T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NANOHİBRİT KATKILI NANOKOMPOZİT HİDROJELLERİN SENTEZİ VE KONTROLLÜ İLAÇ SALIM SİSTEMLERİNDE UYGULANMASI

Gülşen ASLAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Biyomühendislik Anabilim Dalı

Biyomühendislik Programı

Danışman

Prof. Dr. Serap DERMAN

Eş Danışman

Doç. Dr. Hale BERBER

Ağustos, 2023

T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NANOHİBRİT KATKILI NANOKOMPOZİT HİDROJELLERİN SENTEZİ VE KONTROLLÜ İLAÇ SALIM SİSTEMLERİNDE UYGULANMASI

Gülşen ASLAN tarafından hazırlanan tez çalışması 18.08.2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyomühendislik Anabilim Dalı, Biyomühendislik Programı **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Serap DERMAN	Doç. Dr. Hale BERBER
Yıldız Teknik Üniversitesi	Yıldız Teknik Üniversitesi
Danışman	Eş-Danışman

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Serap DERMAN, Danışman

Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Doç. Dr. Murat TOPUZOĞULLARI, Üye

Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Dr. Öğr. Üye. Yasemin BALÇIK TAMER, Üye

Yalova Üniversitesi _____

Danışmanım Prof. Dr. Serap DERMAN ve eş danışmanım Doç. Dr. Hale BERBER sorumluluğunda tarafımca hazırlanan "Katkılı Nanokompozit Hidrojellerin Sentezi ve Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinde Uygulanması" başlıklı çalışmada veri toplama ve veri kullanımında gerekli yasal izinleri aldığımı, diğer kaynaklardan aldığım bilgileri ana metin ve referanslarda eksiksiz gösterdiğimi, araştırma verilerine ve sonuçlarına ilişkin çarpıtma ve/veya sahtecilik yapmadığımı, çalışmam süresince bilimsel araştırma ve etik ilkelerine uygun davrandığımı beyan ederim. Beyanımın aksinin ispatı halinde her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Gülşen ASLAN

İmza

Bu çalışma, TÜBİTAK'ın 2210-C Öncelikli Alanlara Yönelik Yurt İçi Yüksek Lisans Burs Programı ile desteklenmiştir.

Aileme

ve

kendime

TEŞEKKÜR

Lisans ve yüksek lisans hayatım boyunca tanımaktan mutluluk duyduğum tez çalışmam boyunca desteklerini ve yardımlarını eksik etmeyen danışman hocam sayın Prof. Dr. Serap DERMAN'a

Çalışmam boyunca bilgisi ve tecrübesiyle bana ışık olan aynı zamanda beni nanokompozit hidrojellerle tanıştıran eş danışmanım sayın Doç. Dr. Hale BERBER'e

Lisans ve yüksek lisans hayatım boyunca dostluğu ve tecrübeleriyle yanımda olan canım arkadaşım İrem ÇOKSU'ya

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan, beni her zaman destekleyen canım annem Gülfem ASLAN ve babam Adnan ASLAN'a

Derman'S LAB Araştırma Grubu'nda bulunan ve eğlenceli bir yüksek lisans hayatı geçirmemi sağlayan tüm arkadaşlarıma,

2210-C Öncelikli Alanlar Yüksek Lisans Burs Programı kapsamındaki desteği dolayısıyla TÜBİTAK'a

Çok teşekkür ederim.

Gülşen ASLAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR **v**
SİMGE LİSTESİ **viii**
KISALTMA LİSTESİ **x**
ŞEKİL LİSTESİ **xiii**
TABLO LİSTESİ **xvi**
ÖZET **xvii**
ABSTRACT **xx**
1 GİRİŞ **23**
1.1 Literatür özeti ... 23
1.2 Tezin Amacı ... 29
1.3 Hipotez ... 29
2 YARA İYİLEŞMESİ **30**
2.1 Hemostaz ... 31
2.2 İnflamasyon ... 31
2.3 Proliferasyon ... 32
2.4 Yeniden Şekillenme ... 32
3 YARA ÖRTÜLERİ **33**
3.1 Geleneksel Yara Örtüleri ... 35
3.2 Modern Yara Örtüleri ... 36
4 HİDROJELLER **42**
4.1 Hidrojellerin Şişme Özellikleri ... 43
4.2 Hidrojellerin Sınıflandırılması ... 45
4.3 Nanokompozit hidrojeller ... 59
4.4 Hidrojel ve Nanokompozitlerinin Biyomalzeme Olarak Kullanılması ... 73
4.5 Nanokompozit Hidrojellerin İlaç Taşıyıcı Olarak Kullanımı ... 75
4.6 Yara Örtüsü Olarak Kullanılan Nanokompozit Hidrojellerde Taşınan Biyolojik Moleküller ... 77
4.7 Bu Tez Çalışmasında Sentezlenen Nanohibrit Katkılı Semi-IPN Nanokompozit Hidrojel ... 79
5 MATERYAL VE METOD **82**
5.1 Kullanılan Kimyasal Malzemeler ... 82
5.2 Karakterizasyon Yöntemleri ... 83
5.3 Deneysel Yöntem ... 85

6 BULGULAR VE TARTIŞMA **91**
6.1 MSN-GO Nanohibritin Karakterizasyonu 91
6.2 Semi-IPN Hidrojellerin Karakterizasyonu 100
7 SONUÇ VE ÖNERİLER **114**
KAYNAKÇA **117**
TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR **133**

SİMGE LİSTESİ

$-NH_2$	Amino
ξ	Ağ boyutu (mesh size)
Au	Altın
-CONH-	Amid
β	Beta
$-CONH_2$	Birincil amid
rpm	Dakikadaki devir sayısı (Revolutions per minute)
Fe_3O_4	Demir (II, III) Oksit
Fe_2O_3	Demir (III) Oksit
°	Derece
Gpa	Gigapascal
Ag	Gümüş
v	Hacim
HCl	Hidroklorik asit
-OH	Hidroksil
-COOH	Karboksilik asit
kPa	Kilopascal
kV	Kilovolt
W_{kuru}	Kuru jel ağırlığı
L	Litre
m^2	Metre kare
µl	Mikrolitre
mg	Miligram
ml	Mililitre
mV	Milivolt
M	Molar
nm	Nanometre
π-π	Pi-pi bağı
$-CH(CH_3)_2$	Propil
°C	Santigrat derece
cm	Santimetre
cm^3	Santimetre küp

Si-OH	Silanol
Si	Silisyum
NaOH	Sodyum hidroksit
$-SO_3H$	Sülfon
$W_{şişmiş}$	Şişmiş jel ağırlığı
θ	Teta
TiO_2	Titanyum dioksit
~	Yaklaşık
%	Yüzde
ζ	Zeta potansiyeli

KISALTMA LİSTESİ

AAc	Akrilik asit
ALP	Alkalin fosfat
APS	Amonyum persülfat
APTES	(3-aminopropil)trietoksisilan
bFGF	Temel fibroblast büyüme faktörleri
C60	Fulleren
CIPAAm	2-karboksiizopropilakrilamid
CMC	Karboksimetil selüloz
CNT	Karbon nanotüp
CTAB	Setiltrimetilamonyum bromür
CTEABr	Setiltrietilamonyum bromür
DLS	Dinamik ışık saçılması
DMA	Dopamin metakrilamid
DMAEMA	2- (dimetilamino)etil metakrilat
DN	Çift ağ (double network)
ECM	Ekstraselüler matris
EDC	N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilkarbodiimid hidroklorid
EGF	Epidermal büyüme faktörü
ELP	Elastin benzeri polipeptit
ELS	Elektroforetik ışık saçılması yöntemi
FDA	ABD Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration)
FE-SEM	Alan Emisyonlu Taramalı Elektron Mikroskobu (Field Emission Scanning Electron Microscope)
FTIR	Fourier dönüşümlü infrared spektroskopisi
GO	Grafen oksit
HA	Hyaluronik asit
HEMA	Hidroksietil metakrilat
IPN	İç içe geçmiş ağ yapıda (interpenetrating polymer network)
LCST	Alt kritik çözelti sıcaklığı (lower critical solution temperature)
MBA	N, N'-metilen bisakrilamid
MCM	Mobil Composition of Matter
MMP	Matris metalloproteinaz

MSN	Mezogözenekli silika nanopartikül
NC	Nanokompozit
nHA	Nano hidroksiapatit
NIPAM	N-izopropilakrilamid
OCN	Osteokalsin
OPN	Osteopontin
P123	Poli(etilen glikol)-blok-poli(propilen glikol)-blok-poli-(etilen glikol)
PAA	Poliakrilik asit
PAAm	Poliakrilamid
PAMAM	Poliamidoamin
PDEAM	Poli(N,N-dietilakrilamid)
PDGF	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PDI	Polidispersite indisi
PEG	Polietilen glikol
PEO	Polietilen oksit
PEOVE	Poli(2-etoksietilvinileter)
PHEMA	Poli(2-hidroksietil metakrilat
PLGA	Poli-(L-laktik-ko glikolik asit)
Pluronic F-127	poli(etilen oksit)-poli(propilen oksit)-poli(etilen oksit)
PMVE	Poli(metilvinileter)
PNEMAM	Poli(N-etilmetakrilamid)
PNIPAM	Poli(N-izopropilakrilamid)
PNVCa	Poli(N-vinilkaprolaktam)
PNVIBAM	Poli(N-vinilizobütiramid)
PVA	Poli(vinil alkol)
S. aureus	*Staphylococcus aureus*
SBA	Santa Barbara Amorphous
SDBS	Sodyum dodesil benzensülfonat
SDS	Sodyum dodesil sülfat
SEM	Taramalı elektron mikroskobu (Scanning electron microscope)
Semi-IPN	Yarı iç içe geçmiş ağ yapıda (semi-interpenetrating polymer network)
SN	Tek ağ (single netwok)
TEOS	Tetraetil ortosilikat
TNF-α	Tümör nekroz faktör α

UCST	Üst kritik çözelti sıcaklığı (upper critical solution temperature)
UV-VİS	Ultraviyole-görünür bölge
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VPT	Hacim faz geçişi (volume phase transition)
XRD	X-ışını kırınımı

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 Yara iyileşmesinin aşamaları; (A) hemostaz, (B) inflamasyon, (C) proliferasyon ve (D) yeniden şekillenme [32]. **30**

Şekil 3.1 Çeşitli yara yataklarından salgılanan eksüdalar [37]. **34**

Şekil 3.2 Geleneksel yara örtüleri (gazlı bez) **36**

Şekil 3.3 Yarı geçirgen film yara örtüsü **37**

Şekil 3.4 Yarı geçirgen köpük yara örtüsü **38**

Şekil 3.5 Hidrokolloid yara örtüleri **39**

Şekil 3.6 Aljinat yara örtüsü **40**

Şekil 3.7 Hidrojel yara örtüsü **41**

Şekil 4.1 Hidrojelin ağ yapısı [58]. **44**

Şekil 4.2 Kuru jel örneğinin (solda) su içinde, şeklini koruyarak şişmiş hale (sağda) gelmesi [60]. **44**

Şekil 4.3 **(a)** Farklı kompozisyondaki hidrojel türlerinin şematik gösterimi **(b)** Bir hidrojeldeki polimer zincirleri arasındaki çapraz bağlanma türleri [63]. **46**

Şekil 4.4 PVA'nın kimyasal yapısı [76]. **49**

Şekil 4.5 Kitosanın kimyasal yapısı [80]. **50**

Şekil 4.6 Sıcaklığa duyarlı polimerlerin LCST ve UCST faz geçiş davranışının şematik gösterimi [86]. **52**

Şekil 4.7 NIPAM monomeri [93]. **53**

Şekil 4.8 PNIPAM zincirlerinin LCST üzerindeki ve altındaki çözünürlüğünün değişimi **54**

Şekil 4.9 pH'a bağlı bağıl iyonik hidrojel şişme davranışını gösteren şema [59]. **58**

Şekil 4.10 P(DMAEMA) polimerinin pH'a bağlı iyonizasyonu [93]. **58**

Şekil 4.11 Nanokompozit hidrojellerde nano dolgu ve 3 boyutlu matrisi oluşturan bileşenler [119]. **60**

Şekil 4.12 Uyaranlara duyarlı nanokompozit hidrojeller, iç veya dış uyaran girdilerine geniş bir skalada cevap vermek üzere tasarlanabilirler [117]. **62**

Şekil 4.13 Nanokompozit tasarım ve bir araya getirme yöntemleri [117]. **63**

Şekil 4.14 Grafen oksit ile katkılandırılmış bir nanokompozit hidrojelin kazanabileceği yeni özellikleri gösteren şema [125]. **65**

Şekil 4.15 Stöber metodu ile TEOS'un hidrolizinin ve kondenzasyonunun gösterimi [134]. **68**

Şekil 4.16 MSN sentez mekanizması şeması [136]. **69**

Şekil 4.17 Vankomisin'in moleküler yapısı [174]. **79**

Şekil 4.18 Amonyum persülfatın dekompoze olarak serbest radikal oluşturması [176]. **80**

Şekil 4.19 NIPAM ve DMAEMA monomerlerinin MBA çapraz bağlayıcısı ile çapraz bağlanma reaksiyonu [93]. **81**

Şekil 4.20 Sentezlenen Semi-IPN nanokompozit hidrojeli ve bileşenlerini gösteren şema **81**

Şekil 5.1 a)MSN sentezi deney düzeneği b) MSN'lerden çözücü ekstraksiyonu yöntemi ile CTAB uzaklaştırma deneyinin düzeneği **86**

Şekil 5.2 Çözücü ekstraksiyonu yöntemi ile MSN'lerden CTAB yüzey aktif maddesinin uzaklaştırılması [138]. **86**

Şekil 5.3 MSN yüzeyinin APTES ile bağlanması deneyi düzeneği **87**

Şekil 5.4 MSN yüzeyinin APTES ile (-NH_2 grupları) fonksiyonelleştirilmesi [29] **88**

Şekil 5.5 MSN-GO nanohibritinin sentezi [29] **88**

Şekil 5.6 a) Plastik pipette jelleşen hidrojel örnekleri, b) Su banyosuna jelleşmek üzere bırakılan örnekler, c) Sentez sırasında kullanılan su banyosu cihazı **90**

Şekil 6.1 MSN (CTAB), MSN (EKSTRAKSİYON) ve MSN (KALSİNASYON)'a ait karşılaştırmalı FTIR spektrumu **92**

Şekil 6.2 MSN (EKSTRAKSİYON) ve MSN (APTES)'a ait karşılaştırmalı FTIR spektrumu **93**

Şekil 6.3 GO, MSN (APTES) ve MSN-GO'ya ait FTIR spektrumu **94**

Şekil 6.4 MSN, GO ve MSN-GO Nanohibrite ait XRD paternleri **95**

Şekil 6.5 a) MSN-CTAB, MSN, MSN-APTES ve b) MSN-APTES, GO, MSN-GO nanohibrite ait karşılaştırmalı boyut dağılımı grafikleri **96**

Şekil 6.6 MSN'ye ait 100000x büyütmedeki FE-SEM görüntüsü **98**

Şekil 6.7 MSN'e ait boyut dağılımı histogramı **99**

Şekil 6.8 MSN-GO Nanohibrite ait a) ve b) 100000x büyütmedeki; c) 250000 x büyütmedeki ve GO'ya ait 30000x büyütmedeki FE-SEM görüntüleri **99**

Şekil 6.9 MSN-GO'ya ait 100000x büyütmedeki FE-SEM görüntüsü **100**

Şekil 6.10 Semi-IPN ve nanohibrit katkılı Semi-IPN hidrojellere ait FTIR spektrumu **101**

Şekil 6.11 Semi-IPN, Semi-IPN/MSN/GO-1 ve MSN-GO nanohibritin karşılartırmalı FTIR spektrumu **102**

Şekil 6.12 SemiIPN, SemiIPN/MSN/GO-1, PVA, kitosan, NIPAM ve DMAEMA'ya ait karşılaştırmalı FTIR spektrumu **103**

Şekil 6.13 MSN-GO Nanohibrit, SemiIPN ve SemiIPN/MSN/GO-1'e ait XRD paternleri **104**

Şekil 6.14 a) SemiIPN ve b) SemiIPN/MSN/GO-1 hidrojellerine ait 10000x büyütmedeki SEM görüntüleri **105**

Şekil 6.15 SemiIPN hidrojeline ait a)5000x ve b)50000x büyütmedeki SEM görüntüleri **105**

Şekil 6.16 SemiIPN/MSN/GO-1 hidrojeline ait a) 500x ve b) 2000x büyütmedeki SEM görüntüleri **105**

Şekil 6.17 SemiIPN/MSN/GO-1 hidrojeline ait 1000x büyütmedeki SEM görüntüleri **106**

Şekil 6.18 Semi-IPN hidrojellerin zamana bağlı % şişme oranı değişimleri **106**

Şekil 6.19 Semi-IPN hidrojellerin çeşitli pH'lardaki %0,9'luk sulu NaCl çözeltilerdeki yüzde şişme denge değerleri **107**

Şekil 6.20 Semi-IPN hidrojellerin çeşitli pH'larda yüzde şişme denge değerlerinin MSN-GO nanohibrit içeriğini ile değişimi **108**

Şekil 6.21 SemiIPN ve SemiIPN/MSN/GO-1 hidrojellerin pH 2 ve pH 12'de gösterdikleri hacim değişikliği **109**

Şekil 6.22 Semi-IPN hidrojellerin yüzde şişme denge değerlerinin sıcaklık ile değişimi **110**

Şekil 6.23 Vankomisin kalibrasyon eğrisi **111**

Şekil 6.24 Semi-IPN hidrojellere ait yüzde ilaç yükleme etkinliği ve yüzde ilaç yükleme kapasitesini gösteren grafik a) ve tablo b) **112**

Şekil 6.25 Semi-IPN hidrojellerin in vitro salım grafiği **112**

TABLO LİSTESİ

Tablo 5.1 Kullanılan kimyasal malzemeler ve bilgileri **82**

Tablo 5.2 Hidrojellerin hazırlanmasında kullanılan maddeler **89**

Tablo 5.3 Hidrojellerin hazırlanmasında kullanılan besleme bileşimleri ve hidrojel kodları **90**

Tablo 6.1 MSN, MSN-CTAB, MSN-APTES, GO ve MSN-GO nanohibritin partikül boyutu, PDI ve zeta potansiyel değerleri **97**

Tablo 6.2 Semi-IPN hidrojel spektrumlarının tamamında görülen FTIR bantları ve temsil ettikleri bağlar **101**

ÖZET

Nanohibrit Katkılı Nanokompozit Hidrojellerin Sentezi ve Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinde Uygulanması

Gülşen ASLAN

Biyomühendislik Anabilim Dalı

Biyomühendislik Programı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Serap DERMAN

Eş-Danışman: Doç. Dr. Hale BERBER

Hidrojel esaslı yara örtüleri çok sayıda avantajlı özelliği tek bir malzemede birleştiren modern yara örtüleridir. Yapılarındaki hidrofilik grupların varlığı sayesinde kendi kütlelerinin 10-20 katı kadar suyu emebilirler ve gaz geçirgenliği yüksektir. Polimer matrisi sayesinde kontrollü ilaç salımı yaparak biyoaktif yara iyileştirme özelliği gösterebilirler.

Bu çalışmada, üstün özelliklere sahip modern bir hidrojel yara örtüsü üretilmesi amaçlanmıştır. Bu tez kapsamında N-izopropilakrilamid (NIPAM) ve 2-(dimetilamino) etil metakrilat (DMAEMA) monomerlerinin, kitosan, polivinil alkol (PVA) ve mezogözenekli silika nanopartikül (MSN)-grafen oksit (GO) nanohibriti kullanılarak yarı iç içe geçmiş ağ yapıda (Semi-IPN) nanokompozit hidrojel yara örtüsü sentezlenmiştir. Sentezlenen hidrojel yara örtüsü tasarımı, yapısı ve malzeme bileşimi bakımından özgün olup literatürde daha önce rastlanmamıştır. MSN sentezi modifiye Stöber metodu ile gerçekleştirilmiştir. MSN, (3-aminopropil) trietoksisilan (APTES) ile modifiye edilerek yüzeyi -NH_2

grupları ile fonksiyonelleştirilmiştir. Ardından MSN ve GO nanotabakaları, 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil] karbodiimid hidroklorid (EDC) çapraz bağlayıcısı aracılığı konjuge edilerek MSN-GO nanohibriti oluşturulmuştur. Semi-IPN nanokompozit hidrojel; sıcaklığa duyarlı NIPAM ve pH'a duyarlı DMAEMA monomerlerinin, kitosan, PVA ve MSN-GO nanohibritinin varlığında serbest radikalik polimerizasyonu ile sentezlenmiştir. Yapıdaki nanohibritin polimer faza oranı ağırlıkça %0; %0,1; %0,25; %0,5; %1'dir.

Sentezlenen MSN'lerin dinamik ışık saçılması (DLS) yöntemi ile ölçülen ortalama partikül boyutu 162,1 nm olarak belirlenmiştir. FTIR analizleri MSN yapısındaki CTAB (setiltrimetilamonyum bromür) yüzey aktif maddesinin başarıyla uzaklaştırıldığını ve APTES fonksiyonel bileşiğinin başarıyla bağlandığını göstermiştir. Zeta potansiyel ölçümleri sentezlenen MSN'lerin kararlı halde (-36,5 mV) olduğunu göstermiştir. MSN-GO nanohibritin FTIR spektrumunda görülen amid bantları nanohibritin başarıyla sentezlendiğini göstermektedir. Hidrojellerden elde edilen FTIR spektrumlarında görülen ortak bantlar ise NIPAM ve DMAEMA monomerlerinin hidrojel kafesini kopolimerizasyon ile polimerleşerek birlikte oluşturduklarını kanıtlamaktadır. PVA'e ait -OH ve kitosana ait -OH ve -NH gruplarına atfedilen gerilme titreşimleri ise 3100-3600 cm^{-1} dalga boyları arasında geniş bir bant olarak ortaya çıkmıştır. X-ışın kırınımı analizi sonuçları MSN-GO nanohibrit yapının hidrojel ağ içinde homojen dağıldığını göstermiştir. FE-SEM analizleri ortalama partikül boyutu 169,8 nm olan çubuksu yapıda MSN'lerin sentezlendiğini göstermiştir. MSN-GO görüntülerinde ise grafen oksit nanotabalakarının MSN'lerin etrafını sardığı görülmüştür. Sentezlenen semi-IPN hidrojellerin zamana bağlı şişme çalışmaları MSN-GO nanohibritin şişme oranını artırdığını göstermiştir. Ayrıca hidrojellerin tamamının pH'a bağlı şişme-büzülme davranışına sahip olduğu belirlenmiştir. Ancak sentezlenen nanokompozit katkılı semi-IPN hidrojellerin belirgin bir sıcaklığa bağlı şişme-büzülme davranışının olmadığı görülmüştür. Semi-IPN hidrojellerin yüzde ilaç yükleme kapasiteleri ve yüzde ilaç yükleme etkinlikleri artan MSN-GO nanohibit miktarıyla birlikte artmıştır. Sentezlenen hidrojellerin artan nanohibrit miktarıyla birlikte saldıkları ilaç miktarının da arttığı belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hidrojel yara örtüsü, semi-IPN hidrojel, kontrollü ilaç salımı, mezogözenekli silika nanopartikül, grafen oksit

ABSTRACT

Synthesis of Nanohybrid Doped Nanocomposite Hydrogeis and Their Application in Controlled Drug Release Systems

Gülşen ASLAN

Department of Bioengineering

Master of Science

Supervisor: Prof. Dr. Serap DERMAN

Co-supervisor: Assoc. Prof. Dr. Hale BERBER

Hydrogel-based dressings are modern dressings that combine many advantageous properties in a single material. Thanks to the presence of hydrophilic groups in their structure, they can absorb water up to 10-20 times their own mass and have high gas permeability. Thanks to the polymer matrix, they can show bioactive wound healing properties by releasing drugs in a controlled manner.

In this study, it is aimed to produce a modern hydrogel dressing with superior properties. In this thesis, nanocomposite hydrogel dressing in semi-interpenetrating network structure (Semi-IPN) using N-isopropylacrylamide (NIPAM) and 2-(dimethylamino)ethyl methacrylate (DMAEMA) monomers, chitosan, polyvinyl alcohol (PVA) and MSN-GO nanohybrid synthesized. The synthesized hydrogel dressing design is unique in terms of structure and material composition and has not been encountered before in the literature. The synthesis of graphene oxide (GO) in the hydrogel structure was carried out by the modified Hummers method. The modified Stöber method was applied for the synthesis of mesoporous silica nanoparticles (MSN). MSN was modified with (3-

aminopropyl) triethoxysilane (APTES) and its surface functionalized with -NH2 groups. Then, MSN and GO nanosheets were conjugated via 1-ethyl-3-[3-dimethylaminopropyl] carbodiimide hydrochloride (EDC) crosslinker to form MSN-GO nanohybrid. Semi-interpenetrating network (Semi-IPN) nanocomposite hydrogel synthesized by free radical polymerization of temperature sensitive N-isopropylacrylamide (NIPAM) and pH sensitive 2-(dimethylamino)ethyl methacrylate (DMAEMA) monomers in the presence of chitosan, PVA, and MSN-GO nanohybrid. The ratio of nanohybrid to polymer phase in the structure is set to 0% 0.1%; 0.25%; 0.5%; 1%. The hydrogel dressing was loaded with vancomycin to show high antibacterial properties.

The average particle size of the synthesized MSNs measured by dynamic light scattering (DLS) method was determined as 162.1 nm. FTIR analyses showed that the surfactant CTAB (cetyltrimethylammonium bromide) in the MSN structure was successfully removed, and the APTES functional compound was successfully binded. Zeta potential values have shown that MSNs are synthesized in a steady state (-36.5 mV). The amide bands seen in the FTIR spectrum of the MSN-GO nanohybrid indicate that the nanohybrid has been successfully synthesized. The common bands seen in the FTIR spectra obtained from hydrogels prove that NIPAM and DMAEMA monomers form the hydrogel lattice together by polymerization by copolymerization. The stretching vibrations attributed to the -OH of PVA and the -OH and -NH groups of chitosan were observed in a broad band between 3100-3600 cm^{-1} wavelengths. The results of X-ray diffraction analysis showed that the MSN-GO nanohybrid was homogeneously distributed within the hydrogel network. FE-SEM analyzes showed that rod-like MSNs with an average particle size of 169.8 nm were synthesized. In the MSN-GO images, it was observed that the graphene oxide nanosheets surrounded the MSNs. Time-dependent swelling studies of semi-IPN hydrogels showed that MSN-GO nanohybrid increased the swelling degree. In addition, it was determined that all of the hydrogels have pH-dependent swelling-shrinkage behavior. However, it was determined that the nanocomposite doped semi-IPN hydrogels did not have a significant temperature-dependent swelling behavior. The percentage drug loading capacity and the percentage drug loading efficiency of semi-IPN hydrogels have increased with the increasing amount of MSN-GO nanohybrid. It was determined

that the amount of drug released by the synthesized hydrogels increased with the increasing amount of nanohybrid.

