

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

**UYARIYA DUYARLI HİDROJELLERİN SENTEZLENMESİ VE İLAÇ SALIM
DAVRANIŞLARININ İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KAAN EMRE BALAN**

KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİMDALI

Tez Danışmanı: Prof. Dr. ASİM KÜNKÜL

**MALATYA
2021**

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

**UYARIYA DUYARLI HİDROJELLERİN SENTEZLENMESİ VE İLAÇ SALIM
DAVRANIŞLARININ İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**KAAN EMRE BALAN
36173615018**

KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİMDALI

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. ASIM KÜNKÜL
Eş Danışman: Dr. Öğr. Üyesi CİHANGİR BOZTEPE**

**MALATYA
2021**

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ

Tez çalışmamın gerçekleşme süresi boyunca birçok kişiden destek aldım ve onların desteklerini hissettim. Bu nedenle tez çalışmamda bu kişilere teşekkür etmek istiyorum.

Bu tez çalışmasının her aşamasında yardım, öneri, bilgi, tecrübe ve desteklerini esirgmeden beni her konuda yönlendiren ve bu çalışmayı takip etmek için gösterdiği ilgi dolayısıyla danışman hocam Sayın Prof. Dr. Asım KÜNKÜL 'e ve eş danışman hocam Sayın Dr.Öğr.Üyesi Cihangir Boztepe' ye

Yüksek lisans eğitimine başladığımdan bu yana yönlendirmeleriyle bana destek olan Kimya Mühendisliği Bölüm Başkanı Prof.Dr. Mehmet YÜCEER hocam ve emeği geçen tüm bölüm hocalarıma,

Tüm hayatım boyunca olduğu gibi yüksek lisans eğitim ve tez çalışmam sırasında da bana her türlü desteklerini veren kıymetli babam Metin BALAN, sevgili annem Nafiye BALAN, sevgili eşim Nezihe BALAN ve kardeşim Batuhan Kerem BALAN' a,

2091 ID' li "Uyarıya duyarlı hidrojellerin sentezlenmesi ve ilaç salınım davranışlarının incelenmesi" başlıklı proje kapsamında tezin uygulama aşamasında vermiş oldukları maddi ve manevi destekten dolayı, veya İnönü Üniversitesi BAP birimine

teşekkür ederim.

ONUR SÖZÜ

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum “Uyarıya duyarlı hidrojellerin sentezlenmesi ve ilaç salınım davranışlarının incelenmesi” başlıklı bu çalışmanın bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın tarafımdan yazıldığına ve yararlandığım bütün kaynakların hem metin içinde hem de kaynakçada yöntemine uygun biçimde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir, bunu onurumla doğrularım.

Kaan Emre BALAN



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ	i
ONUR SÖZÜ	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
SEMBOLLER VE KISALTMALAR	ix
ÖZET	xi
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2.KURAMSAL TEMELLER	3
2.1 Monomer	3
2.2 Polimer	3
2.2.1 Polimerizasyon reaksiyonlarının sınıflandırılması	6
2.2.1.1 Katılma polimerizasyonu.....	6
2.2.1.2 Basamaklı polimerizasyon.....	7
2.3 Hidrojeller.....	7
2.3.1 Hidrojellerin sınıflandırılması	9
2.3.1.1 Kaynağına göre hidrojeller	9
2.3.1.2 Polimerik bileşimlerine (hazırlanış) göre hidrojeller	10
2.3.1.3 Konfigürasyona göre hidrojeller.....	11
2.3.1.4 Fiziksel görünümüne göre hidrojeller	11
2.3.1.5 Elektrik yüküne göre hidrojeller.....	12
2.3.1.6 Biyobozunurluklarına göre hidrojeller	12
2.3.1.7 Fiziksel davranışına göre hidrojeller	12
2.3.1.8 Çapraz bağlama şekline göre hidrojeller	16
2.3.2 Hidrojellerin Hazırlanması	17
2.3.2.1 Kütle (bulk) polimerizasyonu	18
2.3.2.2 Çözelti polimerizasyonu	18
2.3.2.3 Süspansiyon polimerizasyonu	18
2.3.2.4 Emülsiyon polimerizasyonu	19
2.3.3 Hidrojellerin Şişme Davranışları	19
2.3.4 PNIPA (P(N-İzopropilakrilamid)	20
2.3.5 VSA (Vinil sülfonik Asit)	21
2.3.6 Aljinat	22
2.3.7 Hidrojellerin Kullanım Alanları	24
2.4 İlaç Salımında Hidrojeller	24
2.4.1 İlaç salımında hidrojellerin salım mekanizmaları	25
2.5 Modern Yara Örtüleri	28
2.6 Çalışmada Kullanılan Doksorubisin (DOX) Hakkında Genel Bilgiler	28
2.7 Yapay Sinir Ağları.....	29
2.7.1 Yapay sinir ağlarının yapısı	30
2.8 Hidrojeller ve İlaç Salım Sistemleri ile İlgili Yapılan Çalışmalar	30

3. MATERYAL VE YÖNTEM	34
3.1 Deneyde Kullanılan Kimyasallar ve Özellikleri.....	34
3.2 Deney ve Analizlerinde Kullanılan Cihaz ve Aletler	36
3.3. Sentezlenen Hidrojellerin Karakterizasyonu	36
3.3.1 FTIR analizi.....	36
3.3.2 SEM analizi	36
3.4 Deneysel Yöntemler	37
3.4.1 Emülsiyon polimerizasyon yöntemi ile nano poli(NIPA-ko-VSA) hidrojellerin sentezi	37
3.4.2 İç içe geçmiş ağ yapılı (IPN) poli(NIPA-ko-VSA)-Alj hidrojellerin sentezlenmesi.....	38
3.4.3 Yarı IPN yapılı poli(NIPA-ko-VSA-NaAlj) hidrojellerin CaCl ₂ çözeltisi ile çapraz bağlanması.....	39
3.4.4 Sentezlenen hidrojellerin şişme kapasitelerinin ve büzülme kinetiklerinin incelenmesi	39
3.4.5 Hidrojellerin Mekanik Dayanımlarının İncelenmesi	40
3.4.6 Hidrojellere doksorubisin yüklenmesi ve salım deneyleri	40
3.4.6.1 Sentezlenen hidrojellerin ilaç salımlarının incelenmesi	42
3.5. Yapay Sinir Ağı Tasarımı.....	43
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	45
4.1. IPN Yapılı poli(NIPA-ko-VSA)-Alj hidrojellerin sentezlenmesi ve Karakterizasyonu	45
4.2 Yapısal Karakterizasyonlar.....	46
4.2.1 FTIR Analizi.....	46
4.2.2 Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Analizi.....	47
4.3 Poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin Şişme Kapasiteleri ve Şişme Değerlerinin Zamanla Değişimi Çalışmaları	49
4.4 Poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin Mekanik Dayanımları.....	52
4.5 Poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin Doksorubisin İlaç Salımı	54
4.6 YSA Modelleme Sonuçları.....	66
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	68
KAYNAKLAR.....	69
ÖZGEÇMİŞ	74

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1: Vücutun normal işlevi veya bir hastalık durumundaki pH aralığı	13
Çizelge 3.1: Deneyde Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	35
Çizelge 4.1: YSA modeli için istatistiki hesaplamalar.....	67



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Monomer moleküllerinin polimerizasyon tepkimesiyle birbirine bağlanması	3
Şekil 2.2: Ardışık kopolimer yapısının gösterimi	4
Şekil 2.3: Rasgele kopolimer yapısının gösterimi	4
Şekil 2.4: Blok kopolimer yapısının gösterimi	4
Şekil 2.5: Aşı kopolimer yapısının gösterimi.....	4
Şekil 2.6: Amorf ve kristalin bölgeler.....	5
Şekil 2.7: Polimerlerin yapısal zincir biçimleri.....	5
Şekil 2.8: Vinil monomerinin polimerleşme reaksiyonu	6
Şekil 2.9: Hidrojel Sentezi	8
Şekil 2.10: (a) Hidrojelin su ile şişmiş hali, (b) üzerinde bulunan suyunun kuruyup uzaklaştığı kserojel hali	9
Şekil 2.11: Hidrojellerin Sınıflandırılması.....	9
Şekil 2.12: IPN yapılı hidrojeller	11
Şekil 2.13: Uyarıya duyarlı hidrojellerin uyarılara karşı şişme tepkisi.....	13
Şekil 2.14: a) Anyonik hidrojellerin ,b)Katyonik hidrojellerin şişme davranışları.....	14
Şekil 2.15: pH'a duyarlı anyonik polimerler	14
Şekil 2.16: a) Asidik, bazik ve amfifilik hidrojellerin farklı pH değerlerinde şişme davranışları	15
Şekil 2.17: Fiziksel ve kimyasal hidrojellerin gösterimi.....	16
Şekil 2.18: İyonik hidrojellerin pH'a bağlı şişme davranışı	16
Şekil 2.19: Bir hidrojelin kimyasal yapısı.....	17
Şekil 2.20: PNIPA(N-İzopropil akrilamid) Molekülü	20
Şekil 2.21: LCST' e göre PNIPA' ın tersinir konfigrasyon değişiklikleri.....	21
Şekil 2.22: Vinilsülfonik asit- poli(vinilsülfonik asit)	22
Şekil 2.23: Aljinat Yapısı, M, manuroik asit; G, guloronik asit; M-Ac, asetilenmiş mannuroik asit	22
Şekil 2.24: Aljinat yapısındaki yumurta kutusu modeli.....	22
Şekil 2.25: Ca ⁺² bağlanan aljinat zinciri modeli.....	23
Şekil 2.26: Kalsiyum miktarının jel gücü üzerinde etkisi	23
Şekil 2.27: Membran sistemlerinde ilaç salımı	26
Şekil 2.28: Matris sistemlerinde ilaç salımı	26
Şekil 2.29: Biyoparçalanabilir sistemlerde ilaç salım mekanizması.....	26
Şekil 2.30: Zincire takılı sistemlerde ilaç salım mekanizması.....	27
Şekil 2.31: Şişme kontrollü sistemlerde ilaç salımı	27
Şekil 2.32: Osmotik kontrollü sistemlerde ilaç salımı	28
Şekil 2.33: Doksorubisin kimyasal yapısı	29
Şekil 3.1: Emülsiyon polimerizasyonu	37
Şekil 3.2: Diyaliz membran içerisindeki polimer çözeltisi	38
Şekil 3.3: Çözelti polimerizasyon yöntemi ile hazırlanan yarı IPN yapılı poli(NIPA-ko- VSA)-Alj hidrojelleri.....	39
Şekil 3.4: Mekanik test cihazı (A: Mekanik dayanım test cihazı deney seti, B: Plakalar arasına yerleştirilen hidrojelin sıkıştırılması)	40

Şekil 3.5: Kalibrasyon Eğirisi	41
Şekil 3.6: Doksurubisin ilaç aktif maddesinin HACH DR 3900 UV-Spektrofotometrede dalga boyu taraması	41
Şekil 3.7: A: Hidrojellere doksurubisin yüklenmesi, B: Doksurubisin yüklenmiş hidrojel.....	42
Şekil 3.8: Sıcak su banyosu içerisinde ilaç yüklü hidrojeller	43
Şekil 3.9: Sentezlenen polimerin DOX salımı gerçekleşirken 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 210 dk görüntüsü (pH : 3 - T :37 °C)	43
Şekil 4.1: Hidrojel resimleri (A: Cam tüpten çıkarılan hidrojel, B: yaklaşık 1,0 cm uzunluğunda kesilmiş hidrojeller)	45
Şekil 4.2: poli(NIPA) (A), poli(NIPA-ko-VSA) (B) ve poli(NIPA-ko-VSA)-Alj (C) hidrojellerinin FT-IR spektrumları	46
Şekil 4.3: Na-Alj segmentlerinin çapraz bağlı olmadığı K1 hidrojeli	47
Şekil 4.4: Na-Alj segmentlerinin 0,010 M CaCl ₂ ile çapraz bağlı K2 hidrojeli.....	48
Şekil 4.5: Na-Alj segmentlerinin 0,025 M CaCl ₂ ile çapraz bağlı K3 hidrojeli.....	48
Şekil 4.6: Na-Alj segmentlerinin 0,050 M CaCl ₂ ile çapraz bağlı K4 hidrojeli.....	48
Şekil 4.7: Na-Alj segmentlerinin 0,075 M CaCl ₂ ile çapraz bağlı K5 hidrojeli.....	49
Şekil 4.8: Farklı derişimlerdeki Ca ⁺² iyonları ile çapraz bağlanmış hidrojellerin şişme kapasitesi grafiği	50
Şekil 4.9: Sentezlenen K1, K2, K3, K4, K5 hidrojellerinin şişme değerlerinin (g su/ g polimer) zamanla değişimi	51
Şekil 4.10: poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojelinin Sıkıştırma testine ait fotoğraflar.....	52
Şekil 4.11: poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin % gerinim – gerilme eğrileri.....	53
Şekil 4.12: poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin ilaç salım eğrileri (pH: 3 T: 30 °C)	55
Şekil 4.13: poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin ilaç salım eğrileri (pH: 7 T: 30 °C)	55
Şekil 4.14: poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin ilaç salım eğrileri (pH: 9 T: 30 °C)	56
Şekil 4.15: poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin ilaç salım eğrileri (pH: 3 T: 35 °C)	56
Şekil 4.16: poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin ilaç salım eğrileri (pH: 7 T: 35 °C)	57
Şekil 4.17: poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin ilaç salım eğrileri (pH: 9 T: 35 °C)	57
Şekil 4.18: poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin salım eğrileri (pH: 3 T: 37 °C)	58
Şekil 4.19: poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin ilaç salım eğrileri (pH: 7 T: 37 °C)	58
Şekil 4.20: poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin ilaç salım eğrileri (pH: 9 T: 37 °C)	59
Şekil 4.21: poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin ilaç salım eğrileri (pH: 3 T: 40 °C)	59
Şekil 4.22: poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin ilaç salım eğrileri (pH: 7 T: 40 °C)	60
Şekil 4.23: poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin ilaç salım eğrileri (pH: 9 T: 40 °C)	60
Şekil 4.24: poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin 45 °C sıcaklık ve pH 3' teki ilaç salım eğrileri (pH: 3 T: 45 °C).....	61

Şekil 4.25: poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin ilaç salım eğrileri (pH: 7 T: 45 °C)	61
Şekil 4.26: poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin ilaç salım eğrileri (pH: 9 T: 45 °C)	62
Şekil 4.27: poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin pH 3’de farklı sıcaklıklara karşı dengedeki % ilaç salım değerleri	63
Şekil 4.28: poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin pH 7’de farklı sıcaklıklara karşı dengedeki % ilaç salım değerleri	64
Şekil 4.29: poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin pH 9’da farklı sıcaklıklara karşı dengedeki % ilaç salım değerleri	64



SEMBOLLER VE KISALTMALAR

APS	: Amonyum Persülfat (mmol)
AAc	: Akriklik Asit
DSİ	: Hidrojellerin Dengede Su İçeriği
FTIR	: Fourier Transform İnfrared Spectroscopy
q_d	: Dengede Şişmiş Hidrojelin Kütlesi
IPN	: İç İçe Geçmiş Ağ Yapılı Hidrojeller
LCST	: Alt Kritik Çözelti Sıcaklığı
MBA	: Metilen Bisakrilamid
m₀	: Başlangıçtaki Kuru Polimer Kütlesi
m_d	: Dengedeki Jelin İçerdiği Çözücü Kütlesi (g)
M_t	: t Anında Hidrojelin İçerdiği Çözücü Kütlesi (g)
m_t	: t Süre Sonraki Sışmış Polimerin Kütlesi (g)
NIPAAm	: N-İzopropil Akrilamid
PNIPAM	: Poli (N-İzopropil Akrilamid)
PNIPA	: Poli (N-İzopropil Akrilamid)
PAA	: Poliakriklik Asit
PMAA	: Polimetil Metakrilat
PEAA	: Poli(2-Etilakriklik Asit)
PPAA	: Poli(2-Propil Akriklik Asit)
PBAA	: Polibütadien-Akriklik Asit
VSA	: Vinil Sülfonik Asit
DOX	: Doksorubisin
SDS	: Sodyum Dodesil Sülfat
TEMED	: N,N,N',N'-Tetrametiletilediamin
R	: Korelasyon Katsayısı
R²	: Regresyon Katsayısı
r	: Şişmiş Hidrojelin Yarıçapı (cm)
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu

S	: Kütle Şişmesi veya Şişme Derecesi
Smak	: Jelin Denge Anındaki (t_d) Şişme Değeri
T	: Sıcaklık ($^{\circ}\text{C}$)
t	: Süre (dak.)
t_d	: Denge Halindeki Hidrojelin Şişme Zamanı
UCST	: Üst Kritik zelti Sıcaklığı
UV	: Ultraviyole
μm	: Mikrometre
X	: Difüzyonun Etkili Olduğu Alana Olan Uzaklık
RMSE	: Ortalama Hata Kareleri Toplamının Karekökü
MSE	: Hata Kareleri Ortalaması
MAPE	: Ortalama Mutlak Hata Yüzdesi
YSA	:Yapay Sinir Ağları
x_i	: Deneysel Değer
y_i	: i. ngr Değeri
N	: Veri Sayısı
\bar{x}	: Deneysel Değerlerin Ortalaması
\bar{y}	: Modelden Elde Edilen Değerlerin Ortalaması

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

UYARIYA DUYARLI HİDROJELLERİN SENTEZLENMESİ VE İLAÇ SALIM DAVRANIŞLARININ İNCELENMESİ

Kaan Emre BALAN

İnönü Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

74+XIV sayfa

2021

Danışman: Prof. Dr. Asım KÜNKÜL

Tez çalışması kapsamında, sıcaklık ve pH' a duyarlı poli(NIPA-ko-VSA)-Alj IPN hidrojelleri, çözeltide serbest radikalik polimerizasyon yöntemiyle sentezlenmiştir. Makro yapıları poli(NIPA-ko-VSA)-Alj IPN hidrojellerin sıcaklık ve pH'a olan duyarlılığını artırmak için, yapısında IPN ajanı olarak emülsiyon polimerizasyon yöntemiyle elde edilen poli(NIPA-ko-VSA) nano jelleri kullanılmıştır. Hidrojellerin çok değerlikli katyonlar ile fiziksel olarak çapraz bağ oluşturması için Na-Aljinat doğal polimeri yapıda yarı-IPN ajanı olarak kullanılmıştır. Poli(NIPA-ko-VSA)-Alj IPN hidrojelleri farklı derişimlerdeki 0,010, 0,025, 0,050, 0,075 M CaCl₂ çözeltilerinde 30 dakika bekletilerek onların farklı oranlarda fiziksel çapraz bağ serileri elde edilmiştir. Bu hidrojellerin morfolojik, mekanik ve ilaç salım davranışları incelenmiştir. Sentezlenen hidrojellerin yapısal ve morfolojik karakterizasyonları sırasıyla FT-IR ve SEM analizleri ile yapılmıştır. Mekanik testler sonucunda, fiziksel çapraz bağ içermeyen hidrojellerin oldukça yumuşak ve sünek fakat yapıda fiziksel çapraz bağ derişiminin artmasıyla daha gevrek ve rijit davranış sergilediği tespit edilmiştir. Poli(NIPA-ko-VSA)-Alj IPN hidrojellerin şişme testleri sonucunda, yapıda fiziksel çapraz bağ derişiminin artmasıyla şişme kapasitelerinde azalma meydana geldiği bulunmuştur. Poli(NIPA-ko-VSA)-Alj IPN hidrojellerinin tıp alanında uyarıya duyarlı ilaç taşıyıcı sistemi olarak kullanım potansiyelini incelemek için, onların farklı sıcaklık ve pH' lardaki çözelti ortamında DOX ilacı salım davranışları incelenmiştir. Bunun için fiziksel çapraz bağ içermeyen ve 0,010, 0,025, 0,050, 0,075 M CaCl₂ çözeltilerinde 30 dakika bekletilerek farklı derişimlerde çapraz bağlanmış hidrojellere DOX ilacı çözeltide yüklenmiş ve onların ilaç yükleme kapasitelerinin sırasıyla 161, 148, 139, 102 ve 86 mg DOX/ g polimer olduğu hesaplanmıştır. Yapılan ilaç salım çalışmaları sonucunda her hidrojellerin farklı ilaç salım davranışına sahip olduğu tespit edilmiştir.

Fiziksel aprazbağlanma derecesi, sıcaklık ve pH'a duyarlı bu ilaç salım davranışları MATLAB'da yapay sinir ağları (YSA) ile yüksek uyumlulukla modellenmiştir.

Anahtar Kelimeler: N-izopropilakrilamit, Vinil sülfonik Asit, IPN hidrojeller, ilaç salımı, Modelleme, YSA



ABSTRACT

Master Thesis

SYNTHESIS OF STIMULI SENSITIVE HYDROGELS AND INVESTIGATION OF DRUG RELEASE BEHAVIORS

Kaan Emre BALAN

Inonu University
Graduate School of Nature and Applied Sciences
Department of Chemical Engineering

74+XIV sayfa

2021

Supervisor: Prof. Dr. Asım KUNKUL

In this study, temperature and pH sensitive poly(NIPA-co-VSA)-Alj IPN hydrogels were synthesized by free radical polymerization method in aqueous solution. In order to increase the sensitivity of macrostructured poly(NIPA-co-VSA)-Alj IPN hydrogels to temperature and pH, poly(NIPA-co-VSA) nanogels obtained by emulsion polymerization method were used as IPN agent in their structure. Na-Alginate natural polymer was used as a semi-IPN agent in the structure for the hydrogels to physically crosslink with multivalent cations. Poly(NIPA-co-VSA)-Alj IPN hydrogels were kept in CaCl₂ solutions of different concentrations (0.010, 0.025, 0.050, 0.075 M) for 30 minutes to obtain their physically cross-linked series at different rates. The morphological, mechanical and drug release behaviors of these hydrogels were investigated. Structural and morphological characterizations of the synthesized hydrogels were performed by FT-IR and SEM analysis, respectively. As a result of the mechanical tests, it was determined that hydrogels without physical crosslinks were quite soft and ductile, but exhibited more brittle and rigid behavior with the increase of the physical crosslink concentration in the structure. As a result of the swelling tests of poly(NIPA-co-VSA)-Alj IPN hydrogels, it was found that the swelling capacity decreased with the increase of the physical crosslink concentration in the structure. In order to examine the potential of poly(NIPA-co-VSA)-Alj IPN hydrogel series as a stimulu-responsive drug delivery system in medicine, their DOX drug release behavior in solution at different temperatures and pHs were investigated. For this purpose, DOX drug was loaded in solution to hydrogels that did not contain physical crosslinks and were crosslinked at different concentrations by keeping them in 0,010, 0,025, 0,050, 0,075 M CaCl₂ solutions for 30 minutes and their drug loading capacities were calculated as 161, 148, 139, 102 and 86 mg DOX/g polymer, respectively. As a result of the drug release studies, it was determined that each hydrogel type has different drug release behavior.

These drug release behaviors, which are sensitive to physical crosslinking degree, temperature and pH, are modeled in MATLAB with high compatibility by using artificial neural networks (ANN) modelling technique.

Keywords: N-isopropylacrylamide, Vinylsulfonic acid, IPN hydrogels, Drug release, Modelling, AN



1. GİRİŞ

Polimerler özellik itibariyle ucuz, mekanik olarak yeterli, şekil alabilirliğinin kolay olması, kimyasal olarak inert olması sebebiyle tıp, kimya, biokimya, tekstil, fizik mühendisliği, moleküler biyoloji gibi birçok alanda kullanılmaktadır [1].

Hidrojeller, yüksek su tutma kapasiteleri olan, doğal ve sentetik polimer yapılarından oluşabilen çapraz bağlı polimerik yapılardır. Biyopolimerden oluşan hidrojeller canlılardaki doku yoğunluğuna yakın olmaları sebebiyle ve nanopartikül, lif, jel vb. gibi farklı şekillerde oluşturulabilmesinden dolayı biyomalzeme olarak geniş kullanıma sahiptirler. Son yıllarda biyomalzeme olarak da kullanımı gittikçe önem kazanmıştır.

Hidrojeller fiziksel olarak pH, sıcaklık, manyetik alan, elektrik alan, çözelti derişimi gibi dış uyarılardaki ani değişikliklere karşı tepki verirler. Bu tepki hidrojelin şişmesi ve büzülmesi olarak açıklanabilir.

Vücudun farklı bölgelerinde işlevi sırasında veya hastalık durumunda pH değişimleri olur. Bu da pH'a duyarlı hidrojellerin biyomedikal uygulamalar için kullanımını artırırken aynı zamanda hidrojellerin biyouyumlulukları, dokularının yumuşak olması, biyobozunur yapıda olmaları kontrollü ilaç salım sistemlerinde ve biyomedikal uygulamalarda kullanımını artırmaktadır.

Özellikle ilaçların vücut içinde oluşturduğu zararlı etkilerinin azaltılması veya korunmasını sağlaması, hidrojeller ile kontrollü ilaç salım sistemlerinin geliştirilmesinin ve kullanılmasının önemini göstermektedir [2].

Bu tezin amacı emülsiyon polimerizasyon ve çözelti polimerizasyon yöntemleriyle poli(NIPA-ko-VSA)-Alj hidrojellerinin sentezlenip farklı oranlarda CaCl₂ ile çapraz bağlanıp bu hidrojellerin şişme kapasitelerinin belirlenip, şişme değerlerinin zamanla değişiminin belirlenmesi ve sentezlenen numunelerin doksorubisin ilacı ile yüklenerek farklı sıcaklık ve pH'da ilaç salımlarının incelenmesi, mekanik dayanım testlerinin yapılarak parçalanma davranışlarının incelenmesidir.

Tezin ikinci kısmında polimer ve polimerizasyon reaksiyonları, hidrojellerin özellikleri ve sentezlenme mekanizmaları, kullanım alanları ve ilaç salım mekanizmaları hakkında

bilgiler verilmiştir. Ayrıca hidrojeller ve ilaç salım sistemleri ile ilgili örnek çalışmalardan da bu bölümde bahsedilmiştir. Tezin üçüncü kısmı olan meteryal ve yöntem bölümünde, deneyde kullanılan kimyasallar ve cihazlar sunulmuştur. Sentezlenen hidrojelinin deneysel süreci, karakterizasyonu, çapraz bağlanması, mekanik dayanımlarının incelenmesi, doksorubisin ilacının yüklenmesi, farklı pH ve sıcaklıklarda ilaç salımlarının incelenmesi ve kullanılan hesapmalar bu bölümde anlatılmıştır. Tezin dördüncü kısmı olan araştırma bulguları ve tartışmalar bölümünde Fourier transform infrared spektroskopisi (FTIR) analizi ve taramalı elektron mikroskobu (SEM) görüntüleri ile karakterizasyonunun da yer aldığı tartışmalar ve tüm çalışmanın sonuçları da bu bölümde sunulmuştur. Tezin beşinci kısmı olan sonuç ve öneriler ile birlikte tez son bulmaktadır.



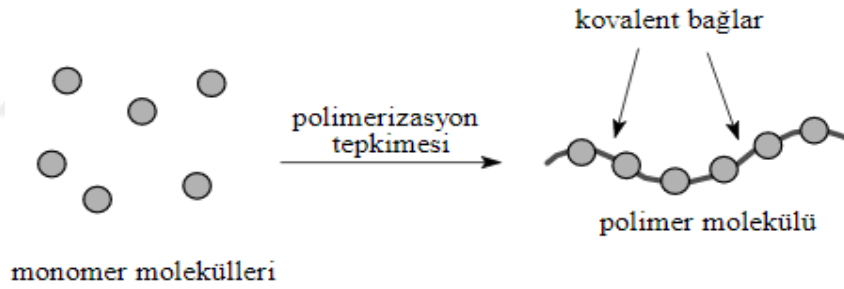
2.KURAMSAL TEMELLER

2.1 Monomer

Monomer, kovalent bağlar ile birbirine bağlanıp büyük moleküller oluşturan küçük mol kütleli maddeler için kullanılan bir tanımlamadır [1].

2.2 Polimer

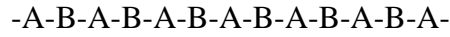
Polimer, birçok monomerin kovalent bağ ile birbirine bağlanarak oluşturduğu büyük molekülün adıdır. Monomer molekülleri, Şekil 2.1’de gösterildiği gibi “polimerizasyon tepkimesi” üzerinden polimer moleküllerine dönüşürler. Bir polimer molekülünde onlarca, yüzlerce, binlerce monomerden gelen birim bulunabilir [1].



Şekil 2.1: Monomer moleküllerinin polimerizasyon tepkimesiyle birbirine bağlanması [1]

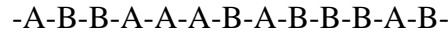
Birçok sayıda monomerden yüksek mol kütleli polimer oluşması işlemine “polimerleşme” denir. Polimerleşme işleminde aynı tür monomerden oluşan polimerlere “homopolimer” denir. İki ya da daha fazla monomerin aynı polimerik zincirde bulunduğu polimerlere ise “kopolimer” adı verilir. Kopolimer zincirinde monomer moleküllerinin diziliş biçimine göre kopolimer 4’e ayrılır [2]:

(a) Ardışık kopolimer: A ve B monomer birimlerinden meydana gelen polimer zincirinde bir A ve bir B olacak şekilde sıralanarak oluşurlar (Şekil 2.2).



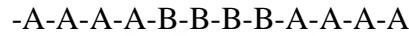
Şekil 2.2: Ardışık kopolimer gösterimi [2]

(b) Rastgele kopolimer: Polimer zinciri boyunca sıralanmalarının A ve B monomer birimlerinin belli bir düzeni yoktur (Şekil 2.3).



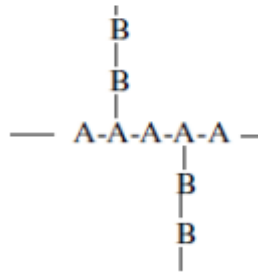
Şekil 2.3: Rasgele kopolimer gösterimi [2]

(c) Blok kopolimer: Farklı iki homopolimerin zincir uçlarından birbirlerine bağlanması ile oluşur (Şekil 2.4).



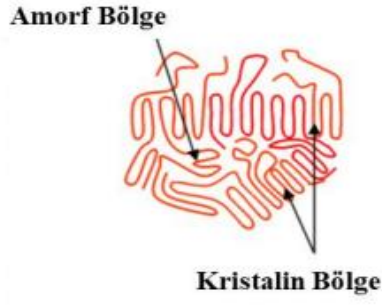
Şekil 2.4: Blok kopolimer gösterimi [2]

(d) Aşı kopolimer: Farklı iki polimer zincirinin, zincir sonlarının dışında farklı bir yerden bağlanıp aşılı polimerleri oluşturur (Şekil 2.5).



Şekil 2.5: Aşılı kopolimer gösterimi [2]

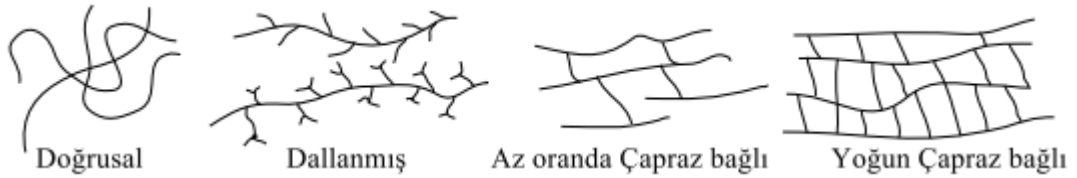
Morfolojisine göre polimerler, kristalin veya amorf yapıda olabilirler. Polimerler tamamen kristalin yapıda elde edilememektedir. Ancak amorf ve kristal bölgelerin bulunduğu yarı-kristalin yapıda polimerler bulunmaktadır (Şekil 2.6). Yapısal olarak amorf polimerlerde zincirlerin birbiri ile ilişkisi rasgeledir ve belirli bir düzeni bulunmamaktadır. Yapısal olarak kristalin / yarı – kristalin polimerler zincirleri ise amorfya göre daha düzenli bir şekilde yığılmış ve aynı zamanda düzensiz bölgeleri de bulunmaktadır. Moleküller arası etkileşim, molekül düzeni ve polimerin dallanması gibi özelliklerine göre kristallik (kristalite oranı) değişebilir [3].



Şekil 2.6: Amorf ve kristalin bölgeler [3]

Molekül ağırlığı ve dağılımı ile karakterize edilebilen polimerleşme reaksiyonunca oluşturulan zincir uzunluğu ve aynı biçimde süretilirliği gibi parametreler polimerin özelliklerini belirler. Polimer zincirleri farklı türlerde ve farklı formlarda düzenlenebilir. Bu çeşitli formlar ile farklı özellikte polimerlerin eldesi sağlanır.

