

**T.C.**  
**ORDU ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**AŞIRI DALLANMIŞ POLİ(AKRİLİK ASİT-KO-3-  
HİDROKSİPROPIYONAT) HİDROJELLERİN SENTEZİ VE  
KARAKTERİZASYONU**

**TAHSİN FİLİK**

**YÜKSEK LİSANS**

**ORDU 2017**

## TEZ ONAY

Ordu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü öğrencisi Tahin FİLİK tarafından hazırlanan ve Yrd. Doç. Dr. Efkan ÇATIKER danışmanlığında yürütülen “Aşırı Dallanmış Poli(akrilik asit-ko-3-hidroksi propiyonat)’ın Sentezi ve Karakterizasyonu” adlı bu tez, jürimiz tarafından 14 / 07 / 2017 tarihinde oy birliği / oy çokluğu ile Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Yrd. Doç. Dr. Efkan ÇATIKER

Başkan : Doç. Dr. Temel ÖZTÜRK  
Kimya, Giresun Üniversitesi

İmza :

Üye : Yrd. Doç. Dr. Efkan ÇATIKER  
Kimya, Ordu Üniversitesi

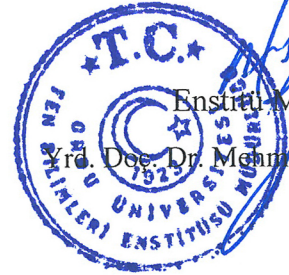
İmza :

Üye : Doç. Dr. Salih ALKAN  
Kimya, Ordu Üniversitesi

İmza :

ONAY:

18. / 07 / 2017 tarihinde enstitüye teslim edilen bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulu'nun 20 / 07 / 2017 tarih ve 217 / 318 sayılı kararı ile onaylanmıştır.



Enstitü Müdürü

Yrd. Doç. Dr. Mehmet Sami GÜLER

## TEZ BİLDİRİMİ

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin içerdiği yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

İmza  
Tahsin FİLİK

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

## ÖZET

### AŞIRI DALLANMIŞ POLİ(AKRİLİK ASİT-KO-3-HİDROKSİPROPIYONAT) HİDROJELLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Tahsin FİLİK

Ordu Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı, 2017  
Yüksek Lisans Tezi, 68s.

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Efkan ÇATIKER

Tez çalışmasının ilk aşamasında, akrilik asitin (AA) farklı deneysel koşullarda HTP yürütülmüştür. Akrilik asit (AA) monomerinin potasyum tersiyer bütoksit (tBuOK) gibi kuvvetli bir baz varlığında uzun polimerizasyon süreleri sonrasında jelleştiği gözlenmiştir. Oluşan jel sırasıyla eter, kloroform ve su ile muamele edilerek farklı polimerik yapılar izole edilmiş ve yapısal karakterizasyonları yapılmıştır. Elde edilen polimerik ürünlerin izolasyonu sonrası spektroskopik (FTIR, NMR) ve termal (TGA) karakterizasyonu yapılarak polimerizasyon ürünlerinin tesbiti yapılmış ve polimerizasyon mekanizması aydınlatılmıştır. Kütlece en fazla izole edilen ürünün çözünürlük testi esnasında hiçbir çözücüde çözünmediği polar çözücülerde şişme davranışı gözlenmiştir. FTIR, katı <sup>13</sup>C-NMR, TGA ve titrimetrik analizler sonucunda akrilik asit (AA) ve ester birimleri içeren aşırı dallanmış kopolimer (poli (akrilik asit-ko-3-propiyonik asit) (PACHP)) olduğu anlaşılmıştır. Bu sonuç, polimerizasyon esnasında hem anyonik zincir polimerizasyonunun (akrilik asit (AA) birimleri) hem de hidrojen transfer polimerizasyonunun (ester birimleri) eş zamanlı olarak yürüdüğünü göstermektedir.

Tez çalışmasının devamında, poli (akrilik asit-ko-3-propiyonik asit) (PACHP)'ın fiziksel (pH'a, iyonik güce ve farklı polaritedeki organik çözücülere bağlı şişme davranışı), kimyasal (biyobozunurluğu) ve biyokimyasal (antibakteriyel) özelliklerinin belirlenmesine odaklanılmıştır.

Farklı polaritedeki çözücülerdeki şişme davranışı göstermesi üzerine farklı pH'daki fosfat tamponlarında ve polarite bakımından geniş bir çözücü spektrumu belirlenerek bu çözücülerdeki şişme kinetiği ve oranları incelenerek çözünürlük parametresi tayin edilmiştir. Akrilik asit (AA) birimleri içermesi nedeniyle poli (akrilik asit) (PAA) gibi antibakteriyel özellik göstereceği ve alifatik ester birimleri içermesi nedeniyle biyobozunur olabileceği öngörüsü ile antibakteriyel aktivitesi ve biyobozunurluğu incelenmiştir. Titrimetrik analiz ile poli (akrilik asit-ko-3-propiyonik asit) (PACHP) hidrojelinde % 47.3 oranında akrilik asit (AA) birimleri ve % 52.7 oranında propiyonat birimlerinin bulunduğu tayin edilmiştir. Buna rağmen yapılan TG analiz, titrasyondan elde edilen oranlardan farklı sonuçlar ortaya koymuştur. Her iki analiz sonucunu karşılaştırıldığında kimyasal olarak dört farklı birim içeren bir yapı önerilmiştir.

Şişme oranına pH etkisi incelendi ve maksimum şişme oranı pH=12 tampon çözeltisi içerisinde %1100 olarak bulundu. Aynı zamanda, iyon şiddetinin PACHP hidrojelinin şişme derecesine etkisi 0.025-1.0M aralığındaki Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözeltiler içerisinde incelendi. Beklendiği gibi, iyon şiddetindeki artış şişme derecesinin azalmasına sebep olduğu belirlendi.

Farklı çözücülerde yapılan şişme oranı tesbit çalışmalarında DMSO'da yaklaşık %2100 oranında en yüksek şişme oranı tayin edilerek sentezlenen aşırı dallanmış PACHP'nin çözünürlük parametresinin DMSO'nun çözünürlük parametresine eşit olduğu ve değerinin yaklaşık 26.7 olduğu belirlenmiştir. Antimikrobiyal aktivite araştırması sonuçlarına göre *S. aureus*, *M. luteus* ve *E. coli* Gram pozitif patojen bakterilerine karşı poli (akrilik asit-ko-3-propiyonik asit) (PACHP) hidrojelleri biyosidal etki göstermiş ve bakteri üremesini

durdurmuştur. Aktif çamur varlığında hem P3HP hem de PAcHP örneklerinin aerobik bozunması sonuçlarına göre sadece ester birimleri içeren P3HP homopolimeri beklendiği gibi 40 günlük inceleme sonucunda %47 kütle kaybı verirken poli(akrilik asit-ko-3-propiyonik asit) (PAcHP) %35 kütle kaybı vermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Hidrojen transfer polimerizasyonu, Poli (3-hidroksipropiyonat), Aşırı dallanmış polimerler, Antimikrobiyal aktivite, Poli(akrilik asit)



## ABSTRACT

### SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF HYPERBRANCHED POLY(ACRYLIC ACID-co-3-HYDROXYPROPIONATE) HYDROGELS

Tahsin FİLİK

University of Ordu  
Institute for Graduate Studies in Science and Technology  
Department of Chemist, 2017  
MSc. Thesis, 68p.

Supervisor: Assist. Prof. Efkan ÇATIKER

At first stage of the thesis study, HTP of acrylic acid (AA) was carried out in various experimental conditions. It was observed that acrylic acid (AA) monomer were gellated in the presence of potassium tertiary butoxide (tBuOK) after a long polymerization period. The gels obtained were treated with ether, chloroform and water, respectively, and different polymeric structures were isolated and characterized. Spectroscopic (FTIR, NMR) and thermal (TGA) characterization of the polymeric products were performed to reveal their structures and polymerization mechanism. It was observed that the main product of the polymerization was not soluble in any solvent but exhibited swelling behavior in polar solvents. Based on the results of the FTIR, solid<sup>13</sup>C-NMR, TGA and titrimetric analysis, it was concluded that the product was a hyperbranched copolymer (poly(acrylic acid-co-3-propionate). (PAcHP)) including acrylic acid and ester units. The finding shows that both anionic addition polymerization (acrylic acid units) and hydrogen transfer polymerization (ester units) undergoes simultaneously.

In the rest of thesis study, it was focused on the determination of physical (swelling behavior depending on pH, ionic strength and solvents with various polarity), chemical (biodegradability) and biochemical (antibacterial activity) properties of poly(acrylic acid-co-3-propionate).

Regarding of swelling properties in various solvent during the solubility tests, solubility parameter of the hydrogel were determined through the examination of swelling kinetics and ratios in a wide range of buffer solutions with different pH and in various organic solvents with variable polarity. Then, antibacterial activity and biodegradability of the hydrogel were examined since the hydrogel includes both acrylic acid units from which PAA exhibits antibacterial activity, and biodegradable aliphatic ester units. Analytical titration of the poly(acrylic acid-co-3-propionate) hydrogel results in 47.3% of AA units and remaining 52.7% of propionate units. However, TG analysis of the polymer reveals different proportion of acrylic acid units from the titrimetric method. When both results obtained from the each analysis were evaluated simultaneously it was proposed that the polymer consisted of chemically different four units.

Effect of pH on the swelling ratio was examined and maximum swelling was found to be about 1100% in buffer solution with pH=12. Effect of ionic strength on the swelling ratio of the PAcHP hydrogel were also examined with solutions of Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> with a range of 0.025-1.0 M concentration. As expected, increase in the ionic strength of a solution caused a decrease in the swelling ratio. In the examination of swelling ratio in various solvents, maximum swelling ratio of the hyperbranched PAcHP was determined in DMSO as about 2100%, and solubility parameter of the hyperbranched PAcHP was equal to that of DMSO, which is 26.7.

According to results of the antibacterial activity assays, PAcPH hydrogels showed bactericidal effects on Gram positive pathogen bacterias like *S. aureus*, *M. luteus* and *E. coli* and inhibited their growth. Aerobic biodegradation studies on poly(3-hydroxypropionate)

(P3HP) and PAcHP in activated sludge were resulted in mass loss upto 47% and 35%, respectively.

**Keywords:** Hydrogen Transfer Polymerization, Poly(3-hydroxypropionate), Hyperbranched Polymers, Antimicrobial activity, Poly(acrylic acid)



## TEŞEKKÜR

Bilgi birikimi ve tecrübesi ile tez çalışmamın yönlendirilmesi, yürütülmesi ve sonuca ulaşabilmesi için gerekli desteği hiç bir zaman benden esirgemeyen, farklı bakış açısı sayesinde gerek lisans gerekse yüksek lisans eğitimim boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim, her zaman sevgi ve saygı duyacağım çok değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Efkan ÇATIKER'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Antibakteriyel çalışmalarında bana yardımlarını ve desteğini esirgemeyen yol gösteren ve her zaman saygı duyacağım çok iyi niyetli ve saygıdeğer Yrd. Doç. Dr. Elif ÇİL hocama teşekkürlerimi sunarım.

Hem bu zorlu ve uzun süreçte hem de hayatım boyunca yanımda olan ve ideallerimi gerçekleştirmemi sağlayan değerli aileme yürekten teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca ailemden biri olarak gördüğüm ve bu süreçte her zaman yanımda olan destek veren Hakkı YILDIR'a da teşekkürü borç bilirim.

Ayrıca, bazı makalelerin çevirisinde ve düzenlemelerde bana destek olan ve yardımlarını esirgemeyen değerli bilgilerinden faydalandığım sayın Kübra KAYA, Ayşegül ALPYAĞAL ve İlknur KAPAN'a teşekkür ederim.

Labaratuvar çalışmalarım boyunca destek ve yardımlarını aldığım değerli arkadaşlarım Kübra ÖZTÜRK, Mehmet DUMANGÖZ ve Anıl UZUNLAR'a teşekkür ederim.



## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
<b>TEZ BİLDİRİMİ</b> .....	I
<b>ÖZET</b> .....	II
<b>ABSTRACT</b> .....	IV
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	VI
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	VII
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	X
<b>ÇİZELGELER LİSTESİ</b> .....	XII
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR</b> .....	XIII
1. <b>GİRİŞ</b> .....	1
1.1. Polimerler .....	2
1.1.1. Doğrusal Polimerler.....	4
1.1.2. Dallanmış Polimerler.....	4
1.1.3. Çapraz Bağlı Polimerler.....	4
1.2. Polimerizasyon (Polimerleşme Tepkimeleri).....	4
1.2.1. Basamaklı (Kondenzasyon) Polimerizasyonu .....	4
1.2.2. Katılma (Zincir) Polimerizasyonu.....	5
1.3. Kopolimerler.....	6
1.3.1. Rastgele Kopolimer.....	6
1.3.2. Ardışık Kopolimerler.....	6
1.3.3. Blok Kopolimer.....	7
1.3.4. Kopolimerlerin Bazı Özellikleri.....	7
1.4. Aşırı Dallanma.....	9
1.5. Dendrimerler.....	9
1.5.1. Dendirimerlerin Özellikleri ve Kullanımı.....	9
1.5.2. Dendirimer ve Aşırı Dallanmış Polimerlerin İlişkisi.....	11

1.5.3.	Dendrimerlerin Sentezi.....	12
1.5.3.1.	İraksak Yöntem.....	12
1.5.3.2.	Yakınsak Yöntem.....	12
1.6.	Aşırı Dallanmış Polimerlerin Sentezi.....	12
1.7.	Çapraz Bağlanma.....	13
1.8.	Hidrojeller.....	13
1.8.1.	Hidrojellerin Bazı Özellikleri.....	14
1.8.2.	Hidrojellerin Uygulama Alanları.....	15
1.8.3.	Hidrojel Sentezi.....	17
1.8.4.	Hidrojellerin Sınıflandırılması.....	18
1.8.5.	Hidrojellerin Şişmesi .....	18
1.8.6.	Hidrojellerin Karakterizasyonu.....	19
1.8.6.1.	Dinamik Şişme Testleri.....	20
1.8.7.	Belli Başlı Hidrojellerin Şişme Davranışları.....	21
1.8.8.	Hidrojellerin Biyobozunması.....	22
1.9.	Hidrojen Transfer Polimerizasyonu (HTP).....	22
1.9.1.	Paliakrilik Asitin HTP Çalışmaları.....	24
1.10.	Çözünürlük Parametresi.....	26
1.11.	Antibakteriyel Polimerik Malzemeler.....	27
<b>2.</b>	<b>MATERYAL ve YÖNTEM.....</b>	<b>29</b>
2.1.	Materyal.....	29
2.1.1.	Kullanılan Araç ve Gereçler.....	29
2.1.2.	Kullanılan Kimyasal Malzemeler.....	29
2.2.	Yöntem.....	30
2.2.1.	Polimerizasyon.....	30
2.2.2.	Karakterizasyon.....	31
2.2.3.	Hidrojellerin Şişme Oranları.....	31

2.2.4.	Hidrojellerin Şişme ve Büzülme Davranışı.....	32
2.2.5.	Hidrojellerin Çözünürlük Parametresinin Belirlenmesi.....	32
2.2.6.	Hidrojellerin Antibakteriyel Aktivitelerinin İncelenmesi.....	35
2.2.6.1.	Antibakteriyel Aktivitenin Disk Difüzyon Yöntemiyle Taranması.....	36
2.2.6.2.	Antibakteriyel Aktivitenin Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MIC) Broth Makrodilüsyon Yöntemiyle Taranması.....	38
2.2.6.3.	Antibakteriyel Aktivitenin Minimum Bakterisidal Konsantrasyon (MBC) Yöntemiyle Taranması.....	39
2.2.7.	Hidrojellerin Biyobozunmasının İncelenmesi.....	39
<b>3.</b>	<b>ARAŞTIRMA BULGULARI</b> .....	<b>40</b>
3.1.	AA'nın Baz Katalizli HTP'si.....	40
3.2.	Polimerizasyon Ürünlerinin Karakterizasyonu.....	40
3.2.1.	FTIR Spektroskopisi.....	40
3.2.2.	NMR Spektrumu.....	41
3.2.3.	TG Analizi.....	43
3.2.4.	Titrimetrik Analiz.....	44
3.3.	Aşırı Dallanmış PACHP Örneklerinin Şişme Çalışması.....	45
3.3.1.	pH Etkisi.....	45
3.3.2.	İyonik Güç Etkisi.....	46
3.3.3.	Şişme-Büzülme Davranışı.....	47
3.3.4.	Organik Çözücülerde Şişme Davranışı ve Çözünürlük Parametresi Belirlenmesi....	48
3.4.	Hidrojellerin Antibakteriyel Aktivitesi.....	51
3.5.	Hidrojellerin Biyobozunurluğu.....	53
<b>4.</b>	<b>TARTIŞMA ve SONUÇLAR</b> .....	<b>55</b>
<b>5.</b>	<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>57</b>
	ÖZGEÇMİŞ.....	68

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>		<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1.	Monomerlerin polimerleşme tepkimesi ile polimer oluşturması.....	3
Şekil 1.2.	Polimerlerin yapısal zincir biçimleri.....	3
Şekil 1.3.	Her ikisinde de bifonksiyonel grup bulunduran kondenzasyon tepkimesi sonucu elde edilen poliester.....	5
Şekil 1.4.	Katılma polimerizasyonu mekanizması.....	6
Şekil 1.5.	Kopolimer türleri.....	7
Şekil 1.6.	Dendritik polimerlerin şekilleri.....	11
Şekil 1.7.	Yapısına su almış bir hidrojel .....	14
Şekil 1.8.	HTP ile akrilamitten poli-β-alanin sentezi.....	23
Şekil 1.9.	Aşırı dallanmış PAcHP yapısı.....	26
Şekil 3.1.	Kütle polimerizasyonu sonucu elde edilen P3HP (siyah üstteki) ve PAcHP (kırmızı alttaki) FTIR spektrumu.....	41
Şekil 3.2.	P3HP'nin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	42
Şekil 3.3.	Kütle polimerizasyonu sonucu elde edilen P3HP (a) ve PAcHP (b) <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	43
Şekil 3.4.	Kütle polimerizasyonu sonucu elde edilen PAcHP (kırmızı çizgi üstte) ve P3HP (mavi çizgi altta) ve TGA eğrileri.....	44
Şekil 3.5.	Aşırı dallanmış PAcHP yapısı.....	45
Şekil 3.6.	Kütle polimerizasyonu sonucu elde edilen PAcHP'nin geniş pH aralığında zamana bağlı şişme oranları.....	46
Şekil 3.7.	Kütle polimerizasyonu sonucu elde edilen aşırı dallanmış PAcHP'nin zamana bağlı iyonik gücün etkisiyle şişme oranı.....	47
Şekil 3.8.	Kütle polimerizasyonu sonucu elde edilen aşırı dallanmış PAcHP hidrojellerinin dinamik şişme (pH=12) / büzülme (pH=2) davranışları.....	48
Şekil 3.9.	Kütle polimerizasyonu sonucu elde edilen aşırı dallanmış PAcHP hidrojellerinin uygun çözücülerde şişme davranışları.....	49

<b>Şekil 3.10.</b>	10 mm PAcHP diskinin <i>Micrococcus luteus</i> bakterisi üzerindeki antibakteriyel etkisi ve oluşan inhibisyonzon çapı.....	52
<b>Şekil 3.11.</b>	10 mm PAcHP diskinin <i>E. colibakterisi</i> ile etkileşimi sonucu antibakteriyel etki gözlenmemiştir.....	52
<b>Şekil 3.12.</b>	10 mm PAcHP diskinin <i>Bacillus subtilis</i> bakterisi ile etkileşimi sonucu antibakteriyel etki gözlenmemiştir.....	52
<b>Şekil 3.13.</b>	10 mm PAcHP diskinin <i>Pseudomas aeroginosa</i> bakterisi ile etkileşimi sonucu antibakteriyel etki gözlenmemiştir.....	52
<b>Şekil 3.14.</b>	MICBrothmakrodilüsyon.....	53
<b>Şekil 3.15.</b>	Aktif çamur ortamında P3HP ve PAcHP örneklerinin zamanla % kütle değişimi.....	54

## ÇİZELGELER LİSTESİ

<u>Çizelge No</u>		<u>Sayfa</u>
<b>Çizelge 2.1.</b>	AA'nın baz katalizli HTP'sinin farklı deneysel koşulları.....	30
<b>Çizelge 2.2.</b>	Bazı çözücüler için Hildebrand çözünürlük parametresi değerleri.....	34
<b>Çizelge 2.3.</b>	Bazı polimerler için çözünürlük parametresi değerleri.....	35
<b>Çizelge 2.4.</b>	Çözücülerin çözünürlük parametreleri.....	50

## SİMGELER ve KISALTMALAR

PAcHP : Poli(akrilik asit-ko-3-hidroksipropionat)

P3HP : Poli(3-hidroksipropiyonat)

AA : Akrilik asit

PAA : Poli(akrilik asit)

AAm : Akrilamit

HTP : Hidrojen Transfer Polimerizasyonu

TGA : Termogravimetrik Analiz

DSC : Diferansiyel Taramalı Kalorimetre

NMR : Nükleer Manyetik Rezonans

FTIR : Fourier Dönüşümlü İnfrared

PBS : Fosfat Tampon Tuz Çözeltisi

DMSO : Dimetil sülfoksit

## 1. GİRİŞ

Polimerler, günlük hayatta insan yaşamının birçok aşamasında kullanılmaktadır. Önceleri endüstri ve günlük eşya yapımında kullanılan polimerler artık biyoteknolojik uygulamalarda ve uzay endüstrisinde çok fazla alanda da kullanılmaya başlamıştır. Özellikle doğal ve yapay çapraz bağlı polimerler, aşırı dallanmış polimerler veya kopolimerlerin sulu ortamda gösterdikleri davranışlar, polimerleri fonksiyonel malzeme olarak ilgi çekici hale getirmiştir. Artık polimer malzemeler üniversitelerdeki yapılan akademik çalışmalarda, endüstride, otomotiv sanayisinde ve tıbbi uygulamalarda yoğun bir ilgiye maruz kalmaya başlamıştır.

Yüksek mol kütleli makromoleküllerin varlığı Hermann Staudinger tarafından ortaya atılmış ve bu sayede kauçuk, polistiren gibi moleküllerin yapısında küçük birimleri barındıran uzun zincirlerin varlığını öne sürerek polimer üretimine ışık tutmuştur (Bayraktar, 2013). Geçen zaman içerisinde polimerler günlük hayatın birçok alanında kullanılmaya başlanmıştır.

Nişasta, selüloz, doğal kauçuk v.b gibi doğal polimerlere ek olarak daha çok sentetik polimerler günlük hayatta karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca doğal polimerler kimyasal modifikasyon ile yarı sentetik polimerlere dönüştürülebilir. Birçok doğal polimer biyolojik sistemler tarafından enzim katalizli olarak üretildiğinden mükemmel biyoyumluluk sergilerler ve “biyopolimerler” olarak adlandırılırlar. Ayrıca, hayati olarak birçok fonksiyonda yer alan enzimler ve nükleik asitler de bu katagoride yer alır.

Polimerik malzemelerin hafif olmaları, kolay korozyona uğramamaları, işleme zorluğunun az olması, karışımları ya da kopolimerleri yapılarak daha üstün özellikler katılabilmeleri önemli avantajları olarak ortaya çıkmaktadır.

Mühendislik ve sağlık alanında kullanılan polimerlerin kullanım alanlarında özelliklerini değiştirmemesi önemli bir etkidir. Ancak bu klasik anlayış artık yerini polimer malzemelerin isteğe göre özelliklerini değiştirebilmesi yönünde değişim göstermektedir. Yani ortam şartlarına göre uyum gösteren ve istenilen davranışı sağlayan polimerler daha fazla tercih edilmeye başlanmıştır. Bunları akıllı malzemeler olarakta düşünebiliriz. Örneğin, eczacılık alanında polimerler kontrollü ilaç salınımı aparatlarının yapımında kullanılabilir. Kullanılacak polimerlerin



ilacın kullanılış yolu dikkate alınarak seçilmesi önemlidir (Pillai, 2001; Gürsoy, 2002).

Son yıllarda sağlık alanında yapılan çalışmalarda, çevre faktörlerinden (pH, sıcaklık, iyon gücü gibi) etkilenen polimerlerin sentezlenmesi ve bunların özelliklerinin tayin edilmesi rağbet görmektedir. Bu polimerlerin istenilen bölgeye bozunmadantaşınabilmesi, ilacın yapısına uygun olması hatta etki süresinin bile ayarlanabilmesi oldukça önemli bir avantajdır. Bu şekilde hazırlanan polimerlere fonksiyonel polimerlerde denilebilir (Peppas ve ark., 2000).

Hidrojel suda şişebilen çapraz bağlı (üç boyutlu, ağ yapılı) veya aşırı dallanmış polimerlerdir. İlk kullanım alanı olarak kontak lens yapımı gösterilebilir. İlerleyen zamanlarda biyotıp, biyouygulama, eczacılık, ilaç salınımı, gıda mühendisliği, tarım, sağlık sektörü gibi alanlarda kullanılmaya başlanmıştır. Hidrojellerin ilgi çekici malzeme olmalarının esas nedeni diğer malzemelere göre bazı üstün özelliklere sahip olması ve çevreden gelen uyarılara şişerek ya da büzülerek cevap verebilmesidir. Uyarılara örnek olarak pH, sıcaklık, iyonik şiddet, çözücü, elektrik ve manyetik alan verilebilir (Bayraktar, 2013).