Keywords: Hydrogel wound dressing, semi-IPN hydrogel, controlled drug release, mesoporous silica nanoparticle, graphene oxide

1

GİRİŞ

1.1 Literatür özeti

Yara iyileşmesi, artan obezite ve tip II diyabet sıklığı, yaşlı nüfusun artması ve daha etkili ama aynı zamanda uygun maliyetli yara örtü malzemeleri gereksinimi gibi çeşitli zorluklarla küresel bir tıbbi sorundur. Akut yaralarda, iyileşme süreci yukarıda açıklanan aşamaları takip eder ve yara kapanması 8 ila 12 hafta sonra gerçekleşir. Buna karşılık, kronik yaralar yüksek miktarda yara eksüdası (salgısı), ağır enfeksiyonlar ve doku nekrozu ile esas olarak iltihaplanma aşamasında kalır. Bu nedenle kronik yaraların iyileşmesi için gereken süre 12 hafta ile 1 yıl arasında değişmektedir [1]. Kronik yaralar sık pansuman değişikliği gerektirmesi, birçoğunun tedavisinde hastane yatışının gerekmesi ve günlük yaşamı devam ettirmede ortaya çıkardığı zorluklar ile yaşam kalitesinin düşmesine sebep olarak hastalar için büyük bir sorun oluşturmaktadır [2]. Ayrıca, kronik yaraların sağlık sistemi ekonomik yükü çok büyüktür. Dünya çapında yaklaşık 20 milyon hasta kronik yaralardan mustariptir ve 2016 yılında küresel yara bakım pazarı geliri 20 milyar doların üzerine çıkmıştır. Bu nedenle sorunsuz bir iyileşme süreci için uygun yara örtülerinin sağlanmasının büyük bir küresel etkiye sahip olması beklenmektedir [3].

Akut yaralar, skar oluşumunu azaltmak, epitelizasyonu ve yaraya hücre göçünü kolaylaştırmak için nemli bir ortamda iyileşmelidir [4]. Ayrıca, yara örtüsü mikroplar, yabancı cisimler veya dokuya zarar veren kuvvetler gibi dış etkilere karşı bir bariyer görevi görmelidir. Yara örtüsünün uygulanması, yara üzerinde bulunması ve uzaklaştırılması sırasında yeterli mekanik stabilite (basınç ve gerilim mukavemeti) gereklidir. Bununla birlikte, yara örtüsü spesifik yara profiline uyum sağlamalıdır ve hasta hareket halindeyken uyum sağlayacak şekilde esnek olup elastik dokusunu korumalıdır [5].

Kronik yaralarda ise yaranın durumu ve iyileşme süreci açısından yara örtüsünün sahip olması gereken özellikler daha zorlayıcıdır. Kronik yara örtüleri yüksek miktarda yara eksüdasını emebilmelidir, örneğin venöz bacak ülserlerinin günde

12 $L.m^{-2}$'ye kadar eksüdaya sahip olabildiği bildirilmiştir [6]. Yarayı çevreleyen dokunun bozulmasına neden olabilen ve iltihaplanmayı teşvik edebilen yüksek konsantrasyonda sitokin ve MMP (matris metalloproteinaz) içermesi nedeniyle bu salgının uzaklaştırılmadığı durumlarda hücre çoğalması engellenebilir ve yara iyileşmesi gecikebilir. Ayrıca, pansuman değişiklikleri sırasında yeni oluşan dokuyu tahribattan korumak için alttaki yaraya yapışırlık göstermemesi gereklidir. Özellikle kronik yaraların tedavisi için olduğu kadar daha karmaşık akut yaraların tedavisi için de iyileşme sürecinde aktif bir etki gereklidir. Yara örtüsü malzemelerinin aktif yara iyileştirme kapasitesi saldığı etken maddeler (antibiyotik, vitamin, mineral, büyüme faktörü vb.), yara örtü malzemesinin kendisi veya içerdiği hücreler gibi farklı bileşenlere dayanabilir [1]. Her durumda, seçilen yara örtüsü iyileşmeyi mümkün olduğunca destekleyici olmalıdır, ayrıca yara örtüsü olarak tercih edilebilmesi için mümkün olduğunca uygun maliyetli olmalıdır. Piyasada yaygın olarak kullanılan gazlı bez ve tül gibi geleneksel örtüler, esas olarak uygun gaz alışverişini sürdürürken yarayı örtmek için kullanılmaktadır. Ancak yara bölgesine güçlü bir şekilde yapışmaları, pansuman değişimleri sırasında ağrıya ve daha fazla lezyonun oluşmasına neden olur [7].

Hidrojel bazlı yara örtüleri çok sayıda avantajlı özelliği tek bir malzemede birleştiren modern yara örtüleridir. Hidrojel, hidrofilik polimerlerin üç boyutlu bir ağı olarak tanımlanabilir [8]. Çeşitli kimyasal ve fiziksel özelliklere sahip suda çözünebilen çok sayıda polimerin farklı kombinasyonu ile hazırlanabilirler. Hidrojeller, geniş ölçüde şişmelerine izin veren hidrofilik zincirlerin varlığı sayesinde kendi kütlelerinin 10-20 katı kadar suyu emebilir. Bu özellik hidrojellerin nem emici yara örtüleri olarak işlev görmesini sağlar [9]. Bu yara örtüleri, jöle benzeri yapıları sayesinde yaranın girintili çıkıntılı yapısına uyum sağlar ve yaraya yapışkan özellik göstermezler [10]. Yaklaşık %90 su ve %10 doğal veya sentetik polimerlerden oluşur. Yüksek su içeriği sayesinde kuru, kabuklu ve nekrotik yaralar için uygun bir ortam oluşturarak iyileşme sürecini hızlandırır. Geçirgen hidrojel yapısı ile kesintisiz gaz alışverişini sağlar. Klinik çalışmalarda hidrojel yara örtülerinin, malzemenin soğutma etkisi ve yapışmayan yapısı nedeniyle tedavi edilen hastalarda ağrıyı azalttığı bulunmuştur [11]. Hidrojel yapısının sulu bir ortamda geniş polimer bir ağ ile karakterize edilen ECM (ekstraselüler matris) yapısına benzerliği ile dikkat çekmektedir [12].

Kontrollü ilaç salımı gibi diğer bir biyoaktif yara iyileştirme özelliği, hidrojelin polimer ağının hassas bir kimyasal modifikasyonu ile kolaylıkla elde edilebilir [12]. Kontrollü ilaç salım yapan örtüleri, yara bölgesinde etken maddenin salımını uzun sürede ve sürekli şekilde gerçekleştirdiklerinden sık sık yara örtüsü değiştirilmesi gereksinimini azaltırlar. Özellikle uzun süren tedavinin ve sık yara bakım malzemesi değişiminin gerektiği kronik yara bakımında, hastanın tedaviye uyum sağlaması ve konforunu artırmaları da diğer bir avantajdır [13].

Hidrojeller, iç içe geçmiş ağ yapılı (interpenetrating polymer network, IPN) veya yarı-iç içe geçmiş ağ yapılı (semi-interpenetrating polymer network, semi-IPN) şeklinde üretilebilmektedirler [14]. Semi-IPN yapı hidrojelin yüksek mukavemette olmasını sağlar ve mekanik olarak yüksek mukavemetli olan hidrojel, ilaç salım sisteminde daha kontrollü bir ilaç salım mekanizmasına izin verir. Yaraya temas eden hidrojel, yaradan sızan sıvılarla şişer, semi-IPN yapısı sayesinde bozunmaya uğraması engellenir. Bu özelliklerinden dolayı semi-IPN yapı, kontrollü ilaç salımı yapan hidrojel yara örtülerinde tercih edilmektedirler [15]. Ayrıca malzeme içeriğine bağlı olarak ilaç salımını pH ve sıcaklık gibi çevre şartlarının kontrolü ile gerçekleştiren hidrojeller literatürde öne çıkmaktadır. İlaç salımı eş zamanlı olarak suyun absorbsiyonu ve ilacın şişme kontrollü desorpsiyonu şeklinde gerçekleşmektedir [16].

İç içe geçmiş polimer ağına sahip hidrojeller yara örtüsü uygulamaları için umut verici malzemelerdir. Sıvıyı emme, mekanik stabilite, gaz geçirgenliği ve kimyasal çok yönlülüğü açısından, yara örtüsü gereksinimlerini tamamen karşılarlar. Bununla birlikte, modern yara örtüleri hedefli salımı yaparak yara iyileşme sürecine aktif bir müdahale de sağlamalıdır [12]. Hidrojeller, literatürde ve patentlerde yaygın olarak rapor edilmiştir, buna karşın ticari olarak üretilen birkaç ürün mevcuttur [17].

Sıcaklığa duyarlı bir polimer olan poli(N-izopropilakrilamid) (PNIPAM), ayarlanabilir alt kritik çözelti sıcaklığına (LCST) ve düşük toksisiteye sahip olduğundan birçok farklı ilacın salımı için kullanılabilmektedir ve en çok araştırılan sıcaklığa duyarlı polimerlerden biridir. N-izopropilakrilamid (NIPAM) monomeri yapısında hidrofilik karbonil ve amino grupları ile hidrofobik alkil grupları taşımaktadır. Yapıdaki bu gruplar nedeniyle yaklaşık 32°C'da su ile hidrofilik zincirler arası etkileşim ve zincirler arası elastik kuvvetin sıcaklıkla

değişiminden kaynaklanan tersinir şişme-büzülme davranışı gösteren poli(N-izopropilakrilamid) polimerini (PNIPAM) verir [18]. PNIPAM'ın kritik çözelti sıcaklığı 32–34°C civarındadır, sıcaklık LCST'den düşük olduğunda, PNIPAM hidrofilik özellik göstererek şişer, ancak sıcaklık LCST'den yüksek olduğunda hidrofobik hale gelerek büzülür. Bu özelliği ile PNIPAM hidrojeli ilaçların kontrollü salınımı ve doku mühendisliği gibi biyomedikal uygulamalarda oldukça kullanışlı olmaktadır. Yapıya hidrofilik bir monomer eklenmesi ortaya çıkan hidrojel matrisin hidrofilikliğini geliştirerek daha yüksek bir şişme oranı sağlamaktadır [19].

PNIPAM gibi sıcaklığa duyarlı hidrojellerin yanı sıra, ortam pH'ına bağlı olarak şekil ve hacimlerini değiştirebilen dış uyarana duyarlı hidrojeller vardır. Zayıf asidik veya bazik yan gruplar taşıyan bu hidrojeller, ortamın pH'ının değişmesi sonucu iyonlaşabilen gruplarında -COOH/−COO− veya -RN/−RNH+ değişimi nedeniyle pH duyarlı olarak suda çözünebilir hale gelmektedir. pH ve sıcaklık gibi iki uyarana da cevap verebilen hidrojel bir malzeme uygulama alanı çeşitliliği açısından oldukça avantajlıdır.

N, N-dimetilaminoetil metakrilat (DMAEMA) monomeri, LCST değeri yaklaşık 40°C olan hem sıcaklığa hem de pH'a duyarlı poli(N,N-dimetilaminoetil metakrilat) (PDMAEMA) polimerini verir. Suda çözünebilirdir. PDMAEMA hidrojelleri, PDMAEMA özel bir yapıya sahip katyonik bir polielektrolit olduğundan, çözelti koşullarındaki küçük pH ve sıcaklık değişimlerine tepki olarak kontrol edilebilir bir hacim değişikliğine uğrayabilir [20]. NIPAM ve DMAEMA monomerlerinden çapraz bağlı katyonik NIPAM-DMAEMA kopolimer hidrojeller sentezlenen bir çalışmada, bazik pH'da nötral pH ortamına göre daha iyi şişme davranışı sergilediği görülmüştür [21].

Şişmiş haldeki PNIPAM hidrojeli LCST'den daha yüksek sıcaklıktaki bir ortama geçtiğinde, faz ayrımı gerçekleştirmesi nedeniyle su moleküllerinin difüzyonunu kısıtlayan yüzeyde kalın ve yoğun bir tabaka oluşturur. Hidrojelin ilaç yüklü olduğu durumda yüzeyde oluşan bu tabakanın su çıkışını engellemesi sebebiyle ilaç moleküllerinin çıkışı da engellenebilmektedir [22]. Polivinil alkol (PVA), mükemmel mekanik özellikleri, biyouyumluluğu ve toksik olmaması sayesinde ilaç salım sistemlerinde kapsamlı bir şekilde araştırılan suda çözünebilen hidrofilik bir polimerdir. Literatürde PNIPAM hidrojellerinin PVA ile

oluşturduğu semi-IPN yapıda çok sayıda por oluşumu görülmüştür. PVA miktarının artması ile yapıdaki por sayısında artarken por boyutu küçülmüştür. Geleneksel PNIPAM hidrojellerin yüzeyinde oluşan ve suyun desorpsiyonunu önleyen kalın ve yoğun tabaka, PVA'nın yapıya katılması ve yapıda porlar oluşturması sayesinde modifiye olmuştur. Hidrofilik PVA zincirleri su geçişini sağlayan kanallar olarak hareket eder ve yapının şişme ve büzülme sırasındaki sıvı geçişini kolaylaştırır. Ayrıca yapının şişme oranı PVA miktarı ile artmış ve daha fazla suyu emmiştir [23].

Kitosan, kitin polisakkaritinin deasetilasyonu sonucu elde edilen katyonik bir polisakkarittir. Temel yapısı, poli-[β-(1,4)-2-amino-2-deoksi-β-D-glukopiranoz] şeklindedir [24]. Kitosan, biyouyumluluk, biyobozunurluk, hemostatik aktivite, iyileşmeyi hızlandırma, toksik olmama, güçlü adsorpsiyon özellikleri ve antibakteriyel aktivite gibi yara iyileşmesi için avantajlı birçok özelliğe sahip olması nedeniyle özellikle yara örtüsü çalışmalarında biyomedikal alanda en yaygın kullanılan biyopolimerlerden biridir. Yara örtülerinde en çok istenilen özelliklerden biri olan yara için gerekli nemi sağlamasından dolayı çokça tercih edilmektedir. Nanokompozit hidrojellerde ana matris olarak kullanılabilmektedir [25].

Kitosanın deri yaralarında doku elemanlarının yenilenmesini artırdığı ve interlökin-8 ve tip III kolajen üretimini gerçekleştiren fibroblastik proliferasyon aktivitesini uyardığı, makrofaj göçünü uyardığı ve kalın fibrin oluşturan efüzyonu artırdığı bildirilmiştir [26]. PVA/kitosan polimer matrisli hidrojel yara örtüleri sinerjik etki oluşturarak, hızlı iyileşme süreçleri için ideal ve optimum koşulu ve iz bırakmadan çok iyi kalitede iyileşme sağlar. %90'dan fazla su içererek yaraya nemli bir ortam sağlayan PVA, kitosanın iyileştirici etkisini artırmaktadır [27].

Nanodolgu maddeleri, gelişmiş özellikler elde etmek için polimerik kompozitlere dahil edilebilir. PVA/kitosan polimer matrisi ilaç salımında yeterli etkinlik gösterememelerinden dolayı yüksek ilaç yükleme kapasitesi sağlayabilmek için mezogözenekli silika nanopartiküller katkılandırılmaktadır [28]. Mezogözenekli silika nanopartiküller (MSN), iyi kimyasal ve termal stabiliteye, ayarlanabilir partikül boyutuna (50nm-300nm), geniş spesifik yüzey alanına (900 m^2/g), düzenli gözenek yapısına ve yüksek gözenek hacmine (0.9 cm^3/g) sahip inorganik nanopartiküllerdir. Polimer matrise MSN katkılandırılarak yüksek yükleme

kapasitesi ve ilaçların iyi korunması sağlanmaktadır. Yüzeyindeki silanol gruplarının (Si-OH) varlığı, yeni ve önemli özelliklerin kazanılması için çeşitli moleküllerle fonksiyonelleştirmeye olanak sağlar [29].

PVA/kitosan polimer matrise takviye olarak grafen oksit (GO) nanotabaka kullanmak, nanokompozit hidrojelin termal ve mekanik kararlılığını arttırır ve hidrofilik özelliğini geliştirir. GO, iyi biyouyumluluğu ve son derece işlevsel yüzeyi nedeniyle farklı nanokompozit ilaç dağıtım sistemlerinin temel yapı taşı olarak yaygın biçimde kullanılan esnek iki boyutlu bir karbon nano tabakadır. GO, nükleik asit ilaçları ve aromatik halka molekülleri (örn. doksorubisin, kamptotesin, vankomisin) gibi farklı türde terapötik ajanları kovalent olmayan etkileşimler (örn. π-π konjugasyonu ve hidrofobik etkiler) ile yüklenebilir. İki boyutlu karbon yapısı (sp2 hibridizasyonu), bazal düzleminde yer alan fonksiyonel epoksi ve hidroksil grupları, iki boyutlu tabakaların kenarlarında yer alan karbonil ve karboksilik asit grupları, yüksek hidrofiliklik, suda ve çeşitli organik çözücülerde dispersiyon oluşturma yeteneği, yüksek mekanik mukavemet, yüksek teorik yüzey alanı (2630 m^2/g) ve optik geçirgenlik gibi benzersiz özellikleri sayesinde, polimerik matrislerde dolgu maddeleri olarak üstün uyumluluğa sahiptir [30]. Literatürde GO'in güçlü antibakteriyel aktivite gösterebilen yapılar olduğu bildirilmiştir. GO'in antibakteriyel özelliği ile grafen nano tabakalarının keskin kenarlarının neden olduğu membran stresi arasında ilişki kurulmuştur. Stres hücre zarlarında fiziksel zarara neden olarak, zar bütünlüğünün kaybolmasına ve RNA sızıntısına neden olabilmektedir [31].

Mezogözenekli silika nanopartikülleri, yüzeyinin $-NH_2$ ile fonsiyonelleştirilmesinin ardından GO'nun karboksilik asit grupları ile kovalent bağlanarak (amid bağı) MSN-GO nanohibritini oluşturur [29]. Hibrit yapıyı oluşturan nanotanecikler kendi yapısal özelliklerini kaybetmeden birleştikleri için katkılandıkları polimer matrise yüksek verimde katkı sağlamaktadır. Katkılandırılacak nanotaneciklerin hibrit şekilde hazırlanması yara örtüsüne birçok avantaj sağlamaktadır. Hibrit nanotanecik katkılı polimerik yapılar, hibrit nanotanecik katkısız polimerik yapılara göre daha uygun gözeneklilik, yüksek mekanik dayanıklılık ve kimyasal kararlılık gösterir [30].

1.2 Tezin Amacı

Bu çalışmada, biyouyumlu N-izopropilakrilamid (NIPAM) ve 2-(dimetilamino)etil metakrilat (DMAEMA) fonksiyonlu monomerleri bir doğal polimer olan kitosan ve bir sentetik biyopolimer olan PVA varlığında serbest radikalik polimerizasyon ile çapraz bağlanarak yarı iç içe geçmiş ağ yapıda hidrojel (semi-IPN) kullanılarak vankomisin yüklü hidrojel yapıda bir yara örtüsü üretimi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda;

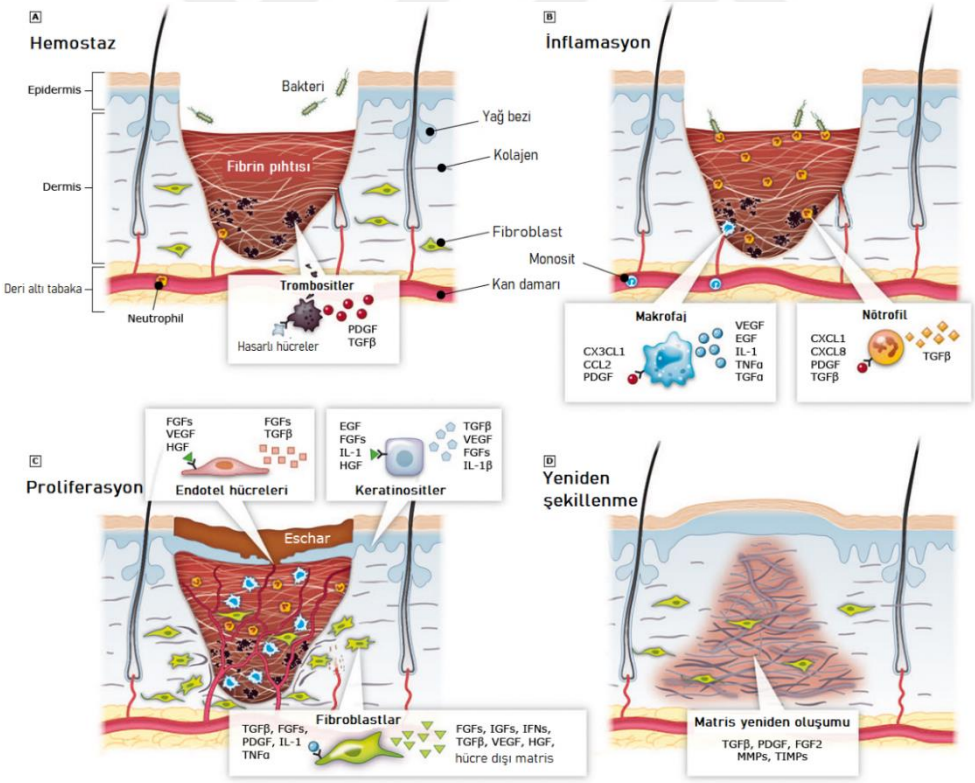
- Mezogözenekli silika nanopartikül (MSN) sentezi,
- MSN yüzeyinin APTES ile fonksiyonelleştirilmesi,
- MSN ile GO'in bağlanarak nanohibrit yapının oluşturulması,
- Nanohibrit katkılı semi-IPN hidrojelin sentezi,
- Hidrojel sisteme vankomisinin yüklenmesi,
- Hidrojel yara örtüsünün zamana, sıcaklığa ve pH'a bağlı şişme ve büzülme davranışının incelenmesi,
- Hidrojel yara örtüsünün ilaç salım özelliklerinin incelenmesi hedeflenmiştir.

1.3 Hipotez

Sıcaklığa ve pH'a duyarlı MSN-GO nanohibrit katkılı NIPAM/DMAEMA/PVA/Kitosan semi-IPN nanokompozit hidrojeller potansiyel yara örtüleri olarak kullanılmak amacıyla üretilebilir. Yapıya katkılandırılan nanohibrit, hidrojelin şişme ve kontrollü ilaç salım özelliklerini iyileştirebilir.

2
YARA İYİLEŞMESİ

Yara iyileşmesi, artan obezite ve tip II diyabet sıklığı, yaşlı nüfusun artması ve daha etkili ama aynı zamanda uygun maliyetli yara örtü malzemeleri gereksinimi gibi çeşitli zorluklarla küresel bir tıbbi sorundur. Yara iyileşmesi, doku yenilenmesini sağlamak için birbiriyle ilişkili birkaç biyolojik ve moleküler aktiviteyi içeren karmaşık bir süreçtir. Ana fizyolojik olaylar arasında pıhtılaşma, iltihaplanma ve hasarlı matris bileşenlerinin uzaklaştırılması, ardından hücresel çoğalma ve göç, anjiyogenez, matris sentezi, yeniden epitelizasyon ve yeniden şekillenme yer alır. Bunlar genellikle hemostaz, inflamasyon, proliferasyon, migrasyon ve yeniden şekillenme/olgunlaşma olarak bilinen beş ana evrede sınıflandırılır (Şekil 2.1) [1].



Şekil 2.1 Yara iyileşmesinin aşamaları; (A) hemostaz, (B) inflamasyon, (C) proliferasyon ve (D) yeniden şekillenme [32].

2.1 Hemostaz

Bir yara, deri gibi bir organın yapısındaki basit veya şiddetli bir bozulma sonucu anatomik yapı ve fonksiyonda meydana gelen bir yaralanma veya bozulma olarak tanımlanabilir ve deri altı doku, kaslar, tendonlar, sinirler, damarlar ve hatta kemik gibi diğer doku ve yapılara yayılabilir [33]. Tüm vücut dokuları içinde deri kesinlikle en fazla hasara maruz kalan ve travma veya ameliyat nedeniyle yaralanma, sıyrık ve yanıklara en yatkın olan dokudur. Homeostatik fizyolojik koşulların hızlı bir şekilde yeniden oluşumu, lezyon onarımının tamamlanması için bir ön koşuldur, çünkü yavaş ve yanlış bir onarım cilt, saç ve salgı bezi kaybı, enfeksiyon başlangıcı, cilt hastalıklarının ortaya çıkması, dolaşım sistemi sorunları ve ağır vakalarda dokunun ölümü gibi ciddi hasarlara neden olabilir [7].

Travma sonucu oluşan kanama, pıhtılaşma faktörleri gibi eksüda bileşenleri tarafından başlatılan hemostazı aktive eder. Eksüdadaki fibrinojen, eksüdaların (hücresiz ve trombositsiz kan) pıhtılaşma mekanizmasını başlatır. Trombosit agregasyonu ve fibrin pıhtı oluşumu hemostatik bir etki yaratır ve yara iyileşme süreci hızla inflamatuar aşamaya aktarılır. Pıhtı bir kabuk oluşturmak için kuruyarak yaralı dokuya güç ve destek sağlar. Bu nedenle hemostaz, başarılı yara iyileşmesine katkıda bulunmanın yanı sıra koruyucu bir rol oynar [34].

2.2 İnflamasyon

Bu aşamada, nötrofiller ve monositler gibi enflamatuar hücreler yara bölgesine göç eder ve makrofajlara farklılaşır. Ortaya çıkan enflamatuar yanıt, yalnızca yabancı cisimleri, bakterileri ve hasarlı endojen dokuları uzaklaştırmakla kalmaz, aynı zamanda hücreleri daha fazla çekmek için kemokinler ve büyüme faktörleri salgılar. Nötrofil sayısı genellikle yaralanmadan 24 ila 48 saat sonra zirveye ulaşır ve 3 gün sonra önemli ölçüde azalır. Beyaz kan hücreleri ayrılırken, makrofajlar kalıntıları temizlemeye ve büyüme faktörleri ve proteinleri salgılamaya devam ederek doku onarımını desteklemek için bağışıklık sistemi hücrelerini yaraya çeker ve böylece iyileşme sürecini proliferasyon fazına doğru yönlendirir [35].

2.3 Proliferasyon

Proliferasyon fazında (yara oluştuktan sonraki 2 ila 3 gün içinde), yara yüzeyindeki fibroblastlar ve keratinositler, defekti doldurmak için bir miktar açık pembe doku oluştururlar; bu doku, şekli granülasyona benzer olduğu için granülasyon dokusu olarak adlandırılır. Granülasyon dokusu esas olarak enflamatuar hücreleri, fibroblastları ve bazı yeni kılcal damarları içerir. Granülasyon dokusunun oluşumu ile eş zamanlı olarak, defektli doku etrafındaki bazal hücreler çoğalmaya devam eder ve yeni epitel hücreleri oluşturmak için yara yüzeyine göç eder. Tüm yara epitel hücreleri ile kaplandığında yeniden epitelizasyonun tamamlandığını gösterirken, granülasyon dokusu defekti tamamen doldurduktan sonra epitelizasyon tamamlanırsa skar epiteli oluşacaktır. Öte yandan, yara yerinde kolajen üretimi (esas olarak tip III kolajen) parçalanmaya göre daha yüksek olduğu için kolajen birikecektir. Bu sırada, vasküler duvarın endotel hücreleri, vasküler tomurcuklara ayrılmak için bazal membranı kırar ve daha sonra granülasyon dokusunda bulunan mikrodamarlara veya kılcal damarlara dönüşür [34].

2.4 Yeniden Şekillenme

Yara onarım süreci yeniden şekillenme aşamasına döndüğünde kolajen üretimi ve parçalanması kademeli olarak dengelenme eğilimi gösterir, kademeli olarak tip III kolajenden tip I kolajene dönüşür. Kolajenin düzenli yapıda oluşma eğilimi göstermesi sayesinde oluşan yeni dokunun gücünün artmasını sağlar. Kılcal damarların sayısı da azalır ve birkaç kılcal damar küçük atardamarlara ve toplardamarlara dönüşür. Saç, ter bezleri ve yağ bezleri gibi bazı cilt uzantıları yeniden üretilebilir. Önceden oluşan matris, yavaş yavaş fonksiyonel, yarı fonksiyonel veya fonksiyonel olmayan skar dokusu oluşumuna devam eder [36]. Bu aşamada, hücresel bağ dokusunun oluşumunu ve son yara izinin doğasını belirleyen yeni epitel doku güçlendirilir. Hücresel granüler doku birkaç ay ila 2 yıl arası değişen bir sürede hücresiz bir kütleye dönüşür [5].

