



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DOPAMİN AŞILANMIŞ BLOK KOPOLİMERLERİN HAZIRLANMASI,  
KARAKTERİZASYONU VE UYGULAMALARI**

İRADA MAMMADOVA  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN  
DR.ÖĞR.ÜYESİ PINAR SİNEM OMURTAG ÖZGEN  
GENEL KİMYA YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

İSTANBUL- 2025



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DOPAMİN AŞILANMIŞ BLOK KOPOLİMERLERİN HAZIRLANMASI,  
KARAKTERİZASYONU VE UYGULAMALARI**

İRADA MAMMADOVA  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN  
DR.ÖĞR.ÜYESİ PINAR SİNEM OMURTAG ÖZGEN  
GENEL KİMYA YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

İSTANBUL- 2025

## TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının hazırlanmasında bana rehberlik eden, bilgi ve tecrübesiyle yol gösteren, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli danıőmanım Dr.Öğr.Üyesi Pınar Sinem OMURTAG ÖZGEN Hocama ve aynı zamanda desteklerini her zaman hissettiren Bölüm başkanımız Prof. Dr. Sinem GÖKTÜRK Hocama en içten teşekkürlerimi sunarım. Akademik olarak Marmara Üniversitesinde ilk Hocam Prof.Dr. Bahattin YALÇIN her zaman beni desteklediği için ve bilgileri ile bize yön gösterdiği için minnettarım.

Araőtırmalarım boyunca laboratuvar ortamında ve analizlerde bana yardımcı olan Buse Avcı'ya teşekkür ederim.

Tez süreci boyunca sabırla yanımda olan, moral ve motivasyon kaynağım olan aileme, bacım Sevinç MEMMEDOVA'ya canım oğlum Atilla'ma ve sevdiklerime sonsuz teşekkür ederim. Varlıkları ve destekleri, bu süreci daha anlamlı kılmıőtır.

Son olarak, bu çalışmanın gerçekleşmesine katkıda bulunan tüm kiői ve kurumlara içtenlikle teşekkür ederim.

İrada MAMMADOVA

# İÇİNDEKİLER

<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b> .....	i
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	iv
<b>TABLO LİSTESİ</b> .....	vi
<b>1. ÖZET</b> .....	1
<b>2. SUMMARY</b> .....	2
<b>3. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	3
<b>4. GENEL BİLGİLER</b> .....	6
4.1. Dopamin Hakkında Genel Bilgi .....	6
4.1.1. Dopaminin İnsan Vücudundaki Rolü .....	6
4.1.1.1. Dopamin Reseptörlerinin (DR) Dağılımı ve Terapötik Potansiyeli.....	7
4.1.1.2. Dopamin Agonistleri ve Antagonistleri: Etki Mekanizmaları ve Klinik Kullanım Alanları.....	9
4.1.2. Dopamin Seviyesinde Değişikliğe Neden Olan Sağlık Koşulları .....	9
4.1.3. Dopamin Tayini için Yeni Yaklaşımlar .....	10
4.2. Tersinir Katılma-Ayrılma Zincir-Transfer (RAFT) Polimerizasyonu .....	12
4.3. Polidopamin Bazlı Kompozit Malzemeler Üzerine Yapılan Araştırmalar .....	16
4.4. Uyarılara Duyarlı (Stimuli Responsive) Malzemeler: Poli( <i>N</i> -Izopropilakrilamid) (PIPAAM) ve Biyomedikal Uygulamaları Üzerine Yapılan Araştırmalar .....	20
4.5. Poli(p-(2-metakriloksietil)benzaldehit) (PMAEBA) Kullanım Alanları .....	27
<b>5. GEREÇ ve YÖNTEM</b> .....	30
5.1. Kullanılan Kimyasallar .....	30
5.2. Kullanılan Cihazlar .....	30
5.3. Bütil 2-siyanopropan2-il-karbonotritiyat (CBPA) Sentezi .....	31
5.4. p-(2-metakriloksietoksi)benzaldehit, Aldehit Fonksiyonuna Sahip Monomer Sentezi (MAEBA) .....	31
5.5. Poli( <i>N</i> -Izopropilakrilamid) Homopolimerin Sentezi (PNIPAM) .....	32
5.6. Blok Kopolimer Sentezi, Poli( <i>N</i> -Izopropilakrilamid)- <i>blok</i> - poli(p-(2-metakriloksietoksi)benzaldehit) (P(NIPAM- <i>b</i> -MAEBA)) .....	32
5.7. Blok Kopolimere Dopamin Yükleneşi .....	33
5.8. Dopamin Salım Profillerinin İncelenmesi .....	33
<b>6. BULGULAR</b> .....	34
6.1. Bütil 2-siyanopropan 2-il-karbonotritiyat (CBPA) Sentezi .....	34

6.2. p-(2-metakriloksietoksi)benzaldehit, Aldehit Fonksiyonuna Sahip Monomer Sentezi (MAEBA) .....	36
6.3. Poli( <i>N</i> -Izopropilakrilamid) Homopolimerin Sentezi (PNIPAM) .....	39
6.4. Blok Kopolimer Sentezi, Poli( <i>N</i> -Izopropilakrilamid)- <i>blok</i> - poli(p-(2-metakriloksietoksi)benzaldehit) (P(NIPAM- <i>b</i> -MAEBA)) .....	41
6.5. Blok Kopolimere Dopamin Yüklmesi .....	42
6.6. Dopamin Yüklü Polimerin Farklı pH Değerlerinde Dopamin Salım Profillerinin İncelenmesi .....	45
<b>7. TARTIŞMA ve SONUÇ</b> .....	46
<b>8. KAYNAKLAR</b> .....	47
<b>9. ÖZGEÇMİŞ</b> .....	52
<b>10. BİLİMSEL FAALİYETLER</b> .....	53

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ACVA</b>	: 4'-azobis(4-siyanovalerik asit)
<b>AIBN</b>	: Azobisisobutyronitril
<b>ATRP</b>	: Atom Transfer Radikal Polimerizasyonu
<b>CMC</b>	: Kritik Misel Konsantrasyonu
<b><sup>13</sup>C NMR</b>	: Karbon Nükleer Manyetik Rezonans
<b><sup>1</sup>H NMR</b>	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
<b>3-APBA</b>	: 3-Aminofenilboronik Asit
<b>Ag NP</b>	: Gümüş Nanoparçacıkları
<b>AIBN</b>	: Azobisisobütironitril
<b>BSP</b>	: Dallanmış Yıldız Polimer
<b>CBPA</b>	: Bütil 2-siyanopropan 2-il-tritiyokarbonat
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	: Dötero Kloroform
<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	: Diklorometan
<b>CMD</b>	: Karboksi Metil Dekstran
<b>CNMs</b>	: Karbon Nanomateryalleri
<b>CRP</b>	: Kontrollü Radikal Polimerizasyon
<b>CLRP</b>	: Kontrollü/“Yaşayan” Radikal Polimerizasyonu
<b>CSIRO</b>	: İngiliz Milletler Topluluğu Bilimsel ve Endüstriyel Araştırma Kurumu (Avustralya)
<b>Cu</b>	: Bakır
<b>CuO</b>	: Bakır Oksit
<b>DA</b>	: Dopamin (3,4-dihidroksifeniletamin)
<b>DCC</b>	: Diksikloheksilkarbodiimid
<b>DCM</b>	: Diklorometan
<b>DEHB</b>	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
<b>DLS</b>	: Dinamik Işık Saçılımı
<b>DMA</b>	: N,N-Dimetilakrilamid
<b>DMF</b>	: Dimetilformamid
<b>DMSO</b>	: Dimetilsülfoksit
<b>DMSO-<i>d</i><sub>6</sub></b>	: Dötero Dimetil Sülfoksit
<b>DR</b>	: Dopamin Reseptörü

<b>DRD 1-5</b>	: Dopamin Reseptörü D1, D2, D3, D4, D5 Alt Tipleri
<b>EDC</b>	: 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid
<b>EDX</b>	: Enerji Dağılımlı X Işını Spektroskopisi
<b>EtOAc</b>	: Etil Asetat
<b>ES</b>	: Elektro-eğrilmiş
<b>Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub></b>	: Demir (II,III) oksit
<b>FTIR</b>	: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
<b>GBM</b>	: Glioblastoma Multiforme
<b>GPC</b>	: Jel Geçirgenlik Kromatografisi
<b>HPLC</b>	: High Performance Liquid Chromatography – Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
<b>L-Dopa</b>	: Levodopa (L-3,4-dihidroksifenilalanin)
<b>LCST</b>	: Alt Kritik Çözünürlük Sıcaklığı
<b>MAEBA</b>	: p-(2-Metakriloksietoksi)benzaldehit
<b>MIP</b>	: Moleküler Baskılanmış Polimer
<b><math>M_{n,GPC}</math></b>	: GPC ile hesaplanan sayıca ortalama molekül ağırlığı
<b><math>M_{n,NMR}</math></b>	: NMR ile hesaplanan sayıca ortalama molekül ağırlığı
<b>MNC@P(DA-NIP)</b>	: Polidopamin ve PoliN-İzopropilakrilamid ile Manyetik Nanokompozit
<b>MPA-N<sup>+</sup></b>	: Maleopimarik Asit Kuaterner Amonyum Katyonu
<b>MSS</b>	: Merkezi Sinir Sistemi
<b>MTX</b>	: Metotreksat
<b><math>M_w/M_n</math></b>	: Ağırlıkça ortalama molekül ağırlığının sayıca ortalama molekül ağırlığına oranı (dağılım indeksi)
<b>MWCO</b>	: Molecular Weight Cut Off
<b>NaSO<sub>4</sub></b>	: Sodyum Sülfat
<b>NHS</b>	: N-hidroksisüksinimid
<b>NMP</b>	: Nitroksit-Aracılı Polimerizasyon
<b>NMR</b>	: Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
<b>NO</b>	: Nitrik Oksit
<b>NVC</b>	: N-vinilkarbazol
<b>NVP</b>	: N-vinilpirolidon
<b>PBMA</b>	: Poli(n-butyl metakrilat)

<b>PBS</b>	: Fosfat Tamponlu Tuzlu Su Çözeltisi
<b>PDA</b>	: Polidopamin
<b>PDMS</b>	: Polidimetilsiloksan
<b>PEG</b>	: Polietilen glikol
<b>PIPAAm / PNIPAM</b>	: Poli( <i>N</i> -izopropilakrilamid)
<b>PNMA</b>	: Poli( <i>N</i> -metilolakrilamid)
<b>POEGMA</b>	: Poli(oligoetilen glikol) metil eter akrilat
<b>PpIX</b>	: Protoporfirin IX
<b>PPy</b>	: Polipirol
<b>PPy</b>	: Poli(1-pirenmetil metakrilat)
<b>PS</b>	: Polistiren
<b>PTX</b>	: Paklitaksel
<b>QAS</b>	: Kuaterner Amonyum Tuzları
<b>QCM</b>	: Kuartz Kristal Mikroterazi
<b>RAFT</b>	: Tersinir Katılma-Ayrılma Zincir Transferi
<b>RfS</b>	: Reflektometrik İnterferans Spektroskopisi
<b>SEM</b>	: Taramalı Elektron Mikroskobu
<b>TEA (Et<sub>3</sub>N)</b>	: Trietilamin
<b>TEM</b>	: Geçirimli Elektron Mikroskobu
<b>THF</b>	: Tetrahidrofur
<b>UCST</b>	: Üst kritik çözelti sıcaklığı
<b>UV-Vis</b>	: Ultraviyole-Görünür Bölge Spektroskopisi
<b>VAc</b>	: Vinil Asetat
<b>VBA</b>	: Vinilbenzaldehit
<b>XPS</b>	: X Işını Fotoelektron Spektroskopisi
<b>ZnO</b>	: Çinko Oksit

## ŞEKİL LİSTESİ

### Sayfa Numarası

Şekil 4.1.	Dopaminin kimyasal yapısı .....	6
Şekil 4.2.	RAFT Polimerizasyon .....	13
Şekil 4.3.	PDMS-g-PNVP-MPA-N+'nın anti-enfektif aktivitesine ait (a) sıçan deri altı modeli fotoğrafı .....	15
Şekil 4.4.	İlk kol yaklaşımıyla yıldız polimerlerin sentezinde biyolojik olarak parçalanabilen çapraz bağlayıcı içeren (C1) ve içermeyen (C2) sentez yollarına ait şemastik gösterim .....	16
Şekil 4.5.	PDA bazlı antibakteriyel malzemelerin mevcut kullanımına örnek bir çalışma ...	17
Şekil 4.6.	Polidopamin kaplama değişkenleri .....	18
Şekil 4.7.	a) MNC@P(DA-NIP) sentez şeması, (b) Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> nanopartikül kümelerinin SEM ve (c) Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> nanopartikül kümelerinin XRD görüntüsü, (d) Dopamin monomeri ve (e) P(DA-NIP)'nin <sup>1</sup> H-NMR d <sub>6</sub> -DMSO içerisindeki spektrumu .....	19
Şekil 4.8.	N-Izopropilakrilamid kimyasal yapısı.....	20
Şekil 4.9.	PPy- <i>b</i> -PNIPAAm- <i>b</i> -PNMA triblok kopolimerleri kullanılarak elektroğrilme yöntemi ile üretilmiş çok işlevli ES nanofiberlerin tasarımı .....	21
Şekil 4.10.	PPy- <i>b</i> -PNIPAAm- <i>b</i> -PNMA triblok kopolimerlerinin sentezi .....	22
Şekil 4.11.	RAFT polimerizasyonu yoluyla P(DMA- <i>ko</i> -NIPAM) sentezi .....	23
Şekil 4.12	Su/1,4-dioksan 80/20 (%20 a/a) içinde yüzey aktif madde içermeyen RAFT emülsiyon polimerizasyonu ile P(DMA- <i>ko</i> -NIPAM)- <i>b</i> -PS diblok kopolimerleri sentezi .....	23
Şekil 4.13.	Blok kopolimerlerden misel evriminin şematik gösterimi (Sun ve ark. 2014) .....	24
Şekil 4.14.	Blok kopolimerin (BCPs) sentez yolları (1) PS- <i>b</i> -PNIPAM- <i>b</i> -PS, (2) PNIPAM- <i>b</i> -PS- <i>b</i> -PNIPAM ve (3) PS- <i>b</i> -PNIPAM .....	24
Şekil 4.15.	Görünür Işık Destekli Protein-Polimer Konjugatlarının Hızlı Sentezi (Li ve ark. 2014) .....	25
Şekil 4.16.	Uç grup dönüşümü ve tiyol-maleimid Michael katılma tepkimesi yoluyla (PIPAAm)-protein biyokonjugatlarının sentezine ait deneysel prosedür (Li M., 2010) .....	26
Şekil 4.17.	RAFT polimerizasyonu için reaksiyon şeması (Yang ve ark. 2006) .....	27
Şekil 4.18.	P(MAEBa) polimerinin genel gösterimi (Mukherjee. ve ark. 2018) .....	27

<b>Şekil 4.19. A)</b> BP(DMAEMA- <i>ko</i> -MAEBA- <i>ko</i> -DTDMA)(PMAGP) <sub>n</sub> sentezi <b>B)</b> DOX'un BP(DMAEMA- <i>ko</i> -MAEBA- <i>ko</i> -DTDMA)(PMAGP) <sub>n</sub> kopolimerine yüklenmesi ve misellerinin oluşumu. (Qiu ve ark. 2015) .....	28
<b>Şekil 4.20.</b> RAFT dispersiyon polimerizasyon reaksiyonu. (Qiu ve ark. 2016) .....	29
<b>Şekil 4.21.</b> RAFT dispersiyon polimerizasyonu yoluyla blok kopolimerler (Qiu ve ark.,2016) .....	29
<b>Şekil 6.1 A)</b> Bis-(bütansülfanil tiyokarbonil)disülfür <b>B)</b> Bütil 2-siyanopropan2-il-karbonotritiyat (CBPA) sentezleri .....	34
<b>Şekil 6.2</b> Bis-(bütansülfanil tiyokarbonil)disülfür'ün <b>A)</b> <sup>1</sup> H ve <b>B)</b> <sup>13</sup> C NMR spektrumları (CDCl <sub>3</sub> ) .....	35
<b>Şekil 6.3</b> Bütil 2-siyanopropan2-il-karbonotritiyat (CBPA) <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) ..	36
<b>Şekil 6.4</b> p-(2-hidroksietoksi)benzaldehit sentezi .....	36
<b>Şekil 6.5.</b> p-(2-hidroksietoksi)benzaldehit'in <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	37
<b>Şekil 6.6.</b> p-(2-hidroksietoksi)benzaldehit'in FTIR spektrumu .....	37
<b>Şekil 6.7.</b> p-(2-metakriloksietoksi)benzaldehit monomerinin sentezi.....	38
<b>Şekil 6.8.</b> p-(2-metakriloksietoksi)benzaldehit'in <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	38
<b>Şekil 6.9</b> p-(2-metakriloksietoksi)benzaldehit'e ait FTIR spektrumu.....	39
<b>Şekil 6.10</b> PNIPAM homopolimerinin RAFT polimerizasyonu ile sentezi.....	39
<b>Şekil 6.11</b> PNIPAM homopolimerinin <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	40
<b>Şekil 6.12</b> PNIPAM homopolimerinin THF GPC kromatogramı.....	40
<b>Şekil 6.13</b> P(NIPAM- <i>b</i> -MAEBA) blok kopolimerinin RAFT polimerizasyonu ile sentezi ...	41
<b>Şekil 6.14</b> P(NIPAM- <i>b</i> -MAEBA) blok kopolimerinin <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	42
<b>Şekil 6.15</b> P(NIPAM- <i>b</i> -MAEBA) blok kopolimerinin THF GPC kromatogramı .....	42
<b>Şekil 6.16</b> P(NIPAM- <i>b</i> -MAEBA/DOP) kopolimerinin RAFT polimerizasyonu ile sentezi ..	43
<b>Şekil 6.17</b> P(NIPAM- <i>b</i> -MAEBA/DOP) kopolimerinin <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	44
<b>Şekil 6.18</b> P(NIPAM- <i>b</i> -MAEBA/DOP) kopolimerinin THF GPC kromatogramı .....	44
<b>Şekil 6.19 A)</b> P(NIPAM- <i>b</i> -MAEBA/DOP) kopolimerinin UV-Vis spektrumu ve <b>B)</b> Dopamin kalibrasyon eğisi .....	44
<b>Şekil 6.20</b> P(NIPAM- <i>b</i> -MAEBA/DOP)'un pH 7.4'deki salım grafiği.....	45

## TABLO LİSTESİ

Sayfa Numarası

**Tablo 6.1.** Polimerlerin dönüşüm, molekül ağırlığı ve dağılma değerleri.....41



## 1. ÖZET

**Tezin başlığı :** Dopamin Aşılanmış Blok Kopolimerlerin Hazırlanması, Karakterizasyonu ve Uygulamaları

**Öğrencinin Adı Soyadı :** İrada Mammadova

**Danışmanın Adı Soyadı :** Dr. Öğr. Üyesi Pınar Sinem Omurtag Özgen

**Programın Adı :** Genel Kimya Yüksek Lisans Programı

**Amaç:** Bu çalışmada, polidopaminin (PDA) doğal doku yapışkan özelliği ile ısıya duyarlı bir polimer olan poli(*N*-izopropilakrilamid)'in (PNIPAM) blok kopolimerinin sentezi kontrollü/“yaşayan” polimerizasyon yöntemlerinden tersinir katılma-ayrılma zincir-transfer (Reversible Addition–Fragmentation Chain Transfer, RAFT) polimerizasyonu ile geliştirilmiştir. Malzeme bilimi, biyoteknoloji ve çevre mühendisliği açısından umut vadeden biyoyoumluluğu yüksek antimikrobiyal uygulamalarda yeni nesil çözüm sunma potansiyeline sahip bir blok kopolimer sisteminin eldesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Tez kapsamında önce aldehit grubuna sahip p-(2-metakriloksietil)benzaldehit) monomeri (MAEBA) ve polimerizasyonun gerçekleşmesi için kullanılan bütül 2-siyanopropan2-il-karbonotritiyooat (CBPA) RAFT ajanının sentezleri gerçekleştirilmiştir. Sonrasında ticari olarak temin edilen *N*-izopropilakrilamid monomeri kullanılarak azobisizobütironitril ve CBPA varlığında homopolimer (PNIPAM) sentezlenmiştir. Homopolimerin macro-RAFT ajanı olarak kullanılması ile de MAEBA monomeri varlığında ile aldehit fonksiyonuna sahip bloğun sentezi gerçekleştirilmiştir.

Elde edilen blok kopolimere Schiff bazı kimyasından yararlanılarak bazik ortamda trietil amin varlığında dopamin konjugasyonu gerçekleştirilmiştir.

**Bulgular:** Sentezlenen tüm ara bileşiklerin ve polimerlerin yapıları spektroskopik ve kromatografik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Dopamin aşılanmış blok kopolimerin fizyolojik pH değeri olan pH 7,4’de 72 saat boyunca dopamin salım profili incelendi. 72 saat sonunda salınan toplam dopamin miktarı  $53,30 \pm 9,38$  olarak bulunmuştur.

**Sonuç:** Tez kapsamında sentezlenen dopamin aşılanmış blok kopolimer antimikrobiyal uygulamalar ve dopaminin yüzey tutunma özelliğinden faydalanarak implant ara yüzlerinde öncü kompozit malzemelerden biri olarak kullanılmak üzere umut vaatmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Polidopamin, tersinir katılma-ayrılma zincir-transfer polimerizasyonu, ilaç salımı

## 2. SUMMARY

**Title of Thesis:** Preparation, Characterization, and Applications of Dopamine Grafted Block Copolymers

**Student Name, Surname:** İrada Mammadova

**Supervisor Name :** Assist. Prof. Pınar Sinem Omurtag Özgen

**Program Name :** General Chemistry MSc Program

**Objective:** This study employed reversible addition-fragmentation chain transfer (RAFT) polymerization, a controlled living polymerization method, to synthesize poly(N-isopropylacrylamide) (PNIPAM), a heat-sensitive polymer with natural tissue adhesive properties similar to those of polydopamine (PDA). The aim was to obtain a block copolymer system that has the potential to provide a new-generation solution in highly biocompatible antimicrobial applications, promising in terms of materials science, biotechnology, and environmental engineering.

**Materials and Methods:** Within the scope of this thesis, the synthesis of p-(2-methacryloxyethyl)benzaldehyde monomer (MAEBA) with an aldehyde group and butyl 2-cyanopropan-2-yl-carbonotrichioate (CBPA) RAFT agent used for polymerization was carried out. Then, homopolymer (PNIPAM) was synthesized in the presence of azobisisobutyronitrile and CBPA using commercially available N-isopropylacrylamide monomer. By using homopolymer as a macro-RAFT agent, synthesis of a block having aldehyde function was carried out in the presence of MAEBA monomer. Dopamine conjugation was executed with triethylamine in a basic medium, employing the Schiff base chemistry of the synthesized block copolymer.

**Results:** The structures of all synthesized intermediates and polymers were determined using spectroscopic and chromatographic techniques. The dopamine release profile of the dopamine-grafted block copolymer was investigated over a 72-hour period at a physiological pH of 7.4. The total amount of dopamine released after 72 hours was found to be  $53.30 \pm 9.38\%$ .

**Conclusion:** The dopamine-grafted block copolymer developed in this thesis demonstrates potential as a premier composite material for implant interfaces, leveraging the antimicrobial properties and surface adhesion capabilities of dopamine.

**Keywords:** polydopamine, reversible addition-fragmentation chain transfer polymerization, drug delivery

### 3. GİRİŞ ve AMAÇ

Dopamin (DA, 3,4-dihidroksifeniletilamin), bazı hayvan ve bitkilerde sentezlenen önemli bir nöromodülatör organik moleküldür. Dopamin genel olarak vücut fonksiyonlarında rol oynamakta ve birçok hastalığın dopamin seviyesindeki değişiklik ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Dopamin bazlı monomerin polimerleştirilmesiyle veya ana zincirindeki yan gruplara dopamin konjuge edilerek elde edilen Polidopamin'in (PDA) fototermal etkileri, redoks özellikleri ile katekol ve birincil amino gruplarını içeren kimyasal yapısından kaynaklı olarak doğal antibakteriyel özelliğe sahip olması son yıllarda PDA kullanımını yaygınlaştırmıştır.

Bu nedenle, dopamin bazlı polimerlerin doğal antibakteriyel özelliklerinin geliştirilmesi için polimerizasyon mekanizmasının derinlemesine araştırılmasına ve optimize edilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Sentez mekanizmalarına göre polimerizasyonlar kondenzasyon ve katılma (zincir büyüme) olarak ikiye ayrılır. Kondenzasyon polimerizasyonu sonunda elde edilen polimer ile birlikte küçük moleküller (örneğin su) açığa çıkar, katılma polimerizasyonunda ise aktif merkezler aracılığıyla monomerlerin zincire eklenmesi ile polimerler elde edilir. Polimerlerin özellikleri, kullanılan monomerler ve polimerizasyon yöntemine bağlıdır.

