



T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DİETİLAMİNOETİL DEKSTRAN/SODYUM TRİMETAFOSFAT
HİDROJELİNİN SENTEZİ VE YAPISININ AYDINLATILMASI

Esmâ ÜFLER

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HATAY

AĞUSTOS-2019



T.C.

HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DİETİLAMİNOETİL DEKSTRAN/SODYUM TRİMETAFOSFAT
HİDROJELİNİN SENTEZİ VE YAPISININ AYDINLATILMASI**

Esmâ ÜFLER

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**HATAY
AĞUSTOS-2019**

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DİETİLAMİNOETİL DEKSTRAN/SODYUM TRİMETAFOSFAT
HİDROJELİNİN SENTEZİ VE YAPISININ AYDINLATILMASI**

Esmâ ÜFLER

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Doç. Dr. Cemile ÖZDEMİR DİNÇ danışmanlığında hazırlanan bu tez 29/08/2019 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından OYBİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Cemile ÖZDEMİR DİNÇ
Başkan

Prof. Dr. Cahit DEMETGÜL
Üye

Prof. Dr. Murat ŞEN
Üye

Kod No:

Prof. Dr. Erdal SERTKAYA
Enstitü Müdürü

Bu çalışma HMKÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir.

Proje No: 16788

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

29.08.2019

TEZ BİLDİRİMİ

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

İmza

Esmâ ÜFLER

ÖZET

DİETİLAMİNOETİL DEKSTRAN/SODYUM TRİMETAFOSFAT HİDROJELİNİN SENTEZİ VE YAPISININ AYDINLATILMASI

Dietilaminoetil dekstran (DEAE-D), dekstranın α -(1→6) glikozidik bağlar içeren polikasyonik bir glikoz polimeridir. Son yıllarda, çok işlevli yapılarından dolayı dekstran bazlı jellerin kontrollü ilaç salım çalışması, biyoteknolojik uygulamalar, ağır metal iyonlarını, pestisitleri ve boyarmaddeleri uzaklaştırma gibi disiplinlerarası uygulamaları olduğu bilinmektedir.

Sunulan tez çalışmasında, polisakkaritler için etkili bir çapraz bağlayıcı olan sodyum trimetafosfat (STMP) kullanılarak 40 °C’de ve 1 M NaOH ortamında DEAE-D’ın hidroksil gruplarının moleküllerarası yan zincir tepkimesiyle DEAE-D/STMP hidrojel sentezlenmiştir. Hidrojel oluşumu FTIR ve katı NMR ^{13}C -CP/MAS ile kanıtlanmıştır. Hidrojelin ısı kararlılığı TGA ve DSC ile karakterize edilmiştir. Hidrojelin yüzey morfolojisi ve kristal yapısı ise sırasıyla SEM ve XRD ile aydınlatılmıştır. Jelleşme yüzdesi (% verim) 72 olarak bulunmuştur.

Bu tezde, DEAE-D ve STMP arasındaki tepkimenin jelleşme noktası, 40 °C’de tepkime sırasındaki viskozite değişimlerinin izlenmesi ile belirlenmiştir. Döner seyreltik çözelti viskozimetresi ile $t=0$ anında viskozite 40,77 cP ve 11. dakikada maksimum değere ulaştığı jelleşme noktasında 106,86 cP olarak ölçülmüştür.

Ayrıca hidrojin 30 °C’de suda şişme yeteneği jelleşme yüzdesi, şişme oranı, şişme yüzdesi ve hidrojin dengedeki % su içeriği gibi bazı yapısal parametreler hesaplanarak belirlenmiştir. DEAE-D/STMP hidrojinin suda ve farklı tampon çözeltilerde (pH: 2 ve 10) şişme derecesi hesaplanmış ve kinetik şişme eğrisi oluşturulmuştur. Bu eğrilerden farklı ortamlarda hidrojin dengede maksimum şişme değerleri belirlenmiştir.

2019, 42 sayfa

Anahtar Kelimeler: Dietilaminoetil dekstran, Sodyum trimetafosfat, Hidrojel

ABSTRACT

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF DIETHYLAMINOETHYL DEXTRAN / SODIUM TRIMETAPHOSPHATE HYDROGEL

Diethylaminoethyl dextran (DEAE-D) is a polycationic glucose polymer of dextran containing α -(1 $\rightarrow$ 6) glycosidic bonds. In recent years, because of their multifunctional structure, dextran-based gels are known to have interdisciplinary applications such as controlled drug release studies, biotechnological applications, removal of heavy metal ions, pesticides and dyestuffs.

In this dissertation, DEAE-D / STMP hydrogel was synthesized by intermolecular side-chain reaction of DEAE-D hydroxyl groups with sodium trimetaphosphate (STMP) which is an effective crosslinker for at 40 °C in 1 M NaOH medium. Hydrogel formation was confirmed by FTIR and solid NMR ^{13}C -CP/MAS. The thermal stability of the hydrogel was characterized by TGA and DSC. The surface morphology and crystal structure of hydrogel were illuminated by SEM and XRD, respectively. The gelation percentage (% yield) was found to be 72.

In this thesis, gelation point of reaction between DEAE-D and STMP were determined via monitoring viscosity changes during reaction at 40 °C. The viscosity with the rotating dilute solution viscometer was measured as 40.77 cP at $t = 0$ and as 106.86 cP in the 11th minute.

In addition, the swelling ability of the hydrogel was determined by calculating some structural parameters such as gelling percentage, swelling rate, swelling percentage, and water content of hydrogel in equilibrium in water at 30 °C. The degree of swelling of DEAE-D / STMP hydrogel in water and in different buffer solutions (at pH 2 and 10) was calculated and kinetic swelling curve was formed. From these curves, the maximum swelling values of hydrogel at equilibrium in different conditions were determined.

2019, 42 pages

Key Words: Diethylaminoethyl dextran, Sodium trimetaphosphate, Hydrogel.

TEŞEKKÜR

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

Tez çalışmaları sırasında tüm bölüm olanaklarından yararlanmamı sağlayan HMKÜ Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölüm Başkanlığına, maddi destek veren HMKÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne (Proje No: 16788) ve isimlerini burada sayamadığım yardımlarını esirgemeyen herkese içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım boyunca ilgi ve desteğini gördüğüm çalışma grubumuzdan Dr. Celile DEMİRBİLEK BUCAK'a ve Müge MİRİOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her anında benden desteklerini esirgemeyen, ilgi ve sevgilerini her zaman hissettiğim aileme hep yanımda oldukları ve bana güvendikleri için yürekten teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında desteklerini esirgemeyen eşim Nadir'e ve oğlum Seyit Ali'ye çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	II
ABSTRACT.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
İÇİNDEKİLER	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
ÇİZELGELER DİZİNİ	IX
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	X
1. GİRİŞ.....	1
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	3
3. MATERYAL VE YÖNTEM	13
3.1. Materyal.....	13
3.1.1. Dietilaminoetil dekstran hidroklorür (DEAE-D)	14
3.1.2. Sodyum trimetafosfat (STMP)	14
3.1.3. Tampon çözeltiler.....	14
3.2. Yöntem.....	14
3.2.1. DEAE-D/STMP Hidrojelinin Sentezi	14
3.2.2. Yapı Aydınlatmada Yürütülen Analizler	15
3.2.2.1. Katı NMR ¹³ C-PMAS Analizi	15
3.2.2.2. FTIR Analizi	15
3.2.2.3. Dinamik Viskozite Ölçümü.....	15
3.2.2.4. TGA Analizi	16
3.2.2.5. DSC Analizi	16
3.2.2.6. XRD Analizi	16
3.2.2.7. SEM Analizi	16
3.2.2.8. DEAE-D/STMP Hidrojelinin Hesaplanan Yapısal Parametreleri	16
3.2.2.8.1. % Jelleşme	16
3.2.2.8.2. % Şişme Derecesi	17
3.2.2.8.3. Şişme Oranı	17
3.2.2.8.4. Dengedeki Hidrojelin Su İçeriği	17
3.2.2.8.5. Dengede Maksimum % Şişme Değeri	18
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	19
4.1. DEAE-D/STMP Hidrojelinin Sentezi	19
4.2. Yapısal Aydınlatma	21
4.2.1. Katı NMR ¹³ C-CP/MAS Analiz Sonuçları	21
4.2.2. FTIR Analiz Sonuçları	24
4.2.3. Dinamik Viskozite Sonuçları.....	26
4.2.4. TGA Analiz Sonuçları	27

4.2.5 DSC Analiz Sonuçları.	28
4.2.6. XRD Analiz Sonuçları.....	29
4.2.7. SEM Analiz Sonuçları	31
4.2.8. DEAE-D/STMP Hidrojelinin Hesaplanan Şişme Yapısal Parametreleri ...	33
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	37
KAYNAKLAR	39
ÖZGEÇMİŞ	42



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Guar gum ve STMP arasındaki çapraz bağlanma tepkimesi.....	3
Şekil 2.2.	Dekstranın ECH, POCl ₃ ve MBAM ile çapraz bağlanma mekanizmaları.....	4
Şekil 2.3.	Hyaluronan ile STMP'nin çapraz bağlanma tepkimesi	4
Şekil 2.4.	(a) çapraz bağlanmada yer almayan asılı fosfat grupları; (b) monofosfat bağı; (c) bifosfat bağı; (d) trifosfat bağı.....	5
Şekil 2.5.	Kondroitin sülfat ve STMP arasındaki tepkime.....	5
Şekil 2.6.	Polisakkaritin (ROH) NaOH ortamında STMP ile tepkimesi (a) alkolat oluşumu; (b) STMP'nin halka açılması; (c) monofosfat çapraz bağ oluşumu; (d) pirofosfat çapraz bağ oluşumu; (e) STMP'nin bazik ortamda bozunma tepkimesi.....	6
Şekil 2.7.	Xan-STMP'nin çapraz bağlanma tepkimesi (a) alkolat oluşumu; (b) STMP halkasının açılması; (c) çapraz bağlanma tepkimesi ve STPPg'nin bozunma tepkimesi.....	7
Şekil 2.8.	a) Nişasta ve ksantan-gum polimerleri; (b) Nişasta ve ksantan-gum polimer karışımının STMP ile hidrojel eldesi.....	8
Şekil 2.9.	KGM-OH ve STMP den elde edilen çapraz bağlı polimer.....	9
Şekil 2.10.	Pullulan'ın STMP ile çapraz bağlanma tepkime mekanizması	9
Şekil 2.11.	DEAE-D ve ECH arasındaki çapraz bağlanma için yürütülen yan zincir tepkimesi.....	10
Şekil 2.12.	Nişastanın STMP ile hidrojelinin sentezi.....	10
Şekil 2.13.	Karboksimetil guar gumu nun STMP ile nanoparçacık oluşum tepkimesi ve yapıya RhB yüklenmesi.....	11
Şekil 2.14.	Hiyaluronik asit ve STMP arasındaki şematik tepkime.....	11
Şekil 2.15.	a) Kitosan ve karboksimetil selüloz polisakkaritleri ve STMP arasındaki çapraz bağlanma tepkimesi; b) Çapraz bağlanmamış filmlerin FTIR analizi; c) Çapraz bağlanmış filmlerin FTIR analizi; d) Hazırlanan filmlerin XRD kırınimleri; e) Filmlerin TGA termogramları; f) DTG eğrileri.....	12
Şekil 3.1.	DEAE-D'nin α -(1→6) bağlantısı.....	14
Şekil 4.1.	a) DEAE-D'nin bazik ortamda aktifleştirilmesi; b) Aktifleştirilmiş DEAE-D'nin bazik ortamda STMP ile tepkimesi; c) DEAE-D ve STMP arasında gerçekleşen tepkimede olası çapraz bağlar.....	19
Şekil 4.2.	Sentezlenen DEAE-D/STMP hidrojelinin fotoğrafı.....	21
Şekil 4.3.	DEAE-D polimerinin katı NMR ¹³ C-CP/MAS spektrumu.....	22
Şekil 4.4.	DEAE-D/STMP hidrojelinin katı NMR ¹³ C-CP/MAS spektrumu	23
Şekil 4.5.	DEAE-D'nin FTIR spektrumu.....	24
Şekil 4.6.	STMP'nin FTIR spektrumu.....	24
Şekil 4.7.	DEAE-D/STMP hidrojelinin FTIR spektrumu.....	25
Şekil 4.8.	DEAE-D/STMP ikili sisteminin zaman-viskozite eğrisi.....	26

Şekil 4.9.	DEAE-D polimerinin TGA/DTG termogramları.....	27
Şekil 4.10.	DEAE-D/STMP hidrojelinin TGA/DTG termogramları.....	27
Şekil 4.11.	DEAE-D'in DSC termogramı.....	28
Şekil 4.12.	DEAE-D/STMP hidrojelinin DSC termogramı.....	29
Şekil 4.13.	DEAE-D'in XRD spektrumu.....	30
Şekil 4.14.	DEAE-D/STMP hidrojelinin XRD spektrumu.....	30
Şekil 4.15.	DEAE-D ve DEAE-D/STMP hidrojelinin XRD görüntülerinin karşılaştırılması.....	31
Şekil 4.16.	DEAE-D'in SEM Görüntüsü.....	32
Şekil 4.17.	DEAE-D/STMP hidrojelinin SEM görüntüsü.....	32
Şekil 4.18.	DEAE-D/STMP hidrojelinin şişmeden önceki ve suda şiştikten sonraki görüntüleri.....	33
Şekil 4.19.	DEAE-D/STMP hidrojelinin 30°C'de farklı ortamlarda şişme eğrileri	34
Şekil 4.20.	DEAE-D/STMP hidrojelinin pH değişimlerine karşı gösterdiği değişim.....	35

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1.	Kullanılan cihazlar ve marka/modelleri	13
Çizelge 3.2.	Kullanılan kimyasal maddeler ve yapıları.....	13
Çizelge 3.3.	Hidrojel sentezinde çalışılan monomer/çapraz bağlayıcı mol oranları.....	15
Çizelge 4.1.	FTIR analiz sonuçları.....	26
Çizelge 4.2.	DEAE-D ve DEAE-D/STMP hidrojelinin TGA analiz sonuçları.....	28
Çizelge 4.3.	DSC eğrisinden elde edilen ısı geçiş sıcaklıkları.....	29
Çizelge 4.4.	DEAE-D/STMP hidrojelinin suda şişmesiyle ilgili hesaplanan şişme yapısal parametreleri	33
Çizelge 4.5.	DEAE-D / STMP hidrojelinin suda, pH:2 ve 10 tampon çözeltilerinde maksimum % şişme dereceleri.....	34
Çizelge 4.6.	Dekstran ve türevlerinin farklı çapraz bağlayıcı ve çözücülerle gösterdiği maksimum % şişme değerlerinin karşılaştırılması	36
Çizelge 5.1.	DEAE-D/STMP hidrojelinin sentez şartları.....	37

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER

w_0	: Hidrojelin ilk sentezlenip kurutulduktan sonraki ağırlığı
w	: Hidrojelin monomer uzaklaştırılıp kurutulduktan sonraki ağırlığı
w_d	: Suda dengeye gelen şişmiş hidrojinin ağırlığı
w_t	: Hidrojelin t anındaki şişmiş ağırlığı
T_m	: Erime sıcaklığı
T_g	: Camsı geçiş sıcaklığı

KISALTMALAR

$^{13}\text{C-NMR}$	: Karbon 13-Nükleer Magnetik Rezonans
ChS	: Kondroitin Sülfat
CP/MAS	: Cross Polarizasyon/Magic Angle Spinning (Çapraz polarizasyon/Sihirli Açılı Eğirme)
DEAE-D	: Dietilaminoetil dekstran
DS	: Dekstran sülfat
DSC	: Diferansiyel Taramalı Kalorimetre
DTG	: TGA Termogramının Türevi
ECH	: Epiklorohidrin
FTIR	: Fourier Transformu Kızıl Ötesi Spektroskopisi
5-FU	: 5-Fluorourasil
GA	: Glutaraldehit
GM	: Glisidil metakrilat
KGM	: Konjak glukomannan
MBAM	: N,N'-Metilen bisakrilamid
PEG	: Polietilen glikol
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu
STMP	: Sodyum trimetafosfat
STPP	: Sodyum tripolifosfat
STPPg	: Aşılınmış sodyum tripolifosfat
TGA	: Termogravimetrik Analiz

XRD : X-Işını Kırınımı



1. GİRİŞ

Dekstran bakterilerden elde edilen, toksik olmayan, hidrofilik ve doğal bir polimerdir. Dekstran biyoyumluluğu ile tanınan, biyomedikal ve eczacılık alanında 50 yıldan fazladır kapsamlı olarak araştırılmış bir polimerdir.

Dekstran türevlerinin plazma hacim genişletici, periferik kan akımı arttırıcı ve yapay gözyaşını reolojik olarak geliştirici kullanım alanı bulunmaktadır. Biyomedikal uygulamalar arasında; demir-dekstran türevlerinin demir eksikliği tedavisinde, DEAE-D'ın kolesterol ve trigliserit düzeylerini düşürmede ve dekstran sülfatın inorganik sistemlerin biyoyumluluğunu arttırmada kaplama olarak kullanıldığı bilinmektedir. Bundan başka dekstran bazlı hidrojeller, doku yenilemede etkili ilaçların salımı için yapı iskelesi tasarımı kullanılmıştır. Dekstranlar son zamanlarda nanotıp alanında da uygulama alanı bulmuştur (Mohapatra ve ark. 2019).

1965 yılında bir karbonhidrat polimeri olan DEAE-D ilk kez Vaheri ve Pagano tarafından nükleik asitleri kültürlenmiş memeli hücrelere aktarılacak amacıyla kullanılmıştır. Günümüzde ise proteinlerin saflaştırılmasında (Tayfur ve Güner, 2005); hücre zarları boyunca bir malzemenin taşınmasında; at, eşek ve zebra gibi bütün at türlerini etkileyebilen sivrisinek kaynaklı IVEE virüsü aşısına karşı bağışıklık amacıyla (Houston ve ark., 1976); kobay olarak kullanılan domuz üzerinde etkisiz hale getirilmiş ayak-ağız hastalığı virüsünün bağışıklığı için etkili bir destek maddesi olarak (Wittmann ve ark., 1975); lipozomların kararlılığını arttırmak için formülasyonda (Menon ve ark. 2016) yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Zayıf bazik, dekstran temelli ve polikasyonik bir iyon değiştirici polimer olan DEAE-D, nükleik asidin negatif yüklü yapı iskeletiyle sıkıca bağlanır ve elde edilen kompleksin net pozitif yükü onun hücre zarına yapışmasını sağlar (Sengar ve ark. 2018).