Diziliş biçimi olarak monomerin en basit olarak dizildiği polimerler, doğrusal (lineer) polimerlerdir. Dallanmalar doğrusal zincirlerde bulunabilir. Bunlar dallanmış polimerler olarak adlandırılır. Kısa, uzun veya dallara bağlı yapılar biçiminde çeşitli türleri olabilir. Bu türlerin polimerlerin özellikleri üzerinde önemli bir etkisi vardır. Doğrusal polimerler daha düzenli bir biçimde organize edilebilir ve bu şekilde daha yoğun malzemeler ortaya çıkar. Tam aksine, farklı uzunlukta ve gelişigüzel dizilimi olan dallar, moleküllerin düzenli yapılar kurmasını engeller. Bu şekilde amorf olarak fazla, kristali olarak az yapıya sahip olan malzemeler oluşur. Dallanma yoğunluğu kristalite derecesine bağlıdır ve polimerler üzerinde optik, dayanıklılık ve sertlik özelliklerini etkiler. Birbirinden farklı polimer zincirleri, fiziksel (hidrojen, hidrofobik, iyonik) veya kimyasal (kovalent) şekilde bağlanabilmektedirler [4]. Polimer zincirleri Şekil 2.7’de gösterildiği üzere doğrusal, dallanmış ve çapraz bağlı olacak şekilde üç farklı durumda bulunabilir.



Şekil 2.7: Polimerlerin yapısal zincir biçimleri [14]

2.2.1 Polimerizasyon reaksiyonlarının sınıflandırılması

Polimerleşme reaksiyonlarında, polimerleri oluşturan monomerlerin yapılarına bağlı olarak polimerizasyon reaksiyonları mekanizma olarak farklılıklar üzerinden yürüyebilir.

Polimerizasyon reaksiyonları:

A) Katılma (zincir) polimerizasyonu

1. Radikalik polimerizasyon

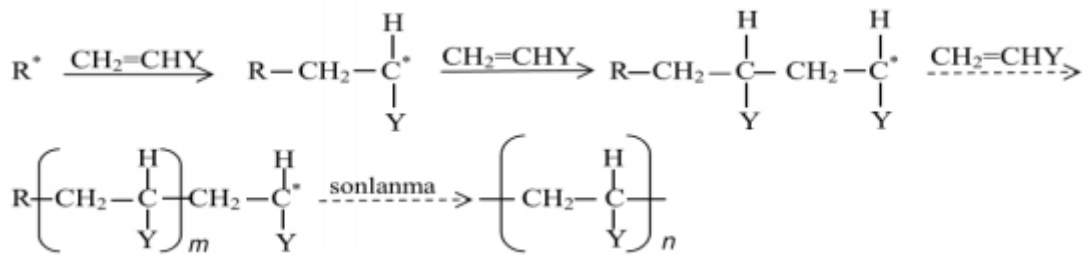
2. İyonik polimerizasyon

B) Basamaklı (kondenzasyon) polimerizasyon [1]

2.2.1.1 Katılma polimerizasyonu

Bu gibi polimerizasyonlarda, reaksiyonun başında polimer molekülleri tam boyutlu olarak hemen üretilir [6]. Böylece polimerizasyon reaksiyonunda monomerler birbirlerine doğrudan katılıp makromolekül zinciri oluşturur. Katılma polimerizasyonlarında çoğunlukla yapısında doymamış bağlar bulunan vinil klorür, stiren, etilen gibi vinil veya dien monomerleri kullanılır.

Katılma polimerizasyonları koordinasyon kompleks sistemler, radikaller veya iyonlar üzerinden yürüyebilirler. Bu şekildeki bütün katılma polimerizasyon yöntemlerine bakıldığında görünen en önemli ortak özellikleri polimer zincirlerinin (0,1 s.) gibi kısa sürede yüksek molekül ağırlığına ($10^5 - 10^7$) ulaşabilmesidir [7]. Şekil 2.8'de gösterilen vinil monomerinin polimerleşmesi katılma polimerizasyonunun en çok kullanılan örneklerinden biridir [6].



Şekil 2.8: Vinil monomerinin polimerleşme reaksiyonu [6]

Katılma polimerizasyonu veya zincir polimerizasyonu olarak da bilinen bu tip polimerleşme reaksiyonlarının gerçekleşmesi için;

- Uygun basınç ve uygun sıcaklık ortamının sağlanması

- En az bir adet ikili veya üçlü bağ olacak şekilde polimeri oluşturan monomerlerin yapısında bulunması
- Uygun katalizör kullanılması (mekanizmanın türüne bağlı (iyonik, radikalik)) gerekir.

Özellikle zincir polimerizasyonlarında katalizör kullanımına ihtiyaç duyulur [1].

1.Radikalik Polimerizasyon: Radikaller üzerinden katılma polimerizasyon rekansiyonunun yürüyen türüdür. Monomer molekülünün kimyasal ya da fiziksel etkileşimle aktifleşip radikal hale dönüştüğü basamak, başlama basamağıdır. Başlama basamağında radikal oluşumunu sağlamak ve polimerleşmeyi başlatmak için kullanılan kimyasallara başlatıcı denir [7].

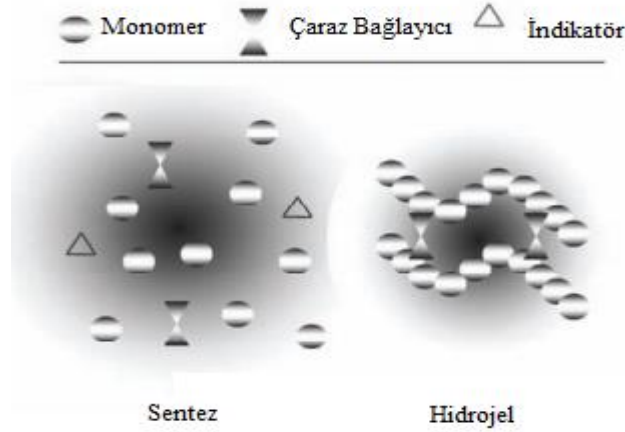
2.İyonik Polimerizasyon: Mekanizma olarak radikalik zincir polimerizasyonuna benzer. Farklı olarak bu reaksiyondaki aktif merkezler iyoniktir. Bu nedenle zincir reaksiyonları gerçekleşirken reaksiyonlar iyonik ara ürünlerin üzerinden yürütülmektedir [1].

2.2.1.2 Basamaklı polimerizasyon

Birbirine benzeyen ya da farklı yapılarıdaki polifonksiyonel monomerlerin aradan küçük bir molekül çıkararak tepkimeye girmesiyle oluşur. Monomerin polifonksiyonel olması en önemli koşuldur. En az iki adet fonksiyonel gruptan (OH, COOH, NH₂ gibi) taşıyan esterleşme tepkimeleri, amidleşme tepkimeleri gibi tepkimelerle H₂O, NH₃, CO₂ gibi küçük moleküller çıkararak basamaklı polimerizasyon polimerini oluşturur [7].

2.3 Hidrojeller

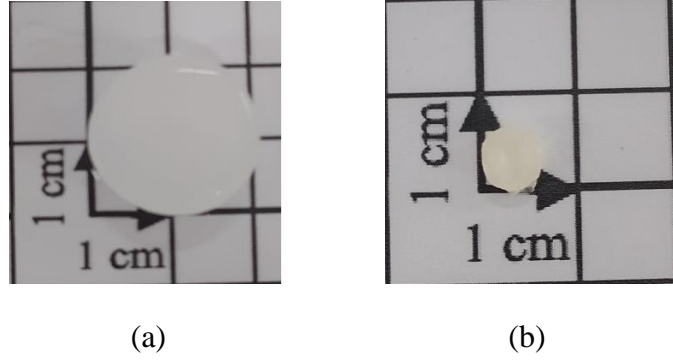
Hidrojel ifadesi sulu jel anlamına gelen ‘hidro’ ve ‘jel’ kelimelerinin birleşmesiyle ifade edilir. Hidrojeller, katı-sıvı özellik gösteren hidrofilik polimer ağlarıdır. Özellikle su veya sulu çözeltilerinde ağırlıklarının 1000 katına kadar şişebilirler. Bu ağlar boyutlu ve çapraz bağlı polimer zincirinden oluşur [8,9]. Hidrojeller kovalent, iyonik, hidrofobik ya da hidrojen gibi bağlarla çapraz bağlanarak yapılmaktadır. Suda çözünmeyerek şekillerini korurlar. Kapasitesin’den (kendi ağırlığının %100’den) daha fazla suyu tutarak şişebilen hidrojellere süper absorban hidrojel denir [10]. Şekil 2.9’da hidrojel sentezi gösterilmiştir.



Şekil 2.9: Hidrojel Sentezi [11]

Hidrojellerin hidrofiliği yapılarındaki hidrofil grupların amid (CONH_2), hidroksil(-OH), sülfonoik asit (SO_3H), karboksil ($-\text{COOH}$) varlığından; ağ yapısının üç boyutlu olması ise şekil kararlığı ve çözünmezlik durumunu açıklamaktadır. Hidrojelin kopolimerden oluştuğu durumlarda yapısındaki bileşenlerin en az bir tanesinin hidrofil özellikte olması gerekmektedir. Bağlanan su ile birlikte bu grupların etkisiyle hidrojel kütleli ve hacimsel olarak artar ve şişmeye başlar. Çapraz bağlı hidrojin yapısındaki hidrofil grupların sayısının fazla olması, şişme derecesinden o oranda daha fazla olmasına neden olur. Özellikle içerisinde bulunan büyük su miktarı, su ile yaşayan dokulara benzer özellik taşıdığından dolayı biyomedikal alanlar için çok uygun bir hale gelmesine neden olmaktadır.

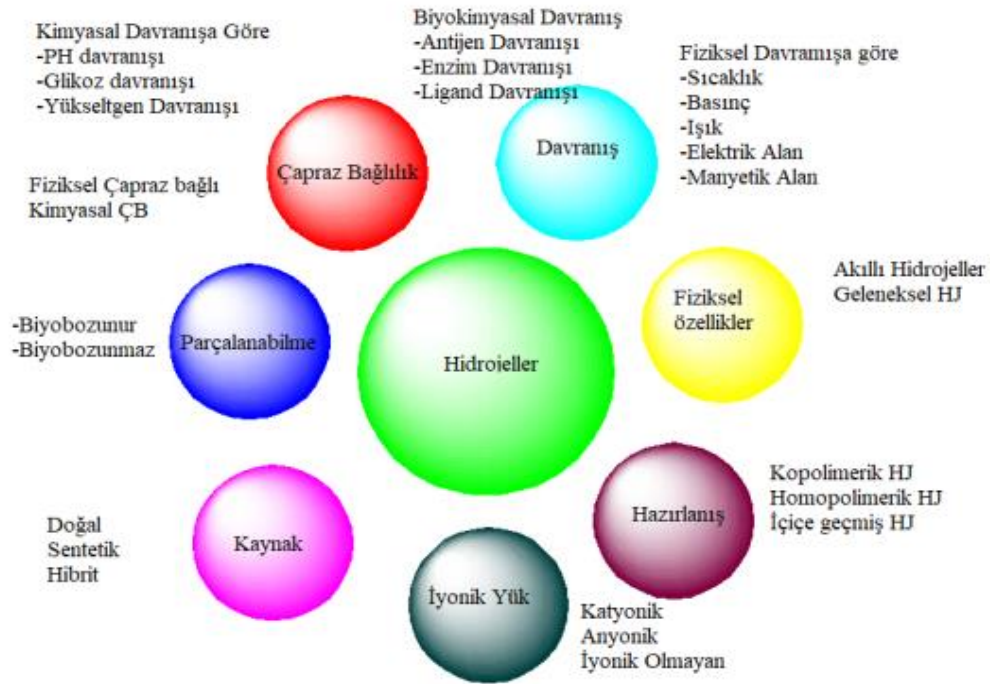
Hidrojeli oluşturmak için doğal ve sentetik olmak üzere çeşitli polimer yapıları kullanılabilir. Doğal polimerlerler bio-uyumluluk açısından avantaja sahip olmakla beraber organik yapısından dolayı da hücreli aktivite açısından da olumlu yönde katkı sağlarlar. Sentetik hidrojelerde böyle bir durum söz konusu olmamakla beraber biyo-fonksiyonel yapı kazandırılabilir [12]. İçerisinde bulunan sudan arındırılmış polimerik ağlar kserojel veya kurutulduğundan, kuru jel olarak adlandırılır [11,13]. Kuruyan hidrojelde su buharlaşarak uzaklaşır ve yüzey geriliminden dolayı da hidrojel büzülerek kserojel halini alır [13]. Şekil 2.10'da bir hidrojin önce su ile şişirilip ardından kurutularak kserojel hale geldiği yapı gösterilmiştir.



Şekil 2.10: (a) Hidrojelin su ile şişmiş hali, (b) üzerinde bulunan suyunun kuruyup uzaklaştığı kserojel hali

2.3.1 Hidrojellerin sınıflandırılması

Hidrojeller çarpaz bağlılıklarına, davranışlarına, fiziksel özelliklerine, hazırlanışlarına, iyonik yüklerine, kaynaklarına ve parçalanabilmelerine göre sınıflandırılabilirler (Şekil 2.11) [14,16].



Şekil 2.11: Hidrojellerin Sınıflandırılması [14,16]

2.3.1.1 Kaynağına göre hidrojieller

Kaynağına göre hidrojieller doğal hidrojieller, hibrit hidrojieller ve sentetik hidrojieller olmak üzere 3'e ayrılır.

Doğal hidrojeller: Yapılarında doğal polimerler kullanılarak hazırlanmışlardır. Bio-uyumlu ve bio parçalanabilirler ve hücrel aktivite açısından olumludurlar. Mekanik özellikleri iyi değildir ve patojen içerebilirler. Bağışıklığı uyandırabilirler ve enflamasyon yanıtları çağrıştırabilirler [16].

Hibrit hidrojeller: Farklı polimer yapılar ile beraber nano partiküller kullanılarak sentezlenirler. Bu gruptaki hidrojel, nano parçacıklar ve nano yapılarla fiziksel veya kovalent olarak çapraz bağlanan hidratlı polimerik ağ yapılarıdır. Birbirine bağlanmış yapının gözenekli olmasından dolayı doğal dokunun yapısını ve mikro çevreyi taklit edebilirler. Hibrit hidrojel, nanokompozit hidrojel olarak da isimlendirilirler. Biolojik, kimyasal, elektriksel, fiziksel özelliklere sahip olarak sentezlenebilirler [16].

Sentetik hidrojeller: Bu gruptaki hidrojel kimyasal polimerizasyon ile sentezlenir. Sentetik hidrojel, mekanik özellikleri iyi seviyededir [16].

2.3.1.2 Polimerik bileşimlerine (hazırlanış) göre hidrojel

Aşağıda bulunan alt başlıklarda polimerik bileşimlerine (hazırlama yöntemlerine) göre hidrojel açıklanmıştır.

Homopolimerik hidrojeller: Yapısal olarak tek çeşit monomerden oluşan polimerik ağlardır. Homopolimerik polimer yapıların, polimerleşme tekniğinin doğasından ötürü iskelet yapıları çapraz bağlı olabilir [17].

Kopolimerik hidrojeller: En az iki ve birbirlerinden farklı monomer türlerinden oluşan, polimer zinciri boyunca blok, rasgele veya alternatif olarak düzenlenmiş polimerik ağlardır [17]. Bu yapılar çoğunlukla suda çözünmeyen iyonik veya kovalent şekilde çapraz bağlanırlar [18].

İç içe geçmiş ağ yapılı hidrojel (IPN): İç içe geçmiş ağ yapıların, hidrojel sınıfı arasında etkisi büyüktür. Özel bir ikili polimer kombinasyonu olarak ifade edilir. Bu ikili polimer kombinasyonundan en az bir tanesi diğeri ile sentezlenmiş veya çapraz bağlanmıştır [19]. Polimerleşme başlatıcı ve monomer çözeltisinin içerisine daldırılan sentezlenmiş bir polimer ile hazırlanmaktadır [20].

İç içe geçmiş ağ yapılı hidrojel, bağımsız çapraz bağlanan doğal ve/veya sentetik iki bileşenden oluşmuştur. Polimerlerin birinin çapraz diğeri ise doğrusal yapıda olduğu hidrojel tipi ise yarı-IPN olarak adlandırılır [21,22]. Şekil 2.12'de yarı ve tam IPN yapılı hidrojel gösterilmektedir.

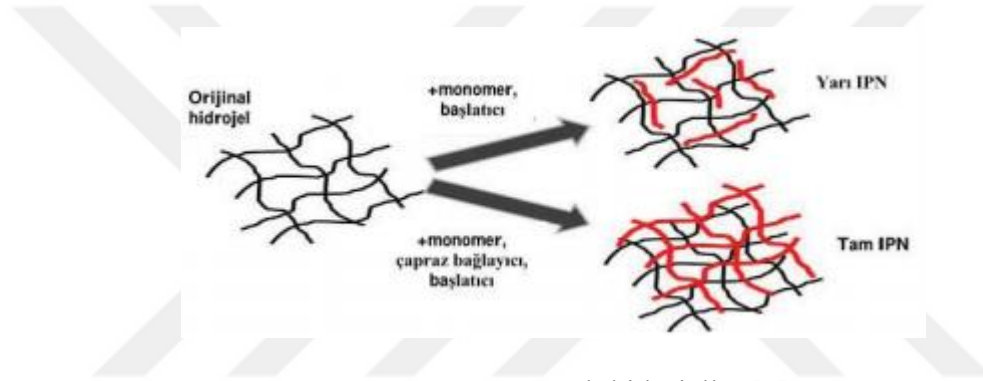
İç içe geçmiş ağ yapılı hidrojeller, geleneksel tek polimerik sistemlere göre daha iyi performans göstermektedir. Gelişmiş özelliklerinden dolayı farmasötik alanda özellikle ilaç salım uygulamalarında etkili sonuçlar verdiği birçok araştırmayla ortaya konmuştur.

İç içe geçmiş ağ yapılı hidrojeller kimyasal bağ yapılarına göre üçe ayrılır [23]:

Kovalent yarı IPN: Tek bir polimer ağının, çapraz bağlanmış iki farklı polimerden oluşan sistemlerdir.

Kovalent olmayan yarı IPN: Sadece tek bir polimerle çapraz bağlanan, kovalent olmayan sistemlerdir.

Kovalent olmayan tam IPN: İki polimerin de ayrı ayrı çapraz bağlandığı kovalent olmayan sistemlerdir.



Şekil 2.12: IPN yapılı hidrojeller [5]

2.3.1.3 Konfigürasyona göre hidrojeller

Hidrojeller, bileşimlerinin kimyasal yapısına ve fiziksel yapısına bağlı olarak;

- Amorf
- Kristal
- Yarı Kristal

Hidrojeller olmak üzere üç grupta sınıflandırılabilir [17]

2.3.1.4 Fiziksel görünümüne göre hidrojeller

Hazırlama işleminde, katılan polimerizasyon tekniğine bağlı olarak mikroküre, matris veya film olarak hidrojeller görülebilir [17].

2.3.1.5 Elektrik yüküne göre hidrojeller

Zincirindeki yük durumuna göre 4 gruba ayrılabilirler;

- Nötr (Nötr)
- Anyon veya katyon içeren (İyonik)
- Amfoter elektrolit: Asit ve baz grupları içeren
- Polibetainler: Tekrarlanan yapısal birimlerinde anyon ve katyon gruplarını beraber içerir.

2.3.1.6 Biyobozunurluklarına göre hidrojeller

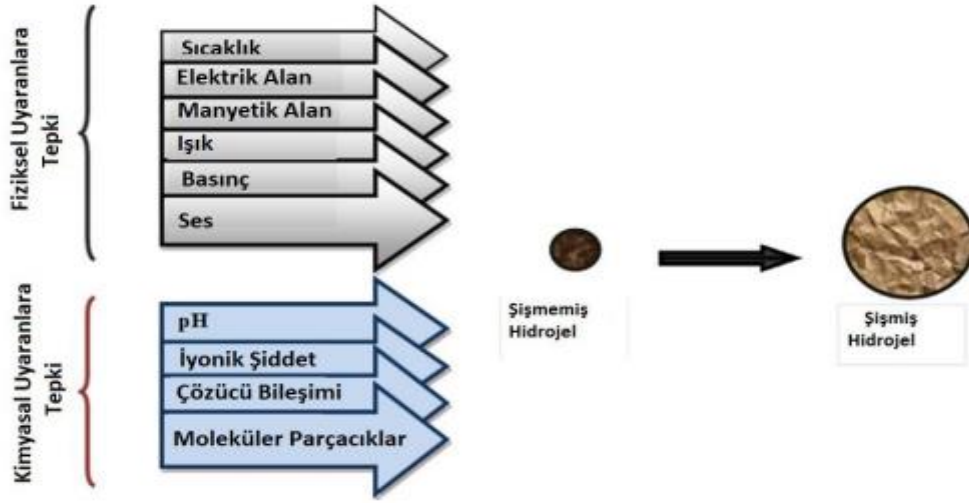
Çözünürlük durumlarına göre ikiye ayrılabilirler.

- Biyobozunur Hidrojeller: Su ve enzimle vücutta moleküllere ayrılabilen hidrojellerdir.
- Biyobozunmayan Hirojeller: Su ve enzim ile bozunmayan hidrojellerdir [24].

2.3.1.7 Fiziksel davranışına göre hidrojeller

Fiziksel davranışına göre hidrojeller, uyarıya duyarlı (akıllı) ve konveksiyonel hidrojeller olmak üzere ortamdaki değişikliklere tepki verme durumlarına göre de iki gruba ayrılabilirler [14].

Uyarıya duyarlı (akıllı) hidrojeller: Akıllı hidrojeller olarak da bilinir. Uyarıya duyarlı hidrojeller, fizikel yapılarında dış uyaranların etkisiyle ani değişiklikler oluşmasıyla tepki verebilen polimerik yapılardır. Kimyasal veya fiziksel koşullardaki küçük değişimlere karşın tepki olarak büyük değişiklikler verebilirler (Şekil 2.13). Basınç, pH, radyasyon, iyonik güç, elektrik potansiyeli, kimyasal ve biyolojik ajanlar, çözücü bileşimi vb. uyaran türleri olarak ifade edilebilir. pH, sıcaklık ve iyonik güç biyolojik uygulamalarda uyarıya duyarlı hidrojellerin ortak uyarıcılarıdır [25].



Şekil 2.13: Uyarıya duyarlı hidrojellerin uyarılara karşı şişme tepkisi [17]

Vücudun çeşitli bölgelerinde hastalık veya normal işlevinde pH değişiklikleri meydana gelir (Çizelge 2.1). Bu da özellikle pH'a duyarlı hidrojellerin biyomedikal alanlar için kullanımının önemini artırmaktadır [25].

Çizelge 2.1: Vücudun normal işlevi veya bir hastalık durumundaki pH aralığı [25]

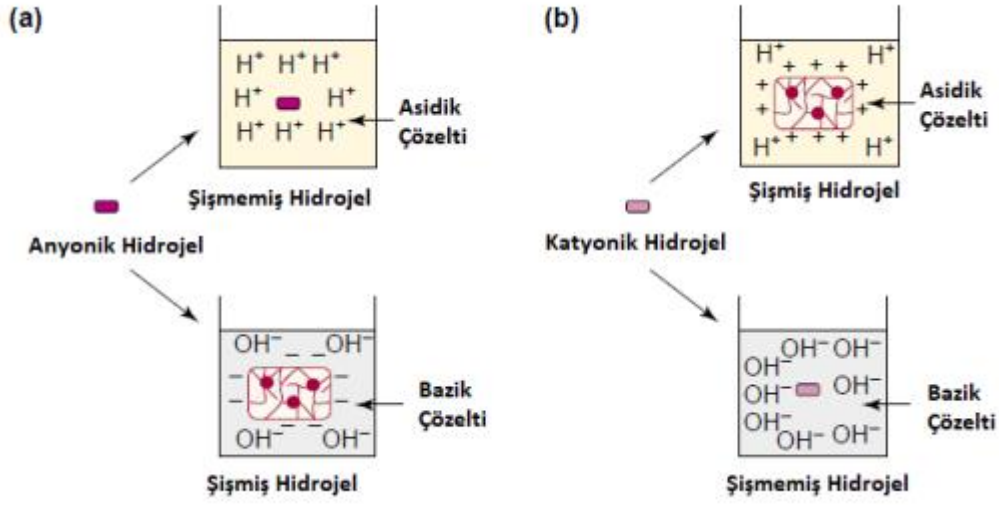
Yer	pH	Yer	pH	Yer	pH	Yer	pH
Kan	7,3-7,45	Üst İnce Bağırsak	4,8-8,2	Tümör,Hücre Dışı	7,2-6,5	Geç Endozom	4,5-5,00
Mide	1,0-3,0	Kolon	7,0-7,5	Erken Endozom	6,0-6,5	İltihaplı Doku	5,4-7,4

pH' a duyarlı hidrojeller: Polimerik iskeletinde iyonik gruplar barındıran hidrojellerdir. pH değişimlerinde sahip olduğu iyonik grupların etkisiyle şişme ve büzülme davranışı gösterirler (Şekil 2.16). Zincirlerinin hidrofilik veya hidrofobik yapılarındaki değişiklikler, moleküller arası elektrostatik itme kuvvetleri veya hidrojen bağlarından dolayı şişme davranışı meydana gelir. pH'a duyarlı hidrojeller anyonik veya katyonik olarak iki grupta sınıflandırılır [25].

Şekil 2.14'de anyonik ve katyonik hidrojellerin şişme davranışları gösterilmektedir.

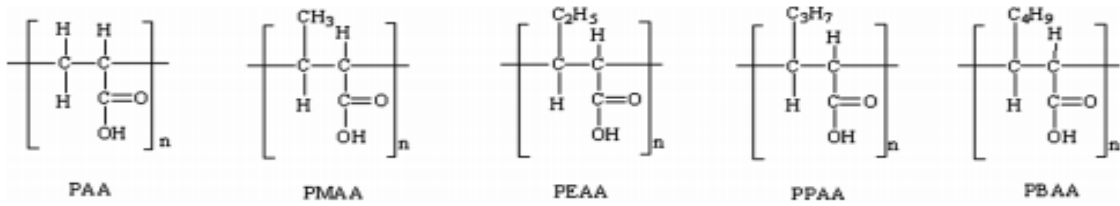
pH'a duyarlı katyonik hidrojeller: pH'a duyarlı katyonik hidrojeller çoğunlukla amin ve N-sübtitüe amin gruplarını içerirler. Bu tip hidrojellerin pKa ve pH ilişkisi önem arz

etmektedir. pH'ın ayrışma sabitinden (pKa) daha düşük olduğu durumlarda iyonize olurlar [25]. Bu sebepten ötürü $pH < pKa$ olduğu durumda hidrojel şişmektedir (Şekil 2.16) [26].

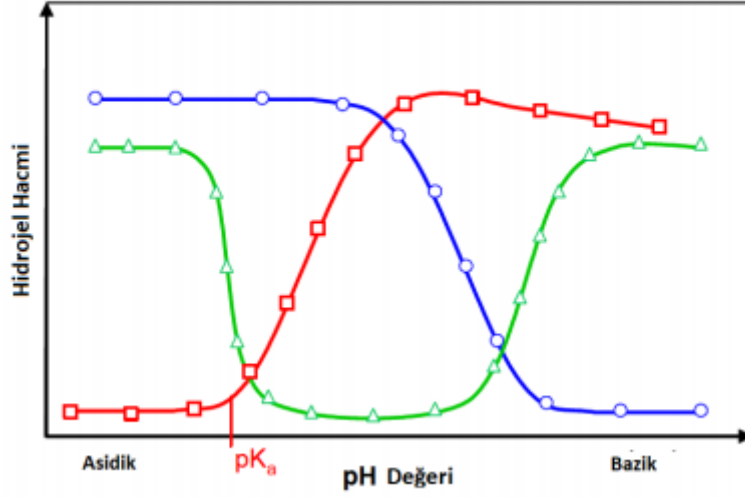


Şekil 2.14: a) Anyonik hidrojellerin b) Katyonik hidrojellerin şişme davranışları [26]

pH'a duyarlı anyonik hidrojeller: Yapılarında genellikle karboksilik veya sülfonik asit grupların olduğu görürülür. pH'a duyarlı katyonik hidrojellerde olduğu gibi anyonik hidrojellerde de pKa ve pH ilişkisi önem arz etmektedir. pH'ın asit ayrışma sabitinden (pKa) daha yüksek olduğu durumda iyonize olurlar. Bu sebepten ötürü iyon varlığının sebep olduğu yüksek osmotik basınç etkisiyle $pH > pKa$ olduğu durumlarda hidrojel şişmektedir [25,28]. Bazı anyonik polimerler Şekil 2.15'de gösterilmiştir.



Şekil 2.15: pH'a duyarlı anyonik polimerler [28]



Şekil 2.16: a) Asidik, bazik ve amfifilik hidrojellerin farklı pH değerlerinde şişme davranışları [27]

Sıcaklığa duyarlı hidrojeller: Sıcaklığa duyarlı hidrojeller, ortam sıcaklığının değişimine göre şişme-büzülme davranışı gösterirler. Bu özelliğinden dolayı kontrollü şişme sağlanabildiğinden özellikle ilaç salım çalışmalarında yoğun olarak kullanılmaktadır [29]. Propil, etil ve metil gibi hidrofobik özelliklere sahip olması bu tip hidrojel grubunun ortak özelliğidir. En sık kullanılan polimer yapısı, poli PNIPAM (N-izopropil akrilamid) dır [24].

İki gruba ayrılır:

- Pozitif sıcaklığa duyarlı
- Negatif sıcaklığa duyarlı

Pozitif sıcaklığa duyarlı: Bu özellikteki hidrojeller ‘UCST’ (upper critical solution temperature) olarak ifade edilen üst kritik çözelti sıcaklığına sahiptir. Üst kritik çözelti sıcaklığının üstüne çıktığında şişerken altında büzülmeye başlarlar [30].

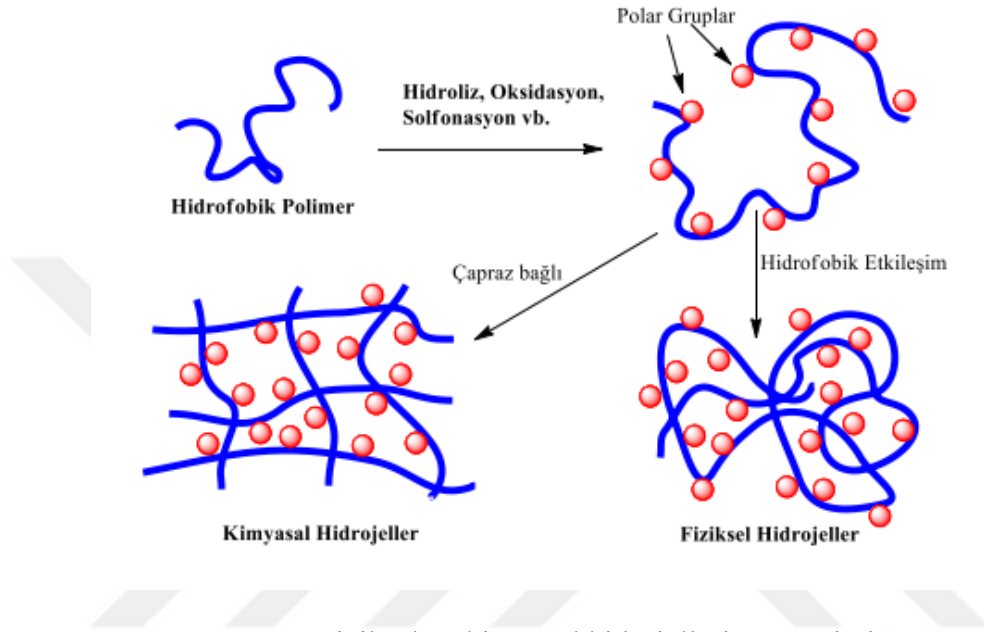
Negatif sıcaklığa duyarlı: Bu özellikteki hidrojeller ‘LCST’ (lower critical solution temperature) olarak ifade edilen alt kritik sıcaklığına sahiptir. Çözelti içerisinde kritik sıcaklığın altına indiğinde şişerken üstünde büzülürler [29].