İyonik polimerizasyon yöntemlerinin geliştirilmesine kadar, iyi tanımlanmış ve kontrollü makromoleküler yapıların sentezi polimer kimyası açısından önemli bir zorluk olarak nitelendirilmekteydi. 1950'lerde polimer kimyacı Michael Szwarc'ın stirenin anyonik polimerizasyonu üzerine yaptığı çalışmalarının neticesinde "yaşayan polimerizasyon" kavramını ortaya koyması, polimer bilimine yeni bir perspektif kazandırmıştır. Bu gelişmeyi takiben, katyonik sistemler üzerine de çalışmalar yürütülmüş; özellikle tetrahidrofuranın triflat esterleriyle başlatılan katyonik halka açılma polimerizasyonunun da yaşayan özellik gösterdiği çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Günümüzde, bu öncü çalışmaların ışığında, blok, aşı ve yıldız gibi kompleks mimarilere sahip polimerler; klik reaksiyonları gibi yüksek verimliliğe sahip yeni sentez stratejileriyle, konvansiyonel yöntemlere kıyasla daha kontrollü ve etkin biçimde üretilebilmektedir.

Geleneksel serbest radikal polimerizasyon yöntemleri, başlatıcı moleküllerin homolitik olarak ayrılmasıyla oluşan radikallerin zincir büyümesini başlatması temeline dayanır. Ancak bu süreçte zincir transfer ve sonlanma reaksiyonlarının kaçınılmaz oluşu, polimer zincir

uzunluklarının kontrolsüz bir şekilde dağılmasına neden olmaktadır. Bu durum, dar moleküler ağırlık dağılımına sahip, hedefe yönelik mimariye sahip polimerlerin sentezini önemli ölçüde kısıtlamaktadır. Bu sınırlamaları ortadan kaldırmak amacıyla geliştirilen kontrollü radikal polimerizasyon (CRP) teknikleri, zincir büyümesini kontrollü bir şekilde ilerleten, zincir uçlarını aktif halde tutabilen ve gerektiğinde yeniden zincir büyümesine izin veren sistemlerdir. Bu yönüyle CRP teknikleri, “yarı-yaşayan” polimerizasyon yöntemleri arasında sınıflandırılır. Kontrollü/“yaşayan” radikal polimerizasyon (CLRP) teknikleri, polimerlerin moleküler ağırlığı, dağılımı ve işlevselliği üzerinde yüksek kontrol sağlar. Başlıca CLRP teknikleri: atom transfer radikal polimerizasyonu (ATRP), tersinir katılma-ayrılma zincir-transfer (Reversible Addition–Fragmentation Chain Transfer, RAFT), ve nitroksit aracılı polimerizasyondur (Nitroxide-Mediated Polymerization, NMP). CLRP teknikleri, aynı zamanda blok, yıldız, aşı gibi kompleks makromoleküler mimarilerin elde edilmesinde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Biyomedikal uygulamalar, yüzey kaplamaları, akıllı malzemeler ve nanoteknoloji gibi birçok alanda CLRP’nin sunduğu mimari kontrol ve fonksiyonelleştirme kapasitesi, bu yöntemlerin önemini giderek artırmaktadır.

Kontrollü radikal polimerizasyon tekniklerinin gelişimi, özellikle 1990’ların ortasından itibaren sentetik polimer kimyasında önemli ilerlemelere yol açmıştır. Bu yöntemler arasında RAFT, tersinir-deaktivasyon radikal polimerizasyon tekniği olup önceden tanımlanmış, dar moleküler ağırlık aralığına ve polidispersiteye sahip polimerlerin eldesine imkan sunarak dikkat çekmektedir. Polimerizasyonda kullanılacak geniş monomer yelpazesine ve korumasız fonksiyonel gruplarla uyumlu olması, RAFT’ın yaygın kullanımını artırmıştır.

Bu teknikle dopamin bazlı monomerinin polimerleşmesiyle veya polimer ana zincirindeki fonksiyonel gruplardan faydalanarak sonradan fonksiyonlandırma (post-modifikasyon) yoluyla polimere dopamin yapısı kazandırılarak farklı polidopamin polimerleri sentezlenebilmektedir. Polidopamin polimeri, antibakteriyel etki göstermesi sebebiyle önemlidir. Polidopamin bazlı malzemelerin doğal antibakteriyel özelliklerinin geliştirilmesi için polimerizasyon mekanizmasının derinlemesine araştırılmasına ve optimize edilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

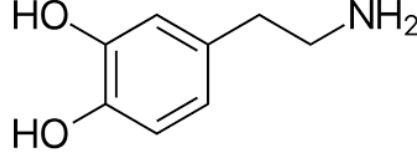
Son yıllarda, biyobozunur ve biyouyumlu polimerler, biyomedikal uygulamalarda ve malzeme biliminde giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Biyobozunur polimerler, biyolojik moleküllerle etkileşime girerek ilaç salım sistemlerinde ve doku mühendisliğinde kullanılmaktadır. Bu polimerler, vücutta zamanla bozularak zararsız ürünlere dönüşür ve çevre dostu bir seçenek sunar. Bu özellikleri, onları özellikle ilaçların kontrollü bir şekilde salınması gereken tedavi yöntemlerinde tercih edilir hale getirmektedir.

Çalışmamızda RAFT polimerizasyon yöntemiyle p-(2-metakriloksietil)benzaldehit) (MAEBA) ve *N*-izopropilakrilamit (NIPAM) monomerleri kullanılarak bir blok kopolimer sentezlenmesi ve sonrasında bu kopolimere pH-duyarlı bağ ile dopamin aşılması hedeflenmiştir. Blok kopolimerlerin p-(2-metakriloksietil)benzaldehit (MAEBA) bloğundaki serbest aldehit grupları ile dopamin molekülündeki amin grupları arasında pH'a duyarlı imin bağı aracılığıyla polimere dopamin konjugasyonu sonrasında sentezlenen dopamin aşılı kopolimerinin kimyasal yapısı proton nükleer manyetik rezonans (<sup>1</sup>H-NMR), ultraviyole ve görünür ışık (UV-vis), fourier dönüşümlü kızılötesi (FT-IR) spektroskopileri ile aydınlatılarak molekül ağırlığı dağılımlarının ise jel geçirgenlik kromatografisi (GPC) analizleri ile belirlenmesini takiben dopamin aşılmalı blok kopolimerin fizyolojik pH değeri olan pH 7,4'de dopamin salım profilinin incelenmesi sentez ve karakterizasyon açısından tez çalışmasının amaçlarını oluşturmaktadır.

## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. Dopamin Hakkında Genel Bilgi

Dopamin (DA, 3,4-dihidroksifeniletamin), bazı hayvan ve bitkilerde sentezlenen önemli bir nöromodülatör organik moleküldür (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Dopaminin kimyasal yapısı

Dopamin, ilk olarak 1910 yılında George Barger, James Ewens ve Henry Dale tarafından epinefrine benzer bir monoamin bileşiği olarak tanımlanmıştır. Başlangıçta yalnızca norepinefrinin biyosentezinde bir ara basamak olarak değerlendirilen bu molekül, yaklaşık kırk yıl boyunca bilimsel ilgiden uzak kalmıştır. Ancak 1950'li yıllarda Kathleen Montagu, dopaminin beyinde endojen olarak bulunduğunu ortaya koyarak bu algıyı değiştirmiştir. Bunu takip eden dönemde, Arvid Carlsson ve çalışma arkadaşları tarafından yürütülen araştırmalar sonucunda dopamin, merkezi sinir sisteminde katekolaminlerin önemli bir bileşeni ve bağımsız bir nörotransmitter olarak tanımlanmıştır. Carlsson, rezepin uygulanan ve ardından L-Dopa ile tedavi edilen hayvan modellerinde spektrofotometrik yöntemler kullanarak dopaminin beyinde yer aldığını doğrulamış ve özellikle bazal gangliyonlarda yoğunlaştığını göstermiştir. Bu bulgular, dopamin reseptörlerinin aktivasyonu aracılığıyla gerçekleşen hücre içi sinyal iletim mekanizmalarının anlaşılmasına yönelik ilk verileri sağlamıştır (Sayın (2008), Costa ve Schoenbaum, 2022). Carlsson'un bu öncü çalışmaları, 2000 yılında kendisine Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'nü kazandırmıştır.

#### 4.1.1. Dopaminin İnsan Vücudundaki Rolü

Dopamin, merkezi sinir sisteminde sentezlenen bir monoamin nörotransmitter olup, vücut fonksiyonlarının çok çeşitli alanlarında kritik roller üstlenir. Nörotransmitter olarak dopamin; hareket, hafıza, motivasyon, davranış, bilişsel işlevler, dikkat, uyku-uyanıklık döngüsü, öğrenme ve emzirme gibi süreçlerin düzenlenmesinde görev alır (Franco ve ark. 2021). Öğrenme ve motivasyonun temel bir düzenleyicisi olan dopamin, aynı zamanda ruh hali, dikkat ve motor kontrol gibi birçok fizyolojik işlevin sürdürülmesinde de önemli bir rol oynar.

Dopamin düzeylerindeki değişiklikler; Parkinson hastalığı, huzursuz bacak sendromu ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) gibi nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Beyindeki sinir hücreleriyle vücudun geri kalanı arasında iletişimi sağlayan kimyasal bir haberci olarak işlev görürken, aynı zamanda hormonal bir rol de üstlenmektedir. Dopamin, epinefrin ve norepinefrin ile birlikte başlıca katekolamin hormonları arasında yer alır ve hem böbrek üstü bezlerinden (adrenal bezler) hem de beyindeki hipotalamus bölgesinden salgılanır (Franco ve ark.2021). Fizyolojik etkileri doz bağımlıdır: Düşük dozlarda damar genişletici (vazodilatör), yüksek dozlarda ise damar daraltıcı (vazokonstriktör) etkiler gösterir. Ayrıca sodyum ve idrar atılımını artırarak renal fonksiyonlara katkı sağlar; pankreasta insülin salınımını inhibe eder (Franco ve ark.2021).

Son araştırmalar, dopaminin bağırsak (gastrointestinal sistem) ile merkezi sinir sistemi arasında bir bağlantı oluşturduğunu ortaya koymaktadır. Ancak bu etkileşimlerin altında yatan moleküler mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Dopaminin gastrointestinal motiliteyi yavaşlattığı ve bağışıklık sisteminde lenfosit aktivitesini azalttığı da gösterilmiştir (Franco ve ark.2021).

#### **4.1.1.1. Dopamin Reseptörlerinin (DR) Dağılımı ve Terapötik Potansiyeli**

Dopamin reseptörleri (DR'ler), yalnızca sinaptik bölgelerde değil, sinaptik dışı (ekstrasinaptik) bölgelerde de yer alabilir ve sadece nöronlarda değil, merkezi sinir sisteminin (MSS) hem içinde hem de dışında birçok memeli hücresinde ekspresyon gösterirler. Bağışıklık sistemine ait neredeyse tüm hücrelerde dopamin reseptörlerinin varlığı tespit edilmiş olup, bu reseptörler aracılığıyla dopaminin antijen sunumu, T-hücresi aktivasyonu ve inflamasyon gibi immün süreçleri düzenlediği gösterilmiştir (Franco ve ark.2021). Bu bulgular, dopaminin bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerine dayalı olarak geliştirilecek yeni tedavi yaklaşımları için dopamin reseptör agonistleri, antagonistleri ve allosterik modülatörlerin potansiyelini ortaya koymaktadır.

Dopamin reseptörleri, beşi G-proteinine bağlı olan (DRD1, DRD2, DRD3, DRD4 ve DRD5) ve sinyal iletim mekanizmaları, ligandlara olan afiniteleri, anatomik dağılımları, ekspresyon düzeyleri ile işlevsel özellikleri bakımından farklılık gösteren alt tiplerden oluşur (Cruz ve ark. 2021). Örneğin, merkezi sinir sisteminde yer alan DRD1 ve DRD2 hafıza ve öğrenme süreçlerinde rol alırken, periferik olarak bulunan DRD1, DRD2 ve DRD4; böbrek fonksiyonları, kan basıncı regülasyonu ve gastrointestinal motilite gibi fizyolojik olayları düzenler.

Dopamin reseptörlerinin anormal ekspresyonu, çeşitli tümör türleri ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum, başta şizofreni ve Parkinson hastalığı gibi nöropsikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan DR hedefli ilaçların, neoplastik hastalıkların yönetiminde de potansiyel fayda sağlayabileceği düşüncesini gündeme getirmiştir. Ancak, DR'lerin tümör progresyonundaki rolünün net bir şekilde tanımlanabilmesi ve bu reseptörlerin hedef alındığı daha etkili tedavi stratejilerinin geliştirilebilmesi için ileri düzey araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Dopamin reseptörlerinin hangi tümör tiplerinde terapötik hedef olarak değerlendirilebileceğini belirlemek amacıyla aşağıdaki hususlara özellikle dikkat edilmelidir:

1. İlgili hastalık modellerinde spesifik dopamin reseptörlerine yönelik ilaçların etkinliğinin değerlendirilmesi,
2. Gelecekteki klinik çalışmalarda tedaviye yanıt ve olası yan etkilerin izlenebilmesi için uygun farmakodinamik parametrelerin belirlenmesi,
3. Hedef seçiciliği yüksek yeni moleküllerin geliştirilmesi (Cruz, 2021).

#### *Dopamin Reseptörlerinin (DR) Neoplastik Süreçlerdeki Rolü*

Reseptör-hastalık kombinasyonlarına yönelik mevcut çalışmalar sınırlı sayıda olup, birçok durumda henüz kesin sonuçlara ulaşılmamıştır. Bununla birlikte, glioblastoma multiforme (GBM) olgularında DRD2 ve DRD4 reseptörlerinin inhibisyonunun, luminal tip meme kanserinde ise dopamin D1 reseptörü (DRD1) aktivasyonunun antitümör etkiler oluşturabileceğine dair bulgular mevcuttur. Ayrıca, DRD5'in glioblastoma ve DRD1'in üçlü negatif meme kanseri gibi malignitelerdeki potansiyel rolleri üzerine yapılan araştırmalar da literatürde yer almaktadır (Cruz, 2021).

Dopamin D1 reseptörünün (DRD1), çeşitli insan neoplazmalarının gelişiminde önemli bir rol oynayabileceği öne sürülmektedir. DRD1'in tümör biyolojisindeki değeri; neoplastik hücrelerin proliferasyonu, apoptoz, otofaji, hücre göçü, invazyon kapasitesi ve kanser kök hücresi popülasyonunun zenginleşmesi gibi tümör progresyonunda kritik öneme sahip çeşitli hücresel süreçleri düzenlemesi üzerinden değerlendirilmektedir. Nitekim, DRD1 agonistleriyle yapılan tedavi uygulamalarının birçok prelinik tümör modelinde anlamlı antikanser etkiler oluşturduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır.

Ancak, DRD1'in biyolojik etkilerinin dokuya özgü olabileceği gerçeği göz önünde bulundurulmalıdır. Mevcut veriler, DRD1'in kanserogenezdeki rolünü net olarak ortaya koymak için henüz yeterli değildir. Dolayısıyla, bu reseptörün antineoplastik potansiyelini

kesinleştirmek ve klinik uygulamaya yönelik stratejiler geliştirmek amacıyla daha kapsamlı ve mekanistik temelli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Sobczuk ve ark. 2021).

#### **4.1.1.2. Dopamin Agonistleri ve Antagonistleri: Etki Mekanizmaları ve Klinik Kullanım Alanları**

Dopamin antagonistleri, dopaminin postsinaptik sinir hücrelerindeki reseptörlerine bağlanarak bu reseptörleri bloke eden ilaçlardır. Bu sayede dopaminin sinaptik boşluktan sonraki nöron tarafından alınması engellenir ya da azaltılır. Dopamin antagonistleri, genellikle dopamin düzeylerinin artmış olduğu ya da dopaminerjik aktivitenin aşırı olduğu durumların tedavisinde kullanılır. Klinik uygulamada; şizofreni, bipolar bozukluk ile bulantı ve kusma gibi durumların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Cleveland Clinic, 2022).

Öte yandan, dopamin agonistleri, endojen dopaminin etkilerini taklit eden ve dopamin reseptörlerini doğrudan aktive eden ilaçlardır. Bu ilaçlar, dopaminin bağlandığı reseptörlere bağlanarak sinir hücrelerinde doğal dopaminin oluşturduğu etkiyi meydana getirir. Dopamin agonistleri, antagonistlerin aksine dopamin eksikliğine bağlı hastalıkların tedavisinde kullanılır. Başta Parkinson hastalığı olmak üzere, depresyon, huzursuz bacak sendromu, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), libido düşüklüğü ve hiperprolaktinemi gibi çeşitli klinik tabloların yönetiminde önemli bir yere sahiptir (Cleveland Clinic, 2022)

#### **4.1.2. Dopamin Seviyesinde Değişikliğe Neden Olan Sağlık Koşulları**

Dopamin düzeylerindeki değişimlerin birçok nörolojik ve psikiyatrik hastalığın patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Ancak dopaminin işlevi, izole bir şekilde değerlendirilemez; zira beyindeki nörotransmitter sistemleri, oldukça karmaşık bir ağ oluşturarak birbirleriyle etkileşim içinde çalışır. Örneğin, serotonin obsesyon, kompulsiyon ve anksiyete ile; noradrenalin ise dikkat, motivasyon ve haz alma süreçleriyle ilişkilendirilmektedir (Zhou ve ark. 2016). Bu bağlamda, dopaminerjik sistemin işlev bozukluğu sadece dopamin düzeylerine değil, aynı zamanda bu nörotransmitterler arasındaki dengenin bozulmasına da bağlı olabilir (Cleveland Clinic, 2022).

Düşük dopamin düzeyleriyle ilişkilendirilen başlıca hastalıklar arasında dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), Parkinson hastalığı ve huzursuz bacak sendromu yer almaktadır (Cleveland Clinic, 2022). Dopamin üretimini desteklemek amacıyla, tirozin ve magnezyum açısından zengin bir diyet önerilmektedir. Tirozin, vücutta dopaminin öncül maddesi olan bir amino asit olup, sinir sistemine taşınarak dopamin sentezinde kullanılır.

Dopamin düzeyini desteklediği bilinen başlıca besinler arasında şunlar yer almaktadır:

- **Protein kaynakları:** Tavuk, badem, bezelye, susam, kabak çekirdeği, buğday tohumu
- **Meyve ve sebzeler:** Elma, avokado, domates, karpuz, portakal, yeşil yapraklı sebzeler
- **Diğer gıdalar:** Çikolata, yulaf ezmesi, yeşil çay, zerdeçal

Bu gıdaların dopamin düzeyine etkilerini doğrulamak adına daha fazla kontrollü bilimsel çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, bireyin keyif aldığı ve huzur verici olarak deneyimlediği etkinliklerin de dopamin seviyelerini artırabileceği düşünülmektedir. Bu tür faaliyetler arasında düzenli egzersiz, meditasyon, yoga, masaj, doğa yürüyüşleri, evcil hayvanlarla etkileşim ve kitap okuma gibi aktiviteler yer almaktadır (Cleveland Clinic, 2022).

#### 4.1.3. Dopamin Tayini için Yeni Yaklaşımlar

Yukarıda açıklanan tüm nedenlere istinaden dopaminin hızlı, özgül ve düşük düzeylerde tayinini mümkün kılan analitik yöntemlerin geliştirilmesi, tanı ve izlem açısından büyük bir gereklilik haline gelmiştir. Son yıllarda, biyosensör teknolojilerinde yaşanan gelişmeler ve moleküler baskılanmış polimer (MIP) tabanlı tanıma sistemlerinin entegrasyonu sayesinde, dopamin tayinine yönelik hassas ve seçici yaklaşımlar ön plana çıkmıştır.

Bu bağlamda gerçekleştirilen bir tez çalışmasında, üç farklı yenilikçi yöntem kullanılarak dopaminin kantitatif tayini başarıyla gerçekleştirilmiştir. İlk yöntemde, 3-aminofenilboronik asit (3-APBA) ile modifiye edilmiş CuO, ZnO ve CuO-ZnO kompozit nanolif yapıları kullanılarak bir kuartz kristal mikroterazi (QCM) sensör yüzeyi oluşturulmuştur. Bu sistemde, sensör yüzeyinde meydana gelen kütle değişimleri rezonans frekansı üzerinden izlenmiş ve bu değişim dopamin tayini için kullanılmıştır. İkinci yöntemde, dopamin molekülünü seçici olarak tanıyabilen MIP yapıları tasarlanarak potansiyometrik bir sensör geliştirilmiştir. Bu MIP tabanlı sensörde, potansiyel değişimleri analit varlığında ölçülerek dopaminin tayini gerçekleştirilmiştir (Uslu, 2011).

Üçüncü yaklaşım ise reflektometrik interferans spektroskopisi (RIFS) temelli bir sistem kullanılarak geliştirilmiştir. Bu yöntemde, karboksi metil dekstran (CMD) ile modifiye edilmiş çip yüzeyine, EDC/NHS kimyasal aktivasyonu ile 3-APBA ligandı immobilize edilmiş ve yüzeydeki optik interferans değişimleri aracılığıyla dopamin analizi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bulgular, geliştirilen bu sensör sistemlerinin yüksek hassasiyetle çok düşük konsantrasyonlardaki dopamin tayinini mümkün kıldığını göstermektedir. Bu çalışmalar, dopaminin biyolojik sıvılarda güvenilir bir şekilde tespit edilmesi için yeni nesil sensör

teknolojilerinin etkinliğini ortaya koymakta ve tanı alanında önemli bir potansiyel sunmaktadır (Uslu, 2011).

Elektrokimyasal sensör teknolojilerinde yaşanan gelişmeler, biyolojik aktif moleküllerin tayininde yüksek duyarlılık ve seçicilik sağlayan yenilikçi materyallerin kullanımını mümkün kılmaktadır. Bu açıdan iletken polimerlerin sensör teknolojilerinde kullanımı artmış, özellikle polipirol (PPy) biyolojik moleküllerin tayininde dikkat çeken bir materyal haline gelmiştir. Usta (2011) tarafından yapılan bir çalışmada, polipirolün askorbik asit, parasetamol ve dopamin gibi biyolojik türlerin tayininde sensör materyali olarak kullanımı araştırılmıştır.

Çalışmanın ilk aşamasında, elektropolimerizasyon ile elde edilen polipirol filmi, iyon kromatografisi sisteminde potansiyometrik dedektör olarak kullanılmış ve askorbik asit tayininde yüksek seçicilik ve hassasiyet göstermiştir. İkinci aşamada, nanofiber yapılı aşırı yükseltgenmiş polipirol elektrotlar parasetamol tayininde sensör olarak değerlendirilmiş ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Son aşamada ise, aynı nanofiber elektrotlar dopamin tayininde kullanılmış; özellikle askorbik asit ve ürik asit gibi girişim yapan maddelere karşı yüksek seçicilik göstermiştir. Bu bulgular, polipirol bazlı elektrotların biyolojik örneklerde dopamin tayini için uygun ve umut vadeden sensör materyalleri olduğunu göstermektedir (Usta, 2011).

İletken polimer tabanlı sensör sistemleri, elektrokimyasal analizlerde seçiciliği ve duyarlılığı artırmak amacıyla sülfonik asit türevli monomerlerden türetilen polimerik filmler, biyolojik ortamda sıkça rastlanan girişim yapan bileşiklerin etkisini azaltmak için önemli bir potansiyel sunmaktadır.

Mutlu (2010) tarafından yürütülen bir çalışmada, p-aminobenzen sülfonik asit, m-aminobenzen sülfonik asit ve difenilamin-4-sülfonik asit monomerlerinden çeşitli kalınlıklarda polimerik filmler hazırlanmıştır. Bu filmlerle modifiye edilen camsı karbon elektrotlar kullanılarak, diferansiyel puls voltametri (DPV) yöntemi ile yüksek konsantrasyonda askorbik asit varlığında dopamin tayini gerçekleştirilmiştir. Poli(p-aminobenzen sülfonik asit), poli(m-aminobenzen sülfonik asit) ve poli(difenilamin-4-sülfonik asit) ile modifiye edilmiş elektrotların seçiciliğini etkileyen parametreler — film kalınlığı, elektrot türü ve pH — sistematik olarak optimize edilmiştir.

