



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



[YÜKSEK LİSANS TEZİ]

**[UYARIYA DUYARLI NANOJELLERİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU]**

[Sağra SAĞLAM]

**[DANIŞMAN
Prof. Dr.Selva ÇAVUŞ]**

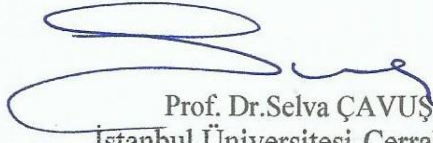
[Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı]

[Proses ve Reaktör Tasarımı Programı]

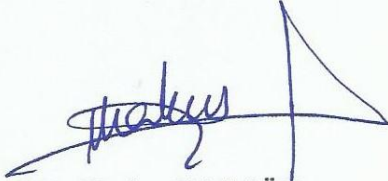
[İSTANBUL-2019]

Bu çalışma 23.12.2019 Tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı, Proses ve Reaktör Tasarımı Programı Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

TEZ JÜRİSİ



Prof. Dr.Selva ÇAVUŞ
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi



Prof. Dr.Hasine KAŞGÖZ
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi



Prof. Dr.Fatma Jale GÜLEN
Yıldız Teknik Üniversitesi
Kimya-Metalurji Fakültesi



[20.04.2016 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa’nın aboneliği olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Lisansüstü Eğitim Enstitüsü’nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.

Bu tez, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğinin 32182 numaralı projesi ile desteklenmiştir.]

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle yolumu aydınlatan, çalışmalarımın devamlılığı için ilgi ve desteğini her zaman hissettiğim tez danışmanım Prof. Dr. Selva ÇAVUŞ'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Deneysel çalışmalarım sırasında laboratuvar ve cihaz kullanımı ile ilgili desteklerinden dolayı Prof. Dr. Hasine KAŞGÖZ'e ve Prof. Dr. Lütfullah Muhammed SEVGİLİ'ye teşekkür ederim.

Tez çalışmam kapsamındaki DSC analizleri ile ilgili katkılarından dolayı Doç. Dr. Ali DURMUŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

Deneysel çalışmalarım sürecindeki yardımlarından dolayı Arş. Gör. Dr. Nilay BAYLAN'a, Öğr. Gör. Eren YILDIRIM'a ve Arş. Gör. Oğuz YÜCEL'e, teşekkür ederim.

Üniversiteye başladığımız ilk yıldan bugüne gelen dostluğumuzun her daim devam etmesini istediğim, desteğini her zaman hissettiğim, arkadaştan öte kardeşim Öykü ŞİMŞEK'e, lisans dönemimde tanıyıp yüksek lisans çalışmalarım süresince aynı laboratuvarı paylaştığım, birlikte çalışmaktan her zaman memnun olduğum, çalışma arkadaşlığımızın ve dostluğumuzun devamlılığını temenni ettiğim Şeyma ALTUN'a ve tez çalışmam sürecinde birlikte çalışma imkanı bulduğum, tecrübelerini benimle paylaşan, destek ve yardımlarını esirgemeyen Tuğba ERKOÇ'a çok teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca beni her zaman destekleyen, her anımda yanımda olan aileme çok teşekkür ederim. |

Aralık 2019

[Sağra SAĞLAM]

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİL LİSTESİ	viii
TABLO LİSTESİ.....	xii
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ	xiii
ÖZET	xv
SUMMARY	xvii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL KISIMLAR	2
2.1. HİDROJELLER	2
2.1.1. Hidrojellerin Sınıflandırılması.....	3
2.1.1.1. İyonik Yüke Göre Hidrojeller	3
2.1.1.2. Çapraz Bağlanmalarına Göre Hidrojeller	3
2.1.1.3. Hazırlanma Yöntemlerine Göre Hidrojeller.....	4
2.1.1.4. Uyarıya Duyarlılıklarına Göre Hidrojeller	4
2.2. NANOJELLER	5
2.2.1. Nanojel Kavramı ve Genel Özellikler	5
2.2.2. Nanojellerin Şişme Özelliği	6
2.2.3. Nanojellerin Sentezi	7
2.2.3.1. Eş Zamanlı (Simultane) Çapraz Bağlama Polimerizasyonu	7
2.2.3.2. İdeal Molekül İçi Çapraz Bağlama.....	9
2.2.3.3. Makrojel Ağlarının Nanojellere Dönüşümü	9
2.2.4. Emülsiyon Polimerizasyonu Yöntemi	10
2.2.4.1. Emülsiyon Polimerizasyonu Temel Bileşenleri	10
2.2.4.2. Emülsiyon Polimerizasyonu Mekanizması	12
2.2.4.3. Emülsiyon Polimerizasyonu Çeşitleri.....	12
2.2.5. Uyarıya Duyarlı Nanojeller	14
2.2.6. Nanojellerde İlaç Yükleme ve Salım Uygulamaları.....	16
2.2.6.1. Yükleme Aşaması	17
2.2.6.2. Salım Aşaması.....	19

2.2.7. Kullanılan Monomerler ve Genel Özellikleri.....	23
2.2.7.1. Metakrilamid (MAAm).....	23
2.2.7.2. 2 – Hidroksietil metakrilat (HEMA).....	24
2.2.7.3. Metakrilik Asit (MAAc).....	26
3. MALZEME VE YÖNTEM.....	27
3.1. DENEYSEL ÇALIŞMALARDA KULLANILAN KİMYASALLAR	27
3.2. KULLANILAN CİHAZLAR.....	28
3.3. YÖNTEMLER	29
3.3.1. Nanojel Sentezi.....	29
3.3.1.1. P(MAAm – ko – HEMA) Nanojellerinin Sentezi.....	29
3.3.1.2. P(MAAm – ko – MAAc) Nanojellerinin Sentezi.....	31
3.3.2. Nanojellerin Şişme Denge Değerlerinin Belirlenmesi	33
3.3.3. Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FT – IR)	34
3.3.4. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC)	34
3.3.5. Termal Gravimetrik Analiz (TGA)	34
3.3.6. Dinamik Işık Saçılımı (DLS).....	34
3.3.7. Zeta Potansiyel Ölçümü	34
3.3.8. Morötesi (Ultraviyole) – Görünür Bölge (Visible) Spektroskopisi ile Geçirgenlik Ölçümü.....	35
3.3.9. Taramalı Elektron Mikroskopu (SEM)	35
4. BULGULAR.....	36
4.1. P(MAAm – KO – HEMA) NANOJELLERİ.....	36
4.1.1. P(MAAm – ko – HEMA) Nanojelleri Sentez Sonrası Görüntüleri.....	36
4.1.2. P(MAAm – ko – HEMA) Nanojellerinin Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FT – IR) Analizi	39
4.1.3. P(MAAm – ko – HEMA) Nanojellerinin X-Işını Kırınımı (XRD) Analizi.....	42
4.1.4. P(MAAm – ko – HEMA) Nanojellerinin Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Analizi	43
4.1.5. P(MAAm – ko – HEMA) Nanojellerinin Termal Gravimetrik Analiz (TGA) Sonuçları.....	45
4.1.6. P(MAAm – ko – HEMA) Nanojellerinin Zeta Potansiyel Analizi Sonuçları.....	48
4.1.7. P(MAAm – ko – HEMA) Nanojellerinin Dinamik Işık Saçılımı (DLS) Analizi.....	50
4.1.8. P(MAAm – ko – HEMA) Nanojellerinin Ultraviyole Spektrofotometre (UV) Analizi	53
4.1.9. P(MAAm – ko – HEMA) Nanojellerinin Şişme Davranışları	54

4.1.9.1. <i>P(MAAm-ko-HEMA) Nanopillerinin Farklı Sıcaklıklardaki Şişme Davranışları</i>	54
4.1.9.2. <i>P(MAAm-ko-HEMA) Nanopillerinin Farklı pH Ortamlarındaki Şişme Davranışları</i>	55
4.1.10. Taramalı Elektron Mikroskopu (SEM) Analizi Sonuçları	55
4.2. P(MAAm – KO – MAAC) NANOJELLERİ.....	58
4.2.1. P(MAAm – ko – MAAC) Nanopilleri Sentez Sonrası Görüntüleri	58
4.2.2. P(MAAm – ko – MAAC) Nanopillerinin Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FT – IR) Analizi	61
4.2.3. P(MAAm – ko – MAAC) Nanopillerinin X-Işını Kırınımı (XRD) Analizi.....	63
4.2.4. P(MAAm – ko – MAAC) Nanopillerinin Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Analizi	64
4.2.5. P(MAAm – ko – MAAC) Nanopillerinin Termal Gravimetrik Analiz (TGA) Sonuçları	66
4.2.6. P(MAAm – ko – MAAC) Nanopillerinin Zeta Potansiyel Analizi Sonuçları.....	69
4.2.7. P(MAAm – ko – MAAC) Nanopillerinin Dinamik Işık Saçınımı (DLS) Analizi.....	71
4.2.8. P(MAAm – ko – MAAC) Nanopillerinin Ultraviyole Spektrofotometre (UV) Analizi.....	74
4.2.9. P(MAAm – ko – MAAC) Nanopillerinin Uyarıya Duyarlı Şişme Davranışları.....	75
4.2.9.1. <i>P(MAAm – ko – MAAC) Nanopillerinin Farklı Sıcaklıklardaki Uyarıya Duyarlı Şişme Davranışları</i>	75
4.2.9.2. <i>P(MAAm – ko – MAAC) Nanopillerinin Farklı pH Ortamlarındaki Uyarıya Duyarlı Şişme Davranışları</i>	76
4.2.10. Taramalı Elektron Mikroskopu (SEM) Analizi Sonuçları	77
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	81
KAYNAKLAR	84
ÖZGEÇMİŞ	93

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1: Poli(2-hidroksietil metakrilat).	2
Şekil 2.2: pH'a duyarlı bağ ve grup örnekleri	21
Şekil 2.3: Metakrilamid (MAAm) molekül formülü.	23
Şekil 2.4: 2 – hidroksietil metakrilat (HEMA) molekül formülü.	24
Şekil 2.5: Metakrilik asit (MAAc) molekül formülü.....	26
Şekil 3.1: P(MAAm – ko – HEMA) nanojellerinin sentez aşamaları	30
Şekil 3.2: P(MAAm – ko – MAAc) nanojellerinin sentez aşamaları	32
Şekil 4.1: Nanojel lateks.	38
Şekil 4.2: Vakumda kurutulmuş ürün.	38
Şekil 4.3: Liyofilizatörde kurutulmuş ürün.	38
Şekil 4.4: MAAm ve HEMA monomerlerine ait FT-IR spektrumları.	39
Şekil 4.5: Farklı monomer oranlarında P(MAAm-ko-HEMA) nanojel FT-IR spektrumları.	39
Şekil 4.6: Farklı SDS oranlarında P(MAAm-ko-HEMA) nanojel FT-IR spektrumları.	40
Şekil 4.7: Farklı monomer oranlarındaki P(MAAm – ko – HEMA) nanojellerinin x-ışını kırınımı (XRD) analizi	42
Şekil 4.8: Farklı yüzey aktif madde (SDS) oranlarındaki P(MAAm – ko – HEMA) nanojellerinin x-ışını kırınımı (XRD) analizi	43
Şekil 4.9: MAAm55-HEMA45 nanojeline ait DSC termogramı.	43
Şekil 4.10: MAAm70-HEMA30 nanojeline ait DSC termogramı.	44
Şekil 4.11: Farklı monomer oranlarında P(MAAm-ko-HEMA) nanojellerine ait termogramlar.	45
Şekil 4.12: Farklı yüzey aktif madde (SDS) oranlarında P(MAAm-ko-HEMA) nanojellerine ait termogramlar.	45
Şekil 4.13: MAAm55-HEMA45 nanojelinin zeta potansiyel ölçümü sonucu.	48
Şekil 4.14: MAAm60-HEMA40 nanojelinin zeta potansiyel ölçümü sonucu.	48
Şekil 4.15: MAAm65-HEMA35 nanojelinin zeta potansiyel ölçümü sonucu.	48
Şekil 4.16: MAAm70-HEMA30 nanojelinin zeta potansiyel ölçümü sonucu.	48
Şekil 4.17: Farklı kurutma yöntemleri ile kurutulan nanojellerin zeta potansiyel ölçümü sonuçları.	49
Şekil 4.18: MAAm55-HEMA45 nanojellerine ait DLS analizi sonucu.	50

Şekil 4.19: MAAm60-HEMA40 nanojeline ait DLS analizi sonucu.	51
Şekil 4.20: MAAm65-HEMA35 nanojeline ait DLS analizi sonucu.	51
Şekil 4.21: MAAm70-HEMA30 nanojeline ait DLS analizi sonucu.	52
Şekil 4.22: P(MAAm-ko-HEMA) nanojellerinin farklı sıcaklıklardaki geçirgenlik ölçümü sonuçları.	53
Şekil 4.23: P(MAAm-ko-HEMA) nanojellerinin farklı sıcaklıklardaki şişme davranışları.	54
Şekil 4.24: P(MAAm-ko-HEMA) nanojellerinin farklı pH değerlerindeki şişme davranışları.	55
Şekil 4.25: MAAm55-HEMA45 nanojellerine ait SEM görüntüsü (1.00 KX).	55
Şekil 4.26: MAAm55-HEMA45 nanojellerine ait SEM görüntüsü (10.00 KX).	55
Şekil 4.27: MAAm55-HEMA45 nanojeline ait SEM görüntüsü (50.00 KX)	56
Şekil 4.28: MAAm55-HEMA45 nanojeline ait SEM görüntüsü (75.00 KX)	56
Şekil 4.29: MAAm70-HEMA30 nanojellerine ait SEM görüntüsü (1.00 KX).	56
Şekil 4.30: MAAm70-HEMA30 nanojellerine ait SEM görüntüsü (10.00 KX).	56
Şekil 4.31: MAAm70-HEMA30 nanojeline ait SEM görüntüsü (50.00 KX)	57
Şekil 4.32: MAAm70-HEMA30 nanojeline ait SEM görüntüsü (75.00 KX)	57
Şekil 4.33: Kurutma işlemi öncesi nanojel lateks.	60
Şekil 4.34: Liyofilizatörde kurutulmuş nanojel.	60
Şekil 4.35: MAAm ve MAAC monomerlerine ait FT-IR spektrumları.	61
Şekil 4.36: %60-%40 monomer oranına sahip P(MAAm-ko-MAAc) esaslı nanojellere ait FT-IR spektrasi (A: 0,5 M; %1,2 SDS; %0,96 NMBA, B: 0,5 M; %0,88 SDS; %0,96 NMBA, C: 0,64 M; %0,87 SDS; %0,96 NMBA, D: 0,64 M; %1,4 SDS; %0,96 NMBA, E: 0,64 M; %1,4 SDS; %1,87 NMBA, F: 0,5 M; %1,4 SDS; %0,96 NMBA).	61
Şekil 4.37: MAAm70-MAAC30 ve MAAm90-MAAc10 nanojel FT-IR spektrumları.	63
Şekil 4.38: P(MAAm – ko – MAAc) nanojellerinin x-ışını kırınımı (XRD) analizi (A: 0,5 M; %1,76 SDS; %0,96 NMBA, B: 0,5 M; %1,2 SDS; %0,96 NMBA, C: 0,5 M; %0,88 SDS; %0,96 NMBA, D: 0,64 M; %0,87 SDS; %0,96 NMBA, E: 0,64 M; %1,4 SDS; %0,96 NMBA, F: 0,64 M; %1,4 SDS; %1,87 NMBA, G: 0,5 M; %1,4 SDS; %0,96 NMBA).	63
Şekil 4.39: 0,5 M %1,20 SDS içeren MAAm60-MAAc40 nanojeline ait DSC termogramı.	64
Şekil 4.40: 0,5 M %0,88 SDS içeren MAAm60-MAAc40 nanojeline ait DSC termogramı.	65
Şekil 4.41: Farklı yüzey aktif madde (SDS) oranlarında P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerine ait termogramlar.	66

Şekil 4.42: Farklı çapraz bağlayıcı (NMBA) oranlarında P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerine ait termogramlar.	66
Şekil 4.43: Farklı konsantrasyonlarda P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerine ait termogramlar.	67
Şekil 4.44: Farklı yüzey aktif madde (SDS) oranlarındaki P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerine ait zeta potansiyel ölçümleri.	69
Şekil 4.45: Farklı çapraz bağlayıcı (NMBA) oranlarındaki P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerine ait zeta potansiyel ölçümleri.	70
Şekil 4.46: Farklı toplam monomer konsantrasyonlarındaki P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerine ait zeta potansiyel ölçümleri.	70
Şekil 4.47: 0,5 M %1,20 SDS oranındaki P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerine ait DLS analizi sonucu.	71
Şekil 4.48: 0,5 M %1,40 SDS oranındaki P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerine ait DLS analizi sonucu.	71
Şekil 4.49: 0,64 M %0,87 SDS oranındaki P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerine ait DLS analizi sonucu.	71
Şekil 4.50: 0,64 M %1,40 SDS oranındaki P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerine ait DLS analizi sonucu.	71
Şekil 4.51: 0,64 M %0,96 NMBA oranındaki P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerine ait DLS analizi sonucu.	72
Şekil 4.52: 0,64 M %1,87 NMBA oranındaki P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerine ait DLS analizi sonucu.	72
Şekil 4.53: 0,64 M toplam monomer konsantrasyonundaki P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerine ait DLS analizi sonucu.	73
Şekil 4.54: 0,5 M toplam monomer konsantrasyonundaki P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerine ait DLS analizi sonucu.	73
Şekil 4.55: P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerinin farklı sıcaklıklardaki geçirgenlik ölçümü sonuçları.	74
Şekil 4.56: UCST altındaki sıcaklıklarda nanojel dispersiyonunun görüntüsü.	74
Şekil 4.57: UCST üstündeki sıcaklıklarda nanojel dispersiyonunun görüntüsü.	74
Şekil 4.58: P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerinin 5°C'deki şişme davranışı görüntüsü.	75
Şekil 4.59: P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerinin 60°C'deki şişme davranışı görüntüsü.	75
Şekil 4.60: P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerinin farklı sıcaklıklardaki şişme denge değerleri.	75
Şekil 4.61: P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerinin farklı pH ortamlarındaki şişme denge değerleri.	76
Şekil 4.62: MAAm60-MAAc40 (%0,87 SDS; %0,96 NMBA) nanojellerine ait SEM görüntüsü (1.00 KX).	77

Şekil 4.63: MAAm60-MAAc40 (%0,87 SDS; %0,96 NMBA) nanojellerine ait SEM görüntüsü (10.00 KX).....	77
Şekil 4.64: MAAm60-MAAc40 (%0,87 SDS; %0,96 NMBA) nanojellerine ait SEM görüntüsü (50.00 KX).....	77
Şekil 4.65: MAAm60-MAAc40 (%0,87 SDS; %0,96 NMBA) nanojellerine ait SEM görüntüsü (75.00 KX).....	77
Şekil 4.66: MAAm60-MAAc40 (%1,40 SDS; %0,96 NMBA) nanojellerine ait SEM görüntüsü (1.00 KX).....	78
Şekil 4.67: MAAm60-MAAc40 (%1,40 SDS; %0,96 NMBA) nanojellerine ait SEM görüntüsü (10.00 KX).....	78
Şekil 4.68: MAAm60-MAAc40 (%1,40 SDS; %0,96 NMBA) nanojellerine ait SEM görüntüsü (50.00 KX).....	78
Şekil 4.69: MAAm60-MAAc40 (%1,40 SDS; %0,96 NMBA) nanojellerine ait SEM görüntüsü (75.00 KX).....	78
Şekil 4.70: MAAm60-MAAc40 (%1,40 SDS; %1,87 NMBA) nanojellerine ait SEM görüntüsü (1.00 KX).....	79
Şekil 4.71: MAAm60-MAAc40 (%1,40 SDS; %1,87 NMBA) nanojellerine ait SEM görüntüsü (10.00 KX).....	79
Şekil 4.72: MAAm60-MAAc40 (%1,40 SDS; %1,87 NMBA) nanojellerine ait SEM görüntüsü (50.00 KX).....	79
Şekil 4.73: MAAm60-MAAc40 (%1,40 SDS; %1,87 NMBA) nanojellerine ait SEM görüntüsü (75.00 KX).....	79
Şekil 4.74: MAAm70-MAAc30 (%1,76 SDS; %0,96 NMBA) nanojellerine ait SEM görüntüsü (1.00 KX).....	80
Şekil 4.75: MAAm70-MAAc30 (%1,76 SDS; %0,96 NMBA) nanojellerine ait SEM görüntüsü (10.00 KX).....	80
Şekil 4.76: MAAm70-MAAc30 (%1,76 SDS; %0,96 NMBA) nanojellerine ait SEM görüntüsü (50.00 KX).....	80
Şekil 4.77: MAAm70-MAAc30 (%1,76 SDS; %0,96 NMBA) nanojellerine ait SEM görüntüsü (75.00 KX).....	80

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 3.1: Deneysel çalışmalarda kullanılan kimyasallar.....	27
Tablo 3.2: P(MAAm-ko-HEMA) nanojellerinin kimyasal bileşim oranları (M).....	31
Tablo 3.3: P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerinin kimyasal bileşim oranları (M).	33
Tablo 4.1: P(MAAm-HEMA) nanojellerinin sentez sonrası fotoğrafları.	36
Tablo 4.2: P(MAAm-ko-HEMA) nanojellerine ait TGA sonuçları.	46
Tablo 4.3: Farklı kurutma yöntemleri ile kurutulan nanojellerin zeta potansiyel ölçümü sonuçları.	49
Tablo 4.4: P(MAAm-ko-HEMA) nanojellerine ait DLS analizi sonuçları.....	52
Tablo 4.5: P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerinin sentez sonrası fotoğrafları.....	58
Tablo 4.6: P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerine ait TGA sonuçları.....	67
Tablo 4.7: P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerine ait zeta potansiyel ölçümleri	71
Tablo 4.8: P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerine ait DLS ölçümleri.....	73

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler Açıklama

°	: Derece
°C	: Santigrat Derece
%	: Yüzde
Au	: Altın
dk	: Dakika
g	: Gram
L	: Litre
M	: Molar
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
µm	: Mikrometre
N ₂	: Azot
Pd	: Palladyum

Kısaltmalar Açıklama

APS	: Amonyum Persülfat
DLS	: Dinamik Işık Saçınımı
DSC	: Diferansiyel Taramalı Kalorimetri
ESV	: Şişme Denge Değeri
FT-IR	: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
HEMA	: 2-Hidroksietil Metakrilat
IPN	: İç İç Geçmiş Ağ Yapılı Polimer
LCST	: Alt Kritik Çözelti Sıcaklığı
MAAc	: Metakrilik Asit
MAAm	: Metakrilamid
MWCO	: Molecular Weight Cut-Off
NMBA	: N,N'-Metilenbisakrilamid
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu
SDS	: Sodyum Dodesil Sülfat

TGA	: Termal Gravimetrik Analiz
UCST	: Üst Kritik Çözelti Sıcaklığı
UV-vis	: Mor Ötesi-Görünür Bölge
VPTT	: Hacim Faz Geçiş Sıcaklığı
Wd	: Kuru Ağırlık
Ws	: Islak (Şişmiş) Ağırlık
XRD	: X-Işını Kırınımı

|



ÖZET

[UYARIYA DUYARLI NANOJELLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU]

[YÜKSEK LİSANS TEZİ]

[Sağra SAĞLAM]

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

[**Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı**]

[**Danışman : Prof. Dr.Selva ÇAVUŞ**]

[Tez çalışması kapsamında poli(metakrilamid-ko-hidroksietil metakrilat) (P(MAAm-ko-HEMA)) ve poli(metakrilamid-ko-metakrilik asit) (P(MAAm-ko-MAAc)) nanojellerinin sentezi ve yapısal, termal, boyutsal karakterizasyon çalışmalarının yapılması amaçlanmıştır. Nanojel sentezinde emülsiyon polimerizasyonu yöntemi uygulanmış, saflaştırma adımıda santrifüj yöntemi ve diyaliz membran kullanılmıştır. Sentezlenen nanojeller vakum altında ve liyofilizasyon yöntemi ile kurutulmuştur.

Sentezlenen nanojellerin karakterizasyon çalışmaları Fourier transform infrared spektroskopisi (FT-IR), x-ışını kırınımı (XRD), diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC), termal gravimetrik analiz (TGA) ve dinamik ışık saçınımı (DLS) yöntemleri ile gerçekleştirilmiştir. SEM analizi ile yüzey özellikleri araştırılmış ve boyutlar ile ilgili sonuçlar DLS analizi ile desteklenmiştir. Ayrıca zeta potansiyel analizi ile nanojellerin yüzey yükleri tespit edilmiştir. Farklı sıcaklık ve pH değerlerindeki şişme denge değerlerinin (ESV) hesaplanması ile nanojellerin sıcaklık ve pH duyarlılıkları yorumlanmıştır. UV-vis spektrofotometresi ile farklı sıcaklık değerleri için belirlenen geçirgenlik değerleri üzerinden nanojellerin sıcaklığa duyarlılığı hakkında sonuçlar elde edilmiştir.

FT-IR analizi sonucu elde edilen spektrumlarından, P(MAAm-ko-HEMA) ve P(MAAm-ko-MAAc) kopolimer nanojelleri için monomerlere ait çifte bağ yer almadığı görülmüştür. Sonuç olarak polimerizasyonun gerçekleştiği ve komonomerlerin nanojel içeriğinde yer aldığı belirlenmiştir. XRD analizleri ile her iki kopolimer nanojel yapısı için amorflik gösteren sonuçlar elde edilmiş olup P(MAAm-ko-HEMA) nanojelleri için HEMA oranı artışının nanojellerin yapısında amorfliğin azalmasına neden olduğu belirlenmiştir.

DLS analizi de nanojellerde nano boyutlara ulaşıldığını kanıtlamıştır. P(MAAm-ko-HEMA) nanojelleri için MAAm konsantrasyonu artışıyla nanojel boyutları 53,72 nm'den 126,8 nm'ye artmıştır. P(MAAm-ko-MAAc) nanojelleri için nanoboyut üzerine yüzey aktif madde (SDS), çapraz bağlayıcı (NMBA) ve konsantrasyon etkisi incelenmiştir. Nanojel yapısında NMBA ve toplam monomer konsantrasyonundaki artışın nanoboyutlarda artışa neden olduğu, SDS oranı artışının ise hidrodinamik çapta azalmaya yol açtığı görülmüştür. DLS analizi sonuçlarına ek olarak SEM analizi ile elde edilen görüntüler ile de nano boyutlar desteklenmektedir.

P(MAAm-ko-HEMA) ve P(MAAm-ko-MAAc) nanojelleri için sıcaklığa duyarlılık özelliklerinin belirlenmesi amacıyla şişme denemeleri gerçekleştirilmiştir. P(MAAm-ko-MAAc) nanojelleri için hesaplanan şişme denge değerlerinde 45°C'ye kadar artış raporlanmıştır. Bu sıcaklığın üzerinde ise nanojellerin UCST sıcaklıkları nedeniyle saydam nanojel dispersiyonu elde edilmiştir. İki nanojel yapısı pH ve sıcaklığa duyarlı şişme denemeleri ile hesaplanan ESV değerleri ve UV-vis spektrofotometresinden alınan geçirgenlik değerlerine göre karşılaştırıldığında P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerinde sıcaklığa duyarlılığın P(MAAm-ko-HEMA) nanojellerine göre daha net olarak gözlemlendiği tespit edilmiştir. P(MAAm-ko-MAAc) nanojelleri için belirlenen geçirgenlik değerlerine göre 50°C üzerinde geçirgenlik değerlerinde artış ve nanojel dispersiyonunda saydamlıktan opaklığa dönüşüm gözlenmiştir.

[Aralık 2019], [111] sayfa.

Anahtar kelimeler: Nanojel, metakrilamid, DLS, zeta potansiyel,

SUMMARY

[SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF STIMULI SENSITIVE NANOGELES]

[M.Sc. THESIS]

[Sağra SAĞLAM]

Istanbul University-Cerrahpasa
Institute of Graduate Studies
[Department of Chemical Engineering]

Supervisor : [Prof. Dr. Selva ÇAVUŞ]

[The aim of this thesis is to synthesize poly(methacrylamide-co-hydroxyethyl methacrylate) (P(MAAM-co-HEMA)) and poly(methacrylamide-co-methacrylic acid) (P(MAAM-co-MAAc)) nanogels and to carry out structural, thermal, dimensional characterization studies. Emulsion polymerization method was applied in nanogel synthesis, centrifugation method and dialysis membrane were used in purification step. The synthesized nanogels were dried under vacuum and via freeze dryer methods.

Characterization studies of synthesized nanogels were performed via Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR), x-ray diffraction (XRD), differential scanning calorimetry (DSC), thermal gravimetric analysis (TGA) and dynamic light scattering (DLS) methods. Surface properties were investigated by SEM analysis and results which related with dimensions supported by DLS analysis. In addition, surface charges of nanogels were determined by zeta potential analysis. Temperature and pH sensitivities of nanogels were interpreted by calculating the equilibrium swelling values (ESV) at different temperature and pH values. With UV-vis spectrophotometer, results on temperature sensitivity of nanogels was obtained from transmittance values determined for different temperature values.

From the spectra obtained by FT-IR analysis, it was observed that there were not any peaks of double bonds of monomers for P(MAAm-co-HEMA) and P(MAAm-co-MAAc) copolymer nanogels. Consequently, it was determined that the polymerization was carried out and the comonomers were included in the nanogel content. XRD analysis showed that amorphous results were obtained for both copolymer nanogel structures and it was determined that increase of HEMA ratio for P(MAAm-co-HEMA) nanogels caused decrease of amorphism in the structure of nanogels.

The DLS analysis also proved that the nano dimensions in the nanogels are achieved. For P(MAAm-co-HEMA) nanogels, with increasing MAAm concentration, nanogel sizes increased from 53,72 nm to 126,8 nm. The effect of surfactant (SDS), crosslinker (NMBA) and concentration on nanosize for P(MAAm-co-MAAc) nanogels was investigated. It was observed that increase in NMBA and total monomer concentration in nanogel structure caused an expansion in nanoscale and raise in SDS ratio caused a decrease in hydrodynamic diameter. In addition to the results of the DLS analysis, the nanoscale is supported with the images obtained from the SEM analysis.

Swelling experiments were performed to determine the temperature sensitivity properties for P(MAAm-co-HEMA) and P(MAAm-co-MAAc) nanogels. An increase in equilibrium swelling values which were calculated for P(MAAm-co-MAAc) nanogels up to 45 ° C was reported. Above this temperature, transparent nanogel dispersion was obtained due to UCST temperatures of nanogels. When two nanogel structures compared according to the ESV values calculated by pH and temperature sensitive swelling experiments and the transmittance values obtained from UV-vis spectrophotometer, it has been found that temperature sensitivity is more clearly observed in P(MAAm-co-MAAc) nanogels than P(MAAm-co-HEMA) nanogels. According to the transmittance values determined for P(MAAm-co-MAAc) nanogels, an increase in the transmittance values above 50°C and a transformation from transparency to opacity in nanogel dispersion was observed.

December 2019, 111 pages.

Keywords: Nanogel, methacrylamide, DLS, zeta potential,

1. GİRİŞ

Bu tez çalışmasında uyarıya duyarlı nanojellerin sentez ve karakterizasyon çalışmalarının gerçekleştirilmesi amaçlanmış olup bu kapsamda emülsiyon polimerizasyonu yöntemi ile P(MAAm-ko-HEMA) ve P(MAAm-ko-MAAc) esaslı iki farklı nanojel sentezlenmiştir. Karakterizasyon çalışmaları genel olarak yapısal, termal ve boyutsal olarak gerçekleştirilmiş olup değişen sentez parametrelerinin nanojel yapısına etkileri araştırılmıştır. P(MAAm-ko-HEMA) nanojelleri için monomer oranındaki değişimin nanojeller üzerindeki etkileri değerlendirilirken, P(MAAm-ko-MAAc) nanojelleri için farklı yüzey aktif madde (SDS), çapraz bağlayıcı (NMBA) ve değişen toplam monomer konsantrasyonu üzerinden ilerlenmiştir.

Temelde her iki nanojel için MAAm monomeri esas alınarak iki farklı komonomer ile gerçekleştirilen polimerizasyon sonucunda elde edilen kopolimer nanojeller belirtilen parametreler açısından değerlendirilmiştir. Bu bağlamda MAAm monomerine anyonik (MAAc) ve iyonik olmayan (HEMA) komonomerlerin etkisi irdelenmiştir.

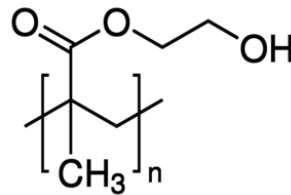
Yapısal karakterizasyon çalışmaları için FT-IR spektroskopisi, termal karakterizasyonlar için DSC ve TGA, yüzey özellikleri ve boyut tespiti için ise XRD, SEM, DLS ve zeta potansiyel analizleri gerçekleştirilmiştir. Ayrıca bunlara ek olarak nanojellerin farklı sıcaklık ve pH ortamlarındaki davranışlarının belirlenmesi adına şişme denemeleri yapılarak ESV değerleri belirlenmiştir. Nanojellerin sıcaklığa duyarlılıkları hakkında bilgi edinmek amacıyla UV-vis spektrofotometresi ile farklı sıcaklıklarda yüzde (%) geçirgenlikdeğerleri üzerinden faz geçiş sıcaklıkları yorumlanmıştır. |

2. GENEL KISIMLAR

2.1. HİDROJELLER

Hidrojeller; yapılarında yüksek oranda su tutma kapasitesine sahip, çapraz bağlı, üç boyutlu, ağ yapılı polimerlerdir (Buwalda ve diğ., 2014). Hidrojellerin su tutabilme özellikleri, hidrojel yapıları meydana getiren polimerlerdeki $-OH$, $-SO_3H$, $-CONH$ ve $-CONH_2$, gibi hidrofilik özellikteki grupların varlığı ile ilişkilendirilmektedir. Bu grupların varlığı ve ağ yapıya etkisi sonucu, hidrojeller buldukları sulu ortama ve polimer bileşimine göre belirli oranlarda su tutarlar (Hamidi ve diğ., 2008). Hidrojellerin su tutma, suda şişme ve çözünmeme özelliklerinin diğer bir sebebi ise yapılarındaki çapraz bağlanmalardır (Yaşar, 2010). Bu bağlamda hidrojeller için pek çok farklı açıdan sınıflandırma yapılmakla birlikte, yapılarındaki çapraz bağlanmaya göre fiziksel ve kimyasal çapraz bağlı hidrojeller olarak sınıflandırılmaktadırlar (Varaprasad ve diğ., 2017).

Hidrojel terimi literatürde ilk olarak 1900'lü yıllarda inorganik tuzların koloidal yapıdaki jelini tanımlamak için kullanılmıştır. 1960 yılında ise hidrojel kavramı günümüzde bilinen tanımıyla suda şişebilen, çapraz bağlı, ağ yapılı, makromoleküler yapı olarak ilk kez Wichterle ve Lim tarafından ortaya atılmış ve poli(2-hidroksietil metakrilat) jel yapısının kontakt lens (Weaver ve diğ., 2004) olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (Buwalda ve diğ., 2014).



Şekil 2.1: Poli(2-hidroksietil metakrilat).

Hidrojellerin ilaç salımı, gıda endüstrisi, biyoteknoloji, tarım, kozmetik endüstrisi, doku mühendisliği gibi pek çok farklı uygulama alanı mevcuttur. İlaç salım uygulamalarında hidrojeller, ilaç dozu ile ilgili yaygın sorunları çözmekle birlikte gözenekli yapıları ile dengeli ve uyumlu salım yapılmasını sağlamaktadırlar. (Mahinroosta ve diğ., 2018). Hidrojeller; yüksek su tutma kapasiteleri sebebiyle hijyenik ürünlerde, pH ve sıcaklık

gibi çevresel uyarılara duyarlı olmaları ile de biyomedikal alanda uygulama alanı bulmaktadırlar (Çavuş, 2010).

Doku mühendisliği kavramı; tasarlanmış materyaller ve sentetik yöntemler kullanılarak belirli doku ve organlar için iyileştirme çalışmalarının yapılması ve biyoteknolojik açıdan alternatiflerin üretimini kapsamaktadır. Hidrojellerin de sahip oldukları yapısal özellikleri ile bu alanda önemli bir yeri vardır (Mahinroosta ve diğ., 2018).

2.1.1. Hidrojellerin Sınıflandırılması

Hidrojeller için; hazırlanma yöntemleri, iyonik yükleri, çapraz bağlanmaları, uyarıya duyarlılıkları gibi pek çok farklı açıdan sınıflandırma bulunmaktadır.

