

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

**MANYETİK ALANA DUYARLI HİDROJELLERİN SENTEZLENMESİ VE
İLAÇ SALIM DAVRANIŞLARININ İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tuğçe VANLI

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Cihangir BOZTEPE

EKİM 2022

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

**MANYETİK ALANA DUYARLI HİDROJELLERİN SENTEZLENMESİ VE
İLAÇ SALIM DAVRANIŞLARININ İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Tuğçe VANLI
36203630005**

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Cihangir BOZTEPE

EKİM 2022

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ

Bu tez çalıőmasının her aőamasında yardım, öneri, bilgi, tecrübe ve desteklerini esirgmeden beni her konuda yönlendiren danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Cihangir BOZTEPE'ye,

Çalıőmalarım süresince benden desteklerini esirgemeyen eşim Enes VANLI'ya,

Tezin uygulama aőamasında vermiş oldukları maddi ve manevi destekten dolayı İnönü Üniversitesi BAP birimine

teşekkür ederim.



ONUR SÖZÜ

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum ‘‘Manyetik Alana Duyarlı Hidrojellerin Sentezlenmesi ve İlaç Salım Davranışlarının İncelenmesi’’ 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.

Tuğçe VANLI



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ	i
ONUR SÖZÜ	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
SEMBOLLER VE KISALTMALAR	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER	3
2.1. Polimerler	3
2.1.1. Polimer maddelerin özellikleri	4
2.1.2. Polimerlerin sınıflandırılması	5
2.1.3. Polimerizasyon yöntemleri	8
2.1.4. Polimerizasyon prosesleri	10
2.2. Hidrojel	14
2.2.1. Hidrojellerin Sınıflandırılması	15
2.2.2. Uyarıya Duyarlı Hidrojeller	17
2.2.3. Hidrojellerin şişme davranışı	21
2.2.4. Hidrojelin kullanım alanları	21
2.3. Ferrojeller	22
2.3.1. Harmanlama yöntemi	24
2.3.2. Birlikte Çökeltme Yöntemi	24
2.3.3. Ferrojellerin Kullanım Alanları	24
2.4. Grafen	26
2.4.1. Grafen üretim yöntemleri	26
2.4.2. Grafen takviyeli polimer matris kompozitler	29
2.4.3. Grafen hidrojellerin genel özellikleri	29
2.5. İndüksiyon ile Isıtma	29
2.5.1. Magnetit (Fe ₃ O ₄) nano partiküller	30
2.6. Hidrojellerin İlaç Salımı	31
2.6.1. Hidrojellerin ilaç salım mekanizmaları	32
2.6.2. Hidrojeller ve ilaç salım sistemleri ile ilgili yapılan çalışmalar	34
3. MATERYAL VE YÖNTEM	36
3.1. Deneyde Kullanılan Kimyasal Malzemeler, Cihazlar ve Aletler	36
3.2. Deneysel Yöntemler	38
3.2.1. İndirgenmiş Grafen Oksitin (rGO) sentezlenmesi	38
3.2.2. Emülsiyon polimerizasyonu ile nano yapılı poli (NİPAAm-ko-VSA) hidrojellerin sentezlenmesi	39
3.2.3. Çözelti polimerizasyonu ile IPN yapılı poli (NİPAAm-ko-VSA)-rGO hidrojellerin sentezlenmesi	40
3.2.4. poli(NİPAAm-ko-VSA)-rGO/Fe ₃ O ₄ IPN hidrojel kompozitlerin (Ferojellerin) sentezlenmesi	41
3.3. poly(NİPAAm-ko-VSA)-rGO/Fe ₃ O ₄ Ferrojellerin şişme kapasiteleri	41
3.4. Hidrojellere doksorubisin (DOX) yüklenmesi	41
3.5. İlaç yüklü ferrojelerin AMF altında ilaç salımlarının incelenmesi	43

3.6. Yapısal Karakterizasyonlar.....	45
3.6.1. XRD Analizi.....	45
3.6.2. FT-IR analizi	45
3.6.3. SEM, EDX ve Haritalama analizleri	45
3.6.4. Titreşimli Numune Manyetometresi (VSM) Analizi	45
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	46
4.1. Poli(NIPAAm-ko-VSA)-rGO/Fe ₃ O ₄ Ferrojellerin Sentezlenmesi ve Karakterizasyonu	46
4.2. Hidrojel Sistemlerin Şişme Kapasitesi	55
4.3. poli(NIPAAm-co-VSA)-rGO/Fe ₃ O ₄ Ferrojellerin Alternatif Manyetik Alan (AMF) Altında Isınma ve İlaç Salım Davranışları	56
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	69
KAYNAKLAR.....	71
ÖZGEÇMİŞ	78



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1: Hidrojel uygulama örnekleri.....	22
Çizelge 2.2: Ferrojellerin Kullanım Alanları	25
Çizelge 3.1: Deneyde Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	37
Çizelge 4.1: CT ferrojel serisinin ilaç salımına ait karakteristik değerleri	65



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 :Monomerlerden polimer oluşumu	3
Şekil 2.2 :Polimerlerin sınıflandırılması.	5
Şekil 2.3 :Polietilen (Çantı, 2016).....	5
Şekil 2.4 :Polidimetilsiloksan(silikon) (Çantı, 2016).....	6
Şekil 2.5 :Polimerizasyon reaktörü (Saçak, 2010).....	13
Şekil 2.6 : İndüktör bobin ve iş parçası (Yamaç, 2019).....	30
Şekil 2.7 :Şişme kontrollü sistemlerin mekanizması.....	33
Şekil 3.1 :Grafen oksit(A) ve indirgenmiş grafen oksit (B) sentezi deney düzeneği	39
Şekil 3.2 :Emülsiyon polimerizasyon deney düzeneği	40
Şekil 3.3 :DOX Kalibrasyon Eğirisi	42
Şekil 3.4 : Doksorubisin ilaç aktif maddesinin HACH DR 3900 UV-Spektrofotometrede dalga boyu taraması.....	42
Şekil 3.5 :AMF oluşturan indüksiyon cihazı ve ilaç salım düzeneği.....	44
Şekil 4.1 : İndirgenmiş grafen oksitin sentez aşaması ve elektriksel iletkenliği (A: NaBH ₄ ile indirgeme reaksiyonu, B: süzme ve yıkama aşaması, C: ıslak yapıdaki rGO ve D: süzme işlemi sonrası süzgeç kağıdı üzerinde kalan kurumuş rGO' nun devreyi tamamlayarak elektriksel iletkenoldüğünü gösteren fotoğraf).	46
Şekil 4.2 :GO ve rGO' nun XRD spektrumları.....	47
Şekil 4.3 : GO (A) ve rGO' nun (B) EDX spektrumları ve oksijen atomu haritalama görüntüleri	47
Şekil 4.4 :Poli(NIPAAm-co-VSA)-rGO IPN hidrojenlerin (C serisi), bu hidrojenlere demir iyonu emdirilmiş yapıların ve poli(NIPAAm-co-VSA)-rGO/Fe ₃ O ₄ ferrojellerin (CT serisi) dengede şişmiş hallerinin fotoğrafları.....	49
Şekil 4.5 :Sentezlenen ferrojelin A: suda serbest halde, B: Magnet etkisi altındaki fotoğrafları.....	49
Şekil 4.6 :Poli(NIPAAm-ko-VSA)-rGO ve poli(NIPAAm-co-VSA)-rGO/Fe ₃ O ₄ ' ün XRD spektrumları	50
Şekil 4.7 :Poli(NIPAAm-ko-VSA)-rGO ve poli(NIPAAm-co-VSA)-rGO/Fe ₃ O ₄ ' ün FT-IR spektrumları.....	51
Şekil 4.8 :Poli(NIPAAm-co-VSA)-rGO/Fe ₃ O ₄ SEM görüntüleri.....	52
Şekil 4.9 :Poli(NIPAAm-co-VSA)-rGO/Fe ₃ O ₄ ferrojellerin EDX spektrumları.....	53
Şekil 4.10 :Poli(NIPAAm-co-VSA)-rGO/Fe ₃ O ₄ ferrojellerin haritalama görüntüleri	54
Şekil 4.11 :Poli(NIPAAm-co-VSA)-rGO/Fe ₃ O ₄ ferrojellerin manyetizasyon eğrileri	55
Şekil 4.12 :Sentezlenen hidrojenlerin üç farklı yapılarının dengede şişme kapasiteleri	56
Şekil 4.13 :A: Bobin içerisine yerleştirilmiş ferrojel, B: Isınan ferrojelin termal kamera ile sıcaklığının saptanması.....	57
Şekil 4.14 : CT ₃ ferrojelinin 1.37 mT şiddetindeki manyetik alan altında ısınması sonucu zamanla büzülme fotoğrafları ve termal görüntüleri	58
Şekil 4.15 :Bobine yerleştirilmiş ve içerisinde ferrojellerin ilaç salımı yaptığı tüp... 60	
Şekil 4.16 : İçerisinde CT ₀ ferrojelinin bulunduğu çözeltinin farklı şiddetteki manyetik alanlar altında ısınma grafiği.....	60

Şekil 4.17 : İçerisinde CT ₁ ferrojelinin bulunduğu çözeltinin farklı şiddetteki manyetik alanlar altında ısınma grafiği.....	61
Şekil 4.18 : İçerisinde CT ₂ ferrojelinin bulunduğu çözeltinin farklı şiddetteki manyetik alanlar altında ısınma grafiği.....	61
Şekil 4.19 : İçerisinde CT ₃ ferrojelinin bulunduğu çözeltinin farklı şiddetteki manyetik alanlar altında ısınma grafiği.....	62
Şekil 4.20 :İçerisinde CT ₄ ferrojelinin bulunduğu çözeltinin farklı şiddetteki manyetik alanlar altında ısınma grafiği.....	62
Şekil 4.21 :İçerisinde CT ₅ ferrojelinin bulunduğu çözeltinin farklı şiddetteki manyetik alanlar altında ısınma grafiği.....	63
Şekil 4.22 :CT ₀ ferrojelinin farklı şiddetteki manyetik alanlar altında DOX salım grafiği.....	65
Şekil 4.23 :CT ₁ ferrojelinin farklı şiddetteki manyetik alanlar altında DOX salım grafiği.....	66
Şekil 4.24 :CT ₂ ferrojelinin farklı şiddetteki manyetik alanlar altında DOX salım grafiği.....	66
Şekil 4.25 :CT ₃ ferrojelinin farklı şiddetteki manyetik alanlar altında DOX salım grafiği.....	67
Şekil 4.26 :CT ₄ ferrojelinin farklı şiddetteki manyetik alanlar altında DOX salım grafiği.....	67
Şekil 4.27 :CT ₅ ferrojelinin farklı şiddetteki manyetik alanlar altında DOX salım grafiği.....	68

SEMBOLLER VE KISALTMALAR

AMF	: Alternatif manyetik alan
APS	: Amonyum persülfat
Ct	: Salınan ilaç miktarı
DOX	: Doksorubisin
FeCl₃	: Demir (III) klorür
FeSO₄	: Demir sülfat
GO	: Grafen oksit
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HCl	: Hidroklorik asit
KMnO₄	: Potasyum permanganat
LCST	: Alt kritik çözünme sıcaklığı
m₀	: Sabit ağırlık
MBA	: Metilenbisakrilamid
mL	: Mililitre
mT	: Militesla
NaBH₄	: Sodyum borohidür
Qd	: Dengede ilaç salım değeri
Qkap	: İlaç yükleme kapasitesi
qv	: İlaç salım hızı
rGO	: İndirgenmiş grafen oksit
Sd	: Şişme kapasitesi
SDS	: Sodyum dodesil sülfat
SiC	: Silisyum karbür
t	: Zaman
VPTT	: Hacimsel faz geçiş sıcaklığı

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

MANYETİK ALANA DUYARLI HİDROJELLERİN SENTEZLENMESİ VE İLAÇ SALIM DAVRANIŞLARININ İNCELENMESİ

Tuğçe VANLI

İnönü Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

78+X sayfa

2022

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Cihangir BOZTEPE

Tez çalışması kapsamında, yapısında farklı miktarlarda indirgenmiş grafen oksit (rGO) içeren manyetik alana duyarlı poli (NIPAAm-ko-VSA)-rGO/Fe₃O₄ IPN hidrojel kompozitleri (Ferojelleri) sentezlenmiştir. Bunun için önce sıcaklığa bağlı olarak büzülebilen poli (NIPAAm-ko-VSA)-rGO IPN hidrojelleri sentezlenmiştir. Daha sonra, hidrojellerin alternatif manyetik alan (AMF) altında ısınma davranışı gösterebilmesi için Fe^{2+/3+} iyonlarının emdirilip yerinde indirgeme metodu ile Fe₃O₄ nanopartikülleri içeren ferrojeller sentezlenmiştir.

Sentezlenen rGO'nun yapısal karakterizasyonu XRD, EDX ve haritalama 'Mapping' analiz teknikleri kullanılarak yapılmıştır. Poli (NIPAAm-ko-VSA)-rGO/Fe₃O₄ ferrojellerin yapısal karakterizasyonları FT-IR, XRD, SEM, EDX, haritalama ve VSM analiz teknikleri kullanılarak yapılmıştır.

Sentezlenen ferrojellere doksorubisin (DOX) ilacı çözeltide emdirme metodu ile tutturulmuş ve bunların 1.37, 1.64 ve 1.91 militesla (mT) şiddetlerdeki manyetik alanlar altında zamanla ısınma ve ilaç salım davranışları incelenmiştir. Bunun için ilaç yüklenme kapasiteleri Q_{kap} , herhangi bir zamanda kuru polimer kütle başına salınan ilaç miktarı q_t (mg DOX/ g polimer), dengede ilaç salım miktarı q_d , ilaç salım hızı q_v (mg DOX /dk.) ve dengede yüzde ilaç salım değeri Q_d karakteristikleri hesaplanmıştır.

Ferojellerin kullanılmasıyla yapılan tüm ilaç salım çalışmaları, sentezlenen manyetik alan ve sıcaklığa duyarlı ferrojellerin, AMF altında ilaç salım davranışlarının, yapıda bulunan rGO ve dolayısıyla Fe₃O₄ miktarı ile doğrudan ilişkili olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Ferojeller, Manyetik alanda duyarlı hidrojeller, Kontrollü ilaç salımı, İndüksiyon ısıtma

ABSTRACT

Master Thesis

SYNTHESIS OF MAGNETIC FIELD SENSITIVE HYDROGELS AND INVESTIGATION OF DRUG RELEASE BEHAVIORS

Tuğçe VANLI

Inonu University
Graduate School of Nature and Applied Sciences
Department of Biomedical

78+X pages

2022

Supervisor: Dr. Öğr. Üyesi Cihangir BOZTEPE

Within the scope of the thesis, magnetic field responsive poly (NIPAAm-co-VSA)-rGO/Fe₃O₄ IPN hydrogel composites (Ferrogels) containing different amounts of reduced graphene oxide (rGO) in its structure were synthesized. For this, firstly, poly (NIPAAm-co-VSA)-rGO IPN hydrogels which can be deswelling depending on temperature were synthesized. Then, ferrogels containing Fe₃O₄ nanoparticles were synthesized by the in situ reduction method by impregnating Fe^{2+/3+} ions in order for the hydrogels to show heating behavior under an alternating magnetic field (AMF).

Structural characterizations of synthesized rGO were performed using XRD, EDX and mapping analysis techniques. Structural characterizations of poly (NIPAAm-co-VSA)-rGO/Fe₃O₄ ferrogels were performed using FT-IR, XRD, SEM, EDX, mapping and VSM analysis techniques.

Doxorubicin (DOX) drug was loaded to the synthesized ferrogels by solution impregnation method and their heating and drug release behavior over time under magnetic fields of 1.37, 1.64 and 1.91 millitesla (mT) intensities were investigated. For this, drug loading capacities Q_{kap} , amount of drug released per mass of dry polymer at any time q_t (mg DOX/g polymer), amount of drug release at equilibrium q_d , rate of drug release q_v (mg DOX / min) and percent of drug release at equilibrium Q_d characteristics were calculated.

In all drug release studies using ferrogels, it has been determined that the drug release behavior of synthesized magnetic field and temperature responsive ferrogels under AMF is directly related to the amount of rGO and thus Fe₃O₄ in the structure.

Keywords: Ferrogels, Magnetic field responsive hydrogels, Controlled drug release, Induction heating

1. GİRİŞ

Hidrojeller, barındırdıkları özellikler sebebi ile günümüz teknolojisinde büyük önem kazanmıştır. Yüksek su tutma kapasitesine sahip olması hidrojel çeşitli araştırmalara konu yapmıştır. Hidrojellerin biyopolimerlerden oluşması ve canlılardaki dokulara yakın özelliklere sahip olması biyomalzeme alanında hidrojellerin geniş kullanım alanı bulmasına sebep olmuştur. Hidrojeller sıcaklık, basınç, manyetik alan, elektrik alan, iyonik güç, pH, ışık şiddeti ve çözücü bileşimi gibi dışarıdan gelen uyarılara cevap olarak hacimsel değişim gösterebilen yumuşak ve elastik malzemelerdir. Hidrojeller tıp, kimya, biyomedikal, kozmetik ve eczacılık gibi birçok alanda yaygınlaşmıştır. Sensörlerin yapay deri ve kas sistemleri, hücre kapsülleme malzemeleri, elastik tıbbi cihazlar gibi çeşitli sistemlerde çok sayıda uygulamaları vardır. Ayrıca dış ortam etkilerine göre şişme ve büzülme davranışı göstermeleri araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Manyetik alana duyarlı hidrojeller üzerine birçok çalışma gerçekleştirilmiştir.

Manyetik partiküllerin jel içinde homojen bir biçimde dağılmasıyla manyetik alana duyarlı jeller elde edilebilmektedir. Bu partiküller paramanyetik özelliğin sahiptir. Hidrojele manyetik alan uygulandığı zaman hidrojel bu partiküller ile beraber hareket edebilmekte veya ısınma davranışı sergilemektedir. Manyetik alana duyarlı hidrojel nanokompozit eldesinde hidrojellerin içine demir oksit (manyetit (Fe_3O_4)) eklenmesiyle elde edilen kompozit sistemlere ferrojeller denilmektedir. Ferrojellerin biyomedikal alandaki uygulamaları son zamanlarda büyük bir artış göstererek bu alanda önemli bir yere sahip olmuştur.

Ferrojellerin sahip olduğu hızlı cevap verebilme özelliği onu endüstriyel alanlarda önemli bir yere sahip kılmıştır. Manyetik alan uygulandığı zaman uzayıp kısalma biçiminde göstermiş olduğu davranış ferrojellerin yapay kas üretiminde kullanılmasını sağlamıştır. Aynı zamanda bu özelliği sayesinde sensör üretimlerinde de kullanımına olanak sağlamıştır. Enzimler üzerinde yüksek aktivite göstermelerinden dolayı ferrojeller enzim immobilizasyonunda destek malzeme görevi görmektedir. Ferrojellerin içerdiği demiroksit bileşiminde toksik olmadığı için ve biyogeçirgen olduğu için biyomedikal alanlarda kullanımı sağlıklıdır.

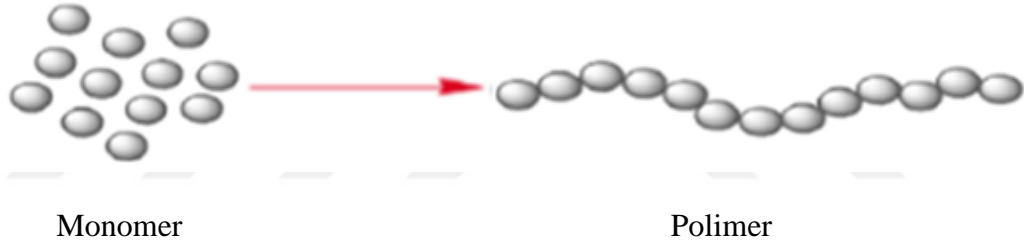
Günümüz teknolojisinde kullanılan ilaçlardan bazıları hedefteki hücrelere ulaşmakta yetersiz kalmakta ve istenilen derecede etki gösterememektedir. Bununla birlikte hedefteki hücreler dışında diğer istenmeyen hücrelerde etki ederek istenmedik sonuçlar ortaya çıkarırlar. Aynı zamanda vücuda gönderilen bazı ilaçlar vücut bariyerlerini aşamazlar ve hedef hücreye ulaşamazlar. Ferrojeller sahip olduğu özellikler sayesinde bu alanda kullanılarak ilaç salımındaki bu sorunlara karşın önemli bir yere sahip olmuştur.

Bu tez çalışması kapsamında, yapısında farklı miktarlarda indirgenmiş grafen oksit (rGO) içeren manyetik alana duyarlı poli (NIPAAm-ko-VSA)-rGO/Fe₃O₄ IPN hidrojel kompozitleri (Ferojelleri) sentezlenmiştir. Sentezlenen rGO' nun yapısal karakterizasyonu XRD, EDX ve haritalama 'Mapping' analiz teknikleri kullanılarak yapılmıştır. Poli (NIPAAm-ko-VSA)-rGO/Fe₃O₄ ferrojellerin yapısal karakterizasyonları FT-IR, XRD, SEM, EDX, haritalama ve VSM analiz teknikleri kullanılarak yapılmıştır. Sentezlenen ferrojellere doksorubisin (DOX) ilacı çözeltide emdirme metodu ile tutturulmuş ve bunların 1.37, 1.64 ve 1.91 militesla (mT) şiddetlerdeki manyetik alanlar altında zamanla ısınma ve ilaç salım davranışları incelenmiştir. Ferrojellerin kullanılmasıyla yapılan tüm ilaç salım çalışmaları, sentezlenen manyetik alan ve sıcaklığa duyarlı ferrojellerin, AMF altında ilaç salım davranışlarının, yapıda bulunan rGO ve dolayısıyla Fe₃O₄ miktarı ile doğrudan ilişkili olduğu saptanmıştır.

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1. Polimerler

Polimerler monomer denilen küçük moleküllerin peş peşe dizilmesi sonucu oluşan uzun zincirli yapılardır. Bir polimer zinciri milyonlarca monomer içerir. Polimer zincirleri lineer olabildiği gibi dallanmış şekilde de olabilir, böylesi durumda ana zincirden yan dallar ayrılır. Ayrılan bu dallar başka ana zincirlere bağlanmışsa oluşan polimerlere çapraz bağlı polimerler denir. Günümüzde kullanılmakta olan polimerlerin neredeyse yarısı çapraz bağlı haldedir. Polimer zincirini meydana getiren monomerlerin özellikleri ve zincirlerin birbirleriyle etkileşimleri polimer malzeme özelliklerinde belirleyici faktördür. Monomerlerden polimerlerin oluşumu Şekil 2.1’de gösterilmiştir.



Şekil 2.1 : Monomerlerden polimer oluşumu (Saçak, 2018).

Polimerin sözlük anlamı “çok kez tekrarlanan alt birim” manasına gelir. Polimerler, değişken uzunluk ve değişken düzendeki makromoleküllerin karışımından meydana gelen uzun zincirlerdir. Polimer zincirler değişik kimyasal varyasyon içeren moleküllerin birleşmesi ile oluşur. Polimer malzemeler, kimyasal farklılık ile beraber kendilerini oluşturan moleküllerin komşu zincirlerle ilişkisi ile de şekillenir. Bu sebepten dolayı sabit bir yapıya sahip değildirler (Patterson, 2012; Peacock ve diğ, 2006).

Polimer malzemelerin ısıya dayanımı, mekanik dayanımı, darbeye dayanımı ve bunlar gibi pek çok özelliklerinin iyileştirilmesi için ilave madde takviyesi yapılarak polimer kompozitler elde edilebilmektedir. Polimer nanokompozitler, kendini meydana getiren malzemelerin minimum bir boyutu nanometre boyutuna sahip hibrit malzemelerdir. Takviye edilen malzemelerin parçacık boyutları küçültülüp nano boyuta indirildiğinde polimer malzemenin fiziksel özellikleri ile mekanik özellikleri önemli ölçüde artar. Bu

durumun nedeni ise nano ölçekteki takviye malzemelerin makro ölçekteki takviyelere göre eşit hacimde daha fazla yüzey alanlı olmalarıdır. Bu şekilde matris ile takviye malzeme arasındaki etkileşim oranı artarak büyük ölçekteki takviyelerin kazandıramadığı özellikler polimerin özelliklerine eklenmiş olur. Matristeki nano ölçekte olan takviyeler güçlü yüzey alanlı olmaları nedeni ile matrisle daha konsantre derecede bir bağ kurar. Takviye homojen dağılımda olursa bu bağ daha da güçlenmiş olur (Ciprari ve diğ, 2006).

Polimerler büyük moleküllerden meydana gelmiş maddelerdir. Polimer moleküllerini oluşturmak için birbirlerine kimyasal bağ ile bağlanan ve tekrarlanan küçük moleküllere ise monomer denir. Monomer birimden başlayıp polimer moleküllerinin oluşmasına yol açan reaksiyonlara polimerizasyon reaksiyonları denir. Monomerler polimerlerin yapı birimleridir. Makro molekül yapıda olan bir polimer molekülünde bu yapı birimlerinden binlercesi birbirine bağlanır. Bu miktarın küçük olduğu alt sınırdaki bulunan polimerlere oligomer, üst sınırdaki bulunan polimerlere makromolekül adı verilir. Kağıt, yün, pamuk, deri gibi gündelik hayatımızda kullandığımız bu maddelerin çoğu doğal polimerik maddelerdir. En basit olan polimer, yalnızca bir monomerden meydana gelen homopolimerlerdir. Bir homopolimer doğrusal, dallanmış ya da üç boyutlu bir ağ yapıda olabilir. Farklı türde monomerlerden meydana gelen polimerlere ise kopolimer denir (Baysal, 1994).

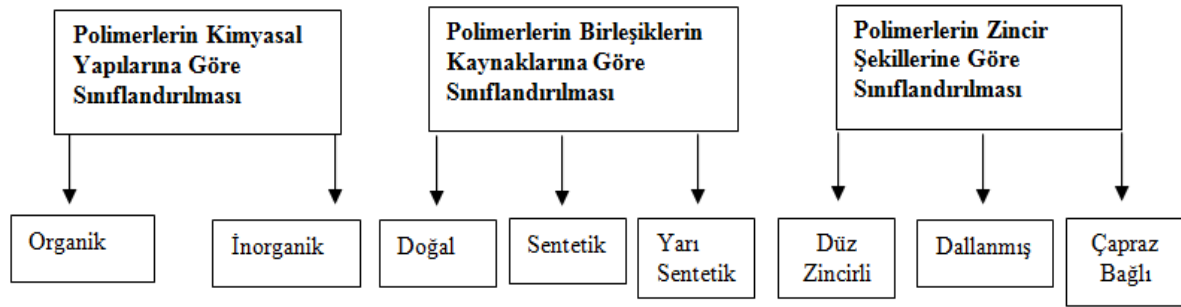
2.1.1. Polimer maddelerin özellikleri

Polimer maddelerin genel özellikleri şu şekilde sıralanabilir.

1. Küçük moleküllü maddeler genel olarak sıvı ya da gaz halde bulunurlar, polimerler ise büyük moleküllü ve genellikle sert ve katı haldedir.
2. Polimerlerin çözünmeleri zor ve çözünme biçimleri küçük moleküllü bileşiklerden tamamıyla farklıdır.
3. Küçük moleküllü yapıda olan bileşiklerin çözeltilerinin saydam, yüksek moleküllü yapıdakilerin ise saydam olmadığı gözlenmektedir.
4. Küçük moleküllü yapıdaki bileşiklerin çözeltilerinin kristalleşmesi kolaydır fakat yüksek moleküllü bileşikler için kristalleşme zordur.
5. Küçük moleküle sahip birleşimlerin çözeltilerinden ince tabakalar oluşturulamaz fakat yüksek moleküllü olanlardan ince tabakalar oluşturulabilir.

2.1.2. Polimerlerin sınıflandırılması

Polimerler, yapılarına, içeriğindeki organik maddelere veya inorganik maddelere ve kullanım alanlarına göre değişken kriterler göz önünde bulundurularak sınıflandırılırlar. Şekil 2.2’de polimerlerin kimyasal yapılarına, zincir şekillerine ve birleşiklerinin kaynaklarına göre sınıflandırılması yapılmıştır.



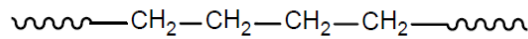
Şekil 2.2 : Polimerlerin sınıflandırılması.

2.1.2.1. Polimerlerin kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması

Polimerler yapılarına göre organik veya inorganik olarak ayrılırlar.

i. Organik polimerler

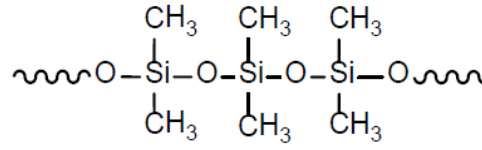
Organik moleküllerden oluşan polimerlerdir. Organik olan polimerlerin yapılarında demir, klor, brom, İyot gibi atomlar bulunur. Gündelik yaşamımızda kullanılan polimerlerin geneli organik polimerlerdir. Doğal ve sentetik polimerlerin büyük bir kısmını organik polimerler oluşturur. Yaygın olarak kullanılan organik polimerlere polikarbonatlar, poliesterler ve polietilenler örnek olarak gösterilebilir. Bunun yanı sıra proteinler, selüloz maddeler ve doğal kauçuklar doğamızda bulunmakta olan organik polimerlere örnektir(Çantı, 2016). Polietilenin yapısı Şekil 2.3’te gösterilmiştir.



Şekil 2.3 : Polietilen (Çantı, 2016).

ii. İnorganik polimerler

Metal ve ametallerden oluşmuş polimerlerdir. İnorganik polimerler organik polimerlere nazaran yüksek ısıya dayanır ve daha sert yapıdadır. İnorganik polimerlerin ana zincirinde karbon atomu yerine germanyum, silisyum ve bor türü elementler bulunur. Ana zincirde karbonun temel bileşen yapıda bulunduğu inorganik polimerler de vardır. İnorganik polimerler kullanım açısından organik polimerler gibi yaygın değildir. Polidimetilsiloksan(silikon) inorganik polimerlere örnektirler (Çantı, 2016). Polidimetilsiloksan yapısı Şekil 2.4'te gösterilmiştir.



Şekil 2.4 : Polidimetilsiloksan (silikon) (Çantı, 2016).