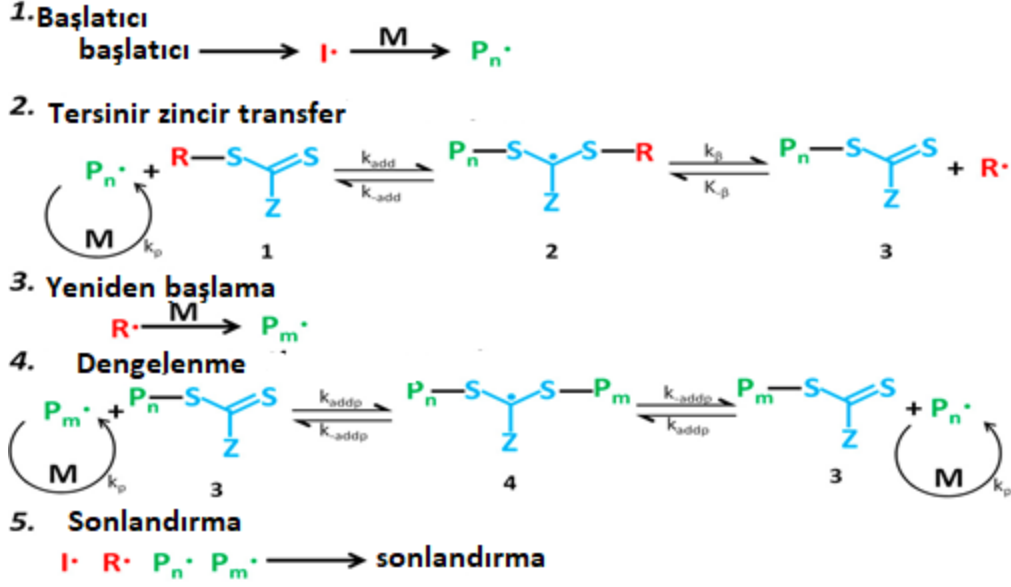
Voltametrik analizler, polimerik filmlerin negatif yüklü yapıları sayesinde pH 7'de 1 mM askorbik aside karşı düşük tepki verirken, dopamin için daha yüksek pik akımı sağladığını ortaya koymuştur. Elde edilen bulgular, bu modifiye edilmiş elektrotların askorbik asit gibi

potansiyel girişimcilerin bulunduğu biyolojik ortamlarda dopaminin güvenilir ve seçici tayini için uygun olduğunu göstermektedir.

#### **4.2. Tersinir Katılma-Ayrılma Zincir-Transfer (RAFT) Polimerizasyonu**

Kontrollü/“yaşayan” radikal polimerizasyon (CLRP), polimerlerin moleküler ağırlığı, dağılımı ve işlevselliği üzerinde yüksek kontrol sağlayan polimerizasyon tekniklerini içerir. Başlıca CLRP teknikleri arasında atom transfer radikal polimerizasyon (ATRP), tersinir katılma-ayrılma zincir-transfer (Reversible Addition–Fragmentation Chain Transfer, RAFT) ve nitroksit aracılı polimerizasyon (Nitroxide-Mediated Polymerization, NMP) bulunur. Bu yöntemler, biyomedikal uygulamalar, yüzey kaplamaları ve nanoteknoloji gibi birçok alanda kullanılır. 1990’ların ortasından itibaren CLRP teknikleri, polimer kimyasında önemli ilerlemelere yol açmış ve RAFT, dar moleküler ağırlık aralığı ve geniş monomer yelpazesi ile yaygın olarak tercih edilmiştir.

RAFT 1998 yılında Avustralya Commonwealth Bilimsel ve Endüstriyel Araştırma Kuruluşu (CSIRO) tarafından yapılan araştırmalar sonucunda keşfedilmiştir. RAFT polimerizasyonu, polimer moleküler ağırlığının kontrol edilmesi ve polimerlerin istenilen yapılarla sentezlenmesi açısından önemli bir tekniktir. Bu polimerizasyon yönteminde, ditiyoesterler, tiyokarbamatlar ve ksantatlar gibi tiyokarboniltiyo bileşikleri zincir transfer ajanı olarak kullanılır ve bu sayede polimerizasyon sırasında moleküler ağırlık kontrolü sağlanır (Purkait ve ark. 2018). RAFT polimerizasyonu, blok kopolimerler, dendrimerler, çapraz bağlı ağlar, yıldız, tarak veya fırça gibi farklı topolojilere sahip polimerlerin sentezlenmesine olanak tanır. Bu özellik, RAFT yöntemini polimer biliminde sıklıkla tercih edilen bir teknik yapmaktadır. Tersinir-deaktivasyon radikal polimerizasyon tekniği olan RAFT, önceden tanımlanmış ve dar moleküler ağırlık aralığına sahip polimerlerin elde edilmesine imkan verir (Purkait ve ark. 2018). Şekil 4.2’de, RAFT polimerizasyonunun mekanizmasına dair adımlar sırasıyla gösterilmektedir (Tian ve ark. 2018).



Şekil 4.2. RAFT Polimerizasyon Mekanizması (Tian ve ark. 2018)

RAFT polimerizasyonu sırasında, polimerizasyon hızını ve verimliliğini etkileyen birkaç ana faktör bulunmaktadır. Bu faktörler şu şekilde sıralanabilir:

1. Radikal başlatıcı konsantrasyonu
2. Monomerin kimyasal yapısı
3. Zincir transfer ajanının (RAFT ajanı) kimyasal yapısı
4. Kullanılan çözücünün özellikleri
5. Polimerizasyon sıcaklığı

Bu parametrelerin doğru bir şekilde optimize edilmesi, RAFT polimerizasyonunun verimliliğini ve elde edilen polimerlerin özelliklerini belirleyici unsurlar arasında yer almaktadır.

Genel olarak, dört ana tip RAFT ajanı bulunmaktadır ve bunların tümü bir tiyokarboniltiyo grubu içerir. Ditiyoesterler ve tritiyokarbonatlar gibi RAFT ajanları, stiren, metil akrilat ve metil metakrilat gibi yüksek reaktiviteye sahip monomerlerin polimerizasyonunu başarılı bir şekilde kontrol edebilmekteyken; ditiyokarbamatlar ve ksantatlar ise vinil asetat (VAc), *N*-vinilpirolidon (NVP) ve *N*-vinilkarbazol (NVC) gibi daha düşük reaktiviteye sahip monomerlerin polimerizasyonunu kontrol etmek için tercih edilmelidir. (Rahman ve ark. 2016)

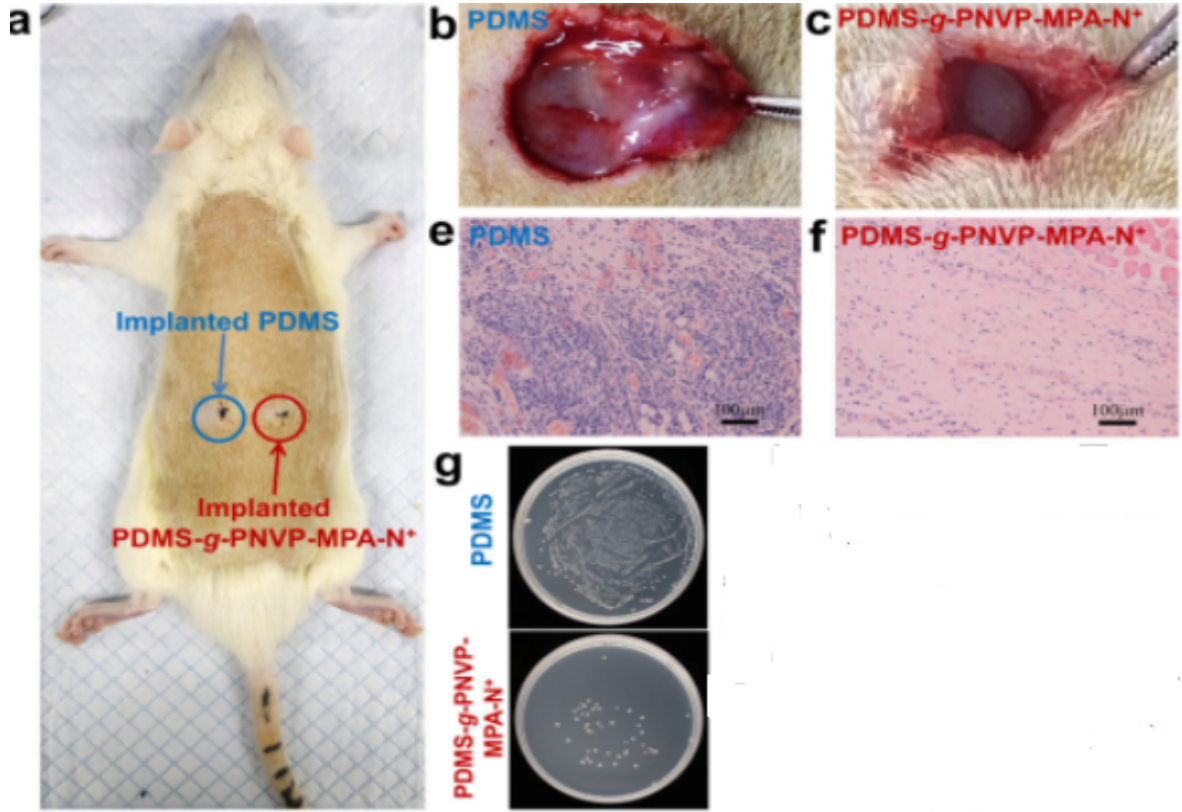
Bu polimerizasyon yöntemi, reaktif uç gruplar aracılığıyla sonraki reaksiyonların gerçekleşmesine olanak sağlayan “telekellik polimerlerin” elde edilmesini mümkün kılar. Bu sayede, biyolojik bileşiklerin polimerizasyon öncesinde veya sonrasında konjugasyonları

gerçekleştirilebilir. Ayrıca, doğrudan veya kimyasal modifikasyonlar sonucunda fonksiyonel uç gruplara sahip yarı telekelik polimerlerin sentezine olanak tanır. Özellikle karboksilik asit (-COOH), azit (-N<sub>3</sub>), NHS-ester, pentaflorofenil ester, alkin (-C≡CH), ftalimido uç grupları veya ışıkla parçalanabilen gruplar kullanılarak konjugasyon süreçleri kolayca gerçekleştirilebilmektedir (Rahman ve ark. 2016).

Örneğin, Zhaoshuang Li ve arkadaşları, *N*-vinilpirolidon (NVP) ve yüzey başlatmalı tersinir katılma polimerizasyonu yoluyla, çift bağ fonksiyonuna sahip maleopimarik asit kuaterner amonyum katyonu içeren bir kaplama tasarlamışlardır. Bu çift fonksiyonlu kaplama, kirlenme önleyici ve antimikrobiyal özellikler sunmaktadır. RAFT polimerizasyonu ile gerçekleştirilen bu kaplamanın yapısı, taramalı elektron mikroskobu (SEM), enerji dağılımlı X-ışını (EDX) ve X-ışını fotoelektron spektroskopisi (XPS) gibi karakterizasyon teknikleri kullanılarak doğrulanmıştır.

Yapılan çalışmalarda, GMA-MPA-N<sup>+</sup> bazlı çift fonksiyonlu kaplamanın gram pozitif (*Staphylococcus aureus*) ve gram negatif bakterilere (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) karşı geniş spektrumlu antimikrobiyal aktivite gösterdiği ve biyofilm oluşumunu 21 güne kadar engellediği belirlenmiştir. Ayrıca, sitotoksitesite deneyleri, kaplamanın memeli hücreleriyle biyoyumluluk sergilediğini ortaya koymuştur.

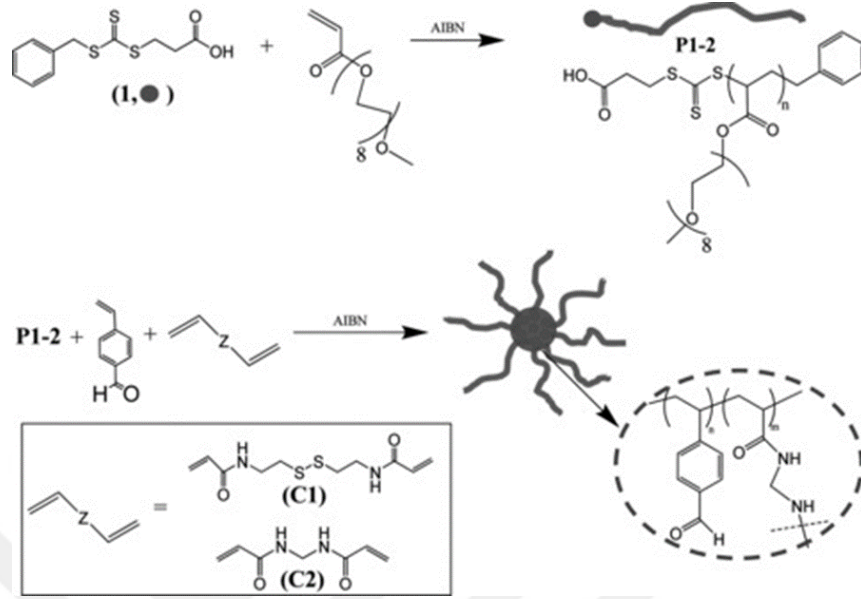
Özellikle, sıçan deri altına yapılan implantasyon örneklerinde, çift fonksiyonlu antimikrobiyal kaplama *in vivo* ortamda anti-enfektif özellikler sergileyerek biyoyumluluğunu ve uzun vadeli anti-biyofilm etkinliğini kanıtlamıştır. Bu sonuçlar, antimikrobiyal özelliklere sahip implante edilebilir biyomedikal cihazların tasarımına yönelik değerli bilgiler sağlamaktadır (Li ve ark. 2020). Şekil 4.3'te, PDMS-g-PNVP-MPA-N<sup>+</sup> implantı çevresinde herhangi bir apse belirtisi gözlenmezken, saf PDMS implantı çevresinde belirgin bir apse oluştuğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, PDMS-g-PNVP-MPA-N<sup>+</sup> implantına yapışan bakteri sayısının, saf PDMS implantından önemli ölçüde daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular, PDMS-g-PNVP-MPA-N<sup>+</sup>'nin anti-enfektif etkinlik sergilediğini doğrulamaktadır (Li ve ark. 2020).



**Şekil 4.3.** PDMS-g-PNVP-MPA-N<sup>+</sup>'nin anti-enfektif aktivitesine ait (a) sıçan deri altı modeli fotoğrafı, (b, c) implante edilen örneklerden sonra çıkartılan yara fotoğrafları, (e, f) implant yumuşak dokuların histolojik çalışması, (g) agar plakları üzerindeki canlı kolonilerin fotoğrafları, (Li ve ark. 2020).

Liu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, yine RAFT polimerizasyonu kullanılarak sentezlenen yıldız polimerlerin nanotıp, kataliz, emülsifikasyon ve fotonik uygulamalarında etkili nanopartiküller olarak kullanımı araştırılmıştır (Liu ve ark. 2012). Poli(oligoetilen glikol) metil eter akrilat (POEGMA), RAFT polimerizasyonu ile polimerleştirilmiş ve ardından zincir vinil benzaldehyt (VBA) ile uzatılarak, biyolojik olarak parçalanabilen ve parçalanamayan iki farklı çapraz bağlayıcı varlığında “arm-first” yaklaşımı ile monodispers yıldız polimerleri elde edilmiştir. Bu yıldız polimerlerin sentezi Şekil 4.4'te şematik olarak gösterilmiştir. Polimerin çekirdeğindeki aldehit grupları sayesinde, doksorubisin ilacıyla konjugasyon gerçekleştirilmiştir. Yıldız polimerden doksorubisin salımını, pH 5,5 ve 7,4'te (endozomal ve hücre dışı ortamları temsil eden koşullar) incelenmiştir. Ağırlıkça ilaç yükleme yüzdesinin, VBA miktarı ile kontrol edilerek %28'e kadar ulaşıldığı saptanmıştır. Yapılan *in vitro* çalışmalar, doksorubisin-konjuge edilen yıldız polimerlerin, serbest doksorubisin ile karşılaştırılabilir seviyede sitotoksositeye sahip olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar, yıldız

polimerlerinin ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanımının uygulanabilirliğini doğrulamaktadır (Liu ve ark. 2012).



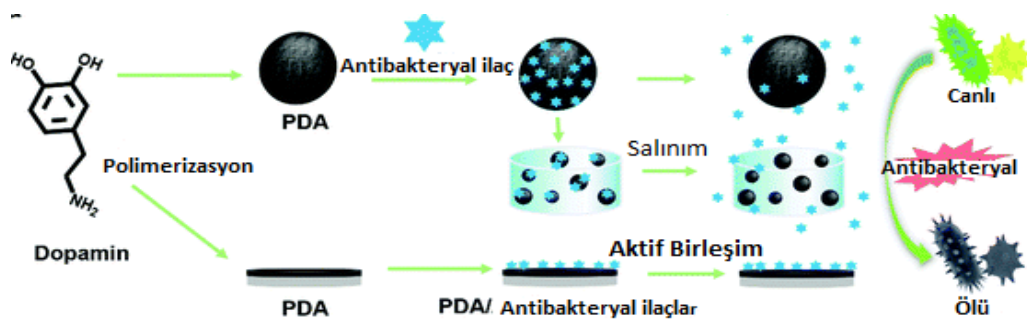
**Şekil 4.4.** İlk kol yaklaşımıyla yıldız polimerlerin sentezinde biyolojik olarak parçalanabilen çapraz bağlayıcı içeren (C1) ve içermeyen (C2) sentez yollarına ait şemastik gösterim (Liu ve ark. 2012).

### 4.3 Polidopamin Bazlı Kompozit Malzemeler Üzerine Yapılan Araştırmalar

Polidopamin (PDA), fototermal etkileri, redoks özellikleri ve katekol ile birincil amino gruplarını içeren kimyasal yapısı nedeniyle son yıllarda biyomedikal uygulamalarda dikkat çekici bir polimer olarak öne çıkmaktadır. Bu özellikleri, PDA'nın doğal antibakteriyel etkilerini oluştururken, aynı zamanda üstün kaplama özellikleri sunmasına da olanak tanımaktadır (Fu ve ark. 2021). PDA'nın kaplama süresi; pH, solvent, dopamin konsantrasyonu ve metal iyonları gibi kimyasal katkı maddeleri gibi parametrelere bağlı olarak optimize edilebilir. Ayrıca PDA, doğal ve sentetik polimerler, proteinler, peptitler, oligonükleotidler ve ilaçlar gibi çeşitli küçük moleküller ile tek katmanlı kaplama yöntemleri kullanılarak etkin bir şekilde fonksiyonel hale getirilebilir (Ryu ve ark. 2018). PDA bazlı antibakteriyel malzemeler üzerine yapılan araştırmalar, bu malzemelerin potansiyel kullanım alanlarını genişletmekle birlikte, hala bazı sınırlamaları ve geliştirilmesi gereken noktaları içermektedir. Özellikle, PDA'nın antibakteriyel etkisi, yüksek antibakteriyel etkinlik gereksinimlerini karşılayacak düzeyde değildir. Bu nedenle, PDA'nın antibakteriyel etkinliğini artırmak ve sterilizasyon verimliliğini sağlamak için başka antibakteriyel ajanların eklenmesine ihtiyaç duyulmaktadır (Fu ve ark. 2021).

PDA'nın doğal antibakteriyel özelliklerinin etkinliğini artırmak için, polimerizasyon mekanizmalarının derinlemesine incelenmesi ve optimize edilmesi büyük bir önem taşımaktadır. PDA, fototermal dönüşüm kapasitesine ve zengin katekol ile ikincil amin yapılarının yanı sıra hidrojen peroksit üretme yeteneğine sahip olmasıyla, bakteriyel hücre zarı proteinlerini denatüre edebilir, zar yapısını bozarak bakteriyel hücre ölümüne yol açabilir. Ayrıca, katekol ve birincil amin grupları PDA'ya yapışma yeteneği, metal koordinasyonu ve antioksidan kapasite de kazandırır. PDA, iyon/protein şelasyonu ve elektrostatik etkileşimler aracılığıyla bakteriyel hücre zarını tahrip ederken, içerdiği katekol grupları sayesinde yüksek reaktif oksijen türleri (ROS) üretmesi PDA'nın antibakteriyel etki mekanizması olarak açıklanabilir. Bu mekanizma, PDA'nın doğrudan kimyasal modifikasyonları ile güçlendirilebilir. Son yapılan çalışmalar, PDA'nın antibakteriyel özelliklerini artırmak amacıyla, yapısındaki sekonder amin gruplarının haloaminasyon yöntemiyle halojen atomları ile değiştirilmesinin antibakteriyel etkiyi önemli ölçüde güçlendirdiğini göstermektedir. Bu değişim, belirli koşullar altında, antibakteriyel etkiyi gösteren halojenür iyonlarının serbest bırakılmasına olanak tanır. Gelecekte, PDA bazlı antibakteriyel kompozit malzemelerin hem temel araştırmalar hem de klinik uygulamalarda büyük bir öneme sahip olması beklenmektedir. Bu malzemeler, çeşitli antibakteriyel uygulamalarda yeni nesil terapötik çözümler sunma potansiyeline sahiptir (Fu ve ark. 2021).

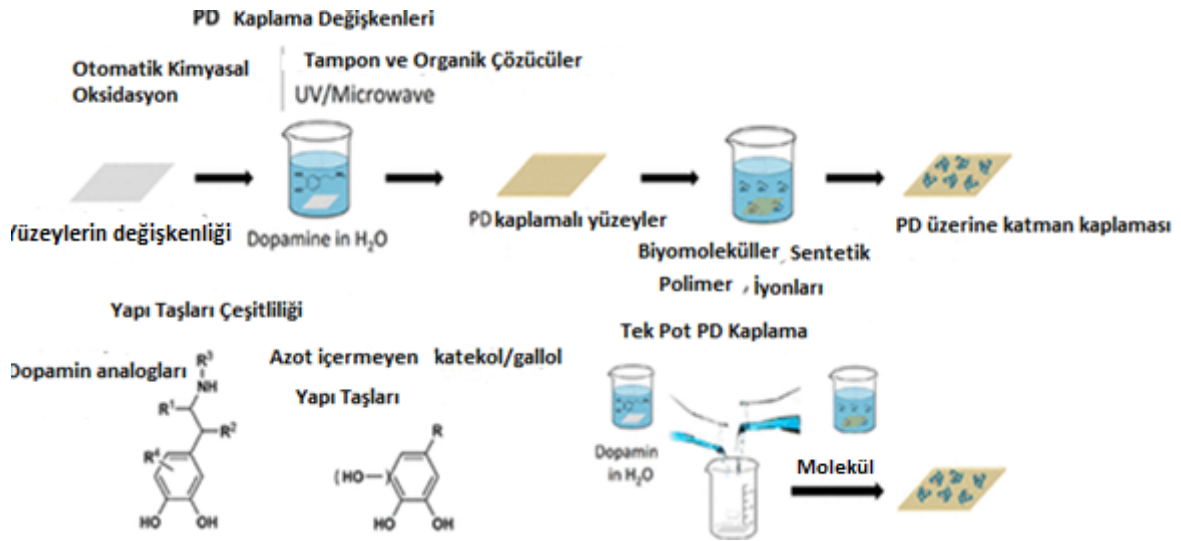
Fu ve arkadaşları (2021) polidopaminin (PDA) serbest radikal temizleme, UV koruması, fototermal dönüşüm ve biyouyumluluk gibi alanlarda oldukça etkili bir performans sergilediğini göstermiştir. Bu özelliklerin birleşimi, PDA'nın çeşitli uygulamalarda etkili antibakteriyel malzeme olarak kullanımını mümkün kılmaktadır. PDA'nın, antimikrobiyal direnç gösteren patojenlere karşı sağladığı potansiyel faydalar, bu polimeri antibakteriyel malzeme olarak son yıllarda daha yaygın bir şekilde kullanıma sunmaktadır.



Şekil 4.5. PDA bazlı antibakteriyel malzemelerin mevcut kullanımına örnek bir çalışma (Fu ve ark. 2021)

Özellikle gümüş nanoparçacıkları (Ag NP), bakır (Cu), antibiyotikler, karbon nanomateryalleri (CNMs), kuaterner amonyum tuzları (QAS) ve nitrik oksit (NO) gazı gibi yaygın antibakteriyel maddelerin PDA ile birleşimi, bu malzemelerin antibakteriyel etkinliklerini artırmaktadır. Kimyasal bağlanma veya fiziksel adsorpsiyon yoluyla PDA ile birleştirilen aktif bileşikler, kontrollü salım özellikleri sergileyerek biyouyumluluğu ve etkili antibakteriyel özellikleri sağlar. Bu sayede PDA, *in vivo* antimikrobiyal uygulamalar ve implant arayüzleri alanlarında öncü kompozit malzemelerden biri olarak dikkat çekmektedir (Fu ve ark. 2021). Şekil 4.5'te, PDA bazlı antibakteriyel malzemelerin mevcut kullanımını örnekleyen bir deneysel şema sunulmuştur.