2.1.1.1. İyonik Yüke Göre Hidrojeller

Hidrojeller iyonik yüklerine göre; anyonik, katyonik, nötral ve amfolitik olarak sınıflandırılmaktadırlar. Anyonik hidrojeller polimer ağına bağlı negatif iyonlar içerirken katyonik hidrojeller net pozitif iyonlar içerirler. Nötral hidrojellerde iyonların polimer matrisi boyunca oldukça düzgün bir konsantrasyon dağılımına sahip olduğu varsayılmaktadır (Mahinroosta ve diğ., 2018). Amfolitik hidrojeller ise bir anyonik fonksiyonel grup içeren monomer ile bir katyonik fonksiyonel grup içeren monomerin kopolimerleştirilmesi ile ya da sülfobetain gibi zwitteriyonik bir monomer ile elde edilirler (Baker ve diğ., 1995).

2.1.1.2. Çapraz Bağlanmalarına Göre Hidrojeller

Hidrojeller çapraz bağlanmalarına göre fiziksel ve kimyasal çapraz bağlı olarak sınıflandırılmaktadırlar. Çapraz bağlanmalar, hidrojellerin ağ yapısının korunması ve hidrofilik zincirlerin çözünmesinin önlenmesi açısından önemlidir.

Fiziksel çapraz bağlı hidrojeller tersinir jeller kavramı ile de ifade edilmektedirler. Bu tür hidrojeller çoğunlukla proteinler ve ilaçların kapsüllenmesi ve hidrojel yapısının çözünmesi ile serbest bırakılması amaçlarıyla kullanılmıştır. Bu sınıftaki çapraz bağlanmalar; polimer zincirleri arasındaki kovalent olmayan hidrojen bağı, hidrofobik ve iyonik etkileşimler gibi çekici kuvvetlerden kaynaklanmaktadır (Nayak ve Lyon, 2005).

Kimyasal çapraz bağlı hidrojellerde polimer zincirleri arasında kovalent bağlar bulunmaktadır, herhangi bir çözücü içinde çözünmezler ve bu durum yapının fiziksel çapraz

bağlı hidrojellere kıyasla daha kararlı olmasını sağlar. Böylece daha yüksek mekanik mukavemete sahip bir ağ yapısı elde edilir (Varaprasad ve diğ., 2017).

2.1.1.3. Hazırlanma Yöntemlerine Göre Hidrojeller

Hidrojeller hazırlanma yöntemlerine göre homopolimer, kopolimer, yarı- iç içe geçmiş ağ yapılı (yarı-IPN) ve IPN şeklinde sınıflandırılmaktadırlar. Homopolimer hidrojeller; tek bir tür monomer türünden üretilen çapraz bağlı hidrofilik ağ yapılarıdır. Kopolimer hidrojeller, en az biri hidrofilik özellikte olan iki monomer biriminin çapraz bağlanmasıyla elde edilir. Yarı-IPN hidrojeller; doğrusal bir polimerin çapraz bağlı bir ağ yapısı içinde dağıtılması ile elde edilir. IPN hidrojeller ise bir monomerin çapraz bağlı diğer bir polimerin varlığında sentezlenmesi ağ yapısına katılması ile elde edilir. Bu tür polimerlerde her iki polimerin özelliklerinden yararlanılması sebebiyle modifiye edilmiş ve istenen özelliklere sahip yapılar üretilmektedir (Ullah ve diğ., 2015).

2.1.1.4. Uyarıya Duyarlılıklarına Göre Hidrojeller

Hidrojeller; çapraz bağlı, suda şişebilen hidrofilik polimerlerdir ve birçok özellikleri şişme derecesi ile doğrudan ilişkilidir. Uyarıya duyarlı hidrojeller (akıllı jeller) ise çevresel uyarılara karşılık şişme denge değerine göre hacimleri, mekanik özellikleri gibi belirli özellikleri değişebilen malzemelerdir (Barbucci, 2009).

Sıcaklığa duyarlı hidrojellerin ağ yapılarında hem hidrofilik hem hidrofobik gruplar bulunur ve alt kritik çözelti sıcaklığında (LCST) ya da üst kritik çözelti sıcaklığında (UCST) şişme-büzülme şeklinde hacim değişikliği gösterirler. Ayrıca sıcaklığa duyarlı hidrojeller de kendi içinde pozitif, negatif ve termal tersinir olarak ayrılmaktadır (Mahinroosta ve diğ., 2018). Pozitif sıcaklığa duyarlı hidrojellerde UCST'nin üstündeki sıcaklıklarda şişme, altındaki sıcaklıklarda ise hidrojelden dehidrasyon meydana gelir. Negatif sıcaklığa duyarlı hidrojellerde ise LCST'nin altındaki sıcaklıklarda şişme, üstündeki sıcaklıklarda ise büzülme gözlenir (Ullah ve diğ., 2015). Çalışmalarda en sık kullanılan sıcaklığa duyarlı polimer N-izopropilakrilamid (NIPAM)'dir. Bu durum; NIPAM'ın suda, LCST'nin (32°C) altında keskin bir faz ayrımı göstermesinden kaynaklanmaktadır. Sıcaklığa duyarlı poli(N-vinilkaprolaktam-ko-hidroksietil metakrilat) (poli(NVCL-co-HEMA)) nanojellerinin kurkumin ilacı salımında kullanılmak üzere kesikli emülsiyon polimerizasyonu ile sentezlendiği bir çalışmada, 25°C'de (LCST'nin altında) ilacın jelden salımının arttığı ancak 37°C'de (LCST'nin üstünde) salımın azaldığı görülmüştür. Bu durumun sebebi olarak düşük

sıcaklıkta tamamen şişmiş olan nanojellerin hidrasyonu gözlenirken yüksek sıcaklıkta polimer ağ yapısı daha az su alma eğiliminde olduğundan ilaç difüzyonu azalmıştır. (Sudhakar ve diğ., 2015).

pH'a duyarlı hidrojelde ortam pH'ındaki değişimden dolayı şişme ya da büzülme sonucu tersinir ve tekrarlanabilir hacim değişimi meydana gelmektedir. Bu tür hidrojelde genel olarak, ortam pH'ındaki değişim sonucu proton salabilen, polimer zincirine bağlı, iyonlaşabilir asidik ya da bazik gruplar ihtiva eder. Yüksek pH değerlerinde anyonik hidrojeldeki asidik gruplar proton kaybeder, buna karşın düşük pH değerlerinde ise bazik gruplar proton kazanır. Anyonik hidrojelde yüksek pH'ta, kationik hidrojelde ise düşük pH'ta şişme meydana gelmektedir (Mahinroosta ve diğ., 2018). En yaygın kullanılan ve literatürde yer alan pH'a duyarlı anyonik monomerler akrilik asit (AA) ve metakrilik asit (MAA), pH'a duyarlı kationik monomerler ise dimetilaminoetil metakrilat (DMAEMA), dietilaminoetilmetakrilat (DEAEMA) ve akrilamid (AAm)'dir (Koetting ve diğ., 2015).

2.2. NANOJELLER

2.2.1. Nanojel Kavramı ve Genel Özellikler

Nanojel terimi; hidrojel nanopartiküller ya da nanohidrojel olarak da bilinen, fiziksel veya kimyasal olarak çapraz bağlanmış, yüksek oranda su tutma kapasitesine sahip ve şişebilen, hidrofilik ya da amfifilik polimer zincirlerinden oluşan nano ölçekte üç boyutlu hidrojel yapıları olarak tanımlanmaktadır (Kabanov ve diğ., 2009; Soni ve diğ., 2016; Zha ve diğ., 2011). Nanojellerin suda çözünmeme ve şişme özelliği bu yapıların farklı uygulama alanlarında kullanılmasına olanak sağlamaktadır. Literatürde yer alan pek çok çalışmada nanojel; üstün ilaç yükleme kapasitesi, yüksek kararlılık, biyolojik açıdan uyumluluk, sıcaklık ve pH gibi çevresel uyarılara duyarlılık gibi özelliklerinden dolayı ideal ilaç taşıyıcı sistemler olarak gösterilmektedir (Zhang ve diğ., 2016).

İlaç salım uygulamalarında; sterilizasyonun önemi ve hidrojelde düşük yükleme kapasitesi gibi sebeplerden dolayı son derece yüksek oranda yükleme kapasiteli nano boyuttaki jellerin önemi ortaya çıkmıştır (Vashist ve diğ., 2018).

İlk nanojel sentezi Kabanov ve çalışma arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Polietilen glikol (PEG) ile polietilenimin (PEI) kullanılarak bir çapraz bağ geliştirilmiş ve

oligonükleotid iletimi için nanojellerden faydalanılmıştır. Fiziksel çapraz bağlı ilk nanojeller için Akiyoshi ve çalışma arkadaşları tarafından amfifilik polimerler kullanılarak kolesterol taşıyan polisakkaritlerin suda kendiliğinden birleştiği raporlanmıştır (Vashist ve diğ., 2018).

Nanojellerin uygulamada sağladığı avantajlar aşağıdaki şekilde listelenmektedir:

- Yapılarında yüksek oranda su tutabilmeleri ve düşük yüzey geriliminden dolayı yüksek biyoyumluluk gösterirler.
- Yüksek yükleme kapasitesine sahiptirler ve yüklenen maddenin kontrollü salımını gerçekleştirebilirler. Bu açıdan ilaç yükleme ve salım mekanizmaları için uygundur.
- Nano ölçekteki boyutlarından dolayı dış uyarılara hızlı yanıt verirler (Maya ve diğ., 2013).

2.2.2. Nanojellerin Şişme Özelliği

Nanojeller, yumuşak yapılı nanomalzemelerdir ve sulu bir ortamdaki şişme özellikleri farklı parametreler tarafından kontrol edilebilmektedir. Bunlar; nanojeli oluşturan polimerin kimyasal yapısı ve çapraz bağlanma derecesi ayrıca; sıcaklık, pH, iyonik kuvvet gibi çevresel etkenler olabilmektedir. Örneğin, bazı durumlarda çözücü ile nanojellerin polimer zincirleri arasındaki etkileşimler sıcaklığa bağlıdır ve bu durum jelin şişmesine ya da büzülmesine yol açabilmektedir. NIPAM kopolimerleri ile sentezlenen nanojellerde şişme mekanizmasının sıcaklığa bağlılığı gözlenmiştir ve bu özellik uyarıya duyarlı ilaç taşıyıcı sistemlerde yükleme ve salımı optimize etmek adına nanojellerin avantajını ortaya koymaktadır (Kabanov ve diğ., 2009). İlaç salım sisteminin işleyişini etkileyen önemli özelliklerden biri olarak kabul edilen şişme özelliği, nanojel yapısı ve sulu ortam parametreleri gibi faktörlerin etkisi altındadır. Nanojel yapısı ile kastedilen; polimer zincirinin kimyasal yapısı, çapraz bağ derecesi ve polielektrolit jeller göz önüne alındığında yük yoğunluğudur. Ortam parametreleri ise; uyarıya duyarlı jeller için şişmeyi – büzülmeyi uyaran ortam sıcaklığı ya da pH'ı, polielektrolit jellerde iyonların yapısı ve iyonik güç olarak sıralanabilmektedir (Yadav ve diğ., 2017).

Yapılan bir çalışmada tümör tedavisinde uygulanmak üzere bir tür kanser ilacı olan doksurubisin (DOX) salımı gerçekleştirilmesi amacıyla, sıcaklığa ve pH'a duyarlı poli (N-izopropilakrilamid-ko-akrilik asit) nanojel (PNA) yapısı hazırlanmıştır. Tek uyarıya duyarlı ilaç taşıyıcılar ile karşılaştırıldığında çoklu uyarıya duyarlı taşıyıcıların hedef dokular

üzerinde daha etkili olduğu görülmüş olup salım uygulamasında ise normal doku ile tümör hücreleri arasındaki pH farkından yararlanılmıştır (Xiong ve diğ., 2011).

2.2.3. Nanojellerin Sentezi

Nanojellerin şişme özelliği; polimerler arasındaki fiziksel ve kimyasal çapraz bağlanmalar ile elde edilen, nanojellerin en önemli özelliklerindedir. Kısaca, nanojel oluşumunun temeli polimerler arasında oluşan çapraz bağlanmalara dayanmaktadır (Zhang ve diğ., 2016). Nanojel sentezi için literatürde çok sayıda farklı yöntem mevcuttur. Geleneksel olarak nanojeller çapraz bağlanma yöntemlerine göre; fiziksel ve kimyasal çapraz bağlanmış nanojeller olarak sınıflandırılmaktadırlar. Kimyasal çapraz bağlanma; düşük molekül ağırlıklı monomerlerin polimerizasyonu veya polimer öncülerinin çapraz bağlanması sırasında polimer zincirleri arasında kovalent bağların oluşması ile gerçekleşir. Bu tür nanojellerin hazırlanması için en yaygın kullanılan yöntemler ise iki ya da daha fazla fonksiyonlu çapraz bağlayıcıların varlığında gerçekleştirilen heterojen polimerizasyon reaksiyonlarıdır (Soni ve diğ., 2016).

Polimer öncüleri; kimyasal olarak çapraz bağlanma için doğrudan kullanılabilen, bir dizi reaktif bölgeye sahip olan ya da kendiliğinden nanojel oluşturabilen polimerler olarak tanımlanmaktadırlar. Monomer polimerizasyonu ile nanojel eldesi, polimerizasyon ve nanojel oluşumu aşamalarını kapsamaktadır. Önceden oluşturulmuş polimerler kullanılarak gerçekleştirilen sentez yöntemine kıyasla monomer polimerizasyonu yöntemi ile daha yüksek verim elde edilmiştir. Ayrıca; fiziksel çapraz bağlanma özel nitelikteki polimer öncüleri arasında gerçekleşirken, kimyasal çapraz bağlanma her iki durumda da oluşturulabilir (Zhang ve diğ., 2016).

Nanojel sentezi için uygulanan farklı yaklaşımlar 3 temel yöntem altında toplanmaktadırlar. Bunlar; eş zamanlı çapraz bağlama polimerizasyonu, ideal moleküller arası çapraz bağlama ve makrojel ağlarının nanojellere dönüşümüdür (Labhasetwar ve diğ., 2007).

2.2.3.1. Eş Zamanlı (Simultane) Çapraz Bağlama Polimerizasyonu

Eş zamanlı polimerizasyon yöntemi; nanojel ağ yapısının tek bir adımda hazırlanmasına imkan sağlar ve burada polimerizasyonla birlikte en az üç fonksiyonlu çapraz bağlayıcı ile çapraz bağlanma işlemleri de aynı anda gerçekleşir. Bu polimerizasyon yönteminde; reaksiyonun başlangıcında oluşan serbest radikaller, polimer zincirlerini oluşturmak üzere monomer ve çapraz bağlayıcı ile reaksiyona girme eğilimindedir. Nanojellerin çapraz

bağlanma polimerizasyonu ile sentezi; yığın, çözelti, emülsiyon, süspansiyon ve geleneksel olmayan polimerizasyon yöntemleri ile gerçekleştirilebilmektedir (Labhasetwar ve diğ., 2007).

Yığın polimerizasyonunda genellikle çapraz bağlanma ve polimerizasyon sistemi tüm reaksiyon hacminde makroskopik jel oluşturma eğiliminde olduğundan nano ya da mikro boyutta jel sentezi için sıklıkla tercih edilen bir yöntem değildir. Lineer zincir yapısının homojen olarak büyümesini ve birbirine bağlanmasını içeren klasik jelleşme teorisine göre, ara aşamalarda farklı mikrojel yapılarının oluşumu gerçekleşmemelidir (Ulanski ve Rosiak, 2004).

Serbest radikalik çapraz bağlama polimerizasyonu; lineer polimer zincirlerinin ilerlemesi ve makro jelasyona yol açabilecek molekül içi ve moleküller arası çapraz bağlanma dengesinin kontrolünün zorluğu ile birlikte diğer polimerizasyon yöntemlerine kıyasla daha geniş bir boyut dağılımına neden olduğundan, nanojel sentezi için yeterli değildir. Makrojelasyonun önlenmesi için komonomerlerin ve çok fonksiyonlu çapraz bağlayıcıların konsantrasyonu kritik jelasyon konsantrasyonunun altında tutulur. Reaksiyon; çözücü içinde seyreltik bir ortamda gerçekleştirilirken çözücü ve polimerin çözünürlük parametreleri ise birbirine yakın tutulur (Labhasetwar ve diğ., 2007). Serbest radikalik polimerizasyon yöntemiyle nanojel elde edilmesinde sentez süresi görece daha uzundur ve sentezlenen nanojeller genellikle düzensiz şekillidirler (Guo, 2012).

Emülsiyon polimerizasyonunda sistem; monomer ve koloidal sistemin kararlılığını sağlamak amacıyla kullanılan yüzey aktif maddeden oluşan bir emülsiyondan oluşmaktadır. Geleneksel olarak bilinen emülsiyon polimerizasyonunda çapı yaklaşık 10^4 nm olan monomer damlacıkları sıvı fazda dağılmış halde bulunurlar ve bu damlacıklardan oluşan monomer misel yapılarında serbest radikalik polimerizasyon ile kararlı polimerler elde edilir. (Kıraç, 2013).

Süspansiyon polimerizasyonu; polimerizasyon sırasında partikül boyutu kontrolünün zorluğu sebebiyle nanojel sentezi için diğer yöntemlere kıyasla daha az tercih edilmektedir. Bu yöntem genellikle, seyreltik bir monomer sistemi ve başlatıcı ile ilerlerken çapraz bağlayıcı ise makromolekül zincirlerini oluşturmak üzere sıvı fazda mekanik olarak karıştırılarak

dağıtılır. Oluşan bu zincir yapıları kritik bir uzunluğa ulaştığında öncü jel parçacıklarını oluşturarak çökerler (Labhasetwar ve diğ., 2007).

2.2.3.2. İdeal Molekül İçi Çapraz Bağlama

Monomer içermeyen teknikler olarak isimlendirilen, molekül içi çapraz bağlanma ile nanojel sentezinde diğer yöntemlerden farklı olarak monomer yerine polimerden başlanmakta ve bu yöntem ile sentezlenen ürünün istenen özelliklerde olması, bu aşamada seçilecek polimer ile kolayca sağlanabilmektedir (Işık, 2011).

Molekül içi çapraz bağlanma; termal olarak başlatılmış bir kimyasal reaksiyon ile ya da ışık – radyasyon ile uyarılma yoluyla gerçekleştirilebilmektedir. Örneğin; Batzilla ve Funke (1987) tarafından yapılan bir çalışmada lineer poli (4 – vinil stiren) sentezlenmiş ve sonrasında başlatıcı olarak kullanılan AIBN ile bu polimerin çapraz bağlanması gerçekleştirilmiştir (Ulanski ve Rosiak, 2004). Rosiak ve çalışma arkadaşları tarafından ise PVA, PVP ve poli (akrilik asit) (PAAc) gibi nötr hidrofilik polimer esaslı nanojellerin üretimi ve lineer polimerlerin molekül içi çapraz bağlanmaları için radyasyon ile uyarılma yöntemi kullanılmıştır (Labhasetwar ve diğ., 2007). Foto çapraz bağlama yöntemi ise; kimyasal çapraz bağlayıcılara gerek duyulmaması ve yan ürün oluşmaması sebeplerinden dolayı genel olarak kimyasal yöntemlere kıyasla daha temiz bir yöntem olarak tanımlanmaktadır ve diğer yöntemlere alternatif olarak polimerleştirilebilir birimler ile işlevselleştirilmiş olan polimer yapılarını dengelemek için kullanılmıştır. Bu yöntem literatürde N-izopropilakrilamid (NIPAM) ve 2-dimetilmaleinimido etilakrilamid'in (DMIAAm) foto-çağpraz bağlanabilir kopolimerleri ile hazırlanan sıcaklığa duyarlı nanojellerin sentezinde uygulanmıştır (Khoee ve Asadi, 2015).

2.2.3.3. Makrojel Ağlarının Nanojellere Dönüşümü

Makroskopik jel ağlarının oluşumu, mikro ve nanojel oluşumuna kıyasla, kontrol edilmesi gereken sentez parametrelerinin daha az olması sebebiyle, daha kolaydır. Makroskopik jel ağları genellikle katı ve makro gözenekli bloklarla ağ yapısı oluşturan yığın polimerizasyonu yöntemi ile hazırlanır. Sonrasında; bloklar öğütülerek istenen parçacık boyutu elde edilmek üzere eleme işlemi uygulanır. Bu yöntemle elde edilen mikro/nanojeller farklı boyutlardaki parçacıklarda olmakla birlikte zaman, enerji ve malzeme kaybı gibi dezavantajlar söz konusudur. (Labhasetwar ve diğ., 2007).

2.2.4. Emülsiyon Polimerizasyonu Yöntemi

Emülsiyon terimi; genellikle yarı-katı madde oluşturan sıvılar olarak alınan iki yanmaz malzemenin çift fazlı, yarı kararlı dağılımı olarak tanımlanmaktadır. Küresel bir damlacık bir sürekli fazda yani dağılma ortamında dağıtılır ve parçacık büyüklüğü değişkendir (Sarker, 2013).

Emülsiyon polimerizasyonu ilk olarak 1927 yılında Rays P. Dinsmore tarafından gerçekleştirilmiştir. Oleik asit tuzları ve emülgatör olarak kazein kullanılarak çeşitli metil-bütadien yapılarının emülsiyonları hazırlanmış ve polimerlerizasyon için 50°C – 70°C arası sıcaklıkta 6 ay süreyle bekletilmiştir. Böylece bir sıvı emülsiyonu ile başlayıp polimer emülsiyonu ile sona eren “emülsiyon polimerizasyonu” terimi ortaya çıkmıştır(Bassett ve Hamielec, 1981).Heterojen bir serbest radikal polimerizasyonu prosesi olan emülsiyon polimerizasyonu, görece hidrofobik monomerlerin suda emülsiyonlaştırılması ve ardından sodyum persülfat (NaPS) gibi suda ya da 2,2 – azobisizobütironitril (AIBN) gibi yağda çözünebilen bir başlatıcı ile reaksiyonunu içerir. Bu polimerizasyon prosesi; 1930’ların başında ticarileştirilmiştir ve günümüze dek çeşitli koloidal ve fizikokimyasal özelliklerde lateks ürünlerin üretimi için kullanılmaktadır. Lateks ürünleri, sulu fazda dağılmış halde $10^1 - 10^3$ nm çapında polimerik parçacıklar içerir. Üretilen polimer ile su arasında çok zayıf oranda uyumluluk olduğundan polimerizasyonun ilerlemesiyle büyüklük giderek artar ve oldukça büyük bir yağ – su ara yüzey alanı oluşur. Bu durumda parçacık yüzeyine fiziksel olarak adsorbe edilen ya da kimyasal olarak katılan iyonik – iyonik olmayan yüzey aktif maddeler veya koruyucu koloitler (polivinil alkol (PVA), polivinilpirolidon (PVP) v.b.)gibi etkili stabilizatörler genellikle interaktif lateks parçacıklarının koagülasyonunu önlemek için kullanılırlar (Chorng-Shyan Chern, 2008).

2.2.4.1. Emülsiyon Polimerizasyonu Temel Bileşenleri

Tipik bir emülsiyon polimerizasyonunun; monomer, dağılma ortamı, emülgatör ve başlatıcıdan oluşan 4 temel bileşeni bulunur. Bunlara ek olarak zincir transfer maddeleri, asitler – bazlar, biyoasitler gibi yardımcı maddeler de kullanılabilir. Emülsiyon polimerizasyonu yönteminde bir monomer veya birden fazla monomer karışımı emülsiyonlaştırıcının sulu çözeltisi varlığında emülsifiye edilir ve bu durumda monomer su içinde neredeyse tamamen dağılmış halde bulunur. Başlatıcının katılmasıyla monomerler belirli bir sıcaklık aralığında polimerize olurlar ve polimerizasyon tamamlandığında sulu bir

ortamda lateks formunda polimer parçacıklarının kararlı ve koloidal dağılımı elde edilir (Yamak, 2013)

Emülsiyon polimerizasyonu, polimerin yapısını oluşturan monomerlerin serbest radikalik şekilde polimerize edilebilir olmasını gerektirir. Kullanılan başlıca monomerler arasında bütadien, stiren, akrilonitril, akrilik ve metakrilik asit sayılabilir (Yamak, 2013). Emülsiyon polimerizasyonunda monomerler sudaki çözünürlüklerine göre 3 gruba ayrılmışlardır. Bunlar; akrilonitril gibi sudaki çözünürlüğü görece iyi olan (%8), akrilat türevleri gibi sudaki çözünürlüğü %1 – 3 olan ve bütadien gibi suda çözünmeyen monomerlerdir (Eliseeva ve diğ.,1981).

Dağılma ortamı olarak; ucuz, inert, düşük viskoziteli olması, iyi ısı transferi sağlaması ve çevreye zararlı olmaması gibi sebeplerden dolayı genellikle su kullanılmaktadır (Yamak, 2013). Ayrıca suda bulunan metal iyonları, emülgatör adsorpsiyonunu ve polimerizasyon reaksiyonunu engelleyici etki gösterebileceği için kullanılan suyun özellikleri de (destile – deiyonize oluşu) reaksiyonu etkileyen önemli parametrelerdendir (Berber, 2012).

Emülgatörler (yüzey aktif maddeler); monomerin emülsifikasyonu ve koloidal kararlılığı gibi polimerizasyon işleminin belirli önemli özellikleri üzerinde etkilidir. Yüzey aktif madde konsantrasyonunun emülsifikasyon üzerindeki etkisi iki yönden ele alınmaktadır; emülgatör ara yüzey gerilimini düşürür, böylece karıştırma cihazının ürettiği kesmenin damlacıkların ayrılmasında daha etkili hale gelmesini sağlar. Ayrıca sürfaktan, yaklaşan iki damlacık arasındaki film incelmelerini geciktirir. Bu durum, daha düşük bir birleşme etkinliği ve dolayısıyla daha düşük bir birleşim oranında gerçekleşir. Emülsiyonlaştırıcının damlacık yüzeyi üzerindeki etkileri, komşu ara yüzeyler yakın olduğunda daha büyük önem taşımaktadır, bu da yüksek monomer oranları için geçerlidir. Sürfaktanın emülsiyon sistemindeki genel etkisi, kritik misel konsantrasyonuna (CMC) kadar daha yüksek emülsiyonlaştırıcı konsantrasyonunda daha küçük bir damlacık boyutundadır. Ancak; CMC'nin üstünde, emülgatör konsantrasyonunun artmasıyla arayüzey gerilimi değişmez. Bu durumda, ayırma emülgatör konsantrasyonundaki değişikliklere karşı çok hassastır (Kemmere, 1999). Yüzey aktif maddeler genellikle sahip oldukları baş grubun doğasına göre; anyonik, katyonik ve non-iyonik olarak sınıflandırılırlar (Bassett ve Hamielec, 1981). Tipik anyonik yüzey aktif maddeler; yağ asitlerinin sodyum, potasyum, amonyum tuzları ve alifatik, arilalifatik veya naftenik bileşiklerin sülfonlanmış türevleridir. Katyonik yüzey aktif

maddeler; sübstitüe alkilpiridinyum halojenürlerin daha yüksek türevleri gibi kuaterner amonyum tuzlarından oluşurlar. Amfoterik yüzey aktif maddeler; ortam pH'ına bağılı olarak katyonik ya da anyonik özellikte olabilen, dodesil – β – alanin ve diğere bileşiklerin aromatik aminosülfonik asitleridir. Diğere bir tür ise; etoksilenmiş yağ asitleri, alkoller, aminler gibi örneklendirilebilen non – iyonik yüzey aktif maddelerdir (Eliseeva ve diğ., 1981).

Emülsiyon polimerizasyonunun yaklaşık olarak radikal mekanizma ile gerçekleşmesi nedeniyle başlatıcının görevi, polimer yapılarının oluşmasını sağlayacak serbest radikallerin üretimidir. Serbest radikaller; termal ayrışma sonucu ya da redoks reaksiyonları ile elde edilebilmektedirler. Başlatıcılar için hem suda hem yağda çözünen örnekler bulunmakla birlikte en yaygın kullanılan suda çözünen başlatıcılar potasyum, sodyum ve amonyum persülfatlar; yağda çözünen başlatıcılar benzoil peroksit ve AIBN'dir (Yamak, 2013).

2.2.4.2. Emülsiyon Polimerizasyonu Mekanizması

Emülsiyon polimerizasyonu serbest radikal katılma polimerizasyonunun bir türüdür ve bu tür reaksiyonlar başlangıç, ilerleme ve sonlanma adımlarından oluşurlar. İlk adımda polimerizasyonun başlatılması için doymamış C – C bağları içeren monomer ile reaksiyona giren serbest radikallerin üretilmesi için başlatıcı kullanılır. Oluşan radikal bir monomer ile reaksiyona girer ve sonrasında büyüyen polimer zincirleri başka bir serbest radikal ya da inhibitör gibi farklı etkilerle sonlandırılır (Yamak, 2013). Özetle; kesikli emülsiyon polimerizasyonu, monomer ve diğere kimyasalların bir araya getirilip karıştırılması ve reaksiyonun gerçekleşeceği sıcaklığa ısıtılması ile başlatılır. Son durumda reaksiyon karışımı; serbest radikal polimerizasyonu gerçekleştirebilecek şekilde yapısında çifte bağ bulunan monomer(ler), su, yüzey aktif madde ve başlatıcıdan oluşmaktadır. Reaksiyon sıcaklığına ulaşıldığında ise; başlatıcı, monomer moleküllerine hücum eden serbest radikalleri oluşturmaktadır (Fitch, 1997).

2.2.4.3. Emülsiyon Polimerizasyonu Çeşitleri

Emülsiyon polimerizasyonunun farklı kinetik ve mekanizmalara göre ilerleyen makro (geleneksel), mikro, mini ve ters emülsiyon olarak sınıflandırılan türleri mevcuttur (Yamak, 2013; Eliseeva ve diğ., 1981). Geleneksel olarak bilinen emülsiyon polimerizasyonu yöntemi, makro emülsiyon polimerizasyonu olarak adlandırılmaktadır. Bu yöntem, başlangıçta 1 – 100 μ m boyutundaki monomer damlacıklarına ve belirli serbest ya da misel emülgatöre sahip bir

monomer emülsiyonundan oluşmaktadır. Termodinamik olarak kararsız ancak kinetik olarak kararlı olan bu tür emülsiyonda faz ayrımı hızlıdır (Yamak, 2013).

Mini emülsiyon; bir monomer damlasının bir polimer partikülünün oluşumuna yol açması olarak tanımlanan bire bir mekanizma ile ifade edilmektedir ve bu mekanizma monomerin bir damlacıktan diğerine difüze olmasını önleyen bir ko-stabilizatör ya da hidrofob ilavesiyle desteklenmektedir. Bu yöntemde; nano damlacıkların çekirdeklenmesini kolaylaştırmak ve misel çekirdeklenmesini önlemek için küçük emülsiyon damlacıklarının oluşumuna özellikle önem verilmektedir (Faucheu ve diğ., 2010).

Kesikli mikro emülsiyon polimerizasyonu; yağda ve suda çözünen nanoparçacıkların, nanokompozitlerin ve 50 nm'den küçük boyutlu nanojellerin 107 g/mol gibi daha büyük molekül ağırlıklarıyla sentezlenmesine imkan sağlamaktadır. Ancak; bu yöntemde görece az miktarda polimer üretimi için yüksek miktarda yüzey aktif madde ihtiyacı endüstriyel ölçekte dezavantaj oluşturmaktadır (Puig ve Rabelero, 2016). Literatürde mikroemülsiyon polimerizasyonu farklı boyutlarda ve şişme kabiliyetlerinde stiren / 1,4-divinilbenzen ve stiren / 1,3-diizopropenilbenzen mikroemülsiyonlarının hazırlanmasında kullanılmıştır (Ulanski ve Rosiak, 2004).

Emülsiyon polimerizasyonu yönteminde genellikle sürekli faz su ya da sulu çözelti iken monomerler ve polimerler görece hidrofobik karakterdedir. Ancak bu durumun tersi yani, hidrofilik monomerleri hidrofobik – organik sıvı fazda polimerize etmek de mümkündür ki bu ters emülsiyon polimerizasyonu olarak adlandırılmaktadır (Ulanski ve Rosiak, 2004). Ters mikroemülsiyon ve ters miniemülsiyon olmak üzere iki çeşit ters emülsiyon yöntemi bulunmaktadır. Ters miniemülsiyon yönteminde; homojen bir emülsiyon elde etmek amacıyla yüzey aktif madde kullanılarak lipofilik bir çözücüye polimer damlacıkları ilave edilir ve mekanik karıştırıcı ile yüksek hızda karıştırma işlemi uygulanarak polimer damlacıklarının çapraz bağlanması sonucu nanojel dispersiyonlarının oluşumu sağlanır. Sentez sonrası ise çöktürme, santrifüj, yıkama ve dondurarak kurutma işlemleri uygulanarak saflaştırma gerçekleştirilir (Pamfil ve Vasile, 2018). Ters miniemülsiyon yöntemi ile aljinik aldehit ve jelatin esaslı nanojel sentezi gerçekleştirilen bir çalışmada sürekli faz, yüzey aktif maddenin hidrokarbon çözeltisinde dağılmış durumdaki hidrofilik damlacıklarından oluşmuştur ve DLS analizi sonucu 297 nm parçacık boyutlu nanojeller elde edildiği görülmüştür (Sarika ve diğ., 2015). Ters mikroemülsiyon yönteminde ise; termodinamik açıdan kararlı misel çözeltisi elde

etmek amacıyla yüksek derişimli yağda çözünen yüzey aktif madde kullanılır ve amfifilik yüzey aktif maddenin konsantrasyonu, kritik misel konsantrasyonunun üstünde olmalıdır. Ters mikroemülsiyon, homojen partikül büyüklüğü dağılımına sahip nano boyutlu jel eldesi için etkili bir yöntemdir (Pamfil ve Vasile, 2018).

Literatürde konuyla alakalı yer alan bir çalışmada aljinik aldehit ve jelatin esaslı nanojel sentezi için organik fazda yüzey aktif madde çözülmüş ve ortama ultrason altında aljinik aldehit ve jelatin karışımı eklenerek ters miniemülsiyon hazırlanmıştır (Sarika ve diğ., 2015).

Emülsiyon polimerizasyonu nanojel sentezi için en etkili yöntemdir ancak önemli dezavantajlarından biri, sentezin ardından yüzey aktif maddenin üründen uzaklaştırılması gerekliliği ve bu işlemin her zaman mümkün olmamasıdır. Bu durum hammadde maliyetinde artışa ve son üründe istenmeyen kirleticilere sebep olmaktadır (Gonzalez – Ayon, 2014). Özellikle tüm monomerlerin misellerde bulunmasını sağlamak için yüksek oranda emülsiyonlaştırıcının kullanıldığı mikroemülsiyon durumunda geçerlidir. Bu sebeple emülsiyon kararlılığının monomer ya da polimerin kendisi tarafından sağlandığı ve yüzey aktif madde içermeyen emülsiyon polimerizasyonu olarak adlandırılan yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntem; serbest radikal polimerizasyonunda başlatıcı, büyüyen oligomerik bir zincir içine dahil edilip molekülün yüzey aktif özellikte olmasını sağlayan bir iyon olduğunda ya da polimerizasyon için substratlar, doymamış yani polimerleştirilebilir bir veya iki uçta iyonize gruplar içeren oligomerler olduğunda gerçekleştirilebilir. (Ulanski ve Rosiak, 2004).

2.2.5. Uyarıya Duyarlı Nanojeller

Uyarıya duyarlı nanojeller; hacim, su içeriği, geçirgenlik, refraktif indeks, hidrofilitik-hidrofobiklik gibi bazı fizikokimyasal özellikleri aracılığıyla çevresel uyarılara cevap veren polimer nanopartiküllerdir. Bu uyarılar; sıcaklık değişimi, ışık ve manyetik alan gibi fiziksel ya da pH ve iyonik güç değişimi, kimyasal ve biyolojik etkenler gibi kimyasal uyarı olabilir (Zha ve diğ., 2011). Nanojeller; geleneksel hidrojellere kıyasla çevresel uyarılara çok daha hızlı tepki verirken çoklu uyarıya duyarlı nanojeller de tek uyarıya duyarlı nanojellere göre daha etkindir (Soni ve diğ., 2016). Uyarı-cevap mekanizması; sinyalin alınması, malzemenin özelliklerinde değişiklikler meydana gelmesi, ve cevap aşaması yani sinyalin cevaba dönüşmesi olacak şekilde birkaç adımda gerçekleşir (Motornov ve diğ., 2010).