2.1.2.2. Polimerlerin birleşiklerin kaynağına göre sınıflandırılması

Doğal polimerler, sentetik polimerler ve yarı-sentetik polimerler olarak üç gruba ayrılır.

i. Doğal polimerler

Doğada var olan polimerlerdir. Protein, nişasta, lignin, pamuk, ipek, yün, jelatin, selüloz doğal polimerlere örnek olarak verilebilir. Doğal polimerler canlı ya da cansız varlıkların yapılarında bulunabilir. Enzimler, proteinler ve nükleik asitler doğada var olan doğal polimerlere örnek olarak gösterilebilir. Bunun yanı sıra araçlarda lastik olarak işlev gören kauçuk polimeri, kauçuk ağacından elde edilmiş doğal yapıdaki polimerdir. Kauçuk maddenin işlem görmemiş hali yapışkanlık derecesi olarak yüksek ve esneklik derecesi olarak düşük özelliktedir (Çantı, 2016).

ii. Sentetik polimerler

Yapay şekilde sentezlenen polimerlere denilir. Sentetik polimerler insan yapımı sonucunda oluşan polimerlerdir ve hammadde olarak petrol kullanılması ile sentezlenir. Günümüz yaşantısında yapıştırıcı elde etmede, para basımında, göz lensleri üretiminde ve daha pek çok alanda sentetik polimerler kullanılır.

iii. Yarı sentetik polimerler

Doğal polimerlerin yapılarının kimyasal yöntemlerle değiştirilmesi sonucu elde edilen polimerlerdir. Araç lastiklerine yapılan vulkanize işleminde kullanılan kauçuğun temel maddesi olan kauçuk doğal yapıda bir polimerken vulkanizasyon işlemi sonucunda yarı-sentetik polimer elde edilir. Bununla birlikte boyaların elde edilmesi, dolgu maddelerinin yapımı gibi pek çok uygulama alanı vardır.

2.1.2.3. Polimerlerin zincir şekline göre sınıflandırılması

Fiziksel yapılarına ve kimyasal yapılarına göre doğrusal polimerler, dallanmış polimerler ve çarpaz bağlı polimerler olarak üç gruba ayrılırlar.

i. Doğrusal (linear) polimerler

Karbon atomlarının kimyasal olarak birbirlerine bağlanması sonucunda oluşan uzun zincirli ve düz zincirli yapıdaki polimerlere doğrusal (linear) polimerler adı verilir. Doğrusal polimerler çoğunlukla belirli çözücüler içerisinde çözünürler. (PVC), polietilen türü polimerler linear polimerlere örnektir.

ii. Dallanmış polimerler

Uzun ana polimer zincirinde basit kimyasal yapılarda olan dallanmalar bulunur. Dallanmış polimerler, genellikle doğrusal polimerlerle benzer özellikler gösterir. Doğrusal polimer ile dallanmış polimer kristalleşme oranlarının düşüklüğü, farklı ışık saçılması gibi özelliklerinden dolayı birbirinden ayrılırlar. Dallanma oranının fazla olduğu durumlarda polimerler bazı çözücülerin içinde çözünmeden şişerler.

iii. Çarpaz bağlı polimerler

Çarpaz bağlı polimerler işleyiş olarak dallanmış polimerler ve linear polimerlerden farklıdır. Çarpaz bağlı polimerler türünde ana zincirler birbirlerine kovalent bağlar ile bağlıdır. Bağların fazla olması sebebi ile polimerde ağsı bir yapı oluşur. Ana zincirlerde oluşan etkileşimlerden dolayı çarpaz bağlı polimerler bir çözücüde çözünmez. Çözücünün içindeki çarpaz bağ yoğunluğuna göre şişme gerçekleşir. Çarpaz bağ yoğunluğu fazlalaştıkça polimerin çözücü içerisindeki şişme derecesi azalır. Şişme oranı çarpaz bağlanma oranı ile ilişkilidir. Çarpaz bağlanma oranının çok fazla olduğu durumlarda polimer çözücüde şişmez ve katı hale gelir. Çarpaz bağlanma oranı az olursa kauçuksu bir yapı gözlenir. Çarpaz bağlı polimerlere kısmen vulkanize edilmiş kauçuklar örnek olarak gösterilebilir (Çantı, 2016).

2.1.3. Polimerizasyon yöntemleri

Bir polimerizasyon reaksiyonun gerçekleşebilmesi için her bir monomerin kimyasal bir reaksiyondan sonra en az iki bağ ile diğer monomer molekülüne bağlanabilmesidir. Monomerlerin iki ya da daha fazla fonksiyonelliği olmalıdır. Monomer moleküllerin farklı olması polimerizasyon işlemini etkiler (Mısır, 2011). Polimerizasyon yöntemleri iki grupta incelenmektedir.

2.1.3.1. Kondenzasyon (Basamaklı) polimerizasyonu

En az iki fonksiyonel grup barındıran monomerlerin, kovalent bağlar ile birbirine bağlanıp basit yapıdaki moleküllerin ayrılması neticesinde gerçekleşen polimerleşme işlemine kondenzasyon polimerizasyonu denir. -OH, -NH₂, -COOH gibi fonksiyonel gruplar taşıyan moleküller arasında görülür. Bu polimerizasyon işleminin sonuçlanabilmesi için en az iki noktadan kondenzasyona girebilecek monomerlere ihtiyaç vardır. Kondenzasyon tepkimelerinin bu noktalarda peş peşe ilerlemesiyle (polikondenzasyon) polimer zincirleri oluşur (Allcock ve Lampe, 1981).

2.1.3.2. Zincir (Katılma) polimerizasyonu

Zincir polimerizasyonunda, dien ve vinil gibi doymamış gruplar barındıran monomerler kullanılır. Bir katalizör yardımı ile reaksiyon başlatılıp fazlaca sayıda olan doymamış monomer birbirine eklenerek uzun zincirli polimerleri oluştururlar. Uygun olan başlatıcıların ayrışma enerjileri 25 ile 40 kcal/mol değerleri arasındadır. Bu aralığın üstünde veya altındaki reaktörler çok yavaş ya da çok hızlı ayrışırlar. Bu başlatıcılar; O-O, S-S, NO, N-N bağı içeren bileşiklerdir (Misra ve Bajpai, 1982). Zincir polimerizasyonunda radikal kaynağı olarak genellikle peroksitler ile azot bileşikleri kullanılır. Katılma polimerizasyonu işleminde, monomer birimler çoğalma basamağında zincire tek tek katılarak yüksek molekül ağırlıklı makromolekülleri meydana getirir. Polimerleşme süresi uzadıkça monomer derişiminde azalma görülür ve polimer veriminde artış meydana gelir (Tsuruta, 2001). Zincir polimerizasyonu iyonik polimerizasyon ve serbest radikal polimerizasyon olarak iki grupta incelenir.

i. İyonik polimerizasyon

İyonik polimerizasyon, iyonik yükler barındıran aktif merkezler sayesinde gerçekleşir. Pozitif yükte aktif merkezli olan katyonik polimerizasyon ve negatif yükte aktif merkezli olan anyonik polimerizasyon olarak iki tür iyonik polimerizasyon vardır. Aktif

merkezlerin iyonik yükte olmasından dolayı bu reaksiyonlar monomer özellikte olan polimerizasyonlardır. Bu monomerlerde aktif merkezi kararlı olan yer değiştirebilen gruplar mevcuttur. İyonik polimerizasyon için anyonik veya katyonik katalizör kullanılır. İyonik polimerizasyon monomer türünde seçicilik gösterebilir. Fenil ve alkil türü elektron veren gruplar katyonik polimerizasyon, karbonil gibi elektron alan gruplar anyonik polimerizasyon vermeye meyillidir. Anyonik ve katyonik polimerizasyonla çok sayıda monomer polimerleştirilebilir. İyonik polimerizasyon apolar çözücülerde yapılır. Ayrıca çözücünün polaritesi polimerizasyonda etkilidir. Böylesi çözücülerde iyonlar kuvvetli bir şekilde birbirine bağlı iyon çiftleri meydana getirir ve polimerizasyon işlemi bu iyon çiftleri üzerinden ilerler. Sonlanma çoğunlukla büyüyen zincirin monomere veya çözücüye transferi ile sağlanır (O'dian, 1981).

Katyonik polimerizasyon: Katyonik polimerizasyonda, sülfürik asit (H_2SO_4), fosforik asit (H_3PO_4) türü asitler başlatıcı olarak kullanılır. Daha sonra monomere bir proton (H^+) eklenir. Hızlı şekilde kararlı kovalent bağ oluşturan halojenür asitler başlatıcı seçiminde uygun değillerdir. Katyonik polimerizasyonda kullanılan önemli katalizörler alüminyum klorür, kalay ve bor triflorür türü asitlerdir. Ancak bu asitler kokatalizörlerle birlikte kullanıldıklarında aktif hale gelirler. Kokatalizör olarak alkol, su ya da alkil halojenür kullanılır. Kokatalizörün çok kullanılması sistemin katalitik özelliğini olumsuz etkiler. Bu sebeple kullanım miktarında aşırıya kaçmamak gerekir (Kumar ve Gupta, 1998).

Fenil ve hidroksil türü elektron verici yan gruplar içeren stiren, bütadien ve izobütülen gibi elektron verici gruplar taşıyan monomerler katyonik polimerizasyon yöntemi ile polimerleşir. Katyonik polimerizasyon; başlama adımı, çoğalma adımı, zincir transferi ve sonlanma adımından oluşur.

Anyonik Polimerizasyon: Anyonik polimerizasyonda, polimerleşme tepkimesi anyonik karakterli aktif merkezler tarafından sağlanır. Polimerizasyon işlemi negatif yükteki karbanyonlar üzerinden gerçekleşir. Polimerleşme sırasında monomere bir elektron geçerek aktif merkezler oluşur. Anyonik polimerizasyonda katalizör yani başlatıcı olarak alkali metal amidler, bazlar, aminler, alkiller ve siyanürler kullanılır. Bu sayede elektron verme işlemi gerçekleşir. Amid ve amin türü gruplarda monomere verilecek elektron fazlalığı olmasından dolayı, monomerlere basit bir şekilde elektron verilip anyonik polimerizasyon başlatılabilir (O'dian, 1981).

ii. Serbest radikal polimerizasyon

Serbest radikal polimerizasyonda serbest radikaller monomer katan aktif merkezlerdir. Kimyasal maddeler ya da fiziksel etkenler kullanılarak serbest radikaller elde edilebilir. Serbest radikal polimerizasyon türü katalizörlerden ısıtma ve redoks reaksiyonu sonucu oluşan serbest radikaller kullanılır. Hidroperoksitler, azot bileşikleri ve redoks başlatıcıları kendi kendine ısı ve ışığın etkisi ile parçalanıp radikaller oluşturabilirler. Benzoil peroksit ve 2,2'-azobisisobutironitril başlatıcı olarak en önemli olanlarıdır.

Isının etkisinde parçalanıp serbest radikal verecek bileşiklerin katalizör olarak kullanılabilmesi için tepkimenin sürdürülebildiği sıcaklık bandında yeterli miktarda radikal üretmeleri gerekir. Bu sebeple başlatıcı seçilirken başlatıcının uygun kullanım sıcaklık değeri aralığı bilinmelidir. Sıcaklık aralığını başlatıcının bozunma hızının sıcaklığa bağlılığı belirler. Sıcaklığın artırılması katalizörün bozunmasını hızlandırarak polimerizasyon işlemini hızlandırır. Buna nazaran elde edilecek polimerin mol kütlesinde düşüş gözlemlenir. Redoks reaksiyonu sonucunda da serbest radikaller oluşabilir. Oda sıcaklığı ve daha düşük sıcaklıklarda radikal oluşturabilmeleri redoks başlatıcılarının en önemli özelliklerindedir (Misra ve Bajpai, 1982). Serbest radikal polimerizasyonu başlama adımı, çoğalma adımı ve sonlanma adımlarından oluşur. Monomerdeki aktif merkezler başlama adımında oluşur. Aktif merkezlerin monomer moleküllerini hızlıca katarak zinciri büyüttükleri adım çoğalma adımıdır.

2.1.4. Polimerizasyon prosesleri

Polimerizasyon tepkimeleri ekzotermik tepkimelerdir. Bu nedenle tepkime sırasında ortaya ısı çıkar. Polimerizasyon işlemi gerçekleşirken oluşan ısının ortamdaki uzaklaştırılması gerekir. Eğer bu ısı ortamdaki hemen çıkarılmaz ise polimerin özellikleri etkilenir. Hem mekanik hem de kimyasal özelliğinde önemli derecede etki görülebilir. Özellikle de zincir katılma polimerizasyonunda bu durum daha da ön plana çıkmaktadır. Çünkü zincir katılma polimerizasyonunda hızlı bir şekilde yüksek molekül ağırlığına ulaşır. Bu sebeple ortam viskozitesi hızlı bir biçimde artar. Polimerdeki ısısal iletkenlikler göz önünde bulundurulduğunda iletkenliklerinin düşük olmasından dolayı ısı aktarımı zordur. Bu zorluktan dolayı sıcaklığı kontrol etmek zor bir hal almaktadır. Bu zorluklar sebebi ile polimer üretiminde farklı yöntemlere ihtiyaç duyulmuştur. Polimerlerin tepkime mekanizmaları farklılık gösterdiğinden hepsi için farklı yöntem gerekebilir. Uygun prosesler seçilirken viskozite artışı, başlama sıcaklığı, tepkime hızı gibi parametreler göz önünde

bulundurulur. Bu şekilde geliştirilen prosesler yığın polimerizasyon prosesi, çözelti polimerizasyon prosesi, süspansiyon polimerizasyon prosesi, emülsiyon polimerizasyon prosesi olarak dört başlıkta incelenir.

2.1.4.1. Yığın polimerizasyon prosesi

Bu polimerizasyonda monomerlere katalizör eklendikten sonra belli bir basınç ve sıcaklık altında doğrudan polimerleşir. Yığın prosesde saf polimerlerin üretilmesi bu prosesin en önemli avantajıdır. Kondenzasyon ürünlerinin üretilmesinde yığın proses uygun olan bir metod olarak karşımıza çıkmaktadır. Yığın polimerizasyon tepkimelerinde işlem süresi boyunca zincirlerin boyu yavaş yavaş artar ve bu şekilde ortamın viskozitesinde hızlı bir artış gözlenmez. Dolayısıyla tepkimeler hafif ekzotermik olur ve ortaya çıkan ısı ortamdan kolayca ve hızlıca uzaklaştırılabilir. Yığın polimerizasyonunda monomerler doğrudan ya da monomer fazında çok az olarak çözünmüş durumda katalizör ve zincir transfer elemanı gibi katkı maddelerinin bulunduğu ortamdaki polimerizasyonlara dayanır. Monomerde % 10-20 ölçeğinde polimerleşme gerçekleştiğinde viskoz sıvı oluşur. Eğer reaksiyon daha ileriye taşınırsa polimerin ortamdan uzaklaştırılması zorlaşabilir. Kondenzasyon polimerizasyonu işlemine tabi tutulan monomerler bu yöntemle polimerleştirilirler. Bu yöntemde oluşan polimerik ürünün ayrıştırılması kolaydır. Kesikli sistem ve sürekli sistem olarak iki yöntem kullanılır. Kesikli sistemde kullanılan cihazların maliyeti düşüktür ve kullanımı karmaşık değil basittir. Ancak kesikli sistemde sıcaklık kontrolü zordur. Buna nazaran sürekli sistemde sıcaklık kontrolü kesikli sisteme göre daha kolaydır. Fakat sürekli sistemde kullanılan cihazlar pahalı ve sistemsel olarak daha karmaşık yapıdadır.

Radikal polimerizasyonlarda yığın polimerizasyonunu denetlemek zordur. Bunun sebebi ise bu türde polimerizasyonlar fazlaca ekzotermik olduğundan aktivasyon enerjileri de fazladır ve ısıyı kontrol etmek güçleşir. Yığın polimerizasyon proseslerinde sıcaklığın dikkatli bir şekilde denetlenmesi gerekir. Yığın içerisinde oluşan sıcak noktalarda, oluşan polimerin rengi koyu bir hal alır ve bozulma belirir.

Yığın polimerizasyon yöntemi; stiren, etilen ve metil metakrilat gibi önemli monomerlerin endüstriyel ölçütlerde polimerizasyon işleminde, reaksiyon şartlarının denetlenmesiyle uygulanır. Stiren ve metil metakrilatın yığın polimerizasyonunda ısı transfer sorunu, reaksiyonların iki basamakta gerçekleştirilmesiyle denetlenir. Stiren, 80 °C deki reaktörde önce % 30-35 oranında bir ön polimerleşmeye maruz bırakılır. Elde edilen viskoz şurup, bir silindir kuleye akıtılır. Kulenin sıcaklığı yukarıdan aşağıya doğru gittikçe

artar. Polimer-monomer karışımı reaktörün altına inerken % 98-100 dönüşümlere ulaşılmış olur.

Yığın polimerizasyonun ekonomik oluşu, uygulamasının kolay oluşu, polimerizasyon hızının yüksekliği, saf temiz polimer eldesi, polimerin doğrudan işlenebilmesi gibi özellikleri bakımından diğer polimerizasyon türlerine nazaran yığın polimerizasyonunu daha avantajlı konuma taşımıştır. Ancak oluşan ısının uzaklaştırılmasının zor oluşu, viskozitenin hızlı olması ve yerel sıcaklık artışı bu polimerizasyonun dezavantajları arasında gösterilebilir (Saçak, 2010).

2.1.4.2. Çözelti polimerizasyon prosesi

Çözelti polimerizasyonu işlemine başlarken polimerizasyon ortamında monomer, çözücü ve başlatıcı bulunmaktadır. Çözelti polimerizasyonunda monomer, tepkimeye katılmayan bir çözücü içinde polimerleştirilme işlemine tabi tutulur. Çözücü, polimerizasyon ortamını seyrelttiğinden ortamın viskozitesi düşer, karıştırma işlemi kolaylaşır ve daha etkili bir şekilde ısı transferi yapılabilir. Polimerizasyon işleminde kullanılan çözücü monomeri ve başlatıcıyı birlikte çözerse polimerizasyon işlemi homojen bir ortamda başlayıp, ilerler ve sonlanır. Bu duruma homojen çözelti polimerizasyonu adı verilir. Eğer çözücü monomeri çözüp polimeri çözemez ise bu duruma heterojen çözelti polimerizasyonu denir.

Bu polimerizasyon türünde çözücü seçimine oldukça dikkat etmek gerekir. Çözücünün kaynama noktası, polimerden uzaklaştırılabilir olması önemlidir. Çözelti polimerizasyonunda çoğunlukla aromatik hidrokarbonlar, esterler, alkoller ve eterler kullanılır. Su da çözücüler arasında yer alır fakat monomerlerin çoğu organik olduğu için suyun içinde çözelti polimerizasyonu yapılamaz. Ancak poliakrilamid, poli(akrilik asit), poli(metil metakrilat) türü polimerlerin su ortamında sentezi gerçekleştirilebilir. Yığın proseste görülen ısı problemini ortadan kaldıran bir uygulamadır. Viskozitenin düşük olması ve sıcaklık kontrolünün sağlanması çözelti polimerizasyonunun önemli avantajlarıdır. Buna nazaran ortamdaki çözücünün ayrıştırılması maliyet yönünden dezavantajdır. Ayrıca çözücü olması tepkime hızını yavaşlatır (Saçak, 2010).

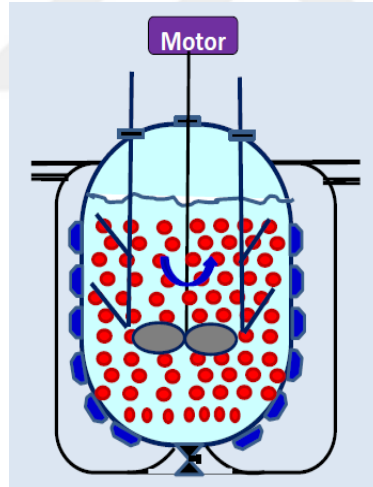
2.1.4.3. Süspansiyon polimerizasyon prosesi

Bu polimerizasyon türünde monomer ile birbirine karışmayan bir sıvıda monomerin dağılıp asılı tutulması sırasında oluşur. En çok kullanılan sıvı sudur. Polimer, sulu halde 0.01

cm ile 0.5 cm çaplarında damlalar şeklinde dağıtılır; yani monomerin su içerisinde süspansiyonu yapılır. Elde edilen polimer parçacıklarının birbirine yapışmaması için içine jelâtin, kaolin, pudra, bentonit, baryum, kalsiyum ve magnezyum karbonatlar gibi stabilizatör adı verilen kimyasallar eklenir. Bu maddeler monomerin etrafını sararak saklarlar. Ortam ise sürekli karıştırılarak birbirine yapışmalar engellenir. Reaksiyon hızı yığın polimerizasyona nazaran daha hızlıdır.

Polimerizasyon katalizörü olarak monomerde çözünen başlatıcılar kullanılmaktadır. Polimerizasyon işlemi sonucunda elde edilen toz polimer süzülerek sudan ayrıştırılır ve kurutulur. Polimer granül şeklinde üretilir. Metil metakrilat, vinil asetat, vinil klorür bu yöntemler ile polimerleştirilebilir.

Süspansiyon polimerizasyonundaki en önemli olay polimerin yığılmasının önlenmesidir. Çünkü monomerler polimerleşmeye başladıklarında yapışkanlığı artar ve çöküp yapışarak yığılma oluşumu gösterirler (Şekil 2.5). Bu yığılmanın önüne geçebilmek için reaktörde sürekli karıştırma olmalıdır ve bu karıştırma belli bir hız ve düzende sürekli olmalıdır (Saçak, 2010).



Şekil 2.5 : Polimerizasyon reaktörü (Saçak, 2010).

2.1.4.4. Emülsiyon polimerizasyon prosesi

Su içinde çok ince şekilde dağılmış monomerin uygun emülsiyon yapıcılar tarafından polimerleştirilmesi işlemidir. Sulu ortamda, yüzey aktif madde ile suda çözünen bir katalizör bulunur. Monomerde emülsiyon yapıcı madde yardımı ile ortamda dağılmış haldedir. Polimerizasyon işleminin katalizörü su içerisinde çözünen bir maddedir. Ortam sürekli

olarak karıştırılıp monomerin çok küçük parçacıklar şeklinde dağılarak elde edilmesi sağlanır.

Bu polimerizasyon ortamında; monomer, su, misel yapıcı ve başlatıcılar bulunur. Monomer yüzey aktif bir madde yardımı ile kararlı hale getirilir. Kararlı hale getirilen bu damlacıklara misel adı verilir. Misellerin bir ucu hidrofilik diğer ucu hidrofobiktir. Miselerde polimerleşme hızlı ve çok düşük sıcaklıklarda yapılır. Misellerin her biri 50-100 emülsiyon yapıcı molekülden meydana gelmektedir. Emülsiyon polimerizasyonu işleminde öncelikle misel yapıcı ve su karıştırılır. Karışımın içerisinde bulunan misellerin belli bir kısmı suda çözünür, bir kısmı ise bir araya gelerek küresel miseller oluşturur. Miseller su içerisinde çözüldükten sonra karıştırılır ve ortama monomer eklenir. Eklenen monomerin bir kısmı suda çözünür, bir kısmı misellerin içine girip miselleri şişirir, kalan kısmı ise monomer damlalar halinde suda dağılır. Ortamda bulunan monomere tutunan emülsiyon yapıcı maddeler yardımı ile polimerizasyon işlemi gerçekleşir. Sentetik kauçuk üretiminde bu polimerizasyon yöntemi büyük kolaylık sağlamaktadır. Lastik üretim endüstrisi alanında önemli yere sahip olan stiren-bütadien (SBR) kauçuğun üretiminde kullanılan yöntemdir. Polimerizasyon hızının yüksek olması, sıcaklık kontrolünün kolay olması ve viskozitenin düşük olması emülsiyon polimerizasyonunun önemli avantajlarıdır. Bu yöntemin dezavantajı ise polimerden miseli uzaklaştırmanın zor olmasıdır (Saçak, 2010).

2.2. Hidrojel

Suyla etkileşime girdiklerinde çözünmeyen fakat kendi kuru kütlelerinden daha fazla suyu veya sulu çözeltileri yapısına alarak şişebilen, üç boyutta çapraz bağlanmış ağ yapılı polimerlerdir. (Gümüşderelioğlu, 2009). Katı ve sıvı özelliklerin her ikisini birden barındıran hidrojeller kütlelerinin yüzlerce katı kadar suyu absorplayarak şişebilirler (Park, 2004). Hidrojeller, sıcaklık, basınç, manyetik alan, elektrik alan, iyonik güç, pH, ışık şiddeti ve çözücü bileşimi gibi dışarıdan gelen uyarılara cevap olarak hacimsel değişim gösterebilen yumuşak ve elastik malzemelerdir. Bu uyarıcılara tepki verme yetenekleri onları akıllı malzemeler yapar. Sensörler, yapay deri ve kas sistemleri, hücre kapsülleme malzemeleri, elastik tıbbi cihazlar gibi çeşitli sistemlerde çok sayıda uygulamaları vardır. Şişme kapasitesi, mekanik özellikleri ve şişme davranışları hidrojellerin en önemli özellikleridir. Bu özellikler, hidrojellerin çeşitli uygulamalarda kullanılabilirliğini gösterir. pH ve sıcaklığa duyarlı polimerik ilaç taşıyıcı malzemelerin kullanımını, kontrol edilebilir ilaç salım profilleri nedeniyle önemli bir araştırma konusu olmuştur. Hidrojeller fiziksel ve kimyasal olarak

ikiye ayrılırlar (Kundakçı, 2008). Fiziksel hidrojellerin yapıları kalıcı değildir ve başlangıç şartlarına geri döndüğünde tekrar jelleşirler. Bu sebepten fiziksel jeller tersinir jeller olarak da anılırlar. Kimyasal jellerdeki zincirler arası bağlanma bir çapraz bağlayıcı ile kimyasal olarak gerçekleşir. Bu tür hidrojeller neredeyse hiçbir çözücü ile çözünmediğinden dolayı tersinmez jeller olarak da tanımlanırlar (Derossi ve diğ, 1991). Hidrojeller sentez yöntemine ve uyarıcılara verdikleri tepkiye göre sınıflandırılabilir. Üç boyutlu polimer ağları olan hidrojeller, farklı yöntemlerle sentezlenebilir. Bu sınıflandırmanın arkasındaki ana fikir jelleşme mekanizmasıdır. Jelleşme, sonsuz polimer zincirlerinin başlangıç durumlarına göre dallı yapı olarak bağlanması anlamına gelir. Jelleşme sürecinde başlangıç materyali, polidispers dallı polimer içeren bir solüsyondur. Dallanmış polimerlerin bağlantısındaki artış sırasında çözünürlük azalır. Bu sürekli dallanma süreci “jelleşme” olarak bilinir. “Jelleşme noktası” veya “sol-jel geçişi” olarak adlandırılan çok önemli bir nokta vardır. Çözelti jelleşme noktasında jele dönüşür (Akhtar ve diğ, 2016).

2.2.1. Hidrojellerin sınıflandırılması

Hidrojeller hazırlanma yöntemlerine göre, kaynaklarına göre, çapraz bağlanma yöntemlerine göre ve iyon yüklerine göre sınıflandırılır.

2.2.1.1. Hazırlanma yöntemlerine göre

Hidrojeller hazırlanma yöntemlerine göre homopolimer hidrojeller, kopolimer hidrojeller ve iç içe geçmiş hidrojeller olarak ayrılırlar.

i.Homopolimer hidrojeller

Yalnızca bir monomer biriminin tekrarlanması ile oluşur. Tek çeşit monomerden meydana gelir. Polimerleşmenin özelliğine göre çapraz bağlı iskelet yapı halinde olabilir (Takashi ve diğ, 2007).

ii. Kopolimer hidrojeller

Kopolimer hidrojeller, polimer ağındaki zincir boyunca rastgele şekilde, alternatif ya da blok bir şekilde düzenlenen monomerlerden meydana gelirler. Bu monomerler minimum bir hidrofilik bileşen içerirler. En az iki farklı türde monomerlerden oluşurlar (Yang ve diğ, 2002).

iii. İ içe geçmiş ağ yapılı hidrojel­er (IPN)

İ içe geçmiş ağ yapılı hidrojel­er, hepsi birbiri ile i içe geçmiş kimyasal ya da fiziksel olarak çapraz bağlı ağlar oluşturan en az iki hidrofilik polimerden meydana gelirler. Bu yapıdaki hidrojel­er, tek polimerik sistemlere nazaran daha iyi bir performans gösterirler (Zhang ve Zhou, 2002).

2.2.1.2. Çapraz bağlanma şekillerine göre

Fiziksel ve kimyasal çapraz bağlı hidrojel­er olarak iki grupta incelenir.

i. Fiziksel hidrojel­er

Fiziksel hidrojel­er van der waals, hidrofobik, iyonik etkileşimler ve suda çözünür polimer zincirler arasındaki hidrojen bağları gibi zayıf ikincil kuvvetler tarafından kendiliğinden meydana gelir. Tersinir yapıda kovalent bağ içermezler.

ii. Kimyasal hidrojel­er

Kimyasal hidrojel­er kovalent çapraz bağlanma ile elde edilirler. Suda znen monomerler polimerleştirilerek kimyasal hidrojel­er oluşturulur. Akrilik asit ya da akrilamidin metilen bisakrilamid ile çapraz bağlanması kimyasal hidrojel­ere örnek gösterilebilir.

2.2.1.3. Kaynağına göre hidrojel­er

Doğal, sentetik ve hibrit olmak üzere üç grupta incelenirler.

i. Doğal hidrojel­er

Yapılarında var olan doğal polimerler kullanılarak hazırlanırlar. Biyoyumlu ve biyoparçalanabilir özelliktedir ve hüresel aktivite açısından olumlu yapıdadırlar. Mekanik zellik bakımından iyi olmamakla beraber ve patojen içerebilirler. Bağlışıklığı uyarabilir ve enflamasyon ağrıştırabilirler (Ullah ve diğ, 2015).

ii. Hibrit hidrojel­er

Değişik yapıdaki polimerler ile birlikte nano partiküller kullanılıp sentezlenirler. Bu grupta olan hidrojel­er, nano boyuttaki parçacıklar ve nano yapılarla fiziksel veya kovalent biçimde ve çapraz şekilde bağlanan polimerik ağ yapılarıdır. Birbirine bağlanmış olan

yapının gözenekli olması sebebi ile doğal yapı ve mikro çevre ile benzerlik gösterebilirler. Hibrit hidrojellere nanokompozit hidrojeller denilir (Ullah ve diğ, 2015).

iii. Sentetik hidrojeller

Sentetik hidrojeller kimyasal polimerizasyon yöntemi ile sentezlenir. Bu hidrojellerin mekanik özellikler bakımından iyi derecede olan hidrojellerdir (Ullah ve diğ, 2015).

2.2.1.4. İyon yüklerine göre

İyonik yüklerine göre hidrojeller; nötral, katyonik, anyonik ve amfoterik hidrojeller olarak dört grupta incelenir. Yapılarında yüklü grup barındırmayan homopolimerik ya da kopolimerik hidrojellere nötral hidrojeller denir. Çözelti içerisindeki çözücü basıncı, polimerin yan zincirinin gerilme enerjisi ile dengelendiği değere kadar hidrojel şişme eğilimindedir. Genellikle nötral hidrojellerin şişme davranışı ortamın sıcaklığına bağlıdır. Anyonik hidrojeller yapılarında karboksilik asit veya sülfonik asit türü gruplar barındırırlar. Dış ortamın pH değerine göre şişme davranışı gösterirler. Asidik ortamda büzülürken bazik ortamda şişerler. Katyonik hidrojeller ise düşük pH değerinde iyonlaşma oranı arttığı için şişme davranışı gösterirler. Yapılarında hem negatif hem pozitif yükler içeren hidrojellere amfoterik hidrojeller denir. Katyonik ve anyonik grup barındırma derecelerine göre değişik pH değerlerinde şişme davranışı gösterirler (Ulusoy ve Dikmen, 2020).

