

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

MEDİKAL UYGULAMALAR İÇİN SELÜLOZ JELİ ÜRETİMİ

YÜKSEK LİSANS

PINAR DURMAZ

Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Turgay SEÇKİN

TEMMUZ 2020

**T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

MEDİKAL UYGULAMALAR İÇİN SELÜLOZ JELİ ÜRETİMİ

YÜKSEK LİSANS

**Pınar DURMAZ
(36173613017)**

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Turgay SEÇKİN

TEMMUZ 2020

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasında beni motive eden ve tez çalışmalarım süresince, bilgi, tecrübe ve desteklerini esirgmeden bana yardımcı olan hocam Sayın Prof. Dr. Turgay SEÇKİN'e ve Prof.Dr.Süleyman KÖYTEPE'ye ve eş danışmanın Nülüfer KIVILCIM'a,

Sentezlenen selüloz temelli hidrojel örneklerinin biyouyumluluk testlerindeki yardımlarından dolayı Prof.Dr. Burhan Ateş'e ve Dr.Öğr. Üyesi Sevgi Balcıoğlu'na, antibakteriyel testlerdeki yardımlarından dolayı Dr.Öğr.Üyesi Seval Cing Yıldırım'a

Yaşamsal döngümün ikinci perdesindeki süreçte benden her türlü desteğini esirgemeyen eşim Turgut DURMAZ'a,

Bu tezin yazım aşamasında teknik desteğini esirgemeyen Kardeşim Doğan SERTDEMİR'e

Nolu proje ile desteklerinden ötürü İnönü Üniversitesi İÜBAP Birimine

Projeye yapmış olduğu katkılardan dolayı ILSAN Tekstil A.Ş'ne

teşekkür ederim.

Bu tez çalışması ILSAN Tekstil A.Ş. ve İnönü Üniversitesi ile birlikte yürütülen sanayi iş birliği projesi kapsamında gerçekleştirilmiştir. Projede atık pamuk liflerin değerli bir sanayi ürününe dönüştürülmesi konusu çalışılmıştır. Projede yapılan tüm çalışmalar ILSAN Tekstil A.Ş'ne aittir. Bu nedenle bir kısmının veya tamamının kullanılması izne tabidir.

ONUR SÖZÜ

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum “Medikal Uygulamalar İçin Selüloz Jeli Üretimi” başlıklı bu çalışmanın bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın tarafımdan yazıldığına ve yararlandığım bütün kaynakların hem metin içinde hem de kaynakçada yöntemine uygun biçimde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir, bunu onurumla doğrularım.

Pınar Durmaz

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ.....	i
ONUR SÖZÜ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER.....	4
2.1. Hidrojeller, Kimyasal Yapıları ve Genel Özellikleri.....	4
2.2. Hidrojellerin Sentez Yöntemleri.....	7
2.3. Hidrojellerin Kullanım Alanları.....	9
2.4. Hidrojellerin Sınıflandırılması ve Hidrojel çeşitleri.....	12
2.4.1. Sentetik Hidrojel Yapıları.....	13
2.4.2. Yarısentetik hidrojel yapıları.....	16
2.4.3. Doğal hidrojeller.....	17
2.5. Selüloz temelli Hidrojeller.....	18
2.5.1. Koagülasyon ile selüloz jelinin elde edilmesi.....	21
2.5.2. Jelleşme ile selüloz jellerinin oluşması.....	24
2.5.3. Selüloz Jellerin Aşı Polimerlerinin Hazırlanması.....	30
2.6. Hidrojellerin Biyomedikal Uygulamaları ve Hidrojel Temelli Yara Örtü Malzemeleri.....	34
2.7. Selüloz yapıli malzemelerin analiz yöntemleri.....	38
2.8. Amaç.....	44
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	47
3.1. Kullanılan Kimyasallar ve Ekipmanlar.....	47
3.2. Selüloz Temelli Jellerin Sentezi.....	47
3.3. Selüloz Temelli Hidrojellerin Karakterizasyonu.....	50
3.4. Selüloz Temelli Hidrojellerin Jel Karakteristiklerinin Belirlenmesi.....	52
3.5. Selüloz Hidrojel Yapılarının Sitotoksosite Özelliklerinin MTT (Hücre Canlılığı) Testi ile Ölçülmesi.....	53
4. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	55
4.1. Selüloz temelli hidrojellerin yapısal karakterizasyonu.....	56
4.2. Selüloz Hidrojel Yapılarının Sitotoksosite Özellikleri.....	71
4.3. Selüloz Hidrojel Yapılarının Antibakteriyel Özellikleri.....	72
5. SONUÇ VE TARTIŞMA.....	73
KAYNAKLAR.....	76
ÖZGEÇMİŞ.....	84

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Selülozik Aşı Polimerler.....	30
Çizelge 2.2. Selüloz yapıli malzemelerin analiz yöntemleri	38
Çizelge 2.3. Yaygın kullanılan termal analiz teknikleri.....	42
Çizelge 4.1. Çalışma kapsamında elde edilen Selüloz temelli hidrojel yapılarına ait elementel analiz sonuçları.	58



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.	Selüloz temelli hidrojel yapısı	2
Şekil 2.1.	Genelleştirilmiş jel yapısı	5
Şekil 2.2.	Monomerlerden çapraz bağlayıcı ajan yardımı ile jel sentezi.	7
Şekil 2.3.	Bazı önemli çapraz bağlayıcı molekül yapıları.	8
Şekil 2.4.	HEMA ve EDMA kullanarak polihidroksietilmetakrilat sentezi	8
Şekil 2.5.	Suda çözünebilir polimerlerin çapraz bağlanmasıyla hidrojellerin sentezi.	9
Şekil 2.6.	Hidrojellerin kullanım alanları	10
Şekil 2.7.	Negatif sıcaklık duyarlı PHG yapılar	14
Şekil 2.8.	Anyonik pH duyarlı PHG yapılar	14
Şekil 2.9.	farklı uyarıcılar karşısında etki-tepki veren jel ve hidrojel yapıların sentezinde kullanılabilecek monomerler.	15
Şekil 2.10.	İyonik etkileşimler ile oluşmuş jel yapının şematik gösterimi	16
Şekil 2.11.	PVA-Ferritin yapıların SEM görüntüleri a) Metanolde b) pH=9 da c) TEM görüntüsü	17
Şekil 2.12.	Yay şeklinde ferritin protein kabuğu ve ferritin nanoparçacığı ile PVA zinciri arasında bağ içeren hidrojin şematik gösterimi	18
Şekil 2.13.	Selülozun moleküler yapısı ve hidrojen bağlarının gösterilmesi.	19
Şekil 2.14.	Selüloz yapısından yola çıkarak elde edilebilecek önemli monomer yapıları	20
Şekil 2.15.	Selüloz çözeltisinden selüloz jel elde edilme yöntemi	21
Şekil 2.16.	Hidrojellerin fiziksel özellikleri üzerine aseton derişimi etkisi (DMAc/LiCl çözeltisi)	22
Şekil 2.17.	Hidrojellerin fiziksel özellikleri üzerine aseton derişimi etkisi (DMSO ve TEAC çözücü sistemlerinde)	23
Şekil 2.18.	NaOH/üre sisteminde selüloz çözülmesinin üç boyutlu grafiği	24
Şekil 2.19.	LiOH/üre sisteminde selüloz çözülmesinin üç boyutlu grafiği	25
Şekil 2.20.	Alkali ile selülozun çözünme mekanizması	25
Şekil 2.21.	Sellozun DMAc/LiCl sisteminde çözülmesi	26
Şekil 2.22.	Alkali ortamda selülozun çözülmesi	27
Şekil 2.23.	DSC eğrileri	27
Şekil 2.24.	Selüloz çözünürlüğü (S) ve üre derişim değeri ile ilişkisi (1,5 M ve %6 w/w NaOH) değerlerine göre değışimi.	28
Şekil 2.25.	Selüloz molekülleri ile iyonik sıvı arası etkileşim mekanizması.	29
Şekil 2.26.	İyonik sıvıda çözülme mekanizması	29
Şekil 2.27.	Koaservasyon mekanizması a) Yağımsı damlalar emülsiyon etrafında hareket ederler b) koseravasyon çözeltisi ayrılır c) koaservat merkezi sarar d) sürekli çapraz bağlı faz oluşur.	31

Şekil 2.28.	Selüloz-g-PDMAEMA koerservat misel oluşum mekanizması a) Kopolimerlerin pH davranışları, b) Sıcaklık davranışları ve NMR sonuçları	32
Şekil 2.29.	Selüloz aşılama mekanizması	33
Şekil 2.30.	Selüloz graft polimer hazırlama yöntemleri	33
Şekil 2.31.	FTIR-ATR ölüm mekanizması	39
Şekil 2.32.	Mikrokristalin selüloz yapısına ait FTIR spektrumu.	41
Şekil 2.33.	Farklı baz derişimleri ile elde edilen selüloz jellerinin XRD kırınım değışimleri	44
Şekil.3.1.	Seluloz kaynağı olarak iplik fabrikası proses atıkları	48
Şekil 3.2.	Yara örtü malzemesi olarak kullanılacak jeller	49
Şekil 4.1.	Tez kapsamında karakterizasyon aşamalarında kullanılan cihazlar	51
Şekil 4.1.	Tekstil fabrikası atıklarından elde edilen hidrojel yapılarının fotoğrafı	55
Şekil 4.2.	Çalışma kapsamında elde edilen selüloz temelli hidrojel yapılarına ait FTIR spektrumları	57
Şekil 4.3.	Çalışma kapsamında elde edilen selüloz temelli hidrojel yapılarına ait X-ray spektrumları	58
Şekil 4.4.	P-001 örneğine ait optik mikroskop görüntüleri. (a: 5X, b: 10x, c: 20x ve d: 50x)	59
Şekil 4.5.	P-002 örneğine ait optik mikroskop görüntüleri. (a: 5X, b: 10x, c: 20x ve d: 50x)	60
Şekil 4.6.	P-003 örneğine ait optik mikroskop görüntüleri. (a: 5X, b: 10x, c: 20x ve d: 50x)	60
Şekil 4.7.	P-004 örneğine ait optik mikroskop görüntüleri. (a: 5X, b: 10x, c: 20x ve d: 50x)	61
Şekil 4.8.	P-001 örneğine ait farklı büyötmelerde SEM analiz sonuçları	62
Şekil 4.9.	P-002 örneğine ait farklı büyötmelerde SEM analiz sonuçları	63
Şekil 4.10.	P-003 örneğine ait farklı büyötmelerde SEM analiz sonuçları	64
Şekil 4.11.	P-004 örneğine ait farklı büyötmelerde SEM analiz sonuçları	65
Şekil 4.12.	P-001 örneğine ait farklı büyötmelerde AFM analiz sonuçları	66
Şekil 4.13.	P-001 örneğine ait farklı büyötmelerde AFM analiz sonuçları.	67
Şekil 4.14.	P-002 örneğine ait farklı büyötmelerde SEM analiz sonuçları.	68
Şekil 4.15.	Çalışma kapsamında elde edilen selüloz temelli hidrojel yapılarına ait DTA termogramları	68
Şekil 4.16.	Çalışma kapsamında elde edilen selüloz temelli hidrojel yapılarına ait DSC termogramları	69
Şekil 4.17.	Çalışma kapsamında elde edilen selüloz temelli hidrojel yapılarına ait şişme sonuçları	70
Şekil 4.18.	Hidrojellerin biyoyumluluk testi sonucunda elde edilen hücre görüntüleri (a; Kontrol grubu 200x, b;	71

	Kontrol grubu 400x, c; Selüloz jeli 200x ve d; Selüloz jeli 400x)	
Şekil 4.19.	Escherichia coli üzerinde gentamisin katkılı P-001 selüloz hidrojeline ait zon çapı	72
Şekil 5.1.	P-001 yapılı selüloz temelli hidrojele ait AFM ve FTIR sonuçları.	74
Şekil 5.2.	P-002 yapılı selüloz temelli hidrojele ait AFM ve FTIR sonuçları.	74



SİMGELER VE KISALTMALAR

AFM	: Atomik Kuvvet Mikroskobu
ATRP	: Atom Transfer Radikal Polimerizasyonu
DLS	: Dinamik ışın saçınımı
DMAc	: <i>N,N</i> -dimetil asetamit
DMF	: <i>N,N</i> -dimetilformamid
DSC	: Diferansiyel Taramalı Kalorimetre
DTA	: Diferansiyel Termal Analiz
EDMA	: Etilenglikoldimetakrilat
FTIR	: Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
HEMA	: Hidroksietilmetakrilat
IL	: İyonik sıvı
IPN	: İnterpenetring Network
IR	: Kızılötesi
NMR	: Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi
P-001	: Ham pamuk ünitesinden elde edilen selüloz jeli
P-002	: Ring penye ünitesinden elde edilen selüloz jeli
P-003	: Ring kompaktör ünitesinden elde edilen selüloz jeli
P-004	: open-end ünitesinden elde edilen selüloz jeli
PEDAAm	: Polietilenglikol diakrilamit
PHEMA	: Polihidroksietil metakrilat
PNIPAAm	: Poli-N-izopropilakrilamit
PVA	: Polivinil alkol
PVP	: Polivinil pirolidon
ROP	: Halka açılma polimerizasyonu
RP	: Radikalik polimerizasyon
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu
SLS	: Statik ışın saçınımı
STM	: Taramalı Tünelleme mikroskobu
TGA	: Termo Gravimetrik Analiz
TMA	: Termomekanik analiz
UV	: Ultraviyole spektroskopisi
X-ray	: X ışınları spektroskopisi

ÖZET

Yüksel Lisans Tezi

MEDİKAL UYGULAMALAR İÇİN SELÜLOZ JELİ ÜRETİMİ

Pınar DURMAZ

İnönü Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Fizikokimya Anabilim Dalı

84 + x sayfa

2020

Danışman: Prof. Dr. Turgay SEÇKİN.

Bu çalışma kapsamında tekstil endüstrisinde önemli bir problem olan üretim atıklarının yeniden üretime dahil edilmesi ve katma değeri yüksek bir medikal ürüne dönüştürülmesi amaçlanmıştır. Yapısal olarak büyük oranda selüloz içeren tekstil endüstri atıklarından sürdürülebilir kaynakların kullanılması çerçevesinde, biyobozunur ve pek çok biyomedikal uygulamada kullanılabilecek yenilikçi yapılarının sentezlenmesi temel amaç olarak saptanmıştır. Özellikle günümüzde ilaç taşıyıcı sistemler, yara örtü malzemeleri, doku ve hücre destek materyalleri gibi biyomedikal uygulamalarda kullanılabilecek selüloz temelli jeller sentezlenecektir. Bu yapılarda yüksek biyoyuymuluk söz konusu olacağından hazırlanacak olan selüloz temelli jellerin sensör, enzim immobilizasyon matrisi, ilaç taşıyıcı sistem ve yara örtü malzemesi olarak kullanılabilirlikleri araştırıldı. Sentezlenen bu yapıların biyoyuymuluk ve biyobozunurluk özellikleri incelendi. Çalışma kapsamında sentezi düşünülen selüloz temelli yapıları içeren sistemler diğer polimerlere göre daha çevre dostu ve biyoyumlu özellikler gösterdi.

Çalışmada elde edilecek yapılarda özellikle yapısal biyoyuymuluğu arttırmak ve yüzey etkisini sağlamak için yüzey modifikasyonları gerçekleştirildi. Yüzey modifikasyon işlemlerinde iyonik sıvılar ve diğer azeotropik çözeltiler yanında bakır tuzları da denendi.

Elde edilen selüloz jellerin analizleri FTIR, NMR ve elementel analiz teknikleri ile yapıldı. Termal özellikleri DTA, TGA ve DSC teknikleri ile incelendi. Yüzey analizleri AFM, sıvı temas açısı ve SEM teknikleri ile sağlandı. Sentezlenen polimerik yapıların öncelikle biyoyuymulukları in vitro olarak MCF 5 hücreleri ile tespit edildikten sonra farklı uygulama alanları olarak yara örtü malzemesi uygulanabilirliği test edildi. Yüzey modifiye edilmiş yapı olarak ise doku iskelesi ve ilaç taşıyıcı olarak uygulanabilirliği gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Selüloz, Hidrojeller, Tekstil endüstri atıkları, Biyomalzemeler, Antibakteriyel malzemeler.

ABSTRACT

Master Thesis

PRODUCTION OF CELLULOSE GEL FOR MEDICAL APPLICATION

Pınar DURMAZ

Inonu University
Graduate School of Nature and Applied Sciences
Department of physical chemistry

84 + x sayfa

2020

Supervisor: Prof. Dr. Turgay SEÇKİN

Within the scope of this study, it is aimed to include the recycle of wastes that is an important problem in the textile industry, by converting them into a high value added medical product. In this framework, by using sustainable resources from textile industry cotton wastes which contain a large amount of cellulose in the structure. The synthesis of innovative structures that are biodegradable and usable in many biomedical applications have been determined as the main goal. Especially today, cellulose-based gels that can be used in many biomedical applications such as drug delivery systems, dressing materials, tissue and cell support materials since there are high biocompatibility in these type of structures. It is possible to use cellulose-based gels as sensors, as enzyme immobilization matrices, as drug delivery systems and as wound dressing materials. The biocompatibility and biodegradability properties of these synthesized structures examined. Systems containing cellulose-based structures showed more environmentally friendly and biocompatibility among other polymers.

In order to increase the structural biocompatibility and provide surface effect, surface modifications carried out. Furthermore ionic liquids and other azeotropic solutions, including copper salts were also used in surface modification processes.

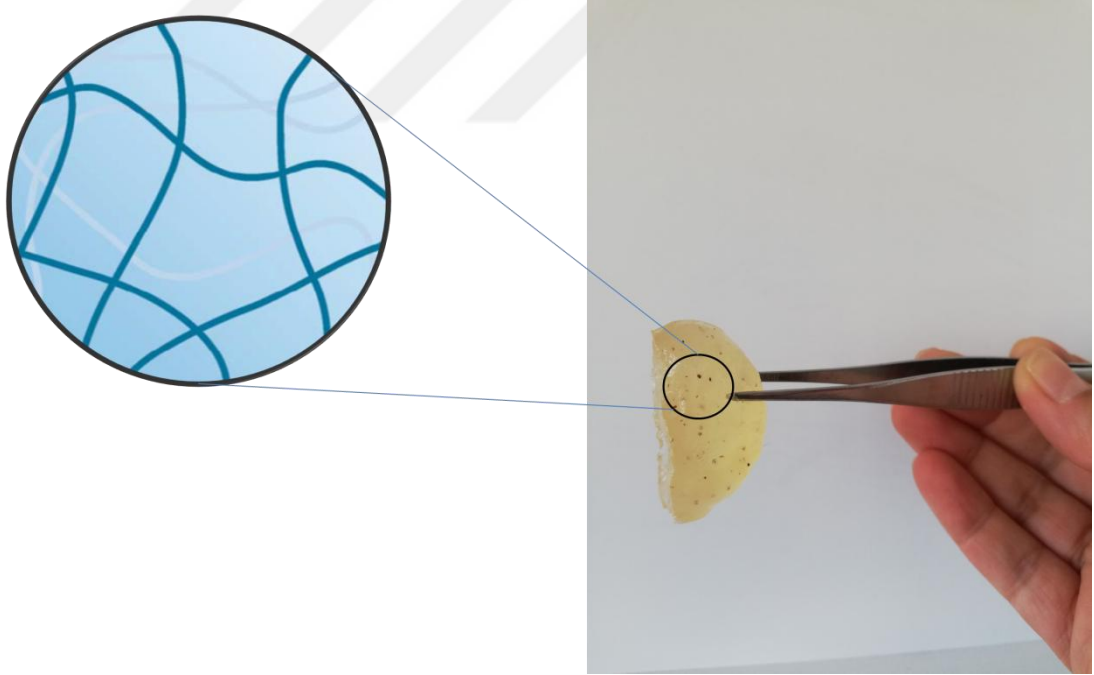
The structural analysis of the obtained cellulose gels were done by FTIR, NMR and elemental analysis techniques. Thermal properties examined with DTA, TGA and DSC techniques. Surface analyzes provided with AFM, liquid contact angle and SEM techniques. The biocompatibility of the synthesized polymeric structures was determined with MCF 5 cells in vitro, wound dressing material applicability was tested as different application areas. As a surface modified structure, its applicability as tissue scaffold and drug carrier was proven.

Keywords: Cellulose, Hydrogels, Textile industry wastes, Biomaterials, Antibacterial materials.

1. GİRİŞ

Modern insanın günümüz dünyasında malzeme alanındaki talep ve beklentileri giderek artmaktadır. Özellikler yoğun bir iş temposuyla beraber artan bu malzeme talebi ve malzeme kullanımı doğal kaynakların kısıtlanmasına ve bazı önemli çevre problemlerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Özellikle otomotiv, tekstil, inşaat, sağlık ve gıda endüstrilerinde dünya genelindeki insan sayılarındaki artışa bağlı olarak yoğun bir tüketim dikkati çekmektedir. Artan bu tüketim talebi üretim fazlalıklarının, üretim artıklarının ve tüketim fazlalıklarının ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Her üç fazlalıkta çevrenin giderek daha çok kirlenmesine ve yaşanacak dünya alanının kısıtlanmasına yol açmaktadır. Özellikle çok yoğun nüfusa sahip olan ülkelerde bu değişim daha dramatik yaşanmaktadır. Çünkü günümüz dünyası küresel bir üretim havuzuna dönüşmüş olup nüfusu fazla olan ülkelerde ucuz olan iş gücünden kaynaklı olarak temel üretimin büyük çoğunluğu o bölgelere yığılmıştır. Üretimin çok olduğu bu bölgelerde hızlı üretim ve doğal kaynakların hızlı tüketimi sonucunda çevre problemleri de daha hızlı bir şekilde artmaktadır. Bu alanda önemli bir diğer gerçek ise günümüz dünyasında kullanılan polimerik malzemelerin büyük çoğunluğunun petrol menşeli yapılar olmasıdır [1]. Özellikle yaygın kullanılan polimerik malzemelerin başında polietilen, polipropilen, polivinilklorür, naylon türü polimerik yapılar, poliesterler ve poliüretan yapılar gelmektedir. Bu tip yapılar çoğunlukla petrol kaynaklı ve yenilenebilir olmayan malzemelerden üretilmektedir. Petrol ise günümüzün en önemli kaynaklarından biri olmasına rağmen mevcut rezervi oldukça sıkıntılıdır. Bu nedenle yapılan akademik çalışmalarda yenilenebilir kaynaklardan ve mevcut atıklardan değerli polimerik yapıların üretilmesi hedeflenmektedir. Bu bağlamda günümüzdeki modern teknolojilerin ihtiyaçlarını karşılayabilecek yeni nesil ve üstün özellikli polimerik yapıların geliştirilmesi günümüz polimer kimyacılarının önemli hedefleri arasındadır [1-4]. Modern teknolojik uygulamalarına bakıldığında elektronik endüstrisinde ileri elektriksel özelliklere sahip polimerik yapılar, otomotiv endüstrisinde mekanik özellikleri iyileştirilmiş polimerik yapıların geliştirilmesi, sağlık endüstrisinde antibakteriyel özelliği iyileştirilmiş, antiviral özellikli ve süper absorban niteliği geliştirilmiş polimer ve hidrojenlerin sentezi önem arz etmektedir [2-9]. Ayrıca gıda endüstrisinde mevcut

gıdaların bozulmasını geciktirecek gaz bariyer özellikli ambalaj malzemeleri dikkat çekmektedir. Genel olarak düşünüldüğünde temel endüstrinin ihtiyacını karşılayabilecek üretim maliyetlerini düşürebilecek, üretim kolaylığı sağlayabilecek ve dünyanın kıt kaynaklarını azaltmayan malzemelerin geliştirilmesi oldukça önem arz etmektedir. Günümüzde bu amaç doğrultusunda polilaktik asit, poliglikolik asit ve polihidroksibütirik asit gibi yenilenebilir kaynaklardan polimerler üretilmektedir. Ancak bu tip yapılar modern uygulamalar için gerekli mekanik, termal ve kimyasal kararlılığa sahip değildir. Modern teknolojinin ihtiyaçlarını karşılayabilmek için daha üstün özellikli ve daha kolay üretilen polimerik yapılara ihtiyaç giderek artmaktadır. Selüloz ise doğada en çok bulunan kaynaklardan bir tanesidir [10-21] . Direkt olarak kullanılabildiği gibi geridönüşümde oldukça uygun bir materyaldir. Önemli bir yenilenebilir kaynak olarak pek çok bitomedikal uygulamada kullanılabilmektedir [21-34]. Selüloz yapıları farklı çapraz bağlayıcılar ile fiziksel yada kimyasal olarak bağlanarak selüloz jellerine dönüştürülebilir [25-45]. Bu nedenle doğal yenilenebilir ve biyouyumluluğu yüksek selüloz jelleri tıbbi ve endüstriyel pek çok uygulamada başarı ile kullanılabilir [46-62].



Şekil 1.1. Selüloz temelli hidrojel yapısı

Bu çalışma kapsamında da modern dünyanın en önemli hammaddelerden biri niteliğindeki selülozun bir endüstri atığının değerlendirilerek medikal alanda yenilikçi ürünler olarak kullanılabilirliği araştırılmıştır. Özellikle çok yaygın olan ve çok yüksek

Üretim kapasitesine sahip olan tekstil endüstrisinde çok fazla atık kumaş, kırıntı, lif ve elyaf bulunmaktadır. Bu yapılar eğer aktif olarak değerlendirilmezlerse hem doğada birikerek önemli evre sorunlarına neden olmakta hem de önemli bir hammaddenin kaybolmasına yol açılmaktadır. Bu kaybın engellenebilmesi için tez kapsamında aktif üretim yapan bir tekstil fabrikasından atık olarak nitelendirilen kumaş kırıntı ve elyaf atıkları toplanmıştır. Bu atıklar temel bileşen olarak pamuk menşeli olduğundan büyük çoğunluğu selülozdan oluşmaktadır. Genel olarak selüloz atığı olarak nitelendirilmektedir. Bu alışma kapsamında da bu atıkları değerlendirebilmek adına medikal hidrojellere (şekil 1.1) dönüştürülerek yenilikçi bir ürün geliştirilmeye çalışılmıştır. Yöntem olarak öncelikle iki adımlı bir prosedürle hidrojelin üretilmesi, elde edilen hidrojel yapılarının ise önce yapısal karakterizasyonlarının daha sonra morfolojik ve reolojik özelliklerinin incelenmesi gerçekleştirilmiştir. Yapısal karakterizasyonlar IR, elementel analiz ve XRD gibi tekniklerle gerçekleştirilirken morfolojik zellikler SEM , AFM, Optik mikroskop gibi teknikler kullanılarak aydınlatılmıştır. Elde edilen bu jellerin şişme, optik geçirgenlik gibi diğer önemli özellikleri ise UV spektroskopisi kullanılarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak tekstil fabrikası lokasyonu dahilinde dört farklı bölgeden alınan atık yapılar kullanılarak belirgin bir şişme kapasitesine sahip medikal alanda kullanılabilecek şeffaf, doğal ve sperabsorban özelliğinde hidrojel malzemeleri yapısal olarak tasarlanmıştır. Elde edilen hidrojel yapıların süper absorban özelliği kullanılarak yapılarına gentamisin absorbe edilerek antibakteriyel özellikli jel yapıları hazırlanmıştır. Bu nedenle elde edilen antibakteriyel özellikli jellerin açık yaralardaki enfeksiyonların önlenmesinde ve yaranın dış etkenlerden korunmasında kullanılabilecek bir yara örtü malzemesi olarak uygulama potansiyeli olabileceği öngörülmektedir.

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1. Hidrojeller, Kimyasal Yapıları ve Genel Özellikleri

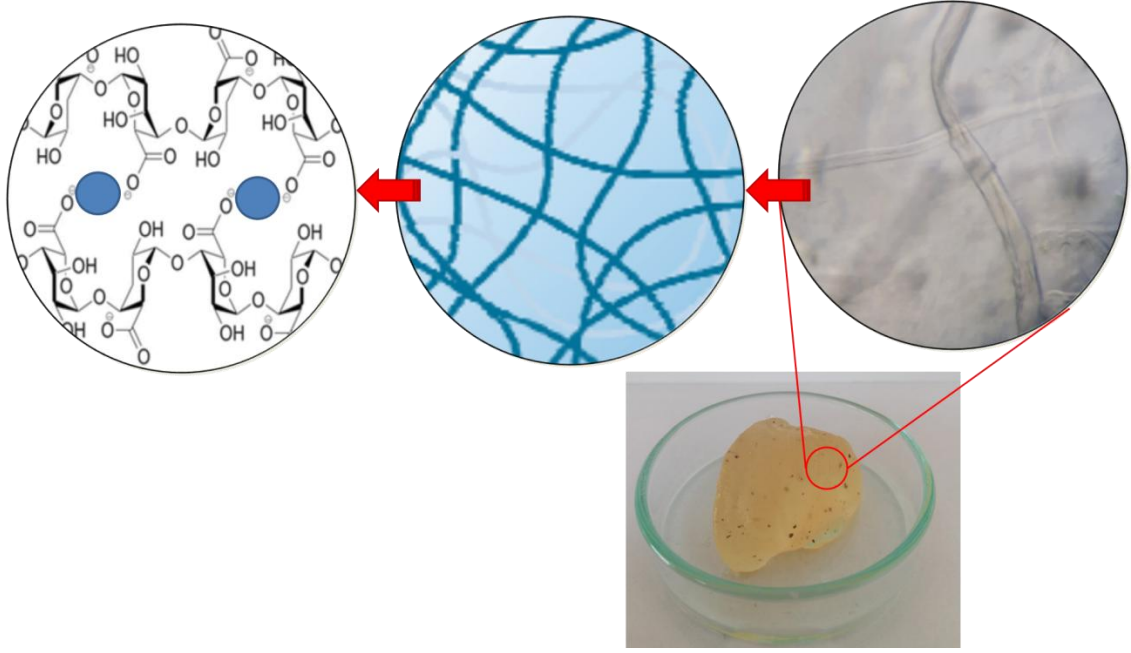
Ağ yapılı bir maddenin çözücü molekülleri ile şişmiş haline jel adı verilir [2]. IUPAC tanımına göre ise jel sıvı olmayan koloidal yapı veya polimerik ağ yapı olup sıvı ile hacimsel değişim gösterir. Jel yapı çapraz bağlı yapı olup kararlı halde iken akışkanlık göstermez [3-5]. Jelin ağırlığının büyük kısmını sıvı oluşturur [5-9]. Ancak jeller, katı gibi davranır ve üç boyutlu ağ yapı özelliğini sıvıda gösterir.

Jel yapıda;

- Kovalent polimer ağ yapı, örneğin ağ yapı polimerlerin çapraz bağlanması veya doğrusal olmayan polimerleşme ile oluşur,
- Polimer ağ yapı zincirler arası hidrojen bağları, kristalleşme, heliks oluşumu, kompleksleşme vb. etkileşimler ile oluşur,
- Polimer ağ yapı blok kopolimerlerin camsı geçiş noktalarının birleşmesi ile oluşur,
- Tabakalı yapılar örneğin, sabun jeller, fosfolipitler ve killer vb. yapılar bulunmaktadır.

Hidrojel, jel yapıda şişme su ile oluştuğunda kullanılan terminolojidir [2-4]. Hidrojel ağ yapıda polimerler hidrofilik olup yüksek soğurganlık özelliğine sahiptir ve % 99.9 kadar su içerebilen doğal veya sentetik polimerdir [4-6]. Hidrojeller yapısal olarak esnek olup içerdiği su nedeniyle doğal dokuya benzerlik gösterir.

Hidrojeller genellikle hidrofilik karakterdeki poli(akril amit) , poli(vinil alkol), sodyum poliakrilat, akrilat polimerleri ve kopolimerler yapılarından oluşabileceği gibi selüloz, nişasta, pektin, aminopektin gibi hidrofilik karakterli doğal polimerik yapılardan da oluşabilir [2-9].



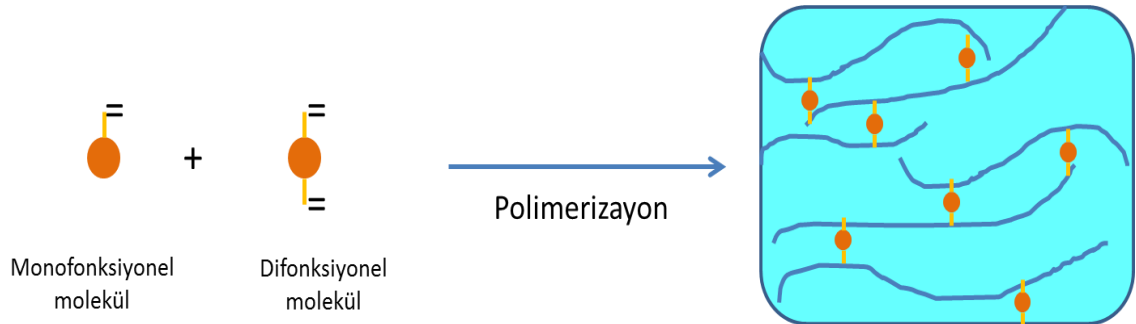
Şekil 2.1. Genelleştirilmiş jel yapısı

Yüksek su içeriği nedeniyle hidrojeller, gözeneklilik ve yumuşaklık, ve ayrıca doğal canlı dokuyu oldukça benzer bir şekilde taklit edebilmesiyle diğer bir çok sentetik biyometaryel sınıflarından ayrılırlar. Hidrojeller kimyasal olarak stabil olabilirler veya bozunur veya sonunda parçalanır ve çözünür olabilirler. Eğer moleküler karışıklıklar ve/veya iyonik, Hidrojen bağı veya hidrofobik kuvvetler gibi sekonder kuvvetler bağlantı oluşumunda ana rol oynarsa, bu hidrojeller “tersinir” veya “fiziksel” jel olarak adlandırılırlar [2]. Fiziksel hidrojeller genellikle tersinirdirler ve pH, solüsyonun iyonik kuvveti veya sıcaklık gibi çevresel şartların değişmesi bu hidrojellerin çözünmesine imkan sağlar. "Kalıcı" veya "kimyasal" jellerde, farklı makromoleküler zincirleri birleştiren kovalent bağlar ağı, kuru halde veya çözelti içinde çapraz bağlanan polimerler ile elde edilebilir. Bu jeller yapılarındaki fonksiyonel grupların doğasına bağlı olarak şarj edilebilir (yükü) veya edilemez (yüksüz) olabilirler. Yüklü hidrojeller, genellikle, pH değişikliklerine bağlı olarak şişmede değişiklikler sergiler ve bir elektrik alanına maruz kaldıklarında şekil değişiklikleri yaşayabilecekleri bilinmektedir. Kimyasal hidrojeller yaygın olarak iki farklı şekilde hazırlanır: bir hidrofilik monomerin çok işlevli bir çapraz bağlama maddesi varlığında polimerize edildiği veya suda çözünebilir polimerlerin doğrudan çapraz bağlanmasıyla "üç boyutlu polimerizasyon" şeklinde olabilir.

Polimerizasyon genellikle benzoil peroksit, 2,2-azo-izobütironitril (AIBN) ve amonyum peroksidisülfat gibi serbest radikal oluşturucu bileşikler veya UV-, gama veya elektron ışını radyasyonu kullanılarak başlatılır. Bununla birlikte, üç boyutlu polimerizasyon genellikle önemli seviyelerde artık monomerleri içeren materyaller ile sonuçlanır ve bu nedenle bu malzemelerin saflaştırılması, reaksiyona girmemiş monomerler genellikle toksik olduğundan ve sürekli olarak hidrojellerden ayrılabilirdiklerinden dolayı gerçekteştirilmelidir. Kalıntı monomerleri içeren hidrojellerin saflaştırılması tipik olarak fazla suya ekstraksiyon ile gerçekteştirilir ve tamamlanması birkaç hafta sürebilir. Saflaştırma sürecini iyileştirmek veya önlemek için kullanılabilecek çok sayıda yaklaşım vardır. Birinci olasılık, mümkün olan en yüksek monomer dönüşüm derecelerine yol açan ilave işlemlerin kullanılmasıdır; bu, üç-boyutlu polimerizasyonun yapılması ve ardından müteakip polimerizasyon sonrası kürlenmenin gerçekteştirilmesiyle elde edilebilir. Alternatif olarak, oligomerler veya makromonomerler gibi üç boyutlu polimerizasyon için kullanılan toksik olmayan monomerlerin seçimi bir çözüm olabilir. Hazır su bazlı polimerlerin çapraz bağlanmasıyla sentezinden sonra hidrojellerin arıtılması ihtiyacından kaçınmak da mümkündür. Poli (akrilik asit), poli (vinil alkol), poli (vinilpirolidon), poli (etilen glikol), poliakrilamid ve bazı polisakkaridler gibi suda çözünür polimerler hidrojelleri oluşturmak için kullanılan en yaygın sistemlerdir. Bu suda çözünür polimerler toksik değıldir ve çeşitli farmasötik ve biyomedikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır ve bu nedenle, bir saflaştırma aşamasına olan ihtiyacı ortadan kaldırarak sistemden çıkarılması gerekmez. Gama ışınları içeren sulu bir hidrofilik polimer çözeltisi gibi radyasyona bağılı çapraz bağlanma, bir hidrojenin eş zamanlı oluşumuna ve sterilizasyonuna izin verir. Bazı çalışmalarda doğıal polimerlerin (jelatin veya agar gibi) çapraz bağlanması ve yarada kullanılan steril hidrojellerin üretimi için gama radyasyonu ile çapraz bağlanan sentetik polimerler (PVP) veya poli (vinil alkol) (PVA) kullanmışlardır. Halen hidrojelleri “Kikgel” ve “Aqua-gel” yara sargıları olarak üretilmekte ve pazarlanmaktadır. Son zamanlarda hazırlanan bazı hidrojeller, termal işlem veya mikrodalga ışıması kullanarak sulu çözeltilerdeki hazır suda çözünebilir.