Sıcaklığa duyarlı nanojeller hacim faz değişim sıcaklığı (VPTT) olarak bilinen belirli bir sıcaklıkta hacim faz geçişi gösterir ve bu durum parçacık boyutunda ani bir artış ya da azalma ile sonuçlanır. Bu tür nanojeller pozitif ve negatif sıcaklığa duyarlı olarak sınıflandırılabilirler. Literatürde en çok yer alan negatif sıcaklığa duyarlı polimer poli(N – izopropilakrilamid (PNIPAM))’dır ve sulu çözelti içinde LCST’ye sahiptir. Çevre sıcaklığı VPTT’nin üzerine çıktığında büzülme sonucu parçacık büyüklüğünde azalma meydana gelir. UCST’ye sahip polimerlerin esas alındığı pozitif sıcaklığa duyarlı nanojeller için ise tam tersi durum söz konusudur (Zha ve diğ., 2011). Xiong ve diğ. (2011) tarafından sıcaklığa ve pH’a duyarlı poli (NIPAM – ko – AAc) nanojellerinin sentezi ve DOX salım çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak; sıcaklık artışıyla küresel şekilli yapıların büzülerek düzensiz bir duruma geldiği görülmüş olup bunun nedeni olarak su ile polimer segmentleri arasındaki hidrojen bağ kuvvetinin sıcaklık artışıyla azalması gösterilmiştir.

NIPAM; sıcaklığa duyarlılık özelliği taşıyan bir monomer olup, sıcaklık artışıyla büzülme davranışı sergilemekte ve 33 °C’de hacim faz geçişi göstermektedir. Polimerik ağa akrilik asit ilavesi sonucunda ise hacim faz geçiş sıcaklığında artış gözlenir. Bu durum; yüksüz polimer ağına ait VPTT’nin üzerindeki sıcaklıklarda yüklü kopolimer yapısının şişmiş durumda oluşu ile yorumlanmaktadır (Varga ve diğ., 2006).

Çevresel uyarılar arasında pH faktörü; tümörlü ve iltihaplı dokularda normal dokulara kıyasla daha düşük pH değeri görülmesi sebebiyle, ilaç taşıyıcı nano yapıları sistemlerin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır (Tamura ve diğ., 2012). pH’a duyarlı nanojeller; karboksilik asit gibi zayıf asidik ya da amino gibi zayıf bazik grupları içeren çapraz bağlı polielektrolitlerden veya bunların kombinasyonu ile oluşurlar. Poli(akrilik asit) gibi zayıf asidik polielektrolitler asidik ortamda proton alırlar, poli(vinil piridin) gibi zayıf bazik polielektrolitler için ise tam tersi durum geçerlidir. Bu nedenle ortam pH’ındaki değişimler polielektrolit zincirinin iyonlaşma derecesini değiştirebilmektedir. İyonlaşma derecesine bağlı olarak nanojellerin içindeki osmotik basınçtaki artma ve azalma sonucu nanojel yapısında şişme ya da büzülme meydana gelir (Zha ve diğ., 2011). Poli(metakrilik asit)((PMAAc)) nanojelleri; polimer zincirlerine bağlı karboksilik gruplar sebebiyle, pH artışı sonucu keskin hacim faz değişimi gösterirler. Özellikle asidik koşullarda karboksilik gruplar iyonize olmamış ve nanojel yapısı çökmüş halde iken daha yüksek pH değerlerinde deprotonize

edilmiş karboksilik asit grupları arasındaki coulomb itme kuvveti nanojel yapısının şişmesine neden olur (Argentiere ve diğ., 2011).

Işığa duyarlı polimerler; azobenzen, spirobenzenopiran, trifenilmetan gibi fotoaktif gruplar ile sağlanır. Bu fonksiyonel birimler ışına maruz kaldıklarında yapıda boyut ve şekil değişimi meydana gelir ya da iyonik/zwitteriyonik türler oluşur (Motornov ve diğ., 2010). Böylece tersinir yapısal değişiklikler oluşturularak farklı bir reaktif madde ilavesi olmadan hidrofilik-hidrofobik denge değiştirilebilir. Azobenzen türevleri, üzerinde en çok çalışılan fotoaktif gruplardır. Azo grubu, ısı ve ışık etkisiyle cis ve trans grupları arasında tersinir izomerizasyona uğrayabilmektedir. Trans izomeri termodinamik olarak daha kararlı olmasına karşın, genellikle UV bölge ışını ile elde edilen cis izomeri ise daha az kararlıdır ve yavaş yavaş trans yapıya izomerize edilir (Li ve Keller, 2009).

Manyetik alana duyarlı nanojeller ise Fe_2O_3 ya da Fe_3O_4 gibi manyetik nanoparçacıklar içeren hibrit nanojellerdir. Özellikle süpermanyetik nanoparçacıklar manyetik alanın kaldırılmasıyla birlikte manyetik etkinin ortadan kalkması, biyouyumluluk ve toksik olmama özelliklerinden dolayı ilaç salımında tercih edilmektedirler (Zha ve diğ., 2011).

2.2.6. Nanojellerde İlaç Yükleme ve Salım Uygulamaları

Nanojeller uygulamada terapötik ajanların taşıyıcıları olma amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Nano salım sistemlerinden beklenen; yüksek ilaç yükleme kapasitesi ve buna bağlı olarak düşük taşıyıcı miktarıdır (Sultana ve diğ., 2013). İlaç uygulamalarındaki temel amaç; istenmeyen yan etkileri en aza indirirken, terapötik sonuç için gerekli olan süre boyunca hedef bölgelerdeki optimum ilaç seviyelerini koruyabilmektir. Bu amaçla ilaç moleküllerini koruyabilen ve hedef bölgeye ulaştırabilen uygun iletim sistemleri gerekmektedir ve konuyla alakalı olarak nanoküreler, nanokapsüller, miseller, lipozomlar gibi malzemeler geliştirilmektedir. Nanojeller; yavaş bozunma, biyouyumluluk, uyarıya duyarlılık, hedefe yönelik ilaç salım sistemi geliştirebilme özellikleri sebebiyle biyomedikal uygulamalar için önemli bir yere sahiptir (Labhasetwar ve diğ., 2007). Nanojel ilaç taşıyıcı sistemler; terapötik amaçlı kullanılmak üzere yüklenen etken maddeyi çevredeki olumsuz etkilerden korumak ve enzim etkisiyle bozunmasını engellemek, ayrıca hücre ortamına alınıp salımı gerçekleştirebilmek gibi önemli avantajlara sahiptir (Sayiner ve Çomoğlu, 2016). Özellikle kemoterapötik ilaçların doğrudan tümör bölgesine hedeflendirilmesi, az miktarda ilaç

uygulanması ile görece yüksek etki elde edilmesini sağlar. Bu bakımdan nano boyutlu taşıyıcı sistemlerde aktif ajanların hedeflenmesi kanser tedavisinde oldukça önemli bir yere sahiptir (Bagherifam, 2013). Ayrıca nano boyutlu ilaç taşıyıcılar hazırlanma işlemi sonrası farklı parçacık şekillerine göre nanoküre ve nanokapsül olarak sınıflandırılmışlardır. Nanoküreler kürenin yüzeyine adsorbe edilmiş veya parçacık içinde sıkışmış molekülleri içeren katı matriks, nanokapsüller ise polimer yapılı katı duvarla çevrili sıvı veya katı bir çekirdekten oluşan mikron altı parçacıklar olarak tanımlanmaktadır (Bagherifam, 2013).

Sıcaklık – pH'a duyarlı nanojeller ve kanser hücrelerini hedefleyen fonksiyonel grupların ilavesi ile; kanser tedavisi için ilaç ve etken maddelerin nontoksik ve dar bir terapötik pencere ile salımını sağlayan yeni yaklaşımlar ortaya atılmıştır (Maya ve diğ., 2013).

2.2.6.1. Yükleme Aşaması

Pek çok ilaç molekülü için; düşük çözünürlük, hedef dışı toksisite, kararsızlık gibi hücre içi uygulamaları etkileyen dezavantajlar mevcuttur ve nanojeller bu sorunlara çözüm oluşturabilmektedir. Nanojellerehidrofilik ya dalipofilik düşük molekül ağırlıklı ilaçlar ve makromoleküler terapötiklerin yüklenmesi; kovalent konjugasyon, kovalent olmayan tutulma, fiziksel tutulma ve kendiliğinden oluşma gibi farklı mekanizmalar ile gerçekleştirilmektedir (Raemdonck ve diğ., 2009; Venditti, 2019; Chacko ve diğ., 2012).

Biyolojik ajanların kovalent konjugasyonu; nanojellerin sentezi sırasında ya da önceden oluşturulmuş nanojeller ile gerçekleştirilebilirler. Örneğin; yapılan bir çalışmada, akrilik gruplarıyla modifiye edilmiş enzimler nano boyutlu hidrojelde elde etmek amacıyla hem sulu çözeltileri seyreltilmiş hem deterans mikroemülsiyon yöntemiyle akrilamid ile kopolimerleştirilmiştir (Sultana ve diğ., 2013). Nanojel yapısına kovalent bağlanma için diğer bir örnek; polietilen glikol (PEG) – b – polimetakrilik asit (PMA)' ya sisplatin yüklenmesidir. Bu tür nanojeller çapraz bağlı polianyonik bir çekirdeğe ve nötr bir polimer koronaya sahiptir. Sulu çözeltide sisplatin, jellerin çekirdeğinde yer alan karboksilik gruplarla reaksiyona girerek ilaç yüklemiş çekirdeğin çökmesini sağlar (Kabanov ve Vinogradov, 2009). Ayrıca; taşıyıcı gruplarda çok sayıda fonksiyonel grup bulunması, bu fonksiyonel grupların kullanıldığı ilaçlarla kovalent konjugasyona zemin hazırlar. Sonuç olarak ilaç, taşıyıcıya kovalent olarak bağlanır ve hidrolitik açıdan kararsız bağların enzimatik ya da kimyasal yolla ayrılması ile de salım gerçekleşir. Ek olarak; kovalent konjugasyon ilaç taşıyıcı konjugatların vücutta serbest

ilaçtan daha yavaş yayılma ve belirli arayüzeylerde absorbe edilebilme özelliklerinden dolayı doku hedeflendirilmesine ve kontrollü salıma izin verir (Venditti, 2019).

Kovalent olmayan tutulma yöntemi için polimer yapılı misel, lipozom veya nanojel gibi çok moleküllü sistemlere ihtiyaç vardır. Ayrıca nanojeller yapılarındaki çapraz bağlanmalar sebebiyle, çapraz bağlanmamış sistemlere göre kapsüllenmiş ilaca daha iyi kararlılık kazandırır. Kovalent konjugasyon yöntemine benzer olarak, taşıyıcıya spesifik işlevlerin eklenmesi gerekir ve sonuçta dışarıdan gelen uyarılara yanıt olarak kapsüllenmiş ilacın salımı gerçekleşir (Chacko ve diğ., 2012). İlaç ve etken maddelerin nanojellere yüklenmesi için alternatif bir kovalent olmayan yöntem ise biyolojik ajan ile iyonlaşmış durumdaki polimer yapılı matris arasındaki elektrostatik etkileşimlere dayanmaktadır. Bu yöntem; polietilen glikol – polietilenimin (PEG – PEI) nanojellerindeki nükleosid analog 5' – trifosfatlar (NTP'ler) gibi düşük molekül ağırlıklı anyonik bileşiklerin kompleksleştirilmesinde yararlı olduğunu kanıtlamıştır. Elektrostatik kompleksleşme, eğer nanojellerin gözenek ebadı, polinükleotidlerin jel partikülünün içine girmesine izin verecek kadar büyükse, katyonik nanogellerdeki polinükleotidlerin kapsüllenmesi için de kullanılabilir (Raemdonck ve diğ., 2009).

Fiziksel tutulma; temelde, nanotaşıyıcı gözenekleri ve enzimlerin molekül boyutları ile bağlantılıdır. Örneğin; N – vinilpirolidon (VP) VE NIPAM monomerlerinin kopolimerizasyonu ile hazırlanan nanojellere N – heksil karbamoil – 5 – fluorourasil (HCFU) yüklemesi, kovalent olmayan yöntemle gerçekleştirilmiştir (Zarekar ve diğ., 2017).

Kendi kendine yükleme işlemi (self – assembly); bileşenlerin yapısal olarak iyi tanımlanmış agregalara özerk organizasyonu olarak tanımlanan bir montaj sürecidir ve bu yöntem difüzyonla, kovalent olmayan etkileşimler yoluyla moleküllerin spesifik olarak birleştirilmesi gibi özellikleri ile karakterize edilir. Amfifilik polimerler sulu bir ortamla temas ettiklerinde ara yüzey enerjisini en az seviyeye indirmek amacıyla hidrofobik özellikli gruplar arasında molekül içi ya da moleküller arası birleşme ile kendiliğinden bir araya gelen nano boyutlu parçacıklar oluştururlar. Polimerik zincirlerin bir araya geldiği konsantrasyon ise kritik misel konsantrasyonu olarak tanımlanmaktadır (Sultana ve diğ., 2013). Kendi kendine yükleme mekanizmasında genel olarak, kovalent olmayan çekme – itme kuvvetleri ve zayıf etkileşimlerin dengesi esas alınmaktadır. Bu etkileşimler; elektrostatik ve van der Waals etkileşimleri ile birlikte hidrojen bağları ve hidrofobik kuvvetleri kapsamaktadır. Bu tür

etkileşimler birbirinden bağımsız olarak değerlendirildiğinde zayıf olmakla birlikte bir çok farklı etkileşimin bir arada bulunması, gerçekleştirilen yüklemenin yapısal davranışları üzerinde baskın bir etki oluşturmaktadır (Zarekar ve diğ., 2017).

2.2.6.2. Salım Aşaması

Taşıyıcı sistemlerden ilaç salımı üzerinde; ilaç / polimer kompozisyonu – oranı, bileşenler arasındaki fiziksel – kimyasal etkileşimler ve hazırlanma yöntemleri gibi çeşitli faktörlerin etkisi vardır. Bir ilacın taşıyıcıdan salım mekanizması; difüzyon kontrollü, çözücü kontrollü, bozunma kontrollü ve uyarı kontrollü olmak üzere dört sınıfa ayrılmaktadır (Lee ve Yeo, 2015).

Difüzyon kısaca; ilaç ya da daha farklı maddelerin kontrollü salım amacıyla kullanılan polimerden geçmesi ile oluşur ve bu yöntem makro boyutlu olarak polimer matrisindeki gözeneklerden ya da moleküler düzeyde polimer zincirleri arasından gerçekleşebilmektedir. İlacın salım sisteminden difüzyonla salımının zamanlaması iki temel faktörle karakterize edilir. Bunlar; ilacın misel çekirdeğine bağlanma gücü ve misel yapısında birbirine bağlanan polimer zincirleridir (Sharma ve diğ., 2016). Yapılan bir çalışmada ise; ters emülsiyon polimerizasyonu ile hazırlanan hidrojel nanopartiküllere hidrofobik bir ilaç etken maddesi olan doksorubisin yüklemesi ve salım kinetiği üzerinde kontrole izin veren difüzyon yöntemi ile salımı gerçekleştirilmiştir (Missirlis ve diğ., 2006). Bu salım mekanizması basittir ve günümüzde klinik bir aşamaya ulaşmış olan polimer yapılı miseller gibi çeşitli nano ilaçlarda uygulanmaktadır (Sultana ve diğ., 2013).

Çözücü kontrollü sistemler; şişme kontrollü ve osmotik kontrollü sistemler olarak kendi içinde sınıflandırılırlar. Şişme kontrollü sistemlerde ilaç, polimer çözeltisi içerisinde çözülür ve sonrasında çözücü ortamdan uzaklaştırılarak çözücü içermeyen polimer metris elde edilmiş olur. Elde edilen polimer – ilaç yapısı, çözünme ortamına konulduğunda çözücü polimer yapılı matrisi geçer ve polimerde şişme meydana gelir. Sonuç olarak ilaç polimer içinde difüze olarak salım gerçekleşir. Osmotik kontrollü sistemlerde ise; ilaç yarı seçimli bir tür membranın içinde yer almaktadır ve sıvı ile teması halinde sıvı membran içine girip ilacın çözünmesini sağlar. Sonuç olarak ilaç membrandan difüze olamaz ve lazer aracılığıyla açılmış delikten salım gerçekleşir (Gürsoy ve diğ., 1989).

Nanojelin parçalanabilir – bozunabilir olması; ilaç salımı sırasında toksisiteyi azaltmak ve tekrarlanan uygulamalarda vücutta birikmeyi önlemek için önemlidir. Bu sebeple kararsız bağlar polimer omurgasına ya da hidrojel ağ yapısının çapraz bağlarına katılabilmektedir. Bu tür nanojeller; pH, indirgeyici ajanlar ve enzimatik etkiler gibi hücre içi uyarılara yanıt olarak bozularak salım gerçekleştirirler. Yapılan bir çalışmada; asitle parçalanabilir bir bisakrilamid asetal çapraz bağlayıcı ile kopolimerleştirilmiş nanojellere antijenik protein kapsüllemesi gerçekleştirilmiştir (Raemdonck ve diğ., 2009).

pH'a duyarlı salım sistemlerinde; yüklenmiş ilaç, kanda iken (pH; 7,3 – 7,4) korunmalı ve tümörlerin doku – hücre içi bölümünde iken (pH; 6,8 – 7,2) salım gerçekleştirilmelidir. pH' a duyarlı ilaç salım sistemleri genellikle asidik pH'ta protonasyonun bir sonucu olarak salım sisteminin dengesizleşmesine ve ilaç salımının gerçekleşmesine neden olan amino, imidazolil, karboksil grupları gibi protonlaştırılabilir bileşenler içerirler. Örneğin; adriamisin yüklü poli(l – histidin) – b – PEG içeren karışık miseller, protonlaştırılmaz ve pH 7,4'de stabildir ancak; pH 6,6'da misel yapısını kararlı hale getiren histidin tortularının protonasyonuna uğrarlar ve yüklenmiş haldeki antikanser ilacının salımı gerçekleşir. Asidik, karboksilik, sülfonik gruplar ya da bazik amonyum tuzları içeren gruplar içeren pH'a duyarlı polimerler pH değişimine karşı; ayrışma, şişme ve büzülme gibi bir takım yapısal değişikliklere uğrarlar (Torchilin, 2018). İlaç salımında pH'a duyarlı nanojeller için önemli bir parametre de tutulmuş haldeki ilaçların salımının gerçekleşeceği bölgeyi belirlemek amacıyla kullanılan kritik pH değeri (pH_c)'dir. pH_c genellikle nanojellerdeki polielektrolit zinciri boyunca zayıf asidik grupların pK_a'sına ya da zayıf bazik grupların pK_b'sine bağlıdır ve katyonik pH'a duyarlı nanogeller, zayıf bazik grupların pK_b'sinin altındaki bir pH'ta şişerken, anyonik nanogeller, zayıf asidik grupların pK_a'sının üzerinde bir pH'ta şişmektedir (Zha ve diğ., 2011).

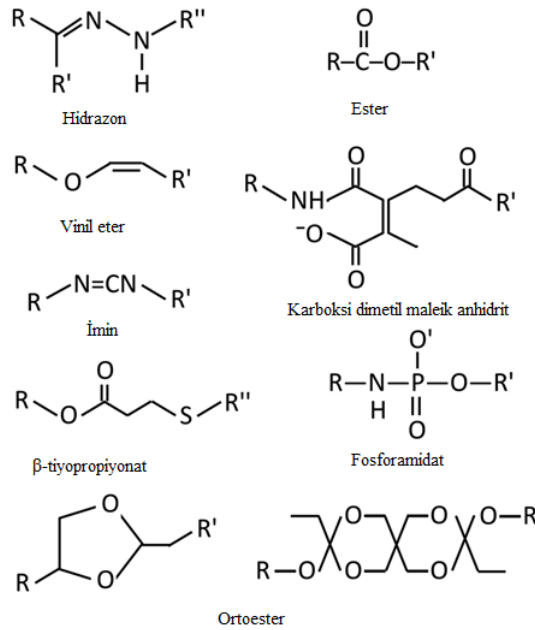
Normal dokular ile karşılaştırıldığında tümörlü dokularda pH daha düşük olmaktadır. Tümörlü dokularda hücrelerin kontrolsüz ve hızlı çoğalmaları nedeniyle bu hücreler için gerekli besin ve oksijen ihtiyacını karşılamak zordur. Tümör dokusundaki oksijen yetersizliği, hipoksi ve beraberinde laktik asit üretimi ile birlikte ATP hidrolizine neden olur. Sonuç olarak bu durum tümör dokularındaki asidik ortama katkı sağlamaktadır (Ganta ve diğ., 2008).

pH'ın plazma ortamında 7,4 olmakla birlikte tümörlerde yaklaşık 6,5 olması, pH farklılıklarına cevap oluşturan malzemelerin kullanımına olanak tanımaktadır. pH değişimi ile birlikte ağ yapıda meydana gelebilecek değişiklikler ile tümörlü dokuya ilaç salımı

gerçekleştirilebilmektedir. Örneğin; DMAEMA homopolimeri sentezinin gerçekleştirildiği bir çalışmada, elde edilen çapraz bağlı yapı tümörlü ortamda plazma ortamına kıyasla daha fazla şişmiştir ve böylece ilaç salımının gerçekleşmesini sağlamaktadır (Garcia ve Cuggino, 2018).

pH'a duyarlı salım sistemlerinde ilacın salımı sırasında ortamdaki pH değişikliklerine karşı cevap niteliğinde değişiklikler meydana gelir. En yüksek oranda salımın gerçekleştiği pH ise ilacın, vücudun hangi pH'a sahip bölgesine hedeflendirildiği hakkında bilgi vermektedir. pH'a duyarlılık özelliğinin temeli; nanojel sentezinde yer alan polimerin ağ yapılarında pH'a duyarlı ve deiyonize olabilen fonksiyonel gruplar bulunmasıdır. Ayrıca proton kaybı (deprotonasyon); osmotik basıncın ve bağlantılı olarak şişmenin artışına sebep olmakla birlikte, polimer yapıların gözenekliliği üzerinde de etkilidir ki bu durum salım üzerinde tetikletici etkiye sahiptir (Yadav ve diğ., 2017).

Kanser tedavisinde göz önünde bulundurulması gereken önemli faktörlerden biri, ilaçların normal dokular üzerindeki dağılımlarından kaynaklanan istenmeyen yan etkilerdir. Bu konuda seçici hedeflendirme ile ilacın istenen bölgeye aktarımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. pH ve yüzey yükü gibi normal doku ile tümörlü dokunun ayırt edilebilmesini sağlayan etmenler ilacın fizikokimyasal özellikleri üzerinde de etkilidir ve bu durum hedeflenen tümörlü dokuya salımı olumlu yönde etkilemektedir (Ganta ve diğ., 2008).



Şekil 2.2: pH'a duyarlı bağ ve grup örnekleri (Torichilin ve diğ.).

İlaç salım uygulamalarında kullanılmak üzere sentezlenen nanojellerde VPTT, normal doku sıcaklığının üzerinde olmalıdır. İltihaplı dokulardaki sıcaklığın normal dokulardan daha yüksek olması sebebiyle sıcaklığın etkisi önem kazanmaktadır. Bu bağlamda nanojeller ilaç salımı uygulamaları sırasında sıcaklık artışı ile birlikte yüklü haldeki maddenin salımını gerçekleştirirler (Eckmann ve diğ., 2014). Bölgesel hipertermi, kanser ve enflamasyon için karakteristiktir ve normal – patolojik dokular arasındaki sıcaklık farkı sıcaklığa duyarlı ilaç salım sistemlerinin tasarımı için önemli bir faktördür. Ayrıca bunlara ek olarak doku sıcaklığını kontrol etmek için ultrason uygulaması, optik lazerle ısıtma, su banyosu ile ısıtma gibi farklı yöntemler de kullanılmaktadır (Torchilin, 2018). İlaç salımı için neredeyse tüm sıcaklığa duyarlı nanojeller, bazı patolojik doku veya hücrelerin daha yüksek sıcaklıkta olmaları nedeniyle, sıcaklık artışına cevap olarak, yapıda tutulmuş halde bulunan ilaçları serbest bırakmak üzere tasarlanmıştır. Kanser hücreleri için yapılan bir çalışmada; Hela hücreleri nanojellere 37 °C’de çökmüş bir halde yüklenmiş ve aniden 15 °C’ye soğutulduktan sonra 54.0 ± 22.1 canlılık gösterirken 37 °C’de 92.2 ± 7.2 canlılık göstermiştir (Zha ve diğ., 2011). Sıcaklığa duyarlı nanojeller ilaç uygulamalarında; bölgesel ilaç salımını uyarmak amacıyla bölgesel enfeksiyonlar, dokudaki sıcaklık artışı ya da tümör hipertermisinin tedavisinde etkili olarak yer almaktadır. Bu açıdan; ilaç yüklü nanoparçacıkların hastalıklı bölgede birikimi ve bunu takip eden sıcaklık artışı ilaç salımı için uyarıcı etki oluşturmaktadır (Raemdonck ve diğ., 2009). Genel olarak; nanojellerin VPTT’lerinin altındaki sıcaklıklarda nanojel yapısını meydana getiren polimerler zincirleri ile su molekülleri arasında hidrojen bağı bulunmaktadır. Bunun bir sonucu olarak nanojeller sulu ortamlarda şişmiş ve hidratlanmış durumdadırlar (Lu ve diğ., 2011) Ortam sıcaklığının VPTT’nin üstünde olduğu durumda ise, aksi durum gerçekleşir ve nanojeldeki hacim küçülmesi ile birlikte ilacın salımı gerçekleşir (Yadav ve diğ., 2017).

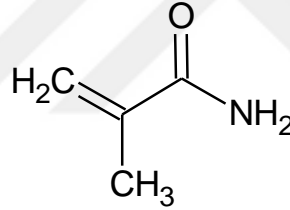
Yapılan bir çalışmada; ilaç taşıyıcı olarak kullanılmak üzere, sıcaklığa ve pH’a duyarlı poli (N-izopropilakrilamid-ko-akrilik asit) nanojeli (PNA) hazırlanmıştır. Hazırlanan yapı ile tümör tedavisinde uygulanmak üzere bir tür kanser ilacı olan doksurubisin (DOX) salımı gerçekleştirilmiştir. Tek uyarıya duyarlı ilaç taşıyıcılar ile karşılaştırıldığında çoklu uyarıya duyarlı taşıyıcıların hedef dokular üzerinde daha etkili olduğu sonucuna varılan çalışmada DOX ve PNA arasındaki kovalent bağlanma ile DOX – PNA konjugatları elde edilmiş ve ilaç salım uygulamasında normal doku ile tümör hücreleri arasındaki pH farkından yararlanılması amaçlanmıştır. DOX’un, fizyolojik pH’ta kararlı yapıda ancak asidik koşullardaki tümör

hücrelerinde PNA'ya kovalent bağlı halde olma özelliğinden yararlanılarak salım gerçekleştirilmiştir (Xiong ve diğ., 2011).

Nanojeller; nanoteknolojik olarak farklı organları hedeflendirebilme özellikleri sebebiyle bu konuda geniş kullanım alanı bulmaktadır. Bu durumun temeli ise; ilaç yükleme kapasitesini yükselten bir hidrojel sistemi ve daha derin organlara ve dokulara erişimi sağlayan nano parçacıklı sistemden oluşan jellerin ikili doğasına dayanmaktadır (Wani ve diğ., 2014). Transdermal ilaç salımı ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada; iltihaplanmayı önleyici bir tür ilaç olan diklofenak sodyum salımı için parçacık büyüklüğü azaltılmış 100 – 400 nm boyut aralığında nanojel sentezi gerçekleştirilmiştir. Yapılan çalışmada nanojeller; emülsiyon – çözücü difüzyon sistemi ile nano boyut dağılımında diklofenak sodyum ve jelleşme ajanının ilavesi ile elde edilmiştir (Talele ve diğ., 2017).

2.2.7. Kullanılan Monomerler ve Genel Özellikleri

2.2.7.1. Metakrilamid (MAAm)



Şekil 2.3: Metakrilamid (MAAm) molekül formülü.

Deneysel aşamalarda kullanılan metakrilamid %99 saflıktadır ve sudaki çözünürlüğü 25 °C'de 100 g/L'dir. Ayrıca molekül ağırlığı 85,11 g/mol ve molekül formülü C₄H₇NO olup Merck firmasından temin edilmiştir.

MAAm monomeri; sıcaklığa duyarlılığı, suda çözünür (Dubey ve Bajpai, 2005; Bajpai ve Singh, 2006) ve diğer vinil monomerlerine kıyasla daha az maliyetli oluşu gibi sebeplerden dolayı tercih edilmektedir (Çavuş, 2010). Ayrıca ilaç salım sistemlerinde biyouyumlu hidroksietil ve hidroksipropil türevleri de kullanılmaktadır (Dubey ve Bajpai, 2005; Çavuş, 2010; Bajpai ve Singh, 2006).

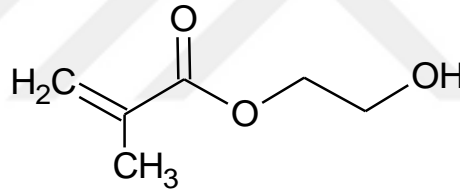
Weaver ve diğ. (2017) tarafından yapılan bir çalışmada; metakrilamid esaslı poliamfolitler hazırlanmış ve elde edilen ürünlerin sıcaklığa duyarlılıkları incelenmiştir. N-[3-

(Dimetilamino) propil] metakrilamid (DMPMA) ve metakrilik asit; RAFT polimerizasyonu yöntemi kullanılarak N – (tert – bütül) metakrilamid (tBMAm) ile kopolimerleştirilmiştir.

Poli(etilen glikol – ko – metakrilamid – ko – akrilik asit) (P(EG – co – MAAm – co – AAc)) nanojel sentezi ve DOX salımının gerçekleştirildiği bir çalışmada metakrilamidin hidrofilik özellikte bir polimer oluşu ve in vivo ve in vitro çalışmalar için biyoyumluluğu vurgulanmakta olup, MAAm hidrofilikliğinin ilaç etken maddesinin nanojellere kolay difüze olmasında da etkili olduğu sonucuna varılmıştır (Kumar ve diğ., 2016).

Bajpai ve Saggi (2006) tarafından gerçekleştirilen ve poli (metakrilamid – ko – N – vinil – 2 – pirolidon – ko – itakonik asit esaslı pH'a duyarlı hidrojellerin sentezlendiği bir çalışmada metakrilamidin görece hidrofobik olması sebebiyle hidrofilik ve biyoyumlu N – vinil – 2 – pirolidon ve iyonik özellikteki itakonik asit ile birlikte pH'a duyarlı şişme davranışı sergileyen hidrojellerin sentezinin sağlanacağı öne sürülmektedir.

2.2.7.2. 2 – Hidroksietil Metakrilat (HEMA)



Şekil 2.4: 2 – hidroksietil metakrilat (HEMA) molekül formülü.

Deneysel çalışmalarda kullanılan HEMA; %97 saflıktadır ve yoğunluğu 1,07 g/mL'dir. Ayrıca; molekül formülü C₆H₁₀O₃ olup, molekül ağırlığı 130,14 g/mol'dür.

HEMA'nın sentezi ve polimerizasyonu ilk olarak 1936 yılında tanımlanmış olmakla birlikte polimerlerin hidrojel olarak ilk uygulamaları 1960 yılında incelenmiştir. Metakrilik türevlerinin birçoğunda olduğu gibi HEMA, radikal başlatıcılar ya da UV gibi farklı yöntemlerle polimerleştirilir. Ayrıca HEMA primer alkol grubu barındırdığından çok sayıda nükleofilik reaksiyon gerçekleştirilebilmiştir (Chappard ve diğ., 1992). pHEMA jeller; yüksek sıcaklıklara, asit ve alkali hidrolizine karşı oldukça dirençlidirler ve aminler ile reaksiyona girme eğilimleri düşüktür. Bahsedilen termal ve kimyasal kararlılık, pHEMA jelleri için ilaç salım sistemleri ve diğer biyomedikal uygulamalarda avantaj sağlamaktadır (Ferreira ve diğ., 2000).

Dusek ve Janacek (1975) tarafından yapılan bir çalışmada metakrilamid ve HEMA kopolimerizasyonu sonucu farklı şişme derecelerine sahip hidrojel yapıların sentezi gerçekleştirilmiştir. Şişme denge değeri amid gruplarının artışına paralel olarak artış göstermiş ve %60 metakrilamid oranı için en yüksek şişme değeri gözlenmiştir. 25 – 50 °C’de şişmenin sıcaklığa bağlılığı metakrilamid artışıyla negatiften pozitif doğru değişim göstermiş ve bu açıdan amid gruplarının etkisi hidrofobik etkileşimlerin azalması ve hidrojen bağlarının etkisinin artması şeklinde yorumlanmaktadır.

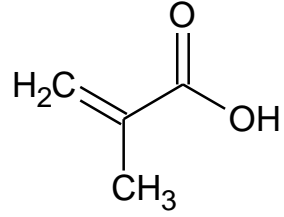
HEMA hakkında literatürde yer alan farklı bir çalışmada ise UV polimerizasyonu ile sıcaklığa duyarlı dekstran – hidroksietil metakrilat – poli(N – izopropilakrilamid (Dex – HEMA – PNIPAM) yapıları nanojellerin sentezi gerçekleştirilmiş ve tüberküloz tedavisinde kullanılan bir tür antibiyotik olan izoniazid yüklemesi yapılmıştır. Sonrasında LCST sıcaklığının altında ve üstünde gerçekleştirilen in vitro salım çalışmaları sonucu ilaç salım kinetiği matematiksel olarak modellenmiştir (Jafari ve Kaffashi, 2016).

HEMA; kontakt göz lensleri ve biyomalzemelerin yüzey modifikasyonu gibi farklı uygulama alanlarına sahiptir. Ayrıca HEMA’nın biyouyumlu özelliğe de biyomalzeme olarak kullanılmasının nedenleri arasında yer almaktadır. Hidrofilik özellikte akrilik monomerlerin PHEMA’ya katılması; pH hassasiyetine katkıda bulunmakla birlikte HEMA’nın şişme ile ilgili özellikleri üzerinde de etkili olmaktadır. Örneğin; HEMA ve NIPAM monomerlerinin kopolimerizasyonu ile elde edilen hidrojeller sıcaklığa duyarlı olup, jellerin şişme özellikleri de ortam sıcaklığı ile ilişkilidir (Sudhakar ve diğ., 2015).

Biyomedikal alanda kullanılmak üzere akrilik sonlu biyobozunabilir poliüretan sentezi gerçekleştirilen bir çalışmada çapraz bağ yoğunluğunu korumak amacıyla yapıya farklı oranlarda tek fonksiyonlu HEMA ya da iki fonksiyonlu EGDMA’dan oluşan birbirinden farklı iki reaktif seyreltici karışım eklenmiştir (Alishiri, 2014).

HEMA – ko – AAm esaslı hidrojellerin sentezlendiği bir çalışmada, PHEMA hidrojeinde gözlenen görece düşük şişme denge değerinin molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağlarından kaynaklandığı belirtilmiştir. Kopolimerde AAm oranı artışıyla şişme denge değerinde de artış gerçekleştiği raporlanmıştır. (Rapado ve Peniche, 2015).

2.2.7.3. Metakrilik Asit (MAAc)



Şekil 2.5: Metakrilik asit (MAAc) molekül formülü.

Metakrilik asit; pH'a duyarlı polimer sentezinde kullanılan monomerlerden biri olup, literatürde konuyla ilgili farklı kopolimer kombinasyonları ile yapılmış çalışmalar yer almaktadır. Örneğin; metakrilik asit – etilen glikol (MAAc – EG) kopolimerinin tersinir hidrojen bağlı kompleksler oluşturabilmesi sonucu pH'a duyarlı hidrojeller sentezlenebilmektedir. Elde edilen üründe; bazik ortam şartlarında PEG zincirleri ve MAAc ana zincirinde yer alan karboksilik asit grupları arasındaki hidrojen bağlarının çökmesi nedeniyle şişme gözlemlendiği belirtilmektedir. (Peng ve diğ., 2012). |

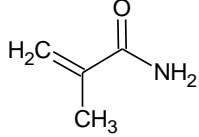
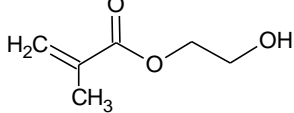
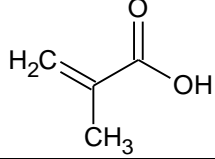
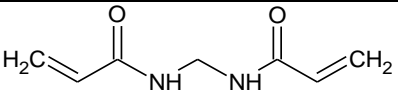
3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1. DENEYSEL ÇALIŞMALARDA KULLANILAN KİMYASALLAR

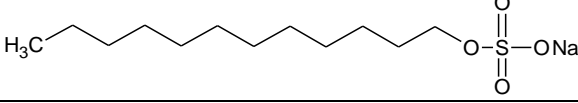
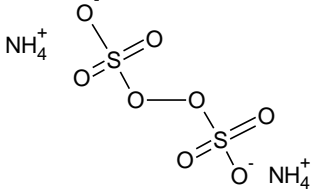
Tez çalışmasında MAAm, HEMA ve MAAc monomerleri ile birlikte çapraz bağlayıcı NMBA, yüzey aktif madde SDS ve başlatıcı olarak APS kullanılmış olup bu kimyasal maddelerin temin edildikleri firmalar aşağıda listelenmiştir.