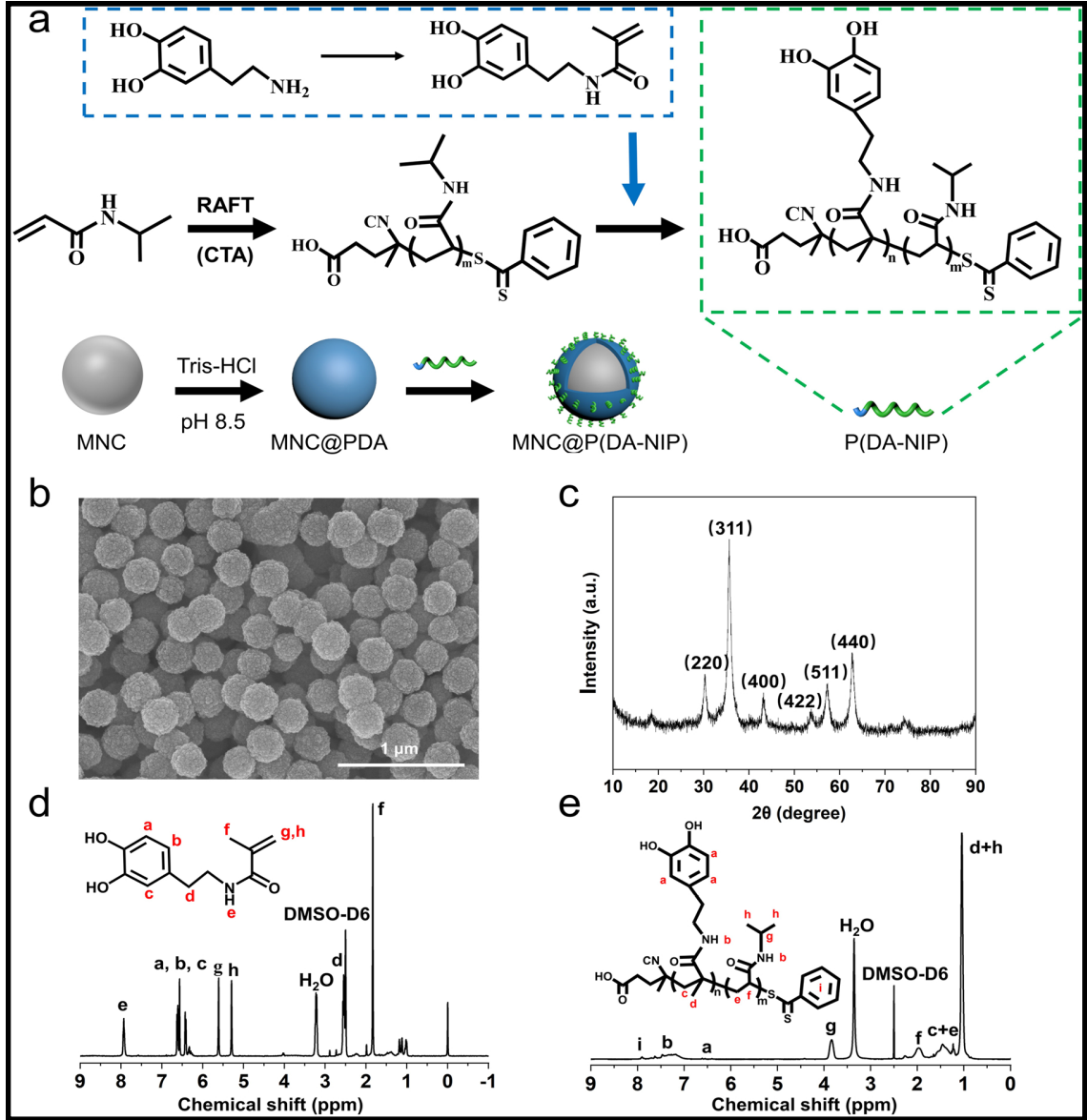
Ji Hyun-Ryu ve arkadaşları (2018), midyelerin yapışkan proteinlerindeki katekol ve amin gruplarının yapışkan doğasından esinlenerek, polidopamin içeren malzemelerin yüzey işlevselleştirilmesi için basit ve çok yönlü yaklaşımlar önermektedir. Çalışmada, PDA ile kaplama yöntemleri ve kaplama analizine yönelik iki basamaktan oluşan deneysel mekanizma Şekil 4.6'da gösterilmiştir (Ryu ve ark. 2018). PDA ile kaplama yöntemlerinde, polidopaminin kimyasal özelliklerinin uyarlanması ve geliştirilmesi amacıyla dopamin analoglarının kullanılması da dahil olmak üzere, azot içermeyen polifenolik öncüllerle kaplamaların mekanik özelliklerinin iyileştirilmesine yönelik çalışmalar devam etmektedir.



**Şekil 4.6.** Polidopamin kaplama değişkenleri (Ryu ve ark. 2018).

Bir başka çalışmada, ışık, sıcaklık ve manyetizmaya karşı üçlü duyarlılık gösteren antibakteriyel bir nanokompozit (MNC@P(DA-NIP)) geliştirilmiştir (Şekil 4.7). Bu nanokompozit, hidrotermal metot ile sentezlenen Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> manyetik nanoparçacık kümelerinin poli(dopamin metakrilamid-*blok-N*-izopropilakrilamid) kopolimeriyle kaplanmasıyla

sentezlenmiştir. Nanokompozitin fototermal etkisiyle bakteri hücrelerini öldürülebilmekte ve sıcaklık değişimi ile bakterileri yüzeyine bağlayıp serbest bırakabilmektedir. Ayrıca, manyetik özellikleri sayesinde kolayca geri kazanılabilir ve yeniden kullanılabilir. Yapılan deneyler, MNC@P(DA-NIP)'in güçlü antibakteriyel ve antibiyofilm etkinliğe sahip olduğunu, aynı zamanda düşük sitotoksisite göstererek biyoyumluluk sağladığını ortaya koymuştur. Düşük maliyetli ve kolay üretilen bu nanokompozit, yara tedavisi, implante edilebilir tıbbi cihazlar ve çevresel dezenfeksiyon uygulamaları gibi alanlarda önemli potansiyele sahiptir.



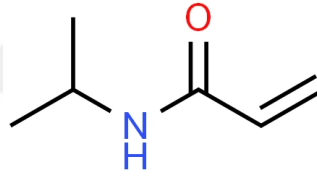
**Şekil 4.7.** (a) MNC@P(DA-NIP) sentez şeması, (b) Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanopartikül kümelerinin SEM ve (c) Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanopartikül kümelerinin XRD görüntüsü, (d) Dopamin monomeri ve (e) P(DA-NIP)'nin <sup>1</sup>H-NMR *d*<sub>6</sub>-DMSO içerisindeki spektrumu. (Li ve ark. 2022.)

#### 4.4. Uyarılara Duyarlı (Stimuli Responsive) Malzemeler: Poli(*N*-İzopropilakrilamid) (PIPAAm) ve Biyomedikal Uygulamaları Üzerine Yapılan Araştırmalar

Uyarılara duyarlı polimerler veya akıllı polimerler, çevreden gelen fiziksel veya kimyasal uyarılara tepki verme, algılama - yanıt verme kapasitesine sahip olarak tanımlanmaktadır. Bu tür polimerler, çeşitli dışsal etkenlere karşı dinamik tepkiler verebilme yeteneği nedeniyle geniş bir uygulama alanına sahiptir (Usta ve ark. 2011).

Akıllı polimerler, ilaç salım sistemlerinden doku mühendisliği uygulamalarına, akıllı yüzeylerden kontrollü gözenekliliğe sahip membranlara kadar birçok alanda kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra kimyasal valfler, biyosensörler, akıllı cihazlar, yapay kaslar, boya ve gıda endüstrisi gibi çeşitli sektörlerde de önemli uygulama potansiyeline sahiptir (Bashari ve ark. 2013, Sun ve ark. 2003, Fedorczyk ve ark. 2019).

*N*-İzopropilakrilamid (NIPAM) bir akrilamid monomeri olup, polimerleşmesi ile elde edilen poli(*N*-izopropilakrilamid) (PNIPAM veya PIPAAm) sıcaklığa duyarlı olma özelliği ile dikkat çeken bir uyarılara duyarlı polimerdir (Şekil 4.8).

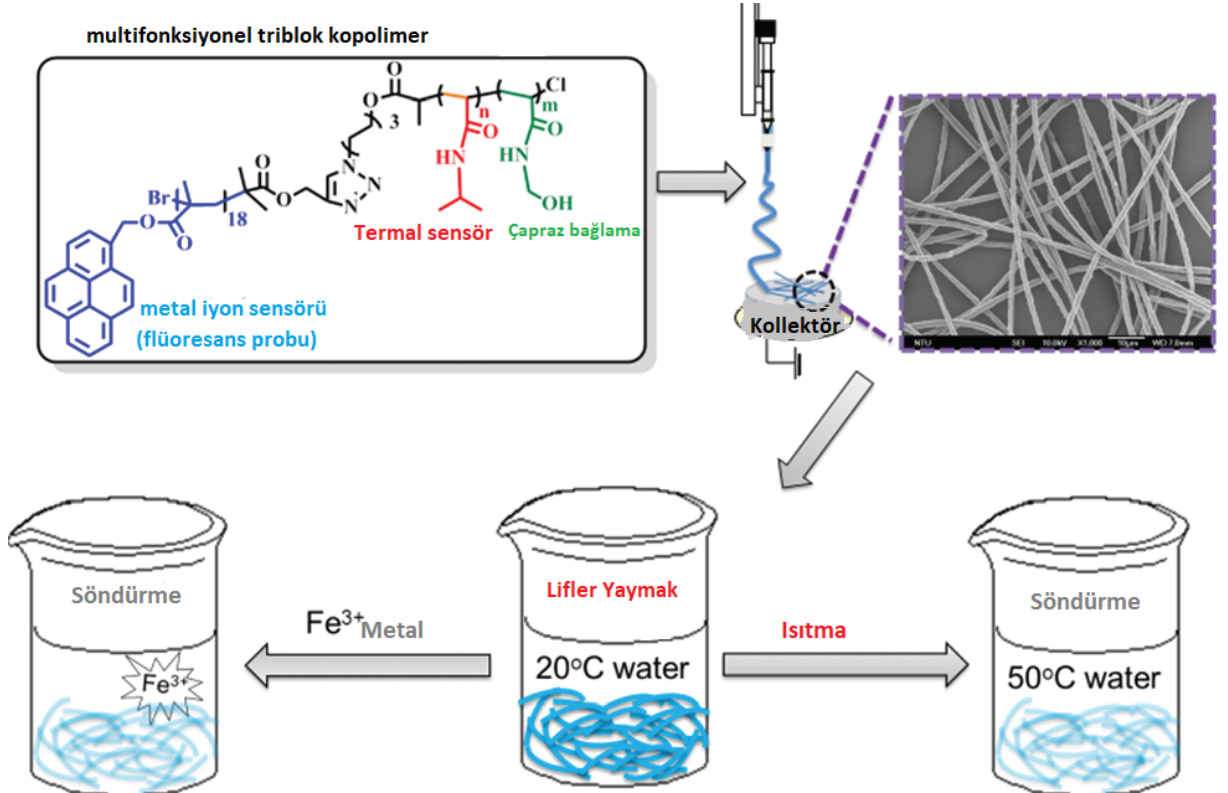


Şekil 4.8. *N*-İzopropilakrilamid kimyasal yapısı

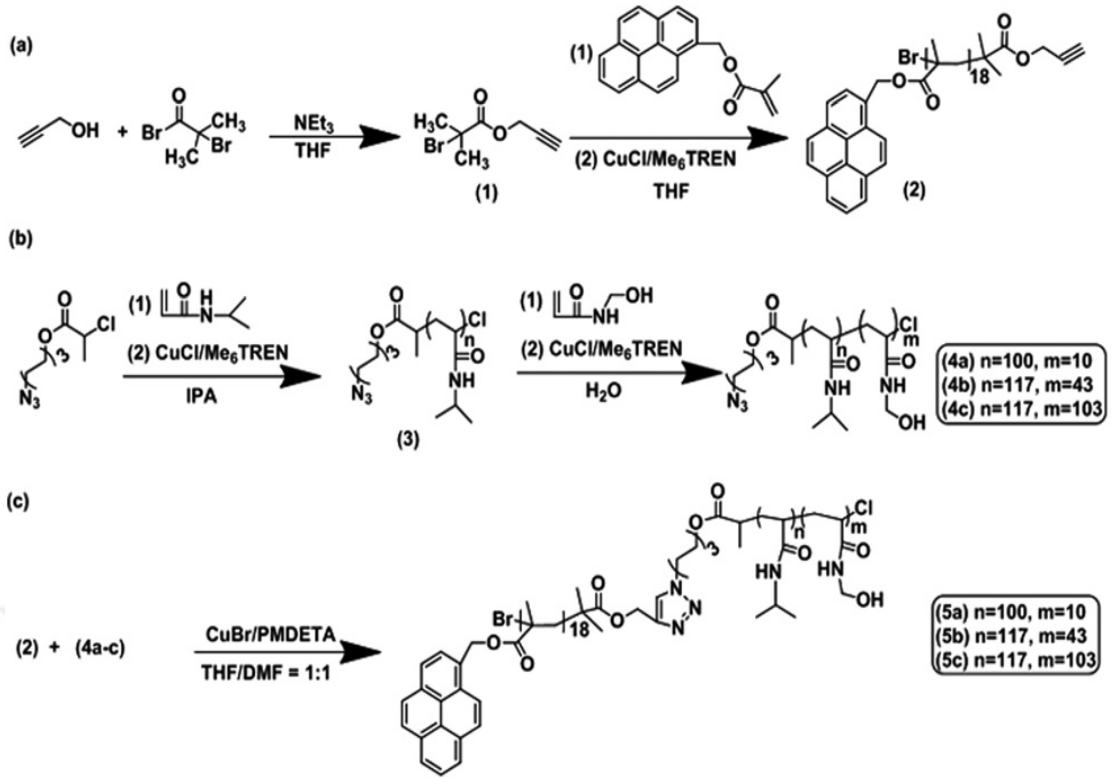
Sıcaklık değişimlerine duyarlı olan PIPAAm, çevresel sıcaklık değişimlerine tepki vererek polimer zincirlerinde konformasyonel değişiklikler ve tersinir hidrasyon-dehidrasyon olayları gerçekleştirebilen önemli bir akıllı polimerdir. Bu özellikleri, PIPAAm'ı biyomedikal uygulamalar için ideal bir malzeme yapmaktadır (Unver ve Akovali 2010; Agraval, 2005).

Bir araştırmada, termal ve metal iyon duyarlılığına sahip çok işlevli elektroğrılmış (ES) nanoliflerin sentezi ve karakterizasyonu konu alınmıştır (Şekil 4.9). Wang ve arkadaşları (2015) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, floresan özellikli poli(1-prenmetil metakrilat) (PPy), sıcaklığa duyarlı poli(*N*-izopropilakrilamid) (PNIPAM) ve kimyasal olarak çapraz bağlayıcı poli(*N*-metilolakrilamid) (PNMA) segmentlerinden oluşan PPy-*b*-PNIPAAm-*b*-PNMA triblok kopolimerlerinin atom transfer radikal polimerizasyonu (ATRP) ile sentezlenmesini içermektedir (Şekil 4.10). Sentezlenen triblok kopolimer, elektroğrilme yöntemiyle, termal ve metal iyonlarına (özellikle Fe<sup>3+</sup> ve Hg<sup>2+</sup>) duyarlı, stabil ve çok işlevli PPy-*b*-PNIPAAm-*b*-

PNMA bazlı elektroğrılmış nanolifler haline getirilmiştir. Elde edilen nanolifler, hem sıcaklık değişimlerine hem de metal iyonlarına karşı duyarlılık gösteren akıllı sensör malzemeleri olarak potansiyel sunmaktadır. Bu çalışma, geliştirilen nanoliflerin çevresel izleme, biyosensör geliştirme ve akıllı malzeme teknolojilerinde önemli uygulama alanlarına sahip olduğunu ortaya koymaktadır. (Wang ve ark. 2015)

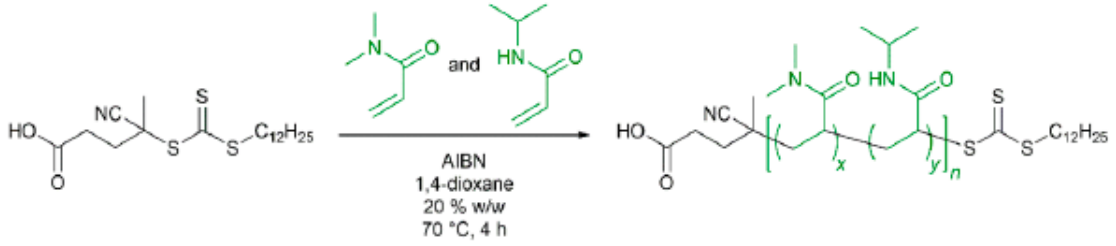


**Şekil 4.9.** PPy-*b*-PNIPAAm-*b*-PNMA triblok kopolimerleri kullanılarak elektroğrilme yöntemi ile üretilmiş çok işlevli ES nanofiberlerin tasarımı

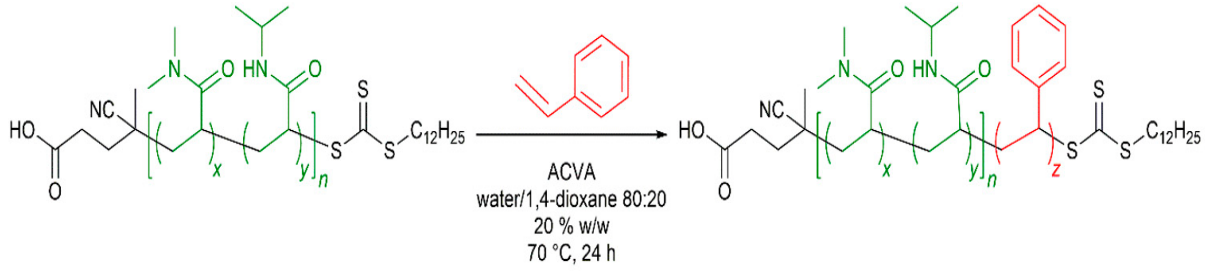


**Şekil 4.10.** PPy-*b*-PNIPAAm-*b*-PNMA triblok kopolimerlerinin sentezi

Sıcaklığa duyarlı polimer sistemlerinin sentezi ve bu sistemlerin davranışlarının detaylı bir şekilde incelenmesine odaklanan bir başka çalışmada, RAFT polimerizasyon yöntemi kullanılarak poli(*N,N*-dimetilakrilamid-*ko*-*N*-izopropilakrilamid) (P(DMA-*ko*-NIPAM)) rastgele kopolimerleri (Şekil 4.11) ve bu kopolimerlerden P(DMA-*ko*-NIPAM)-*b*-PS diblok (Şekil 4.12) kopolimerleri başarıyla sentezlenmiştir. Elde edilen polimerlerin ısıya duyarlı (termoresponsif) özellikleri, çözelti içindeki alt kritik çözünürlük sıcaklığı (Lower critical solution temperature, LCST) davranışı üzerinden karakterize edilmiştir. Sentezlenen kopolimerler, sulu ortamda kendiliğinden misel yapıları oluşturarak sıcaklık değişimlerine duyarlı morfolojik dönüşümler sergilemiştir. LCST değeri, kopolimer bileşenlerine bağlı olarak ayarlanmıştır. Geçirimli elektron mikroskopu (TEM) görüntülemesi ve dinamik ışık saçılımı (DLS) analizleriyle misel boyutları ile yapıları doğrulanmıştır. Araştırma sonuçları, bu termosensitif polimer sistemlerinin akıllı malzeme uygulamaları ve nanofiltrasyon gibi alanlarda kullanım potansiyelini ortaya koymaktadır (Nieswandt ve ark. 2021).



**Şekil 4.11.** RAFT polimerizasyonu yoluyla P(DMA-*ko*-NIPAM) sentezi.

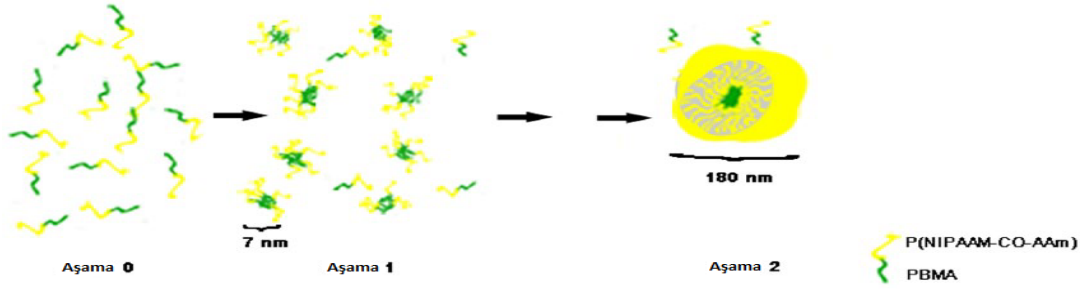


**Şekil 4.12** Su/1,4-dioksan 80/20 (%20 a/a) içinde yüzey aktif madde içermeyen RAFT emülsiyon polimerizasyonu ile P(DMA-*ko*-NIPAM)-*b*-PS diblok kopolimerleri sentezi.

Bir diğer araştırma, kanser tedavisine yönelik termal tetiklemeyle kontrollü ilaç salımı sağlayan akıllı misel sistemlerin geliştirilmesine odaklanmaktadır. Çalışmada kullanılan amfifilik diblok kopolimer, hidrofilik ve hidrofobik iki ana bileşenden oluşmaktadır (Sun ve ark. 2014).

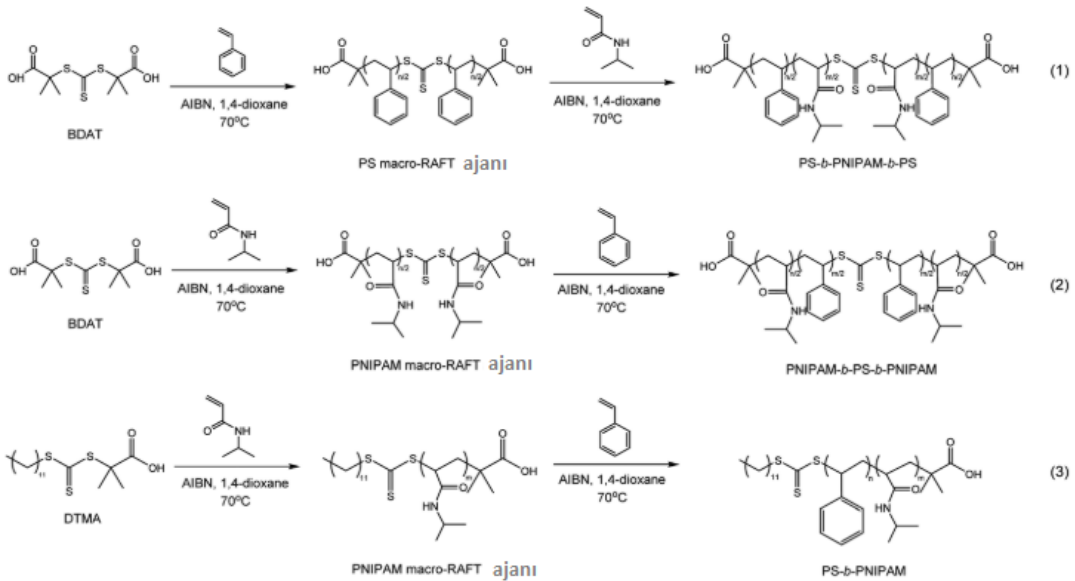
Hidrofilik bileşen, poli(*N*-izopropilakrilamid-*ko*-akrilamid) (P(NIPAAm-*ko*-AAm)) polimerinden türetilmiştir ve bu polimer, termoresponsif özellik göstererek yaklaşık 40°C civarında düşük kritik çözünürlük sıcaklığı sergiler. LCST'nin altındaki sıcaklıklarda, bu polimer zincirleri su ile iyi etkileşime girerek geniş ve şişkin bir yapı oluştururken, LCST'nin üzerinde coil-to-globule geçişi yaparak daha kompakt ve hidrofobik bir hale gelir.

Hidrofobik bileşen olarak ise poli(*n*-butil metakrilat) (PBMA) polimeri, misellerin çekirdeğini oluşturarak suya zayıf çözünürlüğü nedeniyle antikanser ilaçlarının (örneğin metotreksat, MTX) yüklenmesinde ve stabilizasyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Bu araştırma, termoresponsif misel sistemlerin yerleştirilmiş hipertermi ile kombine edildiğinde, kanserli dokulara yönelik zamansal ve mekansal kontrollü ilaç salımını sağlayan potansiyel bir akıllı ilaç dağıtım sistemi olarak büyük bir fırsat sunduğunu ortaya koymaktadır (Şekil 4.13).



