

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

**SAPONİN TEMELLİ SUPRAMOLEKÜLER HİDROJEL YAPILARININ
SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS

Büşra EMRE

Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Süleyman KÖYTEPE

OCAK 2025

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

**SAPONİN TEMELLİ SUPRAMOLEKÜLER HİDROJEL YAPILARININ
SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS

**Büşra EMRE
(36213613004)**

Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Süleyman KÖYTEPE

OCAK 2025

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

**Saponin temelli supramoleküler hidrojel yapılarının sentezi ve
karakterizasyonu**

Tezi Hazırlayan: Büşra EMRE
Yüksek Lisans

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasının her aşamasında yardım, öneri, bilgi, tecrübe ve desteklerini esirgemedi beni her konuda yönlendiren danışman hocam Sayın Prof. Dr. Süleyman KÖYTEPE'ye,

Çalışma esnasındaki desteklerinden dolayı İmren ÖZCAN hocama ve Gökhan KÜRÇE hocama

Çalışmalarımda ayrıca tüm hayatım boyunca olduğu gibi bu çalışmalarım süresince benden her türlü desteklerini esirgemeyen aileme,

Tezin uygulama aşamasında FYL-2024-3499 numaralı proje ile vermiş oldukları maddi ve manevi destekten dolayı, İnönü Üniversitesi BAP birimine

teşekkür ederim.

ONUR SÖZÜ

Doktora veya yüksek lisans tezi olarak sunduğum “Saponin temelli supramoleküler hidrojel yapılarının sentezi ve karakterizasyonu” 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.

Büşra EMRE



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ	i
ONUR SÖZÜ.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ÇİZELGELER DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
SEMBOLLER VE KISALTMALAR.....	ix
ÖZET.....	xi
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. HİDROJELLER, ÖZELLİKLERİ VE İLAÇ SALIM UYGULAMALARI	4
2.1 Hidrojeller ve Kimyasal Yapıları	6
2.2 Hidrojellerin Sınıflandırılması	9
2.2.1 Uyarı-cevap özellikli hidrojeller	12
2.2.2 pH duyarlı hidrojeller	13
2.2.3 Sıcaklık duyarlı hidrojeller.....	14
2.2.4 Kimyasallara duyarlı hidrojeller.....	16
2.2.5 Elektrik ve manyetik alana duyarlı hidrojeller	17
2.2.6 Antigen-duyarlı hidrojeller	17
2.3 Biyomateryal Olarak Hidrojellerin Uygulama Alanları	18
2.3.1 Hidrojellerin yara örtü malzemesi uygulamaları.....	21
2.3.2 Hidrojelleri implant ve dolgu maddesi uygulamaları	22
2.3.3 Hidrojellerin hücre enkapsülasyon uygulamaları	23
2.3.4 Hidrojellerin doku mühendisliği uygulamaları	23
2.3.5. Mekanik bariyer özellikli hidrojeller	25
2.3.6. Hidrojellerin biyosensör uygulamaları	25
2.3.7. Hidrojellerin ilaç salım sistemi uygulamaları	26
2.4. İlaç Yükleme, Hedefleme ve İlaç Salım Uygulamalarında Hidrojeller	27
2.4.1 Hidrojel yapılarına ilaç yükleme	27
2.4.2 Terapötik uygulamalarda hidrojellerin dokulara hedeflenmesi	28
2.4.3 Hidrojel yapılarından kontrollü ilaç salımı	29
2.5 Amaç	29
3. MATERYAL VE METOD	31
3.1 Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler	31
3.2 Çalışmada Kullanılan Cihazlar ve Ekipmanlar	31
3.3 Epoksi Fonksiyonel Saponin Eldesi	32
3.4 Epoksi Modifiye PEG-2000 Yapısının Eldesi	32
3.5 Saponin ve Kitosan Temelli Hidrojel Yapılarının Sentezi	33
3.6 Saponin ve Nişasta Temelli Hidrojel Yapılarının Sentezi	34
3.7 Saponin ve α - Selüloz Temelli Hidrojel Yapılarının Sentezi.....	35
3.8 Saponin ve β -Siklodekstrin temelli hidrojel yapılarının sentezi	36
3.9 Saponin ve Terpiridin Temelli Hidrojellerin Sentezi	37
3.10 Saponin Temelli Hidrojel Yapılarının Şişme Davranışlarının İncelenmesi ..	38
3.11 Saponin Temelli Hidrojel Yapılarının İlaç Salım Özelliklerinin İncelenmesi	39
4. BULGULAR VE DEĞERLENDİRME.....	42
4.1 Epoksi Fonksiyonel PEG-2000 yapısının karakterizasyonu	42
4.2 Saponin ve Kitosan Temelli Hidrojel Yapılarının Karakterizasyonu.....	46
4.3 Saponin ve nişasta temelli hidrojel yapılarının karakterizasyonu	52

4.4 Saponin ve α -selüloz Temelli Hidrojel Yapılarının Karakterizasyonu	58
4.5 Saponin ve β -Siklodekstrin Temelli Hidrojel Yapılarının Karakterizasyonu..	63
4.6 Saponin ve Terpiridin Temelli Hidrojellerin Karakterizasyonu	69
5. SONUÇ VE TARTIŞMA	77
KAYNAKLAR	82
ÖZGEÇMİŞ	93



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1 :	Saponin ve kitosan temelli hidrojel sentez parametreleri.....	33
Çizelge 3.2 :	Saponin ve nişasta temelli hidrojel sentez parametreleri.....	35
Çizelge 3.3 :	Saponin ve selüloz temelli hidrojel sentez parametreleri.....	36
Çizelge 3.4 :	Saponin ve β -siklodekstrin temelli hidrojel sentez parametreleri..	37
Çizelge 4.1 :	Saponin ve kitosan temelli hidrojel yapılarının elementel analiz sonuçları.....	46
Çizelge 4.2 :	Saponin ve nişasta temelli hidrojel yapılarının elementel analiz sonuçları.....	52
Çizelge 4.3 :	Saponin ve α -selüloz temelli hidrojel yapılarının elementel analiz sonuçları.....	59
Çizelge 4.3 :	Saponin ve β -siklodekstrin temelli hidrojel yapılarının elementel analiz sonuçları.....	63

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 :	Hidrojel yapısı ve mikro gözenekliliği.....	2
Şekil 1.2 :	Saponin molekülünün genel kimyasal yapısı.....	2
Şekil 1.3 :	Farklı yapılarda saponin molekülleri.....	3
Şekil 2.1 :	Hidrojel yapısı ve şişmiş jel görüntüsü.....	4
Şekil 2.2 :	Supramoleküler hidrojel yapıları şematik gösterimi(a: konuk-konakçı etkileşimleri, b: siklodekstrin dizilimleri, c: hidrofilik ünitelerin etkileşimleri, d: donör akseptör etkileşimleri, e: π - π etkileşimleri ve c: hidrofobik grup etkileşimleri ile kurulmuş hidrojeller).....	5
Şekil 2.3 :	Hidrojellerin oluşumunda önem arzeden bağlanma türleri. (a: kimyasal kovalent çapraz bağlanma, b: foto aktif yan gruplar ile çapraz bağlanma, c: polimerik zincirler arası iyonik etkileşimler, d: enzim etkisi ile çapraz bağlanma, e: zincirler arası H-bağı oluşumu, f: hidrofobik etkileşimler ile hidrojel oluşumu, g: Van der Waals etkileşimleri ile hidrojel oluşumu ve h: π - π etkileşimi (aren-aren etkileşimleri) ile hidrojel oluşumu.).....	7
Şekil 2.4 :	Hidrojel yapıların sınıflandırılması.....	10
Şekil 2.5 :	Hidrojel sentez yöntemleri.....	11
Şekil 2.6 :	Hidrojellerin biyomedikal alanda önem arzeden özellikleri.....	19
Şekil 2.7 :	Hidrojellerin uygulama alanları.....	20
Şekil 3.1 :	Epoksi fonksiyonel PEG yapılarının sentezi.....	32
Şekil 3.2 :	Saponin ve kitosan temelli hidrojel sentezi.....	33
Şekil 3.3 :	Saponin ve nişasta temelli hidrojel sentezi.....	34
Şekil 3.4 :	Saponin ve α -selüloz temelli hidrojel sentezi.....	35
Şekil 3.5 :	Saponin ve β -siklodekstrin temelli hidrojel sentezi.....	36
Şekil 3.6 :	Saponin ve terpiridin temelli hidrojellerin sentezi.....	38
Şekil 3.7 :	Standart tetrasiklin solüsyonlarının UV spektrumları (a) ve tetrasiklin için kalibrasyon eğrisi (b), (a: $0,1 \cdot 10^{-4}$ M; b: $0,2 \cdot 10^{-4}$ M; c: $0,3 \cdot 10^{-4}$ M; d: $0,4 \cdot 10^{-4}$ M; e: $0,5 \cdot 10^{-4}$ M; f: $0,6 \cdot 10^{-4}$ M; g: $0,7 \cdot 10^{-4}$ M; h: $0,8 \cdot 10^{-4}$ M; i: $0,9 \cdot 10^{-4}$ M; j: $1,0 \cdot 10^{-4}$ M).....	40
Şekil 4.1 :	PEG-2000 (a) ve Eopksi modifiye PEG-2000 (b) yapılarının FTIR spektrumları.....	43
Şekil 4.2 :	PEG-2000 (a) ve Eopksi modifiye PEG-2000 (b) yapılarının 1 H-NMR spektrumları.....	44
Şekil 4.3 :	PEG-2000 (a) ve Eopksi modifiye PEG-2000 (b) yapılarının 13 C-NMR spektrumları.....	45
Şekil 4.4 :	Saponin ve kitosan temelli hidrojel yapılarının FTIR spektrumları. (S-Cit-10: A, S-Cit-20: B ve S-Cit-30: C).....	47
Şekil 4.5 :	Saponin ve kitosan temelli hidrojel yapılarının XRD spektrumları. (S-Cit-10: A, S-Cit-20: B ve S-Cit-30: C).....	48
Şekil 4.6 :	Saponin ve kitosan temelli hidrojel yapılarının optik mikroskop görüntüleri (S-Cit-10: A, S-Cit-20: B ve S-Cit-30: C).....	49
Şekil 4.7 :	Saponin ve kitosan temelli hidrojel yapılarının SEM görüntüleri. (S-Cit-10: A, S-Cit-20: B ve S-Cit-30: C).....	50
Şekil 4.8 :	Saponin ve kitosan temelli hidrojel yapılarının TGA termogramları. (S-Cit-10: a, S-Cit-20: b ve S-Cit-30: c).....	51
Şekil 4.9 :	Saponin ve kitosan temelli hidrojel yapılarının %Şişme-Zaman grafikleri.....	51

Şekil 4.10 :	Saponin ve nişasta temelli hidrojel yapılarının FTIR spektrumları. (S-Sta-10: A, S-Sta-20: B ve S-Sta-30: C).....	53
Şekil 4.11 :	Saponin ve nişasta temelli hidrojel yapılarının X-ray spektrumları. (S-Sta-10: A, S-Sta-20: B ve S-Sta-30: C).....	54
Şekil 4.12 :	Saponin ve nişasta temelli hidrojel yapılarının optik mikroskop görüntüleri. (S-Sta-10: A, S-Sta-20: B ve S-Sta-30: C).....	55
Şekil 4.13 :	Saponin ve nişasta temelli hidrojel yapılarının SEM görüntüleri. (S-Sta-10: A, S-Sta-20: B ve S-Sta-30: C).....	56
Şekil 4.14 :	Saponin ve nişasta temelli hidrojel yapılarının TGA termogramları (S-Sta-10: a, S-Sta-20: b ve S-Sta-30: c).....	56
Şekil 4.15 :	Saponin ve nişasta temelli hidrojel yapılarının %Şişme-Zaman grafikleri.....	57
Şekil 4.16 :	Saponin ve α -selüloz temelli hidrojel yapılarının FTIR spektrumları. (S-Cel-10: A, S-Cel-20: B ve S-Cel-30: C).....	58
Şekil 4.17 :	Saponin ve α -selüloz temelli hidrojel yapılarının XRD spektrumları. (S-Cel-10: A, S-Cel-20: B ve S-Cel-30: C).....	59
Şekil 4.18 :	Saponin ve α -selüloz temelli hidrojel yapılarının optik mikroskop görüntüleri. (S-Cel-10: A, S-Cel-20: B ve S-Cel-30: C).....	60
Şekil 4.19 :	Saponin ve α -selüloz temelli hidrojel yapılarının SEM görüntüleri. (S-Cel-10: A, S-Cel-20: B ve S-Cel-30: C).....	61
Şekil 4.20 :	Saponin ve α -selüloz temelli hidrojel yapılarının TGA termogramları. (S-Cel-10: a, S-Cel-20: b ve S-Cel-30: c).....	62
Şekil 4.21 :	Saponin ve α -selüloz temelli hidrojel yapılarının %Şişme-Zaman grafikleri.....	62
Şekil 4.22 :	Saponin ve β -siklodekstrin temelli hidrojel yapılarının FTIR spektrumları. (S-CD-10: a, S-CD-20: b ve S-CD-30: c).....	64
Şekil 4.23 :	Saponin ve β -siklodekstrin temelli hidrojel yapılarının XRD spektrumları. (S-CD-10: a, S-CD-20: b ve S-CD-30: c).....	65
Şekil 4.24 :	Saponin ve β -siklodekstrin temelli hidrojel yapılarının optik mikroskop görüntüleri. (S-CD-10: A, S-CD-20: B ve S-CD-30: C)...	66
Şekil 4.25 :	Saponin ve β -siklodekstrin temelli hidrojel yapılarının SEM görüntüleri. (S-CD-10: A, S-CD-20: B ve S-CD-30: C).....	67
Şekil 4.26 :	Saponin ve β -siklodekstrin temelli hidrojel yapılarının TGA termogramları. (S-CD-10: a, S-CD-20: b ve S-CD-30: c).....	68
Şekil 4.27 :	Saponin ve β -siklodekstrin temelli hidrojel yapılarının %Şişme-Zaman grafikleri.....	68
Şekil 4.28 :	PEG-2000, Saponin-PEG ve terpiridin fonksiyonel Saponin-PEG temelli hidrojel yapılarının FTIR spektrumları.....	70
Şekil 4.29 :	Saponin-PEG (a) ve terpiridin fonksiyonel Saponin-PEG (b) temelli hidrojel yapılarının görüntüsü.....	70
Şekil 4.30 :	Saponin-PEG (A) ve terpiridin fonksiyonel Saponin-PEG (B) temelli hidrojel yapılarının optik mikroskop görüntüleri.....	71
Şekil 4.31 :	Saponin-PEG (A) ve terpiridin fonksiyonel Saponin-PEG (A) temelli hidrojel yapılarının SEM görüntüleri.....	71
Şekil 4.32 :	Saponin-PEG (a) ve terpiridin fonksiyonel Saponin-PEG (b) temelli hidrojel yapılarının TGA termogramları.....	72
Şekil 4.33 :	Terpiridin fonksiyonel Saponin-PEG temelli yapısının Zn (II) (a), Cu(I) (b) ve Co(II) (c) iyonları ile oluşturduğu hidrojellerin FTIR spektrumları.....	73

Şekil 4.34 :	Saponin ve kitosan temelli S-Cit-30 hidrojel yapısının %Tetrasiklin salım-Zaman grafiği.....	74
Şekil 4.35 :	Saponin ve nişasta temelli S-Sta-30 hidrojel yapısının %Tetrasiklin salım-Zaman grafiği.....	74
Şekil 4.36 :	Saponin ve α -selüloz temelli S-Cel-30 hidrojel yapısının %Tetrasiklin salım-Zaman grafiği.....	75
Şekil 4.37 :	Saponin ve β -siklodekstrin temelli S-CD-30 hidrojel yapısının %Tetrasiklin salım-Zaman grafiği.....	75
Şekil 5.1 :	Saponin türü hidrojellerin yüksek büyütmeli SEM görüntüleri. (S-Cit-10: A, S-Cit-20: B, S-Cit-30: C, S-Sta-10: D, S-Sta-20: E, S-Sta-30: F, S-Cel-10: G, S-Cel-20: H, S-Cel-30: I, S-CD-10: İ, S-CD-20: J ve S-CD-30: K).....	78
Şekil 5.2 :	Saponin türü hidrojellerin 240 dakika sonraki maksimum % Şişme değerleri. (S-Cit-10: a, S-Cit-20: b, S-Cit-30: c, S-Sta-10: d, S-Sta-20: e, S-Sta-30: f, S-Cel-10: g, S-Cel-20: h, S-Cel-30: ı, S-CD-10: i, S-CD-20: j ve S-CD-30: k).....	79
Şekil 5.3 :	S-Cit-30 (a), S-Sta-30 (b), S-Cel-30 (c) ve S-CD-30 (d) hidrojellerinin fotoğrafı.....	80
Şekil 5.4 :	S-Cit-30, S-Sta-30, S-Cel-30 ve S-CD-30 hidrojellerinin tetrasiklin salım sonuçları.....	81

SEMBOLLER VE KISALTMALAR

PE	: Polieter
PU	: Poliüretan
PVSA	: Polivinil sülfonik asit
PMAA	: Polimetakrilik asit
PDEAEMA	: Polidietilaminoetil metakrilat
PDMAEMA	: Polidimetilaminoetil metakrilat
PVME	: Poli(vinil metil eter)
PNVIBA	: Poli(N-vinilizobütiramid)
PNIPAAm	: Poli(N-izopropilakrilamid)
PTFE	: Politetrafloroetilen
NIPAAm	: N-izopropilakrilamid
UCST	: Üst kritik çözelti sıcaklığı
LCST	: Alt kritik çözelti sıcaklığına
CST	: Kritik çözelti sıcaklığında
EG	: Etilen glikol
PEG	: Poli(etilen glikol)
β-CD	: β -Siklodekstrin
S	: Saponin
Cit	: Kitosan
Sta	: Nişasta
Cel	: α -selüloz
S-Cit-10	: Saponin ve % 10 kitosan temelli hidrojel yapısı
S-Cit-20	: Saponin ve % 20 kitosan temelli hidrojel yapısı
S-Cit-30	: Saponin ve % 30 kitosan temelli hidrojel yapısı
S-Sta-10	: Saponin ve % 10 nişasta temelli hidrojel yapısı
S-Sta-20	: Saponin ve % 20 nişasta temelli hidrojel yapısı
S-Sta-30	: Saponin ve % 30 nişasta temelli hidrojel yapısı
S-Cel-10	: Saponin ve % 10 α -selüloz temelli hidrojel yapı
S-Cel-20	: Saponin ve % 20 α -selüloz temelli hidrojel yapısı
S-Cel-30	: Saponin ve % 30 α -selüloz temelli hidrojel yapısı
S-CD-10	: Saponin ve % 10 β -siklodekstrin temelli hidrojel yapısı
S-CD-20	: Saponin ve % 20 β -siklodekstrin temelli hidrojel yapısı
S-CD-30	: Saponin ve % 30 β -siklodekstrin temelli hidrojel yapısı

FTIR	: Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
EA	: Elementel Analiz
TGA	: Termogravimetrik Analiz
DTA	: Diferansiyel Termal Analiz
DSC	: Diferansiyel Taramalı Kalorimetre
UV	: Ultraviyole spektroskopisi
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu
AFM	: Atomik Kuvvet Mikroskobu
X-ray	: X-Işınları Spektroskopisi
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DMF	: <i>N,N</i> -Dimetilformamit
THF	: Tetrahidrofuran

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

SAPONIN TEMELLİ SUPRAMOLEKÜLER HİDROJEL YAPILARININ SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

BÜŞRA EMRE

İnönü Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

93 + xii sayfa

2025

Danışman: Prof. Dr. Süleyman KÖYTEPE

Bu çalışma kapsamında, özellikle ilaç salım ve yüksek oranda şişme özelliklerine sahip, multifonksiyonel hidrojel yapıları sentezlendi. Hidrojel yapılarındaki temel yapı bileşeni olarak, saponin grupları belirlendi. Ayrıca kitosan, nişasta, α -selüloz ve β -siklodekstrin gibi biyouyumlu gruplar, monomer ünitesi olarak kullanıldı. Hidrojellerin yapısal esnekliği poli(etilen glikol) (PEG) üniteleri kullanarak sağlandı. Bu sayede ilaç salım sistemi olarak kullanılabilecek özelliklere sahip multifonksiyonel saponin temelli hidrojel elde edildi. Bu yapıların sentezi için öncelikle PEG yapısı epiklorhidrin ile diglisidin eter yapılarına dönüştürüldü. Daha sonra elde edilen diglisidin eter yapıları kullanılarak saponin ve biyouyumlu monomer varlığında polimerizasyonlar gerçekleştirildi. Çalışma neticesinde polieter yapıları çok dallı hidrojel yapıları elde edildi. Hidrojel yapıları temel olarak iki grup dahilinde sentezlendi. Birinci grup sentezlerde epoksi modifiye PEG yapısı, farklı oranlardaki poliol monomerleri varlığında polimerleştirildi. Poliol olarak saponin, kitosan, nişasta, selüloz ve β -siklodekstrin kullanılarak dört grupta 12 adet farklı hidrojel yapısı elde edildi. İkinci grup sentezlerde ise saponin ve epoksi modifiye PEG yapısından elde edilen hidrojel sistemine 4'-kloro-2,2':6',2''-terpiridin yapısı eklenerek metal-ligand etkileşimi ile terpiridin fonksiyonel hidrojel yapıları elde edildi. Çalışma kapsamında hazırlanan hidrojel yapıları, öncelikle Fourier transform infrared spektroskopisi (FTIR) ve elementel analiz ile karakterize edildi. Yüzey ve morfolojik özellikleri, taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve optik mikroskop ile incelendi. Termal özellikleri ise termogravimetrik analiz kullanılarak belirlendi. Elde edilen hidrojel yapılarına tetrasiklin yüklemesi yapılarak ilaç salım özellikleri incelendi. Sonuç olarak hidrojel yapıların, ilk 30. dakikadan itibaren belirli düzeyde ilaç salımı yaptığı ve 30. saate kadar düzenli olarak ilaç salımı yapmaya devam ettiği görüldü.

Anahtar Kelimeler: Saponin, Hidrojel, Biyomedikal uygulamalar, İlaç salım sistemleri, Fizikokimyasal özellikler.

ABSTRACT

Master Thesis

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF SAPONIN-BASED SUPRAMOLECULAR HYDROGEL STRUCTURES

BÜŞRA EMRE

Inonu University
Graduate School of Nature and Applied Sciences
Department of Chemistry

93 + xii sayfa

2025

Supervisor: Prof. Dr. Süleyman KÖYTEPE

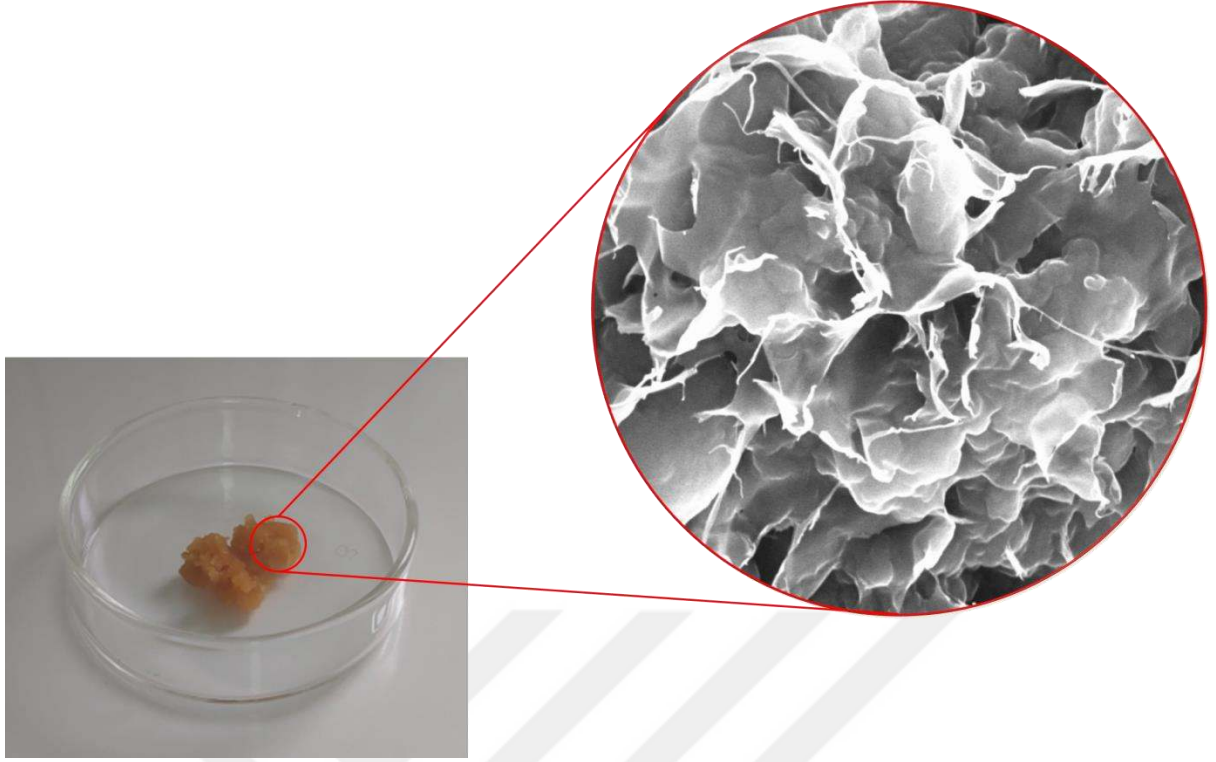
In this study, multifunctional hydrogel structures with drug release and high swelling properties were synthesized. Saponin groups were determined as the basic structural component in the hydrogel structures. In addition, biocompatible groups such as chitosan, starch, α -cellulose and β -cyclodextrin were used as monomer units. The structural flexibility of the hydrogels was provided by using poly(ethylene glycol) (PEG) units. In this way, multifunctional saponin-based hydrogels with properties that can be used as drug delivery systems were obtained. For the synthesis of these structures, firstly the PEG structure was converted to diglycidin ether structures with epichlorohydrin. Then, polymerizations were carried out in the presence of saponin and biocompatible monomer using the obtained diglycidin ether structures. As a result of the study, highly branched hydrogel structures with polyether structure were obtained. Hydrogel structures were basically synthesized in two groups. In the first group syntheses, the epoxy modified PEG structure was polymerized in the presence of polyol monomers at different ratios. In addition to, 12 different hydrogel structures were obtained in four groups using saponin, chitosan, starch, cellulose and β -cyclodextrin as polyol. In the second group of syntheses, 4'-chloro-2,2':6',2''-terpyridine structure was added to the hydrogel system obtained from saponin and epoxy modified PEG structure and terpyridine functional hydrogel structures were obtained with metal-ligand interaction. The hydrogel structures prepared within the scope of the study were first characterized by Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) and elemental analysis. Their surface and morphological properties were examined by scanning electron microscope (SEM) and optical microscope. Thermal properties were determined by thermogravimetric analysis. Tetracycline was loaded into the obtained hydrogel structures and drug release properties were examined. As a result, it was observed that the hydrogel structures released a certain level of drug starting from the first 30 minutes and continued to release the drug regularly until the 30th hour.

Keywords: Saponin, Hydrogel, Biomedical applications, Drug delivery systems, Physicochemical properties.

1. GİRİŞ

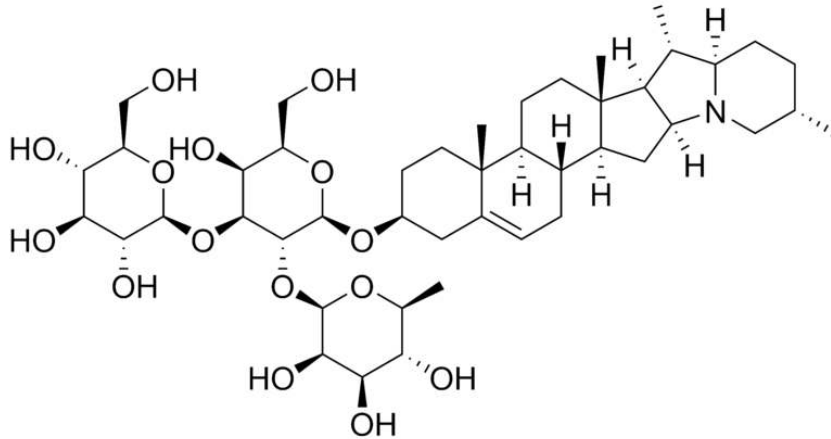
Günümüz dünyasında, modern insanın ihtiyaçları giderek artmaktadır. Gerek yaşam standartlarının artması, gerek çevresel hassasiyetin artması, gerekse de biyomedikal alanlardaki beklentilerin yükselmesi nedeniyle sürekli olarak yenilikçi malzemelere ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle sağlık alanında tıbbi tanı ve teşhis kitlerinde tedavi yaklaşımını kolaylaştıracak ve pratikleştirecek yeni nesil ilaç salım sistemlerinde çok fonksiyonlu materyallere ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca işlevini yitirmiş olan dokuların yerine işlev yapabilecek implantların geliştirilmesinde yine çok fonksiyonlu malzemelere ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle 2000 yılından bu yana biyomedikal alanda hidrojel yapılarının yoğun kullanımı söz konusudur. Hidrojeller ağ yapılı bileşiklerin su molekülleri ile şişmiş olan yapılarına verilen genel isimdir. Özellikle kovalent ya da çoklu ikincil etkileşimler ile bir arada bulunan çapraz bağlı ya da çok aşırı dallanmış sistemlerden oluşurlar. Hidrojellerin temel özelliklerini çapraz bağlanmalar arasında ki bağların yapı ve özellikleri oluşturur. Eğer çapraz bağlanmalar arasında bulunan bağlar arasında ki mesafe kısa ise yapı daha sert ve rijit, eğer bu mesafe 2000 molekül ağırlığından daha büyük ise daha esnek ve yumuşak bir malzeme oluşacaktır. Esnek hidrojel yapılar genellikle vücut içi uyumluluğu yüksek olduğundan dolayı biyomedikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle doku destek materyali, yapay organ, ilaç salım sistemleri ve hücre büyütme iskeleleri gibi pek çok uygulamada yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca vücut dışı olarak ise yara ve yanık örtü malzemeleri, kan absorplayıcı malzemeler, kanama durdurucu sistemler üretiminde hidrojel uygulamalarını yaygın olarak görmekteyiz.

Şekil 1.1’de klasik bir hidrojel yapısı ve mikro gözenekliliği görülmektedir. Bu yapı içerisinde farklı boy ve dağılımlarda pek çok gözenek bulunmakta olup gözenek yapıları farklı yapı ve çözücüleri absorplayacak niteliktedir. Özellikle absorpladığı polar molekülleri ve su moleküllerini uzun süre yapısında tutabilirler. Bu sayede pek çok uygulamada rahatlıkla kullanabilirler. Günümüzde hidrojel yapılarının en büyük dezavantajı mekanik dayanımlarının düşük olmasıdır. Yapılan pek çok akademik çalışmada genellikle hidrojellerin mekanik dayanımlarını artırmak üzere daha güçlü bağlayıcı moleküler yapı, daha rijit ve daha sık çapraz bağlanma gibi stratejiler kullanılmaktadır. Ancak bu tip uygulamalarda hidrojin şişme kapasitesinin azalmasına neden olmaktadır. Bu nedenle hidrojellerin şişme kapasitesini düşürmeden mekanik özelliklerinin iyileştirilmesi için pek çok araştırma yapılmaktadır.



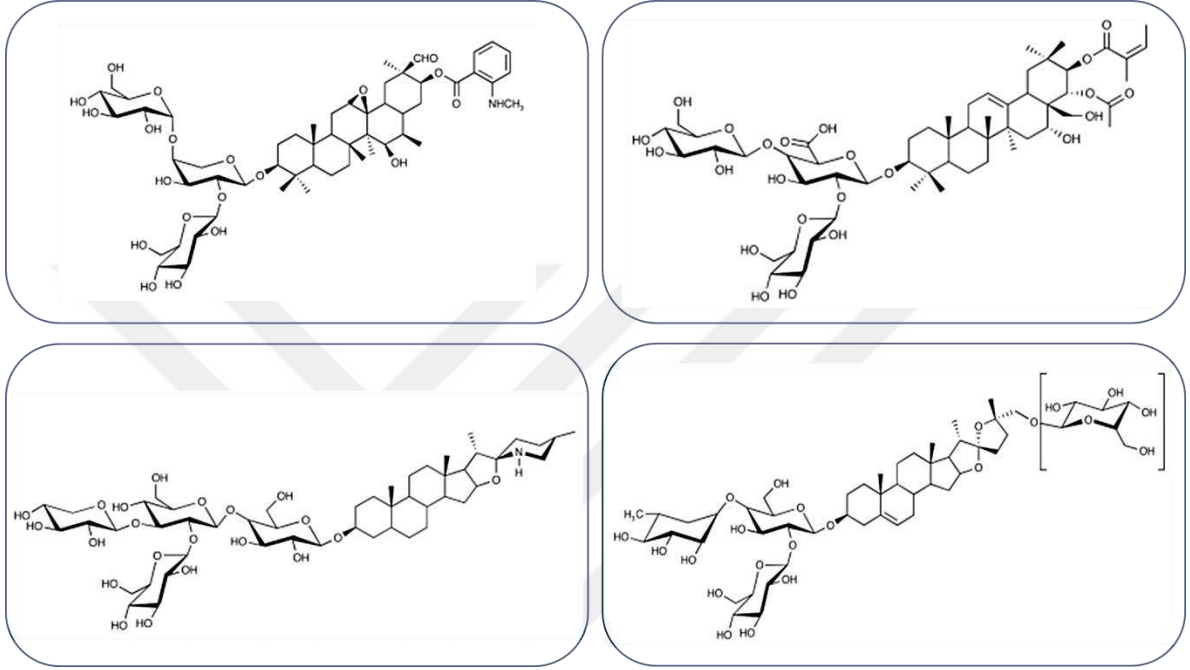
Şekil 1.1 : Hidrojel yapısı ve mikro gözenekliliği.

Özellikle daha sık bağlanma sağlamak amacıyla tri ve daha fazla fonksiyonel gruba sahip birim monomerik üniteler kullanılmaktadır. Bu tez çalışması kapsamında da hem hidrojel yapısının mekanik özelliklerini güçlendirmek hem de çoklu bir platform ve bağlayıcılık sağlamak için saponin (Şekil 1.2) molekülleri hidrojel sentezi için kullanıldı. Saponin birim ünitesi üzerinde hidrojel moleküllerini bağlamak için minimum 9 adet -OH gurubu bulunmaktadır. Ayrıca hücre zarı üzerine tutunurluluğu artırmak için kolesterik bir yan grup bulunmaktadır.



Şekil 1.2 : Saponin molekülünün genel kimyasal yapısı.

Saponinler moleküler yapısı olarak glikan ve sapogenin olmak üzere iki bölümden oluşan steroid yada triterpenoid yapılu bir lipofilik grup ile karbonhidrat yan zincirine sahip glikozitlerdir. Glikan ve sapogenin gruplarının farklılaşması ile pek çok tür ve çeşidi bulunmaktadır (Şekil 1.3). Saponinler molekülleri, karbonhidrat yan gruplarında bulun -OH molekülüleri üzerinden polieter, poliester, poliüretan gibi polimerik yapıların sentezinde kullanım potansiyeline sahiptirler.

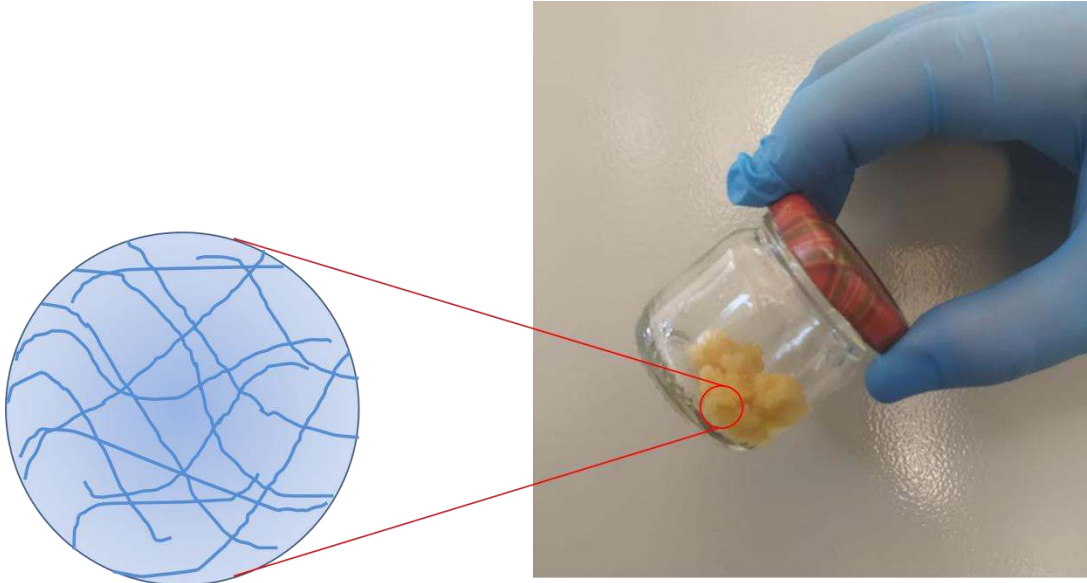


Şekil 1.3 : Farklı yapılarda saponin molekülleri.

Saponin pek çok biyomedikal uygulamada uygulama potansiyeli bulunan hidrojel yapılarının sentezinde rahatlıkla kullanılabilir. Şekil 1.2’de temel bir saponin ünitesinin genel moleküler yapısı açıkça görülmektedir. Tez çalışması kapsamında Şekil 1.2’de gösterilen saponin yapısı kullanılarak 4 farklı yardımcı monomer ile 12 farklı hidrojel sentezi gerçekleştirildi. Bu sentezlerde kitosan (Cit), nişasta (Sta), α -seliloz (Cel) ve β -siklodekstrin (CD) grupları yardımcı monomer olarak kullanıldı. Bu sayede 12 farklı hidrojel yapısı elde edildi. Elde edilen hidrojel yapıları öncelikle FTIR ve elementel analiz (EA) ile karakterize edildi. Daha sonra yapısal özellikleri ve morfolejšisi SEM ve optik mikroskop ile detaylı olarak incelendi. Son olarak ise termal özellikleri Termogravimetrik analiz (TGA) analizler ile belirlendikten sonra antibakteriyel ajanlar için ilaç salım sistemi olarak değerlendirildi.

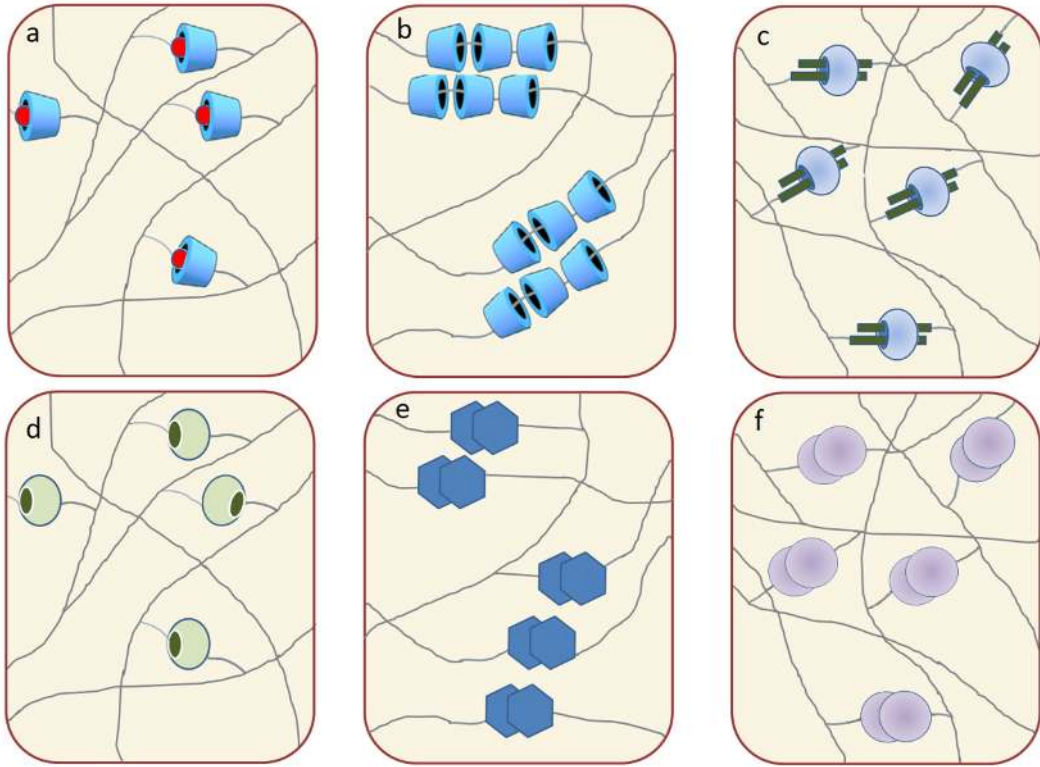
2. HİDROJELLER, ÖZELLİKLERİ VE İLAÇ SALIM UYGULAMALARI

Hidrojeller, yapısal olarak çapraz bağlı hidrofilik polimerler, miseller, blok kopolimerler, peptitler veya kolloidlerden oluşan üç boyutlu ağ yapılarının çözgen molekülleri ile şişmiş ve genişlemiş halidir (Dreiss, 2020). Diğer bir tanımla, biyomedikal anlamda hidrojeller hidrofilik çapraz bağlı yada güçlü ikincil etkileşimler bir arada duran polimer zincirlerinden oluşmaktadırlar. Bu zincirler homopolimerik ve kopolimerik yapıda olabilirler. Hidrojeller şişmiş yapıları ile üç boyutlu sistemlerdir. Bu yapı hidrojelleri çözünmez, mekanik dayanımlı ve kimyasal olarak güçlü yapmaktadır. Üç boyutlu ağ yapı sayesinde (Şekil 2.1) hidrojeller yapısını oluşturan gruplara bağlı olarak, oldukça hızlı şişebilmektedirler. Suda moleküler yapılarını bozmadan şişerler ve bunun sonucunda gözenekli yapıları, mekanik özellikleri ve yüksek su içerikleri nedeniyle biyolojik dokularla benzerlik gösteren yumuşak malzemeler elde edilir. Canlı yapılara ve biyolojik sistemlere olan bu benzer morfoloji pek çok biyolojik uygulama için önemli bir avantaj sunmaktadır. Bu sayede, hidrojeller, büyüme faktörlerini, hücreleri ve bazı önemli ilaçları biyolojik uygulamalarda taşıma görevi yapabilir. Ayrıca ilaçları kapsülleme ve ilaç salımını kontrol etmede oldukça önemlidir. Hidrojellerin ağ yapısı hücre çoğalmasını ve hücre tutunmasını destekleme yeteneği ile bağlantılı olarak, doku iskeleleri ve hücre template yapıları için potansiyel materyal olmalarını sağlar. Sonuç olarak hidrojeller, yeni biyomedikal materyallerin geliştirilmesini hızlandırmıştır ve bu alandaki yayınların üstel bir şekilde büyümesini sağlamıştır. (Bernhard et al., 2021, Omar et al., 2022)



Şekil 2.1 : Hidrojel yapısı ve şişmiş jel görüntüsü.

Hidrojellerin morfolojik yapısı, temel polimerik ünitelerin kimyasal veya fiziksel olarak çapraz bağlanmasına dayanır. Hidrojellerin dört temel özelliği vardır. Bunlar çapraz bağlanma, şişme, çözünmezlik ve gözenekliliktir. Hidrojellerde çapraz bağlanma miktarı arttıkça yapı sertleşir ama dayanıklılığı artar. Çapraz bağ arası mesafe arttıkça yapı yumuşaklaşır ve esneklik artar. O nedenle çapraz bağ ve miktarı hidrojeller için oldukça önemlidir. Hidrojellerin uygulanması açısından diğer bir önemli unsur ise şişme miktarıdır. Hidrojin şişme miktarı onun süper absorban, hidrofilik membran, mekanik bariyer gibi uygulama alanını belirler. Hidrojeller solventler içinde dağılmaz ve şişerler bu nedenle çözülmez karakterdedirler. Diğer bir unsur ise gözenekliliktir. Tüm hidrojel yapıları monolitik gözenek yapısına sahiptirler. Bu özellik hidrojellerin pek çok uygulamada materyal olarak kullanılabilmesine olanak sağlar.



Şekil 2.2 : Supramoleküler hidrojel yapıları şematik gösterimi(a: konuk-konakçı etkileşimleri, b: siklodekstrin dizilimleri, c: hidrofilik ünitelerin etkileşimleri, d: donor akseptör etkileşimleri, e: π - π etkileşimleri ve f: hidrofobik grup etkileşimleri ile kurulmuş hidrojeller).