- Metakrilamid (MAAm) (\geq %99): Merck, Schuchardt OHG
- 2 – Hidroksietil metakrilat (HEMA) (\geq %97): Merck, Schuchardt OHG
- Metakrilik asit (MAAc) (\geq %99): Merck, Schuchardt OHG
- N,N' – Metilenbisakrilamid (NMBA) (\geq %98): Merck, Schuchardt OHG
- Sodyum dodesil sülfat (SDS) (%90): Sigma-Aldrich, Chemie GmbH, Steinheim
- Amonyum persülfat (APS) (\geq %98): Merck KGaA, Darmstadt
- Diyaliz membran: Sigma-Aldrich (MWCO: 14000)

Tablo 3.1: Deneysel çalışmalarda kullanılan kimyasallar.

Molekül İsmi	Molekül Formülü	Molekül Ağırlığı (g/mol)	Saflık (%)
MAAm		85,11	%99
HEMA		130,14	%97
MAAc		86,09	%99
NMBA		154,17	%98

Tablo 3.1(devam): Deneysel çalışmalarda kullanılan kimyasallar.

SDS		288,38	%90
APS		228,2	%98

3.2. KULLANILAN CİHAZLAR

FT-IR: JASCO FT/IR-4700

XRD: Rigaku X-RAY DIFFRACTOMETER

DSC: SII EXSTAR DSC 6200

TGA: SHIMADZU DTG-60

DLS: Zetasizer Malvern Nano ZS

UV-vis: SHIMADZU UV-2450

SEM: Zeiss EVO LS 10

Santrifüj Cihazı: P SELECTA CENTRONIC-BL II

Nüve NF 200

Liyofilizatör: Telstar LyoQuest

Vakum Etüvü: Nüve EV 018

Destile Su Cihazı: New Water Purification System

Hassas Tartı: OHAUS Adventurer Pro

Isıtıcı Manyetik Karıştırıcı: Wisd WiseStir MSH-20D

Soğutmalı Su Banyosu: Nüve BS 302

Ultrasonik Su Banyosu: ISOLAB Laborgerate GmbH

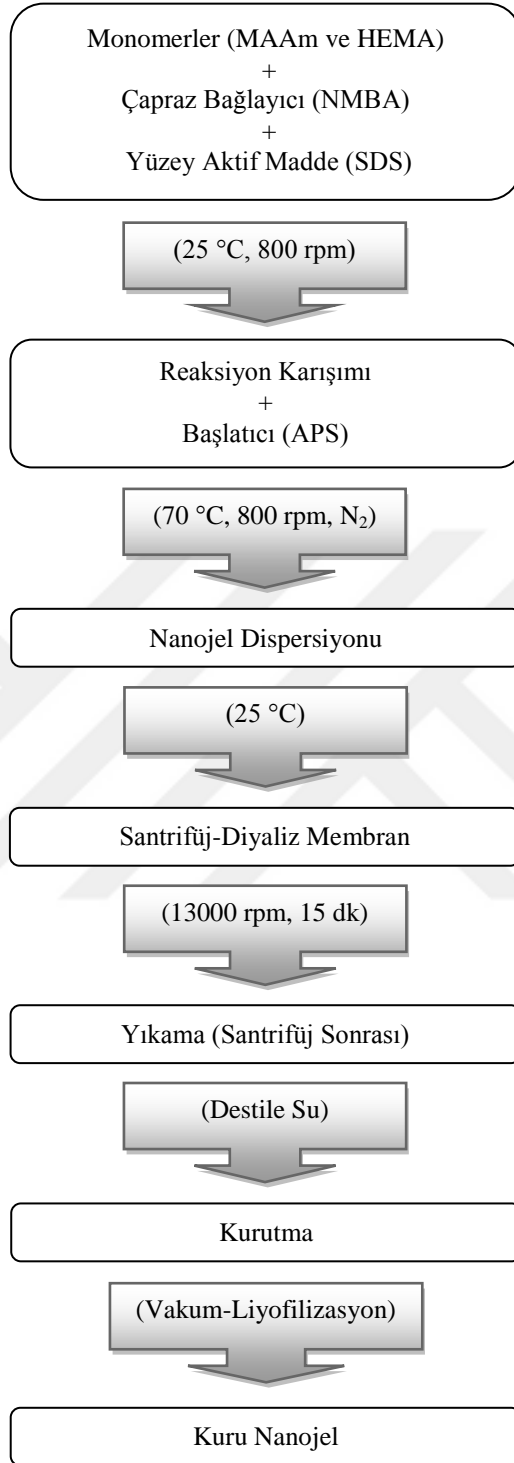
Cam laboratuvar malzemeleri

3.3. YÖNTEMLER

3.3.1. Nanojel Sentezi

3.3.1.1. *P(MAAm – ko – HEMA) Nanojellerinin Sentezi*

P(MAAm – ko – HEMA) yapılı nanojellerin sentez reaksiyonları beş boyunlu cam reaksiyon balonunda gerçekleştirilmiştir. Nanojellerin sentezinde ise emülsiyon polimerizasyonu yöntemi kullanılmıştır. Sentez sırasında; MAAm ve HEMA monomerleri manyetik karıştırıcı ile 800 rpm'de karıştırılmış ve sürekli fazın su olduğu polimerizasyon ortamına çapraz bağlayıcı N, N' – metilenbisakrilamid (NMBA) ve yüzey aktif madde sodyum dodesil sülfat (SDS) katılarak karıştırma işlemi sürdürülmüştür. Ardından reaksiyon ortamından azot gazı geçirilerek eş zamanlı olarak sıcaklık yükseltilmiştir. 70°C'ye ulaşıldığında başlatıcı amonyum persülfat (APS) ilavesi ile reaksiyon başlatılmış olup 5 dakika sonra azot gazı geçişi durdurulmuştur. Bu koşullarda reaksiyon 3 saat 30 dakika boyunca devam etmiştir. Belirtilen süre sonunda reaksiyon durdurulmuş ve ürün oda sıcaklığına soğutularak cam behere alınmıştır. Ardından, saflaştırma aşamasında santrifüj ve diyaliz olarak iki farklı yöntem uygulanmıştır. Santrifüj 13000 rpm'de 15 dakika süreyle uygulanmış olup, diyaliz yönteminde ise ürün selüloz esaslı membranda 1 hafta boyunca destile suya karşı diyaliz edilmiştir. Kurutma işlemi ise 40 °C'de vakum altında ve – 50 °C'de dondurarak kurutma yöntemleri ile gerçekleştirilmiştir.



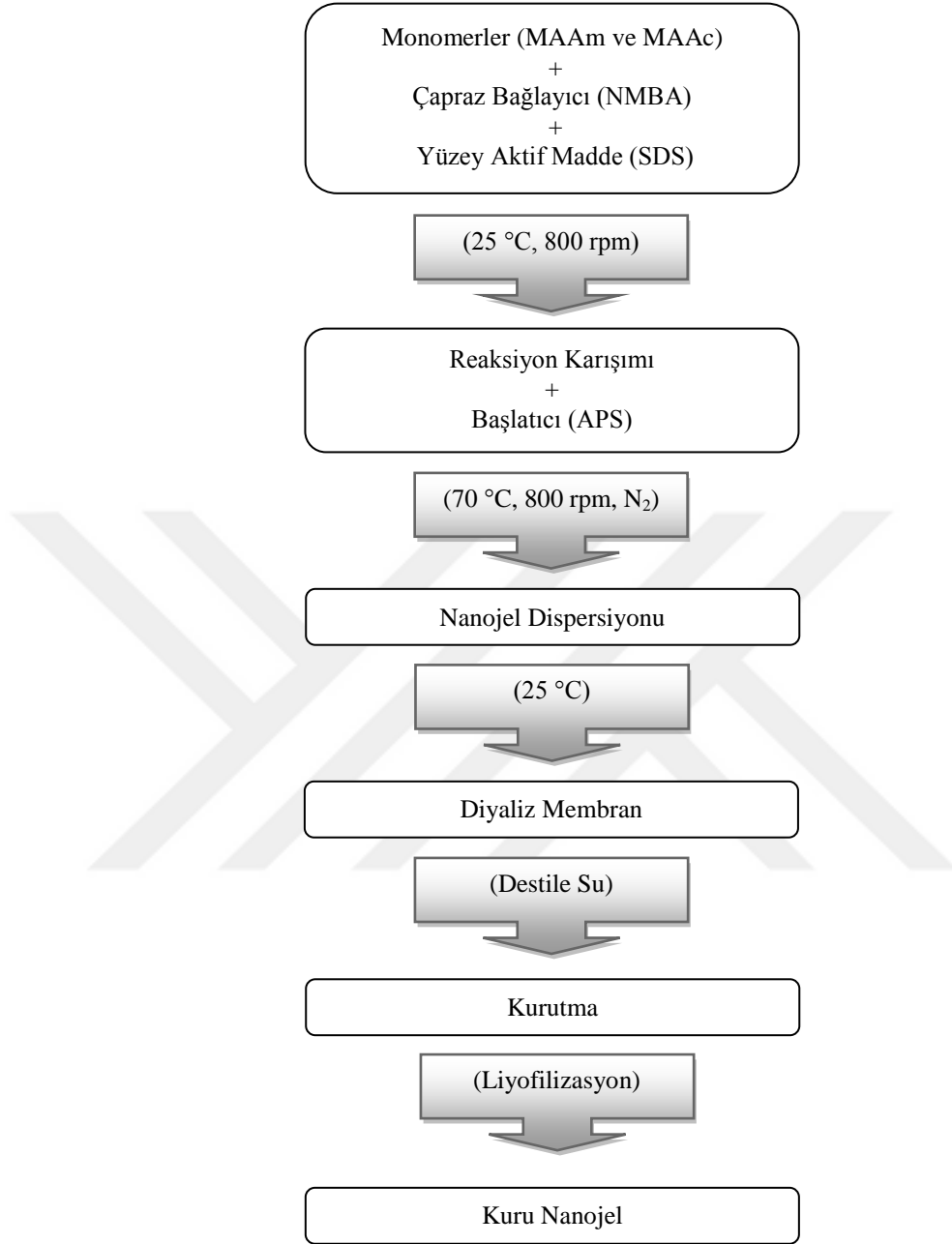
Şekil 3.1: P(MAAm – ko – HEMA) nanojellerinin sentez aşamaları.

Tablo 3.2: P(MAAm-ko-HEMA) nanojellerinin kimyasal bileşim oranları (M).

Monomer Oranı (%) (MAAm- HEMA)	Çapraz Bağlayıcı (M) (NMBA)	Yüzey Aktif Madde (M) (SDS)	Başlatıcı (M) (APS)	Toplam Monomer Konsantrasyonu (M)
%50-%50	0,0097	0,0021	0,0026	0,64
%50-%50 (X2 SDS)	0,0097	0,0042	0,0026	0,64
%55-%45	0,0097	0,0021	0,0026	0,64
%60-%40	0,0097	0,0021	0,0026	0,64
%65-%35	0,0097	0,0021	0,0026	0,64
%70-%30	0,0097	0,0021	0,0026	0,64

3.3.1.2. P(MAAm – ko – MAAc) Nanojellerinin Sentezi

P(MAAm – ko – MAAc) esaslı nanojellerin sentez reaksiyonları beş boyunlu cam reaksiyon balonunda gerçekleştirilmiştir. Nanojellerin sentezinde emülsiyon polimerizasyonu yöntemi kullanılmıştır. Sentez sırasında; MAAm ve MAAc monomerlerinin manyetik karıştırıcı ile 800 rpm’de karıştırılmasının ardından sürekli fazın su olduğu polimerizasyon ortamına çapraz bağlayıcı N, N’ – metilenbisakrilamid (NMBA) ve yüzey aktif madde sodyum dodesil sülfat (SDS) katılarak karıştırma işlemi sürdürülmüştür. Ardından reaksiyon ortamından azot gazı geçirilerek beraberinde sıcaklık yükseltilmiştir. 70°C’ye ulaşıldığında başlatıcı amonyum persülfat (APS) ilavesi ile reaksiyon başlatılmış olup 5 dakika sonra azot gazı geçişi durdurulmuştur. Bu koşullarda reaksiyon 3 saat 30 dakika boyunca devam etmiştir. Belirtilen süre sonunda reaksiyon durdurulmuş ve ürün oda sıcaklığına soğutulmuş cam behere alınmıştır. Ardından, ürün diyaliz membrana alınmış ve bir hafta boyunca destile suda bekletilerek saflaştırma işlemi gerçekleştirilmiştir. Kurutma işlemi için liyofilizatör ile – 50 °C’de dondurarak kurutma yöntemi uygulanmıştır.



Şekil 3.2: P(MAAm – ko – MAAc) nanojellerinin sentez aşamaları.

Tablo 3.3: P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerinin kimyasal bileşim oranları (M).

Monomer Oranı (%) (MAAm-MAAc)	Çapraz Bağlayıcı (g) (NMBA) (% M)	Yüzey Aktif Madde (g) (SDS) (% M)	Başlatıcı (g) (APS) (% M)	Toplam Monomer Konsantrasyonu (M)
%60-%40	0,0382 (%0,96)	0,0987 (%1,20)	0,015 (%0,25)	0,5
%60-%40	0,0382 (%0,96)	0,0705 (%0,88)	0,015 (0,25)	0,5
%60-%40	0,0488 (%0,96)	0,0902 (%0,87)	0,019 (%0,25)	0,64
%60-%40	0,0488 (%0,96)	0,1443 (%1,40)	0,019 (%0,25)	0,64
%60-%40	0,0976 (%1,87)	0,0976 (%1,40)	0,019 (%0,25)	0,64
%60-%40	0,0382 (%0,96)	0,1121 (%1,40)	0,015 (%0,25)	0,5
%70-%30	0,0382 (%0,96)	0,141 (%1,76)	0,015 (%0,25)	0,5
%80-%20	0,0382 (%0,96)	0,141 (%1,76)	0,015 (%0,25)	0,5
%90-%10	0,0382 (%0,96)	0,141 (%1,76)	0,015 (%0,25)	0,5

3.3.2. Nanojellerin Şişme Denge Değerlerinin Belirlenmesi

3.3.2.1. Nanojellerin Sıcaklığa Bağlı Şişme Denge Değerlerinin Belirlenmesi

Nanojellerin sıcaklığa duyarlı şişme denge değerlerinin belirlenmesi için ortalama 5 mg kuru nanojel numunesi 5 mL destile suda 24 saat boyunca bekletildikten sonra 15'er dakika santrifüj uygulanmıştır. Üst fazda kalan suyun uzaklaştırılmasının ardından kalan su tutmuş haldeki nanojel tartılmış, denklem 3.1'den faydalanılarak ile ESV değerleri hesaplanmıştır.

$$\text{Şişme Denge Değeri (ESV) (g/g)} = \frac{\text{Şişmiş Nanojel Ağırlığı (Ws)} - \text{Kuru Nanojel Ağırlığı (Wd)}}{\text{Kuru Nanojel Ağırlığı (Wd)}} \quad (3.1)$$

3.3.2.2. Nanojellerin pH Bağlı Şişme Denge Değerlerinin Belirlenmesi

Nanojellerin pH'a duyarlı şişme denge değerlerinin belirlenmesi için ortalama 5 mg kuru nanojel 5 mL hacimde farklı pH tampon çözeltilerinde 24 saat boyunca bekletildikten sonra 15'er dakika santrifüj uygulanmıştır. Üst fazdakısının uzaklaştırılmasının ardından şişmiş haldeki nanojel tartılmış, denklem 3.1'den faydalanılarak ile ESV değerleri hesaplanmıştır.

3.3.3. Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FT – IR)

Sentezlenen nanojellerin yapısal karakterizasyonları JASCO FT/IR-4700 cihazında 4400-500 cm^{-1} dalga sayısı aralığında gerçekleştirilmiştir.

3.3.4. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC)

P(MAAm-ko-HEMA) ve P(MAAm-ko-MAAc) kopolimer nanojelleri için SII EXSTAR DSC 6200 cihazında azot atmosferi altında belirli sıcaklık aralıkları ve artış hızlarında DSC analizi gerçekleştirilmiştir.

3.3.5. Termal Gravimetrik Analiz (TGA)

Nanojellerde sıcaklık artışına bağlı olarak gerçekleşen ağırlık kaybı SHIMADZU DTG-60 cihazında TGA analizi ile belirlenmiştir. Analiz yaklaşık 5 mg kuru nanojel örneği için 20 ml/dk akış hızındaki N_2 atmosferi altında, 10 $^{\circ}\text{C}/\text{dk}$ sıcaklık artış hızı ile ortalama 30-500 $^{\circ}\text{C}$ aralığında gerçekleştirilmiştir.

3.3.6. Dinamik Işık Saçılımı (DLS)

Sentezlenen nanojellerin boyutlarının belirlenmesi amacıyla Zetasizer Malvern Nano ZS cihazında DLS analizi gerçekleştirilmiş olup, destile suda 10 mg kuru nanojel 1 mg/ml konsantrasyonda dağıtılarak 5 dakika ultrasonik su banyosunda tutularak dağılım sağlanmış ve elde edilen dispersiyonun 0,45 μm 'lik mikrofiltreden geçirilmesinin ardından ölçüm alınmıştır.

3.3.7. Zeta Potansiyel Ölçümü

Nanojellerin zeta potansiyel değerleri Zetasizer Malvern Nano ZS cihazında gerçekleştirilmiş olup, 10 mg (1 mg/ml) kuru nanojel numunesinin destile su içinde ultrasonik su banyosunda dağıtılması sonrasında dispersiyonun 0,45 μm 'lik mikrofiltreden geçirilmesinin ardından ölçülmüştür.

3.3.8. Morötesi (Ultraviyole) – Görünür Bölge (Visible) Spektroskopisi ile Geçirgenlik Ölçümü

P(MAAm-ko-HEMA) ve P(MAAm-ko-MAAc) nanojelleri için geçirgenlik ölçümleri SHIMADZU UV-2450 markalı UV-vis spektrofotometre cihazında gerçekleştirilmiştir. Ölçümler için 5 mg nanojel numunesi 1 mg/mL konsantrasyonda destile suda dağıtılmış ve 5 dakika boyunca ultrasonik su banyosunda dağılımın gerçekleşmesinin ardından destile su referansına karşı analiz edilmiştir. Farklı sıcaklıklardaki davranışların gözlemlenmesi adına ölçümler P(MAAm-ko-HEMA) nanojelleri için sırasıyla 10, 20, 30, 40, 50 ve 60 °C, sıcaklıklarda, P(MAAm-ko-MAAc) nanojelleri için ise sırasıyla 20, 30, 40, 50 60 ve 70 °C sıcaklıklarda gerçekleştirilmiş olup geçirgenlik değerleri belirlenmiştir.

3.3.9. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)

SEM analizi için, belirlenen P(MAAm-ko-HEMA) ve P(MAAm-ko-MAAc) nanojel numunelerine analiz öncesinde Au-Pd kaplama işlemi yapılmış olup ardından Zeiss EVO LS 10 cihazında görüntüleme işlemi gerçekleştirilmiştir. |

4. BULGULAR





4.1. P(MAAm – KO – HEMA) NANOJELLERİ

4.1.1. P(MAAm – ko – HEMA) Nanojelleri Sentez Sonrası Görüntüleri

Tablo 4.1: P(MAAm-HEMA) nanojellerinin sentez sonrası fotoğrafları.

Monomer Oranı (MAAm-HEMA)	Sentez Sonrası Görüntü
%50-%50 / %50-%50-X2 SDS	
%55-%45	
%60-%40	

Tablo 4.1 (devam): P(MAAm-HEMA) nanojellerinin sentez sonrası fotoğrafları.

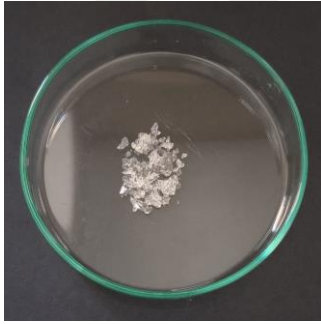
%65-%35	
%70-%30	
%75-%25	
%80-%20	

Sentezlenen P(MAAm-ko-HEMA) esaslı nanojellerde; yapıdaki MAAm yüzdesinin artışıyla opak görüntünün giderek saydamlaştığı, bununla birlikte HEMA yüzdesindeki artışla opaklık ile yapıdaki aglomerasyon eğiliminin arttığı görülmüştür. Sonuç olarak, %50-%50 mol oranında artan opaklık ile birlikte aglomerasyon ve çökme durumu gözlenmiştir. Bu nedenle analizler için MAAm oranının en az %55 olduğu nanojeller için gerçekleştirilmiştir. Ayrıca

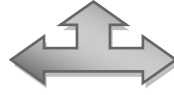
şekil 4.2 ve şekil 4.3'te sırasıyla vakum etüvü ve liyofilizatör kullanılarak iki farklı yöntem ile kurutma sonrası nanojel görüntüleri yer almaktadır. Sentez sonrası yapılan karakterizasyon çalışmaları için toz formunda nanojel elde edilebilmesi ve analizler için nanojelin sudaki dispersiyonun daha iyi sağlanması gibi sebeplerden dolayı çoğunlukla liyofilizatörde kurutulmuş nanojel numuneleri tercih edilmiştir.



Şekil 4.1: Nanojel lateks.

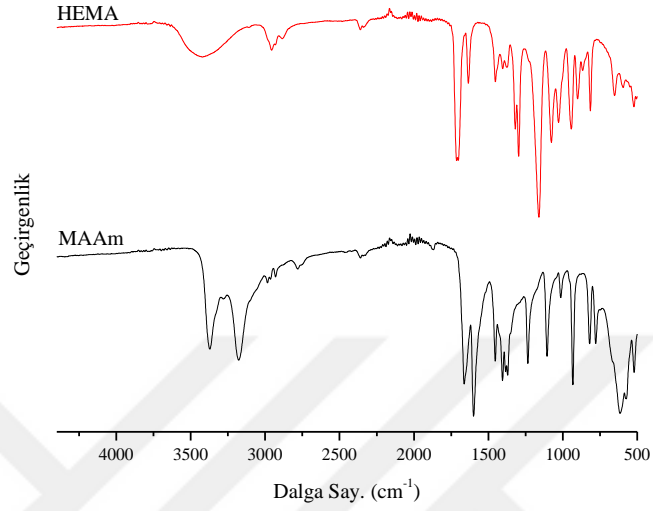


Şekil 4.2: Vakumda kurutulmuş ürün.

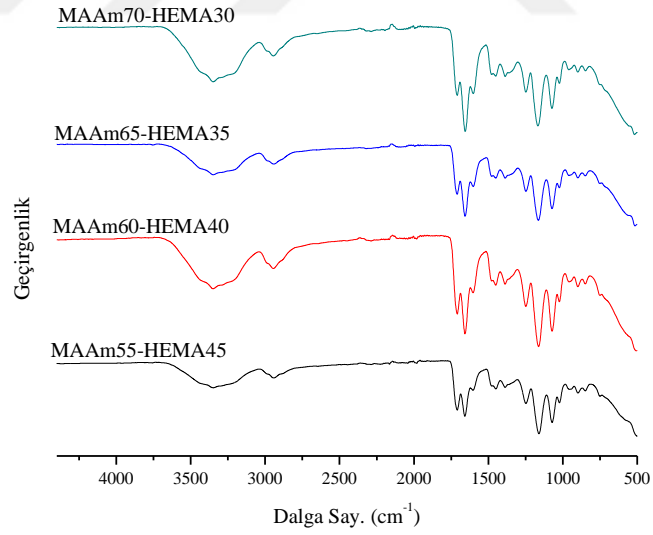


Şekil 4.3: Liyofilizatörde kurutulmuş ürün.

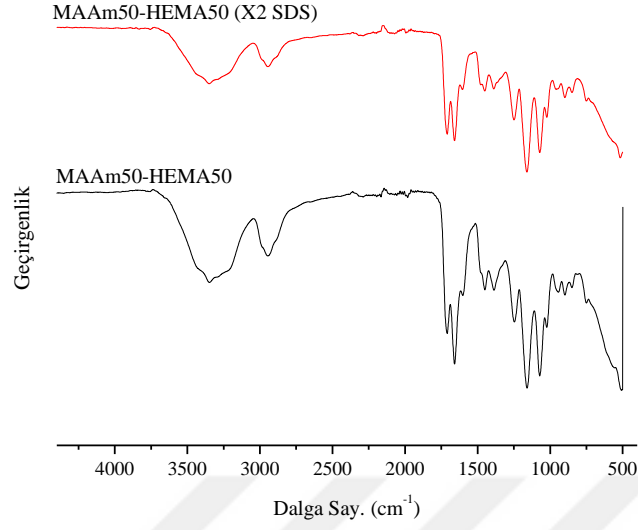
4.1.2. P(MAAm – ko – HEMA) Nanojellerinin Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FT – IR) Analizi



Şekil 4.4: MAAm ve HEMA monomerlerine ait FT-IR spektrumları.



Şekil 4.5: Farklı monomer oranlarında P(MAAm-ko-HEMA) nanojel FT-IR spektrumları.



Şekil 4.6: Farklı SDS oranlarında P(MAAm-ko-HEMA) nanojel FT-IR spektrumları.

P(MAAm – ko – HEMA) nanojellerinin sentezinde kullanılan HEMA monomerine ait 4400 – 500 cm^{-1} frekans aralığında analizi gerçekleştirilen FT – IR spektrumu şekil 4.4’te verilmiştir. Behl ve diğ. (2016) tarafından yapılan bir çalışmada gerçekleştirilen HEMA monomerine ait FTIR analizi sonucu spektrumda 3440 cm^{-1} ’de yer alan pik – OH, 1720 cm^{-1} ’de görülen pik ise – C = O – gerilme titreşimleri olarak belirtilmektedir. Sudhakar ve diğ. (2015) tarafından yapılan çalışma sonucu verilen FT – IR spektrumunda ise 1720 cm^{-1} ’deki pikin HEMA’daki ester grubundan kaynaklandığı savunulmaktadır. Mirzadeh ve diğ. (1995) tarafından yapılan çalışma sonucu gerçekleştirilen FT – IR analizi sonucu ise 1722 cm^{-1} ’de yer alan pik HEMA’ya ait karbonil gruplarına atfedilmektedir. Ayrıca; 1633 cm^{-1} ’deki pik – C = C – ve 1165 cm^{-1} ’de yer alan pik – C – O – C – gerilme titreşimleri olarak belirtilmiştir (Behl ve diğ., 2016). Buradan yola çıkılarak HEMA monomeri için şekil 4.5’te verilen spektrumda; 3422 cm^{-1} , 1712 cm^{-1} , 1634 cm^{-1} ve 1160 cm^{-1} ’de yer alan pikler sırasıyla – OH, – C = O –, – C = C – ve – C – O – C – gerilme titreşimleri olarak yorumlanabilmektedir.

Literatürde yer alan poli(metakrilamid-ko-metakrilik asit) esaslı hidrojelilerin sentezlendiği bir çalışmada bir çalışmada verilen FT – IR spektumunda 3400 – 3500 cm^{-1} arasında yer alan piklerin amid grubundaki gerilmeden kaynaklandığı öne savunulmaktadır. Ayrıca amid – 1 ve amid – 2 bağları için spektrumda sırasıyla 1657 cm^{-1} ile 1640 – 1600 cm^{-1} aralığında yer alan pikler belirtilmektedir. 2925 cm^{-1} ’deki pik için ise metil ve metilen gruplarından gelen C – H gerilmesi öngörülmektedir (Bajpai ve Singh, 2005). Poli(MAAm-ko-AMPS) yapılı

hidrojellerin sentezlendiği bir çalışma sonucu elde edilen FT – IR spektrumunda ise 3000 – 3600 cm^{-1} aralığında yer alan pikler metakrilamid kaynaklı N – H gerilmesi olarak yorumlanmıştır. Ayrıca, 1596, 1600 ve 1603 cm^{-1} dalga sayılı pikler MAAM'nin yapısındaki amid – 1 bağından kaynaklanan C = O gerilme titreşimi olarak belirtilmiştir (Çavuş, 2010). Böylece; MAAM monomerine ait FT-IR spektrumunda 3371 ve 3177 cm^{-1} 'de yer alan pikler amid grubundan kaynaklanan N-H gerilmesi, 2930 cm^{-1} 'deki pik C-H gerilmesi ve 1599 cm^{-1} 'deki pik ise C = O gerilme titreşimi olarak öngörülmektedir.

Referanslarda belirtilen çalışmalardan yola çıkılarak; molce %60 MAAM ve %40 HEMA kullanılarak sentezlenen MAAM60-HEMA40 nanojelleri için elde edilen FT-IR spektrumunda; 3351 ve 3285 cm^{-1} dalga sayısında yer alan pikler N-H gerilme titreşimi, 2940 cm^{-1} 'deki pik C – H gerilmesine atfedilmektedir. Ayrıca; 1711, 1657, 1159 cm^{-1} dalga sayılarında görülen pikler sırasıyla HEMA kaynaklı ester bağı, amid – 1 bağı ve – C – O – C – gerilme titreşimi olarak yorumlanabilmektedir. Böylece, her iki monomerin de sentez ortamında bulunduğu ve reaksiyona girdiği ispatlanmaktadır.

Belirtilen piklerin haricinde FT-IR spektrumunda;

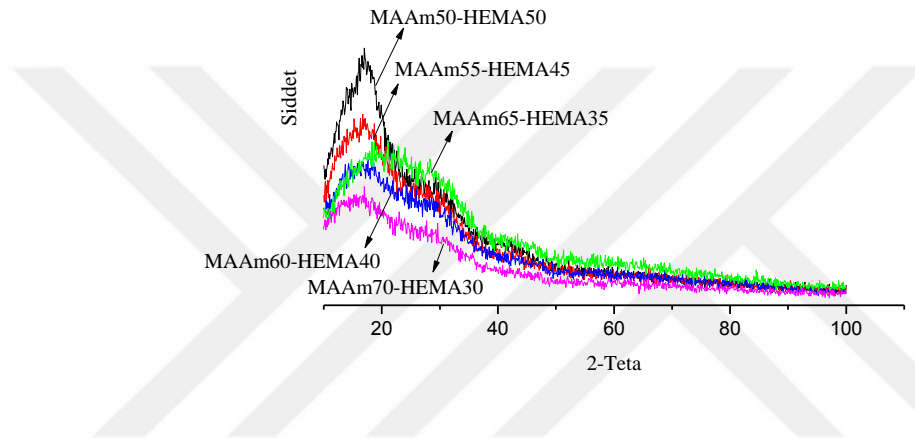
- 1230-1030 cm^{-1} dalga sayısı aralığı C-NH₂ bağına,
- 1280-1000 cm^{-1} dalga sayısı aralığı ester grubuna ait C-O bağına,
- 1475-1450 cm^{-1} dalga sayısı aralığı C-H bağına,
- 2960-2850 cm^{-1} dalga sayısı aralığı CH₃ molekülüne, atfedilebileceği literatürde belirtilmektedir (Erdik, 2008).

Farklı oranlardaki P(MAAM-ko-HEMA) nanojelleri kıyaslandığında ise; bileşimdeki MAAM oranının artışıyla spektrumdaki MAAM kaynaklı amid-1 bağına ait pik şiddetinin arttığı, bununla birlikte HEMA oranındaki azalışa bağlı olarak ester bağından kaynaklanan pik şiddetinin azaldığı gözlenmektedir.

Şekil4.6'da sentez sonrası emülsiyonda aglomerasyonun gerçekleştiği ve yüzey aktif madde (SDS) oranı yükselttilerek aglomerasyonun önlediği MAAM50-HEMA50 nanojellerine ait spektra yer almaktadır. Yüksek SDS oranında sırasıyla MAAM ve HEMA monomerlerinden kaynaklanan 1659 ve 1709 cm^{-1} dalga sayılı piklerin şiddetlerinin %50-%50 monomer oranını

destekleyecek şekilde birbirine oldukça yakın olduğu görülmektedir. Ancak aglomerasyon meydana gelen düşük SDS içerikli nanojel spektrumunda ise benzer piklerin şiddetleri arasında belirgin fark gözlenmektedir.

4.1.3. P(MAAm – ko – HEMA) Nanojellerinin X-Işını Kırınımı (XRD) Analizi

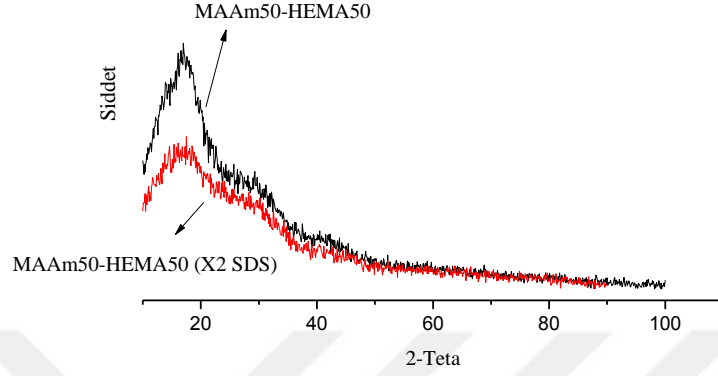


Şekil 4.7: Farklı monomer oranlarındaki P(MAAm – ko – HEMA) nanojellerinin x-ışını kırınımı (XRD) analizi.

P(NIPAM-HEMA) kopolimer sentezi gerçekleştirilerek fiziksel özelliklerin incelendiği bir çalışmada farklı bileşim oranlarındaki polimerler için yapılan XRD analizi sonucunda bileşimdeki NIPAM oranının artışıyla yapıdaki kristallığın artış gösterdiği raporlanmıştır. Ayrıca; P(NIPAM) ve P(HEMA) homopolimerleri için kristalinite değerleri sırasıyla %0 ve %11,1 olarak belirtilmiştir (Fares ve Othman, 2008).

Tsukada ve diğ., (1993) tarafından metakrilamid elyaf eldesi gerçekleştirilen bir çalışmada raporlanan XRD analiz sonuçlarına göre maksimum kırınım piki $20,5^\circ$ de görülmüştür ki bu değer şekil 4.7’de yer alan XRD kırınım piklerini desteklemektedir.

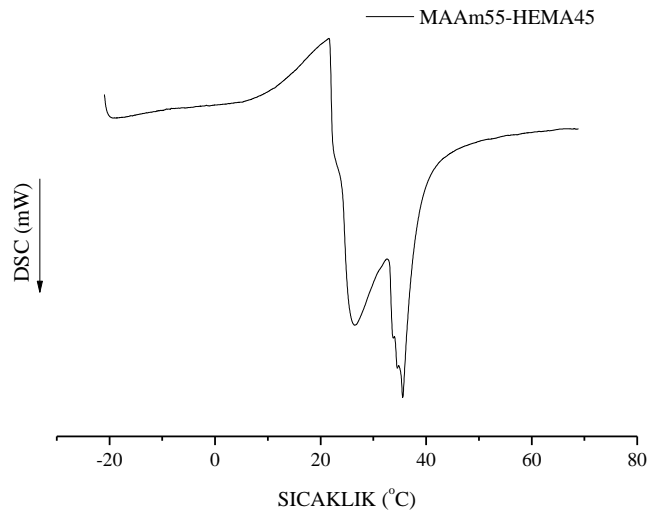
Şekil 4.7’de verilen farklı monomer oranlarında P(MAAm-ko-HEMA) nanojelleri için elde edilen XRD analizinde kopolimerdeki MAAm oranı artışı ve HEMA oranı azalışıyla birlikte görece daha amorf bir yapı elde edildiği söylenebilmektedir ki bu durum literatürü doğrulamaktadır.