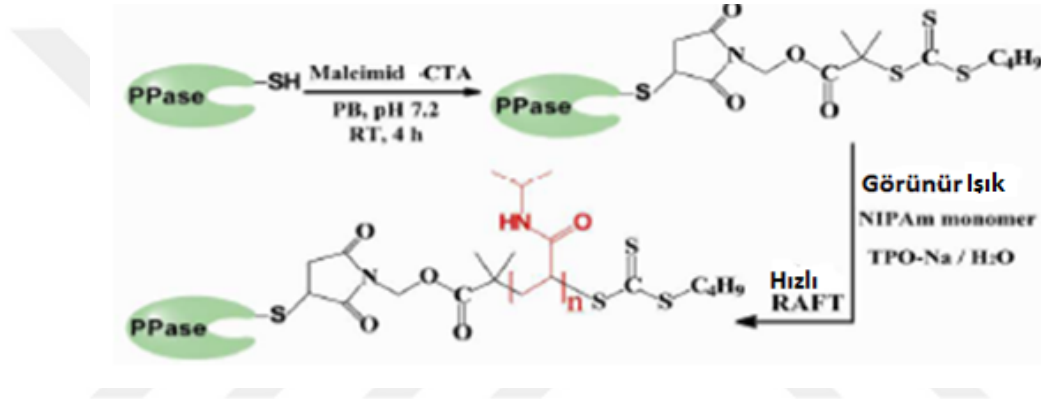
Şekil 4.13. Blok kopolimerlerden misel evriminin şematik gösterimi (Sun ve ark. 2014).

Termoresponsif nanoporöz membranlar, çeşitli ayırma ve filtrasyon uygulamaları için büyük bir potansiyele sahiptir. Bu alandaki bir araştırma, polistiren-*blok*-Poli(*N*-izopropilakrilamid) (PS-*b*-PNIPAM) blok kopolimerlerinin RAFT polimerizasyon yöntemiyle sentezlenmesi (Şekil 4.14) ve ardından “self-assembly” (kendi kendine organizasyon) ile çözücü-bazlı faz ayrımı (SNIPS) yöntemi kullanılarak serbest duran membranlara dönüştürülmesini incelemiştir. Elde edilen membranlar, silindirik morfolojiye sahip olup, nano ölçekli gözenek yapılarıyla karakterize edilmektedir. Bu membranların geçirgenliği, sıcaklık değişimlerine bağlı olarak %400’e kadar artış göstermekte ve bu özellik tamamen geri dönüşümlüdür. Sıcaklıkla kontrol edilen geçirgenlik değişimleri, membranların filtrasyon ve temizlenebilirlik gibi ileri düzey ayırma teknolojilerinde kullanılmasını sağlayan önemli bir avantaj sunmaktadır. Bu özellikler, söz konusu membranları özellikle çevresel ve endüstriyel uygulamalar için son derece verimli ve fonksiyonel hale getirmektedir. (Mocan ve ark. 2017)



Şekil 4.14. Blok kopolimerin (BCPs) sentez yolları (1) PS-*b*-PNIPAM-*b*-PS, (2) PNIPAM-*b*-PS-*b*-PNIPAM ve (3) PS-*b*-PNIPAM

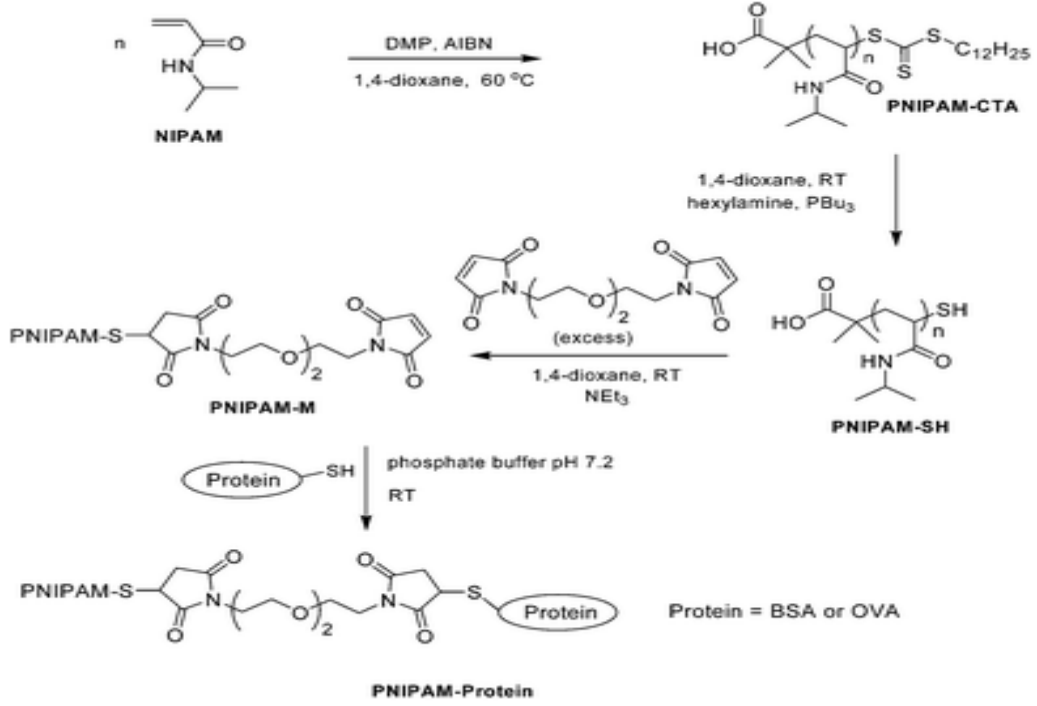
Li ve ark.'ın gerçekleştirdiği bir çalışmada, görünür ışık altında ortam sıcaklığında protein-polimer konjugatlarının hazırlanmasında RAFT polimerizasyonu kullanılmıştır. Çalışma, görünür ışığın polimerizasyon üzerindeki etkisini araştırmış ve periyodik ışık açma-kapama anahtarlama süreciyle gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar, polimerizasyonun ışınlama süresiyle kontrol edilerek hızlı bir şekilde gerçekleştiğini göstermiştir. *N*-izopropilakrilamid (NIPAM) kullanılarak yapılan protein-polimer konjugasyonu, protein aktivitesini koruyarak, bazı durumlarda etkili bir açma-kapama özelliği sağlamıştır. Protein pirofosfataz (PPase) türevi zincir transfer ajanı kullanılarak sentezlenen PNIPAM konjugatlarının aktivitesi, sıcaklık ve konjugatların moleküler ağırlığı ile ayarlanabilmiştir. Çalışmanın sentez basamakları Şekil 4.15'te sunulmuştur (Li ve ark. 2014).



**Şekil 4.15.** Görünür Işık Destekli Protein-Polimer Konjugatlarının Hızlı Sentezi (Li ve ark. 2014)

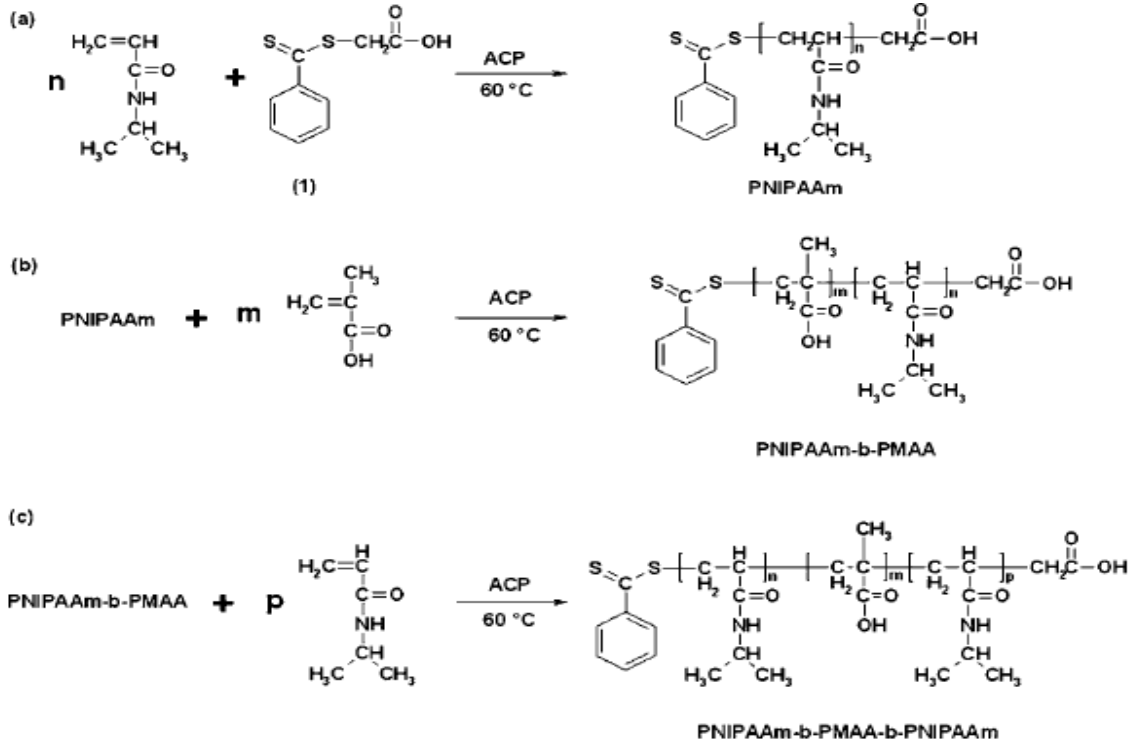
Mingli ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, iyi tanımlanmış sıcaklığa duyarlı polimerler, iki ardışık Michael ekleme tiyol-en reaksiyonuyla model proteinlere kovalent olarak konjuge edilmiştir. RAFT polimerizasyonu ile hazırlanan poli(*N*-izopropilakrilamid) (PNIPAM), aşırı 1,8-bis-maleimidodietilenglikol ile reaksiyona girerek, tiyol ile sonlanan zincirler elde edilmek üzere aminolize edilmiştir. Açığa çıkan maleimid ile sonlanmış polimer, sığır serum albümini (BSA) ve ovalbümin ile "aşılama" yaklaşımı kullanılarak reaksiyona girmiş ve polimer-protein konjugatları elde edilmiştir. PNIPAM'ın ısıya duyarlı doğası nedeniyle, yüksek sıcaklıklarda moleküller arası agregatların oluşumu, DLS analiziyle doğrulanmıştır (Li ve ark. 2010).

Şekil 4.16'da RAFT polimerizasyonu ile sentezlenen polimerlerin ardışık iki tiyol-en reaksiyonuyla proteinlerin konjugasyonuna ilişkin süreçlerin şematik gösterimi sunulmaktadır (Li ve ark. 2010).



**Şekil 4.16.** Uç grup dönüşümü ve tiyol-maleimid Michael katılma tepkimesi yoluyla (PIPAAm)-protein biyokonjugatlarının sentezine ait deneysel prosedür (Li ve ark. 2010).

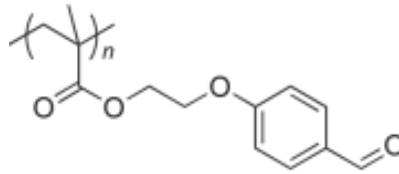
Bir başka çalışma, sıcaklığa duyarlı poli(*N*-izopropilakrilamid) (PNIPAAm) ve poli(metakrilik asit) (PMAA) homopolimerlerinin yanı sıra, bu polimerlerin di- ve triblok kopolimerlerinin RAFT polimerizasyonu yöntemiyle sentezini kapsamaktadır. Araştırmada, polimerizasyon kinetiği detaylı olarak incelenmiş, moleküler ağırlıkların kontrollü bir şekilde arttığı ve dar polidispersite indeksleri ( $PDI < 1.3$ ) elde edildiği gözlemlenmiştir. Ayrıca, bu blok kopolimerlerin 31–32 °C civarındaki LCST sıcaklığında ısıya duyarlı jel oluşumu sergilediği ve bu geçişin tersinir bulunmuştur. Bu özellikler, söz konusu kopolimerleri biyomedikal uygulamalar, ilaç salınımı ve doku mühendisliği gibi alanlarda kullanılabilir ideal malzemeler haline getirmektedir (Yang ve ark. 2006).



Şekil 4.17. RAFT polimerizasyonu için reaksiyon şeması (Yang ve ark. 2006)

#### 4.5. Poli(p-(2-metakriloksietil)benzaldehit) (PMAEBA) Kullanım Alanları

p-(2-metarikloksietoksi)benzaldehit monomerinin polimerleşme ile serbest aldehit grubuna sahip Poli(MAEBA) polimeri elde edilir ve polimere ait genel gösterim Şekil 4.18'de sunulmuştur (Mukherjee ve ark. 2018).

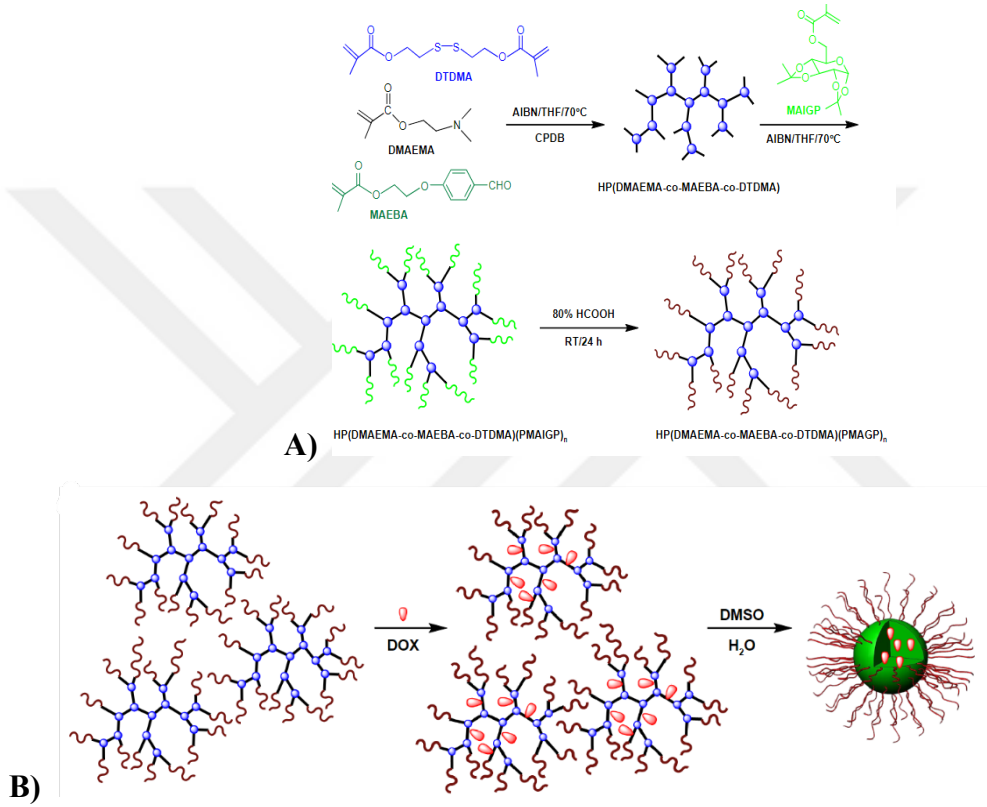


Şekil 4.18. P(MAEBA) polimerinin genel gösterimi (Mukherjee ve ark. 2018)

Yapılan çalışmalarda çoğunlukla, p-(metarikloksietoksi)benzaldehit (MAEBA) monomeri, kanser ilacı doksorubisin (DOX) ile etkili bir konjugasyon sağlamak ve pH'a bağlı olarak DOX salımını gerçekleştirmek amacıyla polimer zincirlerine dahil edilmektedir. DOX'un imin bağı aracılığıyla polimer zincirlerine bağlanarak elde edilen ilaç taşıyıcı sistem ile tedavi edici etkinliği artırılmıştır (Ebhodaghe, 2021).

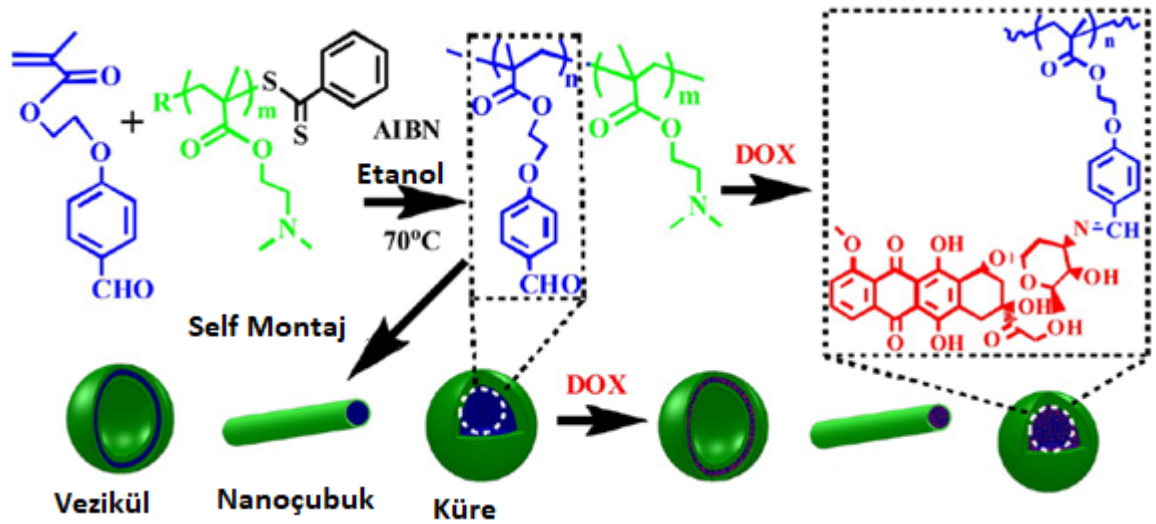
Bir çalışmada pH ve redoks çift duyarlı miseller, biyolojik olarak parçalanabilen disülfür bağlantıları içeren dallanmış yıldız polimerleri (branched star polymers, BSPs) kullanılarak

sentezlenmiştir (Şekil 4.19A ve B). Dallanmış polimerler, MAEBA, 2,2'-ditioldietoksil dimetakrilat (DTDMA) ve 2-(*N,N*-dimetilaminoetil)metakrilat (DMAEMA) monomerleriyle elde edilmiştir (Qiu ve ark. 2015). Dokсорubisin, asidik ortamda parçalanabilen kararsız bir imin bağı oluşturacak şekilde, MAEBA zincirindeki aldehit grupları ile reaksiyona girerek dallanmış yıldız polimerlerine bağlanmıştır. Bu işlem sonucunda, DOX içeren çekirdek ve poli(6-O-metakriloil-D-galaktopiranoz) (PMAGP) içeren kabukla çevrelenmiş misel yapıları ortaya çıkmıştır (Qiu ve ark. 2015).



**Şekil 4.19.** A) BP(DMAEMA-ko-MAEBA-ko-DTDMA)(PMAGP)<sub>n</sub> sentezi B) DOX'un BP(DMAEMA-ko-MAEBA-ko-DTDMA)(PMAGP)<sub>n</sub> kopolimerine yüklenmesi ve misellerinin oluşumu. (Qiu ve ark. 2015)

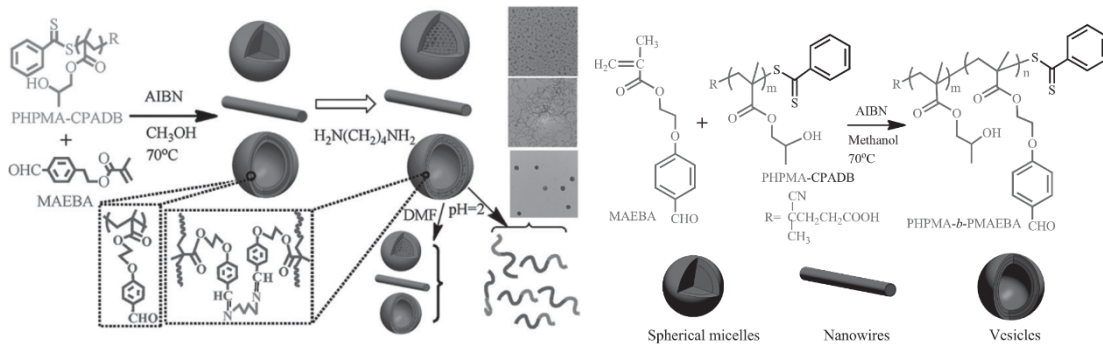
Bir diğer çalışmada, RAFT dispersiyon polimerizasyonu yöntemi kullanılarak etil alkol içerisinde MAEBA monomeri ve makro zincir transfer ajanı olarak poli(*N, N'*-dimetilamino)etil metakrilat (DMAEMA) kullanılarak kopolimer edilmiştir. Bu kopolimerden, dört farklı morfolojide (küre, nanoçubuk, nanotel ve veziküller) nano yapılar sentezlenmiştir (Şekil 4.20) ve bu yapıların kendiliğinden bir araya gelerek kontrollü ilaç salımı yapabilme özellikleri incelenmiştir (Qiu ve ark. 2016).



Şekil 4.20. RAFT dispersiyon polimerizasyonu reaksiyonu. (Qiu ve ark. 2016).

Nano-objelerin çekirdeğini oluşturan p-(metakriloksietoksi)benzaldehit (PMAEBA) zincirindeki aldehit gruplarının, doksorubisin (DOX) molekülündeki primer amin gruplarıyla imin bağı gerçekleştirilmesiyle DOX, bu yapılarla konjuge edilmiştir. Bu reaksiyon, polimer bazlı yapıların DOX ile etkin bir şekilde bağlanmasını sağlamaktadır (Qiu ve ark. 2016).

Liang Qiu ve arkadaşlarının bir başka çalışmasında, MAEBA monomeri ve makro-zincir transfer ajanı olarak poli(2-hidroksipropil metakrilat) (PHPMA) kullanılarak, metanol içinde AIBN başlatıcısı ile 70°C'de RAFT dispersiyon polimerizasyonu gerçekleştirilmiştir. Bu reaksiyon sonucunda poli(2-hidroksipropil metakrilat-*b*-(p-(metakriloksietoksi)benzaldehit)) (PHPMA-*b*-PMAEBA) blok kopolimeri MAEBA/PHPMA'nın 75/1 ila 240/1 arasında değişen molar oranlarında kontrollü moleküler ağırlığa sahip blok kopolimerler halinde sentezlenmiştir. Ardından, bu blok kopolimerler ile 1,4-bütandiamin ( $H_2N(CH_2)_4NH_2$ ) çapraz bağlama reaksiyonu gerçekleştirilmesini takiben oda sıcaklığında metanol içerisinde karıştırılmaları ile farklı morfolojilerdeki nano objeler sentezlenmiştir (Şekil 4.21) (Qiu ve ark. 2016).



Şekil 4.21. RAFT dispersiyon polimerizasyonu yoluyla blok kopolimerler (Qiu ve ark. 2016)

## 5. GEREÇ ve YÖNTEM

### 5.1 Kullanılan Kimyasallar

1-Bütanotiyol, Karbon disülfür (CS<sub>2</sub>), Karbon tetraklorür (CCl<sub>4</sub>), p-Hidroksibenzaldehit, 2-Bromoetanol, Metakriloil klorür, Trietilamin (TEA), , Dimetilsülfoksit (DMSO), Dötero kloroform (CDCl<sub>3</sub>), Fosfat Tamponlu Tuzlu Su Çözeltisi (PBS), kimyasalları Sigma Aldrich'ten, Sodyum hidroksit peletleri (NaOH), Asetonitril (CH<sub>3</sub>CN), Potasyum karbonat (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) ise Merck'ten temin edildi ve alındığı gibi kullanıldı. Diklorometan (DCM), Tetrahidrofuran (THF), Hekzan ve Dietil eter çözücüleri Isolab firmasından temin edildi ve alındığı gibi kullanıldı.

Kullanılmadan önce azobisisobütironitril (AIBN) etanol ile *N*-izopropilakrilamid (NIPAM) ise içerisindeki inhibitörden uzaklaştırmak için hekzan çözücüleri ile kristallendirip vakum etüvünde 25 °C'de bir gece boyunca kurutulduktan sonra kullanıldı.

### 5.2 Kullanılan Cihazlar

Nükleer manyetik rezonans (NMR) spektrumu Bruker BioSpin AG Avance 500 MHz spektrometresi (<sup>1</sup>H: 500 MHz, <sup>13</sup>C: 125 MHz) ile CDCl<sub>3</sub> ve DMSO-*d*<sub>6</sub> çözücüleri içinde alındı. Tüm kimyasal kaymalar, iç standart olarak Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>'e (δ = 0 ppm) göre ppm (δ) cinsinden raporlanmış ve artık çözücü rezonanslarının (<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C) kimyasal kaymalarına referans verilmiştir.

Sayıcı ortalama molekül ağırlığı (*M<sub>n</sub>*) ve molekül ağırlığı dağılımı indeksi (PDI) (*M<sub>w</sub>/M<sub>n</sub>*) Viscotek GPCmax Jel Geçirgenlik Kromatografi (GPC) cihazında ölçüldü. Cihaz; isokratik pompa, VE 2001 otomatik enjektör, RI dedektörü, CLM3008 ön kolon ve üç adet lineer kolondan (T3000, LT4000L, LT5000L) oluşmaktadır. Ölçümler THF (taşıyıcı faz, HPLC kalite, %0,05 bütillenmiş hidroksitoluen, BHT)) içinde 35 °C'de 1 mL/dk akış hızı ile yapıldı. Polimer çözeltileri (THF içinde 4-5 mg/mL) çalışma başına 50 µL enjekte edilmiş ve kalibrasyon dar polidispersiteli polistiren (PS) standartları (Polymer Laboratories) ile gerçekleştirilmiştir.