2.2.2. Uyarıya duyarlı hidrojeller

Akıllı hidrojeller olarak ta bilinen uyarıya duyarlı hidrojeller, çevresel uyarılara maruz kaldığında şekillerinde ani değişiklikler gösterebilme yeteneğine sahiptir. Uyarıcı tiplerine göre akıllı hidrojeller sınıflandırılacak olursa;

2.2.2.1. pH'a duyarlı hidrojeller

Bu hidrojeller iyonik yapıya sahiptir. Bu nedenle anyonik hidrojellerde (örneğin karboksil grubu içeren hidrojeller) pH artışı nedeniyle şişme artar. Aksine katyonik hidrojellerde (örneğin amino grubu içeren hidrojeller) pH artışı nedeniyle şişme azalır. Pendant asit türü bazik gruplar barındırırlar (Qiu ve Park, 2001). Bu grupların etkisinde ortamın pH'sındaki değişim sonucu jelin özellikleri değişmektedir (Bridsted ve Kopecek, 1992). Çok miktarda iyonize olabilen grup barındıran polimerler polielektrolit olarak adlandırılırlar (Qiu ve Park, 2001). Bu hidrojeller, hidrojelin şişme davranışı gösterdiği bazı

pH değerlerinde, iyonize olan zayıf asit ve zayıf bazik gruplar taşınması nedeni ile önem arz etmektedir. Büyük hacim değişiklikleri bu iyonizasyon işlemi sonucunda olur. Bununla birlikte şişme ortamının özellikleri de şişme karakterini etkilemektedir (Çaykara ve Ayçiçek, 2005).

2.2.2.2. Manyetik alana duyarlı hidrojeller

Bu hidrojeller ağlarında manyetik nanopartiküller içerir. Bu nedenle uygulanan manyetik alana göre yönelimleri vardır. Bu manyetik alan eğilimi, kanser hücrelerinin sıcaklığını artırmak için hipertermi uygulamalarında da kullanılabilir. Çevresel etkilerden meydana gelen manyetik uyarılara duyarlı jellere ferrojel denilmektedir. Ferrojel hazırlanırken özellikle seçilen bir monomer yoktur, çapraz bağlı olan polimer ağına demir oksit (Fe_3O_4) gibi manyetik küreler eklenip manyetik alana duyarlı hale getirilirler. PVA ve NIPA jeli genel olarak çalışması yapılan ferrojeldir (Varga ve diğ, 2005).

Manyetik alana duyarlı hidrojeller uygulanan manyetik alan ile kontrol edilebilen polimerlerlerdir. Bu hidrojeller, polimer matriksinenano boyutta manyetik partiküllerin homojen olarak dağılmasıyla oluşur. Eğer bu partiküller demir elementinden oluşmuş bir bileşikseoluşan kompozit sistemferrojelolarak isimlendirilir. Manyetik hidrojeller (ferrojeller) manyetik alana maruz bırakılırsa bu alandan dolayı oluşan kuvvet manyetik partikülleri çeker. Partiküller jel matriksinden ayrılmaz vejele etki eden kuvvetler polimer zincirlerine direkt olarak iletilir. Daha sonra partiküller ile polimer zincirleri güçlü bir etkileşim gösterirler. Bunun neticesinde manyetik hidrojel, partiküllerle birlikte hareket eder (Zrinyi ve diğ, 1998). Manyetik hidrojeller elastik ve yumuşak yapıdadır (Starodoubtsev ve diğ, 2003).

Hidrojellerin içine demir oksit katılması ile Ferrojellerin sentezlenmesinden farklı olarak, Hidrojel içerisine dağılmış iyonların çöktürülmesi sonucunda da ferrojeller elde edilebilir (Schexnailder ve Schmidt, 2009). Bu işlem çapraz bağlanma süresince veya hidrojele emdirme yöntemleriyle gerçekleştirilebilir. Oluşan bu kompozit sistemler hidrojellerin zayıf mekanik özelliklerini iyileştirmede katkı sağlamıştır (Yamak ve diğ, 2009).

2.2.2.3. Elektrik alana duyarlı hidrojeller

Hidrojelleri harekete geçirmek için çevresel sinyal olarak elektrik akımı kullanılabilir. Elektrik akımına duyarlı hidrojeller genellikle polielektrolitlerle yapılır. Bu tür hidrojellere uygulanan bir elektrik alanı varlığında şişme veya büzülme davranışı gösterebilirler. Anot ve katot elektrotları ile temas halinde olan kısmi hidrolizlenmiş

poli(akrilamid) hidrojeller, jeldeki elektrik akımının çok küçük değişimi ile hacimsel olarak bzlmeye uğrar. Hidrojeller bu durumlarda tuz barındırmamalıdır. Elektrik alana maruz bırakıldığında, hidrate H⁺ iyonlar katoda doğru yol alır ve bu durum anot tarafında su kaybına neden olur. Bu olay hidrojelin büzülme davranışı göstermesine neden olur (Gümüşderelioğlu ve Kesgin, 2001).

2.2.2.4. Sıcaklığa duyarlı hidrojeller

Bu hidrojeller hidrofobik yapıya sahiptir ve zincir agregasyonu yapabilme yeteneğine sahiptir. Uyarıcı etkenin sıcaklık olduğu sıcaklık duyarlı jellerde hacimsel faz geçişinin gerçekleştiği sıcaklık alt kritik çözelti sıcaklığı “lower critical solution temperature” (LCST) olarak isimlendirilmektedir. (Emik, 2003). Alt kritik çözelti sıcaklıklarının kontrol edilebilmesi monomer kompozisyonunun değişmesi ile sağlanır. Hidrofobik bir monomer eklenmesi, alt kritik çözelti sıcaklığının azalmasına sebep verirken, hidrofilik bir komonomer alt kritik çözelti sıcaklığını yükseltir (Tanrıverdi, 2007). Sıcaklığa duyarlı olan hidrojellerin özelliği; metil, etil ve propil gibi hidrofobik grupların olmasıdır (Qiu ve Park, 2001). pH duyarlı sistemler gibi ısıya duyarlı polimerler, biyotıpta birçok avantaj sağlar. Yapılarında ince bir hidrofobik-hidrofilik denge vardır ve kritik bir çözelti sıcaklığı etrafındaki küçük sıcaklık değişiklikleri, polimer zincirleri ve sulu ortam arasındaki hidrofobik ve hidrofilik etkileşimlerin ayarlanmasına yanıt olarak zincirlerin çökmesine veya uzamasına neden olur. Kritik bir çözelti sıcaklığı, polimer çözeltisinin bir fazdan iki faza ayrıldığı bir sıcaklık olarak tanımlanabilir. Bu nedenle, sıcaklığa duyarlı polimerler, ortamın sıcaklığı kritik sıcaklığın üstünde veya altında değiştikçe hacimde ani bir değişime uğrar. Bu benzersiz özellikler, hidrojelleri, ilaçların kontrollü salınımı gibi biyomedikal uygulamalarda ve doku mühendisliğinde önemli kılar (Wu ve diğ, 2005).

Sıcaklığa duyarlı jellerin hazırlanmasında en sık kullanılan monomer NIPAm’dır. LCST ya da VPTT değeri 32°C olan pNIPAm’ın sıcaklığa duyarlılığı, polimerin önemli derecede hidrofobik özelliğe sahip oluşundan kaynaklanmaktadır. pNIPAm oda sıcaklığında suyun kırılma indisine yakın bir davranış göstermektedir. Fakat sıcaklık değerinin LCST değerinin yani 32°C zerine çıkarıldığında hacimsel olarak 10 kattan fazla küçülme görülür ve suya nazaran kırılma indisi artar. İyonik monomerler ise LCST değerini değiştirir ve hacimsel faz geçiş mekanizmasını önemli derecede etkilerler. Bazı araştırmalar sonucunda yüklü monomerlerin faz geçişinin sürekli olmasına sebep olduğu

görülürken bazılarında da faz geçişinin sürekli olarak değil aniden olduğunu göstermektedir (Kratz ve diğ, 2000).

Suyu tutma-bırakma olayının ise difüzyon kontrollü olmasından dolayı, jelin boyutu cevap hızıyla orantılıdır. Birçok çapraz bağlı polimer için difüzyon katsayısını 100 katı arttırmak zor olduğundan, jelin boyutunun küçültülmesi çabuk cevap alınması için en ideal çözüm olmuştur. Sıcaklığa duyarlı hidrojellerde eğer jel mikrojel ise sıcaklığın yükseltilmesiyle birlikte büzülme olayı saniyeler içerisinde gerçekleşir. Fakat jel makrojel ise bu büzülme süresi daha uzundur. Bu sürenin artmasının sebebi sıcaklık ile büzülen dış taraftaki yüzeyin iç taraftan gelen suyun geçmesine engel olmasından kaynaklanmaktadır (Zhang ve Zhuo, 2002).

Bir jelin şişme derecesi ile LCST değeri polimeri meydana getiren monomerlerin hidrofobik yapısı ile miktarlarının yanı sıra monomerde bulunan yan gruplardan etkilenmektedir (Seker ve Ellis, 1998). Sıcaklık duyarlı hidrojeller negatif ve pozitif sıcaklığa duyarlı olarak iki grupta incelenirler.

i. Negatif olarak sıcaklığa duyarlı hidrojeller

Negatif sıcaklık duyarlı hidrojellerin alt kritik çözelti sıcaklığı vardır. Eğer çözelti bu sıcaklık değerinin altında ise hidrojel şişme davranışı gösterir, sıcaklığın üstünde ise büzülme davranışı gösterir. Yani LCST değerinin altında bir sıcaklıkta polimer ve su molekülleri arasında oluşan hidrojen bağları polimerin şişmesini sağlar. Ancak sıcaklık değeri LCST' nin üzerine yükseltilirse polimerin büzülme olayı meydana gelir. Sıcaklığa duyarlı hidrojellerin hazırlanması için poli (N, N-dietilakrilamid) (PEDMA), poli (N-izopropil akrilamid) (PNIPAM), poli (N-etil metakrilamid) (PNEMAM) ve poli (metil vinil eter) (PMVE) türü polimerler kullanılabilir (Zrinyi ve diğ, 1998).

ii. Pozitif olarak sıcaklığa duyarlı hidrojeller

Pozitif sıcaklık duyarlı hidrojellerin üst kritik çözelti sıcaklığı vardır. Eğer çözelti bu sıcaklık değerinin üstünde ise şişme davranışı gözlemlenir, UCST değerinin altına soğutulduklarında ise büzülme davranışı gösterirler. Poliakrilamid (PAAm) ve Poliakrilik asit (PAA) polimerleri pozitif sıcaklığa duyarlılık gösterebilirler (Gil ve Hudson, 2004).

2.2.3. Hidrojellerin şişme davranışı

Hidrojeller yapısında bulundurduğu -OH, -SO₃H, -COOH gibi polar grupları sayesinde su ile bağlanma sağlanır. Su ile bağlanmış olan hidrofilik gruplar nedeni ile hidrojelin hacminde ve kütlede artış meydana gelir ve jel şişmeye başlar. Şişme olayı sürekli devam eden bir olay değildir. Yapılarında barındırdıkları yüksek miktardaki su, jellere canlı dokulara benzer özellikler kazandırır.

2.2.4. Hidrojelin kullanım alanları

Hidrojeller, su tutma kapasitesi, biyouyumluluk, biyobozunurluk gibi benzersiz özelliklerinden dolayı biyomedikal uygulamalarda kullanım için büyük bir potansiyele sahiptir. Eczacılık, tarım, hayvancılık, biyomühendislik gibi pek çok alanda kullanılır. Ayrıca hidrojellerin çeşitli uygulamaları Çizelge 1'de gösterilmektedir.

Çizelge 2.1: Hidrojel uygulama örnekleri.

Kategori	Hidrojeller	Uygulamalar	Kaynaklar
Kontak lens	Poli (metil metakrilat) bazlı hidrojeller	Yumuşak kontakt lensler	(Lloyd ve diğ, 2001)
Yara pansumanı	Kitosan hidrojelleri	Skar önleyici yara pansuman	(Anjum ve diğ, 2016)
	Poli (vinil alkol)-çapraz bağlı kitosan hidrojel	Yara pansuman filmi	(Zhang ve diğ, 2015)
	Poli (vinil alkol)-aljinat hidrojel	Yara pansuman membranı	(Kamoun ve diğ, 2015)
İlaç teslimi	Uyaranlara duyarlı blok kopolimer hidrojeller	İlaç salınımı	(He ve diğ, 2008)
Güç Üretimleri	Kitosan- sodyum aljinat hidrojel	Yakıt Hücresi Zarı	(Smitha ve diğ, 2005)

2.3. Ferrojeller

Homojen şekilde dağılım gösteren nano boyuttaki demir elementinin yapmış olduğu bir bileşik ile ortaya çıkan partiküller sayesinde manyetik alana duyarlı olan jellere ferrojeller denir (Zrinyi ve diğ, 1998). Ferrojeller yumuşak ve elastik özelliktedir (Starodoubtsev ve diğ, 2003). Son zamanlarda; akıllı polimerlerin manyetik alan kontrollü jellerin üzerine yapılan çalışmalar artış göstermiştir. Ferrojeller; manyetik ve elektiksel alana karşı duyarlılık gösterirler, jellere bu iki alandan biri uygulandığında şekillerinde veya hareketlerinde değişiklik gözlemlenir (Kaetsu, 1996). Son zamanlarda, polimerler ve nanopartiküllerin kombinasyonu, farklı uygulamalar için çok fazla ilgi görmektedir. Ferrojeller, manyetik nanopartiküller içeren polimer ağları olarak bilinir. Bu nedenle manyetik alan uygulama eğilimi gösterirler. Polimer jeller diğer türde olan malzeme çeşitleri ile karşılaştırıldıklarında

özellikler bakımından daha üstün bir konuma sahiptirler. Bunun nedeni jelin çevresel uyaranlara karşı cevap verebilmesidir (Filipçei ve diğ, 2000).

Manyetik alana duyarlı jeller, akıllı polimerlerin son dönemlerde gelişme gösteren bir türüdür. Ferrojeller manyetik malzemelerin aksine yumuşak yapıda ve elastiktir. Bu jeller homojen dağılım gösteren nano boyuttaki manyetik partikülleri barındırırlar. (Zrinyi ve diğ, 1998). Ferrojeller manyetik alan ve bununla birlikte elektrik alana karşı duyarlı jellerdir. Bu jel manyetik alan veya elektrik alanından birine maruz kaldığında şekil ve hareketinde değişim göstererek karşılık verebilen türleri vardır (Filipçei ve diğ, 2000).

Jele dışardan manyetik alan uygulandığı zaman bu alanın kuvveti manyetik partikülleri çeker. Partiküller ile polimer zincirleri ve çözücü molekülleri güçlü bir etkileşim gösterirler. Bu işlem sonucunda jel, partiküller ile birlikte hareket eder. Ferrojellerin yapmış olduğu bu hareket manyetik-elastik özelliğini gösterir (Zrinyi ve diğ, 1997). Jelin ağ yapısındaki çapraz bağdan dolayı, manyetik alan sonucunda oluşan moleküler değişim jelin her yerine iletilir. Sonuç olarak jelin biçim değişikliğine sebep olur. Bu değişim jelin her alanında eşit derecede gerçekleşir. Bu durum elastik ve manyetik etkileşimlerin dengesinin göstergesidir. Buradaki etkileşimler hidrojelin son halini almasını sağlar. Hidrojelin bu hareketi manyetik alan tarafından kontrol edilir (Zrinyi ve diğ, 1997).

Jele elektrik alanı uygulandığında jelde kutuplaşma ya da iletme özelliklerinden biri görülür. İyonik grup barındıran polimer jelleri elektrik alana maruz bırakınca deformasyona uğrarlar. Bu deformasyon sonucunda jel şişer veya büzülür. Elektrik alan uygulamasında iki dezavantaj vardır. Bunlar; Şişme sıvısı ihtiyacı vardır ve hacim değişimi için iyon difüzyonu gerektiğinden jelin cevap verme süresi uzun olur (Filipçei ve diğ, 2006).

Manyetik alanın etkisi, manyetik parçacıkların türüne (parçacıkların farklı manyetizasyonlara sahiptir), boyutuna ve miktarına göre değişir. Yaklaşık 10 nm parçacık boyutuna sahip olan manyetik parçacıklar, daha büyük manyetik nanoparçacıklardan daha zayıf manyetik enerjiye sahiptir. Bu tür durumlarda Brownian hareketi gerçekleşir. Brown hareketi, diğer moleküllerle çarpışma sırasında uygun bir sıvıdaki parçacıkların rastgele hareketleridir (Rudin ve Choi, 2013). Küçük parçacık boyutu nedeniyle, Brownian hareketi manyetik kuvvetleri yönettiği için ferrojelin mekanik özellikleri kontrol edilemez. Diğer bir durum olarak, 50 nm'den daha büyük partikül boyutuna sahip partiküller, tek domain yerine çoklu domain olarak bilinir. Uygulamayı etkileyen herhangi bir etkileşim yoktur. Bu nedenle Brownian hareketi ihmal edilebilir (Antonio ve diğ, 2015). Manyetit, kobalt ferrit ve nikel

ferrit olmak üzere farklı manyetik nanoparçacıklar vardır. Manyetit, biyomedikal uygulamalar için daha uygun manyetik parçacıklardır. Manyetitin kimyasal kararlılığı nedeniyle, manyetit içeren ferrojeller biyolojik olarak uyumlu, toksik değildir ve hipertermi uygulamaları için daha iyidir (Gonzalez ve diğ, 2013).

Ferrojellerin sentezi, harmanlama ve birlikte çökeltme yöntemleri olmak üzere iki farklı yöntemle gerçekleştirilebilir.

2.3.1. Harmanlama yöntemi

Harmanlama yönteminde hidrojel oluşumu ve manyetik nanoparçacık oluşumu ayrı ayrı üretilir. Bundan sonra, bunların kombinasyonu gerçekleştirilir. Bu nedenle harmanlama yöntemi iki farklı yaklaşımı içermektedir. Bunlardan ilki orta veya yüksek hıza sahip olabilen mekanik karıştırıcı ile manyetik partiküllerin hidrojel ile karıştırılmasıdır. Ek olarak, karıştırılması da mikro hidrojellerin oluşumuna neden olur (Kawaguchi, 2013). Bu yöntemin dezavantajları aglomerasyon ve sedimantasyondur. Özelliklerin homojen olmamasına neden olurlar. Diğer bir harmanlama yöntemi ise difüzyon prensibi ile çalışır. Difüzyon mekanizması, manyetik nanopartiküller içeren bir sıvı içinde gerçekleştirilebilir. Daha sonra üretilen hidrojel bu solüsyona batırılır.

2.3.2. Birlikte çökeltme yöntemi

Birlikte çökeltme yönteminde hidrojel ve manyetik nanoparçacık oluşumu aynı anda gerçekleştirilir. Bu, polimer ağda manyetik parçacıkların oluşumunu içerir. Ayrıca hidrojinin çapraz bağlanmasına geçiş metal iyonları da katkıda bulunur. Birlikte çökeltmenin ilerlemesi üç adım içerir. İlk adım, tuz çözeltilerinin hazırlanmasıdır. İkinci adım, hidrojel çözeltisinin hazırlanmasıdır. Daha sonra bu çözeltiler karıştırılır. Üçüncü adım, inert atmosfer altında alkali ortamda manyetik nanoparçacıkların çökertilmesidir (Maria ve diğ, 2014). Manyetik nanoparçacıkların oluşumunu etkileyen birkaç faktör vardır. Bu faktörler pH, sıcaklık, Fe^{2+}/Fe^{3+} molar oranı, polimer konsantrasyonudur. Manyetik parçacıkların şekli, parçacık boyutu ve yoğunluğu bu faktörlere göre değişir (Qiao ve diğ, 2017).

2.3.3. Ferrojellerin kullanım alanları

Ferrojeller endüstriyel alanlarda ve biyomedikal alanlarda çok geniş yelpazede kendisine yer bulmuştur (Filipcsei ve diğ, 2000). Ferrojellerin uygulamalarda tercih edilme nedeninin en önemli özelliği ferrojellerin cevap süresinin kısa olmasıdır. Manyetik alan etkisinde kısalma ve uzama özelliğine sahip olması yapay kasların üretilmesinde

ferrojellerin kullanılmasını sağlar (Zrinyi ve diğ, 1998). Ferrojellerin bu özellikleri kullanılarak sensör ve elektrik şalterleri de yapılır (Starodoubtsev ve diğ, 2003). Ferrojeller enzim immobilizasyonunda destek malzeme olarak kullanılır (Kondo ve diğ, 1997).

Ferrojellerin başka bir kullanım alanı ise kanser hücrelerinin tedavi edilmesidir. Vücudun tümörlü bölgesine yerleştirilen ferrojel manyetik alan etkisine maruz bırakıldığında ferrojelin içindeki magnetitte ısınma görülür ve bu durum ferrojelin ısınmasına neden olur. Isınan, sıcaklık duyarlı ferrojelin büzülmesi neticesinde içeriğinde bulunan anti-kanser ilacı vücutta serbest kalır (Lao ve diğ, 2004). Ferrojellerin bazı kullanım alanları aşağıda belirtilmiştir (Çizelge 2.2).

Çizelge 2.2: Ferrojellerin Kullanım Alanları

Kategori	Ferrojeller	Uygulamalar	Kaynaklar
Yüksek ateş	Kitosan/Agaroz Ferrojel	Kanser tedavisi	(Mora ve diğ, 2015)
	Poli (vinil alkol) Ferrojel	Kanser tedavisi	(Lao ve Ramanujan, 2004)
	Hidroksiapatit Ferrojel	Kanser tedavisi	(Karunamoorthi ve diğ, 1997)
İlaç teslimi	Poli(vinil alkol) içinde kitosan kaplı manyetit nanopartiküller	Protein Adsorpsiyonu	(Gonzalez ve diğ, 2013)

Hipertermi son yıllarda kanser tedavisi için umut vaat etmektedir. Bu tedavi, sağlıklı hücreler hala sıcaklık artışından etkilenmeden kanser hücrelerinin 41-45 °C kadar ısıtılarak yok edilmesini içerir. Isıtma, bir AC manyetik alan tarafından indüklenir. Sıcaklığı kontrol etmek için curie sıcaklığı ana faktördür. Curie sıcaklığında geçirgenlik azalır, zorlayıcılık ve kalıcılık sıfırdır ve manyetik histerezis döngüsü yoktur, bu nedenle acil durumlarda ısıtma sonlandırılabilir (Karunamoorthi ve diğ, 1997). İn vivo uygulamalar için ferrojellerin biyoyumluluğu, sağlıklı hücrelere zarar vermeden sadece tümör tarafının ısıtılması,

sıcaklık kontrolü, sıcaklık dağılımının yönetilmesi olmak üzere hipertermi gerçekleştirmek için dört zorlu parametre vardır (Lao ve Ramanujan, 2004).

2.4. Grafen

Grafen iki boyutlu (2B), tek katmanlı altıgen yapılu kafes biçiminde düzenlenmiş ve eşsiz özellikler gösteren bir malzemedir. Yüksek iletkenlik ve geçirgenlik sebebiyle sensörler, kataliz ve çevre alanlarındaki uygulamalar için önemli hale gelmiştir (Kuan ve diğ, 2015). Kendi başına bir araya gelen grafen ve türevleri olan 2B grafen filmleri ve üçboyutlu (3B) grafen kompozitler gibi benzersiz olan yapılarından dolayı fonksiyonel karbon bazlı malzemeler açısından olağanüstü yapı taşları olarak kullanılırlar (Seger ve Kamat, 2009). Kolaylıkla sentezlenebilmeleri ve yüksek verimli özellikte olmalarından dolayı geniş çaplı uygulamalarda kullanılabilirler (Zhao ve diğ, 2010).

Grafen oksit ise, az maliyette, büyük bazda grafen üretme potansiyeline sahip bir maddedir (Zhu ve diğ, 2010). Grafen oksit, kenarlarında farklı türde oksijen fonksiyonel grupları barındıran kovalent biçimde bağlanmış karbon atomlarından meydana gelen iki boyutlu olan ve organik olan polimerler ile uyum içerisinde olabilen bir tabakadan meydana gelmektedir (Kuilla ve diğ, 2010). Bu gruplar grafen oksiti güçlü bir hidrofilik hale getirip su içinde dağılma gösterir (Robinson ve diğ, 2008). Grafen oksitler toz halinde olup mekanik kararlılığı azdır. Bu malzemeler kullanılarak ana malzemeyi geliştirmek için polimerik malzemelerin takviyesi gereklidir (Mahendran ve diğ, 2016).

Polimer matrislere az miktarda grafen ilave edilmesi ile, sertlik, esneklik, aşınma vb. güçlendirilmiş özelliklere sahip yeni malzemeler elde edilir (Kasar ve diğ, 2018).

Grafen kompozitlerinin geliştirilip ve performanslarının artırılması için önemli olan etkenlerden biri, nano boyutta dolgu maddelerinin bir polimer matrisinde iyi dağılım göstermesidir (Zhao ve diğ, 2010). Grafenlerin bir çok avantajı olmasının yanı sıra bu kompozitlerin karşılaşmış olduğu bazı güçlükler vardır. Polimer içerisinde grafenin homojen dağılımı bu zorluklardandır (Guo ve diğ, 2018).

2.4.1. Grafen üretim yöntemleri

Grafen üretim yöntemleri; kimyasal buhar biriktirme, epitaksiyel büyütme, grafen oksitin indirgenmesi, karbon nanotüplerin aksenal açılması ve sıvı faz eksfoliasyon yöntemi olarak beş başlıkta incelenmektedir.

2.4.1.1. Kimyasal buhar biriktirme yöntemi

Kimyasal buhar biriktirme yöntemi (CVD), grafen üretiminde kalite olarak yüksek, verimli ve dönüştürülebilir bir üretim yöntemidir (Mattevi ve diğ, 2011). CVD metodu aşağıdan-yukarıya üretim yöntemidir ve kusursuz grafen katmanlarını sentezlemek için uygun bir yöntemdir. Ancak bu yöntemde grafenin sentezi için kullanılan ekipman ve aletler diğer yöntemlere nazaran maliyet açısından dezavantajlı konumdadır (Bedeloğlu ve Mahmut, 2016). Grafen tabakaları CVD metoduyla nikel üzerine biriktirilmiştir (Mattevi ve diğ, 2011). Son zamanlarda bu yöntem ile biriktirme işlemi nikel, paladyum, iridyum ve bakır üzerine gerçekleştirilmiştir. Bu yöntem geçiş metallerine buhar halindeki karbon atomlarının biriktirilmesi ve daha sonra ayırıcı görevindeki bir ajan ile geçiş metalleri yüzeyinden alınması işlemidir. Düşük molekül ağırlığındaki hidrokarbonlar karbon kaynağı olarak kullanılabilir (Bedeloğlu ve Mahmut, 2016).

2.4.1.2. Epitaksiyel büyütme

Bu üretim yöntemi genellikle çok yüksek kaliteli grafen elde etmek ve elektronik uygulamalar için uygundur. Epitaksiyel büyütme grafen'in Silisyum Karbür (SiC) üzerine büyütülmesidir. Epitaksiyel büyütme metodunda silisyum karbür tabakası büyütme şartına bağlı olup 1150 - 2000 °C arasında ısıtılır. Bu ısıtma neticesinde silisyum desorpsiyonu olur. Daha sonra kalan karbonlar epitaksiyel şekilde bir araya gelir ve grafen elde edilir. Elde edilen grafenin katman miktarı silisyum karbür tabakasının kalınlığı ile ilişkilidir. (Mattevi ve diğ, 2011).

2.4.1.3. Grafen oksitin indirgenmesi

Grafen oksit sentezinde Brodie, Staundenmaier, Offeman ve Hummers yöntemleri kullanılmaktadır. Bu metodlar, oksidantların ve güçlü asitlerin grafit ile oksidasyon esasına dayanır. Reaksiyonun koşulları, kullanılan yöntem ve grafitin özellikleri oksidasyonun derecesini belirlemede rol oynayan faktörlerdir (Song ve diğ, 2014). Fakat, grafen oksit (GO) üretiminde toksik kimyasallar kullanıldığı için zehirli gazlar ortaya çıkmaktadır. Hummers metodunda potasyum permanganat benzeri güçlü oksidasyon ajanları ve yüksek yoğunlukta sülfürik asit ile grafitin reaksiyonu gerçekleştirilmektedir (Topçu, 2012). Hummers metodunda oksidasyon sonrasında grafit yapısının içerisine hidroksil ve epoksi grupları yerleşir. Karıştırma işlemi sonucunda tabakalar arasına oksijen ve su barındıran gruplar girir ve güçlü bir etkileşim oluşturulup tabakaların birbirinden uzaklaştırılması sağlanır. Bu şekilde grafen oksit (GO) dönüşümü sağlanmış olur (Hu ve diğ, 2015).

Grafen oksitin çözücü içerisinde kolaylıkla yayılması, şeffaf özellikte olması, elektronik özelliklerinin ayarlanabilmesi ve mekanik özellikler bakımından üstün olması gibi avantajları nedeniyle kullanım alanları günden güne artmaktadır. Grafitteki karbon atomları, iki boyutlu düzlemde birbiri üstüne yığılmış geniş ve yassı levhalar oluşturacak şekilde birbirlerine bağlanmıştır. Karbon atomlarından oluşan düzlemin içerisindeki bağlar güçlü fakat düzlemler arasında ki bağlar zayıftır. Bununla birlikte Hummers yöntemi grafit tozlarının oksidantlar ile reaksiyona girmesi, istenmedik derecede yüksek ısıların meydana gelmesi ve zararlı gazların ortaya çıkması gibi tehlikeli basamaklar içerir. Ancak modifiye işlemler ile Hummers yöntemi güvenilir bir grafen oksit sentezi metodu haline gelebilmektedir. Bu modifiye işlemlerinden bazıları, kimyasal miktarlarının değiştirilmesi, grafit boyutunun küçültülmesi, reaksiyon işlem süresinin değiştirilmesidir. Modifiye edilmiş Hummers metodunda üretim miktarının fazla oluşu, maliyetin düşük oluşu, sentez süresinin kısa oluşu, zehirleyici gazların oluşmaması bu yöntemin önemli avantajlarıdır. Hummers metodu, laboratuvar ortamında grafit oksit üretmek için hala en çok kullanılan metottur (Liao ve diğ., 2011).

2.4.1.4. Karbon nanotüplerin aksenal açılması

Tek veya çok duvarlı karbon nanotüpleri farklı metotlar ile aksenal biçimde açılıp nanoşeritlere dönüştürülebilir. Bu üretim metodunda elde edilen grafenin tek veya çok katmanlı olmasının belirlenmesinde, kullanılan karbon nanotüplerin duvar sayısı etkili olmaktadır. Karbon nanotüplerin aksenal biçimde açılması için güçlü oksidasyonların kullanılarak gerçekleştirilebildiği kimyasal yöntemlerin yanı sıra fiziksel metotlarda gerçekleştirilebilir (Mattevi ve diğ., 2011).