Sıcaklığa duyarlı monomerler ile pH’ a duyarlı monomerlerin kopolimerizasyonu ile sıcaklık ve pH’a birlikte duyarlı olduğu kopolimerler de hazırlanabilmektedir. Örneğin, PNIPAm ve PAA ile hazırlanan hidrojeller ikisine de beraber duyarlıdır [31].

Konvansiyonel Hidrojeller: Ortamdaki değişimlere rağmen herhangi bir tepki göstermeyen hidrojellere denir [16].

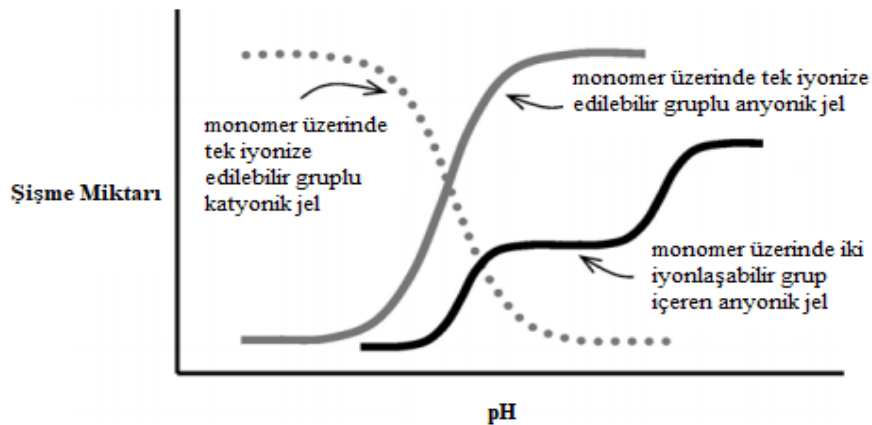
2.3.1.8 Çapraz bağlama şekline göre hidrojeller

Kimyasal apraz hidrojeller ve fiziksel çapraz hidrojeller olmak üzere iki guruba ayrılır. Bu gruplaşmanın sebebi çapraz bağlanma doğasından ötürüdür (Şekil 2.17).



Şekil 2.17: Fiziksel ve kimyasal hidrojellerin gösterimi [14]

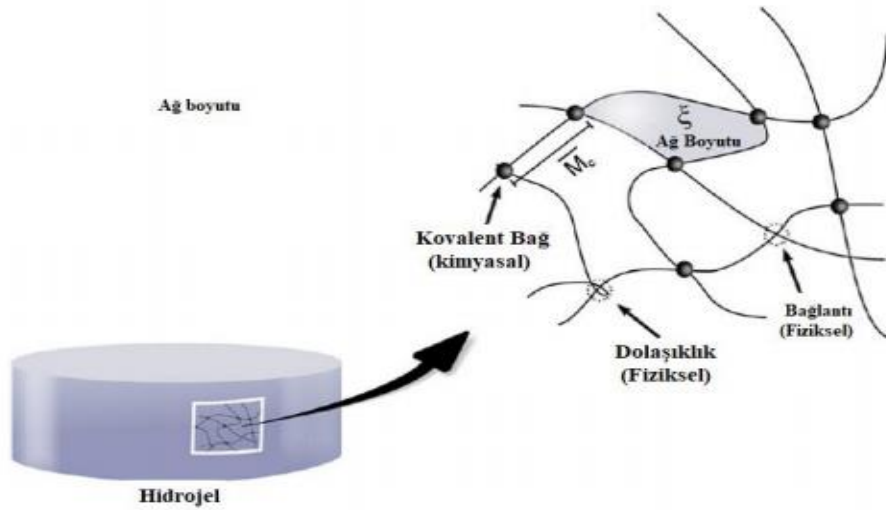
Fiziksel hidrojeller: Tersinir yapıda kovalent bağ bulunmayan hidrojellerdir. Hidrofobik kuvvetler (Van der Waals gibi), H-bağları (F, N, O ve H arasında) ve iyonik etkileşimler gibi fiziksel etkileşimlerle oluşan geçici bağları barındırırlar (Şekil 2.18) [21]. Kitosan altjinat ve jelatin bu gruptaki hidrojellere örnek gösterilebilir.



Şekil 2.18: İyonik hidrojellerin pH'a bağlı şişme davranışı [12]

Termoplastik olarak da adlandırılabilen bu hidrojel; pH, iyonik güç, tuz tipi gibi parametrelerde yapılan değişikliklere göre şişme-büzülmelerine etki edilebilir [32].

Kimyasal hidrojel: Kovalent bağ yapılarından oluşmuş çapraz bağlı polimerik ağ yapılarıdır (Şekil 2.19). Polimerin şişmesinde polimer-su etkileşimi ve çapraz bağ oranı belirleyici unsurdur. [33] ‘Termosetting hidrojel’ olarak adlandırılırlar. Kovalent bağlar ile bağlanmış çapraz bağlantılar kopmadıkça bir çözücü içinde çözünmezler. Erimeyle veya ısı yolu ile tekrardan işlenemezler. İki yöntemle oluşurlar: Birincisi, hidrofil yapıdaki monomerlerin çapraz bağlanarak kopolimerleşmesiyle oluşmasıdır. İkincisi, suda çözünebilen polimer yapılarının ışınlama yöntemiyle (UV, elektron ışını, mikrodalga, gama ışını) çok fonksiyonlu çapraz bağlayıcılarla veya iki çapraz bağlayıcıyla çapraz bağlanarak oluşmasıdır. Kimyasal hidrojel sentezlendikten sonra işlenemediğinden polimerleşme aşamasında şekillendirilebilirler [16].



Şekil 2.19: Bir hidrojin kimyasal yapısı [16]

2.3.2 Hidrojellerin Hazırlanması

Hidrojel hazırlanmasında monomer, başlatıcı, çapraz bağlayıcı olmak üzere 3 temel bileşen kullanılmaktadır. Polimerleşme ısısını ve hidrojin son özelliklerini kontrol etmek amacıyla su veya sulu çözeltiler seyreltmek için kullanılabilir. Elde edilen hidrojin hazırlama aşamasından kalmış safsızlıklardan arındırmak için yıkama işlemi yapılır. Polimerler dört farklı yöntem ile elde edilir. Bunlar: ‘kütle (bulk) polimerizasyonu’, ‘çözelti polimerizasyonu’, ‘süspansiyon polimerizasyonu’ ve ‘emülsiyon polimerizasyonu’ dur [17].

2.3.2.1 Kütle (bulk) polimerizasyonu

Yığın hidrojel, bir veya birden fazla monomer tipinden oluşabilirler. Bu polimerleşme tipi için genellikle az miktarda çapraz bağlayıcı eklenir. Polimerizasyon reaksiyonu radyasyon, ultraviyole ortam veya kimyasal katalizörlerle başlatılır. Polimerizasyonda kullanılan başlatıcının seçimi, monomerlerin ve çözücülerin türüne bağlıdır. Polimerize hidrojel; filmler ve zarlar, çubuklar, partiküller ve emülsiyonlar dahil olmak üzere çok çeşitli formlarda üretilebilir [17]. Kütle polimerizasyonunda polimerizasyon hızının ve mertebesinin yüksek olmasının nedeni monomer konsantrasyonunun yüksek olmasıdır. Bununla birlikte, viskozite dönüşümü belirgin şekilde artar ve polimerizasyon sırasında ısı üretilir. Bu durumda sıcaklık kontrolü zorlaşacağından düşük dönüşümlerle reaksiyon kontrol altına alınabilir [34].

2.3.2.2 Çözelti polimerizasyonu

Bu polimerizasyon tipinde çözelti içinde iyonik veya nötral monomerler çok işlevli bir çapraz bağlayıcı sistem ile karıştırılır. Polimerizasyon termal olarak UV ışınlanması veya bir redoks başlatıcı sistemiyle başlatılır. Çözücünün varlığı bir ısı emici olarak bu polimerizasyonun kütle polimerizasyonuna göre en büyük avantajıdır. Hazırlanan hidrojele reaksiyona girmemiş monomer, oligomer, çapraz bağlayıcı, başlatıcı ve diğer safsızlıkları uzaklaştırmak için saf su ile yıkama yapılır [34].

Çözelti polimerizasyonu için kullanılan tipik çözücüler arasında su, etanol, su-etanol ve benzil alkol bulunur. Çözücü daha sonra hidrojel, su içinde şişirilmesinden sonra çıkarılabilir [17].

2.3.2.3 Süspansiyon polimerizasyonu

Ticari olarak birçok polimer sentezinde bu yöntem son zamanlarda kullanılmaktadır. Elde edilen ürünler mikro-küre veya toz olarak oluşturulabildiği için avantajlı bir yöntemdir. Homojen karışımlarda olduğu gibi, monomer ve başlatıcı hidrokarbon faz içinde yayılır ve polimer damlacıklarında üretilir. Bu polimerizasyon tipinde monomer damlacıklarının suda süspansiyon haline getirilmesiyle gerçekleştirilir. Polimerleşmede güçlü bir karıştırma ve stabilizatör içermesi polimer parçacıklarının bozulmadan oluşmasını sağlar fakat dağılmış katı faz oluşumuna neden olur. Bunun sebebi ise dağılmış parçacıklardır. Sıvı fazdayken monomer, başlatıcının çözünür olması gerekir. Süspansiyon edici ajanın varlığı monomer damlacıklarının birleşmesini azaltmaktadır [35].

Bazı süspansiyon polimer tiplerinin monomerinde seyreltici bulunmaz ve damlalarda oluşan kimyasal reaksiyonlar kütle polimerizasyonundaki reaksiyonlara çok benzemektedir [36].

2.3.2.4 Emülsiyon polimerizasyonu

Mikron altı boyutta küreler oluşturmak için kullanılan heterojen polimerleşme tekniğidir. Emülsiyon polimerizasyonunda en fazla 1 µm büyüklüğünde mikro-küre elde edilirken süspansiyon polimerizasyonundan 100-5000 µm arasında oluşturulması mümkündür. Bu polimerizasyon da yüzey aktif madde varlığında oluşan miseller içerisinde yürür. Anyonik, katyonik ve nanyonik yapıda polimerik yapılardan oluşan emülsiyon yapıcıları olabilir. Bu polimerizasyon işleminde standart olarak çoğunlukla başlatıcı, monomer, çapraz bağlayıcı ve sürfaktan kullanılmaktadır. Çoğunlukla su fazda eş boyutlu olacak şekilde oluşan miseller dağılır. Yüklerinin aynı oluşu birbirlerini itmelerine sebep olması lateks kararlılığı sağlar. Bu yöntemde başlatıcı olarak suda çözünebilen iyonik yapılar kullanılır. Üç basamaktan oluşur: Birincisi misellerin oluştuğu basamaktır ve çekirdeklenme denir ve sulu fazda başlar. Damlaların dışında monomer bulunur. Oluşan radikallerin polaritelerinin azalmasından dolayı misel içine girerler. Bir sonraki aşamada misel içerisine sulu fazdaki monomer molekülleri difüzyonla girer ve polimerleşme başlar. Son aşamada misel içinde tüm monomerler kullanıldığından uzun zincirli radikaller birleşerek polimerizasyonu sonlandırır [37].

2.3.3 Hidrojellerin Şişme Davranışları

Hidrojellerin şişme davranışları karakterizasyonu için sık kullanılan bir analizdir. Hidrojellerin termodinamik bir ortamın uygun olması halinde temas etmeleriyle şişebilmeleri, hidrojellerin önemli bir özelliğidir. Bir t anında hidrojellerin şişme oranı aşağıdaki eşitlikte (2.1) gösterildiği üzere hesaplanır [38]:

$$\text{Şişme Oranı (S)} = \frac{m_t - m_0}{m_0} \quad (2.1)$$

Yukarıda eşitlikte m_0 ; başlangıçtaki kuru polimer kütlesi, m_t ; t zaman sonraki şişmiş polimerin kütlesidir. Dengeye en büyük değere ulaşır.

Dengeye su oranı aşağıdaki eşitlikteki gibi hesaplanır (Eşitlik 2.2).

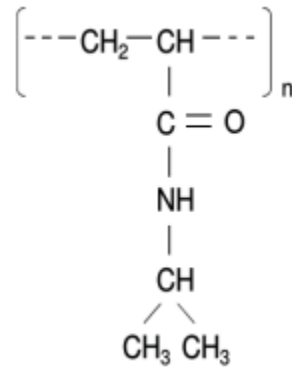
$$S_d = \frac{m_d - m_0}{m_d} \times 100 \quad (2.2)$$

S_d denge anındaki su içeriği, m_d denge anındaki hidrojel kütlesi, m_0 ise baştaki hidrojin kuru kütlesini ifade eder [39].

Hidrojellerin şişmelerini; hidrojin kimyasal yapısı, uyarıcılar ve en sık çapraz bağlayıcı oranı etkiler. Hidrofilik grup içeren hidrojeller, hidrofobik grup içeren hidrojellere nazaran daha fazla şişme derecesine sahiptir. Hidrojin uyarıya karşı duyarlı olması farklı bir uyarıya karşı şişmesine sebep olabilir. Örnek verirken sıcaklığa duyarlı ve/veya pH 'a duyarlı bir hidrojin pH ve/veya sıcaklık değişimiyle şişmesi etkilenebilir. Çapraz bağlanma oranının (bağlayıcının mol sayısı/ tekrar eden birimlerin mol sayısı) fazla olmasıyla hidrojel sık bir yapıya sahip olur. Bu da zincir hareketini engellediğinden şişme oranı düşer [5].

2.3.4 PNIPA (P(N-İzopropilakrilamid))

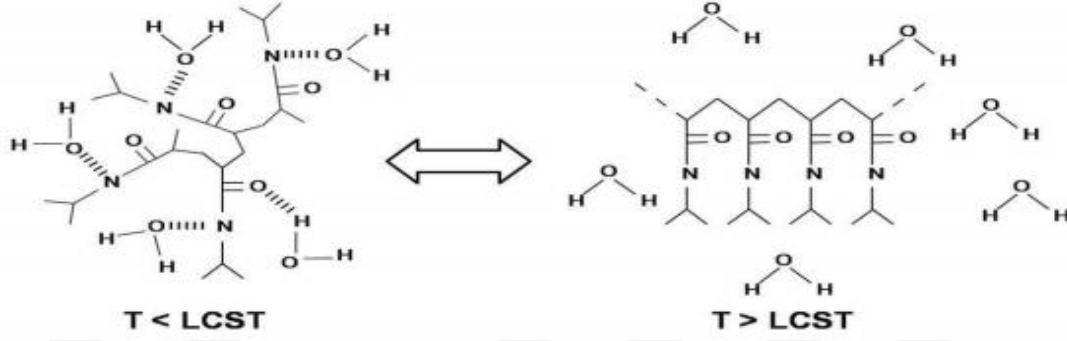
Sıcaklığa karşı duyarlı hidrojeller arasında kullanım sıklığı en fazla olan akrilamid tabanlı hidrojel poli(N-izopropilakrilamid) (PNIPA)'dir. Şekil 2.20'de PNIPA molekülünün yapısı gösterilmiştir. Membranlar, fiberler, mikroskobik jeller ve makroskobik jeller, çözültide basit zincirler ve ince filmler gibi formlarda kullanılırlar. Poli N- izopropil akrilamid birçok farklı alanda kullanılmakla beraber özellikle poretin ayırma, kontrollü ilaç salımı ve enzim immobilizasyonu alanlarında önemli katkı sağlamıştır.



Şekil 2.20: PNIPA (N-İzopropil akrilamid) Molekülü [5]

Poli N-izopropil akrilamid, kritik sıcaklığının (LCST) altındayken hacminde farklılıklar oluşmaktadır. PNIPA sahip olduğu amit(hidrofil) ve izopropil(hidrofobik) bileşenlerinden hacim değişimlerine sebep olur. Sıcaklık, kritik sıcaklığının altında hidrofillik yapılar arasında yer alan hidrojen bağı üstündür ve bu noktada hidrojellerdeki polar gruplara su molekülleri bağlanır. Sıcaklık, kritik sıcaklığın üstüne çıkmasıyla durum tam tersine döner ve hidrojel bağı gruplar zayıflar, hidrofobik etkide artar. Moleküller de kendilerini

katladığından su molekülleri dışarı atılır. Şekil 2.21’de LCST’e göre PNIPA’ ın tersinir konfigrasyon değişiklikleri gösterilmiştir. Sentez koşullarıyla geçiş sıcaklığı belirlenir. Geçiş sıcaklığı PNPA için genellikle 30°C ve 35°C arasındadır. İnsan vücut sıcaklığına yakın olduğundan dolayı biyomedikal uygulamalar için oldukça cazip hale gelmektedir [40,41].

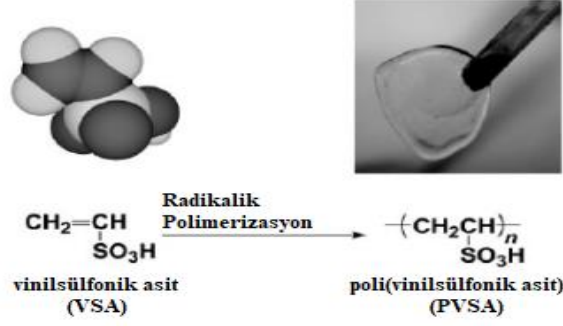


Şekil 2.21: LCST’e göre PNIPA’ ın tersinir konfigrasyon değişiklikleri [5]

2.3.5 VSA (Vinil sülfonik Asit)

Vinil sülfonik asit (VSA), poli-vinil sülfonik asit (PVSA) ve kopolimerlerini veren, anyonik polimerlerin ve kopolimer oluşumu için kullanılabilen yapısında anyonik özellikli sülfonat grupları içeren bir vinil monomeridir [42]. Birçok araştırmacı, hidrojelere sülfonat gruplarının dâhil edilmesinin, sulu çözeltilerde bu grupların negatif yüklü karakterine bağlı olarak protein adsorpsiyonunu veya trombosit yapışmasını azalttığını bildirmiştir.

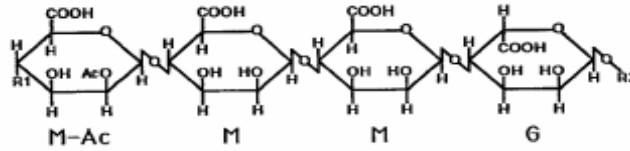
Literatürde yer alan birçok çalışmada, negatif yüklü sülfonat gruplarının biyouyumluluğu sayesinde çok iyi bir kaplama malzemesi olduğu vurgulanmıştır. Yapısında bulunan anyonik gruplar sayesinde polielektrolit sınıfında yer alan VSA polimerleri, pH’ a duyarlı davranış sergilerler. Bu da onları, özellikle sağlık ve tıp alanlarında kontrollü ilaç salım sistemleri, yaraörtü malzemeleri, biyoajan taşıyıcı sistemler gibi malzemelerin geliştirilmesindeki kullanımını etkin bir hale getirir [58]. Şekil 2.22’de vinilsülfonik asit monomerinin radikalik polimerizasyon yöntemiyle poli(vinil sülfonik asit) oluşumu ve yapıları gösterilmiştir.



Şekil 2.22: Vinilsülfonik asit- poli(vinilsülfonik asit) [42]

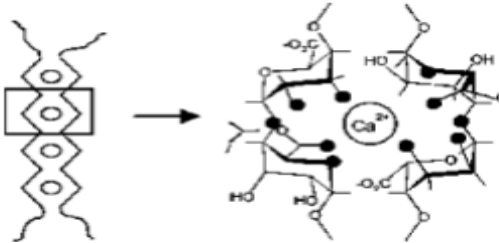
2.3.6 Aljinat

Aljinat, deniz yosunlarından ekstrakte edilen ve β -D(1-4)-Mannuronik Asit (M) ile α -L(1-4)-Guluronik Asit (G) monomerlerinden oluşan doğal bir polisakkarit polimeridir (Şekil 2.23). İlaç, biyomedikal uygulamalar ve tekstil gibi alanlarda kullanılmaktadır. İyi bir jel oluşturma özellikleri vardır. Toksik özellikleri yoktur. Biyoyumluluğu yüksek olduğundan ilaç salım sistemlerinde, yara bandajları ve doku rejenerasyonu gibi biyomedikal uygulamalarda kullanılmaktadır.



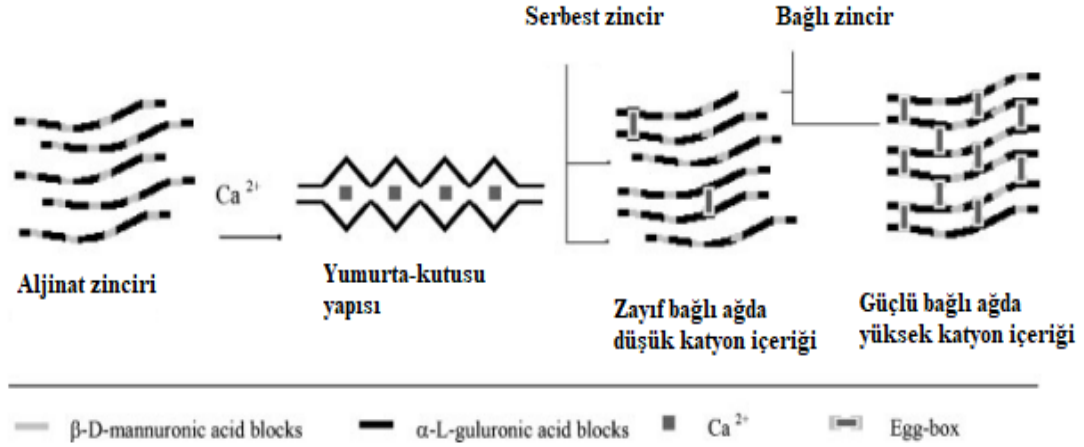
Şekil 2.23: Aljinat Yapısı, M, manuroik asit; G, guluronik asit; M-Ac, asetilenmiş manuroik asit [55]

Çok değerlikli katyonlar ile reaksiyon vererek jel oluşturabilirler. Buna yapısında bulunan karboksil grupları imkân tanır. Karboksilat gruplarına Ca^{+2} bağlanmasıyla yumurta kutusu (egg-box) adı verilen üç boyutlu bir jel modeli oluşur [56, 57]. Şekil 2.24'de aljinat yapısındaki yumurta kutusu modeli gösterilmiştir.



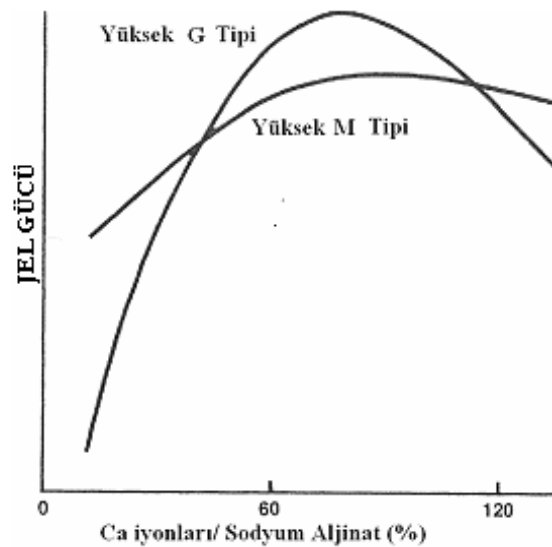
Şekil 2.24: Aljinat yapısındaki yumurta kutusu modeli [57]

Sodyum aljinatın yapısında bulunan Na iyonları ve Ca iyonlarının yer değiştirmesi ile çapraz bağlar oluşur ve suda çözünmez bir yapı meydana gelir [56]. Aljinat zincirindeki α -L guluronik asit blokları negatif yüklüdür. Ca iyonu α -L guluronik asit bloklarının arasına girerek bağlandığında yumurta-kolisi yapısını oluşurmaktadır [53] (şekil 2.25).



şekil 2.25: Ca^{+2} bağlanan aljinat zinciri modeli [53]

Aljinatın yapısında bulunan M/G (mannuronik asit/ guluronik asit) monomerlerinin oranı hidrojel yapılarında farklılıklar gösterebilir. G-blok yapısı daha fazla olan aljinat molekülünün daha güçlü ve dayanıklı hidrojel yapılarını oluşturduğu literatürde belirtilmiştir (şekil 2.26). Ayrıca çözeltiye ilave edilen kalsiyum iyonlarının miktarı hidrojel üzerinde etkilidir.



şekil 2.26: Kalsiyum miktarının jel gücü üzerinde etkisi [62]

Şekil 2.26’da görüldüğü üzere, M-blok içeriğinin G-blok içeriğine göre daha baskın olduğu hidrojellerde kalsiyum iyonu miktarlarının jel gücüne etkisi zayıftır. G-blok içeriğinin M-blok içeriğine göre daha fazla olan aljinat molekülünde ise kalsiyum iyonlarının artmasıyla jel gücünde de ciddi yükseliş etkisi yaptığı görülmektedir [62].

2.3.7 Hidrojellerin Kullanım Alanları

Hidrojeller su ve sulu ortamda önemli miktarda suyu absorbe ederek şişebildiklerinden, birçok alanda kullanılabilirler. Kullanıldığı alanları aşağıdaki gibi sıralayabiliriz:

- Biyoteknoloji, biyomühendislik
- Eczacılık
- Tarım
- Hayvancılık
- Yiyecek endüstrisi
- Telekomünikasyon

Biyometaryal özellikte olanlar;

- Biyotıp
- Kontrollü salım sistemleri
- Yapay organ
- Kontak lens
- Enzim tutuklama sistemleri
- İlaç taşıyıcı sistemler
- Modern yara örtüleri
- Ameliyat ipliği

vb. birçok uygulamada kullanılırlar [43,44].

2.4 İlaç Salımında Hidrojeller

Biyolojik veya kimyasal kökenli olacak şekilde ilaçlar, hastalıkların iyileştirilmesi veya hastalıkların önlenmesi için kullanılmaktadır. Kullanılan bu ilaçlar vücudün birçok farklı

bölgelerine oral, epidermal, oküler, nazal, hipodermal, rektal yollar ile salınabilir. İlaçların daha etkin ve güvenilir şekilde hastaya uygulanabilmesi için salım sistemlerinin geliştirilmesinin önemi artmaktadır. Bu istemler ilaçların; salım hızı, aktivite süresi, yan etkisi gibi önemli farmokolojik parametlerinin kontrolünde hayati rol oynar. İyi bir ilaç salım sistemi, uygun zamanda, derişimde, yerinde etki sağlarken bazen de uygulama yolundaki zorluklar ve hastaya olumsuz etkileri işi zorlaştırabilmektedir. Bu sebepten ötürü bazı yeni sistemler geliştirilmiştir. Taşıyıcı sisteminin ilaçla biyoyumluluğu, vücutla biyoyumluluğu en önemli kriterdir. Bu kriterlere uyan hidrojel yapıların ilaç salım sistemlerinde kullanımı son zamanlarda popüler hale gelmiştir [45].

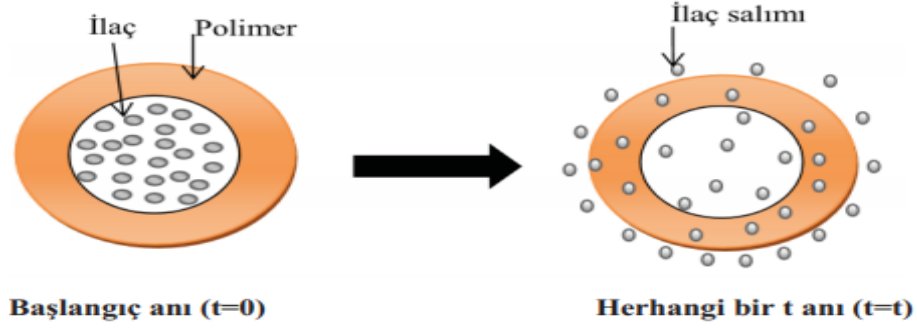
2.4.1 İlaç salımında hidrojellerin salım mekanizmaları

Hidrojeller sahip olduğu özelliklerden dolayı ilaç salım sistemleri için oldukça uygundur. Üzerlerine alabildikleri oldukça fazla su molekülleri hidrofilik yapılarından kaynaklanmaktadır. Bu da hidrofobik polimerlere göre salım mekanizlarında oldukça fark oluşturmaktadır. Basit ve karışık birçok model zamanın da fonksiyonu olacak şekilde salım mekanizması için geliştirilmiştir. Salım mekanizmalarını aşağıda belirtildiği üzere 3 kısımda incelemek mümkündür [37].

- Difüzyon kontrollü sistemler
- Kimyasal kontrollü sistemler
- Çözücünün harekete geçirdiği sistemler

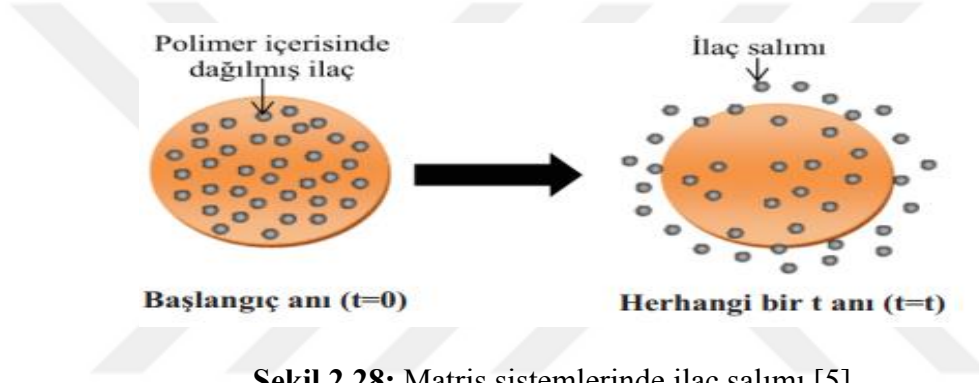
Difüzyon kontrollü sistemler: Difüzyon yüksek konsantrasyon veya yüksek kimyasal potansiyelli bölgelerden düşük olanlara taşınım olarak tanımlanır. Salım mekanizmaları arasında en çok kullanılandır. Hidrojelin içerisinden yüzeye taşınan ilaç daha sonra da sıvıya geçer. Difüzyon kontrollü sistemler kendi içerisinde membran ve matris olmak üzere 2 kısma ayrılır [47].

Membran sistemler: İlaç bu tip difüzyon kontrollü sistemlerde, polimer mebran içerisinde çözünük veya dağınık halde bulunur. İlk olarak ilaç rezervuardan membrana, daha sonra membranın karşı tarafına difüze olur. En son aşamada ise alıcı ortam içine geçer. Difüzyonun hızını, kısmi olarak membranın geçirgenliği ve membranın kalınlığı kontrol eder (Şekil 2.27) [48].



Şekil 2.27: Membran sistemlerinde ilaç salımı [5]

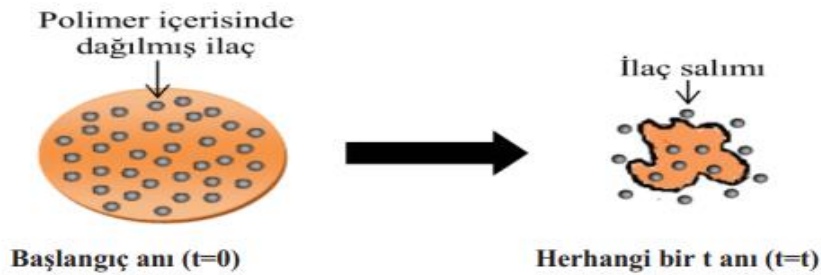
Matris sistemler: Bu tip difüzyon kontrollü sistemlerde, polimer içerisinde çözünük veya dağılık şekilde ilaç bulunur. Salım süresi uzun olabilir. Buna derinlerde bulunan ilaç moleküllerinin izleyeceği yolun uzun ve karmaşık olması neden olur (Şekil 2.28) [47].



Şekil 2.28: Matris sistemlerinde ilaç salımı [5]

Kimyasal kontrollü sistemler: Biyoparçalanabilir sistemler ve zincire takılı sistemler olmak üzere iki grupta incelenebilir.

Biyoparçalanabilir sistemler: Bu sistem parçalanabilme veya emilebilme özellikli bir salım sistemi olarak da bilinebilmektedir. Biyoparçalanabilir yapılar, çoğunlukla hidrofilyk yapıdadır. Membran veya matris şeklinde olabilirler. Zamanla yüzeyin ve kütleinin bozulmasıyla ilaç salımı gerçekleşir. İlaç salımı gerçekleştikten sonra hidrojel kaldırılmaya gerek duyulmaması bu sistemin en büyük avantajıdır (Şekil 2.29) [48].