Bruker Alpha modeli FT-IR spektrometresi kullanılarak FT-IR analizleri yapıldı.

UV spektrumları Hitachi U-2900 UV-Vis modeli UV-Vis spektrofotometresi kullanılarak alındı.

### 5.3 Bütül 2-siyanopropan2-il-karbonotritiyooat (CBPA) Sentezi

Polimerizasyon için gerekli RAFT ajanı bütül 2-siyanopropan2-il-karbonotritiyooat (CBPA) daha önce literatürde yer aldığı şekilde iki basamakta sentezlendi (Katmerlikaya ve ark. 2022). Bis-(bütansülfanil tiyokarbonil)disülfür, literatürde bildirilen yöntemine göre sentezlendi. 1-Bütantiyol (3,37 g, 0,037 mol), 5-10 °C’de dietil eterde (100 mL) karıştırılmış potasyum tert-bütoksit (4,19 g, 0,037 mol) süspansiyonuna damla damla eklendi. Çözelti 0 °C’ye soğutuldu ve karbon disülfür (2,24 mL, 0,037 mol) damlatılarak eklendi. Yarım saatin sonunda sarı, katı potasyum-S-bütan tritiyokarbonat süzöldü ve dietil eterde çözüldü. Katı iyot ise karıştırılan çözeltiliye yavaşça eklendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı ve daha sonra katı, beyaz potasyum iyodürü uzaklaştırmak için süzöldü. Filtrat, iyot kalıntısı kalmaması için iki kez sodyum tiyosülfat çözeltisi ve bir kez damıtılmış su ile yıkandı. Çözücü magnezyum sülfat ile kurutuldu, süzöldü ve döner bir buharlaştırıcı ile konsantre edildi. Bis-(bütansülfanil tiyokarbonil) disülfür kırmızı bir yağ olarak elde edildi. Bis-(bütansülfanil tiyokarbonil) disülfürün (5,00 g, 0,015 mol) ve 4,4’-azobis(4-siyanovaleik asit) (ACVA) (6,36 g, 0,022 mol) ile etil asetat içerisinde (120 mL) reaksiyona girmesi ile bütül 2-siyanopropan 2-il-tritiyokarbonat (CBPA) sentezinin ikinci basamağı gerçekleştirildi. Reaksiyon çözeltisi, argon atmosferi altında yarım saat boyunca degaz edildi. Daha sonra reaksiyon karışımı 24 saat boyunca reflaks sıcaklığına ısıtıldı. Reaksiyon karışımı birkaç kez damıtılmış suyla yıkandı. Organik faz toplandı ve magnezyum sülfat ile kurutuldu. Karışım daha sonra filtrelendi ve EtOAc vakumda buharlaştırıldı. Geriye kalan ürün kolon kromatografisiyle (1/2, h/h, EtOAc/hekzan) saflaştırıldı.

### 5.4 p-(2-metakriloksietoksi)benzaldehit, Aldehit Fonksiyonuna Sahip Monomer Sentezi (MAEBA)

RAFT polimerizasyonunda kullanılacak monomerin sentezi iki basamakta gerçekleşti. (Omurtag Ozgen ve ark. 2020). Birinci basamakta 250 mL’lik dibi yuvarlak bir balon içerisinde 100 mL dimetil formamitte (DMF) çözülmüş 4-hidroksibenzaldehit (5 g, 0,041 mol) ve 2-bromoetanol (5,1 g, 0,041 mol) üzerine potasyum karbonat (17 g, 0,12 mol) eklendi ve 24 saat boyunca geri soğutucu sisteminde 80 °C’de karıştırıldı. Daha sonra adi süzgeç kağıdından tepkime karışımı süzöldü. DMF, döner buharlaştırıcı cihazında tamamen uzaklaştırıldı, 100 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> içerisinde çözünerek bir ayırma hunisine aktarıldı. Organik faz sırasıyla doygun tuz çözeltisi (NaCl<sub>(suda)</sub>) ve distillenmiş su ile 2 kez ekstrakte edildi. Sonrasında organik faz NaSO<sub>4</sub> ile kurutuldu, adi süzgeç kağıdından filtrelendi. Çözücü, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, döner buharlaştırıcı cihazında tamamen uzaklaştırıldı. Elde edilen sıvı eluent olarak hekzan/etil asetat (1/1, h/h) kullanıldı ve

kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. p-(2-hidroksietoksi)benzaldehit ürünü berrak viskos sıvı şeklinde elde edildi.

Sonrasında p-(2-hidroksietoksi)benzaldehit (3,8 g, 0,023 mol) ve trietilamin (Et<sub>3</sub>N, 2,8 g, 0,027 mol) 75 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> içerisinde 100 mL'lik bir dibi yuvarlak balonda çözüldü ve 0 °C'ye kadar buz banyosunda soğutuldu. Bu çözeltiye azot gazı altında metakriloil klorürün (2,7 g, 0,026 mol) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> içerisindeki çözeltisi damla damla 30 dakika süresince eklenildi. Karışım oda sıcaklığında bir gece boyunca karışmaya bırakıldı. Tepkime karışımı bir ayırma hunisine alındı ve önce doygun tuz çözeltisi (NaCl<sub>(suda)</sub>) sonra da saf su (100 mL) olmak üzere 2 kez ekstrakte edildi. Daha sonra organik faz NaSO<sub>4</sub> ile kurutuldu, adi süzgeç kağıdından filtrelendi. Çözücü, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, döner buharlaştırıcı cihazında tamamen uzaklaştırıldı.

Elde edilen karışım eluent olarak hekzan/etil asetat (4/1, h/h) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. p-(2-metakriloksietoksi)benzaldehit monomer ürünü beyaz katı şeklinde elde edildi.

### **5.5 Poli(*N*-Izopropilakrilamid) Homopolimerin Sentezi (PNIPAM)**

RAFT polimerizasyonu yöntemi ile NIPAM monomerinin polimerizasyonu RAFT ajanı olarak bütül 2-siyanopropan2-il-karbonotritiyat (CBPA) ve başlatıcı olarak azobisizobütironitril (AIBN) ile çözücü olarak toluen varlığında gerçekleştirildi (Luan ve ark. 2019). Polimerizasyondaki oran  $[M]_0/[RAFT\text{-ajani}]/[AIBN] = 75:1:0,125$  olarak belirlendi. Kullanılan çözücü miktarı monomer molaritesi 1 M olarak şekilde hesaplandı. Buz banyosu içerisine yerleştirilen tepkime karışımından 45 dakika boyunca azot gazı geçirildi. Sonrasında tepkime önceden 70 °C'ye ayarlanmış yağ banyosuna kondu ve 17 saat boyunca 400 devir dakika başında (rpm) karıştırıldı. 17 saat sonunda yağ banyosundan alınan balonun ağzı hava ortamına açıldı. Bir miktar toluen döner buharlaştırıcı cihazında uzaklaştırıldıktan sonra, balon içerisindeki polimer THF'de çözülüp 10 kat fazla hekzanda bir beher içerisinde çöktürülüp santrifüjlenerek toplandı. Bu işlem toplamda iki kez yapıldı. Elde edilen polimer dekante edilerek alındı, vakum etüvünde 25 °C'de bir gece boyunca kurutuldu

### **5.6 Blok Kopolimer Sentezi, Poli(*N*-Izopropilakrilamid)-*blok*- poli(p-(2-metakriloksietoksi)benzaldehit) (P(NIPAM-*b*-MAEBA))**

PNIPAM homopolimerinin <sup>1</sup>H HMR analizi ile molekül ağırlığı tayin edilerek mol miktarı hesaplandı. 96 mg homopolimer, 0,27 g p-(2-metakriloksietoksi)benzaldehit monomeri ve 0,55 mg AIBN tartıldı ve 5 mL toluen çözücüsünde çözüldü ( $[M]_0/[MacroRAFT\text{-ajani}]/[AIBN] = 50:1:0,150$ ). Buz banyosu içerisine yerleştirilen tepkime karışımından 45 dakika boyunca azot gazı geçirildi. Sonrasında tepkime önceden 70 °C'ye ayarlanmış yağ banyosuna konuldu ve 18 saat boyunca 400 devir dakika başına (rpm) karıştırıldı. 18 saat sonunda yağ banyosundan

alınan balonun ağzı hava ortamına açıldı. Balon içerisindeki blok kopolimer 10 kat fazla dietiler ile bir beher içerisinde çöktürüldü ve santrifüjlenerek toplandı. Bu işlem toplamda iki kez yapıldı. Elde edilen polimer dekante edilerek alındı, vakum etüvünde 25 °C’de bir gece boyunca kurutuldu.

Kopolimerin ortalama molekül ağırlığı ( $M_n$ ) jel geçirgenlik kromatografisi (GPC),  $M_{n,NMR}$  değeri ise proton nükleer manyetik rezonans spektrometresi ( $^1H$  HMR) analizi ile tayin edildi.

### **5.7 Blok Kopolimere Dopamin Yüklenmesi**

40 mg kopolimer DMSO/su (4/1, h/h) çözelti karışımı içerisinde çözüldü. Kopolimerin ana zincirindeki tekrarlanan aldehit içeren ünite sayısının 1,5 katı mol sayısına karşılık gelecek ağırlıkta dopamin (26 mg) tartıldı ve aynı oranda trietil amin (43,5  $\mu$ L) de karışıma eklenerek oda sıcaklığında 20 saat boyunca dopamin yükleme kapasitesini arttırmak için reaksiyon karıştırıldı. Daha sonra karışım diyaliz membranına (MWCO= 3500) alınarak her 6 saatte bir suyu değiştirilmek kaydıyla deiyonize suya karşı diyaliz edildi. Membran içerisindeki dispersiyon daha sonra liyofilize edildi ve gelecekte kullanılmak +4 °C’de saklandı.

### **5.8 Dopamin Salım Profillerinin İncelenmesi**

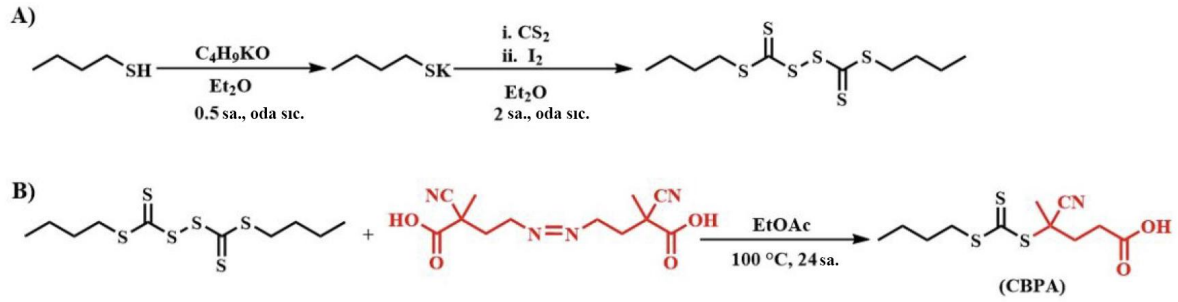
3 mL saf su içerisinde çözünmüş 50 mg dopamin konjuge kopolimer çözeltisi diyaliz membranına alındı. 37 °C de pH 7,4 (fosfat tamponlu tuzçözeltisi, PBS) 50 mL tampon çözelti içerisinde 72 saat boyunca belirli aralıklarla (30. dakika, 2., 4., 8., 10., 24., 48., 56., 72. saatlerde) 1’er mL örnek alınıp, yerine aynı miktar tampon çözeltisi eklendi. Alınan örneklerden salınan dopamin miktarı daha önce hazırlanmış olan dopaminin kalibrasyon eğirisine ait grafiğin doğru denkleminde yararlanıldı ve UV-Vis spektrofotometre ile 300 nm’deki maksimum absorbans değerinin ölçümü ile tayin edildi.

Deney 3 tekrarlı olacak şekilde gerçekleştirildi. Elde edilen verilerden dopamin salım yüzdeleri hesaplandı. Ardından kümülatif dopamin salım yüzdelerinin zamana karşı grafiği çizildi.

## 6. BULGULAR

### 6.1 Bütül 2-siyanopropan 2-il-karbonotritiyoot (CBPA) Sentezi

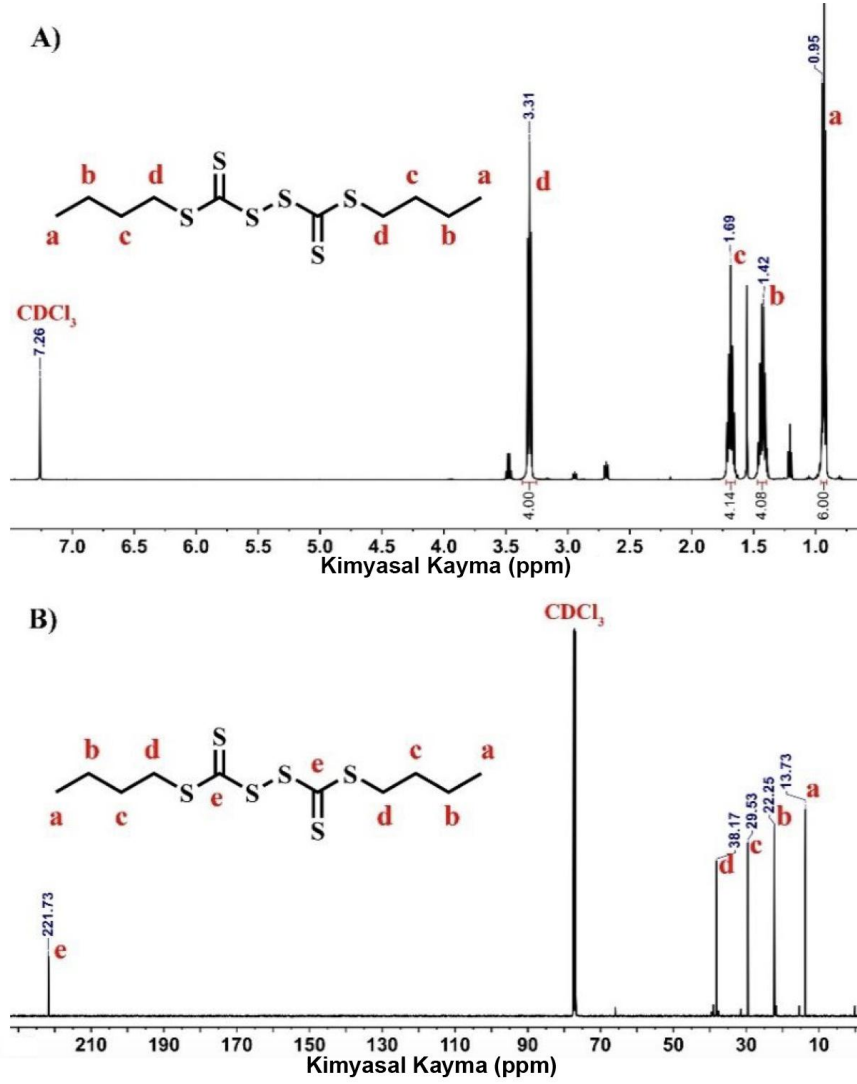
Bütül 2-siyanopropan 2-il-karbonotritiyoot (CBPA) literatürdeki iki basamaklı prosedür izlenerek sentezlenmiştir. İlk basamakta Bis-(bütansülfanil tiyokarbonil)disülfür bileşiği sentezlenmiş (Şekil 6.1A),  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR analizleri ile bileşiğin kimyasal yapısı aydınlatılmıştır.



Şekil 6.1 A) Bis-(bütansülfanil tiyokarbonil)disülfür B) Bütül 2-siyanopropan2-il-karbonotritiyoot (CBPA) sentezleri

Bis-(bütansülfanil tiyokarbonil)disülfür'e ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda 0,94 ppm'deki sinyal uç grup metil protonlarına, 1,46-1,37 ile 1,70-1,62 ppm'deki sinyaller yapıdaki metilen protonlarına ve 3,30 ppm'deki sinyal ise  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}=\text{S}$ 'deki metilen protonlarına aittir (Şekil 6.2A).

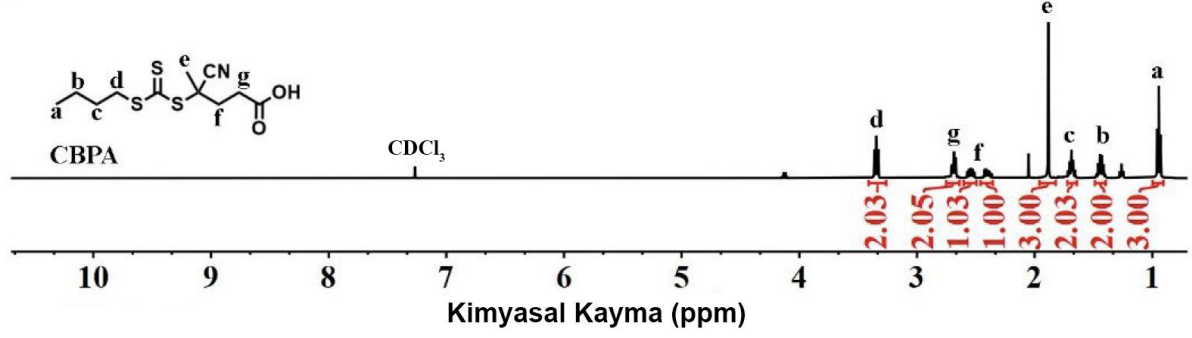
Ayrıca bileşiğe ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda 13,99 ppm'deki sinyal metil grubunun karbonlarına; 21,54 , 29,76 ve 38,40 ppm'deki sinyaller yapıdaki metilen gruplarının karbonlarına; 221,97 ppm'deki sinyal ise tiyokarbonile aittir (Şekil 6.2B).



**Şekil 6.2** Bis-(bütansülfanil tiyokarbonil)disülfür'ün **A)**  $^1\text{H}$  ve **B)**  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları ( $\text{CDCl}_3$ ).

Bis-(bütansülfanil tiyokarbonil)disülfür bileşiğinin başarılı sentezini takiben, Bütül 2-siyanopropan2-il-karbonotritiyooat (CBPA) bileşiği sentezlenmiştir (Şekil 6.1B). Molekülün kimyasal yapısı  $^1\text{H}$  NMR analizi ile aydınlatılmıştır.

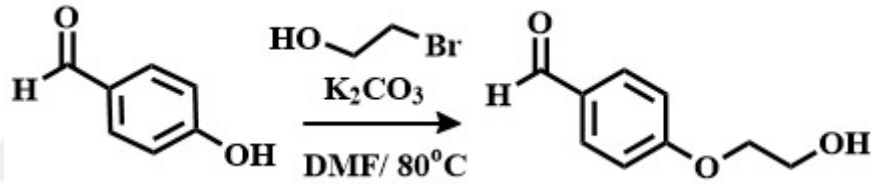
Şekil 6.3'teki  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda 0,94 ppm'deki sinyal uç grup metil protonlarına, 1,48-1,39 , 1,73-1,63 , 2,71-2,65 , 2,57-2,35 ppm'deki sinyaller yapıdaki metilen protonlarına ve 3.35 ppm'deki sinyal ise  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}=\text{S}$ 'deki metilen protonlarına aittir.



Şekil 6.3 Bütil 2-siyanoopropan2-il-karbonotritiyooat (CBPA)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).

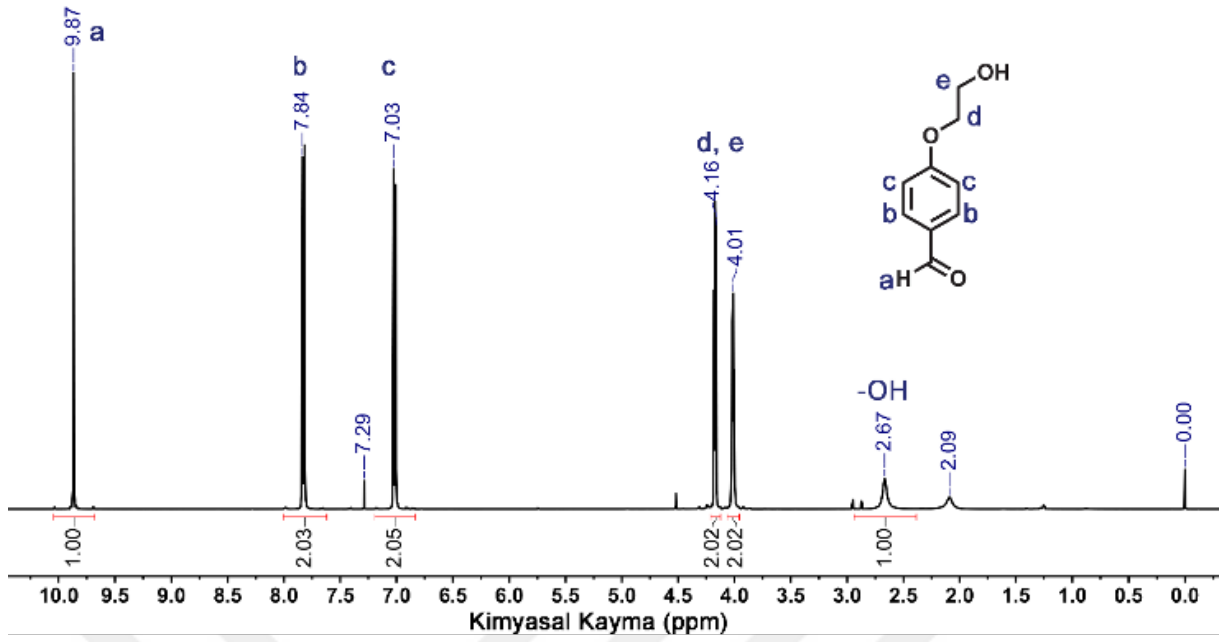
## 6.2 p-(2-metakriloksietoksi)benzaldehit, Aldehit Fonksiyonuna Sahip Monomer Sentezi (MAEBA)

MAEBA monomeri literatürdeki iki basamaklı prosedür izlenerek sentezlenmiştir. İlk basamakta p-(2-hidroksietoksi)benzaldehit bileşiği sentezlenmiş (Şekil 6.4) ve  $^1\text{H}$ -NMR ve FTIR analizleri ile kimyasal yapısı karakterize edilmiştir.



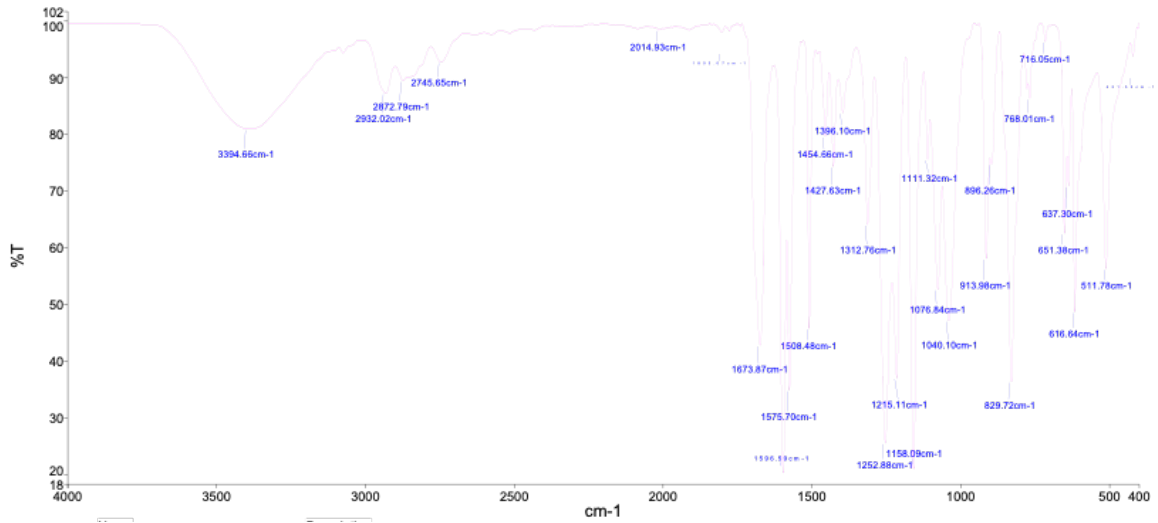
Şekil 6.4 p-(2-hidroksietoksi)benzaldehit sentezi

p-(2-hidroksietoksi)benzaldehit'e ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda 2,67 ppm'deki sinyal hidroksil grubu protonuna, 4,01 ve 4,16 ppm'deki sinyaller yapıda iki tane bulunan metilen protonlarına, 7,84 ve 7,03 ppm'dekiler fenil grubuna ait protonlara, 9,87 ppm'deki sinyal ise yapıdaki aldehit protonuna aittir (Şekil 6.5).