2.2. Hidrojellerin Sentez Yöntemleri

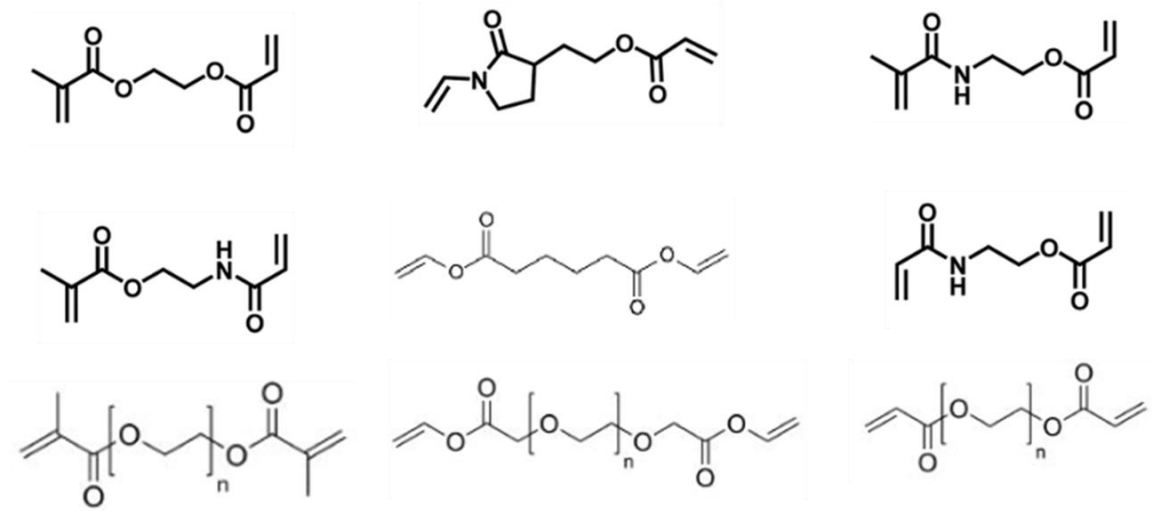
En genel hali ile hidrojellerin sentezinde monomerlerden hidrojel sentezi veya polimerik yapıların çapraz bağlanması ile hidrojel sentezi olarak iki temel yöntem bulunmaktadır [2]. Hidrojellerin sentezinde genel olarak iki temel yöntem sıkça belirtilmiş olsada literatürde uygulanan pek çok yöntem bulunmaktadır. Monomerlerden hidrojel sentezinde bir çapraz bağlayıcı ajan yanında polimerizasyon süreci yürütülür. Bu süreç dahilinde polimer zincirleri arasına giren çapraz bağlayıcı gruplar nedeni ile ağ yapılı çapraz bağlı bir polimer yapısı oluşur. Bu yapı çapraz bağlayıcı miktarına bağlı olarak yumuşak yada sert karakterli olabilir [62-70]. Eğer çapraz bağlı gruplar arasında bulunan polimer zincirinin molekül kütlesi 2000 yada daha aşağıda ise elde edilen yapı sert ve gözenekli polimer niteliğindedir. Ancak bu polimer fragmanının molekül kütlesi 2000 değerinin üzerinde ise elde edilen yapı yumuşak jel özellikleri gösterir. Bu jel yapısında bağlı gruplar hidrofilik karakterde ise elde edilen nihai ürün hidrojel özelliğindedir. Monomerlerden hidrojel sentezinde genellikle olefinik monomerlerin divinil yapılı çapraz bağlayıcılar ile polimerizasyonu oldukça yaygındır (Şekil 2.2.).



Şekil 2.2. Monomerlerden çapraz bağlayıcı ajan yardımı ile jel sentezi

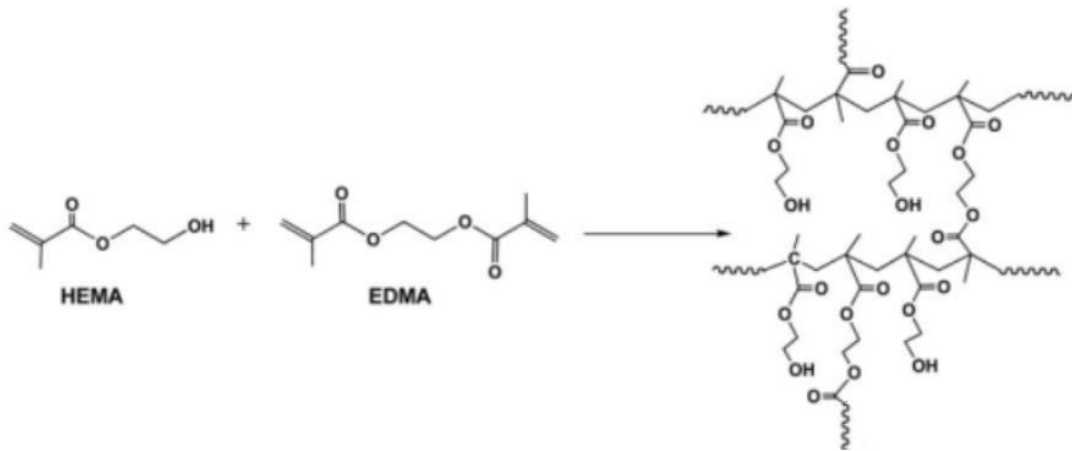
Çapraz bağlayıcı olarak divinil benzen, divinil yapılı akrilatlar, dimaleikamin yapılı moleküller yada diglisidil eter yapıları sıkça kullanılır. Bu tip sistemlerde çapraz bağlayıcı yapısındaki fonksiyonel grup sayısı ikiden fazlada olabilir. Fonksiyonel grup sayısının artması ile üç boyutlu ağ yapıların oluşum olasılığında artar [71-80]. Elde edilen jel yada hidrojinin iki boyutlu bir yapıdan üç boyutlu bir yapıya dönüşmesi daha kolay olur. Bu sayede elde edilen jel yapısının mekanik dayanımı ve kararlılığı artar. Şekil 2.3’de jel sentezinde sıkça kullanılan bazı çapraz bağlayıcı grupların kimyasal yapısı

görülmektedir. Çapraz bağlayıcı molekülün reaktivitesi ve sterik yapısı oluşacak hidrojel boşluklarının ve hidrofilikliğin değişmesine neden olduğu için oldukça önemlidir.



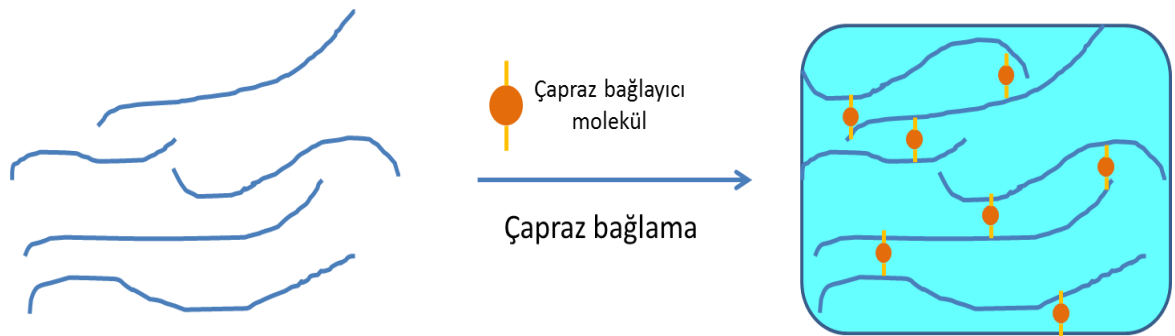
Şekil 2.3. Bazı önemli çapraz bağlayıcı molekül yapıları

Monomer yarılarından hidrojel sentezine en iyi örnek kontak lens olarak kullanılan polihidroksietilmetakrilat (PHEMA) yapılarının sentezidir (Şekil 2.4). bu sentezde biyoyumluluğu yüksek bir polimerik yapı elde edebilmek için monomer olan hidroksietilmetakrilat (HEMA) monomeri etilenglikoldimetakrilat (EDMA) çapraz bağlayıcı ajanı yanında polimerize edilmektedir. Bu sayede oldukça esnek, transparan ve biyoyumlu bir hidrojel yapısı elde edilebilir.



Şekil 2.4. HEMA ve EDMA kullanarak polihidroksietilmetakrilat sentezi

Hidrojelleri sentezlemek için alternatif bir yöntem ise hidrofilik polimerik yapıların kullanılmasıdır. Bu yöntemde, poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) ve poli(vinil alkol) gibi suda çözülebilen spesifik polimerlerin sulu çözeltileri, oda sıcaklığında karıştırılır ve çapraz bağlama işlemi, yüksek sıcaklıkta ısıtılma işlemi ile elde edilir. Otoklavlama veya mikrodalga radyasyonu yoluyla sentezlenebilir. Hem radyasyon hem de termal çapraz bağlama yöntemleri ucuz ve güvenlidir. Ayrıca bir saflaştırma aşaması gerektirmez. Uygun bir hidrofilik polimer kombinasyonu kullanıldığında steril hidrojellere yol açar. Hidrojellerin sentezi, özellikleri ve uygulamaları üzerine odaklanmış çok sayıda orijinal makale, akademik değerlendirme ve monograflar bulunmaktadır [2-4]. Bu çalışmada, çoğunlukla 'kimyasal' hidrojeller ve biyomedikal alanlardaki potansiyel ticari uygulamaları hakkındaki patent literatürünü dikkate alacaktır. Önemli sayıda patent ve ticari ürünün gösterdiği gibi, hidrojel uygulamalarının ana alanları kontakt lensler, yara sargıları, ilaç verme sistemleri, doku mühendisliği ve hijyen ürünleridir; Bunlar bu incelemede ele alınacaktır.

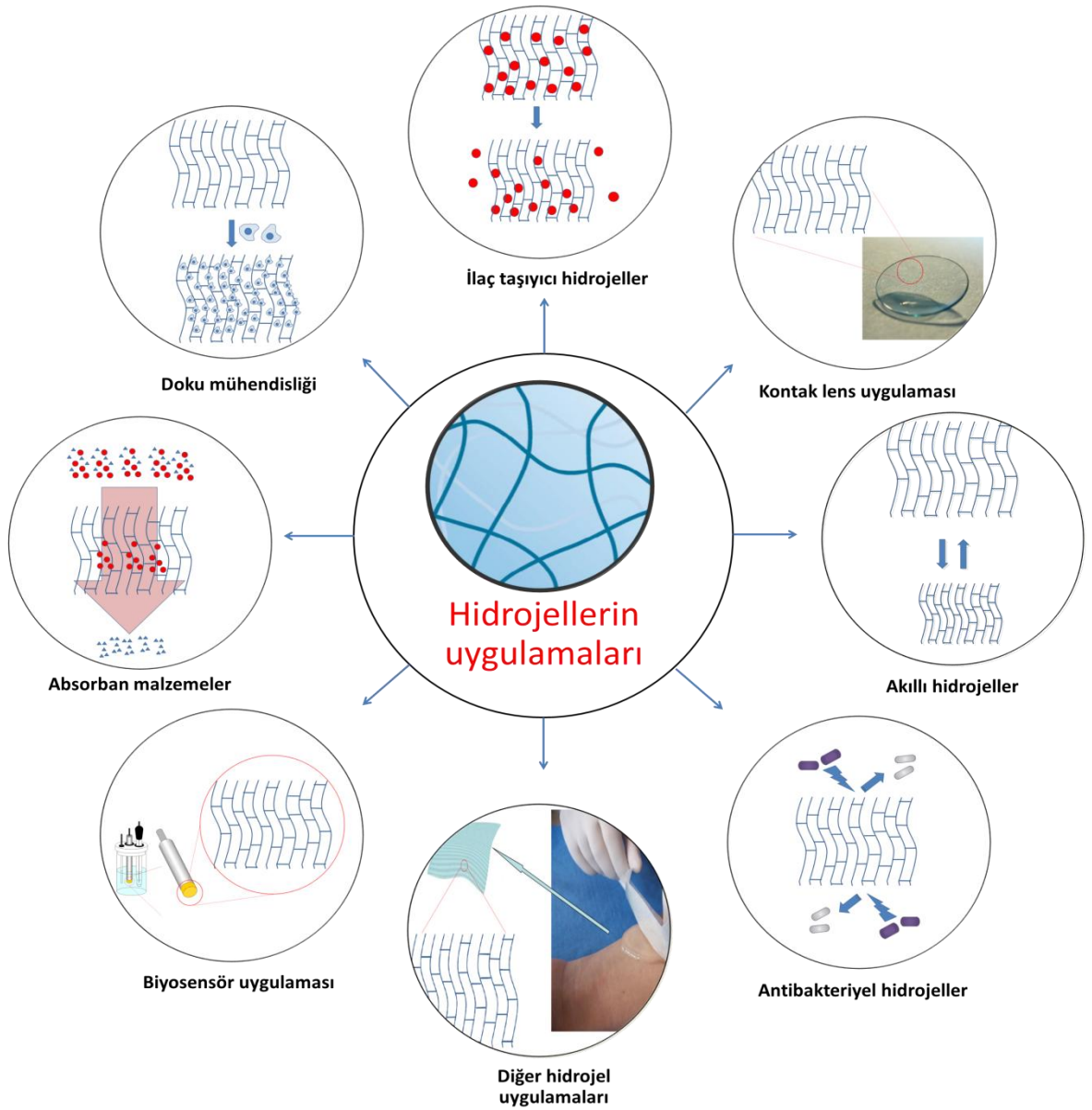


Şekil 2.5. Suda çözünebilir polimerlerin çapraz bağlanmasıyla hidrojellerin sentezi

2.3. Hidrojellerin Kullanım Alanları

Hidrojellerin genel olarak sentezlenmesi ve şekillendirilmeleri oldukça kolaydır. Bu nedenle tıbbi uygulamalarda dahil olmak üzere pek çok uygulama alanında kullanıma sahiptirler [2-4]. Hidrojeller tıp alanında esnek gözenekli ve farklı fonksiyonel uygulamalar için biyouyumlu materyaller olarak yoğun bir şekilde uygulama alanı bulmaktadır [80-87]. Özellikle yüksek biyouyumluluğu ve dayanıklılığı nedeniyle yüksek direnç gerektiren elastik özellikli biyomateryal olarak yaygın kullanıma sahiptirler.

Yapılarında bulundurdıkları su nedeni ile pek çok ilacı istenilen bölgeye taşıyabilirler ve o bölgede uzun süreli bir salım yapabilirler.



Şekil 2.6. Hidrojellerin kullanım alanları

Hidrojellerin gerek biyomedikal gereksede diğer endüstri alanlarındaki uygulamaları Şekil 2.6’da gösterilmiştir. Bu uygulama alanları arasında özellikle kontak lens gibi vücut içi implantların üretimi oldukça önemlidir. Hidrojel yapıları üretilirken biyouyumlu alt ünitelerden sentezlendiğinde vücut içi pek çok uygulamada oldukça önemli bir potansiyele sahiptirler. Özellikle vücut hareketleri ile esneyebildikleri için diğer sert yapıli biyomalzemelere göre oldukça avantajlıdırlar. Diğer bir önemli

avantajlarında vücut sıvıları ile dinamik bir denge kurabilirler. Bu sayede kontak lens, göğüs ve doku implantları, dermal filler olarak kullanılan doku destek materyalleri, mekanik bariyer özellikli jeller olarak yaygın olarak kullanılırlar. Hidrojellerin biyouumluluğunun yüksek olması nedeni ile doku mühendisliği alanında da yüksek bir potansiyele sahiptirler. Organ ve doku kaybında hidrojel yapıları ideal bir doku iskelesi olarak kullanılır ve yapısına bırakılan hücrenin tutunarak üç boyutlu büyümesine olanak sağlar. Bu sayede günümüzde yapay deri, yapay kıkırdak yapay kalp kapakçığı gibi bazı organların üretilmesi çalışmaları sürmektedir.

Hidrojellerin esnek ve koruyucu özellikleri yapısına emdirelen bazı ilaçlar ile desteklenerek ideal yara ve yanık örtü materyalleri hazırlanmaktadır [2]. Yine hidrojellerin ağ yapıları kullanılarak absorbanlar, ilaç taşıyıcı sistemler, akıllı membranlar gibi pek çok uygulamada kullanılmaları sağlanmıştır [6-7]. Hidrojel yapılarının yaygın olarak çalışıldığı uygulama alanlarını maddeler halinde sıralayacak olursak;

- Doku mühendisliğinde yapı iskelesi olarak kullanılır. Bu yapılar hücrelerin tutunması, büyümesi ve dokunun onarılması için idealdir.
- Hücre kültüründe destek malzemesi olarak kullanılır.
- Akıllı jeller çevresel duyarlı olarak kullanılır. Bu jeller pH, sıcaklık veya derişim değişimine karşı duyarlıdır. Jel yapıya yüklenmiş ilaçların uyarı-cevap etkileşimi ile salınmasını sağlar
- İlaç salınım sistemlerinde kullanılırlar.
- Glükoz ve antijen duyarlı hidrojeller biyosensör olarak kullanılırlar.
- Bebek bezlerinde süper soğurucu olarak kullanılırlar.
- Kontakt lens yapımında kullanılırlar.
- EEG ve ECG tıbbi elektrotların yapımında kullanılırlar.
- Su-jel patlayıcıların üretiminde kullanılırlar.
- Rektal ilaç verilmesinde ve tıbbi tanıda kullanılırlar.
- Kuantum noktacıkların kapsülasyonunda kullanılırlar.
- Göğüs implantları yapıştırıcı olarak kullanılırlar.
- Toprakta nem tutucu olarak ve bazı tarım uygulamalarında kullanılırlar.
- Yanık ve yaraların kaplanması için kullanılırlar.
- Bölgesel ilaç salınımında depo olarak kullanılırlar.

2.4. Hidrojellerin Sınıflandırılması ve Hidrojel çeşitleri

Polimerik hidrojellerin sınıflandırılması çok farklı şekillerde yapılabilmektedir. Morfolojik açıdan sınıflandırıldığında polimerik hidrojel malzemeler, toz, küresel, lifimsi, zar ve emülsiyon olarak sınıflandırılmaktadır. Kaynağına göre sınıflandırmada doğal makromoleküller, yarı sentetik polimer ve sentetik polimer olarak sınıflandırılmaktadır. Hazırlanma yöntemine göre aşı polimerler, çapraz bağlı polimerleri ağ yapılı polimerler olarak ve çevresel duyarlılık açısından ise sıcaklık duyarlı, pH duyarlı ve elektriksel alan duyarlı polimerler olarak sınıflandırılmaktadır. Hidrojel ve jel türleri hakkında bazı tanımlamaları yapacak olursak;

Organojel: Kristal ve camsı olmayan termoplastik katı malzemelerin üç boyutlu çapraz bağ yapısı içerisinde organik sıvı içermesidir. Sıvılar, organik çözücü, mineral veya bitkisel yağ olabilir. Elastik özelliği parçacık boyutu ile doğrudan ilgilidir.

Kserojel: Jelin kurutulması ile oluşan durumdur. Kserojeller yüksek gözeneklilik ve yüzey alanına sahiptir. Gözenek boyutu 1-10 nm dir. Çözücü süper kritik halde uzaklaştırıldığında “aerojel” elde edilir. Kserojeller ısıtıldığında viskoz yapı yoğun cam yapıya dönüşür.

Aquajel: Ağ yapıcı bileşen koloidal ise kullanılan terminolojidir.

Aerojel: Jel yapıyı genişleten madde hava ise kullanılan terminolojidir.

Kreojel: Monomer molekülleri bir çözücü içinde dağıtılır ve dondurulur. Bu donmuş yapıda polimerizasyon yapılarak jel ağ yapısının kurulması sağlanır. Daha sonra donmuş yapı ısısı artırılarak çözünme sağlandığında çözücü molekülleri yapıyı terk eder ve yüksek absorpsiyon kapasitesine sahip bir jel yapısı elde edilir. Bu dondurma şartlarında üretilen jellere kreojel adı verilir.

Kimyasal yapılarına göre jel ve hidrojeller dört ana sınıfta toplanabilir.

Hopolimer hidrojel: Tek bir hidrofilik monomerin çapraz bağlanmasıyla oluşmuş yapılardır.

Kopolimer Hidrojel: İki monomerin çapraz bağlanmasıyla oluşur. Ancak monomerden biri hidrofilik yapıda olması gerekir.

Çoklu Polimer Hidrojelleri: İki yada daha fazla sayıda komonomerin reaksiyonu ile oluşur.

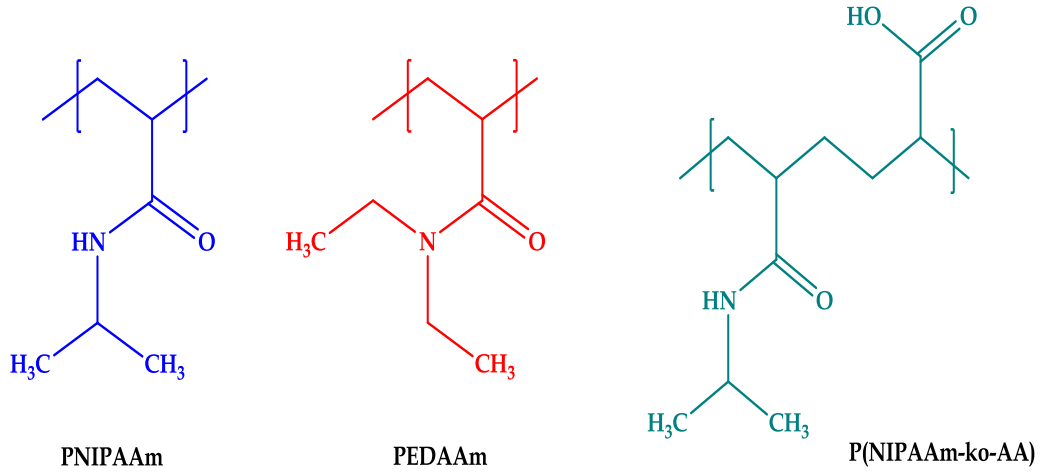
İnterpenetring ağ-yapılı (IPN) hidrojeller: Çapraz bağlı iki polimerik örgünün fiziksel olarak iç içe geçmiş haliyle oluşur. Örneğin polioksietilen ve poli akrilik asit ten hazırlanan IPN yapılar mevcuttur. Önce çapraz bağlı polioksietilen hazırlanır sonra bu örgü akrilik asit, başlatıcı ve çapraz bağlayıcı içeren karışımda şişirilirken polimerizasyon olur.

Genel olarak hidrojellerin en temel sınıflandırılması yapısal bileşenlerine göre sentetik, yarı sentetik ve doğal hidrojeller şeklindedir.

2.4.1. Sentetik Hidrojel Yapıları

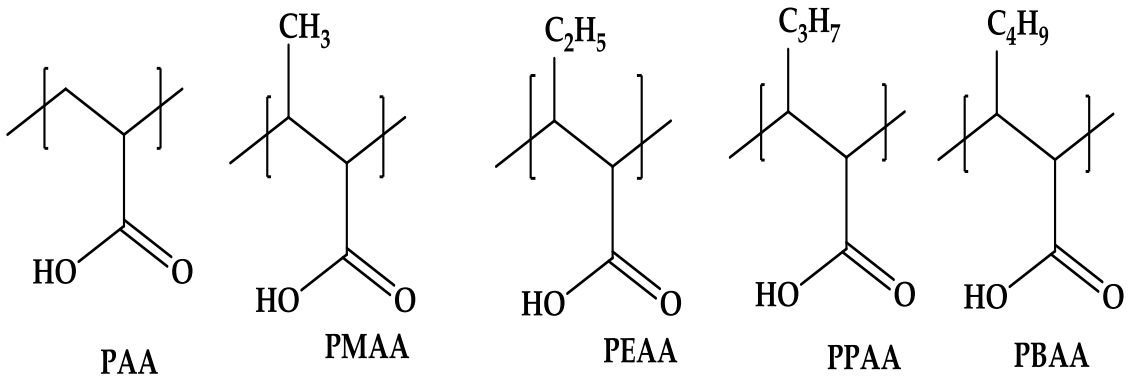
Sentetik polimerik hidrojeller genellikle kovalent veya iyonik olarak çapraz bağlı hidrofilik homopolimerlerin veya kopolimerlerin üç boyutlu şişmiş ağlarıdır. Orijinal polimerik hidrojel ağı 1954'te Çekoslovakya'da Wichterle ve Lim tarafından geliştirilmiştir [9]. Kontakt lens olarak kullanılmak üzere 2-hidroksietil metakrilat (HEMA) ve etilen dimetakrilat (EDMA) kopolimeridir. İlgili makamların ilgisinin ve desteğinin olmaması nedeniyle başarıya ulaşamamıştır. Ancak Wichterle ve Lim, gelişimleri üzerinde çalışmaya devam ettiler ve sentetik polimerik hidrojellerin çok yönlülüğünün ticari bir bakış açısıyla görselleştirildiği 1960'lara kadar değildi. Polimerik hidrojel ağları çeşitli tekniklerle oluşturulabilir, ancak en yaygın sentetik yol vinilin ile iki fonksiyonlu bir çapraz bağlama maddesi ve bir şişme maddesi varlığında monomerlerin serbest radikal polimerizasyonudur. Ortaya çıkan polimer, hem sıvı benzeri hem de katı benzeri özellikler sergilemesi açısından ilginçtir [8]. Sıvı benzeri özellikler, ana bileşenin (>% 80) sudur. Bununla birlikte, polimer, çapraz bağlanma reaksiyonu tarafından oluşturulan ağ nedeniyle katı benzeri özellikler veya hidrojelin uzun süre deforme edildikten sonra geri döndüğü hatırlanan bir referans konfigürasyonu olması bakımından daha çok elastik katılar sergiler [8, 40] Sentetik hidrojel yapıları temel olarak monomerlerden deneysel yada endüstriyel bir prosedür dahilinde insan kontrollü bir polimerizasyon gerektirir [88-92]. Bu polimerizasyonda kullanılan monomer yapısının özelliği genel olarak hidrojel yapısında özelliğini belirler Şekil 2.7'de sıcaklık

duyarlı jel yapılarına örnek verilmiştir. Bu jel yapıları sıcaklığa bağlı olarak şişme veya büzülme hareketi yaparlar.

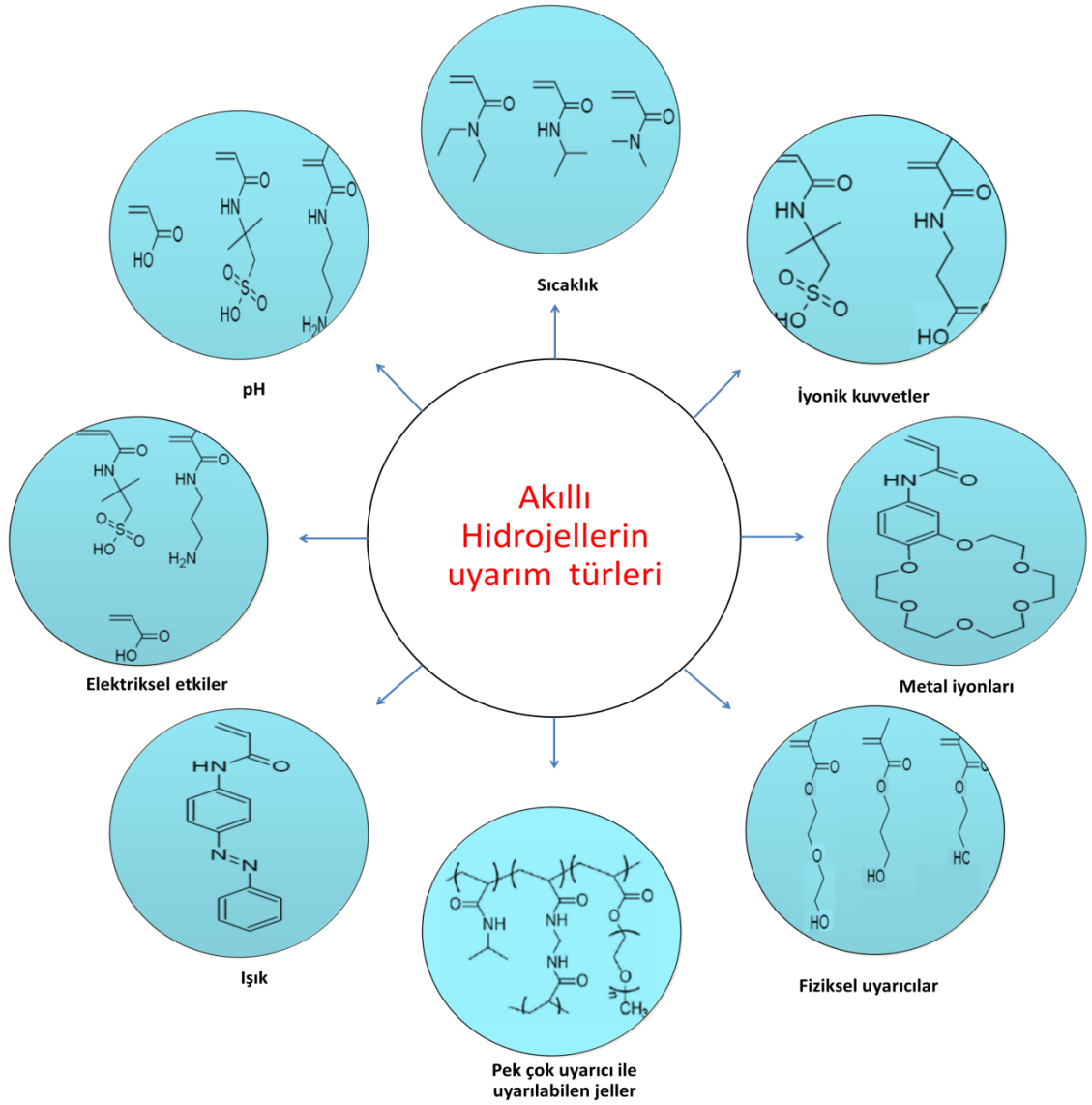


Şekil 2.7. Negatif sıcaklık duyarlı polimerik hidrojel yapılar

Şekil 2.8’de ise pHya bağlı olarak şişme davranışı değişen yani morfoloji değiştiren sentetik jel yapıları görülmektedir. Bu tip jel yada hidrojel yapıları sıcaklık, pH dışında, mekanik etkiler, ışık, iyonik yük, bazı iyonlar gibi ortam koşullarından etkilenen pek çok yapının sentezinde rahatlıkla kullanılabilirler. Şekil 2.9’da ise farklı uyarıcılar karşısında farklı fiziksel davranışa sahip jel yada hidrojellerin sentezinde kullanılan monomer yapılarına örnekler verilmiştir.

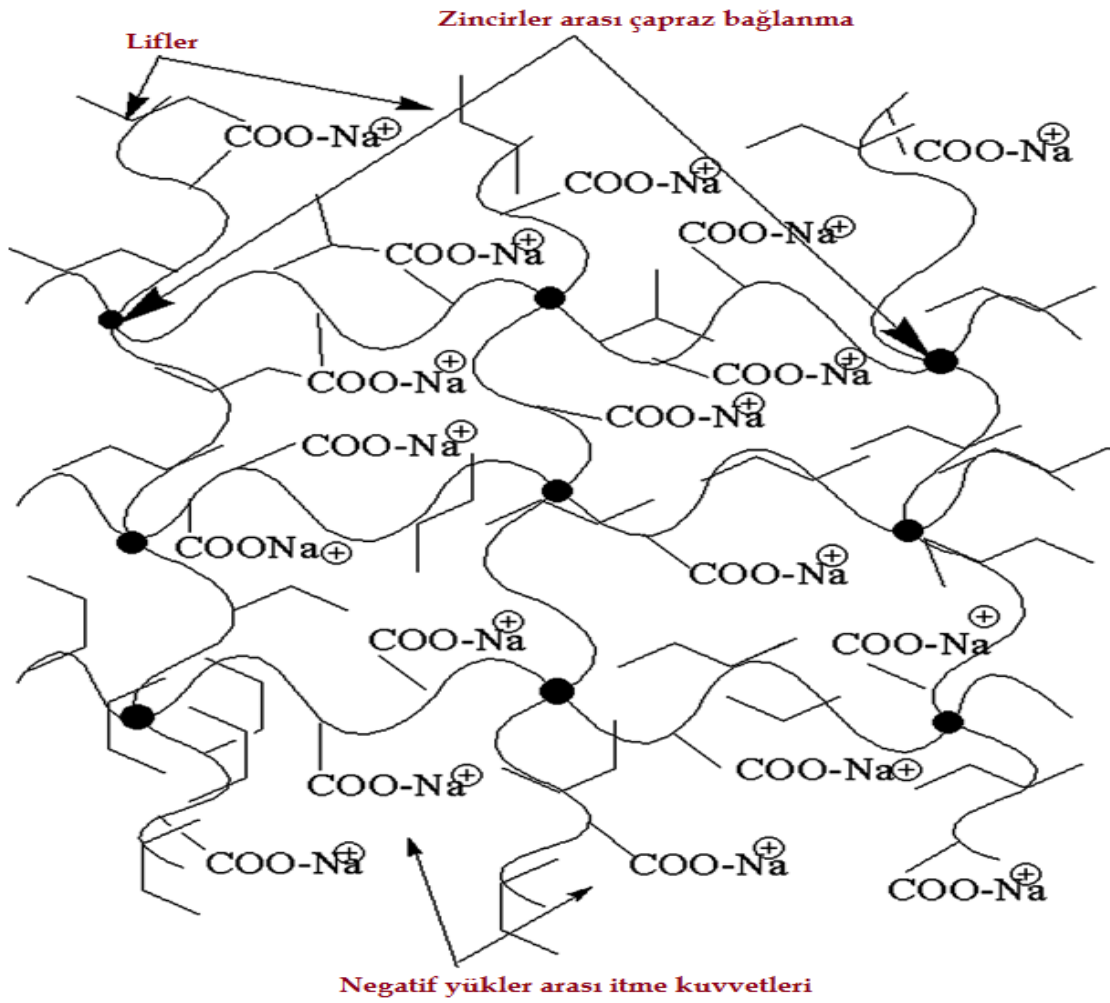


Şekil 2.8. Anyonik pH duyarlı polimerik hidrojel yapılar



Şekil 2.9. Farklı uyarıcılar karşısında etki-tepki veren jel ve hidrojel yapıların sentezinde kullanılabilecek monomerler

Sentetik hidrojellerin üretiminde fiziksel ve iyonik etkileşimlerde çok etkilidir. Şekil 2.10'da polimer zincirleri arasındaki çapraz bağlanmanın iyonik etkileşimler ile olduğu bir jel yapısı gösterilmiştir. Ayrıca bazı uzun alkil yan gruplarına sahip polimer yapılarında jel yapısı verdiği görülmüştür. Bu polimer yapılarında pendant alkil yan grupları arasındaki london dispersiyon etkileşimleri jel yapıların oluşmasını sağlamaktadır.



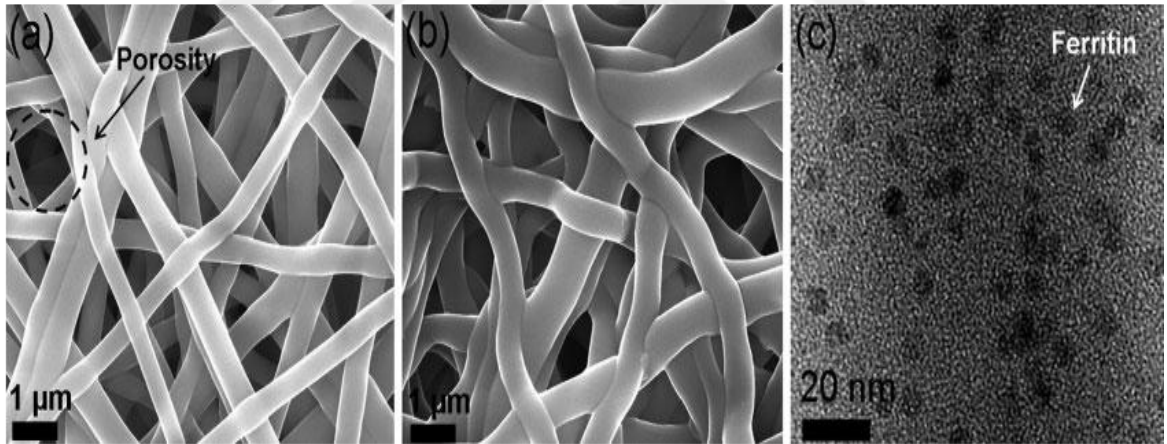
Şekil 2.10. İyonik etkileşimler ile oluşmuş jel yapının şematik gösterimi

2.4.2. Yarısentetik hidrojel yapıları

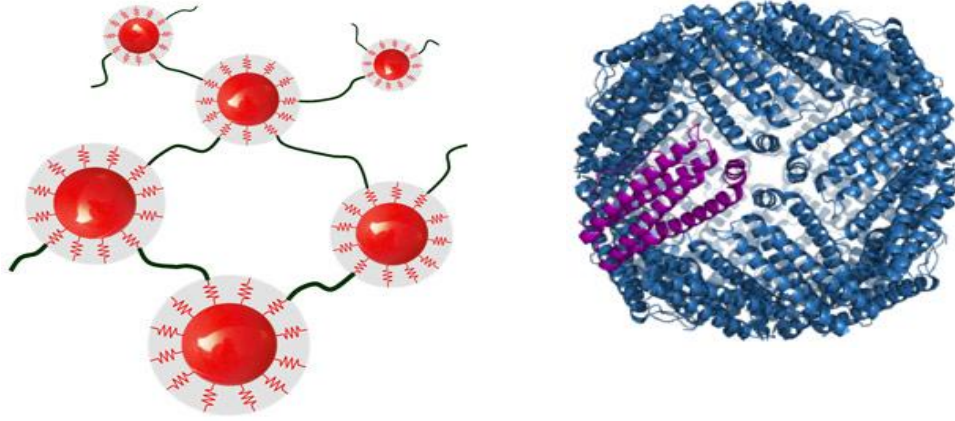
Bazı uygulamalarda varolan bir polimer yada hidrojel yapısı farklı kimyasal yöntemler ile modifiye edilir. Bu sayede istenilen özelliklerin elde edilmesi sağlanır. Bu yöntemler ile bir polimer yada hidrojel yapısına modifikasyon uygulayarak elde edilen yapılara yarı sentetik hidrojeller adı verilir. Modifikasyon olarak farklı yan grupların bağlanması, iyonlar ile çapraz bağlama, sıcaklık ile koagülasyon, asit yada baz kullanımı ile kontrollü morfoloji sağlama yada graft (aşı) kopolimer yapılarına dönüştürme metodları kullanılabilir.