2.4.1.5. Sıvı faz eksfoliasyon yöntemi (LPE)

Sıvı faz eksfoliasyon yöntemi maliyet olarak ucuz ve kolay bir yöntemdir. Bunun yanı sıra elde edilen ürünler kalite bakımından diğer metotlar ile elde edilen ürünlere nazaran daha yüksektir. Sıvı faz eksfoliasyon metodu ile grafen üretiminde günümüze kadar büyük başarılar sağlanmıştır. Bu yöntemde çok sayıda solvent ve uygun sürfaktanlar kullanılmıştır. Sıvı faz ekfolasyon yöntemi grafen üretiminde en çok kullanılan seri üretim yöntemi olmuştur. Bu yöntemin en büyük avantajı, saf veya genişletilmiş grafitin, grafenin ara katmanları arasında oluşan Van Der Waals çekme kuvvetlerini güçsüzleştirmek nedeni ile doğrudan bir solvent işlemine uygulandığı, basit bir işlem olmasıdır (Güler ve Güler, 2017).

2.4.2. Grafen takviyeli polimer matris kompozitler

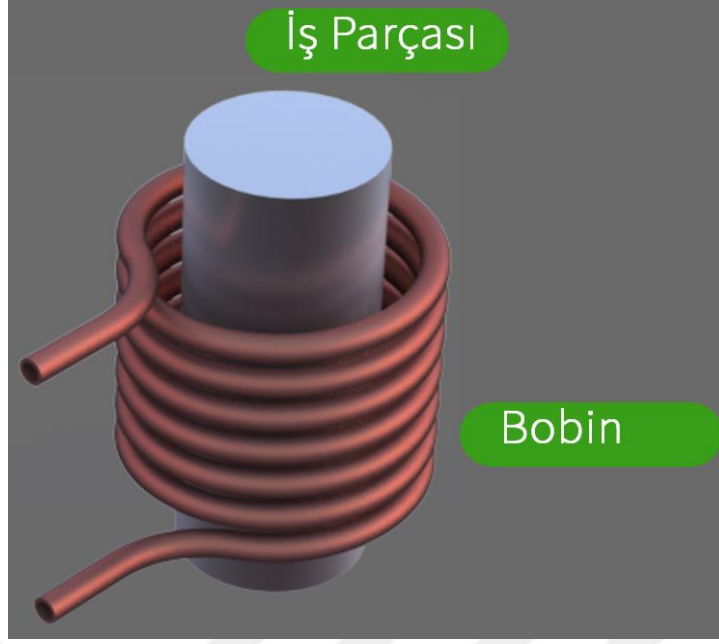
Yüksek performansa sahip grafen takviyeli kompozitler elde edebilmek için, ince olan karbon tabakalarının matrise ince biçimde dağılımı gerçekleşmelidir (Gudarzi ve Sharif, 2011). Grafenlerin matrislere homojen olarak dağıtılmasıyla, kompozit özelliklerinde önemli derecede gelişmeler elde edilir (Eda ve Chhowalla, 2009). Böylece üretilmiş olan grafen takviyeli polimer kompozitlerde, güçlü mekanik özellikler ve bariyer özelliği gibi önemli özellikler ortaya çıkmaktadır (Chang ve diğ, 2012). Günümüz teknolojik gelişmeleri esasında nano parçacıklara dayanmakta olup iki boyutlu grafen tabakaları, mekanik özelliklerinden ve yüksek yüzey alanı özelliklerinden dolayı bilimsel olarak ilgi duyulan bir konu olmuştur (Sadasiyuni ve diğ, 2015).

2.4.3. Grafen hidrojellerin genel özellikleri

Son yıllarda grafen, olağandışı özellikleri ve fazlaca alanda uygulama potansiyeli nedeniyle popüler araştırma malzemelerinden biri haline gelmiştir (Castro ve diğ, 2009). Grafen hidrojellerindeki üç boyutlu düzenleme, makro ölçekte boyut, gözenekli yapı, geçirgen yapı, yüksek erişilebilir yüzey alanı sahipliği, yüksek derece mukavemet ve esneklik, elektron iletkenliği olmak üzere çok sayıda faydalı özelliğe sahip sünger gibi düşük yoğunluklu malzemelerin oluşturulmasını mümkün hale getirir (Chabot ve diğ, 2014).

2.5. İndüksiyon ile Isıtma

İleri teknolojide sıklıkla kullanılan indüksiyon ile ısıtma son zamanlarda metal işleme ve ısıtma uygulamalarında sıklıkla kullanılan bir yöntem olmuştur. Tekrarlanabilir olması, güvenilir ve enerji tasarruflu ısı sağlamasından dolayı malzemelerin elektromanyetik olarak işlenmesinde önemli bir yere sahip olmuştur. Değişik modellerde indüksiyon ısıtıcılar, diğer benzeri alet ve ekipmanlara nazaran avantajlı konumdadır. İndüksiyon ile ısıtma, birden fazla faktör barındıran ısı transferi, elektromanyetik ve metalürjik olayların kombinesidir. Güç kaynağı, indüksiyon bobini, yük eşleme istasyonu ve iş parçası indüksiyon ile ısıtma sisteminde ana bileşenlerdir. (Şekil 2.6).



Şekil 2.6 : İndüktör bobin ve iş parçası (Yamaç, 2019)

İndüksiyon ısıtma sistemlerinde amacına uygun seçilmiş bir bobin ve bu bobinden istenilen frekansta akım geçirebilecek güç kaynağı bu sistemlerin temel unsurlarıdır. İndüksiyon ısıtma sisteminde yönü ve şiddeti değişen akım elde edilmiş olur. Isıtma bobini sayesinde üretilmiş olan farklı değerlerde manyetik alan içine metal bir parça konulduğunda iletken olan metalin üzerinde gerilim indüklenip metal parçada akım oluşturulur ve metal parçanın direnci üzerinde harcanan güç ısı olarak ortaya çıkar.

2.5.1. Magnetit (Fe_3O_4) nano partiküller

Son yıllarda nanoteknolojinin gelişmesi ile birlikte endüstriyel alanlarda nanomalzemelerin sentez ve uygulaması önem kazanmıştır (Mylikie ve diğ. 2021). Kullanılan bu nanomalzemeler içerisinde manyetik nanopartiküller (MNP) yaygın biçimde kullanılan malzemelerdir. Bu şekilde olan nanomalzemeler genel olarak bir manyetik çekirdekten ve bu çekirdeği çevreleyen kabuktan meydana gelir. Bu çekirdek genellikle manyetit (Fe_3O_4), maghemit ($\gamma-Fe_2O_3$) ve FeO biçimindeki demir oksitlerdir. Ancak çekirdek kısımlarının hazırlanması için genellikle manyetit (Fe_3O_4) kullanılmaktadır (Horak ve diğ, 2007). Yüzey-hacim oranının fazla olması, yüzey alanının yüksek olması ve farklı bir manyetik alanda ayrılmanın kolay olması manyetit nanopartikülleri önemli hale getiren özelliklerdir. Bu özelliklerinden dolayı biyomedikal alanlarda yaygın bir biçimde kullanılmaktadır (Liu ve diğ, 2013). Manyetit nanopartiküller biyomedikal uygulamalarda kanserin teşhis edilmesi ve tedavi edilmesi (Manyetik Rezonans Görüntüleme), doku

mühendisliği ve biyosensörler gibi alanlarda kullanılmaktadır (Long ve diğ, 2015). Bununla birlikte manyetik hipertermi, tümör bölgesini ısıtıp kanserli hücreleri ortadan kaldırmayı amaçlar. Manyetik nano partiküller, alternatif akım (AC) ile indüklenen bir manyetik alana (AMF) maruz bırakıldıklarında hızlı bir şekilde ısıtılabilirler. Bu ısı, malzemeye homojen bir biçimde dağılma gösterir. Bu yöntem ile ilaç yüklü manyetik nanopartiküllerin istenilen bölgeye ulaşip o bölgede ilaç salımını yapması için manyetik yönlendirme işlemi sağlanmaktadır (Meenach, 2010). Bu nanokompozitler AMF altında ısındığı, indüksiyon cihazının gücünün artması ile ısınma hızında artış görüldüğü ve ısınma hızı ile ilaç salım hızının arttığı görülmüştür. Kontrollü ilaç salımı ve hipertermi uygulamalarında sentezlenmiş olan bu manyetik alana duyarlı nanokompozitler uygun bir adaydır (Boztepe, 2021).

Atık suların arıtılması, enzim veya diğer biyomoleküllerin immobilizasyonu ve medikal uygulamalarda manyetik hidrojel nano kompozitler kullanılmaktadır (Schexnaider ve Schmidt, 2009).

Ang ve diğ, 2007 yılında mikro boyutta Fe_3O_4 parçacıklı poli(N-izopropil akrilamit) jeli sentezleyip kanser tedavisi hipertermi için kullanılabilirliğini araştırmışlardır.

Satarkar ve diğ, 2008 yılında p(N-izopropilakrilamit)- Fe_3O_4 hidrojel nanokompozitlerini sentezleyip hidrojel nanokompozitten B12 vitamini salımında çalışma gerçekleştirmiştir.

2.6. Hidrojellerin İlaç Salımı

Vücudumuzda meydana gelebilecek hastalıkların önlenmesi ve bu hastalıkların tedavisinde bazı için ilaçlar kullanılmaktadır. Kullanılan ilaçlar kimyasal veya biyolojik yapıda olabilir. Bu ilaçlar vücuda çeşitli yollardan alınabilir ve vücudun çeşitli bölgelerine salınabilir. Bundan dolayı ilaç salım sistemleri üzerine yapılan çalışmalar önem arz etmektedir. İlaç salım sistemleri, ilacın farmakolojik özellikleri, ilacın salım hızı, ilaç etki etme süresi ve ilaç etki yeri ile görülebilecek çeşitli yan etkiler gibi ilacın özelliklerinin kontrol edilmesinde hayati derecede bir öneme sahiptir. İlaç salım sistemi, kullanılan ilacın, olması gereken zamanda uygun bir dozda etkili olmasını sağlar. Bazı durumlarda ilaçların salımında izlenen yol karmaşık olabilir ve hastaya bazı rahatsızlıklar verebilir (Anushree, 2007). Bundan dolayı ilaç salımı uygulamalarında bazı teknolojiler geliştirilmiştir. Kullanılan taşıyıcının uyuması gereken koşullar vardır. Bu taşıyıcının hem ilaç hem de vücut

ile biyouyumluluğu olması gereklidir. Bu şartlara uyan hidrojeller bu amaçla kullanılmaktadır ve günümüz teknolojisinde bu alanda kullanımının önemi artmıştır.

2.6.1. Hidrojellerin ilaç salım mekanizmaları

Hidrojeller ilaç salım uygulamaları için oldukça uygun yapıdadırlar. Hidrojellerin sahip olduğu özellikler onu ilaç salımında önemli bir konuma taşır. Hidrojellerin hidrofilik özelliklerinden dolayı içine büyük miktarlarda su çekerler. Bundan dolayı, moleküler salım mekanizmaları hidrofobik polimerlerden çok farklıdır. İlacın salınımını kontrol etmek için farklı sistemler geliştirilmiştir. Hidrojellerden ilaç salım mekanizmaları; difüzyon kontrollü, kimyasal kontrollü ve şişme kontrollü sistemler olarak 3 grupta incelenebilir (Zuhal, 2008).

2.6.1.1. Difüzyon Kontrollü Sistemler

Hidrojellerin ilaç salımında difüzyon kontrollü sistemler en çok kullanılan sistemdir. Çok yoğun ortamdan az yoğun ortama partikül ya da atom taşınmasına difüzyon denilir. Kullanılan ilaç önce hidrojelin içerisine oradanda hidrojelin yüzeyine taşınır. Daha sonra hidrojelin çevresinde bulunan sıvıya geçer. Membran ve matris sistemler olarak iki grupta incelenir.

i. Membran sistemler

Membran sistemlerde, kullanılan ilaç bir polimer membran içinde çözülmüş bir halde veya dağılmış bir şekilde bulunmaktadır. İlk aşamada kullanılan ilaç rezervuardan membrana geçer ve sonrasında membranın diğer yüzüne difüze olur. En son olarak ise alıcı ortam içine girer. İlacın difüzyon hızını membranın kalınlık ve geçirgenliği kontrol eder (Ranade, 1990).

ii. Matris Sistemler

Bu sistemlerde, kullanılan ilaç polimerin içerisinde homojen bir şekilde çözülmüş veya dağılmış haldedir. İlk olarak yüzeye yakın mesafede olan ilaç salınımı gerçekleşir. Daha sonra, yüzeyden uzak olan ilaç, matris boyunca uzun ve karmaşık bir yoldan geçeceğinden salım süresi fazla zaman alabilir. Bu nedenle, bazı durumlarda matris sistemlerde sürekli azalan salım oranı ile birinci dereceden salım davranışı görülebilmektedir (Peppas ve diğ, 2000).

2.6.1.2. Kimyasal kontrollü sistemler

Zincire takılı sistemler ve biyoparçalanabilir sistemler olmak üzere iki başlıkta incelenebilir.

i. Biyoparçalanabilir sistemler

Aynı zaman diliminde parçalanabilen salım sistemidir. Bu yapıda olan polimerler çoğunlukla hidrofilitik özelliktedir. Membran veya matris türünde olabilir. İlaç salınımı zaman içerisinde kütle ve yüzeyin bozulması ile gerçekleşir. Bu şekilde ilaç difüze edilip dış çevreye salınır. Biyoparçalanabilir sistemin avantajlı olmasının sebebi ilaç salım işleminden sonra hidrojelin kaldırılması için ikinci bir işleme gerek duyulmamasıdır (Ranade, 1990).

ii. Zincire takılı sistemler

Zincire takılı sistemde ilacın salımı bağdaki bozulma oranıyla kontrol edilir ve kullanılan ilaç polimerin zincirine enzimatik veya hidrolitik bir bağla bağlanmıştır. Kimyasal bağlanma ile aktif madde polimer zincirine aşılınıp hidroliz ve enzimatik yarıma ile salınır. Bu sistemin avantajlı tarafı, aktif maddenin yüksek yük alma özelliğinde olmasıdır (Peppas ve diğ, 2000).

2.6.1.3. Şişme Kontrollü Sistemler

Şişme kontrollü sistemler, ilacın difüzyonunun hidrojelin şişme olayından daha hızlı olduğu durumlarda meydana gelir (Siepmann ve Peppas, 2001). Bu sistemde polimerler camsı halde bulunur. İlaç ise matris boyunca durağan bir halde çözünmüş ya da dağılmış bir yapıdadır. Matris içerisine çözücü maddenin girişi ile camsı haldeki katı polimerde şişme davranışı gözlenir, geçiş sıcaklığı azalır ve polimer jelle benzeyen kauçuk yapıda bir hal alır. Kauçuk türü bir yapıya geçtikten sonra makromoleküller ortaya çıkarak ilaç ortama difüze edilir (Ende ve Peppas, 1996). Şekil 2.7'de şişme kontrollü sistemlerin mekanizması gösterilmiştir.



Şekil 2.7 : Şişme kontrollü sistemlerin mekanizması (Brahima, 2016).

2.6.2. Hidrojeller ve ilaç salım sistemleri ile ilgili yapılan çalışmalar

İlaç salım sistemleri ve hidrojeller ile ilgili değişik çalışmalar yürütülmüştür. Sıcaklık ve pH duyarlı pozitif yüklü hidrojeller, farklı miktarlarda N-izopropilakrilamid ve NN'-dimetilaminopropilmetakrilamid kopolimerize edilip hazırlanmıştır. pH'a bağlı faz geçişinin sıcaklıktan güçlü bir biçimde etkilendiği görülmüştür. Aynı zamanda sıcaklığa bağlı geçişte pH'dan büyük oranda etkilenme görülmüştür. Sıcaklık arttıkça, jel şişme davranışının değişimdeki geçiş derecesi daha büyük hal almış ve pH değerinin dahada düştüğü gözlemlenmiştir (Park ve Hoffman, 1992).

Kitosan ve poli (NIPA) kullanılarak pH ve sıcaklığa duyarlı kopolimerik hidrojeller sentezlenmiştir. Daha sonra bu jeller asetilsalisilik asitle yüklenip farklı sıcaklık ve pH değerlerinde ilaç salımları HPLC teknikleri ile izlenmiştir (Şenol ve diğ, 2006).

Jelatin, Sodyum Aljinat ve α -Selüloz kullanılarak hidrojeller hazırlanmış ve tekli, ikili, üçlü polimer barındıran hidrojellerin farklı çözeltiler içerisinde şişme davranışları incelenmiştir. Daha sonra ilaç aktif maddesi Siprofloksasin HCl olan ilaç hidrojellere ilaç yüklenip ilaç salımları incelenmiştir. İlaçtaki aktif madde ile hidrojel arasında kimyasal etkileşim görülmediği fakat fiziksel olarak hidrojele yüklendiği gözlemlenmiştir. Alınan bu sonuç hazırlanmış olan hidrojellerin bu ilaçtaki aktif maddenin salımı için kullanılabileceğini göstermiştir (Kışmir, 2011).

Boztepe (2021) manyetik alan duyarlı nanopartiküllerin emülsiyon polimerizasyon metodu ile kaplanıp kabuk çekirdek yapılı poli (akrilamid-vinil sülfonik asit)-polivinilalkol/Fe₃O₄ (poli (AAM-VSA)-PVA/Fe₃O₄) nanoküreler sentezleyip ve bu sentezlenmiş olan nanokürelere etken maddesi doksorubisin olan ilacı emdirme metodu ile yükleyip farklı şiddetteki AMF altında ilaç salım kinetiklerini incelemiştir. Bu çalışmada indüksiyon makinası 900, 1200 ve 1500 watt gücünde ayarlanarak bu güçteki AMF değerleri altında ilaç salım davranışları incelenmiştir. Çözelti sıcaklığı 900 watt AMF değeri altında 180 dakika sonunda 63 °C'ye ulaşmıştır. Buna karşın aynı süre içerisinde 1500 watt AMF değeri altında çözeltinin sıcaklığı 78 °C'ye ulaşmıştır. Yapılan bu çalışma sonucunda, sentezlenmiş olan nanokompozitlerin AMF altında ısınma gösterdiği ve indüksiyon gücünün artmasıyla ısınma hızının doğru orantılı olduğu, aynı zamanda ısınma hızının artmasıyla ilaç salım hızının artmış olduğu belirlenmiştir. Sentezlenmiş olan poli (AAM-VSA)-PVA/Fe₃O₄ nanokompozitlerin ilaç salım kapasitesinin % 92 seviyelerinde olduğu saptanmıştır. Yapılan bu çalışma sonucunda manyetik alana duyarlı olan nanokompozitlerin

kontrollü ilaç salım sistemleri için ve hipertermi uygulamaları için uygun olabileceği kanaatine varılmıştır.

Erdogan ve diğ. (2022) yapay sinir ağları kullanılarak farklı AMF altında manyetik duyarlı poli (NIPAAm-co-VSA) / Fe₃O₄ ferrojellerin şişme ve ısınma davranışlarını modellemişlerdir. Çalışmada (poli (NIPAAm-co-VSA) / Fe₃O₄ IPN) ferrojel serileri sentezlenmiştir. İlk esnada sıcaklığa duyarlı poli (NIPAAm-co-VSA) IPN hidrojenleri emülsiyon ve çözelti polimerizasyonu yöntemi ile sentezlenmiştir. Sonra Fe₃O₄ nanoparçacıklar indirgenip hidrojel sistemlerine yüklenmiştir. Daha sonra manyetik indüksiyonla ısıtılarak 1.37, 1.64 ve 1.91 mT manyetik alan değerlerinde ısınma ve şişme davranışları incelenmiştir. Bu davranışların modellenmesinde yapay sinir ağları kullanılmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda 1.37, 1.64 ve 1.91 mT manyetik alanlar altında ferrojellerin ısınma ve şişme davranışı, tamamen şişmiş durumdaki ferrojellerin şişme kapasitesi ve yapısında bulunan Fe₃O₄ miktarına bağlı bulunup karmaşık ısınma ve şişme davranışı gösterdiği saptanmıştır. Bu bilgiler ışığında ferrojeller kontrollü ilaç salımı, hipertermi uygulamaları ve sensör teknolojileri gibi biyomedikal uygulamalarda güvenli bir şekilde kullanılabileceği kanısına varılmıştır.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu bölümde, yapılan deneysel çalışmalarda kullanılan cihazlar, kullanılan kimyasallar ve yöntemler hakkında bilgi verilmektedir.

3.1. Deneyde Kullanılan Kimyasal Malzemeler, Cihazlar ve Aletler

Çizelge 3.1’de deneyde kullanılan temel kimyasal maddelerin isimleri, mol ağırlıkları, kimyasal yapıları ve formülleri verilmiştir.



Çizelge 3.1: Deneyde 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'- tetrametiletildiamin (TEMED)		$(CH_3)_2NCH_2CH_2N(CH_3)_2$	116.2
Amonyum Persülfat (APS)		$(NH_4)_2S_2O_8$	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

Demir klorür, demir sülfat, grafit tozu (ortalama tanecik boyutu $1\mu\text{m}$), hidroklorik asit, sülfürik asit, sodyum hidroksit, amonyum hidroksit, potasyum permanganat, sodyum borhidrür, etil alkol, aseton kullanılan diğer kimyasallardır.

Etüv nüve FN 500, hassas terazi citizen scale cx 220, nüve saf su cihazı, soğutmalısı banyosu BS 402 nüve, pH metre hanna instruments HI 2211, ısıtıcılı manyetik karıştırıcı “Daihan-band” SMHS-3, Vorteks NM 110, ultrasonik banyo ve otomatik pipetler deneysel aşamada kullanılan temel ekipman ve aletlerdir.

3.2. Deneysel Yöntemler

3.2.1. İndirgenmiş Grafen Oksitin (rGO) sentezlenmesi

İndirgenmiş grafen oksit modifiye Hummer’s metodu ile temel olarak iki aşamada sentezlenmiştir. İlk aşamada grafit tozundan grafen oksit (GO) sentezlenmiş, ikinci aşamada ise grafen oksitin indirgenmesiyle indirgenmiş grafen oksit (rGO) sentezlenmiştir. Şekil 3.1’ de GO ve rGO sentezi deney düzeneği verilmiştir. Bu yöntemde, 5.00 gram grafit tozu, 2.50 gram NaNO_3 ve 115 mL H_2SO_4 , 1000 mL 'lik iki boyunlu yuvarlak tabanlı bir balon reaktöre alınmıştır. Bu karışım 1200 rpm'de $5\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 30 dakika karıştırılmış daha sonra çözeltiliye yavaş yavaş 15.00 gram potasyum permanganat (KMnO_4) ilave edilerek $5\text{ }^\circ\text{C}$ ' de 30 dakika ve $35\text{ }^\circ\text{C}$ ' de 2 saat karıştırılmıştır. Reaktöre yavaş yavaş 200 ml damıtılmış su ilave edilerek $95\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyonu durdurmak için çözeltiliye %30' luk hidrojen peroksit (H_2O_2) çözeltilisinden 30 mL eklenmiştir. Bu aşamada çözelti rengi kahverengiye dönmüştür. Metal iyonlarını, sülfat iyonlarını ve hidronyum iyonlarını uzaklaştırmak için çözelti süzülüp ve önce 500 mL % 10'luk HCl ile, ardından pH 7 olana kadar saf su ile yıkanıp filtre edilmiştir.

İndirgenmiş grafen oksit (rGO) elde etmek için, 6 g grafen oksit (GO), ultrasonik banyo yardımıyla 200 ml damıtılmış su içinde 3 saat boyunca dispers edilmiştir. Karışım, geri yoğunlaştırılmalı soğutucu ve yağ banyosu düzeneğine yerleştirilen 500 mL'lik iki boyunlu yuvarlak tabanlı bir cam reaktöre aktarılmıştır. Daha sonra çözeltiliye yavaş yavaş 2.00 g sodyum borohidrür (NaBH_4) ilave edilip $80\text{ }^\circ\text{C}$ ' de 12 saat karıştırılmıştır. Bu aşamada çözelti rengi siyaha dönmüştür. Karışım aseton ve daha sonra damıtılmış su ile yıkanarak süzülüp, rGO tozları, $40\text{ }^\circ\text{C}$ 'de bir vakumlu etüvde kurutulmuştur.



Şekil 3.1 : Grafen oksit (A) ve indirgenmiş grafen oksit (B) sentezi deney düzeneği

3.2.2. Emülsiyon polimerizasyonu ile nano yapılı poli (NİPAAm-ko-VSA) hidrojelilerin sentezlenmesi

Ferrojellerin sıcaklığa duyarlı olarak daha hızlı davranış sergilemeleri ve daha üstün mekanik özelliğe sahip olmaları amacıyla, yapıda IPN ajanı oluşturan nano poli (NİPAAm-ko-VSA) hidrojelileri emülsiyon polimerizasyon yöntemi sentezlenmiştir. Bu amaçla, Şekil 3.1’de temsil edildiği gibi, iki boyunlu düz tabanlı ve 500 mL hacimli cam balonda NİPAAm ve VSA monomerlerin molce toplamının %2.7’si kadar sodyumdodesil sülfatın (SDS) tartılıp 300 ml saf su ile çözünmesi sağlanmıştır. 26 mmol NİPAAm, toplam monomerin molce %1.5’ i kadar çapraz bağlayıcı metilen bisakrilamid (MBA), NİPAAm’ ın % 5.0 ‘i kadar vinilsülfonik asit sodyum tuzu çözeltisi (VSA) bir beher içerisinde 100 ml saf suda çözülmüştür. Homojen çözelti cam balon içerisine eklenerek 750 °C sıcaklıkta, homojen misel dağılımı olması için 2 saat karıştırılmıştır. Ardından inert azot atmosferi altında, toplam monomerin molce % 2’si kadar 20 ml saf suda çözülmüş amonyum persülfat (APS) başlatıcısı damla damla cam balona eklenerek 900 rpm karıştırma hızında 75°C’de 18 saat sürede polimerleştirilmiştir. Elde edilen polimer çözeltisi diyaliz membran içerisine konularak, 20 L hacimli kaptaki bulunan saf su içerisinde yıkanması reaksiyona girmeyen monomerlerin, başlatıcıların ve diğer kirliliklerin ayrılması sağlanmıştır. Bu saflaştırma işlemine iki hafta boyunca, her gün yıkama suyu değiştirilerek devam edilmiştir.



Şekil 3.2 : Emülsiyon polimerizasyon deney düzeneği

3.2.3. Çözelti polimerizasyonu ile IPN yapılı poli(NIPAAm-ko-VSA)-rGO hidrojenlerin sentezlenmesi

Yapısında indirgenmiş (rGO) içermeyen (% 0 rGO) ve toplam monomer kütlelerinin ağırlıkça % 1, % 2, % 3, % 4 ve % 5' i oranında rGO içeren hidrojenler, çözeltide radikal polimerizasyon yöntemi ile sentezlenmiştir. Bu hidrojenler sırasıyla C₀ (rGO içermeyen), C₁, C₂, C₃, C₄ ve C₅ olarak adlandırılmıştır. Poli (NIPAAm-ko-VSA)-rGO IPN hidrojen kompozitlerini sentezlemek için 36.00 mmol NIPAAm, 1.80 mmol VSA, 0.75 mmol MBAAm ve 0.2 mL TEMED (1 g/10 mL), 6 mL deiyonize saf su içinde çözülmüş ve 0.22 g kuru poli (NIPAAm-co-VSA) nanojelleri iyice dispers edildikten sonra 10 mm çapındaki cam tüplere aktarılmıştır. Tüplere rGO çözeltilerinden gerekli miktarlarda rGO (10 mg rGO/mL su) eklenmiş ve toplam çözelti hacimleri saf su ile 10 mL'ye tamamlanmıştır. Karışımlar 2 saat buz banyosunda, saf azot gazı atmosferi (inert ortam) altında 900 rpm hızda karıştırılmıştır. İnert atmosfer altında 0.5 mL APS (1 g/4 mL) ilavesiyle polimerizasyon reaksiyonu başlatılmış, 24 saat reaksiyon tamamlanması için beklenmiştir. Reaksiyonlar tamamlandıktan sonra yumuşak, elastik ve uzun silindirik şekillerde hidrojenler elde edilmiştir. Hidrojenler 15 mm uzunluğunda parçalar halinde kesilip, hidrojen ağında bulunan reaksiyona girmemiş monomerleri uzaklaştırmak için 48 saat boyunca oda sıcaklığında saf suya daldırılmıştır. Yıkama suları 8 saat aralıklarla değiştirilmiştir. Dengeye şişme değerine ulaşan hidrojen numuneleri -20 °C'de 24 saat dondurulmuş, ardından 10 °C'de 1 Pa basınç altında 96 saat liyofilize edilmiştir. Böylece kuru C kodlu hidrojen serileri elde edilmiştir.

3.2.4. poli(NIPAAm-ko-VSA)-rGO/Fe₃O₄ IPN hidrojel kompozitlerin (Ferrojellerin) sentezlenmesi

Poli (NIPAAm-ko-VSA)-rGO/Fe₃O₄ IPN hidrojel kompozit (Ferrojel) serisi yerinde çökeltme '*in situ*' yöntemi ile sentezlenmiştir (Boztepe, 2022). Kurutulmuş poli (NIPAAm-ko-VSA)-rGO hidrojel serisi, 2 gün boyunca saf suya daldırılmış, denge şişme durumuna ulaştıktan sonra 500 mL 0.025 M FeSO₄ ve 0.050 M FeCl₃ ((Fe²⁺) / (Fe³⁺) = 1: 2) içeren başka bir behere aktarılmıştır. Demir iyonlarıyla yüklü hidrojel ağlarını elde etmek için 24 saat manyetik karıştırıcı ile karıştırılmıştır. Demir iyonu yüklü hidrojeller, bağlanmamış Fe iyonlarını uzaklaştırmak için iki kez damıtılmış su ile durulanmıştır. Demir iyonu yüklü hidrojeller daha sonra 24 saat boyunca bir 0.10 M NH₄OH çözeltisine aktarılmış, hidrojel matrisi içinde yer alan demir iyonlarının indirgenerek Fe₃O₄ manyetik nano parçacıklarının oluşması sağlanmıştır. İndirgeme işlemlerinden sonra, hidrojel-rGO/Fe₃O₄ kompozit sistemleri tekrar saf su ile yıkanmıştır. C₀, C₁, C₂, C₃, C₄ ve C₅ hidrojellerinin Fe₃O₄ ile kompozitleri sırasıyla CT₀, CT₁, CT₂, CT₃, CT₄ ve CT₅ olarak yeniden adlandırılmıştır.

