

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

**HEMA VE IEMA BAZLI HİDROJELLERİN
SENTEZİ, ŞİŞME, İLAÇ SALIM DAVRANIŞLARI VE ANTİBAKTERİYEL
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

HAZIRLAYAN: Pınar ILGIN
DANIŞMAN: Doç. Dr. Özlem SELÇUK ZORER

VAN-2017

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

**HEMA VE IEMA BAZLI HİDROJELLERİN
SENTEZİ, ŞİŞME, İLAÇ SALIM DAVRANIŞLARI VE ANTİBAKTERİYEL
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

HAZIRLAYAN: Pınar ILGIN

Bu çalışma YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından 2015-FBE-D222
No'lu proje olarak desteklenmiştir.

VAN-2017

KABUL VE ONAY SAYFASI

Kimya Anabilim Dalı'nda Doç. Dr. Özlem SELÇUK ZORER danışmanlığında, Pınar ILGIN tarafından sunulan “HEMA ve IEMA Bazlı Hidrojellerin Sentezi, Şişme, İlaç Salım Davranışları ve Antibakteriyel Özelliklerinin İncelenmesi” isimli bu çalışma Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili hükümleri gereğince 07/09/2017 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile başarılı bulunmuş ve doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Zühre ŞENTÜRK

İmza:



Üye: Doç. Dr. Özlem SELÇUK ZORER

İmza:



Üye: Doç. Dr. Gamze BARIM

İmza:



Üye: Doç. Dr. Özgür ÖZAY

İmza:



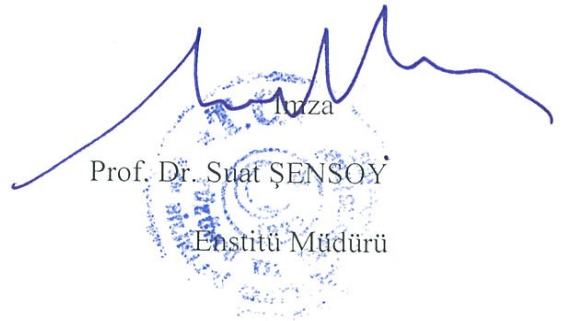
Üye: Yard. Doç. Dr. Adnan YILDIZ

İmza:



Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 13/09/2017 tarih ve 2017/42-I sayılı kararı ile onaylanmıştır.

İmza
Prof. Dr. Suat ŞENSOY
Enstitü Müdürü



TEZ BİLDİRİMİ

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



Pınar ILGIN

ÖZET

HEMA VE IEMA BAZLI HİDROJELLERİN SENTEZİ, ŞİŞME, İLAÇ SALIM DAVRANIŞLARI VE ANTİBAKTERİYEL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

ILGIN, Pınar

Doktora Tezi, Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Özlem SELÇUK ZORER

Eylül 2017, xviii+104 sayfa

Bu çalışmada, triptamin'den türetilen yeni bir katyonik monomer olan 2-(3-indol-il)etilmetakrilamid (IEMA), tek bir aşamada sentezlendi ve FTIR, ^1H ve ^{13}C NMR analizleri ile karakterize edildi. Daha sonra, serbest radikalik sulu polimerizasyon ile 2-(3-indol-il)etilmetakrilamid ve 2-hidroksietilmetakrilat (HEMA) monomerleri kullanılarak yeni kopolimerik hidrojellerin tek bir aşamada hazırlanması başarıyla gerçekleştirildi. Elde edilen poli(2-hidroksietilmetakrilat-c-2-(3-İndol-il)etilmetakrilamid) hidrojellerinin karakterizasyonu için SEM, FTIR, elementel analiz, TGA ve TPA cihazları kullanıldı. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojelleri şişme, difüzyon, ilaç salım davranışı ve antibakteriyel aktivite çalışmaları için kullanıldı. Hidrojellerin ilaç salım davranışı, pH 1.2 ve 7.2'de 37°C'de zamanın bir fonksiyonu olarak tespit edildi. Şişme ve ilaç salınım çalışmalarında, IEMA miktarının artmasının şişme ve ilaç salınım değerlerinde daha yüksek bir artışa neden olduğu görüldü. Buna ek olarak, ilaç salınım verileri, sıfırıncı dereceden, birinci dereceden ve Higuchi denklemleri gibi kinetik modellere uygulandı ve hidrojinin ilaç salınımının Higuchi modeline daha uygun olduğu belirlendi. Salım mekanizması Peppas Power Kanunu modeline uygulandı, buna göre hidrojelden ilaç salım mekanizmasının, Sodyum Diklofenak için genel olarak Fick-olmayan difüzyonu ve Sodyum Ampisilin için Süper Durum II difüzyonunu takip ettiği belirlendi. Son olarak, farklı mol oranlarında IEMA içeren, ilaçsız ve ilaç yüklü hidrojellerin antibakteriyel aktivitesi Gram pozitif bakterilere (*Bacillus cereus* ve *Staphylococcus aureus*) ve Gram negatif bakterilere (*Escherichia coli* ve *Salmonella typhimurium*) karşı tarandı.

Anahtar kelimeler: 2-(3-indol-il)etilmetakrilamid, hidrojel, şişme, ilaç salımı, antibakteriyel aktivite

ABSTRACT

THE SYNTHESIS OF HYDROGELS BASED ON HEMA/IEMA WITH THEIR SWELLING, DRUG RELEASE BEHAVIOURS AND ANTIBACTERIAL PROPERTIES

ILGIN, Pınar

PhD Thesis, Department of Chemistry

Supervisor: Associate Prof. Dr. Özlem SELÇUK ZORER

September 2017, xviii+104 pages

In this study, a new cationic monomer 2-(3-indol-yl)ethylmethacrylamide, (IEMA) derived from tryptamine was synthesized in a single step and characterized by FTIR, ^1H and ^{13}C NMR analyses. Then, by using free radical aqueous polymerization one step preparation of novel copolymeric hydrogels have been performed successfully by using 2-(3-indol-yl)ethylmethacrylamide) and 2-hydroxyethylmethacrylate, (HEMA) as monomers. Later on SEM, FTIR, elemental analysis, TGA and TPA instruments were used to characterize the obtained poly(2-hydroxyethylmethacrylate-c-2-(3-indol-yl)ethylmethacrylamide) hydrogels. P(HEMA-ko-IEMA) hydrogels were used for swelling, diffusion, drug release behavior and antibacterial activity studies. Drug release behavior of the hydrogels was determined as a function of time at 37°C in pH 1.2 and 7.2. The swelling and drug release studies showed that increased IEMA amount caused a higher increase in swelling and drug release values. In addition, the drug release data were applied to kinetic models such as zero order, first order, and Higuchi equations, and it fit well in the Higuchi model of the hydrogel. The release mechanism was applied to Peppas Power Law model which suggest that drug release follow non-Fickian diffusion for Sodium Diclofenac, generally and Supercase II for Sodium Ampicillin. Finally, antibacterial activity of drug-free hydrogels and drug loaded hydrogels containing different mole ratios of IEMA has been screened against the Gram positive bacteria (*Bacillus cereus* and *Staphylococcus aureus*) and the Gram negative bacteria (*Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*).

Key words: 2-(3-indol-yl)ethylmethacrylamide, hydrogel, swelling, drug release, antibacterial activity

ÖN SÖZ

Tez çalışmamın her aşamasında titiz, disiplinli ve anlayışlı yaklaşımı ile beni yönlendiren, hoca-öğrenci ilişkisinden çok bir arkadaş, abla gibi davranarak daha sıcak bir ortam oluşturan saygıdeğer danışman hocam Sayın Doç. Dr. Özlem SELÇUK ZORER'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez konusunun seçiminde ve yürütülmesi sırasında yardımlarını esirgemeyen, beni her konuda yönlendiren ve çalışmalarımı yürütebilmek için ihtiyaç duyduğum imkanları bana sağlayan hocam Sayın Doç. Dr. Özgür ÖZAY'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yaşantımın her döneminde yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, beni anlayışla karşılayan ve hala devam ettiren değerli BABAM, ANNEM ve kardeşlerime sonsuz minnettar olduğumu söylemek istiyorum.

Tez çalışmalarımı yürütebilmek için ihtiyaç duyduğum imkanları bana sağlayan Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Başkanı Sayın Prof. Dr. Vedat TÜRKOĞLU'na, engin hoşgörüsü ve desteği ile çalışmalarına müsaade eden Mühendislik Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü Başkanı Sayın Prof. Dr. İsa CAVİDOĞLU'na, tekstürel ölçümlerinde yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Gökhan BORAN'a, antibakteriyel çalışmalarımda yardımcı olan Dr. Metin ERTAŞ'a ve 2015-FBE-D222 no'lu araştırma projeme kaynak sağlayan Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkürü bir borç bilirim.

2017

Pınar ILGIN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT	iii
ÖN SÖZ.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
ÇİZELGELER LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiii
EKLER DİZİNİ.....	xvii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Kavramlar.....	1
1.2. Polimerlerin Sentezi.....	2
1.2.1. Serbest radikal katılma polimerizasyonu	3
1.3. Hidrojeller.....	7
1.4. Kimyasal Çapraz Bağlanma ile Hidrojel Sentezi	9
1.5. Akıllı Hidrojeller	10
1.5.1. pH'ye duyarlı hidrojeller	11
1.6. Hidrojellerin Sınıflandırılması.....	14
1.7. Hidrojellerin Kullanım Alanları	15
1.7.1. İlaç salım sistemleri	16
1.8. Hidrojellerin Şişmesini Etkileyen Faktörler	18
1.9. Şişme Karakterizasyonu ve Difüzyon Türü.....	19
1.10. İlaç Salım Kinetiği.....	22
1.11. Tekstür ya da Doku Profil Analizi (TPA)	25
2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ	27
2.1. Hidrojellerle İlgili Yapılan Çalışmalar	27
2.2. Hidrojellerin İlaç Salım Sistemleri Üzerine Yapılan Çalışmalar	30
2.3. PHEMA Hidrojelleri ile İlgili Yapılan Çalışmalar	32
3. MATERYAL ve YÖNTEM	40
3.1. Materyal.....	40
3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler	40
3.1.2. Kullanılan diğer kimyasallar.....	41

3.1.3. Kullanılan çözeltilerin hazırlanması	41
3.2. Yöntem.....	42
3.2.1. 2-(3-indol-il)etilmetakrilamid monomerinin sentezi	42
3.2.2. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin sentezi	43
3.3.3. Biyomedikal alanlardaki uygulamaları	44
3.3.3.1. İlaç salım çalışmaları	44
3.3.1.2. Kullanılan ilaçlar ve özellikleri	45
3.3.3.3. Antibakteriyel test	46
3.3.4. Yapısal karakterizasyon çalışmaları	48
3.3.4.1. Hidrojellerin şişme denge değerlerinin belirlenmesi.....	48
3.3.4.2. Enstrümental karakterizasyon.....	49
4. BULGULAR ve TARTIŞMA	50
4.1. IEMA Monomerinin Sentezi Yapısının Aydınlatılması	50
4.2. P(HEMA-ko-IEMA) Hidrojellerinin Sentezi	52
4.3. P(HEMA-ko-IEMA) Hidrojellerinin Yapısal Karakterizasyonu.....	54
4.4. P(HEMA-ko-IEMA) Hidrojellerinin Şişme Çalışmaları.....	58
4.4.1. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin şişme kinetiği.....	60
4.4.2. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin difüzyon davranışı	60
4.4.3. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin denge şişme oranına komonomer etkisi.....	62
4.4.4. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin denge şişme oranına çözücü etkisi.....	63
4.4.5. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin denge şişme oranına pH etkisi.....	64
4.4.6. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin denge şişme oranına tuz çözeltilerinin etkisi	66
4.5. P(HEMA-ko-IEMA) Hidrojellerinin Kontrollü İlaç Salınımı Analizi	67
4.6. P(HEMA-ko-IEMA) Hidrojellerinin Tekstür Profil Analizi	74
4.7. P(HEMA-ko-IEMA) Hidrojellerinin Antibakteriyel Duyarlılık Testleri	77
5. SONUÇ.....	80
KAYNAKLAR	85
EKLER	93
ÖZGEÇMİŞ.....	104

ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 1.1. Hidrojellerin sınıflandırılması	14
Çizelge 1.2. Hidrojellerin su salım mekanizması ve difüzyon üsteli	22
Çizelge 3.1. Kullanılan kimyasal maddeler ve özellikleri.....	41
Çizelge 3.2. Hidrojellerin sentez bileşimleri	44
Çizelge 4.1. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerin şişme kinetiği ile ilgili parametreleri	60
Çizelge 4.2. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerin difüzyon üsteli, difüzyon sabiti ve difüzyon katsayısı değerleri	61
Çizelge 4.3. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerin çeşitli kinetik modellere göre farklı pH'lerdeki ilaç salınım hızı sabitleri ve regresyon değerleri (R^2)	72
Çizelge 4.4. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerin ilaç salım miktarları ve Peppas Power kanununa göre farklı pH'lerdeki difüzyon üsteli (n), difüzyon sabiti (K_p), regresyon değerleri (R^2) ve difüzyon üsteli tipleri.....	73
Çizelge 4.5. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerin antibakteriyel aktivite değerlendirmeleri	78

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Sulu ortamda APS başlatıcı ve TEMED katalizörü ile serbest radikallerin oluşma basamağı.	4
Şekil 1.2. Polimerizasyon reaksiyonunun başlaması (x ve y farklı fonksiyonel grupları göstermektedir).	5
Şekil 1.3. Polimer zincirinin büyümesi reaksiyonu.	6
Şekil 1.4. Polimerizasyonun tamamlanması reaksiyonu.	6
Şekil 1.6. Farklı türdeki monomerlerin MBA ile çapraz bağlanması reaksiyonu.	7
Şekil 1.7. Hidrojel ağ yapısının genel yapısı.	8
Şekil 1.8. Uyarıya duyarlı hidrojellerin şematik gösterimi.	11
Şekil 1.9. pH'ye bağlı şişme oranı değişimi.	12
Şekil 1.10. İlaç salım uygulamalarında pH'ye tepki gösteren bazı polimerlerin kimyasal yapıları.	13
Şekil 1.11. Difüzyon üsteline bağlı salım mekanizmalarını gösteren salım profili.	25
Şekil.1.12. Tekstür profil analizinin tipik güç zaman eğrisi.	26
Şekil 3.1. HEMA, MBA, APS ve TEMED'in kimyasal yapıları.	40
Şekil 3.2. Sodyum diklofenak için yapı formülü.	45
Şekil 3.3. Sodyum ampisilin için yapı formülü.	46
Şekil 4.1. 2-(3-indol-il)etilmetakrilamid monomerinin sentez reaksiyonu.	50
Şekil 4.2. IEMA monomerinin FTIR-ATR spektrumu.	50
Şekil 4.3. IEMA monomerinin ¹ H NMR spektrumu.	51
Şekil 4.4. IEMA monomerinin ¹³ C NMR spektrumu.	51
Şekil 4.5. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin serbest radikalik katılma polimerizasyonu ile sentezlenmesinin şematik gösterimi.	53

Şekil 4.6. (a) pHEMA ve (b) p(HEMA-ko-IEMA)-20 polimerlerinin FTIR-ATR spektrumu.	54
Şekil 4.7. Farklı besleme oranlarındaki p(HEMA-ko-IEMA) polimerlerinin FTIR-ATR spektrumları, (HEMA:IEMA (a) 80:20; (b) 90:10; (c) 95:5; (d) 100:0; %molce).....	55
Şekil 4.8. P(HEMA-ko-IEMA)-20 kopolimerinin protonlanma mekanizması ve FTIR spektrumu.	56
Şekil 4.9. (a) pHEMA ve (b) p(HEMA-ko-IEMA)-20 polimerlerinin TG eğrileri.	57
Şekil 4.10. P(HEMA-ko-IEMA)-20 polimerlerinin SEM görüntüsü.	58
Şekil 4.11. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin zamana karşı denge şişme eğrileri.	59
Şekil 4.12. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin çözücüye karşı denge şişme oranı.	64
Şekil 4.13. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin pH'ye karşı denge şişme oranı.	65
Şekil 4.14. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin farklı tuz çözeltilerine karşı denge şişme oranı.	67
Şekil 4.15. Hidrojellerden a) pH 1.2 ve b) pH 7.2 ortamlarına salınan SDK miktarlarının zamana karşı değerleri.	69
Şekil 4.16. Hidrojellerden a) pH 1.2 ve b) pH 7.2 ortamlarına salınan SAM miktarlarının zamana karşı değerleri.	70
Şekil 4.17. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin TPA analiz sonuçları.	76

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler	Açıklama
$\lambda_{\max}$	Maksimum dalga boyu
μg	Mikrogram
cm	Santimetre
$^{\circ}\text{C}$	Celcius
dak	Dakika
dS/dt	Şişme hızı
F	Şişme kesri
g	Gram
K_0	Sıfırıncı dereceden salım sabiti
K_1	Birinci dereceden kinetik sabiti
k_d	Difüzyon sabiti
K_H	Higuchi salınım hızı sabiti
k_s	Şişme sabiti
L	Litre
M	Molarite
M_0	Başlangıçtaki kuru hidrojel kütlesi
M_e	Dengedeki hidrojel kütlesi
mg	Miligram
mL	Mililitre
M_t	Belli süre sonraki şişmiş hidrojel kütlesi
n	Difüzyon üsteli
nm	Nanometre
Q_0	Çözeltideki başlangıçtaki miktarı
Q_s	Denge zamanındaki ilaç salınımı miktarı
Q_t	Belli bir zamanındaki ilaç salınımı miktarı
$\% Q_s$	Denge zamanındaki yüzde ilaç salınımı miktarı

Simgeler**Açıklama****R²**

Regresyon Katsayısı

S

Şişme değeri

S_d

Denge zamanındaki şişme oranı

S_{max}

Jelin denge anındaki en yüksek şişme değeri

S_t

Belli zamandaki şişme oranı

% S_d

Yüzde denge zamanındaki şişme oranı

t

Zaman

Kısaltmalar**Açıklama****AA**

Akrilik asit

Aam

Akrilamid

AlCl₃

Alüminyum klorür

APS

Amonyum persülfat

APTMACl

3-akril amido propil trimetil amonyum klorür

BuOH

1-bütanol

CaCl₂

Kalsiyum klorür

CHL

Kloroform

DCM

Diklorometan

DMSO

Dimetilsülfoksit

DSC

Diferansiyel taramalı kalorimetre

ECH

Epiklorohidrin

EG

Etilen glikol

EGDMA

Etilen glikol dimetakrilat

EtOAc

Etilasetat

EtOH

Etanol

FTIR

Fourier Dönüşüm Kızılötesi Spektroskopisi

HEMA

2-hidroksietilmetakrilat

IPNHs

İç içe geçmiş ağ yapılı hidrojeller

KCl

Potasyum klorür

MBA

Metilenbisakrilamid

Kısaltmalar	Açıklama
MeOH	Metanol
Me₂CO	Aseton
n-hex	n-hegzan
NaCl	Sodyum klorür
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
p(AMPS-ko-AAm)	Poli (2-akrilamido-2-metilpropansülfonik asit-ko-akril amid)
p(BMA-ko-HEMA)	Poli (Bütıl metakrilat -ko-2-hidroksietilmetakrilat)
p(HEMA-ko-IEMA)	Poli (2-hidroksietilmetakrilat-ko-2-(3-İndol-il)etilmetakrilamid)
p(HEMA-ko-IA)	Poli (2-hidroksietilmetakrilat-ko-itakonik asit)
pAA	Poli (akrilik asit)
pAAm	Poli (akrilamid)
pAMPS	Poli (2-akrilamido-2-metilpropansülfonik asit)
pAPTMACI	Poli (3-akril amido propil trimetil amonyum klorür)
PEt	Petrol eteri
pHEMA	Poli (2-hidroksietilmetakrilat)
pNIPAM	Poli (N-izopropilakrilamid)
SAm	Sodyum ampisilin
SDk	Sodyum diklofenak
SEM	Taramalı elektron mikroskopu
TEMED	Tetrametiletildiamin
TGA	Termogravimetrik Analiz
THF	Tetrahidrofur
UV	Ultraviole Spektroskopisi
VI	Vinilimidazol
VP	4-Vinilpiridin
XRD	X-Işınları Difraksiyonu

EKLER DİZİNİ

Ek	Sayfa
Ek 1. P(HEMA-ko-IEMA)-20 kopolimerinin kuru ve suda şişmiş haldeki dijital fotoğrafı.	93
Ek 2. Sodyum ampisilin ilacına ait UV-Vis kalibrasyon grafiği.	93
Ek 3. Sodyum diklofenak ilacına ait UV-Vis kalibrasyon grafiği.	94
Ek 4. (a) pHEMA ve (b) p(HEMA-ko-IEMA)-20 polimerlerinin dTG eğrileri.	94
Ek 5. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin şişme kinetiği eğrisi.	95
Ek 6. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerine ait $\ln F - \ln t$ eğrisi.	95
Ek 7. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin pH 1.2’de SDk salımına ait sıfırıncı derece kinetik eğrisi.	96
Ek 8. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin pH 7.2’de SDk salımına ait sıfırıncı derece kinetik eğrisi.	96
Ek 9. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin pH 1.2’de SDk salımına ait birinci derece kinetik eğrisi.	97
Ek 10. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin pH 7.2’de SDk salımına ait birinci derece kinetik eğrisi.	97
Ek 11 P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin pH 1.2’de SDk salımına ait Higuchi kinetik eğrisi.	98
Ek 12. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin pH 7.2’de SDk salımına ait Higuchi kinetik eğrisi.	98
Ek 13. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin pH 1.2’de SDk salımına ait Peppas Power kanunu kinetik eğrisi.	99
Ek 14. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin pH 7.2’de SDk salımına ait Peppas Power kanunu kinetik eğrisi.	99
Ek 15. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin pH 1.2’de SAm salımına ait sıfırıncı derece kinetik eğrisi.	100
Ek 16. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin pH 7.2’de SAm salımına ait sıfırıncı derece kinetik eğrisi.	100

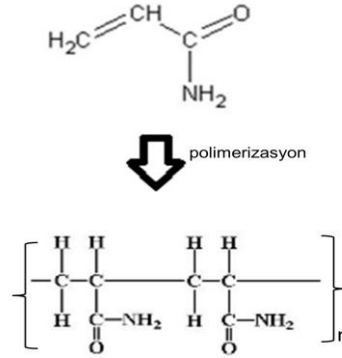
Ek	Sayfa
Ek 17. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin pH 1.2’de SAm salımına ait birinci derece kinetik eğrisi.....	101
Ek 18. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin pH 7.2’de SAm salımına ait birinci derece kinetik eğrisi.....	101
Ek 19. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin pH 1.2’de SAm salımına ait Higuchi kinetik eğrisi.	102
Ek 20. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin pH 7.2’de SAm salımına ait Higuchi kinetik eğrisi.	102
Ek 21. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin pH 1.2’de SAm salımına ait Peppas Power kanunu kinetik eğrisi.	103
Ek 22. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin pH 7.2’de SAm salımına ait Peppas Power kanunu kinetik eğrisi.	103

1. GİRİŞ

1.1. Genel Kavramlar

Polimer uygun fonksiyonel grup içeren ve monomer olarak bilinen küçük ve basit moleküllerin birbirleri ile kimyasal olarak bağlanmasıyla oluşan büyük dev molekülü maddelerdir. Bazı kaynaklarda polimer moleküllerine *makromoleküller* de denir. Monomer birimlerinden başlayarak dev polimer moleküllerinin oluşmasına yol açan tepkimelerin tümüne ise *polimerleşme* denir. Büyük boyutlu, uzun polimer zincirleri çok sayıda aynı atom ya da gruplardan oluşan tekrarlanan birimlerden meydana gelir. Polimer molekülünde yer alan zincir başına düşen tekrarlanan birimlerin sayısına *polimerleşme derecesi* denir (Basan, 2013).

En sık kullanılan sentetik polimer olan poliakrilamidin, akrilamid monomerinden başlayarak polimerizasyonu aşağıdaki gibidir;



Molekül kütleleri yaklaşık 500-5000 arasında olan moleküllerden oluşan maddelere *oligomer* denir. Oligomerler polimerlerle aynı özelliklere sahip değildirler. Ancak, onları kimyada söz konusu olan küçük molekülü maddelere dâhil etmekte zordur (Basan, 2013).

Elde edilme yöntemleri ya da polimerleşme tepkimeleri, polimerlerin doğrusal, dallanmış ya da çapraz bağlı ağ yapıda olmalarını belirler. Hiçbir dallanma olmadan sadece bir yönde uzayan zincir şeklindeki polimerlere *düz zincirli polimerler* denir. Ancak, aynı tekrarlanan birimlerden oluşmuş bir polimerin ana zincirindeki bir karbon atomu herhangi bir yan grupta bulunmayan diğer üç karbon atomu ve bir hidrojen atomu ile de bağ yapabilir. Bu tür polimerlere *dallanmış zincirli polimerler* denir.

Çapraz bağlı ya da ağ yapılı polimerler de ise düz zincirli polimer molekülleri zincirin ortalarında bulunan atomlar vasıtası ile birbirleri ile kimyasal olarak bağlanmışlardır ya da dallanmış zincirli polimerlerde dallar ucundaki atomlar ile aynı anda iki polimer zincirine bağlanmışlardır. Polimer zincirlerinin çapraz bağlarla birbirlerine bağlanarak büyük bir kütle haline gelmesi durumunda molekül kütlesi sonsuz olarak alınır ve bunlar *polimerik jel* olarak adlandırılır (Basan, 2013).

Kaynağına göre polimerler, organik monomerlerden sentezleniyorsa *organik polimerler* ve inorganik monomerlerden sentezleniyorsa *inorganik polimerler* olarak ikiye ayrılabilir (Basan, 2013).

Makromolekülün içerdiği tekrarlanan birimlerin bileşimi aynı yada farklı olabilir. Molekülleri aynı kimyasal bileşime sahip tekrarlanan birimlerden meydana gelen polimerlere *homopolimer adı* verilir. Örneğin polietilen, polivinilklorir vb. bunlara örnek olarak verilebilir. Molekülünde iki farklı kimyasal bileşime sahip tekrarlanan birim içeren polimerlere *kopolimer adı* verilir. Butadien-stiren kauçuğu örnek olarak verilebilir. Kopolimerdeki iki farklı tekrarlanan birimin birisi ana zinciri diğeri yan dalı oluştursa *aşı kopolimer* adını alır. Molekülünde üç farklı kimyasal bileşime sahip tekrarlanan birim içeren polimerlere ise *terpolimer adı* verilir. Maleik anhidrit-stiren-metil metakrilat terpolimerleri bunlara örnek olarak verilebilir (Basan, 2013). Kopolimer moleküllerindeki farklı kimyasal bileşime sahip tekrarlanan birimler, sıra ile birbirlerini takip edecek şekilde belli bir düzene göre veya rastgele düzensiz bir şekilde sıralanabilirler. Farklı kimyasal bileşime sahip tekrarlanan birimleri belli bir düzene göre sıralanmış olan kopolimerlere *düzenli kopolimerler* veya *ardışık kopolimerler*; tekrarlanan birimleri rastgele sıralanmış olan kopolimerlere ise *düzensiz kopolimerler* veya *rastgele kopolimerler* denir. Stiren-maleik anhidrit kopolimeri ardışık kopolimerlere, etilen-propilen kopolimeri rastgele kopolimerlere iyi bir örnektir. Birçok kopolimerde tekrarlanan birimler kopolimer zincirinde bloklar halinde yer alır. Bu tür polimerlere de *blok kopolimerler* denir (Basan, 2013).

1.2. Polimerlerin Sentezi

Polimerler genel olarak, katılma polimerizasyonu ya da basamaklı polimerizasyonu ile sentezlenebilmektedir. Çalışmaya konu olan hidrojjeller serbest

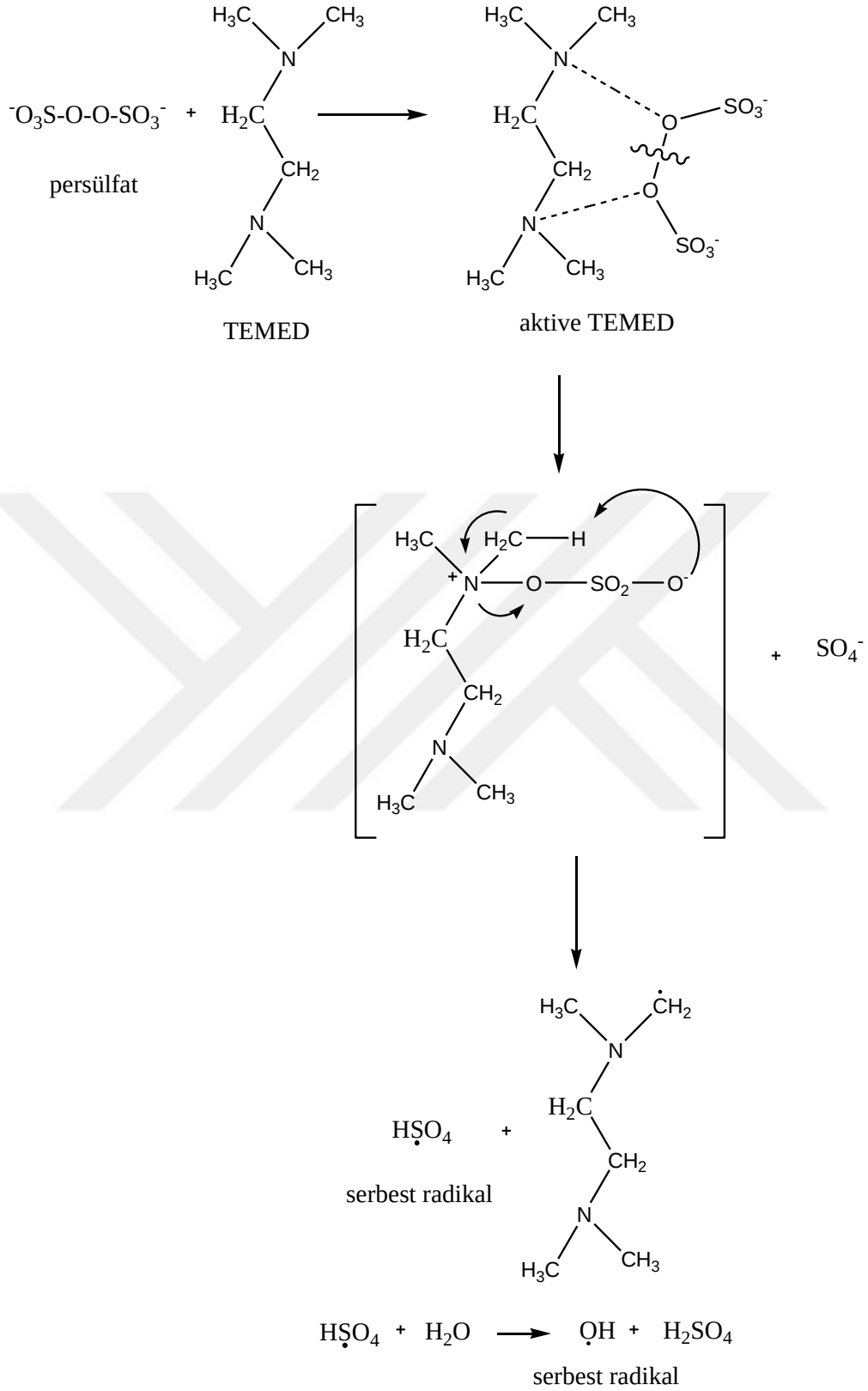
radikalik katılma polimerizasyonu ile elde edildiğinden sadece bu yöntem hakkında bilgi verilmiştir.

1.2.1. Serbest radikalik katılma polimerizasyonu

Serbest bir elektron taşıyan kimyasal türlere *radikal* adı verilir. Serbest radikal polimerleşmesi zincir polimerleşmesinin radikaller üzerinden yürüyen türüdür ve başlama, büyüme ve sonlanma olmak üzere üç basamakta gelişir. Katılma polimerizasyonunda başlama basamağında oluşan serbest radikallerin monomer moleküllerine bağlanarak yeni serbest radikaller meydana getirirler ve her bir monomer molekülünün tepkimeye katılmasıyla radikal bir monomer birimi kadar uzar yani büyümekte olan radikal monomer molekülünü bağlama yeteneğini kaybedene dek; başka bir deyimle, sonlanma meydana gelinceye kadar kendi radikal karakterini korur. Yüksek tepkime verme yeteneğine sahip serbest radikallerin uzaması sonsuza kadar devam etmez. Bu radikaller hem birbirleri ile hemde ortamda bulunan diğer radikal tutucuları ile etkileşerek radikalik özelliği olmayan polimer moleküllerini meydana getirirler. Böylece radikal söner ve serbest radikal zincir polimerleşmesi sonlanır.

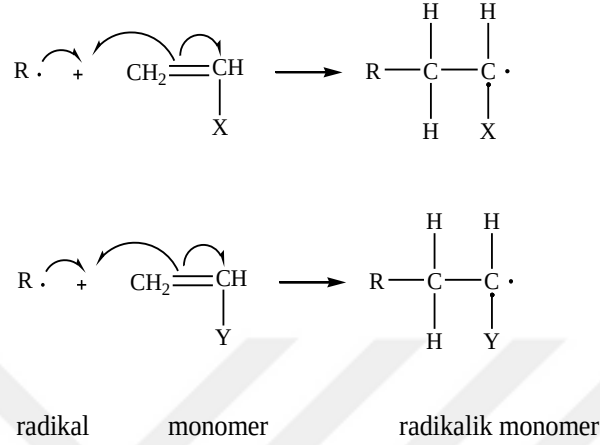
Başlangıçta monomer molekülleri çeşitli yöntemler kullanılarak radikal haline dönüştürülür. Radikal oluşumu, kimyasal başlatıcılar (organik peroksitler, diazo bileşikleri, persülfatlar vb.), yüksek enerjili ışınlar (α , β ve γ ışınları, elektronlar, protonlar ve nötronlar vb.), ısı ya da fotokimyasal (UV ve görünür bölge ışınları) olarak sağlanır. Bu amaçla ortamda radikal oluşturmak için kullanılan en yaygın yöntem ortama dışarıdan bir başlatıcı eklemektir. Başlatıcı, kolayca parçalanarak polimerleşme ortamında serbest radikaller veren maddelerdir. Başlatıcı molekülleri π -bağının homolitik kırılmasıyla sağlar (Basan, 2013).

Sulu ortamda amonyum persülfat başlatıcısından (APS) ve TEMED katalizöründen serbest radikallerin oluşma basamağı Şekil 1.1’de gösterilmiştir.



Şekil 1.1. Sulu ortamda APS başlatıcı ve TEMED katalizörü ile serbest radikallerin oluşma basamağı.

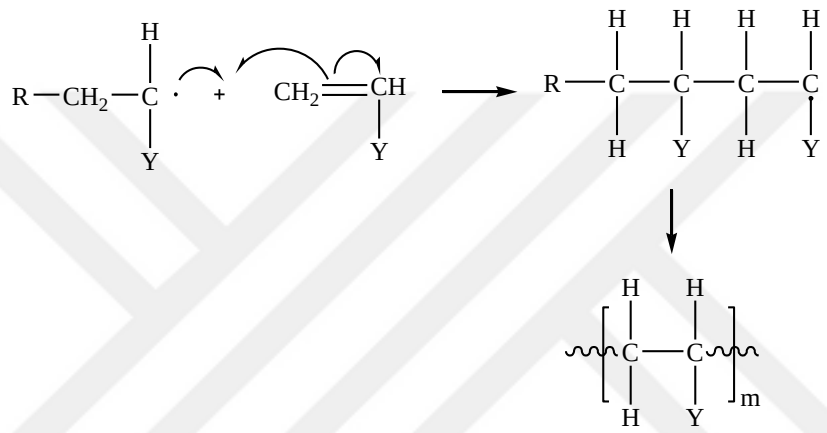
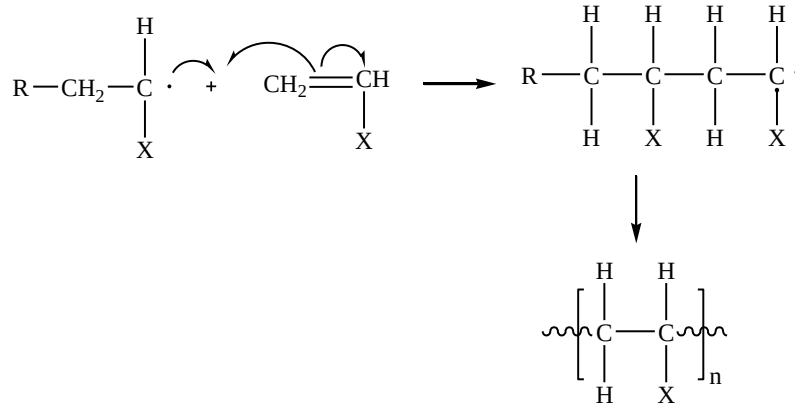
Başlatıcıdan oluşan radikallerin vinil monomerindeki $[(CH_2=CHx)]$ ve $(CH_2=CHy)$ çift bağdan birini kırıp yeni bir radikal oluşturması ve böylece polimerizasyon reaksiyonunu başlatması Şekil 1.2’de gösterilmektedir.



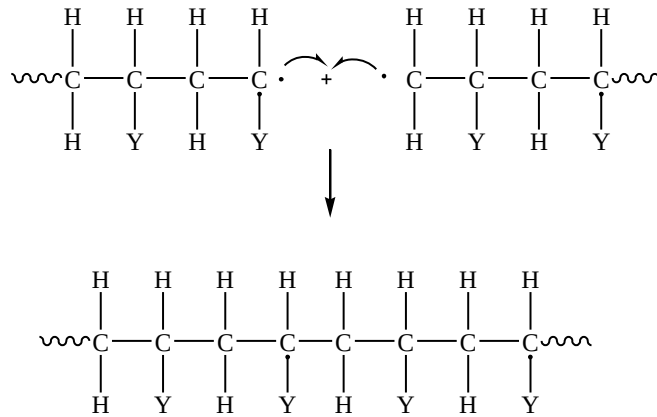
Şekil 1.2. Polimerizasyon reaksiyonunun başlaması (x ve y farklı fonksiyonel grupları göstermektedir).

Monomer radikalinin diğer monomerlerle çok sayıda çarpışmalar yaparak birbirine katıldığı ve polimer zincirinin hızla çoğaldığı basamak, büyüme basamağını oluşturur.

Polimerleşme devam ettikçe polimer zinciri daha fazla büyür ve bununla birlikte molekül ağırlığı da yükselir (Şekil 1.3). Monomer sayısının azaldığı polimerleşme tepkimesinin bu basamağında ortamdaki radikaller sönmeye başlar.



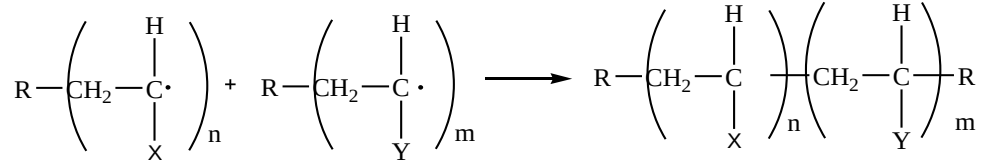
Şekil 1.3. Polimer zincirinin büyümesi reaksiyonu.



Şekil 1.4. Polimerizasyonun tamamlanması reaksiyonu.

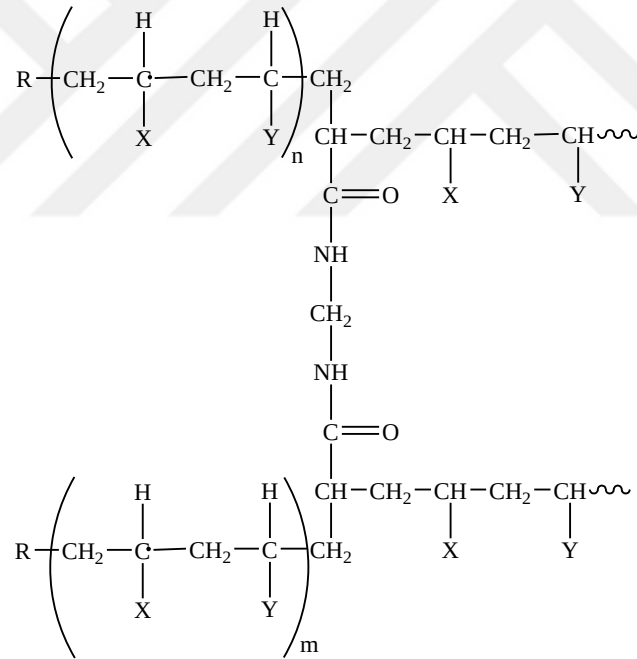
Sönümlenme işlemi, reaksiyon ortamındaki radikallerin farklı yollarla (dallanma, yeni çift bağ oluşturma veya bir başka radikal ile reaksiyona girerek) bitmesi ile sonuçlanır ve böylece polimerizasyon işlemi de tamamlanmış olur (Şekil 1.4).

Farklı türdeki monomerler ile radikaller birleşerek düzenli ya da düzensiz kopolimerik yapıyı oluştururlar (Şekil 1.5).



Şekil 1.5. Farklı türdeki monomerler ile polimerizasyonun tamamlanması reaksiyonu.

Şekil 1.5'teki kopolimer zincirlerinin oluşumu sırasında metilenbisakrilamid (MBA) çapraz bağlayıcı molekülleri de radikalik olarak monomerik radikallerle tepkimeye girerek çapraz bağlı kopolimerlerinin oluşumu sağlanır (Şekil 1.6).



Şekil 1.6. Farklı türdeki monomerlerin MBA ile çapraz bağlanması reaksiyonu.

1.3. Hidrojeller

Hidrofilik polimerlerin üç boyutlu çapraz bağlanmış ağ yapıları olan hidrojeller, sulu ortamlarda kendi kütlelerinin ve hacimlerinin bin katı kadar suyu soğurabilirler ve bünyelerinde tutabilirler (İlgın ve Gür, 2015).

Hidrojeller, çapraz bağlayıcı varlığında hidrofilik monomerlerin polimerizasyonu ile ya da hidrofilik polimer zincirlerinin çapraz bağlanmasıyla elde edilebilir. Hidrojellerin çözünmemesi, yapısındaki kimyasal ya da fiziksel çapraz bağların sonucu iken; yapısına çok miktarda su alması, hidrofilik karakteri ve ağ şeklindeki gözenekli yapısından kaynaklanır. Hidrojellerin eşsiz özelliklerinden biri, izotropik şişmeye bağlı olarak şişme boyunca ve sonrasında orijinal şekillerini koruyabilme özelliğidir (Park, 2002).

Hidrojeller, sulu ortamda bırakıldıklarında çözünmeyen, su ortamındaki suyun büyük kısmını absorbe ederek bir denge hacmine kadar şişebilen çok sayıda hidrofilik gruplar içeren, polimerizasyon reaksiyonları ile hazırlanan üç boyutlu polimerik ağ şeklindeki yapılardır (Şekil 1.7). Hidrojel ağ yapısının içindeki hidrofil gruplar kendi aralarında etkileşirler. Su gibi hidrojen bağı yapabilen küçük moleküller, polimer molekülleri arasındaki boşluklara diffüzlenir. Bu diffüzlenme sonucu polimer molekülleri arasındaki hidrojen bağları zayıflar ve bu molekül içi hidrojen bağlarının yerine çözücü-polimer hidrojen bağları oluşur. Bunun makro boyuttaki yansıması çözücünün polimer içine diffüzyonu ile şişmesi ve hidrojelin hacminin artmasıdır (Siepmann ve ark., 2012; Ottenbrite ve ark., 2010).



Şekil 1.7. Hidrojel ağ yapısının genel yapısı.

Bir jelin hidrojel olabilmesi için yapısında polar ve hidrofilik fonksiyonel grupların bulunması gerekmektedir. Bu gruplar su ile etkileşerek hidrojen bağlarını oluştururlar. Bağlı duruma geçen su ile çevrilen hidrofilik gruplardan dolayı hidrojelin hacmi ve kütlesi artar ve şişmeye başlar. Bir hidrojeldeki hidrofilik grupların sayısının artması şişme işlemini daha da artırır. Şişmiş bir hidrojelde üç tür su bulunmaktadır (Peppas ve Mikos, 1986; Ottenbrite ve ark., 2010).

- *Bağlı su*: Polimerin polar grupları ile hidrojen bağları yapan sudur.

- *Ara yüzey suyu*: Polimerin hidrofobik grubu çevresinde toplanan bağlı olmayan sudur.

- *Serbest su*: Polimerin gözeneklerini dolduran ve polimerle etkileşmeyen sudur.

1.4. Kimyasal Çapraz Bağlanma ile Hidrojel Sentezi

Hidrojeller, su sever olmaları nedeniyle hidrofilik polimerler olarak da adlandırılırlar. Hazırlanmasında, bir ya da daha fazla sayıda monomer bir polimerleşme reaksiyonu ile birleşir ve polimerin ana zincirlerinde kimyasal ya da fiziksel çapraz bağların bulunması sebebiyle çözünmezdirler. Günümüzde hidrojellerin sentezinde çeşitli fiziksel ve kimyasal çapraz bağlanma yöntemleri kullanılmaktadır. Kimyasal olarak çapraz bağlanan hidrojeller, radikal polimerizasyonu, yüksek enerjili reaksiyonla ya da enzim kullanımıyla sentezlenebilmektedir. Fiziksel olarak çapraz bağlanmış hidrojeller ise farklı kohezyon kuvvetleri (hidrojen bağı, iyonik etkileşimler, Van der Waals kuvvetleri, fiziksel ve hidrofobik etkileşimler) yardımıyla sentezlenebilmektedir. Bu bağlardan daha zayıf olan Van der Waals kuvvetleri, hidrofobik etkileşimler ya da hidrojen bağı ile bir arada tutulan yapılar da, çapraz bağ gibi davranarak hidrojel davranışı gösterir. Yani yarı kristalin ve gerçek anlamda çapraz bağlanmamış hidrofilik polimerler de, hidrojelleri oluşturarak, fiziksel anlamda çapraz bağlı gibi davranır ve suda çözünmezler. Çözünmezlik ve şeklin kararlılığı ise üç boyutlu ağ yapının varlığındandır. Yumuşaklık, akıllılık ve su depolama kapasitesi hidrojelleri benzersiz bir malzeme yapmaktadır. (Hennink ve Van Nostrum, 2002).

Hidroksil grubu da içeren iki veya çok fonksiyonlu çapraz bağlayıcı maddeler hidrofilik polimerlerin sentez reaksiyonlarının çoğunda kullanılmaktadır. Hidrojel hazırlama tekniğinde kullanılan en önemli çapraz bağlayıcı maddeler arasında formaldehit, asetaldehit, glutaraldehit, aldehitler, maleik ve okzalik asit, etilen glikol dimetakrilat, epiklorohidrin, trimetilol propan triakrilat, N,N'-metilenbisakrilamid, triallil amin, divinil benzen ve seryum bulunmaktadır (Karadağ ve Saraydın, 2002a; Karadağ ve Saraydın, 2002b; Karadağ ve ark., 2002; Saraydın ve ark., 2004; Tanaka, 1981).

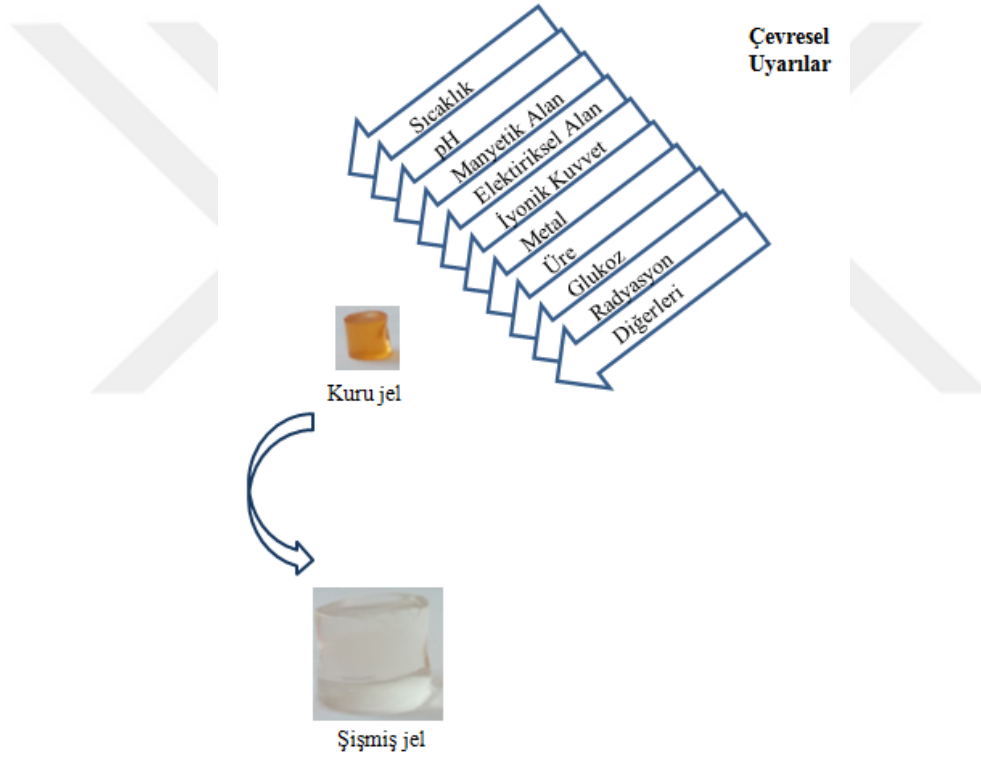
Hidrojeller, suda genellikle dengeye ulaşmak için şişen hidrofilik polimerlerdir. Hidrojeller, süper absorban polimerler gibi kendi ağırlığının 1000 katına kadar ulaşabilecek su absorplayabilirler. Hidrojelin su içeriğinin çok yüksek değere çıkması;

mekanik dayanımın azalması ve yapısal kararlılığının düşmesine neden olabilir. Birçok bilim adamı mekanik özelliklerin iyileştirilmesinin kimyasal (kovalent) ve fiziksel (özellikle hidrofobik) çapraz bağlanmalarla başarılabileceği görüşündedir. Karbon-karbon çapraz bağlarından kaynaklanan dayanıksızlığı engellemek için, baskın olarak hidrofilik gruplar içeren bir hidrojele küçük bir hidrofobik grup bağlanır. Hidrofobik ve hidrofilik gruplar içeren monomerlerin kopolimerleştirilmesiyle mekanik dayanımı güçlü hidrojeller sentezlenebilir (Şahiner ve ark., 1998). Hidrojellerin su absorplama karakteristikleri, jelin içine küçük moleküllerin difüzyon mekanizması üzerinde etkin bir rol oynar. Etkileşimler ve hidrojel içindeki suyun termodinamik karakteristiği birçok araştırmacı tarafından geniş çaplı araştırılmıştır. Bu araştırmacılar, polimer zincirlerine ve ağ yapılarına ve bağlı olmayan suya göre hidrojel matrisi içerisinde üç değişik su bulunduğunu açıklamışlardır. Bağlı olmayan su, su-su ve su-polimer etkileşimlerinin bağlayıcı kuvvetlerine göre çeşitli enerji halleri sağlar. Yapılan çalışmalarda hidrofilik poli(akrilik sistemler) üzerinde mekanik kuvvetin ve şişme kapasitesinin üzerinde çapraz bağ yoğunluğunun büyük etkisi olduğu belirtilmiştir (Peniche ve ark., 1997; Uzun ve ark., 2003).

1.5. Akıllı Hidrojeller

Hidrojellerin en önemli özelliklerinden birisi suyun varlığında şişmeleri ve suyun olmadığı durumda büzülme durumudur. Fakat hidrojellerle ilgili çalışmalar yürütmek konusunda sadece hidrojellerin şişme ve büzülme yetenekleri tek parametre olarak düşünülmemelidir. Son zamanlarda birçok araştırmacı tarafından hidrojellere bazı fonksiyonlu gruplar takarak bir sinyale cevap verebilen (şişen, büzülen, bozulan vb.) yeni hidrojeller hazırlanmıştır. Polimerik zincirin hidrofilikliği ve çapraz bağ yoğunluğu şişmeyi kontrol eden faktörlerdendir. Ana zincir veya yan dallarında hidrojen bağı yapabilme özelliğine sahip hidroksil, karboksil, karbonil, amin ve amid gibi hidrofilik grupların bulunması, bir polimerin hidrojel özelliği gösterebilmesi için gereklidir. Uyarıcıya tepki gösteren komonomerlerin ağ yapıya ilave edilmesiyle istenilen özelliğe duyarlı hidrojeller hazırlanabilmektedir. Süper emici hidrojeller bu amaçla yapılmış akıllı birer polimerdirler. Süper emici hidrojeller hidrojel yapısında gözenek oluşturmak suretiyle hazırlanabileceği gibi hidrojele asılı gruplar takılarak veya hidrojel boyutları

düşürülerek de hazırlanabilir. Bir polimerin gerçek sistemlere benzer olarak dış ortamdan gelebilecek uyarılara cevap verebilme yeteneğinin olması bu polimerin çeşitli uygulamalarda kullanılabilmesini sağlar. Bu tip hidrojeller yapısal değişime uğrayarak şişme, büzülme, eğilme ve hatta parçalanma yeteneğine sahiptirler. Bu hidrojeller, akıllı hidrojeller ya da uyarı-cevap polimerleri olarak adlandırılmaktadırlar. Hidrojellerin hacimlerini değiştiren çevresel faktörlere pH, sıcaklık, elektrik alan, iyonik şiddet ve tuzlar örnek olarak verilebilir (Calejo, 2013). Şekil 1.8’de çözeltilerde, yüzeylerde ve hidrojeller olarak bulunan uyarı-tepki polimer sistemleri şematik olarak gösterilmektedir.

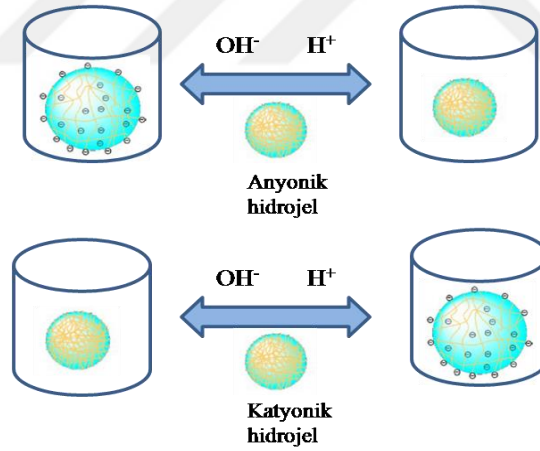


Şekil 1.8. Uyarıya duyarlı hidrojellerin şematik gösterimi.

1.5.1. pH’ye duyarlı hidrojeller

pH’ye cevap veren hidrojeller, yan gruplar ve çapraz-bağ içinde çevresel pH’ye tepki olarak protonları kabul eden veya bağışta bulunan iyonlaşabilir gruplar içerir (Şekil 1.9). Bu durumda, polimerin pKa eşiği boyunca pH’nin değiştirilmesi, net yükünün ve polimer zincirlerinin hidrodinamik hacminin hızlı bir şekilde değişmesine

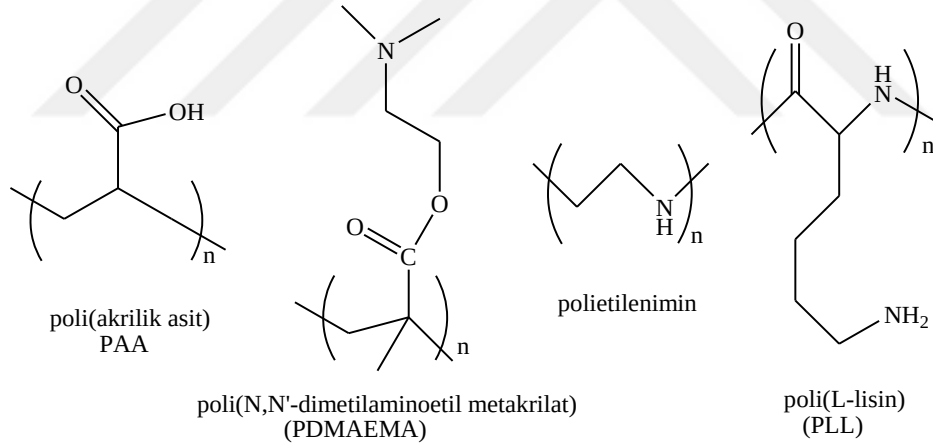
neden olur. Başka bir deyişle, yüksek yüklü bir yapının varlığı, yüksek yük iticiliğinin bir sonucu olarak ağ yapının şişmesine ve hidrojelın çökmüş halden şişmiş duruma geçmesine neden olur. Mobil karşıt iyonların varlığı tarafından oluşturulan ozmotik basınç da hidrojel ağ yapı zincirlerinin hidrodinamik hacmindeki artışın açıklanmasına yardımcı olur. pH değişimlerine tepki veren polimerleri kullanarak hedeflenen bölgeye bir ilaç vermeyi başarmak için insan vücudundaki (örneğin gastrointestinal sistem boyunca) pH farklarından yararlanmak özellikle ilginçtir. Buna ek olarak, anti-kanser ilaç sunumunda, ilaçların salınması, tümörlerin asidik hücre dışı pH'si ile tetiklenebilir; bu çevresel dokulara daha yüksek etkinlik ve daha düşük toksisiteye katkıda bulunur. Bağırsağı hedef alan ilaç dağıtım sistemlerinde genellikle poli(akrilik asit) (Şekil 1.10) kullanılmaktadır. İyonize olabilen $-COOH$ gruplarının varlığı nedeniyle, bu polielektrolit yapı protonlanır ve böylece düşük pH'de yüklenmez ve yüksek pH'de negatif yüklenir. Düşük pH'de (gastrik ortamda olduğu gibi) protonlanmış bir yapının varlığı elektrostatik itme kuvvetlerini ortadan kaldırır ve daha sıkı bir yapının oluşumuna katkıda bulunur (Calejo, 2013).



Şekil 1.9. pH'ye bağlı şişme oranı değişimi.

Hidrojen bağlarının oluşmasıyla düşük esneklikli bir ağın oluşturulması da teşvik edilir. pH, hidrojelın pKa'sının üzerine çıkınca, baskın negatif yükler yüksek yük iticiliği ile ağ yapının şişmesine ve ilacın serbest bırakılmasına neden olur. Buna göre, bağırsak ortamında daha yüksek pH (7.4) sonucunda ilaç poli(akrilik asit) polimer ağ yapıdan salınabilir (Calejo, 2013).

Diğer uygulamalar için de, asidik ortamlara tepki olarak ilaç salınımını özel olarak tetikleyebilir. Amino gruplarına sahip poli(N,N'-dimetil aminoetil metakrilat) (pDMAEMA) (Şekil 1.10) ve poli(amino esterler) gibi polibazlar, nötr pH'de protonsuzdur ancak asidik pH'de proton elde ederek pozitif yüklenmiş olur. Bu özellikle kanser ilaçlarının verilmesinde etkilidir. Katı tümörlerin hücre dışı ortamı zayıf asidik ($\text{pH} < 6.5$) olduğundan, kanser hücrelerinin endozom ve lizozomlarındaki pH ise daha düşüktür ($\text{pH} 4.0-6.0$). Bu bağlamda, polibazlar tarafından oluşturulan parçacıklar fizyolojik pH'de dengelidir. Bununla birlikte, tümör dokularında veya bunların hücre içi bölmelerinde, parçacıklar pozitif yüklü hale gelir ve daha düşük pH'ye cevap olarak hızla çözünür ve böylece sitotoksik ilacın salınması sağlanır. Normal dokuda, endozomların hafif asitli ortamı, gen teslimat uygulamalarında yükün serbest bırakılmasını tetiklemek için de kullanılabilir. Polietilenimin (pEI) ve poli(L-lisin) (pLL) (Şekil 1.10), viral olmayan gen iletiminde iyi bilinen iki taşıyıcıdır (Calejo, 2013).



Şekil 1.10. İlaç salım uygulamalarında pH'ye tepki gösteren bazı polimerlerin kimyasal yapıları.

Mide için zararlı ilaçların bağırsakta salınmasını sağlamak için pH duyarlı polimerler kullanılmaktadır. Mide pH'sinde ($\text{pH} < 2.0$) büzölmeye uğrayan jeller, bağırsak ortamında ($\text{pH} > 7.0$) şişerek ilaç salınımını gerçekleştirirler. Bu işlemle zıt yönde yapılan bir başka uygulamada ise, düşük pH'de şişebilen polimerler yardımıyla kötü tada sahip ilaçların salımı gerçekleştirilmektedir. Ağızın nötral pH'sinde ($\text{pH} = 7.0$) polimer düşük şişme derecesine sahip olduğundan yapıya bağlı bulunan ilaç salınımı

gerçekleşmez. pH'nin düştüğü midenin asidik ortamında ilaç salınımı sağlanmış olur (Ilmain ve ark., 1991; Calejo, 2013).

1.6. Hidrojellerin Sınıflandırılması

Polimerik hidrojellerin sınıflandırılmasında temelde dört farklı yöntem dikkate alınabilir: Bunlar; hazırlama yöntemleri, iyonik yükleri, fiziksel yapıları ve çapraz bağlanma durumlarıdır (Peppas ve ark., 2000). Bu sınıflandırma Çizelge olarak gösterilmiş ve önemli hidrojel türlerinden bazıları kısaca açıklanmıştır.

Çizelge 1.1. Hidrojellerin sınıflandırılması

Hazırlama yöntemine göre	Homopolimer hidrojeller Kopolimer hidrojeller Çoklu polimer hidrojeller İç içe geçmiş polimerik ağ yapılı hidrojeller
İçerdikleri yan gruplara göre	Nötral hidrojeller İyonik hidrojeller Anyonik hidrojeller Katyonik hidrojeller Poliamfolitik hidrojeller
Fiziksel yapılarına göre	Amorf hidrojeller Yarı kristalin hidrojeller Hidrojen bağlı hidrojeller
Çapraz-bağlanma durumlarına göre	Fiziksel hidrojeller Kimyasal hidrojeller
Kaynaklarına göre	Doğal hidrojeller Sentetik hidrojeller
Su içeriklerine göre	Düşük şişme dereceli hidrojeller Orta şişme dereceli hidrojeller Yüksek şişme dereceli hidrojeller
Kimyasal kararlılıklarına göre	Süperabsorbant şişme dereceli hidrojeller Biyobozunur hidrojeller Biyobozunmayan hidrojeller

Bunlardan tek tür hidrofilik monomerin çapraz bağlanması ile oluşturulan hidrojellere homopolimer hidrojeller denir. PNIPAM, pAA, pHEMA, pAMPS, pAPTMACI ve pAAm bu tür hidrojellere verilebilecek en önemli örneklerdendir (Lyon ve Nayak, 2005; Althans ve ark., 2014; Demirci ve ark., 2015; Lee ve ark., 2016; Ekici ve Tetik, 2015). İki farklı monomerin çapraz bağlanması ile hazırlanan ancak monomerlerden en az bir tanesi hidrofilik yapıda olan kopolimerlere kopolimer hidrojeller denir. Kopolimerik hidrojellerde çapraz bağlanma kovalent ya da iyonik olarak gerçekleşebilir. Kopolimerik hidrojellere p(BMA-ko-HEMA), p(HEMA-ko-IA), p(AMPS-ko-AAm) örnek olarak verilebilir (El-Arnaouty ve ark., 2015; Tomic ve ark., 2014; Rao ve Ha, 2009). Anyonik hidrojeller, genellikle negatif yüklü asidik veya anyonik monomerlerin homopolimerlerinden ya da bir anyonik monomerle bir nötr monomerin kopolimerinden oluşur. Anyonik hidrojellerin hazırlanmasında, akrilik asit, itakonik asit, maleik asit yaygın olarak kullanılan monomerlerdendir (Karadağ ve ark., 2002; Tomic ve ark., 2014). Katyonik hidrojeller, pozitif yüklü bazik veya katyonik monomerlerin homopolimerlerinden ya da bir katyonik monomerle bir nötr monomerin kopolimerinden oluşurlar. Katyonik hidrojellerin hazırlanmasında yaygın olarak kullanılan monomerlerden bazıları APTMACI ve kuarternize grupları olan VI ve 4-VP'dir (Sahiner ve Ilgın, 2010, Ozay ve ark., 2010a,b). Bu jeller, pH'ye bağlı olarak şişme ya da büzüşme davranışının gözlemlendiği iyonik ağıllı yapılardır.

1.7. Hidrojellerin Kullanım Alanları

Hidrojeller, çok iyi su tutabilme, sulu ortamda şişebilme yeteneklerinden dolayı biyoteknoloji, biyomühendislik, biyomedikal bilimler, farmasotik, tarım, veterinerlik, gıda endüstrisi, atık su arıtma teknolojisi gibi alanlarda yoğun olarak kullanılmaktadır (Camishra ve Pande, 2017).

Hidrojellerin çoğu, pH, iyonik güç, çözücü bileşimi, elektromanyetik ışıma ve elektrik alanı gibi dış çevre koşullarındaki değişime kontrollü bir şekilde cevap verir. Bu benzersiz özellik, bir hidrojele etkin hizmet edebileceği geniş bir uygulama yelpazesi yaratır. Bunlar arasında doku mühendisliği malzemeleri, sensörler, metal parçacık hazırlanması, tarım (gübre ve zirai ilaç kontrollü salınım), endüstride petrol ve yağ içerikli sulu atıklardan saflaştırma ve suyun uzaklaştırılması işlemlerinde, boya ve

ağır metal içerikli endüstriyel atıksuların denetlenmesi, telekominikasyonda korozyonun önlenmesi, hastane atıklarından suda çözünebilen veya hidrojele uyumlu olarak soğurabileceği bazı fizyolojik (kan ve üre vb.) sıvıların soğurulmasında, filtreler, kataliz ve optik olarak transparan malzemeler vardır (Ottenbrite ve ark., 2010; Camishra ve Pande, 2017; Calvert, 2009). Biyomateryal özelliğe sahip hidrojeller, biyotıp, farmasotik, veterinerlik gibi alanlarda; kontrollü salım sistemleri, yapay organ yapımı, kontakt lens yapımı, enzim immobilizasyon sistemleri, ilaç taşıyıcı sistemler, yapay kornea, kemik hastalıkları tedavisi için materyal, kulak içi uygulamalar, sentetik kıkırdak, safra kesesi ve yemek borusu yapımında, yara örtü/zar-ameliyat ipliği ve buna benzer pek çok uygulamada etkin olarak kullanılırlar (Prabhakar ve ark., 2015; Ozay ve Ozay, 2014; Khade ve ark., 2014; Ozay ve Ozay, 2013; Chang, 2015; Fang ve ark., 2016; Khan ve Lo, 2017; Fried, 2014). Uygulamaya bağlı olarak bu hidrojeller küp, içi boş tüp, çubuk, levha ve film gibi farklı şekilde hazırlanabilir (Saraydın ve ark., 2002; Kabiri ve ark., 2011).

1.7.1. İlaç salım sistemleri

Son yıllarda vücudun hedef bölgelerine ilacı yönlendirebilen ve uzun vadede ilaç salım oranını kontrol edebilen sistemlerin geliştirilmesi üzerine çalışmalarda artış gözlenmiştir. Geliştirilen bu sistemler tıp, ilaç, biyoloji, biyomedikal, gen mühendisliği gibi çok çeşitli alanlarda yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. Yeni bir ilaç üzerinde yapılan Ar-Ge çalışmaları uzun zaman almaktadır. Bu nedenle geleneksel yöntemlerle verilen ilaçların, sık dozlama gerektirmesi ve terapötik aralıkta kalabilmek için yüksek dozda ilaca gerek duyulması nedeniyle ilaç etken maddesinin daha uzun zamanda ve kontrollü bir şekilde salımını sağlayacak sistemler araştırılmakta ve bunların başında genellikle polimerlerin kullanıldığı kontrollü etken madde salım sistemleri gelmektedir. Bu sistemler, ilaç dozunun azaltılması, dozlama aralığının uzatılması, yan ve zararlı etkilerin azaltılması, ilaçların belirli hücre tipi ya da dokuya hedeflenebilmesi gibi beklentilere en iyi yanıt veren sistemlerdir. İlaç, bir polimere ya da bir lipide (yağa) bağlandığı ya da kapsül şekline getirildiğinde, ilaç güvenliği ve ilacın istenilen etkinliği sağlayabilme yeteneği büyük oranda artırılabilir. Kontrollü ilaç salım sistemlerinin geliştirilmesi, ilaç moleküllerinin etkinliklerinin artırılması açısından

oldukça önemlidir. Bazı tedavilerde ilaçların sulu fazda sabit derişimde tutulması ve periyodik olarak salımı gerekmektedir. Bu amaçla geliştirilen ilaç salım sistemleri, hedefe yönlendirilmiş oldukları gibi ilaç moleküllerinin çözünürlüklerini iyileştirmeye yönelik de tasarlanabilirler. İlaçların sudaki çözünürlüklerinin artması, fizyolojik bariyerlerin de daha kolay aşılmasını sağlamaktadır. Kontrollü salım sistemleri kendiliğinden difüzyon, parçalanma, çözünme mekanizması ile etkinleşecek şekilde tasarlanabildikleri gibi pH, sıcaklık, iyonik kuvvetler, ışık, elektrik ve enzim gibi farklı faktörlerden etkilenecek şekilde de tasarlanabilirler. Fiziksel ve kimyasal çapraz bağlarla oluşan hidrojeller, pH, sıcaklık, iyonik bileşim gibi fiziksel koşullara tepki vererek polimer yapılarını değiştirebildikleri ve farklı geometrik formlarda kolaylıkla hazırlanabilmeleri nedeniyle, özellikle denetimli ilaç salım sistemlerinde sıkça tercih edilmektedir. Bu tür sistemler ile ilacın vücut dolaşımındaki ömrünü uzatma, emilimini hızlandırma ve etki yerine hedeflenebilirliğini sağlamanın yanında, aşılardan koruyuculuğunu artırmada da başarı sağlanmaktadır. Kontrollü ilaç salım çalışmalarında kullanılmak üzere silindirik formda hazırlanan bir hidrojele ilaç etken molekülleri kolaylıkla yüklenebilir ve tablet, kapsül gibi alışılagelmiş ilaç formülasyonlarında kullanımı kaçınılmaz olan bağlayıcı, renklendirici vb. türlerin kullanımına gerek duyulmaz. Bu şekilde, ilaç etken moleküllerinin destek materyali olarak kullanılan hidrojelik yapıdan salımını olumsuz etkileyen parametreler ortadan kaldırılmış olur. Bununla birlikte mide-bağırsak sisteminde önerilecek denetimli ilaç salım formülasyonları için önemli bir parametre olan mekanik dayanımın da artırılması sağlanmış olur (Ekici, 2016)

İlaç salımının, hidrojel ağ yapısına çözücü moleküllerinin girişı ve ardından ağ yapının şişmesiyle kontrol edildiğı sistemlere “şişme kontrollü sistemler” denir. Şişme-kontrollü salım sistemlerinde, ilaç ya da protein gibi biyomoleküller sistem içerisine dahil edilir ve daha sonra çevredeki değişikliğe cevap olarak salınır. Hidrojel malzemesinin özelliğine göre, çevredeki pH ya da sıcaklık değişimine cevap olarak şişer ya da büzüşür. Bu sistemler, belli koşullarda şiştiklerinde biyomolekölün, jelden dışarıya difüzlenmesiyle molekülü salacak şekilde üretilebilirler. İlacı hidrojellerin üzerine veya içerisine immobilize etmek için fiziksel tutuklama, elektrostatik etkileşimler, fiziksel adsorpsiyon ve kimyasal bağlanma gibi birçok yöntem kullanılabilir. Her bir tekniğin avantaj ve dezavantajları vardır. Kullanılan metod

hidrojelin ve ilacın tipine bağılı olarak değişir. Kontrollü salım sistemi geliştirmek için polimer ağ örgü yapı içine tutuklama en basit ve kolay yöntemlerden biridir. İlacı tutuklamak için kullanılabilecek yöntemlerden biri, hidrojel polimerizasyonunu ilaç varlığında gerçekleştirerek ilacı bu ağ örgü yapısı içine almaktır. Sistemden ilacın dışarı difüzlenmesi hidrojelin şişmesine ve gözenek büyüklüğünün artmasına neden olacak bir çevreye yerleştirildiğinde gerçekteşir. Bununla birlikte bu teknikte kullanılacak ilaç polimerizasyona karşı dayanıklı olmalı ve sistemdeki monomerlerle reaksiyona girmemelidir. Ayrıca polimerik sistem, ilacın sistemden dışarıya difüzyonunu engelleyecek şekilde çok fazla çapraz bağılı da olmamalıdır (Siepman ve ark., 2012; Ayhan ve Ayhan, 2014).

1.8. Hidrojellerin Şişmesini Etkileyen Faktörler

Çapraz bağlayıcının mol sayısının, polimerin tekrarlanan biriminin mol sayısına oranı olarak tanımlanan çapraz bağlanma oranı, hidrojellerin şişme yeteneklerini etkileyen en önemli etkenlerden biridir. Daha fazla sayıda çapraz bağlayıcının hidrojel yapının içine girmesi sayesinde çapraz bağlanma oranının yüksek olması sağlanmış olur. Yüksek çapraz bağılı hidrojellerin yapıları daha sıkıdır ve bunlar düşük çapraz bağ oranlarına sahip olanlara göre daha az şişerler. Hidrojelin şişme oranının azalması, çapraz bağlanmanın polimer zincirinin hareketini engellemesi sonucunda meydana gelir. Hidrojellerin şişme oranına etki eden bir diğer faktör de polimerin kimyasal yapısıdır. Hidrofobik grup içeren hidrojellerle hidrofilik gruplara sahip hidrojeller karşılaştırıldığında, hidrofilik grup içerenlerin şişme derecelerinin daha büyük olduğu görülmüştür. Çevreye duyarlı hidrojellerin şişme özellikleri spesifik uyarılardan etkilenebilir. Sıcaklık farklarının etkilediği sıcaklığa duyarlı hidrojellerin şişme dereceleri, şişme ortamında olabilecek değişikliklerden etkilenir. İyonik şiddet ve pH'ye duyarlı hidrojellerin şişme özellikleri de ortamın iyonik şiddet ve pH'sindeki değişikliklerden etkilenir. Bunun gibi birçok çeşitli uyarılar (Şekil. 1.8), diğer çevreye duyarlı hidrojellerin şişme davranışlarını etkileyebilir (Peppas ve ark., 2000).

1.9. Şişme Karakterizasyonu ve Difüzyon Türü

Şişme işleminin başlaması için uygun çözücü ortamına bırakılan ağ yapılı ve çapraz bağlı polimer yapısına çözücünün girmesi gereklidir. Denge anı olarak ifade edilen anda en büyük şişme değerine ulaşılır ve bu anda çözücünün jele girme hızı ile jelden salım hızı birbirine eşitlenmiş olur.

Difüzyon türü ve mekanizmasının aydınlatılması işlemleri de şişme davranışı gösteren ağ yapılı polimerlerin karakterizasyonunda önemli bir yer tutmaktadır. Bu amaçla oluşturulan şişme eğrileri, uygun çözücüde bulunan polimerin kütleindeki veya hacmindeki değişikliklerin zamanla değişiminin izlenmesi için kullanılmaktadır (Peppas ve Mikos, 1986; Ende ve Peppas, 1996; Saraydın ve ark., 2004; Kundakcı ve ark., 2009; Karadağ ve ark., 2010; Boztepe ve ark., 2015; Karadağ ve Saraydın, 2002a;b).

Şişme;

$$S_t = (M_t - M_0)/M_0 \quad (1.1.a)$$

$$S_d = (M_e - M_0)/M_0 \quad (1.1.b)$$

$$\%S_d = (M_e - M_0)/M_0 * 100 \quad (1.1.c)$$

eşitliği ile verilir. Bu eşitlikte (Eş. 1.1.a-c) S_t ; belli zamandaki şişme oranı, S_d ; denge zamanındaki şişme oranı, $\%S_d$; denge zamanındaki yüzde şişme oranı, M_0 ; başlangıçtaki kuru hidrojel kütle, M_t ; t süre sonraki şişmiş hidrojel kütle; M_e dengedeki hidrojel kütlelerdir. Şişen hidrojelin en büyük şişme değerine sahip olduğunda denge durumuna ulaşılmış olur. Çözücüyle dengede bulunan hidrojeller için yüzde denge sıvı içeriği (denge su içeriği) ($\%DSİ$);

$$\%DSİ = (M_e - M_0)/M_e * 100 \quad (1.1.d)$$

eşitliği ile hesaplanır. Eş. 1.1.d'de M_e ; dengedeki (şişmiş) hidrojelin kütle, M_0 ; kuru hidrojelin kütle, M_e göstermektedir.

Dinamik şişme testleri sonucu oluşturulan şişme kinetiği eğrilerinin ikinci dereceden olduğu varsayılır ve:

$$dS/dt = k_s (S_{\max} - S)^2 \quad (1.2.a)$$

eşitliği uygulanır. Eş. 1.2.a'da dS/dt ; şişme hızını, S_{mak} ; jelin denge anındaki (t) en yüksek şişme değerini, S ; t anındaki şişme değerini ve k_s ; şişme sabitini göstermektedir. Eşitliğin $t=0$ için $S=0$ ve $t=t_{eq}$ için $S=S_{mak}$ sınır koşullarında matematiksel düzenlenmesi sonucu Eş. 1.2.b elde edilir.

$$t/S = A + Bt \quad (1.2.b)$$

Eşitlikte A ($1/S_{mak}^2 k_s$); başlangıç şişme hızının ($1/r$) tersi, B ($1/S_{mak}$) ise en büyük şişme değerinin tersidir (Üzüm ve Karadağ, 2012; Kundakcı ve ark., 2009).

Fick yasaları olarak tanımlanan ve en bilinen yasalar; polimerik ve kopolimerik yapıların şişme kinetiği ve difüzyon türünün tanımlanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Şişme özelliği gösteren polimerlerin şişme kinetiği Eş. 1.3.a yardımıyla incelenmektedir (Boztepe ve ark., 2015; Karadağ ve Saraydın, 2002a;b).

$$F = (M_t - M_0)/M_0 = k_d t^n \quad (1.3.a)$$

Bu eşitlikte M_0 ; başlangıçtaki kuru hidrojel kütlesi, M_t ; t süre (dak) sonraki şişmiş hidrojel kütlesi, n ; çözücünün difüzyon türünü gösteren difüzyon üsteli, k_d ; difüzyon sabitini göstermektedir. F ; jelin t anında aldığı çözücü miktarının dengede alınan çözücü miktarına oranıdır ve şişme kesri olarak tanımlanır. n parametresinin bilinmemesi durumunda difüzyon türü de belirlenemez. Difüzyon üsteli n , şişmenin henüz dengeye ulaşmadığı bölgede ve çözücü kütlesinin %60'lık kesiminin ($F < 0.60$) jele girmesi için geçen zaman aralığında $\ln F - \ln t$ doğrusunun eğiminden bulunabilmektedir. Bu doğrunun kesim noktasından k değeri hesaplanabilir. Bulunan bu değerler aynı zamanda difüzyon katsayısının hesaplanmasında da kullanılır.

Hidrojellerde şişmeyi denetleyen en önemli iki parametre; çözücünün difüzyon hızı ve hidrojel çözücü sisteminin durulma hızıdır. Difüzyon türü ve mekanizması bu parametrelere bağlı olarak aşağıdaki sınıflandırmaya göre yapılmaktadır (Peppas ve Mikos, 1986; Ende ve Peppas, 1996; Saraydın ve ark., 2004; Kundakcı ve ark., 2009; Karadağ ve ark., 2010; Boztepe ve ark., 2015; Karadağ ve Saraydın, 2002a;b).

i. Fick tipi difüzyon (Durum I): Durulma hızının difüzyon hızından daha büyük olduğu ve denge şişme değerine kısa sürede ulaşıldığı difüzyon türüdür. Bu durumdaki

şışme, difüzyon olayı ile denetlenir ve polimerik yapıya giren ya da yapıdan çıkan türün miktarı zamanın karekökü ile orantılı olarak artar ($n=0.5$; $R_{dif} \ll R_{durulma}$).

ii. Durum II: Difüzyon hızının durulma hızından daha büyük olduğu difüzyon türüdür ($n=1$; $R_{dif} \gg R_{durulma}$).

iii. Fick tipi olmayan ya da anormal tip difüzyon (Durum III): Şışme üzerinde difüzyon ve durulmanın aynı anda etkin olduğu difüzyon türüdür ($0.5 < n < 1$; $R_{dif} \approx R_{durulma}$).

Bazen, $n > 1$ olduğu değerler gözlemlenmiştir, bu durumlarda Süper Durum II kinetiği olarak kabul edilir. Su nüfuz etme oranı, polimer zincirinin durulma hızının çok altında olduğunda, n değerlerini 0.5'in altında kaydetmek mümkündür. Fick difüzyonu olarak da sınıflandırılan bu durum, 'Az Fick' davranışı olarak adlandırılır. (Gierszewska-Druzynska ve Ostrowska-Czubenko, 2012).

Şışme kinetiğinin incelenmesinde önemli olan parametrelerden birisi de difüzyon katsayısıdır. Silindirik geometrideki yapılar için difüzyon katsayısı D (cm^2/dak), Fick'in II. yasasının düzenlenmesi ve kısa zaman aralığında çözülmesi ile elde edilen Eşitlik 1.3.b yardımıyla bulunabilir.

$$D = \pi r^2 (k_d/4)^{\frac{1}{n}} \quad (1.3.b)$$

Eşitlikte yer alan n ve k_d değerleri $\ln F - \ln t$ grafiklerinden hesaplanan difüzyon üsteli ve difüzyon sabiti değerleridir. r değeri şişmiş hidrojinin cm cinsinden yarıçapıdır (Boztepe ve ark., 2015). Diğer geometriler ve serbest bırakma mekanizmaları için, n 'nin değeri Çizelge 1.2'de bulunabilir (Ayhan ve Ayhan, 2014; Jafari ve Kaffashi, 2016; Gierszewska-Druzynska ve Ostrowska-Czubenko, 2012).

Çizelge 1.2. Hidrojellerin su salım mekanizması ve difüzyon üsteli

n:ince film	n:silindirik örnek	n:küresel örnek	Salım mekanizması
n<0.5	n<0.45	n<0.43	Az Fick difüzyon
n=5	n=0.45	n=0.43	Fick difüzyon
0.5<n<1	0.45<n<0.89	0.43<n<0.85	Fick olmayan difüzyon
1	0.89	0.85	Durum II
n>1	n>0.89	n>0.85	Süper Durum II

1.10. İlaç Salım Kinetiği

Kinetik modelin uygulanması, salım mekanizmasını açıklığa kavuşturmada değerli olup, hidrojellerden ilaç salım kontrol ve tasarımında faydalıdır, çünkü fizyolojik sıvılarda bulunan ilaç derişimi ve diğer istatistiksel parametrelerle birlikte korelasyon katsayıları da belirlenebilir. Serbest kinetik veriler kullanılarak tamamen açıklanan ve regresyon katsayısı (R^2) modellerine göre hidrojellerden ilaç salımının kinetik davranışını tarif eden birkaç matematiksel model kullanılarak değerlendirilebilir. Optimal model, kinetik ve mekanik modellere bırakma verilerinin en iyi uyumuyla belirlenebilir.

Sıfıncı derece modeli

Sıfıncı derece modeli, salım süreci boyunca fizyolojik sıvılarda sürekli ilaç kalması nedeniyle ilaçların ideal bir şekilde verilmesini ortaya çıkarmaktadır. Bu salım modeli, kalp ya da tansiyon bakımı, ağrı kontrolü vb. durumlarda geçerli olarak sabit salım rejimine işaret etmektedir.

Sıfıncı derece modeli, başlangıç derişiminden bağımsız olarak ilaç salımını temsil eder. Ayrışmayan ve yavaşça ilaç bırakan dozaj formlarından ilacın dağılması (alanın değişmediği ve herhangi bir denge şartına ulaşamadığı varsayılarak) sıfır derecesi denklemiyle tanımlanabilir.

Bu model Eş. 1.4.a ile temsil edilebilir.

$$Q_t = Q_0 + K_0 t \quad (1.4.a)$$

Burada, Q_t , t zamanındaki ilaç salınımı miktarı olduğunda, Q_0 , çözeltideki başlangıçtaki miktarıdır ve bu genellikle sıfıra eşittir, K_0 sıfırıncı dereceden salım sabitidir ve t zamandır.

Salınım kinetiğini araştırmak için salınan ilacın deneysel *in vitro* kümülatif miktarları (Q_t) zamana (t) karşı çizilir (Jafari ve Kaffashi, 2016; Jha ve ark., 2016).

Birinci dereceden kinetik model

Birinci dereceden kinetik model ilk kez Gibaldi ve Feldman (1967) ve Wagner (1969) tarafından kullanıldı. Sözü edilen model aynı zamanda bazı ilaçların absorpsiyonu ve eliminasyonu için kullanılmaktadır. Bununla birlikte, birinci dereceden kinetik model teorilere bağlı olarak mekanizmaları aydınlatamaz. Birinci mertebeden kinetikten türetilen birinci derece model, derişim değişiminin zamanla yalnızca derişime bağlı olduğunu bildirmektedir (Jafari ve Kaffashi, 2016; Jha ve ark., 2016; Yang ve ark., 2013; Kong ve ark., 2016).

Birinci dereceden kinetik model, çözölme hızının çözölmekte olan türlerin derişimine bağlı olduğu sistemlerden salımı açıklar ve aşağıdaki şekilde gösterilir:

$$\ln Q_t = \ln Q_0 - K_1 t \quad (1.4.b)$$

Eş. 1.4.b'de, K_1 birinci dereceden kinetik sabitidir. Salınım kinetiğini araştırmak için salınan ilacın deneysel *in vitro* kümülatif miktarları ($-\ln Q_t$) zamana (t) karşı grafiğe geçirilir.

Higuchi modeli

Tüm dağıtım sistemleri arasında hidrofilik olanlar çoğunlukla kullanılır. Bu tür sistemler şişebilir ve ilaç yüzeyi üzerinde bir tabaka oluşturabilir ve bunun bir sonucu olarak daha fazla su girişi ve ilaç salınımı engellenecektir. Bu durumda şişme ve erozyon/bozunma her ikisi de ilaç salınım oranının kontrolünden sorumludur. Dolayısıyla, genellikle zaman bağımlı davranışta, zaman geçtikçe özellikle de ilaç

salınımında azalma, hidrofilik dağıtım sistemlerinde görülür. 1961 ve 1963'te Higuchi modellerini katı ve yarı katı matristeki suda çözünen ve düşük çözünürlüğe sahip ilaçlar için önerdi. Higuchi modeli ilacın serbest bırakılmasını Fick yasasına dayanan difüzyon kontrollü bir süreç olarak tanımlıyor. Bu ilişki, suda çözünür ilaçlar içeren çeşitli çözünmez matrislerden ilacın çözünmesini tanımlamak için kullanılabilir.

Basitleştirilmiş Higuchi modeli Eş. 1.4.c ile ifade edilebilir.

$$\ln Q_t = \ln K_H + 0.5 \ln t \quad (1.4.c)$$

Burada K_H , Higuchi salınım hızı sabitidir. Salınım kinetik araştırması için, deneysel *in vitro* kümülatif miktarları ($\ln Q_t$) zamana ($0.5 \ln t$) karşı karakterize edilir (Yang ve ark., 2013).

Peppas Power kanunu

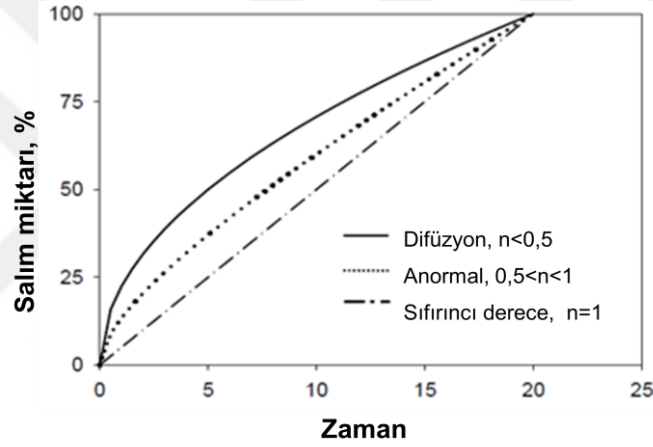
Korsmeyer ve Peppas (1984) ve Ritger ve Peppas (1987), hem şişen hem de şişmeyen polimerik matristen Fick ve Fick olmayan ilaç salınımını analiz eden denklemleri önermişlerdir. Fick salınımı, derişimin zamanla değişmediği ve sadece salımın difüzyon kontrollü olduğu kararlı durumlarda kullanılır. Kararsız durumlarda Fick salımında özel bir yerde derişim gradyanı zaman nedeniyle değişirken, diğer durumlarda salım, Fick olmayan salımı izlemektedir. Bu yarı ampirik model ilaç salınımının ilk %60'ında geçerlidir. Bu modelde, dağıtım sisteminde suyun difüzyonu, şişme, jel oluşumu, ilaç dağılımı, polimerik matrisin çözünmesi/erozyonu gibi bazı faktörler de incelenmektedir (Jafari ve Kaffashi, 2016).

Bu model, kesin mekanizma bilinmediğinde veya ilaç bırakmada birden fazla salım mekanizması bulunduğu zaman kullanılır, çünkü polimerik sistemlerden salınma mekanizması karmaşıktır.

Peppas Power kanununa göre:

$$\ln Q_t/Q_\infty = \ln K_p - n \ln t \quad (1.4.d)$$

Eş. 1.4.d'de Q_t/Q_∞ , t zamanındaki fraksiyonel ilaç salınımını temsil eder, K_p , ilaç-polimer etkileşimini karakterize eden bir kinetik sabittir ve n, taşıma mekanizmasını karakterize eden ampirik bir parametredir. Silindirik bir örnek için; $0.45 \leq n$ durumunda, bir Fick difüzyona (difüzyon kontrollü ilaç salınımı), Fick olmayan difüzyon için $0.45 < n < 0.89$ 'a, $n=0.89$ 'da Durum II taşımayı (erozyonla kontrol edilen ilaç salınımı) ifade eder. Diğer geometriler ve serbest bırakma mekanizmaları için, n'nin değeri Çizelge 1.2'de bulunabilir. Şekil 1.11, değişen n değerleri için salınma profilindeki farklılıkları göstermektedir (Kennedy, 2010). *In vitro* salınım kinetiğini araştırmak için grafik, ln kümülatif ilaç salınım miktarına karşı ln zaman ile çizilebilir (Yang ve ark., 2013; Kong ve ark., 2016).



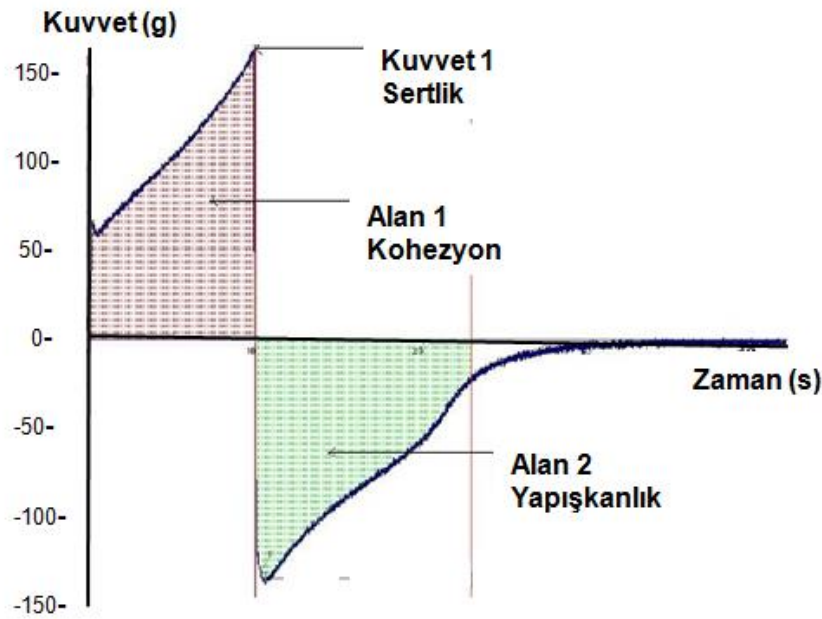
Şekil 1.11. Difüzyon üsteline bağlı salım mekanizmalarını gösteren salım profili.

1.11. Tekstür ya da Doku Profil Analizi (TPA)

Tekstür ya da doku profil analizi (TPA), yarı fizyolojik ve çevresel koşullarda, analiz edilen malzemenin mekanik özellikleri hakkında değerli bilgiler elde etmek için basit ve hızlı bir yöntemdir. TPA yarı katı sistemlerin ve farmasötik jellerin mekanik karakterizasyonu için uygulanabilir. Tekstür profil analizörü, gıda, ilaç, kozmetik, ambalaj ve tıbbi cihaz endüstrisinde geniş bir uygulama yelpazesine sahiptir. Tekstür analizörleri gıda endüstrisinde son derece yumuşak jellerden (pektin, diş etleri ve protein jöleleri) aşırı derecede sert ürünlere (badem, fındık, sert şeker) kadar gıdaların dokusunu kontrol etmek için sıklıkla kullanılır. İlaç endüstrisinde bandaj, krem, macun, losyon ve merhemlerin farklı özelliklerini analiz etmek için kullanılır. Kalite kontrolü ve

kalite güvencesi, farklı siparişler arasında tutarlılık ve tekrarlanabilirlik sağlamak için kullanılır. Tıp endüstrisinde, ekstrüzyon kuvvetini ve şırınganın keskinliğini ölçmek için kullanılabilir (Hurler ve ark., 2012; Kong ve ark., 2016; Froelich ve ark., 2016).

TPA, malzemedeki kontrollü kuvvetler uygulanarak gerçekleştirilir ve tepkileri deformasyon ve zaman formunda kaydeder. Bu mekanik özellikleri belirlemek için, analitik prob, tanımlanmış bir hızda tanımlanmış bir derinlikteki yarı katı bir cisim üzerine yerleştirilir. Kuvvet değişikliği zamana karşı grafiğe geçirilir. Tekstür analiz cihazından uygulama sonrasında elde edilen grafik üzerinde (Şekil 1.12); numunenin kuvvet tepkileri kaydedilir ve test edilmesi istenilen özellikler alan ve uzunluk ölçümleri yardımlarıyla belirlenir. Bir numunenin mekanik dokusal özellikleri, birincil parametrelere (sertlik, kohezyonluluk, esneklik, elastikiyet ve yapışkanlık) ve ikincil parametrelere (sakızimsılık, çiğnenebilirlik) ayrılabilir (Hurler ve ark., 2012; Kong ve ark., 2016; Froelich ve ark., 2016) .



Şekil.1.12. Tekstür profil analizinin tipik güç zaman eğrisi.

2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ

2.1. Hidrojellerle İlgili Yapılan Çalışmalar

Liu ve ark. (2009) tarafından yapılan çalışmada; kitosan-g-poli(akrilik asit)/vermikülit hidrojel kompozitleri çapraz bağlayıcı olarak metilenbisakrilamid (MBA) ve başlatıcı olarak da amonyum persülfat (APS) kullanılarak sentezlenmiştir. Kitosan-g-poli(akrilik asit)/vermikülit hidrojel kompozitleri metilen mavisinin sulu çözeltiden uzaklaştırılmasında kullanılmış ve kompozitteki vermikülit miktarı, pH, sıcaklık, zaman, derişim, sodyumdodesil sülfat derişimi ve iyonik şiddet gibi değişken parametrelerin adsorpsiyona olan etkileri incelenmiştir. Sonuç olarak pH, zaman ve boya derişiminin artışı ile adsorpsiyon kapasitesinin arttığını, fakat sıcaklık, iyonik kuvvet ve yüzey aktif madde derişiminin artmasıyla adsorpsiyon kapasitesinin azaldığı bulunmuştur. Hazırlanan materyalin adsorpsiyon kapasitesinin metilen mavisi için yüksek olduğu belirlenmiş ve adsorpsiyon izoterminin Langmuir izotermine uyduğu görülmüştür. Atık sulardan katyonik boyaların uzaklaştırılması işlemlerinde potansiyel adsorban olarak kullanılabileceği önerilmiştir.

Üstündağ ve Karaca (2009) çalışmalarında Kahverengi deniz yosunlarından elde edilen ve doğal bir biyopolimer olan aljinatın elektro çekimindeki zorlukların henüz aşılamadığını belirtmiştir. Bu çalışmada, sodyum aljinatın iki farklı derişimdeki (%1 ve %2) sulu çözeltileri, biyoyumlu sentetik bir polimer olan poli (vinil alkol)'ün sulu çözeltisi ile karıştırılmıştır. Farklı hacim oranlarındaki poli(vinil alkol)/sodyum aljinat karışım çözeltilerinden elektro çekim yöntemi ile nanolifli yüzeyler elde edilmiştir. Karışım çözeltilerine ait viskozite, yoğunluk, pH, elektrik iletkenliği ve yüzey gerilimi özellikleri tespit edildikten sonra elektro çekim yöntemi ile elde edilen yüzeyler, Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ile analiz edilmiş, ortalama lif çapları hesaplanmıştır. Böylece, çözelti parametreleri ile nanolif çaplarının ve yüzey özelliklerinin ilişkilendirilmesi hedeflenmiştir. Gerçekleştirilen deneysel çalışma ile sodyum aljinatın %1'lik derişiminde daha başarılı elektro çekim sonuçları alındığı görülmüştür. Ayrıca, yüksek viskozite ve pH, düşük elektrik iletkenliği ve yüzey gerilimi değerleri ile dikkat çeken 2/1 karışım oranındaki %9 poli(vinil alkol) %1

sodyum aljinat çözeltisinin elektro çekiminden optimum sonuçların alındığı boncuksuz, üniform ve ultra ince nanolifler elde edilmiştir.

Chang ve ark. (2010), karboksimetil selüloz ve selüloz kullanarak süper absorbent hidrojeller hazırlamışlardır. Burada epiklorohidrin (ECH) çapraz bağlayıcı olarak kullanılmıştır. Burada hidrojel yapısına katılan karboksimetil selülozun gözenek boyutunu etkilediği ve hazırlanan hidrojellerin denge şişme değerlerinin distile su içinde ve değişik fizyolojik sıvılarda yapıları bozulmaksızın ve dağılmaksızın başlangıç boyutlarının 1000 misline ulaştığını bulmuşlardır.

Özkahraman ve ark. (2014) yaptıkları çalışmada, poli(N-vinil kaprolaktam) mikrojellerinin sentezini ve karakterizasyonunu gerçekleştirmiştir. Mikrojellerin sentezi, sulu ortamda serbest radikal katılma polimerizasyonu ile emülsiyon polimerizasyonu tekniğine göre yapılmıştır. Farklı türde başlatıcı kullanımının ve farklı reaksiyon sıcaklıklarının etkisini belirleyebilmek amacıyla dört farklı mikrojel sentezlenmiştir. Mikrojellerin sentezinde başlatıcı olarak; 2,2'-azobisbütironitril (AIBN) ve 2,2'-azobis(2-metilpropionamid) dihidroklorür (AMPA) kullanılmıştır. Mikrojeller, AIBN veya AMPA başlatıcıları varlığında 70°C ve 80°C olmak üzere iki farklı sıcaklıkta sentezlenmiştir. Takiben sentezlenen tüm mikrojellerin reaksiyon verimleri belirlenmiştir. Elde edilen polimerlerin yapısal analizi, FTIR ve SEM kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ayrıca tüm mikrojel ürünlerin, zeta potansiyeli ve partikül boyutu dağılımı ölçümleri yapılmıştır. Çalışmada elde edilen sonuçlara göre, sentez reaksiyonları, AMPA başlatıcısı varlığında ve 70°C sıcaklığında gerçekleştirildiğinde en yüksek reaksiyon verimi elde edilmiştir.

Demirci ve ark. (2015), yaptıkları çalışmada, anyonik ve katyonik monomerler, 2-akrilamido 2-metil 1-propan sülfonik asit (AMPS) ve 3-akril amido propil trimetil amonyum klorür (APTMACl), ile bentonit ve kaolin içeren çapraz bağlı polimerik hidrojelleri kontrollü gübre salım sistemleri hazırlamak için sentezlemiştir. Bentonit ve kaolin killeri, pAMPS ve pAPTMACl hidrojellerinin içerisine sentez sırasında yerleştirilerek hidrojel-kil kompozitleri oluşturulmuştur. Sentezlenen pAMPS-bentonit, pAMPS-kaolin, pAPTMACl-Bentonit ve pAPTMACl-kaolin hidrojelleri FTIR spektroskopisi ile karakterize edilmiştir. Daha sonra sulu ortamlarda ve değişik pH'lerde şişme davranışları belirlenerek hazırlanan hidrojel-kil kompozitleri sentetik gübre (ammonyum fosfat, üre fosfat, üre) absorpsiyon ve salım özellikleri

belirlenmiştir. Buna göre pAMPS ve pAPTMACl hidrojellerinin killi kompozitlerinin temel hallerine göre daha fazla gübre absorpladığı belirtilmiştir. Ayrıca pAMPS-killi kompozit hidrojellerinin de pAPTMACl-killi kompozit hidrojellerine göre daha fazla gübre absorpladığı bulunmuştur. Hangi hidrojel-killi kompozitinin hangi gübre için salım sistemi uygunluğu belirlenerek potansiyel gübre salım sistemi olarak kullanılabilirliği öngörülmüştür.

İlgın ve ark. (2015), yaptıkları çalışmada, yeni pH'ye duyarlı poli(akrilamid-ko-2-(metakriloloksietiltrimetilamonyum klorür)/montmorillonit (p(AAm-ko-METAC)/MMT) kompozit superabsorbent hidrojellerinin hazırlanması ve karakterizasyonu ile beraber bunların seçici metal adsorpsiyon özelliklerini incelemişlerdir. Metal iyonlarının adsorpsiyonunun başlangıç besleme derişimi, temas süresi, metal çözeltinin pH'ye ve adsorbent dozlarına oldukça bağımlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Sonuçlar Langmuir ve Freundlich izotermi olarak analiz edilmiş ve adsorpsiyon kinetiği yalancı-ikinci-dereceden olarak bulunmuştur. Adsorpsiyon kapasitesi sırası $Zn^{2+} > Ni^{2+} > Cu^{2+} > Pb^{2+}$ olarak bulunmuş ve bunların maksimum adsorpsiyon kapasiteleri sırasıyla, ~320, 285, 240 ve 120 (mg/g) olarak bulunmuştur.

İlgın ve Gur (2015) yapmış olduğu başka bir çalışmada serbest radikal kopolimerizasyonuyla yeni bir süper emici polimer poli (2,3-epoksipropil metakrilat-ko-2-(metakriloloksietiltrimetilamonyum klorür), p(EPMA-ko-METAC) hazırlamıştır. Hidrojelin kimyasal yapıları FTIR ve elementel analizi ile doğrulamıştır. Hidrojel örneklerinin şişme davranışı zaman, pH, farklı ortamdaki iyonik güç olarak değişik deneysel şartlar altında incelemiştir. Bu çalışmanın ikinci bölümünde, süper emici hidrojinin sulu ortamdan Coomassie Parlak Mavi, (CBB) anyonik boya maddesinin uzaklaştırılması için test edilmiştir. Son olarak, hidrojellerin boya adsorpsiyon verileri Langmuir ve Freundlich izoterm modellerine göre modellenmiştir. Ayrıca, boya tutma işleminde kinetik parametreler farklı yalancı birinci ve ikinci dereceden kinetik modellere göre incelemiştir. Yeni süper emici polimer örneklerinin iyi bir anyonik boya emme yeteneğinin olduğu sonucuna varılmıştır.

2.2. Hidrojellerin İlaç Salım Sistemleri Üzerine Yapılan Çalışmalar

Yalçın ve ark. (2008) yapmış olduğu bir çalışmada insülinin kontrollü salınımı araştırarak glutraldehit (GA) ile çapraz bağlanmış agaroz filmleri insülin taşıyıcı sistemi olarak kullanılmıştır. Agaroz jellerin karakterizasyonu için şişme ve yüzey özellikleri araştırılmıştır. Agaroz filmlerin şişme oranını yaklaşık %93 olarak bulunmuş ve çapraz bağlama ile birlikte şişme oranının 1.63 kat azaldığı belirtilmiştir. Çapraz bağlayıcı oranının artması ile insülin salım oranının azaldığını ve maksimum insülin salınımının çapraz bağlayıcı içermeyen filmlerde 10 saat içerisinde %91.5 olarak elde edildiğini bulmuşlardır. Agaroz film yapısında bir çapraz bağlayıcı olan GA'nın derişiminin artırılması ile insülin salım oranının azaldığını fakat salım süresinin 18 saate çıktığını belirlemişlerdir. Çalışmada sentezlenen GA ile çapraz bağlı agaroz filmlerin kontrollü salım sistemleri için iyi bir taşıyıcı olduğunu bulmuşlardır.

Rao ve Ha (2009), pH'ye duyarlı akrilamid bazlı hidrojeller hazırlamışlar ve bu hidrojellerin şişme, difüzyon ve ilaç salınım özellikleri üzerine etkilerini incelemişlerdir. Bu çalışmada poli(akrilamid-ko-2-akrilamido-2-metil-1-propan-sulfonik asit-ko-akrilamidoglikolik asit) hidrojelleri sentezlenmiş ve FTIR, DSC ve XRD teknikleri kullanılarak karakterizasyonu incelenmiştir. Difüzyon katsayısı (n) 0.49 ile 0.59 arasında bulunmuştur. İlaç salınım çalışmalarında ise 5-florourasil kanser ilacı model ilaç olarak kullanılmıştır.

İmren ve ark. (2010), dekstran ve çapraz bağlayıcı olarak MBA ve ECH'i kullanarak hidrojel sentezlemişlerdir. Bu hidrojelleri oral-kolon spesifik polipeptid ilaçlar için değerlendirmişlerdir. Sentezlenen dekstran hidrojellerinin son zamanlarda sentezlenen dekstran hidrojellerinden daha fazla şişme oranına sahip olduğunu bulmuşlardır. Salım çalışmaları için Bovin Serum Albümin (BSA) kullanmışlar ve canlı dışı salım çalışmalarını gastrointestinal sistemlerde gerçekleştirmişlerdir. Bu hidrojellerin yüksek şişme yeteneklerinden dolayı BSA salınımının beklenenden yüksek olduğunu göstermişlerdir.

El-Sherbiny ve ark. (2011), pH'ye duyarlı Na-Aljinat bazlı d,l-laktik-ko-glikolik asit kaplı nanopartikülleri sentezleyerek, karakterizasyonunu araştırmışlardır. Sentezlenen nanopartiküller silimarın salımında kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar

aljinat miktarının ve kurutma yönteminin hazırlanan parçacıkların karakteristiği üzerinde etkisi olduğunu göstermiştir.

Gökçe ve ark. (2012), yaptıkları çalışmada, dünya genelinde son 31 yılda yapılan çalışmalar içerisinde, kontrollü ilaç taşıma sistemi olan ve çapraz bağlayıcı ilavesi ile biodegradasyona uğratılmış büyüme faktörü emdirilen hidrojel, kıkırdak dejenerasyonunun tedavisindeki yeri sistematik olarak incelenerek konu hakkında daha büyük bir fotoğrafı görebilmeyi amaçlamıştır. Çapraz bağlayıcı ilavesi ile biyodegradasyon süresi uzatılan ve içerisine büyüme faktörü emdirilmiş kontrollü ilaç taşıma sistemi olan hidrojel, kıkırdak hasarı tedavisindeki yeri hakkında yeterli bir kanıt bulunamamıştır. Klinik kullanımına ilişkin yorum yapabilmek amacıyla *in vivo*, daha uzun dönem fonksiyonel sonuçlar veren, randomize kontrollü çalışmalara gereksinim duyulduğunu ifade etmişlerdir.

Ayhan ve Ayhan (2014) yaptıkları çalışmada pEG bazlı hidrojellerin sentezi, elde edilen hidrojellerin karakterizasyonu ve bu hidrojellerin kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanımlarının incelenmesini amaçlamıştır. Farklı özelliklere sahip pEG bazlı hidrojellerin fotopolimerizasyon yöntemi ile fotobaşlatıcı kullanılarak serbest-radikal fotopolimerizasyonuyla sentezi gerçekleştirilmiştir. Burada yüksek biyouyumluluğu nedeniyle poli(etilenglikol) diakrilat (pEGDA) makromeri; çapraz bağlayıcı olarak etilen glikol dimetakrilat (EGDMA), fotobaşlatıcı olarak ise 2,2-dimetoksi-2-fenilasetofenon (DMPA) kullanılmıştır. Makromer oranı ağırlıkça %30, 50 ve 100; çapraz bağlayıcı oranı ağırlıkça %0.25, 1 ve 3; fotobaşlatıcı oranı ağırlıkça %0.1, 0.5 ve 1 değerlerinde değiştirilerek bileşen miktarlarının hidrojellere etkisi araştırılmıştır. Bu kapsamda hidrojellerin dinamik şişme davranışları ve ilaç salım için uygunluğu denenmiştir. Karakterizasyon kapsamında ATR-FTIR spekturumları alınmıştır. Ağırlığı ve yüklenen ilaç miktarları bilinen kuru polimer disklerin, iyon şiddeti ayarlanmış pH 7.4-1.2 tampon çözeltilerinde ve 37°C’de ilaç salım deneyleri gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın son bölümünde ise sentezlenen ilaç yüklü hidrojellerin ilaç aktiviteleri *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* bakteri kültürlerinin kullanıldığı ortamda test edilmiştir. pH 1.2’de gözlenen ilaç salım hızlarının her iki tip hidrojel için de pH 7.4’e göre oldukça hızlı olduğu gözlenmiştir. Hidrojellerdeki transport mekanizması ise yaygın olarak kullanılan yarı-ampirik bir eşitlikle belirlenmiştir. İlaç yüklü hidrojellerin seçilen bakterilerin üremesini engellediği

görülmüştür. Sonuç olarak, sunulan bu çalışmada sentezlenen tüm hidrojellerin kontrollü ilaç salımı için uygun olduğu bulunmuştur.

Ekici ve Tetik (2015) yapmış oldukları çalışmada etilen glikol dimetakrilat ile çapraz bağlanmış Laponit, poliakrilamid ve poli (3-akrilamidopropil) trimetilamonyum klorürden oluşan poliamfolit hidrojelleri (PAH'lar) sentezlemiş ve çevresel duyarlılıkları için ve aktif ilaç ajanı parasetamol salımını kontrol etme kabiliyetleri ile karakterize etmişlerdir. Üç PAH laponitin toplam monomerin ağırlık oranını %7, 15 ve 29 olarak alarak sentezlenmiştir. PAH'lar çeşitli ortamlarda gerçekleştirilen şişme ölçümleri, FTIR ve TGA kullanılarak karakterize edilmiştir. Hidrojellerin, çevresel pH, iyonik kuvvet ve elektrik alanındaki değişikliklere ne derecede tepki vereceğini ve bu tepkinin ne kadar hızlı olacağını belirlemek için, tüm hidrojellerde denge şişme çalışmaları yapılmıştır. Parasetamol, hidrojellere yüklenmiş ve pH ve elektrik alanındaki değişimlerin bir fonksiyonu olarak tampon çözeltilerde salınmıştır.

Khoeve ve Kardani (2014) çalışmalarında fotopolimerizasyon tekniği kullanarak amfifilik hidrojeller sentezlemişler ve çalışmanın başarısını ölçmek için kuersetin yüklü ve yüklü olmayan nanopartikül içeren hidrojellerin salım davranışlarını incelemişlerdir.

Althans ve ark. (2014) ise poli-izopropilakrilamid (pNIPAM) bazlı hidrojel kullanarak kuersetin molekülünün sudaki çözünürlüğünü artırmış ve etanoldeki stabilitesini detaylı bir şekilde incelemiştir.

2.3. PHEMA Hidrojelleri ile İlgili Yapılan Çalışmalar

PHEMA hidrojellerin ilk uygulaması; kontakt lensler olarak ortaya çıkar. Mekanik kararlılıklarının iyi oluşu, ışık geçirgenliği, sertliği ve kararlılığı, yüksek oksijen geçirgenliği ve uygun kırınım indisine sahip oluşları, kontakt lenslerde kullanılmalarının temel nedenlerindendir. 1950'ler polimerize HEMA maddesinden yapılan hidrojel lenslerin (su içeren) girmesi ile çok önemli bir sürecin başlamasına sebep olmuştur. Yumuşak kontakt lensler, HEMA'nın az miktarda EGDMA ile çapraz bağlanmasıyla hazırlanırlar. Bu ilk yumuşak lens; Prag'da Otto Wichterle, Daroslav Lim ve Maximillian Dreifus tarafından üretilmiştir (George ve ark., 2004; Güngör ve Erkan 2004).

PHEMA hidrojel­leri, doğal dokuya benzerliği, biyolojik reaksiyonlarda inert olması, bozulmaya karşı direnç göstermesi, metabolitleri vücut tarafından emilimine gösterdiği direnç, ısıyla steril edilebilir olması, farklı şekil ve formlarda hazırlanabilir olması ve sahip olduğu su içeriği nedeniyle kontakt lenslerin yapımında, implantlarda, doku iskelelerinde ve ilaç salım sistemleri gibi biyomedikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Teichroeb ve ark., 2008).

HEMA suda çözünebilen bir monomer olup -20°C 'den $+10^{\circ}\text{C}$ 'ye kadar düşük sıcaklıklarda polimerize edilmektedir. PHEMA jelleri özellikle biyolojik dokulara gösterdiği uyumluluk sebebiyle yaygın olarak kullanılan ve bu sebeple de kontrollü ilaç salım sistemlerinin geliştirilmesinde geniş araştırmaların yapıldığı polimerlerdir. Ancak iyonik olmayan (nötral) yapısı nedeniyle su içinde şişme özellikleri oldukça düşüktür. Ayrıca pH değişimleri karşısında herhangi bir duyarlılığının olmayışı da kullanım alanını kısıtlamaktadır. Buradan yola çıkılarak değişik malzemelerin ilavesiyle yeni hidrojellerin eldesi, şişme kapasitesi ve salım özelliklerinin geliştirilmesi amaçlanmaktadır.

Lu ve ark. (2014) yaptıkları çalışmada şablon molekülü, fonksiyonel monomer ve çapraz bağlayıcı olarak sırasıyla gatifloksasin (GFLX), hidroksietil metakrilat (HEMA) ve etilen kullanılarak çökeltme polimerizasyonu yöntemiyle moleküler olarak baskılanmış poli(hidroksietil metakrilat) mikroküreleri (pHEMA MIPM) hazırlamışlardır. Polimerizasyonda tepkime ortamı, başlangıç toplam monomerleri, çapraz bağlayıcı ve moleküler baskının sistematik olarak etkileri araştırılmıştır. Çözelti öncesi GFLX ve HEMA arasındaki etkileşim UV-Visible Spektrofotometre ile çalışılmış ürünlerin hem boyutu hem de morfolojisi bir SEM ile karakterize edilmiştir. Toplam başlangıç monomeri derişimi %1 hacimde olduğunda (EGDMA içeriği %70 mol) bir grup aynı formda pHEMA MIPM'ler farklı GFLX/MAA molar oranlarında hazırlanmış ve çap aralığı 2.06 ± 0.07 ile 2.82 ± 0.20 μm olarak bulunmuştur. İlaç yükleme ve *in vitro* salınım deneylerinin sonuçları, pHEMA MIPM'lerin baskın olmayanlardan daha yüksek bir GFLX yükleme içeriği ve daha kabul edilebilir bir sürekli salınım elde edebildiğini göstermiştir.

Tomic ve ark. (2014) yaptıkları çalışmada HEMA, itakonik asit (IA) ve farklı poli (alkilen glikolmetakrilat)'larla (p(HEMA/IA/PAGM)) yeni tür hidrojeller sentezlemişlerdir. P(HEMA/IA/PAGM) kopolimerik hidrojellerin doğası ve doğal

özellikleri üzerinde polimerin değişik uzunluklarının yan zincirlerindeki propilen glikol (PG) ve etilen glikol (EG) birimlerinin ve ana zincir gruplarındaki akrilik veya metakrilik asit kalıntılarıyla farklı PAGM bileşenlerinin etkisini incelemişlerdir. P(HEMA/IA/PAGM) örneklerinin pH duyarlılık davranışları şişme testleri ile belirlenmiştir. Hidrojel yapısı ve morfolojisi, kimyasal yapılarını ve gözenek boyutundaki farklılıklarını doğrulayan FTIR spektroskopisi ve SEM ile karakterize edilmiştir. P(HEMA/IA/PAGM) hidrojellerinin kesilme modülü değerleri pHEMA'ninkine yakın, ancak p(HEMA/IA)'nin değerinden biraz düşük olduğu sonucu bulunmuştur. P(HEMA/IA/PAGM) örneklerinden sefaleks (CEX) ilaç salınım profillerinin PAGM bileşenine bağımlı olduğu bulunmuş. IA'nın varlığı aynı zamanda CEX'in salınım oranını etkilemiş ve IA daha fazla hidrofilik PAGM bileşeni ile kombine edildiğinde daha hızlı salınımına yol açmıştır. P(HEMA/IA/PAGM) *in vitro* sitotoksitesinin bir yorumu, iyi bir hücre yaşayabilirliği göstermiştir. Elde edilen sonuçlar, p(HEMA/IA/PAGM) hidrojel özelliklerinin PAGM bileşenine önemli ölçüde bağımlı olduğunu, yani yan zincir türlerinin bu tür biyomalzemelerin özelliklerini ayarlamak için kullanılabileceğini belirtmiştir. P(HEMA/IA/PAGM) kopolimerik hidrojellerin özellikleri ile biyomedikal ve biyoteknolojik alanlarda ve kontrollü ilaç dağıtımında uygulanabileceğini öngörmüşlerdir.

Kotanen ve ark. (2015) iyonlaşabilen 2-(dimetilamino)etil metakrilat (DMAEMA) ve tetra(etilenglikol) diakrilat (TEGDA) ile farklı derişimlerde çapraz bağı (%1, 3, 5, 7, 9 and 12 mol) pHEMA-bazlı hidrojelleri sentezlemiş ve hidrasyon derecelerini, camsı geçiş sıcaklıklarını ve aminlere bağlandığı bilinen zwitterionik bir ilacı temsil eden Coomassie Parlak Mavisi'nin (CBB) dağılımını çalışmışlardır. UV-Vis spektroskopisi ile hidrasyon derecesinin monoton bir azalmasına göre TEGDA miktarı (% mol) ya da çapraz bağ yoğunluğu fonksiyonuna göre CBB'nin hidrojellerin içine dağılma katsayısı ortalama 6.69 ± 0.12 olarak bulunmuş fakat monoton olarak 6.54 (%1 mol)'den 6.84 (%12 mol)'e yükselmiştir. DMAEMA'nın yokluğunun CBB'nin dağılma katsayısını 6.5'den 4.1'e düşürdüğü bulunmuştur. DMAEMA'nın varlığı, kompleks oluşumunu teyit eden CBB yüklemesinde 1.44 kat artışa neden olmuştur. DMAEMA'nın bulunmaması halen CBB'nin hidrojel içine kayda değer bir şekilde dağılmasına neden olmuş, bu durum CBB ile DMAEMA arasındaki afinitenin dağılma katsayısını kontrol eden tek ilişkinin olmayabileceğini düşündürmüştür.

El-Arnaouty ve ark. (2015) yaptıkları çalışmada bütül metakrilat/akrilamidin radyasyona bağlı kopolimerizasyonunu araştırmışlardır. Işınlama dozu arttıkça jelasyon yüzdesi artmakta ve 30 kGy radyasyon dozu ile maksimum jelleşme (%) elde edilmiştir. Hazırlanan hidrojellerin çeşitli koşullardaki denge şişme çalışmaları sulu bir solüsyonda gerçekleştirilmiştir. 4-7.5 aralığındaki pH hassasiyeti araştırılmıştır. P(BMA/AAm) şişme davranışının pBMA ve pAAm'nin şişme davranışından daha yüksek olduğu bulunmuştur. Şişme kinetiği ve difüzyon mekanizması, suya nüfuz etmenin Fick olmayan taşıma mekanizmasına uyduğunu göstermiştir. Hazırlanan hidrojellerin karakterizasyonu ve seçilen bazı özellikleri FTIR, XRD, TGA ve SEM kullanılarak değerlendirilmiştir. Hazırlanan hidrojin ilaç salınım özellikleri antikoagülan ilaç olarak heparin kullanılarak incelenmiştir. Hazırlanan hidrojin her bir bileşimi, ilaç bağlama afiniteleri ve su alımı oranları da dahil olmak üzere katkıda bulunan bir çok faktör tarafından ilaç salınımının yönetildiğini bulmuştur.

Das ve Pal (2015), yaptıkları çalışmada dekstrin ve pHEMA bazlı çapraz bağlanmış hidrojel (c-Dxt/pHEMA) kullanarak siprofloksasin hidroklorür iletimi için oral yol uygulamasını bildirmişlerdir. FTIR spektrumları, XRD analizleri, UV-VIS-NIR spektrumları, FESEM ve E-SEM analizleri, reolojik özellikler, jel kinetiği, şişme-büzülme özellikleri ve hidrojin biyolojik parçalanma çalışması gibi çeşitli karakteristik özellikleri incelenmiştir. Katı hal UV-VIS-NIR analizleri ile birlikte FTIR, XRD, ilaç ve hidrojel matris arasındaki iyi uyumluluğu açıklamıştır. *In vitro* salım çalışması, c-Dxt/pHEMA'nın siprofloksasini sürekli bir şekilde serbest bıraktığını (ilacın %33.75'inin 18 saat içinde serbest bırakıldığını) göstermiştir ve siprofloksasin taşıyıcısı için umut verici bir matris olması beklenmiştir. Salım kinetiği ve mekanizması, ilaç salınımının birinci dereceden kinetik ve Fick olmayan difüzyon mekanizmasını izlediğini önermiştir. Son olarak, hidrojel siprofloksasin taşıyıcısı olarak 3 aya kadar mükemmel fiziksel stabilite göstermiştir.

Galante ve ark.'nın (2015) çalışmasındaki temel amacı, daha önce hiç araştırılmamış olan yumuşak kontak lensler (SCL)'lerde kullanılan hidrojellerden ilaç salımı sırasında göz kırpmasından kaynaklanan tekrarlayan yük ve sürtünme döngülerinin etkisini incelemektir. Model materyal olarak iki HEMA bazlı hidrojel, pHEMA-T ve pHEMA-UV kullanılmıştır. Levofloksasin model ilaç olarak seçilmiştir. Hidrojeller yapısal ve fizikokimyasal özellikleriyle tam olarak karakterize edilmiştir.

pHEMA-UV'nin pHEMA-T'den daha fazla yüzeysel gözeneklilik ve daha kısa menzil sergilediğini gözlemlemişler. Yük ve sürtünme döngülerinin, pHEMA-UV hidrojellerinden ilaç salımını arttırdığını gözlemlemişler. Gözyaşı akışından kaynaklanan ilaç seyreltmesini hesaba katan basit bir matematiksel modelin uygulanması bu hidrojel üzerinde kırpmanın neden olduğu ilaç salınımının artırılmasının *in vivo* koşullarda önemli olabileceğini göstermiştir. Bunun aksine, pHEMA-T'den daha uzun süreli ilaç salınımının sürtünme döngüleri ve yükten etkilenmediği sonucuna ulaşılmıştır. Sonuç olarak, hidrojellerin fizikokimyasal ve mikroyapısal özelliklerine bağlı olarak kırma faktörünün SCL'ler tarafından göze verilen ilaç miktarını etkileyebilecek bir faktör olduğunu öngörmüşlerdir.

Liu ve ark. (2015), katyonik poli(hidroksietil metakrilat)-g-poli(karboksibetain metakrilat ester) (pHEMA-g-PCBMAE) hidrojellerini (HCG'ler) geri dönüşümlü ilave dağılma zincir transfer (RAFT) polimerizasyonu ile sentezlemiştir. HCG'ler, FTIR, SEM ve şişme davranışlarıyla karakterize edilmiştir. HCG hidrojellerinin PCBMAE hidrojel ile karşılaştırıldığında mekanik kuvvetlerinin arttığı bulunmuştur. Buna ek olarak, katyonik HCG'lerin mükemmel antibakteriyel özellikler sergilediği de gözlenmiştir. Denge şişme oranları, mekanik özellikler ve ilaç salım davranışlarının jellerin besleme oranları ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Tetrasiklin hidroklorür (TCHC) salınım sonuçları, jel ağ yapısında HEMA içeriğini artırarak HCG'lerden salınan ilacın uzatılabileceğini göstermiştir.

Mahattanadula ve ark. (2016), yaptıkları çalışmada, ilaç taşıyıcılar olarak, kitosan-fonksiyonlu poli(2-hidroksietilmetakrilat) (CS/pHEMA) çekirdek-kabuk mikrojellerinin değerlendirilmesini sunmaktadır. CS/pHEMA mikrojelleri, çapraz bağlayıcı olarak metilenbisakrilamid (MBA) ile serbest emülsiyon polimerizasyonu ile hazırlanmıştır. Model ilaç olarak salisilik asit (SA) kullanılarak ilaç yüklemesi çalışması gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar, bağlanma verimliliğinin (BV), ilaç-mikrojel oranı arttıkça arttığını göstermiştir. Yüksek BV, 0.01 g'dan 0.03 g'a kadar MBA miktarı artırılarak, çapraz bağlanma derecesinin artması ile başarılabildiğini bulmuşlardır. Buna ek olarak, en yüksek salım verimliliği (%61.1) pH 3'te gözlenmiştir. SA'nın en yüksek salımı (%60) pH 2.4'te fark edilirken, en düşük salım (%49.4) pH 7.4'de elde edilmiştir. Dahası, SA'nın en yüksek salımı, 0.2 M NaCl varlığı ile geliştirilmiştir. CS/pHEMA'nın

pH ve iyonik duyarlılığını, özellikle oral alım için sürekli salınımlı bir cihaz olarak yararlı olabilir olduğunu öngörmüşlerdir.

Moghadam ve Pioletti (2016), yaptıkları çalışmada, HEMA bazlı biyolojik olarak bozunabilir foto çapraz bağlı hidrojellerin orjinal bir formülasyonunu sunmuştur. Hidrojeller, hidrojellerin omurgasına bir tetra-fonksiyonel zincir transfer maddesi sokularak elde edilmiş, yıldız şeklindeki bir yapıda kısa uzunluklu pHEMA zincirlerinden oluşturulmuştur. Hidrojeller hidrolitik bölünmeye duyarlı biyolojik olarak parçalanabilir bir N,O-dimetakriloil hidroksilamin (DMHA) molekülü ile çapraz bağlanmışlardır. Mekanik yüklemeye tabi tutulan bu hidrojellerin bozunma özelliklerini belirlemişlerdir. Geliştirilen hidrojellerin uzun süreli bozunmaya uğradığını ve özellikle yük taşıyıcı uygulamalar için uygun, biyolojik olarak parçalanabilir bir hidrojelin mekanik özellikleri geliştirmek ve düşük moleküler ağırlıklı bozunma ürünleri gibi iki temel gereksinimini karşıladığını göstermişlerdir.

Beagan ve ark. (2016), bir dizi poli(2-hidroksietilmetakrilat-graft-folik asit) (FAHEMA) sistemlerini, bir esterifikasyon reaksiyonu yoluyla folik asitin (FA) poli(2-hidroksietilmetakrilat) aşılmasıyla sentezlemişlerdir. Bu kopolimerlerin yapısı NMR ve CHN analizleri ile teyit edilmiştir. Bu malzemelerin ısı davranışı DSC ve TGA analizleri ile karakterize edilmiştir. Serbest bırakma işleminden önce ve sonra FAHEMA filmlerinin yüzey morfolojisi SEM yöntemi ile incelenmiştir. FAHEMA malzemelerinden farklı pH ortamlarında salınan kümülatif FA salınımı 72 saat boyunca vücut sıcaklığında bir retro-esterifikasyon reaksiyonu yoluyla oluşmuştur. Dinamik salınım üzerindeki pHEMA şişme derecesi, FA içeriği ve pH ortamının etkisi incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar, salım işleminden çıkarılan FA'nın sudaki çözünürlüğünün literatür raporlarına kıyasla çok daha iyi olduğunu göstermiştir. Farklı pH ortamlarında suyun pHEMA matrisi ve FA'nın FAHEMA malzemeleri vasıtasıyla difüzyonunun, Fick modellerine mükemmel şekilde uyduğunu da ortaya koymuştur. Kinetik çalışmadan, başlangıçta ağırlıkça %10 ve %20 FA içerikli kopolimerler ile salım performansının elde edildiği sonucuna varılmıştır.

Lee ve ark. (2016), çalışmalarında pHEMA-hidrojel kontakt lenslerine E vitamininin yüklenmesinin, ilacın yüklenmesini veya ilaç bırakma süresini artırarak oküler ilaç dağıtımını geliştirdiğini varsaymıştır. PHEMA hidrojel kontakt lenslerine E vitamininin yüklenmesi, bir hidrofil ilaç ikamesi (Alexa Fluor 488 boya) ve iki hidrofilik

glokom ilacın (timolol ve brimonidin) lenslere sırasıyla %37.5, %19.1 ve %18.7 oranında yüklenmesini önemli ölçüde arttırmıştır. Bununla birlikte, bırakma süresi önemli ölçüde değiştirilmemiştir. Daha sonra, E vitamininin lipofilik doğasının artan ilaç yüklemesine bağlı olduğu varsayılmıştır. Bu nedenle, başka bir lipofilik vitamin, A vitamininin birlikte uygulanmasının ilaç takas teslimatına etkilerini araştırılmıştır. A vitamininin yüklenmesinin, ilaç taşıyıcı pHEMA-hidrojel kontakt lenslerine yüklenmesini %30.3 oranında arttırdığını bulmuştur. E vitamini yüklemesine benzer şekilde, A vitamini yüklemesinin, ilacın veya ilaç taşıyıcının serbest bırakma süresini önemli ölçüde değiştirmediği sonucuna varılmıştır.

Barkhordari ve Yadollahi (2016) yaptıkları çalışmada, gastrointestinal kanal koşullarında katmanlı çift hidroksitler (LDH-İlaç) nanohidratları için koruyucu bir kapsül olarak pH'ye duyarlı karboksimetil selüloz (CMC) tanecikleri önermişlerdir. Model ilaç olarak sefalekssin (CPX), birlikte çökeltme yöntemi ile LDH katmanları arasına ilave edilmiştir. Elde edilen nanohybrid (LDH-CPX) karboksimetil selüloz ile birleşerek nanokompozit hidrojel boncuklar hazırlamak için kullanılmıştır. Sentezlenen ürünler FTIR, XRD ve SEM analizi kullanılarak karakterize edilmiştir. *In vitro* ilaç salım testleri, kontrollü bir ilaç verme sistemi olarak bu yeni nanokompozit boncukların etkinliğini kanıtlamak için gastrointestinal sistemi taklit eden koşullarda gerçekleştirilmiştir. İlaç salınım testleri ile mide pH'sine karşı daha iyi bir koruma ve CMC ile kapsüllenmiş LDH-CPX nanohybridleri için bağırsak yollarında kontrollü bir salıma neden olduğunu bildirmişlerdir.

Ekici (2016), çalışmasında Kitosan (CS), poli(2-akrilamido-2-metilpropansülfonik asit) (pAMPS) ve poliakrilamid (pAAm) hidrojelleri içeren, üçlü, iç içe geçmiş ağ yapılı hidrojelleri (IPNHs) ve sadece kitosan hidrojellerini sentezlemiş ve model ilaç olarak seçilen 5-Florourasil (5-FLU) biyoetken moleküllerinin denetimli salınımını araştırmıştır. IPNHs; çapraz bağlayıcı olarak seçilen glutaraldehit (GLU) ve N,N'-metilenbisakrilamid (MBA) varlığında monomerlerin radikalik polimerleşmesi ile hazırlanmıştır. Hidrojellerin spektroskopik analizleri; FTIR spektroskopisi ile yapılmıştır. IPNH'lerin kinetik ve dinamik şişme çalışmaları 37°C'de; mide sıvısına (pH=1.1) ve ince bağırsak sıvısına (pH=7.4) benzetilmiş tampon çözeltilerde gastrointestinal ilaç salımı çalışmaları için *in vitro* olarak araştırılmıştır. Şişme ve ilaç salım deneysel verileri; şişme ve salım proseslerinin ikinci dereceden kinetiğe

uyduğunu göstermiştir. Tutuklanan biyoetken türlerin IPNH'lerden ve kitosan hidrojellerinden salımının; hidrojel bileşimi ve ortamın pH'sine bağlı olduğu anlaşılmıştır. Sonuç olarak; kitosan temelli IPNH'lerin; oral gastrointestinal salım sistemlerindeki formülasyonlar için ümit verici adaylar olabileceği söylenmiştir.

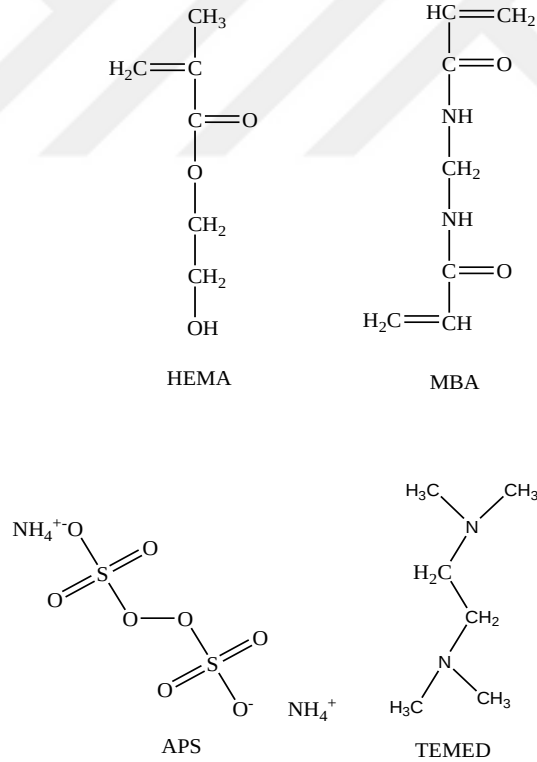


3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Deneysel çalışmaların ilk aşamasında triptaminden elde edilen monomerin sentezi ve bu monomerin karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir. İkinci aşamada elde edilen monomerden çapraz bağlı jel formunda hidrojeller elde edilmiştir. Deneyler sırasında kullanılan bazı kimyasal maddeler (Şekil 3.1) ve özellikleri Çizelge 3.1’de verilmiştir.



Şekil 3.1. HEMA, MBA, APS ve TEMED’in kimyasal yapıları.

Çizelge 3.1. Kullanılan kimyasal maddeler ve özellikleri

Madde	Formül	Saflık %	Molekül ağırlığı (g/mol)	Yoğunluk (g/ml)	Firma
Triptamin	C ₁₀ H ₁₂ N ₂	98	160.21	-	Sigma
Metakriloil klorür	C ₄ H ₅ ClO	97	104.54	1.08	Acros
Trietlamin	C ₆ H ₁₅ N	99	101.19	0.726	Merck
2-HidroksietilMetakrilat	C ₆ H ₁₀ O ₃	99	130.15	1.073	Merck
N.N'-Metilenbisakrilamid	C ₄ H ₇ NO	99	154.17	-	Sigma
Amonyum persülfat	(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈	99	228.18	1.98	Sigma
TEMED	C ₆ H ₁₆ N ₂	99	116.21	0.77	Merck

3.1.2. Kullanılan diğer kimyasallar

Deneysel çalışmalarda değişik amaçlarla analitik saflıkta hidroklorik asit (HCl), sodyum hidroksit (NaOH) pelletleri, tetrahidrofuran (THF), kloroform (CHL), etil asetat (EtOAc), metanol (MeOH), etanol (EtOH), aseton (Me₂CO), n-hegzan (n-hex), diklorometan (DCM), 1-bütanol (BuOH), dimetilsülfoksit (DMSO), petrol eteri (PEt) kullanıldı.

İlaç salım çalışmalarında model ilaç olarak kullanılan Sodyum diklofenak ve Sodyum ampisilin sırasıyla Acros ve yerel bir ilaç firmasından temin edilmiştir.

Hidrojenlerin sentezi, yıkanması ve salım denemelerinde kullanılmak üzere çözeltilerin hazırlanması işlemlerinde bidistile saf su kullanılmıştır.

3.1.3. Kullanılan çözeltilerin hazırlanması

pH 1.2 Suni Mide Sıvısı

Hidroklorik asit, derişik	7.00 mL
Sodyum klorür	2.00 g
Distile su	1000 mL

Hazırlanışı: Sodyum klorür distile suyun bir kısmında çözüldükten sonra derişik hidroklorik asit ilave edilmiştir. Elde edilen çözeltinin pH'si gerektiğinde 1 M HCl

çözeltisi veya 1 M NaOH çözeltisi ile 1.2'ye ayarlanarak bidistile su ile 1000 mL'ye tamamlanmıştır.

pH 7.2 Fosfat Tamponu

I. 0.2 M Monobazik potasyum fosfat (KH_2PO_4) çözeltisi	250 mL
II. 0.2 M Sodyum hidroksit (NaOH) çözeltisi	173 mL
Distile su	1000 mL

Hazırlanışı: 250 mL I. çözelti üzerine 173 mL II. çözelti eklenip bidistile su ile 1000 mL'ye tamamlanmış ve KH_2PO_4 veya NaOH çözeltisi ilave edilerek istenilen pH'ye ayarlanmıştır.

Besiyerler

Bakterilerin aktifleştirilmesi için Nutrient Broth (Merck) ve antibakteriyel etki testlerinde de Müller Hinton Agar (Merck) besiyerleri kullanılmıştır.

Müller Hinton Agar Besiyeri

İçerik (g/L): Meat infusion 2.0; casein hydrolysate 17.5; nişasta 1.5; agar-agar 13.

Hazırlanışı: 34 g/L. pH: 7.2 ± 0.2 (25°C)

Sterilizasyon: 15 IBS basınç altında 121°C 'de 15 dak otoklav edilir.

Nutrient Broth Besiyeri

İçerik (g/L): Pepton 5.0; meat ekstrakt 3.0

Hazırlanışı: 8 g/L. pH: 7.0 ± 0.2 (25°C)

Sterilizasyon: 15 IBS basınç altında 121°C 'de 15 dak otoklav edilir.

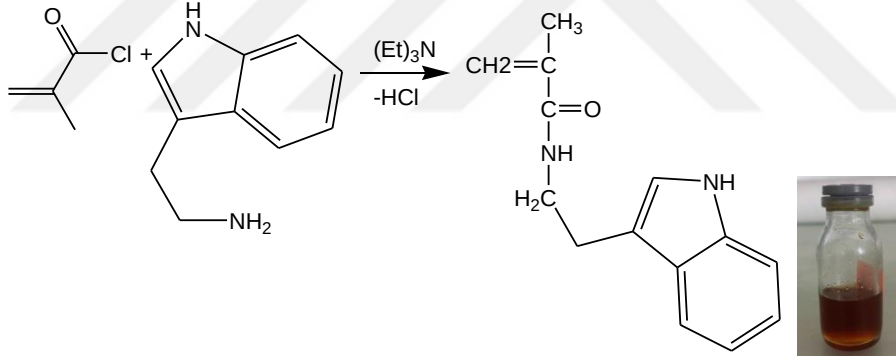
3.2. Yöntem

3.2.1. 2-(3-indol-il)etilmetakrilamid monomerinin sentezi

Monomer sentezinde triptaminden (2-(3-indol-il)etilamin) 4 g (25 mmol) alınmıştır ve üzerine 50 mmol trietilamin (TEA) ilave edilmiştir. Çözücü olarakda

yaklaşık 70 mL THF ilave edilip, bir balona konulmuştur. Hazırlanan bu çözelti manyetik bir karıştırıcı ve buz banyosu bulunan düzenek içerisine yerleştirilmiştir. Kullanılan triptamin ile aynı stokiyometrik oranda metakriloil klorür ve yaklaşık 50 mL THF ile hazırlanan diğer bir çözelti bir damlatma hunisi aracılığı ile tepkime hızı kontrol edilerek dikkatli ve yavaş bir şekilde buz banyosu içinde bulunan çözelti üzerine ilave edilmiştir. Damlatma hunisindeki çözeltinin tamamı bittikten sonra karıştırmaya oda sıcaklığında gece boyunca devam edilmiştir. Reaksiyon bittikten sonra monomerin izolasyonu amacıyla tepkime sonucu oluşan tuzlar süzölmüş ve geriye kalan organik faz çözücüsünden vakum altında uzaklaştırılmıştır. Organik faz etil asetat/kloroform çözücü sistemi ile kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Elde edilen ham ürün ince tabaka kromatografisi ile takip edilmiştir.

Bu işlemler sonucunda amin ile metakriloil klorür arasındaki nükleofilik sübstitüsyon tepkimesi sonucu N-metakrilamid türü monomer sentezlenmiştir. Bu tepkime aşağıdaki gibidir:



Sentezlenen 2-(3-indol-il)etilmetakrilamid, IEMA, (C₁₄N₂OH₁₆, 228g/mol, sıvı) monomerin FTIR ve ¹H ve ¹³C NMR spektrumları ile karakterizasyonu yapılmıştır.

3.2.2. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin sentezi

Poli(2-hidroksietilmetakrilat-ko-2-(3-indol-il)etilmetakrilamid), p(HEMA-ko-IEMA), hidrojelleri serbest radikalik katılma polimerizasyonu ile sentezlenmiştir. Hidrojel sentezinde kullanılacak olan bileşenler her iki monomere göre mol bazında belli bir oranla hesaplanmış (Çizelge 3.2) ve sentezler buna göre gerçekleştirilmiştir.

Önce HEMA ve IEMA monomerleri uygun hacimli cam şişede Çizelge 3.2’de verilen miktarlarda karıştırılmış ve molce %0.25 çapraz bağlayıcı (MBA) ilave edilmiştir. Çapraz bağlayıcının monomer içerisinde tamamen çözünmesi sağlandıktan sonra hızlandırıcı olarak 100 µL TEMED ilave edilmiştir. Karışım vorteks ile iyice karıştırıldıktan sonra monomer miktarına göre molce %1’lik (0.25 mL suda çözünmüş) APS çözeltisi reaksiyon karışımına ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımı tekrar homojen olarak karıştırılmış ve yaklaşık 5 mm çapındaki plastik pipetlere (bir ucu kapatılmış) doldurulmuştur. Karışımlar 50°C sıcaklıkta su banyosunda 60 dak bekletilmiştir. Polimerizasyon reaksiyonun gerçekleşmesi için 12 saat beklendikten sonra pipetlerden çıkarılan hidrojeller ortalama 6 mm uzunlukta olacak şekilde kesilerek saf su içerisinde 2 gün boyunca yıkanmıştır. Her 8 saatte bir suyu değiştirilen jellerden reaksiyona girmemiş reaktif türlerin (monomer, çapraz bağlayıcı ve başlatıcı) uzaklaştırılması sağlanmıştır. Yıkama süresi sonunda 35°C’deki vakum etüvünde kurutulan jeller karakterizasyon ya da uygulama denemelerinde kullanılmak üzere nem almayacak şekilde depolanmıştır. Kuru ve şişmiş jellerin dijital fotoğrafı Ek 1’de gösterilmiştir.

Çizelge 3.2. Hidrojellerin sentez bileşimleri

Hidrojel	HEMA (mol)	IEMA (mol)	Monomer besleme oranı	MBA %	%N	%C
p(HEMA-ko-IEMA)-0	0.0165	-	100-0	0.25	-	30.74
p(HEMA-ko-IEMA)-5	0.0165	0.0008	95-5	0.25		
p(HEMA-ko-IEMA)-10	0.0165	0.0018	90-10	0.25		
p(HEMA-ko-IEMA)-20	0.0165	0.0041	80-20	0.25	19.4	42.68

%N ve %C elementel analiz sonuçlarıdır.

3.3.3. Biyomedikal alanlardaki uygulamaları

3.3.3.1. İlaç salım çalışmaları

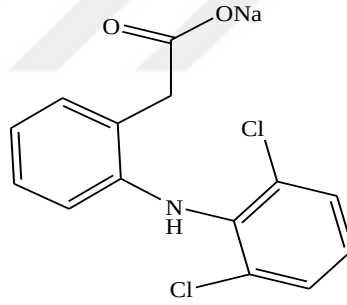
In vitro ilaç salım çalışmalarında sentezlenen hidrojellere model ilaç olarak kullanılan sodyum diklofenak (SDk) ve sodyum ampisilin (SAm) ilaçlarının yüklemesi yapılmıştır. 150 mg L⁻¹ (100 mL) derişimli SDk ve SAm çözeltisi içerisinde 72 saat oda sıcaklığında karıştırılan jeller ve üç kez saf su ile yıkandıktan sonra vakum etüvünde

(40°C) kurutulmuştur. SDk ve SAm ilaçlarının *in vitro* salım çalışmalarında önceden ilaç yüklenmiş 100 mg p(HEMA-ko-IEMA) esaslı jeller kullanılmıştır. İlaç salım çalışmaları 50 mL pH 7.2'de fosfat tampon çözeltisinde (PBS) ve pH 1.2'de suni mide sıvısı çözeltisinde 37°C'de çalışılmıştır. Jellerin ilaç salım miktarları Ek 2 ve 3'de verilmiş kalibrasyon grafikleri kullanılarak UV-Vis spektrofotometrede 276 nm (SDk) ve 204 nm (SAm)'de zamanın fonksiyonu olarak ölçülmüştür. İlaç salım çalışmaları üç tekrar halinde gerçekleştirilerek ortalamaları ve standart sapmaları kullanılarak grafiğe geçirilmiştir.

3.3.1.2. Kullanılan ilaçlar ve özellikleri

Sodyum diklofenak

Kimyasal yapısı 2-[2-(2,6-diklorofenil)aminofenil]etanoik asit şeklindedir. Kapalı formülü $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ 'dir. Molekül kütlesi 351.40 g/mol'dür. Şekil 3.2'de sodyum diklofenak (SDk) için yapısal formülü gösterilmiştir.

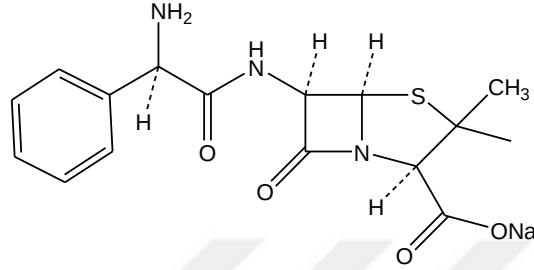


Şekil 3.2. Sodyum diklofenak için yapı formülü.

Sodyum diklofenak anti-inflamatuar, analjezik ve antipiretik etkiye sahiptir. Özellikle romatizmal olgular, ağrı, sabahları görülen katılık ve eklem enflamasyonlarında yarar sağlarken fonksiyonları da düzeltir. SDk metanolde kolayca çözünürken sulandırılmış asit ve kloroformda pratik olarak çözünmez. Suda ise yavaş ve zor çözünmektedir.

Sodyum ampisilin

Kimyasal yapısı (2S,5R,6R)-6-([(2R)-2-amino-2-fenilasetil]amino)-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilik asit şeklindedir. Kapalı formülü $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ 'dir. Molekül kütlesi 351.40 g/mol'dür. Şekil 3.3'de Sodyum ampisilin yapısal formülü verilmiştir.



Şekil 3.3. Sodyum ampisilin için yapı formülü.

Penisilin grubu yarı sentetik bir antibiyotiktir. Ampisilin vücut içerisindeki bakterilerle savaşır. Geniş spektrumlu antibiyotik olarak bilinirler. Aminopenisilinler grubunda yer alan ampisilin ve amoksisilin oral ve parenteral, bakampisilin ise yalnızca oral olarak kullanılabilen bir aminopenisilindir. Bağırsaklardan emilebilmesi, çeşitli mikrop cinslerine etkili olabilmesi ve yan tesirlerinin az olması nedeni ile çok kullanılan bir penisilindir.

3.3.3.3. Antibakteriyel test

Test bakterileri

Çalışmada kullanılan *Salmonella typhimurium* ATCC 14579, *Bacillus cereus* ATCC 25923, *Staphylococcus aureus* ATCC 14028 ve *Escherichia coli* ATCC8739 bakterileri Yüzüncü Yıl Üniversitesi Biyoloji Bölümü Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan temin edilmiştir. Kullanılan mikroorganizmalar ve özelliklerinden aşağıda kısaca bahsedilmiştir.

Bacillus cereus

Bacillaceae familyasının *Bacillus* cinsine ait bir Gram pozitif bakteri olan *Bacillus cereus*, toprak ve bitki örtüsü üzerinde yaygın bir şekilde bulunmaktadır. Merkezi veya alt uç yapıda, elipsoidal sporlara sahip olan bakteri, peritrik flagellası sayesinde hareketli ve aerobiktir (Wijnands ve ark., 2002). Genelde serbest yaşayan, bir yere bağımlı olmayan, doğada ve özellikle toprakta yaygın bir şekilde bulunan ve bunun yanı sıra su, süt, kuru gıdalar, tahıllar, nişastalar, sebzeler ve etlerin yüzeylerinde varlığını gösterir.

Salmonella typhimurium

Salmonella cinsi *Enterobacteriaceae* ailesinin bir mensubudur ve *Salmonella* cinsine ait suşlar düz çubuk şeklinde, sporsuz, aerobik ve fakültatif anaerobik, katalaz (+), oksidaz (-), Gram negatif bakterilerdir (Malorny ve ark., 2009). *Salmonella* cinsine ait suşlar çiğ tavuk, kırmızı et, yumurta, meyve ve sebzelerde bulunabilir (Balasubramanian ve ark., 2008).

Escherichia coli

Enterobacteriaceae familyasından olan *Escherichia coli*, çomakçık şeklindedir (Bilgehan, 1986). Karmaşık ancak iyi bir antijen yapısı ve değişik antijen tipleri vardır. O somatik antijen, H kirpik antijeni, K kapsül antijen kompleksi bulunur. Genellikle hareketli olmakla birlikte hareketleri yavaştır. Gram negatif, sporsuz, aerob bakterilerdir ve etraflarında kapsül bulunmaktadır. Su kaynaklarında, besinlerde ve sıcakkanlı hayvanlarda bağırsak sonu florasında bulunurlar.

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus, *Micrococcaceae* familyasından kök şeklinde bir bakteridir. Genellikle düzensiz kümeler ve üzüm salkımı şeklinde görülen bu bakteri, Gram pozitif, sporsuz, hareketsiz ve kapsülsüzdür (Bilgehan, 2000). Optimal olarak 37°C’de ve pH 7.4’de ürerler. Doğada oldukça yaygın olarak tozda, toprakta, eşya üzerinde, insan ve hayvan derisinde, ağız ve nazofarinks floralarında bulunur. Fakültatif anaerop çoğunlukla aerop üreyen bir bakteri olan *S. aureus* insanlarda ve sıcakkanlı hayvanlarda gıda zehirlenmesi ve piyozjenik enfeksiyonlar yapabilir.

Disk difüzyon yöntemi

Çalışmamızda; hidrojellerin antibakteriyel etkilerini test etmek için kolay ve pratik oluşunun yanı sıra sonuçlarının daha doğru, güvenilir ve hassas olması gibi özellikleri nedeniyle disk difüzyon yöntemi uygulanmıştır (Collins ve ark., 1989; Rios ve ark., 1988). Stok bakteri kültürlerinden 10 mL Nutrient Broth'a aşılanmış ve 37°C'de 24 saat süre ile inkübe edilerek aktiveleştirilmiştir. Sterilize edilen ve 40°C'ye kadar soğutulan Mueller Hinton Agar, 90 mm çapındaki steril petri kutularına 0.4 cm kalınlıkta olacak şekilde dökülmüştür. Katılaştıran agar üzerine mikropipet yardımıyla 50 µL aktiveleştirilmiş bakteri kültüründen konarak yayma yöntemi ile katı besi yerine homojen bir şekilde yayılmış ve 5 dak sonra hidrojel diskler, besiyeri yüzeyine yerleştirilmiştir. Kontrol olarak sadece ampisilin ve diklofenak emdirilmiş disk kullanılmıştır. Besiyerleri 37°C'de 24 saat inkübe edilmiş ve bu süre sonunda disk sınırından inhibisyon zonunun bittiği, bakteri üremesinin başladığı sınıra kadar olan mesafe mm olarak ölçülmüştür.

3.3.4. Yapısal karakterizasyon çalışmaları

3.3.4.1. Hidrojellerin şişme denge değerlerinin belirlenmesi

Hidrojellerin karakterizasyonunda oldukça önemli olan şişme davranışının ve difüzyonun özelliklerinin incelenebilmesi için p(HEMA-ko-IEMA) hidrojel örneklerine 25±3°C de dinamik şişme testleri uygulandı. Jellerin şişme denge değerleri gravimetrik yöntemle tayin edildi. Bunun için jellerin şişme denge değerleri;

- Distile su içerisinde,
- Çeşitli pH değerlerinde (2-10)
- Çeşitli çözücüler içerisinde (metanol, etanol, aseton, n-hegzan, diklorometan, kloroform, 1-bütanol, dimetilsülfoksit, aseton, tetrahidrofuran, petrol eteri, etil asetat)
- Çeşitli tuz çözeltileri (NaCl, KCl, AlCl₃, CaCl₂) içerisinde (0.1-0.0125 M)

belirlendi. Bu amaçla, kuru halde bulunan çapraz bağlı p(HEMA-ko-IEMA) kopolimeri tartıldı. Kuru polimerik ürünün distile suya ve yukarıda belirtilen çözelti ortamlarına konulma anı t=0 olarak alındı. Belli zaman aralıklarında şişmiş jeldeki fazla yüzey

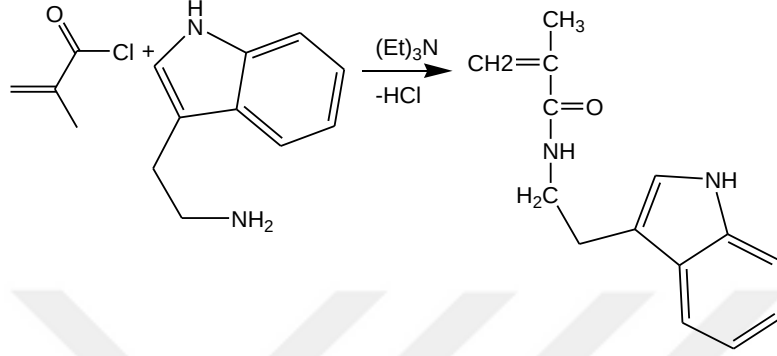
suları kurularak aynı hassasiyetle tartıldı (m_t). Zamanla değişmeyen kütle değerleri elde edilene dek düzenli olarak tartıma devam edildi. Dengeye ulaştığı andaki % şişme değeri ve dengede sıvı içeriği (dengede su içeriği) hesaplandı.

3.3.4.2. Enstrümental karakterizasyon

Morfolojik yapı aydınlatması için hidrojelere ait SEM görüntüleri toz örnekler altın ile kaplandıktan sonra JEOL 7100-EDX cihazı (20 kV voltaj) ile alınmıştır. SEM görüntüleri alınmadan önce örnekler liyafilizatörde dondurularak kurutulmuştur. Hidrojellere ait yapısal aydınlatmada FTIR ölçümleri Agilent Technologies Cary 630 FTIR cihazında 4 cm^{-1} çözünürlükte ATR ünitesinde ve $4000\text{--}650\text{ cm}^{-1}$ aralığında kaydedilmiştir. Hidrojellerin elementel analiz sonuçları (C, H, N) Costech Instruments Elemental Combustion System kullanılarak kaydedilmiştir. Hidrojellere ait termal analiz ölçümleri Perkin Elmer model termal analiz cihazı ile $50\text{--}1000^\circ\text{C}$ arası $10^\circ\text{C}/\text{dk}$ ile 100 mL dk^{-1} azot atmosferi akışında seramik kaplarda ve $\sim 5\text{ mg}$ örnek kullanılarak yapılmıştır. Hidrojellerin ilaç salım çalışmalarında ilacın derişimlerinin belirlenmesi için Shimadzu UV-Vis spektrofotometre kullanılmıştır. Elde edilen monomerin yapısının aydınlatılabilmesi için $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları 25°C Agilent Technologies 400/54 400 MHz NMR cihazı kullanılarak alınmıştır. Değerler ppm olarak kaydedilmiştir ve ^1H için 7.26 ppm ve ^{13}C için 77.0 ppm 'de CHCl_3 referans değerleri olarak kaydedilmiştir. Hidrojellerin sertlik, elastikiyet, esneklik, yumuşaklık, çiğnenebilirlik gibi çeşitli mekanik dayanıklılıklarının ölçülmesi için 5 kg yük kapasiteli Texture analiz cihazı (TA.XT Express Enhanced, Stable Micro Systems) kullanılmıştır. Kuvvet kademeli olarak, yarıçapları ve yükseklikleri bilinen şişmiş hidrojel örneklerine uygulanmıştır.

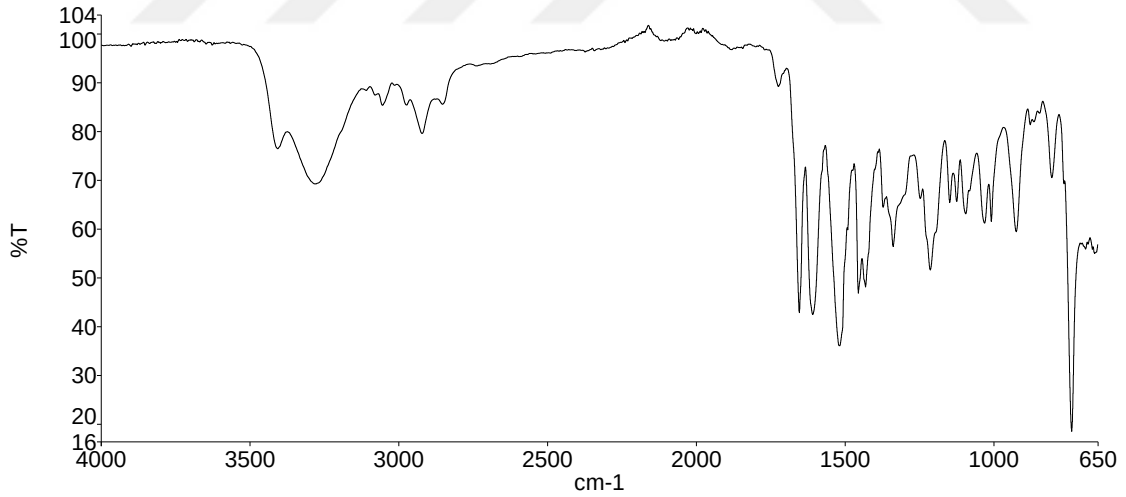
4. BULGULAR ve TARTIŞMA

4.1. IEMA Monomerinin Sentezi Yapısının Aydınlatılması

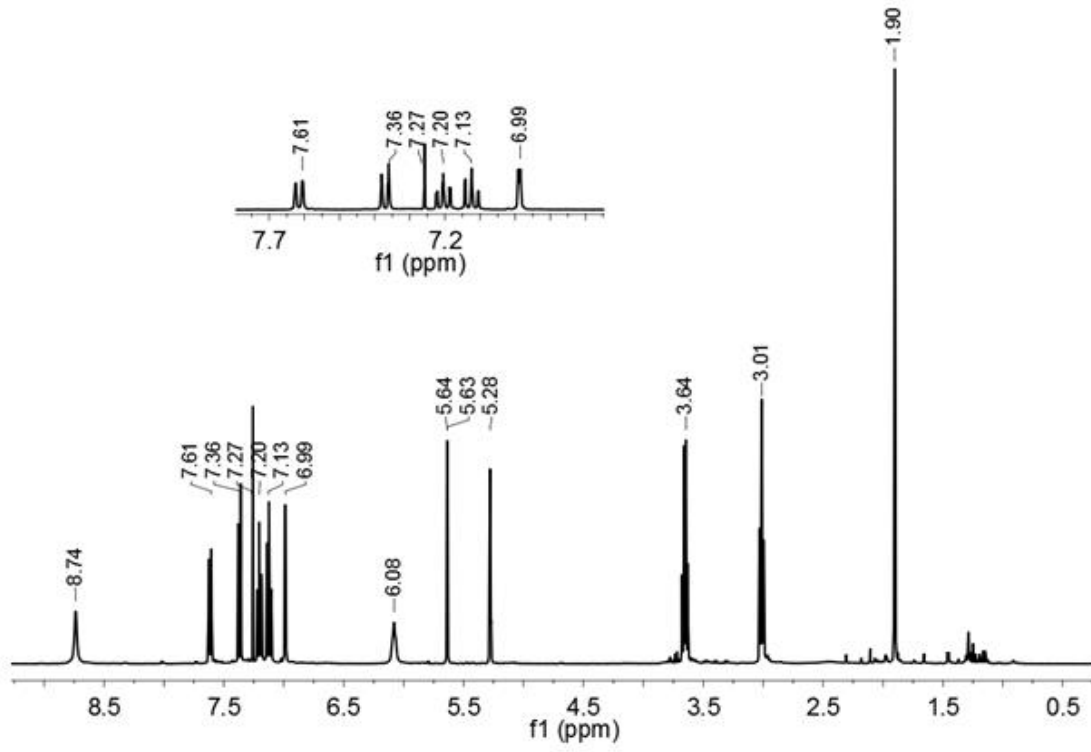


Şekil 4.1. 2-(3-indol-il)etilmetakrilamid monomerinin sentez reaksiyonu.

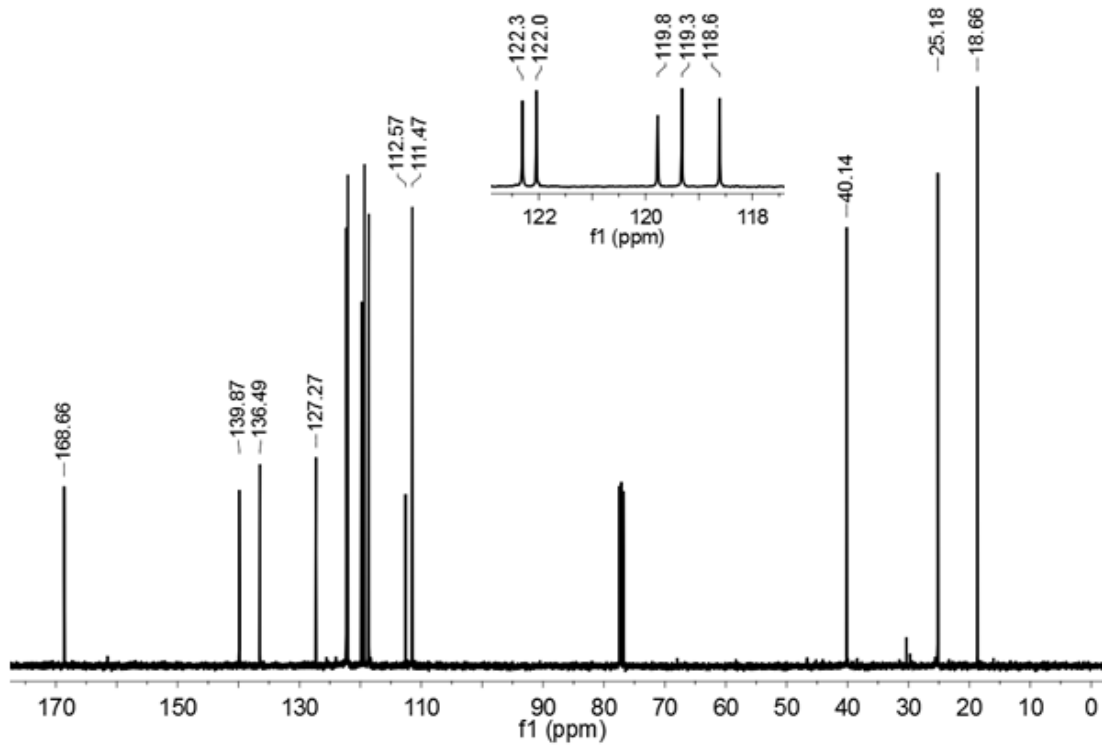
2-(3-indol-il)etilamin ile metakriloil klorür arasındaki nükleofilik süstitüsyon tepkimesi sonucu 2-(3-indol-il)etilmetakrilamid (IEMA) türü monomer sentezlenmiştir.



Şekil 4.2. IEMA monomerinin FTIR-ATR spektrumu.



Şekil 4.3. IEMA monomerinin ¹H NMR spektrumu.



Şekil 4.4. IEMA monomerinin ¹³C NMR spektrumu.

Bu tepkime Şekil 4.1’de gösterilmiştir. Sentezlenen 2-(3-indol-il)etilmetakrilamid monomerin FTIR ve ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları ile karakterizasyonu yapılmıştır. Elde edilen monomerin FTIR spektrumları Şekil 4.2’de verilmiştir.

Monomerin proton NMR analizinde; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): 1.9 (αCH_3), 5.64 ve 5.28 ($=\text{CH}_2$), 3.64 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 3.01 (CH_2NH_2), 6.08 (NH), 7.61 (NH CCH , halka), 7.36 (CCHCH , halka), 7.2 ve 7.13 (CCHCH , halka), 6.99 (NH CHC , halka), 8.74 (NH, halka) ppm pikleri görülmüştür (Şekil 4.3). Monomerin karbon NMR analizinde ise; ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): 18.66 (αCH_3), 119.8 ($=\text{CH}_2$), 139.87 ($\text{CH}_2=\text{CCH}_3$), 168.66 ($\text{C}=\text{O}$), 40.14 (NH CH_2), 25.18 (NH CH_2CH_2) ve indol halkasına ait 111.47, 112.57, 118.6, 119.3, 122, 122.3, 127.27 ve 136.49 ppm pikleri görülmüştür (Şekil 4.4). NMR spektrumları fonksiyonel monomerin başarıyla sentezlendiğini göstermektedir.

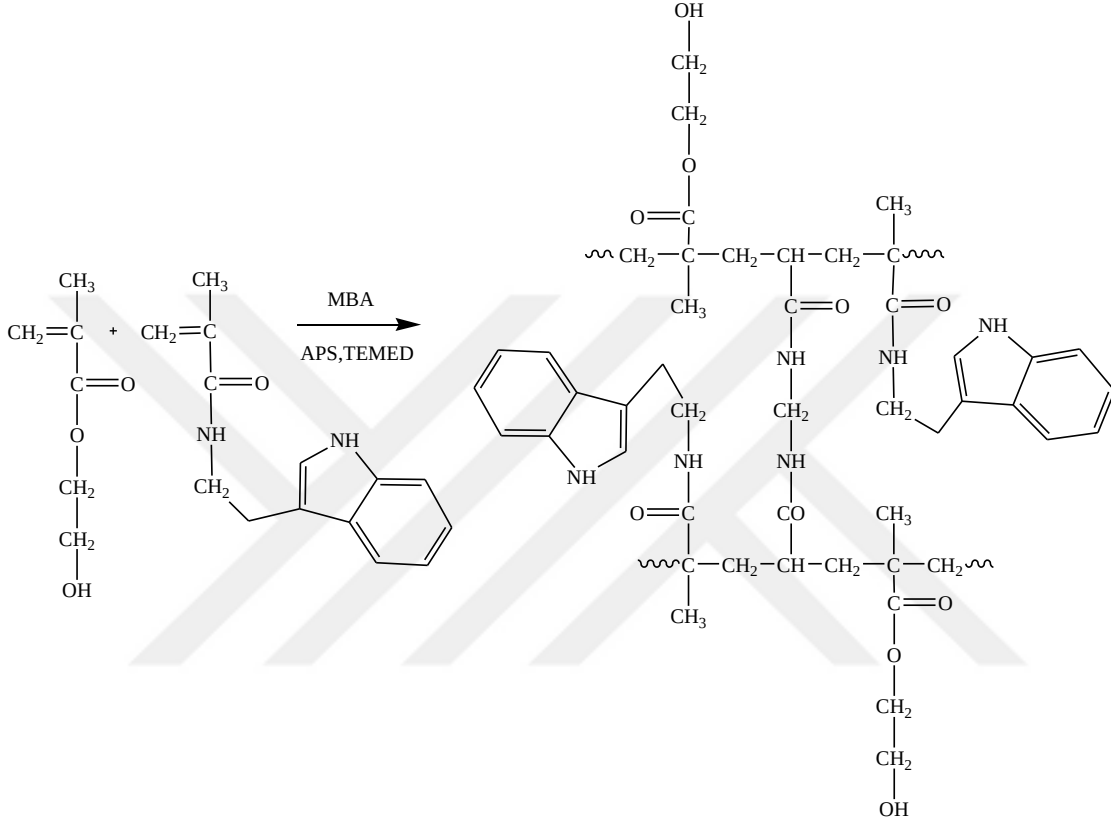
Monomerin FTIR-ATR spektrumunda; 3407 cm^{-1} ’de yayvan pik indole halkasının -N-H gerilimini ve 1138 cm^{-1} ’de indole halkasının -C-N gerilimini gösterir. 3283 cm^{-1} ’de amit bandı (-NH), 1653 ve 1608 cm^{-1} ’de karakteristik karbonil grubu ($\text{C}=\text{O}$, amit I ve amit II) gerilme bantları dikkat çekmektedir. 3054 cm^{-1} ’de aromatik C-H gerilmesi, 2921 cm^{-1} ’de alifatik C-H gerilmesi, 3053 cm^{-1} ’de vinil-H, 1517 cm^{-1} ’de aromatik C=C gerilmesi, yapının oluştuğunu gösterir (Şekil 4.2). FTIR-ATR spektrumu da NMR verilerini doğrulamakta ve fonksiyonel monomer yapısının elde edildiğini göstermektedir.

4.2. P(HEMA-ko-IEMA) Hidrojellerinin Sentezi

pH duyarlı hidrojeller, HEMA ve IEMA monomerlerinin varlığında MBA çapraz bağlayıcısının, APS-TEMED başlatıcı sistemi kullanılarak serbest radikal polimerleşme tepkimesi ile hazırlanmıştır. Tek basamakta farklı besleme oranlarında HEMA ve IEMA monomerlerinden oluşan p(HEMA-ko-IEMA) hidrojeller %0.25 MBA varlığında %1 amonyum persülfat (APS) (suda) başlatıcısı kullanılarak serbest radikalik kopolimerizasyon reaksiyonu ile sentezlenmiştir.

pH duyarlı p(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin reaksiyon mekanizması Şekil 4.5’te gösterilmektedir. HEMA monomeri bir iskelet görevi görür ve IEMA

monomerlerini bir arada tutarak kopolimer oluşturur. Ayrıca kopolimer hidrojellerin NH, C=O, OH ve indol halkası (Şekil 4.5) gruplarından dolayı pH'ye karşı duyarlı olabilirler. Bu duyarlılıkları sebebi ile bu hidrojellere akıllı polimerler de denilebilir. Elde edilen bu hidrojeller ilaç salım çalışmalarında ilaç taşıyıcısı olarak kullanılmıştır.

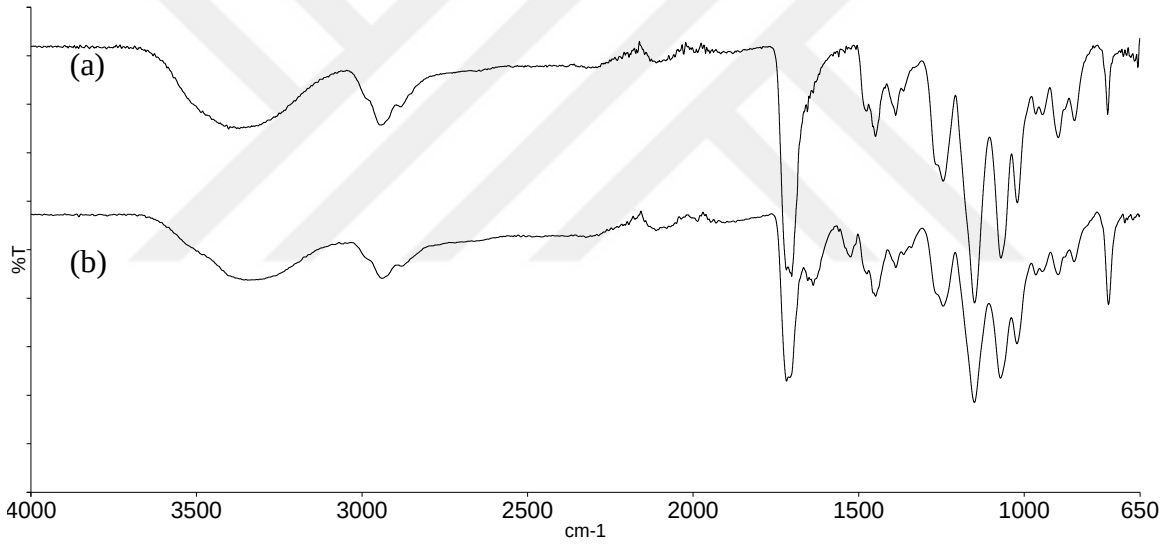


Şekil 4.5. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin serbest radikal katılma polimerizasyonu ile sentezlenmesinin şematik gösterimi.

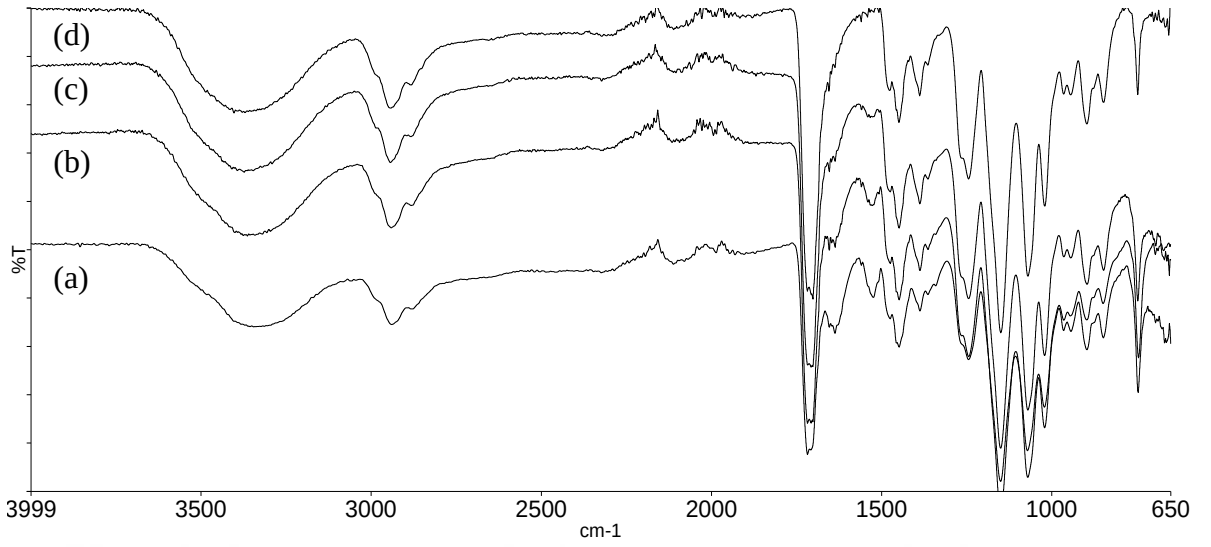
Sentezlenen p(HEMA-ko-IEMA) esaslı polimerik hidrojeller yapılarında yük bulundurmazlar. Ancak indol halkasında olan azot atomunda ortaklanmamış elektron bulundurlar. Bu özelliklerinden dolayı jeller polimerik halde bile oda sıcaklığında uygun protonlanabilme ajanları ile yapılarında değişik uygulama alanlarında kullanılabilecek pozitif yük oluştururlar. Bu amaçla p(HEMA-ko-IEMA)-20 hidrojelleri HCl ile protonlanmıştır. Bu da jellerin çevre ve biyomedikal alanlarda daha da verimli kullanılmasını sağlar. Bu amaçla miktarı bilinen jel HCl ile suda 24 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılarak protonlanma reaksiyonuna tabi tutulmuştur (Dhani ve ark., 2011). Protonlanmış hidrojeller p(HEMA-ko-IEMA)-20p olarak adlandırılmıştır. Protonlanma mekanizması ve FTIR-ATR spektrumu Şekil 4.8’de gösterilmiştir.

4.3. P(HEMA-ko-IEMA) Hidrojellerinin Yapısal Karakterizasyonu

Polimerik hidrojellere ait FTIR-ATR spektrumu Şekil 4.6'da verilmiştir. Spektruma göre pHEMA homopolimerinde 1711 cm^{-1} 'de görülen pik HEMA'ya ait ester grubunun O-C=O gerilmesine aittir. PHEMA ve p(HEMA-ko-IEMA) polimerlerinin FTIR-ATR spektrumları birbirine çok benzerdir. Ancak dikkatli incelendiğinde p(HEMA-ko-IEMA) polimerinin pHEMA'dan ayıran en belirgin karakteristik pikler IEMA'ya ait 1637 cm^{-1} 'deki amit grubundaki karbonil grubu (-C=O) ile 1578 cm^{-1} 'de aromatik C=C gerilmesinden kaynaklanan piklerdir (Şekil 4.6). Sonuç olarak spektrumlara ait piklerin değerlendirilmesi ile kopolimerik hidrojellerin oluştuğu söylenebilir.



Şekil 4.6. (a) pHEMA ve (b) p(HEMA-ko-IEMA)-20 polimerlerinin FTIR-ATR spektrumu.

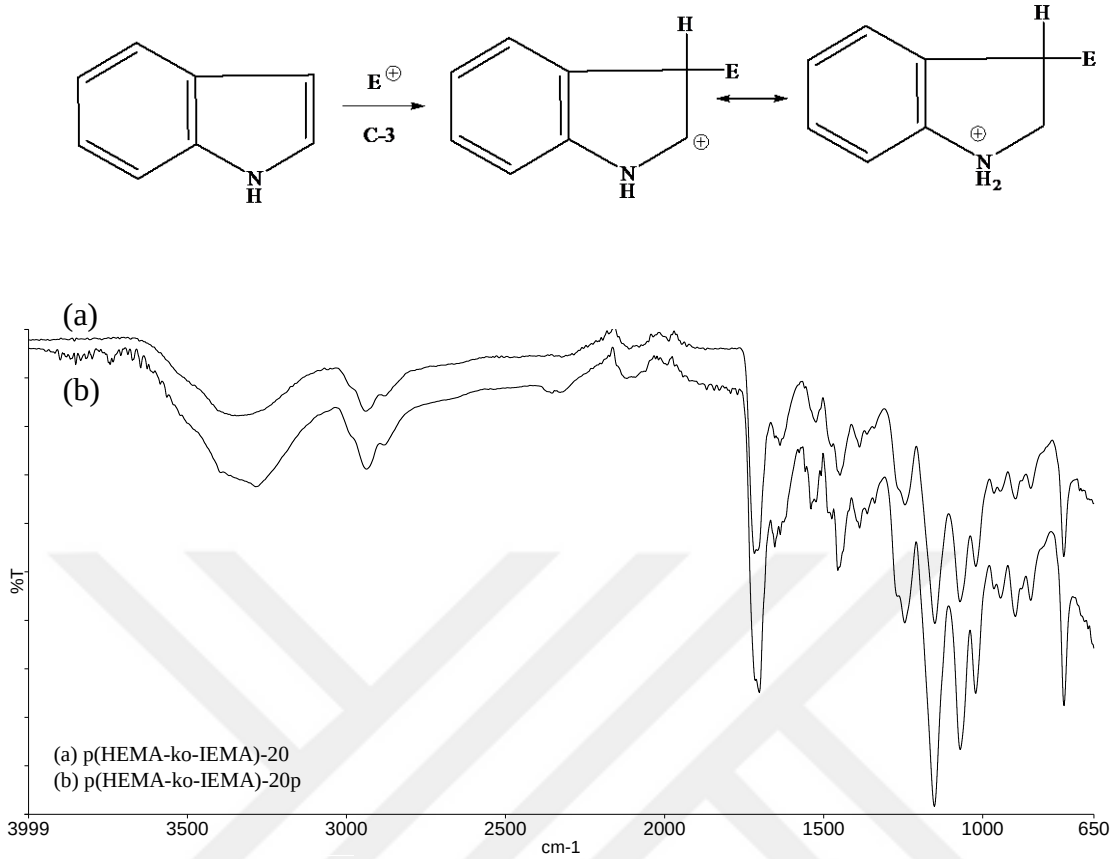


Şekil 4.7. Farklı besleme oranlarındaki p(HEMA-ko-IEMA) polimerlerinin FTIR-ATR spektrumları, (HEMA:IEMA (a) 80:20; (b) 90:10; (c) 95:5; (d) 100:0; %molce).

Farklı besleme oranlarındaki [HEMA:IEMA (80:20; 90:10; 95:5; 100:0, %molce)] p(HEMA-ko-IEMA) polimerlerinin FTIR-ATR spektrumları birbirine çok benzerdir. IEMA'ya ait en belirgin karakteristik pikler 1637 cm^{-1} 'de amit grubundaki karbonil grubu (-C=O) ile 1578 cm^{-1} 'de aromatik C=C gerilme bantlarıdır ve bu bantların genişliği kopolimerdeki IEMA miktarı arttıkça artmaktadır (Şekil 4.7).

PHEMA ve p(HEMA-ko-IEMA)-20 polimerlerine ait karbon ve azot miktarlarının kütlece yüzde değerlerini belirten elementel analiz sonuçları Çizelge 3.2'de verilmiştir. PHEMA'ya ait azot ve karbon miktarları sırasıyla 0 ve 30.74 iken p(HEMA-ko-IEMA)-20'ye ait azot ve karbon miktarları sırasıyla 19.4 ve 42.68'tir. Elde edilen sonuçlar polimerlerin FTIR sonuçlarını desteklemektedir.

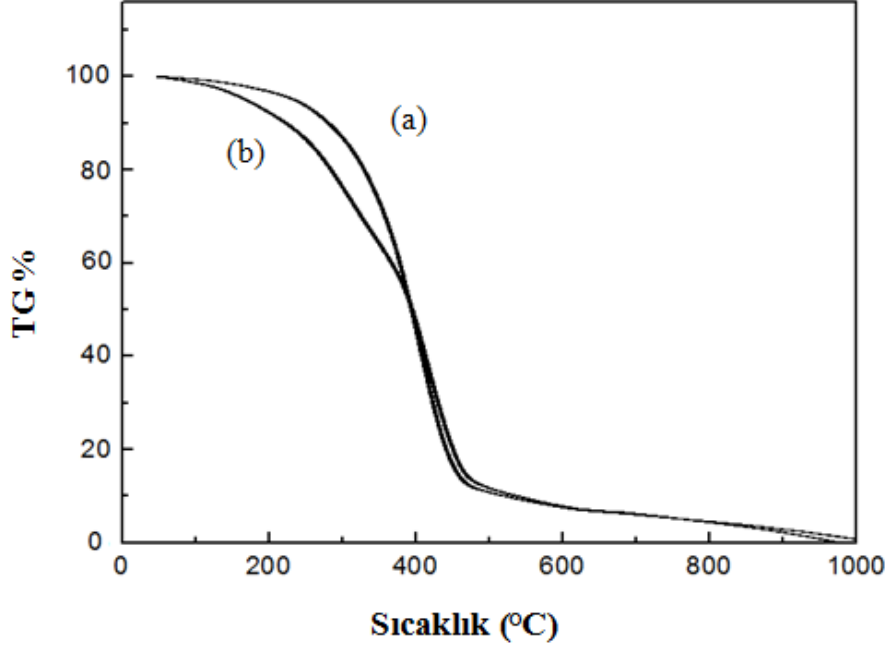
FTIR-ATR spektrumu da imin grubunun protonlandığını ($\text{C=N}^+\text{-H}$) 1650 cm^{-1} de yeni bir band oluşumu ile desteklemektedir. Bu mekanizma Şekil 4.8'de gösterilmiştir (Dhani ve ark., 2011).



Şekil 4.8. P(HEMA-ko-IEMA)-20 kopolimerinin protonlanma mekanizması ve FTIR spektrumu.

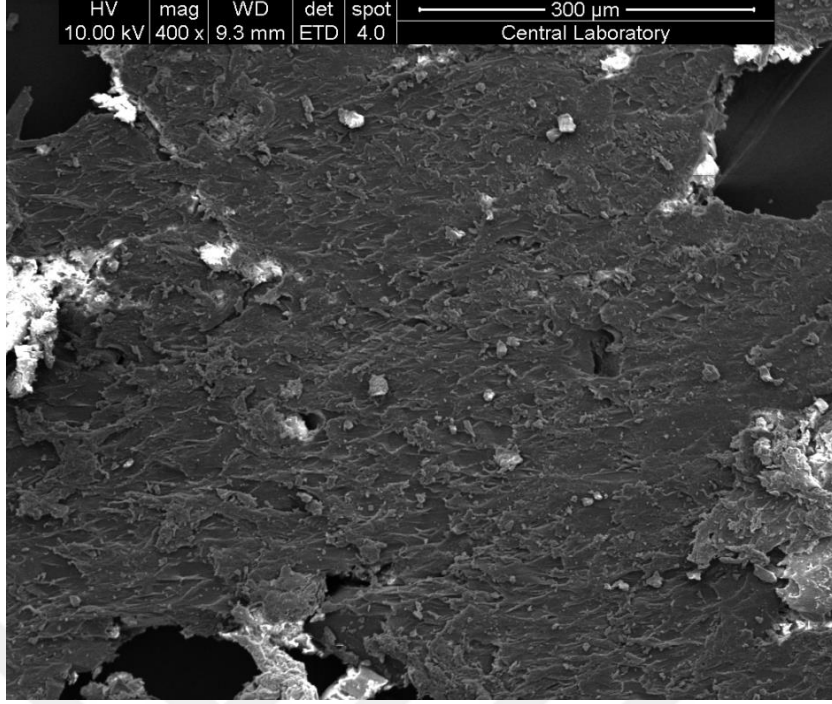
P(HEMA-ko-IEMA)-20 kopolimerinin ve pHEMA homopolimerinin ısı özelliklerinin belirlenmesi için “termogravimetrik analiz (TGA)” kullanılmıştır. PHEMA homopolimerine ve p(HEMA-ko-IEMA)-20 kopolimerine ait TGA ve dTG termogramı Şekil 4.9’da ve Ek 4’te gösterilmektedir. Hidrojellerin ısı bozunması buradaki TGA termogramında görüldüğü gibi pHEMA polimerinde sıcaklığa bağlı ağırlık kaybı yani ısısal bozunma $\sim 235^{\circ}C$ de başlamıştır ve tek basamakta bozunma gerçekleşmiştir. $\sim 475^{\circ}C$ de ısısal bozunma sonlanmıştır ve maksimum bozunma sıcaklığı $\sim 405^{\circ}C$ ’dir. P(HEMA-ko-IEMA)-20 için ısısal bozunma iki farklı basamakta gerçekleşmiştir. İlk bozunma $\sim 108^{\circ}C$ de başlamış ve $\sim 366^{\circ}C$ de bitmiştir. İkinci bozunma $\sim 366-475^{\circ}C$ de arasında meydana gelmiştir. P(HEMA-ko-IEMA)-20 kopolimerine ait bu iki aşamalı ısı bozunmanın oluşu ana kopolimer zincirinin parçalanmasına bağlı olarak iki büyük kütle kaybının meydana gelmesindendir. P(HEMA-ko-IEMA)-20 kopolimerinin bozunma hızının pHEMA’nın bozunma hızından daha büyük olduğu gözlenmiştir. Buna bağlı olarak ilk aşamadaki ağırlık

kaybı, ana kopolimer zincirinin yapısında bulunan IEMA'ya ait moleküllerin parçalanmasından kaynaklanmaktadır. Her iki termogram arasındaki bozunma farkı IEMA monomerinin varlığının bir göstergesi olarak görülebilir.



Şekil 4.9. (a) pHEMA ve (b) p(HEMA-ko-IEMA)-20 polimerlerinin TGA eğrileri.

Hidrojellerin en önemli özelliklerinden biri hidrojel iç yapısının incelenmesidir. Distile su içinde şişmiş ve liyofilizatörde kurutulmuş p(HEMA-ko-IEMA)-20 hidrojellerinin yüzey morfolojileri, SEM cihazı ile incelenmiştir. Şekil 4.10'da hidrojel yapısının gözenekli bir yapıya, birbirine bağlı gözenekli kanallara ve homojen çapraz bağlanmış ağ yapısına sahip olduğu SEM fotoğraflarından açık bir şekilde görülmektedir. Morfolojik yapısında pürüzsüz ve yapısal bütünlüğü bozan kırılmaların olmadığı da görülmektedir. Bu durum şişme deneylerinin sonuçları ile uyumlu olup deneyler esnasında hidrojellerin yapısal kararlılığını daha uzun koruyabilmesinin kanıtı olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca, Şekil 4.10'da görülen sürekli ve sıkı yapı hidrojelin düşük şişme davranışıyla da örtüşmektedir.

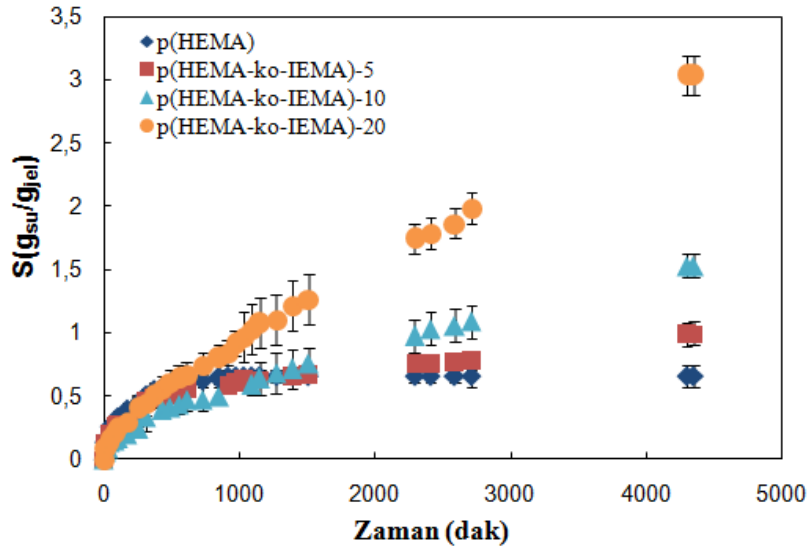


Şekil 4.10. P(HEMA-ko-IEMA)-20 polimerlerinin SEM görüntüsü.

4.4. P(HEMA-ko-IEMA) Hidrojellerinin Şişme Çalışmaları

Farklı miktarlarda IEMA içeren radikalik polimerizasyonla hazırlanan p(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerin en büyük şişme oranları (S_d), denge sıvı içeriği (% DSİ), şişme hız sabiti (k_s) gibi şişme kinetiği parametreleri ve difüzyon üsteli (n) ve difüzyon katsayısı (D) gibi difüzyon parametrelerinin bulunması amacıyla distile su içinde dinamik şişme çalışmaları yapılmıştır. Daha sonra bu şişme oranları zamana karşı grafiğe alınarak kinetik şişme eğrileri oluşturulmuştur (Şekil 4.11). Ağ yapılı, çapraz bağlı polimerler uygun çözücü ortamına konulduklarında çözünmezler, çözücünün yapıya girmesiyle şişmeye başlarlar. Belirli bir süre sonunda çözücünün jele girme hızı ve jelden salım hızı birbirine eşit olur. Bu durum, en büyük şişme oranına ulaşıldığı denge durumudur. Şekil 4.11 incelendiğinde, p(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin şişme oranları başlangıçta zamanla bir artış göstermekte ve daha sonra yavaşlayarak sabit bir denge oranı değerine ulaştığı görülmektedir. Değişmeden kalan şişme oranı değerinde, jelin şişmesinin dengeye ulaştığı varsayılmış ve bu değer denge şişme değeri olarak kabul edilmiştir. Bu değer, denge şişme oranı (S_d , g_{su}/g_{jel}) olarak tanımlanmaktadır. PHEMA'nın maksimum şişme oranı değeri 0.65'tir. IEMA'nın mol %'si 5'ten 20'ye artarken, p(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin denge şişme oranının 0.99'dan 3.09'e

arttığı görülmektedir. 1510. dakikada mol %'si 5, 10, 20 olan hidrojenlerin denge şişme oranları sırasıyla 0.67, 0.75 ve 1.26 olarak görülürken, 2710. dakikada 0.77, 1.08 ve 1.98 olarak gözlenmiştir. 4350. dakikada ise, IEMA mol %'si 5, 10, 20 olan hidrojenlerin denge şişme oranları sırasıyla 0.99, 1.53 ve 3.09 olarak belirlenmiştir. Bu değerler hidrojenin maksimum şişmeye ulaştığı denge şişme oranı olarak kabul edilmiştir.



Şekil 4.11. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojenlerinin zamana karşı denge şişme eğrileri.

P(HEMA-ko-IEMA) hidrojenlerinin denge şişme oranlarının, IEMA'nın mol %'si 5'ten 10'a yükseldiğinde %54.5 arttığı gözlemlenmiştir. Mol %'si 10'dan 20'ye yükseldiğinde denge şişme oranı %97.4 artmıştır. IEMA mol yüzdesi 20 olduğunda, p(HEMA-ko-IEMA) hidrojenlerinin denge şişme oranının, yüzdesi 5 olan hidrojele oranla %207.1 arttığı gözlenmiştir. IEMA miktarının artmasıyla hidrojenlerin denge şişme oranı artmıştır (Şekil 4.11). Bu beklenen bir sonuç olmuştur. IEMA'nın yapıya girmesi ile denge şişme değerlerinde önemli oranlarda fark edilir artışlar gözlenmiştir. Bunun temel nedeni hidrofilik/su sever grupların fazlalığıdır. PHEMA hidrojenine oranla, yapıya daha fazla su sever $-C=O$, $-NH-$ ve $-indol$ halkası gruplarının eklenmiş olması, %65 denge şişme değerinin %309 değerine çıkmasına sebep olmuştur. Suyun olası hidrojen bağı oluşturması ile çapraz bağı yapının daha da geniş bir hacime doğru büyüme ya da yönelme isteği sonucu şişme değerlerinde artışlar gözlenmiştir.

4.4.1. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojjellerinin şişme kinetiği

Dinamik şişme testleri sonucu oluşturulan şişme kinetiği eğrileri ikinci dereceden varsayılır. Bölüm 1.9’da belirtilen Eşitlik 1.1’de verilen bağıntı kullanılarak şişme kinetiğinin matematiksel analizi yapıldı. Bu bağıntı ile bulunan sonuçlar değerlendirilerek çapraz bağlı p(HEMA-ko-IEMA) hidrojjellerinin şişme karakterizasyonunun temelleri daha iyi açıklandı. Hazırlanan çapraz bağlı polimerlerin sudaki şişme hızını belirleyen şişme hız sabiti (k_s), başlangıç şişme hızı (r) ve teorik denge şişme oranı değeri (S_{mak}) Eşitlik 1.2 yardımıyla hesaplanmış ve Çizelge 4.1’de sunulmuştur. Bu değerlerin hesaplanabilmesi için Ek 5.’te sunulan $t/S-t$ grafikleri çizilerek elde edilen doğruların eğimleri ve kesim noktaları kullanılmıştır. Çizelge 4.1 incelendiğinde S_{mak} değerlerinin daha önceden hesaplanan denge yüzde şişme değerleri ile uyumlu olduğu görülür. Örneğin p(HEMA-ko-IEMA) hidrojjelleri şişme testi sonunda 0.65-3.09 şişme gösterirken, şişme kinetiği analizleri sonucu bu değerler 0.67-3.33 olarak hesaplanmışlardır. Sonuçlarda görülen bu paralellik, şişme kinetiği analizi ile ilgili yapılan analizlerin doğru belirlendiğinin ve uygun bir altyapı ile desteklendiğinin göstergesi olarak değerlendirilebilir.

Çizelge 4.1. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojjellerin şişme kinetiği ile ilgili parametreleri

Hidrojel adı	S_d (g_{su}/g_{jel})	DSİ (%)	D_k	Şişme hız sabit. $k_s(g_{su}/g_{jel}dak)$	Başlangıç şişme hızı. r ($g_{su}/g_{jel}dak$)	Teorik denge şişme. S_{mak} ($g_{su}/g_{jel}dak$)
pHEMA	0.65	40	8.17	$2.19 \cdot 10^{-2}$	$9.78 \cdot 10^{-3}$	0.67
p(HEMA-ko-IEMA)-5	0.99	51	12.6	$2.32 \cdot 10^{-3}$	$2.23 \cdot 10^{-3}$	1.01
p(HEMA-ko-IEMA)-10	1.53	60	18.1	$3.93 \cdot 10^{-4}$	$1.13 \cdot 10^{-3}$	1.66
p(HEMA-ko-IEMA)-20	3.09	76	34.1	$1.58 \cdot 10^{-4}$	$1.92 \cdot 10^{-3}$	3.33

4.4.2. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojjellerinin difüzyon davranışı

Su tutarak şişebilen hidrojjellerde suyun difüzyonu sırasında difüzyonun hangi yollarla gerçekleştiğini, difüzyon tipini ve difüzyonu etkileyen faktörleri belirlemek için Bölüm 1.9’da belirtilen Fick Yasası’ndan yararlanıldı. Su tutma özelliği gösteren polimerlerin şişme kinetiği; Eşitlik 1.3’te verilen temel bağıntı ile incelenmektedir. Bu amaçla MBA ile çapraz bağlanmış kopolimerlere su difüzyonunun incelenebilmesi için

Eşitlik 1.3.a’da verilen bağıntının logaritmik formu kullanılarak $\ln F$ - $\ln t$ grafikleri çizilmiştir. Grafiklerde elde edilen doğruların (Ek 6) eğiminden difüzyon üsteli (n) ve kesim noktalarından ise difüzyon sabiti (k) değerleri bulunmuştur. Bulunan (n) ve (k) değerlerinden Eşitlik 1.3.b’deki difüzyon katsayısı (D) hesaplanmıştır. Farklı miktarda IEMA varlığında kimyasal yöntemle sentezlenen p(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin yapısındaki çözücü difüzyon türünün belirlenmesi için kinetik şişme eğrilerinden yararlanılmıştır (Şekil 4.11). Şekil 4.11’deki verileri kullanarak çizilen $\ln F$ - $\ln t$ grafiği yardımıyla hesaplanan Fick yasasıyla ilgili değerler Çizelge 4.2’de verilmiştir.

Çizelge 4.2. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerin difüzyon üsteli, difüzyon sabiti ve difüzyon katsayısı değerleri

Hidrojel adı	Difüzyon üsteli, n	Difüzyon sabiti, k	Difüzyon katsayısı, D	R^2
pHEMA	0.39	0.051	$7.64 \cdot 10^{-6}$	0.98
p(HEMA-ko-IEMA)-5	0.41	0.039	$1.54 \cdot 10^{-5}$	0.97
p(HEMA-ko-IEMA)-10	0.53	0.015	$2.94 \cdot 10^{-5}$	0.99
p(HEMA-ko-IEMA)-20	0.55	0.193	$6.16 \cdot 10^{-3}$	0.99

Sonuçların analizi saf suda şişen hidrojeller için n ’nin IEMA içeriği üzerine lineer bağımlılığının meydana geldiğini göstermektedir. PHEMA ve p(HEMA-ko-IEMA)-5 hidrojellerinin difüzyon üsteli, n , değerleri (0.39 ve 0.40), suyun hidrojellere Fick tipi difüzyonunu ortaya çıkarmıştır. Su nüfuz etme oranı, polimer zincirinin gevşeme hızının çok altında olduğunda, n değerlerini 0.45’in altında kaydetmek mümkündür. Fick difüzyon olarak da sınıflandırılan bu durum, ‘Az Fick’ davranışı olarak adlandırılır (Gierszewska-Druzynska ve Ostrowska-Czubenko, 2012). Durulma hızının difüzyon hızından daha büyük olduğu ve denge şişme değerine kısa sürede ulaşıldığı difüzyon türüdür. Aynı zamanda, Fick difüzyonunda, polimer zincirleri, yüksek bir mobiliteye sahiptir ve su ağ yapıya kolayca nüfuz eder.

Literatürde HEMA esaslı hidrojeller için difüzyon üsteli, n , pHEMA için 0.44 ve daha hidrofilik HEMA kopolimerleri için 0.5-0.53 olmak üzere benzer gözlemler rapor edilmiştir (Tomic ve ark., 2007; Wang ve ark., 2008).

P(HEMA-ko-IEMA)-10 ve p(HEMA-ko-IEMA)-20 hidrojellerinin difüzyon üsteli, n , değerleri (0.53 ve 0.55) Fick olmayan tiptedir ($n > 0.45$). Difüzyon üstelinin $0.45 < n < 0.89$ aralığında olması, difüzyon türünün Fick tipi olmayan ya da anormal çözücü difüzyonu türüne girdiğini göstermektedir. Başka bir deyişle; Fick olmayan

(anormal tip) difüzyonda ise polimer zincirlerinde polimerin iç kısma suyun nüfuz etmesini sağlayacak hareket yeterli değildir. Böylece hidrojellere su difüzyonunu hem suyun difüzyon hızı, hem de polimer zincirlerinin durulma hızı belirlemektedir. Yani hidrojellerin şişmesi sırasında difüzlenmenin ve durulmanın aynı anda olduğu söylenebilir. Ayrıca difüzyon katsayısı değerleri incelendiğinde, jel içerisinde yardımcı monomer içeriği, IEMA, miktarı arttıkça jelin hidrofilik karakterinin de artması şişme değerinin ve difüzyon katsayısının artmasına sebep olmuştur. Bu artışın sebebi olarak yardımcı monomer içeriğinin artması ile polimerik yapıya difüzlenen su miktarındaki artış verilebilir. Yani polimer içerisine suyun difüzlenme hızı, polimerin durulma hızına göre oldukça yavaştır (Ritger ve Peppas, 1987). Bu durumda hidrojinin su içindeki şişme veya büzülme davranışını yavaş adım olan, suyun hidrojel içerisine difüzyon hızı belirler.

4.4.3. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin denge şişme oranına komonomer etkisi

Bir hidrojel veya çapraz bağlı bir polimerin bir biyomateryal olarak kullanılabilirliğinin belirlenmesinde önemli parameterlerden birisi Dengede Su İçeriği (DSİ) parametresidir. Bu amaçla, biyomateryal olarak kullanılması planlanan malzemede dengede su içeriği, fizyolojik içerik olan %60'lık su içeriği ile karşılaştırılır. Su tutma kapasitesi %60 ve üstünde değerlere sahip olan bir materyalin biyomateryal olarak kullanılabilirliği söz konusu olur. Biyomateryal olarak kullanılması düşünülen polimerik sistemlerde dengede su içeriği (DSİ) Eşitlik 1.1.d uygulanarak araştırıldı. (Tighe ve ark., 1986; Peniche ve ark., 1997; Karadağ ve ark., 2002).

Çizelge 4.1'den de görüldüğü gibi, p(HEMA-ko-IEMA) hidrojelleri distile suda %50'den daha yüksek DSİ değerleri sergilemektedir. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinde, IEMA içeriğinin artmasıyla DSİ değerlerinin yaklaşık %50'den %76'ya yükseldiği gözlenmiştir. Buna karşın, saf pHEMA hidrojelinde yaklaşık %40'lık bir minimum DSİ değeri göstermiştir. Yang ve ark. (2016), yapmış olduğu bir çalışmada da saf pHEMA hidrojelinde için bu değer % 34'lik gibi yaklaşık bir sonuç olarak bulunmuştur. Sonuç olarak, IEMA içeriği artırıldığında, hidrojel ağları daha hidrofilik hale gelmekte ve sonra daha fazla su absorbe etmektedir. IEMA miktarı ne kadar yüksek olursa, oluşan polimerin S_d ve DSİ değeri o kadar yüksek olmaktadır. %5-20

oranındaki, IEMA miktarı, bir HEMA malzemesinin denge su içeriğini %50-76 aralığında orta su içeriğine yükselterek oksijen geçirgenliğini de önemli ölçüde arttırmaktadır (Çizelge 4.1). Oksijen geçirgenliği esasen hidrojellerde genelde DSI tarafından yönetilmektedir. Bunun nedeni, oksijen, maddenin kendisinden ziyade suyun içinden geçebilmesidir. Çünkü oksijen, materyalin kendisinden ziyade sudan geçebilir. Oksijen geçirgenliği D_k olarak tanımlanır (Maldonado-Codina ve Efron, 2003). %DSİ ve oksijen geçirgenliği arasındaki ilişki Eşitlik 4.1 ile hesaplandı.

$$D_k = 1.67e^{0.0397DSI} \quad (4.1)$$

Eşitlik 4.1'den anlaşılabacağı üzere, hidrojel malzemelerin yüksek oksijen geçirgenliğine ulaşabilmesi DSI'nin alabileceği maksimum değere bağlıdır.