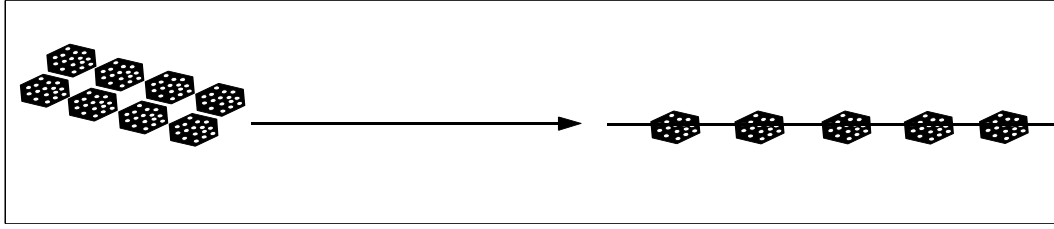
### **1.1. Polimerler**

Polimerler, kısaca aynı ya da farklı küçük moleküllerin kimyasal bağlarla bağlanması sonucu oluşan dev moleküllerdir.

Başka bir deyişle polimerler çok sayıda küçük birimin yani monomerlerin uç ucuna eklenerek oluşan dev moleküllerdir. Polimerlerin meydana gelmesi için bir araya gelen uygun fonksiyonel grup içeren küçük birimlere monomerler denir (McCrum ve ark.,1996; Basan, 2001).

Bu monomer maddelerin en basit üyesi etilen olarak gösterilebilir ( $\text{CH}_2=\text{CH}_2$ ). Tek bir polimer zincirinde milyonlarca monomerik birim (monomerden gelen veya tekrarlanan birim) bulunabilir. Polimer zincirinde yer alan monomerik birimlerin yapısı, uzayda yönlenmeleri, sırası, düzeni ayrıca birbirleriyle olan etkileşimleri, polimerin özelliklerini ve dolayısıyla kullanım alanını belirlemede önemli ölçüde rol alır. Polimer denilince sadece organik polimerler düşünülmemelidir, çünkü inorganik polimerlerde yaygındır (Salomone, 1998).

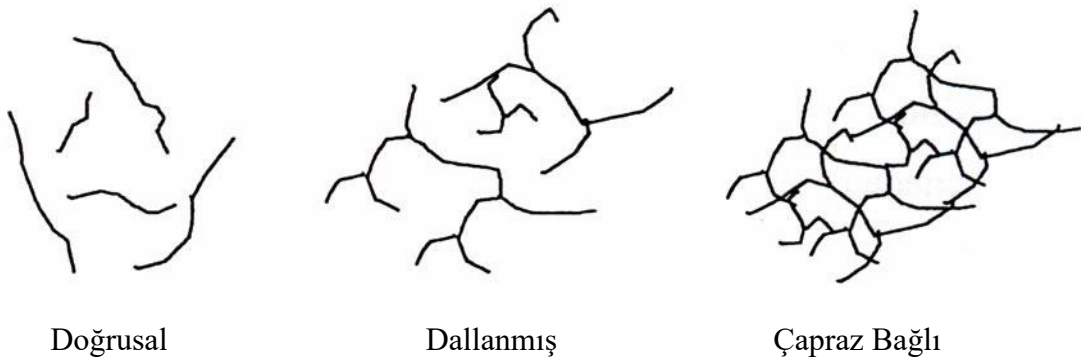
Şekilde monomer moleküllerinin basit olarak birbirlerine bağlanarak polimer molekülünü oluşturdukları görülmektedir.



**Şekil 1.1.** Monomerlerin polimerleşme tepkimesi ile polimer oluşturması

Polimerler, zincirlerinin fiziksel yapısına göre doğrusal, dallanmış ve çapraz bağlı (ağ yapılı) olmak üzere 3 ana gruba ayrılır. Doğrusal, dallanmış ve çapraz bağlı polimerler aşağıdaki şekil 1.2’de gösterilmiştir.

Dallanmış ve doğrusal polimerlerde bağımsız her zincir zayıf moleküllerarası bağlarla birbirleri ile etkileşirken çapraz bağlı polimerler çok daha güçlü olan kovalent bağlarla bağlanarak ağ yapılar oluşturur. Çapraz bağlanmış polimerler diğer polimer türleriyle karşılaştırıldığında daha karakteristik mekanik özellikler sergilerler. Dolayısıyla çapraz bağlanma materyallerin dayanıklılığını arttırdığı için daha dikkat çekici hale gelirler (Paul ve ark., 1999; O’Brein, 2002; Altunsoy, 2012). Polimerlerin mekanik özelliklerini etkileyen iki farklı faktör vardır. Bunlardan ilki “n” ile orantılı olarak zincir uzunluğu ya da molekül kütesidir. “n” polimerin içerdiği ortalama monomerik birim sayısıdır. İkinci faktör ise polimerin molekül şeklidir (McCrum ve ark., 1996).



**Şekil 1.2.** Polimerlerin yapısal zincir biçimleri

### **1.1.1. Doğrusal Polimerler**

Bu polimerler her bir zincirinde iki zincir ucunun olduğu polimerlerdir. Uygun çözücü ile çözünürler ve eritilip tekrar şekil verilebilirler.

### **1.1.2. Dallanmış Polimerler**

Ana zincirlerine genellikle kimyasal yapılarına özdeş olan ve dal şeklindeki zincirlerin kovalent bağlarla bağlanmasıyla oluşurlar. Uygun çözücülerle çözünebilirler.

### **1.1.3. Çapraz Bağlı Polimerler**

Bu polimerler, ana zincirlerin değişik uzunluktaki zincir parçaları ile kovalent bağlarla bağlanması sonucu oluşur. Çapraz bağın yoğun olması ağ yapılı polimerleri ortaya çıkarır. Çapraz bağlı polimerler herhangi bir çözücüde çözünmezler, ama uygun çözücülerde şişebilirler. Çapraz bağ yoğunluğu artarsa çözücünün diffüzyon ihtimali ve kapasitesi azalacağından şişme derecesi azalır (Durukan, 2007).

## **1.2. Polimerizasyon (Polimerleşme Tepkimeleri)**

Monomerlerin bir araya gelerek polimerleri oluşturmaya polimerizasyon ya da polimerleşme tepkimesi denir. Polimerleşme sonucu elde edilen polimerler yüzlerce, binlerce hatta onbinlerce monomerin ucuca tekrarlanmasıyla oluşur. Polimerleri oluşturan küçük birimlerin monomer olarak adlandırılabilmesi ve polimerizasyon tepkimesi meydana getirebilmesi için en az iki fonksiyonelliğe sahip olması gerekir. Tepkimenin gerçekleşebilmesi için gerekli olan aktif merkezlere fonksiyonellik denir (Basan, 2001; Saçak, 2002).

Polimerlerin sentezi, farklı kimyasal tepkimeler kullanılarak genel işleyiş mekanizmalarına göre iki şekilde sentezlenerek gerçekleştirilebilir. Bunlar;

–Basamaklı (Kondenzasyon) Polimerizasyon

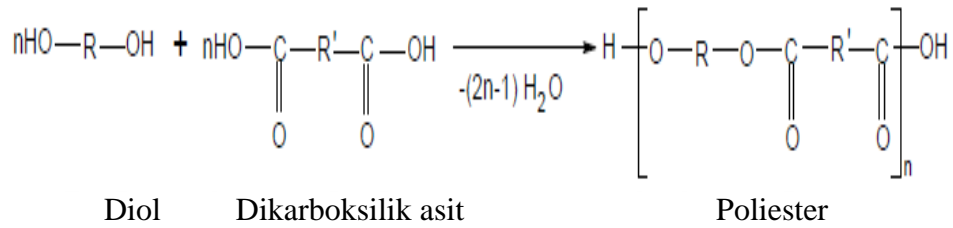
–Katılma (Zincir) Polimerizasyonu olarak sınıflandırılabilir.

### **1.2.1. Basamaklı (Kondenzasyon) Polimerizasyonu**

Basamaklı tepkimeler genel anlamda, fonksiyonel gruplara sahip büyük iki molekülün aralarından  $H_2O$ ,  $NH_3$  gibi küçük moleküllerin ayrılarak birleşmesi

tepkimeleridir. Basamaklı polimer üretimi farklı türde organik tepkimelerle hızlandırılarak gerçekleştirilebilir. Ancak labratuvar ve diğer çalışmalarda en çok kullanılan yöntem kondenzasyon yöntemi olduğu için aynı zamanda kondenzasyon polimerizasyonu da denilmektedir (Ay, 2007).

Basamaklı tepkimelerde polimerizasyonun devam edebilmesi için fonksiyonel grup gereklidir. Eğer fonksiyonel grup yoksa polimerizasyon sonlanır. Basamaklı polimerizasyonda ortamda farklı büyüklükte moleküller bulunabilir. Polimerizasyon başladıktan sonra tepkime ilerledikçe ortamda bulunan monomer, dimer, trimer gibi küçük moleküller ortamda kalmaz ve büyük molekül kütleli polimerler polimerizasyonun sonlarına doğru meydana gelir. Basamaklı polimerizasyon ile poliester, poliüretan, poliasetal, poliamit, polieter gibi polimerler sentezlenebilir (Ay, 2007).



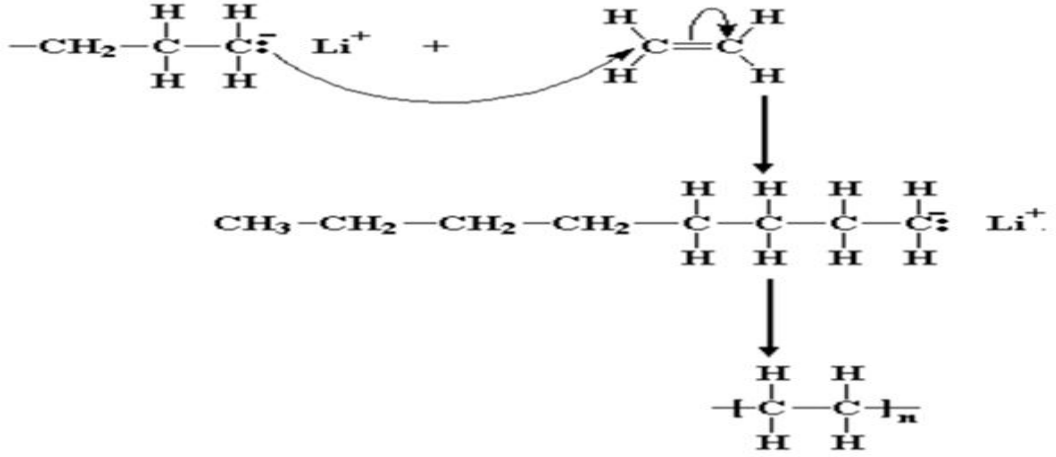
**Şekil 1.3.** Her ikisinde de bifonksiyonel grup bulunduran kondenzasyon tepkimesisonucu elde edilen poliester (Ay, 2007).

### 1.2.2. Katılma (Zincir) Polimerizasyonu

Katılma polimerizasyonunda, adından da anlaşılacağı üzere monomerler polimer zincirine teker teker ve hızlı bir şekilde katılarak zincir büyür. Ancak hızlı katılmadan dolayı kontrolsüz büyüme meydana gelebilir. Bu da polimerizasyonun gerçekleşme aşamalarında ortamda monomer kalıntısı ve büyük zincirli birimler oluşmasına neden olabilir. Katılma polimerizasyonunda zincir büyümesi aktif uçlar sayesinde gerçekleşir. Ancak aktif uçlu iki zincir birleşerek ölü polimer zinciri de meydana getirebilir (Ay, 2007).

Katılma polimerizasyonu, serbest radikalik katılma ve iyonik katılma polimerizasyonu olarak gerçekleştirilebilir. İyonik katılmada kendi içerisinde anyonik ve kationik katılma polimerizasyonu olarak sınıflandırılabilir. Etilen, stiren, vinil

klorür, akrilonitril, propilen gibi monomerler ile katılma polimerizasyonu ile polietilen, polistiren, poli(vinil klorür), poliakrilonitril, polipropilen polimerleri sentezlenebilir (Ay, 2007).



Şekil 1.4. Katılma polimerizasyonu mekanizması

### 1.3. Kopolimerler

Homopolimerler oluşurken kullanılan monomertek tip molekül olduğundan homopolimerler meydana gelirken, iki farklı monomerin aynı anda kullanılmasıyla her zincirde iki tip monomerik birim olacağından kopolimerler meydana gelmektedir(Sorenson ve ark., 2001; Rubinstein ve Colby, 2004).

Kopolimer zincirindeki monomerlerin diziliş biçimi polimerleşme mekanizması ve sentez yöntemlerinden etkilenerek farklı şekillerde zincirler meydana gelir. A ve B gibi iki farklı monomer kullanılarak elde edilen kopolimerin üç farklı düzenlenme ile meydana gelmesi beklenir (Sperling, 2006; Saçak, 2008).

#### 1.3.1. Rastgele Kopolimer

A ve B monomerlerinin zincir boyunca sıralanmalarında belirli bir düzen yoktur. Oluşan rastgele kopolimerler kendilerini oluşturan homopolimerlerin özelliklerini genellikle taşımazlar. Örnek olarak olefinik yapıların radikalik kopolimerleşmesi genellikle rastgele kopolimerler oluşturur.

### 1.3.2. Ardışık Kopolimerler

Polimer zinciri boyunca A ve B monomerleri A-B-A-B olacak şekilde sıralanarak ardışık kopolimerleri oluşturur. Özellikleri kendisini oluşturan homopolimerlerden farklı olabilir.

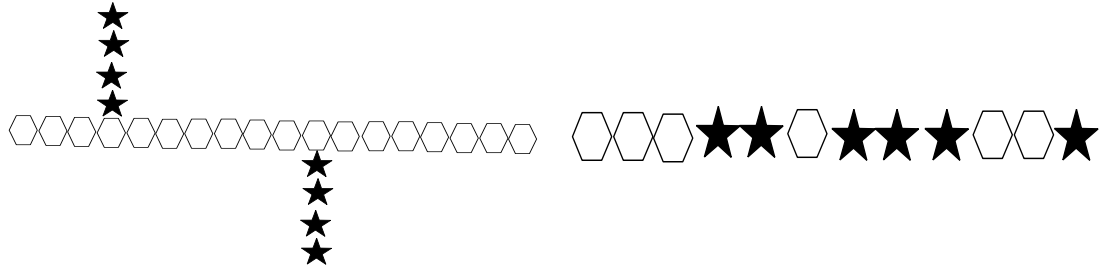
### 1.3.3. Blok Kopolimer

Kimyasal yapıları birbirinden farklı olan iki homopolimerin uçlarından birbirlerine bağlanmasıyla blok kopolimerler oluşur. Oluşan iki bloklu kopolimerlerin bir bloğunda A monomerleri diğer bloğunda B monomerleri bulunur. Kendisini oluşturan A ve B homopolimer yapılarının arasında bir özelliğe sahiptir. Ayrıca blok kopolimerlerin özel bir türü vardır. Bu özel türü graft (aşı) kopolimerleridir. Yapıları birbirinden farklı iki polimer zincirinin, zincir sonları dışından herhangi bir bölgeden birbirlerine bağlanmasıyla oluşan bir kopolimerdir.



Blok Kopolimer

Ardışık Kopolimer



Aşı(graft) Kopolimer

Rastgele Kopolimer

Şekil 1.5. Kopolimer türleri

### 1.3.4. Kopolimerlerin Bazı Özellikleri

Günlük yaşamımızda kullandığımız yün, ipek ve kauçuk gibi malzemeler doğal malzemelerdir. Hayvanlardan ve bitkilerden elde edilen bu malzemeler çok çeşitli olmalarına karşın kaynaklar sınırlıdır. Bitkisel ve hayvansal kaynaklar yani doğal malzemeler oldukları için kullanımları diğer canlıların sağlığına bir zarar vermezler.

Ancak nispeten bulunmalarının zorluğu ve işlenmelerindeki maliyet yüksek olduğu için bu malzemelere alternatif olarak daha iyi özelliklere sahip ve maliyeti daha ucuz olan malzemeler son yıllarda ilgi çekici hale gelmiştir. Bu çalışmalar ve araştırmalar sonucu elde edilen bilhassa polimer kompozitler, sporcu malzemelerinden polietilen poşetlere, pet bardaklardan diş macunlarına kadar birçok alanda kullanılmaktadır. Bu polimer kompozit ve karışımları kullanılan malzemelere istenilen üstün özellikleri kazandırmak düşüncesiyle yapıldığı için kopolimerler gibi düşünülebilirler. Bu konuda araştırmalar yapan özellikle sentetik kimyacılar ve mühendisler, malzemelerin var olan özelliklerini iyileştirmek ve daha fazla alanda kullanımını sağlamak amacıyla ayrıca hafif, görünüşü güzel, hijyenik ve daha ucuz olma gibi özelliklere sahip malzemeler elde etmek için polimerler ya da kopolimerler sentezleyerek çalışmalara yarar sağlamışlardır.

Kopolimerler iki farklı monomerin özelliklerini katarak oluşturduğu yeni bir polimerdir. Örnek olarak; bir polimer zincirinin propilen ve etilen birimleri içermesi istenirse propilen ve etilen monomerleri eş zamanlı olarak polimerleştirilmelidir. Oluşan polimer zincirinde karışımda hangi monomerden daha fazla var ise polimer zincirinde ağırlıklı olarak o monomer yer alacaktır. Yani etilen monomeri fazla ise polimerin etilen zincirleri arasında propilen monomerleri yer alacaktır. Bu şekilde oluşan kopolimerler ağırlıklı olarak hangi monomer birimi var ise o monomerin özelliklerini daha fazla taşır (McCrum ve ark., 1996).

Sentezlenen kopolimerlerin içerdiği birimlerdeki bileşenlerin tahmini değeri kopolimerin taşıdığı özellikleri bakımından oldukça önemlidir. Bu nedenle kopolimer eldesiyle polimerlerin camsı geçiş sıcaklığı, erime noktası, çözünürlüğü, geçirgenliği, yapışma özelliği ve kimyasal reaksiyonlardaki davranışları büyük oranda değiştirilebilir (Liaw, 2002).

Ancak bazen ortam şartlarına göre beklenmedik bir şekilde de kopolimer ürünler meydana gelebilir. Bu şekilde sentezlenen ürünlerin karakterize edilmesi oldukça önemlidir. Çünkü üstün özellikli ve kullanım alanı geniş bir malzeme meydana gelmiş olabilir. Bu sentezlenen kopolimerler çapraz bağlı ya da aşırı dallanmış olarak elde edilmiş olabilir. Çapraz bağ ya da aşırı dallanma bir malzemeye üstün özellikler katarak dikkat çekici bir ürün haline getirebilir.

#### **1.4. Aşırı Dallanma**

Aşırı dallanmış polimerler, üç boyutlu dendritik yapıya sahip makromoleküllerdir. Çeşitli alanlardaki potansiyel uygulamaları ve üstün fiziksel, kimyasal özellikleriyle ayrıca uygun topolojileri nedeniyle aşırı dallanmış polimerler son yıllarda ilgi çekici malzemeler haline gelmiştir. Bu polimerler dendritik diye adlandırılan yapılara benzetilebilir. Bunun yanında uzun yıllar yaşamış ve devasa büyüklükte olan ağaç yapısına da benzetilebilir.

Aşırı dallanmış polimerler çok sayıda işlevsel gruba sahip makromoleküllerdir. Bununla birlikte aşırı dallanmış polimerler dendirimerlerden farklı olarak dallanma ve yapıları açısından dağınık ve düzensiz olabilirler. Aşırı dallanmış polimerlerin tarihini, Barzelius'un tartarik asitten ve gliserolden oluşan bir reçinenin oluşturduğu bilinmektedir (Kienle ve Hovey, 1929). Aşırı dallanmış polimerlerdeki farklı işlevsel gruplar daha üstün özellik katmak için istenilen gruplarla değiştirilebilir.

#### **1.5. Dendirimerler**

Dendirimerler, ortada bir çekirdek, çekirdek etrafındaki dallanma birimleri fonksiyonel gruplardan oluşan polimerik ilaç taşıyıcı sistemlerdir. Dendritik yapılarla aslında iç içeyiz çünkü yeryüzünde dendirimerlerle çok yaygın olarak karşılaşırız. Hayvan ve bitkilerin damarlanma yapıları, ağaç ve bitki kökleri gibi canlı sistemlerde olduğu gibi cansız sistem olan kar kristallerinde de bu yapıyı görmekteyiz (Boas, 2006).

##### **1.5.1. Dendirimerlerin Özellikleri ve Kullanımı**

Biyolojik yapılarda bulunan dendritik yapıların boyutları, ağaçlarda metre, mantarlarda santimetre ve nöronlarda mikron düzeyinde olabilir. Ancak dendritik yapıların enerji anlamında iyi ara yüzey oluşturabilecekleri konusunda hala tartışmalara vardır (Tomalia, 2002; Thompson, 2006).

Yaklaşık olarak 1970'li yıllara kadar klasik polimerizasyon yöntemlerine yeni yaklaşımlar gerektiğinden dolayı dendirimerler sentezlenememiştir. Yeni yaklaşımlar monodispers makromolekül sentezlerine olanak sağlamıştır. Biyolojik sistemler kullanılmadan ilk kez abiyotik moleküller sentezlenmiştir. Bugünkü dendirimerler oluşturulmuştur. Bu dendritik yapılar ilk kez Buhleir ve ark., tarafından

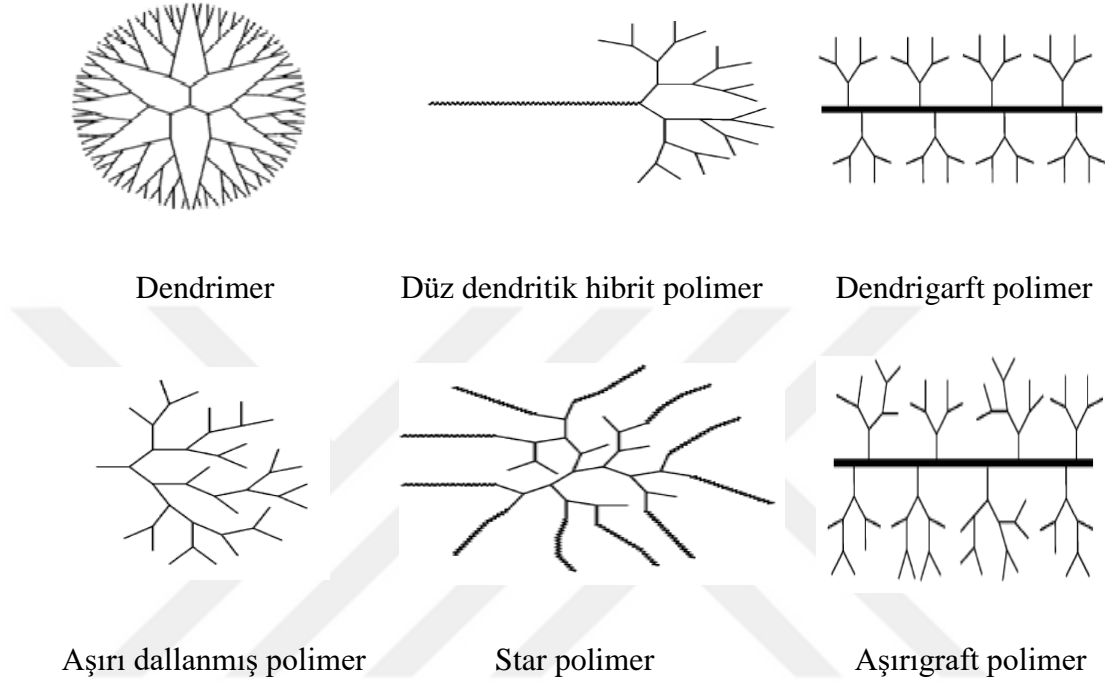


sentezlenmiştir (Buhleier, 1978). Ayrıca Tomalia ve ark., dendritik yapılar için ‘‘dendrimer’’ kelimesini ilk kez kullanmışlardır (Tomalia, 1985). Dendrimerler, dallanma grubu, çekirdek ve fonksiyonel gruplardan meydana gelirler. Dallanma grupları dendrimerlerin tekrar eden yapılara sahip olmalarını sağlarken fonksiyonel gruplarda dendrimerlerin birbirinden farklı olmasını sağlamaktadır (Bulut, 2012).