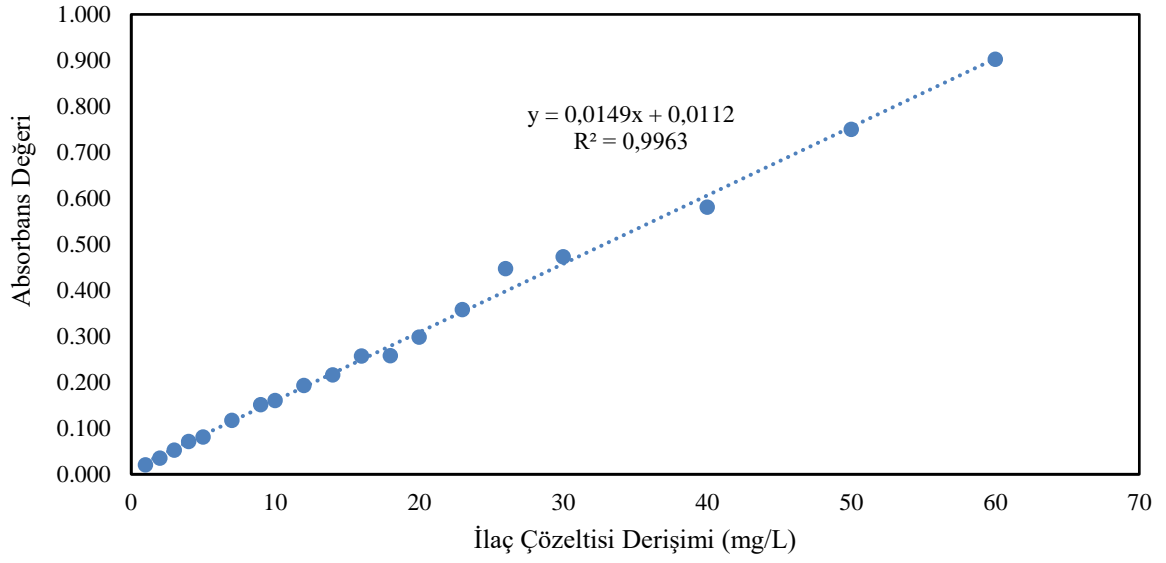
3.3. poli(NIPAAm-ko-VSA)-rGO/Fe₃O₄Ferrojellerin şişme kapasiteleri

Suda dengede şişen (m_d) ve liyofilizatörde sabit ağırlığa (m_0) ulaşıncaya kadar kurutulan poli (NIPAAm-ko-VSA)-rGO, demir iyonu emdirilmiş hallerinin ve poli (NIPAAm-ko-VSA)-rGO/Fe₃O₄ferrojellerinin ağırlıkları elektronik terazi (Sartorius, GC1603, $d=0.0001$ g) ile ölçülmüştür. Şişme kapasiteleri (S_d) Eşitlik (3.1) kullanılarak hesaplanmıştır.

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

3.4. Hidrojellere doksorubisin (DOX) yüklenmesi

Sentezlenen poli (NIPAAm-ko-VSA)-rGO/Fe₃O₄ferrojellere ilaç emdirme işlemlerinden önce farklı derişimlerde hazırlanan Doksorubisin (DOX) ilaç çözeltilerinin kalibrasyon eğrisi oluşturulmuştur (Şekil 3.3). Bunun için HACH DR 3900 UV-Spektrofotometre kullanılmış ve 483 nm dalga boyunda ölçümler yapılmıştır (Şekil 3.4).



Şekil 3.3 : DOX Kalibrasyon Eğirisi



Şekil 3.4 : Doksorubisin ilaç aktif maddesinin HACH DR 3900 UV-Spektrofotometrede dalga boyu taraması

İlaç yüklenmeden önce liyofilizatörde kurutulan vekuru kütleleri bilinen hidrojeller önce saf suda dengeye gelene kadar şişmiş ve ardından ilaç çözeltisine bırakılmıştır. Sentezlenen CT₁, CT₂, CT₃, CT₄ ve CT₅ kodlu hidrojellere ilaç emdirme işlemi hacmi 100

mL ve derişimi 200 ppm olan doksorubisin (DOX) ilaç çözeltileri içerisinde silindirik geometrideki hidrojellerin manyetik karıştırıcı ile 300 rpm karıştırma hızında 24 saat karıştırılmasıyla yapılmıştır. İlaç emdirme işlemlerinden sonra çözeltilerin derişimleri UV-Spektrofotometrede okutularak hidrojellerin kuru ağırlıkları başına ilaç yüklenme kapasiteleri (mg ilaç/ g polimer) Eşitlik 3.2 kullanılarak hesaplanmıştır.

$$Q_{\text{kap}} = \frac{C_0 - C_d}{m_0} \quad (3.2)$$

Bu eşitlikte Q_{Kap} , hidrojin ilaç adsorplama kapasitesi (mg ilaç/ g kuru polimer), C_0 , başlangıçta ilaç çözeltilerinde bulunan ilaç miktarı (mg), C_d , denge derişimine ulaşan ilaç çözeltilerinde bulunan ilaç miktarıdır (mg). Örneğin CT_1 hidrojinin ilaç tutma kapasitesini hesaplamak için; liyofilizasyon sonucu kuru haldeki CT_1 hidrojin numunesinin kütlesi 0.0641 gramdır. Başlangıçta ilaç çözeltileri 200 ppm (20 mg DOX /100 mL)'dir. CT_1 hidrojinine ilaç yükleme sonrası ilaç çözeltileri derişimi 134 ppm'e (13.4 mg DOX /100 mL) düşmüştür. Aradaki derişim farkından; 6.60 mg DOX, kuru kütlesi 0.0641 g olan CT_1 hidrojinli tarafından adsorplanmıştır. Böylelikle CT_1 hidrojinin ilaç tutma kapasitesi yaklaşık 103 mg DOX/ g polimerdir. Benzer olarak CT_0 , CT_1 , CT_2 , CT_3 , CT_4 ve CT_5 ferrojellerinin ilaç yükleme kapasiteleri sırasıyla 88, 103, 111, 119, 106 ve 101 mg DOX/ g polimer olarak hesaplanmıştır.

3.5. İlaç yüklü ferrojellerin AMF altında ilaç salımlarının incelenmesi

Poli (NIPAAm-ko-VSA)-rGO/Fe₃O₄ ferrojellerin alternatif manyetik alan (AMF) altında DOX salma davranışlarını karakterize etmek için, ilaç salım kinetikleri, Şekil 3.5.'de gösterilen ticari bir indüksiyon ısıtma sistemi (ONX6 Induction) kullanılmıştır. İndüksiyon cihazı, güçlendirici transformator (inverter kutusu) ve su soğutmalı bakır bobinli bir manyetik indüksiyonlu ısıtma sistemi olmak üzere iki ana bölümden oluşmaktadır. Çapı 34 mm ve 5 tur selenoid bobine sahip cihaz maksimum 5.5 kW güce ve 360 kHz frekansa sahiptir. İndüksiyon cihazının bobinine yerleştirilmiş plastik tüp içerisinde 50 mL saf suya bırakılan ilaç yüklü ferrojellerin ilaç salım kinetikleri 1.37, 1.64 ve 1.91 militesla (mT) olmak üzere üç farklı manyetik alan altında ve farklı zaman aralıklarında incelenmiştir. Bunun için AMF etkisi altındaki ve ilaç yüklü ferrojeli içeren plastik tüplerden farklı zamanlarda 0.2 mL alınan numuneler UV-Vis spektrofotometrede okutularak çözeltilerin ilaç derişimleri saptanmıştır. Aynı zamanda plastik tüp kapağından çözeltilerine daldırılan termometre ile anlık olarak çözeltilerinin sıcaklıkları not edilmiştir.

3.6. Yapısal Karakterizasyonlar

3.6.1. XRD Analizi

GO ve rGO katmanları arasındaki değişimi, kristal özelliklerini incelemek ve poli(NIPAAm-ko-VSA)-rGO ile poli (NIPAAm-ko-VSA)-rGO/Fe₃O₄ IPN Hidrojel kompozitlerin karakterizasyonu için XRD spektrumları XRD cihazı ile İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Merkezi Laboratuvarında elde edilmiştir.

3.6.2. FT-IR analizi

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

3.6.3. SEM, EDX ve haritalama analizleri

Hazırlanan hidrojellerin yüzey morfolojisi, elementel içerikleri ve demir dağılımlarını karakterize etmek için İnönü Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında bulunan LEO Evo 40 Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ve SEM ile birleştirilmiş bir X-ışını spektrometresi (EDX) analizörü ile gerçekleştirilmiştir.

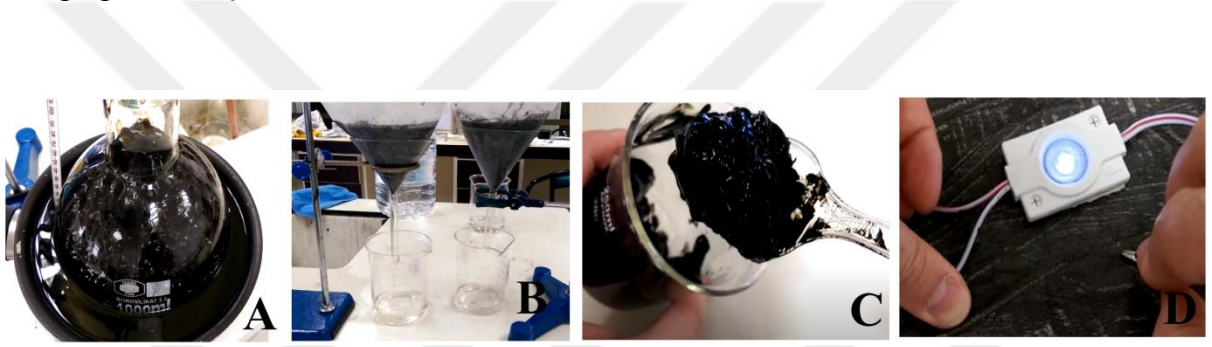
3.6.4. Titreşimli numune manyetometresi (VSM) analizi

Manyetik ölçümler Quantum Design PPMS-9 T sisteminin titreşimli numune manyetometresi (VSM) cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. M-H verileri 0 ile 90 kOe arasındaki manyetik alanlarda alınmıştır.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

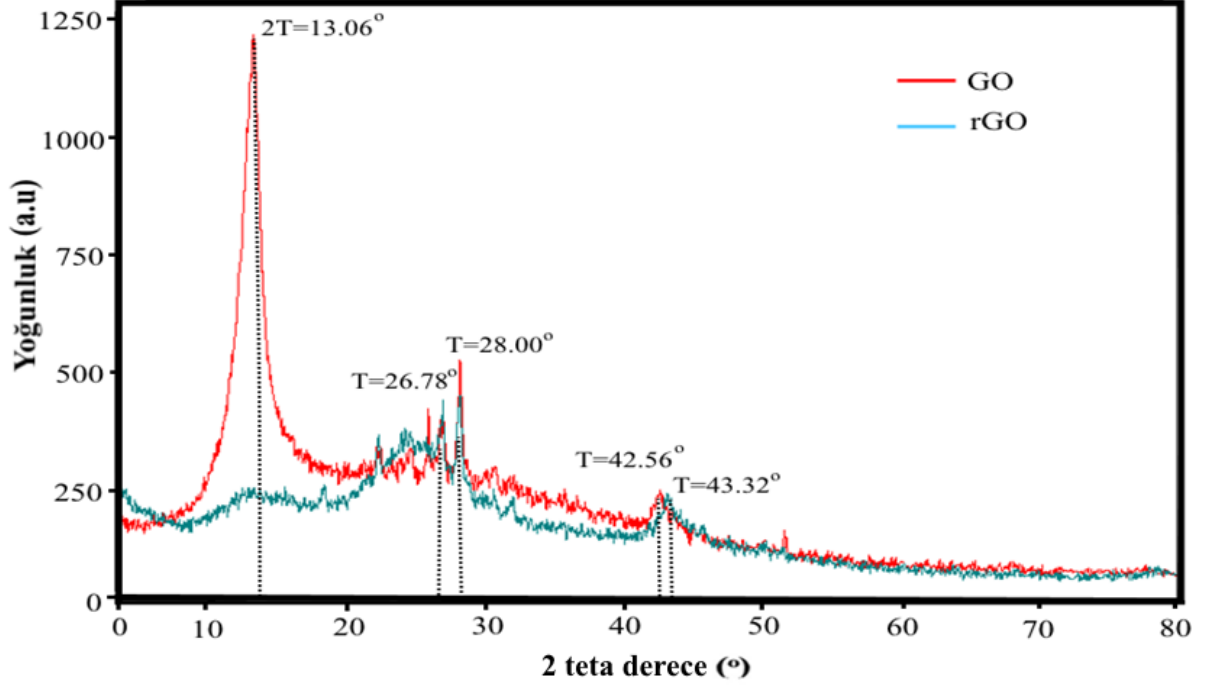
4.1. Poli (NIPAAm-ko-VSA)-rGO/Fe₃O₄ Ferrojellerin Sentezlenmesi ve Karakterizasyonu

Ferrojellerin yapısında farklı oranlarda bulunan indirgenmiş grafen oksit (rGO) modifiye Hummer's metodu ile sentezlenmiştir. Bunun için önce grafitten grafen oksit (GO) sentezlenmiş, daha sonra GO' nun sodyum borhidrür ile indirgenmesiyle rGO sentezlenmiştir. Şekil 4.1. de rGO'nun sentezlenme aşamaları ve elektriksel iletken özelliğe olduğu gösterilmiştir.



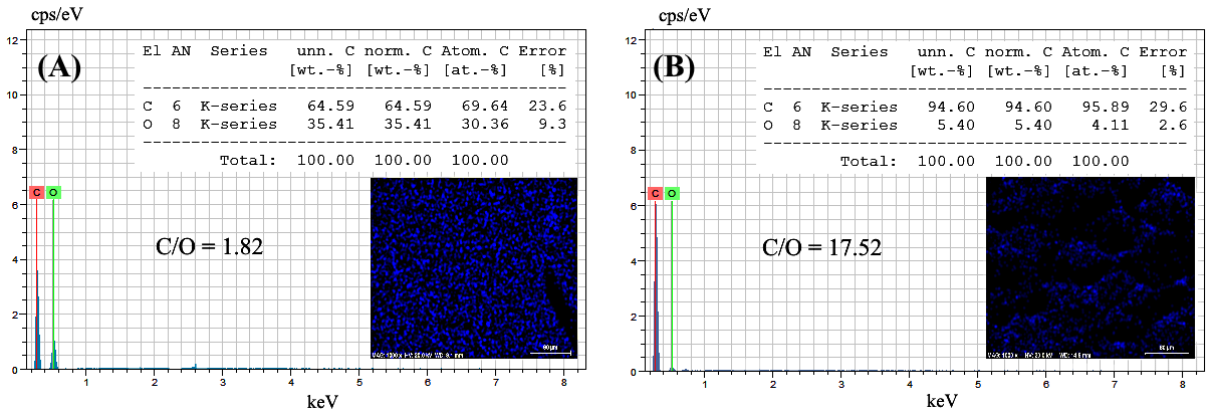
Şekil 4.1 : İndirgenmiş grafen oksit sentez aşaması ve elektriksel iletkenliği (A: NaBH₄ ile indirgeme reaksiyonu, B: süzme ve yıkama aşaması, C: ıslak yapıdaki rGO ve D: süzme işlemi sonrası süzgeç kağıdı üzerinde kalan kurumuş rGO' nun devreyi tamamlayarak elektriksel iletken olduğunu gösteren fotoğraf).

Grafen oksit ve indirgenmiş grafen oksit yapısal karakterizasyonu XRD analizi ile yapılmıştır. Bu analiz yöntemi ile GO ve rGO katmanları arasındaki değişimi ve kristal özellikleri incelenmiştir. GO ve rGO'nun XRD spektrumları Şekil 4.2'de verilmiştir. GO'nun XRD spektrumu incelendiğinde $2\theta=13^\circ$ civarında çok yoğun bir pik gözlenmektedir. Bu, grafen katmanları arasında oksijen içeren fonksiyonel grupların oluşumu sonucu d mesafesinin ($d=6.77 \text{ \AA}$) artmasıyla açıklanmaktadır. GO'nun indirgenmesiyle elde edilen rGO spektrumu incelendiğinde 2θ 'ye karşılık gelen açı yaklaşık 27° 'dir. rGO katmanlarındaki mesafenin 3.32 \AA 'ye düştüğü gözlemlenmiştir. Pik değerinin 13° 'den 27° 'ye kayması ve katmanlar arasındaki mesafenin azalması, indirgenmenin başarılı olduğunu göstermektedir (Tiyek ve diğ, 2016).



Şekil 4.2 : GO ve rGO' nun XRD spektrumları

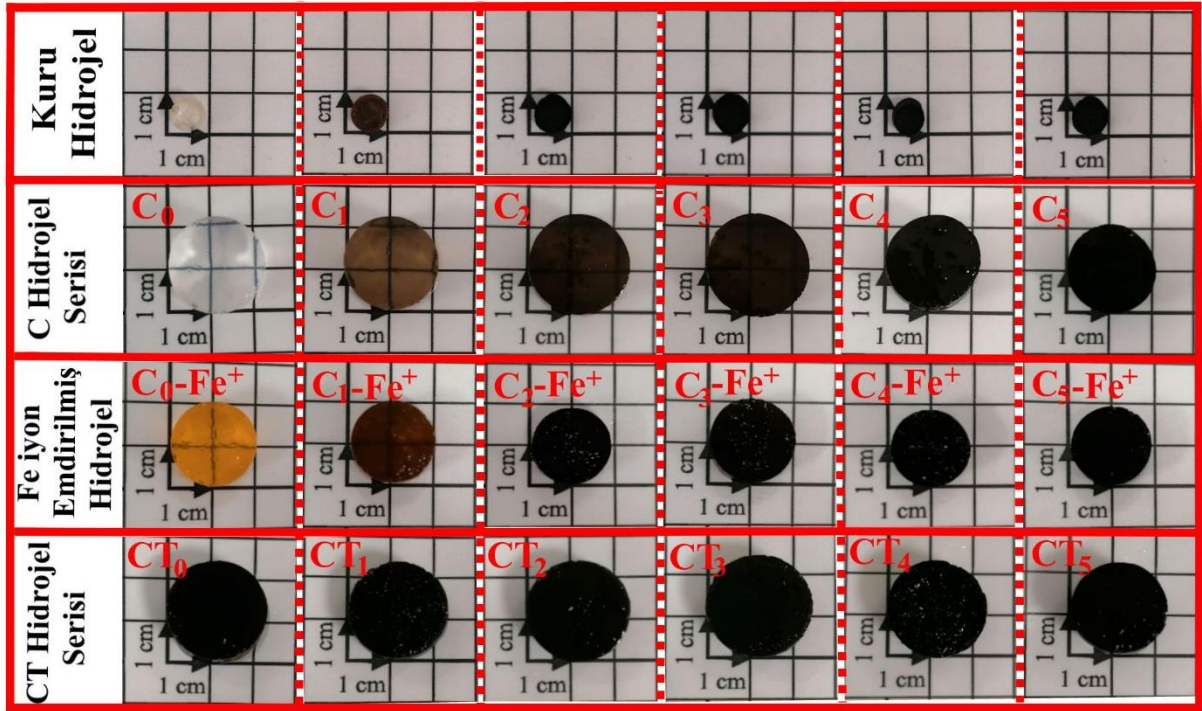
X-ışını spektrometresi (EDX) ile kimyasal bileşim analizi, bir EDX analizörü ile gerçekleştirilmiştir. Kimyasal bileşim analiz spektrumları, Oksijen haritalama görüntüleri (mavi noktalarla) ve atom ağırlık yüzdesi değerleri Şekil 4.3'te verilmiştir. Bu şekilden GO ve rGO için C/O değerleri sırasıyla 1.82 ve 17.52 olarak belirlenmiştir. Bu değerler ve haritalama görüntüleri, grafitin oksidasyon reaksiyonunun ve grafen oksidin indirgeme reaksiyonunun yüksek verimle gerçekleştirildiğini göstermektedir. XRD ve EDX-Haritalama analizleri, GO ve rGO'nun Hummer yöntemiyle sentezinin başarıyla gerçekleştirildiğini kanıtlamaktadır. Ayrıca rGO'nun elektriksel iletkenliğe sahip olması başarıyla sentezlendiğinin diğer bir göstergesidir.



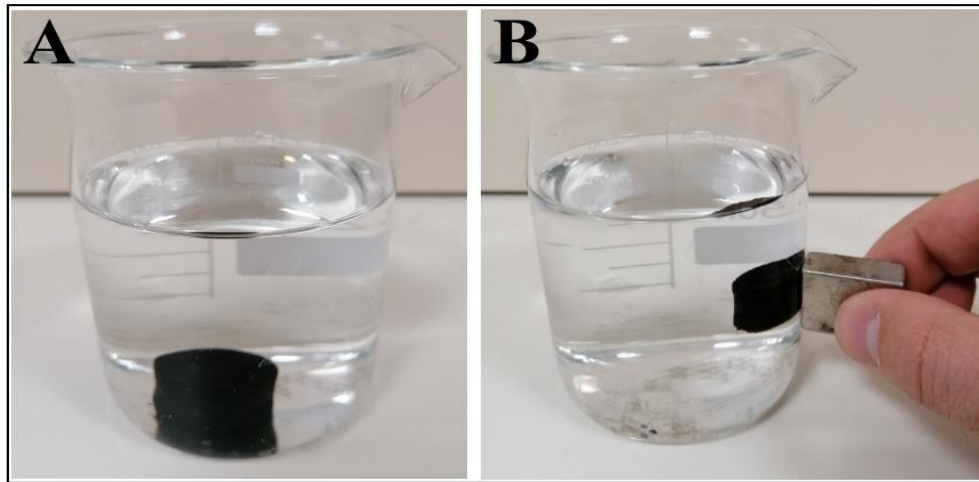
Şekil 4.3 : GO (A) ve rGO' nun (B) EDX spektrumları ve oksijen atomu haritalama görüntüleri

Ferrojellerin yapısında bulunan, onları sıcaklığa karşı daha hızlı ve daha hassas cevap verebilir hale getiren IPN ajanı nano yapıdaki poli (NİPAAm-ko-VSA) hidrojelini emülsiyon polimerizasyon yöntemi ile sentezlenmiştir. Emülsiyon polimerizasyonunda kullanılan toplam monomer miktarı yaklaşık 3.16 gram iken reaksiyon sonucu elde edilen polimer miktarı yaklaşık 2.81 gramdır. Bu da verimin % 89 olduğunu göstermektedir. Monomer moleküllerinin hepsinin reaksiyona girmeden reaksiyonun sonlandırılması ve nano yapı polimerin yıkama ve saflaştırma işlemlerinde kayba uğramaları ürün verimine etki eden faktörlerden sayılabilir.

Yapısında indirgenmiş (rGO) içermeyen (% 0 rGO) ve toplam monomer kütlesinin ağırlıkça % 1, % 2, % 3, % 4 ve % 5' i oranında rGO içeren hidrojel, çözeltide radikal polimerizasyon yöntemi ile sentezlenmiştir. Bu hidrojel sırasıyla C₀ (rGO içermeyen), C₁, C₂, C₃, C₄ ve C₅ olarak adlandırılmıştır. Poli (NIPAAm-ko-VSA)-rGO/Fe₃O₄ Ferrojel serisi, C₀, C₁, C₂, C₃, C₄ ve C₅ olarak adlandırılan hidrojelere demir iyonlarının (Fe²⁺, Fe³⁺) emdirilip indirgenmesiyle hazırlanmıştır. İndirgeme reaksiyonları sonucu Hidrojel yapısındaki demir iyonları magnetit (Fe₃O₄) partiküllerine dönüşerek elde edilen ferrojel kompozitleri sırasıyla CT₀, CT₁, CT₂, CT₃, CT₄ ve CT₅ olarak yeniden adlandırılmıştır. poli(NIPAAm-co-VSA)-rGO IPN hidrojel (C serisi)kuru ve şişmiş hali, bu hidrojelere demir iyonu emdirilmiş hali ve poli(NIPAAm-co-VSA)-rGO/Fe₃O₄ ferrojellerin (CT serisi) dengede şişmiş halinin fotoğrafları Şekil 4.4' de verilmiştir. Yapısında rGo ve Fe₃O₄ içermeyen C₀ hidrojel oldukça açık ve şeffaf renge sahiptir. Yapısına, kuru kütlesinin %1' i kadar rGO girmesiyle oluşan C1 hidrojelinin rengi rGO' dan dolayı kahverengine dönmüş, yapısında daha fazla rGO içeren hidrojel de koyu siyah rengini almışlardır. Çözeltide demir iyonlarını absorplayan C₀ hidrojelinin renginin yapıdaki demir iyonlarından dolayı koyu sarıya döndüğü görülmektedir. Bu hidrojel bazik çözelti ortamına maruz kalması sonucu yapısındaki demir iyonlarının indirgenmesiyle oluşan koyu renkli Fe₃O₄ nanopartiküllerin hidrojel rengini siyaha döndürdüğü görülmektedir (CT₀ hidrojel). Şekil 4.5.'de Hidrojel yapısındaki demir iyonlarının indirgenmesi sonucu oluşan ferrojelin bir magnet etkisi altında hareket ettiği görülmektedir. Bu da sentezlenen ferrojel sistemlerin manyetik alana duyarlı olduğunu göstermektedir.

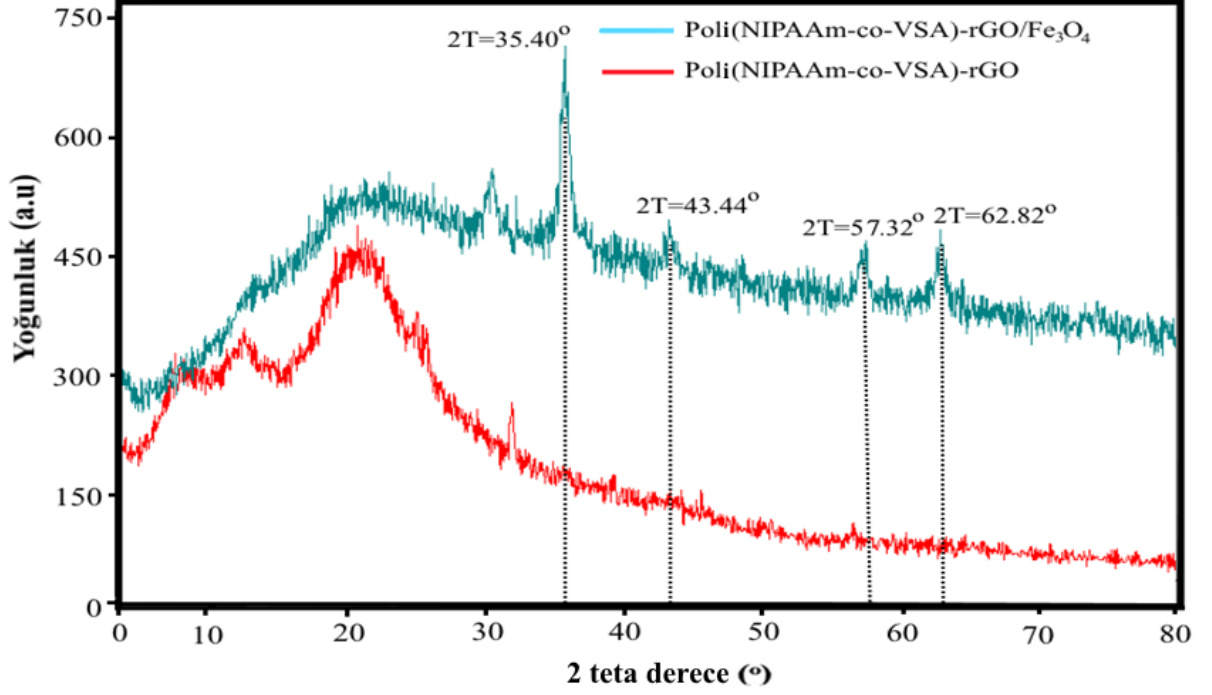


Şekil 4.4 : poli(NIPAAm-co-VSA)-rGO IPN hidrojellerin (C serisi), bu hidrojellere demir iyonu emdirilmiş yapıların ve poli(NIPAAm-co-VSA)-rGO/Fe₃O₄ ferrojellerin (CT serisi) dengede şişmiş hallerinin fotoğrafları.



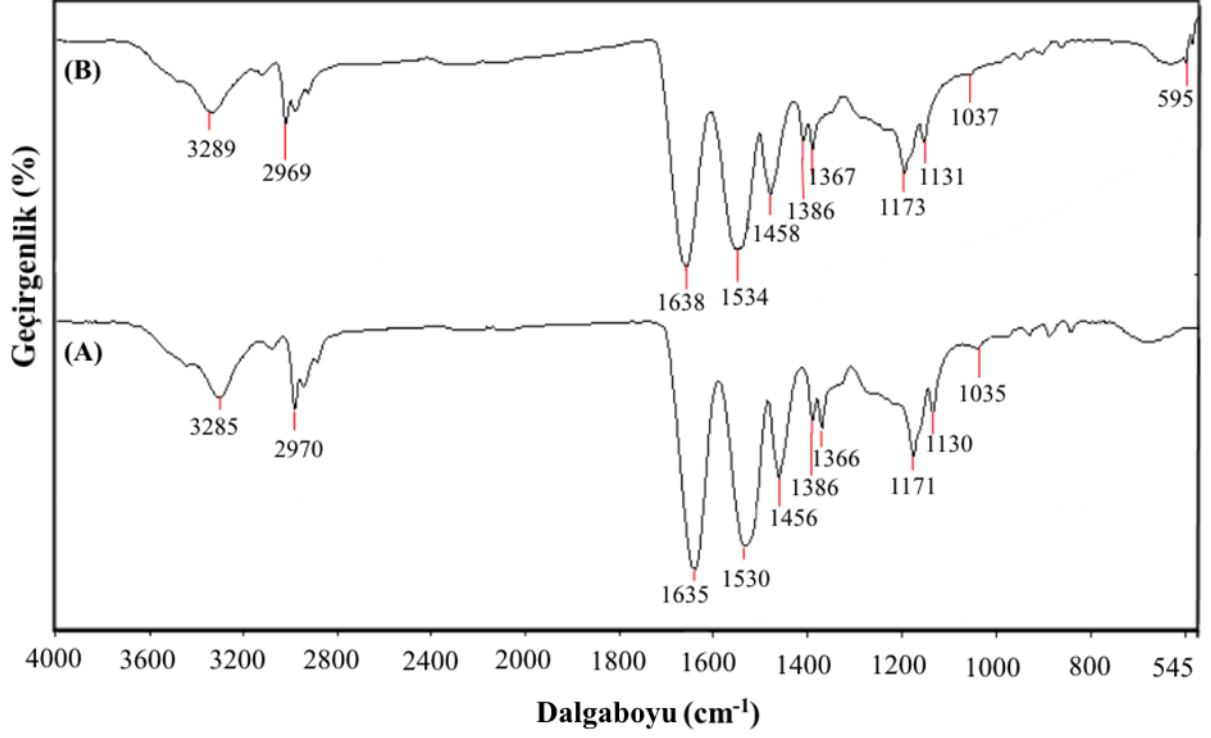
Şekil 4.5 : Sentezlenen ferrojelin A: suda serbest halde, B: Magnet etkisi altındaki fotoğrafları

poli (NIPAAm-ko-VSA)-rGO ve poli (NIPAAm-co-VSA)-rGO/Fe₃O₄'ün XRD spektrumları Şekil 4.6' da gösterilmiştir. Poli (NIPAAm-ko-VSA) / Fe₃O₄ IPN hidrojelin XRD spektrumunda, Fe₃O₄ manyetik nanoparçacıklarının yapıya katılmasından dolayı 35.40°, 45.44°, 57.32° ve 62.82°'de pik oluşumu gözlemlenmiştir (Boztepe ve diğ., 2022).