Hidrojeller yüksek su içeriği, herhangi bir fonksiyona kendini uyarlayabilen ağ özellikleri ve bozunma davranışı gibi protein salım matrisleri olarak uygun özellikler sergilerler. Son yıllarda, enjekte edilebilen ve in situ olarak jelleşebilen kendiliğinden oluşan hidrojellere artan bir ilgi vardır.

Hidrojellerin yumuşak ve kauçuksu doğası ve hücrelerin hidrojel yüzeyine yapışma eğiliminin düşük olması, doku tahrişinin minimum olmasını sağlamış ve onları doku mühendisliği yapı iskelesi olarak çekici adaylar haline getirmiştir. Dekstran hidrojelleri

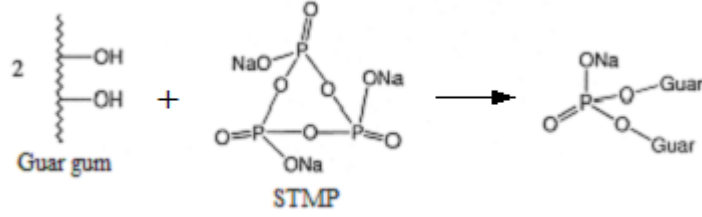
yumuşak ve esnek olduğu için damar ağlarının genişlemesi, yanık yaralarının iyileşmesi (Sun et al., 2011) ve kıkırdak gelişimini (Jin et al., 2010) desteklemek için kullanılmıştır. Ayrıca, çapraz bağlı dekstranın hidrojel boncukları kolon kromatografisi uygulamalarında (Sefadeks) ve mikrotasıyıcı hücre kültürü teknolojisinde (Sitodeks) düşük protein-bağlayıcı matrisler olarak yaygın bir şekilde kullanılmıştır (Le'vesque ve Shoicheta, 2006). Dekstran bazlı hidrojeller etkili ilaç salımı ve doku rejenerasyon şablonlarıdır ve onlar komple cilt uzantısıyla dermal rejenerasyonu destekler, doku tahrişi minimal düzeydedir. Bu nedenle dekstran bazlı hidrojeller doku mühendisliğinde yapı iskeleleri olarak çekici adaylardır (Sun ve Mao, 2012).

Dekstranın kimyasal olarak reaktif hidroksil grupları, onun istenen işlevsellikte değişiklik yapılmasına ve kendine özgün yapıda hidrojel geliştirilmesine izin verir. İlk çapraz bağlı dekstran jeli, 1959'da Jerker Porath ve Per Flodin tarafından geliştirilen geliştirme çalışmalarından sonra Pharmacia tarafından piyasaya sürülmüştür. Ticari adı Sefadeks (Sephadex: **SE**paration, **PH**armacia, **DEX**tran)'tir.

Literatürde dekstranın farklı çapraz bağlayıcı ve/veya çapraz bağlama yöntemi ile farklı hidrojelleri (Van Dijk-Wolthuis ve ark., 1995; Hennink ve ark., 1997; De Smedt ve ark., 1997; Güner ve ark., 2001; Kaplan Can, H. ve ark., 2005; Dogan ve ark., 2005; İmren ve ark., 2006) sentezlenmiş ancak dekstran türevlerinden hidrojel sentezi henüz her yönüyle incelenmemiştir. Çalışma grubumuz (Demirbilek ve Dinc, 2012; Özenir ve ark., 2015 ve Mirioğlu, 2017) farklı çapraz bağlayıcılar (epiklorohidrin, glisidil metakrilat ve sodyum trimetafosfat) kullanarak dekstran türevlerinin (DEAE-D ve DS) bazı hidrojellerini önceden elde etmiştir. Sunulan çalışmada ise ilk kez DEAE-D'nin STMP ile çapraz bağlanma tepkimesi yürütülmüş ve DEAE-D/STMP hidrojelinde elde edilmiştir.

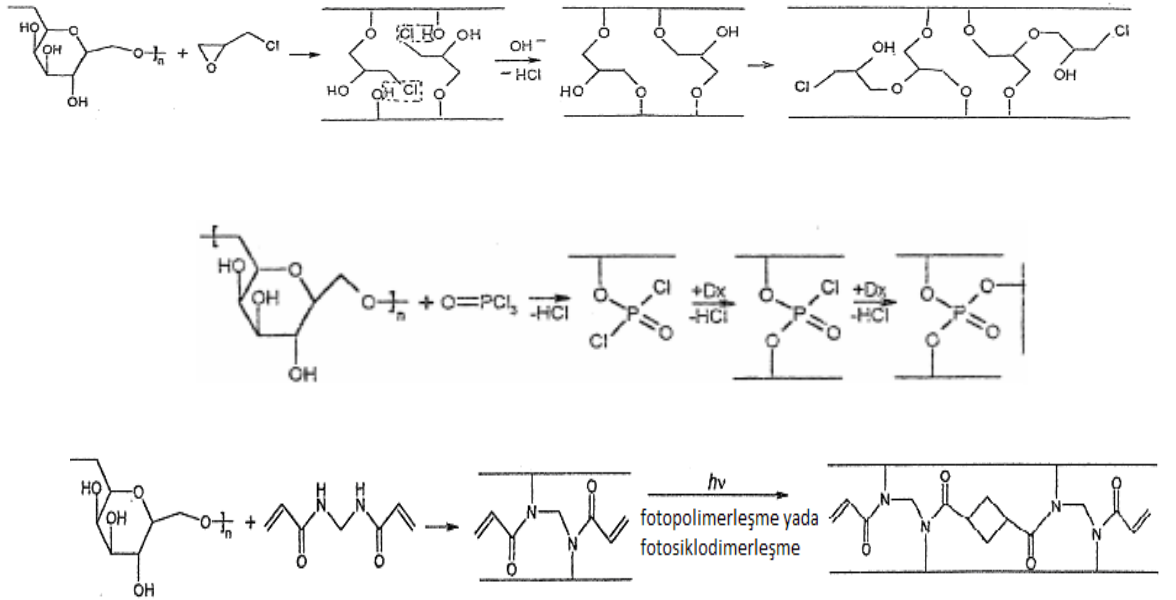
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Gliko-Kabir ve ark. (2000), guar gumu STMP ile çapraz bağlamışlardır. Çapraz bağlanma tepkimesi sonunda guar gum negatif yüklenmiştir. Sentezledikleri hidrojel, metilen mavisi adsorbsiyon ve şişme çalışmalarında kullanmışlardır. Ayrıca guar gumun çapraz bağlanma derecesini belirlemişlerdir (Şekil 2.1).



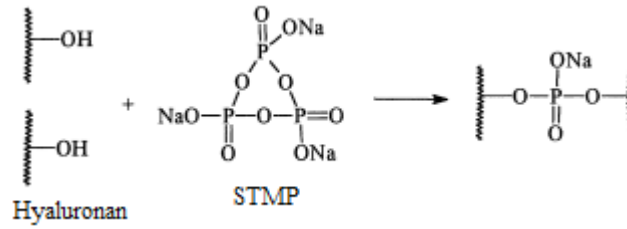
Şekil 2.1. Guar gum ve STMP arasındaki çapraz bağlanma tepkimesi

Güner A. ve ark. (2001), dekstranın 25-50°C aralığında 2,8 N NaOH varlığında epiklorohidrin (ECH), fosforoksi klorür (POCl_3) ve *N,N'*-metilen bisakrilamid (MBAM) ile hidrojelini elde etmişlerdir. Herbir çapraz bağlayıcı için önerdikleri tepkime mekanizması Şekil 2.2’de verilmiştir..



Şekil 2.2. Dekstranın ECH, POCl_3 ve MBAM ile çapraz bağlanma mekanizmaları

Dulong ve ark. (2004), su içinde emülsiyeye haldeki hyaluronanı NaOH ve NaCl varlığında farklı çapraz bağlama yoğunluklarında STMP ile çapraz bağlayarak hidrojelini sentezlemişlerdir. Hidrojin şişme derecesini, farklı derişimlerde sulu NaCl çözeltisinde ölçmüşlerdir. çapraz bağlanma yoğunluğu ve iyonik kuvvetin şişme üzerine etkisini incelemişlerdir. Sonuç olarak hidrojin çapraz bağlanma yoğunluğu ile metilen mavisini absorptaması arasındaki ilişkiyi açıklamışlardır (Şekil 2.3).

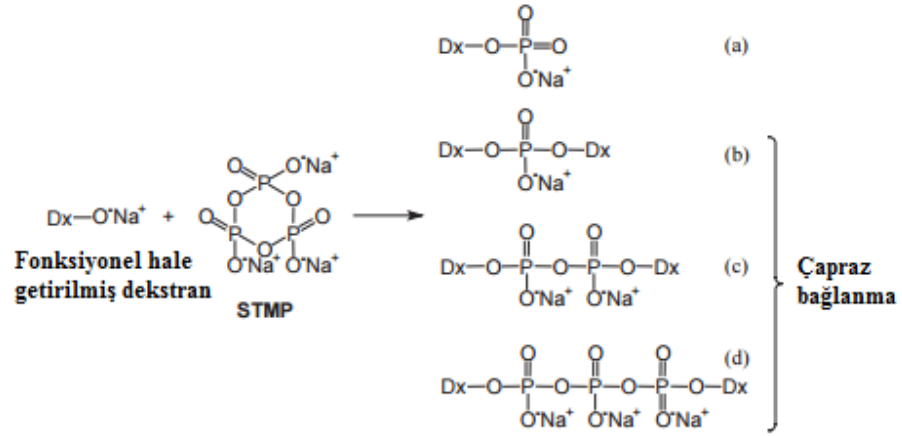


Şekil 2.3. Hyaluronan ile STMP'nin çapraz bağlanma tepkimesi.

Lack ve ark. (2004), pullulanın hidrojinini çapraz bağlayıcı reaktif olan STMP ile bazik koşullar altında sentezlemişler ve reolojik ölçümler yapmışlardır. Tepkimeye giren pullulan, STMP ve NaOH derişimlerinin reolojik özelliklere etkisini araştırmışlardır. Pullulan derişiminin arttırılmasıyla daha dayanıklı bir jel oluşurken, STMP derişiminin artmasıyla jelin reolojik özelliklerinin değişmediğini belirtmişlerdir.

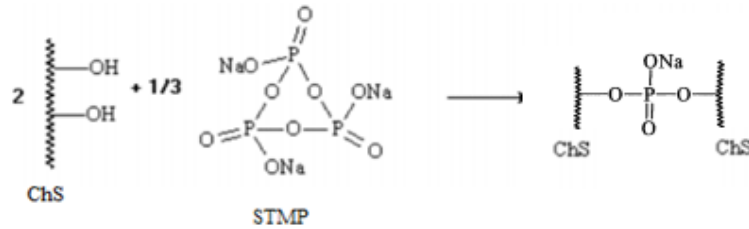
Lin ve ark. (2005), kitosanın (CS) sodyum tripolfosfat (STPP) ve DS ile, iyonotropik çapraz bağlama yöntemiyle kompleks polielektrolit hidrojel mikrokürelerini sentezlemişlerdir. Oluşan mikrokürelerin yapılarını SEM ve elementel analiz ile aydınlatmışlardır. Oluşan mikrokürelerden İpubrofen'in kontrollü salım davranışını araştırmışlardır.

Maire ve ark. (2005), fonksiyonel hale getirilmiş dekstran (alkolat)'ın STMP ile çapraz bağlanarak hidrojinini elde etmişlerdir. 1-1,6 mm çapındaki parçacıklar halinde hazırlanan bu hidrojellerin klinik olarak proteinlere uygulanabileceğini kanıtlamışlardır (Şekil 2.4).



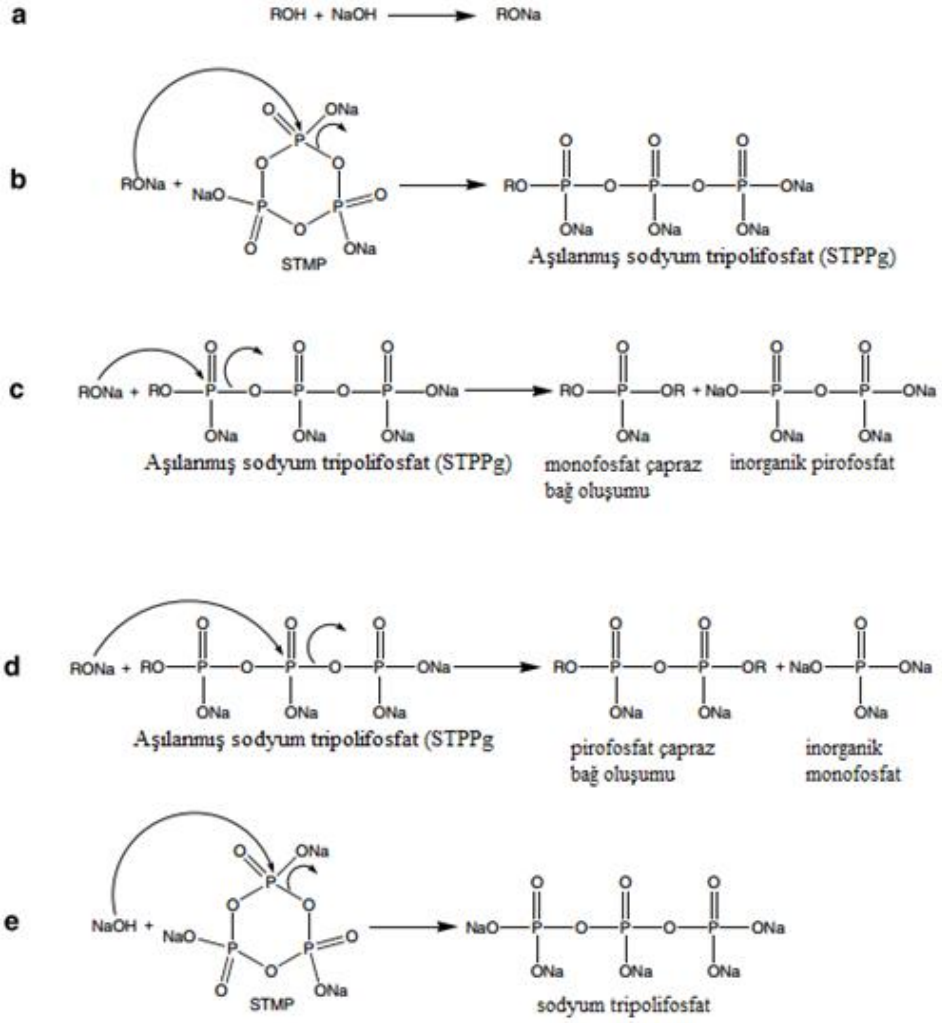
Şekil 2.4. **a)** çapraz bağlanmada yer almayan asılı fosfat grupları; **b)** monofosfat bağı; **c)** bifosfat bağı; **d)** trifosfat bağı.

Cavalcanti ve ark. (2005), suda çözünürlüğü yüksek olan kondroitin sülfatın (ChS), sudaki çözünürlüğünü azaltarak ve suyu absorplama kuvvetini düşürerek ilaç formülasyonu olarak kullanabilmeyi amaçlamışlardır. Bunun için ChS ın STMP ile hidrojelini elde etmişler ve yapısını FTIR ve DSC analizi ile aydınlatmışlardır. (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Kondroitin sülfat ve STMP arasındaki tepkime

Lack ve ark. (2007), metil α -D-glikopiranozidi (Glc-OMe) STMP ile çapraz bağlamışlardır. İlk adımda STMP'nin Glc-OMe ile tepkimesinden, aşılannmış sodyum tripolifosfat (STPPg) elde etmişlerdir. STPPg ikinci kez alkolatla tepkimeye girerek, monofosfat çapraz bağ oluşturmuştur. Elde edilen yapılar NMR spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. (Şekil 2.6).

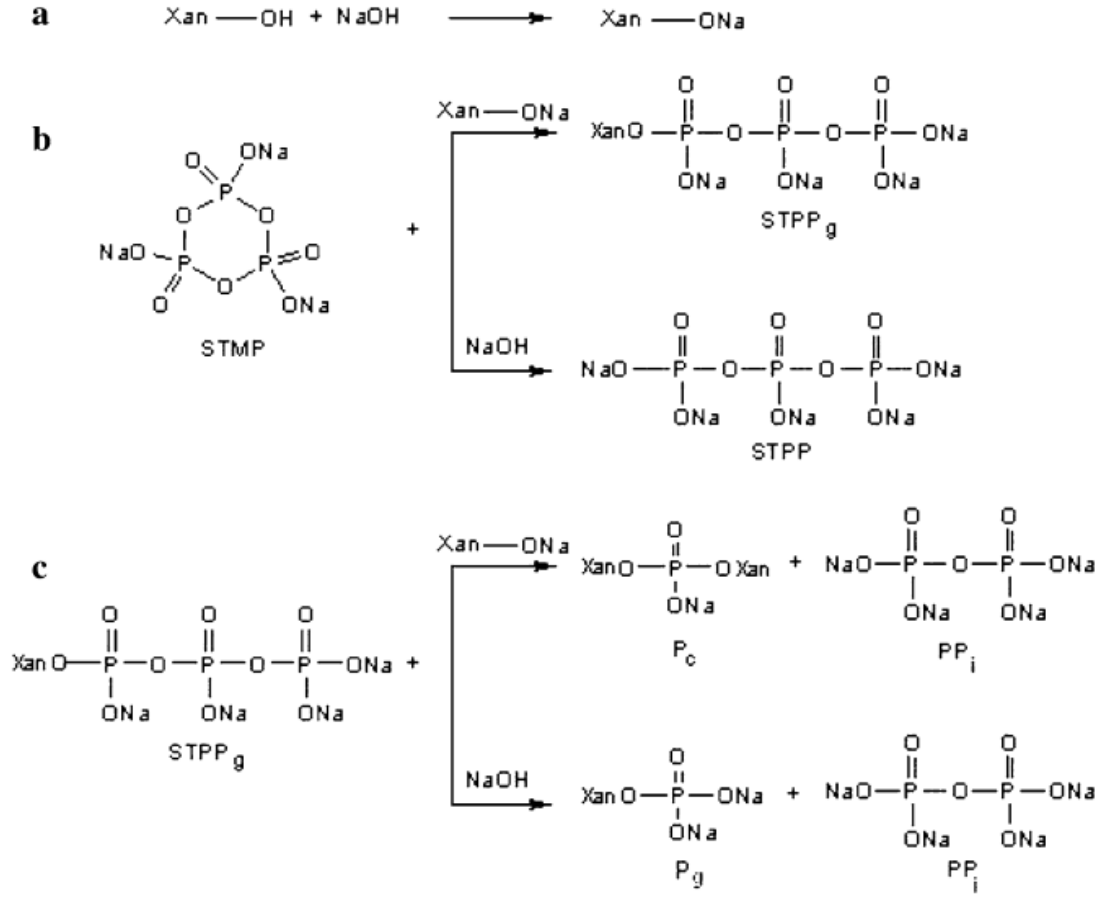


Şekil 2.6. Polisakkaritin (ROH) NaOH ortamında STMP ile tepkimesi. **a)** alkolat oluşumu; **b)** STMP'nin halka açılması; **c)** monofosfat çapraz bağ oluşumu; **d)** pirofosfat çapraz bağ oluşumu; **e)** STMP'nin bazik ortamda bozunma tepkimesi.