Dendrimerlerin yapısı gereği çok fazla zincir uçlarının bulunması karışabilirliğini ve çözünebilirliğini etkiler. Dendrimerlerin çözünebilirliği yüzeylerindeki gruplarla alakalıdır ve zincir uçlarının artması aktifliklerini artırır. Bilindiği gibi hidrofilik uçlar polar, hidrofobik uçlar apolardır ve sırasıyla polar-apolar çözücülerde iyi çözünebilirler (Tomalia, 1985). Dendrimerler aşırı dallanmış yapıya sahip olmalarından dolayı istenilirse çözünmeyi arttıran gruplar dendrimerlere eklenebilir. Eklenecek grupların etkisiyle biyouyumlu ve sitotoksitesi az dendrimerler elde edilebilir. Ayrıca florasan etkiye duyarlı özellikte olan yapılarda eklenerek dendrimerler elde edilebilirler (Gillies, 2005). Yakın bir zamanda Thiagarajan ve ark., yaptıkları çalışmada PAMAM (poli(amidoamin))’in toksik özellik gösterdiğini ileri sürmüşlerdir (Greish, 2013). Bu dendrimerlerin toksik özellikleri eklenen yeni uçlarla giderilerek daha iyi malzemeler haline gelmesi sağlanabilir.

Dendrimerler tümör hücrelerine küçük moleküllerden daha iyi tutunabilme özelliklerine sahiptirler. Bu özelliklerinden dolayı hedef olarak tümör hücrelerine göre ayarlanarak tedavi yöntemi olarak kullanılabilirler. İstenilirse uygun özellikler ile tasarlanarak sentezlenip ilaç salınımlarında kullanılabilirler. Ayrıca bazı biyolojik polimerlere çok yakın yapıları vardır (Babu, 2010). Biyouyumlu olarak daha kolay bir yöntemle sentezlenebilen aşırı dallanmış polimerler ya da kopolimerlerde dendrimerlere benzer alanlarda kullanılabilirler. Ayrıca bu kullanım alanları geliştirilerek ilgi çekici malzemeler haline getirilebilirler. Zaten dendrimerlerle aşırı dallanmış polimerler görünüş bakımından ve bazı özellikler olarak birbirlerine benzeyen yapılar oldukları için alternatif malzemeler olarak gösterilebilirler. Dendrimerlerin yapısındaki boşluklar amaca göre küçük molekülleri misafir etmek için kullanılabilir.

Dendrimerler polimer yapılarına göre; şekil 1.6'daki ilk sıradaki dendrimer yapısından sonra, düz dendritik hibrit polimer, dendrigraft polimerler, aşırı dallı polimerler, star polimer, aşırıgraft polimer olarak sınıflandırılabilir.



Şekil 1.6. Dendritik polimerlerin şekilleri (Frechet, 2001).

### 1.5.2. Dendrimer ve Aşırı Dallanmış Polimerlerin İlişkisi

Monomerlerin rastgele polimerizasyonu sonucu genellikle dallanmış polimerler meydana gelir. Dendritik polimerlerin sentezindeki zorlulardan dolayı daha kolay sentezlenebilen aşırı dallanmış polimerler bu dendritik polimerlerin yerine kullanılabilirler. Bu aşırı dallanmış polimerler polidispers yapıdadırlar ve düz zincirli polimer ve dendrimerler arasında bir yapıdadırlar (Boas, 2006).

Hem dendrimerler hem de aşırı dallanmış polimer malzemelerin uçlarındaki fonksiyonel gruplar vardır. Aşırı dallanmış polimerler viskozitelerinin düşük olması, iyi çözümleri ve düz zincirli yapılara göre daha işlevsel grup içermelerinden ayrıca düşük maliyet ve yüksek verimle elde edilebilmelerinden dolayı aşırı dallanmış polimerler ilaç salınımı, akışkanlık ayarlayıcı olarak birçok alanda tercih

edilmektedir. Bu özellikler dendrimer ve aşırı dallanmış polimer malzemelere potansiyel uygulama alanları sağlamaktadır (Hult ve ark., 1993).

Aşırı dallanmış polimerler 1988'de ilk kez Kim ve Webster tarafından sentezlenmiştir. İlk sentezlenen aşırı dallanmış polimer polifenilendir. O zamanlardan günümüze aşırı dallanmış polimerlerle dendrimerler karşılaştırıldığında aşırı dallanmış polimerlerin kolay temin edilebilme ve üstün özellikleri dikkat çekmektedir (Kim ve Webster, 1988; Kim ve Webster, 1990).

Dendrimerler doğada klasik polimerizasyon yöntemleriyle oluşurken, istenilirse sentezlenirken molekül kütlesi ve boyutu kontrollü olarak ayarlanabilir. Düz zincirli polimerlere kıyasla dendritik polimer yapıları daha gelişmiş özelliklere sahiptir (fiziksel ve kimyasal olarak) (Klajnert ve Bryszewska, 2001).

### **1.5.3. Dendrimerlerin Sentezi**

Dendrimerler yapı farklılıkları meydana gelen iki yöntemle sentezlenebilirler. Bunlar ıraksak ve yakınsak yöntemlerdir (Hawker ve Frechet, 1990; Hodge, 1993; Klajnert ve Bryszewska, 2001; Boas ve ark., 2006).

#### **1.5.3.1. İraksak Yöntem**

Çekirdek molekülünden büyüyen dendrimerlerin ilk oluşumunu sağlayabilmek için çekirdek ile aktif ve hareketsiz kısımları olan monomer tepkimeye girer. Bu tepkime devam eder ve dendrimerler meydana gelir. Bu yöntem ile büyük mol kütleli dendrimerler elde edilebilir.

#### **1.5.3.2. Yakınsak Yöntem**

Bu yöntem, kontrollü büyüme sağlanması, yapısı ve özellikleri bakımından en iyi yöntemdir. Ayrıca büyüme esnasında saflaştırma işlem de yapılması gibi avantajlar sağlamaktadır. Zaten ıraksak yöntemin bazı eksikliklerinden dolayı ortaya atılmıştır.

### **1.6. Aşırı Dallanmış Polimerlerin Sentezi**

Farklı türdeki zincir polimerizasyonları ile aşırı dallanmış polimerler sentezlenebilir. Bunlar zincir katılma polimerizasyonu, anyonik vinil polimerizasyonu, baz katalizli

hidrojen transfer polimerizasyonu (HTP) gibi sıralanabilir (Suzuki, 1992a; Suzuki, 1998b).

Kadokawa ve ark., yaptıkları çalışmada kullandıkları başka bir polimerizasyon yönteminde polimerizasyonun ilerlemesi sırasında sonlanan kısımların artışı ile aşırı dallanmış dendirimer yapı sentezlemişlerdir. Ancak son zamanlarda HTP ile akrilat monomerlerinden yola çıkarak aşırı dallanmış ve iki hidroksil grup içeren polimerler sentezlemeyi başarmışlardır. Bunun yanında çözünebilir, molekül ağırlığı yüksek, yan reaksiyonların en aza indirilmesi gibi avantajlarından dolayı aşırı dallanmış polimer sentezlemek için HTP yöntemini kullanmışlardır. Ve molekül ağırlığı yüksek çözünebilir poliester-eter aşırı dallanmış polimerini sentezlemişlerdir (Kadokawa ve ark., 2000).

Zincir büyüme polimerizasyonu, aşırı dallanmış polimer sentezinde kullanılan yeni bir yöntemdir. Bu yöntemle elde edilen aşırı dallanmış polimerlerin çoğunluğu çözünmeyen kısımlardan oluşurken düşük molekül ağırlığına sahip çözünebilir kısımlarda mevcuttur (Miyakoshi ve ark., 1978).

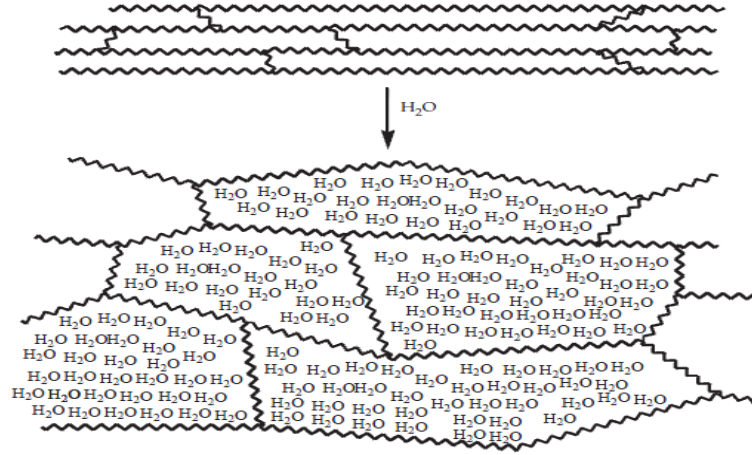
### **1.7. Çapraz Bağlanma**

Polimer zincirindeki yan dalların başka ana zincirlere bağlanmasıyla çapraz bağlı polimerler meydana gelir. Çapraz bağlı polimerler özellikleri bakımından hiçbir çözücüde çözünmezler ancak şişerler. Zaten günümüzde polimerlerin çoğunluğu çapraz bağlıdır. Ancak çapraz bağlı polimerler sulu ortamda şişme gösterirlerse hidrojel adını alırlar (Salomone, 1998). Çapraz bağlı polimerler istenilirse polimerizasyon sırasında çapraz bağlayıcı kimyasallar kullanılarak sentezlenebilir. Bu tür polimerler ağ yapılara benzetilebilir. Ancak uygun çözücülerde çözünmeyen ve şişerek tepki veren aşırı dallanmış polimerlerde mevcuttur. Bunlar da hidrojel olarak adlandırılabilir.

### **1.8. Hidrojeller**

Doğal veya sentetik polimerler kullanılarak elde edilebilen su içerisinde suyu emerek şişen üç boyutlu ağ yapılara hidrojel denir (Altınışık, 2011). Başka bir deyişle, hidrojeller fizyolojik pH veya sıcaklıkta suda çözünmeyen ancak sulu ortamda belirgin bir şekilde şişebilen potansiyel polimerik malzemelerdir (Kim ve Kim, 2004).

Su absorplayarak şişen hidrojel aşağıdaki gibi gösterilebilir;



**Şekil 1.7.** Yapısına su almış bir hidrojel (Garner, 2000).

Hidrojeller ister çapraz bağlı ister aşırı dallanmış yapıda olsun herhangi bir çözücünde çözünmeyerek küçük ve düzensiz şekillerdeki yapıları çözücüyü içerisine hapsederek şişerler ve başlangıçtaki boyutlarını katlayacak şekilde yeni boyutlar kazanırlar. Aynı zamanda bazı ortamlarda da büzülme özelliği gösterebilirler. Dolayısıyla bu üstün ve farklı davranış sergilemesi hidrojellerin uygulama alanını genişletir. Hidrojel yapıları gibi doğada şişme-büzülme davranışları gösteren canlılar da mevcuttur. Hidrojeller gelecekte daha fazla araştırmaya ve keşfedilmeye değecek malzemelerdir.

### 1.8.1. Hidrojellerin Bazı Özellikleri

Kimyasal bağ diye adlandırılan ve güçlü etkileşimler olan iyonik etkileşim, fiziksel bağ olarak adlandırılan ve zayıf etkileşim olan van der waals ve hidrojen bağları ayrıca hidrofobik etkileşimler ve kohezyon kuvvetleriyle birlikte hidrojellerin üç boyutlu yapıları oluşur (Duran ve ark., 2000). Burada hidrofobik etkileşimler hidrojellerin şişme davranışlarını doğrudan etkiler. Ayrıca hidrojellerin dış çevredeki uyarıcılara da duyarlı oldukları bilinmektedir (Duran ve ark., 1999; Duran ve ark., 2000).

Daha önce hidrojellerin tanımında belirtildiği gibi hidrojeller, sulu ortamda geri dönüşümlü bir şekilde şişme ve büzülme davranışı gösterebilen üç boyutlu yapılardır. Şişmiş durumda bulduklarında suyu büyük oranda hapsederler (Fırlak, 2008). Hidrojeller tasarlanırken ortam koşullarına göre kontrollü tepki verebilecek şekilde düşünülüp kullanılacağı ortama uygun olarak elde edilebilirler. Örneğin; sıcaklık,

pH, manyetik alan, çözücü, elektrik alan, iyonik güç v.b gibi fiziksel ve kimyasal uyaranlara göre hacim değişimleri gösterirler (Omidian ve Park, 2012).

Hidrojeller hidrofilye yani suyu seven gruplar taşımaktadırlar. Bu nedenle hidrofilye polimerlerde denilebilir. Polimerlerin hidrojel davranışı göstermeleri için amid, karbonil, karboksil, hidroksil, ester gibi suyu seven grupları içermesi gereklidir. Bu grupların fazla olması şişme oranını artırır (Nursevin ve ark., 1998; Karadağ ve ark., 2004).

### **1.8.2. Hidrojellerin Uygulama Alanları**

Hidrojellerin son yıllarda, ilaç salınım ve taşıyıcı sistemlerde, tıbbi uygulamalarda, biyotıp alanında, yapay organ yapımında, şeker hastalığı tedavisinde, bazı vücut sıvılarının taşınmasında, tarımda ve gübrelemede ayrıca birçok alanda kullanımı yaygınlaşmıştır (Gupta ve ark., 2002; Reis ve Cohn, 2002; Bajpai ve Singh, 2006). Hidrojellerin tıbbi uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmasındaki ana nedenler olarak fiziksel, kimyasal, biyolojik özelliklerin yanında farmasötik ve biyoyumlu olmaları gösterilebilir (Karadağ ve ark., 1996). Hidrojellerin optimum kullanımı bazı özelliklerine bağlı olarak değişebilir. Bu özellikler, şişme kinetiği, ağ geçirgenliği, şişme dengesi ve biyoyumluluk gibi sıralanabilir (Peppas ve Khare, 1993; Singh Raj ve ark., 2009).

Aslında sentezlenen hidrojellerin biyomalzeme olarak kullanımı fiziksel özelliklerinin canlı dokularla olan uyumundan da kaynaklanmaktadır (Blanco, 1998). Kullanım alanlarına, biyosensörler, kontak lens, kas ve deri materyali, yapay kalp, ilaç salınımı, enzim immobilizasyonu gibi örnekler de verilebilir (Peppas ve Wright, 1998). Hidrojellerin biyoygulamalarda kullanımı Wichterle ve Lim'in sentezlediği çapraz bağlı poli(hidroksietil metakrilat) (pHEMA) polimerinin kontak lens yapımına dayanmaktadır (Sannino ve ark., 2009). Hidrojeller mekanik özelliklerinin iyi olması, oksijen geçirgenliğinin yüksek olması ve refraktif indis derecelerinden dolayı kontak lens yapımında dikkate değer bir malzemedir. Özellikle poli(metil metakrilat) (pMMA) ve poli(hidroksietilmetakrilat) (pHEMA) gibi hidrojel polimerlerin diğer malzemelere göre kontak lens yapımı için üstün özellikleri vardır (Nam ve ark., 2004; Özgündüz, 2006).

Biyomalzeme olarak kullanılan hidrojellerin diğer malzemelere göre bazı önemli üstün özellikleri vardır. Bunlar;

-Hidrojeller yapıları gereği suda çözünen maddeler için bir geçirgen görevi gördükleri için istenmeyen atık ve safsızlıkların uzaklaştırılmasını kolaylaştırırlar.

- Hidrojeller besin ya da oksijen geçişini engellemezler.

- Hidrojellerden yapılan dokular dayanıklıdır. Aynı zamanda hidrojeller yumuşaktırlar.

- Hidrojeller fazla miktarda su içerebildikleri için diğer dokularla sürtünme çok az olur.

- Hidrojeller su absorbe edebildikleri için vücuttan atılması istenilen sıvılar uzaklaştırılabilir.

- Şişmiş haldeki hidrojeller küçük moleküller için difüzyon sağlarken, yapılarındaki ağ örgüsü bakteriler için bir engel oluşturur (Uysal, 2001).

Satoh son yıllarda yaptığı bir çalışmada, aşırı dallanmış poligliserol üzerindeki hidroksil gruplarının kolayca başka işlevsel gruplarla değiştirilebileceğini, bu sayede ilaç salınım ve taşıma sistemlerinde ayrıca hidrojel malzemeler elde edilerek potansiyel malzeme olarak kullanılabilceğini ortaya koymuştur (Satoh, 2012). Gümüşderelioğlu ve ark., hidrojel polimer malzemelerin yüksek şişme kabiliyetleri ve biyouyumlulukları ile ilaç taşıma sistemlerinde kullanıma uygun olduğunu göstermişlerdir (Gümüşderelioğlu ve ark., 2011).

Hidrojeller, yapısal bütünlüğünü kaybetmeden büyük oranda suyu absorbe edebilen makromoleküller oldukları için vücuttaki dokuları ve hücre dışı matrisleri taklit edebilme özellikleri vardır. Bu özellikler doku mühendisliği için ilgi çekici malzemedirler (Yan ve Pochan, 2010; Vlierberghe Van ve Dubruel, 2011). Doku mühendisliği, vücuttaki hasar gören dokuların hücreleri ile yeni dokuların elde edilerek hasarlı dokunun onarılmasını içerir.

Varga ve ark., akrilikasit (AA), akrilamid (AAm), n-izopropil akrilamid hidrojellerinin canlı ortamlarda uygulanabilirliğini araştırmıştır. Sonuç olarak bu polimerlerin canlı ortamlarda uygulanabilmesini kısıtlayacak büyük hasarların olmadığını vurgulamıştır (Dovnes ve ark., 1992).

Hidrojellerin uygulama alanları ve kullanılan polimerler kısaca;

İlaç taşıma: Polivinil pirolidon, nişasta, poliakrilik asit, karboksimetil selüloz, polivinil alkol, akrilik asit, metakrilik asit, kitosan

Doku mühendisliği: Polivinil alkol, poliakrilik asit (PAA), hyalüronan, kollajen

Enjekte edilebilir polimer sistem: Poliesterler, polipeptitler, kitosan olarak özetlenebilir (Gulrez, 2011).

### **1.8.3. Hidrojel Sentezi**

Ağ yapılı, şişmiş polimerlerin ya da kopolimerlerin sentezi; katı hal veya çözelti halinde bulunan kopolimerlerin ya da polimerlerin çapraz bağlanarak su veya başka çözücü ortamına bırakılarak şişmesi, çok fonksiyonlu monomerlerin birlikte polimerleştirilmesi sonucu uygun ortamda şişmeye bırakılması gibi yöntemler kullanılarak gerçekleştirilebilir (Hennink ve Van Nostrum, 2002; Saraydın ve ark., 2004).

Suyun büyük bir kısmını şişerek yapısına alabilen hidrojeller doğal veya sentetik polimerler kullanılarak sentezlenebilmektedir. İlk sentetik polimerler Wichterle ve Lim tarafında 1954 yılında sentezlenmiştir (Singh ve ark.,2010). Hidrojellerin sentetik olarak sentezlenmesinde, metakrilik asit (MA), metil metakrilat (MMA), AA, AAm, 2-hidroksietil metakrilat (HEMA) gibi monomerler kullanılabilir. Aynı zamanda sentetik olarak sentezlenen hidrojeller bazı özelliklerini geliştirmek için modifiye edilebilir. Modifiye etmek için selüloz, çitosan, jelatin gibi biyopolimerler kullanılabilir. Hidrojeller yumuşak oluşlarından dolayı canlı dokulara benzerler ayrıca kauçuğumsu yapıları, şişme kabiliyetleri ve akıllı oluşları sayesinde de ilgi çekici malzemeler haline gelirler (Kabiri ve Zohuriaan-Mehr, 2008).

Kaynaklarına göre sentezlenen hidrojellerin bazı avantaj ve dezavantajları vardır. Bunlar doğal kaynaklı hidrojellerin; biyobozunur, biyouyumlu, hücrel aktiviteleri destekleme gibi avantajları ancak patojen içerme, mekanik özelliklerinin yeteri kadar iyi olmaması, iltihaba neden olabilme gibi dezavantajları olarak sıralanabilir. Doğal polimerlere örnek olarak ise; kalojen, jelatin, aljinat ve agaroz verilebilir. Sentetik kaynaklı hidrojellerin; ayarlanılabilir mekanik özelliklerinin olması avantajı ancak



toksik oluşu ve biyobozunur olmayışı dezavantajlarıdır (Gils ve ark., 2009; Singn ve ark., 2010; Chang ve Zhang, 2011).

Yine yakın bir zamanda, Nho ve ark., PAA için elektron ışını radyasyonu ile çapraz bağlayarak biyoyapışkan bir özellikte olan PAA'yı ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanmak için hazırlamışlardır (Nho ve ark., 2014). Kolay polimerizasyon sentezi ve biyoyumlu olma özelliğinden dolayı hidrojel sentezlerinde PAA yaygın olarak kullanılan polimerlerdendir. Özellikle PAA ve PMAA polimerleri kullanılmakta ancak bazı araştırmacılar bu polimerlerin yanında farklı vinil monomerleri içeren kopolimerik yapıdaki hidroksietil metakrilat, N-izopropilakrilamid, maleik asit ve akrilonitril hidrojellerine de yönelmişlerdir (Karadağ ve ark., 1996; Taşdelen ve ark., 2004).

#### **1.8.4. Hidrojellerin Sınıflandırılması**

Polimerik hidrojeller;

Fiziksel yapılarına göre: Amorf, yarı kristalin, hidrojen bağlı hidrojeller

İçerdikleri yan gruplara göre: Nötral, iyonik hidrojeller

Hazırlama yöntemine göre: Homopolimer, kopolimer, çoklu polimer hidrojeller

Çapraz bağlanma durumuna göre: Fiziksel ve kimyasal çapraz bağlı hidrojeller

Kaynaklarına göre: Sentetik ve doğal hidrojeller

Su içeriklerine göre: Düşük şişme dereceli (%20-50), orta şişme dereceli ( %50-90), yüksek şişme dereceli (%90-99.5), süper absorban (>%99.5)

Kimyasal kararlılıklarına göre: Biyobozunur ve biyobozunmaz hidrojeller olarak sınıflandırılabilirler (Sezgin, 2007; Gökalp, 2009).

#### **1.8.5. Hidrojellerin Şişmesi**

Hidrojellerin şişme davranışları hem karmaşık hem de basamak basamak gerçekleşen bir durumdur. Su molekülleri polimerleriniçerisindeki boşluklara bağlanmaya eğilimlidir. Polimere bağlanan su molekülleri ilk önce hidrofilik yani polar kısmı hidrate etmeye başlar ve bunun sonucunda yapı şişer ve hidrofob kısımlar ortaya çıkar. Daha sonra zincirdeki ozmotik yürütücüler sayesinde hidrojel daha fazla su

absorbe ederek şişer. Bu aşırı şişme durumuna fiziksel çapraz bağlar engel olmaya çalışır ve bu sayede elastik ağ geri çekme kuvveti meydana gelir. Dolayısıyla şişme olayı sürekli devam eden bir durum değildir. Bu iki kuvvet birbirlerine eşit oluncaya kadar şişme devam eder ve eşit olduğunda denge şişme seviyesi oluşur (Sezgin, 2007; Gökalp, 2009).

Küçük moleküllü sıvıların polimer malzemeler tarafında emilerek absorbe edilmesine şişme denir. Bu küçük moleküllü sıvıların oldukça hareketli olmasına rağmen polimerik yapıların hareketliliği oldukça düşüktür. Bu nedenle büyük polimerik yapılar çözücü fazına kolay bir şekilde geçmez ve içerisine sıvıyı absorbe ederek şişme davranışı gösterirler (Hiemenz, 1984; Özgündüz, 2006; Sezgin, 2007). Eğer termodinamik açıdan uygun çözeltilerde hidrojelere bırakılırsa en iyi şişme davranışını gösterirler ve bu durum hidrojellerin dikkate değer özelliklerindedir.

Hidrojellerin şişme ortamında iyon konsantrasyonu artarsa, hidrojel ve şişme ortamı arasındaki hareketli iyonik konsantrasyon düzeyi azalır ve jelin şişme kapasitesi azalır (Bajpai ve Giri, 2003). Yapılan bir çalışmada bu durumu destekler bir şekilde şişme ortamının tuz konsantrasyonu artırılmış olup gene iyon farkının azaldığı dolayısıyla şişme kapasitesinin de azaldığı görülmüştür (Sadeghi ve Koutchakzadeh, 2007).

Hidrojellerin şişme davranışlarını yapılarında bulunan fonksiyonel aktif gruplar ve çözücülerle olan etkileşimleri belirler. Ayrıca denge şişme parametreleri, polimer bileşimi, çözücü türü, gözenekli yapı, geometri ve boyut, iyonik güç, pH gibi değişkenlerdir (Baek ve ark., 2001; Özgündüz, 2006). Hidrojellerin yapısındaki hidrofobik kısımların varlığı ve tuz oranının artması çözücüye absorbe ederek şişmesini olumsuz etkilerken, hidrojellerin boyutlarının küçük olması şişme verimini arttırmaktadır. Çünkü eğer parçacık boyutu küçülürse yüzey alanında artış meydana gelir ve dolayısıyla şişme verimi artar (Demircan, 2006; Sadeghi ve Koutchakzadeh, 2007).

#### **1.8.6. Hidrojellerin Karakterizasyonu**

Sentezlenen bir polimerin hidrojel olduğu yönündeki düşünceleri destekleyebilmek için karakterize edilmesi gereklidir. Bu nedenle kullanılan en temel yol şişme davranışlarının dinamik şişme testleri yapılarak belirlenmesidir. Eğer bir polimer

hiçbir çözücüde çözünmüyor ve şişme özelliği gösteriyorsa hidrojel özelliktedir. Bununla belirlenip litaretüre kazandırılıp yararlarının belirlenmesi oldukça önemlidir. Bu nedenle şişme kinetiği çalışmaları da yapılarak karakteristik hidrojel özellikleri belirlenebilir.