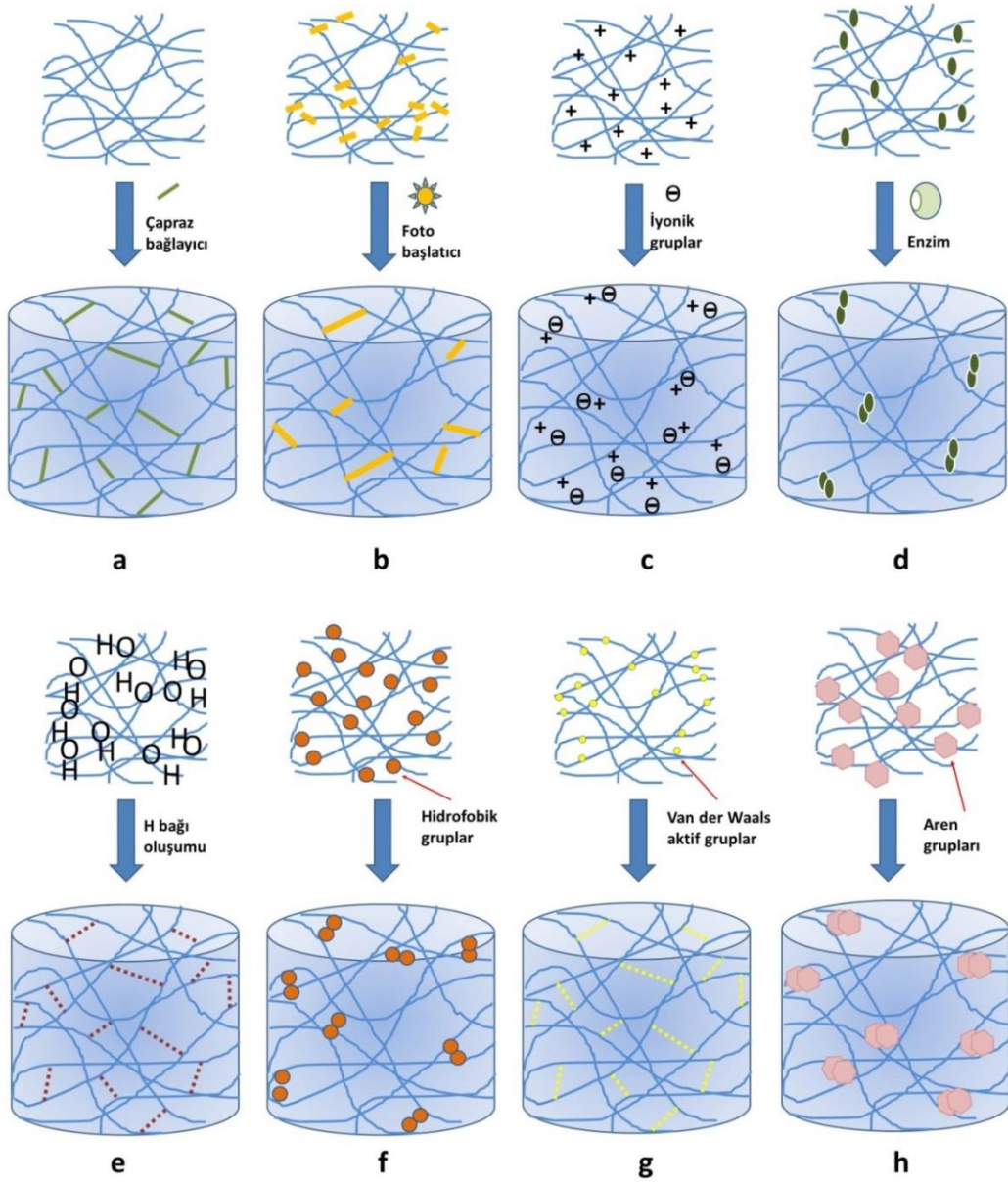
Klasik hidrojel yapılarında polimerik üniteler kovalent üç boyutlu bağlar ile bağlanarak etrafında bulunan çözücüyü hareketsizleştirerek yayılmasını önler. Bu genellikle fiziksel olarak kararlı ve mekanik olarak güçlü bir hidrojel ile sonuçlansa da, çapraz bağların kalıcı doğası, malzemenin enjekte edilebilirliğini önler ve genellikle

malzemeye yanıt verebilirlik kazandırılmasını engeller. (Omar et al., 2022, Saunders et al. 2019). Kararlı ve stabil yapıların aksine son zamanlarda dış uyarıcılar karşısında şişme davranışı değişebilir olan fiziksel olarak çapraz bağlı "süpramoleküler" hidrojeller geliştirmiştir ve bu yapılar, önemli ölçüde esneklik özelliğine sahip oldukları için yoğun bir ilgi görmüşlerdir. Bu artan ilgi, son yıllarda hidrojel ve uygulama alanları ile ilgili yayın ve patent sayısında bir artışa neden olmuştur. Supramoleküler hidrojeller, gelator molekülleri (veya makromoleküller), dinamik moleküller arası kovalent olmayan bağlar yoluyla üç boyutlu, katı benzeri bir ağ oluşturmak üzere kendiliğinden bir araya geldiklerinde üretilir. Özellikle, Şekil 2.2'de gösterildiği gibi hidrojen bağı, hidrofobik etkileşimler, Van der Waals etkileşimleri, π - π bağı, elektrostatik etkileşimler, metal-ligand koordinasyonu ve konuk-konakçı etkileşimleri supramoleküler hidrojellerin oluşmasında anahtar rol oynar (Loh et al. 2013). Kovalent karakterde olmayan bu tür ikincil etkileşimler genellikle eş zamanlı olarak gerçekleşmektedir. Jelleşmeyi sağlamak için enerjik olarak (Huo et al. 2022) monomerlerin yeterli enerjiye sahip olması gerekmektedir.

2.1 Hidrojeller ve Kimyasal Yapıları

Günümüzde işlevini yitirmiş ve bozulmuş organların tedavisi ile insan sağlığının düzeltilmesi için pek çok biyomateryal geliştirmiştir (Peppas vd., 2006). Bu amaç için herhangi bir doku, organ yada fizyolojik sistemi desteklemek için biyolojik olarak uyumlu sistemler ile yapısal ve fonksiyonel olarak uygun yapılar tasarlamak gereklidir. Bu tür biyomalzeme sistemlerinde mekanik gerekliliklere ek olarak, toksik olmama, alerjik olmama, sterilize edilebilirlik, yabancı cisim yanıtı oluşturmama ve biyouyumluluk gibi bazı özel gereklilikler bulunmalıdır (Rosiak & Yoshii, 1999). Biyomalzemeler medikal alanlarda yayın kullanılmasına rağmen günümüzde pek çok biyomalzeme bu gereksinimlerin hepsini birden karşılayamaz. Bu nedenle, amaca ve yüksek gerekliliklere erişmek için pek çok biyomalzeme tasarımı sürekli olarak yenilenmektedir ve bu alanda iyileştirmeler ve yeni malzeme arayışları sürekli olarak devam etmektedir. Biyomalzeme türleri klasik olarak tarihte çoğunlukla metalleri ve seramikleri içerse de, bunların günümüzde büyük çoğunluğu polimerler oluşturacak şekilde değişmiştir. Son grupta, vücudun doku bileşenleri ile önemli biyouyumluluk ve benzerliğe sahip olan hidrojeller, biyomalzemelerin en umut verici gruplarından biri olarak büyük bir potansiyel göstermiştir (Rosiak & Yoshii, 1999; Rogero vd., 2003). Hidrojeller, bir ağ yapılı makromoleküler bileşiğin büyük miktarda su absorplaması ile oluşmuş üç boyutlu malzemelerdir. Çözücü veya su absorplamış olan hidrojellerin bu üç boyutlu olan yapısı fiziksel veya kimyasal

çapraz bağlama üniteleri ile sağlanır. Hidrojellerin oluşumunda önem arzeden bağlanma türleri Şekil 2.3'te verilmiştir.



Şekil 2.3 : Hidrojellerin oluşumunda önem arzeden bağlanma türleri. (a: kimyasal kovalent çapraz bağlanma, b: foto aktif yan gruplar ile çapraz bağlanma, c: polimerik zincirler arası iyonik etkileşimler, d: enzim etkisi ile çapraz bağlanma, e: zincirler arası H-bağı oluşumu, f: hidrofobik etkileşimler ile hidrojel oluşumu, g: Van der Waals etkileşimleri ile hidrojel oluşumu ve h: π - π etkileşimi (aren-aren etkileşimleri) ile hidrojel oluşumu.)

Hidrojellerin, bu üç boyutlu yapısında diğer bulk malzemelere göre daha düşük arayüz gerilimi, yumuşak doku benzeri fiziksel özellikler, küçük boyutlu moleküllere karşı daha yüksek geçirgenlik ve yüklenmiş organik moleküllerin kontrollü bir şekilde salınması

özellikleri söz konusudur ve bu özellikler hidrojellerin farklı biyomedikal uygulamalarda yüksek uygulama potansiyeline sahip olmasını sağlamıştır (Yaszemski vd., 2004; Slaughter, 2009). Klasik polimerler çapraz bağlanmalar içermediği yada çoklu ikincil etkileşimlere sahip olmadığı için farklı organik solventler yada su ile çözünabilirler. Ancak, hidrojel gibi yapılarda görülen yüksek orandaki çapraz bağlamalar, çözünürlük olgusunu oratadan kaldırır ve polimer ağının çapraz bağlama noktaları tarafından oluşturulan elastikiyet, ile mekanik olarak bir kararlılık oluşturur. Hidrojel yapılarında şişme, çözünme ve solvent yüklenme kuvvetleri görülür ve bu dengeler eşit hale geldiğinde bir dinamik bir şişme denge noktasına ulaşır (Peppas ve diğerleri, 2000).

Hidrojellerde su ve polar solventlere olan hassasiyet genellikle polimerik yapı üzerinde yer alan polar gruplar vasıtası ile gerçekleşir ve absorplanan su miktarı, $-COOH$, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-CONH_2$, $-COO$, $-CONH-$ ve $-SO_3H$ gibi belirli polar grupların varlığıyla ilişkilidir. Ayrıca hidrojel yapıları yüksek gözenekli yapılardır ve gözenek büyüklüğüne bağlı olarak oluşan kılcalık etkisi ve ozmotik basınç hidrojellerin denge-su alımını etkileyen diğer önemli faktörlerdir (Patel & Mequanint, 2011; Dergunov & Mun, 2009). Hidrojel içerisinde bulunan yapı içerisinde kimyasal veya fiziksel çapraz bağlama noktalarının varlığı, hidrojellerin şişmiş hallerinde mekanik olarak kararlı olmalarını ve üç boyutlu bütünlüğünü korur. Özellikle kimyasal olarak çapraz bağlanma ile kurulmuş hidrojellerde, doğrusal polimer zincirleri belirli sayıda çapraz bağlama noktası ile birbirlerine kovalent olarak bağlanır. Bu nedenle kullanımları sınırlıdır. Çünkü polimer artık çözücülerde çözünmediği ve eritme işlemi için ısıtıldığında çapraz bağlama noktaları nedeni ile erimez, yüksek ısıtılarda ise termal degradasyona uğrar ve bozunur. Bu nedenle bu tür polimerik yapılar çözülerek yada eritilerek yeniden şekillendirilemez veya yeniden boyutlandırılmaz. Genel olarak hidrojel yapılarının oluşmasında kullanılan çapraz bağlayıcı ajanlar ve bunlardan kaynaklan çapraz bağlanma noktaları genellikle toksik yapılardır. Bu nedenle, reaksiyona girmemiş tüm çapraz bağlama maddeleri son uygulamadan önce süzülerek atılmalıdır. Ancak, kısmen reaksiyona girmiş toksik çapraz bağlayıcı ajanların tamamen sızma olasılığı yoktur. Genellikle fiziksel çapraz bağlanma yapıları güçlü ve çoklu hidrojen bağları, aren grupları arasında görülen istiflenme eğilimi, hidrofobik grupların istiflenme ve bir arada olma etkileşimi veya iyon ligant etkileşimleri ile kurulur (Şekil 2.3) (Park & Bae 2002). Bu geri dönüşümlü çapraz bağlanma noktaları hidrojinin uyarıcılar karşısında cevap verme yeteneğini ve akıllı yapılar olma özelliğini kazanmasını sağlar. Bu sayede fiziksel olarak çapraz bağlanmış hidrojele olan ilgi giderek

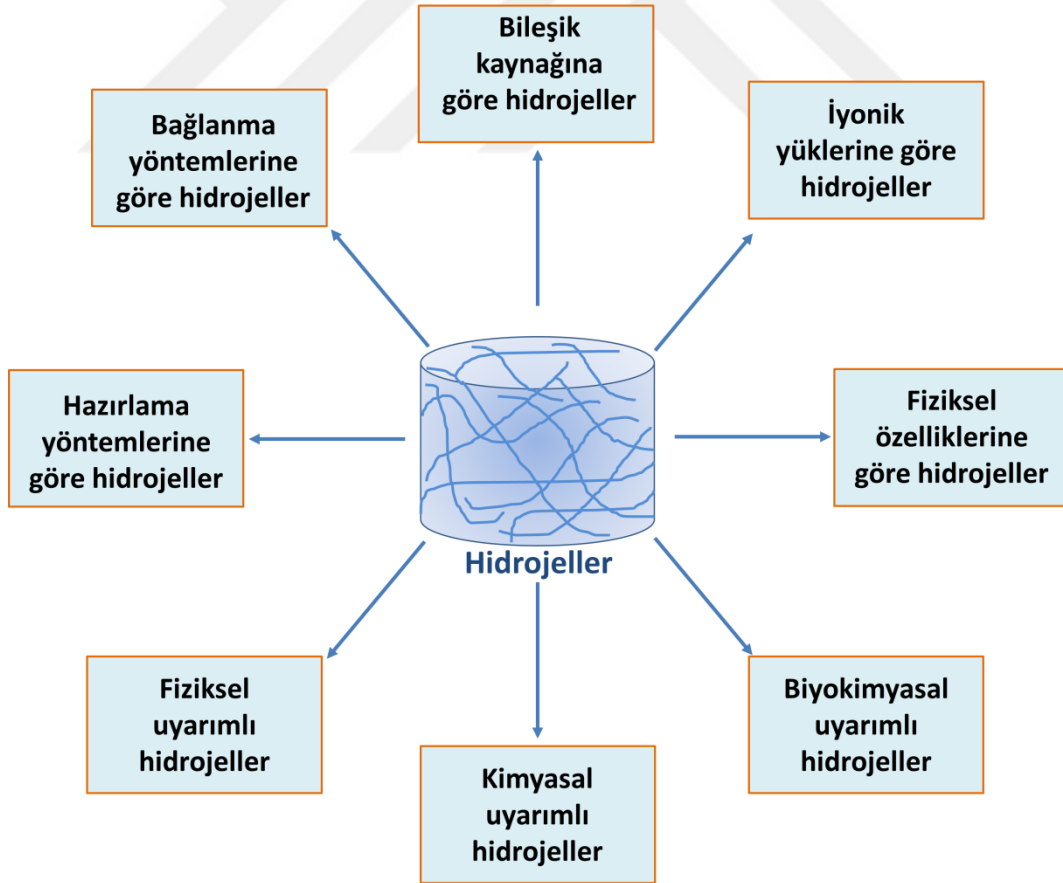
artar ve sonuçta bu tür malzemelerin sentezi son günlerde yaygınlaşmıştır (Hennink & van Nostrum 2002; Patel & Mequanint, 2011; Li ve diğerleri, 2002; Kubo ve diğerleri, 2005; Liu ve diğerleri, 2009). Fiziksel olarak çapraz bağlanmış hidrojel yapıları arasında bulunan Hidrofobik - hidrofilik blok kopolimerler, son günlerde sıkça görülen yapılar arasındadır ve çeşitli biyomedikal uygulamalar için iyi uygulanmış fiziksel çapraz bağlı polimerlerden biridir. Pek çok önemli avantajı olmasına rağmen fiziksel olarak çapraz bağlanmış hidrojellerin en önemli dezavantajı şişmiş halde mekanik dayanımının düşük olmasıdır. Bu, durum çapraz bağlanma noktalarının artırılması yada hidrofilik blok kopolimer etkileşimleri ile iyileştirilebilir. Bu tür yapısal iyileştirmelere en iyi örnek poliüretan temelli hidrojellerde yumuşak ve sert segmentlerin yığılmasından kaynaklı olarak yapısal kararlılık kazanmalarıdır (Lamba ve ark., 1998). Bu nedenle poliüretan temelli hidrojel yapıları pek çok biyomedikal uygulamada sıkça tercih edilir.

Poliüretan bazlı hidrojeller, ayarlanabilir şişme ve mekanik özelliklere sahip doğrusal polimer sistemlerinin tasarlanmasına olanak tanıyan güçlü hidrojen bağlı yapılar oluşturabilir. Buna bağlı olarak, poliüretan yapılarda rahatlıkla görülen hidrofobik etkileşim ve zincir dolanıklıklarının yanı sıra, eter/ester ve üretan grupları arasındaki güçlü H-bağının varlığı, hidrojel sisteminin mekanik özelliklerini iyileştirmeye yardımcı olmaktadır (Lamba ve ark., 1998; Mequanint ve ark., 2006). Wichterle'nin (de Groot vd., 2003) kontakt lens olarak çapraz bağlı PHEMA hidrojelleri üzerindeki öncü çalışmasının ardından, hidrojeller hücre kapsülleme, ilaç taşıma sistemi, kontakt lensler, yara pansumanı, immünoizolasyon, doku mühendisliği iskeleleri, yumuşak doku replasmanı ve diğer ilgili uygulamalar için potansiyel biyomalzeme olarak büyük ilgi görmüştür (Hoffman 2002; Kashyap vd., 2005).

2.2 Hidrojellerin Sınıflandırılması

Hidrojeller yapısal olarak oldukça fazla çeşide sahip olduğu için hidrojellerin sınıflandırılmasında dokuz farklı sınıf kullanılmaktadır (Şekil 2.4). Bunlar; bileşik kaynağına göre hidrojeller, çapraz bağlanma çeşidine göre hidrojeller, iyonik yüklerine göre hidrojeller, hazırlama yöntemlerine göre hidrojeller, fiziksel özelliklerine göre hidrojeller, fiziksel uyarımlı hidrojeller, kimyasal uyarımlı hidrojeller ve biyokimyasal uyarımlı hidrojellerdir (Hin, 2004; Ratner ve diğerleri, 2004). Bileşik kaynaklarına göre hidrojeller doğal, sentetik ve yarısentetik hidrojeller olarak sınıflandırılırlar. Özellikle jelatin, kolajen gibi yapılar doğal hidrojellerdir. Poliakrilat hidrojelleri, ağ yapılı sentetik polimerler yapay hidrojel sınıfını oluşturur. Selüloz, aljinat gibi doğal polimerlerin kimyasal

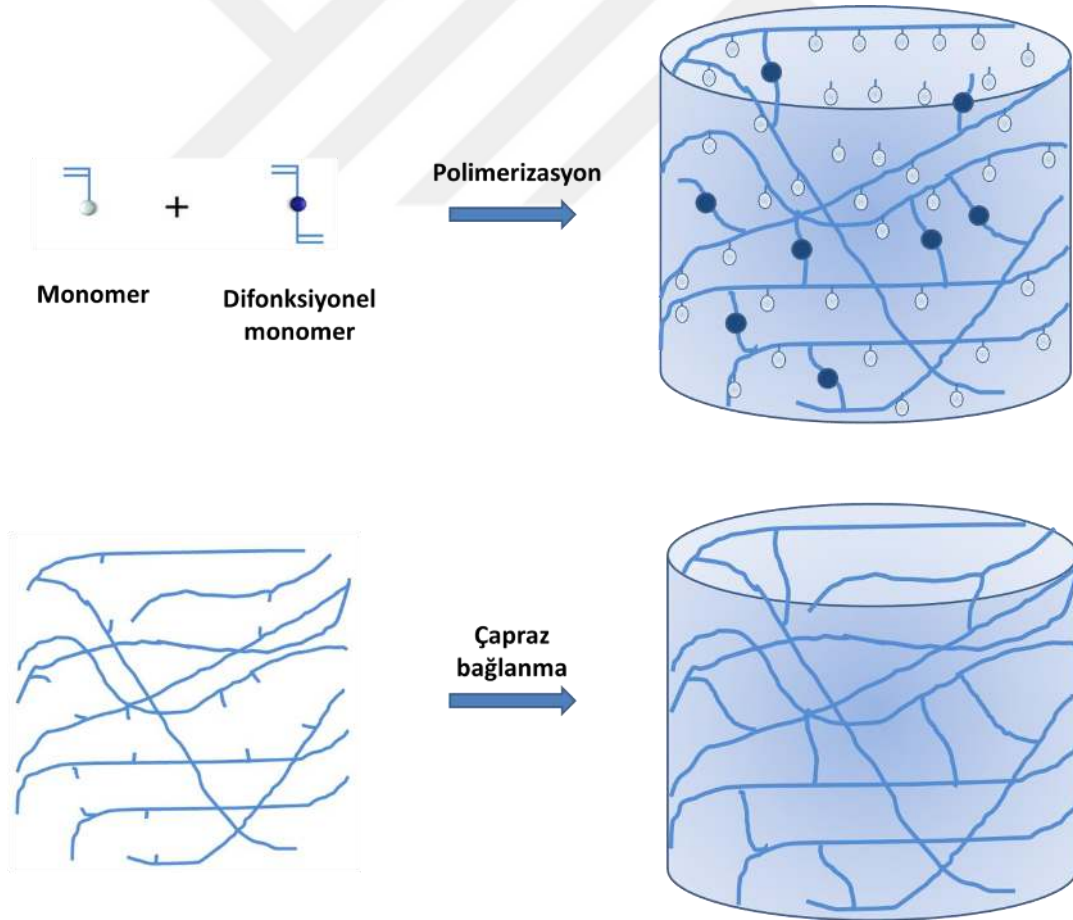
bağlanmalar ile hidrojel yapısına dönüştürülmesi ile oluşan yapılar yarı sentetik hidrojel sınıfını oluşturur. Çapraz bağlanma yöntemine göre hidrojeller, fiziksel, kimyasal ve supramoleküler çapraz bağlı olmak üzere üç alt sınıfa ayrılırlar. İyonik yüklerine göre hidrojeller anyonik yapılı, katyonik yapılı ve non-iyonik olarak ayrılırlar. Hidrojeller için en önemli sınıflandırmadan bir tanesi hazırlama yöntemine göre yapılan sınıflandırmadır. Bu sınıflandırmada homopolimerik, kopolimerik ve inretpenetrating (iç-içe) hidrojeller olarak adlandırılırlar. Fiziksel özelliklerine göre hidrojeller akıllı hidrojeller ve geleneksek hidrojeller olarak iki alt sınıfa ayrılırlar. Ayrıca hidrojellerden akıllı hidrojeller sıcaklık, basınç, manyetik alan ve ışık gibi etkilere etkilenen fiziksel uyarımlı hidrojeller, pH, oksidanlar, glikoz, gibi kimyasal uyarılardan etkilenen kimyasal uyarımlı hidrojeller ve antijen, antikör, enzim yada biyomarkırlardan etkilenen biyokimyasal uyarımlı hidrojeller olarakta sınıflandırılabilir. Bunların dışında hidrojeller çevredeki değişikliklerle şişmenin doğasına veya biyolojik bozunma hızına bağlı olarakta çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir. Bu sınıflandırmalarda genellikle çapraz bağlanma yapı ve çeşidi önem arzeder (Dumitriu, 2002)



Şekil 2.4 : Hidrojel yapıların sınıflandırılması

Hidrojellerin mekanik olarak yapısal kararlılığı şişmiş hallerindeki ağ kararlılığı ile ifade edilir ve bu tür kararlılık kimyasal veya fiziksel çapraz bağlamanın türü ve sıklığı ile ilgilidir. Kimyasal olarak çapraz bağlanmış hidrojeller, çoğunlukla termoset hidrojeller veya kalıcı jeller olarak adlandırılabilirler. Kimyasal olarak çapraz bağlanmış hidrojellerde köprü konumundaki bağlar kırılmadığı yada deşredasyona uğramadığı müddetçe hidrojel yapısı hiçbir çözücude çözünmez. Bu tür hidrojellerde erime davranışı gözlenmez. Bu hidrojel yapılarını hazırlamada (Şekil 2.5) aşağıda sıralanmış olan yöntemlerden herhangi biri kullanılabilir:

- Hidrofilik polar monomerlerin çapraz bağlayıcılarla polimerleştirilmesi.
- Di ve/veya çok fonksiyonlu momemerlerin çapraz bağlayıcılar veya ışınlama yöntemi (UV, mikrodalga, γ -ışınlama ve hızlandırılmış elektron) polimerleştirilmesi



Şekil 2.5 : Hidrojel sentez yöntemleri.

Kimyasal olarak çapraz bağlanmış hidrojellerin kullanım alanları erime ve çözünme davranışı göstermediği için sınırlıdır. Bu sorunu giderme için genellikle hidrojinin şekillendirilmesi, polimerizasyon reaksiyon adımıyla birlikte gerçekleştirilir. Diğer bir önemli sorun ise hidrojel yapısının oluşturan çapraz bağlanma noktalarının toksik olmasıdır. Bu nedenle günümüzde sürekli daha az toksik çapraz bağlayıcılar geliştirmeye yönelik çalışmalar sürdürülmektedir. Ayrıca, fiziksel olarak çapraz bağlanmış hidrojel yapıları, aren- aren etkileşimleri, hidrojen bağı, hidrofobik etkileşim, zincir dolanmaları, yüksek kristallik ve/veya iyonik kompleksleşme ile ilişkili geri dönüşümlü fiziksel bağlantı yapıları bulundurması durumunda daha yüksek mekanik özelliklere sahip olabilir (Bae ve diğerleri, 2000; Qu ve diğerleri, 2000; Park & Bae 2002).

Fiziksel olarak çapraz bağlanmış hidrojeller çoğunlukla sıcaklık, pH, elektromanyetik ışımlar, tuz türü veya iyonik güç gibi fiziksel dış etmenlerden etkilenirler. Belirtilen fiziksel uyarıcı unsurlardaki değişiklikler hidrojinin şişmelerini artırabilir veya azaltabilir. Özellikle fiziksel olarak çapraz bağlanmış hidrojellerde, fiziksel uyarıcılar ile geri dönüşümlü olarak çapraz bağlama noktaları ortadan kalkabilir yada yeniden oluşturulabilir. Bu sayede çözünür bir yapıdan çözünmez bir yapıya gidilebileceği gibi bazı hidrojel yapılarında tersi de söz konusu olabilir. Yani dış uyarıcı etkisi ile hidrojel yapısındaki çapraz bağlanma noktaları dağıtılarak hidrojel yapısı bozunur ve çözünür bir yapı oluşabilir. Ayrıca, bu tür hidrojellerin hazırlanmasında toksik kovalent bağlanan çapraz bağlayıcıların kullanımı da önlenemez. Çünkü kendi biyouyumlu monomerik yapılarının kullanımı ile hidrojeller yapılabilir. Fiziksel olarak hazırlanan hidrojel yapılarında her birim üzerinden etkileşim söz konusu olduğu için kimyasal olarak çapraz bağlı hidrojellere kıyasla daha yüksek mekanik dayanım söz konusu olabilir (Devine & Higginbotham 2003).

2.2.1 Uyarı-cevap özellikli hidrojeller

Uyarı cevap hidrojelleri anlık olarak değişebilen dış fiziksel uyarılara ve küçük çevresel değişikliklere yanıt olarak kendi hacimsel şişme davranışlarında, polimerik ağ yapılarında, optik geçirgenliklerinde veya mekanik mukavemetlerinde belirgin ve ani değişiklikler söz konusu olan hidrojeller olarak tanımlanır. Bu tür Uyarı cevap hidrojelleri akıllı hidrojeller, smart hidrojeller veya çevre-duyarlı hidrojeller olarak da adlandırılır (Peppas ve diğerleri, 2000; Gil ve Hudson 2004). Uyarı-cevap hidrojelleri, genellikle yapılarında bulunan moleküler üniteler ile kimyasal, fiziksel, manyetik veya biyokimyasal dış uyarıcılara duyarlı hidrojeller olarak sınıflandırılabilir (Şekil 2.4).

Uyarı-cevap hidrojellerinde pH, iyonik faktörler ve kimyasal maddeler gibi kimyasal uyarıcılar, hidrojel oluşturucu ağ yapısındaki polimer zincirleri arasındaki veya polimer zincirleri ile çözücü arasındaki etkileşimleri moleküler düzeyde değiştirir ve bu nedenle etkileşim düzeyleri etkilenir. Fiziksel dış uyarıcılar arasında en yaygın olarak kullanılan uyarıcılar sıcaklık, basınç, ışık ve magnetik alan değişimleridir. Bu etkiler enerjilik olarak hidrojin yapısında fiziksel bir değişim oluşturur ve hidrojel yapısı değişir. Literatürdeki bazı çalışmalar, uyarı cevap özellikli hidrojel sistemler, çift veya çok duyarlı polimer sistemleri olarak adlandırılan iki veya çoklu uyarıcılara duyarlı mekanizmayı tek bir polimer sisteminde birleştirmek için geliştirilmiştir. Örneğin Poliakrilik asit-ko-polivinil sülfonik asit, iki farklı uyarıcıya aynı zamanda tepki veren polimerik bir sistem olarak çalışmaktadır (Kim ve ark., 2004). Ayrıca bazı araştırmalarda, biyokimyasal uyarılar antijen, enzim, ligand ve diğer biyokimyasal ajanlara verilen tepkileri içeren hidrojelleri ayrılarak yeni bir uyarı cevap hidrojel kategorisi olarak ele alınmıştır (Peppas ve ark. 2000; Gil ve Hudson 2004). Bu yapıların varlığı ile, biyomedikal alanda uyarılara tepki veren hidrojeller, farmasötik, biyoteknolojik ve biyomedikal uygulamalar için önemli olmuştur ve biyomedikal alanın genişlemesine yol açmıştır (Kashyap ve ark., 2004).

2.2.2 pH duyarlı hidrojeller

Tüm biyolojik sistemlerde pH değeri o biyolojik sistemin çalışma şartları açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle biyolojik bir sistemde uyarılabilen bir hidrojel yapısı geliştirmek için pH etkisi kullanılabilir. pH değerine duyarlı hidrojel sistemleri, çevresel pH değişikliğinin bir sonucu olarak protonları bağlayabilen ve/veya salabilen iyonik gruplara sahip ağ yapılı polimerlerdir (Bushetti ve diğerleri, 2009). pH duyarlı hidrojel yapıları genellikle yüklü gruplar içerir ve bu hidrojellerin iyonlaşma dereceleri, pKa ve pKb değerleri vardır. Ortamın pH değeri değiştikçe bu hidrojellerinde iyonlaşma dereceleri, pKa ve pKb değerleri de değişir. İyonize grupların net yükündeki bu hızlı ve geri dönüşümlü değişim, iyonize gruplar arasında elektrostatik itici kuvvetler üreterek hidrojel bünyesinde ani hacim geçişine neden olur. Sonuç olarak bu hacim değişimi hidrojelde büyük ozmotik şişme kuvveti oluşturur. pH değişimi hidrojin hacim değişimini tetikler ve pH ya bağlı olarak geri dönüşümlü hacim artma ve azalmaları söz konusu olur. Anyonik ve katyonik olarak iki farklı tür pH duyarlı hidrojel vardır. Karboksilik asit veya sülfonik asit gibi gruplara sahip anyonik hidrojellerde, çevresel pH değeri pKa'nın üzerinde olduğunda bu grupların iyonlaşmasına yol açan deprotonasyon

meydana gelir ve hidrojel kimyasal yapısı değişir (Ende & Peppas 1996; Patel & Mequanint, 2011; Ying ve diğerleri, 1998; Jabbari ve Nozari 1999; Jianqi ve Lixia 2002; Wang ve diğerleri 2006). Bu durum hidrojinin şişmesini artırır. tersine, amin grupları gibi pozitif iyon potansiyeli olan gruplar içeren katyonik hidrojellerde, iyonlaşma pKb'nin altında gerçekleşir (Baker ve diğerleri, 1992). Bu duruma bağlı olarak özellikle katyonik yapıli hidrojellerde elektrostatik itme kuvvetleri artar ve pH değişimi ile hidrojel şişme eğilimi gösterir (Gupta ve diğerleri, 2002). pH duyarlı hidrojellerin şişme derecesini iki temel faktör belirler. Birinci faktör, iyonik yük, konsantrasyon ve iyonlaşabilir grupların pKa veya pKb'si, iyonizasyon derecesi, çapraz bağ yoğunluğu, hidrofilik veya hidrofobik yapı gibi polimerlerin özellikleridir. İkinci temel faktör ise pH, iyonik güç ve karşı iyon ve onun değeri gibi şişme ortamının ve çözücünün özellikleridir (Gupta ve ark., 2002). Polivinil sülfonik asit (PVSA), polimetakrilik asit (PMAA), polidietilaminoetil metakrilat (PDEAEMA) ve polidimetilaminoetil metakrilat (PDMAEMA) ve bunların kopolimerleri, pH'a duyarlı hidrojellerin önemli örnekleridir (Kim ve ark., 2005; Eichenbaum ve ark., 1998; Kozlovskaya ve ark., 2006; Vamvakaki ve ark., 2006; Sen ve Sari, 2005; Bossard ve ark., 2006).

2.2.3 Sıcaklık duyarlı hidrojeller

Hidrojeller, yumuşak doğası ve esnek yapıları nedeni ile özellikle biyomedikal malzeme alanında çok önem arzeder. Bu alanda sıcaklığa duyarlı hidrojeller akıllı polimerik moleküller olarak dikkat çekmektedir. Özellikle sıcaklığa bağlı olarak taşıdıkları ilaç moleküllerini salan hidrojellerin akıllı ilaç taşıma sistemi, enjekte edilebilir doku ve hücre iskeleleri, optik ve elektrokimyasal biyosensörler ve akıllı hücre kültürü sistemeleri gibi çeşitli uygulamalarını sıkça görülür (Peppas vd., 2000; Schmaljohann vd., 2003; He vd., 2008). Ayrıca sıcaklığa bağlı olarak renk, viskozite ve manyetik özellik değiştiren hidrojel yapıları da geliştirilmiştir. Özellikle optik özellikleri sıcaklık ile değişen, belirli bir sıcaklık ile opak ve transparan görünüm arasında geçiş sağlayan hidrojeller, optoelektronik cihazların tasarımında uygulama bulma potansiyeli göstermektedirler. Sıcaklığa duyarlı hidrojeller, literatürde termal olarak tersinir hidrojeller, pozitif sıcaklığa duyarlı hidrojeller veya negatif sıcaklığa duyarlı hidrojeller olarak üç ana sınıfta ayrılırlar. Sıcaklığa duyarlı hidrojeller Düşük kritik çözelti sıcaklığında (LCST) veya üst kritik çözelti sıcaklığında (UCST) hacimsel olarak şişer veya büzülürler. Bu hacim değişimi hidrojinin su absorpsiyonu yada desorpsiyonuna yol açar. Pozitif sıcaklığa duyarlı hidrojeller, üst kritik çözelti sıcaklığı (UCST) adı verilen bir sıcaklıkta faz geçiş davranışı

sergiler. Negatif sıcaklığa duyarlı hidrojel­ler düşük kritik çözelti sıcaklığına (LCST) sahiptir. Bu hidrojel­ler LCST'den düşük sıcaklıklarda, su molekülleri ile hidrojin hidrofili­lik kısımları arasındaki H-bağları oldukça güçlüdür. Bunun sonucunda, kuvvetli hidrojen bağları sayesinde polimerin suda daha iyi çözülmesi sağlanır. Eğer, sıcaklık yükseltir­se, hidrojen bağları zayıflar ve polimer zincirinin hidrofobik bölümleri arasındaki etkileşim güçlenir, sonuç olarak polimer zincirinin hidrofobik etkileşimler yoluyla birleşmesi sağlanır ve hidrojel büzülmesine yol açar. Net bir ifadeyle bu tür hidrojel­ler LCST sıcaklığının üzerine ısıtıldıklarında büzülürler. Fiziksel olarak çapraz bağlı bazı termosensitif hidrojel yapıları hacim değişimi (şişme-büzülme davranışı) yerine sol-jel faz değişimine de uğrayabilir (Peppas vd., 2000; Kashyap vd., 2004). Bu değişim de kritik bir çözelti sıcaklığında gerçekleşebilir. Anavak kimyasal olarak kovalent bağlar ile çapraz bağlanmış termo-sensitif hidrojel­ler, sol-jel geçişleri yerine genellikle hacim değişikliğine uğrar. Bu nedenle hidrojel yapısında bulunan ikincil etkileşimlerin türü, sayısı, termoduyarlı hidrojel­lerin hacim değişim sıcaklığını yaygın olarak etkiler. Örneğin, hidrofobik ilişkiler, Van der Waals bağları, aren-aren etkileşimleri ve hidrojen bağları gibi belirli moleküler arası etkileşimler, hidrojel­lerin kritik çözelti sıcaklığında büyük ve görünür bir hacim değişikliğine uğramasında önemli bir rol oynar (Kopecek, 2003; Ruel-Gariepy & Leroux 2004). En popüler sıcaklığa duyarlı hidrojel, PNIPAAm olarak kısaltılan poli (*N*-izopropil akrilamid) polimer yapısıdır. Bu hidrojel yapısı, sulu çözeltide yaklaşık 32 °C'de keskin bir hidrofili­lik-hidrofobik geçişe sahiptir ve bu sıcaklığın üzerinde büzülme davranışı sergiler. Diğer çok çalışılan sıcaklığa duyarlı hidrojel­ler, metilselüloz, hidroksipropil metilselüloz, kitosan, *N*-izopropilakrilamid (NIPAAm) temelli kopolimerler ve *N*-alkilakrilamid polimerleridir (Hirokawa ve Tanaka, 1984; Stabenfeldt ve ark. 2006; Vinatier ve ark. 2005; Zan ve ark. 2006; Lu ve ark. 2000; Kim ve ark. 2002; Schmaljohann, 2005; Lee ve ark. 2006; Qiao ve ark. 2006). Ayrıca poli(vinil metil eter) (PVME), poli(*N*-vinilizobütiramid) (PNVIBA), poli(etilen oksit-*b*-propilen oksit-*b*-etilen oksit) ve poli(etilen oksit)/(D,L-laktik asit-ko-glikolik asit) kopolimerleri farklı sıcaklıklarda büzülme davranışı göstererek dikkat çekmektedir (Kabra ve ark. 1992; Theiss ve ark. 2004; Akashi ve ark. 1996; Kunugi ve ark., 1997; Suwa ve ark., 1997; Suwa ve ark., 1997; Bohorquez ve ark., 1999; Song, Lee ve ark., 2000; Jeong ve ark., 1997). Hidrojel­lerin LCST değeri diğer monomerik yapılar ile kopolimerize edilerek yada polimer yada makromoleküller ile etkileştirilerek kontrol edilebilir. Hidrojel yapıların LCST değeri, hidrofili­lik monomerlerin eklenmesiyle artarken, hidrofobik monomerlerin dahil

edilmesiyle azalır. Hidrofilik veya hidrofobik monomerlerin aşılması, hidrojel yapısının LCST değerinde herhangi bir önemli değişiklik göstermez (Ruel-Gariepy & Leroux, 2004).

2.2.4 Kimyasallara duyarlı hidrojeller

Hidrojel yapıları aktif polar yüzey grupları nedeni ile pek çok kimyasal türüne veya iyonlara karşı duyarlı davranışlar sergiler. Farklı kimyasal yapıların hidrojeller ile etkileşmesi sonucunda hidrojel molekülleri su kaybederek büzülme davranışı gösterebilir, yada bir kimyasal tür hidrojin yapısına bağlandığında hidrojin ana yapı zincirlerinde bir itme davranışı oluşabilir ve bu sayede hidrojel genişleyerek daha fazla şişebilir. Bu özellikleri kullanılarak biyomedikal alanda pek çok akıllı hidrojel uygulaması geliştirilmiştir. Bu uygulamalardan glikoz duyarlı hidrojeller diyabet hastalığının tedavisi için kullanılmıştır. Günümüzde sıkça karşılaşılan diyabet hastalığının tedavisi için, gerekli ve düzgün miktarda insülin salınımını gerçekleştirmek için glikoz algılayan taşıyıcı moleküllere sahip hidrojel sistemleri geliştirilmiştir. Bu alandaki çalışmalar artan bir ivme ile yeni moleküllerin geliştirilmesi sayesinde giderek fazlalaşmaktadır. Özellikle glikoz moleküller ile şişebilen veya büzülebilen, glikoza duyarlı hidrojel yapıları, insülin salımı kontrol edilebilir. Bu nedenle, bu tür hidrojeller ilgi çekici olmuştur. Glikoza duyarlı hidrojel yapıları arasında, insülin ve glikoz oksidaz karışımı için bir taşıyıcı moleküler yapı olarak katyonik hidrojeller en yoğun olarak çalışılan sistemler arasındadır (Podual ve ark., 2000; Podual ve ark., 2000; Traitel ve ark., 2000; Brahim ve ark., 2002). Bu katyonik ve glikoz duyarlı hidrojel sistemlerinin çalışma prensibi oksijen atmosferinde, glikoz oksidaz enziminin glikozu glukonik aside dönüştürmesi sonucunda pH değerinin düşmesidir. Bu sayede düşen pH katyonik hidrojellerin şişmesini artırır ve hidrojel yapısında bulunan insülini serbest bırakır. İnsülinin kontrollü yüklenmesini iyileştirmek için, glikoz oksidaz sistemden hızlı difüzyonunu azaltan akıllı hidrojel sistemine kovalent olarak bağlanarak bir moleküler pompa yapısı dizany edilebilir (Kang ve Bae 2003). Ayrıca katyonik ve glikoz duyarlı hidrojel yapıları biyosensör olarakta kullanılmıştır. Gerek insülin veya glikoz salım sistemlerinde, gerekse de glikoz duyarlı biyosensör sistemlerinde fenilboronik asitin yapıya dahil edilmesi glikoza duyarlı akıllı hidrojel yapıları üreterek sistemin duyarlılığını artırmada etkili bir yöntem olarak dikkat çekmektedir. Ayrıca glikoz oksidaz yerine farklı enzim sistemleride alternatif olarak kullanılabilir (Obaidat & Park 1996; Shiino vd., 1995; Kashyap vd., 2004).

2.2.5 Elektrik ve manyetik alana duyarlı hidrojel

Hidrojel yapıları doğaları gereği su, polar solventler ve bazı ilaç bileşenlerini absorplayabilirler ve bu bileşenlerin belirli bir bölgeden başka bir bölgeye iletilmesini sağlayabilirler. Ancak bu absorplama ve desorpsiyon sürecinin kontrollü ve planlı bir şekilde yapılması büyük önem arz etmektedir. Özellikle ilaç taşıma sistemlerinde hidrojin belirli bir bölgede taşıdığı ilaç bileşenini istenilen zaman ve dozda salması beklenmektedir. bu kontrolün sağlanması için hidrojel yapılarının dışarıdan bazı etkiler ile kontrolü sürekli olarak çalışılmaktadır. Bu etkilerden en önemlileri sıcaklık, elektriksel alan ve manyetik alandır. Biyolojik sistemlerde bir canlı organizmada canlıya zarar vermeden dışarıdan bir manyetik uyarım ile hidrojel içerisindeki ilaç bileşeninin salınmasını kontrol etmek bu teknikler arasında genellikle en güvenilir olan yöntem olarak düşünülmektedir (Xue ve ark., 2022). Hidrojel yapılarının manyetik olarak duyarlılığını artırmak amacı ile genellikle hidrojel yapısına Fe_3O_4 , CoFe_2O_4 , CuFe_2O_4 , MnFe_2O_4 ve ZnFe_2O_4 gibi önemli manyetik nanoparçacıklar katılır ya da kovalent bağlar ile bağlanır (Ganguly and Margel, 2021; Lima-Tenorio ve ark., 2015; Naderi and Azizian, 2018). Ancak manyetik nanopartiküllerin hidrojel içinde kullanılması bazı önemli zorlukları da beraberinde getirir. Örneğin manyetik partiküllerin toksisite düzeyi, biyobelirsizlik, uygulama sonrasında manyetik partiküllerin yer değiştirme olasılığı, manyetik hidrojellerin in vivo uzun vadeli bozunma davranışı, manyetik partiküllerin manyetik alan içerisinde titreşerek ısı oluşturmaları ve bu titreşimler ile aşırı salım oluşma olasılığı gibi bazı zorluklar bu tür hidrojellerin kullanımını kısıtlamaktadır (Li ve ark., 2021).

Elektriksel alana duyarlı hidrojel, belirli bir elektrik alanına maruz kaldıklarında şişerek veya büzülerek şekillerini ve boyutlarını değiştirebilirler. Elektriksel olarak gerçekleşen bu olayın mekanizması, Coulomb, elektroforetik ve elektroosmotik etkileşimler arasındaki bir sinerji olarak açıklanabilir (Shi ve ark., 2019). Elektrik alanına duyarlı hidrojellerin elektriksel alandaki davranışı genellikle bir elektrolit ortamında gerçekleştirilir. Yani hidrojel bir elektrolit ile şişirilir ve hidrojel-elektrolit çözelti sisteminde iyonların göçü, uygulanan elektrik alan (votansiyel farkı) ile gerçekleşir ve bu da elektroforetik etkileşimler nedeniyle hidrojin hacminin değişmesine neden olur (Shi ve ark., 2019).

2.2.6 Antigen-duyarlı hidrojel

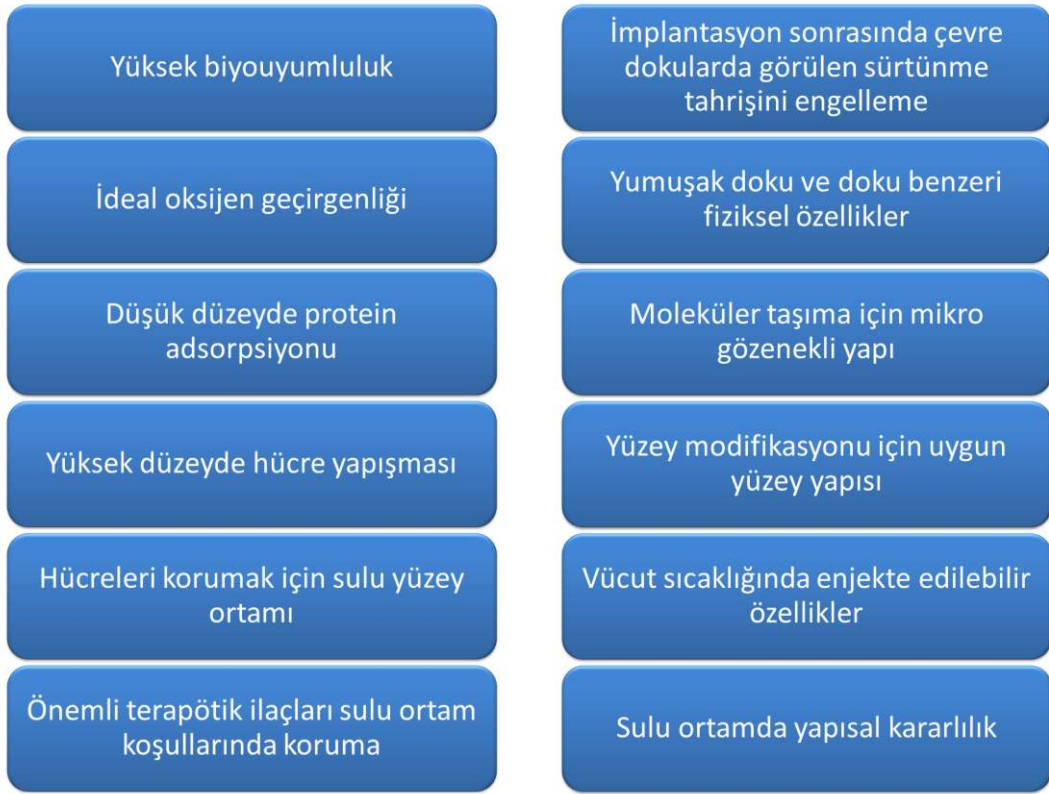
Günümüzde biyomedikal alanda antijen antikor etkileşimlerini kullanmak oldukça yaygındır. Özellikle bu tür etkileşimler antijen moleküllerine duyarlı hidrojel sistemler

hazırlamada da kullanılmıştır. Hidrojel yapılarında bulunan antikor yada antijen grupları, hidrojel yapısını belirli bir hedeflenen bölgeye iletmek yada bağlamak için tasarlanmıştır (Miyata ve ark., 1999; Lu ve ark., 2003). Bu antikor gruplarına afinite gösteren hidrojellerde, antijenler hidrojelin ana yapısını oluşturan polimerik omurgalara bağlıdır ve bu gruplar antikorlar ile seçimli etkileşim göstererek akıllı molekül özelliği oluşmasını sağlarlar. Antikor aşılınmış çapraz bağlı hidrofilik polimerik omurgalara sahip hidrojel sistemleride literatürde özellikle akademik çalışmalarda sıkça görülebilir. Bu tür yapıları antikor bağlı hidrojel sistemlerinde, serbest bir antijen olmadığından, hidrojel yapısı polimer normal bir şişme etkisi gösterir ve su ve polar moleküller ile şişer. Antijen grupları bu yapıya dahil olup antikor gruplarına bağlandığında bu yapı hacimsel olarak bağlanan gruplar ile genişler. Hidrojellere eklenen antijen gruplarının antikorlar ile etkileşimi oldukça spesifik ve geri dönüşümlüdür ve bu sayede biyomoleküller tanıma gereken bölgelere, protein veya ilaç iletimi için bir antijen algılama cihazı üretmek için kullanılabilir (Patel & Mequanint, 2011). Bu nedenle bu yapılar ile çok önemli hidrojel temelli biyomalzemeler üretilebilir (Miyata ve ark., 2002).