Li ve ark. (2009), nişastayı çapraz bağlayıcı olarak STMP kullanarak çapraz bağlamışlardır. Çapraz bağlı nişasta mikroparçacığının yapısını FTIR, XRD ve SEM analizi ile aydınlatmışlardır.

Bejenariu ve ark. (2009), ksantanın (Xan) hidrojelini bazik ortamda çapraz bağlayıcı olarak STMP ile sentezlemişlerdir (Şekil 2.7). Ksantan NaOH ortamında alkolat oluşturmuş ve alkolatın STMP ile tepkimesinden sodyum tripolifosfat (STTP) ve aşılansız sodyum tripolifosfat (STTPg) elde edilmiştir. STTPg nin alkolat ve NaOH ortamında bozunmasıyla hidrojel olan Xan fosfat diesteri ve yan ürünler elde etmişlerdir. Hidrojelini yapısını elementel analiz ve dinamik şişme derecesiyle aydınlatmışlardır.

Model bileşik olarak katyonik bir molekül olan metilen mavisini yüklemişler ve salınım davranışını incelemişlerdir.

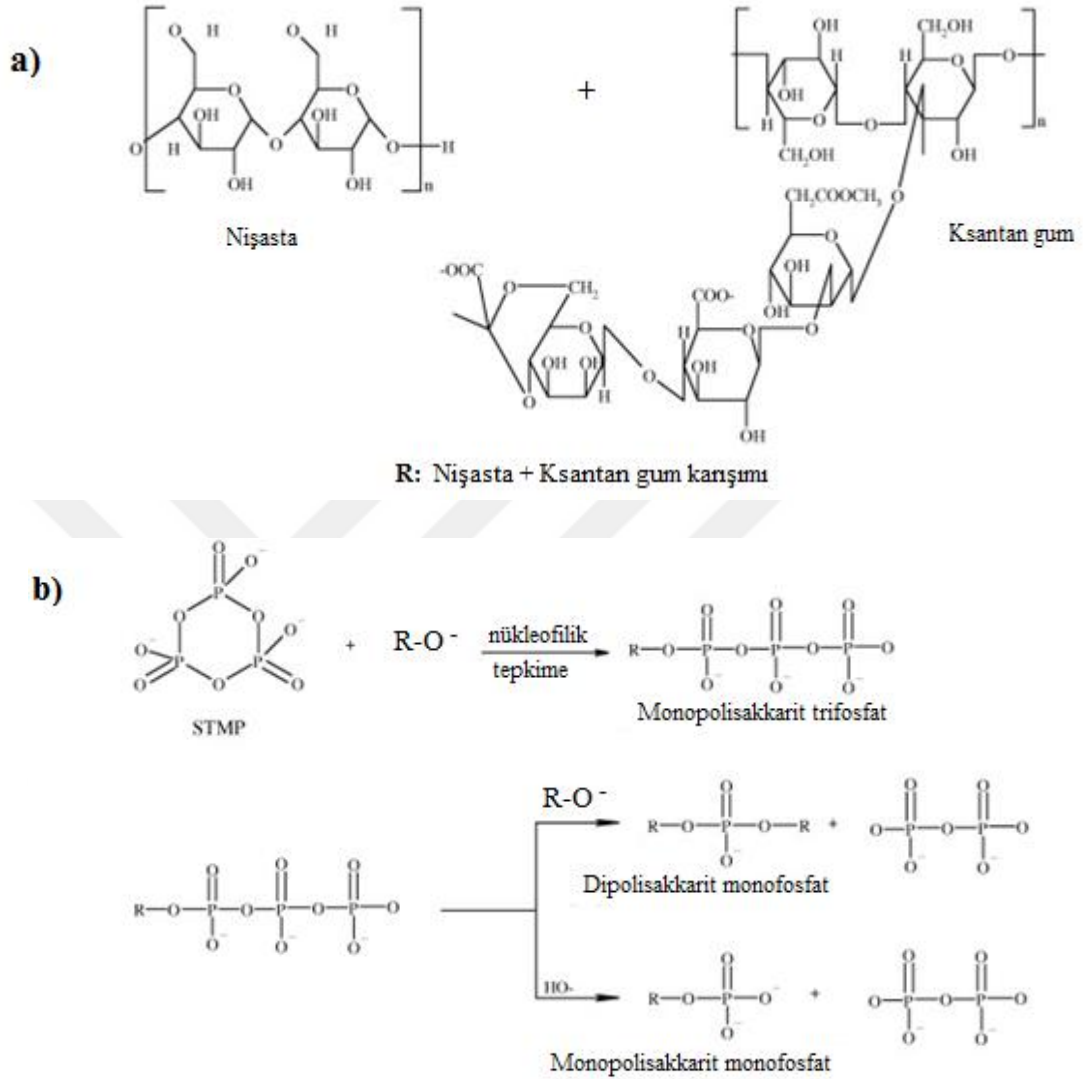


Şekil 2.7. Xan-STMP'nin çapraz bağlanma tepkimesi **a)** alkolat oluşumu; **b)** STMP halkasının açılması; **c)** çapraz bağlanma tepkimesi ve STPP_g'nin bozunma tepkimesi

Autissier ve ark. (2010), doku mühendisliği uygulamalarında kullanmak amacıyla pullulan ve dekstran gibi biyomakromoleküllerin herhangi bir organik çözücü gerektirmeden STMP ile aynı anda dondurup kurutma/çapraz bağlama işlemini yürütmüşlerdir. Bu işlemle istenilen şekile sahip gözenekli yapıların kolayca elde edilebildiğini ve kültür ortamında haftalarca kararlı kalabileceğini 3-D in vitro kültür ve biyomedikal uygulamalar için uygun yapılar elde edilebileceğini bildirmişlerdir.

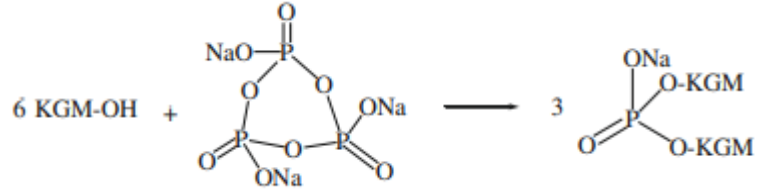
Shalviri ve ark. (2010), nişasta ve ksantan gum polimerlerinin STMP ile hidrojelini elde etmişler ve katı ³¹P-NMR spektroskopisi, FTIR ve SEM kullanarak hidrojelini yapısını aydınlatmışlardır. Hidrojelini şişme kinetiğini incelemişler ve kontrollü salım

sistemlerinde film oluşturu bir madde olarak kullanılabileceğini bulmuşlardır (Şekil 2.8).



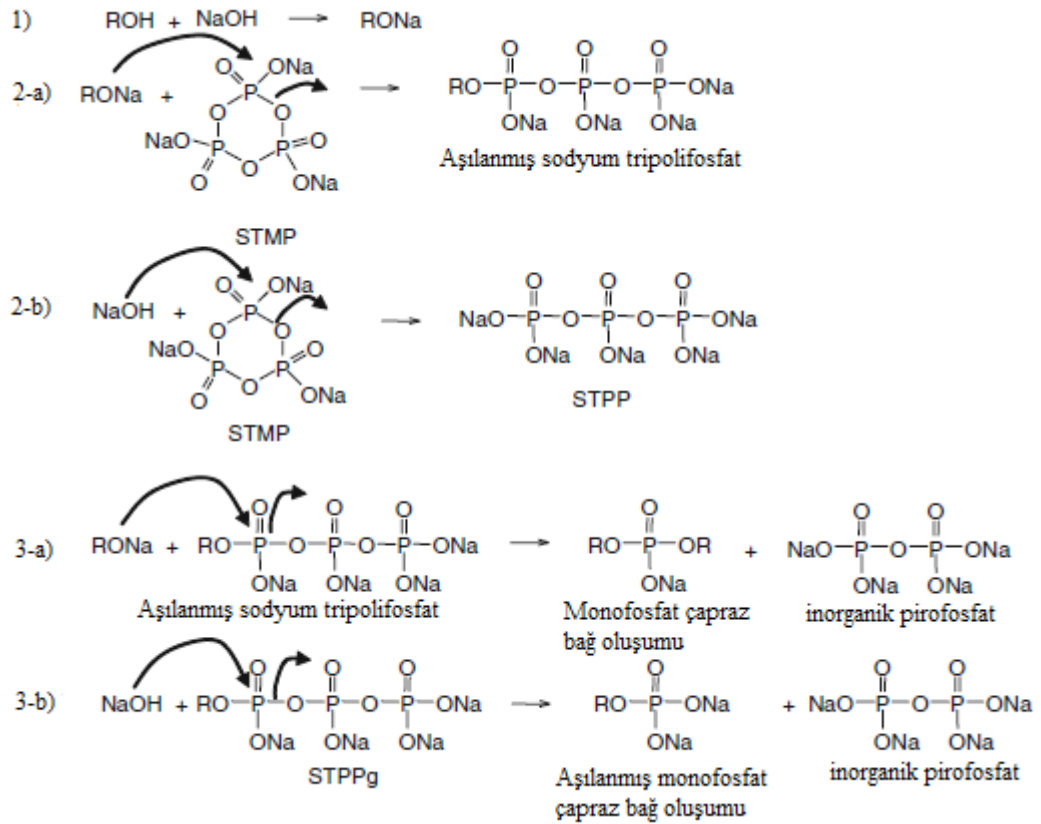
Şekil 2.8. **a)** Nişasta ve ksantan-gum polimerleri; **b)** Nişasta ve ksantan-gum polimer karışımının STMP ile hidrojel eldesi

Liu ve ark. (2010), konjak glükomannan (KGM) ve poli(aspartik asit)in STMP ile pH'ya duyarlı yarı-çapraz bağlı polimer ağ (yarı IPN) hidrojelini elde etmişlerdir. Yarı IPN hidrojinin yapısını, FTIR, yüzey alan analizörü ve SEM ile aydınlatmışlardır. 37 °C'de yapay mide ve bağırsak sıvılarında (pH=2,2 ve pH=7,4 tampon çözeltilerinde) şişme kinetiğini incelemişlerdir. Bu hidrojinin bağırsakta 5-FU ilaç salımı için uygun bir taşıyıcı olabileceğini bulmuşlardır (Şekil 2.9).



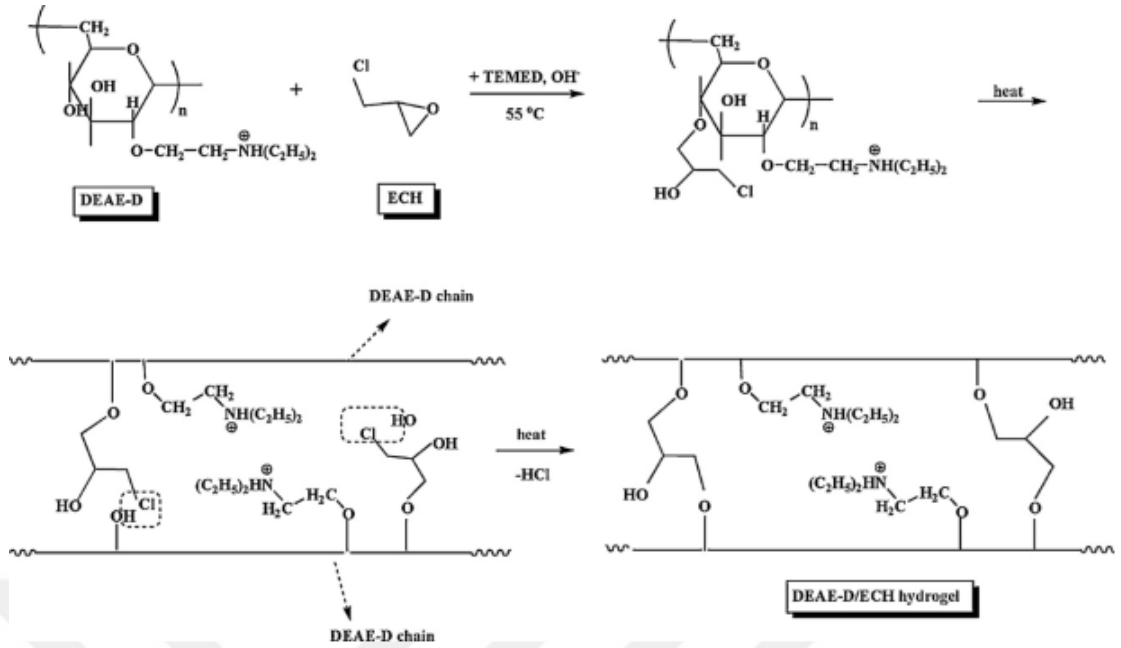
Şekil 2.9. KGM-OH ve STMP den elde edilen çapraz bağlı polimer

Dulong ve ark. (2011), pullulanı STMP ile çapraz bağlayarak elde ettikleri hidrojelini yapısını ^{31}P -NMR çalışmasıyla aydınlatmışlardır (Şekil 2.10).



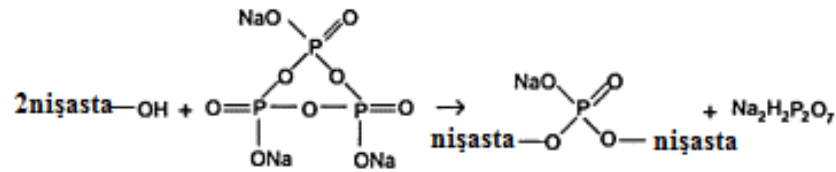
Şekil 2.10. Pullulan'ın STMP ile çapraz bağlanma tepkime mekanizması

Demirbilek ve Dinc (2012), dekstranın katyonik türevi DEAE-D'ı ECH'le tepkimeye sokarak hidrojelini elde etmişler ve tepkime mekanizması önermişlerdir (Şekil 2.11). DEAE-D/ECH hidrojelini FTIR, SEM, TGA, DSC ve şişme kinetiği ile analiz etmişlerdir. Ayrıca hidrojelini Asi nehri sularındaki ağır metal iyonlarını adsorbe etme yeteneğini araştırmışlardır.



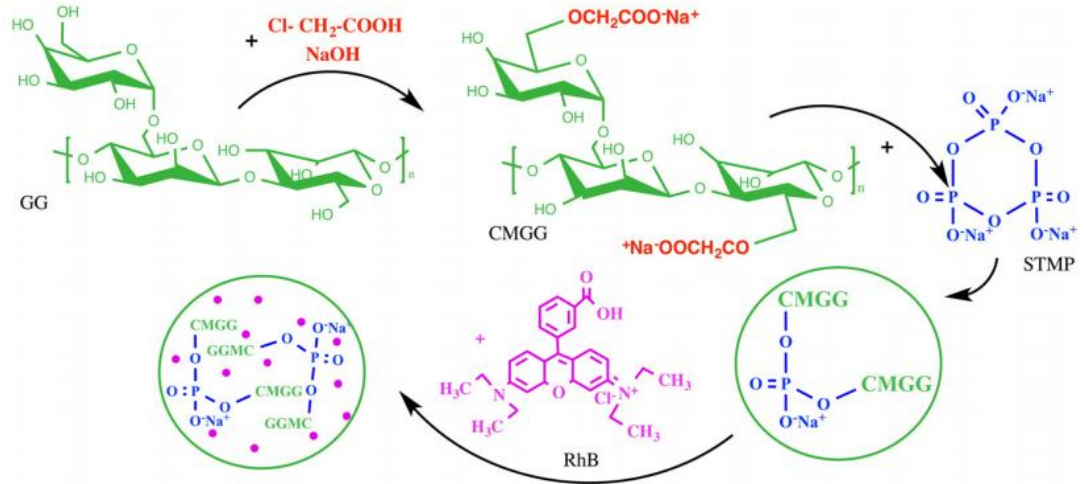
Şekil 2.11. DEAE-D ve ECH arasındaki çapraz bağlanma için yürütülen yan zincir tepkimesi

Gao ve ark. (2014), mısır nişastası ve sonra α -amilaz ve glikoamilaz karışımını hidroliz ederek STMP ile hidrojelini sentezlemişlerdir. Hidrojel örneğin tanecik morfolojisini, şişme gücünü, adsorbsiyon kapasitesini, kristal ve molekül yapısı, erime ve viskozimetrik özelliklerini belirlemişlerdir (Şekil 2.12).



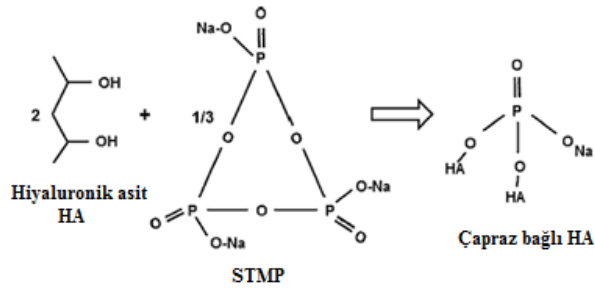
Şekil 2.12. Nişastanın STMP ile hidrojelinin sentezi

Dodi ve ark. (2016), karboksimetil guar gumunun (CMGG), STMP kullanılarak iyonik jelleşmesiyle nanoparçacık elde etmişlerdir. Hidrojel yapıyı FTIR, NMR, GPC, TGA ve Dinamik Işık Saçılım Spektrometresi kullanarak aydınlatmışlardır. Yapay mide ve bağırsak sıvılarında model ilaç olarak Rhodamine B (RhB) yüklenerek UV-Vis ile ilaç salınım davranışı incelenmiştir (Şekil 2.13).



