

**AKRİLİK ASİT-AKRİLAMİD-POLİ(VİNİL ALKOL)
İÇEREN YARI-IPN TİPİ HİDROJELLERİN
ŞİŞME ÖZELLİKLERİ VE LİPAZ SALIM DAVRANIŞLARI**

Hediye İrem ÖZGÜNDÜZ

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TEMMUZ 2006
ANKARA**

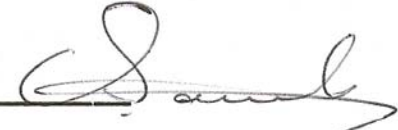
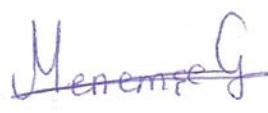
Hediye İrem ÖZGÜNDÜZ tarafından hazırlanan AKRİLİK ASİT-AKRİLAMİD-POLİ(VİNİL ALKOL) İÇEREN YARI-IPN TİPİ HİDROJELLERİN ŞİŞME ÖZELLİKLERİ VE LİPAZ SALIM DAVRANIŞLARI adlı bu tezin Yüksek Lisans Tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.



Prof. Dr. Mehlika PULAT

Tez Yöneticisi

Bu çalışma, jürimiz tarafından Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Oya Sarılı 
Üye : Prof. Dr. Mehlika Polat 
Üye : Prof. Dr. Menemşe Gümüşderelioğlu 
Üye : Prof. Dr. Serpil Aksoy 
Üye : Yrd. Doç. Dr. Hayrettin Tömtürk 
Tarih : 20.06.2006

Bu tez, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygundur.



TEZ BİLDİRİMİ

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



H.İrem Özgündüz

**AKRİLİK ASİT-AKRİLAMİD-POLİ(VİNİL ALKOL)
İÇEREN YARI-IPN TİPİ HİDROJELLERİN
ŞİŞME ÖZELLİKLERİ VE LİPAZ SALIM DAVRANIŞLARI
(Yüksek Lisans Tezi)**

Hediye İrem ÖZGÜNDÜZ

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Temmuz 2006**

ÖZET

Sunulan çalışmada, farklı bileşimlerde akrilamid (AAm), akrilik asit (AA) ve poli(vinil alkol) içeren yarı-IPN yapıdaki hidrojeller, amonyum persülfat/sodyummetabisülfid $[(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5]$ kimyasal başlatıcı çifti ve etilen glikol dimetakrilat (EGDMA) çapraz bağlayıcısı kullanılarak serbest radikal polimerleştirilmesi ile sentezlenmiştir. Üretilen hidrojellerin şişme davranışları değişen süreye karşı incelenmiştir. Tüm hidrojellerin % şişme değerlerinin zamanla arttığı ve yaklaşık 24 saat sonra dengeye ulaştığı gözlenmiştir. AA içeren hidrojellerin şişme değerleri diğer hidrojellere göre daha yüksek bulunmuştur. PVA'nın jel yapıda yer almasının şişme değerlerini azalttığı gözlenmiştir. 37,0 °C ve pH=7,4 de en çok şişen hidrojelin PAA olduğu belirlenmiştir. Hidrojellerin şişme davranışlarının sıcaklıkla değişimleri incelenmiştir. Sıcaklık artışıyla şişme değerlerinin arttığı ve 40,0 °C civarında en yüksek değerine ulaştığı gözlenmiştir. PAAm/PVA hidrojelinin şişmesine sıcaklığın etkisi diğer hidrojellerden daha fazla olmuştur. PAA/PVA hidrojelinin şişme değeri 40,0 °C de yaklaşık % 1700 değerine ulaşmıştır. Ayrıca hidrojellerin şişme davranışlarının pH ile değişimleri de incelenmiştir. PAA/PVA ve P(AA-ko-AAm) hidrojellerinin şişme değerlerinin pH değişimlerinden oldukça etkilendiği buna karşın

PAAm/PVA hidrojelinin ise pH değişimlerinden etkilenmediği görölmüştür. Yarı-IPN yapıdaki hidrojellerden optimum koşulları sağlayan P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojeline lipaz immobilizasyonu, adsorpsiyon, 1-sikloheksil-3-(2-morfolin-etil) karbodiimidle (CDI) ile aktiveleştirilmiş uçlara kovalent bağlanma ve hapsedme yöntemleri ile gerçekleştirilmiştir. Lipaz immobilize edilmiş ve hapsedilmiş hidrojellerden enzim salımı UV Spektrofotometresi ile takip edilmiştir. Tüm serbestleşme çalışmaları pH=7,4 ve 37,0 °C de yürütölmüştür. Serbestleşme çalışmalarına bakıldığında, adsorbe edilen hidrojelden lipaz salımının, CDI ile aktiveleştirilerek lipaz immobilize edilen hidrojele göre daha fazla olduğu bulunmuştur. Lipaz hapsedilmiş hidrojelin salım değerleri incelendiğinde ise enzimin %100 e yakın oranlarda salındığı gözlenmiştir. Hapsedilmiş lipazın serbestleşmesine ait kinetik veriler Fick yasasından yararlanılarak bulunmuş; k ve n parametreleri sırasıyla $6,5 \times 10^{-4}$ ve 1,1772 olarak hesaplanmıştır. Lipaz Yüklü P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojelinin aktivasyon tayini için zeytin yağı çalışmaları yapılmıştır.

Bilim Kodu : 201.1.117
Anahtar Kelimeler : Hidrojel, yarı-IPN, akrilik asit, akrilamid, poli(vinil alkol)
Sayfa adedi : 94
Tez Yöneticisi : Prof. Dr. Mehlika PULAT

**SWELLING PROPERTIES OF SEMI-IPN TYPE HYDROGELS
CONTAINING ACRYLIC ACID-ACRYLAMIDE-POLY(VINYL ALCOHOL)
AND LIPASE RELEASE BEHAVIORS
(M. Sc. Thesis)**

Hediye İrem ÖZGÜNDÜZ

**GAZI UNIVERSITY
INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY
July 2006**

ABSTRACT

In the presented study, semi-IPN hydrogels containing different compositions of acrylamide (AAm), acrylic acid (AA) and poly(vinyl alcohol) (PVA) were synthesized by free radical polymerization using ammonium persulphate/sodium methabisulphite $[(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5]$ as a chemical initiator pair and ethylene glycol dimethacrylate (EGDMA) as a crosslinker. The swelling behaviors of the produced hydrogels were investigated as a function of time. The percentage swelling (% S) of all hydrogels were increased with time and after 24 hours constant percentage swelling was observed. It was found that the swelling values of hydrogels that contain AA were higher than the swelling of other hydrogels. The presence of PVA in gel matrix decreased the swelling percentages. PAA was determined as the most swollen hydrogel at pH=7,4 and 37,0 °C. The swelling behaviors of hydrogels were also investigated by changing the temperature. The swelling values increased with temperature and maximum swelling percentage were observed around 40,0 °C for all the hydrogels. The effect of temperature on swelling of PAA/PVA hydrogel was found to be higher than the other hydrogels. % S of PAA/PVA hydrogel had reached about % 1700 at 40,0 °C. The swelling studying of hydrogels by changing pH

were investigated. It was found that in spite of the swelling values of PAA/PVA and P(AA-co-AAm) hydrogels were rather affected by pH change, the PAAm/PVA hydrogel didn't affected. Lipase immobilization was made via adsorption, covalent binding to point activated by 1-cyclohexyl-3-(2-morpholino-ethyl) carbodiimide (CDI) and entrapment methods into P(AA-co-AAm)/PVA hydrogel getting the optimum conditions in semi-IPN type hydrogels. Hydrogels immobilized and entrapped lipase enzyme releasing has been followed by UV spectroscopy. All of the release studies were carried out at pH=7,4 and 37,0 °C. When the release study was investigated, it has been seen that lipase releasing of adsorbed hydrogel is too more than activated with (CDI) of immobilized hydrogel. When the release values were investigated, it has been seen that releasing of enzyme is around 100%. The release of entrapped lipase kinetic data has found by make using from Fick law than k, n parameter were calculated $6,5 \times 10^{-4}$ and 1,1772 respectively. Olive oil studies have been made for determination of activity of lipase entrapped P(AA-co-AAm)/PVA hydrogel.

Science Code : 201.1.117

Key Words : Hydrogel, semi-IPN, acrylamide, acrylic acid,
poly(vinyl alcohol)

Page Number : 94

Adviser : Prof. Dr. Mehlika PULAT

TEŞEKKÜR

Çalışmalarımın her aşamasında bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, tezimin yönlendirilmesi ve yürütülmesi sırasında büyük emeği geçen ve yakın ilgisiyle beni sürekli destekleyen sayın hocam Prof. Dr. Mehlika PULAT'a, yüksek lisans eğitimim boyunca her türlü zorlukta yanımda olan, dostluğuna çok değer verdiğim sevgili arkadaşım Nilay KARAHAN'a, desteğini hep hissettiğim sevgili arkadaşım Dilek ASIL'a, her türlü sıkıntılarımda ve sevinçlerimde hep yanımda olan, benden desteklerini ve sevgilerini hiçbir zaman esirgemeyen çok sevdiğim sevgili aileme ve anneanneme sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	xii
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hidrojeller	3
2.1.1. Hidrojellerin sınıflandırılması	4
2.1.2. Hidrojellerin hazırlanış yöntemleri.....	9
2.1.3. Hidrojellerde suyun konumu	11
2.1.4. Hidrojellerin şişmesi.....	12
2.1.5.Hidrojellerin kullanım yerleri.....	14
2.2. Akıllı Polimerler.....	19
2.2.1. Sıcaklık duyarlı hidrojeller	19
2.2.2. pH-duyarlı hidrojeller.....	21
2.3. İlaç Salım Sistemleri	23
2.3.1. Kontrollü salım sistemlerinin sınıflandırılması	25
2.3.2. Difüzyon davranışları ve fick yasaları	27
2.4. Enzim İmmobilizasyonu	31

Sayfa

2.4.1. Enzim immobilizasyon yöntemleri.....	34
2.5. Çalışmada Kullanılan Temel Kimyasal Maddeler	38
2.5.1. AAm.....	38
2.5.2. AA.....	39
2.5.3. PVA	40
2.5.4. Lipaz	41
3. DENEYSEL ÇALIŞMA	44
3.1. Kullanılan Kimyasal Madde ve Malzemeler	44
3.2. Hidrojellerin Hazırlanması.....	45
3.3. Hidrojellerin Jelleşme Yüzdelерinin Gravimetrik Olarak Tayini	45
3.4. Hidrojellerin Şişme Davranışları	46
3.4.1. Hidrojellerin şişme değerlerinin zamanla değişiminin incelenmesi.....	46
3.4.2. Hidrojellerin şişme değerlerinin sıcaklıkla değişiminin incelenmesi.....	47
3.4.3. Hidrojellerin şişme değerlerinin pH ile değişiminin incelenmesi.....	47
3.5. Lipaz İmmobilize Edilmiş Hidrojel Üretimi	47
3.6. İmmobilize Hidrojellerden Lipaz Salımının Takibi	48
3.7. Lipaz Tutuklu P(AA-ko-AAm)/PVA Hidrojelinin Aktivasyon Tayini.....	50
3.8. Hidrojellerin SEM (Scanning Electron Microscope) İncelemeleri	50
4. DENEYSEL BULGULAR VE YORUM	51
4.1. Hidrojel Oluşumu	51

Sayfa

4.2. Hidrojellerin Jelleşme Yüzdeleri.....	53
4.3. Hidrojellerin Şişme Davranışları	53
4.3.1. Hidrojellerin şişme değerlerinin zamanla değişimi	53
4.3.2. Hidrojellerin şişme değerlerinin sıcaklıkla değişimi.....	55
4.3.3. Hidrojellerin şişme değerlerinin pH ile değişimi	57
4.4. P(AA-ko-AAm)/PVA Hidrojeline İmmobilize Edilmiş Lipazın Salımı	59
4.4.1. Adsorbe ve kovalent bağlı lipazın P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojelinden salımı	60
4.4.2. Tutuklu lipazın P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojelinden salımı	61
4.5. Lipaz Tutuklu P(AA-ko-AAm)/PVA Hidrojelinin Zeytin Yağı ile Aktivasyon Tayini.....	63
4.6. Hidrojellerin Sem Analizleri.....	65
5. SONUÇLAR	67
KAYNAKLAR	70
EKLER	83
EK-1 pH=2,0; 4,0; 6,0; 8,0; 10,0; 12,0; Britton–Robinson Tampon (BRT) çözeltilerinin hazırlanması.....	84
EK-2 pH=6,9 fosfat tamponunun hazırlanması	85
EK-3 pH=7,4 fosfat tamponunun hazırlanması	86
EK-4 Hidrojellerin zamana karşı ortalama % Ş değerleri	87
EK-5 Hidrojellerin sıcaklığa karşı ortalama % Ş değerleri.....	88
EK-6 Hidrojellerin pH ya karşı ortalama % Ş değerleri.....	89
EK-7 P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojelinin zamana karşı toplam lipaz salım değerleri	90
EK-8 P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojelinden tutuklu lipazın zamana karşı % salım değerleri	92
EK-9 P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojelinden tutuklu lipazın zamana serbestleşme kinetiğinin değerleri.....	93
ÖZGEÇMİŞ.....	94

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. pH-Duyarlı hidrojellerin hazırlanmasında kullanılan monomerler	22
Çizelge 2.2. Difüzyon ile serbestleşme mekanizmasının analizi	29
Çizelge 2.3. AAm in kimyasal yapısı ve bazı özellikleri	38
Çizelge 2.4. AA nın kimyasal yapısı ve bazı özellikleri	39
Çizelge 3.1 Hidrojellerin hazırlanmasında kullanılan maddelerin miktarları	45
Çizelge 4.1. Hidrojellerin % jelleşme oranları	53
Çizelge 4.2. Zamana karşı harcanan NaOH miktarı	64

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Hidrojelin şematik gösterilişi	3
Şekil 2.2. Hidrojeller içindeki dört temel moleküler etkileşimin sistematik olarak gösterilmesi	4
Şekil 2.3. IPN tipi bir hidrojelin şematik gösterimi.....	7
Şekil 2.4. Tampon içeren şişme ortamındaki ince bir iyonik hidrojel diskin şişme kinetiğinin şematik gösterimi.....	8
Şekil 2.5. Şişmiş bir hidrojeldeki suyun bulunma çeşitleri	11
Şekil 2.6. Sulu ortamda farklı davranış gösteren polimer zincirlerinin jel ve hidrojel oluşturması	14
Şekil 2.7. pH-duyarlı anyonik ve katyonik hidrojellerin şişmesi	22
Şekil 2.8. Çeşitli ilaç salım biçimlerinin etken madde kan düzeyi-zaman eğrileri türleri	24
Şekil 2.9. Şişme kontrollü salım sisteminden ilaç salımı	27
Şekil 2.10. Bir hidrojele su difüzyonunun şematik gösterimi	29
Şekil 2.11. İmmobilizasyon yöntemleri	34
Şekil 2.12. İmmobilizasyon yöntemlerinin bazılarının şematik gösterimi.....	35
Şekil 2.13. Aktifleşme yoluyla kovalent bağlı immobilize enzim üretimi.....	36
Şekil 2.14. PVA'nın kimyasal yapısı.....	40
Şekil 2.15. Lipazın etkilediği hidroliz reaksiyonu	42
Şekil 3.1. 1250,0 µg/mL lipaz çözeltisinin 190-800 nm arasındaki tam spektrumu	49
Şekil 3.2. Lipazın kalibrasyon doğrusu ($\lambda_{\text{mak}}=206,0$ nm, pH=7,4)	49
Şekil 4.1. AAm ve AA ya ait kopolimerleşme tepkimesi	51

Şekil	Sayfa
Şekil 4.2. PVA ile P(AA-ko-AAm) kopolimeri arasında oluştuğu varsayılan H-bağları.....	52
Şekil 4.3. Hidrojellerin ortalama % Ş değerlerinin zamanla değişimi (37,0 °C, pH=7,4).....	54
Şekil 4.4. Hidrojellerin ortalama % Ş değerlerinin sıcaklıkla değişimi (pH=7,4 , 24 saat).....	57
Şekil 4.5. Hidrojellerin ortalama % Ş değerlerinin pH ile değişimi (37,0 °C, 24 saat).....	59
Şekil 4.6. P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojelinin CDI ile olası aktifleştirilme mekanizması.....	60
Şekil 4.7. P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojelinden zamana karşı toplam lipaz salım grafiği (37,0°C, pH=7,4).....	61
Şekil 4.8. P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojelinden hapsedilmiş lipazın zamana karşı % salım grafiği (37,0 °C, pH=7,4).....	62
Şekil 4.9. P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojelinden hapsedilmiş lipazın zamana karşı serbestleşme kinetiği.....	63
Şekil 4.10. Lipazın zeytinyağı hidroliz tepkimesi	64

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 4.1. Hidrojellerin kuru ve ıslak yüzey fotoğrafları	66

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler	Açıklama
M	Özütlenmiş jel kütlesi
m_0	Özütlenmemiş jel kütlesi
w	Şişmiş jel disk kütlesi
w_0	Şişmemiş jel disk kütlesi
M_t	t zamanında salınan etken madde miktarı
M_∞	∞ zamanda salınacak etken madde miktarı
K	Salım hız sabiti
n	Salım mekanizmasını belirleyen sabittir
Kısaltmalar	Açıklama
AAm	Akrilamid
AA	Akrilik asit
PVA	Poli(vinil alkol)
EGDMA	Etilenglikol dimetakrilat
BRT	Britton-Robinson tamponu
CDI	1-sikloheksil-3-(2-morfolin-etil) karbodiimid
IPN	Interpenetrating network

1. GİRİŞ

Hidrojeller, suda çözünmeyip kendi kuru kütlelerinin en az % 20 den fazlası miktarlarda su absorplayabilen, çapraz bağlı, üç boyutlu, hidrofilik polimerik yapılardır [1]. Homopolimer veya kopolimerlerden oluşabilirler ve kimyasal (kovalent veya iyonik) veya fiziksel çapraz bağların (kristalinite) varlığı nedeniyle çözünmezdirler. Hidrojellerin üç boyutlu yapısı kimyasal bağlar yada iyonik etkileşim, hidrojen bağı, fiziksel etkileşimler, Van der Waals kuvvetleri, hidrofobik etkileşimler gibi kohezyon kuvvetleri aracılığıyla gerçekleşir [2].

Hidrojeller, biyouyumluluklarının yanı sıra sahip oldukları su içeriği, doğal dokulara benzer kauçuğumsu yapıları ve düşük yüzey gerilimlerinden dolayı insan dokusuna benzer yapıda olmaları nedeniyle tıpta ve farmasötik alanda pek çok uygulama alanı bulmuşlardır [3-5]. Kontak lens, biyosensörler için membran, yapay kalp, kas ve deri materyalleri, kontrollü ilaç salım sistemleri ve enzim immobilizasyonları için destek materyal olarak kullanımları bu uygulamalardan bazılarıdır [6-8].

Çapraz bağlı iki ayrı sentetik veya doğal polimerin fiziksel olarak birleşerek içiçe geçmesiyle oluşan ağ yapılı polimerler (Interpenetrating Polymer Network, IPN) tipi hidrojeller olarak tanımlanırlar. Bu yapılardan en az biri diğerinin varlığında sentezlenir ve/veya çapraz bağlanır [9]. Yarı-IPN tipi hidrojellerde ise polimerlerden biri çapraz bağ içerirken diğeri doğrusal yapıdadır [10-12]. Bu tür hidrojellerde misafir polimer zincirleri, ev sahibi ağ yapının içinde kovalent bağlı veya kovalent bağısız olarak yer alabilirler.

Hidrojeller dış çevreye bağlı olarak “şişme-büzüşme” davranışı gösterebilirler. Dış çevrede meydana gelen pH, sıcaklık, iyonik güç, çözücü bileşimi ve elektromanyetik radyasyon değişimlerine karşı şişme oranlarında büyük değişimler gösteren bu hidrojeller “uyarı-cevap hidrojelleri” olarak adlandırılırlar [13].

Günümüzde biyoteknolojik alanda üzerinde en çok durulan konulardan biri hidrojellerin enzim ve hücre immobilizasyonunda taşıyıcı olarak kullanımına yönelik çalışmalardır [8]. Enzim immobilizasyonu, katalitik proseslerde enzim moleküllerinin katalitik aktifliğini koruyarak tekrar ve sürekli kullanımını sağlamak amacıyla bir destek maddesine fiziksel ve kimyasal tutulması olarak tanımlanabilir [14].

Akrilamid (AAm) ve akrilik asit (AA) monomerleri hidrojel üretiminde sık kullanılan monomerlerdir [15,16]. Kolayca polimerleşebilmeleri, kopolimer oluşturabilmeleri, biyouyumlulukları bu polimerlerin tercih edilmesine yol açmaktadır. AA yapısındaki karboksil grubu bu monomerin hidrofilik ve iyonik hidrojel üretiminde kullanılmasını sağlamaktadır.

Poli(vinil alkol) (PVA), biyoteknik ve biyomedikal alanda IPN materyallerinin dizaynında kullanılan hidrofilik bir polimerdir. Toksik olmaması, kanserojen olmaması, biyouyumluluğunun iyi olması ve sulu çözeltilerde yüksek derecede şişebilmesi ve elastik olması gibi arzu edilen fiziksel özelliklerinden dolayı biyomedikal uygulamalar da ana materyal olarak kullanılabilir [17].

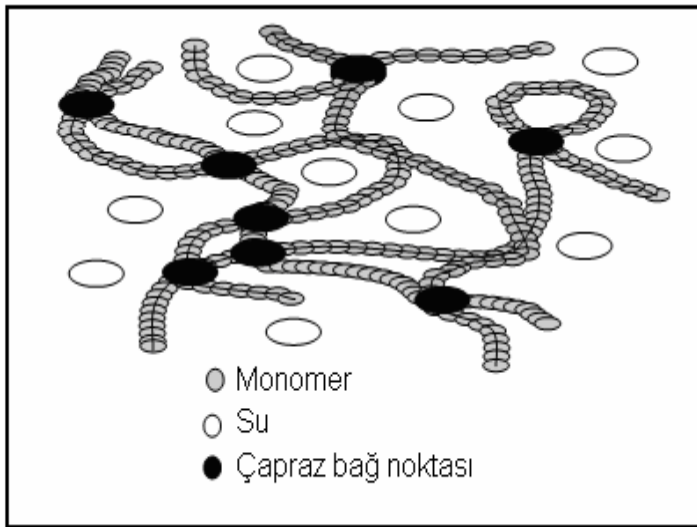
Sunulan çalışmada serbest radikal polimerleşmesi yoluyla değişik oranlarda AA, AAm ve PVA içeren yarı-IPN tipi hidrojellerin hazırlanması ve bu hidrojellerin şişme davranışlarının belirlenmesi amaçlandı. Kimyasal başlatıcı olarak amonyum persülfat/sodyum metabisülfid $[(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5]$ ve çapraz bağlayıcı olarak da etilen glikol dimetakrilat (EGDMA) seçildi. Ayrıca şişme verilerinden yola çıkarak seçilecek uygun hidrojelin lipaz immobilizasyonunda kullanılmasına yönelik çalışmalar da hedeflendi. Buradaki esas amaç, lipaz içeren hidrojelin vücudun yağlı bölgelerine etkisinin araştırılmasıdır. Lipaz immobilizasyonu; adsorpsiyon, 1-sikloheksil-3-(2-morfolin-etil) karbodiimidle (CDI) ile aktifleştirilmiş uçlara kovalent bağlanma ve hapsetme yöntemleri ile gerçekleştirildi. İmmobilize hidrojellerinin aktifliğine zeytinyağlı ortamlarda yürütülecek deneylerle bakılmasına karar verildi.

2. GENEL BİLGİLER

Bu bölümde çalışma konumuzla ilgili genel bilgiler alt başlıklar halinde sunulmuştur.

2.1. Hidrojeller

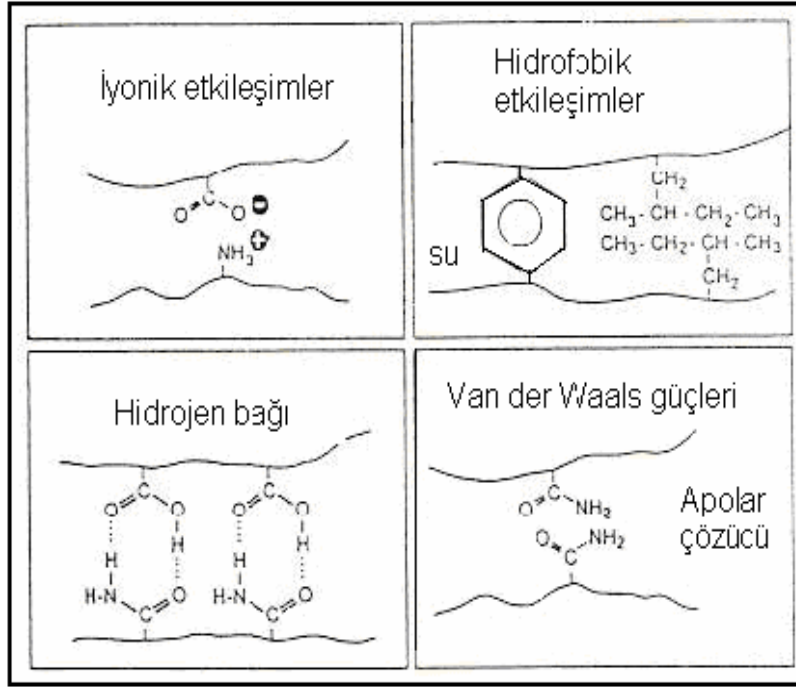
Hidrojeller, su içerisinde çözünmeden şişebilme özelliğine sahip , çapraz bağlı, üç boyutlu ağ yapılı polimerlerdir [18,19]. Su içeriği kendi kütlesinin %100 ünden fazla olan hidrojellere de süper absorbant denir [20,21]. Su dışında çözücülerde en az % 20 ve daha fazla miktarlarda şişebilen jeller ise kserojel olarak adlandırılır [22,23]. Hidrojellere ait genel bir şematik gösterim Şekil 2.1 de sunulmuştur.



Şekil 2.1. Hidrojelin şematik gösterilişi

Hidrojellerin üç boyutlu yapısı kimyasal bağlar yada iyonik etkileşim, hidrojen bağı, fiziksel etkileşimler, Van der Waals kuvvetleri, hidrofobik etkileşimler gibi kohezyon kuvvetleri aracılığıyla gerçekleşir. Bu etkileşimler Şekil 2.2 de sunulmuştur [2]. Hidrofobik etkileşimler, fiziksel çapraz bağ benzeri etkileşimler olduğundan jelin şişme davranışını doğrudan etkilemektedir.

Fiziksel çapraz bağlı jellerin dış çevre değişimine fazlaca duyarlı oldukları bilinmektedir [2,24-28].



Şekil 2.2. Hidrojeller içindeki dört temel moleküler etkileşimin sistematik olarak gösterilmesi

Hidrojeller, yapılarında çok fazla miktarda su bulundurmaları, yumuşak ve esnek yapıları gibi taşıdıkları birçok fiziksel özellikler açısından canlı dokularla karşılaştırıldıklarında büyük bir benzerlik göstermektedirler [3-5].

2.1.1. Hidrojellerin sınıflandırılması

Polimerik hidrojeller, hazırlama yöntemlerine, iyonik yüklerine, fiziksel yapılarına ve çapraz bağlanma durumlarına bağlı olarak sınıflandırılabilirler [2,13,29]. Bu sınıflandırma aşağıda şematik olarak gösterilmiş ve önemli hidrojel türlerinden bazıları alt başlıklar halinde açıklanmıştır.

- ✧ Hazırlama yöntemine göre
 - ❖ Homopolimer hidrojel
 - ❖ Kopolimer hidrojel
 - ❖ Çoklu polimer hidrojel
 - ❖ IPN (interpenetrating networks) hidrojel
- ✧ İçerdikleri yan gruplara göre
 - ❖ Nötral (iyonik olmayan) hidrojel
 - ❖ İyonik hidrojel
 - Anyonik (negatif yüklü) hidrojel
 - Katyonik (pozitif yüklü) hidrojel
 - Poliamfolitik hidrojel
- ✧ Fiziksel yapılarına göre
 - ❖ Amorf hidrojel
 - ❖ Yarı - kristalin hidrojel
 - ❖ Hidrojen bağlı hidrojel
- ✧ Çapraz bağlanma durumlarına göre
 - ❖ Fiziksel hidrojel
 - ❖ Kimyasal hidrojel
- ✧ Kaynaklarına göre
 - ❖ Doğal hidrojel
 - ❖ Sentetik hidrojel
- ✧ Su içeriklerine göre
 - ❖ Düşük şişme dereceli (20-50 %) hidrojel
 - ❖ Orta şişme dereceli (50-90 %) hidrojel
 - ❖ Yüksek şişme dereceli (90-99,5 %) hidrojel
 - ❖ Süper-absorbant (>99,5 %) hidrojel
- ✧ Kimyasal kararlılıklarına göre
 - ❖ Biobozunur hidrojel
 - ❖ Biobozunmayan hidrojel

Homopolimer hidrojel

Tek tür hidrofilik monomerden oluşturulan hidrojelldir. Poli(2-hidroksi etil metakrilat) (HEMA), poli(gliseril metakrilat), poli(3-hidroksi propil metakrilat) içeren poli(hidroksi alkil metakrilat)'lar bu tür hidrojelldere verilebilecek örneklerdendir [29]. Yumuşak kontak lens yapımı ve kontrollü ilaç salım aparatları gibi önemli uygulama alanları vardır [30].

Kopolimer hidrojel

İki komonomerin çapraz bağlanması ile hazırlanırlar; ancak monomerlerden en az bir tanesi hidrofilik yapıda olmalıdır. Kopolimerik hidrojelldere çapraz bağlanma kovalent yada iyonik olarak gerçekleşebilir [10]. En çok araştırılan kopolimerik hidrojelldere poli(HEMA-ko-AA) ve poli(HEMA-ko-metilmetakrilat) [poli(HEMA-ko-MMA)] örnek olarak verilebilir [31,32].