Şekil 2.29: Biyoparçalanabilir sistemlerde ilaç salım mekanizması [5]

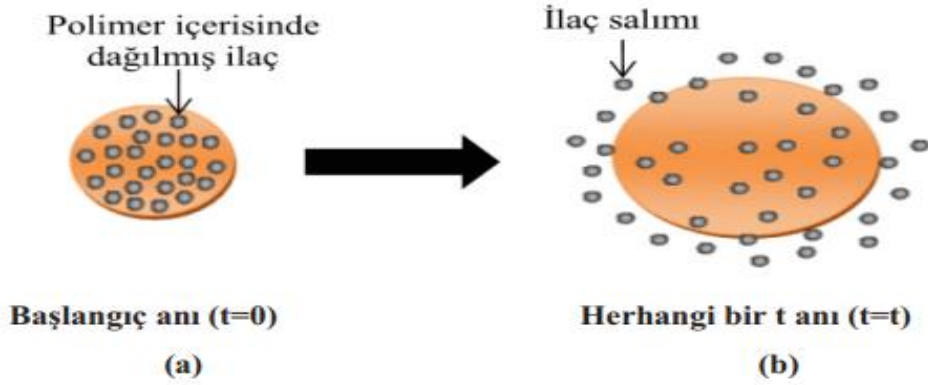
Zincire takılı sistemler: Zincire takılı sistemlerde, ilaç enzimatik veya hidrolitik bağlarla polimer zincirine bağlanmıştır. İlaç salımın kontrolü bağdaki bozulma oranı ile yapılır. Yüksek yük alma özelliğine sahip aktif madde bu sistemin avantajlı yanıdır (Şekil 2.30) [49].



Şekil 2.30: Zincire takılı sistemlerde ilaç salım mekanizması [5]

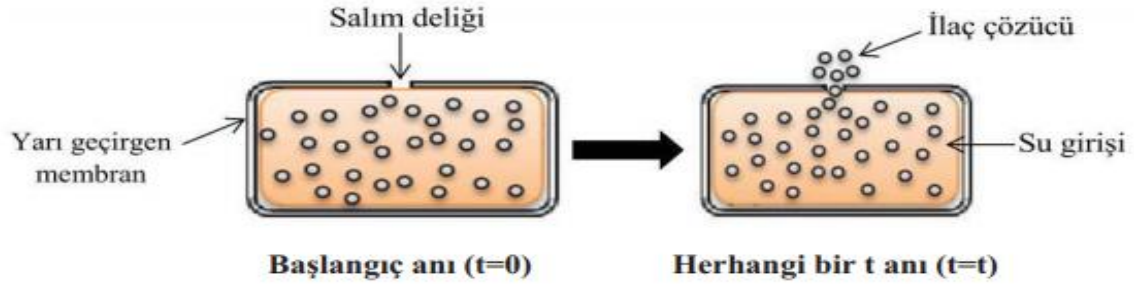
Cözücünün harekete geçirdiği sistemler: Şişme kontrollü ve osmotik kontrollü sistemler olarak 2 grupta incelenebilirler.

Şişme kontrollü sistemler: Camsı yapıdayken polimer, dağılmış veya çözülmüş şekilde matris boyunca ilaç bulunur. Çözücü, matrisin içine girmeye başlayınca camsı yapıdaki polimer şişmeye başlar ve azalan geçiş sıcaklığıyla beraber polimer kauçuğumsu jel bir hale bürünür. Daha sonra kauçuğumsu yapıya geçişle makromoleküller ortaya çıkmaya başlar ve bu şekilde ilaç ortama difüze olur (Şekil 2.31) [49,50].



Şekil 2.31: Şişme kontrollü sistemlerde ilaç salımı [5]

Osmotik kontrollü sistemler: Bu sistemler yarı geçirgen zar ve mikro genişlikte deliklere sahip rezervuar sistemlerdir. Gözeneklerine çözücü girerek içindeki etken maddenin çözüldüğü yarı geçirgen membranın şişmesiyle oluşan baskıyla ilaç mikro deliklerden salınır. Delik genişliği, rezervuar osmotik basıncı, çözünürlüğü (etken maddenin) gibi parametreler salım hızının etkiler (Şekil 2.32) [5].



Şekil 2.32: Osmotik kontrollü sistemlerde ilaç salımı [5]

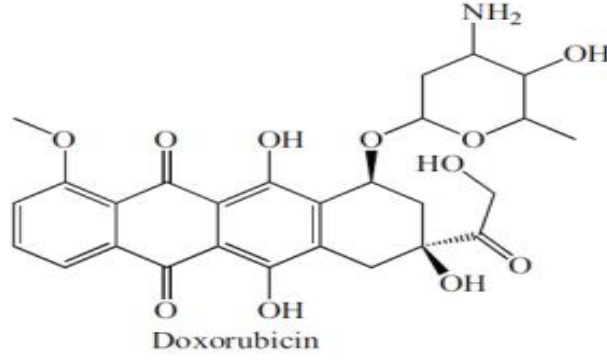
2.5 Modern Yara Örtüleri

Geçmişte yaralar için farklı absorpsiyon kapasitelerine sahip doğal veya sentetik bandajlar, hidrofil pamuk ve gazlı bezler yara örtüleri olarak kullanılmaktaydı. Fakat bu örtüler yarayı kuruttuğundan dolayı bakteri oluşumuna engel olurdu. Bu durumlar, günümüzde iyileşme sürecinde, geleneksel tip örtülerin yeterli olmadığını ortaya koymuştur. Tüm bu sebepler fiziksel ve kimyasal koşullara daha hızlı cevap verebilen klinik çalışmalarla destekli modern örtü bezlerinin geliştirilmesine neden olmuştur. Hidrojeller; yaraya uygun hazırlanabilmesi, yara bölgesine uygun şekil alabilmesi, yara ortamını nemlendirebilmesi, su buharı geçirgenliği (yarı geçirgen membran malzemelere göre daha fazla), vücut yüzeyinden kolayca temizlenebilmesi gibi özelliklerinden dolayı modern yara örtülerinde etkin olarak kullanılmaktadırlar [46].

2.6 Çalışmada Kullanılan Doksorubisin (DOX) Hakkında Genel Bilgiler

Doksorubisin 1960 yıllarında kanser tedavilerinde kullanılan bir ilaçtır. Akut lösemi, meme kanseri, özafagus karsinomları, lenfomalar gibi katı tümör ve hematolojik kanser sayılabilecek tümörlerin tedavisinde kemoterapik ajan sınıfı antibiyotik olarak kullanılmaktadır. Mide, pankreas ve karaciğer kanserleri daha az duyarlılıklarına rağmen doksorubisin ile tedavileri faydalı olabilmektedir. Kardiyotoksik olması en ciddi yan etkisidir.

Kırmızı renkte olup ışığa karşı duyarlıdır. Molekül ağırlığı 543.52 g/mol olup kimyasal formülü $C_{27}H_{29}NO_{11}$ şeklindedir [51,52]. Şekil 2.33'de doksorubisin ilacının kimyasal yapısı gösterilmiştir.



(8*S*,10*S*)-10-(4-amino-5-hydroxy-6-methyl-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)-6,8,11-trihydroxy-8-(2-hydroxyacetyl)
-1-methoxy-7,8,9,10-tetrahydrotetracene
-5,12-dione

Şekil 2.33: Doksorubisin kimyasal yapısı [52]

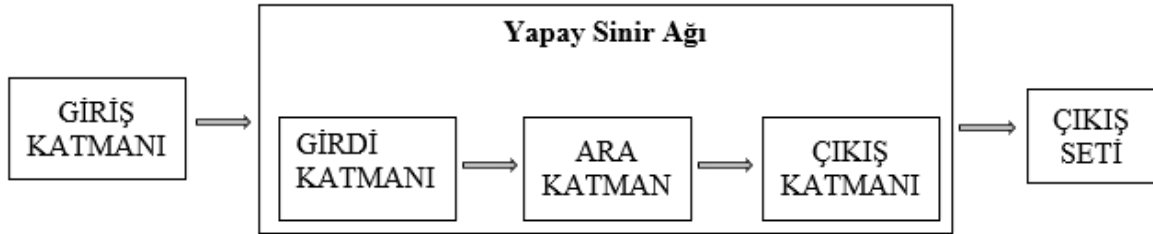
2.7 Yapay Sinir Ağları

Yapay sinir ağları, öğrenme yolu ile yeni bilgiler üretebilme, türetebilme, oluşturma ve keşfetme gibi kabiliyetleri ile insan beyninin çalışma yöntemini baz alarak geliştirilen bilgisayar sistemleri olarak tanımlanabilir. Geleneksel metodlarla çözümü çok zor ya da imkânsız olan problemlerde, yapay sinir ağları gibi yöntemler kullanılabilir. Mevcut örnekleri kullanarak dışardan gelen uyarılara karşı verilecek tepkiler, yapay sinir ağlar ile belirlenebilir. Bu örneklerden elde ettikleri bilgiler yardımıyla sistemlerini oluşturabilir ve devamında benzer olaylar için kararlar üretebilirler. YSA'lar; sınıflandırma, öğrenme, genelleme, ilişkilendirme, özellik belirleme ve optimizasyon gibi konularda kullanılabilirler.

Yapay sinir ağları, bir ağ yapısı oluşturacak şekilde proses elemanlarının birbirlerine bağlanmaları ile insan beyni hücrelerinin yapısını taklit edilerek geliştirilmiştir. Kendisine örnekler aracılığı ile öğretilen girdi setine karşılık çıktı seti üreten YSA'lar, tek veya çoklu parametrelere bağlı giriş-çıkış verileri arasında bağlantı kurabilirler. Yapay sinir ağları, örnekler yardımıyla eğitilir, deneyim kazanır ve sonrasında genelleme yapabilir. Yapay sinir ağları, her türlü mühendislikten sosyal bölümlere kadar çok geniş bir kullanım alanına sahiptir. Kimya mühendisliği alanında, modelleme, proses kontrol ve optimizasyon çalışmalarında kullanılmaktadır [5].

2.7.1 Yapay sinir ağlarının yapısı

Yapay sinir ağları girdi, ara (gizli) ve çıktı katmanı olmak üzere üç katmandan oluşur. Bu yapı, şematik olarak Şekil 2.34’de gösterilmiştir.



Şekil 2.34: Yapay sinir ağı katmanlarının birbirleri ile etkileşimi [5]

Ağa dışarıdan verilerin geldiği katman girdi katmanıdır. Burada bulunan proses elemanları dışarıdan gelen bilgileri ara katmanlara aktarır. Ara ya da gizli katman olarak adlandırılan bölümde, girdi katmanından gelen bilgiler işlenir ve çıktı katmanına iletilir. Bir ağ için birden fazla katman olabileceği gibi bazı ağlarda birden fazla gizli katman da yer alabilir. Son katman olan çıktı katmanında bulunan proses elemanları gizli katmanlardan gelen bilgileri işler ve beklenen çıktı verisini üretir [5].

2.8 Hidrojeller ve İlaç Salım Sistemleri ile İlgili Yapılan Çalışmalar

Hidrojeller ve ilaç salım sistemleriyle ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. pH ve sıcaklığa duyarlı bir dizi pozitif yüklü hidrojeller, değişen oranlarda N-izopropilakrilamid ve NN'-dimetilaminopropilmetakrilamid kopolimerize edilerek hazırlanmıştır. pH'a bağlı faz geçişi sıcaklıktan güçlü bir şekilde etkilenirken, sıcaklığa bağlı geçiş ise pH'dan büyük ölçüde etkilenmiştir. Sıcaklık yükseldikçe, jel şişme değişiminin geçiş derecesi daha keskin ve daha büyük hale gelmiş ve faz geçiş pH değeri daha düşük bir pH değerine kaydığı ifade edilmiştir. Özellikle NIPA tabanlı bir hidrojel oluşturulduğundan alt kritik sıcaklığı (LCST) değerinin üstünde tüm pH' larda çok daha fazla hacimsel değişimin olduğu belirtilmiştir [64].

Bağırsak hastalıklarının lokal tedavisinde uygulanan konan ondansetron ve budesonid isimli iki ilacın kolona özgü salımı için yeni bir pH'ya duyarlı sistem geliştirmişlerdir. Bu sistem, ilaç yüklü selüloz asetat butirat mikrokürelerin enterik polimerle (Eudragit S) kaplanması sonucu hazırlanmıştır. Bozunabilir ester veya amid bağlarına sahip yeni bir akrilik polimer sistem, 5-amino salisilik asilin (5- ASA) kolona özgü salımı için geliştirildiği ifade edilmiştir. İlaç içeren monomerlerin, metakriloloksietil 5- aminosalisilat

(MOES) ve N-metakrilolarnidoetil 5- amino salisilamid (MAES), HEMA ve MAA ile kopolimerizasyonu sonucu hazırlanan hidrojellerden 5- ASA salımı, 37°C'da zamana ve pH'ya bağlı olarak incelenmiştir. pH 8.5'da 24 saatlik süre sonunda ilacın % 44.23'ü salınırken, pH 1'de yalnızca% 12.5'u salındığı belirtilmiştir [68].

N-izopropilakrilamid (NIPAm) monmeri yanına 2-akrilomido-2-metilropansulfonik asit (AMPS), 2-akrilamido-2-metilropansulfonik aist tuzu (NaAMPS) ve glisidilmetakrilat (GMA) komonomerleri N.N'-metilenbis akrilamid (NMBA) çapraz bağlayıcı kullanılarak hidrojeller sentezlenmiştir. Sentezlenen hidrojellerin alt kritik çözelti sıcaklığı (LCST) belirlenip farklı sıcaklıklardaki denge şişme değeri ile şişme (oda sıcaklığı) ve büzülme (55°C' da) değerlerin zamanla değişiminden yararlanarak zamana göre şişme ve büzülme davranışları belirlenmiştir. Eşit % monomer miktarına sahip hidrojellerde %NMBA artmasıyla şişme hızı ile şişme oranının azaldığı tespit edilmiştir [61].

Poli(NIPA) ve doğal bir polimer olan kitosan kullanılarak sıcaklık ve pH ' a duyarlı kopolimerik hidrojeller sentezlenmiş ve bu jeller asetilsalisilik asit ile yüklenmiştir ve farklı sıcaklık ve pH' da ilaç salımları UV-VIS spektrofotometre ve HPLC teknikleri ile izlenmiştir [60].

Akrilik asit (AAc)-2-Hidroksi etil metakrilat (HEMA)- 2-Akrilamido-2-metil-1-propan sülfonik asit (AMPS) mikroküreleri ve AAc-HEMA-Fumarik asit (FA) mikroküreleri, başlatıcı olarak potasyum persülfat, çapraz bağlayıcı olarak N,N'-metilenbisakrilamid kullanılarak serbest radikal polimerizasyon tekniğiyle sentezlenmiştir. Sentezlenen mikrokürelerin AMPS ve FA içeriğinin artmasıyla su absorpsiyon kapasitelerini de artırdığı ifade edilmiştir. İlaç etken maddesi olarak Lidokain ve metilen mavisi yüklenen mikro kürelerin salım davranışları incelenmiş, çözelti pH' ı ile polimer yapısının miktokürlerin ilaç salımlarını etkilediği belirtilmiştir [37].

Sodyum Aljinat, Jelatin ve α -Selüloz ile hidrojeller hazırlayıp tekli, ikili, üçlü polimer içeren hidrojellerin farklı tampon çözeltilerdeki şişmeleri incelenip ardından Siprofloksasin HCl ilaç aktif maddesi ile hidrojellere ilaç yüklemesi yapıp ilaç salımları analiz edilmiştir. İlaç aktif maddenin hidrojel ile herhangi bir kimyasal etkileşime girmediği, ilaç aktif maddenin sadece fiziksel olarak hidrojele yüklendiği belirtilmiştir. Bu durum hazırlanan hidrojellerin bu ilaç aktif maddenin salımı için kullanılabileceğini gösterdiği tespit edilmiştir [2].

Poli(vinil alkol)/akrilik asit IPN hidrojelere (PVA/AA), PVA/AA/Na-montmorillonit IPN nanokompozitleri ve PVA/AA/Halloysit IPN nanokompozitleri sentezlenmiştir. Ürünlerin özellikleri üzerinde PVA:AA bileşiminin, farklı killerin ve kil oranlarının etkisi incelenmiştir. Kil bileşiği olarak Na-montmorillonit ve halloysit, toplam monomer miktarının ağırlıkça %5, 10, 15 ve 25'i olacak şekilde kullanılmıştır. Ayrıca aynı PVA:AA bileşimlerindeki ürünler, farklı oranlarda glutaraldehit ilavesi ile çapraz bağlanarak da sentezler tekrarlanmış ve sentezlenen ürünlere diklofenak sodyum yüklemesi yapılmış ve ürünlerin ilaç salım sistemlerinde kullanılabilirliği incelenmiştir. Şişme davranışları incelendiğinde ise ürünlerin denge şişme değerlerinin kil ve çapraz bağlayıcı miktarına bağlı olarak değiştiği belirtilmiştir. Ürünlerdeki akrilik asit içeriğinin artması pH duyarlılığının artmasını sağlamıştır. İlaç salım deneyleri sonucunda ise, ürünlerin kil ve glutaraldehit içeriğine bağlı olarak salım değerlerinin değiştiği tespit edilmiştir. Diklofenak sodyumun yükleme ve salım deneyleri sonucunda, kil ile sentezlenen ürünlerin glutaraldehit ile sentezlenen ürünlere benzer performans gösterdikleri, tüm ürünlerin ilaç yükleme kapasitelerinin artan çapraz bağ yoğunluğuna bağlı olarak azaldığı belirtilmiştir [66].

Sıcaklığa duyarlı NIPA(N-izopropilakrilamid) monomeri ile pH'a duyarlı AAc (Akrilik asit) komonomerinin kullanarak iç içe geçmiş ağ yapılı poli(NIPA-ko-AAc) hidrojelini sentezlemiş ve şişme analizinde akrilik asit miktarındaki artışın şişme deresini de artırdığı tespit edilmiştir. Ardından şişme yoluyla ribofilavin adlı ilaç etken maddesi hidrojelere yüklenmiştir. Yüklenen ribofilavin miktarı 23.3mg/g riboflavin olarak bulunmuştur. Riboflavin yüklenen hidrojellerin ilaç salımları farklı sıcaklık ve pH'larda incelenmiştir. Salım deneylerinin, salımın sıcaklık ve pH'a bağlı olduğunu gösterdiği yorumu yapılmıştır. Sonuçlar, cevap yüzey yöntemi (RSM) ve yapay sinir ağları (YSA) ile modellenmiş ve en iyi sonucu yapay sinir ağlarının verdiği belirtilmiştir [5].

Poli(akrilamid-ko-akrilik asit), N-süksinil-kitosan (NSC), glutaraldehit (çapraz bağlama maddesi) kullanılarak pH'a duyarlı yarı-iç içe geçen ağ yapılı (yarı-IPN) hidrojelere sentezlenmiştir. Sentezlenen hidrojellerin gözenekli bir yapı oluşturduğu belirtilmiştir. Farklı oranlarda NSC/Poli (AAm-ko-AA) ve çapraz bağlama ajanıyla sentezlenmiş SP1, SP2, SP3, SP4, SP5, SP6, SP7, SP8, SP9 kodlu hidrojellerin pH 7.4 ve pH 1.2 'de 37°C'de şişme davranışları incelenmiştir. pH 7.4'de pH 1.2'e göre daha yüksek bir şişme oranı olduğu tespit edilmiştir. Sentezlenen hidrojelere, ilaç salım davranışlarının incelenmesi için 5-florourasil (5-FU) ilaç etken maddesi ile yüklenmiştir. NSC miktarının, Poli(AAm-co-

AA) ve çapraz bağlama ajanının 5-FU ilaç salımda önemli etkisinin olduğu ifade edilmiştir. İlaç salımda pH 1.2'ye kıyasla pH 7.4'de hızlı ve daha fazla ilaç salındığı belirtilmiştir. En yüksek ilaç salım oranı, en yüksek polimer ve en düşük çapraz bağlanma oranına sahip SP2 numunesinde olduğu belirtilmiş ve buda sırasıyla %72,45 ve %85,99 olarak bulunduğu söylenmiştir. pH 1.4'de salım oranının formülasyonla ilişkisi daha karışık bir sonuç verdiği belirtilmişken, pH 7.4'de çapraz bağlanma oranı azaldıkça salım oranının arttığı belirtilmiştir [67].

pH'a ve sıcaklığa duyarlı poli (N – İzopropil akrilamid-ko-Akrilik asit) / Poli (etilen glikol) (poli (NIPAAm-co-AAc) / PEG) iç içe geçmiş ağ yapılı hidrojelleri sentezlenmiştir. Ardından doksorubisin ilaç etken maddesi ile yüklenmiştir. Sentezlenen hidrojellerin sıcaklık artışıyla beraber şişme kapasitelerinde azalma olduğu tespit edilmiştir. SEM analizleri incelendiğinde hidrojellerin mikro yapılı gözenekli bir yüzeyi olduğu belirtilmiştir. Yüklenen hidrojellerin farklı pH ve sıcaklıklardaki ilaç salımları ölçülüp sıcaklık, pH ve zamanla salım miktarının da değiştiği ifade edilmiştir. Tüm pH'larda sıcaklık artmasıyla ilaç salım miktarında artmış olup en yüksek salma değerleri asidik ortamda gerçekleştiği belirtilmiştir (pH 2-5). IPN hidrojellerin DOX salma davranışları modellenmiş ve YSA ile modellenmesinin ilaç salım davranışları için güvenilir bir yöntem olduğu yorumu yapılmıştır [59].

Akrilamid (AAM) ve Aljinat (ALG) kullanarak AAM-ALG hidrojellerinin mekanik dayanımlarını incelemek için farklı oranlarda kovalent çapraz bağlayıcı MBA ve iyonik çapraz bağlayıcı CaCl_2 kullanarak hidrojel numuneleri sentezlenmiştir. Sırasıyla 0,05, 0.1 ve 0.3 M (75 μL MBA) konsantrasyon CaCl_2 ve 50, 75 ve 100 μL MBA (0.1 M CaCl_2) olan farklı AAM-ALG numuneleri kullanılmıştır. Silindirik basma numuneleri %20 gerinim seviyesine kadar yüklenmiş, daha sonra 300 saniye süre ile gevşeme testi yapılmıştır. Sonuçlara göre iyonik çarpaz bağlayıcı miktarının mekanik özelliklere etkisinin çok güçlü olduğunu tespit edilmiştir. CaCl_2 'nin artan molaritesinin gerilme seviyesinde bir artışa neden olduğu ifade edilmiştir. Kovalent çapraz bağlayıcı miktarının ise belli bir kritik seviyenin üzerinde etkili olduğu belirtilmiştir [65].

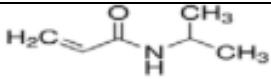
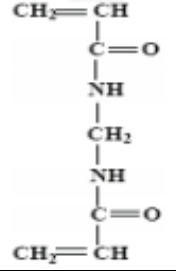
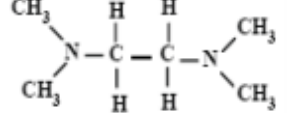
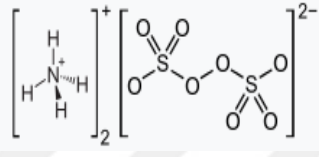
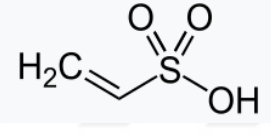

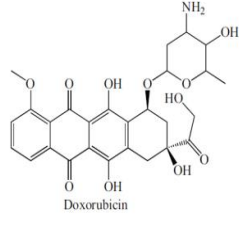
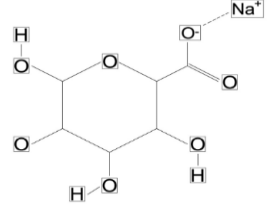
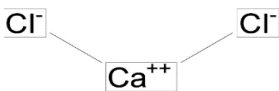
3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu bölümde, yapılan deneysel çalışmalarda kullanılan cihazlar, kullanılan kimyasallar ve yöntemler hakkında bilgi verilmektedir. Poli(NIPA-ko-VSA) nanojel oluşturmak için emülsiyon polimerizasyon yöntemi kullanılmıştır. İç içe geçmiş ağ yapılı poli(NIPA-ko-VSA) eldesinde çözelti polimerizasyon yöntemi kullanılmıştır. Tam IPN oluşturmak için CaCl_2 kullanılmıştır. Elde edilen IPN yapılı poli(NIPA-ko-VSA) hidrojellere doksorubisin ilacı emdirilerek onların farklı sıcaklık ve pH' lardaki doksorubisin salımları incelenmiştir.

3.1 Deneyde Kullanılan Kimyasallar ve Özellikleri

Çizelge 3.1'de deneyde kullanılan kimyasal maddelerin isimleri, yapısal ve kimyasal formülleri, mol ağırlıkları verilmiştir.

Çizelge 3.1: Deryede Kullanılan Kimyasal Maddeler

Bileşen	Yapısal Formül	Kimyasal Formül	Mol Ağırlığı g/mol
N- isopropilakrilamid (NIPA)		$H_2C=CHCONHCH(CH_3)_2$	113.6
N,N'- metilenbisakrilamid (MBA)		$(H_2C=CHCONH)_2CH_2$	154.2
N,N,N',N'- tetrametiletilendiam in (TEMED)		$(CH_3)_2NCH_2CH_2N(CH_3)_2$	116.2
Amonyum Persülfat (APS)		$(NH_4S_2O_8)$	228.2
Vinil Sülfonik Asit (VSA)		$CH_2=CHSO_3H$	108.11
Sodyum Dodesil Sülfat (SDS)		$NaC_{12}H_{25}SO_4$	288.37
Doksorubisin (DOX)		$C_{27}H_{29}NO_{11}$	543,52
Sodyum Aljinat		$(C_6H_7O_6Na)_n$	246,12
Kalsiyum Klorür		$CaCl_2$	110,98

3.2 Deney ve Analizlerinde Kullanılan Cihaz ve Aletler

- Etüv FN 500
- Hassas Terazi CITIZEN SCALE CX 220
- Saf Su Cihazı
- Soğutmalı Su Banyosu BS 402 Nüve
- pH Metre HANNA instruments HI 2211
- Isıtcılı Manyetik Karıştırıcı “DAIHAN-band” SMHS-3
- VORTEKS NM 110
- Otomatik Pipetler
- Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)
- FTIR Spektrofotometre
- UV Spektrofotometre

3.3. Sentezlenen Hidrojellerin Karakterizasyonu

3.3.1 FTIR analizi

Hidrojellerin FTIR spektrumları, Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR Spektrofotometre cihazı ile İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Merkezi Laboratuvarında elde edilmiştir.

3.3.2 SEM analizi

Hazırlanan hidrojellerin yüzey morfolojisi karakterizasyonları İnönü Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında bulunan LEO Evo 40 Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) kullanılarak yapılmıştır.

3.4 Deneysel Yöntemler

3.4.1 Emülsiyon polimerizasyon yöntemi ile nano poli(NIPA-ko-VSA) hidrojellerin sentezi

Toplam monomerin molce %2.7'si kadar sodyum dodesil sülfatın (SDS) tartılıp, 500 mL hacimli, 3 boyunlu ve düz tabanlı cam balona eklenerek 350 ml saf su ile çözünmesi sağlanmıştır. Ardından cam balon, yağ banyosu ve manteyik karıştırıcı düzeneğine Şekil 3.1' deki gibi yerleştirilmiştir. 5 gram (0,44 mol) NIPA, toplam monomerin molce %1,5' i kadar çapraz bağlayıcı metilenbisakrilamid (MBA), %2,5 'i kadar %25'lik vinil sülfonik asit sodyum tuzu çözeltisi (VSA) bir beher içerisinde 50 ml saf suda çözünürleştirildi. Homojen çözelti 3 boyunlu cam balon içerisine eklenerek 80 °C sıcaklıkta, homojen misel dağılımı olması için 2 saat karıştırıldı. Ardından inert azot atmosferi altında, toplam monomerin molce % 2,0'ı kadar 50 ml saf suda çözülmüş amonyum persülfat (APS) başlatıcısı damla damla cam balona eklenerek 900 rpm karıştırma hızında 80 °C'de 4 saat 60°C' de 16 saat olmak üzere toplam 24 saat sürede emülsiyon polimerizasyon reaksiyonu gerçekleştirildi. Oluşan polimer çözeltisi, içerisinde saf su bulunan bir kap içinde, seçimli geçirgenlik özelliğine sahip diyaliz mebran içerisine alınmıştır. Diyaliz mebran sayesinde küçük moleküllü reaksiyona girmemiş monomerler, başlatıcılar ve reaktiflerin ayrılması sağlanmıştır. Bu saflaştırma işlemi için 15 gün boyunca, her gün yıkama suyu değiştirilmiştir (Şekil 3.2).



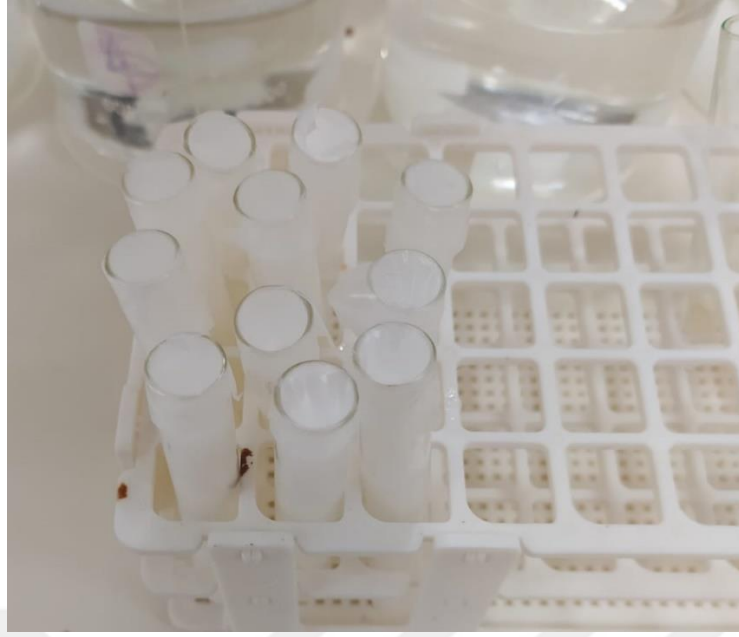
Şekil 3.1: Emülsiyon polimerizasyonu



Şekil 3.2: Diyaliz mebran içerisindeki polimer çözeltisi

3.4.2 İç içe geçmiş ağ yapılı (IPN) poli(NIPA-ko-VSA)-Alj hidrojenlerin sentezlenmesi

150 mL' lik bir behere, 0,85 g Na-Alj katısı, 10 gr NIPA monomeri, toplam monomerin molce %3 ü VSA komonomeri, toplam monomerin molce %1,33' ü çapraz bağlayıcı MBA, emülsiyon polimerizasyon yönetimi ile hazırlanan poli(NIPA-ko-VSA) polimer çözeltisinden 50 ml (0,05 g nano polimer / 1ml su) ve 60 mL saf su eklenerek, monomer ve Na-Alj katısı tamamen çözününe dek 40 °C sıcaklıkta mekanik karıştırıcıda 900 rpm' de karıştırıldı. Bu karışıma inert azot atmosferi altında 0,12 gr /5 ml' lik APS başlatıcı çözeltisi ve 1,5 ml tetrametiletildiamin (TEMED) katalizörü eklenerek 2 dakika karıştırılmaya devam edildi. Bu karışım çapları 1,0 cm ve 3,0 cm olan deney tüplerine aktarılıp ağızları parafin ile kapatılarak buz banyosunda 24 saat bekletilmiştir. (Şekil 3.3). 24 saat sonra oluşan yarı IPN poli(NIPA-ko-VSA-NaAlj) hidrojenleri, cam tüpler kırılarak uzun silindirik halde çıkarıldı. Çapı 1,0 cm olan tüplerden çıkarılan hidrojenler şişme ve ilaç salım çalışmalarında kullanılmak üzere 1,0 cm uzunluğunda kesildi. Çapı 3,0 cm olan tüplerden çıkarılan hidrojenler mekanik testlerinin yapılması için 5,0 cm uzunluğunda kesildi. Elde edilen tüm hidrojenler, reaksiyona girmemiş türlerin uzaklaşması ve denge şişme değerlerine ulaşması için saf su içerisinde bir hafta, yıkama suyu beş kez değiştirilerek yıkanmıştır.