2.3 Biyomateryal Olarak Hidrojellerin Uygulama Alanları

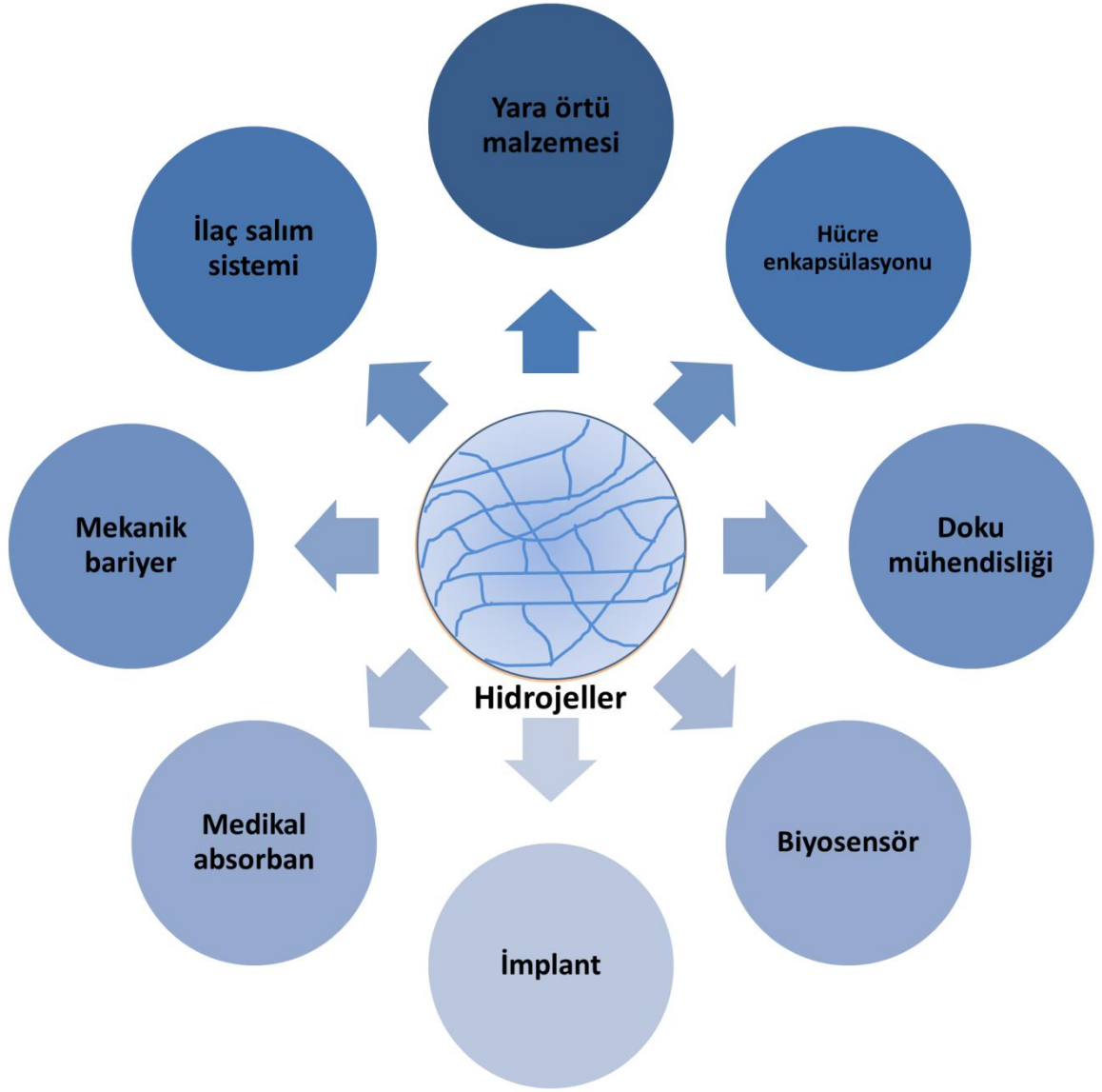
Hidrojeller günümüzde hem endüstriyel alanda hemde akademik çalışmalarda sıkça kullanılmaktadır. Bu yaygın kullanımın en önemli gerekçesi sahip oldukları önemli yapısal özellikleridir. Bu özellikler Şekil 2.6'da özetlenmiştir. Hidrojellerin yukarıda sıralanan özellikleri onları ilaç verme sistemi, hücre kapsülleme, doku destekleme, hücre büyümesi için templeyt (hücre iskelesi), yumuşak kontakt lensler, doku mühendisliği için iskeleler, biyosensörler, akıllı hücre kültürü substratları, yara pansumanı veya yumuşak doku replasmanı uygulamaları için ideal biyomalzemeler haline getirmiştir (Caló & Khutoryanskiy, 2015)

Hidrojellerin biyomedikal uygulamaları arasında en önemlilerinden bir tanesi olan ilaç salım sistemi uygulamasında, yapısal olarak iyi tasarlanmış hidrojel ilaç salım sistemi zamanla yapısından salınan madde salınımını kontrol etmelidir. Salınan ilaç miktarını kontrol etmek için, çapraz bağlanma yoğunluğunun kontrolü, yüzey moleküllerinin moleküler yapısı, ortama bağlı olarak şişme yada büzülme davranışının kontrolü, farklı yapılarda dış kabuk yapısı oluşturma veya manyetik alan gibi dış uyarıcılar ile etkileşim gibi farklı yaklaşımlar geliştirilebilir.



Şekil 2.6: Hidrojellerin biyomedikal alanda önem arzeden özellikleri.

Biyomedikal uygulamalarda, özellikle ilaç salım kinetiği (ilaç salım hızı) açısından hidrojel yapısı yada hidrojinin yüzey moleküler yapısı önemlidir. örneğin, hidrojel yapısını kontrollü hidrofilik yapılı monomerlerle hazırlayarak veya hidrofilik ile hidrofobik monomerlerin oranını kontrol ederek salınacak ilacın salım hızı kontrol edilebilir. Hidrofobik yapılı malzemelerle kıyaslandığında daha hidrofilik olan hidrojeller, polar yapılı ilaç molekülleri ile daha fazla etkileşime girer ve bu nedenle ilaç hidrojel yapısından daha uzun sürede ayrılır. Bu sayede ilaç salım süresi uzar. Sadece küçük yapılı ilaç molekülleri değil proteinler ve peptitler gibi daha büyük ve polar yapılı moleküllerinde uzun ve düzenli salımı için de hidrojeller uygun bir taşıyıcı platformdur (Silva ve ark., 2009).



Şekil 2.7 : Hidrojellerin uygulama alanları.

Son yıllarda, hidrojellerin hidrofilik ve biyouyumlu özelliklerinden dolayı, ilaç taşıyıcı ve salım özellikli malzeme, doku mühendisliğinde doku destek materyali, biyosensörlerde analat seçici materyal ve gıda işleme işlemlerinde kıvam ve viskozite ayarlayıcı olmak üzere pek çok uygulamada, farklı polimerlerden çeşitli hidrojel yapıları sentezlenmiştir (Şekil 2.7). Biomateryal olarak; kontak lenslerde, yara örtü materyallerinde, enzim immobilizasyonu uygulamalarında, kateter, ilaç salınım sistemleri veya implant uygulamalarında hidrojeller başarılı bir şekilde kullanılmışlardır. Agar ve karragenan (deniz yosunlarından elde edilen bir polisakkarit) gibi doğal polisakkaritlerden elde edilen hidrojellerin gıda ve ilaç endüstrilerinde çeşitli uygulamaları bulunur.

Yapısında yüksek oranda hidratlı polimer ağlarından yapılmış olan hidrojel, doku mühendisliği ve rejeneratif tıp uygulamalarında oldukça fazla dikkat çekmektedir. Hidrojel yapısı söz konusu olunca özellikle yumuşak doku uygulamaları akla gelse de kırık ve kemik yenileme işlemlerinde de hidrojel yaygın ve başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Özellikle hidrojellerin gözenekli ve üç boyutlu yapısı deforme olmuş kırık ve kemik yapılarının yeniden kurulması için oldukça uygundur. Hatta benzer şekilde diş ve diş eti tedavilerinde de kullanılmaktadır. Bu tip uygulamalarda alginat, selüloz yada hiyaluronik asit gibi yapıların hidrojel yapıları başarılı olarak çalışılmıştır. Özellikle Aljinat, yapısı oda sıcaklığında Ca^{2+} gibi iki değerlikli katyonlarla fiziksel olarak çapraz bağlanma özelliğine sahiptir ve aljinat yapısı ile elde edilen hidrojel doku mühendisliği, kırık deformitelerinin giderimi yada kemik doku regenerasyonlarında pek çok akademik çalışmada denenmiştir. Ayrıca hidrojel kalıplama, püskürtme veya 3D baskı gibi çeşitli biyoteknik yöntemlerle istenilen hacimlerde hazırlanabilir ve istenilen bölgeye rahatlıkla uygulanabilir.

2.3.1 Hidrojellerin yara örtü malzemesi uygulamaları

Hidrojel yapıları temel olarak esneklik, iyi biyouyumluluk, düşük toksisite, yüksek gaz geçirgenliği, yüksek nem taşıma kapasitesi ve nispeten düşük maliyete sahiptir. Bu nedenle hidrojel açık ve sorunlu yaraların kapatılmasında ve korunmasında kullanılabilir. Örneğin bu alanda özellikle aljinat hidrojel yapıları, selüloz ve sakkarit türü taşıyan hidrojel sıkça tercih edilir. Özellikle, aljinat hidrojel yapıları, sadece doku yaralarının değil kenik yaralarının iyileşmesi açısından da uygundur. Kemik yaralarındaki kondrositlerin büyümesini ve çoğalmasını destekler ve bu nedenle oldukça önemlidir. bu tür yaralarda kondrositlerin aşılmasından yaklaşık 28 gün süre sonrasında, gelişmiş kırık geni ile birlikte tip II kollajen yapısı oluşur. Aljinat hidrojel yapısı, kemik rejenerasyonu için kimyasal kök hücreler dahil olmak üzere birincil kemik hücrelerini sağlamak yaraya ekmek, tutunmasını sağlamak ve uygulandığı bölgede korumak için rahatlıkla kullanılabilir. Kapsüllenmiş kök hücreler, bu sayede konakçı doku ile bütünleşen kendi kollajen yapılarını üretebilir.

Hidrojellerin yara örtüsü uygulamalarından bir tanesinde antibakteriyel etkinliği ile yaraları enfeksiyon riskine karşı korumaktır. Örneğin gümüş oksit nanoparçacıkları içeren metilselüloz hidrojel yapıları yara yüzeyinde enfeksiyon oluşumunu uygulama süresince koruyabilir. Bu sayede hem yarayı dış etkilere karşı korumak hem de antibakteriyel bir sistem sağlanmış olur. Histopatolojik incelemeleri, yaranın gümüş oksit nanoparçacıkları

içeren hidrojel ile tedavi edilen kısmının, tedavi edilmeyen yaraya göre daha başarılı olduğunu göstermiştir. Bu hidrojel ile yanık yaralarının iyileşme hızının önemli ölçüde arttığı görülmüştür. Genel olarak gümüş nanoparçacıkları taşımayan hidrojellerinin, yaraları dış etkenlerden korumasına rağmen enfeksiyon, iltihaplanma ve doku nekrozundan korumadığı tespit edilmiştir. Gümüş nanoparçacıkları yada antibakteriyel ajan taşıyan hidrojellerin ise iltihaplanma ve nekroz olmadan yara iyileşmesini sağladığı görülmüştür.

Yara bir doku üzerinde termal, kimyasal, mekanik, radyasyon, enfeksiyon yada cerrahi nedenler ile doku bütünlüğünün bozulması durumudur. Bu durumda doku enfeksiyonlara ve nem kaybına karşı hassastır ve bu nedenle dokunun nem kaybının önlenmesi gerekir. Hidrojel yapılı yara örtü malzemeleri, ağırlıklarının birkaç katı kadar su emebilir ve bu nedenle kolayca yara üzerinde nemli bir ortam oluşturmak için oldukça elverişlidir. Sadece yaranın nem kaybını önlemekle kalmaz yaranın sıcaklığında düzenler, yaranın hava almasını sağlar. Özellikle hidrojellerin gözenekli yapısı yaranın üzerinde oksijen geçirgen bir koruyucu tabaka oluşturur. Hidrojel yapıları tüm bu avantajların yanında yara üzerinde yarayı germeyecek bir esnekliğe sahiptir. Bu nedenle yaygın olarak kullanılan mevcut yara sargılarına göre oldukça avantajlıdır. Mevcut yara örtüleri, düşük esneklik, antibakteriyel ajan eksikliği, düşük oksijen geçirgenliği ve su geçirgenliği gibi bazı dezavantajlara sahiptirler. Anacak hidrojel yapılı yara örtüleri tüm bu olumsuzlukları içermez ve oldukça etkili sonuçlar verir.

2.3.2 Hidrojelleri implant ve dolgu maddesi uygulamaları

Hidrojeller pek çok akademik çalışmada, yüksek biyouyumlulukları ve doku yapılarına benzer özellikleri nedeni ile genellikle bazı doku ve organların yerine implant yada bazı vücut boşluklarını doldurmak için dolgu malzemesi olarak kullanılmıştır (Yang ve ard., 2022). Özellikle yumuşak göz içi lensler, yapay kornea, meme, yüz, dudak ve diğer dolgu malzemeleri olarak yaygın olarak çalışılmaktadır. Ayrıca kardiyovasküler sistemde ilaç ve biyomoleküllerin salımını yapabilecek kardiyovasküler yamalar da hidrojel temelli olarak hazırlanmıştır (Chelu & Magdalena, 2024). Bu alanda, hücrelerin veya biyoaktif faktörlerin veya anti-inflamatuar ilaçların uygulanması için enfarktüsli bölgeye geçici destek sağlayan kardiyak yamalar elde etmeyi amaçlayan bazı başarılı çalışmalar bulunmaktadır (Lee ve ark.)). Bir diğer önemli uygulama ise yaralı veya yıpranmış omurilik dokusu hasarının giderilmesi için, hücreler veya dokular arasına mekanik destek sağlayacak, lezyonlar arasındaki boşluğu kapatarak veya lezyon bölgesinde nörotrofik faktörlerin birikmesi için uygun bir platform sağlayacak enjekte

edilebilir hidrojel yapıların geliştirilmesidir. Bu alanda oldukça yoğun çalışılmakta ve omurilik dokusunun onarımını ve yenilenmesi için hidrojel yapıları geliştirilmektedir (Lz ve ark., 2022)

2.3.3 Hidrojellerin hücre enkapsülasyon uygulamaları

Günümüzde diyabet, hemofili, kanser ve böbrek yetmezliği gibi ciddi hastalıklarda hücre kapsülleme teknolojisi oldukça önemli bir alternatif sunmaktadır (Orive vd., 2003; Orive vd., 2004). Özellikle diyabet gibi hastalıklarda insülin salımı yapabilecek hücrelerin enkapsülasyonu için uygun materyalin seçilmesi gereklidir. Aksi takdirde kapsüllenen hücreler işlev göremezler. En kapsülasyon için uygun gözenekli, yüksek biyouyumlu ve esnek yapılı hidrojellerin kullanılması işlemin başarısı için önemlidir. Bağışıklık hücrelerinin herhangi bir girişine direnen ve gözenekler aracılığıyla uyarı, oksijen, besin ve/veya atık transferine izin veren gerekli gözeneklilikle tasarlanabilir. Hücre kapsülleme işleminde en yaygın kullanılan hidrojeller, aljinatlar, hyaluronik asit yapıları ve poli(etilen oksit) temelli hidrojellerdir (King vd., 2003; Miura vd., 2006). Vücut sağlığı için gerekli probiyotik mikroorganizmaların enkapsülasyonu da nontoksik, biyouyumlu hidrojeller ile rahatlıkla yapılabilir. Bu işlemlerde de aljinat hidrojelleri, lipid temelli hidrojeller yada sakkarit temelli hidrojel yapıları sıkça kullanılmaktadır.

2.3.4 Hidrojellerin doku mühendisliği uygulamaları

Doku mühendisliği, herhangi bir travma, enfeksiyon yada işlevini yitiren dokuların cerrehi operasyonlar ile alınmasından sonra yeniden yerinde yada dışarıda üretilerek eski yerine uygulanmasını sağlamaktadır. Özellikle kanser dokularının alındıktan sonra yeniden oluşan boşlukların doldurulmasında umut vadeden bir teknoloji olarak ortaya çıkmıştır (Lee ve Mooney 2001). Günümüze kadar, esas olarak kemik, kıkırdak, tendon, bağ, deri, kan damarları ve kalp kapakçıklarının işlevlerinin restorasyonu, bakımı ve/veya iyileştirilmesine odaklanmıştır. Hücre kültürü yada in-vivo çalışmalarda insan hücreleri büyürken tek sıra olarak büyürler ve yüzeyi kapladıktan sonra büyümeleri durur. Bu nedenle insan hücrelerini büyütürken bir hacim oluşturmak isteniyorsa hücrelerin tutunarak büyüebilecekleri bir doku iskelesine ihtiyaç duyulur. Bu doku iskeleleri biyouyumlu, biyobozunur, gözenekli ve esnek yapılardan oluşmalıdır (Patel ve ark., 2006). Bu sayede hücre yapışmasını, göçünü, farklılaşmasını, çoğalmasını destekleyen ve yeni doku oluşumu sağlayan hidrojel yapıları bu alanda oldukça önem arzeder. Hidrojellerin üç boyutlu ağ yapısı ideal bir doku iskelesi olmalarını sağlar. Hidrojel yapıları sahip oldukları organik

moleküler yapı ve yüksek düzeydeki esneklikleri ile doğal dokulara oldukça fazla benzemektedirler. Ayrıca hidrojel yapıları ortamdaki suyu emerek hücrelerin beslenmesi için gerekli olan maddeleri hücre yapılarına taşır ve bu sayede vücuttaki hücrelerin ortamını taklit eder. Sadece besinleri hücrelere iletmekle kalmaz hücresel işlevler sonucu oluşan atık maddelerinde ortamdan uzaklaşmasını sağlarlar. Hem sentetik hem de doğal hidrojeller, kıkırdak, tendon, bağ, deri, kan damarları ve kalp kapakçıklarını onarmak için doku mühendisliğinde iskele olarak kullanılır (Drury & Mooney 2003; Patel ve diğerleri, 2006). İskele olarak odaklanan sentetik hidrojeller poliüretanlar (PU), poli(etilen oksit) (PEO), poli(*N*-izopropilakrilamid) (PNIPAAm), poli(vinil alkol) (PVA), poli(akrilik asit) (PAA) ve poli(propilen furmarat-ko-etilen glikol) (P(PF-ko-EG)) iken, doğal olarak elde edilen hidrojeller agaroz, aljinat, kitosan, kolajen, fibrin, jelatin, selüloz, nişasta ve hyaluronik asittir (HA) (Peppas ve ark., 2006).

Hidrojel yapıları sadece tendon, kemik, kıkırdak, bağ dokusu kan damarları gibi dokuların onarılmasında kalmaz göz korneası gibi zor onarılan yapılar içinde ideal bir doku iskelesi yapısı oluştururlar. Göz korneası, ~%80 su ve ~%20 şekillendirilmiş malzeme içeren, protein liflerinden oluşan hassas şeffaf bir yapıdır (Merrett ve ark., 2009). Bu protein lifleri doğal bir hidrojel yapısı oluşturur. Bu yapı bir hidrojel gibi davrandığı için hasar gördüğünde doğal veya sentetik olarak üretilmiş hidrojel yapılar da bu yapının onarılmasında rahatlıkla kullanılabilir. Biyouyumluluk, uygun gaz geçirgenliği ve yumuşaklıklarının yanı sıra, bazı hidrojel yapıları kornea dokusu uygulamalarında gereken yüksek kırılma indisine, modüle ve şeffaflığa sahiptir. Özellikle Poli(HEMA), 1960 yılında kontakt lens olarak kullanılan ilk hidrojel molekülüdür (Wichterle & Lim 1960). Hiçbir tek hidrofilik polimer yapısı gereken tüm özellikleri sağlamadığından, *N,N*-dimetilakrilamid, *N*-vinil pirolidon ve metakrilik asit gibi bir grup hidrofilik monomerden ve perfloro polietilerler, metilmetakrilat ve silikon içeren monomerler gibi hidrofobik monomerlerden geliştirilen kopolimerler kontakt lensleri tasarlamak için kullanılabilir. Biyomalzeme olarak hidrojeller günümüzde büyük bir çoğunlukla biyosensörler, akıllı hücre kültürü kapları, yara pansumanı, enjekte edilebilir iskeleler ve yumuşak doku replasmanı için potansiyel biyomalzemeler olarak kullanılmaktadır (Millon ve Wan 2006; Sen ve Avcı 2005; Miyata ve ark., 2002; Stile ve Healy 2001; Schmaljohann ve ark., 2003; Nicolson & Vogt 2001; de Groot ve diğerleri, 2003).

2.3.5. Mekanik bariyer özellikli hidrojel

Hidrojel yapıları gereği esnek dayanıklı ve üç boyutlu yapılardır. Bu özelliklerinin yanı sıra yüksek biyouyumluluğa sahip oldukları için bazı medikal uygulamalarda mekanik bariyer olarak bazı vucüt sıvılarının bir bölgeden diğer bölgeye akışını engellemek yada kısıtlamak için kullanılırlar. Örneğin vesiko üreteral reflü adı verilen problemde İdrarın mesaneden üretera veya böbreklere geri akması söz konusudur (Elder ve ark. 1997). Bunun sonucunda böbreklerde enfeksiyon gelişir ve böbrek kayıpları yaşanabilir (Steyaert ve ark, 2000). Bu durumun engellenmesi için günümüzde hidrojel yapıları biyopolimerlerin idrar kanalı etrafındaki deri altına enjeksiyonu gerçekleştirilmektedir. Bu sayede böbrekten idrar kesesine idrar geçebilir ancak tersi yönünde akış gerçekleşmez ve idrar atılana kadar mesanede kalır. Bu işlem için politetrafloroetilen (PTFE veya Teflon), kollajen, otolog yağ, polidimetilsiloksan, silikon, kondrositler ve son zamanlarda ise dekstranomer / hyaluronik asit karışımı kullanılmaktadır (Elder ve ark. 1997; Puri ve ark., 1998). PTFE ile elde edilen en iyi sonuçlar olmasına rağmen partikül göçü nedeniyle kullanımı onaylanmamıştır (Puri ve ark. 1998). Ancak en etkili sonuçlar çapraz bağlı hyaluronik asit hidrojellerinden alınmıştır. Hidrojellerin mekanik bariyer olarak kullanıldığı bir diğer uygulama ise özellikle kadınlardaki idrar kaçaklarının önlenmesidir (Uleri ve ark, 2024). Ayrıca varis oluşumunu engellemek içinde bazı fonksiyonel enjeksiyonlar denenmiştir (Corridon ve adr., 2024).

2.3.6. Hidrojellerin biyosensör uygulamaları

Hidrojel gözenekli morfolojileri ve ayarlanabilir gözenek yapısı ile biyosensör uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle elektrot yüzeylerinde bu gözenekleri sayesinde kontrollü geçirgenlik gösterdikleri için seçici geçirgen bir membran yapısı oluştururlar ve interferant türlerin varlığında sadece analatın geçişine izin verirler (Chelu & Magdalena, 2024). Bu sayede seçici sensör yapılarının elde edilmesini sağlarlar. Ayrıca gözenek yapılarından kaynaklı olarak yüksek yüzey alanı oluştururlar ve elektrodun duyarlılığını da artırır. Bir diğer avantaj ise analat türlerini yüzeyde kümüle ederek (toplayarak) çok düşük analat türlerinin tespit edilmesini mümkün kılarlar. Bu temel avantajlarından kaynaklı olarak hidrojel temelli biosensörler, bazı önemli biyomoleküllerin, hastalık biyobelirteçlerinin hızlı, hassas ve spesifik tespitini sağlar (Ramesh ve ark., 2022).

2.3.7. Hidrojellerin ilaç salım sistemi uygulamaları

Günümüzde, terapötik ilaçların polimer bazlı taşıyıcılara yüklendiği birçok medikal uygulama bulunmaktadır ve ilaç moleküllerinin iletimi ve salımı büyük ilgi görmektedir. Bu nedenle taşıyıcı moleküllerin tasarımı ve sentezi oldukça önemlidir. Özellikle taşıyıcı moleküller belirli ilaçları seçici olarak hedeflenen bölgeye taşıdıkları için belirli özelliklere sahip olmalıdırlar (Li ve ark., 2019; Wei ve ark., 2019). Öncelikle ilaç moleküllerinin yükleneceği gözenekli bir yapıya sahip olmalıdırlar. Bu gözenek yapısı ilaç molekülünün büyüklüğü için uygun olmalıdır (Hoare ve ark., 2008; Vashist ve ark., 2014; Judefeind ve de Villiers, 2009). Büyük bir gözenek boyutu ilacın tutunmasını zorlaştırırken küçük boyut ilacın hiç tutunmamasını yada yüklenmemesine yol açar. Bu nedenle ilaç boyutuna uygun bir gözenek yapısı oluşturulmalıdır. Bu boyut, taşıyıcıdaki çapraz bağlama yoğunluğunu kontrol ederek ayarlanabilir. İlaç taşınımı ve salımı için hidrojellerin potansiyel uygulamaları hakkında pek çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Özellikle yükleme ve salım mekanizmalarına, jel taşıyıcılarının şekline ve taşınan ilaç türlerine odaklanan bu çalışmalarda taşıyıcının biyouyumluluğu, biyobozunurluk süreci, yapısal kararlılığı ve termal özellikleri de önem arzeder. İlaç taşıyıcı materyal bir biyomalzeme olduğu için kullanım öncesi steril edilmesi gerekebilir ve bu nedenle bu yapıların termal kararlılıkları da büyük önem taşır.

İlaç taşımın sistemlerinde diğer bir önemli konu ise taşınacak ilacın miktarı (ilaç dozajı) ve uygulama yöntemi (örneğin, rektal, oküler, oral, peroral, vb.)'dir. Taşınacak ilacın miktarı hidrojelin şişme miktarı ile ilgilidir. Hidrojel yapısı kontrol edilerek şişme miktarı ayarlanabilir. Ayrıca hidojelin yapısı uygulama açısından da önemlidir ve kimyasal yapı bu yöntem düşünülerek tasarlanmalı ve sentezlenmelidir. Tüm bu parametreler düşünüldüğünde hidrojeller küçük moleküler ağırlıklı ilaçlar; terapötik proteinler, peptitler, enzim ilaçlar, aşılarda ve steroid türü ilaçların kontrollü taşınması için ideal yapılardır.

Protein yapıları hidrojeller yüksek biyouyumlulukları ve düşük toksisiteleri nedeni ile ilaç salım sistemleri gibi biyomedikal alanlarda sıkça tercih edilmektedirler (Wang ve ark., 1999; Xu ve ark., 2005). Bu tür hidrojel yapılarında jelatin, keratin, ipek ve zein proteini gibi yapıları direkt olarak kullanılabileceği gibi saf protein yapılarının farklı alifatik yada aromatik organik molekülleri ile modifikasyonu ile de hidrojel yapıları hazırlanabilir. Protein temelli hidrojellerin hazırlanmasında son araştırmalarda rekombinant DNA teknolojisini kullanmaktadır. Özellikle sarmal yapıları proteinlerin hazırlanması ve hidrojellerin hazırlanmasında bu yaklaşım oldukça pratik bir yaklaşımdır. Sarmal yapıları

proteinlerden hidrojel yapıların sentezinde protein yapısında bulunan amin grupları hidrojel yapısında fiziksel çapraz bağlayıcı olarak kullanılır. Bu tür hidrojel yapılarında sarmal protein alanları, çapraz bağlanma alanları ve ortada bulunan suda çözünür polipeptit alanlarından oluşan üç bloklu bir yapı söz konusudur. Fiziksel olarak çapraz bağlanmış protein bazlı hidrojeller yapıları oldukça yüksek yapısal kararlılık ve iyi düzeyde mekanik dayanıklılık gösterirler (Wright ve Conticello 2002; Kopecek, 2003; Xu ve ark., 2005; Wright ve ark., 2002, Wang ve diğerleri, 1999).

İlaç salım sistemlerinde önemli bir diğer hidrojel yürüde karbon hidrat türü polimerlerdir. Özellikle, nişasta, selüloz, kitosan, kitin, alginat, pektin ve amilaz türü yapılar veya bu yapıların modifiye halleri ilaç taşıma sistemlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle glikozit üniteleri üzerindeki yoğun polarite ve H-bağı yapma yetenekleri ile bu polimerler pekçok ilaç molekülünü yapılarına bağlayarak uygun bölge ve şartlarda rahatlıkla salabilirler. Hatta bu tür yapılara steroid yada fosfat gibi grupların eklenmesi ile hücre ve doku etkileşimleri daha da arttırılabilir.

2.4. İlaç Yükleme, Hedefleme ve İlaç Salım Uygulamalarında Hidrojeller

2.4.1 Hidrojel yapılarına ilaç yükleme

Hidrojel yapıları genel olarak değerlendirildiğinde en yaygın kullanıldıkları biyomedikal uygulama alanı ilaç salım sistemleridir. Özellikle yüksek polar ve hidrofilik yapıları sayesinde kendi boyutlarına göre oldukça yüksek miktarda ilaç molekülü yüklenebilir ve oldukça uzun süre düzenli miktarda ilaç salımı yapabilirler. İlaç yükleme miktarı, genel olarak gözenek yapılarına, çapraz bağlama oranına, şişme miktarına, yapısal polaritelerine ve katman yapılarına bağlıdır. Diğer önemli parametreler ise polimer ve ilaç konsantrasyonları, polimerin moleküler ağırlığı ve ilaç-polimer etkileşimleridir (Panyam ve ark. 2004; Govender, 2000; Govender, 1999). Ayrıca ilaç moleküllerini salım süresi yine gözenek boyutu ve şişme miktarı ile yakından ilgilidir. Bir hidrojel yapısına yüklenmek istenen terapötik ajanlar, iyonik etkileşim, hidrojen bağı, dipol etkileşimleri, fiziksel kapsülleme, çökelme, yüzey emilimi, in-sitü hapsedme veya kovalent bağ ile bağlama yolları ile gerçekleştirilir. Bu tür yükleme metodlarından bir tanesi yada birden fazlası kullanılarak ilaç yüklenmesi yapılabilir. İdeal yükleme stratejileri, ilacın fizikokimyasal özellikleri ile hidrojel yapıların moleküler uyumluluğuna göre belirlenir. Bir hidrojel yapısına ilaç molekülünün yüklenmesi ya hidrojel yapısının sentezi sırasında in-sitü olarak yada hidrojel yapısı oluşturulduktan sonra ilacın absorpsiyonu yolu

ile gerçekleştirilebilir (Judefeind ve de Villiers, 2009). Var olan bir hidrojel yapısına ilaç moleküllerinin yüklenmesinde yükleme hidrojin yüzey yapısına adsorbe edilebilir yada hidrojin şişmesi sırasından tüm hidrojel yapısına absorbe edilebilir. Her üç yöntemde de sınırlı bir yükleme kapasitesi vardır. Bu yükleme kapasitesini büyük oranda hidrojin şişme oranı belirler. İlaç hidrojin maksimum yükleme kapasitesine kadar yüklenmeyecek ise yüklenen ilaç miktarını yükleme (inkübasyon) süresi belirler (Qiang ve ark., 2019; Lopes ve ark., 2000). Ayrıca ilaç yükleme işleminde, hidrojel miktarı ne kadar yüksekse, ilaç yükleme miktarı ve işlem verimliliğide o kadar yüksektir (Rafati ve ark., 1997). Eğer hidrojel yapısını oluşturan polimerin molekül kütlesi yüksek ise veya ilaç çözelti konsantrasyonu ile viskozitesi yüksek ise ilacın polimer yapısına difüzyonunu geciktir ve zorlaştır (Fu ve ark., 2005). Diğer bir önemli unsur, çapraz bağlayıcının yüksek konsantrasyonu yükleme verimliliğinde somut bir artış sağlar (Patel ve ark., 2005). Protein veya karbonhidrat temelli polar ilaçlarda, polimer ile ilaç molekülleri arasındaki etkileşim hapsolme verimliliğine olumlu katkıda bulunur (Mehta ve ark., 1996). Apolar yapıllı moleküller ise hidrojelere daha az ve zayıf olarak tutunurlar.

2.4.2 Terapötik uygulamalarda hidrojinlerin dokulara hedeflenmesi

Terapötiklerin hedef dokulara iletilmesi oldukça zor ve pasif bir süreç olabilir. Özellikle ilaç moleküllerinin belirli dokularda, hücre zarında ve kan beyin bariyerinde düşük geçirgenliği olması, veya terapötiklerin farklı organ yada dokularda tutulması nedeni ile taşınması oldukça güçtür. Bu nedenle terapötik ilaçların hedef doku ve organlara iletilmesi için aktif hedefleme sistemlerinin geliştirilmesi büyük önem arzeder. Bu alanda bu tür taşıyıcı sistemlerde, özellikle damarlarda taşınabilen ve belirli hücre reseptörleri tarafından tanınabilen yapılar tercih edilir (Attia ve ark., 2019). Lokalize kanser tedavisinde, pasif hedefleme mekanizması büyük ölçüde tümör özelliklerine dayanır. Tümör yapısı büyürken, nano-iletim sistemlerinin tümöre nüfuz etmesini artıran, sızdıran damarların hızlı büyümesine neden olur. Lenfatik filtrasyonun olmaması bu sistemlerin tümörün interstisyel boşluğunda tutulmasını sağlar (Torchilin, 2011). Dahası, bu hedefleme stratejisi taşıyıcıların boyutuna da bağlıdır. 50 kDa'dan büyük iletim sistemleri sızdıran damarlardan geçer ve tümörde tutulur. Daha küçük moleküller çok kısa dolaşım süresine sahiptir ve tümör yapılarında uzun süreli tutunamaz (Maeda, 2001). O nedenle bu tür molekülleri hem istenilen dokulara yönleltmek hemde hedef bölgede tutunmasını sağlamak için nanopartikül temelli taşıyıcı sistemler tasarlanmıştır. Bu taşıyıcı nanopartikül sistemlerinde, yük ve yüzey kimyası, taşıyıcı moleküllerin dolaşım süresini etkiler.

Mononükleer fagosit sistem hücreleri, hidrofobik ve yüklü ilaç yapılarını opsonize etme eğilimindedir. Bu nedenle, nanotaşıyıcıların yüzeyini kaplamak için suda çözünür ve nötr (veya hafif anyonik) bileşikler (örn. poli(etilen glikol), poli(propilen glikol), aljinat, kitosan vb.) kullanılır (Attia ve ark., 2019; Torchilin, 2011; Immordino ve ark., 2006). Bu tür yapılar ayrıca ilacın biyouyumluluğunu da artırarak ilacın normal hücrelere verdiği zararı da arttırır. Aktif hedefleme ayrıca tümör bölgesinde taşıyıcı nanotaşıyıcıları biriktirmek için EPR etkisine de bağlıdır, ancak bu stratejinin etkinliği, nanotaşıyıcıların yüzeyini kanser hücrelerinin spesifik reseptörlerine bağlanan ligandlarla donatmaktan yararlanır, böylece kimyasal terapötiklerin penetrasyonunu ve verimliliğini artırır.

2.4.3 Hidrojel yapılarından kontrollü ilaç salımı

Günümüzde biyomedikal alanda en önemli ve en çok tercih edilen uygulama alanlarından bir tanesinde ilaç salım sistemleridir. Özellikle sigara bırakma bantları doğum kontrol sistemleri ve hormon düzenleme materyalleri ile başlayan bu alan giderek derinleşmiş ve yenilikçi yaklaşımlar ile devam etmiştir. Günümüzde glikomlara ve kalp ve tansiyon ilaç sistemlerine hatta bazı önemli kanser ilaçları için bile ilaç taşıma ve salım platformları hazırlanmıştır. Yaygın kullanımda glikoz ve insülin düzenleyici yarılar geliştirilmiştir. Bu tür ilaç taşıma sistemlerinde yaygın olarak öncelikle gözenekli yapıya bir polimer yada hidrojel sentezlenir daha sonra bu yapıya ilaç molekülleri uygun pH, sıcaklık ve konsantrasyonda yüklenir. Daha sonra bu yapıdan ilacın düzenli salımı fizyolojik bir tampona yada saf suya gerçekleştirilir. İlacın salımı UV spektrofotometresi yada HPLC gibi gelişmiş enstrümental teknikler ile kontrol edilir.

2.5 Amaç

Dünya genelinde gerçekleştirilen endüstrilerden en önemlileri arasında medikal ve biyomedikal ürün endüstrileri gelmektedir. Bu endüstriler hastalıkları engellemek, tedavi etmek, hastalıkların teşhisini kolaylaştırmak, hastaların yaşam standartlarını artırmak ve tedavi konforu sağlamak için sürekli olarak gelişmektedir. Bu bağlamda her geçen gün yeni ve daha etkili biyomedikal materyal türleri ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda ilaç taşıyıcı sistemler, yara örtü malzemeleri, doku ve hücre destek sistemleri biyomedikal endüstrisindeki büyümeye bağlı olarak gelişmiş ve çeşitlenmiştir. Özellikle hidrojel yapıları ve hidrojel sistemlerinin ortaya çıkması ile ilaç taşıyıcı sistemlerde hızlı bir büyüme görülmüştür. Hidrojeller esnek, dayanıklı, biyouyumlu ve kontrol edilebilir özelliklere sahiptirler ve bu nedenle pek çok ilaç için uygun birer ilaç taşıyıcı yapı olarak

işlev görmektedirler. Bu nedenle bu çalışma kapsamında da özellikle yaralarda enfeksiyon riskini azaltmak üzere kontrollü ve uzun süre ilaç salımı yapabilecek hidrojel sistemleri geliştirmek hedeflenmiştir. Bu amaç doğrultusunda tetrasiklin salımı yapılabilecek, uygulama bölgesinde antibakteriyel etkinlik gösterebilecek ve yarayı dış etkilere koruyabilecek, yapısal olarak kararlı ve biyouyumlu saponin temelli hidrojel yapılarının sentezi tez çalışmasının temel hedefidir. Hedeflenen hidrojel yapılarının ilaç yüklenme ve salım özelliklerinin incelenmesinde tetrasiklin molekülü hedef molekül olarak tercih edilmiştir. Çünkü, tetrasiklin molekülü, cilt enfeksiyonları, akne, yumuşak dokular hasarı ve yaraların tedavisi için sıklıkla kullanılan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Tetrasiklin, özellikle bakteriyel deri enfeksiyonlarında topikal etkili bir ilaç molekülü olarak yaygın bir kullanıma sahiptir. Bu nedenle oldukça etkili olan tetrasiklinin yara tedavisi boyunca kontrollü ve düzenli salımını yaparak yarayı koruyabilecek esnek, gözenekli ve yüksek nem tutma kapasitesine sahip olan saponin temelli hidrojel yapılarının hazırlanması çalışmanın deneysel hedefleridir. Çalışmada hazırlanacak olan hidrojel yapıları saponin moleküllerindeki glikozit üniteleri üzerinden çapraz bağlanarak sağlam dayanıklı ve esnek bir morfoloji oluşturmaktadır. Aynı zamanda daha hidrofobik olan kolesterik üniteler üzerinden kendi içlerinde kümelenerek supramoleküler bir sistem oluşturmaktadırlar. Yara dokusu üzerine uygulandıklarında ise yine bu kolesterik grupların doku fosfolipid yapıları ile etkileşimi sonucunda yara yüzeyinde tutunması amaçlanmaktadır.

3. MATERAL VE METOD

3.1 Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çalışma kapsamında hidrojel sentezi için kullanılan saponin, kitosan, β -siklodekstrin ve α -selüloz Sigma-Aldrich firmasından temin edildi. Polietilen glikol-2000, tetrahidrofuran (THF), epiklorhidrin (EPH) Merck firmasından temin edildi. Dimetil sülfoksit (DMSO), potasyum karbonat ve hidroklorik asit ise Acorss firmasından temin edildi. Kullanılan kimyasallar analitik saflıkta temin edilmiş olup herhangi bir saflaştırma işlemi uygulanmadan direk olduğu gibi kullanıldı. İlaç salım sisteminde kullanılan temel ilaç bileşenleri ve yardımcı kimyasallar Sigma-Aldrich firmasından direk olarak temin edilmiştir.

3.2 Çalışmada Kullanılan Cihazlar ve Ekipmanlar

Çalışma kapsamında beş basamaklı bir deneysel aşama gerçekleştirilmiş olup birinci basamakta saponin temelli absorban özelliği yüksek hidrojel yapıları sentezlendi. İkinci basamakta kendi kendine iyileştirme özelliğine sahip hidrojel yapıları elde edildi. Üçüncü basamakta hidrojellerin karakterizasyonu yapıldı. Dördüncü basamakta elde edilen hidrojel yapıları fonksiyonel uygulamaları olarak ilaç salım çalışmaları gerçekleştirildi. Beşinci ve son basamakta ise elde edilen hidrojellerin kendi kendini iyileştirme özellikleri incelendi. Özellikle hidrojellerin yapısal karakterizasyonunda Perkin Elmer Spectrum Two model FTIR kullanıldı. IR analizleri $400-4000\text{ cm}^{-1}$ aralığında ve 4 cm^{-1} duyarlılıkla gerçekleştirildi. IR analizlerinde ATR model kullanıldı. Elementel analizler için LECO - CHNS-932 elementel analizör kullanıldı. Elementel analizlerde 10mg numune platin küvet içerisinde çalışıldı. Elde edilen hidrojellerin kristalize düzeyi Rigaku - D/Max 2200 marka X-ray spektrofotometre ile analizlendi. X-ray analizleri $2^{\circ}-80^{\circ}$ 2θ analizinde gerçekleştirildi. Her bir X-ray analizi 0.01° 2θ duyarlılıkla gerçekleştirildi.

Elde edilen hidrojellerin yapay özellikleri öncelikle Soif marka metalürjik mikroskop ile belirlendi. optik analizlerde özellikle 50x ve 100x büyütmelemlerde yüzey görüntüleri olarak hidrojellerin gözenek özellikleri incelendi. Daha detaylı yüzey ve morfolojik analizlerde ise LEO-EVO 40 VP model taramalı elektron mikroskobu kullanıldı. elektron mikroskop analizlerde önce yüzey netliği sağlamak için BAL-TEC SCD 050 marka Sputter ile kaplamalar gerçekleştirildi. Bu kaplamalarda 30 nm kalınlığında altın-paladyum kaplaması yapıldı. Hidrojellerin temel özellikleri TGA analizleriyle değerlendirildi. TGA analizleri ile Shimadzu TGA-50 marka

termogravimetrik analizler kullanıldı. Örnekler oda sıcaklığında 700°C ye kadar 10°C/dk ısıtma programı ile ısıtıldı. Son olarak da ilaç salım çalışmasında Shimadzu UV-1601 Spektrofotometre kullanıldı .

3.3 Epoksi Fonksiyonel Saponin Eldesi

Saponin temelli polimerik hidrojel yapılarının eldesi için öncelikle epoksi üniteleri taşıyan öncül bir monomer yapıları hazırlandı. Bu sentez için saponin yapısı üzerinde bulunan dokuz ayrı hidroksil grubu ile reaksiyona girebilecek EPH miktarı 50 mL'lik bir Schlenk içerisinde THF içerisinde dağıtıldı. Daha sonra homojen solüsyon 0,01 gr K₂CO₃ ile bazik yapıldı. Bazik solüsyon içerisine saponin grupları eklendi ve 90 °C de üç saat refluks edildi. Vakum ile çözgen ortamdan çekilerek epoksi fonksiyonel saponin yapısı alındı. Kuru etanol ile yıkandı ve vakum etüvünde 40 °C de kurutuldu. Elde edilen epoksi fonksiyonel saponin yapısı FTIR ve elementel analiz ile karakterize edildi.

