde çalışıyor. Bu teknoloji, günümüzde mantar zehirleri ve aflatoksinler gibi zararlı maddelerin uzaklaştırılması amacıyla gıda endüstrisinde uygulama olanağı buldu. Tıp alanında da, ilaç geliştirme sürecinin ilk aşamalarını hızlandıracak, ilaç saflaştırılması için kullanılacak yeni yöntemler ortaya çıkmaya başladı. Ayrıca tıbbi teşhis ve tedavi araçlarının gelişimine de önemli katkılar söz konusu.

Kaçak Araştırmalar...

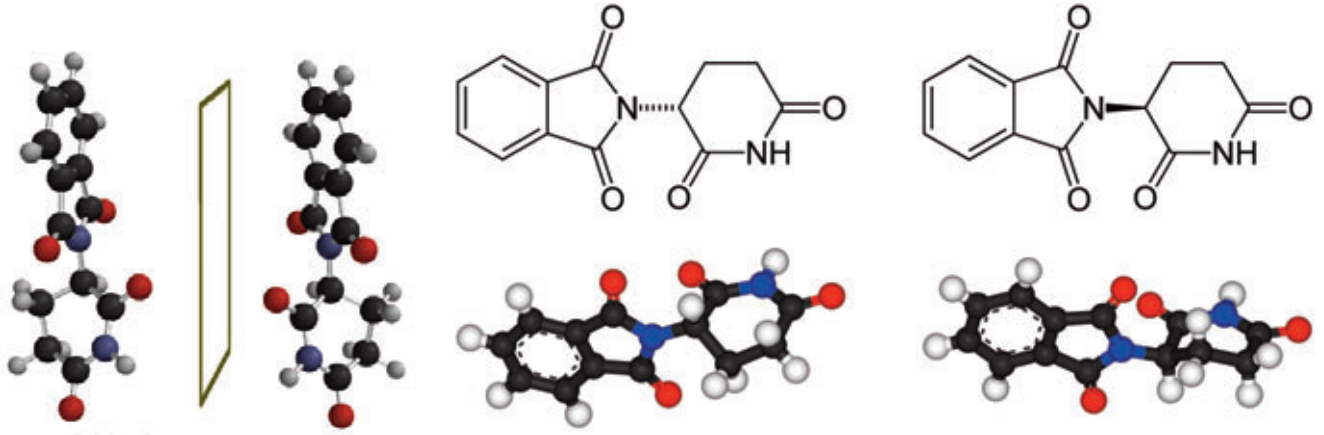
Enzim ve hücrelerin tutuklanması çalışılırken, "Orijinal 'balık ağı' teknolojisini kullanıp ilgilenilen molekülün



kendisinin etrafında ağ oluşturup daha sonra yapıdan söküp ağda kalıcı 'moleküler oyuklar' ya da 'boşluklar' oluşturulsa ne olur?" diye bir düşünce ortaya çıktı. Bu "baskılar" acaba bu boşluklarda aynı tür molekülleri yakalayabilirler miydi? Eğer öyleyse baskılar, sadece uygun geometrik şekil ve kimyasal gruba sahip olan boşluklara yerleşebileceği için, belirli bileşikler karışımlarından ayırmak için kullanılabilirlerdi. 20 yıldan daha fazla süre bu ikinci teknolojinin geliştirilmesi için çalışmalar yürütüldü. Bu çalışmalar "kaçak araştırmalar" olarak adlandırıldı çünkü başlangıçta herhangi bir bütçesi olmaksızın bu fikirler doğrulanmak zo-

rundaydı. Yaklaşık olarak 20 yıl, bütçe olmaksızın moleküllerin plastik baskıları oluşturulmaya çalışıldı. Aynı zamanda yöntemin basit olması da başarıldı; yüzlerce, binlerce baskılanmış küre ya da ince film şeklindeki yapıların hazırlanması sadece birkaç gün alıyordu.

Peki bu baskılanmış yapılar nasıl hazırlanıyor? Önce, ilgilenilen molekül kalıp seçilen plastiğin yapı taşları ile karıştırılır. Bu birimler, yani monomerler, her bir kalıbın etrafında plastik bir ağ oluşturur. Çözücü daha sonra kalıbı çözer ve geride orijinal biyomoleküle uygun yük dağılımına ve "hafızaya" sahip plastik kaplı boşluklar kalır. Plastik