Şekil 3.3: Çözelti polimerizasyon yöntemi ile hazırlanan yarı IPN yapılı poli(NIPA-ko-VSA)-Alj hidrojelleri

3.4.3 Yarı IPN yapılı poli(NIPA-ko-VSA-NaAlj) hidrojellerin CaCl₂ çözeltisi ile çapraz bağlanması

Denge şişme değerine ulaşan hidrojellerin yapısındaki Aljinat segmentlerinin farklı oranlarda çapraz bağlayarak tam IPN yapılı poli(NIPA-ko-VSA)-Alj hidrojel serileri elde etmek için, saf suda, 0,01, 0,025, 0,050, 0,075 M CaCl₂ çözeltilerinde 30 dakika bekletilmiştir. Bu hidrojellere sırasıyla K2, K3, K4 ve K5 kodları verilmiştir. CaCl₂ ile çapraz bağlanmayan hidrojele ise K1 kodu verilmiştir. Daha sonra bu hidrojeller şişme, ilaç salım ve mekanik testlerde kullanılmak üzere saf suya alınmıştır.

3.4.4 Sentezlenen hidrojellerin şişme kapasitelerinin ve büzülme kinetiklerinin incelenmesi

Sentezlenen poli(NIPA-ko-VSA-NaAlj) hidrojellerinin farklı oranlarda çapraz bağlanmasına elde edilen K1, K2, K3, K4 ve K5 hidrojellerinin şişme kapasitelerini hesaplamak için eşitlik 3.1 kullanılmıştır. Burada q_d , hidrojin şişme kapasitesi, m_d , dengede şişmiş hidrojin kütlesi, m_0 , hidrojin kuru kütlesidir. Hidrojin kuru kütlesi, ilgili hidrojin etüvde kurutularak sabit kütleyle ulaştığı değerdir.

$$q_d = \frac{m_d - m_0}{m_0} \quad (3.1)$$

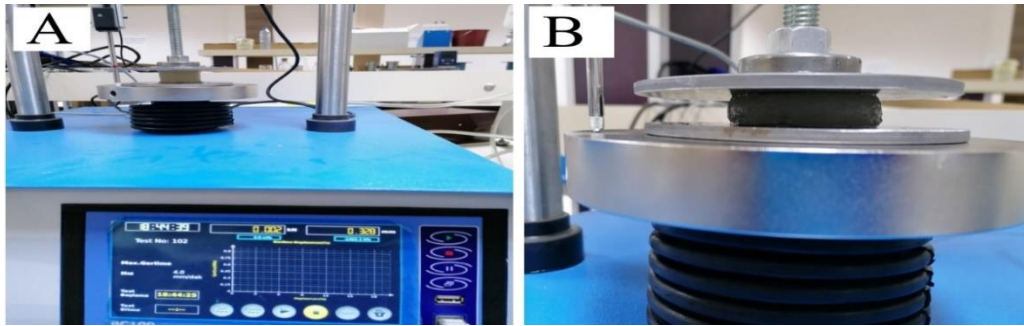
K1, K2, K3, K4 ve K5 hidrojenlerinin 37 °C' deki sıcak su banyosunda zamanla büzülmeleri incelenmiştir. Zamanla büzülme davranışlarının hesaplamasında zamanla şişme derecesi (q_t) Eşitlik 3.2'den hesaplanmıştır [54].

$$q_t = \frac{m_t - m_0}{m_0} \quad (3.2)$$

q_t = t anında şişme derecesi, m_t = t anında şişmiş hidrojel kütlesidir.

3.4.5 Hidrojellerin Mekanik Dayanımlarının İncelenmesi

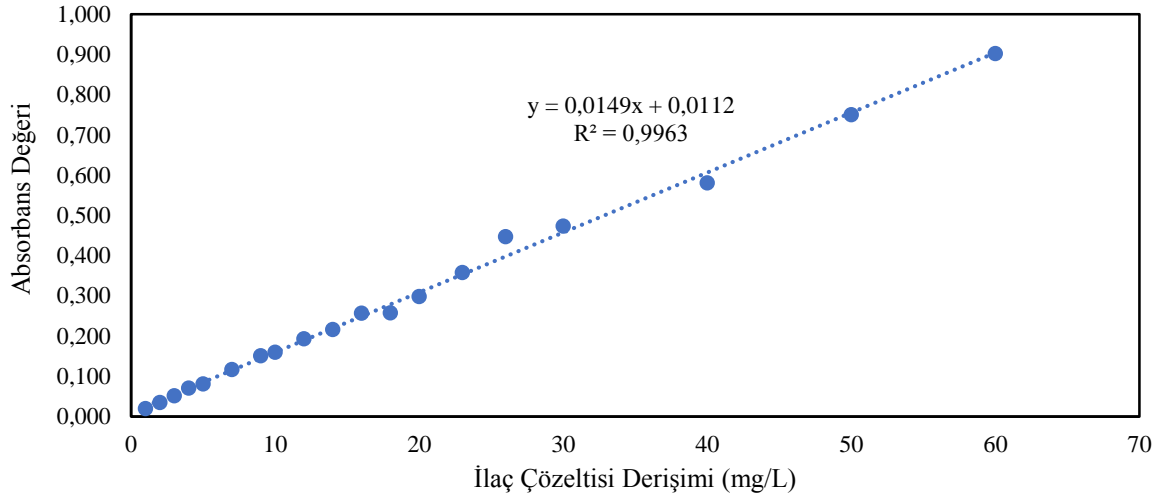
Tek eksenli olarak yapılan sıkıştırma deneyleri 4 mm/dk sıkıştırma hızında ve 5 N'luk sabit kuvvet altında, şekil 3.4'de gösterilen Universal Testing Machine, U test ile yapılmıştır. Bu amaçla 3,0 cm çapındaki cam tüplerden çıkarılıp farklı oranlarda Ca^{2+} ile çapraz bağlanarak elde edilen K1, K2, K3, K4 ve K5 hidrojenleri 30 mm çapında ve 45 mm uzunluğunda silindirik yapıları olarak kalıp yardımıyla kesilerek mekanik test cihazının plakaları arasına yerleştirilmiştir. Sıkıştırma testinden önce, jel ile üst plaka arası boşluk alınarak hidrojinin başlangıç konumu, başlangıç noktası olarak tanımlanmıştır (mesafe 0 mm). Hidrojinin parçalanma anına kadar gerilme ve % gerinim değerleri kaydedilmiştir. Mekanik test sonucunda hidrojenlerin % gerinim değerlerine karşılık gerilme diyagramları elde edilmiştir. Tekrarlanabilirliği görmek için, her numune türünden üç test yapılmış ve ortalaması alınmıştır.



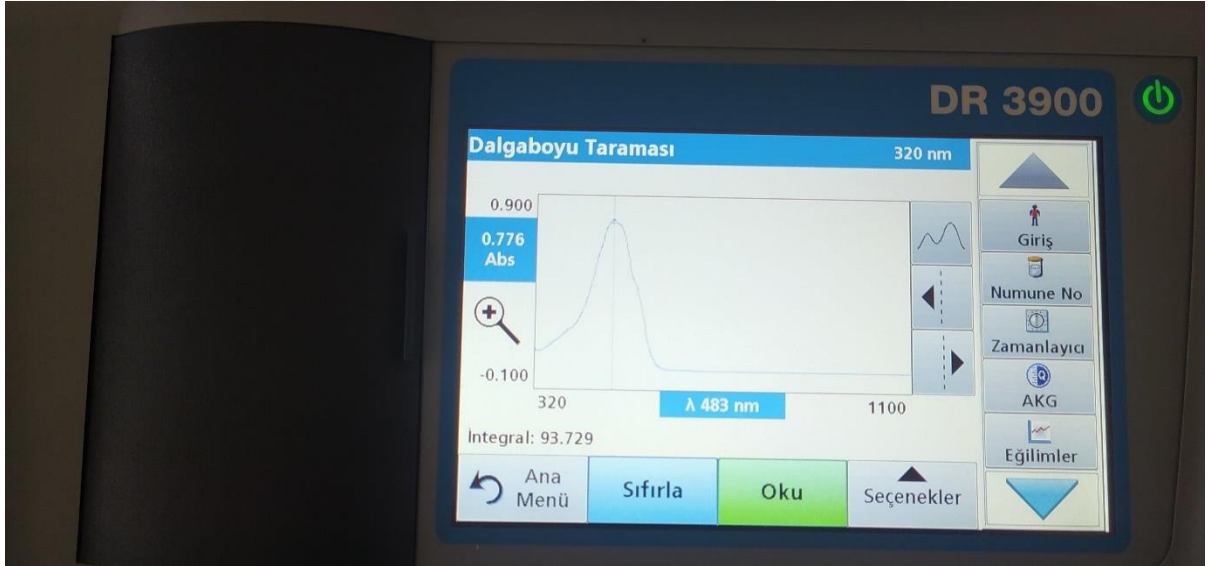
Şekil 3.4: Mekanik test cihazı (A: Mekanik dayanım test cihazı deney seti, B: Plakalar arasına yerleştirilen hidrojinin sıkıştırılması)

3.4.6 Hidrojellere doksorubisin yüklenmesi ve salım deneyleri

Sentezlenen hidrojenlere ilaç emdirme işlemlerinden önce farklı derişimlerde Doksorubisin (DOX) ilaç çözeltileri hazırlanarak kalibrasyon eğrisi oluşturulmuştur (Şekil 3.5). Bunun için HACH DR 3900 UV-Spektrofotometre kullanılmış ve 483 nm dalga boyunda ölçümler yapılmıştır (Şekil 3.6).



Şekil 3.5: Kalibrasyon Eğrisi



Şekil 3.6: Dokсорubisin ilaç aktif maddesinin HACH DR 3900 UV-Spektrofotometrede dalga boyu taraması

Sentezlenen K1, K2, K3, K4 ve K5 kodlu hidrojellere ilaç emdirme işlemleri, hacmi 100 mL ve derişimi 200 ppm olan dokсорubisin ilaç çözeltisinde, hidrojellerin manyetik karıştırıcı ile 300 rpm karıştırma hızında 24 saat karıştırılmasıyla sağlanmıştır (Şekil 3.7). İlaç yüklenmeden önce şişmiş haldeki hidrojellerin ağırlıkları ölçülerek şişme kapasitesi değerlerinden eşitlik 3.1. yardımı ile hidrojellerin kuru ağırlıkları hesaplanmıştır. İlaç emdirme işlemlerinden sonra çözeltilerin derişimleri UV-Spektrofotometrede okutularak hidrojellerin kuru ağırlıkları başına ilaç yüklenme kapasiteleri (mg ilaç/ g polimer) Eşitlik 3.3 kullanılarak hesaplanmıştır.

$$Q_{\text{kap}} = \frac{M_0 - M_d}{m_0} \quad (3.2)$$

Bu eşitlikte Q_{Kap} , hidrojelün ilaç adsorplama kapasitesi (mg ilaç/ g kuru polimer), M_0 , başlangıçta ilaç çözeltisinde bulunan ilaç miktarı (mg), M_d , denge derişimine ulaşan ilaç çözeltisinde bulunan ilaç miktarıdır (mg). Örneğin K1 hidrojelünün ilaç tutma kapasitesini hesaplamak için; şişmiş haldeki K1 hidrojel numunesinin başlangıçtaki kütlesi 7,12 gramdır. Bu hidrojelün şişme kapasitesi 146 g su /g polimerdir. Eşitlik 3.1 yardımıyla kuru kütlesi 0,0484 g olarak hesaplanmıştır. Başlangıçta ilaç çözeltisi 200 ppm (20 mg DOX /100 mL)'dir. K1 hidrojelüne ilaç yükleme sonrası ilaç çözeltisi derişimi 122 ppm'e (12,2 mg DOX /100 mL) düşmüştür. Aradaki derişim farkından; 7,8 mg DOX, kuru kütlesi 0,0484 g olan K1 hidrojeli tarafından adsorplanmıştır. Böylelikle K1 hidrojelünün ilaç tutma kapasitesi yaklaşık 161 mg DOX/ g polimerdir. Benzer olarak K2, K3, K4 ve K5 hidrojellerinin ilaç yükleme kapasiteleri sırasıyla 148, 139, 102 ve 86 mg DOX/ g polimer olarak hesaplanmıştır.



Şekil 3.7: A: Hidrojellere doksorubisin yüklenmesi, B: Doksorubisin yüklenmiş hidrojel

3.4.6.1 Sentezlenen hidrojellerin ilaç salımlarının incelenmesi

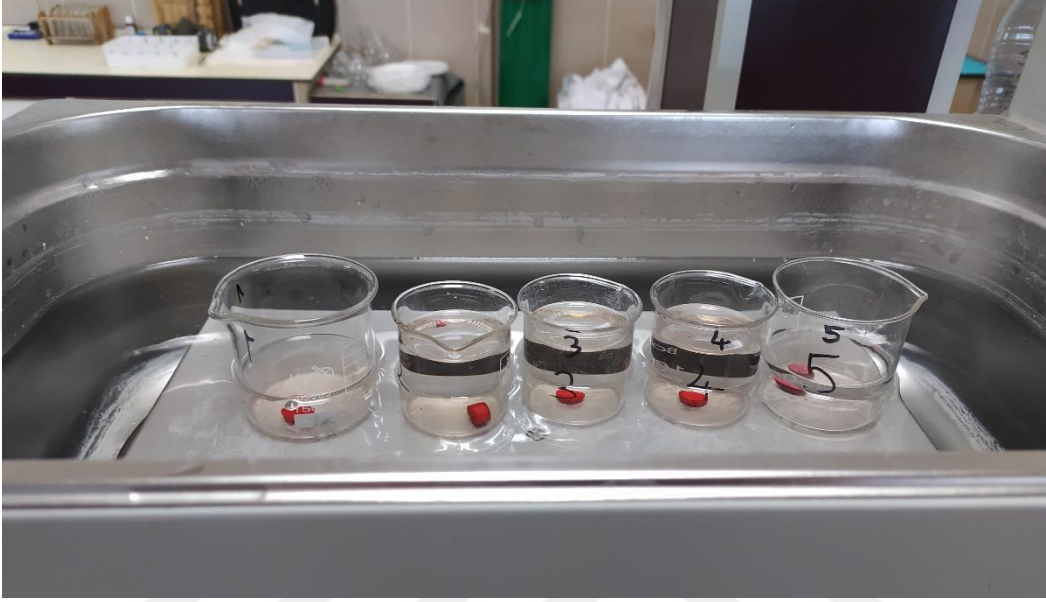
Doksorubisin ile yüklenen hidrojellerin 30, 35, 37, 40 ve 45 °C sıcaklıkta pH 3, 7 ve 9'da ilaç salımları incelenmiştir. Salım deneylerinde sıcaklığı sabit tutabilmek için BS 402 Nüve marka sıcak su banyosu kullanılmıştır. Çözeltinin pH ayarlanması HCl ve NaOH çözeltileri ile sağlanmıştır. İlaç salım deneyleri su banyosunda denge sıcaklığına ulaşmış, 100 mL'lik beher içerisinde pH'ı ayarlanmış çözeltiler içerisinde gerçekleştirilmiştir. Belirli zaman aralıklarında çözeltilerden alınan 2 mL'lik numuneler UV-Spektrofotometresinde okutulup tekrar banyoya eklenmiştir. Her bir deney seti için 3 deney yapıp ortalama derişim değerleri kaydedilmiştir. Polimerlerin ilaç salımları için eşitlik 3.4'den yararlanılmıştır.

$$\text{İlaç Salım Miktarı} = \frac{\text{mg ilaç}}{\text{g kuru polimer}} \quad (3.4)$$

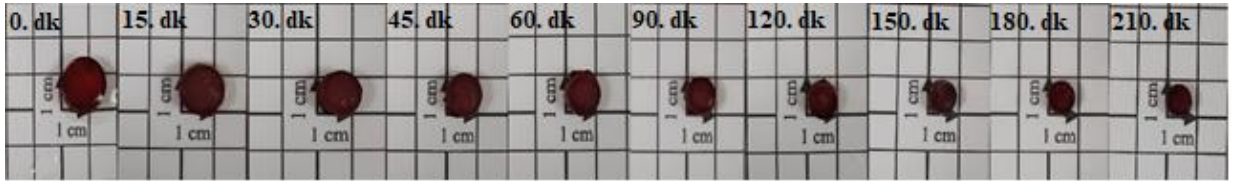
Hidrojellerin dengede yüzde ilaç salım değerlerinin hesaplanmasında eşitlik 3.5 kullanılmıştır.

$$\text{Denge yüzde ilaç salım değeri} = \frac{M_{sd}}{M_0 - M_d} \times 100 \quad (3.5)$$

Burada M_{sd} , hidrojellerin miligram cinsinden dengeye ulaşan ilaç salım miktarıdır.



Şekil 3.8: Sıcak su banyosu içerisinde ilaç yüklü hidrojeller



Şekil 3.9: Sentezlenen polimerin DOX salımı gerçekleşirken 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 210 dk görüntüsü (pH: 3, T: 37 °C)

3.5. Yapay Sinir Ağı Tasarımı

İlaç salım oranlarının hesaplanmasında 3 katmanlı ileri beslemeli geriye yayımlı ağ modeli kullanılmıştır. Girdi katmanı olan ilk katmanda ağa dışarıdan veriler girilmiştir. Girdi verileri sıcaklık, pH, zaman (dk) ve fiziksel çapraz bağlayıcı CaCl_2 derişimidir. Aradaki gizli katman olarak adlandırılan bölümde, girdi katmanından gelip çıktı katmanına iletilen bilgilerin işlendiği 50 adet logaritmik sigmoid fonksiyon kullanılmıştır. Çıktı katmanında 1 tane tanjant sigmoid fonksiyon kullanılmıştır. Optimizasyon algoritması olarak trainbr kullanılmıştır.

YSA modelinin geliştirilmesinde MATLAB ve Neural Network Toolbox'tan yararlanılmıştır. MATLAB ortamında yazılan kodlar yardımıyla veri seti ağa tanıtılarak eğitim gerçekleştirilmiş, en uygun ağ mimarisi ortaya konmuş ve ağ yapısı kayıt altına alınarak model oluşturulmuştur. Geliştirilen model ağın görmediği test verileri ile sınanarak model başarısı istatistiksel tekniklerle ölçülmüştür.

Model başarısının değerlendirilmesi için dört istatistiki değerlendirme fonksiyonu hesaplanarak eşitlik 3.6-3.9'da sunulmuştur. Model başarısını değerlendirmede, Ortalama Hata Kareleri Toplamının Karekökü (RMSE), Hata Kareleri Ortalaması (MSE) ve Ortalama Mutlak Hata Yüzdesi [MAPE (%)] değerlerinin düşük Korelasyon Katsayısı (R) değerinin ise yüksek (1'e yakın) olması baz alınmaktadır. Çalışmada kullanılan istatistiki değerlendirme fonksiyonlarının eşitlikleri aşağıda verilmiştir.

$$R = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2} \sqrt{\sum_{i=1}^N (y_i - \bar{y})^2}} \quad (3.6)$$

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (y_i - x_i)^2}{N}} \quad (3.7)$$

$$MAPE(\%) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left(\left| \frac{y_i - x_i}{x_i} \right| \right) \cdot 100 \quad (3.8)$$

$$MSE = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (y_i - x_i)^2 \quad (3.9)$$

Burada;

x_i : i. deneysel değer,

y_i : i. öngörü değeri,

N: veri sayısı

\bar{x} : deneysel değerlerin ortalaması

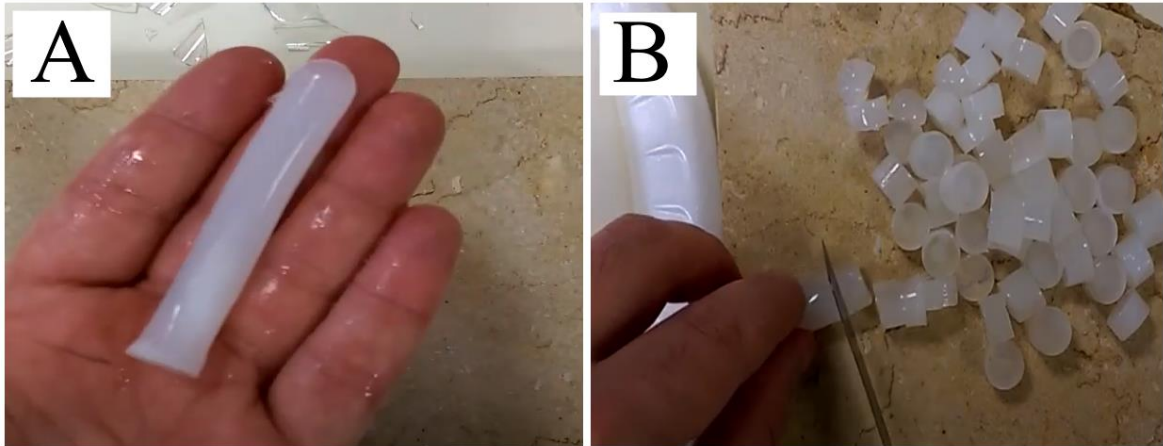
\bar{y} : modelden elde edilen değerlerin ortalaması olarak tanımlanır.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

4.1. IPN Yapılı poli(NIPA-ko-VSA)-Alj hidrojenlerin sentezlenmesi ve Karakterizasyonu

Yapısında nano poli(NIPA-ko-VSA) hidrojenleri bulunan IPN yapılı poli(NIPA-ko-VSA)-Alj hidrojenlerini sentezlemek için öncelikle emülsiyon polimerizasyon yöntemi ile nano yapılı poli(NIPA-ko-VSA) hidrojenleri sentezlenmiştir. Emülsiyon polimerizasyon işleminde toplam 5,54 gram monomer kullanılmıştır. Emülsiyon polimerizasyon sonucunda toplam 4,12 gram polimer elde edilmiştir. Monomerin yaklaşık % 74'ü ürüne dönüşebilmiştir. Ürün verimine etki eden faktörler; monomer moleküllerinin hepsinin reaksiyona girmeden reaksiyonun sonlandırılması, nano yapılı polimerin yıkama ve saflaştırma işlemlerinde polimer kayıpları sayılabilir.

Çözelti polimerizasyonu yöntemiyle IPN yapılı poli(NIPA-ko-VSA)-Alj hidrojenlerin sentezlenmesi için, 150 mL'lik bir beher içerisinde 10 g NIPA monomeri, 2,5 g nano yapılı poli(NIPA-ko-VSA), 0,85 g Na-Alj, NIPA monomerinin molce %3'ü VSA ve toplam monomerin molce % 1,33'ü kadar MBA kullanılmıştır. Homojen bir çözelti elde edildikten sonra çözeltiliye katalizör TEMED ve başlatıcı APS eklenerek, reaksiyonun cam tüplerde devam etmesi için çapları 1,0 cm ve 3,0 cm olan cam tüplere çözelti ilave edilmiştir. Yaklaşık 10 dakika içerisinde jelleşme reaksiyonu gerçekleşmiştir. 24 saat sonra jeller cam tüpler kırılarak çıkarılmıştır (Şekil 4.1).



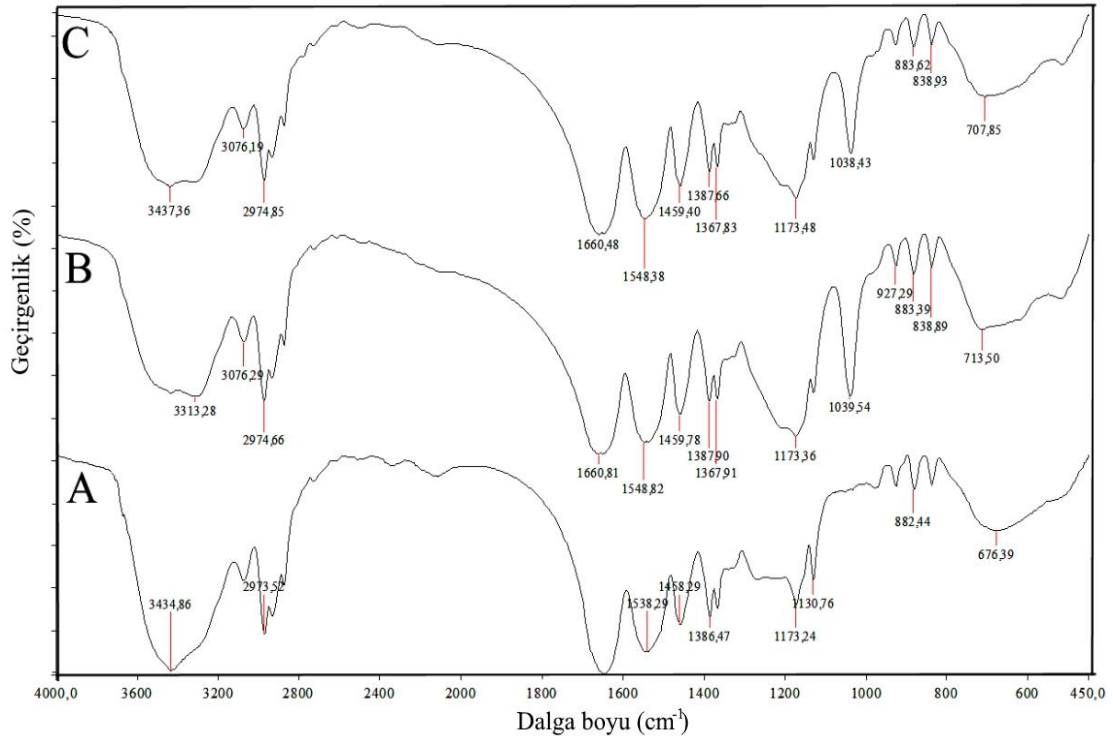
Şekil 4.1: Hidrojen resimleri (A: Cam tüpten çıkarılan hidrojen, B: yaklaşık 1,0 cm uzunluğunda kesilmiş hidrojenler)

Çapları 1,0 cm olan tüplerden çıkarılan hidrojeller yaklaşık 1,0 cm uzunluğunda kesilerek şişme ve ilaç salım deneylerinde; çapları 3,0 cm olan tüplerden çıkarılan hidrojeller yaklaşık 5 cm uzunluğunda kesilerek mekanik dayanım testlerinde kullanılmak üzere ön hazırlık işlemleri yapılmıştır. Tüm hidrojeller saf suya konularak denge şişme değerlerine gelmesi sağlanmıştır. Denge şişme değerine ulaşan hidrojeller ayrı beherler içerisinde saf suda, 0,010, 0,025, 0,050, 0,075 M CaCl₂ çözeltilerinde 30 dakika bekletilerek sırasıyla K2, K3, K4 ve K5 kodları verilmiştir. Hidrojellerin yapısındaki Na-Aljinat segmentlerinin farklı derişimdeki Ca²⁺ iyonları ile fiziksel olarak çapraz bağlanan hidrojellet şişme, ilaç salım ve mekanik dayanım testlerinde kullanılmak üzere tekrar saf suya alınmıştır. K1 kodu verilen hidrojel CaCl₂ çözeltisinde bekletilmemiştir.

4.2 Yapısal Karakterizasyonlar

4.2.1 FTIR Analizi

Çözelti polimerizasyon yöntemi ile sentezlenen IPN yapılı poli(NIPA-ko-VSA)-Alj hidrojellet yapısal karakterizasyonu için FTIR analiz yöntemi kullanılmıştır. poli(NIPA), poli(NIPA-ko-VSA) ve poli(NIPA-ko-VSA)-Alj hidrojelletinin spektrumları şekil 4.2'de verilmiştir.

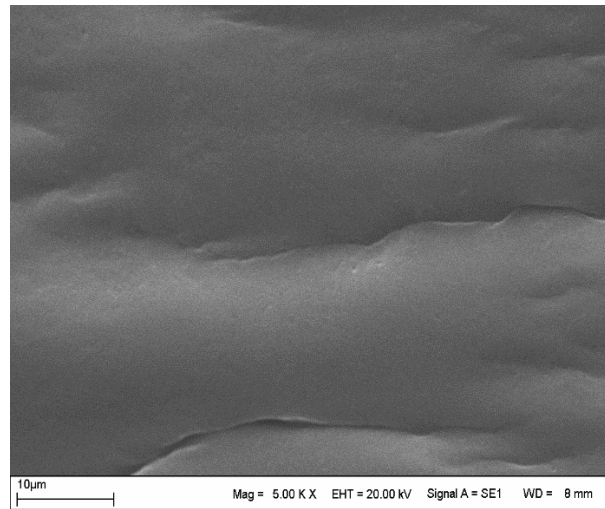


Şekil 4.2: poli(NIPA) (A), poli(NIPA-ko-VSA) (B) ve poli(NIPA-ko-VSA)-Alj (C) hidrojelletinin FTIR spektrumları

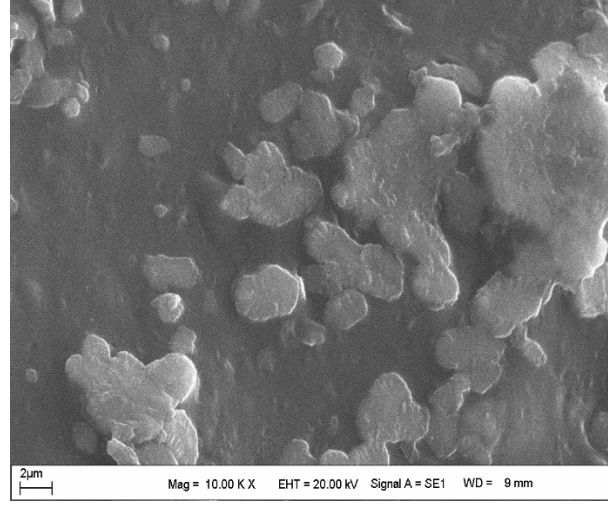
Şekil 4.2’ den, tüm spektrumlarda poli(NIPA)’ya ait benzer gruplar olduğu görülmektedir. poli(NIPA)’ya ait A spektrumu incelendiğinde, 1538 ve 1660 cm^{-1} ’de sırasıyla amid ve karbonil gruplarına ait gerilme titreşimleri görülmektedir. 2973 ve 2941 cm^{-1} civarında metil gruplarına ait pikler görülmektedir. 3435 cm^{-1} ’de görülen geniş band metil gruplarına ait C-H titreşimleri ve nemden dolayı hidroksil gruplarından kaynaklanmaktadır. poli(NIPA-ko-VSA)’ya ait B spektrumu incelendiğinde, yapıya VSA girmesinden dolayı 1039 cm^{-1} ’de yeni bir pik oluşumu görülmektedir. Bu pik S=O gruplarına ait gerilme titreşimidir. 1173 cm^{-1} civarındaki pikin geniş band haline dönüşmesinin nedeni yapıya – SO_3^- gruplarının eklenmesidir. 3313 cm^{-1} civarında oluşan pik sülfonik asit gruplarına ait –OH iyonlarından kaynaklanmaktadır. Poli(NIPA-ko-VSA)-Alj’ye ait C spektrumu incelendiğinde, 3200-3500 cm^{-1} arasındaki geniş band, yapıya aljinat girmesiyle polisakkarit segmentlerine ait hidroksil gruplarından kaynaklanmaktadır. Polimer içerisinde Na-Alj kütlece yaklaşık %6 civarında kullanıldığı için, 1640 ve 1430 cm^{-1} civarı karboksil anyonlarına ait karakteristik pikler NIPA’ya ait amid ve karbonil gruplarının pikleri tarafından gölgelenmiştir. 707 cm^{-1} ’de oluşan geniş band şeklindeki pik siklik etere ait oksijen gerilmesinden kaynaklanmaktadır [63].

4.2.2 Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Analizi

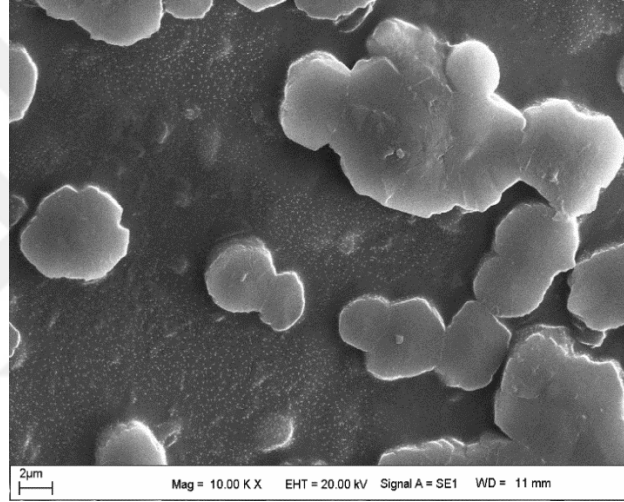
Na-Aljinat segmentlerinin farklı oranlarda çapraz bağlanmasıyla elde edilen K1, K2, K3, K4 ve K5 hidrojellerinin yüzey morfolojileri ve gözenek karakteristikleri hakkında bilgi edinebilmek için SEM görüntüleri alınmıştır. Hidrojellerin SEM analizi görüntüleri Şekil 4.3-4.7’de verilmiştir.