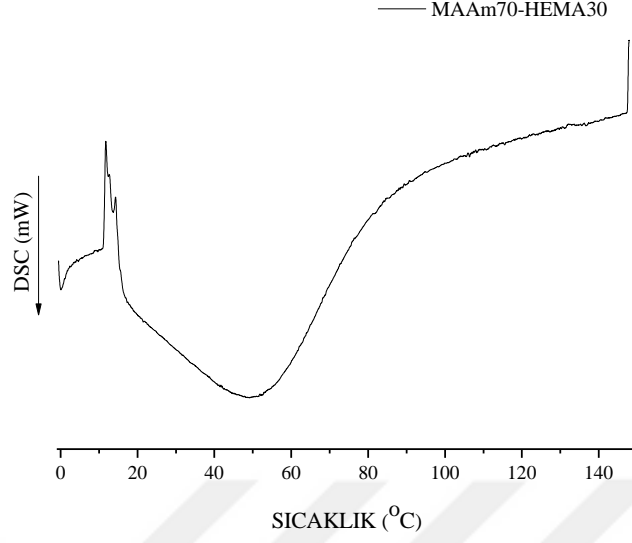
Şekil 4.8: Farklı yüzey aktif madde (SDS) oranlarındaki P(MAAm – ko – HEMA) nanojellerinin x-ışını kırınımı (XRD) analizi.

Şekil 4.8’de yer alan XRD grafikleri yüzey aktif madde oranındaki artışın yapıdaki kristaliniteye etkisini yansıtmaktadır. Buna göre; SDS artışının yapıyı daha amorf hale getirdiği, HEMA oranı artışına artan kristalinliği önlediği yorumu yapılabilmektedir.

4.1.4. P(MAAm – ko – HEMA) Nanojellerinin Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Analizi



Şekil 4.9: MAAm55-HEMA45 nanojeline ait DSC termogramı.



Şekil 4.10: MAAm70-HEMA30 nanojeline ait DSC termogramı.

Şekil 4.10’da MAAm70-HEMA30 nanojellerine ait DSC analizi sonucu yer almaktadır. Nanojeller için faz geçiş sıcaklıkları UV-vis spektrofotometresinde gerçekleştirilen geçirgenlik analizi sonuçları ile birlikte bölüm 4.1.8’de yorumlanacaktır.

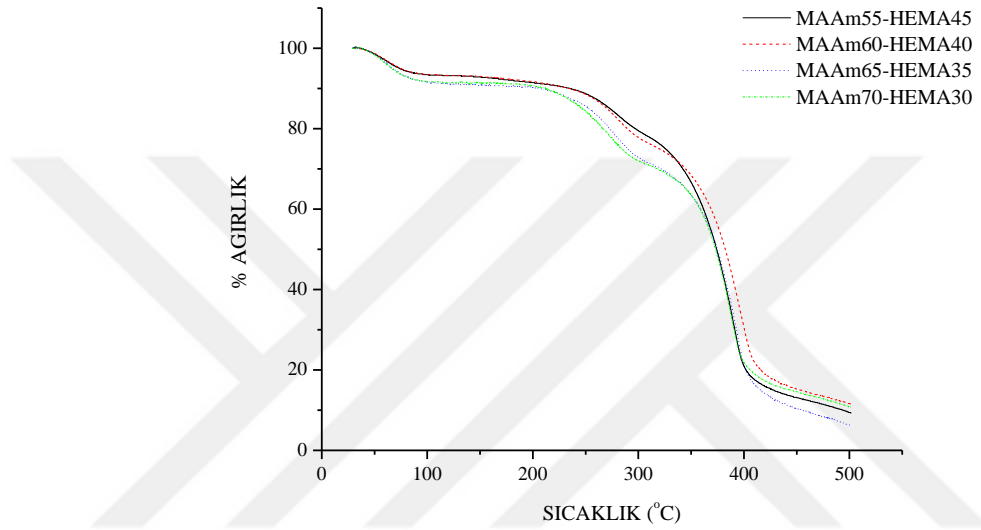
Kumar ve diğ. (2016) tarafından P(EG – ko – MAAm – ko – AAc) nanojelinin sentezi ve DOX salımının yapıldığı bir çalışmada yükleme yapılmamış nanojeller için 40 ile 400 °C arasında gerçekleştirilen DSC analizi sonucu termogramda 94°C’de görülen endotermik pik nanojel yapısından uzaklaşan suya atfedilirken, 265°C’deki pik MAAm’nin termal bozunma sıcaklığı olarak yorumlanmıştır. Bunun sebebi olarak da N – alkil süstitüe polimerlerde bozunma davranışı sırasında NH₃’ün serbest bırakılması ve bir imid grubunun oluşumu gösterilmektedir.

Poli(DMAPMA – ko – HEMA) yapılı nanojellerin sentezi ve sonrasında 5-fluorourasil salımının yapıldığı bir çalışmadaki DSC analizinde elde edilen termogramda 146 °C’de gözlemlenen pik poli(HEMA) (PHEMA) homopolimer ağ yapısının erime sıcaklığı olarak yorumlanmaktadır. Kopolimer jellere ait DSC eğrilerinde ise camsı geçiş sıcaklığı (T_g) piki gözlenmemiştir (Mishra ve diğ., 2012).

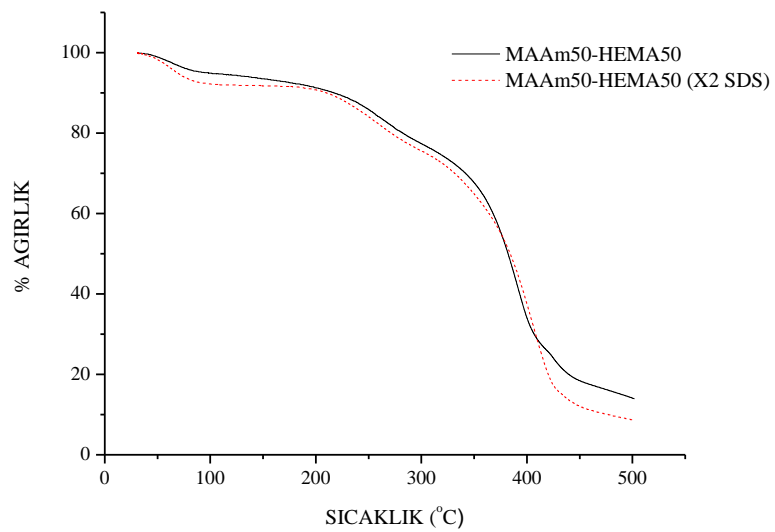
Poli (NVC – ko – DMAEMA) nanojellerine 5 – FU yüklemesi gerçekleştirilen bir çalışmada saf 5 – FU için yapılan DSC analizi sonucu elde edilen termogramda 285°C’de yer alan keskin pikin polimorfizm ve erime sonucu meydana geldiği belirtilmektedir. Ayrıca; etken

madde ile yüklenmiş nanojellere ait termogramda farklı olarak 230 – 270 °C aralığında erime pikleri yer almıştır. Buradan yola çıkılarak 5 – FU'nun nanojel ağ yapısı boyunca molkeüler olarak dağıldığı yorumu yapılmıştır (Sudhakar ve diğ., 2015).

4.1.5. P(MAAm – ko – HEMA) Nanojellerinin Termal Gravimertik Analiz (TGA) Sonuçları



Şekil 4.11: Farklı monomer oranlarında P(MAAm-ko-HEMA) nanojellerine ait termogramlar.



Şekil 4.12: Farklı yüzey aktif madde (SDS) oranlarında P(MAAm-ko-HEMA) nanojellerine ait termogramlar.

Tablo 4.2: P(MAAm-ko-HEMA) nanojellerine ait TGA sonuçları.

Monomer Oranı (%)	Sıcaklık Aralığı (°C)	Ağırlık Kaybı (%)
MAAm50-HEMA50	30-100	5%
	100-290	16%
	290-420	53%
	420-500	11%
MAAm55-HEMA45	30-100	6,60%
	100-310	15,50%
	310-420	62%
	420-500	6,50%
MAAm60-HEMA40	30-100	6,50%
	100-310	17%
	310-420	57,35%
	420-500	7%
MAAm65-HEMA35	30-100	8,43%
	100-310	20%
	310-420	57%
	420-500	8%
MAAm70-HEMA30	30-100	8,24%
	100-310	20,78%
	310-420	53%
	420-500	6,50%
MAAm50-HEMA50 (X2 SDS)	32-100	7,70%
	100-300	16,60%
	300-440	62%
	440-500	5%

P(MAAm-ko-HEMA) nanojellerine ait TGA analiz sonuçlarına göre MAAm oranının yükselmesiyle 30-100 °C aralığında yapıdaki nemden kaynaklandığı düşünülen ağırlık kaybında artış gözlenmektedir (Çavuş, 2010).

P(HEMA) manyetik nanojel sentezi ve sonrasında TGA analizi gerçekleştirilen bir çalışmada HEMA oranındaki artışın zinciri uzattığı ancak zincirler arasındaki boşlukları azalttığı raporlanmıştır. Bununla birlikte, HEMA konsantrasyonundaki %5'lik artışla birlikte yapıda tutulan nem oranının %8'den %4'e düştüğü belirtilmiştir (Abdel-Raouf ve diğ., 2013). Bu durum; sentezlenen P(MAAm-ko-HEMA) esaslı nanojellerde HEMA oranının %30'dan

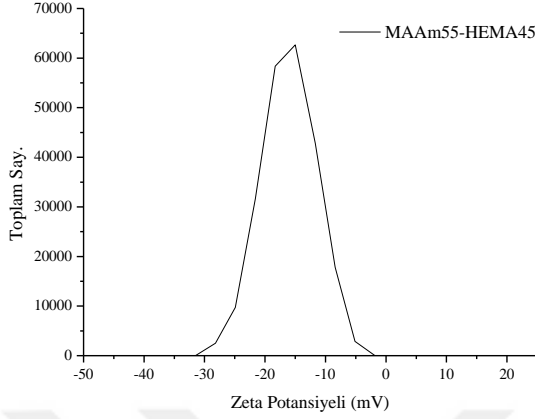
%45'e artışıyla yapıda tutulan nem oranının %8 dolaylarından %6 oranlarına düşüşünü doğrulamaktadır.

NIPAM-HEMA esaslı kopolimerlerin sentezlendiği bir çalışmada gerçekleştirilen TGA analizi sonucu elde edilen termograma göre; HEMA oranındaki artışla NIPAM molekülleri arasında HEMA segment fraksiyonlarının girmesiyle bozunma sıcaklığının 15°C azaldığı belirtilmiştir. Sentezlenen kopolimerin bozunma sıcaklıkları PNIPAM ve PHEMA homopolimerlerinin bozunma sıcaklıkları ile karşılaştırılmış ve kopolimerde HEMA'nın bozunma sıcaklığının homopolimerine göre 40°C kadar artış gösterdiği belirtilmiştir. Bu durum kopolimerdeki NIPAM varlığının yapıyı sıcaklığa daha dirençli hale getirmesi şeklinde yorumlanmıştır (Fares ve Othman, 2008).

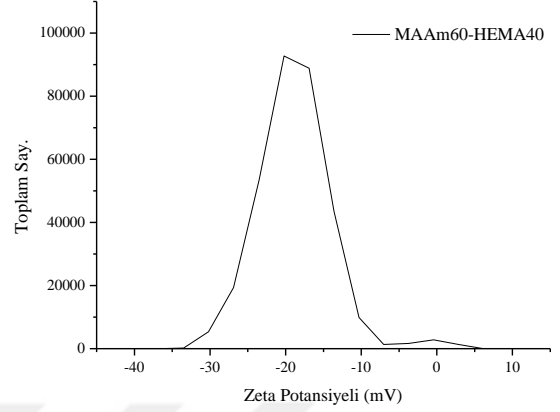
Metakrilamid esaslı elyaf ürünlerin termal davranışlarının araştırıldığı bir çalışmada gerçekleştirilen TGA analizi sonucunda elde edilen termograma göre 280°C ve 320°C sıcaklık değerlerinde iki temel bozunma adımı gözlenmiştir (Tsukada ve diğ., 1993). Literatürde yer alan bu değerlerin tablo 4.2'de belirlenen sıcaklık aralıkları ile uyumlu olduğu yorumu yapılabilmektedir.

Saf karboksimetil selüloz (CMC) ve CMC-graft-P(MAAm) kopolimerleri için gerçekleştirilen TGA analizi sonucunda P(MAAm) aşılama işleminin CMC termal kararlılığını yükselttiği sonucuna varılmıştır (Sadeghi ve diğ., 2012). Şekil 4.11'de temel bozunma adımı olarak yorumlanabilen ortalama 100-310°C aralığında gerçekleşen ağırlık kaybı, MAAm oranının artışıyla azalmıştır. Bu durumda yapıdaki MAAm artışının termal dayanımı iyileştirici etki gösterdiği belirlenmiştir.

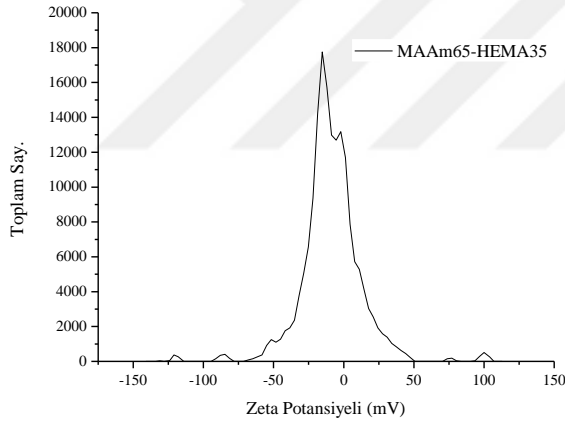
4.1.6. P(MAAm – ko – HEMA) Nanojellerinin Zeta Potansiyel Analizi Sonuçları



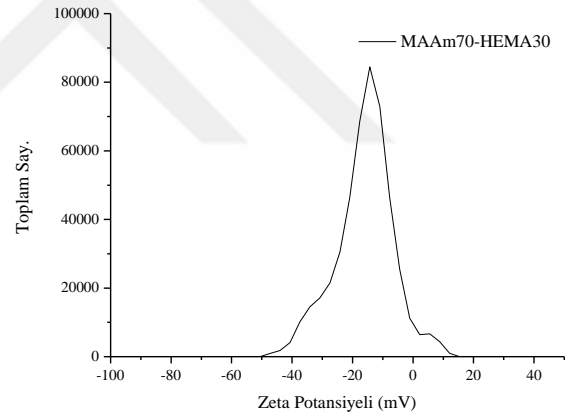
Şekil 4.13: MAAm55-HEMA45 nanojellerinin zeta potansiyel ölçümü sonucu.



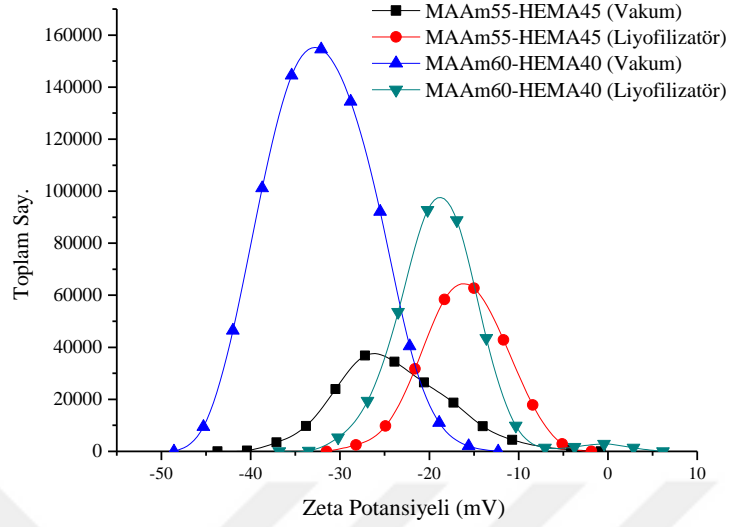
Şekil 4.14: MAAm60-HEMA40 nanojellerinin zeta potansiyel ölçümü sonucu.



Şekil 4.15: MAAm65-HEMA35 nanojellerinin zeta potansiyel ölçümü sonucu.



Şekil 4.16: MAAm70-HEMA30 nanojellerinin zeta potansiyel ölçümü sonucu.



Şekil 4.17: Farklı kurutma yöntemleri ile kurutulan nanojellerin zeta potansiyel ölçümü sonuçları.

Tablo 4.3: Farklı kurutma yöntemleri ile kurutulan nanojellerin zeta potansiyel ölçümü sonuçları.

Monomer Oranı/Kurutma	Kurutma Yöntemi	Zeta Potansiyel (mV)
MAAm55-HEMA45	Vakum	-24
MAAm55-HEMA45	Liyofilizatör	-16,1
MAAm60-HEMA40	Vakum	-32,2
MAAm60-HEMA40	Liyofilizatör	-18,8
MAAm65-HEMA35	Liyofilizatör	-17,7
MAAm70-HEMA30	Liyofilizatör	-16,6

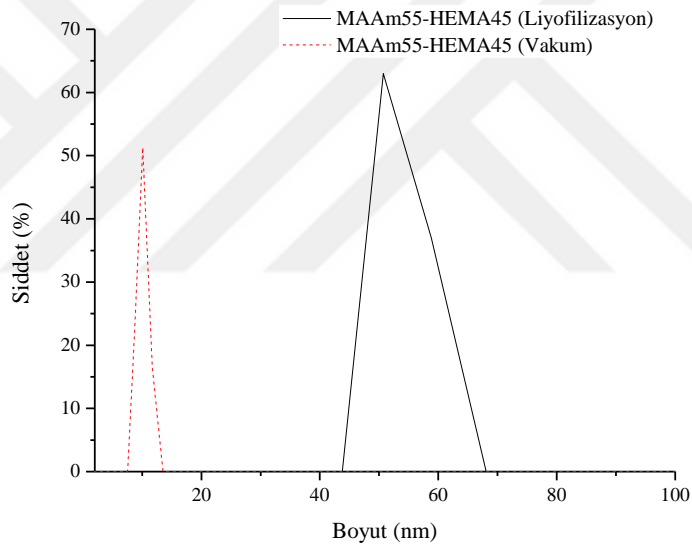
Zeta potansiyeli; nanojellerin yüzey yükünü belirlemekle birlikte çözeltinin kararlılığı hakkında da bilgi vermektedir. Bu bağlamda, yüzey yükünün yüksek olması daha kararlı bir yapı oluşmasını sağlamaktadır (Honary ve Zahir, 2013).

Buradan yola çıkılarak elde edilen veriler yorumlandığında MAAM60-HEMA40 nanojeli için bulunan zeta potansiyellerinin MAAM55-HEMA45 nanojeline kıyasla daha yüksek oluşu sebebiyle daha kararlı bir yapı elde edildiği sonucuna varılabilmektedir. Ayrıca sentez sonrası elde edilen nanojel dispersiyonları karşılaştırıldığında da MAAM60-HEMA40 nanojelinde aglomerasyon eğiliminin görece daha az olduğu gözlemlenmiştir.

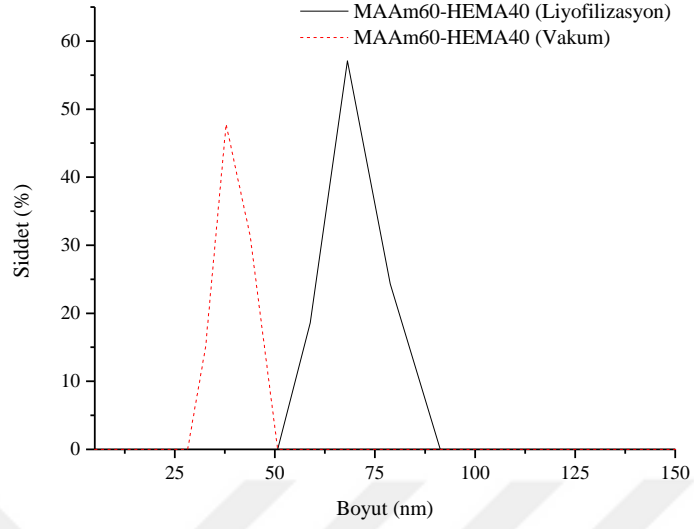
Sıcaklığa duyarlı DEA/DMA esaslı nanojel sentezinin gerçekleştirildiği bir çalışmada yapılan zeta potansiyel analizi sonucu negatif değerler elde edilmiştir. Bunun sebebi olarak düşük miktardaki APS ve SDS gösterilmektedir. Sentezlenen nanojellerin $[-O-SO_3]^-$ bağlanma

bölgesi ile SDS'yi, $[-O-SO_3]^-$ ve $[-O-SO_3]^{2-}$ bağlanma bölgeleri ile de APS'yi absorplaması beklenmektedir. Ayrıca yapıdaki DMA oranının yükselmesiyle birlikte hidrodinamik boyutta artış ve zeta potansiyel mutlak değerinde düşüş gözlemlendiği raporlanmaktadır (Li ve diğ., 2017). Zeta potansiyel mutlak değerindeki düşüş, diğer bir deyişle zeta potansiyelinin sıfıra yaklaşması yapıdaki moleküllerin bir araya gelme eğilimlerinin ve sonuç olarak aglomerasyonun artmasına sebep olmaktadır (Honary ve Zahir, 2013). MAAm55-HEMA45 ve MAAm60-HEMA40 nanojelleri kendi içinde karşılaştırıldığında da MAAm55-HEMA45 nanojellerinin MAAm60-HEMA40 nanojellerine göre aglomerasyona daha yatkın oluşu zeta potansiyelleri arasındaki fark ile açıklanmaktadır.

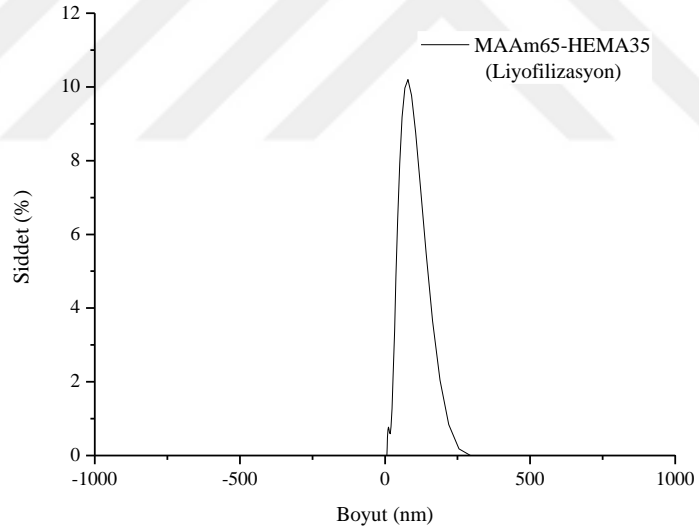
4.1.7. P(MAAm – ko – HEMA) Nanojellerinin Dinamik Işık Saçınımı (DLS) Analizi



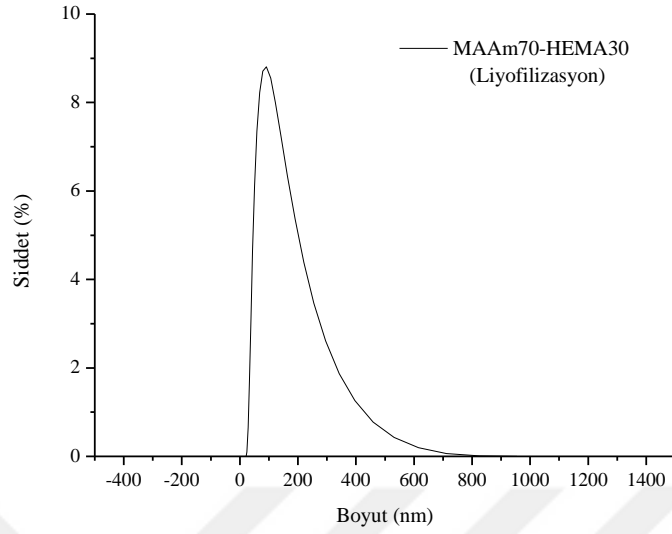
Şekil 4.18: MAAm55-HEMA45 nanojellerine ait DLS analizi sonucu.



Şekil 4.19: MAAm60-HEMA40 nanojeline ait DLS analizi sonucu.



Şekil 4.20: MAAm65-HEMA35 nanojeline ait DLS analizi sonucu.



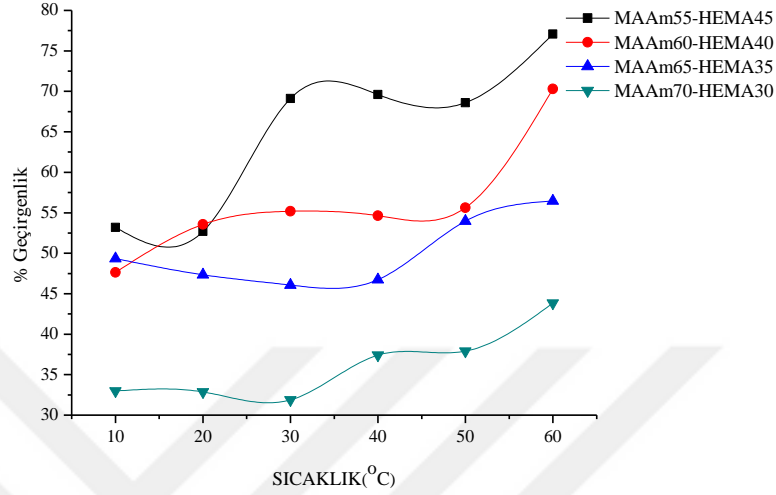
Şekil 4.21: MAAm70-HEMA30 nanojeline ait DLS analizi sonucu.

Tablo 4.4: P(MAAm-ko-HEMA) nanojellerine ait DLS analizi sonuçları.

Monomer Oranı	Kurutma Yöntemi	Boyut (nm)
MAAm55-HEMA45	Vakum	10,06
MAAm55-HEMA45	Liyofilizatör	53,72
MAAm60-HEMA40	Vakum	39,01
MAAm60-HEMA40	Liyofilizatör	68,95
MAAm65-HEMA35	Liyofilizatör	82,58
MAAm70-HEMA30	Liyofilizatör	126,8

P(MAAm-ko-HEMA) esaslı nanojellere ait DLS analizi sonuçlarına göre; yapıdaki MAAm oranının %55'ten %70'eyükselmesiyle hidrodinamik çapta 53,72 nm değerinden 126,8 nm değerine artış gözlenmiştir. Zeta potansiyelleri ile birlikte değerlendirildiğinde ise genel olarak zeta potansiyellerinin sıfırdan uzaklaşması ve aglomerasyon eğiliminin azalmasıyla daha kararlı bir emülsiyon ve bununla birlikte boyutta artış gerçekleştiği görülmüştür. İki farklı kurutma yönteminin boyut üzerindeki etkisi incelendiğinde ise vakum etüvünde kurutulan nanojellerin liyofilizatörde kurutulan nanojellere kıyasla daha küçük hidrodinamik çapa sahip oldukları sonucuna varılmıştır.

4.1.8. P(MAAm – ko – HEMA) Nanojellerinin Ultraviyole Spektrofotometre (UV) Analizi



Şekil 4.22: P(MAAm-ko-HEMA) nanojellerinin farklı sıcaklıklardaki geçirgenlik ölçümü sonuçları.

NIPAM – AAc esaslı uyarıya duyarlı nanojel sentezi ve ilaç salım uygulamalarının yapıldığı bir çalışmada; nanojellerin ısıtılması ile sentez sonunda elde edilen saydam haldeki emülsiyonun opaklaştığı gözlenmiştir. Bu nedenle, nanojellerin LCST'lerinin belirlenmesi için bulanıklık (türbidite) yöntemi uygulanarak diyaliz sonrası nanojel lateksinin sıcaklığa duyarlılığı 550 nm dalga boyunda UV-vis spektroskopisi ile tespit edilmiştir (Pruettiphap ve diğ., 2017).

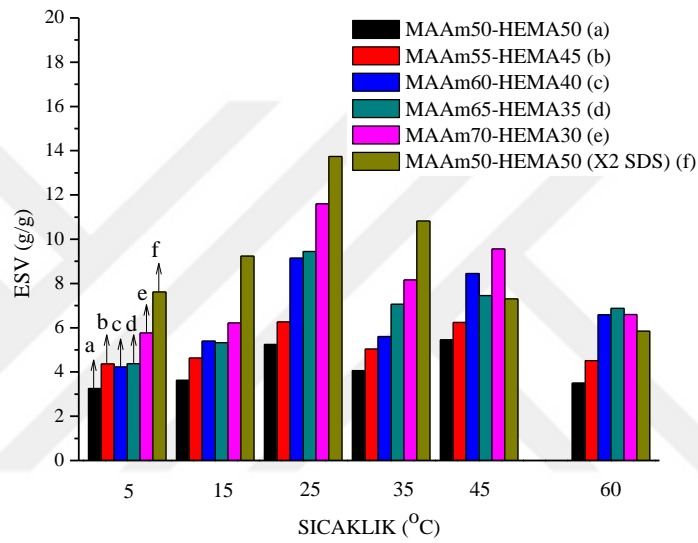
Şekil 4.22'de 10°C ile 60°C arasında UV-vis spektrofotometresinde gerçekleştirilen geçirgenlik analizi sonucu elde edilen veriler yer almaktadır. MAAm60-HEMA50 nanojeli için 50°C'den itibaren geçirgenlikte artış gözlenmiştir. Benzer bir durum MAAm65-HEMA35 nanojelinde de 40°C dolaylarından itibaren gerçekleşmektedir. Ayrıca, poli(metakrilamid) (PMAAm) için UCST sıcaklığının 50-55°C arası olduğu bilgisi literatürde yer almaktadır (Martwong, 2019). Seuring ve Agarwal (2012) tarafından yapılan bir çalışma sonucunda PMAAm faz geçiş sıcaklığının soğutma sırasında 40,5°C'de, ısıtma sırasında ise 57°C'de görüldüğü raporlanmıştır.

MAAm55-HEMA45 ve MAAm70-HEMA30 nanojelleri için UV-vis spektroskopisi ile belirlenen geçirgenlik değerleri DSC analizi sonuçları ile bağlantılı olarak

değerlendirildiğinde MAAm55-HEMA45 nanojeli için 20-30°C aralığında görülen geçirgenlik artışı ile DSC termogramında 20-40°C de görülen pikin örtüştüğü söylenebilmektedir. MAAm70-HEMA30 nanojeli için de benzer şekilde DSC termogramında 50°C'ye yakın görülen pik faz geçiş sıcaklığı olarak yorumlanabilmektedir.

4.1.9. P(MAAm – ko – HEMA) Nanojellerinin Şişme Davranışları

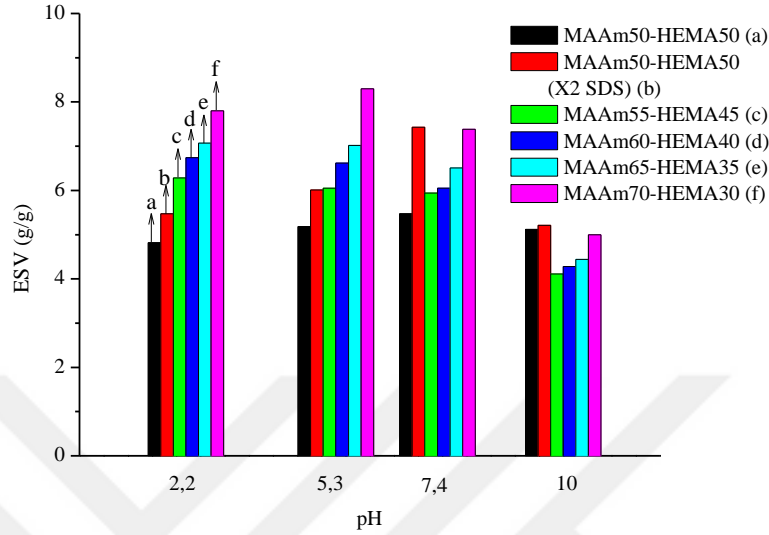
4.1.9.1. P(MAAm-ko-HEMA) Nanojellerinin Farklı Sıcaklıklardaki Şişme Davranışları



Şekil 4.23: P(MAAm-ko-HEMA) nanojellerinin farklı sıcaklıklardaki şişme davranışları.

Şekil 4.23'de MAAm-ko-HEMA nanojelleri için sırasıyla 5, 15, 25, 35 ve 45 ve 60°C sıcaklıklardaki ESV değerlerinin yer aldığı grafik verilmiştir. Monomer oranı değişiminin şişme denge değerlerine etkisi incelendiğinde nanojellerde MAAm oranı artışıyla ESV sonuçlarında artış gerçekleşirken, HEMA oranı artışı ile birlikte ise şişme denge değerlerinde azalma kaydedilmiştir. Literatürde de HEMA-AAm hidrojel sentezi gerçekleştirilen bir çalışmada HEMA monomer oranı artışının şişme denge değerlerini negatif yönde etkilediği belirtilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada, sıcaklığa duyarlılık denemeleri sonucunda 25-30 °C dolaylarından sonra ESV değerlerimde düşme gözlenmiş olup AAm oranı artışıyla yapıda LCST davranışı gözlenmeye başladığı raporlanmıştır. Bu durumda şekil 4.23'te verilen ESV değerleri için, HEMA komonomerinin metakrilamidin UCST davranışını engelleyici etki gösterdiği düşünülmektedir (El-Din ve El-Naggar, 2005).

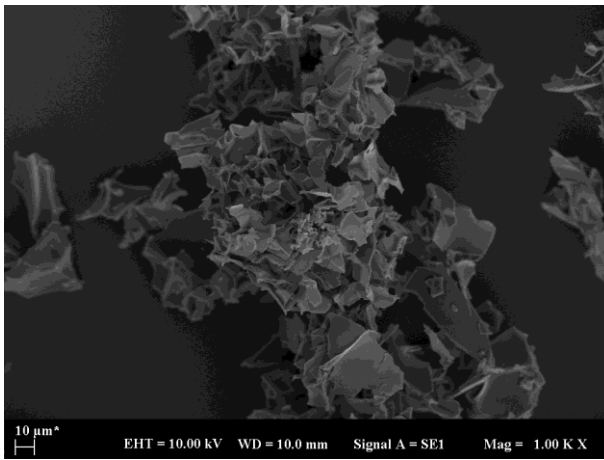
4.1.9.2. P(MAAm-ko-HEMA) Nanojellerinin Farklı pH Ortamlarındaki Şişme Davranışları



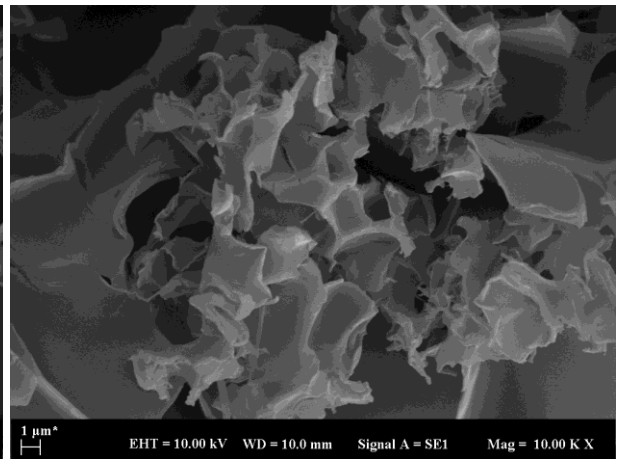
Şekil 4.24: P(MAAm-ko-HEMA) nanojellerinin farklı pH değerlerindeki şişme davranışları.

MAAm-ko-HEMA nanojelleri için 2,2 ile 10 arasında değişen pH değerlerindeki tampon çözeltilerde gerçekleştirilen şişme denemeleri sonucunda, pH artışıyla birlikte ESV değerlerinde genel profilde düşüş gözlenmiştir. MAAm monomerinin sahip olduğu NH_2 grubunun zayıf olmakla birlikte şişme denge değerlerindeki düşüşe neden olabileceği düşünülmektedir.