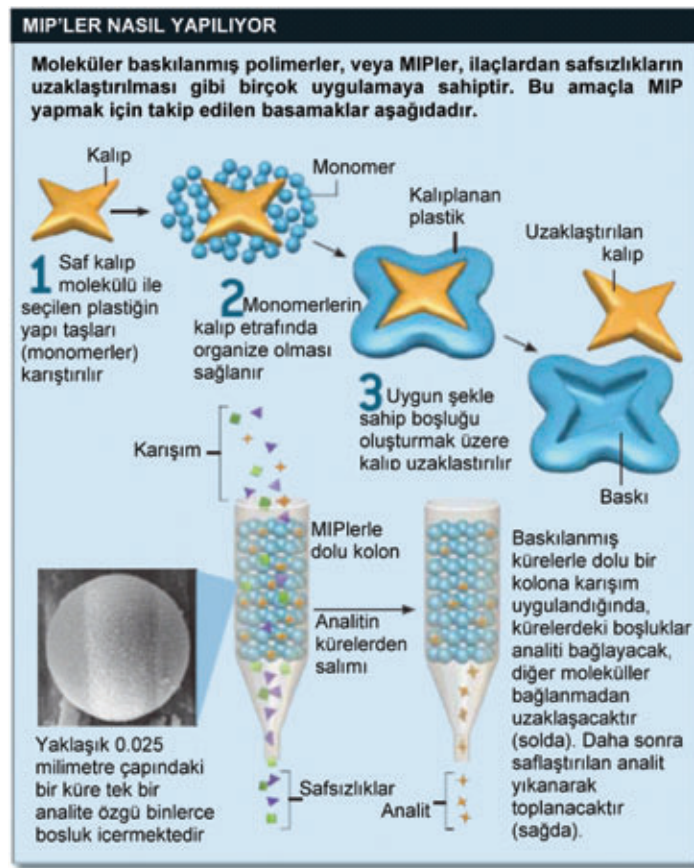
baskılar, yani moleküler baskılanmış polimerler bazı ilgi çekici özelliklere sahiptirler. Hazırlanmaları için görece az zaman gerektirdiğinden ve plastik monomerler ucuz olduğundan maliyetleri düşüktür ve sert koşullarda bile uzun süre kararlı kalabilirler. Bazı yapılar birkaç yıl süreyle işlevini koruyabilir. Moleküler baskılanmış polimerlerin çok sayıdaki muhtemel kullanım alanından biri de istenmeyen maddelerin kandan uzaklaştırılmasıdır. Sorun olan maddelerin baskıları tüplere doldurulmuş plastik üzerine işlenir. Söz-

gelimi böbrek hastasının kanı vücut dışına alınıp bir kolondan geçirilerek zararlı maddelerden arındırılabilir. Hastanın kanı kolondan geçerken, kolondaki küreler seçilen maddeyi tutacak ve temizlenen kan tekrar hastaya verilecektir. Bu tür bir tedavi teorik olarak sürekli tekrarlanan hemodiyalize gereksinimi azaltacaktır. İstenmeyen maddeyle dolan kolon daha sonra yenisiyle değiştirilebilir. Baskılanmış araçlar istenmeyen maddelerin, sindirim sistemi gibi, vücudun diğer bölgelerinden uzaklaştırılmasında da kullanılabilirler. Örneğin, kolesterol baskılanmış polimerler, kandan kolesterol uzaklaştırılması için kullanılabilirler. Moleküler baskılanmış polimerler daha saf ilaç elde etmek için ilaç endüstrisinde de kullanılabilir. Bu tür bir safılık, özellikle ilaç moleküllerinin, birisi yararlı diğeri zararlı özellikte birbirinin ay-

na görüntüsü iki şekli olduğunda önemlidir. Thalidomide bu duruma klasik bir örnektir. İlacın yararlı şeklinin yanında zararlı bir şeklinin de bulunduğu fark edilene kadar, her iki şekli de içeren ilaçlar 1950 ve 1960'larda tedavi amacıyla kadınlara verildi. Trajik olarak, gebelik süresince kadınların bu ilacı alması sonucu muhtemelen 10.000 bebek ciddi özürlü dünyaya geldi. İlaç üreticileri genellikle birbirinin ayna-görüntüsü molekülleri ayrı olarak sentezlerler. Ancak üretim yöntemleri

az da olsa istenmeyen molekül üretimiyle sonuçlanır. Tipik ticari yöntemlerle karşılaştırıldığında, moleküler baskılanmış polimerlere dayalı yöntemler istenmeyen molekülleri teşhis etmek ve uzaklaştırmak için daha etkindir. Çünkü her bir şekil sadece kendisine uygun boşluğa oturacaktır. Moleküler baskılanmış polimerlerin bu becerisi sayesinde, terör ve bilinmeyen hastalıklar konusunda toksin ve patojenlerin (hastalık yapıcı ajanlar) teşhisinde sensör bileşenleri geliştirilmesine çalışılıyor.