3
YARA ÖRTÜLERİ

Bir yaranın tamamen iyileşmesi için gereken süre, hastanın yaşına ve sağlık durumuna (yara iyileşmesini olumsuz etkileyen faktörler örneğin diyabet veya venöz yetersizlik) ve yarada enfeksiyon varlığı gibi dış etkenlere bağlıdır. Akut yaralarda, iyileşme süreci yukarıda açıklanan aşamaları takip eder ve yara kapanması 8 ila 12 hafta sonra gerçekleşir. Buna karşılık, kronik yaralar çok sayıda yara eksüdası (salgısı), ağır enfeksiyonlar ve doku nekrozu ile esas olarak iltihaplanma aşamasında kalır. Bu nedenle kronik yaraların iyileşmesi için en az 12 haftalık bir süre gerekir, hatta bazen tam olarak iyileşmesi birkaç ay veya yıl alabilmektedir [1].

Kronik yaralar sık pansuman değişikliği gerektirmesi, birçoğunun tedavisinde hastane yatışının gerekmesi ve günlük yaşamı devam ettirmede ortaya çıkardığı zorluklar ile yaşam kalitesinin düşmesine sebep olarak hastalar için büyük bir sorun oluşturmaktadır [2]. Ayrıca, kronik yaraların sağlık sistemi ekonomik yükü çok büyüktür. Dünya çapında yaklaşık 20 milyon hasta kronik yaralardan mustariptir ve 2016 yılında küresel yara bakım pazarı geliri 20 milyar doların üzerine çıkmıştır. Bu nedenle sorunsuz bir iyileşme süreci için uygun yara örtülerinin sağlanmasının büyük bir küresel etkiye sahip olması beklenmektedir [3].

Akut yaralar, skar oluşumunu azaltmak, epitelizasyonu ve yaraya hücre göçünü kolaylaştırmak için nemli bir ortamda iyileşmelidir [4]. Ayrıca, yara örtüsü mikroplar, yabancı cisimler veya dokuya zarar veren kuvvetler gibi dış etkilere karşı bir bariyer görevi görmelidir. Yara örtüsünün uygulanması, yara üzerinde bulunması ve uzaklaştırılması sırasında yeterli mekanik stabilite (basınç ve gerilim mukavemeti) gereklidir. Bununla birlikte, yara örtüsü spesifik yara profiline uyum sağlamalıdır ve hasta hareket halindeyken uyum sağlayacak şekilde esnek olup elastik dokusunu korumalıdır [5].



Şekil 3.1 Çeşitli yara yataklarından salgılanan eksüdalar [37].

Kronik yaralarda ise yaranın durumu ve iyileşme süreci açısından yara örtüsünün sahip olması gereken özellikler daha zorlayıcıdır (Şekil 3.1). Kronik yara örtüleri yüksek miktarda yara eksüdasını emebilmelidir, örneğin venöz bacak ülserlerinin günde 12 $L.m^{-2}$'ye kadar eksüdaya sahip olabildiği bildirilmiştir [6]. Yarayı çevreleyen dokunun bozulmasına neden olabilen ve iltihaplanmayı teşvik edebilen yüksek konsantrasyonda sitokin ve MMP (matris metalloproteinaz) içermesi nedeniyle bu salgının uzaklaştırılmadığı durumlarda hücre çoğalması engellenebilir ve yara iyileşmesi gecikebilir. Ayrıca, pansuman değişiklikleri sırasında yeni oluşan dokuyu tahribattan korumak için alttaki yaraya yapışabilirliğinin düşük olması gereklidir [7]. Özellikle kronik yaraların tedavisi için olduğu kadar daha karmaşık akut yaraların tedavisi için de iyileşme sürecinde aktif bir etki gereklidir. Yara örtüsü malzemelerinin aktif yara iyileştirme kapasitesi saldığı etken maddeler (antibiyotik, vitamin, mineral, büyüme faktörü vb.), yara örtü malzemesinin kendisi veya içerdiği hücreler gibi farklı bileşenlere dayanabilir [1]. Her durumda, seçilen yara örtüsü iyileşmeyi mümkün olduğunca destekleyici olmalıdır, ayrıca yara örtüsü olarak tercih edilebilmesi için mümkün olduğunca uygun maliyetli olmalıdır.

3.1 Geleneksel Yara Örtüleri

Piyasada, çeşitli yara türlerinin gereksinimlerini karşılayan farklı malzeme bileşimleri içeren çok çeşitli yara örtü türleri bulunmaktadır. Gazlı bez, flasterler, bandajlar (doğal veya sentetik) ve pamuk gibi geleneksel yara pansuman ürünleri kurudur ve yarayı kontaminasyonlardan korumak için birincil veya ikincil pansuman olarak kullanılır (Şekil 3.2) [5]. Dokuma ve dokuma olmayan pamuk, suni ipek, polyester liflerinden yapılan gazlı bez sargılar, bakteriyel enfeksiyona karşı bir tür koruma sağlar. Bazı steril gazlı bezler, bu örtülerde lifler yardımıyla açık bir yaradaki eksuda ve sıvıyı emmek için kullanılır. Altta yatan sağlıklı dokunun maserasyonunu önlemek için gazlı bez örtülerin düzenli olarak değiştirilmesi gerekir. Aşırı yara drenajı nedeniyle pansumanlar ıslanır ve yaraya yapışık hale gelme eğilimi gösterir, bu da çıkarılırken yarayı ağrılı hale getirir [38].

Doğal pamuktan yapılan bandajlar ile poliamid malzemelerden yapılan selüloz veya sentetik bandajlar farklı işlevler görür. Örneğin, hafif pansumanların tutulması için pamuklu bandajlar kullanılır, yüksek kompresyon bandajları ve kısa streç kompresyon bandajları venöz ülser durumunda sürekli kompresyon sağlar. Xeroform™ (tıkayıcı olmayan pansuman), eksüdasız ve hafif eksudalı yaralar için kullanılan %3 Bizmut tribromofenat içeren petrolatum gazlı bezdir [39].

Bactigras, Jelonet, Paratulle gibi tül örtüler, ticari olarak parafin emdirilmiş pansumanlar olarak bulunan ve yüzeysel temiz yara için uygun olan bazı tül yara örtüsü örnekleridir.

Genellikle geleneksel yara örtüleri, hafif eksuda seviyeleri olan temiz ve kuru yaralarda veya ikincil pansuman olarak kullanılır. Geleneksel örtüler yaraya nemli ortam sağlayamadığından, yerini daha gelişmiş formülasyonlara sahip modern örtüler almıştır [5].



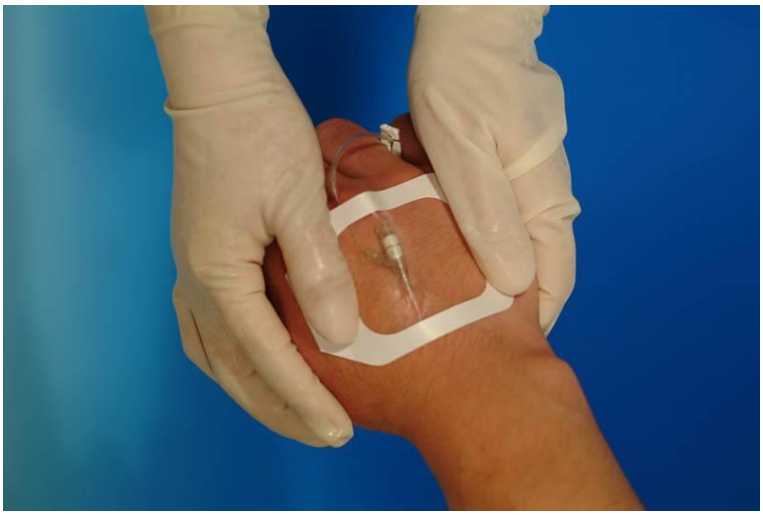
Şekil 3.2 Geleneksel yara örtüleri (gazlı bez)

3.2 Modern Yara Örtüleri

Modern yara örtüleri yarayı sadece örtmek için değil aynı zamanda yara iyileşmesini kolaylaştırmak için geliştirilmiştir. Bu yara örtüleri yarayı dış etkenlerden ve dehidrasyondan koruyarak nemli bir ortam sağlarlar [38]. Yaranın nedenine ve tipine göre piyasada çok sayıda ürün bulunmaktadır. Modern yara örtüleri esas olarak hidrokolloidler, aljinatlar ve hidrojeller gibi üretildikleri malzemelere göre sınıflandırılır ve genellikle jeller, ince filmler ve köpük tabakalar şeklinde üretilir [40].

3.2.1 Yarı Geçirgen Film Yara Örtüleri

Filmler, gaz geçişine izin veren ve bakteri kolonizasyonunu veya yara kontaminasyonunu önlemede etkili olan şeffaf, ince, yarı geçirgen poliüretan tabakalardır (Şekil 3.3). İyileşme aşamasındaki yarayı görüntülemek için kullanışlıdırlar, ancak yaraya nem sağlamak ve eksüda emilimi konusunda yetersizlerdir [39]. Emilimleri olmadığı için, sargının altında sıvı birikebilir ve bu da sargının sık sık değiştirilmesini gerektirir. Filmin yapışkan yapısın edeniyle çıkarıldığında yarayı yeniden travmatize edebilir. Filmler, genellikle sadece epidermisi etkileyen, eksüda olmayan veya hafif eksudalı yüzeysel yaralar için idealdir. Filmler, sınırlı emme kapasiteleri nedeniyle enfekte yaralar için önerilmez [41].



Şekil 3.3 Yarı geçirgen film yara örtüsü

3.2.2 Yarı Geçirgen Köpük Yara Örtüleri

Köpük pansumanlar, büyük hacimlerde yara eksüdasını tutmalarını sağlayan poliüretan veya silikondan yapılmıştır (Şekil 3.4). Çeşitli kalınlıklarda ve yapışkan ve yapışkan olmayan formülasyonlarda mevcutturlar. Yapışkan formülasyonun hassas ciltlerde dikkatli kullanılması gerekir. Orta ila yüksek düzeyde eksüda içeren yaralar için kullanımı uygundur. Genellikle absorpsiyon için birincil pansuman olarak kullanılırlar, yüksek emicilikleri ve gaz geçirgenlikleri nedeniyle ikincil pansumanlara ihtiyaç duyulmaz. Köpük pansumanlar, alt bacak ülserleri ve orta ila yüksek derecede eksudalı yaralar için uygundur ve granüle olan yaralar için de kullanılabilmektedir. Bazı modern köpük pansumanların kavite doldurucular olarak etkili olduğu gösterilmiştir. Köpük pansumanın dezavantajı, sık pansuman gerektirmesidir ve iyileşmesi için eksüdaya bağımlı oldukları için düşük eksüdalı yaralar, kuru yaralar ve kuru yara izleri için uygun değildir [17].



Şekil 3.4 Yarı geçirgen köpük yara örtüsü

3.2.3 Hidrokolloid Yara Örtüleri

Hidrokolloid örtüler en yaygın kullanılan etkileşimli örtüler arasındadır, iç koloidal katman ve dış su geçirmeyen katman olmak üzere iki katmandan oluşur (Şekil 3.5). Bu yara örtüleri, jel oluşturucu ajanların (karboksimetilselüloz, jelatin ve pektin) elastomerler ve yapıştırıcılar gibi diğer malzemelerle kombinasyonundan oluşur. Hidrokolloidler gaz geçirgenliğine sahiptir ancak bakterileri geçirmez, ayrıca debridman özelliklerine sahiptir ve yara eksüdalarını emer. Bası yaraları, küçük yanık yaraları ve travmatik yaralar gibi hafif ila orta derecede eksüdalı yaralarda kullanılırlar. Bu pansumanlar, çıkarılırken ağrıya neden olmadıkları için pediatrik yara bakımı yönetimi için de önerilir. Bu hidrokolloidler yara eksüdası ile temas ettiğinde jeller oluştururlar, böylece eksüdaları emerek ve tutarak granülasyon dokusunun korunmasına yardımcı olan nemli ortam sağlarlar. Hidrokolloidlerin dezavantajı, nöropatik ülserler veya yüksek derecede eksüdalı yaralar için uygun olmaması ve çoğunlukla ikincil pansuman olarak kullanılmasıdır [42].



Şekil 3.5 Hidrokolloid yara örtüleri

3.2.4 Aljinat Yara Örtüleri

Aljinat yara örtüleri, mannuronik ve guluronik asit birimlerini içeren sodyum ve polisakkarit olan aljinik asidin kalsiyum tuzlarından üretilir (Şekil 3.6). Emici ve biyolojik olarak parçalanabilen aljinatlar deniz yosunundan elde edilir. Emme kabiliyeti, yara eksüdalarını sınırlayan ve bakteriyel kontaminasyonu en aza indiren güçlü hidrofilik jel oluşumu ile sağlanır. Bazı çalışmalar aljinatın keratinosit migrasyonunu inhibe ettiğini bildirmiş olsa da, Thomas ve arkadaşları, aljinatların makrofajları aktive ederek enflamatuar sinyalleri başlatan TNF-α (tümör nekroz faktör α) üretmesini sağlayarak iyileşme sürecini hızlandırdığını bildirmiştir [43]. Aljinat örtü yaraya uygulandığında, kalsiyum bileşeni hemostat görevi görür ve yara kanamasını engeller.

Aljinat yara örtüleri orta ila ağır drenajlı yaralar için uygundur ve kuru yara, üçüncü derece yanık yarası ve kemiğin açıkta olduğu ciddi yaralar için önerilmez. Ayrıca yarayı kurutarak iyileşmeyi geciktirebilmesi nedeniyle ikincil bir yara örtüsü kullanımını gerektirir [41].

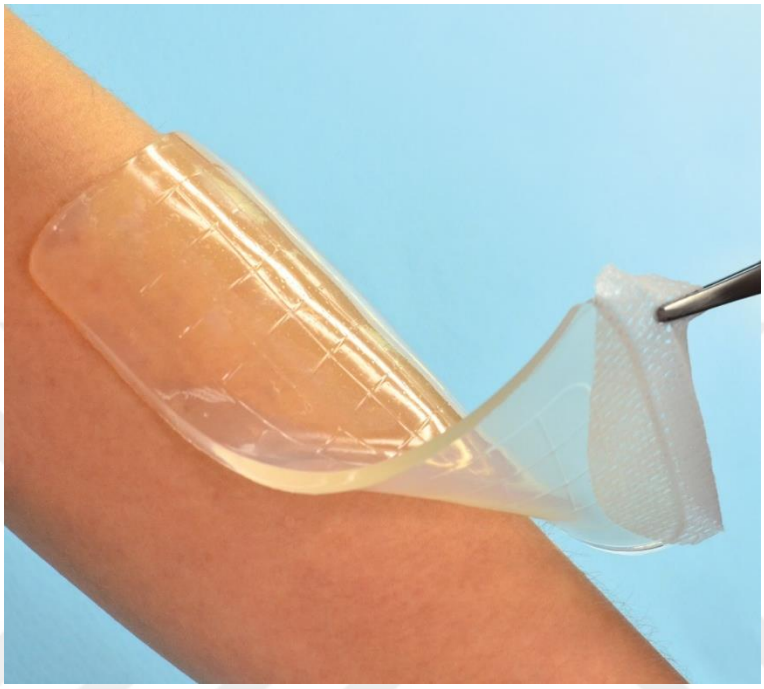


Şekil 3.6 Aljinat yara örtüsü

3.2.5 Hidrojel Yara Örtüleri

Hidrojel bazlı yara örtüleri çok sayıda avantajlı özelliği tek bir malzemede birleştiren modern yara örtüleridir (Şekil 3.7). Hidrojel, hidrofilik polimerlerin üç boyutlu bir ağı olarak tanımlanabilir [8]. Çeşitli kimyasal ve fiziksel özelliklere sahip suda çözünebilen çok sayıda polimerin farklı kombinasyonu ile hazırlanabilirler. Hidrojeller, geniş ölçüde şişmelerine izin veren hidrofilik zincirlerin varlığı sayesinde kendi kütlelerinin 10-20 katı kadar suyu emebilir. Bu özellik hidrojellerin nem emici yara örtüleri olarak işlev görmesini sağlar [9]. Bu yara örtüleri, jöle benzeri yapıları sayesinde yaranın girintili çıkıntılı yapısına uyum sağlar ve yaraya yapışkan özellik göstermezler [10]. Yaklaşık %90 su ve %10 doğal veya sentetik polimerlerden oluşur. Yüksek su içeriği sayesinde kuru, kabuklu ve nekrotik yaralar için uygun bir ortam oluşturarak iyileşme sürecini hızlandırır. Geçirgen hidrojel yapısı ile kesintisiz gaz alışverişini sağlar. Klinik çalışmalarda hidrojel yara örtülerinin, malzemenin soğutma etkisi ve yapışmayan yapısı nedeniyle tedavi edilen hastalarda ağrıyı azalttığı bulunmuştur [11]. Hidrojel yapısının sulu bir ortamda geniş polimer bir ağ ile karakterize edilen ECM (ekstraselüler matris) yapısına benzerliği ile dikkat çekmektedir [12]. Kontrollü ilaç salımı gibi diğer bir biyoaktif yara iyileştirme özelliği, hidrojelin polimer ağının hassas bir kimyasal modifikasyonu ile kolaylıkla elde edilebilir

[12]. Kontrollü ilaç salım yapan örtüleri, yara bölgesinde etken maddenin salımını uzun sürede ve sürekli şekilde gerçekleştirdiklerinden sık sık yara örtüsü değiştirilmesi gereksinimini azaltırlar. Özellikle uzun süren tedavinin ve sık yara bakım malzemesi değişiminin gerektiği kronik yara bakımında, hastanın tedaviye uyum sağlaması ve konforunu artırmaları da diğer bir avantajdır [13].



Şekil 3.7 Hidrojel yara örtüsü

4
HİDROJELLER

Hidrojel terimi ilk kez 1894 yılında kolloidal bir jeli açıklamak için kullanılmasıyla ortaya çıkmıştır [44]. Hidrojellerin uygulanması ile ilgili ilk rapor, biyomedikal alanında çalışmaları bulunan Wichterle ve Lim tarafından yayınlanmıştır [45]. Daha sonra 1980'de hidrojel araştırmalarındaki ilerleme ile birlikte Fransa ve Almanya'da çocuk bezi ürünleri olarak kullanılmıştır [46].

1936'da, poli(2-hidroksietil metakrilat) (PHEMA) adlı ilk sentetik hidrojel, DuPont bilim insanları tarafından sentezlendi [47]. Wichterle ve Lim, 1960 yılında kontakt lens uygulamalarında PHEMA hidrojellerinin önemini ortaya koydu [45]. Kontakt lenslerde hidrojel kullanımı, biyomedikal hidrojeller adı verilen yeni bir hidrojel sınıfı ortaya çıkardı. Bazı hidrojeller çevresel koşullardaki (çözücü bileşimi, sıcaklık, pH ve elektrik alanı) değişimlere cevap vermeleri nedeniyle "akıllı hidrojeller" olarak da adlandırılırmıştır [46]. Geçmiş yıllarda yapılan araştırmalar, hidrojellerin tarım [48], biyomalzemeler [49], eczacılık [50] ve biyoteknoloji [51] gibi farklı alanlarda kullanılabileceğini göstermektedir.

Son zamanlarda hidrojeller, atık su arıtma alanında ilgi görmeye başlamıştır [52]. Özellikle son 30 yılda benzersiz özellikleri sayesinde ayırma teknolojilerinde yoğun olarak kullanılmaktadır. Hidrojelin polimerin gözenekli boşluklarını doldurarak suyu emme konusundaki yüksek kapasitesi, çözünen maddelerin matris aracılığıyla seçici difüzyonuna izin verir. Bu özelliklerinden dolayı hidrojeller membran ayırma işleminde kullanılabilirler [52].

Hidrojeller, güçlü kovalent kimyasal bağlar veya fiziksel çapraz bağlar (iyonik veya hidrojen bağı) yoluyla oluşturulan 3 boyutlu çapraz bağlı polimerik ağlardır [53]. Hidrojeller çözünmez olmalarına rağmen, hidrofilik fonksiyonel grupların varlığı nedeniyle suyu emebilirler. Hidrojeller, termodinamik uyumluluk sergileme ve şişme sırasında ve sonrasında şeklini koruma konusunda benzersiz bir yeteneğe sahiptir. Hidrojeller, filmler, levhalar, kaplamalar, mikropartiküller ve nanopartiküller gibi çeşitli fiziksel formlarda formüle edilebilir. Bir veya daha fazla fonksiyonel monomerin kopolimerizasyonu ve çapraz bağlanması,

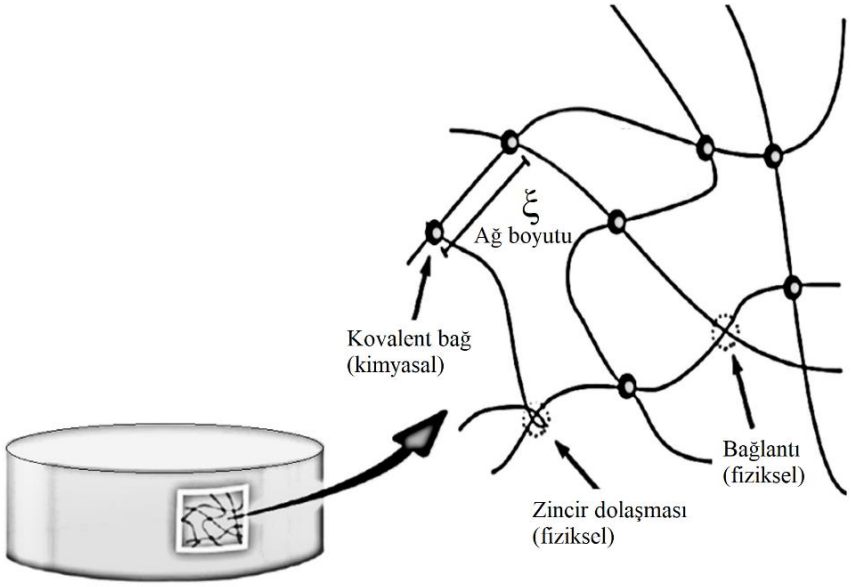
hidrojelleri sentezlemek için kullanılabilir. Genel olarak başlatıcı, monomer ve çapraz bağlayıcı hidrojellerin ana sentetik bileşenleridir. Hidrojellerin çapraz bağlanma yoğunluğu, şişme derecesi, bozunma hızı gibi özellikleri başlatıcı konsantrasyonu, monomer konsantrasyonu, reaksiyon sıcaklığı, reaksiyon kabı, reaksiyon süresi ve çapraz bağlayıcı ve monomer oranı gibi sentetik parametreler değiştirilerek düzenlenebilir [54].

Hidrojellerin özellikleri, hidrofiliklik ve polimer zincirlerinin çapraz bağlanma derecesi gibi çeşitli önemli parametrelere bağlıdır. Hidrojellerin su tutma kabiliyeti, polimer ağında bulunan hidroksil (–OH), karboksil (–COOH), amid (–CONH–), birincil amid ($–CONH_2$) ve sülfon ($–SO_3H$) gibi fonksiyonel gruplardan kaynaklanmaktadır [54].

4.1 Hidrojellerin Şişme Özellikleri

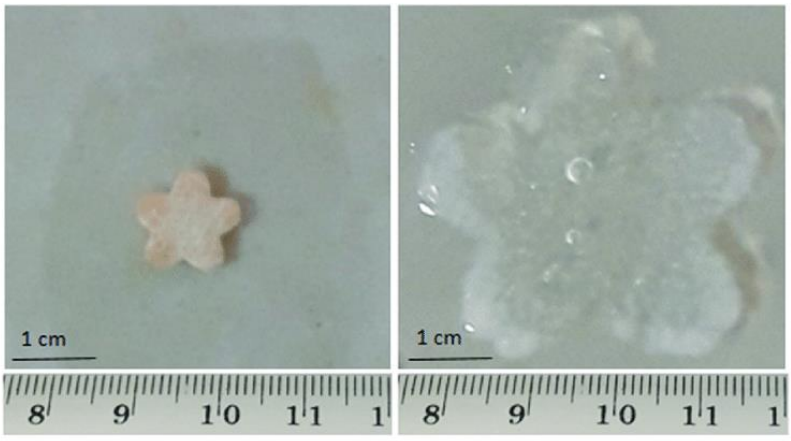
Hidrojellerin suyu emme kabiliyeti, çapraz bağlanma yoğunluklarına ve hidrofilik monomer içeriklerine bağlıdır. Sonuç olarak bu faktörler, difüzyon katsayısını ve dolayısıyla hidrojel ağlarından ilaç salım özelliklerini etkileyebilir. Çapraz bağlayıcılar, polimerik zincirler arasında köprüler oluşturabilen reaktif kimyasal gruplar içeren küçük moleküller olarak tanımlanır. Hidrojel yapısına dahil edilen daha yüksek miktarlarda çapraz bağlayıcı, daha sıkı bir yapının oluşmasına ve dolayısıyla daha düşük şişme özelliklerine neden olur [55]. Literatürde kitosan/poli(vinil alkol) hidrojellerinin şişme özelliğinin, artan glutaraldehit konsantrasyonu ile önemli ölçüde azaldığı görülmüştür [56].

Ağ boyutu (ξ) – iki bitişik çapraz bağ arasındaki doğrusal mesafe – çapraz bağlanma derecesinden, kimyasal yapısından ve dış uyaranlardan etkilenir [53]. Ağ boyutu, hidrojel matrisini oluşturan makromoleküler zincirler arasındaki gözeneklerden salınan moleküllerin yayılma kabiliyetinin belirlenmesinde kritik öneme sahiptir (Şekil 4.1). Bu moleküllerin salınması, ağların yapısı ve ağ boyutunun uyarlanmasıyla kontrol edilebilir. Polimerin kimyasal yapısı hidrojellerin şişme özelliklerini etkileyen bir diğer önemli faktördür. Hidrojellerin hidrofilik monomerlerinin bağıl içeriğindeki artış şişme özelliklerini arttırır [55]. Örneğin, hidroksietil metakrilat (HEMA) hidrojellerinde N-vinil pirolidon monomer fraksiyonunun artmasıyla, şişme derecelerinde artış görülmüştür [57].



Şekil 4.1 Hidrojelin ağ yapısı [58].

Başlangıç durumundaki bir hidrojel sulu bir çözeltiye yerleştirildiğinde, su molekülleri polimer ağına nüfuz edecektir (Şekil 4.2). Giren moleküller bir miktar yer kaplamasıyla birlikte hidrojelin bazı ağları genişlemeye başlayarak ve diğer su moleküllerinin ağa girmesine izin verecektir. Ancak şişme sürekli bir süreç değildir, kovalent veya fiziksel olarak çapraz bağlı ağın esnekliği, ağın yıkımını önlemek için sonsuz esnemesini dengeleyecektir. Böylece, bu iki karşıt kuvvetin dengelenmesiyle, saf su ile elde edilen dengede sıfıra eşit olan ve şişme basıncı olarak bilinen net bir kuvvet üretilir. Denge durumundaki bir hidrojelde ilave bir şişme olmaz [59].



Şekil 4.2 Kuru jel örneğinin (solda) su içinde, şeklini koruyarak şişmiş hale (sağda) gelmesi [60].

4.2 Hidrojellerin Sınıflandırılması

Hidrojeller, aşağıda ayrıntılı olarak belirtildiği gibi farklı özelliklerine göre sınıflandırılabilir.

4.2.1 Hidrojellerin Polimerik Kompozisyonuna Göre Sınıflandırılması

Homopolimerik Hidrojeller

Homopolimerik hidrojeller, tek bir monomer türünden sentezlenmiş herhangi bir polimer ağından oluşan polimer ağlarıdır. Homopolimerler, monomerin doğasına ve polimerizasyon tekniğine bağlı olarak çapraz bağlı iskelet yapısına sahip olabilir [61].