3.4 Epoksi Modifiye PEG-2000 Yapısının Eldesi

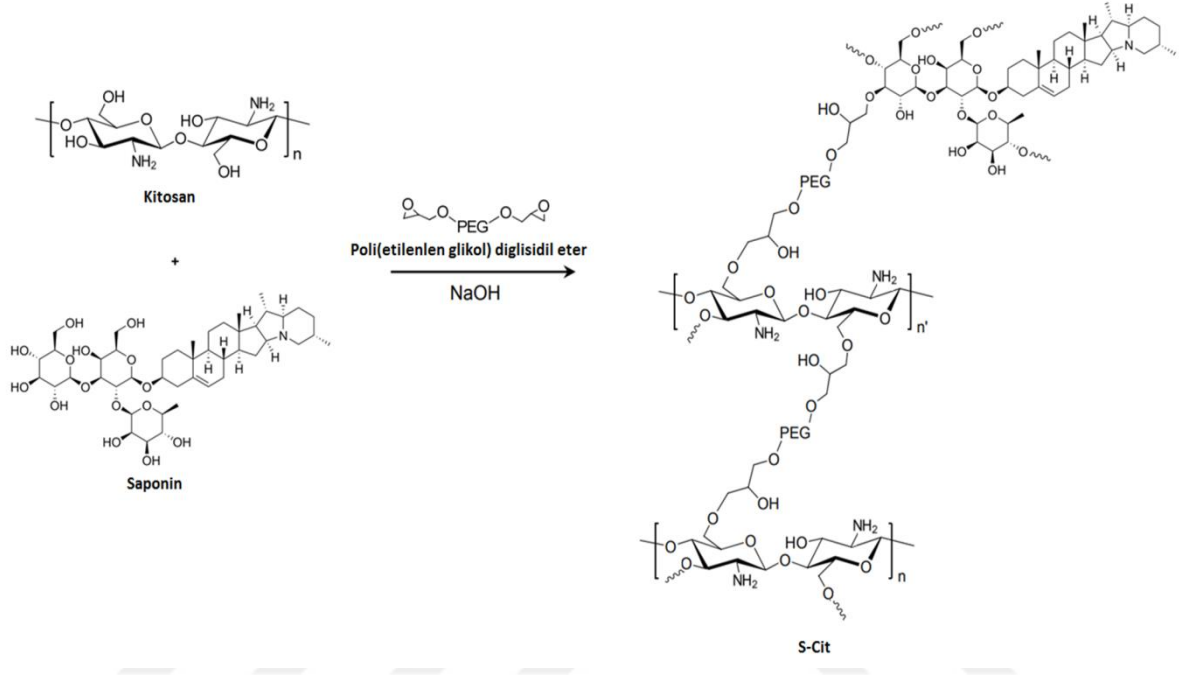
Çalışma kapsamında kullanılan hidrojel yapılarında yapısal esnekliği sağlamak amacıyla PEG-2000 yapıları kullanıldı. Bu yapıların hidrojel ünitelerine dahil edilebilmeleri için epoksi fonksiyonel olarak modifikasyonları gerçekleştirildi (Şekil 3.1). Epoksi fonksiyonizasyon işlemi epoksi fonksiyonel saponin eldesi işlemine benzer şekilde gerçekleştirildi. Sentezlerde öncelikli 50 mL'lik bir Schlenk içerisinde EPH/PEG-2000 oranı 2:1 olacak şekilde monomerler Schlenk içerisine alındı. 30 mL THF eklenerek homojen solüsyon elde edilene kadar karıştırıldı. Daha sonra bu çözeltiye 0,01 gram K₂CO₃ eklendi. 90°C de üç saat reflaks edildi. Reflaks sonrasında elde edilen ürün çözgenin vakumlanması ile ortamdan ayrıldı. Daha sonra etanol ve aseton ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakum etüvünde kurutulduktan sonra NMR ve IR ile karakterize edildi.



Şekil 3.1: Epoksi fonksiyonel PEG yapılarının sentezi.

3.5 Saponin ve Kitosan Temelli Hidrojel Yapılarının Sentezi

Çalışma kapsamında ağ yapılı hidrojel grupları kullanılarak biyoyumluluğu yüksek polimerik yapılar elde edildi. Bu yapıların eldesi kitosan, nişasta, α -selüloz, β -siklo dekstrin yapıları yardımcı bileşen olarak kullanıldı. Bu sentezlerin birincisinde saponin, epoksi fonksiyonel PEG ve kitosan yapıları bir arada kullanıldı (Şekil 3.2).



Şekil 3.2: Saponin ve kitosan temelli hidrojel sentezi.

Saponin ve kitosan temelli hidrojellerin sentezinde kullanılan monomer oranları çizelge 3.1 de gösterildi. Bu monomer oranlarına uyarak üç farklı yapıda hidrojel yapısı elde edildi.

Çizelge 3.1: Saponin ve kitosan temelli hidrojel sentez parametreleri.

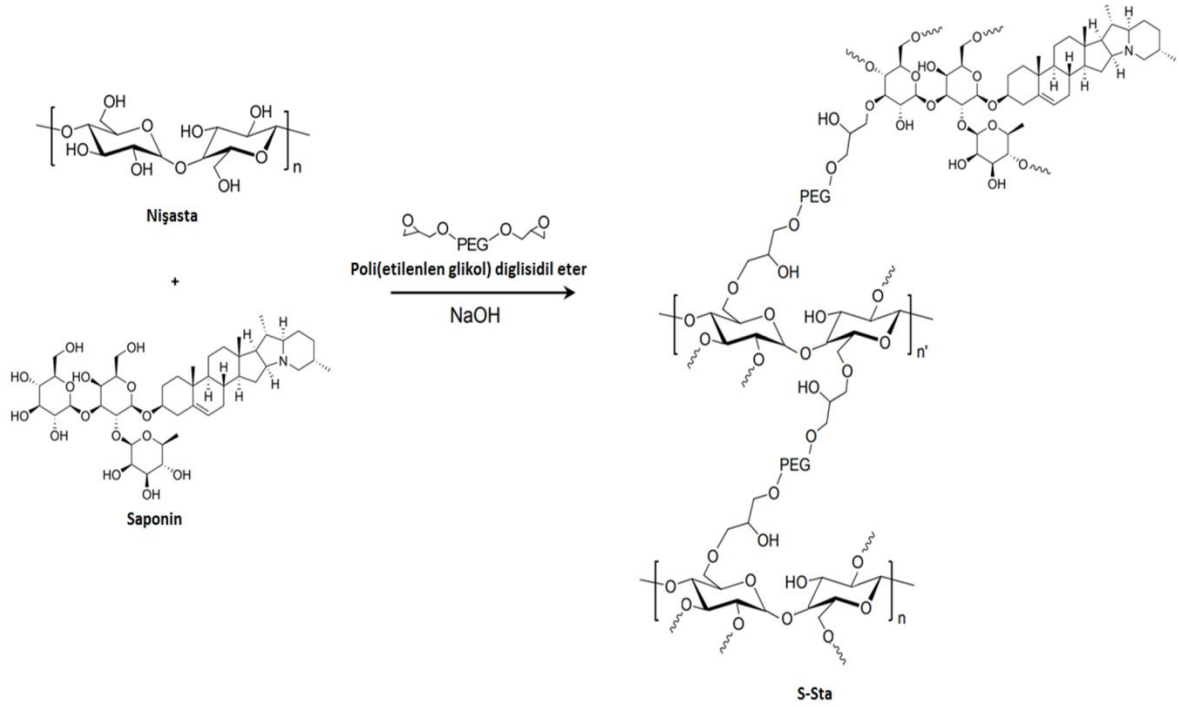
Poliüretan yapı	PEG-DGE	Saponin	Kitosan
S-Cit-10	50	40	10
S-Cit-20	50	30	20
S-Cit-30	50	20	30

Çalışmada sentez aşaması için öncelikle saponin ve kitosan grupları 50 mL’lik bir Schlenk içerisinde 30 mL THF içerisinde çözüldü. Yapıya epoksi fonksiyonel PEG

grupları eklenerek iki saat boyunca karıştırıldı. Daha sonra pH 12 olana kadar, 0,1 M'lık NaOH damla damla eklendi. pH 12 olduktan sonra reaksiyon 60 °C de üç saat sürdürüldü. Bu süre sonrasında jel formasyonunda ürün elde edildi. Üstteki çözücü bir damlalıkla ayrıldı ve hidrojel yapısı etüvde kurutuldu. Sentezlenen saponin ve kitosan temelli hidrojel FTIR ve elementel analiz ile kimyasal olarak karakterize edildi.

3.6 Saponin ve Nişasta Temelli Hidrojel Yapılarının Sentezi

Çalışmada ikinci grup sentezlerde nişasta molekülleri kullanılarak hidrojel üniteleri hazırlandı (Şekil 3.3). Nişasta ünitesi düşük sıcaklıklarda çözünmeyen ancak yüksek sıcaklıklarda çözünebilen bir polimerik özelliği bulunduğu için dolayı hidrojel sentezinde 90°C lik sıcaklıkta çalışıldı. Öncelikle 50 mL'lik bir Schlenk içerisine saponin ve nişasta üniteleri çizelge 3.2 de verilmiş monomer oranlarına göre tartılarak eklendi.



Şekil 3.3: Saponin ve nişasta temelli hidrojel sentezi.

Yaklaşık 35 mL THF eklenerek yapı homojen olacak şekilde 60 °C de çözüldü. İki saat çözme işleminden sonra yapıya epoksi fonksiyonel PEG -2000 eklendi ve homojen olana kadar karıştırıldı. Homojen solüsyonun pH değeri 0,1 M NaOH ile 12 değerine ayarlandı. 90 °C de üç saat reflüks işleminden sonra çözücü uçarılarak hidrojel yapısı elde edildi. Elde edilen hidrojel FTIR ve elementel analiz teknikleriyle karakterize edildi.

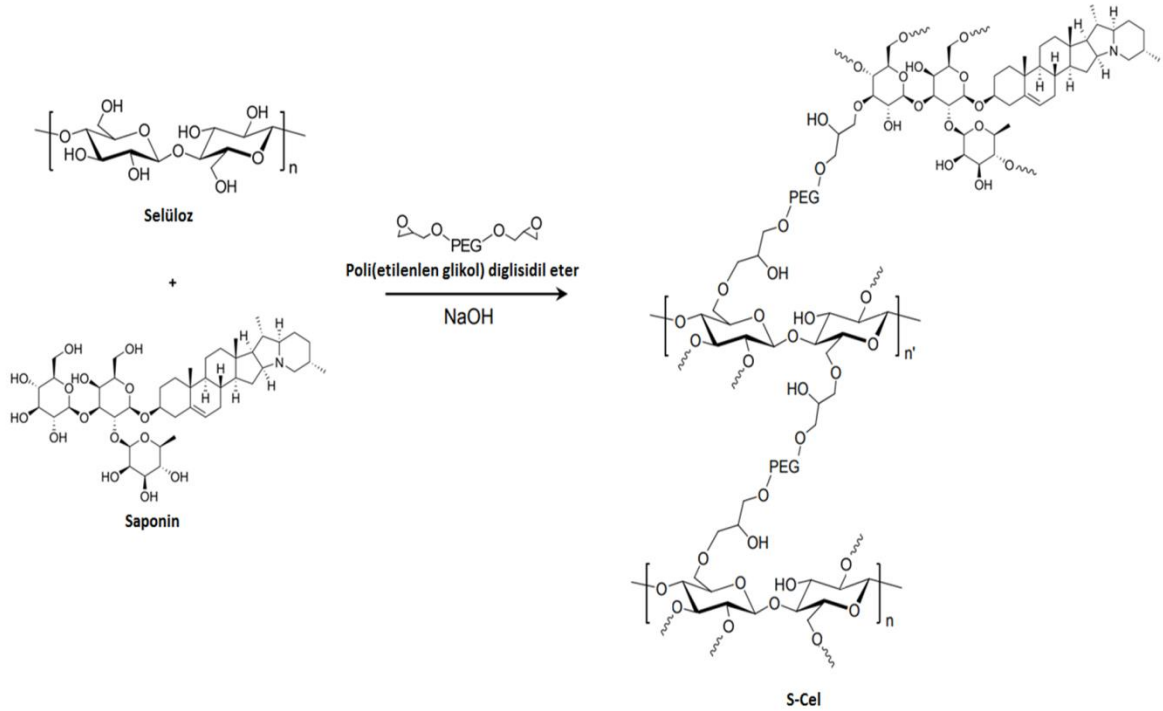
Yüzey ve morfolojik özellikleri önce optik mikroskop daha sonra SEM ile detaylı olarak incelendi.

Çizelge 3.2: Saponin ve nişasta temelli hidrojel sentez parametreleri

Poliüretan yapı	PEG-DGE	Saponin	Nişasta
S-Sta-10	50	40	10
S-Sta-20	50	30	20
S-Sta-30	50	20	30

3.7 Saponin ve α - Selüloz Temelli Hidrojel Yapılarının Sentezi

Çalışma kapsamında doğal, bol ve ucuz bir monomer yapısı olan selüloz molekülleride hidrojel sentezinde yardımcı monomer olarak yapıya dahil edildi (Şekil 3.4).



Şekil 3.4: Saponin ve α -selüloz temelli hidrojel sentezi.

Bu sayede hem hidrojel stabilitesi artırıldı hem de yapısal çeşitlilik sağlandı. Çizelge 3 'te belirtilen oranlarda saponin ve α - selüloz molekülleri 50 mL'lik bir Schlenk içerisinde 30 mL THF/DMF (9.1) oranında çözüldü. Daha sonra karışıma çizelge 3.3 te belirtildiği oranlarda epoksi fonksiyonel PEG-2000 eklendi. Bir saat karıştırıldıktan sonra

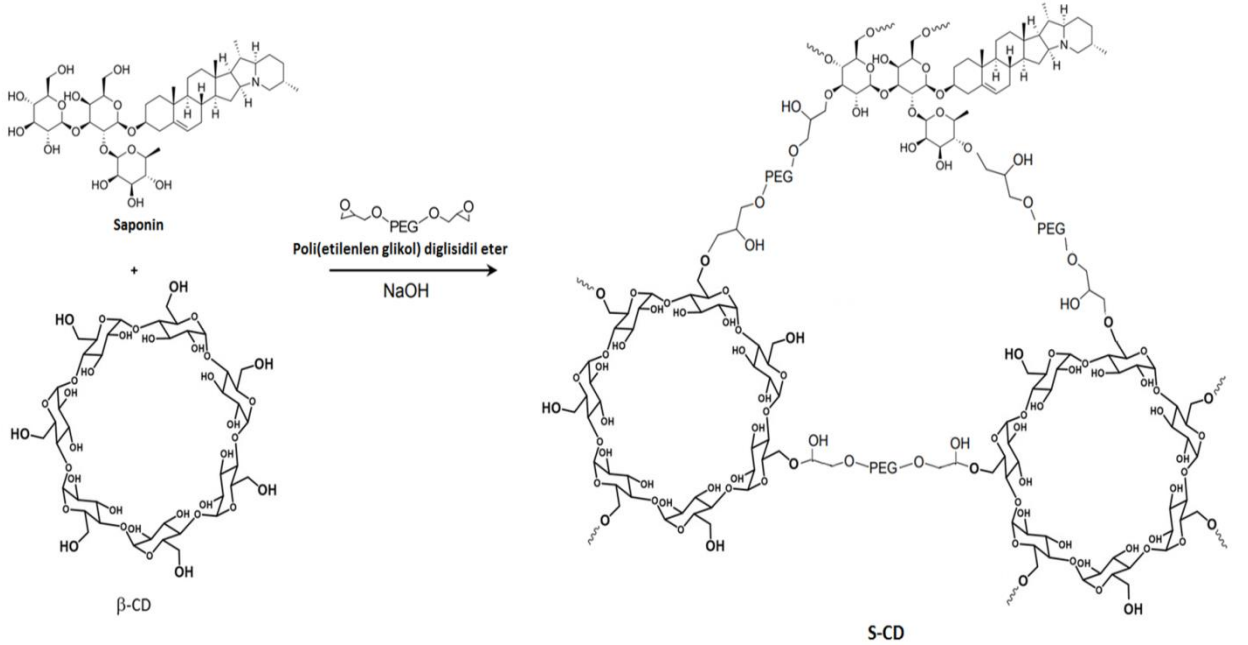
solüsyon pH değeri 12 ye 0,1 M 'lık NaOH ile ayarlandı. Üç saat 90°C refluks edildi. Çözgenin fazlası vakum sisteminde uzaklaştırıldı. Elde edilen hidrojel yapısı diyalz yöntemiyle saflaştırıldı. Hidrojel yapılarının yapısal karekterizasyonu FTIR ve elementel analiz ile kontrol edildi.

Çizelge 3.3: Saponin ve selüloz temelli hidrojel sentez parametreleri

Poliüretan yapı	PEG-DGE	Saponin	Selüloz
S-Cel-10	50	40	10
S-Cel-20	50	30	20
S-Cel-30	50	20	30

3.8 Saponin ve β -Siklodekstrin temelli hidrojel yapılarının sentezi

Çalışmanın son aşamasında β -siklodekstrin temelli hidrojel yapıları sentezlendi (Şekil 3.5).



Şekil 3.5: Saponin ve β -siklodekstrin temelli hidrojel sentezi.

β -siklodekstrin grupları özellikle ilaç taşıyıcı sistemlerde yaygın olarak kullanılan önemli bir ilaç bağlama ajanıdır. Bu tür ilaçların kontrollü salımını sağlamak için hidrojel

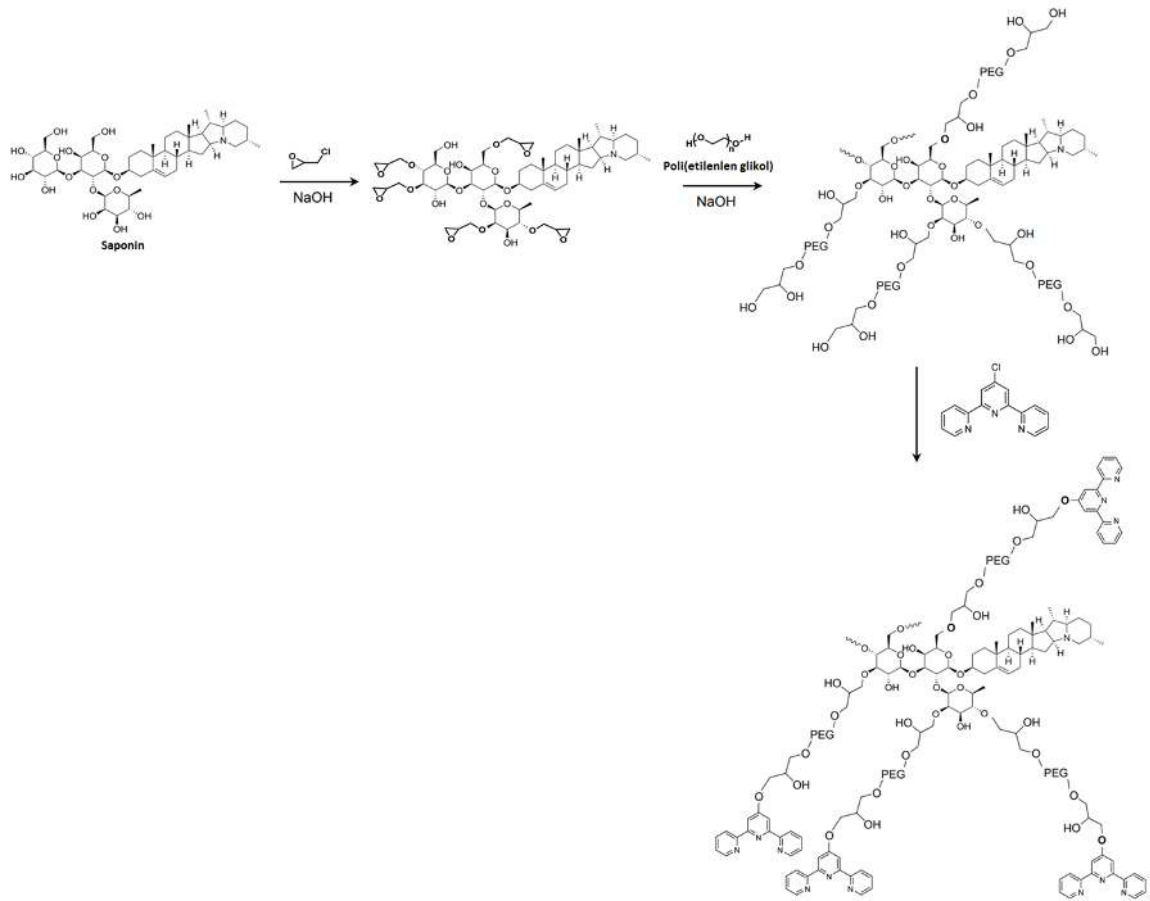
yapısına β -siklodekstrin üniteleri eklendi. Deneysel olarak çizelge 3.4 te verilen oranlarda β -siklodekstrin ve saponin 50 mL'lik Schelenk içerisine alındı. THF/DMF (9.1) oranında çözüldü. Elde edilen homojen çözeltiye epoksi fonksiyonel PEG-2000 yapısı eklendi. İki saat 50°C de reflüks edildi. Daha sonra çözelti pH değeri yaklaşık 12 olacak şekilde 0,1 M NaOH eklendi. Üç saat 90 °C de reflüks edildikten sonra oluşan hidrojel yapısı dekante edilerek vakumlandı. Diyaliz yöntemiyle saflaştırıldıktan sonra vakum etüvünde kurutuldu. Hidrojel yapısı FTIR ve elementel analiz ile doğrulandıktan sonra termal özellikleri TGA analizi ile gerçekleştirildi.

Çizelge 3.4: Saponin ve β -Siklodekstrin temelli hidrojel sentez parametreleri

Poliüretan yapı	PEG-DGE	Saponin	β -Siklodekstrin
S-CD-10	50	40	10
S-CD-20	50	30	20
S-CD-30	50	20	30

3.9 Saponin ve Terpiridin Temelli Hidrojellerin Sentezi

Çalışma kapsamında kendi kendini onarabilen hidrojel yapıları sentezlendi. Bu sentezler sırasında öncelikle saponin ve PEG temelli yüzey yapısında OH grupları bulunduran hidrojel yapısı elde edildi (Şekil 3.6).



Şekil 3.6 : Saponin ve terpiridin temelli hidrojellerin sentezi.

Daha sonra bu yapı üzerine terpiridin üniteleri bağlanarak uyarı-cevap özellikli bir hidrojel yapısı elde edildi. Deneysel olarak bu hidrojel yapısının sentezi için öncelikle epoksi fonksiyonel saponin yapısı elde edildi ve bu yapı üzerine PEG-2000 grupları eklenerek THF içerisinde çözüldü. Homojen solüsyon 0,1 M NaOH ile pH 10 olacak şekilde iki saat reflüks edildi. Elde edilen yapı vakumlanarak ayrıldı ve diyaliz yöntemiyle saflaştırıldı. Elde edilen hidrojel yapısı kobalt, nikel ve çinko iyonları ile uyarı cevap özellikleri verip vermediği belirlendi.

3.10 Saponin Temelli Hidrojel Yapılarının Şişme Davranışlarının İncelenmesi

Çalışma kapsamında, hidrojel matrislerinin su emiciliğini ve hidrofilik karakterini belirlemek için, elde edilen hidrojel yapıların şişme dereceleri belirlendi. bu işlem için Önceden ağırlıkları tartılan kurutulmuş hidrojel yapılar 20 mL'lik deney tüpüne yerleştirildi ve 10 mL distile su eklendi. Bu şekilde her bir hidrojel numunesi için farklı sürelerde tartılmak üzere 9 örnek hazırlandı. Şişme işlemi farklı zaman (0, 5, 10, 20, 30,

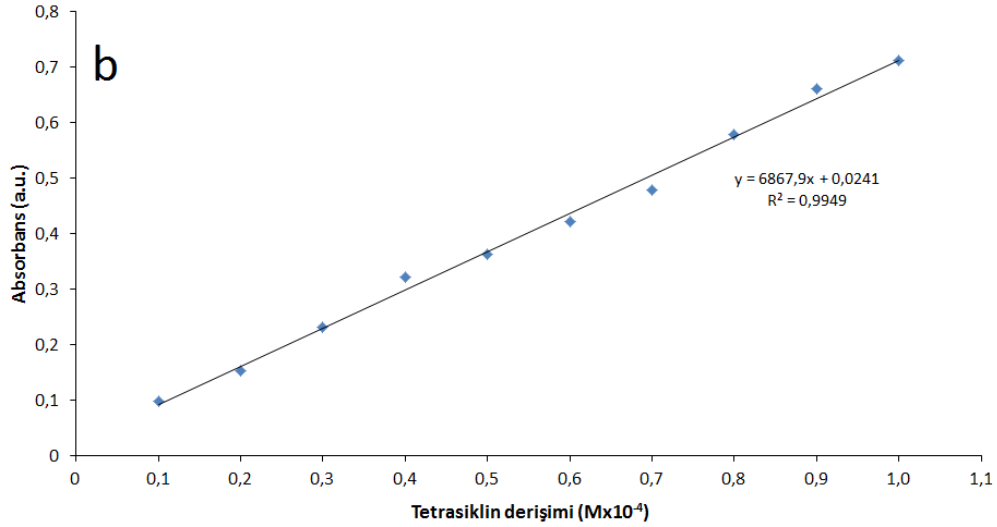
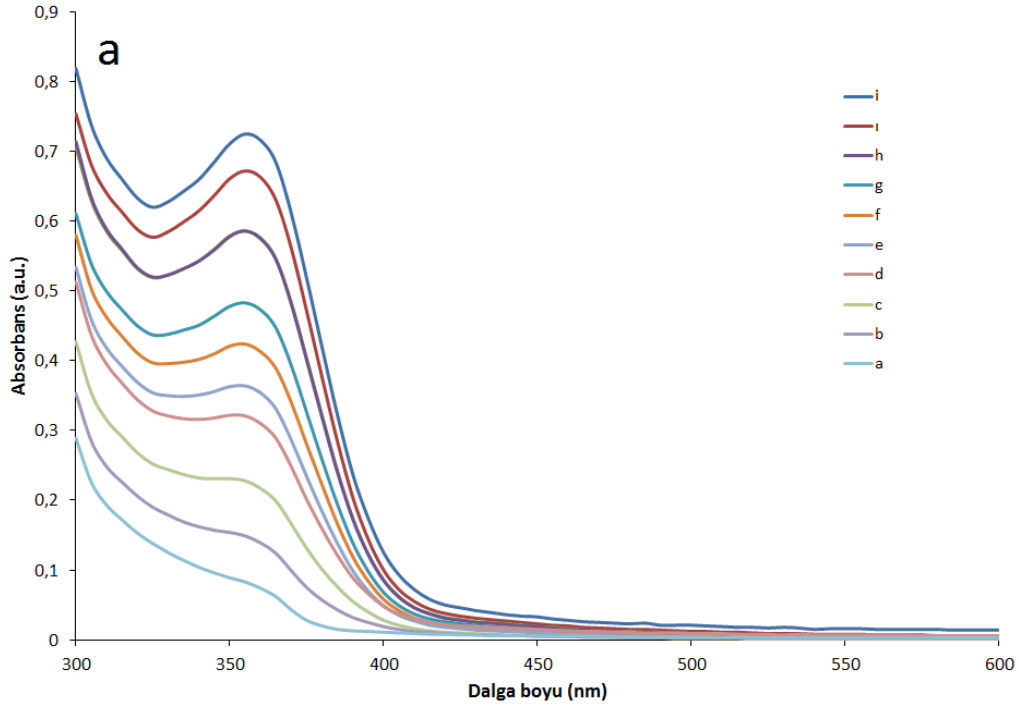
60, 90, 120 ve 240 dakika) aralıklarında durdurularak hidrojel yapıları su içerisinde çıkarıldı. Şişmiş jelin yüzeyinden fazla suyu çıkarmak için bir filtre kağıdıyla silindi ve hemen tartıldı. Kuru hidrojel tartımına karşın şişmiş hidrojel tartımları dikkate alınarak elde edilen şişme yüzdeleri zamana bağlı olarak grafiğe alındı. Su alımının yüzdesi (Şişme derecesi) aşağıdaki denklem (1) ile hesaplanabilir:

$$\text{Şişme oranı (\%)} = (W_s - W_d) / W_d \times 100, \quad (1)$$

Burada W_s ve W_d sırasıyla şişmiş saponin temelli hidrojelinin ağırlığı ve kurutulmuş saponin temelli hidrojelinin ağırlığıdır. Hidrojellerin ilaç taşıma ve salım etkinliğinde şişme oranları oldukça önem arzeder. Şişme miktarındaki değişim polimerin taşıyacağı ilaç miktarını etkiler. Bu nedenle çalışmada sabit epoksi fonksiyonel PEG-2000 yanında artan oranlarda yardımcı monomer kullanılarak saponin miktarı azaltıldı ve hidrojel yapıları hazırlanarak yapıdaki saponin miktarına bağlı olarak şişme oranları belirlendi. bu nedenle çalışmada hazırlanan her bir hidrojelin şişme oranları belirlenerek zamana bağlı olarak grafiksel değişimi verildi.

3.11 Saponin Temelli Hidrojel Yapılarının İlaç Salım Özelliklerinin İncelenmesi

Çalışma kapsamında saponin ve epoksi fonksiyonel PEG monomerleri yanında yardımcı monomer olarak kitosan, nişasta, α -selüloz ve β -siklodekstrin monomerleri kullanılarak dört farklı yapıda hidrojel sentezi gerçekleştirildi. Hidrojel sentezlerinde monomer ve yardımcı monomer oranları değiştirilerek 12 farklı yapıda hidrojel yapısı sağlandı. Bu sentezler sonrasında elde edilen yapıların temel karakterizasyonu FTIR, elementel analiz ve X-ray spektroskopisi ile gerçekleştirildi. Bu analizler sonrasında elementel analizlerde teorik değerlere daha yakın olan, FTIR pikleri daha uygun olarak gözlenen ve SEM analizlerinde daha fazla hidrojel görünümüne sahip olan yapılar optimum olarak değerlendirildi. Bu nedenle hedeflenen hidrojel yapısına en uygun formda hazırlanan %30 yardımcı monomer içeren yapılar optimum olarak belirlendi ve bu yapılara ilaç yüklemesi yapılarak salım özellikleri incelendi. Kitosan, nişasta, α -selüloz ve β -siklodekstrin monomerleri kullanılarak hazırlanmış olan her gruptan bir yapı optimum olarak tespit edildi. Her dört grupta %30 yardımcı monomer içeren S-Cit-30, S-Sta-30, S-Cel-30 ve S-CD-30 yapıları ilaç yüklemesi için ideal yapı ve morfoloji göstermiştir.



Şekil 3.7 : Standart tetrasiklin solüsyonlarının UV spektrumları (a) ve tetrasiklin için kalibrasyon eğrisi (b), (a: $0,1 \cdot 10^{-4} \text{M}$; b: $0,2 \cdot 10^{-4} \text{M}$; c: $0,3 \cdot 10^{-4} \text{M}$; d: $0,4 \cdot 10^{-4} \text{M}$; e: $0,5 \cdot 10^{-4} \text{M}$; f: $0,6 \cdot 10^{-4} \text{M}$; g: $0,7 \cdot 10^{-4} \text{M}$; h: $0,8 \cdot 10^{-4} \text{M}$; i: $0,9 \cdot 10^{-4} \text{M}$; j: $1,0 \cdot 10^{-4} \text{M}$)

Hidrojel yapılarından anti-bakteriyel bir yapı elde edebilmek için tetrasiklin katkılanması gerçekleştirilmiştir. Tetrasiklin yüklenmesi için diyaliz tüpü modeli uygulandı. Bu uygulamada öncelikle 0,5g liyofilize edilmiş hidrojel yapısı bir diyaliz membranına konuldu ve iki tarafından klipslenerek kapatıldı. Daha sonra 0,01M tetrasiklin

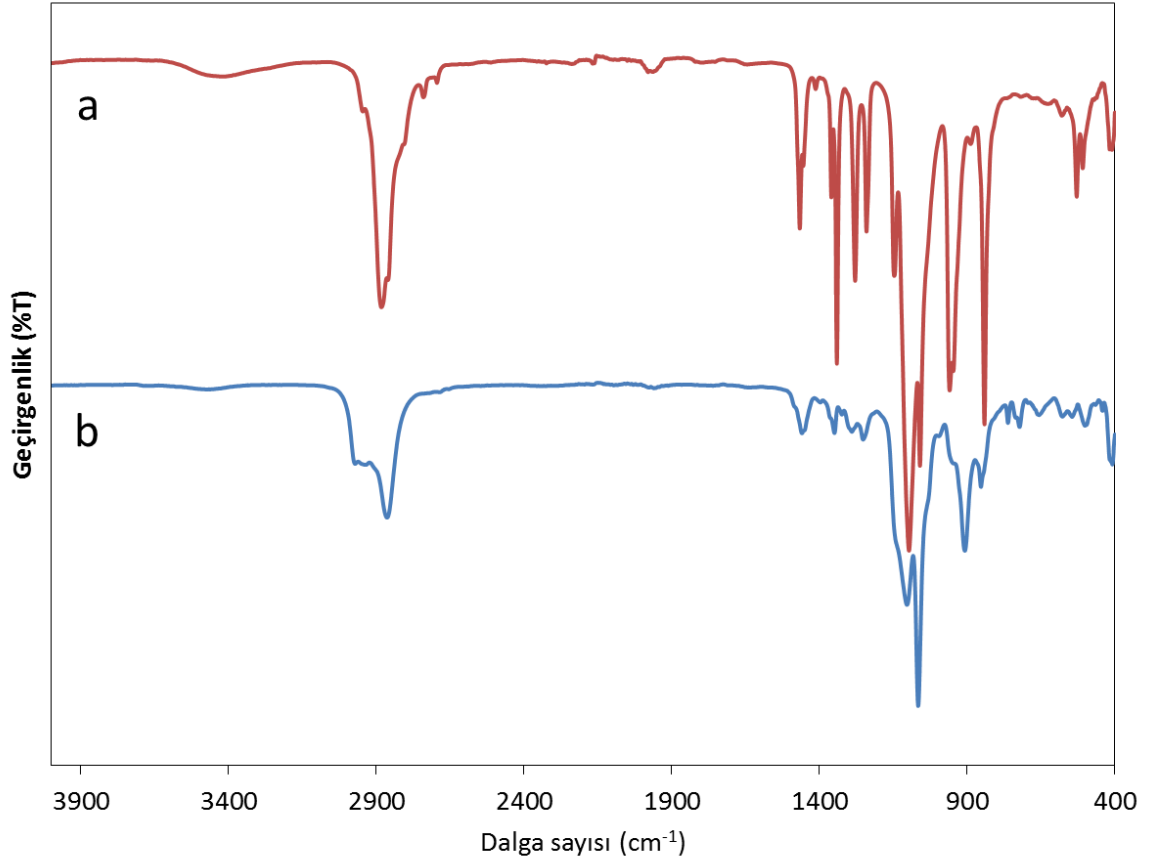
solüsyonuna bırakılarak 24 saat ilaç yükleme işlemi gerçekleştirildi. Daha sonra hidrojel yapıları 200 mL saf su bulunduran beherlere alınarak 30 saat süresince zamana bağlı olarak örnek alındı ve UV spektrofotometresinde alınan örnekler analizlendi. Zamana bağlı olarak alınan örneklerin tetrasiklin konsantrasyonunun ölçümünde UV-spektrofotometrik ölçümler gerçekleştirildi. Ölçümlerden önce tetrasiklinin maksimum absorpsiyon gösterdiği dalga boyunun belirlenmesinde $1,0 \cdot 10^{-4} \text{M}$ olarak hazırlanmış tetrasiklinin kontrollü seyreltilmesi ile 11 farklı derişimde çözelti hazırlandı. Bu çözeltilerin UV analizi için, 300 nm ve 700 nm dalga boyu aralığında UV spektrumu alındı ve bu spektruma göre tetrasiklinin için maksimum absorpsiyon değeri 350 nm olarak belirlendi. 11 farklı konsantrasyondaki standart solüsyonların UV spektrumları ve 350 nm’de okunan absorbans değerlerinden oluşturulan kalibrasyon Şekil 3.7’de verilmiştir. İlaç salımı sonucunda, zamana bağlı olarak elde edilen çözeltilerin tetrasiklin derişimleri 350 nm’deki pikin şiddetine göre belirlendi. İlaç salım deneyleri üç tekrarlı olarak yapıldı ve sonuçlar ortalama değer $\pm$ standart sapma olarak hesaplandı.

4. BULGULAR VE DEĞERLENDİRME

Tez kapsamında özellikle biyomedikal uygulamalarda ve ilaç salım sistemlerinde kullanım potansiyeli bulunan poliyeter yapılı saponin temelli hidrojel sentezlendi. Sentezler kapsamında iki temel grup dahilinde toplam 14 farklı hidrojel yapısı geliştirildi. Birinci grup sentezlerde saponin ve PEG üniteleri yanında kitosan, nişasta, α -selüloz ve β -siklodekstrin gibi yardımcı monomerik ünitelerde kullanılarak 12 farklı hidrojel yapısı elde edildi. İkinci grup sentezlerde ise saponin ve PEG ünitelerinden elde edilen hidrojel yapısına terpiridin grupları da dahil edilerek uyarı-cevap özellikli hidrojel yapılarına ulaşıldı. Elde edilen tüm hidrojel yapıları öncelikle kimyasal yapısı yönünden FTIR ve elementel analizi ile karakterize edildi. Kimyasal yapıları uygun olan türler SEM ve optik mikroskop analizleri ile morfolojik olarak değerlendirildi. Elde edilen hidrojel yapıları bir biyomateryal olarak hedeflendiği için steril edilebilir olmalı ve belirli derecede sterilizasyon işlemine dayanabilmelidir. Bu nedenle saponin temelli hidrojellerin termal özellikleri TGA analizleri ile incelendi.

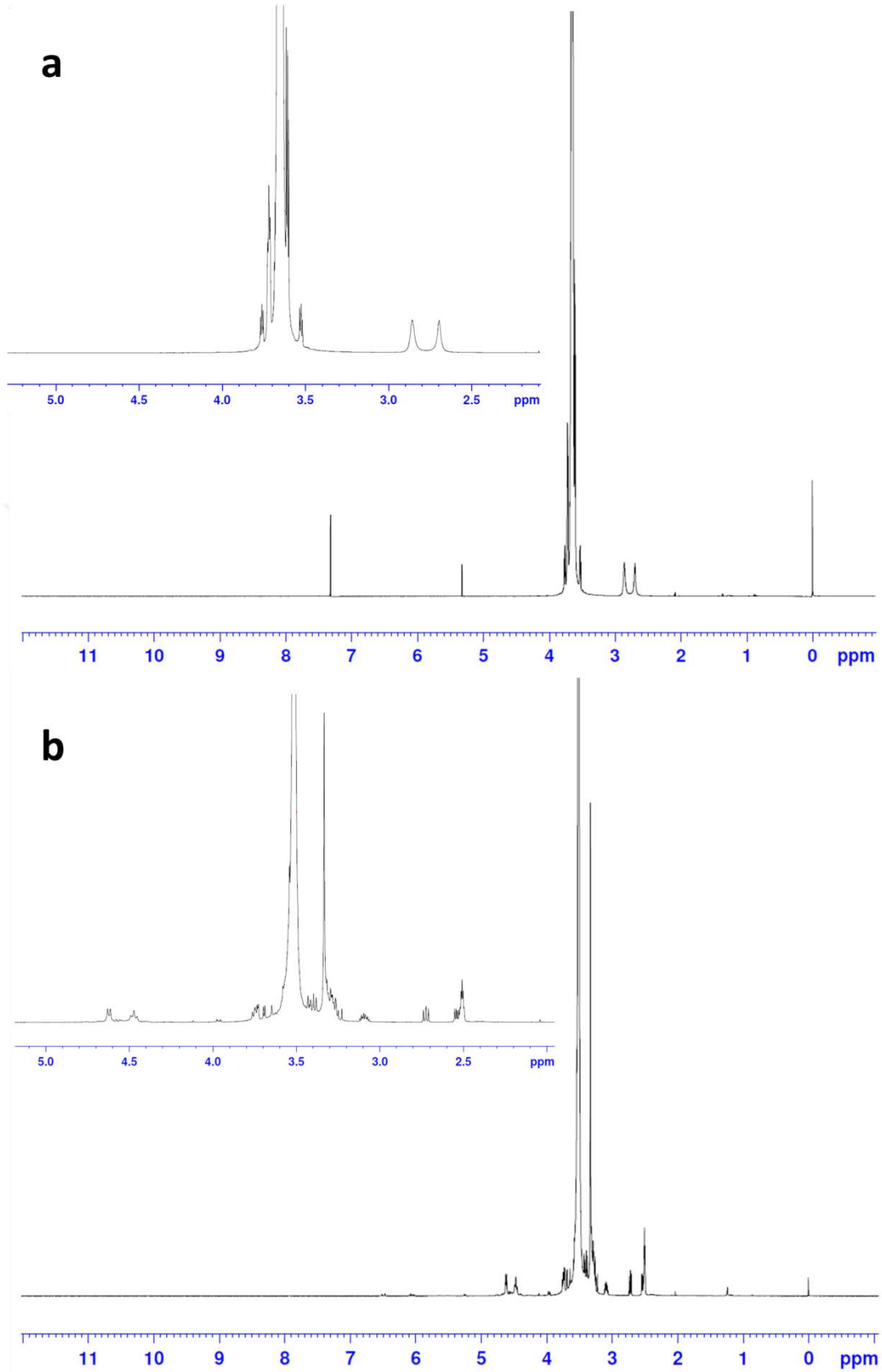
4.1 Epoksi Fonksiyonel PEG-2000 yapısının karakterizasyonu

Çalışma kapsamında hidrojel yapılarının oluşturulması için esnek zincir uzatıcılarına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle PEG-2000 üniteleri kullanıldı. Öncelikle PEG-2000 ünitelerine uç gruplar üzerinden etilen glikol bağlandı. Birim PEG ünitesi başına iki birim EPH kullanılarak epoksi fonksiyonel PEG yapıları elde edildi. Elde edilen epoksi fonksiyonel PEG yapılarının FTIR spektrumları Şekil 4.1’ de verildi. Bu spektrumlara göre saf PEG yapısında özellikle 1000 - 1100 cm^{-1} aralığında geniş ve net bir C-O-C eterik gerilme titreşimi görülmektedir. Uç gruplarda bulunan OH yapılarının hidrojen bağı gerilme titreşimi 3000 cm^{-1} - 3600 cm^{-1} aralığında geniş bir bant piki vermektedir. PEG üniteleri ana iskeletine ait CH_2 grupları C-H gerilme piki 2850-2960 cm^{-1} de görülmektedir. Bu yapılar epoksi üniteleri dahil olduğunda OH gruplarından kaynaklı olan pikler spektrumdan uzaklaşmaktadır. Ayrıca epoksi ünitelerinden kaynaklı olarak 970 cm^{-1} , 925 cm^{-1} , 913 cm^{-1} de epoksi ünitelerinin halka pikleri yapıya dahil olmaktadır. Bu piklerin varlığı istenilen PEG epoksi yapısının oluştuğunu doğrulamaktadır.

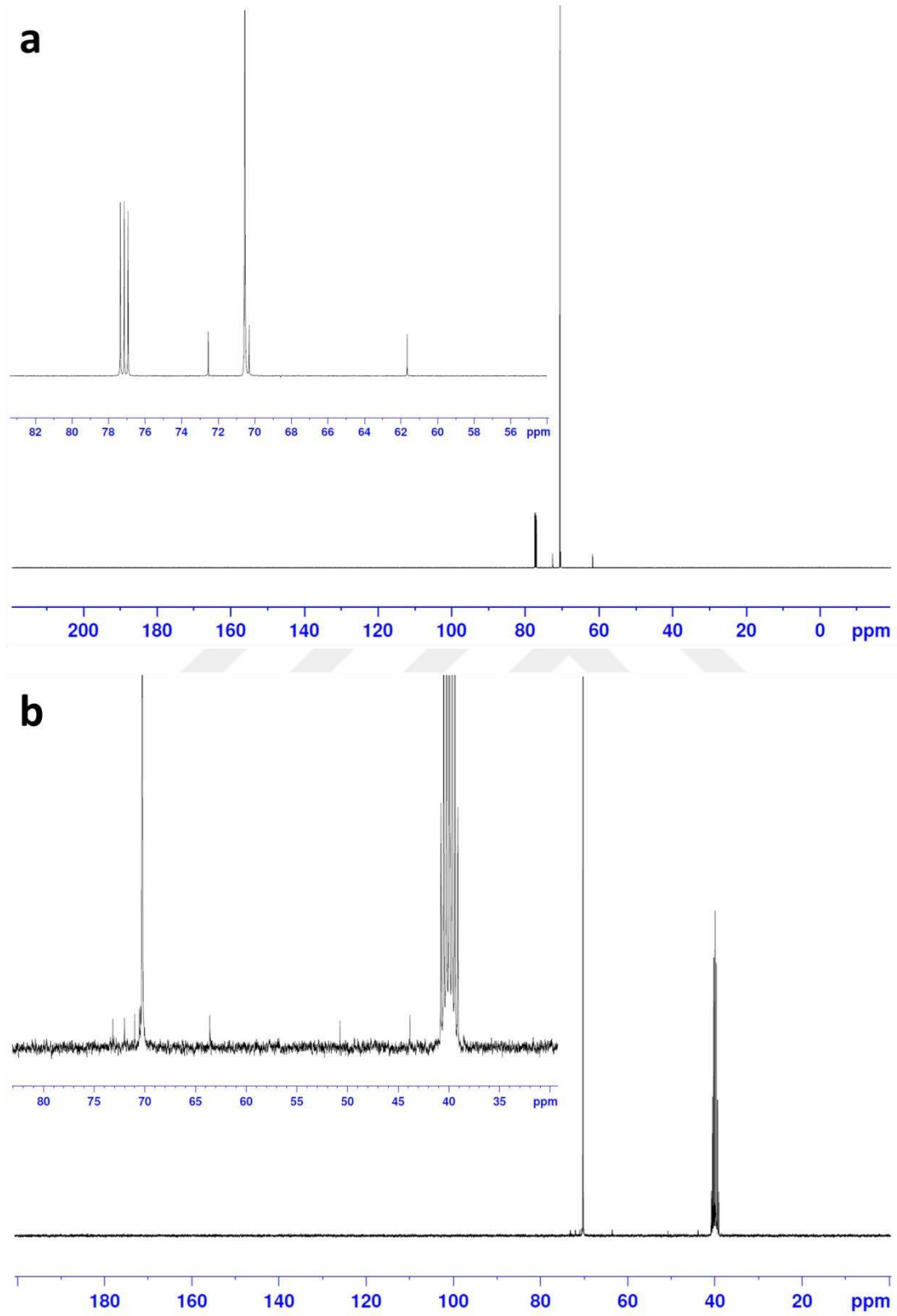


Şekil 4.1 : PEG-2000 (a) ve Epoksi modifiye PEG-2000 (b) yapılarının FTIR spektrumları

Çalışmada hedeflenen PEG epoksi yapısının ayrıca ^{13}C -NMR ve ^1H -NMR spektrumlarıylada doğrulandı. Bu NMR spektrumlarında ^1H -NMR spektrumu Şekil 4.2' de verildi. Bu spektrumda 1.30 ppm ve 1.60 ppm civarında görülen pikler PEG yapısından kaynaklı hidrojen pikleridir. Yapıda $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ bağlarından kaynaklanmaktadır. Bu yapı üzerine epoksi üniteleri bağlandıktan sonra spektrum yapısı daha karmaşık olmakta 2,18 - 2,60 ppm de epoksi pikleri net olarak görülmektedir. Elde edilen yapı ^{13}C -NMR larıylada doğrulandı. Elde edilen ^{13}C -NMR pikleri Şekil 4.3' te verildi. Bu spektrum üerindede epoksi gruplarından kaynaklı olan pikler özellikle 70 ppm, 72 ppm ve 74 ppm civarında belirgin olarak görülmektedir. Bu piklerin varlığı yapıya bir epoksi ünitesinin dahil olduğunu ispatlamaktadır.