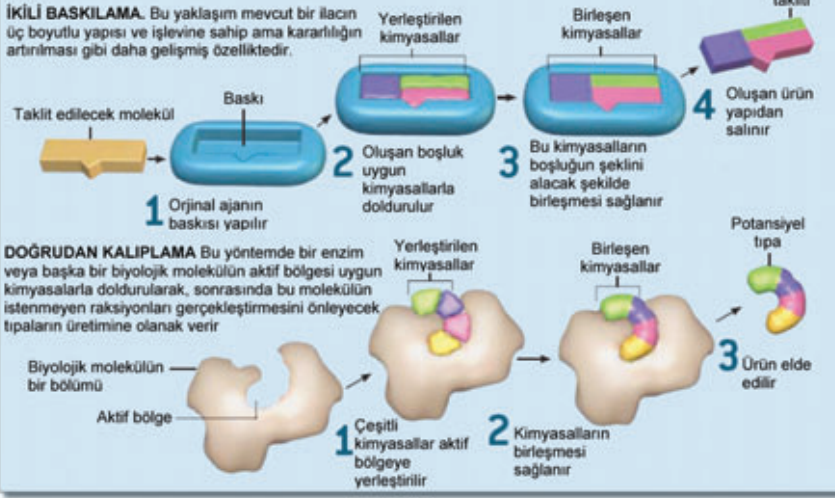
Moleküler baskılanmış polimerlerin teşhisinde denendikleri zararlı bileşikler arasında, bir bitki öldürücü olan atrazin bulunuyor. Ayrıca, plastik oyuklar biyoterör silahı olarak kullanılan sinir gazı sarini de tanımlayabildi (1990'ların ortasında sarin gazı Japonya'da iki kez terör saldırısında kullanıldı ve bu gaz 19 kişinin ölümüne ve binlerce insanın zehirlenmesine neden oldu). Moleküler baskılanmış polimerler ayrıca 2001 yılında ABD'de bazı memurlara ve medya çalışanlarına gönderilen mektuplara konulmuş ünlü antraks sporlarını teşhis etmek için de kullanılmıştır. Daha da çarpıcı olan, çeşitli tip moleküler baskılanmış polimerlerle donatılmış sensör birimiyle belirli bir örnekte tek seferde birkaç bileşiğin tayini yapılabilir. Bu tür çok işlevli sensör, bir elektro-



Moleküler baskılama yönteminin şematik gösterimi. Moleküler baskılanmış polimerler kolay hazırlanabilir, kararlı, ucuz ve moleküler tanıma yeteneğine sahip olmaları gibi çekici özellikleriyle, yeni bir tür destek maddesi olarak araştırmacıların gözdesi olmuştur.

MIP'LERİN ÖTESİNDE: NEGATİFTEN POZİTİF YAPMAK

İki yeni teknoloji, MIPlerdeki boşlukları faydalı bileşiklerin yapımında kullanılmaktadır. İkili baskılama işleminde, kalıp seçilen maddenin plastik taklidi. Doğrudan kalıplamada boşluk biyolojik bir molekülün bir kısmıdır, doğaldır.



nik çip üzerine yerleştirildiğinde, hedef maddelerden biri teşhis edildiğinde alıcıya ortamda bulunduğu ilişkin bir sinyal gönderecektir. Böylece çok sayıda moleküler baskılanmış polimerlere sahip ayrı bölme istenmeyen maddeleri uzaklaştırmaya da yarayacaktır. Kamu ve endüstri bu anlamda, göllerin, dere ve toprakların temizlenmesi için moleküler baskılanmış polimerlere artan bir ilgi gösteriyor. Ne var ki, günümüzde sensörler bu teşhis işini biyolojik moleküllerle yapmalarına karşın bazı durumlarda laboratuvar koşullarından daha sert koşullarda çalışabilecek kadar dayanıklı değiller.

Şekil Eşittir İşlev...