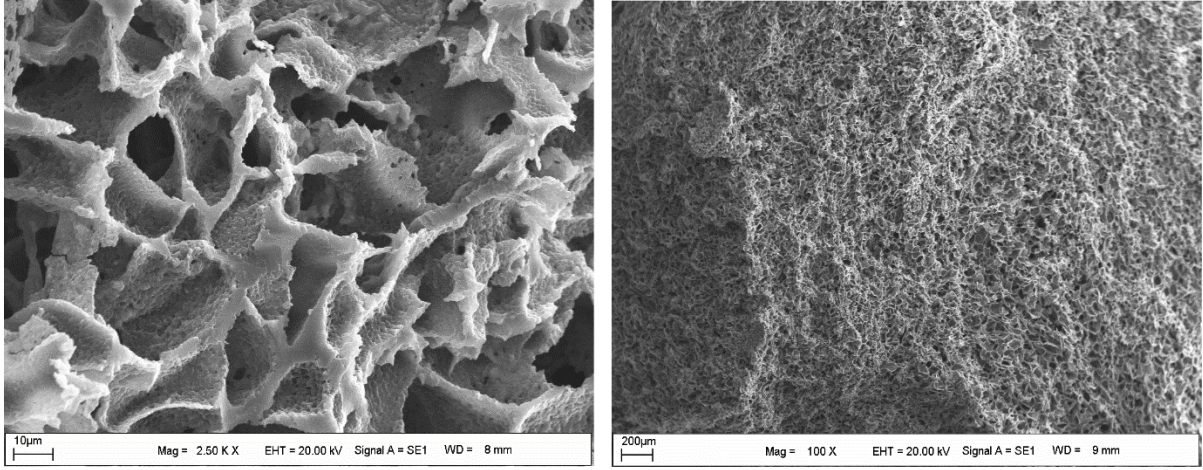
Şekil 4.6 : Poli (NIPAAm-ko-VSA)-rGO ve poli (NIPAAm-co-VSA)-rGO/Fe₃O₄'ün XRD spektrumları

Elde edilen poli (NIPAAm-ko-VSA)-rGO ve poli (NIPAAm-ko-VSA)-rGO/Fe₃O₄ hidrojel kompozitlerin kimyasal yapılarını karakterize etmek için FT-IR spektrumları kaydedilmiş ve Şekil 4.7 'te gösterilmiştir. Sentezlenen tüm hidrojeller NIPAAm ve VSA tabanlı olduğu için spektrumlarında benzer pikler bulunmaktadır. Poli (NIPAAm-ko-VSA)-rGO (A)'nın FT-IR spektrumunda, yapıdaki serbest suyun –OH pikinden dolayı 3285 cm⁻¹'de geniş bir pik gözlemlenmektedir. NIPAAm' a ait amit gruplarının C=O gerilme titreşimleri 1635 cm⁻¹'de görülmektedir. 1386 cm⁻¹' deki bant titreşimleri ve 1446 cm⁻¹' deki bükülme piki alifatik –CH₂ gruplarından kaynaklanmaktadır. VSA segmentlerinin karakteristik bandı, S=O grubu nedeniyle 1171 cm⁻¹ ve 1035 cm⁻¹'de ortaya çıkmaktadır. B spektrumunda yapıya Fe₃O₄ girmesiyle, Fe₃O₄' ün amid karbonil grubu (C=O) ile etkileşimden dolayı pikin 1635 cm⁻¹'den 1638 cm⁻¹'e ve yine Fe₃O₄' ün sülfonil grubu (S=O) ile etkileşimden dolayı pikin 1171 cm⁻¹' den 1173 cm⁻¹'ye kaydığı görülmektedir. Fe₃O₄ ile bağlanan serbest su nedeniyle –OH piki 3285 cm⁻¹'den 3289 cm⁻¹'e kaymaktadır. Fe₃O₄ gerilme titreşimleri nedeniyle 595 cm⁻¹ civarında yeni bir pik oluşumu gözlemlenmektedir.



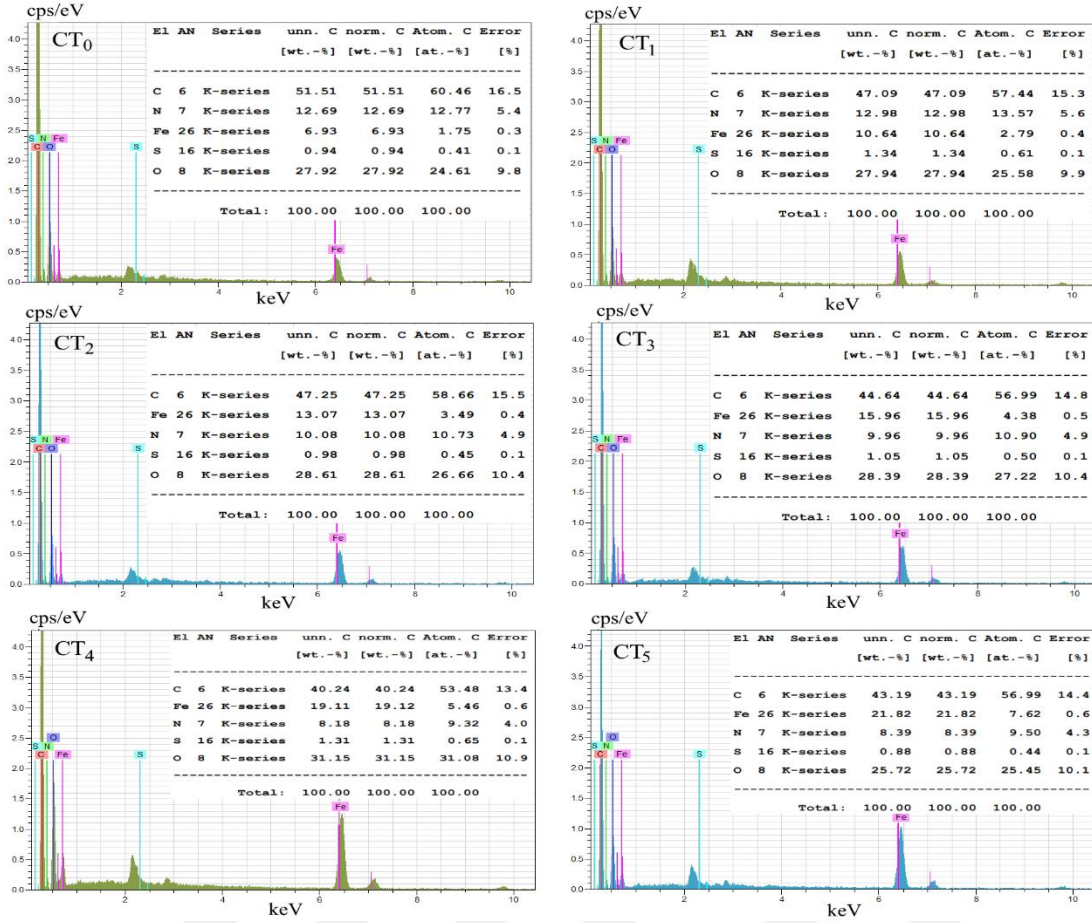
Şekil 4.7 : Poli (NIPAAm-ko-VSA)-rGO ve poli (NIPAAm-co-VSA)-rGO/Fe₃O₄'ün FT-IR spektrumları

Poli (NIPAAm-ko-VSA)-rGO/Fe₃O₄ ferrojellerin yüzey ve morfolojisinin karakterizasyonları SEM analizi ile yapılmıştır. Şişmiş hidrojel numuneleri -20 °C'de 24 saat dondurulup, ardından 20 °C'de 1 Pa altında 24 saat liyofilize edilmiştir. poli(NIPAAm-ko-VSA)-rGO/Fe₃O₄ ferrojel numuneleri benzer morfolojik yapıya sahip olduğundan, sadece bir numunenin SEM görüntüleri Şekil 4.8'de gösterilmektedir. Sentezlenen ferrojel kompozitlerin oldukça geniş yüzey alanına sahip olduğu, yüksek oranda birbirine bağlı ve homojen olarak dağılmış üç boyutlu sünger benzeri mikro gözenekli morfolojiye sahip olduğu görülmektedir. Tüm örneklerin benzer morfolojik özelliklere sahip olması, hidrojel yapısındaki rGO miktarının morfoloji üzerinde kayda değer bir değişikliğe neden olmadığını göstermektedir.

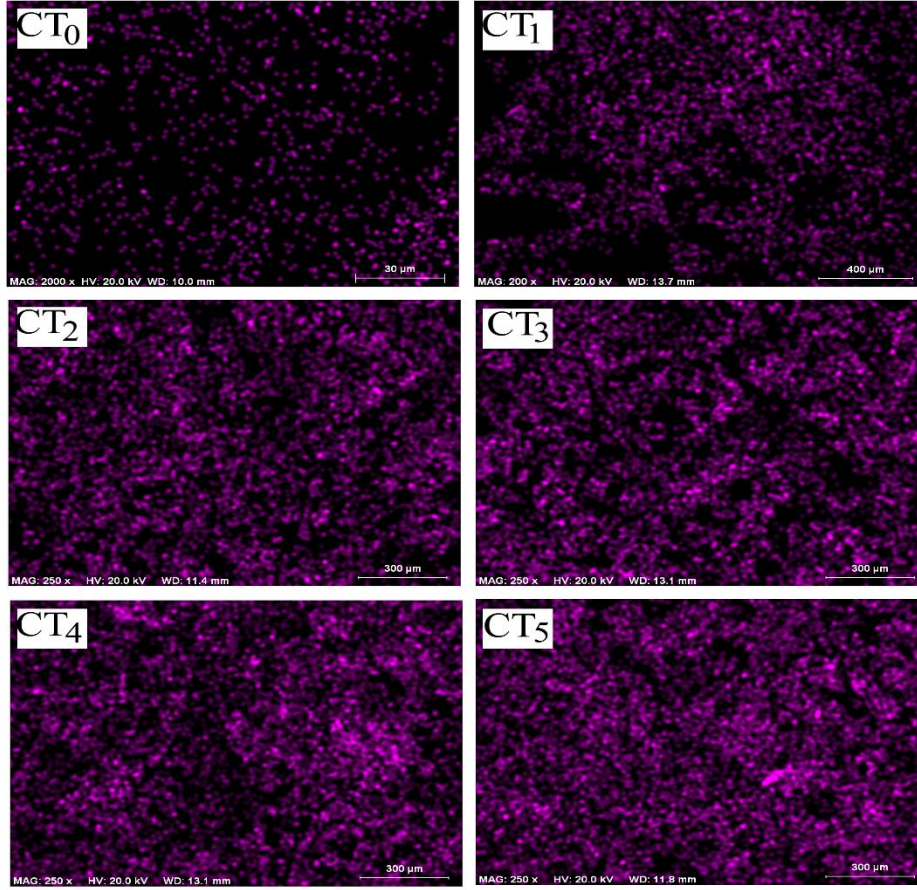


Şekil 4.8 : Poli (NIPAAm-co-VSA)-rGO/Fe₃O₄ SEM görüntüleri

Poli (NIPAAm-co-VSA)-rGO/Fe₃O₄ IPN hidrojel kompozitlerinin kimyasal bileşim analizi, EDX kullanılarak yapılmıştır. Atom değerlerinin ağırlık yüzdesi ve Fe haritalama görüntüleri (mor noktalarla) sırasıyla Şekil 4.9. ve Şekil 4.10'da verilmiştir. EDX analizinden CT₀, CT₁, CT₂, CT₃, CT₄ ve CT₅ kompozitleri için Fe ağırlık yüzdesi sırasıyla 6.93, 10.64, 13.07, 15.96, 19.11 ve 21.82 olarak belirlenmiştir. Hidrojel bileşimindeki rGO içeriğinin artmasıyla hidrojel yapısındaki demir miktarının arttığı bulunmuştur. Bu artışı haritalama analizi de kanıtlamaktadır. Haritalama resimlerinden Fe atomlarını temsil eden mor noktaların arttığı görülmektedir. Bu, rGO'nun gözenekli olması ve dolayısıyla yüksek bir yüzey alanına sahip olmasıyla açıklanabilir. Böylece hidrojel yapısındaki rGO miktarı arttıkça hidrojin etkin yüzey alanı artar ve adsorbe edilen Fe iyonlarının miktarı da artar. Ayrıca Fe haritalama görüntüleri, Fe₃O₄ nanoparçacıklarının polimer yapısında homojen olarak dağıldığını göstermektedir.

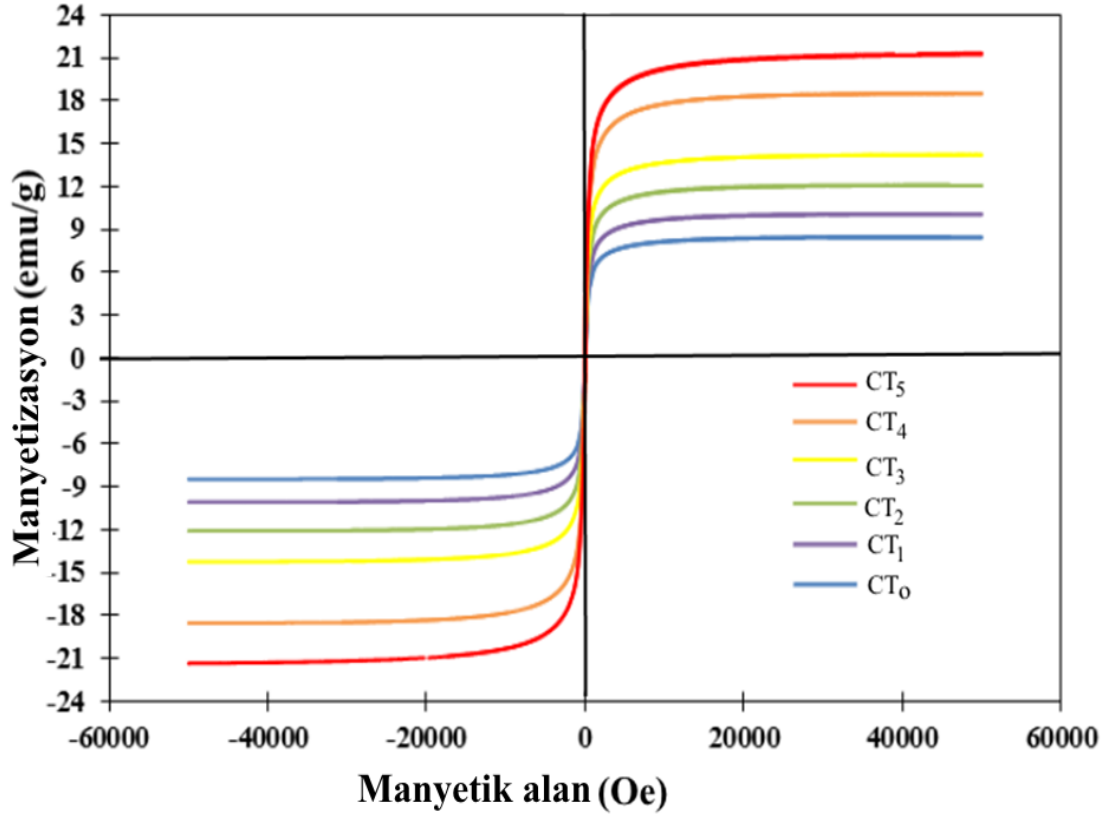


Şekil 4.9 : Poli (NIPAAm-co-VSA)-rGO/Fe₃O₄ ferrojellerin EDX spektrumları



Şekil 4.10 : Poli (NIPAAm-co-VSA)-rGO/Fe₃O₄ ferrojellerin haritalama görüntüleri

Poli (NIPAAm-co-VSA)-rGO/Fe₃O₄ ferrojellerin manyetik özellikleri, oda sıcaklığında titreşimli bir numune manyetometresi (VSM) kullanılarak karakterize edilmiştir. Şekil 4.11, sentezlenen kompozitlerin paramanyetik özelliklere sahip olduğunu göstermektedir. CT₀, CT₁, CT₂, CT₃, CT₄ ve CT₅ ferrojellerinin yüksek manyetik doygunluk (HMS) değerleri sırasıyla 8.44, 10.06, 12.13, 14.22, 18.52 ve 21.35 emu/g'dir. Poli(NIPAAm-co-VSA)-rGO/Fe₃O₄ IPN hidrojel kompozitlerinin HMS değerinin, polimer yapısındaki manyetik özelliğe sahip Fe₃O₄ miktarının artmasıyla arttığı görülmektedir.

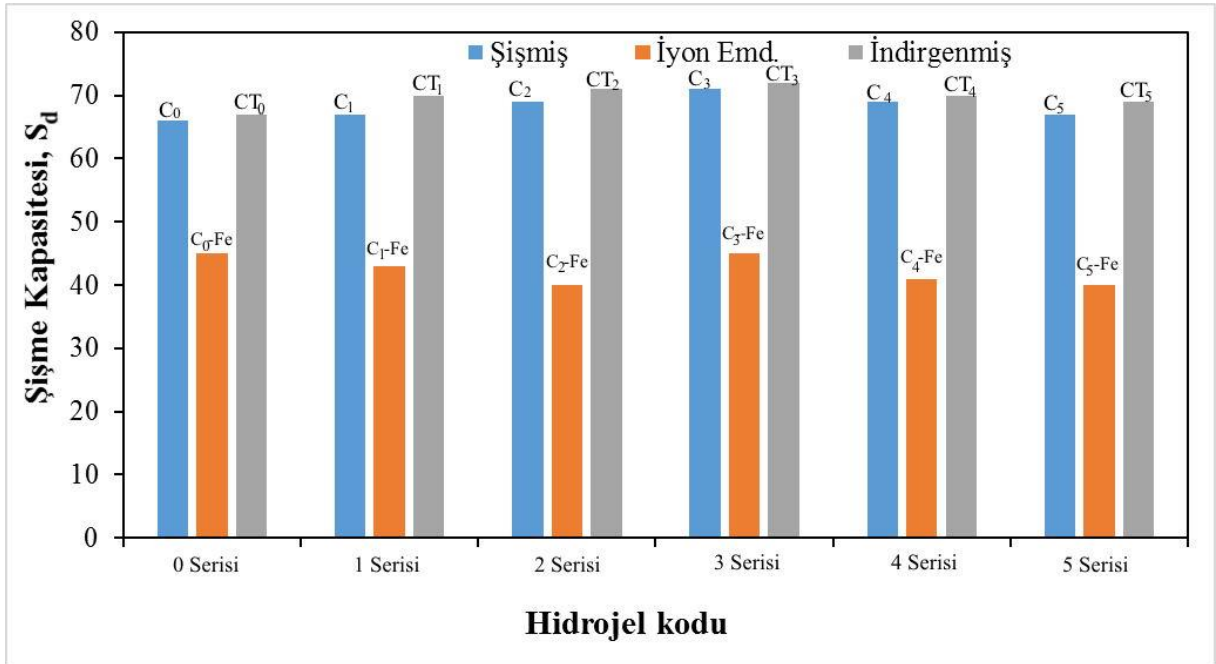


Şekil 4.11 : Poli (NIPAAm-co-VSA)-rGO/Fe₃O₄ ferrojellerin manyetizasyon eğrileri

4.2. Hidrojel Sistemlerin Şişme Kapasitesi

Poli (NIPAAm-co-VSA)-rGO IPN hidrojellerin (C serisi), bu hidrojelere demir iyonu emdirilmiş yapıların ve poli (NIPAAm-co-VSA)-rGO/Fe₃O₄ ferrojellerin (CT serisi) Eşitlik (3.1) kullanılarak hesaplanan şişme kapasitesi (S_d) değerleri Şekil 4.11’ de verilmiştir. Bu şekil incelendiğinde, C₀, C₁, C₂, C₃, C₄ ve C₅ hidrojellerinin şişme kapasitelerinin sırasıyla 66, 67, 69, 71, 69 ve 67 g su/ g polimer olduğu görülmektedir. Yapıdaki rGO miktarının artmasıyla şişme kapasitelerinin kısmen arttığı daha sonra azaldığı görülmektedir. Bu durumun nedeni rGO’ nun gözenekli yapısından dolayı yapı içerisinde artan miktarıyla hidrojin su tutma kapasitesini arttırdığı fakat miktarının daha da (% 3’ den sonra) artmasıyla rGO’ nun sahip olduğu hidrofobik özellikten dolayı yapıdaki hidrofobik etkileşimlerin baskın hale gelerek şişme kapasitesinin kısmen azaldığı söylenebilir. Bu hidrojelere demir iyonu emdirilmesi sonucu şişme kapasitelerinin önemli derecede azaldığı ve bu değerlerin 40- 45 g su/ g polimer arasında değiştiği görülmektedir. Bu durumun nedeni hidrojel ağı içerisinde yer alan VSA segmentlerine ait hidrofilik özellikteki anyonik sülfoksi (SO₃⁻) grupların katyonik demir iyonları ile elektrostatik etkileşimleri ile açıklanabilir. Bu

anyon katyon etkileşimleri, sülfoksi gruplarının su molekülleri ile yaptığı etkileşimden daha baskın hale gelerek hidrojel su kaybına uğramaktadır. CT Hidrojel serisinin şişme kapasite değerleri incelendiğinde bu değerlerin 67 – 72 g su/ g polimer arasında değiştiği görülmektedir. Bu hidrojellerin şişme değerlerinin indirgeme işlemi sonrasında tekrar ilk şişme değerine yakın değerlere ulaştığı görülmektedir. Bu durumun nedeni, demir iyonlarının Fe₃O₄ moleküllerine indirgenmesi sonucu hidrojel yapısındaki anyonik grupların demir katyonları ile etkileşimleri yerini tekrardan su molekülleri ile etkileşime bırakması ile açıklanabilir.



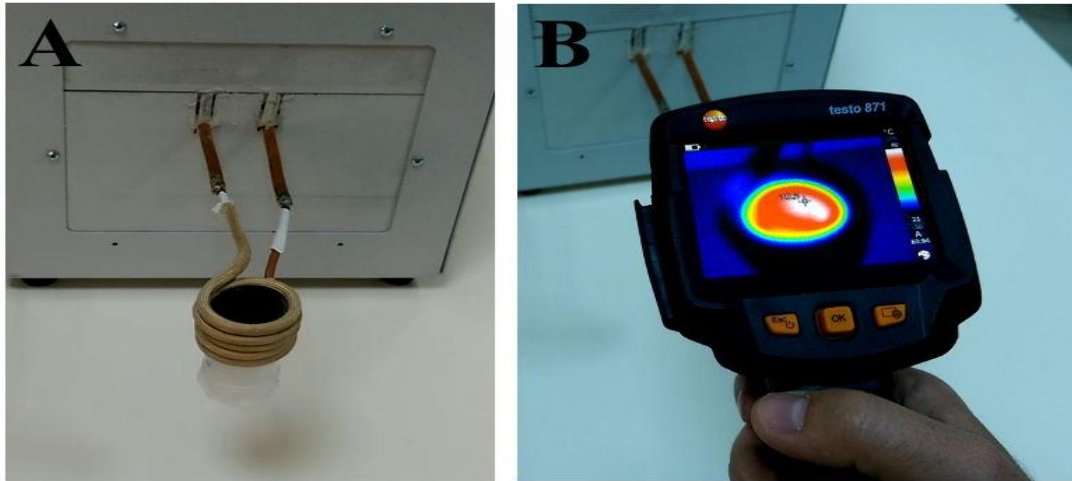
Şekil 4.12 : Sentezlenen hidrojellerin üç farklı yapılarının dengede şişme kapasiteleri

4.3. poli(NIPAAm-co-VSA)-rGO/Fe₃O₄ Ferrojellerin Alternatif Manyetik Alan (AMF) Altında Isınma ve İlaç Salım Davranışları

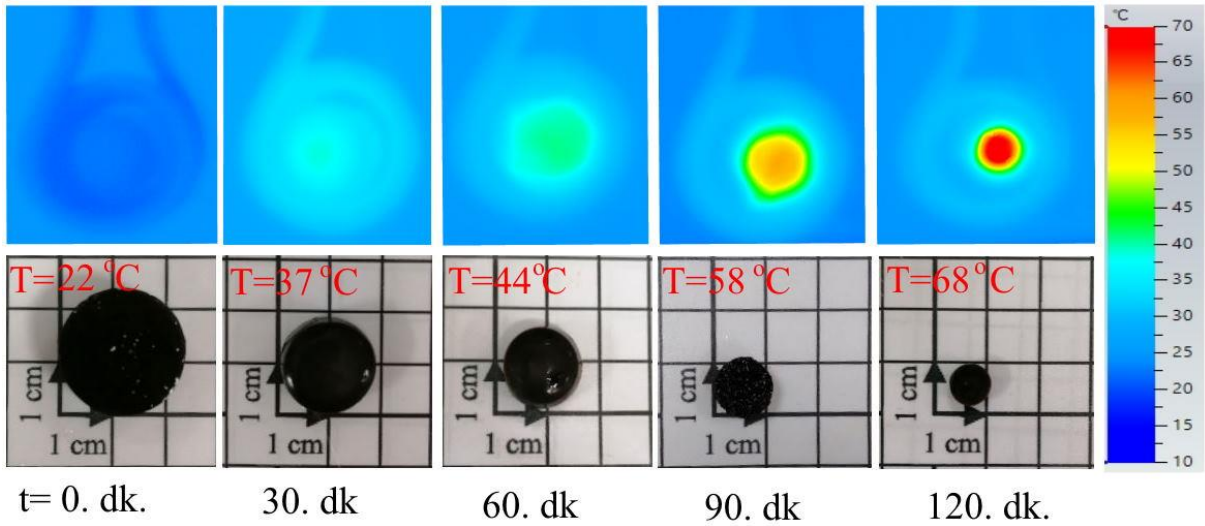
Sentezlenen ferrojellere ilaç emdirme işlemi, hacmi 100 mL ve derişimi 200 ppm olan doksorubisin (DOX) ilaç çözeltisi içerisinde manyetik karıştırıcı ile 300 rpm karıştırma hızında 24 saat karıştırılmasıyla yapılmıştır. CT₀, CT₁, CT₂, CT₃, CT₄ ve CT₅ kodlu ferrojellerin Eşitlik 3.2 yardımıyla hesaplanan ilaç tutma kapasiteleri sırasıyla 88, 103, 111, 119, 106 ve 101 mg DOX/ g polimer olarak hesaplanmıştır. Ferrojellerin ilaç tutma kapasiteleri incelendiğinde, tıpkı şişme kapasitesi davranışlarında olduğu gibi ferrojel yapısında bulunan rGO miktarının artmasıyla ilaç tutma kapasitesinin (Q_{kap}) önce arttığı

daha sonra azaldığı görülmektedir. Literatürden, grafen oksit, indirgenmiş grafen oksit, karbon nanotüp gibi karbonlu malzemeler ilaç etken maddeler gibi büyük molekülü organik bileşikler ile bağ kurma eğilimi içerisinde girerler. Böylece, ferrojel yapısında rGO miktarının artması ile Q_{kap} 'daki artışın sebebi yüksek gözenekli yapıya sahip rGO' nun iyi bir adsorban özelliğe sahip olmasından, DOX ile aralarında pi bağı ve elektrostatik etkileşimlerden kaynaklandığı söylenebilir (Kenna ve diğ., 2015). İlaç tutma kapasitesinin azalmaya başlamasının nedenlerinden biri, ferrojelin şişme kapasitesinin azalmaya başlaması olabilir. Çünkü ferrojelin ilaç tutma kapasitesi, onun ilaç çözeltisi içerisindeki şişme kapasitesi ile doğru orantılı olacaktır. Diğer bir nedeni ise ferrojelin birim hacmindeki Fe_3O_4 miktarının artması olabilir. Çünkü kısmi pozitif yüklü ve bol miktarda oksijen atomu içeren Fe_3O_4 nanopartikülleri, DOX ile elektrostatik etkileşim yapan VSA segmentleri ve rGO ile elektrostatik etkileşime geçerek daha baskın hale gelip, DOX adsorpsiyonunu azaltmış olabilir.

Bobin içerisine yerleştirilen ve manyetik alan altında ısınan ferrojelin anlık sıcaklık değerlerini saptayan termal kamera (Testo 871) fotoğrafı Şekil 4. 13'de verilmiştir. Şekil 4.14'de dengede şişmiş CT_3 ferrojelinin 1.37 mT şiddetindeki manyetik alan altında ısınması sonucu zamanla büzülme fotoğrafları ve termal görüntüleri verilmiştir.



Şekil 4.13 : A: Bobin içerisine yerleştirilmiş ferrojel, B: Isınan ferrojelin termal kamera ile sıcaklığının saptanması



Şekil 4.14 : CT₃ ferrojelinin 1.37 mT şiddetindeki manyetik alan altında ısınması sonucu zamanla büzülme fotoğrafları ve termal görüntüleri

Bu şekillerden, manyetik alan etkisi altında kalan ferrojelin zamanla ısındığı ve yapısında bulunan sıcaklığa duyarlı poli (NIPAAm) segmentlerinden dolayı büzüldüğü görülmektedir. Elektromanyetik indüksiyon ile malzeme üzerinde oluşan girdap akımlarının ürettiği ısı enerjisi, indüksiyonla ısıtma işlemini sağlar. Bu ısıtma işlemi malzeme üzerinde oluşan girdap akımlarının malzeme yüzeyinden merkeze doğru yeterli derinliğe ulaşması gerekir. Malzeme üzerinde üretilen manyetik akı, malzemenin manyetik geçirgenliği ile orantılıdır. Poli (NIPAAm) tabanlı hidrojeller sıcaklığa duyarlı en popüler polimerlerdir ve Poli (NIPAAm) tabanlı saf 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 sıcaklık civarına ulaştığında ani ve keskin bir hacim geçişi sergileyip yapısındaki suyu veya çözeltiyi hızlı bir şekilde salarak büzülürler. LCST değeri yapıda bulunan hidrofilik gruplardan ve yabancı bileşiklerden etkilenmektedir. Genel olarak bu tür yabancı grupların yapıya girmesiyle kritik sıcaklık değerinde artış ve hacimsel değişim hızında yavaşlama meydana gelmektedir (Boztepe ve diğ, 2022).