2.4.3. Doğal hidrojel

Doğal olarak çok sayıda hidrojel mevcut. Bunlar arasında gıda maddesi olarak kullanılan jöle; katı kısmı hayvansal bir protein olan jeletinden, geri kalanı ise sudan oluşan bir tatlı. Jölenin %3'ü katı, %97'siyse sudur. Göz boşluğumuzu dolduran sıvı, kan damarlarının duvarları, iskeletteki eklemlere hareket olanağı sağlayan akışkan da jel yapısında da hidrojel yapılar söz konusudur. Mide ve bağırsaklarında yüzeyi de benzeri jellerle kaplıdır. Midedeki epitel hücreler, son derece asidik olan mide öz suyundan, mukopolisakkarit jeller olarak bilinen bu yapılar sayesinde korunmaktadır. Agaroz, metilselüloz, hiyaluronan ve diğer doğal polimerlerdir. Hidrojellerin yapay kasların yapımında kullanılması son yıllarda çalışılan konular arasındadır. Hidrojellerin yapay kas özelliği gösterebilmesi için benzer mekanik özelliğe sahip, kas ile biyolojik uyumlu ve kimyasal enerjiyi mekanik işe çevirmesi gereklidir. Poli(vinil alkol) PVA-ferritin den yapılan biyo-uyumlu hidrojel çekme dayanımı açısından yapay kas yapımına uygunluk göstermektedir (Şekil 2.11, Şekil 2.12).



Şekil 2.11. PVA-Ferritin yapıların SEM görüntüleri **a)** Metanolde **b)** pH=9 da **c)** TEM görüntüsü [89]



Şekil 2.12. Yay şeklinde ferritin protein kabuğu ve ferritin nanoparçacığı ile PVA zinciri arasında bağ içeren hidrojel şematik gösterimi [89]

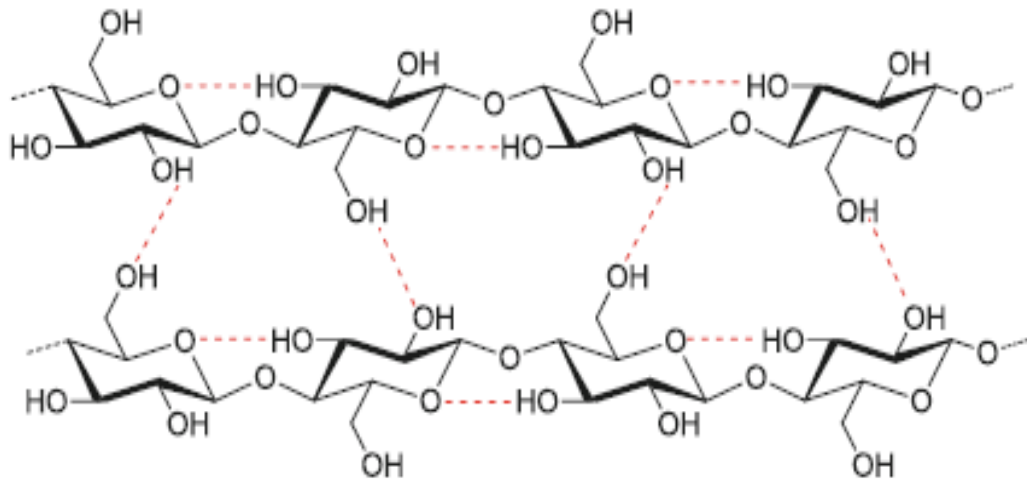
2.5. Selüloz temelli Hidrojeller

Yumuşak “soft” malzemelerin bir türü de jeller ve mikrojellerdir. Bu tür yapılarda katı ve sıvı özellikler bir aradadır. Son yıllarda farklı şekillerde hazırlanan jeller akademik ve ticari olarak bulunmaktadır.

Özelliklerinin kontrol edilebildiği jel yapılar ve istenilen mimari de üretilen jeller ve ayarlanabilir mekanik ve/veya diğer fiziksel özellikler araştırmamızda polietilen kullanmamızı gerektirmiştir. Sentetik jellerde karşılaşılan en önemli sıkıntı biyolojik özelliklerdir; biyoyumluluk, zehirsiz olma, biyo bozunurluk vb. özellikler sentetik polimerlerin alternatiflerini de ön plana çıkarmıştır. Özellikle biyoyumlu olması, biyobozunur olması, doğal olması, bol ve ucuz olması gibi pek çok önemli özelliği üzerinde barındıran selüloz yapısı hidrojel yapıları için çok önemli bir kaynak oluşturmaktadır [90-97]. Selüloz ($C_6H_{10}O_5$)_n, bitkilerde hücre yapısının büyük bir bölümünü oluşturan kâğıt, yapay ipek ve patlayıcı maddelerin yapımında kullanılan bir karbonhidrattır. Selüloz bitkinin sert ve kuvvetli olmasını sağlar. Selüloz sanayide cmc adıyla seramik yapımında, boya üretiminde üstün film yapıcılığı sayesinde ekonomik oluşuyla da tercihen kullanılmaktadır. Glikoz moleküllerinin ters bağlanması sonucunda oluşmuşlardır. Hayvanlar selülozu enerji verici olarak kullanamazlar. Selüloz suda çözünmez ve iyotla reaksiyon vermez. Selüloz, odun, keten, bambu, pamuk ve diğer

bitkisel materyallerin hücre çeperinin temel maddesini oluşturmakta olup, odunun hücre çeperinin %40-60'ını kapsar. Selülozla beraber selüloz asetat, selüloz nitrat gibi türevleri de suni ipek, barut, plastik, fotoğraf filmi, selülozik vernik gibi materyallerin üretiminde kullanılmaktadır. Molekül bakımından lineer bir polimer olup zincir şeklinde moleküllerden oluşmakta ve yapı taşı glikoz anhidrit birimleridir. Bu birimler birbiri ile 1-4~ glukozidik bağlarıyla bağlanmıştır. Asidik hidroliz sonucu reaksiyon ürünü olarak sadece glikoz, ara ürün olarak da sellobioz, sellotrioz vb. oluşmaktadır. Selüloz yüksek biyoyumumluluğu, düşük maliyeti, kolay işlenebilmesi, kolay fonksiyonlandırılabilmesi ve düşük toksisitesi nedeni ile oldukça önemli bir yenilenebilir malzemedir.

Selüloz polisakkarittir ve yüksek oranda hidroksil grupları içerir, bu nedenle selüloz zincirleri arasında güçlü hidrojen bağları oluşur (Şekil 2.13).

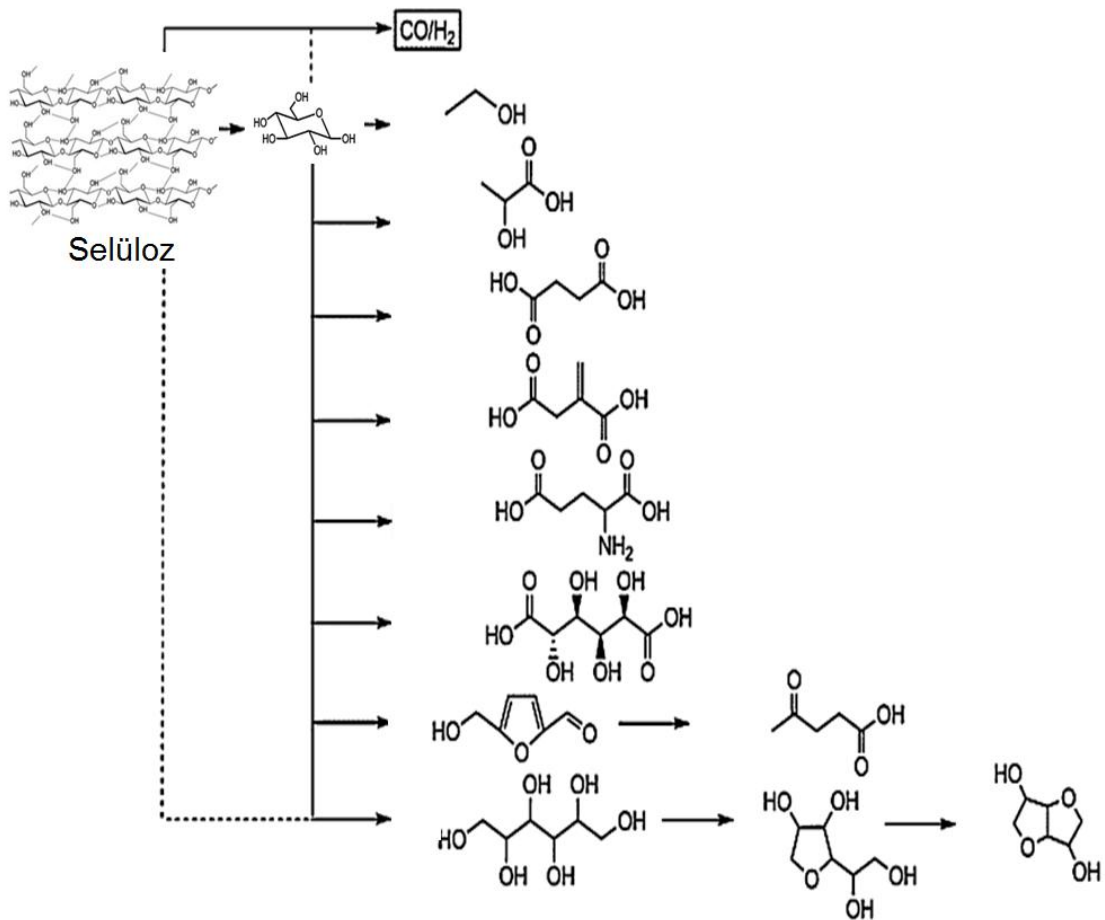


Şekil 2.13. Selülozun moleküler yapısı ve hidrojen bağlarının gösterilmesi [96]

Selüloz jellerin tasarımında en önemli kazanımları hammaddenin ucuz ve sürdürülebilir olması, zehirsiz olması, biyo bozunur olması ve biyoyumlu olmasıdır. Ayrıca, selülozun sahip olduğu en önemli özellik hidrofilik olmasıdır.

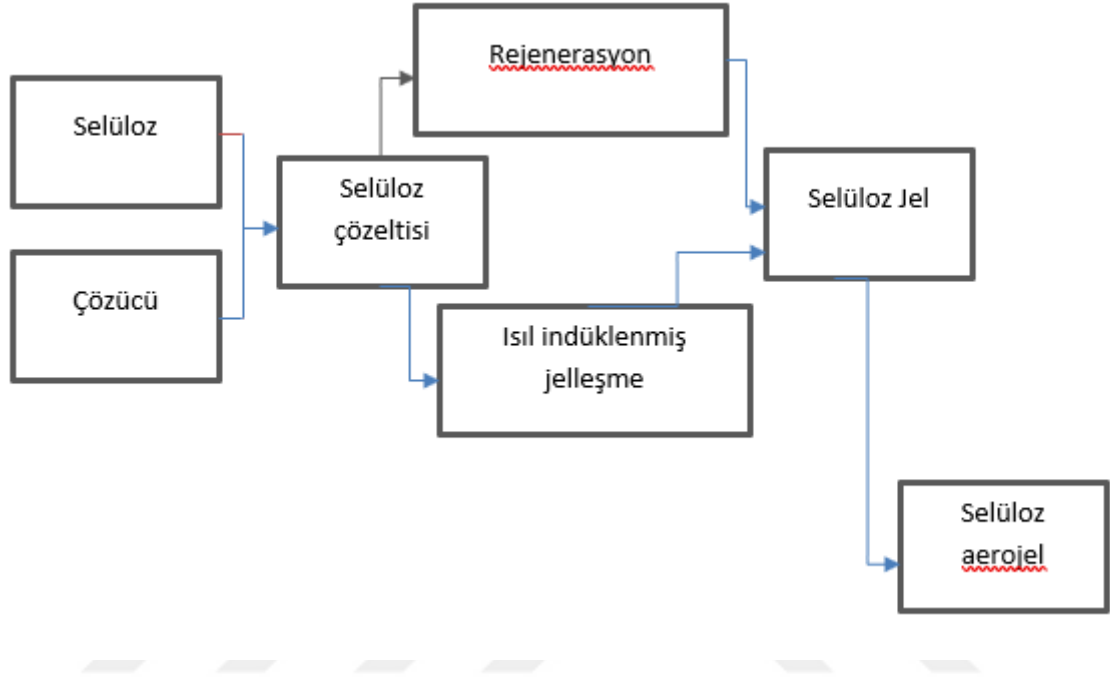
Selüloz su ve birçok organik çözücü içinde çözülmez, erimez. Bunun nedeni moleküller ve zincirler arasında bulunan güçlü hidrojen bağlarıdır. Bu bağlar nedeniyle yapı stereo düzenlidir. Selülozun çözülebilmesi için literatürde çok sayıda yöntem önerilmektedir, ancak selüloz hammaddenin kaynağına bağlı olarak değişen doğal özellikleri, herhangi bir yöntemin hepsine uygun olabilmesini engellemektedir.

Selüloz oldukça yaygın bulunan ve yenilenebilir bir kaynaktır. Bunedenle bu alanda pek çok çalışma yapılmıştır ve selüloz kaynaklı olarak pek çok monomer ve polimer yapısı sentezlenmiştir. Şekil 2.14'te selüloz yapısından yola çıkılarak sentezlenebilen pek çok monomer yapısı gösterilmiştir.



Selüloz fiziksel çapraz bağlanarak tekrar ağ yapısı oluşturulmuştur. Böylelikle tekrar güçlü hidrojen bağları ile mekanik özellikleri güçlendirilmiş yapılar elde edilmiştir. Selülozun çözünürleştirilmesi ve jel oluşumunda kullanılan işlem akışı Şekil 2.15’de verilmektedir.

Selüloz jeli iki yöntemle elde edilebilir. Çöktürme yaklaşımında, selüloz çözeltisi çöktürülür ve yıkandıktan sonra jel elde edilir, diğer yöntemde ise, jelleşme yaklaşımı kullanılır ve selüloz jeli ısıtılarak termal jelleşmesi sağlanır. Daha sonra çözücü sistemi su ile uzaklaştırılır ve selüloz aerojelleri kurutularak elde edilir.



Şekil 2.15. Selüloz çözeltisinden selüloz jel elde edilme yöntemi [96]

2.5.1. Koagülasyon ile selüloz jelinin elde edilmesi

Koagülasyon ile selüloz jelinin oluşturulması pre-jel çözeltisinin özelliklerine bağlıdır. Bu yaklaşımda, selüloz çözeltileri genellikle kararlıdır. DMAc/LiCl, ILs ve NMMO kullanılarak selüloz çözeltisi elde edilir [90-91].

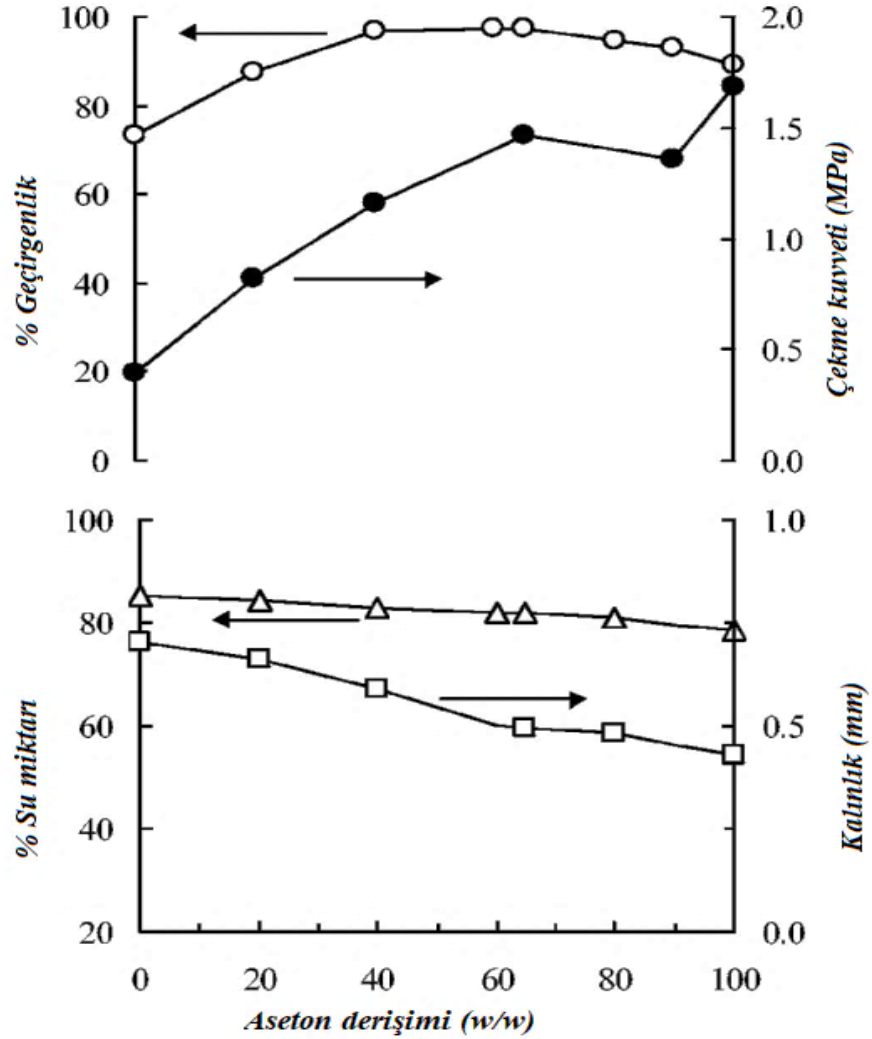
DMAc/LiCl daha çok yüksek molekül ağırlıklı ve çözülmeyen selülozlar için kullanılır. Selüloz hidrojelleri DMAc/LiCl de çözülmüş olan selülozun damla damla metil alkol veya etil alkol veya izopropil alkol çözeltisine eklenmesiyle elde edilir.

Yapılan tüm analizlerde en önemli adımın çözeltideki selüloz derişimi olduğunu göstermiştir; ayrıca çözelti vizkozitesi, çözülen selülozun molekül ağırlığı da etken parametreler olarak belirlenmiştir.

Geçirgen olan selüloz hidrojeli elde etmek için bu çalışmaya ek olarak hidrojeller koagülasyon ve rejenerasyon işlemleri ile elde edilir. Su ile karışmayan çözücü sistemlerinde koagülasyon/rejenerasyon banyoları kullanılarak jeller hazırlanır. Bu tür

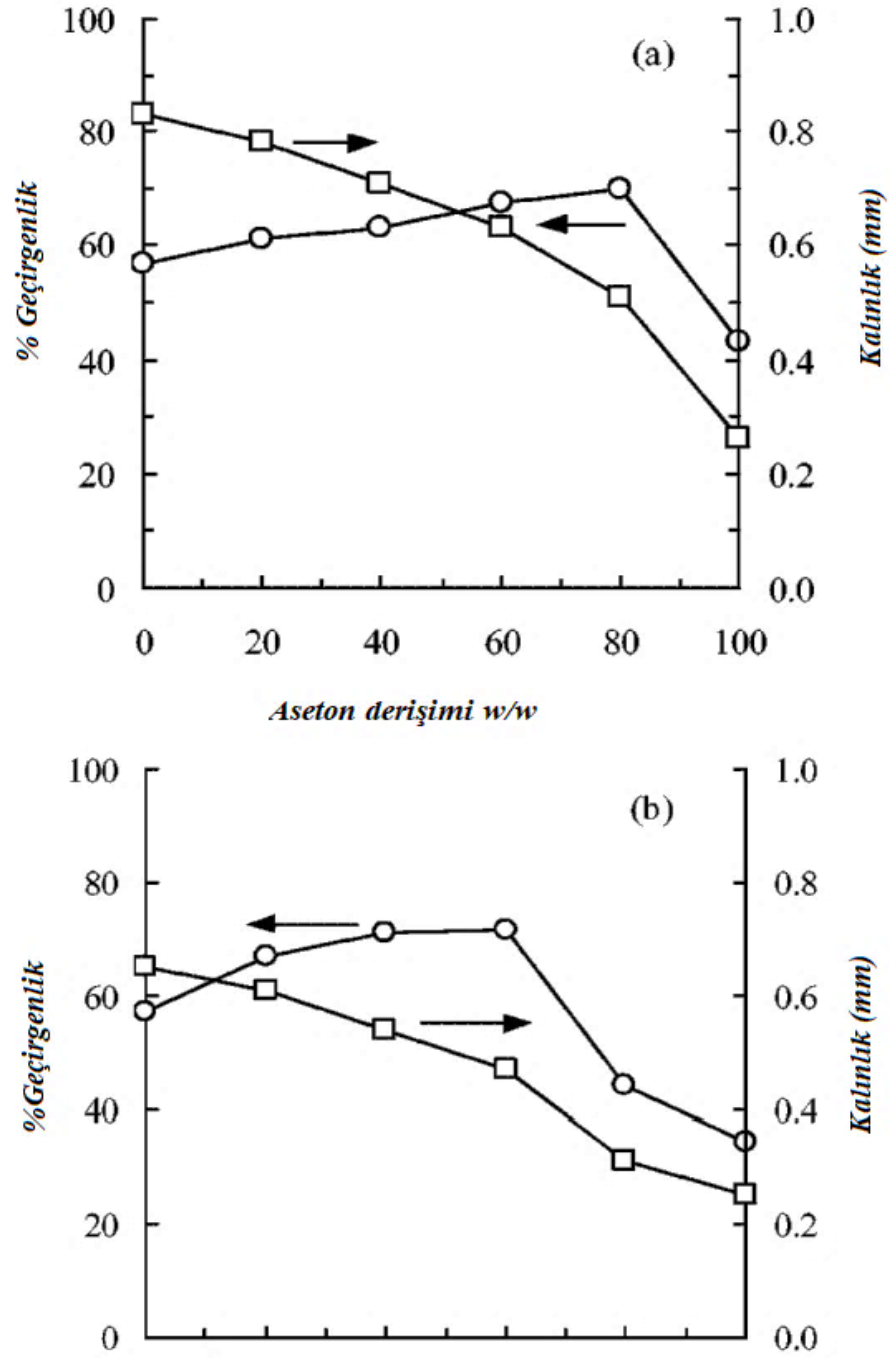
jellerin hazırlanmasında DMAc/LiCl (9:1, v/v), paraformaldehit/dimetilsülfoksit (DMSO) (1:15, v/v) ve trietilamonyum klorür/DMSO (7:13, v/v) kullanılır.

Hidrojellerin fizikokimyasal özelliklerinin rejenerasyon banyosunda özelliklerine bağlı olduğu saptanmıştır. Selüloz hidrojelleri %97 lik geçirgenlik değeri ile organik çözelti içeren rejenerasyon banyosunda elde edilir.



Şekil 2.16. Hidrojellerin fiziksel özellikleri üzerine aseton derişimi etkisi (DMAc/LiCl çözeltisi)

Aseton ile etkileştirilen sistemlerden elde edilen sonuçlara ait fiziksel veriler Şekil 2.16 ve Şekil 2.17’de verilmiştir.



Şekil 2.17. Hidrojellerin fiziksel özellikleri üzerine aseton derişimi etkisi (DMSO ve TEAC çözücü sistemlerinde)

Selülozun doğrudan çözülebildiği hidrofilik iyonik sıvılar kapsamında denenmiştir. 1-bütıl-3-metilimidazolyum klorür (BMIMCl) ve 1- allıl-3-metilimidazloyum klorür (AMIMCl) selüloz için çözücü hidrofilik iyonik sıvılar olarak belirlenmiştir.

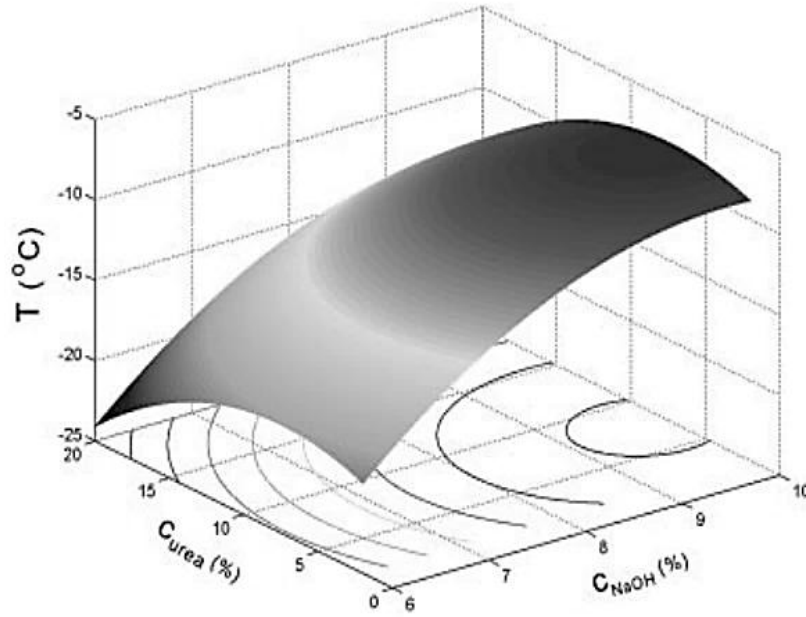
Selülozun bu sıvılardan rejenerasyonunda su, etanol veya aseton kullanılmıştır. Bu nedenle herhangi bir bozulma olayı gerçekleşmemiştir.

2.5.2. Jelleşme ile selüloz jellerinin oluşması

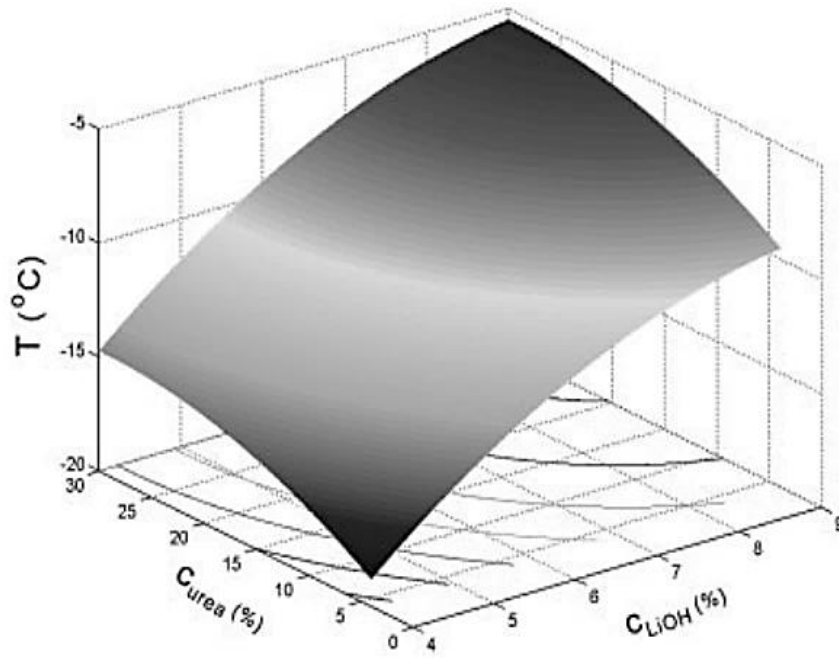
Isıl yaklaşım ile jel oluşumunda çözölmüş olan selüloz sulu çözeltisi kullanılmıştır. Çözelti hazırlama için ise NaOH/tiyoüre, NaOH/üre (Şekil 2.18) ve LiOH/üre (Şekil 2.19) sulu çözeltileri kullanılmıştır.

Çözelti ön soğutma işleminden geçirilmiş ve sıcaklık değeri -12 ile - 5°C lere getirilerek selüloz çözeltisini tamamı bir-iki dakika içinde çözülmüştür.

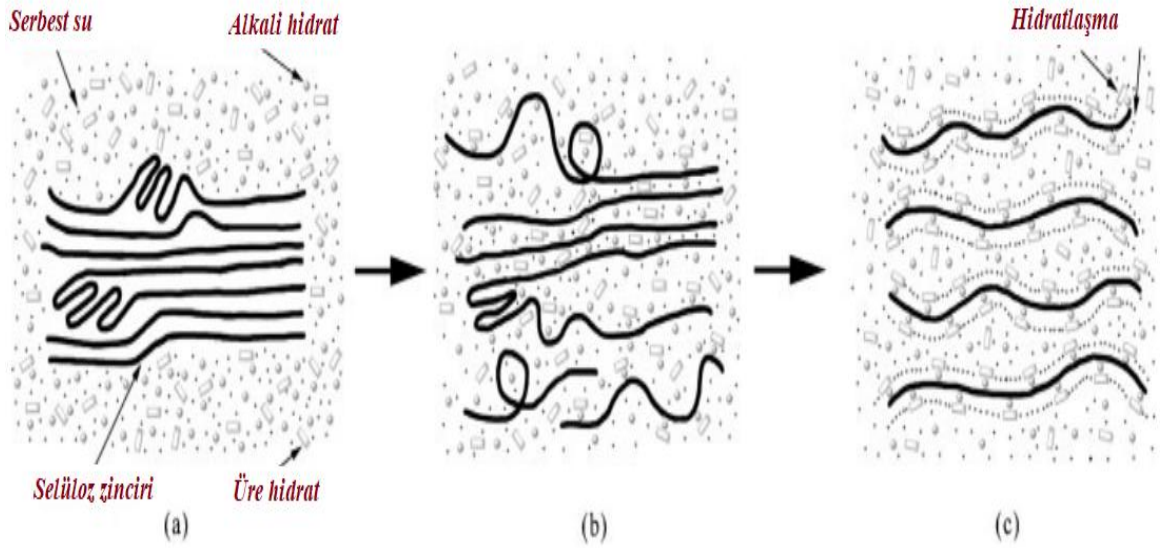
Bu çözücü sisteminin selülozu çözme kapasitesi yüksek olarak belirlenmiştir. Rejenere selüloz bu çözeltiler kullanılarak kolaylıkla elde edilebilir. Ayrıca selülozu çözme işlemi alkali yapılar kullanılarakta yapılabilir (Şekil 2.20).



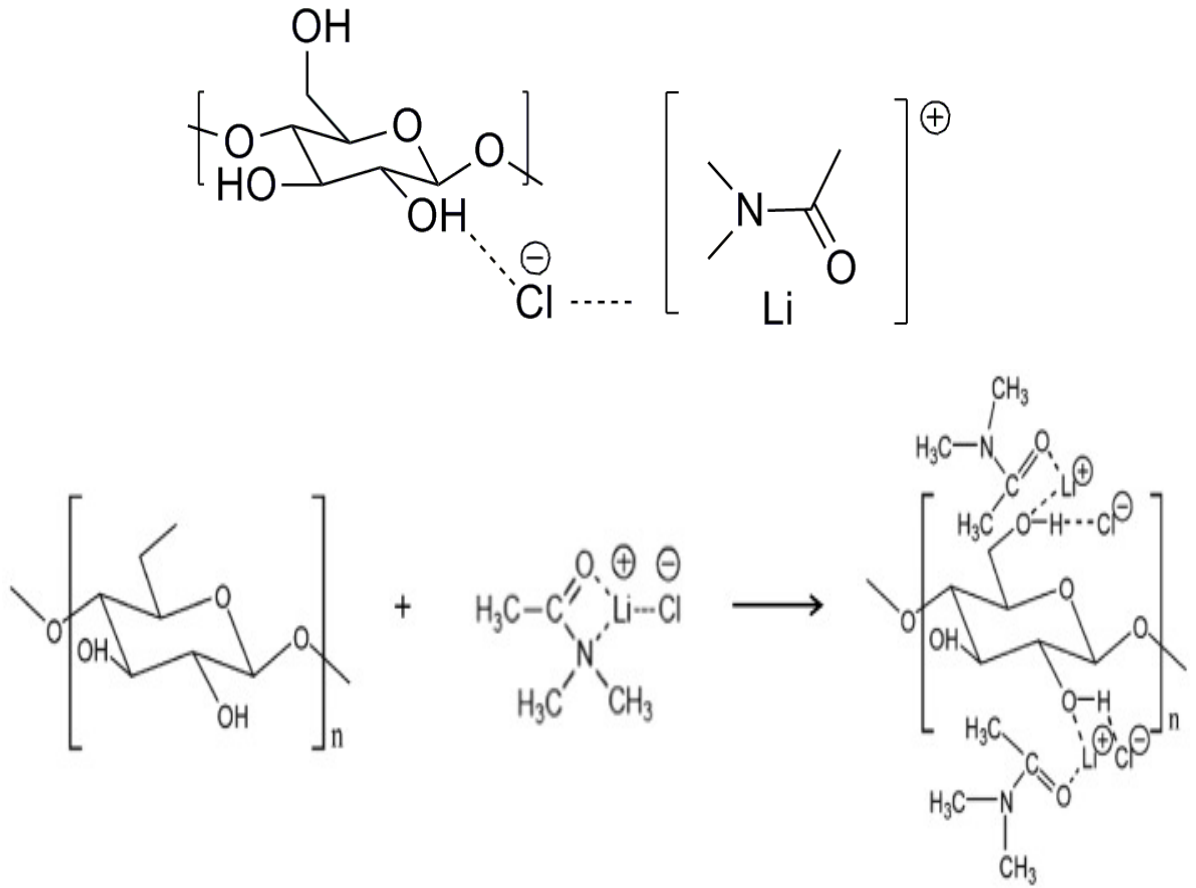
Şekil 2.18. NaOH/üre sisteminde selüloz çözölmesinin üç boyutlu grafiğı [90]



Şekil 2.19. LiOH/üre sisteminde selüloz çözülmesinin üç boyutlu grafiği [90]



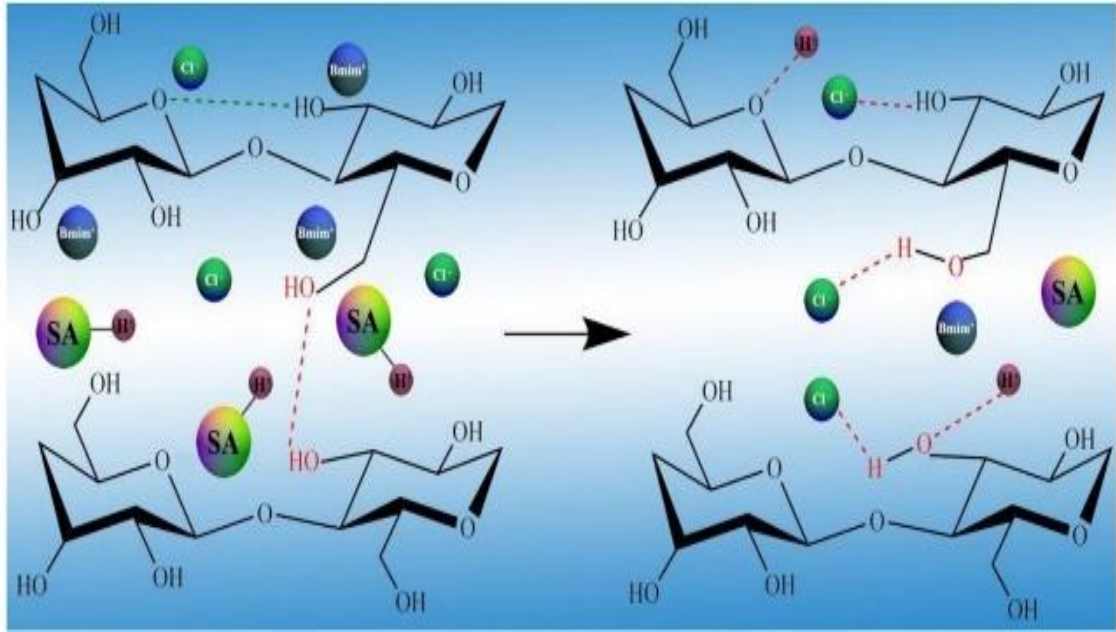
Şekil 2.20. Alkali ile selülozun çözünme mekanizması [98].



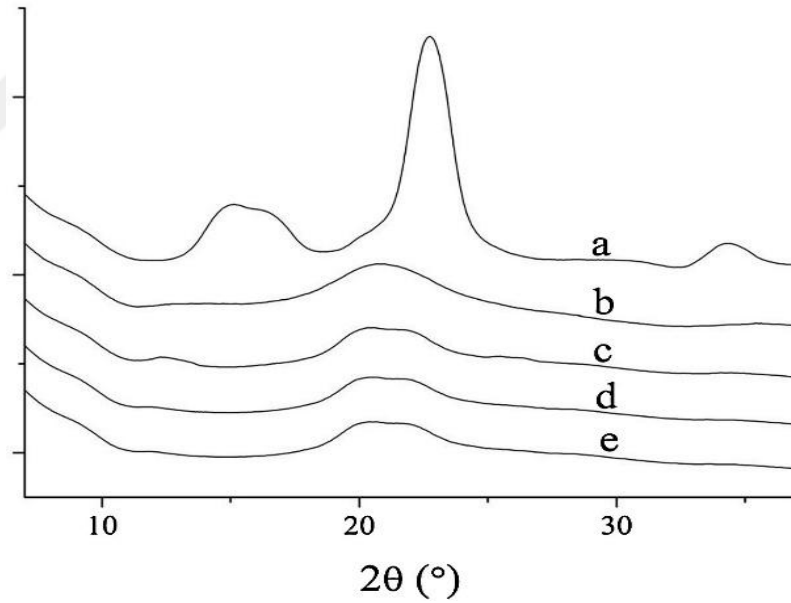
Şekil.2.21. Sellozun DMac/LiCl sisteminde çözülmesi [91]

Glukoz birimleri selüloz kaynaklarına göre farklılık göstermektedir. Bu nedenle selülozun çözünürlüğü hammaddeye bağlıdır. DMac/LiCl sistemi için önerilen çözünme mekanizması birincil hidroksiller üzerinden Li iyonlarının koordinasyonu ve DMac molekülüne bağlanması ile gerçekleşmektedir [91](Şekil 2.21).

Alkali ortamda selülozun çözülmesi ile ilgili önerilen mekanizma Şekil 2.22’de verilmektedir [92]. Selüloz zincirleri arasındaki hidrojen bağları kuvvetleri baz ile yenilmekte ve zincir aralarına çözelti girmektedir. Bu tür çözünme olayları gerçek çözünme sistemlerinden farklıdır. Bu nedenle polimerik çözülmenin gerçekleşme mekanizması kullanılan hammaddeye doğrudan bağlıdır.