#### 1.8.6.1. Dinamik Şişme Testleri

Hidrojellerin şişme davranışları, denge şişme derecesine ulaşma hızı, çözücüye absorbe ederek şişme hızı gibi mekanizmaları içermektedir. Çözücü absorbe hızı doğrudan hidrojel polimerin denge şişme derecesine ulaşmasıyla ilgilidir ve bu durumu polimerin yapısındaki fonksiyonel gruplarda etkileyerek şişme kapasitesine etki eder (Bajpai ve Singh, 2006).

Şişme testleri yapılırken hidrojellerin kuru haldeki ağırlıkları tartılır ve ilk kütle olarak kaydedilir. Daha sonra seçilen uygun çözücülerde belirli zaman aralıklarında kontrol edilmek üzere şişmeye bırakılırlar. Çözücüye bırakılan hidrojellerin ilk şişmiş kütlelerini belirlemek için hidrojeller çözücülerden çıkarılırlar ve hafifçe zarar vermeden kurularak tartılırlar. Bu durum hidrojellerin kütle değişimi dengeye ulaşmaya kadar devam eder. Kuru ağırlıkları hesaba katılarak eşitlik 1.1’de verilen denkleme göre şişme dereceleri hesaplanır.

$$\text{Şişme (\%)} = \frac{W_s - W_d}{W_d} \times 100 \quad (1.1)$$

Burada  $W_d$  kuru örnek kütlesi,  $W_s$  şişmiş örnek kütlesidir.

Yang ve ark., AA türevlerini içeren hidrojellerin damıtılmış suda ve farklı derişimlerdeki NaCl, NaNO<sub>3</sub> ve CaCl<sub>2</sub> tuz çözeltilerinde hidrojelere iyonik şiddet ve tuz etkisini incelemek için yaptıkları çalışmada, damıtılmış suda tuz çözeltilerine oranla daha fazla şiştiğini bunun yanında tuz konsantrasyonu düşük olan tuz çözeltilerinde de daha fazla şişme gösterdiğini gözlemlemişlerdir. Şişme testleri sonucu şişme yüzdeleri sıralamasını krotonik asit> metakrilik asit> akrilik asit olarak bulmuşlardır. Ayrıca değerler birbirine oldukça yakın olmakla birlikte tuz türü ile şişme yüzde değerleri değerleri NaNO<sub>3</sub>> NaCl> CaCl<sub>2</sub> şeklinde değişmektedir (Yang ve ark., 2003).

Yapılan bir çalışmada poli(AAm-co-AA) kopolimer hidrojelini sentezlenerek şişme testi uygulanmıştır. Ancak bu çalışmada AA büyük oranda hidrofilik kısımlar

içerdiği için fazla miktarda suyu absorbe ederek parçalanmıştır. Buna dayanarak mekanik özelliğinin zayıf ve kararsız olabileceği ön görülmüştür. Hidrojel şişmeye bırakıldıktan sonra hızlı bir şekilde şişmiş ancak parçalandığı için ölçümler yapılamayıp deney devam etmemiştir. Ancak hidrojellerin şişme davranışının bazı çözücülerde hızlı olması avantaj yerine dezavantaj getirebilir. Bu durumda, hidrojellerin şişme hızını kaplama ve kılıflama yaparak yavaşlatabiliriz (Sop, 2013).

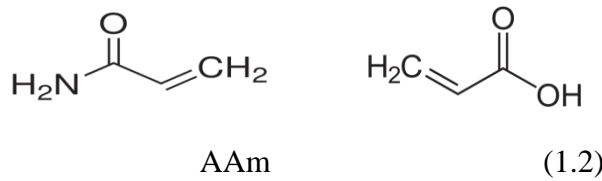
### 1.8.7. Belli Başlı Hidrojellerin Şişme Davranışları

Hidrojeller yapay ve doğal olmak üzere ikiye ayrılabilir. Yapay hidrojellerden, poli(2-hidroksietil metakrilat) (PHEMA), poli(vinil pirrolidone) (PVP), poli(N-izopropil akrilamid) (PNIPAM), PAA ve türevleri, poliakrilamid (PAAm) ve türevleri üzerinde en çok çalışılan hidrojel polimerlerdir (Ende ve Peppas, 1997; Karadağ ve ark., 2002; Saraydın ve ark., 2004).

AA suyu yüksek oranda absorbe edebilen ve yüksek basınç altında bile absorbe ettiği suyu tutabilen süper emici bir maddedir. Bu eşsiz özelliğinden dolayı ilaç salınım sistemlerinde ilgi çekici bir malzeme olarak kullanılabilir (Francis ve ark., 2004; Hussain ve ark., 2011). AA monomerlerinden elde edilen PAA türevleri ve kopolimerlerinin hidrojel formlarının şişme davranışı yapısındaki karboksil grupların varlığına bağlı olarak pH ve çözücülere göre değişir (Adnadjevic ve Jovanovic, 2008).

Hussain ve ark., AA ve vinilsülfonik asit hidrojellerinin uygun pH'larda şişme denemelerini yaptıklarında pH 7.5'da maksimum şişmeye ulaştıklarını görmüşlerdir (Hussain ve ark., 2013).

Thakur ve ark., AA'nın kopolimeri olan poli(AAm-co-AA) hidrojelli ile yaptıkları çalışmada pH 7.4'te optimum şişmeye ulaştıklarını öne sürmüşlerdir (Thakur ve ark., 2011).



gibi monomerlerin kimyasal yapısı 1.2.'de örnek olarak gösterilebilir.

### **1.8.8. Hidrojellerin Biyobozunması**

Polimerik malzemelerin biyobozunma özelliği için fiziksel, kimyasal etkiler ve çevre koşulları oldukça önemlidir (Shah ve ark., 2008). Doğada var olan bakteri, maya, alg gibi mikroorganizmaların etkisiyle bozunabilen polimerlere biyobozunur polimerler denilebilir.

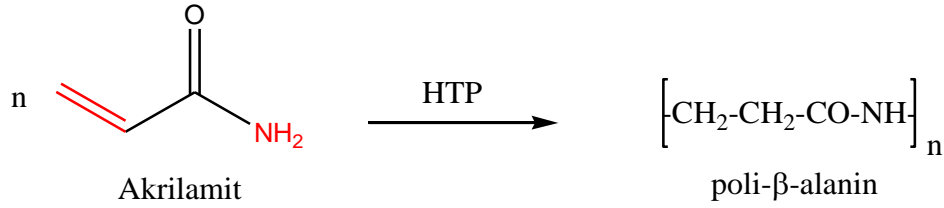
Elvira ve ark., mısır nişastası ve etilen-ko-vinil alkol kopolimeri varlığında serbest radikalik polimerizasyonu ile biyobozunur AAm ve AA hidrojel formlarını hazırlamışlardır. Şişme davranışlarını farklı tampon çözeltileri hazırlayarak takip etmişlerdir. Hidrojellerin biyobozunmalarını ise fizyolojik şartlarda 90 günde gerçekleştirip, kütle kaybını <sup>1</sup>H NMR ile analiz etmişlerdir (Elvira ve ark., 2002).

Bu tez çalışmasında sentezlenen suda çözünmez polimerik ürünlerin aktif çamur varlığında oda sıcaklığında aerobik biyobozunması ayrıca 37 °C'de fosfat tamponunda (pH:7.40) ve tripsin varlığında (pH:7.40) biyobozunması kinetiği incelenecektir. Aktif çamur günümüzde halen kullanılan biyolojik arıtmaya yarayan maddedir. Biyolojik sisteme zarar vermeden arıtımı sağlayabilir.

### **1.9.Hidrojen Transfer Polimerizasyonu(HTP)**

Baz katalizli (HTP) hareketli(serbest) hidrojen(H) atomu içeren vinil monomerlerin bir anyonik polimerizasyon tekniğidir. HTP; vinil grubu ve asidik (oynak) proton içeren bir monomer (AAm ve AA türevleri gibi), nükleofilik bir başlatıcı (aynı zamanda katalizör), aprotik bir solvent, polimerizasyon yüksek sıcaklıklarda yürütülecek ise serbest radikalik vinil polimerizasyonunu önleyecek bir inhibitör varlığında gerçekleşmektedir. Baz katalizli HTP'yi ilk kez Breslow ve ark., AAm'den yola çıkarak poli(β-alanin) (naylon-3) sentezlemek için denemişlerdir. Breslow ve ark., AAm, metakrilamid, krotonamid ve diğer bazı polimerlerin HTP'sinin alifatik poliamidlerin çapraz bağlanmasıyla sonuçlandığını göstermişlerdir. t-NaBuO, NaOCH<sub>3</sub> ve NaNH<sub>2</sub> gibi başlatıcılar; hidrokinon, fenil-β-naftilamin ve kinon gibi inhibitörler kullanarak 80-200°C arasında polimerizasyon tepkimelerini yürütmüşlerdir. Çalışmada kullanılan bütün monomerlerin polimerleşme tepkimesi verdiği fakat sadece AAm'in yüksek mol kütleli polimerini (poli-β-alanin) elde ettiklerini açıklamışlardır. Ancak HTP'nin mekanizmasının

aydınlatılması için o dönemlerde pek fazla bir çalışma yapılmamıştır (Breslow ve ark., 1957).



**Şekil 1.8.** HTP ile akrilamitten poli-β-alanin sentezi

Daha sonra birçok bilim insanı akrilamid türevlerinin baz katalizli HTP kinetiği ve mekanizması uygulamalarını ortaya koymuşlardır (Yokota ve ark., 1963; Nakayama ve ark., 1967; Iwakura ve ark., 1967; Trossarelli ve ark., 1969; Tani ve ark., 1969; Camino ve ark., 1970; Iwamura ve ark., 1998; Iwamura ve ark., 2000; Gureva ve ark., 2007). HTP ile bazı AAm, metakrilamit, AA ve metakrilik asit türevleri monomer olarak kullanılarak poliamitler, poliesterler ve poliester-eterler elde edilmiştir.

Iwakura ve ark., N-akriloil glisinamit, N-metakriloil glisinamit, N-akriloil alaninamit ve N-metakriloil alaninamit monomerlerinin baz katalizli HTP ile düşük mol kütleli polimerlerin elde edildiğini belirtmişlerdir (Iwakura ve ark., 1967).

Otsu ve ark., HTP verme potansiyeli olan iki monomerin aynı anda kullanıldığı bir çalışmada akrilamit ve komonomer olarak metakrilamit, krotonamit ve tiglinamit gibi akrilamit türevi kullanmış ve kopolimerdeki bileşimleri belirlemişlerdir (Otsu ve ark., 1976).

Ancak baz katalizli HTP'nin polimerizasyon derecesinin düşük olması, dallanmanın kontrol edilemeyeşi, sınırlı sayıda monomere uygulanabilmesi ve düşük verimli ürünelde edilmesi gibi özelliklerindendolayı bilim insanları için ilgi çekici bir yöntem değildi (Yokota ve ark., 1963; Iwakura ve ark., 1967; Iwakura ve ark., 1967; Nakayama ve ark., 1967; Trossarelli ve ark., 1969; Tani ve ark., 1969; Glickson ve Applequist, 1969; Camino ve ark., 1970; Gureva ve ark., 2007).

Neticede bu metotla sentezlenen yüksek mol kütleli polimer sayısı sınırlı kalmıştır. Bunun muhtemel sebepleri bu polimerizasyon türüne uygun monomerlerin sayısının kısıtlı olması, son derece neme duyarlı bir polimerizasyon mekanizması olması ve

oluşan polimerin çözünürlüğünün kısıtlı olması nedeniyle oligomer aşamasında çökmesidir. Ayrıca, kontrol edilmesi çok zor olan dallanmış yan ürün eldesi de bir başka dezavantajı olarak görünmektedir.

Rozenberg ve ark., son zamanlarda bazı akrilamid türevlerinin ve hidroksietilmetakrilatın baz katalizli HTP'sinin mekanizması ve kinetiği üzerinde birçok detaylı çalışma yayınladı. Rozenberg ve ark., iyi karakterize edilmiş aşırı dallanmış polimer ürün yapısını ve HTP'nin karmaşık mekanizmasını ortaya çıkarmıştır (Rozenberg ve ark., 2004; Gur'eva ve ark., 2007). Kennedy ve Otsu tarafından HTP yöntemi süstitüsyonlu AAm'lerin sentezinde de kullanılmıştır. Bununla birlikte elde edilen AAm polimerlerinin kimyasal yapılarını ve mekanizmalarını tartışabilmek için aynı polimerizasyon koşullarında sentezlenmeleri gerektiğini öne sürmüşlerdir (Kennedy ve Otsu, 1972).

Son zamanlarda hidroksietil metakrilat kullanılarak yapılan HTP çalışmalarında sentezlenen polimerin mekanizması ve yapısı araştırıldığında HTP ve anyonik katılma polimerizasyonu ürünleri bulunduran aşırı dallanmış kopolimer olduğu görülmüştür (Rozenberg ve ark., 2004; Rozenberg, 2007).

### **1.9.1.Paliakrilik Asitin HTP Çalışmaları**

PAA'suda çözünen, çapraz bağlanma özelliği olduğu için hidrojel davranışı gösterebilen ayrıca biyouyumlu, biyobozunur ve biyoadhezif olması gibi üstün özellikleri olan alkali ve kopolimer yapıda bulunabilen gündelik hayatta birçok alanda kullanılan bir polimerdir (Çatıker ve Filik, 2014).

Poli(propiyolakton) termoplastik ve biyobozunur özelliklere sahip, doku iskelesi ve ilaç saklınmı gibi alanlarda kullanılabilen bir poliesterdir.  $\beta$ -propiolaktonun halka açılması polimerizasyonu ile PAA sentezlenebilir. Ancak  $\beta$ -propiolaktonun kanserojen olma özelliği ve halka açılma polimerizasyon yönteminin maliyetli olması gibi devavantajları vardır. Bu nedenle bu polimerizasyon yöntemi çok kullanılmamaktadır (Slomkowski ve Penczek, 1980; Cortizo ve ark., 2001; Furuhashi ve ark., 2003; Zhang ve ark., 2004; Cortizo ve ark., 2008).

AA'nın HTP'si sırasında başlatıcı olarak trifenilfosfin, piridin, diğer organik ve inorganik bazlar kullanılır. Sentez, monomerin çift bağına bir nükleofil saldırmasıyla

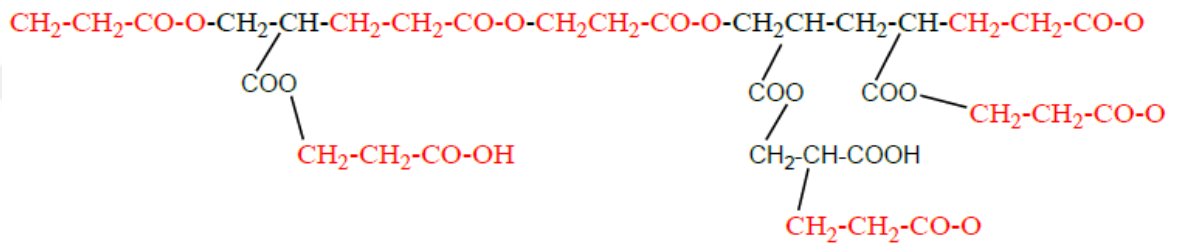
başlar ve ardından HTP gerçekleşir. Aslında bu durum yaygın olarak bilinen bir durum değildir. Yapılan bir çalışmada 3-propiyolaktonun, AA ve piridin varlığında HTP'si denenmiştir (Saegusa ve ark., 1974).

Saegusa ve ark., AA'nın baz katalizli HTP'si ile biyobozunur termoplastik poliester olan oligomer düzeyinde poli(3-hidroksipropionat) (P3HP)'ın ürün olarak sentezlendiğini göstermişlerdir (Saegusa ve ark., 1974). Yamada ve ark., daha yüksek molekül ağırlığındaki P3HP'nin katalizör olarak krown eterin (taç eter) varlığında AA'dan HTP yöntemi ile sentezlenebileceğini göstermişlerdir. Çalışmada, Yamadave ark., polimerizasyon ürünlerini eterde çözünebilir ve eterde çözünemeyen (kloroformda çözünebilir) kısımlar olarak ayırmışlardır. Daha sonra eterde çözünemeyen kısmı suda çözünen ve suda çözünmeyen kısım olarak ayırmışlardır. Yamada ve ark., reaksiyon süresinin uzun tutulduğu HTP yöntemiyle elde edilen ürünlerin denenen bütün organik çözücülerde çözünemeyen kısımlarını izole etti ve bu durumun olası vinil polimerizasyonundan kaynaklanabileceğini öne sürdü. Fakat AA'yla yaptığı çalışmada kloroformda çözünmeyen kısımlar ile ilgili açıklama yapılmamıştır. Ayrıca taç eterlerin reaksiyon ortamındaki başlatıcıdan gelen karşıt iyonu kafesleyerek zincir ucuna katılmanın daha etkin olmasını sağladığını belirttiler (Yamada ve ark., 1976).

P3HP tıbbi uygulamalarda kullanılabilmesine rağmen, yüksek kristallikten dolayı kırılabilirlik, sınırlı işlenebilirlik, yüksek hidrofobik özellik gösterme ve çevreye zarar verme gibi özelliklerinden dolayı bazı sınırlamalara sahiptir. Bu sınırlamaları ortadan kaldırmak için, polimer karışımları hazırlanabilir ya da kopolimer sentezi ile P3HP'ye daha olumlu özellikler katılabilir. Polimer karışımları ya da kopolimerler endüstride, sağlık sektöründe ve diğer alanlarda birçok ihtiyacı karşılamaktadır. Bu kapsamda, Çatıker ve Basan çalışmalarında, AA ve AAm'den baz katalizli HTP ile poli- $\beta$ -alanine (PBA) ve P3HP sentezleyerek bu polimerlerin karışabilirliğini incelemişler. Uygulanan spektroskopik, termal ve optik yöntemler sonucu poli- $\beta$ -alanine (PBA) ve P3HP polimerlerinin amorf olarak uyumlu bir şekilde karışabildiğini ortaya koymuşlardır. Dolayısıyla her iki polimerinde üstün özelliklerini içeren karışım meydana gelmiştir (Çatıker ve Basan, 2017).



2014 yılında yaptığımız çalışmada, AA'nın HTP'si denenerek yapısının tamamen karakterize edilmesi amaçlanmıştır. Bu doğrultuda AA'nın HTP'si ile tek basamakta PAcHP polimeri sentezlenmiştir. Polimerizasyon için başlatıcı olarak potasyum tersiyer bütoksit, katalizör ise 18-taç-6-eter kullanılarak kütle polimerizasyonu sonucu oluşan ürünlerin kloformda çözünen ve çözünmeyen ayrıca suda çözünen kısımları ayrılmıştır. Elde edilen polimerlerden çözünmeyen kısım için bazı karakterize yöntemleri kullanıldı. Bunlar, <sup>13</sup>C-NMR, FTIR, DSC, TGA ve titrimetrik analiz olarak sıralanabilir. Sentezlenen ürünün karakterizasyonu sonrası AA ve propiyonat birimlerini içerdiği belirtilmiştir (Çatıker ve Filik, 2014).



**Şekil 1.9.** Aşırı dallanmış PAcHP yapısı (Çatıker ve Filik, 2014).

### 1.10. Çözünürlük Parametresi

Polimerlerle organik çözücüler arasındaki ilişkiyi gösteren özelliklerden birisi çözünürlük parametresidir. Homojen bir çözelti oluşturabilmek için çözeltinin birim hacminde meydana gelen iç enerji değişimine çözünürlük parametresi denir. Eğer çözünürlük parametresi aynı ya da birbirine yakın iki madde varsa bunlar bir araya getirildiklerinde karışırlar anlamı çıkarılabilir. Polimer ve organik çözücüler için hesaplanan bu parametreler birçok çalışma sonucu ortaya çıkmıştır (DiPaola-Baranyi ve ark., 1978; DiPaola-Baranyi ve ark., 1978). Çözünürlük parametresi belirlenerek bir maddenin diğer madde içerisinde optimum çözünebilme yeteneği yorumlanabilir. Yani aslında çözünürlük parametreleri bize hangi maddenin hangi çözücüde daha iyi çözüneceği hakkında bilgi vermektedir. Çözücünün çözünürlük parametresi polimerinkine yakınsa iyi çözücü, çözücünün çözünürlük parametresi polimerinkine yakın değilse kötü çözücü olarak düşünülebilir.

Organik bileşiklere ait çözünürlük parametresi ( $\delta_1$ ), Hildebrand-Scathard teorisine göre,

$$\delta 1 = \left[ \frac{\Delta H_v - RT}{V_1} \right]^{0,5} \quad (1. 2)$$

Eşitliğine göre hesaplanarak belirlenir (Price, 1989). (Burada  $\Delta H_v$  buharlaşma entalpisi,  $V_1$  molar hacimdir).

Daha önce değinildiği gibi çapraz bağlı polimerler çözücüye absorbe ederek şişerler. Bu nedenle polimeri en fazla şişiren çözücünün çözünürlük parametresi, polimerin çözünürlük parametresi olarak kabul edilebilir. Şişme ile çözünürlük parametresi arasında kantitatif bir çalışma yapmak için uygun malzemelerin şişme denemelerinin yapılması gerekmektedir (Tekeş, 2007).

Şen ve Güven yaptıkları çalışmada AA türevlerinden elde edilen hidrojenlerin çözünürlük parametrelerini hesaplamak için etanolamin, metanol, dimetil sülfoksit, etanol, 1-propanol, 1- bütanol, aseton, tetrahidrofuran ve benzen gibi çözücülerde şişme testlerini yapmışlardır. Daha sonra grafiğe geçirip yorumlamışlardır (Şen ve Güven, 1998).

Bu tez çalışmasında çözünmez polimerik aşırı dallanmış hidrojel özellik gösteren ürünler elde edilmesi durumunda farklı çözücülerde yapılacak şişme deneyleri ile şişme oranının en yüksek olduğu çözücüler belirlenecek. Bir takım teorik hesaplamalar ile polimerik ürünün Hildebrand çözünürlük parametresi hesaplanacaktır.

### **1.11. Antibakteriyel Polimerik Malzemeler**

Antibakteriyel polimerik malzemeler tek başlarına ya da üstün özellikler katmak için başka polimerlerle karıştırıldıklarında mevcut antibakteriyel özelliklerini kaybetmezler. Bu özelliklerinden dolayı hijyenin önemli olduğu çalışmalarda geliştirilerek kullanılabilir. Günlük hayatta hijyen sağlık açısından önemli olduğu için antibakteriyel malzemelerin kullanımı artmaktadır. Dolayısıyla bu antibakteriyel malzemelerin geliştirilmesi oldukça önemlidir. Bu doğrultuda antibakteriyel malzemelerin belirlenmesi için yapılan çalışmaların sayısı hızla artmaktadır. Polimerik malzemelerin ucuz, hafif, nispeten dayanıklı olma gibi üstün özelliklerinin olduğunu ve birçok alanda tercih edildiği yaygın olarak bilinmektedir. Bunun

yanında biyopolimerlerde tıp, doku mühendisliği, ilaç salınımı, ameliyat iplikleri gibi birçok alanda kullanılmaktadır.

Asetik asit ve yağ asitleri gibi asitlerin aktivitesi uzun zamandır bilinmekte ve alternatif malzeme olarak kullanılmaktadırlar (Foley ve ark., 1947; Goepfert ve ark., 1969). Yapıdaki asit konsantrasyonu ve pH değerlerinin antibakteriyel çalışmalarda bakteriler üzerinde etkili olabileceği daha önceki çalışmalarda görülmektedir. (Goepfert ve ark., 1969; Breidt ve ark., 2004).

Gratzl ve ark., PAA blok polistiren polimerinin antibakteriyel aktivitesi üzerinde pH, tuz, elektrolit, polimer yapısı gibi özelliklerin etkisini araştırmıştır. Yapılan testler, geniş ölçüde doğada bulunan ve çoğunlukla mekanik çalışmalar için kullanılan bir gram negatif bakteri olan *E.coli* üzerinde gerçekleştirilmiştir (Matai ve ark., 2014; Siedenbiedel, 2012; Bieser ve Tiller, 2012). PAA polimerini içeren kopolimerlerin antibakteriyel aktiviteleri artış göstermiş olup, kopolimerlerin yapısı ve zincir uzunluğu antibakteriyel aktiviteyi etkilememiştir (Yang ve ark., 2003; Gratzl ve ark., 2014).

Bu tez çalışmasında elde edilecek olan hidrojel PAChP'nin antibakteriyel özellik gösterme potansiyeli dikkate alınarak antibakteriyel aktivitesi disk difüzyon, MIC Broth makrodilüsyon ve MBC yöntemleriyle incelenecektir. Bu amaç doğrultusunda üç Gram pozitif (*B. subtilis* NRRL B-209, *M. luteus* NRRL B-1018 ve *S. aureus* ATCC 6538) ve üç Gram negatif bakteri (*E. coli* ATCC25922, *P. aeruginosa* NRRL B-2679, *P. vulgaris* NRRL B-123) kullanılması planlanmaktadır (Drew ve ark., 1972; Wiegand ve ark., 2008).