Ferrojellerin ilaç salımı kinetik çalışmaları, CT ferrojel serisinin üç farklı şiddetteki manyetik alan (1.37, 1.64 ve 1.91 militesla (mT)) altında ve farklı zamanlarda çözelti derişimi incelenerek yapılmıştır. Bunun için Şekil 4.15'de gösterilen bobin içine yerleştirilmiş plastik tüp içinde bulunan saf suya başlangıç anında ilaç çözeltisinde dengede

şışmış (ilaç yüklü) olan ferrojelin bırakılıp, farklı zamanlarda 0.20 mL numune alınıp UV spektrofotometrede okutularak derişim değerleri saptanmıştır. Aynı zamanda plastik tüpe daldırılan termometreden anlık sıcaklık değerleri kaydedilmiştir. İlaç salım deneyleri sırasında ferrojellerin ilaç salımı yaptığı çözeltileri ısıtması sonucu çözeltilerin sıcaklıklarının zamanla değişim eğrileri Şekil 4.16-21' de verilmiştir. Bu grafikler incelendiğinde, genel olarak, deneysel çalışmalardaki en düşük manyetik alan şiddeti olan 1.37 mT altında çözeltilerin yavaş ısındığı ve geç ısıl dengeye ulaştığı, artan manyetik alan şiddeti ile çözelti sıcaklığının arttığı ve daha hızlı ısıl dengeye ulaştığı söylenebilir. Örneğin, CT₂ ferrojelinin bulunduğu çözelti ele alındığında, 1.37 mT altındaki maksimum sıcaklığı 43 °C'dir ve bu sıcaklığa 110 dakikada ulaşmaktadır. Bu çözeltilerin aynı ferrojel ile 1.91 mT altındaki maksimum sıcaklığı 45 °C'dir ve bu sıcaklığa 70 dakikada ulaşmaktadır. Bu durum elektromanyetik indüksiyon şiddetinin artması ile malzeme üzerinde oluşan girdap akımlarının ürettiği ısı enerjisinin artması ile açıklanabilir.

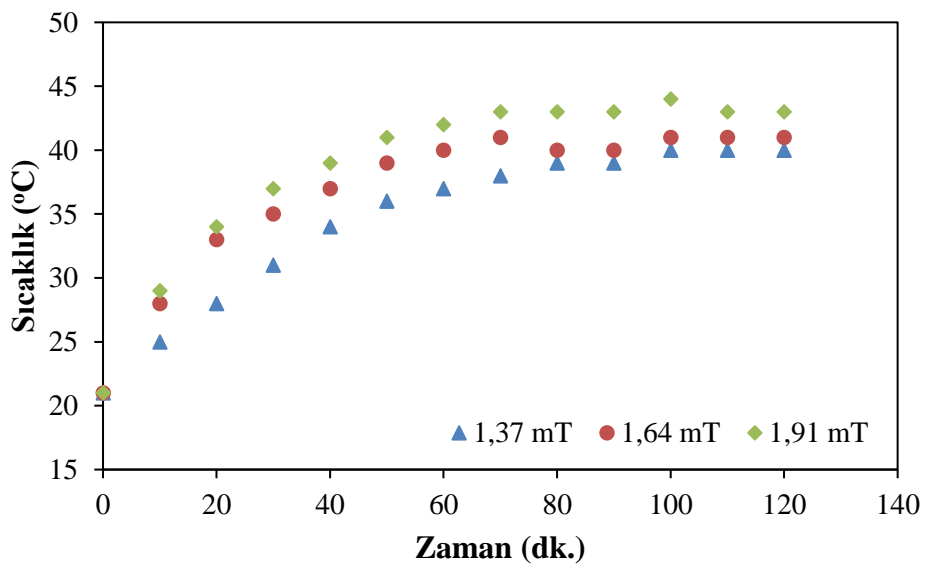
Sentezlenen ferrojel türlerinin aynı manyetik alan şiddeti altında çözelti sıcaklıklarına olan etkisi incelendiğinde, ferrojel yapısındaki rGO miktarının artmasıyla ferrojelin bulunduğu çözeltilerin ulaşabildiği maksimum sıcaklığın arttığı görölmektedir. Örneğin 1.91 mT şiddetindeki manyetik alan altında CT₀, CT₁, CT₂, CT₃, CT₄ ve CT₅ ferrojellerinin bulunduğu çözeltilerin maksimum sıcaklıklarını sırasıyla 43, 45, 46, 47, 48 ve 50 °C olduğu görölmektedir. Bu durumun nedeni ferrojel içeriğindeki artan rGO'ya bağlı olarak yapıdaki Fe₃O₄ miktarının artması söylenebilir. Çünkü VSM analizi ile artan Fe₃O₄ miktarına bağlı olarak ferrojellerin yüksek manyetik doğunluk (HMS) değerleri 8.44' den 21.35 emu/g'ye çıktığı deneysel olarak bulunmuştur. Bu artış ferrojelin manyetik alana olan hassasiyetini artırmakta ve daha kolay ısınmasını sağlamaktadır. Ayrıca rGO, yapısına katıldığı malzemelerin ısı iletkenlik katsayılarında artış sağladığı gibi yapısında Fe₃O₄ gibi manyetik partiküller barındıran kompozit malzemelerin yapısına eklendiğinde manyetik geçirgenliği arttırdığı da bilinmektedir (Dedkov ve Fonin, 2010). Bu özelliklerden dolayı ferrojel sistemlerin yapısında bulunan rGO' nun miktarının artmasıyla ferrojeldeki ısı dağılımının daha homojen hale geldiği ve çözelti ortamına ısı transferinin daha kolay olduğu söylenebilir.

İlaç salım çalışmalarının yapıldığı tüm ferrojellerin çözelti sıcaklıklarını belirli bir değere kadar artmakta ve bu değer civarında sabit kaldığı görölmektedir. Bu durum sıcaklığa duyarlı olan ferrojellerin büzölme davranışı sergilemesinden dolayı ferrojellerin yapısındaki Fe₃O₄ partiküllerinin agregasyona uğramasıyla açıklanabilir. Çünkü ferrojellerin morfolojik

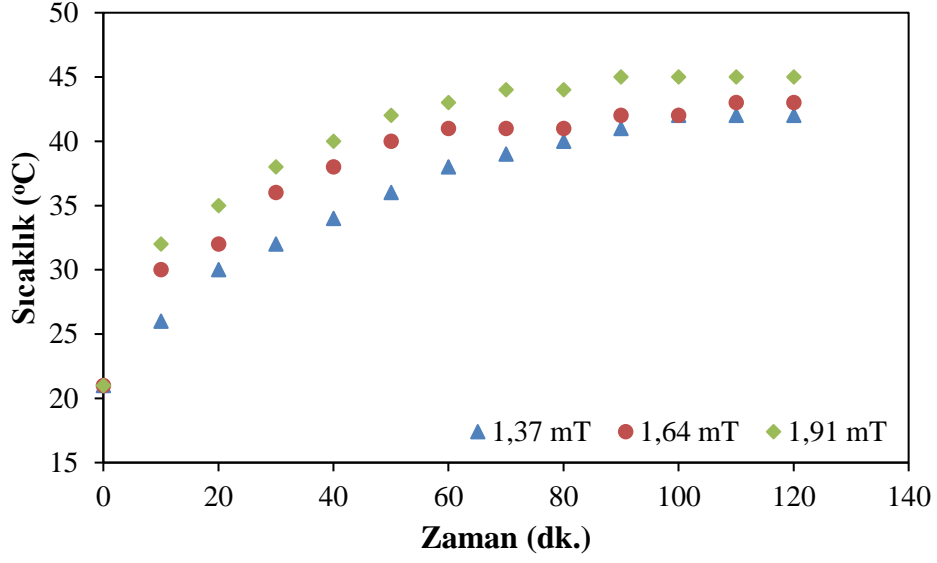
özellikleri ve yapısında dağılmış halde bulunan Fe_3O_4 nano partiküllerinin boyut dağılımı ferrojelin ısınmasındaki önemli özelliklerdendir. Bu özellikler ferrojelin büzülmesi ile değişmektedir. Çünkü ferrojelin büzülmesi ile yapısındaki Fe_3O_4 partikülleri birbirine yaklaşır ve agregasyona uğrar. Bu durumun sonucu olarak, özgül absorpsiyon oranı (SAR) değerleri zamanla azalır.



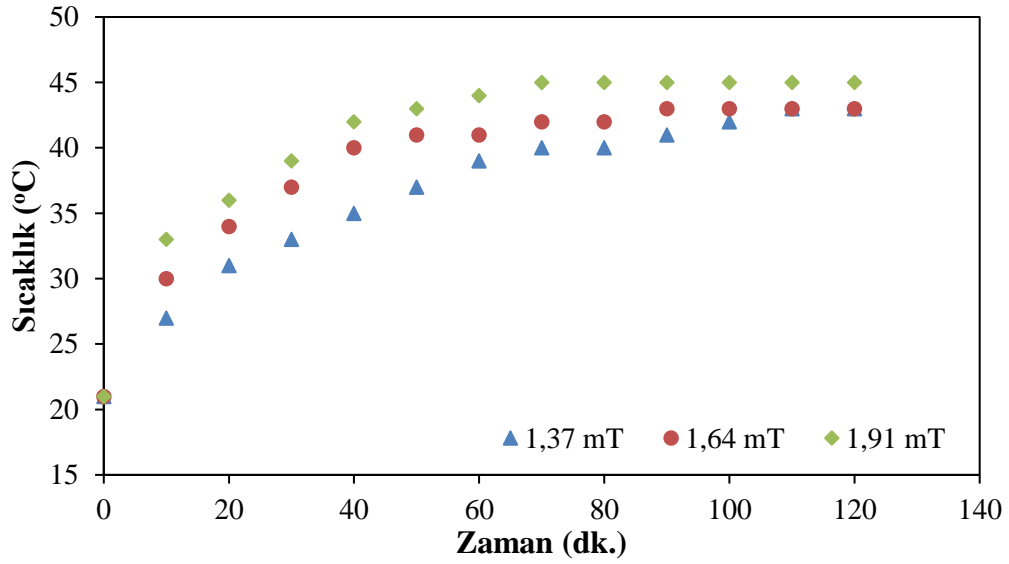
Şekil 4.15 : Bobine yerleştirilmiş ve içerisinde ferrojellerin ilaç salımı yaptığı tüp



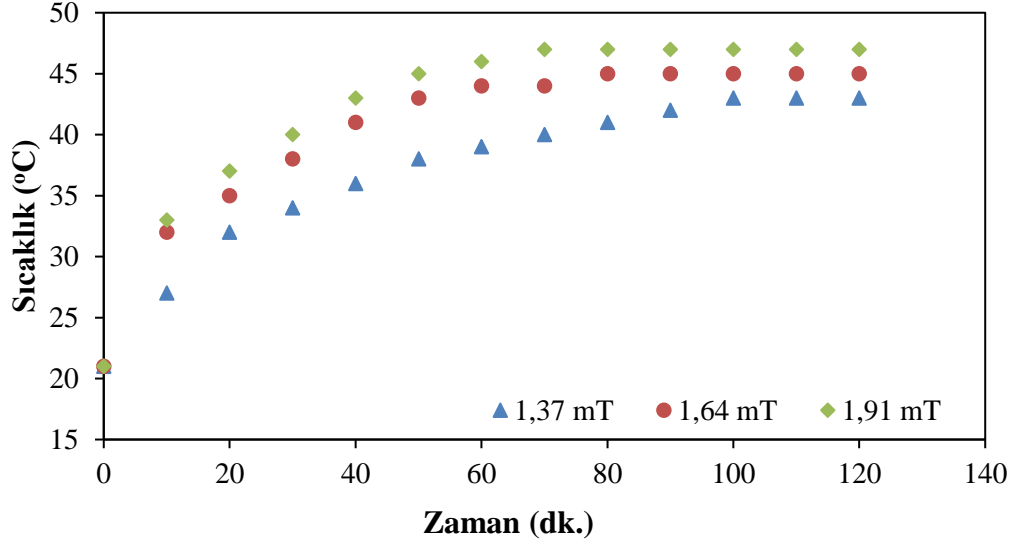
Şekil 4.16 : İçerisinde CT_0 ferrojelinin bulunduğu çözeltinin farklı şiddetteki manyetik alanlar altında ısınma grafiği



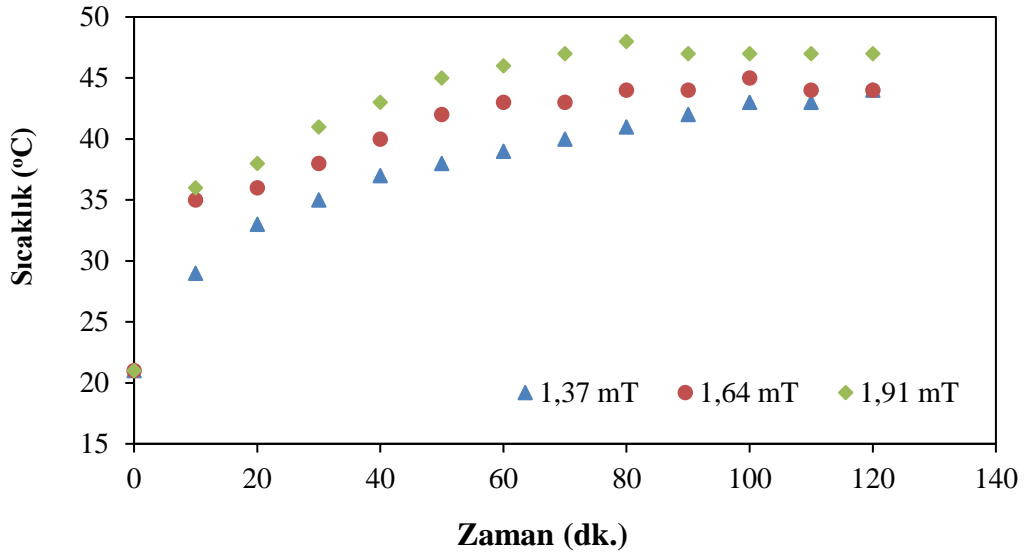
Şekil 4.17 : İçerisinde CT₁ ferrojelinin bulunduğu çözeltinin farklı şiddetteki manyetik alanlar altında ısınma grafiği



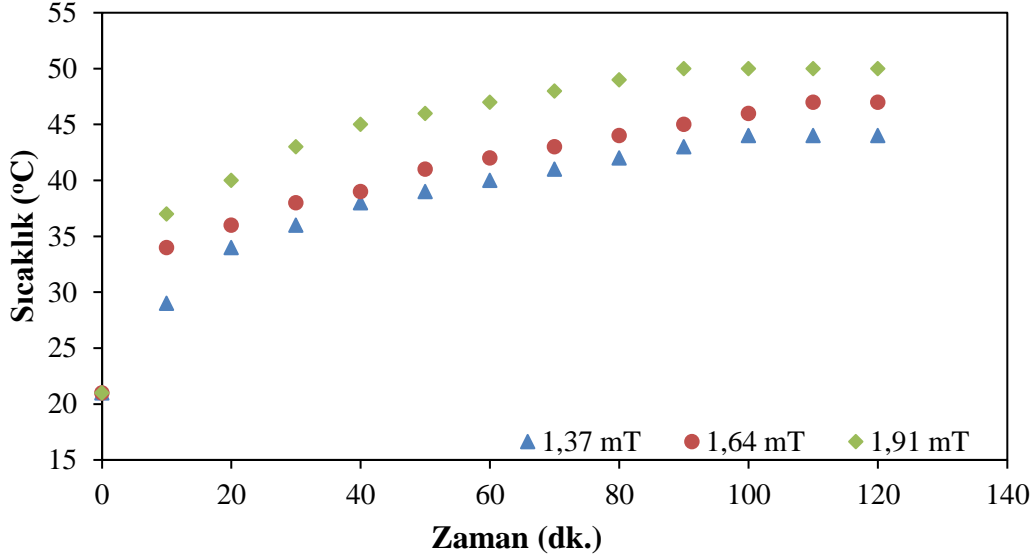
Şekil 4.18 : İçerisinde CT₂ ferrojelinin bulunduğu çözeltinin farklı şiddetteki manyetik alanlar altında ısınma grafiği



Şekil 4.19 : İçerisinde CT₃ ferrojelinin bulunduğu çözeltinin farklı şiddetteki manyetik alanlar altında ısınma grafiği



Şekil 4.20 : İçerisinde CT₄ ferrojelinin bulunduğu çözeltinin farklı şiddetteki manyetik alanlar altında ısınma grafiği



Şekil 4.21 : İçerisinde CT₅ ferrojelinin bulunduğu çözeltinin farklı şiddetteki manyetik alanlar altında ısınma grafiği

Şekil 4.22-27' de ferrojellerin zamanla ilaç salımına ait q_t - zaman eğrileri verilmiştir. Çizelge 4.1.'de ferrojellerin ilaç salımına ait karakteristik değerleri olan dengede ilaç salım miktarı (q_d), ilaç salım hızı (q_v) ve ilaç salım yüzdesi (Q_d) verilmiştir. Bu tablo ve eğriler incelendiğinde, aynı tür ferrojeller için genel olarak, manyetik alan şiddetinin artması ile q_v değerlerinin arttığı görülmektedir. Bu durum sıcaklığa duyarlı olan ferrojellerin artan sıcaklıkla daha hızlı büzülmesi ve bunun sonucunda çözelti ortamına daha hızlı ilaç salmaları ile açıklanabilir. Ayrıca, fiziksel adsorpsiyonda adsorban (ferrojel) ile adsorplanan (DOX) arasındaki bağların zayıf ve tersinir olmasından dolayı artan sıcaklık ile ferrojel gözeneklerindeki yüzey gerilimi ve çözelti viskozitesinin azalması ve yapıdaki adsorplanan ilaç moleküllerinin kinetik enerjilerinin artması da diğer bir nedendir. Böylece artan sıcaklıkla daha fazla DOX molekülü çözelti ortamına difüze olmaktadır. Fakat aynı tür ferrojeller için q_d ve Q_d değerlerinde böyle bir genelleme yapmak mümkün değildir. CT₀, CT₁, CT₂ ve CT₃ ferrojellerin q_d ve Q_d değerleri artan manyetik alan şiddeti ile artmakta, CT₄ ve CT₅ ferrojellerin ise azalmaktadır. Bu durum ferrojellerin yapısındaki Fe₃O₄ miktarıyla ilişkilendirilebilir. Diğer ferrojellere kıyasla daha fazla miktarda Fe₃O₄ içeren CT₄ ve CT₅ ferrojelleri artan manyetik alan şiddeti ile daha hızlı ısınmakta ve bunun sonucu olarak daha hızlı büzülmemektedir. Daha hızlı büzülme sonucunda ferrojel gözenekleri içerisinde DOX hapsolarak içerde kalmakta ve çözelti ortamına difüze olamamaktadır.

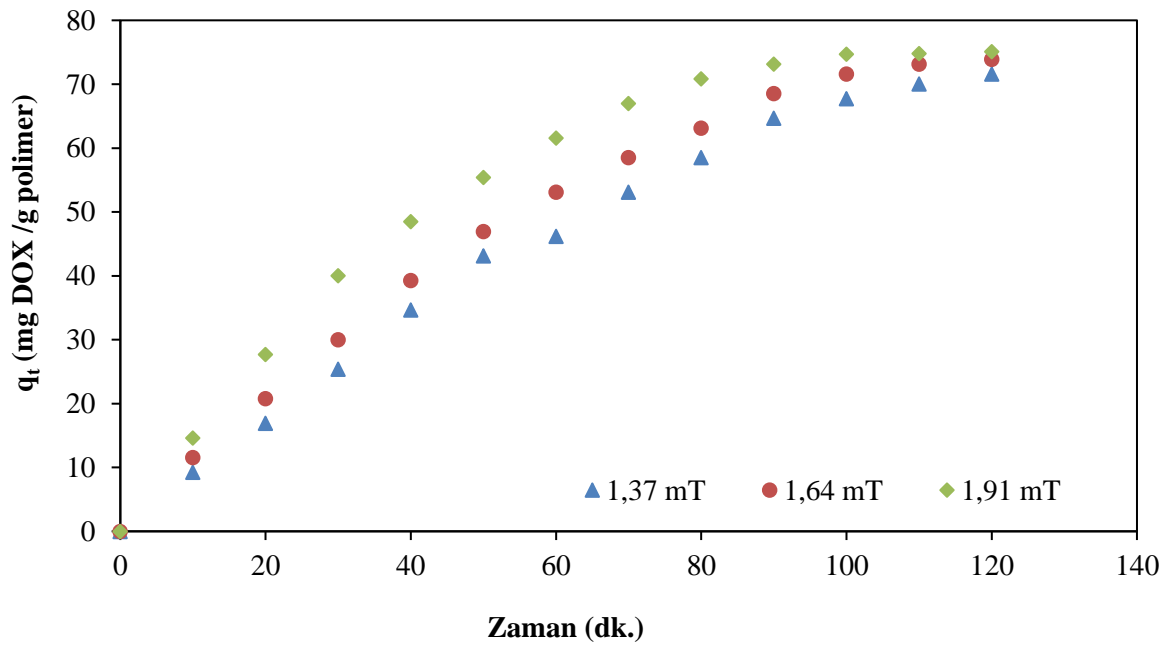
Çizelge 4.1 ve ilaç salım eğrilerinden, ferrojel yapısında bulunan rGO miktarının ilaç salım karakteristiklerine olan etkisinin oldukça yüksek olduğu görülmektedir. Aynı manyetik alan

şiddeti altında, ferrojellerin q_d ve q_v değerleri, yapısındaki rGO miktarının artması ve dolayısıyla Fe_3O_4 miktarının artmasıyla önce arttığı daha sonra azaldığı görülmektedir. Bu durum ferrojellerin DOX yükleme kapasitesi ve ısınma hızları ile açıklanabilir. DOX yükleme kapasitesi yüksek olan ferrojelin dengede ilaç salım miktarının (q_d) yüksek olması beklenir. Isınma hızı yüksek olan ferrojeller daha hızlı büzülme davranışı sergilemesinden dolayı ilaç salım hızı (q_v) artmaktadır. CT_4 ve CT_5 ferrojellerinin ısınma hızlarının ve ulaşabildiği maksimum sıcaklık değerlerinin daha yüksek olmasına rağmen q_v değerinin kısmen daha düşük değere sahip olması düşük ilaç yükleme kapasitesine ve hızlı büzülmeden dolayı yapıdaki DOX' un bir kısmının hapsolarak çözeltiye difüze olamaması ile açıklanabilir.

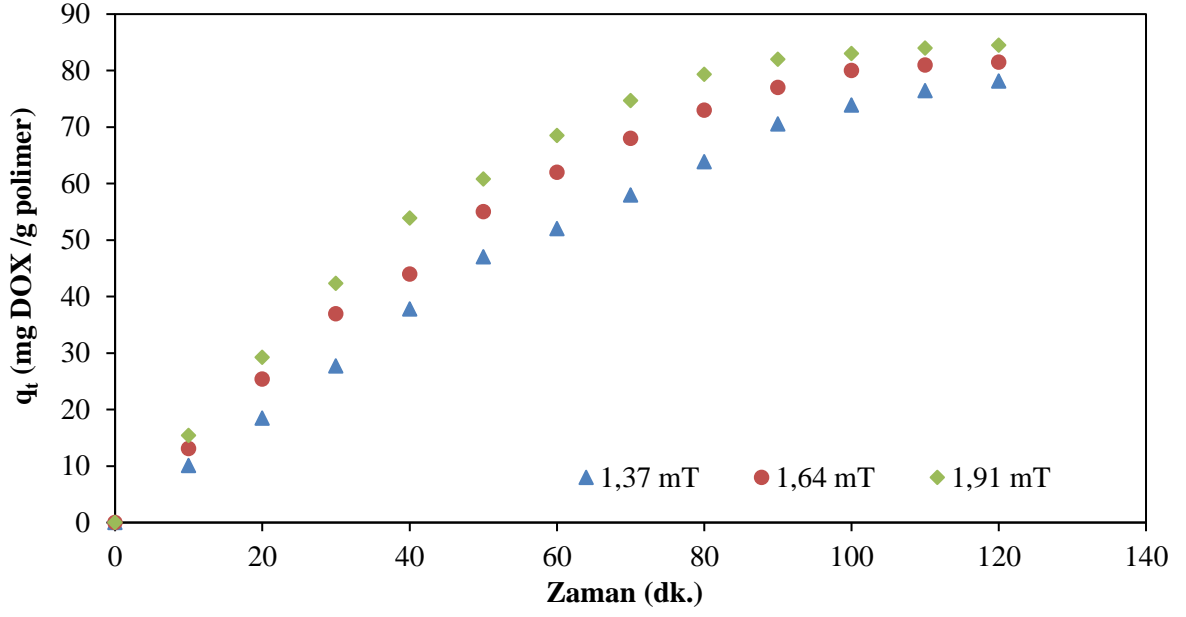
Ferrojellerin aynı manyetik alan şiddeti altındaki yüzde ilaç salım değerleri (Q_d) incelendiğinde, ferrojel türlerinin farklı Q_d değerlerine sahip olduğu, yapıya rGO girmesiyle azalma meydana geldiği (CT_1 ferrojeli), artan rGO miktarıyla Q_d değerinin artmaya başladığı (CT_2 ve CT_3 ferrojelleri) ve daha sonra azaldığı (CT_4 ve CT_5) görülmektedir. Örneğin 1.64 mT manyetik alan şiddeti altında CT_0 , CT_1 , CT_2 , CT_3 , CT_4 ve CT_5 ferrojellerinin Q_d değerleri sırasıyla 84, 79, 83, 85, 84 ve 83 olduğu görülmektedir. Yapıya rGO girmesiyle Q_d değerindeki 84' den 79' a olan bu düşüş, rGO ile DOX arasındaki fiziksel etkileşimler olabilir. Bu etkileşimler sayesinde DOX molekülleri yapıda adsorbe halde kalarak Q_d değerinde azaltma meydana getirdiği düşünülebilir. Q_d değerlerinde meydana gelen artış ve sonrasındaki düşüşün sebebi yapıdaki artan rGO miktarına bağlı olarak artan Fe_3O_4 miktarının olduğu söylenebilir. CT_2 ve CT_3 ferrojellerinin CT_1 ferrojeline kıyasla daha fazla Fe_3O_4 içermesi, daha çok ısınması ve Fe_3O_4 partiküllerinin DOX moleküllerine daha baskın fiziksel etkileşimlerde bulunmasına neden olur. Bu durum daha yüksek oranda DOX molekülünün çözelti ortamına difüzyon olmasına sebep olur. Fakat CT_4 ve CT_5 ferrojellerinde daha fazla miktarda rGO ve Fe_3O_4 olmasına rağmen Q_d değerinde görülen kısmi düşüş, yine hızlı ısınma ve buna bağlı olarak hızlı büzülme sonucu DOX moleküllerinin ferrojel ağ yapısında hapis olması ile açıklanabilir.

Çizelge 4.1: CT ferrojel serisinin ilaç salımına ait karakteristik değerleri

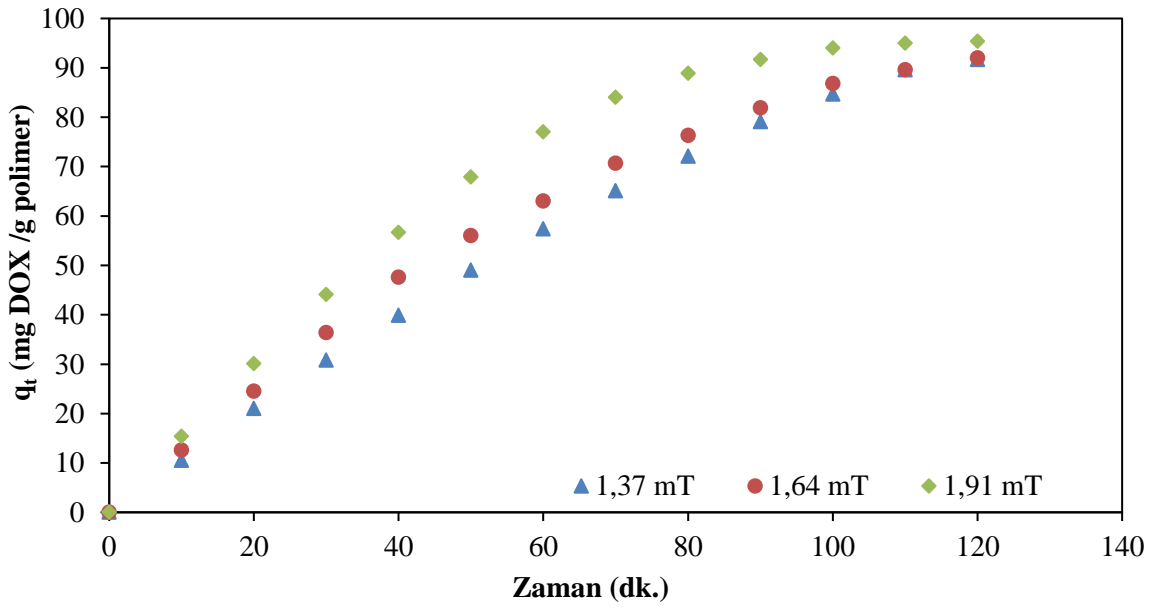
Manyetik Alan Şiddeti (mT)	q_a (mg DOX /g polimer)			q_v (mg DOX /g polimer. dk.)			Qd (%)		
	1.37	1.64	1.91	1.37	1.64	1.91	1.37	1.64	1.91
CT_0	71.61	73.92	75.13	0.73	0.79	0.89	81	84	85
CT_1	78.12	81.50	84.5	0.82	0.91	0.99	76	79	82
CT_2	90.20	92.15	95.40	0.90	0.95	1.11	81	83	86
CT_3	97.30	101.18	104.5	1.06	1.02	1.16	82	85	88
CT_4	89.62	88.75	86.84	0.95	1.04	1.09	85	84	82
CT_5	85.83	83.81	83.28	0.96	1.04	1.06	85	83	82



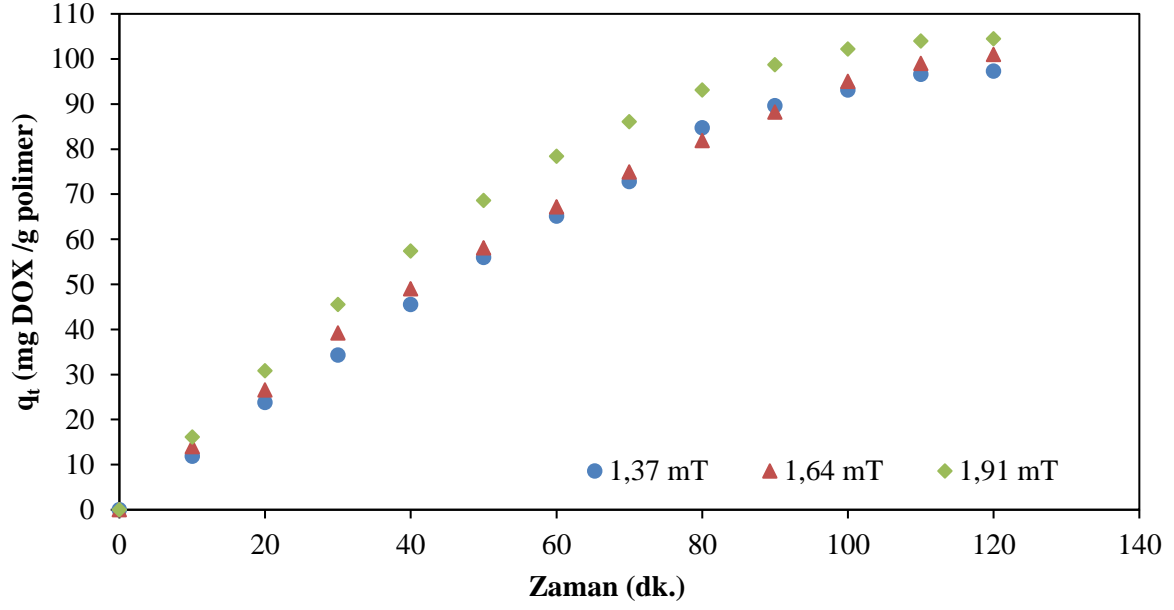
Şekil 4.22 : CT_0 ferrojelinin farklı şiddetteki manyetik alanlar altında DOX salım grafiği



