

T.C.
UŞAK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜŐÜ

POLİMER BİLİMİ VE TEKNOLOJİSİ ANABİLİM DALI

ÇOKLU-KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI İÇİN HALLOYSİT İLE
GÜÇLENDİRİLMİŞ ZWİTTERİYONİK SÜLFOBETAİN NANOKOMPOZİT
HİDROJELLERİN SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ayşe Pınar TURGUT YİŐEN

HAZİRAN 2019

UŞAK

T.C.
UŞAK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

POLİMER BİLİMİ VE TEKNOLOJİSİ ANABİLİM DALI

ÇOKLU-KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI İÇİN HALLOYSİT İLE
GÜÇLENDİRİLMİŞ ZWİTTERİYONİK SÜLFOBETAİN NANOKOMPOZİT
HİDROJELLERİN SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ayşe Pınar TURGUT YİŐEN

UŞAK 2019

Ayşe Pınar Turgut Yiğen tarafından hazırlanan Çoklu-Kontrollü İlaç Salımı İçin Halloysit İle Güçlendirilmiş Zwitteriyonik Sülfobetain Nanokompozit Hidrojellerin Sentezi adlı bu tezin yüksek lisans tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Fulya TAKTAK

.....

Tez Danışmanı, Polimer Bilimi ve Teknolojisi Anabilim Dalı

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği / oy çokluğu ile İnşaat Mühendisliği Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Fulya TAKTAK

Uşak Ü. Kimya Müh. Anabilim Dalı

.....

Dr. Öğr. Üyesi Cansel TUNCER

.....

Eskişehir Osmangazi Ü. Kimya Müh. Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Cigeroğlu

.....

Uşak Ü. Kimya Müh. Anabilim Dalı

Tarih: 11/07 /2019

Bu tez ile U.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Yüksek Lisans derecesini onamıştır.

Doç. Dr. Murat Kemal KARACAN

.....

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Ayşe Pınar TURGUT YİĞEN



**ÇOKLU-KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI İÇİN HALLOYSİT İLE
GÜÇLENDİRİLMİŞ ZWİTTERİYONİK SÜLFOBETAİN NANOKOMPOZİT
HİDROJELLERİN SENTEZİ
(Yüksek Lisans Tezi)**

Ayşe Pınar TURGUT YİĞEN

**UŞAK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Haziran 2019**

ÖZET

Çalışmamızda romatoid artrit tedavisinde kullanılan sulfasalazin ve nimesulid etken maddelerini halloysit nanotüpler aracılığı ile aynı polimerik yapıya yükleyerek yeni bir nanokompozit hidrojel sistemi geliştirilmiştir. Bu çalışmada çoklu ilaç yüklü halloysit nanotüplerin varlığında zwitteriyonik 2-((metakriloiloksi)etil) dimetil-(3-sulfopropil) amonyum hidroksit monomerlerinden serbest radikal polimerizasyonu ile nanokompozit hidrojeller sentezlenmiştir. Sentezlenen nanokompozit hidrojellerin yapısal karakterizasyonu ve morfolojik analizi taramalı elektron mikroskobu, geçirimli elektron mikroskobu, fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi ve termogravimetri ile gerçekleştirilmiştir. Karakterizasyon çalışmalarında halloysit nanotüplerin ve asitle muamele edilmiş halloysit nanotüplerin tübüler yapısı, halloysit nanotüplerin asitle muamele sonrası yüzey alanının ve Al oranının arttığı, etken maddelerin halloysit nanotüplere başarı ile yüklendiği gözlemlenmiştir. Halloysit nanotüplere hem sulfasalazin hem de nimesulid hapsedilerek oluşturulan nanokompozitlerden ilaç salımı, pH 3'te ve pH 7,4'te Higuchi, Korsmeyer-Peppas ve sıfır derece kinetik modelleri ile incelenmiştir. Nanokompozit hidrojellere yapılan sitotoksikite testi nanokompozit hidrojellerin biyoyumlu olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Çoklu-Kontrollü İlaç Salımı, Halloysit Nanotüp, Zwitteriyonik Sülfobetain, Nanokompozit Hidrojel, Sulfasalazin, Nimesulid

Sayfa Adedi: 152

Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Fulya TAKTAK

**SYNTHESIS OF HALLOYSITE-REINFORCED ZWITTERIONIC
SULPHOBETAINE NANOCOMPOSITE HYDROGELS FOR MULTI-
CONTROLLED DRUG DELIVERY
(M.Sc. Thesis)**

Ayşe Pınar TURGUT YİĞEN

**UNIVERSITY OF USAK
GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES
June 2019**

ABSTRACT

In our study, we developed a new nanocomposite hydrogel system by loading the sulfasalazine and nimesulide medications used in the treatment of rheumatoid arthritis into the same polymeric structure through the halloysite nanotubes. In this research, nanocomposite hydrogels were synthesized by free radical polymerization from zwitterionic [2-(Methacryloyloxy)ethyl]dimethyl-(3-sulfopropyl)ammonium hydroxide monomers in the presence of multi drug loaded halloysite nanotubes. Structural characterization and morphological analysis of the synthesized nanocomposite hydrogels were performed by scanning electron microscopy (SEM), transmission electron microscopy (TEM), Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR) and thermogravimetry. It was observed in the characterization studies that of halloysite nanotubes have increased the surface area after acid treatment and the Al ratio has increased and the active agents have been successfully loaded into halloysite nanotubes. The drug release from nanocomposites formed by trapping both sulfasalazine and nimesulide into halloysite nanotubes, were examined utilizing Higuchi model, Korsmeyer-Peppas model and zero degree kinetic models at pH 3 and pH 7,4. Finally, the cytotoxicity test of nanocomposite hydrogels demonstrated that the nanocomposite hydrogels are biocompatible.

Key Words : Multi-Controlled Drug Release, Halloysite Nanotube, Zwitterionic Sulphobetaine, Hydrogel Nanocomposite, Sulfasalazine, Nimesulide

Page :152

Thesis Advisor:Doç. Dr. Fulya TAKTAK

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans çalışmam süresince, laboratuvar çalışmalarımda bana her türlü desteği veren ve rahat bir çalışma ortamı sağlayan, aktarmış olduğu teorik ve deneysel bilgiler, destek ve anlayışla bu çalışmada büyük emeği bulunan değerli tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Fulya Taktak'a teşekkürü bir borç bilirim. Yüksek lisans yapmam konusunda her zaman yüreklendirici olan ve tez sürecinde desteğini hiçbir zaman esirgemeyen eşime, bana maddi ve manevi büyük destek gösteren, ne olursa olsun arkamda olduğunu her zaman hissettiren anneme, babama ve kardeşlerime, dayıma, yengelerime, teyzeme, eşim ve ailesine teşekkür ederim. Her türlü desteğini hissettiğim, beni yalnız bırakmayan, arkadaşlığıyla yanımda olan Selinay Genç'e teşekkürü bir borç bilirim. Bu tez çalışması "Çoklu-Kontrollü İlaç Salımı İçin Halloysit İle Güçlendirilmiş Zwitteriyonik Sülfobetain Nanokompozit Hidrojellerin Sentezi " isimli 2017/TP019 numaralı proje ile T.C. Uşak Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Çalışmamı destekleyen T.C. Uşak Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
ÇİZELGELERİN LİSTESİ	viii
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	x
RESİMLERİN LİSTESİ.....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. HİDROJELLER	3
2.1. Hidrojellerin Sınıflandırılması	6
2.1.1. Polimerik Yapıya Göre Hidrojeller.....	6
2.1.2. Konfigürasyona Göre Hidrojeller	7
2.1.3. Çapraz Bağlanma Şekline Göre Hidrojeller	8
2.1.4. Fiziksel Hidrojeller	8
2.1.5. Kimyasal hidrojeller	9
2.1.6. Ağ Yapının Elektriksel Yüküne Göre Hidrojeller	10
2.2. Uyarıya Duyarlı (Akıllı) Hidrojeller	15
2.2.1. pH'ya duyarlı hidrojeller	15
2.2.2. İyonik Güce Duyarlı Hidrojeller	19
2.2.3. Sıcaklığa Duyarlı Hidrojeller.....	19
2.2.4. pH ve ısı duyarlı hidrojeller	24
2.2.5. Biyoduyarlı Hidrojeller.....	24
2.2.6. Elektrik Alana Duyarlı Hidrojeller	25
2.2.7. Manyetik Alana Duyarlı Hidrojeller.....	26
2.2.8. Işığa duyarlı hidrojeller.....	27

3.	HALLOYSİT NANOTÜP(HNT).....	29
3.1.	HNT'lerin Kristal Yapısı.....	30
3.2.	HNT'lerin Elektriksel Özellikleri.....	32
3.3.	HNT'lerin Morfolojik Özellikleri	33
3.4.	HNT'lerin İlaç Taşıma Sistemleri İçin Avantajları.....	34
4.	ZWİTTERİYONİK SÜLFOBETAİN METAKRİLAT	38
5.	ROMATOİD ARTRİT	40
5.1.	Nimesulid (NM).....	41
5.2.	Sulfasalazin (SZ).....	43
6.	YÜZEY ALANI VE POROZİTE.....	46
7.	LİTERATÜR.....	51
8.	MATERYAL METOT	55
8.1.	Çalışmalarda Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Cihazlar	55
8.2.	Hidrojel Sentezi.....	55
8.3.	HNT'lerin H ₂ SO ₄ ile Modifikasyonu	56
8.4.	Nanokompozit Hidrojellerin Sentezi.....	57
8.5.	PSBMA Hidrojele NM Yüklenmesi	58
8.6.	m-HNT6'lara Etken Maddelerin Yüklenmesi ve Yükleme Oranlarının Hesaplanması.....	58
8.6.1.	m-HNT6' lara NM yüklenmesi.....	59
8.6.2.	m-HNT6' lara SZ yüklenmesi	61
8.7.	Etken Madde Yüklü Nanokompozit Hidrojellerin Sentezi	62
8.7.1.	NM yüklü nanokompozit hidrojellerin ve SZ yüklü nanokompozit hidrojellerin sentezi	62
8.7.2.	NM VE SZ yüklü nanokompozit hidrojellerin sentezi	63

8.8.	Karakterizasyon Çalışmaları	64
8.8.1.	Yüzey Alanı ve Porozite Analizi	64
8.8.2.	Fourier Transform İnfrared Spektrometresi (FTIR) Analizi.....	65
8.8.3.	Termal özelliklerin incelenmesi.....	65
8.8.4.	Şişme Çalışmaları	65
8.8.5.	Morfolojik Analiz	66
8.8.6.	Sitotoksosite Testi.....	67
8.8.7.	İN-Vitro Salım Çalışmaları.....	67
9.	SONUÇLAR.....	72
9.1.	Yüzey Alanı ve Porozite analizi.....	72
9.2.	FTIR	78
9.3.	Termal Özellikler	80
9.4.	Şişme Çalışmaları.....	84
9.4.1.	PSBMA hidrojel, PSBMA10, PSBMA20 ve PSBMA40 nanokompozit hidrojellerin distile suda zamana bağlı kütlece % şişme değerleri	84
9.4.2.	Farklı pH'daki tampon çözeltilerde. PSBMA ve PSBMA20'nin kütlece % şişme değerleri.....	85
9.5.	m-HNT6'lara Etken Maddelerin Yükleme Oranları	86
9.6.	Morfolojik Analiz.....	87
9.6.1.	SEM	87
9.6.2.	TEM	92
9.7.	Sitotoksosite Testi	97
9.8.	İN-Vitro Salım Çalışmaları	97
9.8.1.	pH 7,4'te PSBMA-NM'den ve m-HNT6-NM'den NM Salım Çalışmaları	98

Sayfa

9.8.2. pH 3'te ve pH 7,4'te PSBMA/m-HNT6-NM'den NM salım çalışmaları	100
9.8.3. pH 3'te ve pH 7,4'te PSBMA/ m-HNT6-SZ'den SZ salım çalışmaları ..	102
9.8.4. pH 7,4'te ve pH 3'te PSBMA/m-HNT6-SZNM'den SZ ve NM salım çalışmaları.....	104
9.8.5. PSBMA-NM, m-HNT6-NM ve PSBMA/mHNT6-NM den pH 7,4'te NM Salımı	109
10. DEĞERLENDİRME	110
KAYNAKLAR.....	112
EKLER	132
EK-1 Uluslararası Mühendislik Ve Doğa Bilimleri Konferansı Sözlü Sunum.....	133
ÖZGEÇMİŞ.....	134

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 2.1 Gözenekli hidrojellerin gözenek çap aralıkları	4
Çizelge 2.2 pH'a duyarlı hidrojellerde pH' sının değişimi ile şişme özellikleri.....	16
Çizelge 2.3 Bazı termoduyarlı polimerlerin LCST değerleri	21
Çizelge 2.4 Bazı termoduyarlı polimerlerin UCST değerleri.....	22
Çizelge 2.5 Bazı Tersinir Sıcaklık Duyarlı Graft ve Blok Polimerlerin LCST ve UCST Değerleri.....	23
Çizelge 3.1 HNT'de çeşitli sürfaktanların etkileri sonucu oluşan bazal boşluk değerleri ..	31
Çizelge 3.2 HNT özellikleri.....	34
Çizelge 8.1 Kullanılan cihazlar ve markaları	55
Çizelge 8.2 Kullanılan cihazlar ve markaları	57
Çizelge 8.3 PSBMA10, PSBMA20 ve PSBMA40 reçeteleri.....	58
Çizelge 9.1 HNT ve m-HNT6 yüzey alanı ve boşluk hacimleri	73
Çizelge 9.2 HNT ve m-HNT6 yüzey alanı ve gözenek genişliği değerleri.....	75
Çizelge 9.3 HNT ve m-HNT6 BHJ Adsorpsiyon Desorpsiyon değerleri	77
Çizelge 9.4 HNT ve m-HNT6 Yüzey alanı ve partikül büyüklüğü değerleri.....	78
Çizelge 9.5 PSBMA, PSBMA20, HNT ve m-HNT6 sıcaklık ve DTG değerleri	83
Çizelge 9.6 Eklenen m-HNT6 ve SZ miktarlarına göre yüklenen SZ miktarı	87
Çizelge 9.7 Eklenen m-HNT6 ve NM miktarlarına göre yüklenen NM miktarı.....	87
Çizelge 9.8 L929 Hücrelerinin Yüzde Canlılığı ve Absorbans değerleri.....	97
Çizelge 9.9 Silindirik şekilli matrislerde Korsmeyer-Peppas modeline ait n difüzyon üstellerine karşılık gelen İlaç taşınma mekanizmaları.....	98
Çizelge 9.10 pH 7,4'te PSBMA-NM'den ve m-HNT6-NM'den NM etken maddesi salım modelleri R^2 ve n değerleri.....	99
Çizelge 9.11 pH 3'te ve pH 7,4'te PSBMA/m-HNT6-NM'den NM etken maddesi salım modelleri R^2 ve n değerleri.....	102
Çizelge 9.12 PSBMA/ m-HNT6-SZ'dan pH 7,4'te ve pH 3'te SZ etken maddesi salım modelleri R^2 ve n değerleri.....	104
Çizelge 9.13 PSBMA/ m-HNT6-SZNM'dan pH 7,4'te NM ve SZ etken maddeleri salım modelleri R^2 ve n değerleri.....	106

Çizelge 9.14 pH 3'te PSBMA/ m-HNT6-SZNM'dan NM ve SZ etken maddeleri salım modelleri R^2 ve n değerleri..... 109



ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1 Hidrojellerin Sınıflandırılması	6
Şekil 2.2 Fiziksel hidrojel yapısı	8
Şekil 2.3 Örnek bir fiziksel hidrojel oluşumu	9
Şekil 2.4 Kimyasal hidrojel yapısı.....	9
Şekil 2.5 Poliamfolitlerin basitleştirilmiş modeli	11
Şekil 2.6 Polizwitteriyonların basitleştirilmiş modeli	12
Şekil 2.7 pH ya bağlı iyonik hidrojin şişme davranışı.....	17
Şekil 2.8 Polimer çözelti faz diyagramlarının şematik gösterimi a) LCST) b) UCST	19
Şekil 2.9 Termoduyarlı polimerlerin sulu çözeltide a) coil b) globule geçişi	21
Şekil 3.1 Nanoyapıların Şematik Gösterimi	29
Şekil 3.2 HNT Kristal yapısı	31
Şekil 4.1 SBMA monomeri kimyasal yapısı	38
Şekil 5.1 NM etken maddesi kimyasal yapısı.....	43
Şekil 5.2 Salisilikazosulfapiridin (sulfasalazin) ve kolonda parçalanması sonucu oluşan sılfoipridin ve 5-aminosalisilik asitin kimyasal yapısı	44
Şekil 6.1 IUPAC gaz katı adsorpsiyon izotermelerinin sınıflandırılması	48
Şekil 6.2 Farklı adsorpsiyon izotermeleri türleri.....	48
Şekil 6.3 Farklı adsorpsiyon izotermeleri türleri.....	49
Şekil 8.1 HNT'lerin 2 N H ₂ SO ₄ ile Modifikasyonunun Gösterimi	56
Şekil 8.2 NM'nin 0,2 M NaOH'ta kalibrasyon grafiği	59
Şekil 8.3 SZ'nin 2 M NaOH'ta kalibrasyon grafiği	59
Şekil 8.4 m-HNT6' lara NM Yüklenmesi Şematik gösterimi	60
Şekil 8.5 m-HNT6'lara SZ Yükleme Şematik Gösterimi	62
Şekil 8.6 PSBMA/m-HNT6-SZNM nanokompozit hidrojel sentezi şematik gösterimi	64
Şekil 8.7 SZ pH 7,4'de kalibrasyon grafiği	68
Şekil 8.8 NM pH 7,4'de kalibrasyon grafiği	68
Şekil 9.1 Azot gazının a) HNT b) m-HNT6 üzerine adsorpsiyon desorpsiyon lineer izoterm grafikleri	72

Şekil 9.2 Azot gazının a) HNT b) m-HNT6 üzerine adsorbsiyon desorpsiyon Logaritmik izoterm grafikleri	73
Şekil 9.3 Azot gazının a) HNT b) m-HNT6 üzerine adsorbsiyon desorpsiyon izoterm basınç kompozisyonu	73
Şekil 9.4 a) HNT b) m-HNT6 BET doğruları	74
Şekil 9.5 a) HNT b) m-HNT6 Langmuir doğruları	75
Şekil 9.6 a) HNT b) m-HNT6 t-plot	76
Şekil 9.7 a) HNT b) m-HNT6 BHJ Desorpsiyon Kümülatif Gözenek Hacmi Grafiği	77
Şekil 9.8 a) HNT b) m-HNT6 BHJ Desorpsiyon $dV/d\log(w)$ Gözenek Hacmi Grafiği	77
Şekil 9.9 HNT, HNT150, m-HNT6, m-HNT24 FTIR spektrumları	79
Şekil 9.10 NM, PSBMA, PSBMA/m-HNT6-NM FTIR spektrumu	79
Şekil 9.11 SZ, PSBMA, PSBMA/m-HNT6-SZNM FTIR spektrumu	80
Şekil 9.12 PSBMA, PSBMA20, HNT ve HNT6 karşılaştırmalı sıcaklığa bağlı ağırlık grafikleri	81
Şekil 9.13 PSBMA, PSBMA20, HNT ve m-HNT6 karşılaştırmalı ağırlıkça % azalma sıcaklık grafikleri	81
Şekil 9.14 PSBMA, PSBMA20, HNT ve m-HNT6 karşılaştırmalı sıcaklık kütle kaybı ilişkisi	82
Şekil 9.15 PSBMA, PSBMA20, HNT ve m-HNT6 karşılaştırmalı DTA sıcaklık grafikleri	82
Şekil 9.16 PSBMA, PSBMA20, HNT ve HNT6 karşılaştırmalı DTG zaman grafikleri	83
Şekil 9.17 PSBMA Hidrojel, PSBMA10, PSBMA20 ve PSBMA40 nanokompozit hidrojellerin zamana kütlece yüzde şişme miktarı grafiği	85
Şekil 9.18 PSBMA ve PSBMA20'nin pH3, pH5,5, pH7,4 ve pH10'da ağırlıkça % şişme değerleri karşılaştırmalı grafikleri	86
Şekil 9.19 PSBMA/ m-HNT6-SZNM EDX analizi	91
Şekil 9.19 L929 Hücrelerinin Yüzde Canlılığı Grafik Gösterimi	97
Şekil 9.20 pH 7,4'te PSBMA-NM'den ve m-HNT6-NM'den NM'nin Sıfır Derece Salım Grafiği	99
Şekil 9.21 pH 7,4'te PSBMA-NM'den ve m-HNT6-NM'den NM'nin Kormayer Peppas modeli Salım Grafiği	99

Şekil 9.22 pH 7,4'te PSBMA-NM'den ve m-HNT6-NM'den NM'nin Higuchi modeli Salım Grafiği	99
Şekil 9.23 pH 3'te ve pH 7,4'te PSBMA/m-HNT6-NM'den NM'nin Sıfır Derece Salım Grafiği.....	100
Şekil 9.24 pH 3'te ve pH 7,4'te PSBMA/m-HNT6-NM'den NM'nin Korsmeyer Peppas Modeli Salım Grafiği.....	101
Şekil 9.25 pH 3'te ve pH 7,4'te PSBMA/m-HNT6-NM'den NM'nin Higuchi Modeli Salım Grafiği.....	101
Şekil 9.26 PSBMA/SZ'dan SZ'nin pH 7,4'te ve pH 3'te sıfır derece salım grafiği	103
Şekil 9.27 PSBMA/ m-HNT6-SZ'dan pH 7,4'te ve pH 3'te SZ'nin Korsmeyer Peppas Salım Grafiği	103
Şekil 9.28 PSBMA/ m-HNT6-SZ'dan pH 7,4'te ve pH 3'te SZ'nin Higuchi Salım Grafiği	103
Şekil 9.29 PSBMA/ m-HNT6-SZNM'dan pH 7,4'te NM ve SZ'nin Sıfır Derece Salım Grafiği.....	105
Şekil 9.30 PSBMA/ m-HNT6-SZNM'dan pH 7,4'te NM ve SZ'nin Korsmeyer peppas Salım Grafiği	105
Şekil 9.31 PSBMA/ m-HNT6-SZNM'dan pH 7,4'te NM ve SZ'nin Higuchi Grafiği	106
Şekil 9.32 PSBMA/ m-HNT6-SZNM'dan pH 3'te SZ ve NM'nin Sıfır Derece Grafiği..	107
Şekil 9.33 PSBMA/ m-HNT6-SZNM'dan pH 3'te SZ ve NM'nin Kormeyer Peppas Salım Grafiği.....	107
Şekil 9.34 PSBMA/ m-HNT6-SZNM'dan pH 3'te SZ ve NM'nin Higuchi Salım Grafiği	108
Şekil 9.35 PSBMA-NM, m-HNT6-NM ve PSBMA/mHNT6-NM den pH 7,4'te NM % Kümülatif Salım Zaman Grafiği.....	109

RESİMLERİN LİSTESİ

Sayfa

Resim 8.1 m-HNT6 nın kurutulduktan sonra dijital görüntüsü.....	57
Resim 8.2 a) SZ çözeltisi, b) NM çözeltisi dijital görüntüleri.....	60
Resim 8.3 a) NM m- HNT6, b) SZ m- HNT6 karışımlarının dijital görüntüleri.....	61
Resim 8.4 Santrifüj öncesi a) NM m- HNT6, b) SZ m- HNT6 karışımları dijital görüntüleri, karışımların Santrifüj sonrası c) NM m- HNT6-NM, d) SZ m- HNT6-SZ dijital görüntüleri	61
Resim 8.5 a) PSBMA/ m-HNT6-NM, b) PSBMA/ m-HNT6-SZ nanokompozit hidrojellerin dijital görüntüleri	63
Resim 8.6 PSBMA/ m-HNT6-SZNM nanokompozit hidrojel Dijital görüntüsü.....	64
Resim 8.7 PSBMA/m-HNT6-NM diyaliz membranda dijital görüntüsü.....	69
Resim 8.8 PSBMA/ m-HNT6-NM salımdan sonra diyaliz membranda dijital görüntüsü..	70
Resim 8.9 Salımdan sonra PSBMA/m-HNT6-SZNM' diyaliz membranda dijital görüntüsü	71
Resim 9.1 Sentezlenen a) PSBMA10, b) PSBMA20, c) PSBMA40 nanokompozit hidrojellerinin dijital görüntüleri	84
Resim 9.3 PSBMA SEM görüntüleri (Büyütme 5.00 KX)	88
Resim 9.4 PSBMA SEM görüntüleri (Büyütme 10.00 KX)	89
Resim 9.5 PSBMA/ m-HNT6-NM SEM görüntüleri (Büyütme 5.00 KX).....	89
Resim 9.6 PSBMA/ m-HNT6-NM SEM görüntüleri (Büyütme 10.00 KX).....	90
Resim 9.7 PSBMA/ m-HNT6-SZNM SEM görüntüleri (Büyütme 5.00 KX)	90
Resim 9.8 PSBMA/SZNM SEM görüntüleri (Büyütme 10.00 KX)	91
Resim 9.9 PSBMA/NM TEM Görüntüleri (Büyütme 40000X)	92
Resim 9.10 PSBMA/NM TEM Görüntüleri Büyütme 60000X	92
Resim 9.11 PSBMA/NM TEM Görüntüleri (Büyütme 150000X)	93
Resim 9.12 PSBMA/ m-HNT6-NM TEM Görüntüleri (Büyütme 150000X).....	93
Resim 9.13 PSBMA/ m-HNT6-NM TEM Görüntüleri (Büyütme 200000X).....	94
Resim 9.14 PSBMA/ m-HNT6-NM TEM Görüntüleri (Büyütme 250000X).....	94
Resim 9.15 PSBMA/m-HNT6-SZNM TEM Görüntüleri (Büyütme 60000X).....	95
Resim 9.16 PSBMA/ m-HNT6-SZNM TEM Görüntüleri (Büyütme 150000X).....	95

Sayfa

Resim 9.17 PSBMA/ m-HNT6-SZNM TEM Görüntüleri (Büyütme 120000X)..... 96
Resim 9.18 PSBMA/ m-HNT6-SZNM TEM Görüntüleri m-HNT'lerin Lümen Çapları
(Büyütme 200000X)..... 96



SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

Açıklama

p

Denge basıncı

p_0

Doygun buhar basıncı

p/p_0

Bağıl denge basıncı

Kısaltmalar

Açıklama

BET

Brunauer Emmet Teller

DMAM

Dimetilakrilamid

DMARD

Hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaç

DTA

Diferansiyel termal analiz

DTG

Türevsel termogravimetri

IPN

İç içe girmiş polimerik yapılar

MBAA

Metilenbisakrilamid

NM

Nimesulid

PSBMA

Polisülfobetainmetakrilat

SBMA

Sülfobetainmetakrilat

SZ

Sulfasalazin

TG

Termogravimetri

TGA

Termogravimetrik analiz

UV

Ultraviyole

1. GİRİŞ

İlaçların yarı ömrünü arttırmak, hızlı bozulmalarını önlemek ve eliminasyon oranını azaltmak, böylece ilaç konsantrasyonunu terapötik olarak etkili bir pencerede muhafaza etmek için, sağlıklı dokudaki toksik etkileri azaltma amacıyla polimerik taşıyıcı sistemler kullanılmaktadır. Terapötik etkinliğe ulaşmak için gerekli ilaç miktarını azaltmak, belli koşullar için gerekli olan tekrarlanan dozaj sayısını azaltmak ve böylece hastanın uyumluluğunu artırmaya ve daha iyi yaşam sağlamaya yardımcı olur [1]. Polimerik ilaç taşıyıcı sistemlerden biri olan hidrojellerin farklı ortamlarda değişebilen şişme özellikleri kontrollü ilaç salımını tetiklemek için bir yöntem olarak kullanımı son yıllarda dikkat çekmektedir [2]. Uygun tasarım sayesinde çapraz bağlı polimerik yapıya sahip hidrojeller sürekli ve kontrollü salım sistemleri ayrıca hedefi belirlenmiş moleküllerin teslimatı gibi uygulamalarda kullanılabilir. Suyu emebilme özellikleri ile hidrojeller, konağın immün tepkisinden kaçabilmesi sayesinde fagosit aktivitelerin azalmasıyla in vivo dolaşım süresini arttırabilirler. Ayrıca yumuşak yapısı ile doku rejenerasyonun önlemesi hidrojellerin bir diğer avantajıdır [3]. Hidrojeller vücutta pH, sıcaklık gibi değişimlere cevap vererek ilaç salımını gerçekleştirebilmeleri ve ilaçları hedeflendirilebilmeleri sayesinde farmasötik alanda ve biyoyuymullukları sayesinde biyomalzeme olarak oldukça yoğun şekilde kullanılmaktadırlar.

Hidrojel ilaç taşıma sistemlerini en iyi düzeyde geliştirebilmek için, hidrojele uygun miktarda ilaç yüklemeyi başarırken aynı zamanda fizyolojik ortamda uygun salım hızını ve salımın devamlılığını da sağlamak gerekir, bu nedenle nanokompozit hidrojeller geliştirilmesi avantajlı olmaktadır. Nanokompozit hidrojeller, bir polimerik matristen ve nanometre ölçeğinde parçacıklardan oluşan iki fazlı 3 boyutlu sistemlerdir [5]. Günümüzde nanoyapıların kullanımı giderek artmaktadır bunlardan birisi de bir boyutlu halloysit nanotüpleridir. Halloysit nanotüp doğal, toksik olmayan, biyoyumlu ve yüksek yüzey alanına sahip, yüksek katyon değişim kapasitesi olan üniform materyallerdir. Halloysit nanotüplere ilaç yüklendiğinde sürekli salım oranlarını korur ve ilk doz aşımı olmaz ve bu materyaller aktif maddeyi lümeninde korur böylece aynı anda birden fazla etken yüklenebilir. Ayrıca halloysit nanotüp toz, krem, jel, losyon ve sprej gibi birçok form

içinde uygulanabilir. Halloysit nanotüplerin en önemli özelliklerinden birisi ise asit veya baz ile işlenebilmesidir [4].

Çalışmamızda in situ polimerizasyon ile sentezlediğimiz zwitteriyonik sülfobetain nanokompozit hidrojellere romatoid artrit tedavisinde kullanılan sulfasalazin ve nimesulid etken maddelerini, sülfürik asit muamelesi ile yüzey alanları arttırılmış halloysit nanotüpler aracılığı ile yükleyerek yeni bir nanokompozit hidrojel sistemi geliştirilmiştir.



2. HİDROJELLER

Monomer birimlerinin bir araya gelmesiyle polimer zincirleri oluşmaktadır. Polimerler düz zincirli ve dallanmış yapıda zincirlerden oluşabilir. Dallanmış yapılarda polimer ana zincirine bağlanmış yan dalların başka ana zincire bağlanmasıyla çapraz bağlı polimerler başka bir deyişle hidrojeller oluşur [6]. Hidrojeller suda çözünmemelerine rağmen mekanik kararlılıklarını koruyarak kendi ağırlıklarının % 20-100 katı kadar suyu yapılarında tutabilirler [7]. Hidrojeller homopolimer veya kopolimer yapıda bulunabilir, hidrojeller kimyasal bağların ve fiziksel çapraz bağların varlığı nedeniyle boyut ve şekillerini ortam şartlarına göre değiştirebilen maddelerdirler [8]. Hidrojellerin yapısı iyonik etkileşimden, hidrojen bağı gibi bağlardan, van der Waals kuvvetlerinden, hidrofobik etkileşimlerden ve kohezyon kuvvetlerinden etkilenmektedir [9]. Ayrıca hidrojellerin en az bir grubunun hidrofilik özellikte olması gereklidir [10,11]. Polimerin hidrojel özelliği gösterebilmesi için ana zincir veya yan dallarda hidrojen bağı oluşturabilme yeteneğine sahip hidrofil grupların bulunması gereklidir. Hidroksil, karboksil, karbonil, amin gibi gruplardan dolayı hidrojel suyu emer ve hidrojelde hacim ve kütle artışı olur. Hidrojeldeki hidrofil grupların fazla olması daha fazla şişmeye yol açmaktadır [12]. Hidrojeldeki ağınc zincirleri makroskobik ölçekte büyük bir molekül oluşturmak için birbirine bağlanır. Hidrojellerin sahip olduğu yarı sıvı benzeri, yarı katı benzeri özellik saf bir sıvıda ya da saf bir katıda bulunmayan vücut hücrelerine benzer farklı bir elastikiyet özelliğine sebep olur. Su hidrojinin yumuşak yapıda olmasını sağlarken, katı kısım suyun dışarı çıkmasını önler. Katı bileşen, su için taşıyıcı vazifesi görmektedir [13].

Sentetik hidrojellerin ilk keşfinden beri yüksek su içeriği, molekülleri kolay taşınması ve hücre uyumu gibi avantajlı birçok özelliği sayesinde hidrojeller yaygın olarak sağlık alanında kullanılmıştır [14,15]. Hidrojeller çapraz bağlı polimer zincirleri sayesinde elastik özelliktedir, uygulanan streslere maruz kalan hidrojel, kendisini uyaran kuvvete tepki olarak büzülür veya genişler. Polimerin yapısındaki moleküllerin kimyasal ve fiziksel özelliklerine bağlı olarak çekici ve itici etkileşimler nedeniyle polimerin kimyasal yapısı, hidrojellerin şişme oranını etkiler. Yüksek oranda hidrofilik gruplara sahip hidrojeller hidrofobik gruplar içerenlere göre suda daha yüksek oranda şişmektedir. Hidrojellerin ağ yapısı sayesinde mevcut olan negatif ve pozitif iyonların derişimi, dış ortamdakinden daha

büyük olduğunda hidrojinin yapısı dışarıya doğru genişler. Hidrojel bulunduğu ortamda termodinamik dengeye ulaştığında tüm kuvvetler dengelenir [16]. Hidrojeldeki çapraz bağlama oranı çapraz bağlayıcı oranı ile artar. Yüksek oranda çapraz bağ içeren hidrojeller daha sıkı bir yapıya sahiptir ve daha düşük çapraz bağlama oranlarındaki aynı monomerden oluşan hidrojele kıyasla daha az şişer [17].

Çizelge 2.1 Gözenekli hidrojellerin gözenek çap aralıkları [18].

Hidrojel	Hidrojel Gözenek Boyutu
Mikrogözenekli	10 – 100 nm
Mezogözenekli	100 – 1000 nm
Makrogözenekli	1 – 10 µm
Süpergözenekli	10 – 1000 µm

Hidrojellerin gözenek büyüklüğü dağılımları üç faktörden etkilenir:

- Hidrojellerin gözenek büyüklüğü polimer zincirlerinde kimyasal çapraz bağların konsantrasyonundan etkilenir. Bu konsantrasyon, çapraz bağlayıcının başlangıçtaki monomer oranına göre belirlenir.
- Hidrojellerin gözenek büyüklüğü polimer zincirlerinde fiziksel çapraz bağların konsantrasyonundan etkilenir. Bu konsantrasyon, sulu çözeltideki tüm polimerleştirilebilir monomerlerin başlangıç konsantrasyonu ile belirlenir.
- Hidrojellerin gözenek büyüklüğü polielektrolit hidrojinin net yükünden etkilenir, bu yük katyonik ve / veya anyonik monomerin başlangıç konsantrasyonu ile belirlenir [17].

Hidrojeller kuru haldeyken genellikle şeffaftırlar ve su içinde şişmeleri belirli bir zaman almaktadır. Mikro gözenekli hidrojeller, gözeneksiz hidrojellere göre çok daha hızlı şişmektedir. Ancak bu şişme, difüzyon mesafesinin fazla olduğu birçok uygulama için yeterli değildir, çünkü sıvı transferini sağlayan aktarım yolu ile içsel yapı bağlı değildir. Süper gözenekli hidrojellerin sahip olduğu içsel bağlı gözenekler ise bu yapıların geleneksel hidrojellere göre daha hızlı bir şişme kinetiğine sahip olmalarını sağlamaktadır. [20].

Şişmiş durumdaki hidrojinin hacim kesri, birbirine komşu iki çapraz bağlı nokta arasındaki polimer zincirinin molekül ağırlığıdır, gözenek boyutu ise hidrojinin ağ yapısını

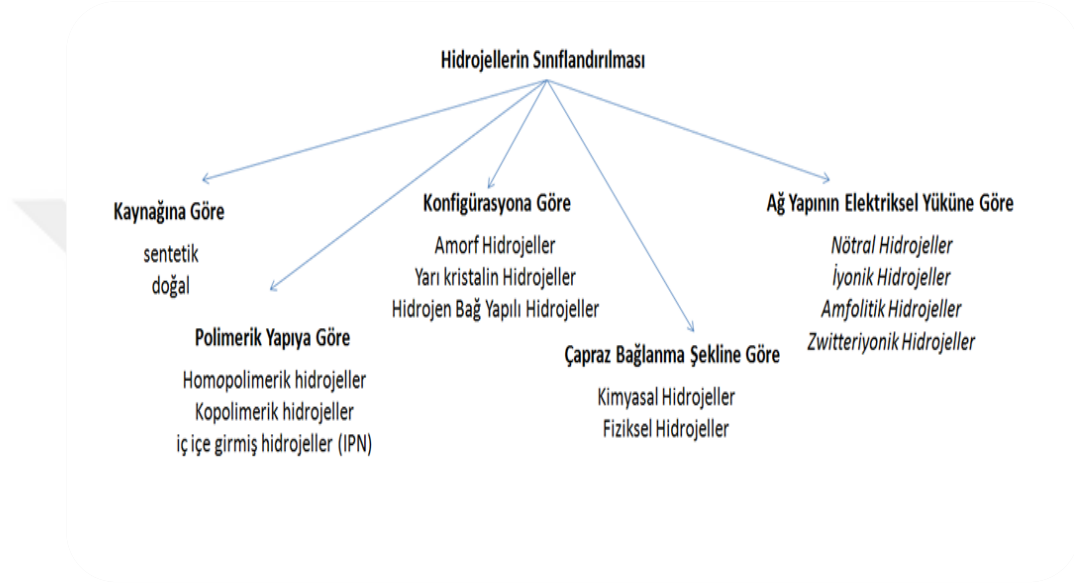
karakterize etmek için kullanılan en önemli parametrelerdendir. Bu parametreler birbirine bağlı olup, "denge şişme teorisi" veya "kauçuk elastiklik teorisi" temel alınarak teorik ve deneysel yöntemlerle tayin edilebilirler. İlaç salım sistemlerinde kullanılacak hidrojel yapıların uygunluğu ve performansı da önemli ölçüde bu parametrelere bağlıdır [21]. Daha önce belirtildiği gibi hidrojeller, üç boyutlu, suda çözünmeyen, hidrofilik, büyük miktarlarda su ve biyolojik sıvı absorbe ederek hacmini hızla arttırabilen, homo- ve/veya ko-polimerlerin bileşiminden oluşan makro moleküler çapraz bağlı polimerik ağ yapılarıdır [22,24].

Çapraz bağlı polimerlerin sentezinde çözelti halindeki tek tip monomer veya iki farklı monomer birlikte polimerleşerek çapraz bağlanır [25]. Çapraz bağlı polimerlerin hidrojel olarak tanımlanabilmesi için yapısında $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-COOR$ vb. gibi su ile etkileşerek hidrojen bağları oluşturan hidrofilik grupların bulunması gereklidir. Hidrojel su olan bir ortama girdiğinde bağlı durumdaki su moleküllerinin varlığı hidrofilik fonksiyonel gruplar çevresinde kütsel bir büyümeye neden olur ve hidrojel şişer. Hidrofilik grupların miktarı ile şişmenin oranı arasında bir ilişki vardır [26].

Şişmiş bir hidrojelde su konumuna göre adlandırılır. Bağlı su, polimerin polar grupları ile hidrojen bağları yapan sudur. Ara yüzey suyu, polimerin hidrofob grubu çevresinde toplanan sudur. Serbest su ise polimerin gözeneklerini fiziksel olarak dolduran sudur. Kuru hidrojel su olan ortama girdiğinde hidrojel yapısına giren ilk su molekülleri, en polar ve hidrofilik grupları hidrate eder ve bu su, bağlı primer su olarak adlandırılırlar. Hidrojeldeki tüm polar gruplar hidrate olduğunda ağ yapı şişer sonrasında su molekülleri hidrofobik gruplarla etkileşime girer. Bu sırada yapıya katılan su molekülleri, hidrofobik bağlı su veya bağlı sekonder su olarak adlandırılır. Primer ve sekonder bağlı su, toplam bağlı su olarak adlandırılır. Bağlı su iyonik, polar ve hidrofilik grupları doyurduktan sonra, hidrojin şişmesi için ortama giren su, serbest sudur. Polimerik ağ yapıda, şişme sonrasında kovalent ve fiziksel bağlanmaya zıt yönde bir ağ çekim kuvveti oluşur. Bu şekilde, hidrojel denge şişme seviyesine ulaşır [22,27,28].

2.1. Hidrojellerin Sınıflandırılması

Hidrojeller özelliklerine göre değişik kategorilerde sınıflandırılmaktadır. Şekil 2.1 de hidrojellerin sınıflandırılması verilmektedir.



Şekil 2.1 Hidrojellerin Sınıflandırılması

2.1.1. Polimerik Yapıya Göre Hidrojeller

Polimerik yapıya göre hidrojeller homopolimer, kopolimer ve interpenetre polimer ağı (IPN) tipi hidrojeller olarak üçe ayrılır. Homopolimer hidrojeller aynı tür hidrofilik monomerlerden oluşur. Kopolimer hidrojeller ise iki veya daha fazla komonomerin çapraz bağlanması ile sentezlenir. Ancak kopolimer hidrojeller olarak adlandırılması için monomerlerden en az bir tanesi hidrofilik gruba sahip olmalıdır [29]. Çapraz bağlı iki ayrı sentetik veya doğal polimerin fiziksel olarak ya da kovalent başlarla birleşerek iç içe geçmesiyle oluşan ağ yapılı polimerler IPN tipi hidrojeller olarak tanımlanırlar. IPN tipi hidrojeller iki farklı polimer zincirine ait yapısal birimlerden en az biri diğerinin varlığında sentezlenir [30]. IPN'ler sentez yöntemine göre ardışık IPN'ler ve eş zamanlı IPN'ler olarak iki alt gruba ayrılmıştır [31].

Kimyasal bağlara göre IPN sistemleri;

Kovalent yarı IPN: Çapraz bağlanmış iki farklı polimer sisteminden oluşan tek bir polimer ağına denir.

Kovalent olmayan yarı IPN: Kovalent olmayan yarı IPN’de sadece bir polimer sistemi çapraz bağlanmıştır. Bu tür hidrojellerde konak polimer zincirleri, ev sahibi hidrojin içinde gelişigüzel, blok ya da sıralı dizilmesiyle yer alabilirler [30].

Kovalent olmayan tam IPN: Bu sistemde ise iki polimer ayrı olarak çapraz bağlanmıştır. Bu sistemlerde iki polimer kendi aralarında reaksiyona girmez ancak her iki polimer de kullanılan çapraz bağlayıcı ajan ile kovalent bağ oluşturarak çapraz bağlanmıştır [32,33].

Çapraz bağ yoğunluğuna göre IPN sistemleri;

Termoplastik IPN: Bu tür hidrojeller fiziksel çapraz bağların kimyasal çapraz bağlardan daha çok olduğu IPN türleridir.

Lateks IPN: Bu tür hidrojeller çekirdek-kabuk yapısını gösteren yapılardır.

Gradient IPN: Bu tür hidrojeller çapraz bağ yoğunluğunun ya da bileşiminin, bir bölgeden diğerine geçildiğinde sırasıyla her bir bileşenin özelliğini gösterdiği yapılar olarak tanımlanmaktadır [24,27].

IPN hidrojeller ilaç salım çalışmalarında kullanılmaktadır. Şahiner ve ark. Birkaç kollojen temelli kovalent bağlı yarı IPN’ler hazırlamışlar ve bu kompozit hidrojellere yükledikleri naproksen ve trimetoprimin salım çalışmalarını gerçekleştirmişlerdir [34].

Güveli yüksek lisans tezinde, kitosan (CS) doğal polimeri ve N,N-dimetilakrilamid (DMAM) monomerinden, CS-PDMAM yarı IPN hidrojelleri hazırlamıştır. Tezde asidik ortamdaki (pH=2,2 ve 4,1) yarı IPN jellerin şişme denge değerlerinin, nötral (pH=7,0) ve bazik (pH=10,0) ortamdaki yarı IPN jellerin şişme denge değerlerinden fazla olduğunu gözlemlemiştir [35].

2.1.2. Konfigürasyona Göre Hidrojeller

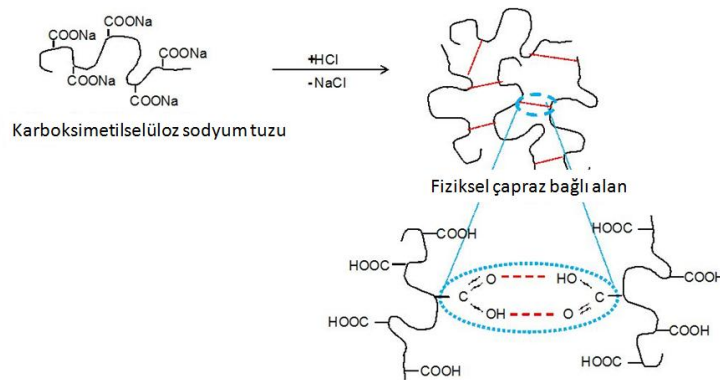
Hidrojellerin bu sınıflandırmasında polimerin fiziksel yapısı ve kimyasal bileşimi göz önünde bulundurulmaktadır. Makro molekül zincirlerinin rastgele yerleştiği hidrojeller amorf hidrojeller olarak adlandırılmaktadır. Yarı kristalin hidrojellerde ise yapı içerisinde makro molekül zincirlerinin düzenli kısımların yoğun olduğu kısımlar mevcuttur, amorf ve kristalin fazların karışımından oluşur. Hidrojen bağ yapılı hidrojeller de diğerlerinden farklı olarak 3 boyutlu yapı hidrojen bağlarıyla oluşur [35].

2.1.3. Çapraz Bağlanma Şekline Göre Hidrojeller

Çapraz bağ oluşumuna göre hidrojeller, kimyasal ve fiziksel olmak üzere iki grupta sınıflandırılabilir [23].

2.1.4. Fiziksel Hidrojeller

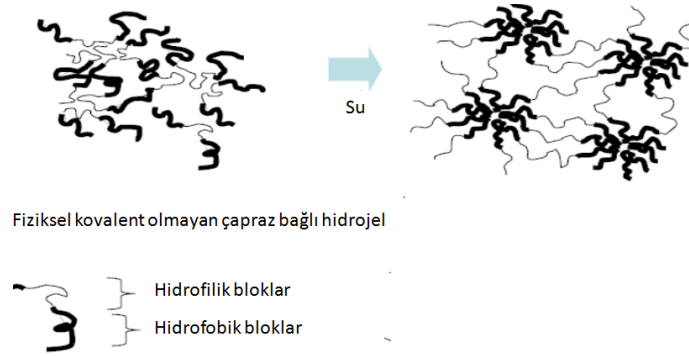
Polielektrolit özellikte bir polimer kendisine göre zıt yüklü çok değerlikli bir iyon ile etkileşime girdiğinde “polielektrolit kompleks” olarak da adlandırılan fiziksel hidrojeller meydana gelir [22, 28, 36]. Aynı zincir üzerindeki molekül içi bağlar ve farklı zincirlerde moleküller arası bağlar sayesinde oluşan hidrojellere tersinir jeller denir. Hidrojellerde zincirler arası hidrojen bağları, koordinasyon bağları, heliks oluşumu, iyonik bağlar veya hidrofobik etkileşimler (Şekil.2.2) ile oluşan bağlar fiziksel çapraz bağlanmaya örnektir [37,39]. Fiziksel hidrojeller sıcaklık, pH ya da çözücü bileşiminin değişmesine bağlı olarak homojen bir çözelti oluşturur sonrasında ortam başlangıç koşullarına döndüğünde yeniden jelleşir [40]. Polimer çözeltisinin ısıtılması/soğutulması, iyonik polimerlere iki ya da üç değerli karşıt iyonların katılımı ile bir polianyon ile polikasyonun karıştırılması, karboksil grupları içeren polimer çözeltilerinin pH’sı düşürülerek, polimer çözeltisindeki protein içeren kısımların ısıya maruz kaldıktan sonra çökmesi ve dondurma-çözdürme yardımıyla yapıda mikro kristallerin oluşmasıyla fiziksel hidrojeller elde edilir [35].



Şekil 2.2 Fiziksel hidrojel yapısı [38].

Hidrojen bağı, karboksil grubu taşıyan polimerlerin sulu çözeltisi pH düşürülerek elde edilebilir. Hidrojen bağı karboksimetil selüloz fiziksel hidrojele örnek olarak verilebilir (

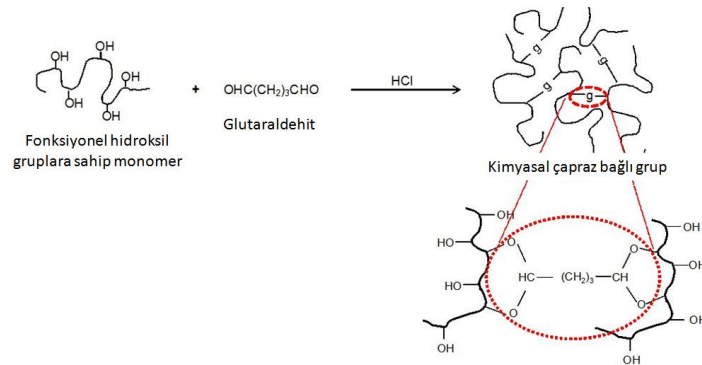
Şekil 2.3). Mekanizma karboksimetil selüloz sodyum tuzunda bulunan sodyumun hidrojenle yer değiştirmesi ile asidik solüsyonda hidrojen bağları oluşumunu içerir [38].



Şekil 2.3 Örnek bir fiziksel hidrojel oluşumu [37].

2.1.5. Kimyasal hidrojeller

Kovalent bağlarla çapraz bağlanmış olan ve ısı etkisiyle bile çapraz bağ yapısını koruyan hidrojeller kimyasal hidrojeller olarak adlandırılır, bu hidrojeller suda ve herhangi bir organik çözücüde çözünmezler ve bu nedenle tersinmez jeller olarak da isimlendirilirler [40]. Kimyasal hidrojeller kimyasal çapraz bağlanma, ışığa ile çapraz bağlama, fotopolimerizasyon gibi yöntemlerle sentezlenir [35]. Kovalent olarak çapraz bağlı hidrojeller yapılarına göre; aynı polimer zincirine ait iki yapısal birim arasında yani kendisiyle çapraz bağ oluşturan polimerik ağ yapılar, iki farklı polimer zincirine ait yapısal birimler arasında çapraz bağ oluşturan yapılar olarak ikiye ayrılır. IPN hidrojeller iki farklı polimerden oluşan kimyasal hidrojeller sınıfına girer [24, 27].



Şekil 2.4 Kimyasal hidrojel yapısı

Glutaraldehit, epiklorohidrin, N,N'-metilen-bis-akrilamid gibi çapraz bağlayıcılar yaygın olarak çeşitli sentetik ve doğal polimerlerden hidrojel elde etmek için kullanılmaktadır

(Şekil 2.4). Teknik ağırlıklı olarak çapraz bağlı zincirleri, polimer zincirleri arasına yeni moleküllerin girişi olur [38, 41, 42].

2.1.6. Ağ Yapımın Elektriksel Yüküne Göre Hidrojeller

Nötral(Noniyonik) Hidrojeller

Bu hidrojeller nötr hidrojellerdir. Hidrojeller çözücü ozmotik basıncı yan zincirin gerilme enerjisi ile dengelenene kadar çevre koşullarının bir sonucu olarak şişerler [43, 44]. Nötr hidrojellerdeki ester, amid ve nitril gibi grupların hidroliziyle, polimerik ana zincirde farklı iyonlaşma dereceleri ortaya çıkabilir [21]. Genelde bu hidrojeller, hidroksietil metakrilat, akrilamid, etilen oksit, etilen glikol ve vinil piroolidon esaslıdır [45].