Kopolimerik Hidrojeller

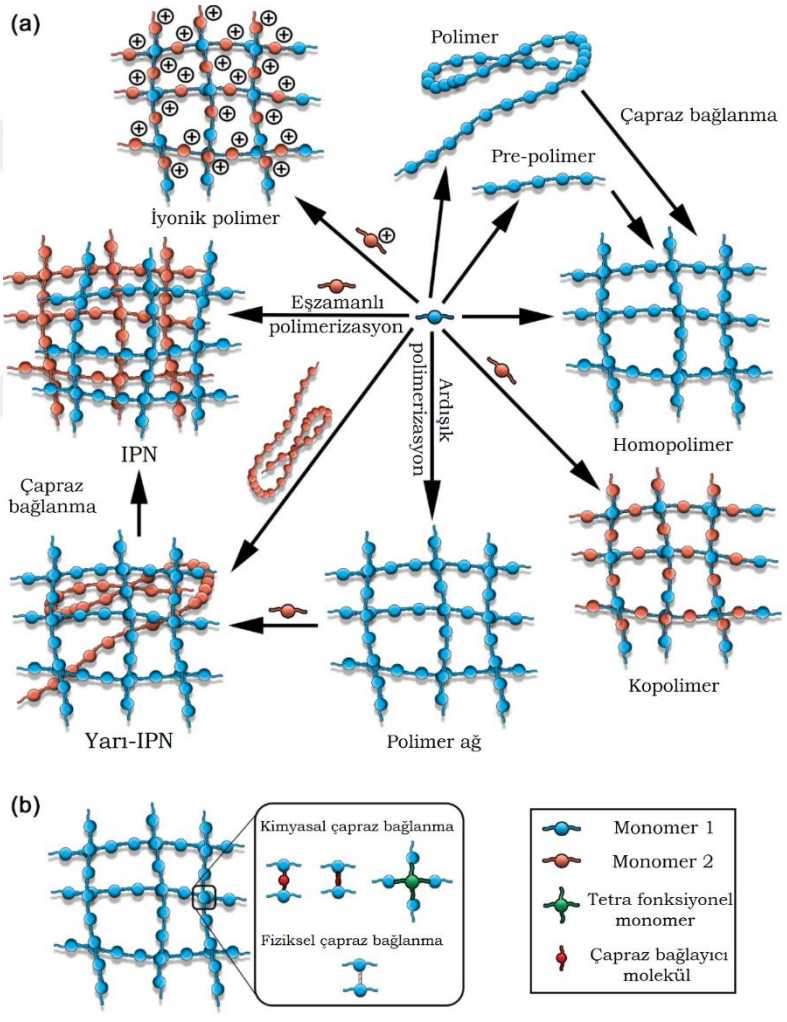
Kopolimerik hidrojeller, polimer ağ zinciri boyunca rastgele, blok veya alternatif bir konfigürasyonda düzenlenmiş en az bir hidrofilik bileşene sahip iki veya daha fazla farklı monomer türünden oluşur [62].

İç içe Geçmiş Ağ Yapılı Hidrojeller (Interpenetrating Network-IPN)/Multipolimer Hidrojeller

IPN hidrojelleri, iki veya daha fazla topolojik olarak birbirine kenetlenmiş çapraz bağlı polimer zincirlerinin kombinasyonu ile oluşturulur [14]. Bu IPN hidrojelleri içinde ortaya çıkan iki veya daha fazla polimer ağı, karşılıklı olarak bağımsızdır, ancak ağlar arası dolaşıklık yoluyla bir arada tutulur. Bu yaklaşım, tek ağ (Single network-SN) yapılı hidrojel tasarımlarıyla karşılaştırıldığında hidrojellerin işlevselliğini artırır. İkiden fazla farklı iç içe geçen ağ içeren IPN hidrojelleri, çok bileşenli ağ hidrojelleri (multikomponent) olarak adlandırılabilir [14].

Çift ağ (Double network-DN) yapılı hidrojeller, asimetrik ve zıt özelliklere sahip, iç içe geçen ancak bağımsız olan iki ağ ve ikincil ağın molar konsantrasyonunun birincil ağınkinden 20-30 kat daha yüksek olması ile karakterize edilen özel bir IPN hidrojel sınıfıdır. Daha kırılgan yapıda olan birincil ağ, yüksek sertliğe sahip bir ağ görevi görürken, ikincil ağ sünektir ve büyük deformasyonlara dayanabilir, bu da sinerjistik olarak yüksek mukavemet ve tokluk sağlar. İyonik olarak çapraz bağlı sert bir ağ ve kovalent olarak çapraz bağlı elastik bir ağ tarafından oluşturulan DN hidrojeller, yapıda oluşan kopmaların birincil ağın kendi kendini

iyileştirmesiyle onarabilirler [14]. IPN hidrojellerinin aksine, hibrit veya kompozit hidrojeller, genellikle fiziksel olarak veya kimyasal konjugasyon stratejileri yoluyla bağlanan nano veya mikro yapıları içeren SN hidrojelleridir [63]. Bu hidrojellerden bazıları, genellikle her bir bileşeninin toplamı olan mekanik özelliklerde dikkate değer gelişmeler göstermiştir. Bununla birlikte, arzu edilen mekanik özellikleri elde etmek için genellikle büyük miktarlarda takviye maddesi gerektirirler. Yaygın olarak kullanılan dolgu maddeleri (ör. Laponite®, altın nanoçubuklar, hidroksiapatit, karbon nanotüpler) zamanla yapıda birikebilir ve kendi kendini iyileştirme yeteneklerini sınırlayacak şekilde geri dönüşü olmayan bir işlevsizliğe sebep olabilir [64].



Şekil 4.3 (a) Farklı kompozisyondaki hidrojel türlerinin şematik gösterimi. Şekil ayrıca her tür için hazırlama yöntemini de göstermektedir. (b) Bir hidrojeldeki polimer zincirleri arasındaki çapraz bağlanma türleri [63].

IPN hidrojellerin (Şekil 4.3) oluşumuna yönelik çok çeşitli fiziksel veya kovalent çapraz bağlama yöntemleri kullanılmış olup, sentezleri başlıca ardışık çapraz bağlama veya eşzamanlı çapraz bağlama yoluyla gerçekleşir [63].

IPN hidrojellerin ardışık çapraz bağlanması, çok aşamalı bir süreci içerir. Biyopolimer hidrojel ağları için, birincil ağ öncelikle biyopolimerlerin fiziksel veya kimyasal etkileşimler yoluyla çapraz bağlanmasıyla oluşturulur. Bu birincil ağ daha sonra bir monomer veya işlevsel makromer çözeltisine daldırılır ve bu ağ boyunca difüze olur. İkincil ağ daha sonra monomer/makromerin polimerizasyon reaksiyonu ile oluşturulur. Bu, iki polimer ağı birbirinin içine geçecek şekilde IPN hidrojeller sentezlemek için en yaygın olarak kullanılan tekniktir [65].

Buna karşılık, eşzamanlı çapraz bağlanma, monomerlerin/fonksiyonel makromerlerin doğrudan karıştırılması ve aynı anda bağımsız yollarla çapraz bağlanması şeklinde gerçekleşir. Bu sentez yolu, iki ağın oranları üzerinde kontrole izin verir ve difüzyon gerekmediğinden çok daha az zaman alır. Ayrıca IPN hidrojel oluşumuna kolay, tek kapta sentez (one-pot synthesis) imkanı sağlar [66]. Son zamanlarda, bazı araştırmalarda IPN üretimi için iki tekniğin bir kombinasyonu kullanılmıştır, bu sentez yönteminde makromerler aynı anda karıştırılır ancak sıralı bir şekilde çapraz bağlanabilmektedir [67].

Yarı iç içe geçmiş ağ yapılı hidrojeller (Semi-IPN), çapraz bağlı bir SN hidrojele ikincil bir polimerin dahil edilmesiyle oluşturulur. Semi-IPN'ler, IPN hidrojellere benzer şekilde üretilebilir. Bunun için ikinci polimer yapıya, zaten çapraz bağlanmış bir birincil ağa difüzyon yoluyla veya bir ikincil polimerin varlığında bir birincil polimerin (veya bir monomerin polimerizasyonunun) kendisiyle seçici çapraz bağlanmasıyla eklenebilir (kendisi asla bir ağa çapraz bağlanmaz veya birincil ağa bağlanmaz). Semi-IPN'ler, polimer karışımlarına benzerler, çünkü ikincil polimer, birincil çapraz bağlı ağdan herhangi bir kimyasal bağı koparmadan ayrılabilmektedir [14].

Semi-IPN hidrojellerin mekanik mukavemeti IPN'lerden daha düşük olduğu için, bunlar yük taşıma uygulamaları için veya mekanik özelliklerin hidrojel işlevselliğini yönlendirdiği uygulamalarda yaygın olarak kullanılmazlar. Bununla birlikte, bu hidrojeller, antitümör terapötiklerinin veya rekombinant proteinlerin sürekli salımı için dikkat çekmiştir [68, 69]. Örneğin, SN aljinat hidrojelleri,

elastin benzeri polipeptitler (ELP'ler) dahil edilerek sıcaklığa duyarlı hale getirilebilmektedir, bu da onları hücre enkapsülasyonu ve salımı için çekici kılar [70]. İlaçların, proteinlerin ve büyüme faktörlerinin kontrollü ve sürekli salımları için çoklu uyaranlara yanıt verme yeteneğine sahip biyouyumlu semi-IPN hidrojeller geliştirilmiştir [71].

Hidrofobik yüklerin hidrofilik hidrojellere dahil edilmesi genel olarak zordur; bu nedenle, PVA gibi ikincil, emülsifiye edici polimerler içeren semi-IPN hidrojeller, hidrofobik ilaçların uniform enkapsülasyonunu sağlamak için de kullanılmıştır [72].

4.2.2 Hidrojellerin Çapraz Bağlama Yöntemine Göre Sınıflandırılması

Hidrojeller çapraz bağlanma şekillerine bağlı olarak fiziksel ve kimyasal çapraz bağlı olanlar şeklinde ikiye ayrılırlar. Fiziksel olarak çapraz bağlı hidrojellerde çapraz bağlanma işlemi hidrofobik etkileşimler, zincir agregasyonu, kristalizasyon, polimer zincir yığılmaları ve hidrojen bağı gibi fiziksel işlemlerle gerçekleşir [46]. Öte yandan, kimyasal olarak çapraz bağlı hidrojeller kimyasal kovalent çapraz bağlanma (aynı anda veya polimerizasyon sonrası) ile sentezlenir [73]. Fiziksel olarak çapraz bağlı hidrojeller zincirlerinin konformasyonel olarak değişebilir özellikte olmaları sebebiyle tersinir özelliğe sahipken kimyasal olarak çapraz bağlı hidrojeller oluşan konfigürasyon değişiklikleri nedeniyle kalıcı ve tersinmez özelliğe sahiptir [54].

4.2.3 Hidrojellerin İyonik Yüküne Göre Sınıflandırılması

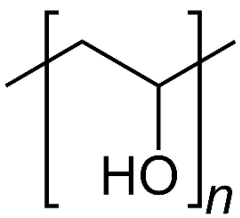
Hidrojeller, çapraz bağlı zincirlerdeki iyonik yüke göre üç gruba ayrılır. Nötr (non iyonik) hidrojeller, ana zincirde veya yan gruplarında yüklü grup bulundurmazlar. İyonik hidrojeller katyonik veya anyonik özellikte olabilir. Pozitif yüklü gruplar (örn. aminler) içeren katyonik hidrojeller düşük pH'ta daha fazla şişerken, negatif yüklü gruplar (karboksilik asit, sülfonik asit) içeren anyonik hidrojeller yüksek pH'ta daha fazla şişerler. Amfoterik hidrojeller, izoelektrik noktada dengelenen aynı polimer zinciri üzerinde pozitif ve negatif yük taşırlar [46].

4.2.4 Hidrojellerin Kaynağına Göre Sınıflandırılması

Hidrojeller kaynağına göre doğal, sentetik, hibrit veya yarı sentetik olarak sınıflandırılır [46]. Doğal hidrojeller biyolojik olarak parçalanabilir ve iyi bir yapışma özelliği gösterir. Doğal bir kaynaktan hazırlanan hidrojeller, yüksek biyouyumluluğa sahip olmaları sayesinde biyomedikal uygulamalarda potansiyele sahiptir. Ancak zayıf mekanik özellikler ve daha düşük stabilite gibi dezavantajlar da sergilerler. Hidrojel sentezinde kullanılan doğal polimerlere kolajen, hyaluronik asit, jelatin, agaroz, aljinat, kitosan ve selüloz örnek olarak verilebilir [74]. Sentetik hidrojeller, kolay üretilebilmeleri ve kolay modifiye edilebilmeleri nedeniyle kullanımda doğal hidrojellere göre daha çok tercih edilir. Bu nedenle, sentetik hidrojeller biyomedikal uygulamalarda öne çıkmıştır. Sentetik hidrojellerin kullanımı, mekanik özelliklerin yanı sıra fizikokimyasal özellikleri de etkiler. Ancak düşük biyouyumluluk gibi dezavantajlara sahip olabilirler. Hidrojel sentezinde kullanılan en yaygın sentetik polimerler PEG (polietilen glikol), PAA (poli akrilik asit), PEO (polietilen oksit) ve PVA (polivinil alkol)'dür [63]. Hibrit hidrojeller hem doğal hem de yapay polimerlerden kullanılarak sentezlenmiş hidrojellerdir. Doğal ve sentetik polimerlerin sahip olduğu iyi özellikleri aynı anda barındırması amacıyla hibrit hidrojeller sentezlenir [75].

Polivinil alkol

Polivinil alkol (PVA) ilk olarak 1924 yılında Hermann ve Haehnel tarafından potasyum hidroksit kullanılarak etanolde polivinil asetatın hidroliz edilmesiyle üretilmiştir (Şekil 4.4) [76]. PVA düşük maliyetli, toksik olmayan, biyouyumlu, suda çözünebilen, termoplastik özellikte, sıcaklık, pH değişimi ve mekanik etkilere karşı kararlı, doğrusal bir yapıya sahip sentetik bir polimerdir [77].



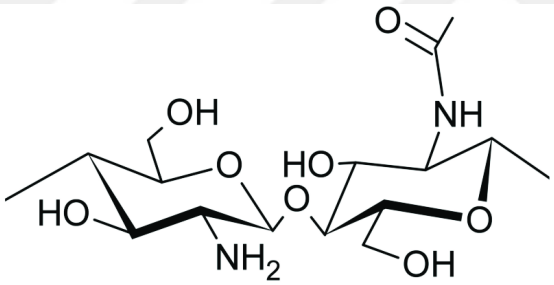
Şekil 4.4 PVA'nın kimyasal yapısı [76].

Günümüzde PVA, yara örtülerinde, ilaç taşıyıcı sistemlerde, yapay organlarda ve kontakt lenslerde en sık kullanılan ve en eski sentetik polimerlerden biridir [78]. Sulu ortamda bozunmaya uğrayabilirler, bu dezavantaj kararlılığın çapraz

bağlanma reaksiyonu ile artırılması ve kimyasal yapının modifiye edilmesiyle giderilebilmektedir. Nanokompozit hidrojellerde PVA'nın matris olarak kullanılması özellikle yüksek şişme özelliği katması sayesinde en çok tercih edilen polimerlerden biri olmuştur. PVA'nın yüksek şişme özelliği, yara örtüsünde ilaçların taşıyıcı sistemlerden salınmasını kontrol eden önemli parametrelerden biridir [79].

Kitosan

Kitosan, kitin polisakkaritinin deasetilasyonu sonucu elde edilen katyonik bir polisakkarittir. Kitin bir biyopolimerdir ve dünyada bulunma miktarı sıralamasında selülozdan sonra gelir. Yengeç, karides gibi kabuklu su ürünlerinin vücudunun ana bileşenidir. Ayrıca böceklerin iskeletinde ve mantarların hücre duvarlarının yapısında bulunmaktadır. Kitosanın temel yapısı, poli-[β-(1,4)-2-amino-2-deoksi-β-D-glukopiranoz] şeklindedir (Şekil 4.5). Kristal ve yarı kristal formlarda bulunabilen kitosan polimeri, lineer yapılı bir polimerdir [24].



Şekil 4.5 Kitosanın kimyasal yapısı [80].

Kitosan, biyouyumluluk, biyobozunurluk, hemostatik aktivite, iyileşmeyi hızlandırma, toksik olmama, güçlü adsorpsiyon özellikleri ve antibakteriyel aktivite gibi yara iyileşmesi için avantajlı birçok özelliğe sahip olması nedeniyle özellikle yara örtüsü çalışmalarında biyomedikal alanda en yaygın kullanılan biyopolimerlerden biridir [81]. Yara örtülerinde en çok istenilen özelliklerden biri olan yara için gerekli nemi sağlamasından dolayı çokça tercih edilmektedir. Nanokompozit hidrojellerde ana matris olarak kullanılabilmektedir [25].

Khodja ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, PVA/kitosan hidrojellerinin ikinci derece yanıklar üzerindeki iyileşme aktivitesi değerlendirilmiştir [27]. PVA/kitosan hidrojel yara örtüsü, yara iyileşmesinin tüm ana aşamalarını (inflamatuar, proliferatif ve olgunlaşma) başarıyla sağlamıştır. Pansuman değişimi sırasında yaraya çok sıkı yapışarak ek hasar vererek iyileşme sürecini bozan

parafin gazlı bezlerin aksine PVA/kitosan hidrojel yara örtüsü, pansumanın değiştirilmesi gerektiğinde yaradan kolayca soyulabilmiştir. Hidrojel PVA/kitosan ile iyileşme (9 gün), parafin gazlı bez pansuman (16 gün) ve kontrole göre açıkça daha hızlı olmuştur. PVA/ kitosan hidrojel yara örtüsü ile çok iyi bir iyileşme kalitesine sahip homojen bir cilt oluşumu görülürken parafin gazlı bezle tedavi edilmiş bölgede buruşmuş doku oluşumu ile belirgin bir yara izi görülmüştür [27]. Kitosanın deri yaralarında doku elemanlarının yenilenmesini artırdığı ve interlökin-8 ve tip III kolajen üretimini gerçekleştiren fibroblastik proliferasyon aktivitesini uyardığı, makrofaj göçünü uyardığı ve kalın fibrin oluşturan efüzyonun artırdığı bildirilmiştir [82]. PVA/kitosan polimer matrisli hidrojel yara örtüleri sinerjik etki oluşturarak, hızlı iyileşme süreçleri için ideal ve optimum koşulu ve iz bırakmadan çok iyi kalitede iyileşme sağlar. %90'dan fazla su içererek yaraya nemli bir ortam sağlayan PVA, kitosanın iyileştirici etkisini artırmaktadır [27, 83].

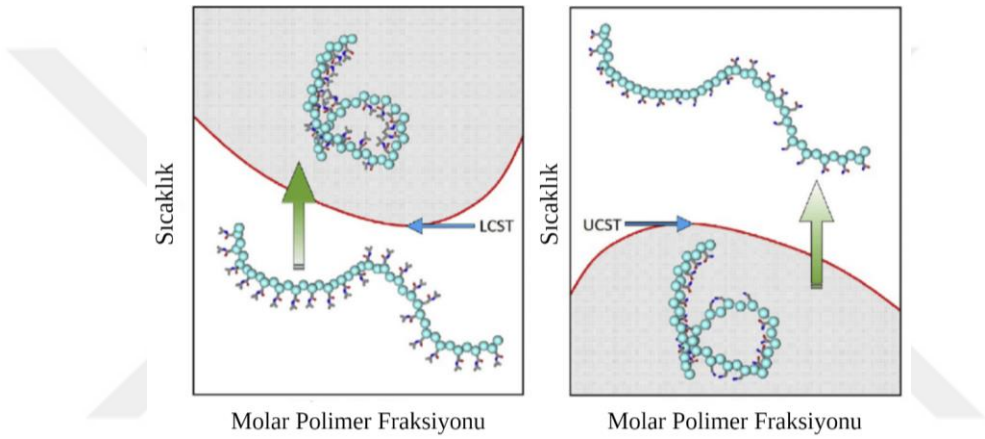
4.2.5 Hidrojellerin Dış Uyaranlara Verdiği Cevaba Göre Sınıflandırılması

Uyaranlara duyarlı hidrojeller, şişme davranışlarında, ağ yapılarında, mekanik güçlerinde ve geçirgenliklerinde meydana gelen değişiklikler yoluyla çevresel uyaranlara cevap verirler. Bu nedenle çevreye duyarlı, akıllı hidrojeller olarak adlandırılırlar. Fiziksel uyaranlar, kritik noktalardaki moleküler etkileşimleri değiştiren ışık, basınç, sıcaklık, elektrik alanları, manyetik alanlar, mekanik stres gibi etkenlerden oluşur. Kimyasal uyaranlara ise, polimer zincirleri ve çözücü arasındaki moleküler düzeydeki etkileşimleri değiştiren pH, iyonik faktörler ve kimyasal maddeler sayılabilir. Biyokimyasal uyaranlara cevap verebilen hidrojeller, ligand, enzim, antijen ve diğer biyokimyasal ajanlara karşı duyarlılık gösterebilmektedir. Bu nedenle, uyaranlara duyarlı hidrojeller farmasötik, biyomedikal ve biyoteknoloji uygulamaları için oldukça ilgi çekici biyomalzemeler olmuştur [84].

4.2.5.1 Sıcaklığa Duyarlı Hidrojeller

Uyarana duyarlı hidrojel sistemleri arasında, pH'a veya sıcaklığa duyarlı hidrojeller, biyomedikal alanda kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır çünkü bu iki faktör kolayca kontrol edilebilir ve hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak

uygulanabilirdir [85]. Isıya duyarlı polimerlerden hazırlanan ısıya duyarlı hidrojeller de literatürde geniş çapta çalışılmıştır. Bu polimerlerden sıcaklık değişimine karşı negatif duyarlı olanlar alt kritik çözücü sıcaklığına (lower critical solution temperature, LCST), pozitif duyarlı olanlar üst kritik çözücü sıcaklığına (upper critical solution temperature, UCST) sahiptir. LCST polimerleri sıcaklık bu kritik sıcaklığın üzerindeyken büzülür, UCST polimerleri ise kritik sıcaklığın altındaki bir sıcaklıkta büzülür [46]. Bu değişim polimerlerin kritik sıcaklık civarında, çözelti içinde çözünebilir bir durumdan (rastgele sarmal) çözünmez bir duruma (çökmüş veya globül formu) bir faz geçişi gerçekleştirmelerinden kaynaklanır (Şekil 4.6) [86].



Şekil 4.6 Sıcaklığa duyarlı polimerlerin LCST ve UCST faz geçiş davranışının şematik gösterimi [86].

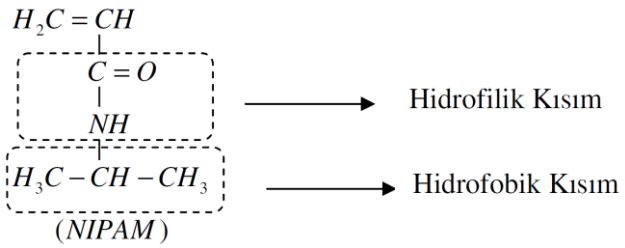
UCST davranışı gösteren polimerlerin en bilineni soğutulmasıyla jel faza geçen jelatindir [87]. Bununla birlikte, LCST polimerleri, taşıdıkları maddeyi insan vücut sıcaklığında salabildikleri için biyomedikal çalışmalarda daha uygun olmuştur. Isıya duyarlı davranış, polimerin monomerindeki hidrofobik ve hidrofilik kısımlar arasındaki hassas dengeden kaynaklanır. Polimer segmentleri ve su arasındaki etkileşim, hidrofilik ve hidrofobik kuvvetlerdeki kaymaya bağlı olarak sıcaklıktaki küçük değişiklikle değişir [88].

Isıya duyarlı homopolimerlerde, monomer yapısı genellikle hidrofiliktir ve metil, etil ve propil grupları gibi bazı hidrofobik gruplara sahiptir. Örnekleri, poli(N-izopropilakrilamid) (PNIPAM), poli(N,N-dietilakrilamid) (PDEAM), poli(N-etilmetakrilamid) (PNEMAM) gibi N gruplu poli(akrilamid)'ler ve poli(metilvinileter) (PMVE), poli(2-etoksietilvinileter) (PEOVE), poli(N-vinilizobütiramid) (PNVIBAM) ve poli(N-vinilkaprolaktam) (PNVCa)'dır [89].

LCST davranışı sergileyen polimerlere ilişkin çalışmaların sayısı, UCST polimerlerine ilişkin çalışmalardan büyük ölçüde fazla olmuştur. Tarihte, LCST polimerlerinin çözelti içerisindeki davranışları 55 yıl önce ilk olarak en çok çalışılan LCST polimeri olan poli-N-izopropilakrilamid (PNIPAM) ile tanımlanmıştır [90]. Bilinen sıcaklığa duyarlı polimerler arasında PNIPAM, iyi tanımlanmış yapısı ve özelliği nedeniyle umut vericidir, özellikle LCST'si insan vücut sıcaklığına yakındır ve ayarlanabilirdir [88].

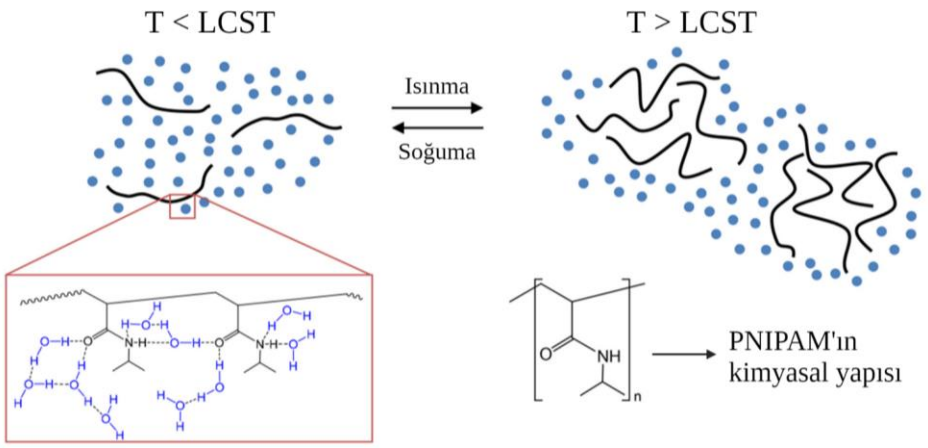
N-izopropil akrilamid (NIPAM)

Sıcaklığa duyarlı bir polimer olan poli(N-izopropilakrilamid) (PNIPAM), N-izopropil akrilamid (NIPAM) monomerinin homopolimerizasyonu ile sentezlenir [91]. Ayarlanabilir alt kritik çözelti sıcaklığına (LCST) ve düşük toksisiteye sahip olduğundan birçok farklı ilacın salımı için kullanılabilmektedir ve en çok araştırılan sıcaklığa duyarlı polimerlerden biridir. PNIPAM'ın monomer yapısında amid (-CONH-) ve propil (-$CH(CH_3)_2$) grupları taşımaktadır (Şekil 4.7) [92].



Şekil 4.7 NIPAM monomeri [93].

Sıcaklık düşük olduğunda, hidrofilik amid grubu su molekülleri tarafından sarılır, böylece polimer çözünür. Oluşan hidrojen bağları polimer zincirler etrafında güçlü bir hidrasyon tabakası oluşturur (Şekil 4.8). Sıcaklık yükseldiğinde, hidrojen bağı zayıflar ve hidrofobik gruplar (-$CH(CH_3)_2$) arasındaki etkileşimler güçlenir. Zincir içi hidrofobik etkileşimler ağır basmasıyla polimer zincirlerinin birbirleriyle etkileşimi de artar. Böylece yapıda tutulan su salınır. Eşzamanlı olarak, polimer zincirler büzülür, böylece bir hacim faz geçişi (volume phase transition, VPT) de meydana gelir. PNIPAM hidrojel, yaklaşık 34°C'de VPT sıcaklığı sergiler; bu, sulu çözeltideki polimerin LCST'sinden (~32°C) biraz daha yüksektir. LCST, bu geçişin gerçekleştiği sıcaklıktır. Bu davranış tersinirdir yani sıcaklık düştüğünde, hidrofilik-hidrofobik denge polimerin hidrofilikliğine doğru kayar ve polimer zincirleri yeniden çözünür hale gelir [18].