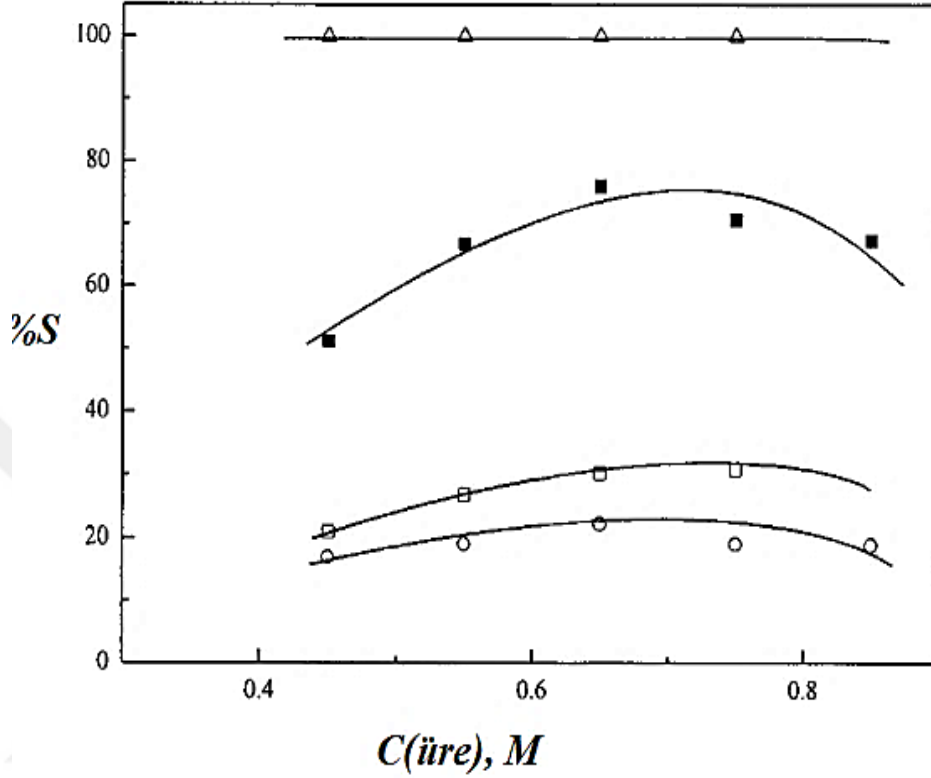
Şekil 2.22. Alkali ortamda selülozun çözülmesi [92]



Şekil 2.23. DSC eğrileri [92]

Literatürde pek çok çalışmada LiOH/üre>> KOH/üre>>NaOH üre şeklinde çözünme gerçekleşmektedir [92]. Lityum iyonunun küçük olması nedeniyle zincirler arası difüzyonun daha fazla olacağı öngörülmektedir. DSC analizlerine göre önemli miktarda NaOH hidratin yapıya bağlandığı bu çalışmalarda anlaşılmıştır [92] (Şekil 2.23).

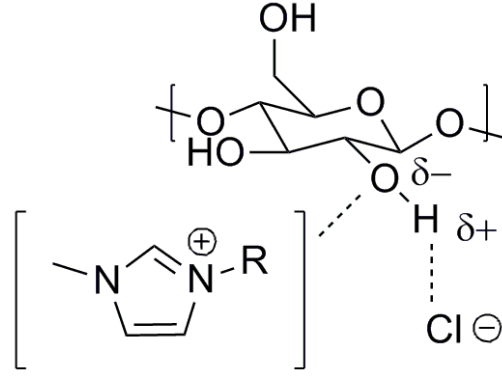
Aynı zamanda üre, hidratlar, hidrojen bağ, donör ve akseptörü olarak selüloz zincirlerinin bir araya gelmesini engellemektedir. Bu nedenle selüloz, sulu çözelti içinde iyice disperse olmakta ve çözelti oluşturmaktadır.



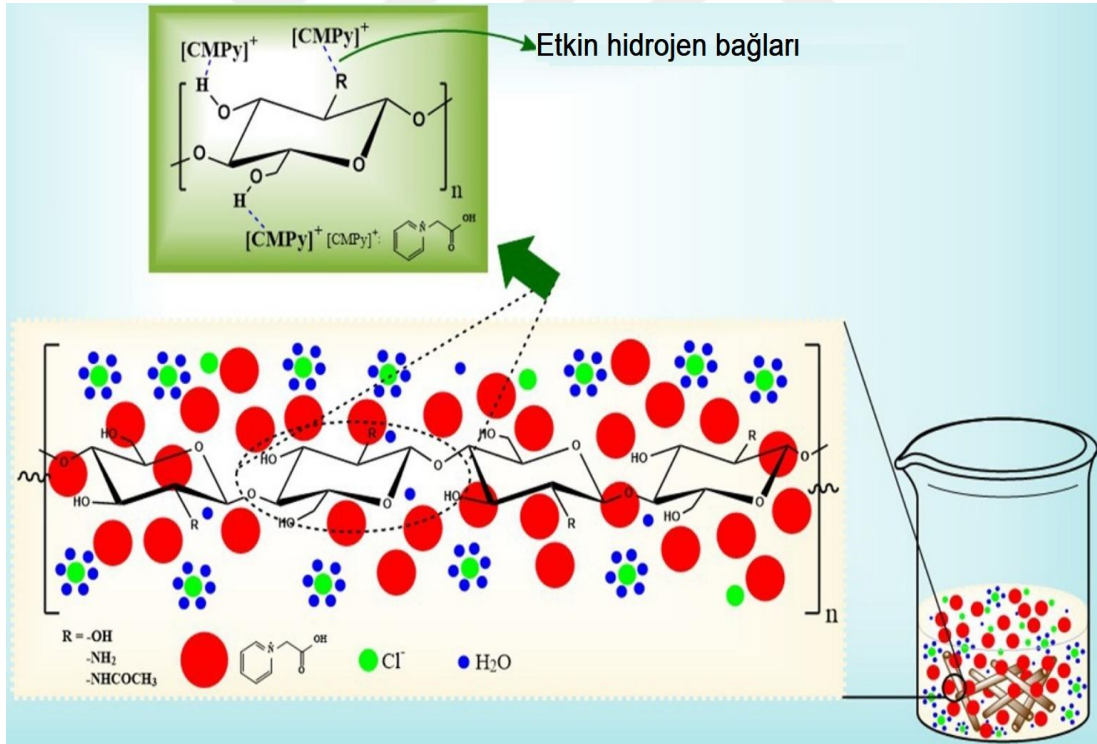
Şekil 2.24. Selüloz çözünürlüğü (S) ve üre derişim değeri ile ilişkisi (1,5 M ve %6 w/w NaOH) değerlerine göre değışimi

Rejenere selüloz jeli hazırlarken, selüloz 190 g 1.5 M NaOH /0.65 M üre veya tiyoüre çözeltisine eklenir ve 5 dakika karıştırılır kıvamlı olan çözelti -5°C ye soğutulur ve 4 saat bu sıcaklıkta tutulur. Karıştırılarak 0-4°C sıcaklığa getirilir ve saydam çözelti elde edilir. 7000 rpm değerinde 30 dakika santifrüjlenen örnek saydam çözelti vermektedir. Toplam çözelti derişiminin %4-5 olduğu bulunmuştur. Kalan çözelti lamel üzerine dökülerek şeffaf film elde edilir.

Selüloz jeli hazırlanırken bir diğer yöntem ise iyonik sıvıların kullanılmasıdır [93]. Bu alanda yapılan çalışmalarda iyonik sıvılar Şekil 2.25'de gösterilen mekanizma ile selüloz molekülleri ile etkileşir ve selüloz molekülleri arasında bulunan hidrojen bağlarını etkinliği azalır. Sonuç olarak selüloz zincirleri çözünür bir form kazanır [94](Şekil 2.26).



Şekil 2.25. Selüloz molekülleri ile iyonik sıvı arası etkileşim mekanizması [93]



Şekil 2.26. İyonik sıvıda çözülme mekanizması [94]

2.5.3. Selüloz Jellerin Aşı Polimerlerinin Hazırlanması

Selüloz türevlerinin post modifikasyon ile farklı özelliklerde ürünlere dönüştürüldüğü çalışmalar literatürde bulunmaktadır.

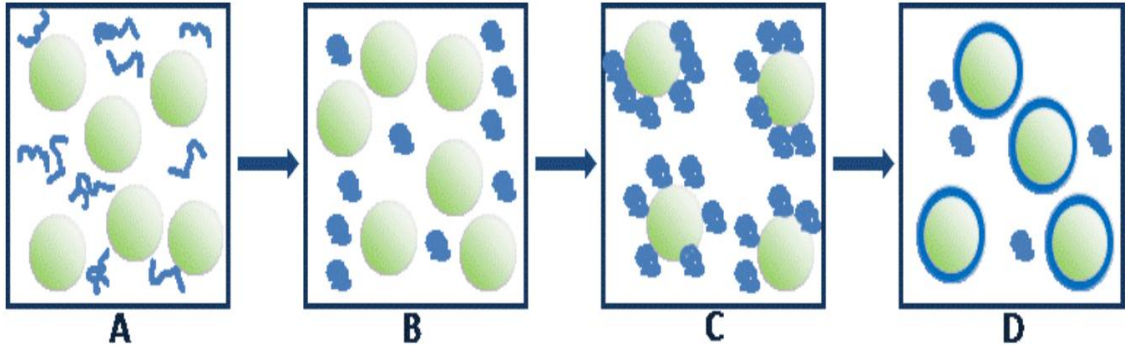
Selüloz	Monomer	Yöntem	Özellik
	Metil metakrilat, metil akrilat, stiren ve glisil metakrilat	RP, ATRP	Hidrofobik
	Hidroksietil metakrilat, akrilik asit, dietilglisidilmetakrilat, etielendimetakrilat	Ce(IV), ATRP	pH duyarlı
	N-izoprolakrilamit	ATRP	Isıl duyarlı
	Laktit	ROP	Küresel nanomiseller
	SBMA	ATRP	Zwitteriyonik

Çizelge 2.1. Selülozik Aşı Polimerler

Çalışmanın bu bölümünde çözünür olarak elde edilen selüloz kullanılarak aşı polimerleşmesi ile farklı türevli polimerler hazırlanmıştır.

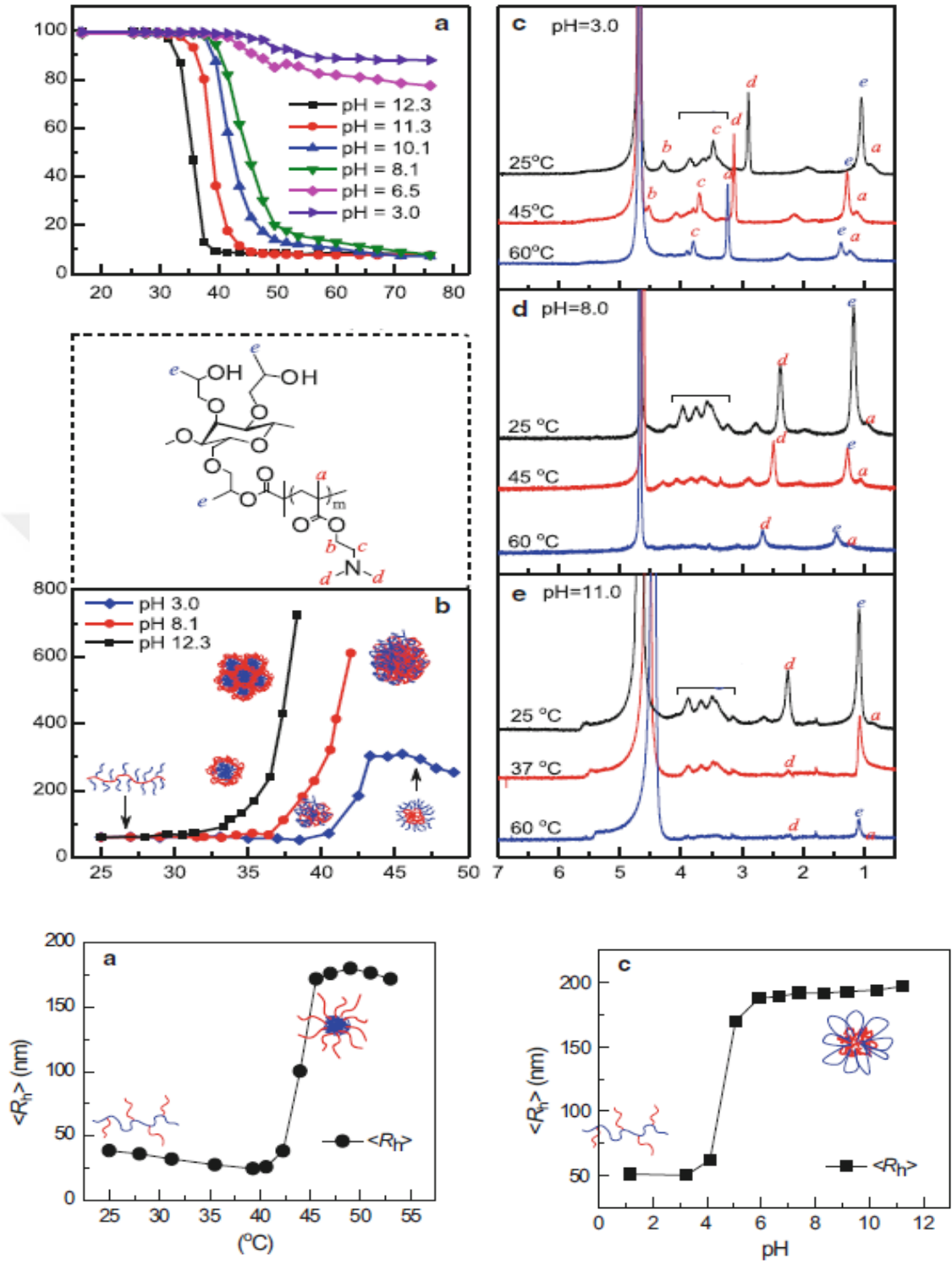
Aşılama tekniğinde organik kimyasal yaklaşımlar tercih edilirken polimerleşme için radikal polimerleşme tercih edilmiştir. Kontrollü radikal polimerleşmesi bazı katılma polimerlerine uygulanmıştır. Selüloz örneği kullanılarak hazırlanan örnekler Çizelge 2.1’ de verilmektedir.

Selüloz graft kopolimerlerin davranışları normal polimerlere göre farklılıklar göstermektedir. Uygun ortamlarda yapısal görünüm değişmekte ve koaservatlaşma gözlenmektedir. Şekil 2.27 ‘te koaservatlaşma mekanizması verilmektedir (Şekil 2.28).



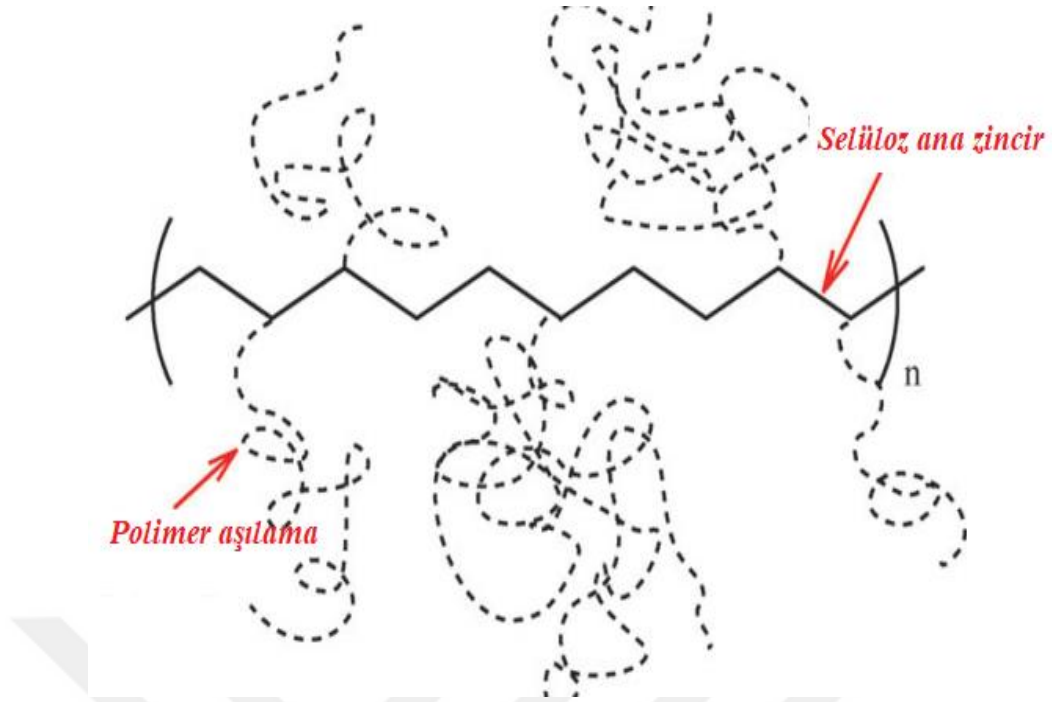
Şekil 2.27. Koaservasyon mekanizması; A) Yağımsı damlalar emülsiyon etrafında hareket ederler, B) koseravasyon çözeltisi ayrılır, C) koaservat merkezi sarar, D) sürekli çapraz bağlı faz oluşur [95]

Koaservatlaşma misel yapıda oluşmaktadır, pH, sıcaklık ve iyonik şiddete bağlı olarak değişmektedir. Tipik bir örneklemede poli(dimetilamino-etilmetakrilat) yan zincirli selülozik malzeme ısı duyarlı olup sıcaklığa bağlı olarak farklı şekillerde oluşmaktadır (Şekil 2.29, Şekil 30).

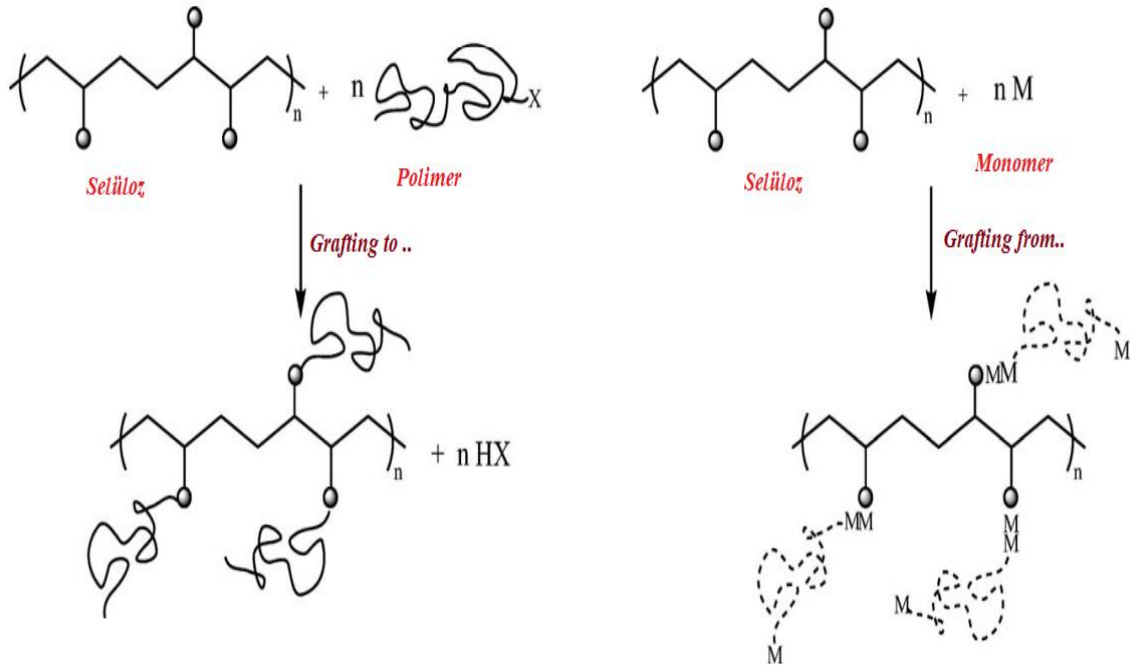


Şekil 2.28. Selüloz-g-PDMAEMA ko-servat misel oluşum mekanizması

a) Kopolimerlerin pH davranışları, b) Sıcaklık davranışları ve NMR sonuçları [96]



Şekil 2.29. Selüloz aşılama mekanizması [97]



Şekil 2.30. Selüloz graft polimer hazırlama yöntemleri [97]

2.6. Hidrojellerin Biyomedikal Uygulamaları ve Hidrojel Temelli Yara Örtü Malzemeleri

Potansiyelleri henüz tam olarak araştırılmamış olsada, hidrojeller günlük ürünlerde yaygın olarak bulunmaktadır. Bu malzemeler zaten kontak lensler, hijyen ürünleri ve yara sargı pazarlarında iyi kurulmuş bir role sahiptir. Ancak doku mühendisliği ve ilaç dağıtımında ticari hidrojel ürünleri hala sınırlıdır. Çok hidrojel bazlı ilaç verme cihazları ve iskeleleri tasarlanmış, çalışılmış ve hatta bazı durumlarda patentli olmasına rağmen, pek çoğu piyasaya ulaşmamıştır. Bu iki alanda daha fazla ilerleme bekleniyor. İlaç dağıtımında ve doku mühendisliğinde hidrojel içeren sınırlı ticari ürünler, bir dereceye kadar yüksek üretim maliyetlerine bağlıdır. Ancak vücut dışı bir uygulama olan yara ve yanık örtüsü alanında hidrojellerin potansiyeli oldukça yüksektir.

Tüm dünyada yara tedavisi araştırmaları ve uygulamalarında yara örtüleri önemli bir yer tutmaktadır. Bu yara bakım ürünleri yara bölgesini örterek, zarar görmüş dokuyu dış etkilere koruyarak ve yapısı uygunsa hücre üretimini aktive ederek iyileşme sürecine katkı sağlamaktadır. Geçmişte yara bakımı için değişik absorpsiyon kapasitesinde doğal ve sentetik bandajlar, hidrofil pamuk, sargı bezi ve gazlı bez gibi geleneksel yara örtüleri kullanılmaktaydı. Bu örtülerin öngörülen öncelikli işlevi yara eksüdasının buharlaşmasına olanak verecek şekilde yarayı kurutarak bakterilerin yara ortamında üremesini engellemektir. Günümüzde yara çevresinde oluşturulan ılık ve nemli bir ortamın daha hızlı ve başarılı bir yara iyileşmesi sağladığı anlaşılmıştır. Bu yaklaşımda, yara iyileşme gerekli faktörlerin etkin hale geldiği süreçler hızlandığında veya dış destek malzemeleri uygulandığında yani optimum yara iyileşme koşulları sağlandığında, gerçekleşir. Bu ideal koşullara ulaşabilmek için modern yara örtüleri geliştirilmektedir.

Yaralar akut, kronik, eksüdalı, kuru veya enfekte olabildiği gibi birkaç özelliği birlikte de bulundurabilir. Bu sebeple yaraların bakımı için tek tip bir yara örtüsü en iyi seçenek olamamaktadır. Bununla birlikte yara iyileşme süreci birbirini izleyen farklı aşamalardan oluşmaktadır ve tüm bu aşamaların tedavi ihtiyacı tek tip yara örtüsü ile sağlanamayabilir. Etkin yara tedavisi için, hastanın genel sağlık durumu, çevresel ve sosyal koşulları, aynı zamanda da kullanılan yara örtüsünün fiziksel ve kimyasal özellikleri gibi değişik faktörler birlikte çok iyi değerlendirilmelidir. Bu sebeplerle rutin

kullanıma geçmeden önce yaranın tipi ve yaralanma derecesi için uygun olabilecek örtülerin etkinlikleri ve performansları göz önünde bulundurulmalıdır.

Modern yara örtüleri yaralar hastaya ve çevre koşullarına bağlı olarak pek çok faktörden etkilenir ve her yara kendine özgü özellikler taşır. Bir yara akut ya da kronik gibi bir sınıfa dâhil edilse bile ancak kendi gidişatı ile karakterizedir çünkü hem hastanın koşulları hem de yaralar değişkendir. Bu sebeple tek tip bir yara örtüsü en iyi seçenek olmayabilir. Örneğin yara yoğun eksüdalıysa, drenajı emebilecek bir yara örtüsü kullanmak faydalı olacaktır. Eğer yara kuruyorsa, ortamın nemli kalmasını sağlayacak bir ürün seçmek daha anlamlıdır. Modern yara bakımı sırasında gerekli nemli koşulların sağlanmasıdır. Aynı zamanda yaranın bakteri ve yabancı maddelerden korunması, fazla sızıntının yaradan uzaklaştırılması, yara bölgesinde gaz alışverişine izin verilmesi ve yara çevresindeki sağlıklı dokulara zarar verilmemesi de ideal yara bakım ürününden beklenen özellikler arasındadır. Yaranın durumuna ve öncelikli ihtiyacına göre en uygun yara örtüsü seçilmelidir [6,9]. Yapılan çalışmalarda, dokunun geri kazanımının geleneksel anlayışın aksine, optimum nemli koşullarda daha belirgin iyileşmelere neden olduğu belirtilmektedir. Bu tür ortamda dehidrasyonun önlenerek dokunun canlılığını ve hücrelerin çoğalma yeteneği artırılmaktadır. Anjiogenezi hızlandırmakta ve yara iyileşmesinde aktif rolü olan büyüme faktörlerinin etkinliğini artırmaktadır. En önemli avantajları ise enfeksiyon sıklığını ve ağrıyı azaltmalarıdır. Modern yara örtüleri değişik şekillerde sınıflandırılmaktadır. Bir kısım araştırmacıya göre yara örtülerini etkinliklerine göre sınıflandırma; pasif örtüler, interaktif örtüler ve biyoaktif örtüler şeklinde yapılmaktadır. Pasif örtüler; bilinen gazlı bez ve sargı bezi şeklindeki yarayı sadece kapatarak koruyan ve iyileşme sürecinde aktif etkisi olmayan ürünlerdir. İnteraktif ürünler ise polimerik film ve köpükleri içeren, şeffaf görünümde, nem ve gazlara karşı geçirgen örtülerdir. Son grup biyoaktif ürünler, diğer bir deyişle aktif yara örtüleri ise hidrokolloidler, aljinatlar, kollajen ve kitozan gibi polimerlerden elde edilirler. Taşıdıkları biyoaktif maddeleri yaraya salarken kendi özellikleri sayesinde de yara iyileşmesinde aktif rol oynarlar [36-70].

Geçmişte yara bakımı için değişik absorpsiyon kapasitesinde doğal ve sentetik bandajlar, hidrofik pamuk, sargı bezi ve gazlı bez gibi geleneksel yara örtücüleri kullanılmaktaydı. Bu örtülerin öngörülen işlevi yara eksüdasının buharlaşmasına olanak verecek şekilde yarayı kurutarak bakterilerin yara ortamında üremesini engellemektir. Ancak günümüzde, yara iyileşmesinde büyüme faktörlerinin, sitokinlerin ve ekstraselüler matriksin aktif rol oynadığı, iyileşmenin dinamik bir süreç olduğu ve geleneksel yara

örtücülerinin, yaraların etkin olarak iyileşmesinde yeterli olmadığı anlaşılmıştır. Bu gibi sebeplerle modern yara örtüleri geliştirilmektedir. Yaranın fiziksel ve kimyasal koşullarına hızlı cevap verebilen bu yeni yara örtülerinin etkinlikleri farmasötik ve klinik çalışmalarla da desteklenmektedir. Bu derlemede modern yara örtüleri, aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır.

Üretildikleri materyale göre modern yara örtüleri

- Hidrokolloidler
- Aljinat örtüler
- Hidrojeller

Hidrokolloidler: Hidrokolloid yara örtüleri, jel oluşturuıcı ajanlara ek olarak elastomer ve adezivler gibi ürün bileşimlerinden ince tabakalar halinde elde edilen yara bakım ürünleridir. Yara eksüdansı ile temasa geçince, yapılarında homojen olarak dağılmış halde bulunan hidroaktif parçacıklar sayesinde hidrokolloid matriks yara sıvısını çeker ve zamanla şişerek jel halini alır.

Hidrokolloidal yapıların kullanıldığı durumlarda üç boyutlu matrisi bir arada tutan çözücü su olduğundan yara iyileşmesine neden olan nemli katman yara üzerini kaplamaktadır.

Bu tür yapılar eş zamanlı olarak doku oluşumu için gerekli epitel hücrelerin çoğalmaları için de ortam sağlamaktadır. Yara ile doğrudan temasın olduğu bu durum ikinci bir katmanın kullanımını da gereksiz hale getirmektedir.

Yara üzerindeki bu matris ağrıyla azaltır ve diğer zararlı organizmaların yara üzerine dışarıdan oluşmasına izin vermez. Bakteriler için oluşturulan engel ise yüklü yapılar ile sağlanır ve bakteri yaraya ulaşmadan etkisiz hale gelir.

Bu tür malzemeler bacak ülserlerinde ve hafif durumlardaki yaralarda kullanılabilir. Bu tür doku malzemelerinin yaraları iyileştirdiği bilinmektedir. Ancak, ağır vakalarda uygulama farklıdır. Yanıklar ve diğer yaralanmalarda doku materyali sık sık değiştirilmelidir [19,20].

Aljinat örtüler: Aljinatların kullanımı, yüksek sıvı absorblama kapasiteleri sayesinde yara eksüdası ile temas edince güçlü hidrofilik jel oluşturmaları esasına dayanır. Oluşan jel örtü lezyonun, ideal nem ve sıcaklıkta kalmasını sağlar. Bu eşsiz özelliğinden dolayı aljinat lifleri sulu iyileştirici olarak doku mühendisliğinde sürdürülebilir kaynak olarak kullanılmaktadır. Aljinat zincirlerinin çapraz bağlanması ile

oluşturulan doğal jel çapraz bağlayıcı ajanın kalsiyum olması nedeniyle farmakolojik olarak kalsiyum iyon etkisi de göstermekte ve yaraların iyileşmesini hızlandırmaktadır. Aljinatlardan salınan kalsiyumun iyileşme sürecindeki aktif rolü detaylı bir şekilde açıklanmıştır. Etkin moleküller ve/veya iyonlar nedeniyle mast hücreleri aktive olmakta ve bunun sonucunda histamin salgılanarak yara iyileşme süreci hızlanmaktadır. Bu nedenle çapraz bağlı aljinatlar biyoaktif malzemeler olarak kabul edilebilir. Çinkonun aljinat örtülere ilavesi ise kanamayı dindirici özelliği artırmaktadır. Antibakteriyel özellikte olmasına rağmen jeller içerisinde bakteriler varlıklarını devam ettirebilirler, bu nedenle yara örtülerinin belirli aralıklarla değiştirilmesi gerekmektedir [40-48]. Aljinat örtüler dondurulup kurutularak poröz yapıda ve yaprak şeklinde tabakalar halinde hazırlanmaktadır. Daha sıklıkla ise sızıntılı veya oyuk yaralar için uygun olan esnek fiberler olarak üretilmektedir. Hidrokolloid ve aljinat örtüleri karşılaştıran bir çalışmada aljinatların yara yüzeyinde hidrokolloidlerden daha uzun süre kalabildiğini gösterilmiştir. Aljinat yapıların uygulanması esnasında lifli yapıda olması bu tür malzemelerin bozulmasını ve yaradan uzaklaştırılmasını kolaylaştırmaktadır. Bu uzaklaştırma esnasında yara üzerinde herhangi bir kalıntı olmaması da işlem kolaylığı ve yara iyileşme açısından önemlidir.

Ancak sıvıya doydukları zaman hemen çıkarılmalıdırlar. Aksi halde etraftaki sağlıklı dokuları maserasyona uğratıp travmaya dayanıksız hale getirebilirler. Aljinat örtülerin işlevlerini yerine getirebilmeleri için nem gerektiğinden kuru ve nekrotik doku ile kaplanmış yaralarda tercih edilmemelidirler. Aksi takdirde yarayı nemsiz bırakarak iyileşmeyi olumsuz etkileyebilirler.

Hidrojeller: Hidrojeller yapılarında su içeren üç boyutlu ve boyut kararlı polimerik çapraz bağlı sistemlerdir. Hidrofilik polimerlerle çapraz bağlanmış jelatin, polisakkarit, polivinilalkol, polimetakrilat veya polietilenoksit gibi polimerlerden meydana gelmektedirler. Bu tür yara bandajları yüksek absorpsiyon kapasitesine sahiptir ve yara yüzeyine yapışmazlar içerdikleri su veya ısı transfer maddeleri ile ağrı dindirici özellik gösterirler. Bu tür üç boyutlu malzemelerin protein gibi biyolojik malzemeleri absorbe edebilme olasılığı olduğundan ikincil bir katman ile istenmeyen durum ortadan kaldırılabilmektedir. Hidrojellerin yapısal olarak yumuşak-sert arası yapısal düzenlenmeleri izlenen yöntemlere bağlı olarak ve kullanılan monomerlere bağlı olarak değişir. Bu nedenle uygulamalarda film veya amorf jel olarak kullanılabilir. Ticari olarak yaygın ürünlerde birçok form bulunmaktadır. Levha halindeki formlar yaraya göre kesilerek kullanıldığından daha ekonomik ve kullanışlıdır. Hidrojellerin doğrudan yara

ile temas ettiği durumlarda, yara hidrojeldeki yavaş salınan nem nedeniyle su ile temas etmekte ve nemlenmektedir. Ayrıca yapı içindeki diğer iyon ve ilaçlarda yavaş bir şekilde yaraya difüze olmaktadır. Yara yüzeyinden kolaylıkla ayrılan bu tür malzemelerin hastaya fazla ağrı vermeden uygulama kolaylığı da getirmektedir. Bu tür üç boyutlu malzemelerde salınım kontrollü biçimde olmaktadır. Yapı içerisine ilaç eklenerek bölgesel etkileşim sağlanmakta ve çapraz bağ derecesi ayarlanarak salım yüzdeleri de ayarlanmaktadır. Doğal polisakkaritlerin çoğunluğu ve karboksimetil selüloz vb. malzemeler eş amaçlı olarak kullanılabilir. Amorf hidrojeller, çapraz bağlı karboksimetil selüloz, modifiye nişasta, aljinat, pektin gibi hidrofilik, suda şişebilen birtakım polimerlerden elde edilebilmektedir. Üç boyutlu yapı gösteren levha hidrojellerden farklı olarak, bu jeller akışkanlığı düşük reolojik malzemelerdir. Yara salgısını absorbladıklarında, bütün adeziv özelliklerini kaybedene kadar şişerler. Amorf hidrojeller, çürük dokuların nem içeriğini ve kollajenaz üretimini artırarak hasarlı ve enfekte olmuş dokuların otolitik debridmanını kolaylaştırır [71-87].

2.7. Selüloz yapılı malzemelerin analiz yöntemleri

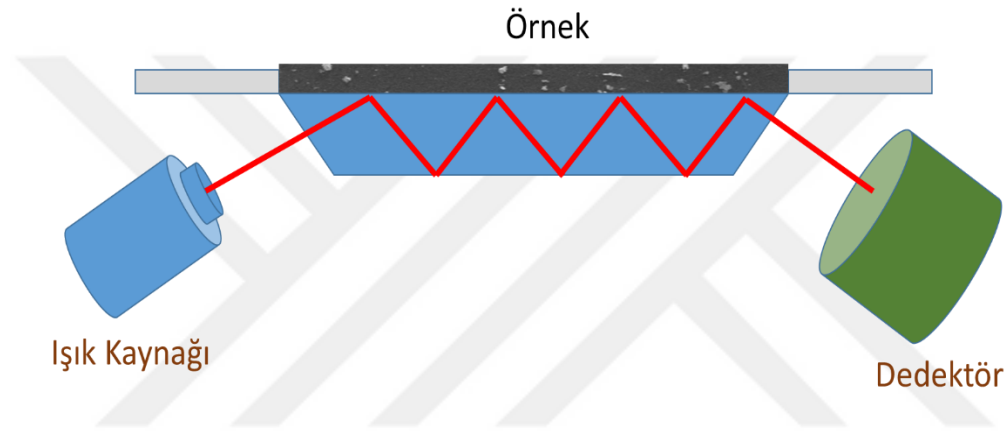
Selüloz oldukça önemli bir hammadde olduğu için kompozit , film, köpük ve bank malzeme olarak pek çok endüstri alanında direkt olarak kullanılmaktadır.

Analitik Amaç	Cihaz ve Teknik
Yapısal analiz	NMR, FT-IR, elementel analiz, ATR-FTIR, Raman
Termal özelliklerin belirlenmesi	DTA, TGA, TMA, DSC, TGA-MS, CONE kalorimetre
Yüzey ve tekstür analizi	SEM, AFM, STM, BET, XPS, DLS, SLS
Fiziksel özelliğinin belirlenmesi	UV, DSC, viskozimetre, DMA
Mekanik özelliklerin belirlenmesi	TMA, DMA, Reometre

Çizelge 2.2. Selüloz yapılı malzemelerin analiz yöntemleri

Direkt olarak kullanımında doğal ve biyoyumlu biyopolimer olarak ayırma ve saflaştırma işlemlerinden ilaç taşıyıcı sistemlere kadar pek çok uygulama alanında yaygın bir kullanımı söz konusudur. Bu yaygın kullanımının dışında polimerik karışım(bland), polimerik kompozit, graşaşıkopolimerler ve fırça tipi polimerler ve pek çok nano yapının

hazırlanmasında yaygın bir kullanım ağına sahiptir. Selülozik hidrojellerde bu kullanım alanlarında önemli bir yer arz eder. Tüm bu yapısal çeşitlilik analiz yöntemlerinin de çeşitliliğine yol açmıştır. Özellikle organik yapısı itibari ile FTIR elementer analizi ve XRD gibi tekniklerle ve hatta EDX (enerji dağıtımli dispersive) kimyasal yapısı kolaylıkla belirlenebilir. Kimyasal yapısının yanında termal özelliklerinin belirlenmesi, yüzey ve morfolojisinin analiz, fiziksel ve mekanik özellikleri Çizelge 2.2 ‘de detaylı olarak belirtilmiştir. Bu tabloya göre selüloz yapılı herhangi bir bileşiğin analizinde ilk başvuru olan cihaz IR spektroskopisidir.



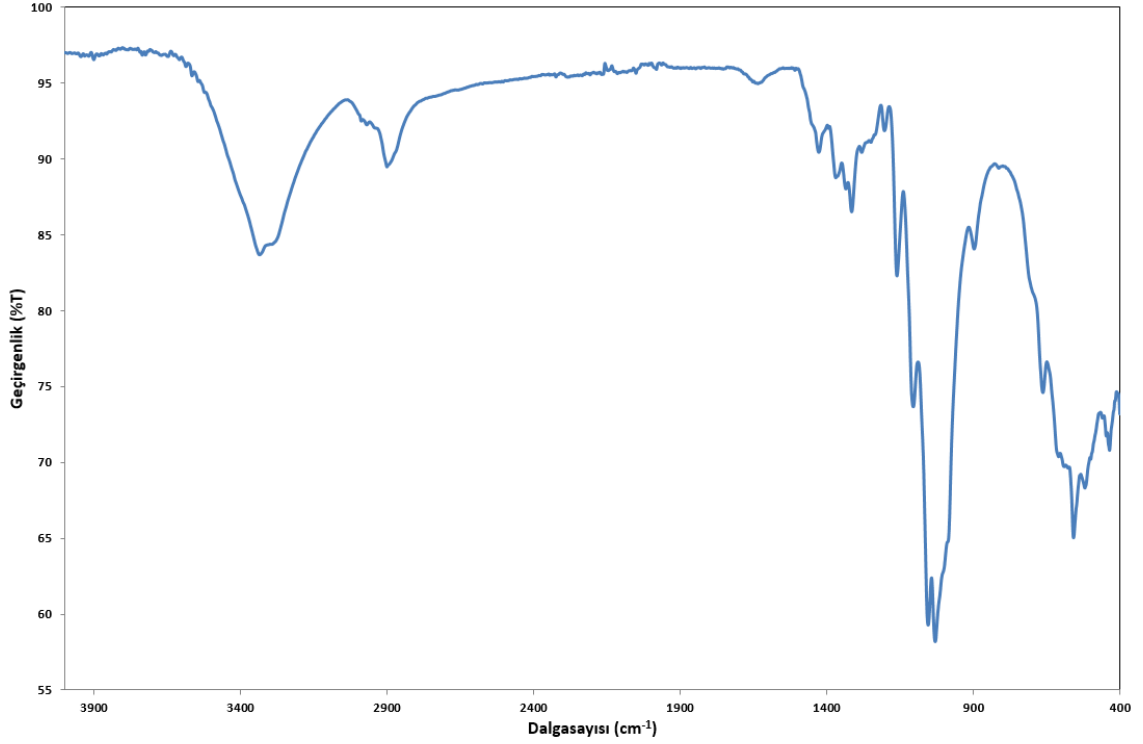
Şekil 2.31. FTIR-ATR ölçüm mekanizması

FTIR (Fourier Transform Infrared Spektrofotometre) malzeme alanın da katı, sıvı ve gaz numunelerinin analizlerinde kullanılan ve örnek hazırlama aşaması oldukça kolay olan bir analiz tekniğidir. Bu analiz tekniğinde madde ile elektromanyetik ışımının IR bölgesindeki ısıtım türlerinin etkileşimi kullanılır. Genel olarak $400-4000\text{ cm}^{-1}$ aralığında bir spektrum elde edilir bu spektrumda $400-1200\text{ cm}^{-1}$ aralığı parmak izi bölgesi olarak adlandırılır ve bu bölgede molekülün genel yapısına istinaden grup titreşimleri görülmektedir. $1200-4000\text{ cm}^{-1}$ aralığında ise ölçüm yapılan örnek içerisindeki temel grup ve bağlardan kaynaklanan soğurum pikleri görülmektedir. BU analiz yönteminde molekül üzerine düşürülen ışın molekülde bazı titreşim hareketlerinin oluşmasına yol açar gerilme ve eğilme titreşimleri olarak adlandırılan bu titreşim hareketleri genel ışığın şiddetinin azalmasına yol açar, molekülün yapısına bağlı olarak asimetrik ve simetrik gerilme titreşimleri olarak iki tip gerilme titreşimleri söz konusu

iken sallanma, ötelenme, burulma ve makaslama olmak üzere dört tip gerilme titreşimi söz konusudur. Spektrum üzerinde görülen bu titreşim değerleri molekül üzerinde ki grup ve bağlanmalar hakkında bilgi vermektedir.

IR Spektroskopisi endüstriyel ve akademik çalışmalarda en yaygın olarak kullanılan pratik, hızlı ve ekonomik bir yöntemdir. Çok düşük örnek miktarları ile çalışılabilir. Özellikle 4 mg kadar örnek yaygın kullanılan analiz tekniği dahilinde potasyumbromür içeriğinde dağıtılarak şeffaf numune disklerine dönüştürülerek analizlenir. Sıvı numuneler için ise NaCl şeffaf diskler arasında numunenin film olarak dağıtılması ile analiz kolayca gerçekleştirilebilir. Bu analiz tekniğinde toplam yansıma (ATR) uygulaması günümüzde yaygınlaşmıştır. Bu teknikte numune hiçbir ön işlem yapılmaksızın sert bir kristal prizma üzerine bırakılarak IR ışınının numune üzerinden yansması sağlanır ve kolayca IR spektrumları elde edilebilir. Şekil 2.31’ de gösterilen yansıma hattı boyunca IR ışını numuneyle etkileşerek detektöre ulaşır. Işın çok yoğun ortamda aza yoğun ortama geçerse kritik bir açıyla yansıma gerçekleşir. Ancak az yoğun ortam ışın apsorbama özelliğinde ise gelen ışın zayıflayarak ilerler. Bu mantıkla ATR tekniğinde örnek reaktif indeksi yüksek şeffaf kristal maddeler arasına konulur ve sıkıştırılarak analizlenir. Kristal yapısı olarak TaBr/TaI kristali , Ge ve ya ZnS kristalleri kullanılabilir. Örnek kristaller arasında yayıldığı için gelen ışın dedektöre ulaşmaya kadar çok sayıda yansıma yapar. Her bir yansımada ışık apsorblanır ve zayıflar. Bu sayede analiz doğruluğu artar, pratik olarak polimerler kauçuklar ilaç etken maddeleri gıda örnekleri hiçbir numune hazırlama işlemine gereksinim duyulmadan kolayca analizlenebilirler. Çalışma kapsamından selüloz temelli örneklerin analizleri gerçekleştirilmiştir. Şekil 2.32’ de saf selüloz yapısına ait IR spektrumu görülmektedir. Bu spekturumun yapısı incelendiğinde selüloz yapısında bulunan karakteristik pikler net bir şekilde seçilmektedir. Örneğin $3000 - 3600 \text{ cm}^{-1}$ civarında selüloz yapısında bulunan -OH- gruplarına ait hidrojen bağı gerilme titreşimleri görülmektedir. $2850-2950 \text{ cm}^{-1}$ selüloz yapısındaki alifatik -C-H- gerilme titreşimlerini görmekteyiz. 1428 cm^{-1} -CH₂ gruplarına ait titreşimi görmekteyiz $896-875$ ve 712 cm^{-1} de -CH gruplarına ait gerilme titreşimlerini net bir şekilde görmekteyiz diğer bir önemli pik ise 1100 cm^{-1} civarında -C-O-C- eterik gerilme titreşimleridir [99]. Selüloz yapısındaki modifikasyonlara bağlı olarak farklı pik ve pik gruplarının eklenmesi ile uygulanan modifikasyon yönteminin doğrulaması IR spektrumu ile kolayca yapılabilir. Örneğin selüloz yapısına bir polimer bağlandığında bu polimere ait olan eğilme ve gerilme titreşimlerinin yapıya dahil olması bağlanma işlemini bize doğrulayabilir. Örneğin graft olarak bir poliüretan yapısı

bağlanırsa 1630 cm^{-1} üretilen karbon gerilme titreşimi , 1725 cm^{-1} üretilen bağ gerilme titreşimi , 1550 cm^{-1} -C-N gerilme titreşimi ve üretilen gruplarındaki ammin hidrojen bağlarından kaynaklı olarak 1330 cm^{-1} civarı bir bant spektrumunu dahil olabilir. Örneğin başka bir modifikasyonda sol-jel uygulaması selüloz yapısına yapıldığında $1000\text{-}1100\text{ cm}^{-1}$ Si-O-Si ve yaklaşık 550 cm^{-1} civarında Si-O pikleri yapılan modifikasyonu doğrulayabilir.



Şekil 2.32. Mikrokristalin selüloz yapısına ait FTIR spektrumu

Selüloz yapılarının yapıya kattığı en önemli özelliklerden biri mekanik dayanımın artırılması olsa da kuvvetli -H- bağları ve sıkı paketlenmiş mikro yapısı sayesinde pek çok malzemenin termal özelliklerinde de iyileştirme yapabilir. Özellikle son yıllarda ön plana çıkan yenilenebilir plastik malzemeler (PLA, PGA, PHA) termal olarak zayıf malzemelerdir. Bu tür yapıların termal stabilitelerini arttırmak için selüloz ya da kil kaynaklarıyla kompozit oluşturmak önemli birer avantajdır. Bu tür değişimlerin izlenebilmesi ve takip edilebilmesi için termal analiz teknikleri en önemli tespit aracıdır. Termal analiz, örneğe ait herhangi bir fiziksel özelliğin sıcaklığın bir fonksiyonu olarak belirlendiği tekniklere termal analiz teknikleri adı verilir. Özellikle sıcaklık değişimi ısı bir program dahilinde numuneye uygulanır ve numunede kütle, termal iletkenlik, ısı

değişimi gibi farklı parametreler sıcaklığın bir fonksiyonu olarak ölçülür. Yaygın kullanılan termal analiz teknikleri Çizelge 2.3’ te özetlenmiştir.

Termal Metot	Simgesi	Ölçülen Nicelik
Termogravimetri	TGA	Örneğin ağırlığındaki değişme hızı
Diferansiyel Termal Analiz	DTA	Örnekte oluşan ısı alış verışı
Diferansiyel Taramalı Kalorimetre	DSC	Kalorimetrik Ölçüm
Termal Mekanikal Analizör	TMA	Örneğin boyutundaki değişim
Elektrotermal Analiz	ETA	Sıcaklık ile direnç değişimlerinin ölçülmesi
Isıl İletkenlik Analizi	TCA	Sıcaklık ile ısıl iletkenliğin değişiml. ölç.
Evolved Gaz Analizör	EGA	Örnekten uzaklaşan gazların analizi

Çizelge 2.3. Yaygın kullanılan termal analiz teknikleri

Tüm bu termal analiz tekniklerinde belirgin bir ısıtma ve soğutma programı uygulanır ve örnekte çeşitli fiziksel ve kimyasal değişimler gözlemlenir. Örneğin maddenin fiziksel hali değişebilir (erime , donma) , maddenin kimyasal formu değişebilir , madde yapısında küçük gruplar ayrılabilir, oksidasyon ve ya atmosferde bulunan gazlar ile etkileşimler gerçekleşebilir, herhangi bir absorpsiyon veya desorpsiyon gerçekleşebilir, sıcaklıkla genişleme ve büzülme gibi maddenin boyutlarında bir değişim söz konusu olabilir yada sıcaklığa bağlı olarak maddenin elektriksel özellikleri değişebilir. Bu değişimler yaygın olarak termogravimetrik (TGA), diferansiyel termal analiz (DTA), diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) yaygın olarak ölçülür.

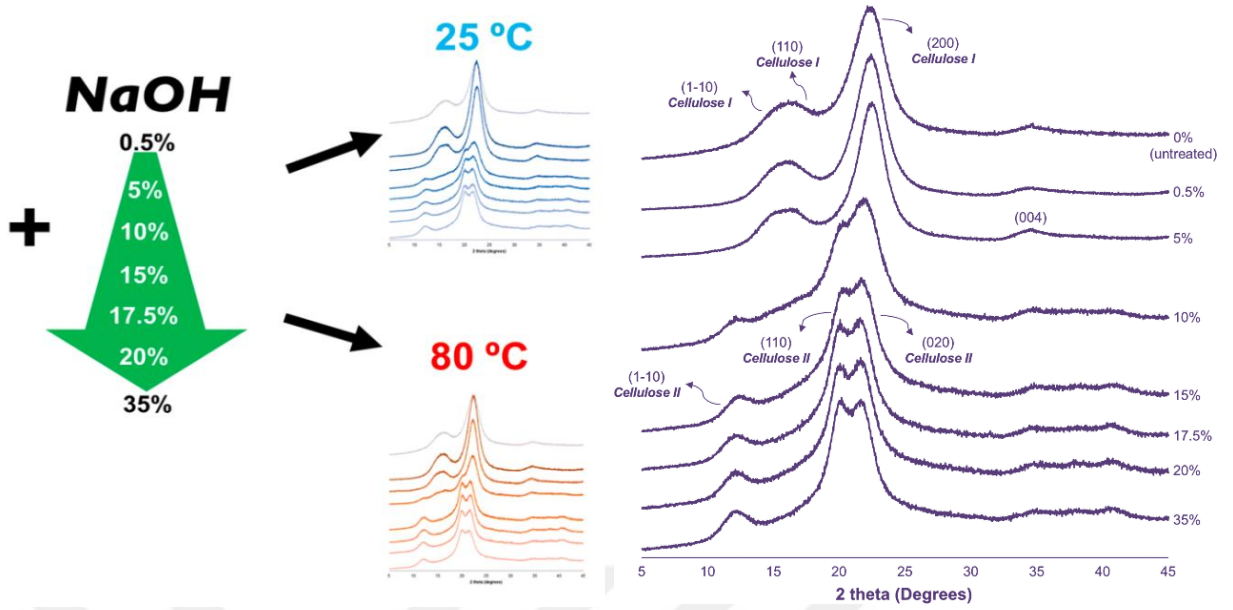
TGA analizinde örnek teraziye monte edilmiş bir örnek tutucu içerisine bırakılır ve bu örnek tutucu bir fırın içerisinde belli bir program dahilinde ısıtılır. Sıcaklık/kütle eğrisi veya sıcaklık/ % kütle eğrisi elde edilir. Selüloz temelli numunelerde özellikle selüloz yapısındaki nemin tayin edilmesinde 80-120 C⁰ aralığı ve 270-380 C⁰ arasında selüloz gruplarının termooksidatif bozunmasından kaynaklanır.

Selüloz temelli hidrojenlerin analizinde önemli bir diğer unsur ise jel morfolojisi ve yüzey özelliklerinin belirlenmesidir. Bu alanda yüzey özelliklerinin analizi için AFM, SEM yada STM gibi analiz teknikleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu analiz yöntemleri arasında en etkili ve en verimli yöntem Taramalı elektron mikroskobu (SEM), atomik kuvvet mikroskobu ve diğer mikroskobik tekniklerdir.

Taramalı elektron mikroskobu (SEM), elektronları kullanarak numune yüzeyinden yüksek çözünürlüklü görüntü almaya yarayan cihazdır. SEM, numune

yüzeyinin üç boyutlu görüntülerin elde edilmesinde kullanılır. Katı numunelerin analizlenebildiği teknikte yaklaşık olarak 30 nm boyuta kadar görüntüleme yapılabilir ayrıca 200000x büyütme de söz konusu olabilir.

Özellikle vakum altındaki bir numunenin üzerine yoğunlaştırılmış ve odaklanmış elektron demeti düşürülür. Bu elektronlar ve numune yüzey atomları arasında bazı etkileşimler gerçekleşir. Bu etkileşimler ve elektronların yansıma ve saçılmaları dedektörler tarafından tespit edilerek görüntüye dönüştürülür. Ancak bu analiz yönteminde numuneler analizlenebilmek için bazı şartlara göre hazırlanmalıdır. Öncelikle numunelerden vakumdayken buharlaşabilecek tüm suyu, çözücülerini veya diğer malzemeler çıkarılır. Numuneler sıkıca monte edilir (vakumda hareket etmemesi ve titreşmemesi gerekir). Bitkiler, hücreler ve seramikler gibi metalik olmayan numuneler elektriksel olarak iletken olacak şekilde kaplanmalıdır. Selüloz jeli numuneleri belirgin miktarda su bulundurdıkları için analizden önce bu su bir liyofilizatör yada vakum etüvü sayesinde uzaklaştırılmalıdır. Daha sonra selüloz yapısı yalıtkan olduğu için yüzeye gelen elektronların yüzeyden hızlı hareket edebilmesi için iletken bir kaplama ile kaplanır. Bu kaplama ya karbon kaplamadır yada altın/palladyum şeklindedir ve bir sputter vasıtası ile kaplanır. Daha sonra cihaza yerleştirilir. Cihazda elektron kaynağı olarak tungsten filament kullanılır. Bu flamente yaklaşık olarak 2,5 amperlik akım verilerek elektron üretimi sağlanır. Cihazın kolon bölgesindeki elektromanyetik lensler sayesinde oluşan elektron demeti yönlendirilir. Aynı zamanda bu elektronik lensler numunenin bir uçtan diğer uca elektronlar tarafından taranmasını sağlar. Elektronun malzemeyle etkileştiği bölümden geriye bir takım sinyaller yayılır. Bunlarda üç tanesi bilgi amacıyla kullanılır. Bunlar ikincil elektronlar, geri saçılım elektronları ve karakteristik X ışınlarıdır. İkincil elektronlar topoğrafik görüntüler verirken, geri saçılım elektronları faz farkına dayalı görüntüler verir. Bazen yüksek enerjili elektronlar polimerler, bitkiler yada canlı doku ve hücreleri gibi numunelere zarar verebilirler. Bu nedenle AFM tekniğinde bu tür numuneler için ideal bir yüzey karakterizasyon tekniğidir. Bu sistemde kuvvete karşı duyarlı bir ucu iğneli (tip) denge çubuğu numune üzerinde raster düzeninde tarama yapar. AFM’de silisyum, silisyumoksit veya silisyumnitrürden yapılmış keskin bir tip (iğne), genellikle silisyum oksitten yapılan manivela (kentelever) adı verilen ve belli bir kuvvet sabitine sahip denge çubuğuna bağlanmıştır. Tip yüzeye yaklaştırıldığında, tip ile yüzey arasında yukarıda bahsedilen güçlerin oluşumu nedeniyle denge çubuğunda küçük oynamalar olur ve bu oynamaların optik araçlarla ölçülmesi ile yüzey morfolojisi tespit edilir



Şekil 2.33. Farklı baz derişimleri ile elde edilen selüloz jellerinin XRD kırınım değişimleri [100]

2.8. Amaç

İlgili çalışma atık yönetimi, tekstil mühendisliği, kimya ve polimer bilimi konularını birleştiren multidisipliner bir uygulama alanıdır. Çalışmanın birincil konusu biyomedikal alanda kullanılabilecek alternatif ve düşük maliyetli kolay uygulanabilir yeni bir ürün ortaya koymaktır. Çalışma bu yönü ile ürün geliştirme projesi olarak görülmektedir. Sanayi odaklı ve patent alımına yöneliktir. Ancak çalışmanın ikinci temel konusu tekstil fabrikalarında ana bileşenlerin kesilerek çıkarılması sonrasında açığa çıkan atık bir hammaddenin değerlendirilmesini hedef almaktadır. Bu yönü ile proje bu atıktan katma değeri yüksek bir ürün oluşturmayı hedeflenmektedir.

Günümüzün en önemli endüstrilerinden bir tanesi de tekstil endüstrisidir. Bu alanda ülkemiz oldukça önemli bir konumda olup dünya pazarında ilk sıralarda bulunmaktadır. Bu yoğun üretim potansiyeli bu sektörde önemli bazı sorunları da beraberinde getirmektedir. Bu sorunlardan bazıları, hammadde gerekliliği, ham madde kalitesi, tesis organizasyonu, tesis güvenliği ve atık yönetimidir. İyi organize olmuş fabrikalarda atık ürünler değerlendirilerek hem çevresel faydalar sağlanmış olunmakta hem de ekonomik fayda sağlanabilmektedir. Bu çalışma ile tekstil fabrikası atık kırıntılarından özellikle

şeker hastalarının kullanımına uygun biyouyumlu ve düşük maliyetli yara örtü malzemeleri geliştirilmesi hedeflenmektedir.

Yara; biyolojik sistemlerdeki doku birlikteliğinin dış etkilerle veya biyolojik yollarla bozulması durumudur. Yaranın cerrahi işlemlerden sonra veya kaza sonrası iyileşmesi de üç evreden oluşan biyolojik süreçtir. Uyarı-cevap sisteminin biyolojik sistemlerdeki karşılığı dokunun iyileşme sürecinin vücutta başlamasıdır. Biyolojik sistem hasarlı dokunun mimarisi için gerekli döngüleri tamamlamak için yolaklarda ki sistemleri uyarmaktadır. Yara iyileşme süreci üç evreden oluşmaktadır; enflamasyon, hücre çoğalma dönemi ve tekrar modellenmedir.

Yaralı doku oluştuğu zaman makrofajlar etkin hale gelir ve nörofilik moleküller yaranın dış etkilere özellikle bakteri vb. mikroplardan korumak için harekete geçer. Makrofaj yara iyileşmesinin en önemli unsurudur. Fibroblast oluşumu için gerekli olan büyüme faktörleri hücre içinde alınan mesajlar ile gerçekleşmeye başlar ve yara üzerinde elyafımsı doku oluşturacak yapılaşma yani onarım mekanizması doğal olarak başlar. İkinci evreye geçen bu süreci yara içinde hücre çoğalma dönemi takip eder. Kapiller oluşumunun aktive edildiği bu süreçte fibroblastlar kolajen üreterek matris oluşumuna başlarlar. Tekrar yapılanma ise daha sonraki haftalarda başlayarak bir yıla kadar süren süreler alır [15-35].

Tekrar yapılanma sürecinde gerilim kolajen üretimi ile dengelenir. Bu dengenin oluşmasında kolajen önceliğinden çok niteliği önemlidir. Yara iyileşme süresince hasarlı dokudaki gerilim hiçbir zaman özgün değerine ulaşamaz. Ulaşılan en üst değer %70-80 dir.

Bu mekanizmanın aktive olması geciktiğinde yani epitel doku oluşumu zaman aldığı yara mikrop kapar ve dönüşümsüz hasarlara neden olur. Bu tür yaraların kapanması için kullanılan yara örtüleri vardır ve maliyetleri ise çok yüksektir. O nedenle etkili, doğal, biyouyumlu ve yarayı enfeksiyon riskinden koruyacak etkili yara örtü materyallerine ihtiyaç vardır. Bu bağlamda bu tez çalışmasının amaçlarını sıralayacak olursak;

- Özellikle şeker hastaları başta olmak üzere hasar gören dokuların ve açılmış yaraların yeniden iyileştirilmesi ve tekrar oluşumunu önlemek için selüloz temelli jellerin farklı gözenek büyüklüğü ve çapraz bağlanma oranlarında sentezlemek ve karakterize etmek,
- Selüloz temelli jellerin şişme, doku büyütme kapasiteleri ve in vitro biyouyumluluklarını belirlemek,

- Yapısal özelliklerine göre sentezlenen jellerin yara kapanması sırasında in-vitro olarak biyobozunurluklarının tespit edilmesi, biyobozunurluk ürünlerinin toksite testlerinin yapılması
- Tekstil fabrikası atık kırıntılarının selüloz kaynağı olarak kullanılabilirliğinin belirlenmesidir.

Temel Amaçlar Doğrultusunda Erişilmek İstenen Hedefler ise;

1. Tez kapsamında öncelikle tekstil fabrikası kırıntı atıklarından asidik hidroliz ile saf selüloz üniteleri elde edilecektir. Daha sonra bu yapılar di ve tri fonksiyonel diasit ve diizosiyanat yapıları ile multiarm PEG üniteleri varlığında poliestirik ve poliüretan yapısında jellere dönüştürülecektir. Bu özellikleri ile hazırlanan hidrojjellerin literatür de ilk olması hedeflenmektedir.
2. Hazırlanan selüloz temelli jellerin yapısal ve termal karakterizasyonları çalışmanın diğer bir hedefini oluşturmaktadır.
3. Hazırlanan jellerin L-929 fibroblast hücreleri üzerinde biyouyumluluk ve biyoetkinliğinin in vitro test edilmesi projenin temel hedeflerindendir.
4. Proje, şeker hastaları yaralarının kapatılmasında yara örtü malzemesi geliştirilmesine yönelik olup tedaviye yönelik ilaçları lokal olarak uygulayabilmesinde önemli bir hedeftir.
5. Proje kapsamında atık niteliğinde bir hammaddenin kullanılması çevreci bir bakış açısı ortaya koymaktadır.
6. Proje, günümüzde şeker hastalarının açık yaralarının tedavisinde kullanılan pahalı malzemelerin yerini alabilecek ve ciddi bir sağlık problemine olumlu katkılar sağlayacaktır.
7. Önerilen proje ile medikal olarak, hastalıkların tedavisinde kullanılabilecek hedef odaklı biyomalzeme geliştirme alanında bilimsel bilgi birikimi ve yetişmiş insan gücü oluşturulması çalışmanın temel hedefidir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1.Kullanılan Kimyasallar ve Ekipmanlar

Tez kapsamında selüloz temelli hidrojellerin sentezinde kullanılan atık malzemeler tekstil fabrikasından temin edilmiştir. Hekzan ve 4-(N,N-dimetilamino) piridin (DMAP) , DMSO, 1,1,1-tris(hidroksimetil) propan, silikajel ve akrif karbon Sigma-Aldrich firmasından temin edildi. LiCl ve THF Merck firmasından sağlanmıştır. Çalışma kapsamında kullanılan çözücüler moleküler elek ile muhafaza edilmişlerdir. N,N-dimetilasetamid (DMAc), Lityumklorür (LiCl), N-metilmorfolin-N-oksitmonohidrat (NMMO), sodyumhiroksit (NaOH), nitrikasit (HNO_3), üre selülozun jel haline getirilebilmesi için kullanılan kimyasallardır.

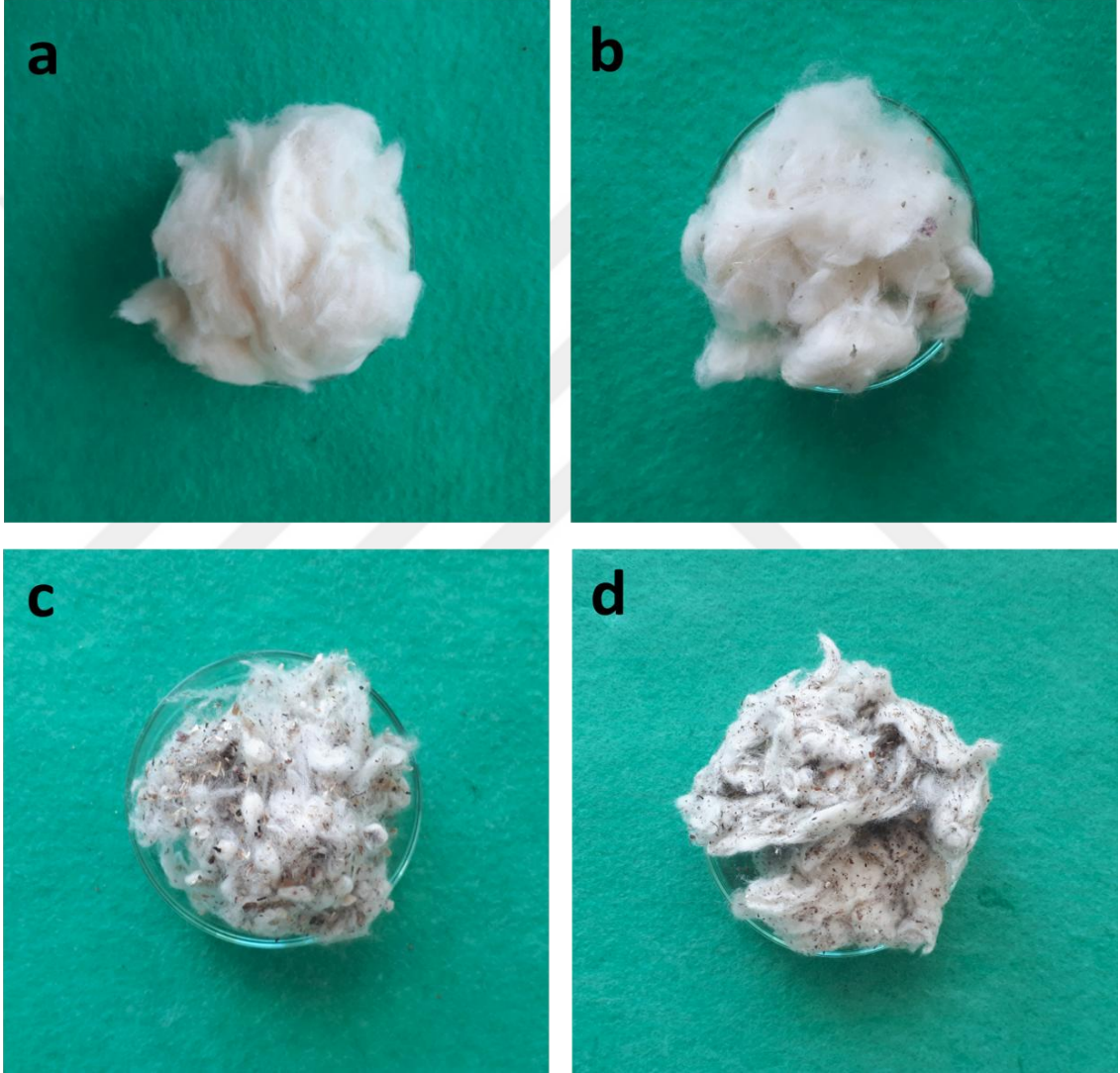
3.2. Selüloz Temelli Jellerin Sentezi

Tez kapsamında selüloz kaynağı olarak iplik fabrikası proses atıkları tercih edildi. Tekstil fabrikası yapısında bulunan dört ana nokta üzerinde toplanmış olan atıklar ilgili hidrojellerin üretiminde farklı kaynak materyalleri olarak kullanılmıştır. Kaynak noktaları olarak ham pamuk atıkları, ring penye ünitesi atıkları, ring kompaktör ünitesi atıkları ve open-and ünite atıkları olarak en çok atığın biriktiği noktalar tespit edilmiş ve ana kaynak malzemesi olarak kullanılmıştır. Bu kaynaklar kullanılarak hazırlanan selüloz jelleri için ham pamuk ünitesinden elde edilen jel yapısı P-001, Ring penye ünitesinden elde edilen jel yapısı P-002, Ring kompaktör ünitesinden elde edilen jel yapısı P-003 ve open-end ünitesinden elde edilen jel yapısı P-004 kodu kullanılmıştır. Fabrikanın değişik noktalarından temin edilen atık yapıları Şekil 3.1’de gösterilmiştir.

Kullanılan numuneler yapısında bulunun doğal yağdan arındırılmak için yıkandı. Yara örtü malzemesini elde etmek için öncelikle selüloz liflerini parçalamak, daha sonra da tekrar sentezlemek gerekiyordu. Bunun için farklı jel hazırlama yöntemlerden yararlanıldı.

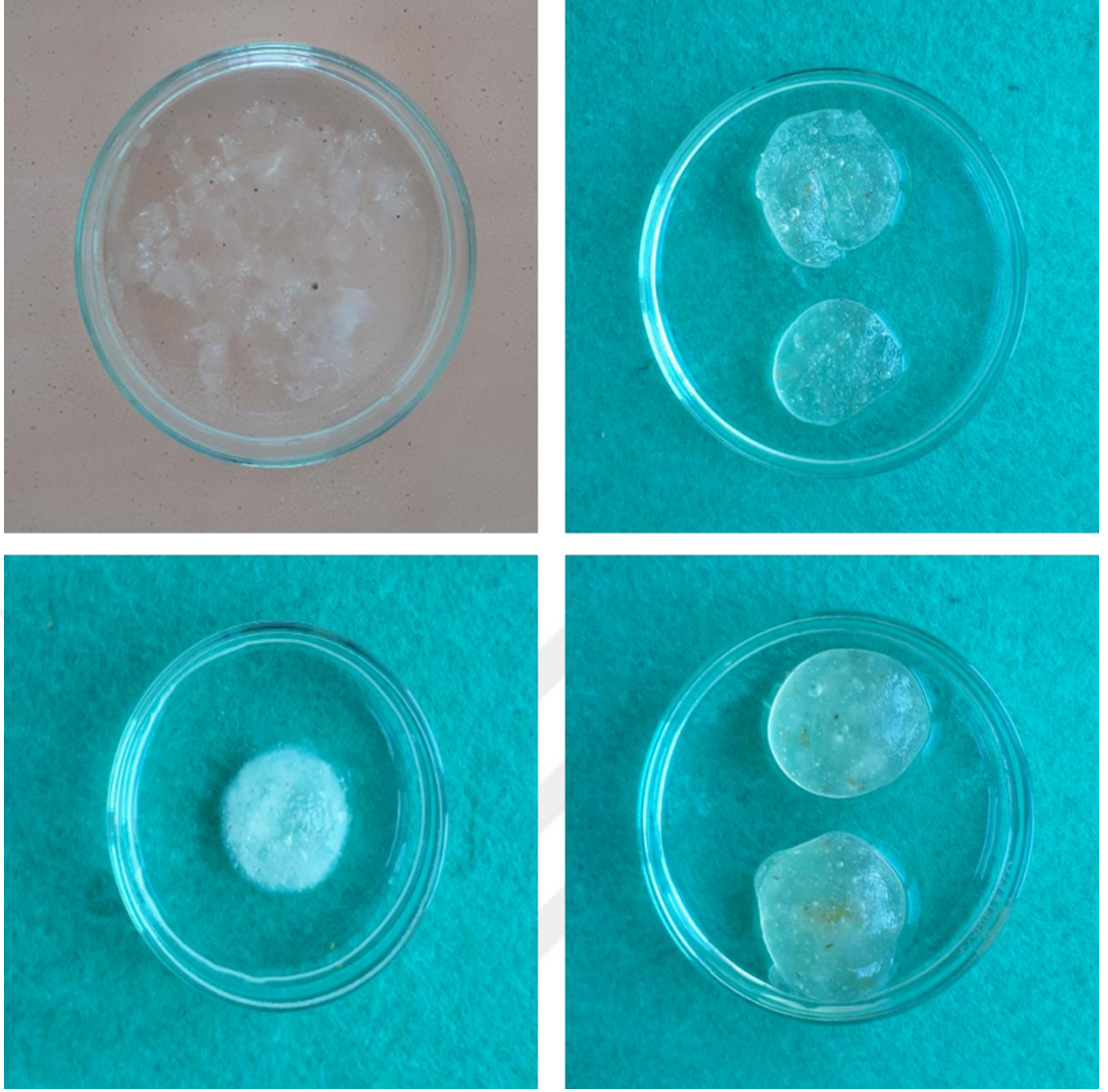
Selüloz esaslı hidrojeller N,N-dimetilasetamid/Lityumklorür (DMAc/LiCl) karışımında pamuk selüloz çözeltilerinden selüloz zincirlerinin rejenerasyonu ve tekrar sentezi ile hazırlanmıştır. Hidrojellerin ana fizikokimyasal özelliklerine bakıldığında çok miktarda su tutabilecek yüksek gözenekliliğe ve spesifik yüzey alanına sahip oldukları gözlemlenmiştir. İncelenen hidrojeller 3D yapıdadır.

Numuneler, %10 oranında hafif asidik nitrikasit (HNO_3) çözeltisi içerisinde 2 saat boyunca karıştırıldıktan sonra fazla suyu uzaklaştırıldı. Daha sonra DMAc ile birlikte bir cam şişeye yüklenip ağzı kapatılarak 1 gece boyunca bekletildi. Hazırlanmış çözeltiye kütlece %8 oranında LiCl eklenip manyetik karıştırıcıya alındı ve karıştırıldı (12-14 saat). Bir petri kabına dökülerek jelleşmesi beklendi (1 gece). Elde edilen jeller antibakteriyel özellik kazandırılmak için gentamisin emdirildi. Daha sonra jellerin üzerine bakteri ekimi yapılarak gözlemlendi. Jellerimizin hiç birinde üreme gözlemlenmedi.



Şekil.3.1. Selüloz kaynağı olarak iplik fabrikası proses atıkları, a) P-001 b) P-002 c) P-003 ve d) P-004 nuuneler

Aynı yöntemi birde kütlece %9 luk LiCl çözeltisi kullanılarak $165\text{ }^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta 4 saat karıştırarak denediğimizde de aynı sonuçları elde edildi. Elde edilen jel yapıları Şekil 3.2’de örneklendirilmiştir.



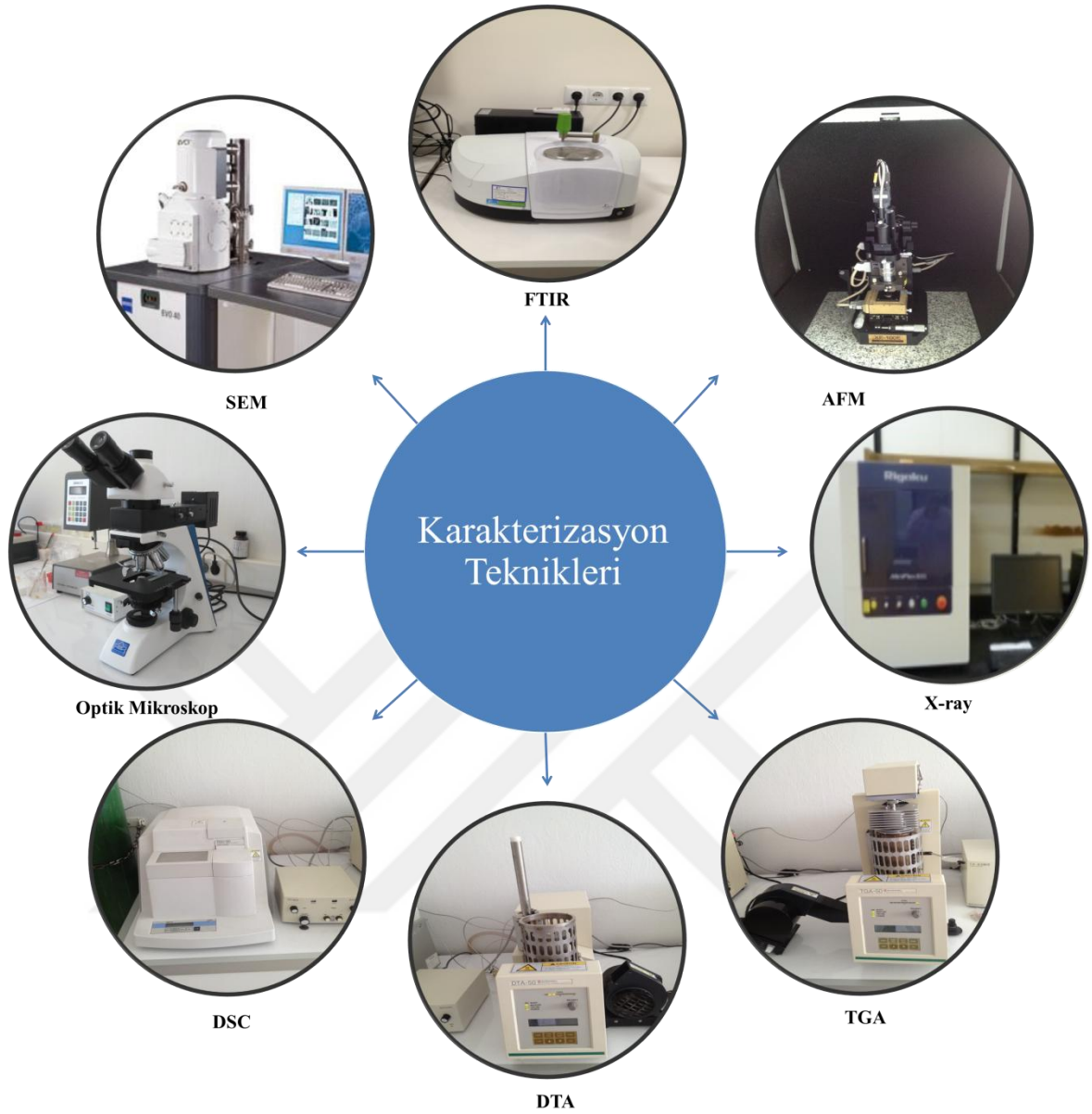
Şekil 3.2. Yara örtü malzemesi olarak kullanılacak jeller

Kullandığımız bir diğer yöntemde yaklaşık 1 gr ağırlığındaki numuneleri %10 luk HCl içerisine alıp bekletiyoruz. Diğer taraftan 40 mL %2 'lık NaOH ile 80 C⁰ 2 saat kaynatılır. İçerisine 0,5 gr APS ve 50 mL Toluen ilave edilerek oda sıcaklığında 90 dakika karıştırılır. Numuneler %10 'luk HCl çözülüyor, burdan aldığımız çözeltiyi diğer tarafta hazırladığımız karışımın içinde sentezlemeye çalıştık ancak verim çok düşük olduğundan tercih etmedik.