Şekil 4.2 : PEG-2000 (a) ve Eopksi modifiye PEG-2000 (b) yapılarının ^1H -NMR spektrumları.



Şekil 4.3 : PEG-2000 (a) ve Eopksi modifiye PEG-2000 (b) yapılarının ^{13}C -NMR spektrumları.

4.2 Saponin ve Kitosan Temelli Hidrojel Yapılarının Karakterizasyonu

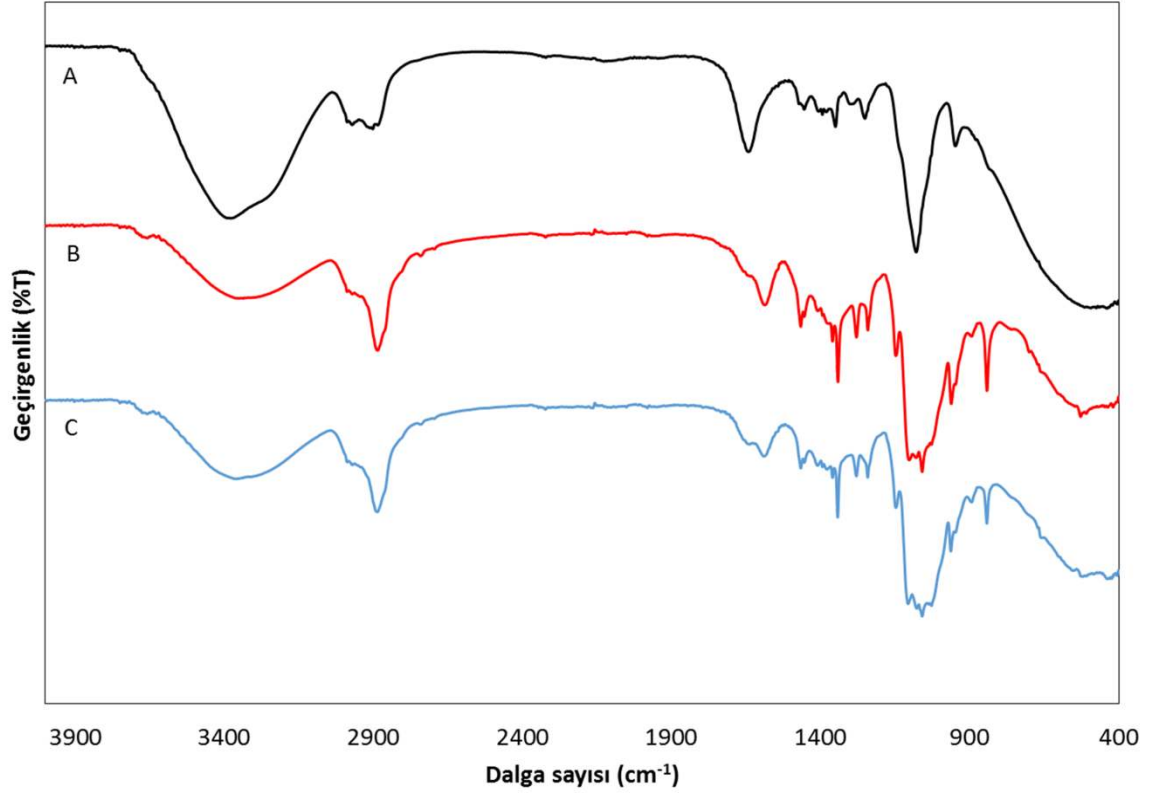
Kitosan, amin grupları bulunduran önemli bir aminopolisakkarittir. Çalışma kapsamında kitosan grupları kullanılarak -OH üniteleri üzerinden polieter yapılı saponin temelli hidrojeller sentezlendi. Özellikle pH responsif ilaçları salım sistemlerinde pH'ın amin grupları üzerindeki etkisi kullanılarak ilaç salım çalışmaları gerçekleştirilmektedir. Bu açıdanda önem taşıyan amin fonksiyonel ilaç yapıları çalışma kapsamında hazırlandı. Yapısal özellikleri öncelikle elementel analiz ile doğrulandı. Elde edilen elementel analiz sonucuna göre teorik veriler ile deneysel veriler birbirlerine uyumlu olarak görüldü. Bunun en önemli nedeni kitosan birim hücrelerinde üç temel -OH grubunun bulunması ve bu nedenle sistemin aşırı dallanmaya olan eğiliminin az olmasıdır.

Çizelge 4.1 : Saponin ve kitosan temelli hidrojel yapılarının elementel analiz sonuçları

Poliüretan yapı		%C	%H	%N
S-Cit-10	Teorik	53,80	8,94	0,79
	Deneysel	50,04	7,65	0,74
S-Cit-20	Teorik	53,72	8,93	0,92
	Deneysel	58,43	8,01	0,95
S-Cit-30	Teorik	53,64	8,92	1,05
	Deneysel	50,15	8,69	1,58

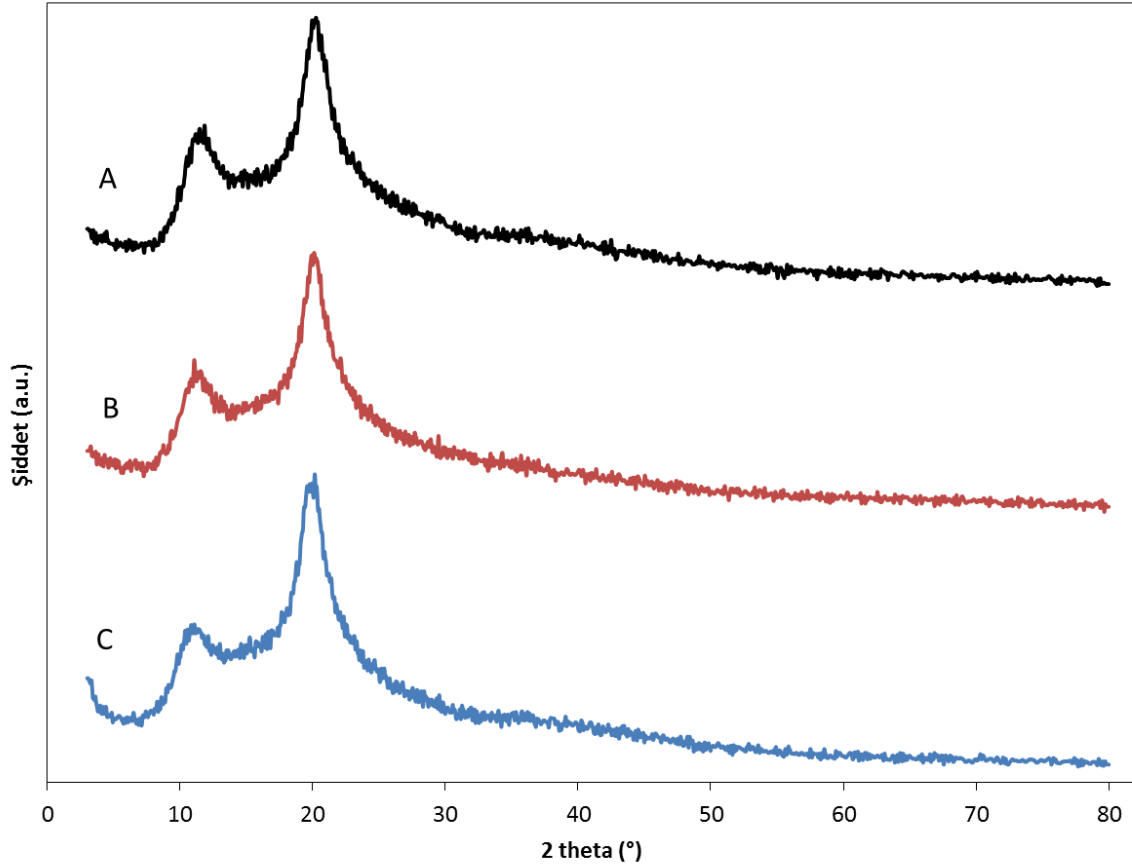
Elde edilen hidrojelin kimyasal yapılarının doğrulanması için FTIR analizleri gerçekleştirildi. Elde edilen FTIR analizleri Şekil 4.4'te verilmiştir. Bu analizlere göre elde edilen polieter yapılarında $3000-3650\text{ cm}^{-1}$ aralığında oldukça geniş bir -OH bandı görülmektedir. $2800-2950\text{ cm}^{-1}$ alifatik C H gruplarına ait metil grubu ($\text{CH}_3\text{-CH}$) titreşimi görülmektedir. 1650 cm^{-1} C-O piki 1350 cm^{-1} 'de C-C anazincir iskelet piki 1260 cm^{-1} 'de C-O gerilme titreşimi yaklaşık 1100 cm^{-1} 'de ise (C-O-C) eterik gerilme titreşimi görülmektedir. Bu piklere ek olarak 954 cm^{-1} ve 843 cm^{-1} de sırasıyla C-H gerilme ve C-H düzlem dışı eğilme pikleri görülmektedir. Tüm bu piklerin varlığı istenilen saponin temelli hidrojel yapısını doğrulamaktadır. Çalışmada kitosan miktar artırıldıkça OH pikinin şiddeti düşmekte ayrıca kitosan yapısından kaynaklı 1435 cm^{-1} deki amin piki (CN)

şiddetlenmektedir. Kitosan miktarındaki artışla çapraz bağlanma oranı artacağından 1000-1100 cm^{-1} arasında eterik gerilme piki bir bağ formasyonuna dönüşmektedir.



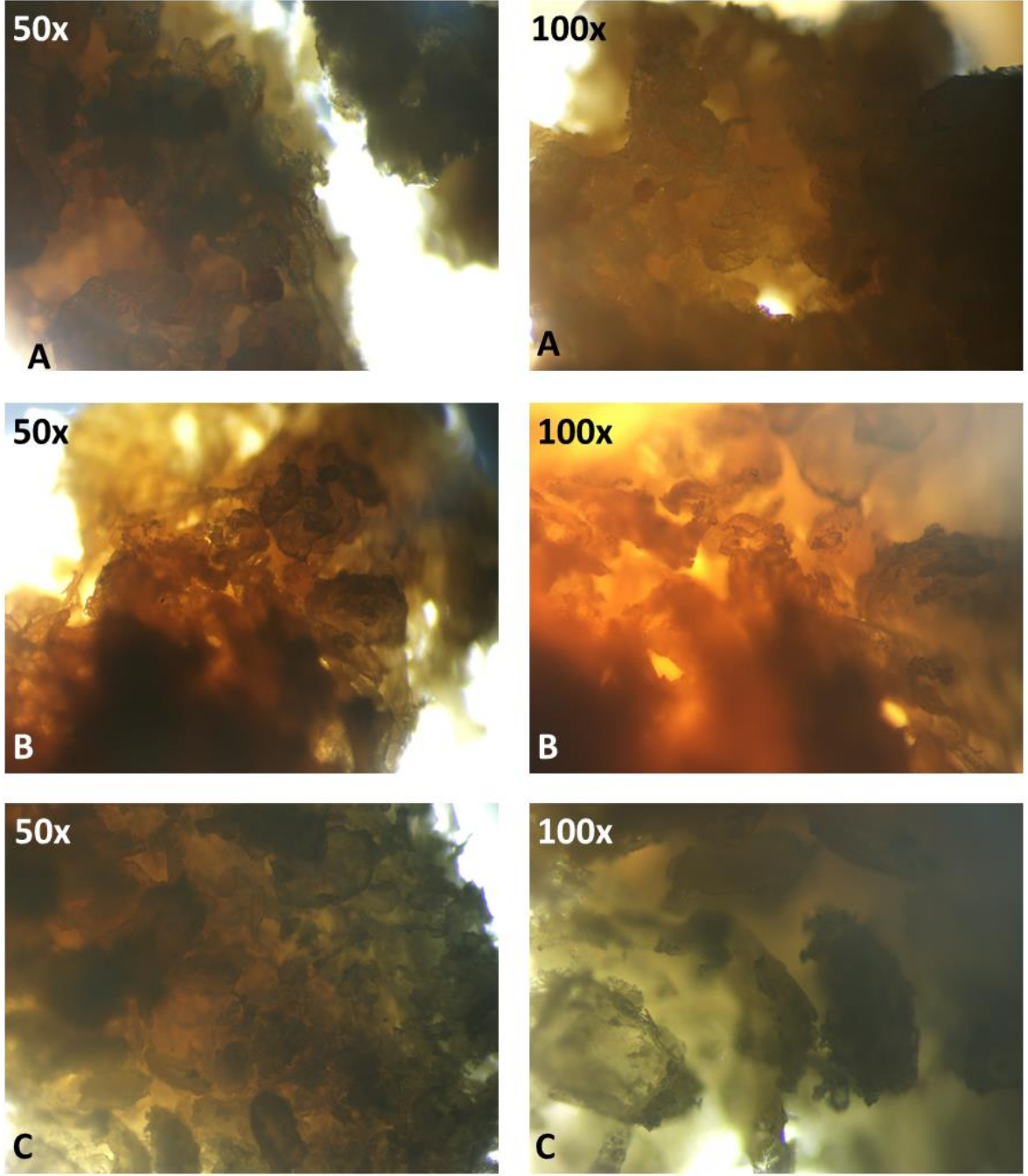
Şekil 4.4 : Saponin ve kitosan temelli hidrojel yapılarının FTIR spektrumları. (S-Cit-10: A, S-Cit-20: B ve S-Cit-30: C)

Şekil 4.4'teki FTIR spektrumları istenilen yapının oluştuğunu doğrulamaktadır. Elde edilen hidrojel yapılarında kitosan miktarına bağlı olarak yapıların kristalite düzeylerindeki değişim X-ray spektrumları ile incelendi ve şekil 4.5 te verildi. %10, %20 ve %30 olmak üzere her üç yapıda da belirgin pikler görülmektedir. Özellikle yaklaşık 12° theta ve 21° theta civarında yapıdaki kitosandan kaynaklı pikler açıkça görülmektedir. Bunlar kitosan yapısına ait kristal-1 ve kristal-2 pikleri olup kitosan kümelerindeki yoğun kristalin bölgeleri temsil etmektedir (Dey ve diğerleri, 2016). Elde edilen hidrojel yapılarındaki kitosan miktarı arttıkça kitosan yapısından kaynaklı pikler küçülmeğe ve görüntü daha amorf bir hal almaktadır. Bunun nedeni kitosan yapısındaki bağlanma miktarına bağlı olarak hidrojel oluşum oranı artmakta üç boyutlu bir amorf kütle ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle kitosan miktarı arttıkça hidrojel daha amorf bir karakter kazanmaktadır.



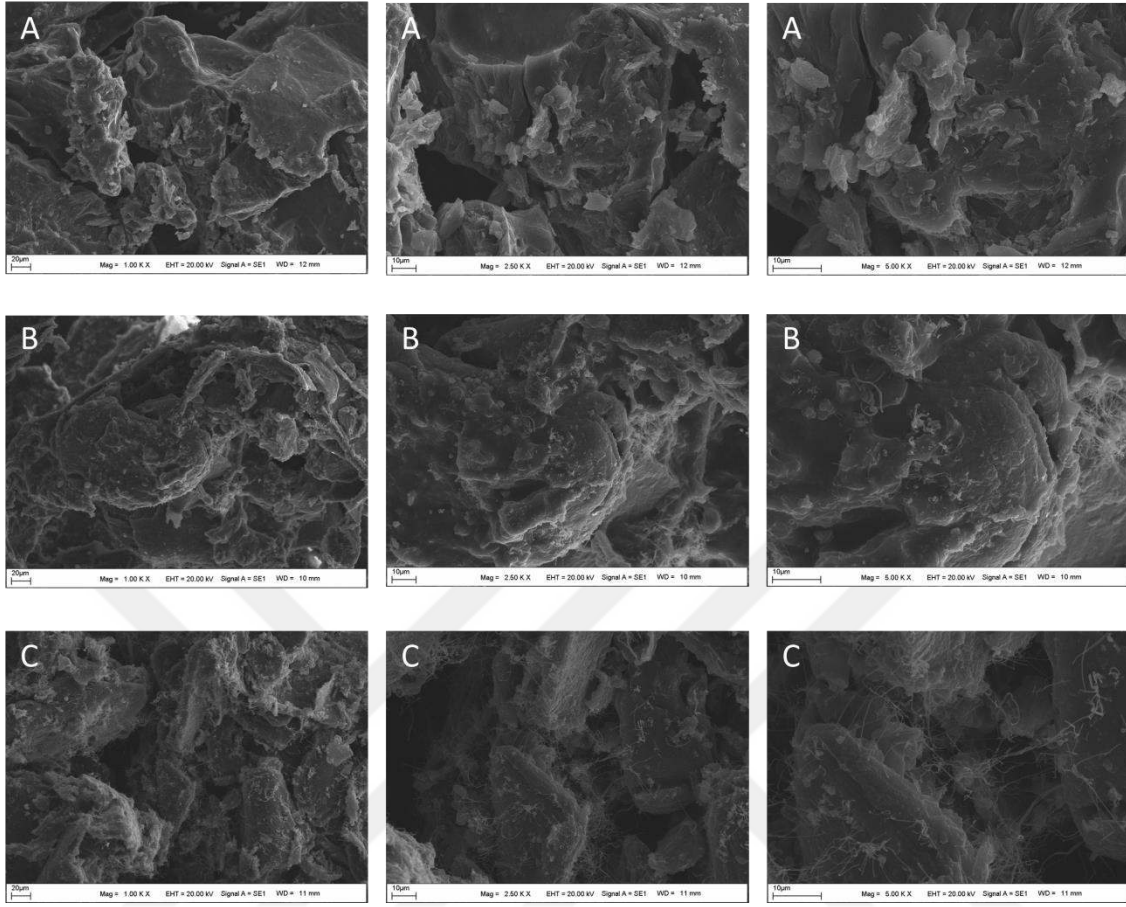
Şekil 4.5 : Saponin ve kitosan temelli hidrojel yapılarının XRD spektrumları. (S-Cit-10: A, S-Cit-20: B ve S-Cit-30: C)

Elde edilen bu hidrojel yapılarının morfolojik özellikleri incelemek amacıyla materyalların optik mikroskop görüntüleri alındı. Elde edilen optik mikroskop görüntülerinde yapı üzerindeki gözeneklilik özellikle düşük büyütmelerde çok net olarak belli olmaktadır. Yüksek büyütmelere gidildikçe hidrojel bölgelerindeki yapı artmakta ve yapının jel görünümü dahada belirginleşmektedir.



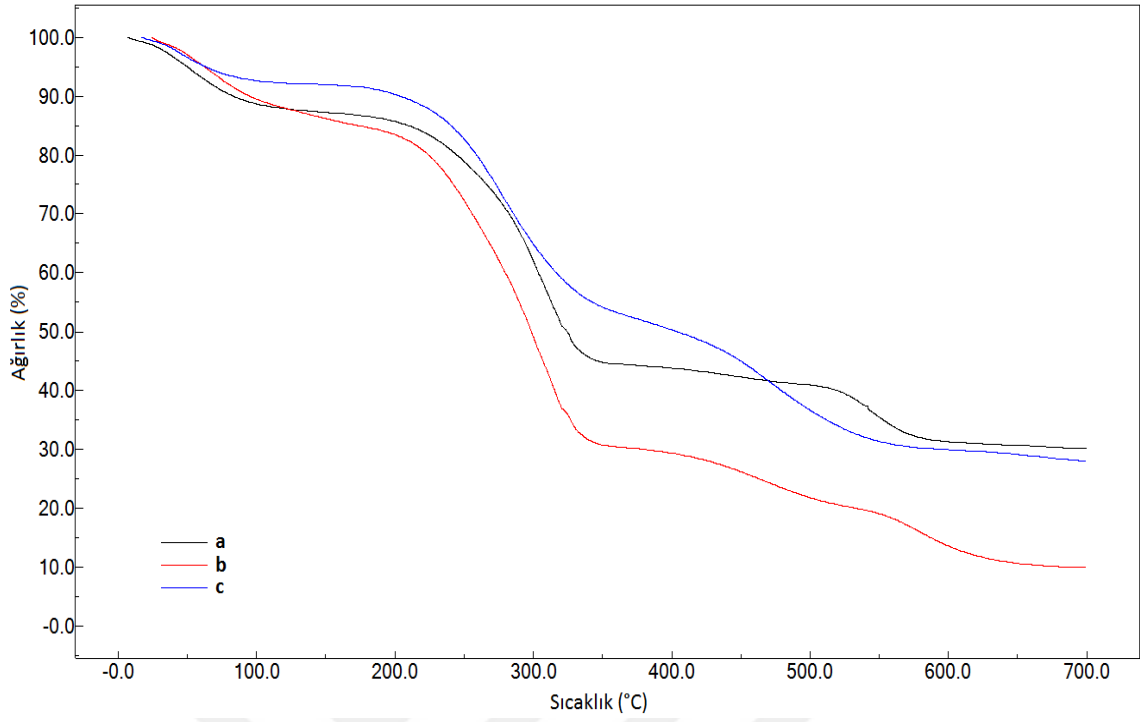
Şekil 4.6 : Saponin ve kitosan temelli hidrojel yapılarının optik mikroskop görüntüleri(S-Cit-10: A, S-Cit-20: B ve S-Cit-30: C)

Şekil 4.6 daki 50 x ve 100 x büyütmelerde istenilen hidrojel yapısının elde edildiği net olarak görülmektedir. Şekil 4.7 de ise saponin ve kitosan temelli hidrojel yapılarının SEM görüntüleri görülmektedir. Üç farklı hidrojel yapısında 1000x , 5000x ve 10000x deki görüntüleri oldukça pürüzlü ve kalitelidir. Düşük büyütmelerde fraktal yapı daha net olarak görülmekte olup istenilen hidrojel morfolojisini doğrulamaktadır.

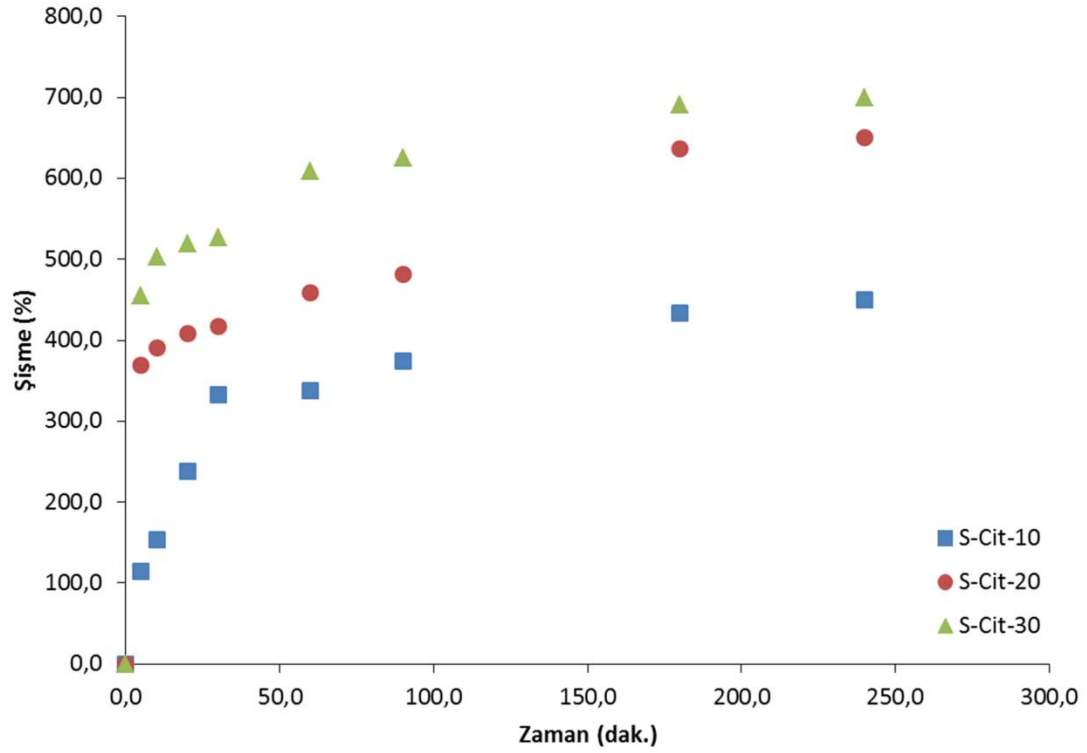


Şekil 4.7 : Saponin ve kitosan temelli hidrojel yapılarının SEM görüntüleri. (S-Cit-10: A, S-Cit-20: B ve S-Cit-30: C)

Biyomedikal amaçla kullanılacak her bir hidrojelden termal olarak sterilizasyonda oldukça önemlidir. Özellikle sterilizasyon sıcaklığı olan 120 °C civarında önemli bir kütle kaybının olmaması beklenir. Bu nedenle saponin ve kitosan temelli hidrojel yapılarının TGA analizleri yapıldı ve Şekil 4.8’ de verildi. Saponin ve kitosan temelli hidrojel yapılarının TGA termogramlarında 80-120 °C aralığında yapıdaki nemin uzaklaşmasından dolayı bir kütle kaybı görülmektedir. Özellikle 200 °C civarında çapraz bağlanma bölgelerinin kırılmasından kaynaklı bir kütle kaybı görülür. 300 °C civarında ise yumuşak bölgelerde termal degradasyon söz konusu olur. 300 °C – 400 °C aralığında ise hidrojel yapısının termal bozulması görülmektedir. Şekil 4.8’e göre kitosan temelli hidrojel yapıların termal kararlılıklarının yaklaşık olarak 198 °C olduğu ve saponin miktarı azaldıkça ve yapıdaki kitosan miktarı arttıkça termal bozunma başlangıç sıcaklığının arttığı, yapının daha kararlı bir yapı oluşturduğu görülmektedir.



Şekil 4.8 : Saponin ve kitosan temelli hidrojel yapılarının TGA termogramları. (S-Cit-10: a, S-Cit-20: b ve S-Cit-30: c)



Şekil 4.9 : Saponin ve kitosan temelli hidrojel yapılarının %Şişme-Zaman grafikleri.

Çalışmada elde edilen saponin ve kitosan temelli hidrojel yapılarının şişme değerleri farklı zaman aralıklarında % kütle artışı olarak belirlendi ve Şekil 4.9'da verildi. Bu grafiğe göre saponin oranına bağlı olarak S-Cit-10, S-Cit-20 ve S-Cit-30 hidrojellerde % şişme değeri sırası ile ~%400, ~%600 ve ~%650 olarak tespit edildi. Buradan hidrojel yapısındaki saponin miktarı azaldıkça hidrojelin şişme miktarının arttığı ve yapının daha hidroffilik bir özellik kazandığı sonucuna varılabilir. Ayrıca denge şişme değerlerine ulaşma açısından S-Cit-30 daha hızlı iken en yavaş denge şişme değerine ulaşan hidrojel yapısı S-Cit-10 hidrojelidir. Buradan saponin gruplarının denge şişme noktasına ulaşma hızını da etkilediği görülmektedir. Tüm bu veriler karakterizasyon dataları ile birlikte değerlendirildiği zaman S-Cit-30 yapısının bir hidrojel olarak daha optimum özellikler gösterdiği görülmektedir. Bu nedenle ilaç yükleme ve salım çalışmaları bu hidrojel yapısı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4.3 Saponin ve nişasta temelli hidrojel yapılarının karakterizasyonu

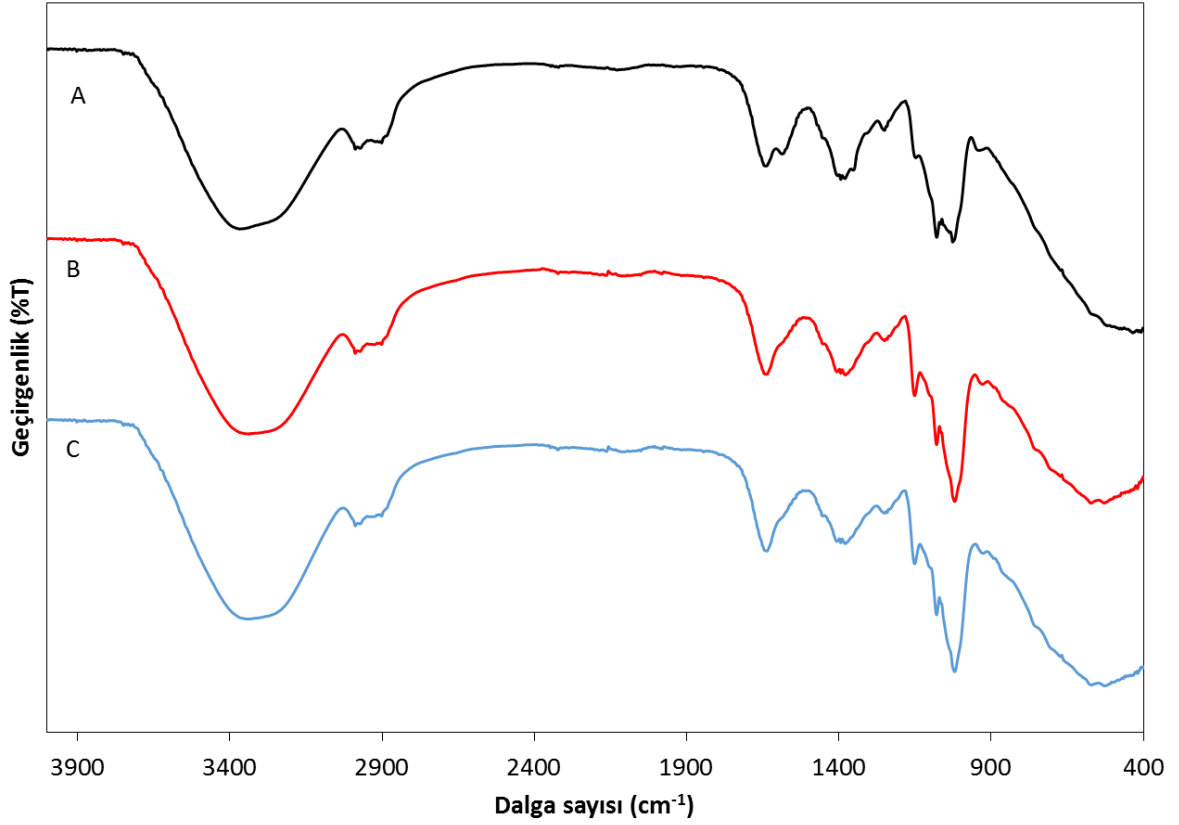
Saponin temelli hidrojellerin 2.grup yapıları olarak nişasta grupları kullanılarak hidrojel sistemleri hazırlandı. Bu yapılarda % 10, % 20 ve % 30 nişasta ünitesi artırılarak hidrojel morfolojisindeki ve fizikokimya özelliklerindeki değişiklikler incelendi.

Çizelge 4.2 : Saponin ve nişasta temelli hidrojel yapılarının elementel analiz sonuçları

Poliüretan yapı		%C	%H	%N
S-Sta-10	Teorik	53,95	8,97	0,53
	Deneysel	51,03	7,69	0,44
S-Sta-20	Teorik	54,00	8,98	0,40
	Deneysel	57,99	8,61	0,31
S-Sta-30	Teorik	54,06	8,99	0,26
	Deneysel	58,44	8,88	0,12

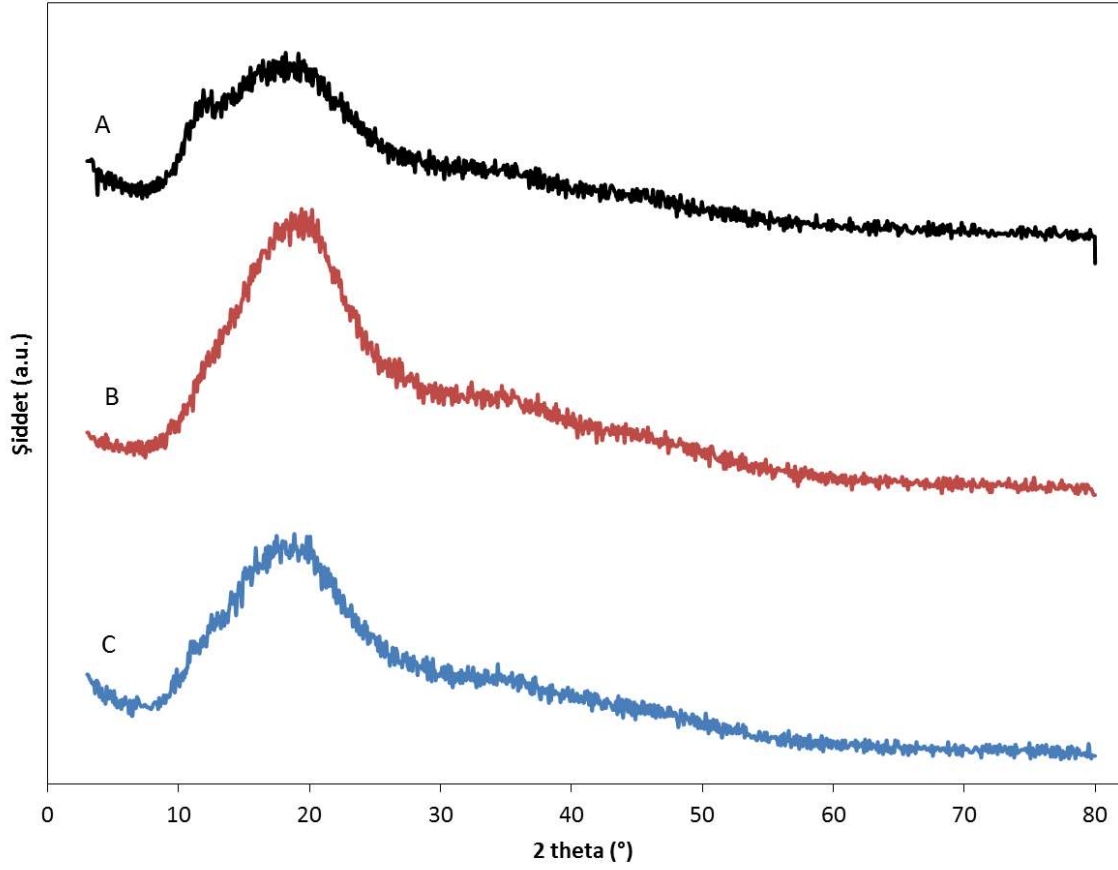
Elde edilen hidrojel yapıları öncelikle elementel analiz sonuçları ile kontrol edildi. Teorik karbon ve hidrojen değerleri deneysel bulgularla oldukça yakın olarak örtüşmektedir. Bu nedenle istenilen hidrojel yapılarına ulaşıldığı açıkça görülmektedir. Hidrojellerin kimyasal yapıları FTIR spektrumları ile kontrol edildi. Elde edilen IR spektrumları Şekil 4.10'da verildi. Elde edilen spektrum yapılarına göre özellikle 3000 cm^{-1} - 3600 cm^{-1} aralığında -OH gruplarından kaynaklı geniş hidrojen bağı pikleri net olarak

görülmektedir. Yine her üç hidrojel yapısında da C-O-C eterik gerilme titreşimleri 1000 cm^{-1} - 1100 cm^{-1} aralığında C-O gerilme titreşimleri de 1200 cm^{-1} civarında net olarak görülmektedir. 1360 cm^{-1} civarında C-C ve $2850\text{--}2950\text{ cm}^{-1}$ arasında alifatik C-H gerilme titreşimleri polisakkarit yapılarından kaynaklı olarak görülmektedir. Şekil 2.10'daki FTIR spektrumları yapıyı doğrular niteliktedir.



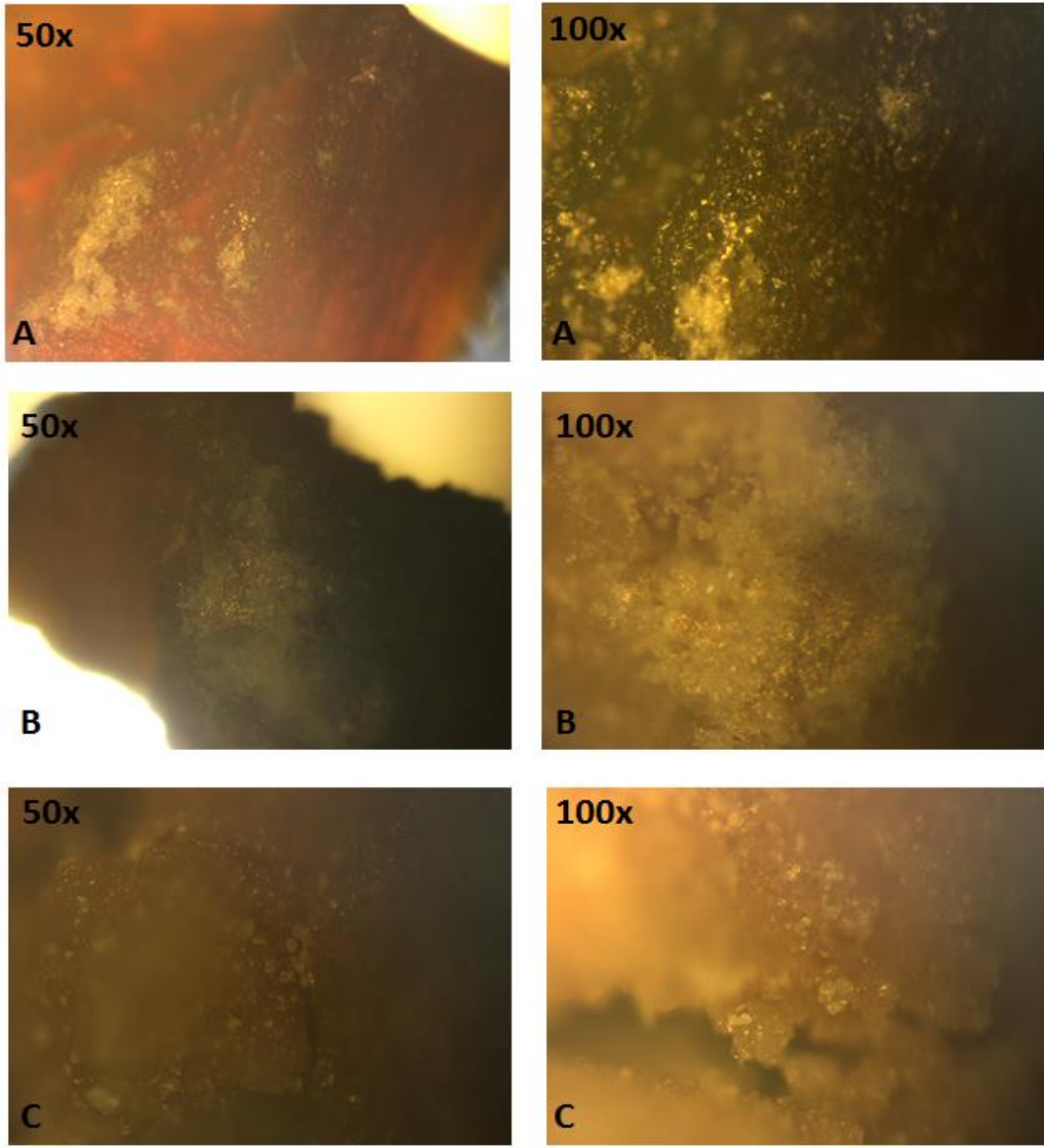
Şekil 4.10 : Saponin ve nişasta temelli hidrojel yapılarının FTIR spektrumları. (S-Sta-10: A, S-Sta-20: B ve S-Sta-30: C)

Elde edilen hidrojel yapılarının X-ray spektrumları ise Şekil 2.11'de verilmiştir. % 10 nişasta içeren yapıda 13° - 23° theta değerlerinde iki pik görülürken, % 20 ve % 30 nişasta görülen yapıda yapının daha amorf olduğu net olarak görülmektedir. Buradan S-Sta-20 ve S-Sya-30 yapılarının daha fazla çapraz bağlanma içerdiği ve daha amorf bir hidrojel yapısı oluşturduğu görülmektedir.



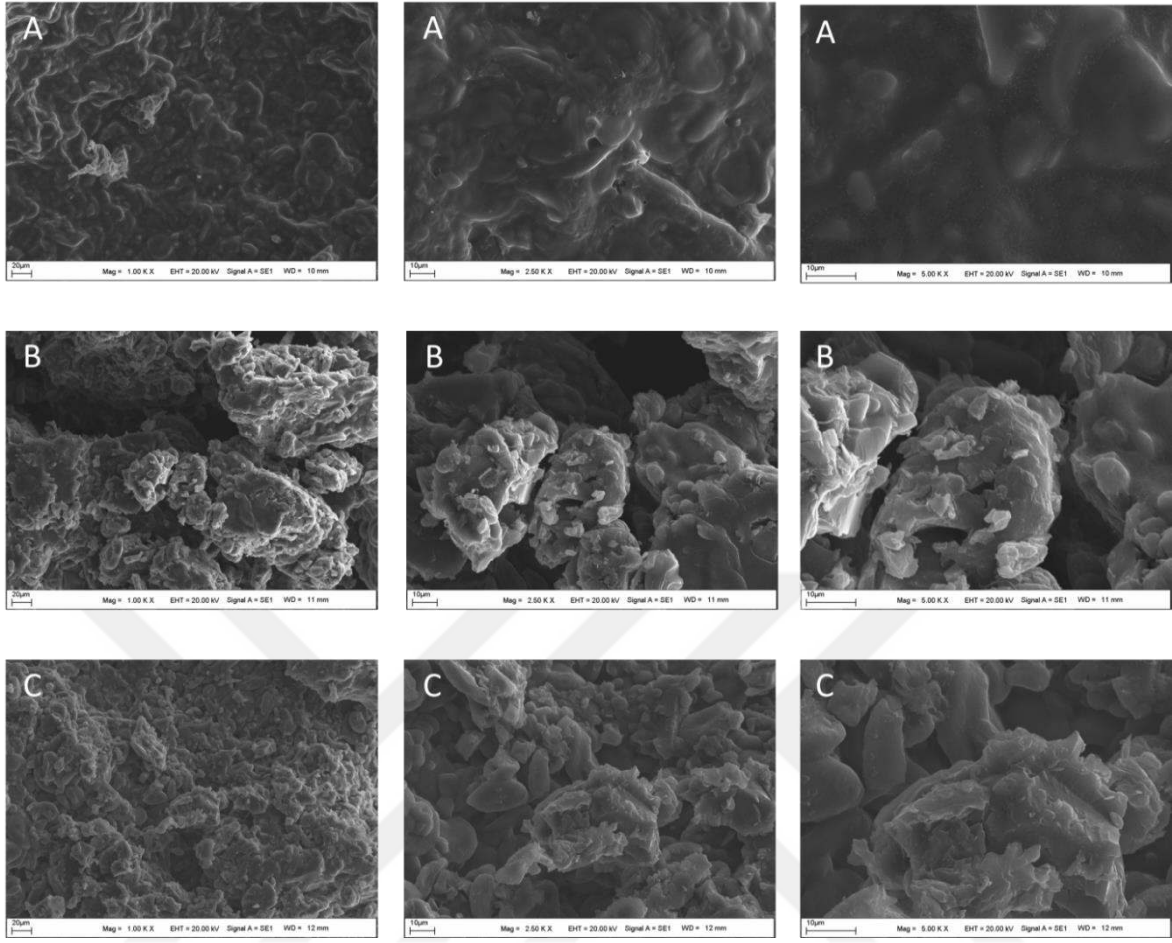
Şekil 4.11 : Saponin ve nişasta temelli hidrojel yapılarının X-ray spektrumları. (S-Sta-10: A, S-Sta-20: B ve S-Sta-30: C)

Nişasta miktarı arttıkça oluşan hidrojel yapısında amorf bir morfoloji sergilemektedir. Bu morfolojilerin detaylı görüntüleri Şekil 4.12’de verilen optik mikroskop görüntülerinde incelenmiştir. Bu görüntülerde yapının gözenek dağılımı homojen ve yaygın bir poroz yapı olarak görüldü. Daha detaylı morfolojik analiz için SEM analizleri gerçekleştirildi ve Şekil 4.13’de farklı büyütme ölçeklerinde olacak şekilde verildi. Bu SEM görüntülerinde hidrojel yapıları içerisinde herhangi bir safsızlık veya yabancı bir faz görülmedi. Yapının fraktal ve globüler kısımlarından oluştuğu net olarak görülmektedir. Bu morfoloji istenilen hidrojel yapısını literatürle uyumlu olarak doğrulamaktadır. Her üç hidrojel yapısında SEM analizlerine göre ideal bir morfoloji göstermiştir.