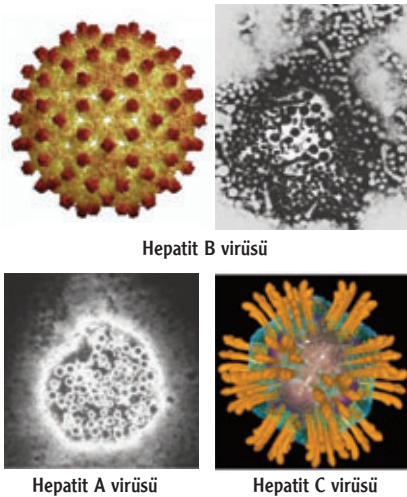
Moleküler baskılanmış polimer uygulamalarının bir kısmı belirli bir boşluğa uyan mikroorganizma ya da moleküllerin yakalanmasına dayalıyken, antikolar gibi diğer uygulamaları doğal bir molekülü taklit eden plastik yapıların oluşturulmasına dayanır. Vücudun bağışıklık sistemi, bir şekilde vücuda giren virüs ya da bakteri gibi yabancı organizmalara ait özel yapıları ya da antijenleri algıladığında, doğal olarak antikoları üretir. Antikor molekülleri çok yüksek özgüllüğe sahiptirler ve pek çok molekül arasından, bir anahtarın kilide uyması gibi sadece bir tanesini tanıyabilirler. Bu nedenle, teşhis kitlerinde araştırmacılar bunlardan fazlasıyla faydalanmıştır. Örneğin, kanla etkileştirildiğinde, bazı antikolar eğer ortamda bakteri bulunuyorsa bunlara bağlanacak ve o kişinin enfekte olduğunu

gösterecektir. Bazı antikolar kanda çeşitli proteinlerin miktarını belirlemek için de kullanılabilir. Teşhis kitleri için gerekli olan antikolar, yabancı proteinler ya da maddeler keçi ya da bir başka hayvana enjekte edilir. Daha sonra bunlara karşı oluşan antikolar kandan saflaştırılarak temin edilirler. Ancak antikoların uzun ömürlü taklitleri, özgül bir antijen plastik kalıplanarak da yapılabilir. Sonuç olarak elde edilen moleküler baskılanmış polimerler, ilgili antikolarla hemen hemen eşdeğer antijen bağlama bölgesine sahip olacaktır. Bu tür "plastibadiler" potansiyel olarak pekçok testte antikoların yerini alabilir. Dolayısıyla hayvanlara olan gereksinim azaltılabilir. Moleküler baskılanmış polimerler uzun süreli etkiye sahip olduklarından endüstriyel enzimlere alternatif olarak da kullanılabilirler. Doğada her organizma, her biri özgül bir biyokimyasal tepkimeyi hızlandıran binlerce enzim üretir. Normalde, enzimin işlevi substrat, enzim üzerinde aktif bölge olarak adlandırılan yere bağlandığında gerçekleşir. Yapay enzim, ya da "plastizim", yapmak için önce substratın belirli biçimleri için plastik oyuklar oluşturulmaya çalışılmıştır. Monomerler ve dolayısıyla oluşan plastizimler, doğal enzimlerdeki benzer kimyasal gruplara sahiptirler. Bu kapsamdaki ilk denemeler bazı enzimatik aktiviteler için sonuç vermiştir. Ancak moleküler baskılanmış polimerlerin daha etkin çalışması için farklı yaklaşımlara gerek vardır. Plastizimlerin, bazı maddelerin parçalanarak detoksifiye edilmesi gibi, doğal enzimlerin gerçekleştiremediği

tepkimleri de gerçekleştirmesi olasıdır.

Gelecek Kuşak...

Bugün moleküler baskılama teknolojisinin çok çeşitli uzantıları ortaya çıkmıştır. Bunlardan bir tanesi orijinal molekülün kopyasını oluşturmayı sağlayan işlem. Daha açık anlatılırsa, bu işlemde orijinalle aynı üç boyutlu yapıya ve aynı işleve sahip bileşikler oluşturulur. İşlevsellik, fonksiyonel grupların orijinaliyle birebir aynı şekilde ve yönlerde dizilmesinden kaynaklanır. Bu teknolojiye "ikili baskılama" adı verildi, çünkü bir baskıdan elde edilen yeni baskı, aslında baskının baskısıydı. İlk baskılamadan sonra oluşan boşluk, küçük bir kalıp ya da nanokap haline gelir ve plastik polimerlerin öncülleri ya da moleküller bu nanokaplara doldurulur. Daha sonra bu bileşenlerin kabın şeklini alacak şekilde tek bir yapı oluşturmak üzere birleşmeleri sağlanır. Bu yöntem ilaç firmalarının mevcut ilaçlarla kararlılık ya da maliyet bakımından rekabet eden alternatif ilaç üretimlerini sağlayabilir. Moleküler baskılamanın uzantısı olan diğer bir teknoloji de doğrudan kalıplama olarak isimlendirilebilir. Bu yöntemde nanokap doğal biyolojik molekülün belirli bir bölümüdür. Bu yaklaşımla belirli enzimlerin çalışmasını engelleyecek ajanların geliştirilmesi hızlandırılabilir. Piyasadaki ilaçların kabaca üçte biri enzim inhibitörleridir. Bu anlamda daha etkili yöntemler geliştirmek önemlidir. Örneğin, bir ilaç şirketinin tümörlerin yayılmasını hızlandıran enzimlerden birini durdurmak istediğini düşünelim. Enzimin aktif bölgesinin substratı ile etkileşmesini önleyecek bir tıpa bu iş için uygun bir çözümdür. Araştırmacılar bunun için olası tüm bileşik türlerini, aktif bölgeyi kapatması umuduyla deneler. Diğer bir yaklaşımdaysa ikili baskılama yönteminde olduğu gibi aktif bölgeye küçük kimyasal maddeler doldurularak buranın şeklini alması sağlanabilir. Oluşan yapı bu bölgeyi tıkayacak bir kopyası olacaktır ve sonrasında canlı bir hücrede bu yapının etkinliği denenebilir. Tüm yeni teknolojilerde olduğu gibi moleküler baskılanmış polimerler için de bazı üretim sorunları söz konusudur. Ölçek büyütmenin nasıl yapılacağı, her yapılan baskının bir diğ-