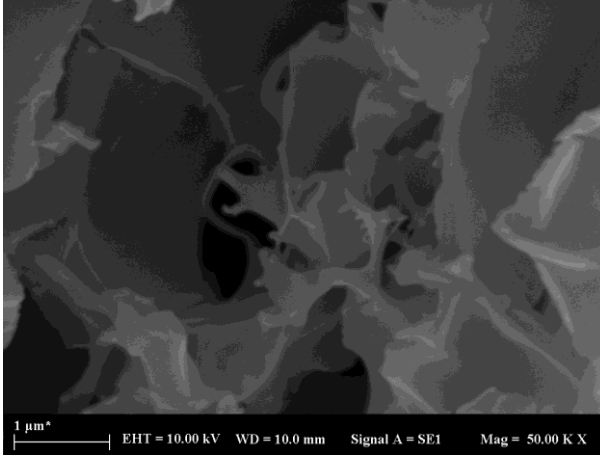
4.1.10. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Analizi Sonuçları



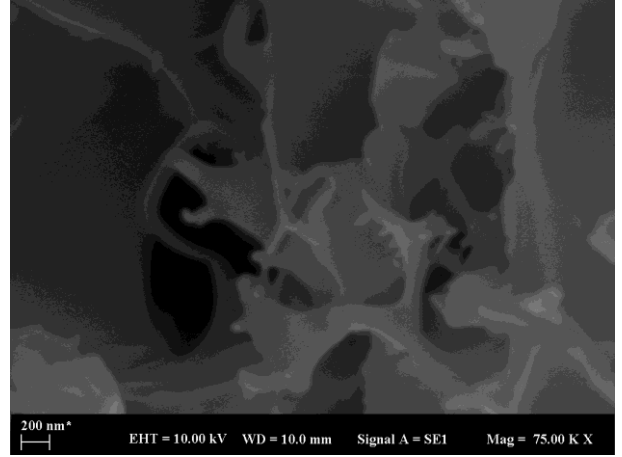
Şekil 4.25: MAAm55-HEMA45 nanojellerine ait SEM görüntüsü (1.00 KX).



Şekil 4.26: MAAm55-HEMA45 nanojellerine ait SEM görüntüsü (10.00 KX).

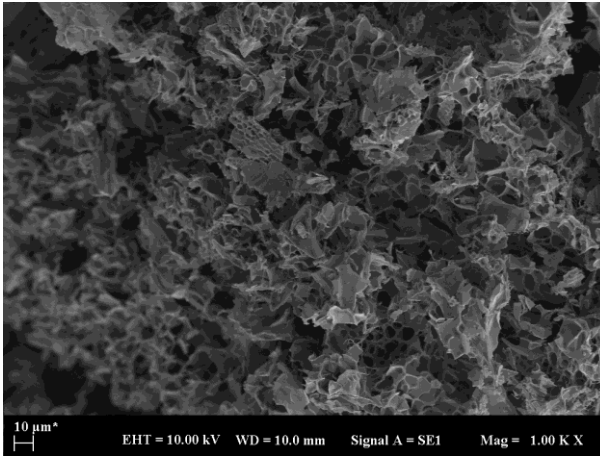


Şekil 4.27: MAAm55-HEMA45 nanojeline ait SEM görüntüsü (50.00 KX).

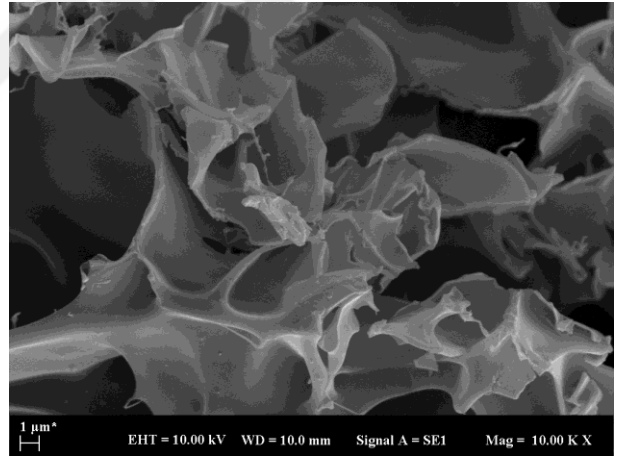


Şekil 4.28: MAAm55-HEMA45 nanojeline ait SEM görüntüsü (75.00 KX).

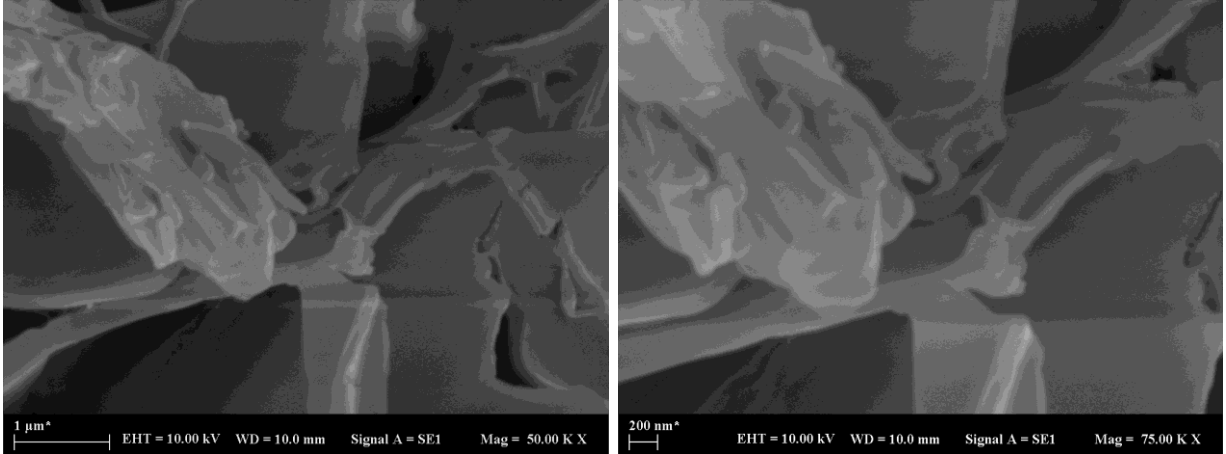
Şekil 4.25, 4.26, 4.27 ve 4.28'de MAAm55-HEMA45 nanojeli için farklı büyütme oranları sonrasında elde edilen SEM görüntüleri yer almaktadır.



Şekil 4.29: MAAm70-HEMA30 nanojellerine ait SEM görüntüsü (1.00 KX).



Şekil 4.30: MAAm70-HEMA30 nanojellerine ait SEM görüntüsü (10.00 KX).



Şekil 4.31: MAAm70-HEMA30 nanojeline ait SEM görüntüsü (50.00 KX). **Şekil 4.32:** MAAm70-HEMA30 nanojeline ait SEM görüntüsü (75.00 KX).

Şekil 4.29, 4.20, 4.31 ve 4.32’de MAAm70-HEMA30 nanojeli için gerçekleştirilen SEM analizi sonucu elde edilen görüntüler konumlanmıştır. Farklı monomer oranlarına sahip nanojel görüntüleri aynı büyütme oranı üzerinden kendi içinde karşılaştırıldığında; DLS analizi sonucunda elde edilen verileri de desteleyecek şekilde MAAm55-HEMA45 nanojelinde MAAm70-HEMA30 nanojeline göre daha küçük boyuttaki nanoparçacıkların yapıda yer aldığı söylenebilmektedir.




Duran-Lobato ve diğ. (2014) tarafından P(HEMA-ko-MAAc) esaslı nanojeller için elde edilen SEM görüntüleri için nano boyutta küresel partiküllerin tespit edildiği ve sonuçların DLS analizi sonuçlarıyla da örtüştüğü vurgulanmaktadır. Ayrıca numunelerde görülen toplaklanmanın sebebinin liyofilizatörde dondurarak kurutma sırasında gerçekleşen dehidrasyon prosesinden kaynaklanmış olabileceği belirtilmiştir.

PHEMA nanokompozit hidrojelleri için yapılan SEM analizi sonucu elde edilen görüntülerde nanojellerde dispersiyonun gerçekleşmesi ile birlikte dispersyonda aglomerasyon meydana geldiği de vurgulanmıştır. Kurutma sürecinde nanoparçacıklar kısa mesafeli termodinamik etkileşimlerden dolayı bir araya gelerek parçacıklar arasında aglomerasyon oluşabileceği raporlanmıştır. Ayrıca aglomerasyon durumunun kurutulmuş nanojelin tekrar suda dağıtılması sırasında da gerçekleşebileceği ve ultrasonik dispersiyon yöntemleri ile daha etkili dağılım sağlanabileceği belirtilmiştir. (Cerda-Sumbarda ve diğ., 2019).





4.2. P(MAAm – KO – MAAc) NANOJELLERİ

4.2.1. P(MAAm – ko – MAAc) Nanojelleri Sentez Sonrası Görüntüleri

Tablo 4.5:P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerinin sentez sonrası fotoğrafları.

Monomer Oranı (MAAm-MAAc)	Sentez Sonrası Görüntü
%50-%50 0,5 M; %0,96 NMBA; %1,76 SDS	
%60-%40 0,5 M; %0,96 NMBA; %1,20 SDS	
%60-%40 0,5 M; %0,96 NMBA; %0,88 SDS	

Tablo 4.5 (devam): P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerinin sentez sonrası fotoğrafları.

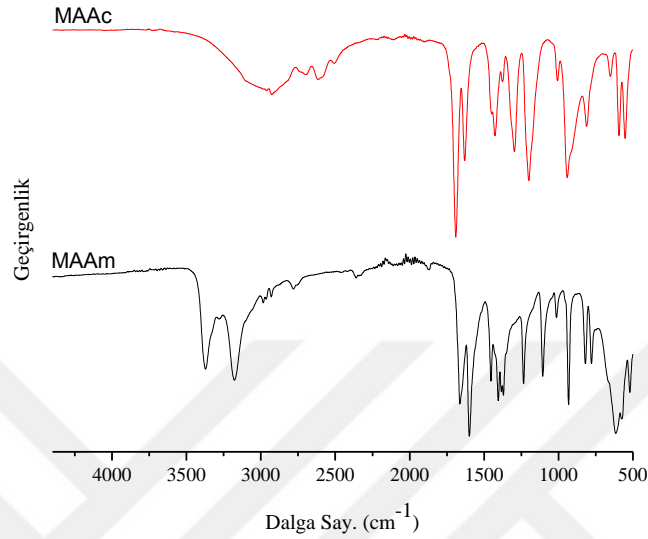
<p>%60-%40</p> <p>0,64 M; %0,96 NMBA; %0,87 SDS</p>	
<p>%60-%40</p> <p>0,64 M; %0,96 NMBA; %1,40 SDS</p>	
<p>%60-%40</p> <p>0,64 M; %1,87 NMBA; %1,40 SDS</p>	
<p>%60-%40</p> <p>0,5 M; %0,96 NMBA; %1,40 SDS</p>	

Tablo 4.5 (devam): P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerinin sentez sonrası fotoğrafları.

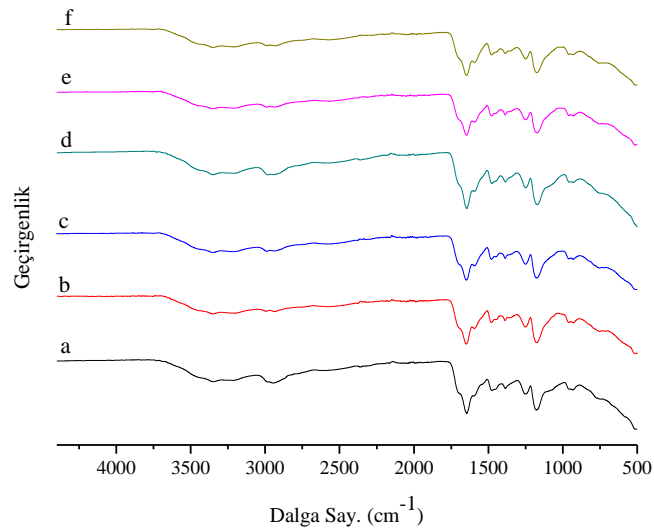
<p>%70-%30</p> <p>0,5 M; %0,96 NMBA; %1,76 SDS</p>	
<p>%80-%20</p> <p>0,5 M; %0,96 NMBA; %1,76 SDS</p>	
<p>%90-%10</p> <p>0,5 M; %0,96 NMBA; %1,76 SDS</p>	

**Şekil 4.33:** Kurutma işlemi öncesi nanojel lateks.**Şekil 4.34:** Liyofilizatörde kurutulmuş nanojel.

4.2.2. P(MAAm – ko – MAAc) Nanojellerinin Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FT – IR) Analizi



Şekil 4.35: MAAm ve MAAc monomerlerine ait FT-IR spektrumları.



Şekil 4.36: %60-%40 monomer oranına sahip P(MAAm-ko-MAAc) esaslı nanojellere ait FT-IR spektrası (a: 0,5 M; %1,2 SDS; %0,96 NMBA, b: 0,5 M; %0,88 SDS; %0,96 NMBA, c: 0,64 M; %0,87 SDS; %0,96 NMBA, d: 0,64 M; %1,4 SDS; %0,96 NMBA, e: 0,64 M; %1,4 SDS; %1,87 NMBA, f: 0,5 M; %1,4 SDS; %0,96 NMBA).

Poli(akrilamid-ko-akrilik asit) kopolimer sentezi ve karakterizasyon çalışmalarının yapıldığı bir makalede FTIR spektrumunda $3400-2950 \text{ cm}^{-1}$ dalga sayısı aralığında gözlenen geniş bant,

karboksil grubundan kaynaklanan –OH grubuna atfedilmektedir. Ayrıca; aynı spektrumda 1635-1645 cm^{-1} aralığında yer alan pik, akrilamid ve akrilik asit kaynaklı C=O gerilmesi olarak yorumlanmıştır (Craciun ve diğ., 2015).

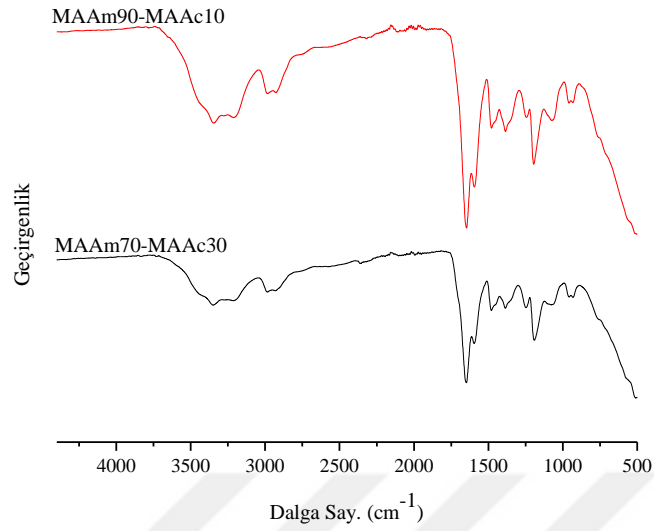
Atık pillerden kurşun giderimi amacıyla sentezlenen metakrilik asit içerikli hidrojellere ait FTI-IR spektrumunda 3000-3600 cm^{-1} dalga sayısı aralığındaki absorbands bandının ve 1637 cm^{-1} dalga sayısında görülen pikin sırasıyla karboksilik gruplardan gelen –OH grubundaki gerilme titreşimi ve karboksilik aside ait karbonil grubundan kaynaklanan gerilme olduğu belirtilmiştir. (Vergili ve diğ., 2017).

FT-IR spektrumunda karboksilli asit grubuna ait olduğu belirtilen pikler ve bant aralıkları şu şekilde sıralanabilmektedir;

- 3300-2400 cm^{-1} bant aralığı: Genellikle C-H bağından kaynaklı pik ile çakışmış durumda geniş –OH piki
- 1320-1380 cm^{-1} bant aralığı: Asit grubuna ait –OH bağına atfedilen pik
- 2700-2500 cm^{-1} bant aralığı: Asit grubu –OH dimer piki
- 935 cm^{-1} : Asit –OH grubu (Erdik, 2008).

Buna göre; şekil 4.35'te yer alan MAAM-MAAc kopolimer nanojelleinin FT-IR spektrasında; 930 cm^{-1} , 1387 cm^{-1} , ve 2500-3350 cm^{-1} aralığındaki pikler metakrilik asit kaynaklı asit grubuna ait –OH grubuna atfedilebilmektedir.

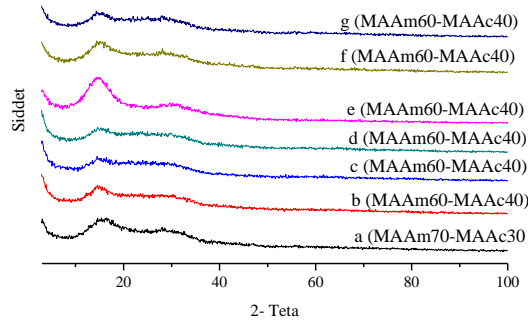
DMAPMA – ko – IA esaslı hidrojel sentezi ve ilaç salım uygulaması yapılan bir çalışmada gerçekleştirilen FT-IR analizi sonucunda itakonik asit kaynaklı karbonil grubu gerilme titreşiminin; PIA için 1709 cm^{-1} 'de görülürken, DMAPMA – ko – IA kopolimeri için yapıdaki IA oranının azalmasıyla birlikte zayıfladığı ve 1695 cm^{-1} 'de omuz halinde gözlemlendiği raporlanmıştır (Mishra ve Ray, 2011). Literatüre göre Şekil 4.35'teki FT-IR spektrasında 1700 cm^{-1} civarında görülen zayıf omuz da, yapıda MAAc varlığını kanıtlamaktadır.



Şekil 4.37: MAAm70-MAAc30 ve MAAm90-MAAc10 nanojel FT-IR spektrumları.

Şekil 4.37’de MAAm70-MAAc30 ve MAAm90-MAAc10 nanojellerine ait FT-IR spektrumları yer almaktadır. Şekil 4.36’da verilen spektrum ile kıyaslandığında, metakrilik asitten kaynaklanan karboksilli aside atfedilen yaklaşık 1700 cm^{-1} ’de omuz şeklinde görülen pik şekil 4.37’de yer alan spektrumlarda görülmektedir. Bu durumun; MAAm70-MAAc30 ve MAAm90-MAAc10 nanojellerinin sentezi sırasında gerçekleşen aglomerasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir.

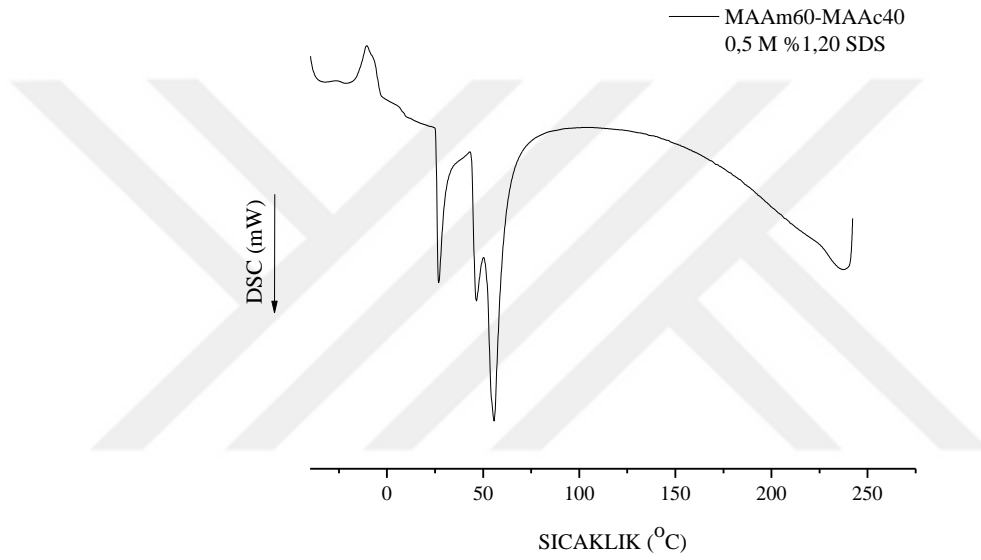
4.2.3. P(MAAm – ko – MAAc) Nanojellerinin X-Işını Kırınımı (XRD) Analizi



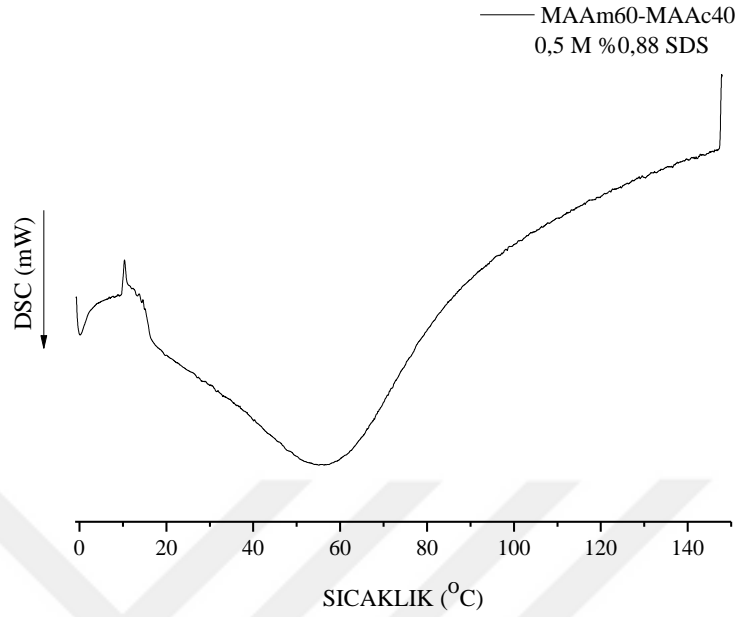
Şekil 4.38: P(MAAm – ko – MAAc) nanojellerinin x-ışını kırınımı (XRD) analizi (a: 0,5 M; %1,76 SDS; %0,96 NMBA, b: 0,5 M; %1,2 SDS; %0,96 NMBA, c: 0,5 M; %0,88 SDS; %0,96 NMBA, d: 0,64 M; %0,87 SDS; %0,96 NMBA, e: 0,64 M; %1,4 SDS; %0,96 NMBA, f: 0,64 M; %1,4 SDS; %1,87 NMBA, g: 0,5 M; %1,4 SDS; %0,96 NMBA).

Şekil 4.38’de MAAm-ko-MAAc esaslı nanojellere ait XRD analiz sonucu yer almaktadır. Buna göre yapının yüksek oranda amorf olduğu sonucuna varılabilmekle birlikte, yapıdaki çapraz bağlayıcı ve yüzey aktif madde oranlarındaki değişimin kristalinite üzerinde büyük oranda etkisi bulunmadığı yorumu yapılabilmektedir.

4.2.4. P(MAAm – ko – MAAc) Nanojellerinin Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Analizi



Şekil 4.39: 0,5 M %1,20 SDS içeren MAAm60-MAAc40 nanojeline ait DSC termogramı.

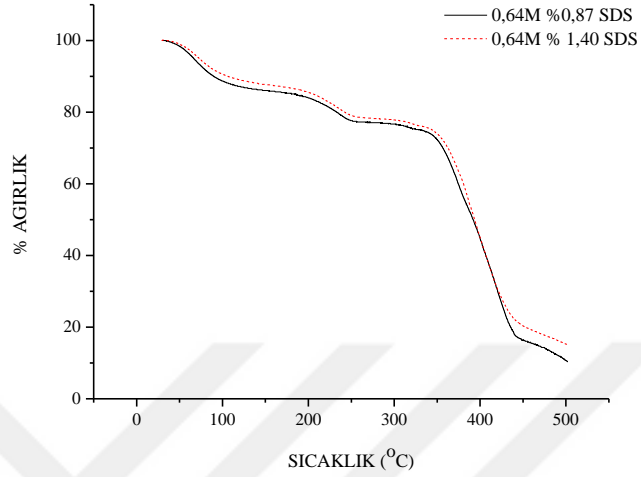


Şekil 4.40: 0,5 M %0,88 SDS içeren MAAm60-MAAc40 nanojeline ait DSC termogramı.

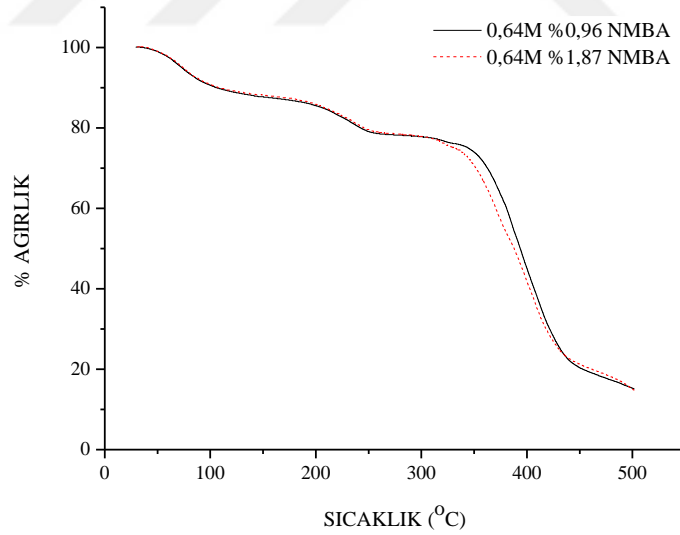
Farklı SDS yüzde oranlarına sahip MAAm60-HEMA40 nanojelleri için gerçekleştirilen DSC analiz sonuçları şekil 4.39 ve şekil 4.40'da verilmiştir. Literatürde Zuo ve diğ. (2016) tarafından sıcaklığa duyarlı poli(iyonik sıvı) esaslı nanojellerin sentezi, karakterizasyon çalışmaları ve faz geçiş özelliklerinin araştırıldığı bir çalışmada elde edilen DSC termogramı ile nanojele ait UCST belirlenmiştir. Bu çalışma referans alındığında MAAm60-MAAc40 nanojelleri için faz geçiş sıcaklığı UCST'nin 50 - 60°C bandında yer aldığı sonucuna varılabilmektedir.

4.2.5. P(MAAm – ko – MAAc) Nanojellerinin Termal Gravimetrik Analiz (TGA)

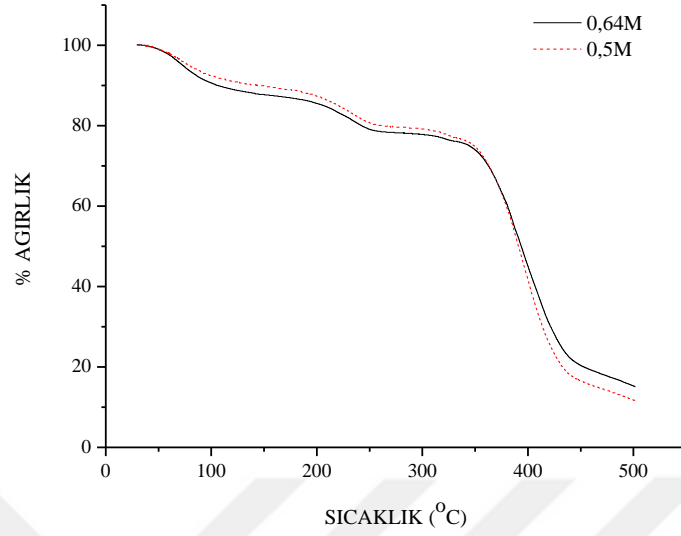
Sonuçları



Sekil 4.41: Farklı yüzey aktif madde (SDS) oranlarında PMAAm-ko-MAAc) nanojellerine ait termogramlar.



Sekil 4.42: Farklı çapraz bağlayıcı (NMBA) oranlarında P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerine ait termogramlar.



Sekil 4.43: Farklı konsantrasyonlarda P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerine ait termogramlar.

Tablo 4.6: P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerine ait TGA sonuçları.

Monomer Oranı (MAAm-MAAc)	Kimyasal Bileşim	Sıcaklık Aralığı (°C)	Ağırlık Kaybı (%)
% 60-% 40	0,5M %0,96 NMBA %1,20 SDS	30-100	%11,40
		100-250	%10,80
		250-435	%54,30
		435-500	%10,30
% 60-% 40	0,5M %0,96 NMBA %0,88 SDS	30-100	11,10%
		100-251	10,50%
		251-450	59,15%
		450-500	6,60%
% 60-% 40	0,64M % 0,96 NMBA %0,87 SDS	32-100	11,32%
		100-250	11%
		250-450	61,34%
		450-500	5,70%
% 60-% 40	0,64M %0,96 NMBA %1,40 SDS	30-100	9,46%
		100-250	11,50%
		250-447	58,30%
		447-500	5,60%

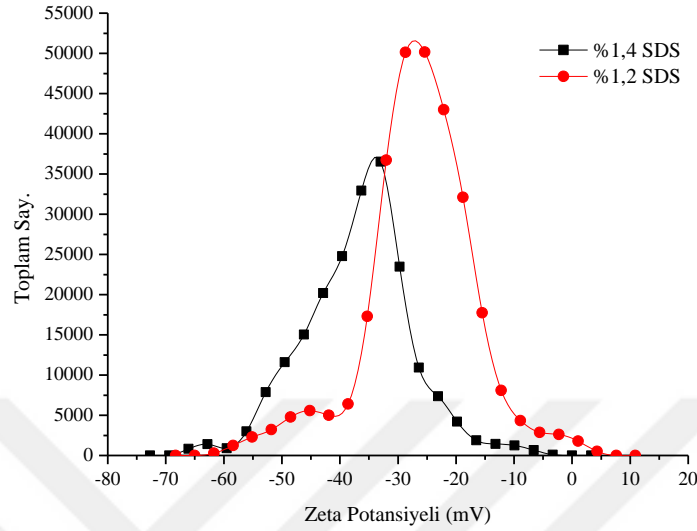
Tablo 4.6 (devam): P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerine ait TGA sonuçları.

%60-%40	0,64M %1,87 NMBA %1,40 SDS	31-100	9,26%
		100-255	11,60%
		255-454	58,45%
		454-500	5,70%
%60-%40	0,5M %0,96 NMBA %1,40 SDS	31-100	7,50%
		100-352	11,90%
		252-448	63,70%
		448-500	5%
%70-%30	0,5M %0,96 NMBA %1,76 SDS	31-100	10,90%
		100-255	16,40%
		255-440	50,30%
		440-500	5,80%
%90-%10	0,5M %0,96 NMBA %1,76 SDS	32-100	8,80%
		100-260	24,12%
		260-500	45,67%

MAAm-ko-MAAc nanojelleri için gerçekleştirilen TGA analizi sonucu belirlenen sıcaklık aralıklarında gerçekleşen yüzde (%) ağırlık kaybı değerleri tablo 4.6'da verilmiştir. Belirlenen değerler göz önüne alındığında ilk bozunma adımı olarak belirtilebilen ortalama 30-100°C arası, nanojeldeki nem kaybı olarak yorumlanabilmektedir. Yaklaşık olarak 100-250°C aralığındaki ağırlık kaybı ikinci bozunma, 250-450°C aralığındaki ağırlık kaybı ise üçüncü ve en fazla ağırlık kaybının gerçekleştiği temel bozunma adımı olarak yorumlanabilmektedir. Poli(metakrilamid-ko-metakrilik asit) hidrojel sentezi ve sonrasında TGA analizi yapılan bir çalışmada elde edilen termogram da MAAm-ko-MAAc nanojelleri için elde edilen TGA termogramları ile örtüşmektedir (Bajpai ve Singh, 2006).

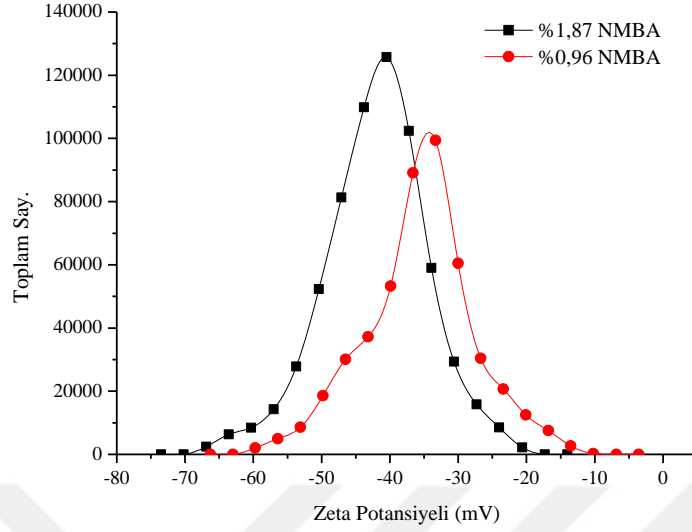
Şekil 4.43'te iki farklı konsantrasyondaki MAAm60-MAAc40 nanojellerine ait TGA termogramları yer almaktadır. Analiz sonunda kalan miktarlar değerlendirildiğinde toplam monomer konsantrasyonundaki artışın nanojelin termal dayanımı artırdığı söylenebilmektedir. Benzer bir karşılaştırma farklı SDS oranlarına sahip MAAm60-MAAc40 nanojelleri için de yapılacak olursa, SDS artışı ile daha kararlı bir yapı elde edildiği ve buna bağlı olarak SDS oranı yüksek olan nanojelde termal bozunmanın tamamlanmasının ardından kalan miktarın SDS oranı düşük olan nanojele göre daha fazla olduğu görülmektedir.

4.2.6. P(MAAm – ko – MAAc) Nanojellerinin Zeta Potansiyel Analizi Sonuçları



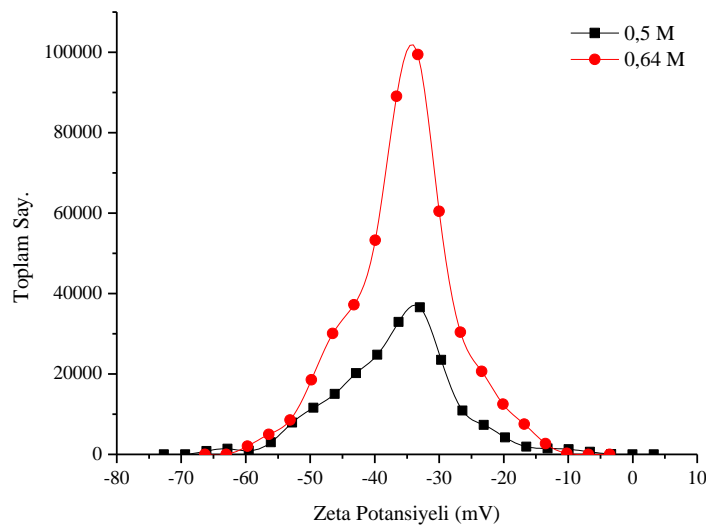
Şekil 4.44: Farklı yüzey aktif madde (SDS) oranlarındaki P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerine ait zeta potansiyel ölçümleri.

Farklı oranlarda SDS içeren MAAm-ko-MAAc nanojellerinin zeta potansiyelleri karşılaştırıldığında SDS artışıyla zeta potansiyeli mutlak değerinde de artış görülmüştür. Huang ve diğ., (2002) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada yüzey aktif madde etkisinin çamur örneklerinin zeta potansiyel değerlerine etkisi araştırılmış ve anyonik yüzey aktif madde artışının zeta potansiyel değerini negatif yönde artırdığı görülmüştür.



Şekil 4.45: Farklı çapraz bağlayıcı (NMBA) oranlarındaki P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerine ait zeta potansiyel ölçümleri.

Tablo 4.7’de MAAm60-HEMA40 nanojeli için çapraz bağlayıcı oranındaki değişimin zeta potansiyel değeri üzerine etkisi görülmektedir. Buna göre çapraz bağlayıcı oranındaki artış zeta potansiyel mutlak değerinde de artışa neden olmuştur. Ayrıca her iki zeta potansiyel mutlak değerinin -30 mV değerinin üstünde olması genel olarak kararlı bir yapı elde edildiğini göstermektedir. (Honary ve Zahir, 2013).

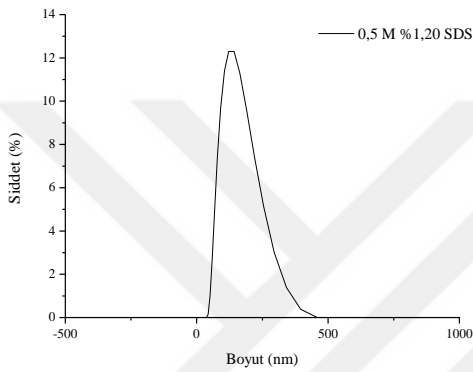


Şekil 4.46: Farklı toplam monomer konsantrasyonlarındaki P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerine ait zeta potansiyel ölçümleri.

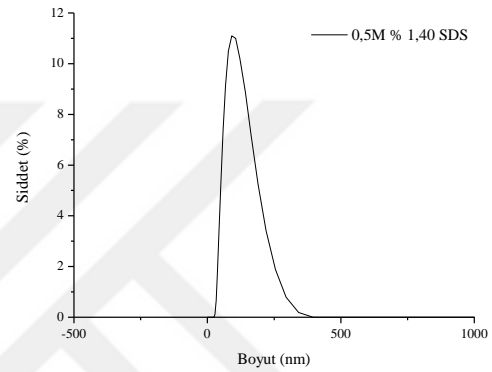
Tablo 4.7: P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerine ait zeta potansiyel ölçümleri.