Çalışmada kullanılacak olan polimerlerin antibakteriyel özellikleri göstermesi durumunda mevcut tekstil ve plastik ürünlerde kompozit olarak kullanımı ile günlük kullanımda hijyenin önemli olduğu malzeme ve kumaşların bu özelliklerinin geliştirilmesini mümkün kılacaktır. Yapısındaki asit ve ester birimleri antibakteriyel aktivitesinin olacağını desteklemektedir.

## **2. MATERYAL ve YÖNTEM**

### **2.1. Materyal**

#### **2.1.1.Kullanılan Araç ve Gereçler**

Polimerik ürünlerin yapısal karakterizasyonu;

- FTIR (Shimadzu IR),
- <sup>1</sup>H- NMR (500 MHz Varian),
- <sup>13</sup>C-NMR (500 MHz Varian),
- Katı <sup>13</sup>C-NMR (Varian Mercury 300),
- TGA (TA Instruments Hi-Res TGA 2950),
- Titrimetrik analitik metotlarıyla yapılmıştır.

Ayrıca;

- Hassas Terazı (METLER TOLEDO),
- Etüv (Binder ED 53),
- Rotari evaporator(Heidolph),
- Otoklav (Nüve OT 4060),
- Laboratuvar Malzemeleri (Erlen, schlenk, mezür, beher, pipet, spatül ve balon) kullanılmıştır.

#### **2.1.2.Kullanılan Kimyasal Malzemeler**

- Akrilik asit (AA) anhidrit (%99 sigma)
- Kloroform
- Metilalkol
- Etilalkol
- Asetik asit
- Hegzan
- Formik asit

- Dimetilformamid (DMF)
- Dimetil sülfoksit (DMSO)
- Dimetilasetamid (DMA)
- N-metil-2-pirolidon (NMP)
- Tetrahidrofuran (THF)
- Toluen
- Etilasetat
- Aseton

## 2.2. Yöntem

### 2.2.1. Polimerizasyon

Polimerizasyonda kullanılacak olan, susuz akrilik asit (%99 Sigma), potasyum tersiyer-bütoksit (>99%, Aldrich) ve susuz piridin (%99 Acros Organics) ticari olarak satın alınarak temin edildi. Polimerizasyon reaksiyon şartları tablo 2.1’de tablolatırılmıştır.

**Çizelge 2.1.** AA’nın baz katalizli HTP’sinin farklı deneysel koşulları

M	I	Sıcaklık(°C)	Zaman(sa)	Çözücü	%F1	%F2	%F3	%F4
0.1	0.001	60	72	N/A	79.4	20.3	0.3	-
0.1	0.001	100	240	N/A	3.2	13.2	2.1	81.5
0.1	0.001	100	240	Piridin	1.7	16.0	5.5	76.8
0.1	0.001	60	240	Piridin	58.6	34.6	0.9	5.9

Schlenk tüpüne aktarılan reaksiyon karışımları karanlıkta argon atmosferinde karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon karışımları çöktürme işlemi için aşırı miktarda dietil eter içerisine aktarıldı. Eterde çözünebilen kısım(fraksiyon 1) rotari evaporator kullanılarak eter fazı buharlaştırılıp izole edildi. Eterde çözünmeyen kısım kloroformla muamele edilerek P3HPekstrakte edildi. Kloroform uzaklaştırılarak P3HP izole edildi (fraksiyon 2). Kloroformda çözünmeyen kısım önce süzüldü daha

sonra kurutuldu. Ayrıca PAA'yı elde etmek için metanolla muamele edildi. Metanolda çözünen kısmın PAA (fraksiyon 3) olduğu belirlendi. Eter, kloroform ve metanolla işlem yapıldıktan sonra sırasıyla monomer kalıntıları, P3HP, PAA ortamdan uzaklaştırılmış oldu ve geriye PAcHP kopolimeri (fraksiyon 4) elde edildi. Suda ayrıca denenen tüm organik çözücülerde ve metanolda çözünmeyen kısım 60°C'de vakum etüvünde kurutulmaya bırakıldı.

### 2.2.2. Karakterizasyon

Polimerizasyon ürünleri FTIR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, katı-<sup>13</sup>C-NMR, TGA ve titrimetrik analiz metotları kullanılarak karakterize edildi. P3HP ve PAcHP'nin FTIR spektrumu Shimadzu IRAffinity-1 kullanılarak kaydedildi. FTIR verileri Shimadzu şirketinden tedarik edilen Shimadzu IRSolution 1.50 kullanılarak işlendi.

CDCl<sub>3</sub> içerisindeki P3HP'nin <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları 500 MHz Varian NMR spektrometresi kullanılarak kaydedilmiştir. Denenen çözücülerde çözünmeyen ürünlerin katı <sup>13</sup>C-NMR spektrumları Varian Mercury 300 kullanılarak kaydedildi. NMR verileri MestRe Nova 6.0.2-5475 yazılımı kullanılarak işlenmiştir.

Polimer örnekleri TGA termogramları nitrojen ortamında dakikada 10 °C sıcaklık artışı oranı ile TA Instruments Hi-Res TGA 2950 kullanılarak elde edilmiştir.

Sentezlenen PAcHP kopolimerinin içerdiği akrilik asit birimlerinin derecesini belirlemek için standartlaştırılmış 0.1 M NaOH çözeltisi kullanılarak titrasyon işlemi yapıldı.

### 2.2.3. Hidrojellerin Şişme Oranları

Kütle polimerizasyonu yöntemiyle elde edilen aşırı dallanmış PAcHP kopolimer hidrojelinin şişme davranışları farklı pH değerlerindeki (4, 6, 7, 8, 10 ve 12) fosfat tamponlu tuz çözeltisinde (PBS) incelenmiştir. Bu işlem için tamamen kurutulmuş ve düzensiz şekilleri olan hidrojeller tartıldı ve daha sonra oda sıcaklığında farklı pH'lardaki 25 mL PBS çözeltilerinin içerisine bırakılarak şişme oranları belirlendi. Düzensiz şekilli ve kuru hidrojellerin çözeltiliye bırakılmadan önceki ilk kütleleri tartıldı ve kaydedildi.

Sentezlenen aşırı dallanmış PAcHP hidrojelinin şişme davranışı için farklı polaritedeki organik çözücüler belirlenip şişme davranışı kontrol edilmiştir. Bunun için seçilen çözücüler kloroform, metilalkol, etilalkol, asetik asit, hegzan, formik asit, dimetilformamid (DMF), dimetilamin (DMA), dimetil sülfoksit (DMSO), N-metil-2-pirolidon (NMP), aseton, toluen, etilasetat, tetrahidrofuran (THF) şeklinde sıralanabilir. Kuru ve düzensiz şekilli hidrojel örnekleri numaralandırılmış deney tüpüne tartılıp bırakıldı ve üzerlerine herbir çözücünden eşit oranlarda eklenerek şişme deneyi başlatıldı.

Deney planlamasında belirlenen zamanlarda, hidrojeller çözeltilerden çıkarıldı ve yüzeylerindeki çözücü kalıntılarının uzaklaştırılması için hafifçe kâğıt mendil ile kurulandı ve tartıldı. Herbir tartımdan sonra örnekler yenilenmiş çözücüler ile deney tüpüne konuldu. Bütün deneyler üç kez tekrar edildi.

Örneklerin şişme oranları eşitlik 1.1'deki formüle göre hesaplandı.

Farklı iyon şiddetine sahip sulu çözeltilerde zamanın fonksiyonu olarak şişme davranışlarını incelemek için, farklı iyonik güçteki (0.025M – 0.010M – 0.25M – 0.1M) Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözeltileri hazırlanıp oda sıcaklığında PAcHP hidrojellerinin üzerindeki etkisi ölçülmüştür. Şişme oranı hesaplaması eşitlik 1.1'e göre belirlenmiştir.

#### **2.2.4. Hidrojellerin Şişme ve Büzülme Davranışı**

PAcHP hidrojellerinin şişme ve büzülme davranışı pH: 2-pH: 12 aralığında tampon çözeltiler ve farklı organik çözeltiler kullanılarak incelendi. Hidrojellerin şişme oranları ardışık zaman aralıklarında kontrol edildi ve eşitlik 1.1'e göre hesaplandı. Deneyler üç kez tekrarlandı ve sonuçların ortalaması kaydedildi.

#### **2.2.5. Hidrojellerin Çözünürlük Parametresinin Belirlenmesi**

Çözünmez polimerik ürünler elde edilmesi durumunda farklı çözücülerde yapılacak şişme deneyleri ile şişme oranının en yüksek olduğu çözücüler belirlenecek. Bir takım teorik hesaplamalar ile polimerik ürünün eşitlik 1.2'deki formüle göre Hildebrand çözünürlük parametresi hesaplanmıştır.

Bir polimer için çözünlük parametresi, polimerin bazı çözücüler içerisindeki davranışları incelenerek ve polimerin bu çözücülere verdiği tepki oranının en yüksek olduğu çözücünün çözünlük parametresi alınarak ölçülebilmektedir.

Aşağıdaki tablolarda bazı çözücülerin ve polimer örneklerinin çözünlük parametreleri gösterilmektedir. Yeni bir polimerik ürün sentezlendiğinde bu değerlere bakılarak polimerin çözünlük parametresi hakkında yorum yapılmaktadır. Eğer sentezlenen malzeme hidrojel ise çözücü içerisindeki şişme oranına bakılarak en iyi çözücü tespit edilmektedir.



**Çizelge 2.2.** Bazı çözücüler için Hildebrand çözünürlük parametresi değerleri (Crowley ve ark., 1966; Hansen, 1967)

Çözücü	Standart (cal/cm <sup>3</sup> ) <sup>1/2</sup>	SI (MPa) <sup>1/2</sup>
n-pentan	7.0	14.4
n-hekzan	7.24	14.9
Aseton	9.77	19.7
Metil alkol	14.28	29.7
Dimetil sülfoksit (DMSO)	12.93	26.4
Dimetilformamid(DMF)	12.14	24.7
Etil alkol	12.92	26.2
Kloroform	9.21	18.7
Etil asetat	9.10	18.2
Tetrahidrofuran(THF)	9.52	18.5
Su	23.5	48.0
Toluen	8.91	18.3
Benzen	9.15	18.7
Dietil eter	7.62	15.4

**Çizelge 2.3.**Bazı polimerler için çözünürlük parametresi değerleri (Skeist, 1990)

Polimer	Çözünürlük Parametresi (cal/cm <sup>3</sup> ) <sup>1/2</sup>
Politetrafloroetilen	6.2
Polidimetil siloksan	7.3-7.6
Bütül kauçuk	7.7
Polietilen	7.9-8.1
Poliüretan	10.0
Polistiren	9.1
Neopren	8.2-9.4
Polivinil asetat	9.4
Polimetil metakrilat	9.3
Polivinil klorit	9.5-9.7
Epoksi	9.7-10.9
Polietilen teraftalat	10.7
Poliviniliden klorit	12.2
Naylon 6,6	13.6
Polibütadien	8.4
Fenol formaldehit	11.5

### 2.2.6. Hidrojellerin Antibakteriyel Aktivitelerinin İncelenmesi

Günlük yaşantımızda hemen hemen her yerde karşılaştığımız plastikler dışında biyopolimerler de her geçen gün biyoteknoloji, tıp, doku mühendisliği gibi birçok disiplinde biyomalzemeler olarak yer almaktadır. Bu disiplinlerde biyopolimerler ilaç salınım sistemleri, doku iskeleleri, yapay organlar, ameliyat iplikleri gibi çok yaygın

kullanıma sahiptirler. Bu amaçla görev yapan polimerlerin çoğu poliester, polianhidrit, poliüretan, poliamit ve bazıdoğal polimerler grubuna girerler. PAcHP HTP ile sentezlendi (Çatıker ve ark., 2016).

Yapısal analizler, yapısında hem ester hem de asit gruplarının varlığını gösterdi (Şekil 3.5). Ester grupları biyobozunurluk, asit gruplarının varlığı ise antibakteriyel özellik yükleyebileceğinden polimerin antibakteriyel aktivitesi disk difüzyon, MIC Brothmakrodilüsyon ve MBC yöntemleriyle 3 Gram pozitif (*B. subtilis* NRRL B-209, *M. luteus* NRRL B-1018 ve *S. aureus* ATCC 6538) ve 3 Gram negatif bakteri (*E. coli* ATCC25922, *P. aeruginosa* NRRL B-2679, *P. Vulgaris* NRRL B-123) üzerinde incelendi (Gratzl ve ark., 2014).

Çalışmada Amerikan tip kültür koleksiyonu (ATCC) ve Amerika Birleşik Devletleri Zirai Araştırma Servisi Kültür Koleksiyonu (NRRL)'den temin edilen *Micrococcus luteus* NRRL B-1018, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Escherichia coli* ATCC25922, *Proteus vulgaris* NRRL B-123, *Pseudomonas aeruginosa* NRRL B-2679, *Bacillus subtilis* NRRL B-209 tip örnekleri Brain HeartInfusion (BHI) brothda geliştirilerek kullanıldı. Mikroorganizmaların PAcHP polimerine olan duyarlılıkları uluslararası CLSI (Clinical and Laboratory Standarts Institute, eski adı NCCLS) standartlarına uygun olarak gerçekleştirildi.

#### **2.2.6.1. Antibakteriyel Aktivitenin Disk Difüzyon Yöntemiyle Taranması**

Kirby-Bauer tarafından 1966 geliştirilen disk difüzyon yöntemi, Mikrodilüsyon broth yöntemine göre daha pratik olması sebebiyle klinik ve araştırma laboratuvarlarında halen kullanılmaya devam eden testlerden biridir. 1950'den günümüze giderek artan antibiyotik ihtiyacının sebeplerinden biri antibiyotik kullanımının toplum içinde her geçen gün artmasıdır. Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi basit, hızlı bir in vitro antibiyotik duyarlılık testi olarak geliştirilmiştir. Yüksek emiş gücüne sahip 6 mm çapında kağıt disklere emdirilen antibiyotiğin, duyarlılığı araştırılan organizmanın inoküle edildiği katı besiyerine difüze olması temeline dayanan bir testtir. Diskin üzerine emdirilen antibiyotik zamanla çözünüp besiyerine difüze olurken duyarlılığı araştırılan mikroorganizma da çoğalmaya başlayacaktır. Bu sebeple kullanılan sıcaklık ve inkübasyon süresi araştırılan mikroorganizmaya göre değişiklik göstermektedir. Testin uygulandığı ortam ilgili mikroorganizmanın gelişmesi için

optimum koşulları içermelidir. Belirli bir inkübasyon süresinden sonra eğer mikroorganizma o antibiyotiğe duyarlıysa ilacın inhibitör konsantrasyonlarının sağlandığı diskin çevresinde üreme görülmez. Mikroorganizma ilaca ne kadar duyarlı ise, diskin etrafında oluşan inhibisyonzonu o kadar geniş olacaktır. Test uygulanırken aseptik tekniklere, kontrol kültürlerinin kullanımına ve inokulum miktarına dikkat edilmelidir. Teknik ile ilgili standartlar dünyanın pek çok yerinde örneğin ABD’de Clinical and Laboratory Standarts Institute (CLSI, eski adı NCCLS) tarafından, Avrupa’da The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases tarafından oluşturulan European Committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST) gibi organizasyonlar tarafından yapılmaktadır.

Günümüzde geliştirilen antibakteriyel kumaşlar, halılar, jeller gibi malzemelerin antimikrobiyal özellikte olup olmadığının anlaşılması için bu yöntem modifiye edilerek yarı kantitatif yöntemler olarak kullanılmaktadır (Üreyen ve ark.,2008; Palamutcu ve ark., 2008).

Çalışmada CLSI standardı olan Müeller-Hinton Agar (MHA) besiyeri kullanıldı. Otoklavda (Nüve OT 4060) (1.5 Atmosfer basınç ve 121°C’de, 15 dk süreyle) steril edildi ve 45-50°C’ye kadar soğuması beklendi. Daha sonra katı besiyerleri, 90 mm çapındaki steril petri kutularına steril mezürle, her petri kutusuna 20 mL besiyeri olacak şekilde dağıtıldı. Çalışma sırasında 18-24 saatlik patojen organizma kültürlerinden 0.5 McFarland bulanıklıkta 100 µL alınarak taze MHA besiyerini içeren steril petrilere aktarıldı. Yayma plaka yöntemi McFarland ayarı yapıldıktan sonra 30 dk içinde petriye aktarım yapıldıktan sonra 15 dk içinde en az üç farklı yönde eküvyon çubuğuyla gerçekleştirildi. Böylelikle bakterilerin uygun ve her bir petride eşit konsantrasyonda ( $1 \times 10^6 - 1 \times 10^7$ ) ekimleri sağlandı. 10 mm çapındaki her bir PAcHP diski ayrı bir inokülasyonlu plağa yerleştirildi ve 37°C’de 24-48-72 saatlik inkübasyondan sonra değerlendirildi. PAcHP diskleri üç Gram pozitif, üç Gram negatif olmak üzere altı bakteriye üç tekerrürle uygulandı. Koloni etrafında, o patojene karşı bir inhibisyonzonu oluşmuşsa petrinin arka kısmından kumpas ile zon çapı ölçümü gerçekleştirildi (Drew ve ark., 1972). Ayrıca standart olarak kullanılan hazır antibiyotik diskleri de kontrol amaçlı olarak çalışmaya dahil edildi.

### **2.2.6.2. Antibakteriyel Aktivitenin Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MIC) Broth Makrodilüsyon Yöntemiyle Taranması**

Bakteriostatik etki bakteri hücrelerinin gelişmesinin ve üremesinin durdurulması olarak bilinir. Bakteriostatik etki gücünün göstergesi ise minimum inhibitör konsantrasyondur. Minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) bir mikroorganizmanın gözle görülebilir olarak üremesinin inhibe olduğu en düşük antimikrobiyal ajan konsantrasyonu olarak tanımlanabilir. Dilüsyon testlerinde, antimikrobiyal ajanın dilüsyonlarını içeren mikrop lakuyucuklarında ya da agar yüzeyinde üremenin gözle görülebilir olması temel alınır. Çözülecek maddenin miktarına bağlı olarak mikro ya da makrodilüsyon yöntemi tercih edilir (Turnidge 2007).

Bu çalışmada PAcHP polimeri 25-50-100 mg gibi yüksek oranlarda denediği için makrodilüsyon yöntemi tercih edildi. MIC belirlenmesinde CLSI'nin M7-A6 dokümanı (Aerop Üreyen Bakteriler için Dilüsyon Yöntemi ile Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri; Onaylanmış Standart-Altıncı Baskı) temel alındı. Ticari olarak satılan MHB besiyerlerinin bazıları belirli oranda katyon içermektedir. MHB içindeki kalsiyum; 20-25 mg/L, magnezyum: 10-12.5 mg/L olmalıdır. Bu değerlerin altı ya da üstündeki miktarlar sonucu etkileyeceğinden katyon ayarlı MHB kullanılmıyorsa kullanılmadan önce katyon ayarı yapılmalıdır.

MIC broth makrodilüsyon deneyi için 24 kuyucuklu hücre kültür kabında biri Gram negatif ikisi Gram pozitif olan üç organizmaya 25-50-100 mg/2 mL olacak şekilde 3 farklı konsantrasyon denendi. 1 mL katyon ayarlı MHB 1 mL 0.5 McFarland organizmatoplama 2 mL içine polimerler bırakıldı ve 250 rpm orbital shakerda 37°C de 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda çiplak gözle görülebilen bakteri üremesi olup olmadığı kontrol edildi. Bakteri üremesi yoksa bakterisidal etki pozitif bakteri üremesi varsa bakterisidal etki negatif olarak sonuçlar değerlendirildi. Üreme kontrolü için 2 mL Brain Heart Infusion (BHI) broth içerisinde 0.5 McFarland patojen mikroorganizma inoküle edildi, sterilizasyon kontrolü için yalnızca 2 mL steril katyon ayarlı MHB kullanıldı ve denemeler üç tekrarlı gerçekleştirildi (Weigand ve ark., 2008).

### **2.2.6.3. Antibakteriyel Aktivitenin Minimum Bakterisidal Konsantrasyon (MBC) Yöntemiyle Taranması**

MIC, çıplak gözle üremenin olmadığı kuyucuklar tespit edilir, kontrol kuyucuklarıyla karşılaştırılır ve bunlardan en düşük çözünen konsantrasyona sahip olanıyla belirlenir. MBC ise inoküle edilen bakterinin %99.9'unu öldüren en düşük çözünen konsantrasyonudur. Dolayısıyla MBC bakterisidal etkiyi ölçen parametrelerden biridir.

MIC brothmakrodilüsyon yönteminin uygulandığı, gözle görülür üremenin olmadığıkuyucuklardan 100 µL karışım katyon ayarlı Müeller Hinton Agara aktarılıp, steril eküvyonlaen az üç farklı yönde yayma plaka yöntemiyle inoküle edilip ve 35-37°C'de 24 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresi sonunda üremenin olmadığı en düşük konsantrasyon minimum bakterisidal konsantrasyon olarak belirlendi.

### **2.2.7. Hidrojellerin Biyobozunmasının İncelenmesi**

PAcHP jellerin aktif çamur varlığında oda sıcaklığında aerobik biyobozunmasının kinetiği incelenmiştir. Önceden belirlenen zaman aralıklarında ortamdan çıkarılan örnekler saf su ile durulandıktan sonra vakum etüvünde kurutulmuş ve tekrar tartılmıştır. Böylece bozunma sonrası kütlesindeki değişim gözlenmiştir.

### **3. ARAŞTIRMA BULGULARI**

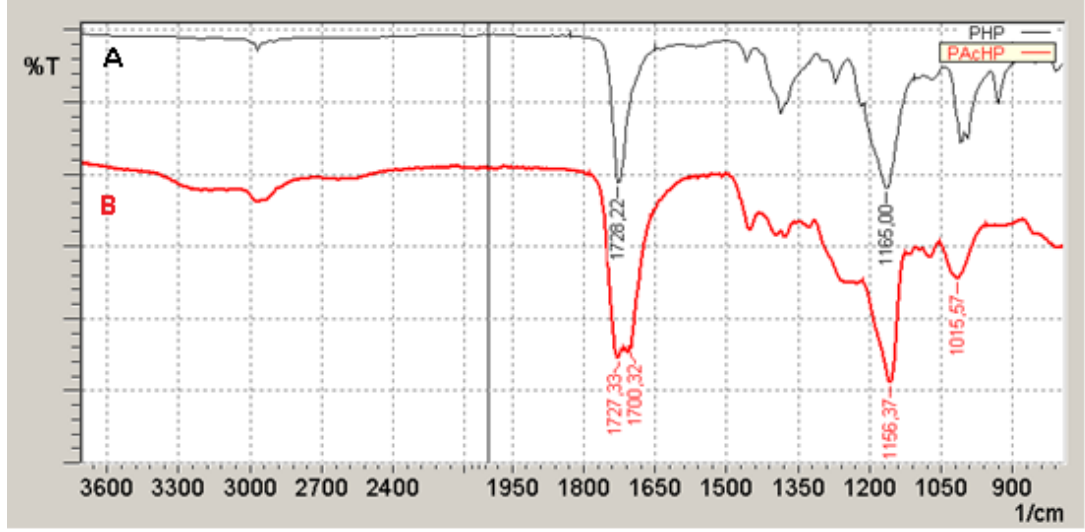
#### **3.1. AA'nın Baz Katalizli HTP'si**

AA'nın aşırı dallanmış polimeri HTP yöntemiyle tek basamakta sentezlenmiştir. Ancak bu ilk basamakta HTP ile birlikte kontrol edilemeyen radikalik vinil polimerizasyonu da meydana gelmiştir. Bu çalışmadaki önemli bulgulardan birisi eğer reaksiyon süresi uzatılır ve yüksek sıcaklıklara çıkılırsa aşırı dallanmış polimer sentezlenebilmektedir. Polimerizasyonda AA birimleri ve dallanmada yer alan P3HP zincirlerinin yeni monomerlere eklenerek canlı P3HP zincirlerinin aşırı dallanmış PAcHP'ye dönüşümü gerçekleşirken, istenmeyen radikalik vinil polimerizasyonu ise, yapıdaki karbanyon atomuna hidrojen transferini engelleyen tepkime ortamı nedeniyle HTP yerine anyonik vinil polimerizasyonunun gerçekleşme ihtimali ile ifade edilebilir.

#### **3.2. Polimerizasyon Ürünlerinin Karakterizasyonu**

##### **3.2.1. FTIR Spektroskopisi**

Kütle polimerizasyonu sonucu sentezlenen PAcHP hidrojeni metanolde ve kloroformda muamele edildi ve bu çözücülerde çözünmeyen kısımlarının karakterizasyonu için FTIR spektrumu alındı. Şekil 3.1'deki spektrumda (a) 1728  $\text{cm}^{-1}$  civarında ester karbonil piki karakteristik olarak gözlenirken ayrıca (b) 1700-1727  $\text{cm}^{-1}$  civarında iki tane karbonil piki gözlendi. FTIR spektrumunda gözlenen 1700  $\text{cm}^{-1}$  civarında gözlenen pik genelde 1690-1700  $\text{cm}^{-1}$  aralığında görülen asit karboniliyle ilişkilendirilebilir. Ayrıca spektrum (b)'deki 3000-3500  $\text{cm}^{-1}$  aralığındaki OH gerginliğinden kaynaklanan yayvan pik PAA'deki karboksilik asit birimlerinin varlığını gösteriyor.