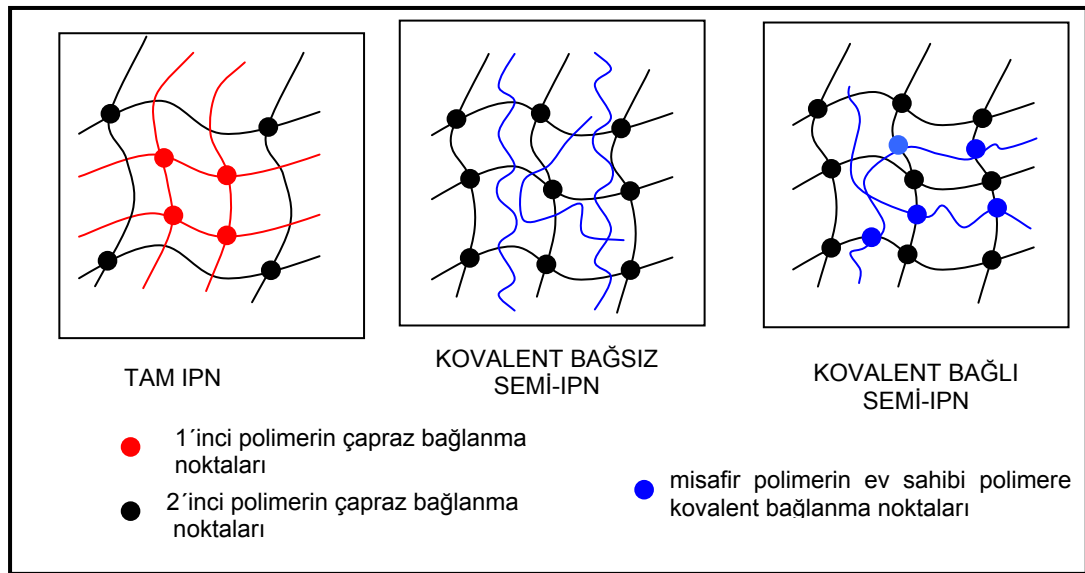
Çoklu polimer hidrojel

Üç veya daha fazla monomerden oluşan yapılardır [33]. Bu tür hidrojelldere, hem pH ya hem de sıcaklığa duyarlı olan poli(N-izo-propilakrilamit-ko-AA-ko-HEMA) [poli(NIPA-ko-AA-ko-HEMA)] ve poli(sodyum akrilat-ko-NIPA-ko-AAm) hidrojellderi örnek olarak verilebilir [34,35].

IPN veya iç içe geçmiş polimerik ağ yapılı hidrojel

Çapraz bağlı iki polimerik örgünün fiziksel olarak birleşmesi ile oluşur. Bu yapılardan en az biri diğerinin varlığında sentezlenir ve/veya çapraz bağlanır [9]. Örneğin polioksietilen ve PAA den hazırlanan IPN yapılar mevcuttur. Öncelikle çapraz bağlı polioksietilen hazırlanır, daha sonra bu örgü AA, başlatıcı ve çapraz-bağlayıcı içeren karışımda şişirilirken polimerizasyonda gerçekleşir [33]. IPN yi oluşturan iki polimerik örgünün birbiriyle uyumlu olması IPN oluşumunu artırır, faz ayrımını engeller.

Ayrıca IPN yi oluşturan polimerler arasında kimyasal bağ bulunmadığından her iki bileşen de kendi özelliklerini korur ve aranan şartlara sahip bir yapı oluşumunu sağlayabilir [10,29]. IPN yapısında hidrofobik ikinci bir polimerin kullanımı hidrojinin mekanik dayanıklılığını artırır [10]. Yarı-IPN tipi hidrojelde polimerlerden biri çapraz bağ içerirken diğeri içermez [10-12]. Bu tür hidrojelde misafir polimer zincirleri, ev sahibi ağ yapının içinde kovalent bağlı veya kovalent bağısız olarak yer alabilirler. Kitosan ve türevleri gibi polisakkaritler, PVA, poli(etilen oksit), poli(metakrilik asit) (PMAA), PNIPA gibi polimerlerden IPN ve yarı-IPN hidrojelde elde edilebilir [36]. IPN hidrojellerin tüm tiplerine ait bir şematik gösterim Şekil 2.3 de sunulmuştur.



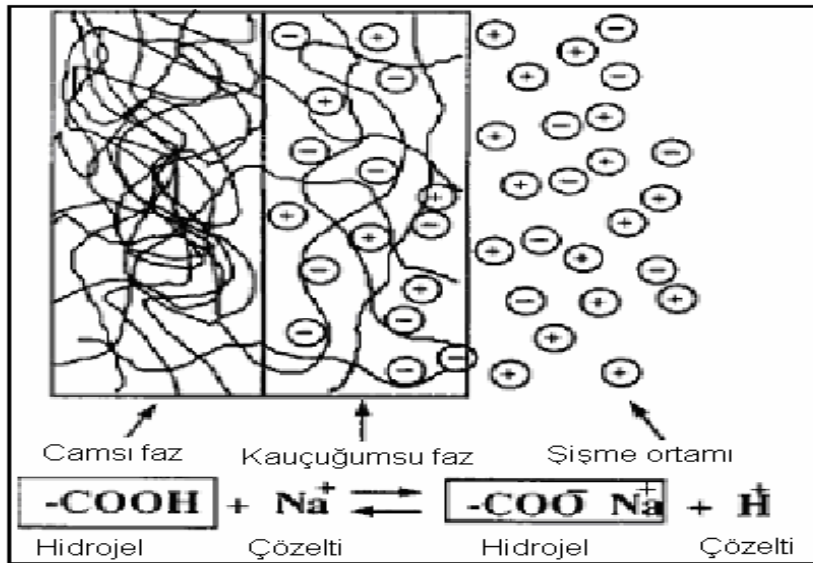
Şekil 2.3. IPN tipi hidrojellerin türleri

İyonik olmayan hidrojeller

Yapılarında yüklü gruplar bulundurmayan homopolimerik veya kopolimerik nötr hidrojellerdir. Çözücünün ozmotik basıncı yan zincirin gerilme enerjisi ile dengelendiği zaman denge değerine kadar şişerler. Bu hidrojellerin şişme ve büzüşme durumları genellikle çevre sıcaklığındaki değişimin bir sonucu olarak meydana gelir [29,37].

İyonik hidrojeller

Polielektrolitler olarak da bilinen iyonik hidrojeller, iyonik yüklü monomerlerden hazırlanırlar. Bu hidrojeller monomer yüklerinin pozitif yada negatif olmasına göre katyonik ve anyonik hidrojeller olarak adlandırılırlar. Ayrıca pozitif ve negatif yüklerin her ikisinin de bir arada bulunduğu poliamfolitik hidrojeller mevcuttur [38-41]. İyonik hidrojellerin ana zincirinde yüklü grupların bulunması uyarılara duyarlılıklarını artırır [42]. Bu iyonik ağ yapılar hem asidik hem de bazik gruplar içerirler. Uygun pH ve iyonik şiddetteki sulu ortamda bu gruplar iyonize olur ve jelde sabit yükler oluşur. Bu yüklerin elektrostatik itme kuvvetlerinin sonucunda ağ yapı içerisine daha çok çözücü girebilir ve şişme dereceleri artar. Bu durum Şekil 2.4 de gösterilmiştir [43].



Şekil 2.4. Tampon içeren şişme ortamındaki ince bir iyonik hidrojel diskin şişme kinetiğinin şematik gösterimi

Anyonik hidrojeller

Anyonik hidrojeller, genellikle negatif yüklü asidik veya anyonik monomerlerin homopolimerlerinden yada bir anyonik monomerle bir nötr monomerin

kopolimerinden oluşur. Bunlar dış ortam pH sına bağlı olarak denge şişme davranışlarında ani değişimler gösterirler [42,43].

Ortam pH sı iyonlaşacak grubun pK_a değerinin üzerinde olduğu zaman, polimer üstündeki yüklü grupların sayısı artar ve buna bağlı olarak zincirler arasındaki elektrostatik itme kuvvetleri güçlenir. Bu da ağ yapının hidrofilik özelliğini arttırarak yüksek şişme değerlerine ulaşılmasını sağlar [13]. Anyonik hidrojellerin hazırlanmasında, AA, krotonik asit, itakonik asit yaygın olarak kullanılan monomerlerdendir [29].

Katyonik hidrojeller

Katyonik hidrojeller, pozitif yüklü bazik veya katyonik monomerlerin homopolimerlerinden yada bir katyonik monomerle bir nötr monomerin kopolimerinden oluşurlar. Katyonik hidrojellerin hazırlanmasında yaygın olarak kullanılan monomerlerden bazıları aminoetil metakrilat ve türevleri, 4-vinil piridindir [29]. Bu hidrojellerde ortamın pH sı iyonlaşacak grubun pK_b değerinin altında olduğu zaman iyonlaşırlar ve zincirler arasındaki elektrostatik itme kuvveti artar. Bu da ağ yapının artan hidrofilik özelliğe sahip olmasına ve yüksek şişme değerlerine neden olur [13].

2.1.2. Hidrojellerin hazırlanış yöntemleri

Hidrojellerin hazırlanması kimyasal başlatıcılı serbest radikal polimerleşmesi ile veya yüksek enerjili ışınlar ile başlatılan radikalik zincir polimerleşmesi ile gerçekleştirilir [44].

Kimyasal çapraz bağlanma ile hidrojel hazırlanması

Kimyasal çapraz bağlanma ile hidrojel hazırlanması, doğrusal veya dallanmış homopolimer yada kopolimerin az miktarda çapraz bağlayıcı kullanılarak doğrudan çapraz bağlanması ile gerçekleştirilir [11]. Bu tepkime çözelti içinde

(genellikle biomedikal uygulamalar için sulu çözelti) süspansiyon polimerizasyonu ile yürütülür. Çapraz bağlayıcı olarak, hidroksil grubu ile birlikte iki yada daha fazla fonksiyonel grup içeren maddeler kullanılır. En çok kullanılan çapraz bağlayıcılara gluteraldehit, formaldehit ve asetaldehit gibi aldehitler, maleik asit, okzalik asit, dimetilüre, poliakrolein, diizosiyanatlar, divinilsülfat, EGDMA, etilenbisakrilamid, seryum içeren redoks sistemler, 1,3-butandiol diakrilat, N,N-metilen bisakrilamid örnek olarak verilebilir.

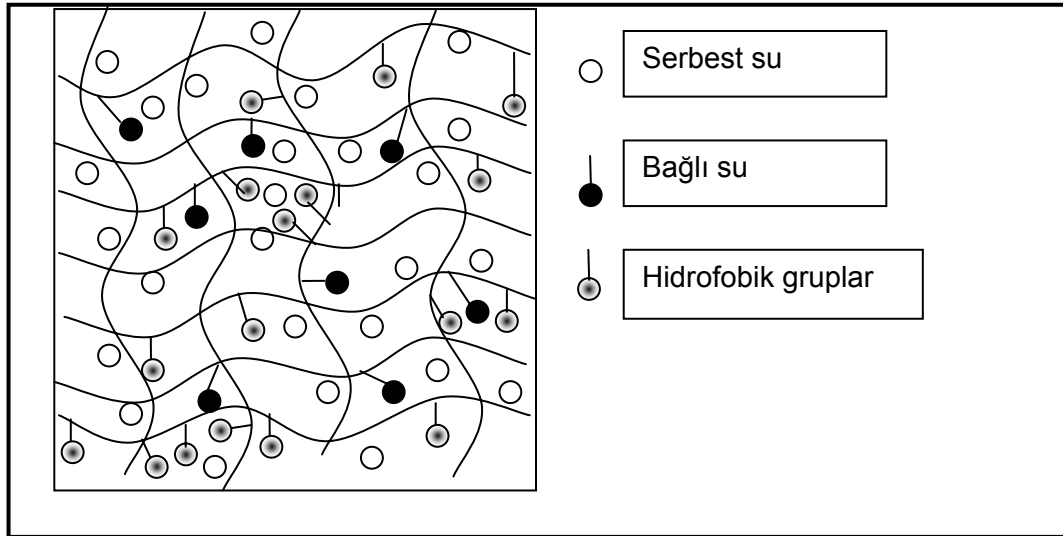
Kimyasal çapraz bağlanma ile hidrojel hazırlanmasında başlatıcı olarak anyonik ve radikalik başlatıcıların her ikisi de kullanılabilir. En yaygın kullanılan başlatıcılar, azobisisobutironitril (AIBN) ile benzoil yada kumil peroksit gibi peroksitlerdir [2]. Kimyasal yolla hidrojel hazırlanması dört basamakta oluşur: başlama, zincir büyümesi ve çapraz bağlanma, birleşme veya bölünme ile sonlanma. İlk önce çapraz bağlayıcılar varlığında birbirine kimyasal olarak bağlanan monomerler polimerleri oluşturur ve daha sonra monomerlerin bazılarının çapraz bağlayıcı ile yer değiştirip polimer zincirlerinin birbirine bağlanmasıyla da hidrojel oluşur [45].

Yüksek enerjili ışınlar ile başlatılan radikalik zincir polimerleşmesi ile hidrojel hazırlanması

Yüksek enerjili ışınlar ile başlatılan radikalik zincir polimerleşmesinde, uyarılma α , β ve γ ışınları, elektronlar, protonlar ve nötronlar gibi hızlandırılmış taneciklerin etkisi ile yapılır ve özellikleri itibari ile fotokimyasal polimerleşmeye benzer. Bu yöntemin üstünlükleri, polimerleşmenin katı, sıvı, gaz fazlarından istenen fazda yapılabilmesi ve başka yöntemlerle polimerleştirilmesi zor olan monomerlerin kolayca polimerleştirilebilmesidir [45]. İyonlaştırıcı radyasyon, elektron yayınlı ışınım ile γ yayınımları gibi suda ve havada basit molekülleri iyonlaştıracak kadar yeterli enerji taşıyan elektromagnetik ışınlardır [29,46].

2.1.3. Hidrojellerde suyun konumu

Bir jelin hidrojel olabilmesi için yapısında $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-COOR$, vb. gibi polar ve hidrofilik fonksiyonel grupları içermesi gerekir [43,47]. Bu gruplar su ile etkileşerek hidrojen bağlarını oluştururlar. Bağlı durumuna geçen su ile çevrilen, hidrofilik gruplardan jelin hacmi ve kütlesi artar ve jel şişmeye başlar. Bir jeldeki hidrofilik grupların fazlalığı şişmeyi daha da artırır [45]. Şişmiş bir hidrojelde Şekil 2.5 de gösterildiği gibi üç tür su bulunmaktadır [48].



Şekil 2.5. Şişmiş bir hidrojeldeki suyun bulunma çeşitleri

- ❖ Bağlı su: Polimerin polar grupları ile hidrojen bağları yapan sudur.
- ❖ Ara yüzey suyu: Polimerin hidrofobik grubu çevresinde toplanan sudur. Bağlı su gibi sıkıca bağlı değildir.
- ❖ Serbest yada kütle suyu: Polimerin gözeneklerini dolduran bu su, normal su gibi davranır ve polimerle etkileşmez.

Bir şişmiş hidrojinin yüzeyi çok farklı davranış gösterir. Bu yüzey bölgesi; yüksek zincir hareketliliği, değişim gradienti, heterojen zincir uzunlukları,

dipolar özellik ve değişik su yapısı ile karakterize edilir. Bu özellikler hidrojel yüzeylerinin analizini ve karakterizasyonunu zorlaştırır.

Bir hidrojel yüzeyinde yürüyebilecek karmaşık olaylar hakkında şunlar söylenebilir:

- ❖ Suyun konumu ve sistemdeki kimyasal bileşenlerin etkileri gibi çevresel etkilere karşı yanıt veren polimer zincirleri hareketlenir.
- ❖ İyonlar, küçük mol kütleli organik bileşikler ve proteinler, jel içindeki çözeltide bir derişim gradienti oluştururlar.
- ❖ Serbest su, polimer zincirine, polimer moleküllerine bağlanır ve buz benzeri bir yapı oluşturur. Suyun yapısı sistemdeki polimer zincirleri yada diğer moleküllerin etkisiyle değişebilir [22,49,50].

2.1.4. Hidrojellerin şişmesi

Şişme, polimer yapısındaki belirli bir hacmin ani değişimidir. Şişme, gözenekli absorbanlar tarafından sıvı veya buharların tutulmasında olduğu gibi, yalnızca küçük çözücü moleküllerinin polimerin gözenek ve boşluklarına dolarak polimer fazına girmesi olayı değildir.

Şişme küçük moleküllü bir sıvının polimer yapısında bir değişme ile birlikte bir polimer tarafından soğurulması prosesidir. Çözücü molekülleri yapısal boşluklara girerken polimerin süper moleküler yapılarının arasını zorla açar. Buna yapılar arası şişme denir. Eğer çözücü molekülleri yapıların içine girerse, makromoleküller zorla açılır. Buna da yapı içi şişme denir. Çözücü içeriği artarken, polimer yapısı yavaş yavaş birbirinden ayrılır ve çözeltide içinde çözücü bulunan oynak bir polimerik ağ yapı meydana gelir [45].

Şişme, polimer moleküllerinin çok büyük olmasından dolayı tek yönlü karışmadır. Küçük moleküllü bir sıvının polimerdeki bir çözeltisi olan şişmiş polimer, saf haldeki küçük moleküllü sıvı tabakası ile belli bir süre için birlikte

bulunur. Biraz sonra, polimer zincirleri yeterli bir miktarda birbirlerinden uzaklaştıkları zaman, çözücü molekülleri polimer içine yavaş yavaş difüzlenmeye başlarlar. Burada daha derişik bir çözelti tabakası ile daha seyreltik bir çözelti tabakası bir arada bulunur. Bir süre daha geçtikten sonra, bu iki tabakanın derişimleri birbirine eşit olur ve tek fazlı homojen bir sistem ortaya çıkar.

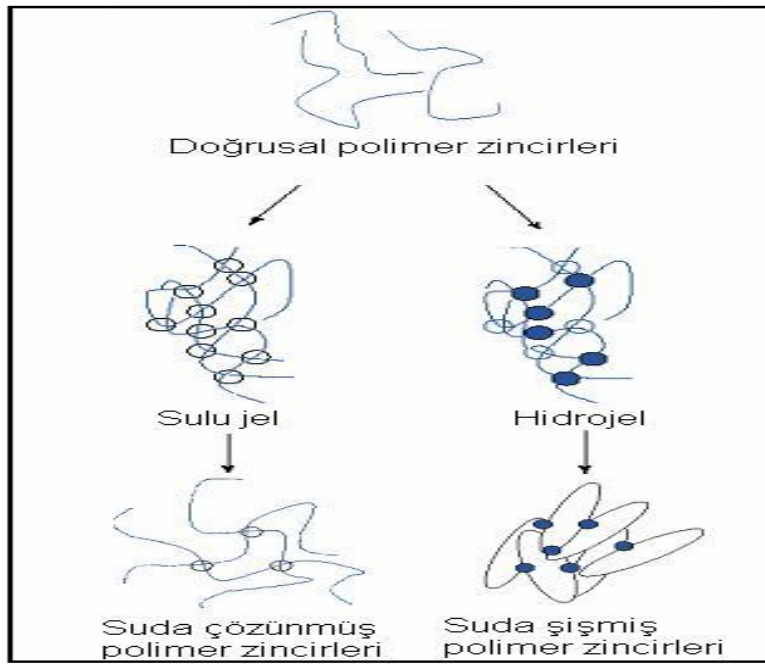
Şişme sınırlı veya sınırsız olabilir. Sınırsız şişme kendiliğinden çözeltiye dönüşen şişmedir. Böyle bir olaya çözünme denir. Bir polimerin çözünmesinde gözlenen temel özellik, polimer ve çözücü moleküllerinin büyüklük bakımından birbirlerinden binlerce kez farklı olmaları ve bu nedenle farklı hareketliliğe sahip olmalarıdır. Küçük moleküllü bir sıvının hareketliliği çok yüksek, makromoleküllerin hareketliliği ise tersine çok düşüktür. Bu yüzden büyük moleküller bir çözücü fazına geçmekte zorlanırlar ve bir polimer çözünmeden önce içine çok miktarda sıvı alarak şişer .

Sınırlı şişme küçük moleküllü sıvılar ile polimerlerin etkileşmesidir. Sıvıların polimer tarafından tutulma aşaması sınırlandığı zaman, polimerin kendiliğinden çözünmesi mümkün olmaz yani polimer zincirleri tam olarak ayrılamazlar. Sonuçta birisi küçük moleküllü sıvının polimerdeki çözeltisi ve diğeri saf haldeki küçük moleküllü sıvı olmak üzere iki faz bir arada bulunur. Bu fazlar açıkça gözle görülebilir bir ara yüzey ile ayrılmıştır ve dengededir.

Eğer polimer kimyasal bağlardan meydana gelen bir ağ yapıya sahipse, polimerin ısısal bozunma sıcaklığının altındaki herhangi bir sıcaklıkta zincirler birbirinden ayrılamaz. Bu nedenle, çapraz bağlı polimerler doğal olarak çözünmez ama jel oluşturarak şişebilirler. Bir polimerin şişmesi ve çözünmesi arasındaki fark aşağıdaki Şekil 2.6 da gösterilmiştir [19].

Şişme, polimerik ağ yapılarının karakteristik bir özelliğidir. Çapraz bağlanma miktarına bağlı olarak polimerik ağlar çözünmeden çok yüksek miktarda sıvı absorplayabilirler [50].

Bir polimerik jelin şişme yeteneğini içerdği fonksiyonel grupların birbiriyle ve çözücüyle etkileşimi belirlemektedir. Zincirler arası itme ve çekme, kovalent olmayan elektrostatik, hidrofobik, Van der Waals ve hidrojen bağından etkilenmektedir. Hidrofobik etkileşimler bu tür fiziksel çapraz bağ benzeri etkileşimlerdir ve bu da jelin şişme davranışını etkilemektedir [27,48,51].



Şekil 2.6. Sulu ortamda farklı davranış gösteren polimer zincirlerinin jel ve hidrojel oluşturması ● kovalent çapraz bağları, ○ polimer zincirleri arasındaki fiziksel etkileşim noktaları

2.1.5. Hidrojellerin kullanım yerleri

Hidrojeller; iyonik şiddet, elektromagnetik ışıma, pH ve sıcaklık gibi dış çevre koşullarındaki değişimlere hacimlerini yüzlerce kat artıp azaltarak kontrollü bir şekilde cevap verebilmeleri sayesinde biyomedikal, farmasötik, teknoloji ve tarımsal alanda geniş kullanım alanları bulmuştur [3,13,30].

Hidrojeller, endüstriyel açıdan son derece önemli olan seyreltik sulu çözeltilerden büyük moleküllerin ayrılmasında da kullanılmaktadırlar. Minnesota Üniversitesinden Edward Cussler Jr. ve arkadaşları, şişmiş bir

jelin suyu emerken, su içersinde çözünmüş maddeleri dışarıda tuttuğunu göstermişlerdir. Ayrıca hidrojeller, jel elektroforezi ve jel kromatografisi gibi moleküler ayırma işlemlerinde “moleküler elek” görevini üstlenirler [52].

Robotlarla çalışılan bilim dalında uyarı-cevap hidrojelleri, yük kaldırma fonksiyonunu yerine getirmek amacıyla kullanılmaktadır. Uyarı-cevap hidrojelleri çeşitli sinyallere cevap olarak büzüşür veya şişerken bir kuvvet üretir. Böylece bu hidrojeller, robotu harekete geçirici veya sensör olarak robot teknolojisinde kullanım alanı bulur [53]. Hidrojellerin, iskelet kaslarıyla kıyaslanabilir bir güç ürettikleri gözlenmiştir [33].

Son yıllarda hidrojellerin, güç üretiminde kullanılması fikri üzerinde de ısrarla durmaktadırlar. Hidrojellerin bulunduğu asidik ortamın pH sı değiştirilerek genleşme veya büzüşme olayı sağlanmış ve böylelikle ilk “kemo mekanik sistem” geliştirilmiştir ve bu sistemlerle, kimyasal enerjinin doğrudan mekanik işe çevrimi (kemo mekanik sistem) mümkün olmuştur. Bu tür sistemler güç elde etmek için kullanılan konvansiyonel cihazların kullanımının sınırlı veya zor olduğu yerlerde örneğin denizaltında, uzayda veya insan vücudunda kullanılabilmektedir [52].

“Smart jel” adıyla 1996 yılında piyasaya sürülen ticari jel, oda sıcaklığında yumuşak ve esnek olup, vücut ısısına maruz bırakıldığında katılaştıran bir yapıdır. Bu jel, ayakkabıların (özellikle patenlerin) içine yerleştirilerek, ayağa gerekli desteği ve konforu sağlamak amacıyla kullanılmaktadır [54].

Hidrojeller yüksek oranda su tutucu olmaları ile peçete, çocuk bezi gibi temizlik ürünlerinin yapımında [26], gübrelerin ve tarım ilaçlarının denetimli salımlarında [8,18], endüstride yağ ve petrol içerikli sulu atıklardan saflaştırma ve suyun uzaklaştırılması işlemlerinde [55] ve hastane atıklarından suda çözülebilen yada hidrojele uyumlu olarak soğurulabileceği bazı fizyolojik (kan ve üre vb.) sıvıların ayrılmasında da kullanılırlar [56,57].

AAM/MA hidrojenleri sulu çözeltilerden bazı ağır metal iyonlarının adsorpsiyonunda kullanılmaktadır [58]. Ayrıca bu hidrojenler ve AAM/itakonik asit hidrojenleri sulu çözeltilerdeki bazı bazik boyaların adsorpsiyonunda ve tekstil endüstrisinin önemli çevresel problemlerinden biri olan çözmeye işleminde de kullanılırlar [2,59].

Hidrojenlerin biyomalzeme olarak kullanımlarındaki avantajları aşağıdaki gibi verilebilir [33]:

- ❖ Hidrojenler suda çözünen maddeler için geçirgen olduklarından atık monomerler, başlatıcılar, katalizörler, stabilizatörler ve diğer safsızlıklar yapıdan kolaylıkla ayrılabilir.
- ❖ Hidrojenler, vücut sıvılarına karşı az yada çok geçirgen olduklarından, besin, oksijen gibi yararlı maddelerin geçişine engel oluşturmazlar.
- ❖ Hidrojenler yumuşaktır. Hidrojel implant etrafında oluşan doku, kapsül (tabaka) ince ve dayanıklıdır, kalınlaşma eğilimi yoktur.
- ❖ Hidrojenlerin çevredeki dokularla sürtünmesi azdır. Bu, özellikle fazla miktarda su içeren hidrojenler için geçerlidir.
- ❖ Hidrojenler, mukoza zarı ve dokulara düşük yapışma gösterirler.
- ❖ Kuru hidrojenler, bazı yollarla, belli miktarda su absorplayabilirler. Bu özellik, aşırı miktardaki vücut sıvılarının atılmasında kullanılmaktadır.
- ❖ Hidrojenler şişerek sadece hacimlerini artırmazlar, ayrıca absorpladıkları su, plastikleştirici gibi davrandığından daha yumuşak olurlar. Bu özellikten, hidrojenlerin proses edilmesi sürecinde veya implant yerleştirilmesinde yararlanılabilir.
- ❖ Şişmiş hidrojenlerdeki suyun bir kısmı, polimer yapıda belli büyüklükteki moleküller (özellikle ilaçlar) için difüzyon yolları sağlar. Aynı zamanda polimerik yapı, sahip olduğu örgü nedeniyle büyük moleküller, hücreler ve bakteriler için bariyer gibi davranmaktadır.

Hidrojenlerin biyomalzeme olarak ilk uygulaması kontak lensler olmuştur. Mekanik kararlılığının iyi oluşu, yüksek oksijen geçirgenliği ve uygun refraktif

indise sahip oluşları, kontak lenslerde kullanımlarının temel nedenidir. PHEMA ve kopolimerleri yumuşak kontak lens yapımında kullanılmaktadır [60]. Suda şişmiş HEMA-etilenglikolmetakrilat kopolimeri de yumuşak kontak lens olarak kullanılmaktadır [52]. Tedavi amaçlı göz damlaları da hidrojellerin bir başka kullanım alanıdır. Göz damlaları göz yaşı tarafından seyreltilerek kısa sürede akar. Bu alanda kullanılan hidrojel göze sıvı ürün olarak düşmesine rağmen, gözdeki sıcaklığa maruz kaldığında daha viskoz bir hale gelir. Kaymaya karşı duyarlılığından dolayı da göz her kırılışında sıvı hale gelir ve jelin bütün göze eşit miktarda yayılmasını sağlar. Bu yöntem benzer şekilde burun spreyleri için de kullanılabilir. Özellikle insülin gibi ilaçların bu tür bir sistemden burun yoluyla salımı konusunda çalışmalar yapılmakta ve böylece enjeksiyon yönteminin yerini alabileceği düşünülmektedir [54].

Hidrojellerin, dikiş işlemleri için kaplama uygulamaları, elektrot, elektroforez hücre ve yapay organ yapımı, kornea, doğuştan gelen kemik hastalıklarının tedavisi gibi uygulama alanları vardır. Ayrıca homojen materyal olarak; kulak zarı tıkaçı, sentetik kıkırdak, safra ve yemek borusu yapımı gibi biyotıp alanlarında, biyomühendislik, eczacılık, veterinerlik, gıda endüstrisi ve denetimli salım teknolojisinde kullanılırlar [8,18,61,62].

Hidrojellerin sensör olarak kullanımına dayalı çeşitli çalışmalar da vardır. Sheppard ve arkadaşları biyoaktif tabakası duyarlı bir hidrojel olan ve iletkenlik ölçümüne dayalı olarak çalışan bir biyosensör geliştirmiştir. Sensör olarak kullanıma bir başka örnek ise Sun-Tek firması tarafından geliştirilen “ışığa duyarlı pencereler” dir. Bu hidrojeller sıcaklık yükselince opaklaşma göstermektedir.

Günümüzde biyoteknolojik alanda üzerinde en çok durulan konulardan biri hidrojellerin enzim ve hücre immobilizasyonunda taşıyıcı olarak kullanımına yönelik çalışmalardır [8]. Fiziksel enzim tutuklama yöntemi için kullanılan çapraz bağlı poliakrilamid bunlar için iyi bir örnektir. Normal yada kimyasal olarak modifiye edilmiş kalsiyum aljinat hidrojel de bu tür materyallere bir

diğer örneği oluşturmaktadır. Hidrojellerin kontrollü ilaç salımı için taşıyıcı olarak kullanıldığı çeşitli uygulamalarda geliştirilmiştir [63]. Bu tür sistemlerde hidrojelin, uyarıcı büyüklüğü ile orantılı şişme-büzüşme cevabı, salım sisteminden ilaç çıkış hızının ayarlanması amacıyla kullanılmaktadır. Kontrollü ilaç salım alanındaki en güç ama en ilginç problem kendi kendine ayarlanan (öz ayarlı) insülin salım sistemleridir. Kendi kendine ayarlanan insülin salım sistemleri, glukoz algılama kabiliyeti ve otomatik kesme mekanizması gerektirirler [18]. Bunun için en iyi örnek, Horbett tarafından şeker hastaları için geliştirilen insülin salım sistemleridir. Bu sistem insülin rezervuarını çevreleyen ve bir uyarı-cevap hidrojelinden yapılmış membrandan oluşmaktadır.