İyonik Hidrojeller

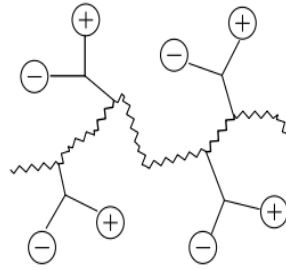
Hidrojellerin zincirinde iyonik grupların bulunması uyarılara duyarlılıklarını artırmaktadır. Hidrojel uygun pH ve iyonik ortamda bulunduğu anyonik ve/veya katyonik gruplar iyonize olur ve hidrojelde sabit yükler oluşur, elektrostatik itme kuvvetleri sonucunda, ağ yapıya daha çok sıvı girer bu durumda hidrojellerin şişme oranları artmaktadır [46]. İyonik gruplar içeren polimerler doğal olarak meydana gelen proteinler ve nükleotidler gibi biyopolimerlerden sabunlara kadar uzanırlar. İyonik polimerler anyonik ya da katyonik gruplar polielektrolitler ve hem anyonik hem de katyonik gruplar içeren polizwitterler olmak üzere iki gruba ayrılabilirler [47]. Anyonik hidrojellerin yapısında negatif yüklü gruplar bulunmaktadır. Katyonik hidrojellerde ise pozitif yüklü gruplar bulunmaktadır. Nötral hidrojellerde negatif ve pozitif yüklü grupları aynı anda bulunmaktadır. Anyonik polimerde asidik gruplar (karboksilik asit ve sülfonik asit) bulunması durumunda iyonlaşabilen grupların pKa'sının üstünde iyonlaşma olmaktadır [48]. Bu durumda anyonik hidrojeller pKa değerlerinin üzerinde hızlıca şişer. Eğer anyonik hidrojel şişmiş ise anyonik hidrojinin pKa değerlerinin altında çözelti ortama salınır. Anyonik hidrojellere kıyasla katyonik hidrojeller kendi pKa'sından düşük pH'da şişer [49]. Monomerinde en az bir iyonize grup olan katyonik hidrojinin şişme oranı, pH derecesi arttıkça azalır. Monomerinde bir yüklü grup olan anyonik hidrojinin ise şişme oranı pH arttıkça artar. Monomerinde iki yüklü grup olan anyonik jelin şişme miktarı, yüklü grupların özelliklerine bağlı olarak pH arttıkça kademeli olarak artmaktadır [32].

Amfolitik hidrojeller

su içeren ortamda asidik ve bazik gruplar iyonize olduğunda hidrojelde sabit yükler meydana gelir. Bu yüklerin elektrostatik itme kuvvetlerinin etkisiyle ağ yapısı içerisine daha çok su girebilir ve şişme oranları artar [23]. Poliamfolit hem anyonik hem katyonik nötrale edilebilir gruplar içerebilir. Örneğin katyonik grup pH değişimine karşı duyarsızken anyonik grup nötrale edilebilir veya anyonik grup pH değişimine karşı duyarsızken katyonik grup nötrale edilebilir. Ayrıca anyonik ve katyonik grupların her ikisi de çözelti pH değişikliklerine karşı duyarsız olabilir [53].

Zwitteriyonik Hidrojeller

Zwitteriyonik hidrojeller, elektriksel tarafsızlıklarından dolayı ortak koşullar altında bir araya getirilememektedir. Bununla birlikte, zwitteriyonik gruplar, çok düşük pH değerlerinde protonasyon ve düşük tuzlu solüsyonlarda zıt iyonları arasındaki seçici etkileşimler yoluyla yük asimetrisi oluşturabilir [54]. Zwitteriyonik (çift kulplu), her tekrarlanan birim içerisinde anyonik ve katyonik gruplar içeren yapılardır [55]. Polimerik betainler hem katyonik hem de anyonik türlerin aynı monomer biriminde olması bakımından poliamfolitlerden farklıdır [56]. Zwitteriyonik hidrojeller, birbirinden farklı iki iyonik gruba sahiptir. Genellikle amonyum pozitif yük, karboksilatlar ise negatif yük kaynağını oluşturmaktadır. Zwitteriyonlar ile komşu su molekülleri arasındaki güçlü etkileşimler sonucu koloidal kararlılık sağlanır. Zwitteriyonik hidrojelde, makroskopik olarak net yük nötral bir haldir [57].



Şekil 2.6 Polizwitteriyonların basitleştirilmiş modeli [52].

Polielektrolitlerin karakteristiği zincir uzantısıdır ve böylece deiyonize suda düşük konsantrasyonlarda geniş hidrodinamik hacimdir. Bu, polimer zinciri boyunca yüklü grupların kulombik itmelerinden dolayı polimeri uzun bir çubuk konformasyonuna zorlamasından kaynaklanmaktadır. Düşük molekül ağırlıklı polimer ilavesi veya çözelti

pH'sının değişimi itici elektrostatik gçleri örter ve polimer yumağı büzülür, entropik olarak daha tercih olunan konformasyonu benimser. Bu "polielektrolit etki" olarak bilinir. Polizwitteriyonlar için, yükler hem farklı monomer birimlerinin asılı yan zincirlerinde hem de aynı monomer biriminde ya da bazı poliesterler, polifosfazenler ve polibetainlerde olduğu gibi yüklerin biri ya da her ikisi polimer zinciri boyunca yerleşebilir. Zwitteriyonik poliamfolitler ve polibetainler arasındaki ayırım literatürde her zaman net değildir. Polibetainler bu polimerlerin aynı monomer biriminde hem anyonik hem katyonik gruplara sahipken, poliamfolitler bu polimerlerin yüklü gruplarının farklı monomer birimlerinde bulunmasıyla ifade edilir. Polizwitteriyonların zelti davranışları genellikle polielektrolitlerin tersidir, sözde antipolielektrolit etkisi sergilerler. Zincir genleşmesi; kimyasal yapıya, kompozisyona ve çözelti koşullarına önemli ölçüde bağlı olmasına rağmen, düşük moleküler ağırlıktaki bir elektrolit ilavesiyle oluşur [55].

Polimerik betainler hem katyonik hem de anyonik türlerin aynı monomer biriminde olması bakımından poliamfolitlerden farklıdırlar [56]. Tipik olarak katyonik kısım kuarterner amonyumken, anyonik türler bir sülfonat (slfobetainler), bir karboksilat (karbo- ya da karboksibetainler) ya da bir fosfat/fosfonat/fosfinat (fosfobetainler) olabilirler [57]. Zwitteriyonik polimerler, normal koşullar altında elektriksel olarak nötr olurlar. Fosfobetain, sülfobetain ve karboksibetain gibi zwitteriyonik polimerler, iyonik çözünme yoluyla daha da kuvvetli hidrasyon sağlarlar [58]. Ortaya çıkan polimerlerin iyi tanımlanmış iyonik yük yerleşimi vardır. Sulfobetainler karbobetainlere göre daha fazla ilgi uyandırmışlardır çünkü bu zwitteriyonlar daha geniş bir pH aralığında diiyonik formlarında kalır. Her bir monomer grup aynı asılı grup üzerinde hem anyonik hem de katyonik bölgeleri bulundurur. Bu monomerler sulu çözeltelerde kolayca polimerleşirler. Tabii ki, her iki yük de bir asılı grupta sabit olduğu için sonuç polimer zincirlerinden herhangi bir tanesi pozitif ve negatif yükler açısından eşittir. Polimerik sulfobetainlerin çoğu suda çözünmez; hidrojel özellikleri gösterir. Bu zellik katyonik ve anyonik yüklerin moleküller içinde ve arasında iyonik etkileşimlerin nedenini açıklayabilir. Basit tuz eklenmesi polimerlerin sudaki çözünürlüğünü artırır. Polielektrolitlerin davranışlarına karşılık polimerik zwitteriyon zeltelerinin viskozitesi tuz konsantrasyonun artışına paralel olarak artar [59].

Pek çok araştırmacı ayrıntılı olarak polimerik betainlerin sulu zeltelerinin özelliklerini açıklamıştır. Polimerik betainler genel olarak saf suda znmez. Suda çözünmemesi

iyonik çapraz bağlanmış ağ yapısı ile sonuçlanan zincirler içi-arası ve iyonik temasın oluşmasındandır. Saf suda çözünmeyen polibetainler düşük molekül ağırlıklı elektrolitlerin, örneğin sodyum klorür ilavesi ile çözünür hale gelir. Bu çözünme süreci en iyi iyonik ağa elektrolit nüfuzu ile polimer zincirleri arasında net çekici elektrostatik etkileşimlerin perdelenmesi vasıtasıyla anlaşılabilir. Tuzun ilavesi ayrıca antipolielektrolit davranış, yani, zincir genişlemesi ile sonuçlanır. Konsantrasyonlarının yanı sıra farklı tuzların, farklı çözünürlüğü destekleme yeteneklerine sahip oldukları iyi bilinmektedir [56,53]. Sülfobetainler, kuaterner amonyum ve metilen birimleri ile ayrılan bir sülfonat grubu içeren önemli bir zwitteriyonik monomer sınıfıdır. Sülfonat ve dördüncü amonyum gruplarının kalıcı yüklü durumu, sülfobetain-fonksiyonelleştirilmiş hidrojenlerin, ortamın pH'sından bağımsız olarak pozitif ve negatif yükü muhafaza etmesine izin verir [60].

Zwitteriyonik polisülfatlar-polisülfobetainler olarak adlandırılabilir ancak polisülfobetainlerde karbon atomu sülfüre direk bağlanırken polisülfatlarda sülfür karbona oksijen aracılığı ile bağlanır [61]. Sülfobetainler, çeşitli maddelere (biyolojik) kirlenmeye karşı mükemmel direnç sağlayabildikleri için, hücre zarlarını taklit etmek için ve çok özel yüzeyler hazırlamak için çok yoğun ilgi görür. Dahası, hidrofiliklik ve yüksek iyonik güce toleransın birleşimi, polizwitteriyonları hidrojenler için cazip hale getirir. Birçok polizwitteriyon, sulu ortamda bir üst kritik çözelti sıcaklığı (UCST) göstermektedir. Bu, son yıllarda polizwitteriyonlardan uyarı-tepki veren polimer sistemleri tasarlamak için kullanılmıştır. İyonik kuvvet, spesifik iyon eşleştirmesi ve kimyasal reaksiyonlarda daha nadiren pH'daki değişikliklere veya sıcaklık değişimine karşı geri dönüşümlü tepki verebilirler [62].

Polizwitteriyonlarda bulunan iyonik gruplar büyük bir pH-penceresinde işlevseldir. Buna göre, polizwitteriyonların toplam yükü, polimer zincirine bağlı yüksek bir polimer bağlı iyon çift yoğunluğu ile karakterize olmasına rağmen, normal koşullar altında sıfırdır. Dolayısıyla polizwitteriyonlar, çok özel bir özelliklerine sahip olan poliamfolitlerin özel bir alt sınıfını temsil eder. Poliamfolitler çoğunlukla ya polianyonik ya da polikanyonik türler gibi davranırken, polizwitteriyonlar, toplam yük tarafsızlığından dolayı, farklı, hibrid benzeri bir özellikleri sergiler. Polizwitteriyonlar tipik polielektrolit etkilerini göstermez, ancak davranışları polar noniyonik polimerlerle birçok benzerliği paylaşır. Bazı alkaloidler ve trigonellin veya homarin gibi hormonların yanı sıra, diğer önemli zwitteriyonik biyolojik yapılar, ektoin veya betain gibi organizmaların ozmotik düzenlenmesi için çok

önemli olan uyumlu bileşenlerdir. Zwitteriyonik monomerlerden zincir büyüme polimerizasyonu ile polizwitteriyonların doğrudan sentezi genellikle serbest radikal polimerizasyonu ile yapılır [63]. Radikallere, elektrofillere ve nükleofillere karşı yüksek toleransa bağlı olarak, serbest radikal polimerizasyonu zwitteriyonik polimerlerin uygun monomerlerden, sulu çözeltilerde doğrudan hazırlanması için uygun bir seçimdir [52]. Zwitteriyonik materyallerin süper düşük kirlilik özellikleri, düşük hidrasyon katmanından kaynaklanır ve bu da düşük protein adsorpsiyonu, hücre eklenmesi ve bakteri yapışmamasına katkıda bulunur. Bu tür polimerlerin süperhidrofilik özelliği, bunları yağda su emülsiyonlarının süzülüp suya ve yağa ayrılması için ideal materyaller haline getirir çünkü suyun emilmesi ile yağda su emülsiyonlarını yok edebilirler [64].

2.2. Uyarıya Duyarlı (Akıllı) Hidrojeller

Uyarıya duyarlı hidrojellerin dış ortamdan etkilendiğinde fiziksel veya kimyasal özellikleri değişmektedir. Hidrojel sistemlerinin değişik cevaplar vermesine neden olan uyarılar: fiziksel (ısı, manyetik alan, ses, basınç), kimyasal (pH, pozitif ve negatif yükler) veya biyolojik olmak üzere sınıflandırılabilirler.

2.2.1. pH'ya duyarlı hidrojeller

pH'ya duyarlı hidrojeller, yan gruplarda ve çapraz bağlarında bir veya daha çok iyonik veya iyonlaşabilir monomer içermektedir. pH'ya duyarlı hidrojeller, pH'a bağlı olan şişme ya da büzülme davranışı gösteren ağ yapılarıdır. pH'ya duyarlı hidrojeller, zincirlerine takılı güçlü asit ve bazlar içerirler. Bu asit ve bazlara örnek olarak karboksilik asit ve primer amin gibi asılı asidik, sülfonik asit ve kuaterner amonyum tuzları gösterilebilir. Uygun pH ve iyonik ortamda asılı gruplar iyonlaşarak hidrojelde negatif veya pozitif yük oluşturmaktadır. Bu durumda elektrostatik kuvvetlerin oluşmasıyla ağ yapıya çözücü girişi artar ve hidrojel şişer [65].

pH'a duyarlı hidrojellerin, iyonlaşma durumunda polaritesi ve fonksiyonel grupları arasındaki etkileşimler değişir, bu durum polimer özelliklerini değiştirir. pH-duyarlı hidrojellerin denge şişme oranlarını etkileyen parametreler arasında iyonik monomerlerin yükleri, iyonlaşabilen grupların pKa değerleri, iyonlaşma derecesi gösterilebilir. Ayrıca ağ yapıdaki iyonlaşan grupların konsantrasyonları, çapraz bağ yoğunluğu ve iyonik şiddete bağlı olarak bu hidrojellerin şişme oranı değişir [10].

Çizelge 2.2 pH'a duyarlı hidrojellerde pH'sının değişimi ile şişme özellikleri [42].

Faktör	Etki
İyonik monomer yükü	Pozitif ise pH artarsa iyonlaşma artar. Negatif ise pH artarsa iyonlaşma azalır.
İyonik monomerin pKa	pKa artarsa pH-iyonlaşma profil değişimi artar.
İyonlaşma	İyonlaşma arttığında şişme artar.
İyonik monomer konsantrasyonu	Konsantrasyon artarsa iyonlaşma durumunda şişme artar.
Hidrojel çapraz bağ yoğunluğu	Çapraz bağ yoğunluğu artarsa şişme azalır
pH	Asidik ortamda: pH artarsa şişme artar Bazik ortamda: pH artarsa şişme azalır
İyonik güç	İyonik güç artarsa şişme azalır

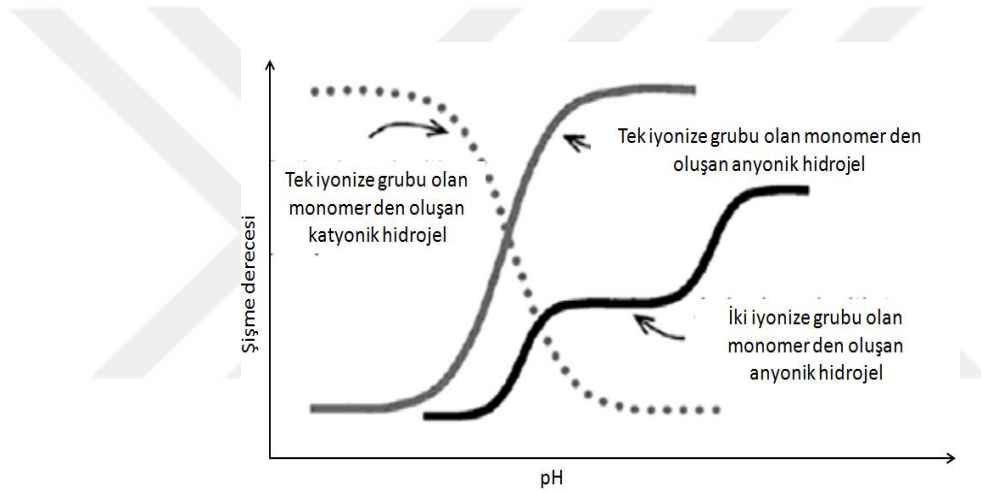
pH'a duyarlı hidrojeller, akıllı jellerin önemli bir grubudur ve pH değişimiyle şişme ya da büzülme davranışının gözlemlendiği iyonik ağ yapılarıdır. Bu yapılar proton alan ya da veren asidik veya bazik gruplar içermektedirler. İyonik polimerlerin şişme derecesini taşıdığı yük, iyonize olabilen grupların pKa değerleri ve konsantrasyonu, iyonizasyon derecesi, çapraz bağ yoğunluğu, hidrofiliği ve hidrofobikliği ve şişme ortamı pH, iyonik gücü, ortak iyonlar ve değerlikleri etkilemektedir. Uygun pH'da ve iyonik ortamda iyonlaşabilen gruplar iyonlaşarak hidrojelde negatif ya da pozitif sabit bir elektriksel yük oluştururlar bu durumda elektrostatik kuvvetler, polimer zincirleri arasında itici güç oluşturarak hidrojelin şişmesine neden olur. İyonlaşma polimerin polaritesini ve fonksiyonel gruplar arasındaki etkileşimleri değiştirir. Hidrojelin büzölmüş halden şişmiş hale geçişi, ağ yapının yükünü nötralize eden hareketli karşıt iyonların oluşturduğu ozmotik basınçla açıklanmaktadır [67].

Harding ve arkadaşları, biyoyumlu ve biyolojik ortamda parçalanabilen pH'ya duyarlı poli (N-vinilpirolidon- polietilenglikol diakrilat)- CS IPN hidrojeller sentezlediler. Bu hidrojellere teofilin ve 5-fluorourasil etken maddelerinin mide ve bağırsak ortamlarında hidrojelden salımı çalıştılar. Harding ve arkadaşları, ilaçların % 50'sinden fazlasının mide pH'sında 2 saatte salındığı ve daha sonra salınım hızının yavaşladığı gözlediler [66].

Zayıf iyonize yükler taşıyan bir hidrojelde iyonlaşma derecesi, pKa değerinde belirgin olarak değişmektedir. Asidik asılı gruplara sahip hidrojeller pKa değeri altında

iyonlaşmazken üstünde iyonlaşmaktadır sonuç olarak iyonların varlığıyla zincirler arasında elektrostatik itme kuvveti artmakta ve bu kuvvetler, hidrojel pKa'sı üzerinde hidrojin şişmesine yol açmaktadır. Katyonik hidrojeller ise asidik pH'larda yüksek şişme gösterirken bazik pH'larda büzülmüş haldedir [67]. Anyonik ve katyonik hidrojeller polielektrolittir, iyonize olabilen gruplar hidrojelde uzun mesafede kulomb kuvveti yaratmaktadır [68].

pH değişikliği birçok vücut bölgesinde de gerçekleştiğinden, ilaç taşıma sistemleri için önemli çevresel etkenlerden biridir. İyonik olmayan hidrojeller için, şişme derecesi, sadece polimerlerin kimyasal bileşimlerine göre değişir. İyonik hidrojellerde şişme sadece kimyasal bileşime değil, aynı zamanda ortamın pH'ına da bağlıdır.



Şekil 2.7 pH ya bağlı iyonik hidrojin şişme davranışı [69].

pH'a duyarlı polimerler verici ya da proton alıcı gibi iyonizasyon yöntemine göre, asidik zayıf polielektrolitler ve zayıf bazik polielektrolitler olarak sınıflandırılabilir. Katyonik hidrojeller protone ve iyonlaşabilen grupların pKa'sı daha düşük olduğu zaman daha fazla şişerken anyonik hidrojeller, deprotone olur ve dış pH polimer zincirleri üzerinde bağlı olan iyonlaşabilir grupların pKa'sından daha fazla olduğunda, daha fazla şişebilir [69]. Temel polielektrolitlerin tipik örnekleri arasında, poli (2- (dimetilamino) etil metakrilat) ve poli (2- (diethylamino) etil metakrilat) [75] poli (2-vinilpiridin) [70] ve poli (tersiyer amin) ve biyolojik olarak parçalanabilir poli (β -amino ester)'ler vardır [71].

Kamada ve ark. Kanser tedavisi için doksorubisin içeren pH-duyarlı poli (vinilpirolidon-ko-dimetil maleik anhidrit) konjugatı polimerik taşıyıcı sentezlemişlerdir [72]. Kamada ve ark. pH 8,5'te, ilaçların konjugattan salımı gözlenmezken pH'daki değişime cevaben

fizyolojik koşullara yakın olan nötr pH'da (7,0) ve hafif asidik pH'da (6,0) yavaş salım gerçekteştiğini çalışmalarında belirtmişlerdir.

Farahani ve ark. CS ile kaplanan Aljinat-N, O karboksimetil CS jel boncukları pH 7,0'de kolon duyarlı ilaç verme sistemi hazırlanmışlardır [73]. Farahani çalışmasında pH 7,4'de şişme derecesinin pH 1,2'dekinden çok daha yüksek olduğunu belirtmiştir.

Sen ve ark. Mantar ilacı olan katyonik terbinafin hidroklorürün poli(akrilamid/maleik asit) hidrojellere adsorpsiyonu ve pH duyarlı olarak salımını incelemişlerdir. Sen ve arkadaşları çalışmalarında pH 5,5-6,0 civarında adsorplanan ilacın tamamının kontrollü olarak salınabileceği belirtmişlerdir [74].

Ayhan ve ark. çalışmalarında polietilen glikol diakrilat hidrojel sentezlemişlerdir. Çapraz bağlayıcı olarak etilen glikol dimetakrilat ve foto başlatıcı olarak 2,2-dimetoksi-2-fenilasetofenon kullanmışlardır. Polietilen glikol diakrilat hidrojellere gentamisin yüklemişlerdir. Ayhan ve ark. çalışmalarında gentamisinin tamamının 3-4 saat içerisinde pH 1,2'de salarken, gentamisini pH 7,4'de 12 saatte saldđđını belirtmişlerdir [75].

Casadei ve ark. potansiyel kolon duyarlı ilaç taşıma sistemi olarak biyolojik olarak parçalanabilir bir pH'a duyarlı hidrojel sentezlediler. Çalışmada dekstranın metakrilatlanmış ve süksinik türevine dayalı kompozit hidrojel ve bir poli metakrilatlanmış ve süksinik türevi (N-2-hidroksietil) DL aspartamit foto çapraz bağlanma polimerizasyonu ile üretmişlerdir. İn vitro ilaç salım çalışmaları, model bir ilaç olarak 2-metoksiestradiol kullanılarak gerçekteştirilmiştir, pH'a duyarlı şişme gösteren ve enzimatik olarak parçalanabilir hidrojelin simüle bağırsak sıvısında ilacı salabildiğini çalışmalarında belirtmişlerdir [76].

Sözmen yüksek lisans tezinde bileşik olarak doğal bir akıllı polimer ksantan gam kullanmıştır. Bu biyopolimer hem sıcaklık hem de pH hassas bir akıllı polimerdir. Model ilaç olarak kullandığı insülin hormonun farklı koşullarda salınım deneylerini gerçekteştirmiştir [77].

Türkyılmaz yüksek lisans tezinde protein yapıdaki ilaçların oral kullanımına yönelik kontrollü salım sistemi geliştirmek amacıyla, poli(hidroksietil metakrilat), bazlı pH duyarlı süper gözenekli hidrojeller sentezlemiştir [18].

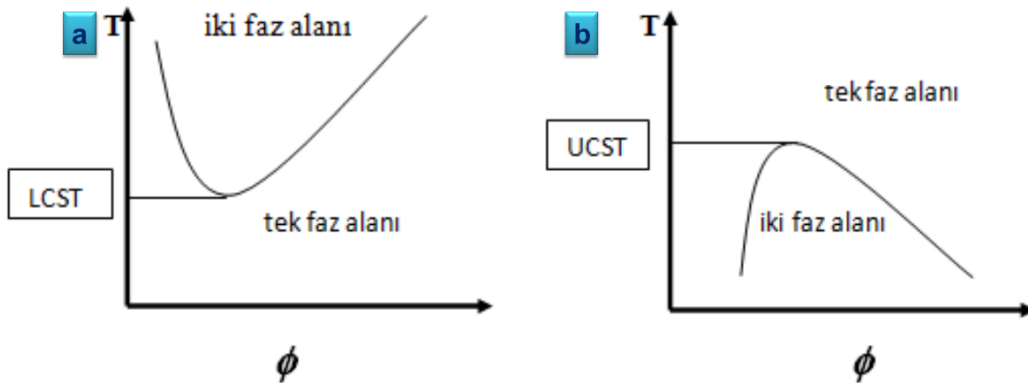
2.2.2. İyonik Güce Duyarlı Hidrojeller

İyonik güce duyarlı hidrojeller tuzlu çözeltilerde daha az şişme oranına sahiptir. Tuzlu çözeltide şişmenin azalması katyonların yük perdeleyici etkisi ile oluşur. Hidrojel ve sulu ortam arasındaki ozmotik basıncın azalması bu sonucu doğurur. Hidrojelde ağ yapının anyonik kısımları ve çok değerlikli katyonlar arasındaki elektrostatik çekimin artmasıyla iyonik çapraz bağlanma artar ve bu durumda şişme azalır [78].

Taktak ve ark. iyonik güce karşı duyarlı hidrojeller sentezlemişlerdir. Poli[-2-(dimetilamino) etil metakrilat ko- 2-(N-morfolino) etil metakrilat] hidrojellerin büzülme tipi davranışlarının artan sıcaklık ve iki değerlikli tuz etkilerinde hızlı yanıt gösterdiğini çalışmalarında belirtmişlerdir [79].

2.2.3. Sıcaklığa Duyarlı Hidrojeller

Sıcaklık değişimi, hidrojel sistemlerinde çok sık kullanılan fiziksel bir değişimdir. Sıcaklık değişimi in vitro ve in vivo olarak da uygulama kolaylığı sağlamaktadır. Sıcaklığa duyarlı hidrojeller kritik çözelti sıcaklığının altında veya üstünde hacimsel olarak ani değişiklik göstermektedir. Bu özellik, kontrollü ilaç salımında sıcaklığa duyarlı hidrojellerin kullanılmasını sağlamaktadır. Sıcaklık duyarlı hidrojelde bileşenlerinin belli bir sıcaklığın altında veya üstünde çözünmemeleri gerekir. Sıcaklık kritik değere ulaştığında hidrojinin fazı değişir. Polimeri çözen en düşük sıcaklığa alt kritik çözelti sıcaklığı (LCST) denmekte ve en yüksek sıcaklık ise üst kritik çözelti sıcaklığı (UCST) olarak ifade edilmektedir [80]. Polimerlerin hidrofilik içeriği arttıkça LCST yükselmektedir.



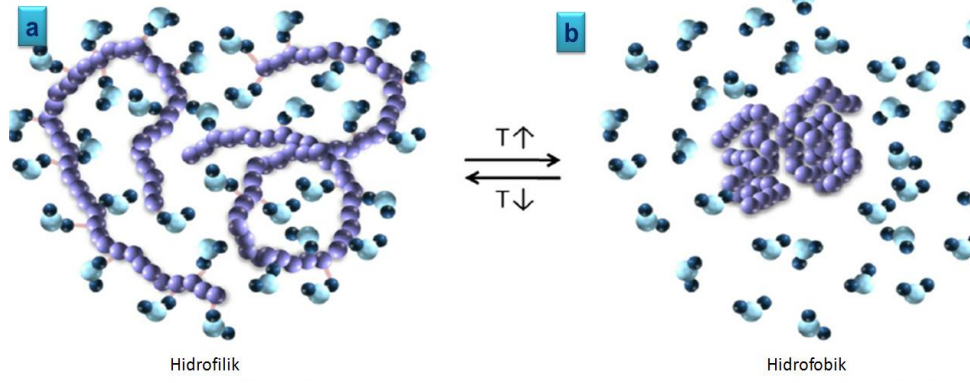
Şekil 2.8 Polimer çözelti faz diyagramlarının şematik gösterimi a) LCST) b) UCST [68].

Faz geçiş sıcaklığı, ısıyla duyarlı malzemelerin en önemli özelliklerinden biridir, Termodinamik ısıyla duyarlı polimerlerin faz ayrılmasının temelini oluşturur. Bir polimerin sudaki çözünürlüğü gibbs enerjisine bağlıdır (ΔG), Suda çözünür bir UCST polimeri için, çözünmenin entalpisi (ΔH) ve entropisi (ΔS) pozitif parametrelerdir. Isıl yanıt veren polimerlerin faz davranışı, çoğunlukla faz diyagramları kullanılarak gösterilir [88].

Sıcaklık duyarlı hidrojeller pozitif sıcaklık duyarlı, negatif sıcaklık duyarlı ve tersinir sıcaklık duyarlı hidrojeller olarak sınıflandırılır. Pozitif sıcaklık duyarlı jellerin UCST'ye sahip olduğu bilinirken negatif sıcaklık duyarlı LCST davranışı gösteren bileşiklerdir.

Negatif sıcaklık duyarlı hidrojeller

Negatif sıcaklık duyarlı hidrojeller LCST'nin üstüne çıkarılmasıyla büzüşür ya da daralır ve LCST'nin altında şişme eğilimi gösterirler. Çizelge 2.3 bazı polimerlerin LCST değerleri verilmiştir. Hacim faz geçişine neden olan hidrasyon durumundaki değişim hidrojen bağlama özelliklerini yansıtır, polimer moleküllerin molekül içi ve molekül arası hidrojen bağları suda çözülebilirlikle karşılaştırınca ayrıcalık sağlar [81]. LCST polimerleri, artan sıcaklık ile birlikte bir hidrofilitikten hidrofobikliğe bir geçiş gösterirken UCST sistemleri tersi bir dönüşüm gösterir. Termal olarak geri dönüşümlü hidrojeller örneğin poloksamerler, jelatin ve diğer doğal polimerler gibi siklik faz geçişleri sergileyenlerdir [82]. Termodinamik çözünme sürecinin kendisi ve bağlı polimer çevresindeki su moleküllerinin düzenli durumuna bağlı olan entropik etkiler arasındaki dengeyle açıklayabilir. Molekül içi ve moleküller arası kuvvetler arasındaki denge nedeniyle ve çözünmeden kaynaklanan hidrojen bağları ve hidrofobik etkileşim gibi entalpik etkiler vardır. Geçiş daha sonra “coil-to-globule” geçişi eşlik eder (Şekil 2.9). Polimer bileşimi ve topolojisi kontrol edilerek, “coil-to-globule” geçiş kinetik ve termodinamik olarak kontrol edilebilir [83].



Şekil 2.9 Termoduyarlı polimerlerin sulu çözeltide a) coil b) globule geçişi [84].

Bulmuş ve ark. Avidin-biyotin / açma kapama kontrolü bağlanması için LCST tipi PNIPAAm kopolimerleri sentezlemişlerdir [86].

Çizelge 2.3 Bazı termoduyarlı polimerlerin LCST değerleri [85].

Polimer	LCST (°C)
Poly(<i>N</i> -izopropilakrilamid)	32
Poli(<i>N,N</i> -dietil akrilamid)	25
Poli(<i>N</i> -etilmetakrilamid)	58
Poli(metilvinil eter)	34
Poli(2-ethoksietilvinileter)	20
Poli(<i>N</i> -vinilkaprolaktam)	30-35
Poli(<i>N</i> -vinilizobütilamid)	39
Poli(<i>N</i> -vinil- <i>n</i> -butiramid)	32

Pozitif sıcaklık duyarlı hidrojeller

Bazı hidrojeller pozitif sıcaklık duyarlılık yani yüksek sıcaklıkta şişme ve düşük sıcaklıkta büzülme göstermektedir. UCST polimerleri düşük sıcaklıkta birbirleriyle güçlü hidrojen bağları oluşturur. Sıcaklık arttığında ise hidrojen bağları zayıflar. Yüksek sıcaklıkta polimer-polimer hidrojen bağları bozulur ve polimerin hidrofilik kısımlar su ile hidrojen bağı oluşturur, bu durum pozitif bir entalpiye yol açar. The entropi pozitiftir, çünkü polimer sulu çözeltide çözünür. Yüksek sıcaklıkta, ΔG negatif olur ve çözünme süreci gerçekleşir [87]. UCST davranışı hidrojen bağlarıyla veya kulomb kuvvetleri ile belirlenebilir. İyonik olmayan UCST polimerlerinin dikkat çekici bir özelliği de tuz ilavesi

ve pH değişikliklerine karşı düşük hassasiyettir. Sıcaklık değişimindeki tepki sadece tersinir hidrojen bağlarına dayanır [88].

Çizelge 2.4 Bazı termoduyarlı polimerlerin UCST değerleri [89,93].

Monomer	UCST (°C)
Poliakrilamid ve poliakrilik asit	25
Poli N-akriloglisinamid	13-22
Poli vinil metil eter	-21
Poli alilüre ve türevleri	14-46

Liu UCST tipi kimyasal olarak çapraz bağlı Poli (N-akriloil) glisinamid hidrojelini ısı duyarlılığını ve sudaki ve elektrolit çözeltilerde sürekli olarak pozitif hacim geçişleri gösterdiğini çalışmasında belirtmiştir. Ayrıca Liu çalışmasında Poli (N-akriloil) glisinamid hidrojelini yüksek sıcaklıkta şiştiğini ve sıcaklık düşmesiyle büzüştüğünü belirtmiştir [94].

Poli (akrilik asit) ve poliakrilamid pozitif olarak sıcaklık duyarlı hidrojel olarak performans gösterirler [95]. Katono ve ark. ürettikleri pozitif sıcaklık duyarlı IPN'lerde bütülmektedir içeriğini arttırmanın geçiş sıcaklığını daha yüksek sıcaklığa kaydırıldığını çalışmalarında belirtmişlerdir. Bu hidrojelilerin şişmesi kademeli olarak sıcaklık değişikliklerinde geri dönüşümlü olmuştur.

Başka bir ilaç salımı sağlayan pozitif sıcaklık duyarlı bir mikro kapsül Ichikawa ve ark. tarafından üretilmiştir [96]. Çalışmalarında mikro kapsül çekirdeğinin, karbazokrom sodyum sülfonat ve nano-boyutlu ısıya duyarlı hidrojel içeren etil selüloz matristen oluşan bir ısıya duyarlı tabakadan oluştuğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada hidrojel geri dönüşümlü olarak ortam sıcaklığı değişimine tepki sonucu su içinde kabuk kalınlığını değiştirebilir pozitif sıcaklık duyarlı poliizopropilakrilamid kabuğu ile yeni sentezlenmiş kompozit lateksten oluşuyordu. Bu mikro kapsülün 32 °C civarında bir pozitif ısıya duyarlı açma-kapama kademeli ilaç salımı gösterdiğini, bu durumun poliizopropilakrilamid kabukların büzülmesi ve kaplamada birçok boşluklar oluşturulması sonucu kaplamaya daha yüksek su geçirgenliği kazandırdığını Ichikawa ve ark. çalışmalarında belirtmişlerdir [96].

Işıkçı ve Çakır kuersetin yüklü sıcaklığa duyarlı hidrojelini fotopolimerizasyon yöntemi ile sentezlemişlerdir. Işıkçı ve Çakır kuersetin salımını oda sıcaklığı (25 °C) ve vücut

sıcaklığında (37 °C) ayrı ayrı ölçmüşlerdir. Bu ölçümler sonucu, sadece vücut sıcaklığında hidrojelin kuersetini saldığını Işıkçı ve Çakır çalışmalarında belirtmişlerdir [97].

Tersinir sıcaklık duyarlı hidrojeller

Termal geri dönüşümlü hidrojeller termal uyarıya yanıt olarak sol-jel geçişine uğrar [98]. Hidrofobik etki alanları ile polimerler sulu ortamlarda çapraz bağlanabilir. Hidrofobik bölüm aşılama yoluyla ya blok kopolimerin sentezlenmesi ile bir hidrofilik polimer bölüm ile birleştirilir. Bu tür amfifiller düşük sıcaklıkta suda çözünürdür. Sıcaklık arttıkça, hidrofobik alanlar çevreleyen yapılandırılmış su miktarının azaltmak ve çözücü entropisini maksimize etmek için bir araya gelir ve çözünürlük azalır. Jelleşmenin meydana geldiği sıcaklıklar polimer konsantrasyonu, hidrofobik bloğun uzunluğu ve polimerin kimyasal yapısına bağlıdır (Çizelge 2.5) [99]. LCST en düşük faz ayrışma sıcaklığıdır ve UCST ise binodal eğride en yüksek sıcaklıktır. Dolayısıyla, UCST'nin üstünde ve LCST'nin altında, sadece bir faz vardır.

Çizelge 2.5 Bazı Tersinir Sıcaklık Duyarlı Graft ve Blok Polimerlerin LCST ve UCST Değerleri [89].

Polimer	LCST ve UCST °C
Poli (p-dioksan) graft poli (vinilalkol)	30-80
Poli (viniliden florid) graft poli(dietilenglikolmetiletermetakrilat)	23-27,5
Poli (oligo etilenglikol) metiletermetakrilat blok poli (N-izopropilakrilamit)	15-25

Fizyolojik sıcaklığa yakın ters termal jelyona uğrayabilen bazı genel hidrofobik blok kimyasal yapıları vardır. Poli (etilen oksit) triblok kopolimerleri - poli (propilen oksit) -poli (etilen oksit), poloksamerler / pluronikler en çok termal geri dönüşümlü hidrojeller olarak kullanılanlardır [100]. Poloksamerlerin sulu çözeltisi ağırlık olarak % 20-30 polimer konsantrasyon aralığında monoton artan sıcaklıkla 5-30 °C de sol den jele ve 35-50 °C de jel den sol e faz geçişleri göstermektedir [101].

Bhattarai ve ark. tarafından ısıya duyarlı polietilenglikol-aşılı CS kopolimerleri sentezlenmiştir. Hidrojeli CS omurgasına polietilenglikolün uygun bir miktarda aşılama ile sentezleyerek model protein olarak sığır serum albümini kullanmışlardır. Enjekte edilebilir bir ısıya duyarlı kopolimerde polietilenglikol ağırlık olarak % 36 altına düşüğünde, elde edilen kopolimerlerin güçlkle suda çözündüğü bulmuşlardır [102].

2.2.4. pH ve ısı duyarlı hidrojeller

Literatürde pek çok pH ve ısı duyarlı hidrojel üretilmiş, ilaç salım çalışmalarında vücudun değişik kısımlarındaki pH ve vücut ısısına duyarlılığı incelenmiştir.

Zhang ve ark. pH duyarlı poli (akrilik asit) ve ısı duyarlı hidroksipropil selüloz g-akrilik asitten oluşan biyolojik olarak bozunabilir akıllı hidrojeller üretmişlerdir. Çalışmalarında hidrojellerin hidroksipropil selüloz g-akrilik asit kısımlarının kendi LCST'nin üzerindeki bir sıcaklıkta bir hidrofobik özellik sergilediğini ve Isı, pH-duyarlı hidroksipropil selüloz g-akrilik asit / akrilik asit hidrojellerin kontrollü ilaç salımında kullanılabileceğini belirtmişlerdir [103].

Akar yüksek lisans tezinde, yeni bir biyolojik ortamda bozunur karboksimetil selüloz tabanlı hidrojel çapraz bağlayıcı ajan olarak fumarik asit kullanarak sentezlendi. Akar çalışmasında hidrojellerin pH ve ısı duyarlı tersinir bir şişme davranışı gösterdiğini belirtmiştir [49].

Taktak çalışmasında poli (2-dimetilamino) etil metakrilat hidrojelini, pH ve sıcaklığa bağlı şişme ve büzülme davranışını incelemiştir. Hidrojelini pH 2'de en yüksek denge şişme oranına ulaştığını ve artan sıcaklığın hidrojelini şişme oranında azalmaya yol açtığını çalışmasında belirtmiştir. Taktak çalışmada ibuprofeni model ilaç olarak kullanılarak poli (2-dimetilamino) etil metakrilat hidrojelden ilaç salımını incelemiştir [104].

Bolsu tezinde farklı çapraz bağlayıcı ajanlar varlığında (N,N'-metilen-bis-akrilamid ve glutaraldehit) çapraz bağlanma sonucu pH ve sıcaklık-duyarlı maleik anhidrit–stiren-metilmetakrilat hidrojeller sentezlemiştir [42].

2.2.5. Biyoduyarlı Hidrojeller

Biyolojik bir uyarıya cevap olarak yapısal ve / veya morfolojik değişikliklere uğrayan biyoduyarlı hidrojeller, ilaç verme uygulamaları, doku yenilenmesi, biyo-deneyler biyosensörler ve biyomimetik sistemler ile ilgili incelenmektedir [105].

Biyoduyarlı hidrojeller, hedeflenen ilaç dağıtımında teknolojik öneme sahiptir. Özellikle tasarım zorluğu, elde edilen biyoduyarlılığı, belirli bir uygulamanın ihtiyaçlarına göre düzenlenmiş bir mühendislik tepkisi ile etkili bir şekilde ilişkilendirmektir [106]. Biyoduyarlı hidrojeller biyotıp, kalite kontrol, tarım, ilaç endüstrisinde ve benzeri birçok

alandaki kullanılabılırler [107]. Romero ve ark. müsin albümin hidrojel matrisinde immobilize edilen laktat oksidaz kullandıkları ve laktat miktarını belirleyen bir amperometrik biyosensör geliştirmişlerdir [108].

Kontrollü ilaç salımı alanında üstesinden gelinmesi gereken sorunlardan biri insülin salımının sistem tarafından düzenlenebilir olmasıdır. Çünkü insülin, tam ihtiyaç olunan anda ve gerekli miktarda salınmalıdır. Glikozu algılamada en çok kullanılan enzim glikoz oksidaz enzimidir [109].

İnsüline bağımlı diyabeti tedavi yöntemi olarak yükselen kan şekeri seviyelerine yanıt olarak insülin salımı gereklidir [110,111]. Glikoz oksidaz molekülleri bir bazik polimer taşıyıcı üzerine immobilize edilir. Takip eden enzim reaksiyonunda glikoz glukonik aside dönüştürülür ve bu nedenle hidrojinin pH'sı geçici olarak düşer bu durum hidrojinin şişmesini tetikler. İnsülin salımı durumunda ise şeker seviyesi düşer, pH artışı sonucu insülin salınması engellenir [111]. Bioduyarlı hidrojeller enzimlere tepki olarak parçalanabilir formda tasarlanabilir. Plunkett ve ark. farklı bir enzim parçalanabilir peptidlerden oluşan çapraz bağı hidrojeller sentezlemek için bir yöntem geliştirdi. Hidrojeller disülfid indirgeme maddesi tris (2-karboksietil) fosfin kullanarak sentezlemişlerdir. Sonuç olarak poli (akrilamid) hidrojel proteaz enziminden etkilenmiştir [112].

Brendan ve ark. matris metaloproteinazların (MMP'ler) inhibitörleri (rTIMP-3) dokulara lokal olarak enjekte edilebilen bir polisakarit bazlı hidrojel sentezini gerçekleştirdiler. Brendan ve ark. rTIMP-3'ün elektrostatik etkileşimler yoluyla hidrojellerden dışarı çıktığını ve çapraz bağlar parçalandıkça salındığını çalışmalarında belirtmişlerdir. Ayrıca çalışmalarında, rTIMP-3 içeren hidrojel yapısının, miyokart enfarktüsünün ardından MMP aşırı ekspresyon bölgelerine hedefli olarak verilebildiğini ve MMP aktivitesini zayıflatıldığını invivo deneylerinden yola çıkarak doğrulamışlardır [113].

2.2.6. Elektrik Alana Duyarlı Hidrojeller

Elektrik alana duyarlı hidrojeller elektrik alanın varlığında büzülme veya şişme davranışı gösterir. Elektrik alana duyarlı hidrojeller genellikle polielektrolitlerden hazırlanırlar. Hidrojel elektrik akımına maruz kaldığında büzülür membrandaki gözenekler zorunlu olarak genişleyerek sıvıların ve çözünmüş moleküllerin hidrojele girişine izin verirler. Elektrik akım olmadığında gözenekler büzülür ve çözünmüş moleküllerin girişi

engellenmiş olur. Bu hidrojel sistemleri değişik boyutlardaki molekülleri içeren karışımların ayrılmasında kullanılmaktadır. Bu sistemlerde elektriğin iletilmesi hidrojeldeki iyonların hareket kabiliyetine doğrudan bağlıdır. Çapraz bağlayıcı konsantrasyonunun artırılması sonucu iletkenlik bu sistemlerde azalmaktadır. Ayrıca hidrojel içerisindeki su konsantrasyonunun artırılması, hidrojel şişme oranının artmasına sebep olduğundan serbest yüklerin hareketliliğini arttıracaktır [6,114].

2.2.7. Manyetik Alana Duyarlı Hidrojeller

Çevreden gelen manyetik uyarılara cevap veren hidrojeller manyetik parçacıklar Fe_3O_4 taneciklerinden oluşuyorsa ferrojel olarak adlandırılırlar. Manyetik alana duyarlı hidrojeller koloidal haldeki manyetik parçacıkların çapraz bağlı hidrojellerin içine yerleştirilmesiyle oluşturulurlar. Hidrojel manyetik alana girdiğinde tepki verir [115].

Fe_3O_4 nanopartikülleri tek başına ya da polimer ağı içerisinde para manyetik davranışa sahiptir. Manyetik alan uygulandığında hidrojel, kendisine yapışmış olan bu partiküller ile birlikte hareket ederek manyetik özellik gösterir. Ferrojellerin tekdüze olmayan manyetik alandaki uzama miktarının manyetik partiküllerin derişimine bağlılığı araştırılmıştır. Manyetik jeller aynı zamanda elektrik alana da duyarlıdır. Manyetik alana hızlı ve tersinir cevap, yüksek ısısal kararlılık, sıcaklığa bağlı olarak manyetik içeriğini bırakmadan çözücüde şişme-büzüşme davranışı ve manyetik partiküllerin polimer içinde homojen dağılımı sıcaklık duyarlı manyetik jellerin temel özellikleridir. Bu özellikler onları, endüstrinin birçok alanında kullanılmaya cazip hale getirmiştir.

Bayraktar ve Üzüm çalışmalarında, 2-Akrilamido-2-metil-1-propan sülfonik asit yardımcı monomeri kullanılarak akrilamid esaslı çapraz bağlı kopolimerlerin ve poli(etilen glikol) içeren yarı-IPN'lerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Hidrojellerin, Fe^{2+} ve Fe^{3+} içeren çözelti ortamında dengeye gelene dek şişmeleri sağlandıktan sonra, gözeneklere girmiş olan Fe^{2+} ve Fe^{3+} iyonlarının NH_4OH ile indirgenmeleri sonucunda manyetik özellikte hidrojeller elde etmişlerdir [116].

Manyetik hidrojellerde ferromanyetik partiküller manyetik momentin birincil taşıyıcılarıdır. Manyetik partiküllerin hidrojel matrisi içinde iyi dağılmış ve her birinin kendi manyetik momentleri vardır. Manyetik alan yokluğunda jeller net mıknatıslanma özelliği göstermez. Dış alan oluşturulmaz, partiküller düzenlenme eğilimindedir. Alanın gücü arttığında bütün partiküller momentlerini alan doğrultusunda

sıraya koyarlar ve sonuçta tam mıknatıslanma gösterirler. Alan kaldırıldığında ise partiküller eski halini alır ve manyetik moment sıfırlanır. Ferrojelin mıknatıslanması uygulanan alan yönünde gerçekleşir. Çok boyutlu sistemlerde partiküllerin dönmesi yoğun çapraz bağlı kısımlar ile sınırlanmıştır [28,117].

2.2.8. Işığa duyarlı hidrojeller

Işığa duyarlı hidrojeller, ışık uyarısına karşı hızlı cevap verirler, çok küçük miktarlarda ışıpta bile serbestleşmeyi yüksek doğruluk ve hassasiyette gerçekleştirebilirler. Sıcaklık duyarlı hidrojeller ve pH duyarlı hidrojellere kıyasla ışığa duyarlı hidrojeller hassasiyet bakımından daha avantajlıdır. Işığa duyarlı hidrojeller; “UV-duyarlı” ve “görünür ışığa duyarlı” hidrojeller olarak ikiye ayrılabilirler. UV ışığının tersine görünür ışık kolayca elde edilebilir, ucuz, güvenilir ve temizdir [82].

UV-duyarlı hidrojeller, sabit bir sıcaklıkta, UV radyasyonuna cevap olarak şişme gösterebilirler ve UV ışığı ortadan kaldırıldığı zaman büzülebilirler [118].

Li ve ark. enjekte edildikten sonra 15d UV ışıklandırma altında şırıngadan çıkışta hidrojele dönüşen rodamin B yüklü, derialtına enjekte edilebilen metakril CS solüsyonunu çalışmalarında sentezlemişlerdir [47,119].

Işığa duyarlı hidrojellerin kullanım avantajları olduğu kadar, dezavantajlarından biri uyarıcının ani hareketi karşısında hidrojellerin bu harekete verdikleri cevabın çok yavaş olmasıdır Qui ve Park görünür ışığa duyarlı içinde ışığa duyarlı bir kromofor bulunan pNIPAM hidrojel sentezlemişlerdir. Bu hidrojel görünür ışıkla aktive ve pH değerinin artırılmasıyla aktivasyonu durdurulmaktadır [89].

Shah ve ark. uzaktan kumandalı ilaç iletimi için uzaktan-tetiklenebilen ve isteğe bağlı salınmasını sağlayan bir hidrojel nanopartikül hibrid iskeleler tasarladılar. Tasarladıkları hibrid platform üç ayrı bileşenlerden oluşmaktadır: Foto-irradiyasyon üzerine kovalent olarak bağlı ilacı serbest bırakmak üzere hizmet veren bir foto-tetiklenebilen kimyasal bileşik, kovalent foto tetiklenebilen bileşiğinin bağlanmasına hizmet eden bir nanopartikül ve ilaç-konjüğe nanoparçacık hapsedme görevine hizmet eden bir polimerik hidrojel. Bu platform foto-irradiyasyon üzerine foto-tetiklenebilen bileşiğin aktivasyonu kovalent bağlı ilacı ayıran ve hidrojelden serbest bırakan intramoleküler kimyasal yeniden düzenleme serisi başlatmak için tasarlanmıştır [120].

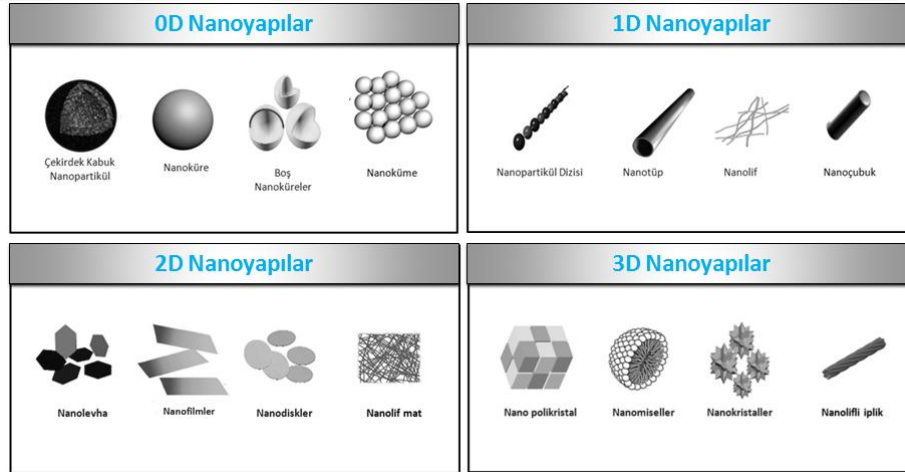
Işığa duyarlı hidrojeller genelde bir polimerik ağ ve fotoreaktif kısım, fonksiyonel bir parçası olarak genellikle fotokromik kromofordan oluşur. Optik sinyal ilk fotokromik moleküller tarafından yakalanır. Fotoreseptör içindeki kromoforlar izomerizasyon, bölünme ve dimerizasyon gibi foto reaksiyonlarla ile foto ışınlamayı bir kimyasal sinyale dönüştürür. İkinci sinyal hidrojel fonksiyonel kısmına transfer edilir ve hidrojelin özelliklerini kontrol eder. Foto izomerleşme süreçleri genellikle geri dönüşümlü ve tekrarlanabilir. Bu özellik foto reaktif grupları çekici kılar ve uygulamalarda geniş bir yelpazede hidrojel işlevselleştirilmesinde değişik formlarda kullanılmaktadır. Foto dimerleşmede kumarin grubu geri dönüşümlü bir çapraz bağlama noktası olarak kullanılmaktadır; Bu şekilde, hidrojellerin şişme özellikleri düzenlenebilmektedir [121].