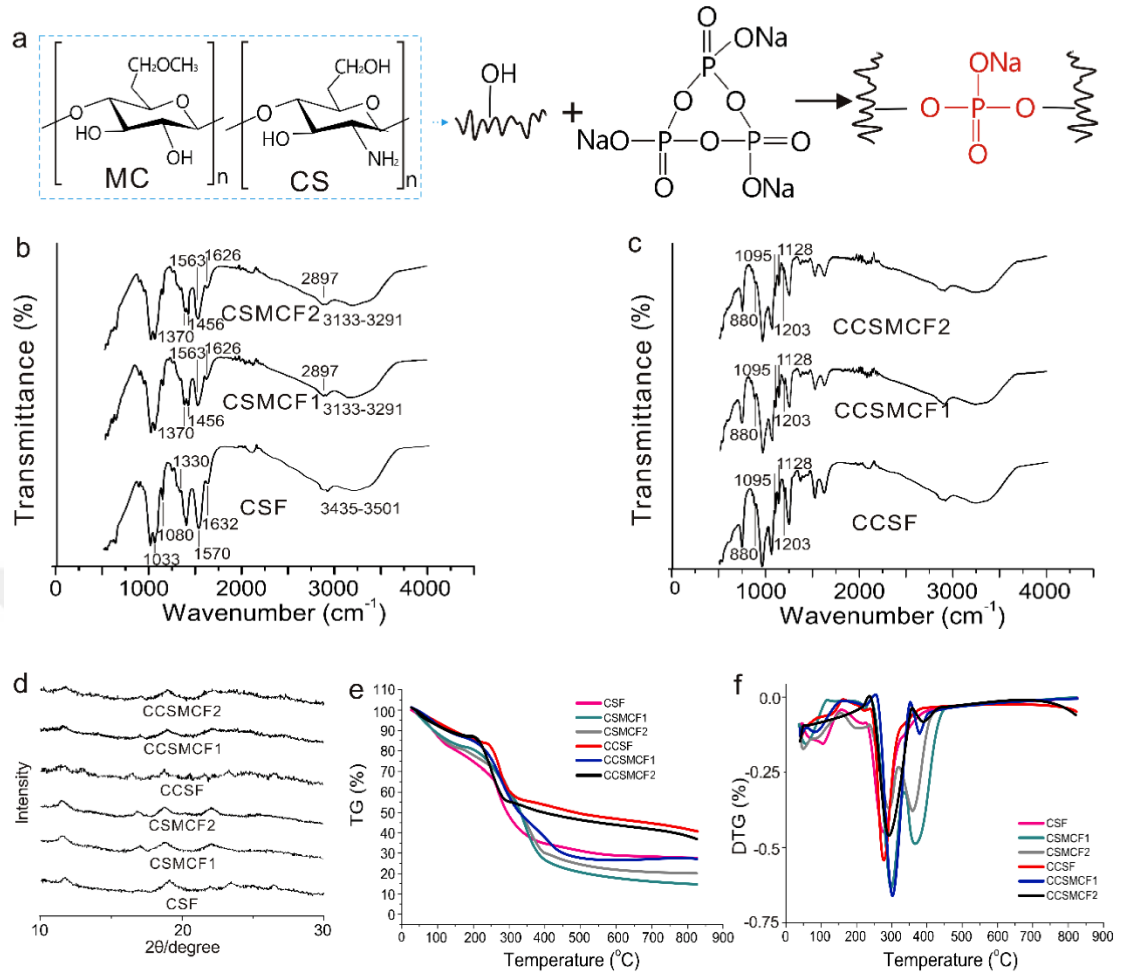
Şekil 2.13. Karboksimetil guar gumu nun STMP ile nanoparçacık oluşum tepkimesi ve yapıya RhB yüklenmesi

Sgorla ve ark. (2016), hiyalüronik asidi STMP ile bazık ortamda çapraz bağlamışlardır. Elde edilen film şeklindeki hidrojel, etil selülozun sulu çözeltisiyle karıştırarak çapraz bağlı biyopolimer elde etmişlerdir. Yapıyı SEM ile aydınlatmışlar ve bağırsak hücrelerine karşı biyoyumluluklarını araştırmışlardır (Şekil 2.14).



Şekil 2.14. Hiyaluronik asit ve STMP arasındaki şematik tepkime

Wang ve ark (2019), kitosan-karboksimetil selüloz kompozit filmini hazırlamak için çapraz bağlayıcı olarak STMP kullanmışlardır (Şekil 2.15). STMP'nin Gıda ambalajlamada kullanılabilmesi için antibakteriyel ve fizikokimyasal özelliklerini geliştirmişlerdir.



Şekil 2.15. **a)** Kitosan ve karboksimetil selüloz polisakkaritleri ve STMP arasındaki çapraz bağlanma tepkimesi; **b)** Çapraz bağlanmamış filmlerin FTIR analizi; **c)** Çapraz bağlanmış filmlerin FTIR analizi; **d)** Hazırlanan filmlerin XRD kırınımaları; **e)** Filmlerin TGA termogramları; **f)** DTG eğrileri

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

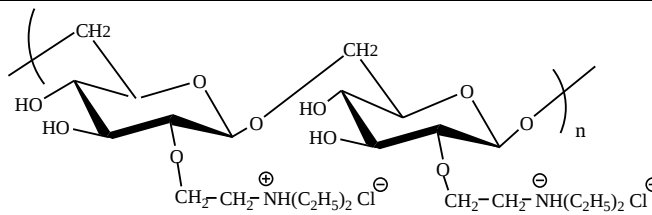
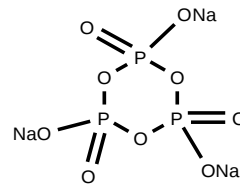
Sentez ve yapı aydınlatma aşamasında kullanılan cihazlar ve marka/modelleri Çizelge 3.1’de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Kullanılan cihazlar ve marka/modelleri

Cihaz Adı	Marka/Model
DSC	Mettler-Toledo
FTIR	Shimadzu IRAffinity-1S
Katı NMR ^{13}C -CP/MAS	Jeol ECz 500R NMR
Seyreltik Çözelti Viskozimetresi	Fungilab/Premium
SEM	Jeol 5500 / Oxford Inca – X
Sıcaklık, İletkenlik ve pH Ölçme Cihazı	Isolab
TGA	Mettler-Toledo
Ultrasonik Banyo	Kudos / SK321OHP
Vakum Etüvü	Cryste
XRD	Rigaku Smart Lab

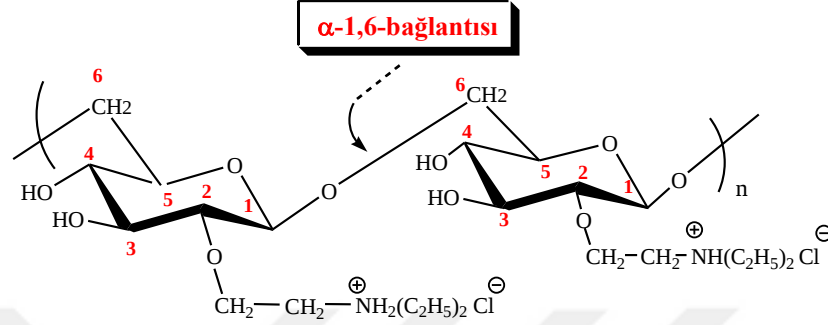
Tezde kullanılan kimyasal maddeler ve yapıları Çizelge 3.2.’de verilmiştir.

Çizelge 3.2. Kullanılan kimyasal maddeler ve yapıları

Kimyasalın IUPAC Adı	Yapısı	Ticari adı
DEAE-D hidroklorür ($M_w > 500000 \text{ g/mol}$) ($\text{pH} = 5,5-7,5$)		Sigma-Aldrich
Sodyum trimetafosfat		Sigma-Aldrich
Hidroklorik asit	HCl	Merck
Potasyum klorür	KCl	Merck
Sodyum hidroksit	NaOH	Merck
Sodyum tetraborat dekahidrat (Boraks)	$\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10 \text{ H}_2\text{O}$	Lachema

3.1.1. Dietilaminoetil dekstran hidroklorür (DEAE-D)

Dietilaminoetil dekstran hidroklorür (DEAE-D), α -(1→6) bağılı glikopiranozil tekrarlanan birimleri içeren polikatyonik susuz bir glikoz polimeridir (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. DEAE-D'nin α -(1→6) bağlantısı

DEAE-D toz halinde oda sıcaklığında 3 yıl depolanabilir. Çözelti halinde ise ortam sıcaklığında pH 4-10 arasında dayanıklıdır. Dekstran zinciri asidik ortamda ve yüksek sıcaklıkta monomerlerine ayrılmaktadır.

3.1.2. Sodyum trimetafosfat

Sodyum trimetafosfat (STMP), siklik bir trifosfattır ve genel olarak polisakkaritler için etkili bir çapraz bağlayıcıdır. İnsanlar üzerinde olumsuz etkileri olmayan, toksisitesi düşük ve suda iyi çözünebilen bir tuzdur.

3.1.3. Tampon çözeltiler

pH:2 tampon çözeltisinin hazırlanması için, 13 mL 0,2 M HCl üzerine 50 mL 0,2 M KCl çözeltisi ilave edilmiştir.

pH:10 tampon çözeltisinin hazırlanması için, 100 mL 0,025 M Na₂B₄O₇·10H₂O (Boraks) çözeltisi üzerine 36,6 mL 0,1 M NaOH çözeltisi ilave edilmiştir.

3.2. Yöntem

3.2.1. DEAE-D/STMP Hidrojelinin Sentezi

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

Deney No	n_{DEAE-D}/n_{STMP}	Jelleşme
1	1/1	gözlenmedi
2	2/1	gözlenmedi
3	3/1	gözlenmedi
4	4/1	gözlendi
5	5/1	gözlendi

1,0 M 2 mL NaOH çözeltisine 0,5633 g DEAE-D eklenip 40 °C’de yarım saat ultrasonik banyoda karıştırılmıştır. Sonra üzerine çapraz bağlayıcı olarak STMP’nin 0,409 M sulu çözeltisinden 1 mL eklenmiş ($n_{DEAE-D}/n_{STMP} = 5$) ve 40 °C’de ultrasonik banyoda bekletilmiştir. Tepkimenin 10. dakikasında jelleşme başlamıştır, tepkime kabı 45 dakika ultrasonik banyoda bekletilmiş ve elde edilen hidrojin yapısındaki jelleşmeyen DEAE-D (monomer) ve/veya STMP (çapraz bağlayıcı) birkaç gün saf suyla yıkanarak uzaklaştırılmıştır. Saf sudan geçirilen hidrojel önce oda sıcaklığında ve sonra vakum etüvünde 40 °C’de P_2O_5 varlığında kurutulmuştur. % verim (% jelleşme) hesaplanmıştır.

3.2.2. Yapıların Aydınlatılmasında Yürütülen Analizler

3.2.2.1. Katı NMR ^{13}C -CP/MAS Analizi

Analizler JEOL ECZ 500R NMR cihazında 6kHz spin hızında 5s durulma süresi verilerek katı NMR ^{13}C -CP/MAS tekniği ile alınmıştır.

3.2.2.2. FTIR Analizi

Sentezlenen hidrojin FTIR analizi Shimadzu IR Affinity-1S model FTIR spektrometresi ile 400-4000 cm^{-1} aralığında yapılmıştır.

3.2.2.3. Dinamik Viskozite Ölçümü

DEAE-D/STMP sisteminin ($n_{DEAE-D}/n_{STMP} = 5$) jelleşme tepkimesi 1 M 2 mL NaOH çözeltisinde 40,0 °C’de Fungilab Çözelti Viskozimetresi ile gözlenmiştir. Düşük

viskozite adaptörü olarak LCP spini kullanılmış ve spin hızı 2 RPM olarak ayarlanmıştır. Viskozimetrenin tekrarlanabilirliği % 0,2 ve termometrenin doğruluğu $\pm 0,1$ °C'dir.

3.2.2.4. TGA Analizi

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

3.2.2.5. DSC Analizi

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

3.2.2.6. XRD Analizi

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

3.2.2.7. SEM Analizi

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

3.2.2.8. DEAE-D/STMP Hidrojelinin Hesaplanan Yapısal Parametreleri

3.2.2.8.1. % Jelleşme

Tepkimeye giren maddelerin (DEAE-D + STMP) başlangıçtaki ağırlığı (w_o) ve sonra monomer ve safsızlıkların uzaklaştırılmasından sonraki ağırlığı (w) alınarak % Jelleşme değeri aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır:

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

w = Hidrojelin yıkanıp kurutulduktan sonraki ağırlığı

w_o = Tepkimeye giren maddelerin (DEAE-D + STMP) başlangıçtaki ağırlığı

3.2.8.2. % Şişme Derecesi

Hidrojelin 30 °C’de, destile suda, pH:2 ve pH:10 tampon çözeltilerinde zamana karşı ağırlıkça şişme ölçümleri yapılmış ve % şişme derecesi Eşitlik 3.2 ile hesaplanmıştır.

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

w_t = Hidrojelin t anındaki şişmiş ağırlığı

w = Hidrojelin kuru haldeki ağırlığı

3.2.8.3. Şişme Oranı

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

$$\text{Şişme Oranı} = \frac{w_d}{w} \quad (3.3)$$

3.2.8.4. Dengedeki Hidrojelin Su İçeriği

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

$$\text{Dengedeki Su İçeriği (\%)} = \frac{w_d - w}{w_d} \times 100 \quad (3.4)$$

w_d = Hidrojelin suda şişerek dengeye geldiği andaki ağırlığı

w = Hidrojelin şişmeden önceki ağırlığı

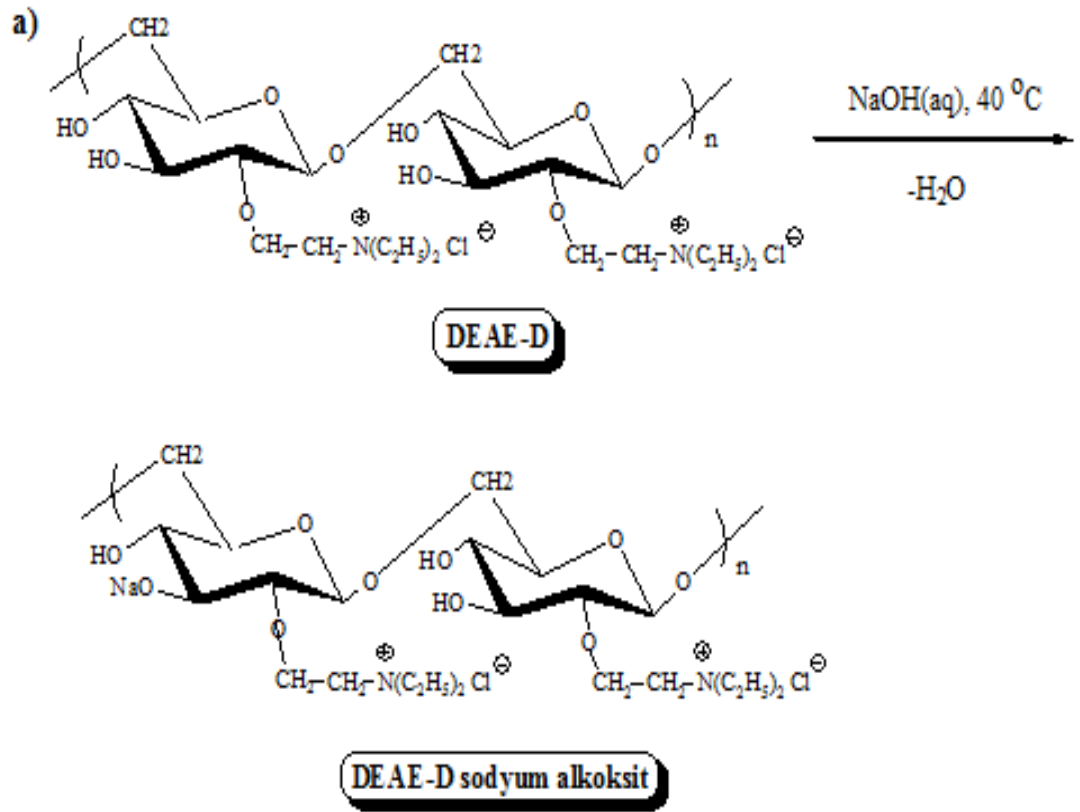
3.2.8.5. Dengede Maksimum % Şişme Değeri

DEAE-D/STMP hidrojinin destile suda, pH=2 ve pH=10 tampon çözeltilerinde 30 °C’de, zamana karşı % şişme derecesi değerleri (Eşitlik 3.2 ile hesaplanarak bulunan değerler) grafiğe geçirilerek kinetik şişme eğrisi oluşturulmuş ve dengede maksimum % şişme değeri belirlenmiştir.

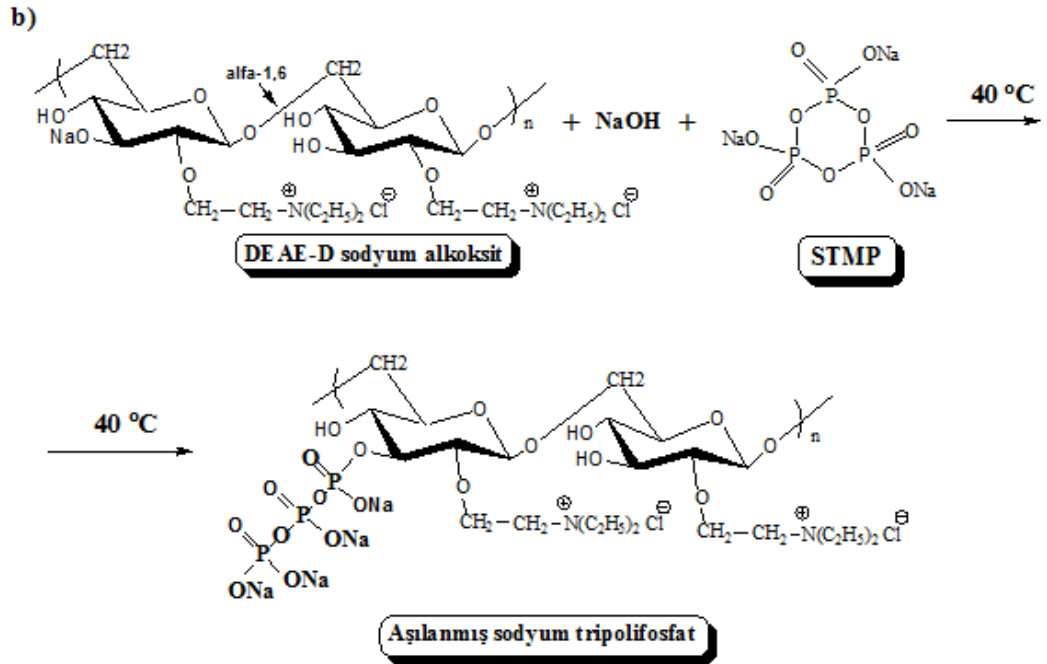
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

4.1. DEAE-D/STMP Hidrojelinin Sentezi

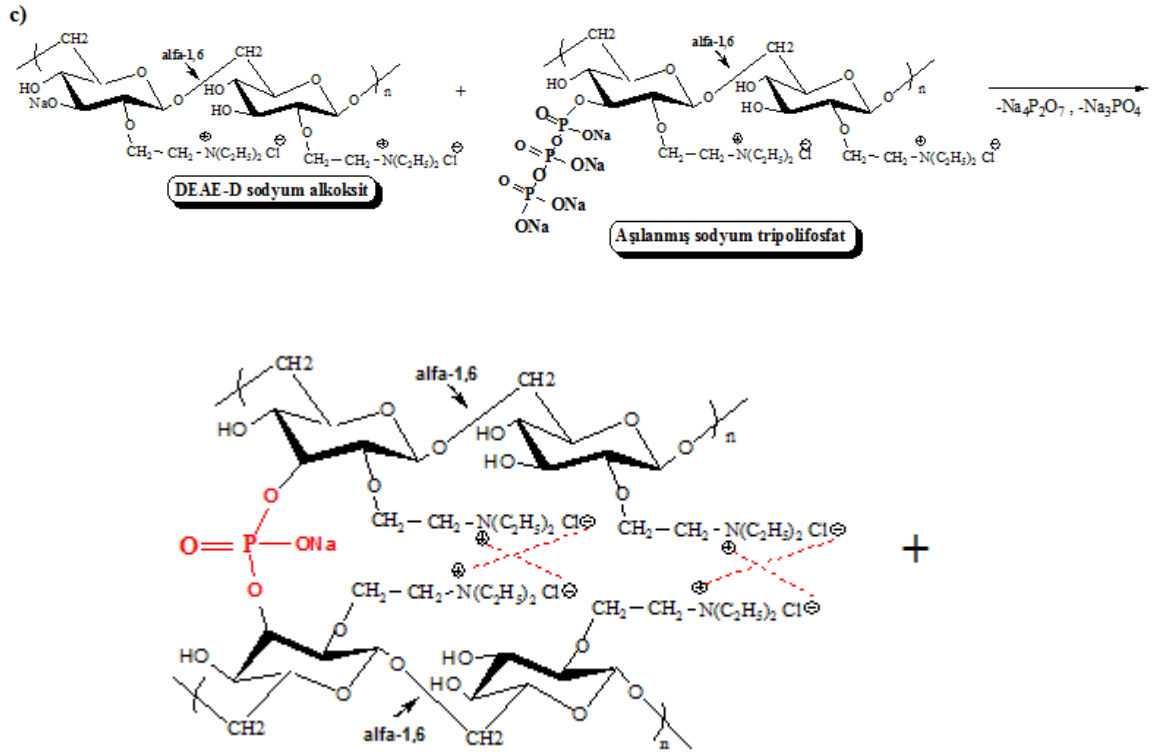
Bu çalışmada DEAE-D'nin hidroksil yan gruplarının STMP ile bazik ortamda nükleofilik tepkimeyle polimerik hidrojel sentezi yürütülmüştür. DEAE-D'nin STMP ile tepkimesinde önce, DEAE-D, NaOH ile tepkimeye girerek, dietilaminoetil dekstran sodyum alkolat oluşur (Şekil 4.1.a). Sonra oluşan alkolatla STMP'nin tepkimesinden önce aşılarmış sodyum tripolifosfat oluşur (Şekil 4.1.b). Daha sonra tepkimenin devamında monofosfat ve pirofosfat çapraz bağlı hidrojellerin sentezlendiği düşünülmektedir (Şekil 4.1.c).