Hepatit A virüsü

Hepatit C virüsü

riyle aynı olmasının sağlanması bunlardan bazılarıdır. Ayrıca kalıbın yapıdan uzaklaştırılması için etkili yöntemler gereklidir. Bu alanda çalışan araştırmacılar, bu sorunların çözümü ve yeni uygulamalara kapı açmak için sürekli yeni yollar geliştiriyorlar.

Viral hepatit, dünya çapında yüz milyonlarca insanı etkileyen bir sağlık sorunudur. Viral hepatit, hem akut enfeksiyonlara hem de kronikleşerek ölümlere yol açıyor. Hepatit B (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) ile enfekte olduğunda, kronik hepatit, siroz ve karaciğer kanserine sebep olan karaciğer hastalıkları ortaya çıkabiliyor.

kimyasal ve fiziksel kararlılıklarının düşük oluşu, kitlerin raf ömrünün kısa olması araştırmacıları farklı teşhis yöntemlerinin araştırılmasına yöneltmiştir.

I. SPR çiplerin allil merkaptan ile modifiye edilmesi ve allil grupların yönlenmesi

The diagram illustrates a three-step process for polymerization. In step (A), a mold with a 500 µm gap is positioned over a Cam-Lens and a photoresist layer. In step (B), the mold is lifted, and UV-irradiation is applied to the photoresist. In step (C), the mold is lifted again, and a polymer film is formed on the photoresist.

SPR teşhis kitinde, bir prizma (genel olarak cam ve plastik) üzerinde yer alan ince metal film üzerine, varlığını ya da miktarını belirlemek istediğimiz maddeye, yani analite (hormon, ilaç tümör belirteci vb.) özgü antikorlar bağlanır. Analiti içeren örnek sensörle etkileştirildiğinde yüzeydeki antikorlar analiti yakalar ve bu da gelen ışığın açısında kaymaya neden olur. Bu açıdaki kaymanın boyutu, örnekte bulunan analitin miktarıyla doğru orantılıdır. Antikor ve analit arasındaki ilişki oldukça seçici olduğu için örnekte bulunan diğer maddeler sensör tarafından ölçülmezler.

HBsAb baskılanmış SPR çipinin kontrol sensogramları.

Anti-HBsAb pozitif insan plazması ile HBsAb baskılanmış SPR çipi arasındaki etkileşimlere ait sensogramlar.

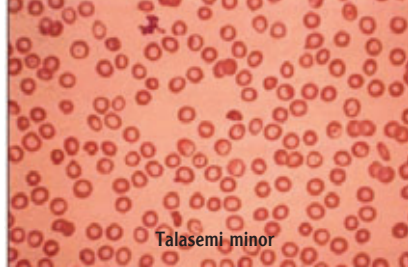
sa herhangi bir sinyal değişiminin gözlenmemesi hazırlanan kitin ne derece seçici olduğunu kanıtlanır.

Tedavi Amaçlı Moleküler Baskılama: Talasemi Hasta Plazmasından Demir Uzaklaştırılması

Demir elektron aktarımı, oksijen taşınması ve DNA sentezi gibi çok sayıda biyolojik işlemde yaşamsal öneme sahip bir elementtir. Besinlerden yetersiz demir alınması demire bağlı enzimatik tepkimelerin gerçekleşmesini engeller. Fizyolojik pH değerinde demir hidroksitlerin çökmesi, demirin hayvanlar ve diğer organizmalarca alınıp kullanılmasını güçleştirir. Bu nedenle, demirin çözünür ve biyolojik olarak kullanılabilir şekilde bağlanıp taşınması için doğa özel sistemler geliştirmiştir. Ayrıca, demir potansiyel zehirliliği nedeniyle de bağlanmalıdır. Hücre içerisinde çok az miktarlarda bile serbest ya da zayıf bağlanmış demirin verdiği zararlar biliniyor.