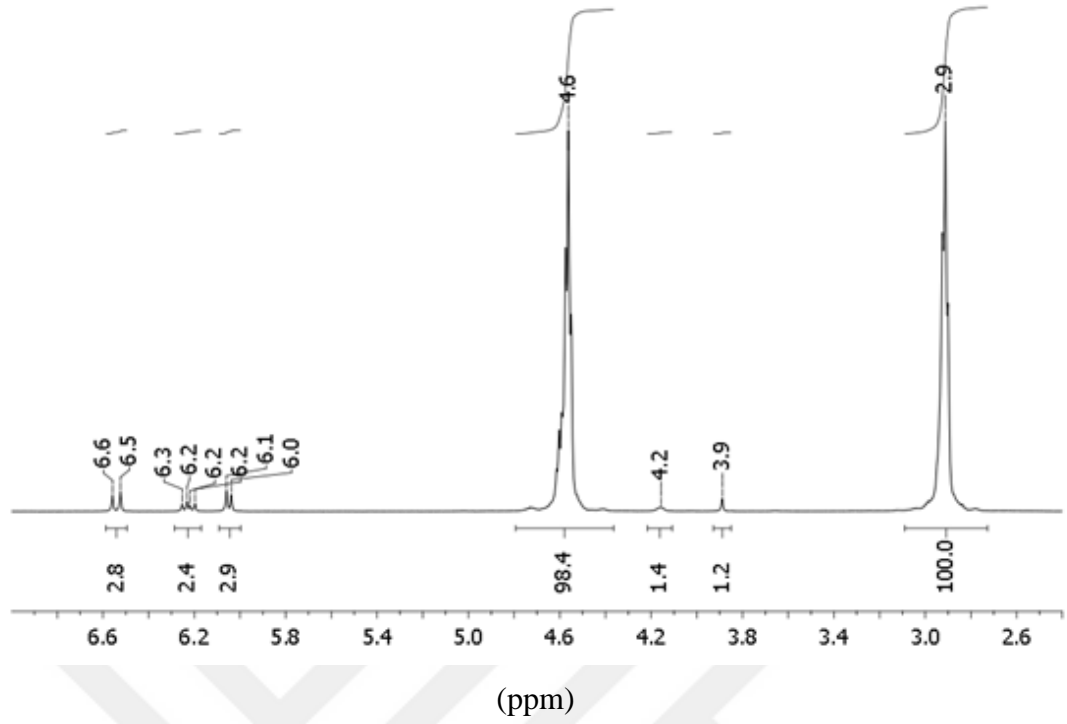
**Şekil 3.1.** Kütle polimerizasyonu sonucu elde edilen P3HP (siyah üstteki) ve PAcHP (kırmızı alttaki) FTIR spektrumu

Özetle, FTIR spektrumları bize, fraksiyon 2’de poliester olan P3HP varlığını gösterirken, fraksiyon 4’te ise ester birimleri ve karboksilik asit birimlerini içeren PAcHP varlığını göstermektedir.

### 3.2.2. NMR Spektrumu

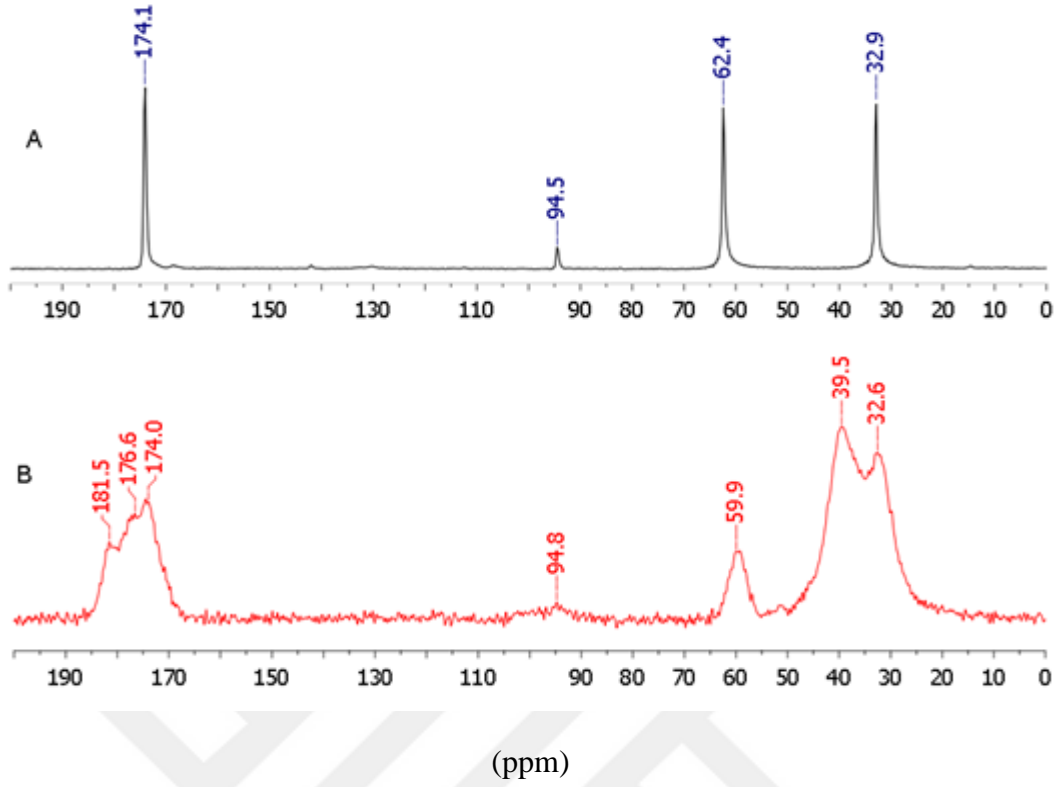
Şekil 3.2’deki fraksiyon 2’nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu P3HP’nin doğrusal bir homopolimer olduğunun ispatıdır. 2.9 ve 4.6 ppm’deki iki triplet sırasıyla oksijen atomu ve karbonil grubunun yanındaki metil protonlarına aittir. Şekil 3.2’de 6.2 ppm civarındaki pik grupları olefinik son grup protonlarını ifade etmektedir. Zincir uçlarına ait pik yoğunluklarına bakıldığında fraksiyon 2’nin oligomerik düzeyde P3HP içerdiği sonucuna varılabilir.





Şekil 3.2. P3HP'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

Fraksiyon 4 suda ve denenen tüm organik çözücülerde çözünmediği için fraksiyon 4'ün Şekil 3.3'de görüldüğü gibi katı  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu ölçümü alındı. Bu kapsamda elde edilen spektrumu fraksiyon 2'nin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu ile karşılaştırmak oldukça anlamlıydı. 94.5 ppm civarındaki düşük yoğunluklu pik zincir sonlarındaki olefinik karbona karşılık gelir.



**Şekil 3.3.** Kütle polimerizasyonu sonucu elde edilen P3HP (a) ve PAcHP (b)  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

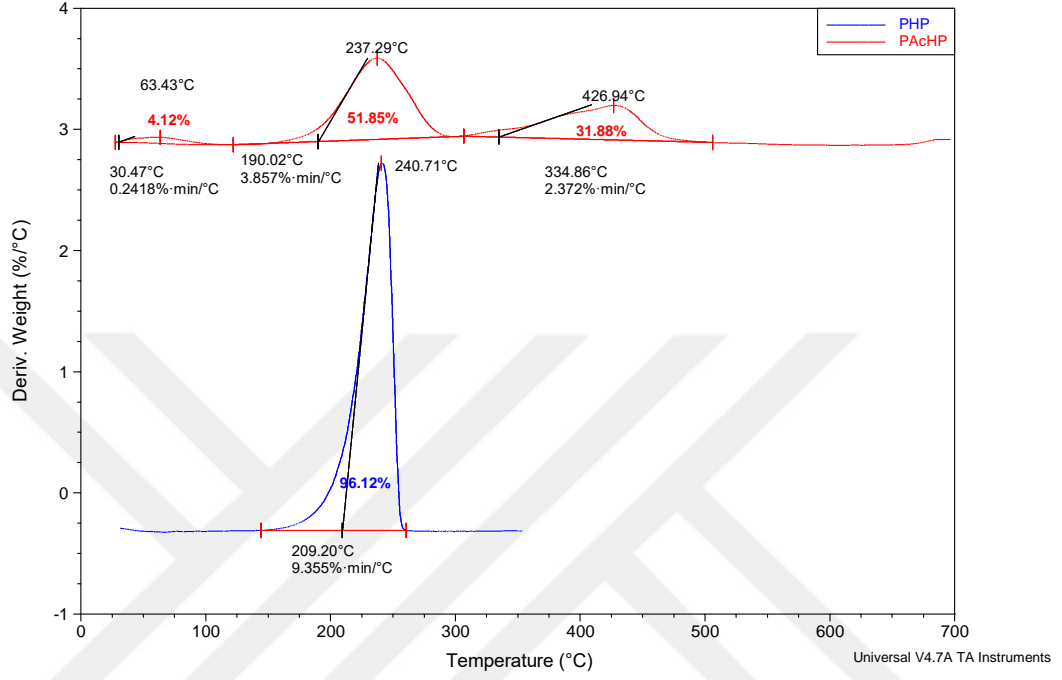
PAA'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumuna bakıldığında  $\text{CH}_2$  (32 ppm),  $\text{CH}$  (39 ppm),  $\text{COOH}$  (184 ppm) gibi üç piki olduğu görülmektedir. Fraksiyon 4'ün  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumuna bakıldığında P3HP ve AA birimlerinin varlığı görülmektedir.

### 3.2.3. TG Analizi

Şekil 3.4'de fraksiyon 4 ve fraksiyon 2'nin TG eğrilerini göstermektedir. Elde edilen bu TG eğrilerine göre, fraksiyon 2 (P3HP)'nin bir basamak sonunda 150-275 °C sıcaklık aralığında ayrışmasına rağmen, fraksiyon 4 (PAcHP) iki basamak sonunda 150 °C civarında ayrışmaya başlamıştır. İlk basamak % 51.9 kütle kaybıyla 300 °C sıcaklıkta tamamlanmıştır. İkinci basamak % 31.9 kütle kaybıyla 325-475 °C sıcaklık aralığında gerçekleşmiştir. Kolaylıkla görüldüğü gibi fraksiyon 2'nin ayrışması ilk basamakla örtüşmektedir. Bu da yapının içerisindeki P3HP birimlerinin varlığını ifade etmektedir.

Bilindiği üzere PAA iki basamakta ayrışmaktadır (Dubinsky ve ark., 2004). İlk basamakta PAA'nın % 27.4'ü 142-301 °C sıcaklık aralığında ayrışır. İkinci basamakta PAA'nın % 55.2'si 335-425 °C sıcaklık aralığında ayrışır. Literatürlerde

göz önüne alındığına, fraksiyon 4'ün DTG eğrisindeki ilk basamak bütün ester (P3HP) ve PAA birimleriyle alakalıdır. DTG eğrisindeki pik bölgeleri düşünülerek fraksiyon 4'teki akrilat oranı basit bir hesap ile kabaca %60-65 olarak tahmin edilebilir.

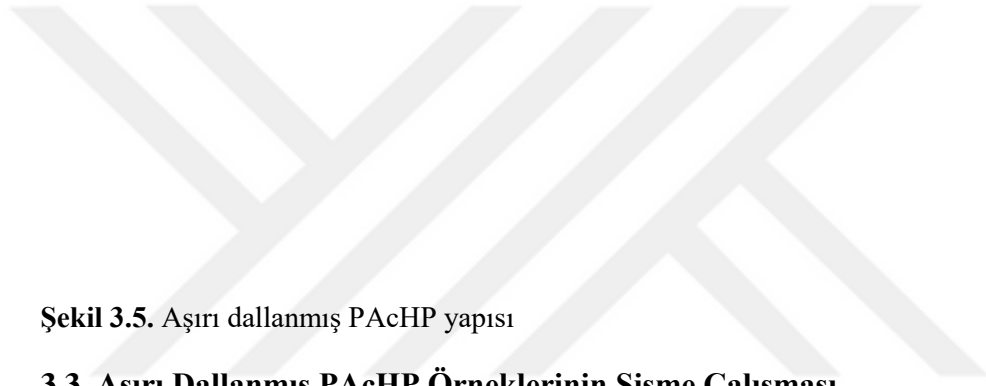


**Şekil 3.4.** Kütle polimerizasyonu sonucu elde edilen PAcHP (kırmızı çizgi üstte) ve P3HP(mavi çizgi altta) ve TGA eğrileri

### 3.2.4. Titrimetrik Analiz

Elde edilen PAcHP örneklerinin içerisindeki AA birimlerinin bağıl miktarı standarlize edilmiş NaOH çözeltisiyle fraksiyon 4'ün titrasyonu sonucunda %47.3 olarak belirlenmiştir. Titrasyondan alınan sonuçların, DTG (%60-65)'den daha düşük olduğu göz önüne alınarak fraksiyon 4'ün yani aşırı dallanmış PAcHP'nin yapısı şekil 3.5'de verildiği gibi önerilmiştir. Aşırı dallanmış yapı dört tür birimden oluşmaktadır. Burada, kırmızı renkte gösterilen kısımlar AA birimleri, yeşil renkte gösterilen kısımlar dallanma noktaları olan akrilat, siyah renkte olan kısımlar propiyonat ve mavi renkte gösterilen kısımlar zincir sonlarındaki propiyonik asittir. Standart NaOH çözeltisi ile yapılan titrasyon ile elde edilen deneysel karboksilik asit yüzdesi (% 47.3) kırmızı renkteki AA birimleri ve mavi renkteki propiyonik asit birimlerinin katkısı ile meydana gelirken DTG'den elde edilen %60-65'lik kütle

kaybının ise propiyonat birimlerine oranla farklı sıcaklıkta bozulan AA ve akrilat birimlerinin katkısı ile olduğu belirlenmiştir.



Şekil 3.5. Aşırı dallanmış PAcHP yapısı

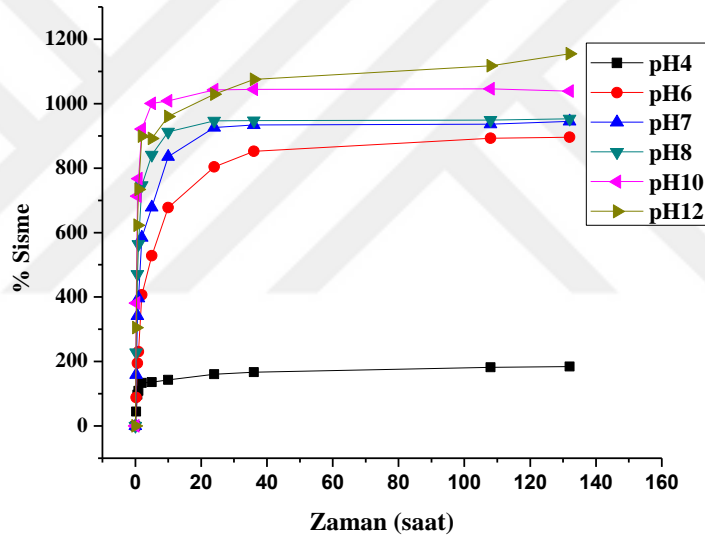
### 3.3. Aşırı Dallanmış PAcHP Örneklerinin Şişme Çalışması

#### 3.3.1. pH Etkisi

Aşırı dallanmış PAcHP hidrojenlerinin şişme davranışı oda sıcaklığında pH 4-12 aralığında olan PBS tampon çözeltilerde 5-6 günlük zaman aralığında incelendi. Aşırı dallanmış PAcHP hidrojel örnekleri ilk saatte hızlı bir şişme davranışı sergiledi ve şekil 3.6'da gösterildiği gibi PBS içerisindeki hidrojel örnekler 120 saatte denge şişme profiline ulaştı. Hidrojellerin ilk zamanlardaki hızlı şişmesinin nedeni osmotik basınç farklılığındandır. Yani, çözücü moleküllerinin polimer matrisi içerisine hızla diffüzlenererek kimyasal potansiyel farkını azaltma çabasıyla kaynaklanmaktadır. Sentezlenen PAcHP kopolimer hidrojelinin farklı pH'larda bırakıldığı şişme ortamlarında protonlanabilen veya ayrışabilen (dissosiasyon) AA grupları içerdiğinden dolayı şişme oranı dışpH ile farkedilebilir değişikliğe uğrayabilmektedir.

Kopolimerin pH=4'teki şişme kapasitesinin diğerlerine göre az olmasının nedeni karboksilik gruplarının protonlanmış olmasındandır. Aşırı dallanmış kopolimerin yapısındaki karboksilik grupları protonlandığı için zincirler arasında güçlü H-bağları vardır ve bu haliyle şişme oranının azalmasına neden olur.

pH=6 civarında bazı karboksilat grupları iyonize (deprotonation) olmuştur ve negatif karboksilat grupları elektrostatik itme kuvvetleri ile birbirlerini iterek şişme oranında artışa sebep olmuşlardır (Ju ve ark., 2001). Ayrıca iyonlaşma (negatif yüklü karboksilat grubu oluşumu) iyonik osmotik basıncında artışına neden olmuştur. Bu iki faktör pH 6-12 aralığındaki ortamlarda şişmenin daha yüksek derecelere ulaşmasına neden olmuştur.



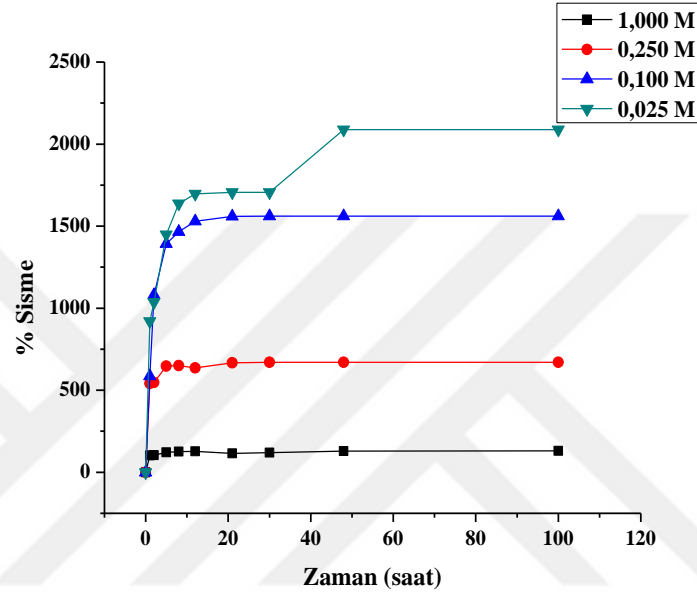
Şekil 3.6. Kütlesel polimerizasyonu sonucu elde edilen PAcHP'nin geniş pH aralığına bağlı şişme oranları

### 3.3.2. İyonik Güç Etkisi

Aşırı dallanmış PAcHP kopolimerinin zamana bağlı şişme oranına iyonik gücün etkisi şekil 3.7'de gösterilmiştir. 0.025-1 molar aralığında iyonik güçteki artış kopolimerin şişme oranında dikkate değer bir azalmaya neden olmuştur.

Bunun muhtemel sebebi birçok polimerin sulu çözeltilerinin özelliklerinden birisi olan tuzlu ortamda çökme özelliğidir (Park ve Hoffman, 1993). Bu durum, sulu polimer çözeltisine tuz eklenmesiyle tuzdan gelen iyonların solvate olmasına (su

molekülleri ile sarılmasına) böylece su molekülleri ile kuşatılmış olan polimer zincirlerinin kısmi susuzluğa uğramasına (salting-out effect) sebep olur ve polimer zincirlerinin su moleküllerine olan ilgisi azalarak (hidrofilikliğin azalması) büzülmesine neden olur (Wang ve Satoh, 2009). Bu öngörüler ışığında tuz varlığında PAcHP kopolimer hidrojellerinin denge şişme oranının ve hidrofilikliğin iyon derişimi ile azalması beklenen bir sonuçtur.

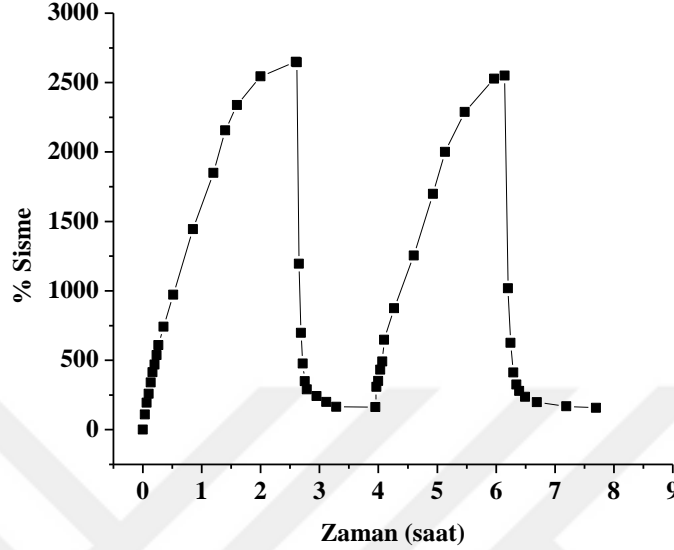


Şekil 3.7. Kütlesel polimerizasyonu sonucu elde edilen aşırı dallanmış PAcHP'nin zamana bağlı iyonik gücün etkisiyle şişme oranı

### 3.3.3. Şişme-Büzülme Davranışı

PAcHP hidrojellerinin zamana bağlı şişme davranışlarını incelemek için dinamik şişme çalışmaları yapıldı. Hidrojellerin şişme-büzülme davranışı pH=2 ve pH=12 PBS tampon çözeltilerinde oda sıcaklığında zamanın fonksiyonu olarak tayin edildi. pH=12'de, 150 dakika içerisinde %2700'e kadar şişen hidrojeller pH=2 tampon çözeltilerinde bekletilince 90 dakika içerisinde neredeyse hiç şişmemiş hallerine (%20-25) büzülme davranışını göstermektedir. Şekil 3.8'de görüldüğü gibi, bu davranış tersinir olarak tekrar etmiştir. Yani, pH=12 tampon çözeltilerine bırakılan jel (daha önce bir kez şişme-büzülme yaşamış olan jel) tekrar aynı şekilde ve hızda şişerek %2600-2650 arasında şişme oranı sergilemiştir. Aynı şekilde, bu şişme oranındaki jel pH=2 tampon çözeltilerine bırakılarak bekletildiğinde büzülme davranışını tekrar etmiştir.

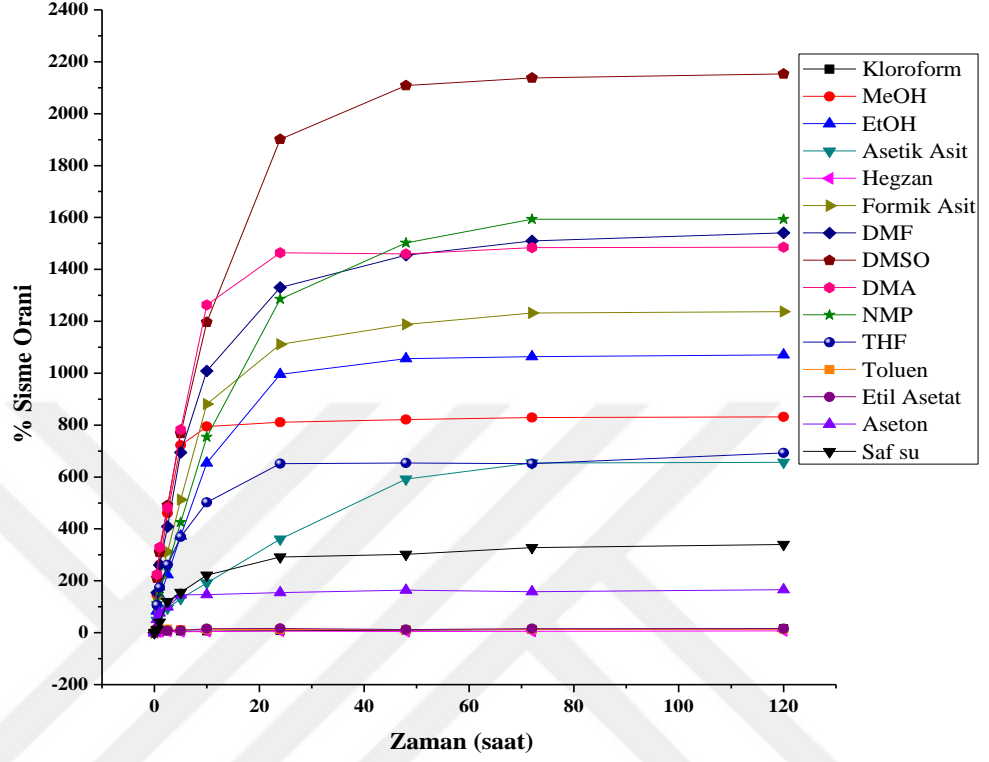
Hidrojellerin pH'ya bağılı tersinir şişme-büzülme davranışı sergilemesi kontrollü ilaç salınımı sistemi için uygun malzeme olarak düşünülmesini sağlamaktadır.



