



T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DEKSTRAN SÜLFAT / SODYUM TRİMETAFOSFAT / BAKIR
NANOPARÇACIKLI HİDROJEL KOMPOZİT MALZEMENİN SENTEZİ,
YAPISININ AYDINLATILMASI VE 5-AMİNOSALİSİLİK ASİT'İN
SALIM SİSTEMİ OLARAK KULLANILABİLİRLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Müge MİRİOĞLU

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**HATAY
AĞUSTOS-2017**



T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DEKSTRAN SÜLFAT / SODYUM TRİMETAFOSFAT / BAKIR
NANOPARÇACIKLI HİDROJEL KOMPOZİT MALZEMENİN SENTEZİ,
YAPISININ AYDINLATILMASI VE 5-AMİNOSALİLİSİLİK ASİT'İN
SALIM SİSTEMİ OLARAK KULLANILABİLİRLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Müge MİRİOĞLU

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**HATAY
AĞUSTOS-2017**

T.C
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DEKSTRAN SÜLFAT / SODYUM TRİMETAFOSFAT / BAKIR
NANOPARÇACIKLI HİDROJEL KOMPOZİT MALZEMENİN SENTEZİ,
YAPISININ AYDINLATILMASI VE 5-AMİNOSALİSİLİK ASİT'İN SALIM
SİSTEMİ OLARAK KULLANILABİLİRLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Müge MİRİOĞLU
KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Doç. Dr. Cemile ÖZDEMİR DİNÇ danışmanlığında hazırlanan bu tez 11/08/2017 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından OYBİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Cemile ÖZDEMİR DİNÇ
Başkan

Prof. Dr. Hülya ARSLAN
Üye

Yrd. Doç. Dr. Mahir TİMUR
Üye

Kod No:

Prof. Dr. Erdal SERTKAYA
Enstitü Müdürü

Bu çalışma MKÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir.
Proje No: 16329

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

11.08.2017

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını ve tez üzerinde Yükseköğretim Kurulu tarafından hiçbir değişiklik yapılamayacağı için tezin bilgisayar ekranında görüntülendiğinde asıl nüsha ile aynı olması sorumluluğunun tarafıma ait olduğunu beyan ederim.

Müge MİRİOĞLU

ÖZET

DEKSTRAN SÜLFAT / SODYUM TRİMETAFOSFAT / BAKIR NANOPARÇACIKLI HİDROJEL KOMPOZİT MALZEMENİN SENTEZİ, YAPISININ AYDINLATILMASI VE 5-AMİNOSALİSİLİK ASİT'İN SALIM SİSTEMİ OLARAK KULLANILABİLİRLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Sunulan çalışmada, dekstran sülfat (DS)/sodyum trimetafosfat (STMP) hidrojel bazık ortamda 50°C'de monomerik bir çapraz bağlayıcı olan STMP ile DS'ın hidroksil gruplarının moleküllerarası yan zincir tepkimesi ile elde edilmiştir. DS/STMP hidrojelleri için etkin çapraz bağlanmanın en uygun şartları farklı monomer (DS)/çapraz bağlayıcı (STMP) oranları denenerek belirlenmiştir. Bakır nanoparçacıklı DS/STMP hidrojel kompoziti, hidrojel ağı içinde absorbe edilen Cu^{+2} iyonlarının indirgenmesiyle hazırlanmıştır. Elde edilen hidrojinin yapısı elementel analiz (C, H, S) ve FTIR ile aydınlatılmıştır.

Bu çalışmada hidrojinin şişme yeteneği, jelleşme yüzdesi, şişme oranı ve dengedeki su içeriği gibi hidrojinin bazı yapısal parametreleri belirlenerek açıklanmıştır. Hidrojinin şişme yeteneği suda, CuCl_2 'ün sulu çözeltisinde ve fosfat tampon çözeltisinde (pH=7,4) 37 °C'de araştırılmıştır. DS/STMP hidrojinin, DS/STMP/ Cu^{+2} hidrojel kompozitinin ve Cu nanoparçacıklı hidrojel kompozitin yüzey morfolojileri ve kristal yapıları sırasıyla SEM ve XRD ile incelenmiştir. DS/STMP hidrojel ve DS/STMP/ Cu^{+2} hidrojel kompozitin ısı kararlılıkları TGA ve DSC ile aydınlatılmıştır. Çalışmada sentezlenen DS/STMP/Cu nanoparçacıklı hidrojel kompozitin model ilaç olarak seçilen 5-aminosalisilik asit (5-ASA) için salım sistemlerinde kullanılabilirliği invitro araştırılmıştır. İlaç salım çalışmaları UV-vis spektrofotometre ile yapılmıştır.

Şişme testinden hidrojinin suda 37 °C'de şişme yüzdesinin 16 dakikada % 5400'e ulaştığı görülmüştür. Sonuçta STMP'nin DS için etkili bir çapraz bağlayıcı olduğu düşünülmüştür. 5-ASA'nın kompozitten salınımının yapay bağırsak sıvısından (pH=7,4) 110 dakikada gerçekleştiği belirlenmiştir. Sonuç olarak sentezlenen kompozit ve 5-ASA'nın mide-bağırsak bölgesinde ağızdan verilen bir ilaç salım sistemi olarak kullanılabileceği düşünülmüştür.

2017, 66 sayfa

Anahtar Kelimeler: dekstran sülfat, bakır, nanoparçacıklı hidrojel kompozit, 5-aminosalisilik asit, ilaç salınımı.

ABSTRACT

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION OF DEXTRAN SULPHATE/CUPPER NANOPARTICLE HYDROGEL COMPOSITE MATERIAL AND INVESTIGATION OF USAGE AS DELIVERY SYSTEM OF 5-AMINOSALICYLIC ACID

In submitted study, it was synthesized dextran sulphate (DS)/sodium trimetaphosphate (STMP) hydrogel by intermolecular side-chain reaction of DS hydroxyl groups with aqueous solution of STMP monomeric crosslinking agent; at 50 °C in the basic medium. The optimum conditions of effective crosslinking for DS/STMP hydrogel synthesis were determined with studying of monomer (DS)/crosslinker (STMP) mole ratios. Cupper nanoparticle DS/STMP hydrogel composite were prepared by reduction of Cu^{+2} ions absorbed within hydrogel network. Structure of obtained hydrogel was characterized with elemental analysis (C, H ve S) and FTIR.

In this study; swelling ability of the hydrogel were explained with determine of some structural parameters for the hydrogel such as percentages of gellation, swelling ratio and equilibrium water content. Swelling behaviors of hydrogel were investigated in water, in aqueous solution of CuCl_2 and in phosphate buffer solution (pH=7.4) at 37 °C. Surface morphologies and crystal structures of the DS/STMP hydrogel, DS/STMP/ Cu^{+2} hydrogel composite and DS/STMP/Cu nanoparticle hydrogel composite were examined by SEM and XRD, respectively. Thermal stabilities of DS/STMP hydrogel and DS/STMP/ Cu^{+2} hydrogel composite were characterized by TGA and DSC. In the present study, it was investigated usability in delivery systems for 5-aminosalicylic acid (5-ASA) chosen as model drug of DS/STMP/Cu nanoparticle hydrogel composite. Drug delivery studies were carried out by UV-vis spectrophotometer.

It was found the percent swelling in water of hydrogel was reached to 5400 at 16 minutes at 37 °C from swelling test. So, it was thought that SMTP is an effective crosslinker for DS. It has been determined release of 5-ASA from the DS/STMP /Cu nanoparticle hydrogel composite in simulated gastrointestinal pH (pH=7.4) fluids takes 110 minutes. As a result, it is thought that the synthesized composite and 5-ASA can be used as an oral drug delivery system in gastrointestinal tract.

2017, 66 pages

Key Words: dextran sulfate, cupper, composite hydrogel, 5-aminosalicylic acid, drug delivery

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez konusunun belirlenmesinde, araştırılması ve yazımı sırasında sahip olduğu bilgi birikimi ve tecrübesi ile çalışmayı yönlendiren ve her türlü yardımı esirgemeyen saygıdeğer danışman hocam Doç. Dr. Cemile ÖZDEMİR DİNÇ' e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım boyunca ilgi ve desteğini gördüğüm Doç. Dr. Cahit DEMETGÜL'e, Doç. Dr. Yusuf NUR'a ve Yrd. Doç. Dr. Mahir TİMUR' a,

Çalışmalarım sırasında değerli görüş, katkı ve bilgilerini esirgemeyen Dr. Ersen GÖKTÜRK'e ve Yrd. Doç. Dr. Zeki AYDIN'a,

Her zaman yanımda olan ve her konuda ilgi ve desteğini hissettiğim değerli dostum Şirin DURAN'a,

Tez çalışmalarım süresince ilgi ve desteklerini gördüğüm yüksek lisans arkadaşlarıma,

Tez çalışmaları sırasında tüm bölüm olanaklarından yararlanmamı sağlayan MKÜ Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölüm Başkanlığı'na,

Hayatımın her anında benden desteklerini esirgemeyen, ilgi ve sevgilerini her zaman hissettiğim aileme her zaman yanımda oldukları ve bana güvendikleri için,

En içten minnet ve şükran duygularıyla sonsuz teşekkürler ...

İÇİNDEKİLER

ÖZET	I
ABSTRACT	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
ÇİZELGELER DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	X
1.GİRİŞ	1
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	5
3. MATERYAL VE YÖNTEM	25
3.1. Materyal.....	25
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	25
3.1.1.1. Dekstran Sülfat (DS).....	26
3.1.1.2. Sodyum trimetafosfat (STMP).....	27
3.1.1.3. 5-Amino salisilik asit (5-ASA).....	27
3.1.2. Kullanılan Cihazlar.....	27
3.2. Yöntem.....	28
3.2.1. DS/STMP Hidrojelinin Sentezi.....	28
3.2.2. DS/STMP/Cu ⁺² Hidrojel Kompozit Sentezi.....	28
3.2.3. DS/STMP/Cu Nanoparçacıklı Hidrojel Kompozit Sentezi.....	28
3.2.4. DS/STMP/Cu Nanoparçacıklı Hidrojel Kompozit'e İlaç Yüklemesinin Yapılması.....	29
3.2.5. DS/STMP/Cu Nanoparçacıklı Hidrojel Kompozit'in İn-vitro Salım Çalışması.....	29
3.2.6. Yapıların Aydınlatılmasında Yürütülen Analizler.....	29
3.2.6.1. FTIR Analizi.....	29
3.2.6.2. Elementel Analiz.....	29
3.2.7. Hidrojelin Hesaplanan Yapısal Parametreleri.....	30
3.2.7.1. Jelleşme Testi.....	30
3.2.7.2. Şişme Kinetiği.....	30
3.2.7.3. Dengedeki Hidrojelin Su İçeriği.....	31
3.2.7.4. Şişme Oranı.....	31
3.2.7.5. % Hacimce Şişme.....	31
3.2.7.6. Jelin Hacmi.....	32
3.2.8. TGA Analizleri.....	32
3.2.9. DSC Analizleri.....	32
3.2.10. XRD Analizleri.....	32
3.2.11. SEM Analizleri.....	33
3.2.12. UV-vis Analizleri.....	33
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	34
4.1. DS/STMP Hidrojelinin Sentezi.....	34
4.2. DS/STMP/Cu ⁺² Hidrojel Kompozitinin Sentezi.....	35
4.3. DS/STMP/Cu Nanoparçacıklı Hidrojel Kompozitinin Sentezi.....	37
4.4. DS/STMP/Cu Nanoparçacıklı Hidrojel Kompozit'e 5-ASA'in Yüklenmesi.....	38

4.5. Yapısal Aydınlatma	41
4.5.1. FTIR Analiz Sonuçları	41
4.5.2. Elementel Analiz Sonuçları	44
4.6. Hidrojellerin Hesaplanan Yapısal Parametreleri	45
4.7. Şişme Kinetiği	45
4.8. TGA Analiz Sonuçları	47
4.9. DSC Analiz Sonuçları	49
4.10. XRD Sonuçları	50
4.11. SEM Sonuçları	51
4.12. UV-Vis Sonuçları	54
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	59
KAYNAKLAR	62
ÖZGEÇMİŞ	66



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1.	Kullanılan kimyasal maddeler.....	25
Çizelge 3.2.	Kullanılan cihazlar.....	27
Çizelge 3.3.	DS/GM hidrojel sentezinde çalışılan monomer/çapraz bağlayıcı oranları.....	28
Çizelge 4.1.	Sentezlenen bileşiklerin renk çizelgesi.....	40
Çizelge 4.2.	DS, STMP ve DS/STMP hidrojelinin FTIR spektrum sonuçları.....	44
Çizelge 4.3.	DS ve DS/STMP hidrojelinin elementel analiz sonuçları.....	44
Çizelge 4.4.	DS/STMP hidrojel ile ilgili hesaplanan yapısal parametreler.....	45
Çizelge 4.5.	DS/STMP hidrojelinin TGA sonuçları.....	47
Çizelge 4.6.	DS/STMP/Cu ⁺² hidrojel kompozitinin TGA sonuçları.....	48
Çizelge 4.7.	DS/STMP hidrojelinin DSC sonuçları.....	49
Çizelge 4.8.	DS/STMP/Cu ⁺² hidrojel kompozitinin DSC sonuçları.....	50
Çizelge 4.9.	DS/STMP/Cu nanoparçacıklı hidrojel kompozite yüklenen ve salınan ilaç miktarları.....	58

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.	Hidrojellerin farklı özelliklere göre sınıflandırılması.....	1
Şekil 2.1.	Guar gum ve STMP arasındaki çapraz bağlanma tepkimesi.....	5
Şekil 2.2.	Hyaluronan ile STMP'nin çapraz bağlanma tepkimesi.....	6
Şekil 2.3.	(a) çapraz bağlanmada yer almayan asılı fosfat grupları (b) monofosfat bağı (c) bifosfat bağı (d) trifosfat bağı.....	7
Şekil 2.4.	Kondroitin sülfat ve STMP arasındaki tepkime.....	7
Şekil 2.5.	Poli(AMPS) hidrojel sentezi ve hidrojel içinde Fe partiküllerin oluşumu.....	8
Şekil 2.6.	Alkali ortamda polisakkarit (ROH) ile STMP tepkimesi (a)alkolat oluşumu, (b)STMP açılması, (c)monofosfat çapraz bağ oluşumu, (d)pirofosfat çapraz bağ oluşumu, (e)STMP'nin bazik ortamda bozunması.....	9
Şekil 2.7.	Xan-STMP'nin çapraz bağlanma tepkimesi (a)alkolat oluşumu, (b)STMP halkasının açılması, (c)çapraz bağlanma tepkimesi ve STPPg'nin bozunma tepkimesi.....	10
Şekil 2.8.	Dekstran hidrojellerinde Ag nanoparçacıklarının hazırlanışını gösteren şema.....	11
Şekil 2.9.	(a) Dekstran hidrojel ve (b) Dekstran hidrojel-gümüş nanokompoziti.....	11
Şekil 2.10.	Manyetik p(AMPS) hidrojel kompozit sentezi şeması ve toksik metallerin uzaklaştırılması için kullanımı.....	12
Şekil 2.11.	Nişasta ve ksantan-gum ile STMP'nin çapraz bağlanma tepkimesi.....	13
Şekil 2.12.	Co ⁺² iyonu ile absorbe edilmiş p(AMPS) hidrojel ağının görüntüleri.....	14
Şekil 2.13.	p(AMPS) hidrojel ağı ve nikel parçacıklarının in situ oluşumu içinde şematik gösterimi	15
Şekil 2.14.	KGM ve STMP arasındaki tepkime.....	16
Şekil 2.15.	CS, OFL ve LA örnekleri arasındaki etkileşimlerin şematik gösterimi.....	16
Şekil 2.16.	Pullulan'ın STMP ile çapraz bağlanma tepkimesinin önerilen mekanizması.....	17
Şekil 2.17.	(A) Glikopiranoz artıklarının epiklorohidrinle tepkimesi, (B) Hidrojelleşmeden önce ve sonraki parçacıkların şematik gösterimi (Kahverengi kareler Fe ₃ O ₄ kristallerini temsil etmektedir).....	18
Şekil 2.18.	Poli(SPM) hidrojel ağında Cu nanoparçacıklarının şematik gösterimi.....	18
Şekil 2.19.	SF hidrojelde ilaç salınımının şematik gösterimi.....	19
Şekil 2.20.	Nişasta-STMP arasındaki çapraz bağlanma tepkimesi.....	19
Şekil 2.21.	DS ve GM arasında gerçekleşen çapraz bağlanma tepkimesi	20
Şekil 2.22.	CMGG nanoparçacık formülasyonu ve RhB yüklemesi için şematik diyagram.....	21

Şekil 2.23.	Pullulan/selüloz karışımından pullulanın çapraz bağlanmasının şematik gösterimi.....	21
Şekil 2.24.	XG-STMP hidrojelinin şematik tepkimesi.....	22
Şekil 2.25.	Hiyaluronik asit ve STMP arasındaki şematik tepkime.....	23
Şekil 2.26.	Hidrojel oluşum sürecinin şematik gösterimi.....	24
Şekil 3.1.	Dekstran Sülfat Sodyum Tuzunun yapısı.....	26
Şekil 4.1.	DS / STMP hidrojelinde monofosfat ve pirofosfat çapraz bağ oluşumu için önerilen tepkime mekanizması.....	35
Şekil 4.2.a.	Monofosfat çapraz bağlı DS/STMP hidrojelinin Cu^{+2} iyonu ile koordine etkileşimi.....	36
Şekil 4.2.b.	Pirofosfat çapraz bağlı DS/STMP hidrojelinin Cu^{+2} iyonu ile koordine etkileşimi.....	37
Şekil 4.3-(a)	Monofosfat çapraz bağlı DS/STMP/Cu nanoparçacıklı hidrojel kompozitin sentezi.....	38
Şekil 4.3-(b)	Pirofosfat çapraz bağlı DS/STMP/Cu nanoparçacıklı hidrojel kompozitin sentezi.....	38
Şekil 4.4.	5-ASA'nın farklı pH ortamlarında iyonlaşması.....	39
Şekil 4.5.a.	Monofosfat çapraz bağlı DS/STMP/Cu nanoparçacıklı hidrojel kompozite 5-ASA yüklenmesi.....	39
Şekil 4.5.b.	Pirofosfat çapraz bağlı DS/STMP/Cu nanoparçacıklı hidrojel kompozite 5-ASA yüklenmesi.....	40
Şekil 4.6.	DS'nin FTIR Spektrumu.....	41
Şekil 4.7.	STMP'nin FTIR Spektrumu.....	41
Şekil 4.8.	Monofosfat ve pirofosfat çapraz bağlı DS/STMP hidrojelinin FTIR spektrumu.....	42
Şekil 4.9.	DS, STMP ve DS/STMP hidrojelinin FTIR Spektrumu.....	43
Şekil 4.10.	DS/STMP hidrojelinin 37 °C'de suda zamanla şişme grafiği.	45
Şekil 4.11.	DS/STMP hidrojelinin 37 °C'de CuCl_2 'ün sulu çözeltisi içinde zamanla şişme grafiği.....	46
Şekil 4.12.	DS/STMP/Cu nanoparçacıklı hidrojel kompozitinin, ilacın fosfat tamponu içinde zamanla şişme grafiği	46
Şekil 4.13.	DS/STMP hidrojelinin TGA termogramı.....	47
Şekil 4.14.	DS/STMP/ Cu^{+2} hidrojel kompozitinin TGA termogramı.....	48
Şekil 4.15.	DS/STMP hidrojelinin DSC termogramı.....	49
Şekil 4.16.	DS/STMP/ Cu^{+2} hidrojel kompozitinin DSC termogramı.....	50
Şekil 4.17.	DS/STMP hidrojelinin, DS/STMP/ Cu^{+2} hidrojel kompozitin ve DS/STMP/Cu nanoparçacıklı hidrojel kompozitin XRD spektrumları.....	51
Şekil 4.18.	DS/STMP hidrojelinin SEM görüntüleri.....	52
Şekil 4.19.	DS/STMP/ Cu^{+2} hidrojel kompozitinin SEM görüntüleri.....	52
Şekil 4.20.	DS/STMP/Cu nanoparçacıklı hidrojel kompozitinin SEM görüntüleri.....	52
Şekil 4.21.	5-ASA'nın SEM görüntüleri.....	53
Şekil 4.22.	5-ASA yüklü DS/STMP/Cu nanoparçacıklı hidrojel kompozitinin SEM görüntüleri.....	53
Şekil 4.23.	CuCl_2 'ün sulu çözeltisinin kalibrasyon eğrisi ($\lambda=815\text{nm}$).....	54
Şekil 4.24.	DS/STMP hidrojelinin CuCl_2 'ün sulu çözeltisindeki	

	absorbsiyonu ($\lambda=815$ nm).....	55
Şekil 4.25.	5-ASA'ın tampon çözeltisinin (pH = 7,4) kalibrasyon eğrisi ($\lambda=236$ nm).....	56
Şekil 4.26.	5-ASA yüklü DS/STMP/Cu nanoparçacıklı hidrojel kompozitinden ilaç salınımı ($\lambda=236$ nm).....	57



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER

w_0	Hidrojinin ilk sentezlenip kurutulduktan sonraki ağırlığı
w	Hidrojinin monomer uzaklaştırılıp kurutulduktan sonraki ağırlığı
w_{aseton}	Hidrojinin asetonunda iki gün bekletildikten sonraki ağırlığı
w_d	Suda dengeye gelen şişmiş hidrojinin ağırlığı
w_t	Hidrojinin t anındaki şişmiş ağırlığı
$V_{şışmemiş\ jel}$	Hidrojinin şişmeden önceki hacmi
ρ_{aseton}	Asetonun yoğunluğu
T_m	Erime sıcaklığı
T_g	Camsı geçiş sıcaklığı

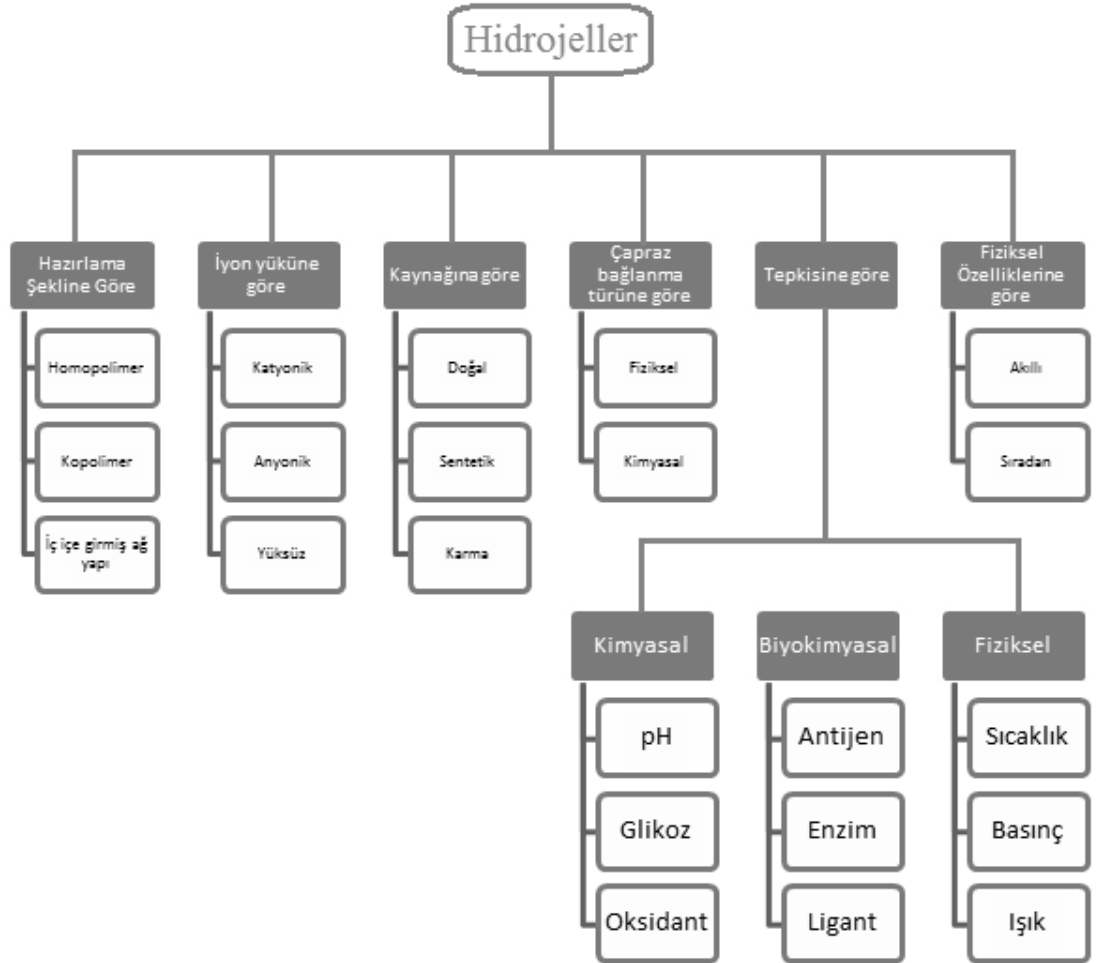
KISALTMALAR

5-ASA	5-Amino salisilikasit
p(AMPS)	Poli(2-akrilamido-2-metil-1-propan sülfonik asit)
CMGG	Karboksimetil guar gum
CS	Kitosan
DS	Dekstran Sülfat
DSC	Diferansiyel Taramalı Kalorimetre
2-D	2-boyutlu
3-D	3-boyutlu
FD	Fonksiyonel hale getirilmiş dekstran
FTIR	Fourier Transformatı Kızıl Ötesi Spektroskopisi
5-FU	5-Fluorourasil
GM	Glisidil Metakrilat
GPC	Jel Geçirgenlik Kromatografisi
HA	Hiyaluronik asit
IBU	İbuprofen

KGM	Konjak Glükomannan
Laponit	LA
MC	Metil selüloz
¹³C-NMR	Karbon-Nükleer Magnetik Rezonans
¹H-NMR	Proton-Nükleer Magnetik Rezonans
³¹P-NMR	Fosfor-Nükleer Magnetik Rezonans
OFL	Oflaksasin
POCl₃	Fosfor oksiklorür
P(SPM)	Poli(sülfopropil metakrilat)
PULL	Pullulan
Rhodomine β	Rh β
SEM	Taramalı Elektron Mikroskopu
SF	İpek Fibroin
STMP	Sodyum trimetafosfat
STPP	Sodyum tripolifosfat
STPPg	Aşılannmış sodyum tripolifosfat
TEM	Geçirmeli Elektron Mikroskopisi
TGA	Termogravimetrik Analiz
UV-Vis	Görünür Bölge Spektrometresi
XG	Ksantan Gum
XPS	X-Işını Fotoelektron Spektroskopisi
XRD	X-Işını Difraksiyonu

1. GİRİŞ

Hidrojel, polimer zincirlerinin fiziksel ve kimyasal olarak çapraz bağlanmasıyla yapıyı korurken, suda şişebilen ve büyük miktarda su tutma kapasitesine sahip üç boyutlu bir hidrofilik polimer ağıdır. Tanım gereği, bir maddenin bir hidrojel olması için su, toplam ağırlığın (veya hacmin) en az % 10'unu oluşturmalıdır. Hidrojellerin önemli miktarda su içeriği nedeniyle doğal dokuya çok benzer bir esneklik derecesi vardır. Ağın hidrofilikliği, $-NH_2$, $-COOH$, $-OH$, $-CONH_2$, $-CONH-$ ve $-SO_3H$ gibi hidrofilik grupların varlığına bağlıdır. Hidrojeller ağırlıklı olarak biyopolimerlerden ve polielektrolitlerden sentezlenir. Hidrojellerin sınıflandırılma türleri Şekil 1'de gösterilmektedir (Bahram ve ark., 2016).



Şekil 1.1. Hidrojellerin farklı özelliklere göre sınıflandırılması.

Hidrojellerin hemen hemen her türlü suda çözünebilen polimerden yapılabilmesi, geniş kimyasal ve hacimsel özellikler kapsaması; plakalar, nanoparçacık, kaplama ve film gibi çeşitli fiziksel formlarda formüle edilebilmelerine olanak sağlamıştır (Casolaro ve ark., 2012).

Hidrojellerde çapraz bağlanma fiziksel veya kimyasal olabilir, bu da bol miktarda su/fizyolojik sıvıların emilmesine rağmen hidrojellerin çözünmesini engeller. Fiziksel hidrojeller, polimer zincirlerindeki gruplar arasında H-bağıyla oluşturulan çapraz bağlanmayı içerirken, kimyasal hidrojellerde çapraz bağlama, özel çapraz bağlayıcı maddeler ile polimer zincirlerinde bulunan farklı fonksiyonel gruplar arasındaki kovalent bağlar tarafından oluşturulur (Shivani ve ark., 2015).

Hidrojel terimi, ilk defa 1894 yılında bazı inorganik tuzların kolloidal jelleri için Lee ve ark. tarafından kullanılmıştır. Bu jeller, günümüzde hidrojel terimi ile tanımlanan malzemelerin tam tersidir. Biyomedikal implant için 1949 yılında bildirilen ilk hidrojel, formaldehitte çapraz bağlanmış ve Ivalon ticari adı ile pazarlanan poli(vinil alkol)'dür. Daha sonra 1958'de Danno, gama ışınlarıyla çapraz bağlı poli(vinil alkol) hidrojellerini hazırlamıştır.

Sulu çözelti yoluyla Wichterle ve Lim tarafından 1960'da kontakt lens uygulaması için poli(2-hidroksietil metakrilat) jellerinin sentezini gerçekleştirmişlerdir. Bu günümüzdeki hidrojellerin devrimi olmuştur. Bu jeller modern hidrojellerin karakteristik özelliklerini sergilemiştir; bu da, fazla suyun özümlemesiyle şişme gösterebildiğini ve şekillerini koruyabildiğini göstermiştir. Poli (2-hidroksietil metakrilat)'ın sentezi du Pont de Nemours bilim insanları tarafından 1936'da yayımlanarak sert, kırılğan, ve camsı bir polimer olarak tanımlanmıştır. Biyomedikal uygulamalar için hidrojellerin geliştirilmesi özellikle 1970'lerde, modern zamanların akıllı hidrojelleri olarak adlandırılan uyarıya duyarlı hidrojeller olarak dikkat çekmiştir. İlk pH'ya duyarlı hidrojel 1971'de Kopecek tarafından sentezlenmiştir (Rizwan ve ark., 2017).

Hidrojellerde bulunan tüm polimer zincirleri, fiziksel ya da kimyasal olarak birbirine çapraz bağlanabildiğinden dolayı, boyutlarından bağımsız olarak bir molekül şeklinde düşünülebilir. Bu nedenle hidrojellerin molekül ağırlığı kavramı yoktur ve sonsuz büyük moleküller veya süper makromoleküller olarak adlandırılırlar (Shivani ve ark., 2015).

İdeal bir hidrojel maddesinin işlevsel özellikleri aşağıdaki gibi listelenebilir:

- Salınma içindeki en yüksek emme kapasitesi (maksimum denge şişmesi)
- Uygulama gereksinimine bağlı olarak istenilen emilim hızı (tercih edilen tanecik büyüklüğü ve gözeneklilik)
- En düşük çözünürlük ve artık monomer
- En düşük fiyat
- Şişme ortamında en yüksek dayanıklılık ve kararlılık
- Toksik ürünlerin oluşumu olmadan en yüksek biyolojik bozunabilirlik
- Renksiz, kokusuz ve toksik olmayan özelliklere sahip olmalıdır.

Hidrojel ürünleri, en yüksek absorpsiyon oranına, en düşük tekrar ıslanma derecesine ve en düşük artık monomer değerine sahip olmalıdır ve ilaç kullanılan hidrojeller gözenekli olmalı ve pH veya sıcaklığa tepki vermelidir. (Ahmed 2015). Hidrofilik, biyolojik olarak uyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilir bir anyonik biyopolimer olan DS'in hidrojelleri biyomedikal, farmasötik ve çevresel alanlarda potansiyel uygulamaları olan yeni bir materyal oluşturmaktadır (Dinu ve ark., 2011). Kompozit malzemeler ise polimerik matristen daha düşük molekül ağırlıklı ilaçların salımını kontrol etme fırsatı sağlar (Ciobanu ve ark., 2014).

Bilindiği üzere doğal polimerler biyoyumurluk, biyobozunurluk, toksik olmama ve çevresel koşullara kolay uyum sağlama gibi özelliklerinden dolayı biyomalzeme ve hidrojel yapımında pek çok araştırmacının yoğun bir şekilde ilgisini çekmiştir. Son yıllarda sentezlenen hidrojel-nanokompozit yapıların yüksek elastiklik modülü, yüksek mukavemet, ısı kararlılık, düşük gaz geçirgenliği ve biyobozunur polimerlerin kullanılması ile artan biyobozunurluk özellikleri sayesinde hidrojellerin özelliklerini iyileştirdikleri bilinmektedir. İlaç dağıtım uygulamalarında ilaç taşıyıcı olarak kompozit hidrojel kullanılmasının amacı, içine hapsediği ilacı sulu ortama salabilmesi ve ilacı salarken kontrolü, suyla şişerek sağlaması nedeniyle tercih edilmiştir. Biyopolimerlerden hazırlanan metal nanoparçacıklı kompozitlerde ise en çok Fe_3O_4 , Ag, Au, ZnO, CuO ve Cu yer almaktadır .

Biyoyumlu bir materyal olan dekstran ve türevlerinin (dekstran sülfat ve dietilamino etil dekstran) hidrojelleri çalışma grubumuz [Demirbilek ve Dinc (2012) ve Özenir ve ark. (2015)] tarafından daha önceden sentezlenmiş ancak bu hidrojellerin metal nanokompozitleri ise henüz literatürde yer almamıştır.

Sunulan çalışmada biyopolimer olarak DS seçilmesinin nedeni dekstrandan farklı olarak negatif yük içermesidir. Bu özelliği DS'in ilaçlarla fiziksel etkileşim imkanını artırır. Ayrıca DS yapısındaki negatif yüklü SO_3 grubundan dolayı makrofaj yüzeyi alıcısı olarak da kullanılmaktadır. Makrofaj doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bir bölümüdür ve dokularda bulunan patojenlerin, ölü hücrelerin, hücre kalıntıları ve vücuttaki yabancı maddelerin yutulmasından sorumlu hücrelerdir. Bu nedenle de DS kaplı nanoparçacıklar kalp ve damarlara ilişkin görüntülemelerde manyetik rezonans görüntüleme kontrast maddesi olarak uygulama alanı bulmuştur.

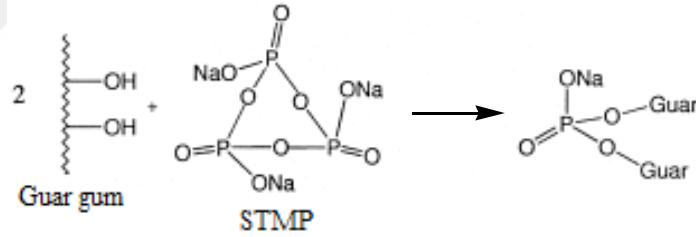
Sunulan tez çalışmasında, bir biyopolimer olan DS'in bazik ortamda STMP ile tepkimesinden hidrojel sentezi gerçekleştirilmiştir. DS hidrojelinde Cu nanoparçacıklı hidrojel kompozit, hidrojel ağı içinde absorbe edilen Cu^{+2} iyonlarının indirgenmesiyle hazırlanmıştır. Sentezlenen kompozitin 5-ASA salım sisteminde kullanılıp kullanılmayacağı araştırılmıştır.

Sentezlenen DS'in STMP ile hidrojel kompoziti ilk defa sentezlenmiş ve bakırla nanoparçacıklı hidrojel kompozite dönüştürülmüş olup literatürde yer almamaktadır. Günümüzde hidrojel kompozitlerin kontrollü ilaç salımında kullanılması güncel konulardan biridir. Bu tip yapıların farklı ilaçların taşınmasında kullanıma uygun potansiyel malzemeler olmaları, çalışmanın özgün değerini ve kuşkusuz niteliğini vurgulamasıyla da, farmakoloji ve tıp alanlarına katkıda bulunabileceği kanaati taşımaktadır. Elde edilen hidrojel kompozit malzemenin gelecekte kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanım alanı bulabileceği düşünülmüştür.

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

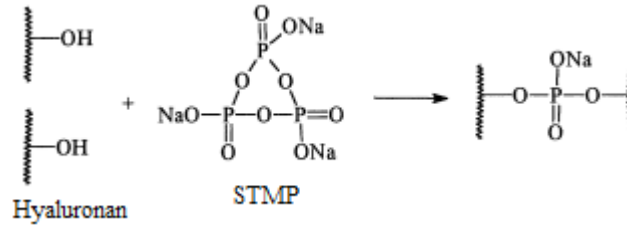
Woo ve ark. (1997), buğday nişastasını, sodyum hidroksit ve sodyum sülfat varlığında, STMP çözeltisi içinde nişastayı bulamaç haline getirerek çapraz bağlamışlardır. Çapraz bağlanma derecesini, bazik ortamda tespit etmişlerdir. pH 3,5'teki sonuçları karşılaştırıldığında, çapraz bağların bazılarının STMP tarafından üretilenlerin, POCl_3 tarafından üretilenlerden daha az kararlı olduğunu söylemişlerdir. Bu da düşük pirofosfat seviyesinin yanı sıra monofosfat çapraz bağların oluştuğunu kanıtlamıştır.

Gliko-Kabir ve ark. (2000), guar gumu, ince bağırsağın distal kısımlarında ilaçların lokalize edilmesini amaçlayan ilaç dağıtım sistemlerinde bir araç olarak kullanımı için STMP ile çapraz bağlamışlardır. Çapraz bağlanma prosedürünün bir sonucu olarak guar gum, yüksüz niteliğini kaybetmiştir ve negatif yüklenmiştir. Bunu, metilen mavisi adsorbsiyon çalışmalarında ve metilen mavisinin sodyum klorür çözeltilerinde şişme davranışıyla göstermişlerdir. Metilen mavisinin adsorbsiyonunu, guar gum çapraz bağlanma derecesini karakterize etmek için kullanmışlardır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Guar gum ve STMP arasındaki çapraz bağlanma tepkimesi.

Dulong ve ark. (2004), su içindeki emülsiyе hyaluronanın hidrojelini sentezlemek amacıyla STMP ile çapraz bağlamışlardır. Tepkime, NaOH ve NaCl varlığında farklı çapraz bağlama yoğunluklarında yürütülmüştür. Hidrojelın şişme derecesini, çapraz bağlanma yoğunluğunu ve iyonik kuvvetin şişme üzerindeki etkisini göz önünde tutarak su ve sodyum klorür çözeltisinde farklı derişimlerde ölçmüşlerdir. Sonuç olarak hidrojeldeki metilen mavisinin Emilimi ve çapraz bağlanma yoğunluğu arasında doğrusal bir ilişki olduğunu kanıtlamışlardır (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Hyaluronan ile STMP'nin çapraz bağlanma tepkimesi.

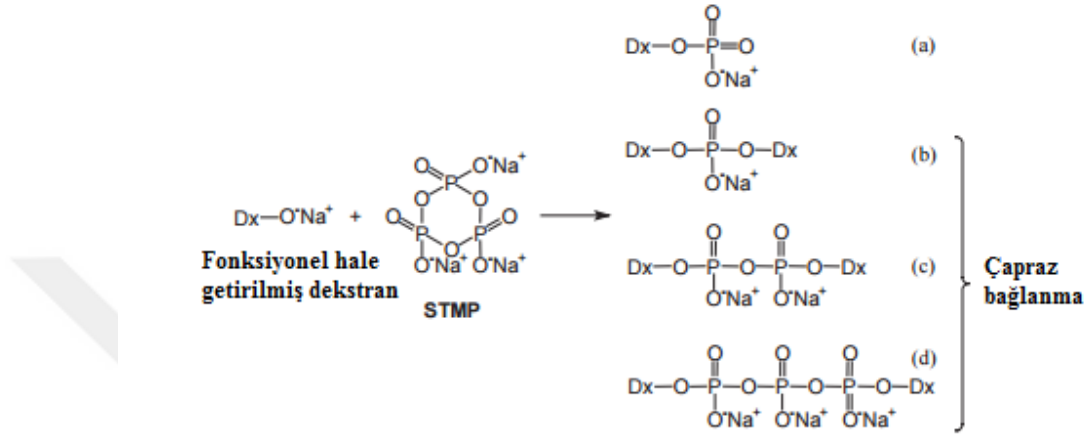
Lack ve ark. (2004), STMP ile çapraz bağladıkları pullulan hidrojellerini, bazik koşullar altında reolojik ölçümler ile incelemişlerdir. Reaktif derişimlerinin (pullulan, STMP, NaOH) tepkime kinetiğine ve reolojik özelliklere etkisini rapor etmişlerdir. Herhangi bir reaktifin artan derişiminin, çapraz bağlanma kinetiğinin artmasına neden olduğunu söylemişlerdir. Polimer derişiminin arttırılması daha güçlü bir jel oluştururken, çapraz bağlayıcı reaktifinin arttırılmasının jelin reolojik özelliklerini değıştirmedeğini açıklamışlardır.

Kim ve ark. (2005), dekstran, glisidil metakrilat (GM) ve poli(akrilik asit)'den oluşan hidrojelneri UV ışını yöntemiyle spesifik-kolon ilaç salımı için hazırlamışlardır. Elde edilen hidrojelneri, 5-ASA salınımı için dekstranaz varlığında veya yokluğunda yapay gastrointestinal pH sıvılarında değıerlendirmişlerdir. Hazırladıkları hidrojelnerin gastrointestinal sistemde ardışık salınım için çift duyarlı bir ilaç taşıyıcı olarak kullanılabileceğı sonucuna varmışlardır.

Lin ve ark. (2005), gözenekli kitosan (CS) polielektrolit kompleks hidrojel mikroküreleri, sodyum tripolifosfat (STPP) ve DS ile iyonotropik çapraz bağlama yoluyla hazırlamışlardır. Oluşan mikroküreleri, taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve elementel analiz kullanarak karakterize etmişlerdir. Oluşan mikrokürelerden İpubrofen'in kontrollü salım davranışını araştırmışlardır. İbuprofen'in salınımı, CS/STPP/DS mikroküreleri yapay mide sıvısında (pH:1,4) 3 saatte, başlangıçtaki ilaç içeriğinin tamamının ise yapay bağırsak sıvısında (pH:6,8) 6 saatte salındığını söylemişlerdir. Sonuç olarak CS/STPP/DS mikrokürelerinin, midedeki ilacı bağırsağı başarılı bir şekilde verebildiğini ve dolayısıyla oral olarak verilen bir ilaç sistemi olarak kullanılabileceğini ortaya koymuşlardır.

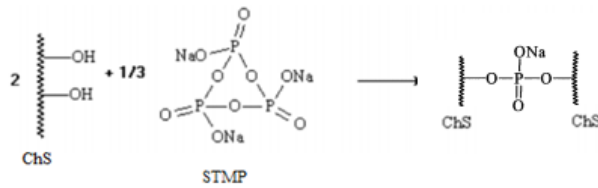
Maire ve ark. (2005), doğal dekstran ve fonksiyonel hale getirilmiş dekstran (FD)'ın STMP ile kimyasal çapraz bağlanma sonucu hidrojelnerini hazırlamışlardır.

Hidrojelleri 1-1,6 mm çapında parçacıklar halinde hazırlamışlar ve farklı miktarlarda FD ve çapraz bağlayıcı oranlarıyla analiz etmişlerdir. Bu işlevsel hidrojellerin, bağlanma sistemleri olarak yüksek oranda çapraz bağlı hidrojellerin kararlılığı ve korunması için önemli kullanımlara sahip olabileceğini ve klinik olarak diğer proteinlere uygulanabileceğini kanıtlamışlardır (Şekil 2.3).



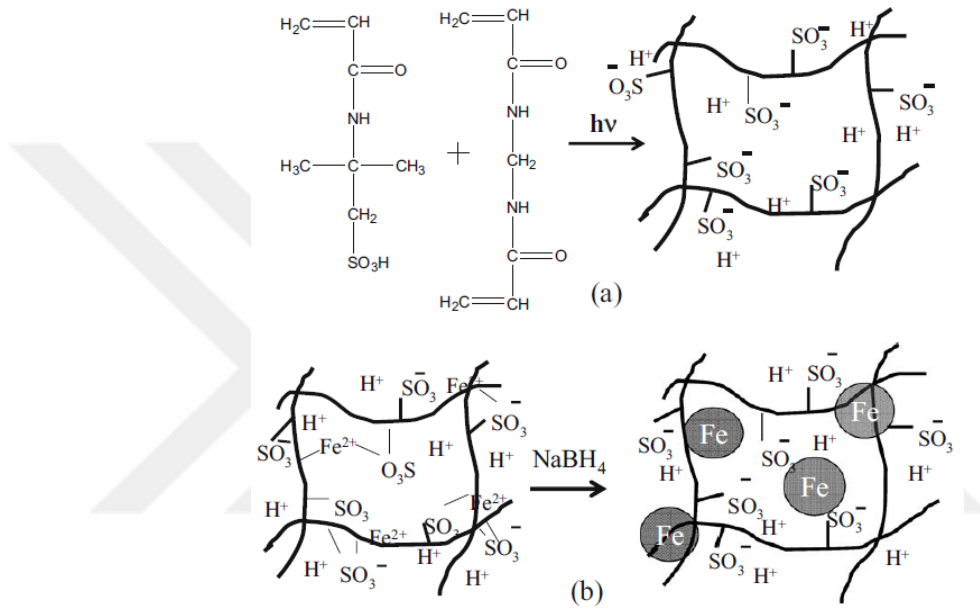
Şekil 2.3. (a) çapraz bağlanmada yer almayan asılı fosfat grupları (b) monofosfat bağı (c) bifosfat bağı (d) trifosfat bağı.

Cavalcanti ve ark. (2005), sudaki çözünürlüğü yüksek bir mukopolisakkarit olan kondroitin sülfatın (ChS), sudaki çözünürlüğünün azaltılması için STMP ile çapraz bağlamışlardır. Elde edilen ürünleri FTIR spektrumu ve DSC eğrileri ile analiz etmişlerdir. Sonuç olarak, STMP'nin kondroitin sülfat üzerinde etkili çapraz bağlanmaya sahip olduğunu ve çapraz bağlanmış ürünlerin, doğal polisakkarit ile karşılaştırıldığında, suyu absorplama kuvvetinin daha düşük olduğunu kanıtlamışlardır. Bu sonuçların, modifiye edilmiş kondroitin sülfatın ilaç formülasyonları olarak kullanımı için iyi bir bakış açısı sunduğunu söylemişlerdir (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Kondroitin sülfat ve STMP arasındaki tepkime.

Şahiner (2006), poli(2-akrilamido-2-metil-1-propan sülfonik asit) [poli(AMPS)] anyonik hidrojjellerini farklı oranlarda çapraz bağlayıcı miktarı kullanarak hazırlamıştır. Demir, kobalt, bakır ve nikel nanoparçacıklı organik/inorganik kompozit sentezi için bir şablon olarak hidrojel matrisi hazırlamıştır. Bu çalışmada poli(AMPS) için kullanılan çapraz bağlayıcı miktarının, hidrojjellerin morfolojisini ve boyutunu önemli ölçüde etkilemediğini ve kullanılan metal iyonlarından Fe parçacıklı kompozitin, hidrojjelin şişmesi üzerinde daha büyük etkiye sahip olduğunu söylemiştir (Şekil 2.5).

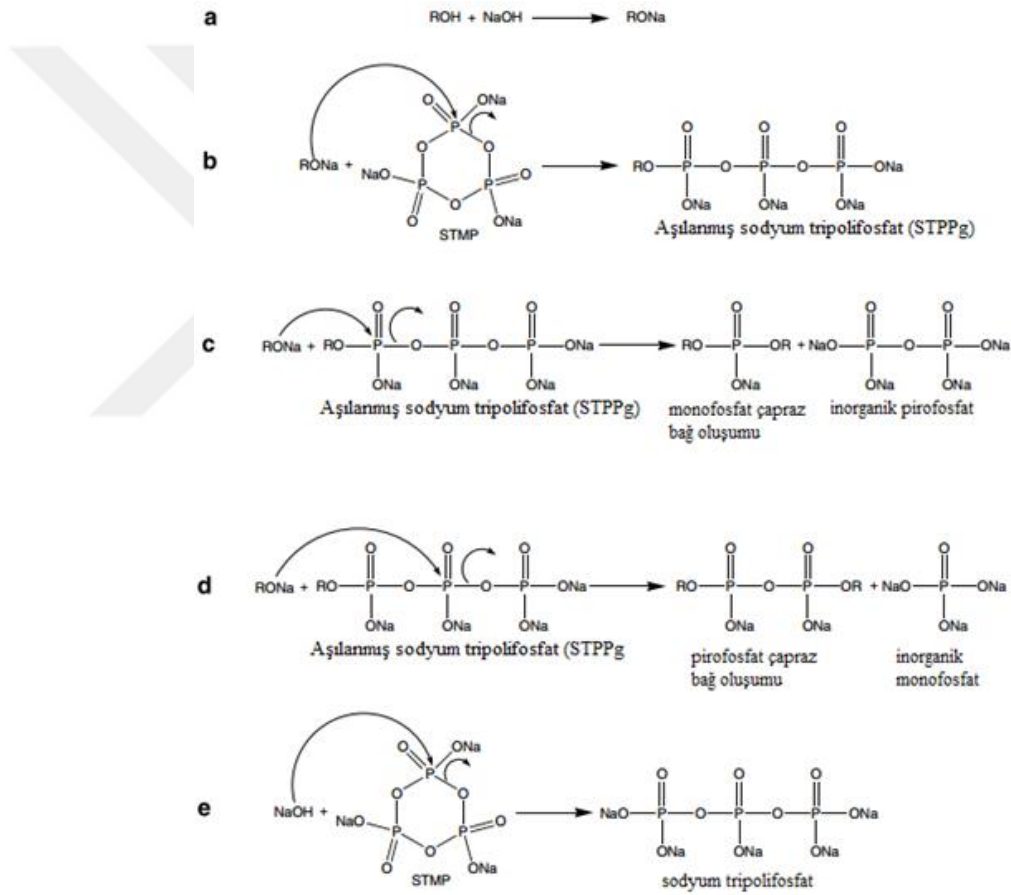


Şekil 2.5. Poli(AMPS) hidrojel sentezi ve hidrojel içinde Fe partiküllerin oluşumu.

Silva ve ark. (2006), mısır nişastasını, çeşitli derişimlerde STMP kullanarak ve sodyum hidroksit varlığında çapraz bağlamışlardır. STMP derişiminin ve sıcaklığın, çapraz bağlı nişasta malzemelerinin mekanik özellikleri üzerine etkilerini analiz etmişlerdir.

Parodi ve ark. (2006), STMP ile çapraz bağlanmış yüksek amiloz nişasta içeren mikroparçacıklar hazırlamışlardır. Model ilaç olarak 5-Fluorourasil (5-FU)'i seçmişlerdir. Elde ettikleri mikroparçacıkların morfolojisini incelemişler ve ilaç salınımı için uygun olup olmadığını değerlendirmişlerdir. Polimerin şişme özelliği nedeniyle, 5-FU'in, in vitro olarak salım işlemini gerçekleştirmişlerdir.

Lack ve ark. (2007), bir NMR spektroskopi çalışmasında (^{31}P , ^1H , ^{13}C), model olarak metil α -D-glikopiranozidi (Glc-OMe) kullanarak polisakkaritler üzerinde STMP'nin çapraz bağlanma mekanizmasını rapor etmişlerdir. Birinci adımda STMP'nin Glc-OMe ile tepkimesi, aşılınmış sodyum tripolifosfatı (STPPg) vermiştir. STPPg bir yandan ikinci bir alkol işlevselliğiyle, bir çapraz bağlanmış monofosfat vermek üzere tepkimeye girmiştir. Diğer yandan, bir monofosfat (aşılınmış fosfat), STPPg'nin bazik ortamda bozunmasıyla elde edilebilir. Sonuç olarak NMR spektroskopisinin, oluşan çeşitli türlerin saptanmasına ve STMP polisakkarit hidrojenlerinin çapraz bağlanma yoğunluğunun elde edilmesine olanak tanıdığını göstermişlerdir (Şekil 2.6).

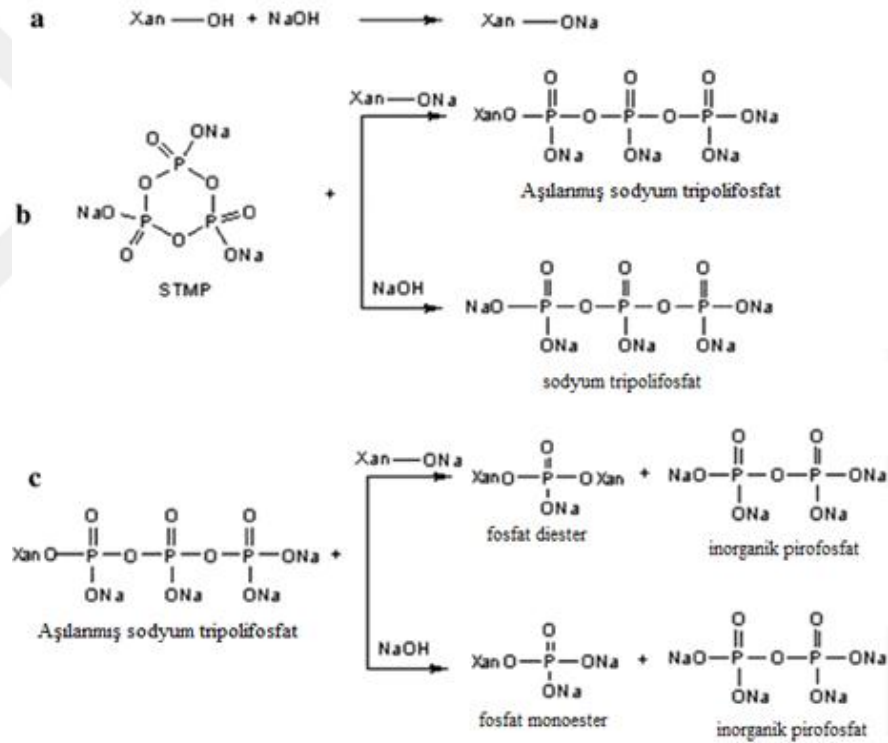


Şekil 2.6. Bazik ortamda polisakkarit (ROH) ile STMP tepkimesi (a) alkolat oluşumu, (b) STMP açılması, (c) monofosfat çapraz bağ oluşumu, (d) pirofosfat çapraz bağ oluşumu, (e) STMP'nin bazik ortamda bozunması.

Jain ve ark. (2008), bu çalışmada kemirgenlerde kolona 5-ASA'nın kontrollü olarak ilaç salınması için vinil polipropilen ile aşılınmış kitosan hidrojel mikroküreleri

geliştirmişlerdir. Kitosanın akrilamitle aşı kopolimerini sentezlemişler ve emülsiyonlaştırma yöntemiyle mikroküreler hazırlamak için kullanmışlardır. Hazırladıkları mikroküreleri TEM, FTIR, dinamik şişme ve in vitro ilaç salınımı ile karakterize etmişlerdir. Kitosan hidrojel mikrokürelerden in vitro 5-ASA salınımını yapay mide ve ince bağırsak sıvısında değerlendirmişlerdir.

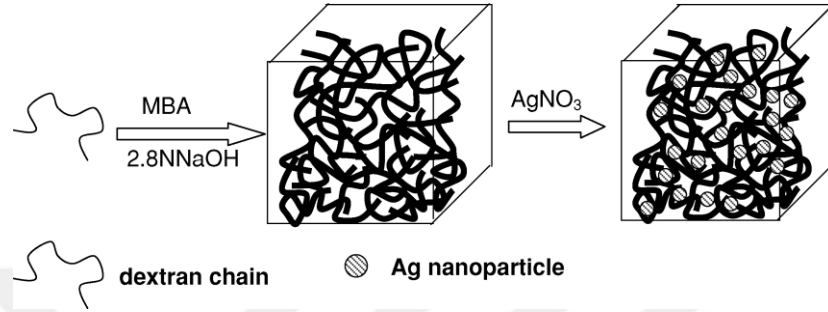
Bejenariu ve ark. (2009), Ksantan (Xan) bazlı hidrojelleri bazik ortamda çapraz bağlama maddesi olarak STMP ile sentezlemişlerdir. Sentezledikleri hidrojellerin yapılarını elementel analiz ve dinamik şişme derecesi, model bileşik yüklemesi ve salınım davranışıyla aydınlatmışlardır. Sentezlenen Ksantan ağlarının model bileşik yüklemesi ve salınım davranışlarını katyonik model molekül olarak seçilen metilen mavisi kullanarak incelemişlerdir (Şekil 2.7).



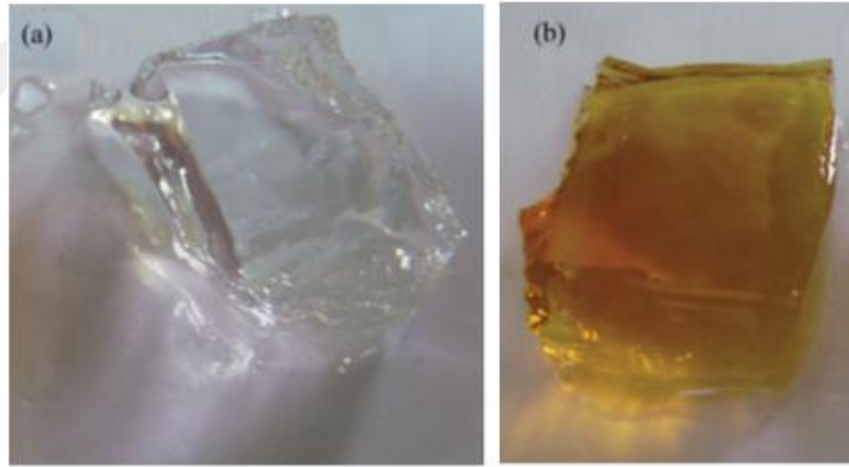
Şekil 2.7. Xan-STMP'nin çapraz bağlanma tepkimesi (a) alkolat oluşumu, (b) STMP halkasının açılması, (c) çapraz bağlanma tepkimesi ve STPPg'nin bozunma tepkimesi.

Ma ve ark. (2009), dekstran hidrojelini, sulu sodyum hidroksit varlığında ve çapraz bağlayıcı olarak *N,N*-metilenbisakrilamit kullanarak hazırlamışlardır. Gümüş nanoparçacıkları, herhangi bir indirgeyici madde olmadan gümüş nitratin

indirgenmesiyle bir taşıyıcı olarak dekstran hidrojel ağları kullanılarak hazırlanmışlardır. 20-30 nm çaplı küresel gümüş nanoparçacıkların yüzey merkezli kübik bir yapıya sahip olduğunu bulmuşlardır. Gümüş nanoparçacıklı hidrojel hibridin antibakteriyel ve katalitik malzemeler olarak etkili bir şekilde kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir.



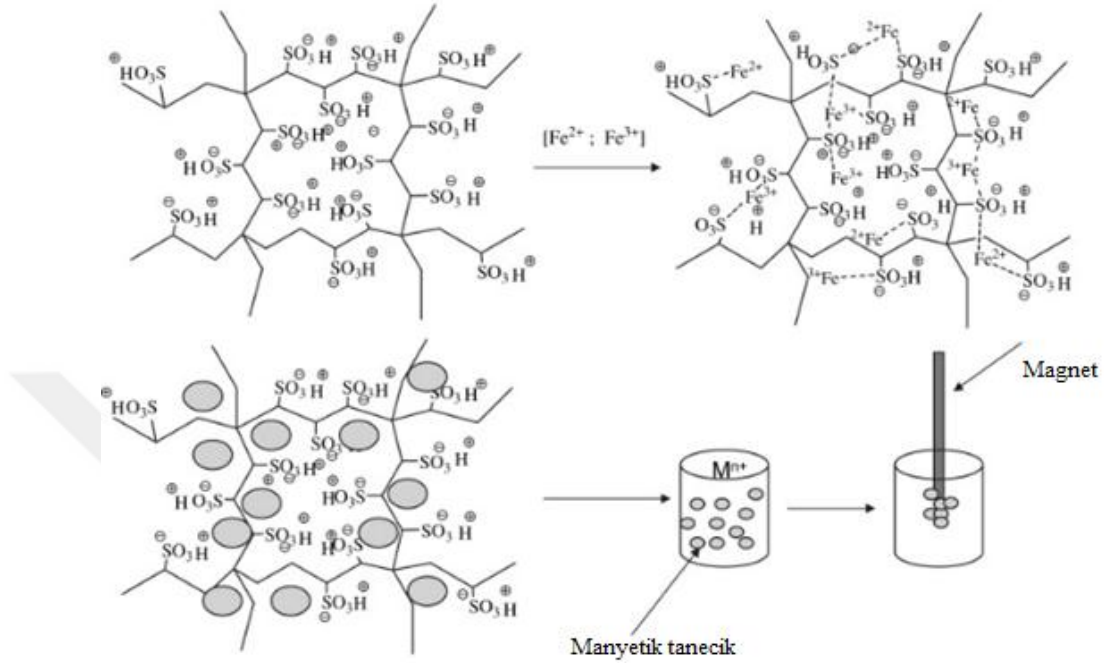
Şekil 2.8. Dekstran hidrojellerinde Ag nanoparçacıklarının hazırlanışını gösteren şema.



Şekil 2.9. (a) Dekstran hidrojeli ve (b) Dekstran hidrojel-gümüş nanokompoziti.

Ozay ve ark. (2009), 2-akrilamido-2-metil-1-propansülfonik asit (AMPS) kullanarak elde ettikleri hidrojelleri fotopolimerleşme yöntemiyle sentezlemişler ve manyetik yanıt veren kompozit hidrojellerin hazırlanması için kullanmışlardır. Manyetik özelliklere sahip bu kompozit hidrojelleri, sulu ortamdan Cd⁺², Co⁺², Fe⁺², Pb⁺², Ni⁺², Cu⁺² ve Cr⁺³ gibi toksik metal iyonlarının uzaklaştırılması için kullanmışlardır. Manyetik özelliklere sahip hidrojel ağlarının kirleticilerin

uzaklaştırılmasında etkili bir şekilde kullanılabileceğini söylemişlerdir. Toksik metallerin uzaklaştırılması için Langmuir ve Freundlich adsorbsiyon izotermelerini uygulamışlardır (Şekil 2.10).

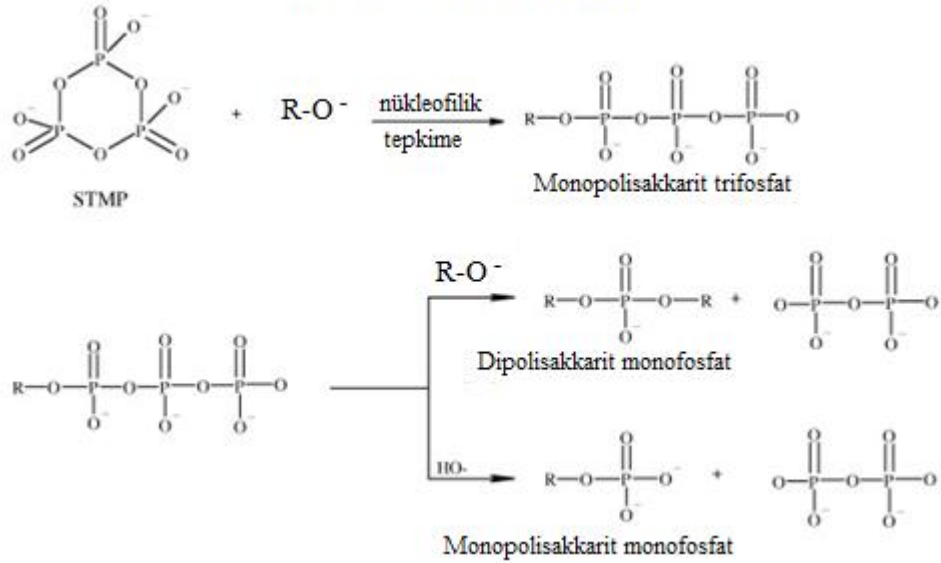
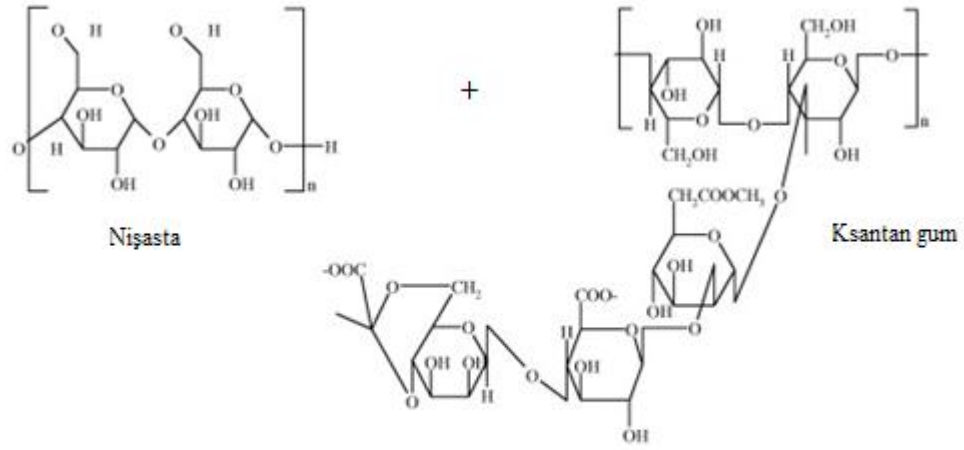


Şekil 2.10. Manyetik poli(AMPS) hidrojel kompozit sentezi şeması ve toksik metallerin uzaklaştırılması için kullanımı.

Li ve ark. (2009), nişasta temelli mikroparçacıkları, çapraz bağlama maddesi olarak STMP kullanarak emülsiyon çapraz bağlama yöntemiyle hazırlamışlardır. STMP ile hazırladıkları çapraz bağlı nişasta mikroparçacıklarını, SEM, XRD ve FTIR tekniği ile analiz etmişlerdir. Çapraz bağlanma yoğunluğunun çapraz bağlı nişasta parçacık büyüklüğü, şişme derecesi ve yükleme kapasitesi üzerindeki etkisini, STMP derişimini değiştirerek araştırmışlardır.

Shalviri ve ark. (2010), çapraz bağlı jelatinleştirilmiş nişasta-ksantan gum hidrojel sistemini geliştirmek, yeni maddenin özelliklerini tanımlamak ve kontrollü ilaç dağıtımında potansiyel uygulamalarını keşfetmek amacıyla yapmışlardır. Çapraz bağlı nişasta-ksantan gum polimerini, ksantan gum ve STMP'nin değişen seviyeleri ile sentezlemişlerdir. Nişasta-ksantan gum polimerlerinin STMP ile tepkimesini katı ^{31}P -NMR spektroskopisi ve FTIR kullanarak incelemişlerdir. Yeni polimerlerden yapılmış filmlerin morfolojisini SEM ile incelemişlerdir. Hidrojelin şişme özelliklerini

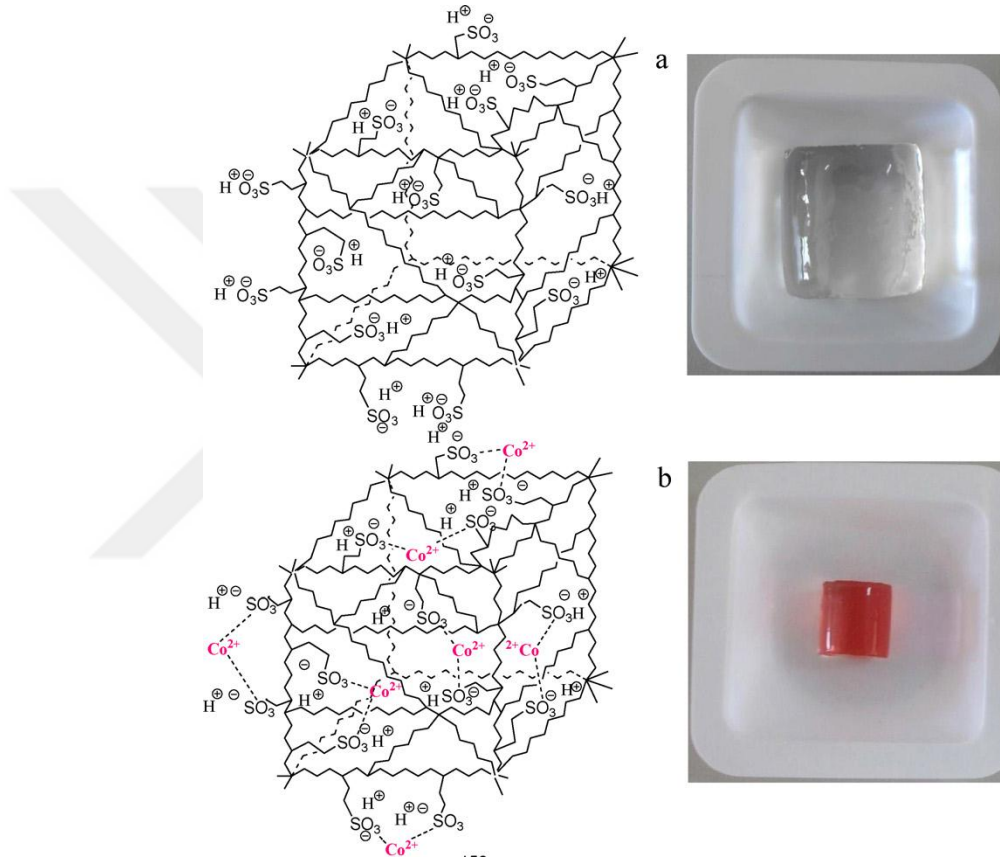
ve filmlerin jel ağ boyutu gibi çapraz bağlanma parametrelerini araştırmışlardır. Sonuç olarak, yeni çapraz bağlanmış nişasta-ksantan gum hidrojellerinin, kontrollü salım formülasyonlarında film oluşturuca bir potansiyel madde olarak kullanılabileceğini söylemişlerdir (Şekil 2.11).



Şekil 2.11.Nişasta ve ksantan-gum ile STMP'nin çapraz bağlanma tepkimesi.

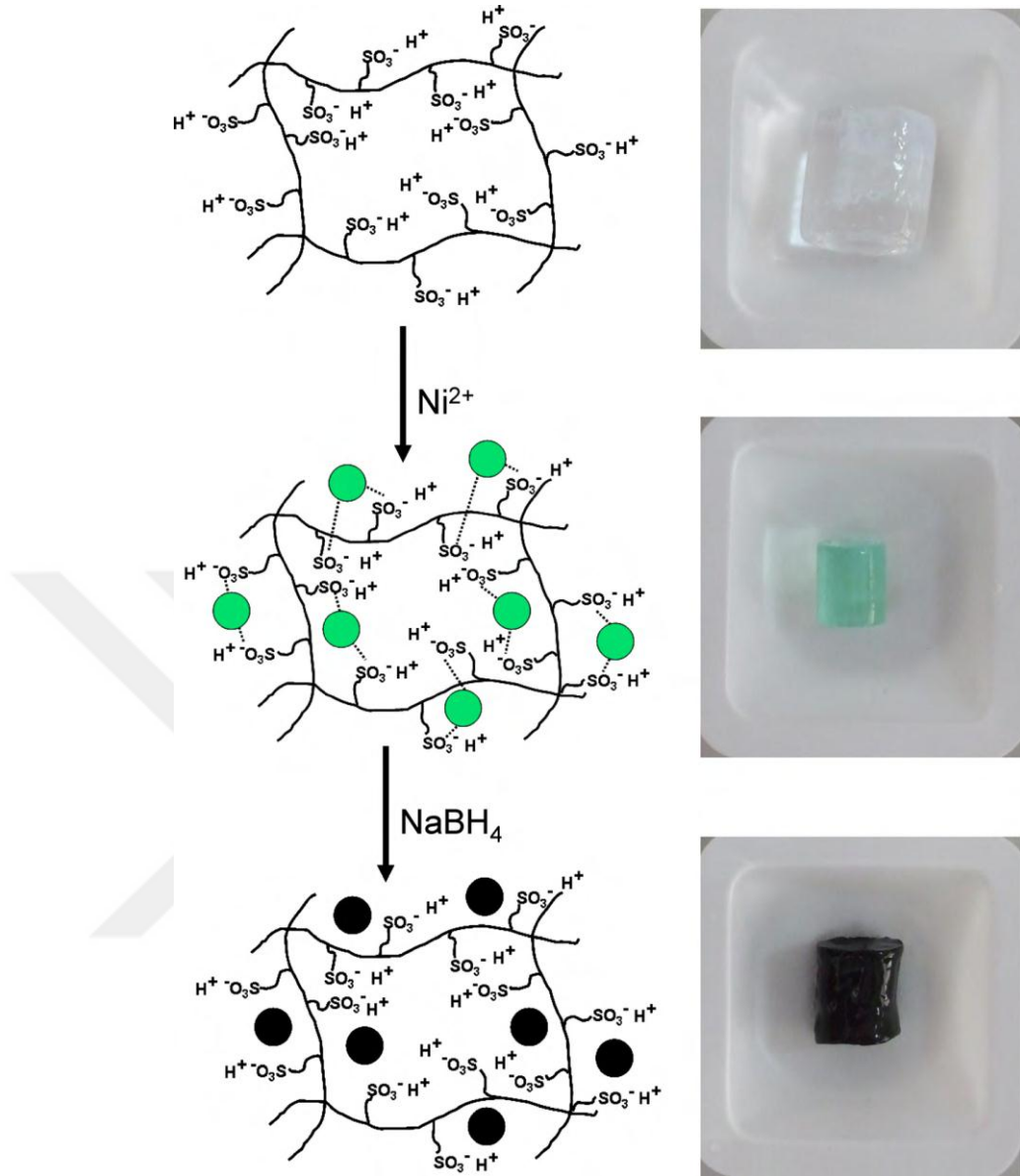
Saboktakin ve ark. (2010), kitosan-dekstran sülfat hidrojelini sentezlemiş ve yapıyı aydınlatmışlardır. İlaç taşıyıcı olarak demir oksit kaplı kitosan-dekstran sülfat nanoparçacıklarını manyetik rezonans görüntüleme tekniği kullanarak incelemişlerdir. 5-ASA'ı model ilaç molekülü olarak seçmişler ve in vitro salınımı çalışmışlardır.

Şahiner ve ark. (2010 a), poli(2-akrilamido-2-metil-1-propan sülfonik asit) p(AMPS) hidrojellerini çapraz bağlama maddesi ve fotobaşlatıcı varlığında AMPS sulu çözeltisinin α -ışınlanması ile hazırlamışlardır. Bu p(AMPS) hidrojel ağlarını bir indirgeme maddesi olan NaBH_4 ile hidrojel ağı içine emilen metal iyonlarının in situ indirgenmesi ile kobalt nanoparçacık sentezi için kullanmışlardır. Farklı tepkime koşulları altında indirgeme tepkimesi kinetiği ile aktifleşme parametrelerini belirlemişlerdir (Şekil 2.12).



Şekil 2.12. Co^{+2} iyonu ile absorbe edilmiş p(AMPS) hidrojel ağının görüntüleri.

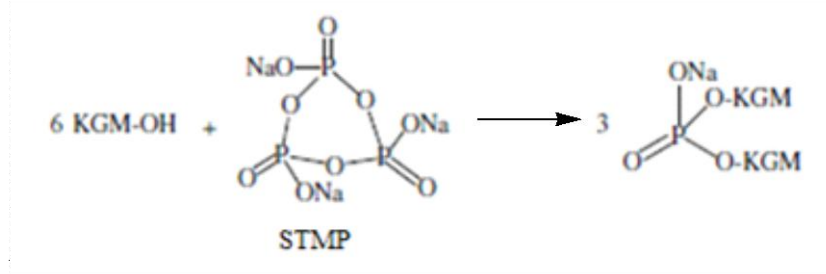
Şahiner ve ark. (2010 b), nikel nanoparçacıkları içeren p(AMPS) hidrojelini, hidrojel ağ yapısı içinde absorbe olan Ni^{+2} iyonlarının indirgenmesiyle hazırlamışlardır. Nikel nanoparçacıkları içeren hidrojel kompozitleri, aromatik nitro bileşiklerin (2- ve 4-nitrofenol) sulu NaBH_4 ile indirgenme tepkimelerinde katalizör olarak kullanmışlardır (Şekil 2.13).



Şekil 2.13. p(AMPS) hidrojel ağı ve nikel parçacıklarının in situ oluşumu içinde şematik gösterimi.

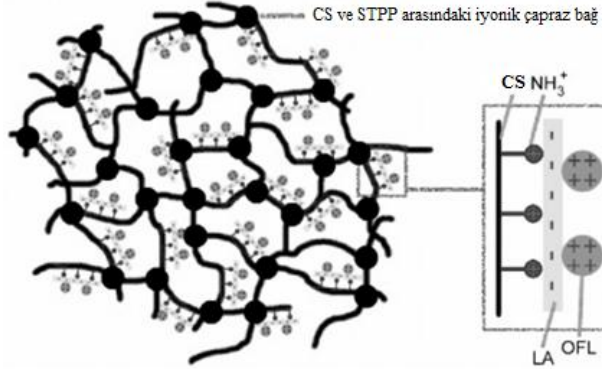
Liu ve ark. (2010), çapraz bağlama maddesi olarak STMP ile konjak glükomannan (KGM) ve poli(aspartik asit) kullanarak pH'ya duyarlı yeni bir yarı-çapraz bağlı polimer ağı (yarı IPN) hidrojelleri hazırlamışlardır. Bileşik oranının, çapraz bağlanma yoğunluğunun, pH ve iyonik kuvvetin hidrojellerin şişme özelliklerine etkisini araştırmışlardır. Yarı IPN hidrojellerin yapısını, FTIR, yüzey alan analizörü ve SEM ile aydınlatmışlardır. Dengedeki şişme özellikleri 37 °C'de pH 2,2 ve 7,4 tampon çözeltilerinde yapay mide ve bağırsak sıvılarında araştırmışlardır. Hidrojellere dahil edilen 5-FU salım miktarı, pH 2.2'de 180 dk içinde yaklaşık % 23 iken, bu değer pH

7,4'te % 95'e yaklaştığını söylemişlerdir. Sonuç olarak bu hidrojellerin bağırsakta spesifik ilaç salımı için uygun bir polimerik taşıyıcı olabileceğini göstermişlerdir (Şekil 2.14).



Şekil 2.14. KGM ve STMP arasındaki tepkime.

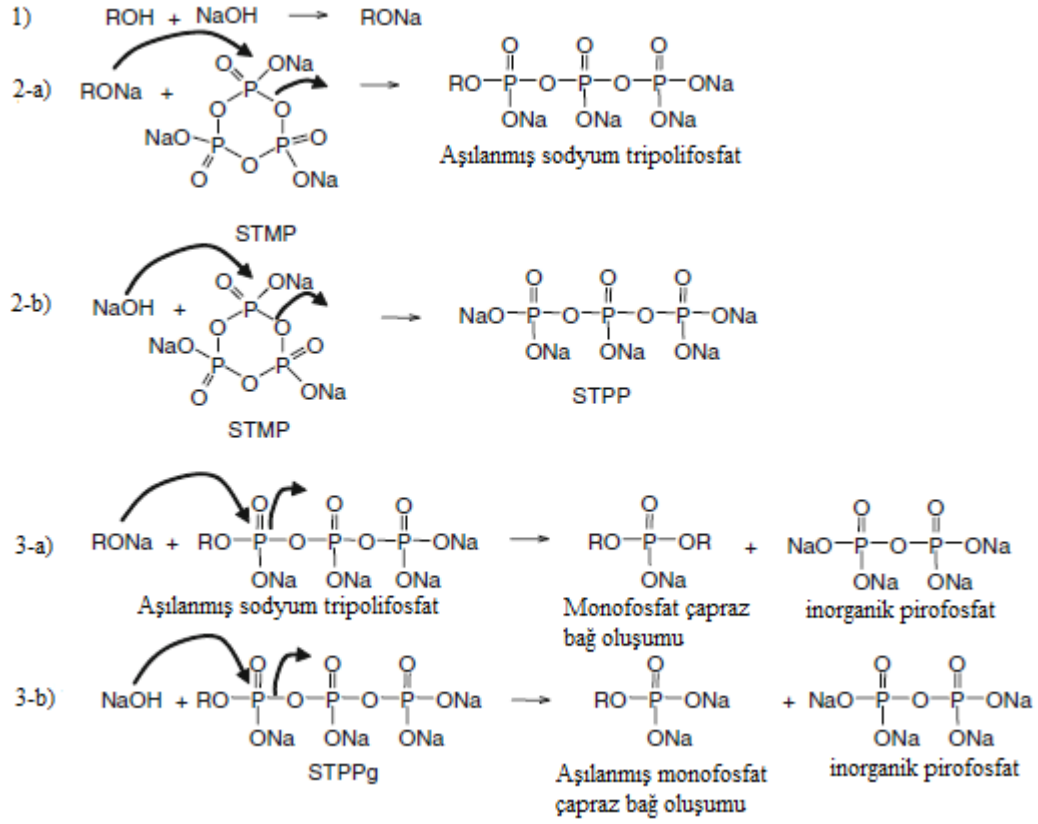
Yang ve ark. (2011), çapraz bağlayıcı olarak STPP kullanarak basit bir iyonik çapraz bağlanma tepkimesi ile kitosan (CS) ve Laponit (LA) bazlı biyopolimer /katmanlı silikat kompozit boncuk dizisi geliştirmişlerdir. Ortaya çıkan boncukların yapılarını FTIR, SEM ve XRD ile aydınlatmışlardır. Şişme davranışı, ilaç kapsülleme etkinliği ve kontrollü salınım davranışını, LA'nın etkilerini ortaya çıkarmak için ofloksasin (OFL)'i model ilaç olarak kullanarak araştırmışlardır (Şekil 2.15).



Şekil 2.15. CS, OFL ve LA örnekleri arasındaki etkileşimlerin şematik gösterimi.

Dulong ve ark. (2011), STMP ile çapraz bağladıkları pullulan bazlı hidrojellerin, reolojik ve şişme özelliklerini ³¹P-NMR çalışmasıyla çeşitli polimer ve çapraz bağlayıcı madde derişimlerine göre açıklamışlardır. Bu yöntemin, hem pullulan, hem de STMP

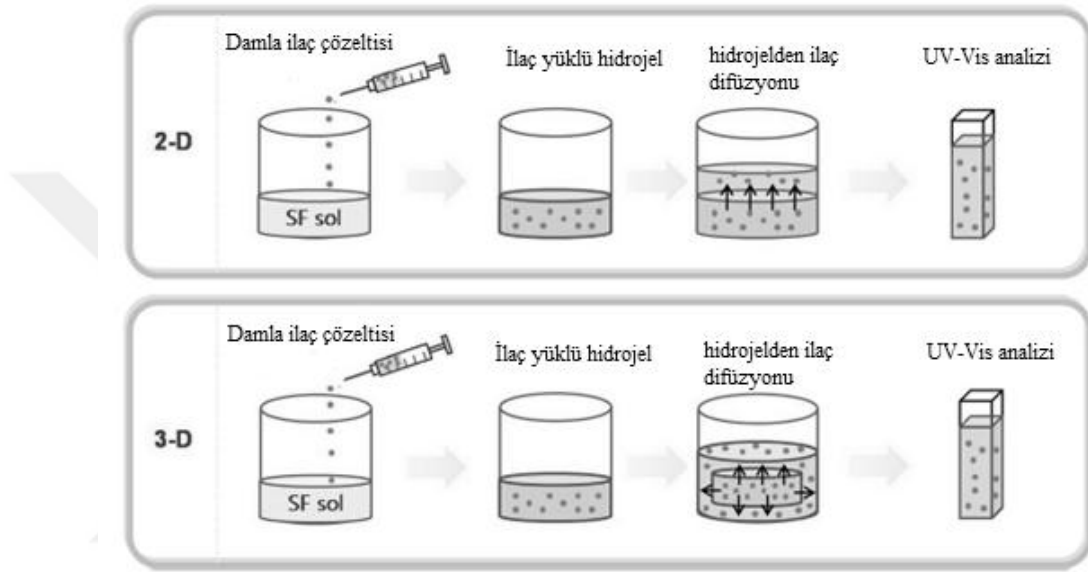
derişimlerinde değişiklik yapıldığında, ortamda bulunan tüm türlerin miktarının belirlenmesine olanak sağladığını söylemişlerdir (Şekil 2.16).



Şekil 2.16. Pullulan'ın STMP ile çapraz bağlanma tepkimesinin önerilen mekanizması.

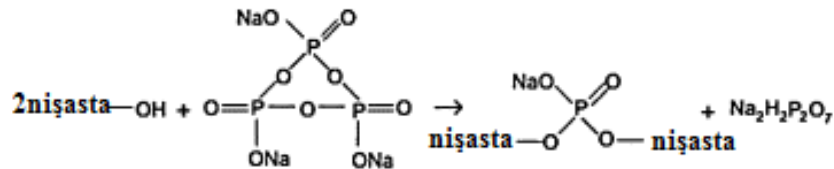
Karmali ve ark. (2012), demir oksit nanoparçacıklarıyla kaplı dekstranı, 1-kloro-2,3-epoksipropan ile çapraz bağlayarak hidrojel nanoparçacıklar oluşturmuşlardır. Hidrojelasyonun, nanoparçacık yüzeyi üzerindeki hidroksil gruplarının sayısını azalttığını belirtmişlerdir. Aynı zamanda hidrojelasyonun nanoparçacık yüzeyi üzerindeki katyonik proteinlerin absorpsiyonunu azaltmadığını ifade etmişlerdir (Şekil 2.17).

Park ve ark. (2013), bu çalışmada ipek fibroin (SF) sulu çözeltisinin jelleşme süresini kontrol etmek için metil selüloz (MC) kullanmışlardır. SF çözeltisinin hidrojellemesine MC'nin etkisini araştırmak için FTIR ve SEM kullanmışlardır. 5-ASA ile yüklenmiş SF/MC hidrojellerinin ilaç salınımını, in vitro olarak 2-boyutlu ve 3 boyutlu koşullarda incelemişlerdir. SF/MC hidrojellerinin ilaç salınım davranışını, UV-Vis spektroskopisi kullanarak ölçmüşlerdir (Şekil 2.19).



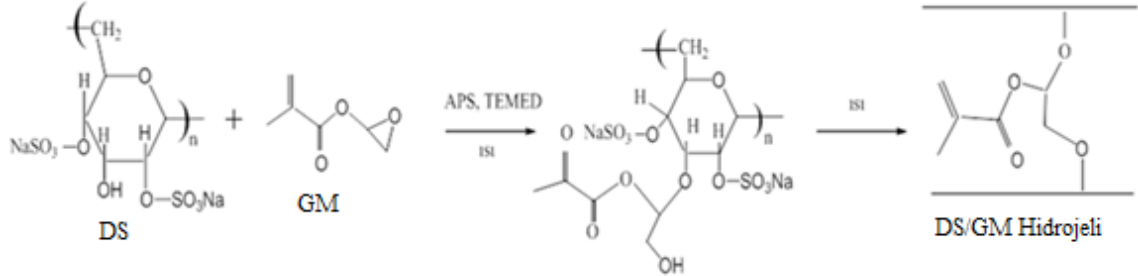
Şekil 2.19. SF hidrojelde ilaç salınımının şematik gösterimi.

Gao ve ark. (2014), çapraz bağlı gözenekli nişasta örneklerini, STMP ile ilk çapraz bağlamayı mısır nişastası ve sonra bir miktar α -amilaz ve glikoamilaz karışımını hidroliz ederek sentezlemişlerdir. Sentezledikleri örneklerin tanecik morfolojisi, şişme gücü, adsorbsiyon kapasitesi, kristal yapısı, molekül yapısı, erime ve viskozimetrik özelliklerini ölçmüş ve analiz etmişlerdir (2.20).



Şekil 2.20. Nişasta-STMP arasındaki çapraz bağlanma tepkimesi.

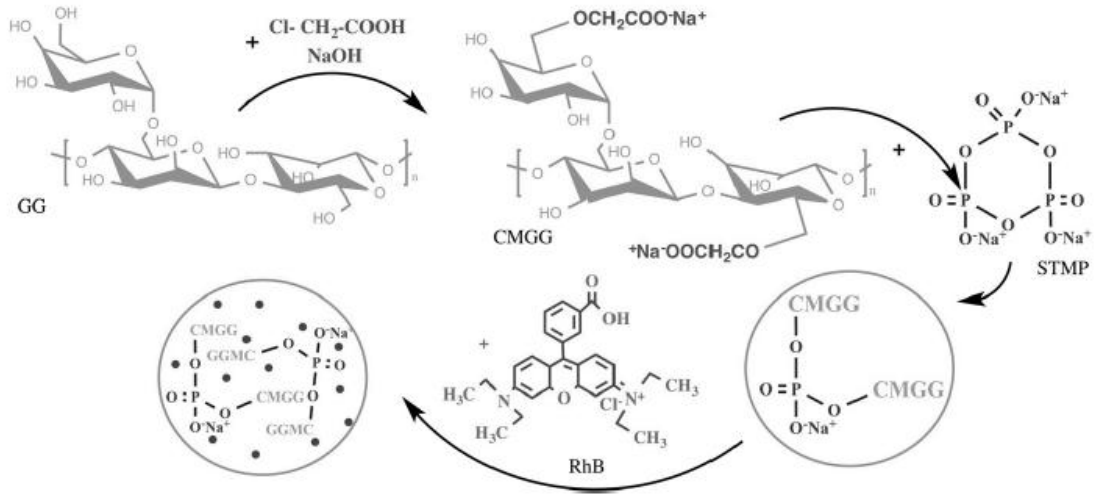
Özenir ve ark. (2015), DS/GM hidrojelini bazik ortamda 70-80 °C’de monomerik çapraz bağlayıcı olan GM ile DS’nin hidroksil gruplarının moleküllerarası yan zincir tepkimesi ile elde etmiş ve FTIR ve DSC ile yapı analizi yapmışlardır (Şekil 2.21).



Şekil 2.21. DS ve GM arasında gerçekleşen çapraz bağlanma tepkimesi.

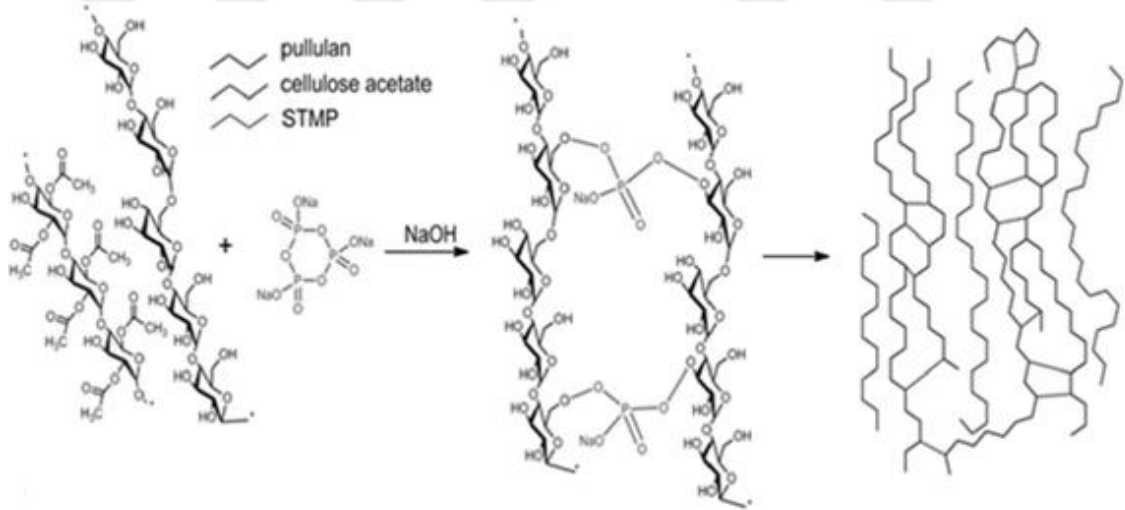
Wintgens ve ark. (2015), yeni β -siklo dekstrine dayalı hidrojelleri, toksik olmayan bir çapraz bağlayıcı olan STMP kullanarak sentezlemişlerdir. Hidrojellerin şişme oranlarını ölçmüşler, XPS ve ^{31}P -NMR ile karakterize etmişlerdir. Şişme oranını, bu hidrojelere polielektrolitik karakteri veren fosfat grupları ile ilişkilendirmişlerdir. İlaç salınım potansiyelini göstermek için, yükleme kapasiteleri ve salınım özellikleri metilen mavisi ve benzofenon kullanarak araştırmışlardır.

Dodi ve ark. (2016), polisakkaritten sentezlenen karboksimetil guar gumu (CMGG), çapraz bağlama maddesi olarak STMP kullanarak iyonik jelleşme yoluyla nanoparçacıklar halinde formüle etmişlerdir. Elde ettikleri maddeyi FTIR, NMR, GPC, TGA ve Dinamik Işık Saçılım Spektrometresi kullanarak karakterize etmişlerdir. Deneyler, yapay mide ve bağırsak sıvıları kullanarak UV-Vis ile izlendiğinde, bir model ilaç olarak Rhodamine B (RhB) yüklü nanoformülasyonların önemli ilaç salınım davranışı olduğunu göstermiştir (Şekil 2.22).



Şekil 2.22. CMGG nanoparçacık formülasyonu ve RhB yüklemesi için şematik diyagram.

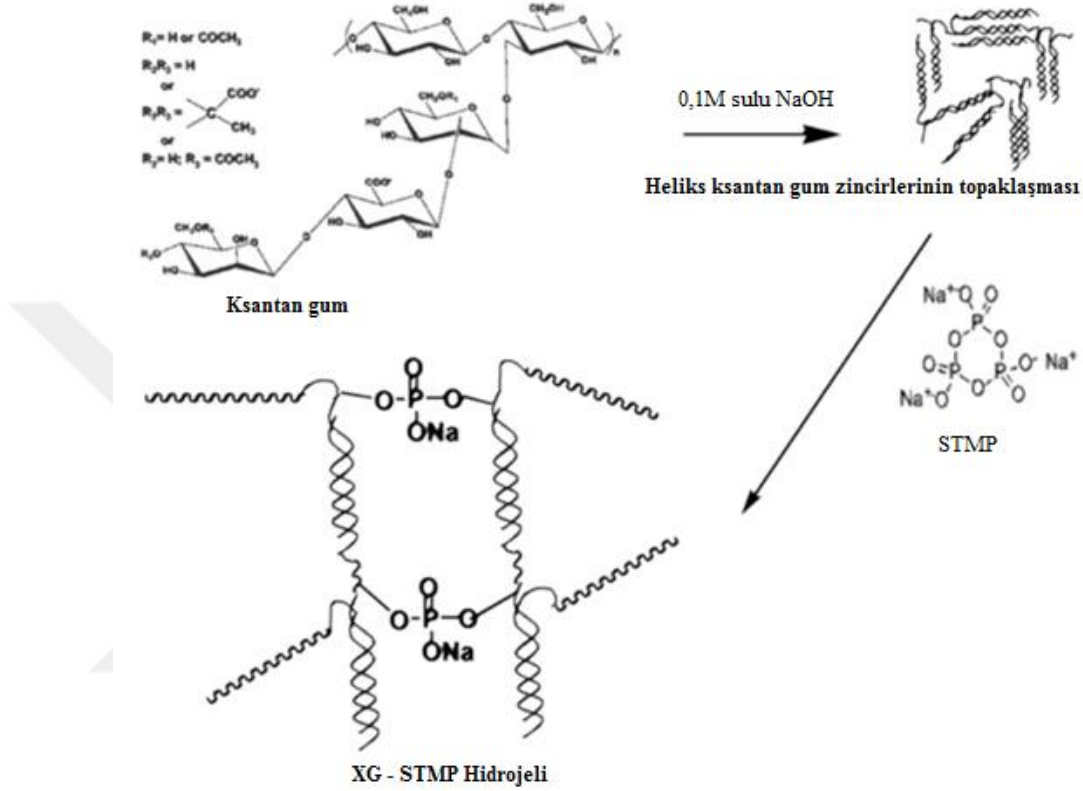
Atila ve ark. (2016), 3-boyutlu fibröz ağ geliştirmek için iki polisakkarit olan pullulan ve selüloz asetatı çeşitli oranlarda elektrik alan uygulayarak hazırlamışlar ve STMP ile çapraz bağlamışlardır (Şekil 2.23).



Şekil 2.23. Pullulan/selüloz karışımından pullulanın çapraz bağlanmasının şematik gösterimi.

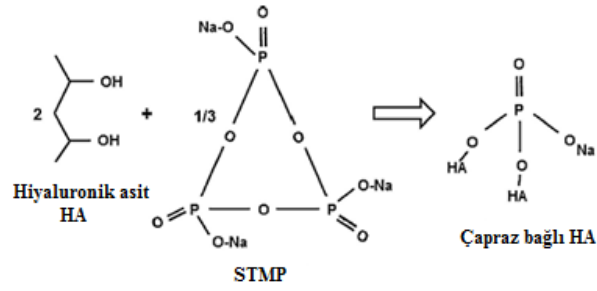
Tao ve ark. (2016), ksantan gum (XG) zincirlerindeki hidroksil gruplarıyla, STMP'nin çapraz bağlama tepkimesiyle hidrojel elde etmişlerdir. Elde ettikleri hidrojellerin mekanik kararlılığını değerlendirmişler ve salınım özelliklerini

incelemişlerdir. Gözenekli ve birbirine bağlı yapıya sahip XG-STMP hidrojellerinin iyi şişme ve salınım kontrollü özelliklere sahip olduğunu söylemişlerdir. Bu çalışmanın biyomalzemelerde, tıbbi ve gıda mühendisliğinde uygulanabileceğini öne sürmüşlerdir (Şekil 2.24).



Şekil 2.24. XG-STMP hidrojelinin şematik tepkimesi.

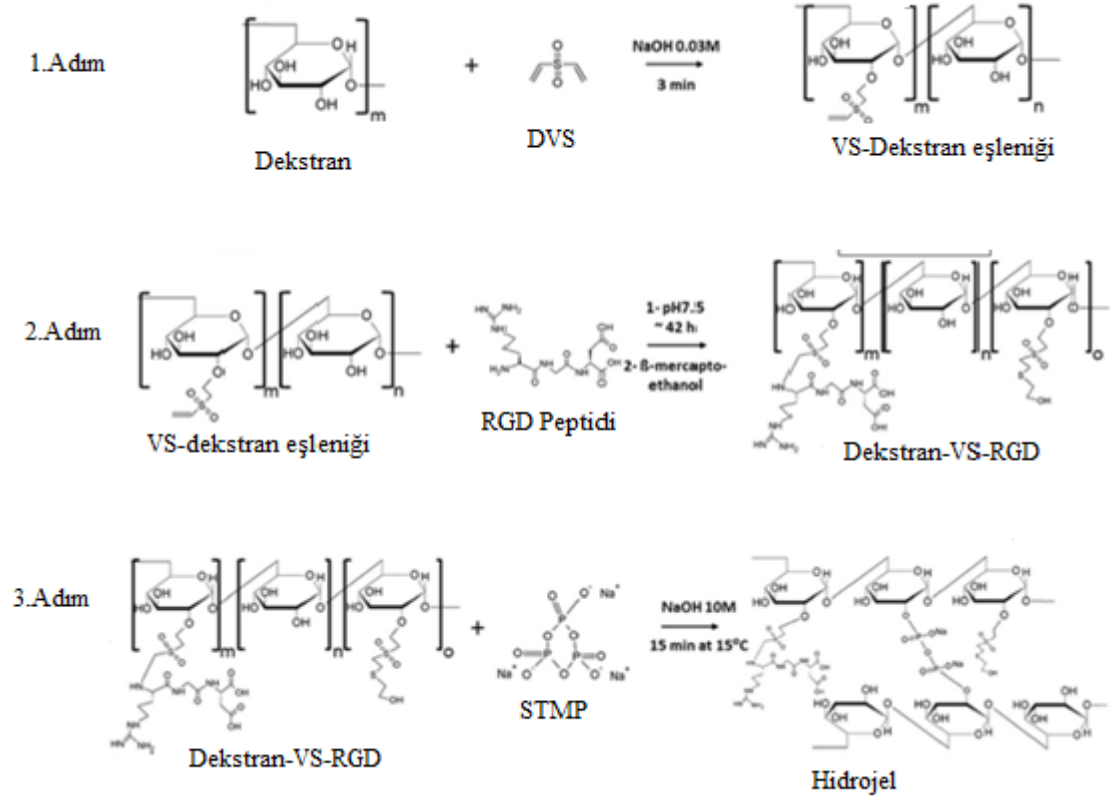
Sgorla ve ark. (2016), katı dozaj formlarının film kaplama için yeni bir hiyalüronik asit temelli duyarlı materyal geliştirmiş ve karakterize etmişlerdir. Bunun için hiyalüronik asidi STMP ile bazik ortamda çapraz bağlamışlardır. Filmleri, etil selülozun sulu çözeltisinde farklı oranlarda karıştırarak çapraz bağlanmış biyopolimeri sentezlemişlerdir. Sentezledikleri filmleri SEM ile karakterize etmişlerdir. Filmlerin biyoyumumluluklarını, bağırsak hücrelerine karşı değerlendirmişlerdir (Şekil 2.25).



Şekil 2.25. Hiyaluronik asit ve STMP arasındaki şematik tepkime.

Aydoğdu ve ark. (2016), pullulan mikrosferlerini üretmişler ve yapılarını aydınlatmışlardır. Pullulan mikrosferlerinin kararlılığını artırmak için STMP ile çapraz bağlamışlardır. XRD, SEM ve floresan mikroskobu ile yapı aydınlatması yapmışlar ve in vitro çalışmışlardır. Sonuç olarak, biyolojik olarak uyumlu bir mikro taşıyıcı sistem hazırlamak için Pullulan mikrosferlerinde hem organik, hem de inorganik yüzey düzeltmelerinin uygulanabileceğini söylemişlerdir.

Riahi ve ark. (2017), bir bağlayıcı olarak divinil sülfonu (DVS) kullanarak Arginil glisil aspartik asit (RGD) peptid dizisini dekstran bazlı hidrojelde aşılama için yeni bir yöntem geliştirmişlerdir. Değişken RGD peptid miktarlarının, hidrojel gözenekliliğinin üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Bulgular, jel içindeki RGD modifiye dekstranın %0,1'inin insan göbek kordonu hücrelerinin hidrojel yüzeyine yapışmasını desteklemek için yeterli olduğunu göstermiştir (Şekil 2.26).



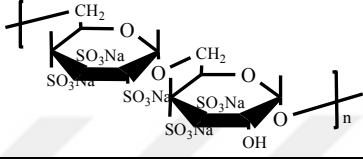
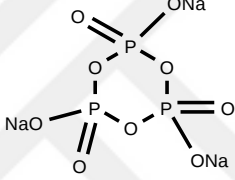
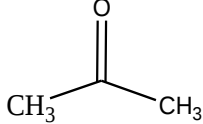
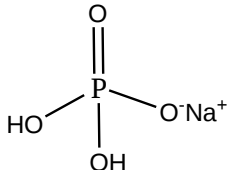
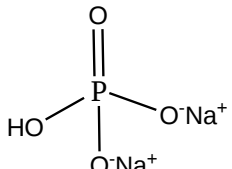
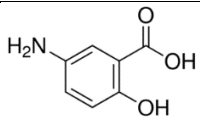
Şekil 2.26. Hidrojel oluşum sürecinin şematik gösterimi.

3. MATERİYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

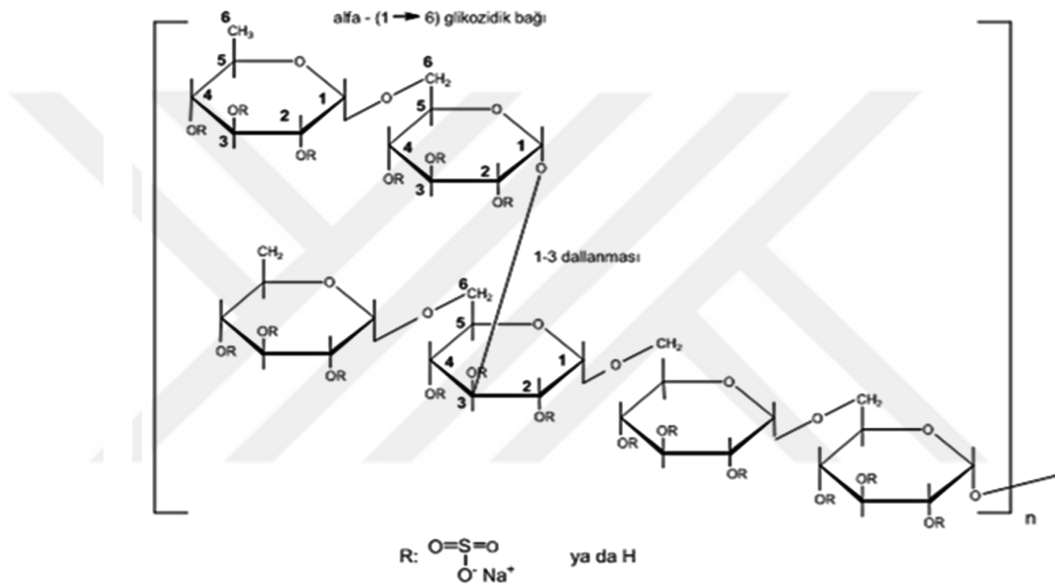
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çizelge 3.1. Kullanılan kimyasal maddeler.

Kimyasal Adı	Yapısı	Marka
Dekstran sülfat sodyum tuzu Mw>500000g/mol		Sigma-Aldrich
Sodyum hidroksit	Na—O—H	Teknik
Sodyum trimetafosfat		Sigma-Aldrich
Bakır (II) klorür	Cl—Cu—Cl	Merck
Sodyum borhidrür	$\text{Na}^+ \left[\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}-\text{B}-\text{H} \\ \\ \text{H} \end{array} \right]^-$	Merck
Aseton		Teknik
Sodyum dihidrojenfosfat		Merck
Disodyum hidrojenfosfat		Merck
5-Amino salisilikasit (5-amino-2-hidroksi benzoik asit)		Merck

3.1.1.1. Dekstran Sülfat Sodyum Tuzu

Dekstran Sülfat Sodyum Tuzu (DS), biyolojik uyumlu ve biyolojik parçalanabilir bir anyonik biyopolimerdir. $\alpha(1\rightarrow6)$ ve $\alpha(1\rightarrow4)$ glikozidik bağa sahip dallanmış bir polisakkarittir ve yaklaşık % 16-19 kükürt içerir, bu glikozil birimi başına yaklaşık 1,6-2,4 sülfat grubuna eşdeğerdir (Şekil 3.1). Beyaz renkli ve toz şeklinde olup, suda kolay çözünen bir doğal polisakkarittir.



Şekil 3.1. Dekstran Sülfat Sodyum tuzunun yapısı.

DS'nin yüksek saflığı, kalitesi ve tekrar kullanılabilirliği; ilaç, biyoteknoloji ve kozmetik gibi birçok alanda kullanılmasını sağlamıştır. DS, dekstranın sülfolanması ile hazırlanmaktadır. Dekstran zincirindeki her glikoz ünitesi yaklaşık olarak iki sülfat grubu bulundurmaktadır. Sülfat grupları glikoz ünitelerinin 2. ve 4. karbonlarına bağlanmıştır. Dekstran sülfat pH 6 ve 7 arasında optimum kararlılık göstermektedir. Toz halde iken az miktarda fosfat ilavesi ile kararlı hale getirilebilir. Hava geçirmez ortamda saklandığı zaman oda sıcaklığında uzun süre kararlılığını korumaktadır. Araştırmalar dekstran sülfatın toz halde bu koşullarda saklandığında 6 yıl süreyle kararlılık gösterdiğini kanıtlamıştır (Brøndsted ve ark., 1998).

3.1.1.2. Sodyum trimetafosfat

Sodyum trimetafosfat (STMP), yüksek sıcaklıkta fosforik asit ve pirofosfatın yoğunlaştırılmasıyla elde edilen siklik bir trifosfattır. İnsanlar üzerinde olumsuz etkileri olmayan, toksisitesi düşük ve suda iyi çözünebilen bir tuzdur (Dulong ve ark., 2004).

STMP, genel olarak polisakkaritler için etkili bir çapraz bağlayıcı olarak bildirilmiştir ve farmasötik amaçlarla jeller sentezlenmiştir (Bejenariu ve ark., 2009).

3.1.1.3. 5-Amino salisilik asit

5-Amino salisilik asit (5-ASA), ülseratif kolit ve Crohn hastalığı gibi bağırsak hastalıklarının tedavisinde kullanılan anti-inflamatuvar bir ilaçtır (Riberio ve ark., 2014). 5-ASA kullanımı ile ilişkili gastrointestinal sistemde bazı sınırlamalar vardır. Bu sınırlamaları kaldırmak için, 5-ASA kapsüllü hidrojeller ve polimerler kullanılmıştır (Osman ve ark., 2017).

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

Sentez ve karakterizasyon için kullanılan cihazlar ve marka/modelleri Çizelge 3.2’de verilmiştir.

Çizelge 3.2. Kullanılan cihazlar.

Cihaz Adı	Marka/Model
Isıticılı Manyetik Karıştırıcı	Heidolph MR 3001
Vakum Etüvü	Cryste
Sıcaklık, İletkenlik ve pH Ölçme Cihazı	Isolab
FTIR	Shimadzu IRAffinity-1S
TGA	Mettler-Toledo
DSC	Mettler-Toledo
SEM	Jeol 5500 / Oxford Inca – X
XRD	Rigaku Smart Lab
Elementel Analiz	Thermo Scientific Flash 2000
UV-Vis Spektrofotometre	Optizen α
Ultrasonik Banyo	Kudos / SK321OHP

3.2. Yöntem

3.2.1. DS/STMP Hidrojelinin Sentezi

$1,44 \times 10^{-3}$ mol DS'ın 1M 2mL NaOH çözeltisinde hazırlanan çözeltisi 50 °C'de 2 saat manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Sonra üzerine çapraz bağlayıcı olarak STMP'nin sulu çözeltisinden 0,386 M 0,5mL eklenmiştir. Karışım 55 °C'de manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır ve 4 saat sonra jelleşme olmuştur. Elde edilen hidrojelde çapraz bağlanmamış DS veya çapraz bağlayıcının uzaklaştırılması için hidrojeller birkaç kez saf suyla yıkanmıştır. Saf sudan geçirilen hidrojeller 40 °C'de vakum etüvünde P_2O_5 varlığında kurutulmuştur.

Çizelge 3.3. Hidrojel sentezinde çalışılan monomer/çapraz bağlayıcı mol oranları.

$\frac{n_{DS}}{n_{STMP}}$	Jelleşme
0,43	gözlenmedi
2,42	gözlenmedi
3,52	gözlenmedi
3,73	gözlendi
7,28	gözlenmedi

3.2.2. DS/STMP/Cu⁺² Hidrojel Kompozit Sentezi

Bölüm 3.2.1'de belirtilen yöntemle hazırlanan kuru hidrojin 20 mg'ı 0,1 M 50 mL $CuCl_2$ 'nin sulu çözeltisi içinde oda sıcaklığında çözeltiyi içine alabilmesi için 2 gün bekletilmiştir. Metal iyonu yüklenmiş hidrojeller birkaç kez saf suyla yıkanmıştır. Saf sudan geçirilen hidrojeller 40 °C'de vakum etüvünde P_2O_5 varlığında kurutulmuştur.

3.2.3. DS/STMP/Cu Nanoparçacıklı Hidrojel Kompozit Sentezi

Metal iyonu yüklenmiş hidrojeller 0,5 M 100 mL $NaBH_4$ sulu çözeltisine aktarılıp indirgeme tepkimesinin gerçekleşmesi için, oda sıcaklığında 2 gün bekletilmiştir.

İndirgeme tepkimesi gerçekleştirildikten sonra elde edilen DS/STMP/Cu nanoparçacıklı kompozit hidrojel birkaç kez saf suyla yıkanıp gooch krozesi ile süzme işlemi yapıldıktan sonra 25 °C’de vakum etüvünde P₂O₅ varlığında kurutulmuştur.

3.2.4. DS/STMP/Cu Nanoparçacıklı Hidrojel Kompozit’e İlaç Yüklemesinin Yapılması

İlaç yükleme için; önce 10 ppm 5-ASA’nın 0,1 M fosfat tamponunda (yapay bağırsak sıvısının pH=7,4) çözeltisi hazırlanmıştır. DS/STMP/Cu hidrojel kompoziti taze hazırlanan 5-ASA’nın tampon çözeltisi içinde şişme dengesine ulaşıncaya kadar bekletilmiştir ve 5-ASA yüklü nanoparçacıklı hidrojel kompozit, 25 °C’de vakum etüvünde kurutulmuştur.

3.2.5. DS/STMP/Cu Nanoparçacıklı Hidrojel Kompozit’in İn-vitro Salım Çalışması

Salım çalışmaları için, DS/STMP/Cu hidrojel kompozitinin 37 °C’de 0,1M fosfat tamponu (pH=7,4) içeren 5-ASA çözeltisi içinde bir çalkalayıcıyla karıştırılmış ve salım ortamının hacmi taze tampon çözeltisi ile değiştirilmiştir. Salınan 5-ASA’nın derişimi (mg ilaç /g kompozit) UV-Vis spektrofotometre ile belirlenmiştir.

3.2.6. Yapıların Aydınlatılmasında Yürütülen Analizler

3.2.6.1. FTIR Analizi

Sentezlenen hidrojin FTIR analizi Shimadzu IR Affinity-1S model FTIR spektrometresi ile 400-4000 cm⁻¹’de yapılmıştır.

3.2.6.2. Elementel Analiz

DS’ın ve DS/STMP hidrojinin Thermo Scientific Flash 2000 Elementel Analiz cihazı ile C, H ve S atomlarının yüzdeleri ölçülmüştür.

3.2.7. DS/STMP Hidrojelinin Hesaplanan Yapısal Parametreleri

3.2.7.1. Jelleşme Testi

Sentezlenen hidrojinin kurutulduktan sonraki ağırlığı ile w_o değeri bulunmuş ve sonra monomerlerin uzaklaştırılması için hidrojeller birkaç kere saf suyla yıkanıp kurutulduktan sonraki ağırlıkları ile w değeri bulunmuştur. Aşağıdaki formüle göre % Jelleşme değeri hesaplanmıştır.

$$\% \text{ Jelleşme} = \frac{w}{w_o} \times 100 \quad (3.1)$$

w = Hidrojinin yıkama ve ardından kurutma işlemi sonundaki ağırlığı

w_o = Hidrojinin yıkama işlemi yapılmadan kurutulduktan sonraki ağırlığı

3.2.7.2. Şişme Kinetiği

Hidrojinin, 37°C’de suda, CuCl_2 çözeltisi içinde ve nanoparçacıklı hidrojinin kompozitin, 5-ASA’in fosfat tamponundaki çözeltisi içinde şişme kinetiği ölçülmüştür. Çözeltilerin içine bırakılan hidrojellerin belli t sürelerinde, zamanla ağırlıkları sabitlenene kadar tartımları alınmıştır ve aşağıda verilen formüle göre % şişme derecesi hesaplanmıştır.

$$\% \text{ Şişme derecesi} = \frac{w_t - w}{w} \times 100 \quad (3.2)$$

w_t = Hidrojinin t anındaki şişmiş ağırlığı

w = Hidrojinin kuru haldeki ağırlığı

% şişme derecesi hesaplanan hidrojellerin zamana karşı % şişme grafikleri çizilmiştir.

3.2.7.3. Dengedeki Hidrojelin Su İçeriği

Hidrojellerin şişmeden önceki ağırlığı (w) ve suda dengeye gelen şişmiş hidrojelin ağırlığı (w_d) bulunmuştur. Aşağıda verilen formüle göre hidrojelin % su içeriği hesaplanmıştır.

$$\text{Dengedeki Su İçeriği (\%)} = \frac{w_d - w}{w_d} \times 100 \quad (3.3)$$

w_d = Hidrojelin suda şişerek dengeye geldiği andaki ağırlığı

w = Hidrojelin şişmeden önceki ağırlığı

3.2.7.4. Şişme Oranı

Hidrojellerin şişmeden önceki ağırlığı (w) ve suda dengeye gelen şişmiş hidrojelin ağırlığı (w_d) bulunmuş ve aşağıdaki formülden şişme oranı hesaplanmıştır.

$$\text{Şişme Oranı} = \frac{w_d}{w} \quad (3.4)$$

3.2.7.5. % Hacimce Şişme

50 mL'lik bir mezüre 0,1 g kuru hidrojel konulmuş ve hidrojelin üzerini kapatacak kadar saf su eklenerek 37°C'de 1 gün bekletildikten sonra dengeye gelen hidrojelin hacmi bulunmuş ve aşağıdaki formülden % hacimce şişme değeri hesaplanmıştır.

$$\% \text{ Hacimce Şişme} = \frac{V_{\text{şişmiş jel}}}{V_{\text{kuru jel}}} \times 100 \quad (3.5)$$

3.2.7.6. Hidrojelin Hacmi

Hidrojelin şişmeden önceki ağırlığı (w) ve hidrojeli çözmeyen bir çözücü olan asetonda 37°C’de 2 gün bekletildikten sonraki ağırlığı (w_{aseton}) bulunmuş ve aşağıdaki formülden şişmeden önceki jelin hacmi hesaplanmıştır.

$$V_{\text{şişmemiş jel}} = \frac{W - W_{aseton}}{\rho_{aseton}} \quad (3.6)$$

w_{aseton} = Hidrojelin asetonda bekletildikten sonraki ağırlığı

w = Hidrojelin kuru haldeki ağırlığı

ρ_{aseton} = 37 °C’deki asetonun yoğunluğu

3.2.8. TGA Analizleri

TGA analizleri Mettler-Toledo TGA 1 Star sistem Termal Analiz cihazı kullanılarak azot atmosferi altında gerçekleştirilmiştir. Analizler için yaklaşık 5-10 mg numune alınmış ve oda sıcaklığında 0–900 °C sıcaklık aralığında, 10 °C/dk artış hızı ile bozunma sıcaklıkları tespit edilmiştir.

3.2.9. DSC Analizleri

DSC analizleri Mettler-Toledo DSC 1 star sistem Termal Analiz cihazı kullanılarak azot atmosferi altında gerçekleştirilmiştir. Analizler için yaklaşık 5-10 mg numune alınmış ve -50 ve 600 °C sıcaklık aralığında, dakikada 10 °C sıcaklık artış hızı ile termal değişimler tespit edilmiştir.

3.2.10. XRD Analizleri

XRD analizleri Rigaku Smart Lab cihazı ile 40 kV ve 30 mA x-ışınıyla tarama aralığı 2°/dk ve ölçüm aralığı $5^\circ \leq 2\theta \leq 100^\circ$ olarak sentezlenen maddeler analiz edilmiştir.

3.2.11. SEM Analizleri

SEM analizleri Jeol Scanning Electron Microscope-5500LV cihazı ile 90s altın/palladyum ile 9 mA kaplama yapıldıktan sonra sentezlenen bütün maddelerin yapısı ve yüzey morfolojisi incelenmiştir.

3.2.12. UV-Vis Analizleri

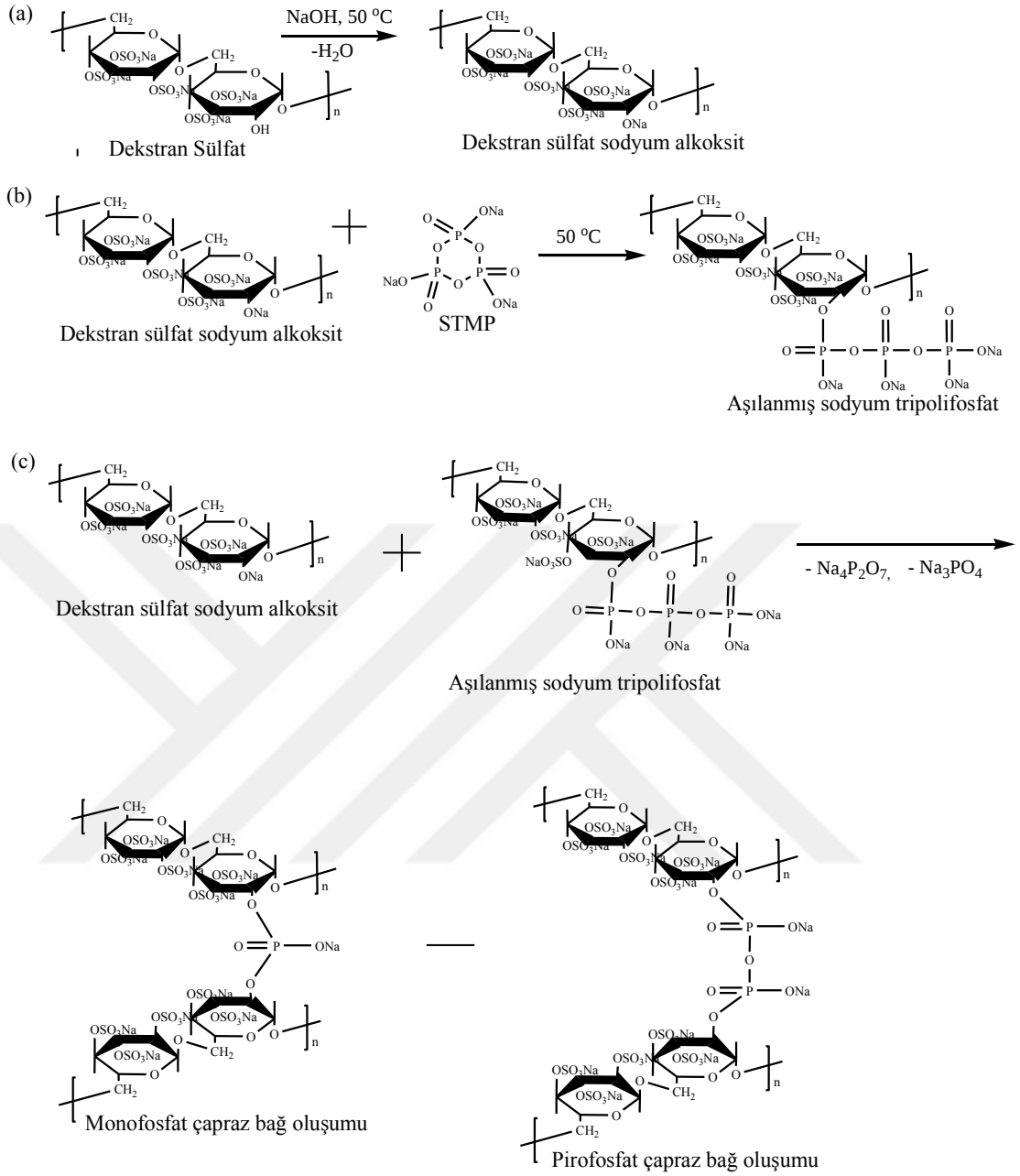
Optizen α çift ışınlı UV-Vis Spektrofotometre cihazı ile metal absorpsiyonu için 600-1100 nm dalga boyu aralığında tarama yapılmış ve çalışılacak dalga boyu 815 nm olarak belirlenmiştir. Daha sonra ilaç salınımı için 200-800 nm dalga boyu aralığında tarama yapılmış ve çalışılacak dalga boyu 236 nm olarak tespit edilmiştir. Elde edilen absorbans değerlerinin derişime karşı grafiğı çizilerek çalışılacak olan ilaç derişimi saptanmıştır.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

4.1. DS/STMP Hidrojelinin Sentezi

Bu çalışmada DS'ın hidroksil yan gruplarının STMP ile bazik ortamda (pH:13,26) moleküller arası yan zincir tepkimesiyle polimerik hidrojel sentezi yürütülmüştür. DS'ın, STMP ile tepkimesinde önce DS, NaOH ile tepkimeye girerek, dekstran sülfat sodyum alkolat oluşur (Şekil 4.1.a). Sonra oluşan alkolatla STMP'nin tepkimesinden önce aşılarmış sodyum tripolifosfat oluşur (Şekil 4.1.b). Daha sonra tepkimenin devamında monofosfat ve pirofosfat çapraz bağlı hidrojellerin sentezlendiği düşünülmektedir (Şekil 4.1.c).

Elde edilen DS/STMP hidrojelinin FTIR, TGA, DSC, SEM, elementel analiz ve XRD ile yapı aydınlatılması yapılmıştır.

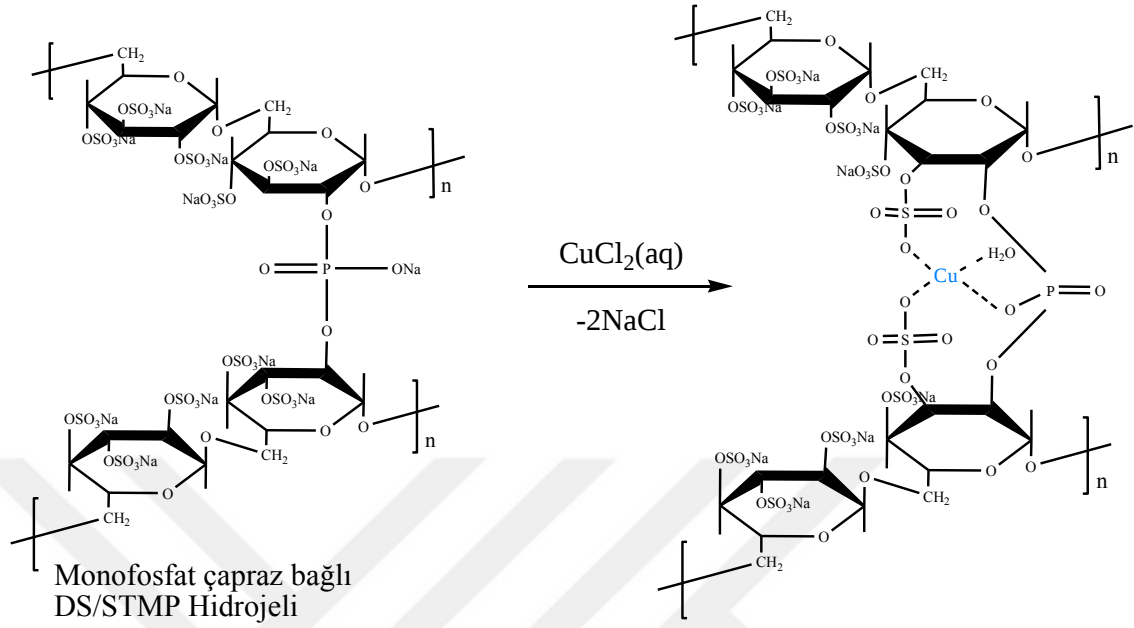


Şekil 4.1. DS / STMP hidrojelinde monofosfat ve pirofosfat çapraz bağ oluşumu için önerilen tepkime mekanizması.

4.2. DS/STMP/Cu⁺² Hidrojel Kompozitinin Sentezi

Sentezlenmiş olan monofosfat çapraz bağlı DS/STMP hidrojelinin, CuCl₂'ün sulu çözeltisiyle etkileştirilerek DS/STMP/Cu⁺² hidrojel kompoziti elde edilmiştir. Cu⁺² iyonunun iki DS zincirindeki OSO₃Na ve hidrojeldeki P-ONa gruplarındaki sodyum

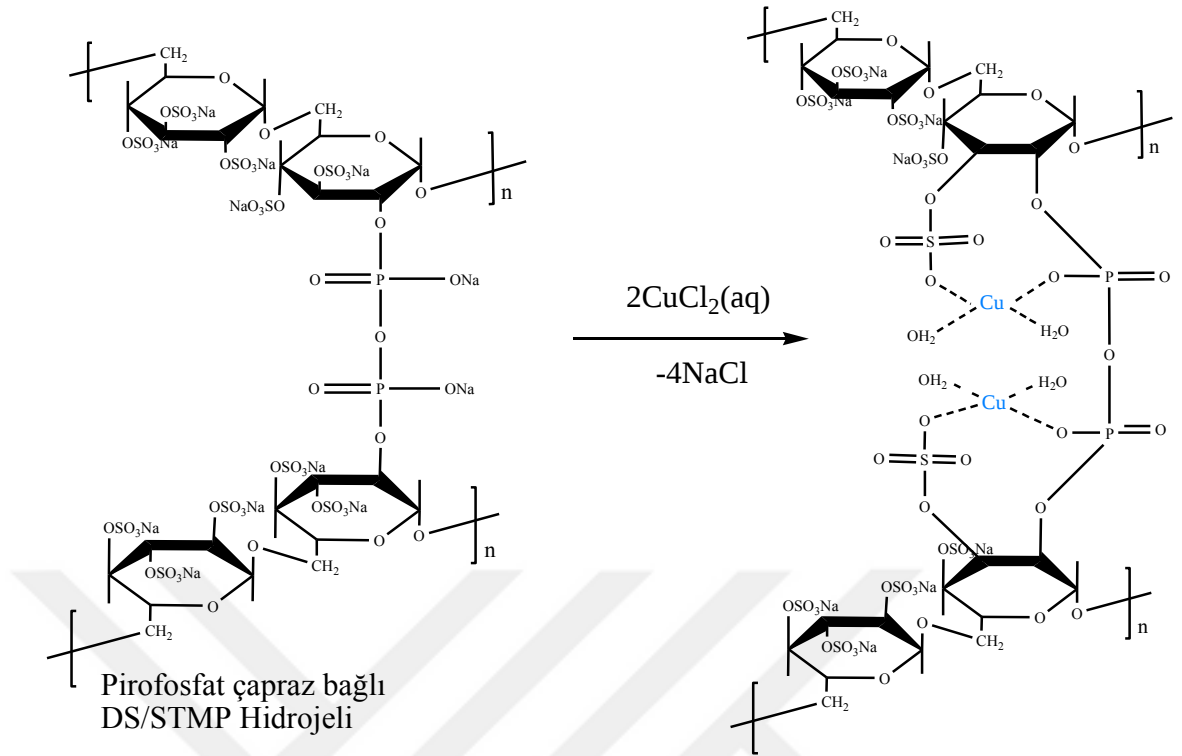
atomlarının ayrılması ve 1 mol suyun yapıya girmesiyle 4'lü koordine bağ oluşturduğu düşünülmüştür (Şekil 4.2.a).



Şekil 4.2.a. Monofosfat çapraz bağlı DS/STMP hidrojinin Cu^{+2} iyonu ile koordine etkileşimi.

Sentezlenmiş olan pirofosfat çapraz bağlı DS/STMP hidrojinin, CuCl_2 'ün sulu çözeltisiyle etkileştirilerek kimyasal olarak bağlanmasıyla DS/STMP/ Cu^{+2} hidrojel kompoziti elde edilmiştir.

Cu^{+2} iyonunun iki DS zincirindeki OSO_3Na ve hidrojeldeki iki P-ONa gruplarındaki sodyum atomlarının ayrılması ve 2 mol suyun yapıya girmesiyle 4'lü koordine bağ oluşturduğu düşünülmüştür (Şekil 4.2.b).

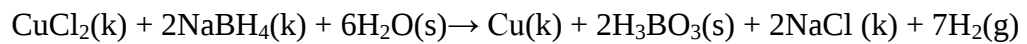


Şekil 4.2.b. Pirofosfat çapraz bağlı DS/STMP hidrojinin Cu^{+2} iyonu ile koordine etkileşimi.

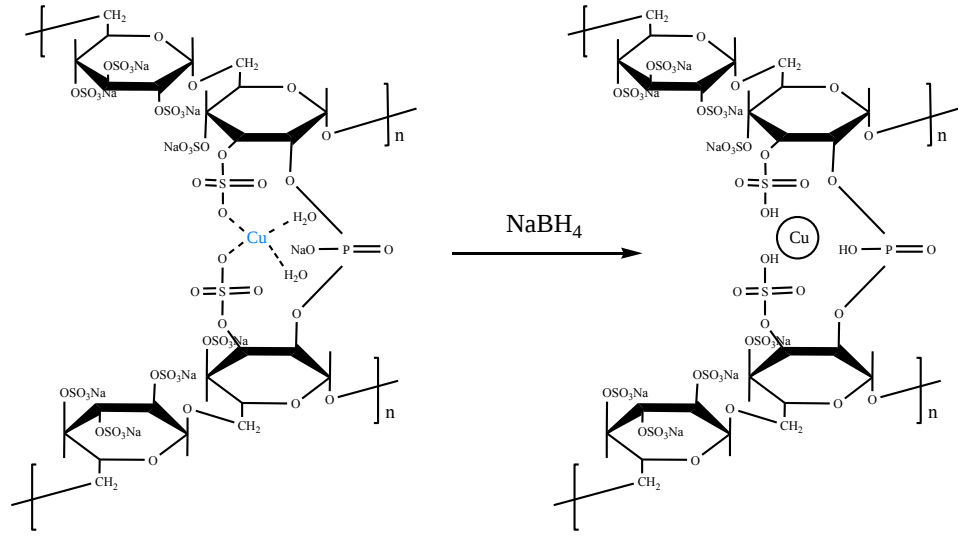
DS/STMP/ Cu^{+2} hidrojel kompozitinin TGA, DSC, SEM ve XRD analizleri ile yapı aydınlatılması yapılmıştır.

4.3. DS/STMP/Cu Nanoparçacıklı Hidrojel Kompozitinin Sentezi

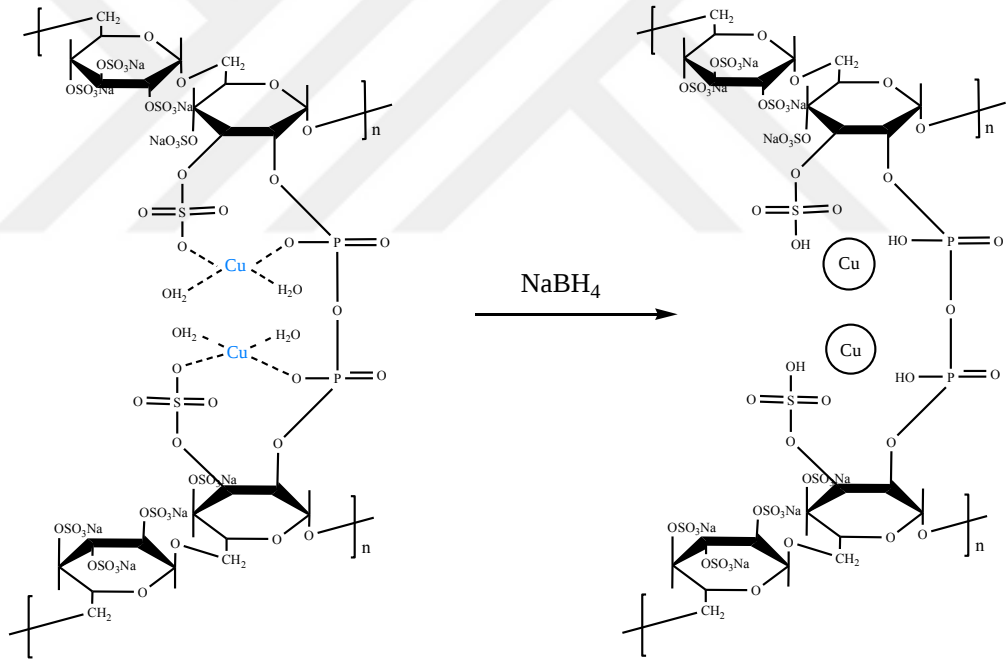
Sentezlenmiş olan monofosfat ve pirofosfat çapraz bağlı DS/STMP/ Cu^{+2} hidrojel kompozitinin NaBH_4 ile sulu ortamda indirgenmesiyle DS/STMP/Cu nanoparçacıklı hidrojel kompozitin olduğu düşünülmüştür (Şahiner ve ark., 2012). Cu^{+2} 'nin Cu'a indirgenme tepkimesi aşağıda verilmiştir:



Monofosfat ve pirofosfat çapraz bağlı kompozitin indirgenme tepkimeleri sırasıyla Şekil 4.3.a ve 4.3.b'de verilmiştir.



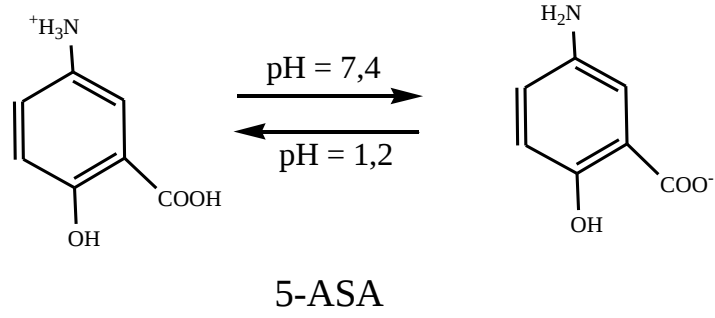
Şekil 4.3-(a) Monofosfat çapraz bağlı DS/STMP/Cu nanoparçacıklı hidrojel kompozitin sentezi.



Şekil 4.3-(b) Pirofosfat çapraz bağlı DS/STMP/Cu nanoparçacıklı hidrojel kompozitin sentezi.