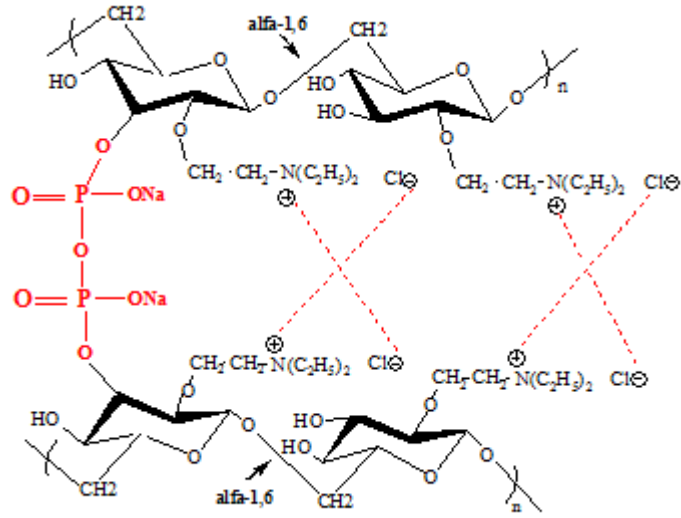
Şekil 4.1 a) DEAE-D'nin bazik ortamda aktifleştirilmesi



Şekil 4.1. b) Aktifleştirilmiş DEAE-D'ın bazik ortamda STMP ile tepkimesi

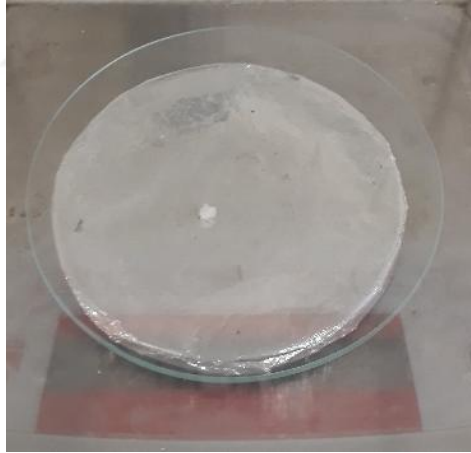


Şekil 4.1. c) DEAE-D ve STMP arasında gerçekleşen tepkimede monofosfat çapraz bağlar ve fiziksel çapraz bağlar



Şekil 4.1. **c) devamı** DEAE-D ve STMP arasında gerçekleşen tepkimede pirofosfat çapraz bağlar ve fiziksel çapraz bağlar

Tepkime verimi (jelleşme) % 72 olarak bulunmuştur. Elde edilen çapraz bağlı DEAE-D/STMP hidrojelinin fotoğrafı Şekil 4.2’de verilmiştir.



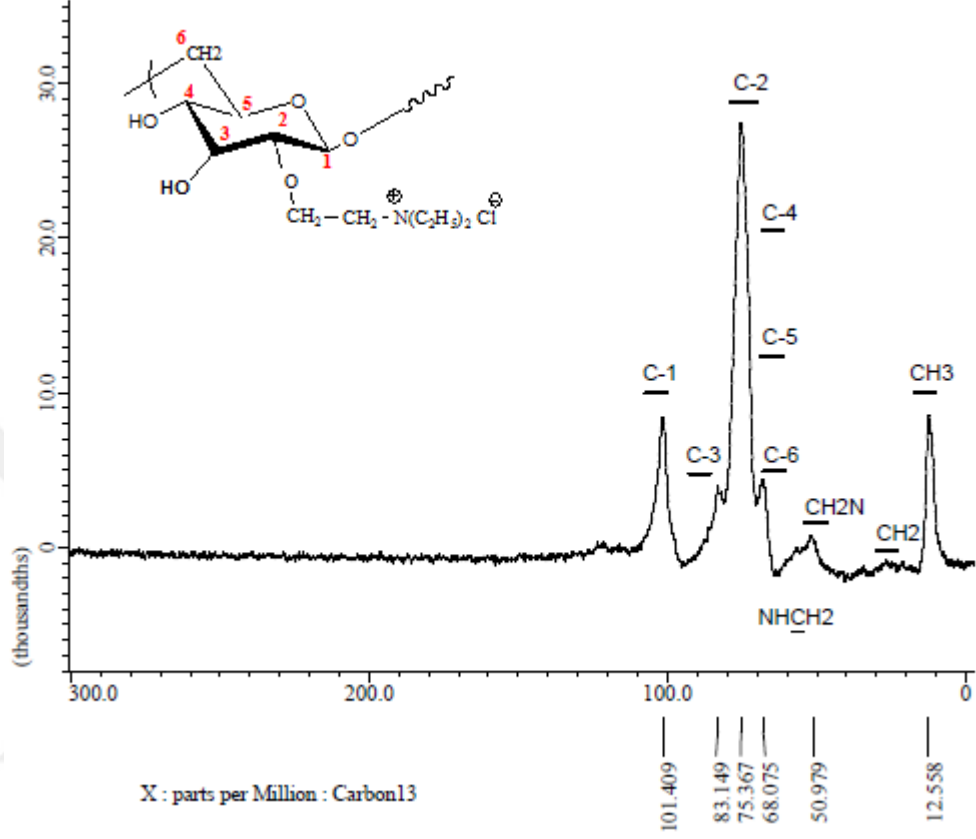
Şekil 4.2. Sentezlenen DEAE-D/STMP hidrojelinin fotoğrafı

Elde edilen DEAE-D/STMP hidrojelinin FTIR, katı NMR ^{13}C -CP/MAS, TGA, DSC, SEM, elementel analiz ve XRD ile yapı aydınlatılması yapılmıştır.

4.2.Yapısal Aydınlatma

4.2.1. Katı NMR ^{13}C -CP/MAS Analiz Sonuçları

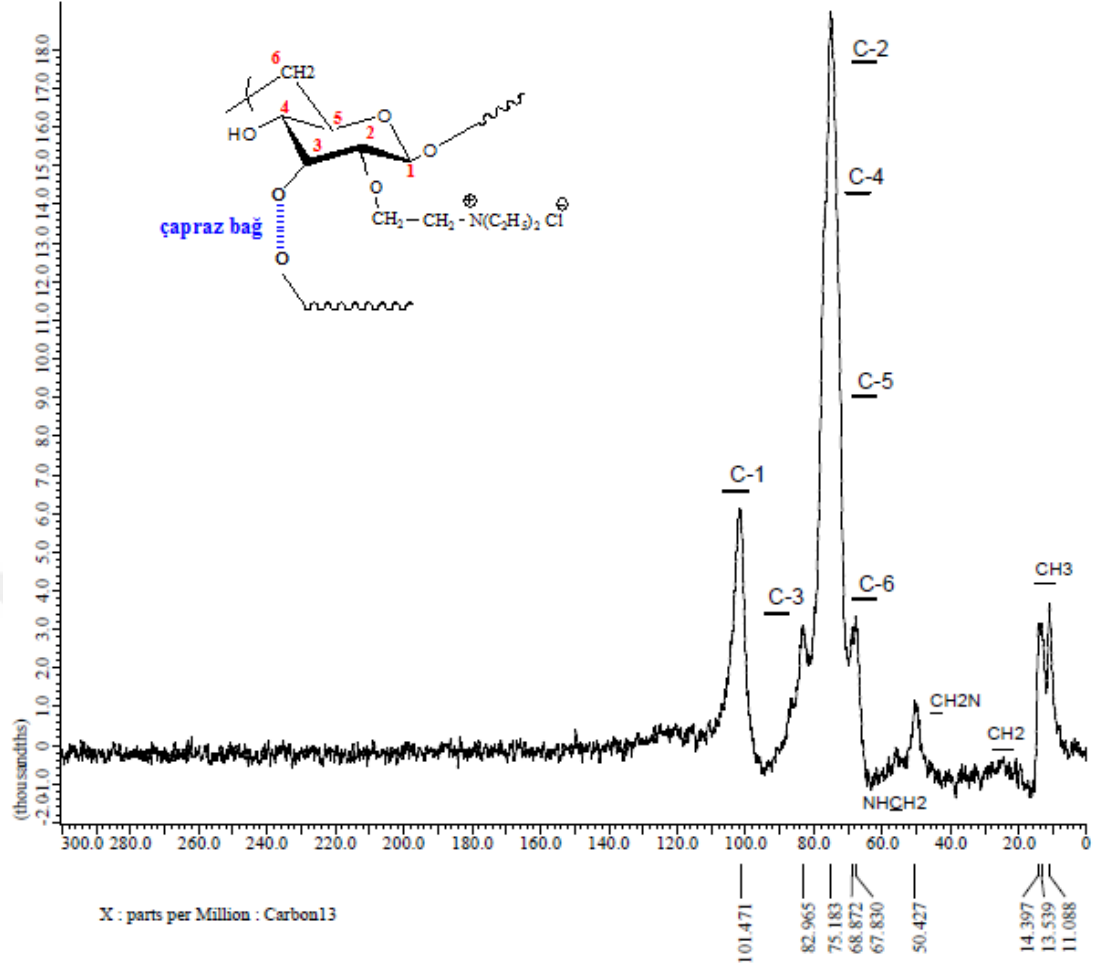
DEAE-D polimerinin ve DEAE-D/STMP hidrojelinin katı NMR ^{13}C -CP/MAS spektrumları sırasıyla Şekil 4.3 ve Şekil 4.4’de verilmiştir.



Şekil 4.3. DEAE-D polimerinin katı NMR ^{13}C -CP/MAS spektrumu

DEAE-D için katı NMR ^{13}C -CP/MAS spektrumundan belirlenen δ kayma değerleri aşağıda verilmiştir:

^{13}C -CP/MAS NMR, δ (ppm) = 35,00 (CH_2N); 44,84 (CH_3); 50,98 (CH_2N); 68,08 (Dx C-6); 73,20 (Dx C-4); 70,30 (Dx C-5); 75,37 (Dx C-2); 83,15 (Dx C-3); 101,409 (Dx C-1, anomeric carbon).



Şekil 4.4. DEAE-D/STMP hidrojelinin katı NMR ^{13}C -CP/MAS spektrumu

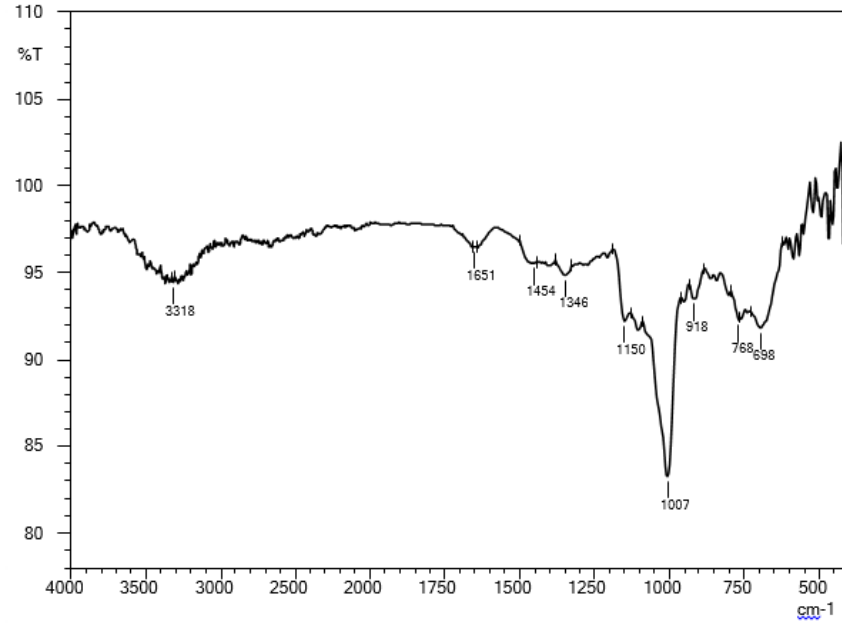
DEAE-D/STMP hidrojeli için katı NMR ^{13}C -CP/MAS spektrumundan belirlenen δ kayma değerleri aşağıda verilmiştir:

^{13}C -CP/MAS NMR δ (ppm) = 36,56 (CH_2N); 44,84 (CH_3); 50,98 (CH_2N); 56,00 (NHCH_2); 68,08 (Dx C-6); 73,20 (Dx C-4); 70,30 (Dx C-5); 75,37 (Dx C-2); 83,15 (Dx C-3); 101,409 (Dx C-1, anomerik carbon).

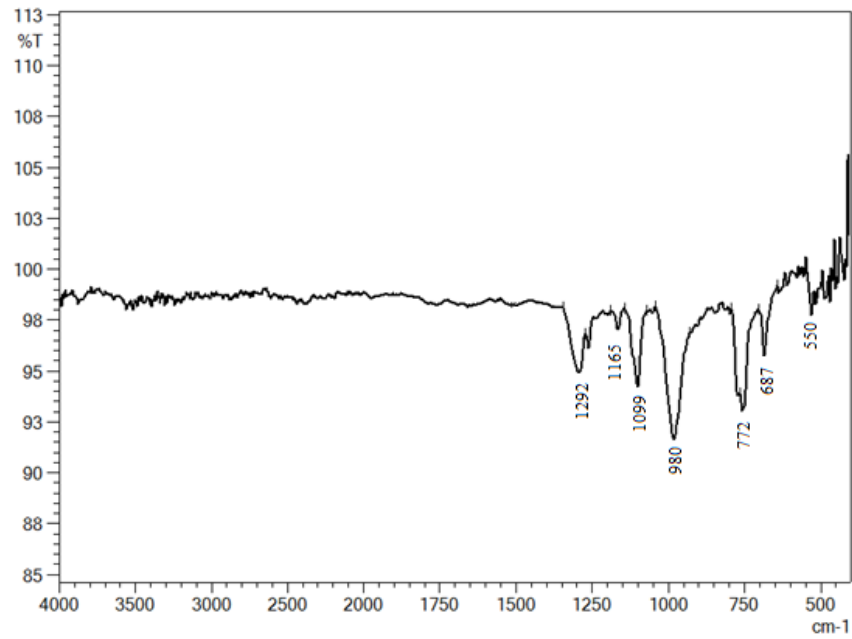
DEAE-D ve DEAE-D/STMP hidrojelinin NMR spektrumları karşılaştırıldığında $\delta=60$ -120 ppm aralığında gözlenen pikler dekstranın karbonlarına ait piklerdir (Nebhani ve ark. 2016; Capitani ve ark., 2001). $\delta=0$ -60 ppm aralığında ise küçük farklılıklar gözlenmiştir. Özellikle hidrojel spektrumunda $\delta=20$ -30 ppm ve $\delta=50$ -60 ppm aralığındaki pikler ikiye yarılmıştır. Bu farklılıkların çapraz bağlanmadan dolayı olduğu düşünülmüştür.