Işığa duyarlı gruplarla hidrojellerin kimyasal modifikasyonu, ışığa duyarlı hidrojel elde etmek için en basit yöntemdir. Işığa duyarlı hidrojellerde, yan veya ana zincire bağlanmış durumda veya polimerik yapıda çapraz bağ oluşturmuş durumda fotokromik maddeler vardır. Fotokromik maddeler, ışığa duyarlı fonksiyonel gruplardan oluşur, ışık ile etkileşimleri tersinir yapısal değişikliklere neden olur. Bu tür maddelere örnek olarak, azobenzen, spiropiran ve trifenil metan verilebilir [77].

Zhao ve Stoddart çalışmalarında trans cins azobenzen birimlerinin bulunduğu deoksikolik asit-modifiye β -siklodekstrin ve azobenzene-dallı poli(akrilik asit) kopolimer hidrojellerin görünür ışık 450 nm de sol faza UV ışık 355 nm'de jel fazına döndüğünü belirtmişlerdir [124]. Wang ve ark. ise kontrollü kök hücre / protein salınımı için B₁₂'ye bağımlı fotoreaktif protein hidrojellerin UV ışığa maruz kalma süreleri ile 3T3 fibroblastlarının ve insan mezenkimal kök hücrelerinin salınımının arttığını gözlemlemişlerdir [125].

3. HALLOYSİT NANOTÜP(HNT)

Boyutlarından en az bir tanesi 1-100 nm aralığında olan tozlar veya parçacıklar olarak belirtilen nano parçacıklar nano boyutlu malzemelerin ve nano teknolojinin temelini oluşturmaktadır. Nanoyapılı malzemeler sahip oldukları boyutlarına göre 0D (0 boyutlu), 1D (1 boyutlu), 2D (2 boyutlu) ve 3D (3 boyutlu) olarak sınıflandırılmaktadır. 0D nanoyapılı malzemeler sadece nanometre boyut aralığına sahiptir. Kuantum noktalar, çekirdek kabuk nanopartiküller, boş nanoküreler ve nanokümeler 0D nanoyapılı malzemeler arasındadır. 1D nanoyapılı malzemeler nanometrik boyut aralığının dışındaki bir boyuta sahiptir. Genellikle 1D nanoyapılı malzemelerin, nano ölçekte çok sayıda yeni olguyu keşfetmek, boyut ve fonksiyonel özelliklerin boyut bağımlılığını araştırmak için ideal sistemler olduğu kabul edilmektedir. Nanoteller, nanoçubuklar, nanotüpler, nano kemerler, nano şeritler, nanolifler, fulerenler 1D nanoyapılı malzemelerdendir. 2D nanoyapılar, nanometrik boyut aralığının dışındaki iki boyuta sahiptir. Nano levhalar, nano duvarlar, nanodiskler, nanofilmler, nanolif matlar 2D nanoyapılı malzemelere örnek olarak verilebilir (Şekil 3.1) [126].



Şekil 3.1 Nanoyapıların Şematik Gösterimi

Nanoyapılı malzemeler, malzeme özelliklerine, boyutlarına, morfolojilerine, kimyasal yapılarına göre kendilerine has özellikler sergilerler ve bu nedenle, karbon bazlı nanoyapılar, metal nanopartiküller, seramik nanoyapılar, yarıiletken nanoyapılar, polimerik nanoyapılar vb. yapıların kullanımı ve araştırılması giderek artmaktadır [127].

1D HNT geniş en / boy oranı, yüksek mukavemeti ve nispeten düşük yoğunluğu ile yoğun araştırma ilgi alanına sahiptir [128]. HNT'ler yaklaşık 50 nm dış çapa ve 15 nm lümen çapına sahip 1-500 nm uzunluğundaki içi boş boru şeklinde çok duvarlı ve tek duvarlı inorganik nanoyapılardır [129]. Mineral bazlı inorganik HNT'ler doğada kendiliğinden oluşabilmektedir [4]. Doğal yataklardan çıkarılan ham halloysit genellikle beyaz renkli olup taş benzeri yapıdadır ve kolayca toz haline getirilebilir [130]. HNT kaolin grubunda yer alan bir kildir. Kaolin grubu killerin kimyasal formülü $Al_2Si_2O_5(OH)_4$ 'tür ve bu gruptaki killer polimorfizm gösterirler [131].

3.1. HNT'lerin Kristal Yapısı

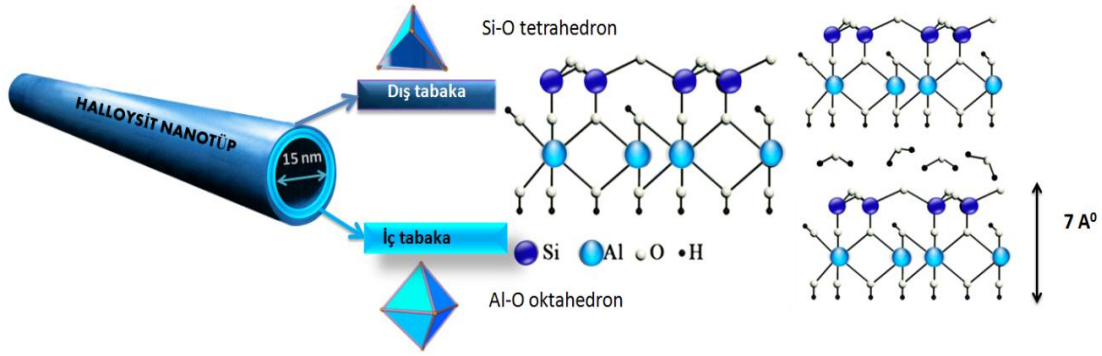
Kil minerallerinden çoğu silisyum katyonudur bu nedenle killere aynı zamanda silikat adı verilir. Kil minerallerinde tetrahedral ve oktahedral tabakalar belirli bir düzen içerisinde bir arada bulunurlar. Killerin kristal ağı oksijen anyonlarından ve silisyum katyonlarından oluşan tetrahedronların birbirine bağlanmasıyla meydana gelmiştir. 1 tetrahedral ve 1 oktahedral birim peş peşe sıralanırsa 1:1 düzlem olarak isimlendirilmektedir [132].

Tetrahedron tabakası (T), düzgün dörtyüzlülerin tabanları aynı düzlemde kalmak üzere köşelerinden oksijen köprüleri ile birleşmesinden oluşmaktadır. Oktahedron tabakası (O), düzgün sekizyüzlülerin birer yüzeyleri aynı düzlemde kalacak şekilde köşelerinden oksijen köprüsü ile birleşmesinden oluşmaktadır. Tetrahedron tabakasına aynı zamanda silika tabakası; oktahedron tabakasına ise alümina tabakası adı verilmektedir [133]. Killerin mineral sınıfındaki farklılık tetrahedronlarının farklı bileşimlerinden kaynaklanmaktadır [132]. İçi boş tüp şeklinde yapısı olan HNT oktahedral alümina tabaka ve alüminaya yapışmış tetrahedral silika tabakasının iki katmanlı hizalanmasındaki tutarsızlık nedeniyle, duvarların silindirik şekle eğilmesi ile oluşur [134]. HNT kristalin, iki tabakalı killer sınıfındadır. Alümina silikat minerallerinin bozunması ile oluşan çift tabakalı (1:1) HNT oluşur. İdeal bir HNT kristali, sekizgen (oktahedron) olarak koordine edilmiş Al^{3+} ve düzgün dört yüzlü (tetrahedron) olarak Si^{4+} 'yı 1:1 stokiyometrik oranda içeren tabakalı bir yapıdadır. Oktahedral tabakada mevcut oktahedra alanlarının 2 / 3'ü alüminyum ile doludur. Nihai yapı bu tabakalardan her biri tarafından oluşur, böylece halloysite kristal yapısı 1:1 oktahedral katmanlı silikat olarak tanımlanır [135,136]. Doğal tübüler nano materyal olan HNT kaolinit katmanları arasına su moleküllerinin girmesiyle oluşur.

Kimyasal formülü $Al_2Si_2O_5(OH)_4 \cdot nH_2O$ olan HNT'nin dış kısmını tetrahedral (Si \ O) bir tabaka ve lümen içinde oktahedral (Al-OH) tabaka oluşturur [137].

HNT'de silika tabakası hidrofobik, alümina tabakası ise hidrofildir. HNT'nin susuz formu $Al_2(OH)_4Si_2O_5$ meta hallosit olarak adlandırılır [138].

HNT'nin silikat tabakaları arasında su molekülleri yer almıştır. Su molekülleri iki ardışık kat arasında bulunur, komşu katmanlar arasındaki yönelimdeki farklılıklar nihai yapının simetrisindeki farklılıklara neden olur. Duvarlar katmanlar arasında 7,2 Å aralıklı, karakteristik birçok tabakalı yapıya sahiptir (şekil 3.2). Yaprakçıklar arasındaki 2,7 Å olan mesafe HNT'nin su alıp şişmesi sonucunda artar ve 10,1 Å'a kadar artabilir [139].



Şekil 3.2 HNT Kristal yapısı

HNT'nin bazal boşluğu (galeriler arası mesafesi) yaklaşık 10 Å'dur. Çeşitli maddeler HNT'lerde galerilerin genişletilmesi işlemi birçok araştırmacı tarafından denenmiştir. Çizelge 3.1'de farklı maddelerin HNT'nin galerilerini genişletmeleri sonucunda oluşan bazal boşluk ölçüleri görülmektedir.

Çizelge 3.1 HNT'de çeşitli sürfaktanların etkileri sonucu oluşan bazal boşluk değerleri [5].

Kullanılan ajan	Bazal boşluk (Å)
Su (hidrate olmuş HNT)	10,1
Formamid	10,4
<i>N</i> -methylformamide	10,9
Acetamide	11,0
<i>N,N</i> -dimethylformamide	12,2
<i>N</i> -methylacetamide	11,3
Propionamide	11,2
<i>N,N</i> -dimethylacetamide	12,4

Yüksek bağıl neme sahip ortamlarda HNT'ler katmanlar arası sularını daha yüksek sıcaklıklarda koruyabildikleri için dehidrasyon işleminde sıcaklıktan ziyade ortamdaki bağıl nem önemlidir [140]. HNT'ler 50 °C'nin altında katmanlar arasındaki suyu bırakır, bu durum 70 °C'ye kadar devam eder [141].

H₂SO₄ ile muamele işlemi, halloysit lümen çapının kontrol edilebilir şekilde genişletilmesi için etkili bir yöntem sağlar. Alümina tabakalarının çözünmesi iç halloysit tabakalarından başlar. 70 °C'nin üzerinde homojen olarak genişletilmiş lümen çapı ile nanotüpler oluşur. HNT'lerden alümina uzaklaştırılması üç adımda gerçekleşir: hidrojen iyonlarının iç lümen içine difüzyonu, tüp iç duvarındaki alümina ile kimyasal reaksiyon ve reaksiyon ürünlerinin HNT'den taşınması. Bu üç aşamada HNT'lerin yapısı gereği dış çaplarını koruyarak tüpün içinden alüminyumun seçici olarak aşınması gerçekleşir. Bu şekilde yüklenme için tüp lümen kapasitesinin 2-3 katını artar ve aktif kimyasal maddelerin sürekli salımı gerçekleşir [142]. Abdullayev ve ark. HNT'lerin özgül yüzey alanının, asit muamelesinden sonra 6 kattan fazla arttığını çalışmalarında belirtmişlerdir.

3.2. HNT'lerin Elektriksel Özellikleri

HNT yüksek porozite, göreceli geniş yüzey alanı, iyi iyon değişimi özellikleri ve kimyasal ve mekanik işleme yatkınlık ile karakterizedir. Aynı zamanda, % 30'u katmanlı yapıda katı düz nano tüpler olan HNT'nin dış tabakası SiO₂, iç silindir göbeği Al₂O₃ sırasıyla 2 ve 9 izoelektrik noktalarına sahip olduğu bilinmektedir [143,144].

HNT duvarlarının iç ve dış yüzeyleri net negatif yük taşır, amfoter özellik gösteren HNT'ler, yüksek pH'larda negatif yük gibi davranır, düşük pH'larda ise pozitif yük gibi davranır [145]. HNT'lerin katyon değiştirme kapasitesi 2 - 60 meq/100g arasında değişmektedir. Halloysitin tetrahedral katmanındaki Si⁴⁺ iyonunun Al³⁺ iyonu ile yer değiştirmesi sonucu, küçük bir net negatif yük oluşur. HNT, çok düşük pH'lar dışında anyonik yüzeye sahiptir ve yüksek pH'larda katyon değiştirme kapasitesi düşük pH'lara kıyasla daha yüksektir [133].

HNT'lerin dış yüzeyinde pH 6 - 7'de (zeta potansiyeli) negatif yüklü Si-OH grupları bulunurken, iç silindir Al-OH grupları sebebi ile pozitif yüklüdür. HNT'lerin pH 7'de elektro kinetik davranışı, SiO₂'nin negatif yüzey potansiyeli ile tanımlanır ve pozitif Al₂O₃ iç yüzeyinden küçük bir katkıda bulunur [6]. Bu durumda iç lümenin nispeten pozitif

yükü, negatif yüklü dış yüzeylerden itilen anyonik moleküller veya makro moleküllerin HNT'ye yüklenmesini artırır [128]. Hidrofobik lümen polar bir çözücünde nötr ve hidrofobik konuk molekülleri kapsüllerken, katı polar dış yüzey, nanotüplerin su içindeki dağılımını stabilize eder ve konuk molekülleri korur. HNT geniş pH aralığında, yaklaşık 50 mV'luk negatif elektriksel z potansiyeline sahiptir bu da HNT'nin suda iyi dispersiyonunu ve koloidal stabilite sağlar [146,147].

Zeta potansiyeli, koloidal sistemlerin özelliklerinin belirlenmesini ve tanecikler üzerindeki elektriksel potansiyelin anlaşılmasını sağlar. Zeta potansiyeli, taneciklerin kararlılığını ve koloidal sistemlerin akış özelliklerini belirler. Zeta potansiyelinin ölçümü koloidal sistemde dispersiyon ve agregat süreçlerinin anlaşılması için gereklidir. Zeta potansiyeli fazla olduğunda agregat oluşumu önlenir ve koloidler kararlı hale gelir [148,149]. HNT'nin pozitif (iç) ve negatif (dış) yüklü yüzeyleri, yüklü moleküller veya ilaçlarla elektrostatik etkileşim oluşturabilir. HNT parçacıkların zeta-potansiyel davranışı, pozitif Al_2O_3 iç yüzeyinden küçük bir katkıyla SiO_2 'nin yüzey potansiyeline bağlı olarak çoğunlukla pH 6-7'de negatiftir komşu alümina ve silika tabakaları ve hidratasyon suları düzensiz paketlenme ile kıvrım oluşturur [150,151]. pH düşük değerlere (yani, pH 3,0) ulaştığında, HNT dispersiyonları daha belirgin sıvı kristal faz ve güçlü jel benzeri davranış sergilemektedir. Tersine, pH daha yüksek (yani pH 9,0'a) değere ulaştığında, HNT dispersiyonları daha zayıf bir sıvı kristalin faz ve daha zayıf jel benzeri davranış sergilemektedir. H^+ , negatif yüklü dış yüzeylere sahip bitişik HNT'ler arasında çapraz bağlantı noktaları olarak düşünülebilir. HNT sulu dispersiyonları, artan HNT konsantrasyonu ile izotropikten, liyotropik sıvı kristalin ve sıvı kristalin jel fazlarına doğru kaymaktadır. HNT sulu dispersiyonları, pH ile indüklenen jelleşme ve HCl eklenmesiyle daha yoğun çift kırılma sergilemektedir [152].

3.3. HNT'lerin Morfolojik Özellikleri

HNT'ler iki tip hidroksil grubuna sahiptirler; bunların birisi iç hidroksil gruplarıdır ki bunlar katmanlar arasındadır, diğeri ise dış hidroksil grupları bunlar da nanotüplerin yüzeyinde bulunurlar. Bu nanomalzemeler hidrofilik özelliktedir, ancak büyüklüklerinden dolayı suda belli oranlarda kimyasal olarak stabil dağılımlar oluşturabilirler [153].

Çizelge 3.2 HNT özellikleri [5,129] [153,154].

Parametre	Değer aralığı
Uzunluk	0,2 – 2 µm
Dış çap	40 – 70 nm
İç çap	10 – 40 nm
Boy çap oranı	10 – 50
Elastisite modülü	140 GPa (230 – 340 GPa)
Suda ortalama partikül boyutu	143 nm
Suda partikül boyut aralığı	50 – 400 nm
Özgül ağırlık	2,14 – 2,59 g/cm ³
Ortalama por çapı	79,7 – 100,2 Å
Yapısal suyu bırakma sıcaklığı	400 – 600 °C
Dış yüzey yükü (zetapotansiyel)	Negatif (pH 6-7)
İç yüzey yükü	Hafif pozitif (pH 6-7)
Refraktif indeks	1,54

3.4. HNT'lerin İlaç Taşıma Sistemleri İçin Avantajları

HNT'lerin çalışmalarda kullanımı diğer nanoyapılara göre birçok avantajı olmasına dayanmaktadır. HNT doğal olduğu için bulunması kolaydır bu nedenle kullanılan diğer nanotüplere (karbon nanotüpleri ve tungsten, titanyumdan yapılmış inorganik nanotüpler vs.) kıyasla daha ucuzdur [155]. HNT biyoyumlu bir malzemedir, iç ve dış yüzeyin farklı kimyası ve ayarlanabilir iç çaplarından dolayı özellikle caziptir. HNT ayrıca "yeşil" bir materyaldir, diğer nanomalzemelerin potansiyeline sahip olduğu gibi çevreye ve insan sağlığına karşı risk teşkil etmez [156,157].

Vergaro ve ark. çalışmalarında HNT'lerin 75 µg / mL konsantrasyonlarına kadar toksik olmadığını, HNT'lerin biyoyumlu olduğunu ve hücreler tarafından içselleştirilebildiğini belirtmişlerdir [147]. HNT'lerin dış yüzeyinde negatif yüklü Si-OH grupları bulunurken, iç yüzeyde pozitif yüklü Al-OH grupları bulunur [158]. HNT'nin pH 7'de elektrokinetik davranışı, SiO₂'nin negatif yüzey potansiyeli ile tanımlanmaktadır ayrıca pozitif Al₂O₃ iç

yüzeyinden küçük bir katkıda bulunur [159]. HNT, çoğu pH koşulunda bir polianyonik yüzeye sahip olma eğilimindedir ve katyonik ilaçları çözümlerden kolayca bağlar [160].

HNT elektrofilitir. HNT'lerdeki elektron alıcı bölgeleri, kristal kenarlarındaki alüminyum ve silis katmanlarıdır. HNT'lerin elektrofilik özellikleri, polimer nanokompozitlerde ara yüzey etkileşimlerini arttırmak için de kullanılabilir [161]. HNT polimer nanokompozitleri için düşük fiyatla ayrıcalıklı mekanik, termal ve biyolojik özellikler sağlar. Bu nedenle, HNT'ler, yüksek performanslı polimer kompozitler ve çok fonksiyonlu nanokompozitler için umut verici nanopartiküllerdir. HNT polimer nanokompozitleri iyi biyouyumluluk ve sürekli salım özellikleri gösterir, bu nedenle bu malzemelerin doku mühendisliği ve ilaç taşıyıcıları bağlamında araştırmalar artmıştır.

Nano boyutta lümenine sahip HNT, önemli miktarlarda kimyasal, nanoparçacıklar ve küre biçiminde proteinler gibi büyük makromoleküllerin yüklenmesine imkan verir. HNT kolayca değiştirilebilir yüzeyleri nedeniyle doğal ve sentetik polimerlerde iyi dağılır [162]. Kronik ağrı, otoimmün bozukluklar ve hormon eksikliği gibi bazı hastalıklar için uzun süreli tedavi ve çoklu doz ilaçlar gereklidir. Bununla birlikte, implantlar ve oral teslim sistemleri gibi konvansiyonel ilaç dağıtım sistemleri genellikle en uygun ilaç konsantrasyonunu uzun süre korumakta başarısız olur ve tekrarlanan ilaç uygulamasına ihtiyaç duyulur. HNT kompozit sistemler uzun süreli tedavi ve çoklu doz ilaç dağıtımını gerektiren bu hastalıkların tedavisinde daha iyi ilaç taşıyıcı olma potansiyeline sahiptir [160].

HNT'lerin lümeninin genişletilebilmesi, iç gözeneklerinin açılabilmesi, yüksek yüzey reaktiviteye sahip olması ve nispeten düşük maliyeti ve polimer nanokompozitlerin üretiminde kullanılabilmesi bu nanoparçacıkların akademik ve endüstriyel perspektiflerden büyük ilgi görmesine yol açmıştır [163]. HNT'nin, boşluğu içine yerleştirilebilen, maddelerin kontrollü veya sürekli salınması için ideal bir materyaldir. HNT içindeki boş alan nedeniyle belirli boyutlara sahip biyolojik olarak aktif molekülleri hapsedebilen bir nano kafestir [164,165,128]. HNT'nin iç çapı sebebi ile düşük molekül ağırlıklı ilaçların yüklenmesi daha kolaydır. Bu koşullarda halloysite nanotüplerin lümenine yüklendiği bildirilen çoğu ilaç 300-500 arasında değişen düşük molekül ağırlıklı suda çözünür katyonik ilaçlar olmuştur [128,160].

HNT'ler için birçok uygulama tütün içinin boyutu ile sınırlandırılmıştır; Bu nedenle tütün içinini kimyasal bir işlemle genişletilebilmesi kullanım alanını arttırmıştır [162]. HNT'ler bir

alüminosilikat grubuna ait oldukları için, hem güçlü inorganik asitler hem de bazlar tarafından parçalanabilir, morfolojileri ve yapıları değişebilir. Yöntemler aynı zamanda şekillerinin önemli bir değişikliği olmaksızın HNT'lerin spesifik yüzey alanlarının ve gözenek hacminin artırılması için uygun bir araç sağlar. HNT tüp duvarlarını tüpler içinde SiO₂ nanopartikül oluşturmadan konsantre NaOH çözeltisi içinde inceltme kabiliyeti, büyük protein veya ilaç moleküllerinin hapsedilmesi gibi daha büyük bir iç çapın gerekli olduğu uygulamalarda da faydalı olacaktır [166].

White ve ark. HNT'lerin içeriden aşamalı olarak inceltilmesinin asidik veya bazik ortak özellikli gruplar tarafından katalize edilmiş iç Al-OH grubunun çözülmesiyle başlatılabileceğini buldular. Güçlü asidik çözeltilerde (1 mol dm⁻³ H₂SO₄) Al (III) 'ün Si (IV)' e karşı daha fazla çözüldüğünü belirterek yüzey alanını ve gözenek hacmini arttırabilmişlerdir [166]. Özellikle, HNT duvarlarını tüpler içerisinde SiO₂ nanopartikül oluşturmadan konsantre NaOH çözeltisi içinde inceltme kabiliyeti, büyük protein veya DNA moleküllerinin hapsedilmesi gibi daha büyük bir iç çapın gerekli olduğu uygulamalarda yararlı olabilir.

HNT'lerden ve halloysit nanokompozitlerden salınan ilaç salımı tek başına veya diğer taşıyıcılardan salınan ilaçtan 30-100 kat daha uzun sürebilir. İlaç yüklü halloysit yüzeyine bir polimer kaplaması veya eklenmesi ilaç salım hızını daha da yavaşlatır. Halloysit nanotüplere hem hidrofobik hem hidrofilik ilaçlar tübüler yapısı ve taşıdığı hidroksil grupları sayesinde doğrudan veya HNT'ler fonksiyonelleştirilerek yüklenebilir. HNT'ler aracılığı ile iki farklı ilacın aynı hidrojele istenilen orandaki dozlarla yüklenebileceği, kontrollü salım ve uzun etkili salım gerçekleşeceği düşünülmektedir.

Joo ve ark. pH'nın HNT'lerin toplanmasına ve dağılma davranışlarına etkisini incelemişlerdir. Çalışmalarında HNT'lerin birbirleri için kapı olarak hareket edebildiğini, iç gözenekleri agregasyon yoluyla bloke ettiğini veya dağılmak suretiyle açtığını belirtmişlerdir. HNT'lerin mezo ve mikro gözenekliliği N₂ gazı adsorpsiyonu ile belirlenebilir. HNT'lerin gözeneklerinin asit, nötr ve baz ile muamelesi ve açılması, mikro ve mezo-gözenekli bir matrisin ayarlanabilir gözenekliliğini sağlar [167].

Halloysite Nanotüplerin Avantajları [6].

- Doğal, toksik olmayan, biyoyumlu ve EPA 4A listelenmiş materyaldir
- Uygun parçacık boyutuna, yüksek yüzey alanına sahiptir
- Yüksek katyon değişim kapasitesi vardır

- Sürekli salımda salım oranlarını korur ve ilk doz aşımı olmaz
- Tetiklenmiş ve ayarlanabilir salınım oranları olmadıkça salımı engelleme kabiliyeti vardır
- Maddelerin işlenmesi sırasında aktif maddeyi lümeninde korur
- Aynı anda birden fazla etken madde yükleyebilme kapasitesine sahiptir
- Pahalı malzemelerin oranını azaltır
- Toz, krem, jel, losyon ve sprey gibi birçok formda uygulanabilir
- Diğer taşıyıcılara göre üstün yükleme oranlarına, hızlı adsorpsiyon hızına ve yüksek adsorpsiyon kapasitesine sahiptir
- Yüksek en / boy oranına, yüksek gözenekliliğe ve şişme kapasitesine sahiptir
- İşlenerek boşluk hacmi artırılabilir

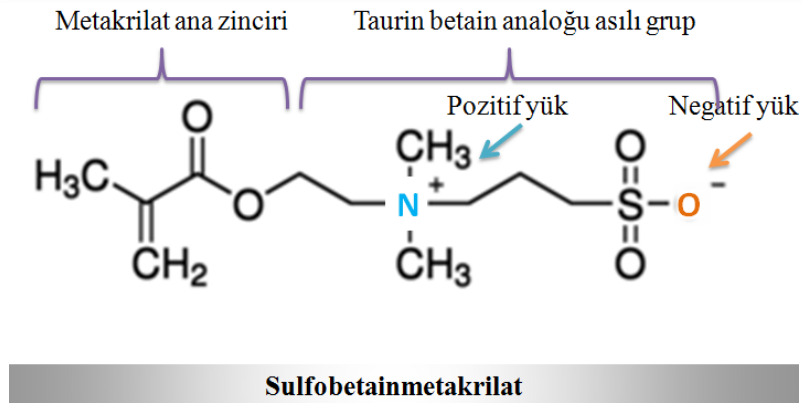
HNT'lerin üstün özellikleri, nanokompozitlerin düşük maliyetle elde edilebilmesini, üstün termal ve biyolojik özellikleri kazanmasına imkân verir. HNT, çözelti karıştırma ile bir polimer matrisine başarıyla dâhil edilebilir ve polimerizasyondan önce hidrojellere yerleştirilebilir [161]. HNT'ler ile güçlendirilmiş polimer nanokompozitleri, yüksek çekme ve bükülme mukavemetine, elastik modüllere ve gelişmiş tokluğa sahiptir. HNT'lerin tübüler mikro yapıları ve biyouyumluluk özelliği nedeniyle, HNT polimer nanokompozitler, iyi bir ilaç hapsetme ve sürekli salım özelliklerine sahip olduklarını kanıtlamış ve bu özellikleri doku mühendisliği iskeleleri ve ilaç taşıyıcıları olarak geniş bir kullanım kazandırmıştır [162].

4. ZWİTTERİYONİK SÜLFOBETAİN METAKRİLAT

Zwitteriyonik 2-((metakriloiloksi)etil) dimetil-(3-sulfopropil) amonyum hidroksit aynı zamanda (sülfobetain metakrilat) (SBMA) olarak da adlandırılmaktadır. SBMA 25 °C de suda çözünebilir, süperhidrofiliktir, yapısındaki sülfobetainin zwitteriyonik yapısı, vücuttaki glisin betaine benzerdir ve son derece biyouyumlu bir yapıya sahiptir ve in vivo uygulamalar için güvenlidir. Poli sülfobetain metakrilat (PSBMA), düşük protein adsorpsiyonu, mükemmel biyouyumluluk, tuz duyarlılığı gibi spesifik özelliklerinden dolayı yaygın olarak incelenen zwitteriyonik materyalden biri haline gelmiştir [54]. Bununla birlikte, PSBMA kimyasal ve fiziksel olarak çapraz bağlı hidrojel olarak mükemmel biyouyumluluk gösterir [168]. PSBMA hidrojel hem in vitro hem de in vivo hücre adezyonuna karşı oldukça dirençlidir [169]. PSBMA ayrıca sitotoksik değildir, biyolojik olarak uyumludur ve biyomimetiktir [64].

Kan uyumu ile zwitteriyonik PSBMA'nın moleküler ağırlığa bağımlı olarak UCST değişimi olduğu bulunmuştur. Polimerin zwitteriyonik gruplarının karşılıklı molekül içi birlikteliği nedeniyle elektrostatik etkileşime bağlı olarak PSBMA zincirlerinin UCST'nin altında bir yumak konformasyonuna bağlı çökmesine neden olur. Ayrıca literatürde insan kanında UCST'lerinin üzerinde zwitteriyonik PSBMA'nın iyi bir kan uyumluluğu olduğu gözlemlenmiştir [170].

PSBMA bir poli (metakrilat) ana zinciri ve taurin betain asılı grubunun ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$) analogundan oluşur (Şekil 4.1). SBMA çizgisel formülü $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_3\text{SO}_3$ şeklindedir, moleküler ağırlığı ise 279,35 dir [169].



Şekil 4.1 SBMA monomeri kimyasal yapısı

PSBMA aynı zincir grubunda bir pozitif ve negatif yükün bir arada bulunması, malzeme yüzeyinde elektrostatik etkileşimler tarafından belirlenen güçlü bir su tabakasının oluşumuna neden olur [64,171]. UCST faz geçişi olan SBMA'nın sülfobetain grubu iyonik çözünme yoluyla daha da kuvvetli hidrasyon sağlar [58].

Son yıllardaki araştırmalar, PSBMA hidrojellerin, in vitro ve in vivo olarak, spesifik olmayan protein adsorpsiyonu ve hücre yapışmasına karşı oldukça dirençli olduğunu göstermektedir [54,172]. Bu durum hücrelere verdiği zararı ve proteinler ile etkileşimi azaltmaktadır.

Zhang ve ark. (PSBMA) ve poli (karboksibetain metakrilat) (PCBMA) ile CBMA ve 2-hidroksietil metakrilat (HEMA) 'nın (poli (CBMA-ko-HEMA)) ko-polimerik zwitteriyonik hidrojeller hazırlamışlardır. Poli (CBMA-ko-HEMA)) zwitteriyonik hidrojellerin in vitro ve in vivo özellikleri değerlendirdiler ve PHEMA hidrojeller karşılaştırmışlardır. İn vivo çalışmalarda PSBMA ve PCBMA hidrojellerin sitotoksik olmadığını ve endotoksin seviyelerinin in vivo implantasyon için kabul edilebilir olduğunu buldular. Zhang ve ark. çalışmalarında, zwitteriyonik hidrojellerin PHEMA hidrojelleriyle karşılaştırılabilir iyileşme ve entegrasyon sergilediğini belirtmişlerdir, zwitteriyonik hidrojeller sayesinde in vivo implantasyonda gelişmiş damarlanma gözlemlemişlerdir. [173].

5. ROMATOİD ARTRİT

Romatoïd artrit (RA) nedeni belli olmayan sistemik bir hastalıktır. Simetrik olarak eklem tutulması ve diz eklemlerindeki hücrelerin hızlı çoğalması gözlenir. RA eklemden hücre yıkımı yapması ile karakterize ancak bazı durumlarda eklemler haricinde tutulumun eşlik ettiği, kronik, inflamatuvar bir hastalıktır [174, 175]. RA yetişkin nüfusunun yaklaşık % 1-2'sinde görülür, kadınlarda görülme sıklığı erkeklerde görülme sıklığından fazladır [174].

Yaşın artmasıyla RA olma olasılığı artış göstermektedir. 65 yaş üzeri kadınlarda daha sık RA gözlenmektedir. 65 yaş üzeri kadınlarda hormonal faktörlerin RA hastalığında rol alabileceği düşünülmektedir. RA tanısı ile immünolojik bozuklukların, cinsiyetin, hormonların, enfeksiyonların, ve stresin ilişkisi araştırılmaktadır. RA'lı kadınlarda gebelikte birlikte belirtilerde %75 oranında azalma olur. Doğum yapmayan kadınlar için RA gelişimi riski daha fazladır.

Çağdaş RA tedavisinde ağrının azaltılması, enflamasyonun baskılanması ve eklem fonksiyonunun geri kazanılması için farklı alanda uzmanların çalışması gerekir. Günümüzde yoğun tedavi ve takip ile enflamasyonun baskılanması öncelikli hedefdir. İmmünolojik hedef ise altta yatan hastalık sürecini durdurmaktır.

Romatoïd artrit tedavisinde erken tanı koyulması çok önemlidir. Hastalık özellikle romatoloji uzmanı tarafından takip edilmelidir. RA'lı hastalara hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaç (DMARD) başlanması gerekmektedir. RA'lı hastalarda tedaviye ek olarak steroid olmayan antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlar ve glukokortikoidler kullanılmalıdır [176].

Sigara kullanımı RA için önemli bir risk faktörüdür. RA oluşumunda farklı genetik faktörlerin RA riskini belirlediği düşünülmektedir. Monozigotik ikizlerde RA bağılı riski, akraba olmayanlara göre 12 ile 65 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir. Ancak dizigotik ikizlerde sadece 2-17 kat bir risk artışı vardır. Ağrının karakteristiği RA'lı hastaların saptanmasına önemli bir kriterdir. RA tanısı konulan hastalarda ağrı aktivite artışı ile azalır ve uzun istirahatlar sırasında aynı kalır [177].

RA'da ilk enflamasyon eklemden sinovyumda olur ve primer sinovite yol açar. Enflamasyon nedeniyle sinovyumda ilk olarak mikro dolaşımda tıkanma olur. Enflamasyon nedeniyle hücre şişmesi ve hücreler arası mesafede artış gözlenir. Makrofaj

ve dendritik hücrelerin salgıladığı sitokinlerle enflamasyon artar bu durum sinovyumda hızlı hücre çoğalmasına neden olur, pannus adını alır. Pannusun bir özelliği de yeni damar oluşumlarıdır. NSAİ ilaçlar, steroidler ve 2. basamak ilaçlar, pannusta yeni damar oluşumunu azaltır [178].

RA tanısı konulurken dikkat edilecek faktörler arasında sabah tutukluğu, üçten fazla eklem bölgesinin tutulumu, el eklemlerinin tutulumu, simetrik artrit, romatoid nodül varlığı, röntgende erozyon oluşumu ve romatoid faktör pozitifliği vardır. Bu belirtilerden en az dört tanesinin bulunması ve 6 haftadır devam ediyor olması RA tanısını koydurur. Sabah tutukluğu, günün erken saatlerinde başlar ve iş gücünü etkiler. Ağrılı, şiş ve kızarıklık, sıcak eklemler ise genellikle enflamatuvar sinovitin en aktif zamanında görülmektedir. Eklemlerde artan enflamasyonla tendon kılıflarının kalınlaşması, nodül oluşumu gözlemlenir [178].

RA tedavisinde kullanılan ilaçlar [179].

- NSAİ ilaçlar
- Kortikosteroidler
- DMARD'lar
- Altın tuzları ve D-penisilamin
- İmmünoşüpresifler
- Biyolojik ilaçlar

5.1. Nimesulid (NM)

NM (4 nitro-2 fenoksimetanosülfonilamid), antipiretik ve lokal olarak anestezi etkili NSAİ ilaçtır. Bu ilaç, siklooksijenaz-2'nin (COX-2) inhibisyonu için aynı sınıftaki diğer ilaçlardan çok daha seçicidir [185].

Enflamasyona neden olan uyarılar, araşidonik asitten prostaglandin endoperoksid sentaz enzimi yoluyla prostasiklin sentezini artırır. Prostasiklin aracılığı ile oluşan metabolitler enflamasyon bölgesinde birikir. NSAİ ilaçlar COX enzimlerini inhibe ederek bu ürünlerinin sentezini azaltırlar. COX-1 normal fizyolojik olayda düzenleyici rol oynayan yapısal bir enzimdir. COX-2 enflamasyonda ortaya çıkan bir enzimdir. COX-2'nin azalması ile NSAİ ilaçların istenen etkisi sağlanmış olur. COX enzimleri gerçekte aynı katalitik reaksiyonu uygular ve benzer tersiyer yapılara sahiptirler [121]. Çoğu fonksiyon COX-1 tarafından düzenlenirken COX-2 proinflatuvar etkilidir. Enflamasyon sürecinde COX-2 aktivitesinde belirgin artış olmaktadır. NSAİ ilaçların COX-1 ve COX-2 enzimleri

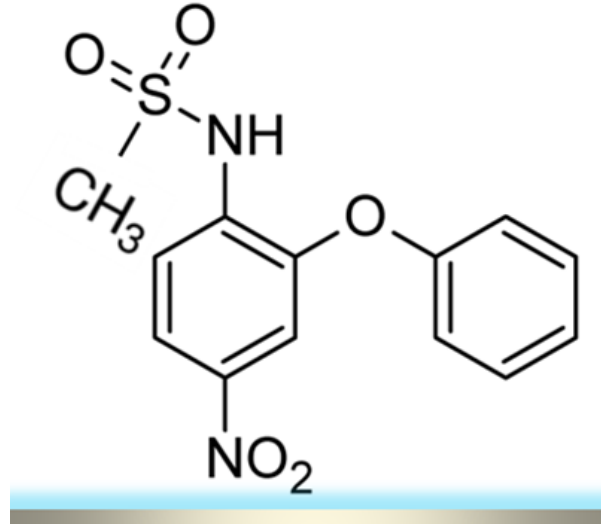
üzerine olan seçicilikleri büyük farklılıklar gösterir. Seçici olmayan inhibisyonda COX-1 azalmasına bağlı yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Seçici inhibisyonda ise enflamasyon bu yan etkiler olmadan baskılanabilir [180, 181].

COX-2 seçici etken maddeler, klinik terapötik dozların üzerinde belirginleşen COX-1 inhibisyonuna da neden olurlar [182]. Bu durum yan etkilerin artmasına yol açar. NSAİ ilaçlar 4 haftadan daha fazla kullanıldığında %25-35 yan etki görülür. NSAİ ilaç kullanan hastalarda gastrointestinal yan etkiler görülür. Bu yan etkileri azaltabilmek için NSAİ ilaç yerine düşük doz steroid, seçici COX-2 inhibitörü kullanılabilir. NSAİ ilaçların mide koruyucu ilaçlarla birlikte kullanımı yan etkileri azaltacaktır [179].

NM, RA'nın uzun süreli tedavisinde yaygın olarak ağrı ve inflamasyonu hafifleten ikinci nesil NSAİ bir ajandır. Ancak kısa yarı ömrü (sadece 3-4 saat), bu nedenle daha fazla kararsızlığa neden olur [183, 184]. NM'nin onaylı endikasyonları akut ağrı tedavisi, romatoid artrit, osteoartrit belirtilerin tedavisi ve primer dismenoredir [186].

Sık görülen arteritlerden olan RA'nın prevalansı %1-2 olup bu hastaların en az yarısı NSAİ ilaç kullanmaktadır. COX-2 inhibitörlerinin etkisi ağrı ile ilgili prostaglandin oluşumunun engellenmesidir. COX-2 inhibitörleri gastrointestinal sistem mukozası, böbrekler ve damarlardaki prostaglandinleri etkilemez böylece normal fonksiyonlarını koruyabilirler [187].

NM diğer NSAİ ilaçlardan farklı olarak kimyasal yapısında asidik grup (pKa: 6,56) olarak sulfonanilid içerir. (Suda çözünürlük: 10 µg/ml). Suda çözünürlük az olduğu için ilaç kombinasyonları üretilirken sorun yaşanmaktadır. NM'nin oral olarak 200 mg/gün kullanımda analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkileri belirlenmiştir [188, 189]. NM'nin moleküler kütlesi 308,1 g/mol'dür [192].



Şekil 5.1NM etken maddesi kimyasal yapısı [189-191].

NM'nin maksimum günlük dozu, 200 mg'dır [190]. NM, ağızdan verildiğinde 1 ila 3 saat içinde 1.98 ila 9.85 mg / L'lik en yüksek serum konsantrasyonlarına ulaşır ve plazma konsantrasyonunu korumak için sık sık daha yüksek dozlar gerektiren yarılanma ömrü 2 ila 5 saat olan nimesulid plazma proteinlerine (% 99) bağlanır [191, 192]. NM lokal olarak da etki gösterebilir. NM'nin ısıya duyarlı mukoadeziv jel içinde rektal yolla kullanımı için çalışmalar mevcuttur [192].

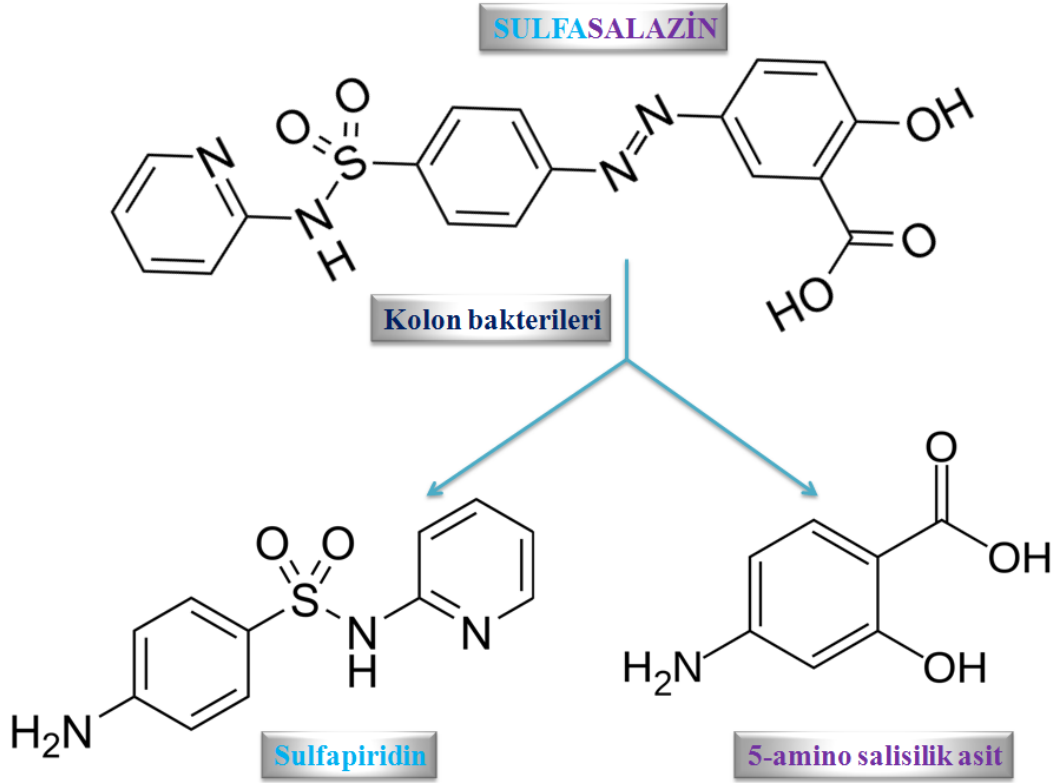
NM'nin gastrik pH'da düşük çözünürlüğü artan pH'da, nimesulid sülfonanilit grubunun deprotonasyon ve iyonlaşması çözünürlüğünü artırır ve bu da çözünme sürecini destekler [195]. Distile suda NM, karakteristik dalga boyunda (\geq max 397 nm) maksimum absorbans verir [185].

5.2. Sulfasalazin (SZ)

RA tedavisinde enflamasyonu baskılamak, eklem hasarlarını önlemek için mutlaka uzun etkili ilaçların (hastalığın seyrini değiştiren ilaçların), NSAİ ilaçlar ve kortikosteroidler gibi kısa etkili ilaçların yanına eklenmesi gereklidir [196]. RA tedavisinde bu ilaçlar kombine halde kullanılır.

DMARD'lar, RA aktivitesini kontrol altına alır ve eklem hasarını azaltır, eklem hareket açıklığının azalmasını engeller ve eklem fonksiyonlarını korur. DMARD'ların etkisi birkaç ay içinde başlar bu nedenle yavaş etkili ilaçlar olarak da bilinirler. DMARD'lar arasında hidroksiklorokin, klorokin gibi sıtma ilaçları, SZ, metotreksat, leflunomid ve biyolojik

ajanlar sayılabilir. SZ, RA tedavisi için geliştirilen antibiyotik olan sulfapiridin ve anti-inflamatur ajan 5-amino salisilik asitten oluşan kombine bir ilaçtır [196, 198].



Şekil 5.2 Salisilikazosulfapiridin (sulfasalazin) ve kolonda parçalanması sonucu oluşan sulfopiridin ve 5-aminosalisilik asitin kimyasal yapısı [199, 203].

Oral yolla alınan SZ'nin % 10-30' u ince bağırsaktan emilir, geri kalan kısım kolon bakterileri tarafından sindirilerek azo reduksiyonla sulfapiridin ve 5-amino salisilik asite indirgenir (Şekil 5.2) [201]. 5-aminosalisilik asit ile karşılaştırıldığında sulfapiridin % 70'i bağırsaktan absorbe olur, 5-amino salisilik asitin ise büyük kısmı değişmeden feçesle atılır. Sulfapiridin etkisini romatoid artritte plazma viskozitesi ve romatoid faktör üzerinden gösterdiği düşünülmektedir [199].

SZ diğer DMARD'lara göre hızlı (3-6 hafta) etkilidir. Bu nedenle SZ, kombine tedavide öncelikle tercih edilmektedir. SZ başlangıç dozu olarak günde iki kez oral 500 mgdır, birer hafta ara ile 500 mg'lık artışla olarak günde 2-3 gr doza kadar çıkarılabilir. SZ'nin yarattığı gastrointestinal intolerans doz kademeli arttırıldığı için azalmış olur. SZ'nin diğer ilaçlarla etkileşimi çok nadir görülür. SZ'nin etkinliği DMARD'lardan olan altın tuzları, D-penisilamin, metotreksat ve leflunomid'in etkinliğine eşdeğerdir. SZ'nin birikmiş

toksisitesi yoktur ve ilaçla direkt ilişkilendirilen ölüm çok nadirdir. SZ'nin yan etkileri arasında baş ağrısı, baş dönmesi, aplastik anemi ve agranülositoz vardır. Sülfü alerjisi olanlarda cilt reaksiyonları ve duyarlılık ve glikoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliğinde gelişen hemoliz diğer yan etkileridir. SZ hamilelik döneminde kullanılmaz fakat emzirme döneminde kullanılabilir [193, 200].

SZ'nin diğer DMARD'larla kombine olarak kullanımı yaygındır. SZ metotreksata benzer immünomodülatör etkinliğe de sahiptir. SZ metotaksatin aksine düşük maliyetli bir etken maddedir. SZ'nin hamilelik süresince rölatif güvenilirliğe sahip olması, düşük hepatotoksik etkisi ve düşük kemik iliği toksisitesi olması SZ'yi metotreksata göre daha avantajlı yapar. SZ'nin RA'da radyolojik olarak erozyon oluşumunu da yavaşlattığı saptanmıştır [179]. SZ radyolojik olarak erozyon oluşumunu yavaşlatmak amacıyla kullanılan DMARD'lar arasındadır.

5-amino salisilik asit olarak bilinen mesalazinin kapalı formülü $C_7H_7NO_3$ 'dur. Mesalazin 153,135g/mol moleküler ağırlığa sahip NSAİ bir ajandır. 5-amino salisilik asitin etki mekanizmalarının 'natural killer' hücrelerinin, antikor sentezinin, COX ve LO yollarının ve nötrofil fonksiyonlarının inhibisyonu olduğu düşünülmektedir ayrıca 5-amino salisilik asit serbest oksijen radikallerini temizler. 5-amino salisilik asit antioksidan olması nedeniyle oksijen ve nitrojenin ürettiği reaktif metabolitlerin zararlı etkilerini azaltır [180].

SZ ve digoksinin birlikte uygulanması digoksinin yararlanma oranının düşmesi ile sonuçlanabilir bu nedenle digoksin dozu SZ ile birlikte kullanıldığında digoksin seviyesi takip edilerek ayarlanmalıdır [202].

6. YÜZEY ALANI VE POROZİTE

Adsorpsiyon iyonların, atomların ya da moleküllerin katı madde yüzeyine tutunması olayına denir. Adsorpsiyon yüzey ile ilgilidir. Adsorpsiyon olayında ara yüzeyde derişim değişir. Adsorplanan maddeye adsorbat denir, adsorplayan katı madde ise adsorban olarak adlandırılır. Fiziksel adsorpsiyon gerçekleşmesi için, adsorbat ve adsorban arasında elektron alış verişı veya elektron ortaklaşması olmaz ancak van der waals kuvvetleri adsorpsiyonu sağlar. Kimyasal adsorpsiyon gerçekleşirken adsorban ve adsorbat molekülleri arasında elektron alış verişı veya elektron ortaklaşması olur. Fiziksel adsorpsiyon tamamen tersinirdir yani desorpsiyon gerçekleşir. Kimyasal adsorpsiyonda değişim olması için kimyasal şartlar değişmelidir [204].

Adsorpsiyona adsorbentın ve adsorbanın özellikleri etki eder. Adsorbentın yüzey alanı, tanecik boyutu, gözenek boyutu adsorpsiyona etki ederken adsorban maddenin fiziksel ve kimyasal özellikleri adsorpsiyonda ön plana çıkar. Çözeltiyi karıştırma hızı, çözelti pH' sı sıcaklık ta önemli parametreler arasındadır [204].

Yüzey gerilimindeki değişiklikler sonucu ilk durumda adsorpsiyon pozitif, ikinci durumda negatiftir. Adsorpsiyon elektrostatik kuvvetler sonucu oluşuyorsa iki faz arasındaki elektriksel potansiyel fark ara yüzeyin bir tarafı pozitif, diğer tarafı negatif yüklenir [205].

Adsorbent miktarının basınç veya derişimle değişimi grafiğe geçilerek adsorpsiyon izotermi oluşturulur. Adsorpsiyon izotermi katı yüzeyinde adsorplanacak maddenin adsorpsiyonu sonucu oluşur. Tek tabaka adsorpsiyonunda katı yüzeyi homojen olduğunda adsorbent moleküllerine, her bağ noktasının affinitesi aynıdır. Tek tabaka adsorpsiyonunda adsorplanmış moleküller katı yüzeyinde hareket edemezler ve moleküller arası etkileşim söz konusu değildir [206].

Adsorpsiyon sırasında bağıl basınç arttıkça, adsorban yüzeyi tek tabakalı olarak adsorbent ile dolar ve sonrasında küçük gözenekten büyük gözeneğe doğru kılcal yoğunlaşma başlar. Bağıl denge basıncı $p/p_0=1$ olması adsorban içindeki tüm gözeneklerin dolduğunu göstermektedir. Bağıl denge basıncı $p/p_0=0,96$ değerine yaklaştıkça gözenek yarıçapı 25 nm'ye kadar olanlar adsorbent ile dolar.

Bir gram adsorbantaki mikro, mezo ve makro gözeneklerin hacimleri toplamına toplam özgül gözenek hacmi denir. Özgül gözenek hacmi adsorpsiyon ve desorpsiyon eğrilerinin

$p/p_0 = 1$ deki kesim noktasından bulunur. $P/p_0=1$ noktasında aynı sıcaklıktaki sıvı azot hacminin adsorbanın ağırlığına oranı özgül gözenek hacmini verir. Hacim zaman eğrisinde yatay eksene paralel olarak çizilen teğetin hacim eksenini kestiği noktadan özgül mikro gözenek hacmi (cm^3g^{-1}) doğrudan okunur [207].