Farklı SDS Oranları	%1,2 SDS	-24,9 mV
	%1,4 SDS	-36,6 mV
Farklı NMBA Oranları	%0,96 NMBA	-35,6 mV
	%1,87 NMBA	-42 mV
Farklı Toplam Monomer Konsantrasyonu	0,5M	-36,6 mV
	0,64M	-35,6 mV

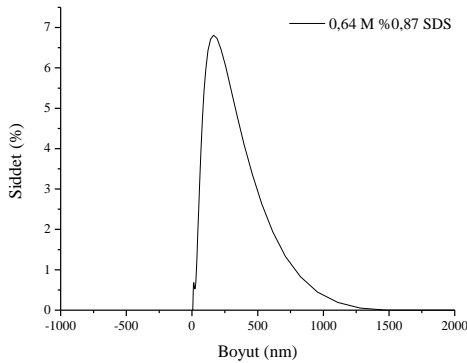
4.2.7. P(MAAm – ko – MAAc) Nanojellerinin Dinamik Işık Saçınımı (DLS) Analizi



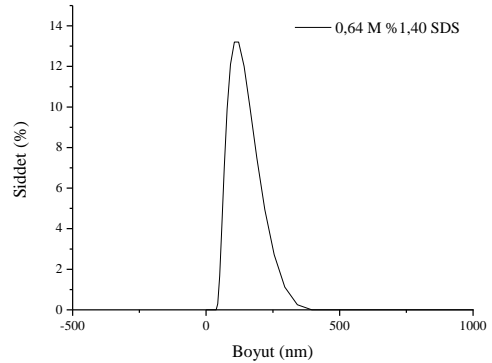
Şekil 4.47: 0,5 M %1,20 SDS oranındaki P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerine ait DLS analizi sonucu.



Şekil 4.48: 0,5 M %1,40 SDS oranındaki P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerine ait DLS analizi sonucu.



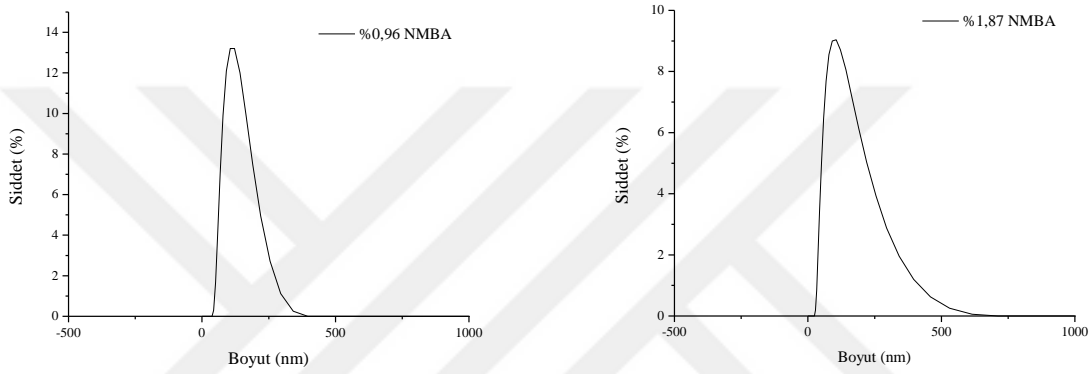
Şekil 4.49: 0,64 M %0,87 SDS oranındaki P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerine ait DLS analizi sonucu.



Şekil 4.50: 0,64 M %1,40 SDS oranındaki P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerine ait DLS analizi sonucu.

P(MAAm-ko-MAAc) nanojelleri için elde edilen DLS sonuçlarına göre yapıdaki yüzey aktif madde oranının hidrodinamik çapa etkisi incelendiğinde, SDS artışıyla boyutta küçülme kaydedilmiştir. Literatürde yer alan P(NIPA-ko-AAm) nanohidrojel sentezinin ve

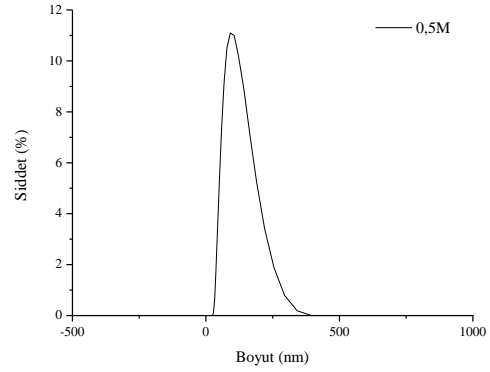
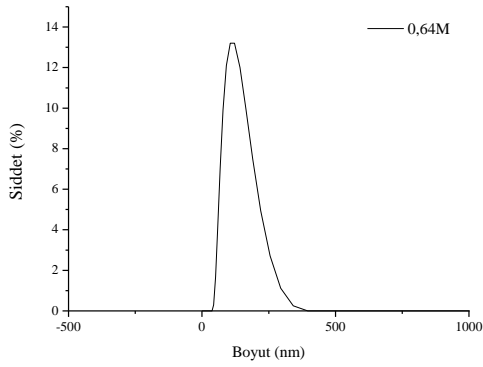
karakterizasyon çalışmalarının raporlandığı bir makalede de SDS konsantrasyonunun 0,5 mg/mL'den 2 mg/mL'ye çıkışı ile hidrodinamik çapta 440 nm'den 50 nm'ye düşüş gerçekleştiği belirtilmektedir (Zhang ve diğ., 2008). Ayrıca tablo 4.7'deki verilere göre SDS etkisi konsantrasyona göre yorumlanırsa boyut üzerindeki değişimin düşük konsantrasyonda daha etkili olduğu da söylenebilmektedir. P(NIPAM) mikrojelleri üzerine SDS konsantrasyonu etkisinin araştırıldığı bir çalışmada da SDS oranı artışının hidrodinamik çap üzerinde azaltıcı etkisi olduğu belirtilmektedir (Andersson ve Maunu, 2006).



Şekil 4.51: 0,64 M %0,96 NMBA oranındaki P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerine ait DLS analizi sonucu. **Şekil 4.52:** 0,64 M %1,87 NMBA oranındaki P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerine ait DLS analizi sonucu.

P(MAAm-ko-MAAc) nanojelleri için çapraz bağlayıcı oranının hidrodinamik çapa etkisi farklı oranlarda NMBA içeren nanojeller üzerinden analiz edilmiştir. Tablo 4.8'de yer alan verilere göre NMBA artışının boyutta artışa neden olduğu söylenebilmektedir. Abdel-Raouf ve diğ. (2013) tarafından Cu (II) iyonlarının uzaklaştırılması amacıyla sentezlenen PHEMA nanojelleri için gerçekleştirilen boyut analizleri sonucunda bileşimdeki NMBA miktarının artışıyla boyutta da artış gözlemlendiği DLS grafikleri ile raporlanmıştır.

Sıcaklığa duyarlı DEA/DMA nanojellerinin sentezlendiği bir çalışmada NMBA etkisinin hidrodinamik çap üzerindeki etkisi araştırılmış ve gerçekleştirilen DLS analizi sonucu yapıdaki NMBA konsantrasyonu artışının boyutlarda artışa neden olduğu sonucuna varılmıştır (Li ve diğ., 2017).



Şekil 4.53: 0,64 M toplam monomer konsantrasyonundaki P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerine ait DLS analizi sonucu.

Şekil 4.54: 0,5 M toplam monomer konsantrasyonundaki P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerine ait DLS analizi sonucu.

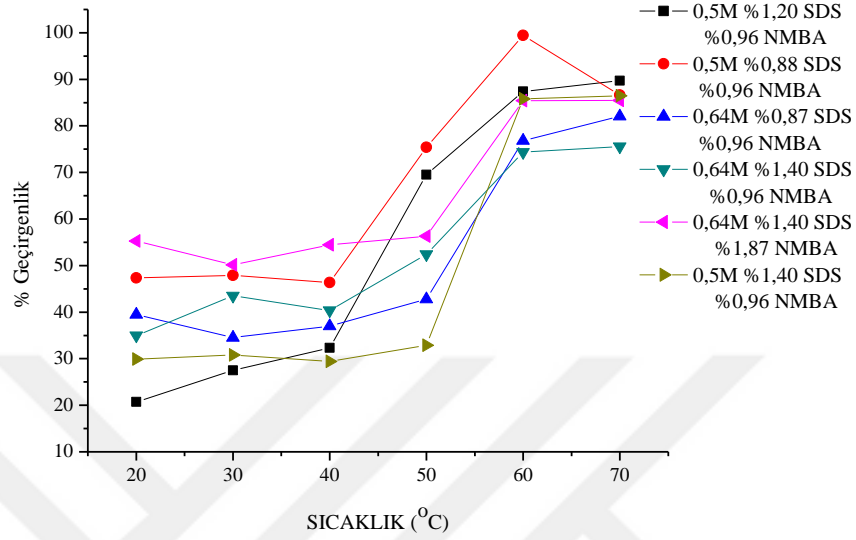
Şekil 4.53 ve 4.54'te ve tablo 4.8'deki verilerde P(MAAm-ko-MAAc) nanojelleri için toplam monomer konsantrasyonundaki değişimin nanojel boyutu üzerindeki etkisi görülmektedir. Buna göre; konsantrasyon artışının boyutta da artışa neden olduğu söylenebilmektedir. Liao ve diğ., (2012) tarafından poli(akrilik asit) nanojellerinin sentezlendiği bir çalışmanın sonucunda akrilik asit konsantrasyonu artışı ile hidrodinamik çap değerlerinde artış gözlemlendiği raporlanmıştır.

Literatürde yer alan PEG-ko-MAAm-ko-MAAc nanojel sentezi ve sonrasında gerçekleştirilen DLS analiz sonuçlarının raporlandığı bir çalışmada sentezlenen nanojel için belirlenen hidrodinamik çap değerinin 160 nm dolaylarında olduğu vurgulanmaktadır (Kumar ve diğ., 2016).

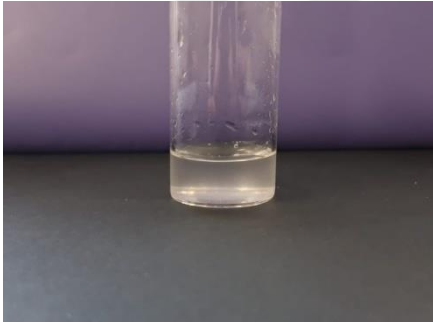
Tablo 4.8: P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerine ait DLS ölçümleri.

Farklı SDS Oranları	% 1,2 SDS (0,5M)	146,1 nm
	% 1,4 SDS (0,5 M)	109,8 nm
	% 0,87 SDS (0,64 M)	215,9 nm
	% 1,4 SDS (0,64 M)	126,8 nm
Farklı NMBA Oranları	% 0,96 NMBA (0,64 M)	126,8 nm
	% 1,87 NMBA (0,64 M)	132,2 nm
Farklı Toplam Monomer Konsantrasyonu	0,5M	109,8 nm
	0,64M	126,8 nm

4.2.8. P(MAAm – ko – MAAC) Nanojellerinin Ultraviyole Spektrofotometre (UV) Analizi



Şekil 4.55: P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerinin farklı sıcaklıklardaki geçirgenlik ölçümü sonuçları.



Şekil 4.56: UCST altındaki sıcaklıklarda nanojel dispersiyonunun görüntüsü.



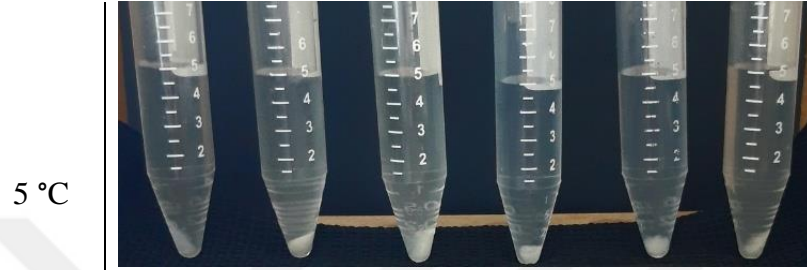
Şekil 4.57: UCST üstündeki sıcaklıklarda nanojel dispersiyonunun görüntüsü.

P(MAAm-ko-MAAc) nanojelleri için 20-70 °C aralığında UV-vis spektrofotometresinde geçirgenlik ölçümleri yapılmıştır. Geçirgenliğin 40-60 °C aralığında artış gösterdiği, 60°C'den itibaren ise genel olarak en yüksek değere ulaşmış ve sabitlendiği görülmektedir. Bu durumda UCST değerinin de 40-60 °C aralığında olduğu yorumu yapılabilmektedir. Bu bağlamda PMAAm için faz geçiş sıcaklığının ısıtma aşamasında 57 °C olarak belirlendiği literatürde yer almaktadır (Seuring ve Agarwall, 2012). Bu durumda elde edilen sonuçların literatürle uyumlu olduğu söylenebilmektedir. Ayrıca; DSC analizi gerçekleştirilen nanojeller için elde edilen termogramlar, sıcaklık geçirgenlik grafikleri ile karşılaştırıldığında da DSC analizi

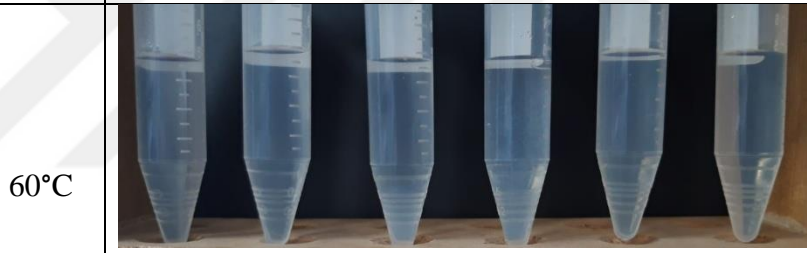
sonucunda yaklaşık 55°C’de bulunan piklerin UV-vis spektrofotometrisi ile elde edilen grafiklerde görülen faz geçiş sıcaklıkları ile uyumlu olduğu şeklinde yorum yapılabilmektedir.

4.2.9. P(MAAm – ko – MAAc) Nanojellerinin Uyarıya Duyarlı Şişme Davranışları

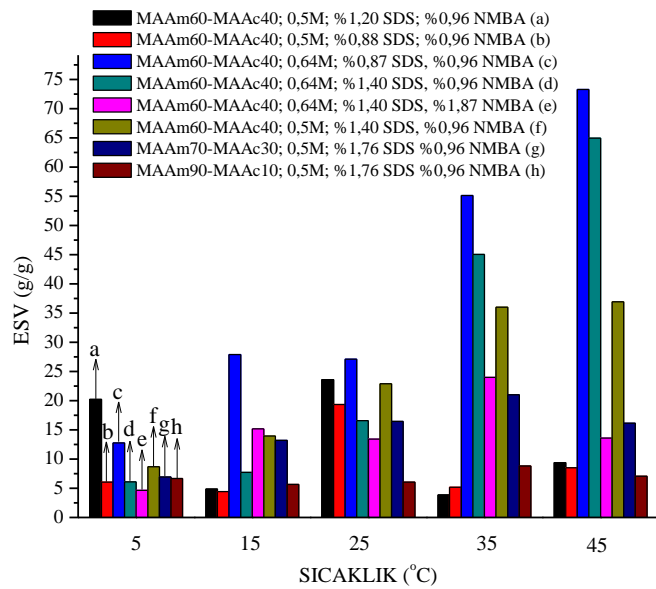
4.2.9.1. P(MAAm – ko – MAAc) Nanojellerinin Farklı Sıcaklıklardaki Uyarıya Duyarlı Şişme Davranışları



Şekil 4.58: P(MAAm – ko – MAAc) nanojellerinin 5°C’deki şişme davranışı görüntüsü.



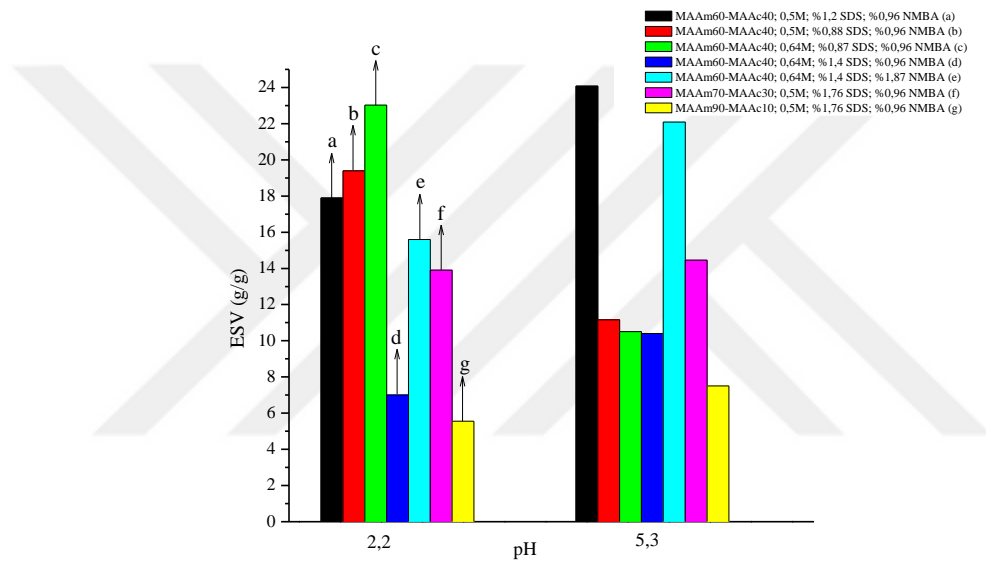
Şekil 4.59: P(MAAm – ko – MAAc) nanojellerinin 60°C’deki şişme davranışı görüntüsü.



Şekil 4.60: P(MAAm – ko – MAAc) nanojellerinin farklı sıcaklıklardaki şişme denge değerleri.

Şekil 4.60’da P(MAAm-ko-MAAc) nanojelleri için 5, 15, 25, 35 ve 45 °C sıcaklıklarda elde edilen şişme denge değerleri (ESV) yer almaktadır. Sıcaklık artışıyla birlikte genel profile bakıldığında ESV’lerde artış gözlemlendiği söylenebilmektedir. Özellikle 45°C ve üzeri sıcaklıklardan itibaren ise faz geçiş sıcaklığına yaklaşılmaması sebebiyle görüntüde opaklıktan saydamlığa geçişbaşlamaktadır. Şekil 4.59’da da görüldüğü üzere 60°C’ye gelindiğinde de faz geçişi tamamlanmış ve saydam görünüm elde edilmiştir.

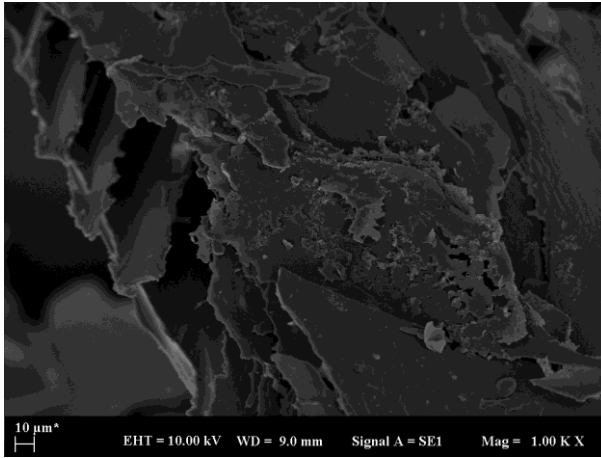
4.2.9.2. P(MAAm – ko – MAAc) Nanojellerinin Farklı pH Ortamlarındaki Uyariya Duyarlı Şişme Davranışları



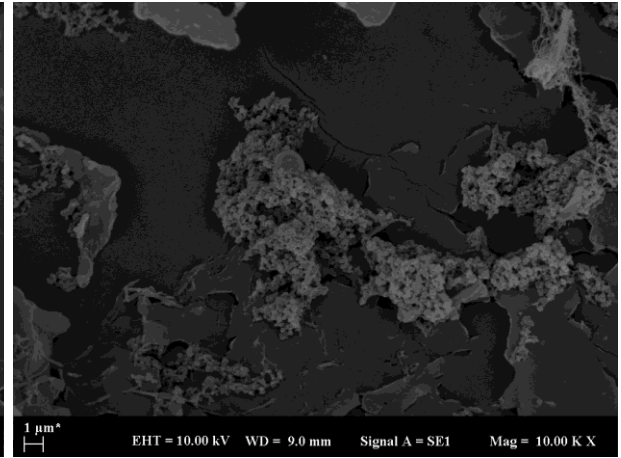
Şekil 4.61:P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerinin farklı pH ortamlarındaki şişme denge değerleri.

Farklı pH ortamlarında gerçekleştirilen şişme denemeleri sonucunda elde edilen profil şekil 4.61’de yer almaktadır. MAAc içeriğine atfedilen, pH artışıyla şişmede genel olarak artış gözlenmiştir. Samah ve Heard (2013) tarafından kafein yüklemesi gerçekleştirilmek üzere sentezlenen poli(NIPAM-ko-AAc) nanojellerinde de AAc kaynaklı asidik özelliğe atfedilen pH artışıyla hidrodinamik çapta artış raporlanmıştır. Benzer durum şekil 4.61’de bulunan iki farklı pH’ta şişme denemeleri gerçekleştirilen P(MAAm-ko-MAAc) nanojelleri için yapıdaki MAAc monomeri sebebiyle meydana gelmektedir. Genel profile bakıldığında pH artışıyla ESV (Equilibrium Swelling Ratio) değerlerinin arttığı söylenebilmektedir.

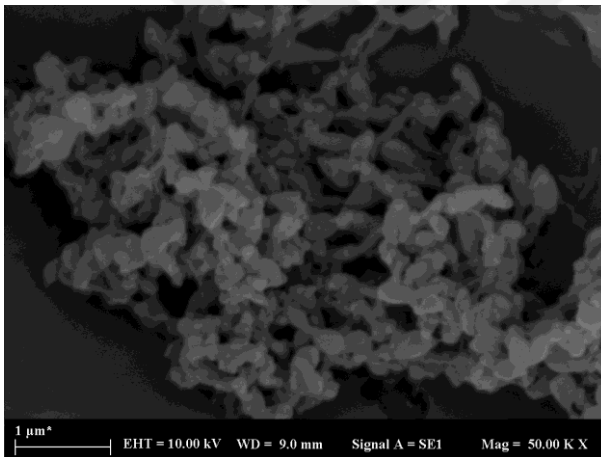
4.2.10. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Analizi Sonuçları



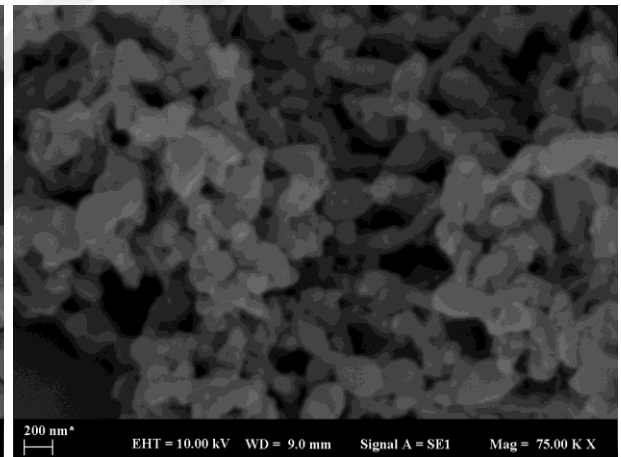
Şekil 4.62: MAAm60-MAAc40 (%0,87 SDS; %0,96 NMBA) nanojellerine ait SEM görüntüsü (1.00 KX).



Şekil 4.63: MAAm60-MAAc40 (%0,87 SDS; %0,96 NMBA) nanojellerine ait SEM görüntüsü (10.00 KX).

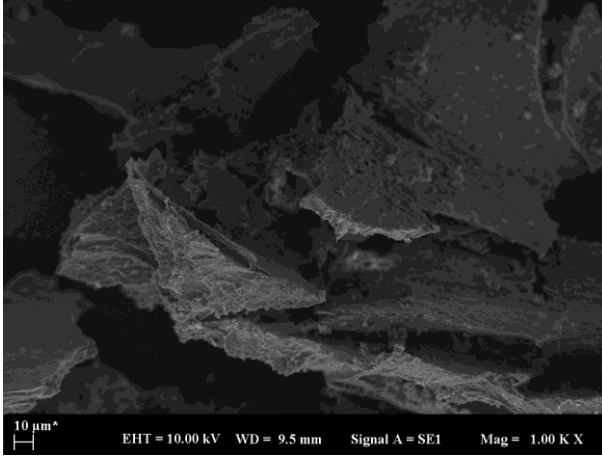


Şekil 4.64: MAAm60-MAAc40 (%0,87 SDS; %0,96 NMBA) nanojellerine ait SEM görüntüsü (50.00 KX).

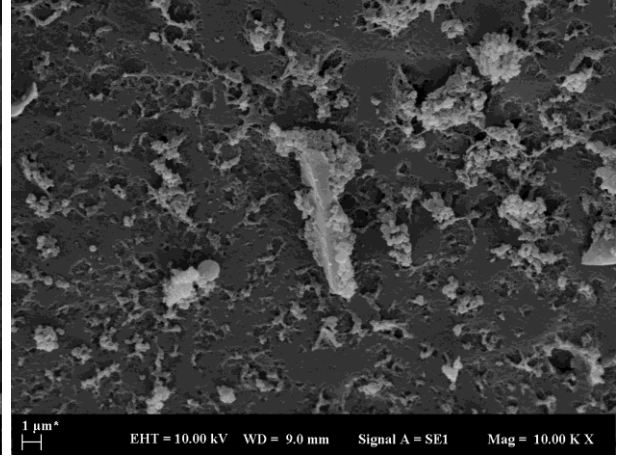


Şekil 4.65: MAAm60-MAAc40 (%0,87 SDS; %0,96 NMBA) nanojellerine ait SEM görüntüsü (75.00 KX).

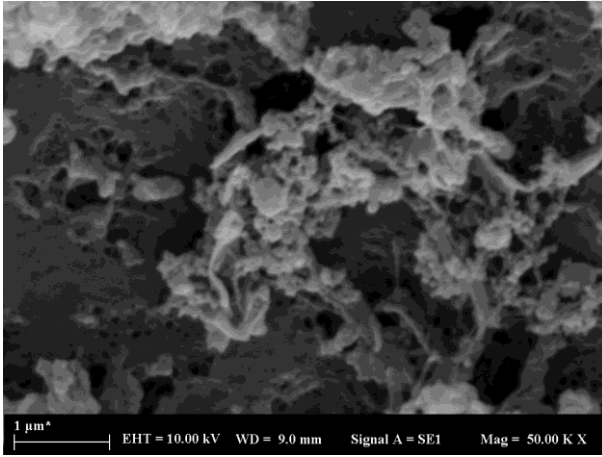
Şekil 4.62, 4.63, 4.64 ve 4.65'te %0,87 SDS oranındaki P(MAAm-ko-MAAc) nanojelleri için farklı büyütme oranlarında elde edilen SEM görüntüleri yer almaktadır.



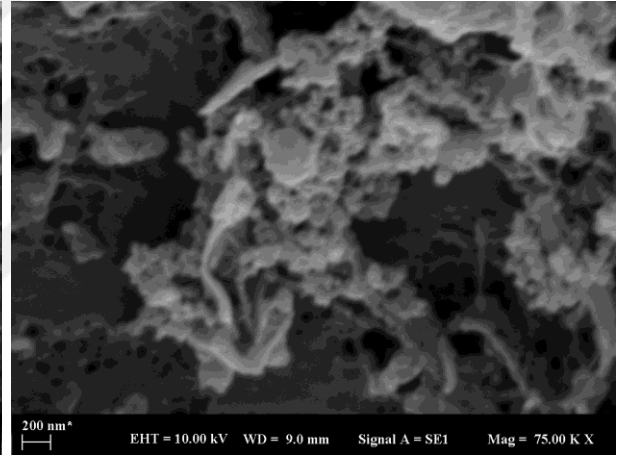
Şekil 4.66: MAAm60-MAAc40 (%1,40 SDS; %0,96 NMBA) nanojellerine ait SEM görüntüsü (1.00 KX).



Şekil 4.67: MAAm60-MAAc40 (%1,40 SDS; %0,96 NMBA) nanojellerine ait SEM görüntüsü (10.00 KX).

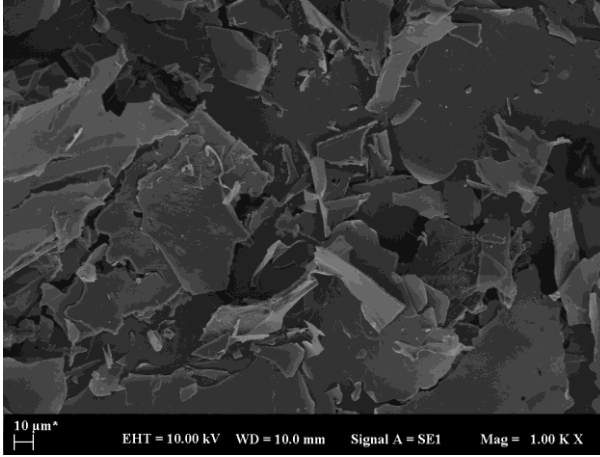


Şekil 4.68: MAAm60-MAAc40 (%1,40 SDS; %0,96 NMBA) nanojellerine ait SEM görüntüsü (50.00 KX).

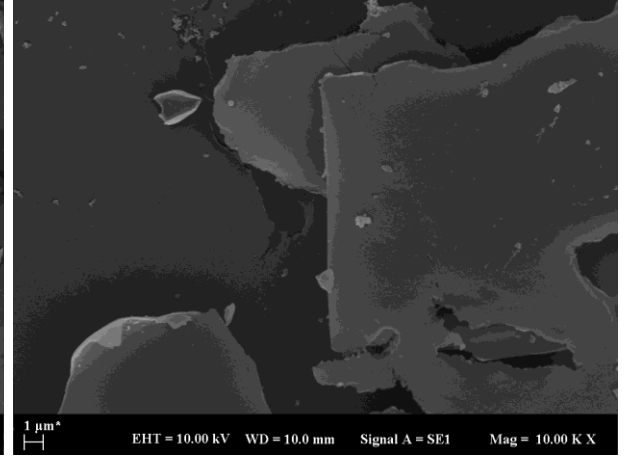


Şekil 4.69: MAAm60-MAAc40 (%1,40 SDS; %0,96 NMBA) nanojellerine ait SEM görüntüsü (75.00 KX).

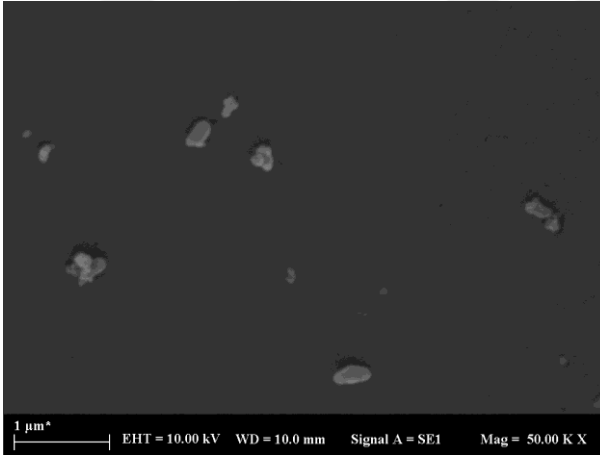
Şekil 4.63, 4.64, 4.65 ve 4.66'da ve %1,40 SDS oranındaki P(MAAm-ko-MAAc) nanojeline ait iki farklı büyütme oranı sonucunda elde edilen SEM görüntüleri yer almaktadır. Eşit büyütme oranlarına sahip farklı SDS oranlarındaki nanojeller kıyaslandıklarında daha yüksek oranda SDS barındıran nanojellerde görece daha büyük boyutların gözlemlendiği söylenebilmektedir. Elde edilen görüntülerin DLS analizi sonucunda görülen farklılıklar ile örtüştüğü yorumu yapılabilmektedir.



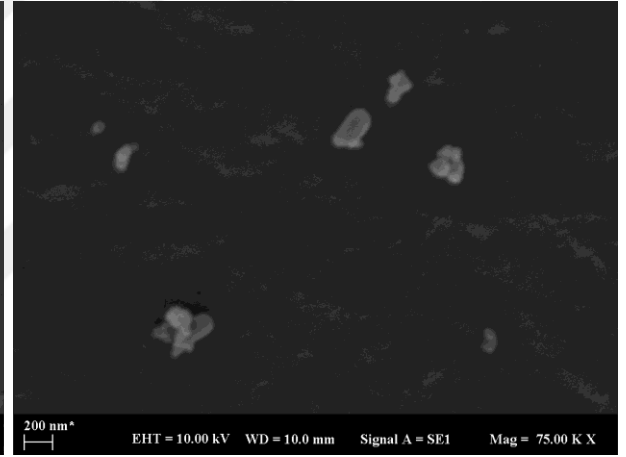
Şekil 4.70: MAAm60-MAAc40 (%1,40 SDS; %1,87 NMBA) nanojellerine ait SEM görüntüsü (1.00 KX).



Şekil 4.71: MAAm60-MAAc40 (%1,40 SDS; %1,87 NMBA) nanojellerine ait SEM görüntüsü (10.00 KX).



Şekil 4.72: MAAm60-MAAc40 (%1,40 SDS; %1,87 NMBA) nanojellerine ait SEM görüntüsü (50.00 KX).

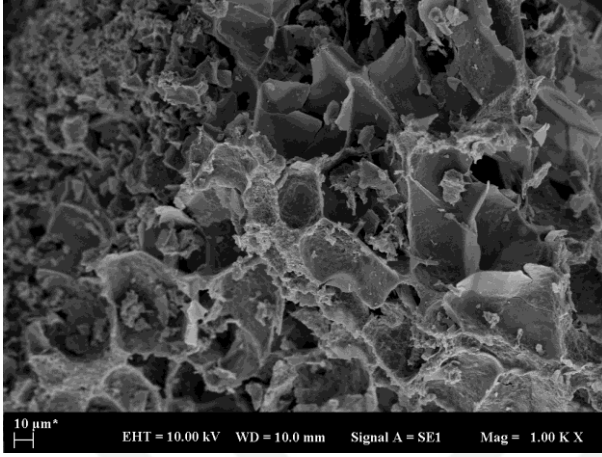


Şekil 4.73: MAAm60-MAAc40 (%1,40 SDS; %1,87 NMBA) nanojellerine ait SEM görüntüsü (75.00 KX).

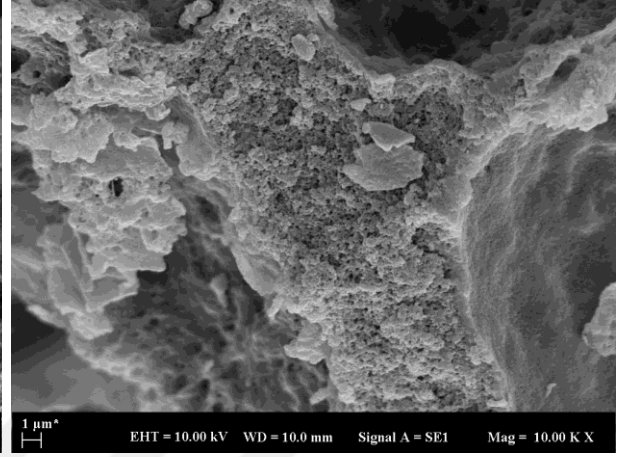
Şekil 4.70, 4.71, 4.72 ve 4.73'te çapraz bağlayıcı oranı diğer nanojel örneklerine göre daha fazla olan P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerinin SEM görüntüleri verilmiştir. Analiz sonucunda görülen nanojel boyutları genel olarak DLS analizi ile örtüşmekle birlikte, DLS analizinden elde edilen hidrodinamik çap değerlerine göre daha küçük boyutlardaki parçacıkların da yer aldığı görülmektedir. Bu durumun; DLS analizinde ölçüm yöntemi olarak kuru nanojel numunesinin suda dağıtılması sebebiyle numunede şişme meydana gelmesinden kaynaklandığı söylenebilmektedir.

Literatürde yer alan NIPAM, MAAc ve PEGMA içerikli uyarıya duyarlı nanojel sentezi gerçekleştirilen bir çalışmada da DLS analizi sonucunda belirlenen hidrodinamik çap

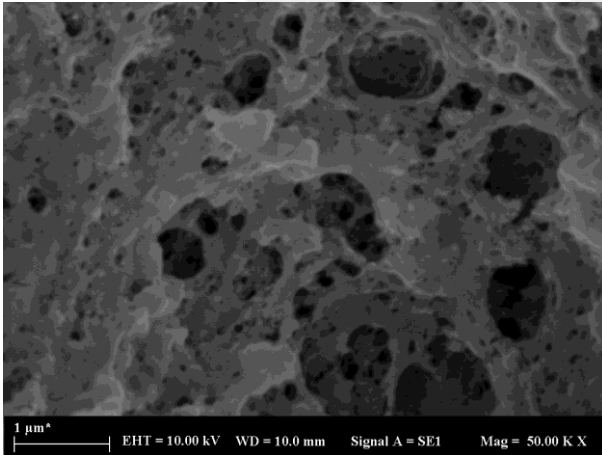
değerinin TEM analizi ile elde edilen boyutlara kıyasla daha büyük olduğu raporlanmıştır (Peng ve diğ., 2012).



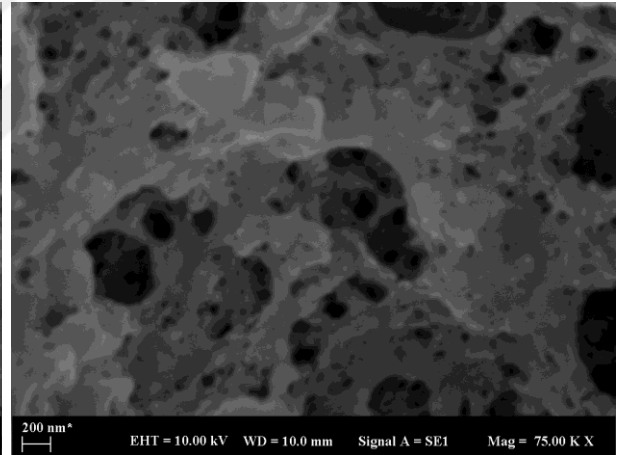
Şekil 4.74: MAAm70-MAAc30 (%1,76 SDS; %0,96 NMBA) nanojellerine ait SEM görüntüsü (1.00 KX).



Şekil 4.75: MAAm70-MAAc30 (%1,76 SDS; %0,96 NMBA) nanojellerine ait SEM görüntüsü (10.00 KX).



Şekil 4.76: MAAm70-MAAc30 (%1,76 SDS; %0,96 NMBA) nanojellerine ait SEM görüntüsü (50.00 KX).



Şekil 4.77: MAAm70-MAAc30 (%1,76 SDS; %0,96 NMBA) nanojellerine ait SEM görüntüsü (75.00 KX).

Şekil 4.74, 4.75, 4.76 ve 4.77’de MAAm70-MAAc30 monomer oranına sahip nanojellerden elde edilen SEM görüntüleri verilmektedir. Nanojel sentezi sırasında partiküller arasında gerçekleşen aglomerasyon ve parçacıkların bir arada bulunma eğilimleri SEM görüntülerinde de yer almaktadır. Tabloda verilen nanojellerin sentez sonrası görüntülerinde yer alan MAAm70-MAAc30 nanojeline ait fotoğraf ile SEM analizi sonucunda elde edilen görüntünün birbirini destekler nitelikte olduğu söylenebilmektedir. |

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu tez çalışmasında emülsiyon polimerizasyonu yöntemi kullanılarak P(MAAm-ko-HEMA) ve P(MAAm-ko-MAAc) içerikli nanojeller sentezlenmiştir. Sentezlenen nanojellerin yapısal, termal, boyutsal karakterizasyon çalışmaları gerçekleştirilmiş olup, farklı sıcaklık ve pH değerlerinde şişme denge değeri hesaplamaları ve UV-vis spektrofotometresi ile yine farklı sıcaklıklarda belirlenen geçirgenlik verileri ile UCST değerleri hakkında bilgi edinilmeye çalışılmıştır.

P(MAAm-ko-HEMA) esaslı nanojellerde sırasıyla %50-%50, %55-%45, %60-%40, %65-%35 ve %70-%30 şeklinde değişen MAAm-HEMA oranları ile çalışılmış olup bu farklılıkların nanojel yapısına ve beraberinde analiz sonuçlarına etkisi irdelenmiştir. P(MAAm-ko-MAAc) esaslı nanojellerde ise %60-%40 MAAm-MAAc monomer oranı temel alınarak, belirlenen bu oran üzerinden nanojellere yüzey aktif madde (SDS), çapraz bağlayıcı (NMBA) ve toplam monomer konsantrasyonu etkisi incelenmiştir.

P(MAAm-ko-HEMA) esaslı nanojeller için gerçekleştirilen FT-IR analizinde 1712 cm^{-1} (Mirzadeh ve diğ., 1995) ve 1657 cm^{-1} (Bajpai ve Singh, 2005) dalga sayılarında gözlenen pikler ile kopolimer nanojel yapısında sırasıyla HEMA ve MAAm varlığını doğrulamıştır. P(MAAm-ko-MAAc) nanojeli için yapılan FT-IR analizi sonucunda elde edilen spektrumda ise metakrilik asidi karakterize eden karboksilik asitten kaynaklanan pikin metakrilamidin varlığını gösteren amid piki ile yüksek oranda çakıştığı ancak 1700 cm^{-1} dalga sayısında spektrumda omuz şeklinde görülen pik yapıdaki metakrilik asit varlığını doğrular niteliktedir (Mishra ve Ray, 2011). SDS ve NMBA oranları reaksiyon ortamında monomer konsantrasyonlarına göre oldukça düşük miktarlarda olmaları sebebiyle bu yardımcı kimyasalların oranlarındaki değişim FT-IR spektrumunda belirgin bir farklılık ortaya koymamıştır.

P(MAAm-ko-HEMA) nanojelleri için gerçekleştirilen XRD analizleri sonucunda sentezlenen nanojel yapısının genel olarak amorf özellikte olduğu görülmüştür. Buna ek olarak elde edilen grafiklere göre HEMA oranındaki artışın yapıdaki amorfluğu azaltıcı etki yaptığı

söylenmektedir. P(MAAm-ko-MAAc) esaslı nanojeller göz önüne alındığında da benzer şekilde amorf bir yapı elde edilmiştir (Fares ve Othman, 2008).

Sentezlenen P(MAAm-ko-HEMA) ve P(MAAm-ko-MAAc) kopolimer nanojellerinden seçilen belirli nanojel numuneleri için gerçekleştirilen DSC analizleri sonucu elde edilen termogramda yer alan piklerden UCST hakkında bilgi edinilmiş olup, UV-vis spektrofotometresindeki geçirgenlik değerleri aracılığıyla yapılan UCST yorumlarını destekleyici şekilde yararlanılmıştır. Benzer şekilde literatürde poli(iyonik sıvı) esaslı nanojellerin faz geçiş davranışlarının incelendiği bir çalışmada da yapılan DSC analizi üzerinden UCST tespiti gerçekleştirilmiştir (Zuo ve diğ., 2016). P(MAAm-ko-HEMA) ve P(MAAm-ko-MAAc) nanojelleri faz geçiş sıcaklıkları açısından değerlendirildiğinde MAAc içerikli nanojellerde sıcaklığa duyarlılık ve UCST değerleri için daha net sonuçlar alındığı söylenebilir. Ortalama 50-60 °C sıcaklık aralığından itibaren opak nanojel dispersiyonunun transparan hale geçişi gözlemlenmiştir.

Sentezlenen kopolimer nanojeller için gerçekleştirilen TGA analizleri sonucunda P(MAAm-ko-HEMA) nanojelleri için MAAm artışının termal kararlılığı artırdığı görülmüştür (Sadeghi ve diğ., 2012). P(MAAm-ko-MAAc) nanojelleri için ise toplam monomer konsantrasyonu ve SDS oranı artışıyla birlikte analiz sonunda toplam ağırlık kaybında azalma olduğu gözlemlenmiştir.

P(MAAm-ko-HEMA) ve P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerinin sentezi sırasında nanometre mertebesindeki boyutlara ulaşıldığı DLS analizi ile ispatlanmıştır. P(MAAm-ko-HEMA) nanojelleri göz önüne alındığında MAAm55-HEMA45 nanojelleri için 53,72 nm iken MAAm70-HEMA30 nanojelleri için 126,8 nm değerine kadar yükselmiştir. oranının artışıyla hidrodinamik çapta artış gözlemlenmiştir. Bunlara ek olarak kurutma yönteminin de boyutlar üzerindeki etkileri incelenmiş olup MAAm55-HEMA45 ve MAAm60-HEMA40 nanojelleri için elde edilen sonuçlar liyofilizatörde kurutulan nanojellerde hidrodinamik çap değerinin görece daha büyük olduğunu göstermiştir. Bu durum literatürde, liyofilizatörde kurutulan ürünlerde gerçekleşen dehidrasyon süreci nedeniyle yapıda topaklanma oluşma ihtiyacı ile açıklanmaktadır (Duran-Lobato ve diğ., 2014). P(MAAm-ko-MAAc) nanojelleri için toplam SDS, NMBA ve toplam monomer konsantrasyonunun nanojel boyutlarına etkisi belirlenmiş olup SDS oranındaki artış boyutlarda küçülmeye neden olurken, NMBA ve toplam monomer konsantrasyonundaki artışın boyutlarda artmaya yol açtığı tespit edilmiştir. DLS analizi

sırasında boyutlara etkileri araştırılan parametrelerin zeta potansiyelleri üzerindeki etkileri de değerlendirilmiştir. Buna göre SDS artışıyla zeta potansiyel mutlak değerinin artışı SDS'nin anyonik yüzey aktif madde olma özelliğine atfedilmektedir (Huang ve diğ., 2002). Benzer bir etki nanojel yapısındaki NMBA artışı ile zeta potansiyelinin -35,5 mV değerinden -42 mV zeta potansiyel değerine değişim göstermesi ile belirlenmiştir. Toplam monomer konsantrasyonundaki değişimin ise zeta potansiyel üzerinde büyük oranda etkisi olmadığı görülmüştür.

P(MAAm-ko-HEMA) ve P(MAAm-ko-MAAc) nanojelleri için içerdikleri MAAm monomeri sebebiyle sıcaklığa duyarlılıkları araştırılmıştır. Bu amaçla UV-vis spektrofotometresinde farklı sıcaklıklar için % geçirgenlik değerleri belirlenerek faz geçiş sıcaklıkları hakkında bilgi edinilmiş olup DSC termogramından elde edilen sonuçlar ile de desteklenmiştir. Nanojeller genel olarak değerlendirildiğinde geçiş sıcaklıklarının P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerinde 50-60 °C aralığında olup P(MAAm-ko-HEMA) nanojellerine kıyasla daha belirgin şekilde gözlemlendiği belirlenmiştir. Literatürde P(MAAm) için verilen UCST değeri 50-55 °C olarak yer almaktadır ki bu değerler elde edilen sonuçları destekler niteliktedir (Martwong, 2019).

Nanojellerin şişme denge değerleri de farklı sıcaklık ve pH değerleri için hesaplanmıştır. Farklı pH değerlerindeki tampon çözeltiler kullanılarak 25°C'de gerçekleştirilen şişme denemeleri sonucunda P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerinde pH artışıyla ESV'lerde meydana gelen düşüşün sebebinin yapıdaki MAAc monomerinden kaynaklanan karboksilli asit grubu olduğu yorumu yapılmıştır. P(MAAm-ko-HEMA) nanojelinde ise keskin bir değişim olmamakla birlikte pH; 10'da şişme denge değerlerindeki azalmanın MAAm monomerindeki NH₂ grubundan kaynaklanabileceği ihtimali üzerinde durulmuştur. Sıcaklık artışıyla ise P(MAAm-ko-MAAc) nanojellerinde faz geçiş sıcaklığına kadar ESV değerlerinde artış gözlenmiştir.

SEM analizleri sonucu elde edilen görüntüler değerlendirildiğinde, nanojellerde DLS sonuçlarını doğrular nitelikte nanometre mertebesine ulaşıldığı görülmektedir. DLS analizi sonucu elde edilen hidrodinamik çap değerlerine göre farklılık olan durumların ise ölçüm yöntemindeki farklılıklardan kaynaklandığı vurgulanmıştır. Literatürde bu durum ile ilgili, DLS analizi sırasında ürünlerin sudaki dispersiyonları hazırlandığından ölçülen boyutların SEM analizine göre daha büyük olabileceği belirtilmektedir (Peng ve diğ., 2012). |

KAYNAKLAR

[Abdel-Raouf, M.E.S., Abdul-Raheim, A.R.M., El-Kafrawy, A.F., N.E.S., Maysour, A.K., Ibraheim, A.A.A., Abdel-Azim, 2013, PHEMA magnetic nanogels for removal of Cu (II) ions from aqueous solution, *International journal of chemistry and material science*, 1 (2), 036-044.

Abu Samah, N.H., Heard, C.M., 2013, Enhanced in vitro transdermal delivery of caffeine using a temperature- and pH-sensitive nanogel, poly(NIPAM-co-AAc), *International journal of pharmaceutics*, 453, 630-640.

Alishiri, M., Shojaei, A., Abdekhodaie, M.J., Yeganehb, H., 2014, Synthesis and characterization of biodegradable acrylated polyurethane based on poly(ϵ -caprolactone) and 1,6-hexamethylene diisocyanate, *Materials science and engineering C*, 42, 763-773.

Andersson, M., Maunu, S.L., 2006, Structural studies of poly(N-isopropylacrylamide) microgels: Effect of SDS surfactant concentration in the microgel synthesis, *Journal of polymer science part B: Polymer physics*, 44 (23), 3305-3314.

Argentiore, S., Blasi, L., Morello, G., Gigli, G., 2011, A novel pH-responsive nanogel for the controlled uptake and release of hydrophobic and cationic solutes, *The journal of physical chemistry C - ACS publications*, 115, 16347-16353.

Bagherifam, S., 2013, *pH responsive nano carriers for anti cancer drug delivery*, PhD, The Graduate School of Natural and Applied Sciences of Middle East Technical University.

Bajpai, S.K., Saggi, S.S., 2006, Water uptake behavior of poly(methacrylamide-co-N-vinyl-2-pyrrolidone-co-itaconic acid) as pH-sensitive hydrogels: Part I, *Journal of macromolecular science part A: Pure and applied chemistry*, 43, 1135-1150.

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.

Baker, J.P., Blanch, H.W., Prausnitz, J.M., 1995, Swelling properties of acrylamide-based ampholytic hydrogels: comparison of experiment with theory, *Polymer*, 36 (5), 1061-1069.

Barbucci, R., 2009, *Hydrogels: Biological properties and applications*, Springer, Italy, ISBN 978-88-470-1103-8.

Bassett, D.R., Hamielec, A.E., 1981, *Emulsion polymers and emulsion polymerization*, American Chemical Society, USA, ISBN: 0-8412-0642-2.

Batzilla, T., Funke, W., 1987, Formation of intra- and intermolecular crosslinks in the radical crosslinking of poly(4-vinylstyrene), *Macromolecular rapid communications*, 8, 261-268.

Behl, G., Iqbal, J., O'Reilly, N.J., McLoughlin, P., Fitzhenry, L., 2016, Synthesis and characterization of poly(2-hydroxyethylmethacrylate) contact lenses containing chitosan nanoparticles as an ocular delivery system for dexamethasone sodium phosphate, *Pharmaceutical research-springer*, 33, 1638-1648.

Berber, H., 2012, *Fonksiyonlu vinil monomerleri kullanılarak nano boyutlu emülsiyon polimerlerinin sentezi, modifikasyonu ve karakterizasyonu*, Doktora, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.

Biglione C., Sousa-Herves, A., Menger, M., Wedepohl, S., Calder'on, M., Strumia, M.C., 2015, Facile ultrasonication approach for the efficient synthesis of ethylene glycol-based thermoresponsive nanogels, *RSC advances*, 5, 15407-15413.

Buwalda, S.J., Boere, K.W.M., Dijkstra, P.J., Feijen, J., Vermonden, T., Hennink, W.E., 2014, Hydrogels in a historical perspective: From simple networks to smart materials, *Journal of controlled release*, 190, 254-273.

Cerda-Sumbarda, Y.D., Zapata-Gonzalez, I., Licea-Claverie, A., Zizumbo-Lopez, A., Luis F. Ramos-de Valle, L.F., Espinoza-Martinez, A., 2019, Poly(hexylacrylate)core-poly(ethyleneglycol methacrylate)shell nanogels as fillers for poly(2-hydroxyethyl methacrylate) nanocomposite hydrogels, *Polymer engineering and science*, 59, 170-181.

Chacko, R.T., Ventura, J., Zhuang, J., Thayumanavan, S., 2012, Polymer nanogels: A versatile nanoscopic drug delivery platform, *Advanced drug delivery reviews*, 64, 836-851.

Chorng-Shyan, C., 2008, *Principles and applications of emulsion polymerization*, Wiley, New Jersey, ISBN: 978-0-470-12431-4.

Craciun, G., Ighigeanua, D., Manailaa, E., Stelescub, M.D., 2015, Synthesis and characterization of poly(acrylamide-co-acrylic acid) flocculant obtained by electron beam irradiation, *Materials research*, 18 (5), 984-993.

Çavuş, S., 2010, Poly(methacrylamide-co-2-acrylamido-2-methyl-1-propanesulfonic acid) Hydrogels: Investigation of pH- and temperature-dependent swelling characteristics and their characterization, *Journal of polymer science: Part B: Polymer physics*, 48, 2497-2508.

Çelik, M., 2006, Preparation and characterization of starch-g-polymethacrylamide copolymers, *Journal of polymer research*, 13, 427-432.

Dafader, N. C., Adnan, M. N., Haque, M. E., Huq, D., Akhtar, F., 2011, Study on the properties of copolymer hydrogel obtained from acrylamide/2-hydroxyethyl methacrylate by the application of gamma radiation, *African journal of pure and applied chemistry*, 5 (5), 111-118.

Dubey, S., Bajpai, S.K., 2005, Poly(methacrylamide-co-acrylic acid) hydrogels for gastrointestinal delivery of theophylline. I. Swelling characterization, *Journal of applied polymer science*, 101, 2995-3008.

Durán-Lobato, M., Carrillo-Conde, B., Khairandish, Y., Peppas, N.A., 2014, Surface-modified P(HEMA-co-MAA) nanogel carriers for oral vaccine delivery: design,

characterization, and in vitro targeting evaluation, *Biomacromolecules – ACS publications*, 15, 2725–2734.

Dusek, K., Janacek, J., 1975, Hydrophilic gels based on copolymers of 2-hydroxyethyl methacrylate with methacrylamide and acrylamide, *Journal of applied polymer science*, 19, 3061-3075.

Eckmann, D.M., Composto, R. J., Tsourkasc, A., Muzykantov V.R., 2014, Nanogel carrier design for targeted drug delivery, *Journal of materials chemistry B-the royal society of chemistry*, 2 (46), 8085-8097.

El-Din, H.M.N., El-Naggar, A.W.M., 2005, Synthesis and characterization of hydroxyethyl methacrylate/acrylamide responsive hydrogels, *Journal of applied polymer science*, 95, 1105–1115.

Eliseeva, V.I., Ivanchev, S.S., Kuchanov, S.I., Lebedev, A.V., 1981, *Emulsion polymerization and its applications in industry*, Consultants Bureau, New York, ISBN-13: 978-1-4684-1643-5.

Erdik, E., 2008, *Organik kimyada spektroskopik yöntemler*, Gazi Kitabevi, Ankara, ISBN: 975-7373-04-1.

Fares, M., M., Fang, D., Pan, Q., Rempel, G.L., 2007, Preparation and morphology study of microporous poly(HEMA–MMA) particles, *Journal of applied polymer science*, 103, 707–715.

Fares, M.M., Othman, A.A., 2008, Lower critical solution temperature determination of smart, thermosensitive n–isopropylacrylamide-alt-2–hydroxyethyl methacrylate copolymers: Kinetics and physical properties, *Journal of applied polymer science*, 110, 2815–2825.

Faucheu, J., Gauthier, C., Chazeau, L., Cavaille, J.Y., Mellon, V., Lam, E.B., 2010, Miniemulsion polymerization for synthesis of structured clay/polymer nanocomposites: Short review and recent advances, *Polymer*, 51 (1), 6–17.

Ferreira, L., Vidal, M.M., Gil, M.H., 2000, Evaluation of poly(2-hydroxyethyl methacrylate) gels as drug delivery systems at different pH values, *International journal of pharmaceutics*, 194, 169–180.

Fitch, R.M., 1997, *Polymer colloids a comprehensive introduction*, Academic Press, USA, ISBN: 9780122577451.

Ganta, S., Devalapally, H., Shahiwala, A., Amiji, M., 2008, A review of stimuli-responsive nanocarriers for drug and gene delivery, *Journal of controlled release*, 126, 187–204.

García, M.C., Cuggino, J.C., 2018, Stimulus-responsive nanogels for drug delivery, *Stimuli responsive polymeric nanocarriers for drug delivery applications*, In: Makhlof, A.S.H., Abu-Thabit, N.Y., (ed.), Chapter 12, Woodhead Publishing, United Kingdom, 321-341.

Gonzalez-Ayon, M.A., Sanudo-Barajas, J.A., Picos-Corrales, L.A., Licea-Claverie, A., 2015, *Journal of polymer science, part A: Polymer chemistry*, 53, 2662–2672.

Guo, Q., 2012, *Surfactants in nonpolar oils: Agents of electric charging and nanogel templates*, PhD, Georgia Institute of Technology.

Gürsoy, A., Pişkin, E., Dortunç., B., Peppas, N.A., 1989, *Kontrollü ilaç serbestleştirilen sistemler*, Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, İstanbul.

Hamidi, M., Azadi, A., Rafiei, P., 2008, Hydrogel nanoparticles in drug delivery, *Advanced drug delivery reviews*, 60, 1638-1649.

Honary, S., Zahir, F., 2013, Effect of zeta potential on the properties of nano-drug delivery systems - a review (part 2), *Tropical journal of pharmaceutical research*, 12 (2), 265-273.

Huang, C., Pan, J.R., Fu, C.G., Wu, C.C., 2002, Effects of surfactant addition on dewatering of alum sludges, *Journal of environmental engineering*, 128, (12), 1121-1127.

Jafari, M., Kaffashi, B., 2016, Mathematical kinetic modeling on isoniazid release from dex-HEMA-PNIPAAm nanogels, *Nanomedicine research journal*, 1 (2), 90-96.

Işık, S.D., 2011, *Preparation of poly(vinyl pyrrolidone) nanogels by radiation-induced crosslinking of dilute aqueous solutions*, Master of Science, Institute for Graduate Studies in Pure & Applied Sciences of Hacettepe University.

Kabanov, A.V., Vinogradov, S.V., 2009, Nanogels as pharmaceutical carriers: Finite networks of infinite capabilities, *Angewandte chemie*, 48, 5418-5429.

Kemmere, M.F., 1999, *Batch emulsion polymerization: A chemical engineering approach*, Eindhoven University of Technology, Eindhoven, ISBN: 90-386-2611-8.

Khoee, S., Asadi, H., 2015, *Nanogels: Chemical approaches to preparation, encyclopedia of biomedical polymers and polymeric biomaterials*, In: Mishra, M., (ed.), CRC Press, United Kingdom, ISBN: 9781439898796 5266-5293.

Kıraç, F., 2013, *N-izopropilakrilamit'in radyasyonla başlatılan raft polimerizasyonu ve poli(n-izopropilakrilamit) nanojellerin hazırlanması*, Doktora, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.

Koetting M.C., Peters, J.T., Stephanie D.Steichen, S.D., Peppas, N.A., 2015, Stimulus-responsive hydrogels: Theory, modern advances, and applications, *Materials science and engineering: R: Reports*, 93, 1-49.

Kumar, P., Behl, G., Sikka, M., Chhikara, A., Chopra, M., 2016, Poly(ethylene glycol)-co-methacrylamide-co-acrylic acid based nanogels for delivery of doxorubicin, *Journal of biomaterials science, polymer edition*, 27 (24), 1413-1433.

Labhaserwar, V., Leslie-Pelecky, D.L., 2007, *Biomedical applications of nanotechnology*, Wiley-Interscience A John Wiley & Son, Inc., Publication, Hoboken, New Jersey, ISBN: 978-0-471-72242-7.

- Lee, J.H., Yeo, Y., 2015, Controlled drug release from pharmaceutical nanocarriers, *Chemical engineering science*, 125 (24), 75-84.
- Li, M.H, Keller, P., 2009, Stimuli-responsive polymer vesicles, *Soft matter-royal society of chemistry*, 5, 927–937.
- Li, X., Li, X., Shi, X., Qiu, G., Lu, X., 2017, Thermosensitive DEA/DMA copolymer nanogel: Low initiator induced synthesis and structural colored colloidal array's optical properties, *European polymer journal*, 96, 484-493.
- Liao, Q., Shao, Q., Wang, H., Qiu, G., Lu, X., 2012, Hydroxypropylcellulose templated synthesis of surfactant-free poly(acrylic acid) nanogels in aqueous media, *Carbohydrate polymers*, 87, 2648–2654.
- Lu, X., Sun, M., Barron, A.E., 2011, Non-ionic, thermo-responsive DEA/DMA nanogels: Synthesis, characterization, and use for DNA separations by microchip electrophoresis, *Journal of colloid and interface science*, 357, 345-353.
- Mahinroosta, M., Farsangi, Z.J., Allahverdi, A., Shakoori, Z., 2018, Hydrogels as intelligent materials: A brief review of synthesis, properties and applications, *Materials today chemistry*, 8, 42-55.
- Martwong, E., 2019, *Design of surface-attached hydrogel thin films with LCST/UCST temperature-responsive properties*, PhD, Pierre and Marie Curie University.
- Maya, S., Sarmiento, B., Nair, A., Rejinold, N.S., Nair, S.V., Jayakumar, R., 2013, Smart stimuli sensitive nanogels in cancer drug delivery and imaging: A review, *Current pharmaceutical design*, 19, 7203-7218.
- Mirzadeh H., Katbab, A.A., Khorasani, M.T., Burford, R.P., Gorginn, E., Golestani, A., 1995, Cell attachment to laser-induced AAm- and HEMA-grafted ethylenepropylene rubber as biomaterial: in vivo study, *Biomaterials*, 16 (8), 641-648.
- Mishra, R.K., Ramasamy, K., Majeed, A.B.A., 2012, pH-responsive poly(DMAPMA-co-HEMA)-based hydrogels for prolonged release of 5-fluorouracil, *Journal of applied polymer science*, 126, E98–E107.
- Mishra, R.K., Ray, A.R., 2011, Synthesis and characterization of poly{N-[3-(dimethylamino) propyl] methacrylamide-co-itaconic acid} hydrogels for drug delivery, *Journal of applied polymer science*, 119, 3199–3206.
- Mittal, H., Kaith, B.S., Jindal, R., 2010, Synthesis, characterization and swelling behaviour of poly(acrylamide-co-methacrylic acid) grafted Gum ghatti based superabsorbent hydrogels, *Advances in applied science research*, 1 (3), 56-66.
- Montheard, J.P., Chatzopoulos, M., Chappard, D., 1992, 2-Hydroxyethyl methacrylate (HEMA): Chemical properties and applications in biomedical fields, *Journal of macromolecular science part C polymer reviews*, 32 (1), 1-34.

Motornov, M., Roiter, Y., Tokarev, I., Minko, S., 2010, Stimuli-responsive nanoparticles, nanogels and capsules for integrated multifunctional intelligent systems, *Progress in polymer science*, 35, 174-211.

Nayak, S., Lyon, L.A., 2005, Soft nanotechnology with soft nanoparticles, *Angewandte chemie international edition*, 44, 7686-7708.

Pamfil, D., Vasile, C., 2018, *Nanogels of natural polymers*, Polymer Gels, In: Thakur, V.K., Thakur, M.K., Voicu, S.I., (ed.), Chapter 4, Springer, Singapore, ISBN: 978-981-10-6079-3.

Peng, J., Qi, T., Liao, J., Fan, M., Luo, F., Li, H., Qian, Z., 2012, Synthesis and characterization of novel dual-responsive nanogels and their application as drug delivery systems, *Nanoscale - the royal society of chemistry*, 4, 2694-2704.

Pruettiphap, M., Rempel, G.L., Pan, Q., Kiatkamjornwong, S., 2017, Morphology and drug release behavior of N- isopropylacrylamide/acrylic acid copolymer as stimuli- responsive nanogels, *Iranian polymer journal-springer*, 26, 957-969.

Puig, J.E., Rabelero, M., 2016, Semicontinuous microemulsion polymerization, *Current opinion in colloid & interface science*, 25, 83-88.

Raemdonck, K., Demeester J., De Smedt, S., 2009, Advanced nanogel engineering for drug delivery, *The royal society of chemistry-soft matter*, 5, 707-715.

Rapado, M., Peniche, C., 2015, Synthesis and characterization of pH and temperature responsive poly(2-hydroxyethyl methacrylate-co-acrylamide) hydrogels, *Polímeros*, 25 (6), 547-555.

Sadeghi, M., Ghasemi, N., Soliemani, F., 2012, Graft copolymerization methacrylamide monomer onto carboxymethyl cellulose in homogeneous solution and optimization of effective parameters, *World applied sciences journal*, 16 (1), 119-125.

Sarikaa, P.R., Kumar, P.R.A., Ra, D.K., James, N.R., 2015, Nanogels based on alginic aldehyde and gelatin by inverse miniemulsion technique: synthesis and characterization, *Carbohydrate polymers*, 119, 118-125.

Sarker, D.K., 2013, *Pharmaceutical emulsions: A drug developer's toolbox*, Wiley Blackwell, USA, ISBN: 978-0-470-97683-8.

Sayiner, Ö., Çomoğlu, T., 2016, Nanotaşıyıcı Sistemlerde Hedeflendirme, *Ankara eczacılık fakültesi dergisi*, 40 (3), 62-79.

Seuring, J., Agarwal, S., 2012, First example of a universal and cost-effective approach: Polymers with tunable upper critical solution temperature in water and electrolyte solution, *Macromolecules - ACS publications*, 45, 3910-3918.

Sharma, A., Garg, T., Aman, A., Panchal, K., Sharma, R., Kumar, S., Markandeywar, T., 2016, Nanogel—an advanced drug delivery tool: Current and future, *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 44, 165-177.

Soni, K.S., Desale, S.S., Bronich, T.K., 2016, Nanogels: An overview of properties, biomedical applications and obstacles to clinical translation, *Journal of controlled release*, 240, 109-126.

Sudhakar, K., Rao, K.M., Subha, M.C.S., Rao, K.C., Sadiku, E.R., 2015, Temperature-responsive poly(N-vinylcaprolactam-co-hydroxyethyl methacrylate) nanogels for controlled release studies of curcumin, *Designed monomers and polymers*, 18 (8), 705-713.

Sultana, F., Manirujjaman, M., Imran-Ul-Haque, M., Arafat, M., Sharmin, S., 2013, An overview of nanogel drug delivery system, *Journal of applied pharmaceutical science*, 3 (8 Suppl 1), 95-105.

Talele, S., Nikam, P., Ghosh, B., Deore, C., Jaybhav, A., Jadhav, A., 2017, A research article on nanogel as topical promising drug delivery for diclofenac sodium, *Indian journal of pharmaceutical education and research*, 51, (4S), S580-S587.

Tamura, G., Shinohara Y., Tamura, A., Sanada, Y., Oishi, M., Akiba, I., Nagasaki, Y., Sakurai, K., Amemiya, Y., 2012, Dependence of the swelling behavior of a pH-responsive PEG-modified nanogel on the cross-link density, *Polymer journal*, 44, 240-244.

Torchilin, V.P., 2018, *Fundamentals of stimuli-responsive drug and gene delivery systems*, Biomaterials Science Series, In: Singh, A., Amiji, M.M., (ed.), Chapter 1, The Royal Society of Chemistry, USA, 1-32.

Tsukada, M., Freddi, C., Ishiguroo, Y., Shiozaki, H., 1993, Structural analysis of methacrylamide- grafted silk fibers, *Journal of applied polymer science*, 50, 1519-1527.

Ullah, F., Othman, M.B.H., Javed, F., Ahmad, Z., Akil, H.M., 2015, Classification, processing and application of hydrogels: A review, *Materials science and engineering C*, 57, 414-433.

Ulanski, P., Rosiak, J.M., 2004, Polymeric nano/microgels, *American scientific publishers-encyclopedia of nanoscience and nanotechnology*, 8, 845-871.

Varaprasad, K., Raghavendra, G.M., Jayaramudu, T., Yallapu, M.M., Sadiku, R., 2017, A mini review on hydrogels classification and recent developments in miscellaneous applications, *Materials science and engineering C*, 79, 957-971.

Varga, I., Szalai, I., Meszaros, R., Gilanyi, T., 2006, Pulsating pH-responsive nanogels, *The journal of physical chemistry B - ACS publications*, 110, 20297-20301.

Vashist, A., Kaushik, A.K., Ahmad, S., Nair, M., 2018, Nanogels for biomedical applications, *The royal society of chemistry*, United Kingdom, ISBN: 978-1-78262-862-0.

Vashist, A., Vashist, A., Guptac, Y.K., Ahmad, S., 2014, Recent advances in hydrogel based drug delivery systems for the human body, *Journal of materials chemistry B - ACS publications*, 2, 147-166.

- Venditti, I., 2019, Morphologies and functionalities of polymeric nanocarriers as chemical tools for drug delivery: A review, *Journal of king saud university – science*, 31 (3), 398 – 411.
- Vergili, I., Gönder, Z.B., Kaya, Y., Gürdağ, G., Çavuş, S., 2017, Lead removal from battery wastewater using synthesized poly(ethyleneglycol dimethacrylate-methacrylic acid) gel bead and poly(methacrylic acid) hydrogel, *Polymer bulletin – springer*, 74, 2605–2624.
- Wani, T.U., Rashid, M., Kumar, M., Chaudhary, S., Kumar, P., Mishra, N., 2014, Targeting aspects of nanogels: An overview, *International journal of pharmaceutical sciences and nanotechnology*, 7 (4), 2612-2630.
- Weaver, J.V.M., Bannister, I., Robinson, K.L., Bories-Azeau, X., Armes, S.P., Smallridge, M., McKenna, P., 2004, Stimulus-responsive water-soluble polymers based on 2-hydroxyethyl methacrylate, *macromolecules*, 37 (7), 2395-2403.
- Weaver, L.G., Stockmann, R., Thangbc, S.H., Postma, A., 2017, Temperature-responsive methacrylamide polyampholytes, *RSC advances-royal society of chemistry*, 7, 31033–31041.
- Xiong, W., Wang, W., Wang, Y., Zhao, Y., Chen, H., Xu, H., Yang, X., 2011, Dual temperature/pH-sensitive drug delivery of poly(N-isopropylacrylamide-co-acrylic acid) nanogels conjugated with doxorubicin for potential application in tumor hyperthermia therapy, *Colloids and surfaces B: Biointerfaces*, 84, 447-453.
- Yadav, H., K., S., Al Halabi, N., A., Alsalloum, G., A., 2017, Nanogels as novel drug delivery systems - A review, *Journal of pharmacy and pharmaceutical research*, 1 (5), 1-8.
- Yamak, H.B., 2013, *Emulsion polymerization: Effects of polymerization variables on the properties of vinyl acetate based emulsion polymers*, Polymer science, In: Yılmaz, F. (ed.), Chapter 2, InTech, Croatia, ISBN: 978-953-51-0941-9.
- Yaşar, G., 2010, *İnorganik dolguların, hidrojellerin şişme davranışı ve mekanik özellikleri üzerindeki etkisinin incelenmesi*, Yüksek Lisans, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Zarekar, N.S., Lingayat, V.J., Pande, V.V., 2017, Nanogel as a novel platform for smart drug delivery system, *Nanoscience and nanotechnology research*, 4 (1), 25-31.
- Zha, L., Banik, B., Alexis, F., 2011, Stimulus responsive nanogels for drug delivery, *Soft matter-royal society of chemistry*, 7, 5908-5916.
- Zhang, H., Zhai, Y., Wang, J., Zhai, G., 2016, New progress and prospects: The application of nanogel in drug delivery, *Materials science and engineering C*, 60, 560-568.
- Zhang, J., Chen, H., Xu, L., Gu, Y., 2008, The targeted behavior of thermally responsive nanohydrogel evaluated by NIR system in mouse model, *Journal of controlled release*, 131, 34-40.

Zuo, Y., Jiao, Z., Ma, L., Song, P., Wang, R., Xiong, Y., 2016, Hydrogen bonding induced UCST phase transition of poly(ionic liquid)-based nanogels, *Polymer*, 98, 287-293. |



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Sağra Sağlam
Doğum Yeri	İstanbul
Doğum Tarihi	08.04.1994
Uyruğu	<input checked="" type="checkbox"/> T.C. <input type="checkbox"/> Diğer:
Telefon	0554 391 80 33
E-Posta Adresi	sagrasaglam@hotmail.com
Web Adresi	



Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi
Fakülte	Mühendislik Fakültesi
Bölümü	Kimya Mühendisliği Bölümü
Mezuniyet Yılı	2017

Yüksek Lisans	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Enstitü Adı	Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Anabilim Dalı	Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı
Programı	Proses ve Reaktör Tasarımı

Makale ve Bildiriler	