İnsan vücudunda 3-5 g kadar demir bulunur. Demir dengesi, temel olarak demirin emiliminin düzenlenmesi ile sağlanır. Normal olarak günde 1-2 mg demir emilir ve aynı miktarda demir de boşaltım yoluyla organizmadan atılır. Ne yazık ki, insan demir dengesini sağlamakta güçlük çeken tek canlıdır ve hem demir eksikliği hem de demir fazlalığı kolaylıkla oluşabilir. Dünya nüfusunun yaklaşık % 30'u anemidir ve yılda 40.000'in üzerinde çocuk talasemi majör hastası olarak doğar.

Talasemi (Akdeniz Anemisi) dünya üzerindeki en yaygın genetik hastalık olarak kabul ediliyor ve 150 milyon in-



sanın talasemik fenotipe sahip olduğu biliniyor. Kansızlığın (anemi) oluşmasının nedeni kanda bulunan alyuvarların (eritrositlerin) yapısını oluşturan "hemoglobin" yapısının kusurlu olmasıdır.

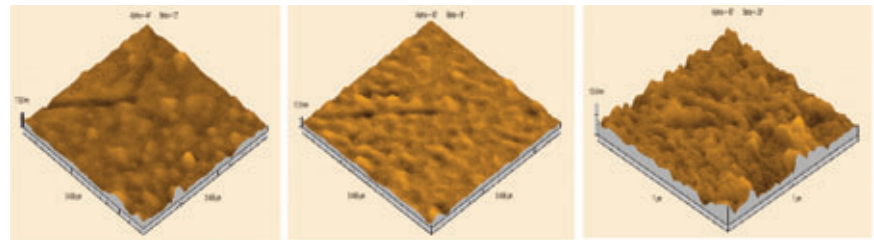
1. Talasemi Major: Hastalığın ağır seyreden şeklidir. Genellikle, 6 aylık olduklarında bebeklerde, aniden ağır bir kansızlık oluşur ve bu nedenle kalp yetmezliği gelişir. Kalp yetmezliği; sık sık kan nakliyle önlenebilir. Kan nakli yapılmazsa, hastanın yaşam süresi çok kısadır. Kan nakli yetersiz yapırsa kemik iliğinin aşırı kan yapımı nedeniyle kemiklerde kırılmalar görülür. Çocuğun yüz şekli değişir, alın ve elmacık kemikleri dışı doğru çıkar, burun kökü çöker, üst dişler öne fırlar. Kafa dört köşe olur, boy kısa kalır, çocuk er-

genlik çağına giremez. Dalak ve karaciğer büyür, myokardit (myokardın iltihaplanması), kalp yetmezliği gibi kalp sorunları çocuğun daha ileri yaşlarda ölümüne neden olur. Kalp sorunlarına, kan nakilleriyle vücutta biriken fazla miktardaki demir neden olur.

2. Talasemi Minör : Talasemi Major'e göre çok daha hafif seyreder. İnsanlardaki tek bulgu kansızlıktır (tüm kansızlıklar talasemi değildir). En çok görülen kansızlık çeşidi olan "demir eksikliği anemisi" bu hastalıkla karıştırılmamalıdır. Bu hastalıkta da hastalar genelde halsizlikten şikayetçidir.