Langmuir izoterm denklemini saf buhar fazındaki ve çözelti fazındaki adsorbent adsorban üzerinde kimyasal adsorpsiyonunda mükemmel yakın uyum sağlar. Langmuir izotermi katı madde üzerindeki aktif merkezlerin homojen olduğunu ve adsorpsiyonun tek tabaka gerçekleşebildiği kabul eder.

Harkins Jura izotermi çok tabakalı adsorpsiyonu esas alır, bu izotermde heterojen gözenek dağılımı olduğu varsayılır [208].

Brunauer, Emmett ve Teller (BET) izotermde ise, adsorbanın yüzeyinde birden fazla tabaka oluşturulduğu varsayılır yani Langmuir izotermine her bir tabakaya uygulanmış şeklindedir. Ölçüme dayanarak, geniş bir şekilde kabul edilen çok noktalı Brunauer Emmett Teller yöntemini kullanarak 0,05–0,30 rölatif basınç aralığında spesifik yüzey alanını hesaplanırken çok noktalı nokta kullanarak toplam gözenek hacmi hesaplanır [205].

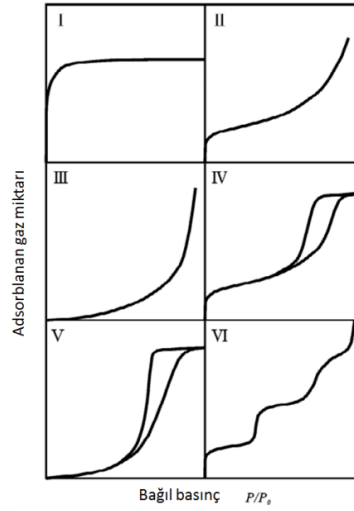
Adsorbanda genişliği 2 nm'den küçük olan gözenekler, mikro gözenek; 2 nm ile 50 nm arasında olan gözenekler, mezogözenek; 50 nm'den büyük olan gözeneklere makro gözenek olarak adlandırılır [209].

Adsorbantlarda genellikle makro gözenekler, mezogözenekler ve mikro gözenekler bir arada bulunur. Mikro gözenekler ve mezogözenekler kimyasal değişiklik ve yüksek sıcaklıklardan etkilenir ancak makro gözenekler sadece yüksek basınçtan etkilenir. Çok yüksek basınçlarda makro gözenekler, mezo veya mikro gözeneklere dönüşebilir. Adsorban asit ve bazlarla işlenerek adsorbantdaki mikro ve mezogözenekler artırılabilir bu durumda özgül gözenek hacmi de artacaktır.

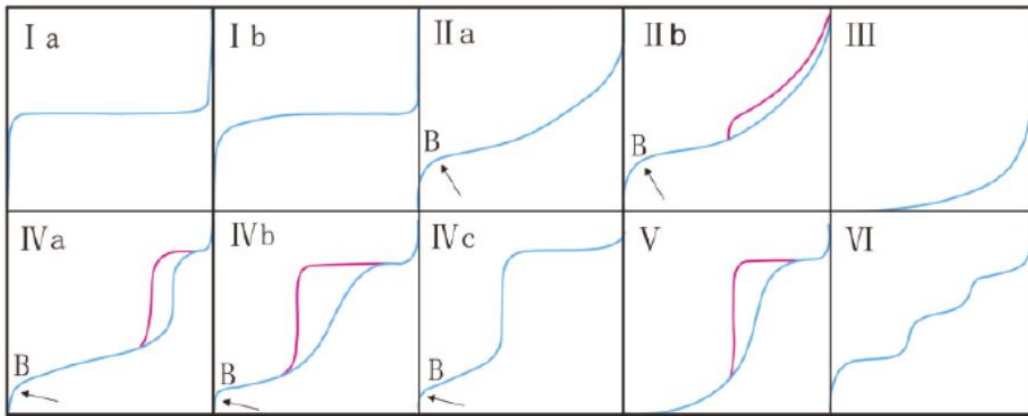
Gerçek hacim, görünen hacim ile gözenek hacmi arasındaki farka denir. Adsorban kütlelerinin görünen hacme bölünmesiyle görünen yoğunluk, adsorban kütlelerinin gerçek hacme bölünmesi sonucu gerçek yoğunluğu verir. Görünen yoğunluk ve gerçek yoğunluk birbirine eşitse adsorban gözeneksizdir [210].

Adsorban yüzeyi bir molekül kalınlığında adsorbentle kaplandığında, adsorbent toplam kesit alanı, adsorbanın yüzey alanıdır. Bir gram adsorbanın üzerinde, adsorbent kapladığı alan özgül yüzey alanıdır.

Killerin adsorplama kapasiteleri partiküllerin gözenekli yapısından kaynaklanmaktadır. Killerde makro gözenekler, mezogözenekler ve mikro gözenekler bir arada bulunur. Adsorbanda özgül yüzey alanı, mezogözenekli ve mikro gözenekli duvarlarından kaynaklanmaktadır. Mikro ve mezo gözenekler killerin katmanları arasında yer almaktadır. Anyonik bileşikler, negatif yüklü olan kil yüzeyleri tarafından itilerek çok zor adsorplanırlar. Asidik ortamda killerin köşeleri, protonlanma sonucu pozitif yüklenince anyonlar için sorpsiyon yerleri oluşur. Adsorbentın değişme yerlerini alan büyük değerlikli katyonlar ve katyonlara bağlı su molekülleri, organik anyon ve kilin yüzeyi arasında bir köprü görevi yapar [211, 212].



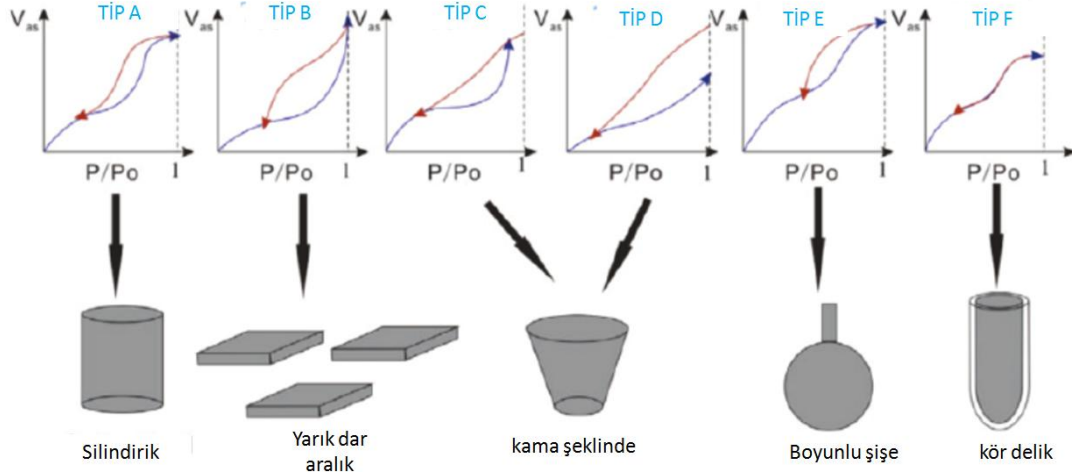
Şekil 6.1 IUPAC gaz katı adsorpsiyon izoterm türlerinin sınıflandırılması [209].



Şekil 6.2 Farklı adsorpsiyon izoterm türleri [207, 214, 215].

Adsorbantlarda mikro gözeneklerin adsorplama kapasitesi yüksektir, makro gözeneklerin ise adsorplama kapasitesi düşüktür. Tip I Adsorpsiyon İzotermine uyanlarda makro

gözeneklerin ve mikro gözeneklerin yüzeyleri mono moleküler olarak kaplandığında gözenekler tamamıyla dolduğundan adsorpsiyon tamamlanmış olacaktır. Adsorbsiyon sırasında kılcal yoğunlaşmanın az, birinci tabaka adsorpsiyon ısısı yoğunlaşma ısısından fazla ise adsorpsiyon izotermi tip II Adsorpsiyon izotermine benzemektedir (Şekil 6.1). Birinci tabakanın adsorpsiyon ısısı yoğunlaşma ısısından daha düşük olan ve kılcal yoğunlaşmanın az olduğu adsorpsiyon izotermi tip III adsorpsiyon izotermine benzemektedir. Adsorbsiyon sırasında ilk tabaka adsorpsiyon ısısı yoğunlaşma ısısından daha fazla ve kılcal yoğunlaşmanın çok ise tip IV adsorpsiyon izotermine benzemektedir. Mezo gözenek yapısındaki katıların adsorpsiyon izotermi tipinin benzerlik gösterdiği izoterm tipidir. Tip IV adsorpsiyon izotermi tipinin en belirgin özelliği histerizis içeren eğrilerin oluşmasıdır. Tip V adsorpsiyon izotermine benzeyen izotermelerde ilk tabakanın adsorpsiyon ısısı yoğunlaşma ısısından daha düşüktür ve kılcal yoğunlaşmanın çok azdır. Tip VI adsorpsiyon izotermi basamaklıdır. Mikro gözenekler yanında farklı boyutlarda mezogözenek grupları içeren katılardaki adsorpsiyon izotermi tip IV adsorpsiyon izotermine benzemektedir [213].



Şekil 6.3 Farklı adsorpsiyon izotermi türleri

Desorpsiyon eğrisi ve adsorpsiyon eğrisi, birbiriyle uyumsuz, çeşitli gözenek şekillerine bağlı farklı histerizis döngüleri üretir (Şekil 6.3). Tip A histerizis silindirik gözenekle ilişkilidir; Tip B, yarık şekilli gözeneklerle ilişkilidir; Tip C ve D histerizis, kama şeklinde gözenekler tarafından üretilir ve Tip E histerizis, şişe boyun gözeneklerine bağlanır. Histerizis varlığı, kompleks mikro-yapıyı, mikro gözeneklerin şekil ve bağlanabilirliğinin

önemli bir farkını, dolayısıyla matrisin yüzeyinde geliştirilmiş olan kılcal yoğunlaşmanın, emici olarak adsorbe edilen gaza yol açtığını gösterir [211, 214, 216, 217].



7. LİTERATÜR

Literatürde HNT'lerle ilgili çok sayıda çalışma olsa da ilaç salım çalışmaları ilgili çalışmalar sınırlıdır. Kelly ve ark. periodontal uygulamalar için sıcaklık duyarlı CS kaplı tetasiklin yüklü HNT'lerden oluşan jel geliştirmişlerdir. CS kaplamanın ilk salımı geciktirdiğini ve uzun süreli salım gerçekleştirebildiklerini çalışmalarında belirtmişlerdir [218].

Veerabadran ve ark. HNT'lere gen transferi için DNA oligomerleri yüklemişlerdir [219]. Veerabadran ve ark. bir başka çalışmalarında HNT'leri ilaç çözeltisi içine ekleyerek vakumda iki kez çöktürerek HNT'lere deksametazon, furosemid ve nifedipini yüklemişlerdir, doğrusal salımın 5-10 saat boyunca sağlandığını çalışmalarında belirtmişlerdir [155]. Bir diğer çalışmalarında ise Veerabadran ve ark. makro moleküllü bir etken madde olan deksametazonu pH 6,5' da negatif yükleyerek HNT'lere yüklenme oranını arttırmışlar ve kontrollü salım sağlamışlardır [220].

Viseras ve ark. çalışmalarında HNT 5-amino salisilik asit adsorpsiyon kinetiğini incelemişlerdir ve HNT dış lümenine adsorpsiyonun iç lümene olan adsorpsiyondan daha hızlı olduğunu belirtmişlerdir. Bir diğer çalışmalarında 5-amino salisilik asit halloysit kompozitin supramoleküler yapısını incelemişlerdir ve X-ışını kırınımı ve termogravimetrik sonuçların, etkileşimin ardından kilin hidrasyon biçimindeki değişiklikleri ortaya çıkardığını belirtmişlerdir [221,222].

Ghebaour ve ark. kontrollü salım ağlamak için difenhidramini HNT'lere yükleyerek poli(vinil alkol) ile hidrojel içine hapsetmiş ve salım çalışmasını gerçekleştirmişlerdir. Çalışmalarında yüksek pH'da kontrollü salım gerçekleştirdiklerini belirtmişlerdir [134].

Xi ve ark. N-izopropil akrilamid monomeriyle, metilen mavisi yüklü modifiye HNT'ler ile nanokompozit hidrojel sentezleyerek ısıya duyarlı kontrollü salım gerçekleştirmişlerdir. HNT kompozit hidrojel, uzun süreli tedavi ve pulsatil ilaç salımı gerektiren kronik ağrı ve hormon eksiklikleri gibi hastalıkların tedavisinde potansiyel ilaç taşıyıcısı olarak kullanılabileceğini çalışmalarında belirtmişlerdir [160].

Wei ve ark. gentamisin yükledikleri HNT'ler ile polimetil metakrilat nanokompozit sentezleyerek uzun etkili salım gerçekleştirdiklerini çalışmalarında belirtmişlerdir. Gentamisin yüklü HNT'ler ile poli(metil metakrilat) kompozit kemik çimentosunun

mekanik gücünden ödün vermeden yavaş yavaş gentamisin salımını sağladığını ve bakteri kültürlerine katkılı HNT/polimetil metakrilat kompozitleri yerleştirerek nanokompozitten gentamisin salımı sayesinde *E. coli* ve *S. aureus*'un üremesini engellediklerini çalışmalarında belirtmişlerdir [223].

Schmitt ve ark. termoplastik nişasta içine eklenen 5-amino salisilik asit yüklü HNT'lerin ilaç bırakma süresini arttırdığını ve böylece sindirimden sonra hedeflenen bölgede ilaç salımına izin verdiğini çalışmalarında belirtmişlerdir [156].

Wang ve ark. HNT'leri alkali ortamda aktive ederek HNT boşluk çapını ve HNT'lere ofloksazinin adsorbsiyonunu arttırmışlardır. Daha yüksek alkali ortamda yüklenen ofloksazinin salımının daha uzun sürede gerçekleştiğini çalışmalarında belirtmişlerdir [224].

Rao ve ark. antikanser ilacı olan 5-Floroürasili hem pH duyarlı poly(hydroxyethyl methacrylate) sodyum hiyalüronat nanokompozit hidrojellere denge şişme yoluyla hem de HNT'lerin içine vakum ile çekilerek başarılı bir şekilde hapsetmişlerdir. İn vitro salım deneylerini, mide sıvısı ortamında (pH 1,2) 37 °C' de 2 saat süreyle, ardından bağırsak ortamında (pH 7,4) gerçekleştirerek nanokompozit hidrojellerden 5-Floroürasil salımının, pH-bağımlı kontrollü salım gerçekleştiğini çalışmalarında belirtmişlerdir [225].

Sharifzadeh ve ark. kappa-karragenan (Kc) / HNT nanokompozit hidrojelleri gastro-intestinal salınımı için fiziksel çapraz bağlanma yoluyla sentezlemişlerdir. Termal sonuçlar, HNT varlığının nanokompozit hidrojellerin termal stabilitesini arttırdığını çalışmalarında belirtmişlerdir. Ayrıca, nanokompozit hidrojeller saf Kc hidrojel ile karşılaştırıldığında nanokompozit hidrojellerin daha yüksek şişme, ilaç yüklenme oranı ve serbest bırakma davranışı gösterdiğini çalışmalarında belirtmişlerdir. Kc-HNT in vitro salım çalışmalarında nanokompozit hidrojelden bir katyonik model ilaç olan rodamin B nin, anyonik bir model ilaç olan oranj G den daha yüksek oranlarda salındığını çalışmalarında belirtmişlerdir. Son olarak, in vitro sitotoksitesite testi ile hem Kc hem de Kc-HNT hidrojellerinin biyolojik olarak uyumlu olduğunu ortaya koymuşlardır [226].

Luo ve Mills çalışmalarında, kitosan hidrojelleri güçlendirmek için HNT kullanılmış ve biyolojik olarak uyumlu, biyolojik olarak parçalanabilir ilaç salım sistemi hazırlamışlardır. Gentamisin yükledikleri HNT'lerle CS-HNT hidrojel ilaç salım sistemini sentezlemişlerdir. Çalışmalarında, gentamisin yüklü HNT'lerin CS-HNT hidrojellerin mekanik özelliklerini önemli ölçüde geliştirdiğini, bununla birlikte uzun bir süre

gentamisin salımına izin verdiğini ve ilaç etkinliğini olumsuz bir şekilde etkilemediğini belirtmişlerdir. Ayrıca çalışmalarında gentamisin yüklü HNT'lere göre gentamisin yüklü CS-HNT hidrojellerin ilaç salımının daha yavaş olduğunu ve kitosan oranı arttıkça zamana göre gentamisin salım oranının arttığını uzun etkili salım gerçekleştiğini belirtmişlerdir [227].

Jiaying ve ark. HNT, oligo (trimetilen karbonat)–poli(etilen glikol)–oligo (trimetilen karbonat) diakrilate (TPT), sodyum aljinat (SA). İn situ polimerizasyon ile sentezledikleri TPT-HNT, TPT-SA, and TPT-SA-HNT hidrojellerin ilaç salımını incelemek için model ilaç olarak sığır serum albümini kullanmışlardır. Genel olarak, iyi mekanik özelliklere, ayarlanabilir ilaç salım davranışına ve iyi sitokompatibiliteye sahip hidrojellerin, ilaç salımını ve doku mühendisliği alanında umut verici biyomalzemeler olduklarını çalışmalarında belirtmişlerdir. Bu sonuç, sığır serum albümininin hidrojel içindeki taşıma mekanizmasının HNT ve SA varlığında değiştiğini ve sığır serum albümininin bu hidrojeller boyunca taşınmasının hem difüzyon hem de zincir gevşemesinden katkıda bulunduğunu çalışmalarında belirtmişlerdir [228]. Karnik ve ark. SA / HNT nanokompozit hidrojellerden, pikogramın düşük seviyelerinde kemik morfogenetik proteinlerinin sürekli salınımını sağlamışlardır [229]. Huang ve ark. kemik doku mühendisliğindeki uygulamalarda kullanılabileceğini düşündükleri SA/ HNT kompozit hidrojelleri kalsiyum iyonlarıyla sentezlemişlerdir [230].

Li ve ark. kolon kanseri önleme ve inhibisyonu üzerinde farklı fizikokimyasal özelliklere ve sinerjik etkiye sahip model ilaçları (atorvastatin ve selekoksib) aynı anda mikrosferlere, sırasıyla, HNT'ler ve polimer matrisine hassas bir oranda dâhil etmişlerdir. Li ve ark. pH-duyarlı polimer nanokompoziti, yüklü ilaçları pH 6,6 değerinde erken salımdan koruduğunu, ancak hızlı salım sağladığını ve ilaç geçirgenliğini arttırdığını ve pH 7,4'te kolon kanseri hücre proliferasyonunun inhibisyonunu sağladığını çalışmalarında belirtmişlerdir [231].

Abdullayev ve ark. HNT'lerin, iç duvarları hidroklorik asit ile aşırken, dış duvarlarının hidroklorik asit ile reaksiyona girmediğini çalışmalarında belirtmişlerdir. Abdullayev ve ark. HNT'lerin hidroklorik asit ile aşındırmadan önce $46 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ özgül yüzey alanına ve $0,18 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$ gözenek hacmine sahip olduğunu ve hidroklorik asit ile aşındırmadan sonra $56 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ özgül yüzey alanına ve $0,2 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$ gözenek hacmine sahip olduğunu çalışmalarında

belirtmişlerdir. Ayrıca HNT'lerin ortalama gözenek boyutunun, aşındırma işleminden sonra 15 ± 5 nm'den 19 ± 5 nm'ye çıktığını çalışmalarında belirtmişlerdir [142].

Massaro ve ark. HNT'lere öncelikle kartogenin etken maddesini yüklemişler ve HNT kartogenin laponit hidrojel sentezlemişlerdir, çalışmalarında HNT'lerden etken madde salımının 38 gün boyunca gerçekleştiğini ve hibrit hidrojelin sitotoksik olmadığını belirtmişlerdir [232].



8. MATERYAL METOT

8.1. Çalışmalarda Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Cihazlar

Deneyleerde monomer olarak kullanılan [2-(metakriloiloksi)etil]dimetil-(3-sulfopropil) amonyum hidroksit Merk'ten satın alındı ve saflaştırılmadan kullanıldı. N,N'-Metilen bis akrilamid (C₇H₁₀N₂O₂) Çapraz bağlayıcı ve amonyum persülfat başlatıcı olarak kullanıldı, Merk'ten satın alındı ve saflaştırılmadan kullanıldı. HNT'ler ESAN-Türkiye tarafından, Nimesulid (NM) Sanovel-Türkiye tarafından hediye edilmiştir. Sulfasalazin (SZ) Sigma Aldrich'ten temin edilmiştir. HNT'lerin asit ile modifikasyonu için, sülfürik asit (H₂SO₄ - Sigma Aldrich) kullanıldı. Deneyleer boyunca hidrojelilerin ve nanokompozit hidrojelilerin hazırlanmasında, ilaçların yüklenmesinde kullanılan NaOH ve H₂SO₄ çözeltilerinde, tampon çözeltilerinde ve şişme deneylelerinde deiyonize su kullanıldı. Farklı pH değereeri olan tampon çözeltileri hazırlanırken, hidroklorik asit (HCl - Sigma Aldrich), potasyum hidrojen ftalat (KHftalat - Carlo Erba), sodyum dihidrojen fosfat dihidrat (NaH₂PO₄.2H₂O - Carlo Erba), sodyum hidroksit (NaOH - Sigma Aldrich) Potasyum dihidrojen fosfat : (KH₂PO₄ - Sigma Aldrich) kullanılmıştır. Çalışmalarda kullanılan cihazlar ve markaları çizelge 8.1'de belirtilmiştir.

Çizelge 8.1 Kullanılan cihazlar ve markaları

Cihaz	Marka
Vakum fırını	Jeo Tech – Laboport
Spektrofotometre	Shimadzu UV 1800
Ultrasonik Su Banyosu	Wisestir
Dijital tartı	Shimadzu ATX224
Santrifüj cihazı	Hettich Mikro 220

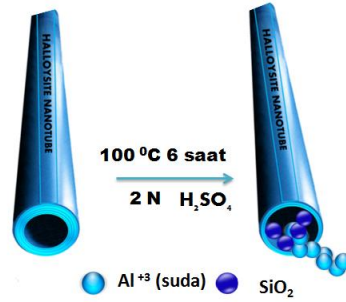
8.2. Hidrojel Sentezi

PSBMA hidrojel sentezi, monomer olarak [2-(metakriloiloksi)etil]dimetil-(3-sulfopropil) amonyum hidroksit (sulfobetain metakrilat) (SBMA), amonyum persülfat (APS) başlatıcı olarak, N,N'-metilen-bis-akrilamid (MBAA) çapraz bağlayıcı olarak kullanıldı. Sentez

serbest radikal polimerizasyonu ile gerçekleştirildi. SBMA monomeri 1 ml distile suya eklenerek magnetik karıştırıcıda 150 rpm’de homojenleşene kadar 20 dakika boyunca karıştırıldı, MBAA 1 ml distile su eklenerek sıcak su banyosunda çözüldü ve SBMA çözeltisine eklendi ve 20 dakika homojen bir karışım sağlamak için magnetik karıştırıcıda karıştırıldı. Daha sonra karıştırma işlemi devam ederken 1 ml distile suda çözülen APS karışıma eklendi. Karışım pipete şırınga yardımı ile dolduruldu ve pipetin ağzı kapatıldı. Pipetteki karışım önceden ısı 40 °C’ye ayarlanmış su banyosunda jelleşme başlayana kadar 70 Hz sonikasyona tabi tutuldu. Su banyosundan alındıktan sonra jelleşme tamamlanması için 20 dakika beklendi. Jelleşme tamamlandıktan sonra PSBMA hidrojel pipetten çıkarılarak 40 °C’de vakumlu etüvde 24 saat boyunca kurutuldu.

8.3. HNT’lerin H₂SO₄ ile Modifikasyonu

H₂SO₄ ile muamelenin, HNT lümen çapının kontrollü genişletilebilmesi için etkili bir yöntem sağladığı bilinmektedir [142]. HNT’lerin H₂SO₄ ile muamelesi sonucu iç lümen çapının genişlemesi şekil 8.1’de gösterilmiştir.



Şekil 8.1 HNT’lerin 2 N H₂SO₄ ile Modifikasyonunun Gösterimi

Farklı sıcaklık ve sürelerde modifikasyon gerçekleştirmek için; 250 ml’lik cam balonun içine 100 ml 2 N H₂SO₄ solüsyonu ve 3 gram HNT eklendi. Isıtıcılı manyetik karıştırıcı üzerindeki su banyosuna yerleştirilen cam balon geri soğutucuya bağlandı, 350 devir/dakikada belirlenen sıcaklıkta HNT’ler belirlenen süre ile 2 N H₂SO₄ ile muamele edildi. İşlem sonunda HNT’lerin çökmesi beklendi ve asitli su üzerinden şırınga ile çekildi, balonun içine distile su eklendi 20 dakika tekrar karıştırıldı ve karışım süzgeç kâğıdı ile süzülerek m- HNT’ler ayrıldı. m- HNT’lerin yıkama işlemi süzüntü nötrleşene kadar devam ettirildi. m- HNT’ler vakumlu fırında 60 °C de 24 saat kurutuldu (resim 8.1),

modifikasyon gerçekleştirirken uygulana sıcaklık ve süre baz alınarak adlandırıldı. (Çizelge 8.2)

Çizelge 8.2 Kullanılan cihazlar ve markaları

Süre	Sıcaklık (°C)	Kod
2 saat	60	m-HNT
2 saat	100	m-HNT2
6 saat	100	m-HNT6
24 saat	100	m-HNT24
6 saat	150	m-HNT150



Resim 8.1 m-HNT6 nın kurutulduktan sonra dijital görüntüsü

8.4. Nanokompozit Hidrojellerin Sentezi

FTIR çalışmaları, SEM görüntüleri ve HNT modifikasyonundaki sıcaklık ve süreler göz önüne alındığında m-HNT ve m-HNT2 yeterli görülmemiştir. m-HNT24 ve m-HNT6 uygun bulunmuş ancak aralarında FTIR sonuçlarına göre modifikasyon açısından belirgin bir fark olmadığına karar verilmiştir. Enerjiden ve süreden tasarruf etmek için nanokompozit hidrojellerin sentezinde m-HNT6 tercih edilmiştir. SBMA'nın ağırlıkça % 10'u kadar m-HNT6 içeren (Çizelge 8.3) nanokompozit hidrojellerin sentezini gerçekleştirmek için öncelikle SBMA monomeri 1ml distile suya eklenerek magnetik karıştırıcıda homojenleşene kadar 20 dakika boyunca 150 rpm'de karıştırıldı. MBAA 1,5 ml distile su eklenerek sıcak su banyosunda çözüldü ve SBMA çözeltisine eklendi ve 20 dakika boyunca homojen bir karışım sağlamak için magnetik karıştırıcıda 150 rpm de karıştırıldı. Daha sonra karıştırma işlemi devam ederken ağırlıkça % 10 m-HNT6 ve 1 ml distile suda çözülen APS karışıma eklendi. Karışım pipete şırınga yardımı ile dolduruldu. Karışımın son hali önceden ısı 40 °C ye ayarlanmış su banyosunda jelleşme başlayana kadar 70 Hz sonikasyona tabi tutuldu. Su banyosundan alındıktan sonra jelleşme tamamlanması için 20 dakika beklendikten sonra nanokompozit hidrojeller (Resim 8.2) 40

°C de vakumlu etüvde 24 saat boyunca kurutuldu. Aynı prosedür ağırlıkça % 20 m-HNT6 ve ağırlıkça % 40 m-HNT6 içeren nanokompozitler için gerçekleştirildi. Sentezlenen nanokompozitler kodlandırıldı (Çizelge 8.3).

Çizelge 8.3 PSBMA10, PSBMA20 ve PSBMA40 reçeteleri

HNT oranı	SBMA	MBAA	APS	m-HNT6	kod
SBMA'nın kütlece % 10'u	1,39 g.	0,05934 g.	0,01458 g.	0,139 g.	PSBMA10
SBMA'nın kütlece % 20'si	1,39 g.	0,05934 g.	0,01458 g.	0,278g.	PSBMA20
SBMA'nın kütlece % 40'ı	1,39 g.	0,05934 g.	0,01458 g.	0,556g.	PSBMA40

8.5. PSBMA Hidrojelle NM Yüklenmesi

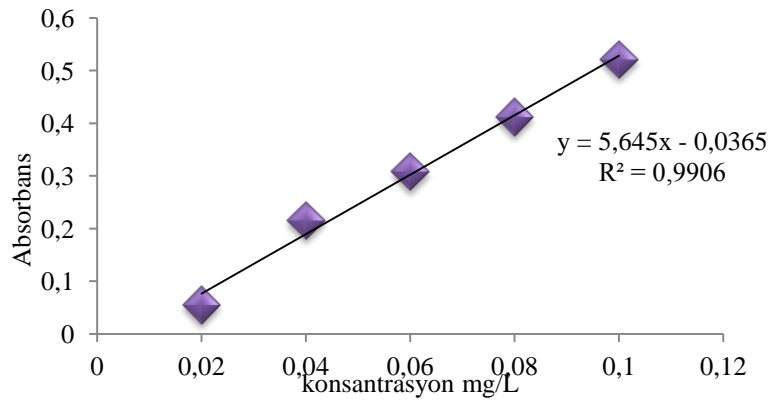
PSBMA hidrojele NM etken maddesini yüklemek için öncelikle 50 ml 0,2 M NaOH çözeltisine 0,2 g NM eklendi ve manyetik karıştırıcıda çözelti homojenleşene kadar karıştırıldı. Daha sonra kuru PSBMA hidrojel çözeltiye eklenerek manyetik karıştırıcıda karıştırılırken belli zaman aralıklarında 1 ml örnek alınarak 10 ml'e seyreltildi ve UV spektrometre ile 393 nm'de absorbanları belirlendi ve konsantrasyon artışı gerçekleşen zaman belirlendi. 4 saat boyunca PSBMA'nın NM'yi absorbe ettiği ve sonrasında hidrojelden salım gerçekleştiği belirlendi. Kurutulmuş PSBMA hidrojele NM, 4 saatte yukarıda belirtilen prosedüre bağlı kalınarak yüklendi. NM yüklü PSBMA hidrojel 40 °C de vakumda 24 saat boyunca kurutuldu. NM yüklü PSBMA hidrojel, PSBMA-NM olarak kodlandı. Süzüntü içindeki ilaç miktarı belirlenmek için 0,2 M NaOH çözeltisi ile 100'er ml'e tamamlandı. 1 ml çözeltiden alındı ve 10 ml'e tamamlandı UV spektrometre ile 393 nm'de absorban belirlenerek konsantrasyon hesaplandı. Başlangıçtaki ilaç miktarından konsantrasyonu belirlenen ilaç miktarı çıkarılarak PSBMA-NM'ye yüklenen ilaç miktarı hesaplandı.

8.6. m-HNT6'lara Etken Maddelerin Yüklenmesi ve Yükleme Oranlarının Hesaplanması

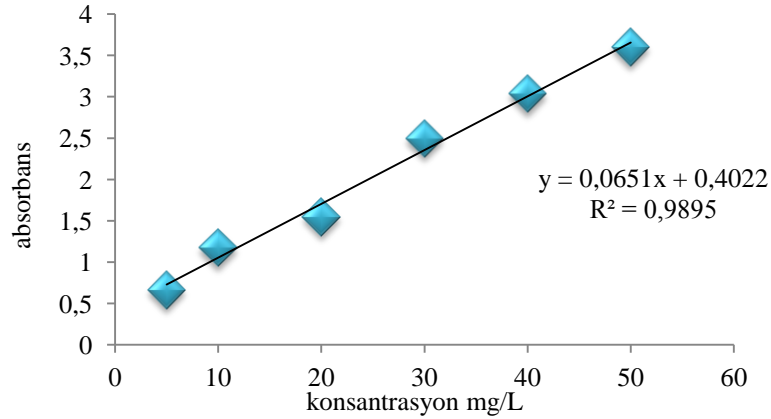
NM'nin 0,2 M NaOH'ta ve SZ'nin 2 M NaOH'ta Kalibrasyon Grafiklerinin Hazırlanması

m-HNT6'lara yüklenen etken madde miktarlarının belirlenmesi için öncelikle etken maddelerin çözeltilerdeki kalibrasyon grafikleri çıkarıldı. NM etken maddesinin 0,2 M

NaOH çözeltisinde kalibrasyon grafiğini hazırlanmak için öncelikle 100 ml NM 0,2 M NaOH çözeltisinden 1 ml, 2 ml, 3 ml, 4 ml, ve 5 ml örnekler alınarak bu örnekler 10'ar ml e tamamlandı ve absorbanları 393 nm'de UV spektrofotometre ile belirlendi. NM etken maddesinin 0,2 M NaOH çözeltisinde absorban konsantrasyon grafiği çıkarıldı. (Şekil 8.2) SZ etken maddesinin 2 M NaOH çözeltisinde kalibrasyon grafiğini hazırlanmak için öncelikle 100 ml SZ 2 M NaOH çözeltisinden 1 ml, 2 ml, 3 ml, 4 ml, ve 5 ml örnekler alınarak bu örnekler 10 ar ml e tamamlandı ve absorbanları 457 nm'de UV spektrofotometre ile belirlendi. SZ etken maddesinin 2 M NaOH çözeltisinde absorban konsantrasyon grafiği çıkarıldı (Şekil 8.3)



Şekil 8.2 NM'nin 0,2 M NaOH'ta kalibrasyon grafiği

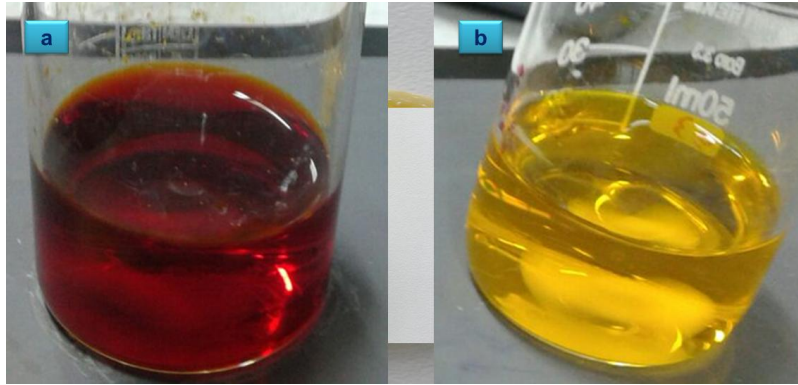


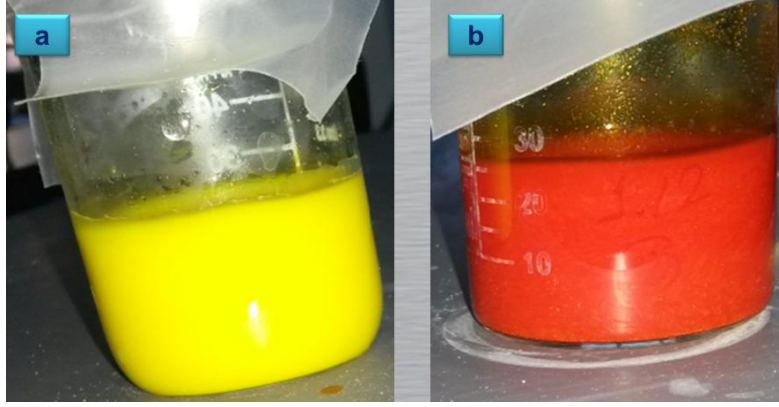
Şekil 8.3 SZ'nin 2 M NaOH'ta kalibrasyon grafiği

8.6.1. m-HNT6' lara NM yüklenmesi

0,3 g m-HNT6'ya NM etken maddesini yüklemek için öncelikle 20 ml 0,2 M NaOH çözeltisine 0,2 g NM eklendi ve manyetik karıştırıcıda çözelti homojenleşene kadar karıştırıldı. (Resim 8.2-b) Daha sonra 0,3 g m-HNT6 çözeltiye eklenerek 24 saat manyetik

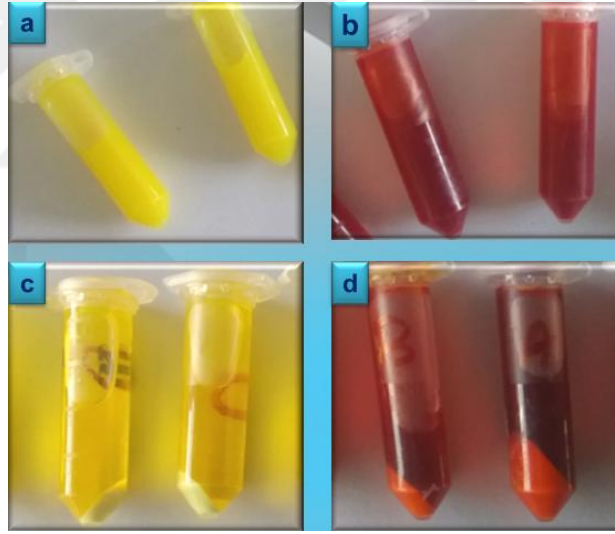
karıştırıcıda üzeri kapatılarak karıştırıldı. (Resim 8.3-a) Karışım 10000 devirde 10 dakika santrifüjlenerek ilaç yüklü m-HNT6'lar ve süzüntüler birbirinden ayrıldı (Resim 8.4- a ve c). Şekil 8.4'te NM yüklenmesi temsilil olarak gösterilmiştir. İlaç yüklü m-HNT6'lar, m-HNT6-NM olarak adlandırıldı. Sanrifüj ile ayrılan NM yüklü m-HNT'ler 30 °C de vakumda 24 saat boyunca kurutuldu. Süzüntüler içlerindeki ilaç miktarı belirlenmek için 0,2 M NaOH çözeltisi ile 100'er ml'e tamamlandı. 1'er ml çözeltilerden alındı ve 10'ar ml'e tamamlandı UV spektrometre ile 393 nm'de absorbansları belirlenerek konsantrasyonları hesaplandı. Başlangıçtaki ilaç miktarından konsantrasyonu belirlenen ilaç miktarı çıkarılarak m-HNT6-NM'lere yüklenen ilaç miktarları hesaplandı.





Resim 8.3 a) NM m- HNT6, b) SZ m- HNT6 karışımlarının dijital görüntüleri

0,3 g m-HNT6'ya ve 0,6 g m-HNT6'ya NM yükleme işlemleri paralel olarak sadece m-HNT6 miktarları değiştirilerek gerçekleştirildi. m-HNT6-SZ olarak adlandırıldı. 0,3 g m-HNT6'ya, 0,6 g m-HNT6'ya ve 1,2 g m-HNT6'ya SZ yükleme işlemleri kesinlik kontrolü için 3'er kez tekrarlandı ve ortalamaları alındı.



Resim 8.4 Santrifüj öncesi a) NM m- HNT6, b) SZ m- HNT6 karışımları dijital görüntüleri, karışımların Santrifüj sonrası c) NM m- HNT6-NM, d) SZ m- HNT6-SZ dijital görüntüleri

8.6.2. m-HNT6' lara SZ yüklenmesi

1,2 g m-HNT6'ya SZ etken maddesini yüklemek için öncelikle 20 ml 2 M NaOH çözeltisine 1 g SZ eklendi ve manyetik karıştırıcıda çözelti homojenleşene kadar

karıştırıldı. Daha sonra 1,2 g m-HNT6 çözeltiye eklenerek 24 saat manyetik karıştırıcıda üzeri kapatılarak karıştırıldı. Karışım 10000 devirde 10'ar dakika santrifüjlenerek ilaç yüklü m-HNT6'lar ve süpernatantlar birbirinden ayrıldı. Santrifüj ile ayrılan SZ yüklü HNT'ler 30 °C de vakumda 24 saat boyunca kurutuldu. Şekil 8.5'te m-HNT6'lara SZ yüklenmesi temsilil olarak gösterilmiştir. İçlerindeki SZ miktarı belirlenmek için santrifüjden sonra ayrılan süpernatantlar 2 M NaOH çözeltisi ile 100'er ml'e tamamlandı. 1'er ml çözeltilerden alındı ve 10'ar ml'e tamamlandı ve UV spektrometre ile 457 nm de absorbanları belirlenerek konsantrasyonları hesaplandı. Başlangıçtaki ilaç miktarından konsantrasyonu belirlenen ilaç miktarı çıkarılarak HNT'lere yüklenen ilaç miktarları hesaplandı.



Şekil 8.5 m-HNT6'lara SZ Yükleme Şematik Gösterimi

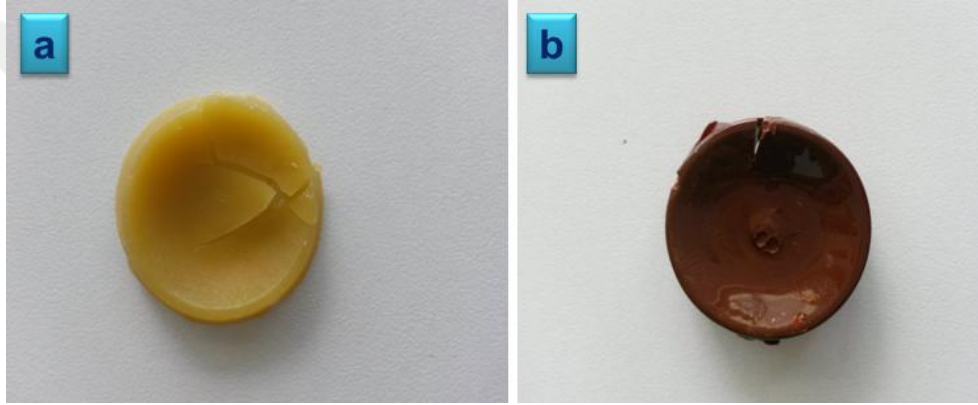
0,3 g m-HNT6'ya, 0,6 g m-HNT6'ya ve 1,2 g m-HNT6'ya SZ yükleme işlemleri paralel olarak gerçekleştirildi (Şekil 8.5). m-HNT6-SZ olarak adlandırıldı. 0,3 g m-HNT6'ya, 0,6 g m-HNT6'ya ve 1,2 g m-HNT6'ya SZ yükleme işlemleri kesinlik kontrolü için 3'er kez tekrarlandı ve ortalamaları alındı.

8.7. Etken Madde Yüklü Nanokompozit Hidrojellerin Sentezi

8.7.1. NM yüklü nanokompozit hidrojellerin ve SZ yüklü nanokompozit hidrojellerin sentezi

NM yüklü nanokompozit hidrojellerin sentezlenmesi için öncelikle SBMA monomeri 1 ml distile su eklenerek magnetik karıştırıcıda homojenleşene kadar 20 dakika boyunca karıştırıldı. Daha sonra MBAA 1 ml distile su eklenerek sıcak su banyosunda çözüldü ve

SBMA çözeltisine eklendi ve 20 dakika homojen bir karışım sağlamak için magnetik karıştırıcıda karıştırıldı. Daha sonra karıştırma işlemi devam ederken sırasıyla NM yüklü m-HNT6'lar ve 1 ml distile suda çözülen APS karışıma eklendi. Karışımın son hali önceden ısı 40 °C ye ayarlanmış su banyosunda jelleşme başlayana kadar 70 Hz sonikasyona tabi tutuldu. Su banyosundan alındıktan sonra jelleşme tamamlanması için 20 dakika beklendi ve NM yüklü nanokompozit hidrojel 40 °C de vakumlu etüvde 24 saat boyunca kurutuldu. PSBMA/ m-HNT6-NM olarak kodlandı (Resim 8.5 a). Aynı prosedür SZ yüklü m-HNT6'lar için tekrarlandı. PSBMA/ m-HNT6-SZ olarak kodlandı (Resim 8.5 b).

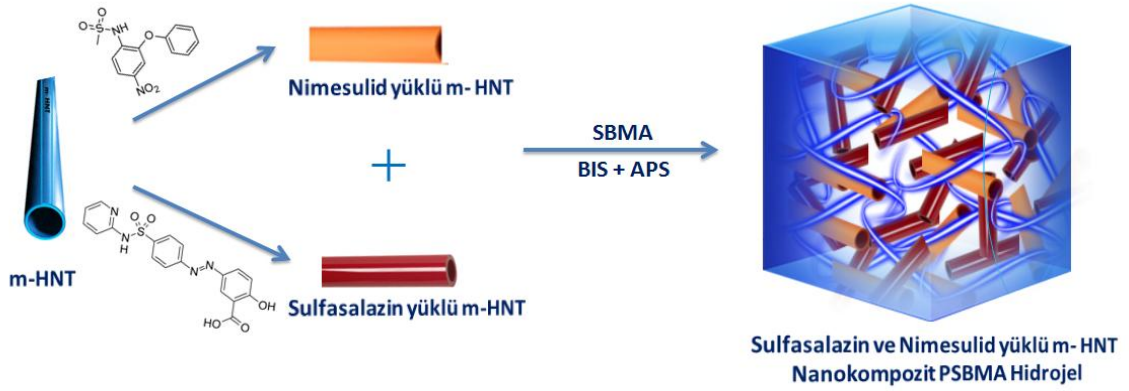


Resim 8.5 a) PSBMA/ m-HNT6-NM, b) PSBMA/ m-HNT6-SZ nanokompozit hidrojellerin dijital görüntüleri

8.7.2. NM VE SZ yüklü nanokompozit hidrojellerin sentezi

NM ve SZ yüklü nanokompozit hidrojellerin sentezlenmesi için öncelikle SBMA monomeri 1 ml distile su eklenerek magnetik karıştırıcıda homojenleşene kadar 20 dakika boyunca karıştırıldı. Daha sonra MBAA 1 ml distile su eklenerek sıcak su banyosunda çözüldü ve SBMA çözeltisine eklendi ve 20 dakika homojen bir karışım sağlamak için magnetik karıştırıcıda 150 rpmde karıştırıldı. Daha sonra karıştırma işlemi devam ederken sırasıyla NM yüklü m-HNT6'lar ve SZ yüklü m-HNT6'lar ayrıca 1 ml distile suda çözülen APS karışıma eklendi. Karışımın son hali önceden ısı 40 °C ye ayarlanmış su banyosunda jelleşme başlayana kadar 70 Hz sonikasyona tabi tutuldu. Su banyosundan alındıktan sonra jelleşme tamamlanması için 20 dakika beklendi. SZ ve NM yüklü nanokompozit

hidrojeller 40 °C de vakumlu etüvde 24 saat boyunca kurutuldu. PSBMA/m-HNT6-SZNM olarak kodlandı (Resim 8.6- Şekil 8.6).



Şekil 8.6 PSBMA/m-HNT6-SZNM nanokompozit hidrojel sentezi şematik gösterimi



Resim 8.6 PSBMA/ m-HNT6-SZNM nanokompozit hidrojel Dijital görüntüsü

8.8. Karakterizasyon Çalışmaları

8.8.1. Yüzey Alanı ve Porozite Analizi

HNT'nin yapısal özellikleri, micrometrics ASAP 2020 yüzey alanı ve porozite analiz cihazı kullanılarak 76,859 K'de nitrojen adsorpsiyon / desorpsiyon izotermi ile belirlenmiştir. Analizlerden önce, numuneler yaklaşık altı saat süreyle vakum altında otomatik olarak gazdan arındırılmıştır. Örnek kütle 1,8311 g, soğuk serbest alan 43,3252 cm³ ve sıcak serbest alan 15,2520 cm³ olarak ölçülmüştür.

m-HNT6'nın yapısal özellikleri, bir micrometrics ASAP 2020 yüzey alanı ve porozite analiz cihazı kullanılarak 76.8 K'da nitrojen adsorpsiyon / desorpsiyon izotermi ile belirlenmiştir. Analizlerden önce, numuneler yaklaşık altı saat süreyle vakum altında otomatik olarak gazdan arındırılmıştır. Örnek kütle 2,2439 g, soğuk serbest alan 45,0823 cm³ ve sıcak serbest alan 15,5120 cm³ olarak ölçülmüştür.

8.8.2. Fourier Transform İnfrared Spektrometresi (FTIR) Analizi

HNT, m-HNT6, m-HNT24, HNT150, SZ, NM, PSBMA hidrojel, PSBMA40, PSBMA/m-HNT6-NM, PSBMA/m-HNT6-SZNM numuneleri FTIR için toz haline getirilerek hazırlandı. Perkin Elmer Spectrum Two FTIR ile analizleri yapıldı, sonuçları alındı.

8.8.3. Termal özelliklerin incelenmesi

Termal özelliklerin incelenmesi için testlere başlamadan önce tüm numuneler vakumlu bir fırında, 60 °C'de 24 saat bekletilerek kurutulmuştur. Termal özelliklerin incelenmesi aşamasında bütün ölçümler Hitachi STA 7300 cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Termal özelliklerin incelenmesi için alüminyum kaplara koyulan 9,982 mg HNT ve 11,704 mg m-HNT6 numunelerine aynı işlemler uygulanmıştır. Bu işlem sırasında numuneler azot atmosferi altında 10 °C / dk'lık bir ısıtma hızında oda sıcaklığından 600 °C'ye ısıtılmış ve dinamik termogravimetri analizi, diferansiyel termal analiz ve diferansiyel termogravimetri analizi yapılmıştır ve termogramları çizilmiştir. Termal özelliklerin incelenmesi için Hitachi STA 7300 cihazında alüminyum kaplara koyulan 11,699 mg PSBMA hidrojel ve 10,974 PSBMA20 numunelerine aynı işlemler uygulanmıştır. Bu işlem sırasında numuneler azot atmosferi altında oda sıcaklığından 100 °C'ye 10 °C / dk'lık bir ısıtma hızında 30 dakika ısıtıldı, daha sonra 10 °C / dk'lık bir hızda 40 °C'ye soğutuldu. Son olarak, numuneler 10 °C / dk'lık bir ısıtma hızında 40 °C'den 600 °C'ye ısıtılmış ve termogravimetri analizi, diferansiyel termal analiz ve diferansiyel termogravimetri analizi yapılmıştır ve termogramları çizilmiştir.

8.8.4. Şişme Çalışmaları

Distile Sudaki Şişme Değerlerinin Zamanla Değişiminin İncelenmesi

PSBMA hidrojel, PSBMA10, PSBMA20 ve PSBMA40'ın oda sıcaklığında şişme analizleri gerçekleştirilmesi için öncelikle her bir numune kuru haldeki ağırlıkları hassas

terazide belirlendikten sonra 25°C de 100'er ml distile su içersine yerleştirildi. Distile sudaki numuneler belirli zaman aralıklarında distile sudan çıkarılıp yüzey suyu alınarak hassas terazide tartıldı ve ağırlık değerleri kayıt edildikten sonra distile suya tekrar bırakıldı. İşlemler her bir numune için üçer kez tekrarlandı ve elde edilen değerlerin ortalamaları alındı. PSBMA hidrojel, PSBMA10, PSBMA20 ve PSBMA40'ın kütlece yüzde şişme değerleri hesaplandı ve zamana karşı kütlece yüzde grafiği çizildi.

Farklı pH'daki Tampon Çözeltilerdeki Şişme Değerlerinin Belirlenmesi

Farklı pH'daki tampon çözeltilerdeki şişme değerlerinin belirlenmesi için öncelikle tampon çözeltiler hazırlandı. pH 3 tampon çözeltisini hazırlamak için 100 ml 0,1 M KHftalat çözeltisine 44,6 ml 0,1 M HCL çözeltisi eklendi, cam baget yardımıyla karıştırıldı ve pHmetre ile kontrol edilerek pH 3e ayarlandı. pH 5,5 tampon çözeltisini hazırlamak için 100 ml 0,1 M KHftalat çözeltisine 73,2 ml 0,1 M NaOH çözeltisi eklendi, cam baget yardımıyla karıştırıldı ve pHmetre ile kontrol edilerek pH 5,5 e ayarlandı. pH 7,4 tampon çözeltisini hazırlamak için 100 ml 0,1 M KH₂PO₄ çözeltisine 78,2 ml 0,1 M NaOH çözeltisi eklendi, cam baget ile karıştırıldı ve pHmetre ile kontrol edilerek pH 5,5 e ayarlandı.