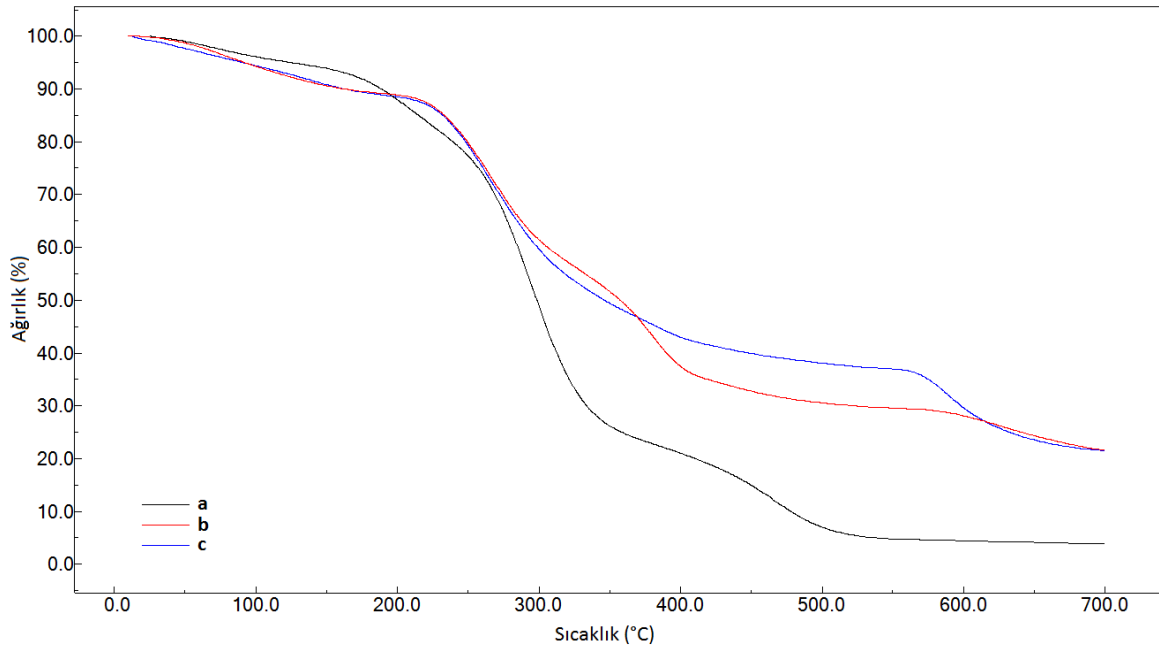


Şekil 4.12 : Saponin ve nişasta temelli hidrojel yapılarının optik mikroskop görüntüleri. (S-Sta-10: A, S-Sta-20: B ve S-Sta-30: C)

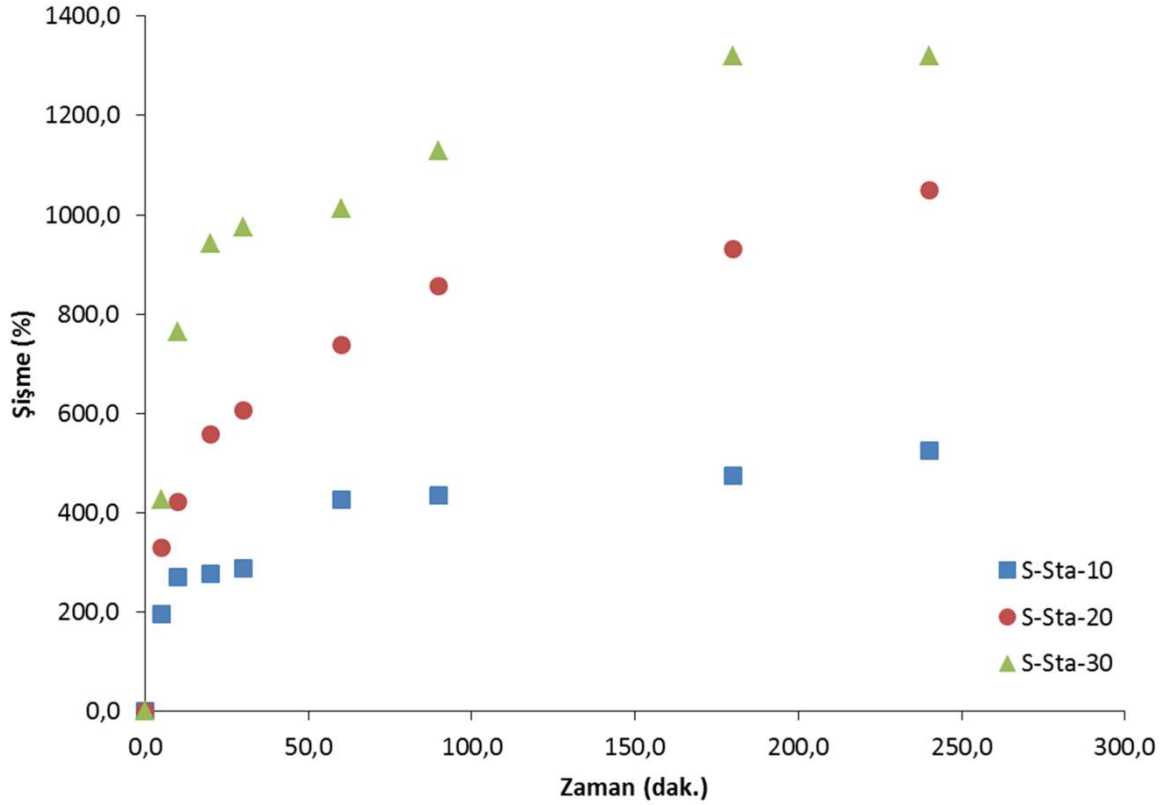
Şekil 4.14’te saponin ve nişasta temelli hidrojel yapılarına ait TGA termogramları verilmiştir. Bu termogramlarda özellikle 50°C - 120°C arasında yapıdaki nemden kaynaklı olan kütle kaybı görülmektedir. Nişasta miktarı arttıkça bu kütle kaybı değeri de artmaktadır. Yapıdaki nişasta miktarı arttıkça yapının nem tutma özelliği ve doğal olarak kütle kaybı miktarıda artmaktadır.



Şekil 4.13 : Saponin ve nişasta temelli hidrojel yapılarının SEM görüntüleri. (S-Sta-10: A, S-Sta-20: B ve S-Sta-30: C)



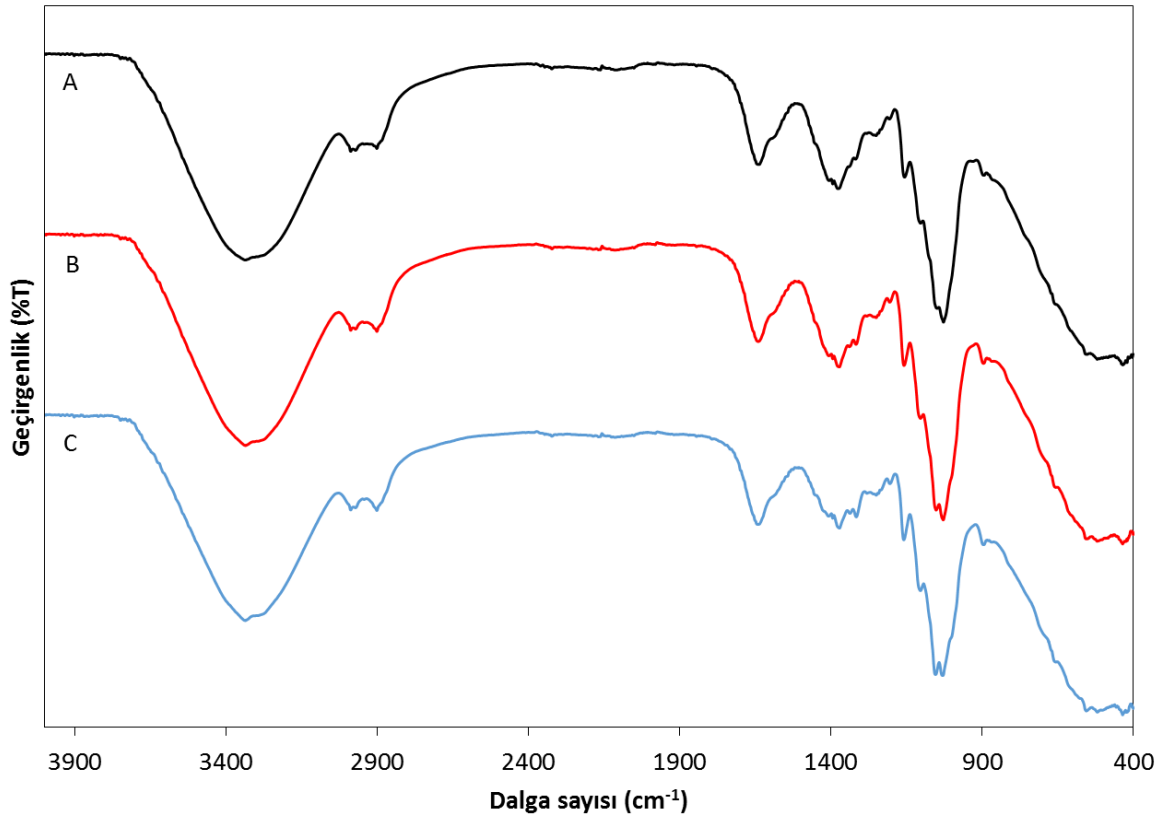
Şekil 4.14 : Saponin ve nişasta temelli hidrojel yapılarının TGA termogramları (S-Sta-10: a, S-Sta-20: b ve S-Sta-30: c).



Şekil 4.15 : Saponin ve nişasta temelli hidrojel yapılarının %Şişme-Zaman grafikleri.

Çalışmada elde edilen saponin ve nişasta temelli hidrojel yapılarının şişme değerleri farklı zaman aralıklarında % kütle artışı olarak belirlendi ve Şekil 4.15’de verildi. Bu grafiğe göre Saponin oranına bağlı olarak S-Sta-10, S-Sta-20 ve S-Sta-30 hidrojellerde % şişme değeri sırası ile ~%520, ~%1050 ve ~%1320 olarak tespit edildi. Buradan hidrojel yapısındaki saponin miktarı azaldıkça hidrojelin şişme miktarının arttığı ve nişasta taşıyıcısının yapıya daha çok dahil olması ile yapının daha hidrofilik bir özellik kazandığı sonucuna varılabilir. Ayrıca denge şişme değerlerine ulaşma açısından S-Sta-30 ve S-Sta-20 yapıları hidrojellerin daha hızlı iken en yavaş denge şişme değerine ulaşan hidrojel yapısı S-Sta-10 hidrojelidir. Buradan saponin gruplarının denge şişme noktasına ulaşma hızını da etkilediği görülmektedir. Nişasta taşıyan hidrojellerin şişme sonuçları karakterizasyon dataları ile birlikte değerlendirildiği zaman, S-Sta-30 yapısının bir hidrojel olarak daha optimum özellikler gösterdiği görülmektedir. Bu nedenle ilaç yükleme ve salım çalışmaları S-Sta-30 hidrojel yapısı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4.4 Saponin ve α -selüloz Temelli Hidrojel Yapılarının Karakterizasyonu



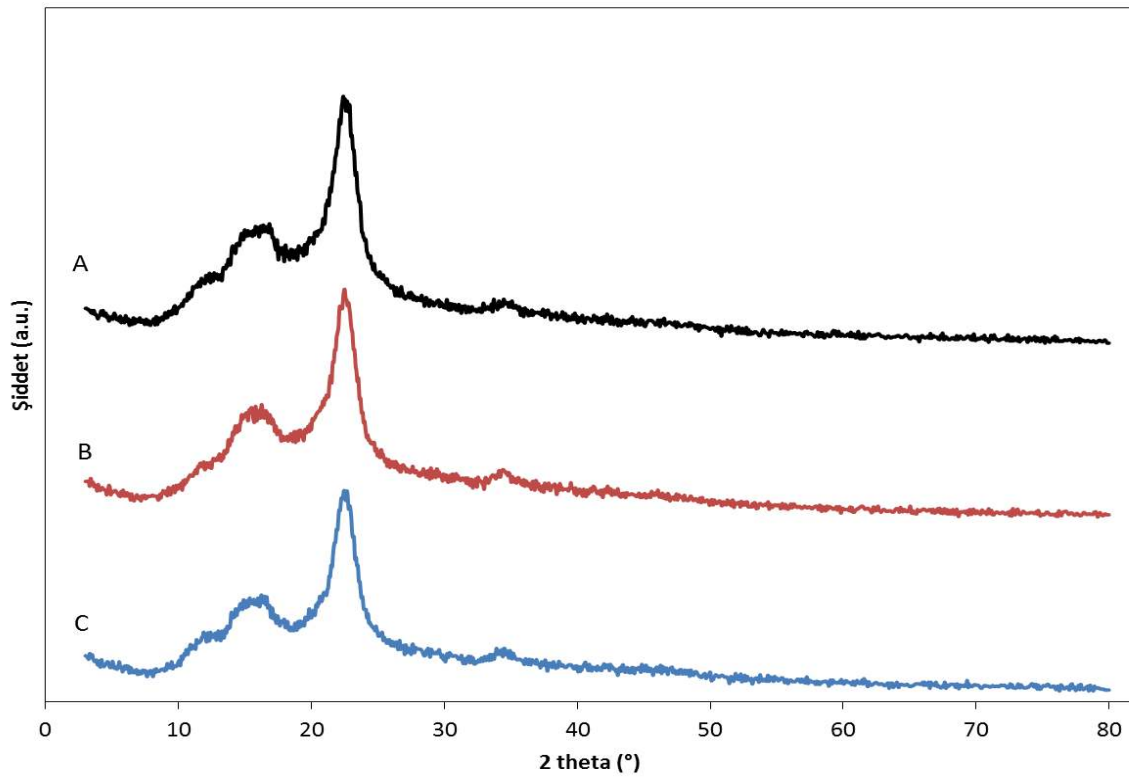
Şekil 4.16 : Saponin ve α -selüloz temelli hidrojel yapılarının FTIR spektrumları. (S-Cel-10: A, S-Cel-20: B ve S-Cel-30: C)

α -selüloz doğal, bol ve ucuz bir kaynak olan ve selüloz morfolojileri arasında en dikkat çeken yapılardan bir tanesidir. Asıl olarak odun ve kağıt hamurunun ana bileşenidir. Saf beyaz α -selüloz çözünmez ve çözeltilen filtrelenebilir bir niteliktedir. Pek çok selülozik polimer üretiminde yaygın olarak kullanılır. Önemli bir endüstriyel değerdir. Selülozun üç sınıfından biri olan α -selüloz en yüksek polimerizasyon derecesine sahiptir ve en kararlı olanıdır. Bu nedenle elde edilen hidrojellerin hem yapısal, hem termal hem de mekanik kararlılıklarını artırmak hemde ilaç absorpsiyon özelliklerini güçlendirmek için α -selüloz temelli hidrojeller hazırlandı. Bu hidrojellerin elementel yapısı elementel analiz yöntemleri ile belirlendi. Elde edilen sonuçlar Çizelge 4.3'te verildiği gibi teorik değerlere oldukça yakın olarak görülmektedir. Bu nedenle hidrojel yapısının elde edildiği açık ve nettir.

Çizelge 4.3 : Saponin ve α -selüloz temelli hidrojel yapılarının elementel analiz sonuçları

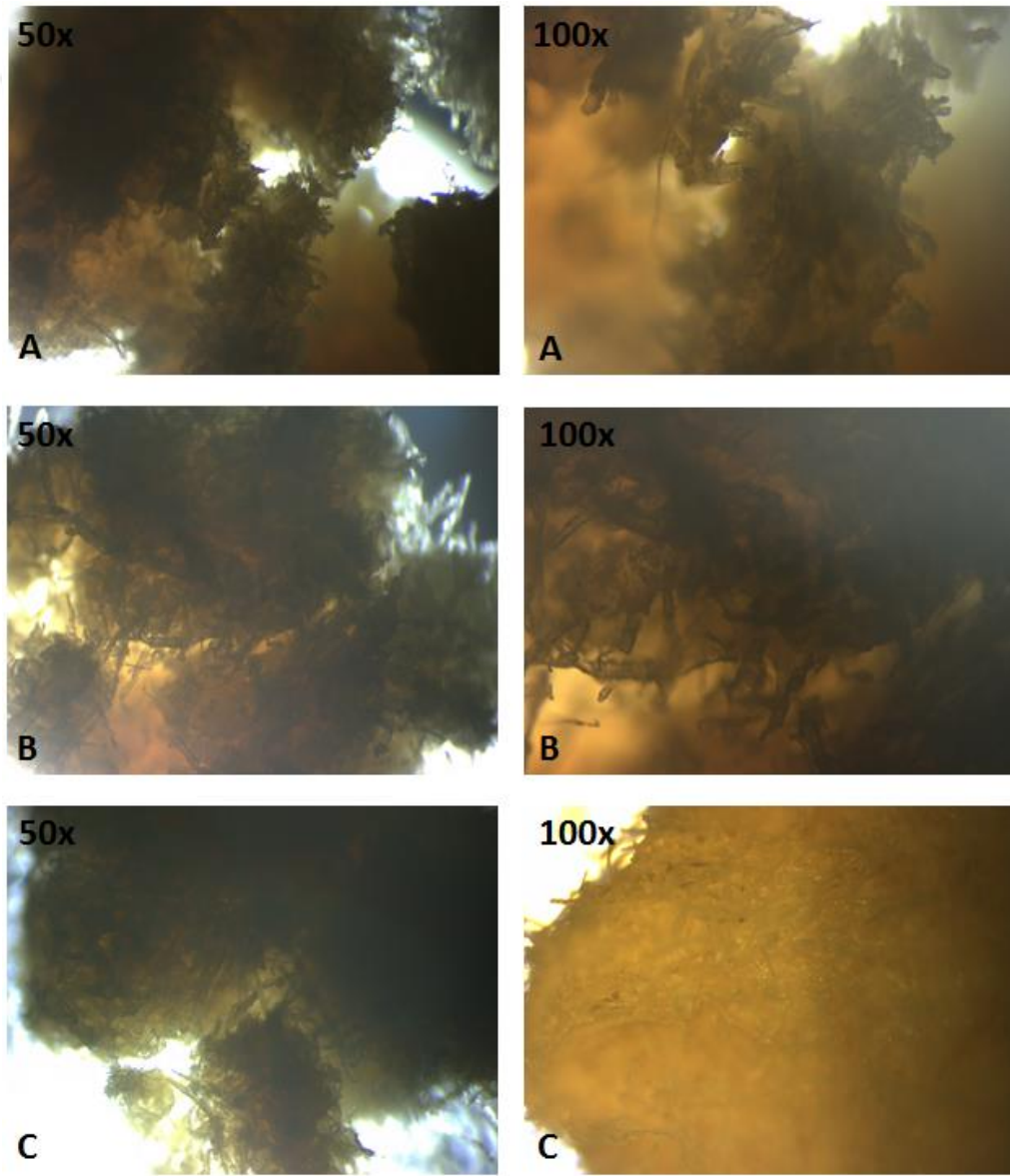
Poliüretan yapı		%C	%H	%N
S-Cel-10	Teorik	53,95	8,97	0,53
	Deneyisel	56,04	7,79	0,49
S-Cel-20	Teorik	54,00	8,98	0,40
	Deneyisel	58,51	6,93	0,32
S-Cel-30	Teorik	54,06	8,99	0,26
	Deneyisel	57,92	7,84	0,24

Kimyasal ve moleküler yapıyı doğrulamak için ise FTIR analizleri gerçekleştirildi. Bu FTIR analizlerinde (Şekil 4.16) hem saponin, hem nişasta hemde PEG ünitelerinden kaynaklı pikler görülmektedir. 1000-1100 cm^{-1} 'de eterin gerilme titreşimleri 1200 cm^{-1} civarında C-O pikleri 1360 cm^{-1} civarında C-C ana zincir iskeletinden kaynaklanan pikler polimerik yapıyı doğrulamaktadır. Alifatik hidrojellerden kaynaklı olarak ise 2850-2950 cm^{-1} aralığında $\text{CH}_3\text{-H}$ piki yaklaşık 970 cm^{-1} 'de alifatik C-H gerilme görülmektedir. Bu piklere ek olarak 3000-3600 cm^{-1} aralığındaki -OH gerilme titreşimlerini görmekteyiz.



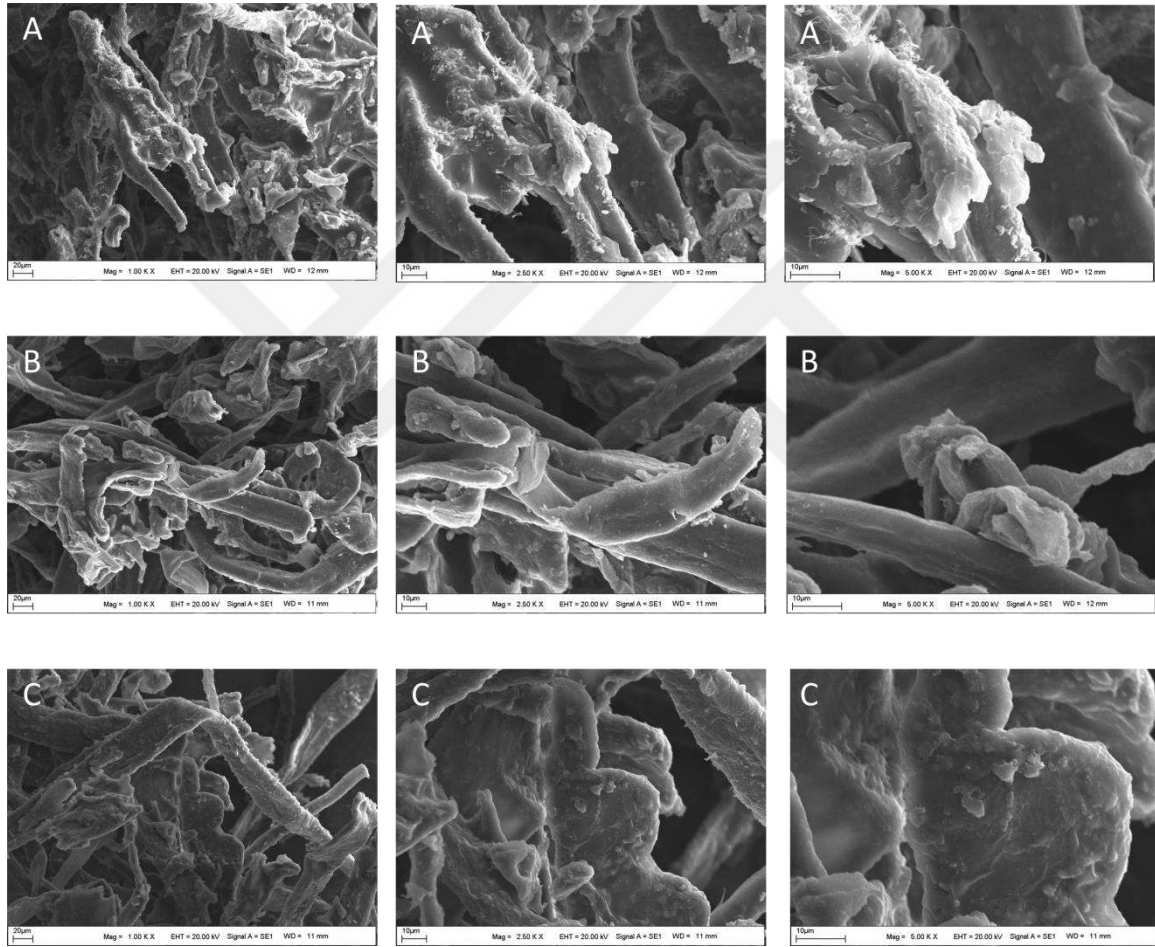
Şekil 4.17 : Saponin ve α -selüloz temelli hidrojel yapılarının XRD spektrumları. (S-Cel-10: A, S-Cel-20: B ve S-Cel-30: C)

Şekil 4.17’ de α -selüloz yapıları polimerlerin X-ray spektrumları verilmiştir. Bu spektrumlarda α -selüloz ünitelerinden kaynaklı olarak 19° ve 24° theta civarında iki klasik selüloz piki görülmektedir. Selüloz miktarı artırıldıkça polimerik yapıdaki bağlanmalar artmakta ve amorf bir hidrojel yapısı oluşmaktadır. Saponin molekülü üzerinde bulunan OH grupları sayısı selüloz ünitesinde bulunan OH grubu sayısından azdır. Bu nedenle saponin miktarı azalması ile hidrojelin yapısına dahil olan selüloz ünitesi miktarı artar. Bu nedenle daha fazla çapraz bağlanma söz konusu olur ve elde edilen hidrojelde amorf bir görüntü oluşur. Bu nedenle elde edilen pikin kristalite düzeyi düşmektedir. Bu değişim istenilen yapının elde edildiğini bize doğrulamaktadır.



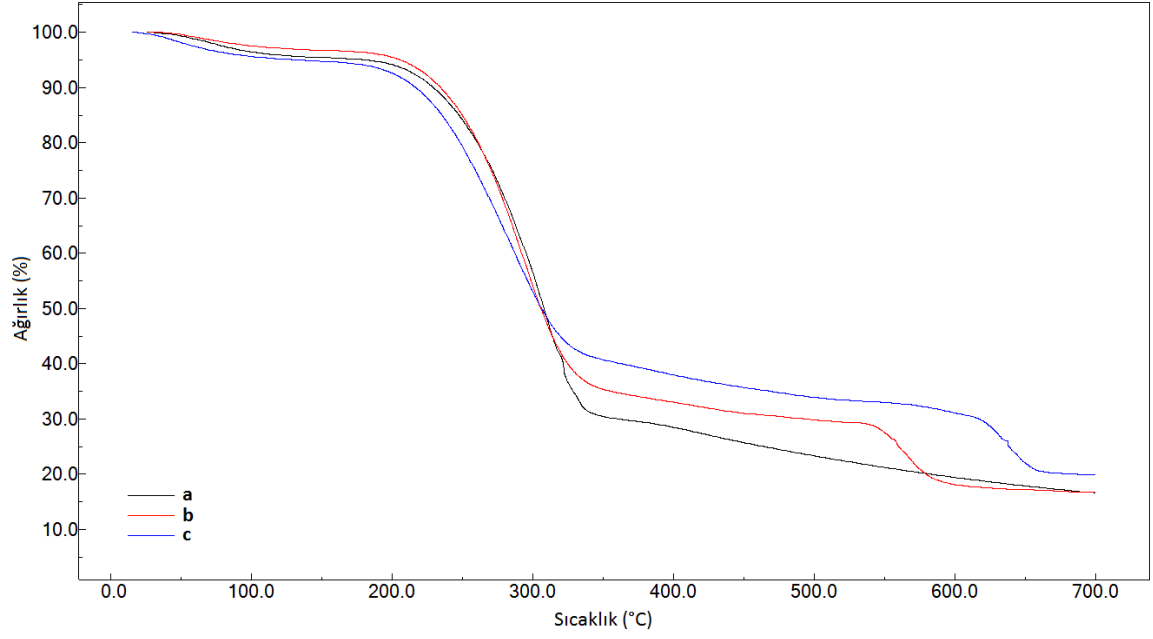
Şekil 4.18 : Saponin ve α -selüloz temelli hidrojel yapılarının optik mikroskop görüntüleri. (S-Cel-10: A, S-Cel-20: B ve S-Cel-30: C)

Şekil 4.18’de saponin ve α -selüloz temelli hidrojel yapılarının optik mikroskop görüntüleri kıyaslamalı olarak 50x ve 100x büyütmelemlerde verildi. Bu görüntülerde yapının oldukça fraktal olduğu ancak bir bütünsel yapı oluşturduğu görölmektedir. Bu yapı SEM analizleri ile daha detaylı incelendi. SEM görüntüleri Şekil 4.19’da verildi. Bu görüntülerden hidrojel morfolojisinin gözenekli, fraktal ve ağısı yapısı net olarak görölmektedir. Litaratürle uyumlu bir hidrojel morfolojisi tespit edilmiştir.

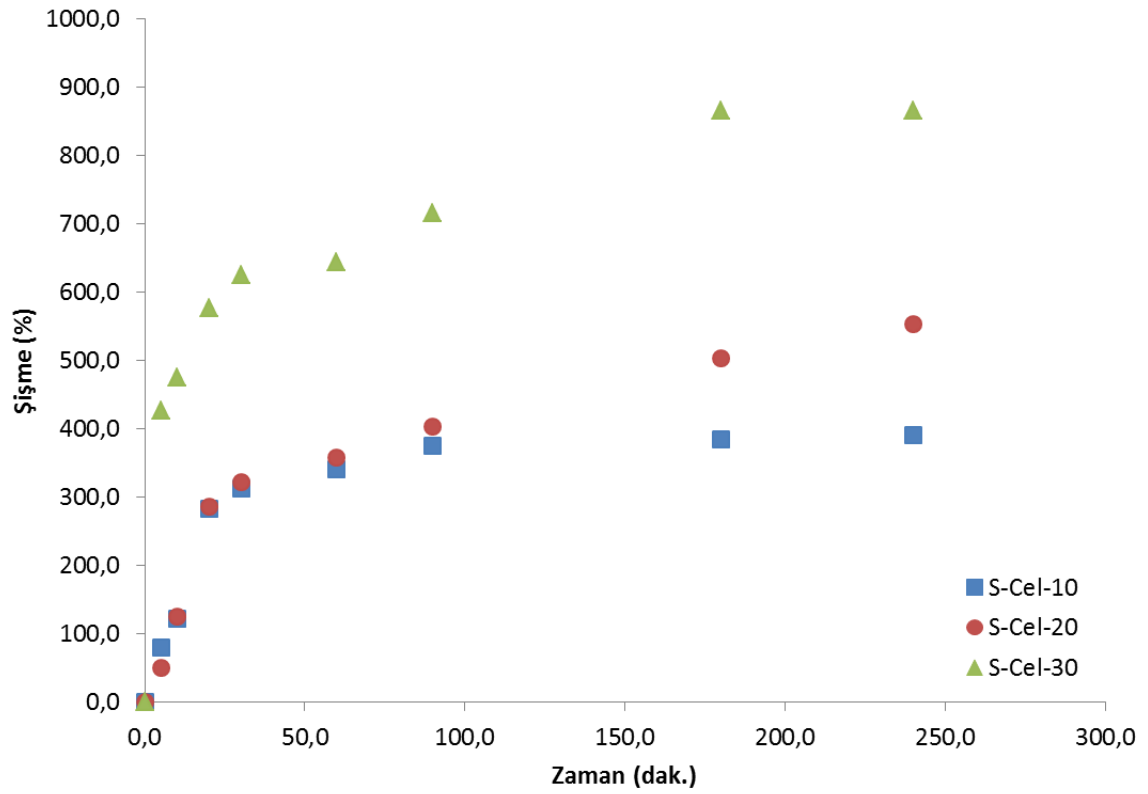


Şekil 4.19 : Saponin ve α -selüloz temelli hidrojel yapılarının SEM görüntüleri. (S-Cel-10: A, S-Cel-20: B ve S-Cel-30: C)

Şekil 4.20’de elde edilen hidrojel yapılarının TGA termogramları verildi. Bu termogramlarda elde edilen polimerik yapıların yaklaşık 185°C’ye kadar termal kararlı olduğu görüldü.



Şekil 4.20 : Saponin ve α -selüloz temelli hidrojel yapılarının TGA termogramları. (S-Cel-10: a, S-Cel-20: b ve S-Cel-30: c)



Şekil 4.21 : Saponin ve α -selüloz temelli hidrojel yapılarının %Şişme-Zaman grafikleri.

Çalışmanın üçüncü grubunda elde edilen saponin ve α -selüloz temelli hidrojel yapılarının şişme değerleri farklı zaman aralıklarında % kütle artışı olarak belirlendi ve Şekil 4.21’de bir birleri ile kıyaslamalı olarak verildi. Şekil 4.21’deki grafiğe göre Saponin oranına bağlı olarak S-Cel-10, S-Cel-20 ve S-Cel-30 hidrojellerde % şişme değeri sırası ile ~%390, ~%590 ve ~%860 olarak tespit edildi. Buradan hidrojel yapısındaki saponin miktarı azaldıkça ve yapıdaki selüloz miktarı arttıkça hidrojelin şişme miktarının arttığı ve yapının daha hidrofilik bir özellik kazandığı sonucuna varılabilir. Ayrıca denge şişme değerlerine ulaşma açısından her üç hidrojelinde yaklaşık 20 dakikada denge değerine şiştiği görüldü. Şişme kapasitesi ve şişme hızı yanında, karakterizasyon dataları ile birlikte değerlendirildiği zaman S-Cel-30 yapısının bir hidrojel olarak daha optimum özellikler gösterdiği görülmektedir. Bu nedenle ilaç yükleme ve salım çalışmaları bu hidrojel yapısı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4.5 Saponin ve β -Siklodekstrin Temelli Hidrojel Yapılarının Karakterizasyonu

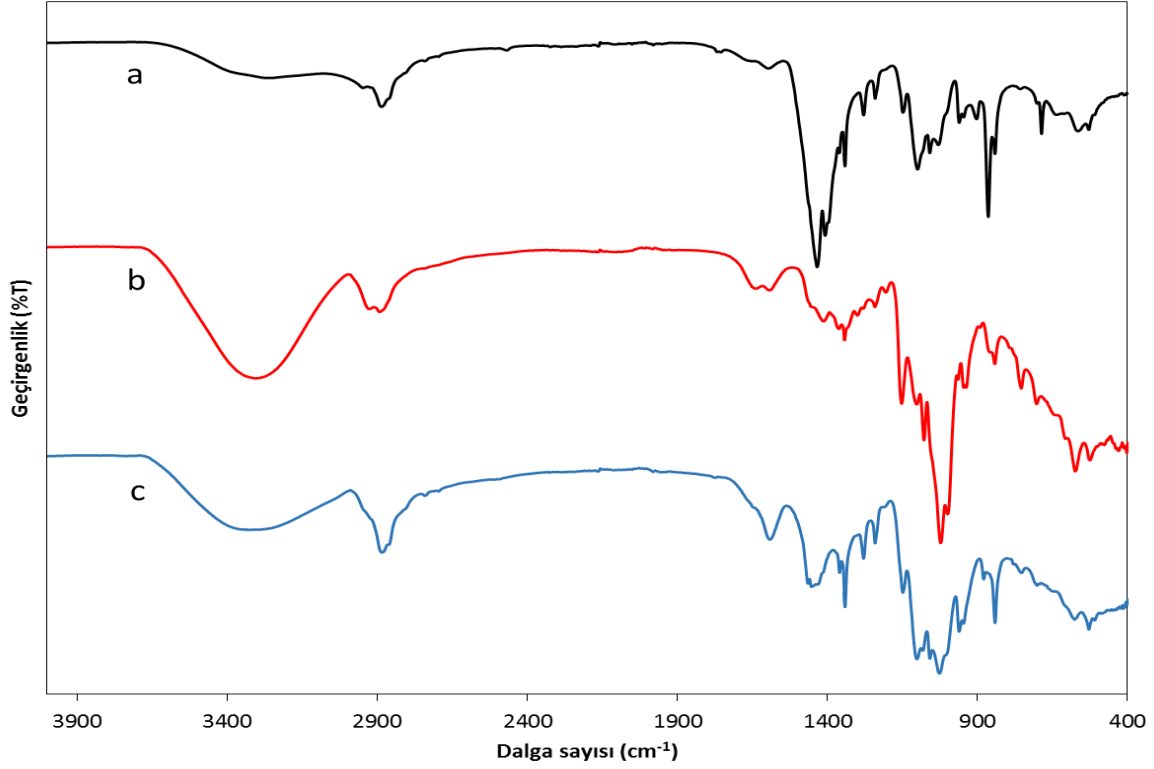
β -siklodekstrin halkalı bir polisakkarit olup ilaç inkulize komplekslerin hazırlanmasında yaygın olarak kullanılır. Bu çalışma kapsamında da elde edile hidrojellerin küçük ilaç yapılarını tutmak için yapıya dahil edildi. Elde edilen yapılar öncelikle elementel analiz gerçekleştirilerek doğrulandı. Elementel analiz verilerinde göre teorik değerler ile elde edilen deneysel bulgular birbirleri ile örtüşmektedir. Bu nedenle istenilen hidrojel yapısına erişildiği ispatlanmıştır.

Çizelge 4.4 : Saponin ve β -siklodekstrin temelli hidrojel yapılarının elementel analiz sonuçları

Poliüretan yapı		%C	%H	%N
S-CD-10	Teorik	53,94	8,96	0,53
	Deneysel	50,84	7,54	0,44
S-CD-20	Teorik	53,99	8,97	0,39
	Deneysel	50,38	7,41	0,31
S-CD-30	Teorik	54,03	8,98	0,26
	Deneysel	51,98	6,84	0,22

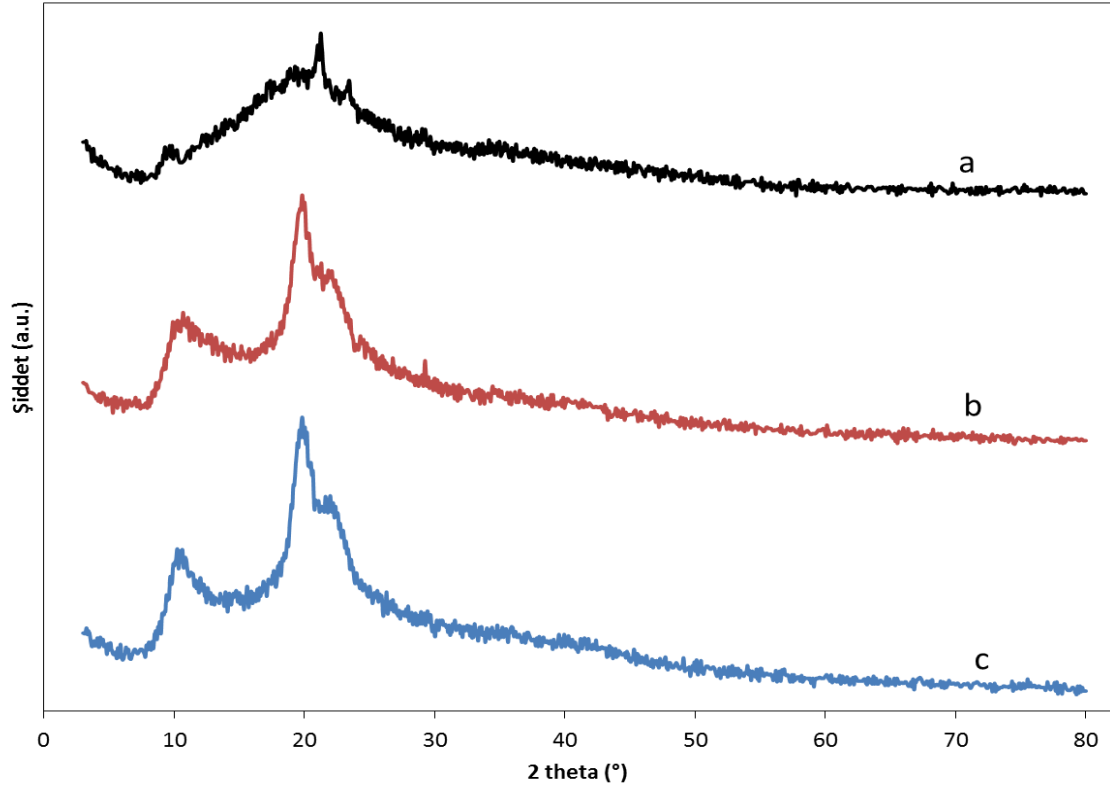
Hidrojel yapısının FTIR spektrumları Şekil 4.22’de verildi. Bu spektrumlarda özellikle β -siklodekstrin yapısından kaynaklı C-O-C gerilme titreşimleri 1080 cm^{-1} ’de

geniş bir bant olarak görülmektedir. 3000- 3650 cm^{-1} aralığında da serbest -OH gruplarına ait -OH gerilme titreşimleri görülmektedir. Alifatik C-H gerilme grupları 2800-2950 cm^{-1} arasında iki temel pik olarak görülür. PEG yapısı ve dekstrin yapılarından kaynaklı olan C-C gerilme titreşimleri 1300 cm^{-1} 'de görülür. Bu FTIR spektrum yapısı istenilen yapının elde edildiğini bize ispatlamaktadır.



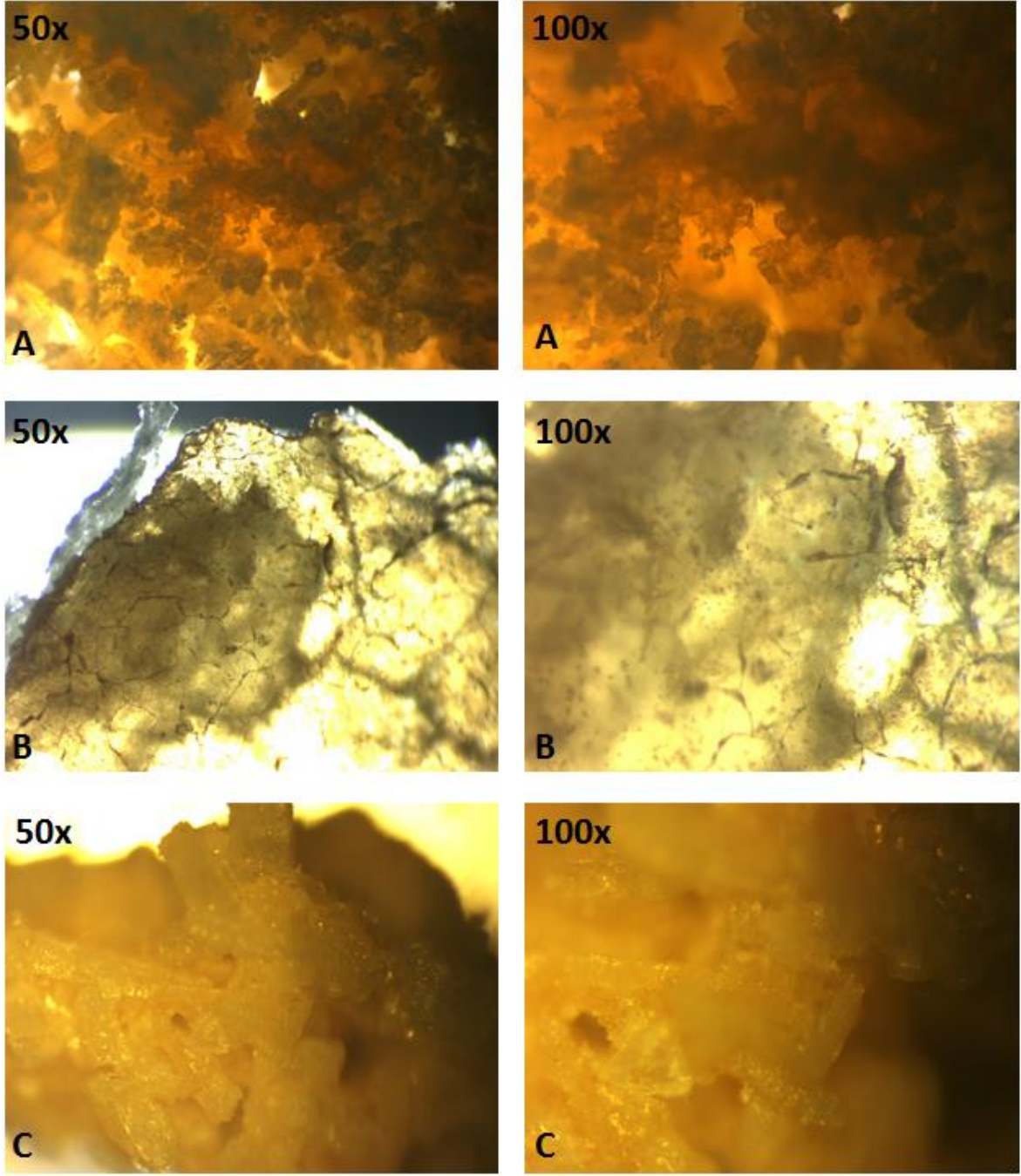
Şekil 4.22 : Saponin ve β -siklodekstrin temelli hidrojel yapılarının FTIR spektrumları. (S-CD-10: a, S-CD-20: b ve S-CD-30: c)

Elde edilen bu yapılara ait X-ray spektrumları Şekil 4.23' de verilmiştir. Bu X-ray spektrumları diğer hidrojel yapılarına göre biraz daha karmaşık olmasına rağmen yarı kristalin bir X-ray yapısı tespit edilmiştir. Dekstrin ünitelerinden kaynaklı pikler yapıdan bağlanmış olan β -siklodekstrin ünitelerinin ispatlamaktadır. Oluşan bu hidrojel yapılarının morfolojisi ise optik mikroskop ve SEM analizleri ile incelendi. Sırasıyla Şekil 4.24 ve Şekil 4.25' de verildi.

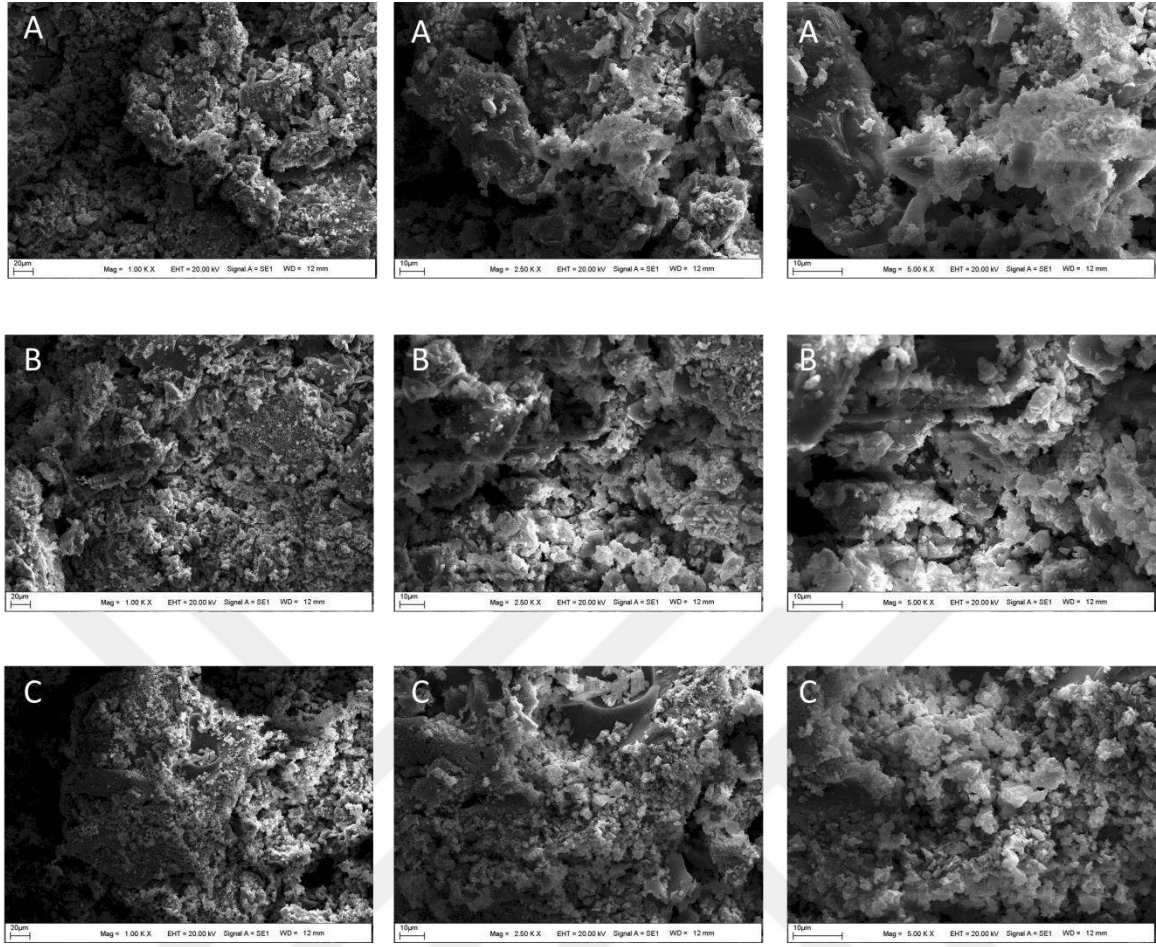


Şekil 4.23 : Saponin ve β -siklodekstrin temelli hidrojel yapılarının XRD spektrumları. (S-CD-10: a, S-CD-20: b ve S-CD-30: c)

Saponin ve β -siklodekstrin temelli hidrojen yapılarının optik mikroskop görüntüleri Şekil 4.24’te verildi. Bu şekil incelendiğinde %10 dan %30 doğru jellerin şişme kapasitesinin arttığı özellikle %30 yapılı jelin daha yüksek oranda şiştiği net olarak görülmektedir. Jel yapılarının net olarak şişebilir ve jel morfolojisi sergilediği görülmektedir. %30 jelde boşluklar ve gözenekli yapı net olarak görülmektedir. Şekil 4.25’te bu yapılara ait SEM görüntüleri verilmiştir. Her üç SEM görüntüsünde de küçük taneli fragmental yapılı olduğu görünmektedir. Her üç yapıda pürüzlü ve gözenekli olarak görünmektedir. %10 saponin içeren yapı yüksek büyütmede pürüzlüğün düştüğü görünmektedir.

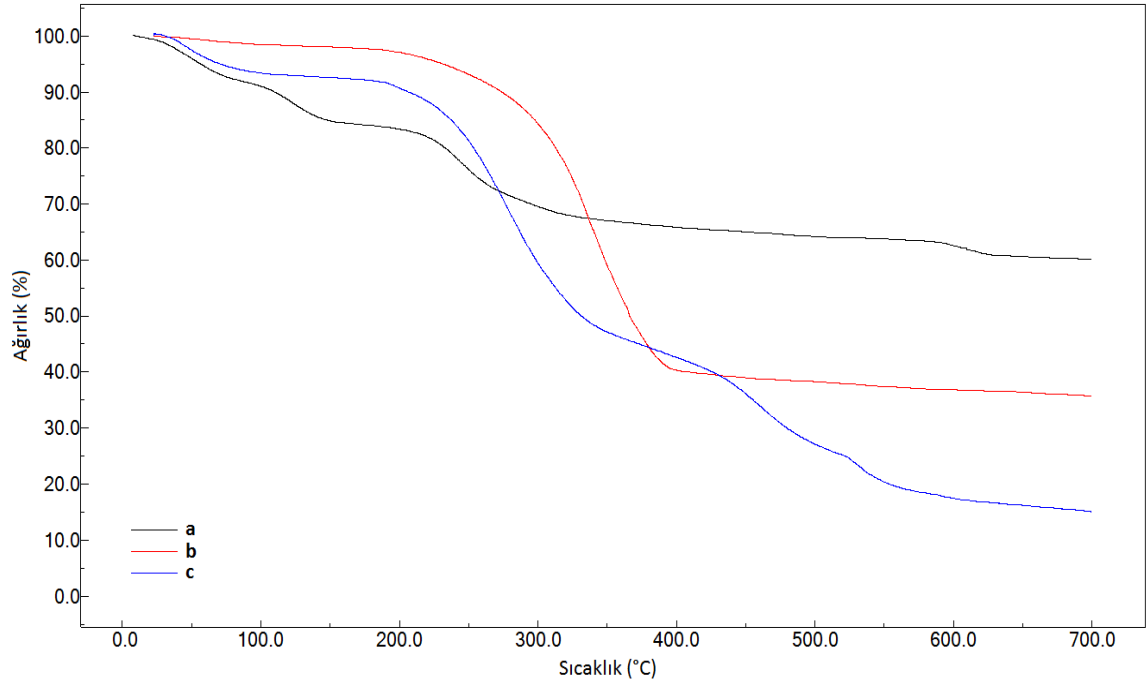


Şekil 4.24 : Saponin ve β -siklodekstrin temelli hidrojel yapılarının optik mikroskop görüntüleri. (S-CD-10: A, S-CD-20: B ve S-CD-30: C)

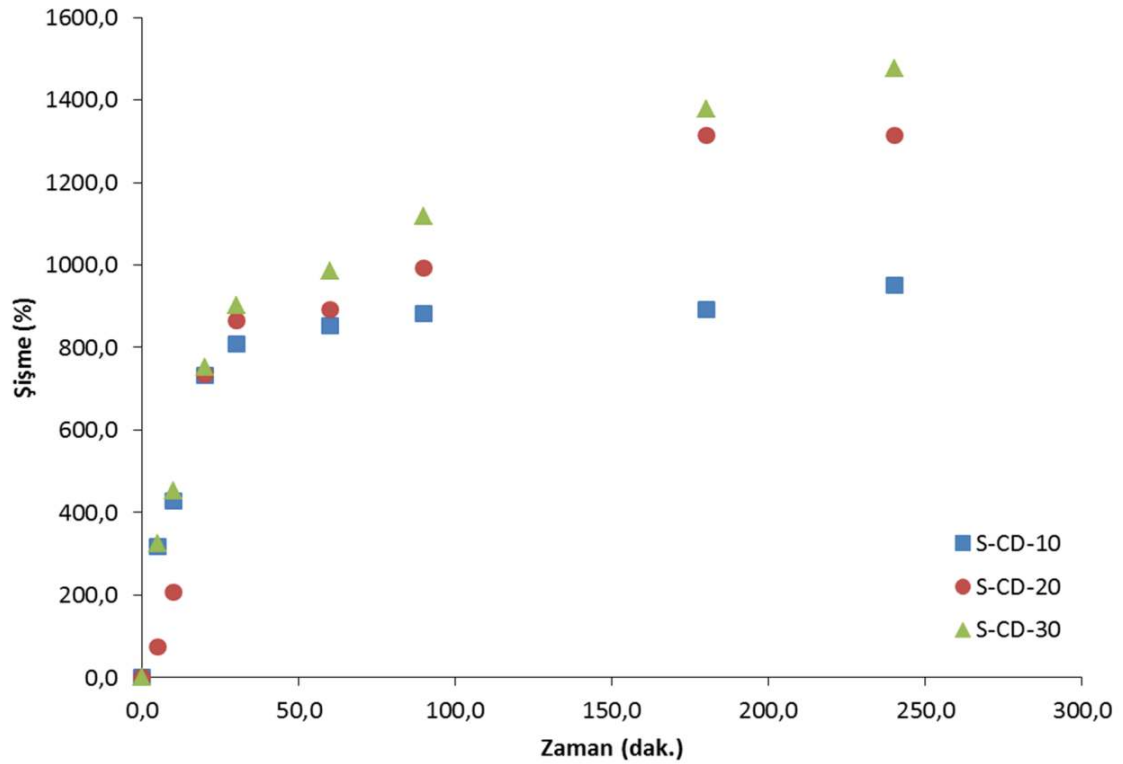


Şekil 4.25 : Saponin ve β -siklodekstrin temelli hidrojel yapılarının SEM görüntüleri. (S-CD-10: A, S-CD-20: B ve S-CD-30: C)

Şekil 4.26’ de saponin ve β -siklodekstrin içeren hidrojellerin TGA termogramları görünmektedir. Bu TGA termogramların da 4 temel kütle kaybı söz konusudur. Kütle kaybı 80°C ile 125°C arasında görünmekte olup nemin uzaklaşmasından kaynaklanır. İkinci kütle kaybı yapıdaki saponin bozunmasından kaynaklanan kütle kaybından oluşur. Üçüncü kütle kaybı ise β -siklodekstrin ünitesinin bozunmasından kaynaklanan bir kütle kaybıdır. Son kütle kaybı ise 450°C ile 520°C arasında olup polimerik yapının termal degradasyonundan kaynaklanır. Bu TGA termogramına göre bu tür yapılardaki bozunma başlangıç sıcaklığı yaklaşık olarak 218°C olup bu değer ilgili yapının sterilasyonu için uygundur.



Şekil 4.26 : Saponin ve β -siklodekstrin temelli hidrojel yapılarının TGA termogramları. (S-CD-10: a, S-CD-20: b ve S-CD-30: c)



Şekil 4.27 : Saponin ve β -siklodekstrin temelli hidrojel yapılarının %Şişme-Zaman grafikleri.

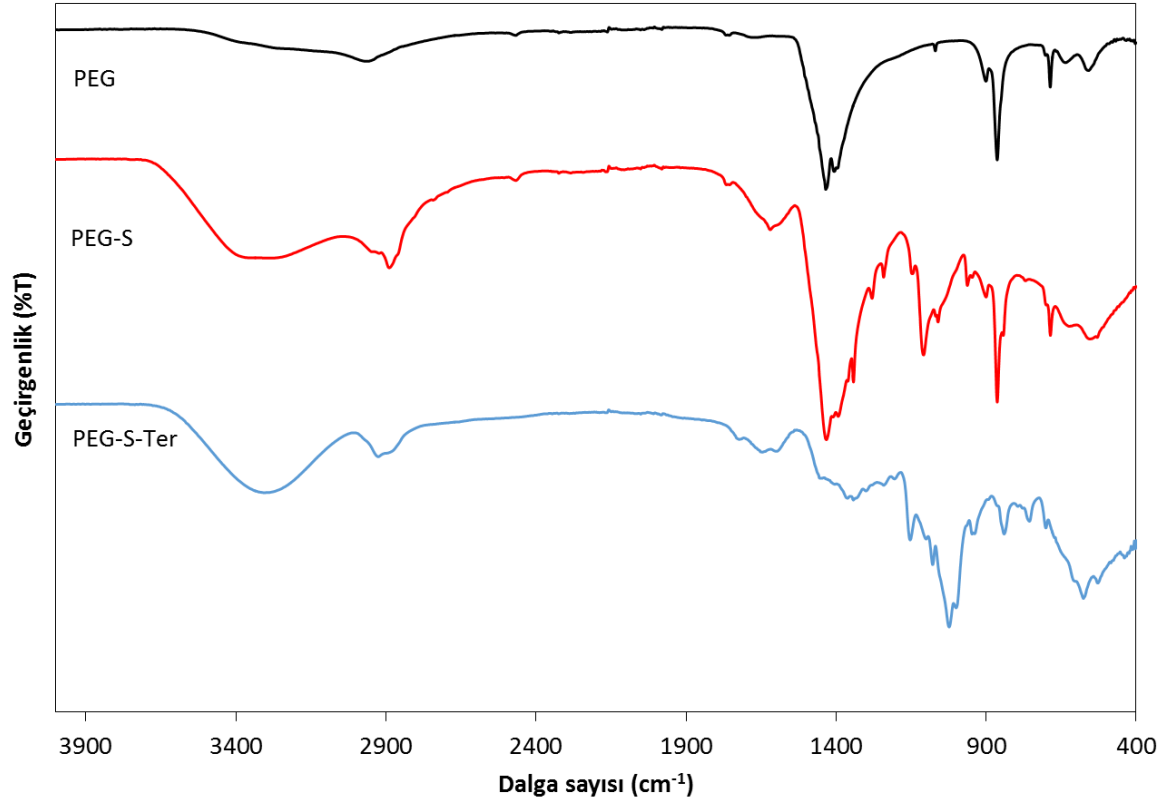
Çalışmada elde edilen saponin ve β -siklodekstrin temelli hidrojel yapılarının şişme değerleri farklı zaman aralıklarında (5, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 180 ve 240. dakikalarda) %

kütle artışı olarak belirlendi ve Şekil 4.27’de verildi. Bu grafiğe göre saponin oranına bağlı olarak S-CD-10, S-CD-20 ve S-CD-30 hidrojellerde % şişme değeri sırası ile ~%950, ~%1310 ve ~%1470 olarak tespit edildi. Buradan hidrojel yapısındaki saponin miktarı azaldıkça hidrojelin şişme miktarının arttığı ve yapının daha hidrofilik bir özellik kazandığı sonucuna varılabilir. Ayrıca şişme değerlerine göre üç hidrojel yapısının ilk 30 dakikada benzer oranda şiştiği daha sonra S-CD-30 yapısının daha fazla şiştiği görülmektedir. Denge şişme değerine ulaşma, açısından S-CD-10 daha hızlı iken. Diğer hidrojel yapılarının şişme davranışının 240 dakikada devam ettiği görülmektedir. Buradan saponin gruplarının denge şişme noktasına ulaşma hızını da etkilediği görülmektedir. Tüm bu veriler karakterizasyon dataları ile birlikte değerlendirildiği zaman S-CD-30 yapısının bir hidrojel olarak daha optimum özellikler gösterdiği görülmektedir. Bu nedenle ilaç yükleme ve salım çalışmaları bu hidrojel yapısı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4.6 Saponin ve Terpridin Temelli Hidrojellerin Karakterizasyonu

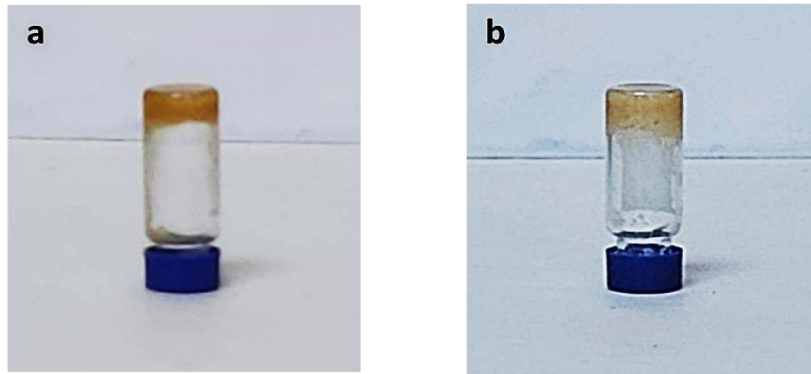
Çalışma kapsamında kendi kendini onarabilen hidrojeller hazırlandı. Bu hidrojellerin başında öncelikle saponin ve PEG yapılı ön hidrojel hazırlanarak bu hidrojelin serbest -OH gruplarına terpridin grupları kovalent olarak bağlandı. Bu gruplar ilgili yapının kendi kendine onarmasını farklı metal iyonları varlığında mümkün kılmaktadır.

Elde edilen yapılara ait infrared spektrumu Şekil 4.28’ te verilmiştir. Bu spektrum incelendiğinde öncelikle terpridin bağlanmamış yapıda $300-3600\text{ cm}^{-1}$ ’ de geniş -OH pikleri hidrojen bağı gerilme titreşimleri görülmektedir. Ayrıca alifatik C-H gerilme titreşimleri $2850-2950\text{ cm}^{-1}$ ’ de görülmektedir. Saponin gruplarına bağlı eterik gerilme titreşimleri $1000\text{ cm}^{-1} - 1100\text{ cm}^{-1}$ ana zincir C-C bağları $1370-1410\text{ cm}^{-1}$ ’ da görülür. Bu yapıya terpridin bağlandıktan sonra terpridin ünitesinden kaynaklı aromatik gerilme titreşimleri 825 cm^{-1} ’ de 1500 cm^{-1} civarında aromatik C-C çift bağı ve yine C-N gerilme titreşimleri ise 1440 cm^{-1} ’ de net olarak görülmektedir. Tüm bu pikler istenilen terpridin temelli hidrojel yapısının oluştuğunu doğrulamaktadır. Sonuç olarak hedeflenen hidrojel yapısı terpridin grupları içermektedir.

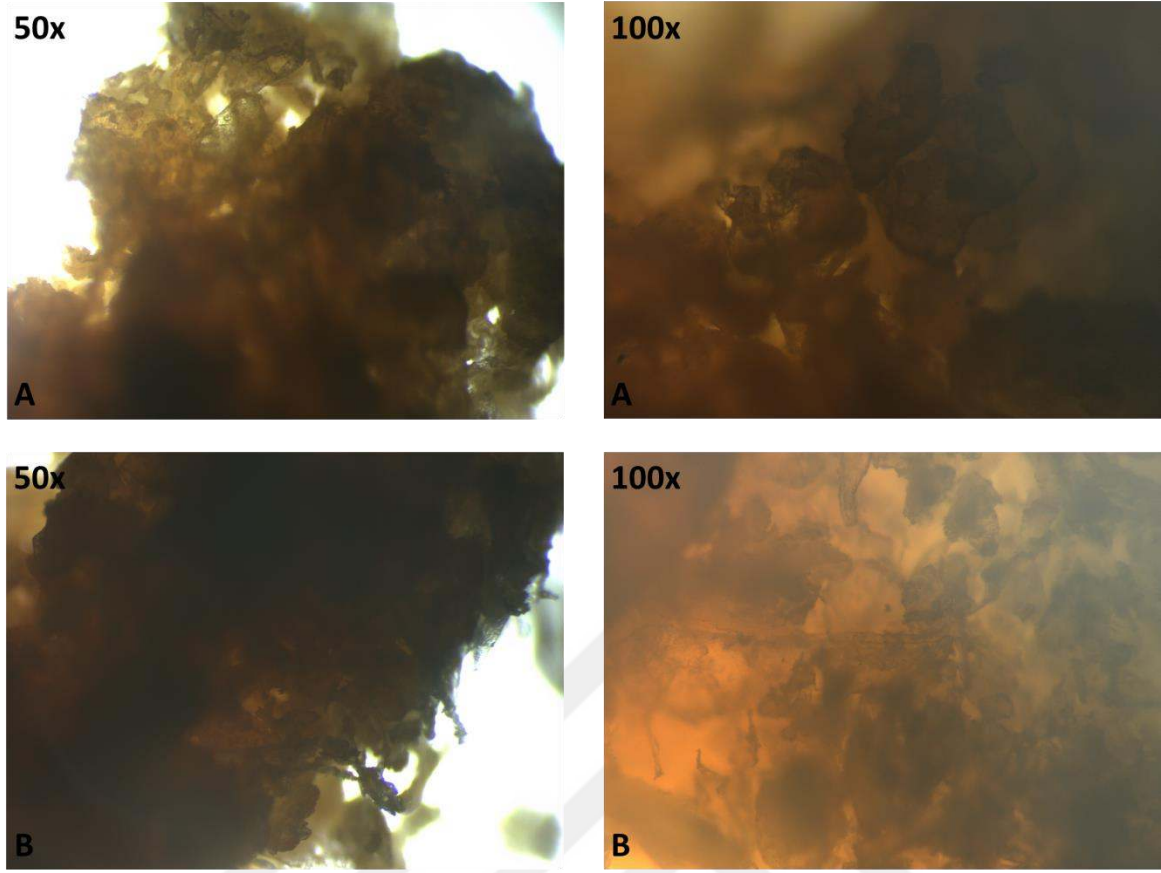


Şekil 4.28 : PEG-2000, Saponin-PEG ve terpiridin fonksiyonel Saponin-PEG temelli hidrojel yapılarının FTIR spektrumları.

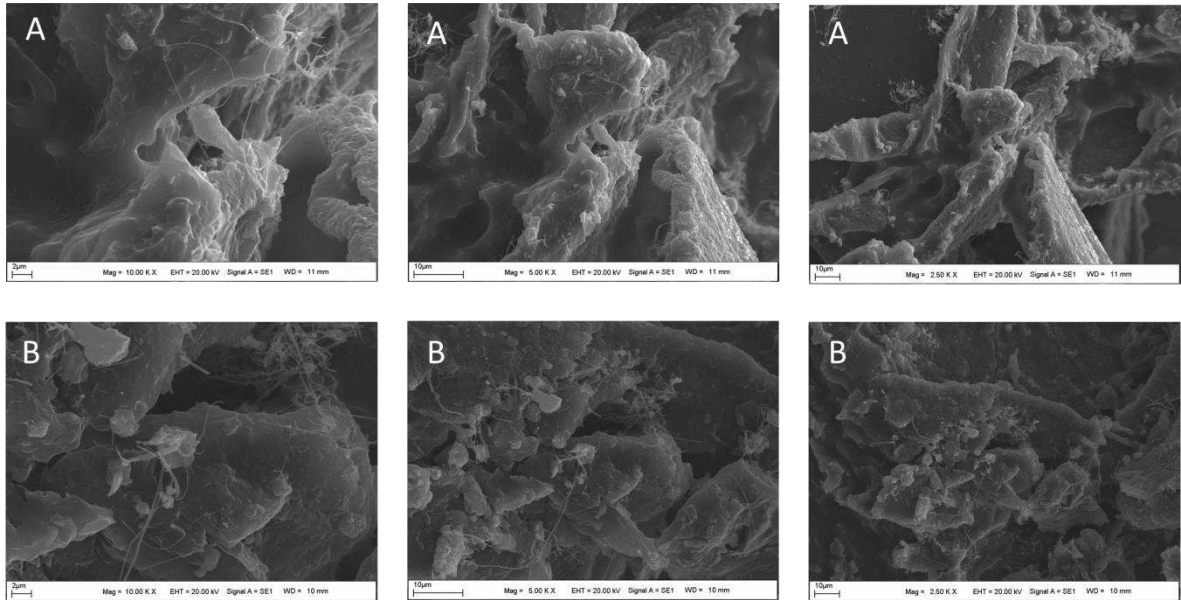
Elde edilen hidrojel yapısının şişmiş görüntüsü Şekil 4.29’da verilmiştir. Bu yapı optik mikroskop ile incelendiğinde (Şekil 4.30) incelendiğinde ilgili sistemin net bir şekilde bağlandığı tek bir kütle olarak (monolitik) olarak şiştiği görülmektedir. Şekil 4.31 de ise bu yapıya ait SEM görüntüleri verilmiştir. Bu SEM görüntülerinde yapının ideal bir jel formasyonu sergilediği ve buna bağlı olarak sünger benzeri bir morfolojiye sahip olduğu söylenebilir.



Şekil 4.29 : Saponin-PEG (a) ve terpiridin fonksiyonel Saponin-PEG (b) temelli hidrojel yapılarının görüntüsü.

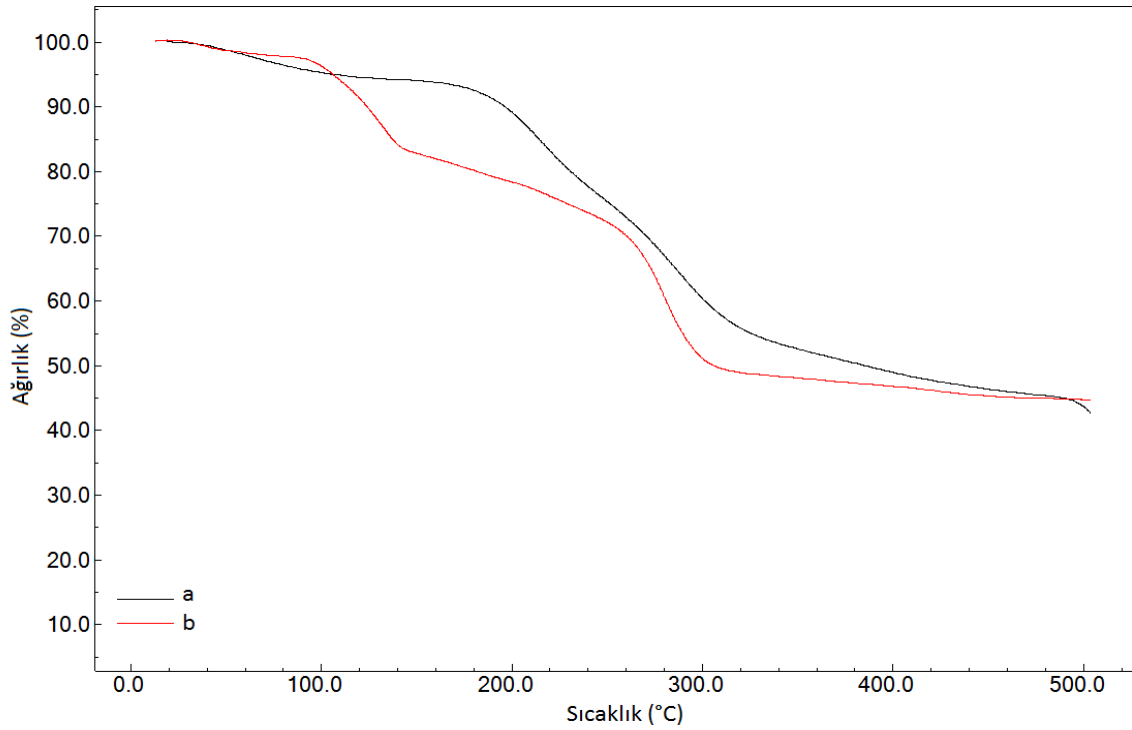


Şekil 4.30 : Saponin-PEG (A) ve terpiridin fonksiyonel Saponin-PEG (B) temelli hidrojel yapılarının optik mikroskop görüntüleri.



Şekil 4.31 : Saponin-PEG (A) ve terpiridin fonksiyonel Saponin-PEG (A) temelli hidrojel yapılarının SEM görüntüleri.

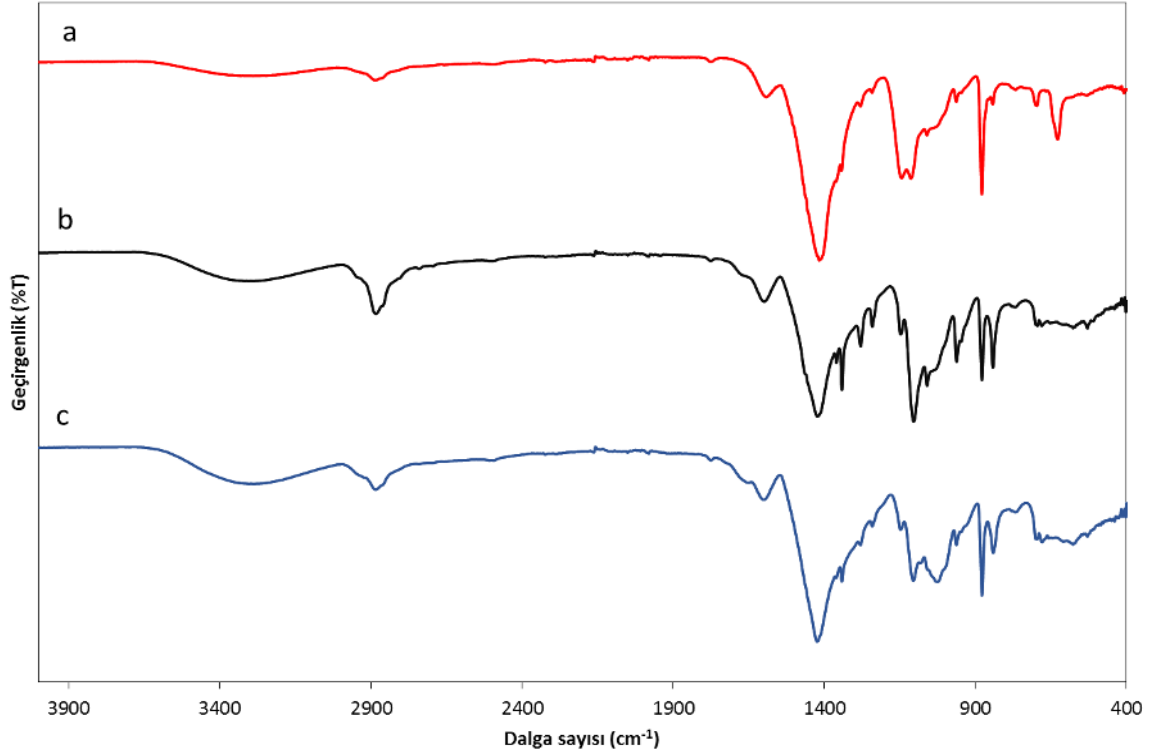
Terpiridin fonksiyonel olarak elde edilen hidrojel yapısının SEM görüntüsüne göre, elde edilen diğer saponin yapılarına göre daha sık ve küçük gözenekli bir yapı göstermektedir. Şekil 4.32’ de Saponin-PEG ve terpiridin fonksiyonel Saponin-PEG yapılarının termogramları görünmektedir. Saponin-PEG yapısının termogramında üç kütle kaybı görülmektedir. terpiridin fonksiyonel Saponin-PEG yapılarının termogramında ise dört kütle kaybı görülmektedir. Fazladan görülen kütle kaybı yapıya bağlanan terpiridin yan grupların bozunmasından kaynaklı olarak görülür. Terpridin ünitelerinden kaynaklı olarak 110 °C ile 160 °C civarında bir bozunda piki terpridin bozunmasını ispatlamaktadır.



Şekil 4.32 : Saponin-PEG (a) ve terpiridin fonksiyonel Saponin-PEG (b) temelli hidrojel yapılarının TGA termogramları.

Çalışma kapsamında elde edilen terpiridin fonksiyonel saponin temelli hidrojel yapıları farklı metal iyonları ile muamele edilerek terpiridin-metal koordinasyon yapılarının oluşup oluşmadığı kontrol edildi. Bu işlem sonucunda elde edilen yapıların FTIR spektrumları alınarak metal iyonu içermeyen terpiridin fonksiyonel saponin yapısı ile kıyaslandı. Bu FTIR spektrumları Zn(II), Cu(I) ve Co(II) iyonları için Şekil 4.33’de verildi. Şekilde özellikle yaklaşık $\sim 1040 \text{ cm}^{-1}$ civarında metal-C pikleri net olarak görülmektedir. Ayrıca terpiridin gruplarından kaynaklanan 1600 cm^{-1} ve $\sim 1450 \text{ cm}^{-1}$ ’de (aromatik); 1580

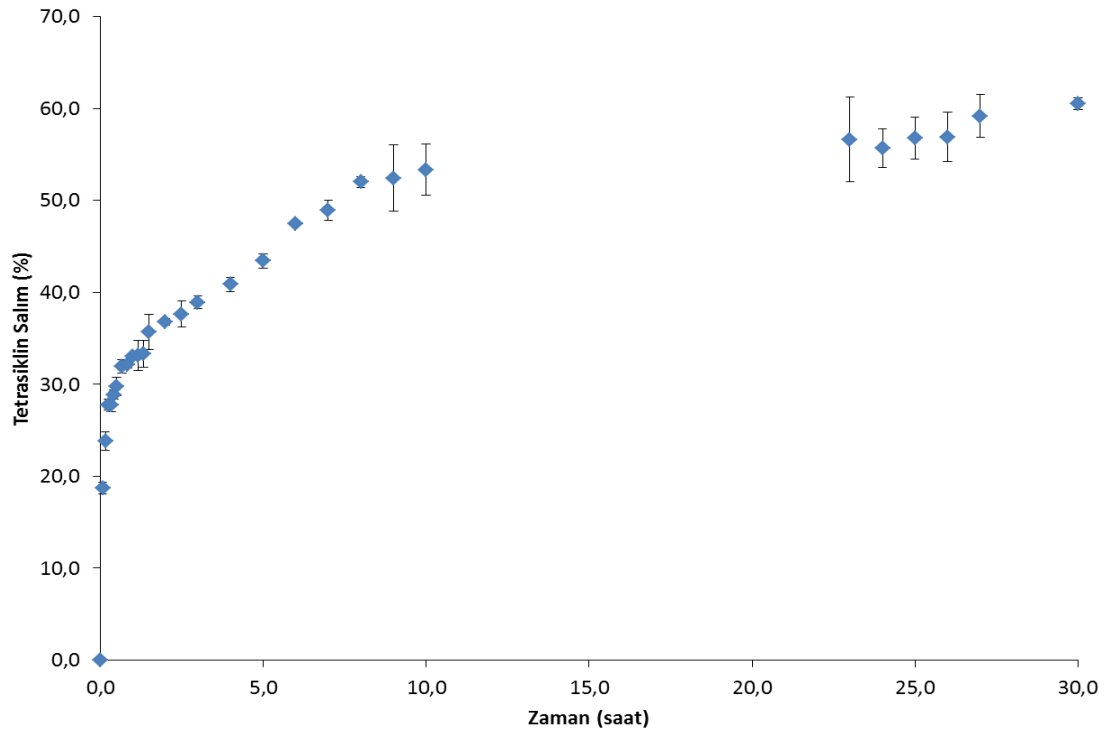
cm^{-1} , $\sim 1565 \text{ cm}^{-1}$ 'de piridinin C=C ve C=N gerilme titreşimleri görülmektedir. 820 cm^{-1} , 795 cm^{-1} 'de, piridinin halkasına ait C-H deformasyon titreşimleri bulunmaktadır. Özellikle terpiridin ligantı için piridinin kompleksleşme deformasyonunun, $\sim 1040 \text{ cm}^{-1}$ görülmesi istenilen yapının oluştuğunu ispatlamaktadır.



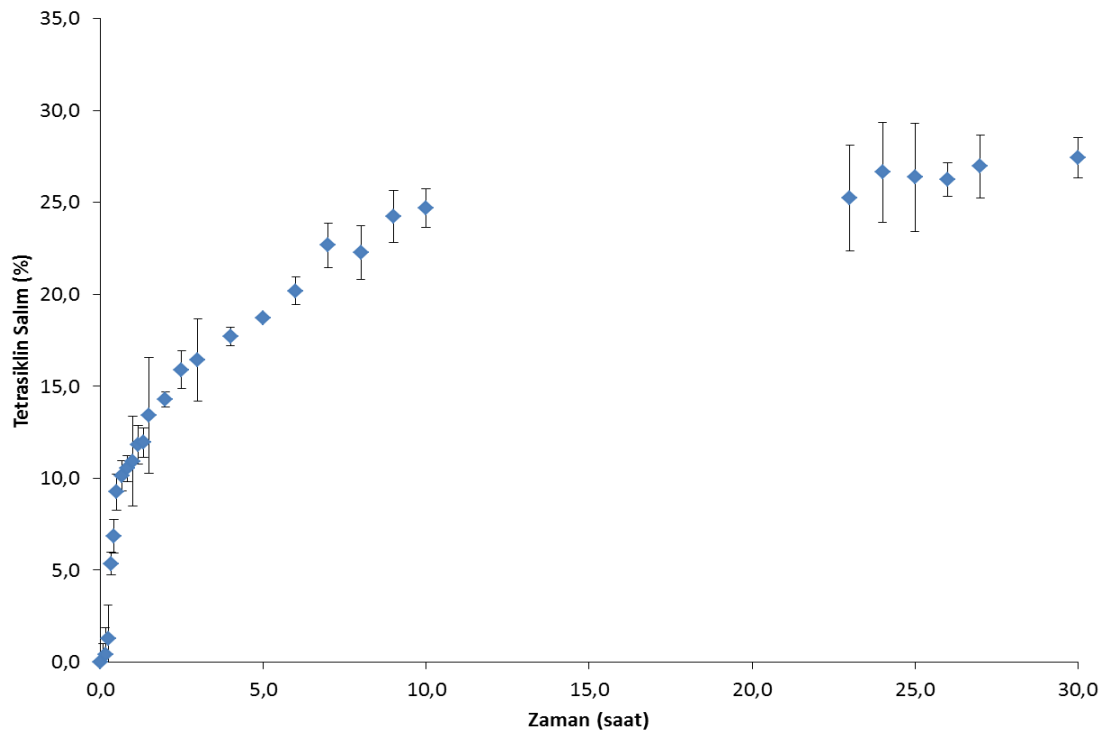
Şekil 4.33 : Terpiridin fonksiyonel Saponin-PEG temelli yapısının Zn (II) (a), Cu(I) (b) ve Co(II) (c) iyonları ile oluşturduğu hidrojellerin FTIR spektrumları.

4.6 Saponin Temelli Hidrojel Yapılarına Tetrasiklin Yüklmesi ve İlaç Salım Sonuçları

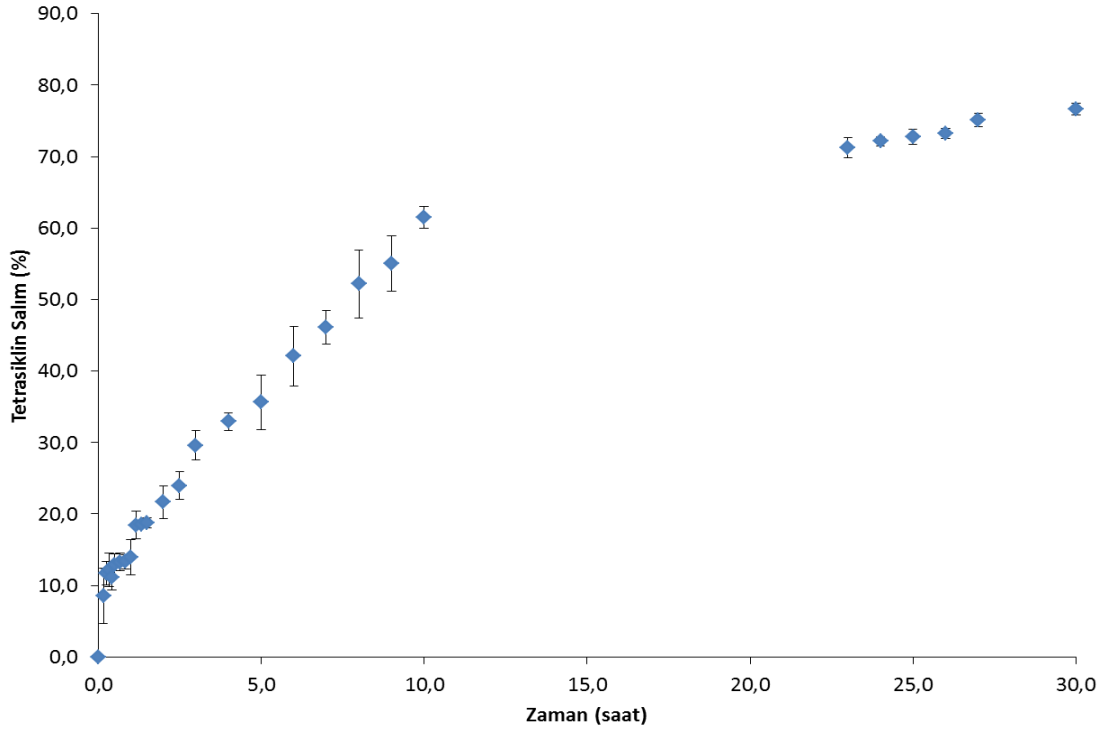
Çalışma kapsamında sentezlenen saponin temelli hidrojel yapılarına önemli bir antibiyotik olan tetrasiklin yükleme yapılarak salım süreçleri incelendi. Çalışma kapsamında sentezlenen kitosan, nişasta, α -selüloz ve β -siklodekstrin yardımcı monomeri kullanılarak elde edilen saponin temelli hidrojellerin %30 oranında yardımcı monomer içeren S-Cit-30, S-Sta-30, S-Cel-30 ve S-CD-30 hidrojelleri optimum hidrojel yapısı olarak belirlendi ve bu hidrojellere tetrasiklin yükleme yapıldı. Bu hidrojellerden 30 saat süresince salım miktarları UV spektrofotometresi kullanılarak 350 nm'de okunan absorbans değerleri ile belirlendi. hidrojel yapılarının tetrasiklin salım kinetiği detaylı olarak incelendi ve elde edilen % salım-zaman grafikleri Şekil 4.34, Şekil 4.35, Şekil 4.36 ve Şekil 4.37'de her bir hidrojel için ayrı ayrı olacak şekilde verildi.



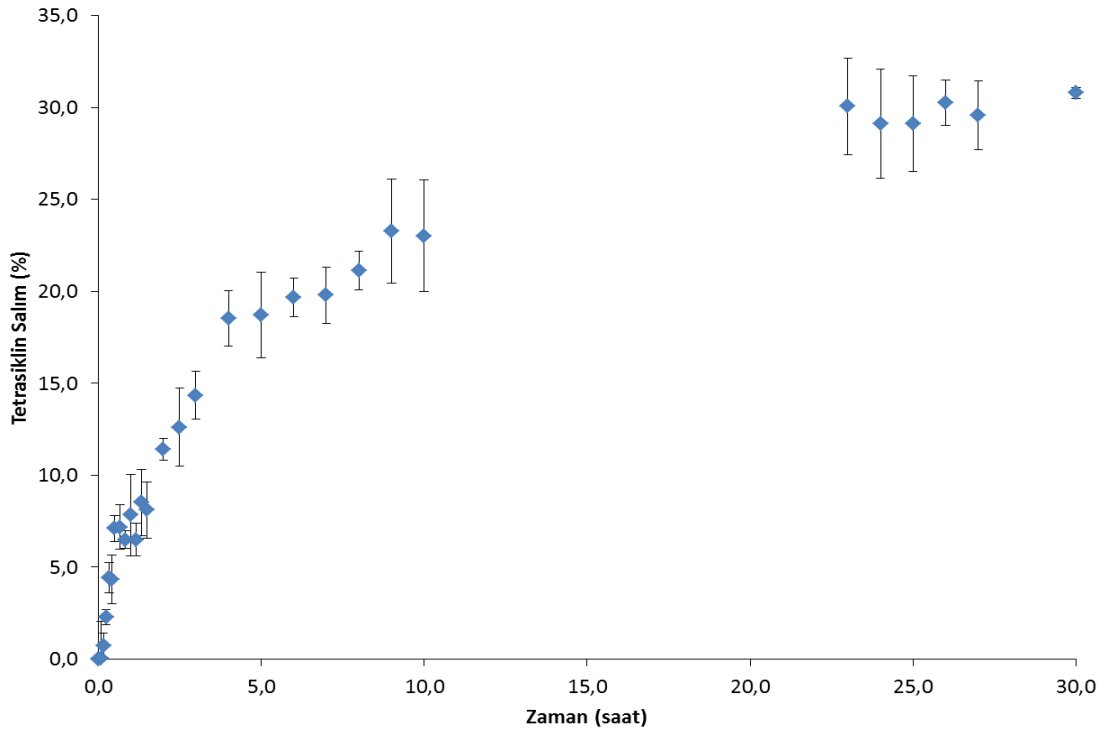
Şekil 4.34 : Saponin ve kitosan temelli S-Cit-30 hidrojel yapısının %Tetrasiklin salım-Zaman grafiği.



Şekil 4.35 : Saponin ve nişasta temelli S-Sta-30 hidrojel yapısının %Tetrasiklin salım-Zaman grafiği.



Şekil 4.36 : Saponin ve α -selüloz temelli S-Cel-30 hidrojel yapısının %Tetrasiklin salım-Zaman grafiği.



Şekil 4.37 : Saponin ve β -siklodekstrin temelli S-CD-30 hidrojel yapısının %Tetrasiklin salım-Zaman grafiği.

Sonuç olarak elde edilen saponin temelli hidrojel yapıların tetrasiklin için yaklaşık 30 saat süresince kontrollü salımı için uygun olduğu ve bu salım sürecinde ilk 30.

dakikadan itibaren belirli düzeyde salım yaptığı görüldü. Bu nedenle biyomedikal uygulamalarda ilaç salım sistemi olarak kullanım potansiyeli bulunmaktadır.

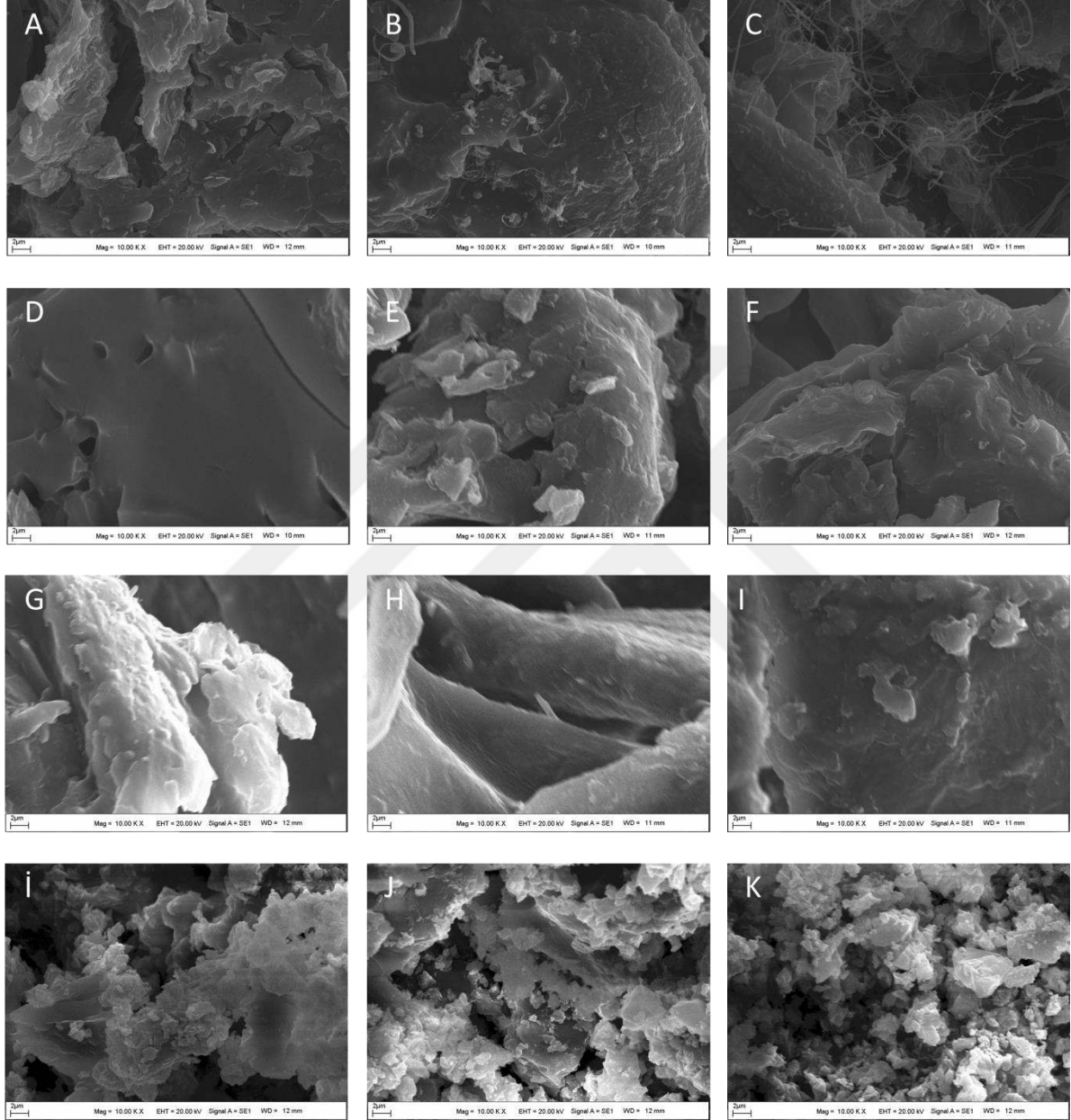
Genel olarak istenilen saponin temelli hidrojel yapıları başarılı bir şekilde hazırlanmıştır ve yapısal özellikleri, yüzey morfolojileri, şişme değerleri ve termal kararlılıkları dikkate alındığında, biyomedikal uygulamalarda kullanılabilecek niteliktedir.