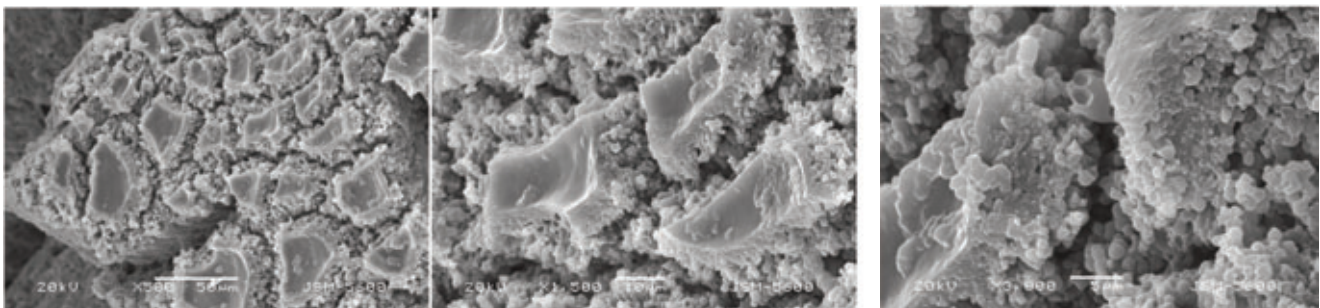
Her yıl yaklaşık üçyüz bin bebek hemoglobinopati olarak doğar. Bu hastalık Akdeniz havzasından Ortadoğu'ya Hindistan, Burma ve Güneydoğu Asya'ya kadar uzanan ve Dünya Talasemi Kuşağı olarak adlandırılan geniş bir bölgede yaygındır. Ülkemiz Dünya Talasemi Kuşağı içerisinde yer almaktadır. Taşıyıcılık oranı ülke genelinde % 2,7 olmakla birlikte Akdeniz, Ege, Marmara bölgelerinde bu oran daha yüksektir.

Bu hastalığın tek tedavi yolu demir fazlalığıyla sonuçlanan, sık ve sürekli kan nakilleridir. Türkiye'de 5.000 civarında hasta bebek hemen her ay kan nakli yaptırmak zorundadır. İyi tedavi edilmeyen hastalarda yüz kemiklerinde değişiklikler, demir birikimine bağlı olarak da kalp, karaciğer, pankreas gibi organlarda bozukluklar ortaya çıkar. Araştırmalara göre bir hastanın yıllık maliyeti 10.000 dolar kadardır. Doğum oranına göre de ülkemizde her



Atomik kuvvet mikroskop görüntüleri

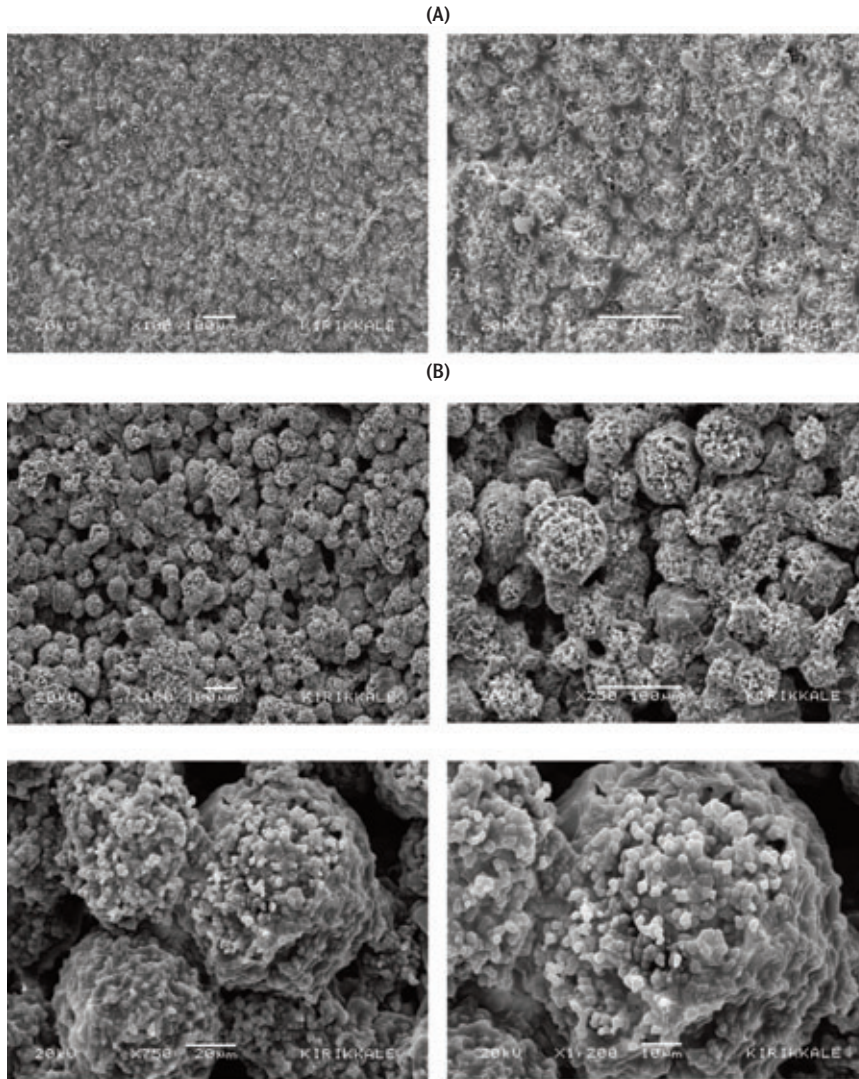
(a) Altın çip yüzeyi (b) allil merkaptan modifikasyonu; (c) polimerizasyondan sonra yüzey



HBsAb baskılanmış polimerik yapının SEM fotoğrafları.