**Şekil 3.8.** Kütlesel polimerizasyonu sonucu elde edilen aşırı dallanmış PAcHP hidrojellerinin dinamik şişme (pH=12) / büzülme (pH=2) davranışları

### 3.3.4. Organik Çözücülerde Şişme Davranışı ve Çözünürlük Parametresi Belirlenmesi

PAcHP hidrojelinin çözünürlük parametresinin belirlenmesi için seçilen uygun çözücüler kullanıldı. Hidrojel yapı kloroform, dimetilform amit, dimetilsülfoksit (DMSO), metilalkol, etil alkol, asetik asit, hegzan, formik asit, toluene, su, N-metil-2-pirolidon, tetrahidrofuran, etilasetat, aseton, dimetilamingibi seçilen çözücülerde denendi. Denemeler sonucu elde edilen grafik şekil 3.9'de gösterilmiştir. Aşağıdaki şekil 3.9'daki grafikte de anlaşıldığı gibi etil asetat, toluen gibi düşük polaritedeki çözücülerde şişme davranışı ihmal edilecek düzeydedir. Bu çözücüler dışında asetonda da aşırı dallanmış PAcHP hidrojelleri beklenen şişme davranışını göstermemiştir. Ancak DMSO, N-metil 2-pirolidon(NMP) gibi yüksek polaritedeki çözücülerde şişme oranları sırasıyla %2000 ve %1450 civarında gözlenmiştir. Suda ise yaklaşık olarak %250 civarında şişme oranı gözlemlenmiştir. Şekil 3.9'a bakıldığında zaman faktörüyle birlikte ortam sıcaklığında şişme oranları gösterilmiş olup en fazla şişme oranı DMSO çözücüsünde gözlenmiştir.



Şekil 3.9. Kütle polimerizasyonu sonucu elde edilen aşırı dallanmış PAcHP hidrojellerinin farklı çözücülerde şişme davranışları



**Çizelge 2.4.** Çözücülerin çözünürlük parametreleri

Çözücü	$\delta d$	$\delta p$	$\delta h$	Toplam
Hekzan	16.8	0.0	0.2	16.8
Etil asetat	15.8	5.3	7.2	18.1
Toluen	18.0	1.4	2.0	18.2
Kloroform	17.8	3.1	5.7	19.0
Tetrahidrofuran(THF)	16.8	5.7	8.0	19.4
Aseton	15.5	10.4	7.0	19.9
Asetik asit	14.5	8.0	13.5	21.4
N-metil 2-pirolidon(NMP)	18.0	12.3	7.2	23.0
Dimetilamin(DMA)	16.1	9.2	15.3	24.0
Dimetilformamid(DMF)	17.4	13.7	11.3	24.9
Formik asit	14.3	11.9	16.6	24.9
Etil alkol	15.8	8.8	19.4	26.5
<b>Dimetil sülfoksit(DMSO)</b>	<b>18.4</b>	<b>16.4</b>	<b>10.2</b>	<b>26.7</b>
Metil alkol	15.1	12.3	22.3	29.6
Su	15.6	16.0	42.3	47.8

PAcHP hidrojelinin şişme testinde kullanılarak çözünürlük parametresi belirlenmesi hesaplanan çözücülerin çözünürlük parametreleri çizelge 2.4’de verilmiştir. Daha önceden de belirtildiği gibi hidrojel en fazla şişme davranışı gösterdiği çözücü hidrojel için en uygun çözücü olarak düşünülür. Dolayısıyla yapılan şişme testinde hidrojel DMSO çözücüsünde en iyi şişme davranışını gösterdiği şekil 3.9’daki grafikte görülmektedir. Buna göre çizelde 2.4’de kırmızı renkte belirtilen DMSO çözücüsünün toplam çözünürlük parametresi olan 26.7 hidrojel çözünürlük parametresine en yakın değerdir sonucuna varılabilir.

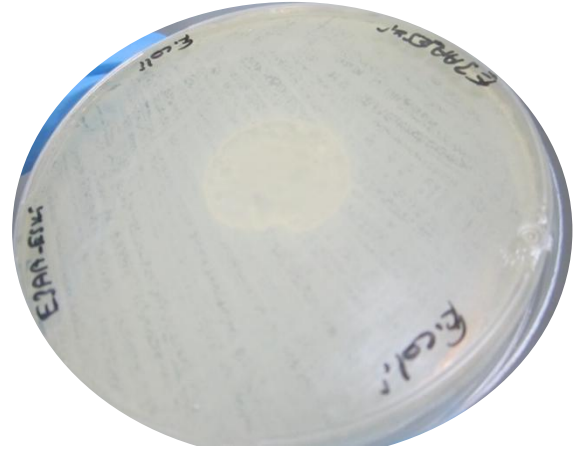
### 3.4. Hidrojellerin Antibakteriyel Aktivitesi

Disk difüzyon 100 mikrogram polimerle disk difüzyon yöntemiyle ilk antibakteriyel aktivite çalışması yapıldı. PAcHP diski olan *B. subtilis* plağında hiç üreme gözlenmezken, *M. luteus* plağında 29.63 mm zon çapıyla antibakteriyel özellik gözlemlendi. *P. vulgaris*, *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, zon çapı oluşmadığı gözlemlendi. Ancak tüm bunlara rağmen patojen mikroorganizmaların pek çok kimyasala karşı direnç geliştirebildiği gibi bu polimerlere de zamanla uyum sağlayabilecekleri unutulmamalıdır.

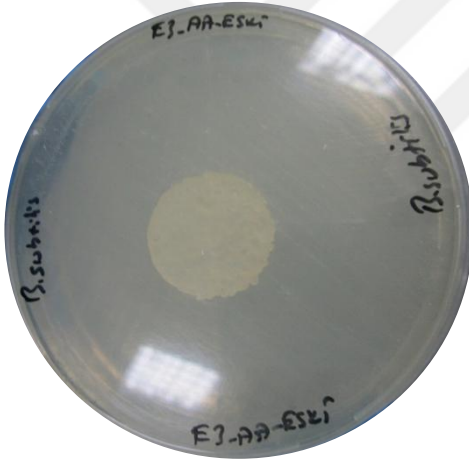




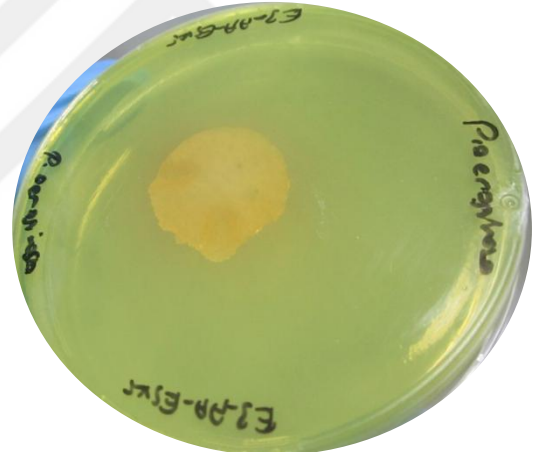
**Şekil 3.10.** 10 mm PAcHP diskinin *Micrococcus luteus* bakterisi üzerindeki antibakteriyel etkisi ve oluşan inhibisyonzon çapı



**Şekil 3.11.** 10 mm PAcHP diskinin *E. coli* bakterisi ile etkileşimi sonucu antibakteriyel etki gözlenmemiştir.



**Şekil 3.12.** 10 mm PAcHP diskinin *Bacillus subtilis* bakterisi ile etkileşimi sonucu antibakteriyel etki gözlenmemiştir.



**Şekil 3.13.** 10 mm PAcHP diskinin *Pseudomas aeruginosa* bakterisi ile etkileşimi sonucu antibakteriyel etki gözlenmemiştir.

Konsantrasyon miktarı arttırılarak MIC Makrodilüsyon yöntemiyle PAcHP polimerinin Gram negatif organizmalardan *E. coli*, Gram pozitif organizmalardan ise *S. Aureus* ve *M. luteus* bakterileri üzerindeki antibakteriyel duyarlılığı araştırıldı. Uygulama sonrasında 100 mg/2 mL konsantrasyonda PAcHP polimeri içeren *S. aureus* ve *M. luteus* plaklarında üreme olmadığı görüldü.

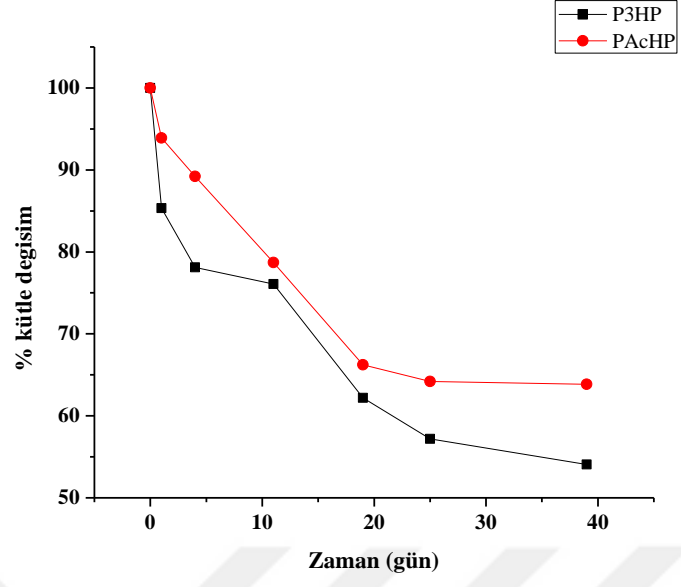


**Şekil 3.14.**MIC Brothmakrodilüsyon

Bu sebeple 100 mg/2 mL konsantrasyonda, PAcHP polimerinin bu çalışmadaki üç Gram pozitif bakteri üzerinde de bakterisidal etkili olduğu sonucuna varıldı.

### **3.5. Hidrojellerin Biyobozunurluğu**

AA'nın HTP'si ile elde edilen P3HP ve aşırı dallanmış PAcHP kopolimeri örnekleri Ordu Su ve Kanalizasyon İşletmesi arıtma tesisinden alınan aktif çamur içerisinde oda sıcaklığında havaya açık olarak 120 rpm de çalkalanmıştır. Daha önceden belirlenen zaman aralıklarında bozunma ortamından çıkarılan polimer örnekleri saf su ile durulandıktan sonra etüvde kurutulmuş ve tartılmıştır. Şekil 3.15'de bozunma ortamında bekleme süresi ve kütle değişimi grafiğe geçirilmiştir. Beklendiği gibi zamanla polimer örneklerinin kütesinin azaldığı saptanmıştır. Poliester birimlerinden oluşan P3HP homopolimerinin kütle kaybının oranla daha fazla olduğu görülmektedir. Bu sonuç da beklendiği gibi, PAcHP kopolimerindedaha zor bozulan AA birimlerinin varlığından kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.15. Aktif çamur ortamında P3HP ve PAcHP örneklerinin zamanla % kütle değişimi.

#### 4.TARTIŞMA ve SONUÇLAR

AA'nın HTP'si ile reaksiyon süresi uzun tutulup yüksek sıcaklıklara çıkıldığında çözünmeyen bir polimerik ürün meydana gelmiştir. Bu tez çalışmasında ortaya çıkan bu ürünün FTIR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, katı-<sup>13</sup>C-NMR, TGA ve titrimetrik analiz metotları kullanılarak yapılan karakterizasyonu sonucu yapısında hidrofilik asit (AA) ve hidrofobik ester (P3HP) birimlerini içeren aşırı dallanmış bir hidrojel olduğu gösterilmiştir. Polimerizasyonda AA birimleri ve dallanmada yer alan P3HP zincirlerinin yeni monomerlere eklenerek canlı P3HP zincirlerinin aşırı dallanmış PAcHP'ye dönüşümü gerçekleşirken, istenmeyen radikalik vinil polimerizasyonunda gerçekleşmiştir. Bu birimleri içermesinden dolayı yapılan bir literatür araştırmasında yapıdaki AA ve P3HP hakkında bilgi toplanıp hangi alanda daha avantajlı bir malzeme olduğu konusunda çalışmalara yönelindi. P3HP'nin kolay biyobozunur olması ve AA'nın doku mühendisliği alanındaki çalışmalarına tezin teorik bilgiler kısmında yer verilmiştir. Merak uyandıran bu polimer bir dizi çözücüde çözünmeye çalışıldı ancak hiçbir çözücüde çözünmedi aksine şişme davranışı gösterdi. Denenen uygun çözücülerden en fazla DMSO çözücüsünde şişme göstermiştir. Dolayısıyla sentezlenen aşırı dallanmış PAcHP polimerinin denenen hiçbir çözücüde çözünmeyip şişme davranışı göstermesinden dolayı hidrojel özellik gösterdiği anlaşılmıştır. Bu özelliğinden dolayı doku mühendisliği uygulamalarında hidrojel iskele ayrıca ilaç salınımı sistemlerinde biyobozunur polimer matrisi olarak kullanılabilir. Daha sonra hidrojin çözünürlük parametresinin belirlenmesi için kullanılan çözücülerin çözünürlük parametreleri bulunup en fazla şişme davranışı gösterdiği DMSO'nun çözünürlük parametresi olan 26.7 değerine eşit bir parametreye sahip olduğu ispat edilmiştir. Bu sayede daha önceki çalışmalarda mevcut olmayan bu değer de belirlenip literatüre kazandırılmıştır. Şişme çalışmaları için ayrıca geniş bir pH aralığı (pH 4-12) belirlendi. Hidrojel pH=12'de %1100 civarında şişme davranışı ile en fazla şişme gözlenirken düşük pH'larda daha az şişme gözlemlendi. Bunu nedeninin ortamdaki iyonlaşma olarak gösterilebilir. Hidrojelle iyonik gücün etkisi için hazırlanan farklı derişimlerdeki çözeltilerde iyon derişimi arttıkça belirgin bir büzülme davranışı gözlemlendi. Bu durum ortamın osmotik basıncındaki artıştan dolayı olmaktadır. Düşük pH'larda özellikle hiç şişmemiş hallerine dönüşen hidrojeller aynı zamanda akıllı davranış sergileyebilen malzemeler

olarakta düşünülebilir. Şişme-büzülme davranışı gösteren malzemeler ilaç salınımlarında sıklıkla tercih edilmektedir. Bu nedenle PAcHP hidrojelinin bir uygulama alanı olarak düşünülebilir. Biyobozunma çalışmasında ise P3HP ve PAcHP karşılaştırıldığında P3HP'nin yapısındaki ester gruplarından dolayı kolay biyobozunduğu ancak PAcHP'nin ona nazaran daha yavaş biyobozunduğu gözlenmiştir. Bunun PAcHP yapısındaki AA birimleridir. Çünkü yapılan titrasyonda yapıda % 47.3 oranında AA birimleri mevcuttur. Ayrıca diğer karakterizasyon yöntemlerinden DTG sonuçları yapıda %60-65 oranında akrilat bulunduğunu desteklemektedir. Bu aşırı dallanmış PAcHP hidrojelini kolaylıkla biyobozunabilen propiyonatlara ve çok fonksiyonlu AA kısımlarına sahip olduğu için yalnızca tıbbi uygulamalarda biyobozunur materyal olarak değil, ayrıca kişisel bakım ürünlerinin hammaddesi olarak kullanılabilir.

Son yıllarda artan polimer sentezi çalışmaları ve geliştirilen antibakteriyel polimerler ile ilgili duyarlılık çalışmaları devam etmektedir. Ayrıca insan ve hayvanların kullanımına sunulacak bu PAcHP hidrojel polimerinin sitotoksikite, genotoksikite testlerinin de yapılması elzemdir. AA'ların kopolimerleri günlük hayatta sıklıkla kullanılmaktadır. Bu kopolimerin biyobozunabilirliği, jel özelliğinde olmasının yanında antibakteriyel özelliklerinin de olması biyomalzeme olarak kullanılmasında tercih sebebi olabilir. Bu nedenle hidrojelinin antibakteriyel etkisi *M. luteus*, *P. vulgaris*, *S. aureus*, *E. coli*, *P. Aeruginosa* ve *B. Subtilis* bakterileri ile iki yöntem kullanılarak incelendi. Bunlardan ilki disk difüzyon yöntemi ve yalnızca *M. Luteus* plağında antibakteriyel aktivite gözlemlendi. Daha sonra konsantrasyon artırılarak MIC Makrodilüsyon yöntemiyle antibakteriyel aktivite incelendi ve Gram negatif organizmalardan *E. coli*'de antibakteriyel aktivite gözlenirken, Gram pozitif organizmalardan olan *S. Aureus* ve *M. luteus* bakterileri üzerindeki antibakteriyel etki gözlenmedi. Hidrojellerin kullanım alanları ve üstün özellikleri dikkate alındığında sentezlenen malzemenin dikkat çeken kayda değer kullanım alanları ortaya çıkmaktadır.

## 5.KAYNAKLAR

- Adnadjevic, B., Jovanovic, J. 2008. Novel approach in investigation of the poly(acrylic acid) hydrogel swelling kinetics in water. *Journal of Applied Polymer Science*, 107(6): 3579–3587.
- Altınışik, A. 2011. Synthesis, Characterization and applications of pH and temperature sensitive hydrogels. Doktora Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
- Altunsoy, M. 2012. Farklı Sürelerde Polimerize edilen adeziv sistemlerin yapılarından salınan artık monomer miktarının araştırılması. Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi, Konya.
- Ay, B. 2007. Organik Polimerler ve kullanım alanları. Bitirme Tezi, Pamukkale Üniversitesi, Önlisans, Fen Edebiyat Fakültesi, Denizli.
- Babu, V.R., Nikhat, M.S.R., Srikanth, G. 2010. Dendrimers: a new carrier system for drug delivery. *International Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences*, 1: 1-10.
- Baek, N., Park, K., Park, J. H., Bae, Y. H. 2001. Control of the swelling rate of superporous hydrogels. *Journal of bioactive and compatible polymers*, 16 (1): 47-57.
- Bajpai, S.K., Singh, S. 2006. Analysis of swelling behavior of poly(methacrylamide-co-methacrylic acid) hydrogels and effect of synthesis conditions on water uptake. *Reactive & Functional Polymers*, 66: 431-440.
- Bajpai, A.K., Giri, A. 2003. Water sorption behaviour of highly swelling (carboxy methylcellulose-g-polyacrylamide) hydrogels and release of potassium nitrate as agrochemical. *Carbohydrate Polymers*, 53(3): 271-279.
- Basan, S. 2001. Polimer kimyası. Cumhuriyet Üniversitesi Yayınları, 88, Sivas, 367s.
- Bayraktar, İ. 2013. Manyetik Hidrojellerin sentezi, karakterizasyonu ve adsorpsiyon özelliklerinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Aydın.
- Bieser, A.M., Tiller, J.C. 2011. Mechanistic considerations on contact-active antimicrobial surfaces with controlled functional group densities. *Macromolecular Bioscience*, 11(4): 526-34.
- Blanco, M.D., Gomez, C., Garcí'a, O., Teijo'n, J.M. 1998. *Ara-C Release From Poly(Acrylamide-Co-Monomethyl Itaconate) Hydrogels: in Vitro and in Vivo Studies*. *Polymer Gels and Networks*, 6(1): 57.
- Boas, U., Christensen, J.B., Heegaard, P.M.H. 2006. Dendrimers: design, synthesis and chemical properties. *Dendrimers in medicine and biotechnology: new molecular tools*. 1st ed. Dorset; Henry Ling Ltd: 1-27.
- Breidt, F., Hayes, J.S., McFeeters, R.F. 2004. The independent effects of acetic acid and pH on the survival of *Escherichia coli* O157:H7 in simulated acidified pickle products. *Journal of Food Protection*, 67: 12-18.



- Breslow, D.S., Hulse, G.E., Matlack, A.S. 1957. Synthesis of poly- $\beta$ -alanine from acrylamide. A novel synthesis of  $\beta$ -alanine. *Journal of the American Chemical Society*, 79(14): 3760–3763.
- Buhleier, E., Wehner, W., Vogtle, F. 1978. Cascade and nonskid-chain-like syntheses of molecular cavity topologies. *Synthesis*, 2: 155-158.
- Bulut, M.O., Akar, E. 2012. Dendrimerlerin önemi ve kullanım alanları. *Süleyman Demirel Üniversitesi Teknik Bilimler Dergisi*, 2(1): 5-11.
- Camino, G., Guaita, M., Trossarelli, L. 1970. Chain growth in the base catalyzed hydrogen transfer polymerization of acrylamide to poly- $\beta$ -alanine. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 136(1): 155–159.
- Chakraborty, S., Liu, R., Lemke, J.J., Hayouka, Z., Welch, R.A., Weisblum, B., Masters, K.S., Gellman, S.H. 2013. Effects of cyclic vs acyclic hydrophobic subunits on the chemical structure and biological properties of nylon-3 copolymers. *ACS Macro Letters*, 2: 753-756.
- Chang, C., Zhang, L. 2011. Cellulose-based hydrogels: Present status and application prospects. *Carbohydrate Polymers*, 84 (1): 40-53.
- Cortizo, M.S., Alessandrini, J.L., Etcheverr, S.B. 2001. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 12(9): 945-59.
- Cortizo, M.S., Molinuevo, M.S., Cortizo, A.M. 2008. Biocompatibility and biodegradation of polyester and polyfumarate based-scaffolds for bone tissue engineering. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 2(1):33-42.
- Crowley, J.D., Teague, G.S., Lowe, J.W. 1966. A three dimensional approach to solubility. *Journal of Paint Technology*, 38(496): 269.
- Çatıker, E., Basan, S. 2017. Miscibility and thermal degradation kinetics of poly- $\beta$ -alanine/poly(3-hydroxypropionate) blends. *Journal of the Turkish Chemical Society, Section A*, 4(1): 341-354.
- Çatıker, E., Çil, E., Filik, T. 2016. Poli-B-Alanin ve türevlerinin sentezi, karakterizasyonu ve antibakteriyel özelliklerinin incelenmesi. *Ordu Üniversitesi Bilim Teknik Dergisi*, 6(2): 117-127.
- Çatıker, E., Filik, T., 2014 Hidrojen Transfer Polimerizasyonu ile aşırı dallanmış poli(akrilik asit-ko-propiyolakton) sentezi. V.Ulusal Polimer Bilimi ve Teknolojisi Kongresi 1-4 Eylül 2014, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat.
- Çatıker, E., Filik, T., 2014 Poli(B-Alanin)/Poli(B-Propiyolakton) karışabilirliği. V.Ulusal Polimer Bilimi ve Teknolojisi Kongresi 1-4 Eylül 2014, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat.
- Demircan, E. 2006. Elucidation of the state of water in hydrogels. Thesis for Degree of Master of Science, Marmara University Institute For Graduate Studies in Pure and Applied Sciences, İstanbul.
- DiPaola-Baranyi, G., Braun, J.M., Guillet, J.E. 1978. Partial molar heats of mixing of small molecules with polymers by gas chromatography. *Macromolecules*, 11: 224-227.

- DiPaola-Baranyi, G., Braun, J.M., Guillet, J.E. 1978. Estimation of polymer solubility parameters by gas chromatography. *Macromolecules*, 11: 228-235.
- Dohm, M.T., Mowery, B.P., Czyzewski, A.M., Stahl, S.S., Gellman, S.H., Barron, A.E. 2010. Biophysical mimicry of lung surfactant protein B by random nylon-3 copolymers. *Journal of the American Chemical Society*, 132: 7957-7967.
- Downes, R., Lavin, M., Collin, R. 1992. Hydrophilic expanders for the congenital anophthalmic socket. *Advances in Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*, 9:57-61.
- Drew, W.L., Barry, A.L., O'Toole, R., Sherris, J.C. 1972. Reliability of the Kirby-Bauer Disc diffusion method for detecting methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*. *Applied Microbiology*, 24(2): 240-253.
- Dubinsky, S., Grader, G.S., Shter, G.E., Silverstein, M.S. 2004. Thermal degradation of poly(acrylic acid) containing copper nitrate. *Polymer Degradation and Stability*, 86(1): 171-178.
- Duran, S., Şolpan, D., Güven, O. 1999. Synthesis and characterization of acrylamide-acrylic acid hydrogels and adsorption of some textile dyes. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*, 151: 196-199.
- Duran, S., Şolpan, D., Güven, O. 2000. Synthesis and characterization of acrylamide acrylic acid hydrogels and adsorption of some textile dyes. A Thesis of Master of Science, The Institute for Graduated Studies in Pure and Applied Sciences of Hacettepe University, Ankara.
- Durukan, H.B. 2007. Kimyasal çapraz bağlı akrilamid/sitronik asit/sodyum akrilat terpolimerlerinin hazırlanışı, karakterizasyonu ve soğurum özelliklerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı, Aydın.
- Elvira, C., Mano, J.F., San Roman, J., Reis, R.L. 2002. Starch-based biodegradable hydrogels with potential biomedical applications as drug delivery systems. *Biomaterials*, 23(9): 1955-1966.
- Ende, M.T., Peppas, N.A. 1997. Transport of ionizable drugs and proteins in crosslinked poly(acrylic acid) and poly(acrylic acid-co-2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels. II. Diffusion and release studies. *Journal of Controlled Release*, 48: 47-56.
- Fırlak, M. 2008. 2-Akrilamido-2-Metilpropan sülfonik asit bazlı hidrojellerle ağır metallerin adsorpsiyonu. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Foley, E.J., Herrmann, F., Lee, S.W., Invest, J. 1947. The effects of pH on the antifungal activity of fatty acids and other agents; preliminary report. *Journal of Investigative Dermatology*. 8(1): 1-3.
- Francis, S., Kumar, M., Varshney, L. 2004. Radiation synthesis of superabsorbent poly(acrylic acid)-carrageenan hydrogels. *Radiation Physics and Chemistry*, 69(6): 481-486.
- Fréchet, J.M.J., Tomalia, D.A. 2001. Dendrimers and other dendritic polymers. West Sussex: Wiley, 688p.