5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Saponinler yüksek moleküler ağırlığa sahip sekonder metabolitlerdir. Çok çeşitli bitki türlerinde bulunurlar ve kabuk, yaprak, gövde, kök ve hatta çiçekler boyunca dağılmışlardır. Saponinler acı bir tada sahiptir ve son yıllarda epatoprotektif, anti-ülser, anti-tümör, antimikrobiyal, adjuvan ve anti-inflamatuar aktiviteler dahil olmak üzere çeşitli biyolojik aktiviteleri nedeniyle önemli ilgi görmüştür. Saponinler, bir sterol veya daha yaygın olarak bir triterpenoid ve daha sonra çözünen şeker kalıntılarından oluşan lipitte çözünen bir aglikondan oluşur, amfifilik yapıları nedeniyle oldukça yüzey aktifler ve biyolojik aktiviteleri kimyasal yapılarıyla ilişkilidir. Hem steroidal hem de triterpenoid saponinler iki yapıya doğası nedeni ile sürfaktan özellikleri gösterir. Saponinler yapısal olarak kolesterik bir ünite ve şeker üniteleri bulundurlar. Bu üniteler sayesinde biyoyumlulukları oldukça yüksektir. Ayrıca bu üniteler üzerinde fazlaca aktif -OH grupları içermektedir. Bu gruplar üzerinden polimerik yapıların sentezinde kullanılabilir. Özellikle poliestere, poliüretan ve polieter gibi polimerik yapıların sentezinde kullanım potansiyeli yüksektir. Bu yöntemle hazırlanan polimerik yapılar aşırı dallanmış ve yüksek iç gözenekliliğe sahip olmaktadır. Çünkü yapılar arasında -OH gruplarından gerçekleşen bağlanmalar ile pek çok dallanma ve çapraz bağlanma bölgesi oluşmaktadır. Bu sayede oluşan polimerik malzemelerin temel özellikleri, esnek, biyoyumlu, nontoksik, kararlı ve farklı fonksiyonel özellikler kazanabilecek niteliktedir. Bu temel özellikleri pek çok biyomateryal uygulamasında oldukça büyük avantajlara sahiptir. Bu nedenle bu tez çalışması kapsamında bu temel özelliklere sahip vücut içerisinde ve doku üzerinde rahatça kullanılabilecek nitelikte hidrojel özellikli polimerik yapıların sentezi hedeflenmiştir. Bu hedef doğrultusunda dört farklı yardımcı monomer kullanılarak 12 farklı yapıda saponin türü hidrojeller sentezlendi. Elde edilen bu yapılar öncelikle elementel analiz ile yapısal olarak kontrol edildi. Bu analizlerde teorik değerler ile deneysel element değerleri kontrol edildi ve uyumlu olduğu görüldü. Bu analizlerde hidrojel yapısı oluşurken saponin grupları üzerinden üç bağlanma olduğu tespit edildi. Elde edilen yapılar daha sonra FTIR spektroskopisi ile analizlendi. FTIR analizlerinde hidrojel yapısındaki saponin gruplarından kaynaklı olarak yapısından kaynaklı C-O-C gerilme titreşimleri 1080 cm^{-1} de geniş bir bant olarak görülmektedir. $3000\text{--}3650\text{ cm}^{-1}$ aralığında serbest -OH gruplarına ait -OH gerilme titreşimleri görülmektedir. Alifatik C-H gerilme grupları $2800\text{--}2950\text{ cm}^{-1}$ arasında iki temel pik olarak görülür. PEG yapısı ve dekstrin yapılarından kaynaklı olan C-

C gerilme titreşimleri 1300 cm^{-1} 'de görülür. Bu FTIR yapısı istenilen yapının elde edildiğini bize ispatlamaktadır. Yapısal olarak kontrol edilen hidrojeller daha sonra morfolojik olarak SEM ve optik analizler ile kontrol edildi. Elde edilen hidrojellerin yüksek büyütme SEM görüntüleri Şekil 5.1'de görülmektedir.

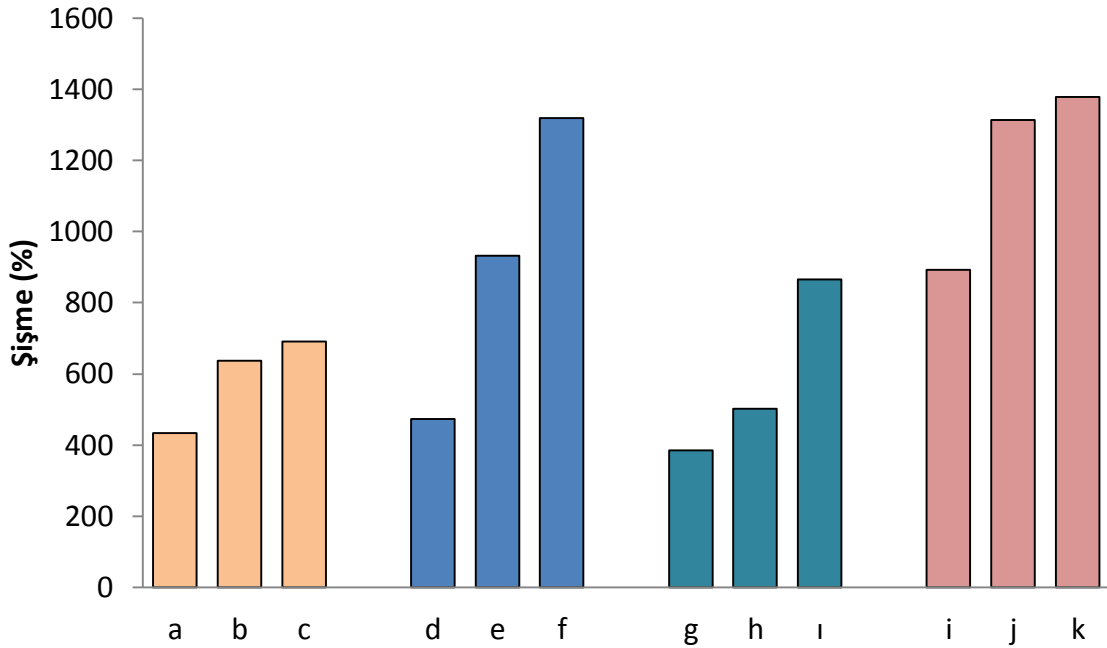


Şekil 5.1 : Saponin türü hidrojellerin yüksek büyütme SEM görüntüleri. (S-Cit-10: A, S-Cit-20: B, S-Cit-30: C, S-Sta-10: D, S-Sta-20: E, S-Sta-30: F, S-Cel-10: G, S-Cel-20: H, S-Cel-30: I, S-CD-10: İ, S-CD-20: J ve S-CD-30: K)

Çalışmanın geri kalan bölümünde ise saponin yapısı 4-kloroterpiridin ile modifiye edilerek terpiridin modifiye yapılar hazırlandı. Bu yapı metal koordinasyonu ile supramoleküler hidrojel yapılarına dönüştürüldü. Çalışma kapsamında hazırlanan her üç

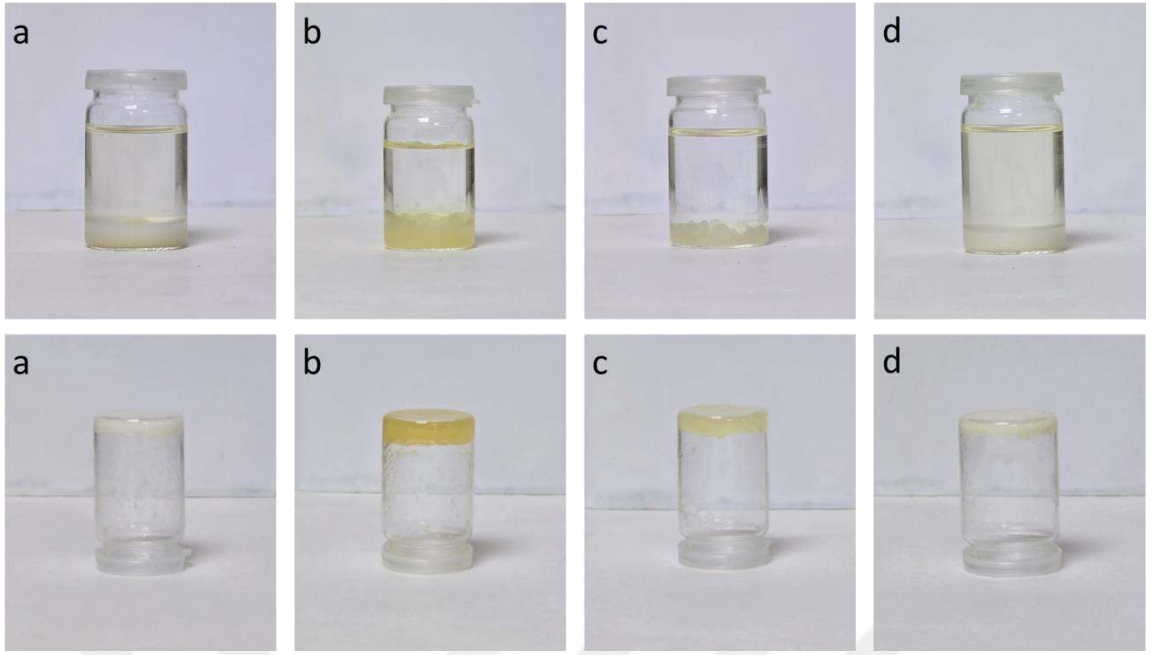
yapıda öncelikle FTIR ve elementel analiz ile yapısal olarak karakterize edildi. Yapısal olarak karakterize edilen hidrojel yapıların termal kararlılıkları TGA termogramları ile belirlendi. Bu termogramlarda hidrojel yapılarının termal kararlılıklarının yaklaşık 200 °C civarında olduğu görüldü. Bu sonuca göre hazırlanan her bir hidrojel yapısı biyomedikal kullanım öncesi rahatlıkla steril edilebilir niteliktedir.

Hidrojel yapıları ağ yapılı bileşikler oldukları için hidrolitik ortamlarda şişme etkisi gösterirler. Bu nedenle kitosan, nişasta, α -selüloz ve β -siklodekstrin (β -CD) yardımcı grupları ile hazırlanan saponin temelli hidrojeller şişme testlerine tabi tutuldu (Şekil 5.2) ve bu testler sonucunda hazırlanan hidrojellerin en az %390 ile en fazla %1470 kat şiştiği belirlendi. Şekil 5.2’de verilen grafikte hidrojellerin 240 dakika sonra şişme değerleri kıyaslamalı olarak verilmiştir ve bu sonuçlara göre hidrojel yapısındaki saponin miktarı azalarak, daha polar yardımcı monomer miktarı arttıkça şişme oranının da arttığı görülmüştür.



Şekil 5.2 : Saponin türü hidrojellerin 240 dakika sonraki maksimum % Şişme değerleri. (S-Cit-10: a, S-Cit-20: b, S-Cit-30: c, S-Sta-10: d, S-Sta-20: e, S-Sta-30: f, S-Cel-10: g, S-Cel-20: h, S-Cel-30: i, S-CD-10: j, S-CD-20: k ve S-CD-30: l)

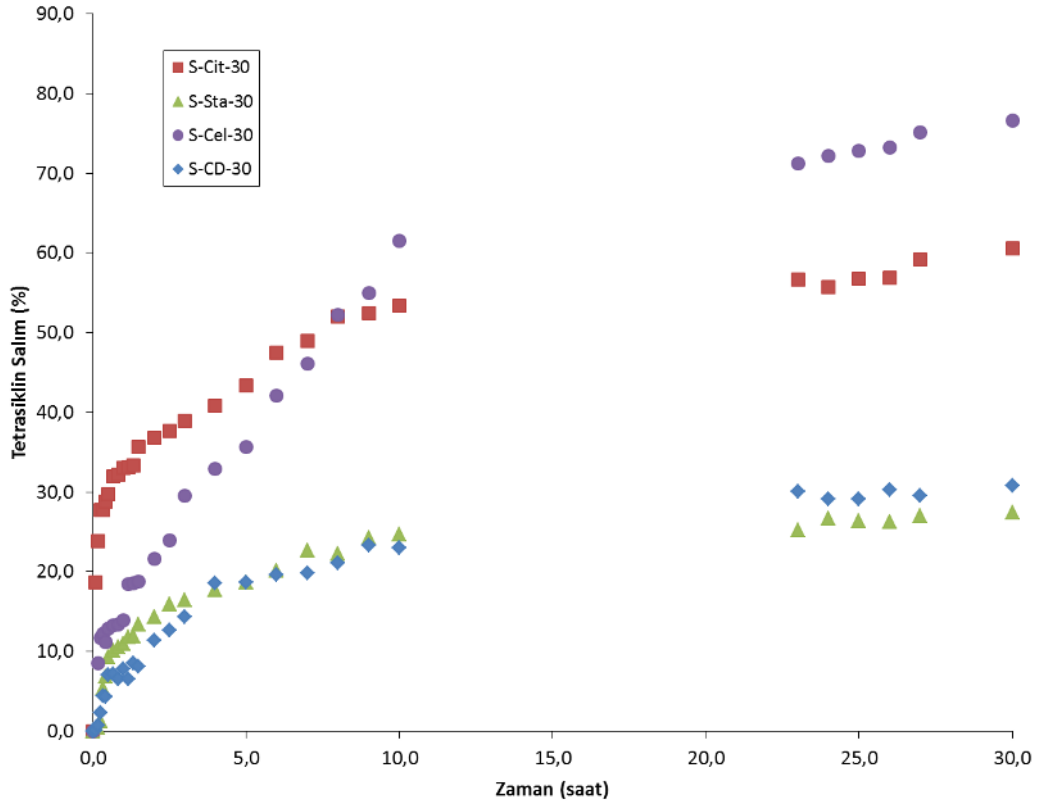
Elde edilen hidrojel yapılarından her bir grup içerisinde yapısal olarak ideal, termal olarak en kararlı, morfolojik özellikleri en uygun ve şişme derecesi en yüksek olan dört hidrojel (S-Cit-30, S-Sta-30, S-Cel-30 ve S-CD-30) yapısı (Şekil 5.3) seçilerek tetrasiklin yüklemesi yapıldı.



Şekil 5.3 : S-Cit-30 (a), S-Sta-30 (b), S-Cel-30 (c) ve S-CD-30 (d) hidrojellerinin fotoğrafı.

Tetrasiklin yüklü hidrojellerden 30 saat süre ile salım çalışması gerçekleştirilerek ilaç salım özellikleri incelendi. Elde edilen ilaç salım sonuçları kıyaslamalı olarak Şekil 5.4'te verildi. İlaç salım sonuçlarına göre hidrojel yapıları ilk 30. dakikadan itibaren belirli düzeyde salım yaptığı ve 30. saate kadar düzenli olarak ilaç salım yapmaya devam ettiği görülmektedir.

Şekil 5.4'teki sonuçlardan sentezi gerçekleştirilen saponin temelli bu hidrojel yapılarının ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılabilirliği mümkündür. Elde edilen hidrojel yapıları saponin ünitesi üzerindeki hidrofob kolesterol grupların etkisi ile farklı çözücü ortamlarında supramoleküler etkileşimler gösterebilir. Ayrıca saponin temelli hidrojel yapılarına terpiridin gibi ligant molekülleri bağlandığında metal-ligant etkileşimleri ile supramoleküler özellikler gösterebilir ve akıllı hidrojel yapıları olarak davranabilir. Farklı ligantların saponin temelli hidrojel yapılarına bağlanması ile benzer özellikler elde edilebilir.



Şekil 5.4 : S-Cit-30, S-Sta-30, S-Cel-30 ve S-CD-30 hidrojellerinin tetrasiklin salım sonuçları.

Sonuç olarak saponin temelli hidrojel yapıları farklı ilaçlar içinde ilaç salımı yapabilecek potansiyeller taşımaktadır. Bu nedenle elde edilen hidrojel yapıları esnek, kararlı, yüksek su tutma ve ilaç absorplama yetenekleri bulunduğu için, steril edilebilecek kadar termal kararlılıkları olduğu için pek çok biyomedikal uygulamada rahatlıkla kullanılabilir.

KAYNAKLAR

- Akashi, M., Nakano, S. & Kishida, A.** (1996). Synthesis of poly(*N*-vinylisobutyramide) from poly(*N*-vinylacetamide) and its thermosensitive property. *Journal of Polymer Science Part A-Polymer Chemistry*. 34(2), 301-303.
- Attia, M. F.; Anton, N.; Wallyn, J.; Omrand, Z.; Vandamme, T. F.** (2019) An overview of active and passive targeting strategies to improve the nanocarriers efficiency to tumors sites. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 71, 1185-1198.
- Bae, Y.; Huh, K.; Kim, Y. & Park, K.** (2000). Biodegradable amphiphilic multiblock copolymers and their implications for biomedical applications. *Journal of Controlled Release*. 64(1-3), 3-13.
- Baker, J.; Stephens, D., Blanch, H. & Prausnitz, J.** (1992). Swelling Equilibria for Acrylamide-Based Polyampholyte Hydrogels. *Macromolecules*. 25(7), 1955-1958.
- Bernhard S., Tibbitt M. W.,** (2021) Supramolecular engineering of hydrogels for drug delivery, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 171, 240–256.
- Bohorquez, M.; Koch, C., Trygstad, T. & Pandit, N.** (1999). A study of the temperaturedependent micellization of pluronic F127. *Journal of Colloid and Interface Science* 216(1), 34-40.
- Bossard, F; Aubry, T., Gotzamanis, G. & Tsitsilianis, C.** (2006). pH-Tunable rheological properties of a telechelic cationic polyelectrolyte reversible hydrogel. *Soft Matter*. 2(6), 510-516.
- Brahim, S.; Narinesingh, D. & Guiseppi-Elie, A.** (2002). Bio-smart hydrogels: co-joined molecular recognition and signal transduction in biosensor fabrication and drug delivery. *Biosensors & Bioelectronics*. 17(11-12), 973-981.
- Bushetti, S; Singh, V., Raju, S., Atharjaved & Veermaram** (2009). Stimuli sensitive hydrogels: A review. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 43(3), 241-250.
- Caló, E.; Khutoryanskiy, V. V.** (2015) Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products, *European Polymer Journal*, 65, 252-267.
- Chelu, M., & Magdalena Musuc, A.** (2024). Biomaterials-Based Hydrogels for Therapeutic Applications. IntechOpen.

- Chelu, M.; Magdalena Musuc, A.** (2024). Biomaterials-Based Hydrogels for Therapeutic Applications. *IntechOpen*, 1-37.
- Corridon, P. R.; Ali, Z. M.; Shibru, M. G.; Paunovic, J.; Pantic, I. V.; Preston, S. H.** (2024) Sustainable varicose vein therapy using functionalized hydrogels derived solely from livestock waste. *Front. Sustain. Food Syst.* 8, 1434977.
- de Groot, J; Spaans, C., van Calck, R., van Beijma, F., Norrby, S. & Pennings, A.** (2003). Hydrogels for an accommodating intraocular lens. An explorative study. *Biomacromolecules*. 4(3), 608-616.
- Dergunov, S. & Mun, G.** (2009). Gamma-irradiated chitosan-polyvinyl pyrrolidone hydrogels as pH-sensitive protein delivery system. *Radiation Physics and Chemistry*. 78(1), 65-68.
- Devine, D. & Higginbotham, C.** (2003). The synthesis of a physically crosslinked NVP based hydrogel. *Polymer*. 44(26), 7851-7860.
- Dey, S.C.; Al-Amin, M.; Rashid, T.U.; Sultan, M.Z.; Ashaduzzaman, M.; Sarker, M.; Shamsuddin S. M.** (2016) Preparation, Characterization And Performance Evaluation Of Chitosan As An Adsorbent For Remazol Red, *International Journal of Latest Research in Engineering and Technology*, 2(2), 52-62
- Dreiss, C. A.** (2020). Hydrogel design strategies for drug delivery, *Colloid Interface Sci.* 48, 1–17.
- Drury, J., & Mooney, D.** (2003). Hydrogels for tissue engineering: scaffold design variables and applications. *Biomaterials*. 24(24), 4337-4351.
- Dumitriu, S. (Ed.).** (2002). *Polymeric Biomaterials*, Marcel Dekker, Inc., New York.
- Eichenbaum, G.; Kiser, P., Simon, S. & Needham, D.** (1998). pH and ion-triggered volume response of anionic hydrogel microspheres. *Macromolecules*. 31(15), 5084-5093.
- Elder, J. S.; Peters, C. A.; Arant, B. S. Jr; Ewalt, D. H.; Hawtrey, C. E.; Hurwitz, R. S.; Parrott, T. S.; Snyder, H. M. 3rd; Weiss, R. A.; Woolf, S. H.; Hasselblad, V.** (1997) Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J. Urol.* 157, 1846–1851.
- Ende, M. & Peppas, N.** (1996). Transport of ionizable drugs and proteins in crosslinked poly(acrylic acid) and poly(acrylic acid-co-2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels .1. Polymer characterization. *Journal of Applied Polymer Science.* , 59(4), 673-685.

- Flory, P.** (1953). *Principles of polymer chemistry*, Cornell University Press. Ithaca, NY.
- Fu, X.; Ping, Q.; Gao, Y.** (2005) Effects of formulation factors on encapsulation efficiency and release behaviour in vitro of huperzine A-PLGA microspheres. *Journal of Microencapsulation*. 22, 705-714.
- Ganguly, S.; Margel, S.** (2021). Design of magnetic hydrogels for hyperthermia and drug delivery. *Polymers* 13, 4259.
- Gil, E. & Hudson, S.** (2004). Stimuli-responsive polymers and their bioconjugates. *Progress in Polymer Science*. 29(12), 1173-1222.
- Govender, T.** (1999) PLGA nanoparticles prepared by nanoprecipitation: Drug loading and release studies of a water soluble drug. *Journal of Controlled Release*. 57, 171-185.
- Govender, T.** (2000) Defining the drug incorporation properties of PLA-PEG nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics*. 199, 95-110.
- Gupta, P.; Vermani, K. & Garg, S.** (2002). Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. *Drug Discovery Today*. 7(10), 569-579.
- He, C.; Kim, S. & Lee, D.** (2008). In situ gelling stimuli-sensitive block copolymer hydrogels for drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 127(3), 189- 207.
- Hennink, W. & van Nostrum, C.** (2002). Novel crosslinking methods to design hydrogels. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 54(1), 13-36.
- Hin, T.** (2004). *Engineering Materials for Biomedical Applications*. World Scientific Publishing, Singapore.
- Ho, T.-C.; Chang, C.-C.; Chan, H.-P.; Chung, T.-W.; Shu, C.-W.; Chuang, K.-P.; Duh, T.-H.; Yang, M.-H.; Tyan, Y.-C.** (2022) Hydrogels: Properties and Applications in Biomedicine. *Molecules*, 27, 2902.
- Hoare, TR & Kohane, D. S.** (2008) Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges. *Polymer*. 49, 1993-2007.
- Huo Y., He Z., Wang C., Zhang L., Xuan Q., Wei S., Wang Y., Pan D., Dong B., Wei R., Naik N., Guo Z.,** (2021) *Chem. Commun.*, 57, 1413–1429.
- Immordino, M. L.; Dosio, F.; Cattel, L.** (2006) Stealth liposomes: Review of the basic science, rationale, and clinical applications, existing and potential. *International Journal of Nanomedicine*. 1, 297-315.
- Judefeind, A. & de Villiers M. M.** (2009) Drug loading into and in vitro release from nanosized drug delivery systems. In: de Villiers MM, Aramwit P, Kwon GS,

editors. Nanotechnology in Drug Delivery. New York, NY: Springer, pp. 129-162.

- Kubo, M.; Matsuura, T.; Morimoto, H.; Uno, T. & Itoh, T.** (2005). Preparation and polymerization of a water-soluble, nonbonding crosslinking agent for a mechanically crosslinked hydrogel. *Journal of Polymer Science Part A-Polymer Chemistry*. 43(21), 5032-5040.
- Kunugi, S.; Takano, K, Tanaka, N.; Suwa, K. & Akashi, M.** (1997). Effects of pressure on the behavior of the thermoresponsive polymer poly(N-vinylisobutyramide) (PNVIBA). *Macromolecules*. 30(15), 4499-4501.
- Lamba, N.; Woodhouse, K. & Cooper, S.** (1998). *Polyurethanes in Biomedical Applications.*, CRC Press, New York.
- Lee, B.; West, B., McLemore, R., Pauken, C. & Vernon, B.** (2006). In-situ injectable physically and chemically gelling NIPAAm-based copolymer system for embolization. *Biomacromolecules*. 7(6), 2059-2064.
- Lee, K. & Mooney, D.** (2001). Hydrogels for tissue engineering. *Chemical Reviews*. 101(7), 1869-1879.
- Lee, M.; Kim, Y.S.; Park, J.; Choe, G.; Lee, S.; Kang, B.G.; Jun, J. H.; Shin, Y.; Kim, M.; Ahn, Y.; Lee, J. Y.. (2023) A paintable and adhesive hydrogel cardiac patch with sustained release of ANGPTL4 for infarcted heart repair. *Bioactive Materials*. 31, 395-407.
- Li, S.; Molina, I.; Martinez, M. & Vert, M.** (2002). Hydrolytic and enzymatic degradations of physically crosslinked hydrogels prepared from PLA/PEO/PLA triblock copolymers. *Journal of Materials Science-Materials in Medicine*. 13(1), 81-86.
- Li, Y; Lu, H; Liang, S; Xu, S.** (2019) Dual stable nanomedicines prepared by cisplatin crosslinked camptothecin prodrug micelles for effective drug delivery. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 11, 20649-20659.
- Li, Z.; Li, Y.; Chen, C.; Cheng, Y.** (2021) Magnetic-responsive hydrogels: From strategic design to biomedical applications, *Journal of Controlled Release*, 335, 541-556.
- Lima-Tenorio, M. K.; Tenorio-Neto, E. T.; Guilherme, M. R.; Garcia, F. P.; Nakamura, C. V.; Pineda, E. a. G., Rubira, A. F.** (2015). Water transport properties through starch-based hydrogel nanocomposites responding to both pH and a remote magnetic field. *Chem. Eng. J.* 259, 620–629.

- Liu, Y.; Vrana, N. & McGuinness, G.** (2009). Physically Crosslinked Composite Hydrogels of PVA With Natural Macromolecules: Structure, Mechanical Properties, and Endothelial Cell Compatibility. *Journal of Biomedical Materials Research Part B Applied Biomaterials*. 90B(2), 492-502.
- Loh X. J., Lee T.-C., Ito Y.,** (2013) in Polym. Self Assem. Hydrogels From Fundam. Underst. to Appl. (Eds.: X.J. Loh, O.A. Scherman), Royal Society Of Chemistry, Cambridge, , p. 167.
- Lopes, E.; Pohlmann, A. R.; Bassani, V.; Guterres, S. S.** (2000) Polymeric colloidal systems containing ethionamide: Preparation and physico-chemical characterization. *Pharmacy*. 55, 527-530.
- Lu, Z.; Kopeckova, P. & Kopecek, J.** (2003). Antigen responsive hydrogels based on polymerizable antibody Fab ' fragment. *Macromolecular Bioscience*. 3(6), 296-300.
- Lv, Z.; Dong, C.; Zhang, T.; Zhang, S.** (2022) Hydrogels in Spinal Cord Injury Repair: A Review. *Front Bioeng Biotechnol*. 1-15
- Maeda, H.** (2001) The enhanced permeability and retention (EPR) effect in tumor vasculature: The key role of tumorselective macromolecular drug targeting. *Advances in Enzyme Regulation*. 41, 189-207.
- Mehta R. C.; Thanoo B. C.; Deluca P. P.** (1996) Peptide containing microspheres from low molecular weight and hydrophilic poly(d,l-lactide-co-glycolide). *Journal of Controlled Release*. 41, 249-257.
- Mequanint, K.; Patel, A.; Bezuidenhout, D.** (2006). Synthesis, swelling behavior, and biocompatibility of novel physically cross-linked polyurethane-block-poly(glycerol methacrylate) hydrogels. *Biomacromolecules*. 7(3), 883-891.
- Merrett, K.; Liu, W.; Mitra, D.; Camm, K.; McLaughlin, C.; Liu, Y.; Watsky, M.; Li, F.; Griffith, M. & Fogg, D.** (2009). Synthetic neoglycopolymer-recombinant human collagen hybrids as biomimetic crosslinking agents in corneal tissue engineering. *Biomaterials*. 30(29), 5403-5408.
- Millon, L. & Wan, W.** (2006). The polyvinyl alcohol-bacterial cellulose system as a new nanocomposite for biomedical applications. *Journal of Biomedical Materials Research Part B-Applied Biomaterials*. 79B,(2), 245-253.
- Miura, S.; Teramura, Y. & Iwata, H.** (2006). Encapsulation of islets with ultra-thin polyion complex membrane through poly(ethylene glycol)-phospholipids anchored to cell membrane. *Biomaterials*. 27(34), 5828-5835.

- Miyata, T., Uragami, Nakamae, K** (2002). Biomolecule-sensitive hydrogels. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 54(1), 79-98.
- Miyata, T.; Asami, N. & Uragami, T.** (1999). A reversibly antigen-responsive hydrogel. *Nature*. 399(6738), 766-769.
- Naderi, Z.; Azizian, J.** (2018). Synthesis and characterization of carboxymethyl chitosan/Fe₃O₄ and MnFe₂O₄ nanocomposites hydrogels for loading and release of curcumin. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 185, 206–214.
- Nicolson, P. & Vogt, J.** (2001). Soft contact lens polymers: an evolution. *Biomaterials*. 22(24), 3273-3283.
- Obaidat, A. & Park, K.** (1996). Characterization of glucose dependent gel-sol phase transition of the polymeric glucose-concanavalin A hydrogel system. *Pharmaceutical Research*. 13(7), 989-995.
- Omar J., Ponsford D., Dreissa C.A., Leec T.-C., Loh X. J.,** (2022) Supramolecular Hydrogels: Design Strategies and Contemporary Biomedical Applications, *Chemistry - An Asian Journal* 17, e202200081.
- Orive, G.; Hernández, R.; Gascón, A.; Calafiore, R.; Chang, T.; De Vos, P.; Hortelano, G.; Hunkeler, D.; Lacík, I.; Shapiro, J. & Pedraz, J.** (2003). Cell encapsulation: promise and progress. *Nature Medicine*. 9(1), 104-107.
- Orive, G.; Hernández, R.; Gascón, A.; Calafiore, R.; Chang, T.; De Vos, P.; Hortelano, G.; Hunkeler, D.; Lacík, I. & Pedraz, J.** (2004). History, challenges and perspectives of cell microencapsulation. *Trends in Biotechnology*. 22(2), 87-92.
- Panyam, J.; Williams, D.; Dash, A.; Leslie-Pelecky, D.; Labhasetwar, V.** (2004) Solid-state solubility influences encapsulation and release of hydrophobic DRUGS from PLGA/PLA nanoparticles. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 93, 1804-1814.
- Park, J. & Bae, Y.** (2002). Hydrogels based on poly(ethylene oxide) and poly(tetramethylene oxide) or poly(dimethyl siloxane): synthesis, characterization, in vitro protein adsorption and platelet adhesion. *Biomaterials*. 23(8), 1797-1808.
- Patel, A.; Fine, B., Sandig, M. & Mequanint, K.** (2006). Elastin biosynthesis: The missing link in tissue-engineered blood vessels. *Cardiovascular Research*. 71(1), 40-49.

- Patel, A.; Mequanint, K.** (2011). Hydrogel Biomaterials. (Biomedical Engineering - Frontiers and Challenges, Edited by Reza Fazel-Rezai), InTech.
- Patel, J. K.; Patel, R. P.; Amin, A. F.; Patel, M. M.** (2005) Formulation and evaluation of mucoadhesive glipizide microspheres. *AAPS PharmSciTech.* **6**, E49-E55.
- Peppas, N.; Bures, P.; Leobandung, W. & Ichikawa, H.** (2000). Hydrogels in pharmaceutical formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 50(1), 27-46.
- Peppas, N.; Hilt, J.; Khademhosseini, A. & Langer, R.** (2006). Hydrogels in biology and medicine: From molecular principles to bionanotechnology. *Advanced Materials.* 18(11), 1345-1360.
- Peppas, N.; Huang, Y.; Torres-Lugo, M.; Ward, J. & Zhang J.** (2000). Physicochemical, foundations and structural design of hydrogels in medicine and biology. *Annual Review of Biomedical Engineering.* 2, 9-29.
- Podual, K.; Doyle, F. & Peppas, N.** (2000). Glucose-sensitivity of glucose oxidase-containing cationic copolymer hydrogels having poly(ethylene glycol) grafts. *Journal of Controlled Release.* 67(1), 9-17.
- Podual, K.; Doyle, F. & Peppas, N.** (2000). Preparation and dynamic response of cationic copolymer hydrogels containing glucose oxidase. *Polymer.* 41,(11), 3975-3983.
- Puri, P.; Granata, C.** (1998) Multicenter survey of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux using polytetrafluoroethylene. *J. Urol.* 160, 1007–1011.
- Qiang, L.; Cai, Z.; Jiang, W.; Liu, J.; Tai, Z.; Li, Guorui; Gong, C.; Gao, S.; Gao, Y.** (2019) A novel macrophage-mediated biomimetic delivery system with NIR-triggered release for prostate cancer therapy. *Journal of Nanobiotechnology.* 17, 83.
- Qu, X.; Wirsén, A. & Albertsson** (2000). Novel pH-sensitive chitosan hydrogels: swelling behavior and states of water. *Polymer.* 41(12), 4589-4598.
- Rafati H.; Coombes A. G. A.; Adler J.; Holland, J.; Davis, S. S.** (1997) Protein-loaded poly(dl-lactide-co-glycolide) microparticles for oral administration: Formulation, structural and release characteristics. *Journal of Controlled Release.* 43, 89-102.
- Ramesh, M.; Janani, R.; Deepa, C.; Rajeshkumar, L.** (2022) Nanotechnology-enabled biosensors: A review of fundamentals, design principles, materials, and applications. *Biosensors (Basel).* 13(1), 40.

- Ratner, B.; Hoffman, A.; Schoen, F. & Lemons, J.** (2004). *Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine*, Elsevier Academic Press, San Diego, CA.
- Ritger, P. & Peppas, N.** (1987). A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs. *Journal of Controlled Release*. 5, 23-36.
- Rogero, S.; Malmonge, S.; Lugao, A.; Ikeda, T.; Miyamaru, L. & Cruz, A.** (2003). Biocompatibility study of polymeric biomaterials. *Artificial Organs*. 27(5), 424-427.
- Rosiak, J. & Yoshii, F.** (1999). Hydrogels and their medical applications. *Nuclear Instruments & Methods in Physics Research Section B-Beam Interactions with Materials and Atoms*. 151(1-4), 56-64.
- Ruel-Gariepy, E. & Leroux, J.** (2004). In situ-forming hydrogels - review of temperaturesensitive systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. Vol. 58, No. 2, 409-426.
- Saunders L, Ma PX.** Self-Healing Supramolecular Hydrogels for Tissue Engineering Applications. *Macromol Biosci.*, 19, 1–11.
- Schmaljohann, D.** (2005). Thermo-responsive polymers and hydrogels in tissue engineering. *e-Polymers*. 021, 1-17.
- Schmaljohann, D.; Oswald, J.; Jørgensen, B.; Nitschke, M.; Beyerlein, D. & Werner, C.** (2003). Thermo-responsive PNiAAm-g-PEG films for controlled cell detachment. *Biomacromolecules*. 4(6), 1733-1739.
- Sen, M. & Avci, E.** (2005). Radiation synthesis of poly(N-vinyl-2-pyrrolidone)-kappacarrageenan hydrogels and their use in wound dressing applications. I. Preliminary laboratory tests. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 74A(2), 187-196.
- Sen, M. & Sari M.** (2005). Radiation synthesis and characterization of poly(N,Ndimethylaminoethyl methacrylate-co-N-vinyl 2-pyrrolidone) hydrogels. *European Polymer Journal*. 41,(6), 1304-1314
- Shi, Q.; Liu, H.; Tang, D.; Li, Y.; Li, X.; Xu, F.** (2019) Bioactuators based on stimulus-responsive hydrogels and their emerging biomedical applications. *NPG Asia Mater* 11, 64, 1-21.
- Shiino, D.; Murata, Y.; Kubo, A.; Kim, Y.; Kataoka, K.; Koyama, ; Y.; Kikuchi, A.; Yokoyama, M.; Sakurai, Y. & Okano, T.** (1995). Amine containing

- phenylboronic acid gel for glucose-responsive insulin release under physiological pH. *Journal of Controlled Release*. 37(3), 269-276.
- Silva, A.; Richard, C.; Bessodes, M.; Scherman, D. & Merten, O.** (2009). Growth factor delivery approaches in hydrogels. *Biomacromolecules*. 10(1) 9-18.
- Slaughter, B.; Khurshid, S. Fisher, O.; Khademhosseini, A.& Peppas, N.** (2009). Hydrogels in regenerative medicine. *Advanced Materials*. 21, 3307-3329.
- Song, M.; Lee, D.; Ahn, J.; Kim, D. & Kim, S.** (2000). Dielectric behavior during sol-gel transition of PEO-PPO-PEO triblock copolymer aqueous solution. *Polymer Bulletin* 43(6), 497-504.
- Stabenfeldt, S.; Gacia, A. & LaPlaca, M.** (2006). Thermoreversible laminin-functionalized hydrogel for neural tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 77A(4), 718-725.
- Steyaert, H.; Sattounet, C.; Bloch, C.; Jaubert, F.; Galle, P.; Valla, J. S.** (2000) Migration of PTFE paste articles to the kidney after treatment for vesico-ureteric reflux. *BJU Int*. 85, 168–169.
- Stile, R. & Healy, K.** (2001). Thermo-responsive peptide-modified hydrogels for tissue regeneration. *Biomacromolecules*. 2(1), 185-194.
- Suwa, K.; Morishita, K.; Kishida, A. & Akashi, M.** (1997). Synthesis and functionalities of Poly(N-vinylalkylamide) .5. Control of a lower critical solution temperature of poly(N-vinylalkylamide). *Journal of Polymer Science Part A-Polymer Chemistry*. 35(15), 3087-3094.
- Suwa, K.; Wada, Y. & Akashi, M.** (1997). Synthesis and functionalities of poly(Nvinylalkylamide) .6. A novel thermosensitive hydrogel crosslinked poly(Nvinylisobutyramide). *Journal of Polymer Science Part A-Polymer Chemistry*. 35(16), 3377-3384.
- Theiss, D.; Schmidt, T. & Arndt K-F.** (2004). Temperature-sensitive poly(vinyl methyl ether) hydrogel beads. *Macromolecular Symposia*. 210, 465-474.
- Torchilin, V.** (2011) Tumor delivery of macromolecular drugs based on the EPR effect. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 63, 131-135.
- Traitel, T.; Cohen, Y. & Kost, J.** (2000). Characterization of glucose-sensitive insulin release systems in simulated in vivo conditions. *Biomaterials*. 21, 1679-1687.
- Uleri, A.; Marchand, F.; Cherasse, A.; Berchiche, W.; Agüero, C.; Bah, M. B.; Baboudjian, M.; Fourmarier M.** (2024) One-year outcomes of

- polyacrylamide hydrogel (Bulkamid) injection in women with stress and mixed urinary incontinence. *World J Urol.* 42(1), 518.
- Vamvakaki, M.; Palioura, D.; Spyros, A.; Armes, S. & Anastasiadis, S.** (2006). Dynamic light scattering vs H-1 NMR investigation of pH-responsive diblock copolymers in water. *Macromolecules.* 39, 5106-5112.
- Vashist, A; Vashist, A; Gupta, YK; Ahmad S.** (2014) Recent advances in hydrogel based drug delivery systems for the human body. *Journal of Materials Chemistry B.* 2, 147-166.
- Vinatier, C.; Magne, D.; Weiss, P.; Trojani, C.; Rochet, N.; Carle, G.; Vignes-Colombeix, C.; Chadjichristos, C.; Galera, P.; Daculsi, G. & Guicheux, J.** (2005). A silanized hydroxypropyl methylcellulose hydrogel for the three-dimensional culture of chondrocytes. *Biomaterials.* 26, 6643-6651.
- Wang, C., Stewart, R., Kopeček, J.** Hybrid hydrogels assembled from synthetic polymers and coiled-coil protein domains 397, No. 6718, 417-420.
- Wang, Y.; Shen, Y.; Zhang, Y.; Yue, B. & Wu, C.** (2006). pH-sensitive polyacrylic acid (PAA) hydrogels trapped with polysodium-p-styrenesulfonate (PSS). *Journal of Macromolecular Science Part B-Physics.* 45, 563-571.
- Wei, P.; Song, R.; Chen, C.; Li, Z.; Zhu Z.; Li S.** (2019) A pH-responsive molecularly imprinted hydrogel for dexamethasone release. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials,* 29, 659-666.
- Wichterle, O. & Lim, D.** (1960). Hydrophilic Gels for Biological Use. *Nature.* 185, 117-118.
- Wright, E. & Conticello, V.** (2002). Self-assembly of block copolymers derived from elastinmimetic polypeptide sequences. *Advanced Drug Delivery Reviews.* Vol. 54, No. 8, 1057-1073.
- Wright, E. R., R. A. McMillan, et al.** (2002). Thermoplastic elastomer hydrogels via selfassembly of an elastin-mimetic triblock polypeptide. *Advanced Functional Materials* 12(2), 149-154.
- Xiangli, Q.; Zhenjia, Z. & Side, Y.** (2006). Preparation of initiator and cross-linker-free poly (N-isopropylacrylamide) nanogels by photopolymerization. *Journal of Photochemistry and Photobiology A-Chemistry.* 177(2-3), 191-196.
- Xu, C.; Breedveld, V. & Kopeček, J.** (2005). Reversible hydrogels from self-assembling genetically engineered protein block copolymers. *Biomacromolecules.* 6(3), 1739-1749.

- Xue, L.; Sun, J.** (2022) Magnetic hydrogels with ordered structure for biomedical applications. *Front Chem. Sec. Supramolecular Chemistry*. 10, 1-16.
- Xuequan, L.; Maolin, Z.; Jiuqiang, L. & Hongfei, H.** (2000). Radiation preparation and thermo-response swelling of interpenetrating polymer network hydrogel composed of PNIPAAm and PMMA. *Radiation Physics and Chemistry*. 57, 477-480.
- Yang, Y.; Ren, Y.; Song, W.; Yu, B.; Liu, H.** (2022) Rational design in functional hydrogels towards biotherapeutics, *Materials & Design*. 223, 111086, 1-24.
- Yaszemski, M.; Trntolo, D.; Lewandrowski, K-U.; Hasirci, V.; Altobelli, D. & Wise, D. (Eds.),** (2004). *Tissue Engineering and Novel Delivery Systems*, CRC Press.
- Ying, Y.; Gu, X. & Yang, C.** (1998). Abnormal pH sensitivity of polyacrylate-polyurethane hydrogels. *Journal of Applied Polymer Science*. 70(6), 1047-1052.
- Yui, N.; Mrsny, R. & Park, K. (Eds.),** (2004). *Reflexive Polymers and Hydrogels: Understanding and Designing Fast Responsive Polymeric Systems*, CRC Press, New York.
- Zan, J.; Chen, H.; Jiang, G.; Lin, Y. & Ding F.** (2006). Preparation and properties of crosslinked chitosan thermosensitive hydrogel for injectable drug delivery systems. *Journal of Applied Polymer Science*. 101(3), 1892-1898.

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad

: Büşra EMRE

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans :** (2009-2014) İnönü Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü
- **Pedagojik Formasyon:** (2016-2017) Sakarya Üniversitesi Hendek Eğitim Fakülltesi
- **Yüksek Lisans:** (2022-) İnönü Üniversitesi Fen Filimleri Enst. Kimya Bölümü
- **TÜBİTAK BİÇABA BURS PROGRAMI:** Yıldız Teknik Üniversitesi

MESLEKİ DENEYİM:

- Malatya Zafer Kurs Merkezi: Kimya Öğretmeni
- Malatya Teknokent Koleji: Kimya Öğretmeni
- Malatya Birebir Eğitim Kurumları: Kimya Öğretmeni
- Ankara Garanti Kurs Merkezi: Kimya Öğretmeni

YÜKSEK LİSANS VEYA DOKTORA TEZİNDEN TÜRETİLEN ÇALIŞMALAR (Makaleler, Bildiriler, Patentler v.b.)