Araştırmacılar, ilaçları veya diğer biyomolekülleri elektriksel alandaki değişime bağlı olarak salacak hidrojelleri de geliştirmişlerdir. Örneğin zayıf çapraz bağlı polielektrolit hidrojellerden oluşan sisteme elektrik akımı verildiğinde insülinin dışarı difüzlenmesine izin vermekte, fakat akım kesildiğinde akışı derhal durdurmaktadır. Bu hidrojel vücudas implante edilebilen ve hareketli kısmı olmayan insülin pompasının temelini oluşturmaktadır [52].

Bir başka kullanım alanı ise yanık tedavisidir. Hidrojeller, esnek olmaları, dayanıklılıkları, antijenik olmamaları, su buharı ve metabolitleri geçirebilmelerinden dolayı bu sahada kullanım alanı bulmuşlardır. O₂ ve su bazlı ilaç geçişine izin veren poliüretan membran destekli hidrojeller yapışkan olmayan yanık sargıları olarak kullanılmaktadırlar. Yanık tedavisinde kullanılan bir başka hidrojel sargı ise, şeffaf olup yaradan rahatlıkla temizlenebilen, yaraya yapışmayan alginat sargılardır [64].

Metilselüloz hidrojelleri, cilt testlerinde alerjen salımı için kullanılırlar. Test alerjenleri hidrojel içine salınır böylece cildin tahriş olma olasılığı düşer. PHPMA hidrojelleri, antibiyotik ve antitümör ilaçlarının denetimli salımında, üreter protezlerinde, hemodiyalizde, kornea cerrahisinde, hücre yüzey

çalışmalarında kauçuk tabakası olarak kullanılabilir [22,65]. PVA yaygın olarak fıtık tedavilerinde, kalp-damar ve plastik cerrahide “Ivalon” ismi ile kullanılmaktadır. PVA-heparin hidrojelleri hemodiyaliz membran olarak kullanılırlar. PVA/PAA'nın ise yapay kas, sensör, kemomekanik sistemler ve ilaç salım sistemlerinde kullanım alanları mevcuttur [66].

PNIPA-PAAm hidrojelleride “Jel el” olarak adlandırılan ve sıcaklık değişimi ile çeşitli nesnelerin tutulması amacıyla kullanılan bir tür cımbızdır. Laboratuvar cımbızlarının yaklaşık milyonda biri boyutunda olan bu jel tutucular sulu çözeltilerden küçük nesneleri almak için son derece uygun aletlerdir [54].

2.2. Akıllı Polimerler

Çeşitli uygulamalarda kullanılacak polimerlerin, gerçek sistemlere benzer olarak dış ortamdan gelebilecek uyarılara cevap verebilecek özelliklere sahip olması gerekmektedir. Bu amaçla hazırlanan ve dış ortamdan gelen herhangi bir uyarı sonucunda yapısal değişime uğrayarak tersinir fiziksel veya kimyasal özellikler gösteren polimerlere “uyarı-cevap polimerleri yada akıllı polimerler” adı verilmektedir [67,68]. Polimerlerden üretilen uyarı-cevap polimerleri uyarı türüne göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilirler:

- ❖ Sıcaklık-duyarlı hidrojeller
- ❖ pH-duyarlı hidrojeller
- ❖ Elektrik alanı-duyarlı hidrojeller
- ❖ Işık-duyarlı hidrojeller
- ❖ Manyetik alana duyarlı hidrojeller

2.2.1. Sıcaklık duyarlı hidrojeller

Sıcaklık jellerin faz davranışını etkileyen en önemli parametrelerden biridir. Sıcaklık-duyarlı hidrojeller ilaç serbestleştirme araştırmalarında çevre-duyarlı polimer sistemlerinin en çok çalışılan sınıfıdır [52,69]. Sıcaklık duyarlı

hidrojeller, sıcaklık duyarlı çapraz bağlayıcı ajanlar kullanılarak da yapılabilir. Sıcaklık değişimi ile hidrofilik ve hidrofobik gruplar arasındaki dengenin değişmesiyle hidrojelleri oluşturan hidrofilik ve hidrofobik grupların su ile etkileşimi sıcaklığa bağlı olarak hacim-faz değişmelerine sebep olmaktadır. Bu hidrojellerin genel özelliği; metil, etil ve propil grupları gibi hidrofobik grupların varlığıdır [18].

Sıcaklıkla şişen hidrojeller AAm, AA, ve MAA gibi hidrofilik monomerler kullanılarak da elde edilirler. Bunun yanı sıra, ısısal olarak büzülen hidrojeller N-metilakrilamit, N,N'-dimetilakrilamit gibi monomerler kullanılarak da sentezlenebilir [24].

Sıcaklık duyarlı hidrojellerde; polimer sistemini oluşturan bileşenlerden en az biri çözücü ortamında (genelde su) sıcaklığa bağlı bir çözünürlüğe sahip olmalıdır. Sudaki şişme derecesinde belirgin bir değişiklik gösteren sıcaklığa duyarlı bir hidrojel elde etmek için, bu jeli oluşturan bileşenlerin belli bir sıcaklığın altında veya üstünde çözünmez olmaları gerekir. Bu sıcaklıkta görülen hacim değişimi polimer zincirinin bileşenlerine ve hidrojinin iyonizasyon derecesine bağlı olarak geri dönüşümlüdür. Sıcaklık kritik bir değere ulaştınca polimerde faz değişimi olur ve polimeri çözen bu en düşük çözücü sıcaklığına “Alt Kritik Çözünme Sıcaklığı, AKÇS” (Lower Critical Solution Temperature, LCST) ve en yüksek çözücü sıcaklığına ise “Üst Kritik Çözünme Sıcaklığı, ÜKÇS” (Upper Critical Solution Temperature, UCST) denir [70].

İlaç salımı uygulamalarında kullanılan polimerler AKÇS değerinin altında çözünürler. AKÇS değeri, sıcaklığa duyarlı ve yan zincirlerinde iyonize gruplar olan polimerlerde pH ya da bağlıdır. Ayrıca polimerin hidrofilik/hidrofobik dengesi de AKÇS değerini etkiler [71]. Birçok polimerin suda çözünürlüğü sıcaklık artmasıyla artar. AKÇS gösteren polimerlerin sıcaklık arttıkça suda çözünürlükleri azalır. Bu özelliğe sahip polimerlerden yapılmış hidrojeller AKÇS'nin üstünde sıcaklık artmasıyla büzülürler. Bu tür

şişme davranışı karşıt sıcaklık-bağımlılığı olarak bilinir. Düşük sıcaklıklarda, polimer zincirinin hidrofilik halkaları arasındaki hidrojen bağı ve su molekülleri suda çözünmeyi iyileştirmeye yardımcı olur. Sıcaklık artarken hidrofobik halkalar arasındaki hidrofobik etkileşimler; hidrojen bağları zayıflarken kuvvetlenir. Kesin sonuç hidrofobik etkileşimlerle polimerler arası zincir ayrışmasından ötürü hidrojellerin büzüşmesidir [18].

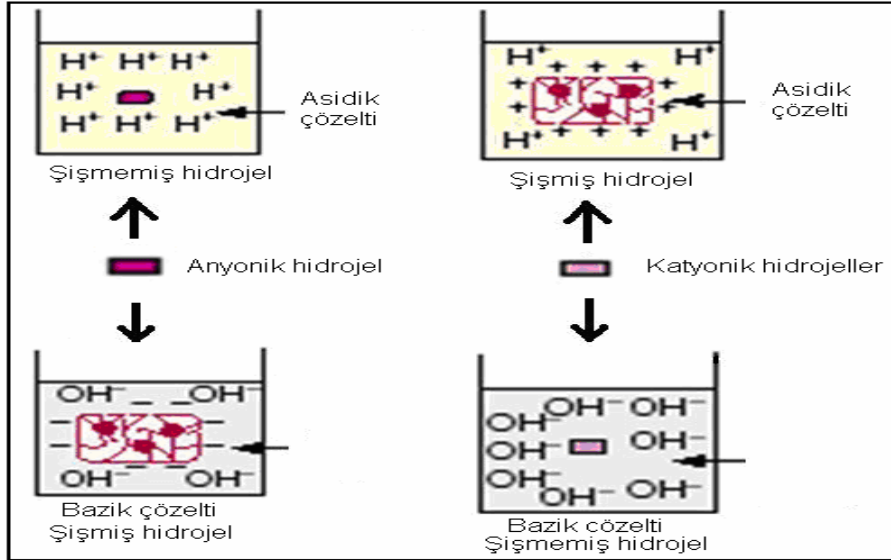
2.2.2. pH-duyarlı hidrojeller

Eğer bir jel iyonlaşabilen grup içeriyorsa pH-duyarlı jel olarak adlandırılır, çünkü iyonlaşma pH tarafından belirlenir [52]. pH-duyarlı hidrojeller, pH değişimine karşı iyonlaşmayı ve bu sebeple jelin özelliklerini değiştiren karboksilik asit ve primer aminler gibi asılı (pendant) asidik veya bazik gruplar veya sülfonik asit ve kuarterner amonyum tuzları gibi güçlü asit ve bazları içerirler [18]. Uygun pH ve iyonik şiddetli sulu ortamda, asılı gruplar iyonlaşır ve polimer ağında sabit yükler ortaya çıkmaya başlar. Böylece elektrostatik itici güç oluşturarak, hidrojelin şişmesine veya büzüşmesine neden olur. Bunun sonucunda da ilaç salımını kontrol eder [19,72-74].

pH-duyarlı hidrojeller, polielektrolit yapısında olup, ortam pH sına bağılı olarak tersinir iyonlaşma özelliği gösterirler. İyonlaşma polimerin polaritesini ve fonsiyonel gruplar arasındaki etkileşimleri değiştirir, dolayısıyla polimer özellikleri değişir [24,75,76]. Bununla birlikte, polielektrolitlerde iyonlaşma diğer bitişik iyonlaşmış gruplarla kullanılan elektrostatik etkileri yüzünden daha zordur. Bu eğilim görünen ayrışma sabitini (K_a); karşılık gelen monoasit veya monobazdan farklı yapmak içindir [18].

Anyonik hidrojellerin asılı grupları, polimerik ağın pK_a sınırın altında iyonlaşmaz üstünde iyonlaşır. İyonların varlığıyla yüksek ozmotik şişme gücü yüzünden polimer pK_a sınırın üstündeki pH da hidrojelin şişmesine yol açar. Katyonik hidrojeller için ise tam tersi olur, polimerik ağın pK_a sından daha

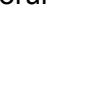
düşük pH da şişme söz konusudur. İyonik hidrojellerin; asidik ve bazik tamponlardaki farklı şişmeleri Şekil 2.7 de gösterilmiştir.



Şekil 2.7. pH-duyarlı anyonik ve katyonik hidrojellerin şişmesi

En çok çalışılmış pH-duyarlı hidrojeller PAA, poli(dietilaminoetilmetakrilat), PMAA ve poli(dimetilaminoetilmetakrilat) içerir [19]. Çizelge 2.1 de ise pH ya duyarlı hidrojellerin hazırlanmasında kullanılan monomerler verilmiştir [72,77].

Çizelge 2.1. pH-Duyarlı hidrojellerin hazırlanmasında kullanılan monomerler

Tür	Monomer	pH-duyarlı grup
Katyonik	AA, Metakrilik asit,	-COOH
	Sodyumstirensülfonat	-SO ₃ ⁻ Na ⁺
	Sülfoksietilmetakrilat	-SO ₃ ⁻ H ⁺
Anyonik	Aminoetilmetakrilat	-NH ₂
	N,N-dimetilaminoetilmetakrilat	-N(CH ₃) ₂
	N,N-dietilaminometakrilat	-N(CH ₂ CH ₃) ₂
	Vinilbenziltrimetilamonyumklorür	-N(CH ₃) ₃ ⁺ Cl ⁻
	Vinilpiridin	- 

2.3. İlaç Salım Sistemleri

Uzun yıllar ilaç alanındaki çalışmaların başlıca amacı, çeşitli hastalıkları tedavi edici yeni bir molekül geliştirmek olmuştur. Ancak araştırmaların uzun zaman alması, ekonomik yükü ve her zaman beklenen sonucu vermemesi alternatif arayışları başlatmıştır. İlaç dozunu azaltma, dozlama aralığını uzatma, yan ve zararlı etkilerden arındırma hatta ilacı hedef bölgeye gönderme çalışmaları bu amaca yöneliktir ve bu beklentilere en iyi yanıt veren kontrollü salım sistemleridir [78]. Kontrollü salım sistemleri geliştirilmeden önce, uzun etki sağlayan, ilaç salımları birbirinden farklı olan değişik isimlerle ifade edilen birçok sistem vardı. Bilinen yöntemlerin genel bir şematik gösterimi Şekil 2.8 de sunulmuştur.

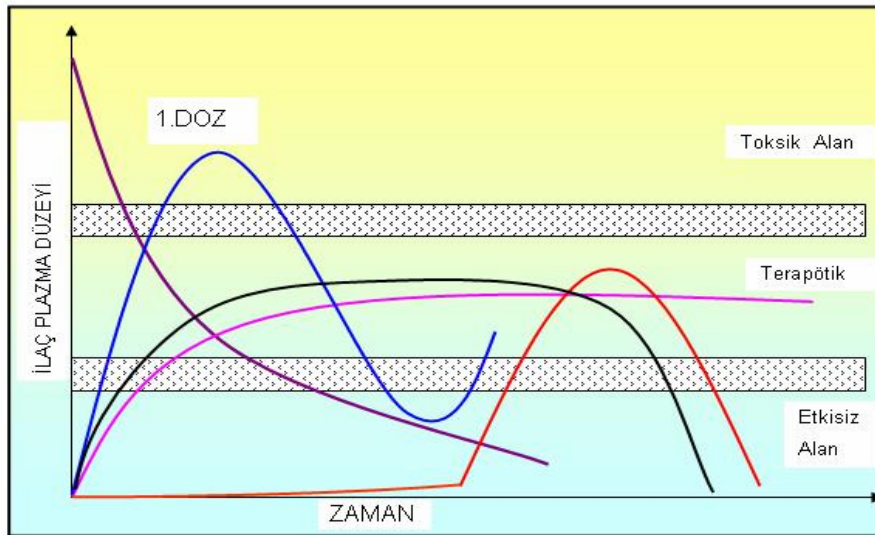
Geleneksel yöntemlerden farklı olan salım sistemleri (modified release systems) iki grup altında toplanır: Geciktirilmiş salım sistemleri (delayed release systems) ve uzatılmış salım sistemleri (extended release systems). Uzatılmış salım sistemlerini ise iki alt başlık altında toplayabiliriz: Kontrollü salım sistemleri (controlled release systems) ve sürekli salım sistemleri (sustained release systems).

Salım sistemleri ile ilgili genel bazı özellikler şöyle sıralanabilir:

- ❖ Tekrarlanan doz içeren sistemler (repeat action systems): Dozaj içinde etken maddenin birden fazla (iki veya üç) dozu vardır ve bu dozlar belli zaman aralıkları ile salınırlar.
- ❖ Geciktirilmiş salım sistemleri: Etken maddenin sistemden salımı belli bir bölgede olmaktadır. Genellikle enterik kaplı tabletler için kullanılır.
- ❖ Sürekli salım sistemleri: Bu sistemler etken maddenin plazma veya doku düzeyini alışılmış şekillere göre daha uzun devam ettirebilirler. Ancak sistem bulunduğu ortam şartlarından etkilenebildiği için salım mekanizmasını önceden belirlemek güçtür. Genelde salım hızı birinci derecede kinetik uyumludur.

❖ Kontrollü salım sistemleri: Kontrollü salım sistemlerinin salım hızlarının önceden planlanabilmesi ve sıfırıncı derece kinetikle etken madde salımını gerçekleştirebilmesi sürekli etkili sistemlerden ciddi farkları olduğunu gösterir.

Her ilacın kan serumundaki tedavi edici derişiminin alt ve üst sınırları vardır. Bu iki derişim değerin arasındaki değer “terapötik aralık” olarak tanımlanır. İlaç maksimum serum derişimi üzerinde toksik etki gösterirken, minimum serum derişimi altında ise etkisiz kalmaktadır. Geleneksel ilaç verme şekilleri, etken maddeyi aniden salıveren sistemlerdir. Düzenli bir dozlama aralığı ile ilacın uygulanması sırasında sürekli olarak terapötik aralıkta kalması sağlanmaya çalışılır. Ancak geleneksel ilaç verme şekillerinde her doz uygulaması ile serum derişiminde dalgalanmalar olur. Bu dalgalanmaların giderilmesi için etken maddenin salım hızının yavaşlatılmasına çalışılmıştır [75,79]. İdeal olarak ilaç taşıyıcı sistemleri, etken maddeyi istenen doku veya organa istenen hızda taşımalıdır. Etken maddeyi istenen doku veya organa taşıyan sistemlere “hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemler” denir [80].



Şekil 2.8. Çeşitli ilaç salım biçimlerinin etken madde kan düzeyi-zaman eğrileri türleri: enjeksiyon (—), standart dozaj (—), kontrollü salım (—), sürekli salım (—), geciktirilmiş salım (—)

2.3.1. Kontrollü salım sistemlerinin sınıflandırılması

Kontrollü salım sistemlerinin sınıflandırılmaları aşağıda verilmiştir.

✕ Salım mekanizmasına göre

- Difüzyon kontrollü sistemler
- ❖ Membran sistemler
- ❖ Matriks sistemler
- Kimyasal kontrollü sistemler
- ❖ Vücutta aşınan sistemler
- ❖ Zincire takılı sistemler
- Çözücünün harekete geçirdiği sistemler
- ❖ Şişme kontrollü sistemler
- ❖ Ozmotik kontrollü sistemler
- Diğer sistemler
- ❖ Manyetik kontrollü sistemler
- ❖ Midede şişen sistemler

✕ Uygulama yerine göre

- ❖ Oküler, nazal, oral, bukal, transdermal, implant,
- ❖ Vajinal, servikal, intrauterin, rektal sistemler

Difüzyonla kontrollü matriks sistemler

Matriks tipi preparatlarda etken madde çözünmeyen bir polimerin oluşturduğu iskelet yapı içinde çözünmüş veya dağılmıştır. Genellikle tablet şeklinde hazırlanır ve hazırlanışında etken madde toz haldeki çözünmeyen polimerlerle karıştırılıp doğrudan veya granülasyondan sonra veya polimer ile katı dispersiyonu hazırlandıktan sonra tablet basılır. Tablet basma esnasında

partiküler veya granüler basınçla birbirine kaynar ve homojen (gözeneksiz) bir matriks oluşur. Membran sistemlerde olduğu gibi burada da serbestleşme hızını kontrol eden basamak ilacın polimer matriks içindeki difüzyonudur. Matriks sistemlerin yapımı her ne kadar kolay ve ucuz olsa da ilacın polimer yapıda dağılımı nedeniyle genellikle sıfırıncı derece serbestleşme kinetiğine ulaşamaz.

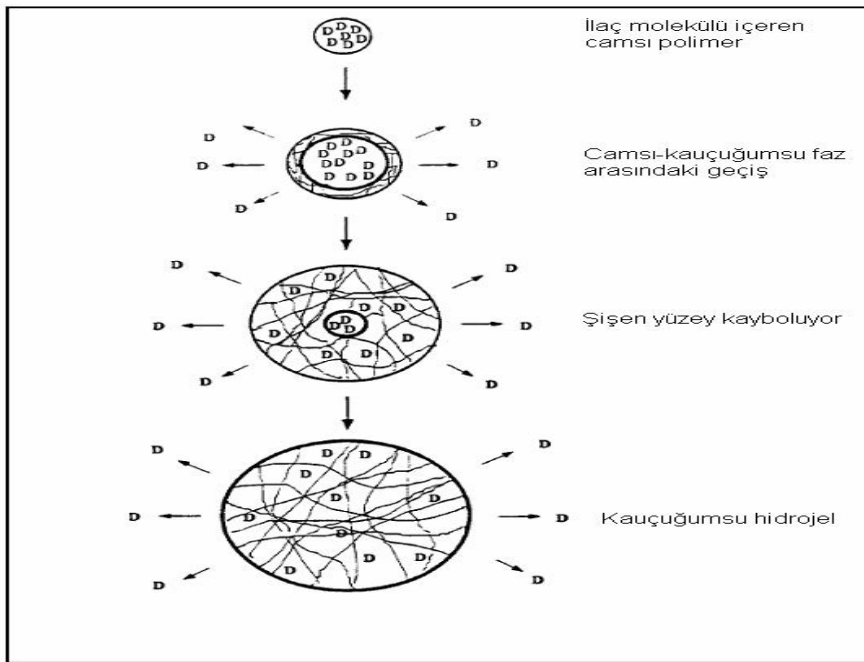
Matriks geometrisi salım profili üzerinde etkilidir [75]. Genellikle, membran ve matriks yapıları sistemler birkaç yüz veya daha daha küçük molekül ağırlıklı ilaçların kontrollü salımı için tasarlanmıştır. Proteinler gibi makromoleküllerin bu sistemlerden serbestleşmesinin, bu moleküllerin kullanılan polimerdeki geçirgenliğinin çok düşük olması nedeniyle, pratik öneme sahip olmayacağı düşünülmüştür. Örneğin normal olarak büyük molekülleri geçirmeyen etilen–vinil asetat kopolimeri gibi polimerlerden, metilen klorür gibi uçucu bir çözücü kullanılarak çözücü döküm yöntemiyle hazırlanan, toz halinde makromolekülleride içeren matrikslerde, makromoleküllerin serbestleşmesi için yeterli büyüklükte gözeneklerin olduğu bildirilmiştir [78].

Şişme kontrollü sistemler

Şişme kontrollü sistemlerde etken madde bir hidrojel içinde çözülür veya dağıtılır. Bu sistemlerde başta hidroksipropilmetil selüloz olmak üzere hidroksipropil selüloz gibi selüloz türevleri çok kullanılmaktadır. PVA da üstün şişme özelliği nedeniyle bu sistemlerde kullanılmaktadır [81]. Son yıllarda toksik olmayışları nedeniyle doğal polimerler bu tür sistemlerin hazırlanmasında tercih edilmeye başlanmıştır. Örneğin formaldehitte çapraz bağlı kitosandan Ritampisin tabletleri ve Metoklopramit içeren kitosan mikroküreleri hazırlanmıştır.

Hidrojellerin dinamik şişme davranışı polimerik ağın yapısı ve polimer-çözücü etkileşimleri ile kontrol edilebilir. İlaç camısı polimerik ağın içine alındığı zaman Şekil 2.9 da görüldüğü gibi su geçişi ilaç salımı ile ilişkili olarak kontrol

edilir. Camsı ve kauçuğumsu ağların her ikisinde karakteristik şişme kinetiklerine sahiptir. Şişme kontrollü ilaç salım aparatları bu prensip ile oluşturulur. İlaç başlangıçta şişen jel içinde dağılmış yada çözülmüş durumdadır. Çözücünün buharlaştırılması ile içinde dağılmış bir şekilde biyolojik ajan bulunduran camsı polimerik matriks elde edilir. Bu sistem tipik şişebilen kontrollü salım sistemidir [82].



Şekil 2.9. Şişme kontrollü salım sisteminden ilaç salımı D: İlaç molekülü

Şişme kontrollü sistemlerin salım mekanizmaları Fick yasaları ile açıklanabilmektedir.

2.3.2. Difüzyon davranışları ve fick yasaları

Salım mekanizmaları genel olarak Fick difüzyon yasaları ile ele alınır. Çünkü ilaç salımı, şişme olayı gibi temel olarak bir difüzyon meselesidir. Genel olarak, sistemlerin şişme davranışları Fick tipi (difüzyon kontrollü şişme) ve Fick olmayan tip (relaksasyon kontrollü şişme) olarak sınıflandırılır [13]. Başlangıçta etken madde camsı polimer içinde dağılmış ve çözülmüş olarak

bulunmaktadır. Ancak çözücü matrikse girince, camsı geçiş sıcaklığı deney sıcaklığının altına düşer ve polimer şişer. Polimer etken maddenin difüzyonuna izin verir [83].

Camsı bir polimer tabakasından çözücü difüzyonuyla aynı anda fakat ters yönde oluşan etken madde salımı aşağıdaki eşitlikle ifade edilir [68,84,85]:

$$M_t/M_\infty = k \cdot t^n \quad (2.1)$$

M_t , t anında serbestleşen etken madde miktarını; M_∞ , sonsuz zamanda serbestleşen madde miktarını; k, ilaç-polimer sisteminin yapısal ve geometrik karakteristiklerini içeren kinetik sabit (salım hız sabiti); t, serbestleşme zamanını ve n etken madde serbestleşme mekanizmasını karakterize eden üstel sayıyı gösterir.

Eş. 2.1 camsı polimerlerden Fick yasasına uyan ve uymayan sistemler için difüzyonla salım mekanizmalarının birleştirilmiş halidir. Eş. 2.1 in türevi alındığında salım hızı aşağıdaki şekilde elde edilir.

$$dM_t / dt = A \cdot n \cdot C_d \cdot k \cdot t^{n-1} \quad (2.2)$$

Bu eşitlikte A, örneğin serbestleşme yüzey alanını; C_d , madde derişimini gösterir. Çizelge 2.2 de n üstelinin alabileceği değerler ve bunlarla ilişkili difüzyon mekanizmaları görölmektedir [86].

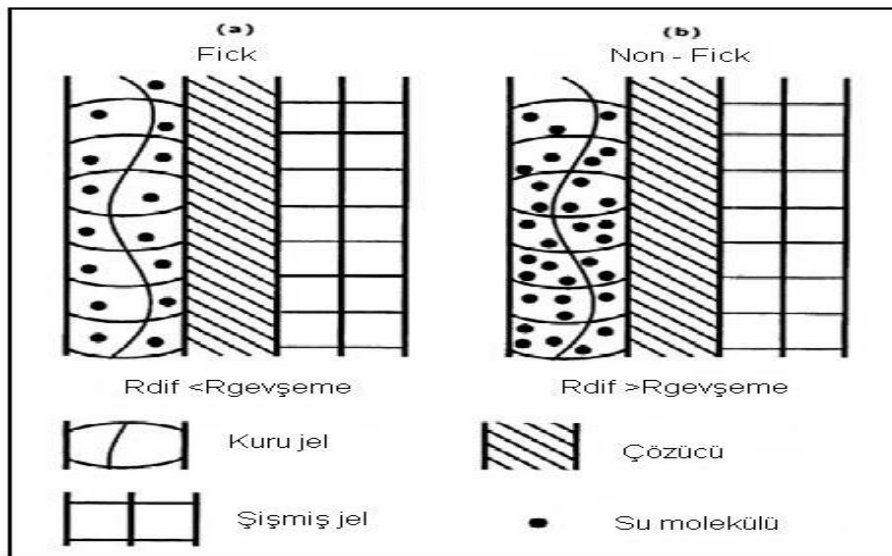
Kauçuğumsu ya da camsı polimerlerdeki etkili geçiş, sistemin sıcaklığına ve termodinamik aktivitesine bağlı olarak Fick, Fick olmayan (anormal), Durum II veya Süper Durum II geçişi olarak sınıflandırılabilir. Molekül ağırlığı, çapraz bağlanma derecesi, polimerin dallanma derecesi, çözücünün termal genleşme katsayısı gibi parametreler geçiş mekanizmasını etkiler [85-87].

Polimer şişmesinin dinamiğine bağlı olarak su ve ilacın bağıl hareketliliği Fick ve Fick olmayan ilaç geçişine neden olabilir.

Çizelge 2.2. Difüzyon ile serbestleşme mekanizmasının analizi

n değerleri			Geçiş mekanizması	dM_t/dt
İnce Film	Silindir	Küre		
0,5	0,45	0,43	Fick difüzyonu	$t^{-0.5}$
$0,5 < n < 1,0$	$0,45 < n < 0,89$	$0,43 < n < 0,85$	Fick'e uymayan (anormal) difüzyon	t^{-n-1}
1,0	0,89	0,85	Durum II	0. derece salım
$n > 1,0$	$n > 0,89$	$n > 0,85$	Süper Durum II	t^{-n-1}

Gevşeme hızı ($R_{\text{gevşeme}}$) difüzyondan (R_{dif}), daha hızlı ise ise Fick difüzyonu gözlenir. Bu hidrojin kauçuğumsu halde olduğu T_g sıcaklığının üstünde meydana gelir [43]. Yani Fick difüzyonunda, su moleküllerinin hareketliliği polimer zincirlerinin gevşeme hızından daha yavaştır. Ayrıca difüzyon hızı (R_{dif}), düzlemsel geometride sürücü konsantrasyon hızının devamlı azalması yüzünden sürekli zaman ile azalır. Fick ve Fick olmayan difüzyon Şekil 2.10 da şematize edilmiştir:



Şekil 2.10. Bir hidrojele su difüzyonunun şematik gösterimi

Çözünme ortamının (su, biyolojik sıvı vb.) polimer matriks içine nüfus etmesiyle çözücü içermeyen matriks şişmeye başlar ve iç kısımda camsı dış tarafta ise şişen kauçuğumsu faz olmak üzere iki farklı faz meydana gelir. Eğer polimer çözünme ortamı ile termodinamik olarak dengede ise matriksin camsı geçiş sıcaklığı ortam sıcaklığının altına düşer ve matriks kauçuğumsu duruma geçer. Bu olay polimerik ağın plastikleşmeden dolayı makromoleküler hareketliliğin önemli derecede artmasına ve hacim büyümesine neden olur. Ara yüzeyin her iki tarafında bu şişme davranışı ile karakterize edilir. Kauçuğumsu bölgeden camsı bölgeyi ayıran bu yüzey “şişme ara yüzeyi” olarak adlandırılır. İlaç molekülleri polimerin kauçuğumsu bölgesinden dışarı difüze olabilir. İlaç salımı, şişme ara yüzeyinin pozisyonu ve akış hızı ile kontrol edilir [13].