- Furuhashi, Y., Iwata, T., Kimura, Y., Doi, Y. 2003. Structural characterization and enzymatic degradation of  $\alpha$ -,  $\beta$ -, and  $\gamma$ -crystalline forms for poly( $\beta$ -propiolactone). *Macromolecular Bioscience*, 3: 462–470.
- Garner, C.M. 2000. The synthesis of a super absorbent polymer. *Modular Laboratory Program in Chemistry*, 739.
- Gillies, E.R., Fréchet, J.M.J. 2005. Dendrimers and dendritic polymers in drug delivery. *Drug Discovery Today*, 10(1): 35-43.
- Gils, P.S., Ray, D., Mohanta, G.P., Manavalan, R., Sahoo, P.K. 2009. Designing of new acrylic based macroporous superabsorbent polymer hydrogel and its suitability for drug delivery. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 1: 43-54.
- Glickson, J.D., Applequist, J. 1969. Chain branching in poly- $\beta$ -alanine. *Macromolecules*, 2(6): 628–634.
- Goepfert, J.M., Hicks, R. 1969. Effect of volatile fatty acids on salmonella typhimurium. *Journal of Bacteriology*, 97(2): 956-958.
- Gökalp, A. 2009. Gözenekli, iyonik süper absorban polimer jellerin hazırlanması ve karakterizasyonu. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Gratzl, G., Paulik, C., Hild, S., Guggenbichler, J.P., Lackner, M. 2014. Antimicrobial activity of poly(acrylic acid) block copolymers. *Materials Science and Engineering C*, 38: 94-100.
- Greish, T.K., Giridhar, H.G. 2013. Charge affects the oral toxicity of poly(amidoamine) dendrimers. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 84(2): 330-334.
- Gulrez, S., Al-Assaf, S., Phillips, G.O. 2011. Hydrogels: Methods of preparation, characterisation and applications in molecular and environmental bioengineering in carpi, *Analysis and Modeling to Technology Applications*.
- Gupta, P., Vermani, K., Garg, S. 2002. Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. *Drug Discovery Today*, 7: 569-579.
- Gur'eva, L.L., Tkachuk, S.I., Dzhavadyan, E.A., Estrina, G.A., Surkov, N.F., Sulimenkov, I.V., Rozenberg, B.A. 2007. Kinetics and mechanism of the anionic polymerization of acrylamide monomers. *Polymer Science Series A*, 49(9): 987-999.
- Gümüşderelioğlu, M., Erce, D., Demirtaş, T.T. 2011. Superporous polyacrylate/chitosan IPN hydrogels for protein delivery. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 22 (11): 2467-2475.
- Gürsoy, A.Z. 2002. Kontrollü Salım Sistemleri. *Kontrollü Salım Sistemleri Derneği yayını*, İstanbul, 406s.
- Hansen, C.M. 1967. The three dimensional solubility parameter — key to paint component affinities: I. Solvents plasticizers, polymers, and resins. *Journal of Paint Technology*, 39(505): 104-117.

- Hawker, C.J., Fréchet, J.M.J. 1990. Preparation of polymers with controlled molecular architecture. A new convergent approach to dendritic macromolecules. *Journal of the American Chemical Society*, 112(21): 7638-7647.
- Hennink, W.E., Van Nostrum, C.F. 2002. Novel crosslinking methods to design hydrogels. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54: 13-36.
- Hiemenz, P.C. 1984. *Polymer chemistry - the basic concepts*, Marcel Dekker, Inc., New York, USA, 1-72.
- Hodge, P. 1993. Polymer science branches out. *Nature*, 362: 18-19.
- Hult, A., Malmström, E., Johansson, M., Sörensen, K. 1993. Swed. Patent SE 468771, (US Patent 5418301). CA 119:181545.
- Hussain, T., Ansari, M., Ranjha, N.M., Khan, I.K., Shahzad, Y. 2013. Chemically cross-linked poly(acrylic-co-vinylsulfonic) acid hydrogel for the delivery of isosorbide mononitrate. *The Scientific World Journal*, 9.
- Hussain, T., Ranjha, N.M., Shahzad, Y. 2011. Swelling and controlled release of tramadol hydrochloride from a pH-sensitive hydrogel. *Designed Monomers and Polymers*, 14(3): 233-249.
- Iwakura, Y., Toda, F., Torii, Y., Sedii, R. 1967. Base-catalyzed polymerization of acryloyl and methacryloyl- $\alpha$ -amino acid amides. *Journal of Polymer Science. Part A-1, Polymer Chemistry*, 5(7): 1585-1597.
- Iwakura, Y., Nakabayashi, N., Sagara, K., Ichikura, Y. 1967. Hydrogen-transfer polymerization of cinnamide. *Journal of Polymer Science Part A-1: Polymer Chemistry*, 5(3): 675-676.
- Iwamura, T., Tomita, I., Suzuki, M., Endo, T. 2000. Hydrogen transfer polymerization behavior of N-acylacrylamide. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 38(3): 430-435.
- Iwamura, T., Tomita, I., Suzuki, M., Endo, T. 1998. Novel hydrogen-transfer polymerization of vinyl monomer derived from p-toluenesulfonyl isocyanate and acrylamide. *Journal of Polymer Science. Part A. Polymer Chemistry*, 36(9): 1491-1494.
- Ju, H.K., Kim, S.Y., Lee, Y.M. 2001. pH/temperature-responsive behaviors of semi-IPN and comb-type graft hydrogels composed of alginate and poly(N-isopropylacrylamide). *Polymer*, 42(16): 6851-6857.
- Kabiri, K., Zohuriaan-Mehr, M. J. 2008. Superabsorbent polymer materials: A review, *Iranian Polymer Journal*, 17 (6): 451-447.
- Kadokawa, J., Kaneko, Y., Yamada, S., Ikuma, K., Tagaya, H., Chiba, K. 2000. Synthesis of hyperbranched polymers via proton transfer polymerization of acrylate monomer containing two hydroxy groups. *Macromol Rapid Commun*, 21(7): 362-368.
- Karadag, E., Saraydin, D., Güven, O. 1996. Interaction of some cationic dyes with acrylamide/itaconic acid hydrogels. *Journal of Applied Polymer Sciences*, 61(13): 2367-2372.

- Karadağ, E., Saraydin, D., Çetinkaya, S., Güven, O. 1996. In vitro swelling studies and preliminary biocompatibility evaluation of acrylamide-based hydrogels. *Biomaterials*, 17: 67-70.
- Karadağ, E., Saraydin, D., Çetinkaya, S., Güven, O. 2004. Cationic dye adsorption by acrylamide/itanconic acid hydrogels in aqueous solutions. *Polymer for Advanced Technologies*, 8: 574- 578.
- Karadağ, E., Üzüm, Ö.B., Saraydin, D. 2002. Swelling equilibria and dye adsorption studies of chemically crosslinked superabsorbent acrylamide/maleic acid hydrogels. *European Polymer Journal*, 38: 2133-2141.
- Kennedy, J.P., Otsu, T. 1972. Hydrogen transfer polymerization with anionic catalysts and the problems of anionic isomerization. *Journal of Macromolecular Science-Reviews in Macromolecular Chemistry Part C*, 6: 237-283.
- Kienle, R.H., Hovey, A.G. 1929. The polyhydric alcohol-polybasic acid reactions. I. Glycerol-phthalic anhydride. *Journal of the American Chemical Society*, 51(2):509-519.
- Kim, S. J., Park, S.J., Kim, S.I. 2004. Properties of smart hydrogels composed of polyacrylic acid/poly(vinyl sulfonic acid) responsive to external stimuli. *Smart Materials and Structures*, 13(2): 317-322.
- Kim, Y.H., Webster, O.W. 1988. Hyperbranched polyphenylenes. *Polymer Preprints*, 29(2): 310-1.
- Kim, Y.H., Webster, O.W. 1990. Water-soluble hyperbranched polyphenylene: a unimolecular micelle?. *Journal of the American Chemical Society*, 112:4592-3.
- Klajnert, B., Bryszewska, M. 2001. Dendrimers: properties and applications. *Acta biochimica Polonica*, 48: 199-208.
- Lee, M.R., Stahl, S.S., Gellman, S.H., Masters, K.S. 2009. Nylon-3 copolymers that generate cell-adhesive surfaces identified by library screening. *Journal of the American Chemical Society*, 131(46): 16779 -16789.
- Liaw, D.J., Huang, C.C., Sang, H.C., Wu, P.L. 2002. Photophysical and aqueous solution properties of the imosensitive anionic potassium-2-terpolymer, *Polymer Science*, 41: 6123-6133.
- Liu, R., Chen, X., Hayouka, Z., Chakraborty, S., Falk, S.P., Weisblum, B., Masters, K.S., Gellman, S.H. 2013. Nylon-3 polymers with selective antifungal activity. *Journal of the American Chemical Society*, 135(14): 5270-5273.
- Liu, R., Masters, K.S., Gellman, S.H. 2012. Polymer chain length effects on fibroblast attachment on nylon-3-modified surfaces. *Biomacromolecules*, 13(4): 1100-1105.
- Liu, R., Vang, K.Z., Kreeger, P.K., Gellman, S.H., Masters, K.S. 2012. Experimental and computational analysis of cellular interactions with nylon-3-bearing substrates. *Journal of Biomedical Materials Research*, 100A: 2750-2759.

- Matai, I., Sachdev, A., Dubey, P., Uday Kumar, S., Bhushan, B., Gopinath, P. 2014. Antibacterial activity and mechanism of Ag-ZnO nanocomposite on *S. aureus* and GFP-expressing antibiotic resistant *E. coli* Colloids Surfaces B: Biointerfaces, 115: 359-367.
- McCrum, N.G., Buckley, C.P., Bucknall, C.B. 1996. Principles of Polymer Engineering. Oxford University Press, New York, USA, 383s.
- Miyakoshi, T., Omichi, H., Saito, S. 1978. This type of the reaction, catalyzed by triphenylphosphine, was already reported as the dimerization of 1-buten-3-one; Nippon Kagaku Kaishi, 473(89):23712p.
- Mowery, B.P., Lindner, A.H., Weisblum, B., Stahl, S.S., Gellman, S.H. 2009. Structure-activity relationships among random nylon-3 copolymers that Mimic antibacterial host-defense peptides. Journal of the American Chemical Society, 131(28): 9735-9745.
- Nakayama, H., Higashimura, T., Okamura, S. 1968. Basecatalyzed polymerization of vinyl acetamide and allylcyanide. Journal of Macromolecular Science Part A—Chemistry, 2(1): 53–68.
- Nam, K., Watanabe, J., Ishihara, K. 2004. Modeling of swelling and drug release behavior of spontaneously forming hydrogels composed of phospholipid polymers. International Journal of Pharmaceutics, 275 (1): 259-269.
- Nursevin, H., Saraydın, D., Karadağ, E., Çaldıran, Y., Güven, O. 1998. Influence of some aromatic amino acid on the swelling behavior of acrylamide/maleic acid hydrogel. Polymer Bulletin, 40: 575-581.
- O' Brien, W.J. 2002. Dent Materials And Their Selection. Quintessence Publishing Co, Inc, Canada, 569s.
- Omidian, H., Park, K. 2012, Hydrogels. Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery Advances in Delivery Science and Technology, New York, 75-106pp.
- Özgündüz, H.İ. 2006. Akrilik asit-Akrilamid-Poli(Vinil Alkol) içeren yarı-ıpn tipi hidrojellerin şişme özellikleri ve lipaz salım davranışları. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Palamutcu, S., Şengül, M., Devrent, N., Keskın, R. 2008. Tekstil ürünlerinde antimikrobiyal etkinlik belirleme testleri. VII. Ulusal Ölçüm Bilim Kongresi, 30 Ekim-1 Kasım 2008, MMO Tepekule Kongre - Sergi ve İş Merkezi, İzmir.
- Park, T.G., Hoffman, A.S. 1993. Sodium chloride-induced phase transition in nonionic poly(N-isopropylacrylamide) gel. Macromolecules, 26(19): 5045–5048.
- Paul, S.J., Leach, M., Rueggeberg, F.A., And Pashley, D.H. 1999. Effect of water content on the physical properties of model dentine primer and bonding resins. J Dent, 27: 209-214.
- Peppas, N.A., Bures, P., Leobandung, W., Ichikawa, H. 2000. Hydrogels in pharmaceutical formulations, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 50: 27-46.

- Peppas, N.A., Wright, S.L. 1998. Drug dissolution and binding in ionizable interpenetrating networks from poly(vinyl alcohol) and poly(acrylic acid). *European Journal Pharmacology & Biopharmacy*, 46: 15-29.
- Peppas, N.A., Khare, A.R. 1993. Preparation, structure and diffusional behavior of hydrogels in controlled release. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 11(1-2): 1–35.
- Pillai, O., Panchagnula, R. 2001 “Polymers in drug delivery”, *Current Opinion in Chemical Biology*, 5: 447–451.
- Price, G.J. 1989. Calculation of solubility parameters by inverse gas chromatography, *Inverse gas chromatography characterization of polymers and other materials*. ACS Symposium Series, Washington.
- Raj Singh, T.R., McCarron, P.A., Woolfson, A.D., Donnelly, R.F. 2009. Investigation of swelling and network parameters of poly(ethylene glycol)-crosslinked poly(methyl vinyl ether-co-maleic acid) hydrogels. *European Polymer Journal*, 45(4): 1239–1249.
- Reis, R.L., Cohn, D. 2002. *Polymer based systems on tissue engineering, Replacement and Regeneration*. Kluwer Academic Publishers, 7, Netherlands, 426.
- Rozenberg, B.A., Estrin, Y.I., Estrina, G.A. 2004. Reaction of functional end group redistribution over macromolecules and their characterization by liquid chromatography under critical conditions. *International Journal of Polymer Analysis and Characterization*, 9(4): 197–212.
- Rubinstein, M., Colby, R.H. 2004. *Polymer physics*. Oxford University Press, New York, USA, 454p.
- Saçak, M. 2000. *Polimer kimyası*. Gazi Kitabevi, Ankara, 525s.
- Saçak, M., 2008. *Polimer kimyası*. Gazi Kitabevi, Ankara, 525s.
- Sadeghi, M., Koutchakzadeh, G. 2007. Swelling kinetics study of hydrolyzed carboxymethyl cellulose poly (sodium acrylate-co-acrylamide) superabsorbent hydrogel with salt-sensitivity properties. *Quarterly Journal Of Sciences (Islamic Azad University)*, 17(64): 19-26,
- Saegusa, T., Kobayashi, S., Kimura, Y. 1974. Hydrogen-transfer polymerization of acrylic acid to poly( $\beta$ -propiolactone). *Macromolecules*, 7(2): 256–258.
- Salamone, J.C. 1998. *Concise Polymeric Material Encyclopedia*, CRC Press, 1760p.
- Sannino, A., Demitri, C., Madaghiele, M. 2009. Biodegradable cellulose-based hydrogels: Design and applications. *Materials*, 2(2): 353-373.
- Saraydın, D., Karadağ, E., Işıkver, Y., Şahiner, N., Güven, O. 2004. The influence of preparation methods on the swelling and network properties of acrylamide hydrogels with crosslinkers. *Journal of Macromolecular Science, Part A – Pure and Applied Chemistry*, 41(4): 421-433.
- Sezgin, O. 2007. *Metakrilamid tabanlı hidrojel matrislerin sentez ve karakterizasyonu*. Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir.

- Shah, A.A., Hasan, F., Hameed, A., Ahmed, S. 2008. Biological degradation of plastics: a comprehensive review. *Biotechnology advances*, 26:246-265.
- Siedenbiedel, F., Tiller, J.T. 2012. Antimicrobial Polymers in Solution and on Surfaces: Overview and Functional Principles. *Polymers*, 4(1): 46-71.
- Singh, A., Sharma, P.K., Garg, V.K., Garg, G. 2010. Hydrogels: A review, *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 4 (2): 97-105.
- Skeist, I. 1990. *Handbook of Adhesives*. Von Nostrand Reinhold, New York, 3-20pp.
- Slomkowski, S., Penczek, S. 1980. Macroions and Macroion Pairs in the Anionic Polymerization of  $\beta$ -Propiolactone ( $\beta$ -PL). *Journal of the American Chemical Society*, 13(2): 229-233.
- Sop, E.S. 2013. Doku Genişletme Amaçlı Hidrojel Sentezi, Karakterizasyonu Ve Şişme Kinetiği Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Anabilimdalı, Ankara.
- Sorenson, W. R., Sweeny, F., Campbell, T.W., 2001. *Preparative Methods of Polymer Chemistry*. John Wiley & Sons Inc., US, 504s.
- Sperling, L.H. 2006. *Introduction to Physical Polymer Science*. John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, New jersey, USA, 866p.
- Suzuki, M., Li, A., Saegusa, T. 1992a. Multibranching polymerization: palladium-catalyzed ring-opening polymerization of cyclic carbamate of produce hyperbranched dendritic polyamine. *Macromolecules*, 25: 7071-7072.
- Suzuki, M., Yoshida, S., Shiraga, K., Saegusa, T. 1998. New ring-opening polymerization via a allylpalladium complex.5. multibranching polymerization of cyclic carbamate of produce hyperbranched dendritic polyamine. *Macromolecules*, 31(6): 1716-1719.
- Şen, M., Güven, O. 1998. *Polymer Physics*. *Journal of Polymer Science Part B*, 36: 213-219.
- Tani, H., Oguni, N., Araki, T. 1969. Initiation reaction in the strong base catalyzed polymerization of acrylamide. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 76(1): 82-88.
- Tasdelen, B., Kayaman, N., Güven, O., Baysal, B.M. 2004. Preparation of poly (N-isopropylacrylamide/itaconic acid) copolymeric hydrogels and their drug release behavior. *International Journal of Pharmaceutics*, 278: 343-351.
- Tekeş, A.T. 2007. Katı yakıtların şişme özelliklerinin incelenmesi ve sıvılaştırılması. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilimdalı, Ankara.
- Thakur, A., Wanchoo, R.K., Singh, P. 2011. Structural parameters and swelling behavior of pH sensitive poly(acrylamide-co-acrylic acid) hydrogels. *Chemical and Biochemical Engineering Quarterly*, 25(2): 181-194.
- Thompson, D.W. 2006. Rate of growth. In: Bonner JT, eds. *Growth and Form*. 6<sup>th</sup> ed. London: Cambridge University Press; 170p.



- Tomalia, D.A., Frechet, J.M.J. 2002. Discovery of dendrimers and dendritic polymers: a brief historical perspective. *Journal of Polymer Science Part A, Polymer Chemistry*, 40(16): 2719–2728.
- Tomalia, D.A., Baker, H., Dewald, J.R., Hall, M., Kallos, G., Martin, S., Roek, J., Ryder, J., Smith, P. A. 1985 New class of polymers: starburst- dendritic macromolecules. *Polymer Journal*, 17: 117-132.
- Toshifumi, S. 2012. Synthesis of Hyperbranched polymer using slow monomer addition method. *Hindawi Publishing Corporation International Journal of Polymer Science*, 2012(2012): 8.
- Trossarelli, L., Guaita, M., Camino, G. 1969. Research on the mechanism of base-catalyzed hydrogen-transfer polymerization. *Journal of Polymer Science Part C: Polymer Symposia*, 22(2): 721–727.
- Turnidge, J., Paterson, D.L. 2007. Setting and revising antibacterial susceptibility break points. *Clinical microbiology reviews*, 20(3): 391-408.
- Uysal, İ. 2001. Poli(vinil eter) bazlı ampifilik hidrojenlerin sentezi ve kontrollü ilaç salım uygulamaları. Yüksek Mühendislik Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Üreyen, M.E., Çavdar, A., Koparal, A.S., Doğan, A. 2008. Yeni geliştirilen gümüş katkılı antimikrobiyal tekstil kimyasalı ve bu kimyasal ile işlem görmüş kumaşların antibakteriyel performansları. *Tekstil ve Mühendis Dergisi*, 15(69): 25-31.
- Van Vlierberghe, S., Dubruel, P., Schacht, E. 2011. Biopolymer-based hydrogels as scaffolds for tissue engineering applications: A Review. *Biomacromolecules*, 12(5): 1387-1408.
- Wang, J., Satoh, M. 2009. Novel PVA-based polymers showing an anti-Hofmeister series property. *Polymer*, 50(15): 3680–3685.
- Wiegand, I., Hilpert, K., Hancock, R.E.W. 2008. Agar and broth dilution methods to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) of antimicrobial substances. *Nature protocols*, 3(2): 163-175.
- Wiegand, I., Hilpert, K., Hancock, R.E.W. 2008. Agar and broth dilution methods to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) of antimicrobial substances. *Nature protocols*, 3(2): 163-175.
- Yamada, B., Yasuda, Y., Matsushita, T., Otsu, T. 1976. Preparation of polyester from acrylic acid in the presence of crown ether. *Journal of Polymer Science: Polymer Letters Edition*, 14(5): 277–281.
- Yan, C.Q., Pochan, D.J. 2010. Rheological properties of peptide-based hydrogels for biomedical and other applications. *Chemical Society Reviews*, 39(9): 3528-40.
- Yang, H., Song, W., Zhuang, Y., Deng, X. 2003. Synthesis of strong electrolyte temperature-sensitive hydrogels by radiation polymerization and application in protein separation. *Macromolecular Bioscience*, 3:400-403.

- Yang, J.M., Lin, H.T., Wu, T.H., Chen, C.C. 2003. Wettability and antibacterial assessment of citosan containing radiation-induced graft nonwoven fabric of polypropylene-g-acrylic acid. *Journal of Applied Polymer Science*, 90: 1331-1336.
- Yokota, K., Shimizu, M., Yamashita, Y., Ishii, Y. 1963. Hydrogen migration polymerization of N-substituted acrylamides. *Die Makromolekulare Chemie*, 77(1): 1-6.
- Young-Chang, N., Jong-Seok, P., Youn-Mook, L. 2014. Preparation of poly(acrylic acid) hydrogel by radiation crosslinking and its application for mucoadhesives. *Polymers*, 6: 890-898.
- Zhang, D., Hillmyer, M.A., Tolman, W.B. 2004. A New synthetic route to poly[3-hydroxypropionic acid] (P[3-HP]): ring-opening polymerization of 3-HP macrocyclic esters. *Macromolecules*, 37(22): 8198-8200.
- Zhang, J., Markiewicz, M.J., Mowery, B.P., Weisblum, B., Stahl, S.S., Gellman, S.H. 2012. C-Terminal functionalization of nylon-3 polymers: effects of c terminal groups on antibacterial and hemolytic activities. *Biomacromolecule*, 13(2): 323-331.

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : Tahsin FİLİK  
**Doğum Yeri** : Salihli  
**Doğum Tarihi** : 29.09.1989  
**Yabancı Dili** : İngilizce  
**E-mail** : tahsinfilik@gmail.com  
**İletişim Bilgileri** : Ordu Üniversitesi / Fen Edebiyat Fakültesi / Kimya Bölümü

### Öğrenim Durumu :

Derece	Bölüm/ Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Kimya	Ordu Üniversitesi	2009-2013

### İş Deneyimi:

Görev	Görev Yeri	Yıl
Öğretmen	Erciş Mesleki ve Teknik Anadolu Lisesi	2015-

### Yayınlar :

- 1.Çatıker, E., Filik, T. 2015.Direct Synthesis of HyperbranchedPoly(acrylic acid-co-3-hydroxypropionate), International Journal of Polymer Science. 7p.
- 2.Çatıker, E., Çil, E., Filik, T. 2016. Poli-B-Alanin ve Türevlerinin Sentezi, Karakterizasyonu veAntibakteriyel Özelliklerinin İncelenmesi. Ordu Üniversitesi Bilim Teknik Dergisi, 6(2): 117-127.

### Kongreler:

- 1.Çatıker, E., Filik, T., 2014 Hidrojen Transfer Polimerizasyonu ile Aşırı Dallanmış Poli(akrilik asit-ko-propiyolakton) Sentezi. V.Ulusal Polimer Bilimi ve Teknolojisi Kongresi 1-4 Eylül 2014, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat.
- 2.Çatıker, E., Filik, T., 2014 Poli(B-Alanin)/Poli(B-Propiolakton) Karışabilirliği. V.Ulusal Polimer Bilimi ve Teknolojisi Kongresi 1-4 Eylül 2014, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat.