

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**ORTAMA DUYARLI FİTAJEL TEMELLİ
KOMPOZİT HİDROJELLERİN TASARIMI VE
RENK SİNYALİZASYONU ÇALIŞMALARINDAKİ
KULLANIMININ ARAŞTIRILMASI**

Gizem GÜNGÖR

Kimya Anabilim Dalı

Tezin Sunulduğu Tarih: 03/02/2015

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Sema EKİCİ

ÇANAKKALE

Gizem GÜNGÖR tarafından Doç. Dr. Sema EKİCİ yönetiminde hazırlanan ve 03/02/2015 tarihinde aşağıdaki jüri karşısında sunulan “**Ortama Duyarlı Fitajel Temelli Kompozit Hidrojellerin Tasarımı ve Renk Sinyalizasyonu Çalışmalarındaki Kullanımının Araştırılması**” başlıklı çalışma, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Kimya Anabilim Dalı**’nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak oybirliği ile kabul edilmiştir.

JÜRİ

Doç. Dr. Sema EKİCİ

.....

Başkan

Yrd. Doç. Dr. Ayhan ORAL

.....

Üye

Yrd. Doç. Dr. Neslihan DEMİR

.....

Üye

Sıra No:.....

Bu tez çalışması ÇOMÜ-BAP tarafından FYL-2014-252 numaralı projeden desteklenmiştir.

İNTİHAL (AŞIRMA) BEYAN SAYFASI

Bu tezde görsel, işitsel ve yazılı biçimde sunulan tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uyularak tarafımdan elde edildiğini, tez içinde yer alan ancak bu çalışmaya özgü olmayan tüm sonuç ve bilgileri tezde kaynak göstererek belirttiğimi beyan ederim.

Gizem GÜNGÖR

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince gerek akademik gerek ise hayat tecrübeleri ile bana yardımlarını esirgemeyen, tez çalışmalarım boyunca bilgi ve deneyimleriyle beni yönlendiren, bana hep destek olan danışmanım Doç. Dr. Sema EKİCİ'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Lisans ve yüksek lisans eğitimim süresince bana kazandırdıkları bilgilerden ve diğer tüm desteklerinden dolayı Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'ndeki bütün hocalarıma teşekkür ederim.

Benim için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayıp, tüm hayatım boyunca maddi manevi her türlü desteği sağlayan ve her zaman yanımda olan aileme ve bana her koşulda destek olan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Gizem GÜNGÖR
Çanakkale, Şubat 2015

SİMGELER VE KISALTMALAR

PHG	Fitajel
L	Laponit
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-karbodiimid hidroklorür
CuSO ₄	Bakır sülfat
MM	Metilen mavisi
NaOH	Sodyum hidroksit
HCl	Hidroklorik asit
SEM	Taramalı elektron mikroskobu
DSC	Diferansiyel taramalı kalorimetri
XRD	X- Işınları difraksiyonu

ÖZET

ORTAMA DUYARLI FİTAJEL TEMELLİ KOMPOZİT HİDROJELLERİN TASARIMI VE RENK SİNYALİZASYONU ÇALIŞMALARINDAKİ KULLANIMININ ARAŞTIRILMASI

Gizem GÜNGÖR

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Doç. Dr. Sema EKİCİ

03/02/2015, 103

Bu çalışmada; fitajel temelli hidrojeller farklı miktarlarda laponit silika jeli ve farklı çapraz bağlayıcı maddeler kullanılarak sentezlendi. Bakır (II) iyonları ve 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-karbodiimid hidroklorür (EDC) çapraz bağlayıcı olarak kullanıldı. Hazırlanan hidrojeller ve hidrojel kompozitleri sırasıyla; PHG, PHG-E ve PHG-E-L1, PHG-E-L2, PHG-Cu-L2 olarak isimlendirildi. Örneklerin şişme çalışmaları; pH- ve elektrik alan duyarlı şişme çalışmaları ile karakterize edildi. Şişme deneyleri sonucu tüm örneklerin pH- ve elektrik alan duyarlı hidrojeller olduğu belirlendi. Bakır (II) iyonlarının bulunması; hidrojellerin mekanik dayanımını artırırken, şişme kapasitesini azalttı. Örneklerin morfolojik (SEM, Taramalı Elektron Mikroskopisi) analizleri; laponit silika jeli içeren hidrojellerin boş fitajele (PHG) göre daha gözenekli ve daha pürüzlü yüzeye sahip olduğunu gösterdi. Örneklerin ısısal analizi DSC (Diferansiyel Taramalı Kalorimetri) analizi ile incelendi. Hidrojellerdeki kristalinitenin laponit bileşeninin eklenmesi ile arttığı XRD (X-Işınları Difraksiyonu) difraktogramlarından anlaşıldı. Model aktif bir madde olarak metilen mavisi örneklere yüklendi. Metilen mavisinin fitajel temelli hidrojellerden salımı; pH=7.4 tampon çözeltisinde, elektrik alan varlığında ve yokluğunda çalışıldı. Sonuçlar; bu çalışmada hazırlanan pH- ve elektrik alan duyarlı hidrojellerin; fitajel ve laponit bileşenleri kullanılarak kolaylıkla hazırlanabileceğini ve akıllı hidrojeller olarak renk ve elektrik sinyalleyci uygulamalarda potansiyele sahip olduğunu gösterdi.

Anahtar sözcükler: Fitajel, Laponit, pH- Duyarlı Hidrojeller, Elektrik Alana Duyarlı Hidrojeller, İlaç Salımı, Metilen Mavisini.

ABSTRACT

DESIGN OF ENVIRONMENT SENSITIVE COMPOSITE HYDROGELS BASED PHYTAGEL AND INVESTIGATION OF USAGE IN COLOUR SIGNALING STUDIES

Gizem GÜNGÖR

Çanakkale Onsekiz Mart University

Graduate School of Science and Engineering

Chair of Chemistry Thesis of Master of Science

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Sema EKİCİ

03/02/2015, 103

In this study hydrogels based phytigel were synthesized using different amounts of laponite silica gel and different crosslinkers. Copper (II) ions and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (EDC) were used as crosslinkers. Prepared hydrogels and hydrogels composites named as PHG, PHG-E and PHG-E-L1, PHG-E-L2, PHG-Cu-L2, respectively. Swelling behaviours of samples were characterized by pH- and electric field-sensitive swelling studies. As a result of swelling experiments it was determined that all samples are pH- and electric field- sensitive hydrogels. Presence of copper (II) ions decreased swelling capacity, while enhanced mechanical strength of the hydrogels. Morphological analysis, SEM (Scanning Electron Microscope) of the samples showed that hydrogels contain laponite silica gel (PHG-E-L2) have more porous and rough surface than the bare phytigel (PHG). Thermal analysis of the samples was investigated with DSC (Differential Scanning Calorimetry) technique. It was understood from XRD (X-Ray Diffraction) diffractograms that crystallinity in the hydrogels increased with the adding of the laponite component. Methylene blue as a model active substance was loaded to samples. The release of methylene blue from phytigel based hydrogels was studied in pH=7.4 buffer solution with and without electric field. The results indicate that the pH- and electrical field sensitive hydrogels prepared in this study can be easily prepared by using phytigel and laponite components and have potential for colour and electric signaling applications as smart hydrogels.

Keywords: Phytigel, Laponite, pH-Sensitive Gels, Electric Field-Sensitive Gels, Drug Release, Methylene Blue.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEZ SINAV SONUÇ FORMU	iii
İNTİHAL (AŞIRMA) BEYAN SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xvi
BÖLÜM 1 - GİRİŞ	1
1.1. Ön Kavramlar	1
1.2. Polimerlerin Sentezi	1
1.2.1. Basamaklı polimerleşme.....	1
1.2.2. Serbest radikal polimerleşmesi.....	2
1.2.3. İyonik polimerleşme	2
1.2.3.1. Anyonik polimerleşme.....	3
1.2.3.2. Katyonik polimerleşme.....	3
1.3. Polimerlerin Sınıflandırılması	4
1.3.1. Yapılarına göre	4
1.3.2. Zincir yapısına göre	4
1.3.3. Zincir şekline göre	5
1.3.4. Sentez yöntemine göre.....	6
1.3.5. Isısal davranışlarına göre	7
1.3.6. Elde edildiği yere (kaynaklarına) göre	8
1.4. Polimerlerin Jel Hali.....	8
1.5. Hidrojeller	9
1.5.1. Hidrojellerin sınıflandırılması	10
1.5.1.1. Hazırlama yöntemine göre hidrojeller	11
1.5.1.2. İçerdikleri yan gruplara göre hidrojeller	13
1.5.1.2.1. İyonik olmayan hidrojeller	13
1.5.1.2.2. İyonik hidrojeller.....	13
1.5.1.2.2.1. Anyonik hidrojeller	13

1.5.1.2.2.2. Katyonik hidrojel	14
1.5.1.2.2.3. Poliamfolit hidrojel	14
1.5.1.3. Fiziksel yapılarına göre hidrojel	14
1.5.1.4. Çapraz bağlanma durumlarına göre hidrojel	14
1.5.1.5. Kaynaklarına göre hidrojel	15
1.5.2. Hidrojellerin şişmesi ve difüzyon türü	15
1.5.3. Hidrojellerin kullanım alanları	18
1.6. Akıllı Hidrojeller	20
1.6.1. Sıcaklık duyarlı hidrojel	20
1.6.2. pH duyarlı hidrojel	22
1.6.3. İyonik şiddete duyarlı hidrojel	24
1.6.4. Işığa duyarlı hidrojel	25
1.6.5. Elektrik alana duyarlı hidrojel	25
1.6.6. Manyetik alana duyarlı hidrojel	26
1.7. Akıllı Hidrojeller ve Denetimli İlaç Salım Sistemlerinde Kullanımları	26
1.7.1. Denetimli ilaç salım sistemleri	27
1.7.2. Denetimli ilaç salım sistemlerinin sınıflandırılması	28
1.7.2.1. Difüzyon denetimli sistemler	29
1.7.2.1.1. Membran sistemler	29
1.7.2.1.2. Matriks sistemler	30
1.7.2.2. Kimyasal denetimli sistemler	31
1.7.2.2.1. Vücutta aşınan sistemler	31
1.7.2.2.2. Zincire takılı sistemler	32
1.7.2.3. Çözücünün harekete geçirdiği sistemler	33
1.7.2.3.1. Şişme denetimli sistemler	33
1.7.2.3.2. Osmotik denetimli sistemler	34
1.7.2.4. Diğer sistemler	34
1.8. Hidrojelik Kompozitler	34
1.8.1. Kompozitlerin sınıflandırılması	35
1.8.1.1. Polimerik kompozitler	36
1.8.1.2. Hidrojelik kompozitler	36
BÖLÜM 2 - ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	39
BÖLÜM 3 - MATERYAL VE YÖNTEM	67
3.1. Materyal	67

3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler	67
3.2. Kullanılan Aletler	68
3.3. Hidrojelik Kompozitlerin Hazırlanması	68
3.4. Hidrojelik Kompozitlerin Karakterizasyonu	70
3.4.1. Şişme çalışmaları	70
3.4.1.1. pH duyarlı denge şişme çalışmaları	70
3.4.1.2. pH duyarlı dönüşümlü denge şişme çalışmaları	70
3.4.1.3. Elektriksel alana duyarlı şişme çalışmaları	70
3.4.2. Hidrojelik kompozitlerin elektriksel alanda yönlenme çalışmaları	70
3.4.3. Taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizleri	71
3.4.4. Isısal analizler (DSC)	71
3.4.5. X-Işınları analizleri (XRD)	71
3.4.6. Hidrojelik kompozitlere etken madde yükleme ve salım çalışmaları	71
BÖLÜM 4 - ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	73
4.1. Hidrojelik Kompozitlerin Karakterizasyonu	73
4.1.1. Şişme çalışmaları	73
4.1.1.1. pH duyarlı denge şişme çalışmaları	73
4.1.1.2. pH duyarlı dönüşümlü denge şişme çalışmaları	74
4.1.1.3. Elektriksel alana duyarlı şişme çalışmaları	75
4.2. Hidrojelik Kompozitlerin Elektriksel Alanda Yönlenme Çalışmaları	80
4.3. Taramalı Elektron Mikroskobu (Scanning electron microscope; SEM) ile Yüzey Özelliklerinin İncelenmesi	80
4.4. Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC) Analizi	81
4.5. X-Işınları Difraksiyonu (XRD) Analizi	82
4.6. Hidrojelik Kompozitlere MM Adsorpsiyonu ve Salımı Çalışmaları	84
BÖLÜM 5 - SONUÇLAR VE ÖNERİLER	91
KAYNAKLAR	93
ÖZGEÇMİŞ	I

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1.1. Polimer zincirinin oluşumu	1
Şekil 1.2. Rastgele kopolimerlerin genel gösterimi.....	4
Şekil 1.3. Ardışık kopolimerlerin genel gösterimi.....	5
Şekil 1.4. Blok kopolimerlerin genel gösterimi.....	5
Şekil 1.5. Aşı kopolimerlerin genel gösterimi	5
Şekil 1.6. Doğrusal polimerler	6
Şekil 1.7. Dallanmış polimerler	6
Şekil 1.8. Çapraz bağlı polimerler	6
Şekil 1.9. Termoplastik polimerlerin yapısı.....	7
Şekil 1.10. Termoset polimerlerin yapısı.....	7
Şekil 1.11. Elastomer polimerlerin yapısı.....	8
Şekil 1.12. Hidrojelin şematik olarak gösterilişi.....	9
Şekil 1.13. IPN hidrojellerin oluşumu	12
Şekil 1.14. IPN tipi hidrojellerin türleri	12
Şekil 1.15. Hidrojel yapısının sıcaklık değişimine karşı gösterdiği değişim.....	22
Şekil 1.16. pH-duyarlı anyonik(a) ve katyonik(b) hidrojellerin şişmesi	23
Şekil 1.17. pH duyarlı hidrojellerin şişme davranışını etkileyen faktörler.....	24
Şekil 1.18. Elektrik alana duyarlı hidrojeller ile çalışılan farklı deneysel düzenekler	26
Şekil 1.19. Çeşitli ilaç salım biçimlerinin etken madde kan düzeyi-zaman eğrileri türleri.....	28
Şekil 1.20. Membran sistemler	30
Şekil 1.21. Matriks sistemler	31
Şekil 1.22. Vücutta aşınan sistemler.....	32
Şekil 1.23. Zincire takılı sistemler	33
Şekil 1.24. Kompozitlerin sınıflandırılması.....	35
Şekil 1.25. İçi boş tüp (1), ağırlıkça % 99,8 su içeren kompozit jel (2), film (3), levha(4) ve küre(5) şeklinde hazırlanan örnekler	37
Şekil 1.26. Kompozitlerin amaçları ve farmasötik uygulamaları	38
Şekil 2.1. Divalent katyonlarla çapraz bağlı aljinat hidrojelinin yapısı.....	39
Şekil 2.2. Trivalent katyonlarla çapraz bağlı aljinat yapısı ($M^{3+} = Al^{3+}, Fe^{3+}$).....	40
Şekil 2.3. Modifiye edilmiş aljinat yapısı	41

Şekil 2.4. Metakrilat aşılınmış aljinat yapısının sentezi.....	41
Şekil 2.5. Hiyaluronik asidin EDC ile çapraz bağlanma reaksiyonu.....	42
Şekil 2.6. Hiyaluronik asit ve sodyum karboksimetil selülozun çapraz bağlanma reaksiyonu	43
Şekil 2.7. Ca ²⁺ ile çapraz bağlı fitajel yapısındaki molekül içi ve moleküller arası olası birleşmeler	44
Şekil 2.8. Fitajel ve lizin etil esterinin çapraz bağlanma mekanizması	46
Şekil 2.9. Metakrilatlı fitajelin sentezi.....	47
Şekil 2.10. Fitajelin tiyollenme reaksiyonu ve hidrojel lenslerin dijital fotoğrafları	48
Şekil 2.11. Kitosan, montmorillonit ve ofloksasin arasındaki etkileşimlerin şematik gösterimi	49
Şekil 2.12. Kitosan, laponit ve ofloksasin arasındaki etkileşimlerin şematik gösterimi	50
Şekil 2.13. Elde edilen hidrojelik kompozitlerin uzaması (Ai) ve bükülmesi (Aii)	51
Şekil 2.14. Yarı-IPN jel yüzeyinden hücre tabakasının ayrılması.....	51
Şekil 2.15. Laponitle çapraz bağlı NIPA hidrojelinin şematik gösterimi (A), metilen mavisinin yapısı (B), NIPA-LAP jel taneciklerinin metilen mavisini adsorplaması (C) ve NIPA-LAP jel taneciklerinin LCST üzerindeki sıcaklıkta (LCST _{NIPA} =32 °C) büzülmesi (D)	52
Şekil 2.16. Karrajenan bazlı hidrojelik kompozitin sentez mekanizması.....	53
Şekil 2.17. Poli(akrilamid)/Laponit kompozit hidrojellerine boya adsorpsiyonunu mekanizması	54
Şekil 2.18. Fırında kurutulan (a) ve vakumda kurutulan (b) farklı miktarda laponit içeren hidrojellerden metilen mavisinin kümülatif salım profilleri	54
Şekil 2.19. Pyro, TPP ve kitosan yapıları (A), Pyro ve TPP ile çapraz bağlı kitosan filmlerinden SGF ve SIF’de 37°C’de izlenmiş riboflavin salım profilleri (B) ve farklı pH değerlerinde izlenmiş riboflavin salım profilleri (C)	56
Şekil 2.20. Farklı miktarlarda monomer ve çapraz bağlayıcı içeren hidrojellerden elektrik alan duyarlı ilaç salım profilleri.....	57
Şekil 2.21. Elektrik alan varlığında jelden ilaç salımının şematik gösterimi	58
Şekil 2.22. 37 °C’de pH=7.4’te A,B ve C boncuklarından ölçülen indometazin salım profilleri (1), 37 °C’de pH=7.4’te ve pH=2.1’de A,B ve C boncuklarından ölçülen pH duyarlı indometazin salım profilleri (2),	

pH=7.4'te 25 °C ve 37 °C'de A,B ve C boncuklarından ölçülen sıcaklık duyarlı indometazin salım profilleri (3)	59
Şekil 2.23. pH=9 ortamında hazırlanan Ca ²⁺ ve Zn ²⁺ içeren, %25, %50, %75 ve %100 ilaç yüklü fitajel boncuklarına ait salım profili (1), A; Ca ²⁺ iyonları ile çapraz bağlı fitajel boncuklarından sefaleksinin salım profilleri ve B; Ca ²⁺ ve Zn ²⁺ iyonlarının her ikisi ile de çapraz bağlı fitajel boncuklarından sefaleksinin salım profilleri (2).....	60
Şekil 2.24. Dext-pMeAc hidrojellerinden pH duyarlı R6G moleküllerinin salımı (A) ve Dext-pMeAc hidrojellerinden R6G molekülüne ait salım profilleri (B)	61
Şekil 2.25. HA bazlı hidrojellerin üç boyutlu ağ yapılarının oluşum şeması	62
Şekil 2.26. HA, HA-CYs-NIPAm ve HA-Fe-CYs partiküllerinin fotoğraf görüntüleri (1), HA-Fe-CYs partiküllerinin deiyonize suda ve manyetik alan uygulanması ile elde edilen görüntüleri (2), Sülfametoksazolun kimyasal yapısı (3) ve HA, HA-CYs-NIPAm ve HA-Fe-CYs partiküllerinden sülfametoksazol salım profilleri (4).....	63
Şekil 2.27. Hiyaluronik asit(a), poli(stiren sülfonik asit) sodyum tuzu (b) ve poli(glutamik asit, tirozin) sodyum tuzunun kimyasal yapıları	63
Şekil 2.28. Hiyaluronik asit hidrojellerinden elektrik alan yokluğunda (a) ve 10 V cm ⁻¹ elektrik alan varlığında (b) poli(stiren sülfonik asit) salımı (1), hiyaluronik asit hidrojellerinden elektrik alanın açma-kapanması sonucu poli(stiren sülfonik asit) salımı (2), hiyaluronik asit hidrojellerinden elektrik alan yokluğunda (a) ve 10 V cm ⁻¹ elektrik alan varlığında poli(glutamik asit, tirozin) salımı (3), hiyaluronik asit hidrojellerinden elektrik alanın açma-kapanması sonucu poli(glutamik asit, tirozin) salımı (4).....	64
Şekil 2.29. İlaç yüklü hidrojellerin içerik şeması (1) ve hidrojellerden ilaç salım profilleri	65
Şekil 2.30. Farklı polimer konsantrasyonuna sahip fitajel mikrokürelerinden asidik ve bazik ortamda TA salım profilleri.....	66
Şekil 3.1. Hidrojelik kompozitlerin sentez şeması	69
Şekil 4.1. Fitajel hidrojellerinin % S _d - pH grafikleri	73
Şekil 4.2. pH= 1 ortamında dengeye getirilen hidrojellerinin % S _d – t grafikleri.....	74
Şekil 4.3. pH= 7 ortamında dengeye getirilen hidrojellerinin % S _d – t grafikleri	75

Şekil 4.4. Hidrojellerin deiyonize suda şişme davranışının ortama uygulanan gerilim ile değişimi	76
Şekil 4.5. Hidrojellerin NaCl çözeltisinde şişme davranışının ortama uygulanan gerilim ile değişimi	76
Şekil 4.6. Hidrojellerin pH=1.1’de şişme davranışının ortama uygulanan gerilim ile değişimi	76
Şekil 4.7. Hidrojellerin pH=7.4’te şişme davranışının ortama uygulanan gerilim ile değişimi	76
Şekil 4.8. Laponite ait bir plateletin görüntüsü ve laponitin yapısal formülü	78
Şekil 4.9. pH=7.4’te elektriksel alan yokluğunda (1) ve varlığında (2) filmlerin gösterdiği değişimler.....	79
Şekil 4.10. Hidrojellerin elektriksel alandaki yönelme davranışları (25 V, 45 dk)	80
Şekil 4.11. PHG hidrojel (a, b, c) ve PHG-E-L2 kompozit hidrojel (d, e, f, g, h, ı) ilişkin SEM mikrofotoları	81
Şekil 4.12. PHG, PHG-E, PHG-E-L1, PHG-E-L2 ve PHG-Cu-L2 hidrojellerinin DSC termogramları	82
Şekil 4.13. PHG temelli hidrojellerin XRD difraktogramları.....	83
Şekil 4.14. PHG-E-L2 ve PHG-Cu-L2 hidrojellerinin olası oluşum şeması	84
Şekil 4.15. Kuru haldeki (1) ve MM yüklü (2) PHG, PHG-E-L1, PHG-E-L2 ve PHG-Cu-L2 filmlerinin görüntüleri.....	84
Şekil 4.16. PHG, PHG-E, PHG-E-L1, PHG-E-L2 ve PHG-Cu-L2 filmlerinden metilen mavisi salım grafiği.....	86
Şekil 4.17. Çalışmada kullanılan metilen mavisinin kimyasal yapısı.....	87
Şekil 4.18. MM yüklü PHG (1), PHG-E (2), PHG-E-L1(3), PHG-E-L2 (4), PHG-Cu-L2 (5) filmlerinin elektrik uygulanan (5 V) salım ortamında alınan görüntüleri.....	88
Şekil 4.19. Metilen mavisi çözeltisine 5 V elektrik alan uygulanması sonucu elde edilen görüntüler (a; 0, b;10, c; 40, d; 75, e; 120, f; 170, g; 220 ve h; 250 dk sonra elde edilmiştir.).....	89
Şekil 4.20. Metilen mavisinin leuko metilen mavisine indirgenme tepkimesi.....	89

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa No
Çizelge 3.1. Kullanılan kimyasal maddelerin formülleri.....	67
Çizelge 3.2. Sentezlenen hidrojel ve kompozitlerin bileşimleri	68
Çizelge 4.1. Fitajel filmlerine ilişkin Q değerleri	85

BÖLÜM 1

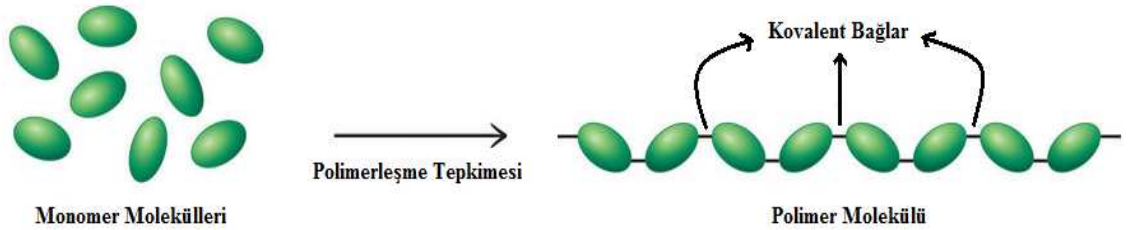
GİRİŞ

Son yıllarda biyotıp alanındaki uygulamalarda çevresel uyarılara duyarlılık gösteren, özellikle doğal polimerlerden elde edilen hidrojeller biyoyumlulukları ile önemli yer edinmişlerdir. Bu çalışmada fitajel doğal polimeri kullanılarak farklı çapraz bağlayıcılarla (EDC-EtOH/su sistemi ve CuSO_4 çözeltisi) çapraz bağlı ve farklı miktarlarda laponit içeren hidrojeller sentezlenmiş ve bu hidrojellerin pH ve elektrik alan duyarlı davranışları incelenmiştir. Ayrıca metilen mavisi model bir etken madde olarak bu hidrojellere yüklenerek elektrik alan varlığında ve yokluğunda salım çalışmaları yürütülmüştür.

1.1. Ön Kavramlar

Polimer; monomer adı verilen çok sayıda küçük molekülün kimyasal bağlarla az veya çok düzenli bir biçimde bağlanarak oluşturduğu uzun zincirli ve yüksek mol kütleli bileşiklerdir.

Monomer molekülleri, uygun koşullarda Şekil 1.1'de basitçe gösterildiği gibi polimerleşme tepkimeleri ile polimer moleküllerini oluştururlar.



Şekil 1.1. Polimer zincirinin oluşumu

1.2. Polimerlerin Sentezi

1.2.1. Basamaklı polimerleşme

Kondenzasyon tepkimeleri, basamaklı polimerleşme tepkimelerinin çoğunluğunu oluşturur. Kondenzasyon tepkimeleri; farklı yapıdaki polifonksiyonel gurupları bulunan iki molekülün aralarından küçük bir molekül ayrılarak birleşmesi şeklinde yürür. $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$, gibi fonksiyonel gurplardan en az iki tane taşıyan monomerler esterleşme, amidleşme, vb. gibi reaksiyonlarla, küçük moleküller çıkarak (H_2O , NH_3 , HCl vb.)

poliesterler, poliamitler gibi kondenzasyon polimerlerini oluştururlar. Ayrıca; halka oluşumu ve küçük molekül çıkışı olmadan doğrudan monomerlerin katılması şeklinde yürüyen halka açılması tepkimeleri de genellikle bu grup içinde değerlendirilir (Saçak, 2002).

1.2.2. Serbest radikal polimerleşmesi

Zincir polimerleşmesinin radikaller üzerinden yürüyen türüdür. Diğer zincir polimerleşme tepkimelerinde olduğu gibi başlama, çoğalma ve sonlanma aşamalarını içerir. Başlangıçta monomer molekülleri çeşitli yöntemler kullanılarak radikal haline dönüştürülür. Radikal oluşumu, ısı, fotokimyasal, radyasyon veya çeşitli başlatıcılar tarafından sağlanır. Bu amaçla ortamda radikal oluşturmak için en yaygın yöntem ortama dışarıdan bir başlatıcı eklemektir. Başlatıcı, radikal oluşturarak vinil grubundaki çift bağa atak yapar ve polimerleşme işlemini başlatmış olur. Başlatıcı olarak çeşitli peroksitler, diazo bileşikleri ve redoks çiftleri kullanılır.

Başlama aşamasında oluşan radikaller, monomer molekülündeki çift bağa atak yaparak polimerleşmeyi başlatırlar. Çift bağdan biri kırılırken yeni radikal oluşur ve polimerleşme reaksiyonu başlamış olur. Oluşan yeni radikaller ortamda bulunan monomerler ile tepkimeye girerek polimer zincirinin büyümesine neden olurlar.

Polimerleşme ilerledikçe polimer zinciri büyür ve molekül ağırlığı artar. Polimerleşmenin bu aşamasında artık ortamda monomer sayısı azalmıştır. Bu nedenle ortamdaki radikaller sönmelenmeye başlar. Ortamdaki radikaller çeşitli yollar ile (dallanma, yeni çift bağ oluşturma veya bir başka radikal ile reaksiyona girerek) sönmelenir ve polimerleşme işlemi tamamlanır.

1.2.3. İyonik polimerleşme

Bu tür polimerleşmede çifte bağın etrafındaki süstitüye grupların etkisi ile yüklü biryapı oluşur. Zincir polimerleşmesi radikalik, anyonik veya katyonik olarak gerçekleşebilir. Serbest radikal polimerleşmesinin seçiciliği yoktur. Zincir polimerleşmesi serbest radikaller üzerinden olduğu kadar iyonlar ve koordinasyon kompleks yapıcı ajanlar üzerinden de yürüyebilmektedir.

İyonik polimerleşme genellikle katalizörlerin ayrı bir fazda bulunduğu heterojen sistemleri içerir. Reaksiyon hızı radikal polimerleşmesine göre çok hızlıdır. Bazı

durumlarda reaksiyon hızını kontrol etmek için polimerleşme işlemi çok düşük sıcaklıklarda gerçekleştirilir.

Polimerleşme sırasında zincir taşıyıcılar, karbonyum iyonlarıysa bu tür polimerleşmelere *katyonik polimerleşme*; zincir taşıyıcılar karbanyonlar ise bu tür polimerleşmelere de *anyonik polimerleşme* denir.

1.2.3.1. Anyonik polimerleşme

Anyonik polimerleşme; akrilonitril, vinilklorür, stiren ve metilmetakrilat gibi kuvvetli elektronegatif gruplar içeren monomerler, KNH_2 , n-bütillityum, R^- ve Mg^+X gibi başlatıcılarla başlatılır.

Anyonik polimerleşmede büyüyen zincirin aktif merkezi karbanyondur ve genellikle karşı iyon olarak adlandırılan metal katyonu ile birlikte iyon çifti halinde bulunur. Genellikle sonlanma tepkimesi bulunmaz, çoğalma monomerin tümü tükeninceye kadar sürer. Böyle sonlanmayan anyonik polimerler *yaşayan polimerler* olarak tanımlanır.

Anyonik polimerleşmede genellikle sonlanma olmadığı halde başlama aşamasında oluşturulan karbanyon ortamdaki safsızlıklardan oldukça kolay etkilenmektedir ve polimerleşme ortamındaki bu safsızlıklar polimerleşmeyi sonlandırır (Saçak, 2010).

1.2.3.2. Katyonik polimerleşme

Kasyonik polimerleşmede; kuvvetli elektron çekici lewis asitleri ve Friedel-Crafts halojenürleri, protonik asitler ve kararlı karbonyum iyon tuzları katalizör olarak kullanılır.

Olefinik monomerin elektron verici sübstitüentlere sahip olması, oluşan karbonyum iyonunu kararlı hale getirerek polimerleşmenin kasyonik mekanizma üzerinden yürümesini sağlar.

Kasyonik polimerleşme tepkimeleri başlama, çoğalma ve sonlanma aşamalarından oluşur. Polimerleşmenin çoğalma hız sabitinin büyüklüğü ve çoğalma tepkimesinin mekanizması; monomerin yapısı, karşı iyonun türü, çözücü ve sıcaklık gibi etkenlerle belirlenir (Saçak, 2010).

1.3. Polimerlerin Sınıflandırılması

Polimerler çok çeşitli şekillerde sınıflandırılabilirler.

1.3.1.Yapılarına göre

Organik ve inorganik olmak üzere ikiye ayrılırlar:

-Organik polimerler; organik moleküllerden oluşmuş polimerlerdir. Sentetik ve doğal olabilirler. Selüloz, nişasta, protein, polietilen, poliamid gibi polimerler organik polimerlere örnek olarak gösterilebilir.

-İnorganik polimerler; metal ve ametallerden oluşan ve ana zincirinde C atomu bulunmayan (yan grup olabilir) polimerlerdir. İnorganik sentetik polimerlere polisülfürler, polioksiloksanlar (Si-O) örnek olarak gösterebilir.

1.3.2. Zincir yapısına göre

Homopolimer ve kopolimer olarak ikiye ayrılırlar:

-Homopolimer; tek bir monomer biriminin tekrarlanması ile oluşan polimerlerdir. Polipropilen ve polistiren örnek olarak gösterilebilir.

-Kopolimer; birden fazla sayıda farklı birimlerden oluşan polimerlerdir. Kendi içinde sınıflanabilirler;

► Rastgele kopolimer: Monomer birimleri zincir boyunca rastgele Şekil 1.2’de gösterildiği gibi dizilirler.



Şekil 1.2. Rastgele kopolimerlerin genel gösterimi

► Ardışık kopolimer: Monomer birimleri Şekil 1.3’te gösterildiği gibi polimer zinciri boyunca ardı ardına düzenlenerek ardışık kopolimerleri oluştururlar.



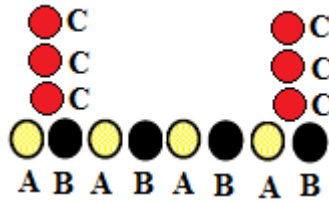
Şekil 1.3. Ardışık kopolimerlerin genel gösterimi

► Blok kopolimer: Farklı monomer birimlerinin Şekil 1.4’te gösterildiği gibi bloklar halinde polimer zinciri içerisinde yer almasıyla blok kopolimerler oluşmaktadır.



Şekil 1.4. Blok kopolimerlerin genel gösterimi

► Aşı (graft) kopolimer: Monomer birimlerinin Şekil 1.5’te gösterildiği gibi uzun zincirler halinde ana polimer zincirine yan zincir olarak bağlanmasıyla oluşturdukları polimerlerdir.



Şekil 1.5. Aşı kopolimerlerin genel gösterimi

Aşı kopolimer yapısı, dallanmış polimerden farklıdır. Dallanmış polimerde yan polimerik zincirler, ana polimer zinciriyle aynı kimyasal yapıdadır.

1.3.3. Zincir şekline göre

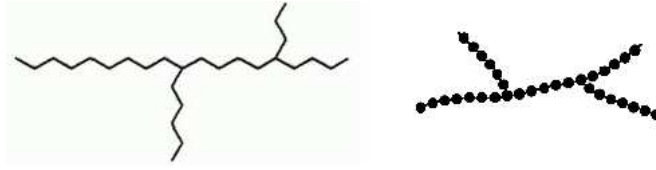
Doğrusal, dallanmış ve çapraz bağlı polimerler olarak üçe ayrılırlar:

-Doğrusal polimer: Polimerler; düz bir zincir üzerinde sıralanmıştır. Ana zincirleri kovalent bağlarla başka zincirlere bağlı değildir (Şekil 1.6).



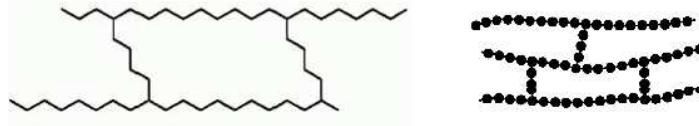
Şekil 1.6. Doğrusal polimerler

-Dallanmış polimer: Bazı polimerlerin ana zincirlerine, kendi kimyasal yapısına benzer dal görüntüsünde başka zincirler kovalent bağlarla bağlanmıştır. Bu polimerlerin dallanmış zincirleri polimerizasyon sırasında yan tepkime ya da ikincil tepkimelerin oluşması sonucu meydana gelir (Şekil 1.7).



Şekil 1.7. Dallanmış polimerler

-Çapraz bağlı polimer: Değişik uzunluktaki zincir parçalarının birbirine kovalent bağlar ile bağlı olduğu polimerlerdir (Şekil 1.8).



Şekil 1.8. Çapraz bağlı polimerler

1.3.4. Sentez yöntemine göre

Basamaklı ve katılma polimerleri olarak ikiye ayrılırlar:

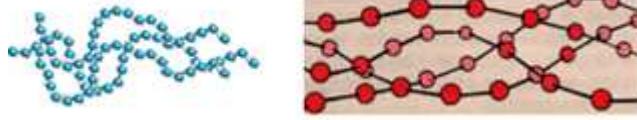
-Basamaklı polimerler; en az iki fonksiyonel grup içeren monomerlerin aralarından küçük bir molekülün (H_2O , HCl , NH_3 gibi) ayrılmasıyla oluşurlar.

-Katılma polimerleri; iyonik (anyonik veya katyonik) veya serbest radikal başlatıcı yöntemi kullanılarak elde edilirler. Sentez reaksiyonu; çift bağ içeren monomerlerin serbest radikalik başlatıcılarla veya iyonik başlatıcılarla etkileşerek çift bağın açılması ve monomerlerin birbirlerine zincirin halkaları gibi katılmasıyla gerçekleşir.

1.3.5. Isısal davranışlarına göre

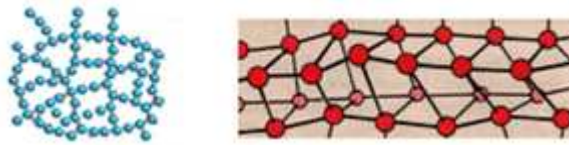
Termoplastikler, termosetler ve elastomerler olmak üzere üç gruba ayrılırlar:

-Termoplastikler; uzun bağımsız zincirler halinde bulunan doğrusal veya dallanmış zincirlerden oluşan polimer sistemleridir (Şekil 1.9). Zincir içinde kovalent bağlara, zincirler arası ise van der Waals bağlarına sahiptirler. Molekül yapılarında çapraz bağ içermediklerinden dolayı ısı ve basınç altında plastik özelliklerini koruyan polimer yapılarıdır. Bu maddelere ısı ve basınç altında şekil vermek mümkündür. Termoplastiklerin özellikleri sıcaklığa bağlıdır. Camsı geçiş sıcaklığı (T_g) denilen belirli bir sıcaklık bölgesinin üzerinde zincir molekülleri belirli bir ısı hareketlilik kazanırlar. Böylece madde kolay bükülebilir hale gelir. Sıcaklık çok yükselirse, primer bağlar çözülmeye başlar, molekül zincirleri parçalanır ve düşük moleküllü maddelere dönüşür.



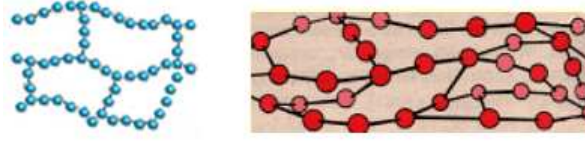
Şekil 1.9. Termoplastik polimerlerin yapısı

-Termosetler; yüksek oranda çapraz bağ içeren polimer sistemleridir (Şekil 1.10). Zincir içinde ve zincirler arasında kovalent bağlara sahiptirler. Isıtıldıklarında sertleşir ve bu hallerini korurlar. Çok yüksek sıcaklıklarda bağların bozulması nedeniyle parçalanır ve bozunurlar.



Şekil 1.10. Termoset polimerlerin yapısı

-Elastomerler; yapılarında viskosite ve elastisiteyi bir arada barındıran ve moleküller arası zayıf kuvvetler içeren, kauçuk olarak da adlandırılan polimer sistemleridir (Şekil 1.11). C, H, O ve/veya Si gibi elementleri içeren monomerlerden oluşurlar. Ayrıca molekül zincirlerinin az da olsa doymamış C içeren belirli bölgelerden çapraz bağlarla bağlı olmaları, yüksek oranda şekil değiştirebilmelerine olanak sağlar.



Şekil 1.11. Elastomer polimerlerin yapısı

1.3.6. Elde edildiği yere (kaynaklarına) göre

Doğal, yarı sentetik ve sentetik olmak üzere üçe ayrılırlar:

-Doğal polimerler; doğada canlı varlıkların yapısında bulunan polimerlerdir. Bitkisel kökenli (selüloz, agar, nişasta, pektin, guar zamkı, fitajel, vb.) ve hayvansal kökenli (kitin, aljinatlar, karrajenanlar, ksantan zamkı, vb.) olabilirler.

-Yarı Sentetik Polimerler; doğal polimerlerin yapılarının değiştirilmesiyle elde edilen polimerlerdir. Örneğin, selülozun nitrolanmasıyla selüloid elde edilmiştir.

-Sentetik Polimerler; yapay olarak sentezlenen polimerlerdir. Endüstride monomerlerden başlayarak sentez edilen polietilen, polipropilen, polimetilmetakrilat, naylon grubu polimerler, poliesterler, poliamid gibi polimerler örnek olarak verilebilirler.

1.4. Polimerlerin Jel Hali

Polimerler hem üretim ve hem de işlenme aşamasında değişik sıvılar ile etkileşirler. Çeşitli çözücülerin bulunduğu ortamlarda sentezlenirler. Polimerler sıvılarla temas edince gerçek çözünme veya jel oluşumu gözlenir.

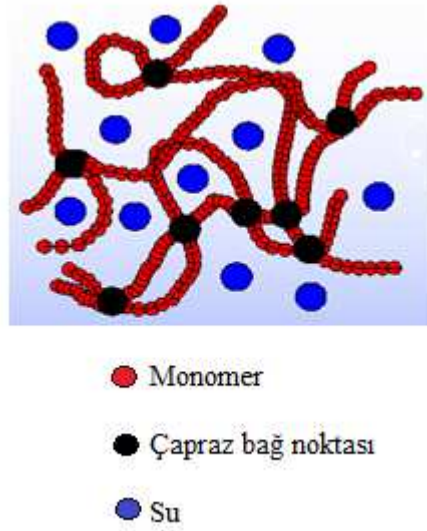
Polimerlerin çözücülerindeki üç boyutlu olarak şişmiş, çapraz bağlı haline “jel” adı verilir. Kimyasal olarak çapraz bağlı olmayan polimerik jeller; çözücü ile etkileşmenin devam etmesi sonucunda çözelti haline geçerler. Gerçek çözünmede polimer molekülleri, teker teker ayrılmıştır ve polimer molekülleri; çözücü molekülleri tarafından sarılmıştır. Diğer bir ifade ile polimer molekülleri çözücü havuzunda yüzer durumdadır. Çözücü içinde yüzen bir polimer molekülü; gelişi güzel sarılmış bir yumak gibidir. Her bir yumak kendi başına bir polimer jeli olarak düşünülebilir, yumak içine hapsettiği “bağlı çözücü” ile şişmiştir.

Polimer jelin özellikleri geniş ölçüde jeli oluşturan polimer ağ örgüsünün yapısına ve bununla çözücü arasındaki etkileşmeye bağlıdır. Jeller uygun bir çözücü sıvı içine

konulduğunda şişer. Bir jel şişme sonucu yaklaşık olarak hacminin % 90'ına kadar çözücüyü hapsedebilir. Jel su ortamında oluşturulmuşsa *hidrojel* adını alır (Mergen, 2012).

1.5. Hidrojeller

Hidrojeller, sulu ortamda bırakıldıklarında çözünmeyen, suyun büyük miktarını yapısına alarak şişme özelliği gösteren, çok sayıda hidrofilik gruplar içeren, üç boyutlu-ağ yapılı polimerlerdir(Hoffman, 2002). Şekil 1.12'de hidrojel yapısının şematik olarak gösterilişi sunulmuştur.



Şekil 1.12. Hidrojelin şematik olarak gösterilişi

Bir polimerin hidrojel özelliği gösterebilmesi için ana zincir ya da yan dallarında hidroksil, karboksil, karbonil, sülfö, amin ve amid gibi hidrojen bağı oluşturabilme yeteneğine sahip su seven grupların bulunması gerekir. Bu gruplarla bağı yapan su molekülleri nedeniyle çapraz bağı polimer, hacim ve kütle artışıyla şişmeye başlar. Çapraz bağı polimerdeki su seven grupların fazla sayıda olması daha fazla şişmeye sebep olur. Çapraz bağlar, van der Waals ve hidrojen bağları gibi zayıf kuvvetlerle oluşabileceği gibi; güçlü kovalent ve iyonik bağlarla da sağlanabilir.

Su absorplama yetenekleri polimer iskeletine bağı hidrofilik fonksiyonel gruplardan kaynaklanırken, ana zincirleri arasında bulunan hidrojen bağları veya Van der Waals etkileşimleri gibi kuvvetlerden dolayı çözünmezdirler. Hidrojellerin çapraz bağlanmaları ağı yapıyı ve suda çözünmemeyi sağlarken, hidrojellere gerekli mekanik dayanımı ve

fiziksel bütünlüğü de sağlamaktadır. Böylece hidrojeller çözünmeden ağırlıklarının yaklaşık 10-20 katı kadar suyu absorplayabilmekte ve şişmiş hale gelebilmektedirler. Hidrojeller suda belli bir denge hacmine kadar şişerler fakat orijinal şekillerini korurlar (Sop, 2013).

Hidrojellerin yapısında bulunan $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-COOR$ vb. gibi hidrofilik gruplar su ile etkileşerek hidrojen bağları oluştururlar. Bağlı duruma geçen su moleküllerinin varlığı ile hidrofilik fonksiyonel gruplar çevresinde kütleli bir büyüme olur ve çapraz bağlı polimer şişmeye başlar. Şişmiş bir hidrojelde üç tür su bulunmaktadır (Peniche ve ark., 1996).

- ❖ *Bağlı su*: Polimerin polar grupları ile hidrojen bağları yapan sudur.
- ❖ *Ara yüzey suyu*: Polimerin hidrofobik grubu çevresinde toplanan ve sıkıca bağlı olmayan sudur.
- ❖ *Serbest ya da kütle su*: Polimerin gözeneklerini dolduran sudur. Bir bağ olmaksızın su molekülleri fiziksel olarak gözenek içinde yer alır.

1.5.1. Hidrojellerin sınıflandırılması

Hidrojeller, hazırlama yöntemlerine, iyonik yüklerine, fiziksel yapılarına ve çapraz bağlanma durumlarına bağlı olarak sınıflandırılabilirler (Peppas ve ark., 2000).

Hazırlama yöntemine göre;

- * Homopolimer hidrojeller
- * Kopolimer hidrojeller
- * Çoklu polimer hidrojeller
- * IPN (iç içe geçmiş ağ yapılı) hidrojeller

İçerdikleri yan gruplara göre;

- * Nötral (iyonik olmayan) hidrojeller
- * İyonik hidrojeller
 - Anyonik (negatif yüklü) hidrojeller
 - Katyonik (pozitif yüklü) hidrojeller

— Poliamfolitik hidrojjeller

Fiziksel yapılarına göre;

- * Amorf hidrojjeller
- * Yarı - kristalin hidrojjeller
- * Hidrojen bağlı hidrojjeller

Çapraz bağlanma durumlarına göre;

- * Fiziksel hidrojjeller
- * Kimyasal hidrojjeller

Kaynaklarına göre;

- * Doğal hidrojjeller
- * Sentetik hidrojjeller

Su içeriklerine göre;

- * Düşük şişme dereceli (20-50 %) hidrojjeller
- * Orta şişme dereceli (50-90 %) hidrojjeller
- * Yüksek şişme dereceli (90-99,5 %) hidrojjeller
- * Süper-absorbant (>99,5 %) hidrojjeller

Kimyasal kararlılıklarına göre;

- * Biyolojik olarak bozunabilen hidrojjeller
- * Biyolojik olarak bozunamayan hidrojjeller

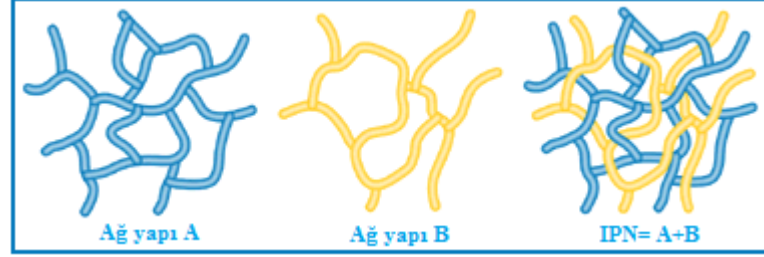
1.5.1.1. Hazırlama yöntemine göre hidrojjeller

Homopolimerik hidrojjeller: Polimer ağı oluşturan temel yapısal birim olan tek tür hidrofilik monomerlerden oluşurlar.

Kopolimerik hidrojjeller: Farklı iki türdeki monomerlerin çapraz bağlanmasıyla hazırlanırlar; ancak monomerlerden en az bir tanesi hidrofilik yapıda olmalıdır.

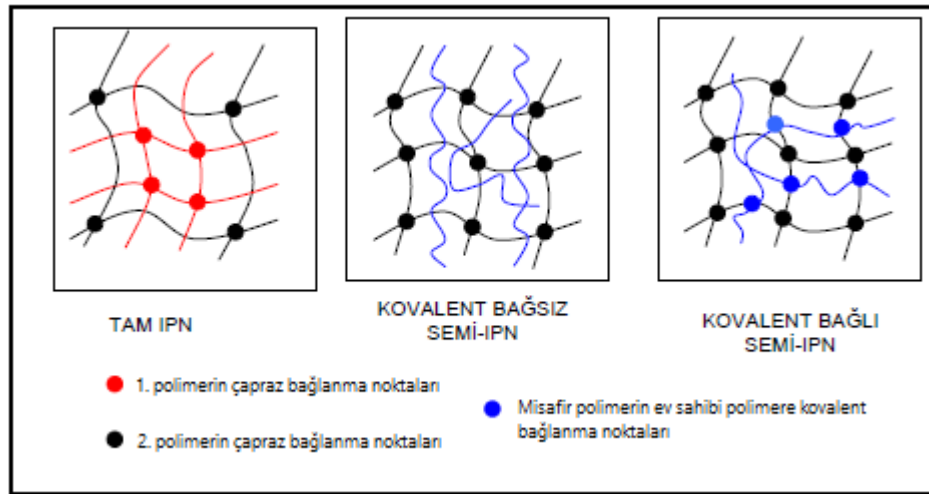
Çoklu polimer hidrojenleri: İki den daha fazla sayıda hidrofilik monomerlerin polimerleşmesi ile oluşan hidrojenlerdir.

IPN hidrojenler: İki veya daha fazla türdeki polimerlerin fiziksel olarak birleşmesiyle oluşan ağı yapılarıdır (Şekil 1.13). Bu yapılardan en az biri diğ erinin varlığında sentezlenir ve/veya çapraz bağlanır.



Şekil 1.13. IPN hidrojenlerin oluşumu

Bu ağı yapı oluşurken öncelikle bir polimer sentezlenmekte ve daha sonra diğ er polimerik yapı bu yapıya çapraz bağlanmaktadır. Eğer üç boyutlu polimer ağı diğ er bir ağı n içerisine girerse “yarı-IPN (semi-IPN)” olarak adlandırılmaktadır. Yarı-IPN yapılarda polimerlerden biri çapraz bağ içerirken diğ eri içermez. Bu tür hidrojenlerde misafir polimer zincirleri, ev sahibi ağı yapının içinde kovalent bağ lı veya kovalent bağ sız olarak yer alabilirler. Şekil 1.14’te IPN tipi hidrojenlerin türleri gösterilmiştir.



Şekil 1.14. IPN tipi hidrojenlerin türleri

IPN oluşumu, polimerik bileşenlerin birbiriyle uyumunu arttırmak için mükemmel bir yoldur. Genellikle IPN yapılar diğer polimerik yapılardan daha iyi mekanik özelliklere sahiptir, çünkü IPN yapılarda ağsı formlar arasında daha kuvvetli bağlanmalar söz konusudur. IPN yapıyı oluşturan iki polimerik örgünün birbiriyle uyumlu olması IPN oluşumunu artırır, faz oluşumunu engeller. Ayrıca IPN yapıyı oluşturan polimerler arasında kimyasal bağ bulunmadığından her iki bileşen de kendi özelliklerini korur ve aranan şartlara sahip bir yapı oluşumunu sağlayabilir (Peppas ve Mikos, 1986; Peppas ve Zhang, 2000; Ekici ve Saraydın, 2007).

1.5.1.2. İçerdikleri yan gruplara göre hidrojeller

1.5.1.2.1. İyonik olmayan hidrojeller

Yapılarında yüklü gruplar bulundurmeyen homopolimerik veya kopolimerik nötr hidrojellerdir. Bu hidrojellerin şişme ve büzüşme durumları genellikle çevre sıcaklığındaki değişimin bir sonucu olarak meydana gelir (Ratner ve Hoffman, 1976).

1.5.1.2.2. İyonik hidrojeller

Polielektrolitler olarak da bilinen iyonik hidrojeller, iyonik yüklü monomerlerden hazırlanırlar. Bu hidrojeller, monomer yüklerinin pozitif ya da negatif olmasına göre katyonik ve anyonik hidrojeller olarak adlandırılırlar. Ayrıca pozitif ve negatif yüklerin her ikisinin de bir arada bulunduğu poliamfolitik hidrojeller mevcuttur. İyonik hidrojellerin ana zincirinde yüklü grupların bulunması uyarılara duyarlılıklarını artırır (Okay, 2010).

1.5.1.2.2.1. Anyonik hidrojeller

Anyonik hidrojeller, genellikle negatif yüklü asidik veya anyonik monomerlerin homopolimerlerinden yada bir anyonik monomerle bir nötr monomerin kopolimerinden oluşur. Bunlar dış ortam pH sına bağlı olarak denge şişme davranışlarında ani değişimler gösterirler (Peppas ve Khare, 1993).

Ortam pH sı iyonlaşacak grubun pKa değerinin üzerinde olduğu zaman, polimer üstündeki yüklü grupların sayısı artar ve buna bağlı olarak zincirler arasındaki elektrostatik itme kuvvetleri güçlenir. Bu da ağ yapının hidrofilik özelliğini arttırarak yüksek şişme değerlerine ulaşılmasını sağlar (Peppas ve ark. 2000).

1.5.1.2.2. Katyonik hidrojjeller

Katyonik hidrojjeller, pozitif yüklü bazik veya katyonik monomerlerin homopolimerlerinden yada bir katyonik monomerle bir nötr monomerin kopolimerinden oluşurlar. Bu hidrojjelerde ortamın pH'sı iyonlaşacak grubun pK_b değerinin altında olduğu zaman iyonlaşırlar ve zincirler arasındaki elektrostatik itme kuvveti artar. Bu da ağ yapının artan hidrofilik özelliğe sahip olmasına ve yüksek şişme değerlerine neden olur (Peppas ve ark., 2000).

1.5.1.2.3. Poliamfolit hidrojjeller

Yapısında pozitif ve negatif yüklü tekrarlanan birimler bulunduran polimerlerdir. Poliamfolitler temas ettikleri çözücü bileşimlerine bağlı olarak polielektrolit veya antipolielektrolit özelliği gösterirler (Mohan ve Geckeler, 2007).

1.5.1.3. Fiziksel yapılarına göre hidrojjeller

**Amorf hidrojjeller*: Makromolekül zincirleri gelişigüzel Şekilde yerleşmiş hidrojjellerdir.

**Yarı kristalin hidrojjeller*: Yapı içerisinde makromolekül zincirlerin düzenli yerleştiği yoğun kısımlar (kristalit) içeren hidrojjellerdir.

**Hidrojen bağlı hidrojjeller*: Üç boyutlu yapı hidrojen bağlılarıyla oluşmuştur.

1.5.1.4. Çapraz bağlanma durumlarına göre hidrojjeller

**Fiziksel hidrojjeller*: Hidrojjeller iyonik etkileşim ve hidrojen bağlı, koordinasyon bağlı, hidrofobik etkileşimler gibi fiziksel etkileşimlerin neden olduğu çapraz bağlanmalar sonucu oluşuyorsa bu hidrojjeller *fiziksel jeller* olarak adlandırılır. Bu hidrojjeller sıcaklık, pH ya da çözücü bileşiminin değişmesi ile homojen bir çözelti oluştururlar ve başlangıç koşullarına dnldğinde yeniden jelleşirler. Bu davranışları nedeniyle fiziksel jeller *tersinir jeller* olarak da bilinirler (Pal ve ark., 2009).

**Kimyasal hidrojjeller*: Bu grupta yer alan hidrojjeller, zincirleri arasında kuvvetli kimyasal bağlılarla çapraz bağlanmanın gerçekleştiği jeller olup sıcaklık, pH ya da çözücü bileşiminin değişmesi ile tekrar çözünmedikleri için tersinmez olarak adlandırılırlar. Kimyasal apraz bağlı ağlar kalıcı birleşim noktalarına sahiptirler (Singh ve ark., 2010).

1.5.1.5. Kaynaklarına göre hidrojel

**Doğal hidrojel*: Kollojen, jelatin gibi proteinleri ve aljinat, agaroz, fitajel gibi polisakkaritleri içeren doğal polimerlerden elde edilirler (Sezer, 2011).

**Sentetik hidrojel*: Poli(etilen glikol), poli(laktik asit), poli(vinil alkol) gibi sentetik polimerler kullanılarak kimyasal polimerleşme metotları ile elde edilirler (Sezer, 2011).

1.5.2. Hidrojellerin şişmesi ve difüzyon türü

Hidrojellerin karakterizasyonunda en temel yaklaşımlardan birisi, şişme davranışının belirlenmesidir. Denge şişme değerleri ve şişme kinetiği ile çözücü difüzyonunun türünün bilinmesi; hidrojin karakterizasyonu için önemlidir. Şişme kinetiğinin incelenmesi, difüzyon türü veya difüzyon mekanizmasının belirlenmesi için öncelikle şişme eğrilerinin oluşturulması gerekmektedir. Şişme eğrileri, uygun çözücüye konulan jelin kütledeki ya da hacmindeki değişikliklerin zamanla izlenmesi ile oluşturulur.

Şişme, polimerik ağ yapılarının karakteristik bir özelliğidir. Çapraz bağlanma miktarına bağlı olarak polimerik ağlar çözünmeden çok yüksek miktarda sıvı absorplayabilirler. Bir polimerik jelin şişme yeteneğini içerdiği fonksiyonel grupların birbiriyle ve çözücüyle etkileşimi belirlemektedir. Hidrojeller, uygun çözücü ortamında çözücünün yapıya girmesi ile şişerler. Belirli bir süre sonunda çözücünün jele girme hızı ve jelden salım hızı birbirine eşit olur. En büyük şişme değerine ulaşıldığı bu durum denge durumudur.

Hidrojin şişmesinde kontrolü sağlayan en önemli iki faktör; polimer zincirinin hidrofilik özelliği ve çapraz bağ yoğunluğudur. Çapraz bağlanma oranının yüksek olması yapının daha sıkı olmasına, dolayısıyla düşük çapraz bağ oranına sahip hidrojellere kıyasla daha az şişmeye neden olur. Çapraz bağlanma polimer zincirinin hareketini engellemekte ve bunun sonucunda da hidrojin şişme oranını azaltmaktadır. Hidrofilik (su seven) gruplara sahip olan hidrojel, hidrofobik (su sevmeyen) grup içeren hidrojel ile kıyaslandığında daha yüksek derecede şişerler. Hidrofobik gruplar, suyun bulunduğu ortamlarda kendi içlerine kapanarak su moleküllerinin yapıya nüfuz etmesine engel olurlar.

Dinamik şişme çalışmaları için hidrojel, belli bir miktardaki sulu çözelti içerisine daldırılırlar ve belli aralıklarla bu çözücünden çıkarılıp, üzerlerindeki su hafifçe silindikten sonra tartılırlar. Bu işleme hidrojel sabit tartıma ulaşınca kadar devam edilir. Denge durumuna ulaşıldığında, şişmiş hidrojel en yüksek şişme değerine sahiptir.

Hidrojellerin kütlece şişme derecesi aşağıdaki eşitlik yardımı ile hesaplanır:

$$\% S = \frac{m_t - m_0}{m_0} \times 100 \quad (1.1)$$

Eşitlikteki m_0 ; başlangıçtaki kuru polimer kütleini, m_t ; t süre sonraki şişmiş polimer kütleini göstermektedir.

Denge durumuna ulaşıldığında ise şişmiş polimer en büyük şişme değerine ulaşmıştır. Jelin dengedeki sıvı içeriği ($\% S_d$);

$$\% S_d = \frac{m_d - m_0}{m_0} \times 100 \quad (1.2)$$

eşitliği ile hesaplanır. Eşitlikteki m_d ; polimerin dengedeki ıslak kütleini göstermektedir.

Şişme çalışmaları sonucu oluşturulan şişme eğrileri bir parabole benzer. Bu polimerlerin şişme kinetiği ikinci dereceden varsayılır ve;

$$\frac{dS}{dt} = k_s (S_{mak} - S)^2 \quad (1.3)$$

eşitliği uygulanır. Eşitlikteki dS/dt ; şişme hızını, S_{mak} ; jelin denge anındaki (t_d) şişme değerini ve S ; t anındaki şişme değerini göstermektedir.

Eşitliğin $t=0$ için $S=0$ ve $t=t_d$ için $S=S_{mak}$ sınır koşullarında integre edilmesi ile;

$$\frac{t}{S} = A + Bt \quad (1.4)$$

eşitliği elde edilir. Eşitlikte A ($1/S_{mak}^2 k_s$); başlangıç hızının ($1/r_0$) tersi, B ($1/S_{mak}$) ise en büyük şişme değerinin tersi ve k_s ; şişme hız sabitini göstermektedir.

Hidrojellerin şişme kinetiği ve difüzyon türünün açıklanmasında kullanılan en temel yasalar Fick yasalarıdır. Şişme özelliği gösteren polimerlerde difüzyon;

$$F = \frac{m_t}{m_d} = kt^n \quad (1.5)$$

eşitliği yardımı ile incelenmektedir. Bu eşitlikte F ; çözücü kesrini, n ; çözücünün difüzyon türünü gösteren difüzyon üsteli, k ; jelin ağ yapısına bağlı olarak değişen bir sabiti göstermektedir.

Çapraz bağlı polimerik yapıların şişme kinetiği ve difüzyon türünün açıklanmasında kullanılan en temel yasalar Fick yasalarıdır. Difüzyon temelleri 1855 yılında Fick tarafından ortaya atılmıştır (Şolpan ve Kölge, 2005).

Çözücünün difüzyon hızı ve polimer çözücü sisteminin durulma hızı polimerlerde şişmeyi denetleyen iki önemli parametredir. Difüzyon türü ve mekanizması bu parametrelere bağlı olarak adlandırılır. Difüzyon türlerini üç şekilde sınıflandırmak mümkündür;

i. Fick tipi difüzyon (Durum I): Durulma hızının difüzyon hızından daha büyük olduğu ve denge şişme değerine kısa sürede ulaşıldığı difüzyon türüdür. Bu durumdaki şişme; difüzyon olayı ile denetlenir ve polimerik yapıya giren ya da yapıdan çıkan türün miktarı; zamanın karekökü ile orantılı olarak artar ($n < 0,5$).

ii. Süper durum (Durum II): Difüzyon hızının durulma hızından daha büyük olduğu difüzyon türüdür ($n=1$).

iii. Fick tipi olmayan (anormal) difüzyon: Şişme üzerinde difüzyon ve durulmanın aynı anda etkin olduğu difüzyon türüdür ($0,5 < n < 1$).

Şişme kinetiğinin incelenmesinde önemli olan parametrelerden birisi de difüzyon katsayısıdır. Silindirik geometrideki yapılar için difüzyon katsayısı D ;

$$D = \pi r^2 \times \left(\frac{k}{4}\right)^{1/n} \quad (1.6)$$

eşitliği yardımı ile hesaplanır. Eşitlikteki r ; şişmiş jelin yarıçapını göstermektedir.

Difüzyon türünün belirlenebilmesi için n parametresinin bilinmesi gerekir. Difüzyon üsteli n , şişmenin henüz dengeye ulaşmadığı bölgece ve jele giren çözücü kütlelerinin %60'lık kesimini oluşturduğu ($F < 0,60$) ana dek geçen zaman aralığında $\ln F - \ln t$ doğrusunun eğiminden bulunmaktadır. Bulunan bu değerler aynı zamanda difüzyon katsayısının hesaplanmasında da kullanılır (Üzüm ve ark., 2009; Bayraktar, 2013).

Hidrojellerin şişme davranışını açıklayan teorik modeller geliştirmek için çok sayıda denemeler yapılmıştır. Bu şişme teorilerinden en çok kullanılanı Flory ve Rehner tarafından geliştirilen, jellerin şişme davranışını çapraz bağların tetrafonksiyonel olduğuyla açıklayan teoridir. Flory-Rehner teorisi her ne kadar sistemin serbest entalpisindeki

değişime karışma ve elastik serbest entalpiyi dahil ettiği için eleştirilse de daha sonra geliştirilen bir çok teorinin çıkış kaynağı olmuştur (Ekici ve ark., 2006).

1.5.3. Hidrojellerin kullanım alanları

İnsan vücudu, hidrojin yapısına benzer olarak, biyomakromoleküllerin ve yüksek oranda suyun birleşiminden oluştuğundan, hidrojeller istenmeyen yabancı cisim reaksiyonlarının oluşmasını engellemektedir. Hidrojin ve vücudun yüzey serbest enerjileri yaklaşık aynı olduğundan, hidrojel ve hücre veya protein arasındaki etkileşimler az olmakta, böylece yabancı cisim reaksiyonunun oluşması önlenmektedir. Dolayısıyla hidrojeller biyomalzeme olarak oldukça güvenilirlerdir (Nam ve ark., 2004).

Hidrojellerin biyomalzeme olarak kullanımlarındaki avantajları aşağıdaki gibi verilebilir:

*Hidrojeller suda çözünen maddeler için geçirgendir.

*Hidrojeller yumuşaktır.

*Hidrojellerin çevredeki dokularla sürtünmesi azdır. Bu, özellikle fazla miktarda su içeren hidrojeller için geçerlidir.

*Hidrojeller, mukoza zarı ve dokulara düşük yapışma gösterirler.

*Şişmiş hidrojellerdeki suyun bir kısmı, polimer yapıda belli büyüklükteki moleküller (özellikle ilaçlar) için difüzyon yolları sağlar. Aynı zamanda polimerik yapı, sahip olduğu örgü nedeniyle büyük moleküller, hücreler ve bakteriler için bariyer gibi davranmaktadır.

Aynı zamanda hidrojeller; iyonik şiddet, elektromanyetik ışımaya, pH ve sıcaklık gibi dış çevre koşullarındaki değişimlere, hacimlerini yüzlerce kat artırıp azaltarak kontrollü bir şekilde cevap verebilmeleri sayesinde biyomedikal, farmasötik, teknoloji ve tarımsal alanda geniş kullanım alanları bulmuştur (Nichifor ve Zhu, 2003).

Canlı dokulara benzeyen kauçuğumsu yapısı ve mükemmel biyoyumlulukları hidrojelleri pek çok alanda çekici hale getirmiştir. Hidrojeller, biyomedikal alanda teşhis, tedavi ve implante edilir cihazlar (biyosensörler, yapay deri, kontrollü ilaç taşıma sistemleri ve kontakt lensler) olarak; çevre alanında ağır metal iyonlarının ve organik kirletici malzemelerin tutulmasıyla atık su temizlemede süper emici polimerler olarak kullanılmaktadırlar.

Hidrojellerin biyomalzeme olarak ilk uygulaması kontakt lensler olmuştur. Mekanik kararlılığının iyi oluşu, yüksek oksijen geçirgenliği ve uygun kırınım indisine sahip oluşları, kontak lenslerde kullanımlarının temel nedenidir (Peppas ve Yang, 1981).

Tedavi amaçlı göz damlaları da hidrojellerin bir başka kullanım alanıdır. Göz damlaları gözyaşı tarafından seyreltilerek kısa sürede akar. Bu alanda kullanılan hidrojel göze sıvı ürün olarak düşmesine rağmen, gözdeki sıcaklığa maruz kaldığında daha viskoz bir hale gelir. Kaymaya karşı duyarlılığından dolayı da göz her kırılışında sıvı hale gelir ve jelin bütün göze eşit miktarda yayılmasını sağlar.

Hidrojeller yüksek oranda su tutucu olmaları ile peçete, çocuk bezi gibi temizlik ürünlerinin yapımında, gübrelerin ve tarım ilaçlarının denetimli salınımlarında, endüstride yağ ve petrol içerikli sulu atıklardan saflaştırma ve suyun uzaklaştırılması işlemlerinde ve hastane atıklarından suda çözülebilen ya da hidrojele uyumlu olarak soğurulabileceği bazı fizyolojik (kan ve üre vb.) sıvıların ayrılmasında da kullanılırlar (Şahiner ve ark., 1998).

Hidrojellerin diğer bir kullanım alanı ise yanık tedavisidir. Hidrojeller, esnek olmaları, dayanıklılıkları, antijenik olmamaları, su buharı ve metabolitleri geçirebilmelerinden dolayı bu sahada kullanım alanı bulmuşlardır.

Hidrojellerin dikiş işlemleri için kaplama uygulamaları, elektrot, elektroforez hücre ve yapay organ yapımı, kornea, doğuştan gelen kemik hastalıklarının tedavisi gibi uygulama alanları vardır. Ayrıca homojen malzeme olarak kulak zarı tıkaçı, yapay kıkırdak, safra ve yemek borusu yapımında da kullanılmaktadırlar (Roseman ve Carderelli, 2001).

Günümüzde biyoteknolojik alanda üzerinde en çok durulan konulardan biri hidrojellerin enzim ve hücre immobilizasyonunda taşıyıcı olarak kullanımına yönelik çalışmalardır. Hidrojellerin kontrollü ilaç salımı için taşıyıcı olarak kullanıldığı çeşitli uygulamalarda geliştirilmiştir. Bu tür sistemlerde hidrojelin, uyarıcı büyüklüğü ile orantılı şişme-büzüşme cevabı, salım sisteminden ilaç çıkış hızının ayarlanması amacıyla kullanılmaktadır (Qui ve Park, 2012).

1.6. Akıllı Hidrojeller

Çevreden gelen küçük fiziksel ya da kimyasal uyarılara karşı büyük ve keskin fiziksel ya da kimyasal değişimler gösteren hidrojellere *çevre-duyarlı hidrojeller* veyadiğer bir deyişle *akıllı hidrojeller* adı verilir (Gümüşderelioğlu, 2009).

Herhangi bir malzemenin akıllı olması demek, dış ortamdan gelen uyarıları algılayıp yarar sağlayacak bir tepki üretebilmesi demektir. Hidrojeller farklı uyarılar (sıcaklık, pH, manyetik alan, elektriksel alan, ışık, vb.) karşısında şişme davranışlarında, örgü yapılarında, geçirgenlik özelliklerinde veya mekanik dayanımlarında değişiklikler gösterirler. Hidrojelin makroskopik özelliklerindeki eş zamanlı değişim ve hacim değişikliği 4 önemli moleküler etkileşimle sağlanmaktadır; hidrojen bağlanması, hidrofobik etkileşim, elektrostatik etkileşim ve Van der Waals etkileşimi. Bu etkileşimler osmotik basınçla yükselişe neden olmakta, bununla birlikte hidrojelin elastik gerilimi şişme özelliğini tanımlamaktadır (Birgersson ve ark., 2007).

Akıllı hidrojeller biyoseperasyonda, ilaç salınımında ve hidrofobik-hidrofilik yüzeylerde kullanılır (Sözmen, 2008).

Uyarıya cevap verebilen hidrojeller cevap verdikleri uyarı türlerine göre sınıflandırılabilir:

- Sıcaklık duyarlı hidrojeller
- pH duyarlı hidrojeller
- İyonik şiddete duyarlı hidrojeller
- Işığa duyarlı hidrojeller
- Elektrik alana duyarlı hidrojeller
- Manyetik alana duyarlı hidrojeller

1.6.1. Sıcaklık duyarlı hidrojeller

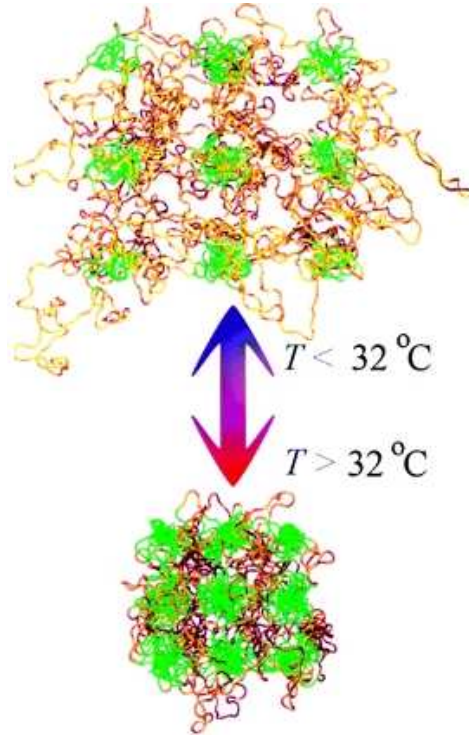
Sıcaklık, jellerin faz davranışını etkileyen en önemli parametrelerden biridir. Sıcaklık değişimi ile hidrofilik ve hidrofobik gruplar arasındaki dengenin değişmesiyle hidrojelleri oluşturan hidrofilik ve hidrofobik grupların su ile etkileşimi sıcaklığa bağlı olarak hacim-faz değişmelerine sebep olmaktadır.

Sıcaklık duyarlı hidrojellerde; polimer sistemini oluşturan bileşenlerden en az biri çözücü ortamında (genelde su) sıcaklığa bağlı bir çözünürlüğe sahip olmalıdır. Sudaki şişme derecesinde belirgin bir değişiklik gösteren sıcaklığa duyarlı bir hidrojel elde etmek için, bu jeli oluşturan bileşenlerin belli bir sıcaklığın altında veya üstünde çözünmez olmaları gerekir. Bu sıcaklıkta görülen hacim değişimi polimer zincirinin bileşenlerine ve hidrojin iyonizasyon derecesine bağlı olarak geri dönüşümlüdür. Sıcaklık kritik bir değere ulaştıkça polimerde faz değişimi olur ve polimeri çözen bu en düşük çözücü sıcaklığına “Alt Kritik Çözünme Sıcaklığı”, (Lower Critical Solution Temperature, LCST) ve en yüksek çözücü sıcaklığına ise “Üst Kritik Çözünme Sıcaklığı,” (Upper Critical Solution Temperature, UCST) denir. Bu sıcaklığın altında polimer zincirleri genişleyerek polimer suda çözünürken, üstünde ise polimer çözünmez (Lev ve ark., 1998).

Sıcaklığa duyarlı hidrojeller, LCST’de polimer zincirlerinin hidrofilik/hidrofobik dengesindeki değişiklikler ile bir faz geçişi gösterirler. Hidrojel LCST’nin altında hidrofilik karakterdedir. Fakat bu sıcaklığın üzerine çıktığında hidrofobik duruma gelir. Bu tür hidrojeller LCST’nin üzerinde ısıtıldıklarında büzülürler. Bunun sebebi, LCST’nin altındaki sıcaklıklarda, polimerin polar grupları ile su molekülleri arasındaki hidrojen bağına katkı sağlayan entalpi değişimidir ve bu da polimer zincirlerinin birbirinden ayrışmasını sağlar. LCST’nin üzerindeki sıcaklıklarda ise hidrofobik etkileşimler baskındır ve polimer zincirlerinin yapının içine çökmesine yol açar. LCST’ye ulaşıldığında her bir polimer zinciri önce içlerine kapanır, bir araya toplanır ve bulutlanmaya neden olurlar. Bulutlanma noktasına gelindiğinde iki fazın oluşumu gözlenir. Bu fazlardan biri yapısındaki suyun çoğunu bünyesinden uzaklaştırmış olan büzüşmüş jel, diğeri de sudur. Bu şişme-büzüşme özelliği, sıcaklık duyarlı hidrojellerin ilaç salımlarında kullanılmasına olanak sağlar.

Poli(N-izopropilakrilamid) (PNIPAM) sıcaklığa duyarlı hidrojellerin hazırlanmasında en çok kullanılan polimerlerden biridir. Sıcaklığa-duyarlı hidrojellerin kullanımıyla ilaç molekülleri jel örgüsünde hapsedilebilir ve sıcaklıktaki değişime cevap olarak dış ortama salınır. Örneğin PNIPAM kullanıldığında, suda çözünen ilaçlar oda sıcaklığında jel yapı içerisine dağılırlar. PNIPAM’ın LCST değeri 32°C olduğundan bu sistem yani ilaç yüklü PNIPAM jel vücut sıcaklığına(37°C) maruz kaldığında ise ilaçla birlikte yapıdaki su jelden ayrılır ve jel büzüşür. Suda çözünmeyen, yani sudan korkan yapıdaki ilaçlar ise tam tersi olarak LCST’nin üzerinde jel yapısına hapsedilirler ve

LCST'nin altındaki sıcaklıklarda da dış ortama dağılırlar (Nykanen ve ark., 2007; Gümüşderelioğlu, 2009).



Şekil 1.15. Hidrojel yapısının sıcaklık değişimine karşı gösterdiği değişim

1.6.2. pH duyarlı hidrojeller

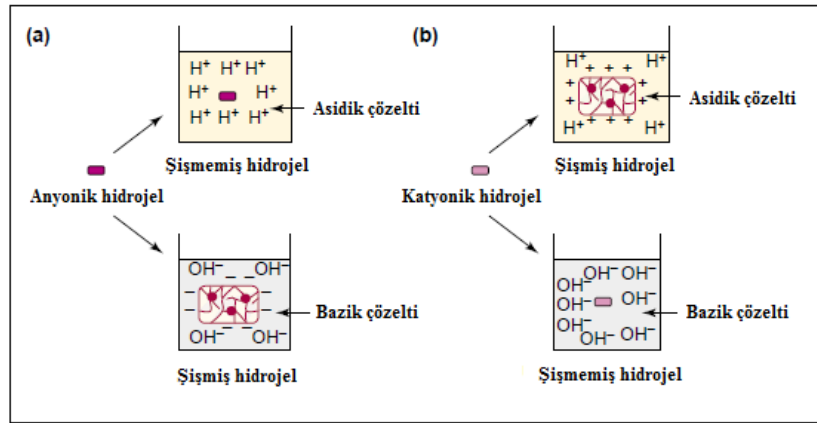
Ortam pH'ındaki değişikliğe cevap verebilecek, yapılarında iyonlaşabilen fonksiyonel gruplara sahip hidrojellerdir. Bunlar, pH değişimiyle jelin özelliklerinin değiştiği ve pH'ya bağlı şişme davranışının gözlemlendiği iyonikağ yapılarıdır. İyonik ağ şeklindeki bu yapılar, zincirlerine takılı hem asidik, hem de bazik gruplar içerirler. Uygun pH ve iyonik güce sahip sulu ortamda bu gruplar iyonlaşarak jelde sabit elektriksel yük (pozitif veya negatif) oluştururlar ve bu elektrostatik kuvvetlerin birbirini itmesi sonucunda ağ yapıya çözücü (örneğin su) girişi artarak yapı şişer (Qui ve Park, 2012).

Bu tür polimerler, polielektrolit yapısında olup, ortam pH'ına bağlı olarak tersinir iyonlaşma özelliği gösterirler. İyonlaşma, polimerin polaritesini ve fonksiyonel gruplar arasındaki etkileşimleri değiştirir, dolayısıyla polimer özellikleri değişir.

Pek çok çevreye duyarlı hidrojelde olduğu gibi pH duyarlı hidrojellerde de hidrofobik monomerler yapıya mekanik dayanım sağlamak amacıyla eklenir (Xue ve Hamley, 2002).

Tüm pH duyarlı hidrojeller yapılarındaki asidik veya bazik gruplar sayesinde ortam pH'sının değişimine bağlı olarak proton alırlar ya da verirler. Bu şekilde pH'ya bağlı olarak şişme ya da büzüşme davranışı gösterirler. Zayıf asidik (anyonik) grupların varlığında ortam pH'sının artması ile hidrojelün şişmesi artarken; zayıf bazik (katyonik) grupların varlığında hidrojelün şişmesi azalır (Bajpai ve ark., 2008). pH-duyarlı anyonik ve katyonik hidrojellerin şişmesi Şekil 1.16'da gösterilmiştir.

Anyonik hidrojellerin asılı grupları (karboksilik asit gibi), polimerik ağın pKa'sının altında iyonlaşmaz üstünde iyonlaşır. İyonların varlığıyla yüksek osmotik şişme gücü yüzünden polimer pKa'sının üstündeki pH'da hidrojelün şişmesine yol açar. Katyonik hidrojeller için ise tam tersi olur, polimerik ağın pKa'sından daha düşük pH'da şişme söz konusudur.



Şekil 1.16. pH-duyarlı anyonik(a) ve katyonik(b) hidrojellerin şişmesi

pH duyarlı hidrojellerin şişme davranışını etkileyen en önemli faktörler ise jel ve çözelti özelliklerini içerenler olarak sınıflandırılır ve bu faktörler Şekil 1.17'de ayrıntılı olarak verilmiştir (Odabaş ve ark, 2011).

FAKTÖR	ETKİ
Jel Özellikler	
İyonlaşabilen monomerin yükü	Asidik: pH ↑ => iyonlaşma ↑ Bazik: pH ↑ => iyonlaşma ↓
iyonik monomerin pK _a 's	pKa ↑ => pH ↑ - pH iyonlaşma profili yüksek pH'a kayar.
İyonlaşma derecesi	iyonlaşma ↑ => Şişme ↑
İyonlaşabilen monomerin derişimi	Derişim ↑ => iyonize haldeki şişme ↑
Çapraz bağ yoğunluğu	Yoğunluk ↑ => Şişme ↓
Polimer ana zincirinin hidrofilitesi/ hidrofobitesisi	Hidrofilitesi ↑ => Şişme ↑
Şişmeçözelti	
pH	Asidik:pH ↑ => Şişme ↑ Bazik:pH ↑ => Şişme ↓
İyonik güç	İyonik güç ↑ => Jel içindeki ozmotik basınç ↑ => Şişme ↓ (polielektrolit komplekslerin dışında)
Koilyon	Genellikle değişim yok
Karşilyon	Türe bağlı olarak etkiler
Karsiyon Değerliği	Değerlik ↑ => Şişme ↓4

Şekil 1.17. pH duyarlı hidrojellerin şişme davranışını etkileyen faktörler

pH duyarlı hidrojeller denetimli ilaç salımı uygulamalarını geliştirmek amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. İlaçları asidik haldeki mide ortamından korumak için akıllı jellerden yararlanılır. Bu jel düşük pH'da (pH:1-2) büzüşmekte yani mideden etkilenmeden geçmekte, bağırsaklarda ise (pH>7) şişerek iyonize hale gelmektedir. Böylece içerisindeki ilacı uygun koşullarda salmaktadır (Gupta ve ark., 2002).

1.6.3. İyonik şiddete duyarlı hidrojeller

Polielektrolit yapısındaki polimerlerdir. Bu tür bir polimerik membranın özellikleri, tersinir olarak, dış ortamdaki iyonlar uyarı aracı olarak kullanılmak üzere değiştirilebilir. Uyarı için yaygın olarak kullanılan katyonlar, Ca²⁺, Mg²⁺, Ba²⁺, Na⁺, Cu²⁺ dir.

Hidrojeldeki fonksiyonel grupların iyonize olması sonucu ortaya çıkan elektrostatik itme, yapının genişlemesine ve suyun içeri difüzyonuna neden olur. Jelin iyon miktarındaki

artış hidrofilitik özelliğini etkileyerek jelin daha hızlı şişmesini ve en yüksek denge şişme değerine ulaşmasını sağlar.

1.6.4. Işığa duyarlı hidrojeller

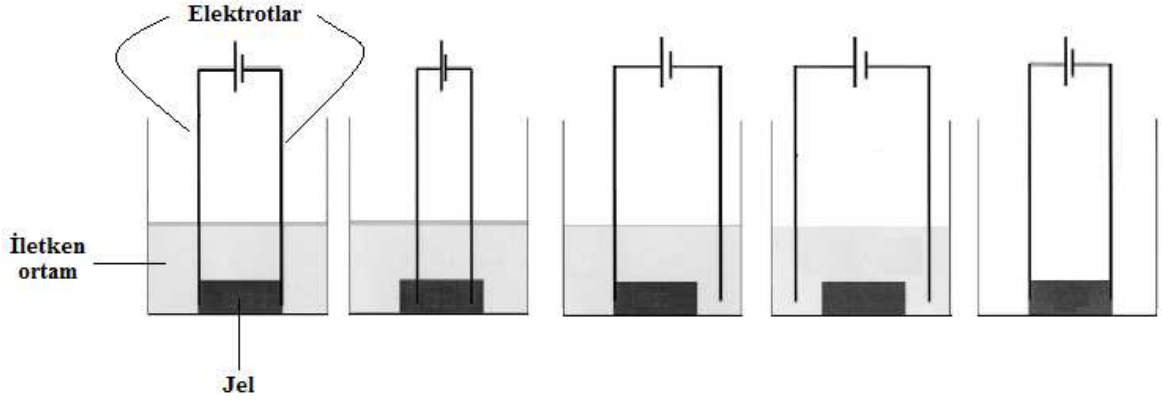
Bu tür polimerle yapılarında, yan veya ana zincire bağlanmış durumda ya da polimer ile fiziksel karışım halinde veya polimerik yapıda çapraz bağ oluşturmuş durumda fotokromik maddeler içerirler. Bu maddeler, ışığa karşı fonksiyonel özellik gösterebilen gruplardan oluşmuş olup, ışık ile etkileşimleri sonucu tersinir yapısal değişiklikler gösterirler. Işığa duyarlı polimerler mikrosistemlerde, doku mühendisliği uygulamalarında kullanılmaktadır.

1.6.5. Elektrik alana duyarlı hidrojeller

Elektrik alanın uygulanmasıyla şekil ve boyutlarını değiştiren bu hidrojeller genellikle polielektrolitlerden hazırlanırlar. Bu hidrojeller uygulanan elektrik alanın varlığında şişme ya da büzüşme sergilerler. Bazen söz konusu hidrojelin bir tarafı şişme davranışı gösterirken diğer tarafı büzüşme davranışı gösterir, bu durum hidrojelin bükülmesine yol açar.

Elektrik alan varlığında elektrik alana duyarlı hidrojeller genellikle büzülme ya da bükülmeye uğrar. Bu jelin şekline ve yönelimine bağlıdır. Elektrotlar arasında paralel konumda ve dik durumda bulunan jel büzülmeye başlar ve bükülür (Bajpai ve ark., 2008).

Birçok araştırmacı bu hidrojeller ile farklı deneysel düzenekler kullanarak elektrik alanında çalışmıştır (Şekil 1.18). Jel; su veya tampon çözelti gibi elektroaktif bir sıvıda bulunabilir ya da bulunmayabilir. Bir ya da her iki elektrotta jel ile temas halinde olabilir. Jel elektrotlara temas etmeden iletken ortamda bulunabilir. Jel her iki elektrotla temas edip iletken bir ortamda bulunmayabilir. Jelin uyarıya yanıtı düzeneğin durumuna bağlıdır (Murdan, 2003).



Şekil 1.18. Elektrik alana duyarlı hidrojeller ile çalışılan farklı deneysel düzenekler

İlaç salımı için tasarlanan elektrik alana duyarlı jeller ise, gözenekli bir zar (membran) içinde hazırlanırlar ve elektrik akımına tabi tutulurlar. Akım orta değerlerde tutularak gözenek boyutu kontrol edilebilmektedir. Jel büzüştüğünde, zardaki gözenekler zorunlu olarak genişleyerek sıvıların ve çözülmüş moleküllerin zardan geçişine izin verirler. Jel şiştiği zaman ise gözenekler büzülür ve sonunda akış durur. Böylelikle hangi akım değerlerinde hangi moleküllerin zardan geçebileceğinin tayini mümkün olmaktadır. Özellikle bu tür sistemler, farklı boyuttaki molekülleri içeren karışımların ve seyreltik sulu çözeltilerde büyük moleküllerin ayrılmasında kullanılırlar (Soppimath ve ark., 2002).

1.6.6. Manyetik alana duyarlı hidrojeller

Jel içine ferromanyetik bir madde yerleştirilerek hazırlanan, *ferrojel* olarak da adlandırılan hidrojellerdir. Ferrojel hazırlanırken diğer jellerdeki gibi özel bir monomer seçimi yoktur. Burada önemli olan jelin çapraz bağlı yapılar içermesidir. Kolloidal haldeki manyetik parçaların çapraz bağlı hidrojeller içerisine yerleştirilmesiyle jelle manyetik özellik verilmektedir. Manyetik alana girdiğinde jel ısınır, manyetik alandan kurtulduğunda ise tekrar soğur ve bu şekilde salınması istenen maddenin dışarı çıkması sağlanmış olur.

Bu tür jellerin şişme ve büzülme davranışları ilaçların kontrollü salımında ve yapay kas uygulamalarında kullanılır (Jie ve ark., 2008).

1.7. Akıllı Hidrojeller ve Denetimli İlaç Salım Sistemlerinde Kullanımları

Hidrojellerin pH, sıcaklık gibi çevresel değişimlerle şişme ve büzülme davranışı göstermesinden ilaç salım sistemlerinde çokça yararlanılır. Çoğu zaman ilaç salımı

hidrojelin şişmesi sırasında gözlenir. Bununla birlikte bir sıkıştırma mekanizmasının uygulanması sonucu hidrojelin büzülmesi sırasında da ilaç salımı gözlenen bazı örnekler rapor edilmiştir (Gutowska ve ark., 1997).

Son yıllarda polimer-ilaç sistemlerinin çeşitli uygulamaları tasarlanmıştır. Polimerlerin taşıyıcı olarak kullanıldığı sistemlerle, ilaçlar çok uzun süreler boyunca sürekli ve denetimli olarak salılabilmektedir. Bu sistemlerde ilacın salımında hız kısıtlayıcı basamak ilacın polimerden difüzyonu olduğu için ilaç kullanımında hastalar arasında görülen farklılıklar azalmıştır.

1.7.1. Denetimli ilaç salım sistemleri

Denetimli ilaç salımı; ilaç etken maddesinin hidrojel içerisinden istenilen sürede, belirlenmiş bir hızla ve gereken miktarda çıkacak şekilde tasarımın yapıldığı bir yöntemdir. Denetimli ilaç salım sistemleri; kandaki tedavi edici aktif bileşenin sürekli sabit derişimde olmasını, salım oranlarının tahmin edilebilir ve tekrarlanabilir olmasını, yan etkilerin ve ilaç kaybının giderilmesini, ilaç çözeltisinin kararlılığının sağlanmasını ve optimize edilmiş tedavi uygulamalarını sağlamak için kullanılmaktadır (Peppas ve Khare, 1993).

Geleneksel yöntemlerden farklı olan salım sistemleri (modified releasesystems) iki grup altında toplanır: Geciktirilmiş salım sistemleri (delayed release systems) ve uzatılmış salım sistemleri (extended release systems).Uzatılmış salım sistemlerini ise iki alt başlık altında toplayabiliriz: Denetimli salım sistemleri (controlled release systems) ve sürekli salım sistemleri(sustained release systems).

Salım sistemleri ile ilgili genel bazı özellikler şöyle sıralanabilir:

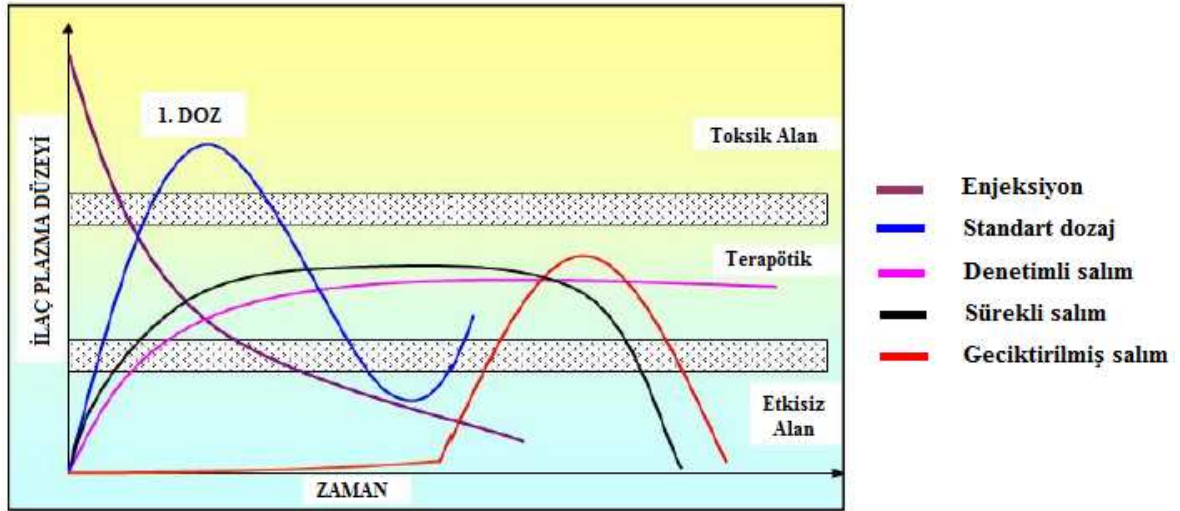
*Tekrarlanan doz içeren sistemler (repeat action systems): Dozaj içinde etken maddenin birden fazla (iki veya üç) dozu vardır ve bu dozlar belli zaman aralıkları ile salınırlar.

*Geciktirilmiş salım sistemleri: Etken maddenin sistemden salımı belli bir bölgede olmaktadır. Genellikle enterik kaplı tabletler için kullanılır.

*Sürekli salım sistemleri: Bu sistemler etken maddenin plazma veya doku düzeyini alışılmış şekillere göre daha uzun devam ettirebilirler. Ancak sistem bulunduğu ortam şartlarından etkilenebildiği için salım mekanizmasını önceden belirlemek güçtür. Genelde salım hızı birinci derecede kinetik uyumludur.

*Denetimli salım sistemleri: Denetimli salım sistemlerinin salım hızlarının önceden planlanabilmesi ve sıfırıncı derece kinetikle etken madde salımını gerçekleştirebilmesi sürekli etkili sistemlerden ciddi farkları olduğunu gösterir.

Her ilacın kan serumundaki tedavi edici derişiminin alt ve üst sınırları vardır. Bu iki derişim değerinin arasındaki değer “terapötik aralık” olarak tanımlanır. İlaç maksimum serum derişimi üzerinde toksik etki gösterirken, minimum serum derişimi altında ise etkisiz kalmaktadır. Geleneksel ilaç verme şekilleri, etken maddeyi aniden salan sistemlerdir. Düzenli bir dozlama aralığı ile ilacın uygulanması sırasında sürekli olarak terapötik aralıkta kalması sağlanmaya çalışılır. Ancak geleneksel ilaç verme şekillerinde her doz uygulaması ile serum derişiminde dalgalanmalar olur. Bu dalgalanmaların giderilmesi için etken maddenin salım hızının yavaşlatılmasına çalışılmıştır. İdeal olarak ilaç taşıyıcı sistemleri, etken maddeyi istenen doku veya organa istenen hızda taşınmalıdır. Etken maddeyi istenen doku veya organa taşıyan sistemlere “hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemler” denir (Lazarus ve Cooper, 1961).



Şekil 1.19. Çeşitli ilaç salım biçimlerinin etken madde kan düzeyi-zaman eğrileri türleri

1.7.2. Denetimli ilaç salım sistemlerinin sınıflandırılması

Denetimli ilaç salım sistemleri ilaç salımını denetleyen mekanizma ve uygulama alanları göz önüne alınarak iki grup altında sınıflandırılabilir. Salım işleminde hız sınırlayıcı basamak, ilacın Fick kanunu ile ifade edilen difüzyonu (difüzyon denetimli sistemler), polimer ile çözünme ortamının ara yüzeyinde katı fazın parçalanmasına yol açan kimyasal reaksiyon (kimyasal denetimli sistemler) veya polimer içine çözünme

ortamının girmesi ile yapının şişmesi ve ters yönde ilaç difüzyonu (şişme denetimli sistemler) olabilir (Sözmen, 2008).

Salım mekanizmasına göre ilaç salım sistemleri aşağıdaki şekilde sınıflandırılır:

I. Difüzyon denetimli sistemler

- Membran sistemler
- Matriks sistemler

II. Kimyasal denetimli sistemler

- Vücutta aşınan sistemler
- Zincire takılı sistemler

III. Çözücünün harekete geçirdiği sistemler

- Şişme kontrollü sistemler
- Osmotik kontrollü sistemler

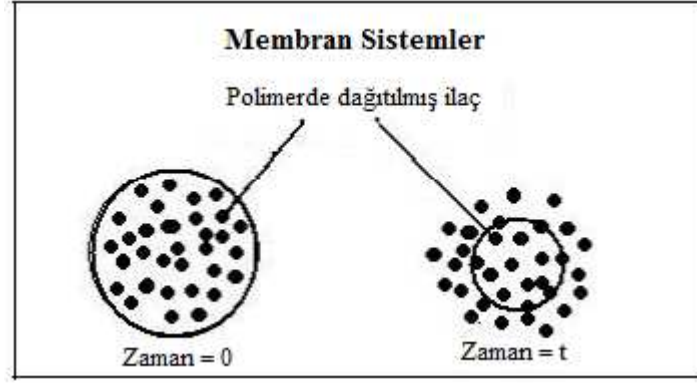
IV. Diğer sistemler

1.7.2.1. Difüzyon denetimli sistemler

Difüzyon denetimli sistemler membran ve matriks olmak üzere iki şekilde hazırlanabilirler.

1.7.2.1.1. Membran sistemler

Bu sistemlerde ilaç, şişen veya şişmeyen polimerik tabaka ile çevrili bir depoya konur. İlacın polimerik tabakadan difüzyonu bu sistemlerde salım hızını denetleyen basamaktır. Membran sistemler tabaka, film, kapsül, mikrokapsül, içi boş elyaf gibi çeşitli şekillerde hazırlanabilir. Şekil 1.20’de membran sistemlerin gösterimi yer almaktadır.



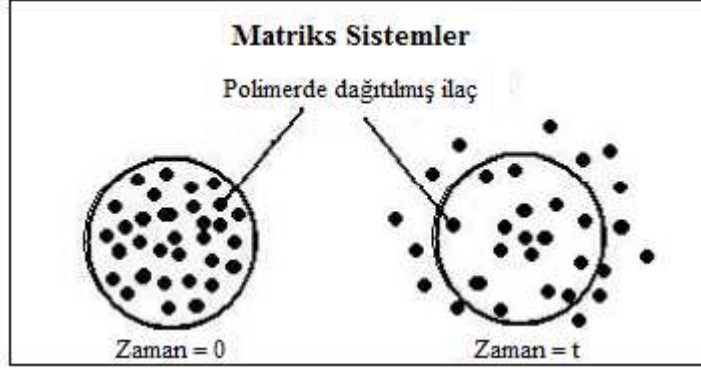
Şekil 1.20. Membran sistemler

Membran sistemlerin farmosötik açıdan en önemli üstünlükleri sıfırıncı dereceden salım kinetiğine, başka bir ifade ile sabit salım hızına kolaylıkla ulaşmasıdır. Bunun için sistemin ilacı taşıyan depo bölümünde ilaç derişiminin sabit tutulması yeterlidir. Bunun için depo bölümüne doymuş ilaç çözeltisi konur ve bu fazladan toz ilaç bu çözeltilerde dağıtılır. Böylece, ilacın depo bölümünde her zaman sabit doygunluk derişiminde kalması sağlanır ve bunun sonucu olarak da sistemden sıfırıncı dereceden salım gözlenir.

Membran sistemlerin dezavantajı ise genellikle vücutta parçalanmamalarıdır, bu nedenle deri altı implantasyon şeklinde kullanımdan sonra cerrahi işlemle uzaklaştırılmaları gerekir. Polimerik yapıda oluşabilecek çatlak veya yırtılmalar, ilacın aşırı yüklenmesine neden olur, bu da tehlikeli bir durumdur.

1.7.2.1.2. Matriks sistemler

Bu sistemlerde ilaç katı polimer içinde çözülür veya dağıtılır. Membran sistemlerde olduğu gibi burada da salım hızını kontrol eden basamak ilacın polimer matriks içindeki difüzyonudur. Şekil 1.21’de matriks sistemlerin gösterimi yer almaktadır.



Şekil 1.21. Matriks sistemler

Membran sistemlere göre matriks sistemlerin fabrikasyonu daha kolay ve ucuzdur. Ancak ilacın polimer yapıda dağılımı nedeniyle genellikle sıfırıncı dereceden salım kinetiğine ulaşamaz.

Dikdörtgen kesitli bir polimer matriksten ilacın salım hızı zamanla azalır. Böyle bir matriksten önce yüzeye yakın ilaç molekülleri salınır. Daha sonra matriksin derinlerindeki moleküller difüze olur. Difüzyon hızı sabit olduğundan, gitmesi gereken yolu daha uzun olan derinlerdeki moleküllerin matriksten çıkması daha uzun zaman alır, dolayısıyla salım hızı düşer.

Matriks sistemlerde sıfırıncı dereceden kinetiğe dolayısıyla sabit salım hızına ulaşılması için matriks özel geometrik şekillerde hazırlanmıştır. Difüzyon uzaklığının artması ile salım hızındaki azalmanın, uzaklıkla salım yüzeyinin artırılarak giderilebileceği düşüncesinden hareketle, değişik geometrik şekillerde matriksler hazırlanmıştır. En iyi sonuçlar yalnızca iç yüzeyinden salımın olduğu silindirik bir elemanda ve yalnız merkezinde küçük bir bölümü salım için bırakılmış diğer yüzeyleri ilacı geçirmeyecek şekilde kaplanmış bir yarı küre ile elde edilmiştir.

1.7.2.2. Kimyasal denetimli sistemler

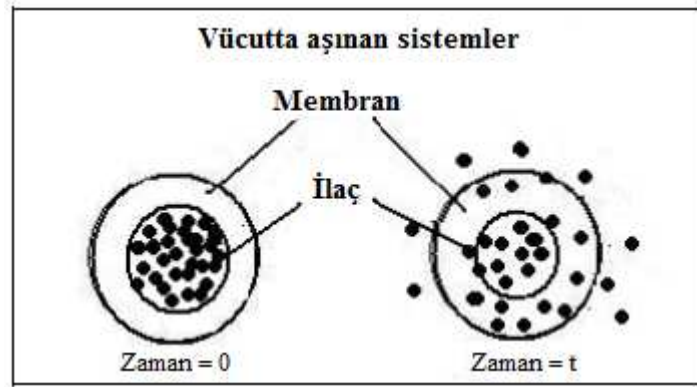
Kimyasal denetimli sistemler vücutta aşınan sistemler ve zincire takılan sistemler olmak üzere iki şekilde hazırlanabilirler.

1.7.2.2.1. Vücutta aşınan sistemler

Bu sistemlerde matriks sistemlerde olduğu gibi ilaç polimer içinde dağıtılır. Ancak matriks sistemlerde salım süresince polimer faz değişmeden kalıp ilaç difüzyon ile

salınırken, vücutta aşınan sistemlerde polimer matriks aşınmaya uğrarken ilaç salınır. Şekil 1.22’de vücutta aşınan sistemlerin gösterimi yer almaktadır.

Vücutta aşınan matriks tipi ilaç salım sistemlerinde salım hızı difüzyon veya aşınma ile denetlenir. Eğer matriksin aşınması ilacın difüzyonuna göre oldukça yavaş ise, salım difüzyon denetimlidir. Eğer ilaç matriks içinde sabitlenmiş ise, dolayısıyla difüzyon aşınmaya göre yavaşsa, ilaç salım hızı aşınma denetimlidir.

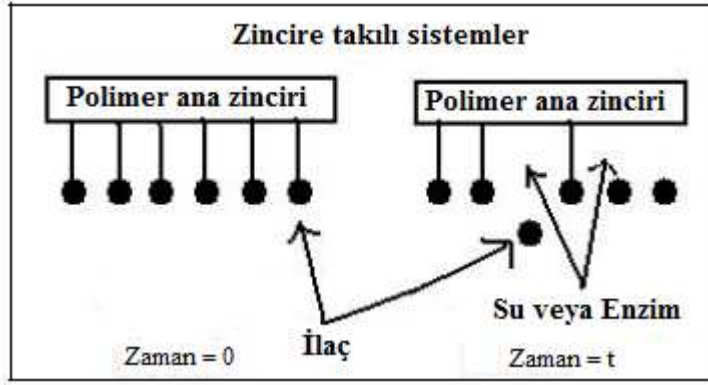


Şekil 1.22. Vücutta aşınan sistemler

Vücutta aşınan sistemleri açıklayan üç mekanizma vardır. Birinci mekanizmaya göre aşınma polimer yapısındaki çapraz bağların hidroliziyle olur. İkinci mekanizma suda çözünmeyen ancak, yan grupların hidrolizi, iyonizasyonu veya protonlanmasıyla çözünür hale geçen polimerlerin aşınmasını açıklar. Üçüncü mekanizmaya göre ise aşınma suda çözünmeyen polimer ana zincirinin hidroliziyle düşük molekül ağırlıklı, suda çözünen moleküller oluşur.

1.7.2.2.2. Zincire takılı sistemler

Bu sistemlerde ilaç bir polimer zincire kimyasal olarak bağlıdır ve bağın hidrolitik veya enzimatik olarak kopması ile ilaç salınır. Bu tür polimer-ilaç bileşimleri, zehirlenmeyi azaltmak, tedavi etkinliğini artırmak veya ilacı belirli hücre veya organlara hedeflemek amacı ile kısa süreli (birkaç saat) uygulamalarda kullanılmaktadır. Şekil 1.23’te zincire takılı sistemlerin gösterimi yer almaktadır.



Şekil 1.23. Zincire takılı sistemler

Zincire takılı sistemleri diğer denetimli salım sistemlerine göre bir üstünlüğü, sistemin ağırlıkça % 80'inin ilaç olmasıdır. Geleneksel pek çok taşıyıcı sistemde yapının ağırlıkça % 70-90'ının polimer faz olduğu düşünülürse, ekonomik açıdan avantaj kabul edilebilir.

1.7.2.3. Çözücünün harekete geçirdiği sistemler

Çözücünün harekete geçirdiği sistemler şişme denetimli sistemler ve osmotik denetimli sistemler olmak üzere iki şekilde hazırlanabilirler.

1.7.2.3.1. Şişme denetimli sistemler

Şişme denetimli sistemlerde ilaç salımı, salımın gerçekleştiği ortam sıvısının (su veya biyolojik sıvı) başlangıçta camsı olan polimerin içine difüzyonu sırasında ilacın polimerden dışarı doğru difüzyonu esasına dayanır.

Bu sistemlerde ilaç bir polimer çözeltisinde çözülür, dağıtılır. Daha sonra çözücü buharlaştırılarak uzaklaştırılır, çözücüsüz camsı polimer matriks elde edilir. Bu sistem tipik şişebilen bir farmasötik formülasyondur. İlacın bu katı faz içindeki difüzyonu göz önüne alınmayacak boyutlardadır. Bu polimer-ilac bileşimi çözünme ortamına (kullanım ortamı genellikle sudur) konulunca, çözücünün polimer matriks içine geçişi başlar, polimer şişer ve camsı geçiş sıcaklığı ortam sıcaklığının altına düşer. Şişmiş polimer kauçuğumsu durumdadır ve ilaç bu durumdaki polimer içinde difüze olarak dışarı doğru salınır.

Bu şişme biçiminde iki ara yüzey dikkat çeker. Bunlardan ilki camsı bölgeyi kauçuğumsu bölgeden ayıran sınır olup şişme ara yüzeyi olarak tanımlanır ve V hızı ile camsı bölgeye doğru ilerler. İkinci bölge kauçuğumsu polimeri çözünme ortamından

(polimer ara yüzeyi) ayıran sınırdır ve dışarı doğru hareket eder. Şişmenin neden olduğu, camsı ve kauçuğumsu bölgeleri ayıran hareketli yüzeyin yakınındaki jelimsi bölgede görülen makro moleküler gevşeme ve salım ortamının polimer içindeki derişimi, bu tür sistemlerde salım hızını kontrol eder.

1.7.2.3.2. Osmotik denetimli sistemler

Bu sistemlerde ilaç yarı geçirgen bir membran içindedir. Genellikle ilaç derişimi doyunluk sınırının üstündedir ve osmotik işlemi içeren bir tuz içerebilir. Osmotik sistem su veya biyolojik sıvı ile temas ettiğinde, su yarı geçirgen bir membranın gözeneklerinden içeri girer ve ilacı çözmeye başlar. İlaç bu membrandan difüze olamayacağı için tek çıkış yolu olan sistemin uygun bir yerine, lazer ile açılmış olan delikten salınır. Bu sistemlerden salım genellikle sıfırncı derecedendir, yalnızca ozmos olayı ile denetlenir.

1.7.2.4. Diğer sistemler

İlaçları değiştirilebilen hızlarda salan başka sistemler de geliştirilmiştir. Bu sistemler:

- Manyetik denetimli sistemler: Bu sistemlerde ilaç ve manyetik taneler bir polimer matriksi içinde düzgün olarak dağıtılmıştır. Sistem sulu bir ortamla temas ettiğinde ilaç, difüzyon denetimli matriks sistemlere benzer biçimde salınır. Ancak, manyetik alan uygulanınca ilaç çok daha hızlı salınır. Manyetik denetimli sistemler, ilacın salım hızının dışarıdan denetlenebilmesine ve hızın istenen şekilde ayarlanabilmesine olanak verir.

- Ultrasonik sistemler: Bu sistemlerde de manyetik sistemlerde kullanılan polimerler kullanılır. Ancak salım işleminin başlatılması ultra ses dalgaları ile sağlanır. Bu sistemler şeker hastalarının tedavisinde denetimli insülin verilmesi için kullanılmak üzere planlanmıştır.

- Ortama duyarlı sistemler: pH, sıcaklık, sistemin bulunduğu ortam türü ve bu ortamdaki etken maddeler gibi ortam koşulları değiştirilerek ilaç taşıyan polimer yapının şişme büzülme davranışları değiştirilmekte ve ilaç salımı denetlenmektedir. Bu çalışmalar da hidrojeller kullanılmaktadır.

1.8. Hidrojelik Kompozitler

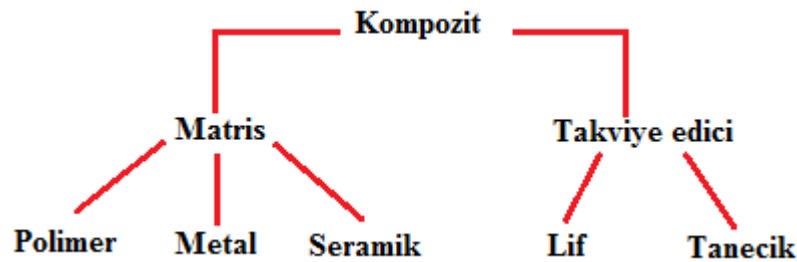
Aynı veya farklı gruptaki malzemelerin en iyi özelliklerini yeni ve tek bir malzemede toplamak amacıyla, birbirinden biçimleri ve kimyasal bileşimleriyle ayrılmış ve esas olarak

birbiri içinde çözünmeyen, iki veya daha fazla sayıdaki mikro veya makro bileşenin karışımı veya birleşimiyle oluşan malzemeler **kompozit malzemeler** olarak adlandırılırlar (Şahin, 2006).

Kompozit malzemelerin hazırlanmasındaki temel amaç, değişik maddelerin iyi özelliklerini sadece bir üründe birleştirmektir. Tabiatta doğal olarak (örneğin; ağaç, hayvan boynuzları vb.) da bulunan kompozit malzemelerin yapay şekilde üretilen türlerinin pek çok alanda kullanımı gün geçtikçe artmaktadır. Kompozit yapı elemanlarının kullanımı; havacılık, otomobil, deniz araçları, mimari yapıların çeşitli bileşenleri ile bunlara ilave olarak çeşitli spor araç gereçleri vb. gibi tüketim ürünlerine kadar yaygınlaşmıştır. En basit kompozit malzeme, *takviye (güçlendirici) edici* ve *matris* adları verilen iki bileşenden oluşur. Takviye edici, kompozitin mekanik dayanıklılığında sorumludur ve dayanıklılığı artırıcı etkisi çoğu kez kompozit içerisindeki hacmi %10'unu geçtiğinde gözlenmeye başlar. Kompozitin matris bileşeni ise, takviye maddesini bir arada tutma yanında takviye ediciyi dış etkilerden korur, ayrıca kompozitin şeklini belirler(Sorenson ve ark., 2001; Saçak,2010).

1.8.1. Kompozitlerin sınıflandırılması

Kompozitler kendi içlerinde gruplandırılabilirler (Şekil 1.24). Bunlardan en yaygını, takviye malzemesi ve matris türüne göre yapılandır (Saçak, 2010).



Şekil 1.24. Kompozitlerin sınıflandırılması

Matris türüne göre kompozitler;

- ❖ Polimerik kompozitler
- ❖ Metalik kompozitler
- ❖ Seramik kompozitler şeklinde üçe ayrılırlar.

1.8.1.1. Polimerik kompozitler

Kompozitlerde polimerler, metaller ve seramikler matris olarak kullanılan malzemelerdir. Bu malzemeler içerisinde polimerlerin özel bir yeri vardır ve kompozitlerin çoğu polimer matristen hazırlanır.

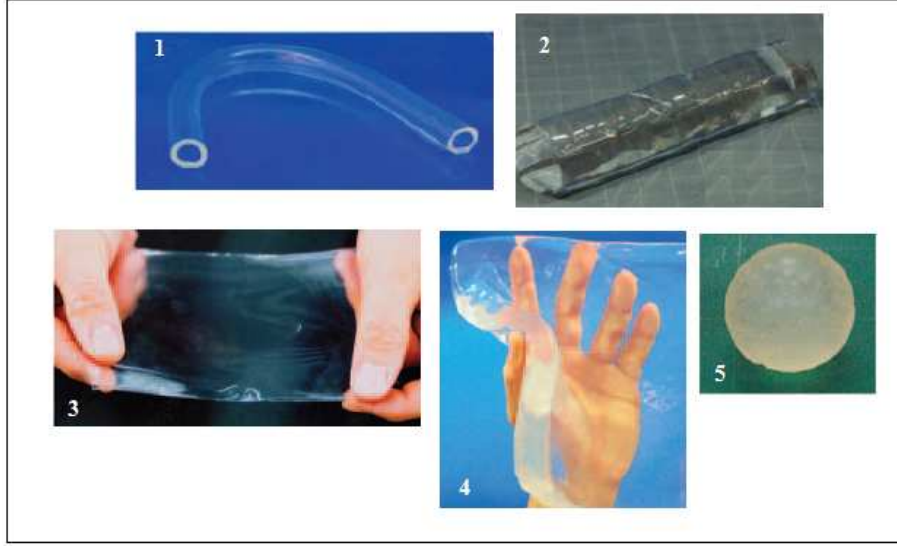
Polimerler yapıları gereği çelik ve diğer malzemelerden farklıdırlar ve onların avantajlı yanlarını ön plana çıkararak kullanım alanları giderek genişlemektedir. Polimer ve polimerik kompozitlerin başlıca hedefleri en az çelik kadar sağlam, olabildiğince hafif, yüksek kullanım sıcaklıklarına dayanıklı ve ekonomik malzeme üretimidir. Çeşitli mühendislik uygulamalarında metallerin yerine kullanılan polimerik kompozitler sadece hafiflik, mekanik dayanım gibi özellikler değil, insan dokuları ile uyum sağlayan ve sertlik derecesi ayarlanabilen yapay doku ve organlar gibi uygulamalarda da kullanılmaktadır. Polimer kompozitler; korozyona dirençli, uzun süreli kullanımlara yatkın, işlenmeleri kolay, hafif, karmaşık geometrilere biçimlendirilebilen, birim kütle başına yük taşıma özellikleri yüksek malzemelerdir. Bu üstün özelliklerinden dolayı çeşitli alanlarda kullanılmaktadırlar.

Genellikle toz halinde kil ve silikajel vb. soğurucuların uygulamalardaki teknik zorluklar ve kullanımlarındaki teknik güçlükleri gidermek için bunların bir desteğe bağlanarak kullanılması uygulamalardaki kolaylığı artırmaktadır. Bu anlamda bazı polimerlerin, kil veya silikajel ile birlikte bir kompoziti hazırlanarak kullanım açısından uygun ve yüksek soğurum yeteneği kazandırılmış polimer kompozitler elde edilebilir (Hasgül, 2013).

1.8.1.2. Hidrojelik kompozitler

Son dönemde hidrojellerin mekanik özellikleri farklı stratejiler kullanılarak yeni türde ağ yapılar oluşturulması ile geliştirilmektedir. Çeşitli kil mineralleri hidrojel matrisine eklenerek hidrojellerin zayıf mekanik dayanımının geliştirilmesi hedeflenmektedir. Kil mineralleri esasen alüminyum hidrosilikatlarıdır. Alkali ve toprak alkali metaller kil minerallerinin esas bileşenleri olarak bulunurlar. Örneğin, sodyum montmorillonit veya attapulgit hidrojellerin hazırlanmasında takviye dolgu maddesi olarak, mekanik özelliklerin ve şişme yeteneğinin gelişmesi için kullanılmaktadır. Laponitin çapraz bağlayıcı olarak kullanıldığı çalışmalarda ise elde edilen hidrojellerin mükemmel optik ve mekanik özellik gösterdikleri, ayrıca geniş şişme oranlarına ve ani büzülme yeteneğine sahip oldukları da belirtilmektedir.

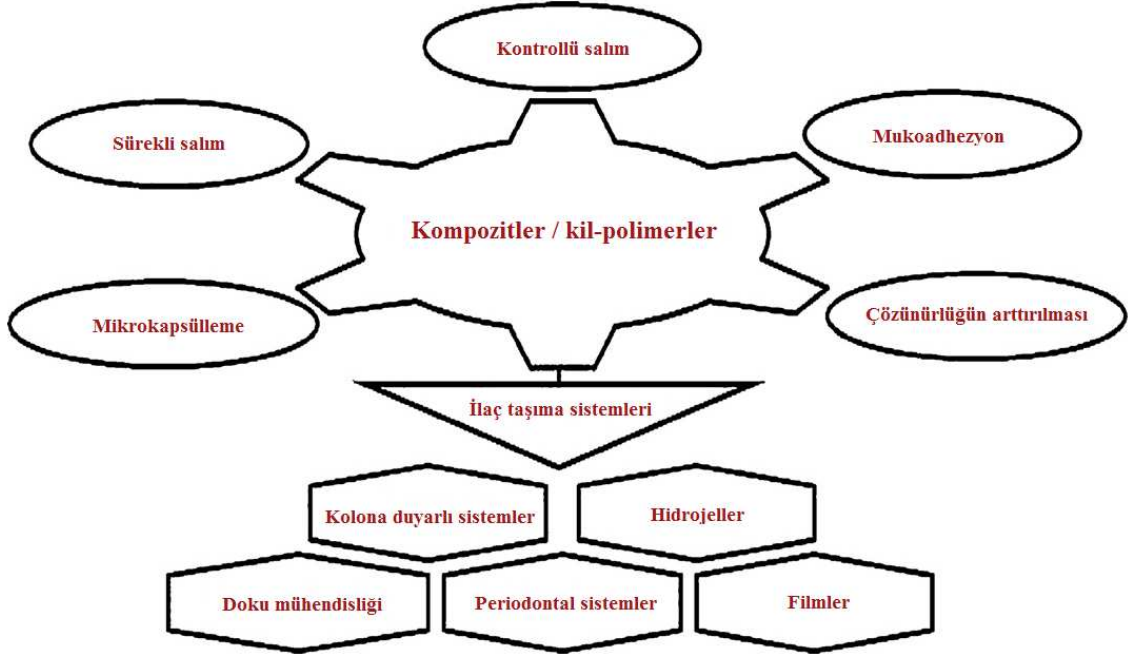
Kompozit jeller film, levha, çubuk, küre, içi boş tüp şeklinde çeşitli şekil ve boyutlarda kolayca hazırlanmaktadır (Şekil 1.25).



Şekil 1.25. İçi boş tüp (1), ağırlıkça % 99,8 su içeren kompozit jel (2), film (3), levha(4) ve küre(5) şeklinde hazırlanan örnekler

Kil mineralleri, farmasötik endüstrisinde ilaç katkı maddesi ve aktif ajan olarak çokça kullanılmaktadır. Polimer veya polisakkaritlerle birlikte kil kompozitleri, ilaçların çözünürlüğünü artırarak denetimli salım sistemlerinde uygulanmaktadır. Biyopolimer/ tabakalı silikat kompozitleri pasif ilaç hedeflenmesinde avantaj ve potansiyel gösterirler. Çünkü organik taşıyıcının parçalanma sorunlarını giderip, ilaç salımının kontrol edilebilir kapasitesini arttırmaktadırlar. Literatür çalışmalarında bentonit gibi bazı killerin mukoadhesif ve pH duyarlı hidrojel sentezinde, montmorillonitin denetimli salım sistemi oluşturulmasında, paligorskitein pH duyarlı hidrojel sentezinde, laponitin sürekli salım sistemi oluşturulmasında vb. kullanıldığı belirtilmektedir (Haraguchi, 2011; Yang ve ark., 2011; Rodrigues ve ark., 2013).

Farklı maddeleri adsorplayabilme yeteneğine sahip çeşitli kil mineralleri ile hidrojelilerin esneklik ve geçirgenlikleri birleştirilerek oluşturulan polimer kompozit sistemler ile yapılan oldukça fazla sayıda çalışma mevcuttur. Şekil 1.26'da kompozitlerin uygulama alanları sunulmuştur.



Şekil 1.26. Kompozitlerin amaçları ve farmasötik uygulamaları

BÖLÜM 2

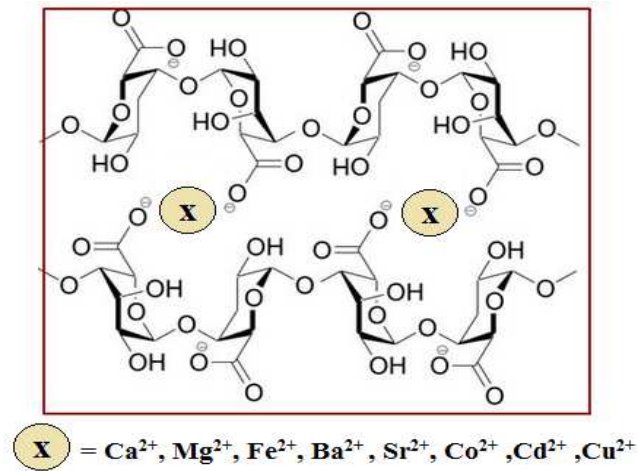
ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Son yıllarda biyokimyasal ve biyomedikal uygulamalar için; biyosensörler, membranlar, ilaç salım sistemleri gibi, çevresel veya fizyolojik olarak duyarlı hidrojenlerin kullanımı artmıştır. Doğal kaynaklardan elde edilen polisakkaritler biyoyumlu olmaları ve yapısal açıdan birçok vücut bileşeni ile benzerlik göstermelerinden dolayı çevre duyarlı hidrojenlerin eldesinde kullanılmaktadır. Polisakkaritlerin duyarlılık gösterebileceği uyarı çeşitliliği ilaç taşıma sistemlerinde önemli bir bileşen olmalarını sağlamaktadır.

Anyonik polisakkaritlerden aljinat, karrajenan, hiyaluronik asit, fitajel gibi hidrojenler akıllı ilaç salım sistemlerinde kullanılan öğelerdendir.

Aljinat; kahverengi su yosunlarından elde edilen anyonik ve hidrofilik bir polisakkarittir. β -D-mannuropiranosil (M) ve α -L-guluranopiranosil (G) bloklarından oluşur. Sulu bir aljinat çözeltisi ile divalent katyonlar (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} , Ba^{2+} veya Sr^{2+}), iyonik çapraz bağlayıcı ajanlar, etkileşime girerek aljinat hidrojenlerini oluştururlar (Şekil 2.1). Aljinatın G blokları ile daha sıkı iyonik bağlanmalar gösteren divalent katyonlardan en çok Ca^{2+} kullanılır. Çapraz bağlayıcı çözelti olarak CaCl_2 , CaSO_4 ve CaCO_3 kullanılabilir (Sun ve Tan,2013).

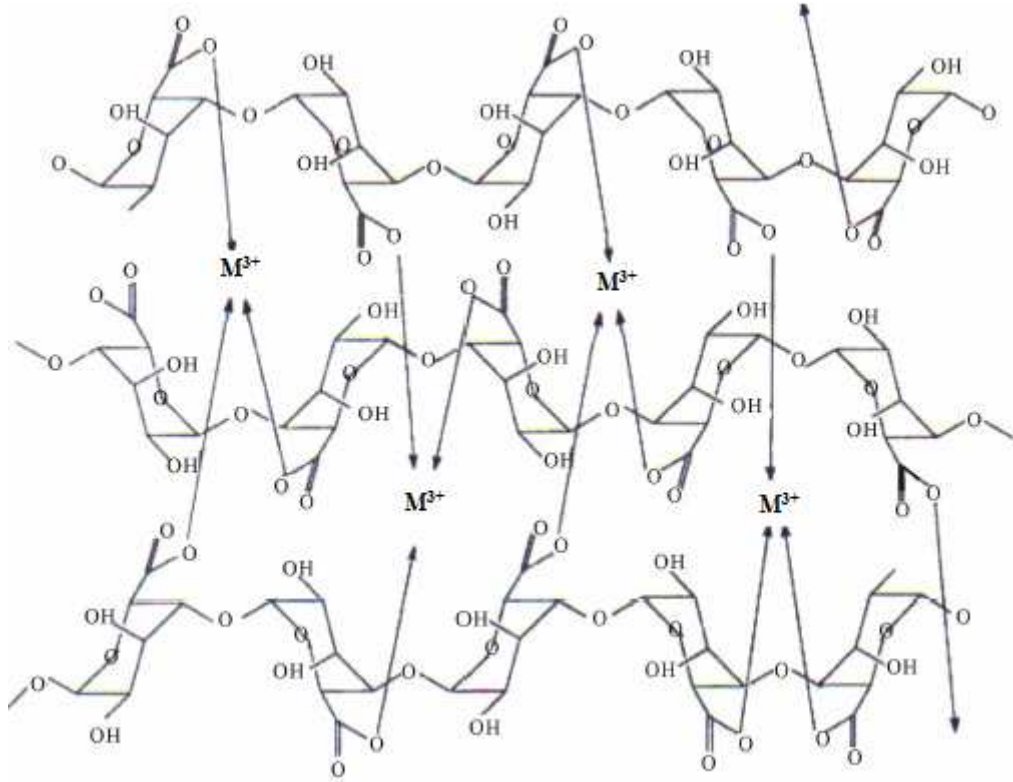
Morch ve ark. (2006) aljinat çözeltisi ile BaCl_2 , CaCl_2 ve SrCl_2 çözeltilerini kullanarak aljinat mikroküreleri elde etmişlerdir.



Şekil 2.1. Divalent katyonlarla çapraz bağlı aljinat hidrojeninin yapısı

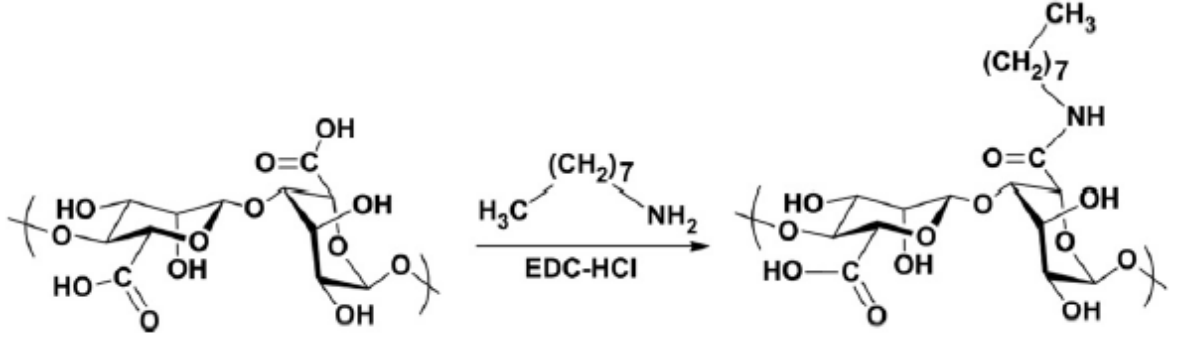
Bagyalakshmi ve ark. (2011) yaptıkları çalışmada sodyum aljinat çözeltisi ile prednizolon ilaç etken maddesini kullanarak homojen bir karışım elde ettikten sonra bu karışımı çapraz bağlayıcı BaCl₂ ve CaCl₂ çözeltilerine şırınga ile damla damla ekleyip karıştırarak aljinat boncukları sentezlemişlerdir.

Başka bir çalışmada ise aljinat hidrojelinin asidik ortamlarda dayanımını arttırmak için ilaç etken maddesi içeren aljinat çözeltisi CaCl₂ ve ZnCl₂ çözeltilerinin yanı sıra trivalent katyon içeren AlCl₃ ve FeCl₃ çapraz bağlayıcı çözeltilerine de ilave edilerek ilaç yüklü küreler sentezlenmiş ve elde edilen olası yapılar Şekil 2.2'de gösterilmiştir (Olukman ve ark., 2012).



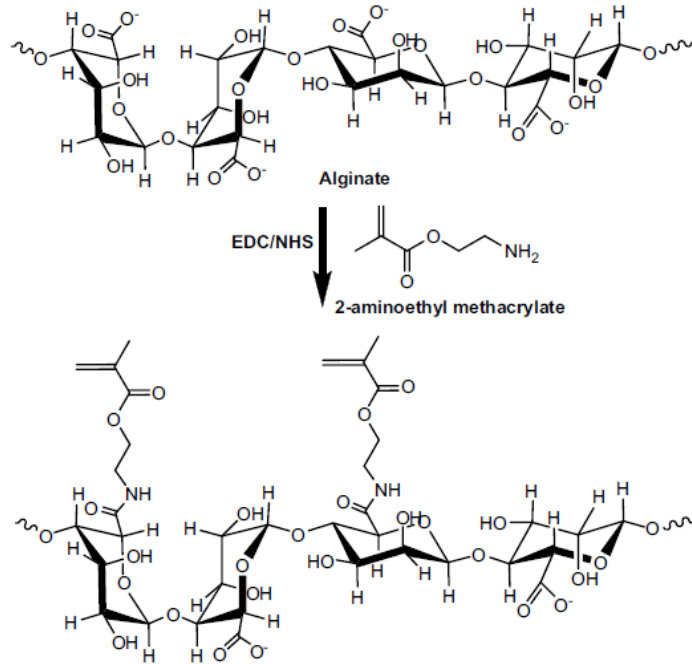
Şekil 2.2. Trivalent katyonlarla çapraz bağlı aljinat yapısı ($M^{3+} = Al^{3+}, Fe^{3+}$)

Diğer bir çalışmada ise aljinat, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-karbodiimid hidroklorür (EDC) kullanılarak n-oktilamin ile modifiye edilmiştir (Şekil 2.3). EDC; suda çözünebilir, karboksilik asit grupları ile amin grupları arasında amid bağı oluşturan bir çapraz bağlayıcıdır (Galant ve ark., 2006).



Şekil 2.3. Modifiye edilmiş aljinat yapısı

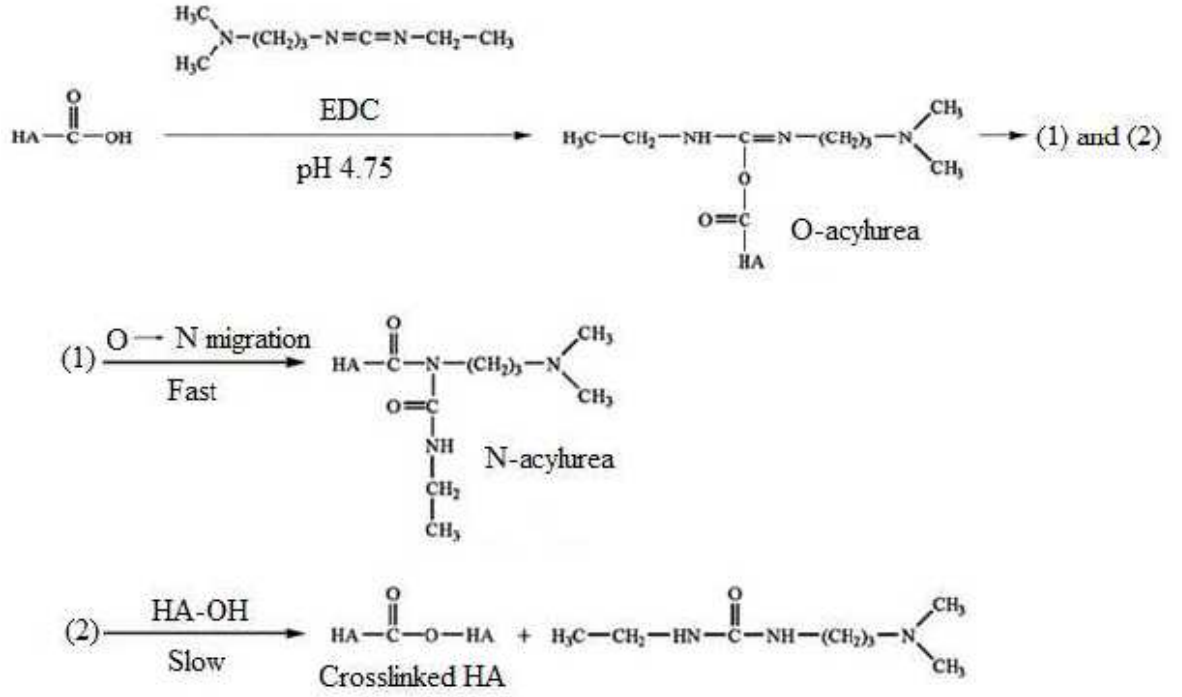
Başka bir çalışmada doku mühendisliği uygulamalarında yararlanılması için biyobozunur aljinat hidrojelleri elde etmek üzere aljinat ile 2-aminoetilmetakrilat, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-karbodiimid hidroklorür (EDC) ve N-hidroksisüksinimid (NHS) varlığında reaksiyona girmiş ve metakrilatlı aljinat yapıları oluşturulmuştur (Jeon ve ark., 2009). Metakrilat aşılınmış aljinat yapısının sentezi Şekil 2.4'te gösterilmiştir.



Şekil 2.4. Metakrilat aşılınmış aljinat yapısının sentezi

Hiyaluronik asit; D-glukuronik asit ve N-asetil-D-glukozamin tekrarlayan birimlerinden oluşan anyonik bir polisakarit olup ilaç salım sistemleri ve doku mühendisliği uygulamalarında kullanılmaktadır. Hiyaluronik asit hidrojellerinin sentezinde

divinil sülfon, glutaraldehit, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-karbodiimid hidroklorür (EDC), vb. gibi çapraz bağlayıcılar kullanılır. Bu çapraz bağlayıcılardan EDC, bağlanmada yer almadan biyomateryallerin çapraz bağlanmasını tetikleyici özellikte olduğundan daha çok tercih edilir (Schante ve ark., 2011; Lai, 2012). Hiyaluronik asidin EDC ile çapraz bağlanma reaksiyonu Şekil 2.5'te gösterilmiştir.

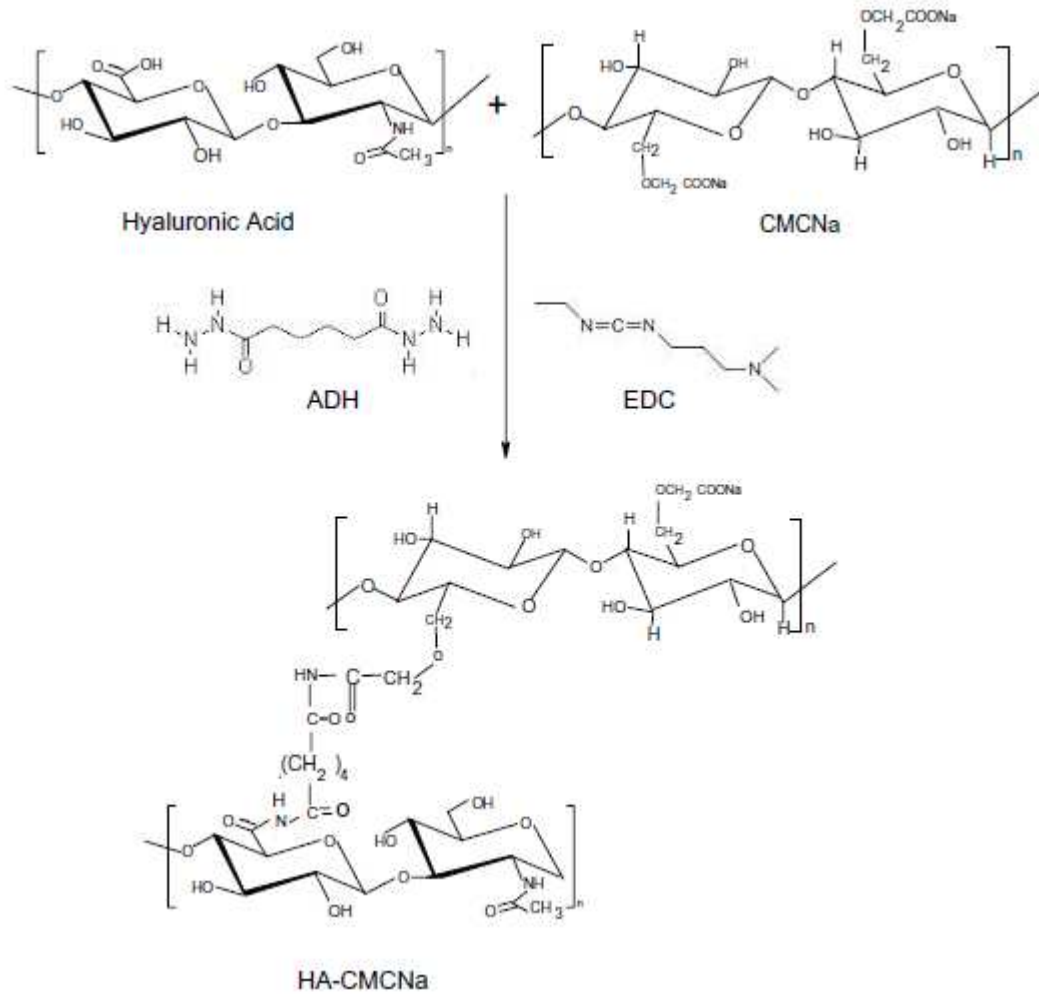


Şekil 2.5. Hiyaluronik asidin EDC ile çapraz bağlanma reaksiyonu

Çapraz bağlanma işlemi sırasında çözücü konsantrasyonu önemli bir role sahiptir. Bu nedenle EDC ile birlikte etanol/su veya aseton/su gibi karışımlar çözücü sistemlerinde kullanılır.

Yapılan bir çalışmada %5'lik hiyaluronik asit çözeltisi polistiren kalıplara dökülmüş ve 25 °C'de üç gün boyunca kurutulduktan sonra elde edilen hidrojel tabakası, EDC içeren aseton/su çözücü karışımında 25 °C'de iki gün boyunca bekletilerek çapraz bağlı hiyaluronik asit membranları elde edilmiştir (Lai, 2012).

Bir başka çalışmada dermal dolgu olarak ve yumuşak doku büyütme uygulamalarında kullanılmak üzere hiyaluronik asit, EDC ve adipik dihidrazid (ADH) kullanılarak sodyum karboksimetil selüloz ile çapraz bağlanmış ve hiyaluronik asit bazlı kompozitler (Şekil 2.6) sentezlenmiştir (Liu ve ark., 2007).



Şekil 2.6. Hiyaluronik asit ve sodyum karboksimetil selülozun çapraz bağlanma reaksiyonu

Karrajenan ise kırmızı su yosunlarından ekstrakte edilen, sülfatlı β -D-galaktoz ve 3,6-anhidro- α -D-galaktoz birimlerinden oluşan anyonik bir polisakarittir. Karrajenan; farmasötik endüstrisinde polimer matrisi olarak salım tabletlerinde, terapötik biyomakromoleküllerle birlikte doku yenilenmesinde, vb. gibi çeşitli ilaç salım sistemi uygulamalarında kullanılır (Li ve ark., 2014).

Yapılan bir çalışmada doku mühendisliği uygulamalarında kullanılmak üzere karrajenan-aljinat ile EDC/NHS çapraz bağlayıcı sistemi kullanılarak metabolik aktivitesi yüksek, hücrelere bağlılığı fazla doku matrisleri sentezlenmiştir (Ki ve ark., 2013).

Diğer bir doğal anyonik polisakarit kondroitin sülfat ise; (1-3)- β -N-asetil-D-galaktozamin ve (1-4)- β -glukuronik asit birimlerinden oluşur. Bağlayıcı doku matrislerinde proteoglikanlara bağlı olarak veya reseptör olarak hücrede veya bazal

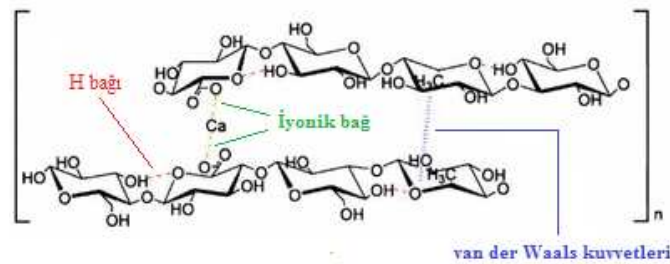
membranlarda bulunabilir. Çoğunlukla doku mühendisliğinde kırıkta onarımı için kullanılır. Ayrıca ilaç salım sistemlerindeki uygulanması; kalın bağırsakta bulunan bakteriler tarafından kolayca sindirilebildiği için kolona salınması hedeflenen ilaçlar üzerindedir (Lorenzo ve ark., 2013).

Yapılan bir çalışmada kondroitin sülfat ve jelatin ile EDC ve NHS çapraz bağlayıcı sistemi kullanılarak hidrojeller elde edilmiş ve bu hidrojellerden antibakteriyel proteinlerin kontrollü salımı izlenmiştir(Kuijpers ve ark., 2000).

Fitajel; İki adet D-glukoz, bir adet L-ramnoz ve bir adet D-glukuronik asit birimlerini içeren *Elodea canadensis* bitkisinde bulunan *Pseudomonas elodea* bakterisinden fermantasyonla elde edilen anyonik bir polisakarittir. Monovalent ve divalent katyonların varlığında (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cu^{2+} , Na^+ , K^+ gibi) iyonik jelleşme gösterirler. Monovalent ve divalent katyonlarla çapraz bağlı fitajel yapıları incelendiğinde; divalent katyonların jel yapısının oluşumuna daha etkin bir biçimde katkı sağladığı görülmüştür. Bu etkinlik jelleşme mekanizmasındaki farklılıktan kaynaklanır. Fitajel zincirlerindeki karboksilat grupları arasındaki itme etkileşimlerine katyonlarla perdeleme etkisi çoğunlukla monovalent katyonların varlığında gerçekleşir. Bununla birlikte, karboksilat grupları arasında kimyasal çapraz bağ oluşumu ve jel oluşumuna ilaveten katkı sağlaması divalent katyonların varlığında gerçekleşir (Lorenzo ve ark., 2013).

Fitajel; çoğunlukla oftalmik uygulamalar için hazırlanan jel sistemlerinde, oral salım sistemlerinde, kolona yönelik ilaç taşıma sistemlerinde kullanılır (Patil ve ark., 2010).

Yapılan bir çalışmada ilaç etken maddesi içeren fitajel çözeltisi sulu $CaCl_2$ çözeltisine şırınga ile damla damla ilave edilerek Ca^{2+} ile çapraz bağlı fitajel boncukları elde edilmiş ve elde edilen yapıdaki molekül içi ve moleküller arası olası birleşmeler Şekil 2.7’de gösterilmiştir (Mangond ve ark., 2009; Tako ve ark., 2009).

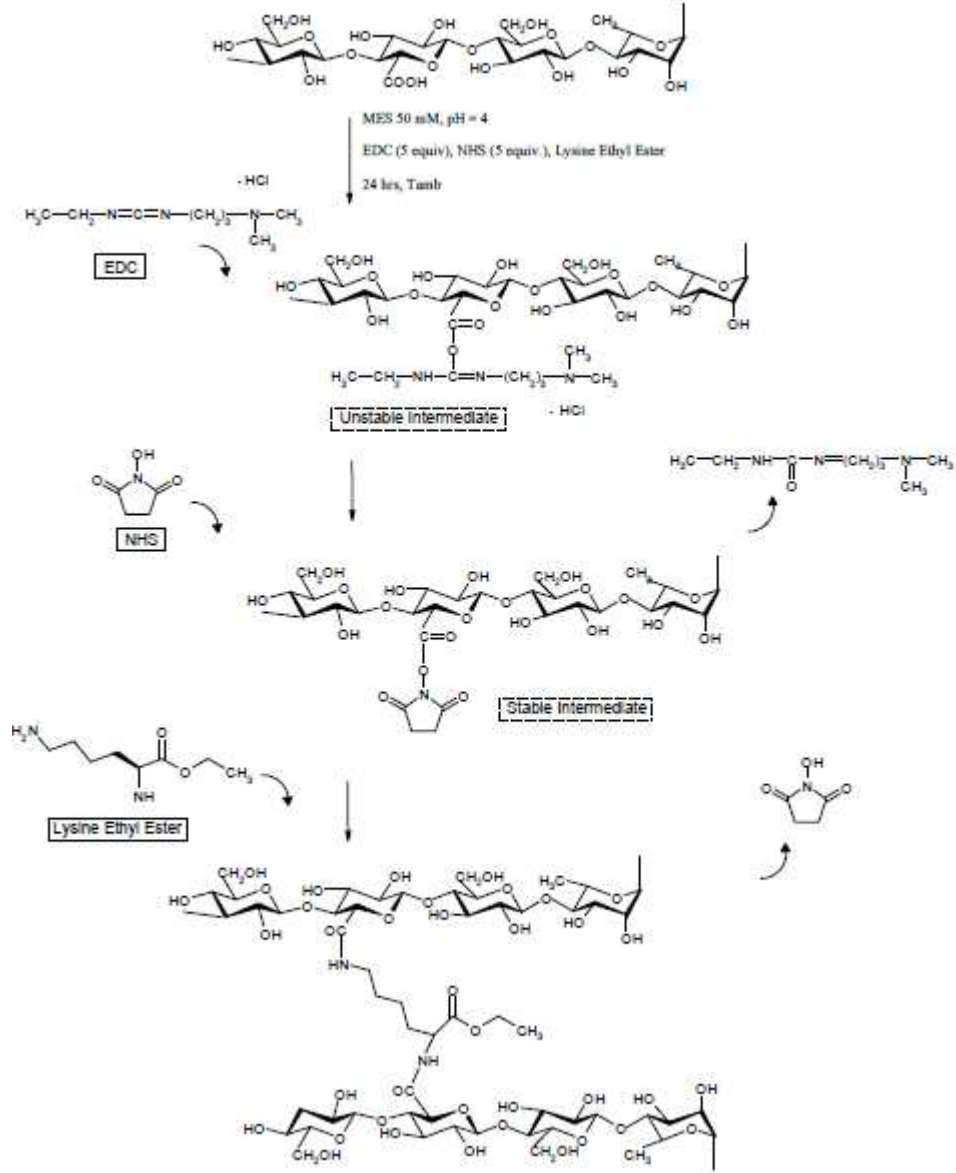


Şekil 2.7. Ca^{2+} ile çapraz bağlı fitajel yapısındaki molekül içi ve moleküller arası olası birleşmeler

Başka bir çalışmada ise fitajel zincirleri Cu^{2+} ile çapraz bağlanmıştır. Homojen şekilde hazırlanan fitajel çözeltisine eşdeğer miktarda metal klorür çözeltisinin ilavesi ile hazırlanan homojen ve saydam karışım gerekli ölçümler için hücrelere doldurulmuştur (Kanesaka ve ark., 2004).

Lazaro ve ark. (2003), yaptıkları bir çalışmada fitajel çözeltisi ve $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ çözeltisini kullanarak çapraz bağlı fitajel boncukları sentezlemişlerdir.

Fitajel hidrojellerinin sentezinde kullanılan bir diğer çapraz bağlayıcı EDC'dir. Yapılan bir çalışmada fitajel hidrojelleri; fitajelin L-lizin etil esteri ile birlikte EDC/NHS sistemi kullanılarak 2-(*N*-morfolino)etansulfonik asit monohidrat (MES) tamponunda çapraz bağlanması ve ilaç etken maddesi yüklenmesiyle sentezlenmiştir. L-lizin etil esteri, karboksil gruplarını moleküller arası reaksiyonlardan korumak ve zincirler arası elektrostatik etkileşimi azaltmak amacıyla kullanılmıştır (Matricardi ve ark., 2009). Fitajel ve lizin etil esterinin çapraz bağlanma mekanizması Şekil 2.8'de sunulmuştur.



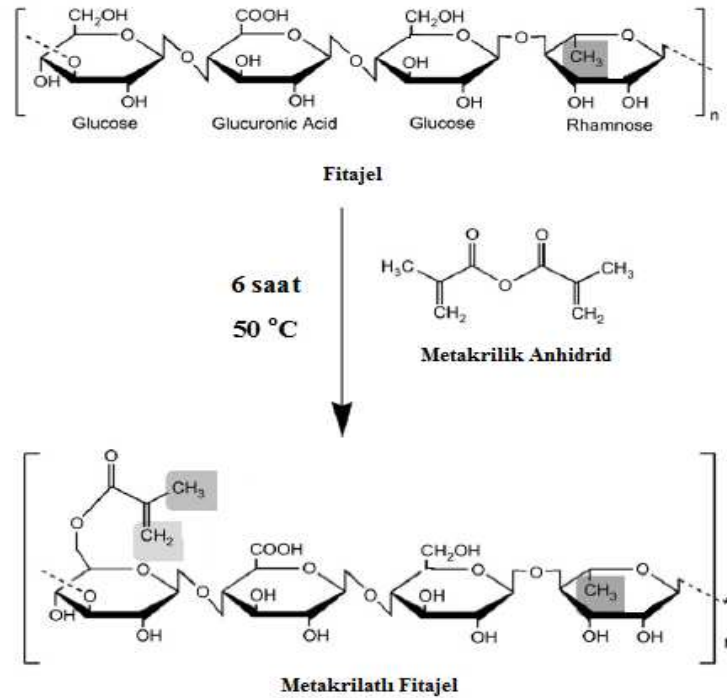
Şekil 2.8. Fitajel ve lizin etil esterinin çapraz bağlanma mekanizması

Fitajelin EDC ile çapraz bağlanmasında EDC içeren etanol/su veya aseton/su gibi çözücü karışımları kullanılır. Chang ve ark. (2013), yaptıkları bir çalışmada cerrahi işlemlerde doku adhezyonlarını içeren problemleri gidermek üzere öncelikle boş fitajel membranları hazırlayıp, ardından aynı miktarda EDC içeren farklı derişimlerdeki (% 0, % 30, % 50, % 70, ve % 90; (% v/v)) aseton/su çözücü sistemlerini kullanarak çapraz bağlı fitajel membranları elde etmişlerdir. Yapılan jel içeriği ve mekanik özellik ölçümlerinde jel içeriği en yüksek olan ve fitajelin çapraz bağlanması için en uygun sistemin % 70 aseton içeren reaksiyon karışımının olduğu görülmüştür.

Yapılan başka bir çalışmada cerrahi uygulamalarda kullanımı hedeflenen fitajel filmleri sentezlenmiştir. Öncelikle fitajel çözeltisi kullanılarak boş fitajel filmleri hazırlanmıştır. Ardından bu filmler aynı miktarda EDC içeren farklı derişimlerdeki (% 0, %20, %30, %40, %50, %60, %70, %80, %90 ve %100 (%v/v)) etanol/su çözücü sistemlerine daldırılarak çapraz bağlanmıştır. %40 etanol içeren karışımla hazırlanan örnekte jel içeriğinin çok yüksek olduğu görülmüş, çapraz bağlanma derecesindeki artışın etanol içeriği ile orantılı olmadığı anlaşılmıştır (Lee ve ark., 2010).

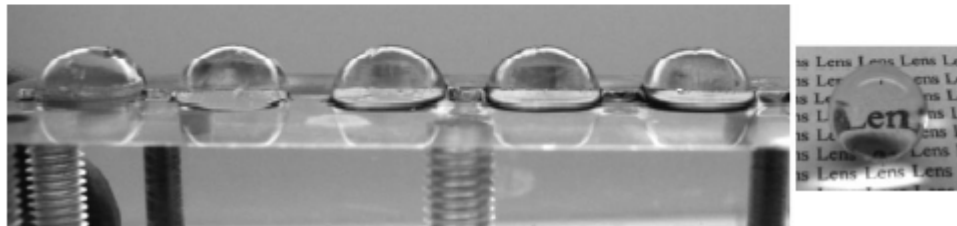
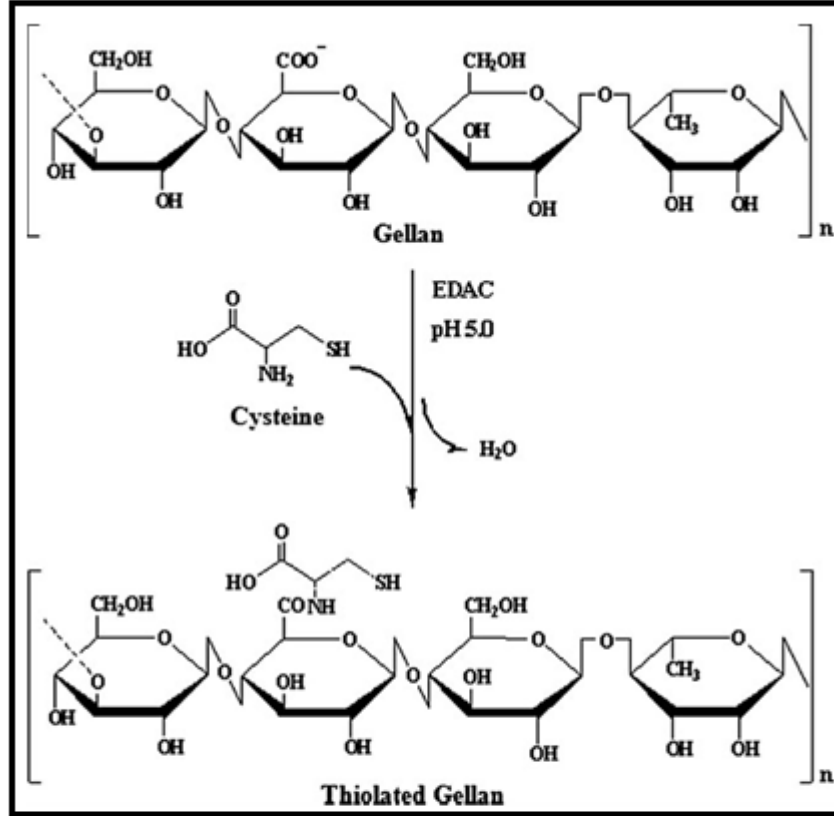
Fiziksel çapraz bağlı fitajel hidrojelleri in vivo ortama yerleştirildikten sonra kararlılıklarını kaybetme eğilimindedirler. Örneğin, divalent katyonlarla çapraz bağlı yapılar fizyolojik ortama girdiğinde ortamdaki yüksek konsantrasyonda bulunan monovalent katyonlarla yapıdaki divalent katyonlar yer değiştirerek yapısal kararlılığı değiştirmektedirler. Bu sebeple fitajel modifiye edilerek kimyasal ve mekanik özellikleri iyileştirilmiş fitajel hidrojellerine dönüştürülür (Coutinho ve ark., 2010).

Coutinho ve ark. (2010), fitajel zincirlerini metakrilat grupları ile modifiye ederek doku mühendisliği uygulamalarında kullanılması amaçlanan, fiziksel ve mekanik özellikleri kontrol edilebilen ve biyoyumlu metakrilatlı fitajel hidrojelleri sentezlemişlerdir (Şekil 2.9).



Şekil 2.9. Metakrilatlı fitajelin sentezi

Yapılan bir çalışmada enjekte edilebilir, göz içi lens geliştirilmesi amacıyla fiziksel ve kimyasal çapraz bağlanabilen fitajel hidrojelleri, fitajelin tiyollenmesi ile sentezlenmiştir. Fitajeldeki glukuronik asit kalıntılarındaki karboksilik asit grupları EDC ile aktive edilmiştir. Aktive edilen karboksilik asitlerin, tiyol grubu içeren L-sisteindeki serbest amin grupları ile reaksiyonu sonucu, sistein molekülleri ve fitajel zincirleri arasında amit bağları oluşmuştur. Fizyolojik koşullarda tiyol grupları havada oksidasyona uğrayıp disülfid oluşturduğunda, fitajel zincirleri arasındaki kimyasal çapraz bağlanma artarak kararlı yapıda fitajel hidrojelleri oluşmuştur. Tiyollenmiş fitajel hidrojelleri fizyolojik şartlarda (pH=7.5 fosfat tampon çözeltisi) kolay enjekte edilebilir, toksik özellik göstermeyen ve kararlı yapı sergilemişlerdir (Du ve ark., 2012). Fitajelin tiyollenme reaksiyonu ve hidrojel lenslerin dijital fotoğrafları Şekil 2.10' da sunulmuştur.

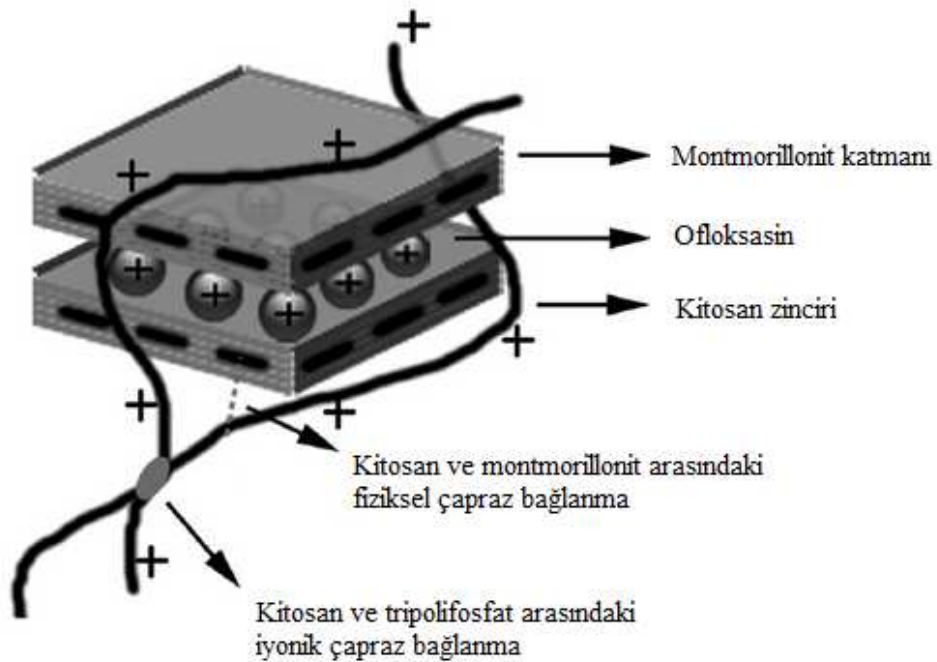


Şekil 2.10. Fitajelin tiyollenme reaksiyonu ve hidrojel lenslerin dijital fotoğrafları

Mekanik özelliklerin iyileştirilmesinde çeşitli kil mineralleri de hidrojenlerin sentezinde kullanılmaktadır. Doğal polimerler ile birlikte kil minerallerinin kullanılmasıyla sentezlenmiş hidrojelik kompozit örnekleri ilaç endüstrisinde sıklıkla kullanılmaktadır (Rodrigues ve ark., 2013).

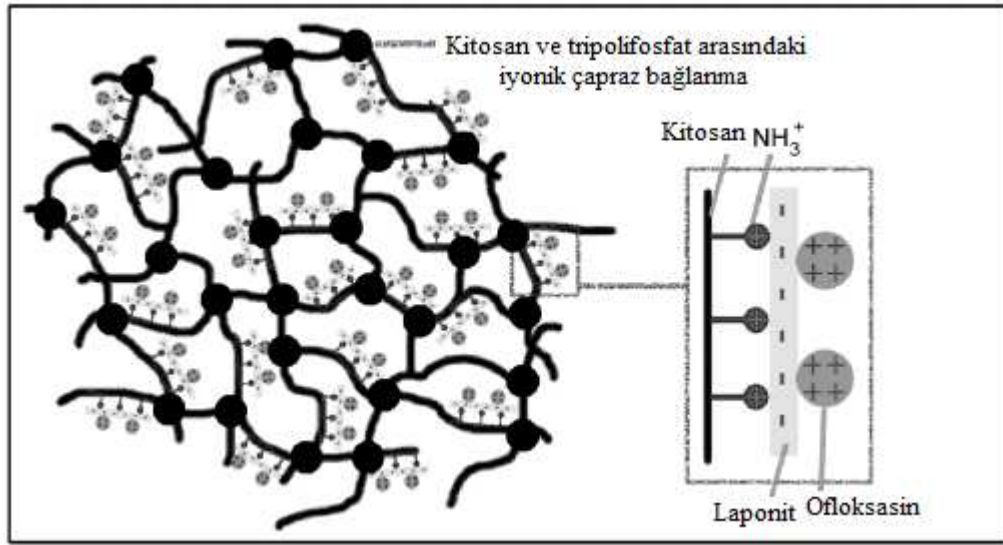
Kevadiya ve ark. (2011), sodyum aljinat polisakkaritini kullanarak montmorillonit kilini içeren ve içermeyen diklofenak yüklü hidrojel boncuklarını hazırlamış ve bağırsak sıvısına benzetilmiş ortamda (pH=7.4) diklofenak salım profillerini incelemiştir. Montmorillonit-diklofenak-aljinat kompozit boncuklarında, daha rijit ve mikro gözenekli yapıdan dolayı, ilaç salımının daha iyi olduğu görülmüştür.

Hua ve ark. (2010), yapmış oldukları çalışmalarında ofloksasin yüklü, sodyum tripolifosfat ile çapraz bağladıkları kitosan-montmorillonit hidrojelik kompozitlerini sentezlemiştir. İlaç salımı mide sıvısına benzetilmiş (pH=1.2) ve bağırsak sıvısına benzetilmiş (pH=7.4) ortamlarda, 37 °C’de yürütülen çalışmada montmorillonitin yapıya eklenmesiyle elde edilen jellerin, saf kitosan jellerine kıyasla mekanik dayanım ve kararlılıklarının arttığı, ilaç tutulumunun ve şişme davranışının geliştiği görülmüştür. Şekil 2.11’de kitosan, montmorillonit ve ofloksasin arasındaki etkileşimler şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 2.11. Kitosan, montmorillonit ve ofloksasin arasındaki etkileşimlerin şematik gösterimi

Hua ve ark. (2011), montmorillonit yerine laponit kullanarak da ofloksasin yüklü kitosan boncukları sentezlemişlerdir. Montmorillonite kıyasla laponitin daha iyi dağılıbilir ve kolloidal özelliklere sahip olduğu, daha homojen kompozit yapılar oluşturmak üzere organik matriksler ile kolaylıkla birleşebildiği görülmüştür. Laponit, anyonik yüzey yükleri ve değişebilen Na^+ katyonları ile katyonik bir ilaç olan ofloksasin ile güçlü ara yüzey etkileşimleri oluşturmuştur. Şekil 2.12’de kitosan, laponit ve ofloksasin arasındaki etkileşimler şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 2.12. Kitosan, laponit ve ofloksasin arasındaki etkileşimlerin şematik gösterimi

Hidrojellerdeki mekanik kısıtlamaları gidermek üzere sentezlenen nanokompozit hidrojeller özgün organik (polimer)/inorganik (kil) ağ yapıya sahiplerdir. Nanokompozit hidrojellerde, suda şişebilen ve katmanlarına ayrılabilen killer çok fonksiyonlu çapraz bağlayıcı olarak da kullanılmaktadırlar. Kille çapraz bağlı bu hidrojeller yüksek gözenek hacmi, geniş şişme oranları, yüksek mekanik dayanım ve esneklik ve uyarı duyarlı davranışlar göstermişlerdir. Laponitin de çapraz bağlayıcı olarak kullanıldığı birçok çalışma mevcuttur (Haraguchi, 2007).

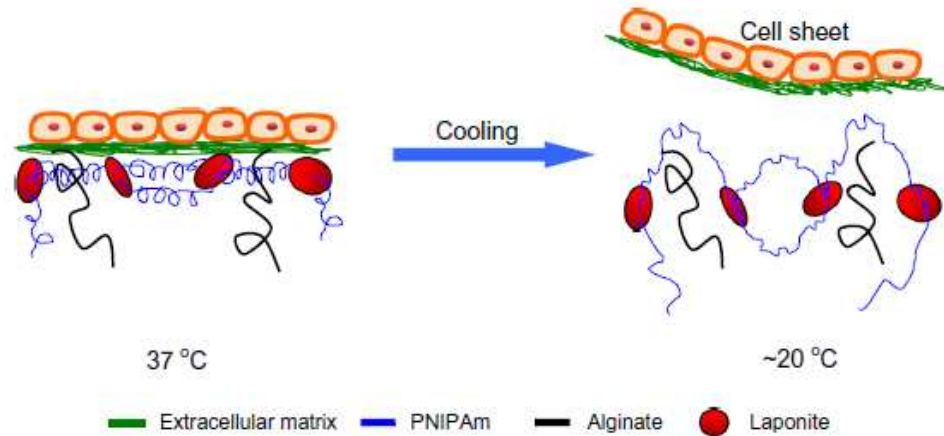
Yapılan bir çalışmada, N-izopropil akrilamid (NIPA) monomeri ile N,N,N',N'-tetrametilendiamin (TEMED) ve potasyum persülfat (KPS) varlığında, çapraz bağlayıcı olarak laponit kullanılmış, serbest radikalik polimerleşme reaksiyonu ile nanokompozit hidrojeller sentezlenmiştir. Elde edilen hidrojelik kompozitlerin ultra yüksek uzama (Şekil

2.13), sıcaklık değişimine duyarlı ani büzölme sergilediği ve yüksek denge şişme oranlarına sahip oldukları belirtilmiştir (Haraguchi ve Takehisa, 2002).



Şekil 2.13. Elde edilen hidrojelik kompozitlerin uzaması (Ai) ve bükülmesi (Aii)

Yapılan başka bir çalışmada doğal bir polisakkarit aljinat ile birlikte N-izopropil akrilamid (NIPAM) monomeri, TEMED ve KPS varlığında laponit ile çapraz bağlanarak yarı-IPN nanokompozit jeller sentezlenmiştir. Hücre kültürü yüklenen bu jellerin doku mühendisliği uygulamalarında kullanılabilir mekanik dayanımı iyi, sıcaklık duyarlı davranışlar sergilediği görülmüştür (Wang ve ark., 2011). Şekil 2.14’te sıcaklık duyarlı yarı-IPN jel yüzeyinden hücre tabakasının ayrılması gösterilmiştir.

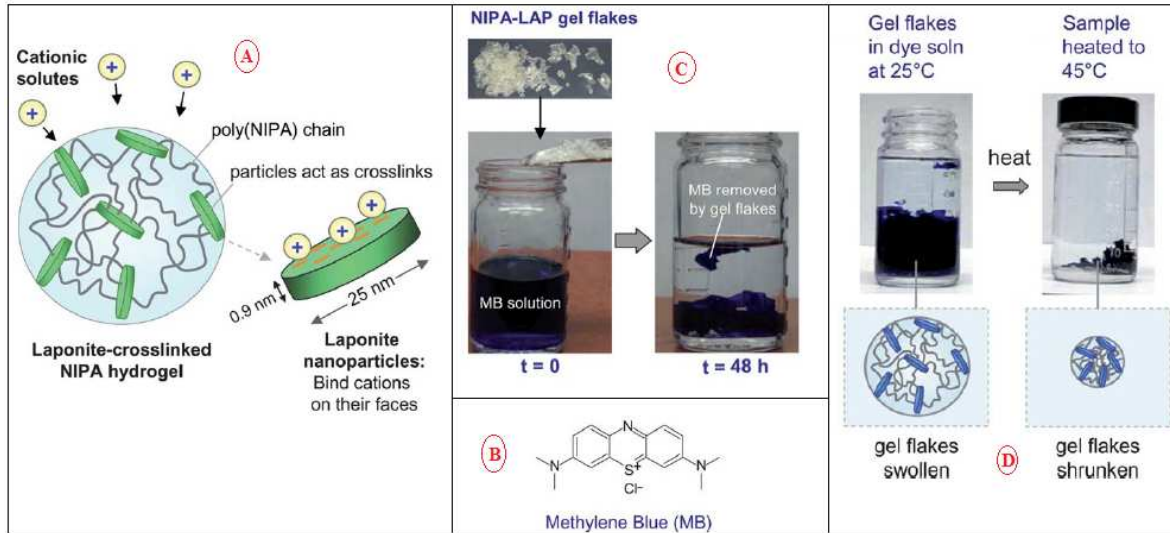


Şekil 2.14. Yarı-IPN jel yüzeyinden hücre tabakasının ayrılması

Kil içeren hidrojelik kompozitler, sulardan boyar madde adsorpsiyonunda da kullanılırlar. Boyanın elektronik yüküne bağlı olarak sentezlenen anyonik ve katyonik hidrojelik kompozitlerle ilgili çalışmalar bulunmaktadır.

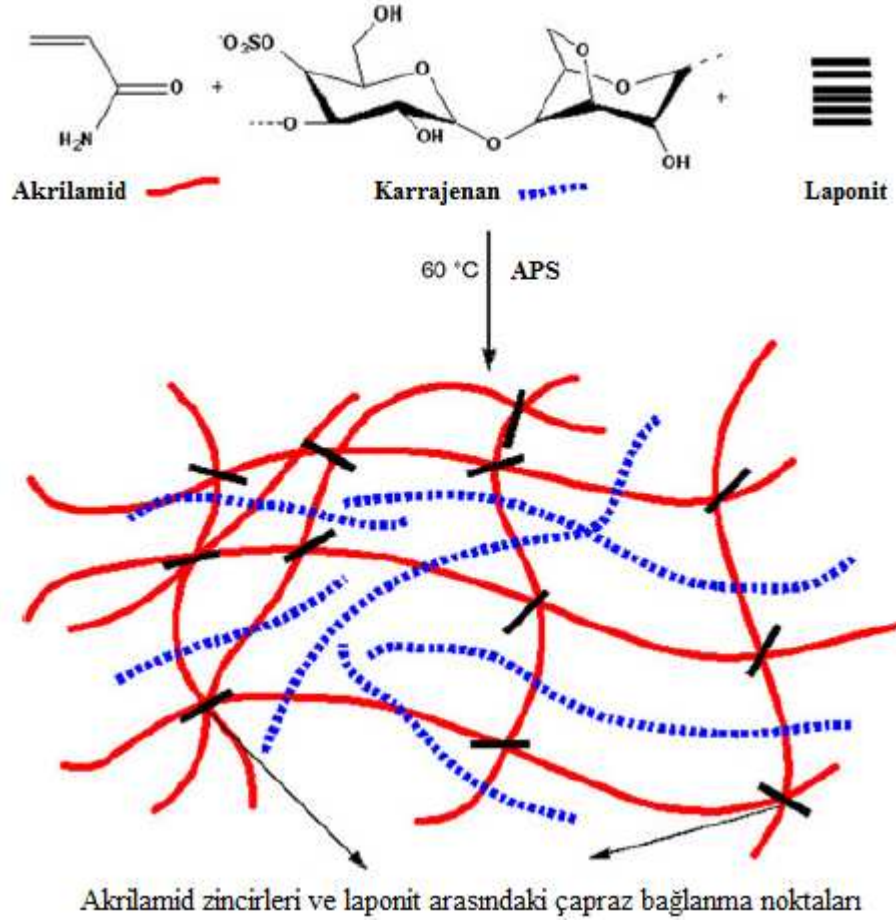
Adsorban olarak kullanılan hidrojelik kompozitlerde laponit, çapraz bağlayıcı veya dolgu maddesi olarak kullanılabilir. Laponit, Na^+ iyonlarına bağlı olarak bulunan negatif yüzey yüklerine sahip bir kildir. Suda çözündüğünde Na^+ iyonları laponitin ara katmanlarından ayrılır. Mobil Na^+ iyonları katyonik boyalar gibi diğer katyonlarla iyon değişimi yapabilir.

Thomas ve ark. (2011), yapmış oldukları çalışmada laponit (LAP) ile çapraz bağladıkları N-izopropil akrilamid (NIPA) jellerini katyonik amin bazlı boya olan metilen mavisi çözeltisine koymuşlardır. Jelin boyayı hızla içine çektiği, ayrıca sıcaklık duyarlı davranış sergilediği görülmüştür (Şekil 2.15). Jel matriksinde bulunan kil partiküllerinin anyonik yüzeyleri ile katyonlara güçlü bağlanması iyon değişimini sağlamıştır.



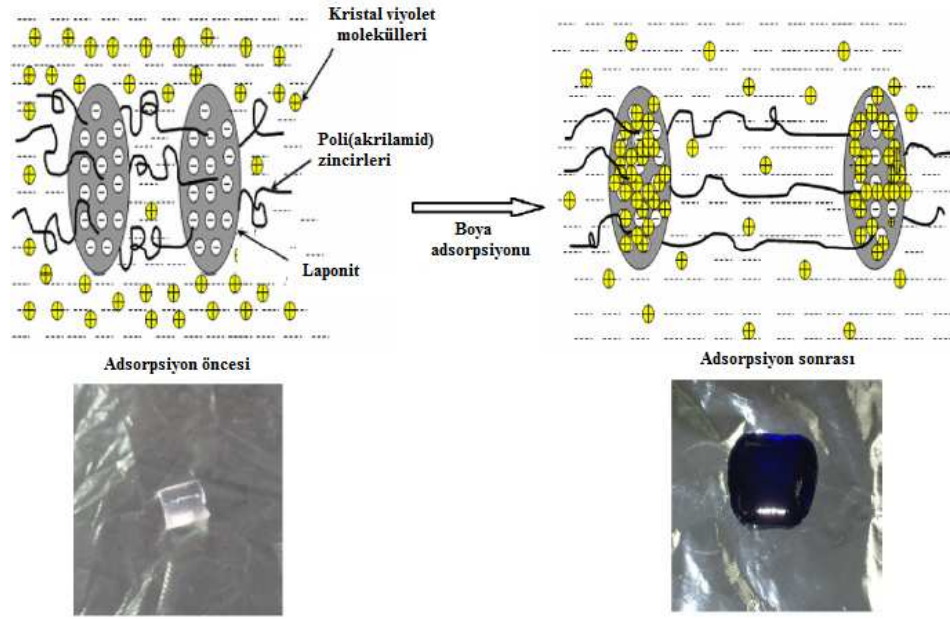
Şekil 2.15. Laponitle çapraz bağlı NIPA hidrojelinin şematik gösterimi (A), metilen mavisinin yapısı (B), NIPA-LAP jel taneciklerinin metilen mavisini adsorplaması (C) ve NIPA-LAP jel taneciklerinin LCST üzerindeki sıcaklıkta ($\text{LCST}_{\text{NIPA}} = 32^\circ\text{C}$) büzülmesi (D)

Yapılan bir çalışmada karrajenan bazlı hidrojelik kompozitler ile sulu çözeltiden katyonik bir boya olan kristal viyoletin uzaklaştırılması incelenmiştir. Karrajenan ile birlikte akrilamid monomeri kullanılarak, amonyum persülfat (APS) başlatıcısı ile çapraz bağlayıcı laponit varlığında yarı-IPN hidrojelik kompozitler oluşturulmuştur (Şekil 2.16). Elde edilen verilere göre kil içeriğinin artmasına bağlı olarak adsorplanan boya miktarında da artış görülmüştür (Mahdavinia ve ark., 2012).



Şekil 2.16. Karrajenan bazlı hidrojelik kompozitin sentez mekanizması

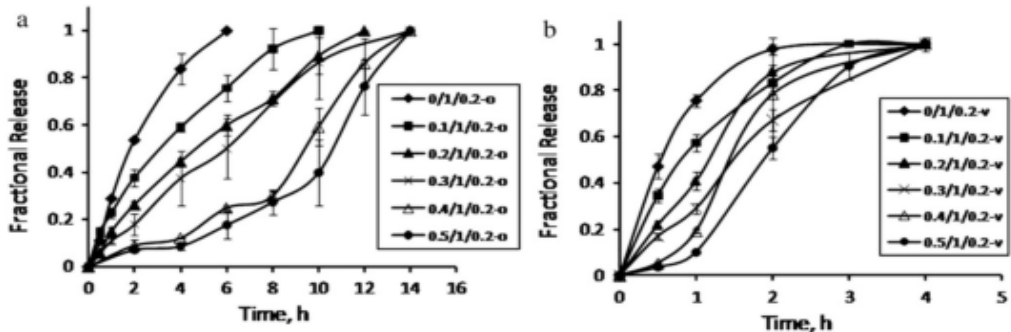
Li ve ark. (2008), yapmış oldukları çalışmalarında laponit ile çapraz bağlı poli(akrilamid) hidrojelik kompozitlerinin kristal viyolet adsorpsiyonunu incelemişlerdir. Poli(akrilamid)/Laponit kompozit hidrojellerinden boya adsorpsiyonunun mekanizması Şekil 2.17’de sunulmuştur.



Şekil 2.17. Poli(akrilamid)/Laponit kompozit hidrojelere boya adsorpsiyonu mekanizması

Kristal viyolet, rodamin 6G, rodamin B, metilen mavisi vb. gibi boyaların hidrojel ve hidrojelik kompozitlerde model ilaçlar olarak kullanıldığı birçok çalışma bulunmaktadır (Lee ve Chen, 2004; Ding ve ark., 2012; Gomez ve ark., 2012).

Li ve ark. (2011), Ca^{2+} ile çapraz bağladıkları laponit/aljinat hidrojelere metilen mavisini model bir ilaç olarak yükleyip, pH=7.4 fosfat tamponunda 37 °C'de salım çalışmalarını izlemişlerdir (Şekil 2.18). Farklı miktarlarda laponit içeren hidrojel (Laponit/Aljinat/Metilen mavisi %w/w= x/1/0.2 ve x=0,0.1,0.2,0.3,0.4,0.5) vakumda ve fırında ayrı ayrı kurutularak hazırlanmıştır.



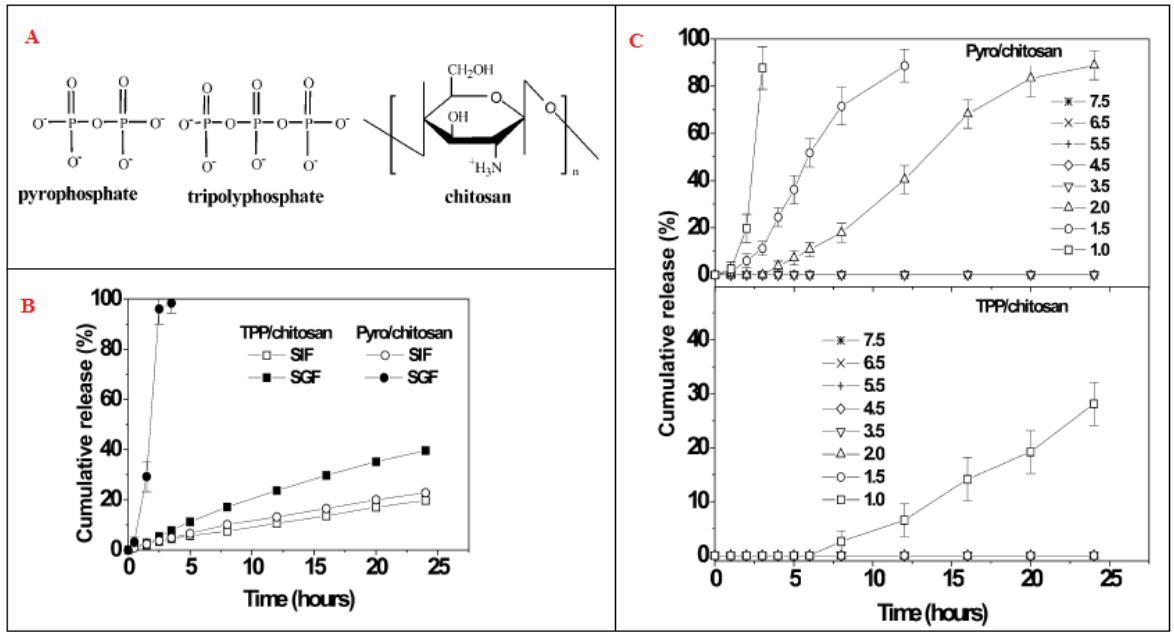
Şekil 2.18. Fırında kurutulan (a) ve vakumda kurutulan (b) farklı miktarda laponit içeren hidrojellerden metilen mavisinin kümülatif salım profilleri

Metilen mavisinin model bir ilaç olarak, pH ve sıcaklık duyarlı hidrojel ile birlikte denetimli ilaç salımlarında kullanılması ile ilgili çalışmalar literatürde mevcuttur (Taşdelen ve ark., 2004; Ding ve ark., 2012).

Denetimli ilaç salım sistemlerinde çevresel uyarılara (pH, sıcaklık, elektrik alan vb.) duyarlı hidrojel önemli rol oynamaktadırlar. İlaç salımında önemli olan, ilaçların uygun doku ve organlara istenilen dozlarda ve belli sürede verilmesidir. Uyarılara duyarlı hidrojel bu sistemlerin geliştirilmesinde kullanılmaktadır. Çünkü vücut içerisindeki şartlara duyarlı olduklarından salım hızını değiştirerekteki ilaç seviyesini uygun düzeyde tutabilirler (Gümüşderelioğlu, 2010).

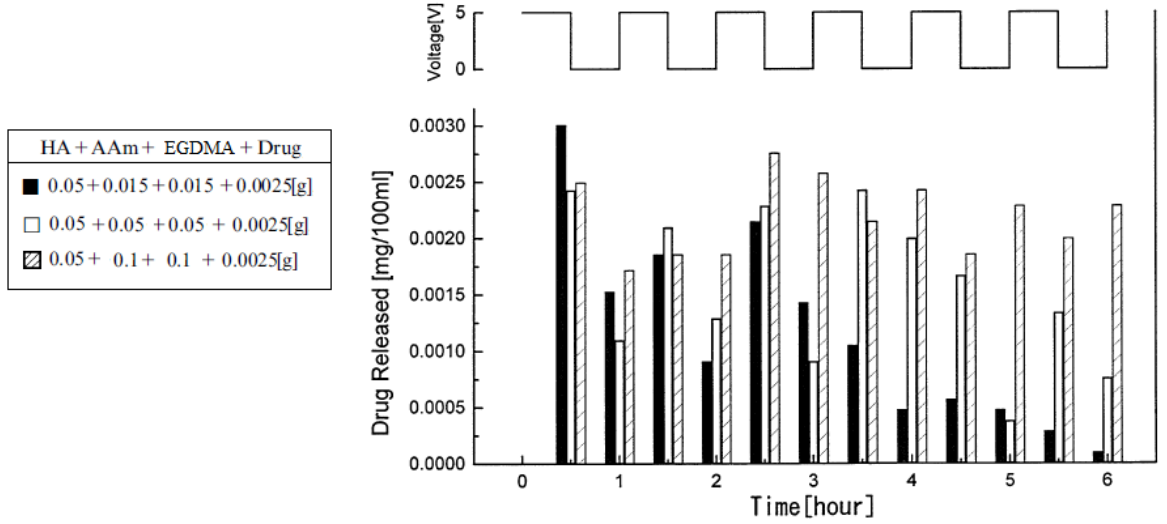
Polisakkaritler biyoyumlu yapıları, çeşitli uyarıları yanıtlayabilmeleri ve biyomimik yetenekleri ile istenen yüzeyleri tanıma ve bağlanmayı sağladıkları için hidrojel yapılarında, akıllı ilaç taşıma sistemlerinde sıklıkla kullanılmaktadırlar (Lorenzo ve ark., 2013).

Yapılan bir çalışmada katyonik bir polisakkarit olan kitosan pirofosfat (Pyro) ve tripolifosfat (TPP) ile çapraz bağlanarak riboflavin (B2 vitamini) yüklenmiş filmler oluşturulmuştur. Bu filmlerden ilaç salımları mide sıvısına benzetilmiş (SGF) ve bağırsak sıvısına benzetilmiş ortamlarda 37 °C'de izlenmiştir (Şekil 2.19). Ayrıca farklı pH'larda (pH 1.0, 1.5 ve 2.0 (HCl); pH 3.5, 4.5 ve 5.5 (10 mM asetik asit-sodyum asetat tamponu); pH 6.5, 7.4, 8.5 ve 9.5 (10 mM Tris-tampon çözeltisi)) salım çalışmaları da izlenen filmlerin pH duyarlı salım yaptıkları görülmüştür. TPP/ kitosan filmlerinde çapraz bağlı kısımların daha yoğun olması ve bunların yapıya kararlılık katmasından dolayı ilaç salımının daha yavaş olduğu görülmüştür. Pyro/kitosan filmlerinin, zayıf elektrostatik etkileşimlerinden dolayı, pH duyarlı denetimli ilaç salımı ve mideye özgü ilaç salımı için kullanılabilceği belirtilmiştir (Shu ve Zhu, 2002).



Şekil 2.19. Pyro, TPP ve kitosan yapıları (A), Pyro ve TPP ile çapraz bağlı kitosan filmlerinden SGF ve SIF’de 37°C’de izlenmiş riboflavin salım profilleri (B) ve farklı pH değerlerinde izlenmiş riboflavin salım profilleri (C)

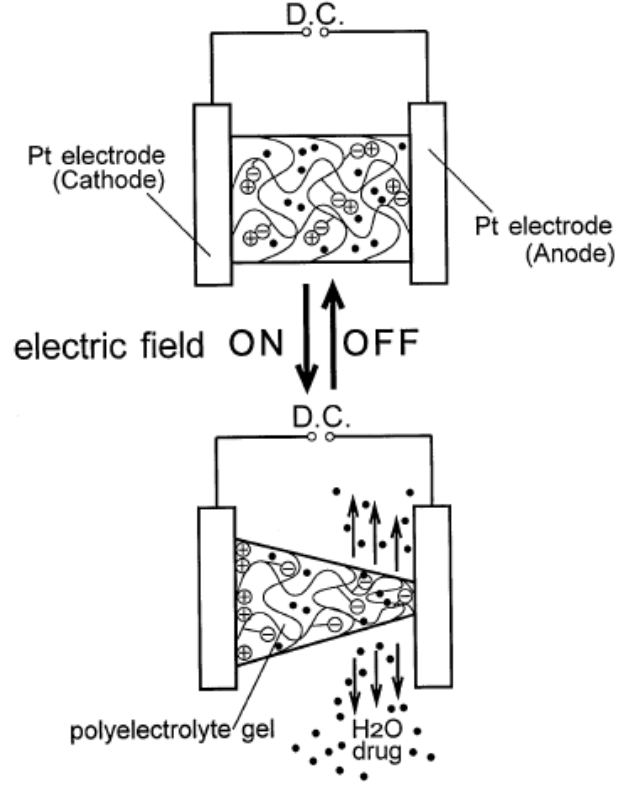
Sutani ve ark. (2001), elektrik alan duyarlı hidrojeller setezlemek üzere doğal bir polisakkariti (HA: hyaluronik asit sodyum tuzu) ve akrilamidi (Aam) poli(etilenglikol) dimetakrilat (EGDMA) ile çapraz bağlamışlardır ve elde ettikleri hidrojellere antihistaminik bir ilaç olan klorfeniramin maleat yükleyip, suda ilaç salımını elektrik alan varlığında ve yokluğunda izlemişlerdir. Şekil 2.20’de farklı miktarlarda monomer ve çapraz bağlayıcı içeren hidrojellerden elektrik alan duyarlı ilaç salım profilleri sunulmuştur.



Şekil 2.20. Farklı miktarlarda monomer ve çapraz bağlayıcı içeren hidrojellerden elektrik alan duyarlı ilaç salım profilleri

Monomer miktarı azaldıkça jelin yumuşaklığı arttığı için elektrik alana duyarlı salımın görülmediği, ayrıca monomer miktarı arttığında jel sertleşip esnekliğini yitirdiğinden elektrik alan varlığında ve yokluğunda salımda fark olmadığı belirtilmiştir (Sutani ve ark., 2001).

Elektrik alan uygulandığında hiyaluronik asidin sodyum tuzu suda Na^+ iyonlarına ve polianyonlara ayrışır. Elektrik alan altında Na^+ iyonları katoda doğru hareket eder ve suyun elektrolizi ile oluşan OH^- iyonları ile reaksiyona girerler. Anotta pH bazik duruma ($\text{pH}=11$) gelir. Suyun elektrolizi oluşan H^+ iyonları ise anotun pH'sını asidik duruma ($\text{pH}=2$) değiştirir. Jel, polianyonlar ve anotun pozitif yükleri arasındaki etkileşimden dolayı anot tarafında büzülür. Bu arada jel büzülürken içindeki su ile birlikte ilaç molekülleri de yapıdan çıkar (Sutani ve ark., 2001). Şekil 2.21'de elektrik alan varlığında jelden ilaç salımı şematik olarak gösterilmiştir.

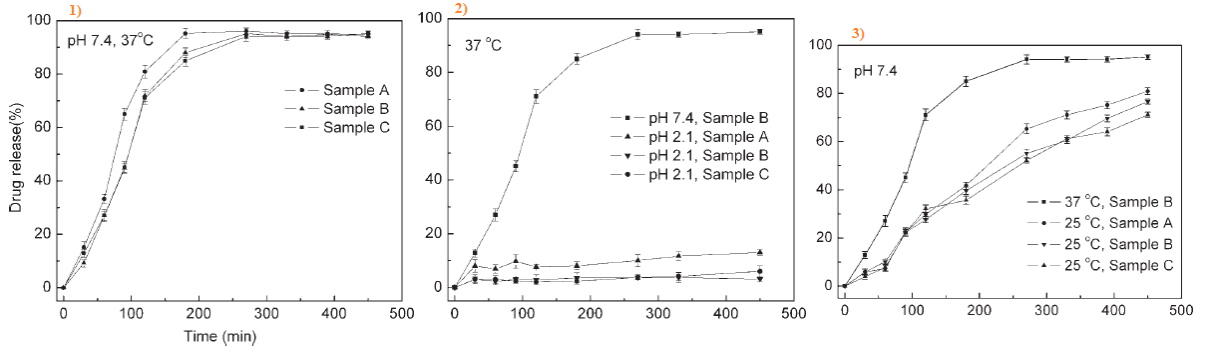


Şekil 2.21. Elektrik alan varlığında jelden ilaç salımının şematik gösterimi

Yapılan başka bir çalışmada ise poli(N-İzopropil akrilamid) (PNIPAAM) içeren aljinat hidrojelleri; kitosan hidrojelleri ile kaplanarak boncuklar oluşturulmuş ve indometazin (antiinflamatuvar ilaç) yüklenerek salım çalışmaları; pH=2.1 ve pH=7.4 olan fosfat tamponlarında sıcaklık ve pH duyarlı olarak incelenmiştir ve salım profilleri Şekil 2.22’de sunulmuştur (Shi ve ark., 2008).

Asidik koşullarda boncukların şişme oranı az olduğundan salım oranı da düşük gözlenmiştir. Ayrıca boncukların kitosanla kaplı olması bir salım bariyeri görevi görmüş ve salım oranını azaltmıştır. 37 C°’de, PNIPAAM’ın LCST’nin üzerinde olan sıcaklıktan dolayı zincirlerinin bozulup fiziksel ağ yapısını bozmasından ötürü ilaç salımının arttığı belirtilmiştir.

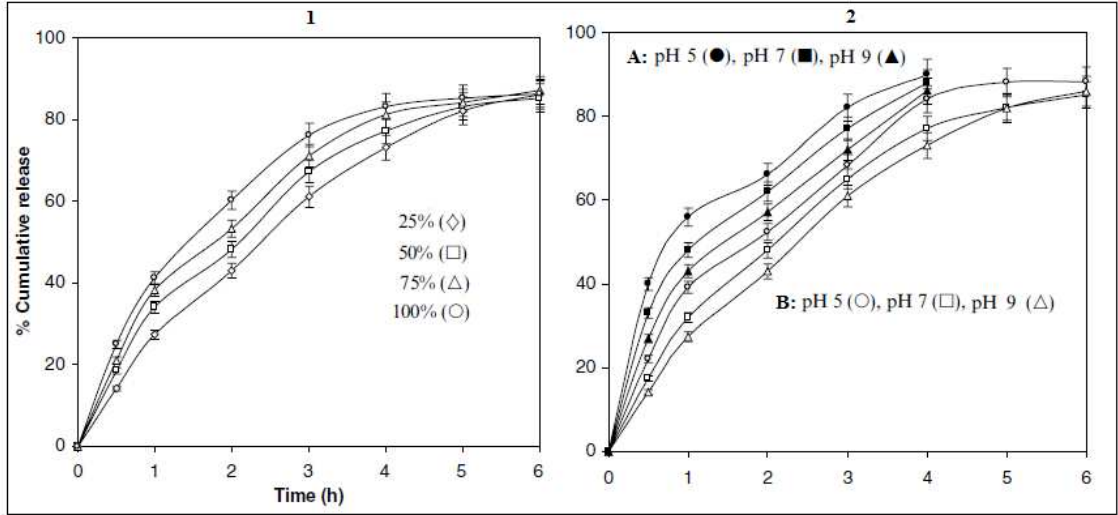
Tüm koşullar altında kitosanla kaplı aljinat boncuklarından (B: kitosan derişimi % 0.2, C: kitosan derişimi % 0.4) ilaç salımının, kitosanla kaplı olmayan aljinat boncuklarına (A) göre daha gecikmeli olduğu görülmüştür. Buradan yola çıkarak kitosanla kaplı aljinat boncuklarının pH ve sıcaklık duyarlı davranışları ile bağırsak ortamına hedeflenen ilaç salımı için uygun olacağı belirtilmiştir.



Şekil 2.22. 37 °C’de pH=7.4’te A,B ve C boncuklarından ölçülen indometazin salım profilleri (1), 37 °C’de pH=7.4’te ve pH=2.1’de A,B ve C boncuklarından ölçülen pH duyarlı indometazin salım profilleri (2), pH=7.4’te 25 °C ve 37 °C’de A,B ve C boncuklarından ölçülen sıcaklık duyarlı indometazin salım profilleri (3)

Agnihotri ve ark. (2006), farklı miktarlarda sefaleksinin (kullanılan fitajelin kuru kütlelerine uygun miktarda, % 25, % 50, % 75 veya % 100) içeren fitajel hidrojelini, farklı pH’larda (pH=5,7 ve 9) hazırlamış oldukları Ca^{2+} ve Zn^{2+} içeren çapraz bağlayıcı çözeltilerinde hazırlamışlardır. Sefaleksinin salımı pH=7.4 fosfat tamponunda, 37 °C’de izlenmiştir (Şekil 2.23).

Asidik pH’da (pH=5) kalsiyum klorür ve çinko sülfat kullanılarak hazırlanan boncuklardan ilaç salım oranının daha fazla olduğu görülmüştür. Bu durum düşük pH’larda matrikste çapraz bağlanmaya daha az sayıda karboksilat gruplarının katılması ile ilişkilendirilmiştir. Bazik pH’da ise daha fazla sayıda karboksilat iyonlarının katyonlarla çapraz bağlanması daha rijid jel yapısının oluşumuna dolayısıyla daha az miktarda ilacın salınmasına neden olmuştur. Boncuğa yüklenen ilaç miktarı ile salınan miktar doğru orantılıdır. Ca^{2+} ve Zn^{2+} iyonlarının her ikisi ile de çapraz bağlı fitajel boncuklarının, sadece Ca^{2+} iyonları ile çapraz bağlı fitajel boncuklarına kıyasla sürekli salım sistemleri için daha elverişli olduğu görülmüştür (Agnihotri ve ark., 2006).

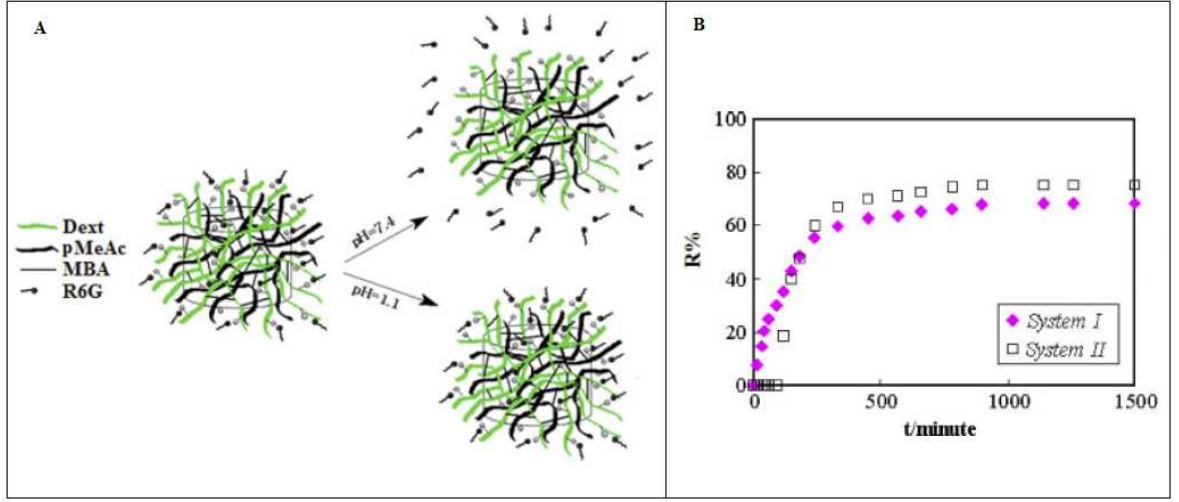


Şekil 2.23. pH=9 ortamında hazırlanan Ca²⁺ ve Zn²⁺ içeren, %25, %50, %75 ve %100 ilaç yüklü fitajel boncuklarına ait salım profili (1), A; Ca²⁺ iyonları ile çapraz bağlı fitajel boncuklarından sefaleksim salım profilleri ve B; Ca²⁺ ve Zn²⁺ iyonlarının her ikisi ile de çapraz bağlı fitajel boncuklarından sefaleksim salım profilleri (2)

Ekici (2012), yaptığı bir çalışmada poli(metakrilik asit) ile doğal bir polimer olan dekstran N,N-metilenbisakrilamid (MBA) ile çapraz bağlayarak IPN ağ yapılı dekstran-poli (metakrilik asit) (Dext-pMeAc) silindirik yapıdaki hidrojelini elde etmiştir. Bu hidrojelere Rodamin 6G boya molekülleri (R6G) model bir biyoaktif bileşen olarak yüklenerek, salım çalışmaları; gastrointestinal (pH=1.1 ve pH=7.4) sıvılarda ve farklı yollarla (Sistem I: pH=7.4'te yürütülen salım çalışması. Sistem II: İlk üç saat pH=1.1'de, sonrasında pH=7.4'te yürütülen salım çalışması) izlenmiştir (Şekil 2.24).

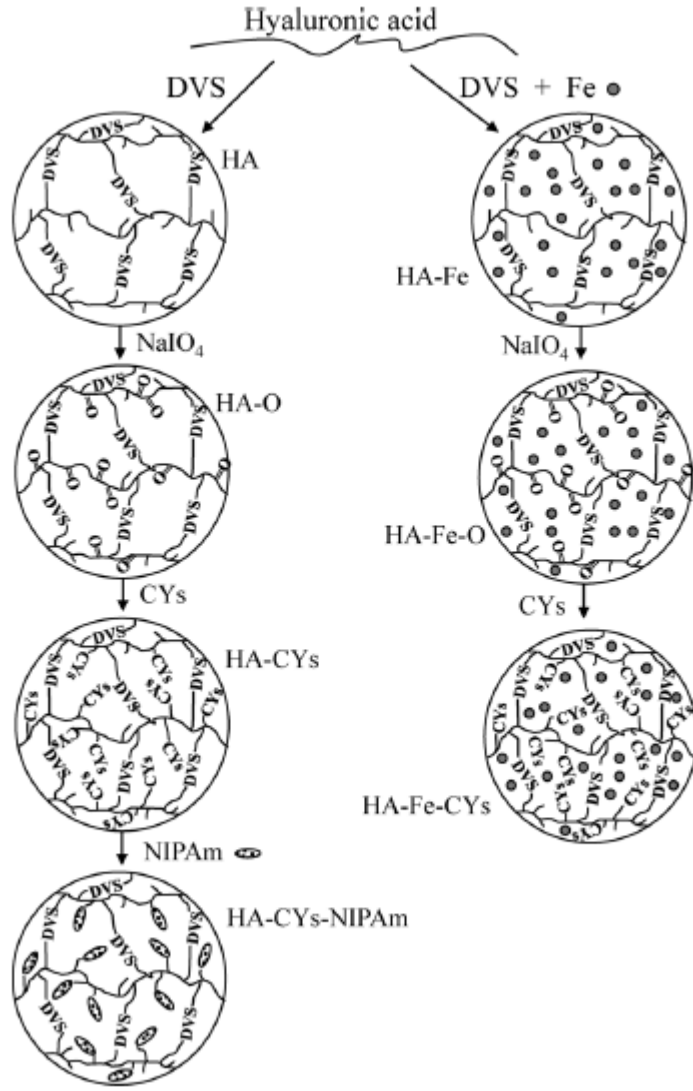
Negatif yüklü Dext-pMeAc hidrojelini ile R6G katyonik boya molekülleri arasında iyonik etkileşimler bulunmaktadır. Dext-pMeAc hidrojelini asidik ortamdan etkilenmezken bazik ortamda ağ yapısındaki asidik grupların iyonlaşması ile çözünür ve absorplanan R6G molekülleri yapıdan salınır.

Sistem II'de pH=1.1'de ilaç salımının neredeyse hiç olmadığı fakat hidrojelini pH=7.4'e alınmasıyla ilacın salındığı görülmüştür. Bu hidrojelini gastrointestinal sistemlerde katyonik ilaçların hedeflenen sürekli salımı için kullanılabilir nitelikte olduğu anlaşılmıştır.



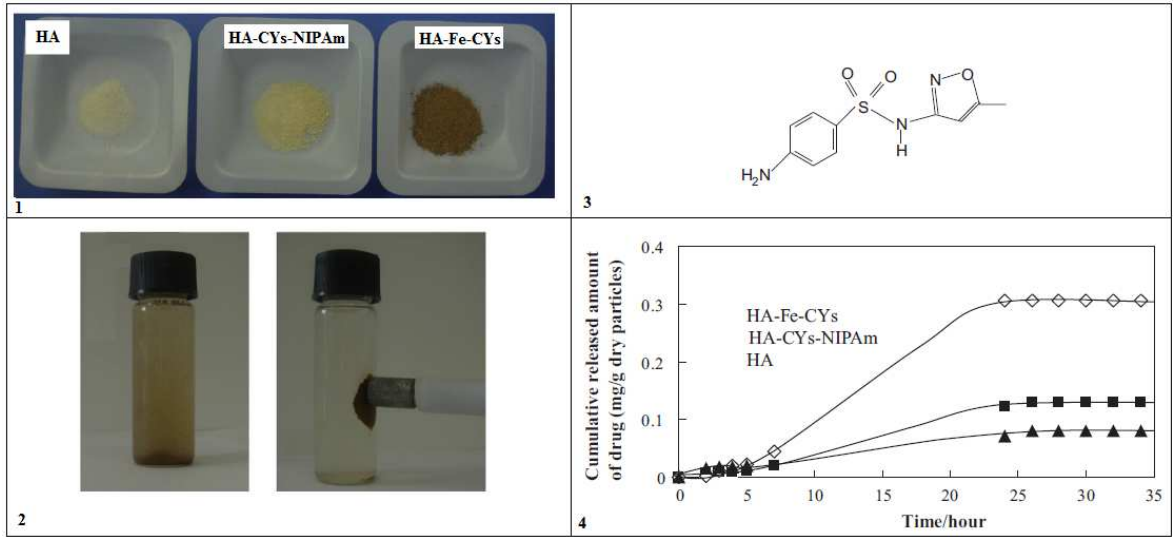
Şekil 2.24. Dext-pMeAc hidrojenlerinden pH duyarlı R6G moleküllerinin salımı (A) ve Dext-pMeAc hidrojenlerinden R6G molekülüne ait salım profilleri (B)

Başka bir çalışmada; divinil sülfon (DVS) ile çapraz bağlı, sisteamin (CYs) kullanılarak tiyollenmiş sıcaklık duyarlı hiyaluronik asit (HA) partikülleri (HA-CYs-NIPAm) ve tiyollenmiş manyetik alan duyarlı hiyaluronik asit partikülleri (HA-Fe-CYs) sentezlenmiş ve bu partiküllere sülfametoksazol (antibakteriyel bir ilaç) ilaç etken maddesi yüklenerek salım çalışmaları pH=7.4 fosfat tamponunda, 37 °C' de izlenmiştir (Ekici ve ark., 2011). Şekil 2.25'te HA bazlı hidrojenlerin üç boyutlu ağ yapılarının oluşum şeması sunulmuştur.



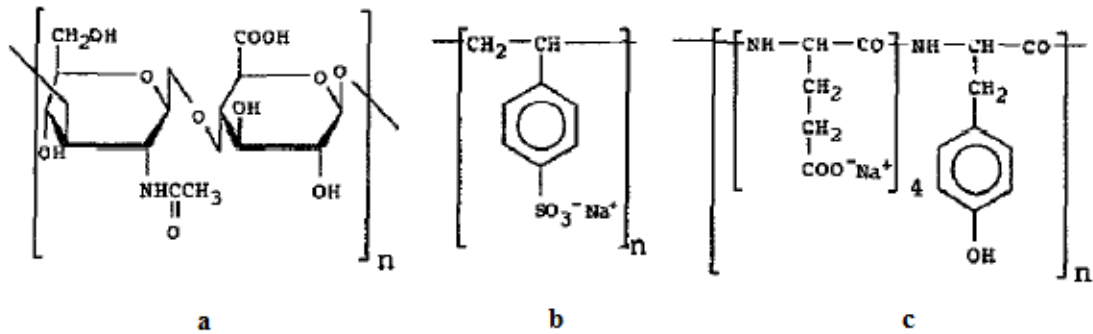
Şekil 2.25. HA bazlı hidrojellerin üç boyutlu ağ yapılarının oluşum şeması

Elde edilen verilere göre; modifiye edilmemiş hiyaluronik asit partiküllerine (HA) kıyasla hiyaluronik asidin tiyollenmesi ile elde edilen partiküllerden ilaç salımının daha fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca ilaç salımının en fazla HA-Fe-Cys partiküllerinden olduğu görülmüş ve bu durum ilaç molekülündeki sülfon ve amin gruplarının demir partiküllerine bağlanma eğilimi ile ilişkilendirilmiştir (Şekil 2.26). HA-Cys-NIPAm partiküllerinin NIPAm'ın LCST değerinin üzerindeki sıcaklıklarda küçüldüğü belirtilmiştir. Tiyol grupları mukozal dokuları kaplayan mukus tabakası ile kovalent bağ oluşturabilme yeteneğine sahiptir. Bu sebeple modifiye edilmiş HA partiküllerinin intestinal, mukozal, vajinal ve ağız içi hedeflenen sıcaklık ve manyetik alan duyarlı salım sistemlerinde ilaç taşıyıcı olarak kullanılabilceği belirtilmiştir (Ekici ve ark., 2011).



Şekil 2.26. HA, HA-CYs-NIPAm ve HA-Fe-CYs partiküllerinin fotoğraf görüntüleri (1), HA-Fe-CYs partiküllerinin deiyonize suda ve manyetik alan uygulanması ile elde edilen görüntüleri (2), Sülfametoksazolun kimyasal yapısı (3) ve HA, HA-CYs-NIPAm ve HA-Fe-CYs partiküllerinden sülfametoksazol salım profilleri (4)

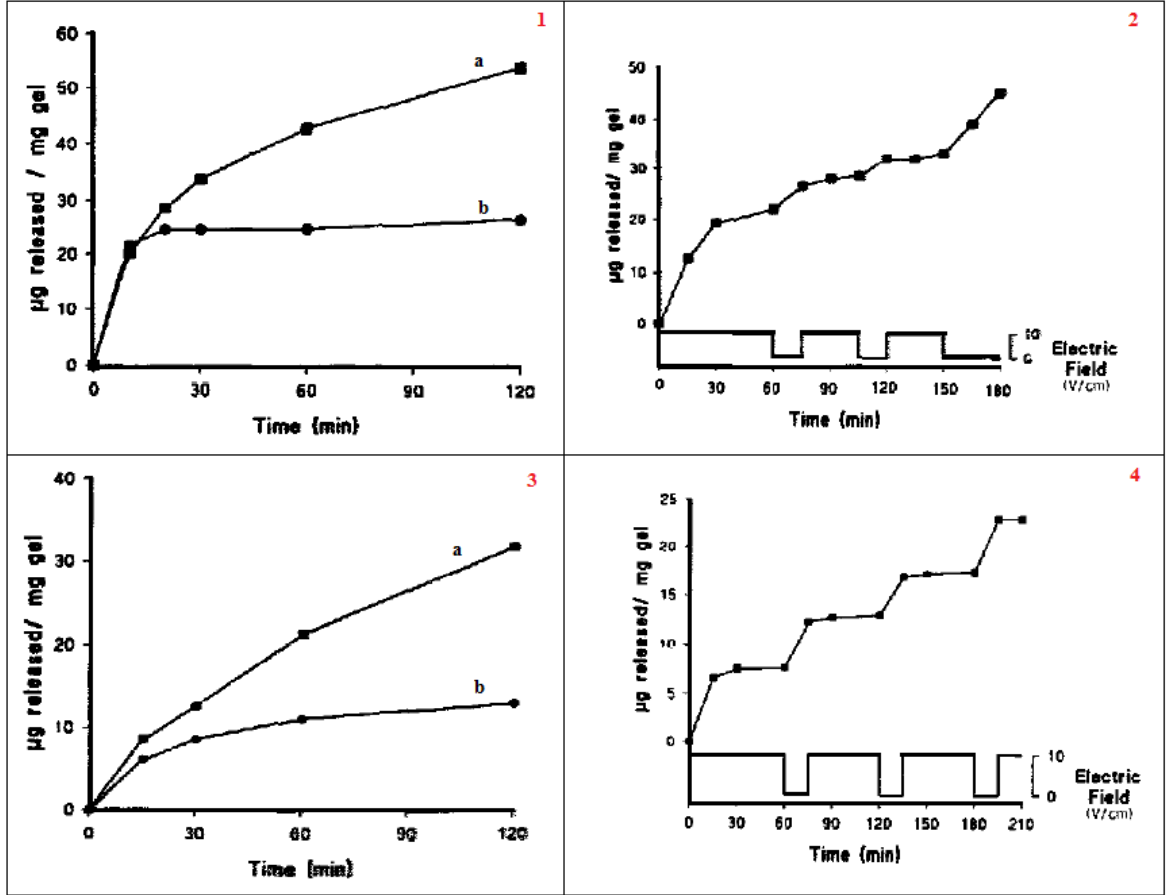
Tomer ve ark. (1995) etilen glikol diglisidil eter ile çapraz bağladıkları hiyaluronik asit hidrojenlerine negatif yüklü poli(stiren sülfonik asit) ve poli(glutamik asit, tirozin) yüklemiştirler. Şekil 2.27’de hiyaluronik asit, poli(stiren sülfonik asit) sodyum tuzunun ve poli(glutamik asit, tirozin) sodyum tuzunun kimyasal yapıları sunulmuştur.



Şekil 2.27. Hiyaluronik asit(a), poli(stiren sülfonik asit) sodyum tuzu (b) ve poli(glutamik asit, tirozin) sodyum tuzunun kimyasal yapıları

Elektrik alan varlığında ve yokluğunda, suda salım çalışması yürütülen jellerin elektrik alan varlığında fazla şişmediği görülmüştür. Hiyaluronik asit jelleri suda, nötral pH’da karboksilik asit gruplarının iyonlaşması ile fazla miktarda şişmişlerdir. Elektrik alan

uygulandığında ise jel ağ yapısındaki Na^+ iyonları katot tarafına yönelmiş ve $-\text{COO}^-$ gruplarının kısmen perdelenmesi sonucu jelin şişmesi azalmıştır ve jelin hafif anot tarafına yönlendiği görülmüştür. Jelin şişmesi ile doğru orantılı olarak salım yapan bu hidrojelilerin negatif yüklü makromoleküllerin aralıklı salım sistemleri için uygun olabileceği belirtilmiştir. Şekil 2.28’de hiyaluronik asit hidrojellerine ait salım profilleri sunulmuştur.

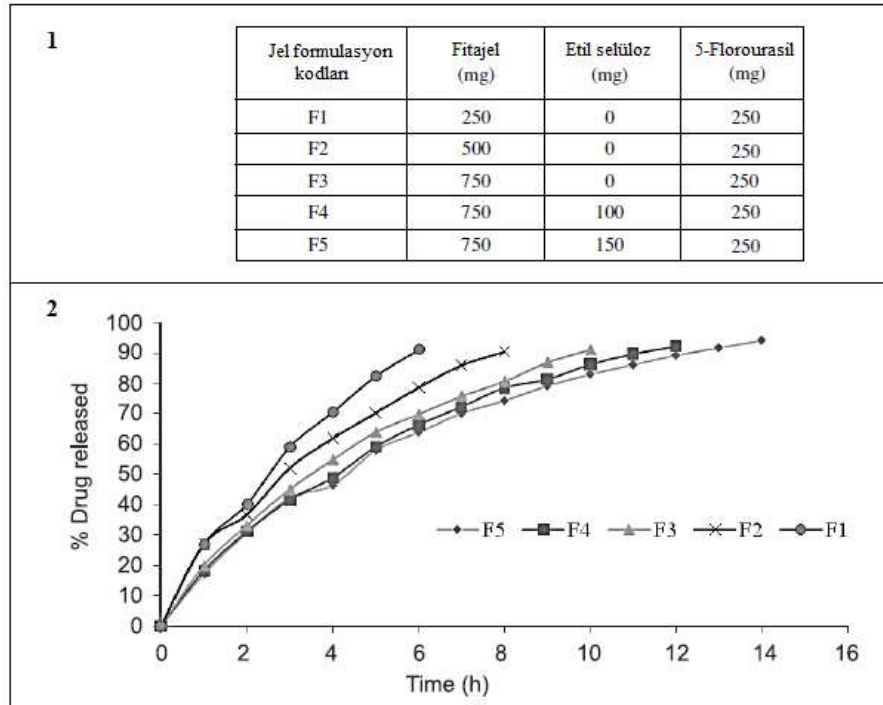


Şekil 2.28. Hiyaluronik asit hidrojellerinden elektrik alan yokluğunda (a) ve 10 V cm^{-1} elektrik alan varlığında (b) poli(stiren sülfonik asit) salımı (1), hiyaluronik asit hidrojellerinden elektrik alanın açma-kapanması sonucu poli(stiren sülfonik asit) salımı (2), hiyaluronik asit hidrojellerinden elektrik alan yokluğunda (a) ve 10 V cm^{-1} elektrik alan varlığında poli(glutamik asit, tirozin) salımı (3), hiyaluronik asit hidrojellerinden elektrik alanın açma-kapanması sonucu poli(glutamik asit, tirozin) salımı (4)

Bir başka çalışmada CaCl_2 ve ZnSO_4 çözeltileri kullanılarak çapraz bağlanmış ve 5-florourasil (kalın bağırsak kanseri ilacı) yüklenmiş Ca-Zn-fitajel ve yan etkileri azaltmak üzere etil selüloz eklenerek hazırlanmış Ca-Zn-fitajel-etil selüloz hidrojellerinden $\text{pH}=6.8$

fosfat tamponunda 37 °C’de ilaç salım çalışması yapılmış ve hidrojellere ait salım profilleri Şekil 2.29’da sunulmuştur (Sahoo ve ark., 2013).

Jeldeki polimer miktarının artması ile salınan ilaç miktarının azaldığı görülmüştür. Çünkü polimer konsantrasyonunun artmasıyla ilacın polimer molekülleri tarafından sarılması artar, polimer molekülleri bir bariyer gibi davranarak salım miktarını düşürür. Aynı zamanda polimer konsantrasyonunun artması çapraz bağlanma olasılığını ve buna bağlı olarak da jelin dayanımını arttırmıştır. Yapıya etil selüloz ilavesi ilacın sürekli salımını sağlamıştır ve ilaç-fitajel-etil selüloz oranının 2.5:7.5:1 olduğu jellerin anti-kanser etkinliğine ek olarak sürekli ilaç salımı için daha etkili olduğu görülmüştür.

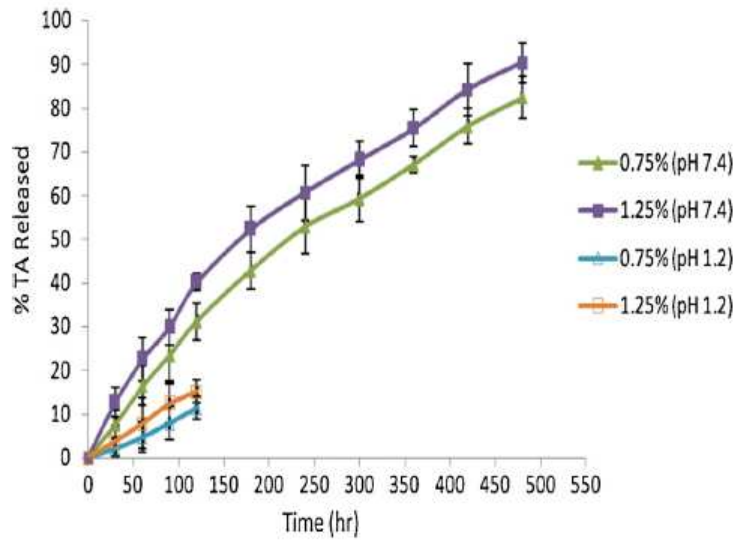


Şekil 2.29. İlaç yüklü hidrojellerin içerik şeması (1) ve hidrojellerden ilaç salım profilleri

Bhattacharya ve ark. (2013), farklı polimer konsantrasyonuna (fitajel: % 0.75 ve % 1.25; % (w/v)) sahip fitajel mikrokürelerini $AlCl_3$ ile çapraz bağlayarak sentezlemiş ve bu mikrokürelere transeksamik asit (TA) ilaç etken maddesi yükleyerek salım çalışmalarını; pH=1.2 KCl/HCl tamponunda ve pH=7.4 fosfat tamponunda 37 °C’de izlemişlerdir (Şekil 2.30).

İlaç salımının polimer konsantrasyonu yüksek olan mikrokürelere daha fazla olduğu görülmüştür. Çünkü polimer konsantrasyonu yüksek olan mikrokürelerin daha fazla

şişerek yapıyı genişletmesine bağlı olarak polimer matriksinden difüzyon ile ilaç salımı daha fazla olmuştur. Ayrıca bazik ortamda ilaç salımı asidik ortamdaki ilaç salımına kıyasla daha yüksektir. Asidik ortamda -COOH grupları protonlu haldedirler ve birbirlerine karşı çok az elektrostatik itme kuvveti uygularlar. Yüksek pH'larda yani bazik ortamda ise -COOH grupları iyonlaşarak -COO^- 'ya dönüşürler ve Al^{3+} iyonlarına koordine olurlar ve bu durum iyonlaşmış gruplar arasında (H^+ ve Al^{3+}) elektrostatik itmelere neden olur. Dolayısıyla ağ yapısı da daha fazla şişer ve fazla şişen ağ yapılı boncuklardan ilaç salımı daha fazla gözlenir.



Şekil 2.30. Farklı polimer konsantrasyonuna sahip fitajel mikrokürelerinden asidik ve bazik ortamda TA salım profilleri

BÖLÜM 3

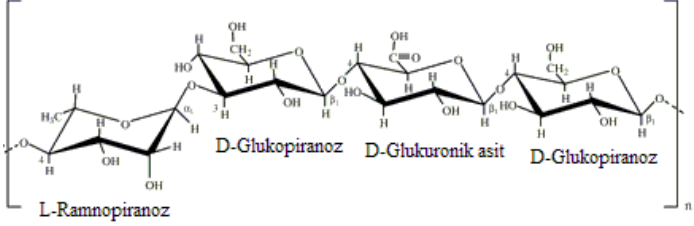
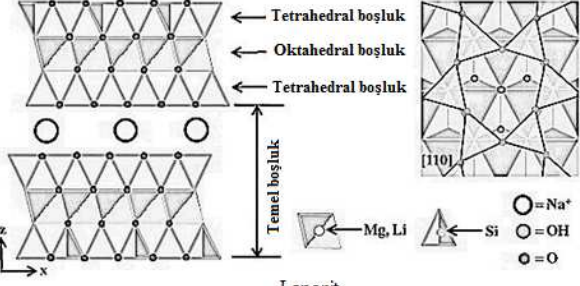
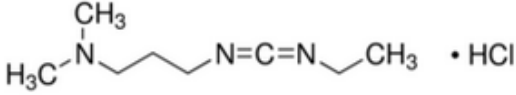
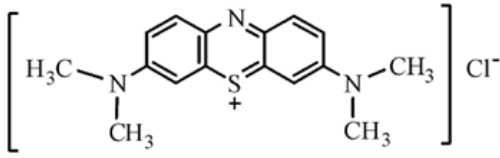
MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Hidrojelik kompozitlerin sentezinde fitajel (Sigma Aldrich) ve laponit (Rockwood Co., USA) ile birlikte çapraz bağlayıcı olarak EDC (Sigma Aldrich) ve $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (Sigma Aldrich) kullanılmıştır. Kullanılan maddelerin kimyasal formülleri Çizelge 3.1’de verilmiştir. Şişme çalışmalarında kullanılan tampon çözeltilerin hazırlanmasında; sodyum hidroksit (NaOH) (Merck) ve hidroklorik asit (HCl) (Merck) kullanılmıştır. Hidrojelik kompozitlere model etken madde olarak yerel bir fabrikadan sağlanan metilen mavisi yüklenmiştir.

Çizelge 3.1. Kullanılan kimyasal maddelerin formülleri

Madde Adı	Kimyasal Formülü
Fitajel	
Laponit	 <p style="text-align: center;">Laponit $(\text{Na}^{+0.7}[(\text{Si}_8\text{Mg}_5\text{Li}_{0.3})\text{O}_{20}(\text{OH})_4]^{-0.7})$</p>
1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-karbodiimid hidroklorür (EDC)	
Metilen mavisi	

3.2. Kullanılan Aletler

Deneylelerdeki tüm tartım işlemlerinde $\pm 0,001$ g. duyarlılıkta tartım yapan ‘‘Precisa XB 220 A’’ marka elektronik terazi kullanılmıştır. Hidrojelik kompozitlerin hazırlanmasında ‘‘WiseStir MSH- 20 D’’ marka ısıtıcılı manyetik karıştırıcı ve elektrik alan duyarlı çalışmalarında ‘‘CY-306 Ayarlı Lineer DC Güç Kaynağı’’ kullanılmıştır. İlaç yükleme-salım çalışmalarında ortamdaki ilaç derişiminin belirlenmesinde ‘‘Lambda 35 UV/VIS’’ marka spektrofotometre kullanılmıştır. Tampon çözeltilerin hazırlanmasında ‘‘WTW pH/Cond 340i’’ marka pH ölçer kullanılmıştır.

3.3. Hidrojelik Kompozitlerin Hazırlanması

Sentezlenen hidrojellerin ve kompozitlerinin bileşimi Çizelge 3.2’de, hazırlanışları ise Şekil 3.1’de şematize edilmiştir.

PHG filmlerinin hazırlanışı: 0.2 g fitajelin 20 mL deiyonize suda homojen hale gelinceye dek karıştırılması ile fitajel çözeltisi hazırlanmıştır. 20 mL fitajel çözeltisi 85-90 °C’de homojen hale gelinceye dek ısıtıcılı manyetik karıştırıcı ile karıştırılmıştır. Ardından bu homojen karışımdan 5’er mL hacimde alınıp 3 cm x 3 cm x 1.5 cm boyutlarındaki kalıplara dökülerek 50 °C’de etüvde 1 gün boyunca bekletilmiş ve kuru filmler elde edilmiştir.

Çizelge 3.2. Sentezlenen hidrojel ve kompozitlerin bileşimleri

Örnek	V _{Fitajel} (mL)	V _{EDC} (mL)	V _{CuSO4} (mL)	% m _{Cu} /m _(PHG+L2)	% m _{EDC} /m _{PHG}	% m _L /m _{PHG}
PHG	5	-	-	-	-	-
PHG-E	5	5	-	-	7.15	-
PHG-E-L1	5	5	-	-	7.15	12.5
PHG-E-L2	5	5	-	-	7.15	50
PHG-Cu-L2	5	-	5	41.30	-	50

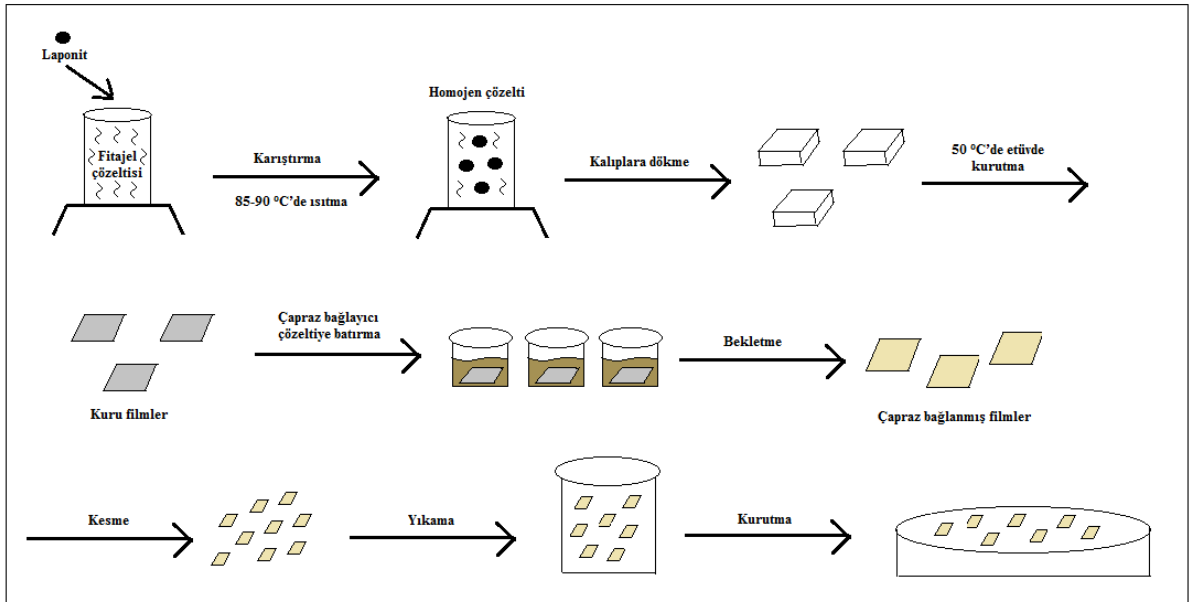
PHG-E filmlerinin hazırlanışı: PHG filmlerinin çapraz bağlanmasını sağlamak amacıyla kuru haldeki PHG filmleri 5 mL EDC çözeltisinde iki gün boyunca laboratuvar koşullarında bekletilmiştir. EDC çözeltisi; % 40’lık 20 mL etanol/su çözeltisi içinde 0.0143 g EDC’nin çözünmesiyle hazırlanmıştır.

PHG-E-L1 ve PHG-E-L2 filmlerinin hazırlanışı: 20 mL fitajel çözeltisine 6.25×10^{-3} g laponit eklenip 85-90 °C’de 120 dk ısıtılarak homojen oluncaya kadar manyetik

karıştırıcıda karıştırılmıştır. Ardından bu homojen karışımdan 5'er mL hacimde alınıp 3 cm x 3 cm x 1.5 cm boyutlarında kalıplara dökülerek 50 °C'de etüvde 1 gün boyunca bekletilmiş ve kuru filmler elde edilmiştir. Elde edilen kuru filmler yukarıda belirtildiği şekilde EDC çözeltisi ile çapraz bağlanmıştır. Aynı uygulama; PHG-E-L2 kompoziti için 0.025 g laponit kullanılarak tekrarlanmıştır.

PHG-Cu-L2 filmlerinin hazırlanışı: 20 mL fitajel çözeltisine 0.025 g laponit eklenip 85-90 °C'de ısıtılarak homojen oluncaya kadar manyetik karıştırıcı altında karıştırılmıştır. Ardından bu homojen karışımdan 5'er mL hacimde alınıp 3 cm x 3 cm x 1.5 cm boyutlarında kalıplara dökülerek 50 °C'de etüvde 1 gün boyunca bekletilmiş ve kuru filmler elde edilmiştir. Elde edilen kuru filmler 5 mL, 0.1 M CuSO₄ çözeltisine batırılarak laboratuvar koşullarında çapraz bağlanmaya bırakılmış ve beş günün sonunda kuru, çapraz bağlı filmler elde edilmiştir.

Elde edilen tüm filmler 1 cm x 1 cm boyutlarında kesilip deiyonize suda yıkanarak safsızlıkları giderilmiştir. Etüvde 40 °C'de kurutulan filmler, kullanılmaya kadar vakumlu desikatörde bekletilmiştir.



Şekil 3.1. Hidrojelik kompozitlerin sentez şeması

3.4. Hidrojelik Kompozitlerin Karakterizasyonu

3.4.1. Şişme çalışmaları

3.4.1.1. pH duyarlı denge şişme çalışmaları

Kuru kütleleri tartılan PHG, PHG-E, PHG-E-L1, PHG-E-L2 ve PHG-Cu-L2 filmlerinin pH duyarlı şişme davranışları 25 °C’de, 0.1 M HCl ve 0.1 M NaOH çözeltileri kullanılarak hazırlanan fizyolojik çözeltilerde (pH=1-13) izlenmiş ve 1 saat aralıklarla ıslak kütleleri ölçülmüştür.

3.4.1.2. pH duyarlı dönüşümlü denge şişme çalışmaları

Kuru kütleleri tartılan PHG, PHG-E, PHG-E-L1 ve PHG-E-L2 filmleri pH=1 çözeltilinde dengeye gelinceye kadar bekletilerek (1 sa) ıslak kütleleri tartılıp pH=7 çözeltilisine alınmıştır. pH=7 çözeltilisinde de dengeye gelinceye kadar bekletilen filmlerin ıslak kütleleri tartılarak tekrar pH=1 çözeltilisine alınmış ve bu işlemler filmler parçalanıncaya kadar (6 veya 8 saat) devam ettirilmiştir. Aynı işlemler; pH=7 çözeltilisinde dengeye gelinceye kadar bekletilen filmler ile de tekrarlanmıştır.

3.4.1.3. Elektriksel alana duyarlı şişme çalışmaları

Elektriksel alanın fitajel örneklerinin şişme davranışlarına etkisini incelemek amacıyla PHG, PHG-E, PHG-E-L1, PHG-E-L2 ve PHG-Cu-L2 filmlerinin kütle ölçümü çalışmaları; deiyonize su, NaCl çözeltisi (1 mg/L), pH=1.1 ve pH=7.4 tampon çözeltilerinde elektrik alan varlığında (V=5-10-15-20-25 V) platin elektrotlar kullanılarak izlenmiştir. Kuru kütlesi tartılan film deiyonize suda 5 V’luk elektrik alan altında 15 dk bekletilmiş ve ıslak kütlesi ölçülmüştür. Kütle ölçümü yapıldıktan sonra film tekrar deiyonize suya alınmış (V=10 V), 15 dk bekletilmiş ve kütle ölçümü yapılmıştır. Bu şekilde ayrı ayrı her film için pH=1.1, pH=7.4 ve NaCl çözeltisinde ortamın gerilim değerlerinin değiştirilmesiyle işlemlere devam edilmiştir.

3.4.2. Hidrojelik kompozitlerin elektriksel alanda yönlenme çalışmaları

Sentezlenen PHG, PHG-E, PHG-E-L1, PHG-E-L2 ve PHG-Cu-L2 filmlerinin bara şeklinde hazırlanan bakır elektrotlar arasında elektrik alan varlığında (V=25 V) yönlenme davranışları izlenmiştir. Bunun için tüm fitajel örnekleri yaklaşık 2x0.25 cm boyutunda kesilmiştir. Bu örnekler deiyonize suda denge şişme süresince (15 dk) bekletilip bakır elektrotlara eşit uzaklıkta düzeneğe yerleştirilmiş ve yönlenme hareketleri incelenmiştir.

3.4.3. Taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizleri

PHG ve PHG-E-L2 filmlerinin yüzey özellikleri ve gözenekliliği SEM ile çekilen kesit fotoğrafları ile incelendi. SEM görüntülerinin çekilmesinde Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde (TAUM) bulunan LEO 440 markalı SEM cihazı kullanılmıştır.

3.4.4. Isısal analizler (DSC)

PHG, PHG-E, PHG-E-L1, PHG-E-L2 ve PHG-Cu-L2 filmlerinin ısısal davranışlarının değerlendirilmesi; diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC) yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Bu amaçla DSC analizleri; Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde (TAUM) bulunan DSC (Perkin- Elmer Diamond) cihazı ile incelendi.

3.4.5. X-Işınları analizleri (XRD)

PHG, PHG-E-L2 ve PHG-Cu-L2 filmlerinin kristalin özelliklerinin incelenmesi amacıyla Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde (TAUM) bulunan XRD (Bruker AXS D8 Advance) ile incelendi.

3.4.6. Hidrojelik kompozitlere etken madde yükleme ve salım çalışmaları

Sentezlenen fitajel filmlerine model etken madde olarak metilen mavisi (MM) yüklendi. Filmler; deiyonize su kullanılarak hazırlanmış 30 mg/L derişimindeki MM çözeltisinde 2 gün boyunca laboratuvar koşullarında bekletildi. MM yüklü filmlerden etken madde salım çalışmaları pH=7.4 tampon çözeltisinde önceden belirlenen zaman aralıklarında izlendi. Bu amaçla salım ortamından 3 mL çözelti alınıp yerine 3 mL taze tampon çözelti koyularak salım ortamının derişimi sabit tutuldu.

Filmlerden salınan MM derişimleri; Lambda 35 marka UV-Gör bölge spektrofotometresi kullanılarak belirlenmiştir. Bu amaçla; 0.1-1 mg/L derişim aralığında önceden hazırlanan standart çözeltilerden yararlanılmış ve çalışma grafikleri oluşturulmuştur ($\lambda_{\text{mak}}=665$ nm).

Filmlerden MM molekülleri salım çalışmaları aynı zamanda elektriksel alanda da izlendi. Bu amaçla MM yüklü filmler; 5 V'luk elektriksel alan altında pH=7.4 tampon çözeltisinde bekletildi. Salım ortamından 3 mL çözelti alınıp yerine 3 mL taze tampon çözelti koyularak salım ortamının derişimi sabit tutuldu. Salım çalışmaları süresince

salınan MM molekülleri renksiz hale dönüştüğü için boya derişimleri spektrofotometrik olarak belirlenemedi.

BÖLÜM 4

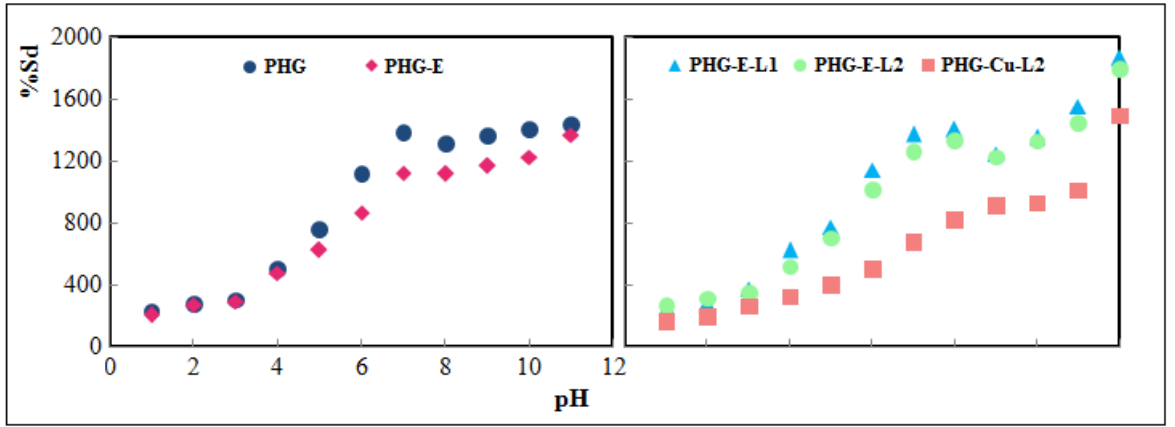
ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

4.1. Hidrojelik Kompozitlerin Karakterizasyonu

4.1.1. Şişme çalışmaları

4.1.1.1. pH duyarlı denge şişme çalışmaları

Sentezlenen PHG, PHG-E, PHG-E-L1, PHG-E-L2 ve PHG-Cu-L2 filmlerinin şişme davranışlarına ortam pH'sının etkisinin incelenmesi amacıyla 0.1 M HCl ve 0.1 M NaOH çözeltileri kullanılarak hazırlanan fizyolojik çözeltilerde (pH=1-13) 25 °C'de denge şişme çalışmaları yapılmış ve oluşturulan % S_d - pH grafikleri Şekil 4.1'de sunulmuştur.



Şekil 4.1. Fitajel hidrojellerinin % S_d - pH grafikleri

Şekil 4.1' deki % S_d -pH grafiklerinden PHG ve PHG-E fitajel örneklerinin pH duyarlı şişme davranışı sergiledikleri görülmektedir. Düşük pH değerlerinde jeller az şişerken, pH değerinin artması ile denge şişme değerlerinin arttığı anlaşılmaktadır. Asidik koşullarda fitajele ait karboksil grupları (-COOH) pH'nın artmasıyla iyonlaşırlar ve oluşan karboksilat (-COO⁻) grupları arasında elektrostatik itmeler oluşur. Bu itmeler sonucunda çapraz bağlar arasında zincirlerin esnemesi sonucu çözücü/ çözeltiler alma kapasitesi artar ve jel daha çok şişer. EDC'nin fitajel zincirleri için bir çapraz bağlayıcı olarak davrandığı, PHG-E hidrojellerinin pH=5-12 aralığındaki denge şişme değerlerinin, PHG hidrojellerinin yine bu aralıktaki denge şişme değerlerinden daha küçük bulunması ile anlaşılmıştır. pH=13 olan çözeltilerde hidrojeller parçalandığı için % S_d değerleri elde edilememiştir.

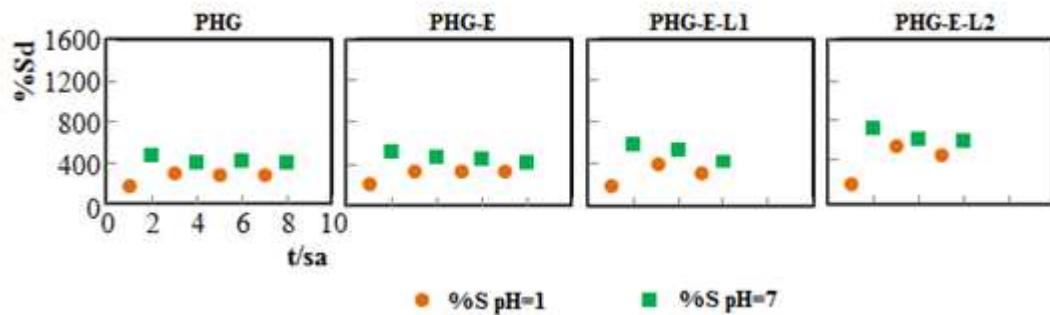
PHG jellerinin şişme davranışına laponit silika jelinin pek fazla etkisinin olmadığı şekildeki şişme profillerinden görülmektedir. Benzer şekilde hidrojeldeki laponit miktarı

dört katına çıkarılarak hazırlanan PHG-E-L2 hidrojjellerinin denge şişme değerlerinin büyük oranda değişmediği anlaşılmaktadır. Bunun nedeni olarak; PHG yapısına sokulan laponit silika jelinin hidrojel gözeneklerini kapatıcı etkisi söylenebilir. Belirli bir gözenek büyüklüğüne ve gözeneklilik miktarına sahip PHG jellerinin gözeneklerine silika jel partiküllerinin yerleşmesi ile bu gözeneklere çözücü/çözünen moleküllerinin difüzyonu engellenmiş, bunun sonucu olarak da PHG-E-L1 ve PHG-E-L2 jellerinin denge şişme değerlerinin büyüklükleri arasında büyük bir fark gözlenmemiştir. Öte yandan; PHG-Cu-L2 jellerinin denge şişme değerlerinin diğer jellere kıyasla daha düşük olduğu görülmektedir. Fitajel filmlerinin çapraz bağlanmasında kullanılan alternatif çapraz bağlayıcılardan birisi de Cu^{2+} iyonlarıdır. Bu çalışmada hazırlanan laponit içerikli fitajel hidrojjellerinin çapraz bağlanmasında kullanılan Cu^{2+} iyonlarının, EDC moleküllerinden daha etkin davrandığı Şekil 4.1'deki karşılaştırmalı grafiklerden anlaşılmaktadır. Ayrıca; PHG-E-L1, PHG-E-L2 ve PHG-Cu-L2 kompozitlerinin pH=13 değerine kadar kütleli bütünlüklerini korudukları gözlenmiştir.

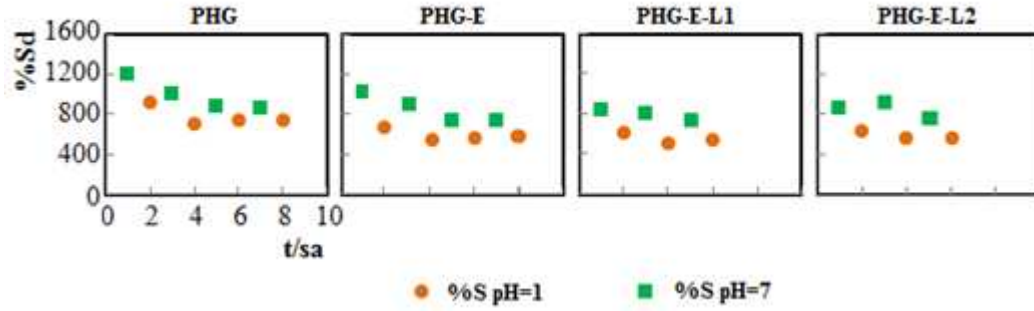
4.1.1.2. pH duyarlı dönüşümlü denge şişme çalışmaları

Tüm pH duyarlı hidrojjeller yapılarındaki asidik veya bazik gruplar sayesinde ortam pH'sının değişimine bağlı olarak proton alırlar ya da verirler. Bu şekilde pH'ya bağlı olarak şişme ya da büzüşme davranışı gösterirler (Qui ve Park, 2012).

PHG, PHG-E, PHG-E-L1 ve PHG-E-L2 hidrojjellerinin pH duyarlı şişme davranışlarını dönüşümlü şişme çalışmalarında da sergilediğinin anlaşılabilmesi amacıyla pH=1 ve pH=7 tampon çözeltileri (0.1 M HCl- 0.1 M NaOH) kullanılarak denge şişme çalışmaları yapılmıştır. Hesaplanan % S_d değerleri zamana karşı grafiğe geçirilmiş ve Şekil 4.2-3'te sunulmuştur.



Şekil 4.2. pH= 1 ortamında dengeye getirilen hidrojjellerinin % S_d - t grafikleri



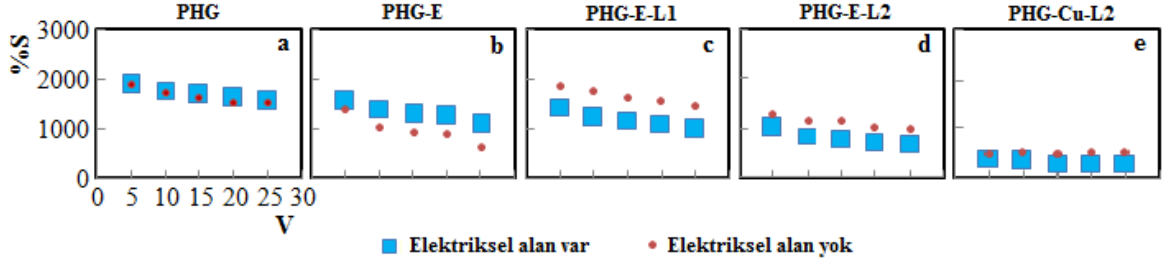
Şekil 4.3. pH= 7 ortamında dengeye getirilen hidrojellerinin % S_d – t grafikleri

Şekil 4.2-3'deki dönüşümlü şişme grafiklerinden PHG, PHG-E, PHG-E-L1 ve PHG-E-L2 hidrojellerinin hepsinin birer saat aralıklarla yapılan şişme çalışmalarında pH duyarlılıklarını gösterdikleri başka bir deyişle bu davranışı korudukları anlaşılmıştır. Önce pH=7 olan çözeltide şişirilip dönüşümlü denge şişme çalışmalarına alınan hidrojellerin % S_d değerlerinin, önce pH=1 olan çözeltide şişirilip dönüşümlü denge şişme çalışmalarına alınan hidrojellerin % S_d değerlerinden daha yüksek olması; daha önce açıklanan durumla yani; fitajel yapısındaki karboksil gruplarının şişmeye olan etkisi ile açıklanabilir. Laponit içeren PHG-E-L1 ve PHG-E-L2 örnekleri 6 sa sonra parçalandıkları 7. ve 8. sa ölçümleri alınamamıştır.

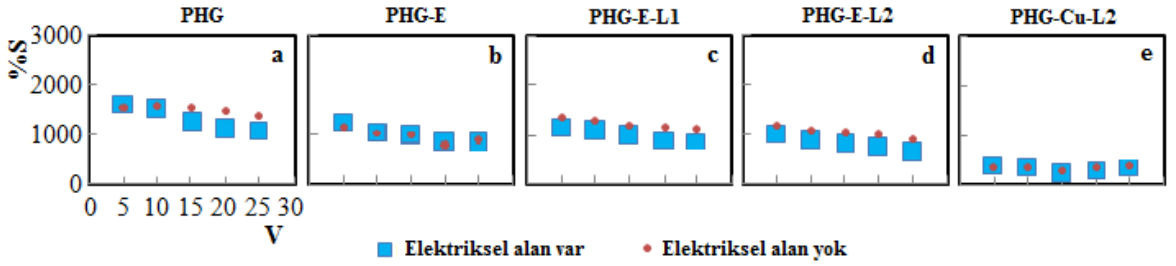
4.1.1.3. Elektriksel alana duyarlı şişme çalışmaları

Elektrik alanın uygulanmasıyla şekil ve boyutlarını değiştirebilen hidrojeller iyonik grupları içeren ağ yapılardan oluşurlar ve elektrik alan varlığında sulu ortamlarda şişme ya da büzüşme davranışı sergilerler (Qui ve Park, 2012). İlaç salım çalışmalarında da kullanılan elektriksel alana duyarlı hidrojeller mide pH'sına (pH=1.1) ve ince bağırsak pH'sına (pH=7.4) benzer ortamlarda da uygulanmaktadır. Bu uygulamalarda vücut içi hücrelerin voltajları (70-90 mV) da göz önüne alınır.

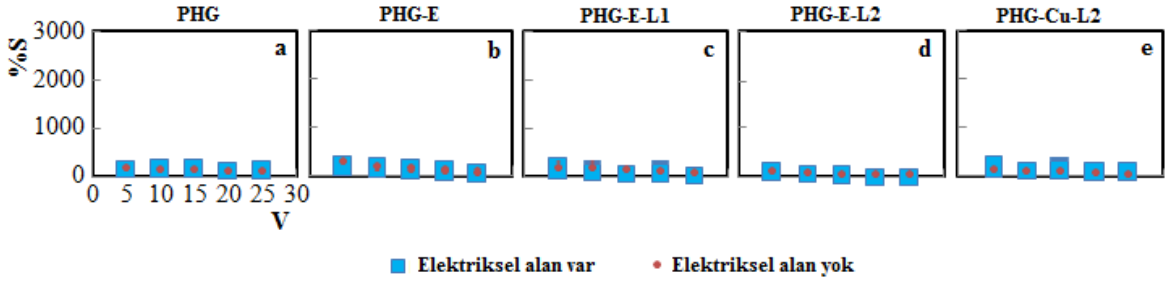
Elektriksel alanın fitajel örneklerinin şişme davranışlarına etkisini incelemek amacıyla PHG, PHG-E, PHG-E-L1, PHG-E-L2 ve PHG-Cu-L2 jellerinin; deiyonize su, NaCl çözeltisi (1 mg/L), pH= 1.1 ve pH=7.4 tampon çözeltilerinde (0.1 M HCl- 0.1 M NaOH) yapılan şişme çalışmaları sonucu % S-V grafikleri oluşturulmuş ve şekil 4.4-7'de sunulmuştur. Şişme ölçümleri 15 dakika aralıklarla alınmış ve elektrik gerilim değerleri ise V= 5- 25 V aralığında değiştirilmiştir.



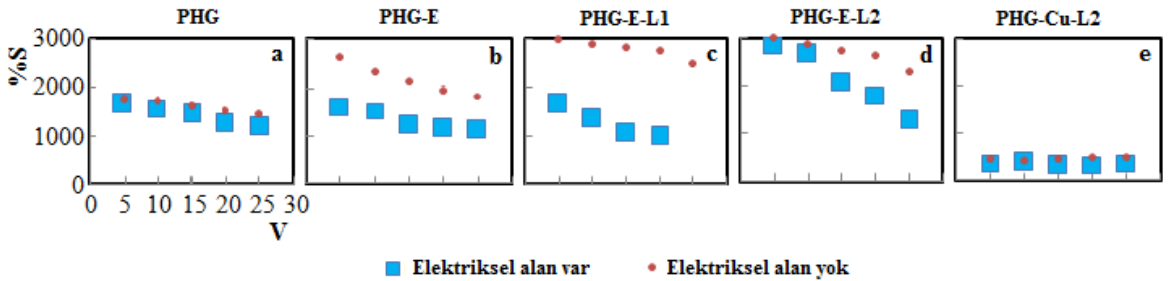
Şekil 4.4. Hidrojellerin deiyonize suda şişme davranışının ortama uygulanan gerilim ile değişimi



Şekil 4.5. Hidrojellerin NaCl çözeltisinde şişme davranışının ortama uygulanan gerilim ile değişimi



Şekil 4.6. Hidrojellerin pH=1.1’de şişme davranışının ortama uygulanan gerilim ile değişimi

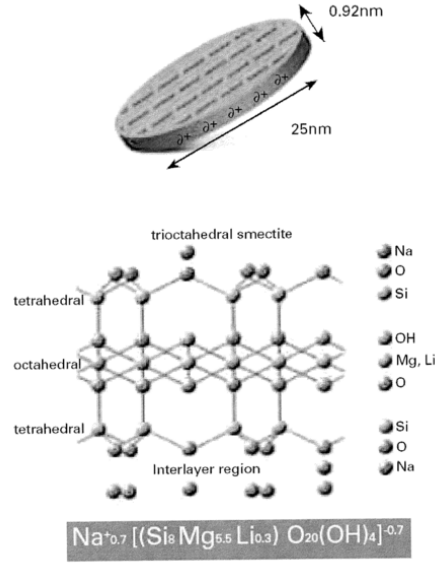


Şekil 4.7. Hidrojellerin pH=7.4’te şişme davranışının ortama uygulanan gerilim ile değişimi

Hazırlanan hidrojellerin Şekil 4.4-7’deki % S-V grafiklerinden, ortamın iyonik şiddetinin ve pH’sının değiştirilmesi ile % S değerlerinin etkilendiği açıkça görülmektedir.

Hidrojellerin pH duyarlı denge şişme çalışmaları bölümünde de belirtildiği gibi; tüm hidrojellerin asidik ortamda az şişmesinin nedeni; karboksilat ve silanol gruplarının protonlanması, bazik ortamda fazla şişmesinin nedeni ise; yine bu grupların $-OH^-$ iyonlarının yarattığı elektrostatik itme kuvvetleridir (Kedzierewicz ve ark., 1999; Patil ve ark., 2006). Öte yandan ortama NaCl eklenmesi ile Na^+ iyonları; hidrojeldeki aktif $-COO^-$ ve $-SiO^-$ gruplarını kapatarak hidrojellerin deiyonize su ortamına göre daha az şişmesine neden olmuştur (Şekil 4.5 a-e).

Yine şekil 4.4-7'deki % S-V grafiklerinden hazırlanan hidrojellerin şişme davranışlarının çalışılan ortama uygulanan gerilim ve hidrojel bileşimlerine göre farklılık gösterdiği anlaşılmaktadır. Literatürde elektrik alana duyarlı davranış sergileyen hidrojellerin; ağ yapıdaki iyonik gruplar sayesinde ortam pH'sına bağlı olarak elektriksel uyarılar altında şişme, büzülme, bükülme/eğilme ya da parçalanma davranışı gösterdikleri belirtilmektedir (Kaewpirom ve Boonsang, 2006). Bu çalışmada da benzer hidrojel davranışları ile karşılaşmıştır. Şekil 4.4-a'da; elektrik alan varlığında ve yokluğunda PHG hidrojellerinin % S değerlerinin azaldığı görülmektedir. Deneysel şişme çalışmaları sırasında; hidrojel filmlerin yüzeyden başlayan ardından da tabakalı olarak devam eden parçalanmaya uğradığı gözlenmiştir. Bu nedenle % S değerleri parçalanma nedeniyle düşük bulunmuştur. Polisakkarit yapısında, doğal bir hidrojel olan fitajel; benzerleri olan diğer doğal hidrojeller gibi (kitosan, jelatin, dekstran vs.) sulu ortamlarda uzun süre bekletildiklerinde kolaylıkla hidrolize uğrayarak parçalanırlar (Jeon ve ark., 2009; Kim ve ark., 2009; Babu ve ark., 2010). Öte yandan, Şekil 4.4-7 grafiklerinden, elektriksel alan uygulanması ile, deiyonize su ve pH=7.4 ortamlarındaki PHG-E, PHG-E-L1, PHG-E-L2 hidrojellerinin bu değişimden etkilendiği görülmektedir. Yapıya laponit eklenerek hazırlanan PHG-E-L1 ve PHG-E-L2 hidrojellerinin bu davranışı; laponitin elektriksel iletkenlik özelliği ile yakından ilgilidir. Laponit; negatif yüzey yüklerinin ($-Si-O^-$) neden olduğu elektriksel özelliği sayesinde literatürde birçok çalışmada kullanılmıştır (Mal ve ark., 2008; Khatun ve ark., 2014). Ticari laponit; yaklaşık 25 nm çap ve 1 nm kalınlıktaki yassı ve tabakalı platelet yapılardan oluşan bir silika jeldir. Sulu ortamda disperse edildiğinde; yüzeyler negatif yük, kenarlar ise pozitif yük taşır (Şekil 4.8) ve uygulanan elektriksel alandan etkilenir. Laponitte; elektriksel alan uygulanması sonucu gözlenen kırıklar, çatlamlar ve parçalanmalar; laponit yapısını oluşturan plateletlerdeki yük dağılımı nedeniyledir.

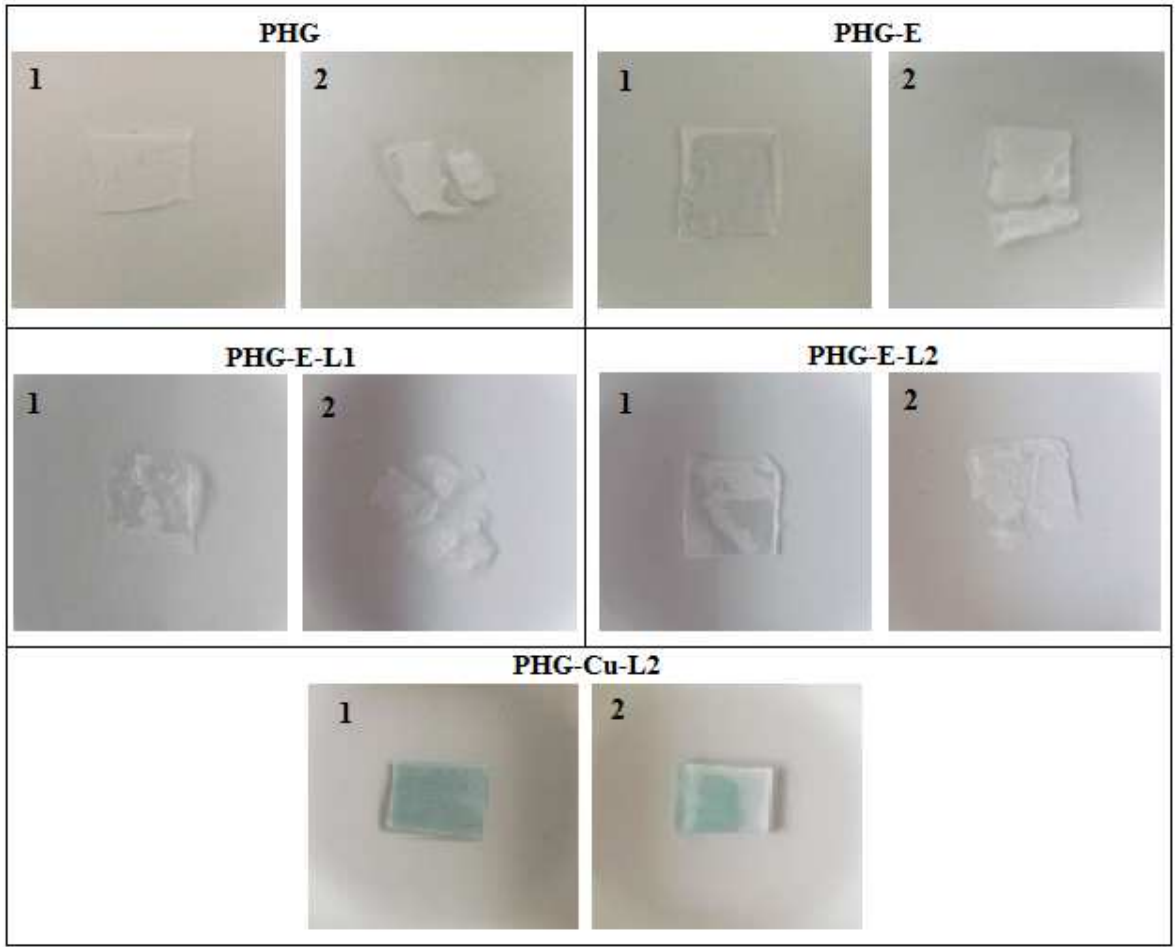


Şekil 4.8. Laponite ait bir plateletin görüntüsü ve laponitin yapısal formülü

Şekil 4.7’de PHG-E hidrojellerinin pH=7.4 ortamı ve elektriksel alan varlığında daha fazla kütle kaybına uğradığı görülmektedir. Bu durum; ortamdaki $-\text{OH}^-$ gruplarının; şişme olayındaki görevi yerine, indirgenme tepkimesine girmeyi tercih ettiğini göstermektedir. Bu şekilde ortamda artan su moleküllerinin, fitajelin hidrolizini hızlandırarak hidrojelin kütleli bozunmasının artmasına neden olduğu söylenebilir.

Şekil 4.4-7’deki PHG-Cu-L2 hidrojeline ilişkin grafiklerden; hidrojellerin elektriksel alan varlığında ve yokluğunda hemen hemen aynı % S değerlerini gösterdiği başka bir deyişle kütle kaybına uğramadıkları görülmektedir. Deneysel çalışmalar sırasında da mekanik dayanımı en iyi olan hidrojelin PHG-Cu-L2 hidrojelleri olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle literatür çalışmalarında da fitajel zincirlerinin çapraz bağlanmasında çok sık kullanılan EDC moleküllerinin, Cu^{2+} iyonlarına göre daha az etkin bir çapraz bağlayıcı olduğu bu tez çalışması kapsamında hazırlanan grafikler ile de açığa kavuşturulmuştur (Lee ve ark., 2010; Chang ve ark., 2013).

Deneysel çalışmalar sırasında hidrojelik filmlerin fotoğrafları çekilmiş ve Şekil 4.9’da sunulmuştur.

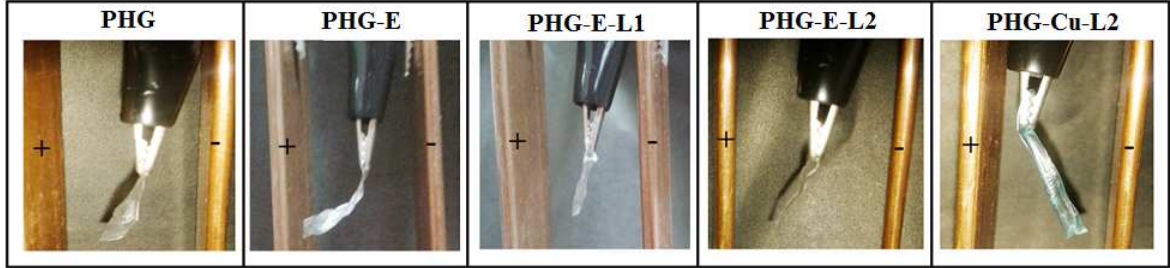


Şekil 4.9. pH=7.4'te elektriksel alan yokluğunda (1) ve varlığında (2) filmlerin gösterdiği değişimler

Diğer filmlerden farklı olarak mavi renkteki PHG-Cu-L2 filminin, elektrik alan varlığında katoda yakın olan tarafının zamanla renksizleştiği görülmüştür. Bunun sebebi yapıda bulunan Cu(II) iyonlarının Cu(I) iyonlarına indirgenmesidir. Cu(I) bileşikler renksizdir. Cu(II) iyonları $3d^9$ elektronik konfigürasyonuna sahiptir ve tamamlanmamış 3d alt kabuğu d-d elektronik geçişlerine olanak sağlar. Cu(I) iyonları ise $3d^{10}$ elektronik konfigürasyonuna sahiptir ve dolu haldeki 3d alt kabuğu d-d geçişlerini engeller. Literatürde de belirtildiği gibi geçiş metal bileşiklerinin renkli olmaları d orbitallerindeki elektron geçişlerinden ileri gelmektedir. Elektron geçişleri ile ilgili enerjinin, ışık spektrumunun görünür bölgesine (720-400 nm) rastlaması halinde bileşikler renkli olarak görülür.

4.2. Hidrojelik Kompozitlerin Elektriksel Alanda Yönlendirme Çalışmaları

PHG, PHG-E, PHG-E-L1, PHG-E-L2 ve PHG-Cu-L2 filmleri elektriksel alanda yönlendirme davranışları incelenmek üzere; tümü eşit ölçülerde 2x0.25 cm boyutunda şeritler halinde kesilmiş ve denge şişme süresince deiyonize suda bekletilmişlerdir. Şişmiş haldeki filmler birbirine paralel konumda bulunan bakır elektrotlar arasına eşit uzaklıkta olacak şekilde yerleştirilerek elektrik gerilimi (25 V) uygulanmıştır (Şekil 4.10).

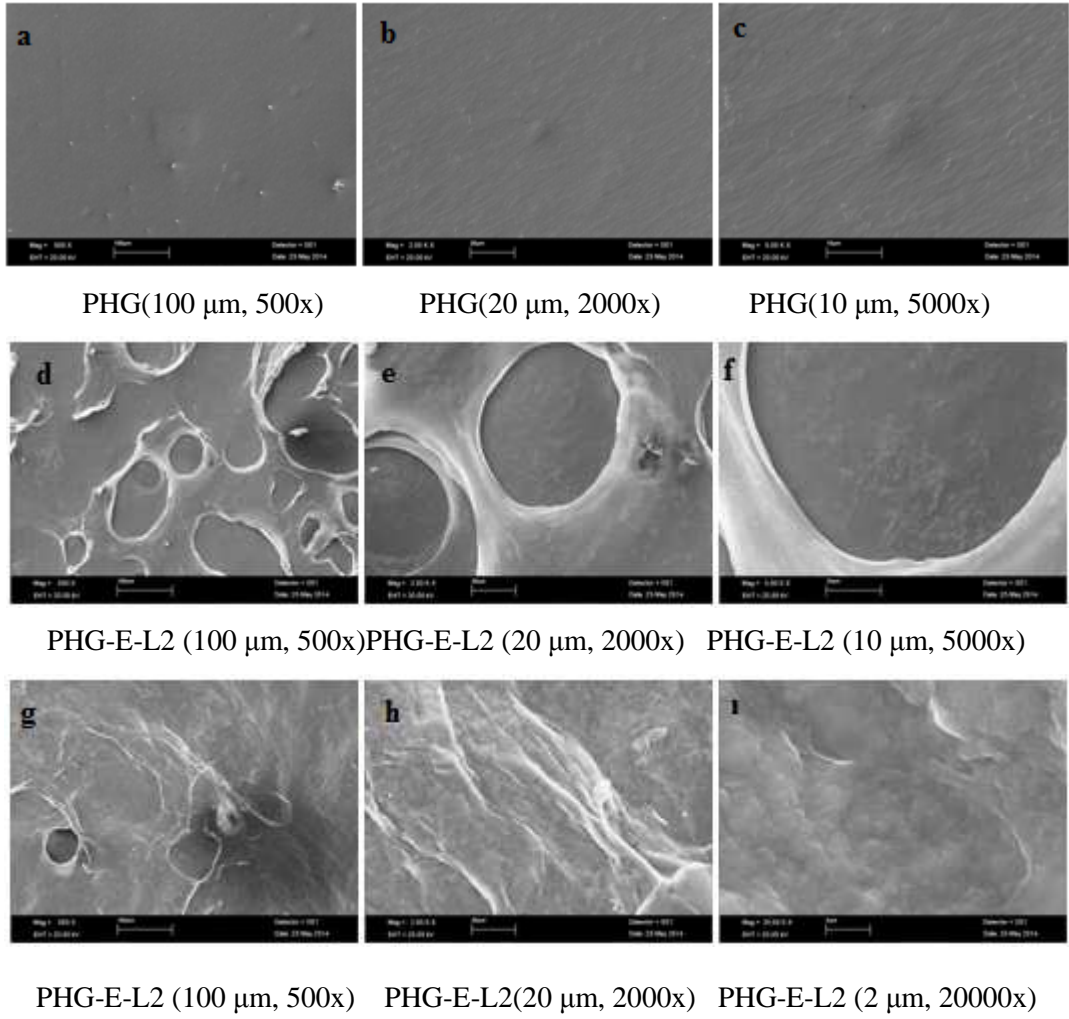


Şekil 4.10. Hidrojellerin elektriksel alandaki yönlendirme davranışları (25 V, 45 dk)

Elektrik alan uygulanan fitajel örnekleri ilk 30 dk içinde belli bir elektrota doğru eğilme/bükülme davranışı göstermeye başlamış ve 45 dk'nın sonunda tüm filmler bükülme göstermişlerdir. PHG, PHG-E, PHG-E-L1 ve PHG-E-L2 filmleri anoda doğru yönlendirirken; PHG-Cu-L2 filmi katoda doğru yönlendirilmiştir. Elektrik alan uygulanması; şişmiş haldeki PHG ve PHG-E filmlerinin ağ yapısında bulunan karboksilat gruplarının anot tarafından çekilmesine dolayısıyla da anoda doğru bükülmeye neden olmuştur. Ayrıca PHG-E-L1 ve PHG-E-L2 filmlerinin ağ yapısında bulunan laponitteki negatif yüzey yükleri de anoda yönlendirmeyi sağlamaktadır. PHG-Cu-L2 filmi ise karboksilat gruplarına koordine bağlanmış Cu^{2+} iyonlarının katoda doğru çekilmesi nedeniyle katoda doğru bükülmüştür. Literatür çalışmalarında da anyonik polimer ağ yapısındaki jellerin anoda doğru bükülme davranışı gösterdiği, katyonik polimer ağ yapısındaki jellerin de katoda doğru bükülme davranışı gösterdiği belirtilmektedir (Tanaka ve ark., 1982; Sarmad ve ark., 2013).

4.3. Taramalı Elektron Mikroskobu (Scanning electron microscope; SEM) ile Yüzey Özelliklerinin İncelenmesi

Fitajel hidrojelinin yüzey morfolojisine laponitin etkisinin gözlemlenmesi amacıyla SEM mikrografikleri alınmış ve Şekil 4.11'de sunulmuştur.



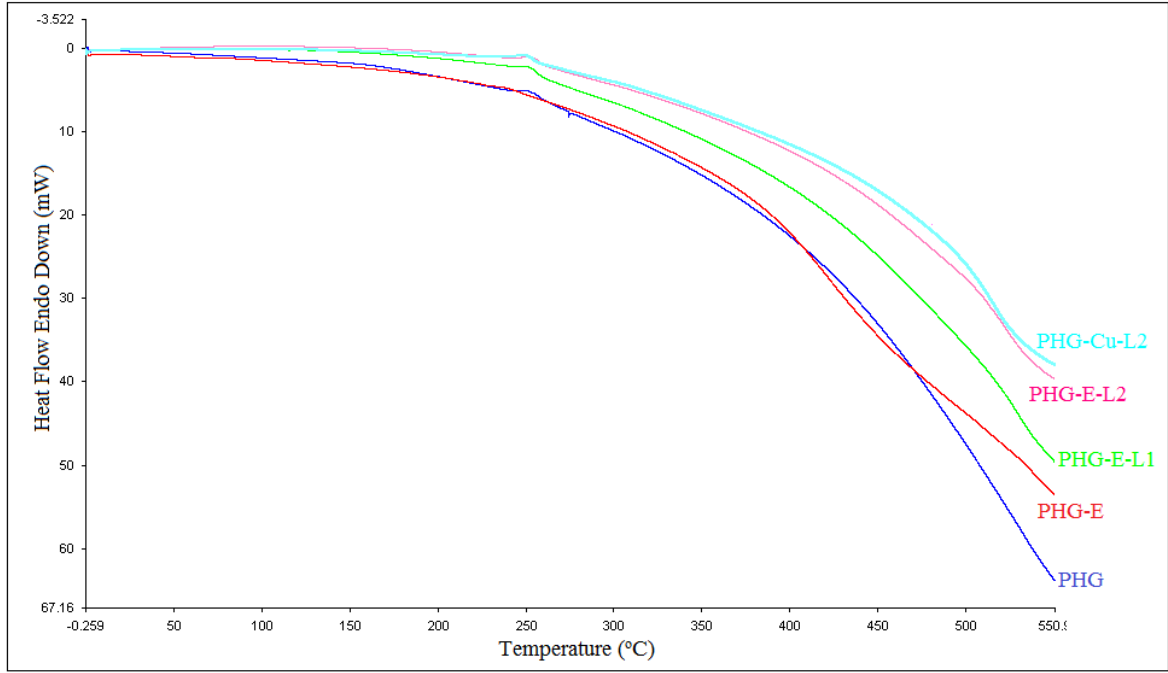
Şekil 4.11. PHG hidrojeli (a, b, c) ve PHG-E-L2 kompozit hidrojeline (d, e, f, g, h, ı) ilişkin SEM mikrografikleri

Şekil 4.11'deki a, b, c fotoğraflarından sadece fitajel içeren PHG hidrojelinin yüzeyinin düz ve pürüzsüz olduğu görülmektedir. PHG yanına çapraz bağlayıcı ve laponit eklenmesi ile hazırlanan PHG-E-L2 kompozit hidrojeli yüzeyi daha gözenekli (d, e, f) ve pürüzlü (g, h, ı) hale dönüşmüştür. Şekil 4.11'deki d, e, f ve g, h, ı mikrografikleri aynı PHG-E-L2 kompozit hidrojelinin farklı bölgelerinin çekilmiş SEM fotoğraflarıdır.

4.4. Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC) Analizi

Hazırlanan PHG, PHG-E, PHG-E-L1, PHG-E-L2 ve PHG-Cu-L2 filmlerinde sıcaklık etkisi ile oluşabilecek değişimleri, varsa camsı geçiş ve erime sıcaklıklarının incelenebilmesi amacıyla 0 °C - 550 °C aralığında DSC termogramları alınmış ve Şekil 4.12'de sunulmuştur. PHG-E örneği hariç diğer örneklerin termogramlarında küçük birer pik oluştuğu görülmektedir. Ekzotermik karakterli olan pikler yaklaşık 250 °C değerinde

çıkılmış olup PHG, PHG-E-L1, PHG-E-L2, PHG-Cu-L2 filmlerinin erime sıcaklıklarına (T_c) ilişkindir. (Agnihotri ve ark., 2006; Singh ve Kim, 2007; Bhattacharya ve ark., 2013; Yang ve ark., 2013). Öte yandan, PHG-Cu-L2 kompozit hidrojelinin termogramının doğası; hidrojelik yapıya Cu^{2+} iyonlarının katılması ile başka bir deyişle çapraz bağlanma ile açıklanabilir.



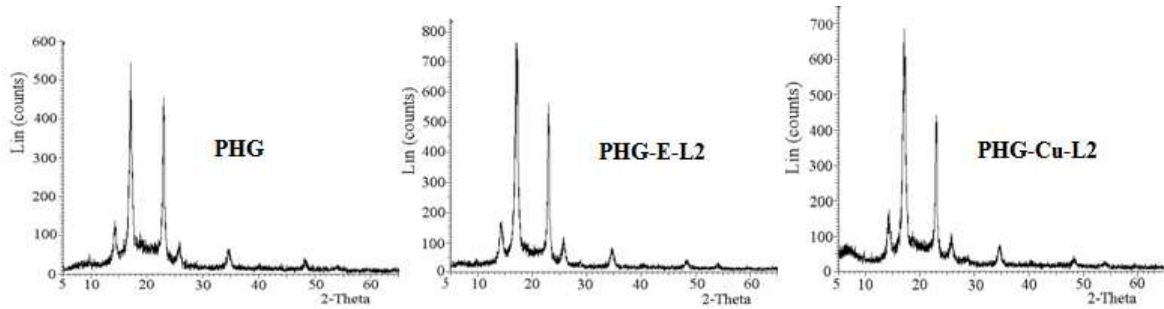
Şekil 4.12. PHG, PHG-E, PHG-E-L1, PHG-E-L2 ve PHG-Cu-L2 hidrojellerinin DSC termogramları

4.5. X-Işınları Difraksiyonu (XRD) Analizi

Katıların kristal yapılarının incelenmesinde XRD tekniği yaygın olarak kullanılan bir tekniktir. Bu çalışmada hazırlanan hidrojel ve kompozitlerin amorf ya da kristalin yapıda olup olmamaları; şişme dereceleri, iletkenlik ve mekanik özellikleri bakımından önemlidir. Bu amaçla PHG, PHG-E-L2 ve PHG-Cu-L2 hidrojellerinin XRD difraktogramları alınmış ve Şekil 4.13'te sunulmuştur. Hidrojellerin film şeklinde hazırlanması ise XRD analizleri için bir avantaj sağlamış ve difraktogramlar net olarak elde edilmiştir.

Şekil 4.13'te PHG doğal hidrojelinin difraktogramında $2\theta = 14.16^{\circ}$, 17° , 22.92° , 25.68° , 34.5° , 48.3° değerlerinde görülen şiddetli pikler ve zemin kayması; PHG hidrojelinin kısmen kristal yapıda olduğunu göstermektedir. PHG hidrojelinin kristalin yapısı; fitajel zincirleri arasındaki hidrojen bağları nedeniyle olup, bu tür istiflenmelere

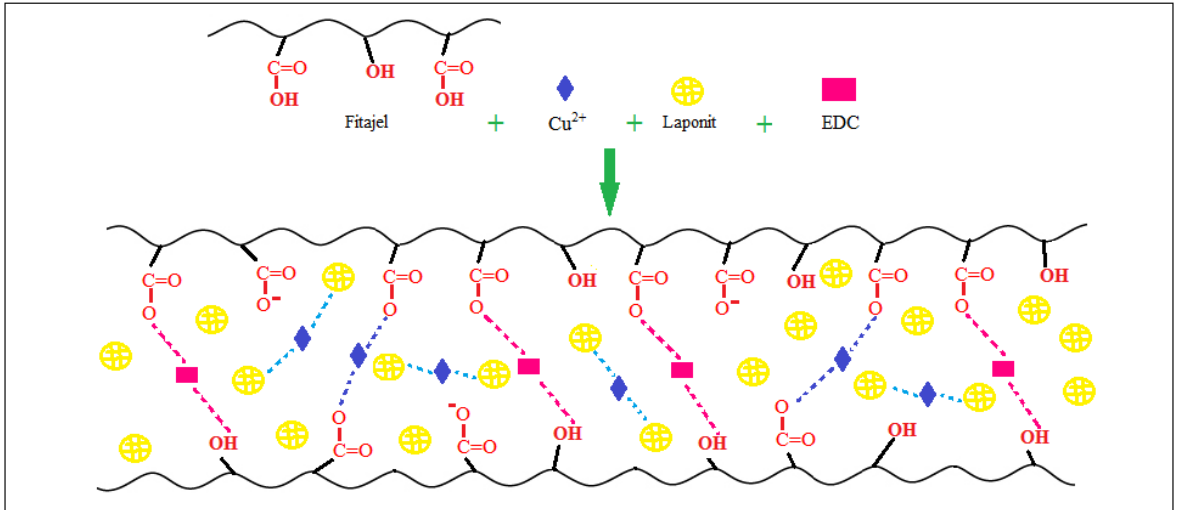
diğer doğal ve sentetik hidrojellerde de rastlanmaktadır (Mishra ve Kannan, 2014). Yapıya laponit eklenmesi ile oluşturulan PHG-E-L2 kompozit hidrojeline ilişkin difraktogramda $2\theta = 17^{\circ}$ ve 22.92° değerlerindeki piklerin şiddeti ve pik alanlarında artış olduğu görülmektedir. Bu veriler ve difraktogramda zemin çizgisine doğru olan yaklaşım; PHG-E-L2 hidrojellerinin kompozit yapıda olduğunu ve yapıya laponit eklenmesi ile kristalinitenin arttığını doğrulamaktadır. Laponitin disk- platelet kristal yapısında istiflenen inorganik bir silika jel olmasının da bu duruma katkısı söz konusudur (Park ve ark., 2004; Bippus ve ark., 2009).



Şekil 4.13. PHG temelli hidrojellerin XRD difraktogramları

PHG-Cu-L2 kompozit hidrojelinin XRD difraktogramında yine $2\theta = 17^{\circ}$ ve 22.92° değerlerindeki piklerin şiddetindeki azalma ve zeminden kayma; yapıdaki kristalinitenin çok az da olsa bozulduğunu ve kompozit yapıda amorf bölgelerin biraz arttığını sinyallelemektedir. Bu durum; fitajel zincirlerinin Cu^{2+} iyonları ile çapraz bağlanması ile açıklanabilir. Çalışmada Cu^{2+} kaynağı olarak $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ bileşiği kullanılmıştır ve bu bileşik; kristal yapıda, inorganik bir bileşiktir. Cu^{2+} iyonları; karboksilat grupları içeren bir polimer ile koordine olduğunda, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ bileşiğinin kristal yapısı bozulur ve Cu^{2+} iyonları $-\text{COO}^-$ grupları ile şelat kompleks oluşturur (Yoon ve ark., 2005). PHG-Cu-L2 kompozit hidrojelinin difraktogramındaki değişimler de bu durumu ve çalışmadaki DSC analizi, SEM analizi ve şişme çalışmaları sonuçlarını doğrulamaktadır.

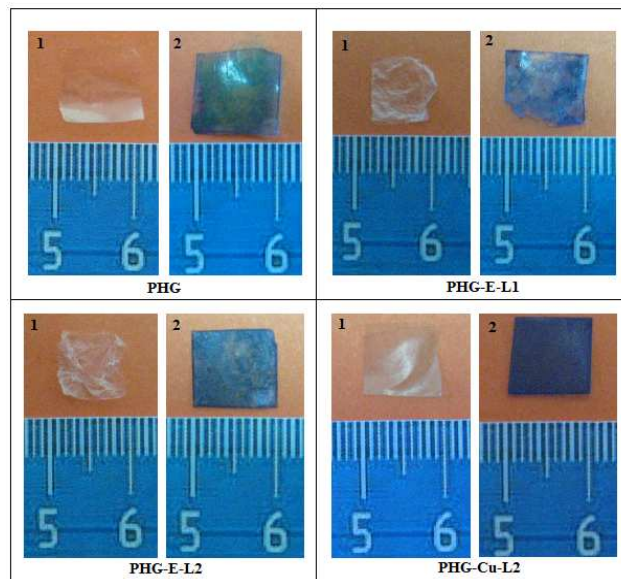
Buraya kadar anlatılan karakterizasyon çalışmaları sonucu; EDC ve Cu^{2+} iyonları ile çapraz bağlı formda hazırlanan PHG-E-L2 ve PHG-Cu-L2 hidrojellerinin olası oluşum mekanizması Şekil 4.14'te sunulmuştur.



Şekil 4.14. PHG-E-L2 ve PHG-Cu-L2 hidrojenlerinin olası oluşum şeması

4.6. Hidrojelik Kompozitlere MM Adsorpsiyonu ve Salımı Çalışmaları

Hazırlanan fitajel hidrojenik kompozitlerinin ilaç salım çalışmalarındaki kullanımının araştırılması amacıyla metilen mavisi etken madde olarak seçilmiştir. Boyar madde etken molekülleri fitajel örneklerine yüklenmiş ve metilen mavisi (MM) yüklü filmlerden MM moleküllerinin salımı; pH=7.4 tampon çözeltisinde 25 °C' de 19 gün boyunca izlenmiştir. Kuru halde ve MM yüklenmiş haldeki PHG, PHG-E-L1, PHG-E-L2 ve PHG-Cu-L2 filmlerinin fotoğrafları çekilmiş ve Şekil 4.15'te sunulmuştur.



Şekil 4.15. Kuru haldeki (1) ve MM yüklü (2) PHG, PHG-E-L1, PHG-E-L2 ve PHG-Cu-L2 filmlerinin görüntüleri

MM çözeltisinde 24 sa bekletilen saydam hidrojel filmlerin mavi renge boyandığı diğer bir deyişle MM moleküllerinin filmlere adsorplandığı Şekil 4.15' teki fotoğraflardan görülmektedir. Katyonik yapıda bir tekstil boyar maddesi olan MM; PHG, PHG-E-L1, PHG-E-L2 ve PHG-Cu-L2 hidrojellerindeki $-\text{COO}^-$ ve $-\text{SiO}^-$ grupları tarafından adsorplanmıştır. Hidrojellere adsorplanan ve hidrojellerden salınan MM derişimleri; 0.1-1 mg/L derişim aralığında önceden hazırlanan standart çözeltilerden yararlanılarak oluşturulan çalışma grafikleri yardımı ile belirlenmiştir. Derişim belirlenmesi spektrofotometrik olarak $\lambda_{\text{mak}} = 665 \text{ nm}$ dalga boyunda yapılmıştır.

Adsorplanan MM miktarı, Q (mg MM/ g jel);

$$Q = (C_i - C_d) \cdot V / m \quad (4.1)$$

eşitliği ile hesaplanmıştır. Eşitlikte C_i ve C_d sırasıyla; MM çözeltisinin başlangıç ve denge derişimlerini (mg/L), V; MM çözeltisinin hacmini (mL) ve m; kuru film kütesini (g) göstermektedir. Çizelge 4 1'de fitajel filmlerine ait Q değerleri sunulmuştur.

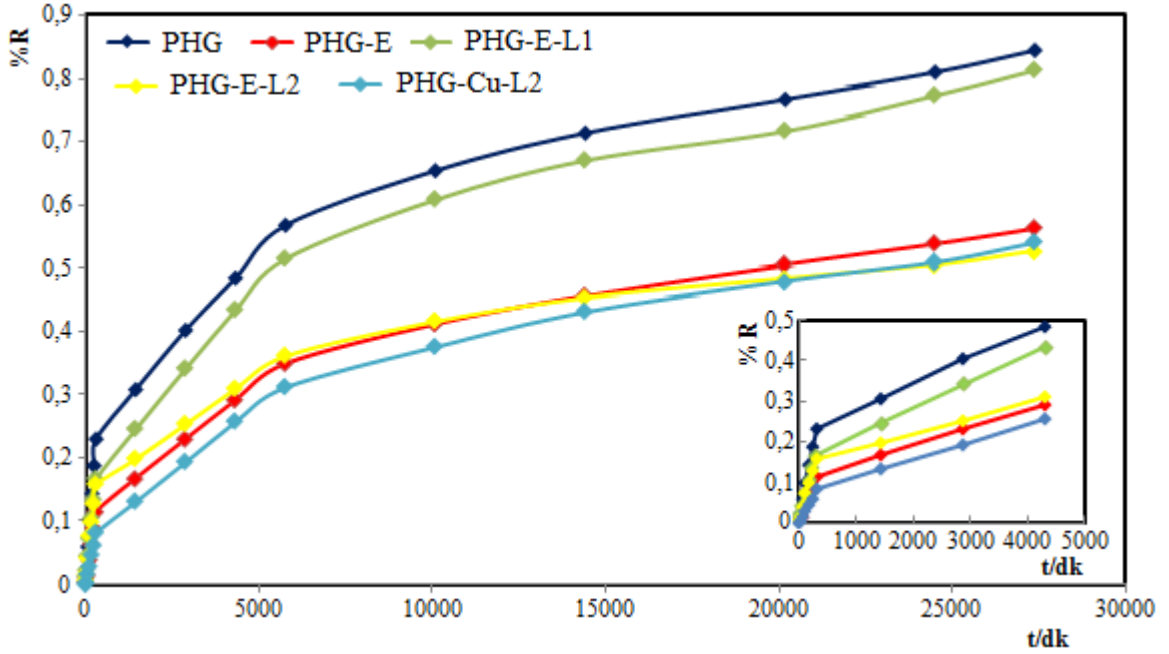
Çizelge 4.1. Fitajel filmlerine ilişkin Q değerleri

Örnek	Q (mg MM/ g jel)
PHG	78.60
PHG-E	116.30
PHG-E-L1	76.90
PHG-E-L2	114.40
PHG-Cu-L2	65.80

Hidrojellerden salınan MM miktarı, % R;

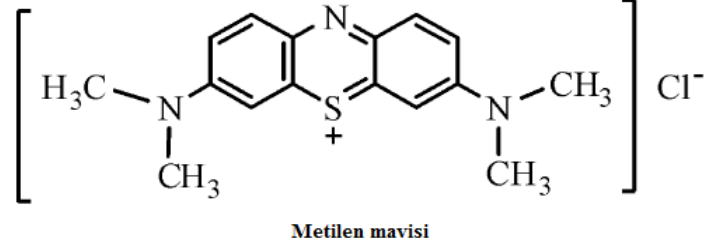
$$\% R = \frac{mt}{m_0} \cdot 100 \quad (4.2)$$

eşitliği ile hesaplanmıştır. Eşitlikte m_t ; t anında hidrojelden salınan ilaç miktarını ve m_0 ; hidrojele başlangıçta yüklenen ilaç miktarını belirtmektedir. PHG, PHG-E, PHG-E-L1, PHG-E-L2 ve PHG-Cu-L2 filmleri ile yapılan metilen mavisi salım çalışmaları için oluşturulan % R-t grafikleri Şekil 4.16'da sunulmuştur.



Şekil 4.16. PHG, PHG-E, PHG-E-L1, PHG-E-L2 ve PHG-Cu-L2 filmlerinden metilen mavisi salım grafiği

% R-t salım eğrilerinden MM moleküllerinin en fazla PHG filmlerinden, en az da PHG-Cu-L2 filmlerinden olduğu görülmektedir. PHG-E, PHG-E-L2 ve PHG-Cu-L2 filmlerinin salım değerlerinin yakın olduğu; salım profillerinden anlaşılmaktadır. PHG-E, PHG-E-L2 ve s PHG-Cu-L2 hidrojellerinde MM salımının az olması; MM moleküllerinin kimyasal yapısı (Şekil 4.17) ve hidrojellerin gözenekliliği ile yakından ilişkilidir. Katyonik yapıda bir boyar madde olan metilen mavisi; anyonik özellikteki pek çok hidrojel ve kil örnekleri tarafından iyi bir şekilde adsorplanır (Bujdak ve Komadel, 1997). Bu çalışmada hazırlanan hidrojellerdeki fitajel bileşeninin $-COO^-$ grupları ve laponit bileşeninin $-SiO^-$ grupları MM moleküllerini adsorplamıştır. Laponit; anyonik yüzey yükleri ve iyon değişimine olanak sağlayan hidratlı ara katmanlarındaki hareketli Na^+ iyonları sayesinde, katyonik boyalar ve ilaç etken molekülleri için oldukça iyi bir adsorbandır (Yang ve ark., 2011). Öte yandan MM moleküllerinin hidrojel ya da hidrojelik kompozit tarafından tutulması gözeneklilik ile de yakından ilişkilidir. PHG-E hidrojelinin salım değerleri; bu duruma iyi bir örnektir. Yine, PHG-E-L1 filminden MM salımı PHG-E-L2 filmine göre daha fazladır. Hidrojel içindeki laponit derişiminin artması; MM adsorpsiyonunu artırmıştır (Li ve ark., 2011).



Şekil 4.17. Çalışmada kullanılan metilen mavisinin kimyasal yapısı

Ayrıca; Cu^{2+} ile çapraz bağlı olan filmlerden (PHG-Cu-L2) salınan MM derişimi EDC ile çapraz bağlı olan filmlere göre oldukça düşüktür. Bunun sebebi Cu^{2+} iyonlarının EDC'ye göre daha etkin bir çapraz bağlayıcı olması ile açıklanabilir.

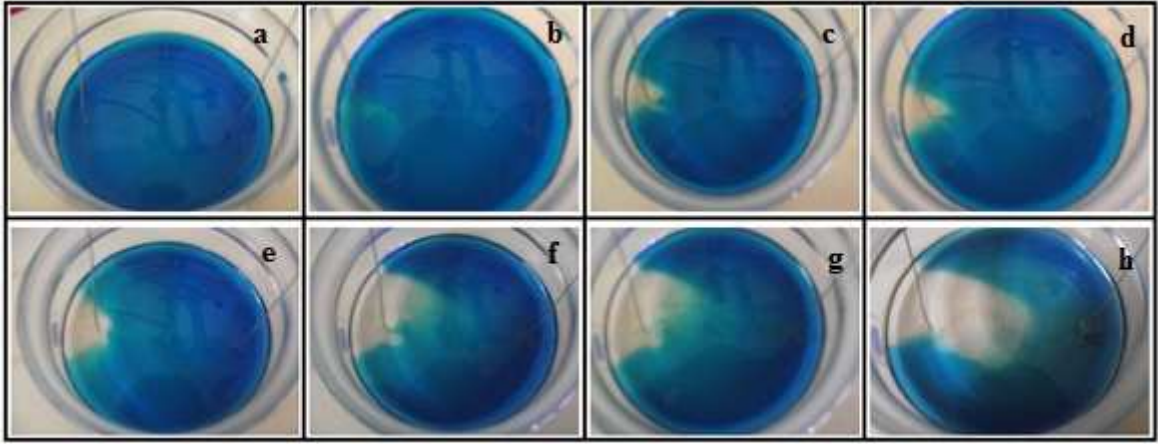
Filmlere yüklenen metilen mavisinin salım çalışmaları aynı zamanda elektriksel alanda da izlenmiştir. Bu amaçla MM yüklü PHG, PHG-E, PHG-E-L1, PHG-E-L2 ve PHG-Cu-L2 filmlerden MM salımı; 5 V' luk elektriksel alan altında pH=7.4 tampon ortamında izlenmeye çalışılmıştır (25 °C). Bu amaçla fotoğraflanan salım ortamı görüntüleri Şekil 4.18'de sunulmuştur.

Elektrik alanda MM salımı izlenen filmler 15 dk aralıklarla gözlenmiş, her filmin farklı zaman aralıklarında renk değişimi gösterdiği ve/veya rengini yitirdiği görülmüştür. PHG filmi 60 dk sonunda renksizleşmeye başlamış ve 300 dk sonunda tamamen renksizleşmiştir. PHG-E filmi 75 dk sonunda renksizleşmeye başlamış ve 255 dk sonunda tamamen renksizleşmiştir. PHG-E-L1 filmi 68 dk sonunda renksizleşmeye başlamış ve 270 dk sonunda tamamen renksizleştiği görülmüştür. PHG-E-L2 filminin 45 dk sonunda renksizleşmeye başlamış ve 230 dk sonunda tamamen renksizleştiği görülmüştür. PHG-Cu-L2 filminin ise 540 dk sonunda hala rengini yitirmediği sadece filmin katota yakın olan kısmında renginin çok az koyulaştığı görülmüştür.



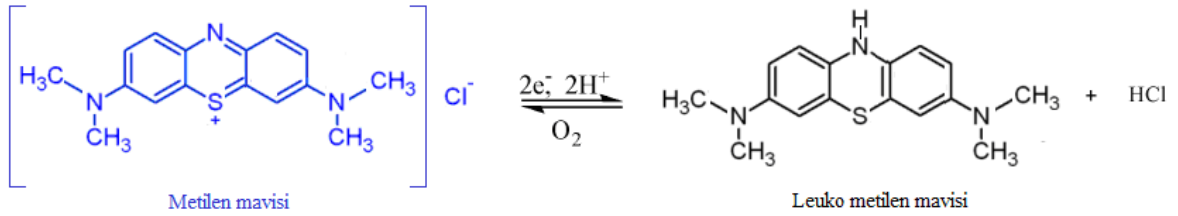
Şekil 4.18. MM yüklü PHG (1), PHG-E (2), PHG-E-L1(3), PHG-E-L2 (4), PHG-Cu-L2 (5) filmlerinin elektrik uygulanan (5 V) salım ortamında alınan görüntüleri

Şekil 4.18'deki fotoğraflardan elektrik uygulanması ile MM yüklü filmlerin (PHG-Cu-L2 dışında) renginin giderek açıldığı ve ortalama 4-5 saat sonunda da tamamen kaybolduğu görülmektedir. Bu gözlemlere ek olarak; anot ve katot uçlarında da gaz çıkışları olduğu deneysel çalışmalar sırasında belirlenmiştir. MM yüklü filmlerin bulunduğu çözelti ortamına elektrik uygulanması ile gözlenen renk değişiminin daha iyi anlaşılabilmesi amacı ile; pH=7.4 tampon çözeltisi ortamında 30 mg/L derişiminde MM çözeltileri ayrıca hazırlanmıştır. Hazırlanan bu çözeltilere platin elektrotlar ile 5 V değerinde elektrik gerilimi uygulanmış ve fotoğrafları çekilerek Şekil 4.19'da sunulmuştur.



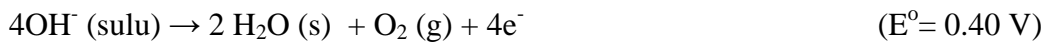
Şekil 4.19. Metilen mavisi çözeltisine 5 V elektrik alan uygulanması sonucu elde edilen görüntüler (a; 0, b;10, c; 40, d; 75, e; 120, f; 170, g; 220 ve h; 250 dk sonra elde edilmiştir.)

MM çözeltisine elektrik akımı uygulandıktan 225 dk (~ 4 sa) sonra çözeltinin anot tarafında renksizleşme gözlenmiştir. Bu durum; MM moleküllerinin indirgenme-yükseltgenme özelliği ile yakından ilişkilidir. Metilen mavisi; yapıya hidrojen iyonlarının girip ayrılması ile indirgenme ve yükseltgenme özelliği gösterir. Elektronların bulunduğu ortamda hidrojen iyonlarının yapıya girmesi ile indirgenen metilen mavisi; renksiz olan leuko metilen mavisine dönüşür (Şekil 4.20) (Galagan ve Su, 2008).



Şekil 4.20. Metilen mavisinin leuko metilen mavisine indirgenme tepkimesi

Şekil 4.18 ve Şekil 4.19'da; anot tarafında renksizleşmenin nedeni elektrotlarda gerçekleşen indirgenme-yükseltgenme tepkimeleri nedeniyledir. Ortamda bulunan Cl^- ve OH^- iyonları anotta;



tepkimleri gereği yükseltgenir. Öte yandan; ortamda bulunan H^+ ve Na^+ iyonları ise;



tepkimleri gereği indirgenir. Anot elektrodu çevresinde oluşan elektronlar ve ortamda bulunan H^+ iyonları; metilen mavisi moleküllerinin kolaylıkla indirgenmesini sağlar ve renk; maviden renksize dönüşür. Yine; deneysel çalışmalar sırasında hem anot hem de katot tarafında gözlenen gaz ıkışları; Cl_2 , O_2 ve H_2 gazları nedeniyledir.

Elektriksel alan varlığında metilen mavisi moleküllerinin leuko metilen mavisine dönüşümü sonucu hidrojellerden salınan etken madde moleküllerinin derişimi görünür bölge spektrofotometresi ile belirlenememiş, dolayısı ile salım davranışına elektrik etkisi açıklanamamıştır. Öte yandan elde edilen bu sonuç; hazırlanan PHG, PHG-E hidrojellerinin ve PHG-E-L1, PHG-E-L2, PHG-Cu-L2 kompozit hidrojellerinin renk sinyalizasyonu çalışmalarında destek materyali olarak kullanılabilecekleri fikrini ortaya koymuştur.

BÖLÜM 5

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında EDC-etanol/su çözücü sistemi ve CuSO_4 çözeltisi kullanılarak çapraz bağlı ve farklı miktarlarda laponit silika jelini içeren fitajel hidrojelleri sentezlenmiş, bu hidrojeller karakterize edilmiş ve ilaç salım çalışmalarındaki uygulanabilirliği araştırılmıştır. Çalışma sonrası şu sonuçlara ulaşılmıştır:

- Boş fitajel hidrojeli (PHG) ile EDC molekülü ile çapraz bağlı (PHG-E) hidrojellerin ve farklı miktarlarda laponit içeren (PHG-E-1 ve PHG-E-L2) hidrojelik kompozitlerin şeffaf olduğu; Cu^{2+} iyonları ile çapraz bağlı (PHG-Cu-L2) hidrojelik kompozitlerin açık mavi renkte olduğu görülmüştür. Kuru haldeki fitajel örnekleri mekanik açıdan dayanıklıdır. Mekanik dayanımı en fazla olan PHG-Cu-L2 filmidir.
- Yapılan pH duyarlı denge şişme çalışmaları sonucu tüm fitajel örneklerinin pH'nın artmasına bağlı olarak şişme değerlerinin de arttığı ve kütleli bütünlüklerini korudukları görülmüştür.
- Hidrojellerin şişme davranışına laponit silika jelinin pek fazla etkisinin olmadığı şişme profillerinden görülmüştür.
- Ortamın iyonik şiddetinin ve pH'sının fitajel filmlerinin şişme değerlerini elektriksel alan varlığında ve yokluğunda etkilediği belirlenmiştir.
- Elektrik alanda (5-25 V) yapılan şişme çalışmalarında gerilimin artmasıyla filmlerin yapılarının bozulmaya başladığı ve 25 V'tan büyük gerilimde parçalandığı görülmüştür.
- Hidrojellerin şişme davranışlarının çalışılan ortama uygulanan gerilim ve hidrojel bileşimlerine göre farklılık gösterdiği anlaşılmıştır.
- Fitajel zincirlerindeki karboksilat grupları ve laponitteki silanol grupları bazik ortamda şişmeyi artırırken, tuz içeren ortamda şişme değerlerini düşürmüştür.
- Cu^{2+} iyonlarının EDC moleküllerine göre daha etkin bir çapraz bağlayıcı görevi gördüğü yapılan şişme çalışmaları ile anlaşılmıştır.
- Hidrojel yapısındaki iyonların elektriksel alanda yönlenebilirliği; anyonik karakterdeki hidrojellerin anoda doğru, katyonik karakterdeki hidrojellerin katoda doğru büküldüğü görülmüştür.
- Hidrojel yapısına laponit eklenmesi ile hidrojel yüzeyinin gözeneklilik ve pürüzlülük kazandığı SEM mikrografikleri ile görülmüştür.

- Hidrojelik yapıya sırasıyla laponit ve bakır bileşeninin eklenmesi ile ısısal kararlılığın artmış olabileceği DSC termogramlarına dayanarak belirlenmiştir.
- PHG hidrojelinin kısmen kristal yapıda olduğu, yapıya laponit eklenmesi ile kristalinitenin arttığı, Cu^{2+} iyonlarının eklenmesinin ise kristaliniteyi azalttığı XRD difraktogramlarında görülmüştür.
- Metilen mavisi model bir etken ilaç olarak filmlere yüklenmiş ve pH=7.4 tampon çözeltisinde salım çalışmaları yürütülmüştür.
- Metilen mavisi salımının en fazla PHG filmlerinden, en az da PHG-Cu-L2 filmlerinden olduğu görülmüştür.
- Laponit içeren hidrojelik kompozitlerden MM salımının az olması; laponitin anyonik yüzey yükleri ile katyonik yapıdaki metilen mavisini adsorplayıp, yapıda tutması ile ilişkilendirilmiştir.
- Metilen mavisi elektrik alanda indirgenerek renksiz olan leuko metilen mavisine dönüşmüş, bu nedenle salım çalışmalarındaki takibi görünür bölge spektrofotometresi ile yapılamamıştır.
- PHG, PHG-E hidrojelleri ve PHG-E-L1, PHG-E-L2, PHG-Cu-L2 kompozit hidrojellerinin; metilen mavisi ve kimyasal yapısı metilen mavisine benzeyen türler için iyi bir adsorban olduğu anlaşılmıştır.
- PHG, PHG-E hidrojelleri ve PHG-E-L1, PHG-E-L2, PHG-Cu-L2 kompozit hidrojellerinin renk sinyalizasyonu çalışmalarında destek materyali olarak kullanımı önerilebilir.
- PHG-E hidrojelleri ve PHG-E-L1, PHG-E-L2, PHG-Cu-L2 kompozit hidrojellerinin düşük elektrik akımı içeren ortamlarda elektrotlara yönelme davranışı gösteren malzemeler olduğu anlaşılmıştır. Bu sonuca göre; insan vücudu gibi düşük elektriksel iletkenliğe sahip sistemlerde uygulama alanı bulabileceği önerilebilir.
- Sonuç olarak; bu çalışma kapsamında hazırlanan hidrojellerin ve hidrojelik kompozitlerin ortam pH'sı ve elektriksel iletkenliği değişimlerine karşı duyarlı davranış sergileyen *akıllı mazemeler* oldukları anlaşılmıştır.

KAYNAKLAR

- Agnihotri S. A., Jawalkar S. S., Aminabhavi T. M., 2006. Controlled Release of Cephalexin Through Gellan Gum Beads: Effect of Formulation Parameters on Entrapment Efficiency, Size, and Drug Release. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 63: 249–261.
- Babu R. J., Sathigari S., Kumar M. T., Pandit J.K., 2010. Formulation of Controlled Release Gellan Gum Macro Beads of Amoxicillin. *Current Drug Delivery*, 7: 36-43.
- Bagyalakshmi J., Arun R. R., Ravi T. K., 2011. Formulation, Physical Characterisation and In-vitro Release Studies of Prednisolone Alginate Beads for Colon Targeting by Ionotropic Gelation. *Pharmacie Globale*, 2 (03): 1-4.
- Bajpai A.K., Shukla K.S., Bhanu S., Kankane S., 2008. Responsive Polymers in Controlled Drug Delivery. *Progress in Polymer Science*, 33: 1088–1118.
- Bayraktar İ., 2013. Manyetik Hidrojellerin Sentezi, Karakterizasyonu ve Adsorpsiyon Özelliklerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Adnan Menderes Üniversitesi, Türkiye.
- Bhattacharya S.S., Banerjee S., Chowdhury P., Ghosh A., Hegde R. R., Mondal R., 2013. Tranexamic Acid Loaded Gellan Gum-Based Polymeric Microbeads for Controlled Release: In vitro and in vivo assessment. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 112: 483–491.
- Bippus L., Jaber M., Lebeau B., 2009. Laponite and Hybrid Surfactant/Laponite Particles Processed as Spheres by Spray-Drying. *New Journal of Chemistry*, 33: 1116–1126.
- Birgersson E., Li H., Wu S., 2007. Transient Analysis of Temperature- Sensitive Hydrogels. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, 49 (1):1-22.
- Bujdak J., Komadel P., 1997. Interaction of Methylene Blue with Reduced Charge Montmorillonite. *Journal of Physical Chemistry*, 101: 9065-9068.

- Chang S. J., Kuo S. M., You J. L., Wu Y. R., Chen S. Y., Lee M. W., 2013. Physical and Biological Effects of Gellan Gum on Decreasing Postoperative Adhesion in a Rat Model. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, 28: 178.
- Coutinho D. F., Sant S. V., Shin H., Oliveira J. T., Gomes M. E., Neves N. M., Khademhosseini A., Reis R. L., 2010. Modified Gellan Gum Hydrogels with Tunable Physical and Mechanical Properties. *Biomaterials*, 31 (29): 7494-7502.
- Ding C., Xu S., Wang J., Liu Y., Hu X., Chen P., Feng S., 2012a. Controlled Loading and Release of Methylene Blue from LbL Polyurethane/poly(acrylic acid) Film. *Polymers for Advanced Technologies*, 23: 1283–1286.
- Ding C., Xu S., Wang J., Liu Y., Chen P., Feng S., 2012b. Controlled Loading and Release of Methylene Blue in Layer-by-Layer Assembled Polyelectrolyte Films. *Materials Science and Engineering C*, 32: 670–673.
- Du H., Hamilton P., Reilly M., Ravi N., 2012. Injectable in situ Physically and Chemically Crosslinkable Gellan Hydrogel. *Macromolecular Bioscience*, 12: 952–961.
- Ekici S., 2012. Heterogeneous and Homogeneous Structure Dextran–Poly(methacrylic acid) Interpenetrating Network Hydrogels: Synthesis and an Application Study. *Polymer International*, 61: 1758–1766.
- Ekici S., Ilgin P., Yilmaz S., Aktas N., Sahiner N., 2011. Temperature and Magnetic Field Responsive Hyaluronic Acid Particles with Tunable Physical and Chemical Properties. *Applied Surface Science*, 257: 2669–2676
- Ekici S., Işıkver Y., Saraydın D., 2006. Poly(Acrylamide-Sepiolite) Composite Hydrogels: Preparation, Swelling and Dye Adsorption Properties. *Polymer Bulletin*, 57: 231-241.
- Ekici S., Saraydın D., 2007. Interpenetrating Polymeric Network Hydrogels for Potential Gastrointestinal Drug Release. *Polymer International*, 56: 1371–1377.
- Galagan Y., Su W. F., 2008. Reversible Photoreduction of Methylene Blue in Acrylate Media Containing Benzyl Dimethyl Ketal. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 195: 378–383.

- Galant C., Kjoniksen A. L., Nguyen G. T. M., Knudsen K. D., Nystrom B., 2006. Altering Associations in Aqueous Solutions of a Hydrophobically Modified Alginate in the Presence of Beta-Cyclodextrin Monomers. *Journal of Physical Chemistry B*, 110: 190-195.
- Gómez M. L., Williams R. J. J., Montejano H. A., Previtali C. M., 2012. Influence of the Ionic Character of a Drug on Its Release Rate from Hydrogels Based on 2-hydroxyethylmethacrylate and Acrylamide Synthesized by Photopolymerization. *eXPRESS Polymer Letters*, 6 (3): 189–197.
- Gümüşderelioğlu M., 2009. Polimer Bilim ve Teknoloğisi Ders Notları, Hacettepe Üniversitesi, Türkiye.
- Gupta P., Vermani K., Garg S., 2002. Hydrogels: from Controlled Release to pH-Responsive Drug Delivery. *Drug Discovery Today*, 7 (10): 569–579.
- Gutowska A., Bark J. S., Kwon I. C., Bae Y. H., Cha Y., Kim S. W., 1997. Squeezing Hydrogels for Controlled Oral Drug Delivery. *Journal of Controlled Release*, 48 (2–3): 141–148.
- Haraguchi K., 2007. Nanocomposite Hydrogels. *Current Opinion in Solid State and Materials Science*, 11: 47–54.
- Haraguchi K., 2011. Synthesis and Properties of Soft Nanocomposite Materials with Novel Organic/Inorganic Network Structures. *Polymer Journal*, 43: 223–241.
- Haraguchi, K., Takehisa, T., 2002. Nanocomposite Hydrogels: A Unique Organic-Inorganic Network Structure with Extraordinary Mechanical, Optical, and Swelling/De-swelling Properties. *Advanced Materials*, 14: 1120-1124.
- Hasgöl B., 2013. Karragenan Katkılı Yeni Polimer/Kil Kompozit Hidrojellerinin Sentezi, Karakterizasyonu Ve Potansiyel Soğurum Kapasitelerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Adnan Menderes Üniversitesi, Türkiye.
- Hoffman A.S., 2002. Hydrogels for Biomedical Applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 43: 3-12.
- Hua S.B., Yang H.X., Wang W.B., Wang A.Q., 2010. Controlled Release of Ofloxacin from Chitosan Montmorillonite Hydrogel. *Applied Clay Science*, 50: 112-117.

- Jeon O., Bouhadir K.H., Mansour J. M., Alsberg E., 2009. Photocrosslinked Alginate Hydrogels with Tunable Biodegradation Rates and Mechanical Properties. *Biomaterials*, 30 (14): 2724–2734.
- Jie C., Guo-Xian Z., Guo-Hua Z., 2008. Preparation and Characterization of Fe₃O₄ Nanoparticles Used in Intelligent Polymer Gels and Intelligent Polymer Gels Drived by Magnetic Fields. *Nano/Micro Engineered and Molecular Systems*, 10: 35-40.
- Kaewpirom S., Boonsang S., 2006. Electrical Response Characterisation of Poly(ethylene glycol) Macromer (PEGM)/chitosan Hydrogels in NaCl Solution. *European Polymer Journal*, 42: 1609–1616.
- Kanesaka S., Watanabe T., Matsukawa S., 2004. Binding Effect of Cu²⁺ as a Trigger on the Sol-to-Gel and the Coil-to-Helix Transition Processes of Polysaccharide, Gellan Gum. *Biomacromolecules*, 5: 863-868.
- Kedzierewicz F., Lombry C., Rios R., Hoffman M., Maincent P., 1999. Effect of the Formulation on the in-vitro Release of Propranolol from Gellan Beads. *International Journal of Pharmaceutics*, 178: 129–136.
- Kevadiya B. D., Patel H. A., Joshi G. V., Abdi S. H. R., Bajaj H. C., 2011. Montmorillonite-Alginate Composites as a Drug Delivery System: Intercalation and in-vitro Release of Diclofenac Sodium. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 72: 732–737.
- Khatun T., Dutta T., Tarafdar S., 2014. Crack Formation on a Drying Droplet in the Presence of Static Electric Field. *Journal of Surface Science and Technology*, 30 (1-2): 17-33.
- Ki S. B., Singh D., Kim S. C., Son T. W., Han S. S., 2013. Effect of Cross-linkers in Fabrication of Carrageenan-Alginate Matrices for Tissue Engineering Application. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 60 (6): 589-95.
- Kim B. S., Yeo T. Y., Yun Y. H., Lee B. K., Cho Y. W., 2009. Facile Preparation of Biodegradable Glycol Chitosan Hydrogels Using Divinyladipate as a Crosslinker. *Macromolecular Research*, 17 (10): 734-738.

- Kuijpers A. J., Wachem P. B., Luyn M. J. A., Brouwer L. A., Engbers G. H. M., Krijgsveld J., Zaat S. A. J., Dankert J., Feijen J., 2000. In vitro and in vivo Evaluation of Gelatin–Chondroitin Sulphate Hydrogels for Controlled Release of Antibacterial Proteins. *Biomaterials*, 21 (17): 1763–1772.
- Lai J. Y., 2012. Solvent Composition is Critical for Carbodiimide Cross-Linking of Hyaluronic Acid as an Ophthalmic Biomaterial. *Materials*, 5: 1986-2002.
- Lazaro N., Sevilla A. L., Morales S., Marques A. M., 2003. Heavy Metal Biosorption by Gellan Gum Gel Beads. *Water Research*, 37: 2118–2126.
- Lazarus J., Cooper J., 1961. Absorption, Testing, and Clinical Evaluation of Oral Prolonged-Action Drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 50 (9): 715–732.
- Lee M. W., Chen H. J., Tsao S. W., 2010. Preparation, Characterization and Biological Properties of Gellan Gum Films with 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide Cross-linker. *Carbohydrate Polymers*, 82: 920–926.
- Lee, W. F., Chen, Y. C., 2004. Effect of Bentonite on the Physical Properties and Drug-Release Behavior of poly (AA-co-PEGMEA)/bentonite Nanocomposite Hydrogels for Mucoadhesive. *Journal of Applied Polymer Science*, 91: 2934-2941.
- Bromberg L. E., Ron E. S., 1998. Temperature-responsive Gels and Thermogelling Polymer Matrices for Protein and Peptide Delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 31 (3): 197–221.
- Li L., Ni R., Shao Y., Mao S., 2014. Carrageenan and Its Applications in Drug Delivery. *Carbohydrate Polymers*, 103: 1– 11.
- Li Y., Santos J. L., Maciel D., Tomás H., Rodrigues J., 2011. Injectable Hybrid Laponite/alginate Hydrogels for Sustained Release of Methylene Blue. *Journal of Controlled Release*, 152: 55–57.
- Liu L., Liu D., Wang M., Du G., Chen J., 2007. Preparation and Characterization of Sponge-like Composites by Cross-linking Hyaluronic acid and Carboxymethylcellulose Sodium with Adipic Dihydrazide. *European Polymer Journal*, 43: 2672–2681.

- Lorenzo C. A., Fernandez B. B., Puga A. M., Concheiro A., 2013. Crosslinked Ionic Polysaccharides for Stimuli-sensitive Drug Delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65: 1148–1171.
- Mahdavinia G. R., Massoudi A., Baghban A., Massoumi B., 2012. Novel Carrageenan-Based Hydrogel Nanocomposites Containing Laponite RD and Their Application to Remove Cationic Dye. *Iranian Polymer Journal*, 21 (9): 609–619.
- Mal D., Sinha S., Middy T. R., Tarafdar S., 2008. Desiccation Crack Patterns in Drying Laponite Gel Formed in an Electrostatic Field. *Applied Clay Science*, 39: 106–111.
- Mangond B., Sreedhar V., Baraskar V., Kulkarni R., 2009. Development and Evaluation of Gellan Gum Based Hydrogel Microbeads for Controlled Release of Ketoprofen. *Indian Journal of Novel Drug Delivery*, 1 (1): 32-35.
- Matricardi P., Cencetti C., Ria R., Alhaique F. and Coviello T., 2009. Preparation and Characterization of Novel Gellan Gum Hydrogels Suitable for Modified Drug Release. *Molecules*, 14: 3376-3391.
- Mergen Ö. M., 2012. Uv Tekniği Kullanılarak Agarose Biojellerin Faz Geçişlerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Trakya Üniversitesi, Türkiye.
- Mishra K.S., Kannan S., 2014. Development, Mechanical Evaluation And Surface Characteristics Of Chitosan/Polyvinyl Alcohol Based Polymer Composite Coatings On Titanium Metal. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 40: 314–324.
- Mohan Y. M., Geckeler K. E., 2007. Polyampholytic Hydrogels: Poly(N-isopropylacrylamide)-based Stimuli-responsive Networks with Poly(ethyleneimine). *Reactive & Functional Polymers*, 67: 144–155.
- Morch Y. A., Donati I., Strand B. L., Skjåk-Bræk G., 2006. Effect of Ca²⁺, Ba²⁺, and Sr²⁺ on Alginate Microbeads. *Biomacromolecules*, 7: 1471-1480.
- Murdan S., 2003. Electro-responsive Drug Delivery from Hydrogels. *Journal of Controlled Release*, 92: 1–17.

- Nam K., Watanabe J., Ishihara K., 2004. Modeling of Swelling and Drug Release Behavior of Spontaneously Forming Hydrogels Composed of Phospholipid Polymers, *International Journal of Pharmaceutics*, 275 (1): 259-269.
- Nichifor M., Zhu X. X., 2003. Copolymers of N-alkylacrylamides and Styrene as New Thermosensitive Materials. *Polymer*, 44 (10): 3053-3060.
- Nykanen A., Nuopponen M., Laukkanen A., Hirvonen S., Rytelä M., Turunen O., Tenhu H., Mezzenga R., Ikkala O., Ruokolainen J., 2007. Phase Behavior and Temperature-Responsive Molecular Filters Based on Self Assembly of Polystyrene block poly(N-isopropylacrylamide) block polystyrene. *Macromolecules*, 40 (16): 5827–5834.
- Odabaş S. Ç., Özevci G., Coşkun B., Ayhan F., Ayhan H., Akpolat O., 2011. Fotoçaprazbağlı Hema Hidrojellerin Dinamik Şişme Davranışının Modellenmesi, Akademik Bilişim'11 - XIII. Akademik Bilişim Konferansı Bildirileri, İnönü Üniversitesi, Türkiye.
- Okay O., 2010. General Properties of Hydrogels. *Hydrogel Sensors and Actuators*, 6: 1-14.
- Olukman M., Şanlı O., Solak E. K., 2012. Release of Anticancer Drug 5-Fluorouracil from Different Ionically Crosslinked Alginate Beads. *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology*, 3: 469-479.
- Pal K., Banthia A. K., Majumdar D. K., 2009. Polymeric Hydrogels: Characterization and Biomedical Applications. *Designed Monomers And Polymers*, 12 (3): 197-220.
- Park M., Shim I. K., Jung E. Y., Choy J. H., 2004. Modification of External Surface of Laponite by Silane Grafting. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, 65: 499–501.
- Patil J. S., Kamalapur M. V., Marapur S. C., Kadam D. V., 2010. Ionotropic Gelation and Polyelectrolyte Complexation: The Novel Techniques to Design Hydrogel Particulate Sustained, Modulated Drug Delivery System: A Review. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*, 5 (1): 241–248.
- Patil S., Sharma S., Nimbalkar A., Pawar A., 2006. Study of Formulation Variables on Properties of Drug-Gellan Beads by Factorial Design. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 32: 315–326.

- Peniche C., Cohen M., Varquez B., Roman J., 1996. Water Sorption of Flexible Networks Based on 2-Hydroxyethyl Methacrylate- Triethylenglycol Dimethacrylate Copolymers. *Polymer*, 38 (24): 5977-5982.
- Peppas N. A., Khare A. R., 1993. Preparation, Structure and Diffusional Behavior of Hydrogels in Controlled Release. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 11: 1-35.
- Peppas N. A., Mikos A. G., 1986. Preparation Methods and Structure of Hydrogels. *Hydrogels in Medicine and Pharmacy*, 1: 1-25.
- Peppas N. A., Yang W. H. M., 1981. Properties Based Optimization of the Structure of Polymers for Contact Lens Applications. *Contact and Intraocular Lens Medical Journal*, 7: 300–321.
- Peppas N. A., Bures P., Leobandung W., Ichikawa H., 2000. Hydrogels in Pharmaceutical Formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50: 27-46.
- Qiu Y., Park K., 2012. Environment-Sensitive Hydrogels For Drug Delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, (64): 49–60.
- Ratner B. D., Hoffman A. S., 1976. Synthetic Hydrogels for Biomedical Applications., *Hydrogels for Medical and Related Applications*, ACS symposium series, (31).
- Rodrigues L., Figueiras A., Veiga F., Freitas R., Nunes L., Filho E., Leite C., 2013. The Systems Containing Clays and Clay Minerals from Modified Drug Release: A Review. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 103: 642– 651.
- Roseman T. J., Carderelli N. F., 2001. Monolithic Polymer Devices. *Controlled Release Technologies*, (11): 46-49.
- Saçak M., 2002. *Polimer Kimyası*. Gazi Kitap Evi, 495s.
- Saçak M., 2010. *Polimer Kimyası*. Gazi Kitabevi, 525s.
- Şahin Y. 2006. *Kompozit Malzemelere Giriş*. Gazi Kitabevi, Ankara.
- Şahiner N., Saraydın D., Karadağ E., Güven O., 1998. Swelling and Dye Adsorption Properties of Radiation Induced N-Vinyl -2-Pyrrolidone/ Acrylonitrile Hydrogels. *Polymer Bullettin*, 41: 371-378.

- Sahoo S. K., Sahoo Su. K., Behera A., Patil S. V., Panda S. K., 2013. Formulation, in vitro Drug Release Study And Anticancer Activity Of 5-Fluorouracil Loaded Gellan Gum Microbeads. *Acta Poloniae Pharmaceutica n Drug Research*, 70 (1): 123-127.
- Sarmad S., Yenici G., Gürkan K., Keçeli G., Gürdağ G., 2013. Electric Field Responsive Chitosan–poly(N,N-dimethyl acrylamide) semi-IPN Gel Films and Their Dielectric, Thermal and Swelling Characterization. *Smart Materials and Structures*, 22 (5): 055010.
- Schante C.E., Zuber G., Herlin C., Vandamme T.F., 2011. Chemical Modifications of Hyaluronic Acid for the Synthesis of Derivatives for a Broad Range of Biomedical Applications. *Carbohydrate Polymers*, 85: 469–489.
- Sezer S., 2011. Peg İle Stabilize Edilmiş Kollajen-Kitosan Hidrojellerin Biyomalzeme Olarak Geliştirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. Ankara Üniversitesi, Türkiye.
- Shi J., Alves N. M., Mano J. F., 2008. Chitosan Coated Alginate Beads Containing Poly(Nisopropylacrylamide) for Dual-Stimuli-Responsive Drug Release. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 84B (2): 595-603.
- Shu X. Z., Zhu K. J., 2002. The Influence of Multivalent Phosphate Structure on the Properties of Ionically Cross-linked Chitosan Films for Controlled Drug Release. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 54: 235–243.
- Siddaramaiah P. L. , Kim N. H. , Heo S. B. , Lee J. H., 2008. Novel PAAm/Laponite Clay Nanocomposite Hydrogels with Improved Cationic Dye Adsorption Behavior. *Composites: Part B*, 39: 756–763.
- Singh B. N., Kim K. H., 2007. Characterization and Relevance of Physicochemical Interactions Among Components of a Novel Multiparticulate Formulation for Colonic Delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 341: 143–151.
- Singh A., Sharma P. K., Garg V. K., Garg G., 2010. Hydrogels: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 4 (2): 97-105.

- Şolpan D., Kölge Z., 2005. Adsorption of Methyl Violet in Aqueous Solutions by Poly(N-Vinylprolidone-co-Methacrylic Acid) Hydrogels. *Radiation Physics and Chemistry*. 75: 120-128.
- Sop E.S., 2013. Doku Genişletme Amaçlı Hidrojel Sentezi, Karakterizasyonu ve Şişme Kinetiği. Yüksek Lisans Tezi. Hacettepe Üniversitesi, Türkiye.
- Soppimath K. S., Aminabhavi T. M., Dave A. M., Kumbar S. G., Rudzinski W. E., 2002. Stimulus-Responsive Smart Hydrogels as Novel Drug Delivery Systems. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 28: 957-974
- Sorenson W., Sweeny F., Campbell T. W. 2001. Preparative Methods of Polymer Chemistry. John Wiley & Sons Inc., US. 504 p.
- Sözmen N. N., 2008. Biyomedikal Uygulamalarında Akıllı Polimer Kullanılması Ve Karakterizasyon Yönteminin Kuartz Kristal Mikro Dengeleyici Sistemler İle Geliştirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. Başkent Üniversitesi, Türkiye.
- Sun J., Tan H., 2013. Alginate-Based Biomaterials for Regenerative Medicine Applications. *Materials*, 6: 1285-1309.
- Sutani K., Kaetsu I., Uchida K., 2001. The Synthesis and the Electric-Responsiveness of Hydrogels Entrapping Natural Polyelectrolyte. *Radiation Physics and Chemistry*, 61: 49–54.
- Tako M., Teruya T., Tamaki Y., Konishi T., 2009. Molecular Origin for Rheological Characteristics of Native Gellan Gum. *Colloid and Polymer Science*, 287 (12): 1445-1454.
- Tanaka T., Nishio I., Sun S. T., Ueno-nishio S., 1982. Collapse of Gels in an Electric-field, *Science*, 218: 467–469.
- Tarafdar S., Mal D., Sinha S., Middy T. R., (2006). Crack Patterns in Laponite Films Dried in Electrostatic Field. arXiv:cond-mat/0607787v1 [cond-mat.mtrl-sci].
- Taşdelen B., Kayaman-Apohan N., Güven O., Baysal B. M., 2004. Investigation of Drug Release from Thermo and pH-sensitive Poly(N-isopropylacrylamide/itaconic acid) Copolymeric Hydrogels. *Polymers for Advanced Technologies*, 15: 528–532.

- Thomas P. C., Cipriano B. H., Raghavan S. R., 2011. Nanoparticle-Crosslinked Hydrogels as a Class of Efficient Materials for Separation and Ion Exchange. *Soft Matter*, 7: 8192–8197.
- Tomer R., Dimitrijevic D., Florence A. T., 1995. Electrically Controlled Release of Macromolecules from Cross-linked Hyaluronic Acid Hydrogels. *Journal of Controlled Release*, 33: 405–413.
- Üzüm Ö., Kundakçı S., Karadağ E., 2009. Equilibrium Swelling Studies of Highly Swollen Acrylamide/ Thiosinamine Hydrogels. *Polymer-Plastic Technology and Engineering*, 48: 152-157.
- Wang T., Liu D., Lian C., Zheng S., Liu X., Wang C., Tong Z., 2011. Rapid Cell Sheet Detachment from Alginate semi-Interpenetrating Nanocomposite Hydrogels of PNIPAm and Hectorite Clay. *Reactive & Functional Polymers*, 71: 447–454.
- Xue W., Hamley I.W., 2002. Thermoreversible Swelling Behaviour of Hydrogels Based on N-isopropylacrylamide with a Hydrophobic Comonomer. *Polymer*, 43 (10): 3069–3077.
- Yang F., Xia S., Tan C., Zhang X., 2013. Preparation and Evaluation of Chitosan-Calcium-Gellan Gum Beads for Controlled Release of Protein. *European Food Research and Technology*, 237:467–479.
- Yang H., Hua S., Wang W., Wang A., 2011. Composite Hydrogel Beads Based on Chitosan and Laponite: Preparation, Swelling, and Drug Release Behaviour. *Iranian Polymer Journal*. 20 (6): 479-490.
- Yoon T. H., Trainor T. P., Eng P. J., Bargar J. R., Brown G. E., 2005. Trace Metal Ion Partitioning at Polymer Film-metal Oxide Interfaces: Long-Period X-Ray Standing Wave Study. *Langmuir*, 21: 4503-4511.
- Zhang J., Peppas N. A., 2000. Synthesis and Characterization of pH- and Temperature-Sensitive Poly(methacrylic acid)/Poly(N-isopropylamide) Interpenetrating Polymeric Networks. *Macromolecules*, 33: 102-107.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: GİZEM GÜNGÖR

Doğum Yeri: ÇATALCA

Doğum Tarihi: 16.05.1990

EĞİTİM DURUMU

Lisans Öğrenimi: Çanakkale 18 Mart Üniversitesi- Kimya Bölümü

Yüksek Lisans Öğrenimi: Çanakkale 18 Mart Üniversitesi- Kimya Anabilim Dalı

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce, Japonca

BİLİMSEL FAALİYETLERİ

IV. Ulusal Polimer Bilim ve Teknolojisi Kongresi, Poster Sunumu

İŞ DENEYİMİ

Çalıştığı Kurumlar ve Yıl: KATSAN GIDA SANAYİ TİC. LTD. ŞTİ - 2011

İLETİŞİM

E-posta Adresi: gzm_gngr@hotmail.com

Tel: 0537 786 13 47