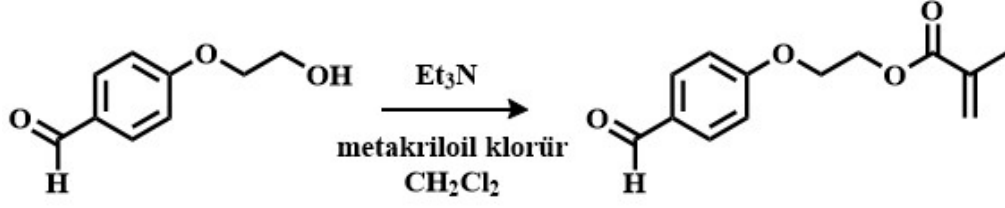
Şekil 6.5. p-(2-hidroksietoksi)benzaldehit'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).

p-(2-hidroksietoksi)benzaldehit bileşiğinin kimyasal yapı analizi için ayrıca FTIR analizi yapılmış olup spektrum Şekil 6.6'da verilmiştir. FTIR spektrumunda  $1673\text{ cm}^{-1}$ 'deki pik aldehit karboniline ( $-\text{C}=\text{O}$ ),  $2932\text{ cm}^{-1}$ 'deki pikler  $sp^3$  hibritleşmesi yapmış hidrokarbonlara ( $-\text{C}-\text{H}$ ),  $3394\text{ cm}^{-1}$ 'deki pik ise O-H grubuna işaret etmektedir.



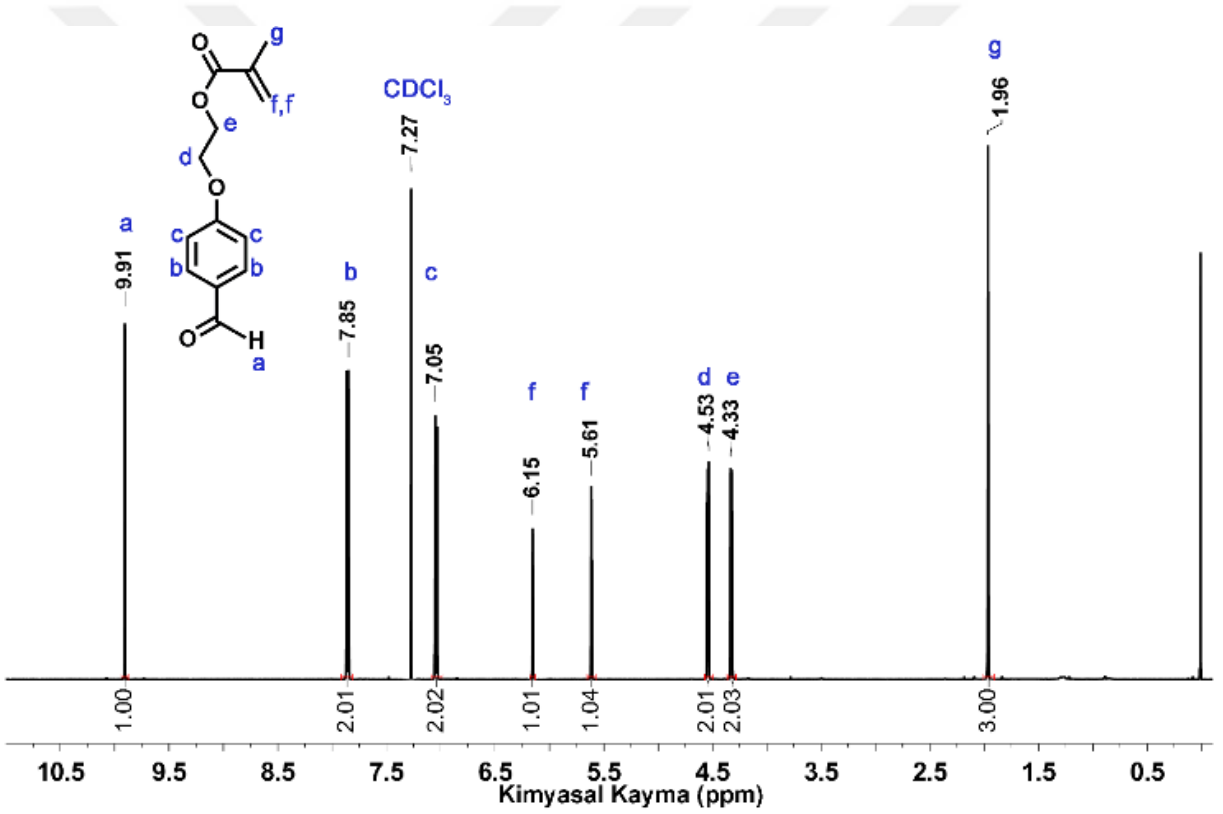
Şekil 6.6. p-(2-hidroksietoksi)benzaldehit'in FTIR spektrumu.

p-(2-hidroksietoksi)benzaldehit bileşiğinin başarılı sentezini takiben, p-(2-metakriloksietoksi)benzaldehit (MAEBA) bileşiği sentezlenmiştir. Molekülün kimyasal yapısı  $^1\text{H}$ -NMR ve FTIR analizleri ile aydınlatılmıştır.

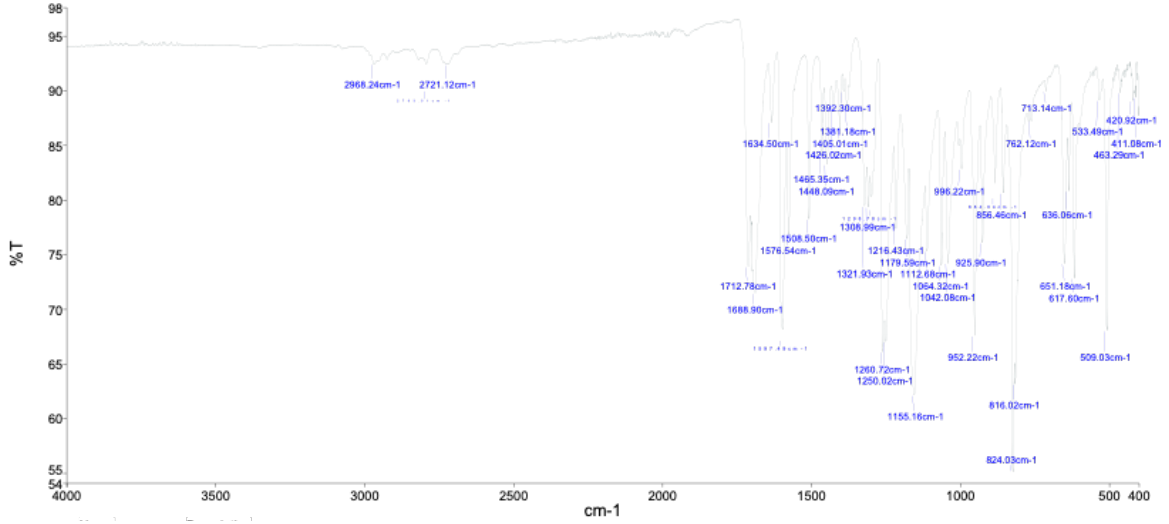


Şekil 6.7. p-(2-metakriloksietoksi)benzaldehit monomerinin sentezi

MAEBA bileşğine ait Şekil 6.8’de verilen  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde, 1,96 ppm’deki sinyal metil protonlarına, 4,33 ve 5,53 ppm’deki sinyaller metilen protonlarına, 5,61 ve 6,15 ppm’deki sinyaller yapıya kazandırılan çift bağa ait protonlara, 7,05 ve 7,85 ppm’deki sinyaller fenil grubunda yer alan protonlara, 9,91 ppm’deki sinyaller ise aldehit grubuna işaret etmektedir.



Şekil 6.8. p-(2-metakriloksietoksi)benzaldehit’in  $^1\text{H NMR}$  spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).

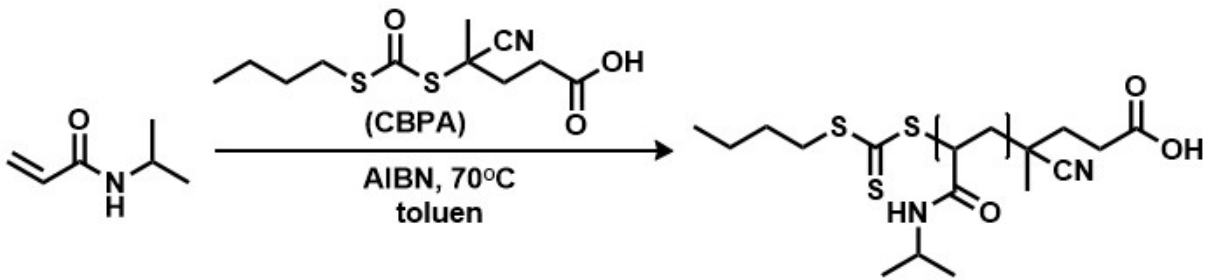


**Şekil 6.9** p-(2-metakriloksietoksi)benzaldehit'e ait FTIR spektrumu.

p-(2-metakriloksietoksi)benzaldehit'e ait Şekil 6.9'daki FTIR spektrumunu, bir önceki bileşik olan p-(2-hidroksietoksi)benzaldehit'in FTIR spektrumu (Şekil 6.6) ile karşılaştırıldığında 3394  $\text{cm}^{-1}$ 'deki O-H grubuna ait olan pikin kaybolması sentezin başarılı bir şekilde gerçekleştiğini kanıtlamaktadır.

### 6.3 Poli(*N*-Izopropilakrilamid) Homopolimerin Sentezi (PNIPAM)

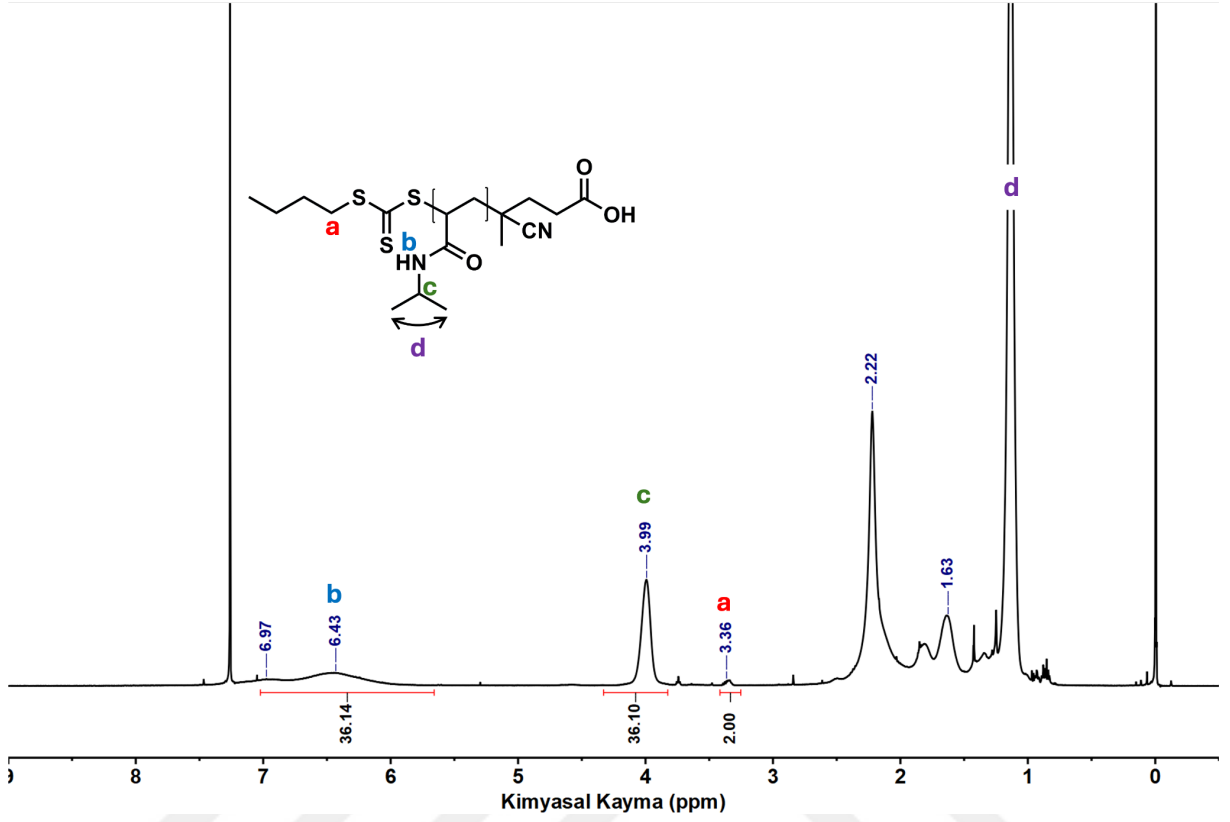
P(NIPAM) homopolimeri için  $[M]_0/[RAFT\text{-}ajan]/[AIBN] = 75:1:0,125$  polimerizasyon oranı kullanıldı. Polimerizasyon 70 °C'de gerçekleştirildi (Şekil 6.10). Polimerizasyon sonlandırıldıktan sonra tetrahidrofuran içerisinde çözülüp soğuk hekzana çöktürülerek reaksiyona girmemiş monomer ve RAFT ajanından uzaklaştırılarak homopolimer saflaştırıldı.



**Şekil 6.10** PNIPAM homopolimerinin RAFT polimerizasyonu ile sentezi

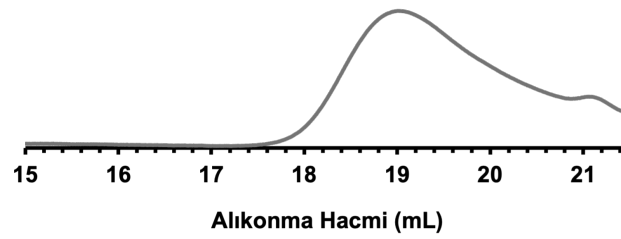
Homopolimerin yapısı ve monomer dönüşümü Şekil 6.11'de sunulan  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ile aydınlatıldı. RAFT ajanına ait 3,36 ppm'deki  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}=\text{S}$ 'deki metilen protonlarının sinyal integrasyonu ile polimer zincirindeki 6,43 ppm'de  $-\text{NHC}=\text{O}$ 'daki amid protonunun sinyal integrasyonlarının oranından polimerin tekrarlanan ünite sayısı 36 olarak hesaplandı (Şekil

6.11). Ayrıca NIPAM monomer dönüşümü %48 olarak bulunmuştur.  $M_{n,NMR}$  ise 4,36 kDa olarak hesaplandı.



Şekil 6.11 PNIPAM homopolimerinin <sup>1</sup>H NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>).

PNIPAM'ın GPC ( $M_{n,GPC}$ ) ile hesaplanan sayıca ortalama molekül ağırlığı 1,32 kDa,  $M_w/M_n$  değeri 1,25 olarak belirlenmiştir (Şekil 6.12), (Tablo 6.1).



Şekil 6.12 PNIPAM homopolimerinin THF GPC kromatogramı

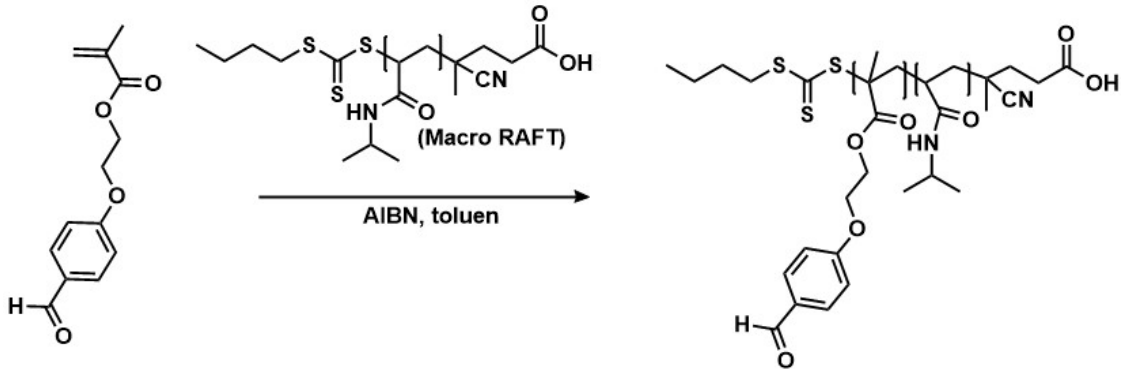
**Tablo 6.1** Polimerlerin dönüşüm, molekül ağırlığı ve dağılma değerleri

Polimer	<sup>1</sup> H NMR <sup>a</sup>		GPC <sup>b</sup>	
	$M_{n,NMR}$ (kDa)	Dönüşüm (%)	$M_{n,GPC}$ (kDa)	$\mathcal{D}$
PNIPAM	4,36	48	1,32	1,25
P(NIPAM- <i>b</i> -MAEBA)	12,09	66	29,45	1,50
P(NIPAM- <i>b</i> -MAEBA/DOP)	13,32	24	30,87	1,76

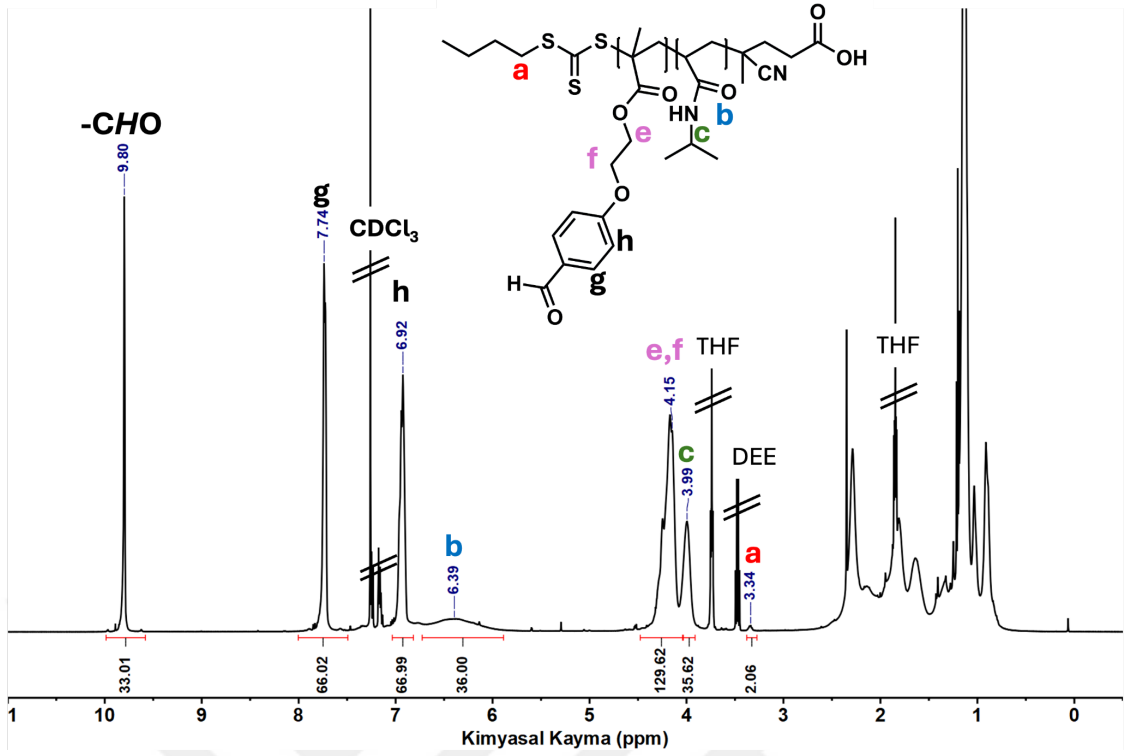
<sup>a</sup> <sup>1</sup>H NMR spektrumundan belirlenmiştir; <sup>b</sup>Kalibrasyon için polistiren (PS) standartları kullanılarak THF-GPC ile  $M_n$  değerleri olarak belirlenmiştir.

#### 6.4 Blok Kopolimer Sentezi, Poli(*N*-Izopropilakrilamid)-blok- poli(*p*-(2-metakriloksietoksi)benzaldehit) (P(NIPAM-*b*-MAEBA))

PNIPAM-*b*-MAEBA blok kopolimeri PNIPAM'ın MacroRAFT ajanı olarak kullanılarak homoblok polimerinin zincir uzatma reaksiyonu ile sentezlendi. Polimerizasyon oranı olarak  $[M]_0/[MacroRAFT-ajanı]/[AIBN] = 50:1:0,150$  kullanıldı. Polimerizasyon 70 °C'de 18 saat boyunca gerçekleştirildi. Bu sürenin sonunda polimerizasyon karışımı THF'te çözülüp sdietileterde çöktürülerek saflaştırıldı (Şekil 6.13).

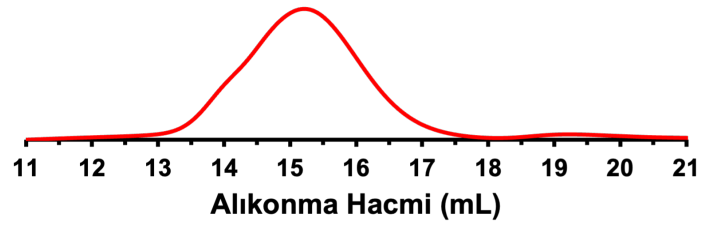
**Şekil 6.13** P(NIPAM-*b*-MAEBA) blok kopolimerinin RAFT polimerizasyonu ile sentezi

P(NIPAM-*b*-MAEBA) blok kopolimerinin yapısı <sup>1</sup>H NMR spektroskopisi (Şekil 6.14) ile aydınlatıldı. MAEBA'ya ait 9,80 ppm'deki aldehit (-CHO) protonunun sinyal integrasyonu ile polimerin NIPAM bloğuna ait 6,39 ppm'de -NHC=O'daki amid protonunun sinyal integrasyonlarının oranından blok kopolimerin MAEBA ünite sayısı 33 olarak hesaplandı (Şekil 6.14). Ayrıca MAEBA monomer dönüşümü %66 olarak bulunmuştur. Blok kopolimerin sahip olduğu moleküler ağırlığı ise ( $M_{n,NMR}$ ) 12,09 kDa olarak hesaplandı.



Şekil 6.14 P(NIPAM-*b*-MAEBA) blok kopolimerinin <sup>1</sup>H NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>).

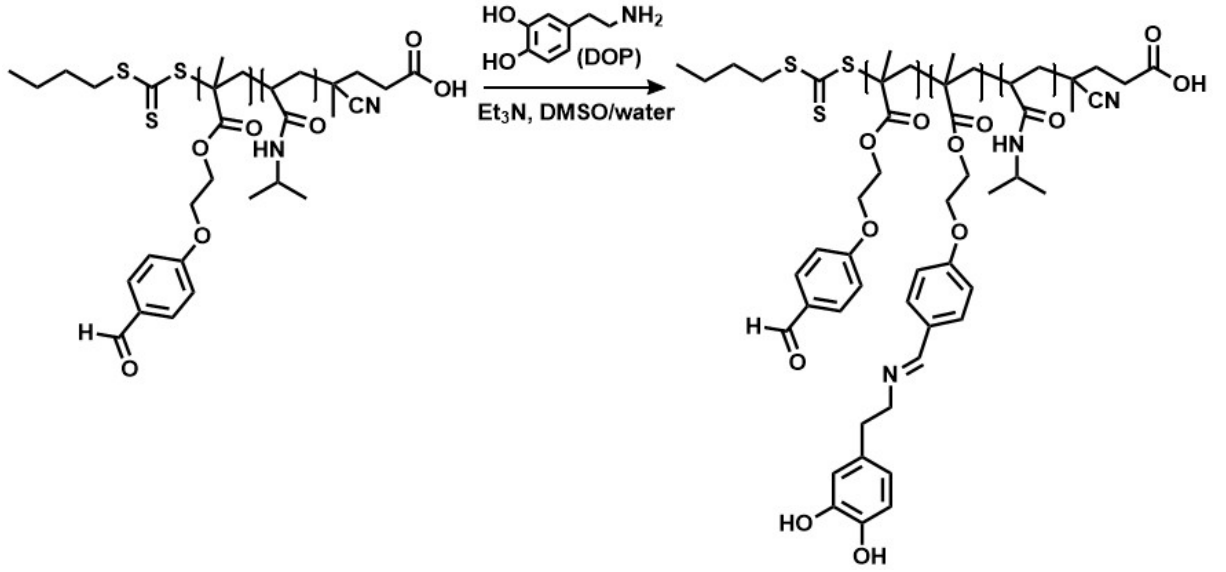
Kopolimer ayrıca GPC analizi ile de karakterize edildi. GPC ( $M_{n,GPC}$ ) ile hesaplanan sayıca ortalama molekül ağırlığı 29,45 kDa,  $M_w/M_n$  değeri 1,50 olarak belirlenmiştir (Şekil 6.15, Tablo 6.1).



Şekil 6.15 P(NIPAM-*b*-MAEBA) blok kopolimerinin THF GPC kromatogramı

### 6.5 Blok Kopolimere Dopamin Yüklenmesi

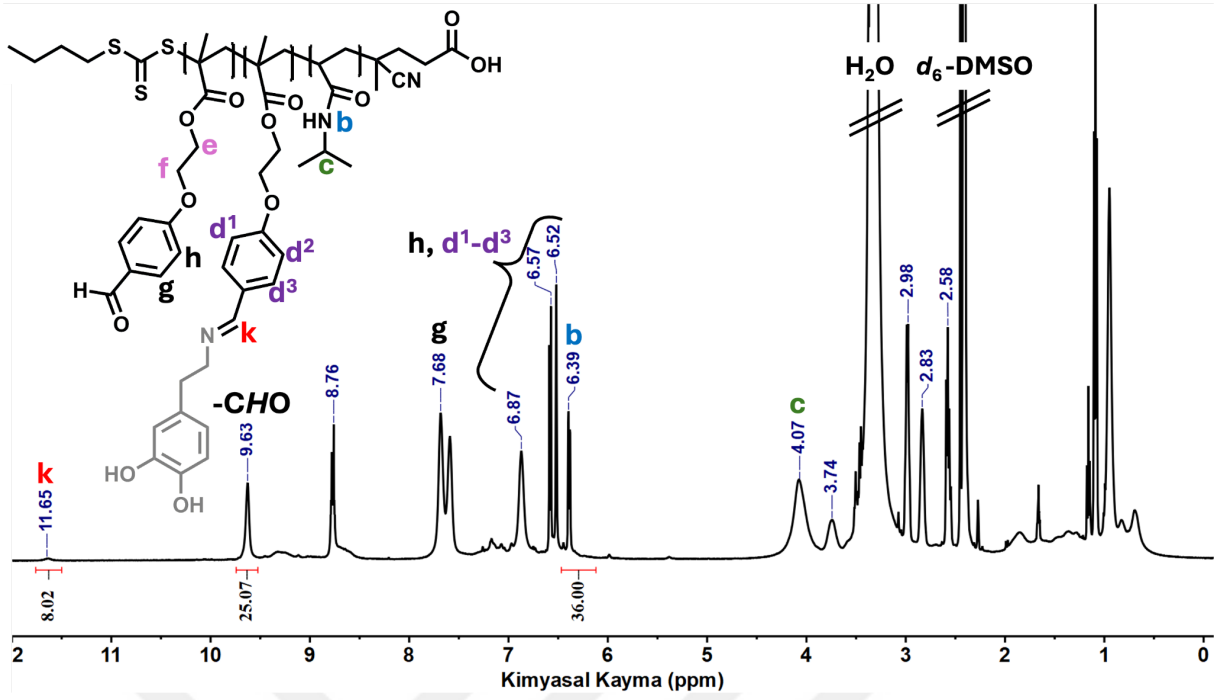
P(NIPAM-*b*-MAEBA) blok kopolimeri ve dopamin.HCl DMSO/suda (4/1, h/h) çözülerek üzerine damla damla trietil amin eklendi. Damlatma işlemi bittikten sonra karışım ortam sıcaklığında 20 saat boyunca manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Daha sonra bağlanmamış dopamini uzaklaştırmak için suya karşı diyaliz edildi (Şekil 6.16).



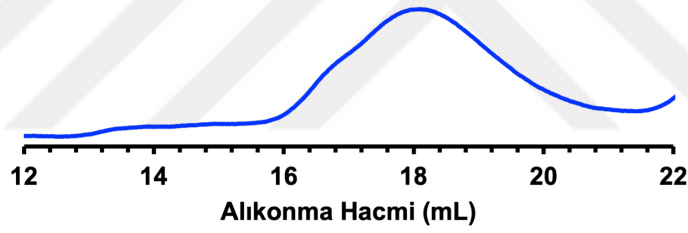
**Şekil 6.16** P(NIPAM-*b*-MAEBA/DOP) kopolimerinin RAFT polimerizasyonu ile sentezi.

P(NIPAM-*b*-MAEBA/DOP) kopolimerinin yapısı <sup>1</sup>H NMR spektroskopisi (Şekil 6.17) ile aydınlatıldı. Dopamindeki primer amin grubu ile polimerin MAEBA bölümündeki aldehit grupları arasında oluşan tepkime ile imin bağı meydana gelmiştir. Şekil 6.17'deki <sup>1</sup>H NMR spektrumunda 11.65 ppm'deki imin bağına ait protonun sinyali bu tepkimenin gerçekleştiğini kanıtlamaktadır. Polimerin NIPAM bölümüne ait 6,39 ppm'de -NHC=O'daki amid protonunun sinyal integrasyonu ile MAEBA bölümüne ait 9,80 ppm'deki aldehit (-CHO) protonunun sinyal integrasyonlarının oranları ve 11,65 ppm'deki imin bağının proton oranlarından blok kopolimeri bağlanan dopamin sayısı 8 ve moleküler ağırlığı ( $M_{n,NMR}$ ) 13,32 kDa olarak hesaplandı (Şekil 6.17). Kopolimer ayrıca GPC analizi ile de karakterize edildi. GPC ( $M_{n,GPC}$ ) ile hesaplanan sayıca ortalama molekül ağırlığı 30,87 kDa, Mw/Mn değeri 1,76 olarak belirlenmiştir (Şekil 6.18, Tablo 6.1).

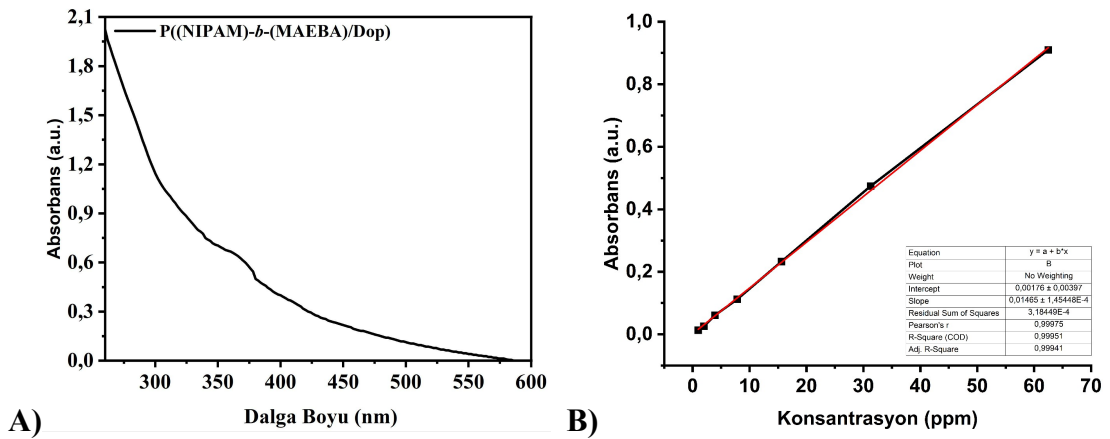
Dopaminin DMSO içerisinde 7 farklı konsantrasyonlarda hazırlanan çözeltilerinin  $\lambda_{maks}=280$  nm'de vermiş oldukları absorbans değerlerinden kalibrasyon eğrisine ait denklem  $y=0,01465x+0,00176$  ( $R^2 = 0,99941$ ) olarak bulunmuştur (Şekil 6.19). UV-Vis spektrofotometre ile 700  $\mu$ L polimer çözeltisinin 280 nm'de vermiş olduğu absorbans değerleri ölçülmesini takiben kalibrasyon eğrisi grafiğinden yararlanarak polimer çözeltisinin 1 mL'sinin içerdiği dopamin miktarı 78,11  $\mu$ g olarak hesaplandı.



Şekil 6.17 P(NIPAM-*b*-MAEBA/DOP) kopolimerinin <sup>1</sup>H NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>).



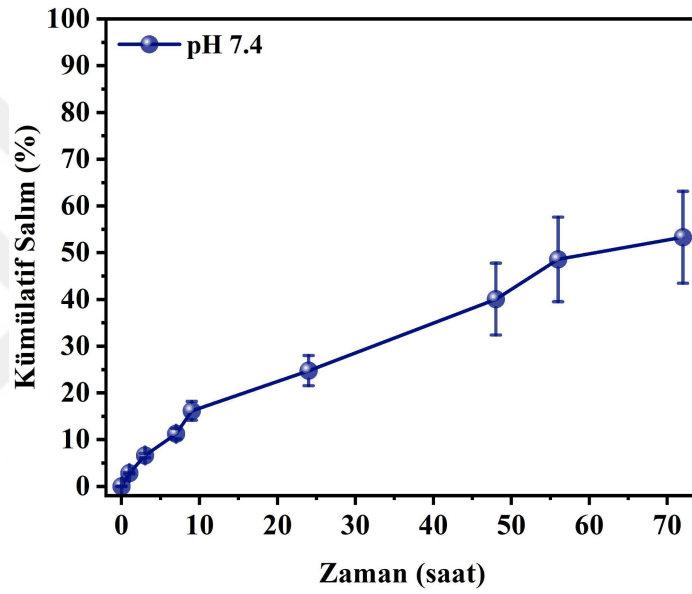
Şekil 6.18 P(NIPAM-*b*-MAEBA/DOP) kopolimerinin THF GPC kromatogramı



Şekil 6.19 A) P(NIPAM-*b*-MAEBA/DOP) kopolimerinin UV-Vis spektrumu ve B) Dopamin kalibrasyon eğisi.

## 6.6 Dopamin Yüklü Polimerin Farklı pH Değerlerinde Dopamin Salım Profillerinin İncelenmesi

Dopamin yüklenmiş polimerin PBS ortamında (pH= 7,4) 37 °C’de salım çalışmaları gerçekleştirilmiştir. 72 saat boyunca belirli aralıklarla (30. dakika, 2., 4., 8., 10., 24., 48., 56., 72. saatlerde) numune alınarak gerçekleştirilen çalışma sonucunda elde edilen veriler kümülatif salınan dopamin miktarına karşı zaman grafiği olarak Şekil 6.20’de verilmiştir. Kümülatif salınan dopamin miktarı polimere yüklenen miktar ile doğru orantılıdır. Zamana bağlı olarak yüzde kümülatif salım miktarı artış göstermiş ve 72 saat sonunda %  $53.30 \pm 9.83$  değerine ulaşmıştır.



Şekil 6.20 P(NIPAM-*b*-MAEBA/DOP)’un pH 7.4’deki salım grafiği

## 7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmada p-(2-metakriloksietil)benzaldehit) (MAEBA) ve *N*-izopropilakrilamit (NIPAM) monomerlerinden tersinir katılma-ayrılma zincir-transfer polimerizasyon yöntemiyle bir blok kopolimerin sentezlenmiştir. Bunun için ilk olarak aldehit grubuna sahip metakrilat monomerinin öncüsü 4-(2-hidroksietoksi)benzaldehit molekülünün başarı ile sentezlendiği <sup>1</sup>H NMR spektrumundaki 4,16 – 4,01 ppm'deki piklerin varlığı ve FTIR spektrumundaki yer alan hidroksil grubuna ait 3394 cm<sup>-1</sup>'deki bant ile kanıtlandı. Sonrasında p-(2-metakriloksietil)benzaldehit) monomerinin (MAEBA) başarı ile sentezlendiği <sup>1</sup>H-NMR spektrumundaki 6,15 ve 5,61 ppm'deki vinil protonları ile FTIR spektrumunda karbonil grubuna ait 1712 cm<sup>-1</sup>'deki bant ile karakterizedir.

NIPAM monomerinin homopolimerizasyonu RAFT ajanı olarak CBPA ve AIBN varlığında 70 °C'de 17 saat karıştırılarak gerçekleştirildi. MAEBA bloğunun sentezi için MacroRAFT ajanı olarak P(NIPAM) polimeri kullanıldı. Blok kopolimerin sentezi P(NIPAM) ve AIBN varlığında 70 °C'de 18 saat karıştırılarak gerçekleştirildi. Homopolimer blok kopolimerin jel geçirgenlik kromatografisi (GPC) analizleri ile elde edilen kromatogramlarda monomodal dağılım gösterdikleri görüldü ve <sup>1</sup>H NMR ile yapıları aydınlatıldı. Daha sonra bu kopolimere bazik tepkime koşullarında dopamin yüklendi. Yapılan <sup>1</sup>H NMR analizi sonucunda 8 adet dopaminin imin bağı ile polimere konjugasyonun gerçekleştiği saptandı.

Sonuç olarak bu tez çalışması kapsamında P(NIPAM-*b*-MAEBA/DOP) olarak adlandırılan sıcaklık değişimlerine yanıt verebilecek ve dokulara yapışma potansiyelinesahip yeni bir blok kopolimer sentezi gerçekleştirildi. Spektroskopik ve kromatografik analizler aracılığıyla hem ara bileşiklerin hem de nihai polimer bazlı sistemin başarılı sentezi ve yapısı doğruladı.

P(NIPAM-*b*-MAEBA/DOP) kopolimer pH 7,4'te (PBS ile hazırlanan ortamda) 72 saat boyunca dopamin salımı incelendi ve 72 saat sonunda % 53,30 ± 9,38 kümülatif dopamin salımının gerçekleştirildiği tespit edildi.

Sonuç olarak, P(NIPAM)'ın bilinen termoreponsif davranışının dopaminin yüzey yapışma özellikleriyle birleşimi, bu kopolimer implant arayüzleri veya antimikrobiyal çözümler gibi biyomedikal alanlarda poyansiyel uygulama alanına sahip olarak gelecek vaat eden bir polimer bazlı platform olarak literatüre kazandırılmıştır.

## 8. KAYNAKLAR

- Agraval, A. K. & Jassal, M., (2005). Temperature Responsive Fibers With Anisotropic Transitional Behavior, *Journal Of Applied Polymer Science* 95(3), 681-688. <https://doi.org/10.1002/app.21217>
- Bashari, A., Hemmatinejad, N., Pourjavadi, A. (2013). Surface modification of cotton fabric with dual-responsive PNIPAAm/chitosan nanohydrogel. *Polymers for Advanced Technologies*, 24(9), 797–806. <https://doi.org/10.1002/pat.3145>
- ClevelandClinic. (2022, March). Dopamine. <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/22581-dopamine>
- Costa, K. M. & Schoenbaum, G. (2022). Dopamine. *Current Biology*. 32(15): PR817-R824. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2022.06.060>
- Cruz, A. R., Jazmín & N. S., Velázquez, M. V. (2021). Dopamine Receptors in Cancer: Are They Valid Therapeutic Targets. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 20:15330338211027913. <https://doi.org/10.1177/15330338211027913>
- Ebhodaghe, S.O. (2021). A scoping review on the biomedical applications of polymeric particles. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 72:8, 589-611. <https://doi.org/10.1080/00914037.2022.2032708>
- Fedorczyk, M., Krzywicka, A., Ciecioriski, P., Romanski, J., Megiel, E., (2019). A Novel Strategy for the Synthesis of Amphiphilic and Thermoresponsive Poly(N-isopropylacrylamide)-*b*-Polystyrene Block Copolymers via ATRP. *Polymers (Basel)*, 11(9), 1484. <https://doi.org/10.3390/polym11091484>
- Franco, R., Resina, Í. R., Navarro, G. (2021). Dopamine in Health and Disease: Much More Than a Neurotransmitter. *Biomedicines*, 9(2),109.; <https://doi.org/10.3390/biomedicines9020109>
- Katmerlikaya, T. G., Dag, A., Omurtag Özgen, P. S., Cetin Ersen, B. (2022) Dual-Drug Conjugated Glyco-Nanoassemblies for Tumor-Triggered Targeting and Synergistic Cancer Therapy. *ACS Applied Bio Materials*. 5(11), 5356-5364. <https://doi.org/10.1021/acsbm.2c00749>

- Li, G., Li, L., Wang, Z., Zhong, S., Li, M., Wang, H., & Yuan, L. (2022) The construct of triple responsive nanocomposite and its antibacterial effect. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 212 ,112378 <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2022.112378>.
- Li M., De P., Li H., Sumerlin, B. S. (2010). Conjugation of RAFT-generated polymers to proteins by two consecutive thiol–ene reactions. *Polym. Chem.*, 1, 854–859.; <https://doi.org/10.1039/C0PY00025F>
- Li, X., Wang, L., Chen G., Haddleton, D. M., Chen, H. (2014). Visible Light Induced Fast Synthesis of Protein-Polymer Conjugates: Controllable Polymerization and Protein Activity. *Chemical Communications*. 50(49), 6506-6508. <https://doi.org/10.1039/C4CC02277G>
- Li, Z., Wang, S., Yang, X., Liu, H., Shan, Y., Xu, X., Shang, S., & Song, Z. (2020). Antimicrobial and antifouling coating constructed using rosin acid-based quaternary ammonium salt and N-vinylpyrrolidone via RAFT polymerization. *Applied Surface Science*, 530, 147193. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2020.147193>
- Liu, J., Duong, H., Whittaker, M. R., Davis, T. P., & Boyer, C. (2012). Synthesis of functional core, star polymers via RAFT polymerization for drug delivery applications. *Macromolecular rapid communications*, 33(9), 760-766. <https://doi.org/10.1002/marc.201200029>
- Luan, B., Li, C. E., Moad, G., Muir, B. W., Zhu, J., Patel, J., Lim, S., Hao, X. (2019). Kinetic modelling of the reversible addition–fragmentation chain transfer polymerisation of N-isopropylacrylamide. *European Polymer Journal*, 120, 109193. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.08.020>
- Mocan, M., De Grooth, J., Hofman, A. H., Van der Kooij, H. M., Loos, K., De Vos, W. M., & Kamperman, M. (2017). Free-standing thermo-responsive nanoporous membranes from high molecular weight PS-PNIPAM block copolymers synthesized via RAFT polymerization. *Polymer Chemistry*, 8(14), 2235-2243. <https://doi.org/10.1039/C7PY00023E>
- Mukherjee, S., Cash, J. J., & Sumerlin, B. S. (2017). Responsive dynamic covalent Polymers. *Dynamic Covalent Chemistry: Principles, Reactions, and Applications*, 321-358.. <https://doi.org/10.1002/9781119075738.ch8>

- Mutlu, M. M. (2010). Dopamin seçici sensörlerin hazırlanması ve bazı analitik parametrelerin incelenmesi (Yüksek Lisans Tezi). İnönü Üniversitesi.
- Nieswandt, K., Georgopoulos, P., Held, M., Sperling, E., & Abetz, V. (2021). RAFT Emulsion Polymerization of Styrene Using a Poly ((N, N-dimethyl acrylamide)-co-(N-isopropyl acrylamide)) mCTA: Synthesis and Thermosensitivity. *Polymers*, 14(1), 62. <https://doi.org/10.3390/polym14010062>
- Omurtag Ozgen, P. S., Atasoy, S., Zengin Kurt, B., Durmus, Z., Yigit, G., & Dag, A., (2020). Glycopolymers Decorated Multiwalled Carbon Nanotubes For Dual Targeted Breast Cancer Therapy. *Journal Of Materials Chemistry B*, 8 (15), 3123-3137. <https://doi.org/10.1039/C9TB02711D>
- Purkait, M.K., Sinha, M.K., Mondal, P., Singh, R. (2018) pH-responsive membranes. *In Interface Science and Technology*, 25: 39-66. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813961-5.00002-4>
- Qiu, L., Chao-Ran, X., Zhong, F., Hong, C., Pan, C. (2016). Fabrication of Functional Nano-objects through RAFT Dispersion Polymerization and Influences of Morphology on Drug Delivery, *ACS Appl Mater Interfaces*. 8 (28): 18347–18359. <https://doi.org/10.1021/acsami.6b04693>
- Qiu, L., Hong, C. Y., & Pan, C. Y. (2015). Doxorubicin-loaded aromatic imine-contained amphiphilic branched star polymer micelles: synthesis, self-assembly, and drug delivery. *International Journal of Nanomedicine*, 3623-3640.. <https://doi.org/10.2147/IJN.S78355>
- Qiu, L., Xu, C. R., Zhong, F., Hong, C. Y., & Pan, C. Y. (2016). Cross-Linked Nano-Objects Containing Aldehyde Groups: Synthesis via RAFT Dispersion Polymerization and Application. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 217(9), 1047-1056. <https://doi.org/10.1002/macp.201500443>
- Rahman, M. S., Grajales, S. (2016) Functional RAFT Polymers for Biomedical Applications. *Material Matters*, 6, No 2 - Sigma-Aldrich, 8.3, 96. <https://www.sigmaaldrich.com/TR/en/technical-documents/technical-article/materials-science-and-engineering/drug-delivery/functional-raft-polymers>

- Ryu, J. H., Phillip, B. M., Lee, H. (2018). Polydopamine Surface Chemistry - A Decade of Discovery. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 10, 9, 7523–7540., <https://doi.org/10.1021/acsami.7b19865>
- Sayın, A. (2008); Dopamin Reseptörleri Ve Sinyal İletim Özellikleri. *Turkish Journal Clinical Psychiatry*, 11(3): 125-134, 2146-7153. <https://klinikpsikiyatri.org/jvi.aspx?un=KPD-40695&volume=11&issue=3>
- Sobczuk, P., Łomiak, M., Jędrzejewska, A.C. (2021). Dopamine D1 Receptor in Cancer. *Cancers*, 12(11), 3232. <https://doi.org/10.3390/cancers12113232>
- Sun, F., Wang, Y., Wei, Y., Cheng, G., & Ma, G. (2014). Thermo-triggered drug delivery from polymeric micelles of poly (N-isopropylacrylamide-co-acrylamide)-b-poly (n-butyl methacrylate) for tumor targeting. *Journal of bioactive and compatible polymers*, 29(4), 301-317. <https://doi.org/10.1177/0883911514535288>
- Sun, P., Li, B., Wang, Y., Ma, J., Ding, D., & He, B. (2003). <sup>1</sup>H NMR studies of poly (N-isopropylacrylamide) gels near the phase transition. *European polymer journal*, 39(5), 1045-1050. [https://doi.org/10.1016/S0014-3057\(02\)00326-9](https://doi.org/10.1016/S0014-3057(02)00326-9)
- Tian, X., Ding, J., Zhang, B., Qiu, F., Zhuang, X., & Chen, Y. (2018). Recent advances in RAFT polymerization: novel initiation mechanisms and optoelectronic applications. *Polymers*, 10(3), 318. <https://doi.org/10.3390/polym10030318>
- Unver, A., & Akovali, G. (2010). Plasma-induced, solid-state polymerization of N-isopropylacrylamide. *Journal of Applied Polymer Science*, 115(6), 3311-3320. <https://doi.org/10.1002/app.3139>
- Uslu, O. (2018). Biyojenik aminlerin tayini için yeni yöntemler geliştirilmesi (Yüksek Lisans Tezi). Anadolu Üniversitesi.
- Usta, B. (2011). Polipirol temelli sensör ve potansiyometrik dedektör tasarımı ve uygulamaları (Yüksek Lisans Tezi). Anadolu Üniversitesi.
- Wang, J. T., Chiu, Y. C., Sun, H. S., Yoshida, K., Chen, Y., Satoh, T., ... & Chen, W. C. (2015). Synthesis of multifunctional poly (1-pyrenemethyl methacrylate)-b-poly (N-isopropylacrylamide)-b-poly (N-methylolacrylamide) s and their electrospun nanofibers for metal ion sensory applications. *Polymer Chemistry*, 6(12), 2327-2336. <https://doi.org/10.1039/c4py01773k>

- Yang, C. & Cheng, Yu-L. (2006) RAFT Synthesis of Poly(N-isopropylacrylamide) and Poly(methacrylic acid) Homopolymers and Block Copolymers: Kinetics and Characterization. *Journal of Applied Polymer Science*, 102(2), 1191–1201. <https://doi.org/10.1002/app.24415>
- Fu, Y., Yang, L., Zhang, J., Hu, J., Duan, G., Liu, X., ... & Gu, Z. (2021). Polydopamine antibacterial materials. *Materials horizons*, 8(6), 1618-1633. <https://doi.org/10.1039/D0MH01985B>
- Zhou, D., Gao, Y., Xu, Q., Meng, Z., Greiser, U., & Wang, W. (2016). Anticancer drug disulfiram for in situ RAFT polymerization: controlled polymerization, multifacet self-assembly, and efficient drug delivery. *ACS Macro Letters*, 5(11), 1266-1272. <https://doi.org/10.1021/acsmacrolett.6b00777>

## 10. BİLİMSEL FAALİYETLER

Mammadova, İ. ve Omurtag Özgen P.S. (2024, May 16-18). *Dopamin Aşılanmış Blok Kopolimerlerin Hazırlanması ve Karakterizasyonu* [VII. Ulusal Biyomühendislik Kongresi, Poster sunum]. Anemon Hotel, Manisa, Turkey. [www.bec2024.org](http://www.bec2024.org)

Mammadova İ., Avcı B., Omurtag Özgen P. S., (2025). A Preliminary Study On The Synthesis And Characterisation Of Dopamine-Grafted Block Copolymers. *ACTA Pharmaceutica Scientia* (2025 Accepted, in press).