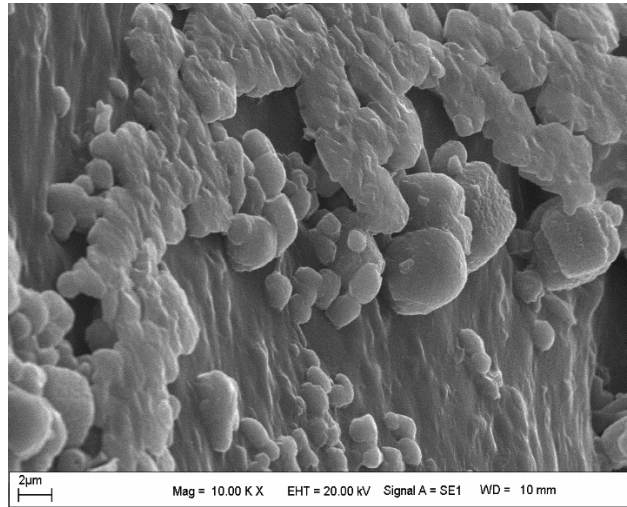
Şekil 4.3: Na-Alj segmentlerinin çapraz bağlı olmadığı K1 hidrojelini



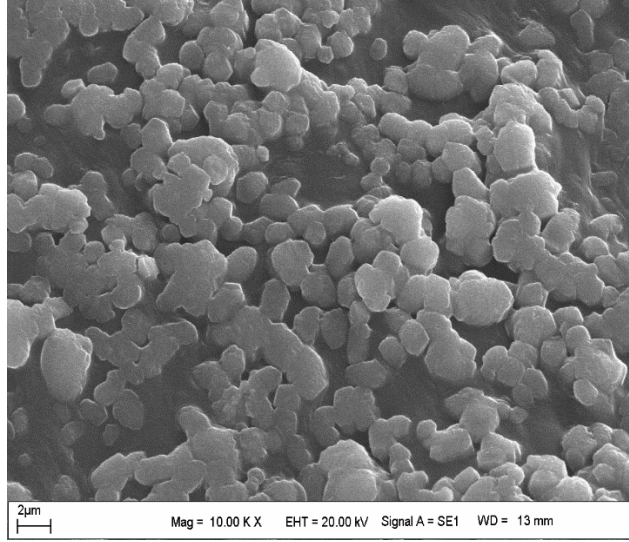
Şekil 4.4: Na-Alj segmentlerinin 0,010 M CaCl_2 ile çapraz bağlı K2 hidrojelini



Şekil 4.5: Na-Alj segmentlerinin 0,025 M CaCl_2 ile çapraz bağlı K3 hidrojelini



Şekil 4.6: Na-Alj segmentlerinin 0,050 M CaCl_2 ile çapraz bağlı K4 hidrojelini

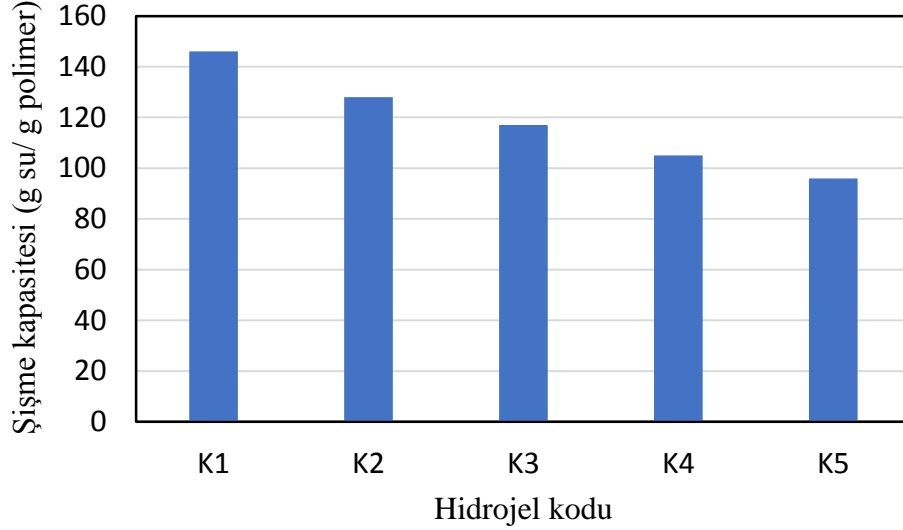


Şekil 4.7: Na-Alj segmentlerinin 0,075 M CaCl₂ ile çapraz bağlı K5 hidrojelini

SEM görüntüleri incelendiğinde, aljinat segmentlerinin Ca⁺² iyonları ile fiziksel çapraz bağlı olmayan poli(NIPA-ko-VSA)-Alj (K1) hidrojelinin yüzeyi oldukça düz ve gözeneksiz olduğu görülmektedir. K2 hidrojelinde aljinat segmentlerinin düşük derişimde (0,010 M) çözeltideki Ca⁺² iyonlarıyla çapraz bağlanmasından dolayı yüzeydeki çapraz bağlı aljinat gurupları net bir şekilde görülmektedir. Aljinat zincirlerinde bulunan tek değerlikli Na⁺ metali, iki değerlikli Ca²⁺ metali ile yer değiştirerek Ca²⁺ iyonları bu zincirleri fiziksel olarak çapraz bağlayarak bir araya toplamaktadır. K3 hidrojelinde, biraz daha yüksek derişimde (0,025 M) Ca⁺² iyonları çapraz bağlayıcı olarak kullanılmasından dolayı yapıdaki kümelenen aljinat segmentlerinin sayısı artmıştır. K4 ve K5 hidrojellerinde ise artan Ca⁺² iyon derişimine bağlı olarak aljinat segmentlerinin daha fazla çapraz bağlanmasından dolayı hidrojellerin yüzeyinde çapraz bağlı aljinatların agregasyon olduğu görülmektedir.

4.3 Poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin Şişme Kapasiteleri ve Şişme Değerlerinin Zamanla Değişimi Çalışmaları

Poli(NIPA-ko-VSA)-Alj hidrojellerindeki Aljinat segmentlerinin farklı derişimlerdeki Ca⁺² iyonları ile çapraz bağlanması sonucu elde edilen K1, K2, K3, K4 ve K5 hidrojellerinin Eşitlik 3.1 ile hesaplanan şişme kapasitesine ait değerler Şekil 4.8' de gösterilmiştir.

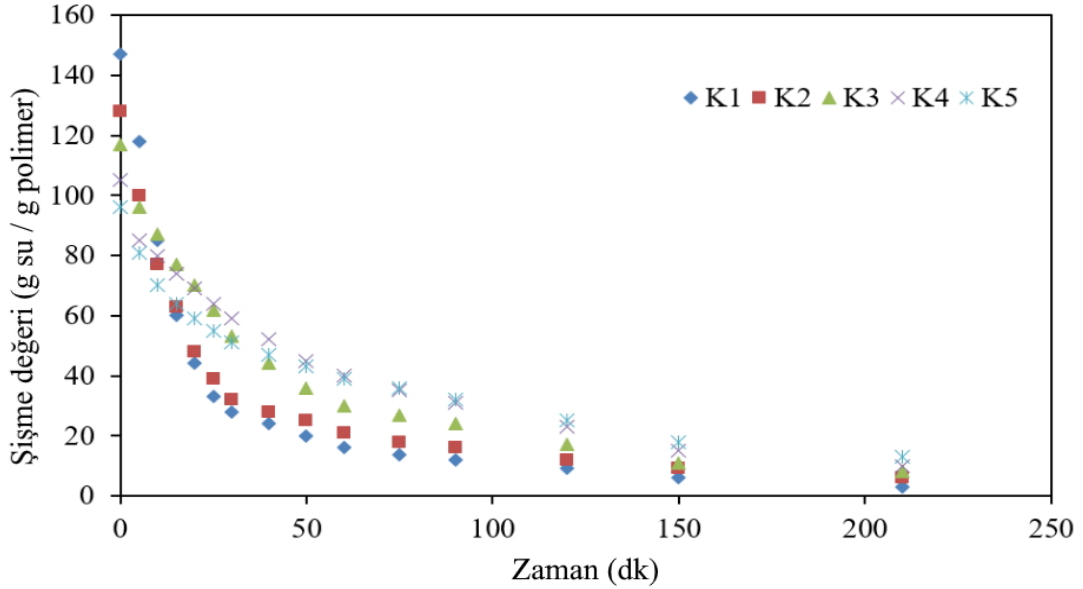


Şekil 4.8: Farklı derişimlerdeki Ca^{+2} iyonları ile çapraz bağlanmış hidrojellerin şişme kapasitesi grafiği

Şekil 4.8 incelendiğinde en yüksek şişme değerine 146 g su/g polimer kapasiteyle, yapısında fiziksel çapraz bağlayıcı Ca^{+2} iyonları içermeyen K1 hidrojelinin olduğu görülmektedir. Bu durumun nedeni hidrojel yapısında bulunan hidrofilik özellikteki Na-Alj segmentlerinin $-COOH$, $-OH$ iyonlarının, VSA segmentlerindeki $-SO_3H$ gruplarının ve NIPA segmentlerin taşıdığı $-NH_2$ gruplarının varlığı ile açıklanabilir. Bu gruplar su molekülleri ile hidrojen bağı oluşturarak yüksek miktardaki suyun hidrojeller tarafından absorplamasını sağırlar. K2 hidrojelinde yapıya Ca^{+2} iyonlarının girmesiyle şişme kapasitesinin 128 g su/g polimer değerine düştüğu görülmektedir. Bu durumun nedeni, Ca^{+2} katyonlarının hidrojel yapısında bulunan anyonik özellikteki hidrofilik karboksil, hidroksil ve sülfoksi grupları ile elektrostatik etkileşime geçerek su ile yapılan hidrojen bağlarına baskın hale gelmesi ve hidrojel yapısındaki aljinat zincirlerinin çapraz bağlanarak daha sık kafes biçimini alması sonucu su difüzyonunun azalması olarak açıklanabilir. K3, K4 ve K5 hidrojellerinin şişme kapasiteleri sırasıyla 117, 105 ve 96 g su/g polimer olduğu; bu hidrojellerin içinde bekletildiği $CaCl_2$ çözeltilisinin derişiminin artmasıyla şişme değerlerinin azaldığı görülmektedir. Bu durumun nedeni, hidrojel yapısındaki hidrofilik gruplarla etkileşime geçen ve hidrojeldeki aljinat segmentlerini çapraz bağlayan Ca^{+2} katyonlarının miktarındaki artış sonucu su difüzyonunun azalması olarak açıklanabilir.

Şekil 4.9'da K1, K2, K3, K4, K5 kodlu hidrojellerin 37 °C sıcaklıkta su banyosundaki şişme değerlerindeki değişim gösterilmiştir. Tüm hidrojellerin şişme değerlerinde zamanla

azalma olduğu saptanmıştır. Genel olarak, hidrojel yapılarından su salımı ilk başta çok hızlı ve zamanla yavaşlayıp dengeye ulaştığı görülmektedir. Poli(NIPA) tabanlı polimerler sıcaklığa duyarlı en popüler polimerlerdir. Bu polimerler 32 °C sıcaklık değerlerinde alt kritik çözünme sıcaklığı (LCST) davranışı sergilerler. Düz zincirli polimer yapıları bu sıcaklık değeri altında çözünebilirken, kritik sıcaklık değeri üzerindeki sıcaklıklarda çözünmezler. Bu polimerlerin çapraz bağlı hidrojel yapıları ise kritik sıcaklığın altında hidrofilik davranış sergileyerek şişmiş bir halde bulunurlar. Sıcaklık kritik sıcaklığa ulaştığında ani ve keskin bir hacim geçişi sergileyip yapısındaki suyu hızlı bir şekilde salarak büzülürler. LCST değeri yapıda bulunan $-SO_3$, $-OH$, $-COOH$, $-NH_2$ gibi hidrofilik gruplardan etkilenmektedir. Genel olarak bu tür yabancı grupların yapıya girmesiyle kritik sıcaklık değerinde artış ve kritik sıcaklık bölgesinde ani hacim değişimi olarak gösterilen hassasiyette azalma meydana gelmektedir.



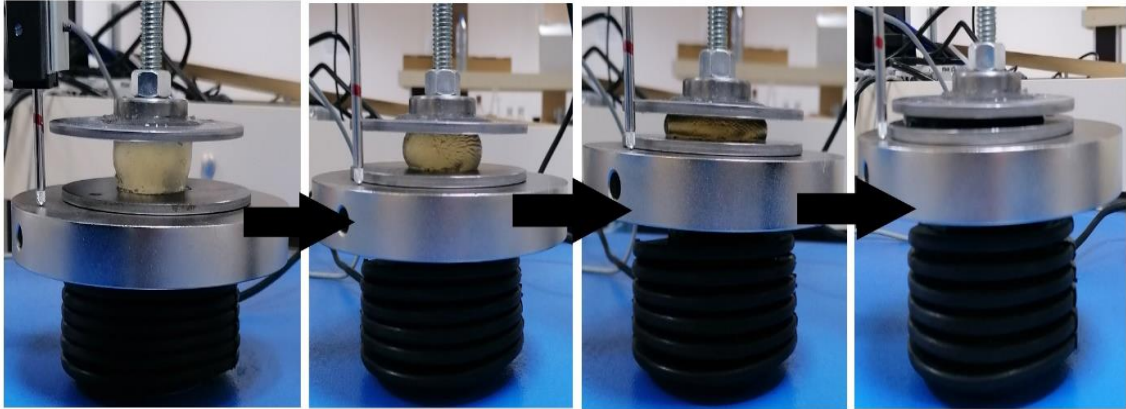
Şekil 4.9: Sentezlenen K1, K2, K3, K4, K5 hidrojellerinin şişme değerlerinin (g su / g polimer) zamanla değişimi

Şekil 4.9'dan, insan vücut sıcaklığı olan 37 °C sıcaklıkta su banyosundaki hidrojellerin farklı şişme değişimleri sergilediği görülmektedir. Şişme kapasitesi en yüksek olan K1 hidrojel, çok kısa bir zaman aralığında kuru ağırlık başına en fazla su kaybına uğrarken, şişme kapasitesi en düşük olan K5 hidrojel aynı zaman aralığında kuru ağırlık başına en az su kaybına uğramaktadır. Bu duruma şişme kapasitesindeki azalma ve yapıda bulunan Ca^{2+} iyonları varlığının neden olduğu söylenebilir. Yapıdaki yabancı özellikteki Ca^{2+} iyonlarının miktarı arttıkça LCST değerinde kısmi bir artış meydana gelmiş olduğu düşünüldüğünden,

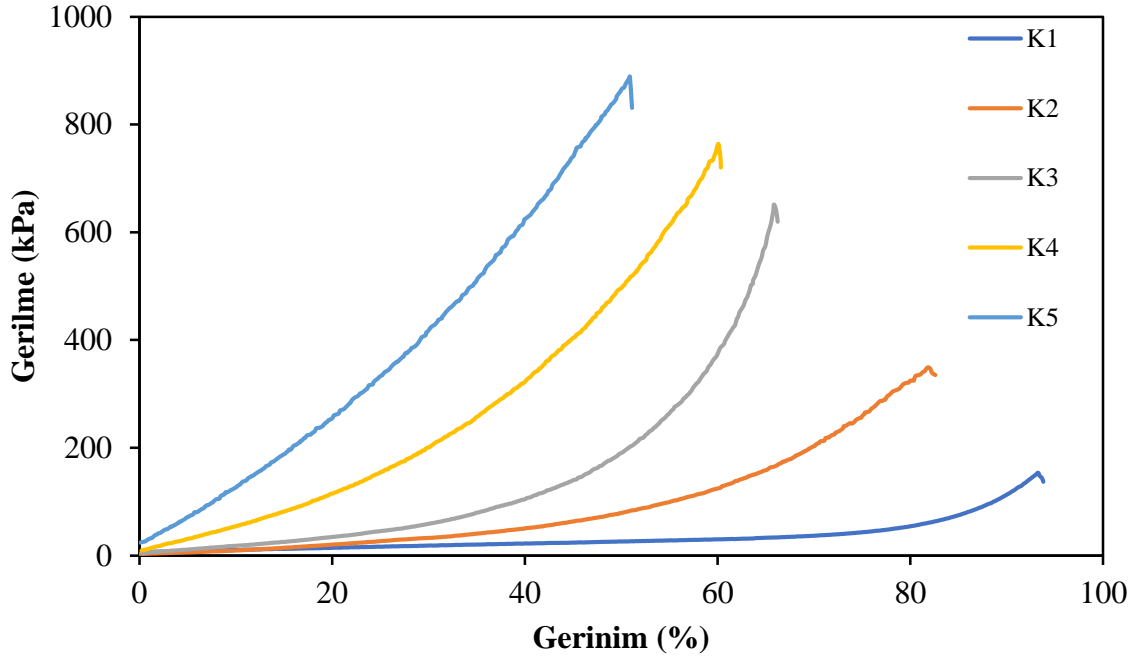
37 °C sıcaklıktaki su banyosunda ani hacim değişimi olarak gösterilen davranışların hassasiyetlerinde azalma meydana gelmiştir.

4.4 Poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin Mekanik Dayanımları

Hidrojellerin mekanik özelliklerinin araştırılmasında tek eksenli sıkıştırma yöntemi en sık kullanılan yöntemdir. Bu yöntem, malzemeye bir yük uygulandığında malzemenin gösterdiği davranışın basit ve doğru bir şekilde anlaşılmasını sağlar. Burada uygulanan yük tek eksenli, sabit hızlı ve kontrollü bir yüktür. Test boyunca malzemenin boyutlarındaki değişim kaydedilerek test sonunda gerilime karşılık gerinim profili oluşturulur. Tek eksenli sıkıştırma testinde hidrojeller iki plaka arasında 4 mm/dakika hızında sıkıştırılmıştır (şekil 4.10). Sıkıştırılma testleri hidrojeller parçalanana kadar devam etmiştir. Sıkıştırma testine ait fotoğraflar ve test sonucunda elde edilen gerilme-gerinim diyagramları sırasıyla şekil 4.11’ de gösterilmiştir.



şekil 4.10: poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojelinin Sıkıştırma testine ait fotoğraflar



Şekil 4.11: poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin % gerinim – gerilme eğrileri

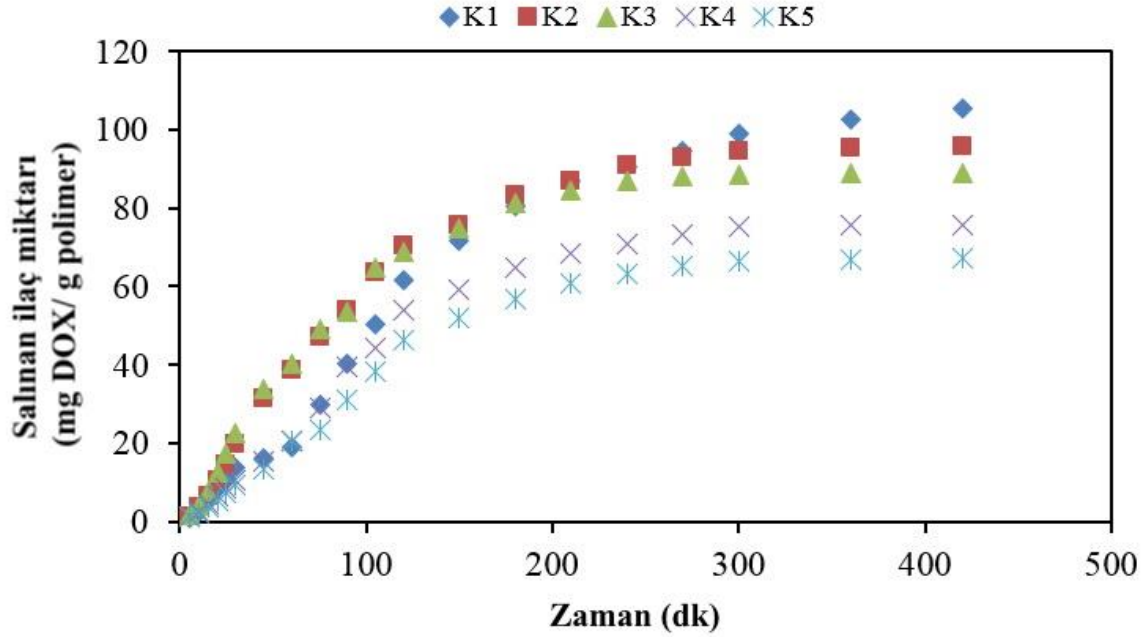
Yapısında Aljinat segmentlerinin Ca^{+2} iyonları ile çapraz bağlanmamış K1 hidrojelinde oldukça yumuşak yapısından dolayı %95 oranında kolaylıkla sıkıştırılmış ve 137 kPa gibi düşük bir gerilim altında parçalanma davranışı göstererek en zayıf mekanik dayanım özelliği sergilemiştir. Bu sünek davranışının nedeni yapısındaki esnek muko yapışkan özellikli aljinat segmentlerinin çapraz bağlı olmamasından kaynaklanmaktadır. K2 hidrojelinde yapıdaki aljinat segmentlerinin Ca^{2+} iyonları ile çapraz bağlanması sonucu hidrojel kısmen daha sert hale gelmiş, esneklik yaklaşık %10 oranında azalmış ve hidrojel 335 kPa gerilim altında parçalanmıştır. K3, K4 ve K5 hidrojellerinde de yapıdaki aljinat segmentlerinin çapraz bağlanma derecesindeki artışa bağlı olarak esnekliğinde azalma ve daha sert hale gelerek mekanik dayanımlarında artış olduğu görülmektedir. Daha çok çapraz bağlanan hidrojel daha rijit ve gevrek yapıya dönüşmesinden dolayı parçalanma davranışı sergilediği andaki % gerinme değerleri azalmıştır. K3, K4 ve K5 hidrojellerinin mekanik dayanımlarının sırasıyla 619, 720 ve 830 kPa olduğu saptanmıştır. Bu duruma çapraz bağlanmanın artması ile hidrojel daha sert ve kararlı hale gelerek uygulanan gerilimin enerjisini dağıtması ve ağı stabilize etmesi sonucu mekanik dayanımın arttığı söylenebilir.

4.5 Poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin Doksorubisin İlaç Salımı

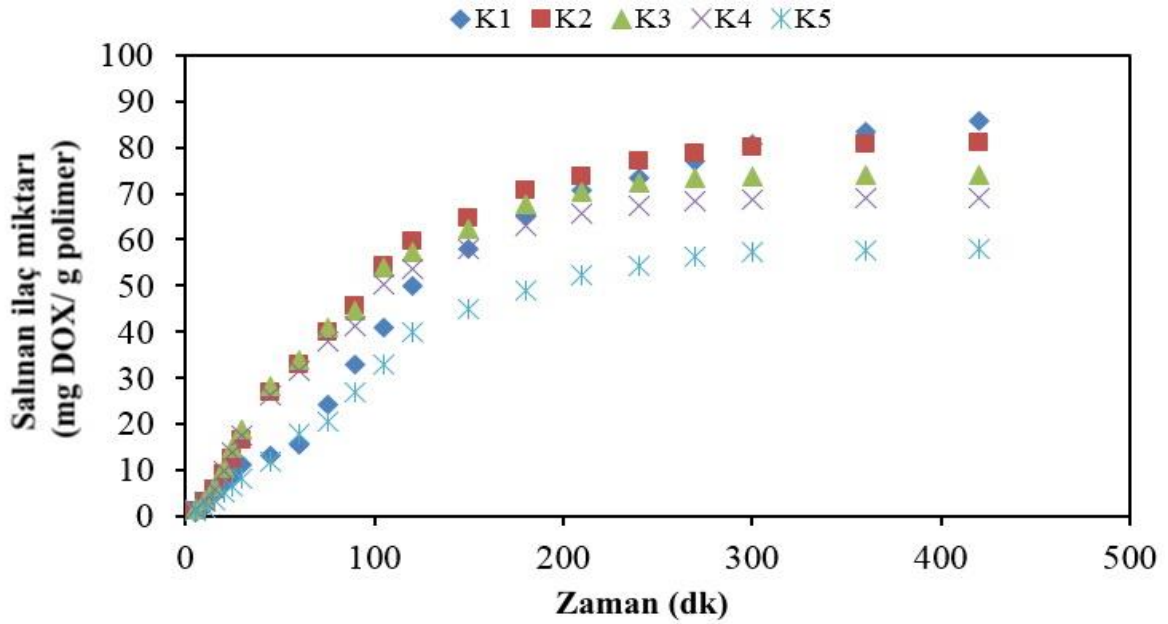
Poli(NIPA) polimerinin kritik sıcaklığı yaklaşık 32 °C'dir. Literatürde yapılan çalışmalarda, yapısında hidroksil, sülfoksil gibi anyonik ve su sever gruplar içeren polimerler ile poli(NIPA) polimerinin kopolimerleri hazırlanmasıyla oluşan yeni sistemlerin kritik sıcaklığının 33-34 °C'ye çıktığı bilinmektedir. Denge de şişme değerine ulaşan sıcaklık ve pH'a duyarlı hidrojellerin artan sıcaklık ile doğru orantılı olarak büzülme hızında artma ve denge şişme kapasitesi değerlerinde azalma meydana gelmektedir (Boztepe). Bu hidrojeller yapılarında bulunan iyonlaşabilir gruplar sayesinde pH duyarlı şişme-büzülme davranışı da sergilerler. Çalışma kapsamında sentezlenen poli(NIPA-ko-VSA)-Alj hidrojellerinin VSA segmentlerinde yer alan sülfoksi grupları ve Aljinat segmentlerinde yer alan hidroksil grupları anyonik özelliindedir. Bu gruplar pH 7 civarında iyonlaşmış halde bulunurlar. Yapı içindeki benzer yüklerin birbirlerini itmesi sonucu hidrojel zincirleri birbirlerini iterek bu pH değerlerinde yüksek şişme davranışı sergilerler. Ortam pH'ının azalması ve buna bağlı olarak bu grupların protonlanması sonucu, grupların nötr hale geçmesiyle hidrojel şişme kapasitesinde azalma ve yapıdaki suyun ortama difüzyonu meydana gelmektedir. Ortam pH'ının artmasıyla (pH 9 ve daha yüksek değerlerde) hidrojel şişme kapasitesinde azalma meydana gelmektedir. Bu durum çözeltinin hidroksil iyon derişiminin artmasına bağlı olarak hidrojel içindeki ozmotik basıncın azalmasından kaynaklanmaktadır.

Sıcaklık ve pH gibi uyarılara duyarlı akıllı hidrojellerin başta kontrollü ilaç salım sistemleri olmak üzere, birçok akıllı biyomalzeme türünde kullanılabilmesi için onların ilaç vb. etken maddelerin taşıma kapasitelerinin ve salım davranışlarının karakterize edilmesi çok önemlidir. Bu amaçla sentezlenen K1, K2, K3, K4 ve K5 kodlu hidrojellerin 30, 35, 37, 40 ve 45 °C sıcaklıklardaki ve pH 3, pH 7 ve pH 9'da ilaç salımları incelenmiştir. Kütleleri bilinen hidrojellere emdirme yöntemi ile ilaç yüklemek için, 100 mL hacimde ve 200 ppm derişimindeki doksorubisin (DOX) çözeltileri içerisine hidrojeller eklenerek oda sıcaklığında (yaklaşık 20 °C) 300 rpm karıştırma hızında 24 saat karıştırılmıştır. Bu süre sonunda ilaç çözeltilisinin son derişimi UV-Spektrofotometre ile belirlenmiştir. Başlangıç ve son derişim arasındaki fark ve başlangıçta dengedeki şişmiş haldeki hidrojelin kuru kütlesi hesaplanarak her bir hidrojelin kuru kütlesi başına adsorplanan ilaç miktarı mg DOX/ g polimer olarak hesaplanmıştır. K1, K2, K3, K4 ve K5 hidrojellerinin ilaç yükleme kapasiteleri sırasıyla 161, 148, 139, 102 ve 86 mg DOX/ g polimer olarak hesaplanmıştır. Hidrojellere ilaç yükleme kapasitesinin hidrojelin şişme kapasitesi ile doğru orantılı olduğu

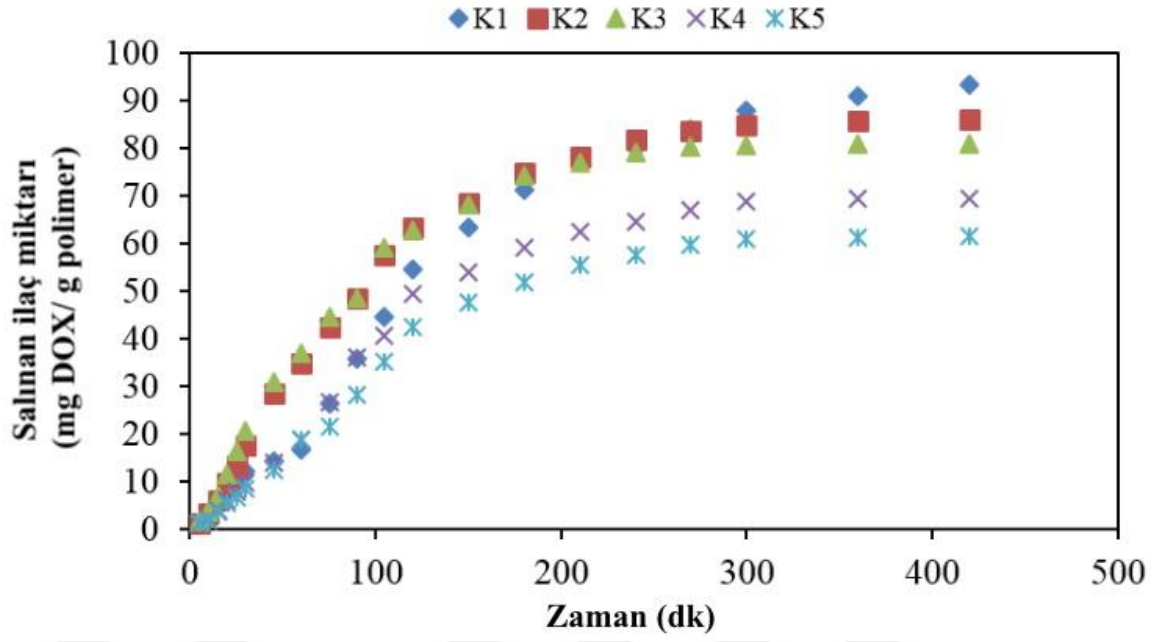
saptanmıştır. Bu durum hidrojelin şişmesiyle yapıya ilaç moleküllerini alması ve hidrojel ağ zincirleri üzerinde yer alan hidrofilik (anyonik) grupların ilaç molekülü üzerinde yer alan kısmi pozitif yüklü metil grupları ile elektrostatik etkileşime geçmesi ile açıklanabilir. Sentezlenen hidrojellerin her bir sıcaklık değeri için bu üç pH’ daki çözeltilerde ilaç salım kinetikleri incelenerek oluşturulan eğriler şekil 4.12-4.26’da gösterilmiştir.