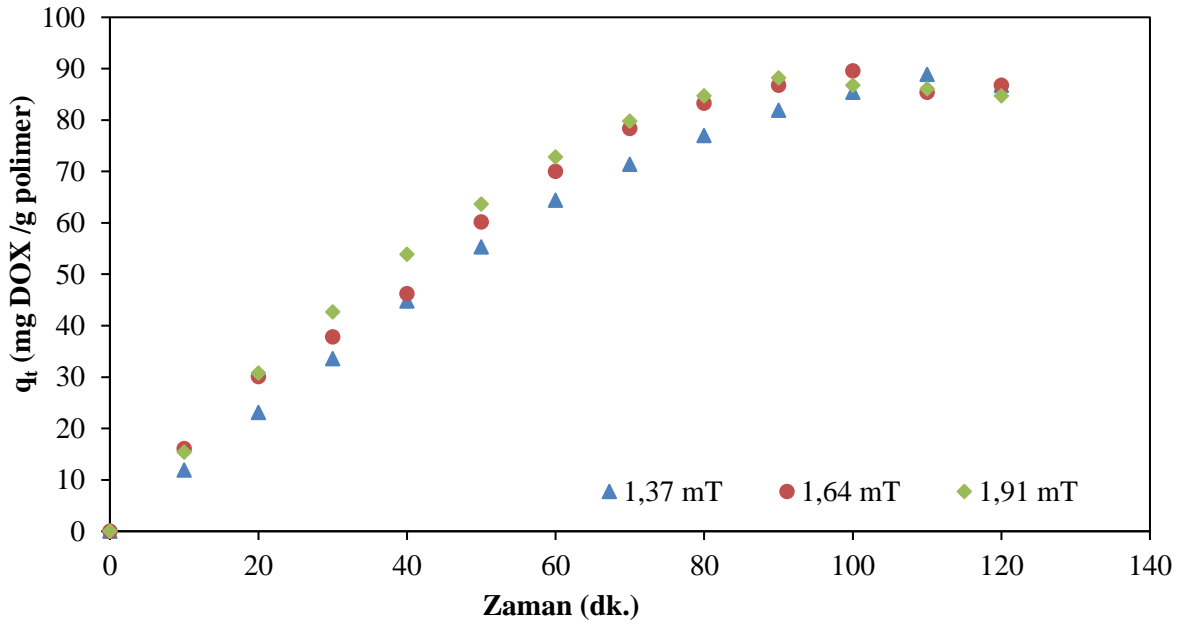
Şekil 4.23 : CT₁ ferrojelinin farklı şiddetteki manyetik alanlar altında DOX salım grafiği



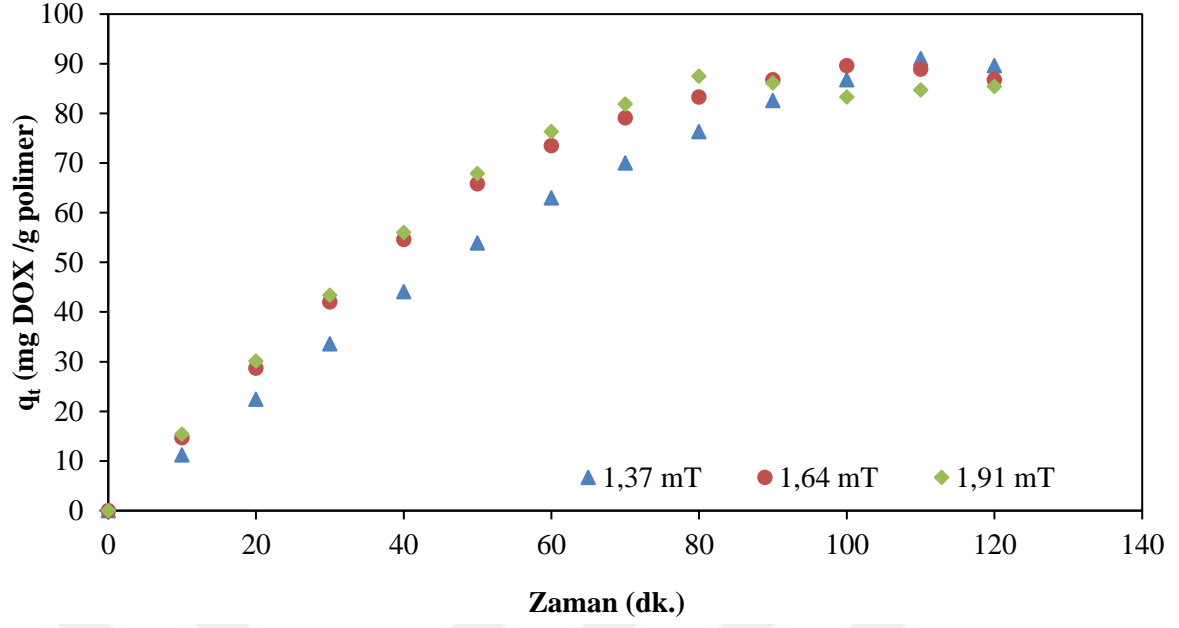
Şekil 4.24 : CT₂ ferrojelinin farklı şiddetteki manyetik alanlar altında DOX salım grafiği



Şekil 4.25 : CT₃ ferrojelinin farklı şiddetteki manyetik alanlar altında DOX salım grafiği



Şekil 4.26 : CT₄ ferrojelinin farklı şiddetteki manyetik alanlar altında DOX salım grafiği



Şekil 4.27 : CT₅ ferrojelinin farklı şiddetteki manyetik alanlar altında DOX salım grafiği

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Tez çalışması kapsamında yapısında farklı miktarlarda indirgenmiş grafen oksit (rGO) içeren manyetik alana duyarlı poli (NIPAAm-ko-VSA)-rGO/Fe₃O₄ IPN hidrojel kompozitleri (Ferojelleri) çözeltide radikalik polimerizasyon tekniğiyle sentezlenmiştir. rGO, modifiye Hummer's metodu ile temel olarak iki aşamada sentezlenmiştir. Ferojellerin alternatif manyetik alan (AMF) altında ısınma davranışı gösterebilmesi için yerinde indirgeme metodu ile Fe₃O₄ nanopartikülleri eklenmiştir. AMF altında ısınabilen bu ferrojellerin sıcaklığa daha hızlı cevap verebilmesi için yapısına nano yapıli poli (NIPAAm-ko-VSA) hidrojelleri, emülsiyon polimerizasyon yöntemiyle sentezlenip IPN ajanı olarak eklenmiştir. Sentezlenen rGO' nun yapısal karakterizasyonu XRD, EDX ve haritalama 'Mapping' analiz teknikleri kullanılarak yapılmıştır. Poli (NIPAAm-ko-VSA)-rGO/Fe₃O₄ ferrojellerin yapısal karakterizasyonları FT-IR, XRD, SEM, EDX, haritalama ve VSM analiz teknikleri kullanılarak yapılmıştır. Yapılan tüm analiz işlemleri poli (NIPAAm-ko-VSA)-rGO/Fe₃O₄ ferrojellerinin başarıyla sentezlendiğini göstermektedir.

Yapılan EDX analizi sonucunda yapıda rGO miktarının artmasıyla Fe₃O₄ miktarının arttığı, CT₀, CT₁, CT₂, CT₃, CT₄ ve CT₅ferrojellerininFe ağırlık yüzdeleri sırasıyla 6.93, 10.64, 13.07, 15.96, 19.11 ve 21.82 olduğu belirlenmiştir. Yapılan VSM analizi sonucunda bu ferrojellerin artan Fe₃O₄nanopartikülleri miktarına bağlı olarak yüksek manyetik doygunluk (HMS) değerlerinin sırasıyla 8.44, 10.06, 12.13, 14.22, 18.52 ve 21.35 emu/g olduğu bulunmuştur.

Sentezlenen bu ferrojel serilerine doksorubisin (DOX) ilacı çözeltide emdirme metodu ile tutturulmuş ve bunların 1.37, 1.64 ve 1.91 militesla (mT) şiddetlerindeki manyetik alanlar altında ısınma ve ilaç salım davranışları incelenmiştir. Sentezlenen bu ferrojellerin yapıda bulunan Fe₃O₄nanopartiküllerinin miktarı ile doğru orantılı olarak daha hızlı ısındığı, ilaç salımı yapılan çözeltiyi daha hızlı ısıttığı ve buna bağlı olarak daha hızlı büzülme davranışı sergilediği saptanmıştır. İlaç salım çalışmalarının yapıldığı tüm ferrojellerin çözelti sıcaklıkları belirli bir değere kadar artış sergilemiş ve bu değer civarında sabit kaldığı görülmüştür.

Ferojellerin ısınma davranışına bağlı olarak yaptığı ilaç (DOX) salım davranışları incelenmiş, yapıda bulunan rGO miktarına ve dolayısıyla Fe₃O₄ miktarına bağlı olarak çeşitli

karakteristik DOX salım davranışları sergiledikleri saptanmıştır. Bunun için ilaç yüklenme kapasiteleri Q_{kap} , herhangi bir zamanda kuru polimer kütlesi başına salınan ilaç miktarı q_t (mg DOX/ g polimer), dengede ilaç salım miktarı q_d , ilaç salım hızı q_v (mg DOX /dk.) ve dengede yüzde ilaç salım değeri Q_d değerleri incelenmiştir. Q_{kap} değerlerinin yapıda bulunan rGO miktarına ve ferrojelin şişme kapasitesine bağlı olarak değiştiği saptanmıştır. Genel olarak aynı ferrojelin manyetik alan şiddetinin artması ile q_v değerlerinin arttığı görülmüştür. Aynı manyetik alan şiddeti altında, ferrojellerin q_d ve q_v değerleri, yapısındaki rGO miktarının artması ve dolayısıyla Fe_3O_4 miktarının artmasıyla önce arttığı daha sonra azaldığı saptanmıştır. Ferrojellerin aynı manyetik alan şiddeti altındaki Q_d değerleri incelendiğinde, yapıya rGO girmesiyle azalma meydana geldiği (CT₁ ferrojeli), artan rGO miktarıyla Q_d değerinin artmaya başladığı (CT₂ ve CT₃ ferrojelleri) ve daha sonra azaldığı (CT₄ ve CT₅) görülmüştür. Ferrojellerin kullanılmasıyla yapılan tüm ilaç salım çalışmaları, sentezlenen manyetik alan ve sıcaklığa duyarlı CT ferrojel serilerinin, AMF altında ilaç salım davranışlarının, yapıda bulunan rGO ve dolayısıyla Fe_3O_4 miktarı ile doğrudan ilişkili olduğu saptanmıştır.

Bu çalışma kapsamında sentezlenen özgün ferrojellerin, başta kontrollü ilaç salım sistemleri olmak üzere birçok biyomedikal uygulamada manyetik alan ve sıcaklığa duyarlı öncü malzeme niteliğinde akıllı biyomalzeme olarak kullanım potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Akhtar, M. F., Hanif, M., & Ranjha, N. M.** (2016). Methods of synthesis of hydrogel: A review. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 24(5), 554-559.
- Allcock, H. R., Ring-Chain Equilibria, J. Macromol.** (1970) *Sci. Res. Macromol. Chem.*, 4.s. 149-186.
- Ang, K. L., Venkatraman, S., Ramanujan, R. V.** (2007). "Magnetic PNIPA hydrogels for hyperthermia applications in cancer therapy", *Materials Science and Engineering, C* 27: 347–351.
- Anjum, S., Arora, A., Alam, M. S., & Gupta, B.** (2016). Development of antimicrobial and scar preventive chitosan hydrogel wound dressings *International Journal of Pharmaceutics*, 508, 92–101.
- Antonio, C., Rodriguez, I.A., Alaminos, M., Scionti, G.** (2015). Generation and characterization of novel magnetic field responsive biomaterials. *Biomaterials*, 10(7), e0133878.
- Anushree, D.** (2007). Characterization of polyethylene glycol hydrogels for biomedical applications, Master of Science's Thesis, B.E. University of Pune, p.13.
- Baysal, B.** (1994). *Polimer Kimyası*, Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Ankara.
- Bedeloğlu, A., Mahmut, T. A. Ş.** (2016). Grafen ve Grafen Üretim Yöntemleri. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 16(3), 544-554.
- Besergil, B.** (2003). *Polimer Kimyası*, GAZİ Yayınları.
- Boztepe, C.** (2021). Manyetik Alana Duyarlı poli(AAm-VSA)-PVA/Fe₃O₄ Nanokürelerin Sentezlenmesi ve AMF Altında İlaç Salım Davranışlarının. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (24), 93-97.
- Boztepe, C., Daskin, M., Erdogan, A.** (2022). Synthesis of magnetic responsive poly (NIPAAm-co-VSA) /Fe₃O₄ IPN ferrogels and modeling their deswelling and heating behaviors under AMF by using artificial neural networks. *Reactive and Functional Polymers* 173, Elsevier.
- Brahima, S.** (2016). pH ve sıcaklığa duyarlı hidrojellerin sentezlenmesi ve ilaç salınım davranışlarının modellenmesi (Yüksek lisans tezi). İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Malatya.
- Bridsted, H., Kopecek, J.** (1992). "pH Sensitive Gels", "Polyelectrolyte Gels", *ACS Symposium Series*, 480 s.
- Castro Neto, A. H., Guinea, F., Peres, N. M. R., Novoselov, K. S., & Geim, A. K.** (2009). The electronic properties of graphene. *Reviews of Modern Physics*, 81(1), 109-162.

- Chabot, V., Higgins, D., Yu, A. P., Xiao, X. C., Chen, Z. W., & Zhang, J. J.** (2014). A review of graphene and graphene oxide sponge: material synthesis and applications to energy and the environment. *Energy & Environmental Science*, 7(5), 1564-1596.
- Chang, C.-H., T.-C. Huang, C.-W. Peng, T.-C. Yeh, H.-I. Lu, W.-I. Hung, C.-J. Weng, T.-I. Yang, and J.-M. Yeh.** (2012). Novel anticorrosion coatings prepared from polyaniline/graphene composites, *Carbon*, 50 (14), 5044-5051.
- Chavan, C., Bala, P., Pal, K., & Kale, S. N.** (2017). Cross-linked chitosan-dextran sulphate vehicle system for controlled release of ciprofloxacin drug: An ophthalmic application. *OpenNano*, 2, 28-36.
- Çanti, E.** (2016). Yeni Başlatıcı Sistemleri İle E-Kaprolaktonun Halka Açılma Polimerizasyonu (Rop) Ve Çeşitli Monomerlerin Atom Transfer Radikal Polimerizasyonu (Atrp), Dumlupınar Üniversitesi.
- Çaykara, T., Ayçiçek, İ.** (2005). External stimuli-response characteristics of ionic poly[(N, N-diethylaminoethyl methacrylate)-co-(N-vinyl-2-pyrrolidone)] hydrogels. *Macromolecular Materials and Engineering*, 290: 468-474.
- Dedkov Yu, S. and Fonin, M.** (2010). Electronic and magnetic properties of the graphene–ferromagnet interface, *New Journal of Physics* 12, 125004 (22pp).
- Derossi, D., Kajiwara, K., Osada, Y., Yamauchi, A.** (1991). Polymer gels. *Fundamentals and Biomedical Applications*, 41-56, 247-256, 289-308.
- Eda, G. and Chhowalla, M.** (2009). Graphene-based composite thin films for electronics, *Nano Letters*, 9 (2), 814-818.
- Emik, S.** (2003). Uyarıya duyarlı hidrojeller. İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 111 s.
- Filipcsei, G., Fehér, J., Zrinyi, M.** (2000). Electric field sensitive neutral polymer gels, *Journal of Molecular Structure*, 554:109-117.
- Gil, E. S. and Hudson, S. M.** (2004). Stimuli responsive polymers and their bioconjugates, *Progress in Polymer Sciences*, 29 (12), 1173-222.
- Gonzalez, J. S., Nicolas, P., Ferreira, M. L., Avena, M., Lassalle, V. L., Vera, & Alvarez, A.** (2013). Fabrication of ferrogels using different magnetic nanoparticles and their performance on protein adsorption. *Polym Int* 63, 258–265.
- Gudarzi, M.M. and Sharif, F.** (2011). Self assembly of graphene oxide at the liquid–liquid interface: A new route to the fabrication of graphene based composites, *Soft Matter*, 7 (7), 3432-3440.
- Guo, Z., L. Song, C.G. Boay, Z. Li, Y. Li, and Z. Wang.** (2018). A new multiscale numerical characterization of mechanical properties of graphene-reinforced polymer-matrix composites, *Composite Structures*, 199, 1-9. 73
- Güler, Ö. ve Güler, S. H.** (2017). Sıvı Faz Eksfolasyon Yöntemiyle Grafen–Karbon Nanotüp Hibrit Yapısının Oluşumu. *Fırat Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 29(1), 67-72.
- Gümüşderelioğlu, M.** (2009). Doku Mühendisliği ders notları, Hacettepe Üniversitesi.
- Gümüşderelioğlu, M. ve Kesgin, D.** (2001). Akıllı polimerler, *Bilim ve Teknik*, Tübitak, 52-55.

- He, C., Kim, S. W., & Lee, D. S.** (2008). In situ gelling stimuli-sensitive block copolymer hydrogels for drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 127, 189-207.
- Hoffman, A. S.** (2002). Hydrogels for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Review*, 43, 3-12.
- Horak, D., Babic, M., Mackova, H. & Banes, M. J.** (2007). Preparation and properties of magnetic nano- and micro-sized particles for biological and environmental separations, *Journal of Separation Science*, 30, 1751-1772.
- Hu X., Yu Y., Wang Y., Zhou J., Song L.** (2015). Separating nano graphene oxide from the residual strong-acid filtrate of the modified hummers method with alkaline solution”, *Applied Surface Science*, 329: 83-86.
- Kaetsu, I.** (1996). *Biomedical Materials, Devices and Drug Delivery Systems by Radiation Techniqu*, Radiat. Phys. Chem., Vol. 47, 419-424.
- Kamoun, E. A., Kenawy, E.-R. S., Tamer, T. M., El-Meligy, M. A., Mohy, M. S., & Eldin.** (2015). Poly (vinyl alcohol)- alginate physically crosslinked hydrogel membranes for wound dressing applications: Characterization and bio-evaluation. *Arabian Journal of Chemistry*, 8, 38–47.
- Karunamoorthi, R., Kumar, G. S., Prasad, A. I., Vatsa, R. K., Thamizhavel, A., & Girija, E. K.** (1997). Fabrication of a Novel Biocompatible Magnetic Biomaterial with Hyperthermia Potential. *Journal of the American Ceramic Society*, 4, 1115-1122.
- Kasar, A.K., G. Xiong, and P.L. Menezes.** (2018). Graphene-Reinforced Metal and Polymer Matrix Composites, *JOM*, 1-8.
- Kawaguchi, H.** (2013). Micro hydrogels: preparation, properties, and applications. *Journal of Oleo Science*, 63, 865-871.
- Kenna, N.M., Calvert, P., Morrin, A., Wallace, G.G. and Moulton, S.E.** (2015). Electro-stimulated release from a reduced graphene oxide composite hydrogel, *J. Mater. Chem. B*, 3,2530.
- Kişmir, Y.** (2011). Bazı polimer jellerin hazırlanması ve ilaç aktif madde salınımında kullanılması (Doktora tezi). İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Kondo, A., Fukuda, H.** (1997). Preparation of Thermo-Sensitive Magnetic Hydrogel Microspheres and Application to Enzyme Immobilization, *Journal of Fermentation and Bioengineering*, 84 4:337-341.
- Kratz, Z., Hellweg, K., Eimer, T.** (2000), “Influence of Charge Density on the Swelling of Colloidal poly(N-isopropylacrylamide-co-acrylic acid) microgels”, *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, 170, 137-149.
- Kuan, H., I, M. Boutchich, C.Y. Su, R. Moreddu, E.S.R. Marianathan, L. Montes and C.S. Lai.** (2015). A self aligned high mobility graphene transistor: decoupling the channel with fluorographene to reduce scattering. *Advanced Materials*, 27, pp. 6519–25.
- Kuilla, T., S. Bhadra, D. Yao, N.H. Kim, S. Bose, and J.H. Lee.** (2010). Recent advances in graphene based polymer composites, *Progress in polymer science*, 35 (11), 1350-1375.

- Kumar, A. ve Gupta, R. K.** (1998). *Fundamentals of Polymers*, McGraw-Hill, New York.
- Kundakçı, S., Üzümlü, Ö.B., Karadağ, E.** (2008). Swelling and dye sorption studies of acrylamide/2-acrylamido-2-methyl-1-propanesulfonic acid/bentonite highly swollen composite hydrogels, *Reactive & Functional Polymers*, 68: 458-473.
- Lao, L.L., Ramanujan, R.V.** (2004). Magnetic and hydrogel composite materials for hyperthermia applications, *Journal of Materials Science*, 15: and Macosko C.W. 1061- 1064.
- Liao K.H., Mittal A., Bose S., Leighton C., Mkhoyan K.A.** (2011). "Aqueous only route toward graphene from graphite oxide", *American Chemical Society-ACS Nano*, 5(2): 1253-1258.
- Liu, X., Zhang, L., Zeng, J., Gao, Y. & Tang, Z.** (2013). Superparamagnetic nano-immunobeads toward food safety insurance. *Journal of Nanoparticle Research*. 15, 1796-1806.
- Lloyd, A. W., Faragher, R. G. A., & Denyer, S. P.** (2001). Ocular biomaterials and implants. *Biomaterials*, 22(8), 769-785.
- Long, N.V., Yang, Y., Teranishi, T., Thi, C.M., Cao, Y. & Nogami, M.** (2015) Biomedical applications of advanced multifunctional magnetic nanoparticles. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. 15, 10091–10107.
- Lu, H., Zhang, S. T., Guo, L., & Li, W. H.** (2017). Applications of graphene-based composite hydrogels: a review. *Rsc Advances*, 7(80), 51008-51020.
- Mahendran, R., D. Sridharan, K. Santhakumar, and G. Gnanasekaran.** (2016). Green route fabrication of graphene oxide reinforced polymer composites with enhanced mechanical properties, *Journal of Nanoscience*, 6410295-6410303.
- Maria, Helminger, Wu, B., Kollmann, T., Dominik, Benke, Cölfen, H.** (2014). Synthesis and Characterization of Gelatin-Based Magnetic Hydrogels. *Advanced Functional Materials*, 24, 3187–3196.
- Mattevi, C., Kim, H., & Chhowalla, M.** (2011). A review of chemical vapour deposition of graphene on copper. *Journal of Materials Chemistry*, 21(10), 3324-3334.
- Matyjaszewski, K. ve Müller, A. H. E.** (1997). Naming of Controlled, Living, and "Living" Polymerizations, *Polym. Prepr. (Am. Chem. Soc., Div. Polym. Chem.)*, 38, 6-9.
- Meenach, S. A., Anderson, A. A., Suthar, M, Anderson, K.W., Hilt J. Z.** (2010). Biocompatibility analysis of magnetic hydrogelnanocomposites based on poly(N-isopropylacrylamide) and iron oxide, *Acta Biomaterialia*, 6:1039–1046.
- Mısır, M.** (2011). Yeni Başlatıcı Sistemleri İle E-Kaprolaktonun Halka Açılma Polimerizasyonu (Rop) Ve Çeşitli Monomerlerin Atom Transfer Radikal Polimerizasyonu (Atrp). Karadeniz Teknik Üniversitesi.
- Misra G. S. ve Bajpai, U. D. N.** (1982). Redox Polymerization, *Prog. Polym. Sci.*, 8, 61-131,
- Mora, V. Z., Soares, P. I. P., Echeverria, C., Hernandez, R., & Mijangos, C.** (2015). Composite Chitosan/ Agarose Ferrogels for Potential Applications in Magnetic Hyperthermia. *Gels*, 1, 69-80.

- Mylkie, K., Nowak, P., Rybczynski, P. & Ziegler-Borowska, M.** (2021) Polymer-coated magnetite nanoparticles for protein immobilization, *materials*. 14, 48-68.
- Odian, G.**, Principles of Polymerization, 2nd Edn., Wiley-Interscience, New York, 1981.
- 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.
- Park, K.**, 2004. Superporous hydrogels for pharmaceutical and other applications, Akina, Inc.
- Peppas, N.A., Bures, P., Leobandung, W., Ichikawa, H.** (2000). Hydrogels in pharmaceutical formulations, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50 (1), 27-46.
- Qiao, S.-Z., Liu, J., & Lu, G. Q. M.** (2017). Synthetic Chemistry of Nanomaterials. In R. Xu & Y. Xu (Eds.), *Modern Inorganic Synthetic Chemistry (Second Edition)* (pp. 613-640): Elsevier.
- Qiu, Y., & Park, K.** (2001). Environment-sensitive hydrogels for drug delivery, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 53, 321-339.
- Robinson, J.T., F.K. Perkins, E.S. Snow, Z. Wei, and P.E. Sheehan.** (2008). Reduced graphene oxide molecular sensors, *Nano letters*, 8 (10), 3137-3140.
- Rudin, A., & Choi, P.** (2013). Diffusion in Polymers. In P. C. Alfred Rudin (Ed.), *The Elements of Polymer Science & Engineering (Third Edition)* (pp. 275-304): Academic Press.
- Saçak, M.** (2010) *Polimer Kimyası*, Gazi Kitapevi, Ankara, 2010.
- Sadasivuni, K.K., D. Ponnamma, J. Kim, and S. Thomas.** (2015). Graphene-based polymer nanocomposites in electronics. Waknaghat, India: Springer.
- Satarkar, N. S, Hilt, J. Z.** (2008). Magnetic hydrogel nanocomposites for remote controlled pulsatile drug release, *Journal Controlled Release*, 130(3):246–51.
- Schexnailder, P., Schmidt, G.** (2009). Nanocomposite polymer hydrogels, *Colloid Polymer Science*, 287:1–11.
- Seger, B., and Kamat, P.V.** 2009. Electrocatalytically active graphene-platinum nanocomposites. role of 2-d carbon support in PEM Fuel Cells. *J, Phys. Chem. C*, 113, 7990-7995.
- Seker, F., Ellis, A.B.** (1998), *J, Polym. Sci., Polym. Chem.*, 36, 2095,
- Siepmann, J., Peppas, N.A.** (2001). Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), *Adv. Drug Deliv. Rev.* 48, 139–157.
- Smitha, B., Sridhar, S., & Khan, A. A.** (2005). Chitosan- sodium alginate polyion complexes as fuel cell membranes. *European Polymer Journal*, 41, 1859–1866.
- Song J., Wang X. and Chang C.T.** (2014). Preparation and characterization of graphene oxide, *Journal of Nanomaterials*, Artical ID 276143, Vol.2014, 6 pages.

- Starodoubtsev, S.G., Saenko, E.V., Khokhlov, A.R., Volkov, V.V.** (2003). Poly(acrylamide) gels with embedded magnetite nanoparticles", *Microelectronic Engineering*, 69:324-329.
- 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
- Takashi, L., T. Hatsumi, M. Makoto, I. Takashi, G. Takehiko, Shuji, S.** (2007). Synthesis of porous poly (N-isopropylacrylamide) gel beads by sedimentation polymerization and their morphology, *J Appl Polym Sci*, 104 (2) 842.
- Tanrıverdi, F.** (2007). Bazı hidrojellerin sentezi ve şişme özelliklerinin incelenmesi. Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Konya, 189 s.
- Tiyek, İ., Dönmez, U., Yıldırım, B., Alma, M. H., Ersoy, M. S., Karataş, Ş., Yazıcı, M.** (2016). Kimyasal yöntem ile indirgenmiş grafen oksit sentezi ve karakterizasyonu. *SAÜ Fen Bilimleri Dergisi* 20.cilt 2.sayı s.349-357.
- Topçu A.A.** (2012). A green pathway for the production of chemically exfoliated graphene sheets with the assistance of microwave irradiation, Master of Science, Koç University, Material Science and Engineering, İstanbul, 15.
- Tsuruta, T.** (2001). *Polimer Kimyası, Seç Yayın Dağıtım*, İstanbul.
- 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.
- Ulusoy. A. ve Dikmen N.** (2020). Hidrojellerin Tıpta Uygulamaları. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi . *Archives Medical Review Journal* 2020;29(2):129-137
- Varga, Z., Filipcsei, G., Szilogyi, A. and Zrinyi, M.** (2005). Electric and magnetic field structured smart composites. *Macromolecular Symposia*, 227:123-133.
- Wu, J. Y., Liu S.Q., Heng, P.W.S., & Yang, Y.Y.** (2005). Evaluating proteins release from, and their interactions with, thermosensitive poly (Nisopropylacrylamide) hydrogels. *Journal of Controlled Release* 102, 361-372.
- Yamaç, Y.** (2019). İki farklı metalin indüksiyonla lehimlenmesinin sonlu elemanlarla incelenmesi.
- Yamak, O., Kalkan, N. A., Aksoy, S., Altınok, H., Hasirci, N.** (2009). Semi-interpenetrating polymer networks (semi-IPNs) for entrapment of laccase and their use in Acid Orange 52 decolorization, *Process Biochemistry*, 44: 440-445.
- Yang, L., Chu, J. A.** (2002). Fix, Colon-specific drug delivery: new approaches and in vitro/in vivo evaluation. *Int J Pharm*, 235, 1–15.
- Zhang, D., Zhou, W., Wei, B., Wang, X., Tang, R., Nie, J., & Wang, J.** (2015). Carboxylmodified poly (vinyl alcohol)- crosslinked chitosan hydrogel films for potential wound dressing. *Carbohydrate Polymers*, 125, 189-199.
- Zhang, X.Z., Zhuo, R.-X.** (2002), Synthesis and Properties of Thermosensitive Poly(N-isopropylacrylamide-co-methyl methacrylate) Hydrogel", *Materials Letters*, 52, 5-9.

- Zhao, X., Zhang, Q., D. Chen, and P. Lu.** (2010). Enhanced mechanical properties of graphene-based poly (vinyl alcohol) composites, *Macromolecules*, 43 (5), 2357-2363.
- Zhu, Y., Murali, S. Cai, W., X. Li, J.W. Suk, J.R. Potts, and Ruoff, R.S.** (2010). Graphene and graphene oxide: synthesis, properties, and applications, *Advanced materials*, 22 (35), 3906-3924.
- Zrinyi, M., Barsi, L., Büki, A.** (1997). Ferrogels: a new magneto-controlled elastic medium, *Polymer Gels and Networks*, 5:415-427.
- 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.
- Zuhal, N.** (2008). Invers-Süspansiyon Polimerizasyon Yöntemiyle Hazırlanan Mikrokürelerin Karakterizasyonu ve İlaç Salınımı Çalışmaları. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Türkiye.



ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad :Tuğçe VANLI

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** :2016, Erciyes Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği

MESLEKİ DENEYİM:

- 2016-Devam Ediyor: Milli Eğitim Bakanlığı, Biyomedikal Cihaz Teknolojileri Öğretmeni