Şekil 4.8 PNIPAM zincirlerinin LCST üzerindeki ve altındaki çözünürlüğünün değişimi

Şişmiş haldeki PNIPAM hidrojeli LCST'den daha yüksek sıcaklıktaki bir ortama geçtiğinde, faz ayrımı gerçekleştirmesi nedeniyle su moleküllerinin difüzyonunu kısıtlayan yüzeyde kalın ve yoğun bir tabaka oluşturur. Bu nedenle Geleneksel PNIPAM hidrojellerinin sıcaklık değişimlerine tepkisi oldukça yavaştır. Jel oluşumu sırasında gözenek oluşturucu katkı maddelerinin dahil edilmesiyle yanıt oranı arttırılabilir [18]. Bu maddelere sükrozla modifiye edilmiş nişasta [94], silika partikülleri [95], poli(etilen glikol) (PEG) [96] ve PVA [23] örnek verilebilir. Hidrojelin ilaç yüklü olduğu durumda yüzeyde oluşan bu tabakanın su çıkışını engellemesi sebebiyle ilaç moleküllerinin çıkışı da engellenebilmektedir [22]. PVA, mükemmel mekanik özellikleri, biyouyumluluğu ve toksik olmaması nedeniyle ilaç salım sistemlerinde kapsamlı bir şekilde araştırılan suda çözünebilen hidrofilik bir polimerdir. Literatürde PNIPAM hidrojellerinin PVA ile oluşturduğu semi-IPN yapıda çok sayıda por oluşumu görülmüştür. PVA miktarının artması ile yapıdaki por sayısında artarken por boyutu küçülmüştür. Geleneksel PNIPAM hidrojellerin yüzeyinde oluşan ve suyun desorpsiyonunu önleyen kalın ve yoğun tabaka, PVA'nın yapıya katılması ve yapıda porlar oluşturması sayesinde modifiye olmuştur. Hidrofilik PVA zincirleri su geçişini sağlayan kanallar olarak hareket eder ve yapının şişme ve büzülme sırasındaki sıvı geçişini kolaylaştırır. Ayrıca yapının şişme oranı PVA miktarı ile artmış ve daha fazla suyu emmiştir [23].

Genel olarak, PNIPAM da dahil olmak üzere hidrojeller düşük mekanik özellikler sergiler. PNIPAM hidrojellerinin sulu ortamdaki şişme oranları oldukça yüksektir. Şişmiş haldeki hidrojelin polimer yoğunluğunun düşük olması sebebiyle mekanik

dayanımının azalmasına neden olur. Bu durum, PNIPAM hidrojellerinin faklı mekanik dayanımlar gerektiren biyolojik uygulamalarında engel oluşturmaktadır [18]. Örneğin, hücre büyümesi için yapı iskelesinin mekanik özellikleri, konakçı dokununkiyle eşleşmelidir [97]. Vücut içindeki farklı dokular çok farklı mekanik dayanımlara sahip olabilmektedir. Örneğin beyin dokularına ait Young Modülü 1 kPa aralığında olduğu bildirilirken, kemikler Young Modülü GPa seviyesinde olduğu bildirilmiştir [98, 99]. Ayrıca, PNIPAM hidrojellerinin vücut içi ilaç taşıyıcı sistem olarak uygulamalarında, PNIPAM biyolojik olarak parçalanamadığından ve kırılgan hidrojeli mevcut cerrahi prosedürlerle tamamen çıkarmak çok zor olduğundan, hidrojel cerrahi olarak uzaklaştırılmalıdır. Ayrıca hidrojellerin yara örtüsünün uygulanmalarında, yara üzerinde bulunması ve uzaklaştırılması sırasında yeterli mekanik stabilite (basınç ve gerilim mukavemeti) gereklidir. Bununla birlikte, yara örtüsü spesifik yara profiline uyum sağlamalıdır ve hasta hareket halindeyken uyum sağlayacak şekilde esnek olup elastik dokusunu korumalıdır [5].

Literatürde PNIPAM hidrojelinin mekanik özelliklerini geliştirmek için birtakım tekniklerin kullanıldığı bildirilmiştir. Bunlardan ilki hidrojel matrisine başka bir polimeri dahil etmektir. Bu yeni polimer kendi termodinamik dengesini kurar ve böylece toplam polimer yoğunluğu artar. İkinci hidrofilik bir polimerin PNIPAM hidrojel ağına dahil edilmesi, genellikle, şişme ve büzülme sırasında suyun kolayca difüze olduğu kanalların oluşmasını sağlar [100].

Diğer bir yöntem, polimer kafese dolgu maddelerinin dahil edilmesi kompozit hidrojeller oluşturmaktır. Bu dolgu maddelerinin elde edilen kompozit malzemelerin özelliklerini artırdığı bilinmektedir. Dolgu partiküllerinin boyutunun nanometre seviyesine düşürülmesinin, malzemelerin özelliklerini büyük ölçüde iyileştirdiği anlaşılmıştır. Dolgu maddesinin daha küçük boyutlarda olması, polimer ve partikül arasındaki etkileşimin artmasına yol açan daha iyi dağılım ve geniş arayüz sağlar. Bu yeni malzemelere nanokompozit (NC) malzemeler denir. Nanopartiküller ayrıca polimer matriste ince su kanalları oluşturur ve böylece şişme ve büzülme hızını arttırır [101].

Huang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada PNIPAM ve poliakrilik asit (PAA) polimerleri ile çift ağ yapıda hidrojeller sentezlenmiş ve dolgu maddesi olarak grafen oksit kullanılmıştır. Bu çalışmada hidrojellerin mekanik

özelliklerinin GO içeriğindeki artış ile arttığı gözlenmiştir. Bu sonuç, GO'nun yüksek mekanik özelliklerine ve matris ile olan arayüz etkileşimlerinin iyi olması ile açıklanmıştır [102].

PNIPAM'ın diğer polimerlerle kopolimerleştirilmesi, sıcaklığa duyarlı davranışa ek olarak malzemeye yeni bir işlev katılmasını sağlayabilmektedir. Bu işlevler arasında artırılmış biyouyumluluk, kontrollü salım, pH'a duyarlılık ve şekil hafızası kazandırmak sayılabilir [18]. PNIPAM'ın diğer polimerlerle aşı kopolimerler oluşturduğu yapılar çeşitli amaçlarla çalışılmıştır. PNIPAM'ın bir biyopolimere aşılanması, oluşturulan yeni yapıyı biyolojik sistemlerle daha uyumlu kılmakla kalmaz, aynı zamanda tersinir bir hücre yapışması ve ayrılma mekanizması da sağlar. Örneğin Morikawa ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada PNIPAM ile aşılanmış jelatinde endotel hücrelerinin ısıl işlem yoluyla tam yapışma ve ayrılması sağlanabildiği bildirilmiştir [103].

Barnes ve arkadaşları ayarlanabilir mekanik özelliklere ve daha yüksek biyouyumluluğa sahip bir IPN hidrojel elde etmek için PNIPAM ile N-vinilpirolidon'u aşıladı ve kolajen ile birleştirdi. Bu çalışmada polimerin farklı konsantrasyonları ile vücuttaki yumuşak dokulara benzer şekilde, 10^5 Pa'dan 10^2 Pa aralığında değişen kayma modüllerine sahip bir dizi hidrojel sentezlendiği raporlandı [104].

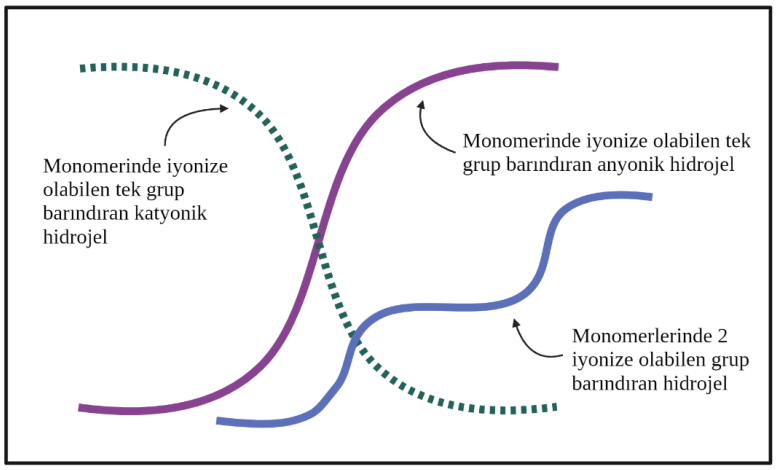
Rastgele kopolimerizasyon genellikle LCST'yi ve şişme davranışını değiştirmek için yapılır. NIPAM'ın bütilmetakrilat gibi hidrofobik monomerlerle kopolimerizasyonu LCST'yi düşürürken; akrilik asit, hidroksi etil metakrilat, dimetilamino etil metakrilat gibi hidrofilik monomerlerle kopolimerizasyonu LCST'yi yükseltebilmektedir [59, 105-107].

Literatürde PNIPAM hidrojellerine pH'a duyarlı özellik kazandırılması amacıyla pH'a duyarlı monomerlerle kopolimerize hidrojeller sentezlendiği görülmektedir [19]. Yoo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NIPAM monomerlerinin akrilik asitle (AAc) kopolimerize edildiği P(NIPAM-co-AAc) hidrojelleri sentezlenmiştir [108]. Ancak sentezlenen hidrojelin LCST'sinin AAc monomerlerinin yol açtığı zayıflamış hidrofobik agregasyon kuvveti nedeniyle kaybolduğu bildirilmiştir. PNIPAM hidrojelinin sıcaklığa duyarlı davranışının, sürekli izopropilamid dizisinden kaynaklanan spesifik bir hidrofilik/hidrofobik denge ile sağlandığı öne

sürülmüştür. AAc monomerlerinin dahil edilmesiyle sürekli izopropilakrilamid dizisi kesintiye uğrar. Bu nedenle, PNIPAM zincirlerindeki sürekli hidrofilik/hidrofobik denge bozulur. Sonuç olarak, izopropil grupları arasındaki hidrofobik etkileşimlerin zayıflayabilmesi için LCST'nin üzerindeki bir sıcaklık gerekir. PNIPAM hidrojellerine pH'a duyarlı özellik kazandırmak için sürekli izopropilamid dizisini kesintiye uğratmayacak şekilde yan gruplar içeren pH'a duyarlı monomerlerle kopolimerize edilen hidrojeller sentezlenebilmektedir [19]. Ebara ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada 2-karboksiizopropilakrilamid (CIPAAm) monomeri ile kopolimerize edilerek sentezlenen P(NIPAM-co-CIPAAm) hidrojeli, saf olanla benzer şekilde sıcaklığa duyarlı davranış göstermiştir [109].

4.2.5.2 pH'a duyarlı hidrojeller

Vücut içerisinde birçok bölgede spesifik pH değişimleri görülmektedir, bu nedenle pH değişimi ilaç taşıyıcı sistemler için önemli çevresel parametrelerden biridir. İyonik olmayan hidrojeller için şişme derecesi yalnızca polimerlerin kimyasal bileşimlerine bağlıyken iyonik hidrojeller için şişme, yalnızca kimyasal bileşime değil, aynı zamanda onu çevreleyen ortamın pH'ına da bağlıdır [59]. pH'a duyarlı polimerler, iyonik hale geçerken proton almalarına veya vermelerine göre zayıf asidik polielektrolitler ve zayıf bazik polielektrolitler olarak sınıflandırılır [54]. Anyonik hidrojeller, dış pH, polimer zincirlerine bağlı iyonlaşabilen grupların pKa'sından daha yüksek olduğunda proton verir ve daha fazla şişerken, katyonik hidrojeller, dış pH, iyonlaşabilen grupların pKb'sinden düşük olduğunda daha fazla proton alır ve şişer. İyonize olan gruplar polimer zincirlerinin birbirini itmesini sağlayarak hidrojelin daha fazla şişmesine neden olur [84]. Hidrojelin sentezinde kullanılan iyonik monomerlere bağlı olarak, pH'a bağlı şişme eğrileri, Şekil 4.9’da gösterildiği gibi iyonlaşabilen grupların pKa/pKb'sine yakın bir veya daha fazla bükülme (geçiş, faz geçişi, izoelektrik nokta) noktası sergileyebilir [59]. İlaç taşıyıcı sistemlerde kullanılan bazı tipik pH'a duyarlı asidik-anyonik polimerler karboksilik gruplar içeren poli(akrilik asit), poli(metakrilik asit), poli(L-glutamik asit)'tir. pH'a duyarlı bazı bazik-katyonik polimerler ise poli(2-(dimetilamino) etil metakrilat) ve poli(2-(dietilamino)etil metakrilat) gibi poli(tersiyer amin metakrilat) içeren polielektrolitler, poli(2-vinilpiridin) ve biyobozunur poli(β-amino ester)'dir [59].

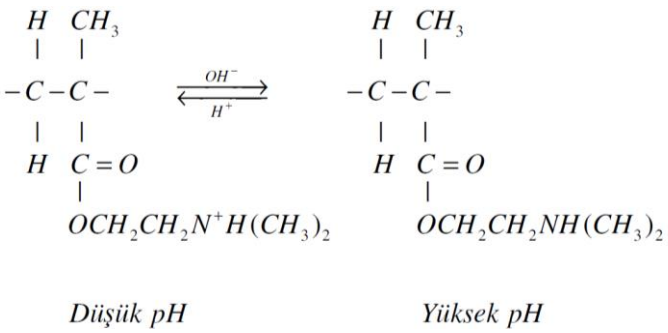


Şekil 4.9 pH'a bağlı bağıl iyonik hidrojel şişme davranışını gösteren şema [59].

N, N-dimetilaminoetil metakrilat (DMAEMA)

N, N-dimetilaminoetil metakrilat (DMAEMA) monomeri, LCST değeri yaklaşık 40°C olan hem sıcaklığa hem de pH'a duyarlı polimer (PDMAEMA) verir. DMAEMA monomerinin pKa'sı 8,44 iken DMAEMA homopolimerleri (PDMAEA) ise yaklaşık 7.0'lık bir pKa'ya sahiptir ve yüksek pH değerlerinde zayıf polibazlar gibi davranırken, daha düşük pH değerlerinde amin grupları protonlanır ve polimerler katyonik polielektrolitler gibi davranır (Şekil 4.10). Oda sıcaklığında, PDMAEMA geniş bir pH aralığında suda çözünürdür [110].

PDMAEMA hidrojelleri, çözelti koşullarındaki küçük pH ve sıcaklık değişimlerine tepki olarak kontrol edilebilir bir hacim değişikliğine uğrayabilir. DMAEMA hidrojelleri düşük pH'larda pozitif yüklenerek hidrojelin şişmesine neden olur [111]. Vücut sıcaklığı civarındaki daha alt kritik çözelti sıcaklıkları (LCST) göz önüne alındığında, PDMAEMA polimerleri, biyomateryaller ve polimer elektrolitler olarak kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır [20].



Şekil 4.10 P(DMAEMA) polimerinin pH'a bağlı iyonizasyonu [93].

Bir polimerin, pKa değerlerini güçlü bir şekilde etkileyen bir poliamin zincirindeki bitişik amin grupları arasındaki bağlantı ve aralık mesafesi, bir ko-monomerin eklenmesiyle ayarlanabilir [110]. Bu şekilde DMAEMA, metakrilatlar, N-izopropilakrilamid ve stiren dahil olmak üzere farklı LCST'lere sahip malzemeler sağlamak için bir dizi ko-monomer ile kopolimerize edilmiştir [112-114].

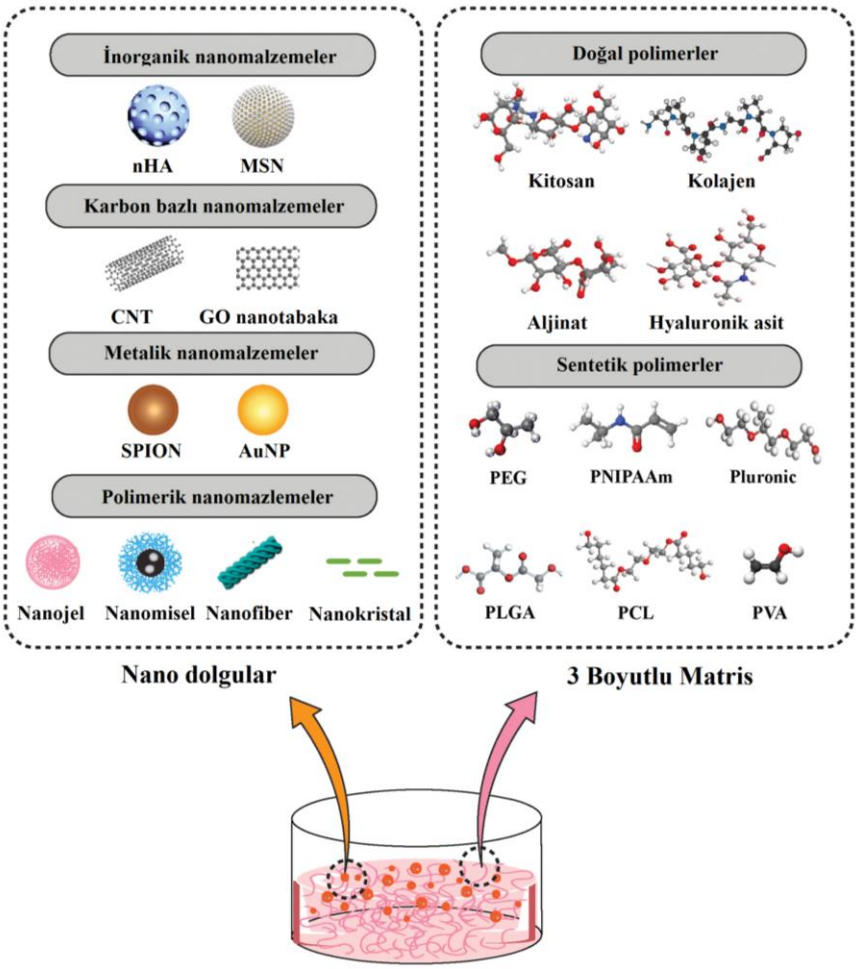
4.3 Nanokompozit hidrojeller

Hidrojeller ve nanopartiküller olarak üretilen biyomalzemelerin tasarım esneklikleri ve uyarana duyarlı olarak tasarlanabilme kolaylıkları sayesinde halihazırda kök hücre tedavisi, kontrollü ilaç salımı, biyosensörler gibi birçok alanda uygulamaları mevcuttur [115].

Özellikle hidrojeller ekstraselüler matrisin (ECM) temel özelliklerini barındırması sebebiyle doku oluşumunu ve hücre çoğalmasını teşvik eden bir hücre iskelesi görevi görür: yüksek su içeriğine sahiptirler, hücresel aktiviteleri biyomekanik olarak destekleyen üç boyutlu ortam oluştururlar, hidrofilik ilaçlar ve biyomoleküller (ör. Büyüme faktörleri ve stokinler) ile yüklenebilme kapasiteleri vardır. Bununla birlikte hidrofilik gözenekli matrise sahip hidrojeller hidrofobik biyoaktif terapötiklerin yüklenmesinde yetersiz kalırlar ve kontrolsüz ani salımına sebep olurlar. Öte yandan, nanopartiküller, hidrofilik ve hidrofobik bileşikleri etkin bir şekilde yükleyerek verimli biyoaktif molekül rezervuarları işlevi görürler [116].

Hidrojellerin düşük mekanik mukavemete sahip olmaları, doku mühendisliğinde hücre iskelesi olarak kullanımında veya yüksek mekanik mukavemet ve elastikiyeti aynı zamanda gerektiren herhangi bir uygulamada da dezavantaj oluşturur [117].

Hidrojellerin ve nanopartiküllerin kombinasyonu ile oluşturulan ve nanokompozit hidrojeller olarak adlandırılan yapılar, her iki sistemin avantajlı özelliklerini birleştirirken aynı anda bireysel dezavantajlarını en aza indiren hibrit platformlar sağlar. Nanokompozit hidrojeller birbirleriyle veya nanopartiküllerle fiziksel veya kovalent olarak çapraz bağlanmış polimerik ağlar olarak tanımlanabilir [118].



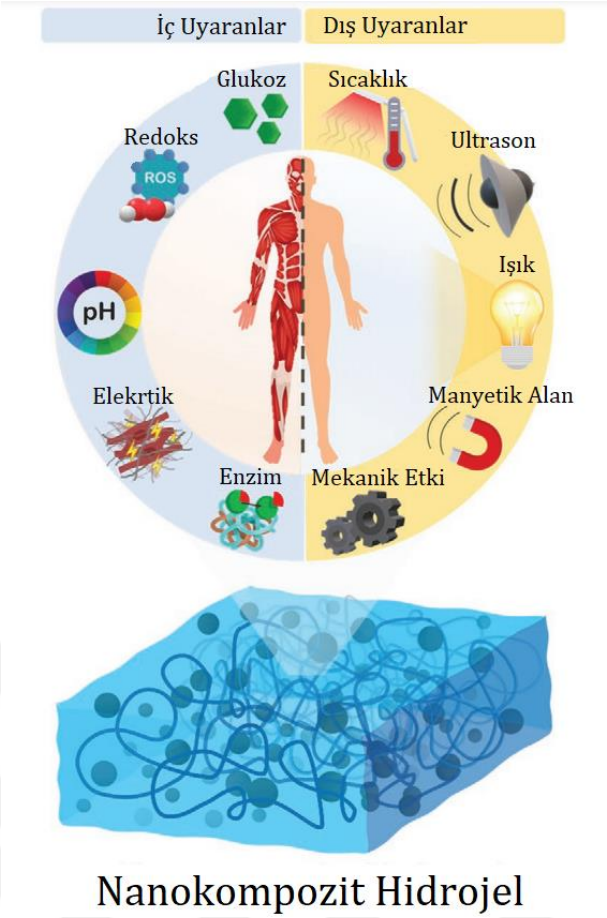
Şekil 4.11 Nanokompozit hidrojellerde nano dolgu ve 3 boyutlu matrisi oluşturan bileşenler [119].

Nanopartiküllerin ve nanokatmanların yüksek yüzey-hacim oranı, onları polimerik ağ yapıdaki malzemelerin içerisinde kullanımı açısından avantajlı hale getirmiştir. Oluşturulan kompozitlerdeki dolgu maddelerinin nano ölçekteki dağılımı malzemeye yeni özellikler ve davranışlar katarken mevcut özellikleri de iyileştirmektedir [120]. Nanokompozit hidrojeller elde edilmesinde birçok nanopartikül türü kullanılabilmektedir (Şekil 4.11). Karbon bazlı malzemeler (örn. Karbon nanotüp, grafen oksit nanotabaka, nanoelmas), polimerik nanopartiküller (örn. Dendrimerler, lipozomlar, polimerik miseller), inorganik nanopartiküller (örn. Hidroksi apatit, silikatlar, kalsiyum fosfat) ve metal/metal oksit nanopartiküller (örn. Altın, gümüş ve demir oksit nanopartiküller) nanokompozit yapısında kullanılan nanomalzemelere örnek verilebilir [115, 116].

Nanopartiküllerin ve hidrojellerin birleşmesiyle oluşan nanokompozit yapıların bu sayede kazandığı özellikler şu şekilde sıralanabilir:

- Radyasyon, sıcaklık ve elektrik veya manyetik alan değişimi gibi dış uyaranlara cevap verebilen özellik kazanabilirler. Bu uyaranlar şişme, büzülme, absorpsiyon ve ağ içinde tutulan içeriklerin salınması gibi hidrojel davranışlarını tetikleyebilir. Bu özellikler hidrojeli ilaç/gen taşınması ve biyosensör uygulamalarında potansiyelini artırmaktadır.
- Polimer ağa nanopartiküllerin dahil edilmesiyle ağ dolaşıklığı artar, böylece mekanik tokluk da artış gösterir. Mekanik dayanımdaki bu artış hidrojellerin rejeneratif tıpta, yara örtülerinde ve kontakt lens olarak kullanımında hayati bir özelliktir.
- Nanopartiküllerin ağa katılması nanokompozitin yüzey pürüzlülüğünü artırır, böylece hedef yüzeye tutunma da artar. Yüzeylere, özellikler deri ve yumuşak dokulara yapışırlığın artması ilacın vücut yüzeyinde salımını ve tutunmasını artırarak yara örtüsü malzemesi olarak kullanım potansiyelini artırmaktadır.
- Hücre kültürü genellikle 2 boyutlu yüzeylerde gerçekleştirilir. Bu klasik kültür koşulları, doğal 3 boyutlu doku ortamından oldukça farklıdır ve bu da anormal hücre davranışına yol açabilir. Bu nedenle, doğal doku koşullarını taklit edebilen 3 boyutlu hücre kültürü ortamlarının geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Nanokompozit yapıların mikro/nano ölçekli bileşiklerle sentezlenmesiyle hücre dostu biyomalzemeler üretilebilmektedir.
- Geleneksel hidrojel ağlarla karşılaştırıldığında nanokompozit hidrojeller, yapıya nanopartiküllerin katılması sayesinde daha yüksek ilaç yükleme kapasitesi ve daha kontrollü bir salım profili ortaya koymuşlardır [116].

Bu özellikler, çeşitli uyaranlara yanıt veren ve farklı bağlamlarda çoklu cevaplar üreten oldukça karmaşık çok işlevli malzemeler üretmek için nanokompozit hidrojeller içinde çoklu uyaranlara duyarlı bileşenlerin kullanılmasıyla daha da genişletilebilir (Şekil 4.12) [117].



Şekil 4.12 Uyaranlara duyarlı nanokompozit hidrojeller, iç veya dış uyaran girdilerine geniş bir skalada cevap vermek üzere tasarlanabilirler [117].

4.3.1 Nanokompozitlerin Tasarımı ve Bir Araya Getirme Yöntemleri

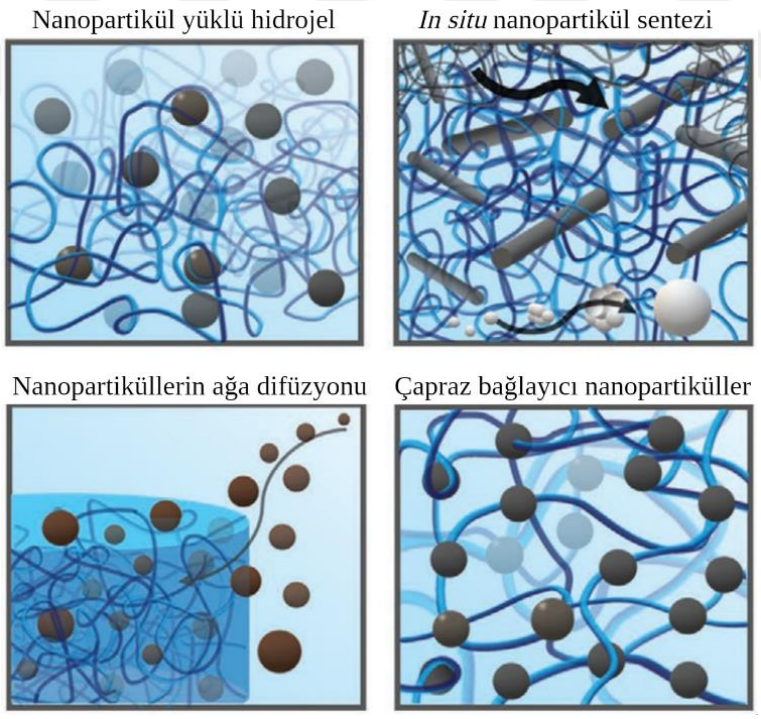
Nanokompozit hidrojeller nanomalzemeler içeren polimerik ağlardır ve kendi aralarında (hidrojel-hidrojel veya nanopartikül-nanopartikül) veya birbirleriyle (hidrojel-nanopartikül) kovalent ya da kovalent olmayan bağlar ve etkileşimlerle bir araya gelmektedir. Yalnızca hidrojel-hidrojel veya nanopartikül-nanopartikül arası etkileşimlerle oluşturulan nanokompozit hidrojellerde geri kalan kısım ağ dolgu maddeleri olarak işlev görür. Bu şekilde oluşturulan nanokompozitler bağımsız nanokompozitler olarak adlandırılır [121].