Selulozu çözmek için bir başka yöntem olarakta Schweizer's Reagent yöntemini kullanıldı. Bu yöntem de hem verim hemde süre açısından dezavantajlı bir yöntem olduğundan yöntem selülozu çözmek için tercih edilmemiştir.

3.3. Selüloz Temelli Hidrojellerin Karakterizasyonu

Bu çalışma da selülozun bir endüstri atığının değerlendirilerek medikal alanda yenilikçi ürünler olarak kullanılabilirliği araştırılmıştır. Özellikle çok yaygın olan ve çok yüksek üretim kapasitesine sahip olan tekstil endüstrisinde çok fazla atık kumaş, kırpıntı, lif ve elyaf bulunmaktadır. Bu yapılar eğer aktif olarak değerlendirilmezlerse hem doğada birikerek önemli çevre sorunlarına neden olmakta hem de önemli bir hammaddenin kaybolmasına yol açılmaktadır. Bu kaybın engellenebilmesi için tez kapsamında aktif üretim yapan bir tekstil fabrikasından atık olarak nitelendirilen kumaş kırpıntı ve elyaf atıkları toplanmıştır. Bu atıklar temel bileşen olarak pamuk menşeli olduğundan büyük çoğunluğu selülozdan oluşmaktadır. Genel olarak selüloz atığı olarak nitelendirilmektedir. Bu çalışma kapsamında da bu atıkları değerlendirebilmek adına medikal hidrojellere dönüştürülerek yenilikçi bir ürün geliştirilmeye çalışılmıştır. Yöntem olarak öncelikle iki adımlı bir prosedürle hidrojelin üretilmesi, elde edilen hidrojel yapılarının ise önce yapısal karakterizasyonlarının daha sonra morfolojik ve reolojik özelliklerinin incelenmesi gerçekleştirilmiştir. Yapısal karakterizasyonlar IR, elementel analiz ve XRD gibi tekniklerle gerçekleştirilirken morfolojik özellikler SEM , AFM, Optik mikroskop gibi teknikler kullanılarak aydınlatılmıştır. Elde edilen bu jellerin şişme, optik geçirgenlik gibi diğer önemli özellikleri ise UV spektroskopisi kullanılarak tespit edilmiştir. Çalışma kapsamında kullanılan cihaz ve ekipmanlar Şekil 3.3’de verilmiştir.



Şekil 3.3. Tez kapsamında karakterizasyon aşamalarında kullanılan cihazlar

FT-IR analiz

Perkin Elmer Spektrun Two FT-IR ATR spektrometre cihazı kullanılarak karakteristik grupların tanımlamaları yapıldı. Hidrojel içerisinde bulunabilecek N-H bağları O-H gerilim titreşimleri, C-O-C gerilim titreşimleri belirlendi. $400-4000\text{ cm}^{-1}$ ölçeğindeki ölçümlerde ATR tekniği ya da KBr ile peletleme tekniği kullanıldı.

Termal analiz

DTA ve DSC tekniği birlikte kullanılarak elde edilen jellerin termal özellikleri ve ısı eğrileri tüm örnekler için saptandı. Miligran olarak alınan jel örnekleri platin panlar içinde 10°C/dk ısıtma hızı ile 35°C den 800°C ye kadar ısıtıldı. Tüm ölçümler azot akış hızı 10mL/dk olan basınç altında yapıldı.

Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)

LEVO-EVO model cihazı kullanılarak morfolojik analizler yapıldı. Morfolojik analizler yanında, gözenek büyüklüğü ve hidrojel bileşenleri saptandı. 10 mg örnek alınarak liyofilizatörde kurutuldu. Tarama yapılan alanlar görüntülendi.

Atomik Kuvvet Mikroskopisi (AFM)

Park System XE100E model AFM topografik analiz için kullanıldı. Yüzey topografyası, pürüzlülük ve alanlar belirlendi. Tüm ölçümlerde örnekler SEM analizindeki gibi hazırlandı.

3.4. Selüloz Temelli Hidrojellerin Jel Karakteristiklerinin Belirlenmesi

Hidrojel Nemlenebilirlik Parametresi

Kruss model drop şekil analizlendirici kullanılarak hidrojel yüzeyindeki nemlilik değerleri belirlendi. Temas açısı hidrojel filmler üzerinde ölçüldü. Ölçümler yapılırken damladan 5 saniye sonra ölçümler alındı. Wenzel eşitliği kullanılarak temas açıları belirlendi. “r” değeri sabit olarak alındı.

$$\cos\theta = r\cos\theta_y \dots$$

“y” temas açısı ve “r” ise gerçek pürüzlülük/düz yüzey oranı. Young temas açısı bu eşitlik kullanılarak belirlendi.

Hidrojel Şişme Değerlerinin Belirlenmesi

Farklı hidrojellerin şişme değerleri 25, 35, 45 ve 55 °C sıcaklıklarda saf su içinde belirlendi. Sıcaklığa bağlı olarak şişme grafikleri çizildi. Genel olarak, kuru jel tartılır ve daha sonra distile suya konur ve belirlenen sıcaklıkta 24 saat beklenir. Yüzeydeki fazla nem kurulanır ve tartım yapılır. Aşağıdaki eşitlik kullanılarak şişme değerleri saptandı.

$$S = \frac{W_y - W_k}{W_k}$$

W_y ve W_d yaş ve kuru jel ağırlıklarıdır.

Hidrojellerin Geçirgenlik Testleri

Hidrojellerin geçirgenlik testleri adsorpsiyon ilkeleri kullanılarak gerçekleştirildi. Adsorpsiyon mekanizmasını anlayabilmek için boya madde olan Kongo kırmızısı kullanıldı. Adsorbe olan miktarlar aşağıdaki formüllerle belirlendi.

$$\%R = \left(1 - \frac{C_p}{C_s}\right) \dots\dots$$
$$qe = \frac{C_s - C_p}{m} \times V \dots\dots$$

$\%R$ değeri istenmeyen yüzde, C_p ise geçen miktarın derişimi, C_s ise stok çözelti derişidir. M : jelin kütlesi, V ise boya hacmidir.

Geçirgenlik testleri farklı sıcaklıklarda gerçekleştirildi. Sıcaklık ile geçirgenliğin değişimi incelendi. Testten önce 50 mg/L stok boya çözeltisi hazırlandı ve seyreltme yapılarak UV ölçümleri ile kalibrasyon eğrisi elde edildi. Stok çözeltideki λ_{max} değeri 497 nm de yapıldı.

3.5. Selüloz Hidrojel Yapılarının Sitotoksosite Özelliklerinin MTT (Hücre Canlılığı) Testi ile Ölçülmesi

Çalışma kapsamında elde edilen hidrojel yapılarından P-001 ve P-002 numaralı numuneler seçilerek biyouyumlulukları belirlenmiştir. Bunun için seçilen jel numuneler 0.2 g/mL ağırlıkta olacak şekilde steril 15 mL falkon tüplere yerleştirildi. Her bir numunenin üzerine 1 mL saf etanol eklendi ve UV ışık altında bir saat bekletilerek steril olmaları sağlandı. Daha sonra numuneler üzerindeki fazla alkolün uçması sağlandı ve numuneler birkaç kez steril PBS (pH 7.4) ile yıkandı. Numunelerin ekstraktlarının hazırlanması için üzerlerine taze hazırlanmış hücre kültür besiyeri (%10 FCS, %1 L-glutamin içeren MEM besiyeri) eklendi. Numuneler 72 saat süre ile 37°C’de bekletildi. İnkübasyon sırasında fare fibroblast L929 hücreleri (2×10^3 hücre/mL) 96 kuyucuklu plaklara ekildi ve bir gece 37°C’de, %5 karbondioksitte inkübe edildi. İnkübasyon süresi bitiminde hücrelerin üzerindeki besiyeri atıldı ve numune ekstraktları 100 µL/kuyucuk olacak şekilde kuyucuklara pipetlendi. Kontrol olarak hücreler sadece hücre kültür besiyeri ile etkileştirildi. Plaklar bir gece inkübatörde bekletildi. İnkübasyondan sonra numune ekstraktları kuyucuklardan atıldı, kuyucuklara %1 MTT (5mg/mL, PBS, pH 7.4 içerisinde) çözeltisi içeren taze besiyeri pipetlendi. Plaklar 4 saat etüvde inkübe edildi.

Daha sonra plaklardaki vasat atıldı ve plaklara 100 µL 0.08 M HCl içeren izopropanol pipetlendi. Plaklar 30 dakika oda ısısında karanlıkta bekletildi. Daha sonra 570 nm’de mikropalak okuyucuda absorbansları okundu. Sonuçlar % canlılık olarak verildi. Kontrol kuyucuklarından alınan absorbanslar %100 canlı olarak kabul edildi.

3.6. Gentamisin katkılı Selüloz Hidrojel yapıların antibakteriyel özelliklerinin belirlenmesi

Bu bağlamda tez kapsamında sentezlenen P-001 hidrojelî örnek model olarak seçilmiştir ve bu jel yapısına gentamisin absorplanarak antibakteriyel etkisi incelenmiştir. Bu bağlamda sentezlenen P-001 yapısı 0.1 g tartılarak üzerine 1,0 mg, olacak şekilde gentamisin içeren çözeltiden eklenmiştir. Daha sonra poliüretan diskler oluşturmak üzere karışımın çözeltisi uzaklaştırılmıştır. Oluşturulan diskler saf su ile yıkama işleminin ardından UV ışık altında bir saat süresince steril edilerek antibakteriyel etkinliği incelenmek üzere muhafaza edilmiştir. Antibakteriyel test için, Nutrient Broth (50 mL) ortamında 37 °C’ de 150 rpm’ de çalkalamalı inkübatörde 24 saat boyunca Escherichia coli (ATCC 25922) bakteri türleri üretilerek sıvı bakteri kültürleri hazırlanmıştır. İnkübasyon işleminin ardından steril Nutrient Agar besiyeri ortamlarına aseptik koşullarda ayrı ayrı üçer tekrarlı olacak şekilde 100’ er mikrolitre her iki bakteri türünün sıvı kültürlerden transfer edilerek L bagetle yayılmıştır. Disk Difüzyon Metodu’na göre antibakteriyel etki gözlemlenmesi için plaklar 37 °C’ de statik inkübatörde 24 saat boyunca üretime alınmıştır. İnkübasyon süresinin sonunda yerleştirilen disklerin bakteriler üzerindeki etkisi incelenerek milimetrik bir cetvel aracılığıyla inhibisyon zon çapları kaydedilmiştir.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Çalışma kapsamında selüloz temelli 4 farklı hidrojel yapısı sentezlenmiştir. Sentezlenen hidrojeller genel fiziki görünüm olarak esnek, transparan, hızlı emici ve kolay şekillendirilebilen niteliktedir. Elde edilen hidrojel yapılarına ait genel fiziki görünüm Şekil 4.1’de görülmektedir.



Şekil 4.1. Tekstil fabrikası atıklarından elde edilen hidrojel yapılarının fotoğrafı

Tekstil fabrikası bünyesinde bulunan dört ana nokta üzerinde toplanmış olan atıklar ilgili hidrojellerin üretiminde farklı kaynak materyalleri olarak kullanılmıştır. Kaynak noktaları olarak ham pamuk atıkları, ring penye ünitesi atıkları, ring kompaktör ünitesi atıkları ve open-and ünite atıkları olarak en çok atığın biriktiği noktalar tespit edilmiş ve ana kaynak malzemesi olarak kullanılmıştır. Bu noktalardan toplanan atık yapılarından üretilen hidrojel yapıları öncelikle FTIR, elementer analiz ve XR spektrumları ile incelenmiştir. Morfolojik ve yüzey özellikleri SEM, AFM ve optik mikroskop ile tespit edilmiştir. Diğer fiziksel özellikler olarak ise her bir hidrojel

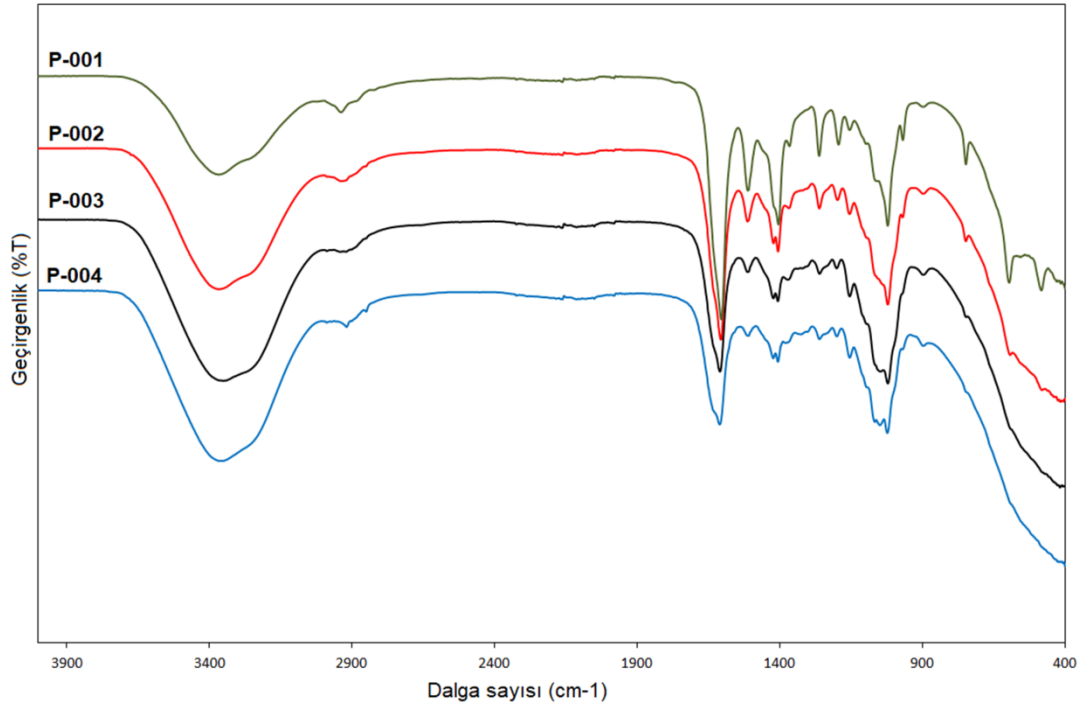
yapısının optik geçirgenlikleri UV spektroskopisi ile belirlenmiş olup fiziksel özellikleri açısından en ideal jel yapısına biyouyumluluk, hücre tutunurluk testleri yapılmıştır. Tez kapsamında elde edilen hidrojel yapılarının temel bir uygulaması olarak ise Gentamisin absorpsiyonuyla beraber penye tipi kumaşlara uygulanmış olup bu kumaşlardaki anti bakteriyel özelliklerin gelişmesi takip edilmiştir.

4.1. Selüloz temelli hidrojellerin yapısal karakterizasyonu

Dört farklı kaynak üzerinden elde edilmiş olan hidrojel yapıları öncelikle FTIR spektroskopisi ile incelenmiştir. Şekil 4.2’de elde edilmiş olan IR spektrumları görülmektedir.

Bu spektrumlar detaylı olarak incelendiğinde genel özellikleri itibari ile standart selüloz yapısını sergilemektedirler. İlgili FTIR spektrumu incelendiğinde her 4 hidrojel yapısında selüloz ünitelerine ait genel pikler net olarak görülmektedir. Öncelikle 3000-3600 cm^{-1} aralığında geniş ve net bir bant olarak OH gruplarına ait hidrojen bağı gerilme titreşimleri görülmektedir. Bu pik P-003 ve P-004 yapılarında daha belirgin ve büyük olarak görülmüş P-001 yapısında ise daha düşük şiddetli olarak tespit edilmiştir. Bunu nedeni P-003 ve P-004 yapısında hidrojen bağı yapabilen -OH- gruplarının daha serbest olması ve buna bağlı olarak -H- bağı miktarının artmasıdır. P-001 yapısında ise OH grupları üzerinden zincirler arası kenetlenmeler artmış daha sağlam ve daha sıkı paketlenmiş bir hidrojel ağ yapısı elde edilmiştir. Her 4 spektrumda da 2830-2950 cm^{-1} aralığında alifatik -CH- gruplarına ait gerilme titreşimleri net olarak görülmektedir. Diğer önemli selüloz kaynaklı pikler ise 1023 cm^{-1} ve 1055 cm^{-1} de görülen C-O-C gerilme titreşimleri, 1154 cm^{-1} -C-O- gerilme titreşimleri, 1406 cm^{-1} de bulunan C-H bağına ait titreşimler, 1513 cm^{-1} de bulunan C-C alifatik ana iskelet pikleri olarak görülmektedir. Genel yapı itibariyle P-001 yapısında tüm bu selülozik pikler oldukça net ve belirgindir. Diğer yapılara nazaran daha şiddetli ve keskin olarak görülmüştür. Bu da elde edilen hidrojel ağ yapının ideal olduğunu ve sağlam bir iskelet yapısına sahip olduğunu bize göstermektedir. Tüm spektrumlarda 1612 cm^{-1} de görülen ince ve keskin pik ise bağlayıcı konumunda bulunan asetamit moleküllerinden kaynaklanmaktadır. Bu pikin şiddeti değerlendirildiğinde P-004 yapısında şiddetin düşük olduğu, P-001 yapısında ise oldukça yüksek olduğu gözlemlenmektedir P-001 yapıları hidrojel yapıları

bağlanma oranının fazla olduğu hem kararlılığının hem de ana iskelet yapısının net bir şekilde kurulduğunu bize ispatlamaktadır.

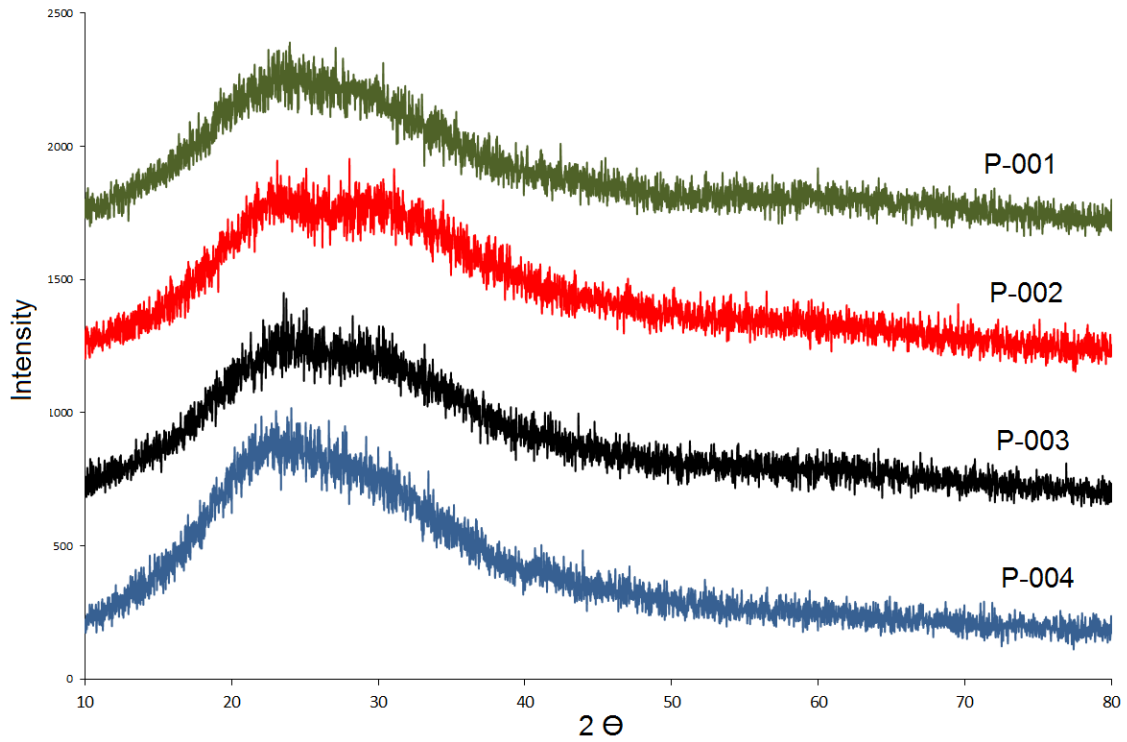


Şekil 4.2. Çalışma kapsamında elde edilen Selüloz temelli hidrojel yapılarına ait FTIR spektrumları

Yapısal karakterizasyon için diğır bir kriter ise elementer analiz bulgularıdır. Gerçekleştirilen çalışmada elde edilen elementer analiz bulguları beklenen teorik bulgularla beraber Çizelge 4.1’ de verilmiştir. İlgili çizelge incelendiğinde her 4 hidrojel yapısına ait sonuçların teorik değırler oldukça yakın olduğu görölmektedir. Sadece P-004 numaralı numunede C ve N değırlerimiz de ideal değırlerden kısmi bir uzaklaşma söz konusudur. Buda ham selüloz atık kaynağının diğırlerine göre biraz daha kirli olmasından kaynaklanmaktadır. Ancak bu yapısal kirlilik unsurları elde edilen hidrojin temel özelliklerinde pek fazla sapmaya neden olmamıştır. Bazı daha detaylı ön saflaştırmalarla tolare edilebilecek düzeyde azaltılabilir. İlgili elementer analiz sonuçlarında bir kirlilik unsuru tespit edilmemiş bu da yapının saflığını belirli bir şekilde koruduğunu göstermektedir. Sonuç olarak elementer analiz sonuçlarına göre hidrojel yapıları istenilen yapı ve menşei de elde edilmiştir.

Polimer yapı		C	H	N
P-001	Hesaplanan	40,6	6,77	6,77
	Bulunan	24,12	7,11	2,59
P-002	Hesaplanan	40,6	6,77	6,77
	Bulunan	19,98	7,145	2,59
P-003	Hesaplanan	40,6	6,77	6,77
	Bulunan	20,01	6,89	1,93
P-004	Hesaplanan	40,6	6,77	6,77
	Bulunan	29,94	6,32	7,76

Çizelge 4.1. Çalışma kapsamında elde edilen Selüloz temelli hidrojel yapılarına ait elementel analiz sonuçları.

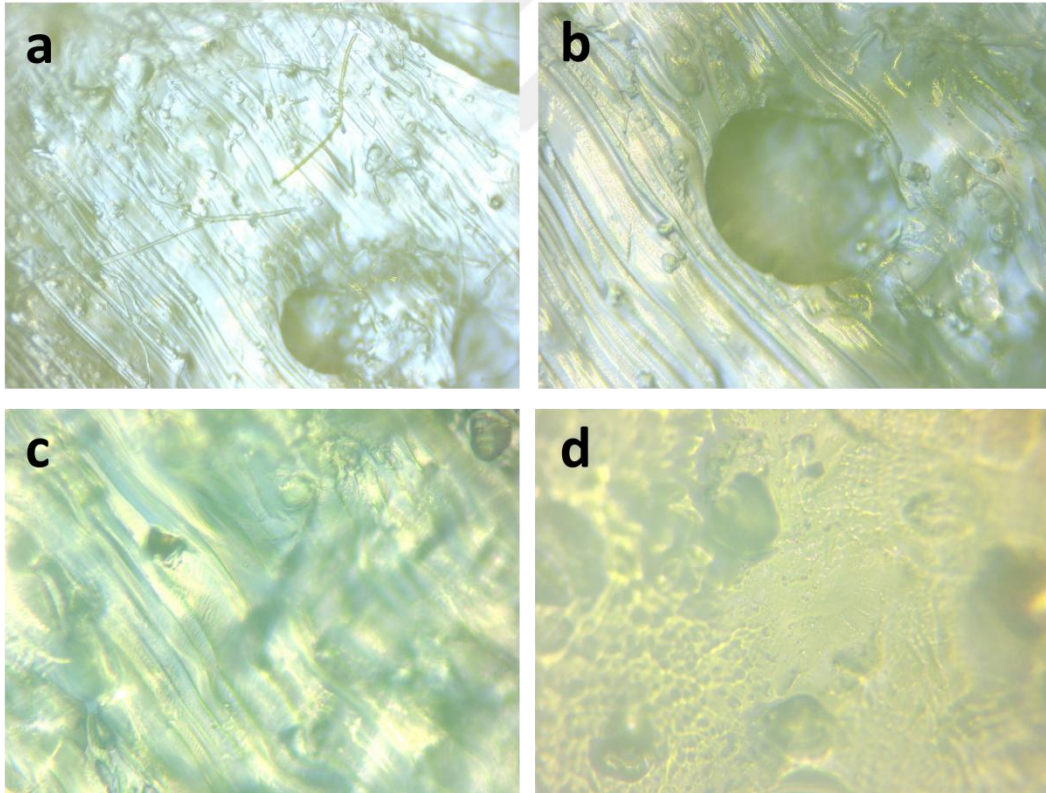


Şekil 4.3. Çalışma kapsamında elde edilen Selüloz temelli hidrojel yapılarına ait X-ray spektrumları

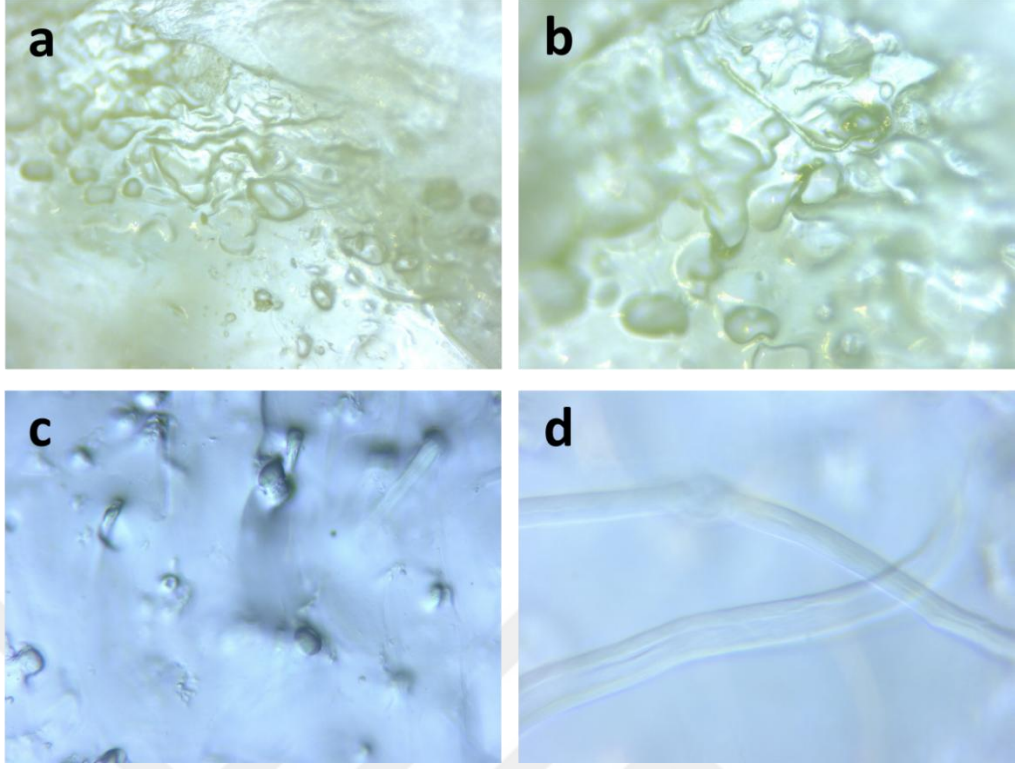
Şekil 4.3’de çapraz bağlı selüloz yapılarına ait X-Ray spektrumları görülmektedir. Tüm spektrum amorf bir yapının izlemesine rağmen 22,6 derecede bir tepe noktası görülmektedir. Bu tepe noktası çapraz bağlı selüloz hidrojelleride klasik olarak görülmektedir ve literatürle uyum içerisindedir. Her dört hidrojel yapısında da temel yapını görülmesi istenilen kafes yapı hidrojelinde elde edildiğini bize ispatlamaktadır.

P-001 pikinde ilgili pik değeri 25 dereceye daha yakın olarak tespit edilmiştir. Bu da birim yapı boyunca çapraz bağlanmanın arttığını, istenilen sık yapıya selüloz hidrojelinde elde edildiğini bize gösterir. XR spektrumları değerlendirilip literatürle kontrol edildiğinde istenilen düzenli, mekanik özellikleri düzenli hidrojel yapıların elde edildiği görülmektedir.

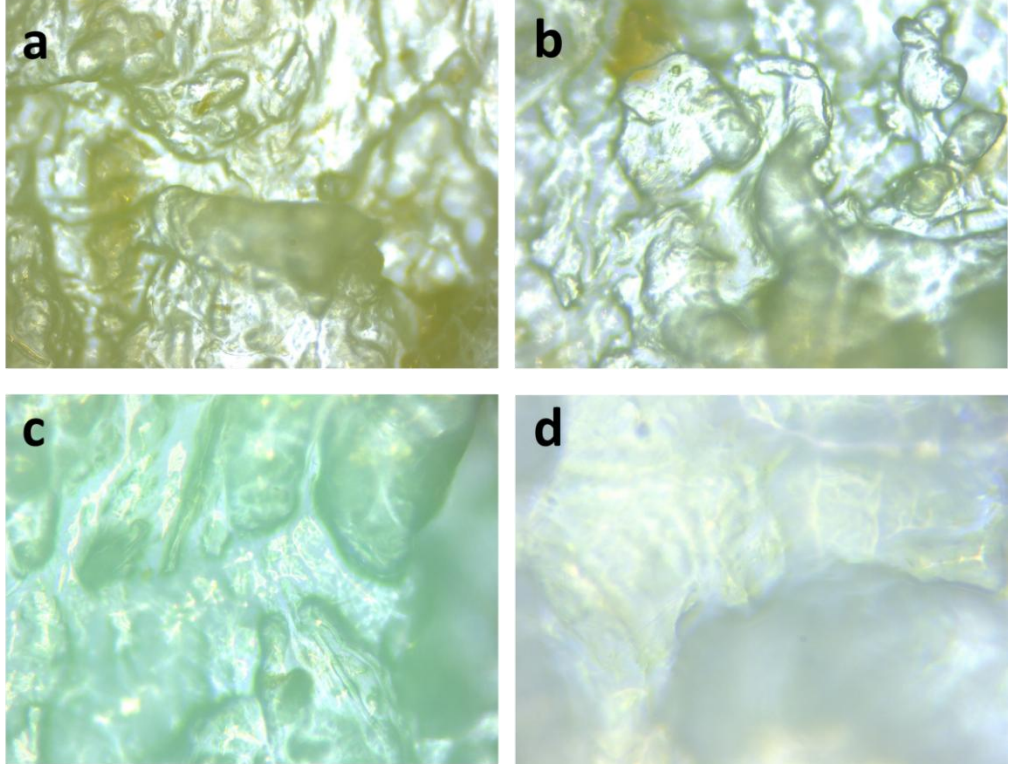
Tez kapsamında elde edilen hidrojel yapılarının şişmiş morfolojilerini daha detaylı görüntüleyebilmek için metalojikal abraid optik mikroskop ile görüntüleri elde edilmiştir. Farklı büyütmelerde elde edilen görüntüler Şekil 4.4, Şekil 4.5, Şekil 4.6 ve şekil 4.7’de verilmiştir.



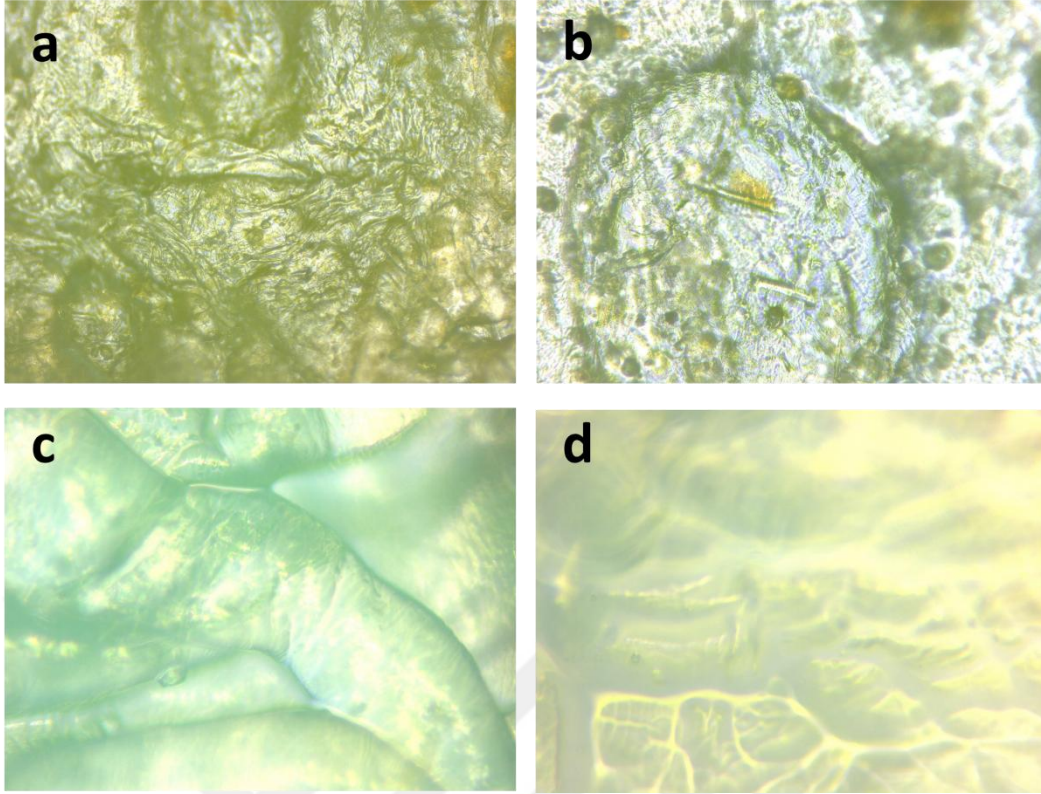
Şekil 4.4. P-001 örneğine ait optik mikroskop görüntüleri. (a: 5X, b: 10x, c: 20x ve d: 50x)



Şekil 4.5. P-002 örneğine ait optik mikroskop görüntüleri. (a: 5X, b: 10x, c: 20x ve d: 50x)



Şekil 4.6. P-003 örneğine ait optik mikroskop görüntüleri. (a: 5X, b: 10x, c: 20x ve d: 50x)

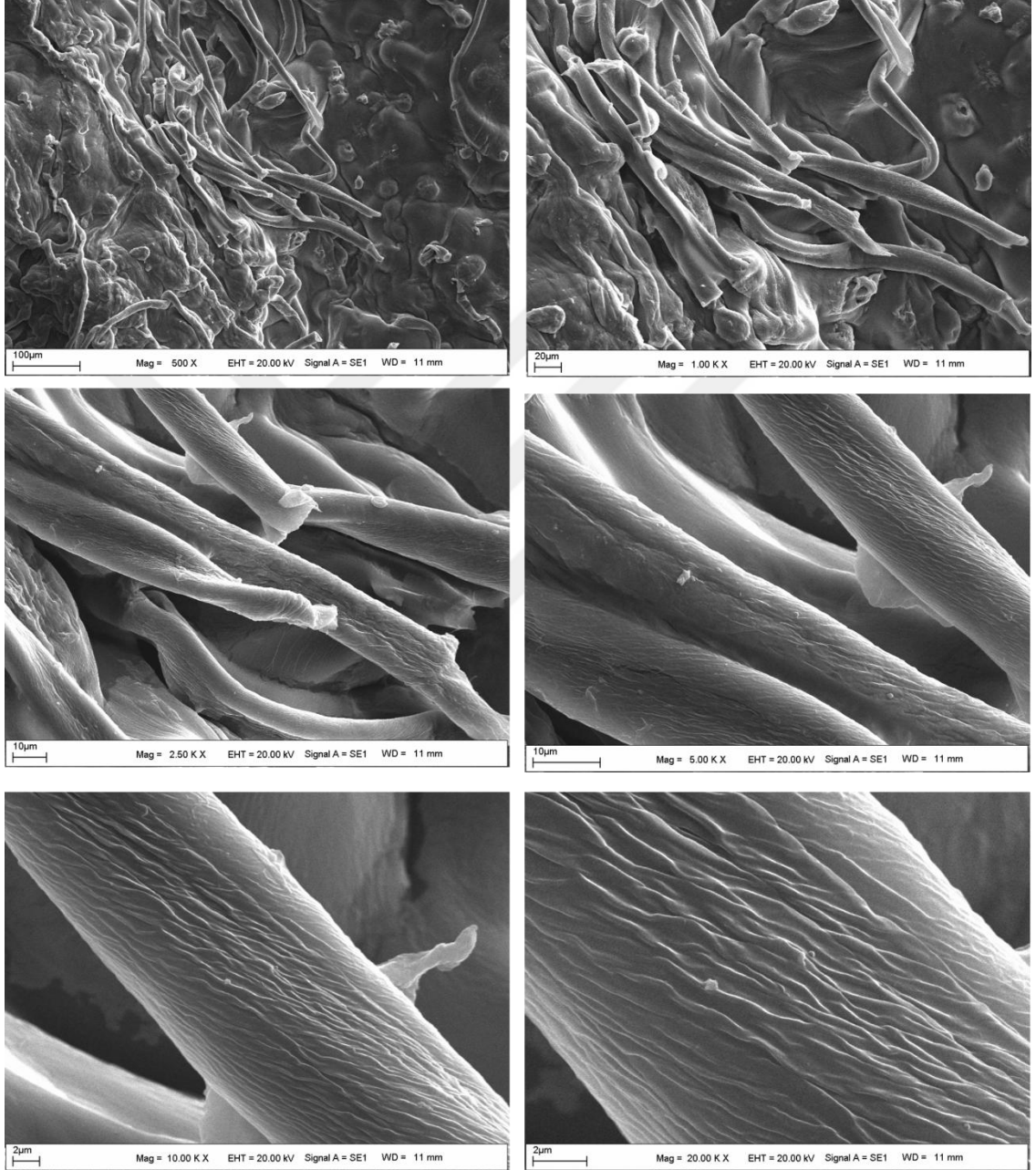


Şekil 4.7. P-004 örneğine ait optik mikroskop görüntüleri. (a: 5X, b: 10x, c: 20x ve d: 50x)

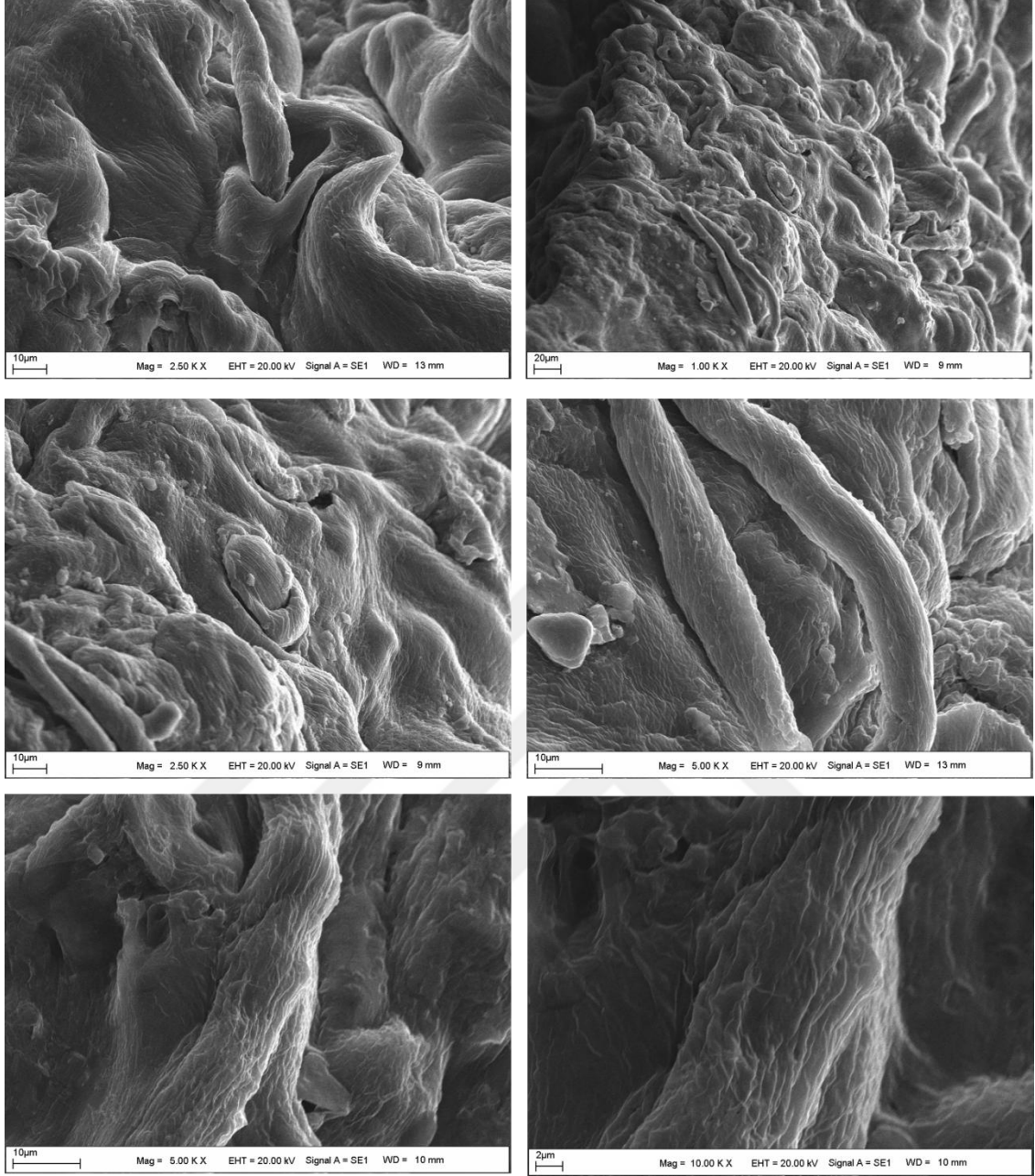
Şekil 4.4'deki P-001 hidrojeline ait görüntüler incelendiğinde şeffaf, renksiz ve optik geçirgenliği yüksek bir hidrojel görüntüsü elde edilmiştir. Görüntü üzerinde belirli noktalarda kısmi kümelenmeler görülmekte olup ana yapının homojen olduğu tespit edilmiştir. Çok yüksek büyütmelede bile tüm morfoloji tekdüze bir yapıda ve yabancı cisim içermemektedir. Bu da P-001 nolu hidrojinin saf ve temiz bir şekilde elde edildiğini göstermektedir. **Şekil 4.5** de P-002 nolu hidrojel yapısına ait optik mikroskop görüntüsü görülmektedir. Çok küçük şişme zonları tespit edilmiş olup genel yapı oldukça düzgün ve homojendir. Genel olarak küresel bir şişme yapısı tespit edilmiş olup herhangi bir yabancı cisim görülmemiştir. 5x, 10x ve 20x görüntüleri oldukça benzer seyretmiş olup 50x yapısında yer yer selüloz fiberler görülmektedir. Literatürle uyumlu ve ideal bir jel yapısı tespit edilmiştir.

Şekil 4.6'da P-003 yapısına ait hidrojel yapıları tespit edilmiştir. Bu hidrojel yapılarında küçük sarı zonlar yer yer görülmektedir. Ancak genel jel yapısı görülmüştür. Jel bütünlük arz etmekte olup şeffaf transparan ve mekanik olarak da oldukça

dayanıklıdır. Şekil 4.7’de open-end ünitesi atıklarından elde edilen jel yapısına ait optik mikroskop görüntüleri görülmektedir. Bu görüntülerde ana kaynaktaki bazı küçük kirlilik unsurlarının jel yapısını renklendirdiği görülmektedir. Ancak yine de jelin kendi karakterisik özellikleri ve bütünsel yapısı korunmuştur. Literatürle uyumlu ideal bir yapıda olduğu gözlenmiştir.

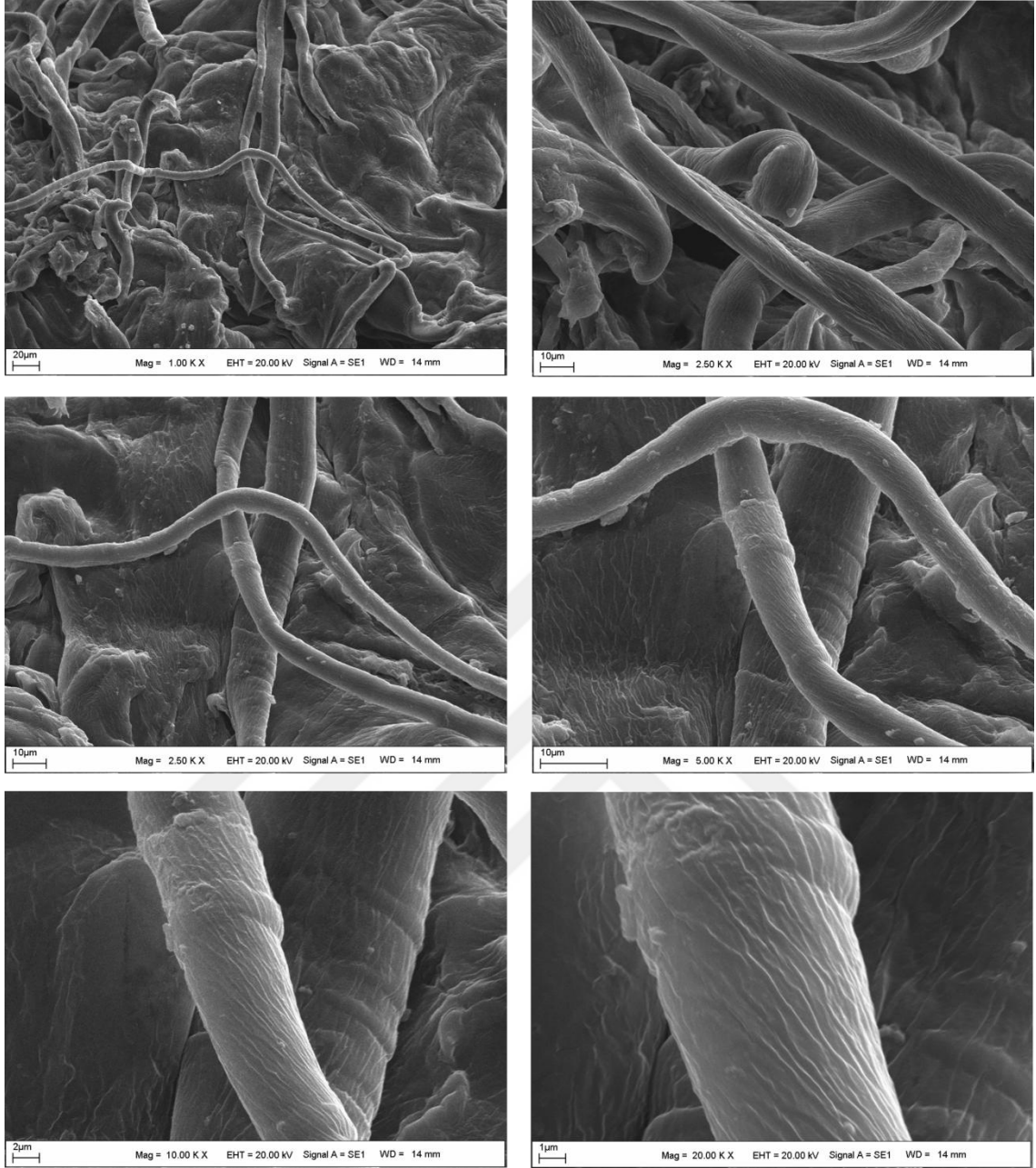


Şekil 4.8. P-001 örneğine ait farklı büyütmelerde SEM analiz sonuçları

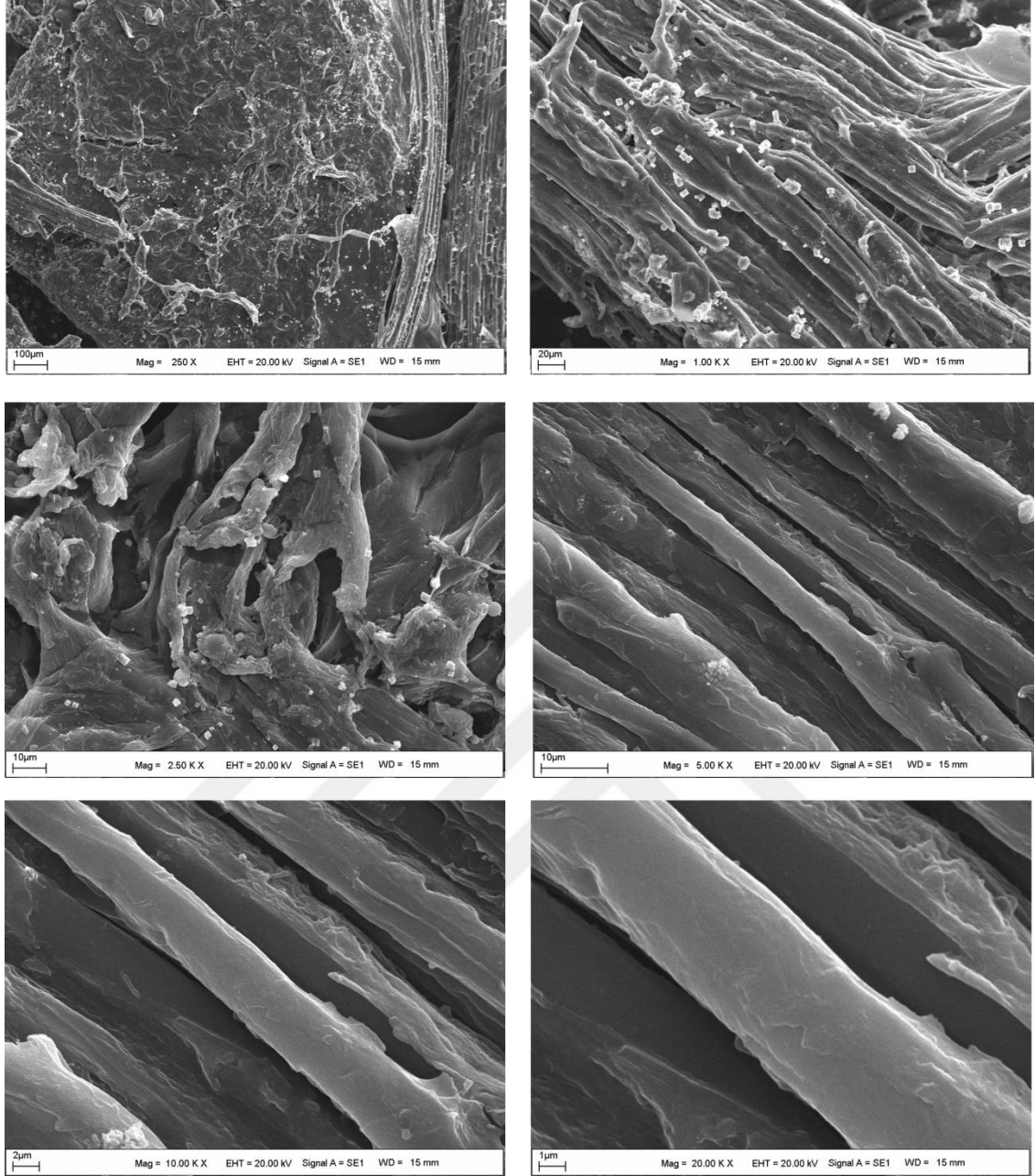


Şekil 4.9. P-002 örneğine ait farklı büyütme ölçeklerinde SEM analiz sonuçları

Sentezlenen hidrojel yapılarının Yüzey özellikleri SEM analizleri ile detaylı olarak analizlenmiştir. Bu analizlerde elde edilen SEM görüntüleri Şekil 4.8, Şekil 4.9, Şekil 4.10 ve Şekil 4.11’de verilmiştir. SEM analiz sonuçlarına göre hidrojel yapısındaki selüloz fiber morfolojisi ve klasik hidrojel yapısı net olarak görülmektedir.



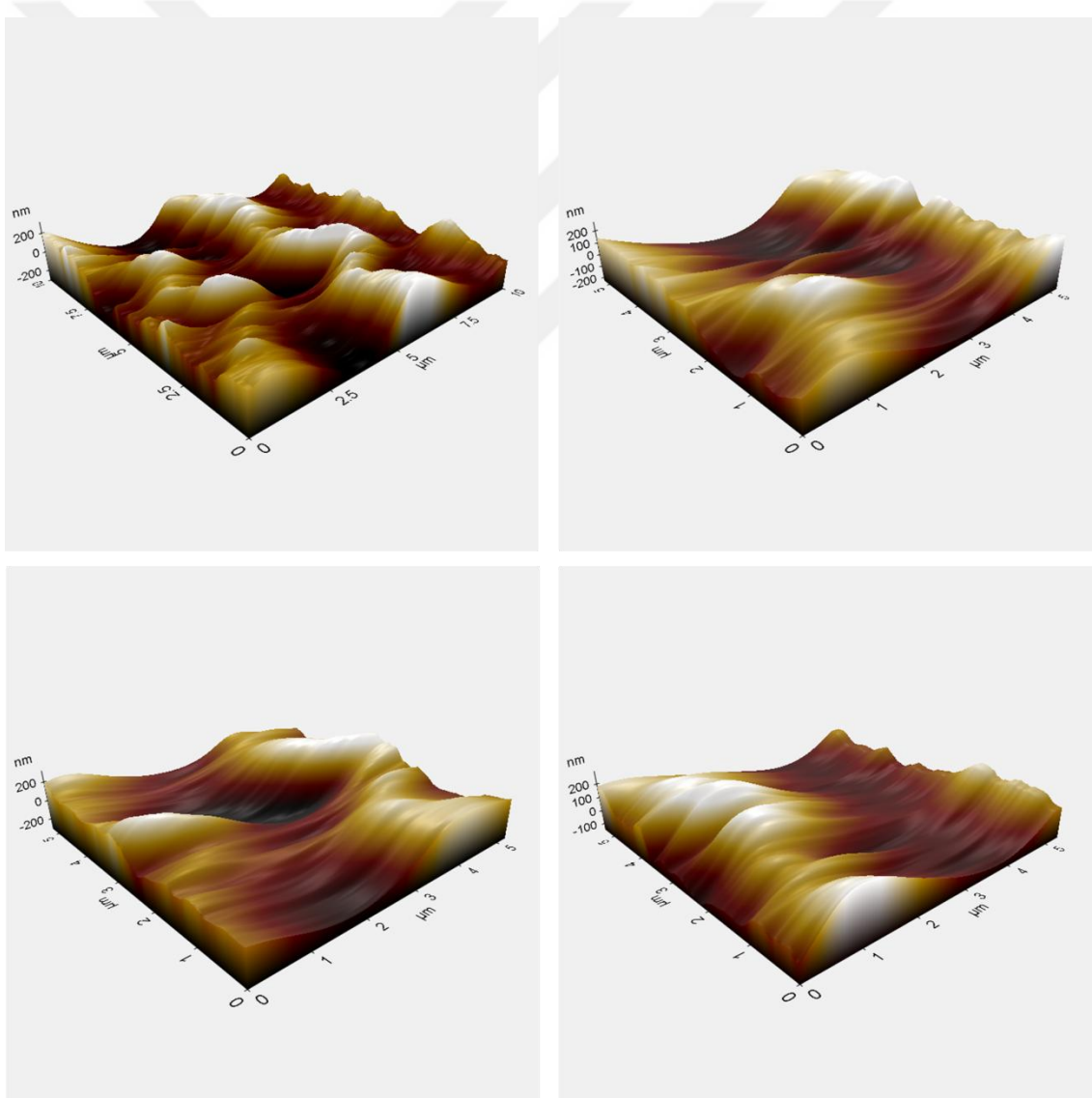
Şekil 4.10. P-003 örneğine ait farklı büyütmelerde SEM analiz sonuçları



Şekil 4.11. P-004 örneğine ait farklı büyütmelerde SEM analiz sonuçları

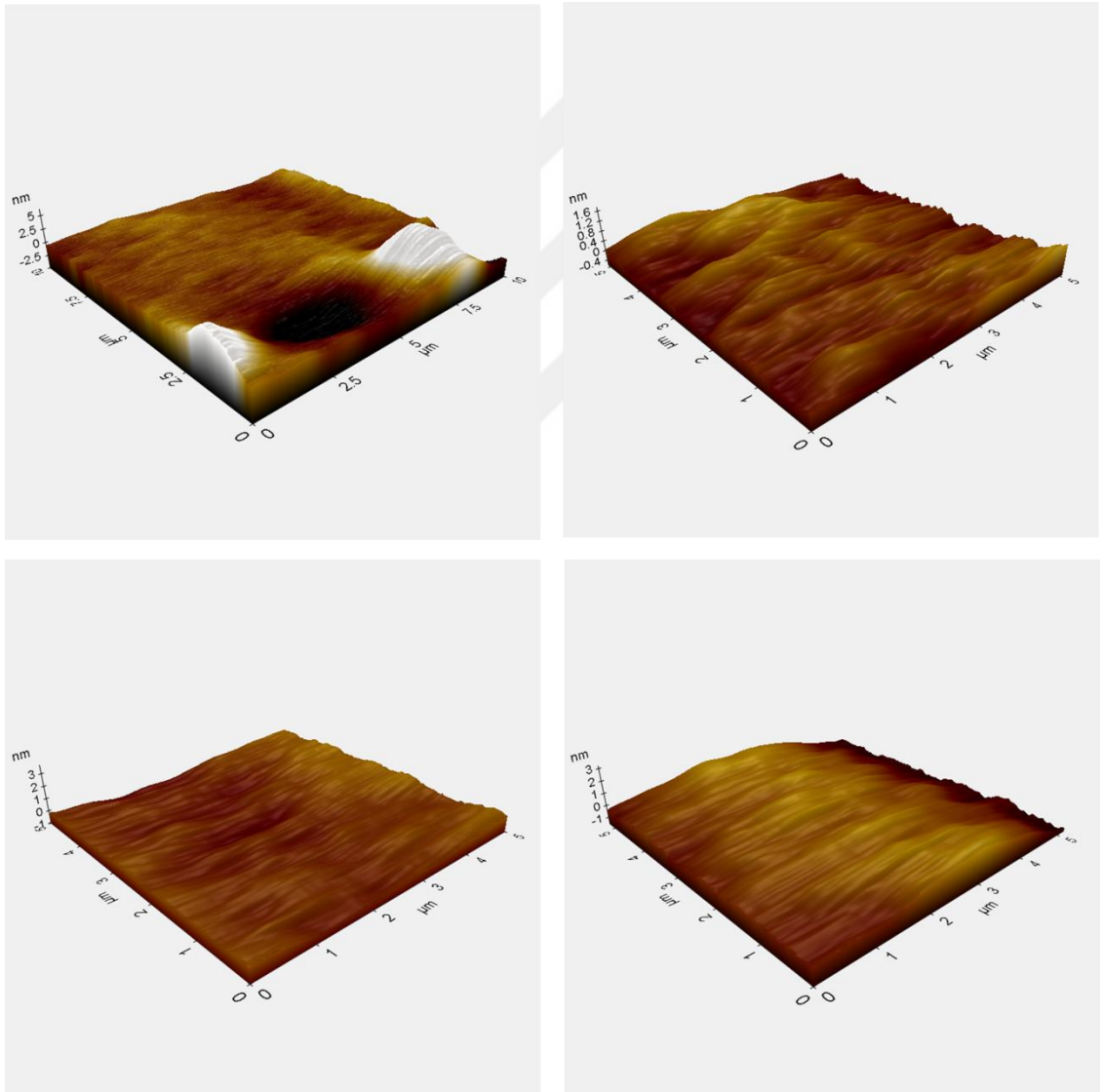
Tez kapsamında elde edilen jellerin hidrofilik özelliklerinin değerlendirilmesi için sıvı temas açısı ölçümleri planlanmıştır. Ancak gerçekleştirilen tüm ölçümlerde elde edilen jel yapısının çok hızlı bir şekilde su damlasını emmesinden kaynaklı olarak anlık ölçünler dahi gerçekleştirilememiştir. Bu sonuç elde edilen jel yapısının çok hızlı bir şekilde su damlasını emdiğini ve süper absorban bir özelliğe sahip olduğunu bize ispatlamaktadır.

Şekil 4.12'de sentezlenen hidrojel yapılarının detaylı yüzey analizi AFM tekniği ile elde edilmiştir. Temel fiziksel özellikleri düşünüldüğünde P-001 ve P-002 numuneleri gerek homojen yapıları gerekse de safsızlık içermeyen temel özellikleri ile ideal bir hidrojel yapısı vermiştir. Özellikle oldukça saf ve temiz olmaları hızlı şişmeleri pek çok uygulamada uygulanabilir ve kullanım alanı bulabilir niteliktedir. Bu nedenle AFM analizleri yapılırken P-001 ve P-002 hidrojel numunelerinin analizleri yapılmış ve Şekil 4.12 ve Şekil 4.13 de analiz sonuçları farklı büyütmelerde olacak şekilde verilmiştir. Şekil 4.12 deki AFM analizleri incelendiğinde tüm hidrojel yüzeyinin fraktal bir yapıya sahip olduğu kimi bölgelerde 200 nm ye varan yüzey kaviiteleri gösterdiği görülmektedir. Yüzey yapısı homojen ve belirgindir. Yapıda herhangi bir safsızlık ve yabancı cisim görülmemiştir.

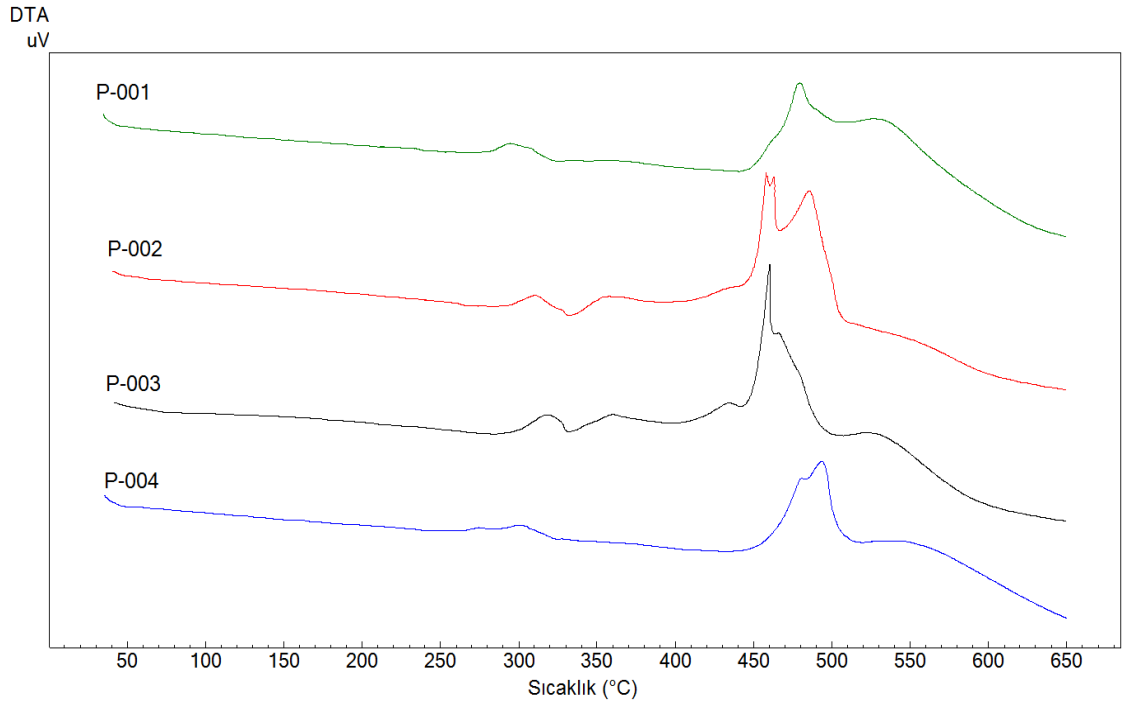


Şekil 4.12. P-001 örneğine ait farklı büyütmelerde AFM analiz sonuçları

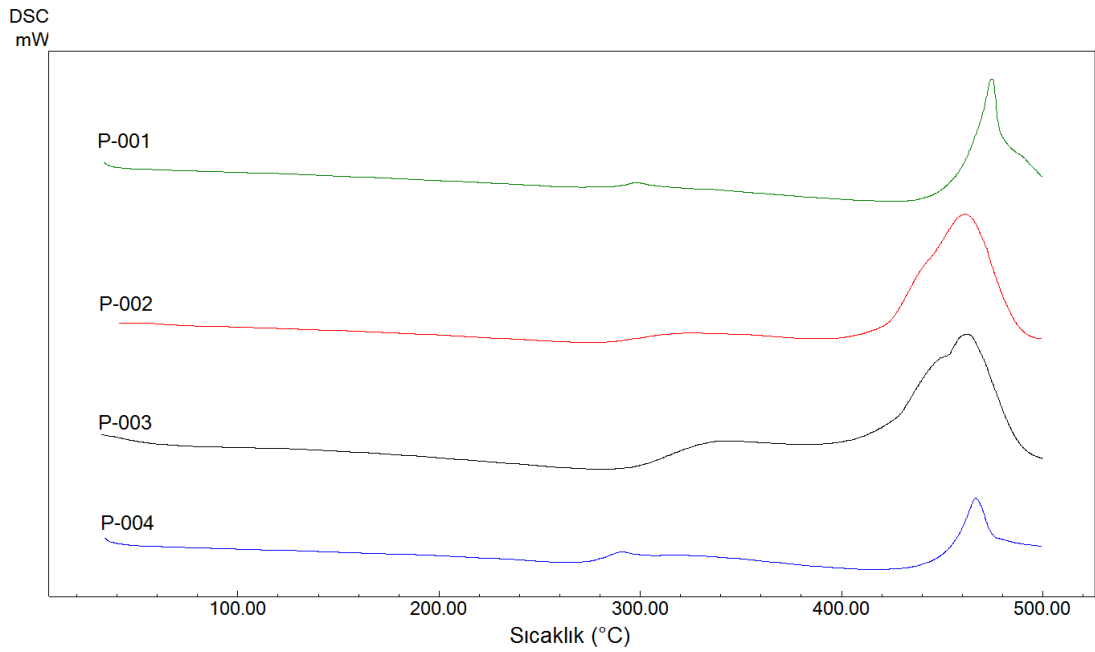
Şekil 4.13’de P-002 yapısına ait AFM görüntüsü görülmektedir. Farklı bölgelerden elde edilen AFM görüntülerin de yüzeyin P-001 yapısına göre daha düzgün, pürüzsüz ve hidrojel morfolojisi gösterdiği tespit edilmiştir. Bu yapıda da herhangi bir yabancı cisim tespit edilmemiştir. Yapı oldukça saf ve temizdir. Yer yer kısmi zonlarda yüzey kavimleri bulunmakta olup bu kavimler klasik hidrojel yapıları açısından uygundur. Hidrojel yapısında şişmeye bağlı herhangi bir çatlama veya kırılma tespit edilememiştir. Bu da aşırı şişmiş durumlarda bile jelin monolitik yapısının korunduğunu bize ispatlamaktadır.



Şekil 4.13. P-002 örneğine ait farklı büyütmelede AFM analiz sonuçları



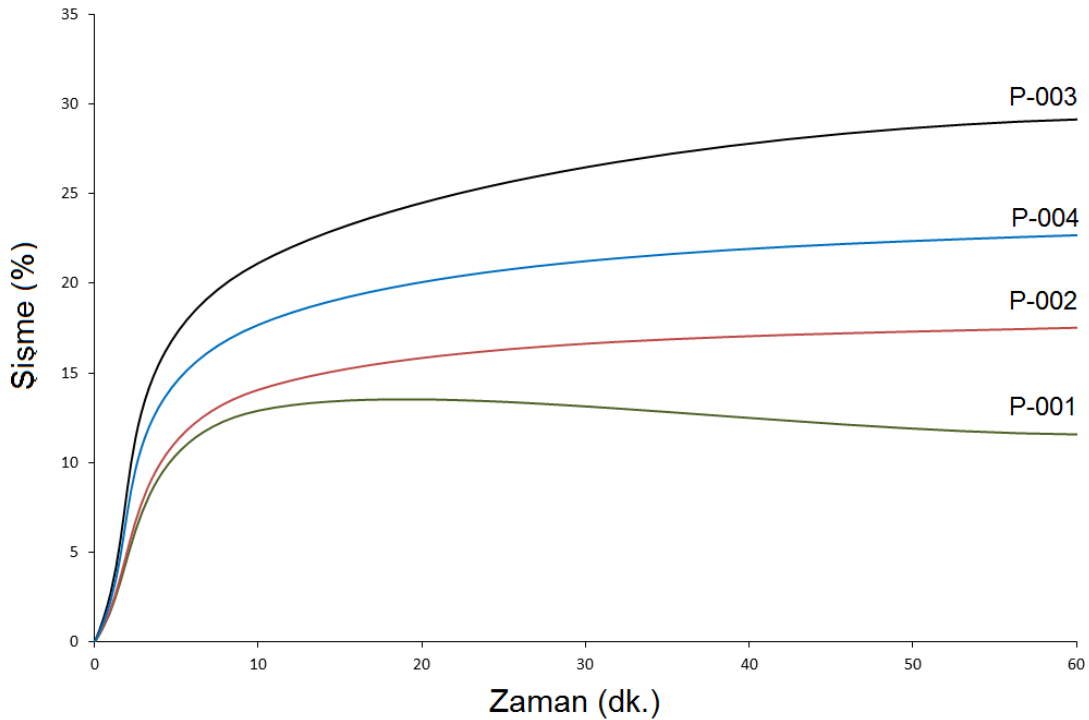
Şekil 4.14. Çalışma kapsamında elde edilen selüloz temelli hidrojel yapılarına ait DTA termogramları



Şekil 4.15. Çalışma kapsamında elde edilen selüloz temelli hidrojel yapılarına ait DSC termogramları

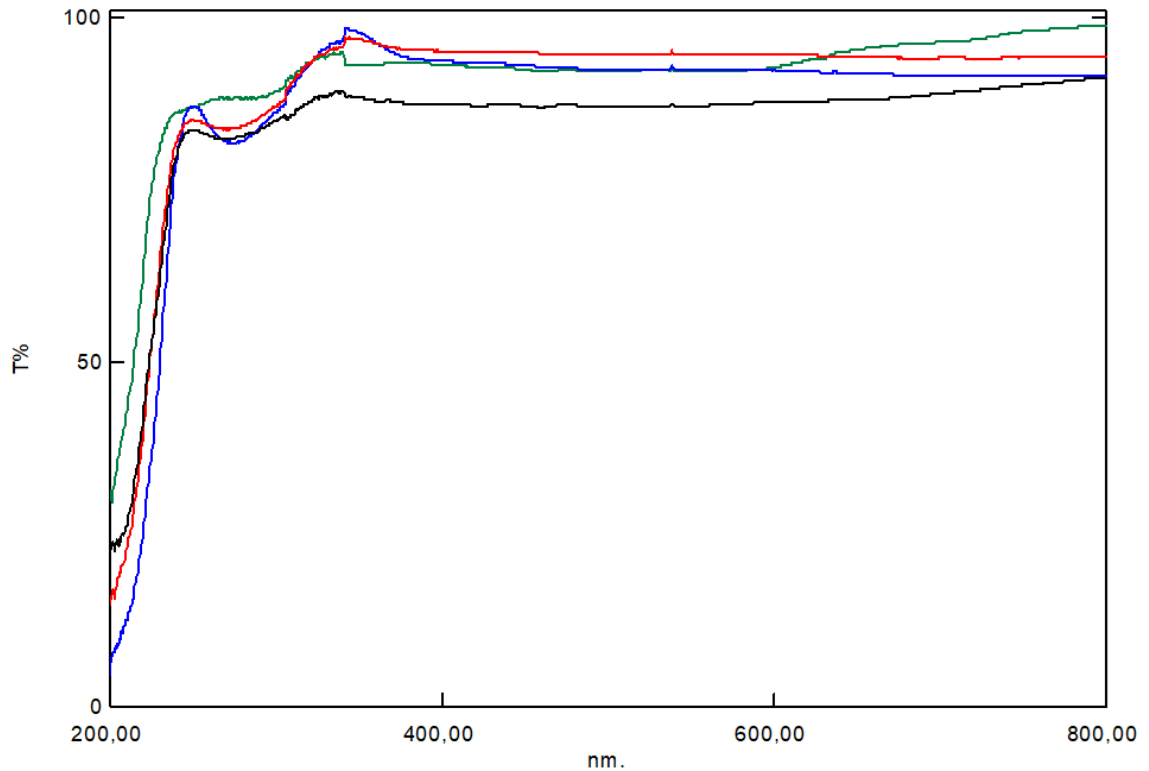
Şekil 4.14’de çalışma kapsamında elde edilen Selüloz temelli hidrojel yapılarına ait DTA termogramları verilmiştir. Bu termogramlarda iki temel degradasyon piki görülmektedir. Birinci pik yaklaşık 300°C civarında görülen küçük bir piktir. Bu pik selüloz jelindeki çaptaz bağlanma noktalarının degradasyonundan kaynaklanmaktadır. İkinci degradasyon ise yaklaşık 350 ve 550°C civarında görülen ve ana polimerik selüloz yapısının kademeli termal degradasyonudur. Selüloz yapısı kademeli olarak degrede olmuştur. Şekil 4.15’de verilen selüloz jellerine ait DSC termogramları DTA termogramlarını doğrular niteliktedir. Bu termogramlarda 280 – 320°C arasında jel örgüsü çapraz bağ yapısının degradasyonu görülmektedir. Yaklaşık 400°C civarında ise selüloz yapısının termal degradasyonu başlamaktadır. Bu termogram sonuçlarına göre selüloz jel yapılarının yaklaşık olarak 280°C civarına kadar termal kararlı olduğu söylenebilir.

Bu özellikten yola çıkılarak sentezlenen 4 farklı hidrojel yapısının oda sıcaklığında şişmeleri gösteren %şişme-zaman grafiği ile ölçülmüştür. Hidrojel yapılarının elde edilen bu şişme grafikler şekil 4.16’da verilmiştir. Buna bağlı olarak 3 saatlik şişme periyodu dahilinde hidrojellerin 10 dakikadan kısa bir sürede total şişme kapasitelerinin ilk 60 dakikada yaklaşık olarak %20 civarında olduğunu görmekteyiz.