(A) Kontrol ve (B) Fe^{3+} baskılanmış polimerlerin optik fotoğrafları.



(A) PHEMA ve (B) Fe^{3+} baskılanmış polimerik monolitlerin SEM fotoğrafları.

yıl 700-750 yeni hasta bekleniyor.

Demir tabletlerinin yanlışlıkla fazla alınmasıyla ortaya çıkan akut demir ze-

hirlenmesi, demir fazlalığına bir diğer örnek. İnsanlar için öldürücü doz, vücut ağırlığı başına 200-250 mg'dır.

Demir fazlalığının giderilmesi için tek yöntem “şelasyon” tedavisidir. Şelat oluşturu kimyasalların demir fazlalığının tedavisinde olduğu kadar, çok sayıda hastalığın tedavisinde de (kanser, sıtma ve serbest radikallerin verdiği zararlar gibi) kullanıldığı biliniyor. Günümüzde bu amaçla kullanılan tek ilaç, desferrioksamin B (DFO). Ancak bu ilaç, pahalı olması, uzun süreyle deri altına verilmeyi gerektirmesi, emiliminin düşük olması ve potansiyel zehirlilik gibi önemli dezavantajlara sahiptir.

Moleküler baskılanmış polimerler, kandan demir iyonlarının seçici olarak uzaklaştırılmasında önemli bir alternatif olarak gündeme gelmiştir. Bu kapsamda araştırma laboratuvarlarımızda demir iyonları baskılanmış monolitik kolonlar hazırlanmış ve talasemi hasta plazmasından demir iyonlarının seçici olarak uzaklaştırılması incelenmiştir. Bu kolonlar yaklaşık 50 dakikada en yüksek demir tutma kapasitelerine ulaşmışlardır. Böbrek hastalarında diyaliz süresinin ortalama 2 - 5 saat arasında olduğu düşünülürse, hızlı bir tedavi olacağı görülebilir. Ayrıca büyüklük olarak demir iyonuna yakın nikel ve kadmium iyonlarının bağlanmaları incelendiğinde hazırlanan polimerlerin demir için nikel iyonlarına göre 114, kadmium iyonlarına göre 194 kat seçici olduğu görülür.

Doç. Dr. Handan Yavuz,
Prof. Dr. Adil Denizli
Hacettepe Üniversitesi Kimya Bölümü,

Kaynaklar

1. Mosbach, K., The Promise of Molecular Imprinting, Scientific American, October 2006, 86.
2. Özkara, S., Say, R., Andaç, C., Denizli, A., An ion imprinted monolith for in Vitro removal of iron out of human plasma with beta thalassemia, Ind. Eng. Chem. Res. 47, 2008, 7849.
3. Uzun, L., Say, R., Ünal, S., Denizli, A., Production of surface plasmon resonance based assay kit for hepatitis diagnosis. Biosensors and Bioelectronics, Yayına Sunuldu, 2008.
4. Uzun, L., Say, R., Ünal, S., Denizli, A., Hepatitis B surface antibody purification with hepatitis B surface antibody imprinted phemat particles. J. Chromatogr. B, Yayına Sunuldu, 2008.
5. Uzun, L., Hepatit teşhisi için tayin kitlerinin üretimi, Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2008.
6. Özcan, A.A., Say, R., Denizli, A., Ersöz, A., L-Histidine imprinted synthetic receptor for biochromatography applications, Anal. Chem., 78, 2006, 7253.
7. Yavuz, H., Andaç, M., Uzun, L., Say, R., Denizli, A., Molecular recognition based iron removal from human plasma with imprinted membranes, Int. J. Artif. Organs, 29, 2006, 900.
8. Andaç, M., Say, R., Denizli, A., Molecular recognition based cadmium removal from human plasma, J. Chromatogr. B, 811, 2004, 119.
9. Bereli, N., Andaç, M., Baydemir, G., Say, R., Galaev, I.Y., Denizli, A., Protein recognition via ion-coordinated molecularly imprinted supermacroporous cryogels, J. Chromatogr. A, 1190 (2008) 18.
10. Baydemir, G., Andaç, M., Bereli, N., Say, R., Denizli, A., Selective removal of bilirubin from human plasma with bilirubin imprinted particles, Ind. Eng. Chem. Res., 46, 2007, 2843.