4.2.2. FTIR Analiz Sonuçları

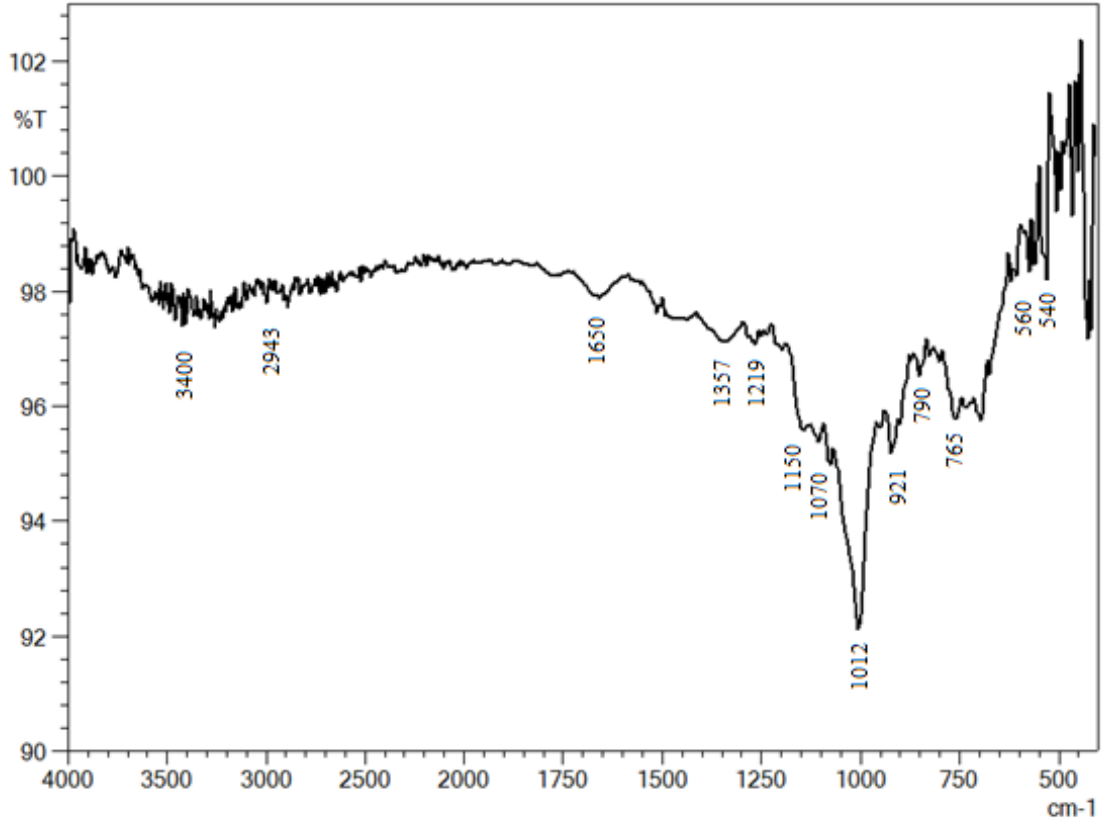
DEAE-D, STMP ve DEAE-D/STMP hidrojelinin FTIR spektrumları sırasıyla Şekil 4.5, Şekil 4.6 ve Şekil 4.7’de verilmiştir.



Şekil 4.5. DEAE-D’ın FTIR Spektrumu.



Şekil 4.6. STMP’nin FTIR Spektrumu



Şekil 4.7. DEAE-D/STMP hidrojelinin FTIR spektrumu

Hem DEAE-D spektrumunda hem de DEAE-D/STMP hidrojelinde görülen 3300 cm^{-1} civarındaki yayvan ve asimetrik pik H-bağlı OH gerilme bandını göstermektedir. (Demirbilek ve Dinc, 2012).

STMP'nin FTIR spektrumunda 1292 cm^{-1} 'de görülen P=O piki, çapraz bağlanmadan sonra 1357 cm^{-1} ve 1219 cm^{-1} 'de iki zayıf pik olarak gözlenmiştir. Hidrojelde 1070 cm^{-1} 'de P-O-C pikinin görülmesi STMP halkasının açılıp DEAE-D ile çapraz bağlandığını gösterir (Li ve ark., 2014). Hidrojel oluştuktan sonra 921 cm^{-1} 'de P-O-P bandının görülmesi pirofosfat çapraz bağlanmanın oluştuğunu gösterir (Cavalcanti ve ark., 2005).

DEAE-D, STMP ve DEAE-D/STMP hidrojelinin FTIR spektrumlarında gözlenen pikler ve ilgili fonksiyonel gruplar Çizelge 4.1'de verilmiştir.

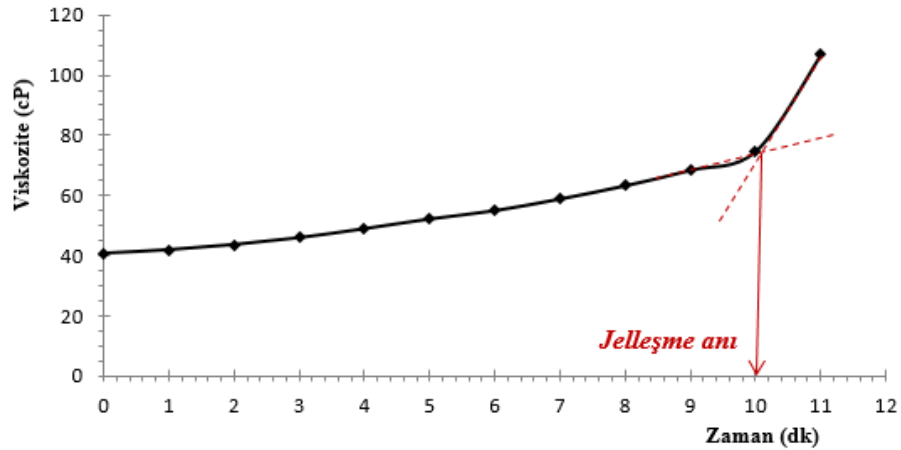
Çizelge 4.1. FTIR analiz sonuçları

Dalga sayısı, cm^{-1}			Fonksiyonel Grup
DEAE-D	STMP	DEAE-D/STMP hidrojeni	
3318 (y)	-	3300 (y)	O-H gerilmesi
1651 (z)	-	1650 (z)	O-H eğilme, N-H bükülmesi
1454 (z)	-	-	C-C gerilmesi
1346 (o)	-	1357 (o)	C-N gerilmesi
-	1292(o)	1357 (o)	P=O
1150 (o)	1165(z)	1150 (z)	P-O
1007 (ş)	-	1012 (ş)	C-N gerilmesi
-	1099(o)	1070(z)	P-O-Na
-	980(ş)	921 (z)	P-O-P
918 (o)	-	921 (z)	C-O gerilmesi
768 (z)	-	765 (o)	C-Cl gerilmesi
-	772(o)	790 (z)	P-O-C
549 (z)	-	540 (o), 560(z)	C-Cl gerilmesi

ş:şiddetli, o:orta, y:yayvan, z:zayıf

4.2.3. Dinamik Viskozite Sonuçları

DEAE-D ve STMP arasında gerçekleşen jelleşme tepkimesi sırasında yapıdaki dinamik değişiklik (çözeltilerden jel haline değişim) Fungilab Dijital Döner Seyreltik Çözelti Viskozimetresiyle izlenmiş ve ölçülen dinamik viskozite değerleri zamana karşı grafiğe geçirilerek DEAE-D/STMP ikili sisteminin jelleşme anı belirlenmiştir.



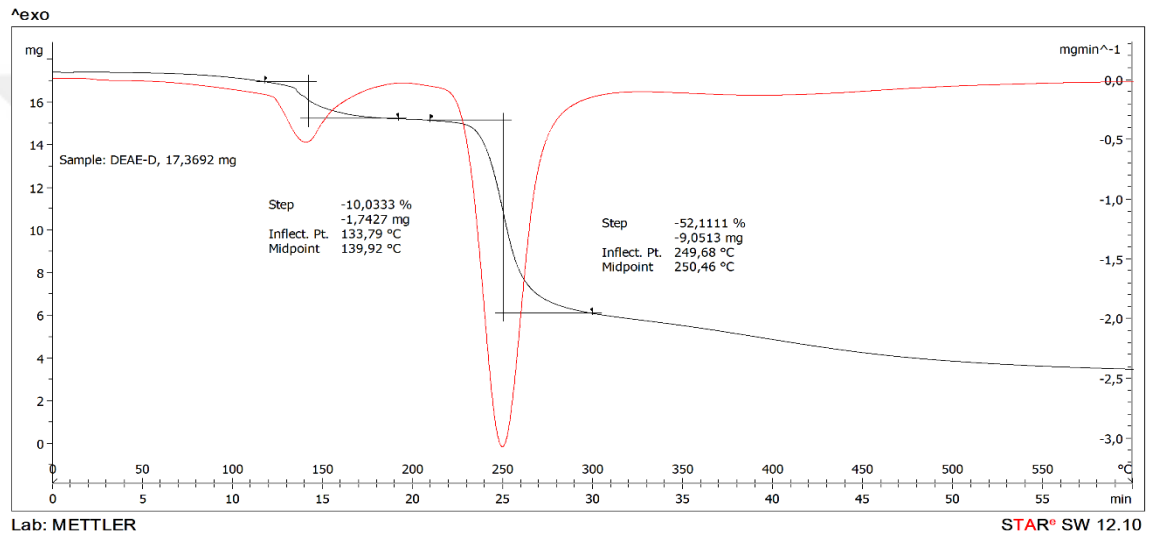
Şekil.4.8. DEAE-D/STMP ikili sisteminin zaman-viskozite eğrisi.

Şekil 4.8’de de görüldüğü gibi viskozite zamanla artmaktadır. $t=0$ anında viskozite 40,77 cP iken, 11. dakikada maksimum değer olan 106,86 cP’a ulaşmıştır. 10. dakikada

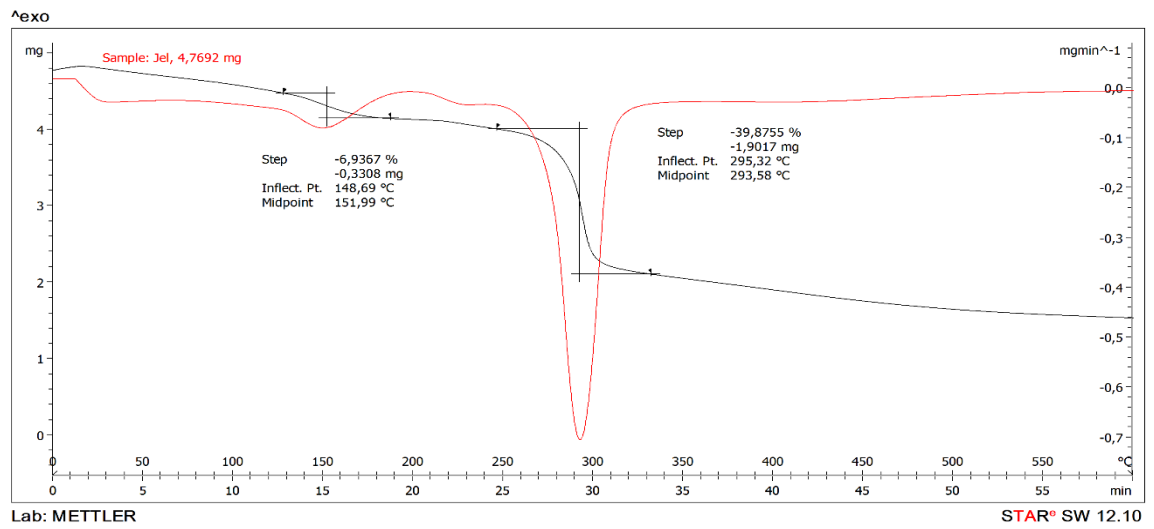
jelleşme anıdır, bu nokta jelleşmenin başladığı noktadır ve viskozitede meydana gelen ani artış jelleşme tepkimesinin tamamlandığını göstermektedir.

4.2.4. TGA Analiz Sonuçları

DEAE-D'ın ve DEAE-D/STMP hidrojelinin N₂ atmosferinde 0-900 °C sıcaklık aralığında TGA analizleri yapılmış termogramlar Şekil 4.9 ve Şekil 4.10'da ve analiz sonuçları Çizelge 4.2' de verilmiştir.



Şekil.4.9. DEAE-D polimerinin TGA/DTG termogramı



Şekil.4.10. DEAE-D/STMP hidrojelinin TGA/DTG termogramı

DEAE-D ve DEAE-D/STMP hidrojeline ait bozunmaya başlama sıcaklıkları Çizelge 4.2’de verilmiştir.

Çizelge 4.2. DEAE-D ve DEAE-D/STMP hidrojelinin TGA analiz sonuçları

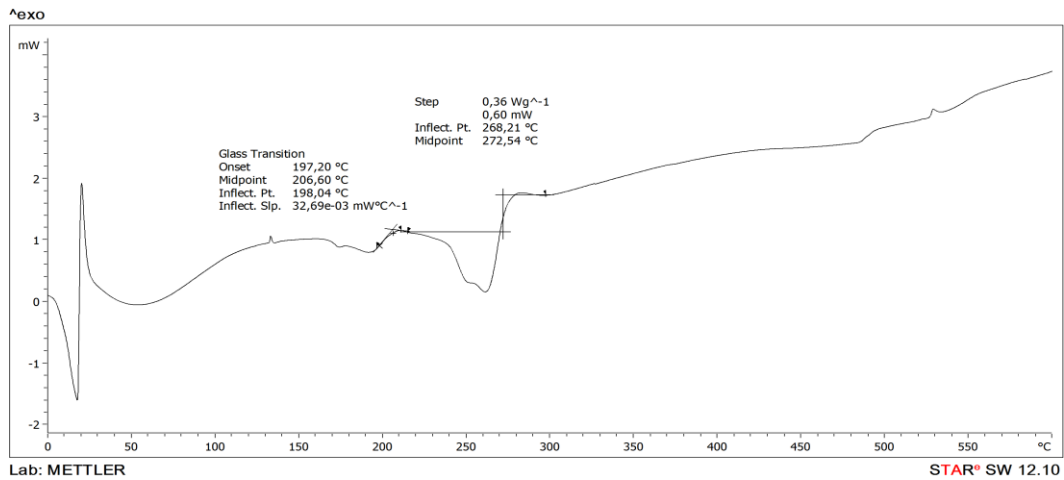
	Td ₁ (°C)	Td ₂ (°C)
DEAE-D	140	250
DEAE-D/STMP Hidrojeli	152	294

Çizelge 4.2’den görüldüğü gibi DEAE-D’n ve DEAE-D/STMP hidrojelinin ısı bozunması iki basamakta gerçekleşmiştir. DEAE-D’n ve hidrojel ilk bozunma sıcaklıklarının sırasıyla 140 °C ve 152 °C olduğu gözlenmiştir. Bu bozunma sıcaklıklarında gözlenen ağırlık kaybının nedeni monomerin ve hidrojel kendi içinde hapsedtiği su moleküllerinin buharlaşmasından yada tepkimeye girmemiş çapraz bağlayıcıdan kaynaklandığı düşünülmüştür.

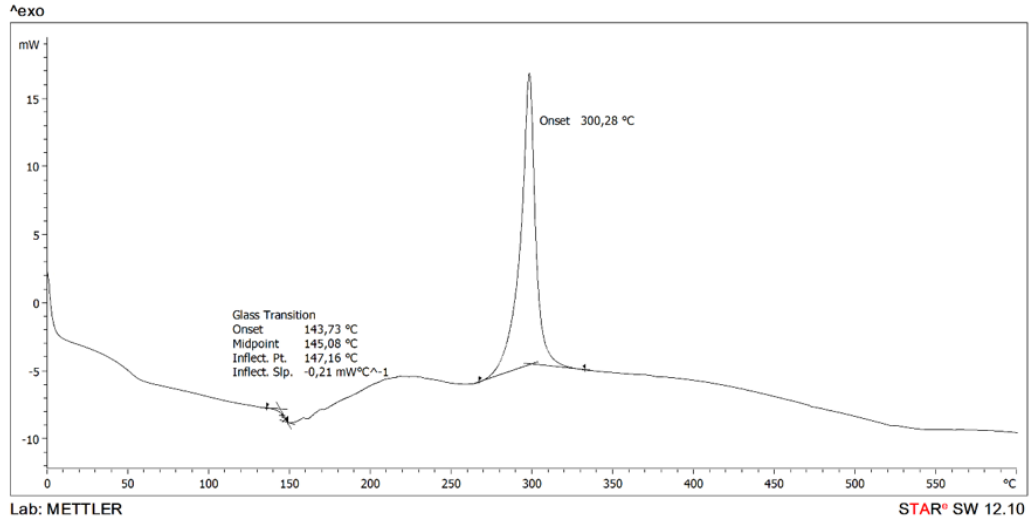
DEAE-D’n maksimum ağırlık kaybının olduğu sıcaklık 250 °C iken; hidrojel için 294 °C olduğu ve hidrojel ısıya karşı DEAE-D’den daha kararlı olduğu görülmüştür.

4.2.5. DSC Analiz Sonuçları

DEAE-D ve DEAE-D/STMP hidrojelinin DSC termogramları sırasıyla Şekil 4.11 ve 4.12’de verilmiştir. DSC termogramlarından elde edilen ısı geçiş sıcaklıkları ise Çizelge 4.3’de verilmiştir.



Şekil.4.11. DEAE-D’n DSC termogramı



Şekil.4.12. DEAE-D/STMP hidrojelinin DSC termogramı

Çizelge 4.3. DSC eğrisinden elde edilen ısı geçiş sıcaklıkları

	T_g (°C)	T_m (°C)	T_{bozunma} (°C)
DEAE-D	207	272	-
DEAE-D/STMP Hidrojeli	144	-	300

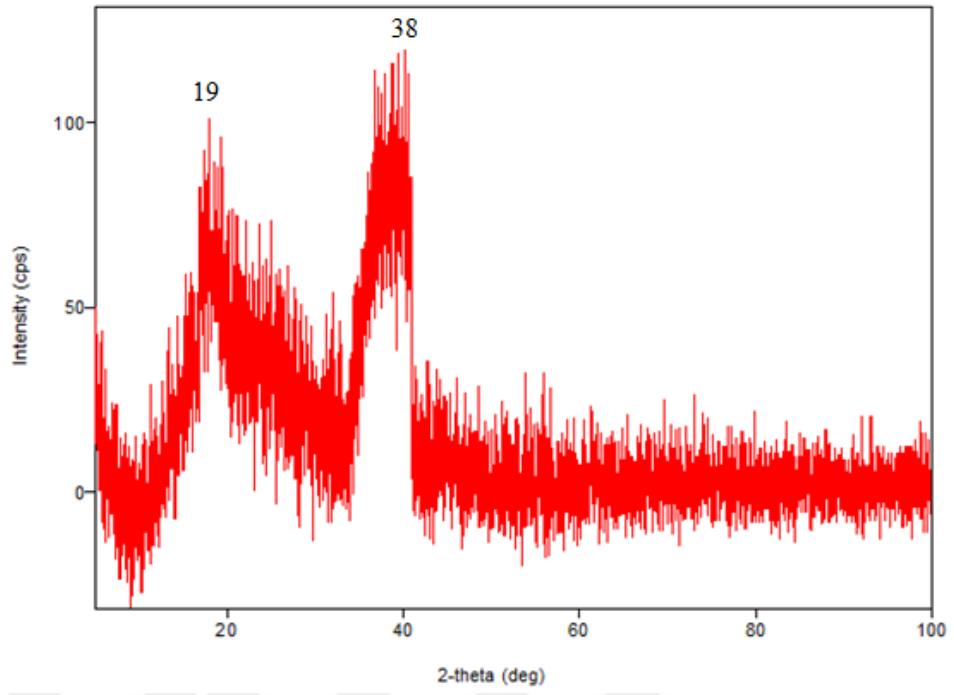
DEAE-D’ın DSC termogramı incelendiğinde camsı geçiş sıcaklığının (T_g) 207 °C ve erime sıcaklığının (T_m) ise 272 °C olduğu bulunmuştur.