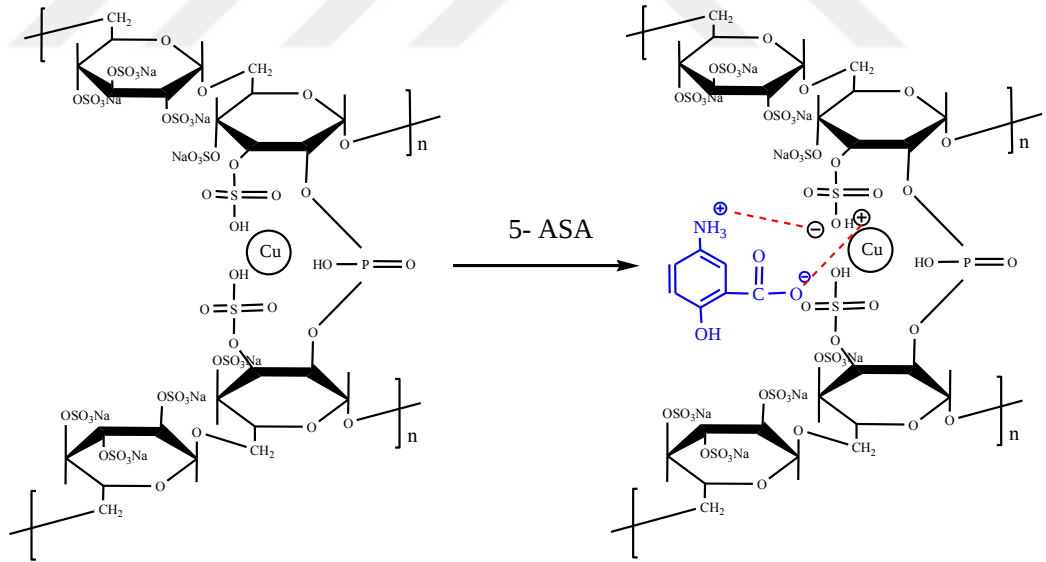
4.4. DS/STMP/Cu Nanoparçacıklı Hidrojel Kompozit'e 5-ASA'nın Yüklenmesi

Şekil 4.4'te 5-ASA'nın farklı pH ortamlarında iyonlaşması verilmiştir. 5-ASA fosfat tamponunda (pH=7,4)'te (-) yükle yüklenir.

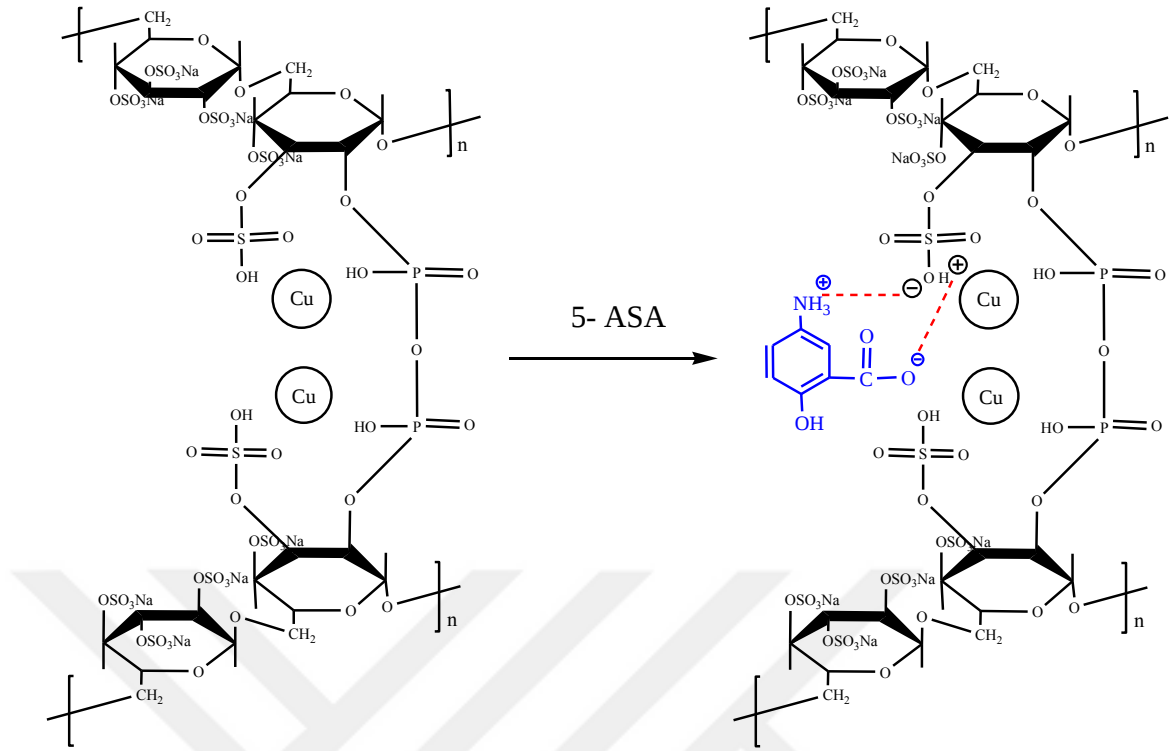


Şekil 4.4. 5-ASA'nın farklı pH ortamlarında iyonlaşması.

Sentezlenen monofosfat çapraz bağlı ve pirofosfat çapraz bağlı DS/STMP/Cu nanoparçacıklı hidrojel kompozite, 5-ASA'nın fosfat tamponundaki çözeltisinin yüklenmesi sırasıyla Şekil 4.5.a ve 4.5.b'de verilmiştir. Her iki Şekilde de 5-ASA'nın yapısındaki COO^- grupları ile DS/STMP/Cu nanoparçacıklı hidrojel kompozitin yapısındaki H^+ iyonları arasında ve ilacın yapısındaki NH_3^+ grubu ile hidrojel kompozitteki SO_3^- grupları arasında H-bağlarının oluştuğu görülmektedir.



Şekil 4.5.a. Monofosfat çapraz bağlı DS/STMP/Cu nanoparçacıklı hidrojel kompozite 5-ASA yüklenmesi.



Şekil 4.5.b. Pirofosfat çapraz bağlı DS/STMP/Cu nanoparçacıklı hidrojel kompozite 5-ASA yüklenmesi.

Sentezlenen renksiz DS/STMP hidrojelinin Cu^{+2} ile, NaBH_4 ile yada ilaçla etkileşmesiyle farklı renkler oluşturması bu bileşiklerin yapısı hakkında fikir verir (Çizelge 4.1).

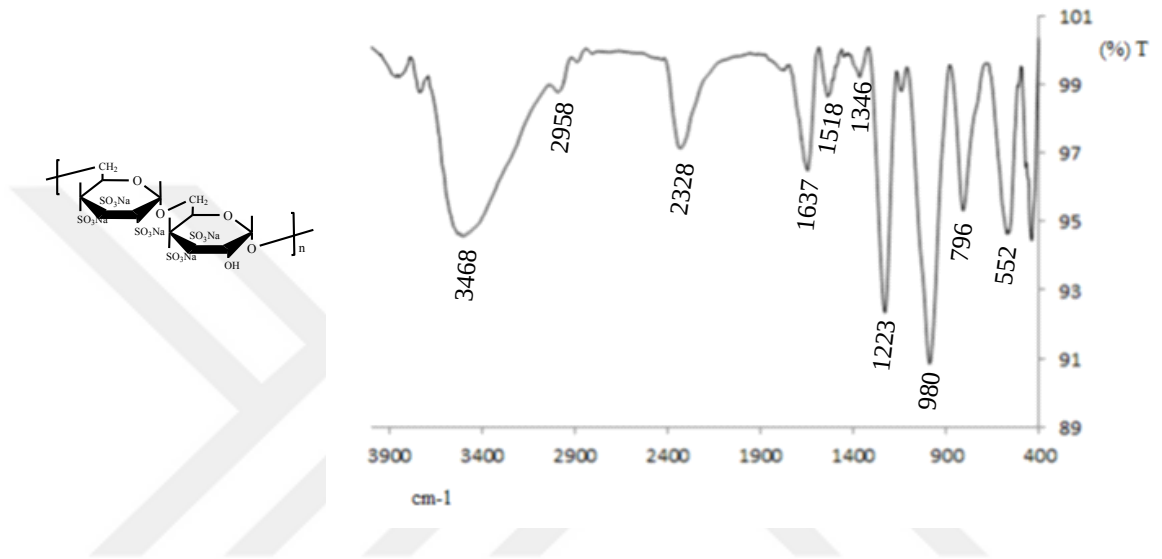
Çizelge 4.1. Sentezlenen bileşiklerin renk çizelgesi.

Bileşiklerin Adı	Renk
DS/STMP Hidrojeli	Renksiz
DS/STMP/ Cu^{+2} Hidrojel Kompoziti	Mavi
DS/STMP/Cu Nanoparçacıklı Hidrojel Kompoziti	Siyah
5-ASA yüklü DS/STMP/Cu Nanoparçacıklı Hidrojel Kompoziti	Yeşil

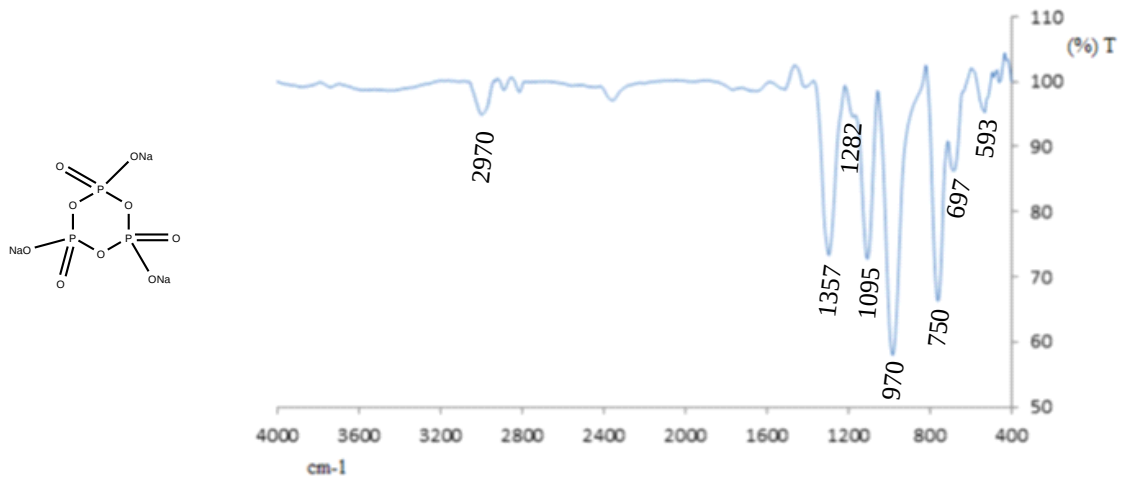
4.5. Yapısal Aydınlatma

4.5.1. FTIR Analiz Sonuçları

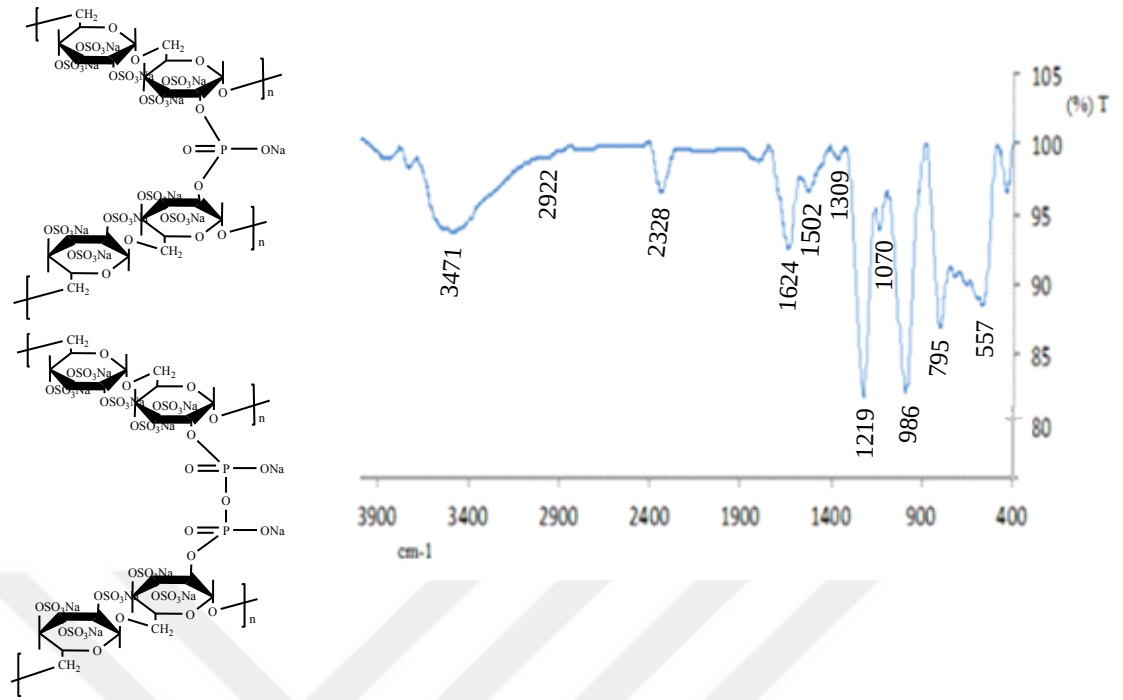
DS, STMP ve DS/STMP hidrojelinin FTIR spektrumları Şekil 4.6, Şekil 4.7 ve Şekil 4.8’de verilmiştir.



Şekil 4.6. DS’in FTIR Spektrumu.

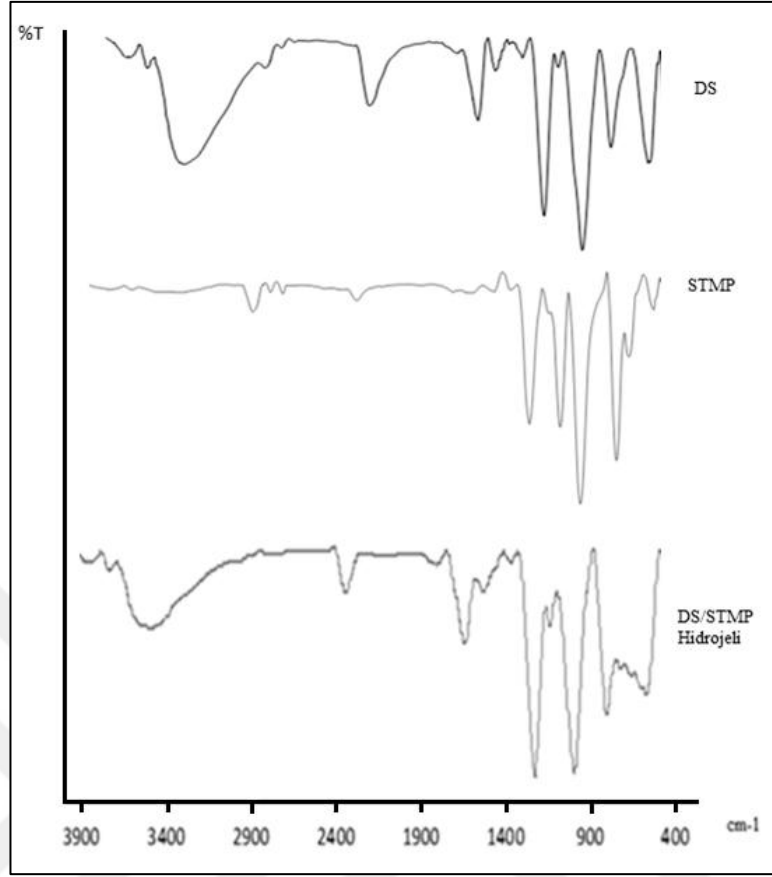


Şekil 4.7. STMP’nin FTIR Spektrumu.



Şekil 4.8. Monofosfat ve pirofosfat çapraz bağlı DS/STMP hidrojelinin FTIR spektrumu.

DS, STMP ve DS/STMP hidrojelinin FTIR spektrumları Şekil 4.8’de karşılaştırılmıştır.



Şekil 4.9. DS, STMP ve DS/STMP hidrojelinin FTIR Spektrumları.

DS, STMP ve DS/STMP hidrojelinin FTIR spektrumlarında gözlenen pikler ve ilgili fonksiyonel gruplar Çizelge 4.2’de verilmiştir.

DS spektrumunda görülen 3468 cm^{-1} ’deki pik H-bağlı OH gerilme bandını göstermektedir. Hidrojelde bu band 3471 cm^{-1} olarak gözlenmiştir (Cavalcanti ve ark., 2005; Özenir ve ark., 2015).

STMP’nin FTIR spektrumunda görülen 1357 cm^{-1} ’deki P=O piki çapraz bağlanmadan sonra 1309 cm^{-1} ’de gözlenmiştir (Shalviri ve ark., 2010; Li ve ark., 2014; Tao ve ark., 2016).

Hidrojelde 1070 cm^{-1} ’de şiddetli P-O-C pikin görülmesi STMP halkasının açılıp DS ile çapraz bağlandığını gösterir (Li ve ark., 2014). Hidrojel oluştuktan sonra 986 cm^{-1} ’de P-O-P bandının görülmesi pirofosfat çapraz bağlanmanın oluştuğunu gösterir (Cavalcanti ve ark., 2005).

Çizelge 4.2. DS, STMP ve DS/STMP hidrojelinin FTIR spektrum sonuçları.

Dalga sayısı, cm ⁻¹			Fonksiyonel Grup
DS	STMP	DS/STMP hidrojeli	
3468(ş)	-	3471(y)	O-H gerilmesi
2958(o)	-	2922(z)	C-H gerilmesi
2328(ş)	-	2328(o)	C-H eğilme
1637(ş)	-	1624(ş)	OH eğilme
1518(o)	-	1502(o)	C-C gerilmesi
1346(z)	-		Asimetrik O-S-O gerilme
-	1357(ş)	1309(z)	P=O
1223(ş)	-	-	Asimetrik O=S=O
-	1282(o)	1219(ş)	P-O
		1070(o)	P-O-C
-	1095(ş)	-	P-O-Na
-	970(ş)	986(ş)	P-O-P
980(ş)	-	-	Piranozik halkanın C-O-S titreşimi
796(ş)	-	795(ş)	S-O gerilmesi
552(ş)	-	557(z)	Simetrik O-S-O gerilme

ş:şiddetli, o:orta, y:yayvan, z:zayıf

4.5.2. Elementel Analiz Sonuçları

DS'ın ve DS/STMP hidrojelinin Elementel Analiz (C, H, S) oranları Çizelge 4.3'de verilmiştir. Hidrojel oluşumundan sonra % C, H ve S oranlarının düştüğü görülmektedir. Bu da fosfat gruplarının yapıya girdiğini ve hidrojel oluşumunu kanıtlamaktadır.

Çizelge 4.3. DS ve DS/STMP hidrojelinin Elementel Analiz sonuçları.

	%C	%H	%S
DS	18,17	3,29	7,30
DS/STMP Hidrojeli	13,67	3,21	3,28

4.6. DS/STMP Hidrojelinin Hesaplanan Yapısal Parametreleri

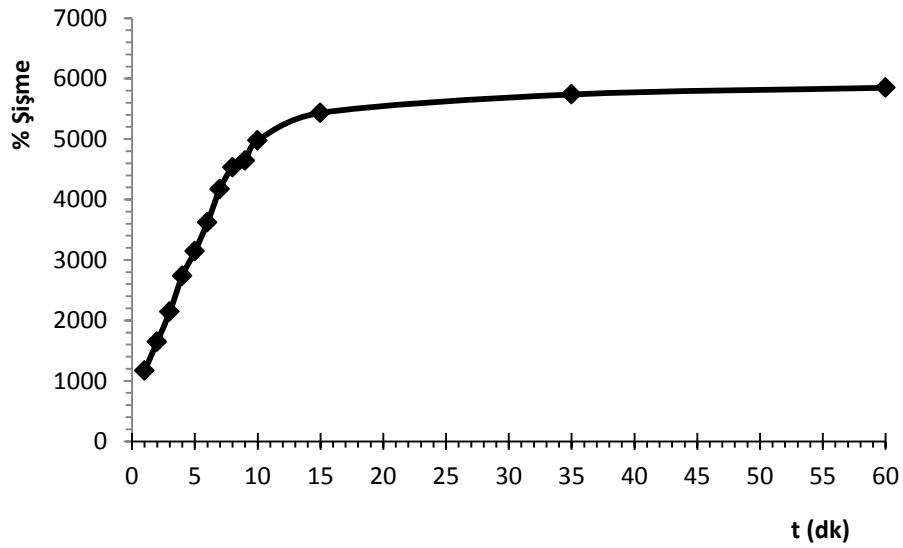
Materyal ve Yöntem bölümünde belirtilen formüllerle DS/STMP hidrojelinin yapısal parametreleri hesaplanmış ve sonuçlar Çizelge 4.4'te verilmiştir.

Çizelge 4.4. DS/STMP hidrojelini ilgili hesaplanan yapısal parametreler.

% Jelleşme	Dengedeki % Su İçeriği	Şişme Oranı	% Hacimce Şişme	Asetonda Jelin Hacmi
77	98	64	250	0,0079

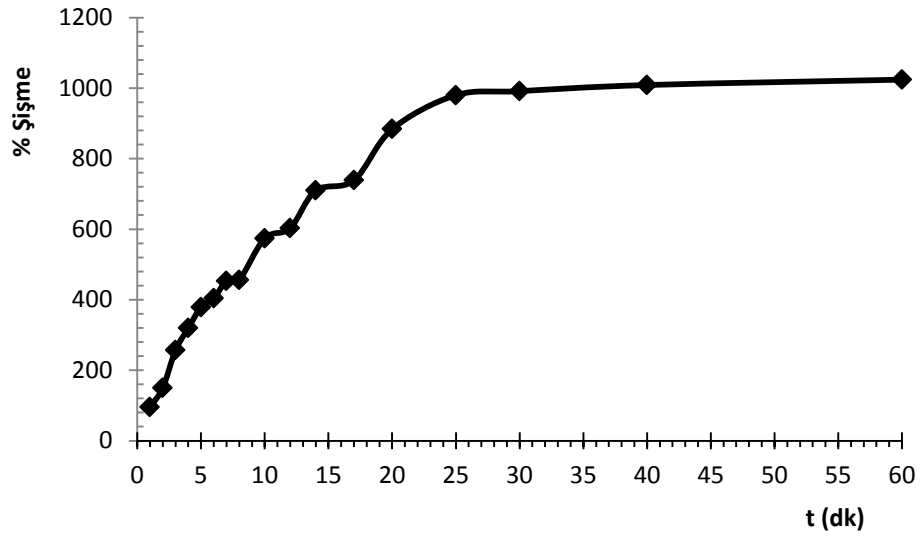
4.7. Şişme Kinetiği

DS/STMP hidrojelinin 37 °C'de su ve CuCl₂ çözeltisi içinde, DS/STMP/Cu nanoparçacıklı hidrojel kompozitinin ise ilaç çözeltisinde zamanla şişme grafikleri sırasıyla Şekil 4.10, 4.11 ve 4.12'de verilmiştir.



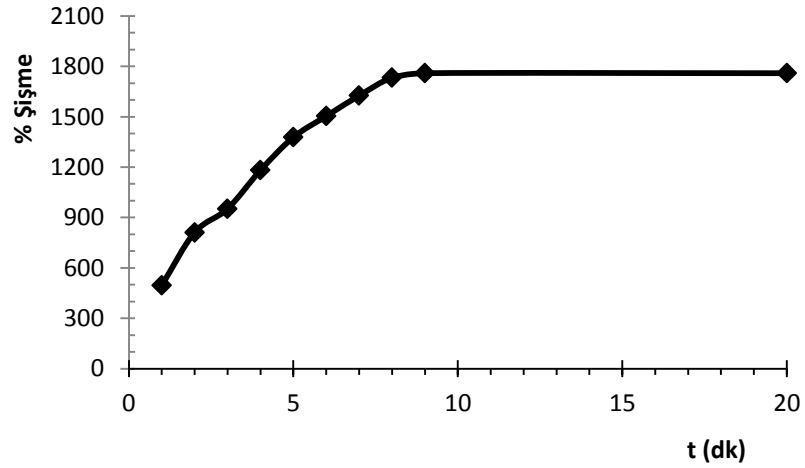
Şekil 4.10. DS/STMP hidrojelinin 37 °C'de suda zamanla şişme grafiği.

Şekil 4.8'den DS/STMP hidrojelinin suda yaklaşık 16 dakikada şişme dengesine ulaştığı ve % 5400 şişme gösterdiği görülmektedir.



Şekil 4.11. DS/STMP hidrojelinin 37 °C'de CuCl_2 'ün sulu çözeltisi içinde zamanla şişme grafiği.

Şekil 4.9'da DS/STMP hidrojelinin CuCl_2 'ün çözeltisinde şişme kinetiğinin incelenmesiyle kompozit oluşum süresi de belirlenmiştir. Yaklaşık 60 dakikada şişme dengesine ulaşılmıştır ve %1000 şişme görülmüştür.

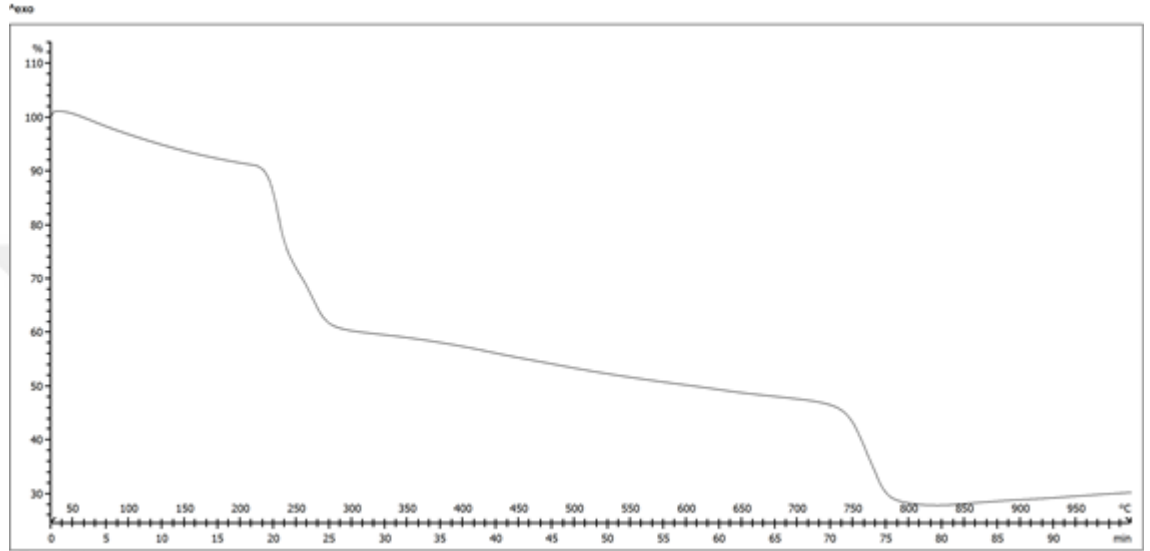


Şekil 4.12. DS/STMP/Cu nanoparçacıklı hidrojel kompozitinin, ilacın fosfat tamponu içinde zamanla şişme grafiği.

Şekil 4.10'da DS/STMP/Cu nanoparçacıklı hidrojel kompozitinin ilaç çözeltisi içinde şişme grafiğinde yaklaşık 10 dakikada ilacı absorbe ettiği ve %1800 şişme gösterdiği görülmektedir.