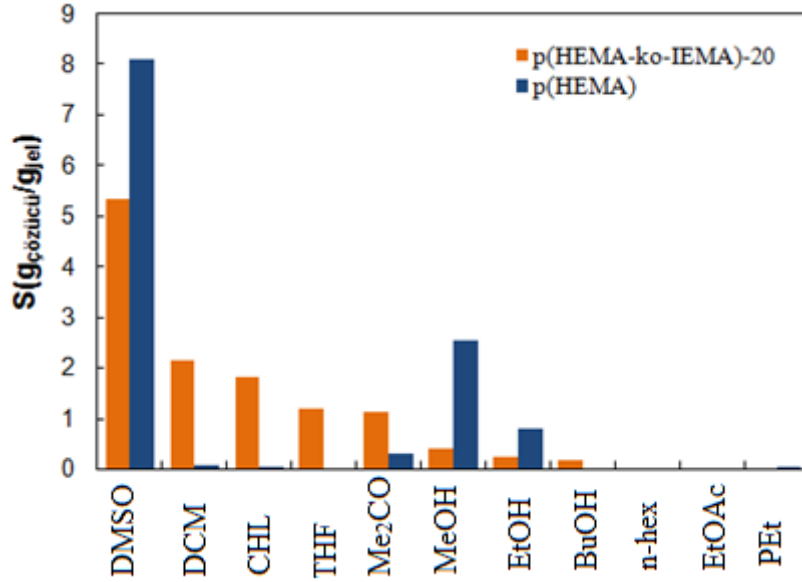
Sentetik hidrojeller, çeşitli biyomedikal uygulamalarda, özellikle geçirgenliğin önemli olduğu yerlerde, çok yönlü bir malzeme yelpazesidir. Jelin denge su içeriği, geçirgenlik süreçlerini yönetir ve diğer önemli özelliklerde belirgin bir etkiye sahip olduğu için, bir malzemenin geçirgenlik gereksinimleri genellikle davranışının diğer yönlerini etkiler. Oksijen geçirgenliği hidrojellerin hidrojel tasarımını diğer uygulamalara genişletmek için değerli bir temel sağlamaktadır.

4.4.4. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin denge şişme oranına çözücü etkisi

P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin farklı çözücülerde şişme davranışlarının bilinmesi, hidrojellerin kullanım alanlarını belirleyecek önemli kriterlerdendir. Çözünenin bir çözüciden geri kazanımı, denetimli ilaç salım sistemlerindeki uygulamalar, çevre duyarlı polimerik jellerin hazırlanması ve farklı ortamlardaki davranışlarının bilinmesi, hidrojellerin faz dönüşüm uygulamalarında hacim ve diğer bazı fiziksel özelliklerin izlenmesi ve benzer uygulamalarda hidrojellerin farklı karakterdeki organik çözücülerdeki davranışlarının bilinmesi çok önemlidir. Bu çalışmada kullanılan çözücüler; tetrahidrofuran (THF), kloroform (CHL), etil asetat (EtOAc), metanol (MeOH), etanol (EtOH), aseton (Me₂CO), n-hegzan (n-hex), diklorometan (DCM), 1-bütanol (BuOH), dimetilsülfoksit (DMSO), petrol eteri (PEt)'dir. Bu çalışmada elde edilen hidrojel sistemlerin değişik çözücülerdeki

maksimum sıvı absorpsiyon özelliklerini denetlemek ve incelemek amacı ile hacimce %100'lük çözücü hazırlanmıştır.

PHEMA ve p(HEMA-ko-IEMA)-20 hidrojellerinin farklı çözücülerde yapılan sıvı absorpsiyon çalışmalarında elde edilen sonuçlar Şekil 4.12'de sunulmuştur.



Şekil 4.12. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin çözücüye karşı denge şişme oranı.

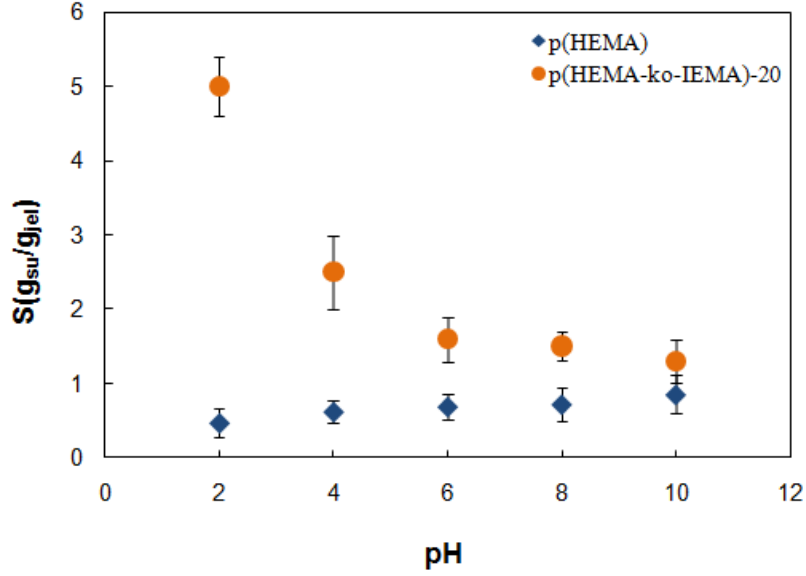
PHEMA için en yüksek şişme oranı değeri DMS çözücüsünde yaklaşık 8 gçözücü/g_{jel} olarak bulunmuştur. Şişme değerleri organik çözücü yapısına göre farklılık göstermektedir ve sıralaması şu şekildedir: DMSO > MeOH > EtOH.

P(HEMA-ko-IEMA)-20 için en yüksek % şişme değeri DMS çözücüsünde yaklaşık 5 gçözücü/g_{jel} olarak bulunmuştur. Şişme değerleri organik çözücü yapısına göre farklılık göstermektedir ve sıralaması şu şekildedir: DMSO > DCM > CHL > THF > Me₂CO > MeOH > EtOH > BuOH. Görüldüğü gibi hidrojel gözeneklerine daha fazla çözücünün difüzlenebilmesi ile daha fazla şişme değeri elde edilmiştir.

4.4.5. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin denge şişme oranına pH etkisi

Bilindiği gibi, uyarıya duyarlı hidrojellerde dış ortam pH değerinin değişmesiyle şişme özellikleri de değişmektedir. Asidik grup içeren hidrojellerde, pH değerinin artmasıyla şişme oranı artarken, bazik grup içeren hidrojellerde ise, pH değerinin

azalmasıyla şişme oranı artmaktadır. PHEMA ve p(HEMA-ko-IEMA)-20 hidrojelieri 2 ile 10 arasında değişen pH çözeltilerinde denge anına kadar bekletilmiş ve daha sonra jellerin denge şişme oranları hesaplanmıştır. Şekil 4.13'te pH'nin denge şişme oranlarına karşı grafiği gösterilmiştir.



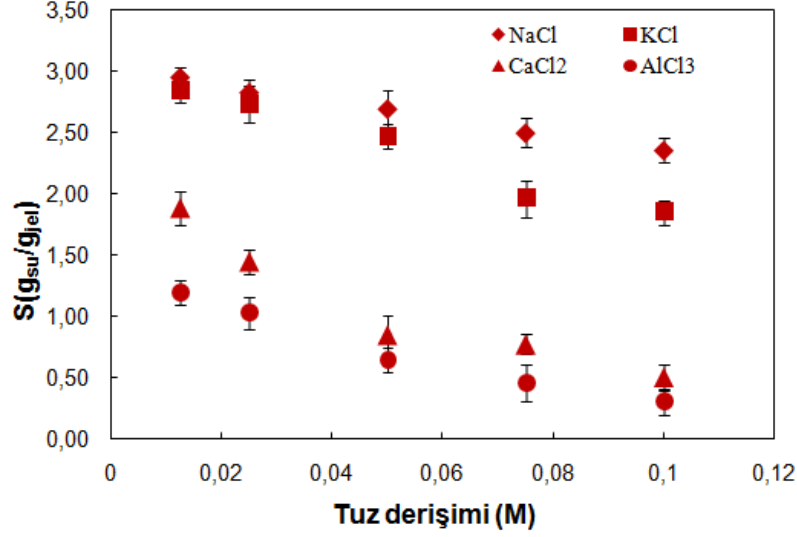
Şekil 4.13. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin pH'ye karşı denge şişme oranı.

Grafikten görüldüğü üzere, p(HEMA-ko-IEMA)-20 hidrojel, pH-duyarlı bir hidrojeldir ve pHEMA ise pH değişimlerinden çok fazla etkilenmemiştir. pH değişimlerinden etkilenen p(HEMA-ko-IEMA)-20 hidrojel, düşük pH'ler de daha çok şişerken yüksek pH'ler de daha az şişmektedir. Yani pH'nin azalmasıyla ortamdaki hidrojen iyon derişimi artar ve bu da hidrojeldeki indol halkasında bulunan imin grubunun protonlanmasına ($C=N^+-H$) sebep olur. Bu durum IEMA'nın asidik ortamda daha çok su tutması ve dolayısıyla daha çok şişmesi anlamına gelir. Protonlanan imin grupları artı yüklü hale geçer ve jelde bulunan H_2O molekülleri ile artı yüklü imin grupları arasında hidrojen bağı etkileşiminin yanı sıra iyon-dipol etkileşimi ortaya çıkar. Bu etkileşimler jelin daha fazla şişmesine neden olur. pH 12'ye yaklaştıkça hidrojin şişme oranının azaldığı gözlemlenmiştir.

4.4.6. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin denge şişme oranına tuz çözeltilerinin etkisi

P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin farklı tuz çözeltilerinde su tutma oranları Şekil 4.14’de gösterilmiştir. Örneklerin tuz çözeltilerindeki şişme oranlarının distile sudaki şişme oranları ile karşılaştırıldığında fark edilebilir derecede düşük olduğu görülmektedir. Bu durum genellikle iyonik hidrojellerin şişmesinde gözlemlenmektedir (Zhao ve ark., 2005). Hidrojelin şişme davranışı üzerinde şişme ortamındaki iyonların büyük bir etkisi vardır. Şişmeyi kontrol eden polimerik materyal ve şişme sisteminin ozmotik basıncı arasındaki denge, şişmenin iyonik bağımlılığının altında yatan temel sebeptir. Hidrojelin içi ile dış ortamdaki mobil iyon derişimi farklılığı ozmotik basıncı oluşturur. Dış ortamdaki artan iyonik derişim hidrojinin ağ yapısı arasındaki mobil iyon farkını azaltır. Bu durum hidrojinin hacmini küçültür ve böylece hidrojel büzülür (Bajpai ve Giri, 2003). Çalışmanın bu aşamasında örneklerin değişik tuz çözeltilerinde (KCl, NaCl, CaCl₂, AlCl₃) ve değişik tuz derişimlerinde denge anındaki şişme oranı üzerine etkisine bakılmıştır. Şekil 4.14’de şişme oranının artan tuz derişimi ile azaldığı görülmektedir. Hidrojel yapısının artan tuz derişimi ile sıkılaşıp daha az su tutabildiği düşünülmektedir. Artan tuz derişimi ile hidrojinin yüzeyinde iyonik çapraz bağlanma gerçekleşmektedir. Hidrojelin şişme oranı iyonik çapraz bağlanma ile ters orantılıdır. Feng ve Pelton’un (2007) çalışması da bu ilişkiyi doğrulamaktadır. Hidrojelin şişmesi iyonik çapraz bağlanma ile azalır. Hidrojelin yüzeyinde oluşan fiziksel çapraz bağlanma ile su difüzyonu azalır ve hidrojinin daha az su absorbe etmesine neden olur. Ortamda tuzun varlığı tuzların değerlik farkından dolayı şişmeyi değiştirebilir. Aynı zamanda distile suya kıyasla, hidrojellerin değişik tuz çözeltilerindeki (KCl, NaCl, CaCl₂, AlCl₃) şişme kapasiteleri, çözelti ortamındaki metal katyonun ($\text{Na}^+ > \text{Ca}^{2+} > \text{Al}^{3+}$) yük sayılarının artması ile önemli ölçüde azalır. Bu olay şöyle açıklanabilir; iyonik kuvvetin artması ile, hidrojel ağ yapısındaki fonksiyonel gruplar ile çözeltideki çok değerlikli katyonlar arasındaki koordinasyondan kaynaklı kompleksleşme olasılığı artmış ve elektrostatik itme ortadan kalktığı için de şişme azalmıştır (Pourjavadi ve ark., 2006). Tek değerli katyonlarda hidrojinin şişme davranışı katyonların daha güçlü hidrasyon kabiliyeti nedeniyle katyon yarıçapıyla yakından ilişkilidir. Aslında, hidrojinin şişmesi, metal

iyonlarının solvatize olmuş katyon yarıçapı azaldığında ($N^+ > K^+$) artmıştır (Zhao ve ark., 2005). Bu nedenle, daha yüksek iyonik kuvvet varlığında düşük şişme görülür.



Şekil 4.14. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin farklı tuz çözeltilerine karşı denge şişme oranı.

4.5. P(HEMA-ko-IEMA) Hidrojellerinin Kontrollü İlaç Salınımı Analizi

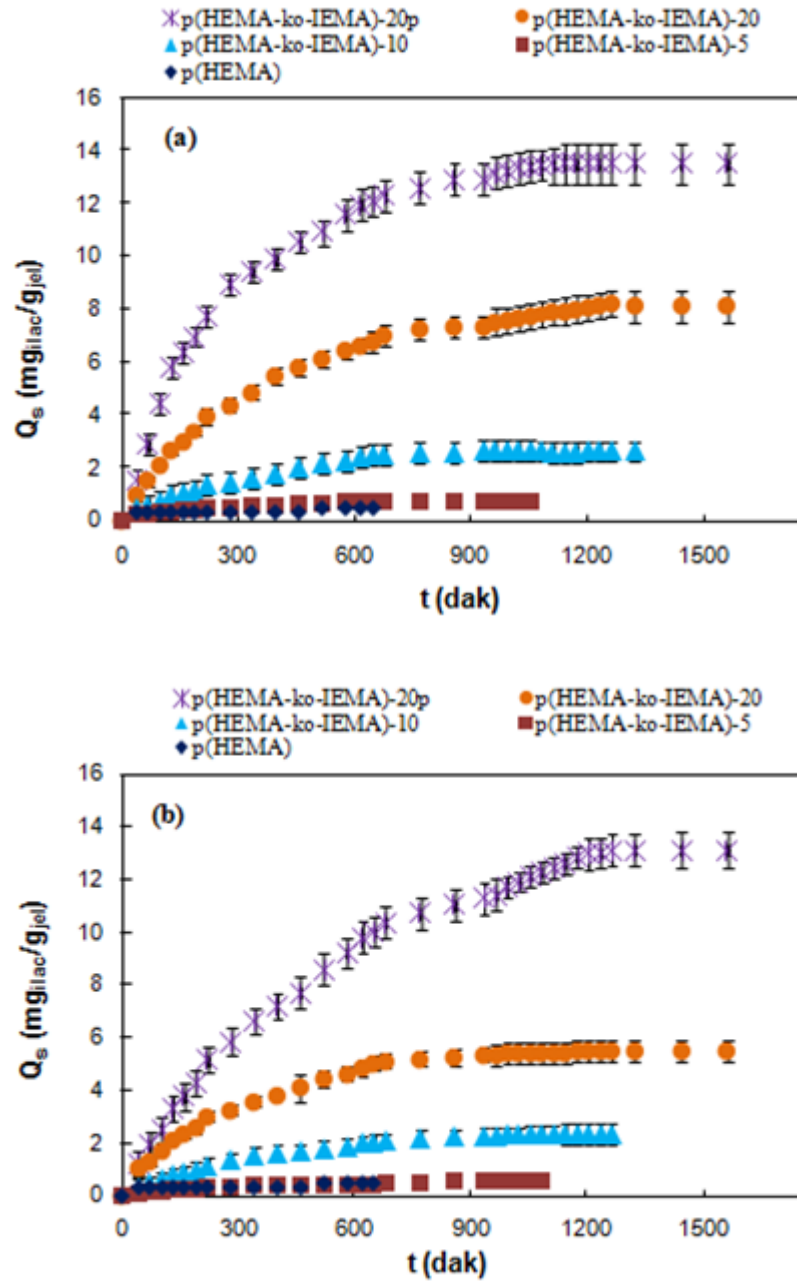
Hazırlanan p(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin denetimli ilaç salım sistemlerinde kullanılabilirliğini araştırmak amacı ile çeşitli enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan bir ilaç etken maddesi olan ampisilin (SAM) ve ağrı kesici olarak kullanılan bir ilaç etken maddesi olan diklofenak (SDk), hidrojellere yüklenmiştir. İlaç salım deneyleri *in vitro* olarak ilaç yüklü hidrojeller kullanımıyla gerçekleştirilmiştir. Bunun için ağırlığı ve yüklenen ilaç miktarı bilinen kuru hidrojeller fizyolojik sıcaklıktaki (37°C) 5 mL vücut sıvılarına benzetilmiş fizyolojik çözeltilerde (mide, pH 1.2; bağırsak, pH 7.2) ve 100 rpm çalkalama hızındaki çalkalamalı inkübatörde bekletilmiştir. Salım ortamıyla SDk ve SAM yüklü hidrojel örneği arasındaki derişim farkının sabit tutulması amacıyla salım ortamında belirli zaman aralıklarında yenileme yapılmıştır. İlaç salımı maksimum değerine ulaşana kadar, belirli zaman aralıklarında, 5'er mL örnek alınıp yerine 5'er mL taze çözelti koyulmuştur. Ani salım (burst effect) olup olmadığının gözlemlenebilmesi için başlangıçta örnek alma işlemi daha sık aralıklarla gerçekleştirilmiştir. İlaç salım deneyleri belirli zaman aralıklarında alınan

örneklerin, UV-Vis spektrofotometre kullanılarak SDk için 276 nm’de ve SAm için 204 nm’de absorbans değerleri ölçülmüş ve ilaç kalibrasyon grafiğinden salınan ilaç miktarları (Q_s) hesaplanmıştır.

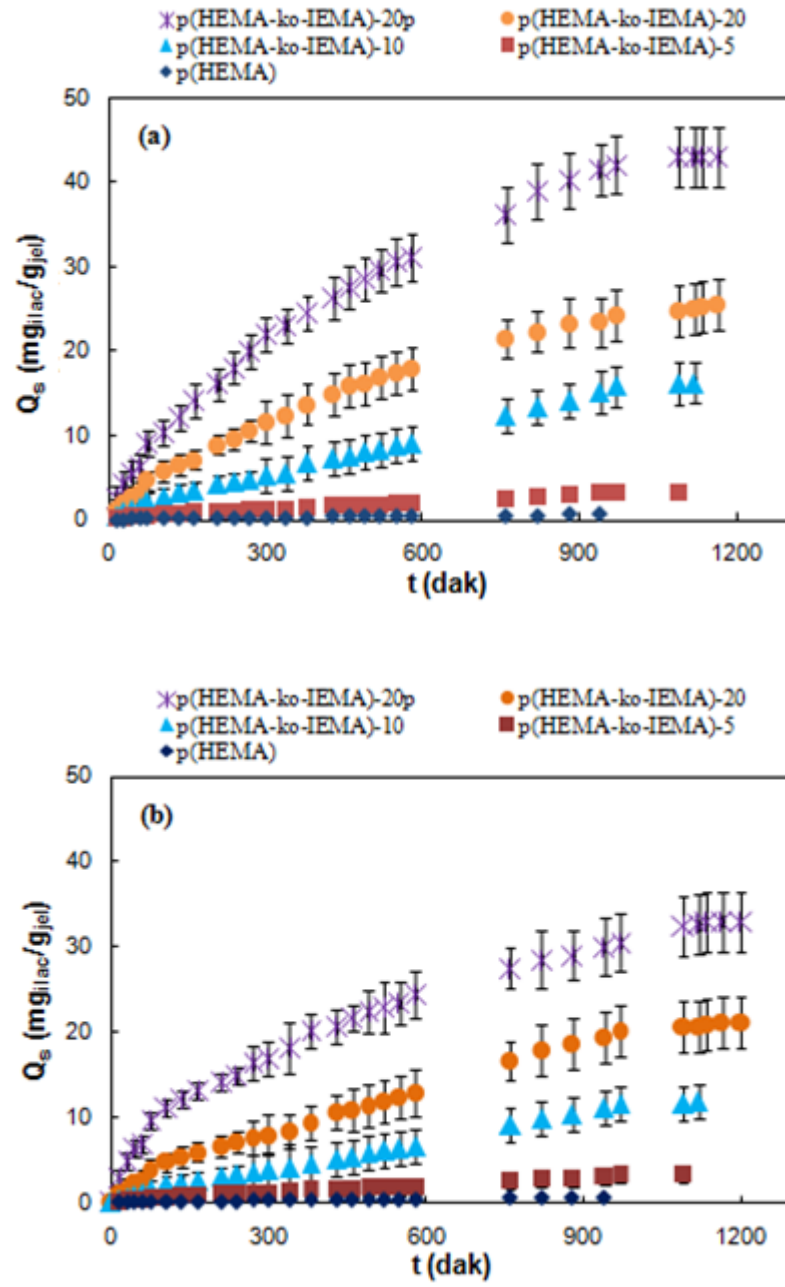
Hidrojellerden pH 1.2 ve pH 7.2 ortamlarına salınan ilaç miktarları zamana karşı grafiğe geçirildiğinde pH-duyarlı bir ilaç salım davranışı sergiledikleri Şekil 4.15 ve 4.16’daki salım profillerinden görülmektedir. Protonlanmış p(HEMA-ko-IEMA)-20p hidrojellerine yüklenen SDk miktarının ($15 \text{ mg}_{\text{ilaç}}/\text{g}_{\text{jel}}$), %5-20 oranındaki p(HEMA-ko-IEMA) kopolimerlerine yüklenen ilaç miktarından ($1.2-10 \text{ mg}_{\text{ilaç}}/\text{g}_{\text{jel}}$) fazla olduğu bulunmuştur. 1500 dak gibi bir sürede salımını tamamlayan SDk yüklü jeller, yüklenen ilaç miktarını kopolimerdeki IEMA miktarına bağlı olarak %48 ile %90 aralığında salmıştır. Protonlanmış p(HEMA-ko-IEMA)-20p hidrojellere yüklenen SAm miktarının ($57 \text{ mg}_{\text{ilaç}}/\text{g}_{\text{jel}}$), %5-20 oranındaki p(HEMA-ko-IEMA) kopolimerlerine yüklenen ilaç miktarından ($5-35 \text{ mg}_{\text{ilaç}}/\text{g}_{\text{jel}}$) fazla olduğu bulunmuştur. 1500 dak gibi bir sürede salımını tamamlayan SAm yüklü jeller, yüklenen ilaç miktarını kopolimerdeki IEMA miktarına bağlı olarak %56 ile %77 aralığında salmıştır. Tüm hidrojellere ait ilaç salım miktarları Çizelge 4.4’de görülmektedir. Ayrıca; *in vitro* salım miktarlarının terapötik aralıkta olduğu düşünülmektedir.

Gümüşderelioğlu ve ark. (2001) ile Basan ve ark., (2002) yapmış oldukları araştırmalarda da benzer sonuçlar rapor edilmiştir. Eswaramma ve ark., (2016) yapmış olduğu bir çalışmada 2- (dimetilamino) etilmetakrilat ve 2-hidroksietilakrilattan oluşan pH-duyarlı hidrojelleri 5-fluorourasil ile yüklemiş ve uyumlu sonuçlar elde etmişlerdir. *In vitro* salınım verileri, maksimum ilacın, pH 7.4 yerine, pH 1.2’de önemli ölçüde salındığını ve 30 saate kadar arttırıldığını göstermiştir. Bu sonuçlarla jellerin antikanser ilaç verme uygulamaları için son derece yararlı olduğunu öne sürmüşlerdir.

Tüm hidrojeller birlikte değerlendirildiğinde, en fazla ilacı p(HEMA-ko-IEMA)-20p hidrojelinin saldığı, dolayısı ile bu hidrojelin diğerlerine göre içine daha fazla etken madde aldığı söylenebilir. Dolayısı ile söz konusu hidrojel daha çok çözelti emmiş, içine daha fazla etken madde almış ve sonuç olarak da daha çok madde salmıştır. Bunun nedeni olarak da protonlanmış p(HEMA-ko-IEMA)-20p hidroجلي ile ilaç etken maddelerinin yapılarında bulunan karboksil grupları arasındaki iyonik etkileşim olduğu söylenebilir.



Şekil 4.15. Hidrojellerden a) pH 1.2 ve b) pH 7.2 ortamlarına salınan Sdk miktarlarının zamana karşı değerleri.



Şekil 4.16. Hidrojellerden a) pH 1.2 ve b) pH 7.2 ortamlarına salınan SAM miktarlarının zamana karşı değerleri.

Hidrojeller ile ilaçlar arasında oluşan etkileşimlerin genel nedeni olarak; ilaç etken maddelerinde bulunan benzen halkaları, H, Cl, S atomu, karboksil grubu ve amin grupları ile hidrojel yapılarıdaki N, O, C=O, indol halkası ve metil grupları arasındaki hidrojen bağı oluşumları, hidrofobik etkileşimler, dipol-dipol etkileşimler, Van der Waals etkileşimlerinin de soğurumda etkin olduğu söylenebilir. Yine, beklenen şekilde p(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerde IEMA oranı arttıkça, hidrojelin daha fazla ilaç

tuttuğu görülmektedir. Daha önce tartışıldığı gibi bu hidrojellerin çok şişmesi hem iri gözenekleri, hem de hidrofilikliği ile ilgilidir ve bu da jelin pH ortamındaki şişme davranışını etkiler. Bu sonuçlar, şişme deneyleriyle de uyumludur. Düşük pH'de maksimum şişme oranı elde edildiğinde, bu pH'de yüksek % ilaç salınım miktarının elde edilmesinden sorumludur.

Her iki ilacın salımının pH 1.2'de pH 7.2'ye göre daha hızlı olduğu görülmüştür. En fazla ilaç etken maddesinin pH 1.2 ortamında hidrojellerden salınması; salım mekanizmasının şişme denetimli olduğunun da bir göstergesidir. İlaç yüklü hidrojellerin pH 1.2 ortamına alındığında; hidrojel gözenekleri, ortamdaki hidronyum iyonları varlığında genişlemiştir. Bu sırada gözenek boşluklarını doldurmuş ya da hidrojen bağı ve Van der Waals etkileşimleri gibi ikincil etkileşimlerle hidrojelle etkileşime girmiş ilaç molekülleri tampon çözeltiye salınmıştır. Hidrojeller özellikle silindirik geometri formunda hazırlanmış ve bu şekilde mide-bağırsak sisteminde ilaç salımı yapabilecek, daha kullanışlı bir ilaç-hidrojel sistemi geliştirilmesi amaçlanmıştır. Ek olarak kullandığımız model ilaç SAM, pH değişimlerine karşı dirençli bir antibiyotik olduğundan mide ortamında salınmasının bir sorun yaratmayacağı düşünülmektedir. Bu durum elde ettiğimiz SAM yüklü hidrojellerin oral yolla ilaç salımında kullanılabileceği konusunda fikir vermektedir. Vücut sıvılarına benzetilmiş fizyolojik çözeltilerde (pH= 1.2 ve pH= 7.2) yapılan *in vitro* salım çalışmaları sonucunda sentezlenen hidrojellerin, mide-bağırsak ilaç sistemleri için bir avantaj anlamına da gelen, pH-duyarlı hidrojellerden olduğu anlaşılmıştır.

Yüklenen Sdk ($\sim 0.8 \text{ mg}_{\text{ilaç}}/\text{g}_{\text{kuru jel}}$) ve SAM ($\sim 2.10 \text{ mg}_{\text{ilaç}}/\text{g}_{\text{kuru jel}}$) miktarın en az olduğu sistem ise pHEMA hidrojelleridir. Bu sonucun, yükleme sırasında ilaçların pHEMA'nın iç kısımlarına kadar difüze olmeyip yüzeyinde tutulmasından kaynaklandığı söylenebilir.

Farklı matematiksel modeller sıfır derece, birinci derece ve Higuchi modelleri, ilaç salınım kinetiğini değerlendirmek için Bölüm 1.10'da bahsedilen Eşitlik 1.4. (a-c) kullanılarak pH 1.2 ve 7.2'de ilaç salınım verilerine uygulanmıştır. Her bir model için jellerden ilaç salınımının kinetik parametreleri Çizelge 4.3'te farklı pH değerlerinde verilmiştir. Sonuçlar, regresyon değerlerine (R^2) dayandığından, çizelgeden jellerin Higuchi modeline diğer matematiksel modellere göre daha uygun olduğu sonucuna

varılabilir. Ek olarak, Higuchi kinetik sabiti p(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerde IEMA oranı arttıkça ve salım miktarı arttıkça artmıştır.

Çizelge 4.3. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerin çeşitli kinetik modellere göre farklı pH'lerdeki ilaç salınım hızı sabitleri ve regresyon değerleri (R^2)

Hidrojel adı	pH	ilaç	Kinetik modeller					
			Sıfıncı derece		Birinci derece		Higuchi	
			K_0	R^2	K_1	R^2	K_H	R^2
p(HEMA-ko-IEMA)-5	1.2	SDk	0.0015	0.63	0.0021	0.90	0.035	0.97
p(HEMA-ko-IEMA)-10			0.0037	0.84	0.0026	0.83	0.044	0.99
p(HEMA-ko-IEMA)-20			0.0122	0.84	0.0025	0.80	0.09	0.98
p(HEMA-ko-IEMA)-20p			0.0225	0.71	0.0023	0.70	0.2	0.94
p(HEMA-ko-IEMA)-5	7.2	SDk	0.0008	0.62	0.0021	0.76	0.012	0.95
p(HEMA-ko-IEMA)-10			0.0036	0.85	0.0025	0.83	0.031	0.99
p(HEMA-ko-IEMA)-20			0.0089	0.78	0.0022	0.85	0.12	0.99
p(HEMA-ko-IEMA)-20p			0.0171	0.93	0.0028	0.84	0.081	0.99
p(HEMA-ko-IEMA)-5	1.2	SAm	0.0036	0.93	0.0035	0.83	0.025	0.99
p(HEMA-ko-IEMA)-10			0.0163	0.97	0.0039	0.82	0.067	0.99
p(HEMA-ko-IEMA)-20			0.0331	0.91	0.0038	0.82	0.168	0.99
p(HEMA-ko-IEMA)-20p			0.0583	0.78	0.0035	0.82	0.41	0.99
p(HEMA-ko-IEMA)-5	7.2	SAm	0.0036	0.93	0.0028	0.83	0.025	0.99
p(HEMA-ko-IEMA)-10			0.0118	0.97	0.0034	0.82	0.049	0.99
p(HEMA-ko-IEMA)-20			0.0236	0.95	0.0039	0.80	0.179	0.99
p(HEMA-ko-IEMA)-20p			0.0460	0.90	0.0035	0.79	0.756	0.99

Higuchi'nin modeli, ilacın çözünmeyen bir matristen zaman bağımlı bir işlem olarak serbest bırakılmasını açıklayan Fick modeline dayanır. Higuchi modeli şu hipotezlerine dayanır; (i) matristeki başlangıç ilaç derişimi ilacın çözünürlüğünden çok daha yüksek, (ii) ilaç dağılımı yalnızca bir boyutta gerçekleşir (kenar etkisi önemsiz olmalıdır), (iii) ilaç parçacıkları sistemin kalınlığından çok daha küçüktür, (iv) matris şişmesi ve çözünmesi ihmal edilebilir, (V) ilacın ilaç yayılımı sabittir. Higuchi'nin kinetiğine göre, difüzyon arttıkça ilacın nispeten daha yavaş bir hızda difüze olması yukarıdaki hipotezlere bağlanabilir (Bal ve ark., 2016). Higuchi modeli ilacın serbest

birakılmasını Fick yasasına dayanan difüzyon kontrollü bir süreç olarak tanımlamaktadır.

Şişebilen polimerik sistemlerde su difüzyon mekanizmasının analizi, şişebilen polimerlerin önemli uygulamaları nedeniyle son yıllarda büyük ilgi görmüştür. Makro gözenekli şebekeler, ilacın serbest bırakılmasını kontrol edemeyen katmansız yapı nedeniyle çözündürme ortamına maruz bırakıldıklarında ilacın serbestçe çözülmesine izin verir. Sonra, ilaç salınımı durdurulmadan zamanla artar.

Çizelge 4.4. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerin ilaç salım miktarları ve Peppas Power kanununa göre farklı pH'lerdeki difüzyon üsteli (n), difüzyon sabiti (K_p), regresyon değerleri (R^2) ve difüzyon üsteli tipleri

Hidrojel adı	pH	ilaç	%Q _s	Q _s (g _{ilaç} /g _{jel})	K _p	n	R ²	Difüzyon tipi
p(HEMA-ko-IEMA)-5	1.2	SDk	58.3	0.7	0.0780	0.36	0.96	Fick
p(HEMA-ko-IEMA)-10			65.0	2.6	0.0170	0.62	0.99	Fick olmayan
p(HEMA-ko-IEMA)-20			81.1	8.1	0.0070	0.77	0.99	Fick olmayan
p(HEMA-ko-IEMA)-20p			90.0	13.5	0.0038	0.94	0.99	Süper Durum II
p(HEMA-ko-IEMA)-5			48.3	0.58	0.0140	0.64	0.96	Fick olmayan
p(HEMA-ko-IEMA)-10	7.2	SDk	58.5	2.34	0.0094	0.72	0.99	Fick olmayan
p(HEMA-ko-IEMA)-20			54.5	5.45	0.0176	0.63	0.99	Fick olmayan
p(HEMA-ko-IEMA)-20p			87.4	13.11	0.0055	0.78	0.99	Fick olmayan
p(HEMA-ko-IEMA)-5			66.0	3.3	0.0074	1.37	0.99	Süper Durum II
p(HEMA-ko-IEMA)-10			77.3	16.23	0.0043	1.53	0.99	Süper Durum II
p(HEMA-ko-IEMA)-20	1.2	SAm	72.8	25.5	0.0063	1.34	0.99	Süper Durum II
p(HEMA-ko-IEMA)-20p			75.4	43	0.0088	0.99	0.99	Süper Durum II
p(HEMA-ko-IEMA)-5			69.4	3.47	0.0070	1.37	0.99	Süper Durum II
p(HEMA-ko-IEMA)-10			56.4	11.85	0.0042	1.54	0.99	Süper Durum II
p(HEMA-ko-IEMA)-20			60.6	21.2	0.0084	1.47	0.99	Süper Durum II
p(HEMA-ko-IEMA)-20p	7.2	SAm	57.9	33	0.0220	1.37	0.99	Süper Durum II

Çalışmanın bu aşamasında hidrojellerin transport mekanizmaları incelenmiştir. Verileri daha ayrıntılı olarak analiz etmek için Bölüm 1.10'da bahsedilen Peppas Power modeli (Eşitlik 1.4.d) kullanılmıştır. Hidrojeller bu modelle yüksek bir regresyon değeri gösterdi ($R^2 > 0.99$). Peppas Power modeline göre Çizelge 4.3'de gösterilen n değerleri, pH 1.2 ve 7.2'de Sdk için genel olarak Fick olmayan difüzyonunu ve pH 1.2 ve 7.2'de SAm için Süper Durum II difüzyonunu takip etmek üzere hidrojelden ilaç salım mekanizmasını gösterir (Gierszewska-Druzynska ve Ostrowska-Czubenko, 2012). Hidrojellerin ilaç salınım kinetiği ve transport mekanizmalarındaki farklı davranışı, çeşitli su alımı ve şişme kabiliyeti ile ilişkilendirilebilir. Her bir modele ait grafik çizimleri Ek 7-22'de verilmiştir.

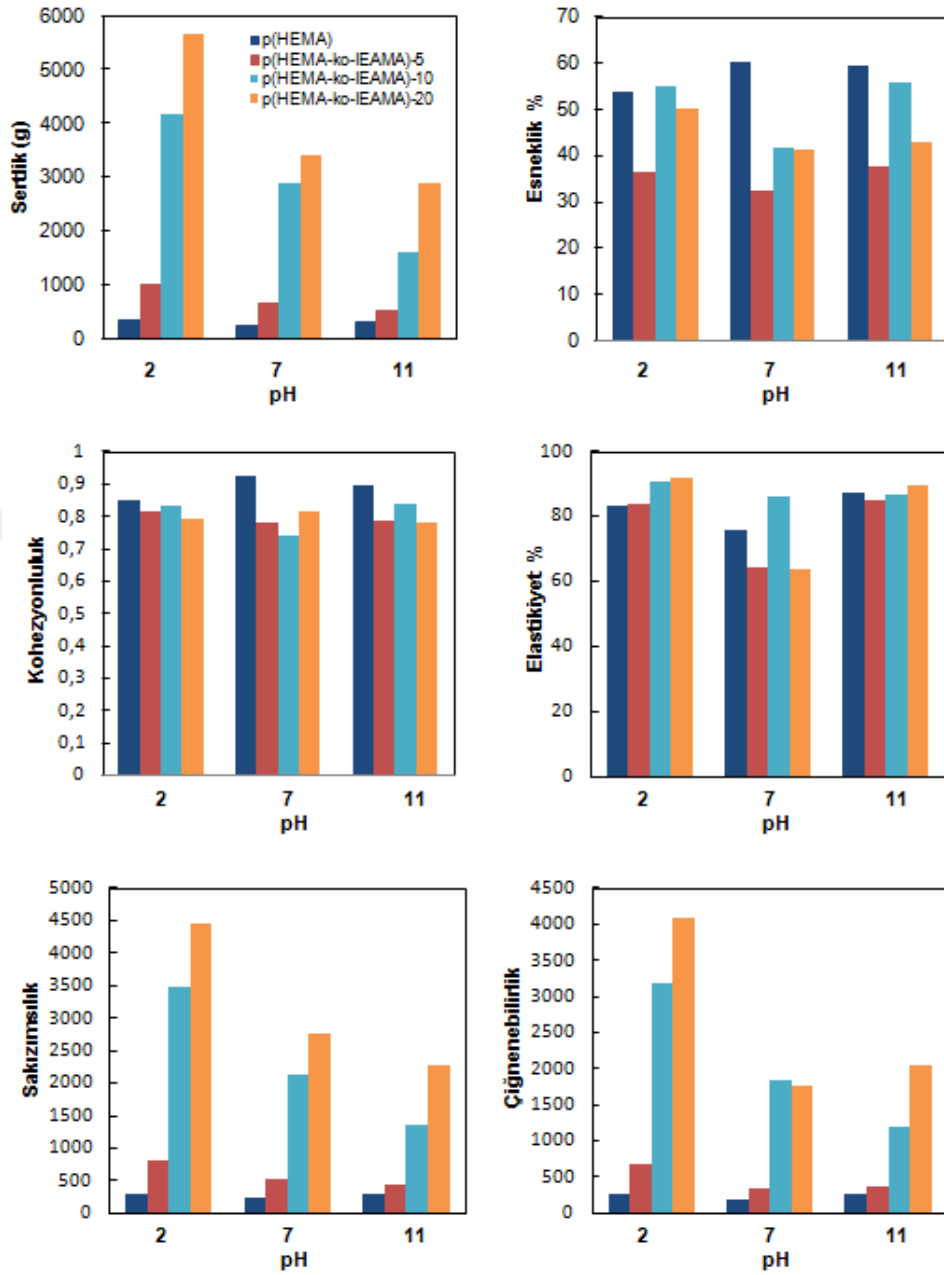
4.6. P(HEMA-ko-IEMA) Hidrojellerinin Tekstür Profil Analizi

Tekstür profil analizi (TPA), yarı fizyolojik ve çevresel koşullarda TPA, analiz edilen malzemenin mekanik özellikleri hakkında değerli bilgiler elde etmek için basit ve hızlı bir yöntemdir. TPA, malzemede kontrollü kuvvetler uygulanarak gerçekleştirilir ve tepkileri deformasyon ve zaman formunda kaydeder. Bir numunenin sertlik, kohezyonluluk, esneklik, elastikiyet, yapışkanlık, sakızimsılık ve çiğnenabilirlik gibi mekanik tekstür özellikleri hakkında bilgi verir. **Sertlik**; belirli bir deformasyona ulaşmak için gereken maksimum kuvvet olarak tanımlanır, jelin istenilen yerde uygulanabilirliği hakkında bilgi verir. Sertlik dokunma ile belirlenebilen bir kalite ölçütüdür ve sıklıkla ile ilişkilidir. **Kohezyonluluk**; örnek içindeki molekülleri birbirine bağlayan kuvveti göstermektedir. Ürünün sabit bir mesafeyle sıkıştırılması için gereken iş olarak tanımlanır. Kohezyonluluk, birinci ve ikinci sıkıştırma çevrimlerinde elde edilen eğri altındaki alanlar arasındaki oran olarak tanımlanır. **Yapışkanlık**; numunenin yüzeyi ile probun yapışkan bağlarının kırıldığı yüzey arasındaki çekici kuvvetlerin üstesinden gelmek için gerekli iş olarak tanımlanmıştır. Ürünün disk üzerinde yapışma kabiliyetine işaret eder. Tekstür profilindeki negatif alandır. Şekil.1.12.'de tekstür profil analizi grafiği verilmiştir ve grafik üzerinde sertlik, kohezyonluluk ve yapışkanlık tanımlanmıştır. **Esneke (esneklik)**; deformasyon kuvveti uzaklaştığında ürünün orijinal hale gelebilmek için gösterdiği tepki veya sıkıştırılmış maddenin orijinal haline dönme derecesi olarak tanımlanmaktadır. Bir malzemeye yük (deformasyon kuvveti)

uygulandığında, boyutları az veya çok değişir (uzar veya kısalır), yük ortadan kaldırıldığında orjinal boyutlarına (eski haline) tam olarak dönüyorsa, buna **elastiklik (elastikiyet)** denir. Diğer bir ifadeyle elastikiyet ürünlerdeki herhangi bir etkidenden sonra oluşan şekil bozukluğunun etki kaldırıldığında kaybolmasıdır. **Sakızımsılık**; sertlik ile kohezyon değerlerinin çarpımı ile türetilen ikinci bir tekstür parametresidir. **Çiğnenebilirlik**; sertlik, esneklik ve kohezyon değerlerinin çarpımı ile türetilen başka bir ikincil tekstür parametresidir (Hurler ve ark., 2012; Kong ve ark., 2016; Froelich ve ark., 2016).

Şekil 4.17’de %0 ile 20 (molce) arasında değişen komonomer oranlarında sentezlenen p(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin farklı pH (tampon) ortamlarında (asidik, nötr ve bazik) sertlik, kohezyonluluk, esneklik, elastikiyet, sakızımsılık ve çiğnenebilirlik gibi tekstürel parametrelerinin değişimi gösterilmiştir. Bildiğimiz kadarıyla, polimer jeller bu teknikle nadiren analiz edilir. Hidrojeller kohezyonluluk, esneklik ve elastikiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Bununla birlikte sertlik, sakızımsılık ve çiğnenebilirlik parametrelerinin komonomer (IEMA) miktarına bağlı olduğu gözlemlendi. Şekile göre sertlik, sakızımsılık ve çiğnenebilirlik, komonomer içeriğiyle önemli derecede artmıştır. Yüksek sertlik değerine ulaşabilme durumu komonomer miktarının artmasıyla fonksiyonel grupların oluşturduğu molekül içi bağ kuvvetinin artmasına bağlanabilir. Bu da kohezyonu (sıkıştırılabilirliği) arttırmıştır. Tekstürel parametrelerin çapraz bağlayıcı miktarı ve komonomer oranı gibi farklı şekillerde oluşturulmuş hidrojel sistemlerinin arasındaki karşılaştırmaların yapılmasının yanı sıra şişme ortamı gibi çeşitli koşullara bağlı olabileceğinin de unutulmaması gerekir. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin farklı pH ortamlarında yapılan TPA analizinin hidrojel örneklerinin şişme ortamı ile yakından ilişkili olduğu görülmüştür. Örneğin p(HEMA-ko-IEMA)-20 hidrojelinin, asidik ortamda protonlanabildiği için yapısına daha fazla suyu hapsedtiği ve bunun da hidrojin sertliğini artırdığı söylenebilir.

Aggarwal ve ark., (2013) griseofulvin içeren yeni mikroemülsiyon tabanlı yarı katı bir formülasyon tarif etmişlerdir. Bununla birlikte, araştırılan malzemenin mekanik özelliklerinin araştırmanın ana amacı olmadığı ve TPA’nın sadece ek bir teknik olarak kullanıldığı belirtilmiştir. Jones ve ark., (2004) metronidazol ve çeşitli organik çözücüler içeren poli(akrilik asit) bazlı sistemlerin sıkıştırılabilirliğini araştırmışlardır.



Şekil 4.17. P(HEMA-ko-IEA) hidrojenlerinin TPA analiz sonuçları.

Başka bir makalede tetrasiklin içeriğinin poli(vinilmetileter-ko-maleik anhidrit) ve poli(vinilpirolidon) esaslı jellerin tekstürel özellikleri üzerindeki etkisi araştırılmıştır (Jones ve ark., 2008). Froelich ve ark., (2016) yarı katı mikroemülsiyon bazı polimerlerin tekstür araştırmalarının sonucu olarak ilacın varlığından etkilenebilen ve ilaç derişimine bağlı sertlik, yapışkanlık, sıkışabilirlik ve sakızimsılık gibi parametreleri tanımlamıştır. Kong ve ark., (2016) hiyaluronik asit (HA)-hidroksietilsetülöz (HEC)

hidrojellerinin tekstürel parametrelerin özelliklerini incelemişler ve HA-HEC hidrojellerinin tekstürel parametre özelliklerinin çapraz bağlayıcı derişimi ve şişme ortamı ile yakından ilişkili olduğunu bulmuşlardır.

4.7. P(HEMA-ko-IEMA) Hidrojellerinin Antibakteriyel Duyarlılık Testleri

Hidrojellerin antibakteriyel aktivitesi kontakt lens, kateter ve stents gibi tıbbi ürünler ve çeşitli biyomedikal uygulamalar için çok değerlidir. Gelişmiş tıbbi sterilizasyon ve aseptik tekniklere rağmen tıbbi cihazlarla ilişkili bakteri enfeksiyonları ortadan kaldırılmamıştır. Antibakteriyel duyarlılık testleri, bir antibakteriyel ajanın belli bir bakteri türüne karşı *in vitro* etkinliğini saptamak amacıyla uygulanan testlerdir. Klinikte antibakteriyel tedavinin, duyarlılık testlerinin sonuçlarına göre belirlenmesi esastır. Antibiyotik duyarlılığının saptanmasında geleneksel laboratuvar uygulamalarında sıklıkla kullanılan ve Kirby-Bauer tarafından geliştirilen disk difüzyon testleri, ucuz ve uygulaması basit bir metot içerir. (James ve Biemer, 1973). Bu test, kağıt disklere emdirilen antibiyotiğin, duyarlılığı araştırılan organizmanın inoküle edildiği besiyerine difüze olması temeline dayanmaktadır. Bu amaçla; belli miktarlarda antibiyotik emdirilmiş hidrojel diskler, test edilecek olan mikroorganizmanın yoğun bir şekilde inoküle edildiği katı besiyerlerine yerleştirildi. Diskler bir süre sonra çözünüp agara doğru difüze olurken, inoküle edilen mikroorganizma da çoğalmaya başladı. 24 saat inkübasyon süresinden sonra “zon oluşturan hidrojellerin ilgili bakteriye antibakteriyel etkisi var” yorumu yapılmıştır. Kullanılan diskin çevresinde meydana gelen inhibisyon zonunun genişliği mikroorganizmanın ilaca ne kadar duyarlı olduğu ile ilişkilidir. 10 mm’den daha az çapa sahip inhibisyon bölgelerinin varlığında mikroorganizmanın düşük antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu kabul edilmiştir. 10 ve 13 mm arasında çapları orta derecede aktif, 14 ve 19 mm arasında çapları aktif ve 19 mm’den fazla çaplar çok aktif olarak kabul edilmiştir (Gutierrez ve ark., 2013).

Antibakteriyel aktivite çalışmalarında Gram pozitif bakteri olarak *Bacillus cereus* ve *Staphylococcus aureus*, Gram negatif bakteri olarak *Escherichia coli* ve *Salmonella typhimurium* kullanılmıştır. Farklı oranda IEMA içeren ilaçsız ve ilaç yüklü hidrojellerin antibakteriyel aktivitesi *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Salmonella typhimurium* bakterilerine karşı belirlendi. Aktivite

sonuçları, ölçülen zon çaplarına bağlı olarak Çizelge 4.5’de verilmektedir. Pozitif kontrol olarak kullanılan ampisilin antibiyotik disklerinin etrafında tüm mikroorganizmalar üzerine inhibisyon zonları oluşmuştur. Yine, pozitif kontrol olarak kullanılan diklofenak anti-inflamatuar disklerinin etrafında *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* ve *Salmonella typhimurium* mikroorganizmaları üzerine inhibisyon zonları oluşmuştur.

Çizelge 4.5. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerin antibakteriyel aktivite değerlendirmeleri

Hidrojel adı	İnhibisyon Alan Çapı			
	B.cereus	S.aureus	S. typhimurium	E. Coli
pHEMA	-	-	-	-
p(HEMA-ko-IEMA)-5	++	+	-	-
p(HEMA-ko-IEMA)-10	++	+	-	-
p(HEMA-ko-IEMA)-20	+++	++	++	-
pHEMA- SAm	+	++	++	++
p(HEMA-ko-IEMA)-5-SAm	++	+++	+++	+++
p(HEMA-ko-IEMA)-10-SAm	+++	++++	++++	++++
p(HEMA-ko-IEMA)-20-SAm	++++	++++	++++	++++
pHEMA- SDk	++	++	+	-
p(HEMA-ko-IEMA)-5- SDk	+++	+++	+	-
p(HEMA-ko-IEMA)-10- SDk	+++	++++	+	-
p(HEMA-ko-IEMA)-20- SDk	+++	++++	++	-
Ampisilin (50 µg/disk)	++++	++++	++++	++++
Diklofenak (50 µg/disk)	++	+++	+	-

İnhibisyon zonları: (-) inhibisyon yok, (+) <10 mm; (++) 10-13 mm , (+++) 14-19 mm, (++++>19 mm

Kontrol amacıyla ilaç yüklü olmayan hidrojellerle yapılan deneylerde bazı disklerin belirgin bir inhibisyon alanı oluşturmadıkları ancak kendi çapları kadar bir alanda bakteri üremesini engelledikleri gözlenmiştir. Bu durum p(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerin zararlı etki göstermediklerinin de bir kanıtı olarak düşünülebilir. İlacın hidrojel bileşimi içerisine girmesi, antibakteriyel aktiviteleri üzerinde oldukça önemli bir etki göstermiştir. Antibiyotik içeren farklı bileşimlerdeki (%0-20 molce) p(HEMA-ko-IEMA) kopolimerlerinin kullanılan tüm mikroorganizmalar üzerine antibakteriyel aktivitesi tespit edilmiştir. Anti-inflamatuar içeren farklı bileşimlerdeki (%0-20 molce) p(HEMA-ko-IEMA) kopolimerlerinin kullanılan *Bacillus cereus*, *Staphylococcus*

aureus ve *Salmonella typhimurium* mikroorganizmalar üzerine antibakteriyel aktivitesi tespit edilmiştir.



5. SONUÇ

Bu tezdeki çalışmanın hazırlık aşamasında yapılan literatür çalışmalarına bakıldığında IEMA monomerinin ilk defa bu çalışmada sentezlenmiş olması ile beraber p(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin üretilmesi de yenidir. Bu sebepten yapılan çalışma özgün bir çalışmadır.

HEMA kolay polimerize edilebilir bir monomer olmakla birlikte, düşük oksijen geçirgenlik, sınırlı hidrofiliklik ve zayıf antibakteriyel özellikler gibi bir takım problemleri sözkonusudur. Bu nedenle IEMA yardımcı monomeri ile kopolimerleştirilerek bu sorunları iyileştirmek amacıyla uygun fiziksel dayanımına sahip pH duyarlı hidrojeller elde edilmiştir.

Farklı mol oranlarında p(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin sentezinin ve karakterizasyonunun gerçekleştirildiği, elde edilen hidrojellerin kontrollü ilaç salımı sistemlerinde kullanılabilirliğinin ve antibakteriyel aktivitesinin incelendiği bu tez çalışmasında elde edilen sonuçlar aşağıda sırasıyla sunulmuştur.

- ✓ Bu çalışmanın ilk aşamasında, pH duyarlı hidrojellerin eldesinde kullanılacak yeni monomerin (IEMA) sentezi aminli bir bileşik olan triptamin ile metakriloil klorür arasındaki nükleofilik süstitüsyon tepkimesi ile gerçekleştirilmiştir. Elde edilen monomerin FTIR ve ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları alınarak fonksiyonel gruplara ait karakteristik bantlar izlenerek yapısal karakterizasyonu yapılmıştır. FTIR spektrumu ve NMR spektrumları fonksiyonel monomerin başarıyla sentezlendiğini göstermiştir.
- ✓ Serbest radikalik polimerizasyon yöntemi ile pH duyarlı p(HEMA-ko-IEMA) kopolimer hidrojelleri HEMA ve monomer oranı %0-20 arasında değişen IEMA monomerleri varlığında MBA çapraz bağlayıcı varlığında ve APS başlatıcısı ile 50°C'de tek basamakta sentezlenmiştir. Hazırlanan kopolimerlerin FTIR spektrumu ile yapıları aydınlatılmış ve kopolimerik yapının başarıyla elde edildiği görülmüştür. Elementel analiz sonuçlarının da FTIR spektrumunu desteklediği görülmüştür.
- ✓ Sentezlenen p(HEMA-ko-IEMA) esaslı polimerik hidrojeller yapılarında yük bulundurmazlar. Ancak indol halkasında olan azot atomunun protonlanabilme

özelliğinden dolayı p(HEMA-ko-IEMA)-20 hidrojenleri HCl ile protonlamıştır. Böylece jellerin çevre ve biyomedikal alanlarda daha da verimli kullanılabilmesi amaçlanmıştır. Protonlanma mekanizması FTIR spektrumu ile desteklenmiştir.

- ✓ %0 ile 20 (molce) arasında değişen komonomer oranlarında sentezlenen p(HEMA-ko-IEMA) hidrojenlerinin farklı pH (tampon) ortamlarında (asidik, nötr ve bazik) mekanik dayanımlarının belirlenebilmesi amacıyla gerçekleştirilen sıkıştırma testi sonucunda sertlik, kohezyonluluk, esneklik, elastikiyet, sakızimsılık ve çiğnenebilirlik değerleri saptanmıştır. Buna göre; ortam pH'sinin artışı ve p(HEMA-ko-IEMA) hidrojel ağ yapısındaki komonomer, IEMA, içeriğinin artışı ile mekanik dayanımlarının arttığı gözlenmiştir.
- ✓ Yine çalışmada elde edilen çapraz bağlı polimerik sistemlere dinamik şişme testleri uygulanmış, şişme davranışları ve su difüzyonu ile ilgili çok sayıda parametre hesaplanarak şişme karakterizasyonları yapılmaya çalışılmıştır.
- ✓ Hidrojellere zamana karşı şişme testleri uygulanmış, en yüksek şişme değeri p(HEMA-ko-IEMA)-20 hidrojeni için yaklaşık olarak %309, en düşük şişme değeri ise pHEMA hidrojeni için yaklaşık olarak %65 olarak elde edilmiştir. Yine komonomer miktarına bağlı olarak zamanla şişme de artmıştır.
- ✓ Dinamik şişme testleri sonucunda elde edilen verilerin kinetik açıdan incelenmesi ile hesaplanan, teorik denge yüzde şişme değerleri oldukça önemlidir. Hesaplanan denge yüzde şişme değerleri, teorik denge yüzde şişme değerleri ile uyum göstermektedir. Bu durum, kinetik analizin doğru temeller üzerine oluşturulduğunun iyi bir göstergesi olabilir.
- ✓ Biyouyumlu yapısından ve kolay polimerleşebilmesinden dolayı HEMA ile sentezlenen hidrojenlerin denge su içeriği bakımından biyotıp, biyomühendislik gibi alanlar ile farmakolojide, veterinerlik ve gıda alanlarında biyomateryal olarak kullanılabileceği öngörülmüştür. Şişme değerlerinde olduğu gibi komonomer, IEMA, içeriğinin artması ile hidrojenlerin daha yüksek denge su içeriği değerlerine sahip olduklarından dolayı uygulama açısından daha elverişli olduğu gözlenmiştir.
- ✓ Kimyasal çapraz bağlı hidrojenlere su difüzyonunun türünün araştırılması açısından önemli bir parametre olan difüzyon üsteli (n) değerleri hesaplanmıştır.

Difüzyon üsteli (n) değerleri pHEMA ve p(HEMA-ko-IEMA)-5 içeren hidrojelleri için 0.39 ve 0.41 iken, p(HEMA-ko-IEMA)-10 ve p(HEMA-ko-IEMA)-20 için 0.53 ve 0.55 olarak bulunmuştur. Komonomer oranı %10'un altına düştüğünde su difüzyonu az Fick davranışı gösterirken, bu oranın üstünde Fick olmayan davranış göstermektedir.

- ✓ Çapraz bağlı polimerik sistemlerde su difüzyonu açısından incelenecek bir diğer parametre olan difüzyon katsayısının (D) komonomer artışı ile genellikle bir artış göstermesi beklenir. Üretilen tüm polimerik sistemlerin difüzyon katsayısı değerleri incelendiğinde komonomer içeriği ile uyumlu bir artış gösterdiği söylenebilir. Bu artışın sebebi olarak komonomer içeriğinin artması ile polimerik yapılara difüzlenen su miktarındaki artış verilebilir.
- ✓ Ortam pH'si 2-12 arasında değişen çözeltilerde p(HEMA-ko-IEMA)-20 hidrojellerine şişme testleri uygulanmıştır. Azalan pH ile hidrojellerin protonlama yeteneğindeki artmaya bağlı olarak asidik çözeltide şişip, ortam pH'si arttıkça büzölmektedirler.
- ✓ Hidrojellere ortam çözeltisindeki çeşitli tuzlara ve bunların miktarlarına karşı şişme testleri uygulanmıştır. Tuz katyonlarındaki hidrojellerin şişmesi metal katyonun ($\text{Na}^+ > \text{Ca}^{2+} > \text{Al}^{3+}$) yük sayılarının artması ile önemli ölçüde azalmıştır. Yine, hidrojinin şişmesi metal iyonlarının solvatize olmuş katyon yarıçapı azaldığında ($\text{Na}^+ > \text{K}^+$) artmıştır.
- ✓ P(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerinin farklı çözücülerde şişme davranışlarının bilinmesi, hidrojellerin kullanım alanlarını belirleyecek önemli kriterlerdendir. Bu amaçla pHEMA ve p(HEMA-ko-IEMA)-20 hidrojellerinin farklı çözücülerde sıvı absorpsiyon çalışmaları yapılmıştır. pHEMA için şişme değerleri organik çözücü yapısına göre farklılık göstermektedir ve sıralaması şu şekildedir: $\text{DMSO} > \text{MeOH} > \text{EtOH}$. P(HEMA-ko-IEMA)-20 için şişme değerleri organik çözücü yapısına göre farklılık göstermektedir ve sıralaması şu şekildedir: $\text{DMSO} > \text{DCM} > \text{CHL} > \text{THF} > \text{Me}_2\text{CO} > \text{MeOH} > \text{EtOH} > \text{BuOH}$.
- ✓ Hidrojeller ilaç çözeltileri içinde ağırlıkça denge şişmeye ulaşıncaya kadar bekletildiler. İlaçların kuru hidrojele yüklenmesi ile ilgili olarak; IEMA oranının artışı ile ilaç yükleme miktarları artmaktadır. İlaç salım miktarları incelendiğinde, ilaç yüklenmesi ile doğru orantılı olarak IEMA oranı

yükseldikçe salınımda artış olduğu ve pH 1.2’de pH 7.2’ye göre daha hızlı saldığı belirlenmiştir. Salım çalışmaları sonucunda, p(HEMA-ko-IEMA)-20p’den gerçekleşen ilaç salım miktarlarının p(HEMA-ko-IEMA)-20’ye göre daha fazla olduğu görülmüştür. Bunun nedeni olarak da ilaç etken maddelerinin yapılarında bulunan karboksil grupları ile protonlanmış jelin arasındaki iyonik etkileşim gösterilebilir. FTIR analizleri de bu düşüncüyü desteklemektedir.

- ✓ Farklı matematiksel modeller sıfır derece, birinci derece ve Higuchi modelleri, ilaç salınım kinetiğini değerlendirmek için pH 1.2 ve 7.2’de *in vitro* ilaç salınım verilerine uygulanmıştır. Her bir model için jellerden ilaç salınımının kinetik parametreleri hesaplanmıştır. Sonuçlar, regresyon değerlerine (R^2) dayandığından, jellerin salım hızının difüzyon kısıtlamalı salımı ifade eden Higuchi modeline diğer matematiksel modellere göre daha uygun olduğu sonucu bulunmuştur. Ek olarak, Higuchi kinetik sabiti p(HEMA-ko-IEMA) hidrojellerde IEMA oranı arttıkça ve salım miktarı arttıkça artmıştır.
- ✓ Hidrojellerin salım mekanizmasının aydınlatılmasında Peppas Power kanunu modeli kullanılmıştır. Buna göre n değerleri, pH 1.2 ve 7.2’de SDk için genel olarak Fick olmayan difüzyonunu ve pH 1.2 ve 7.2’de SAm için Süper Durum II difüzyonunu takip etmek üzere hidrojelden ilaç salım mekanizmasını göstermiştir.
- ✓ Polimerik ilaç taşıma sistemlerinin IEMA yapılarıyla modifiye edilmesi ilaç-polimer etkileşimini değiştirebilir. IEMA esaslı hidrojeller mide pH’sinde yüksek şişme derecesine sahiptir ve ilacın midede salınımının istendiği durumlarda taşıyıcı sistem olarak kullanılabilir. Hidrofilik yapıdaki IEMA, suda çözünebilen ilaçlar için de uygun bir matris olarak kullanılabilir ve ilaç tedavisinin kalitesini yükseltebilir.
- ✓ Denge şişme oranları, mekanik özellikler ve ilaç salım davranışlarının jellerin besleme oranları ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Polimerlerin makro boyutları, çeşitlilik gösteren yüzey bileşimleri ve kolayca ayarlanabilen mekanik özellikleri çok sayıda biyosistemde kullanılmalarına olanak sağlamaktadır.
- ✓ Farklı oranda IEMA içeren ilaçsız ve ilaç yüklü hidrojellerin antibakteriyel aktivitesi Gram pozitif bakteri olarak *Bacillus cereus* ve *Staphylococcus aureus*, Gram negatif bakteri olarak *Escherichia coli* ve *Salmonella typhimurium*

kullanılmıştır. *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Salmonella typhimurium* bakterilerine karşı belirlendi. Antibiyotik içeren farklı bileşimlerdeki (%0-20 molce) p(HEMA-ko-IEMA) kopolimerlerinin kullanılan tüm mikroorganizmalar üzerine antibakteriyel aktivitesi tespit edilmiştir. Anti-inflamatuar içeren farklı bileşimlerdeki (%0-20 molce) p(HEMA-ko-IEMA) kopolimerlerinin kullanılan *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* ve *Salmonella typhimurium* mikroorganizmalar üzerine antibakteriyel aktivitesi tespit edilmiştir.

- ✓ Bu tez çalışması kapsamında sentezlenen p(HEMA-ko-IEMA) hidrojelleri, yapısının incelendiği detaylı bir çalışma olması ve birçok malzemenin geliştirilmesine temel oluşturabilecek veriler ve sonuçlar içermesi açısından çeşitli alanlarda kullanılabilirler. İleride yapılacak çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda bu tür malzemelerin;
 - ✓ gastrointestinal kontrollü ilaç salınım uygulamalarında kullanılması
 - ✓ mekanik dayanım testlerinin genişletilmesi
 - ✓ farklı fonksiyonel gruplar sayesinde tarım, çevre, biyotıp ve biyoteknoloji gibi birçok uygulama alanında değerlendirilmesi uygulama alanlarının genişletilmesinde önerilebilir.

KAYNAKLAR

- Aggarwal, N., Goindi, S., Khurana, R., 2013. Formulation, characterization and evaluation of an optimized microemulsion formulation of griseofulvin for topical application. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces** **105**: 158-166.
- Althans, D., Schrader, P., Enders, S., 2014. Solubilisation of quercetin: comparison of hyperbranched polymer and hydrogel. **Journal of Molecular Liquids** **196**: 86-93.
- Ayhan, H., Ayhan F., 2014. Photocrosslinked poly(ethylen glycol) hydrogels for controlled drug delivery. **Turkish Journal of Biochemistry** **39** (4): 403-415.
- Bajpai, A.K., Giri, A., 2003. Water sorption behaviour of highly swelling (carboxymethylcellulose-g-polyacrylamide) hydrogels and release of potassium nitrate as agrochemical. **Carbohydrate Polymers** **53**: 271-279.
- Bal, A., Özkahraman, B., Özbaş Z., 2016. Preparation and characterization of pH responsive poly(methacrylic acid-acrylamide-N-hydroxyethyl acrylamide) hydrogels for drug delivery systems. **Journal Applied Polymer Science** DOI: 10.1002/APP.43226.
- Balasubramanian, S., Panigrahi, S., Logue, C.M., Doetkott, C., Marchello, M., Sherwood, J.S., 2008. Independent component analysis-processed electronic nose data for predicting *Salmonella typhimurium* populations in contaminated beef. **Food Control**, **19**: 236-246.
- Barkhordari S., Yadollahi M., 2016. Carboxymethyl cellulose capsulated layered double hydroxides/drug nanohybrids for Cephalexin oral delivery. **Applied Clay Science** **121–122**: 77-85.
- Basan, S, 2013. **Polimer kimyası**. 2. Baskı. Gazi Kitabevi, Ankara. 759.
- Basan, H., Gümüşderelioğlu, M., Orbey, T., 2002. Diclofenac sodium releasing Ph-Sensitive monolithic devices. **International Journal of Pharmaceutics** **245** (1-2): 191-198.
- Baysal, B., 1981. **Polimer kimyası: polimerizasyon reaksiyonları**. Cilt I, Çağlayan Basımevi, İstanbul. 366.
- Beagan, A. M., Aouak, T., AlJuhaiman, L. A., Alodainy, A., Saeed W., S., 2016. Poly(2-hydroxyethylmethacrylate-graft-folic acid), synthesis, solubility enhancement, and release dynamic of folic acid. **Designed Monomers and Polymers** **19** (6): 479-495.
- Bilgehan, H., 1986. **Klinik mikrobiyoloji-özel bakteriyoloji ve bakteri enfeksiyonları**. 1.baskı, Barış yayınları, İzmir. 599.
- Bilgehan, H., 2000. **Klinik mikrobiyoloji-özel bakteriyoloji ve bakteri enfeksiyonları**. 10.baskı, Barış yayınları, İzmir. 704.

- Boztepe, C., Solener, M., Yuceer, M., Kunkul, A., Kabasakal, O.S., 2015. Modeling of swelling behaviors of acrylamide-based polymeric hydrogels by intelligent system. *Journal of Dispersion Science and Technology* **36**: 1647-1656.
- Calejo M. T. R. 2013. *Thermoresponsive polymers in controlled drug delivery and gene delivery*. (Thesis submitted for the degree of Philosophiae Doctor). University of Oslo, School of Pharmacy, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Oslo.
- Calvert, P., 2009. Hydrogels for soft machines. *Advanced Materials*, 21: 743-756.
- Camishra, A., Pande, P.P., 2017. Polymer Hydrogels and Their Applications. *International Journal of Materials Science*, **12 (1)**: 11-14.
- Chang, A., 2015. pH-sensitive starch-g-poly(acrylic acid)/sodium alginate hydrogels for controlled release of diclofenac sodium. *Iranian Polymer Journal* **24**: 161-169.
- Chang, C., Duan, B., Cai, J., Zhang, L., 2010. Superabsorbent hydrogels based on cellulose for smart swelling and controllable delivery, *European Polymer Journal*, **46**: 92-100.
- Collins, C.H., Lyne, P.M., Grange, J.M., 1989. *Microbiological methods*. Sixth Edition, Butterorths & Co Ltd., London. 410.
- Das, D., Pal, S., 2015. Dextrin/poly (HEMA): pH responsive porous hydrogel for controlled release of ciprofloxacin. *International Journal of Biological Macromolecules*, **72**: 171-178.
- Demirci, S., Alparslan, D., Ersen Dudu, T., Aktas, N., Ozturk, O.F., Sahiner, N., 2015. Sentetik gübre yükleme ve salım için hidrojel-kil kompozitleri. *Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi* **1**: 39-64.
- Dhani R.A., Avinash, S.K., Salenaagina, M.V., Teja, S., Masthanaiah, P., Rathnam P.R., Chandana V.S., 2011. Indole: The molecule of diverse pharmacological activities. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* **3 (5)**: 519-523.
- Ebewele, R.O., 2000. *Polymer Science and Technology*. 1. Edition. Crc Press, Newyork. 544.
- Ekici S., Tetik A., 2015. Development of polyampholyte hydrogels based on laponite for electrically stimulated drug release. *Polymer International* **64**: 335-343.
- Ekici, S., 2016. Kitosan temelli hidrojellerin hazırlanması ve 5-Florourasil salımı davranışlarının incelenmesi. *Balıkesir Üniversitesi - Fen Bilimleri Enstitüsü* **18 (2)**: 12-24.
- El-Arnaouty, M.B., Abdel Ghaffar, A. M., Aboulfotouh, M. E., Taher, N.H., Taha, Ahmed A., 2015. Radiation synthesis and characterization of Poly(butylmethacrylate/acrylamide) copolymeric hydrogels and heparin controlled drug release. *Polymer Bulletin* **72**: 2739-2756.
- El-Sherbiny, I.M., Abdel-Mogib, M., Dawidar, A.A.M., Elsayed, A., Smyth, H.D.C., 2011. Biodegradable pH-responsive alginate-poly(lactic-co-glycolic acid) nano/micro hydrogel matrices for oral delivery of silymarin, *Carbohydrate Polymers*, **83 (3)**, 1345-1354.

- Ende, M.T., Peppas, N.A. 1996. Transport of ionizable drugs and proteins in crosslinked poly(acrylic acid) and poly(acrylic acid-co-2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels. I. Polymer characterization. ***Journal of Applied Polymer Science***, **59**: 673-685.
- Eswaramma, S., Krishna, K.S.V., Rao ,B., Madhusudana R.K. 2016. Diffusion and controlled release characteristics of Ph-Sensitive Poly(2-(Dimethyl Amino)Ethyl Methacrylate-Co-2-Hydroxyethylacrylate) hydrogels. ***International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*** **65** (3): 134-142.
- Fang, R., He, W., Xue, H., Chen, W., 2016. Synthesis and characterization of a high-capacity cationic hydrogel adsorbent and its application in the removal of Acid Black 1 from aqueous solution. ***Reactive and Functional Polymers*** **102**: 1-10.
- Feng, X. ve Pelton, R., 2007. Polyvinylamine Complex Hydrogel Swelling. ***Macromolecules***, **40**, 1624-1630.
- Fried J.R. ,2014. ***Polymer Science and Technology***. Third Edition. Prentice Hall, New Jersey.76.
- Froelich, A., Tomasz, O., Kunstman, P., Roszak, R., Bialas W., 2016. Rheological and textural properties of microemulsion-based polymer gels with indomethacin. ***Drug Development and Industrial Pharmacy*** **42** (6): 854-861.
- Galante, R., Paradiso, P., Moutinho, M.G., Fernandes, A.I., Mata, J.L.G., Matos, A.P.A., Colaço, R., Saramago, B., Serro, A.P., 2015. About the effect of eye blinking on drug release from pHEMA-based hydrogels: an *in vitro* study. ***Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*** **26** (4): 235–251.
- George, K.A., Wentrup-Byrne, E., Hill, D.J.T., Whittaker, A.K., 2004. Investigation into the diffusion of water into HEMA-co-MOEP hydrogels. ***Biomacromolecules*** **5**(4):1194-1199.
- Gierszewska-Druzynska, M., Ostrowska-Czubenko, J., 2012. Mechanism of water diffusion into noncrosslinked and ionically crosslinked chitosan membranes ***Progress on Chemistry and Application of Chitin and Its derivatives XVII***: 59-66.
- Gökçe, A., Yılmaz, İ., Tonbul, M., Gökay, N.S., Bircan, R., Gökçe, Ç., 2012. Çapraz bağlayıcı ve büyüme faktörü emdirilen hidrojel sistemlerinden kontrollü ilaç salımı: sistematik inceleme. ***Okmeydanı Tıp Dergisi*** **28** (1):25-34.
- Gutierrez, R.M, Baculi, R., Pastor, N., Puma-at, T., Balangcod, 2013. Antibacterial potential of some medicinal plants of the Cordillera Region, Philippnes. ***Indian Journal of Traditional Knowledge*** **12** (4): 630-367.
- Gümüşderelioğlu , M., İmren, D., Basan, H., 2001. Ph'ya duyarlı hidrojeller ve kontrollü ilaç salım sistemlerindeki uygulamaları. ***FABAD Farmakoloji Bilimler Dergisi*** **26**: 81-92.
- Güngör, İ.U., Erkan, D., 2004. Kontakt Lensler: Materyallerin fiziksel özellikleri ve çeşitleri. ***Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Dergisi***, **21** (4): 195-200.
- Hennink, W.E., Van Nostrum, C.F., 2002. Novel crosslinking methods to desing hydrogels. ***Advance Drug Delivery*** **54**: 13-36.

- Hurler, J., Engesland, A., Poorahmary Kermany, B., Skalko-Basnet, N., 2012. Improved texture analysis for hydrogel characterization: Gel cohesiveness, adhesiveness, and hardness. *Journal of Applied Polymer Science* **125**, 180-188.
- Ilgin, P, Durak, H, Gur, A., 2015. A novel pH responsive p(AAm-co-METAC)/MMT composite hydrogel: synthesis, characterization and its absorption performance on heavy metal ions. *Polymer Plastic Technology and Engineering* **54** (6) 603-615.
- Ilgin, P., Gur,A., 2015. Synthesis and characterization of a new fast swelling poly(EPMA-co-METAC) as superabsorbent polymer for anionic dye absorbent. *Iranian Polymer J.* **24**, 149-159.
- Ilmain, F., Tanaka,T., Kokufuta, E., 1991. Volume Transition in a Gel Driven by Hydrogen Bonding. *Nature*, **349**, 400-401.
- İmren, D. Gümüşderelioğlu, M., Güner, A., 2010. *In vitro* release kinetics of bovine serum albumin from highly swellable dextran hydrogels, *Journal of Applied Polymer Science* **115**: 740-747.
- Jafari, M., Kaffashi., B., 2016. Mathematical kinetic modeling on isoniazid release from DEX-HEMA-PNIPAAm nanogels. *Nanomed Research Journal* **1** (2): 90-96.
- James J., Biemer, M.D., 1973. Institute for Clinical Science Antimicrobial Susceptibility Testing by the Kirby-Bauer Disc Diffusion Method. *Annalsop Clinical Laboratory Science* **3** (2): 135-140.
- Jha J., Chakraborty S., Chaudhuri, M.G., Dey, R., 2016. *In vitro* release kinetics and transferrin saturation study of intravenous iron sucrose entrapped in poly(ethylene glycol)-assisted silica xerogel. *Applied Biochemistry and Biotechnology* **178**: 1351-1362.
- Jones, D.S., Lawlor, M.S., Woolfson, A,D,. 2004. Formulation and characterization of tetracycline-containing bioadhesive polymer networks designed for the treatment of periodontal disease. *Current Drug Delivery* **1**: 17-25.
- Jones, D.S., Muldoon, B.C., Woolfson, A.D., Andrews, G.P., Sanderson, F.D., 2008. Physicochemical characterization of bioactive polyacrylic acid organogels as potential antimicrobial implants for the buccal cavity. *Biomacromolecules* **9**: 624-633.
- Kabiri, M., Emami, S.H., Rafinia, M., Tahriri, M. 2011. Preparation and characterization of absorbable hemostat crosslinked gelatin sponges for surgical application. *Current Applied Physics*, **11**: 457-461.
- Karadağ, E., Saraydın, D., 2002a. Swelling of superabsorbent acrylamide/sodium acrylate hydrogels prepared using multifunctional crosslinkers. *Turkish Journal of Chemistry*, **26**: 863-875.
- Karadağ, E., Saraydın, D., 2002b. Swelling studies of super water retainer acrylamide/crotonic acid hydrogels crosslinked by trimethylolpropane triacrylate and 1,4-butanediol dimethacrylate. *Polymer Bulletin*, **48**: 299-307.
- Karadağ, E., Kırıştı, T., Kundakcı, S., Üzümlü, Ö.B. 2010. Investigation of sorption/swelling characteristics of chemically crosslinked AAm/SMA

- hydrogels as biopotential sorbent. *Journal of Applied Polymer Science*, **117**: 1787-1797.
- Karadağ, E., Üzümlü, Ö. B., Saraydın, D., 2002, Swelling equilibria and dye adsorption studies of chemically crosslinked superabsorbent acrylamide/maleic acid hydrogels. *European Polymer Journal*, **38**: 2133-2141.
- Khade, S.M., Behera, B., Sagiri, S.S., Singh, V.K., Thirugnanam, A., Pal, K., Ray, S.S., Pradhan, D.K., Bhattacharya, M.K., 2014. Gelatin-PEG based metronidazole-loaded vaginal delivery systems: preparation, characterization and *in vitro* antimicrobial efficiency. *Iranian Polymer Journal* **23**: 171-184.
- Khan, M., Lo, I.M.C., 2017. Removal of ionizable aromatic pollutants from contaminated water using nano γ -Fe₂O₃ based magnetic cationic hydrogel: Sorptive performance, magnetic separation and reusability. *Journal of Hazardous Materials* **322**: 195-204.
- Khoei, S., Kardani, M., 2014. Preparation of PCL/PEG superporous hydrogel containing drug-loaded nanoparticles: The effect of hydrophobic-hydrophilic interface on the physical properties. *European Polymer Journal* **58**: 180-190.
- Kong B.J, Kim, A., Park S.N., 2016. Properties and *in vitro* drug release of hyaluronic acid-hydroxyethylcellulose hydrogels for transdermal delivery of isoliquiritigenin. *Carbohydrate Polymers* **147**: 473-478.
- Korsmeyer, R.W., Peppas, N.A., 1984. Mathematical kinetic modeling on isoniazid release from DEX-HEMA-PNIPAAm nanogels. *Journal of Controlled Release* **1** (2): 89-98.
- Kotani, C.N., Janagam, D.R., Idziak, R., Rhym, L., Sullivan, R., Wilson, A.M., Lowe, T.L., Guiseppi-Elie, A., 2015. Partitioning of coomassie brilliant blue into DMAEMA containing poly(HEMA)-based hydrogels. *European Polymer Journal* **72**: 438-450.
- Kundakci, S., Üzümlü, Ö.B., Karadağ, E. 2009. A new composite sorbent for water and dye uptake: Highly swollen acrylamide/2-acrylamido-2-methyl-1-propanesulfonic acid/clay hydrogels crosslinked by 1,4-butanediol dimethacrylate. *Polymer Composites*, **30**: 29-37.
- Lee D., Cho S., Park, H. S., Kwon, I., 2016. Ocular Drug Delivery through pHEMA-hydrogel contact lenses co-loaded with lipophilic vitamins. *Scientific Reports* **6**: 34194.
- Liu Y., Zheng Y., Wang A., 2009. Enhanced adsorption of methylene blue from aqueous solution by chitosan-g-poly (acrylic acid)/vermiculite hydrogel composites. *Journal of Environmental Sciences*, **22** (4): 486-493.
- Liu, Q., Wen, X., Xu, S., Pi P., Cheng, J., Zeng, R., 2015. Synthesis and properties of the antibacterial hydrogels with enhanced mechanical strengths. *Colloid and Polymer Science* **293**: 1705-1712.
- Lu X.F., Shi Y.F., Lv H.L., Fu Y.Y., Ma D., Xue W., 2014. Preparation and characterization of molecularly imprinted poly(hydroxyethyl methacrylate)

- microspheres for sustained release of gatifloxacin. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* **25**: 1461-1469.
- Lyon, L. A., Nayak, S., 2005. Soft nanotechnology with soft nanoparticles. *Angewandte Chemie International Edition* **44**: 7686-7708.
- Mahattanadula, N., Sunintaboona, P., Sirithipa, P., Tuchindaa, P., 2016. Chitosan-functionalised poly(2-hydroxyethyl methacrylate) core-shell microgels as drug delivery carriers: salicylic acid loading and release. *Journal of Microencapsulation*, **33** (6): 563-568.
- Maldonado-Codina C., Efron N., 2003. Hydrogel lenses materials and manufacture: a review. *Optometry in Practice* **4**: 101-115.
- Malorny, B., Löfström, C., Hoofar, J., Schelin, J., Radström, P., 2009. Salmonella. *In Molecular detection of foodborne pathogens*, Chapter 32, CRC Press. 447- 458.
- Moghadam, M.N., Pioletti, D.P., 2016. Biodegradable HEMA-based hydrogels with enhanced mechanical properties. *Journal of Biomedical Materials Research B: Applied Biomaterials* **104B** (6): 1161-1169.
- Ottenbrite R.M., Park K., Okano T., 2010. *Biomedical Applications of Hydrogels Handbook*. Springer New York. 438.
- Ozay O., Akcali A., Otkun M.T., Silan C., Aktas N., Sahiner N., 2010a. P(4-VP) based nanoparticles and composites with dual action as antimicrobial materials. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **79** (2): 460-466.
- Ozay O., Ekici S., Baran Y., Kubilay S., Aktas N., Sahiner N., 2010b. Utilization of magnetic hydrogels in the separation of toxic metal ions from aqueous environments. *Desalination*, **260** (1-3): 57-64.
- Ozay, H., Ozay, O., 2013. Rhodamine based reusable and colorimetric naked-eye hydrogel sensors for Fe³⁺ ion. *Chemical Engineering Journal* **232**: 364-371.
- Ozay, O., Ozay, H., 2014. Separation and speciation of iron ions by using colorimetric hydrogels. *Journal of Macromolecular Science-Pure and Applied Chemistry* **51**: 308-317.
- Özkahraman, B., Acar I., Gök M.K., Güçlü G., 2014. Poli(N-Vinilkaprolaktam) mikrojellerinin sentez şartlarının optimizasyonu. *Afyon Kocatepe University Journal of Science and Engineering* **14**: 13-21.
- Park, H., 2002. Superporous hydrogels for pharmaceutical and other applications. *Drug Delivery Technology* **2**: 38-44.
- Peniche, C., Cohen, M., Vazquez, B., San Roman, J., 1997. Water sorption of flexible networks based on 2-hydroxyethyl methacrylate-triethylenglycol dimethacrylate copolymers. *Polymer*, **38** (24): 5977-5982.
- Peppas, N. A., Bures, P., Leobandung, W., Ichikawa, H., 2000. Hydrogels in pharmaceutical formulation. *European Journal of Pharmaceuticals and Biopharmaceutics*, **50**: 27- 46.
- Peppas, N.A., Mikos, A.G. 1986. Preparation methods and structure of hydrogels. *Hydrogels in Medicine and Pharmacy*, Volume 1 (Editor: Peppas N.A.), CRC Press, Boca Raton, Florida.1-27.

- Pourjavadi, A., Barzegar, S., Mahdavinia, G.R., 2006. MBA-crosslinked Na-Alg/CMC as a smart full-polysaccharide superabsorbent hydrogels. ***Carbohydrate Polymers* 66**: 386-395.
- Prabhakar, M.N., Sudhakara, P., Subha, M.C.S., Rao, K.C., Song, J., 2015. Novel thermoresponsive biodegradable nanocomposite hydrogels for dual function in biomedical applications. ***Polymer Plastic Technology and Engineering* 54**: 1704-1714.
- Rao, K.S.V.K., Ha, C.S., 2009. pH sensitive hydrogels based on acrylamides and their and diffusion characteristics with drug delivery behavior, ***Polymer Bulletin* 62**: 167-181.
- Rios, J.J., Reico, M.C., Villar, A. 1988. Antimicrobial screening of natural products. ***Journal of Ethnopharmacology* 23**, 127-149.
- Ritger, P.L., Peppas, N.A., 1987. A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices. ***Journal of Controlled Release* 5**: 37-42.
- Saraydın, D., Karadağ, E., Işıkvır, Y., Şahiner, N., Güven, O., 2004, The influence of preparation methods on the swelling and network properties of acrylamide hydrogels with crosslinkers, ***Journal of Macromolecular Science, Part; A Pure and Applied Chemistry* A41 (4)**: 421-433.
- Saraydın, D., Karadağ, E., Sahiner, N., Güven O. 2002. Incorporation of malonic acid into acrylamide hydrogel by radiation technique and its effect on swelling behavior. ***Journal of Materials Science* 37**: 3217–3223.
- Siepmann, J., Siegel, R., Rathbone, M., 2012. ***Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery***. Springer, New York. 577.
- Şahiner N. ve Ilgin P., 2010. Synthesis and characterization of soft polymeric nanoparticles and composites with tunable properties. ***Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* 48 (22)**: 5239-5246.
- Şahiner, N., Saraydın, D., Karadağ, E., Güven, O., 1998. Swelling and dye adsorption properties of radiation induced N-Vinyl-2- pyrrolidone/acrylonitrile hydrogels. ***Polymer Bulletin*, 41**: 371-378.
- Tanaka, T., 1981, Gels, ***Scientific American* 224 (1)**: 110-123.
- Teichroeb, J.H., Forrest, J.A., Ngai, V., Martin, J.W, Jones, L., Medley, J., 2008. Imaging protein deposits on contact lens materials. ***Optometry And Vision Science*, 85 (12)**: 1151-1164.
- Tighe, B.J., 1986. The role of permeability and related properties in the design of synthetic hydrogels for biomedical applications. ***British Polymer Journal* 18 (1)**: 8-13.
- Tomic, S., Micic, M., Filipovic, J., Suljovrujic, E. 2007. Swelling and drug release behavior of poly(2-hydroxyethyl methacrylate/itaconic acid) copolymeric hydrogels obtained by gamma irradiation. ***Radiation Physics and Chemistry* 5**: 801-810.

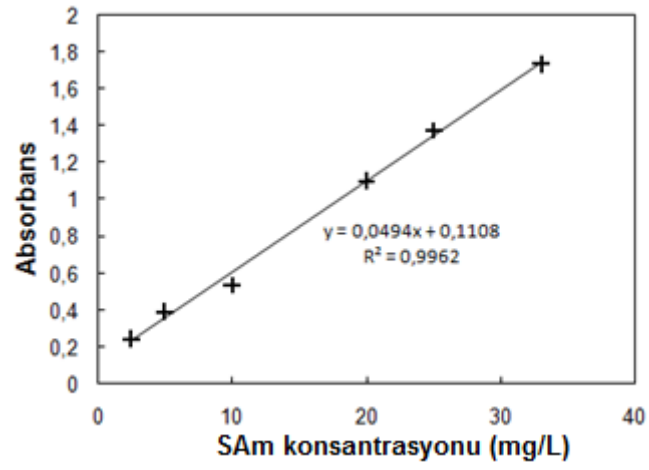
- Tomic, S.L., Babic, M.M., Antic, K.M. Jovasevic Vukovic, J.S., Malesic, N.B., Filipovic J.M., 2014. ph-sensitive hydrogels based on (meth)acrylates and itaconic acid. **Macromolecular Research**, **22** (11): 1203-1213.
- Uzun, C., Hassnisaber, M., Şen M., Güven, O., 2003. Enhancement and control of cross-linking of dimethylaminoethyl methacrylate irradiated at low dose rate in the presence of ethylene glycol dimetacrylate. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B**, **208**: 242-246.
- Üstündağ, G.C., Karaca, E., 2009. Poli (vinil alkol)/sodyum alginat karışımlarından elektro çekim yöntemi ile elde edilen nanolifli yüzeylerin incelenmesi. **Uludağ Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Dergisi** **14** (1): 159-172.
- Üzüm, Ö.B., Karadağ, E., 2012. Behavior of semi-IPN hydrogels composed of PEG and AAm/SMA copolymers in swelling and uptake of Janus Green B from aqueous solutions. **Journal of Applied Polymer Science**, **125**: 3318-3328.
- Wang, J., Wu, W., Lin, Z., 2008. Kinetics and thermodynamics of the water sorption of 2-hydroxyethylmethacrylate/styrene copolymer hydrogels. **Journal Applied Polymer Science**, **109**: 3018-3023.
- Wijnands, L.M., Dufrenne, J.B., Van Leusden, F.M., 2002. Characterization of *Bacillus cereus*. **RIVM report** 250912002.
- Yalçın, E. Çavuşoğlu K., Maraş M., 2008. Transdermal uygulamalar için glumikron yüklü agaroz hidrojellerinin hazırlanması ve kontrollü salım sistemlerinde kullanılması. **Fırat Üniversitesi Fen ve Müh. Bil. Dergisi** **20** (2): 217-222.
- Yang, H., Wang, W., Zhang, J., Wang A., 2013. Preparation, characterization, and drug-release behaviors of a ph-sensitive composite hydrogel bead based on guar gum, attapulgit, and sodium alginate. **International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials** **62**: 369–376.
- Yang X., Huang L., Zhou, L., Xu, H., Yi Z., 2016. A photochromic copolymer hydrogel contact lens: from synthesis to application. **International Journal of Polymer Science**, Article ID 4374060, 8 pages.
- Zhao, Y., Su, H., Fang, L., Tan, T., 2005. Superabsorbent hydrogels from poly(aspartic acid) with salt-, temperature- and pH-responsiveness properties. **Polymer** **46**: 5368-5376.

EKLER

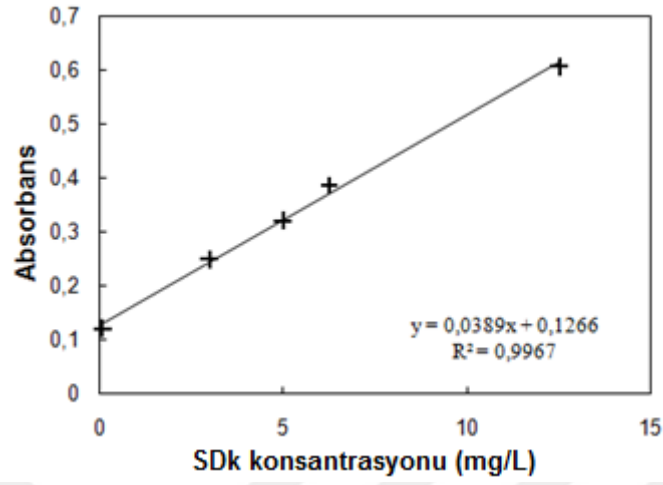
Ek 1. P(HEMA-ko-IEMA)-20 kopolimerinin kuru ve suda şişmiş haldeki dijital fotoğrafı.



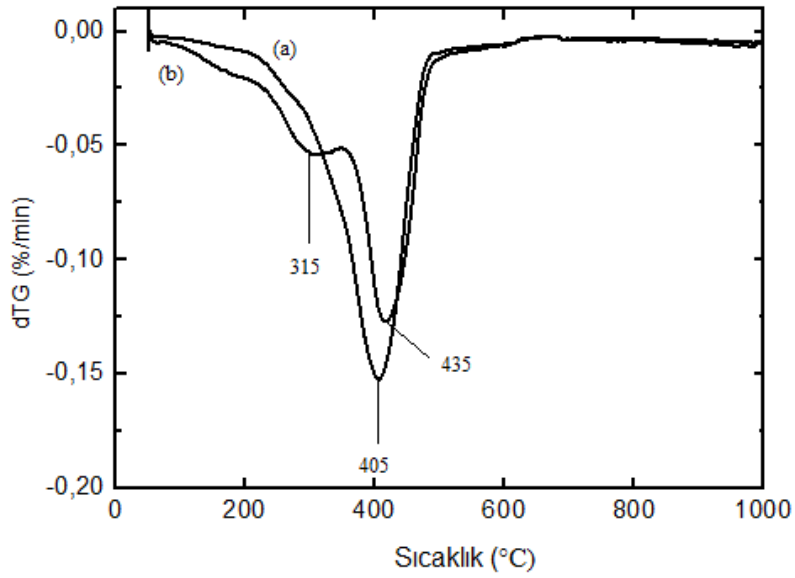
Ek 2. Sodyum ampisilin ilacına ait UV-Vis kalibrasyon grafiği.



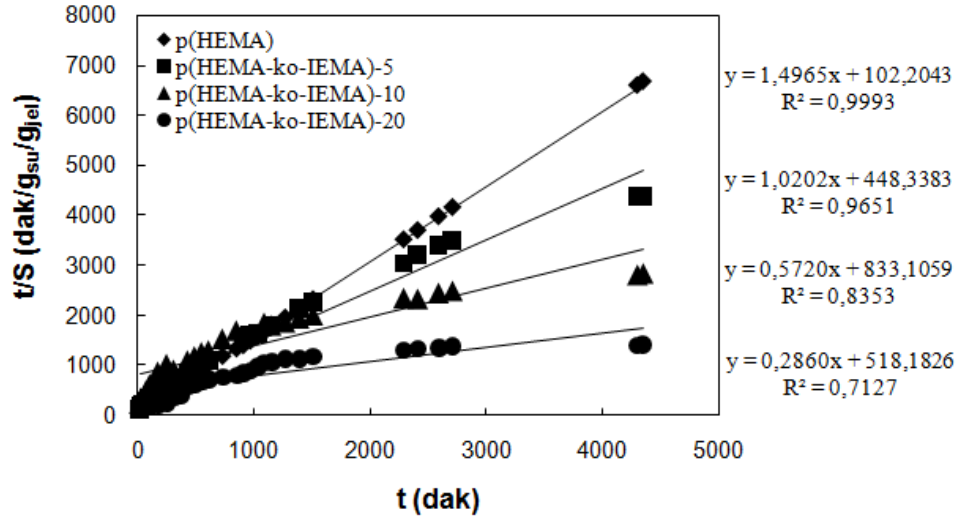
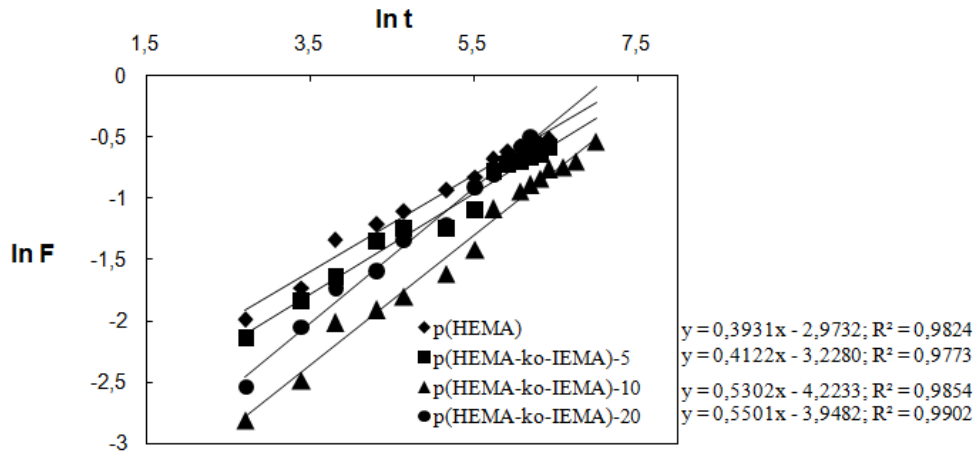
Ek 3. Sodyum diklofenak ilacına ait UV-Vis kalibrasyon grafiği.



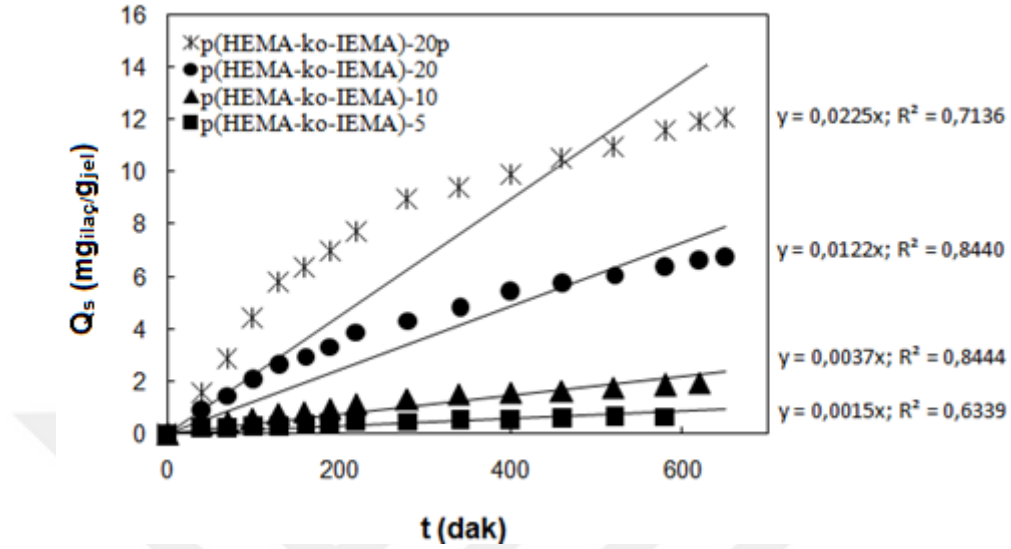
Ek 4. (a) pHEMA ve (b) p(HEMA-ko-IEMA)-20 polimerlerinin dTG eğrileri.



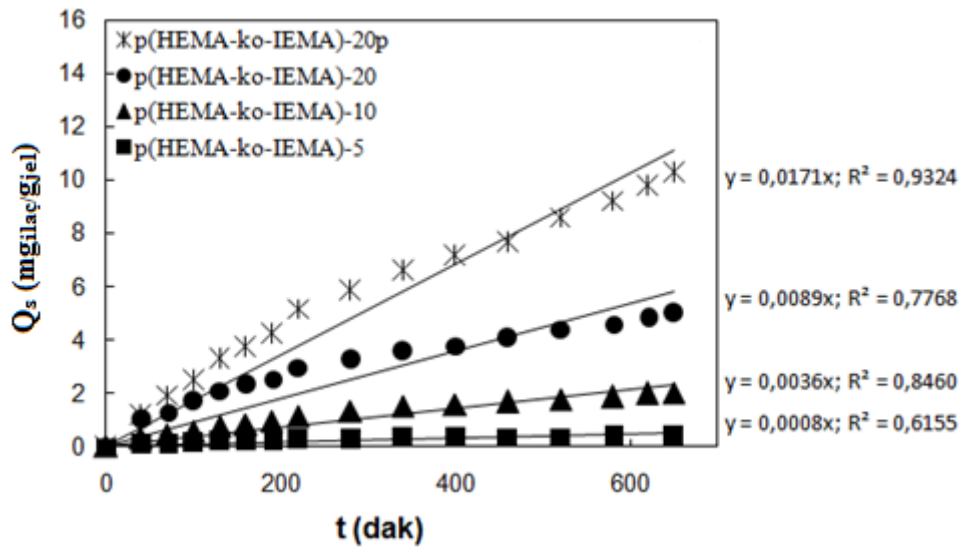
Ek 5. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojjlerinin şişme kinetiği eğrisi.

Ek6. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojjelerine ait $\ln F$ - $\ln t$ eğrisi.

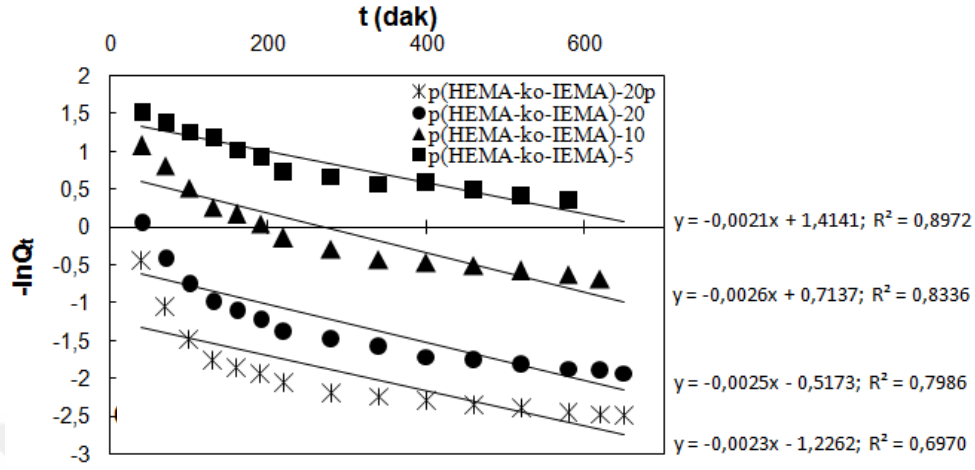
Ek 7. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojenlerinin pH 1.2’de SDk salımına ait sıfırıncı derece kinetik eğrisi.



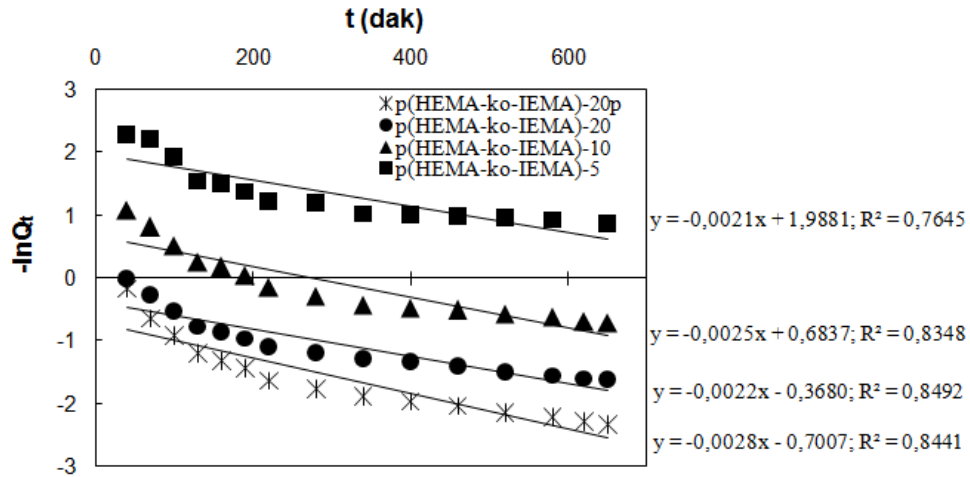
Ek 8. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojenlerinin pH 7.2’de SDk salımına ait sıfırıncı derece kinetik eğrisi.



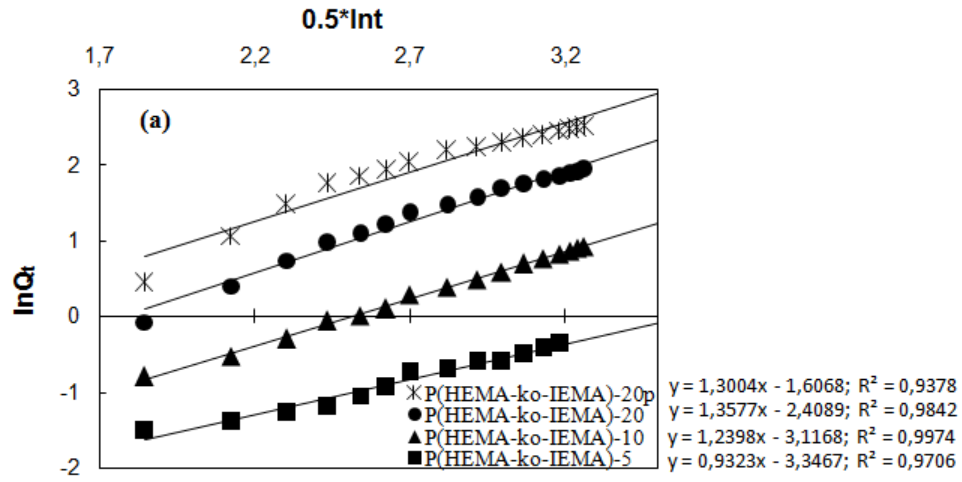
Ek 9. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojjlerinin pH 1.2'de SDk salımına ait birinci derece kinetik eğrisi.



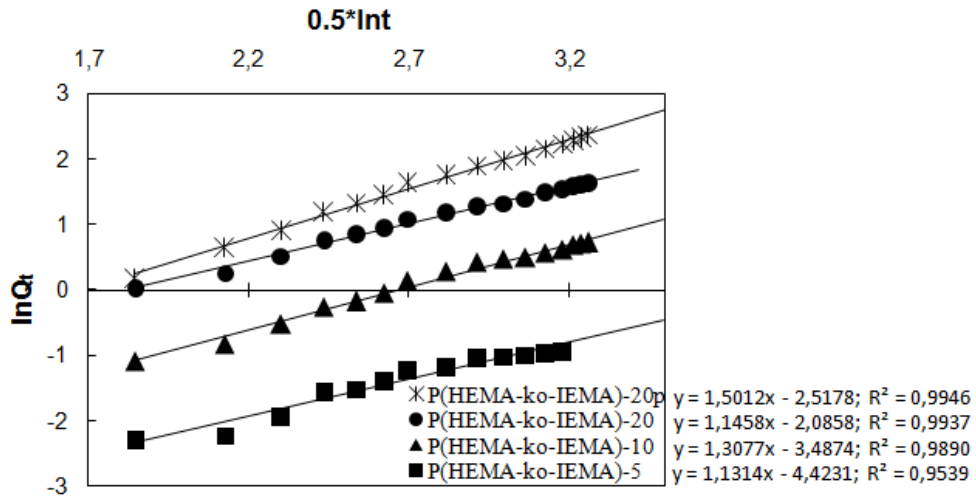
Ek 10. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojjlerinin pH 7.2'de SDk salımına ait birinci derece kinetik eğrisi.



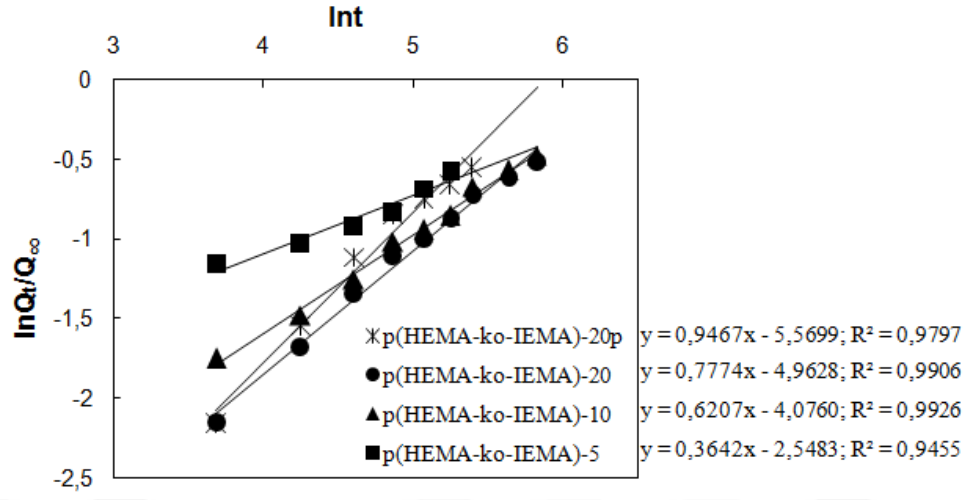
Ek 11 P(HEMA-ko-IEMA) hidrojjellerinin pH 1.2'de SDk salımına ait Higuchi kinetik eğrisi.



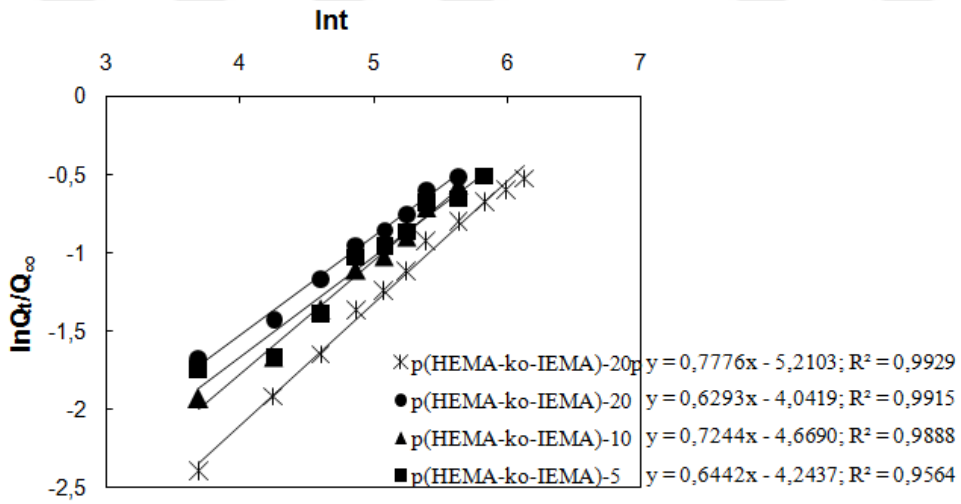
Ek 12. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojjellerinin pH 7.2'de SDk salımına ait Higuchi kinetik eğrisi.



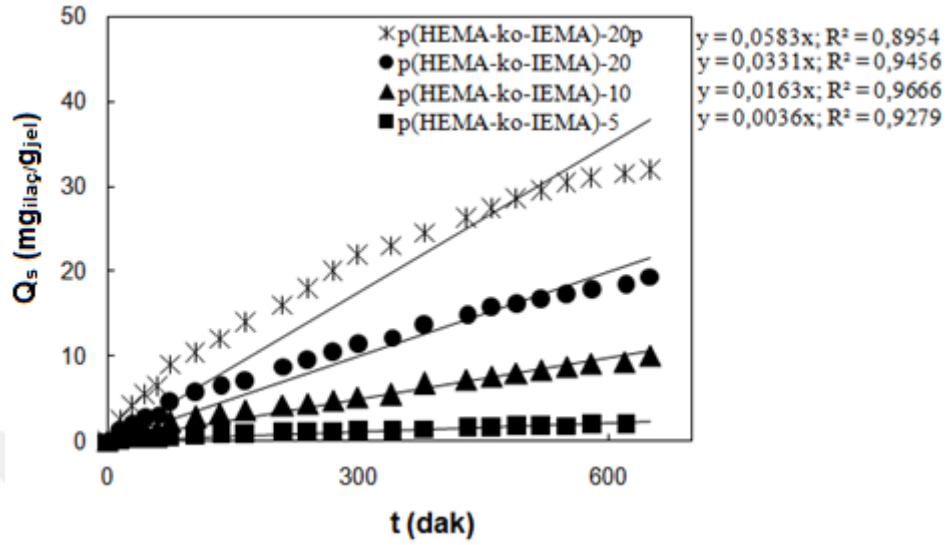
Ek 13. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojjlerinin pH 1.2'de SDk salımına ait Peppas Power kanunu kinetik eğrisi.



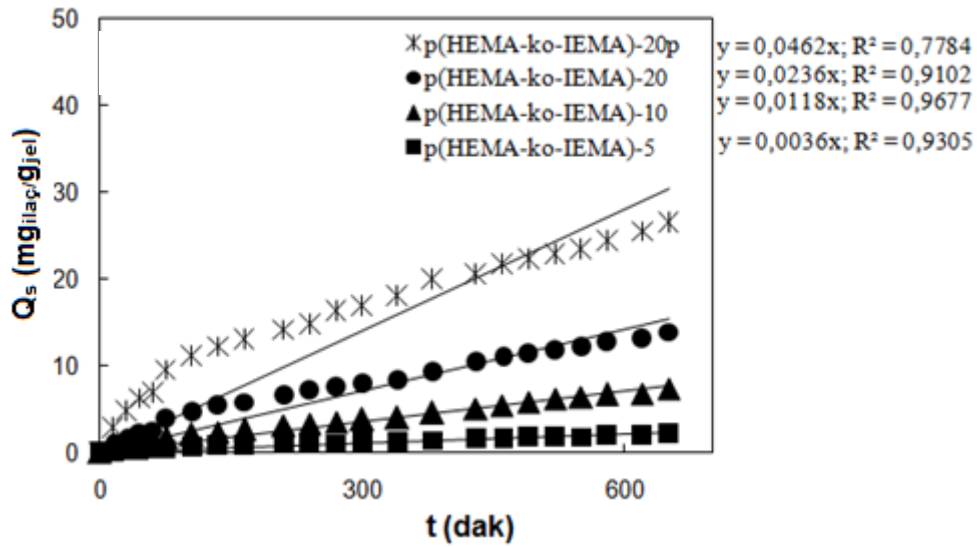
Ek 14. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojjlerinin pH 7.2'de SDk salımına ait Peppas Power kanunu kinetik eğrisi.



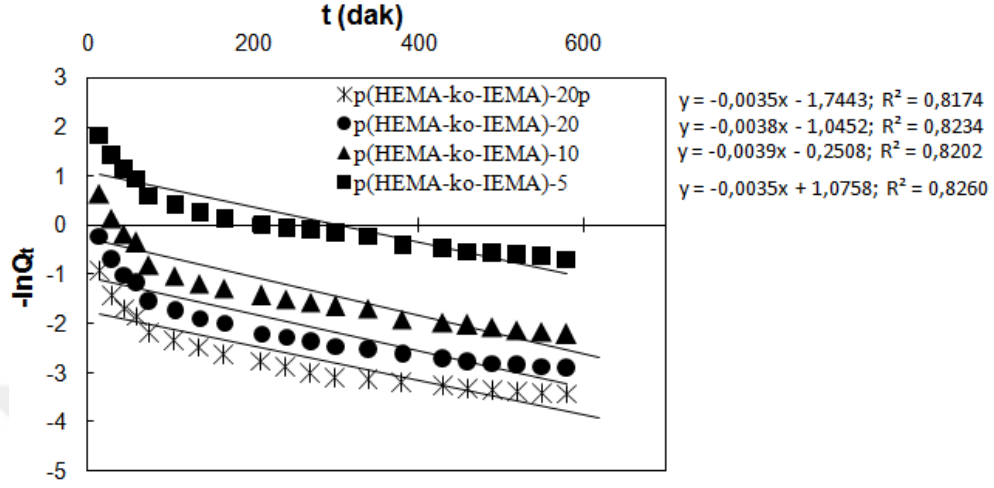
Ek 15. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojenlerinin pH 1.2'de SAm salımına ait sıfırıncı derece kinetik eğrisi.



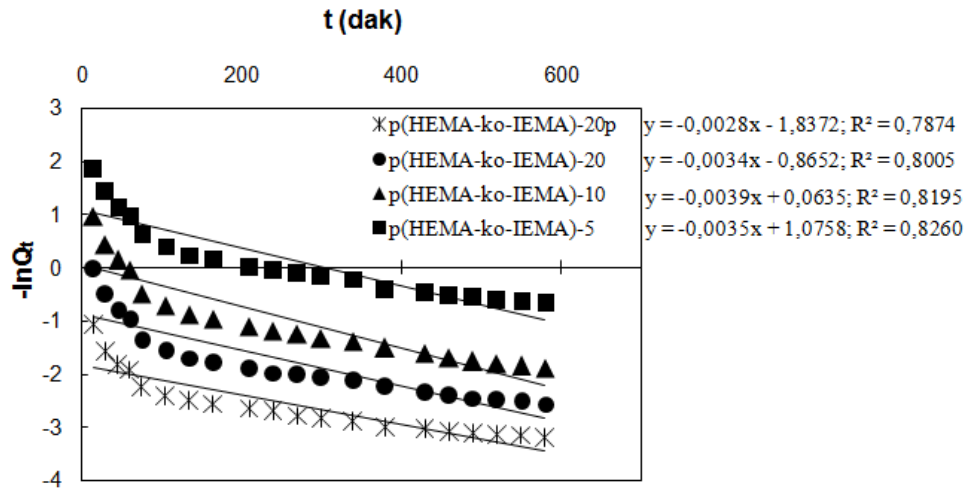
Ek 16. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojenlerinin pH 7.2'de SAm salımına ait sıfırıncı derece kinetik eğrisi.



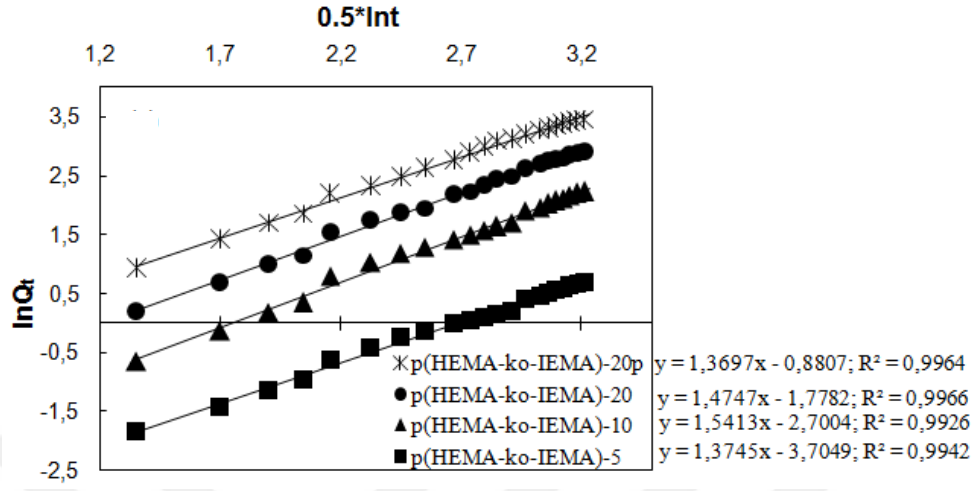
Ek 17. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojjlerinin pH 1.2'de SAm salımına ait birinci derece kinetik eğrisi.



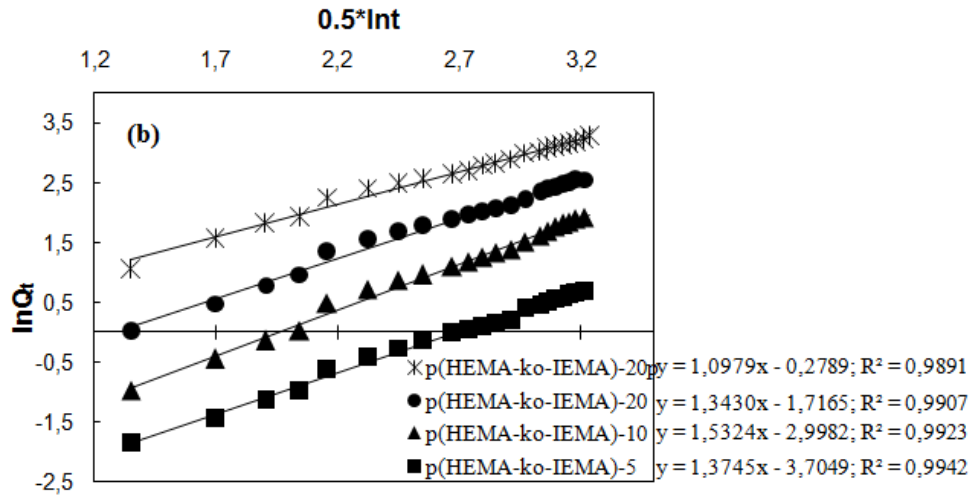
Ek 18. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojjlerinin pH 7.2'de SAm salımına ait birinci derece kinetik eğrisi.



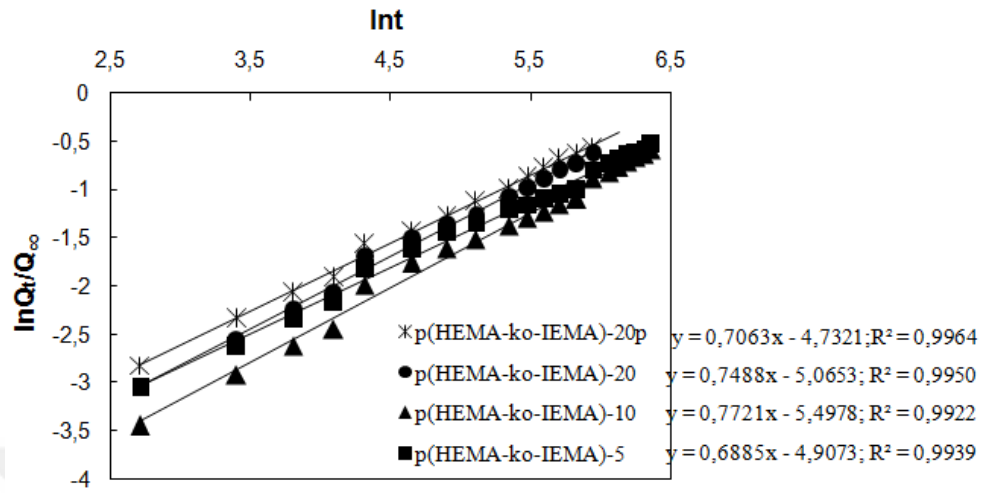
Ek 19. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojjellerinin pH 1.2’de SAm salımına ait Higuchi kinetik eğrisi.



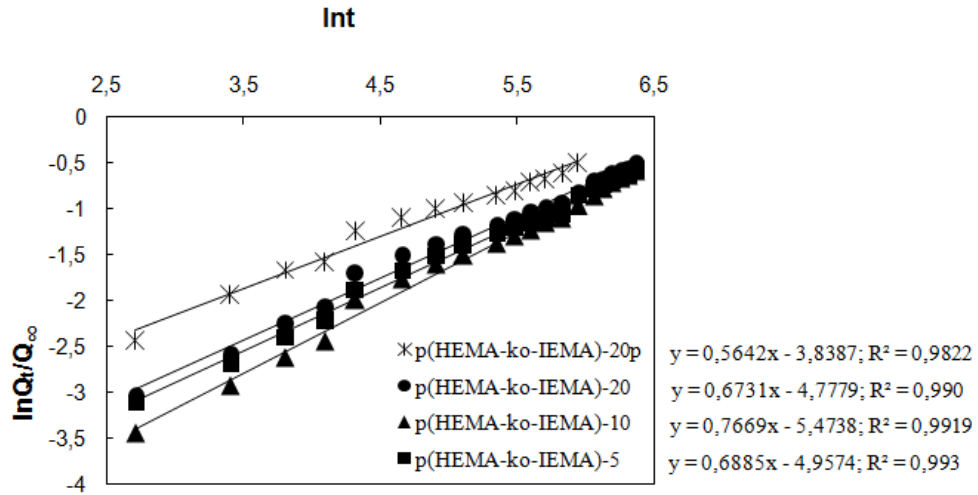
Ek 20. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojjellerinin pH 7.2’de SAm salımına ait Higuchi kinetik eğrisi.



Ek 21. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojjellerinin pH 1.2'de SAM salımına ait Peppas Power kanunu kinetik eğrisi.



Ek 22. P(HEMA-ko-IEMA) hidrojjellerinin pH 7.2'de SAM salımına ait Peppas Power kanunu kinetik eğrisi.



ÖZGEÇMİŞ

Zonguldak'da 1985 yılında doğdu. 2003 yılında Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nü kazanıp 2008 yılında aynı bölümden mezun oldu. 2008 yılı güz döneminde Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nde yüksek lisans öğrenimine başladı. 2010 yılında yüksek lisans öğrenim programından mezun oldu. 2013 yılı bahar döneminde Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nde doktora öğrenimine başladı. 2011 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi'nde Uzman olarak göreve başlamıştır ve halen görevine devam etmektedir.



T.C
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU

Tarih: 14/09/2017

Tez Başlığı / Konusu:

HEMA ve IEMA Bazlı Hidrojellerin Sentezi, Şişme, İlaç Salım Davranışları ve Antibakteriyel Özelliklerinin İncelenmesi

Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 121 sayfalık kısmına ilişkin, 14/09/2017 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından **Turnitin** intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 13 (onüç) dür.

Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:

- Kabul ve onay sayfası hariç,
- Teşekkür hariç,
- İçindekiler hariç,
- Simge ve kısaltmalar hariç,
- Gereç ve yöntemler hariç,
- Kaynakça hariç,
- Alıntılar hariç,
- Tezden çıkan yayınlar hariç,
- 7 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit inatch size to 7 words)

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.



Tarih ve İmza
14/09/2017

Adı Soyadı: Pınar ILGIN

Öğrenci No: 12911220087

Anabilim Dalı: Kimya

Programı: Fizikokimya

Statüsü: Y. Lisans ☐

Doktora ☒

DANIŞMAN ONAYI
UYGUNDUR



Doç.Dr. Özlem Selçuk ZORER



ENSTİTÜ ONAYI
UYGUNDUR



Prof.Dr. Suat ŞENSOY