Diğer taraftan nanopartikül-hidrojel etkileşimleri ile oluşturulan nanokompozitlere ise eş-bağımlı nanokompozit hidrojeller denir. Her iki durumda da oluşan nanokompozitin fizikokimyasal özellikleri hidrojel ve nanopartikülün fonksiyonlarının toplamı veya sinerjik etkiyle artırılmış durumunda olabilir [122]. Çalışmalar nanopartikül/hidrojel oranının ayarlanarak yapının mekanik

dayanımının ve uyarana yanıt verirken ki eşik duyarlılık seviyesinin belirlenebildiğini göstermiştir [123].

Nanokompozit oluşturma yöntemleri, temel olarak nanopartikül-hidrojel yapısal organizasyonu ve organik ya da inorganik nanopartiküllerin üç boyutlu hidrojel ağa dahil edilmesinde kullanılan teknikler bakımından çeşitlilik gösterebilmektedir. Genel olarak fonksiyonel nanokompozit hidrojeller üretilirken 4 ana yöntemden faydalanılmaktadır (Şekil 4.13):

i. Önceden sentezlenmiş nanopartiküllerin varlığında hidrojelin çapraz bağlanma ile sentezi yoluyla hazırlanan nanokompozitler
ii. Hidrojelin sentezinin ardından nanopartiküllerin *in situ* sentezi ile hazırlanan nanokompozitler
iii. Hidrojelin sentezinin ardından nanopartiküllerin üç boyutlu ağa difüze edilmesi ile hazırlanan nanokompozitler
iv. Nanopartiküllerin hidrojel sentezinde çapraz bağlayıcı olarak kullanıldığı nanokompozitler [117].



Şekil 4.13 Nanokompozit tasarım ve bir araya getirme yöntemleri [117].

Nanokompozit hidrojellerin üretiminde kullanılan en yaygın yöntemlerden biri nanopartiküllerin hidrojel öncü çözeltisinde disperse edildikten sonra çapraz bağlanmanın gerçekleştirilmesidir. Bu metod, nanopartiküllerin hidrojel ağı

içerisinde homojen dağılımını sağlar. Bu yöntemin temel avantajı nanopartiküllerin daha önceden sentezlenmesi sayesinde çeşitli nanopartiküllerin hidrojele dahil olmasına olanak sağlamasıdır. Böylece FDA onaylı nanoilaçların (örn. Doxil, ONPATTRO ve Visudyne) çeşitli hidrojel nanotaşıyıcılara dahil edilmesini kolaylaştırarak potansiyel hibrit platformlar oluşturulabileceği öngörülmektedir.

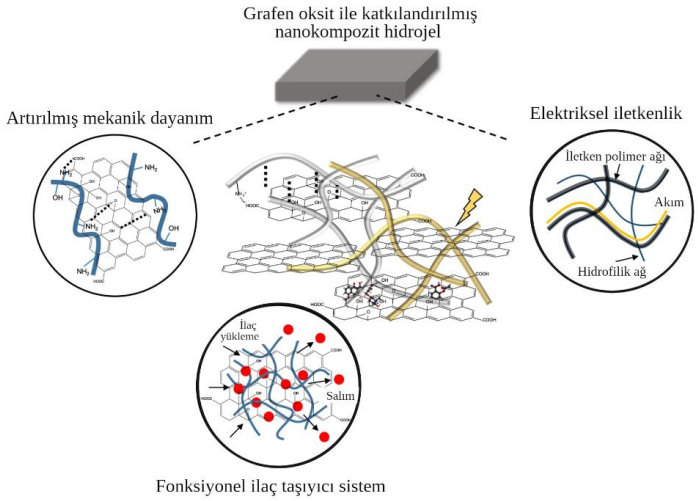
Diğer taraftan bu çok yönlülük hidrojel oluşumundan ödün vermeden karmaşık ve gelişmiş nanotaşıyıcılar tasarlanmasına izin verir ancak çapraz bağlanma sonucu oluşan koşullar nanopartiküllerin stabilitesini ve fizikokimyasal özelliklerini önemli ölçüde etkilemez. Bu nedenle agregasyona yatkın nanopartiküller için optimizasyon gerektirebilir. Ayrıca seçilen nanomalzemenin varlığı hidrojel matrisin çapraz bağlanmasına müdahale etmemelidir. Nanopartikül içeriğindeki artışla beraber agregasyon olasılığının artması da bu yöntemin dezavantajlarından biridir. Homojen nanokompozit hidrojellerin sentezi, üretimi standardize etmek ve girdi uyaranlarına tekrarlanabilir yanıtlar oluşturmak için oldukça önemlidir.

4.3.2 Karbon Bazlı Nanomalzemelerle Oluşturulan Nanokompozit Hidrojeller

Karbon nanotüpler (CNT'ler), grafen oksit, karbon quantum dot, fulleren (C60) ve nanoelmaslar gibi karbon bazlı nanomalzemeler, doku mühendisliği, biyotıp, biyosensörler, ilaç taşıyıcı sistemler ve çevresel detoksifikasyonda uygulanma potansiyeline sahiptir [124]. Özellikle CNT'ler ve grafen oksit, yüksek elektriksel iletkenlikleri, mekanik dayanımları ve optik özelliklerinden dolayı yaygın olarak kullanılmaktadır. CNT'ler, yüksek en boy oranına (~1000) ve sp^2 hibridizasyonuna sahip karbondan (grafit) oluşan içi boş silindirik tüplerdir. Bu özellikler sayesinde karbon bazlı nanomalzemeler, sinir, kas ve kalp dokuları gibi elektriksel olarak iletken dokuların mühendislik çalışmalarında potansiyele sahiptir [120]. CNT'lerin sertliği, yapısındaki C-C bağlarının gücünden kaynaklanmaktadır. Ayrıca, CNT'ler, kompozit malzemenin aşırı ısınmasını ve bozulmasını önleyen nano ölçekli bir ısı emici görevi görebilir. CNT'lerin optik özellikleri, simetri, başlığın (CNT uçları) varlığı veya yokluğu ve bileşen karbon atomlarının sayısından büyük ölçüde etkilenir [116].

Grafen Oksit

Hidrojel matrise takviye olarak Grafen oksit nanotabaka kullanmak, nanokompozit hidrojelin termal ve mekanik kararlılığını arttırır ve hidrofilik özelliğini geliştirir [125]. Grafen oksit (GO), iyi biyouyumluluğu ve son derece işlevsel yüzeyi nedeniyle farklı nanokompozit ilaç dağıtım sistemlerinin temel yapı taşı olarak yaygın biçimde kullanılan esnek iki boyutlu bir karbon nano tabakadır (Şekil 4.14). GO, nükleik asit ilaçları ve aromatik halka molekülleri (örn. doksorubisin, kamptotesin, vankomisin) gibi farklı türde terapötik ajanları kovalent olmayan etkileşimler (örn. π-π konjugasyonu ve hidrofobik etkiler) ile yüklenebilir. İki boyutlu karbon yapısı (sp2 hibridizasyonu), bazal düzleminde yer alan fonksiyonel epoksi ve hidroksil grupları, iki boyutlu tabakaların kenarlarında yer alan karbonil ve karboksilik asit grupları, yüksek hidrofiliklik, suda ve çeşitli organik çözücülerde dispersiyon oluşturma yeteneği, yüksek mekanik mukavemet, elektrik iletkenliği, yüksek teorik yüzey alanı (2630 m^2/g) ve optik geçirgenlik gibi benzersiz özellikleri sayesinde, polimerik matrislerde dolgu maddeleri olarak üstün uyumluluğa sahiptir [30]. Literatürde GO'in güçlü antibakteriyel aktivite gösterebilen yapılar olduğu bildirilmiştir. GO'in antibakteriyel özelliği ile grafen nano tabakalarının keskin kenarlarının neden olduğu membran stresi arasında ilişki kurulmuştur. Stres hücre zarlarında fiziksel zarara neden olarak, zar bütünlüğünün kaybolmasına ve RNA sızıntısına neden olabilmektedir [31].



Şekil 4.14 Grafen oksit ile katkılandırılmış bir nanokompozit hidrojelin kazanabileceği yeni özellikleri gösteren şema [125].

4.3.3 İnorganik Nanopartiküllerle Oluşturulan Nanokompozit Hidrojeller

Biyoaktif özelliklere sahip nano-hidroksiapatit (nHA), sentetik silikat nanoparçacıklar (nanokiller), biyoaktif camlar, silika, kalsiyum fosfat, cam seramik ve wollastonit gibi inorganik nanoparçacıkların çoğu vücuttaki normal doku fonksiyonları için gerekli minerallerdir. Bu farklı seramik türleri, özellikle kemikle temas içinde bulunan implante edilebilir malzemelerde yaygın olarak kullanılmaktadır [115].

Bu inorganik nanoparçacıkların çoğu, vücutta halihazırda bulunan ve insan dokularının normal işleyişi için gerekli olan minerallerden oluşur. Örneğin, kalsiyum kemiğin önemli bir bileşenidir ve kemiğin gelişimi ve korunmasında hayati bir rol oynar. Osteoblastlarda hücre içi kalsiyum ve fosfatın varlığı, mineralize matrisin depozisyonunu teşvik ederek kemik kaybını önler. Benzer şekilde, seramik nanopartiküllerin çoğunda bulunan başka bir mineral bileşen olan silikon, iskelet gelişiminde önemli bir rol oynar [115]. Silikon, insan kök hücrelerinde osteojenik farklılaşmayı uyarır ve kolajen tip I sentezini destekler. Sonuç olarak, bu tür inorganik nanopartiküllerin polimerik hidrojellere dahil edilmesi ile ağa biyoaktif özellikler kazandırması sağlanabilmektedir [126].

Çeşitli nanokompozit hidrojeller, polimer matris içine seramik nanopartiküller dahil edilerek sentezlenmiştir. Örneğin, yüksek oranda elastomerik nanokompozit hidrojeller elde etmek için poli(etilen glikol) (PEG) matrisine nHA dahil edilmiştir [127]. Bunun sonucunda polimerik ağa nHA'nın eklenmesi ile elastomerik özellikler kazandırılmış, mekanik mukavemeti ve nanokompozit ağların fizyolojik stabilitesi artırılmıştır. Ayrıca, nHA'nın eklenmesi, PEG hidrojellerinin ile karşılaştırıldığında hücre adezyon özelliklerini de geliştirmiştir. PEG hidrojellerine silika nanopartiküllerin eklendiği başka bir çalışmada yine mekanik özelliklerin ve hücre adezyonunun arttığı görülmüştür [128]. Gelişmiş biyoaktivite ve yüksek mekanik mukavemete sahip bu nanokompozit hidrojel ağlar (PEG-nHA ve PEG-Silika) enjekte edilebilir dolgu maddeleri olarak ortopedik uygulamalarda umut vadetmektedir.

Nanokiller (sentetik silikat nanoplateletler) ile yapılan son çalışmalar, eksojen büyüme faktörleri kullanılmadan insan mezenkimal kök hücrelerinin osteojenik

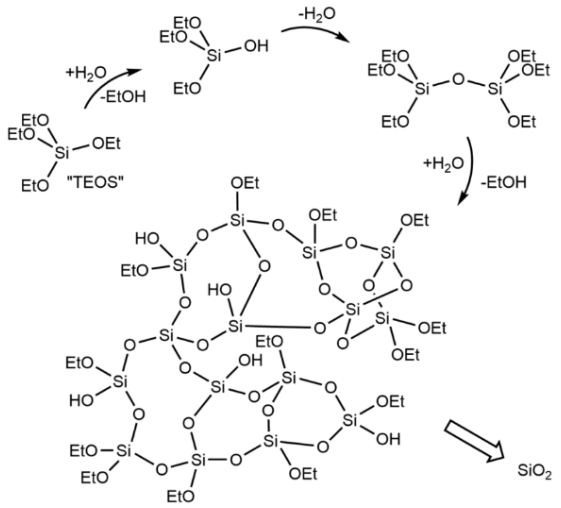
farklılaşmasını indükleyebileceğini göstermiştir [129]. Bu sentetik silikatlar, osteojenik farklılaşmanın içerdiği (alkalin fosfatlar (ALP)/RUNX2 transkriptlerinin yukarı regülasyonu, kemiğe bağlı matris protein birikimi (osteokalsin (OCN) ve osteopontin (OPN)) ve ardından matris mineralizasyonu) birbirini izleyen bir dizi olayı tetikler. Sentetik silikatların bu benzersiz biyoaktif özellikleri, kemikle ilgili doku mühendisliği yaklaşımlarına yönelik spesifik hücresel yanıtları tetiklemek için enjekte edilebilir doku onarım matrisleri, biyoaktif dolgu maddeleri veya terapötik maddeler gibi üstün biyomalzemeler üretilmek üzere uygulanma potansiyeli taşımaktadır.

Kalsiyum fosfat, biyocamlar ve β-wolastonit gibi diğer seramik nanoparçacık türlerinin de biyoaktif nanokompozit hidrojelleri elde etmek için farklı sentetik ve doğal polimerlere dahil edildiği araştırmalar mevcuttur [130]. Bu seramik nanoparçacıklar yüksek mekanik mukavemeti nedeniyle, esas olarak polimerik ağı güçlendirmek amacıyla kullanılmışlardır.

Mezogözenekli Silika Nanopartikül

İlk olarak 1968'de Stöber ve arkadaşları, sol-jel yöntemi ile monodispers silika nanopartikülleri (SiO_2) başarıyla sentezlediğini bildirmiştir [131]. Tarihe "Stöber Metodu" olarak geçen bu yöntemde alkol (metanol veya etanol) ortamındaki silika öncüsü tetraetil ortosilikat ($Si(OEt)_4$, TEOS) amonyağın katalizörlüğünde hidrolize uğrar (Şekil 4.15). Bu reaksiyondan etanol ve etoksisilanol ($Si(OEt)_3OH$, $Si(OEt)_2(OH)_2$ ve $Si(OH)_4$ gibi) molekülleri ortaya çıkar ve daha sonra TEOS veya diğer silanol molekülleriyle kondenzasyon reaksiyonuna girmeye devam eder, bu reaksiyonlarda ortama alkol ve su molekülleri çıkar. Etoksi gruplarının devam eden hidrolizi ve kondenzasyonu ile oluşan makromoleküllerin çapraz bağlanmasına yol açar. Reaksiyon tek bir kapta gerçekleştiği için tek adımlı bir işlemdir. Stöber metodu ile nanometre seviyesinden birkaç mikrona kadar geniş bir partikül boyutu yelpazesinde silika nanopartikülleri sentezlenebilmektedir [132].

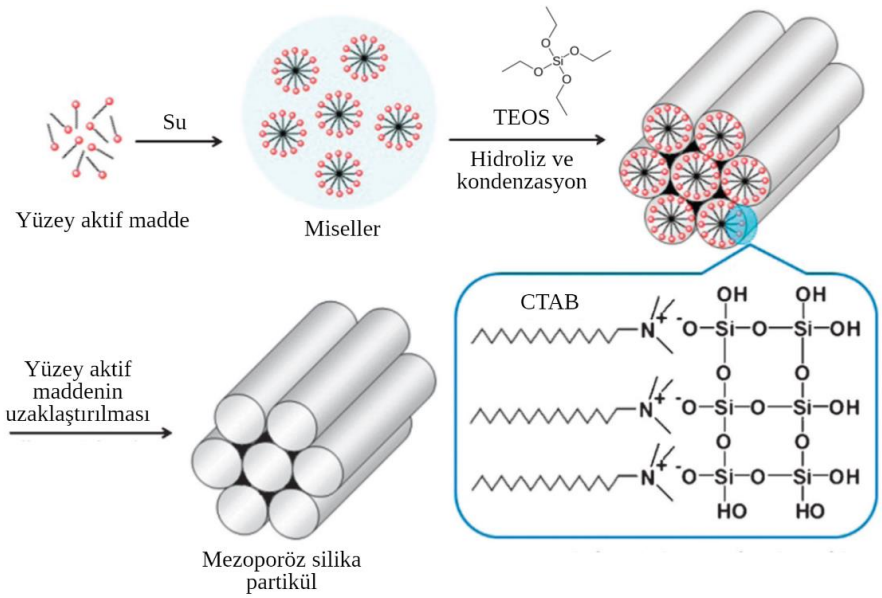
Stöber benzeri bir yaklaşımla, reaksiyon bileşimlerini değiştirerek monodispers mezogözenekli silika nanoparçacıklarını sentezlenebilmektedir [133].



Şekil 4.15 Stöber metodu ile TEOS'un hidrolizinin ve kondenzasyonunun gösterimi [134].

İlk olarak 1990'ları başında Japonya'da Kuroda ve arkadaşları Stöber metodunu modifiye ederek reaksiyona katyonik bir yüzey aktif madde ekledi ve mikrometre altı ölçekte MCM-41 (Mobil Composition of Matter) küresel parçacıklarını elde etti [135].

MCM-41, MCM-48 ve SBA-15 (Santa Barbara Amorphous), gözenek boyutu 2-10 nm arasında değişen ve 2 boyutlu hegzagonal ve 3 boyutlu kübik yapısal özelliklere sahip en yaygın mezogözenekli silika malzemeleridir [136]. MSN sentezinde yüzey aktif madde olarak poli(etilen glikol)-blok-poli(propilen glikol)-blok-poli-(etilen glikol) (P123 kopolimer) ve poli(etilen oksit)-poli(propilen oksit)-poli(etilen oksit) (pluronic F-127) gibi noniyonik yüzey aktif maddeler, setiltrimetilamonyum bromür (CTABr) ve setiltrietilamonyum bromür (CTEABr) gibi katyonik yüzey aktif maddeler ve sodyum dodesil benzensülfonat (SDBS) ve sodyum dodesil sülfat (SDS) gibi anyonik yüzey aktif maddeler kullanılabilmektedir [137]. Yüzey aktif madde seçimi gözenek boyutunu önemli ölçüde etkiler. Bu yüzey aktif maddeler sulu ortamda misel oluşturarak kondenzasyon ile polimerize olan silika bileşenlerin için bir yapı yönlendirici görevi görür (Şekil 4.14). Sentez reaksiyonunun ardından gözenekler için bir şablon görevi gören yüzey aktif maddenin uzaklaştırılması ile mezogözeneklere sahip silika nanoküreler elde edilir. Yüzey aktif maddelerin uzaklaştırılması amacıyla kimyasal ekstraksiyon, kalsinasyon, mikrodalga aracılı muamele, ultrasonikasyon aracılı muamele, kimyasal oksidasyon gibi yöntemler kullanılabilmektedir [138].



Şekil 4.16 MSN sentez mekanizması şeması [136].

Kontrol edilebilir sentez yöntemi, olağanüstü mezogözenekli yapı ve silanol gruplu yüzey, mezogözenekli silika malzemelerinin geniş yüzey alanı (900 m^2/g), yüksek gözenek hacmi (0.9 cm^3/g), düzgün ve ayarlanabilir gözenek boyutu (50nm-300nm), düşük kütle yoğunluğu, toksik olmayan doğa, kolayca değiştirilebilen yüzey özellikleri ve iyi biyouyumluluk gibi benzersiz özelliklere sahip olmasını sağlar [139]. Ayrıca mezogözenekli silika nanopartiküller (MSN) kontrollü parçacık boyutuna, gözenekliliğe, morfolojiye ve yüksek kimyasal ve termal stabiliteye sahip olmaları sayesinde ilaç taşıyıcı, tanısal kataliz, ayırma ve algılama sistemlerinde kullanımı yaygın olarak araştırılmıştır [136].

Mezogözenekli silika malzemeler, gözeneklerini oluşturan kanalların sahip olduğu yapısal özellikler sayesinde ilaç yükleme kapasitesini artırması sebebiyle ilaç salım çalışmaları için mükemmel taşıyıcılar olarak kabul edilmektedir. Yapısındaki gözenekler ilaç yüklenebilen depo görevi görür. İlaç salım kinetiği yüzey silanol gruplarının işlevselleştirilmesi ile kontrol edilebilmektedir [140].

Hidrojel matrislerin ilaç salımında yeterli etkinlik gösterememeleri nedeniyle yüksek ilaç yükleme kapasitesi sağlayabilmek için mezogözenekli silika nanopartiküller katkılandırılmaktadır [28]. Ayrıca polimer matrisin MSN ile katkılandırılması yüklenen ilaçların iyi korunması sağlanmaktadır. Yüzeyindeki silanol gruplarının (Si-OH) varlığı, yeni ve önemli özelliklerin kazanılması için çeşitli moleküllerle fonksiyonelleştirmeye olanak sağlar [29].

Zhu ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada MSN yüklü kitosan nanokompozit hidrojelleri geliştirilmiş bir ilaç salım profili elde etmek amacıyla sentezlendi [141]. Model ilaç olarak gentamisin antibiyotiğinin kullanıldığı çalışmada MSN katkılı hidrojelin daha iyi bir uzatılmış ve sürekli salım profiline sahip olduğu gözlendi. Kitosan hidrojel ilacın %100'ünü 24 saat içinde tamamen salarken kitosan-MSN nanokompozit hidrojel ilacın %65'ini 7 günde salmıştır. MSN'nin ilacın kontrollü salımında önemli bir rol oynadığı belirlenmiştir. Ayrıca MSN'nin hidrojelin mekanik dayanımını artırdığı ve daha yüksek bir şişme dengesine sahip olmasını sağladığı bildirilmiştir. Şişmedeki artış MSN varlığının hidrojelin ağ yapısını gevşetebileceği ve stresi azaltabileceği şeklinde açıklanmıştır. Ayrıca MSN'nin gözenekleri su adsorpsiyonunun artıran kılcal borular olarak görev yaptığı kabul edilmiştir.

4.3.4 Polimerik Nanopartiküllerle Oluşturulan Nanokompozit Hidrojeller

Dendrimerler, hiper-dallanmış polimerler, lipozomlar, polimerik miseller, nanojeller ve çekirdek kabuk polimerik parçacıkları gibi polimerik nanopartiküller, hidrofobik veya hidrofilik ilaçlar ile yüklenebilme yetenekleri sayesinde ilaç salım uygulamalarında büyük ilgi görmüştür [121].

Bunlar arasında dendrimerler ve hiper-dallanmış polimerik nanopartiküller, oldukça dallanmış ve küresel yapıları ile öne çıkmıştır. Eşsiz nanoyapıları sayesinde, çevrelerinde çok sayıda fonksiyonel grup taşırlar ve bu da doğrusal polimerlerden üretilen polimerik hidrojellerle kıyaslandıklarında daha yüksek reaktivite ve yükleme verimliliğine sahip olmalarını sağlar. Böylece ilaçlar, proteinler ve genler gibi çok sayıda biyoaktif madde, oldukça dallanmış bir yapı içerisinde enkapsüle edilebilir veya nanopartiküllerin çevresine konjuge edilebilir [142]. Dendritik nanopartiküller, polimerik zincirler ile oluşturulan kovalent veya kovalent olmayan etkileşimler yoluyla hidrojel ağını güçlendirmek amacıyla kullanılabilir. Örneğin, poliamidoamin (PAMAM) dendritik nanopartiküller, yapısal bütünlüğü ve mekanik sertliği geliştirmek için kolajen yapı iskeleleri ile fiziksel olarak birleştirilmiştir [143]. İlginç bir şekilde, PAMAM nanopartiküllerinin eklenmesi, kolajen hidrojellerde insan konjonktival fibroblast proliferasyonunu önemli ölçüde geliştirmiştir. Artan hücresel çoğalmanın,

nanopartiküllerin eklenmesi nedeniyle artan nanokompozit ağın sertliği ile ilgili olduğu açıklanmıştır. Dendrimerlerden ve hiper-dallanmış nanopartiküllerden elde edilen bu hibrit hidrojeller, kontrollü ilaç salım özelliklerine sahip gözenekli yapı gerektiren farmasötik ve biyomedikal alanlarda uygulama potansiyellerine sahiptir.

Lipozomlar, hücre zarıyla (fosfolipidler) aynı malzemeden yapılmış küçük kürelerdir. Membran fosfolipitleri bozulduğunda, çift katmanlı veya tek katmanlı olarak normal bir hücreden daha küçük olan küreler halinde kendilerini yeniden bir araya getirebilirler. Bu iki katmanlı yapılar lipozomlar iken tek katmanlı yapılar misellerdir. Lipozomlar çekirdek ve yüzeyde hidrofilik iken tabakalar arasında hidrofobiktir. Bu sayede ilaçlar, biyoaktif ajanlar, DNA, RNA ve genler gibi hidrofobik ve/veya hidrofilik moleküllerle yüklenebilmektedirler. İlaç yüklü lipozomlar, sistemde matris veya taşıyıcı görevi gören bozunabilir polimerler ile karıştırılabilir, bu polimerlerin çapraz bağlanması ile nanokompozit hidrojeller elde edilir. Böylece lipozomlar tarafından taşınan ilaç ilgili bölgeye etkin bir şekilde ulaştırılır [144].

4.3.5 Metal/Metal Oksit Nanopartiküllerle Oluşturulan Nanokompozit Hidrojeller

Altın (Au) ve gümüş (Ag) gibi metal nanopartiküllerin yanı sıra demir oksit (Fe_3O_4, Fe_2O_3), titanyum dioksit (TiO_2), alümina ve zirkonya gibi metal oksit nanopartiküller ile biyomedikal uygulamalara yönelik nanokompozit hidrojel üretilebilmektedir [116].

Metal ve metal oksit nanopartiküller, elektriksel ve termal iletkenliğe (Au nanoçubuklar), manyetik özelliklere (demir oksitler) ve antimikrobiyal özellikler (Ag nanopartiküller) gibi üstün fiziksel özelliklere sahip olmasıyla dikkat çekmektedir. Bu özellikleri sayesinde, metal veya metal oksit nanopartikülleri içeren nanokompozit hidrojeller, görüntüleme ajanları, ilaç salım sistemleri, iletken doku iskeleleri, geçişli elektronikler, aktüatörler ve sensörler olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır [121].

Polimer ile metal/metal oksit nanopartikülleri arasındaki etkileşimler genellikle zayıftır. Bununla birlikte, nanopartikül yüzeylerinin işlevselleştirilmesiyle polimer ve nanopartiküller arasındaki etkileşimler artırılabilir. Bu tür geliştirilmiş

etkileşimler, nanokompozit hidrojellerin fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerini önemli ölçüde etkiler. Örneğin, hyaluronik asit (HA) ve jelatinden oluşan polimerik ağ içerisinde hapsedilen Au nanopartikülleri, mekanik özellikleri iyileştirmez. Ancak tiyol ile işlevselleştirilmiş Au nanopartiküllerin polimerik ağ ile çapraz bağlanma ile katılması sonucunda mekanik sertlikte önemli bir artış gözlenir. Fiziksel özelliklerdeki bu tür bir artış, nanopartiküllerin polimer zincirleriyle artan etkileşimlerin sonucunda çapraz bağlı ağın oluşmasıyla ilgilidir [145].