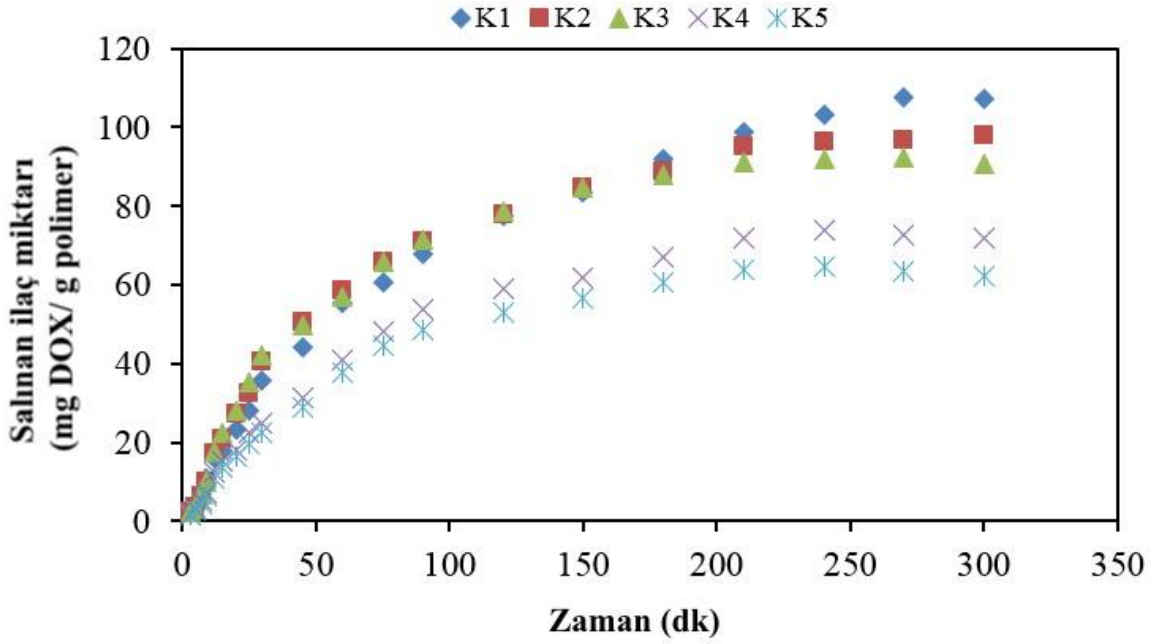
Şekil 4.12: poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin ilaç salım eğrileri (pH: 3 T: 30 °C)



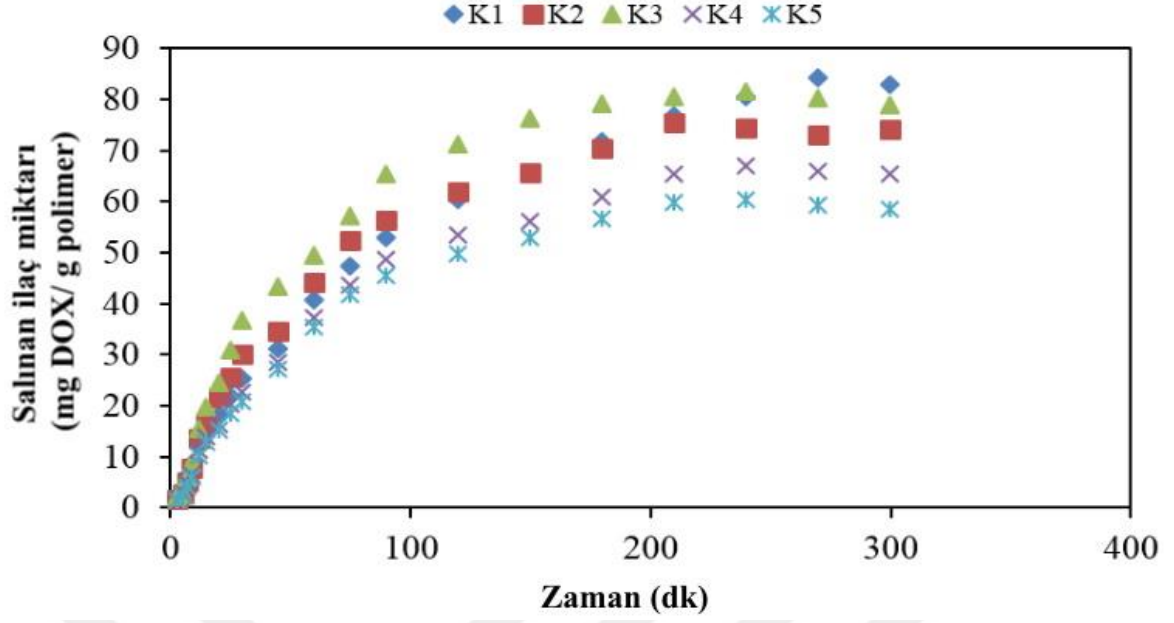
Şekil 4.13: poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin ilaç salım eğrileri (pH: 7 T: 30 °C)



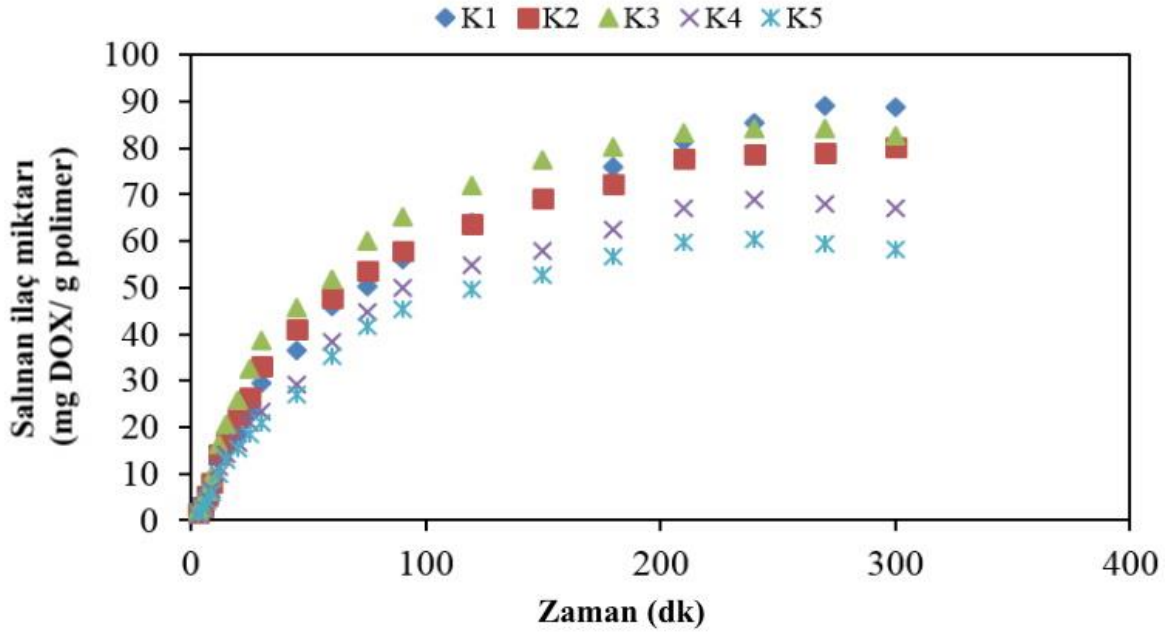
Şekil 4.14: poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin ilaç salım eğrileri (pH: 9 T: 30 °C)



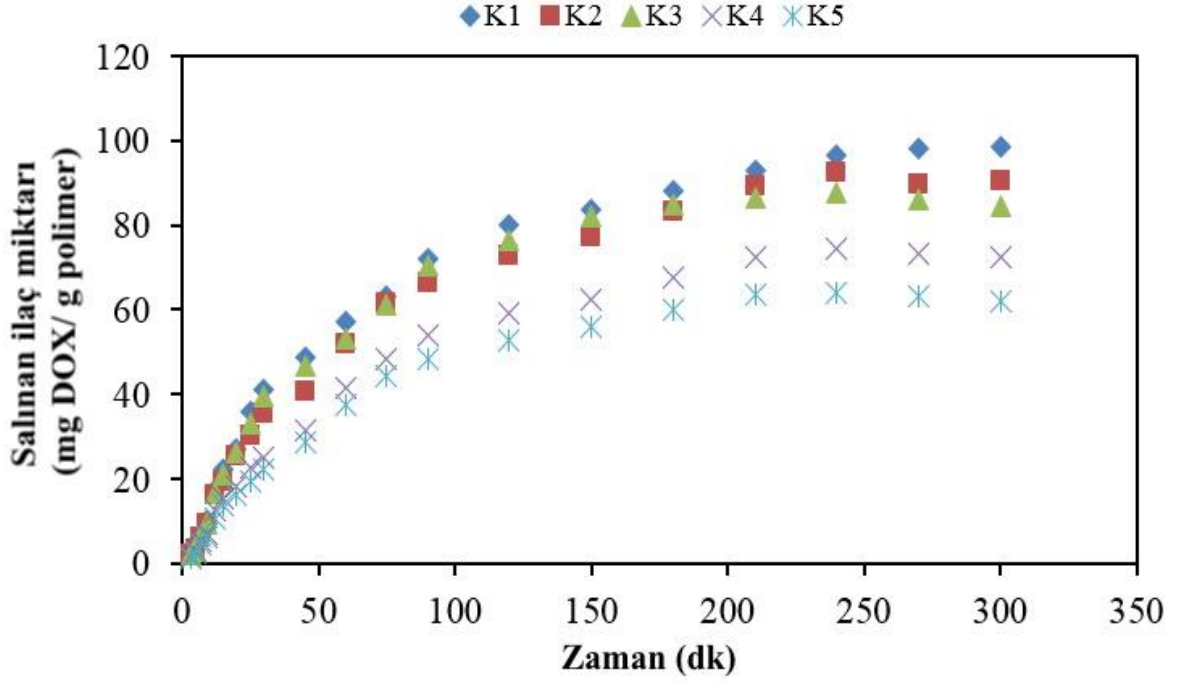
Şekil 4.15: poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin ilaç salım eğrileri (pH: 3 T: 35 °C)



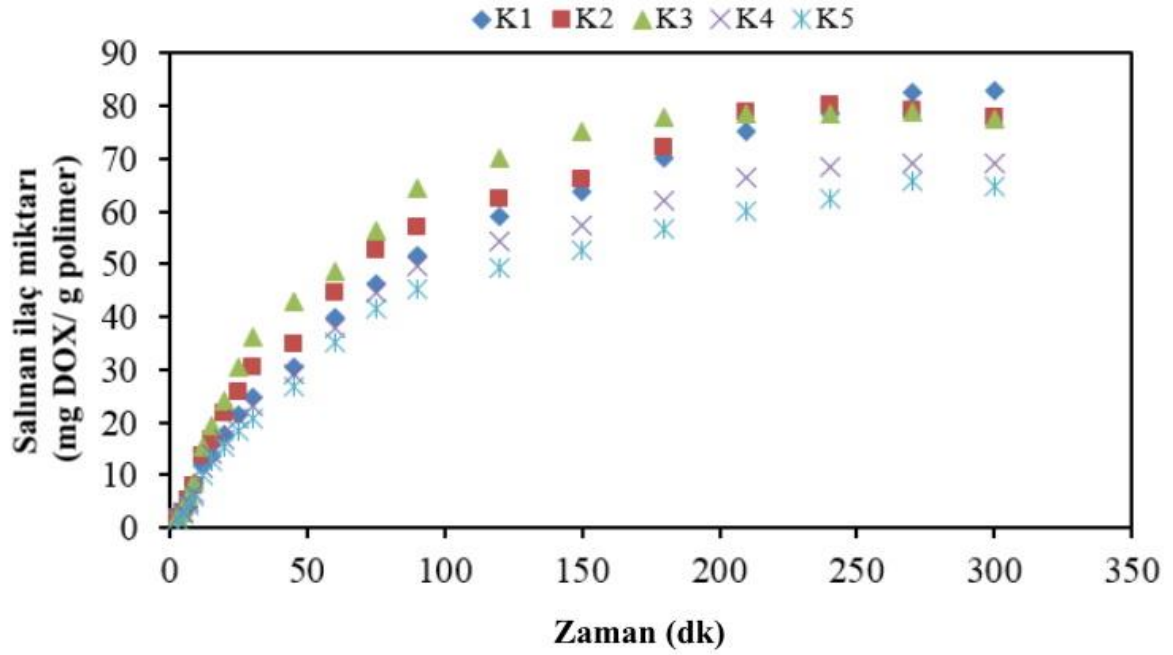
Şekil 4.16: poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin ilaç salım eğrileri (pH: 7 T: 35 °C)



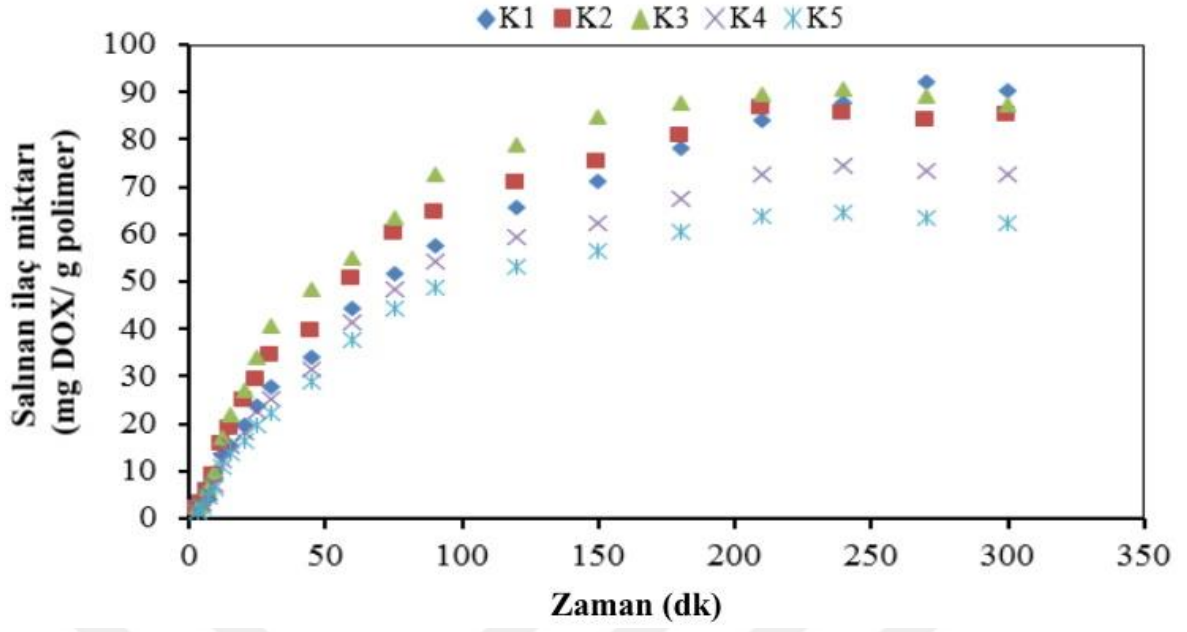
Şekil 4.17: poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin ilaç salım eğrileri (pH: 9 T: 35 °C)



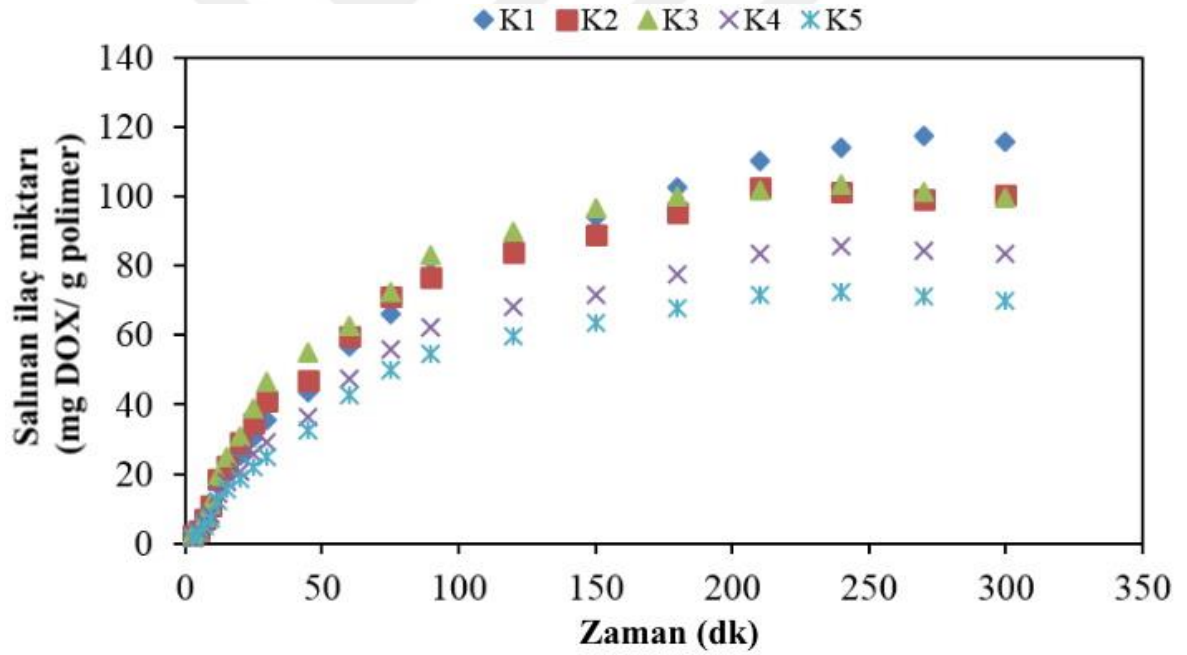
Şekil 4.18: poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin salım eğrileri (pH: 3 T: 37 °C)



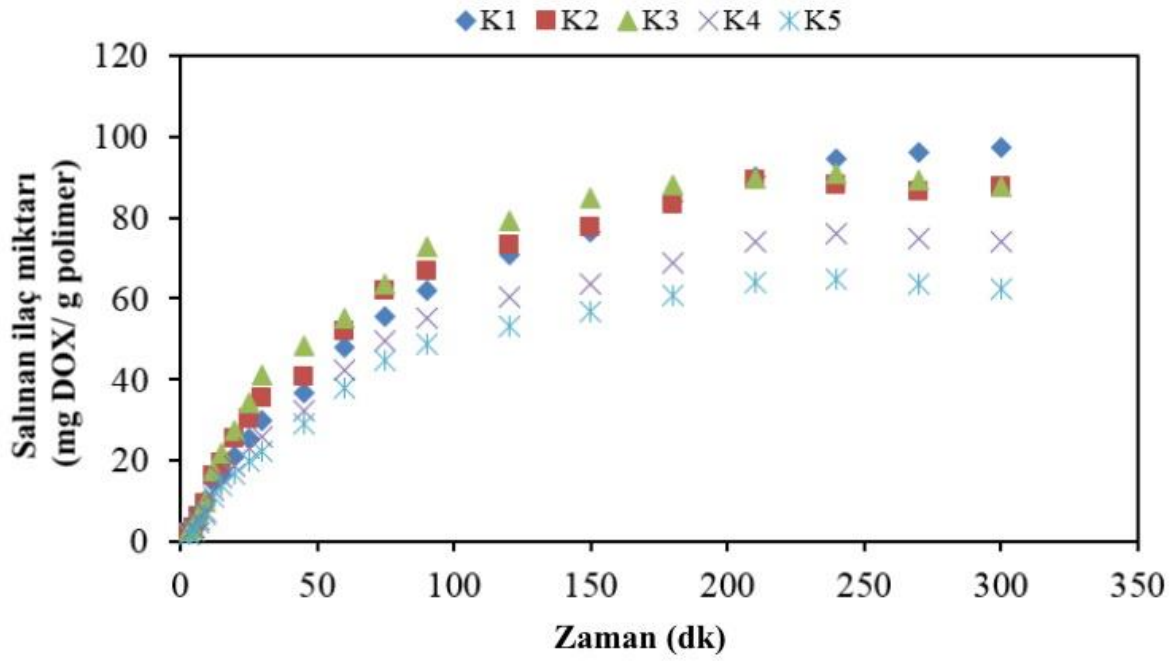
Şekil 4.19: poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin ilaç salım eğrileri (pH: 7 T: 37 °C)



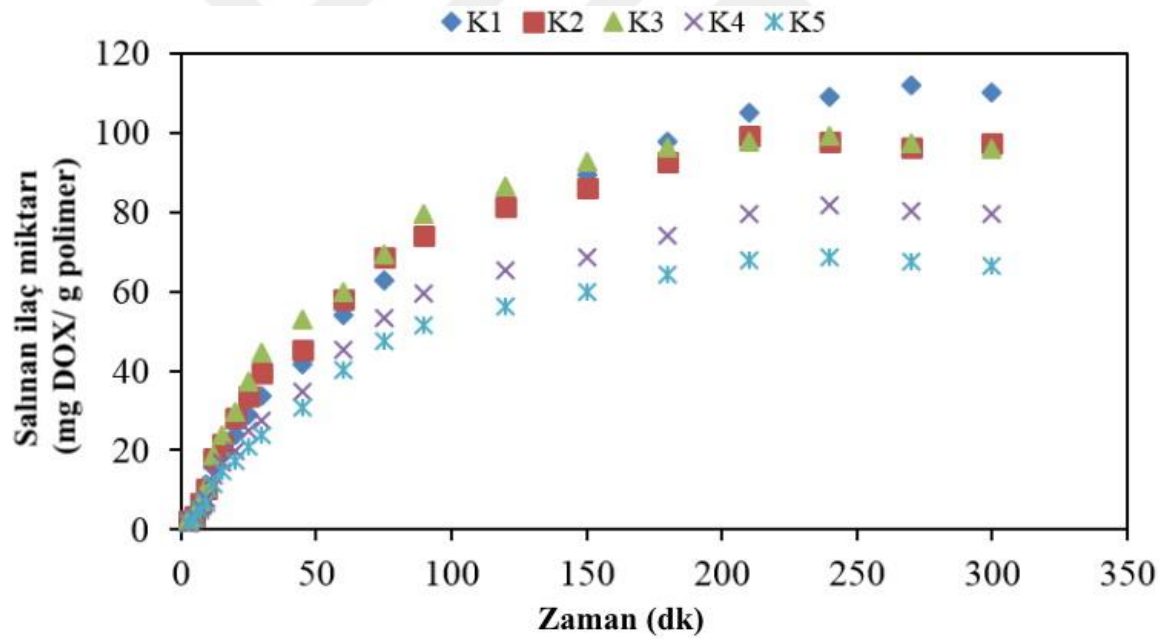
Şekil 4.20: poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin ilaç salım eğrileri (pH: 9 T: 37 °C)



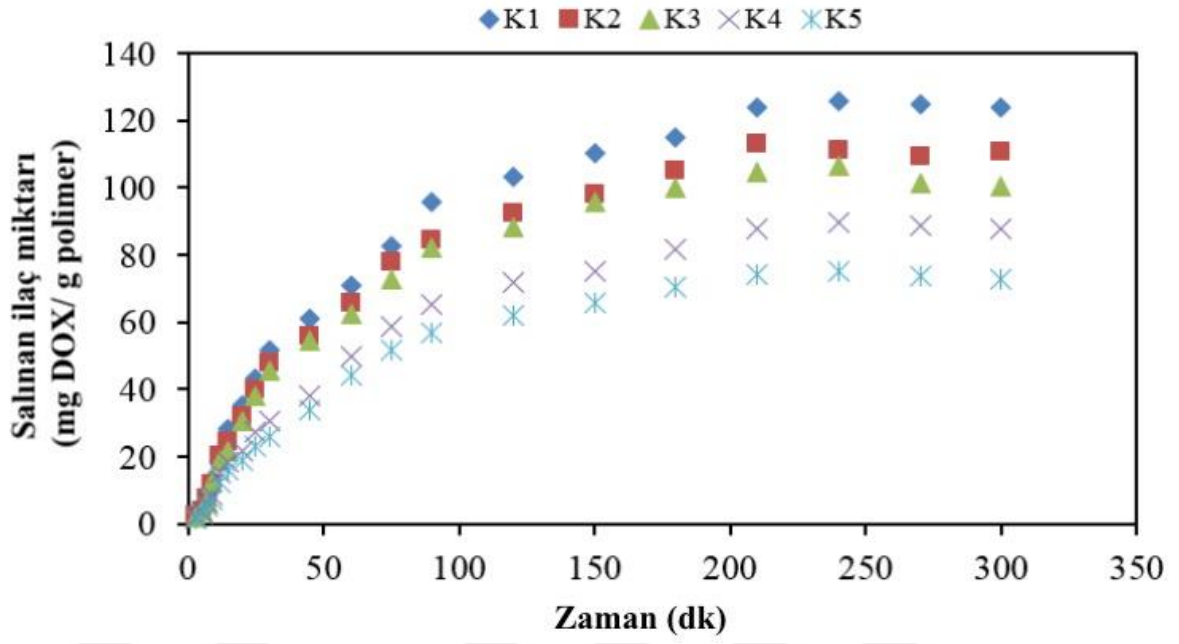
Şekil 4.21: poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin ilaç salım eğrileri (pH: 3 T: 40 °C)



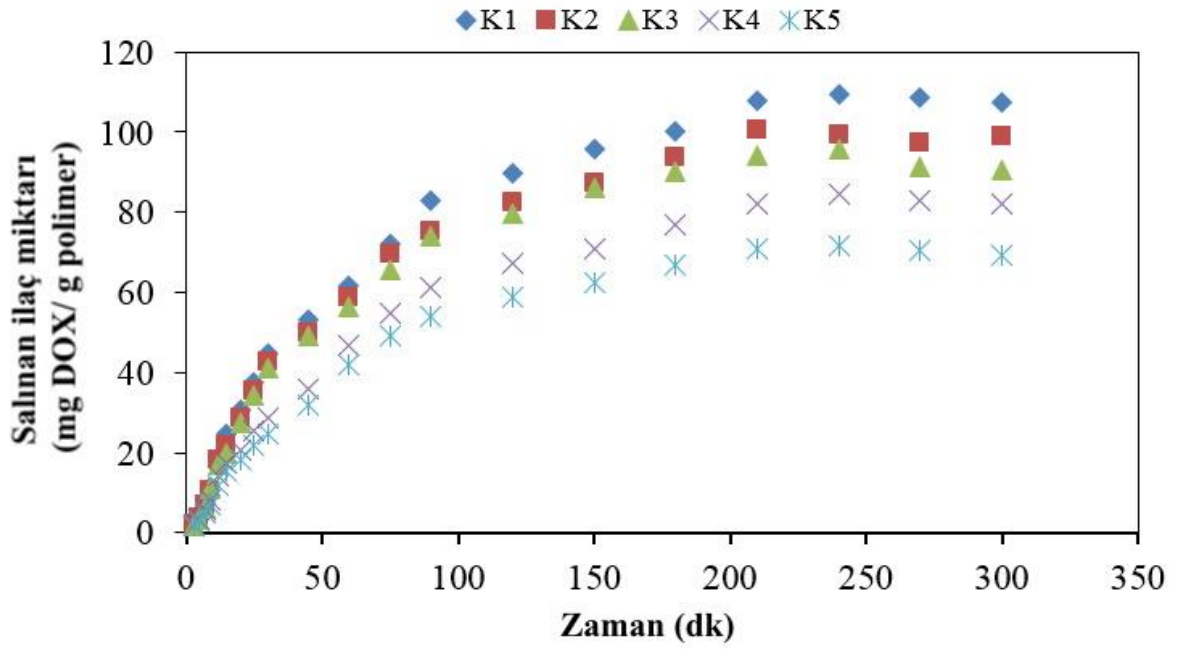
Şekil 4.22: poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin ilaç salım eğrileri (pH: 7 T: 40 °C)



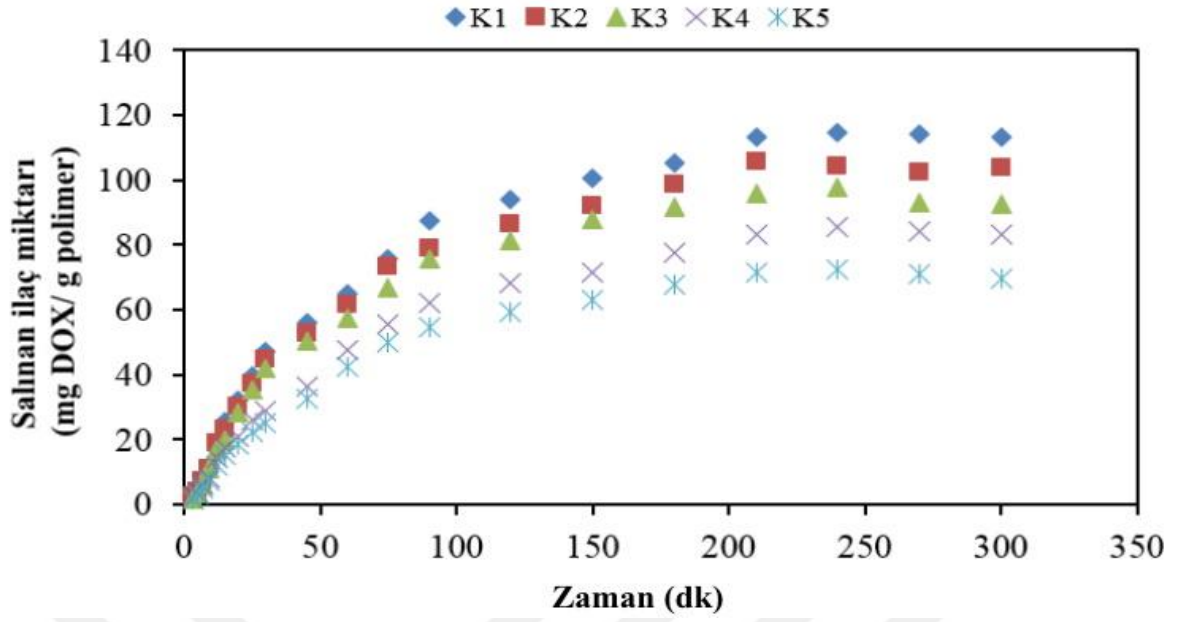
Şekil 4.23: poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin ilaç salım eğrileri (pH: 9 T: 40 °C)



Şekil 4.24: poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin ilaç salım eğrileri (pH: 3 T: 45 °C)



Şekil 4.25: poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin ilaç salım eğrileri (pH: 7 T: 45 °C)



Şekil 4.26: poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin ilaç salım eğrileri (pH: 9 T: 45 °C)

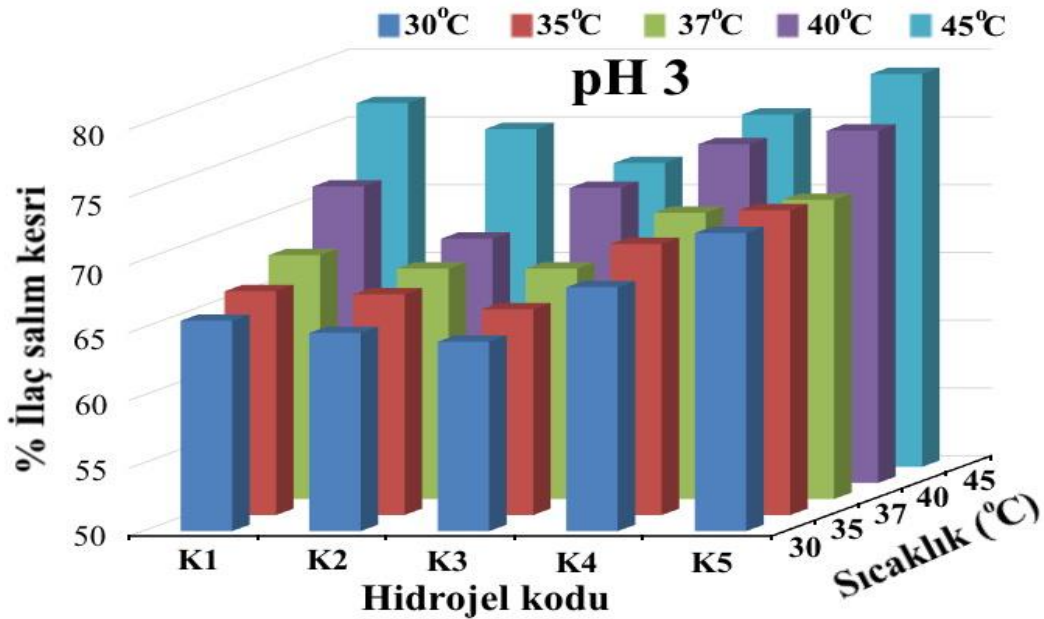
Farklı sıcaklıklarda oluşturulan ilaç salım eğrileri incelendiğinde, aynı tür hidrojellerin aynı pH değerlerinde artan sıcaklıkla ilaç salım hızlarında ve ilaç salım miktarlarında artış meydana geldiği görülmektedir. Bu durumun nedeni, sıcaklık artışına bağlı olarak hidrojellerin büzülme hızındaki artış ve denge şişme kapasitesindeki azalmadan dolayı daha fazla ilaç çözeltisinin çözelti ortamına difüzyon olmasından kaynaklandığı söylenebilir.

Aynı türdeki hidrojellerin, aynı sıcaklıktaki farklı pH değerlerinde ilaç salım davranışları incelendiğinde, en hızlı ilaç salım davranışı pH 3’de ve en yavaş pH 7 olduğu görülmektedir. Bu davranış da hidrojellerin büzülme hızı ve ulaştığı denge şişme değeri ile açıklanabilir. Hidrojeller pH 3’de, yapısındaki anyonik özellikli su sever grupların protonlanması sonucu hidrofobik bir hale geçerek, absorplanan ilaç çözeltisini ortama daha hızlı salmaktadır. Bu pH değerinde ulaştığı denge şişme kapasitesi diğer pH değerlerine kıyasla daha küçüktür. pH 9’da ulaşılan denge şişme kapasitesi pH 3’den büyük fakat pH 7’den küçüktür. Bu pH değerinde, hidrojel ozmatik basıncın düşmesi nedeni ile hızlı bir büzülme meydana gelmektedir ve böylelikle pH 7’ye kıyasla daha çok ilaç ortama difüzyon olmaktadır.