Farklı pH'daki tampon çözeltilerdeki şişme değerlerinin belirlenmesi için PSBMA hidrojel ve PSBMA20 nanokompozit hidrojel örnekleri için aynı prosedür uygulandı. Numuneler oda sıcaklığında 100 er ml pH 3, pH 4, pH 5,5, pH 7,4 ve pH 10 tampon çözeltilere kuru haldeki ağırlıkları hassas terazide belirlendikten sonra eklendi ve 4 saat sonra stok çözeltilerden çıkarıldı ve yüzey suları alınarak hassas terazide tartılarak tartımlar kayıt edildi. İşlemler üçer kez tekrarlandı ve ortalamaları alındı. Kütlece yüzde şişme değerleri hesaplanarak pH kütlece yüzde şişme grafiği çizildi.

8.8.5. Morfolojik Analiz

Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)

SEM analizinden önce PSBMA hidrojel, PSBMA/m-HNT6-SZNM, PSBMA/m-HNT6-NM numuneleri ayrı kaplardaki 50'şer ml distile su içinde bekletildi, 24 saat sonra distile sudan çıkarılarak numune kaplarına yerleştirildi, SEM analizine hazırlık için dondurularak kurutuldu. Analizler Bruker Quantax EDS SEM ile gerçekleştirildi.

Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM)

PSBMA/m-HNT6-SZNM, PSBMA/m-HNT6-NM numuneleri ayrı kaplardaki 50 şer ml distile su içinde bekletildi, 24 saat sonra distile sudan çıkarılarak numune kaplarına yerleştirildi, TEM analizine hazırlık için dondurularak kurutuldu. Analizler JEOL 1220 JEM marka TEM cihazı ile gerçekleştirildi.

8.8.6. Sitotoksosite Testi

Sitotoksosite testinden önce PSBMA20 sterilize edilmiştir. Sterilizasyon sonucunda polimerik yapıda meydana gelebilecek değişikliklerin minimumda tutulması ve in vitro etkin madde salımının etkilenmemesi amacıyla polimerik yapıdaki sistemler için en uygun sterilizasyon yöntemi olan gama ışınları ile sterilizasyon tercih edilmiştir. Sterilizasyon işlemi, 60 Co gama kaynağı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sterilize edilecek nanokompozitler amber renkli şişeler içinde ışınlama alanına konulmuş ve ışınlama dozu olarak polimerik materyaller için uygun görülen 2,5 Mrad seçilmiştir.

3-[4,5-dimetiltiyazol-2-il]-2,5-dipfeniltetrazol bromid (MTT) Testi ile hücre canlılığı değerlendirilmeden önce gama ışınları ile sterilize edilen PSBMA20'nin invitro MTT testiyle hücre canlılığı değerlendirilmiştir. PSBMA20 kodlu numune elüsyon için DMEM medium içinde 0,2g/ ml olacak şekilde 24 saat bekletildi. 96 kuyucuklu plakalar içine L929 hücreleri 10^5 hücre/ml olacak şekilde ekildi. 24 saat boyunca 37 °C CO₂'li inkübatörde hücreler tutunmaya bırakıldı. 24 saat sonunda elüsyon sıvısı kuyulara eklendi. Numuneler 24 saat kuyularda bekletilerek hücrelerle etkileştirildi. 24 saat sonunda MTT canlılık testi yapıldı. Fotometrik okuma, 570 nm de yapılmıştır. Pozitif kontrol olarak %1 fenol çözeltisi, negatif kontrol olarak sadece medium kullanıldı. Sonuçlar negatif kontrol %100 canlı kabul edilerek hesaplanmıştır.

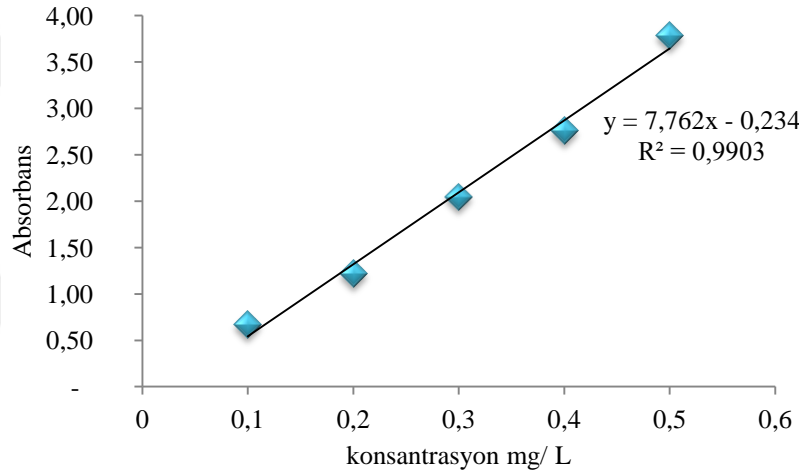
Dulbecco'nun modifiye Eagle ortamı (DMEM) solusyonu somatik hücre kültürlerinde kullanılmaktadır. DMEM hücrelerin beslenebilmeleri için gerekli olan glukoz, hücrelerin canlı kalmaları için uygun ozmolarite ve uygun pH'a, gerekli aminoasitlere ve vitaminlere sahiptir.

8.8.7. İn-Vitro Salım Çalışmaları

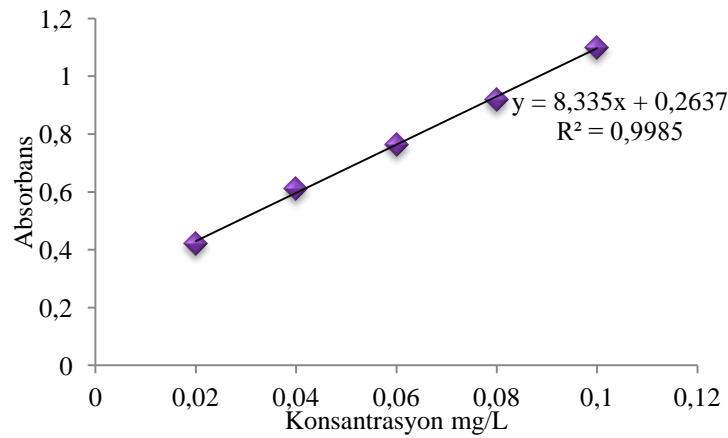
Etkin maddelerin pH 7,4'de kalibrasyon grafiklerinin hazırlanması

Etkin maddelerin pH 7,4'de ve pH 3'te salım çalışmalarını gerçekleştirmek için öncelikle etken maddelerin pH 7,4'de kalibrasyon grafiklerinin hazırlandı. pH 7,4'de NM'nin

maksimum absorbans verdiği dalga boyu değeri 392 nm, SZ'nin maksimum absorbans verdiği dalga boyu değeri 360 nm olarak belirlendi. NM hazırlanan 100 ml pH 7,4 tampon çözeltilesine eklenerek manyetik karıştırıcıda çözelti homojenleşene kadar karıştırıldı. Numunelerden belirlenen aralıktaki miktarlarda alınan örnekler seyreltilerek UV spektrofotometre ile analiz edildi, ve kalibrasyon grafiği çıkarıldı. SZ hazırlanan 100 ml pH 7,4 tampon çözeltilesine eklenerek manyetik karıştırıcıda çözelti homojenleşene kadar karıştırıldı. Numunelerden belirlenen aralıklarda alınan örnekler seyreltilerek UV spektrofotometre ile analiz edildi ve kalibrasyon grafiği çıkarıldı (Şekil 8.9, Şekil 8.10). Deneyle üçer defa yürütülmüştür ve sonuçların ortalaması alınmıştır. NM ve SZ pH 3'de yeterli miktarda çözünmediği için kalibrasyon grafiği hazırlanamamıştır.



Şekil 8.7 SZ pH 7,4'de kalibrasyon grafiği



Şekil 8.8 NM pH 7,4'de kalibrasyon grafiği

Hazırlanan dozaj formundan etkin madde salımının fizyolojik koşullarda nasıl olabileceğini göstermek amacıyla yürütülen in vitro etken madde salım çalışmaları diyaliz membran (Molecular weight cut-off 12–14,000 Da) kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Resim 8.7). Membranlar kullanılmadan önce 1 saat çözünme ortamı içerisinde hidrasyon işleminden geçirilmiştir.



Resim 8.7 PSBMA/m-HNT6-NM diyaliz membranda dijital görüntüsü

m-HNT6-NM'dan pH 7,4'te NM Salımı

111 mg NM içeren m-HNT6-NM membran içinde, 36 °C ve 100 dev / dak da karışmakta olan 100 ml pH 7,4 fosfat tamponu içerisine konulmuştur. Belirlenen zaman aralıklarında 1 ml örnek alınarak alınan miktarda taze ortam ilave edilmiştir. Alınan örneklerin NM için 392 nm'de, absorbanları okunmuş ve okunan absorban değerleri, nimesulidin pH 7,4 fosfat tamponundaki salınan NM'nin konsantrasyonları hesaplanmıştır. Paralel olarak 3 kez tekrarlanan salım çalışmaları sonucunda salım grafikleri çizilmiştir.

PSBMA-NM'den pH 7,4'te NM Salımı

96 mg NM içeren PSBMA/m-HNT6-NM membran içinde (Resim 8.10), 36 °C ve 100 dev / dak da karışmakta olan 100 ml pH 7,4 fosfat tamponu içerisine konulmuştur. Belirlenen zaman aralıklarında 1 ml örnek alınarak alınan miktarda taze ortam ilave edilmiştir. Alınan örneklerin NM için 392 nm'de, absorbanları okunmuş ve okunan absorban değerleri, nimesulidin pH 7,4 fosfat tamponundaki salınan NM'nin konsantrasyonları hesaplanmıştır. Paralel olarak 3 kez tekrarlanan salım çalışmaları sonucunda salım grafikleri çizilmiştir.

PSBMA/m-HNT6-NM'den pH 7,4 ve pH 3'te NM Salımı

100 mg NM içeren PSBMA/ m-HNT6-NM yarı geçirgen diyaliz membrana yerleştirildi. Sızıntıyı önlemek için membranın iki tarafı kelepçe ile kapatıldı. Diyaliz membran daha

sonra salım ortamı olarak 100 ml pH 7,4 fosfat tamponu içine yerleştirilmiştir. Salım testi, $36 \pm 0,5$ °C'de 100 dev / dak hızla karıştırılarak gerçekleştirildi. Belirlenen zaman aralıklarında 1 ml ortam örneklendi. Örnekleme sonrasında sabit bir hacim elde etmek için ortama eşdeğer miktarda pH 7,4 fosfat tamponu ilave edildi. Alınan örnekler pH 7,4 fosfat tamponu ile 10 ml'e tamamlanarak 392 nm'de UV spektrofotometre ile analiz edildi. İlacın konsantrasyonu hesaplandı. Salım deneyleri üçer defa yürütülmüştür ve sonuçların ortalaması alınmıştır.

pH 7,4 ve pH 3'te PSBMA/m-HNT6-NM, PSBMA/m-HNT6-SZ ve PSBMA/m-HNT6-SZNM' dan NM ve SZ'nin kümülatif salımları aşağıdaki formülle bulunmuştur:

$$\text{Kümülatif salım (\%)} = \frac{M_1}{M} \times 100$$

M_1 : t anında salınan kümülatif ilaç miktarı

M: ilacın başlangıçtaki miktarı



Resim 8.8 PSBMA/ m-HNT6-NM salımdan sonra diyaliz membranda dijital görüntüsü

PSBMA/m-HNT6-SZ'den pH 7,4 ve pH 3'te SZ Salımı

600 mg SZ yüklü PSBMA/m-HNT6-SZ nanokompozit hidrojel diyaliz membran içerisine alınarak membran iki ucundan mandallarla kapatılmıştır. PSBMA/m-HNT6-SZ nanokompozit hidrojel membran içinde, 36°C ve 100 rpm de karışmakta olan salım ortamı olarak 100 ml pH 7,4 fosfat tamponu içine yerleştirilmiştir. Salım testi, $36 \pm 0,5$ ° C'de 100 dev / dak hızla karıştırılarak gerçekleştirildi. Belirli aralıklarla 1 ml ortam örneklendi. Örnekleme sonrasında sabit bir hacim elde etmek için ortama eşdeğer miktarda pH 7,4 fosfat tamponu ilave edildi. Alınan pH 7,4 fosfat tamponu ile 10 ml e tamamlanarak SZ için 360 nm'de absorbansları okundu ve ilacın konsantrasyonu hesaplandı. Salım deneyleri

paralel olarak üçer defa yürütülmüştür ve sonuçların ortalaması alınmıştır, salım grafiği çizilmiştir.

PSBMA/m-HNT6-SZNM'den pH 7,4 ve pH 3'te SZ ve NM Salımı

210 mg SZ ve 100 mg NM içeren PSBMA/m-HNT6-SZNM nanokompozit hidrojel membran içinde (Resim 8.11), 36 °C ve 100 dev / dak da karışmakta olan 100 ml pH 7,4 fosfat tamponu içerisine konulmuştur. Belirlenen zaman aralıklarında 1 ml örnek alınarak alınan miktarda taze ortam ilave edilmiştir. Alınan örneklerin NM için 392 nm'de, SZ için 360 nm'de absorbanları okunmuş ve okunan absorban değerleri, nimesulidin pH 7,4 fosfat tamponundaki salınan NM ve SZ nin konsantrasyonları hesaplanmıştır. Paralel olarak 3 kez tekrarlanan salım çalışmaları sonucunda salım grafikleri çizilmiştir.



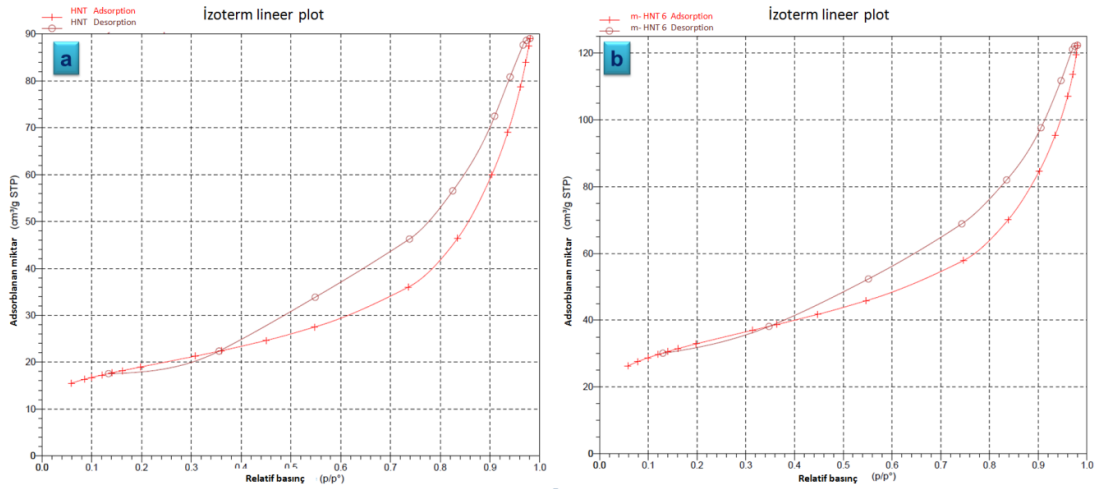
Resim 8.9 Salımdan sonra PSBMA/m-HNT6-SZNM' diyaliz membranda dijital görüntüsü

pH 3'deki salım çalışmaları pH 7,4 deki işlemlere paralel olarak aynı şekilde pH 3 tampon çözeltisinde gerçekleştirilmiştir. Ölçümler NM ve SZ pH 3'de çözünmediği için örnekler pH 7,4 e getirilerek gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan örneklerin NM için 392 nm de, SZ için 360 nm de absorbanları okunmuş ve okunan absorban değerleri, NM ve SZ nin konsantrasyonları hesaplanmıştır. Paralel olarak 3 kez tekrarlanan salım çalışması sonucunda salım grafikleri çizilmiştir.

9. SONUÇLAR

9.1. Yüzey Alanı ve Porozite analizi

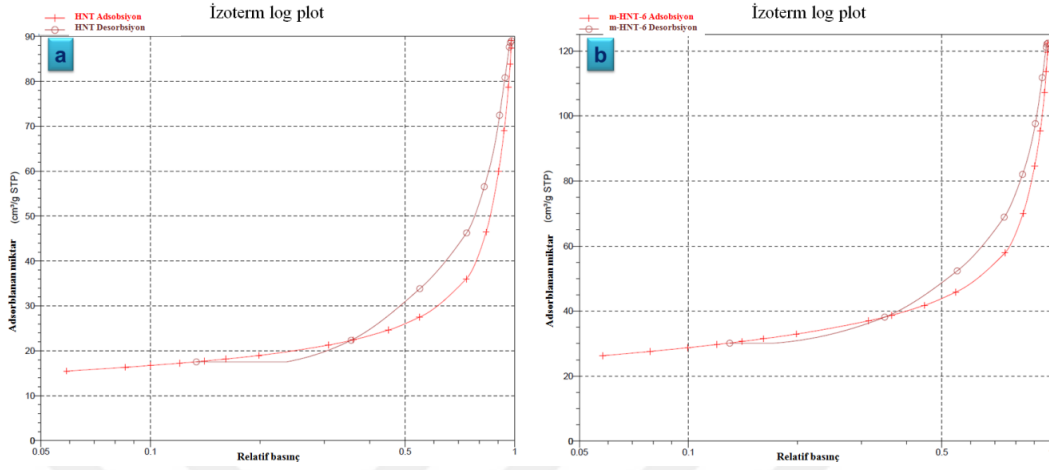
HNT ve m-HNT6 numunelerinin adsorpladıkları azotun miktarı ve relatif basınç ($x=p/p_0$) ile değişimi grafiğe geçirilerek elde edilen adsorpsiyon/desorpsiyon izotermi şekil 9.1’de verilmiştir. Desorpsiyon eğrisi ve adsorpsiyon eğrisi, birbiriyle uyuşmaz, çeşitli gözenek şekillerine bağlı farklı histerezis döngüler üretir. Tip A histerezis silindirik gözenekle ilişkilidir; Tip B, yarık şekilli gözeneklerle ilişkilidir; Tip C ve D histerezis, kama şeklinde gözenekler tarafından üretilir ve Tip E histerezis, şişe boyun gözeneklerine atfedilir (Şekil 6.2, Şekil 6.3). Histerezis varlığı, kompleks mikro-yapıyı, mikro gözeneklerin şekil ve azotun bağlanabilirliğinin farkını, dolayısıyla matrisin yüzeyinde olan kılcal yoğunlaşmanın varlığını gösterir [216,217].



Şekil 9.1 Azot gazının a) HNT b) m-HNT6 üzerine adsorpsiyon desorpsiyon lineer izoterm grafikleri

HNT ve m-HNT 6, Uluslararası Saf ve Uygulamalı Kimya Birliği (IUPAC) a dayanarak IV tipi olarak sınıflandırılan izoterm benzer adsorpsiyon izotermi sergiler. Histerisizlerin H1, A tipi (Şekil 6.3) ve IVa histerizisi olduğu sonucuna varılmıştır. (Şekil 6.2) Bu, HNT ve m-HNT 6'nın çoğunlukla mezoporlu ve silindir şeklinde olduğu anlamına gelir. HNT ve m-HNT6 örneklerinin adsorplanmış azotun miktarı ve relatif basıncın değişimi grafiğe geçirilerek elde edilen adsorpsiyon/desorpsiyon izotermi şekil 9.1’de verilmiştir. HNT

ve m-HNT6 örneklerinin adsorplanmış azotun miktarı ve relatif basıncın logaritması alınarak değişimi grafiğe geçirilerek elde edilen adsorpsiyon/desorpsiyon izotermi şekil 9.2’de verilmiştir.

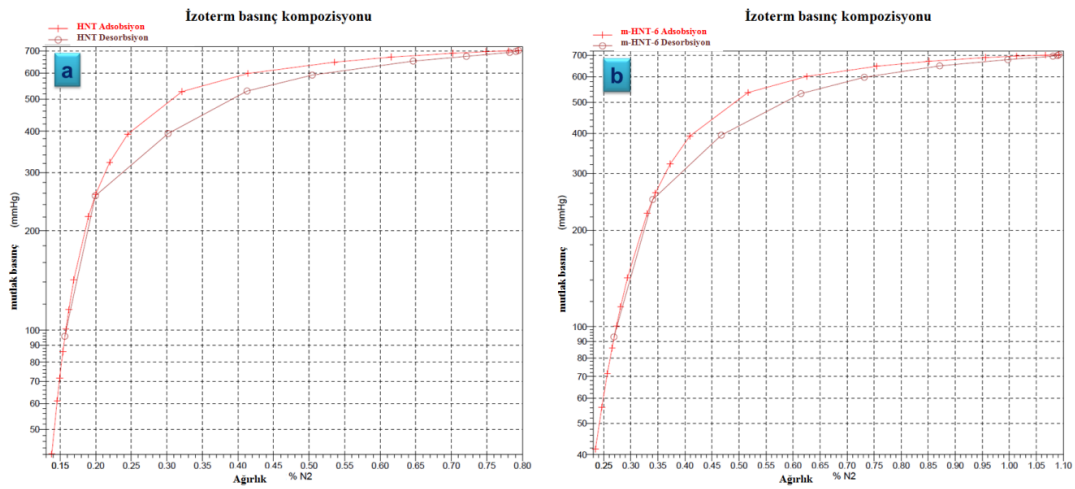


Şekil 9.2 Azot gazının a) HNT b) m-HNT6 üzerine adsorbsiyon desorpsiyon Logaritmik izoterm grafikleri

Çizelge 9.1 HNT ve m-HNT6 yüzey alanı ve boşluk hacimleri

	HNT	m-HNT 6
Tek noktali yüzey alanı (m ² /g)	66,1950	114,9536
Tek noktali adsorpsiyon toplam boşluk hacmi (cm ³ /g)	0,135334	0,184974
Tek noktali desorpsiyon toplam boşluk hacmi (cm ³ /g)	0,137116	0,188799

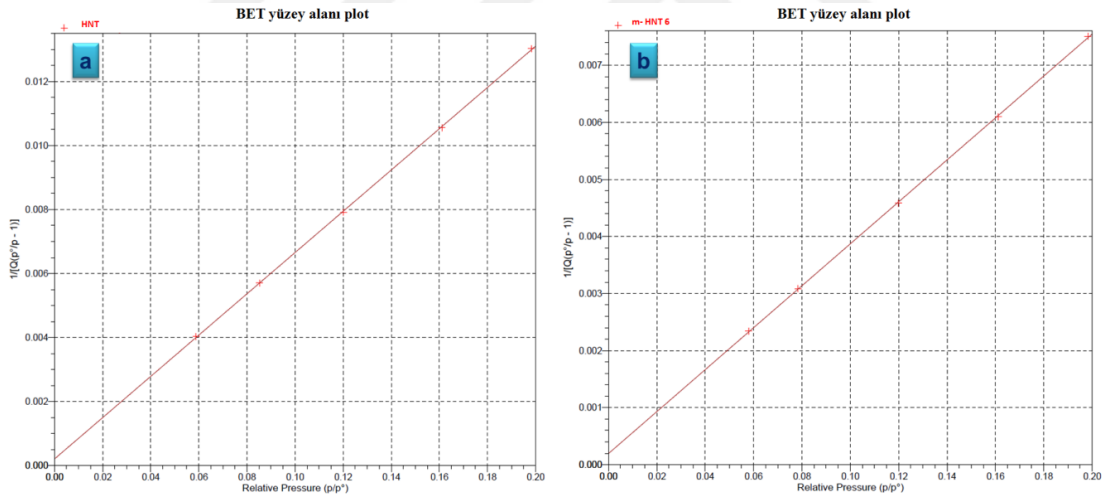
HNT ve m-HNT6 örneklerinin azot gazının mutlak basıç ve ağırlık değişimi grafiğe geçirilerek elde edilen adsorpsiyon/desorpsiyon izotermi şekil 9.3’te verilmiştir.



Şekil 9.3 Azot gazının a) HNT b) m-HNT6 üzerine adsorbsiyon desorpsiyon izoterm basınç kompozisyonu

m-HNT6'nın tek noktalı yüzey alanı (m^2/g) HNT'den fazladır. HNT'nin toplam boşluk hacmi (cm^3/g) de H_2SO_4 ile muameleden sonra artmıştır (Çizelge 9.1)

Yapı parametrelerini deneysel izotermlden hesaplamak için pek çok matematiksel model vardır. Tek nokta, BET, LA, BJH, t- Plot modelleri tip IV izotermli adsorbanlar için kullanılabilir ki HNT, tip IV izotermli bir adsorbandır. Adsorpsiyon tip IV izotermlerinde örnek yüzey ve adsorbat arasındaki etkileşim nispeten güçlüdür, mezo gözeneklidir. (Şekil 9.1) HNT ve m-HNT6 örnekleri için bağıl denge basıncının $0,05 < x < 0,20$ olduğu aralıkta BET doğrusu çizilmiş ve şekil 9.4'te verilmiştir. BET denklemi, numunenin yüzey alanını belirlemek için izotermlden bilgileri kullanır. Q, verilen nispi basınçta adsorbe edilen azotun ağırlığıdır (P / P_0), Q_m , tek tabakalı kapasitedir, bu standart sıcaklık ve basınçta (STP) adsorbe edilen gazın hacmidir ve C sabittir. STP 273 °K ve 1 atm olarak tanımlanır. (Şekil 9.4) İzoterm IV ve küçük mezoporlar için, doğrusallık sadece $0.05 < P / P_0 < 0.20$ aralığında tutulur [209,233].



Şekil 9.4 a) HNT b) m-HNT6 BET doğruları

Şekil 9.4'deki BET doğruları adsorpsiyonunun BET denklemine uyduğunu göstermektedir.

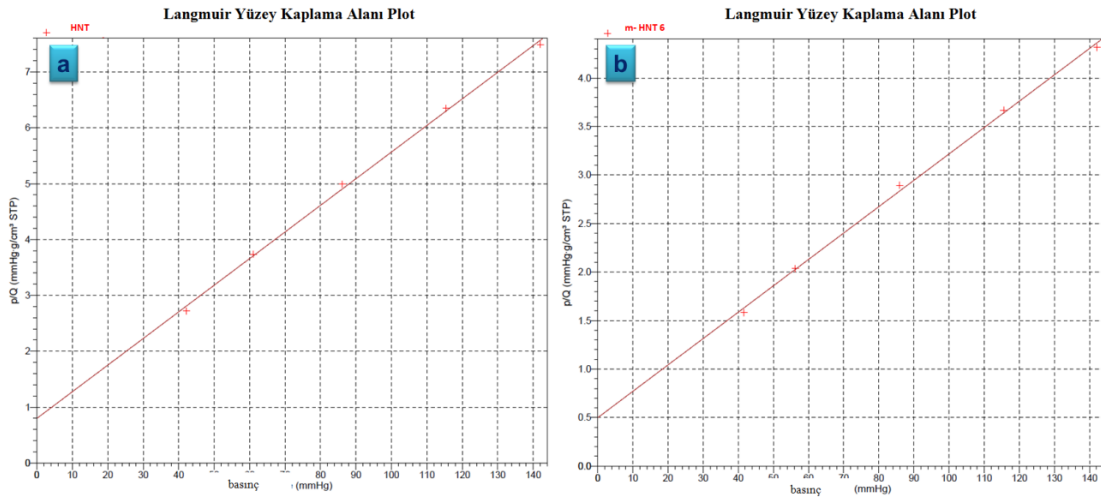
Gözenek genişliğinin H_2SO_4 ile muameleden sonra azalması mikrogözeneklerin mezogözeneklere dönüşmesine atfedilebilir (Çizelge 9.3). HNT ve m-HNT6 ortalama gözenek genişlikleri göz önüne alındığında mezogözeneklidir.

HNT BET Yüzey Alanı 67,2724 m² / g, BJH Adsorpsiyon kümülatif 17.000 Å ile 3000.000 Å arası gözenekli yüzey alanı genişliği (Scum) 53,648 m² / g'dır. Scum, kümülatif alandır. SBET, gram kümülatif alan başına metrekare cinsinden BET alanıdır. SBET > Scum olması, şişe şeklinde gözenek olmadığını kanıtlar (çizelge 9.2) [234-235]. m-HNT6 BET Yüzey Alanı 117,8128 m² / g, BJH Adsorpsiyon kümülatif 17.000 Å ile 3000.000 Å arası gözenekli yüzey alanı genişliği (Scum) 86,279 m² / g'dır. Scum, kümülatif alandır (çizelge 9.3). Scum, kümülatif alandır. SBET, gram kümülatif alan başına metrekare cinsinden BET alanıdır. SBET > Scum olması, birçok şişe şeklinde gözenek olmadığını kanıtlar, bu durum HNT'nin m-HNT6'nın karakteristik tübüler yapısı ile uyumludur ve H₂SO₄ ile muamele HNT'nin tübüler yapısını etkilememiştir.

Çizelge 9.2 HNT ve m-HNT6 yüzey alanı ve gözenek genişliği değerleri

	HNT	m-HNT 6
BET yüzey alanı m ² /g	67,2724	117,8128
Langmuir yüzey alanı m ² /g	91,2897	160,1366
Adsorpsiyon ortalama gözenek genişliği Å	80,4693	62,8028
Desorpsiyon ortalama gözenek genişliği Å	81,5289	64,1013

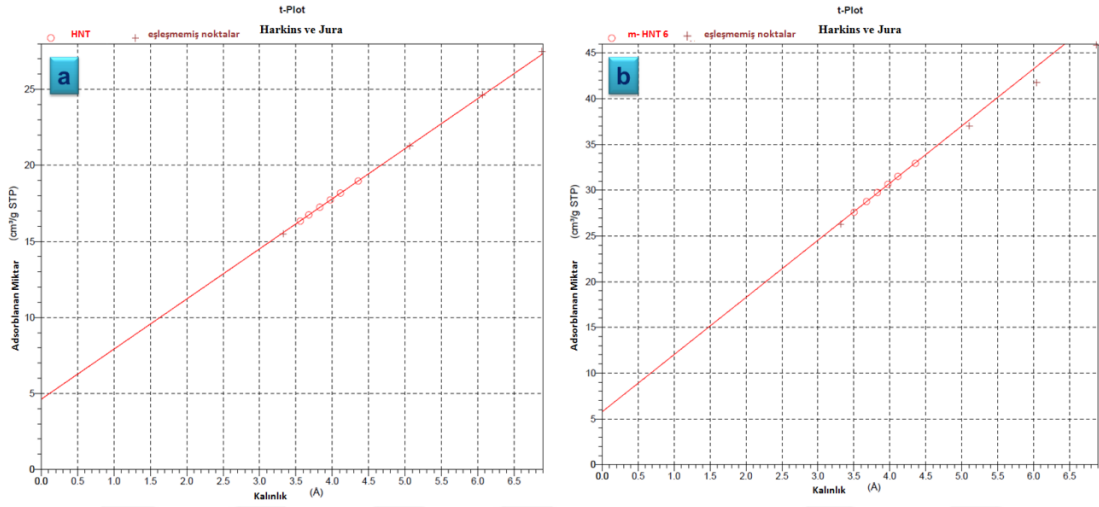
Daha önce yapılan tanımlarda, yarıçaplarına göre $r < 1$ nm, $1 \text{ nm} < r < 25$ nm ve $r > 25$ nm olan nanogözeneklere sırayla mikro-, mezo- ve makrogözenek adları verilmektedir.



Şekil 9.5 a) HNT b) m-HNT6 Langmuir doğruları

(STP: T = 273,15 K, 101,3 kPa)

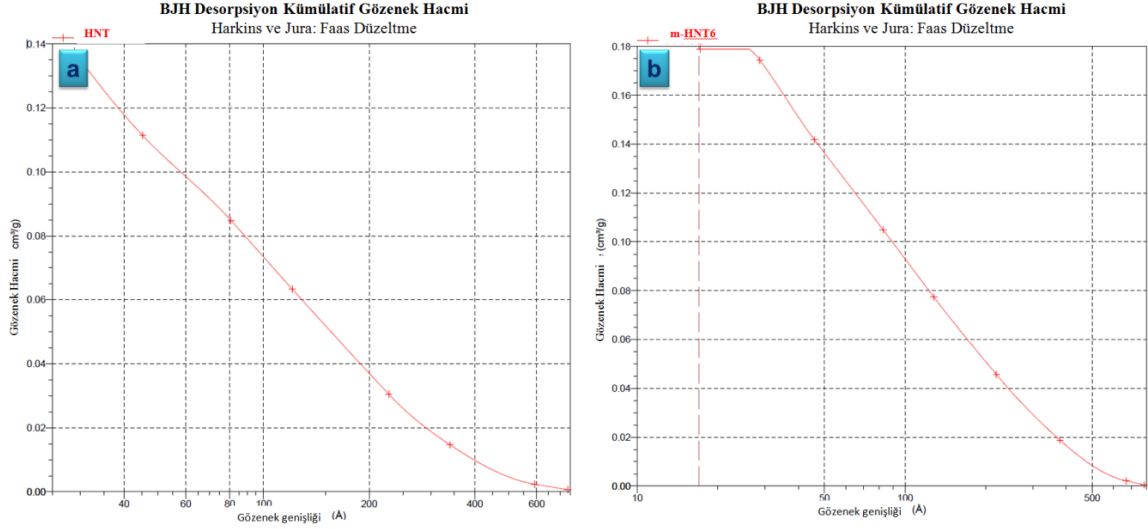
Gözenekli malzemeler mikro, mezo ve makro gözeneklere sahiptir ve gözenek yapılarının bilinmesi kullanımları yönünde önem arzeder. Katı maddelerin gözenek yapısının belirlenmesi için kullanılan çok çeşitli yöntemler vardır. t-plot yöntemi, mikro ve mezo gözeneklere sahip katıların mikro gözenek hacmini belirlemek için kullanılan yöntemlerdendir. t-plot eğrisi, her bir relatif basınca karşılık gelen t istatistiksel kalınlık değerine karşılık, bu bağıl basınçtaki adsorplanan gaz miktarını belirtir. Katı maddenin t istatistiksel kalınlığı de-Boer, Halsey, Harkins ve Jura yöntemleri ile hesaplanabilmektedir.



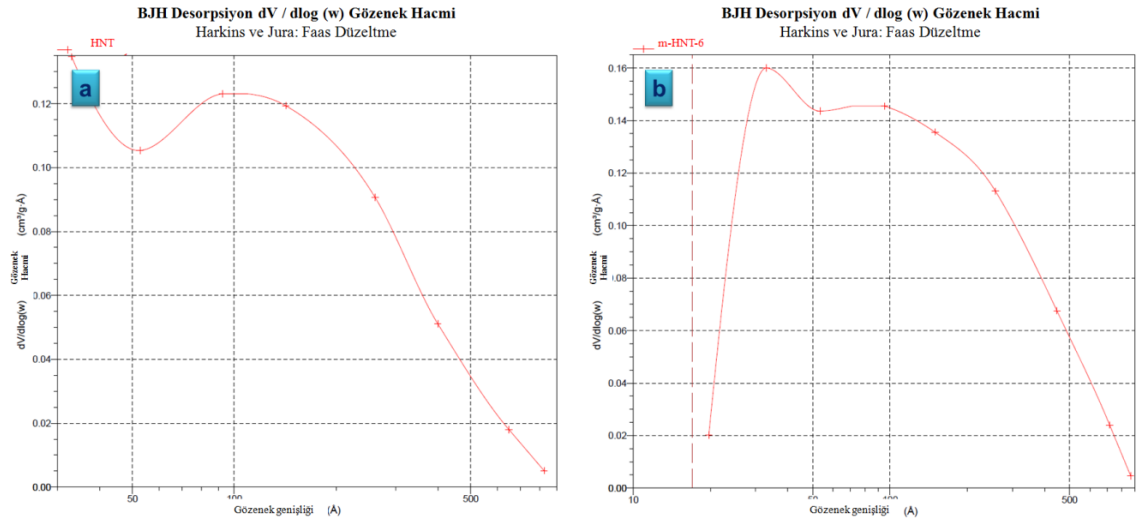
Şekil 9.6 a) HNT b) m-HNT6 t-plot

HNT asitle muamele edildikten sonra kalınlıklar artmamış ancak adsorbe edilen miktarlar artmıştır bu durum iç hacmin artmasına atfedilebilir .

HNT için, $t = 3,6-4,35 \text{ \AA}$ 'deki mükemmel doğrusallık görülmektedir. HNT mikro gözeneklerin yüzey alanı toplam yüzey alanının % 24,24'üdür. Bu durumda HNT mezo-gözeneklidir. m-HNT6 için, grafik $t = 3,5-4,7 \text{ \AA}$ 'de mükemmel bir şekilde doğrusaldır ve mikroporların yüzey alanı toplam yüzey alanının % 17,95' idir. Bu durumda m-HNT6 mezo-gözeneklidir (Şekil 9.6). Sonuçlara göre, HNT H_2SO_4 ile muamele edildiğinde, HNT'nin mezopore oranı artmıştır.



Şekil 9.7 a) HNT b) m-HNT6 BJH Desorpsiyon Kümülatif Gözenek Hacmi Grafiği



Şekil 9.8 a) HNT b) m-HNT6 BJH Desorpsiyon dV/dlog(w) Gözenek Hacmi Grafiği

Çizelge 9.3 HNT ve m-HNT6 BJH Adsorpsiyon Desorpsiyon değerleri

	HNT	m-HNT 6
BJH Adsorpsiyon kümülatif yüzey alanı m ² /g	53,648	86,279
BJH Desorpsiyon kümülatif yüzey alanı m ² /g	74,3169	102,1826
BJH Adsorpsiyon kümülatif hacim cm ³ /g	0,129768	0,172447
BJH Desorpsiyon kümülatif hacim cm ³ /g	0,137655	0,178918
BJH Adsorpsiyon ortalama gözenek genişliği Å	96,755	79,948
BJH Desorpsiyon ortalama gözenek genişliği Å	74,091	70,039

Barrett Joyner Halenda (BJH) yöntemi, genellikle mezo ve makro gözenekli malzemelerin gözenek yapısının belirlenmesi amacıyla uygulanması tercih edilen bir yöntemdir [236]. H₂SO₄ ile muamele sonrası mikrogözeneklerin de mezo gözeneklere katılması ile m-HNT6 BJH adsorpsiyon ortalama gözenek genişliği ve BJH desorpsiyon ortalama gözenek genişliği, HNT'ninkine göre daha düşük değerlere inmiştir. HNT desorpsiyon kümülatif gözenek hacmi göz önüne alındığına mezo ve makro gözeneklerin hacmi 0,137655 cm³/g, m-HNT desorpsiyon kümülatif gözenek hacmi göz önüne alındığına mezo ve makro gözeneklerin hacmi 0,178918 cm³/g dır (Şekil 9.7, Şekil 9.8)

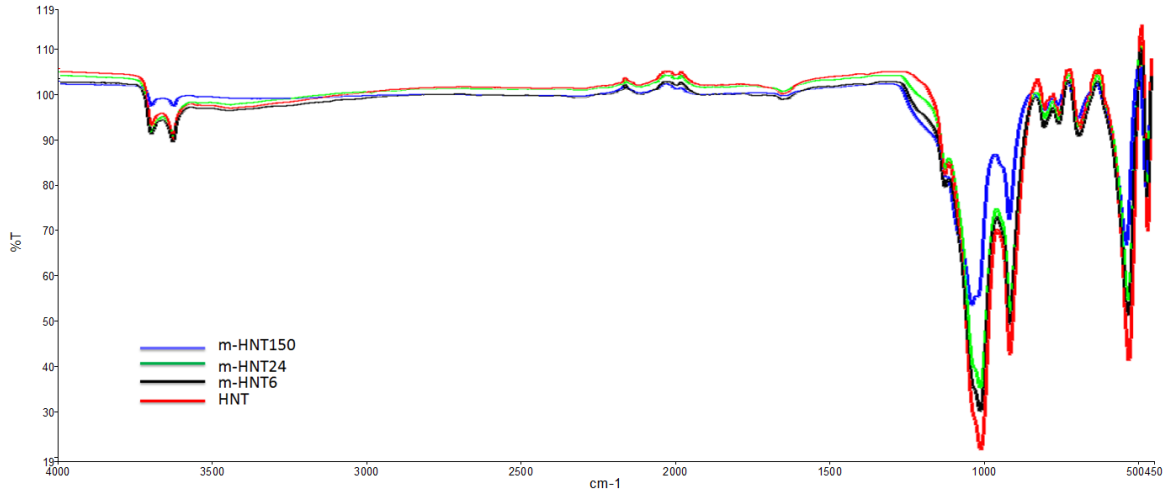
HNT ve m-HNT6 yüzey alanı ve partikül büyüklüğü değerlerine göre H₂SO₄ ile muamele sonrası yüzey alanı artarken partikül boyutu azalmıştır (Çizelge 9.4)

Çizelge 9.4 HNT ve m-HNT6 Yüzey alanı ve partikül büyüklüğü değerleri

	HNT	m-HNT6
Tek noktalı yüzey alanı	66,1950 m ² /g	114,9536 m ² /g
BET yüzey alanı	67,2724 m ² /g	117,8128 m ² /g
Langmuir yüzey alanı	91,2897 m ² /g	160,1366 m ² /g
Ortalama partikül büyüklüğü	891,897 Å	509,282 Å

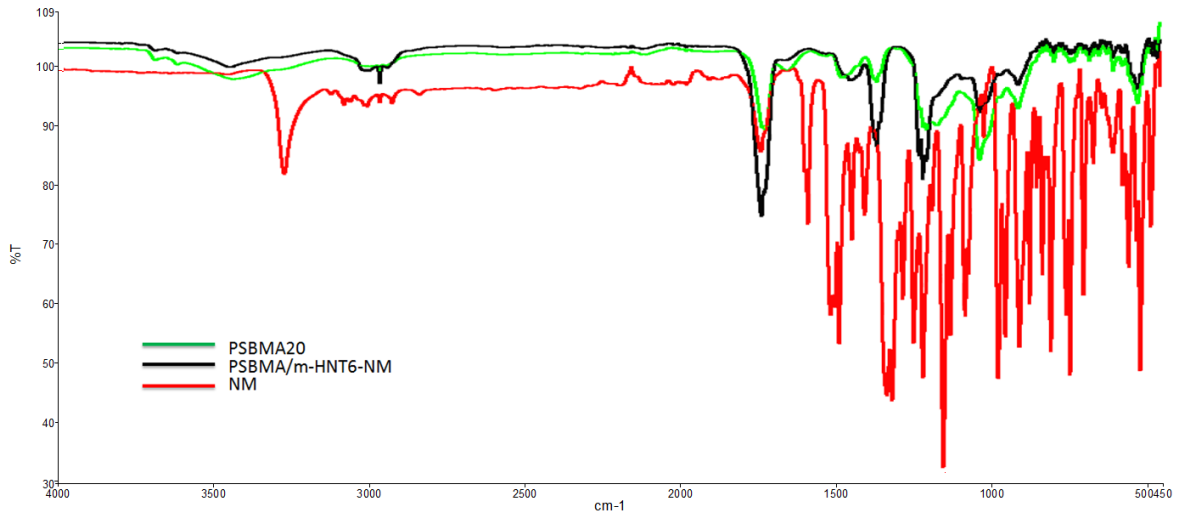
9.2. FTIR

HNT'in FTIR spektrumu Şekil 9.10'da verilmektedir. HNT'in FTIR spektrumunda gözlenen titreşim bandları incelendiğinde; HNT'lerin kristal örgüsündeki –OH grubunun gerilme titreşimini yüzeydeki gruplar için 3695 cm⁻¹ ve içerdeki gruplar için 3625 cm⁻¹'deki pik, göstermektedir. 1645 cm⁻¹ ve 3448 cm⁻¹'deki pikler, tabakalar arası su moleküllerini göstermektedir. 907 cm⁻¹ daki pik iç Al-OH gruplardaki O-H deformasyon titreşimine atfedilir. 1003 cm⁻¹'deki pik HNT'lerin Si-O-Si iç düzlem titreşimini; 1118 cm⁻¹'deki pik, hallositin zayıf Si-O titreşim bandını ve 795-748 cm⁻¹'deki pik ise Si-O-Al bandını göstermektedir. 524 cm⁻¹'deki pik Al-O tetrahedral tabakalardaki deformasyon titreşimine atfedilir. Bu pikin varlığı, HNT'lerin orijinal yapısının tamamen bozunmadığının bir göstergesidir. 460 cm⁻¹'deki pik Si-O-Si tetrahedral tabakalarının Si-O deformasyon titreşimine atfedilir. HNT150, m-HNT6, m-HNT24 FTIR karşılaştırmasına göre sıcaklık ve süre artışı daha çok iç tetrahedral tabakaları etkilemiştir.



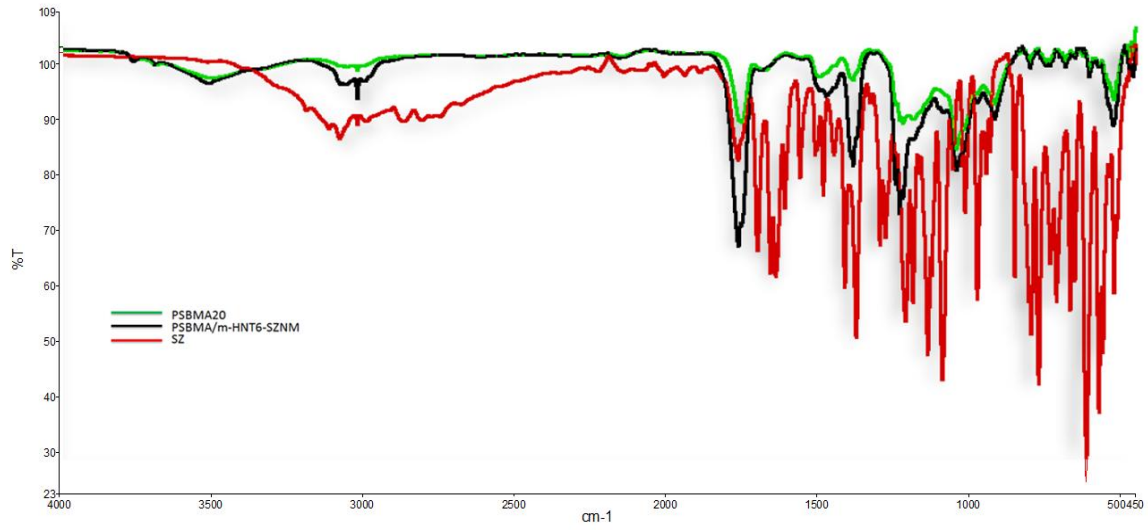
Şekil 9.9 HNT, HNT150, m-HNT6, m-HNT24 FTIR spektrumları

m-HNT6 FTIR spektrumları ve m-HNT24 FTIR spektrumları ile karşılaştırıldığında m-HNT24 lerin m-HNT6 lere kıyasla iç ve yüzey –OH gruplarının, SiO grubunun ve Al-O-Si 524 cm^{-1} 'deki piklerinin transmittansında H_2SO_4 muamelesi süre artışına bağlı değişim gözlenmiştir. Bu durum H_2SO_4 ile muamele işleminin iç tabakalardaki bağları kopararak Al ve Si u biraz daha fazla uzaklaştırdığının göstergesi olarak düşünülebilir. 907 cm^{-1} 'deki pik sıcaklığın artışı ile HNT150 en yüksek transmittans değerini vermiştir bu durum iç tabakadaki Al-OH gruplardaki O-H deformasyonuna atfedilir (Şekil 9.10).



Şekil 9.10 NM, PSBMA, PSBMA/m-HNT6-NM FTIR spektrumu

Şekil 9.10 ve Şekil 9.11'deki PSBMA'nın FTIR spektrumları incelendiğinde, 1720 cm⁻¹'de ester karbonil grubunun gerilme titreşim hareketine ilişkin pikin varlığı görülmektedir. 1167 ve 1035 cm⁻¹'deki pikler SO₃⁻² grubunun simetrik ve asimetrik gerilmeleri ile ilgilidir. 1480 cm⁻¹'deki pik amonyum grubuna aittir.

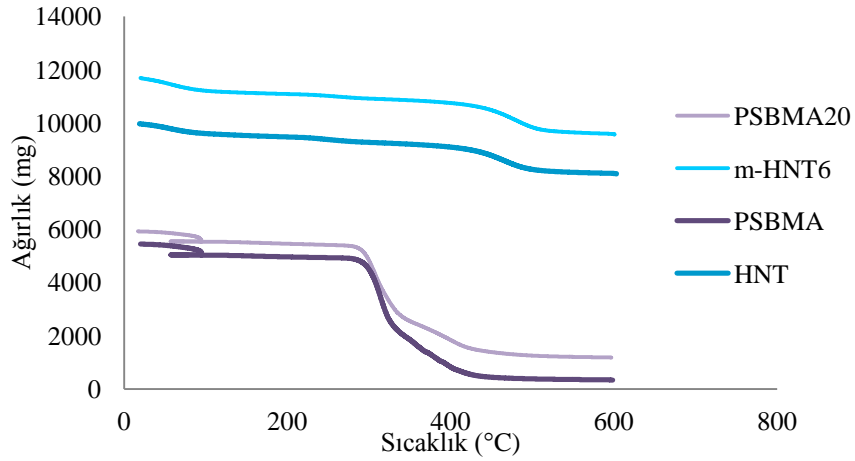


Şekil 9.11 SZ, PSBMA, PSBMA/m-HNT6-SZNM FTIR spektrumu

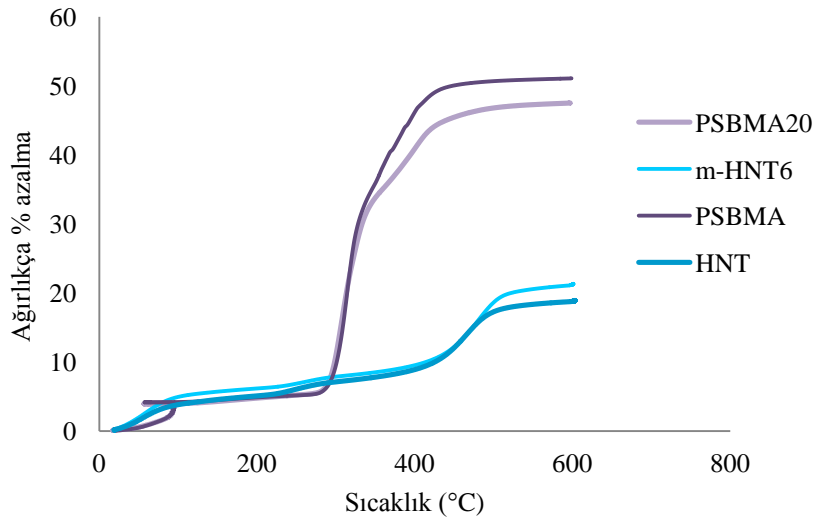
PSBMA/m-HNT6-NM FTIR spektrumu, NM ve PSBMA FTIR spektrumları ile karşılaştırılarak incelendiğinde NM etken maddesinin karakteristik piklerinin PSBMA/m-HNT6-NM FTIR spektrumunda gözlemlenmemesi NM etken maddesinin başarı ile yüklendiğini göstermektedir (Şekil 9.11). PSBMA/m-HNT6-SZNM FTIR spektrumu, SZ, PSBMA FTIR spektrumları ile karşılaştırılarak incelendiğinde SZ etken maddesinin karakteristik piklerinin PSBMA/m-HNT6-SZNM FTIR spektrumunda gözlemlenmemesi SZ etken maddesinin başarı ile yüklendiğini göstermektedir (Şekil 9.12).

9.3. Termal Özellikler

İlk olarak 100 °C kadar meydana gelen % 4 ağırlık kaybı, çapraz bağlanmış polimerin % 4 oranında bağlı suya sahip olduğunu gösterir (Şekil 9.12) [237].