Şekil 4.16. Çalışma kapsamında elde edilen selüloz temelli hidrojel yapılarına ait şişme sonuçları

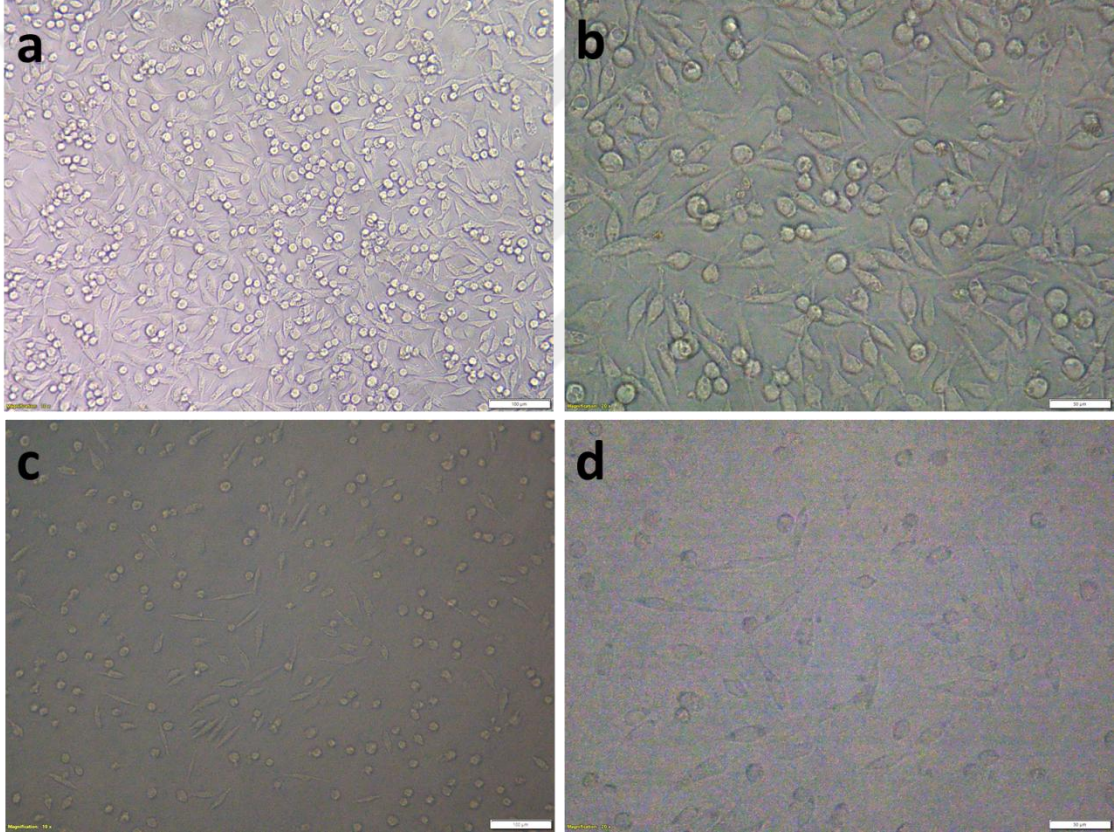
Şekil 4.17’de elde edilen hidrojel yapılarına ait UV spektrum sonuçları görülmektedir. İlgili UV spektrumları 200 – 800 nm aralığında alınmış olup genel olarak 270 – 800 nm görünür bölge aralığında optik geçirgenliğinin çok yüksek olduğu görülmektedir. P-001 yapısına ait hidrojelde 220 nm ye kadar herhangi bir pik ya da soğurum görülmemektedir. Yapı yaklaşık %95 civarında optik geçirgen görülmektedir. P-002 numunesinde ise 264 nm de çok küçük bir soğurum görülmüştür. İlgili soğurma piki P-003 ve P-004 hidrojellerinde daha belirgindir. Ancak buna rağmen 270 – 800 nm aralığında her 3 hidrojelde P-002, P-003, P-004 olmak üzere sırasıyla yaklaşık %90, %87, ve %81 optik geçirgenliğe sahiptir. İlgili UV ölçümleri 0,1 mm kesitli şişmiş hidrojel yapılarından alınmış olup, kesit kalınlığı arttıkça UV geçirgenlik değerlerinde de kısmı bir düşüş tespit edilmiştir. Bu UV sonuçlarına göre ham selüloz kaynağı hidrojel sentezi için oldukça ideal ve uygun bir kaynak olarak görülmektedir. Ancak diğer hidrojel yapılarında optik geçirgenlik olarak literatürdeki hidrojeller arasında uygulama olasılığı mevcuttur.



Şekil 4.17. Çalışma kapsamında elde edilen selüloz temelli hidrojel yapılarına ait optik geçirgenlik sonuçları (Yeşil: P-001, kırmızı: P-002, siyah: P-003 ve mavi: P-004)

4.2. Selüloz Hidrojel Yapılarının Sitotoksisite Özellikleri

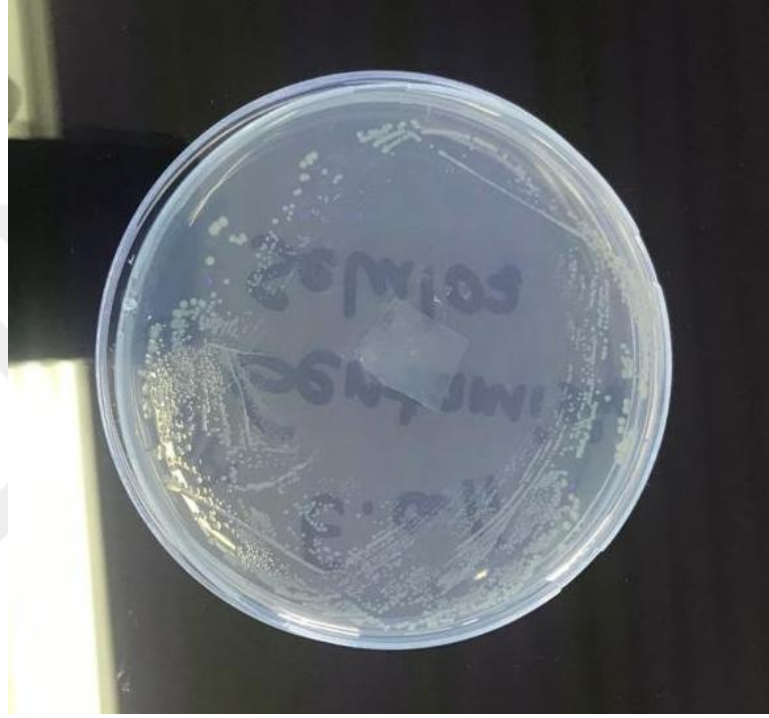
Çalışma kapsamında optik geçirgenliği ve yapısal özellikleri olarak iki temel jel yapısı oldukça ön plana çıkmıştır. P-001 ve P-002 yapılı jeller daha şeffaf, daha hızlı şişebilen ve daha yüksek şişme yetenekleri olduğu görülmüştür. Bu nedenle sentezlenen hidrojeller arasında bu iki jel yapısı seçilerek biyoyumlulukları belirlenmiştir. Hidrojellerin biyoyumluluk testi sonucunda elde edilen hücre görüntüleri Kontrol grubu ile kıyaslamalı olarak Şekil 4.18’de verilmiştir. Bu fotoğraflarda 200x ve 400x olmak üzere iki farklı büyütme kullanılmıştır. Bu hidrojellerin biyoyumlulukları da MTT testiyle incelenmiş olup selüloz jel yüzeylerine hücrelerin kısmen yapışmış ve yayılmış olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 4.18. Hidrojellerin biyoyumluluk testi sonucunda elde edilen hücre görüntüleri (a; Kontrol grubu 200x, b; Kontrol grubu 400x, c; Selüloz jeli 200x ve d, Selüloz jeli 400x)

4.3. Selüloz Hidrojel Yapılarının Antibakteriyel Özellikleri

Bu bağlamda tez kapsamında sentezlenen P-001 hidrojel örnek model olarak seçilmiştir ve bu jel yapısına gentamisin absorplanarak antibakteriyel etkisi incelenmiştir. Bu deney sırasında elde edilen sonuca ait fotoğraf Şekil 4.19’da verilmiştir. Bu şekilden de görüldüğü gibi elde edilen gentamisin katkılı selüloz hidrojelinin antibakteriyel özelliğinin oldukça yüksek olduğu görülmüştür. Yaklaşık olarak 8,32 cm zone çapı elde edilmiştir.

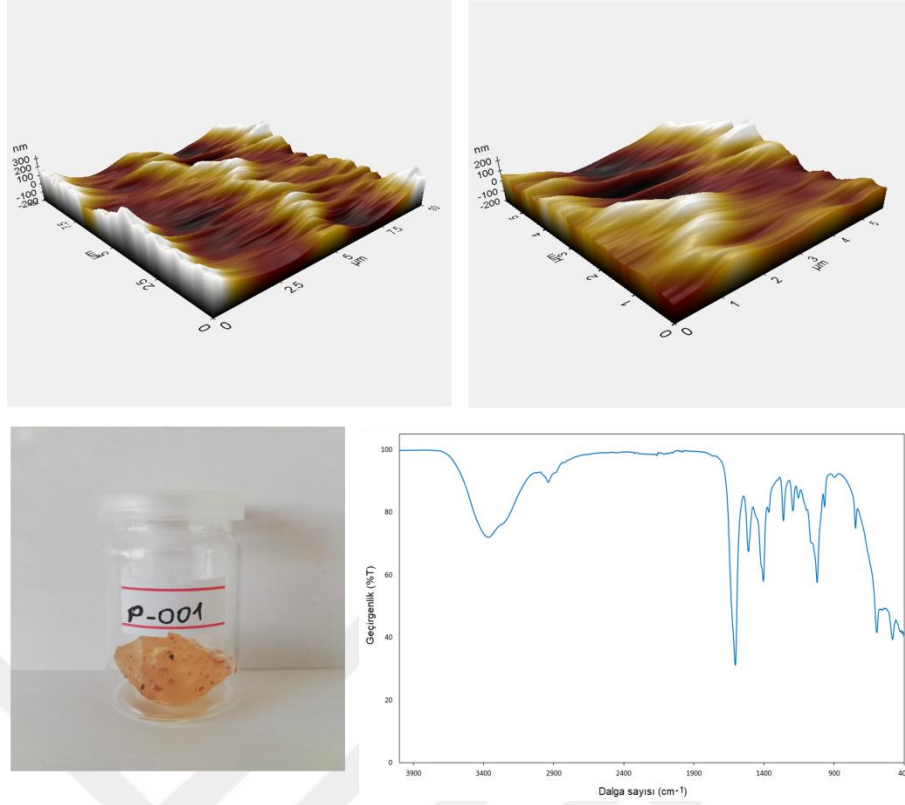


Şekil 4.19. *Escherichia coli* üzerinde gentamisin katkılı P-001 selüloz hidrojeline ait zon çapı

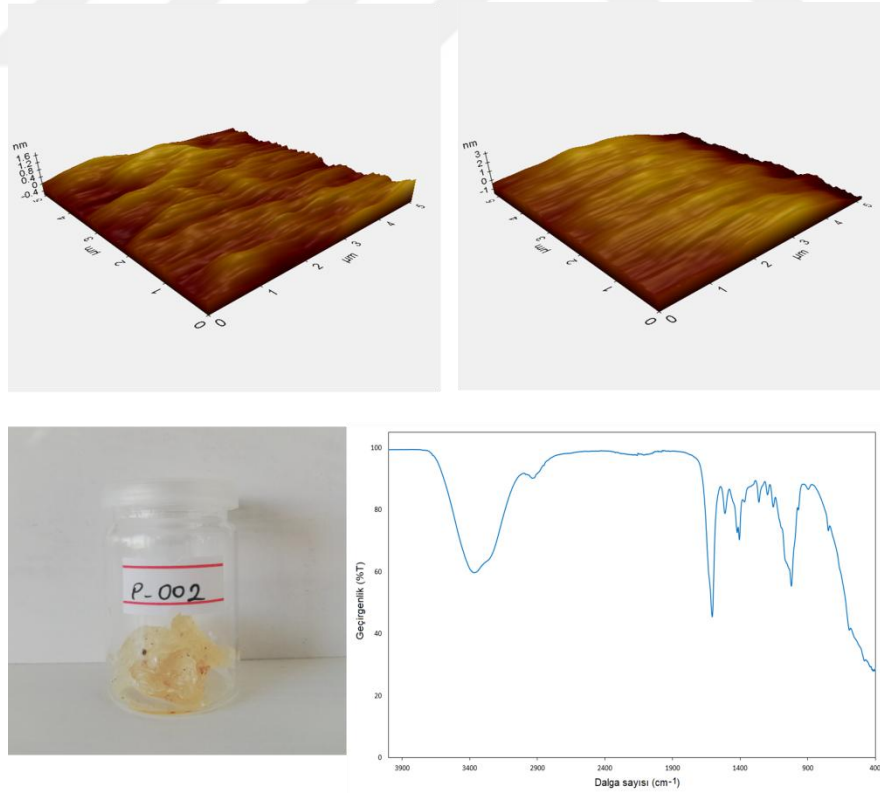
5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Ağ yapılı bileşiklerin çözücü molekülleri ile şişmiş hali olan hidrojeller modern teknolojiye oldukça yaygın uygulama alanları bulmaktadır. Esnek yapıları geliştirilmiş optik özellikleri ve absorpsiyon yetenekleri ile ön plana çıkmaktadırlar. Özellikle kontak lensler, yara örtüleri, biyoabsorpsiyon yapabilen jeller ve doku mühendisliğinde hücre ve doku iskeleleri olarak çok daha fazla ilgi uyandırmaktadırlar. Bu bağlamda hidrojellerde arana özelliklerden bir tanesi de doğal ve yenilenebilir kaynaklardan üretilmeleri ve medikal uygulamalar açısından yüksek potansiyele sahip olmalarıdır. Bu nedenle bu tez kapsamında tekstil fabrikalarında atık niteliğinde olan ancak değerli bir hammadde özelliği taşıyan selüloz atıklarının değerlendirilmesi hedeflenmiştir ve bu amaç dahilinde tekstil fabrikasındaki en çok atık madde çıktısına sahip olan bölgelerden selüloz atıkları temin edilmiştir. Bu selüloz atıkları ön saflaştırma işlemlerinin ardından 2 adımlı bir prosedür dahilinde hidrojel yapılarına dönüştürülmüştür. Elde edilen hidrojel yapıları FT-IR, elementer analizi ve UV spektrofotometrik tekniklerle analizlenmiştir. Optik, SEM ve AFM mikroskopisi teknikleri ile detaylı olarak incelenmiştir. Kullanım alanındaki termal özellikleri TGA, DSC ve DTA teknikleri ile belirlenmiştir. Ayrıca elde edilen hidrojellerin şişme ve biyoyumumlulukları detaylı olarak çalışılmıştır.

Atık niteliğindeki bir hammadde kullanılarak elde edilen hidrojellerin temel elementer özellikleri teorik değerleri karşılayacak nitelikte olduğu tespit edilmiştir. IR analizlerinde temel selüloz pikleri görülmüş olup özellikle $1050 - 1035 \text{ cm}^{-1}$ de selüloz yapısındaki eterik gerilme titreşimleri 1510 cm^{-1} civarında C-C ana iskelet pikini $2850-2950 \text{ cm}^{-1}$ aralığında alifatik C-H gerilme piklerini net olarak görmekteyiz. Yine hidrojel yapılarına uygun olarak yüzey hidroksillerinden kaynaklı -OH- gruplarının titreşimleri $3000 - 3600 \text{ cm}^{-1}$ arasında görülmüş olup yapıyı doğrulamaktadır. FTIR spektrumları ile doğrulanmış olan selüloz yapısının bir ağ morfolojisinde olduğu XR spektrumları ile doğrulanmıştır. SEM, AFM ve optik görüntülerde klasik hidrojel görüntüsü tespit edilmiş olup homojen ve safsızlık içermeyen yapılar görülmüştür. UV ölçümlerinde ise yaklaşık $270 - 800 \text{ nm}$ arasında optik geçirgenliğin minimum %80 civarında olduğu görülmüştür.



Şekil 5.1. P-001 yapılı selüloz temelli hidrojele ait AFM ve FTIR sonuçları



Şekil 5.2. P-002 yapılı selüloz temelli hidrojele ait AFM ve FTIR sonuçları

Çalışma kapsamında optik geçirgenliği ve yapısal özellikleri olarak iki temel jel yapısı oldukça ön plana çıkmıştır. P-001 ve P-002 yapılı jeller daha şeffaf, daha hızlı şişebilen ve daha yüksek şişme yetenekleri olduğu görülmüştür (Şekil 5.1, Şekil 5.2). Sonuç olarak çalışma başında hedeflenmiş olan süper absorban nitelikli, selüloz menşeli hidrojel yapısı gerçekleştirilen enstrümantal tekniklerle doğrulanmıştır. Bu hidrojellerin biyouyumlulukları da MTT testiyle doğrulanmış olup Grade 1 düzeyinde biyouyumlu olarak tespit edilmiştir.

Elde edilen hidrojellerin teknolojik bir uygulaması olarak ise antibakteriyel yapısı bir hidrojel yapısı elde edilmiştir. Bu işlemde gentamisin absorblayan jelin bir ilaç absorban ya da kontrollü salınım sistemi olarak uygulanabileceği gösterilmiştir.

Tüm bu bulgulardan yola çıkarak elde edilen selüloz temelli hidrojellerin pek çok biyomedikal uygulama için yapı, morfoloji ve biyouyumlu olduğu görülmüştür. Gelecekte bu jeller kullanılarak yara örtü malzemeleri, yanık örtü malzemeleri, ameliyat işlemlerinde hızlı ve süper absorban özellikli kan emiciler gibi pek çok biyouyumlu yapı olarak kullanılabileceği öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

1. **Griffith, L.G.** (2000). "Polymeric biomaterials", *Acta Mater.*, 48, 263.
2. **Ahmed, E. M.** (2015). Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. *J Adv Res.* 6 (2), 105-121.
3. **Barbucci, R.** (2009). Hydrogels: Biological properties and applications. Springer-Verlag Mailand, Italia.
4. **Hoffman, A. S.** (2012). Hydrogels for biomedical applications. *Adv Drug Deliv Rev.* 64, 18-23.
5. **Hennink, W. E., van Nostrum, C. F.** (2002). Novel crosslinking methods to design hydrogels. *Adv Drug Deliv Rev.* 54 (1), 13-36.
6. **Kwok, A.Y., Qiao, G.G., Solomon, D.H.** (2004). "Synthetic Hydrogels 3. Solvent Effects on Poly(2-Hydroxyethyl methacrylate) Networks". *Polymer*, 45, 4017.
7. **Tasdelen, B., Kayaman-Apohan, N., Guven, O., Baysal, B.M.** (2004). "Investigation of drug release from thermo- and pH- sensitive poly(Nisopropylacrylamide/itaconic acid) copolymeric hydrogels", *Poly. Adv. Technol.*, 528, 532.
8. **Tan, H., Marra, K.G.** (2010). "Injectable, Biodegradable Hydrogels for Tissue Engineering Applications", *Materials*, 3, 1746-1767.
9. **Yu, L., Ding, J.** (2008). "Injectable hydrogels as unique biomedical materials", *Chem Soc Rev.*, 37(8):1473-81.
10. **Palantöken S., Bethke K., Zivanovic V.** (2020), Cellulose hydrogels physically crosslinked by glycine: Synthesis, characterization, thermal and mechanical properties. *J.App.Poly.Chem.* 137-7:1-11.
11. **Alssendra S., Demitri C., Madaghiele M.** (2009), Biodegradable Cellulose-based Hydrogels: Design and Applications. *Materials*, 2(2):353-373
12. **Chambers, D.R.; Fowler, H.H.; Fujiura, Y.; Masuda, F.** Super-absorbent polymer having improved absorbency properties. *US Patent 5145906*, 1992.
13. **Demitri, C.; Sannino, A.; Conversano, F.; Casciaro, S.; Distante, A.; Maffezzoli, A.** Hydrogel based tissue mimicking phantom for in-vitro ultrasound contrast agents studies. *J. Biomed. Mater. Res. Part B: Appl. Biomater.* 2008, 87 (2), 338-345.

14. **Zhao GH, Kapur N, Carlin B, Selinger E, Guthrie JT** (2011) Characterisation of the interactive properties of microcrystalline cellulose-carboxymethyl cellulose hydrogels. *Int J Pharm* 415:95–101
15. **Balakrishnan, B.; Mohanty, M.; Umashankar, P.R.**(2005). Evaluation of an in situ forming hydrogel wound dressing based on oxidized alginate and gelatin. *Biomaterials* 26 (32), 6335-6342.
16. **Kabir S.M., Sikdar P., Hague B.** (2018) Cellulose-based hydrogel materials: chemistry, properties and their prospective applications, *Progg.in Biomater.* 7:153-174.
17. **Ahmadi F, Oveisi Z, Samani SM, Amoozgar Z.** (2015) Chitosan based hydrogels: characteristics and pharmaceutical applications. *Res Pharm Sci.* 10:1-10
18. **Rinaudo M.** (2008) Main properties and current applications of some polysaccharides as biomaterials. *Polym Int.* , 57:397–430.
19. **Coviello T, Matricardi P, Marianecci C, Alhaique F.** (2007) Polysaccharide hydrogels for modified release formulations. *J Control Release.*119:5–24.
20. **Chauhan GS, Lal H** (2003) Novel grafted cellulose-based hydrogels for water technologies. *Desalination* 159:131–138
21. **Tabata Y** (2009). Biomaterial technology for tissue engineering applications. *J R Soc Interface.*, 6:S311–S24.
22. **Kim.K.H., Kim J., Jo W.,**(2005) Preparation of hydrogel nanoparticles by atom transfer radical polymerization of N-isopropylacrylamide in aqueous media using PEG macro-initiator. *Polymer*, 46-9:2836-2840.
23. **Xiong Z., Peng B. Changjun P., Liu H., Hu Y.,** (2011) Dual-stimuli responsive behaviors of diblock polyampholyte PDMAEMA-b-PAA in aqueous solution, *J.R.Soc. Interphase* 356(2):557-565.
24. **Rapoport N** (2007) , Physical stimuli-responsive polymeric micelles for anti-cancer drug delivery, *Prog. Poly. Sci.* 32: 962-990.
25. **Yang X, Bakaic E, Hoare T, Cranston ED** (2013) Injectable polysaccharide hydrogels reinforced with cellulose nanocrystals: morphology, rheology, degradation, and cytotoxicity. *Biomacromolecules* 14:4447–4455
26. **Berger J, Reist M, Mayer JM, Felt O, Gurny R.** (2004) Structure and interactions in chitosan hydrogels formed by complexation or aggregation for biomedical applications. *Eur J Pharm Biopharm.*, 57:35–52

27. **Cannazza G, Cataldo A, De Benedetto E, Demitri C, Madaghiele M, Sannino A.** (2014) Experimental assessment of the use of a novel superabsorbent polymer (SAP) for the optimization of water consumption in agricultural irrigation process. *Water*. 6:2056–2069
28. **Gavillon R, Budtova T** (2008) Aerocellulose: new highly porous cellulose prepared from cellulose-NaOH aqueous solutions. *Biomacromolecules* 9:269–277
29. **Ciolacu D.E., Suflet D.M.,** (2018), Cellulose-Based Hydrogels for Medical/Pharmaceutical Applications, Editor(s): Valentin Popa, Irina Volf, Biomass as Renewable Raw Material to Obtain Bioproducts of High-Tech Value, Elsevier, 2018, 401-439.
30. **Fu.L.F., Qi C., Ma Mi, Wan P.** (2019) Multifunctional cellulose-based hydrogels for biomedical applications. *J. Materials Chem. B.*, 10:1541-1562.
31. **Dutta S.D., Patel D.K., Lim K.,** (2019), Functional cellulose-based hydrogels as extracellular matrices for tissue engineering. *J.Biol.Eng.* 13:55-60.
32. **Zhou L.** (2017) Preparation and properties of regenerated cellulose hydrogels, *IOP Conf. Ser.: Mater. Sci. Eng.*, 170:1-5.
33. **Kayra N., Aytekin A.Ö.** (2019), Synthesis of Cellulose-Based Hydrogels: Preparation, Formation, Mixture, and Modification., *Cellulose-Based Superabsorbent Hydrogels.*, Springer Int. Pub. Pp-1-25.
34. **Zhang E., Yang J., Liu W.,** (2018)., Cellulose-Based Hydrogels with Controllable Electrical and Mechanical Properties., *Zeitschrift für Physikalische Chemie.*, 232:9-11.
35. **Chauhan GS, Lal H** (2003) Novel grafted cellulose-based hydrogels for water technologies. *Desalination* 159:131–138
36. **Li N, Bai R** (2005) Copper adsorption on chitosan-cellulose hydrogel beads: behaviors and mechanisms. *Sep Purif Technol* 42:237–247
37. **Way AE, Hsu L, Shanmuganathan K, Weder C, Rowan SJ** (2012) pH-responsive cellulose nanocrystal gels and nanocomposites. *ACS Macro Lett* 1:1001–1006
38. **Medronho B, Romano A, Miguel MG, Stigsson L, Lindman B** (2012) Rationalizing cellulose (in)solubility: reviewing basic physicochemical aspects and role of hydrophobic interactions. *Cellulose* 19:581–587
39. **Glasser WG, Atalla RH, Blackwell J, Brown RM, Burchard W, French AD, Klemm DO, Nishiyama Y** (2012) About the structure of cellulose: debating the Lindman hypothesis. *Cellulose* 19:589–598

40. **Kim UJ, Kuga S** (2000) Reactive interaction of aromatic amines with dialdehyde cellulose gel. *Cellulose* 7:287–297
41. **Campagnol PC, dos Santos BA, Wagner R, Terra NN, Rodrigues Pollonio MA** (2012) Amorphous cellulose gel as a fat substitute in fermented sausages. *Meat Sci* 90:36–42
42. **Sannino A, Esposito A, De Rosa A, Cozzolino A, Ambrosio L, Nicolais L** (2003) Biomedical application of a superabsorbent hydrogel for body water elimination in the treatment of edemas. *J Biomed Mater Res A* 67A:1016–1024
43. **Gandini A, Lacerda TM**, (2015) From monomers to polymers from renewable resources: Recent advances, *Progress in Polymer Science* 48:1–39.
44. **Fink HP, Weigel P, Purz HJ, Ganster J** (2001) Structure formation of regenerated cellulose materials from NMMO-solutions. *Prog Polym Sci* 26:1473–1524
45. **Zhang C, Liu RG, Xiang JF, Kang HL, Liu ZJ, Huang Y** (2014) Dissolution mechanism of cellulose in N,N-dimethylacetamide/lithium chloride: revisiting through molecular interactions. *J Phys Chem B* 118:9507–9514
46. **Striegel AM** (2003) Advances in the understanding of the dissolution mechanism of cellulose in DMAc/LiCl. *J Chil Chem Soc* 48:73–77
47. **Henniges U, Schiehser S, Rosenau T, Potthast A** (2009) Cellulose solubility: dissolution and analysis of “problematic” cellulose pulps in the solvent system DMAc/LiCl. In: *Liebert TF, Heinze TJ, Edgar KJ (eds) Cellulose solvents: for analysis, shaping and chemical modification. ACS symposium series, vol 1033. American Chemical Society, Washington, pp 165–177*
48. **Swatloski RP, Spear SK, Holbrey JD, Rogers RD** (2002) Dissolution of cellulose with ionic liquids. *J Am Chem Soc* 124:4974–4975
49. **Zhang H, Wu J, Zhang J, He JS** (2005) 1-Allyl-3-methylimidazolium chloride room temperature ionic liquid: a new and powerful nonderivatizing solvent for cellulose. *Macromolecules* 38:8272–8277
50. **Cai J, Zhang LN** (2005) Rapid dissolution of cellulose in LiOH/urea and NaOH/urea aqueous solutions. *Macromol Biosci* 5:539–548
51. **Zhang LN, Ruan D, Gao SJ** (2002) Dissolution and regeneration of cellulose in NaOH/thiourea aqueous solution. *J Polym Sci Polym Phys* 40:1521–1529
52. **Luo XG, Zhang LN** (2013) New solvents and functional materials prepared from cellulose solutions in alkali/urea aqueous system. *Food Res Int* 52:387–400

53. **Jiang ZW, Fang Y, Xiang JF, Ma YP, Lu A, Kang HL, Huang Y, Guo HX, Liu RG, Zhang LN** (2014) Intermolecular interactions and 3D structure in cellulose-NaOH-urea aqueous system. *J Phys Chem B* 118:10250–10257
54. **Klemm DP B, Heinze T, Heinze U, Wagenknecht W** (1998) Comprehensive cellulose chemistry, vol 2, Functionalization of cellulose. *Wiley-VCH, Weinheim*
55. **Turbak AF, Synder FW, Sandberg KR** (1982) Microfibrillated cellulose. *US Patent US4483743, 20 Nov 1984*
56. **Saito H, Sakurai A, Sakakibara M, Saga H** (2003) Preparation and properties of transparent cellulose hydrogels. *J Appl Polym Sci* 90:3020–3025
57. **Xia Z, Patchan M, Maranchi J, Elisseff J, Trexler M** (2013) Determination of crosslinking density of hydrogels prepared from microcrystalline cellulose. *J Appl Polym Sci* 127:4537–4541
58. **Patchan M, Graham JL, Xia Z, Maranchi JP, McCally R, Schein O, Elisseff JH, Trexler MM** (2013) Synthesis and properties of regenerated cellulose-based hydrogels with high strength and transparency for potential use as an ocular bandage. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 33:3069–3076
59. **Ostlund A, Lundberg D, Nordstierna L, Holmberg K, Nyden M** (2009) Dissolution And gelation of cellulose in TBAF/DMSO solutions: the roles of fluoride ions and water. *Biomacromolecules* 10:2401–2407
60. **Zhu SD, Wu YX, Chen QM, Yu ZN, Wang CW, Jin SW, Ding YG, Wu G** (2006) Dissolution of cellulose with ionic liquids and its application: a mini-review. *Green Chem* 8:325–327
61. **Suzuki T, Kono K, Shimomura K, Minami H** (2014) Preparation of cellulose particles using an ionic liquid. *J Colloid Interface Sci* 418:126–131
62. **Kunchornsup W, Sirivat A** (2014) Thermo-electromechanical responses of 1-butyl-3-methylimidazolium chloride ionic liquid-cellulose gel. *J Polym Res* 21:369
63. **Li L, Lin Z, Yang X, Wan Z, Cui S** (2009) A novel cellulose hydrogel prepared from its ionic liquid solution. *Chin Sci Bull* 54:1622–1625
64. **Kadokawa J, Murakami MA, Kaneko Y** (2008) A facile preparation of gel materials from a solution of cellulose in ionic liquid. *Carbohydr Res* 343:769–772
65. **Mazza M, Catana DA, Vaca-Garcia C, Cecutti C** (2009) Influence of water on the dissolution of cellulose in selected ionic liquids. *Cellulose* 16:207–215

66. **Thiemann S, Sachnov SJ, Pettersson F, Bollstrom R, Osterbacka R, Wasserscheid P, Zaumseil J** (2014) Cellulose-based ionogels for paper electronics. *Adv Funct Mater* 24:625–634
67. **Innerlohinger J, Weber HK, Kraft G** (2006) Aerocellulose: aerogels and aerogel-like materials made from cellulose. *Macromol Symp* 244:126–135
68. **Cai J, Kimura S, Wada M, Kuga S, Zhang LN** (2008) Cellulose aerogels from aqueous alkali hydroxide-urea solution. *ChemSusChem* 1:149–154
69. **Cai J, Zhang LN, Zhou JP, Qi HS, Chen H, Kondo T, Chen XM, Chu B** (2007) Multifilament fibers based on dissolution of cellulose in NaOH/urea aqueous solution: structure and properties. *Adv Mater* 19:821–825
70. **Cai J, Zhang LN** (2006) Unique gelation behavior of cellulose in NaOH/Urea aqueous solution. *Biomacromolecules* 7:183–189
71. **Weng LH, Zhang LN, Ruan D, Shi LH, Xu J** (2004) Thermal gelation of cellulose in a NaOH/ thiourea aqueous solution. *Langmuir* 20:2086–2093
72. **Cai J, Liu YT, Zhang LN** (2006) Dilute solution properties of cellulose in LiOH/urea aqueous system. *J Polym Sci Polym Phys* 44:3093–3101
73. **Ruan D, Lue A, Zhang LN** (2008) Gelation behaviors of cellulose solution dissolved in aqueous NaOH/thiourea at low temperature. *Polymer* 49:1027–1036
74. **Gong X, Wang Y, Tian Z, Zheng X, Chen L** (2014) Controlled production of spruce cellulose gels using an environmentally “green” system. *Cellulose* 21:1667–1678
75. **Isobe N, Kim UJ, Kimura S, Wada M, Kuga S** (2011) Internal surface polarity of regenerated cellulose gel depends on the species used as coagulant. *J Colloid Interface Sci* 359:194–201
76. **Yang YJ, Shin JM, Kang TH, Kimura S, Wada M, Kim UJ** (2014) Cellulose dissolution in aqueous lithium bromide solutions. *Cellulose* 21:1175–1181
77. **Saito T, Uematsu T, Kimura S, Enomae T, Isogai A** (2011) Self-aligned integration of native cellulose nanofibrils towards producing diverse bulk materials. *Soft Matter* 7:8804–8809
78. **Habibi Y, Lucia LA, Rojas OJ** (2010) Cellulose nanocrystals: chemistry, self-assembly, and applications. *Chem Rev* 110:3479–3500
79. **Klemm D, Kramer F, Moritz S, Lindstrom T, Ankerfors M, Gray D, Dorris A** (2011) Nanocelluloses: a new family of nature-based materials. *Angew Chem Int Ed* 50:5438–5466

80. **Moon RJ, Martini A, Nairn J, Simonsen J, Youngblood J** (2011) Cellulose nanomaterials review: structure, properties and nanocomposites. *Chem Soc Rev* 40:3941–3994
81. **Kettunen M, Silvennoinen RJ, Houbenov N, Nykanen A, Ruokolainen J, Sainio J, Pore V, Kemell M, Ankerfors M, Lindstrom T, Ritala M, Ras RHA, Ikkala O** (2011) Photoswitchable superabsorbency based on nanocellulose aerogels. *Adv Funct Mater* 21:510–517
82. **Spagnol C, Rodrigues FHA, Pereira AGB, Fajardo AR, Rubira AF, Muniz EC** (2012) Superabsorbent hydrogel composite made of cellulose nanofibrils and chitosan-graft-poly(acrylic acid). *Carbohydr Polym* 87:2038–2045
83. **Aulin C, Gallstedt M, Lindstrom T** (2010) Oxygen and oil barrier properties of microfibrillated cellulose films and coatings. *Cellulose* 17:559–574
84. **Fukuzumi H, Saito T, Wata T, Kumamoto Y, Isogai A** (2009) Transparent and high gas barrier films of cellulose nanofibers prepared by TEMPO-mediated oxidation. *Biomacromolecules* 10:162–165
85. **Henriksson M, Berglund LA, Isaksson P, Lindstrom T, Nishino T** (2008) Cellulose nanopaper structures of high toughness. *Biomacromolecules* 9:1579–1585
86. **Paakko M, Ankerfors M, Kosonen H, Nykanen A, Ahola S, Osterberg M, Ruokolainen J, Laine J, Larsson PT, Ikkala O, Lindstrom T** (2007) Enzymatic hydrolysis combined with mechanical shearing and high-pressure homogenization for nanoscale cellulose fibrils and strong gels. *Biomacromolecules* 8:1934–1941
87. **Abe K, Yano H** (2011) Formation of hydrogels from cellulose nanofibers. *Carbohydr Polym* 85:733–737
88. **Aulin C, Netrval J, Wagberg L, Lindstrom T** (2010) Aerogels from nanofibrillated cellulose with tunable oleophobicity. *Soft Matter* 6:3298–3305
89. **Shin MK, Spinks GM, Shin SR, Kim SI, Kim SJ.** (2009) Artificial Muscles: Nanocomposite Hydrogel with High Toughness for Bioactuators (Adv. Mater. 17/2009). *Adv. Mater.*, 21
90. **Cai J, Zhang L.** (2005) Rapid dissolution of cellulose in LiOH/urea and NaOH/urea aqueous solutions. *Macromol Biosci.* 5(6):539-548.
91. **Medronho B, Lindman B.** (2015) Brief overview on cellulose dissolution/regeneration interactions and mechanisms. *Adv Colloid Interface Sci.* 222:502-508.

92. **Meng Y, Pang Z, Dong C.** (2017) Enhancing cellulose dissolution in ionic liquid by solid acid addition. *Carbohydr Polym.* 163:317-323
93. **Olsson C, Westman G** (2013). Direct Dissolution of Cellulose: Background, Means and Applications, Cellulose - Fundamental Aspects, Theo van de Ven and Louis Godbout, IntechOpen,
94. **Taheri N, Abdolmaleki A, Fashandi H.** (2018) Pyridinium-based ionic liquid/water mixture intended for efficient dissolution of cellulose, chitosan and chitin: The pivotal contribution of water. *Carbohydr Polym.* 195:413-419.
95. **Trojanowska A, Giamberini M, Tsibranska I, Nowak M, Marciniak Ł, Jatrzaś R, Tylkowski B,** (2017), Microencapsulation in Food Chemistry, Journal of Membrane Science and Research 3:265-271.
96. **Li P, Liu R,** (2015) Cellulose Gels and Microgels: Synthesis, Service, and Supramolecular Interactions, S. Seiffert (ed.), Supramolecular Polymer Networks and Gels, Advances in Polymer, Science 268, 209-251.
97. **Roy D, Semsarilar M, Guthrie JT, Perrier S,** (2009) Cellulose modification by polymer grafting: a review, *Chem. Soc. Rev.*, 38, 2046-2064.
98. **Egal M,** (2006) Structure et propriétés des solutions et gel de cellulose-NaOH-Eau et leurs matériaux régénérés. Sciences de l'ingénieur [physics]. Ecole Nationale Supérieure des Mines de Paris, Dكتورا tezi. Fransa.
99. **Erdik E,** (2008) Organik Kimyasa Spektroskopik Yöntemler, Gazi Kitabevi, Ankar,
100. **Carrillo-Varela I, Pereira MI, Mendonça RT,** (2018) Determination of polymorphic changes in cellulose from Eucalyptus spp. fibres after alkalization, Cellulose, 18, 1-16.

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : PINAR DURMAZ
Doğum Tarihi ve Yeri : 16.11.1981 MALATYA
E-posta : pinarsertdemir@gmail.com

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2005, İnönü Ün. Fe-Edebiyat Fak. Kimya Bölümü
- **Yüksek Lisans** : 2020, İnönü Üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı

MESLEKİ DENEYİM:

- 2006-2013 Pak Tarım Ürn. San.Tic.Ltd.Şti.
- 2013-..... Çalışma ve İş Kurumu Malatya İl Müdürlüğü