Metalik nanopartiküller üstün elektriksel ve termal iletkenliğe sahiptir. Bu tür iletken nanopartiküller polimerik bir hidrojel ağı içerisinde bulunduğunda, nanokompozit hidrojellerin elektriksel iletkenliğini arttırırlar. Dvir ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, polimerik ağın elektriksel iletkenliğini arttırmak amacıyla Au nanotelleri makro gözenekli aljinat hidrojellerin içine dahil edildi [146]. Yenidoğan sıçan kardiyomiyositlerinin iletken hidrojel ağına ekilmesi sonucunda da elektriksel uyarımla eşzamanlı olarak kasıldıkları görüldü. Ayrıca aljinat hidrojele Au nanotellerinin eklenmesi, yeni oluşan kalp hücrelerinde kardiyak belirteçlerin ekspresyonunu da artırmıştır. Bu tür iletken iskeleler, fonksiyonel dokuların oluşumunu kolaylaştırmak amacıyla elektrik sinyallerinin yayılmasını gerektiren doku mühendisliği uygulamalarında kullanılabilir.

Hidrojellerin biyoaktivitesini arttırmak için diğer metal oksit nanopartikül türleri kullanılabilir. Örneğin, nanofazlı alümina ve titanyum oksit, poli-(L-laktik-ko glikolik asit) (PLGA) gibi polimerik matriks içerisine dahil edildiğinde, osteoblast yapışmasının ve proliferasyonunun artmasına neden olur. Bu nanopartiküller hidrojel yapıları üretmek için kullanılırlar ve esas olarak nanopartiküller (alümina ve titanyum oksit gibi) ile polimerik zincirler arasındaki, hidrojel ağının fiziksel özelliklerinde herhangi bir artışa yol açmayan sınırlı etkileşimler ile açıklanır [147]. Pasqui ve arkadaşları, nanopartiküller ve karboksimetilselüloz arasındaki kovalent etkileşimleri kolaylaştırmak amacıyla titanyum oksitin yüzeyini amin grupları ile işlevselleştirdi [148]. Bu hibrit nanokompozit hidrojeller, doku mühendisliği uygulamaları için hücreleri kapsülleme amacıyla kullanılabilir. Genel olarak, istenilen işlevselliğe sahip nanokompozit hidrojellerin tasarlanması için çeşitli tiplerde metalik ve metal oksit nanopartiküller araştırılmaktadır.

4.4 Hidrojel ve Nanokompozitlerinin Biyomalzeme Olarak Kullanılması

Nanokompozit hidrojeller, çeşitli biyomedikal ve farmasötik uygulamalar için kullanım potansiyeline sahip gelişmiş biyomalzemelerdir. Bu gelişmiş hidrojel ağların biyosensörler, ilaç taşıyıcı sistemler, kök hücre mühendisliğini, rejeneratif tıp ve diğer biyomedikal cihazlarda uygulamaları mevcuttur. Geleneksel polimerik hidrojellerle karşılaştırıldığında, nanokompozit hidrojeller üstün fiziksel, kimyasal, elektriksel ve biyolojik özelliklere sahiptir. Elektriksel olarak iletken doku iskeleleri, mekanik dayanıma sahip ve oldukça elastomerik ağ, hücre ve doku yapışkan matrisleri, enjekte edilebilir matrisler ve kontrollü ilaç salım sistemleri, nanokompozit hidrojellerin bazı örnekleridir. Nanokompozit hidrojel ağların geliştirilmiş performansı, esas olarak polimer zincirleri ve nanopartiküller arasında kurulan etkileşimlerle açıklanır. Nanopartiküller ve polimer zincirleri arasındaki gelişmiş yüzey etkileşimleri, nanokompozit ağa çeşitli biyomedikal uygulamalar için yararlı olabilecek malzeme özellikleri kazandırır [115].

Bir nanokompozit hidrojel ağ içinde birden fazla fazı barındırmasıyla, doğal dokuların yapısını ve özelliklerini taklit etmesini sağlayan çeşitli özelliklere sahip olabilir. Skelton ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada poliakrilamid (PAAm), silikat nanoplateletler ve dopamin metakrilamid (DMA)'in kombinasyonuyla biyomimetik yapışkan nanokompozit hidrojeller sentezlenmiştir [149]. Elastomerik dokuların özelliklerini taklit etmek için sertliği ve enerji dağıtma kabiliyetini artıran DMA ilavesinin gerekli olduğu gözlendi. Kimyasal olarak çapraz bağlanmış ağ ve DMA'nın varlığı, silikat ve PAAm'nin arayüzey etkileşimlerini arttırdı. Bu çalışma, çok bileşenli hidrojellerin (PAAm silikat-DMA) iki bileşenli sisteme (PAAm-silikat) kıyasla daha üstün fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip olduğunu göstermiştir [149].

Benzer bir çalışmada araştırmacılar, elektroeğirme kullanarak ferritin (protein kabukla kaplanmış demir çekirdek) ve PVA çok bileşenli nanokompozit hidrojelleri ürettiler [150]. Sulu ortam ile muamele edildiğinde lifli ağ, PVA'nın şişmesi nedeniyle nanokompozit hidrojellerin oluşmasına sağladı. Ferritin ilavesi, nanokompozit hidrojellerin döngüsel deformasyonu sırasında mekanik sertliği önemli ölçüde arttırdı. Bu özellik, PVA matrisi içinde nano ölçekli yaylar gibi

davranan ferritin nanoparçacıklarının varlığına açıklanmıştır [150]. Bu tür hibrit hidrojel ağları, doku mühendisliği uygulamaları için yapı iskeleleri ve ilaç salımı için uyaranlara duyarlı matris olarak kullanım potansiyeli taşımaktadır.

Gelişmiş biyomalzemelerin tasarımındaki son yaklaşımlar, uyaranlara duyarlı nanokompozitlerin tasarımına doğru yönlenmiştir. Bu biyomalzemeler, çevresel uyaranlarla fiziksel, kimyasal veya biyolojik özelliklerinde önemli değişiklikler göstermektedir. Uyaranlara duyarlı hidrojel matrisler geliştirmek için uygun nanoparçacıklarla birleştirilebilir. Hidrojel ağlarına gömülü nanoparçacıkların türü, özelliklerini değiştirmek için kullanılabilecek uyaranların türünü belirler [151]. Mekanik olarak uyarlanabilir, pH/enzim/iyon duyarlı, elektriksel olarak uyarıcı, ısıya duyarlı ve manyetik alana duyarlı özellikler gibi bir dizi özelliğe sahip elemanlar hidrojel ağa dahil edilebilir. Bu duyarlı nanokompozit hidrojel türleri, yeni nesil nanokompozit hidrojelleri oluşturmaktadır. Bu nedenle, uyaranlara duyarlı nanokompozit hidrojeller biyomedikal ve farmasötik uygulamalarda keşfedilmek üzere yüksek potansiyel taşır [115].

Owens ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada altın (Au) nanopartiküller, terapötik hidrojelleri tasarlamak amacıyla uyaranlara duyarlı matris içinde hapsedildi [152]. Çalışmada, Au nanopartikülleri PEG zincirleri ile işlevselleştirerek hibrit sistem oluşturuldu ve daha sonra termal olarak duyarlı poliakrilamid (PAAm)/poli(akrilik asit) (PAA) iç içe geçen polimer ağı içine enkapsüle edildi. Au nanopartiküller, görünür-yakın kızılötesi (530–1.200 nm) dalga boyunu absorplama yeteneğine sahiptir, bu nedenle lokal olarak ısı üretmek için kullanılabilmektedir. Nanoparçacıkların bu özelliği, polimerik ağın şişmesini ve büzülmesini tetiklemek için kullanıldı, böylece ağa hapsedilmiş makromoleküller uyarana duyarlı olarak ağdan salındı. Bu çalışmada sentezlenen kovalent olarak çapraz bağlanmış PAAm-PAA iç içe geçen polimer ağı, çeşitli biyomedikal ve ilaç dağıtım uygulamaları için harici tetikleyici kullanarak terapötiklerin hedefli taşınmasını sağlayan nanokompozit sistemlere bir örnek oluşturmaktadır [152].

4.5 Nanokompozit Hidrojellerin İlaç Taşıyıcı Olarak Kullanımı

Nanokompozit hidrojeller, ilaçların bölgeye özgü ve zaman kontrollü salımını sağlayabilen kontrollü ilaç verme ajanları olarak kullanılabilmektedir. İlaç taşıyıcı nanopartiküller, nanoküreler (polimerik ağ boyunca dağılmış ilaç) veya nanokapsüller (polimer yapı ile çevrilmiş ilaç) gibi farklı tiplerde olabilir. Nanokompozit hidrojellere nanopartiküllerin eklenmesi patlama salım etkisini azaltır ve ilacın stabilitesinin yanı sıra daha yavaş ve sürekli ilaç salımını sağlar. Nanokompozit hidrojelin kontrollü şişme oranı, ağ boyutu ve difüzyon katsayısı nedeniyle, ilaçları yüklemek ve taşımak için iyi bir taşıyıcı olabilirler. İlaç taşınımı için, nanokompozit hidrojeller, ilaç molekülü ve nano dolgular arasındaki etkileşimle ilaç moleküllerinin rezervuarı görevi görürler. Manyetik alan, elektrik alanı, sıcaklık ve pH gibi dış uyaranlardaki değişiklikler ilacın nanokompozit matristen salınmasına yardımcı olur [120].

Geniş spektrumlu bir hidrofobik ilaç olan 5-fluorourasil, mide, kolon, akciğer ve meme tümörlerine karşı aktiftir. Sitotoksik ilaçlar normal hücrelerle temas ettiğinde kemik iliği ve gastrointestinal sistemin epitelyumunda terapötik etkisini sınırlayan bozukluklara neden olur. Kitosan bazlı nanokompozit hidrojellerin ısıya duyarlı ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanılması kontrollü 5-fluorourasil uygulamasını sağlayarak toksik yan etkileri en aza indirmek için kullanılır [153]. Biyouyumlu ve biyobozunur malzemeler ilaçların uzun vadeli güvenli kullanımının sağlanması amacıyla ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanılmaktadır. Metalik nanopartiküller, sentezden imhaya kadar basitlik, kararlılık, yüksek etkinlik ve hedefli salım yapabilen, uygun maliyetli ilaç taşıyıcı sistemlerdir. Metalik nanopartiküllerin kimyasal aktivitesini ve oksitleme gücünü en aza indirmek için, organik türler (sürfaktanlar veya polimerler) veya inorganik katmanlar (silika/karbon) ile aşılama veya kaplama gibi çeşitli teknikler geliştirilmiştir. β-siklodekstrin, siklik bir oligosakarittir ve afiniteye dayalı ilaç salımı için geniş çapta araştırılmıştır. β-siklodekstrin hidrofobik çekirdek içerir ve küçük hidrofobik molekülleri enkapsüle etmek için kullanılır, böylece ilacın sudaki çözünürlüğünü, stabilitesini ve biyoyararlanımını geliştirir. Kitosan aşılı siklodekstrin, suda zayıf çözünen bir ilaç olan ketoprofenin kontrollü salınımı için kullanılır [154]. Mikonazol, 5-fluorourasil, diklofenak sodyum ve riboflavin gibi çeşitli ilaçların taşınması için aşılanmış ilaç taşıyıcı sistem geliştirilmiştir. Son

zamanlarda, polimerik nanokompozit hidrojeller, pH'a duyarlı ilaç salım sistemi olarak kullanılmaktadır [115].

Yara iyileşmesi, dört farklı aşamada (iltihaplanma, granülasyon dokusu oluşumu, matrisin yeniden şekillenmesi ve yeniden epitelizasyon) meydana gelen hücresel ve biyokimyasal bir süreçtir [1]. Yara örtülerinin en önemli işlevi optimum iyileşmeyi sağlamak ve doğal iyileşmeyi hızlandırmaktır. İyi bir yara iyileşme süreci için, yara bölgesinde yeterli nemliliğin sağlanması gerekir. Nemlilik, yara iyileşmesinin karmaşık süreçleri için optimum koşullar sağlayan biyolojik ortamı oluşturur. Her bir hücrenin ve dokunun ve kuru ortamlı dokularda meydana gelemeyen metabolik aktivitesi geliştirilebilir [155]. 2007 yılında, polimer nanokompozit teknolojisi kullanılarak üretilmiş nanokompozit hidrojel yara örtüleri piyasaya sürüldü. İyileşme sürecini hızlandırmak için yara ve yara örtüsü arayüzünde daha iyi bir nemli ortam sağlarlar [156]. Nanokompozit hidrojeller, fonksiyonel nanopartiküllerin hidrojel matrisine eklenmesiyle yara örtüsünü özelliklerini geliştirir. Nanokompozit hidrojel yara örtü malzemeleri genellikle kanamayı durdurmak, ağrıyı azaltmak ve yarayı enfeksiyondan korumak için doğrudan yara üzerinde kullanılır. Ayrıca nanokompozit hidrojeller, iyi şişme, gerilme mukavemeti ve biyouyumluluk gibi benzersiz özelliklere sahip mükemmel yara örtü malzemeleridir [120]. Kitosan, biyobozunurluk, iyi biyouyumluluk ve hemostatik özelliklerine sahip olmasıyla yara örtü malzemelerinde kullanılmaktadır [157]. PVA nanokompozit hidrojeller biyolojik olarak uyumludur, toksik değildir ve çözünmeden büyük miktarda su emebilir. Bu özellikleri PVA nanokompozit hidrojelleri yara örtüsü uygulamaları için iyi bir seçenek yapmaktadır [158].

Hassan ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada tetrasiklin antibiyotiği yüklü MSN-karboksimetil selüloz (CMC) nanokompozitlerinin yara örtüsü potansiyeli değerlendirilmiştir [159]. MSN oranının artmasıyla nanokompozit hidrojelin saldığı ilaç miktarı artmıştır. *S. aureus* bakterileri ile yapılan antimikrobiyal testte ise inhibisyon zonu MSN oranıyla doğru orantılı olarak artmıştır. MSN aynı zamanda hidrofilik yüzeye sahip olmasıyla hidrojellerin şişme oranlarını da artırmıştır. Aynı şekilde artan MSN miktarıyla birlikte hidrojelin su buharı ve oksijen geçirgenliği artmıştır. CMC/MSN kompozit hidrojellerdeki görülen gaz geçirgenliğindeki büyük artış, gözenekli yapısı nedeniyle yüksek gaz adsorpsiyon

kapasitesine ve MSN partiküllerin matriste gazlar için geçiş yolları oluşturması ile açıklanmıştır. Gösterdiği bu özelliklerle CMC/MSN nanokompozit hidrojeller yara örtüsü olarak kullanım potansiyeline sahip olduğu belirtilmiştir [159].

4.6 Yara Örtüsü Olarak Kullanılan Nanokompozit Hidrojellerde Taşınan Biyolojik Moleküller

Yara tedavisinde kullanılan aktif içerikler, farmasötik ajanlar ve bunları taşımak için kullanılan yara örtüleriyle gelişmiştir. Solüsyonlar, kremler ve merhemler topikal farmasötik ajanlar olarak yara bölgelerinde kullanımı geleneksel yara tedavilerine örnektir. İlaç taşıma amacıyla yaygın olarak kullanılan geleneksel pansumanlara düz gazlı bez ve parafin emdirilmiş gazlı bez verilebilir. Yeni nesil ilaç taşıyabilen yara örtüleri, terapötik değeri olan yeni kimyasallar içerir ve topikal farmasötik ajanlarla ilişkili bazı dezavantajların üstesinden gelir [5].

Yara örtülerinde taşınan biyolojik moleküllerine örnek olarak büyüme faktörleri (örn. epidermal büyüme faktörü (EGF), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), temel fibroblast büyüme faktörleri (bFGF) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)), mineraller ve mineral takviyeler (A, C ve E vitaminleri, çinko ve bakır), polifenolik bileşikler (kuersetin, kateşin, rutin ve tannik asit) ve antibiyotikler (amoksisilin, gentamisin, streptomisin ve vankomisin) verilebilir [160-163]. Yara örtülerinde taşınan ilaçlar, nekrotik dokuyu uzaklaştırmak için temizleyici veya debride edici maddeler, enfeksiyonu önleyen veya tedavi eden antimikrobiyaller veya doku rejenerasyonuna yardımcı olmak için büyüme faktörleri olarak doğrudan veya dolaylı olarak yara iyileşme sürecinde aktif bir rol oynar [164].

Vankomisin

Son 20 yılda, enfekte yaralarda bulunan bakteri ve/veya mantarları aktif olarak öldürmek, bakteri biyolojik yükünü azaltmak ve iyileşme, yara muayenesi, cerrahi prosedürler, pansuman değişimi sırasında yeniden enfeksiyonu önlemek için antimikrobiyal ilaçlarla yüklü birçok modern yara örtüsü geliştirilmiştir [1]. *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus pyogenes* ve bazı *Proteus, Clostridium* ve *Coliform* türleri gibi patojenik bakteriler, yara enfeksiyonunun en yaygın nedenleridir ve gecikmiş yara iyileşmesinin en sık

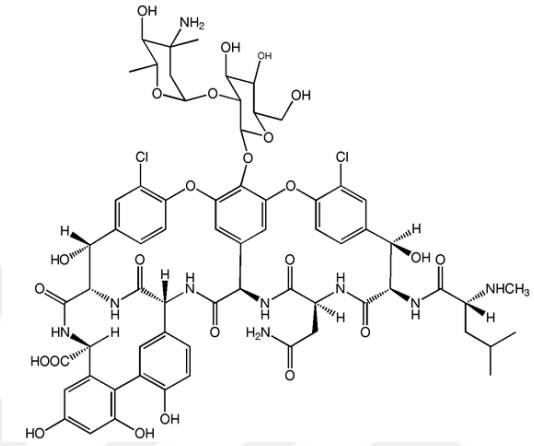
nedeni olarak gösterilir [165]. Enfekte yaraların tedavisinde kullanılan yetersiz yöntemler, selülite ve en sonunda her ikisi de ölümcül olabilen bakteriyemi ve septisemiye yol açabilir. Literatürde bildirildiği üzere, yüksek mikrobiyal yük yara iyileşmesini geciktirmektedir ve bakteriyel biyofilmlerin oluşumu kronik yaralara sebep olan en önemli etkenlerden biridir [166].

Lokal yara uygulamalarında için antibiyotik ilaçların kullanımı, birçok faktörden dolayı giderek popüler hale gelmektedir; bunlardan en önemli olanı, enjeksiyonlar veya gastrointestinal yol ile sistemik uygulamaya kıyasla, doğrudan yara bölgelerine uygulandığında daha düşük miktarda antibiyotiğe gereksinim duyulmasıdır [1]. Geleneksel antibiyotik tedavi yöntemleri ise yüksek miktarda antibiyotik kullanımı nedeniyle bakteri direnci geliştirme riski taşır ve son yıllarda artan sayıda dirençli bakteri suşu tespit edilmiştir [167]. Ayrıca, lokal yara uygulamalarında yüksek konsantrasyonda ilaç miktarına doğrudan yara bölgesinde ulaşılır, böylece sistemik toksisite sınırlandırılır. Bu sayede terapötik etkinlik üst düzeye çıkarılırken ve potansiyel yan etkileri en aza indirilir [168]. Özellikle alt ekstremitelerde oluşan diyabetik ülserler gibi yaraların zayıf kan sirkülasyonuna neden olması, sistemik antibiyotik tedavisinin etkisiz kalmasına yol açtığından, yaraya lokal antibiyotik uygulaması tercih sebebidir [169].

Topikal olarak lokal yara tedavisinde kullanılan antibiyotiklerden biri de vankomisindir. Vankomisin, bakterisid etkiye sahip, *Amycolatopsis orientalis*'ten elde edilen, suda çözünebilen, trisiklik glikopeptid türevi bir antibiyotiktir (Şekil 4.17). Bakterisid etkisi başlıca hücre duvarı biyosentezinin inhibisyonuna dayanmaktadır. Aynı zamanda bakteriyel hücre zarının geçirgenliğini ve RNA sentezini değiştirir [170]. Vankomisin aşağıdaki bakterilere karşı etkilidir:

- Stafilokoklar; *Staphylococcus aureus* ve *staphylococcus epidermidis* (heterogeneous metisilin-dirençli suşlar dahil).
- Streptokoklar; *Streptococcus pyogenes, streptococcus pneumoniae* (penisilin- dirençli suşlar dahil), *streptococcus agalactiae, viridans* grubu, *streptococcusbovis.*
- Enterokoklar (*Enterococcus faecalis*), *Clostridium difficile* (pseudomembranous enterokolitlerdeki toksijenik suşlar) ve difteroidler [171].

Vankomisinin, birçok gram pozitif organizmaya karşı bakterisidal etkisi vardır. Yaklaşık olarak tüm stafilokokların duyarlı olduğu bir ilaçtır [170]. Literatürde konjonktivit, kronik süpüratif otitis media ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* 'un (MRSA) neden olduğu osteomiyelitte vankomisinin topikal uygulamasının terapötik başarısı bildirilmektedir [172]. Diğer bir çalışmada ise vankomisin yüklü kitosan yara örtüleri *S. aureus'*a karşı antibakteriyel özellik gösterirken HaCaT insan keratinosit hücre hattına toksisite göstermemiştir [173].



Şekil 4.17 Vankomisin'in moleküler yapısı [174].

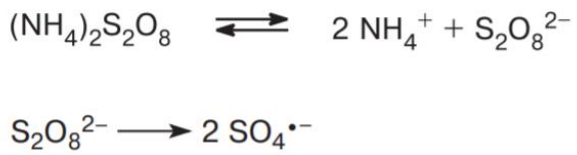
4.7 Bu Tez Çalışmasında Sentezlenen Nanohibrit Katkılı Semi-IPN Nanokompozit Hidrojel

Yukarıdaki literatür bilgilerden yola çıkılarak, bu tez çalışması ile üstün özelliklere sahip modern bir yara örtüsü üretilmesi hedeflenmektedir. Bu çalışmada üretilen nanohibrit katkılı nanokompozit hidrojel yara örtüsü kompozisyonu kronik yaraların ihtiyaçları göz önünde bulundurularak oluşturulmuştur. Sentezinde kullanılan malzemelerden gelen üstün özellikler, sentez metodu, nanohibrit taneciklerle katkılandırılarak sahip olması istenen gelişmiş kontrollü ilaç salım özelliği sayesinde kronik yaraların ihtiyaçlarını yüksek verimde karşılaması amaçlanmıştır. Bu amaçla; biyouyumlu N-izopropilakrilamid (NIPAM) ve 2- (dimetilamino)etil metakrilat (DMAEMA) fonksiyonlu monomerleri bir doğal polimer olan kitosan ve bir sentetik polimer olan PVA varlığında serbest radikalik polimerizasyon ile çapraz bağlanarak yarı iç içe geçmiş ağ yapıda hidrojel (Semi-IPN) sentezlenmiştir. Ayrıca elde edilen semi-IPN hidrojellerin; mekanik dayanımını ve adsorpsiyon kapasitesini ve antibakteriyel özelliği arttırmak amacı ile Hummers' metodu ile sentezlenen

grafen oksit (GO) ve kontrollü ilaç salım sistemine destek sağlayacak mezogözenekli silika (MSN) nano tabakaları katkılandırılarak nanokompozit yapı oluşturulmuştur. Hidrojel yara örtüsünün ilaç salım özellikleri kronik yara tedavisinde oldukça etkili olan vankomisin antibiyotiği kullanılarak incelenmiştir. Sentezlenen hidrojel yara örtüsü yapısı ve malzeme kompozisyonu bakımından özgün olup literatürde daha önce rastlanmamıştır.

Bu çalışmada N, N-dimetilaminoetil metakrilat (DMAEMA) monomeri, NIPAM ile kopolimerize edilerek hidrojel kafesini oluşturulmak üzere seçilmiştir. DMAEMA'nın yapıya pH'a duyarlı özellik kazandırması amaçlanırken NIPAM ile sıcaklığa duyarlı özellik kazandırılması amaçlanmıştır. PVA ve kitosan polimerleri hidrojel kafesi içerisinde semi-IPN hidrojelin polimer fazını oluşturmaktadır. PVA ve kitosan polimerleri hidrojelin şişme özelliklerinin artırılması amacıyla kullanılmıştır. Ayrıca kitosan da pH'a duyardı hidrojeller verdiği bilinen bir polimerdir [175]. PVA ve kitosandan oluşan polimer matris MSN-GO nanohibriti ile katkılandırılmıştır. GO katkısı hidrojel yara örtüsüne antibakteriyellik, gaz transferini iyileştirme, absorbsiyon kapasitesini arttırma ve mekanik dayanım gibi avantajlar sağlarken, mezogözenekli silika katkısı ise yüksek ilaç yükleme kapasitesi ile kontrollü ilaç salım sistemine yardımcı olarak avantaj sağlaması amaçlanmaktadır (Şekil 4.20).

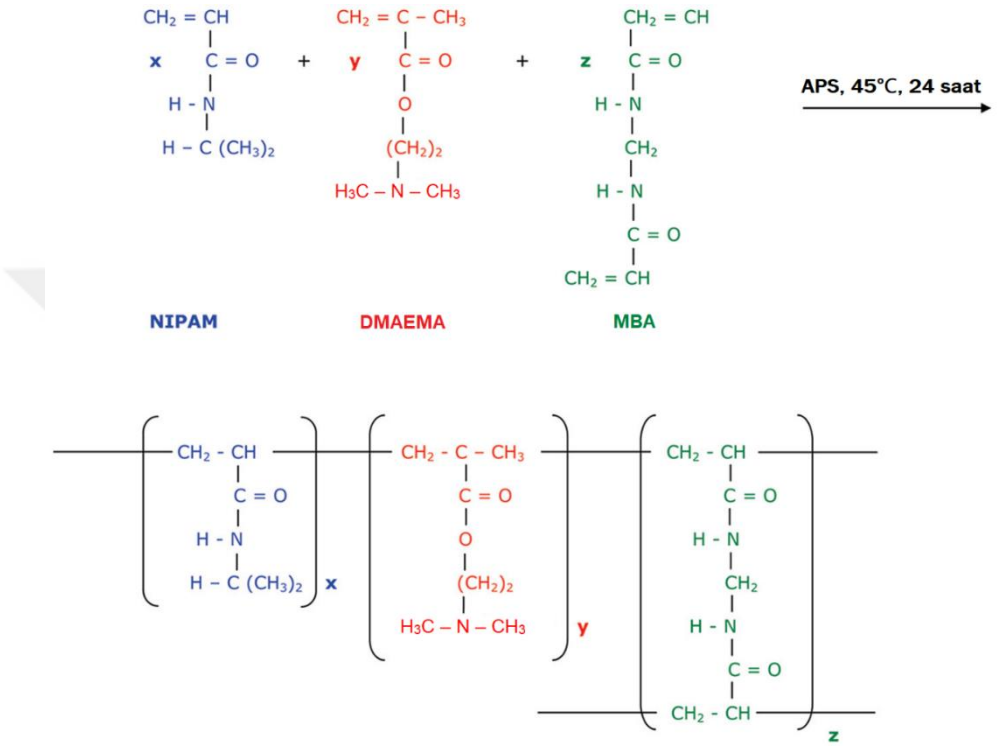
Semi-IPN hidrojel yapının kafesini oluşturan monomerler NIPAM ve DMAEMA, MBA çapraz bağlayıcısı varlığında serbest radikalik kopolimerizasyonu ile sentezlenmiştir. Bir radikalik başlatıcı olan Amonyum persülfat (APS) polimerizasyon reaksiyonunun başlatmak için kullanılmıştır.