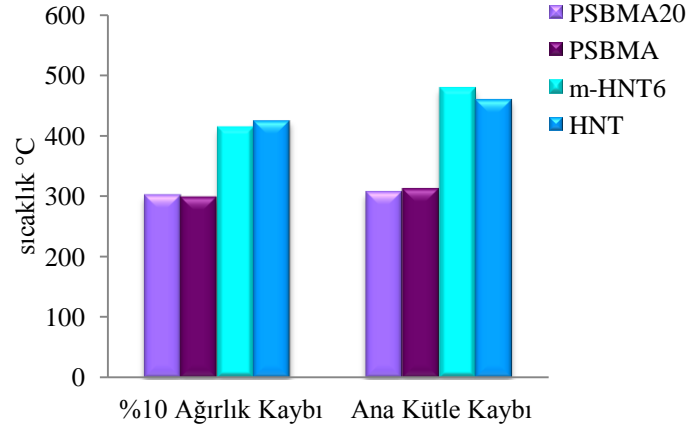


Şekil 9.12 PSBMA, PSBMA20, HNT ve HNT6 karşılaştırmalı sıcaklığa bağlı ağırlık grafikleri



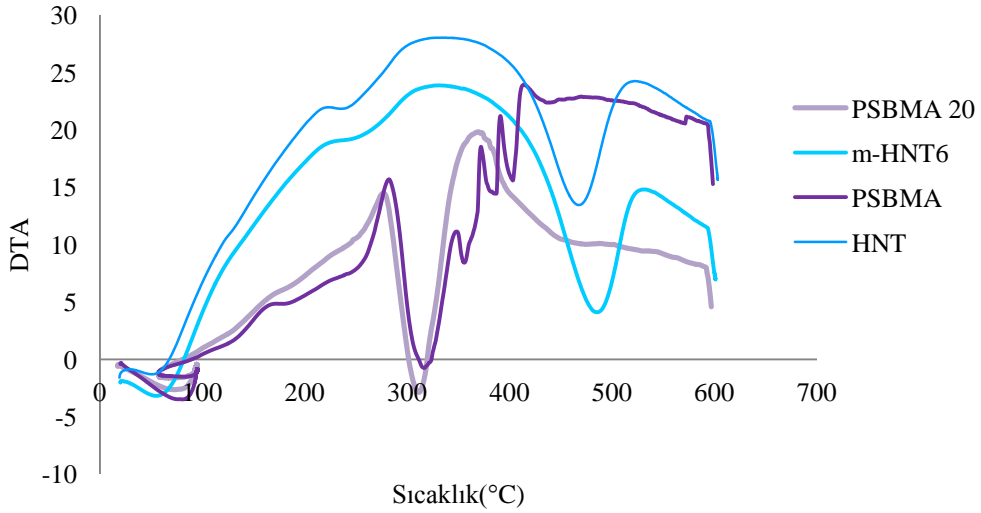
Şekil 9.13 PSBMA, PSBMA20, HNT ve m-HNT6 karşılaştırmalı ağırlıkça % azalma sıcaklık grafikleri

PSBMA ve PSBMA20 karşılaştırıldığında ağırlıkça % azalmanın m-HNT6 eklenmesinden belli bir süreden sonra negatif etkilendiği görülmektedir bu durum inorganik kütlenin artışına atfedilebilir. HNT nin asitle muamelesi ile elde edilen m-HNT6'nın ağırlığını HNT ye göre daha fazla kaybetmesi işlem görmüş olması nedeniyle, iç suyunu kaybetmiş olmasına ve inorganik madde oranlarının azalmasına atfedilebilir (Şekil 9.13). Ki bu durum Al'un uzaklaştırıldığını desteklemektedir.



Şekil 9.14 PSBMA, PSBMA20, HNT ve m-HNT6 karşılaştırmalı sıcaklık kütle kaybı ilişkisi

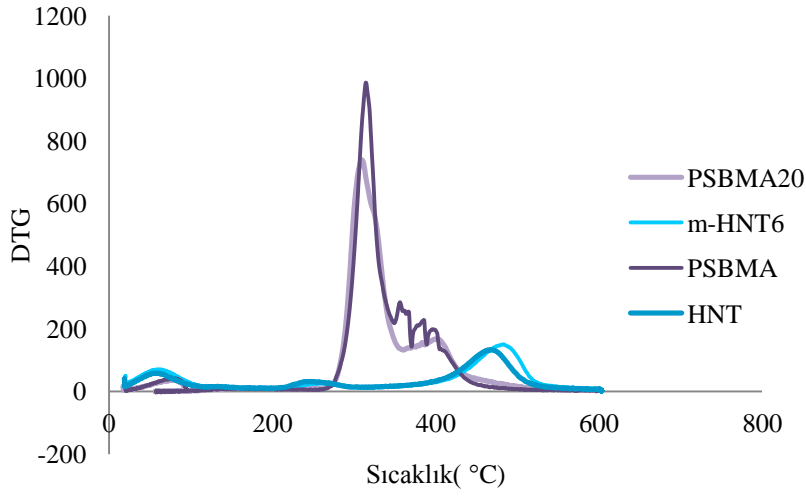
Şekil 9.14’de görüldüğü üzere m-HNT6’nın ana kütle kaybı sıcaklığının HNT’ye göre fazla olması işlem görmesine atfedilir. HNT ve m-HNT6’nın ana kütle kaybı sıcaklığının PSBMA20 ve PSBMA ile kıyaslandığında daha yüksek olması inorganik yapıda olmasından kaynaklanır.



Şekil 9.15 PSBMA, PSBMA20, HNT ve m-HNT6 karşılaştırmalı DTA sıcaklık grafikleri

HNT ve m-HNT6’nın DTA eğrilerinde sırasıyla 466 °C ve 482 °C endotermik pikler gözlenmektedir (çizelge 9.5). Asitle işlem görmüş HNT’lerin endotermik pikinin daha yüksek sıcaklıklara kaydığı ve pik alanının azalmış olduğu şekil 9.15’de gözlenmektedir. Pik alanı şekildeki eğri altındaki alan, endotermik olarak çevreden HNT’lere salınan ısı

miktarını temsil ederken, pikin kayması, kristal yapıdaki değişimlerle ilişkilendirilmektedir (Şekil 9.15).



Şekil 9.16 PSBMA, PSBMA20, HNT ve HNT6 karşılaştırmalı DTG zaman grafikleri

PSBMA DTA eğrisindeki yukarı yönlü pikler hidrojeldeki çapraz bağlara atfedilebilir. PSBMA20 deki m-HNT6 ların eksotermik reaksiyonları baskıladığı degradasyonu azalttığı DTA grafiğinden anlaşılmaktadır. PSBMA20 ve m-HNT6 analiz sonundaki bozunma hızının benzer olması m-HNT6 daki inorganik maddelere atfedilebilir (Şekil 9.15).

PSBMA, PSBMA20, HNT ve m-HNT6 sıcaklık ve DTG değerleri çizelge 9.5’de verilmiştir (Şekil 9.16). Maksimum degradasyon oranlarına bakıldığında PSBMA’nın degradasyon oranını ve max. degradasyon sıcaklığını m-HNT6 azaltmıştır (Çizelge 9.5). HNT ve m-HNT6 maksimum degradasyon oranlarına bakıldığında H₂SO₄ ile muamele işlemi maksimum degradasyon oranını ve sıcaklığını arttırmıştır.

Çizelge 9.5 PSBMA, PSBMA20, HNT ve m-HNT6 sıcaklık ve DTG değerleri

	Max. Degradasyon oranı DTG ug/min	Sıcaklık °C
PSBMA20	740,3438	309,1387
PSBMA	986,3613	314,5078
m-HNT6	150,4805	482,5058
HNT	132,668	466,7048

9.4. Şişme Çalışmaları

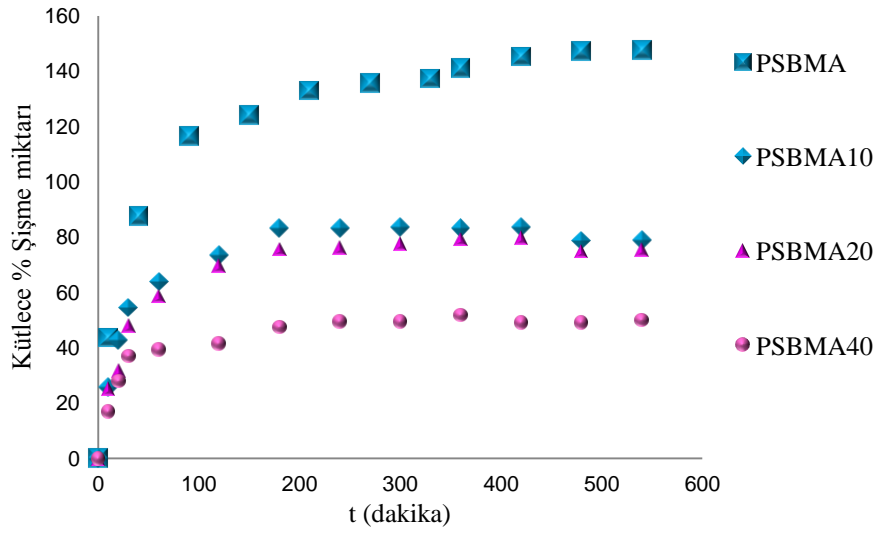
9.4.1. PSBMA hidrojel, PSBMA10, PSBMA20 ve PSBMA40 nanokompozit hidrojellerin distile suda zamana bağlı kütlece % şişme değerleri

Sentezlenen PSBMA hidrojel, PSBMA10, PSBMA20 ve PSBMA40 nanokompozit hidrojellerin distile suda zamana bağlı kütlece yüzde şişme miktarları (Şekil 9.17) grafiğe geçirilmiştir. Resim 9.1 de görüldüğü üzere PSBMA10, PSBMA20 ve PSBMA40 nanokompozit hidrojellerin m-HNT6 oranı arttıkça opaklığı artmıştır. m-HNT6 oranı şişme çalışmalarında etkili olmuştur.



Resim 9.1 Sentezlenen a) PSBMA10, b) PSBMA20, c) PSBMA40 nanokompozit hidrojellerinin dijital görüntüleri

PSBMA hidrojinin distile suda zamana bağlı kütlece yüzde şişme miktarları incelendiğinde hidrojinin ilk 90 dakikada hızlı bir şişme gösterdiği ve 90 dakikadan sonra şişme hızının yavaşladığı görülmektedir. PSBMA hidrojel, PSBMA10, PSBMA20 nanokompozit hidrojellerin distile suda zamana bağlı kütlece yüzde şişme miktarları incelendiğinde PSBMA hidrojel 210. dakikada kütlece % 132 şişme değerlerine ulaşmıştır. PSBMA10, PSBMA20 zamana bağlı kütlece yüzde şişme grafiğine göre ilk 60 dakikada hızlı bir şişme gerçekleşmiş ve birbirine yakın şişme değerleri gözlemlenmiştir (Şekil 9.18).



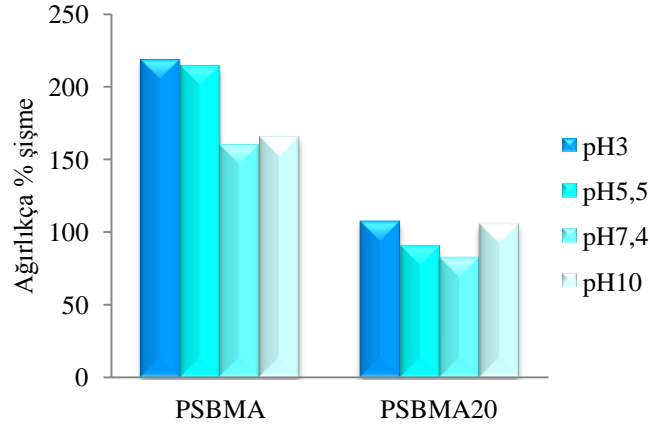
Şekil 9.17 PSBMA Hidrojel, PSBMA10, PSBMA20 ve PSBMA40 nanokompozit hidrojellerin zamana kütlece yüzde şişme miktarı grafiği

PSBMA, PSBMA10, PSBMA20 zamana bağlı kütlece yüzde şişme değerleri kıyaslandığında %10 ve %20 oranındaki m-HNT6 miktarının ağırlıkça yüzde şişme değerlerini yaklaşık % 60 düşürdüğü gözlemlenmektedir (Şekil 9.17). PSBMA10, PSBMA20 zamana bağlı kütlece yüzde şişme grafiğine göre ilk 30 dakikada hızlı bir şişme göstermiştir ve sonrasında şişme yavaşlamıştır. PSBMA40 nanokompozit hidrojel ile PSBMA hidrojinin yüzde şişme değerleri kıyaslandığında ağırlıkça %40 oranındaki m-HNT6 miktarının yüzde şişme değerlerini yaklaşık % 90 düşürdüğü gözlemlenmektedir. PSBMA hidrojel, PSBMA10, PSBMA20 ve PSBMA40 nanokompozit hidrojellerin denge şişme değerleri yaklaşık olarak sırasıyla % 140, % 81, % 78 ve % 50 değerindedir (Şekil 9.17). Bunun sebebi, HNT oranı arttıkça kompozit hidrojellerdeki hidrofilik polimer olan PSBMA yüzdesindeki düşüşten kaynaklanmaktadır. HNT'nin su absorpsiyon kapasitesi daha düşüktür. Diğer yandan HNT'ler PSBMA matrisinde inorganik dolgu parikülleri olarak gözenekler etrafında toplanarak, gözeneklerde hapsolan suyun azalmasına da neden olmuş olabilir.

9.4.2. Farklı pH'daki tampon çözeltilerde. PSBMA ve PSBMA20'nin kütlece % şişme değerleri

PSBMA40 nanokompozit hidrojel ile PSBMA hidrojinin yüzde şişme değerleri kıyaslandığında ağırlıkça % 40 oranındaki m-HNT6 miktarının yüzde şişme değerlerini

yaklaşık % 90 düşürdüğü için ilaç yükleme çalışmalarında tercih edilmemiştir. PSBMA10 ve PSBMA20'nin zamana bağlı kütlece yüzde şişme değerleri ise birbirine yakındır, nanokompozitteki ilaç miktarının maksimum değerde olabilmesi için PSBMA20 tercih edilmiştir. Farklı pH'daki tampon çözeltilerde kütlece % şişme değerleri PSBMA ve PSBMA20 için değerlendirilmiştir.



Şekil 9.18 PSBMA ve PSBMA20'nin pH3, pH5,5, pH7,4 ve pH10'da ağırlıkça % şişme değerleri karşılaştırmalı grafikleri

PSBMA'nın pH3, pH5,5, pH7,4 ve pH10'da % şişme grafikleri incelendiğinde pH7,4 de en az % şişme pH3, pH5,5 ve pH10'da ise pH7,4'e kıyasla daha fazla % şişme gözlemlenmiş bu durum PSBMA'nın iyonik etki arttıkça şişme oranının artmasına atfedilebilir (Şekil 9.17)

PSBMA ve PSBMA20 ağırlıkça % şişme grafikleri (pH 3, pH 5,5, pH 7,4 ve pH 10) karşılaştırmalı olarak incelendiğinde m-HNT6 eklenmesi ile % şişme oranlarında belirgin bir şekilde azalma olduğu görülmektedir. PSBMA20 pH 3 ve pH 10 da birbirine yakın ve pH5,5 ile pH7,4 den daha fazla şişme oranına sahiptir bu durum HNT'nin iyonik etkiyi arttırdığına atfedilebilir (Şekil 9.18). PSBMA ve PSBMA20 pH 3'te en yüksek şişme değerlerine ulaşmıştır, en az şişme değerleri ise pH 7,4'te gözlenmiştir.

9.5. m-HNT6'lara Etken Maddelerin Yükleme Oranları

Çizelge 9.6'da görüldüğü üzere m-HNT6' lara SZ etken maddesinin yüklenme oranı m-HNT6 miktarının artmasına bağlı olarak belirgin artış göstermiştir.

Çizelge 9.6 Eklenen m-HNT6 ve SZ miktarlarına göre yüklenen SZ miktarı

Eklenen m-HNT6	Eklenen SZ	Yüklenen SZ
1,2 g	1 g	% 82
0,6 g	1 g	% 65
0,3 g	0,5 g	% 40

Çizelge 9.7’de görüldüğü üzere m-HNT6’ lara NM etken maddesinin yüklenme oranını m-HNT6 miktarının artması SZ etken maddesine göre çok fazla etkilememiştir. Bu durum NM etken maddesinin iyonik özelliğine atfedilebilir. NM’nin düşük pH’da düşük çözünürlüğü vardır, artan pH ile nimesulid sülfonanilit grubunun deprotonasyon ve iyonlaşması çözünürlüğünü artırır ve bu da çözünme sürecini destekler. Yükleme oranının daha az olması m-HNT6’ ların negatif dış yüzeyine atfedilebilir.

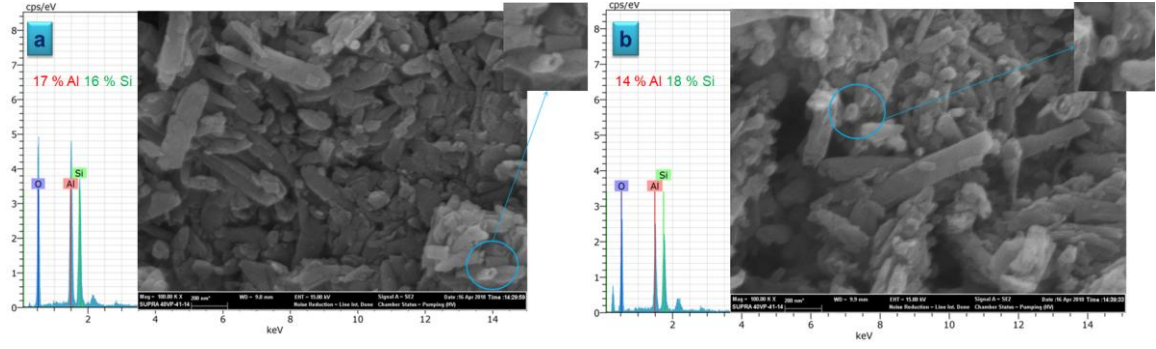
Çizelge 9.7 Eklenen m-HNT6 ve NM miktarlarına göre yüklenen NM miktarı

Eklenen m-HNT6	Eklenen NM	Yüklenen NM
0,6 g	0,2 g	% 58
0,3 g	0,2 g	% 50

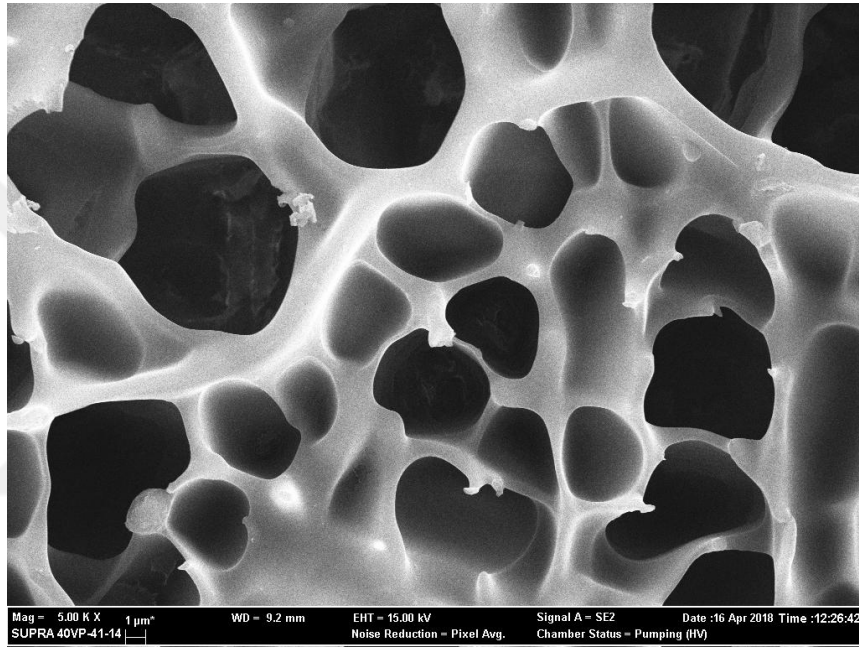
9.6. Morfolojik Analiz

9.6.1. SEM

HNT ve m-HNT6 SEM görüntüleri incelendiğinde HNT’nin ve m-HNT6’nın tübüler yapısı gözlemlenmektedir. EDX elementel analizi, HNT’nin 6 saat boyunca asit ile muamelesinden sonra alüminyum atomu yüzdesinin % 16’dan % 14’e düştüğünü göstermektedir (Resim 9.2).

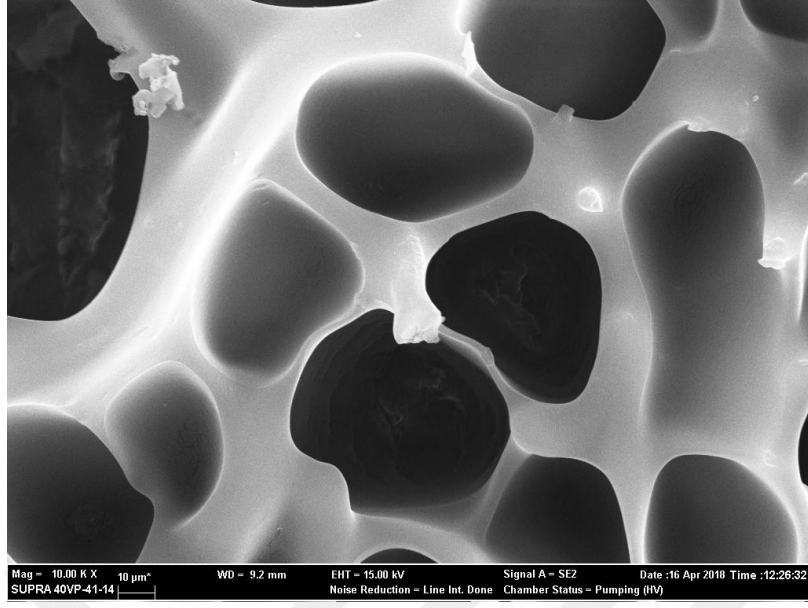


Resim 9.2 a) HNT b) m-HNT6 SEM görüntüleri (Büyütme 100.00 KX) ve EDX analizleri

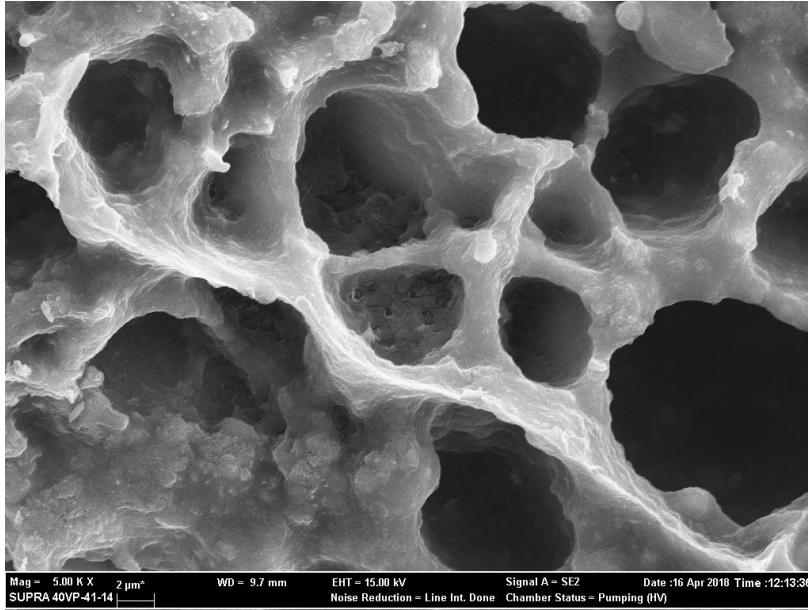


Resim 9.3 PSBMA SEM görüntüleri (Büyütme 5.00 KX)

PSBMA SEM görüntüleri incelendiğinde hidrojel yapısının çapraz bağlanma oluşumu gözlemlenmektedir (Resim 9.3 - Resim 9.4).

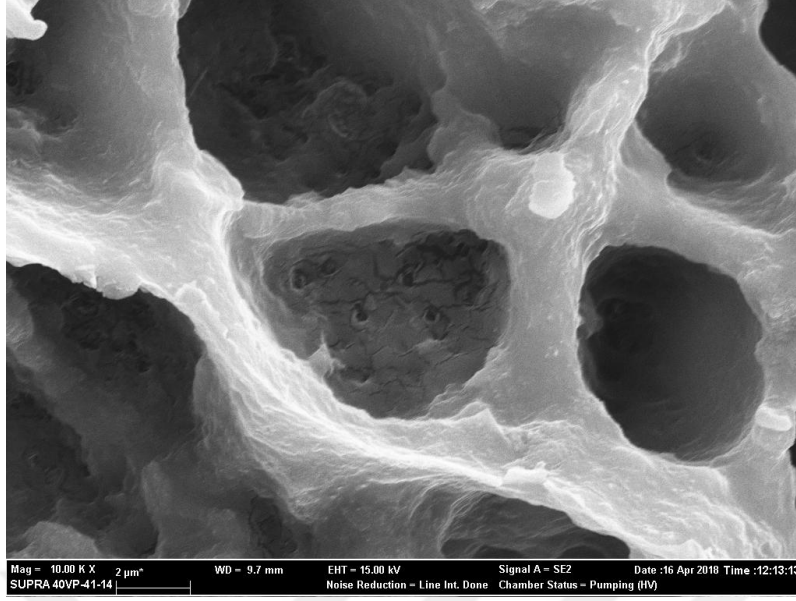


Resim 9.4 PSBMA SEM görüntüleri (Büyütme 10.00 KX)



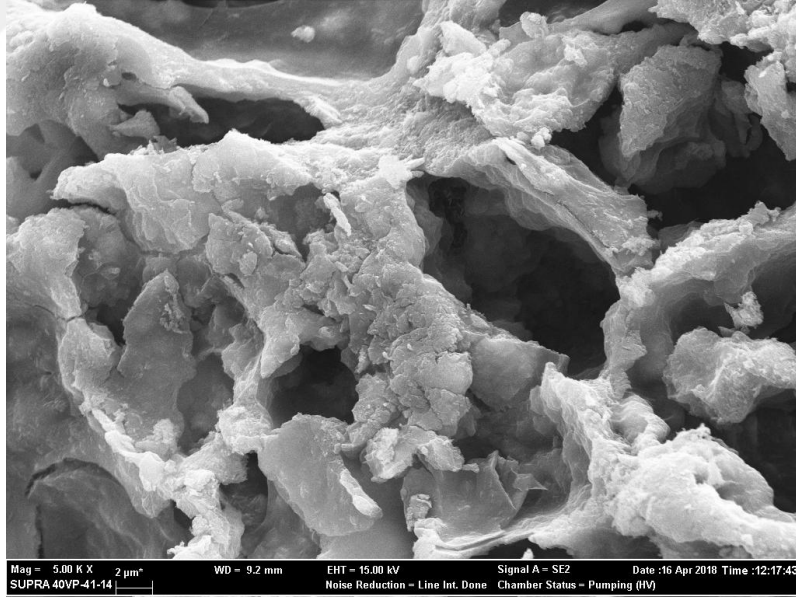
Resim 9.5 PSBMA/ m-HNT6-NM SEM görüntüleri (Büyütme 5.00 KX)

PSBMA/ m-HNT6-NM SEM görüntüleri incelendiğinde NM yüklü m-HNT6'ların çapraz bağların etrafında toplandığı gözlemlenmektedir. PSBMA/ m-HNT6-NM SEM görüntüleri PSBMA SEM görüntüleri ile karşılaştırıldığında nanokompozitteki m-HNT6'ların varlığı anlaşılmaktadır. (Resim 9.4- Resim 9.5- Resim 9.6).

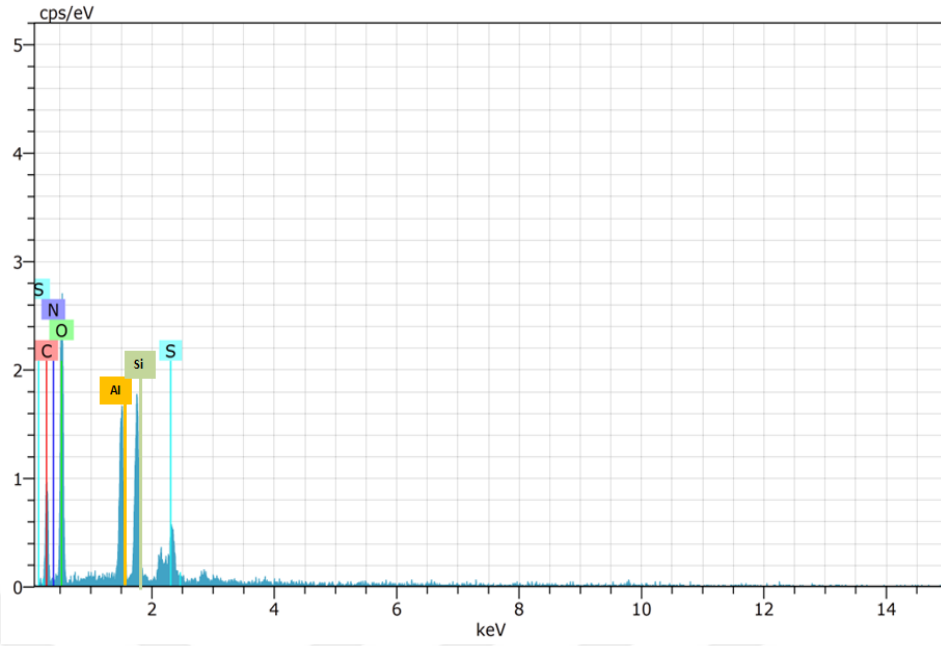


Resim 9.6 PSBMA/ m-HNT6-NM SEM görüntüleri (Büyütme 10.00 KX)

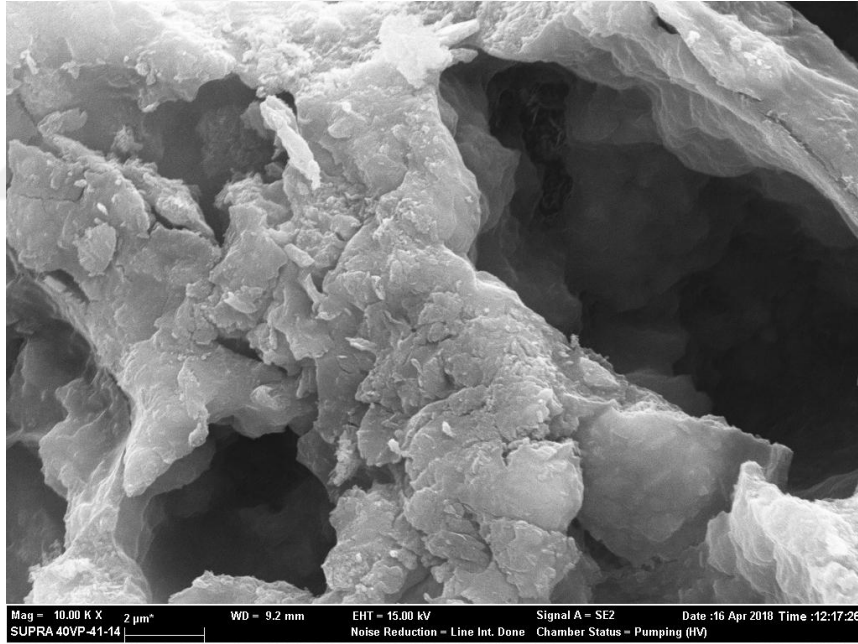
PSBMA/ m-HNT6-SZNM SEM görüntüleri incelendiğinde NM yüklü m-HNT6'ların ve SZ yüklü m-HNT6'ların çapraz bağların etrafında toplandığı gözlemlenmektedir (Resim 9.7, Resim 9.8).



Resim 9.7 PSBMA/ m-HNT6-SZNM SEM görüntüleri (Büyütme 5.00 KX)



Şekil 9.19 PSBMA/ m-HNT6-SZNM EDX analizi

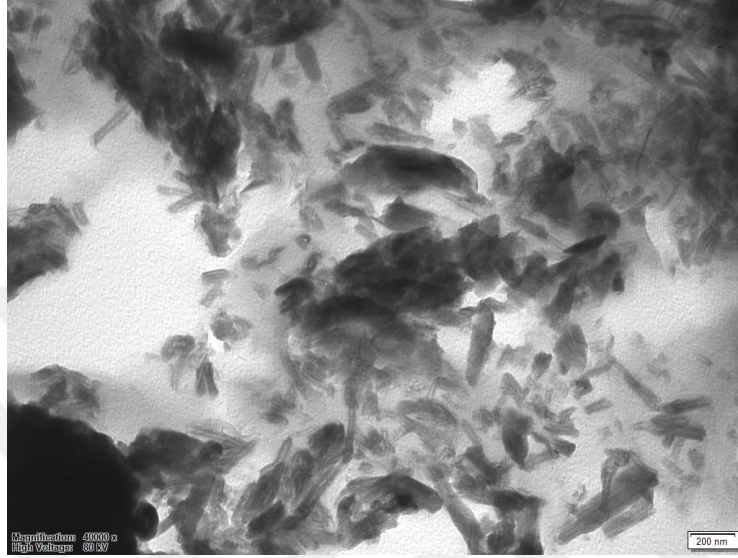


Resim 9.8 PSBMA/SZNM SEM görüntüleri (Büyütme 10.00 KX)

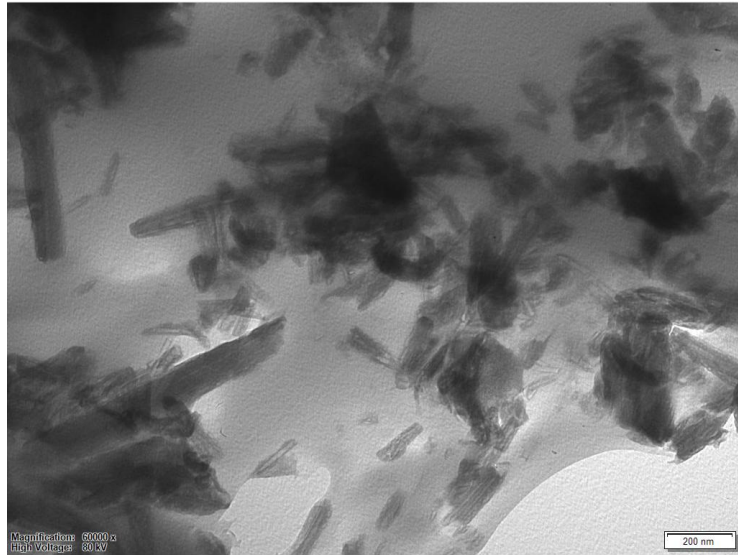
PSBMA/m-HNT6-SZNM EDX analizi incelendiğinde başarıyla sentezlendiği anlaşılmaktadır (Şekil 9.19). EDX analizinde Al ve Si m-HNT6'lara, C,N,O,S ise NM, SZ ve PSBMA'ya aittir.

9.6.2. TEM

PSBMA/ m-HNT6-NM 40000X büyütmede alınmış TEM görüntüleri incelendiğinde hidrojel yapısında bulunan boşluklar ve çapraz bağların etrafına toplanmış m-HNT'ler gözlemlenmektedir (Resim 9.9).

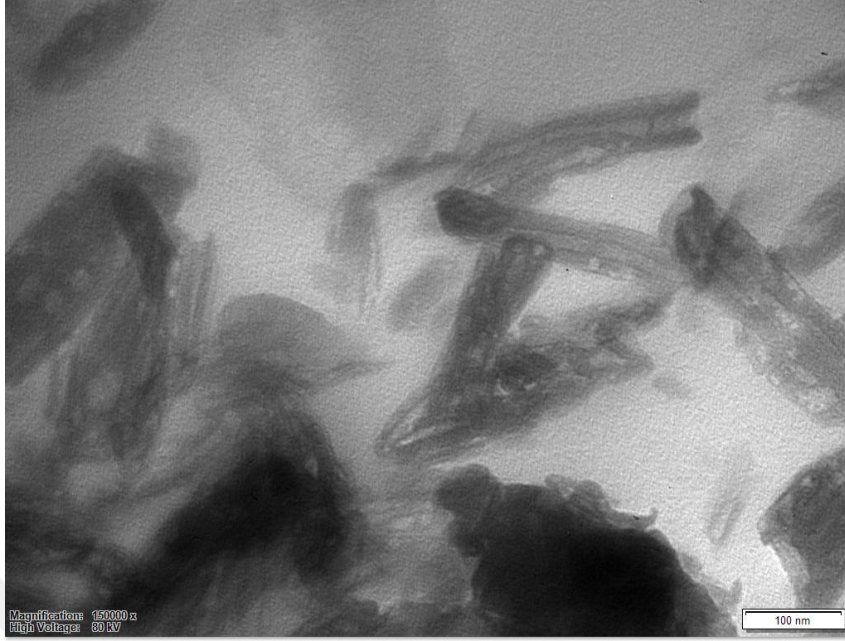


Resim 9.9 PSBMA/NM TEM Görüntüleri (Büyütme 40000X)

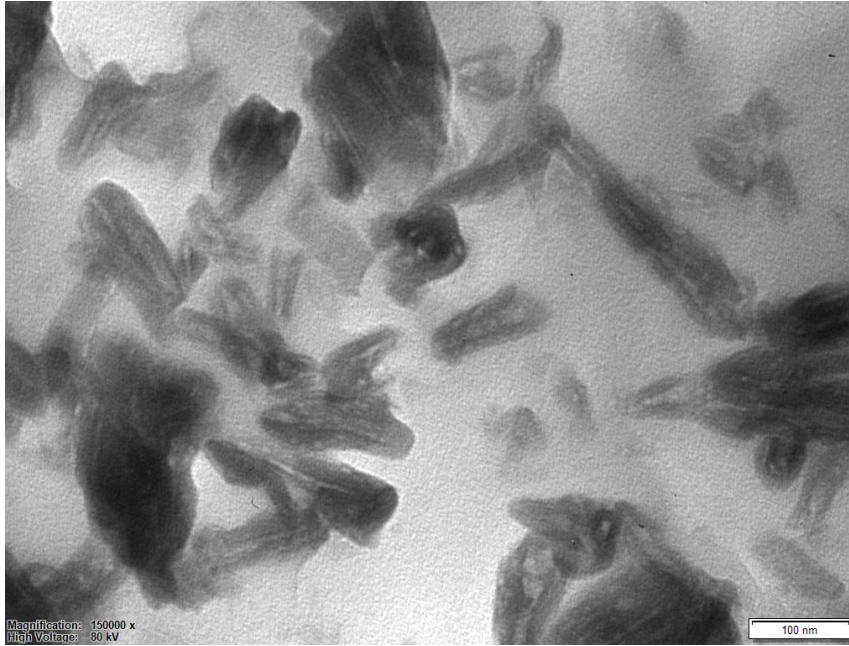


Resim 9.10 PSBMA/NM TEM Görüntüleri Büyütme 60000X

PSBMA/NM'daki m-HNT6'ların TEM görüntüleri incelendiğinde tübüler yapı anlaşılmaktadır (Resim 9.9 -9.10).

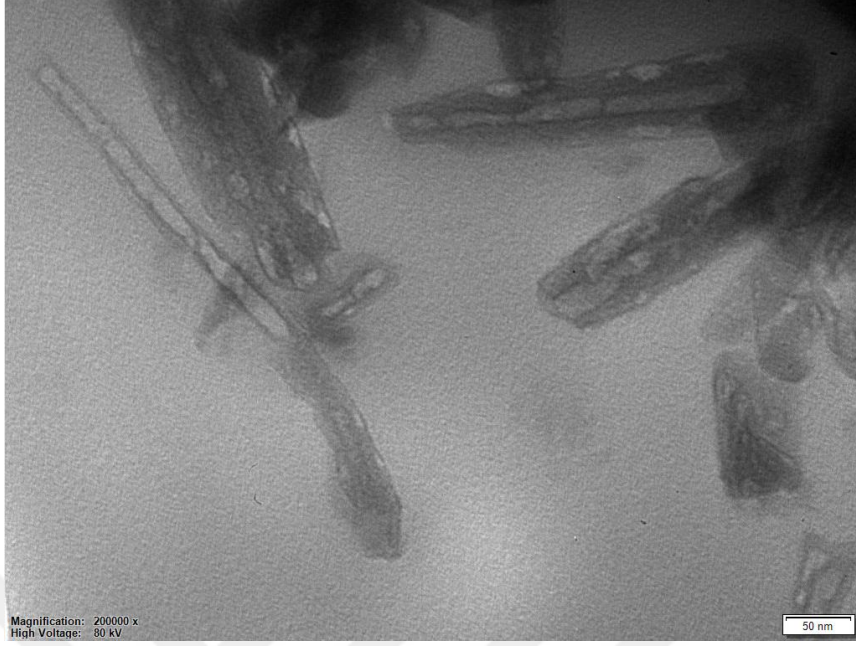


Resim 9.11 PSBMA/NM TEM Görüntüleri (Büyütme 150000X)

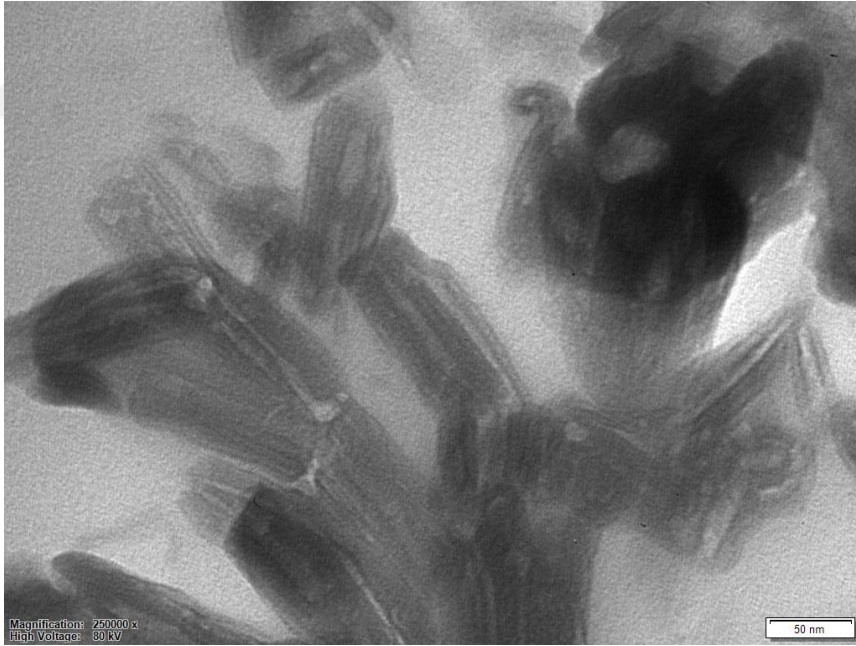


Resim 9.12 PSBMA/ m-HNT6-NM TEM Görüntüleri (Büyütme 150000X)

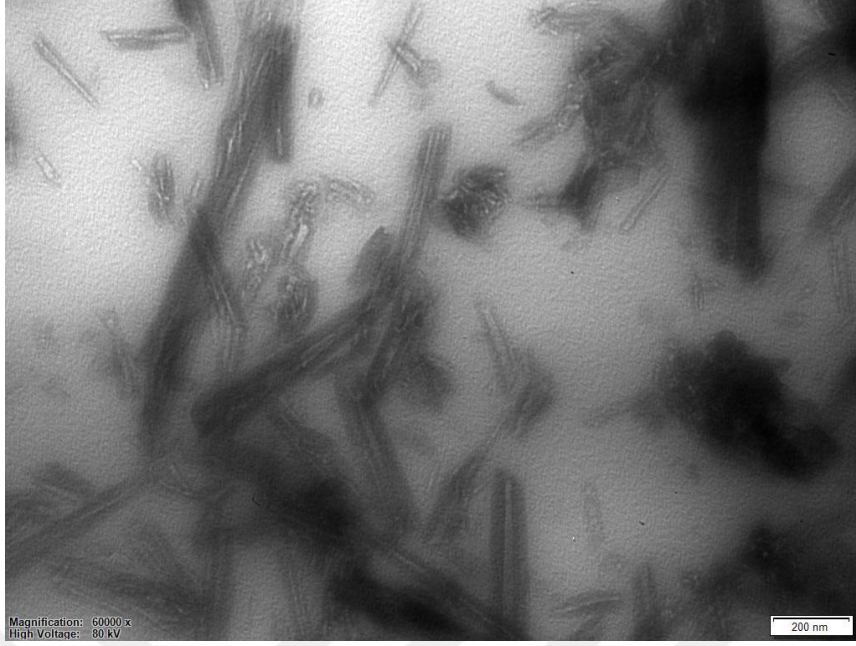
PSBMA/ m-HNT6-NM'daki m-HNT6'ların 150000X büyütmede alınmış TEM görüntüleri incelendiğinde nanotüplerin boşlukları ve nanotüplere yüklenen NM etken maddesi varlığı anlaşılmaktadır (Resim 9.11, Resim 9.12).



Resim 9.13 PSBMA/ m-HNT6-NM TEM Görüntüleri (Büyütme 200000X)

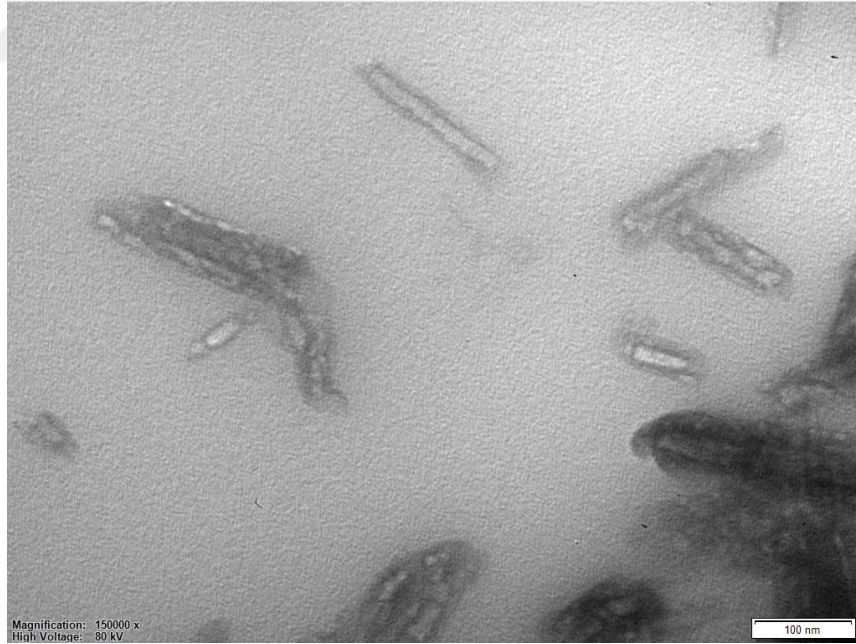


Resim 9.14 PSBMA/ m-HNT6-NM TEM Görüntüleri (Büyütme 250000X)

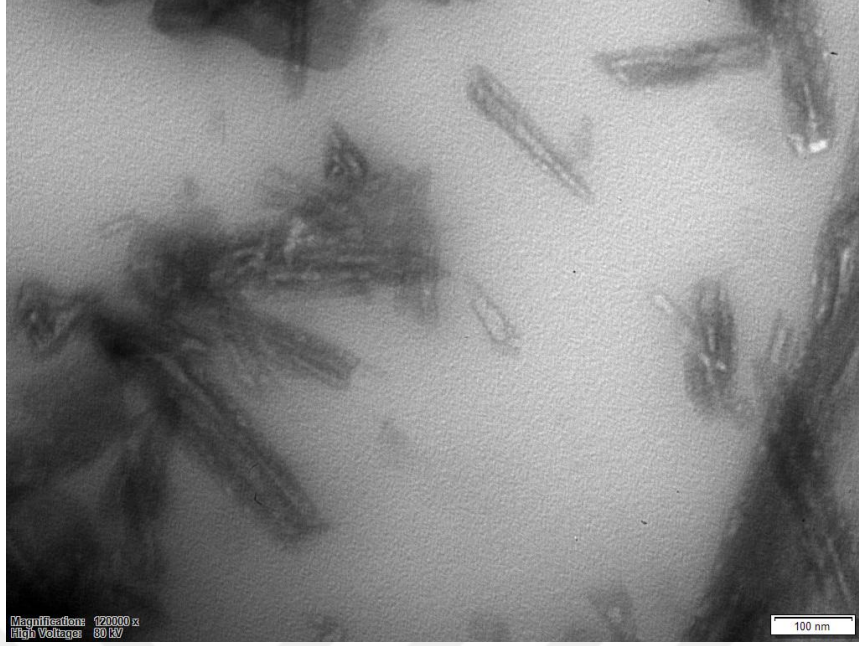


Resim 9.15 PSBMA/m-HNT6-SZNM TEM Görüntüleri (Büyütme 60000X)

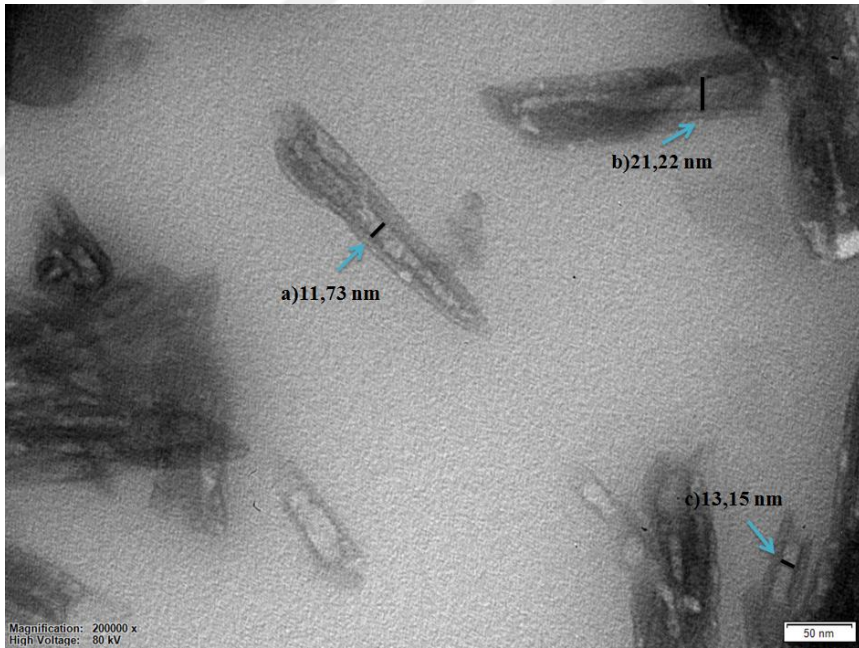
PSBMA/m-HNT6-SZNM'daki m-HNT6'ların tübüler yapısı TEM görüntüleri incelendiğinde anlaşılmaktadır (Resim 9.13, Resim 9.14, Resim 9.15).



Resim 9.16 PSBMA/ m-HNT6-SZNM TEM Görüntüleri (Büyütme 150000X)



Resim 9.17 PSBMA/ m-HNT6-SZNM TEM Görüntüleri (Büyütme 120000X)



Resim 9.18 PSBMA/ m-HNT6-SZNM TEM Görüntüleri m-HNT'lerin Lümen Çapları
(Büyütme 200000X)

PSBMA/m-HNT6-SZNM'daki m-HNT6'ların 150000X, 120000X ve 200000X büyütmede alınmış TEM görüntüleri incelendiğinde nanotüplerin tübüler yapısı ve nanotüplere yüklenen SZ ve NM etken maddeleri daha ayrıntılı gözlemlenebilmektedir. (Resim 9.15 - Resim 9.16 - Resim 9.17) Resim 9.18'daki PSBMA/ m-HNT6-SZNM TEM

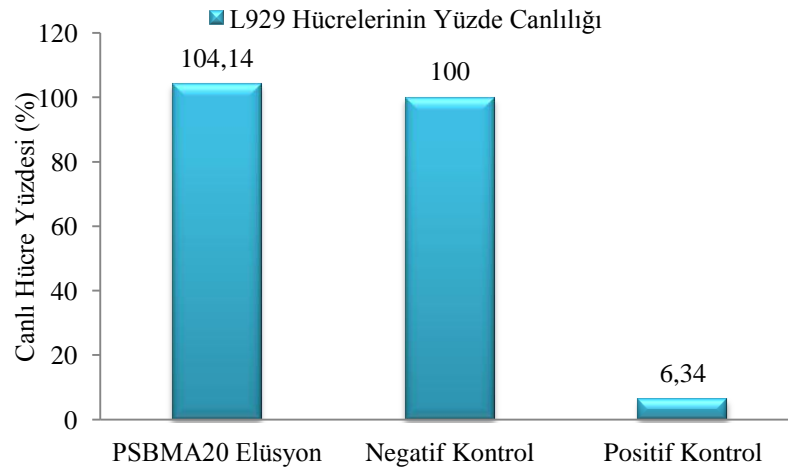
görüntülerinde belirtildiği üzere nanotüplerin lümen çapları 11,73 nm, 21,22 nm, 13,15 nm olarak ImageJ programı ile ölçülmüştür.

9.7. Sitotoksosite Testi

PSBMA20 numunelerinin elüsyon sıvısının L929 fibroblast hücrelerinin yüzde canlılığı üzerine etkisi aşağıdaki grafikte gösterilmiştir. Grafikte görüldüğü üzere PSBMA20 sitotoksik değildir. Çizelge 9.8’de belirtildiği gibi PSBMA20 elüsyonunda L929 fibroblast hücrelerinin yüzde canlılığı % 104,14 olması (Şekil 9.19) PSBMA20’nin insan vücudu için toksik olmadığını yani hücre ölümüne sebep olmadığını hatta hücrelerin artışına engel olmadığını göstermektedir.