Fick olmayan difüzyon ile Durum II difüzyonu ise sırasıyla n üsteli değerleri Çizelge 2.2 de verilmiştir. Fick olmayan ve Durum II geçişleri difüzyon ve gevşeme mekanizmalarının arasındaki ilişkinin göstergesidir. Gevşeme, kauçuğumsu durumdan camsı duruma geçişle ilişkilidir. Gevşeme mekanizması şişme boyunca polimerde oluşan gerilim sonucu oluşur. Durum II geçişinde suyun hareket kabiliyeti, segmental relaksasyon hızından daha büyüktür. Relaksasyon şişmiş ve plastikleşmemiş olan polimer arasında keskin bir sınırdadır ve bu da hız belirleyen basamaktır. Durum II geçişi tamamen polimer yapının gevşemesine bağlıdır ve zamanla doğru orantılıdır

Eş. 2.1 de açıkça görüldüğü gibi, $n=1$ ise ilacın salım hızı zamandan bağımsızdır. Bu durum sıfırıncı derece kinetiğe uygundur [43]. Birçok uygulamada arzu edilen mekanizma n üstelinin 1,0 olduğu sıfırıncı dereceden serbestleşmedir [86]. İlaç serbestleşmesini kontrol etmek için Durum II difüzyon mekanizmasını kullanan araştırmacıların çalışmalarında, ilaç şişmemiş matrikste bulunmakta, şişme sınırı ilerledikçe ve polimer şiştikçe ilaç serbestleşme hızı artmaktadır. Böylece ilaç serbestleşmesi matriksin şişme hızına uymakta, polimer yapı sıfırıncı dereceden serbestleşme göstermektedir [87,88].

Çizelge 2.2 de görüldüğü gibi “Durum II Difüzyonu”, geometrik faktörler nedeniyle küre ve silindirlerde görülmez. Bu nedenle küre ve silindirlerde $n=1$ olması basit olarak Fick yasasına uymayan difüzyonu ifade eder [84,86].

Süper Durum II geçişlerinde, çözücü ile polimerin temas etmesi durumunda sürücü güç olan osmatik basınçta çok büyük artışlar olmaktadır. Böylece difüzyon hızı zamanla üstel bir biçimde artmaktadır [31,68,89].

2.4. Enzim İmmobilizasyonu

Enzimler, canlı hücrelerde meydana gelen kimyasal tepkimeleri ılımlı koşullarda (fizyolojik pH ve sıcaklık) kendileri herhangi bir değişikliğe uğramaksızın katalizleyen veya düzenleyen protein yapısındaki biyolojik katalizörlerdir. Organizmadaki organik moleküllerin yapımı, yıkımı, kas hareketleri ve solunum gibi fizyolojik olaylar enzimlerin yardımıyla yürütülmektedir. Bununla beraber yeterli koşulların sağlanması durumunda etkilerini gösterebiliyor olmaları, enzimlerden doğal ortamları dışındaki pek çok alanda yararlanabilme imkanı sağlamaktadır [90,91].

Enzimlerden günlük hayatta yararlanma olgusu oldukça eskilere dayanmaktadır. İnsanlar farkında olmadan enzimleri; ekmek, peynir, bira, şarap vb. maddelerin yapımında kullanmışlar ayrıca ilaç olarak da yararlanmışlardır.

Karmaşık canlı sistemlerinde çalışan enzimler, spesifiktirler, toksik etki göstermezler, suda çözünebilirler, çok düşük derişimlerde bile substrat reaksiyonlarını katalizleyebilirler ve yan ürün oluşumuna neden olmadan yüksek verim sağlarlar. Enzimlerin bu özellikleri, onların biyokimyasal, endüstriyel ve analitik alanlarda uygulanmalarına yol açmıştır [92].

Enzimlerin endüstriyel ve biyomedikal alanlardaki kullanımlarını aşağıdaki gibi sıralayabiliriz [93]:

- ❖ Enzimler elektrokatalizör yani spesifik biosensör olarak kullanılır.
- ❖ Spesifik metabolitlerin yeniden üretiminde ve bunların bileşiminin analitik olarak ölçülmesinde kullanılırlar.
- ❖ Kozmetikde ve koku iyileştirmede kullanılırlar.
- ❖ Gıda sanayisinde tat ve aroma iyileştirmede kullanılırlar.
- ❖ Pestisit kalıntılarının zehrini gidermede kullanılırlar.
- ❖ Yiyecek ve sulardaki zararlı kimyasal maddelerin seviyesini gözlemede kullanılırlar.
- ❖ Yem endüstrisinde besinlerin sindirilebilirliğini artırmak amacı ile çeşitli yem bileşenlerinin yıkımında kullanılırlar.
- ❖ Enzim yenileme terapilerinde kullanılırlar.
- ❖ Kanser tedavisinde kullanılırlar.
- ❖ Dental uygulamalarda kullanılırlar.

Birçok avantaja sahip olmalarına karşın endüstriyel uygulamalarda enzim kullanımları sınırlıdır. Enzim kullanımlarını sınırlayan etkenleri şöyle sıralayabiliriz:

- ❖ Enzim izolasyonu ve saflaştırılması çok pahalıdır. Çünkü enzimlerin zarar görmeden hücrelerden ayrılması için özel ayırma yöntemleri gerekir.
- ❖ Enzimlerin pek çoğu canlı organizma dışında kararsızdır.
- ❖ Çoğu enzimlerin kaynağı bitkiler, hayvanlar ve mikroorganizmalar gibi canlı hücrelerdir. Fakat enzim izolasyonunda bakteriler, mantarlar ve küfler gibi mikrobiyal kaynaklar, bitkisel ve hayvansal kaynaklara tercih edilirler. Çünkü mikroorganizmalar mevsimlere bağlı olmaksızın gelişirler.
- ❖ Enzimlerin çoğunun çözelti şeklinde kullanılması proses sonunda enzimin geri kazanılmasını zorlaştırır bu da maliyeti artırır.
- ❖ Serbest enzimlerle gerçekleştirilen endüstriyel uygulamalarda tepkimelerin durdurulması ortama spesifik inhibitör katılmasıyla olur. Bu da tepkime ürünlerine yeni bir kirlilik unsuru katmış olur.

Bu nedenlerden dolayı enzimlerin bir kez kullanımı yerine immobilize edilerek tekrarlanabilir kullanımlara girmeleri ve termal kararlılıklarının sağlanması ekonomik açıdan büyük önem taşımaktadır [94,95]. Enzim immobilizasyonu, katalitik proseslerde enzim moleküllerinin katalitik aktifliğini koruyarak tekrar ve sürekli kullanımını sağlamak amacıyla bir destek maddesine fiziksel ve kimyasal tutulması olarak tanımlanabilir [14].

Enzim immobilizasyonunda genellikle sentetik kimyasal maddeler ve sentetik makro moleküller destek materyali olarak kullanılmaktadır. Destek materyalinde hidroksil, karboksil ve amino grupları gibi aktif gruplar bulunmaktadır. Enzimlerin immobilizasyonu sırasında bu gruplar korunmalı ve enzim aktifliğini yitirmemelidir. Bununla birlikte, destek için kullanılan kimyasallar, bazı durumlarda enzimleri kısmen veya tamamen çalışamaz hale getirebilir. Enzim immobilizasyonun da kullanılan çeşitli sentetik malzemelere AAm ve akrilat esaslı polimerler, polipeptitler; doğal malzemelere ise agaroz, dekstran, selüloz, kollajen, cam verilebilir [96]. Enzimlerin immobilize edilmelerinin en önemli avantajları aşağıda özetlenmiştir [97-99]:

- ❖ İmmobilize enzimin kararlılığı yüksektir, sürekli yada tekrarlanabilir kullanımı mümkündür, enzim ürünlerden kolayca ayrılabilir.
- ❖ İmmobilize enzimler ısı, pH ve organik reaktiflere karşı daha dayanıklıdır.
- ❖ İmmobilize enzimler substrat ve ürünün inhibisyonuna karşı koyarlar ve enzimin aktifliğini uzun süre korumasını sağlarlar.
- ❖ İmmobilize enzim sistemlerinin kimyasal ve fiziksel özellikleri seçimli olarak değiştirilebilir. Çeşitli düzenek ve proseslere uygulanabilir.
- ❖ Membrana bağlı enzimler invivo doğal sistemleri için model olarak seçilebilir.
- ❖ Tepkime süresi kısalır ve çok basamaklı tepkimelere uygunluğu artar.

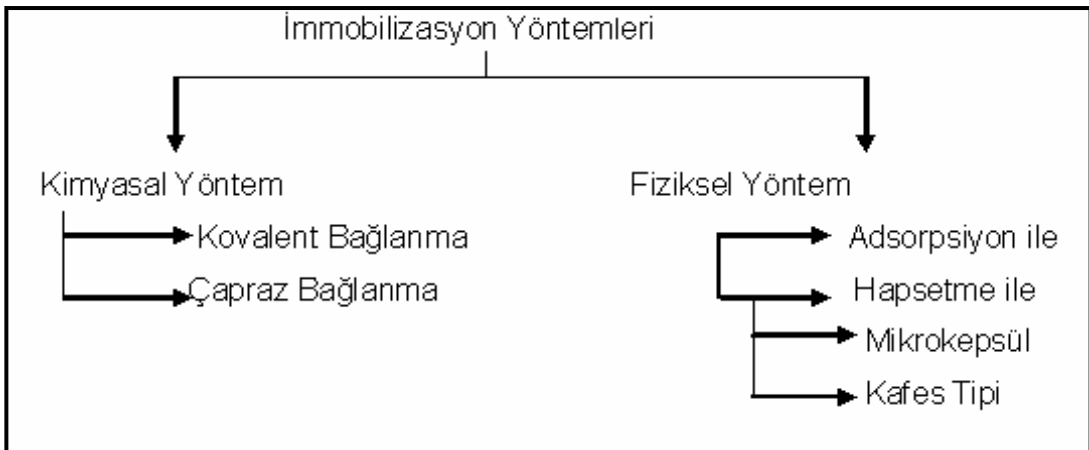
- ❖ İmmobilize enzimlerin özellikleri, hem enzim hem de taşıyıcı materyalin özelliklerine bağlıdır. Bu ikisi ile immobilize enzim kimyasal, biyokimyasal, mekanik ve kinetik özellikler kazanır.

Enzimlerin immobilizasyonunun bu avantajlara rağmen aşağıda sayılan bazı dezavantajları da mevcuttur [100]:

- ❖ İmmobilizasyon işlemi boyunca enzim aktifliği azalabilir veya kaybolabilir.
- ❖ Çok basamaklı immobilizasyon işlemlerinde enzim kararlılığı sınırlıdır.
- ❖ Enzim taşıyıcılarının maliyeti yüksektir.

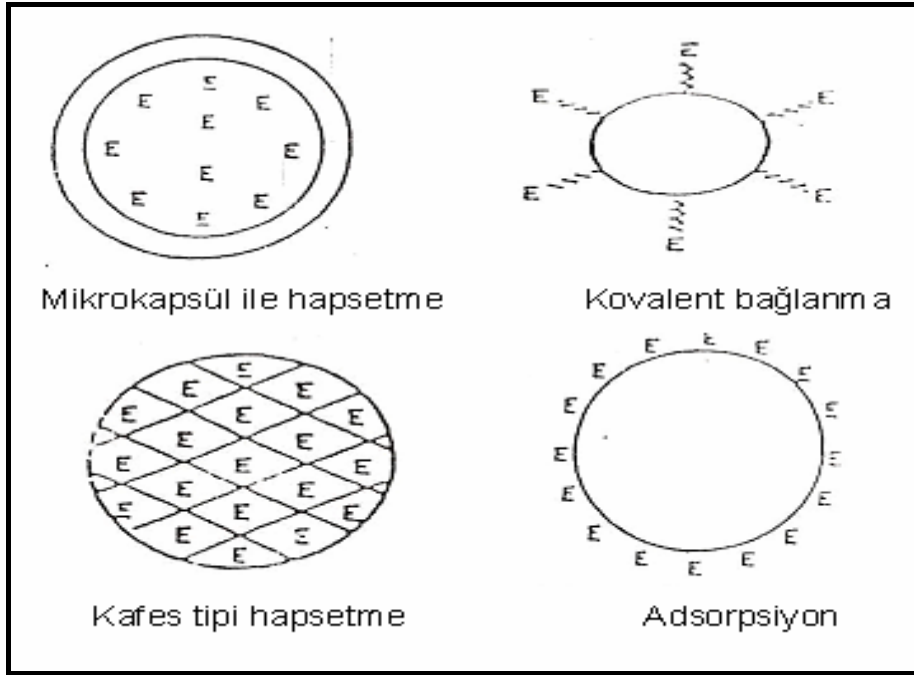
2.4.1. Enzim immobilizasyon yöntemleri

İmmobilize enzim sistemleri genellikle bağlanma yöntemlerine göre Şekil 2.11 de sınıflandırılmaktadır [101]. Bu yöntemlerin bazılarının şematik gösterimi Şekil 2.12 de sunulmuştur.



Şekil 2.11. İmmobilizasyon yöntemleri

Sunulan çalışmada lipaz enziminin üretilen hidrojelere adsorbsiyon, kovalent bağlanma ve hapsetme yoluyla immobilizasyonu çalışıldığından, bu yöntemler aşağıdaki başlıklarda ayrıca anlatılmıştır.



Şekil 2.12. İmmobilizasyon yöntemlerinin bazılarının şematik gösterimi

Adsorpsiyon ile immobilizasyon

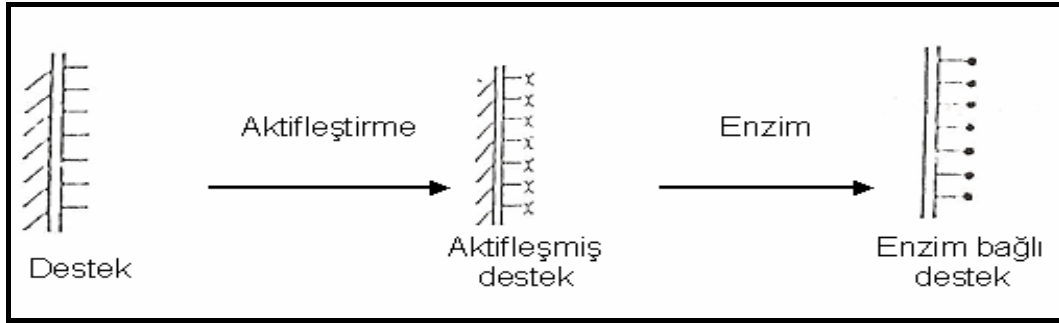
Enzim immobilizasyonunda kullanılan en eski ve en basit yöntemdir. Bu yöntem, suda çözünmeyen katı matriksin (adsorbans) enzim çözeltisi ile karıştırılması ve enzimin aşırısının yıkanarak uzaklaştırılması temeline dayanır. Fiziksel adsorpsiyonda immobilizasyondan sorumlu kuvvetler; hidrojen bağları, Van der Waals kuvvetleri ve hidrofobik etkileşimlerdir [102].

Kovalent bağlanma yoluyla immobilizasyon

Kovalent bağlanma, genellikle enzim yapısının ve fonksiyonel gruplarının bilindiği durumlarda kullanılır. Enzim immobilizasyonunda, enzimin özellikleri, aktif ucunun yapısı, pH, sıcaklık ve organik çözücüler gibi faktörlerden dolayı sınırlı sayıda yöntem kullanılabilir.

Kovalent bağlanma ile immobilizasyon iki basamakta gerçekleşir. Birinci basamak destek maddesinin aktifleştirilmesi, ikinci basamak enzimin kovalent

bağlanması şeklindedir. Destek maddesi; karboksil, hidroksil, amino gibi fonksiyonel gruplar taşımalıdır. Bu fonksiyonel grupların yapısına bağlı olarak epiklor hidrin, karbodiimit (CDI), gibi çeşitli aktifleyici maddeler kullanılabilir. İlgili şematik gösterim Şekil 2.13 de sunulmuştur.



Şekil 2.13. Aktifleştirme yoluyla kovalent bağlı immobilize enzim üretimi

Kovalent bağlanma yönteminin en büyük avantajı, bağları çok kuvvetli olması, böylece her türlü akış ortamında kullanılabilirliğidir. Enzim destek materyali üzerinde yer aldığından substrat ile teması kolaydır. Ayrıca enzim molekülü ve destek materyali birlikte genellikle ısı kararlılık gösterirler. Yöntemin dezavantajı; destek materyali ile enzim arasında sıkı etkileşim enzimin doğal konformasyonunu bozmasıdır [103].

Hapsetme ile immobilizasyon

Bu metot polimerik matriks yapısında veya yarı geçirgen membranlarda enzimin hapsedilmesine dayanır. Polimerik matriks yapısının, substrat ve ürünün difüzyonuna izin verirken enzimin difüzyonunu engellemesi için yeterli derecede sıkı olması gerekir. Bu yöntem her çeşit enzimi, diğer biyokatalizörleri, bütün hücreleri veya farklı çaptaki mikroorganizmaları hapsetmek için kullanılabilir [104].

Bu yöntemi, kovalent bağlama ve çapraz bağlama ile immobilizasyondan ayrılan en önemli özellik enzim molekülünün fiziksel ve kimyasal olarak

herhangi bir taşıyıcıya bağlanmamış olmasıdır. Hapsetme yöntemi mikrokapsül ve kafes tipi olmak üzere iki gruba ayrılır.

Yüksek derecede çapraz bağlı bir polimerin enzim çözeltisi içinde oluşturulması yoluyla immobilizasyon türü “kafes türü hapsetme” olarak adlandırılır. Bu amaçla en çok kullanılan polimer N,N'-metilenbisakrilamid ile çapraz bağlanmış PAAm dir. Polimerleşme sonucu enzim molekülleri çapraz bağları arasında tutuklanmakta ve böylece çözeltiye geçmeleri engellenmektedir. Kafes tipi immobilizasyonda; çapraz bağ yüzdesi öyle ayarlanmalıdır ki, enzim molekülleri tutuklanabilsin ama substrat moleküllerinin enzim moleküllerine ulaşmasına engel olmasın. Çapraz bağ yüzdesinin aşırı olması substratın enzim aktif merkezlerine ulaşmasını engellemekle kalmayıp enzimin zincir yapısını da zorlayıp aktivite kaybına neden olabilir. Bu oran enzime ve taşıyıcıya bağlı olarak değişir. Bu yöntemle immobilize edilecek enzimin substratının küçük molekülü olması gerekir.

Bu yöntemin avantajlarını şöyle sıralayabiliriz:

- ❖ Çok kolay kullanılabilir olması.
- ❖ Gerçek bir fiziksel yöntem olması.
- ❖ Çok az miktar enzim ile gerçekleşmesi.
- ❖ Çapraz bağ oluşumunda kullanılan gama ve UV ışınları enzim yapısını ve aktifliğini kimyasal işlemlerden daha az etkilemesi.
- ❖ Ortamdaki çapraz bağlayıcı ve monomer derişimini değiştirmek suretiyle farklı büyüklükte gözenek içeren polimerik kafes üretebilmesi.
- ❖ Polimerleşmenin genelde hem kolay hem de hızlı bir şekilde gerçekleşmesidir [105].

Yöntemin dezavantajları ise; immobilizasyon işleminde, jel oluşumu sırasında yürüyebilecek kimyasal olayların ve reaksiyon sıcaklığının enzimi

inaktif hale getirmesi olasılığının bulunmasıdır. Ayrıca çapraz bağlı polimerin ağ örgüsünden enzimin sızma ihtimali de vardır.

2.5. Çalışmada Kullanılan Temel Kimyasal Maddeler

2.5.1. AAm

Renksiz ve kokusuz bir madde olan AAm, oda sıcaklığında kristal yapıdadır. Su, metanol, etanol, dimetil eter ve aseton içerisinde çözünürken benzende ve heptanda çözünmez. Monomeri erime noktasında veya UV ışığı altında anında polimerleşir. Katı AAm oda sıcaklığında kararlı haldeyken, eridiğinde veya yükseltgen ajanlarla etkileştirildiğinde şiddetle polimerleşir. Ayırıştırmak için ısıtıldığı zaman, zehirli bir gaz, keskin bir duman ve çeşitli NO gazları yayar. Eğer yüksek sıcaklıklara kadar ısıtılırsa patlayabilir [106]. Akrilonitrilin sülfürik asitle tepkimesinden elde edilen AAm in kimyasal yapısı ve bazı özellikleri Çizelge 2.3 de sunulmuştur.

Çizelge 2.3. AAm in kimyasal yapısı ve bazı özellikleri

Kimyasal yapısı	$\text{CH}_2 = \text{CH} - \overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}} - \text{NH}_2$
Molekül ağırlığı (g/mol)	71,1
Erime noktası (°C)	85,0
Yoğunluk (g/mL) (25°C)	1,13
Normal kaynama noktası (°C)	125,0
Sudaki çözünürlüğü (g/100mL)	216,0

AAm, banyo üretiminde, yapıştırıcılarda, kağıt ve tekstil sanayisinde atık arıtma işlemlerinde, cevher işlemede, çeşitli reaksiyonlarda çapraz bağlayıcı olarak kullanılır [107]. Çeşitli polimerlerin modifikasyonlarında aşırı kopolimer olarak yer almaktadır [108,109]. Ayrıca kontrollü ilaç salım sistemlerinde çok geniş bir uygulama alanına sahiptir [110].

2.5.2. AA

AA, oda sıcaklığında renksiz ve kokulu bir sıvıdır. Su ve birçok organik çözücü ile karışabilir. AA ticari açıdan iki sınıfta incelenir: esterleşme reaksiyonları için olan teknik sınıf (%94 lük) ve suda çözünen reçine üretimi için olan derişik sınıf (kütlece %98,0-99,5 ve kütlece maksimum %0,3 ü su) tır. AA ısıya, ışığa veya metallerle maruz bırakıldığında çok kolay polimerleşir. Bu yüzden kuvvetli bir ekzotermik polimerleşmeden korunmak için ticari AA içerisine polimerleşme inhibitörü eklenir [111]. AA nın kimyasal yapısı ve bazı özellikleri Çizelge 2.4 de sunulmuştur.

Çizelge 2.4. AA nın kimyasal yapısı ve bazı özellikleri

Kimyasal yapısı	$\text{CH}_2 = \text{CH} - \overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}} - \text{OH}$
Molekül kütlesi (g/mol)	72,0
Donma noktası (°C)	13,5
Yoğunluk (g/mL)	1,045 (25,0 °C)
Normal kaynama noktası (°C)	141,0
Refraktif indeksi	1,4185 (25,0 °C)
Kinematik viskozitesi (cks)	1,1 (25,0 °C)

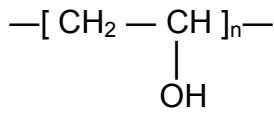
Kolayca polimerleşmesi ve hidrofilik özelliklerinden dolayı pek çok uygulama alanına sahiptir. AA nın kullanım alanlarına; tekstil materyallerinin modifiye edilmesinde, plastiklerde, kâğıt imalatında, dış cephe boyalarında, zemin cilalarında, zemin ve duvar kaplamalarında, otomobil, araç-gereç ve mobilya verniklemede, eczacılıkta kontrollü ilaç salım sistemlerindeki gibi örnekler verilebilir.

PAA in hiyolüronikasit sodyum tuzundan üretilen hidrojeller, bioadhesive olarak hem mukozaya yapışan hem de viskozite artırma özelliğine sahiptir [112,113]. Vajinal lezyonların tedavisi amacıyla PAA, metilselüloz ,karboksi

metilselüloz, hidroksi propil selüloz ve hidroksipropil metil selüloz kullanılarak asiklovir içeren bioadhesive tabletler hazırlanmıştır.

2.5.3. PVA

PVA, hidrofilik, suda çözünebilir, biyobozunur, toksik etki göstermeyen, biyoyoumlu, film, tüp ve lif olarak şekillendirilebilen, beyazımsı sert bir polimerdir [114]. PVA'nın poli(vinil asetat) ın etil yada metil alkol ile sabunlaşması yoluyla elde edildiği ilk defa Herman ve Haehnel tarafından belirtilmiştir [115,116]. PVA'nın kimyasal yapısı Şekil 2.14 de sunulmuştur.



Şekil 2.14. PVA'nın kimyasal yapısı

PVA, hidrokarbon çözücülere oldukça dayanıklıdır. Zincirinde hidrofilik OH grubu bulunduğu için suyun ve sulu çözeltilerin etkisi büyüktür. Bu yüzden PVA suda çözünebilir ve su ile tamamen karışan çözücülerde nispeten çözünebilir bir polimerdir. Su ile karışmayan çözücülere ise oldukça dirençlidir. Hidrokarbon çözücülerden ve yağdan etkilenmez.

PVA, tamamen suda çözünmediği için bazı süspansiyon ve emülsiyonlarda inceltici olarak kullanılabilir. Genellikle şekilsiz (amorf) olmasına rağmen yarı-kristalin film halinde çekilebilir. Bununla birlikte kristal halinin erime noktası termal bozunma sıcaklığının üzerindedir [117].

PVA'nın sulu karışımlarda kararlılığı düşük olduğu için dehidrasyona uğrama olasılığı yüksektir. Bu yüzden kararlılığı çapraz bağlama reaksiyonu ile kimyasal yapısı modifiye edilerek geliştirilebilir [118]. Farmasötik ve medikal alandaki uygulamalarda kullanılan PVA'nın ya fiziksel yada kimyasal olarak çapraz bağlanması gerekir. PVA membranlar, metanol, asetik asit yada

sülfirik asit varlığında iki fonksiyonel grup içeren glutraldehit ile kimyasal olarak çapraz bağlanır [119-122].

PVA nın vücuda alınmasının etkileri F.D.A. tarafından (U.S. Food Drug Administration) henüz aydınlatılmamış olmasına rağmen fazla toksit bir madde olmadığı görülmektedir.

PVA filmlerinin su buharı ve nem geçirebilme özellikleri hakkında çalışmalar yapılmaktadır. Bu bilgiler yapay böbrek dializlerinin geliştirilmiş zarlarının daha da geliştirilmesine yardımcı olmaktadır. PVA nın en çok üretildiği yer olan Japonya’da, başlıca sentetik lif ve filmlerinin imalinde başlangıç maddesi olarak kullanılır. Bir homopolimer ve kopolimer olarak sucuk ve sosis bağırsaklarının hazırlanmasında kullanılır.

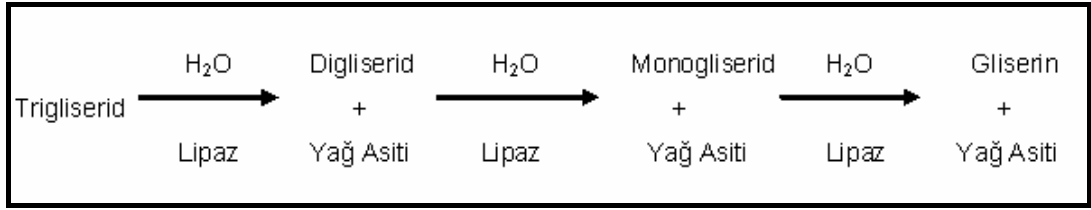
PVA yaygın olarak fıtık tedavilerinde, kalp-damar ve plastik cerrahide “Ivalon” ismi ile kullanılmaktadır. PVA-heparin hidrojelieri hemodiyaliz membran olarak kullanılırlar. PVA/PAA nın ise yapay kas, sensör, kemomekanik sistemler ve ilaç salım sistemlerinde kullanım alanları mevcuttur [66].

2.5.4. Lipaz

Yağların hidrolizini sağlayan lipaz, karboksilik ester hidrolazlar sınıfından bir enzimdir. Yağ asitlerinin gliserol veya başka alkollerle yapmış olduğu ester bağlarını hidrolize ederler [123,124]. Lipazın etki şekli spesifiktir. Tri, di ve monogliseridleri hidrolizlerler. Hidroliz etme hızları; aşağıdaki şekilde gösterilmektedir:

trigliserid>1,2-digliserid>1,3-digliserid>1-monogliserid>2monogliserid
>gliserol.

Etkin olduğu hidroliz reaksiyonu genel olarak Şekil 2.15 de verilmektedir [125].



Şekil 2.15. Lipazın etkilediği hidroliz reaksiyonu

Lipazlar; hayvansal, bitkisel ve mikrobiyolojik kaynaklardan elde edilebilirler. Memelilerde Lipaz pankreas tarafından sentezlenir. Bitkisel lipazlar; hint yağı, gene otu gibi bitkilerin yağlı tohumlarında bulunur. Mikroorganizma kaynaklı lipazlar ise bakteri, maya ve mantarlardan elde edilebilir.

Lipaz, suda çözünen bir enzim olup yağların ancak yüzeyine tesir eder. Emülsifiye olmuş uzun zincirli trigliseridler üzerinde aktiflik gösterirler. Lipazın aktivitesi için pH önemlidir. Çok yüksek sıcaklık, pH değerlerine ve organik çözücülere karşı yüksek kararlılığa sahiptir. pH=9,0 da kararlı, pH<4,0 olduğunda ise parçalanabilir. Optimumu pH=8,0 olarak belirtilmiştir. Lipazın maksimum aktivite gösterdiği sıcaklık aralığı ise 30,0–40,0 °C'dir. Hayvanlar ve bitkilerden elde edilen lipazlar, genellikle mikrobiyal kaynaklı lipazlara göre daha az termal kararlılık gösterir [125].

Gıda endüstrisinde lipaz genellikle katkı maddesi üretiminde ve yapı iyileştirmede kullanılmaktadır. Örneğin meşrubat berraklaştırılması, bira üretimi, düşük laktozlu süt üretimi, ekmek üretimi gibi kullanım yerleri mevcuttur. Lipaz; peynirin tadını artırmada, olgunlaştırılmasında ve özel peynir çeşitlerinin üretiminde kullanılmaktadır. Farklı kaynaklardan elde edilen lipazların her biri de peynire farklı karakteristik bir tat verir [126]. Ayrıca lipaz, α-amilaz ve pentonaz ile karıştırıldığında ekmeğin raf ömrünü 2 gün uzatırken, ekmek içinin sertliğini de azaltır.

Lipaz ayrıca deri endüstrisinde çevresel olarak uygun olmayan ve yüzey aktif maddeler içeren çözücülere alternatif olarak kullanılır. Derinin su geçirmeme

özelliğini azaltan gres yağının ayrılmasını sağlar. Derideki bu enzimatik iyileşme araba camlarının ve diğer iç yüzeylerin sislenmesini azaltır. Çünkü sislenmeye araba içindeki deriden yayılan ve buharlaşabilen organik bileşikler ve kimyasallar neden olmaktadır [127].

Lipazların deterjan endüstrisinde en önemli uygulama alanı ev, sanayide çamaşır ve bulaşık yıkama deterjanlarına katılmalarıdır. Her sene tahmini olarak üretilen yaklaşık 13 milyar ton deterjana 1000 ton lipaz katılmaktadır. Deterjana suyun eklenmesi ile birlikte deterjandaki lipaz, amilaz, selüloz ve proteaz enzimleri deterjandaki kimyasal bağların parçalanmasına katalizörlük yaparlar [128-130].

Kâğıt endüstrisinde; üretilen kâğıt hamurundan, trigliseridler ve balmumu olarak adlandırılan ağacın hidrofobik bileşenlerini ayırmak için de lipaz kullanılır [129]. Parfümlerin ana içeriğini oluşturan sürfaktanlar ve aroma üretimindeki aktiviteleri nedeniyle kozmetik ve parfüm endüstrisinde de kullanılmaktadırlar [128].

Lipazlar; sindirim bozukluklarına ilişkin ilaçlarda etken madde olarak, atık suların arıtılmasında ve kirli boruların temizlenmesinde de kullanılırlar [125].

3. DENEYSEL ÇALIŞMA

Bu bölümde yürütülen deneysel çalışmalar ayrıntıları ile alt başlıklar halinde anlatılmıştır.

3.1. Kullanılan Kimyasal Madde ve Malzemeler

- ❖ AAm, (Aldrich)
- ❖ AA, (Aldrich)
- ❖ PVA, (Aldrich) (72 000 g/mol)
- ❖ EGDMA, (Aldrich)
- ❖ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, (Merck)
- ❖ $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$, (Merck)
- ❖ Borik asit, (Merck)
- ❖ Fosforik asit, (Merck)
- ❖ $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, (Merck)
- ❖ NaOH, (Merck)
- ❖ Lipaz, (Fluka, Lipase from Candida Rugosa)
- ❖ CDI, (Merck)
- ❖ Zeytinyağı, (Kristal riviera)
- ❖ Arap zıncı, (Aldrich)

- ❖ Etüv, (Ultralab U_120)
- ❖ Terazı, (Scaltec)
- ❖ Termostatlı ve çalkalayıcı su banyosu, (Mettler)
- ❖ Manyetik karıştırıcı, (Şimşek laboratör)
- ❖ pH metre, (Cyberscan 500)
- ❖ UV/Visible spektrofotometre, (UNICAM UV2 – 100)
- ❖ Sputter coater, (Polaron SC502)
- ❖ Scanning electron microscope, (SEM) (Jeol, JSM-6060LV)

3.2. Hidrojellerin Hazırlanması

Çizelge 3.1 de sunulan oranlarda AA-AAm-PVA içeren yarı-IPN tipi hidrojeller radikalik polimerleştirme yoluyla hazırlandı [68,131,132]. Hidrojel hazırlamadaki ilk basamakta her jelde sabit miktarda kullanılan PVA dan 0,3 g tartılarak yeterli miktarda su içinde ısıtılarak çözüldü. Elde edilen çözeltiye değişik miktarlarda AA ve AAm monomerleri katıldı. Çapraz bağlayıcı olarak her karışıma 0,01 mL EGDMA ve 0,05 g/0,05 g $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ redoks başlatıcı çifti ilave edilerek karışım hızlıca tüplere aktarıldı. 24 saat oda şartlarında beklendikten sonra tepkime sonunda silindir bloklar şeklinde elde hidrojeller cam tüpler kırılarak dışarı çıkarıldı, 0,5 cm kalınlığında diskler halinde kesilerek sabit tartıma gelinceye kadar önce havada, daha sonra 37,0 °C de etüvde 48 saat kurutuldu [133].

Çizelge 3.1 Hidrojellerin hazırlanmasında kullanılan maddelerin miktarları

Bileşen Hidrojel	PVA(g)	AA/AAm (mol/mol)	Yorum
P(AA-ko-AAm)	-	3/3	Kırılgan
P(AA-ko-AAm)-2/PVA	0,3	4/2	Jelleşme olmadı
PAA/PVA	0,3	5/-	Sağlam
P(AA-ko-AAm)-4/PVA	0,3	2/4	Jelleşme olmadı
PAAm/PVA	0,3	-/5	Sağlam
P(AA-ko-AAm)/PVA	0,3	3/3	Sağlam
PAA	-	6/-	Sağlam
PAAm	-	-/6	Sağlam

3.3. Hidrojellerin Jelleşme Yüzdelерinin Gravimetrik Olarak Tayini

Bölüm 3.2 de belirtilen şekilde hazırlanan hidrojeller sabit tartıma gelene kadar etüvde kurutulup ilk tartımları alındıktan sonra (m_0), 30,0 mL saf su içine konularak ve su banyosu sürekli tazelenerek 48 saat boyunca oda

sıcaklığında bekletildi. Bu süre sonunda sudan çıkarılan hidrojeller tekrar sabit tartıma gelene kadar kurutuldu ve tartıldı (m). Her bir hidrojinin jelleşme yüzdeleri Eş. 3.1 kullanılarak hesaplandı [134]. Deneyler üçer örnek ile tekrarlandı.

$$\% \text{ Jelleşme} = \frac{m}{m_0} \times 100 \quad (3.1)$$

3.4. Hidrojellerin Şişme Davranışları

Bu bölümde hidrojellerin zaman, sıcaklık ve pH ya karşı şişme davranışlarının incelenmesi anlatıldı. Tüm deneyler jelleşmeye girmeyen bileşenlerinden yıkanarak arındırılmış üçer örnek üzerinden yürütüldü.

3.4.1. Hidrojellerin şişme değerlerinin zamanla değişiminin incelenmesi

Hidrojellerin şişme değerlerinin zamanla değişimi 37,0 °C de 24 saat süreyle incelendi. Etüvde kurutulup sabit tartıma getirilen disk şeklindeki kuru hidrojeller ilk tartımları alındıktan sonra (w_0), 30,0 mL Britton-Robinson (BR) tamponu (Bkz. Ek-1) (pH=7,4) içeren ağzı kapalı şişelere konuldu. Belirli zaman aralıklarında ortamdan alınan hidrojeller, yüzeyleri hafif bir şekilde kağıtla kurulanarak tartıldı (w) ve tekrar şişme ortamına konuldu. Bu işleme hidrojeller denge şişme değerine ulaşınca kadar devam edildi ve disklerin kütlelerindeki değişimler kaydedildi. Her bir hidrojinin yüzde şişme (% Ş) değeri Eş. 3.2 kullanılarak hesaplandı [28,135].

$$\% \text{ Ş} = \frac{w - w_0}{w_0} \times 100 \quad (3.2)$$

3.4.2. Hidrojellerin şişme değerlerinin sıcaklıkla değişiminin incelenmesi

Hidrojellerin şişme değerlerinin sıcaklıkla değişimi pH=7,4 de denge şişme süresi olan 24 saat boyunca incelendi. Etüvde kurutulup sabit tartıma getirilen disk şeklindeki kuru hidrojeller tartıldıktan sonra (w_0), 30,0 mL BR tampon çözeltisi içeren ağzı kapalı şişelere konuldu. +4,0 °C ve 20,0 °C - 60,0 °C sıcaklıklar arasında 10 ar derece farklı sıcaklıklardaki tampon ortamlarında 24 er saat bekletildikten sonra çıkarılan jeller üzerlerindeki fazla su kurularak tartıldı (w). Hidrojellerin % Ş değerleri Eş. 3.2 kullanılarak hesaplandı [136].

3.4.3. Hidrojellerin şişme değerlerinin pH ile değişiminin incelenmesi

Hidrojellerin şişme değerlerinin pH ile değişimi 37,0 °C de 24 saat süreyle incelendi. Etüvde kurutulup sabit tartıma getirilmiş olan disk şeklindeki hidrojeller tartılarak (w_0) 30,0 ar mL pH=2,0; pH=4,0; pH=6,0; pH=8,0; pH=10,0; pH=12,0 BR tampon çözeltilerine konuldu. 37,0 °C sıcaklıkta 24 saat bekletildikten sonra ortamdan çıkarıldı, kurulandı ve tartıldı (w). Hidrojellerin % Ş değerleri Eş. 3.2 kullanılarak hesaplandı [4].

3.5. Lipaz İmmobilize Edilmiş Hidrojel Üretimi

Sunulan çalışmada lipaz içeren hidrojelin vücudun yağlı bölgelerindeki etkisinin araştırılması amaçlandı. Bu nedenle lipaz immobilizasyonu pH=7,4 de şişme verileri tatminkar olan, dayanıklı, kararlı, üç bileşenli ve de yarı-IPN tipi hidrojel tanımına uyan P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojeli için üç farklı yöntemle gerçekleştirildi.

İlk olarak, P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojeli 24 saat 25,0 mL pH=6,9 fosfat tamponunda şişirildi ve bu ortamdan alınarak % 1,0 lik (1,0 g lipaz/100,0 mL pH=6,9 fosfat tampon çözeltisi) (Bkz. Ek-2) 20,0 mL lipaz çözeltisine bırakıldı

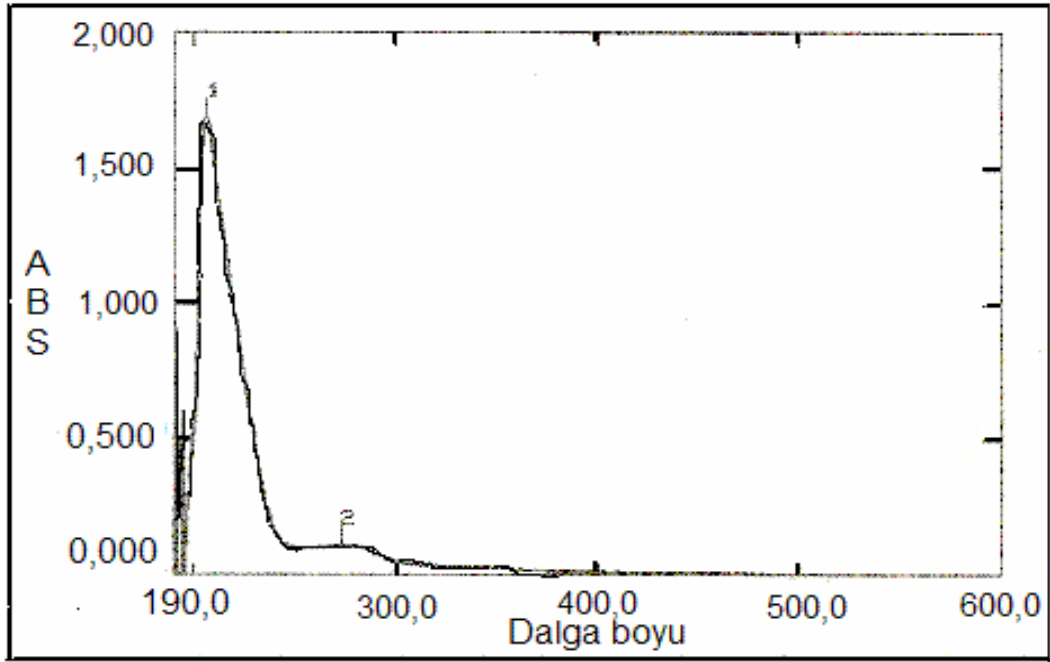
[137]. 2 saat 25,0 °C de oda koşullarında bekletildikten sonra +4,0 °C de 24 saat daha bekletildi. Daha sonra çözeltiden çıkarılan hidrojel oda sıcaklığında kurumaya bırakıldı.

İkinci olarak, P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojelinin CDI ile aktifleştirilmesi sağlandı [95,137,138]. Önce hidrojel örnek 24 saat 25,0 mL pH=6,9 fosfat tamponunda şişirildi ve 20,0 mL CDI çözeltisine (1,0 g CDI/100,0 mL pH=6,9 fosfat tampon çözeltisi) bırakıldı. 25,0 °C de 4 saat boyunca çalkalamalı su banyosunda daha sonra ise bir gece boyunca oda şartlarında bekletildi. CDI çözeltisinden alınan hidrojel örnekler 2 kez pH=6,9 fosfat tamponunda yıkandı. Böylece tepkimeye girmeyen karboksiller uzaklaştırıldı. CDI ile aktifleştirilmiş olan hidrojel örnekler % 1,0 lik (1,0 g lipaz/100,0 mL pH=6,9 fosfat tampon çözeltisi) 20,0 mL lipaz çözeltisine konuldu ve 2 saat oda koşullarında bekletildikten sonra +4,0 °C de 24 saat daha bekletildi. Daha sonra çözeltiden çıkarılan örnekler oda sıcaklığında kurumaya bırakıldı.

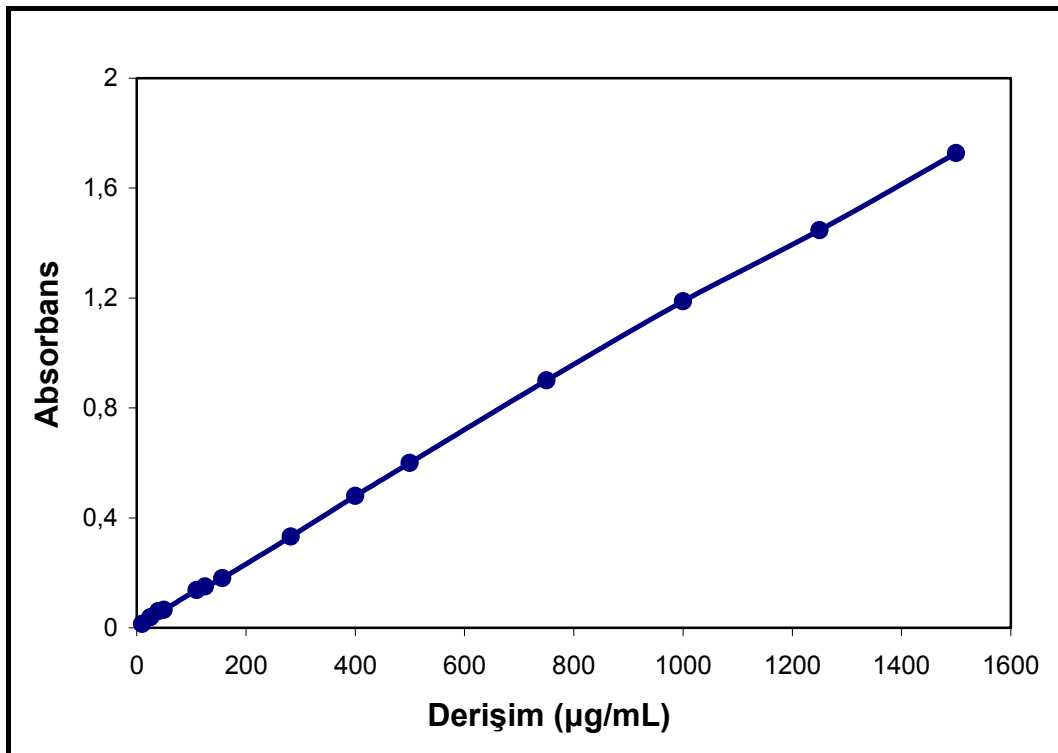
Üçüncü olarak, 1,0 g lipaz P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojelinin üretimi sırasında doğrudan tüpe konuldu ve 24 saat oda şartlarında beklendikten sonra cam tüpler kırılarak silindir bloklar şeklinde lipaz tutuklu hidrojeller dışarı çıkarıldı. 0,5 cm kalınlığında diskler halinde kesilip sabit tartıma gelinceye kadar oda koşullarında kurutuldu. Jel disk başına ortalama 72,0 mg lipaz tutuklandığı hesaplandı [139].

3.6. İmmobilize Hidrojellerden Lipaz Salımının Takibi

Salınan lipaz derişimini tayin etmek için önce lipazın fosfat tampon çözeltisinin (pH=7,4; 1250,0 µg/mL) (Bkz. Ek-3) 190,0-800,0 nm arasında UV-spektrofotometresi ile tam spektrumu alındı ve Şekil 3.1. de sunuldu. Maksimum absorbands $\lambda_{mak}=206,0$ nm de gözlemlendi. Daha sonra farklı derişimlerdeki hazırlanan lipaz çözeltilerinin $\lambda_{mak}=206,0$ nm deki absorbandsları ölçülerek elde edilen kalibrasyon doğrusu Şekil 3.2 de sunuldu.



Şekil 3.1. 1250,0 µg/mL lipaz çözeltisinin 190,0-800,0 nm arasındaki tam spektrumu (pH=7,4)



Şekil 3.2. Lipazın kalibrasyon doğrusu (λ_{mak} =206,0 nm, pH=7,4)

Her üç yöntemle de lipaz immobilize edilmiş P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojel örnekler 37,0 °C deki 60,0 mL pH=7,4 fosfat tampon çözeltisine bırakıldı. Sürekli çalkalanan ortamdan birer saat arayla 48 saat boyunca örnekler alınarak UV spektrofotometresinde $\lambda_{\text{mak}}=206,0$ nm de absorbansları okundu ve bu şekilde lipaz salımı takip edildi.

3.7. Lipaz Tutuklu P(AA-ko-AAm)/PVA Hidrojelinin Aktivasyon Tayini

200,0 mL zeytinyağı içine 0,5 cm'lik disk şeklindeki lipaz tutuklu hidrojel konuldu. 1 saat sonra yağdan alınan 9,0 mL numune 15,0 mL %12,0 lik (m/V) arabik gum çözeltisiyle mekanik karıştırıcı yardımıyla karıştırıldı ve emülsiyon oluşması sağlandı. Oluşan emülsiyon 0,01M NaOH çözeltisiyle titre edildi ve harcanan baz miktarından ortamdaki serbest yağ asitleri derişimi hesaplandı. Bu işlem çeşitli zamanlarda tekrarlanarak lipazın yağ moleküllerine etkisi takip edildi. Kontrol olarak jel disk içermeyen zeytinyağına da aynı işlemler uygulandı [140,141].

3.8. Hidrojellerin SEM (Scanning Electron Microscope) İncelemeleri

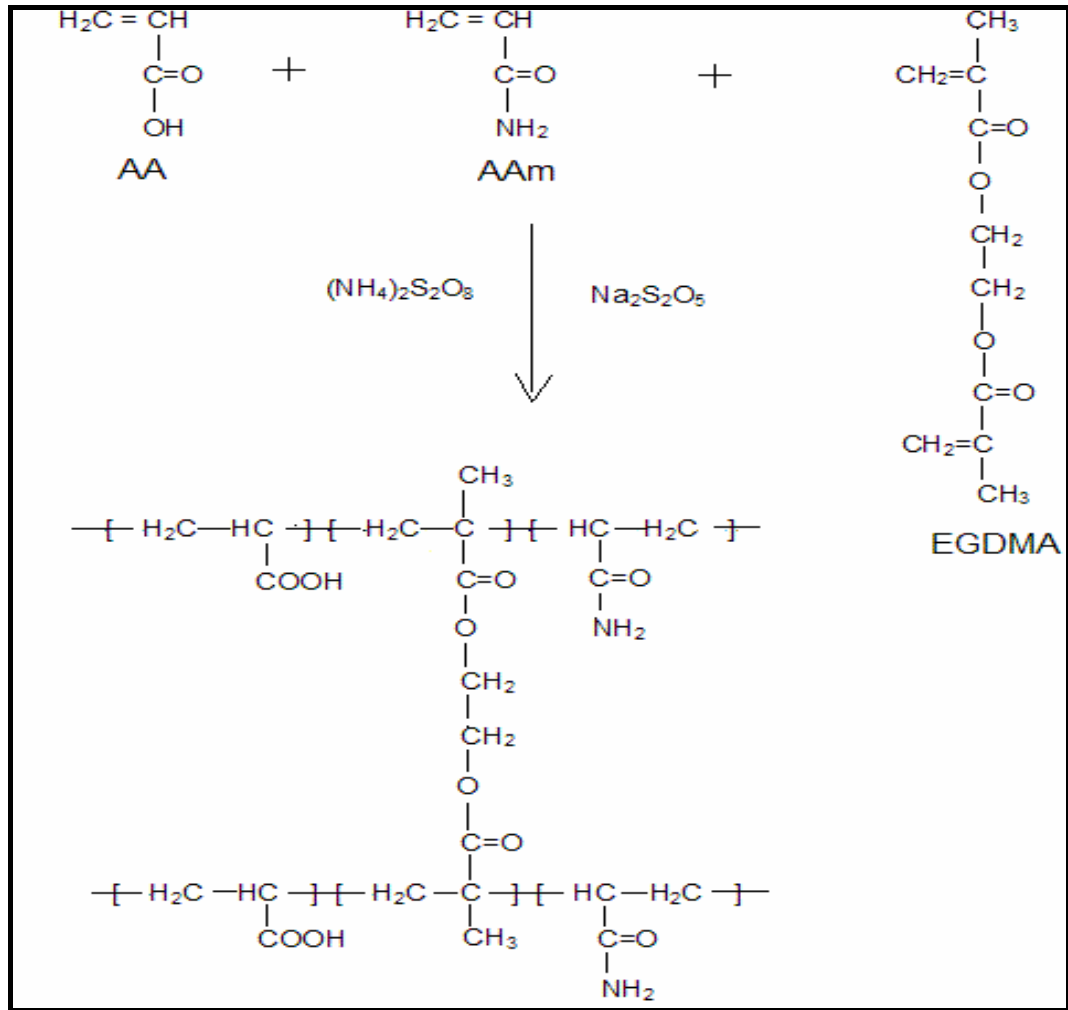
AA-AAm-PVA içeren yarı-IPN tipi hidrojellerinin kuru ve şişmiş hallerinin morfolojik özellikleri, SEM ile çekilen yüzey ve kesit fotoğraflarından belirlendi. Şişmiş hidrojellerin gözenek yapısının gözlenebilmesi için örnekler önce -20 °C deki bir derin dondurucuda 24 saat bekletildi ve daha sonra - 85 °C daki bir freeze-dryer da (Christ-Alfa 2-4 Model) 1 hafta tutuldu. Tüm örnekler yüzeylerinin iletken hale getirilmesi için 200 Å kalınlığında altın ile kaplandı ve SEM incelemeleri gerçekleştirildi.

4. DENEYSEL BULGULAR VE YORUM

Bu bölümde deneysel kısımda açıklanan yöntemlerin uygulamalarından elde edilen sonuçlar yorumları ile beraber alt başlıklar halinde sunulmuştur.

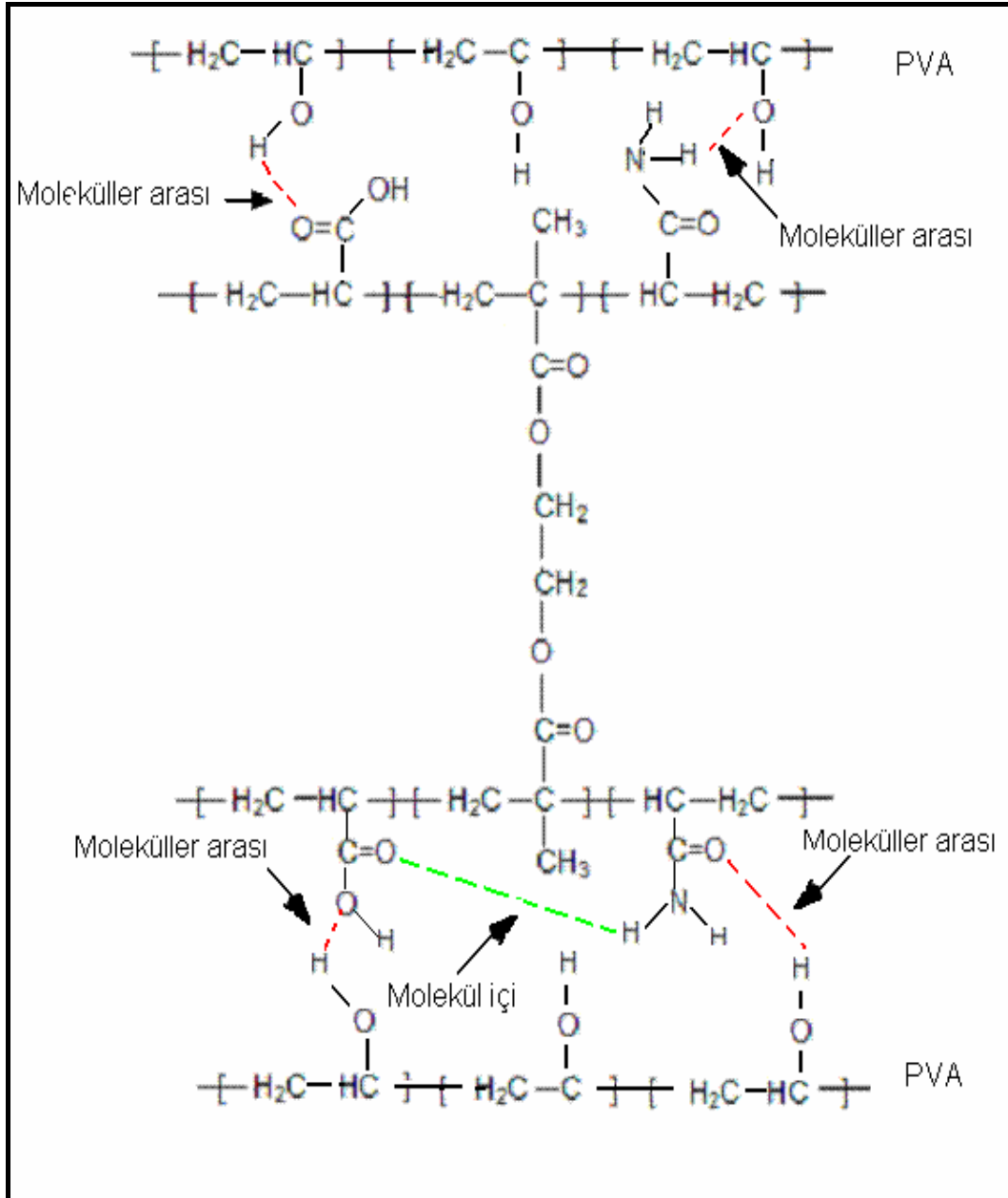
4.1. Hidrojel Oluşumu

Üretilen hidrojellere ait olası bir tepkime Şekil 4.1 de sunulmuştur. Bu tepkime AA ve AAm in, $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ başlatıcıları ve EGDMA çapraz bağlayıcısı eşliğinde kopolimerleştiği önerilmektedir [142].



Şekil 4.1. AAm ve AA ya ait kopolimerleşme tepkimesi

PVA'nın yarı-IPN tipi hidrojelde misafir polimer olarak yer aldığı düşünülen örneklerimizde, PVA ile evsahibi kopolimer ağ yapısı arasında olası H-bağları da söz konusu olabilir [133,143]. Bu duruma ait önerilen tepkime Şekil 4.2 de sunulmuştur.



Şekil 4.2. PVA ile P(AA-ko-AAm) kopolimeri arasında oluşturduğu varsayılan H-bağları

4.2. Hidrojellerin Jelleşme Yüzdeleri

Hidrojellerin jelleşme yüzdeleri Bölüm 3.3 de anlatıldığı şekilde incelenmiş ve sonuçlar Çizelge 4.1 de verilmiştir. En yüksek jelleşme yüzdesi PAA/PVA hidrojelinde, en düşük jelleşme yüzdesi ise PAAm/PVA hidrojelinde gözlenmiştir. Bunun nedeni EGDMA çapraz bağlayıcısının AA için çok uygun olması ve PAA hidrojelinin kolaylıkla oluşturabilmesidir. Gerçekte de PAA hidrojelinin oluşmasının diğerlerine göre çok daha hızlı olduğu gözlenmiştir. Benzer şekilde P(AA-ko-AAm) hidrojelinin jelleşme yüzdesi oldukça yüksek bulunmuştur. Öte yandan P(AA-ko-AAm)/PVA ve P(AA-ko-AAm) hidrojellerine bakıldığında yapıya PVA girmesinin jelleşme yüzdesini azalttığı saptanmıştır. Burada daha karmaşık bir yapı olan kopolimere, misafir polimer olarak PVA'nın girmesinin jelleşmeyi zorlaştırdığı düşünülebilir.

Çizelge 4.1. Hidrojellerin % jelleşme

Hidrojel	% Jelleşme
PAA/PVA	98,0± 1,2
PAAm/PVA	61,1± 1,5
P(AA-ko-AAm)/PVA	79,3± 1,3
P(AA-ko-AAm)	96,2± 1,2

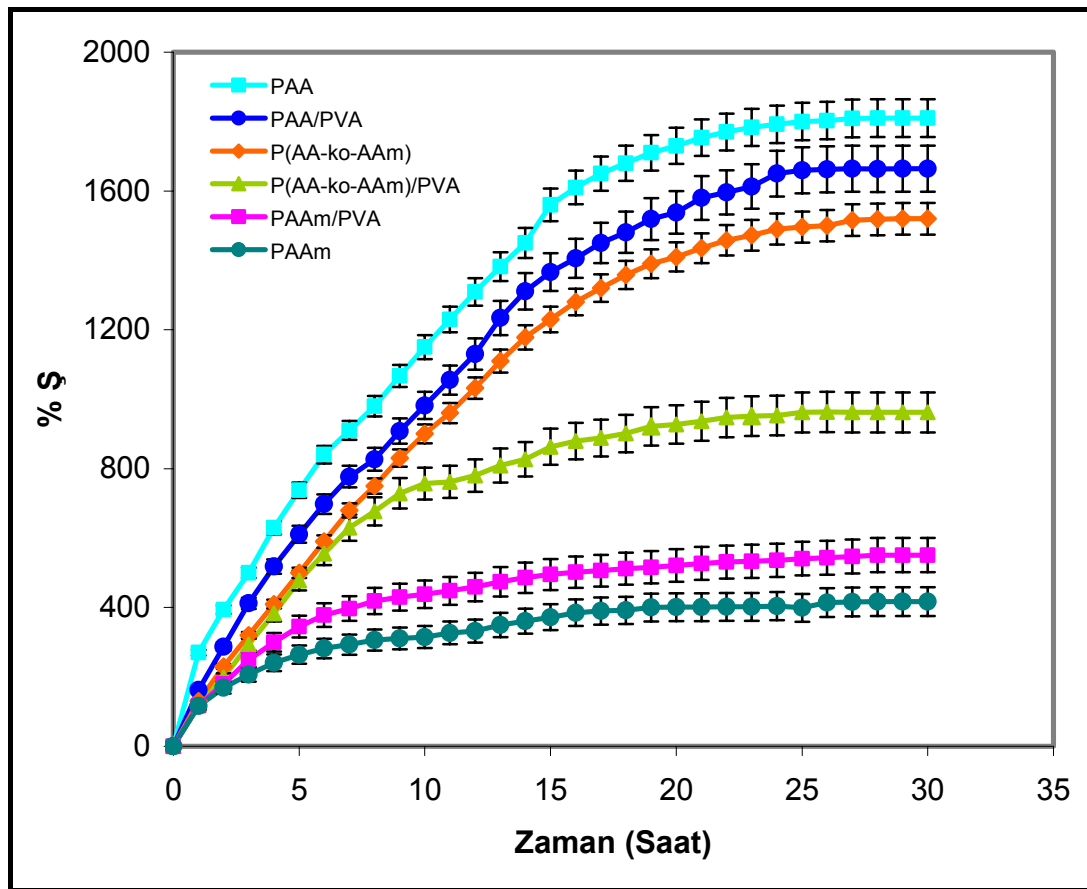
4.3. Hidrojellerin Şişme Davranışları

Bu bölümde, Bölüm 3.4 de anlatıldığı şekilde yürütülen şişme testlerinin sonuçları alt başlıklar halinde sunulmuştur.

4.3.1. Hidrojellerin şişme değerlerinin zamanla değişimi

Hidrojellerin şişme yüzdelерinin zamanla değişimi Bölüm 3.4.1 de anlatıldığı şekilde incelenmiş, sonuçlar Ek-4 de verilmiş ve ayrıca Şekil 4.3 deki grafikte sunulmuştur.

Sonuçlardan görüleceği gibi, tüm hidrojel­ler ilk saatlerde hızla şişmiş , şişme on altı saat civarında yavaşlamış ve yaklaşık 24 saatten sonra sabit kalmıştır. % Ş değeri­nin sabit kaldığı bu süre daha sonra yapılan deneylerde denge şişme süresi olarak kullanılmıştır. En yüksek şişme PAA hidrojelinde, en düşük şişme ise PAAm hidrojelinde gözlenmiştir. AA içeren hidrojin şişme değeri­lerinin daha yüksek olması beklenen bir sonuçtur. Çünkü karboksilli asit grubu içeren AA'nin hidrofilik özelliği AAm'e göre daha fazladır [131,144,145].



Şekil 4.3. Hidrojellerin ortalama % Ş değeri­lerinin zamanla değışimi (pH=7,4, 37,0 °C)

PAA, PAA/PVA, P(AA-ko-AAm) hidrojel­leri karşılaştırıldığında, AA miktarının azalması ile şişme yüzdelerinin de azaldığı görölmektedir. Çünkü AA miktarı arttıkça hidrojel içersindeki iyonlaşma artmış bu da zincir içi ve zincirler arası yük yoğunluğunu artırmıştır. Artan yük yoğunluğu zincirlerde itmelere yol açmış ve su difüzyonunu kolaylaştırmıştır [6].

Yapıya AAm in girmesi ile şişme değerlerinin düştüğü ayrı bir neticedir. Bunun sebebi AAm in hidrofiliğinin AA e göre daha az olmasıdır. PVA ilavesi AAm li hidrojenlerin şişmesini arttırırken, AA li hidrojenin şişmesini azaltmıştır. PVA ün AAm e göre daha hidrofilik olması nedeniyle bu durum beklenebilir.

PVA ilavesi tüm hidrojenleri daha sıkı ve sağlam yapı bir jel haline getirmiştir. Bu da PVA nın genel olarak şişmeyi azaltması şeklinde sonuç vermiştir. Benzer sonuç P(AA-ko-AAm)/PVA ile P(AA-ko-AAm) hidrojenlerinde de elde edilmiştir. Üçüncü bir maddenin yapıya girmesi ağ yapıyı daha yoğun ve sıkı bir hale getirmiş ve bu nedenle şişme değeri bir miktar düşmüştür. PVA nın yapıya girdiği durumlarda daha dayanıklı jellerin olduğu literatürde de verilmektedir [68]. Bu, PVA nın bizzat kendisinin bir polimer olarak yapıya katılmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu görüşümüzü Çizelge 4.1 de sunulan jelleşme oranları verileri ile destekleyebilmekteyiz. Genel olarak PVA içeren hidrojenlerin diğerlerine göre daha sağlam yapıda olduklarını söyleyebiliriz. Bu yüzden PVA içermeyen hidrojenler PVA içerenlere göre fazla şişmiş olabilir.

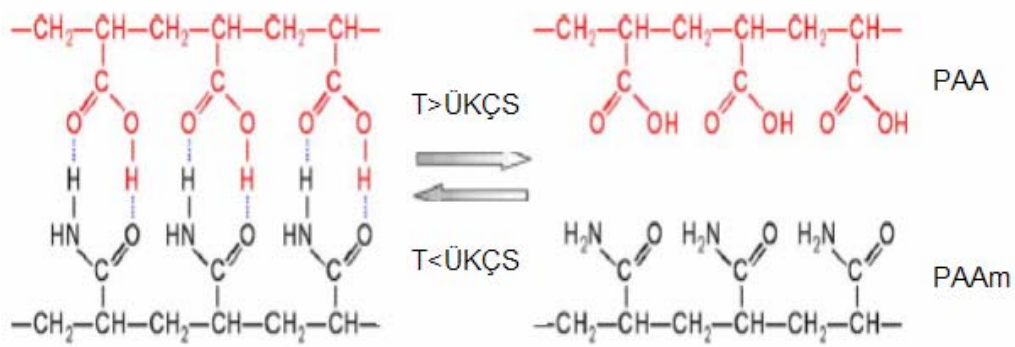
Bu çalışmadan, temel olarak PVA içeren yarı-IPN tipi hidrojenler incelemeye alındığından daha sonraki şişme çalışmaları PAA ve PAAm hidrojenleri hariç tutularak yürütülmüştür.

4.3.2. Hidrojenlerin şişme değerlerinin sıcaklıkla değişimi

Hidrojenlerin şişme yüzdelerinin sıcaklıkla değişimi Bölüm 3.4.2 de anlatıldığı şekilde incelenmiş, sonuçlar Ek-5 de verilmiş ve ayrıca Şekil 4.4 deki grafikte sunulmuştur.

Sonuçlardan görüleceği gibi, tüm hidrojenlerin sıcaklık artışıyla şişme değerleri artmış ve 40,0 °C civarında en yüksek değerine ulaşmıştır. Bu durum AAm, AA ve PVA arasında gerçekleşme ihtimali bulunan H-bağları ile açıklanabilir. Yüksek sıcaklıklar olası H-bağlarının kırılmasına neden

olmakta ve şişmeyi kolaylaştırmaktadır. Literatürde PAA ve PAAm içeren IPN yapısındaki hidrojin ÜKÇS dan daha düşük sıcaklıklarda H-bağları ile moleküller arası kompleks oluşturduğu bu yüzden de büzüştüğü ve ayrıca ÜKÇS dan daha yüksek sıcaklıklarda ise oluşan H-bağlarının kırılmasından dolayı şiştiği belirtilmiştir. Bu duruma ait olası tepkime aşağıdaki şekilde verilmiştir [146].

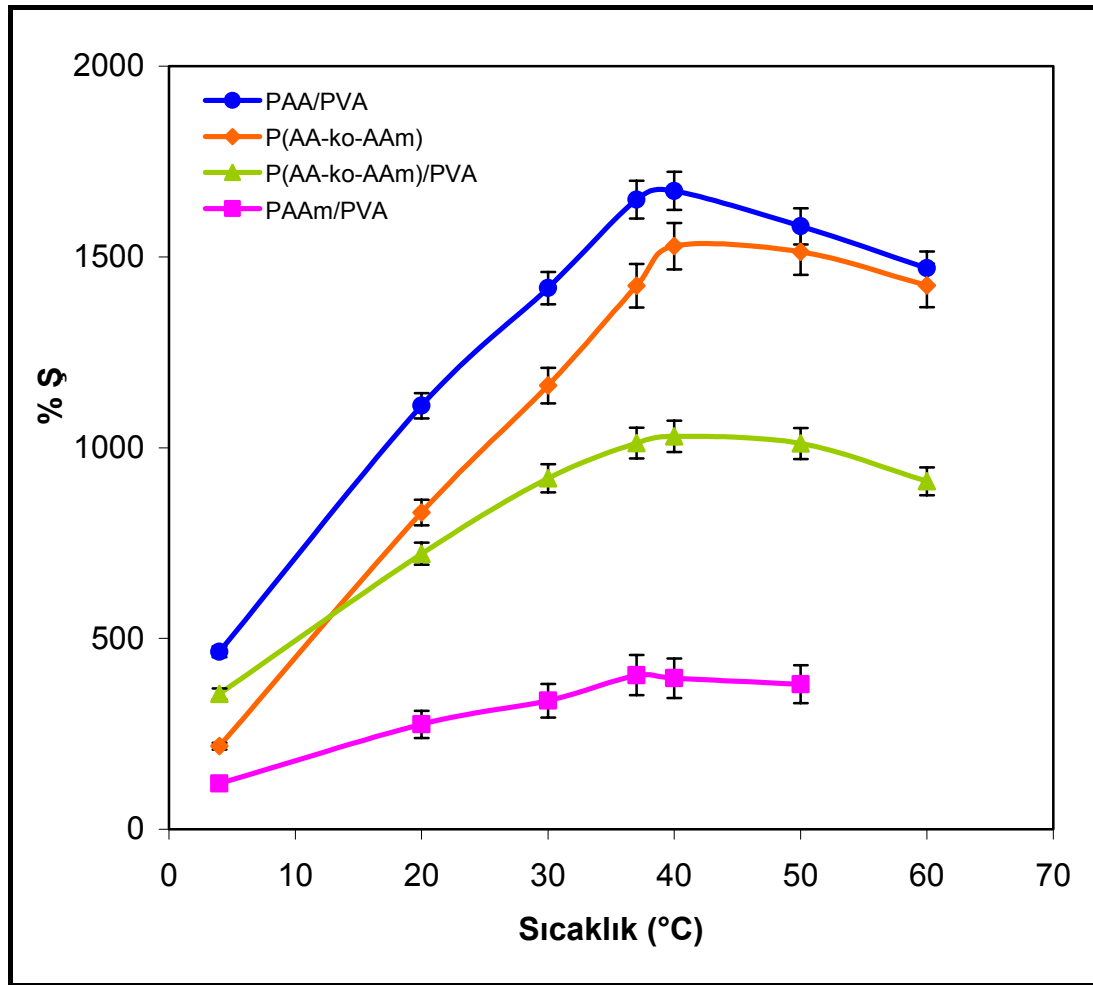


Bu mekanizma incelendiğinde kendi hidrojenlerimizde olası H-bağlarının sıcaklık artışı ile kırıldığını ve böylece şişme yüzdelerinin arttığını söylememiz mümkündür.

Ayrıca tüm hidrojenler de sıcaklık artışı ile şişme değerlerinde gözlenen artışın, sıcaklık artışı ile hidrojel içersindeki polimer moleküllerinin termal hareketliliklerinin artmasından da kaynaklandığı düşünülebilir [147].

Şekil 4.4 den çıkarılan diğer bir sonuç, şişme değerlerinin jelleşme oranları ile uyumlu olduğudur. Sıcaklık değişimi en az PAAm/PVA hidrojelini en fazla ise PAA/PVA hidrojelini etkilemiştir. P(AA-ko-AAm) ve P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojenlerine bakıldığında ise yapıya PVA katılmasıyla jelin sıcaklığa karşı tepkisinin azaldığı görülmüştür. Bu beklenen bir sonuçtur. Çünkü PVA nın sıcaklığa karşı negatif duyarlı hidrojel üretiminde kullanıldığı bilinmektedir [148]. Ayrıca bu çalışmada PVA nın eklenmesi yapıyı sağlamlaştırdığı için sıcaklığın etkisiyle polimer zincirlerinin birbirinden uzaklaşması ve

dolayısıyla açılan zincirler arasına su (tampon çözeltisi) difüzyonu zorlaşmıştır. Ayrıca bu iki hidrojel arasındaki jelleşme oranları farkının fazla olması bu sonucu beraberinde getirmiş olabilir.



Şekil 4.4. Hidrojellerin ortalama % Ş değerlerinin sıcaklıkla değişimi (pH=7,4 , 24 saat)

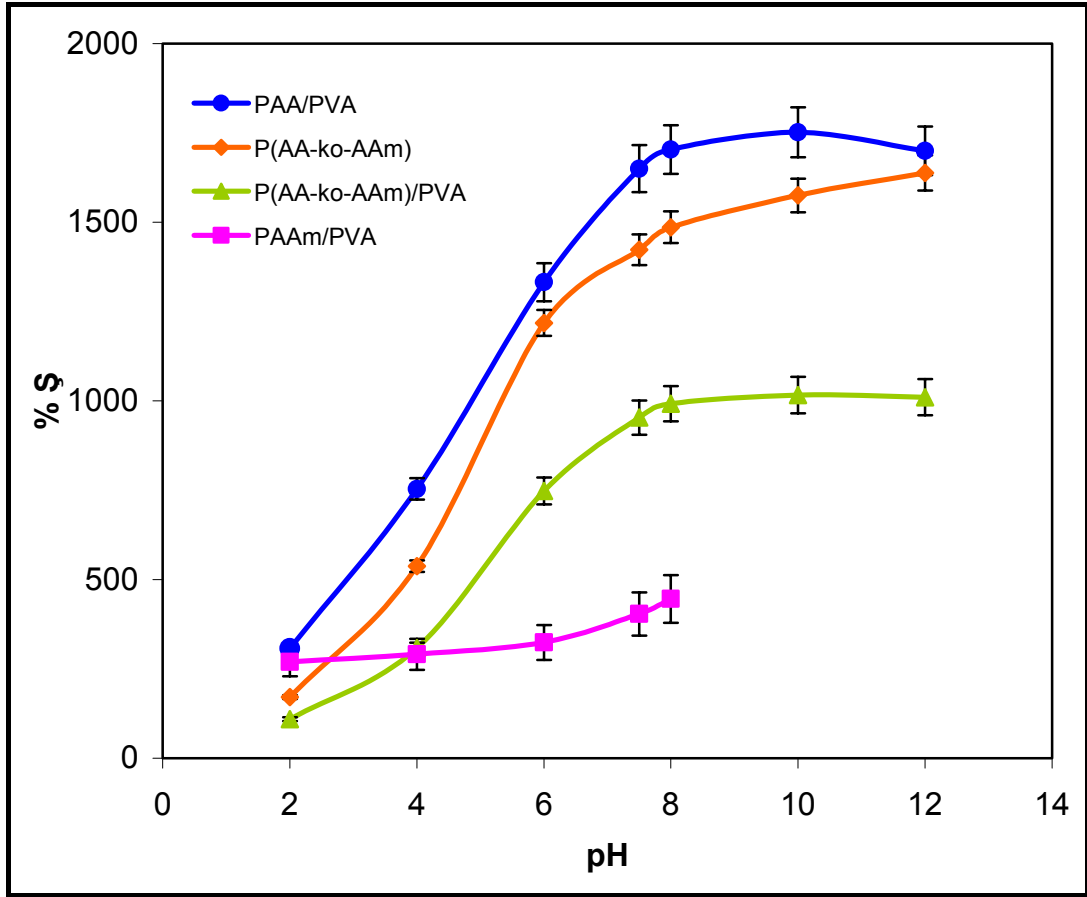
4.3.3. Hidrojellerin şişme değerlerinin pH ile değişimi

Hidrojellerin şişme yüzdelerinin pH ile değişimi Bölüm 3.4.3 de anlatıldığı şekilde incelenmiş, sonuçlar Ek-6 de verilmiş ayrıca Şekil 4.5 deki grafikte sunulmuştur.

Sonuçlardan görüleceği gibi, pH değişimlerinden en çok etkilenen hidrojeller PAA/PVA ve P(AA-ko-AAm) hidrojelleridir. PAA polimeri iyonik ve hidrofilik bir polimerdir. Bu polimerin pK_a değerinin ($pK_a=4,25$) üstündeki ve altındaki pH değerlerinde polimerin şişme oranları önemli değişiklikler gösterir [149-151]. Çünkü AA gibi karboksilli asit grubu içeren hidrojellerdeki bu gruplar, yüksek pH lar da kolaylıkla iyonlaşırken düşük pH lar da daha az iyonlaşabilirler. Böylece hidrojeller üzerindeki yük yoğunluğu artar. Hidrojelde oluşan iyonlaşmış gruplar birbirlerini iterek yapının gevşemesini artırır. Ayrıca hidrojel içindeki ve dışındaki hareketli iyonların derişim farklılıkları da iyon ozmotik şişme basıncını etkileyerek jellerin şişme derecelerini artırır ve şişmeyi kolaylaştırır [150,152,153]. Aynı durum P(AA-ko-AAm) hidrojeli için de gözlenmiştir. pH değişimlerine duyarsız olduğu bilinen PAAm in yapısına AA girmesi şişme değerlerini pH değişimlerine karşı duyarlı hale getirmiştir [154].

PAAm/PVA hidrojelinin şişme verilerine bakıldığında pH değişimlerinden etkilenmediği görülür. Bu beklenen bir sonuçtur. Gerek AAm ve gerekse VA yapılarında iyonlaşabilen gruplar içermezler ve bu nedenle pH duyarlı davranmazlar [6]. P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojelinde bu durum daha barizdir. Çünkü yapıya bir miktar AA ilavesi ile şişme değerleri pH değişimi ile derhal farklılık göstermeye başlamıştır. Diğer yandan PVA nın hidrojel yapıyı sağlamlaştırdığı ve sıkılaştırdığı ve böylece şişme değerlerini düşürücü etkisini de bu verilerden gözlemleyebilmekteyiz. Khare, Peppas ve Hariharan, Peppas'ın şişme davranışlarına pH ın etkisini içeren çalışmalarında da benzer davranışlar gözlemlenmiştir [155].

İncelenen hidrojenlerin düşük pH değerlerinde daha az şişmesinin bir başka sebebi ise AA AAm ve PVA içeren hidrojellerde olduğu düşünülen H-bağları olabilir. pH arttıkça iyonlaşan karboksil grupları arasındaki elektrostatik itmeden dolayı H-bağları kırılarak hidrojel şişmeye başlamış olabilir [132].



Şekil 4.5. Hidrojellerin ortalama % Ş değerlerinin pH ile değişimi
(37,0 °C, 24 saat)

4.4. P(AA-ko-AAm)/PVA Hidrojeline İmmobilize Edilmiş Lipazın Salımı

P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojeline lipaz immobilizasyonu Bölüm 3.5 de anlatıldığı gibi üç yöntemle gerçekleştirilmiştir:

- Adsorpsiyon
- CDI ile aktifleştirilmiş uçlara kovalent bağlanma
- Hapsetme

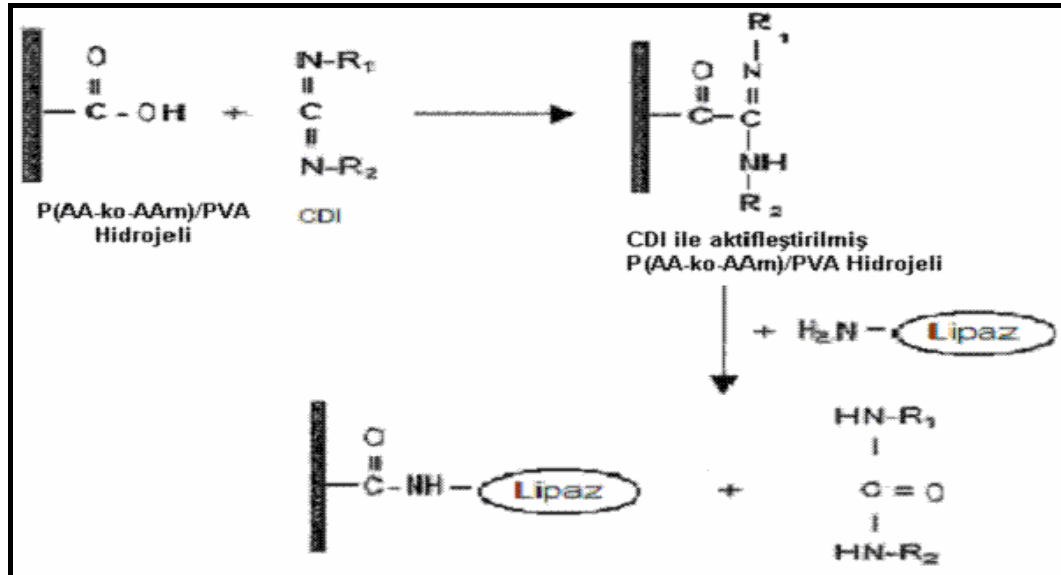
Aşağıdaki alt başlıklarda bu yöntemle immobilize edilen lipazın salım deney sonuçları yorumları ile birlikte sunulmuştur.

4.4.1. Adsorbe ve kovalent bağlı lipazın P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojelinden salımı

P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojelinden lipaz salımı Bölüm 3.6 da anlatıldığı şekilde incelenmiş sonuçlar Ek-7 de verilmiş ayrıca Şekil 4.7 deki grafikte sunulmuştur.

Sonuçlardan anlaşılacağı gibi adsorpsiyonla immobilize edilen hidrojelden lipaz salımı oldukça fazla olmuştur. Yapılan ön testlerden, 200,0 mg lipaz içeren çözeltide 26 saat bekletilen hidrojin adsorbsiyon yoluyla ortalama 70,0 mg lipaz immobilize ettiği ve yaklaşık olarak bunun 60,0 mg nı saldığı hesaplanmıştır.

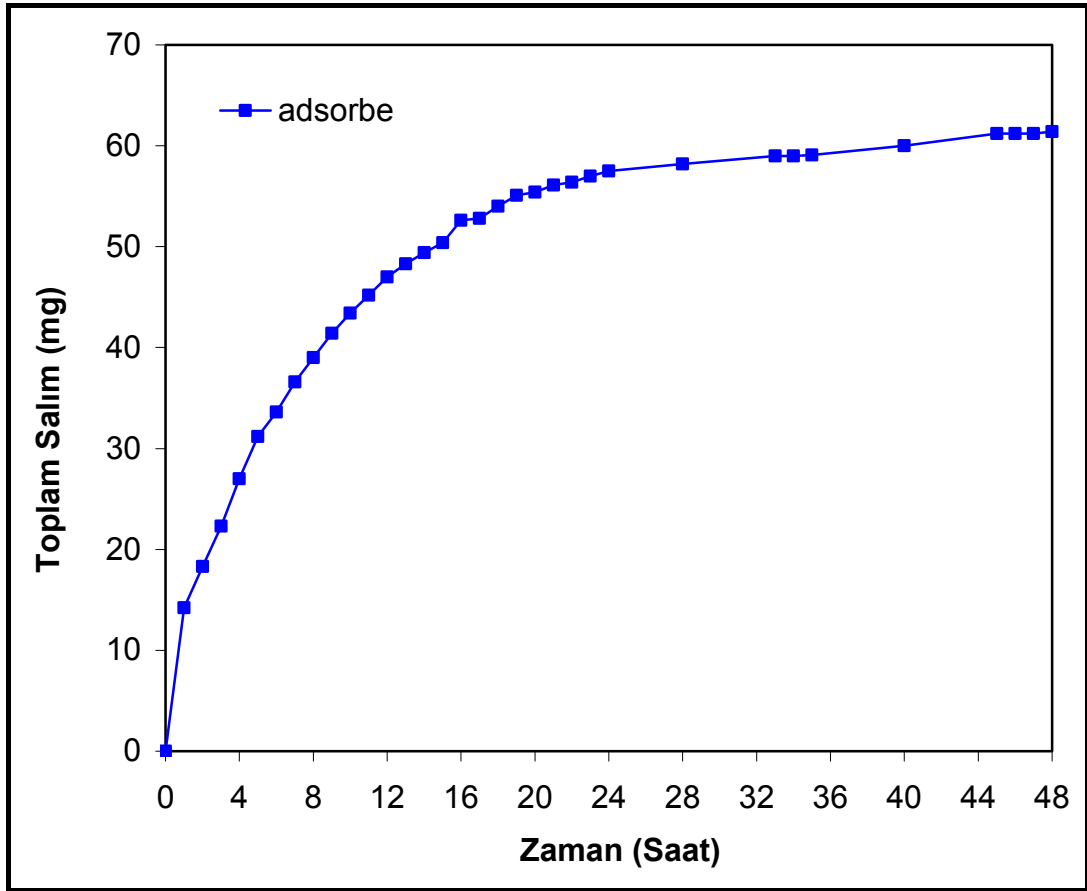
P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojelinin CDI ile olası aktifleştirilme mekanizması Şekil 4.6 daki gibidir [137,138]:



Şekil 4.6. P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojelinin CDI ile olası aktifleştirilme mekanizması

Adsorbe lipaz içeren hidrojelden lipaz salımı oldukça fazla olmuştur. Çünkü doğrudan adsorpsiyon yoluyla immobilize edilen hidrojelde, enzim ve hidrojel arasındaki etkileşimler adsorpsiyon kuvvetleridir. Bu etkileşimler zayıf

kuvvetler oldukları ve lipaz immobilizasyonu hidrojin yüzeyinde gerçekleştiği için bu hidrojelinden lipaz salımı yüksek olmuştur. CDI ile aktifleştirilerek lipaz immobilize edilen hidrojelde immobilizasyon kovalent bağlanma ile gerçekleştirilmiştir. Buna rağmen bu hidrojelinden lipaz salımı istediğimiz düzeyde yavaş olmadığı için yorumlarda hariç tutulmuştur.

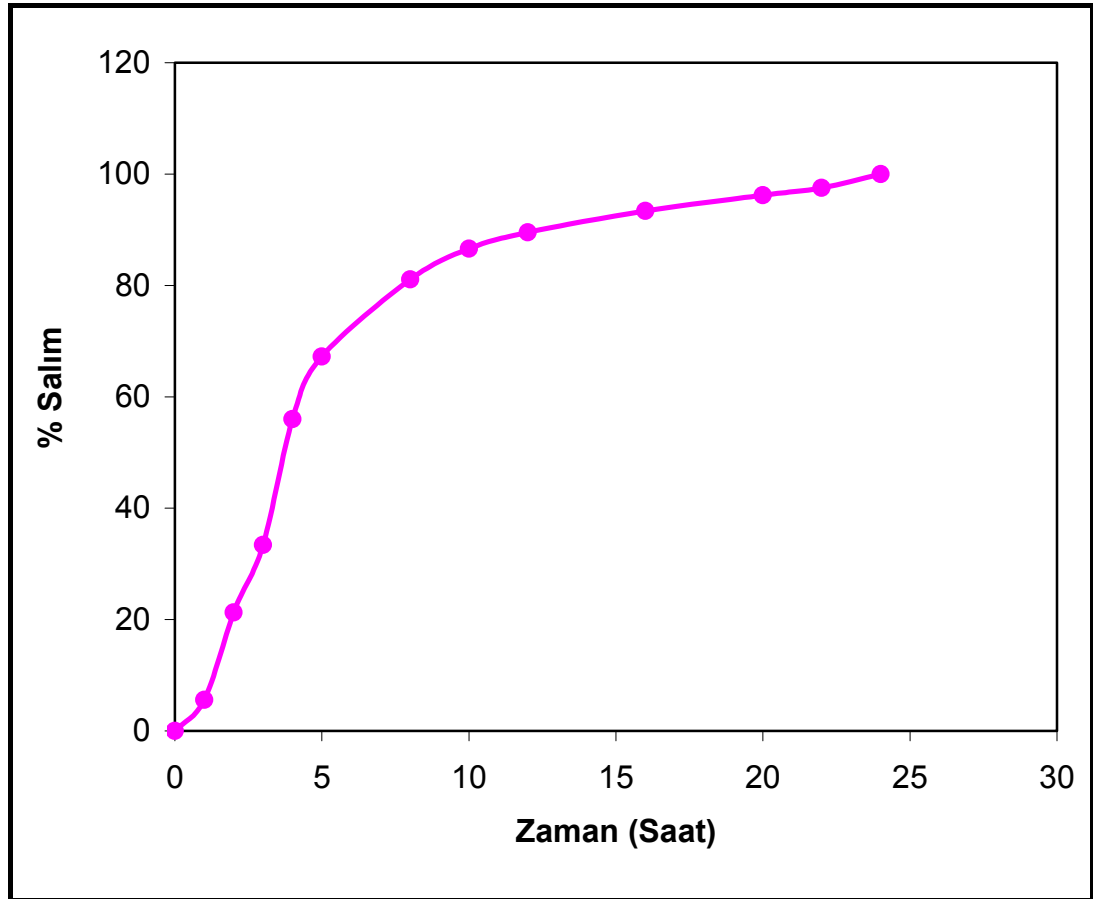


Şekil 4.7. P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojelinden zamana karşı toplam lipaz salım grafiği (37,0 °C, pH=7,4)

4.4.2. Hapsedilmiş lipazın P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojelinden salımı

Lipaz hapsedilmiş P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojelinden lipaz salımı Bölüm 3.6 da anlatıldığı şekilde incelenmiştir. Sonuçlar Ek-8 de verilmiş ayrıca Şekil 4.8 deki grafikte sunulmuştur.

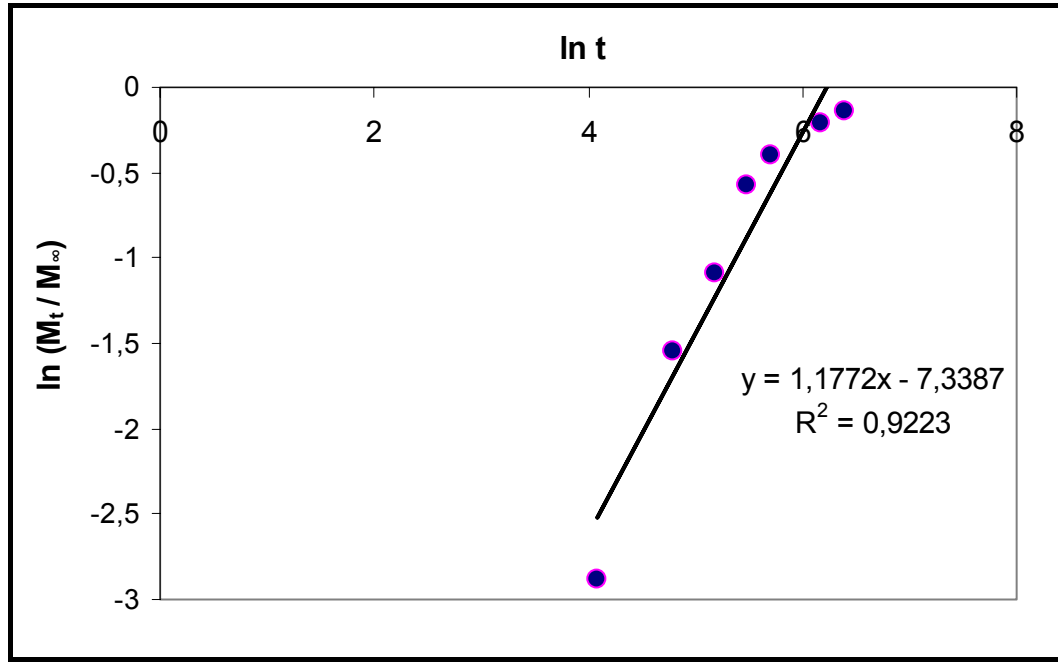
Sonuçlardan görüleceği gibi ilk saatler de P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojelinden hapsedilmiş lipazın salımı oldukça hızlı olmuş, 8.saatten sonra ise azalarak % 100 salıma yaklaşmıştır.



Şekil 4.8. P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojelinden hapsedilmiş lipazın zamana karşı % salım grafiği (37,0 °C, pH=7,4)

Lipaz salımına ait kinetik verilere geçmek için Ek-9 daki verilerden ve Eş. 2.1 den yararlanılarak $\ln(M_t/M_\infty)$ - $\ln t$ grafiği çizilmiş ve buradan $k = 6,5 \times 10^{-4}$ ve $n = 1,1772$ değerleri hesaplanmıştır [156]. $n > 1$ olduğu için lipaz salım mekanizmasının Süper Durum II mekanizmasına uyduğu görülmüştür. Deneysel ortam olan pH=7,4 de P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojeli içindeki AA nın karboksil grupları iyonlaşmış bu da ortamdaki iyon derişimini ve dolayısıyla da osmatik şişme basıncını artırmıştır. Ayrıca hidrojelde makromolekül zincirleri boyunca oluşan karboksilat grupları arasındaki elektrostatik itmede

zincir gevşemesine neden olmuştur. Bu iki faktörden dolayı lipaz salım davranışının Süper Durum II mekanizmasına uyduğunu söyleyebiliriz [31,152].



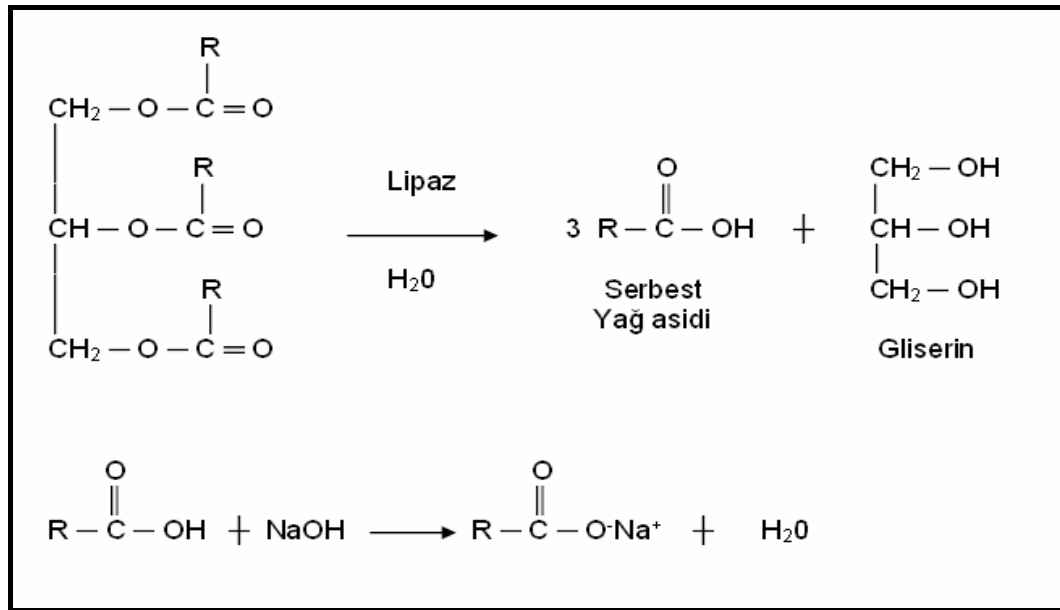
Şekil 4.9. P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojelinden hapsedilmiş lipazın zamana karşı serbestleşme kinetiği

4.5. Lipaz Hapsedilmiş P(AA-ko-AAm)/PVA Hidrojelinin Zeytin Yağı ile Aktivasyon Tayini

Lipaz hapsedilmiş P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojelinin zeytin yağı aktivasyon tayini Bölüm 3.7 de anlatıldığı şekilde yürütülmüş, zamanla harcanan NaOH miktarı aşağıdaki Çizelge 4.2 de sunulmuştur. Lipaz, zeytinyağını (trigliseridlerdeki ester bağlarını) hayvansal yağlarda olduğu gibi, serbest yağ asitleri ve gliserine hidroliz eder [157]. Ortaya çıkan bu yağ asitlerinin de NaOH ile tepkime vermesi beklenir. Olası tepkimeler Şekil 4.10 da verilmiştir.

Çizelge 4.2. Zamana karşı harcanan NaOH miktarı

Zaman (Saat)	Titrasyonda harcanan NaOH (mol)
1	0,133
3	0,136
7	0,142
10	0,140
24	0,145
26	0152
30	0,159
32	0,163



Şekil 4.10. Lipazın zeytinyağı hidroliz tepkimesi

Çizelge 4.2 incelendiğinde, yağ ile temas eden lipaz hapsedilmiş hidrojel, zaman içinde yağın hidrolizlenmesine katkıda bulunduğu görülür. Karşılaştırma yapmak üzere aynı zeytinyağı örneğinin çeşitli zamanlarda

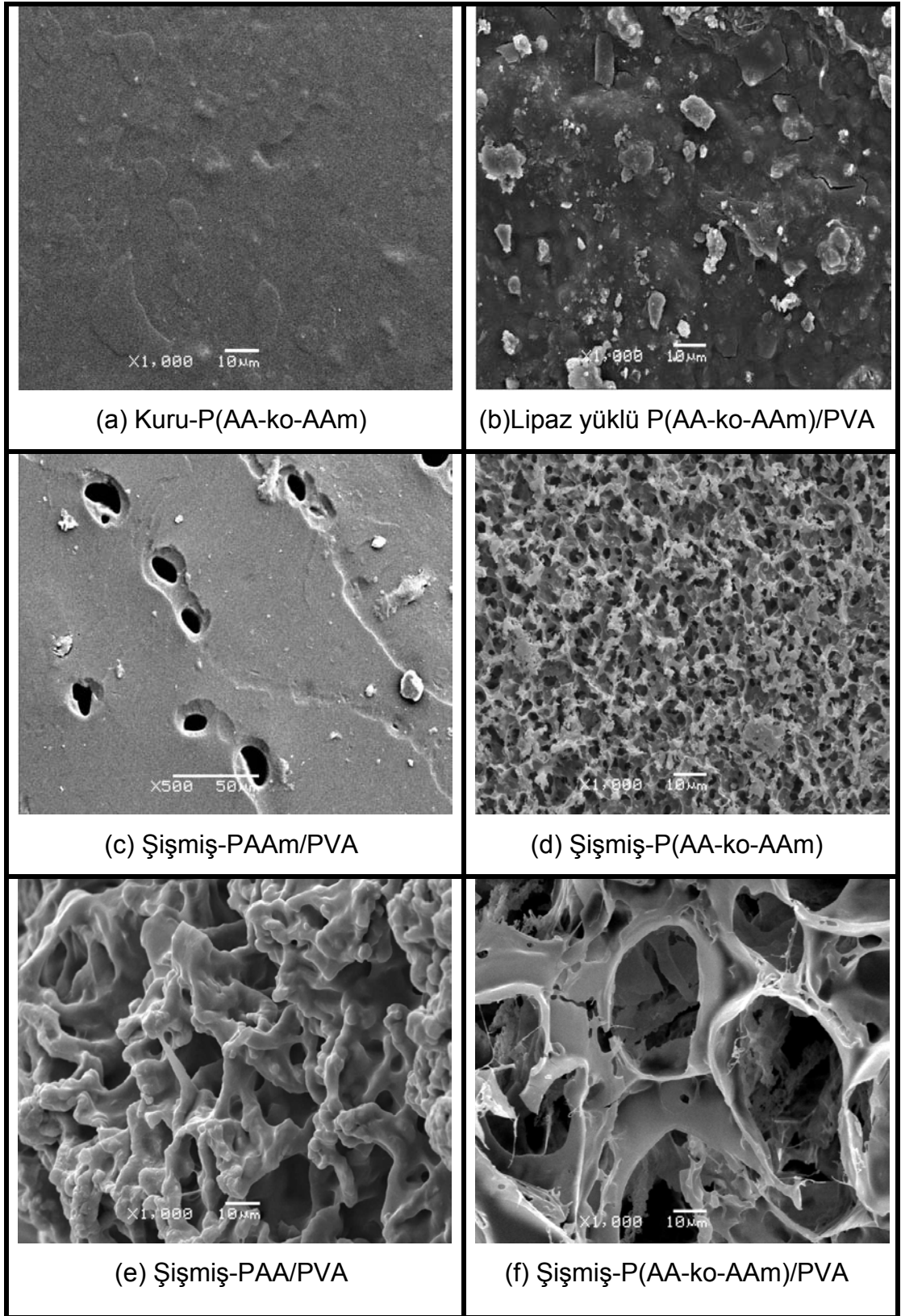
NaOH ile titrasyonu yapılmış ve harcanan NaOH miktarının 0,138 mol civarında kaldığı belirlenmiştir. Böylece zeytinyağ içerisinde mevcut olabilecek serbest yağ asitlerinin deney sonucuna etkisi ortadan kaldırılmıştır.

Sonuç olarak, lipaz hapsedilmiş hidrojin, yağ ortamında belirli bir aktivite gösterdiği söylenebilir. Ancak bu etkileşim, söz konusu hidrojelden lipaz salımı çok çabuk olduğundan oldukça hızlı gerçekleşmiştir. Dolayısı ile lipaz içeren bu hidrojin belli bir bölgeye yerleştirilerek uzun sürede yağ parçalamaya yönelik kullanımının uygun olmayacağı söylenebilir. Bu amaç doğrultusunda şişme ve lipaz salımı daha yavaş malzemelerin hazırlanması daha başarılı sonuçlar verecektir. Deneysel verilerden, hazırlanan bu sistemin, lipaz hapsetmek ve yağlı ortamda tepkime oluşturmak konusunda netice verdiği sonucuna ulaşılmıştır.

4.6. Hidrojellerin Sem Analizleri

PAA/PVA, PAAm/PVA, P(AA-ko-AAm), P(AA-ko-AAm)/PVA ve lipaz tutuklu P(AA-ko-AAm)/PVA örneklerinin SEM fotoğrafları Bölüm 3.8 de anlatıldığı şekilde gerçekleştirilmiş ve elde edilen fotoğraflar Resim 4.1 de sunulmuştur.

Hidrojellerin SEM fotoğrafları incelendiğinde, ıslak ve kuru jeller arasındaki morfolojik yapı farklılıkları açıkça görülmektedir. Bu hidrojeller arasında en çok şişen PAA/PVA hidrojinin ıslak halinin diğer hidrojellere göre daha çok gözenekli olduğu ve gözeneklerin oldukça homojen olarak dağıldığı ortaya çıkmıştır. En az şişen PAAm/PVA hidrojinin gözenek sayısını ise oldukça az olduğu gözlenmiştir. P(AA-ko-AAm) ve P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojellerinin ıslak halleri incelendiğinde ise P(AA-ko-AAm) hidrojinin gözenek sayısının daha fazla fakat gözenek büyüklüğünün daha küçük olduğu süngerimsi bir yapı gözlenmiştir. Buna karşın P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojinde ise yapıya PVA girmesiyle gözenek sayısının azaldığı fakat gözenek boyutunun arttığı böylece daha sıkı yapı oluştuğu ortaya çıkmıştır.



Resim 4.1. Hidrojellerin kuru ve ıslak yüzey fotoğrafları

5. SONUÇLAR

❖ Amonyum persülfat/sodyummetabisülfite başlatıcısı ve etilen glikol dimetakrilat çaprazbağlayıcısı eşliğinde, serbest radikal polimerleşme tekniği AA/AAm/PVA bazlı kopolimerik ve/veya yarı-IPN tipi 4 tür hidrojel hazırlanmıştır. Hazırlanan hidrojellerin jelleşme yüzdeleri, gravimetrik yöntem kullanılarak hesaplanmış ve en yüksek jelleşme yüzdesi PAA/PVA hidrojelinde, en düşük jelleşme yüzdesi ise PAAm/PVA hidrojelinde gözlenmiştir. Diğer hidrojellere bakıldığında yapıya PVA girmesinin % jelleşme değerini azalttığı saptanmıştır.

❖ Hidrojellere zamana karşı şişme testleri uygulanmış, en yüksek şişme değeri PAA hidrojeli için yaklaşık olarak % 1800, en düşük şişme değeri ise PAAm hidrojeli için yaklaşık olarak % 400 olarak elde edilmiştir.

❖ Hazırlanan hidrojellere sıcaklığa karşı şişme testleri uygulanmıştır. Sıcaklık artırıldıkça tüm hidrojellerin %Ş değerlerinin arttığı ve 40°C civarında en yüksek %Ş değerlerine ulaşıldığı görülmüştür. PAA/PVA hidrojeli için %Ş değeri yaklaşık olarak %1700, PAAm hidrojeli için ise yaklaşık olarak %400 olarak bulunmuştur. Sıcaklık değişiminin en az PAAm/PVA hidrojelini en fazla ise PAA/PVA hidrojelini etkilediği saptanmıştır.

❖ Hazırlanan hidrojellere pH ya karşı şişme testleri uygulanmış ve tüm hidrojellerin %Ş değerlerinin pH ile önce hızla arttığı ve daha sonra fazla değişmediği gözlenmiştir. pH değişiminden en çok PAA/PVA ve P(AA-ko-AAm) hidrojellerinin etkilendiği, PAAm/PVA hidrojelinin ise pH değişiminden etkilenmediği görülmüştür.

❖ Şişme davranışı optimum koşulları sağlayan P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojeline lipaz immobilizasyonu; CDI ile aktifleştirilmiş uçlara kovalent bağlanma, adsorpsiyon ve hapsetme yöntemleri ile gerçekleştirilmiştir. % salım değerleri incelendiğinde adsorpsiyon yoluyla immobilize edilen

hidrojelden lipaz salımı oldukça hızlı olmuştur. CDI ile aktifleştirilerek lipaz immobilize edilen hidrojen lipaz salımı ise bizim amacımız olan bu hidrojin, implant olarak kullanıma uygun olmadığı görüldüğü için yorumlanmamıştır.

❖ Hapsetme yöntemi ile immobilize edilen P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojelinden ise lipaz salımının oldukça hızlı gerçekleştiği ve neredeyse ilk 8 saatte %100 salıma ulaşıldığı bulunmuştur.

❖ Lipaz hapsedilmiş P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojeli için $\ln(M_t/M_\infty)$ - $\ln t$ grafiği çizilmiş ve bu grafikten yararlanılarak $k = 6,5 \times 10^{-4}$ ve $n = 1,1772$ değerleri hesaplanmış ve ilaç salım mekanizmasının Süper durum II difüzyonuna uyduğu belirlenmiştir.

❖ Lipaz immobilize edilmiş hidrojellerin aktivasyonlarını takip etmek için zeytinyağı ile etkileşimleri incelenmiştir. Lipaz hapsedilmiş hidrojin, zaman içinde yağın hidrolizlenmesine katkıda bulunduğu ve yağı serbest yağ asitlerine ve gliserine hidrolizlediği gözlenmiştir.

❖ Zetin yağı ile lipaz arasındaki etkileşim, P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojelinden lipaz salımı çok çabuk olduğu için oldukça hızlı gerçekleşmiştir. Dolayısı ile lipaz içeren bu hidrojin belli bir bölgeye yerleştirilerek uzun sürede yağ parçalamaya yönelik kullanımının uygun olmayacağı fakat daha kısa süreli çalışmalarda kullanılabileceği saptanmıştır.

❖ Hazırlanan hidrojellerin yüzey SEM fotoğrafları çekilmiş ve bu hidrojeller arasında en çok şişen PAA/PVA hidrojinin diğer hidrojellere göre daha çok gözenekli olduğu belirlenmiştir. Ayrıca gözeneklerin oldukça homojen olarak dağıldığı bulunmuştur.

❖ En az şişen PAAm/PVA hidrojinin ise SEM fotoğraflarından gözenek sayısının az olduğu ve gözeneklerinin oldukça küçük olduğu saptanmıştır.

❖ P(AA-ko-AAm) ve P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojellerinin ıslak hallerine bakıldığında ise yapıya PVA girmesiyle gözenek sayısının azaldığı fakat buna karşın gözenek büyüklüğünün arttığı ve süngerimsi bir yapının oluştuğu gözlenmiştir.

❖ Bütün hidrojellerin kuru hallerinin morfolojik yapılarının birbirine benzediği saptanmıştır. Bu yüzden sadece P(AA-ko-AAm) hidrojelinin kuru halinin sem fotoğrafı karşılaştırmak amacı ile verilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Bryne, M.E., Park, K., Peppas, N.A., "Molecular imprinting within hydrogels" , **Adv. Drug Deliver. Rev.**, 54: 149-161 (2002).
2. Duran, S., Şolpan, D., Güven, O., "Synthesis and characterization of acrylamide-acrylic acid hydrogels and adsorption of some textile dyes" , A Thesis of Master of Science, **The Institute for Graduated Studies in Pure and Applied Sciences of Hacettepe University**, Ankara, 6-8 (2000).
3. Taşdelen, B., Kayaman, N., Güven, O., Baysal, B.M., "Anticancer drug release poli(N-isopropylacrylamide/itaconic acid) copolymeric hydrogels" , **Radiat. Phys. Chem.**, 73: 340-345 (2005).
4. Elvira, C., Mano, J.F., Roman, J.S., Reis, R.L., "Starch-based biodegradable hydrogels with potential biomedical applications as drug delivery systems" , **Biomaterials**, 23: 1955-1966 (2002).
5. Karadağ, E., Saraydin, D., Çetinkaya, S., Güven, O., "In vitro swelling studies and preliminary biocompatibility evaluation of acrylamide-based hydrogels" , **Biomaterials**, 17: 67-70 (1996).
6. Peppas, A.N., Wright, S.L., "Drug dissolution and binding in ionizable interpenetrating networks from Poly(vinyl alcohol) and Poly(acrylic acid)" , **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, 46: 15-29 (1998).
7. Arslan, F., Tümtürk, H., Çaykara, T., Şen, M., Güven, O., "The effect of gel composition on the adsorption of invertase on poly(acrylamide/maleic acid) hydrogels" , **Food Chem.**, 70: 33-38 (2000).
8. Roseman, T.J., Carderelli, N.F., "Monolithic polymer devices" , **Control. Release Tech.**, Florida, 11: 46-49 (2001).
9. Zhang, J., Peppas, N.A., "Synthesis and characterization of pH- and temperature-sensitive poly(methacrylic acid)/poly(N-isopropylamide) interpenetrating polymeric Networks" , **Macromolecules**, 33: 102-107 (2000).
10. Park, K., Shalaby, S.W.W., Park, H., "Biodegradable hydrogels for drug delivery" , **Technomic Publishing Co. Inc.**, 1-12, 35-66 (1993).
11. Peppas, N.A., Mikos, A.G., "Preparation methods and structure of hydrogels" , **Hydrogels Med. and Pharm.**, 1: 1-25 (1986).

12. Alvarez-Lorenzo, C., Concheiro, A., Dubovik, A.S., Grinberg, N.V., Burova, T.V., Grinberg, V.Y., "Temperature-sensitive chitosan-poly(N-isopropylacrylamide) interpenetrated networks with enhanced loading capacity and controlled release properties" , **J. Control. Release**, 102: 629-641 (2005).
13. Peppas, N.A., Bures, P., Leobandung, W., Ichikawa, H., "Hydrogels in pharmaceutical formulations" , **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, 50: 27-46 (2000).
14. Worsfold, P.J., "Classifications and chemical characteristics of immobilized enzymes" , **Pure & Appl. Chem.**, 67 (4): 597-600 (1995).
15. Karadağ, E., Saraydın, D., Güven, O., "Interaction of nicotine and its pharmaceutical derivatives with acrylamide/itaconic acid hydrogels" , **J. Appl. Polym. Sci.**, 66: 733-739 (1997).
16. Rodriguez, E., Katime, I., "Behaviour of acrylic acid-itaconic acid hydrogels in swelling, shrinking and uptakes of some metal ions from aqueous solution" , **J. Appl. Polym. Sci.**, 90: 530-536 (2003).
17. Hassan, C.M., Peppas, N.A., "Cellular PVA hydrogels produced by freeze/thawing" , **J. Appl. Polym. Sci.**, 76: 2075-2079 (2000).
18. Qui, Y., Park, K., "Environment-sensitive hydrogels for drug delivery" , **Adv. Drug Deliv. Rev.**, 53: 321-339 (2001).
19. Gupta, P., Vermani, K., Garg, S., "Hydrogels from controlled release to pH-responsive drug delivery" , **Drug Discov. Today**, 7: 569-578 (2002).
20. Güven, O., Şen, M., "Preparation and characterization of poly(N-vinyl-2-pyrrolidone) hydrogels" , **Polymer**, 42: 7634-7652 (2001).
21. Mahdavinia, G.R., Pourjavadi, A., Hosseinzadeh, H., Zohuriaan, M.J., "Modified chitosan 4. Superabsorbent hydrogels from poly(acrylic acid-co-acrylamide) grafted chitosan with salt- and pH-responsiveness properties" , **European Polymer Journal**, 40: 1399-1407 (2004).
22. Akçakaya, İ., "İyonik poli(N,N dimetilakrilamid-ko-akrilamid) hidrojellerinin sentezi ve şişme davranışları" , Yüksek Lisans Tezi, **Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 3-5, 13-17 (2005).
23. Huglin, M.B., Zakarai, M.B., "Swelling properties of copolymeric hydrogels prepared by gamma irradiation" , **J. Appl. Polym. Sci.**, 31: 457-475 (1986).

24. Bulut, M., "Makrogözenekli poli(akril amit) hidrojellerinin hazırlanması ve farklı ortamlardaki şişme davranışlarının incelenmesi" , Yüksek Lisans Tezi, **Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 5-14, 16-19 (2005).
25. Chen, J., Park, K., "Superporous hydrogels fast responsive hydrogel systems" , **Pure & Appl. Chem.**, 36: 917-930 (1999).
26. Wu, S.X., Hoffman, S.A., Yager, P., "Synthesis and characterization of thermally reversible macroporous poly(N-isopropyl acrylamide) hydrogels" , **J. Polym. Sci. Part A, Pol. Chem.**, 30: 2121-2129 (1992).
27. Zhang, X.Z., Yang, Y.Y., Chung, T.S., Ma, K.X., "Preparation and characterization of response macroporous poly(N-isopropyl acrylamide) hydrogels" , **Langmuir**, 17: 6094-6099, (2001).
28. Duran, S., Şolpan, D., Güven, O., "Synthesis and characterization of acrylamide-acrylic acid hydrogels and adsorption of some textile dyes" , **Nucl. Instrum. Meth. Phys. Research B**: 151: 196-199 (1999).
29. Swami, S.N., "Radiation synthesis of polymeric hydrogels for swelling-controlled drug release studies" , Doctor of Philosophy, **University of Western Sydney New South Wales**, Australia (2004).
30. Hoffman, A.S., "Hydrogels for biomedical applications" , **Adv. Drug Deliver. Rev.**, 54: 3-12 (2002).
31. Brazel, C.S., Peppas, N.A., "Mechanisms of solute and drug transport in relaxing, swellable, hydrophilic glassy polymers" , **Polymer**, 40: 3383-3398 (1999).
32. Ende, M.T. am, Peppas, N.A., "Transport of ionizable drugs and proteins in crosslinked poly(acrylic acid) and poly(acrylic acid-co-2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels 2. diffusion and release studies" , **J. Control. Release**, 48: 47-56 (1997).
33. Uysal, İ., "Poli(vinil eter) bazlı ampifilik hidrojellerin sentezi ve kontrollü ilaç salım uygulamaları" , Yüksek Mühendislik Tezi, **Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 5-7 (2001).
34. Vakkalanka, S.K., Brazel, C.S., Peppas, N.A., "Temperature and pH-sensitive terpolymers for modulated delivery of streptokinase" , **J. Biomed. Materials Sci. Polym. Edn.**, 8: 119-129 (1996).
35. Bag, D.S., Alam, S., Mathur, G.N., "Terpolymer smart gels: synthesis and characterizations" , **Smart Mater. Struct.**, 13: 1258-1262 (2004).

36. Zhang, J., Peppas, N.A., "Morphology of poly(methacrylic acid)/poly(N-isopropyl acrylamide) interpenetrating polymeric Networks" , **J. Biomat. Sci.-Polym. E.**, 13: 511-525 (2002).
37. Ostroha, J., Pong, M., Lowman, A., Dan, N., "Controlling the collapse / swelling transition in charged hydrogels" , **Biomaterials**, 25: 4345-4353 (2004).
38. Sutani, K., Kaetsu, I., Uchida, K., Matsubara, Y., "Stimulus responsive drug release from polymer gel.-Controlled release of ionic drug from polyampholyte gel" , **Radiat. Phys. Chem.** , 64: 331-336 (2002).
39. Şen, M., Güven, O., "Radiation synthesis of poly(N-vinyl 2-pyrrolidone / itoconic acid) hydrogels and their controlled release behaviours" , **Radiat. Phys. Chem.** , 55: 113-120 (1999).
40. English, A.E., Mafe, S., Manzanares, J.A., Yu, X., Grosberg, A.Y., Tanaka, T., "Equilibrium swelling properties of polyampholytic hydrogels" , **J. Chem. Phys.**, 104: 8713-8720 (1996).
41. English, A.E., Tanaka, T., Edelman, E.R., "Polimer and solution ion shielding in polyampholytic hydrogels" , **Polymer**, 39: 5893-5897 (1998).
42. Am Ende, M.T., Hariharan, D., Peppas, N.A., "Factors influencing drug and protein transport and release from ionic hydrogels" , **React. Polym.** , 25: 127-137 (1995).
43. Peppas, N.A., Khare, A.R., "Preparation, structure and diffusional behavior of hydrogels in controlled release" , **Adv. Drug Deliver. Rev.**, 11: 1-35 (1993).
44. Hennink, W.E., Van Nostrum, C.F., "Novel crosslinking methods to design hydrogels" , **Adv. Drug Deliver. Rev.**, 54: 13-36 (2002).
45. Basan, S., "Polimer kimyası" , **Cumhuriyet Üniversitesi Yayınları**, Sivas, 1-57 (2001).
46. Internet: Radikal Zincir (Katılma) Polimerizasyonu http://tanrisever.balikesir.edu.tr/dersler/polimer_kimyası/polimerizasyon/radikal_zincir_polimerizasyon.html (2006).
47. Oğuz, O., Sayıl, Ç., "Macroporous poly(N-isopropylacrylamide) network formation conditions" , **Polymer**, 7639-7652 (2001).

48. Ayman, M., Atta and K.F. Arndt., "New crosslinkers to synthesize pH and temperature-sensitive ionic hydrogels" , **Macromolecules**, 14: 671-674 (1994).
49. Turan, E., "Sıcaklık duyarlı poli(N-t-bütillakrilamit-ko-akrilamit) hidrojellerinin şişme davranışlarına çapraz bağlayıcı türü ve miktarının etkisi" , Yüksek Lisans Tezi, **Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 10-20 (2005).
50. Tanaka, T., "Phase transition in polymer gels" , **Sci. Am.**, 7: 110-112 (1985).
51. Kim, J.J., Lee, M.Y., Kim, S.X., "Preparation and characterization of thermosensitive poly(N-isopropylacrylamide)/poly(ethylenoxide) semi-interpenetrating polymer Networks" , **J. Appl. Polym. Sci.**, 90: 3032-3036 (2003).
52. Arı, A., "Sıcaklık ve pH duyarlı poli(vinil eter) hidrojellerinin sentezi ve biyolojik karakterizasyonu" , Yüksek Mühendislik Tezi, **Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 4-12, 19-22 (1998).
53. Çiçek, H., "Poliakrilat bazlı hidrojel matrislerin sentezi ve enzim immobilizasyonunda kullanımı" , Doktora Tezi, **Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 26-30 (1998).
54. Gümüşderelioğlu, M., Kesgin, D., "Akıllı polimerler" , **Bilim ve Teknik**, 52-55 (2001).
55. Ohara, N., Sakai, N., "Water-solvent polymer gels as controlled release agrochemical carriers" , **Chemical Abstract**, 103: 214P26q, 801 (1985).
56. Shibana, T., Ho, K., Toyama, S., "Highly water-absorbing polymer" , **Chemical Abstract**, 106: 33625t, 11 (1987).
57. Chmelir, M., Dahmen, K., Hoffman, G., Werner, G., "Absorbents for blood and serous body fluids" , **Chemical Abstract**, 98: 11379r, 391 (1983).
58. Saraydın, D., Karadağ, E., Güven, O., "Adsorption of some heavy metal ions in aqueous solutions by acrylamide/maleic acid hydrogels" , **Sep. Sci. and Tech.**, 30 (17): 3291-3302 (1995).
59. Karadağ, E., Saraydın, D., Güven, O., "Behaviors of acrylamide itaconic acid hydrogels in uptake of uranyl ions from aqueous solutions" , **Sep. Sci. Techno.**, 30 (20): 3747-3760 (1995).