4.8. TGA Analiz Sonuçları

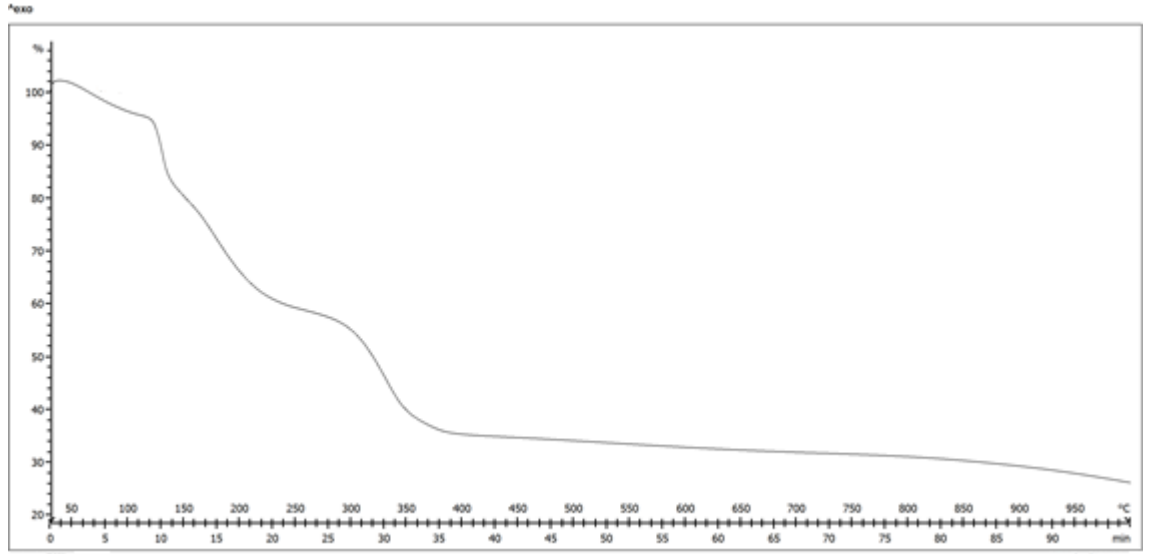
DS/STMP hidrojel ve DS/STMP/Cu kompozit hidrojelinin TGA termogramları Şekil 4.13 ve 4.14’de verilmiştir. TGA analiz sonuçları ise Çizelge 4.5 ve 4.6’da verilmiştir.



Şekil 4.13. DS/STMP hidrojelinin TGA termogramı.

Çizelge 4.5. DS/STMP hidrojelinin TGA sonuçları.

Td ₁ (°C)	Td ₂ (°C)	Td ₃ (°C)	% Kütle Kaybı			Nem İçeriği (%)
			228 °C	285 °C	740 °C	
228	285	740	10	39	55	20



Şekil 4.14. DS/STMP/Cu⁺² hidrojel kompozitinin TGA termogramı.

Çizelge 4.6. DS/STMP/Cu⁺² hidrojel kompozitinin TGA sonuçları.

Td ₁ (°C)	Td ₂ (°C)	Td ₃ (°C)	% Kütle Kaybı			Nem İçeriği (%)
			125 °C	320 °C	365 °C	
125	320	365	5	44	64	28

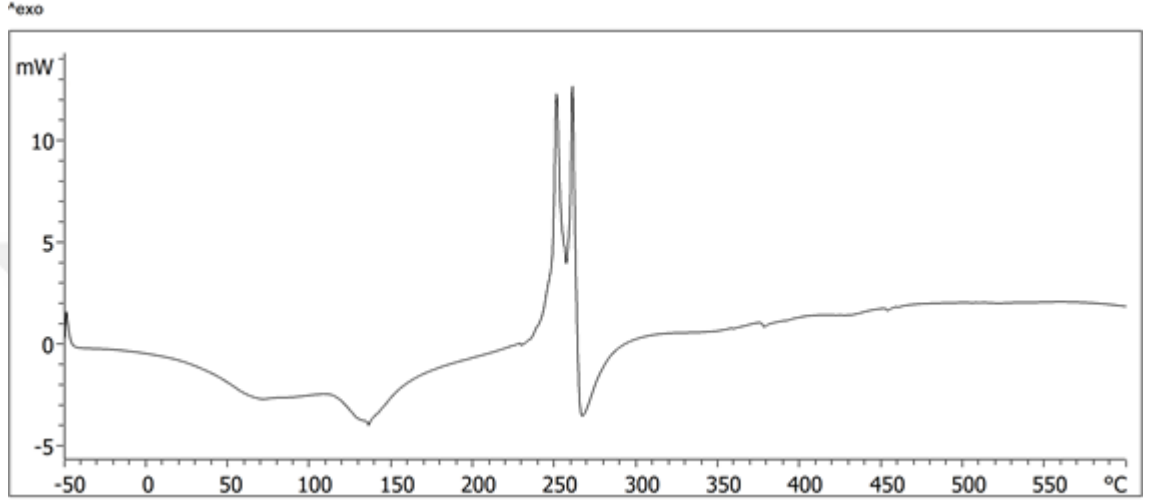
DS/STMP hidrojelinin ve DS/STMP/Cu⁺² hidrojel kompozitinin termal bozunması üç basamakta gerçekleşmiştir. Hidrojin maksimum ağırlık kaybının olduğu sıcaklık 740 °C iken, hidrojel kompozitinin maksimum ağırlık kaybı 365 °C'dir. Bu durum hidrojin, sentezlenen hidrojel kompozitinden ısıya karşı daha kararlı olduğunu göstermektedir.

DS/STMP hidrojeli 740 °C'de ağırlığının % 55'ini kaybederek bozunmuştur. DS/STMP/Cu⁺² hidrojel kompoziti ise 365 °C'de %64'ünü kaybederek bozunduğu gözlenmiştir.

Hidrojin ilk bozunma sıcaklığının 228 °C ve hidrojel kompozitinin ise 125 °C olduğu gözlenmiştir.

4.9. DSC Analiz Sonuçları

DS/STMP hidrojel ve DS/STMP/Cu kompozit hidrojelinin DSC termogramları Şekil 4.15 ve 4.16’da verilmiştir. DSC analiz sonuçları ise Çizelge 4.7 ve 4.8’de verilmiştir.

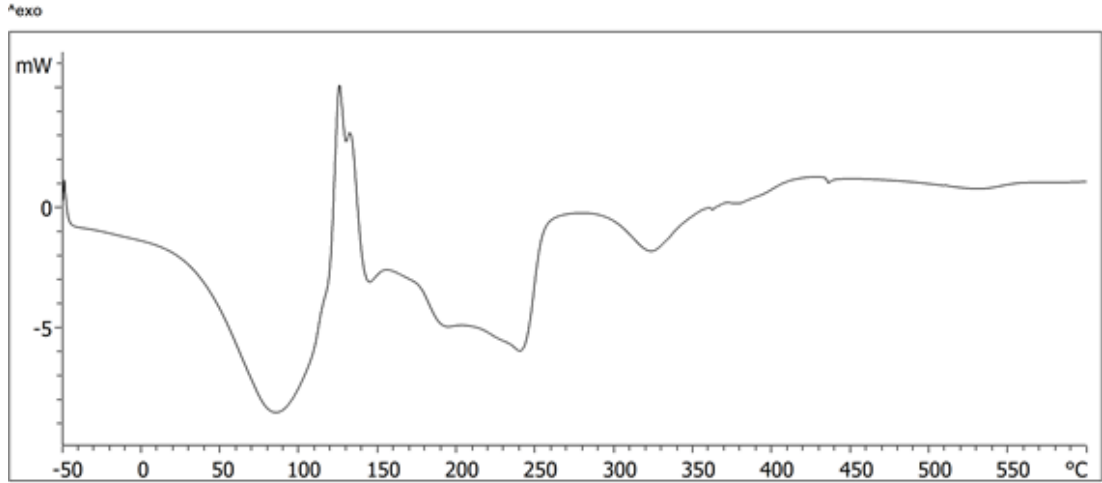


Şekil 4.15. DS/STMP hidrojelinin DSC Termogramı.

Çizelge 4.7. DS/STMP hidrojelinin DSC sonuçları.

T _g (°C)	T _m	T _{çapraz bağlanma}
70	140	255

DS/STMP hidrojelinin DSC termogramı incelendiğinde 70 ve 140 °C’de endotermik pikler görülmüş, 115 ve 255 °C’de ise ekzotermik pikler gözlenmiştir. Hidrojel camı geçiş sıcaklığının 70 °C ve erime sıcaklığının ise 140 °C olduğu görülmektedir.



Şekil 4.16. DS/STMP/Cu⁺² hidrojel kompozitinin DSC termogramı.

Çizelge 4.8. DS/STMP/Cu⁺² hidrojel kompozitinin DSC sonuçları.

T _{kati-kati birinci dereceden geçiş}	T _{kristallenme}	T _m	T _{bozunma}
85	130	240	320

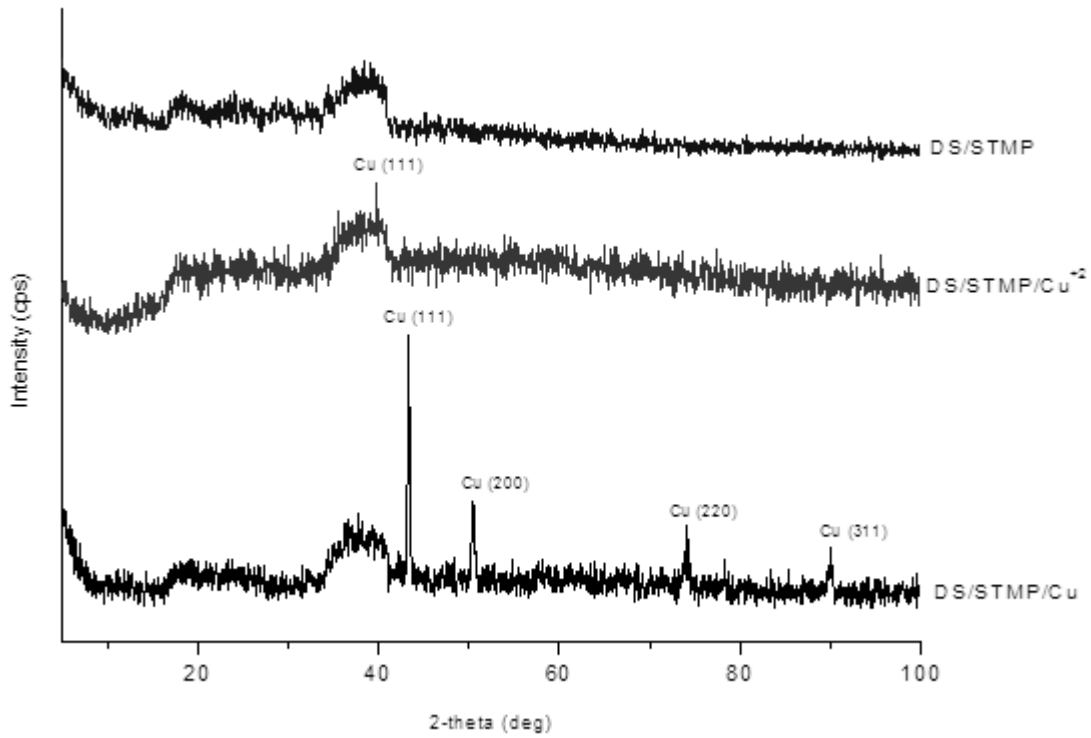
DS / STMP / Cu⁺² hidrojel kompozitinin ise DSC termogramı incelendiğinde 85 ve 240 °C’de endotermik pikler görülmüş ve 130’da ekzotermik pikler gözlenmiştir. Hidrojinin camısı geçiş sıcaklığının olmadığı, erime sıcaklığının ise 240 °C olarak görülmektedir.

4.10. XRD Sonuçları

DS/STMP hidrojeli, DS/STMP/Cu⁺² hidrojel kompozitin ve DS/STMP/Cu nanoparçacıklı hidrojel kompozitinin XRD desenleri sırasıyla Şekil 4.17’de verilmiştir. DS/STMP hidrojinin XRD deseninde 39,54 2θ açısında yapının oluşumunu temsil eden karakteristik bir pik gözlenmiştir. DS/STMP/Cu⁺² hidrojel kompozitinde ise 39,50 2θ açısıyla hidrojele benzer karakteristik pik görülmektedir. Bu durum hidrojele Cu⁺² iyonunun absorbe edilmesinden sonra kristal yapının pek etkilenmediğini göstermektedir (Long ve ark., 2015). DS/STMP/Cu nanoparçacıklı hidrojel kompozitinin XRD deseni incelendiğinde, hidrojin ve hidrojel kompozitin XRD desenlerindeki karakteristik pik 38,5°’de gözlenmektedir. Farklı olarak nanoparçacıklı

hidrojel kompozitte (1 1 1), (2 0 0), (2 2 0) ve (3 1 1) faz düzeylerine dayanarak 2θ değerleri sırasıyla $43,26^\circ$; $51,50^\circ$; $74,21^\circ$ ve $91,82^\circ$ olarak belirlenmiştir.

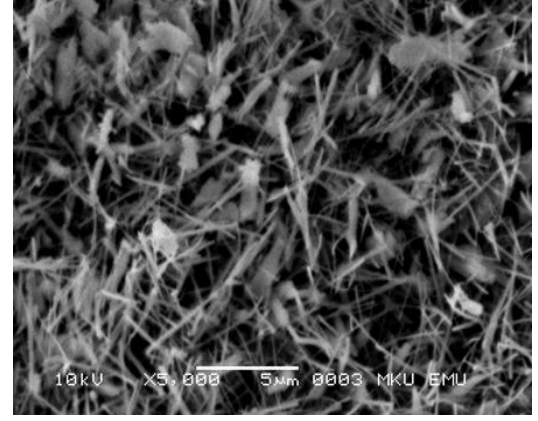
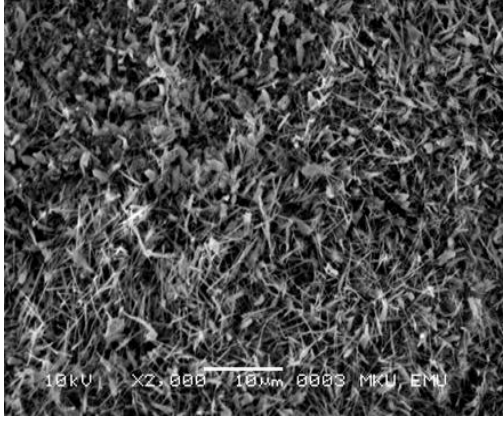
Şekil 4.17’de hidrojelden, hidrojel kompozite ve sonra nanoparçacıklı hidrojel kompozite doğru kristalliğin arttığı, daha düzenli bir yapı oluştuğu görülmektedir. Kristallenmenin artması aynı zamanda nanoparçacıklı hidrojel kompozite daha sert ve daha dayanıklı bir özellik kazandırmıştır.



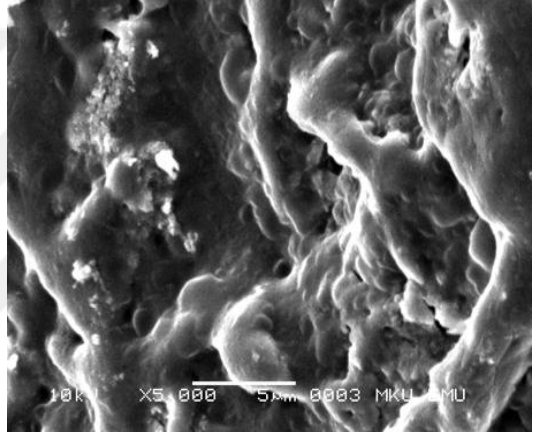
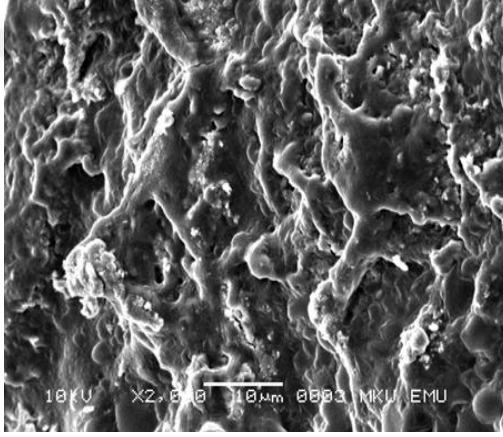
Şekil 4.17. DS/STMP hidrojelinin, DS/STMP/Cu²⁺ hidrojel kompozitin ve DS/STMP/Cu nanoparçacıklı hidrojel kompozitin XRD spektrumları.

4.11. SEM Sonuçları

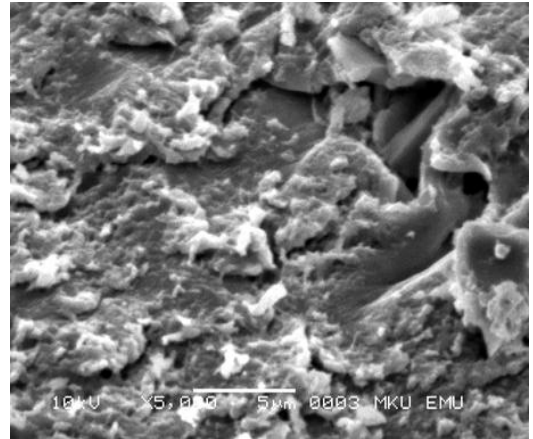
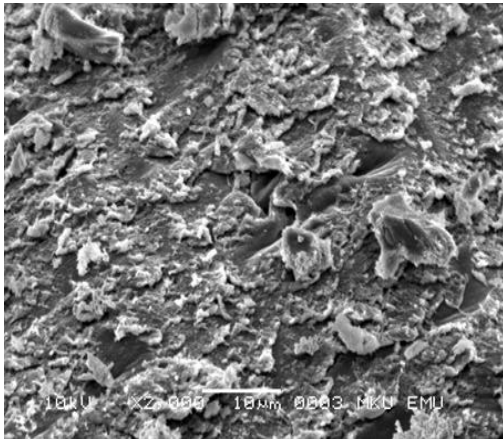
DS/STMP hidrojeli, DS/STMP/Cu²⁺ hidrojel kompoziti, DS/STMP/Cu nanoparçacıklı hidrojel kompoziti, 5-ASA ve 5-ASA yüklü DS/STMP/Cu nanoparçacıklı hidrojel kompozitinin SEM görüntüleri sırasıyla Şekil 4.18, Şekil 4.19, Şekil 4.20, Şekil 4.21 ve Şekil 4.22’de verilmiştir.



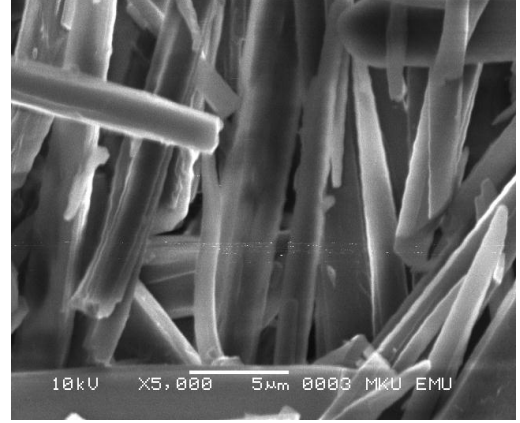
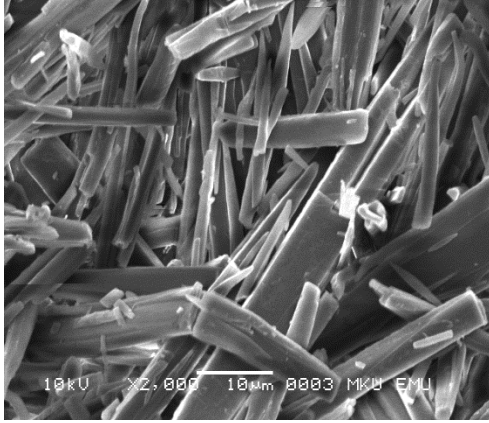
Şekil 4.18. DS/STMP hidrojelinin SEM görüntüleri.



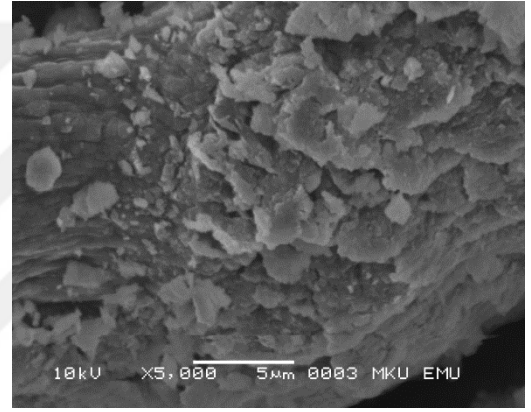
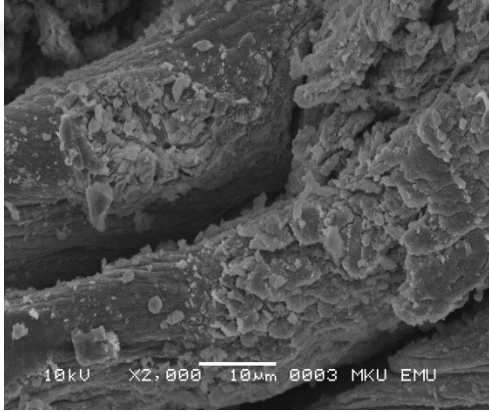
Şekil 4.19. DS/STMP/Cu⁺² hidrojel kompozitinin SEM görüntüleri.



Şekil 4.20. DS/STMP/Cu nanoparçacıklı hidrojel kompozitinin SEM görüntüleri.



Şekil 4.21. 5-ASA'nın SEM görüntüleri.



Şekil 4.22. 5-ASA yüklü DS/STMP/Cu nanoparçacıklı hidrojel kompozitinin SEM görüntüleri.

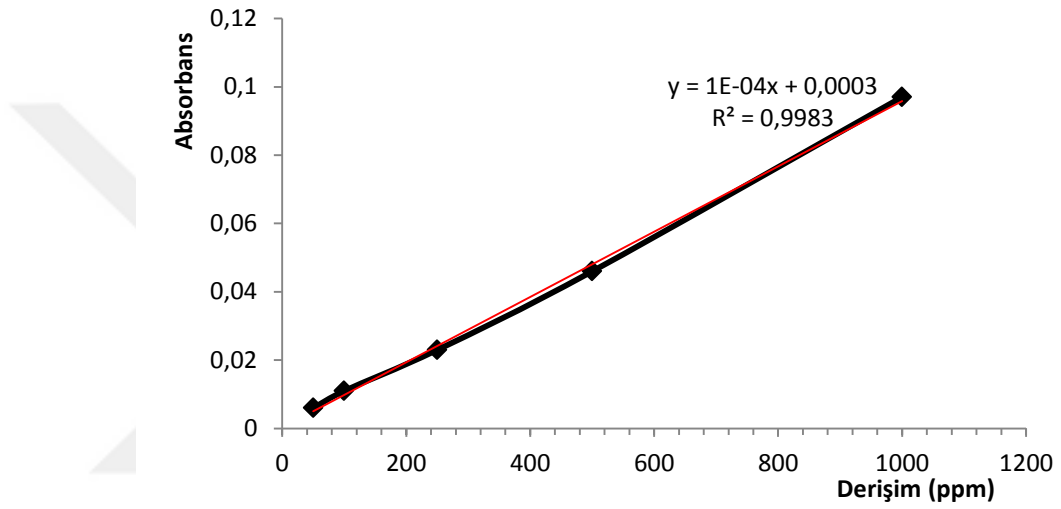
DS/STMP hidrojelinin SEM görüntüsü Şekil 4.18'de açıkça görülmektedir. Cu^{+2} iyonu hidrojele absorbe edildikten sonra iyonik bağların yapıya girmesiyle daha sağlam bir yapı oluşturduğu görülmektedir (Şekil 4.19).

Nanoparçacıklı hidrojel kompozitin yapısında iyonik etkileşim ortadan kalkmış ve metalik bağ oluşmuştur. Şekil 4.20'de Cu nanoparçacıkları ve hidrojel kompozitin oluşturduğu metalik bağ ile çapraz bağların görünümünün azaldığı, ağ yapıdan uzaklaştığı görülmektedir.

Nanoparçacıklı hidrojel kompozitin yüzeyi ilacın absorbe edilmesinden önce pürüzlüdür ve 5-ASA'nın absorpsiyonundan sonra da pürüzlüdür (Şekil 4.21 ve Şekil 4.22). Ancak ilacın yapısından dolayı fiziksel etkileşimlerin artması sonuçta farklı bir pürüzlülük yaratmıştır (Haroon ve ark., 2016).

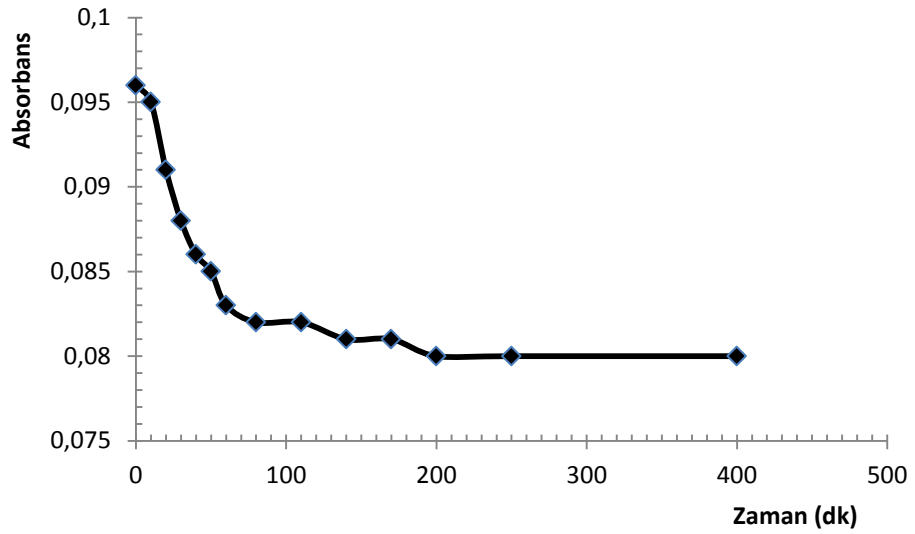
4.12. UV-Vis Sonuçları

DS/STMP hidrojellerine Cu^{+2} iyonunun absorpsiyonu için, kalibrasyon eğrisini belirlemek amacıyla önce 600–1100 nm dalga boyu aralığında tarama yapılmış ve maksimum absorbans değerinin 815 nm olduğu belirlenmiştir. 5 farklı derişimde CuCl_2 'ün sulu çözeltileri hazırlanmıştır ve belirlenen maksimum dalga boyunda absorbansları ölçülmüştür. Kalibrasyon eğrisi Şekil 4.23'te verilmiştir.



Şekil 4.23. CuCl_2 'ün sulu çözeltisinin kalibrasyon eğrisi ($\lambda=815\text{nm}$).

CuCl_2 'nin suda hazırlanan 1000 ppm'lik çözeltisinden 10mL alınmış ve kuru hidrojel CuCl_2 çözeltisi içerisine konulmuştur. Çözeltiden belirli aralıklarla örnek alınarak 815 nm dalga boyunda absorbans değeri sabitlenene kadar ölçüm alınmıştır. Zamana karşı absorbans değerleri grafiğe geçirilmiş ve Şekil 4.24'te gösterilmiştir.



Şekil 4.24. DS/STMP hidrojelinin CuCl_2 'ün sulu çözeltisindeki absorpsiyonu ($\lambda=815$ nm).