Çizelge 9.8 L929 Hücrelerinin Yüzde Canlılığı ve Absorbans değerleri

	Ortalama Absorbans	Yüzde Canlılık
PSBMA20 Elüsyon	1,926 ± 0,09	104,14
Negatif Kontrol	1,850 ± 0,033	100,00
Positif Kontrol	0,117 ± 0,004	6,34



Şekil 9.19 L929 Hücrelerinin Yüzde Canlılığı Grafik Gösterimi

9.8. İn-Vitro Salım Çalışmaları

pH 7,4’te ve pH 3’te NM ve SZ salım çalışmaları gerçekleştirilmiştir ve Higuchi, Silindirik şekilli matrislerde Korsmeyer Peppas ve Sıfır Derece salım modelleri ile NM ve SZ salımı incelenmiştir. Higuchi salım modelinde salım zamanın kareköküne bağlıdır. İlaç salımında

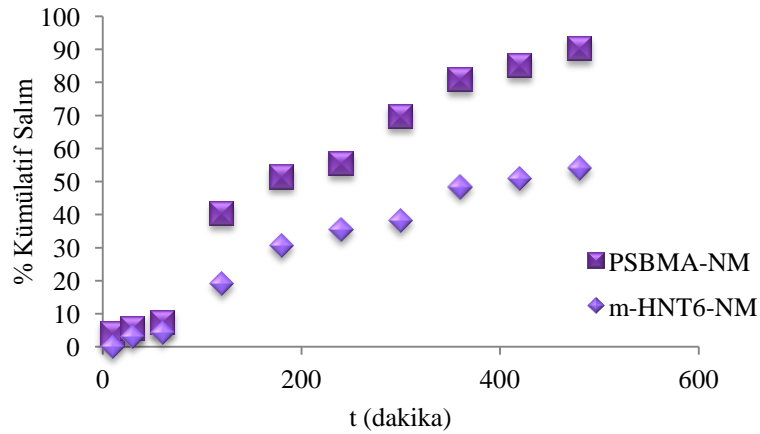
difüzyon relaksasyondan daha etkilidir. Salım hızının, ilaç konsantrasyondan bağımsız olduğu sistemler sıfırıncı mertebe ile tanımlanırlar. Sıfır derece salımda ilaç salımı çözülmüş maddenin konsantrasyonundan bağımsızdır. İlaç , matriksten çözünmeden, kontrollü ve yavaş bir şekilde salınır. Korsmeyer Peppas modeli ise hem relaksasyon hem de difüzyonla salımı destekler. Korsmeyer-Peppas modeline ait n difüzyon üstelleri grafiğin eğiminden bulunur. Silindirik şekilli matrislerde Korsmeyer-Peppas modeline ait n difüzyon üstellerine karşılık gelen İlaç taşınma mekanizmaları Çizelge 9.9’da verilmiştir [238, 239].

Çizelge 9.9 Silindirik şekilli matrislerde Korsmeyer-Peppas modeline ait n difüzyon üstellerine karşılık gelen İlaç taşınma mekanizmaları

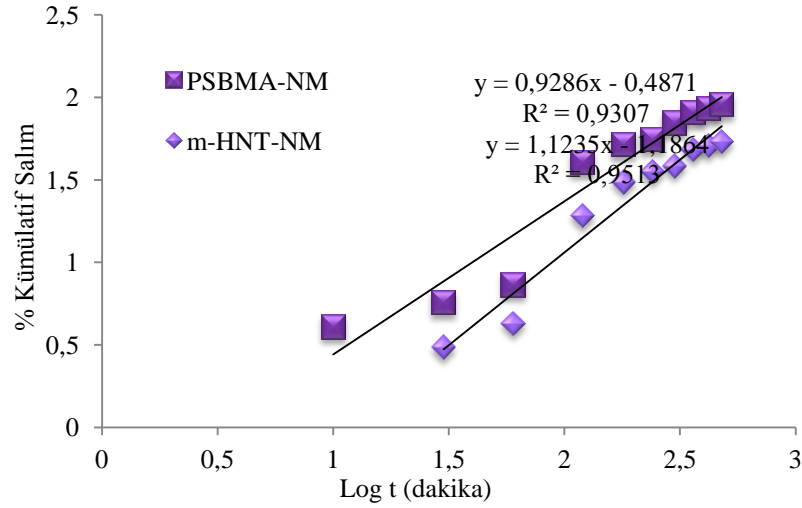
Korsmeyer-Peppas difüzyon üsteli (n)	İlaç taşınma mekanizması
$0,45 > n$	Yalancı-Fick davranışı
$n=0,45$	Fick difüzyonu
$0,45 < n < 0,89$	Fick olmayan taşınım
$n=0,89$	Durum II taşınım
$0,89 < n$	Süper durum II taşınım

9.8.1. pH 7,4’te PSBMA-NM’den ve m-HNT6-NM’den NM Salım Çalışmaları

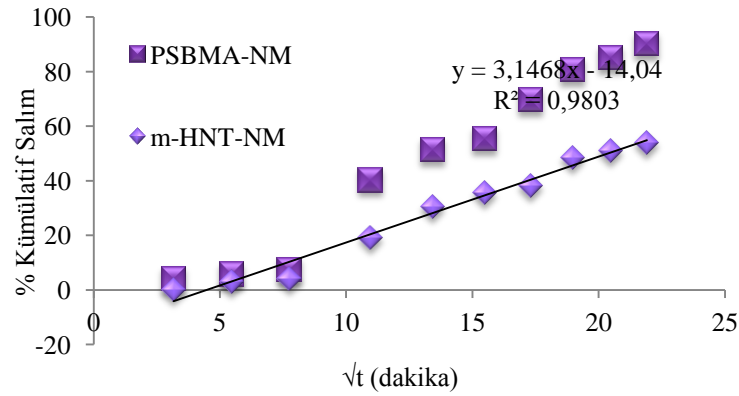
pH 7,4’te PSBMA-NM’den ve m-HNT6-NM’den NM salım çalışmaları gerçekleştirilmiştir ve Higuchi, Korsmeyer Peppas ve Sıfır Derece salım modelleri ile NM salımı incelenmiştir.



Şekil 9.20 pH 7,4'te PSBMA-NM'den ve m-HNT6-NM'den NM'nin Sıfır Derece Salım Grafiği



Şekil 9.21 pH 7,4'te PSBMA-NM'den ve m-HNT6-NM'den NM'nin Korsmeyer Peppas modeli Salım Grafiği



Şekil 9.22 pH 7,4'te PSBMA-NM'den ve m-HNT6-NM'den NM'nin Higuchi modeli Salım Grafiği

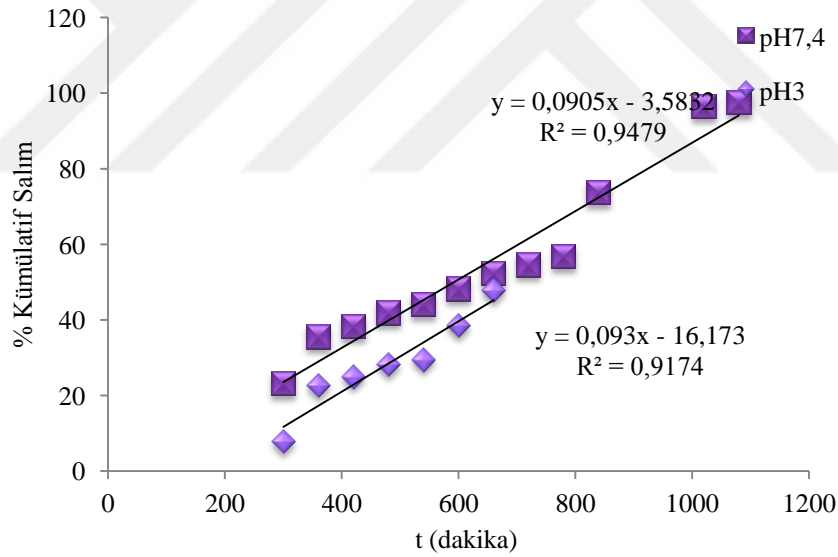
Çizelge 9.10 pH 7,4'te PSBMA-NM'den ve m-HNT6-NM'den NM etken maddesi salım modelleri R² ve n değerleri

	HİGUCHİ	KORSMEYER PEPPAS		SIFIR DERECE
	R ²	R ²	n	R ²
m-HNT6-NM	0,9803	0,9513	1,1235	0,9576
PSBMA-NM	0,9728	0,9307	0,9286	0,9477

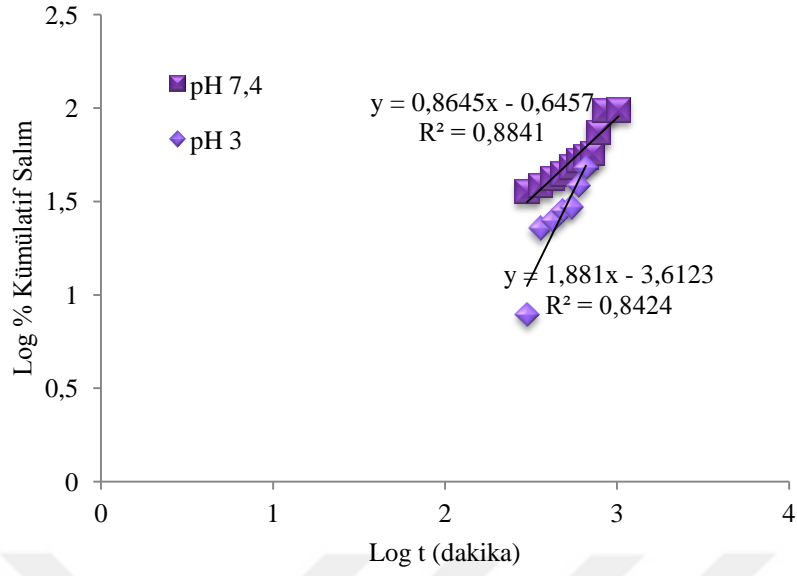
pH 7,4'te PSBMA-NM ve m-HNT6-NM'den NM salımına en çok uyumlu kinetik modelin çizelge 9.10'daki değerlerden görüldüğü üzere Higuchi salım modeli olduğu anlaşılmaktadır. Higuchi salım modelinde salım zamanın kareköküne bağlıdır, ilaç salımında difüzyon relaksasyondan daha etkilidir. pH 7,4'te PSBMA-NM ve m-HNT6-NM'den salım, korsmeyer peppas n değerleri göz önüne alındığında süper durum II taşıma ile gerçekleşmiştir. Salımda PSBMA relaksasyon etkisi azdır. m-HNT6-NM'den salım tamamen difüzyon etkilidir (Çizelge 9.9, Çizelge 9.10) [238, 239].

9.8.2. pH 3'te ve pH 7,4'te PSBMA/m-HNT6-NM'den NM salım çalışmaları

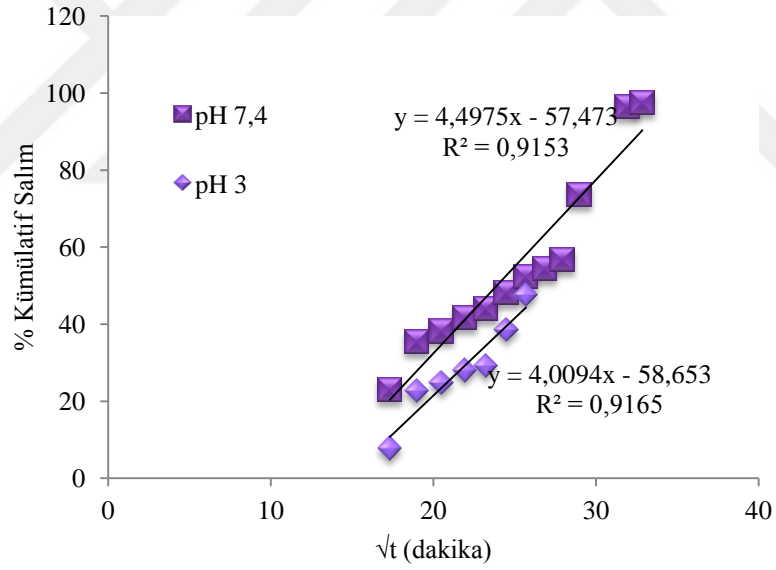
pH 3'te ve pH 7,4'te PSBMA/m-HNT6-NM'den NM salım çalışmaları gerçekleştirilmiştir ve Higuchi, Korsmeyer Peppas ve Sıfır Derece salım modelleri ile NM salımı incelenmiştir.



Şekil 9.23 pH 3'te ve pH 7,4'te PSBMA/m-HNT6-NM'den NM'nin Sıfır Derece Salım Grafiği



Şekil 9.24 pH 3'te ve pH 7,4'te PSBMA/m-HNT6-NM'den NM'nin Korsmeyer Peppas Modeli Salım Grafiği



Şekil 9.25 pH 3'te ve pH 7,4'te PSBMA/m-HNT6-NM'den NM'nin Higuchi Modeli Salım Grafiği

pH 3'te ve pH 7,4'te PSBMA/m-HNT6-NM'den NM salımına en çok uyumlu kinetik modelin çizelge 9.11'deki değerlerden görüldüğü üzere sıfır derece salım modeli olduğu anlaşılmaktadır. İlaç konsantrasyonundan bağımsız salım gerçekleşmiştir. Etkin maddelerin midede kalma süresi yaklaşık 3 saattir. NM için pH 3'te ilk üç saatte salım gerçekleşmemiştir. pH 3'te PSBMA/m-HNT6-NM'den salım Süper durum II taşıma ile gerçekleşmiştir, relaksasyon etkisi azdır. pH 3'te NM'nin çözünmemesine atfedilebilir. pH 7,4'te fick tipi olmayan taşıma gerçekleşmiştir, difüzyon gevşemeden biraz daha fazla etkili olmuştur, bu durum PSBMA şişme oranı az olmasına ve pH 7,4'te NM daha fazla çözünmesine atfedilebilir. Artan pH ile sülfonanilit grubunun deprotonasyon ve iyonlaşması nimesulid çözünürlüğünü artırır. pH 7,4'te Korsmeyer Peppas n değerinin 0,89 a yakın olması difüzyon ve gevşemenin etkisinin birbirine yakın olduğunu desteklemektedir (Çizelge 9.9, Çizelge 9.11)[238,239].

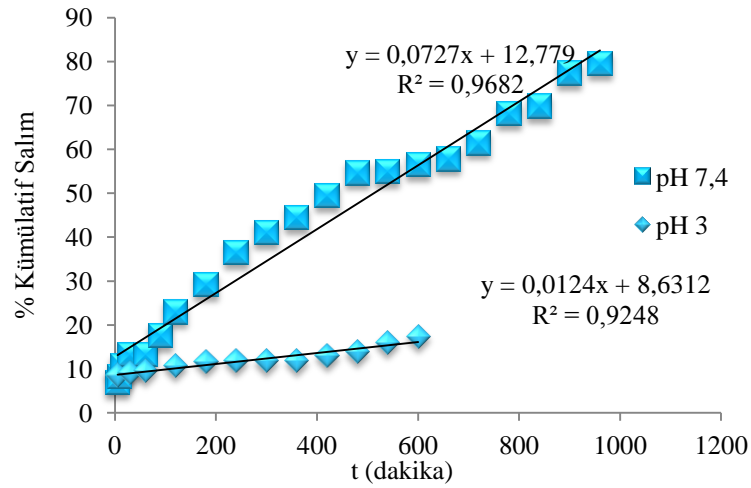
Çizelge 9.11 pH 3'te ve pH 7,4'te PSBMA/m-HNT6-NM'den NM etken maddesi salım modelleri R^2 ve n değerleri

	HİGUCHİ	KORSMEYER PEPPAS		SIFIR DERECE
	R^2	R^2	n	R^2
pH 3	0,9165	0,8424	1,1881	0,9174
pH 7,4	0,9153	0,8841	0,8645	0,9479

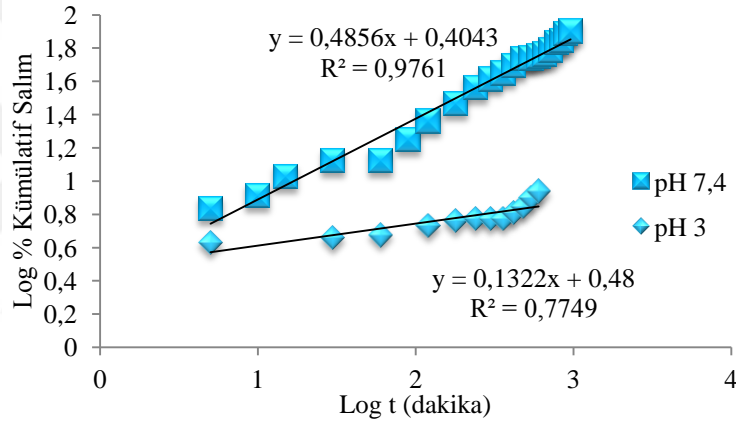
pH 3'te PSBMA/m-HNT6-NM'dan NM salımına en çok uyumlu kinetik modelin tablodaki değerlerden görüldüğü üzere sıfır derece salım modeli olduğu anlaşılmaktadır (Çizelge 9.11) [238,239]. Korsmayer peppas n değerine göre salımda süper durum II taşıma gerçekleşmiştir.

9.8.3. pH 3'te ve pH 7,4'te PSBMA/ m-HNT6-SZ'den SZ salım çalışmaları

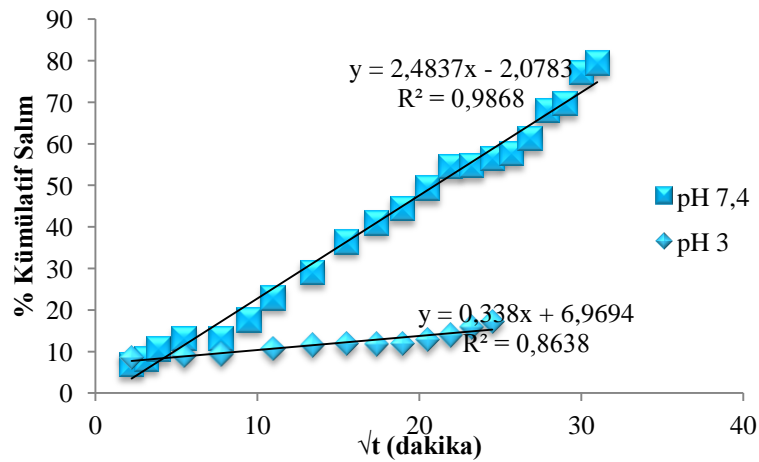
İn-vitro salım çalışmaları pH 7,4'te ve pH 3'te gerçekleştirilmiştir. pH 7,4'te PSBMA/SZ'den SZ'nin 1020 dakikada salımı % 80 lere yaklaşmıştır.



Şekil 9.26 PSBMA/SZ'dan SZ'nin pH 7,4'te ve pH 3'te sıfır derece salım grafiği



Şekil 9.27 PSBMA/ m-HNT6-SZ'dan pH 7,4'te ve pH 3'te SZ'nin Korsmeyer Peppas Salım Grafiği



Şekil 9.28 PSBMA/ m-HNT6-SZ'dan pH 7,4'te ve pH 3'te SZ'nin Higuchi Salım Grafiği

pH 7,4'te PSBMA/m-HNT6-SZ'den SZ salımına en çok uyumlu kinetik modelin çizelge 9.12'deki değerlerden görüldüğü üzere Higuchi salım modeli olduğu anlaşılmaktadır. pH 7,4'te korsmeyer peppas n değerine göre Fick tipi olmayan (anormal tip) taşıma gerçekleşmiştir, salımda hem difüzyon hem de şişme etkili olmuştur, difüzyonun daha fazla etkili olmasının sebebi pH 7,4'te jelin daha az şişmesine atfedilebilir. Higuchi salım modelinde difüzyonla ilaç salımı etkilidir, salım zamanın kareköküne bağlıdır (çizelge 9.12) [238-239].

Çizelge 9.12 PSBMA/ m-HNT6-SZ'dan pH 7,4'te ve pH 3'te SZ etken maddesi salım modelleri R^2 ve n değerleri

	HİGUCHİ	KORSMEYER PEPPAS		SIFIR DERECE
	R^2	R^2	n	R^2
pH 3	0,8638	0,7749	0,1322	0,9248
pH 7,4	0,9868	0,9761	0,4856	0,9682

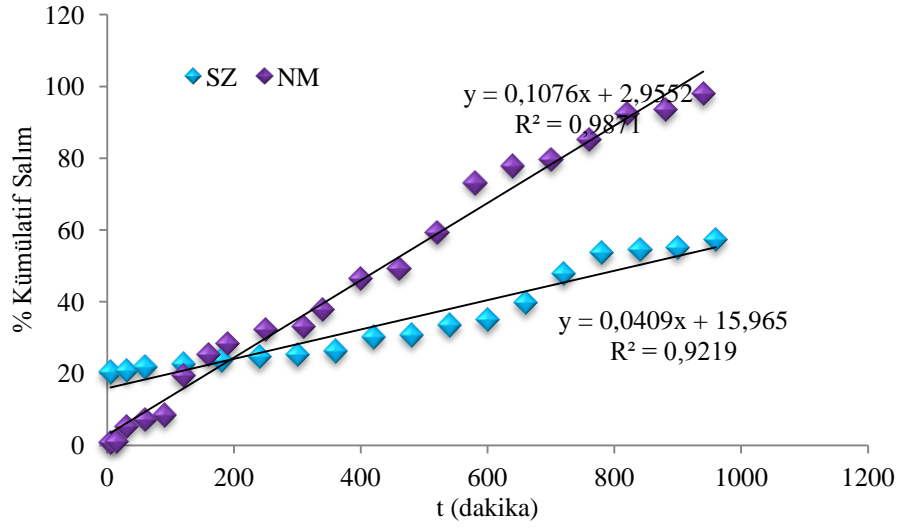
pH 3'te PSBMA/ m-HNT6-SZ'den SZ salımına en çok uyumlu kinetik modelin tablodaki değerlerden görüldüğü üzere sıfır derece salım modeli olduğu anlaşılmaktadır. Sıfır derece salım modelinde ilaç konsantrasyondan bağımsız salınmıştır, bu durum SZ'nin pH 3'te daha az çözünmesine atfedilebilir. pH 3'te yalancı fick tipi taşıma gerçekleşmiştir, difüzyona göre relaksasyon daha etkili olmuştur. Bu durum PSBMA hidrojelinde pH 3'te şişme oranı pH 7,4'ten daha fazla olmasına atfedilebilir (Çizelge 9.12)[238-239].

9.8.4. pH 7,4'te ve pH 3'te PSBMA/m-HNT6-SZNM'den SZ ve NM salım çalışmaları

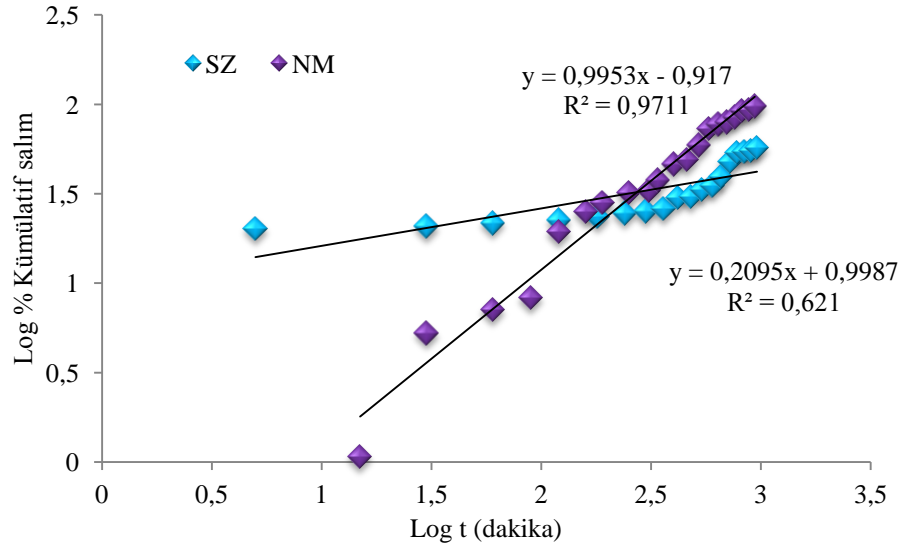
pH 3'te ve pH 7,4'te NM ve SZ Yüklü PSBMA/m-HNT6-SZNM'den NM ve SZ salım çalışmaları gerçekleştirilmiştir ve Higuchi, Korsmeyer Peppas ve Sıfır Derece salım modelleri ile NM ve SZ salımı incelenmiştir.

pH 7,4'te PSBMA/m-HNT6-SZNM'dan salınan SZ ve NM nin Higuchi, Korsmeyer Peppas ve Sıfır derece salım modeli grafikleri

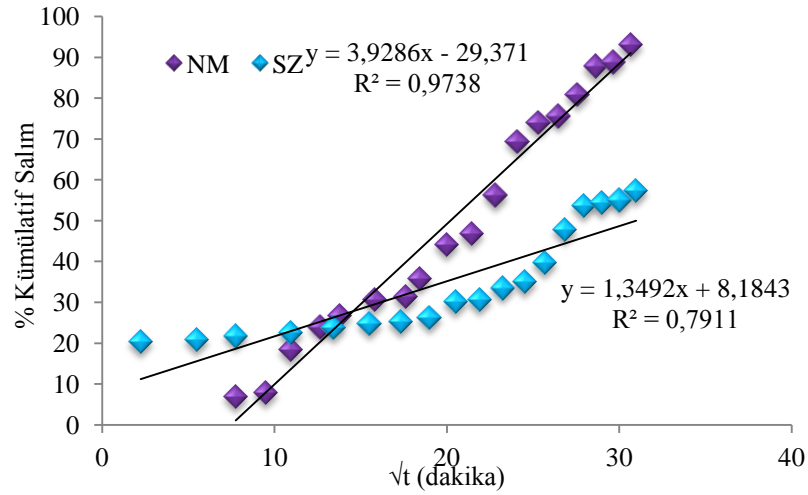
pH 7,4'te NM ve SZ Yüklü PSBMA/m-HNT6-SZNM'den NM ve SZ salım çalışmaları gerçekleştirilmiştir ve Higuchi, Korsmeyer Peppas ve Sıfır Derece salım modelleri ile NM ve SZ salımı incelenmiştir.



Şekil 9.29 PSBMA/ m-HNT6-SZNM'dan pH 7,4'te NM ve SZ'nin Sıfır Derece Salım Grafiği



Şekil 9.30 PSBMA/ m-HNT6-SZNM'dan pH 7,4'te NM ve SZ'nin Korsmeyer peppas Salım Grafiği



Şekil 9.31 PSBMA/ m-HNT6-SZNM'dan pH 7,4'te NM ve SZ'nin Higuchi Grafiği

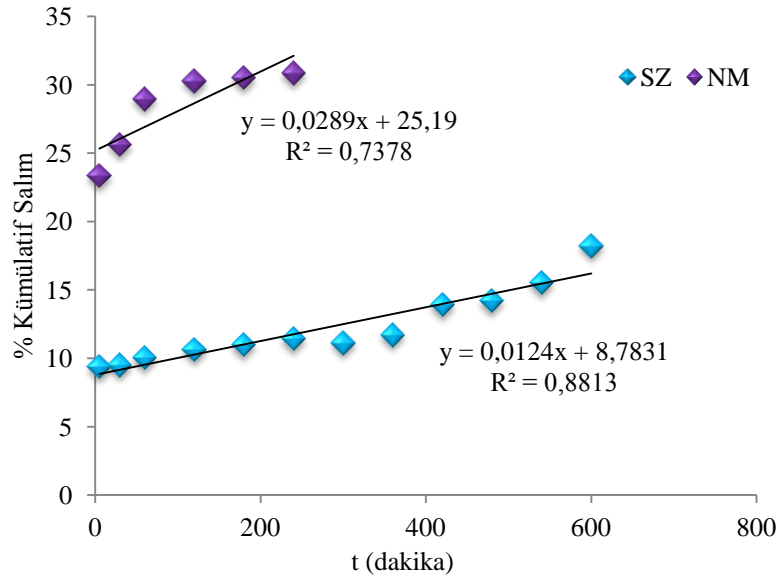
pH 7,4'te PSBMA/SZNM'dan SZ salımına en çok uyumlu kinetik modelin tablodaki değerlerden görüldüğü üzere Sıfır derece salım modeli olduğu anlaşılmaktadır. pH 7,4'te PSBMA/SZNM'dan NM salımına en çok uyumlu kinetik modelin tablodaki değerlerden görüldüğü üzere Sıfır derece salım modeli olduğu anlaşılmaktadır. pH 7,4'te PSBMA/SZNM'dan salınan SZ Fick tipi olmayan (anormal tip) taşıma gerçekleşmiştir ($0,45 < n < 89$). Korsmeyer Peppas n değerinin 0,89 a yakın olması sıfır derece salım kinetiğine yakın bir salım gösterdiğinin işaretidir [238-239]. pH 7,4'te PSBMA/SZNM'dan NM salımında Fick tipi olmayan (anormal tip) taşıma gerçekleşmiştir.

Çizelge 9.13 PSBMA/ m-HNT6-SZNM'dan pH 7,4'te NM ve SZ etken maddeleri salım modelleri R² ve n değerleri

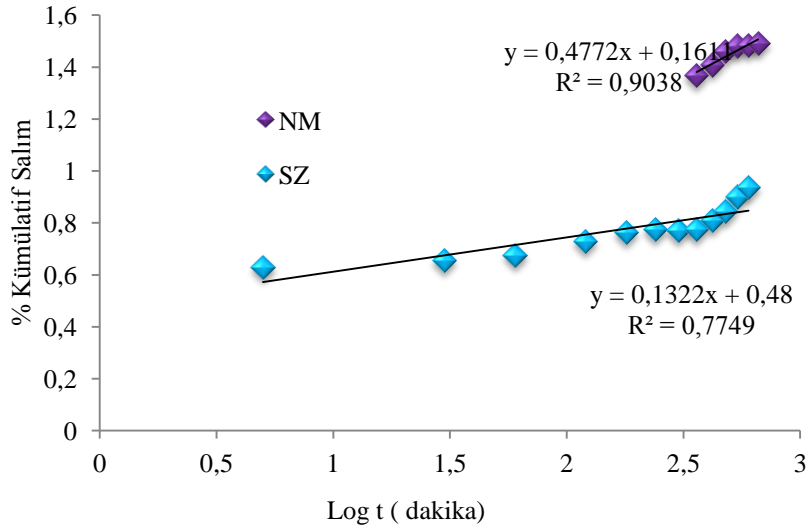
	HİGUCHİ	KORSMEYER PEPPAS		SIFIR DERECE
	R ²	R ²	n	R ²
NM	0,9738	0,9711	0,9953	0,9871
SZ	0,7911	0,6210	0,2095	0,9219

pH 3'te PSBMA/m-HNT6-SZNM'dan salınan SZ ve NM nin Higuchi, Korsmeyer Peppas ve Sıfır derece salım modeli grafikleri

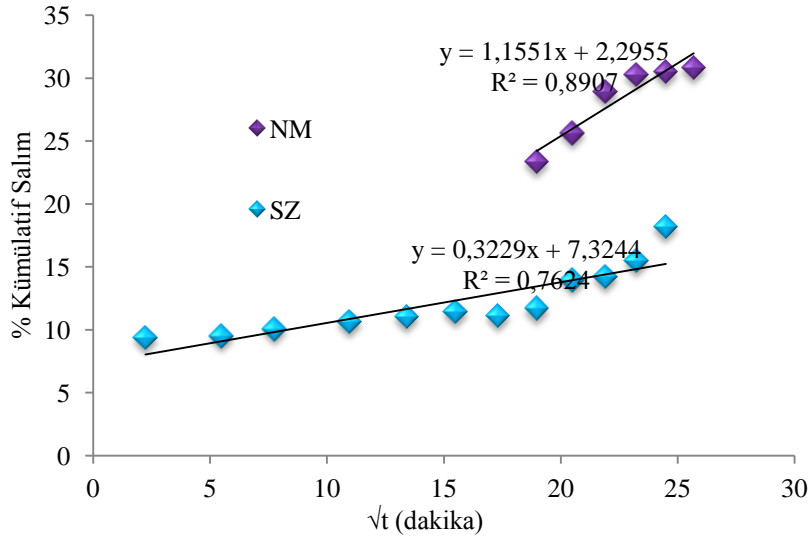
pH 3'te NM ve SZ Yüklü PSBMA/m-HNT6-SZNM'den NM ve SZ salım çalışmaları gerçekleştirilmiştir ve Higuchi, Korsmeyer Peppas ve Sıfır Derece salım modelleri ile NM ve SZ salımı incelenmiştir.



Şekil 9.32 PSBMA/ m-HNT6-SZNM'dan pH 3'te SZ ve NM'nin Sıfır Derece Grafiği



Şekil 9.33 PSBMA/ m-HNT6-SZNM'dan pH 3'te SZ ve NM'nin Kormeyer Peppas Salım Grafiği



Şekil 9.34 PSBMA/ m-HNT6-SZNM'dan pH 3'te SZ ve NM'nin Higuchi Salım Grafiği

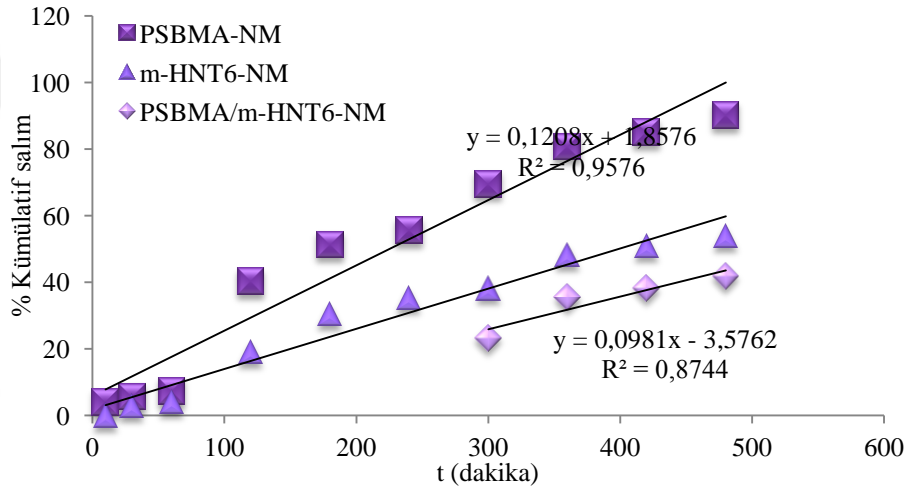
pH 3'te PSBMA/m-HNT6-SZNM'dan SZ salımına en çok uyumlu kinetik modelin çizelge 9.14'deki değerlerden görüldüğü üzere sıfır derece salım modeli olduğu anlaşılmaktadır. Sıfır derece salımda ilaç salımı çözülmüş maddenin konsantrasyonundan bağımsızdır. Yani matriste çözünmeden kontrollü yavaş salım gerçekleşmiştir. pH 3'te PSBMA/m-HNT6-SZNM'den SZ salımında yalancı-fick davranışı gözlenmiştir. Difüzyon hızı, polimer zincirlerinin genişleme hızından çok küçükse n katsayısı 0.5'in altındadır ve bu durum yalancı-fick davranışı olarak ifade edilir. Bu durum m-HNT6 oranını aynı tutmak için etken madde miktar ve oranlarının zorunlu olarak azaltılmasına atfedilebilir. PSBMA/m-HNT6-SZ den SZ salımı pH 3'te yalancı fick tipi taşıma gerçekleşmiştir., difüzyona göre relaksasyon daha etkili olmuştur. PSBMA hidrojelin pH 3'te şişme oranı pH 7.4'ten daha fazladır. Sıfır derece salım modelinde ilaç konsantrasyondan bağımsız salınmıştır, bu durum SZ'nin pH 3'te daha az çözünmesine atfedilebilir.

pH 3'te PSBMA/m-HNT6-SZNM'dan NM salımına en çok uyumlu kinetik modelin Çizelge 9.14'deki değerlerden görüldüğü üzere korsmeyer peppas salım modeli olduğu anlaşılmaktadır. pH 3'te PSBMA/SZNM'den NM salımında Fick tipi olmayan (anormal tip) taşıma gerçekleşmiştir (0,45<n<89). Relaksasyonun etkisi daha azdır. Korsmeyer Peppas modeli hem relaksasyon hem de difüzyonla salımı destekler.

Çizelge 9.14 pH 3'te PSBMA/ m-HNT6-SZNM'dan NM ve SZ etken maddeleri salım modelleri R² ve n değerleri

	HİGUCHİ	KORSMEYER PEPPAS		SIFIR DERECE
	R ²	R ²	n	R ²
NM	0,8907	0,9038	0,4772	0,7378
SZ	0,7624	0,7749	0,1322	0,8813

9.8.5. PSBMA-NM, m-HNT6-NM ve PSBMA/mHNT6-NM den pH 7,4'te NM Salımı



Şekil 9.35 PSBMA-NM, m-HNT6-NM ve PSBMA/mHNT6-NM den pH 7,4'te NM % Kümülatif Salım Zaman Grafiği

Salım çalışmalarında PSBMA-NM hidrojelinden ilaç salımı hızlı bir şekilde gerçekleşmiştir ve istenilen zamandan kısa bir sürede ilacın tamamı salınmıştır. m-HNT6-NM'dan ilaç salımı PSBMA-NM hidrojele göre daha yavaş gerçekleşmiştir ancak etken maddenin % 54' ünün 8 saatte salınması, kullandığımız etken maddelerin günlük dozu ele alındığında yeterli değildir (Şekil 9.35). Nanokompozitten etken madde salımında zamana göre kümülatif salım değerleri daha düşük değerlerdedir ve % kümülatif salım zaman grafiğinin eğiminin PSBMA-NM hidrojel ve m-HNT6-NM grafiklerinden daha az olması kontrollü ve sürekli salım için daha avantajlıdır. Karşılaştırmalı grafik incelendiğinde m-HNT6 ile güçlendirilmiş zwitteriyonik sülfobetain nanokompozit hidrojellerin, yüksek dozda ve tekrarlı kullanımı zorunlu etken maddeler için tercih edilebilir olduğu görülmektedir (Şekil 9.35).

10.DEĞERLENDİRME

Çalışmamızda iki veya daha fazla etken maddeyi etkileşime girmeden aynı nanokompozite yüklenebilirliği ve etken maddelerin salımı incelenmiştir. Öncelikle PSBMA nanokompozitlerin sitotoksik olmaması en gerekli ve önemli özelliğidir. Çalışmamızda PSBMA20 nanokompozitlerin sitotoksik olmadığı MTT testi ile doğrulanmıştır. PSBMA nanokompozitlerde kullanılan HNT'lerin birçok avantajından biri olan ucuz olması ilaç endüstrisinde avantaj sağlayacaktır. Ayrıca HNT'lerin işlenebilir olma özelliğinden yararlanarak asitle muamele edilip HNT'lerin BET yüzey alanı artırılmış ve HNT'lerin tübüler yapısı sayesinde ilaç yüklemeye iki farklı etken madde kullanılabilmiştir. Çalışmamızda asit ile muamele işlemi sonrası HNT iç tabakada bozunmalar olduğu FTIR analizinde gözlemlenmiştir ve EDX analizinde HNT'deki Al oranının asit ile muamele işlemi sonrası azaldığı belirlenmiştir. Ayrıca etken maddelerin HNT'lere başarılı bir şekilde yüklendiği FTIR analizinde ve TEM görüntülerinde gözlemlenmiştir.

RA eklemlerde hücre yıkımı yapması ile karakterize ancak bazı durumlarda eklemler haricinde tutulumun eşlik ettiği, kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. NM antipiretik etkili NSAİ ilaçtır. NM, siklooksijenaz-2'nin inhibisyonu için aynı sınıftaki diğer ilaçlardan çok daha seçicidir . RA tedavisinde mutlaka DMARD'ların, NSAİ ilaçlar ve kortikosteroidler gibi kısa etkili ilaçların yanına eklenmesi gereklidir . DMARD'lar, RA aktivitesini kontrol altına alır ve eklem hasarını azaltır. SZ diğer DMARD'lara göre kombine tedavide öncelikle tercih edilmektedir. SZ başlama dozu olarak günde iki doz oral 500 mg şeklindedir, günde 500*4-500*6 gr doza kadar çıkarılabilir. Uzun ve kontrollü salım hastaların avantajına olacaktır. Çalışmamızda NM ve SZ etken maddelerinin bir arada bulunduğu zwitteriyonik nanokompozit hidrojeller sentezlenmiştir. Salım çalışmalarında PSBMA-NM hidrojelden ilaç salımı hızlı bir şekilde gerçekleşmiştir ve istenilen zamandan kısa bir sürede ilacın tamamı salınmıştır. m-HNT6-NM'den ilaç salımı PSBMA-NM hidrojele göre daha yavaş gerçekleşmiştir ancak etken maddenin % 54' ünün 8 saatte salınması, kullandığımız etken maddelerin günlük dozu ele alındığında yeterli değildir. PSBMA/m-HNT6-NM'den NM salımında zamana göre kümülatif salım değerleri, m-HNT6-NM'den ve PSBMA-NM'den NM salımında zamana göre kümülatif salım değerlerinden çok daha düşük değerlerdedir. PSBMA/m-HNT6-NM'den kontrollü ve uzun

etkili salım gerçekleşmiştir. Sonuç olarak m-HNT6 ile güçlendirilmiş zwitteriyonik sülfobetain nanokompozit hidrojellerin, yüksek dozda ve tekrarlı kullanımı zorunlu etken maddeler için tercih edilebilir olduğu belirlenmiştir.

PSBMA nanokompozitlerden SZ ve NM in-vitro salım çalışmalarında belirlenen değerler salımın pH'ya bağımlı olduğunu göstermektedir. SZ'in 5-ASA için önilaç etkisindedir. Sülfapiridin, önilacı birlikte oluşturduğu 5-ASA'yı kolona kadar taşımaktadır. 5-ASA ile sülfapiridin arasındaki azo-bağı kolonda azoredüktaz tarafından parçalanmaktadır. Kalın bağırsağa ulaşan SZ miktarı ne kadar fazla olursa RA tedavisinde o kadar etkili olacaktır. İn-vitro salım çalışmalarında pH 7,4'te PSBMA/m-HNT6-SZ'den SZ'nin 960 dakikada salımı % 80 lere, PSBMA/m-HNT6-NM'den NM'nin 1080 dakikada salımı % 97 lere yaklaşmıştır. PSBMA/m-HNT6-NM'den NM'nin pH 3'te 660 dakikada salımı % 48, PSBMA/m-HNT6-SZ'den SZ'nin pH 3'te 600 dakikada % 17 dir. NM'nin gastrik pH'da düşük çözünürlüğü vardır, artan pH ile nimesulid sülfonanilit grubunun deprotonasyon ve iyonlaşması çözünürlüğünü artırır ve bu da çözünme sürecini destekler [195],bu durum pH 3'te daha az salıma neden olmuştur. PSBMA nanokompozitlerden SZ ve NM in-vitro salım çalışmalarında belirlenen Korsmeyer Peppas n değerlerine bakıldığında pH 3'te salımlar genellikle difüzyonun etkisi relaksasyondan azdır. pH 7,4'te SZ salımında relaksasyon etkili iken NM salımında difüzyon etkilidir. Bu durum bize pH 7,4'te avantaj sağlamıştır NM daha fazla salınırken SZ daha az ve kontrollü salınmıştır çünkü pH 7,4'te hidrojel daha az şişmektedir. Ayrıca SZ pH 3'te difüzyon bağımlı salındığı için NM ye oranla daha az salınmıştır.

HNT'nin dış yüzeyi, pH 6 - 7'de (zeta potansiyeli) negatif yüklü Si-OH grupları bulunurken, iç silindir, Al-OH grupları sebebi ile pozitif yüklüdür. pH 7'de elektro kinetik davranışı, SiO₂'nin negatif yüzey potansiyeli ile tanımlanır ve pozitif Al₂O₃ iç yüzeyinden küçük bir katkıda bulunur [4]. pH, düşük değerlere (pH 3,0) ulaştığında, HNT dispersiyonları daha belirgin sıvı kristal faz ve güçlü jel benzeri davranış sergilemektedir. Tersine, pH daha yüksek pH değerine, yani pH 9,0'a ulaştığında, HNT dispersiyonları daha zayıf bir sıvı kristalin faz ve daha zayıf jel benzeri davranış sergilemektedir [152]. pH 3'deki salımın pH 7,4'e göre daha az olması HNT'lerin bulunduğu nanokompozitlerin salım davranışlarında yukarıda belirttiğimiz özelliklerin etkili olmasına atfedilebilir.

KAYNAKLAR

- [1] Desai P. N., 2008, "Synthesis And Characterization Of Polyionic Hydrogels", Master of Science, Virginia Commonwealth University. *Biomedical Engineering*, Virginia
- [2] Peppas N., Shahar A., Ward JH., 2002, "Kinetics of "living" radical polymerizations of multifunctional monomers." *Polym. Sci*, 2002; 43:1745-1752.
- [3] Anderson, J. M., ve Langone, J., 1999, "Issues and perspectives on the biocompatibility and immunotoxicity evaluation of implanted controlled release systems." *J Control Release*.57, 107-113.
- [4] Kamble, R., Ghag, M., Gaikawad, S., Panda, B. K., 2012 "Halloysite nanotubes and applications " *J. Adv. Sci. Res*, 3, s. 25-29.
- [5] Törnük F., 2014, "Biyoaktif Madde Yüklenmiş Nanokillerle Güçlendirilmiş Aktif Ambalaj Üretimi Ve Gıda Ambalajlamada Kullanımı", Doktora Tezi, *T.C.Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı, Kayseri*
- [6] Yenici G., 2012, "pH'ya Duyarlı Kitosan Jellerinin Sentezi Ve Karakterizasyonu" *T.C. İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul*
- [7] Byrne M.E., Park K., Peppas N.A., 2002, "Molecular imprinting within hydrogels", *Adv. Drug Deliv. Rev*, 54, 149-161.
- [8] Guiseppi-Elie, A., 2010, "Electroconductive Hydrogels: Synthesis, Characterization and Biomedical Applications", *Biomaterials*, 31, 2201-2716.
- [9] Ural H. 2007, "İnsülin Hormonunun Kontrollü Salımında Kullanılmak Üzere Biyouyumlu Taşıyıcı İmplantın Hazırlanması Ve Uygulanması" Yüksek Lisans Tezi *Kırıkkale Üniversitesi, Kırıkkale*
- [10] Duran, S. Şolpan, D. Güven, O. 2000, "Synthesis And Characterization Of Acrylamide-Acrylic Acid Hydrogels And Adsorption Of Some Textile Dyes", A Thesis Of Master Of Science, *The Institute For Graduated Studies In Pure And Applied Sciences Of Hacettepe University, Ankara*,
- [11] Huglin, M.B. Zakarai, M.B. 1986 "Swelling Properties Of Copolymeric Hydrogels Prepared By Gama Irradiation" *J. Appl. Polym. Sci.*, 31:457-475.
- [12] Hoare T.R., Kohane D.S., 2008, "Hydrogels In Drug Delivery: Progress And Challenges,". *Polymer* , Volume 49, Issue 8, 15 April 2008, Pages 1993-2007

- [13] Mutlu H. B., 2008, "Hint Yağı Temelli Poliüretan Hidrojel Sentezlenmesi Ve Karakterizasyonu", Yüksek Lisans Tezi, *T.C. İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul
- [14] Smetana, K., 1993, "Cell biology of hydrogels", *Biomaterials*, 14, 1046-1050.
- [15] Choi, D., Heo, J., Park, J., Jo, Y. , Jeong, L., Chang, M., Choi, J. , Hong, J., 2015, "Nano-film Coatings Onto Collagen Hydrogels With Desired Drug Release" *J Ind Eng Chem. Vol 36*, 326-333
- [16] Arpanah, S., 2015, "Antimikrobiyal Ajan Salan Hidrojel Bazlı Doku Genişleticilerin Geliştirilmesi" Yüksek Lisans Tezi, *Hacettepe Üniversitesi*, Ankara, 110 sayfa
- [17] Peppas, N.A., Bures, P., Leobandung W., Ichikawa H., 2000, "Hydrogels in pharmaceutical formulations" *J. Pharm. Biopharm.* sayfa 50
- [18] Türkyılmaz, P., 2012, "Protein İlaçların Kontrollü Salımı İçin Poli(2-Hidroksietil Metakrilat Bazlı Süpergözenekli Hidrojellerin Geliştirilmesi", Yüksek Lisans Tezi, *Hacettepe Üniversitesi KİMYA Mühendisliği*, Ankara, 142 sayfa
- [19] Garg, S., Garg, A., 2016, "Hydrogel: Classification, Properties, Preparation and Technical Features", *Asian Journal of Biomaterial Research*; 2(6): 163-170
- [20] Chen, J., Park, H., Park, K., 1998, "Synthesis of superporous hydrogels: Hydrogels with fast swelling and superabsorbent properties", *J. Biomed. Mater. Res.*, 44, 53-62.
- [21] Basan H., İmren D., Gümüşderelioglu M., 2001, "pH'ya Duyarlı Hidrojeller ve Kontrollü İlaç Salım Sistemlerindeki Uygulamaları" *FABAD J., Pharm. Sci.*, 26, 81-92,
- [22] Hoffman A.S., 2002, "Hydrogels For Biomedical Applications". *Adv Drug Deliv Rev.* Volume 64, Pages 18-23
- [23] İpek N., 2014, "Lityum Metakrilat İçeren İyonik Hidrojellerin Sentezi ve Karakterizasyonu", Yüksek Lisans Tezi, *İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul 136 sayfa
- [24] Peppas N.A., Bures P., 2000, "Hydrogels in pharmaceutical formulations", *Loebandung, Eur. J. Pharm. Biopharm.* Volume 50, Issue 1, 3 Pages 27-46
- [25] Ödemiş H., 2014, "Ksantan Gam Ve Sepiyolit İçeren Yeni Akrilamid/Çinko Akrilat Kompozit Hidrojellerin Hazırlanışı, Karakterizasyonu Ve Adsorpsiyon Özelliklerinin İncelenmesi" *T.C. Adnan Menderes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*

- [26] Boztepe C., 2010, “Çapraz Bağlı Anyonik Poliakrilamid Hidrojellerinin Sentezi, Karakterizasyonu Ve Boyar Madde İle Etkileşimlerinin İncelenmesi” Yüksek Lisans Tezi, *Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı*
- [27] Turan S.Ö., 2006, T.C.Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri “Enstitüsü Kitozan Esaslı Taşıyıcı Sistemler İle Deriden Gen Transferinin Araştırılması” Doktora Tezi, *Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı İstanbul*
- [28] Liu T. Y., Hu S. H., Liu K. H., Liu D. M., Chen S. Y., 2006, “Preparation And Characterization Of Smart Magnetic Hydrogels and Its Use For Drug Release”, *Adepartment Of Materials Sciences And Engineering, National Chiao Tung University, British Columbia, Canada V7a 1c8*
- [29] Park, K., Shalably, S.W.W., Park, H., 1993, “Biodegradable hydrogels for drug delivery”, *Technomic Publishing Co. Inc.*, 1 (12), 35-66.
- [30] Güveli M., 2011, Yüksek Lisans Tezi, “Biyopolimer İçeren İç İçe Geçmiş Ağ Yapılı Jellerin Sentezi Ve Karakterizasyonu”, *İstanbul Üniversitesi Kimyasal Teknolojiler Anabilim Dalı Kimya Mühendisliği Programı, İstanbul, 125*
- [31] Hasgül B., 2013, “Karragenan Katkılı Yeni Polimer/Kil Kompozit Hidrojellerinin Sentezi, Karakterizasyonu Ve Potansiyel Soğurum Kapasitelerinin Araştırılması”, Yüksek Lisans Tezi, *Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 125 sayfa*
- [32] Brahima S., 2016, “pH ve Sıcaklığa Duyarlı Hidrojellerin Sentezlenmesi Ve İlaç Salım Davranışlarının Modellenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, *İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*
- [33] Mehr,M., Kabiri,K., 2008, “Suberabsorbent Polymer Materials”, *Iran Polym J.*, 17(6):451-477.
- [34] Şahiner M., Bütün S., Alpaslan D., Bitlisli B. O., 2014, “Potansiyel yara örtü uygulamaları için kollajen esaslı kompozit malzemelerin sentetik polimerler ile hazırlanması”, *Hacettepe J. Biol. Chem*, 42 (1), 63–69
- [35] Selen F., 2015, Yüksek Lisans Tezi, “UV Işıqla Çapraz Bağlanma Derecesi Değişebilen Hidrojellerin Sentezi Ve Çeşitli Özelliklerinin İncelenmesi”, *Yalova Üniversitesi Polimer Mühendisliği Anabilim Dalı*
- [36] Berger J., Reist M., Mayer J.M., Felt O., Gurny R., 2004, “Structure and Interactions In Chitosan Hydrogels Formed By Complexation Or Aggregation For Biomedical Applications”. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*

- [37] Vasquez J. M. G., Terence P. 2015, "Synthesis And Characterization Of A Self-Assembling Hydrogel From Water-Soluble Cellulose Derivatives And Sodium Hydroxide/Thiourea Solution" *Am. J. Chem.*, Philippines.
- [38] Gulrez S. K. H., Al-Assaf S., 2011, "Hydrogels: Methods Of Preparation, Characterisation And Applications Hydrocolloids", *Glyn O Phillips Research Centre Glyndwr University, Engineering Biomedical Engineering Wrexham*, United Kingdom
- [39] Hennink W. E. ve Nostrum C. F. v., 2002, "Novel crosslinking methods to design hydrogels". *Adv. Drug Deliv. Rev* 54 13–36.
- [40] Özcan N., 2014, "Lipaz İmmobilize Edilmiş Poliakrilamid Hidrojellerinin Şişme, Aktivite ve Salım Davranışlarının İncelenmesi" Yüksek Lisans Tezi, *Yalova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Ve Süreç Mühendisliği Anabilim Dalı Kimya Ve Süreç Mühendisliği Programı*
- [41] Ekici S., 2016, "Kitosan temelli hidrojellerin hazırlanması ve 5-Florourasil salımı davranışlarının incelenmesi" *Çanakkale BAUN Fen Bil. Enst. Dergisi*, Cilt 18(2), 12-24, (2016)
- [42] Bolsu S. E., 2012, "Terpolimer Bazlı, Sıcaklık Ve Ph- Duyarlı Hidrojellerin Sentezi ve Karakterizasyonu" Yüksek Lisans Tezi, *Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*
- [43] Bat E., 2016, "Hydroxyethyl Methacrylate-based Nanocomposite Hydrogels with Tunable Pore" *Architecture Bat., JOTCSA.*; 3(3): 607-622
- [44] Nikjoo D., 2015., "Polimer Karışımları Kullanılarak Nanokompozit Jellerin Hazırlanması, Karakterizasyonu Ve Biomedikal Uygulamaları" Doktora Tezi, *T.C. İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*.
- [45] Siepmann J., Siegel R., Rathbone M., 2012, "Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery", *Eds Springer New York NY*, (2012) pp 75-76
- [46] Shahırdavarpanah S., 2015, "Antimikrobiyal Ajan Salan Hidrojel Bazlı Doku Geniştiricilerin Geliştirilmesi". Yüksek Lisans Tezi, *Hacettepe Üniversitesi*
- [47] Donovan, M.S., Lowe, A.B., Sanford, T.A., McCormick, C.L., 2003, "Sulfobetaine-containing diblock and triblock copolymers via reversible addition– fragmentation chain transfer polymerization in aqueous media", *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, 41: 1262-1281 (2003).
- [48] Samchenko Y., Ulberg Z. Korotych O., 2011, "Multipurpose smart hydrogel systems". *Adv Colloid Interface Sci.* , 168, 247-262.