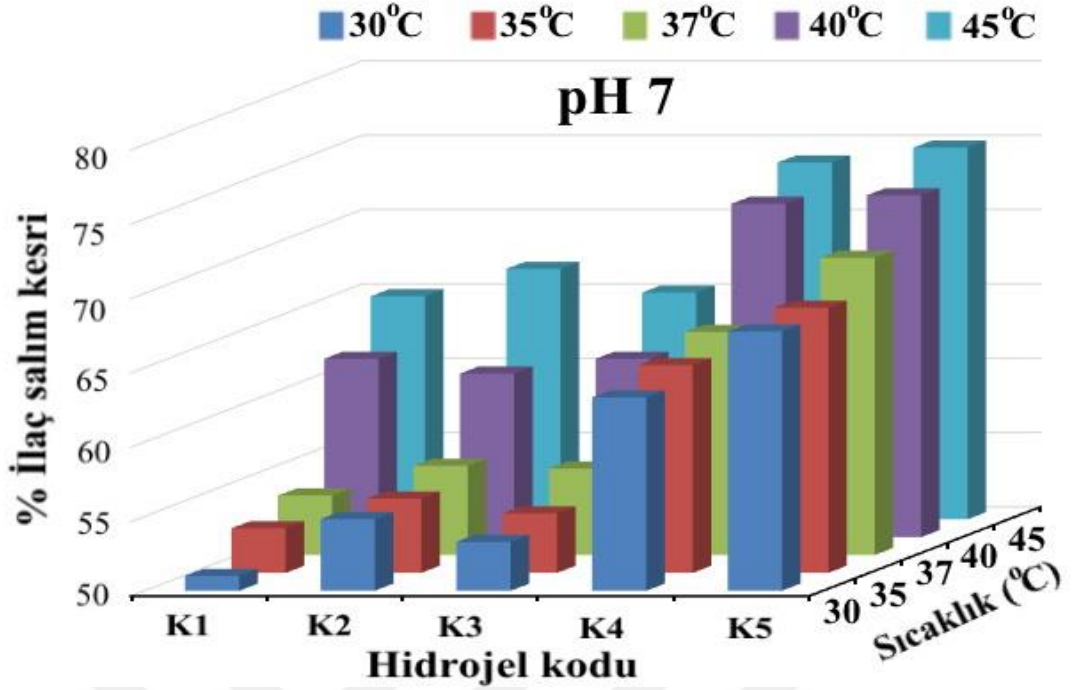
Aynı sıcaklık ve pH değerlerinde K1, K2, K3, K4 ve K5 hidrojellerinin ilaç salımları incelendiğinde, bu hidrojellerin ilaç salım davranışları hakkında bir genelleme yapmanın mümkün olmadığı, değişen sıcaklık ve pH değerlerine göre ilaç salım davranışlarının farklılıklar gösterdiği anlaşılmaktadır. Örneğin 30 ve 35 °C sıcaklıktaki ilaç salım

eğrilerinden K2 ve K3 hidrojellerinin başlangıçta ilaç salım hızının K1 hidrojeline kıyasla daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum, düşük sıcaklık değerlerinde (LCST ve altındaki sıcaklık değerlerinde), fiziksel çaprazbağ içermeyen K1 hidrojelinin mukoyapışkan özelliğinden dolayı adsorplanan ilaç moleküllerinin ortama zor difüzyon olması, K2 ve K3 hidrojellerinin fiziksel çapraz bağ içermesinden dolayı daha daha rijit ve gözenekli yapısı sayesinde ilaç moleküllerinin ortama daha kolay difüzyon olması ile açıklanabilir. Tüm sıcaklık ve pH değerlerinde K5 hidrojelinin en düşük ve en yavaş ilaç salım davranışına sahip olduğu görülmektedir. Bu durumun nedeni, hidrojel yapısındaki fiziksel çapraz bağın artmasına bağlı olarak hidrojellerin şişme ve ilaç tutma kapasitelerinin düşük olması ve dolayısı ile daha az ilaç molekülünün çözelti ortamına difüzyon olmasıdır. Artan sıcaklıkla K1 hidrojelinin ilaç salım hızının K2 ve K3 hidrojeline yaklaştığı ve 40 °C sıcaklıktan sonra K1 hidrojelinin en hızlı ilaç salım davranışı sergilediği görülmektedir. Bu durum, en yüksek şişme kapasitesine sahip K1 hidrojelinin sıcaklık artışına bağlı olarak büzülme hızının artması ve bunun sonucu yapıdaki ilaç çözeltisinin ortama daha hızlı difüzyon olması ile açıklanabilir.

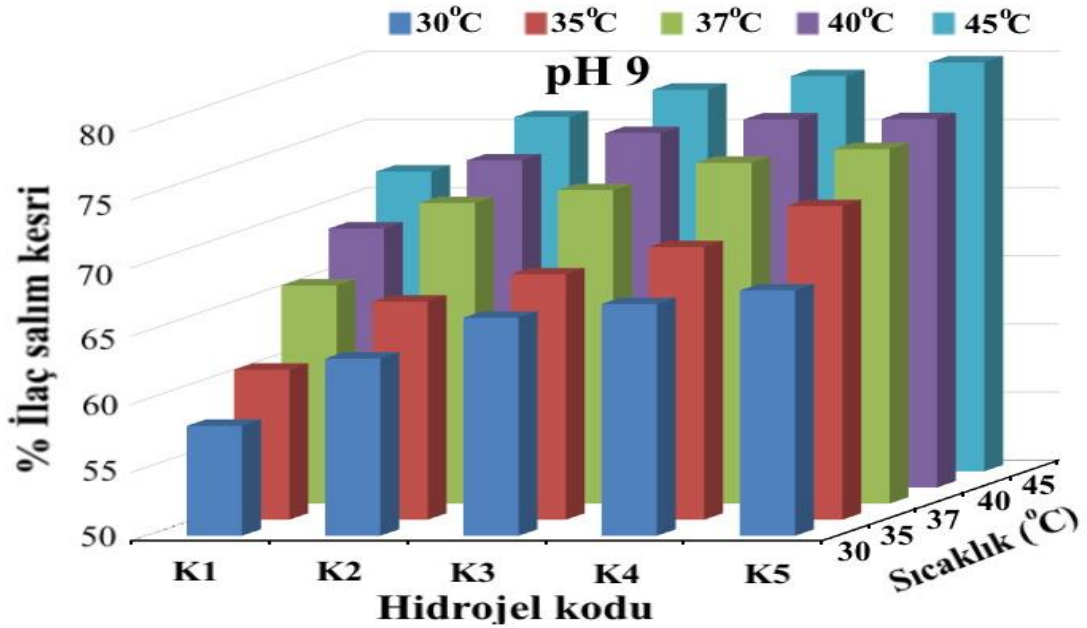
Hidrojellerin ilaç salımları kadar onların ilaç tutma kapasiteleri ve tutulan ilacı salabilme yetenekleri çok karakteristik ve önemli özelliklerdir. Bu amaçla, poli(NIPA-ko-VSA)-Alj hidrojellerinin herbir pH değeri için, sıcaklığa karşı dengede yüzde ilaç salım değişimleri şekil 4.27-4.29' da gösterilmiştir.



Şekil 4.27: poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin pH 3’de farklı sıcaklıklara karşı dengedeki % ilaç salım değerleri



Şekil 4.28: poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin pH 7’de farklı sıcaklıklara karşı dengedeki % ilaç salım değerleri



Şekil 4.29: poli(NIPA-ko-VSA)-Alj Hidrojellerinin pH 9’da farklı sıcaklıklara karşı dengedeki % ilaç salım değerleri

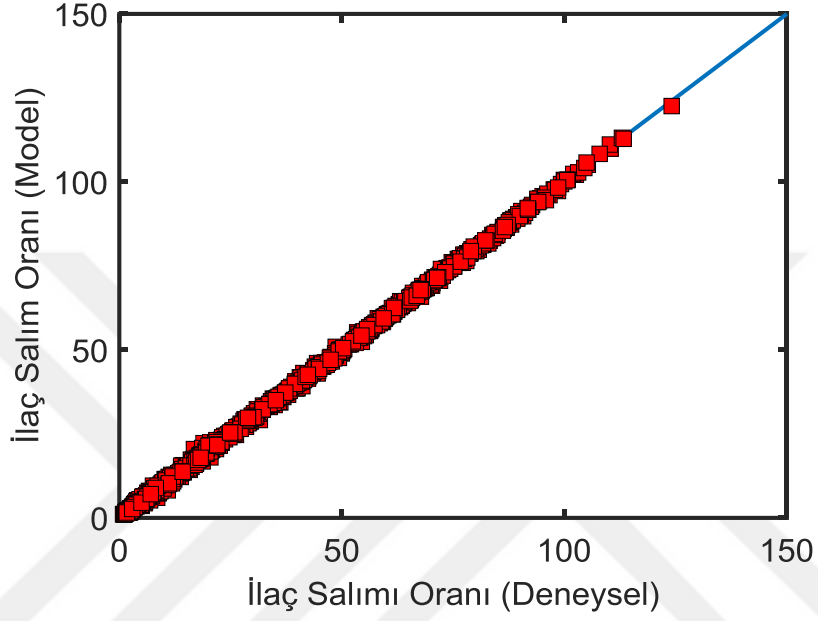
Şekil 4.27-4.29 incelendiklerinde, poli(NIPA-ko-VSA)-Alj hidrojellerinin dengedeki yüzde ilaç salım değerlerinin de pH ve sıcaklığa bağlı olarak değiştiği görülmektedir. Genel olarak poli(NIPA-ko-VSA)-Alj hidrojellerinin dengede yüzde ilaç salım değerlerinin

artan sıcaklıkla arttığı söylenebilir. Bu durumun nedenleri olarak, sıcaklığın artmasıyla tüm hidrojenlerin büzülme miktarlarında artışın meydana gelmesi (daha fazla büzülmesi), fiziksel adsorpsiyonda adsorban ile adsorplanan arasındaki bağların zayıf ve tersinir olmasından dolayı artan sıcaklık ile hidrojel gözeneklerindeki yüzey gerilimi ve çözelti viskozitesinin azalması ve yapıdaki adsorplanan ilaç moleküllerinin kinetik enerjilerinin artması söylenebilir. Böylece artan sıcaklıkla daha fazla ilaç molekülü çözelti ortamına difüzyon olmaktadır.

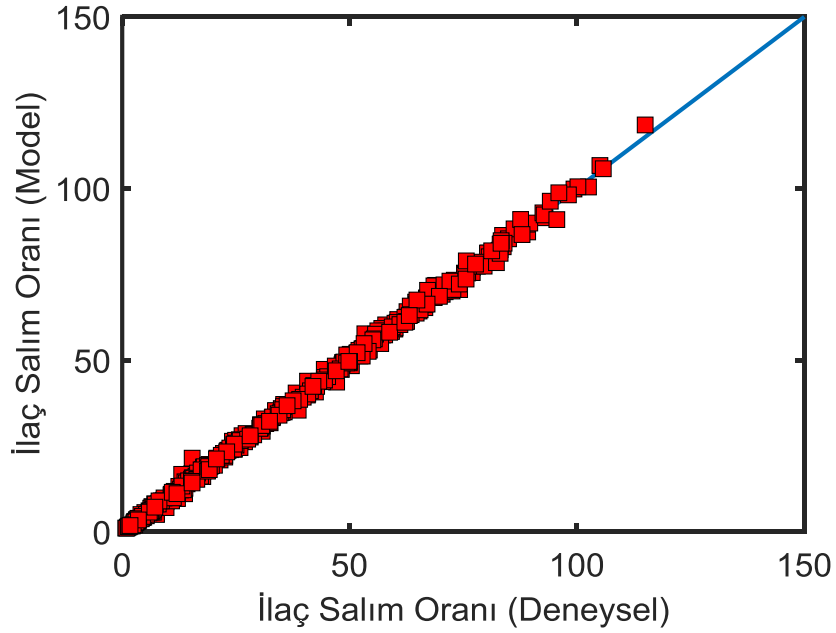
Yüzde ilaç salım değerlerine pH'ın etkileri incelendiğinde, pH 3'de en yüksek ve pH 7'de en düşük yüzde ilaç salımının gerçekleştiği görülmektedir. Bu durum hidrojenlerin büzülme miktarı ile yüzde ilaç salım değerlerinin doğru orantılı olması ile açıklanabilir. pH 3'deki poli(NIPA-ko-VSA)-Alj hidrojenlerinin yüzde ilaç salım değerlerinin, Ca^{+2} iyonları ile fiziksel çapraz bağlanma derecesine bağlı olarak değişmektedir. poli(NIPA-ko-VSA)-Alj hidrojenlerinin yüzde ilaç salım değerleri, fiziksel çapraz bağlanma derecesine göre önce azalmakta daha sonra arttığı görülmektedir. Bu durum hidrojel yapısında bulunan ve ilaç molekülleri ile etkileşime giren anyonik grupların protonlanması sonucu ilaç moleküllerinin ortama difüzyon olması ile açıklanabilir. K1 hidrojel Ca^{+2} iyonları ile fiziksel çapraz bağ içermemektedir ve en fazla protonlanma potansiyelindeki gruba sahiptir. K2 hidrojel de K3 hidrojeline göre daha az fiziksel çapraz bağ içermektedir. Böylece K1, K2 ve K3 hidrojeninin yüzde ilaç salım değerlerinde, protonlanma derecesindeki azalmaya bağlı olarak düşüş meydana gelmektedir. K4 ve K5 hidrojenlerinde Ca^{+2} iyonları ile fiziksel çapraz bağın artmasına karşın yüzde ilaç salım değerlerinde tekrardan artışın meydana gelmesi de bu hidrojenlerin diğerlerine kıyasla daha rijit (mukoyapışkan halde olmayan) ve daha gözenekli yapıda olmasından dolayı adsorplanan ilaç moleküllerinin artan sıcaklıkla daha kolay desorpsiyona uğraması olarak açıklanabilir. poli(NIPA-ko-VSA)-Alj hidrojenlerinin pH 7 ve pH 9'daki yüzde ilaç salım değerlerinin genel olarak fiziksel çapraz bağlanma derecesi ile doğru orantılı olarak arttığı görülmektedir. Bu durum, hidrojenlerin Ca^{+2} iyonları ile fiziksel çapraz bağlanma derecesindeki artışa bağlı olarak mukoyapışkan halden daha sert ve gözenekli hale geçmesi, hızlı büzülen hidrojenlerde yavaş büzülen hidrojenlere kıyasla daha fazla ilaç molekülünün yapısında kalması durumları ile açıklanabilir.

4.6 YSA Modelleme Sonuçları

Yapılan deneysel çalışmalar sonucunda elde edilen veriler YSA ile modellenmiş ve geliştirilen modelin başarısı istatistiksel yöntemlerle test edilmiştir. YSA modeli ve deneysel verilerin kıyaslaması, eğitim verileri ve test verileri için sırasıyla Şekil 4.30 ve 4.31’de verilmiştir.



Şekil 4.30: YSA eğitim verileri için deneysel – model uyumu



Şekil 4.31: YSA test verileri için deneysel – model uyumu

Çizelge 4.1 incelendiğinde YSA modeli kullanılarak uygun sonuçlar elde edildiği görülmektedir.

Çizelge 4.1: YSA modeli için istatistiki hesaplamalar

Eğitim Verisi			
R	RMSE	MSE	MAPE
0.9998	0.6345	0.4026	3.2706
Test Verisi			
R	RMSE	MSE	MAPE
0.9991	1.1861	1.4067	3.7647

R: Korelasyon Katsayısı

RMSE: Ortalama hata kareleri toplamının karekökü

MSE: Hata kareleri ortalaması

MAPE: Ortalama Mutlak Hata Yüzdesi

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında emülsiyon polimerizasyon ve çözelti polimerizasyon yöntemiyle poli(NIPA-ko-VSA)-Alj hidrojel sentezlenmiş ve hidrojel yapısında bulunan aljinat segmentleri farklı oranlarda CaCl_2 ile çapraz bağlanmıştır. Hidrojeller, fourier transform infrared spektroskopisi (FTIR) ve taramalı elektron mikroskobu (SEM) kullanılarak karakterizasyonları yapılmıştır. Sentezlenen hidrojellere doksorubisin ilacı yüklenerek farklı pH ve sıcaklıklardaki ilaç salımları incelenmiştir. Yapılan deneysel çalışmalar sonucunda elde edilen veriler YSA ile modellenmiş ve geliştirilen modelin başarısı istatistiksel yöntemlerle test edilmiştir.

Hidrojel sentezinde kullanılan NIPA, sıcaklık değişimlerinde hidrojinin fiziksel olarak tepki vermesine ve farklı sıcaklıklarda ilaç salım miktarlarının değişmesine, VSA ise hidrojellerin pH değişimlerinde ilaç salım miktarlarının değişmesi ve fiziksel olarak tepki vermesine neden olmuştur. Sentezlenen hidrojellerin yapısındaki aljinat segmentlerin çok değerlikli katyonlarla fiziksel olarak çapraz bağlanmasıyla daha rijit ve gözenekli bir yapı oluşmuş bunun sonucunda ilaç salım hızı ve miktarını etkilendiği görülmüştür. Fiziksel çapraz bağlanma oranının artmasıyla hidrojeller sertleşmiş, esnekliğinde azalma olmuş ve kararlı bir yapı oluşmuştur. Buda mekanik dayanımı artırmıştır.

Literatürde verilen çalışmalar ile yapılan deneysel çalışmalardan elde edilen sonuçlar incelendiğinde, değişik pH değerlerinde NIPA'nın LCTS değerinin üstünde büyük hacimsel bir değişimin olması, fiziksel çapraz bağ oranının ilaç salım davranışına etkisi, örneklerin büzülme davranışının sıcaklık artışıyla artması ve pH'a duyarlı olarak salım miktarlarındaki farklılıklar açısından elde edilen sonuçların literatür sonuçları ile uyumlu olduğu görülmüştür [54,61,64,65,67,68].

Bu çalışmadan elde sonuçlardan yararlanılarak sentezlenen hidrojellere farklı ilaçlar yüklenerek ilaç salımlarının tespit edilmesi, akıllı ilaç ve hedefe yönelik hastalıkların tedavisi, modern yara örtüleri gibi birçok çalışmanın yapılmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] **Saçak, M.** (2018). *Polimer Kimyası* 8.Baskı, Gazi Kitapevi, Ankara, 2018.
- [2] **KİŞMİR, Y.** (2011). *Bazı polimer jellerin hazırlanması ve ilaç aktif madde salınımında kullanılması* (Doktora tezi). İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [3] **ASLAN, E.Ş.** (2020). *Asetillemiş PLA/Kil nanokompozitlerin sentezi ve karakterizasyonu* (Yüksek lisans tezi), Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara
- [4] **Odian, G.G.** (1981) *Principles of Polymerization*, 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, pp. 271- 469.
- [5] **BRAHIMA, S.** (2016). *pH ve sıcaklığa duyarlı hidrojellerin sentezlenmesi ve ilaç salınım davranışlarının modellenmesi* (Yüksek lisans tezi). İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Malatya.
- [6] **Odian, G.G.** (1991). *Principles of Polymerization 4rd ed.*, John Wiley & Sons, Inc., New York, pp.6-19.
- [7] **Pişkin, E.**(1987). *Polimer Teknolojisine Giriş*, İnkılap Kitapevi, Ankara, ,83-98.
- [8] **Fookes, F.A., Mengatto, L.N., Rigalli, A., Luna, J.A.** (2019). Controlled fluoride release for osteoporosis treatment using orally administered chitosan hydrogels, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 51, 268–275.
- [9] **Jeong, H.J., Nam, S.J., Song, J.Y., Park, S.N.** (2019). Synthesis and physicochemical properties of pH-sensitive hydrogel based on carboxymethyl chitosan/2-hydroxyethyl acrylate for transdermal delivery of nobiletin, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 51, 194–203.
- [10] **Byrne, M.E., Park, K., Peppas, N.A.** (2002). Molecular imprinting within hydrogels, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54, 149-161.
- [11] **Stojanović, S.I., Nikolić, L., Nikolić, V., Petrović, S., Stanković, M., Ranisavljević, I.M.** (2011). Stimuli-sensitive Hydrogels for pharmaceutical and medical applications, *Physics, Chemistry and Technology*, 9, 37-56.
- [12] **Lin, C. C. ve Metters, A. T.** (2006). Hydrogels in controlled release formulations: network design and mathematical modeling, *Advanced drug delivery reviews*, 58 (12-13),1379–408.
- [13] **Park, K., Shalably, S.W.W., Park, H.** (1993). *Biodegradable hydrogels for drug delivery*, Technomic Publishing Co. Inc.,
- [14] **GÖLEN, İ.** (2020). *Çapraz bağlı akrilamid-maleik anhidrit kopolimerlerinin sentezi, yapısal analizleri ve hidrojel özelliklerinin araştırılması* (Doktora Tezi). Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir.
- [15] **Baroli, B.** (2007). Hydrogels for Tissue Engineering and Delivery of TissueInducing Substances, *J Pharm Sci.*, 96 (9), 197-223.

- [16] **Ullah, F., Othman, M.B.H., Javed, F., Ahmad, Z., Akil, H.M.** (2015). Review Classification, processing and application of hydrogels: A review, *Materials Science and Engineering: C*, 57, 414-433.
- [17] **Ahmed, E. M.** (2013). Review Hydrogel: Preparation, characterization, and applications, *Journal of Advanced Research*, 6, 105-121.
- [18] **Deghiedy, N.H.A.E.** (2004). *Synthesis and Characterization of Superabsorbent Hydrogels Based on Natural Polymers Using Ionizing Radiations* (Yüksek lisans tezi). Al-Azhar University , B.Sc. of Science (Special Chemistry) Faculty of Science, Nasr City.
- [19] **Lipatov, Y.S.** (2002). Polymer blends and interpenetrating polymer networks at the interface with solids, *Prog. Polym. Sci.*, 27, 1721-1801.
- [20] **Zhang, X.Z., Zhou, R. X.** (2000). Synthesis of temperature-sensitive hydrogel with improved surface property, *J. Colloid Interface Sci.*, 223, 311-313.
- [21] **Maolin, Z., Jun, L., Min, Y., Hongfei, H.** (2000). The swelling behaviour of radiation prepared semi-interpenetrating polymer networks composed of polyNIPAAm and hydrophilic polymers, *Radiat Phys Chem.*, 58, 397-400.
- [22] **Hacker M. C. & Mikos, A. G.** (2011). *Synthetic polymers, principles of regenerative medicine*. (2nd ed., pp. 587-622). San Diego.
- [23] **Ding, L., Hennig, I., Evsyukov, S. E.** (2001). Nonionic hydrogels by copolymerization of vinylene carbonate and oligo (ethylene glycol) vinyl ethers. *Polymer*, 42, 2745-2753.
- [24] **Qiu, Y., & Park, K.** (2001). Environment-sensitive hydrogels for drug delivery, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 53, 321-339.
- [25] **Koetting, M. C., Peters, J. T., Steichen S. D., Peppas, N. A.** (2015). "Stimulusresponsive hydrogels: Theory, modern advances, and applications," *Materials science & engineering. R, Reports : a review journal*, 93, 1-49,
- [26] **Gupta, P, Vermani K., Garg, S.** (2000). Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery, *Drug Discovery Today*, 7 (10), 569-579.
- [27] **Richter, A., Paschew, G., Klatt S., Lienig, J., Arndt K. F., Adler, H. J.** (2008). Review on Hydrogel-based pH Sensors and Microsensors, *Sensors*, 8 (1), 561-581
- [28] **Laftah W. A. H. S., & Ibrahim A. N.** (2011). Polymer Hydrogels: A Review, *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 50, 1475-1486.
- [29] **Zrinyi, M., Szabo, D., Kilian, H. G.** (1998). Kinetics of the shape change of magnetic field sensitive polymer gels, *Polymer Gels and Networks*, 6, 441-454.
- [30] **Gil E. S., & Hudson, S.M.** (2004). Stimuli responsive polymers and their bioconjugates, *Progress in Polymer Sciences*, 29 (12), 1173-222.
- [31] **Doug L., Yan, Q., Hoffman, A.S.** (1992). et al., Controlled release of amylase from a thermal and pHsensitive, macroporous hydrogel, *Journal of Controlled Release*, 19 (1-3), 171-178.

- [32] **Pal, A. K. B. K., & Majumdar, D. K.** (2009). Characterization and Biomedical Applications, Designed Monomers and Polymers, *Designed Monomers and Polymers*, 12 (3), 197-220.
- [33] **Gulrez, S. K. A. S. A., & Phillips, G. O.** (2011). *Hydrogels: Methods of Preparation, Characterisation and Applications -From Analysis and Modeling to Technology Applications*, Wrexham.
- [34] **Suda., K.** (2007). Superabsorbent polymers and superabsorbent polymer composites, *Science Asia*, 33 (1), 39–43.
- [35] **Musial, W., Pluta J., Michalek, J.** (2015). Thermosensitive microgels of poly-Nisopropylacrylamide for drug carriers-practical approach to synthesis, *Acta Poloniae Pharmaceutica Drug research*, 72 (3), 409-422.
- [36] **Tomonari, O., Kana, N., Tadashi, N., Seiji, K., Takamasa, N.** (2006). Synthesis of hydrogel beads having phosphinic acid groups and its adsorption ability for lanthanide ions, *React. Funct. Polym.*, 66 (6), 25–33.
- [37] **Nart, Z.** (2008). *Invers-Süspansiyon Polimerizasyon Yöntemiyle Hazırlanan Mikrokürelerin Karakterizasyonu ve İlaç Salınımı Çalışmaları* (Yüksek lisans tezi) Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [38] **Yang, X., Kim, J. C., and Seo, H. J.** (2012). Hydrogel of β -cyclodextrin-Grafted Polyethyleneimine: pH-Sensitive Release, *J. Disper. Sci. Technol*, 33, 1233-1239.
- [39] **Boztepe, C., Solener, M., Yuceer, M., Kunkul, A., Kabasakal, O. S.** (2015). Modeling of Swelling Behaviors of Acrylamide-Based Polymeric Hydrogels by Intelligent System, *Journal of Dispersion Science and Technology*, 36 (11), 1647-1656.
- [40] **Schild, H. G.** (1992). Poly (N-isopropylacrylamide): Experiment, Theory and Application, *Progress in Polymer Science*, 17, 163-249.
- [41] **Chaterji, S., Kwon, K., Park, K.** (2011) Smart polymeric gels: Redefining the limits of biomedical devices, *Progress in Polymer Science*, 32, 1083-1122.
- [42] **Okayasu, T., Hibino, T., Nishide H.** (2011). Free Radical Polymerization Kinetics of Vinylsulfonic Acid and Highly Acidic Properties of it Polymer, *Macromolecular Chemistry and Physics*, 212 (10), 1072–1079.
- [43] **Peniche, C., Cohen, M.E., Vazquez, B., Romen, J.S.** (1997). Water sorption of flexible networks based on 2-hydroxyethyl methacrylate-triethylenglycol dimethacrylate copolymers, *Polymer*, 38, 5977- 5982.
- [44] **Saraydın, D., & Karadag, E.** (1996). A comparison of adsorption isotherms of crosslinked poly (N-vinylpyrrolidone)-basic brown 1 binding system, *Turkish Journal of Chemistry*, 20 (3), 234-243.
- [45] **Datta, A.,** (2007). *Characterization of polyethylene glycol hydrogels for biomedical applications*, (Yüksek lisans tezi), Louisiana State University, Louisiana.
- [46] **Kurtoğlu A. H., & Karataş, A.** (2009) Yara Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar: Modern Yara Örtüleri, *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 38 (3), 211-232.
- [47] **Amsden, B.** (1998). Solute diffusion within hydrogels. Mechanisms and models, *Macromolecules*, 31, 8382–8395.

- [48] **Ranade, V.V.** (1990). Drug delivery systems 4. Implants in drug delivery. *Journal of Clinical Pharmacology*, 30, 871-889.
- [49] **Langer, R., & Peppas N.A.** (1981). Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems, *Biomaterials*, 2, 201-214.
- [50] **Dittgen, M., Durrani, M., Lehmann K.** (1997). Acrylic polymers: A review of pharmaceutical applications, *S.T.P. Pharma Sciences*, 7, 403- 437.
- [51] **Özlu B.** (2018). Meme kanseri tedavisinde doksorubisin yüklü melanin nanoparçacıkların kullanımı (Yüksek lisans tezi), TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [52] **Özkıyıcı, S.** (2019). Development of endosome disruptive peptide and peg conjugate based doxorubicin delivery system (Yüksek lisans tezi), İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [53] **Omidian, H., Rocca, J.G., Park, K.** (2006). Elastic, Superporous Hydrogel Hybrids of Polyacrylamide and Sodium Alginate, *Macromolecular Bioscience*, 6 (9), 703-710.
- [54] **Boztepe C., Yüceer M., Künkül, A., Şölenler, M., Kabasakal, O.S.** (2020). Prediction of the deswelling behaviors of pH- and temperature-responsive poly(NIPAAm-co-AAc) IPN hydrogel by artificial intelligence techniques, *Research on Chemical Intermediates*, 46, 409-428.
- [55] **Boyd, A, & Chakrabarty A.M.** (1995). Pseudomonas aeruginosa biofilms: role of the alginate exopolysaccharide, *Journal of Industrial Microbiology*, 15 (3),162–168.
- [56] **Zactiti, E.M., Kieckbush, T.G.** (2006). Potassium sorbate permeability in biodegradable alginate films, *Journal of Food Engineering*, 77, 462- 467.
- [57] **Liangbin, L., Yapeng, F., Vreeker, R., Appelqvist, I.** (2007). Reexamining the Egg-box model in calcium-Alginate Gels with X-ray Diffraction, *Biomacromolecules*, 8, 464-468.
- [58] **Kim, S.J., Park, S.J., Kim, S.I.** (2004). Properties of smart hydrogels composed of polyacrylic /poly(vinyl sulfonic acid) responsive to external stimuli, *Smart Materials and Structures*, 13, 317-322.
- [59] **Boztepe, C., Yüceer M., Künkül, A.** (2020). Application of artificial intelligence in modeling of the doxorubicin release behavior of pH and temperature responsive poly(NIPAAm-co-AAc)-PEG IPN hydrogel, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 57.
- [60] **Şenol, M., Çığ, T., Eroğlu, M.S.** (2006). Sıcaklık ve pH Duyarlı Hidrojellerin Sentezi, Tanımlanması ve İlaç Salınımında Kullanılması. *I. Ulusal Polimer Bilim ve Teknolojisi Kongresi ve Sergisi*, Marmara Üniversitesi, Yeditepe Üniversitesi, İstanbul, Haziran 21-23
- [61] **Emik, S.** (2003). Uyarıya duyarlı hidrojeller (Yüksel lisans tezi) İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [62] **Ray, W.L., & James, B.N.** (1993). *Industrial Gums, Algin*, 105-142, San Diego: Academic Press.

- [63] **Surya, R., Muallassery, M.D., Fernandez, N.B., Thomas, D.** (2019). Synthesis and characterization of a clay-alginate nanocomposite for the controlled release of 5-Fluorouracil, *Journal of Science: Advanced Materials and Devices*, 4, 432-441.
- [64] **Park, G.T., Hoffman, A.S.** (1992). Synthesis and characterization of pH- and/or temperature-sensitive hydrogels, *Journal of Applied Polymer Science*, 46 (4), 659-671.
- [65] **Düşünceli, N.** (2021). Çift Ağılı Hidrojellerin Basma Yüğü Altında Gerilme Gevşemesi Davranışı, *Mühendis ve Makine*, 62, 45-54.
- [66] **Çetin, G.** (2012). Polivinil alkol esaslı iç içe geçmiş ağ yapılı polimerlerin hazırlanması ve bazı özelliklerinin incelenmesi (Yüksel lisans tezi) İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [67] **Bashir, S., Teo Y.Y., Naeem, S., Ramesh, S., Ramesh, K.** (2017). pH responsive N-succinyl chitosan/Poly (acrylamide-co-acrylic acid) hydrogels and *in vitro* release of 5-fluorouracil. *Plos One*, 12(9).
- [68] **Rodriguez, M., Vila-Jato J.L., Torres, D.** (1998). Design of a new multiparticulate system for potential site-specific and controlled drug delivery to the colonic region, *Journal of Controlled Release*, 55, 67-77,

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : **Kaan Emre BALAN**

ÖĞRENİM DURUMU

- **Lisans** : 2017, İnönü Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Kimya Mühendisliği

MESLEKİ DENEYİM

- 2017-2018 Mimsan Endüstri Kazanları A.Ş'de çalıştı.
- 2018- Çalık Denim