DS/STMP hidrojeli içerisinde absorbe olan maksimum Cu^{+2} iyonunun derişiminin hesaplanabilmesi için Eşitlik 4.1 kullanılmıştır.

$$q_e = (C_o - C_e) V_m / w_{jel} \quad (4.1)$$

Eşitlik 4.1'e göre;

q_e = Kuru hidrojel birim kütlesi başına absorbe edilen maksimum Cu^{+2} iyonu derişimi (mg/g)

C_o = Bakırın başlangıç derişimi (mg/L)

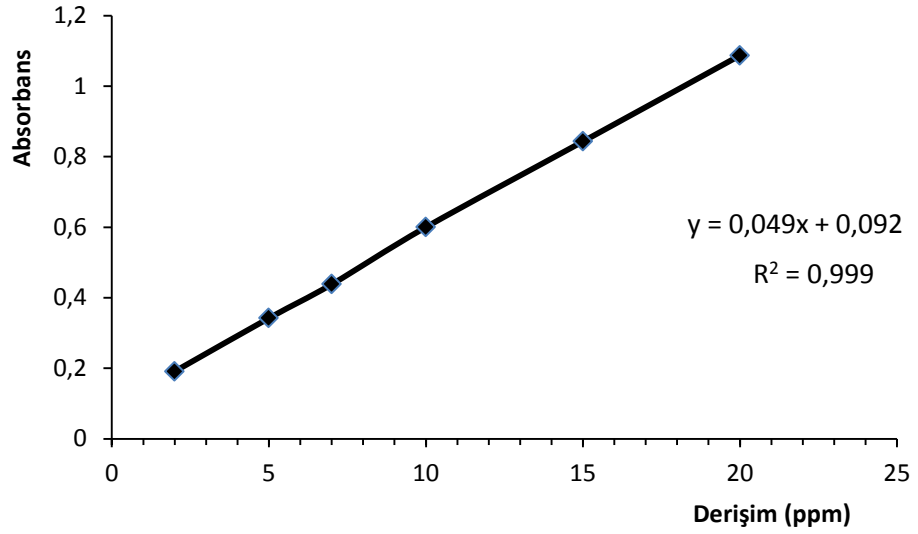
C_e = Dengede Cu^{+2} iyonu derişimi (mg/L)

V_m = Metal iyonu çözeltisinin hacmi (L)

w_{jel} = Jelin kuru ağırlığı (g)

Eşitlik 4.1'den, 1 g hidrojel içine maksimum 200 mg Cu^{+2} iyonu absorbe olduğu hesaplanmıştır.

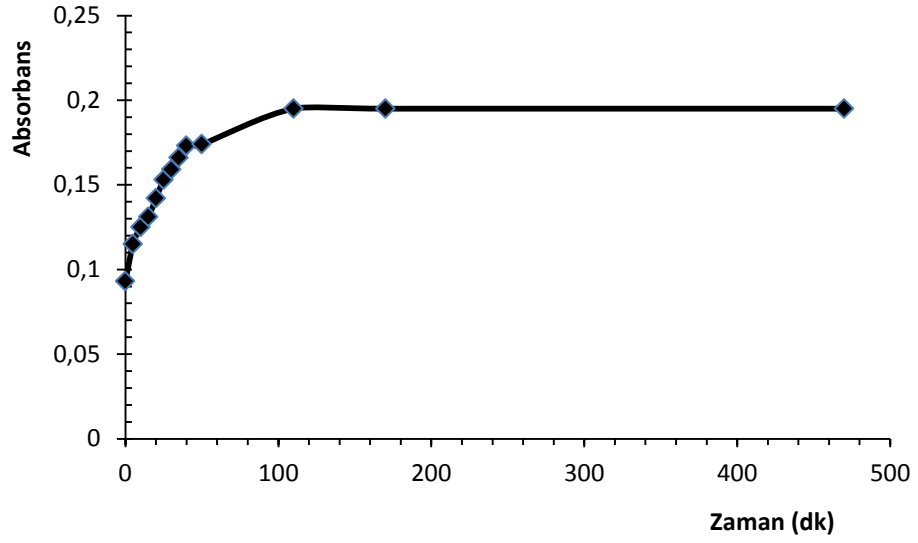
İlaç salımı için kalibrasyon eğrisini belirlemek amacıyla önce 200-800 nm dalga boyu aralığında tarama yapılmış ve maksimum absorbans değerinin 236 nm olduğu belirlenmiştir. 6 farklı derişimde 5-ASA'nin fosfat tamponundaki (yapay bağırsak sıvısının pH'ı 7,4'tür) çözeltileri hazırlanmış ve belirlenen maksimum dalga boyunda absorbansları ölçülmüştür. Çizilen kalibrasyon eğrisi Şekil 4.25'te verilmiştir.



Şekil 4.25. 5-ASA'in fosfat tamponundaki çözeltisinin (pH = 7,4) kalibrasyon eğrisi ($\lambda=236$ nm).

İlaç yükleme çalışması için 5-ASA'in fosfat tamponu içinde (pH=7,4) 1000 ppm'lik çözeltisi hazırlanmıştır. DS/STMP/Cu nanoparçacıklı hidrojel kompoziti 10 mL ilaç çözeltisi içerisinde 1 hafta bekletilmiştir. Bir haftanın sonunda 5-ASA yüklü DS/STMP/Cu nanoparçacıklı hidrojel kompoziti çözeltiden alınmıştır ve çözeltinin absorbans değeri ölçülmüştür. Çözeltiden alınan DS/STMP/Cu nanoparçacıklı hidrojel kompoziti vakum etüvünde kurutulmuştur.

Kurutulan 5-ASA yüklü DS/STMP/Cu nanoparçacıklı hidrojel kompoziti 37 °C'de 10 mL fosfat tamponu içinde bekletilmiş ve belli zaman aralıklarında kompozitten fosfat çözeltisine salınan ilaç miktarının belirlenebilmesi için absorbans değerleri ölçülmüş ve zamana karşı absorbans grafiği Şekil 4.26'daki gibi elde edilmiştir.



Şekil 4.26. 5-ASA yüklü DS/STMP/Cu nanoparçacıklı hidrojel kompozitinden ilaç salınımı ($\lambda=236$ nm).

Şekil 4.24'ten ilaç salımının yaklaşık 110 dakikada bittiği görülmektedir. DS/STMP/Cu nanoparçacıklı hidrojel kompozite absorbe olan maksimum ilaç derişiminin hesaplanabilmesi için Eşitlik 4.2 kullanılmıştır.

$$q_e = (C_o - C_e) V_{ilaç} / w_{kompozit} \quad (4.2)$$

Eşitlik 4.2'ye göre;

q_e = Kuru kompozitin birim kütlesi başına absorbe edilen maksimum ilaç derişimi (mg/g)

C_o = Başlangıçtaki ilaç derişimi (mg/L)

C_e = Dengeye gelen ilaç derişimi (mg/L)

$V_{ilaç}$ = İlaç çözeltisinin hacmi (L)

$w_{kompozit}$ = Kompozitin kuru ağırlığı (g)

Eşitlik 4.2'ye göre 1g hidrojinin maksimum absorbe ettiği ilaç miktarı 3,6 mg olarak hesaplanmıştır.

İlacın salım miktarının bulunması için Eşitlik 4.3'den yararlanılmıştır.

$$\text{İlaç salımı (\%)} = \frac{Rt}{L} \times 100 \quad (4.3)$$

R_t = t zamanda salınan ilaç miktarı (mg)

L = yüklenen ilacın başlangıç miktarı (mg)

Eşitlik 4.3'e göre kompozit içine absorplanan ilaç miktarının % 58'inin salındığı hesaplanmıştır.

Sırasıyla Eşitlik 4.2 ve Eşitlik 4.3'ten hesaplanan kompozite yüklenen ve kompozitten salınan ilaç miktarları Çizelge 4.9'de verilmiştir.

Çizelge 4.9. DS/STMP/Cu nanoparçacıklı hidrojel kompozite yüklenen ve kompozitten salınan ilaç miktarları.

	mg ilaç / g kompozit	%
Yüklenen 5-ASA miktarı	3,60	72
Salınan 5-ASA miktarı	2,082	58

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Bu çalışmada, DS ile STMP'nin anyonik çapraz bağlanma tepkimesiyle kimyasal olarak çapraz bağlı anyonik DS/STMP hidrojel hazırlanmıştır. DS'nin STMP ile çapraz bağlanma tepkimesinde; bazik ortamda önce DS'nin NaOH ile tepkimesinden sodyum alkolat oluşmaktadır. Oluşan sodyum alkolatın STMP ile tepkimeye girmesiyle STMP halkası açılmış ve aşılانmış sodyum tripolifosfat oluşmuştur. Dekstran sülfat sodyum alkolat ve aşılانmış sodyum tripolifosfatın tepkimesinden monofosfat çapraz bağı elde edilmiştir. Tepkimeye girmeden kalan dekstran sülfat sodyum alkolat, aşılانmış sodyum tripolifosfat ile tepkimeye girerek pirofosfat çapraz bağı oluşturmuştur.
2. DS/STMP hidrojellerinin sentezinde monomer/çapraz bağlayıcı oranı hidrojel oluşumunda etkili olmuştur.
3. Sentezlenen DS/STMP hidrojinin FTIR analizinde; hidrojin spektrumunda 1070 cm^{-1} 'de şiddetli pikin P-O-C yapısına ait olduğunu ve bu pikin STMP halkasının açılıp DS ile çapraz bağlandığını göstermektedir. Ayrıca 986 cm^{-1} 'de P-O-P bandının görülmesi monofosfat çapraz bağlanmanın yanında pirofosfat çapraz bağı ifade etmektedir.
4. Sentezlenen DS/STMP hidrojel CuCl_2 'ün sulu çözeltisi ile etkileştirilmiş ve Cu^{+2} iyonunun hidrojele absorbe olarak NaCl açığa çıkarmasıyla DS/STMP/ Cu^{+2} hidrojel kompozitin sentezlendiği düşünülmüştür.
5. Sentezlenen hidrojel kompozitler NaBH_4 varlığında indirgenme işlemine maruz bırakılarak Cu^{+2} iyonunun Cu metaline indirgenerek DS/STMP/Cu nanoparçacıklı hidrojel kompozitinin oluştuğu düşünülmüştür.
6. Hidrojin ve hidrojel kompozitinin TGA sonuçlarına bakıldığında DS/STMP hidrojinin ve DS/STMP / Cu^{+2} hidrojel kompozitinin termal bozunması üç basamakta gerçekleştiği görülmüştür. Hidrojin maksimum ağırlık kaybının olduğu sıcaklık $778\text{ }^\circ\text{C}$ iken, hidrojel kompozitinin maksimum ağırlık kaybı $347\text{ }^\circ\text{C}$ 'dir. Bu durum hidrojin, sentezlenen hidrojel kompozitinden ısıya karşı daha kararlı olduğunu göstermektedir. DS/ STMP hidrojel $740\text{ }^\circ\text{C}$ 'deki ağırlığının %54'ünü kaybederek tamamen bozunmuştur. DS/STMP/ Cu^{+2} hidrojel kompoziti ise $365\text{ }^\circ\text{C}$ 'de % 63'ünü kaybederek tamamen bozunduğu gözlenmiştir.

7. DSC termogramlarından, hidrojin ve hidrojel kompozitinin camı geiş sıcaklığı, kristallenme sıcaklığı, erime sıcaklığı, çapraz bağlanma sıcaklığı ve bozunma sıcaklıkları belirlenmiştir. Hidrojin bozunma sıcaklığı 380 °C iken, hidrojel kompozitinin bozunma sıcaklığı 324 °C’dir. Bozunma sıcaklıklarına bakıldığında hidrojel kompozitinin hidrojele oranla ısıya daha az dayanıklı olduğu görülmektedir.

8. DS/STMP hidrojeli ve DS/STMP/Cu⁺² hidrojel kompozitinin XRD spektrumlarından kristal yapılarının hemen hemen birbirine yakın olduğu görülmüştür. Kompozitte iyonik bağların etkisi ve nanoparçacıklı hidrojel kompozitte ise metalik bağların etkisi görülmektedir. Nanoparçacıklı hidrojel kompozitin kristal oranının biraz daha yüksek olduğu görülmektedir.

9. DS/STMP hidrojinin SEM grntş incelen-diğinde çapraz bağlar açıkça görülmektedir. Cu⁺² iyonu hidrojele absorbe edildikten sonra iyonik bağların yapıya girmesiyle daha sağlam bir yapı oluşmuştur. Nanoparçacıklı hidrojel kompozitin yapısında iyonik etkileşim ortadan kalkmış ve metalik bağ oluşmuştur. Cu nanoparçacıkları ve hidrojel kompozitin oluşturduğu metalik bağ ile çapraz bağların görünümünün azaldığı, ağ yapıdan uzaklaştığı görülmektedir. Nanoparçacıklı hidrojel kompozitin yüzeyi ilacın absorbe edilmesinden önce pürüzlüdür ve ilacın yapısından dolayı fiziksel etkileşimlerin artması sonuçta farklı bir pürüzlülük yaratmıştır.

10. Elementel analiz sonuçlarına göre DS ve DS/STMP hidrojinin % C, H ve S oranları karşılaştırıldığında çapraz bağlanmadan sonra yapıya fosfat gruplarının girmesiyle hidrojin element oranlarında azalma görülmüştür.

11. UV-Vis Spektrofotometresinde yapılan çalışmalarla 1,000 g DS/STMP hidrojeline maksimum 200 mg Cu⁺² iyonunun absorbe olabileceği hesaplanmıştır. Hidrojele absorbe olan Cu⁺² iyonunun miktarı % 86 olarak belirlenmiştir. Sonuçta hidrojin yeteri kadar bakır Cu⁺² iyonu absorbladığı düşünülmektedir.

12. DS/STMP/Cu nanoparçacıklı hidrojel kompozite 3,6 mg ilaç absorbe olmuştur ve bu yüklenen ilacın 2,082 mg’ ının salınmış olduğu hesaplanmıştır. Kompozite absorbe olan ilaç miktarının 110 dakikada % 58’ inin salınmış olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak bu nanoparçacıklı hidrojel kompozitin bağırsakta spesifik ilaç salımı için bir polimerik taşıyıcı olabileceği düşünülmüştür.

13. DS/STMP hidrojelinin şişme testleri incelendiğinde hidrojel in suda 16. dakikada % 5400’le dengeye ulaştığı görülmektedir. Sonuç olarak, STMP’nin DS üzerinde etkili bir çapraz bağlama ve şişme kapasitesi oluşturduğu düşünülmektedir.

14. Sentezlenen DS/STMP/Cu nanoparçacıklı hidrojel kompozitten in vitro 5-ASA salınımının yapay bağırsak sıvısından (pH=7,4) 110 dakikada gerçekleştiği belirlenmiştir. Sonuç olarak sentezlenen hidrojel kompozitin yapay bağırsak sıvısına ilacı salabildiği ve böylece 5-ASA ve kompozitin ağızdan (oral) verilen bir ilaç salım sistemi olarak kullanılabileceği ancak salınımın daha yavaş gerçekleştirilmesi için yeni çalışmaların yapılması gerektiği düşünülmektedir.



KAYNAKLAR

- Ahmed, E. M. (2015). Hydrogel: Preparation, Characterization, and Applications: A Review. **Journal of Advanced Research**, 6(2), 105-121.
- Atila, D., Keskin, D., & Tezcaner, A. (2016). Crosslinked Pullulan/cellulose Acetate Fibrous Scaffolds for Bone Tissue Engineering. **Materials Science and Engineering: C**, 69, 1103-1115.
- Aydogdu, H., Keskin, D., Baran, E. T., & Tezcaner, A. (2016). Pullulan Microcarriers for Bone Tissue Regeneration. **Materials Science and Engineering: C**, 63, 439-449.
- Bahram, M., Mohseni, N., & Moghtader, M. (2016). An Introduction to Hydrogels and Some Recent Applications. In **Emerging Concepts in Analysis and Applications of Hydrogels**. InTech. Cilt sayfa no
- Bejenariu, A., Popa, M., Dulong, V., Picton, L., & Le Cerf, D. (2009). Trisodium trimetaphosphate Crosslinked Xanthan Networks: Synthesis, Swelling, Loading and Releasing Behaviour. **Polymer Bulletin**, 62(4): 525-538.
- Casolaro, M., & Casolaro, I. (2012). Multiple Stimuli-responsive Hydrogels for Metal-based Drug Therapy. **Polymers**, 4(2), 964-985.
- Cavalcanti, O. A., da Silva, C. C., Pineda, E. A. G., & Hechenleitner, A. A. W. (2005). Synthesis and Characterization of Phosphated Crosslinked Chondroitin Sulfate: Potential Ingredient for Specific Drug Delivery. **Acta Farmacéutica Bonaerense**, 24(2): 234.
- Ciobanu, B. C., Cadinoiu, A. N., Popa, M., Desbrières, J., & Peptu, C. A. (2014). Modulated Release from Liposomes Entrapped in Chitosan/gelatin Hydrogels. **Materials Science and Engineering, C**, 43: 383-391.
- Demirbilek C., Dinc C.O. (2012). Synthesis of Diethylaminoethyl Dextran Hydrogel and Its Heavy Metal Ion Adsorption Characteristics. **Carbohydrate Polymers**, 90 (2) : 1159-1167.
- Dinu, M. V., Perju, M. M., & Drăgan, E. S. (2011). Composite IPN ionic hydrogels based on polyacrylamide and dextran sulfate. **Reactive and Functional Polymers**, 71(8): 881-890.
- Dodi, G., Pala, A., Barbu, E., Peptanariu, D., Hritcu, D., Popa, M. I., & Tamba, B. I. (2016). Carboxymethyl Guar Gum Nanoparticles for Drug Delivery Applications: Preparation and Preliminary In-Vitro Investigations. **Materials Science and Engineering: C**, 63, 628-636.
- Dulong, V., Forbice, R., Condamine, E., Le Cerf, D., & Picton, L. (2011). Pullulan–STMP Hydrogels: a Way to Correlate Crosslinking Mechanism, Structure and Physicochemical Properties. **Polymer Bulletin**, 67(3): 455-466.
- Dulong, V., Lack, S., Le Cerf, D., Picton, L., Vannier, J. P., & Muller, G. (2004). Hyaluronan-based Hydrogels Particles Prepared by Crosslinking with Trisodium trimetaphosphate. Synthesis and Characterization. **Carbohydrate Polymers**, 57(1): 1-6.
- Gao, F., Li, D., Bi, C. H., Mao, Z. H., & Adhikari, B. (2014). Preparation and Characterization of Starch Crosslinked with Sodium trimetaphosphate and Hydrolyzed by Enzymes. **Carbohydrate Polymers**, 103, 310-318.
- Gliko-Kabir, I., Yagen, B., Penhasi, A., & Rubinstein, A. (2000). Phosphated Crosslinked Guar for Colon-specific Drug Delivery: I. Preparation and

- Physicochemical Characterization. **Journal of Controlled Release**, 63(1): 121-127.
- Haroon, M., Wang, L., Yu, H., Abbasi, N. M., Saleem, M., Khan, R. U., & Wu, J. (2016). Chemical Modification of Starch and its Application as An Adsorbent Material. **RSC Advances**, 6(82), 78264-78285.
- Jain, S. K., Jain, A., Gupta, Y., Khare, P., & Kannadasan, M. (2008). Targeted Delivery of 5-ASA to Colon Using Chitosan Hydrogel Microspheres. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, 18(5): 315-321.
- Karmali, P. P., Chao, Y., Park, J. H., Sailor, M. J., Ruoslahti, E., Esener, S. C., & Simberg, D. (2012). Different effect of hydrogelation on antifouling and circulation properties of dextran-iron oxide nanoparticles. **Molecular Pharmaceutics**, 9(3), 539-545.
- Kim, I. S., & Oh, I. J. (2005). Drug Release from the Enzyme-degradable and pH-sensitive Hydrogel Composed of Glycidyl Methacrylate Dextran and Poly (acrylic acid). **Archives of Pharmacial Research**, 28(8): 983-987.
- Lack, S., Dulong, V., Le Cerf, D., Picton, L., Argillier, J. F., & Muller, G. (2004). Hydrogels Based on Pullulan Crosslinked with Sodium Trimetaphosphate (STMP): Rheological Study. **Polymer Bulletin**, 52(6): 429-436.
- Lack, S., Dulong, V., Picton, L., Le Cerf, D., & Condamine, E. (2007). High-resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy Studies of Polysaccharides Crosslinked by Sodium trimetaphosphate: A Proposal for the Reaction Mechanism. **Carbohydrate Research**, 342(7): 943-953.
- Li, B. Z., Wang, L. J., Li, D., Chiu, Y. L., Zhang, Z. J., Shi, J., & Mao, Z. H. (2009). Physical Properties and Loading Capacity of Starch-based Microparticles Crosslinked with Trisodium trimetaphosphate. **Journal of Food Engineering**, 92(3): 255-260.
- Li, G., Liu, B., Zhang, G., Zeng, J., Sun, J., & Ma, H. (2014). Characterization of Digestion Resistance Sweet Potato Starch Phosphodiester. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, 13(9), 1393-1400.
- Lin, W. C., Yu, D. G., & Yang, M. C. (2005). pH-sensitive Polyelectrolyte Complex Gel Microspheres Composed of Chitosan/Sodium tripolyphosphate/Dextran Sulfate: Swelling Kinetics and Drug Delivery Properties. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, 44(2): 143-151.
- Liu, C., Chen, Y., & Chen, J. (2010). Synthesis and Characteristics of pH-Sensitive Semi-interpenetrating Polymer Network Hydrogels Based on Konjac Glucomannan and Poly (aspartic acid) for In Vitro Drug Delivery. **Carbohydrate Polymers**, 79(3): 500-506.
- Long, J., Yu, X., Xu, E., Wu, Z., Xu, X., Jin, Z., & Jiao, A. (2015). In Situ Synthesis of New Magnetite Chitosan/carrageenan Nanocomposites by Electrostatic Interactions for Protein Delivery Applications. **Carbohydrate Polymers**, 131, 98-107.
- Ma, Y. Q., Yi, J. Z., & Zhang, L.M. (2009). A Facile Approach to Incorporate Silver Nanoparticles into Dextran-based Hydrogels for Antibacterial and Catalytical Application. **Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry**, 46(6), 643-648.
- Maire, M., Logeart-Avramoglou, D., Degat, M. C., & Chaubet, F. (2005). Retention of Transforming Growth Factor $\beta 1$ Using Functionalized Dextran-based Hydrogels. **Biomaterials**, 26(14): 1771-1780.

- Osman, A., Oner, E. T., & Eroglu, M. S. (2017). Novel Levan and pNIPA Temperature Sensitive Hydrogels for 5-ASA Controlled Release. **Carbohydrate Polymers**, 165, 61-70.
- Ozay, O., Ekici, S., Baran, Y., Aktas, N., & Sahiner, N. (2009). Removal of Toxic Metal Ions with Magnetic Hydrogels. **Water Research**, 43(17): 4403-4411.
- Özenir, Z., Demirbilek, C., & Dinç, C. Ö. (2015). Design, Synthesis and Characterization of a pH-sensitive DS/GM Hydrogel. **Macromolecular Research**, 23(11): 1012-1017.
- Park, C. H., Jeong, L., Cho, D., Kwon, O. H., & Park, W. H. (2013). Effect of Methylcellulose on the Formation and Drug Release Behavior of Silk Fibroin Hydrogel. **Carbohydrate Polymers**, 98(1): 1179-1185.
- Parodi, B., Sillo, G., Russo, E., Caviglioli, G., Cafaggi, S., & Bignardi, G. (2006). Optimization of Cross-linked High Amylose Starch Microspheres Containing 5-Fluorouracil. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, 16(6): 427-435.
- Riahi, N., Liberelle, B., Henry, O., & De Crescenzo, G. (2017). Impact of RGD Amount in Dextran-based Hydrogels for Cell Delivery. **Carbohydrate Polymers**, 161, 219-227.
- Rizwan, M., Yahya, R., Hassan, A., Yar, M., Azzahari, A. D., Selvanathan, V., ... & Abouloula, C. N. (2017). pH Sensitive Hydrogels in Drug Delivery: Brief History, Properties, Swelling, and Release Mechanism, Material Selection and Applications. **Polymers**, 9(4), 137.
- Saboktakin, M. R., Tabatabaie, R., Maharramov, A., & Ramazanov, M. A. (2010). Synthesis and Characterization of Superparamagnetic Chitosan–Dextran sulfate Hydrogels as Nano Carriers for Colon-specific Drug Delivery. **Carbohydrate Polymers**, 81(2): 372-376.
- Sahiner, N. (2006). In situ Metal Particle Preparation in Cross-linked Poly (2-acrylamido-2-methyl-1-propansulfonic acid) Hydrogel Networks. **Colloid and Polymer Science**, 285(3): 283-292.
- Sahiner, N., Kaynak, A., & Butun, S. (2012). Soft Hydrogels for Dual Use: Template for Metal Nanoparticle Synthesis and a Reactor in the Reduction of Nitrophenols. **Journal of Non-Crystalline Solids**, 358(4): 758-764.
- Sahiner, N., Ozay, H., Ozay, O., & Aktas, N. (2010). A Soft Hydrogel Reactor for Cobalt Nanoparticle Preparation and use in the Reduction of Nitrophenols. **Applied Catalysis B: Environmental**, 101(1): 137-143.
- Sahiner, N., Ozay, H., Ozay, O., & Aktas, N. (2010). New Catalytic Route: Hydrogels as Templates and Reactors for in situ Ni Nanoparticle Synthesis and Usage in the Reduction of 2-and 4-Nitrophenols. **Applied Catalysis A: General**, 385(1): 201-207.
- Sgorla, D., Almeida, A., Azevedo, C., Sarmiento, B., & Cavalcanti, O. A. (2016). Development and Characterization of Crosslinked Hyaluronic Acid Polymeric Films for Use in Coating Processes. **International Journal of Pharmaceutics**, 511(1): 380-389.
- Shalviri, A., Liu, Q., Abdekhodaie, M. J., & Wu, X. Y. (2010). Novel Modified Starch–Xanthan gum Hydrogels for Controlled Drug Delivery: Synthesis and Characterization. **Carbohydrate Polymers**, 79(4): 898-907.
- Shivani, A., & Shetye, P. (2015) Hydrogels: Introduction, Preparation, Characterization and Applications. **IJRM. Human**, 1 (1): 47-71.

- Silva, M. C., Ibezim, E. C., Ribeiro, T. A., Carvalho, C. W., & Andrade, C. T. (2006). Reactive Processing and Mechanical Properties of Cross-linked Maize Starch. **Industrial Crops and Products**, 24(1): 46-51.
- Tao, Y., Zhang, R., Xu, W., Bai, Z., Zhou, Y., Zhao, S., & Yu, D. (2016). Rheological Behavior and Microstructure of Release-Controlled Hydrogels Based on Xanthan gum Crosslinked with Sodium trimetaphosphate. **Food Hydrocolloids**, 52, 923-933.
- Wintgens, V., Dalmás, F., Sébille, B., & Amiel, C. (2013). Novel Phosphorus-Containing Cyclodextrin Polymers and Their Affinity for Calcium Cations and Hydroxyapatite. **Carbohydrate Polymers**, 98(1): 896-904.
- Wintgens, V., Lorthioir, C., Dubot, P., Sébille, B., & Amiel, C. (2015). Cyclodextrin/Dextran Based Hydrogels Prepared by Cross-linking with Sodium trimetaphosphate. **Carbohydrate Polymers**, 132, 80-88.
- Woo, K., & Seib, P. A. (1997). Cross-linking of Wheat Starch and Hydroxypropylated Wheat Starch in Alkaline Slurry with Sodium trimetaphosphate. **Carbohydrate Polymers**, 33(4): 263-271.
- Yang, H., Hua, S., Wang, W., & Wang, A. (2011). Composite Hydrogel Beads Based on Chitosan and Laponite: Preparation, Swelling, and Drug Release Behaviour. **Iran Polym J**, 20(6): 479-90.

ÖZGEÇMİŞ

1991 yılında Antakya’da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Antakya’da tamamladım. 2010 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Kimya bölümü lisans öğrenimime başladım ve 2014 yılında mezun oldum. Stajımı 2013 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Teknoloji ve Ar-Ge Uygulama Merkezi’nde yaptım. 2014 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans öğrenimime başladım.

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler

1. Mirioğlu M., Dinç C.O., “Dietilaminoetil Dekstran’ın Epiklorohidrin’le Tepkimesinde Jelleşmenin Bazı Yapısal Parametrelerle İncelenmesi” 12. Ulusal Kimya Mühendisliği Kongresi Özet Kitabı, sayfa 321, P-235, Wyndham Grand İzmir, Türkiye, Ağustos 2016 (Poster).