- [49] Akar E., 2012, Yüksek Lisans Tezi, “Aktif Polimerlerin Hazırlanması Ve Karakterizasyonu” *Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümü İzmir*
- [50] Lowe, A.B. ve McCormick, C.L., 2002, “Synthesis and solution properties of zwitterionic polymers”, *Chem. Rev.*, 102: 417-419.
- [51] Özdemir Z. Ö., 2008, Fen Bilimleri Enstitüsü “Sentetik Viral Peptidler Kullanılarak Polielektrolit Esaslı Bdyokonjugatların Geliştirilmesi”, Doktora Tezi, *Yıldız Teknik Üniversitesi FBE Kimya Anabilim Dalı Biyokimya*
- [52] Laschewsky A., 2014, “Structures and Synthesis of Zwitterionic Polymers Polymers” 2014, 6, 1544-1601
- [53] Yazıcı Ö., 2012, “Poli (Sülfonik Difenil Anilin)’ın Ve Poli (Etilen Glikol) İle Diblok Kopolimerinin Yüzey Özelliklerinin İncelenmesi Ve Diblok Kopolimerin Organik/İnorganik Hibrit Partiküllerinin Hazırlanması” Doktora Tezi, *Kimya Anabilim Dalı Fizikokimya Programı İstanbul*,
- [54] Ren P.F., Yang H. C., Liang H., Xu X., Wan L.S. ve Xu Z. K., 2015, “Highly Stable, Protein-Resistant Surfaces Via The Layer-By-Layer Assembly Of Poly(Sulfobetaine Methacrylate) And Tannic Acid” *J. Am. Chem. Soc. Langmuir*. 31, 5851–5858
- [55] Ahmed M.E., 2015, “Hydrogels: Preparation, chacterization and applications”: *J. Adv. Res. G*:105-121.
- [56] Lowe B.A. ve McCormick C.L., 2002, “Synthesis and Solution Properties of Zwitterionic Polymers”, *Chem Rev.*, 102: 4177–4189.
- [57] Holmlin, R.E., Chen, X.X., Chapman, R.G., Takayama, S., Whitesides, G.M., “Zwitterionic SAMs that resist nonspecific adsorption of protein from aqueous buffer”, *Langmuir*, 17, 2841- 50, 2001.
- [58] Sun H., Chen J., Han X., Liu H., 2018, “Multi-responsive hydrogels with UCST- and LCST-induced shrinking and controlled release behaviors of rhodamine B” *Mater Sci Eng C* 82 (2018) 284–290
- [59] Aruntaş M.S., 2007, “Polielektrolit-Protein Kompleksleri” Yüksek Lisans Tezi, *Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul*
- [60] Das M., Sanson N. ve Kumacheva E., 2008, “Zwitterionic Poly (betaine-*N*-isopropylacrylamide) Microgels: Properties and Applications”, *Chem. Mater.* 20-7157–7163

- [61] Vasantha V. A., Jana S., Parthiban A. and Vancsoa J. G., 2014, “Halophilic polysulfobetaines synthesis and study of gelation and thermoresponsive behavior”, *RSC Adv.*, 2014, 4, 22596–22600
- [62] Hess M., Jones R.G., Kahovec J., Kitayama T., Kratochvil P., Kubisa P., Mormann W., Stepto R.F.T., Tabak D., 2006, “Terminology of polymers containing ionizable or ionic groups and of polymers containing ions”. *Pure Appl. Chem.* 2006, 78, 2067–2074.
- [63] Kudaibergenov S., Jaeger W., Laschewsky A., 2006, “Polymeric betaines: synthesis, characterization and application”. *Adv. Polym. Sci.* 2006, 201, 157–224.
- [64] Lalani R., 2013, “Preparation And Biocompatibility Of Electrospun Zwitterionic Poly(Sulfobetaine Methacrylate) For Wound Dressing Applications”, Degree Doctor of Philosophy, *The Graduate Faculty of The University of Akron*
- [65] Altınışık, A., 2011, “Synthesis, Characterization and applications of pH and temperature sensitive hydrogels”, Yüksek Lisans Tezi, *Dokuz Eylül Üniversitesi*, İzmir, Türkiye
- [66] Shantha K.L. ve Harding D., 2000, “Preparation and İn Vitro Evaluation Of Poly(N-Vinyl-2-Pyrrolidone-Polyethylene Glycol Diacrylate)-Chitosan İnterpolymeric Ph Responsive Hydrogels For Oral Drug Delivery”, *Int J Pharm.* 10;207(1-2):65-70.
- [67] Yetiz E., 2009, “Gözenekli Hidroksiapatitten İlaç Salımının İncelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, *Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul.
- [68] Başkan T., 2013, “Sıcaklık Ve Ph’ya Duyarlı Poliakrilik Asit/Pluronic İç İç Geçmiş Ağyapıların Sentezi Ve Karakterizasyonu” Yüksek Lisans Tezi, *İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Kimya Programı*
- [69] Bütün V., Armes S., Billingham N., 2001, “Synthesis and Aqueous Solution Properties Of Near-Mono Disperse Tertiary Amine Methacrylate Homopolymers And Diblock Copolymers”, *Polymer.* Volume 42, Issue 14, June 2001, Pages 5993-6008
- [70] Gohy J., Lohmeijer B., Varshney S., Decamps B., Leroy E., Boileau S., Schubert U., 2002, “Stimuli-Responsive Aqueous Micelles From An Abc Metallo-Supramoleccular Triblock Copolymer”, *Macromolecules*, 35 (26), 9748–9755
- [71] Lynn D., Amiji M., Langer R., 2001, “pH-Responsive Polymer Microsphere: Rapid Release Of Encapsulated Material Within The Range Of Intracellular pH”, *Angew Chem*, Volume 113, Issue 9, May 4, 1757-1760
- [72] Kamada H., Tsutsumi Y., Yoshioka Y., Yamamoto Y., Kodaira H., Tsunoda S., Okamoto T., Mukai Y., Shibata H., Nakagawa S., Mayumi T., 2004, “Design Of A Ph-Sensitive Polymeric Carrier For Drug Release And İts Application İn Cancer Therapy”, Volume 10, Issue 7

- [73] Dolatabadi-Farahani T, Vasheghani-Farahani E, Mirzadeh H, “Swelling Behaviour Of Alginate- N,O-Carboxymethyl Chitosan Gel Beads Coated By Chitosan”, *Iran Polym J*, 15, 405-415, 2006.
- [74] Sen M., Uzun C., Güven O., 2001, “pH duyarlı poli(akrilamid/maleik asit) hidrojellerinden katyonik mantar ilacı terbinafin hidroklorür’ün kontrollü salımı”, *XV. Ulusal Kimya Kongresi*, İstanbul, PK-S34
- [75] Ayhan H. ve Ayhan F., 2014, “Kontrollü ilaç salımı için fotoçapraz bağlı poli(etilen glikol) hidrojeller”, *Turk J Biochem*]; 39(4):403–415
- [76] Casadei M., Pitarresi G., Calabrese R., Paolicelli P., Giammona G., 2008, “Biodegradable And Ph-Sensitive Hydrogels For Potential Colon-Specific Drug Delivery: Characterization And İn Vitro Release Studies”, *Biomacromolecules*,9(1):43-9.
- [77] Sözmen N. N., 2008, “Biyomedikal Uygulamalarında Akıllı Polimer Kullanılması Ve Karakterizasyon Yönteminin Kuartz Kristal Mikro Dengeleyici Sistemler İle Geliştirilmesi” Yüksek Lisans Tezi *Başkent Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı*
- [78] Pourjavadi, A., Sadeghi, M. ve Hosseinzadeh, H. (2004). “Modified carrageenan. 5. Preparation, swelling behavior, salt- and pH-sensitivity of partially hydrolyzed crosslinked carrageenan-graft-polymethacrylamide superabsorbent hydrogel”. *Polym Adv Technol.*, 15, 645–653.
- [79] Taktak F., Yildiz M., Sert H., ve Soykan C., 2015, “A Novel Triple-Responsive Hydrogels Based on 2- (Dimethylamino) Ethyl Methacrylate by Copolymerization With 2-(N-morpholino) Ethyl Methacrylate” *J Macromol Sci A, Part A: Pure and Applied Chemistry* (2015) 52, 39–46
- [80] Özkut H. M., 2012, “İlaç Taşıyıcısı Olarak Gözenekli Hidroksiapatit (Hap) Kullanımının İncelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, *T.C. Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı İstanbul*.
- [81] Schmaljohann D., 2006, “Thermo And pH Responsive Polymers İn Drug Delivery”, *Adv Drug Deliv Rev* Volume 58, Issue 15, 30, Pages 1655-1670
- [82] Qiu Y, Park K, 2001, “Environment-Sensitive Hydrogels For Drug Delivery”, *Adv Drug Deliv Rev* 9. Volume 53, Issue 3, Pages 321-339
- [83] Jeong B, Gutowska A, 2002 “Lessons From Nature: Stimuli Responsive Polymers And Their Biomedical Applications”, *Trends Biotechnol.* 2002 Jul;20(7):305-11.

- [84] Weber C., Hoogenboom R., Schubert U., 2012, "Temperature Responsive Bio-Compatible Polymers Based On Poly(Ethylene Oxide) and Poly(2-Oxazoline)S". *Prog. Polym. Sci.* 37, 686-714
- [85] He C., Kim S., Lee D., 2008, "In Situ Gelling Stimuli Sensitive Block Copolymer Hydrogels For Drug Delivery", *J Control Rel.*, 127, 189
- [86] Bulmus V, Ding Z, Long Cj, Stayton Ps, 2000, "Site-Specific Polymer–Streptavidin Bioconjugate For pH Controlled Binding And Triggered Release Of Biotin", *Bioconjugate Chem.*
- [87] Liu F., 2015, "Linear and Cross-linked UCST-Type Polymers: Synthesis and Properties" Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.) im Promotionsprogramm „Polymer Science“ der *Bayreuther Graduiertenschule für Mathematik und Naturwissenschaften der Universität Bayreuth* Vorgelegt von Fangyao Liu aus Nanchang, China Bayreuth
- [88] Amanda B., 2016, "Basic Studies of UCST Polymers in Water and their Processing as Films and Fibers" DISSERTATION zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.) an der *Bayreuther Graduiertenschule für Mathematik und Naturwissenschaften (BayNAT) der Universität Bayreuth* vorgelegt von *Beatriz Amanda Pineda Contreras* aus Mérida-Venezuela Bayreuth
- [89] Adelani A. M., 2017, "Characterization Of A Thermoresponsive Water-Soluble Polymer: Block-Copoly [Ethylene Glycol/Graft-Co (Vinyl Alcohol/Vinyl Caprolactam)]" A Masters Thesis, *Graduate College Of Missouri State University In Partial Fulfillment of the Requirements Chemistry*
- [90] Gandhi, A.; Paul, A.; Sen, S. O.; Sen, K. K. "Studies on thermoresponsive polymers: Phase behaviour, drug delivery and biomedical applications". *Asian J. Pharm. Sci.* 2015, 10, 99– 107.
- [91] Patra L.; Messman J. M., Toomey R.; Paz Y., Kishida A., Akashi, M., 2013, *Soft Matter* 2013, 9, 4349.
- [92] Assche, V., G. Van Mele, B. Li, T., Nies, E., 2011, "Adjacent UCST Phase Behavior in Aqueous Solutions of Poly(vinyl methyl ether): Detection of a Narrow Low Temperature UCST in the Lower Concentration Range", *Macromolecules* 2011, 44, 993– 998.
- [93] Shimada N. Nakayama M. Kano, A. Maruyama, A. 2013, "Design of UCST Polymers for Chilling Capture of Proteins" *Biomacromolecules* 2013, 14, 1452–1457.

- [94] Liu F., Seuring J. ve Agarwal S., 2014, "A non-ionic thermophilic hydrogel with positive thermosensitivity in water and electrolyte solution", *Macromol. Chem. Phys.* 2014, 215, 1466-1472.
- [95] Katono H., Maruyama A., Sanui K., Okano T., 1991, "Thermo-Responsive Swelling And Drug Release Switching Of Interpenetrating Polymer Networks Composed Of Poly(Acrylamide-Co-Butyl Methacrylate) And Poly(Acrylic Acid)", *J. Control. Release* Volume 16, Issues 1–2, June–July 1991, Pages 215-227
- [96] Ichikawa H., Fukumori Y., 2000, "A Novel Positively Thermosensitive Controlled-Release Microcapsule With Membrane Of Nano-Sized Poly(N-İsopropylacrylamide) Gel Dispersed İn Ethylcellulose Matrix", *J. Control. Release*, 3;63(1-2): 107-119.
- [97] Işıkcı Koca, E. ve Çakır Hatır P. 2016, "Kontrollü kuersetin salımı için sıcaklığa duyarlı hidrojel sentezi" *Conference: Electric Electronics, Computer Science, Biomedical Engineerings' Meeting (EBBT) : İstanbul*, 26-27.
- [98] Van-Tomme S., Storm G., Hennink W., 2008, "In Situ Gelling Hydrogels For Pharmaceutical And Biomedical Applications". *Int J Pharm.* 2008 May 1;355(1-2):1-18
- [99] Hoare T. ve Kohane D., 2008 "Hydrogels İn Drug Delivery: Progress And Challenges, Polymer", *Polymer* 49 (2008) 1993e2007
- [100] Xiong X., Tam K. ve Gan L., 2006, "Polymeric Nanostructures For Drug Delivery Applications Based On Pluronic Copolymer Systems". *J Nanosci Nanotechnol.* 2006 Sep-Oct;6(9-10):2638-50.
- [101] Jeong B., Gutowska A., 2002, "Lessons From Nature: Stimuli Responsive Polymers And Their Biomedical Applications". *Trends Biotechnol.* , Volume 20, Issue 8, Pages 360
- [102] Bhattarai N., Ramay R., Gunna J., Matsen F. A., Zhanga M., 2005, "PEG-Grafted Chitosan As An İnjectable Thermosensitive Hydrogel For Sustained Protein Release; " *Journal of Controlled Release* Volume 103, Issue 3, , Pages 609-624
- [103] Zhang Z., Chen L., Zhao C., Bai Y., Deng M., Shan, H., Zhuang, X., Chen, X., 2011, "Thermo And Ph Responsive HPC-G-AA/AA Hydrogels For Controlled Drug Delivery", *Applications Polymer* Volume 52, Issue 3, 3, Pages 676-682
- [104] Taktak F., 2016, "Rapid Deswelling of PDMAEMA Hydrogel in Response to pH and Temperature Changes and Its Application in Controlled Drug", *AKÜ FEMÜBİD* 16 (2016) 011205 (68-75)
- [105] Ulijn R., Bibi N., Jayawarna V., Thornton P., Todd S., Mart R., Smith A., Gough J., 2007, "Bioresponsive Hydrogels", *Materials Today* Volume 10, Issue 4, 2007, Pages 40-48

- [106] Wilson A., 2014, “Drug Delivery With Feedback Control In Bioresponsive Hydrogels” *Clemson University All Dissertations*. Paper 1348.
- [107] Özoğlu Ö., Ünal M., Altuntaş EG., 2017, “Biyosensörler: Gıda ve Sağlık Alanında Laktat Biyosensörleri”, *Türk Yaşam Bilimleri Dergisi* 2/2:180-190
- [108] Romero M., Ahumada F., Garay F., Baruzzi A., 2010, “Amperometric Biosensor for Direct Blood Lactate Detection”. *Anal Chem*, 82/13:5568–5572.
- [109] Çavuşoğlu F., 2010, “2-Hidroksietil Metakrilat-Kil Nano Kompozitlerinin Sentezi, Karakterizasyonu Ve Salım Sistemlerinde Kullanımının İncelenmesi” *Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı Kimyasal Teknolojiler Programı Ağustos*
- [110] Ulijn R., Bibi N., Jayawarna V., Thornton P., Todd S., Mart R., Smith A., Gough J., 2007, “Bioresponsive Hydrogels”, *Materials Today* Volume 10, Issue 4, 2007, Pages 40-48
- [111] Miyata T, Urugami T, Nakamae K., 2002, “Biomoleculesensitive Hydrogels”, *Advanced Drug Delivery Reviews* Volume 54, Issue 1, 17 January 2002, Pages 79-90
- [112] Plunkett K., Berkowski K., Moore J., 2005, “Chymotrypsin Responsive Hydrogel: Application Of A Disulfide Exchange Protocol For The Preparation Of Methacrylamide Containing Peptides”, *Biomacromolecules*, 6 (2), pp 632–637
- [113] Brendan P. , Lobb D., Charati M. B., Dorsey S. M., Wade R. J., Kia N. Zellars, Heather Doviak, Sara Pettaway, Christina B. Logdon, James A. Shuman, Parker D. Freels, Joseph H. Gorman III, Robert C. Gorman, Francis G. Spinale ve Jason A. Burdick “Injectable and bioresponsive hydrogels for on-demand matrix metalloproteinase inhibition” *Nature Materials* volume13, pages653–661 (2014)
- [114] Erdoğan S., 2012, Yüksek Lisans Tezi, “İyon Katkılı Hidrojel – Metal Kontaklarda Elektriksel Özelliklerin İncelenmesi” *Istanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul*
- [115] Çavuşoğlu F., 2010, “2-Hidroksietil Metakrilat-Kil Nano Kompozitlerinin Sentezi, Karakterizasyonu Ve Salım Sistemlerinde Kullanımının İncelenmesi” *Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı Kimyasal Teknolojiler Programı Ağustos*
- [116] Bayraktar İ., Üzüm Ö. B., 2012, “Manyetik Özellikteki Hidrojellerin Sentezi, Karakterizasyonu ve Soğurum Özelliklerinin İncelenmesi”, *IV. Ulusal Polimer Bilim Ve Teknoloji Kongresi* 5-8 Eylül
- [117] Yörük D., 2006, “Manyetik Alan ve Sıcaklık Duyarlı Poli(N-T- Bütillakrilamit-Ko-Akrilamit) /Poli(Vinil Metil Eter) Yarı-İçiçe Geçmiş Ağ Yapılı Ferrojellerinin Sentezi Ve Karakterizasyonu” Yüksek Lisans Tezi, *Kimya T.C. Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*

- [118] Mamada, A. Tanaka, T. Kungwachakun, D. Irie, M. 1990, "Photoinduced Phase Transition Of Gels", *Macromolecules*, 23 (5), pp 1517–1519
- [119] Li B., Wang L., Xu F., Gang X., Demirci U., Wei D., Feng Y. L., Jia D., Zhou Y., 2015, "Hydrosoluble, UV-Crosslinkable And Injectable Chitosan For Patterned Cell-Laden Microgel And Rapid Transdermal Curing Hydrogel In Vivo", *Acta Biomater.* 2015, 22:59-69.
- [120] Shah S., Sasmal P. K., Lee K. B., 2014, "Photo-triggerable hydrogel–nanoparticle hybrid scaffolds for remotely controlled drug delivery", *J. Mater. Chem. B*, Issue 44
- [121] Tomatsu I., Peng K., Leiden A. K., 2011, "Photoresponsive Hydrogels For Biomedical Applications" *Itsuro Institute Of Chemistry*, Leiden University, P.O. Box 9502, 2300
- [122] Lorenzo C. A., Bromberg L. and Concheiro A., 2009, "Light-sensitive Intelligent Drug Delivery Systems", *Photochemistry and Photobiology*, 85: 848–860
- [123] Peng K., Tomatsu I., ve Leiden K. A., 2010, "Light Controlled Protein Release From A Supramolecular Hydrogel", *The Royal Society of Chemistry* Issue 23, 2010
- [124] Zhao Y.L. and Stoddart J. F., 2009, "Azobenzene-Based Light-Responsive Hydrogel System", *Langmuir* 2009, 25, 15, 8442-8446
- [125] Wang R., Yang Z. G., Luo J., Hsing I-M., and Sun F., 2017, "B₁₂-dependent Photoresponsive Protein Hydrogels For Controlled Stem Cell/Protein Release", *PNAS* 114 (23) 5912-5917
- [126] Tiwari J. N., Tiwari R. N., Kim K. S., 2012, "Zero-dimensional, one-dimensional, two-dimensional and three-dimensional nanostructured materials for advanced electrochemical energy devices", *Progress in Materials Science* 57 724–803
- [127] Khan I., Saeed K., Khan I., 2017, "Nanoparticles: Properties, applications and toxicities" *Arabian Journal of Chemistry*
- [128] Du M., Guo B., Jiab D., 2010, "Newly emerging applications of halloysite nanotubes": *Wiley Interscience* s.574-582
- [129] Saif M. J, ve Asif H.M., 2015, "Escalating Applications Of Halloysite Nanotubes", *J. Chil. Chem. Soc.*, 60, 2 s. 2949-2953
- [130] Hendricks S., 1938 "Crystal structures of the clay mineral hydrates".*Nature*; s. 142:38.
- [131] Berthie P. 1826 "Analyse de l'halloysite". *Ann. Chim. Phys.*; vol 32: s. 332–335

- [132] Şengül B., 2013, “Poli(Laktik Asit)/Tabakalı Silikat Nanokompozitlerin Hazırlanması, Karakterizasyonu Ve Gıda Ambalajı Olarak Uygulanabilirliğinin İncelenmesi” Doktora Tezi, *Kimya Mühendisliği T.C. Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara
- [133] Eser N., 2010, “Bazı Halloysit-Polimer Nanokompozitlerin Hazırlanması ve Karakterizasyonu” Yüksek Lisans Tezi, *T.C. Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı* Ankara
- [134] Ghebaur A., Garea S.A., Iovu H., 2012, “New polymerehalloysite hybrid materials potential controlled drug release system”. *Int. J. Pharm.*, s. 436, 568.
- [135] Rawtani D., ve Agrawal Y.K. 2012 “Multifarious Applications Of Halloysite Nanotubes”:.*Adv.Mater. Sci.* 30 s. 282-295
- [136] Deen I., Pang X., Zhitomirsky I., 2012, “Electrophoretic deposition of composite chitosan–halloysite nanotube–hydroxyapatite films *Colloids and Surfaces*” A: *Physicochem. Eng. Aspects* 410 (2012) s. 38– 44
- [137] Du M., Guo B., ve Jia D., 2010, “Newly emerging applications of halloysite nanotubes”, *Wiley Interscience*: 12 January 574-582:
- [138] Joussein E, Petit S, Churchman J, Theng B, Righi D, Delvaux B., 2005, “Halloysite clay minerals”. *Clay Miner*;40: s. 383–426.
- [139] Demiral A., 2013, “Killerin Elektrokinetik Özellikleri Ve Flokülasyonu” Yüksek Lisans Tezi, *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Maden Mühendisliği Anabilim Dalı*
- [140] Harrison, J.L. ve Greenberg, S.S., 1962. “Dehydration of fully hydrated halloysite” from Lawrence County, Indiana., *9th National Conference on Clays and Clay Minerals* 374-377.
- [141] Başar B.,ve Saklar S., 2015, “Kuzeybatı Anadolu Halloysiti’nin İnterkalasyonu Halloysite Intercalation Of North West Anatolia ”, *MTA Dergisi* 123-132
- [142] Abdullayev E., Joshi A., Wei W., Zhao Y., Lvov Y., 2012, “Enlargement of Halloysite Clay Nanotube Lumen by Selective Etching of Aluminum Oxide”, *ACS Nano*, VOL. 6 ’ NO. 8 ’ 7216–7226 ’
- [143] Uddin S., Mirnezami M., Finch J.A., 2010 “A surface charge characterization device using sedimentation potential for single and mixed particle systems”, *Colloids Surf. S.* 64–70.

- [144] Deng, S., Zhang, J., ve Ye L., 2009 “Halloysite-epoxy nanocomposites with improved particle dispersion through ball mill homogenization and chemical treatment”, *Composites Sci. And Tech.* 69, s. 2497–2505
- [145] Du M., Guo B., Jia D., 2006, “Thermal stability and flame retardant effects of halloysite nanotubes on poly(propylene)”. *European Polymer Journal*, 42; 1362– 13691
- [146] Joussein E., Petit S., Churchman J., Theng B., Righi D., Delvaux B. 2005, “Halloysite clay minerals”, *Clay Miner* 2005;40:383–426. 282
- [147] Vergaro V., Lvov Y.M., Leporatti S., 2012, “Halloysite Clay Nanotubes for Resveratrol Delivery to Cancer Cells”, *Macromol. Biosci.* 12, 1265–1271
- [148] Hunter, R.J., 1999. “Introduction to Modern Colloid Science”, *Oxford University Press*, New York.32
- [149] Ravina, L., 1993. “Everything You Want to Know About Coagulation and Flocculation”, Zeta-Meter, Inc., Virginia. *Journal of Minerals and Materials Characterization and Engineering*, Vol.10 No.3,
- [150] Baral S. Brandow S., B. P. Gaber, 1994, “Electroless metalization of halloysite, a hollow cylindrical 1:1 aluminosilicate of submicron diameter”, *Chem. Mater.* 6, 1227– 1232.
- [151] Tari, I. Bobos, C. S. Gomes, J. M. Ferreira, J. 1999, *Colloid Interface Sci.* 210, 360–366.
- [152] Luo Z., Song H., Feng X., Run M., Cui H., Wu L., Gao J., Wang Z., 2013, “Liquid Crystalline Phase Behavior and Sol–Gel Transition in Aqueous Halloysite Nanotube Dispersions”, *American Chemical Society Langmuir* 2013, 29, 12358–12366
- [153] Liu M., Zhang Y., Li J., Zhou C., 2013, “Chitin-natural clay nanotubes hybrid hydrogel”. *Int J Biol Macromol*;58: s. 23–30
- [154] Yüksekdağ A., 2016, “Halloysit Katkılı Hollow Fiber İleri Osmoz Membranlarının Üretimi Ve Karakterizasyonu” Yüksek Lisans Tezi, *T.C. Gebze Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Çevre Mühendisliği Anabilim Dalı*, Gebze
- [155] Veerabadran N. G., Price R. R.,Lvov Y. M., 2007, “Clay Nanotubes For Encapsulation And Sustained Release Of Drugs”, *Nano: Brief Reports and Reviews Vol. 2, No. 2 s. 115–120*
- [156] Schmitt H. , Creton N., Prashantha K., Soulestin J., Lacrampe M.F., Krawczak P., 2015, “Melt-Blended Halloysite Nanotubes/Wheat Starch Nanocomposites as Drug Delivery System”, *Polymer Engineering And Science* s. 573,580

- [157] Lvov Y.M., Shchukin D.G., Möhwald H., Price R.R., 2008, “Halloysite clay nanotubes for controlled release of protective agents”, *ACS Nano*; 2: s. 814–820.
- [158] Cavallaro G., Lazzara G., Milioto S., Parisi F., Sparacino V., 2015, “Thermal and Dynamic Mechanical Properties Of Beeswax-Halloysite Nanocomposites For Consolidating Waterlogged Archaeological Woods”, *Polym. Degrad. Stabil.*, 120, s. 220–225
- [159] Y. Lvov, R. Price, B. Gaber, I. Ichinose, 2002, “Thin film nanofabrication via layer-by-layer adsorption of tubule halloysite, spherical silica, proteins and polycations”, *Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Aspects* 198–200 s. 375–382.
- [160] Xi L., Xiaojie J., Rui X., Mingyue J., Jie W. and Liangyin C. 2013, “Halloysite Nanotube Composites Thermo-responsive Hydrogel System for Controlled-release Catalysis, Kinetics And Reaction Engineering”, *Chinese Journal of Chemical Engineering*, 21(9) s.991-998
- [161] Liu X., Guo B., Zou Q., Du M., Jia D., 2008, “Interactions between halloysite nanotubes and 2,5-bis(2-benzoxazolyl) thiophene and their effects on reinforcement of polypropylene/halloysite nanocomposites”. *Nanotechnology*;19, 205709/1-10.
- [162] Liu, M., Jia, Z., Jia, D., Zhou, C., 2014. “Recent advance in research on halloysite nanotubes polymer nanocomposite”. *Prog. Polym. Sci.* 39, 1498–1525.
- [163] Sinha, S. and Okamoto, M., 2003, “Polymer/layered silicate nanocomposites: a review from preparation to processing”. *Prog Polym Sci*;28:1539–641.
- [164] Cavallaro, G., Gianguzza, A., Lazzara, G., Milioto, S., Piazzese D., 2013, “Alginate Gel Beads Filled With Halloysite Nanotubes”, *Appl. Clay Sci.* 72, 132–137.
- [165] Dong, F., Wang, J., Wang, Y., Ren, S., 2012, “Synthesis And Humidity Controlling Properties Of Halloysite/Poly(Sodium Acrylate Acrylamide) Composite”. *J. Mater. Chem.* 22, 11093–11100.
- [166] White, R., Bavykin, D., Walsh, F., 2012, “The stability of halloysite nanotubes in acidic and alkaline aqueous suspensions”, *Nanotechnology*;23, 065705/1-10.
- [167] Joo, Y., Sim, J., Jeon, Y., Lee, S., Sohn, D., 2013, “Opening and blocking the inner-pores of halloysite”, *Chem Commun*;49:4519–21.
- [168] Ye, L., Zhang, Y., Wang, Q., Zhou, X., Yang, B., Feng, J. B., Dong, D., Gao, L., Cui, Y., and Yao, F., 2016, “Physical Cross-Linking Starch-Based Zwitterionic Hydrogel Exhibiting Excellent Biocompatibility, Protein Resistance, And Biodegradability”, *Appl. Mater. Interfaces*, 8, 15710–15723

- [169] Lalani, R. ve Liu, L., 2011, "Synthesis, Characterization, And Electrospinning Of Zwitterionic Poly(Sulfobetaine Methacrylate)", *Polymer* 525344-5354
- [170] Shih, Y. J. , Chang, Y., Deratani, A., Quemener, D., 2012, "Hemocompatible Copolymers Via Switchable Thermoresponsive Transition Of Nonionic/Zwitterionic Block Self-Assembly İn Human Blood", *ACS Biomacromolecules* 13, 2849–2858
- [171] Kanapathipillai, M., 2008, "Synthesis and characterization of smart block copolymers for biomineralization and biomedical applications", Doctor Of Philosophy, *Chemical and Biological Engineering Program of Iowa State University* Ames, Iowa
- [172] Zhang, Z., Chao, T., Liu, L., Cheng, G., Ratner, B.D., Jiang S., 2009, "Zwitterionic hydrogels: an in vivo implantation study", *J Biomater Sci Polym Ed.* 2009;20(13):1845-59.
- [173] Zhang, Z, Z.M., Chen, SF, Horbett, TA, Ratner, BD, Jiang, SY., 2008, "Zwitterionic hydrogels: an in vivo implantation study", *J Biomater Sci Polym Ed.*, 20(13): p. 1845-1859.
- [174] Baygın, H., Sargin, G., Şentürk, T., Barutca, S., 2017, "Romatoid artritli bir hastada serum tümör belirteçlerinde artış Increased serum tumor markers in a patient with rheumatoid arthritis ", *Pam Tıp Dergisi* 10(1):81-85
- [175] Yumuşakhuylu, Y., İçağasioğlu, A., Altığ, R. Ş., Baklacioğlu, H. Ş., Haliloğlu S., Bilir Kaya B., Moral Oğuz F., 2009, "Romatoid artrit osteoporoz" *Göztepe Tıp Dergisi* 24(4):159-163
- [176] Özçelik Ö., 2013, "Romatoid Artrit Tedavisinde Rituksimab Veya Abataceptin Etkinliği ve Güvenirliliği Retrospektif Çalışma" Uzmanlık Tezi, *T.C. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı*, Ankara
- [177] Özsoy M. H., Altınel L., Başarır K., Çavuşoğlu A. T., Dinçel V. E., 2006, "Romatoid Artritte Eklem Hastalığının Patogenezi", *TOTBİD* Cilt: 5 Sayı: 3-4
- [178] Akcan F. Z., 2008, "Romatoid Artriti Olan Kadın Hastalarda Kemik Yoğunluğu" Uzmanlık Tezi, *T.C Sağlık Bakanlığı İstanbul Fizik Tedavi Rehabilitasyon Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İstanbul*
- [179] Demirel A., Kırnıp M., 2010, "Romatoid Artrit Tedavisinde Geleneksel Ve Güncel Yaklaşımlar Traditional and Up-to-date Treatment in Rheumatoid Arthritis" *Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences)* 19(1) 74-84,
- [180] Kale E., 2016, "5-Amino Salisilik Asit'in CYP450 Bağımlı Metabolizmasının Karakterize Edilmesi" Yüksek Lisans Tezi, *Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı* Denizli,

- [181] Yeşilot Ş., 2008, “Diyabetik Ratlarda Aspirin Ve Nimesulid’in Diyabete Bağlı Doku Hasarı Üzerine Olan Etkileri”, Yüksek Lisans Tezi, *T.C. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı -Isparta*
- [182] Şentürk T., 2014, “Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar (NSAİİ)”, *İç Hastalıkları Dergi* 490,494
- [183] Jain B., Padsalg A., Patel K., Mokale V., 2007, “Formulation, development and evaluation of Fluconazole gel in various polymer bases”, *Asi. J. Pharm.*; 1: 63 – 68.
- [184] Kumar L. ve Verma R., 2010, “In vitro evaluation of topical gel prepared using natural polymer”, *International Journal of Drug Delivery* 2, 58-63
- [185] Murugan E., Geetha Rani D.P., Yogara V., 2014, “Drug delivery investigations of quaternised poly(propylene imine)dendrimer using nimesulide as a model drug”, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 114 121– 129
- [186] Khan S. A., Ahmad M., Kousar R., Murtaza G., 2011, “Nimesulide-Serratiopeptidase Sustained Release Microparticles Combined Formulation and In Vitro Characterization”, *Adv Clin Exp Med* 20, 5, 605–611
- [187] Duman E. N., 2007, “NSAI İlaçların Kronik Ağrı Tedavisinde Yeri”, *Klinik* 141-216 Page 145,149
- [188] Devrim İ., 2007, “Ketoprofen,nimesulid”. *Katkı Pediatri Dergisi*;29(4): 449-3.
- [189] Lopes Santos B. W., Caldas E. D., Da Silva M. V., 2015, “Nimesulide: Dissolution Profile, Validation Of Analytical Methods For Capsules, And Assessment Of Product Quality”, *Int J Pharm Sci*, Vol 8, Issue 1, 27-32
- [190] Manjanna K.M., Shivakumar B., Pramod Kumar T.M., 2010, “Microencapsulation: An Acclaimed Novel Drug- Delivery System for NSAIDs in Arthritis”, *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 27(6), 501–532 ISSN/102010
- [191] Khan S. A., Ahmad M., Murtaza G., Aamir M. N., Akhtar N., and Kousar R., 2010, “Formulation Of Two-Drug Controlled Release Nonbiodegradable Microparticles For Potential Treatment Of Muscles Pain And Spasm And Their Simultaneous Spectrophotometric Estimation”, *Acta Poloniae Pharmaceutican Drug Research*, Vol. 67 No. 3 pp.299-306
- [192] Sanjay, Jain B., Padsalg A., Patel K., Mokale V., 2007, “Formulation, development and evaluation of Fluconazole gel in various polymer bases”, *Asi. J. Pharm.*; 1: 63 – 68.

- [193] Çetintepe S. P., 2014, “Ankilozan Spondilit Hastalarında Serum s CTLA-4 İle Hastalık Aktivasyonu Arasındaki İlişki”, Uzmanlık Tezi, *T.C. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı*
- [194] Yuan Y., Ying C., Li Z., Hui-ping Z., Yi-Sha G., Bo Z., Xia H., Ling Z., Xiao-hui W., Li C., 2012, “Thermosensitive and Mucoadhesive In Situ Gel Based On Poloxamer As Ne Carrier For Rectal Administration Of Nimesulide”, *Int J Pharm* 430 114– 119
- [195] Carbinatto F. M., Castro A.D., Evangelista R. C., Cury B. S.F., 2014, “Insights into the swelling process and drug release mechanisms from cross-linked pectin/high amylose starch matrices”, *asian journal of pharmaceutical sciences* 9, 27-34
- [196] Yurdakul S., 2006, “Uzun Etkili İlaçlar”, *J Int Med Sci*;2(25):52-59
- [197] Svartz N., 1941, “Ett nytt sulfonamide preparat. Forelopande meddelande”. *Nord. Med.* **9**: 544.
- [198] Çelik M., 2014, “Farmasötik Biyoteknolojide İlaç Hedefleme Teknikleri” Bitirme Ödevi, *Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı*
- [199] Karahan A., 2008, “Liposakkarit Antijeni İle Uyarılmış Tıkanma Sarılığı Modelinde Sülfasalazin Uygulanmasının Karaciğer Doku Nf-Kb Ve Kaspaz-3 Düzeyleri İle Kan Ve Doku Lipid Peroksidasyonu Üzerine Etkisi” Uzmanlık Tezi, *T.C. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı*
- [200] Güzel R., 2008, “Romatoid Artrit ve Nonsteroid Antienflamatuar İlaçlar (NSAİİ)”, *Turk J Phys Med Rehab* 2008: 54 25-30
- [201] Sarı H., Tüzün Ş., Akarırmak Ü., Özkul İ., Uslu İ., 2006, “AS Tedavisinde Sülfasalazinin Uzun Dönemli Etkisi: Klinik, Laboratuvar ve Sintigrafik Çalışma”, *Romatizma* 2006; 21: 5-8
- [202] Hromadkova L., Soukup T., and Vlcek J., 2012, “Important Drug Interactions In Patients With Rheumatic Disorders: Interactions Of Glucocorticoids, Immunosuppressants And Antimalarial Drugs”, *Drugs of Today* 2012, 48(8): 545-553
- [203] Puoci F., Iemma F., Muzzalupo R., Spizzirri U. G., Trombino S., Cassano R., Picci N., 2004, “Spherical Molecularly Imprinted Polymers (SMIPs) via a Novel Precipitation Polymerization in the Controlled Delivery of Sulfasalazine” , *Macromol. Biosci.* 4, 22–26
- [204] Koçer O., 2013, “Zeytin Posası (Pirina) Üzerine Malaşit Yeşili'nin Sulu Çözeltilen Adsorpsiyonu” Yüksek Lisans Tezi, *T.C. Kilis 7 Aralık Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı* Sayfa: 67

- [205] Erdoğan, S. İ., 2010, “Tekstil Atık Suyundaki Boyarmaddelerin Lignin İle Adsorpsiyonu”, Yüksek Lisans Tezi, *Kimya ABD*, Sayfa 90
- [206] Karaman İ., 2010, “Soma Linyitinin Fiziksel Aktivasyonu Ve Aktiflenmiş Ürüne Boyarmadde Adsorpsiyonu” Yüksek lisans tezi, *T.C. Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı*
- [207] Rouquerol F, Rouquerol J and Sing K (1999) “Adsorption by powders and porous solids: pinciples, methodology and aplications”. *San Diego: Academic Press*, pp. 439–467.
- [208] Seyitoğlu M. S., 2011, “Sulu Çözeltiden Metilen Mavisinin Bazı Biyosorbentler İle Uzaklaştırılması”, Yüksek Lisans Tezi, *T.C Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı*, Diyarbakır
- [209] Gregg S.J., Sing K.S.W. “adsoption,surface area add porosity” 1982 *academic pres* 25
- [210] Yüksel E. F., 2005, “Mikrogözenekli Katıların İncelenmesi” Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, *Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı* 65
- [211] Shasha Sun, Feng Liang, Ligen Tang, Jin Wu1, and Chao Ma “Microstructural investigation of gas shale in Longmaxi Formation”, NE Sichuan Basin, China. *Researchgate Energy Exploration & Exploitation* 2017, Vol. 35(4) 406–429
- [212] Günhan G., 2006, “Bazı Boyarmaddelerin Sepiyolit Üzerindeki Adsorpsiyonunun İncelenmesi” Yüksek Lisans Tezi, *T.C.Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı*
- [213] Ustabaş E., 2016, “İşlenmiş Ve Demlenmiş Atık Çaydan Elde Edilen Aktif Karbonun Tekstil Boyar Maddesi Metilen Mavisini Adsorplama Özellikleri”, Yüksek Lisans Tezi, *T.C. Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı* Edirne
- [214] Guan Q., Dong D., Wang S., 2016, “Preliminary study on shale gas microreservoir characteristics of the Lower SilurianLongmaxi Formation” in the southern Sichuan Basin, China. *Journal of Natural Gas Science and Engineering* 31: 382–395
- [215] Zhang A., Pan L., Zhang H., Liu S., Ye Y., Xi M., Chen X., 2012, “Effects of acid treatment on the physico-chemical and pore characteristics of halloysite”, *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp.* 396 (2012) 182– 188
- [216] Boer J., 1958 “The Structure and Properties of Porous Materials” *Butterworths*, London.
- [217] Sing K., Everett D., Haul R., 1985, “Reporting physisorption data for gas/solid systems with special reference to the determination of surface area and porosity”. *Int Res J Pure Appl Chem.* 57(4): 603–619

- [218] Kelly H.M., Deasy P.B., Ziaka E., Claffey N., 2004, “Formulation and preliminary in vivo dog studies of a novel drug delivery system for the treatment of periodontitis”, *Int J Pharm.* 274 (2004) 167–183.
- [219] Veerabadrán N.G., Gopal K., Lvov Y., 2005. “A novel nanotubular template for delivering bioactive agents halloysite”. Proc. 57th Southeast/61st Southwest Joint Regional Meeting of the American Chemical Society. Washington, D.C., USA
- [220] Veerabadrán N. G., Mongayt D., Torchilin V., Price R. R., Lvov Y. M., 2009, “Organized Shells on Clay Nanotubes for Controlled Release of Macromolecules” *Macromol. Rapid Commun., Volume 30, Issue 2, Pages 99–103*
- [221] Viseras M.T., Aguzzi C., Cerezo P., Viseras C., Valenzuela C., 2008, “Equilibrium and kinetics of 5-aminosalicylic acid adsorption by halloysite”. *Microporous Mesoporous Mat.* 108, 112–116.
- [222] Viseras M.T., Aguzzi C., Cerezo P., Cultrone G., Viseras C., 2009, “Supramolecular structure of 5-aminosalicylic acid/halloysite composites”. *J. Microencapsul.* 26, 279–286.
- [223] Wei W., Abdullayev E., Hollister A., Mills D., Lvov Y. M., 2012, “Bone Cement Composites with Sustained Antibiotic Release Clay Nanotube/ Poly(methyl methacrylate)” *Macromol. Mater. Eng.* 2012, 297, 645–653
- [224] Wang Q., Zhang J., Wang A., 2013, “Alkali activation of halloysite for adsorption and release of ofloxacin”, *Appl Surf Sci.* 287 54– 61
- [225] Rao K. M., Nagappan S., Seo D. J., Ha C.S., 2014,” pH Sensitive Halloysite-Sodium Hyaluronate/poly(hydroxyethyl methacrylate) Nanocomposites For Colon Cancer Drug Delivery”, *Appl Clay Sci.* 97–98 33–42
- [226] Sharifzadeh G., Wahit M. U., Soheilmoghaddam M., Whye W. T., Pasbakhsh P., 2016, “Kappa-carrageenan-halloysite nanocomposite hydrogels as potential drug delivery systems”, *J Taiwan Inst Chem E* 67 426–434
- [227] Luo Y. ve Mills D. K., 2016, Chitosan-Halloysite Hydrogel Drug Delivery System, 32nd Southern Biomedical Engineering Conference 76,77
- [228] L Jiaying T., Zheng C., Changjiang F., Chao Z., Liqiong L., Liu L., 2013. “Halloysite nanotubes nanocomposite hydrogels with tunable mechanical properties and drug release behavior”. *Compos. Sci. Technol.* 85, 126–130.
- [229] Karnik S., Hines K., Mills DK., 2015, “Nanoenhanced hydrogel system with sustained release capabilities”. *J Biomed Mater Res Part A* 2015:103A:2416–2426.

- [230] Huang B., Liu M., Long Z., Shen Y., Zhou C., 2017, "Effects of halloysite nanotubes on physical properties and cytocompatibility of alginate composite hydrogels", *Mater Sci Eng B-Adv C* 70 (2017) 303–310
- [231] Li W., Liu D., Zhang H., Correia A., Mäkilä E., Salonen J., Hirvonen J., Santos H. A., 2016 "Microfluidic assembly of a nano-in-micro dual drug delivery platform composed of halloysite nanotubes and a pH-responsive polymer for colon cancer therapy", *Acta Mater. Inc.* 1-7
- [232] Massaro M., Buscemi G., Arista L., Biddeci G., G. Cavallaro, F. D'Anna, F. Di Blasi, A. Ferrante, G. Lazzara, G. Spinelli, C. Rizzo, T. Ullrich, and S. Riela 2018, "Multifunctional carrier based on Halloysite Laponite hybrid hydro-gel for kartogenin delivery", *ACS Med. Chem. Lett.*, 2018 Oct 22;10(4):419-424.
- [233] Çırakoğlu S., 2008, "Zn⁺²'nin Valeks Tanin Reçinesiyle Adsorpsiyonu Ve Geri Kazanılması", Yüksek Lisans Tezi, *Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Çevre Müh. Çevre Mühendisliği*
- [234] Dollimore D., ve. Heal G. R., 1970, "Pore-Size Distribution in Typical Adsorbent Systems", *J. Colloid Interface Sci.*, Vol. 23, No. 4, August 1970
- [235] Lazau I., Ecsedi Z., Lupa L., Burciag C., Siminiceanu I., 2008, "Textural Characterization of a New Iron-Based Ammonia Synthesis Catalyst" *Chem. Bull. Politehnica Univ.* Volume 53(67), 1-2
- [236] Orbak İ., 2009, "Aktif Karbon İle Çevre Kirleticisi Bazı Unsurların Giderilmesi" Doktora Tezi, *İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*
- [237] Sing B., Sharma A., Sharma A. ve Dhiman A., 2017, "Design of Antibiotic Drug Loaded Carbopol Crosslinked-Poly (2-Hydroxyethylmethacrylate) Hydrogel for Wound Dressing Applications" *J Drug Deliv Sci Technol* 4.1
- [238] Siepmann J, Peppas NA; Preface: "Mathematical modeling of controlled drug delivery". *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2001; 48: 139. 41.
- [239] Karasulu HY., Ertana G., Kose T., 2000, "Modeling of theophylline release from different geometrical erodible tablets", *Eur. J. Pharm. and Biopharm.*, 49: 177-82.



EKLER

**EK-1 ULUSLARARASI MÜHENDİSLİK VE DOĞA BİLİMLERİ
KONFERANSI SÖZLÜ SUNUM**



**SYNTHESIS OF HALLOYSITE-REINFORCED ZWITTERIONIC
SULPHOBETAINE NANOCOMPOSITE HYDROGELS**

Fulya Taktak^{a*}, Ayse Pinar Turgut Yigen^a

^aUsak University

*fulya.taktak@usak.edu.tr

Abstract:

Novel nanocomposite hydrogels were synthesized via free-radical polymerization in the presence of N,N-methylene bisacrylamide as a crosslinker. Halloysites are eco-friendly and low cost natural minerals which are non-toxic to humans. Their general formula is $Al_4Si_4O_{10}(OH)_8 \cdot 4H_2O$. One dimension halloysite nanotubes are unique and versatile an inorganic nanofillers with a predominantly hollow tubular structure with diameters typically smaller than 100 nanometers. They have the ability to disperse uniformly in a polymer matrix. To enlarge the inner wall of nanotubes, sulfuric acid was used to dissolve alumina sheets from halloysite. The modified halloysites were incorporated into zwitterionic (2 - ((methacryloyloxy) ethyl) dimethyl- (3-sulfopropyl) ammonium hydroxide) hydrogel matrix. Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) and Scanning Electron Microscope (SEM) were performed to provide structural and morphological information about nanocomposite. Furthermore, swelling behaviors of novel composites were evaluated. In our future work, we will aim to study the use of these nanocomposite as drug carrier.

Keywords: Halloysite, Zwitterionic Hydrogel

**This research has been supported by Usak University Scientific Research Projects Council, project numbers: 2017/TP019*

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : TURGUT YİĞEN, Ayşe Pınar

Uyruğu : T.C.

Doğum tarihi ve yeri : 15.04.1981 Eskişehir

Medeni hali : Evli

e-mail : pinarturguty@gmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Yüksek Lisans	Uşak Üniversitesi Polimer Bilimi ve Teknolojisi	Devam ediyor.
Lisans	Uşak Üniversitesi M. B.ve Nanoteknoloji Mühendisliği	2018
Lisans	Ankara Üniversitesi/ Eczacılık Fakültesi	2004
Lise	Uşak Orhan Dengiz Anadolu Lisesi	1999

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2004-2005	Türk Eczacıları Birliği Ankara	Eczacı
2005-2006	Sağlık Eczanesi Uşak	Eczacı Mesul Müdür
2006 –2007	Şeker Eczanesi Uşak	Eczacı Mesul Müdür
2007-2013	Yeni Cemre eczanesi	Eczacı

Yabancı Dil

İngilizce