60. Yılmaztürk, N.B., "Temperature and pH responsive hydrogels" **Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, 20-24 (1998).
61. Peppas, N.A., "Hydrogels and drug delivery" , **Curr. Opin Colloid In.**, 2: 531-537 (1997).
62. Carderilli, N.F., "Monolithic elastomeric materials" , **Controlled Release Technologies**, CRC Pres, Florida 1: 55-127 (1980).
63. Bayhan, M., "Sıcaklığa duyarlı hidrojel matrislere α -kemotripsin immobilizasyonu ve reaktör koşullarının immobilize sistem performansına etkisi" , Yüksek Mühendislik Tezi, **Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 14-17 (1997).
64. Canoğlu, S., Yükseloğlu, M., "Sağlık tekstilleri 1: Biyomedikal uygulamalarda kullanılan testiler" , **Marmara Üniversitesi Yayınları**, İstanbul, 9-11 (1999).
65. Oh, K.S., Oh, J.J., Chai, H.S., Bae, Y.C., "Effect of crosslinking density on swelling behaviour of NIPA gel particles" , **Macromolecules**, 31 (21): 7328-7335 (1998).
66. Jianqi, F., Lixia, G., "PVA/PAA thermo-crosslinking hydrogels fiber: preparation and pH-sensitive properties in electrolyte solution" , **Eur. Polym. J.**, 38: 1653-1658 (2002).
67. Kim, S.J., Park, S.J., Kim, S.I., "Properties of smart hydrogels composed of poly(acrylic acid)/poly(vinyl sulfonic acid) responsive to external stimuli" , **Smart Mater. and Struct.**, 13: 317-322 (2004).
68. Bajpai, A.K., Giri, A., "Swelling dynamics of a macromolecular hydrophilic network and evaluation of its potential for controlled release of agrochemicals" , **React. Funct. Polym.**, 53: 125-141 (2002).
69. Bromberg, L.E., Ron, E.S., "Temperature-responsive gels and thermogelling polymer matrices for protein and peptide delivery" , **Adv. Drug Deliver. Rev.**, 31: 197-221 (1998).
70. Bromberg, L.E., Ron, E.S., "Temperature-responsive gels and thermogelling polymer matrices for protein and peptide delivery" , **Medicine** 39 (2): 19-24 (2003).
71. Bae, Y.H., "Stimuli-sensitive drug delivery, controlled drug delivery challenges and strategies" , ed: **K. Park., Chem. Soc.**, Washington D.C., 147-162 (1997).

72. Kesgin D., "pH ya duyarlı poli(vinileter) bazlı amfifilik hidrojellerden protein salım kinetiğinin incelenmesi" , Yüksek Mühendislik Tezi, **Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 5-7 (2004).
73. Skouri, R., Schoessler, F., Munch, J.P., Candau, S.J., "Swelling and elastic properties of polyelectrolyte gels" , **Macromolecules**, 28: 197-210 (1995).
74. Rubinsteinm, C.R.H., Dobrynin, A.V., Joanny, J.F., "Elastic modulus and equilibrium swelling of polyelectrolyte gels" , **Macromolecules**, 29: 398-426 (1996).
75. Orhan, E., "Poli(vinil alkol) / Poli(vinil pirolidon) ve (PVA-aşı-1-Vinil-2-Pirolidon) salisilik asitin kontrollü salımı" , Yüksek Lisans Tezi, **Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 16-18 (2004).
76. Siegel, R.A., Firestone, B.A., "pH-dependent equilibrium swelling properties of hydrophobic polyelectrolyte gels" , **Macromolecules**, 21: 3254 3259 (1988).
77. Özyürek, C., "Maleik asit ve itakonik asit esaslı poli(2-hidroksietilmetakrilat) hidrojellerinin hazırlanması karakterizasyonu ve uranil iyonlarının adsorpsiyonunda kullanımı" , Doktora Tezi, **Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 25-32 (2004).
78. Gürsoy, A.Z., "Kontrollü salım sistemleri" , **Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları**, İstanbul, 40-110 (2002).
79. Kılıçaslan, M., "Verapamil HCl in kontrollü salım yapan çok birimli oral ilaç şeklinin hazırlanması" , Doktora Tezi, **Ankara Üniversitesi Sağlık Birimleri Enstitüsü**, Ankara, 1-13 (1999).
80. Lazarus, J., Cooper, J., "Absorption, testing, and clinical evaluation of oral prolonged-action drugs" , **J. Pharm. Sci.**, 50: 715-725 (1961).
81. Morita, R., Honda, R., Takahashi, Y., "Development of oral controlled release preparations, a PVA swelling controlled released system (SCRS) I. design of SCRS and its release controlling factor" , **J. Control. Release**, 63: 297-304 (2000).
82. Edwards, D.A., "Non-fickian diffusion in thin poymer films" , **J. Polym. Sci. : Part B: Pol. Phys.**, 34: 981-997 (1996).
83. Peppas, N.A., Gurny, R., Doerler, E., Buri, P., "Modelling of diffision through swellable polymeric systems" , **J. Membrane Sci.**, 7: 241-250 (1980).

84. Peppas, N.A., "Analysis of fickian and non-fickian drug release from polymers" , ***Pharmaceutical Acta Helvetica***, 60: 110-115 (1985).
85. Tsuchida, E., Abe, K., "Interactions between macromolecules in solution and intermacromolecular complexes" , ***Adv. Polym. Sci.***, 45: 1-119 (1982).
86. Peppas, N.A., Peppas, L.B., "Water diffusion and sorption in amorphous macromolecular systems and foods" , ***J. Food Eng.***, 22: 189-210 (1994).
87. Brazel, C.S., Peppas, N.A., "Modeling of drug release from swellable polymers" , ***Eur. J. Pharm. Biopharm.***, 49: 4-58 (2000).
88. Colombo, P., Bettini, R., Massimo, G., Catallani, P.L., Santi, P. and Peppas, N.A., "Drug diffusion front movement is important in drug release control from swellable matrix tablets" , ***J. Pharm. Sci.***, 84: 991-997 (1995).
89. Bajpai, A.K., Bajpai, J., Shukla, S., "Water sorption through a semi-interpenetrating polymer network (IPN) with hydrophilic and hydrophobic chains" , ***React. Funct. Polym.***, 50: 9-21 (2001).
90. Telefoncu, A., "Enzimoloji" , ***Ege Üniversitesi Fen Fakültesi***, İzmir, 1-243 (1997).
91. Zaborsky, O., "Immobilized enzymes in food and microbial process" , A.C. Olson and C.L. Conney, ***Eds. Plenum Publ. Corp.***, New York, 28 (1974).
92. Betigeri, S.S., Neau, S.H., "Immobilization of lipase using hydrophilic polymer in the form of hydrogel beads" , ***Biomaterials***, 23: 3627-3636 (2002).
93. Park, T.G., Hoffmann, A.S., "Thermal cycling effects on the bioreactor performances of immobilized β - Galactosidase in temperature sensitive hydrogel beads" , ***Enzyme Microb. Tech.***, 15 (1993): 476 (1993).
94. Pencreac'h, G., Leullier, M., Baratti, J.C., "Properties of free and immobilized lipase from *Pseudomonas cepacia*" , ***Biotechnol. Bioeng.***, 56: 181-9 (1997).
95. Chiou, H.S., Wu, W.T., "Immobilization of candida rugosa lipase on chitosan with activation of the hydroxyl groups" , ***Biomaterials*** 25: 197-204 (2004).

96. Yahşi, A., "Aljinat jel boncukları ve poli(akrilamid-ko-akrilik asit) hidrojellerle tirozinaz enziminin binari yöntemi ile immobilizasyonu" , Yüksek Lisans Tezi, **Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 17-25 (2005).
97. Pitcher, W.H., Ford, Jr., "Immobilized lactase for whey hydrolysis; stability and operating strategy" , Enzyme Engineering, Ed. By Brown, G.B., Ganeeke, Wingard, L.B., Jr., **Plenum Press**, New York, 4 (1978).
98. Zaborsky, O., "Adsorption immobilized enzyme" , Ed by Weast, R.C., **CRC Press**, Ohio, 75 (1973).
99. Mosbach, K., "Methods in enzymology" , **Academic Press**, New York, 44 (1976).
100. Trevan, M.D., "Techniques of immobilization" , Immobilized Enzyme, John Wiley and Sons, New York, 1-11 (1980).
101. Hızır, M., "Poli(2-hidroksi etil metakrilat-itakonik asit) taneciklerine kovalent bağlanma ile invertazın immobilizasyonu" , Yüksek Lisans Tezi, **Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 7-14 (2006).
102. Cabral, J.M., Kennedy, J.F., "Covalent and coordination immobilization of proteins in immobilized proteins" , **Plenum Press**, New York, 30, (1991).
103. Özkaya, A., "Monodispers poli(akrilamid) jel mikrokürelere α -kemotripsin immobilizasyonu ve immobilize enzim sisteminin kesikli ve sürekli sistem performansı" , Yüksek Mühendislik Tezi, **Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 10-22 (1999)
104. Dumitriu, S., Popa, M., Dumitriu, M., "Polymeric biomaterials as enzyme and drug carriers" , **J. Bioact. Compat. Pol.**, 3: 243-312 (1988).
105. Arica, Y.M., Hasircı, V.N., "Immobilization for the prouction of membranes" , **Biomaterials.**, 439-445 (1987).
106. Internet: Acrylamide. <http://www.nsc.org/ehc/chemical/Acrylami.htm> (2006).
107. Hawley, G.G., "The condensed chemical dictionary" **Van Nostrand Reinhold**, USA, 47-60 (1977).
108. Şanlı, O., Pulat, E., "Solvent-assisted graft copolymerization of acrylam PET films using benzoyl peroxide initiator" , **J. Appl. Polym. Sci.**, 47: 1-6 (1993).

109. Ghosh, P., Dev, D., Samanta, A.K., "Graft copolymerization of AAm on cotton cellulose in a limited aqueous system following pretreatment technique" , **J. Appl. Polym. Sci.**, 58: 1727 (1995).
110. Lim, Y., Kim, D., Lee, D.S., "Drug releasing characteristics of tyermo- and pH-sensitive IPN based on poly(N-Isopropylacrylamide)" , **J. Appl. Polym. Sci.**, 64: 2647 (1997).
111. Internet: International Programme on Chemical Safety. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc191.htm> (2006).
112. Robinson, J.R., "Ocular drug delivery mechanisms of corneal drug transport and mucoadhesive delivery systems" , **S.T.P. Pharmasciences**, 5: 839-846 (1989).
113. Genç, L., Oğuzlar, C., Güler, E., "Studies on vaginal bioadhesive tablets of acyclovir" , **Pharmazie**, 55: 297-299 (2000).
114. Matsumura, S.C., Tomizawa, N., Toki, A., Nishikawa, K., Toshima, K., **Macromolecules**, 32: 7753-7761 (1999).
115. İnternet: Poly(vinyl alcohol) <http://www.azom.com/details.aps> (2006).
116. İnternet: Poly(vinyl alcohol) <http://www.pslc.ws/macrog/pva.htm> (2006).
117. İnternet: Poly(vinyl alcohol) <http://www.polymerprocessing.com/polymer/PVOH.htm> (2006).
118. Hilmioglu, N.D., Tulbentci, S., "Seperation of IPA/water mixture by pervaporation: sorption and pervaporation results" , **Vacuum**, 72: 35-40 (2004).
119. Gholap, S.G., Jog, J.P., Badiger, M.V., "Synthesis and characterization hydrophobically modified poly(vinyl alcohol) hydrogel membrane" , **Polymer**, 45: 5863-5873 (2004).
120. Kim, S.J., Yoon, S.G., Lee, Y.M., An, K.H., Kim, S.I., "Water sorption of poly(vinyl alcohol)/poly(diallyldimethylammonium chloride) interpenetrating polymer network hydrogels" , **Inc. J. Appl. Polym. Sci.**, 90: 1389-1392 (2003).
121. Xiao, C., Zhou, G., "Synthesis and properties of degradable poly(vinyl alcohol) hydrogel" , **Polym. Degrad. Stabil.**, 81:297-301 (2003).
122. Hassan, C.M., Stewart, J.E., Peppas, N.A., "Diffusional characteristics of freze/thawed poly(vinyl alcohol) hydrogels:application to protein

- controlled release from multilaminate devices” , *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 49: 161-165 (2000).
123. Vecchia, R.D., Sebrao, D., Nascimento, M.G., Soldi, V., “Carboxymethyl cellulose and poly(vinyl alcohol) used as a film support for lipases immobilization” , *Process Biochem.*, 40: 2677-2682 (2005).
 124. Hung, T.C., Gridhar, R., Chiou, S.H., Wu, W.T., “Binary immobilization of candida rugosa lipase on chitosan” , *J. Mol. Catal. B-Enzym.* 26: 69-78 (2003).
 125. Koç, L., “Katı yağların serbest ve immobilize lipazla hidrolizi” , Yüksek Lisans Tezi, *Hacettepe Üniversitesi Fen bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 17-19 (1994).
 126. internet: Lipaz <http://www.au-kbc.org/beta/bioproj2/uses.html> (2006).
 127. İnternet : Lipaz http://www.mapsenzymes.com/Enzymes_Leather.asp (2006).
 128. Pandey, A., Benjamin, S., Soccol, C.R., Nigam, P., Krieger, N., Soccol, V.T., “The realm of microbial lipases in biotechnology” , *Biotechnol. Appl. Bioc.*, 29: 119-131 (1999).
 129. Jeager, K.E., Reetz, M.T., “Microbial lipases from versatile tools for biotechnology” , *Trends Biotechnol.*, 16 (9): 396-403 (1998).
 130. İnternet : Lipaz <http://www.lsbu.ac.uk/biology/enztech/detergent.html> (2006).
 131. Burshe, M.C., Sawant, S.B., Joshi, J.B., Pangarkar, V.G., “Dehydration of ethylene glycol by pervaporation using hydrophilic IPNs of PVA, PAA and PAAm membranes” , *Sep. Purif. Technol.*, 13: 47-56 (1998).
 132. Zhang, Y., Wu, F., Li, M., Wang, E., “pH switching on-off semi-IPN hydrogel based on cross-linked poly(acrylamide-co-acrylic acid) and linear polyallylamine” , *Polymer*, 46: 7695-7700 (2005).
 133. Hernandez, R., Pe´rez, E., Mijangos, C., Lo´pez, D., “Poly(vinyl alcohol)–poly(acrylic acid) interpenetrating networks. Study on phase separation and molecular motions” , *Polymer*, 46: 7066–7071 (2005).
 134. Abd El-Rehim, H.A., “Swelling of radiation crosslinked acrylamide-based microgels and their potential applications” *Radiat. Phys. Chem.*, 74: 111–117 (2005).

135. Gudeman, L.F., Peppas, N.A., "Preparation and characterization of pH-sensitive, interpenetrating networks of poly(vinyl alcohol) and poly(acrylic acid)", **J. Appl. Polymer Sci.**, 55: 919-928 (1995).
136. Kim, S.J., Park, S.J., Kim, S.I., "Swelling behavior of interpenetrating polymer network hydrogels composed of poly(vinyl alcohol) and chitosan", **React. Funct. Polym.**, 55: 53-59 (2003).
137. Bayramoğlu, G., Kaçar, Y., Denizli, A., Arica, M.Y., "Covalent immobilization of lipase onto hydrophobic group incorporated poly(2-hydroxyethyl methacrylate) based hydrophilic membrane matrix", **J. Food Eng.**, 52: 367-374 (2002).
138. Aksoy, S., Tümtürk, H., Hasırcı, N., "Stability of α -amylase immobilized on poly(methylmethacrylate-acrylic acid) microspheres", **J. Biotechnol.**, 60: 37-46 (1998).
139. Nam, S.H., Walsh, M.K., "Covalent immobilization of bovine phospholipase A₂", **J. Food Biochem.**, 29: 1-12 (2005).
140. Kiliç, A., Önal, S., Telefoncu, A., "Chemical attachment of porcine pancreatic lipase to crosslinked poly(vinyl alcohol) by means of adipolydichloride", **Process Biochem.**, 38 : 641-647 (2002).
141. Arica, Y.M., Kaçar, Y., Ergene, A., Denizli, A., "Reversible immobilization of lipase on phenylalanine containing hydrogel membranes", **Process Biochem.**, 36: 847-854 (2001).
142. Çetin, M., "Krotonik asit-akrilamid-akrilik asit içeren hidrojellerin şişme davranışları ve pantoprazol-Na'nın kontrollü salımda kullanılabilirliklerinin incelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, **Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 57-58 (2006).
143. Jin, L., Bai, R., "Mechanisms of lead adsorption chitosan/PVA hydrogel beads", **Langmuir**, 18: 9765-9770 (2002).
144. Saraydın, D., Ünver-saraydın, S., Karadağ, E., Koptagel, E., Güven, O., "In vivo biocompatibility of radiation crosslinked acrylamide copolymers", **Nucl. Instrum. Meth. Physics Research B.**, 217: 281-292 (2004).
145. Warren, S.J., Kellaway, I.W., "The synthesis and in vitro characterization of the mucoadhesion and swelling of poly(acrylic acid) hydrogels", **Pharm. Dev. Technol.**, 3(2): 199-208 (1998).
146. Xiao, X.C., Chu, L.Y., Chen, W.M., Zhu, J.H., "Monodispersed thermoresponsive hydrogel microspheres with a volume phase

- transition driven by hydrogen bonding” , **Polymer**, 46: 3199-3209 (2005).
147. Rodriguez, D.E., Garcia, J.R., Vargas, E.R., “Synthesis and swelling characteristics of semi-interpenetrating polymer network hydrogels composed of poly(acrylamide) and poly(γ -glutamic acid)” , **Mater. Lett.**, 60: 1390-1393 (2006).
 148. Szilágyi, A., Zrínyi, M., “Temperature induced phase transition of interpenetrating polymer networks composed of poly(vinyl alcohol) and copolymers of N-isopropylacrylamide with acrylamide or 2-acrylamido-2-methylpropyl-sulfonic acid” , **Polymer**, 46: 10011–10016 (2005).
 149. Jabbari, E., Nozari, S., “Swelling behavior of acrylic acid hydrogels prepared by γ -radiation crosslinking of polyacrylic acid in aqueous solution” , **Eur. Polym. J.**, 36: 2685-2692 (2000).
 150. Jin, X., Hsieh, Y., “pH-responsive swelling behavior of poly(vinyl alcohol)/poly(acrylic acid) bi-component fibrous hydrogel membranes” , **Polymer**, 46: 5149-5160 (2005).
 151. Handbook of tables for organic compound identification 3rd ed. , **Crc Pres**, Hebrew University of Jerusalem, Israel, 432-433 (1967).
 152. Gudeman, L.F., Peppas, N.A., “pH-sensitive membranes from poly(vinyl alcohol)/poly(acrylic acid) interpenetrating Networks” , **J. Membrane Sci.**, 107: 239-248 (1995).
 153. Bajpai, S.K., Sonkusley, J., “Hydrogels for oral drug delivery of peptides: synthesis and characterization” , **J. Appl. Polymer Sci.**, 83: 1717-1799 (2002).
 154. Bajpai, S.K., “Swelling-deswelling behavior of poly(acrylamide-co-maleic acid) hydrogels” , **J. Appl. Polymer Sci.**, 80: 2782-2789 (2001).
 155. Khare, A.R., Peppas, N.A., “Swelling / deswelling of anionic copolymer gels” , **Biomaterials**, 16: 559-567 (1995).
 156. Katime, I., Novoa, R., Diaz de Apodaca, E., Mendizabal, E., Puig, J., “Theophylline release from poly(acrylic acid-co-acrylamide) hydrogels” , **Polymer Testing**, 18: 559-566 (1999).
 157. Fadiloğlu, S., Söylemez, Z., “Kinetics of lipase-catalyzed hydrolysis of olive oil” , **Food Res. Int.**, 30: 171-175 (1997).

EKLER

EK-1 pH=2,0; 4,0; 6,0; 8,0; 10,0; 12,0; Britton–Robinson tampon (BRT)
çözeltilerinin hazırlanması

2,3 mL asetik asit, 2,7 mL %85 lik fosforik asit ve 2,5 g Borik asit karıştırılıp saf su ile 1L ye tamamlandı. Bu işlem ile pH yaklaşık 2,5 olan tampon çözelti hazırlandı. Hazırlanan bu çözeltinin pH=2,0 oluncaya kadar ayarlama derişik HCl ile yapıldı.

pH=2,0 çözeltisinden yeterli miktarlarda alınarak ve ayarlama için 2,0 M NaOH çözeltisi kullanılarak pH=4,0, pH=6,0, pH=8,0, pH=10,0 ve pH=12,0 tampon çözeltileri hazırlandı.

Tüm ayarlamalar pH metre eşliğinde yürütüldü.

EK-2 pH=6,9 fosfat tamponunun hazırlanması

7,80 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 30,5 mL 1M NaOH çözeltisi karıştırılıp saf su ile 1L ye tamamlandı. Bu işlem ile pH yaklaşık 7,0 olan tampon çözelti hazırlandı. Hazırlanan bu çözeltide pH=6,9 olabilmesi için ayarlama 1M NaOH çözeltisi ile yapıldı.

Tüm ayarlamalar pH metre eşliğinde yürütüldü.

EK-3 pH=7,4 fosfat tamponunun hazırlanması

15,60 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 61 mL 1M NaOH çözeltisi karıştırılıp saf su ile 1L ye tamamlandı. Bu işlem ile pH yaklaşık 7,0 olan tampon çözelti hazırlandı. Hazırlanan bu çözeltinin pH=7,4 oluncaya kadar ayarlama 1M NaOH çözeltisi ile yapıldı.

Tüm ayarlamalar pH metre eşliğinde yürütüldü.

EK-4 Hidrojellerin zamana karşı ortalama % Ş değerleri

Çizelge.4.1. Hidrojellerin zamana karşı ortalama % Ş değerleri (37,0 °C, pH=7,4)

Hidrojel Zaman (saat)	PAA	PAA/PVA	P(AA-ko-AAm)	P(AA-ko-AAm)/PVA	PAAm/PVA	PAAm
0	0	0	0	0	0	0
1	270,0±1,9	162,0±2,3	130,0±2,6	118,0±2,0	117,0±2,5	116,0±1,9
2	394,0±2,0	287,0±2,5	230,0±1,8	198,0±2,2	180,0±2,6	169,0±2,1
3	500,0±1,8	412,0±2,7	320,0±2,3	293,0±2,5	249,0±2,2	207,0±2,4
4	630,0±1,6	518,0±3,2	410,0±1,9	383,0±2,8	300,0±2,8	241,0±2,6
5	738,0±2,0	611,0±2,8	500,0±2,5	478,0±2,7	345,0±2,1	264,0±1,8
6	840,0±2,5	698,0±2,5	590,0±2,0	555,0±3,2	378,0±2,6	282,0±2,4
7	910,0±2,8	777,0±2,3	680,0±2,4	630,0±2,5	397,0±3,1	293,0±2,9
8	980,0±2,1	827,0±2,8	750,0±3,1	677,0±2,2	419,0±2,7	306,0±1,8
9	1067,0±2,9	908,0±2,6	830,0±2,8	729,0±2,6	430,0±2,2	311,0±2,2
10	1150,0±2,8	982,0±3,4	900,0±2,5	757,0±1,8	438,0±2,8	315,0±2,7
11	123,0±2,7	1055,0±2,9	960,0±2,2	762,0±2,4	448,0±3,1	327,0±1,6
12	1309,0±2,6	1130,0±2,8	1032,0±2,9	780,0±2,6	459,0±2,8	332,0±2,2
13	1382,0±2,2	1234,0±3,1	1110,0±3,1	809,0±3,1	474,0±2,5	350,0±2,5
14	1450,0±3,5	1311,0±2,5	1178,0±2,6	827,0±2,3	486,0±2,6	361,0±1,9
15	1560,0±3,9	1366,0±2,7	1230,0±2,2	863,0±2,6	495,0±2,1	372,0±2,8
16	1610,0±3,0	1406,0±3,3	1280,0±2,9	879,0±1,7	502,0±2,9	385,0±2,2
17	1650,0±2,8	1450,0±2,8	1320,0±2,4	888,0±2,4	506,0±2,6	390,0±2,8
18	1680,0±2,8	1481,0±2,4	1358,0±1,9	901,0±2,8	512,0±3,2	392,0±2,1
19	1710,0±3,4	1519,0±2,9	1390,0±2,6	922,0±3,3	516,0±3,1	400,0±2,7
20	1730,0±3,4	1538,0±3,2	1410,0±3,3	927,0±2,6	521,0±2,7	401,0±2,3
21	1754,0±3,2	1580,0±2,5	1435,0±2,5	936,0±2,7	527,0±2,1	401,0±1,7
22	1770,0±3,5	1596,0±2,9	1458,0±2,8	947,0±1,6	531,0±3,2	402,0±2,4
23	1783,0±4,0	1613,0±3,3	1472,0±2,7	951,0±2,1	533,0±2,4	402,0±2,5
24	1792,0±4,4	1650,0±3,0	1490,0±2,3	953,0±2,7	536,0±2,7	404,0±2,9
25	1800,0±4,6	1660,0±2,5	1496,0±1,9	962,0±1,8	541,0±3,1	399,0±2,1
26	1803,0±4,0	1662,0±2,1	1500,0±2,6	963,0±2,2	543,0±2,2	414,0±2,6
27	1809,0±4,2	1664,0±2,9	1516,0±2,4	962,0±2,8	547,0±3,4	416,0±1,8
28	1810,0±4,2	1663,0±2,5	1518,0±1,9	962,0±3,3	551,0±3,2	417,0±2,2
29	1810,0±4,1	1664,0±3,2	1520,0±2,5	962,0±2,5	551,0±2,5	417,0±2,7
30	1810,0±4,2	1664,0±2,2	1520,0±2,8	962,0±2,3	551,0±2,2	417,0±2,4

EK-5 Hidrojellerin sıcaklığa karşı ortalama % Ş değerleri

Çizelge 5.1. Hidrojellerin sıcaklığa karşı ortalama % Ş değerleri
(pH = 7,4 , 24 saat)

Sıcaklık (°C)	Hidrojel	PAA/PVA	P(AA-ko-AAm)	P(AA-ko-AAm)/PVA	PAAm/PVA
4		465,0±1,7	218,0±2,4	355,0±2,1	120,0±2,7
20		1110,0±2,6	830,0±2,9	722,0±1,7	275,0±2,1
30		1418,0±2,0	1163,0±1,9	920,0±2,6	337,0±2,4
37		1650,0±2,5	1424,0±2,2	1012,0±2,1	404,0±2,7
40		1673,0±3,4	1528,0±3,2	1030,0±2,7	396,0±3,1
50		1580,0±2,9	1513,0±2,7	1011,0±2,5	380,0±3,0
60		1470,0±2,5	1425,0±3,0	912,0±2,4	-

EK-6 Hidrojellerin pH ya karşı ortalama % Ş değerleri

Çizelge.6.1. Hidrojellerin pH ya karşı ortalama % Ş değerleri
(37,0 °C, 24 saat)

Hidrojel pH	PAA/PVA	P(AA-ko-AAm)	P(AA-ko-AAm)/PVA	PAAm/PVA
2	307,0±1,8	171,0±2,2	109,0±2,1	270,0±2,6
4	754,0±1,4	538,0±2,3	308,0±2,9	291,0±2,5
6	1332,0±2,2	1218,0±3,3	748,0±2,3	324,0±3,1
7,4	1650,0±2,3	1423,0±2,9	953,0±2,1	404,0±3,4
8	1703,0±3,1	1486,0±3,4	992,0±2,7	446,0±3,0
10	1752,0±2,7	1575,0±2,1	1016,0±2,7	-
12	1476,0±3,0	1638,0±2,6	1010,0±3,2	-

EK-7 P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojellerinden zamana karşı toplam lipaz salım değerleri

Çizelge.7.1. P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojellerinden zamana karşı toplam lipaz salım değerleri (mg) (37,0 °C, pH=7,4)

Zaman (Saat)	Adsorpsiyon yoluyla immobilizasyon	CDI ile aktive ederek immobilizasyon
1	0	0
2	14,2	12,0
3	18,3	15,8
4	22,3	19,0
5	27,0	22,0
6	31,2	24
7	33,6	26,6
8	36,6	29,0
9	39,0	31,8
10	41,4	33,2
11	43,4	34,8
12	45,2	36,4
13	47,0	37,2
14	48,3	38,4
15	49,4	40,2
16	50,4	42,0
17	52,6	43,5
18	52,8	45,1
19	54,0	46,6
20	55,1	48,0
21	55,4	48,6
22	56,1	49,3
23	56,4	49,4
24	57,0	49,8

EK-7 (Devam) P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojellerinden zamana karşı toplam lipaz salım değerleri

Çizelge.7.1. (Devam) P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojellerinden zamana karşı toplam lipaz salım değerleri (mg) (37,0 °C, pH=7,4)

28	57,8	839,7
33	58,8	842,0
34	58,9	843,0
35	58,9	846,0
40	59,4	852,4
45	60,9	855,0
46	61,2	855,7
47	61,2	855,0
48	61,2	855,0

EK-8 P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojelinden tutuklu lipazın zamana karşı
% Salım değerleri

Çizelge.8.1. P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojelinden tutuklu lipazın zamana karşı
% Salım değerleri (37,0 °C, pH=7,4, M_{∞} =71,4 mg)

Zaman (Saat)	M_t (mg)	% Lipaz Salımı
0	0	0
1	4,0	5.6
2	15,2	21.3
3	23,9	33.4
4	40,0	56.0
5	48,0	67.2
8	57,9	81.1
10	61,8	86.6
12	63,9	89.5
16	66,7	93.4
20	68,7	96.2
22	69,6	97.5
24	71,4	100.0

EK-9 P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojelinden tutuklu lipazın zamana karşı serbestleşme kinetiği değerleri

Çizelge.9.1. P(AA-ko-AAm)/PVA hidrojelinden tutuklu lipazın zamana karşı serbestleşme kinetiği değerleri

Zaman (Dakika)	Int	$\ln(M_t/M_\infty)$
60	4,09	-2,88
120	4,79	-1,55
180	5,19	-1,09
240	5,48	-0,58
300	5,70	-0,40
480	6,17	-0,21
600	6,39	-0,14
720	6,58	-0,11
960	6,87	-0,07
1200	7,09	-0,04
1320	7,19	-0,03
1440	7,27	0

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : ÖZGÜNDÜZ, İrem
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 20.10.1979 Ankara
Medeni hali : Bekar
Telefon : 0 (312) 282 73 15
Faks :
e-mail : iremozgunduz@gmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Yüksek lisans	Gazi Üniversitesi /Kimya Bölümü	2006
Lisans	Gazi Üniversitesi/ Kimya Bölümü	2003
Lise	Cumhuriyet Lisesi	1997

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2002	Türk Standartları Enstitüsü	Stajyer

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

Hobiler

Kitap okumak, Takı tasarımı, Yüzmek.