DEAE-D /STMP hidrojeline ait DSC termogramından hidrojel in camsı geçiş sıcaklığının 144 °C ve bozunma sıcaklığının 300 °C olduğu görülmektedir.

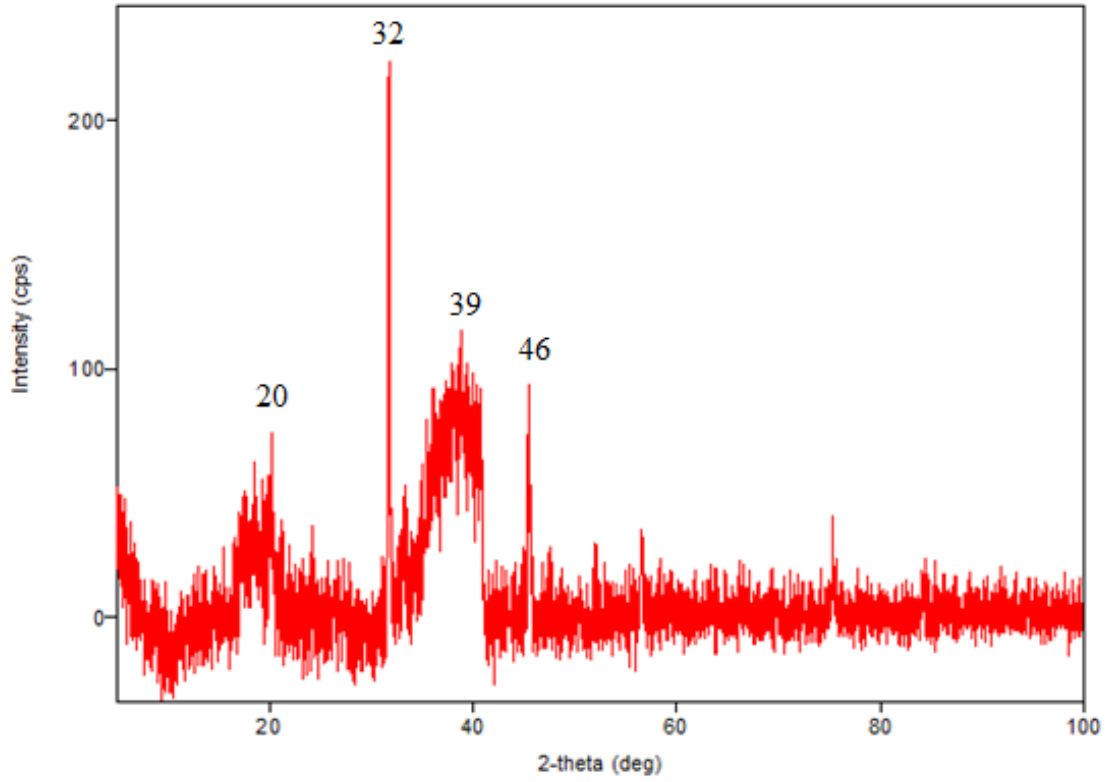
Hidrojel oluşumuyla erime sıcaklığının görülmemesi, çapraz bağlı yapının daha amorf olduğunun bir göstergesidir.

4.2.6. XRD Analiz Sonuçları

DEAE-D ve DEAE-D/STMP hidrojeli için kırınım açısı aralığı 2θ derecesi 0-120 ° aralığında olan toz XRD desenleri Şekil 4.13 ve Şekil 4.14’de verilmiştir.

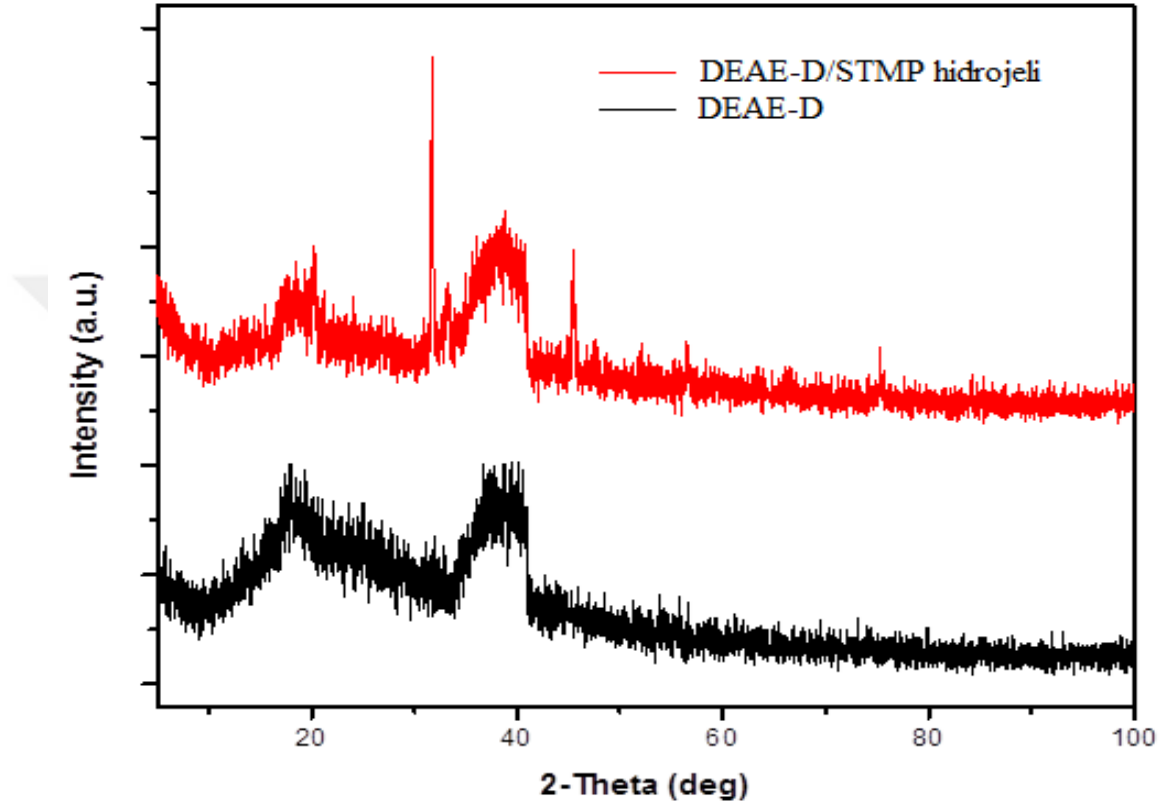


Şekil.4.13. DEAE-D'ın XRD spektrumu



Şekil.4.14. DEAE-D/STMP hidrojelinin XRD spektrumu

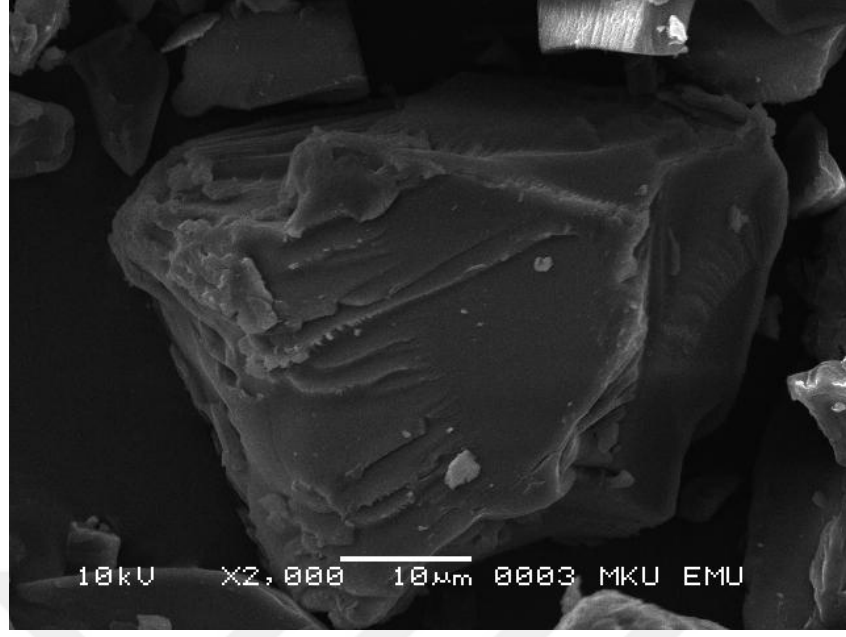
Şekil 4.15’de DEAE-D ve DEAE-D/STMP hidrojelinin XRD görüntüleri karşılaştırılmıştır. DEAE-D ve hidrojelinin XRD desenlerinde 2θ derecesi olarak birbirine yakın değerlerde iki ayrı pik gözlenmiştir: DEAE-D için 19° ve 38° ve DEAE-D/STMP hidrojeli için 18° ve 39° ’de iki pik.



Şekil 4.15. DEAE-D ve DEAE-D/STMP hidrojelinin XRD görüntülerinin karşılaştırılması

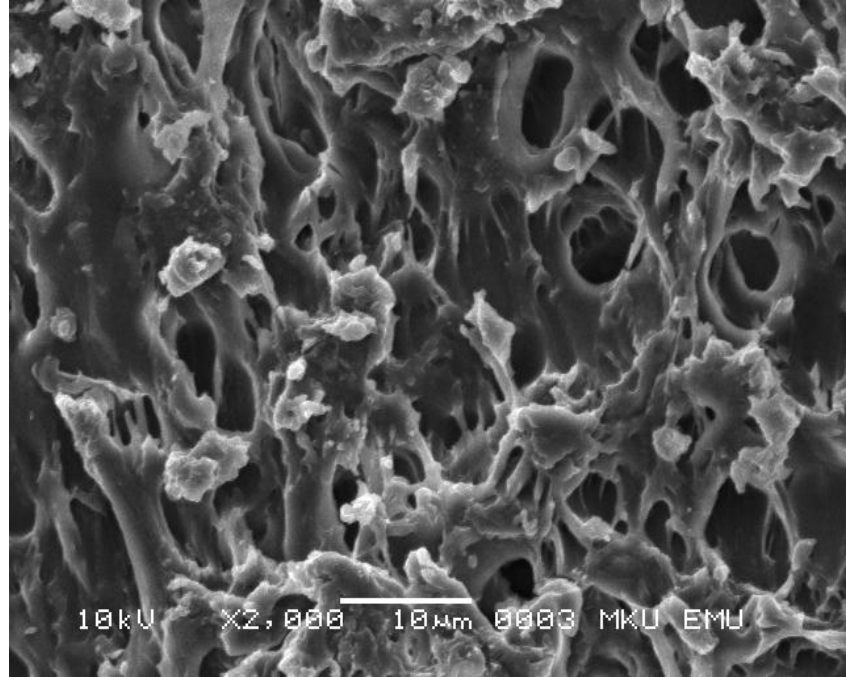
4.2.7.SEM Analiz Sonuçları

DEAE-D ve DEAE-D/STMP hidrojelinin SEM görüntüleri sırasıyla Şekil 4.16’da Şekil 4.17’de verilmiştir.



Şekil 4.16. DEAE-D'nin SEM Görüntüsü

Şekil 4.16'den DEAE-D'nin birbirinden bağımsız, pürüzlü, kırılkan ve farklı boyutlarda taneciklerden oluştuğu görülmektedir.

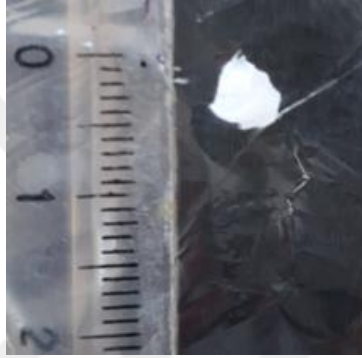


Şekil.4.17. DEAE-D/STMP hidrojelinin SEM görüntüsü

Şekil 4.17’den STMP’nin yapıya girmesiyle ağ şeklinde bir yapı oluştuğu ve hidrojinin birbiriyle çapraz bağlı, gözenekli ve süngerimsi bir yapıda olduğu görülmektedir.

4.2.8. DEAE-D/STMP Hidrojinin Hesaplanan Şişme Yapısal Parametreleri

Hidrojinin şişmeden önceki ve suda şiştikten sonraki görüntüleri Şekil 4.18’de verilmiştir. Ayrıca Eşitlik 3.1, Eşitlik 3.2, Eşitlik 3.3 ve Eşitlik 3.4 kullanılarak hesaplanan suda şişme yapısal parametreleri Çizelge 4.5’de verilmiştir.



a) Şişmeden önceki görüntü



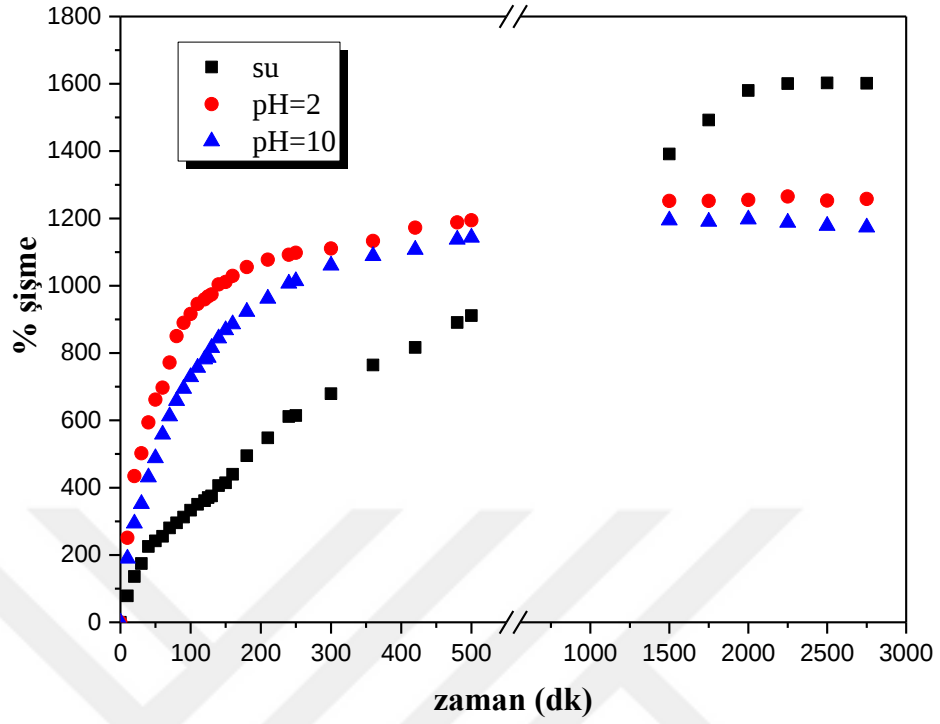
b) Suda şiştikten sonraki görüntü

Şekil 4.18. DEAE-D/STMP hidrojinin şişmeden önceki ve suda şiştikten sonraki görüntüleri

Çizelge 4.4. DEAE-D/STMP hidrojinin sudaki şişmesi ile ilgili hesaplanan şişme yapısal parametreleri

% Jelleşme	% Kütlece Şişme Oranı	Maksimum % Şişme	Dengedeki Hidrojinin % Su İçeriği
72	1701	1602	94

DEAE-D/STMP hidrojinin suda ve farklı tampon çözeltilerde (pH: 2 ve 10) % şişme derecesi Eşitlik 3.2 ile hesaplanmış ve bulunan değerler zamana karşı grafiğe geçirilerek kinetik şişme eğrisi oluşturulmuştur (Şekil 4.19).

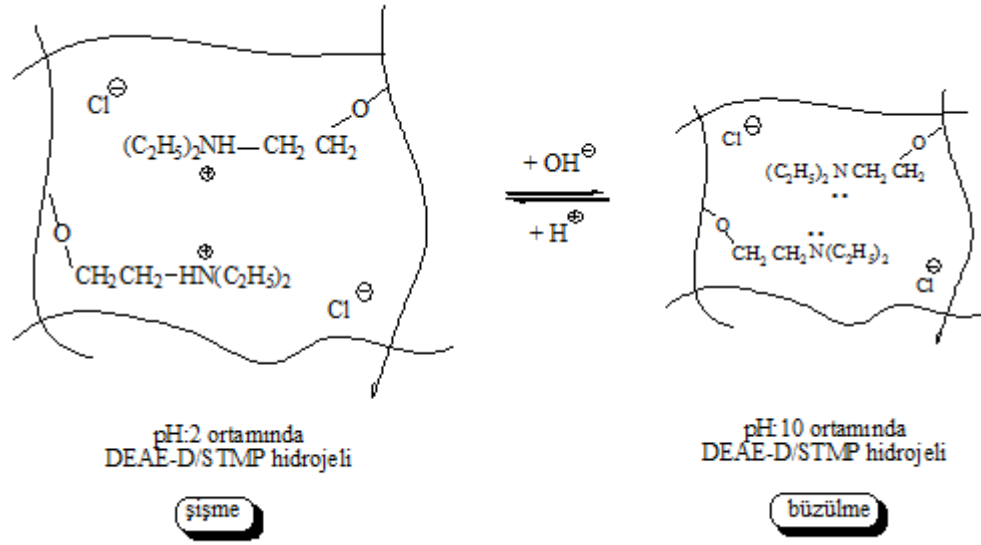


Şekil.4.19. DEAE-D/STMP hidrojelinin 30°C’de farklı ortamlarda şişme eğrileri

Şekil 4.19’den DEAE-D/STMP hidrojelinin pH:2 ve pH:10’da yaklaşık 1500 dakikada, suda ise yaklaşık 2000 dakikada maksimum şişme dengesine ulaştığı görülmektedir. Ayrıca Şekil 4.19’deki eğrilerden hidrojin farklı ortamlarda hidrojin dengede maksimum % şişme değerleri okunarak Çizelge 4.6 oluşturulmuştur.

Çizelge 4.5. DEAE-D / STMP hidrojelinin suda, pH:2 ve 10 tampon çözeltilerinde maksimum % şişme dereceleri

	pH:2	suda	pH:10
Maksimum % şişme derecesi	1265	1602	1197



Şekil 4.20. DEAE-D/STMP hidrojelinin pH değişimlerine karşı gösterdiği değişim

İyonik hidrojellerin şişme özellikleri, polimere bağlı fonksiyonel grupların iyonlaşmasından dolayı farklıdır. pH, iyonik güç, sıcaklık, basınç ve elektromanyetik özellikler dengedeki şişmeyi etkiler. Dengedeki şişme derecesi, hidrojel pKa değerine yakın bir yerde aniden değişir. pH geçiş aralığı polimer-çözücü etkileşimleri kadar polimerin morfolojisine de bağlıdır. Karboksilik asit, sülfonik asit veya amin grupları gibi polimere bağlı iyonlaşabilir grupların iyonlaşması polimeri daha hidrofilik hale getirir ve bu nedenle çok yüksek bir su alımına yol açar (Peppas ve Khare, 1993).

DEAE-D polikatyonik bir polimer olduğundan, bazik ortamda (pH:10) şişme sırasında DEAE-D'nin dietilaminoetil $[-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_2]$ grubu, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ grubuna dönüşür. pH:2 tampon çözelti içerisinde hidrojel zincir zincir etkileşimleri daha aktif olduğundan büzülme gözlenir. pH:10 ortamında ise çözücü-zincir etkileşimleri daha etkindir. Hidrojel asidik ortamda şişmesinin nedeni, hidrojeldeki Cl^- iyonları ile asidik ortamdan kaynaklanan H^+ iyonlarının yer değiştirme tepkimesidir. Yer değiştirme tepkimesine katılmayan $[-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_2]$ grupları arasında gerçekleşen elektrostatik itme şişmeye neden olmuştur.

Dekstran ve türevlerinin farklı çapraz bağlayıcı ve çözücülerle yapılan şişme davranışlarıyla ilgili literatür taraması yapılmış ve Çizelge 4.7'de karşılaştırılmıştır. Bu sonuçlara göre, en yüksek şişme değeri (%7200) $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ çözeltisinde bekletilen dekstran/ POCl_3 hidrojelidir.

Çizelge 4.6. Dekstran ve türevlerinin farklı çapraz bağlayıcı ve çözücülerle gösterdiği maksimum % şişme değerlerinin karşılaştırılması

Hidrojel bileşeni	Çözücü	Sıcaklık (°C)	Maksimum % şişme değeri
DEAE-D/STMP*	su	30	1602
DEAE-D/STMP*	13mL 0,2M HCl + 50 mL 0,2M KCl	30	1265
DEAE-D/STMP*	100 mL 0,025M Boraks + 36,6 mL 0,1M NaOH	30	1197
DS/STMP ¹	su	37	5400
DS/GM ²	su	25	170
DEAE-D/ECH ³	su	20	883
Dekstran/POCl ₃ ⁴	1 mg/100 mL NiCl ₂ .6H ₂ O	25	7200
Dekstran/ECH ⁴	1 mg/100 mL NiCl ₂ .6H ₂ O i	25	1390
Dekstran/POCl ₃ ⁵	1 mg/100 mL CuCl ₂ .2H ₂ O	25	5450
Dekstran/MBAM ⁵	1 mg/100 mL CuCl ₂ .2H ₂ O	25	1400
Dekstran/ECH ⁵	1 mg/100 mL CuCl ₂ .2H ₂ O	25	900
Dekstran/GA/PEG400 ⁶	% 6,3 MgCl ₂	25	650

* sunulan çalışma

¹ Mirioğlu, 2017

² Ozenir ve ark. 2015

³ Demirbilek ve Dinc, 2012

⁴ Kaplan Can ve ark., 2005

⁵ Kirci Denizli ve ark., 2004

⁶ Kim ve ark., 2003

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sunulan tez kapsamında DEAE-D/STMP hidrojel sentezi ve yapı aydınlatması gerçekleştirilmiştir.

Tezin ilk bölümünde, DEAE-D'ın karbonhidratlar için uygun bir çapraz bağlayıcı olan STMP ile, bazik ortamda kimyasal çapraz bağlı katyonik DEAE-D/STMP hidrojeli elde edilmiştir. DEAE-D'ın çapraz bağlanma tepkime mekanizmasında oluşan basamaklar şu şekilde önerilmiştir: DEAE-D öncelikle NaOH ile tepkimeye girerek sodyum alkolat oluşturmuştur. Daha sonra oluşan alkolatla STMP tepkimeye girerek aşılınmış sodyum tripolifosfat oluşmuştur. Tepkimenin devamında monofosfat ve pirofosfat çapraz bağlı hidrojeller elde edilmiştir. Jelleşme yüzdesi olarak da ifade edilen tepkime verimi % 72'dir.

Çizelge 5.1. DEAE-D/STMP hidrojelinin sentez şartları

Monomer	Çapraz bağlayıcı	$\frac{n_{DEAE-D}}{n_{STMP}}$	Sentez sıcaklığı, °C	Jel oluşum süresi, dk	[NaOH], M
DEAE-D	STMP	5	40	11	1

Bu tepkimenin nasıl yürüdüğü, çapraz bağlı makromoleküllerin yapı-özellik ilişkisi kadar, yapı aydınlatma teknikleriyle (spektroskopik yöntemler, ısıl analiz ve yüzey morfolojisi) de kanıtlanmıştır. Literatürde birçok çalışmada DEAE-D'ın ticari mikroküreleri kullanılırken, çalışma grubumuz önceki çalışmada DEAE-D/ECH hidrojelini, sunulan bu tezde ise DEAE-D/STMP hidrojelini sentezlemiştir.

Sentezlenen hidrojinin yapısı öncelikle katı NMR ^{13}C -CP/MAS analiziyle aydınlatılmıştır. DEAE-D ve DEAE-D/STMP hidrojelinin ^{13}C -NMR spektrumları karşılaştırıldığında her iki spektrumda da $\delta=60\text{-}120$ ppm aralığında dekstrana ait karbon piklerine rastlanmıştır. Hidrojinin spektrumunda $\delta=20\text{-}30$ ppm ve $\delta=50\text{-}60$ ppm aralığındaki piklerin ikiye yarıldığı görülmüştür. Bu farklılığın çapraz bağlanmadan dolayı oluştuğu düşünülmüştür.

Hidrojel yapısını aydınlatmada kullanılan ikinci yöntem FTIR analizidir. Hidrojelde 1070 cm^{-1} 'deki orta şiddette P-O-C pikinin görülmesi STMP halkasının açıldığını ve DEAE-D ile çapraz bağlandığını kanıtlamıştır. Hidrojel oluşuktan sonra 921 cm^{-1} 'de görülen P-O-P bandı pirofosfat çapraz bağ oluştuğunu göstermiştir.

DEAE-D/STMP hidrojelinin TGA sonuçlarına göre, DEAE-D'in maksimum ağırlık kaybının olduğu sıcaklık 250 °C iken; hidrojel için 294 °C olduğu görülmüştür. Buna göre hidrojel ısıya karşı DEAE-D'dan daha kararlı olduğu sonucuna varılmıştır. Bu bozunma sıcaklıklarında gözlenen ağırlık kaybının nedeni monomerin ve hidrojel kendi içinde hapsedtiği su moleküllerinin buharlaşmasından ya da tepkimeye girmemiş olan çapraz bağlayıcıdan kaynaklandığı düşünülmüştür.

DEAE-D'in DSC termogramında camsı geçiş sıcaklığı (T_g) 207 °C ve erime sıcaklığı (T_m) 272 °C olarak okunmuştur. Hidrojel DSC termogramında ise T_g değeri 144 °C, T_m değeri gözlenmemiştir. DEAE-D'in yarı kristal bir polimer ve hidrojel amorf yapıda olduğu sonucuna varılmıştır.

DEAE-D'in SEM görüntüsünde birbirinden bağımsız, pürüzlü, kırılmalı ve farklı boyutlarda tanecikler görülürken; yapıya STMP'nin girmesiyle ağ şeklinde, gözenekli ve süngerimsi bir yapı gözlenmiştir.

Hidrojel yapısal parametreleri incelendiğinde; monomerin % 72'sinin jelleştiği, sentezlenen hidrojel kütleye şişme oranının % 1701 olduğu ve maksimum % 1602 şiştiği ve dengedeki hidrojel su içeriğinin % 94 olduğu bulunmuştur.

DEAE-D, NaOH çözeltisi ve STMP karışımının 40 °C'de başlangıçta dinamik viskozitesi 40,77 cP iken, 11. dakikada maksimum değere ulaşmış ve 106,86 cP olmuştur. Viskozitede ani artışın başladığı nokta olan 10. dakika jelleşme anını ifade etmektedir.

Elde edilen sonuçlara göre, DEAE-D/STMP hidrojelinin gelecekte kontrollü ilaç salım sistemlerinde, yüksek oranda su tutma yeteneğine sahip olmasından dolayı hidrojel tekstil atık sularından boyar madde uzaklaştırılmasında kullanım alanı bulabileceği düşünülmüştür. DEAE-D'ların bir dizi hücresel işlemi arttırabildiği bilindiğine göre böylesine ilginç bir biyolojik özelliğe sahip polimerin hidrojelinin biyoteknoloji alanında da kullanılabileceği söylenebilir.

KAYNAKLAR

- Autissier, A., Visage, C.L., Pouzet, C., Chaubet, F., and Letourneur, D., 2010. Fabrication of porous polysaccharide-based scaffolds using a combined freeze-drying/cross-linking process. **Acta Biomaterialia**, 6, 3640–3648.
- Bejenariu, A., Popa, M., Dulong, V., Picton, L., and Le Cerf, D., 2009. Trisodium trimetaphosphate crosslinked xanthan networks: synthesis, swelling, loading and releasing behaviour. **Polymer Bulletin**, 62(4): 525-538.
- Capitani, D., Crescenzi, V., and Segre, A.L., 2001. Water in hydrogels. An NMR study of water/polymer interactions in weakly cross-linked chitosan networks. **Macromolecules** 34, 4136-4144.
- Cavalcanti, O. A., da Silva, C. C., Pineda, E. A. G., and Hechenleitner, A. A. W., 2005. Synthesis and characterization of phosphated crosslinked chondroitin sulfate: Potential ingredient for specific drug delivery. **Acta Farmacéutica Bonaerense**, 24(2): 234.
- Demirbilek, C., and Dinc C.O., 2012. Synthesis of diethylaminoethyl dextran hydrogel and its heavy metal ion adsorption characteristics. **Carbohydr. Polym.**, 90, 2, 1159-1167.
- Dodi, G., Pala, A., Barbu, E., Peptanariu, D., Hritcu, D., Popa, M. I., and Tamba, B. I., 2016. Carboxymethyl guar gum nanoparticles for drug delivery applications: Preparation and preliminary in-vitro investigations. **Materials Science and Engineering: C**, 63, 628-636.
- Doğan, A.K., Gümüşderelioğlu, M., and Aksöz, E. Controlled release of EGF and bFGF from dextran hydrogels in vitro and in vivo. **J Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater** 74B: 504 –510, 2005.
- De Smedt, S.C., Meyvis, T.K.L., Demeester, J, van Oostveldt, P., Blonk, J.C.G., and Hennink, W.E., 1997. Diffusion of macromolecules in dextran methacrylate solutions and gels as studied by confocal scanning laser microscopy. **Macromolecules** 30:4863.
- Dulong, V., Lack, S., Le Cerf, D., Picton, L., Vannier, J. P., and Muller, G., 2004. Hyaluronan-based hydrogels particles prepared by crosslinking with trisodium trimetaphosphate. Synthesis and characterization. **Carbohydrate Polymers**, 57(1): 1-6.
- Dulong, V., Forbice, R., Condamine, E., Le Cerf, D., and Picton, L., 2011. Pullulan–STMP hydrogels: A way to correlate crosslinking mechanism, structure and physicochemical properties. **Polymer Bulletin**, 67(3): 455-466.
- Gao, F., Li, D., Bi, C. H., Mao, Z. H., and Adhikari, B., 2014. Preparation and characterization of starch crosslinked with sodium trimetaphosphate and hydrolyzed by enzymes. **Carbohydrate Polymers**, 103, 310-318.
- Güner, A., Akman, Ö. Rzaev and Z.M.O., 2001. Crosslinking of dextran with some selective Cl-, P- and N- containing functional substances in aqueous solutions. **React. Funct. Polym.**, 47, 55.
- Hennink, W.E., Franssen, O., van Dijk-Wolthuis, W.N.E. and Talsma, H. 1997 **J. Contr. Rel.**, 48:107.
- Houston, W.E., Crabbs, C.L., Kremer, R. J., and Springer, J.W., 1976. Adjuvant effects of diethylaminoethyl-dextran. **Infection and Immunity**, 13, 6, 1559-1562.

- İmren, D., Gümüşderelioğlu, M. and Güner, A. 2006. Synthesis and characterization of dextran hydrogels prepared with chlor- and nitrogen-containing crosslinkers. **J. Appl. Polym. Sci.**, 102, 5, 4213-4221.
- Kaplan Can, H., Kirci Denizli, B., Güner, A. and Rzaev, Z.M.O., 2005. Effect of functional crosslinking agents on preparation and swelling properties of dextran hydrogels. **Carbohydrate Polymers** 59, 51–56.
- Kirci Denizli, B., Kaplan Can, H., Rzaev, Z.M.O., and Guner, A., 2004. Preparation conditions and swelling equilibria of dextran hydrogels prepared by some crosslinking agents. **Polymer**. 45, 6431-6435.
- Kim, B., Kim, D., Jung, Y., Kim, H. and Cho, L., 2003. Swelling behavior and mechanical strength of crosslinked hydrogel. **Macromolecular Research**. 11, 4, 291-295.
- Lack, S., Dulong, V., Le Cerf, D., Picton, L., Argillier, J. F., and Muller, G., 2004. Hydrogels based on pullulan crosslinked with sodium trimetaphosphate (STMP): Rheological study. **Polymer Bulletin**, 52(6): 429-436.
- Lack, S., Dulong, V., Picton, L., Cerfa, D.L. and Condamine, E., 2007. High-resolution nuclear magnetic resonance spectroscopy studies of polysaccharides crosslinked by sodium trimetaphosphate: A proposal for the reaction mechanism. **Carbohydrate Research** 342, 943–953.
- Le’vesque, S. G., and Shoicheta, M. S., 2006. Synthesis of cell-adhesive dextran hydrogels and macroporous scaffolds. **Biomaterials** 27, 5277–5285.
- Li, B. Z., Wang, L. J., Li, D., Chiu, Y. L., Zhang, Z. J., Shi, J., and Mao, Z. H., 2009. Physical properties and loading capacity of starch-based microparticles crosslinked with trisodium trimetaphosphate. **Journal of Food Engineering**, 92(3): 255-260.
- Li, G., Liu, B., Zhang, G., Zeng, J., Sun, J., and Ma, H., 2014. Characterization of digestion resistance sweet potato starch phosphodiester. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, 13(9), 1393-1400.
- Lin, W. C., Yu, D. G., and Yang, M. C., 2005. pH-sensitive polyelectrolyte complex gel microspheres composed of chitosan/sodium tripolyphosphate/dextran sulfate: swelling kinetics and drug delivery properties. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, 44(2): 143-151.
- Liu, C., Chen, Y., and Chen, J., 2010. Synthesis and characteristics of ph-sensitive semi-interpenetrating polymer network hydrogels based on konjac glucomannan and poly (aspartic acid) for in vitro drug delivery. **Carbohydrate Polymers**, 79(3): 500-506.
- Maire, M., Logeart-Avramoglou, D., Degat, M. C., and Chaubet, F., 2005. Retention of transforming growth factor β 1 using functionalized dextran-based hydrogels. **Biomaterials**, 26(14): 1771-1780.
- Menon, P., Teo, Y.Y. and Misrana, M. 2016 Physicochemical evaluation of DEAE-Dx coated liposomes for long alkyl chain lipids **RSC Adv.** 6, 51649-51657.
- Mirioğlu, M., 2017. Dekstran sülfat / sodyum trimetafosfat / bakır nanoparçacıklı hidrojel kompozit malzemenin sentezi, yapısının aydınlatılması ve 5-aminosalisilik asit'in salım sistemi olarak kullanılabilirliğinin araştırılması. Mustafa Kemal Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, Hatay, Türkiye.
- Mohapatra, S., Ranjan, S., Dasgupta, N., Kumar, R., and Thomas, S. 2019. Nanocarriers for Drug Delivery: Nanoscience and Nanotechnology in Drug Delivery, **Elsevier**, ISBN: 9780128140338, p694.

- Nebhani, L., Choudhary V., Adler H, J.P. and Kuckling D., 2016. pH- and metal ion-sensitive hydrogels based on *N*-[2-(dimethylaminoethyl)acrylamide]. **Polymers**, 8, 233-248.
- Ozenir, Z, Demirbilek, C. and Dinc, C.O., 2015. Design, synthesis and characterization of a pH-sensitive DS/GM hydrogel. **Macromolecular Research**, 23, 11, 1012-1017.
- Peppas, N. A. and Khare, A. R., 1993. Preparation, structure and diffusional behavior of hydrogels in controlled release. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 11, 1-35.
- Shalviri, A., Liu, Q., Abdekhodaie, M. J., and Wu, X. Y., 2010. Novel modified starch-xanthan gum hydrogels for controlled drug delivery: Synthesis and characterization. **Carbohydrate Polymers**, 79(4): 898-907.
- Sengar, R.S., Kumar, A., Chaudhary, R., and Singh, A., 2018. Advances in Molecular Techniques, CRC Press, p436.
- Sgorla, D., Almeida, A., Azevedo, C., Sarmiento, B., and Cavalcanti, O. A., 2016. Development and characterization of crosslinked hyaluronic acid polymeric films for use in coating processes. **International Journal of Pharmaceutics**, 511(1): 380-389.
- Sun, G. and Mao, J. J., Engineering dextran-based scaffolds for drug delivery and tissue repair. 2012. **Nanomedicine (Lond)**, 7(11): 1771–1784.
- Tayfur, M. and Güner, A. 2005. Adsorption of certain amino acids onto crosslinked diethylaminoethyl dextran microbeads. **J Appl. Polym. Sci.** 96, 1985-1991.
- Vaheri, A., and Pagano, J.S. 1965. Infectious poliovirus RNA: a sensitive method of assay. **Virology** 27, 435.
- Van Dijk-Wolthuis, W.N.E., Franssen, O., Talsma, H., van Steenberg, M. J., Kettenes-van den Bosch, J.J., and Hennink, W.E. 1995. Synthesis, characterization, and polymerization of glycidyl methacrylate derivatized dextran. **Macromolecules** 28:6317.
- Wang, H., Liao, Y., Wu, A., Li, B., Qian, J., and Ding, F., 2019. Effect of sodium trimetaphosphate on chitosan-methylcellulose composite films: Physicochemical properties and food packaging application. **Polymers**, 11(2), 368-382.
- Wittmann, G., Dietzschold, B., and Bauer, K., 1975. Some investigations on the adjuvant mechanism of DEAE dextran. **Arch Virol.** 47(3):225-35.

ÖZGEÇMİŞ

Yazar, 1989 yılında Antakya’da doğdu. İlkokul, Ortaokul ve Lise öğrenimini Hatay’da tamamladı. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü’nden 2011 yılında mezun oldu. Stajını 2010 yılında İskenderun Demir Çelik Fabrikası’nda (İsdemir) yaptı. 2012-2016 yılları arasında Milli Eğitim Bakanlığına bağlı farklı okullarda Kimya Öğretmenliği yaptı. 2016 yılından itibaren TED Hatay Koleji’nde Kimya Öğretmenliği yapmaktadır.