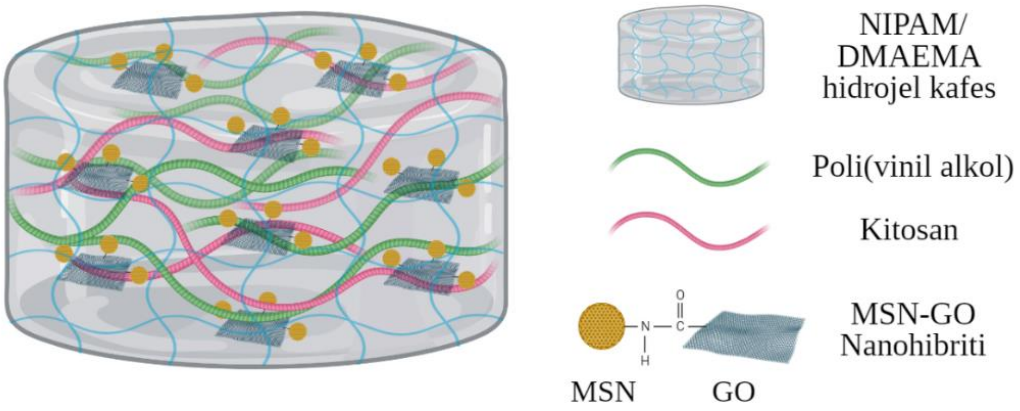
Şekil 4.18 Amonyum persülfatın dekompoze olarak serbest radikal oluşturması [176].

Amonyum persülfat, +1 yüklü katyon ve -2 yüklü anyondan oluşan iyonik bir bileşiktir (Şekil 4.17). Beyaz kristalli bu bileşik, sulu ortamda amonyum iyonları ve peroksidisülfat oksianyonları oluşturmak için ayrışır. Persülfat molekülü ise ısıtıldığına sülfat iyonlarına ayrışır. Bu sülfat iyonları serbest radikaller olarak polimerizasyon reaksiyonlarında reaksiyon başlatıcısı görevi görür [176]. Serbest

radikaller NIPAM ve DMAEMA monomer yapılarındaki çift bağ yapmış elektronlardan birine bağlanarak radikalik monomerler oluşturur. Zincir başlatıcısı görevi gören bu radikalik monomere ortamdaki monomerler tek tek katılarak zincir uzaması gerçekleşir. MBA yapısındaki 2 C=C çift bağı ile reaksiyona katılarak bu zincirler arasında çapraz bağlanmanın gerçekleşmesini sağlar (Şekil 4.19) [177].



Şekil 4.19 NIPAM ve DMAEMA monomerlerinin MBA çapraz bağlayıcısı ile çapraz bağlanma reaksiyonu [93].



Şekil 4.20 Sentezlenen Semi-IPN nanokompozit hidrojeli ve bileşenlerini gösteren şema

5
MATERYAL VE METOD

5.1 Kullanılan Kimyasal Malzemeler

Deneysel çalışmalarda kullanılan kimyasallar Tablo 5.1'de verilmiştir. Nanohibrit sentezi için Hummer's metodu ile sentezlenen grafen oksit (GO) kullanılmıştır [178].

Tablo 5.1 Kullanılan kimyasal malzemeler ve bilgileri

Kimyasalın adı	Alındığı firma	Kullanım amacı
Setil trimetilamonyum bromür, (CTAB)	Isolab	Nanopartikül sentezi
Tetraetil Ortosilikat, (TEOS)	Sigma Aldrich	Nanopartikül sentezi
Metanol	Isolab	Nanopartikül sentezi
Sodyum hidroksit, (NaOH)	Merck	Nanopartikül sentezi, fosfat tamponu hazırlama
Hidroklorik asit, (HCl)	Merck	Nanopartikül sentezi, fosfat tamponu hazırlama
(3-Aminopropil) trietoksisilan, (APTES)	Sigma Aldrich	Nanopartikül sentezi
Glasiyal asetik asit (%100)	Merck	Nanopartikül sentezi, hidrojel sentezi
Etanol (Absolute, ≥99,9%)	Isolab	Nanopartikül sentezi
Sodyum fosfat monobazik dihidrat, (NaH2PO4.2H2O)	Riedel-de Haën	Fosfat tamponu hazırlama
Sodyum fosfat dibazik heptahidrat, (Na2HPO4.7H2O)	Fluka	Fosfat tamponu hazırlama
Sodyum klorür, (NaCl)	Fluka	Fosfat tamponu hazırlama
Sodyum azid, (NaN3)	AppliChem GmbH	Fosfat tamponu hazırlama

Tablo 5.1 Kullanılan kimyasal malzemeler ve bilgileri (devamı)

N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilkarbodiimid hidroklorid (EDC), %98	abcr	Nanohibrit sentezi
Kitosan (medium molecular weight)	Sigma Aldrich	Hidrojel sentezi
Polivinil alkol, (PVA) (%99 hidroliz derecesinde)	Kuraray Poval	Hidrojel sentezi
N-izopropilakrilamid, (NIPAM)	Sigma Aldrich	Hidrojel sentezi
N, N-dimetilaminoetil metakrilat, (DMAEMA)	Sigma Aldrich	Hidrojel sentezi
N, N'-metilen bisakrilamid, (MBA)	Sigma Aldrich	Hidrojel sentezi
Amonyum persülfat (APS)	Sigma Aldrich	Hidrojel sentezi
Vankomisin HCl	Polifarma (Vankopol)	İlaç salım çalışması

5.2 Karakterizasyon Yöntemleri

MSN, MSN-APTES, MSN-GO ve semi-IPN hidrojel yapılarındaki fonksiyonel grup analizleri 4000-500 cm^{-1} dalga sayısı aralığında, 4 cm^{-1} çözünürlükte, 32 tekrarlı olarak FTIR spektrofotometre (Thermo SCIENTIFIC-NICOLET iS10) gerçekleştirilmiştir.

Boyut, Polidispersite İndeksi ve Yüzey Yükü Ölçümü

MSN, MSN-APTES nanopartiküllerinin ve MSN-GO nanohibritin ortalama partikül boyutları ve polidispersite indeksleri (PDI) dinamik ışık saçılımı (DLS) tekniğinden faydalanılarak Zetasizer (Zetasizer Nano ZS, Malvern, UK) cihazıyla tespit edilmiştir. Zeta potansiyel (ζ) analizleri ise yine Zetasizer cihazıyla elektroforetik ışık saçılması (ELS) metoduyla belirlenmiştir. Hem boyut ve PDI hem de zeta potansiyel (ζ) analizlerinde ölçümler 3 tekrarlı olarak gerçekleştirmiştir. Zeta potansiyel ölçümleri için numuneler utrasonik prob sonikatör (Bandelin sonoplus, Germany) ile 0,1 mg/ml konsantrasyonda disperse edilerek hazırlanmıştır.

X-Işını Kırınım (XRD) Analizi

GO, MSN, MSN-GO nanohibrit, Semi IPN ve SemiIPN/MSN/GO-1 hidrojel numunelerinin kristalografik özelliklerinin incelenmesi amacıyla X-ışını kırınım yöntemi kullanılmıştır. Ölçümlerin her biri 2θ açısında 2-70° aralığında ve 1°/dk tarama hızında X-Işını difraktometresi (PANalytical X'Pert PRO) ile gerçekleştirilmiştir.

Yüzey Morfolojisi Analizi

Sentezlenen MSN ve MSN-GO nanohibrit yapıların yüzey morfolojisi analizleri Alan Emisyonlu Taramalı Elektron Mikroskobu (FE-SEM, Field Emission Scanning Electron Microscope, Thermo Scientific Apreo 2 S LoVac) ile gerçekleştirilmiştir. Nanopartiküllerin her birinin etanolde %0,1'lik dispersiyonu hazırlanmış ardından stub üzerine damlatılmıştır, etüvde etanolün uçurulmasının ardından bu işlem 2-3 defa daha tekrar edilmiştir. Analiz 2-10 kV voltaj aralığında çeşitli büyütmelerde gerçekleştirilerek yapıların görüntüleri elde edilmiştir.

Semi-IPN hidrojellerin morfolojik analizi taramalı elektron mikroskobu (SEM, scanning electron microscope, Zeiss EVO LS 10) ile gerçekleştirilmiştir. Hidrojel yüzeylerinin görüntülenebilmesi amacıyla 4 nm kalınlığında altın paladyum ile kaplanarak iletken hale getirilmiştir.

Hidrojellerin Şişme Davranışı Çalışmaları

Hidrojel numunelerinin zamana bağlı yüzde şişme değerleri distile suda oda sıcaklığında gravimetrik yöntemle belirlenmiştir. pH'a bağlı şişme denge değerindeki değişimler oda sıcaklığında ve pH'ları 2, 4, 6, 8, 10 ve 12 olarak ayarlanmış %0,9'lık NaCl çözeltilerinde gerçekleştirilmiştir. Şişme denge değerlerindeki sıcaklığa bağlı değişimleri ise 10˚C, 20 ˚C, 30 ˚C ve 40 ˚C'deki distile suda gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla belirli bir ağırlıktaki kuru jel (W_{kuru}) belirtilen farklı çözücülerde ve farklı sıcaklıklarda bekletilmiş ve şişmiş jel alınarak yüzeyindeki fazla su bir kurutma kağıdı ile uzaklaştırıldıktan sonra tartılmıştır ($W_{şişmiş}$). Hidrojellerin farklı sıcaklık ve pH'larda gösterdiği yüzde şişme değerleri eşitlik 1 yardımı ile hesaplanmıştır.

$$\text{Şişme (\%)} = \frac{W_{şişmiş} - W_{kuru}}{W_{kuru}} \quad (1)$$

Vankomisinin Hidrojellere Yüklenmesi

Eş ağırlıktaki (~15,20 mg) kuru hidrojel numuneleri kesilerek konsantrasyonu 2mg/ml olan 3ml vankomisin çözeltisinde 1 gece boyunca bekletilerek dengeye gelmesi sağlanmıştır. Ardından hidrojeller liyofilizatörde kurutulmuştur. Hidrojellerin ilaç yükleme kapasitesi ve ilaç yükleme etkinliği sırasıyla eşitlik 2 ve eşitlik 3 yardımı ile bulunmuştur.

$$\text{İlaç Yükleme Kapasitesi (\%)} = \frac{\text{Hidrojele yüklenen ilaç miktarı (g)}}{\text{Hidrojelin kuru ağırlığı (g)}} x100 \qquad (2)$$

$$\text{İlaç Yükleme Etkinliği (\%)} = \frac{\text{Hidrojele yüklenen ilaç miktarı (g)}}{\text{Toplam ilaç miktarı (g)}} x100 \qquad (3)$$

Hidrojellerin Zamana Bağlı İlaç Salım Özelliğinin İncelenmesi

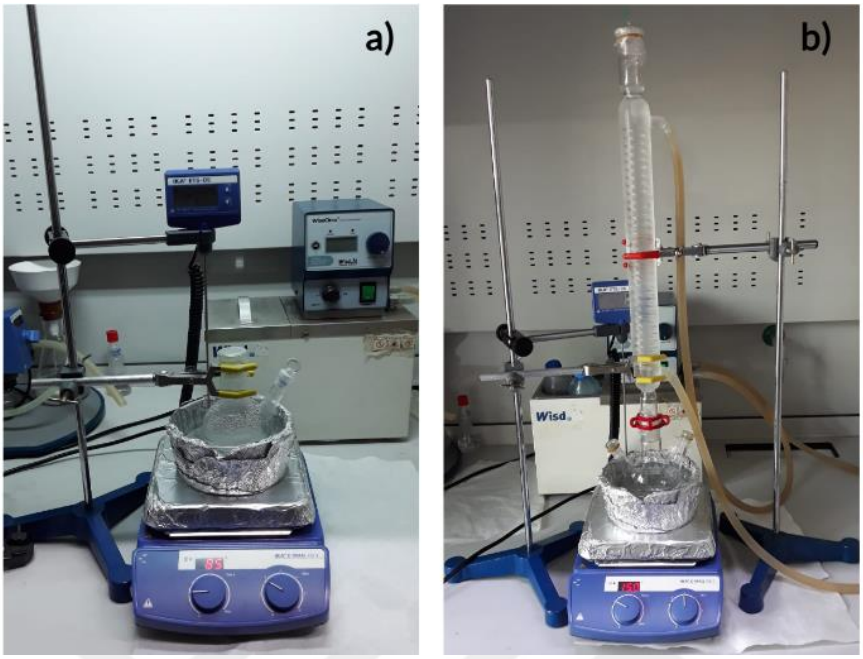
İn-vitro salım çalışması için vankomisin yüklü hidrojel numuneleri PBS tamponu (pH 7.4) içinde çalkalamalı inkübatörde (150 rpm) 37°C'de inkübe edilmiştir. 2, 4, 7, 10, 15, 25, 40, 60, 90, 130, 180, 240. dakikada ve 1, 3, 5, 7. günde salım ortamından numune alınmış ve ortam değiştirilerek taze PBS eklenmiştir. Alınan numunelerdeki vankomisin konsantrasyonları UV-VIS spektrofotometresinde 280 nm'de ölçülen absorbans değerleri ve hazırlanan kalibrasyon eğrisi kullanılarak belirlenmiştir. Elde edilen veriler sonucunda her bir hidrojel numunesinin zamana bağlı vankomisin salımı kümülatif olarak hesap edilmiş ve grafik oluşturulmuştur.

5.3 Deneysel Yöntem

Mezogözenekli Silika Nanopartikül (MSN) Sentezi

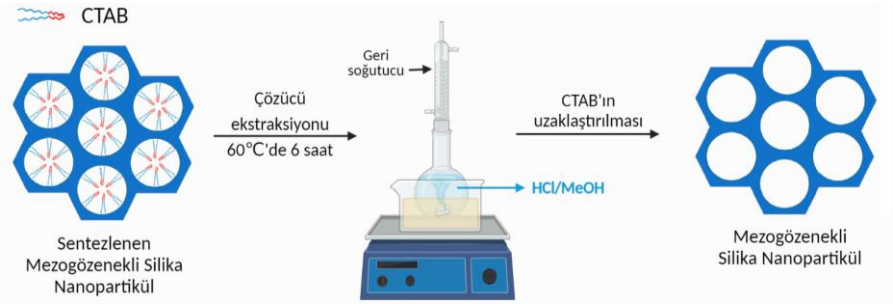
MSN sentezi modifiye Stöber metodu ile gerçekleştirilmiştir [131]. 200 mg CTAB yüzey aktif maddesi 60 ml distile suda 60°C'deki yağ banyosu içerisinde bir cam balonda çözdürüldü. Bazik reaksiyon koşulunu sağlayabilmek için 3,84 ml 0,2M NaOH bu çözeltinin üzerine eklendi ve bir süre daha karışması sağlandı. 860µl TEOS ve 1290µl metanol bir beherde karıştırılarak %40'lık (v/v) TEOS/Metanol çözeltisi hazırlandı. Ardından, toplamda 2150µl TEOS/metanol çözeltisi (%40 v/v) reaksiyon ortamına 400µl/saat hız ile eklendi. TEOS çözeltisinin karışıma tamamen eklenmesinin ardından reaksiyon sürekli karıştırılarak 24 saat boyunca devam etti. Reaksiyon sonucunda sentezlenen MSN'ler 3'er defa etanol ve distile su ile yıkandı ve 20 dakika 9000 rpm'de

santrifüjlenerek toplandı. Ardından dondurularak liyofilizatörde 1 gece boyunca kurutuldu.



Şekil 5.1 a)MSN sentezi deney düzeneği **b)** MSN'lerden çözücü ekstraksiyonu yöntemi ile CTAB uzaklaştırma deneyinin düzeneği

Sentezlenen MSN'lerde CTAB yüzey aktif maddesinin uzaklaştırılması amacıyla çözücü ekstraksiyonu (kimyasal ekstraksiyon) ve kalsinasyon işlemi gerçekleştirildi. Çözücü ekstraksiyonu için 100 mg MSN %10'luk (v/v) HCl/metanol çözeltisinde 60°C'deki yağ banyosu içerisindeki bir cam balonda 6 saat karıştırıldı (Şekil 5.2). Ekstraksiyon sonrası MSN'ler 3'er defa etanol ve distile su ile yıkandı ve 20 dakika 9000 rpm'de santrifüjlenerek toplandı. Ardından dondurularak liyofilizatörde 1 gece boyunca kurutuldu. Kalsinasyon işlemi için ise 100 mg MSN kalsinasyon fırınında 550°C'de 6 saat boyunca bekletilmiştir.



Şekil 5.2 Çözücü ekstraksiyonu yöntemi ile MSN'lerden CTAB yüzey aktif maddesinin uzaklaştırılması [138].

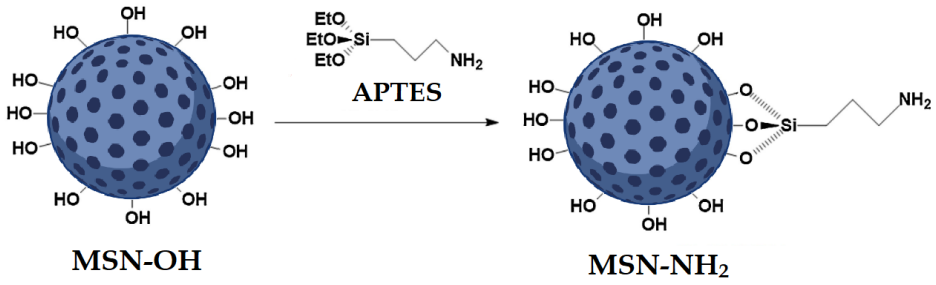
MSN'lerin APTES ile Bağlanması

Bu adımda MSN'ler yüzeylerinde bulunan hidroksil (-OH) grupları aracılığıyla APTES ile bağlanarak amino ($-NH_2$) grupları ile foksiyonelleştirilmektedir (Şekil 5.4).



Şekil 5.3 MSN yüzeyinin APTES ile bağlanması deneyi düzeneği

100 mg MSN 70 ml etanolde ultrasonike edilerek disperse edildi. Ardından yağ banyosu içerisindeki cam balona aktarıldı. Bu dispersiyon üzerine 3 ml distile su ve 1,5 ml glasiyal asetik asit eklendikten sonra ağzı iyice sarılarak kapatıldı. Deneyin 80℃'de gerçekleşmesi nedeniyle düzeneğe geri soğutucu eklendi. Ortamın inertliğini sağlamak için bir balona argon gazı doldurdu ve ucundaki iğne cam balonun bir boyundaki elastomer tıpaya saplandı (Şekil 5.4). 0,25 ml APTES reaksiyona bir şırınga ile enjekte edilerek eklendi. Reaksiyon 8 saat boyunca sabit karıştırma altında devam ettirildi. Bu süre sonunda MSN'ler 3'er defa etanol ve distile su ile yıkandı ve 20 dakika 9000 rpm'de santrifüjlenerek toplandı. Ardından dondurularak liyofilizatörde 1 gece boyunca kurutuldu.

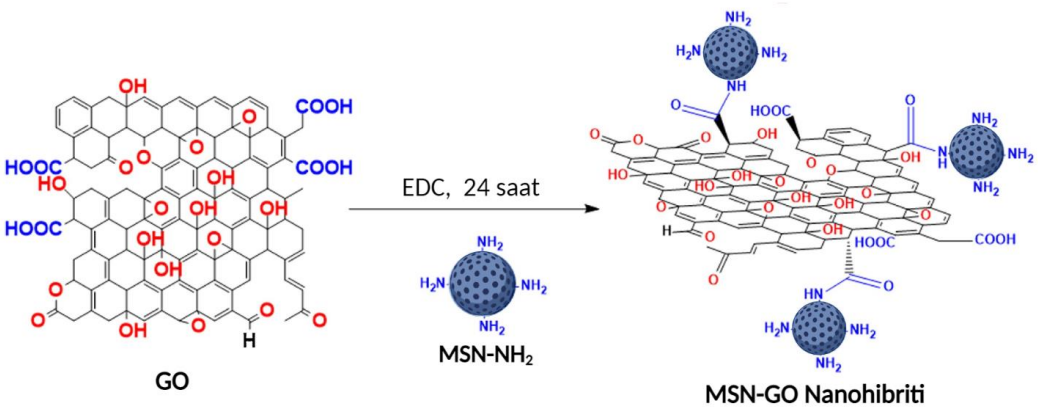


Şekil 5.4 MSN yüzeyinin APTES ile (-NH_2 grupları) fonksiyonelleştirilmesi [29].

MSN-GO Nanohibritleri Sentezi

MSN-GO nanohibritinin oluşturulduğu bu adımda MSN ve GO nanotabakalarının aralarında amid bağı oluşturarak bağlanması amacıyla 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil] karbodiimid hidroklorid (EDC) çapraz bağlayıcısı kullanılmıştır (Şekil 5.5). EDC çapraz bağlayıcısının ~pH5'te aktif özellik göstermesi nedeniyle MSN ve GO dispersiyonu pH5'teki PBS çözeltisinde disperse edilmiştir.

Öncelikle 10 mg MSN 30 ml PBS'te; 5 mg GO ise 30 ml PBS'te disperse edilmiştir. Ardından MSN ve GO yapılarındaki yüklenebilir gruplar nedeniyle artan çözelti pH'ı ayarlanarak tekrar pH 5'e indirilmiştir. Ardından GO dispersiyonuna manyetik karıştırma altında 10 mg EDC çapraz bağlayıcısı eklenerek 30 dakika karışması sağlandı. Bu karışıma MSN dispersiyonu damla damla eklendi. Kabın ağzı kapatılarak 24 saat oda sıcaklığında 700 rpm'de karıştırıldı. Bu süre sonunda sentezlenen MSN-GO nanohibritleri 10 dakika 9000 rpm'de santrifüjlenerek toplandı ve dondurularak liyofilizatörde kurutuldu.



Şekil 5.5 MSN-GO nanohibritinin sentezi [29]

Nanohibrit Katkılı Semi-IPN Hidrojellerin Sentezi

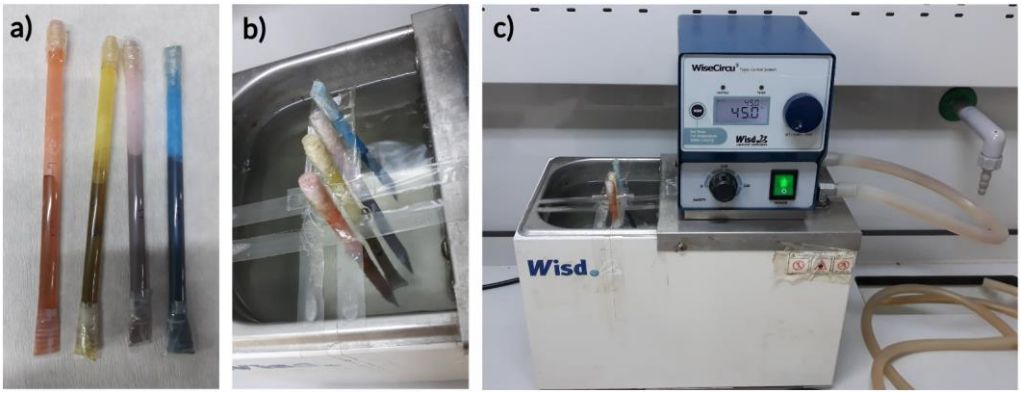
Hidrojellerin hazırlanmasında kullanılan kimyasal maddeler ile monomer-polimer besleme bileşimleri ve hidrojel kodları, sırasıyla Tablo 5.1 ve Tablo 5.2'de verilmiştir. Semi-IPN hidrojeller, MSN-GO nanohibritinin yapıya etkisinin incelenmesi amacıyla nanohibrit katkısız ve toplam monomer ve polimer ağırlığının yüzdece 0; 0,1; 0,25; 0,5; 1'ini oluşturacak şekilde nanahibrit katkılı olarak 5 türlü sentezlenmiştir. Sentez serbest radikalik polimerizasyon yoluyla gerçekleştirilmiştir.

Tablo 5.2 Hidrojellerin hazırlanmasında kullanılan maddeler

Kimyasal Türü	**Kimyasal Madde Adı**
Monomerler	N-izopropilakrilamid (NIPAM)
	N, N-Dimetilaminoetil metakrilat (DMAEMA)
Polimerler	Kitosan
	Poli(vinil alkol) (PVA)
Çapraz Bağlayıcı	N, N'-metilen bisakrilamid (MBA)
Başlatıcı	Amonyum persülfat (APS)
Polimerizasyon ortamı	%2'lik (v/v) asetik asit

Nanohibrit katkılı hidrojellerin sentezi için öncelikle, nanohibritler toplam çözücü hacminde [3 ml %2'lik (v/v) asetik asit] 1 saat boyunca ultrasonike edilerek disperse edildi. Ardından PVA ve kitosan eklenerek sabit karıştırma altında çözünmesi sağlandı. Polimerlerin tamamen çözünmesinden sonra NIPAM, DMAEMA monomerleri ve MBA çapraz bağlayıcısı eklenerek 3 saat daha karışmaya bırakıldı. Bu çözelti alt ucu tamamen kapatılmış plastik pipetlere şırınga yardımıyla doldurudu. İnert ortam sağlanması amacıyla bir enjektör iğnesi yardımıyla ortama 5 dakika süre ile argon gazı verildi. Argon gazının verilmesinin ardından pipetin üst ucu parafilmle kapatıldı. Kuru haldeki APS başlatıcısı ortama eklenmeden önce 15,15 mg/ml sulu çözeltisi hazırlanıp sisteme 3 ml APS çözeltisi olarak enjekte dildi. Bu işlemden sonra pipetin üst ucu bir kat daha sarılarak tamamen kapatıldı (Şekil 5.6-a)). APS'nin çözeltiyle karışmasının sağlanması amacıyla pipet birkaç defa ters düz edildi, hava kabarcığı görülen durumlarda ultrasonik su banyosunda bir süre bekletildi. Hazırlanan pipetler 45°C'deki su banyosuna içerisine yerleştirilerek jelleşmek üzere 1 gün bekletildi (Şekil 5.6-b, c)). Sentezlenen hidrojeller pipetler kesilerek çıkarıldı, 0,4 cm kalınlığında diskler halinde kesildi. Hidrojel diskler 2 gün boyunca distile suda bekletilerek yıkandı. Ardından dondurularak liyofilize edildi.

Nanohibrit katkısız hidrojeller yukarıdaki süreçten farklı olarak PVA ve kitosanın çözücü içinde karıştırılarak çözdürülmesi işlemi ile başlamış olup diğer bütün adımlar aynı olarak gerçekleştirildi.



Şekil 5.6 a) Plastik pipette jelleşen hidrojel örnekleri, b) Su banyosuna jelleşmek üzere bırakılan örnekler, c) Sentez sırasında kullanılan su banyosu cihazı

Tablo 5.3 Hidrojellerin hazırlanmasında kullanılan besleme bileşimleri ve hidrojel kodları

Hidrojel kodu	SemiIPN	SemiIPN/ MSN/GO-0,1	SemiIPN/ MSN/GO-0,25	SemiIPN/ MSN/GO-0,5	SemiIPN/ MSN/GO-1
Nanohibrit/(Polimer +Monomer) (% ağırlıkça oran)	0	0,1	0,25	0,5	1
MSN-GO Nanohibrit miktarı (mg)	0	0,3334	0,8335	1,667	3,334
NIPAM (mg)	190	190	190	190	190
DMAEMA (ml)	0,1212	0,1212	0,1212	0,1212	0,1212
NIPAM/DMAEMA (mol oranı)	70/30	70/30	70/30	70/30	70/30
Kitosan (mg)	15,15	15,15	15,15	15,15	15,15
PVA (mg)	15,15	15,15	15,15	15,15	15,15
MBA (mg)	37	37	37	37	37
MBA/Monomer (% mol oranı)	10	10	10	10	10
APS (mg)	4,545	4,545	4,545	4,545	4,545
APS/Monomer (% ağırlıkça oran)	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Çözücü [%2'lik (v/v) asetik asit] (ml)	3	3	3	3	3

6
BULGULAR VE TARTIŞMA

6.1 MSN-GO Nanohibritin Karakterizasyonu

6.1.1 Fourier dönüşümlü kızılötesi (FTIR) spektroskopisi

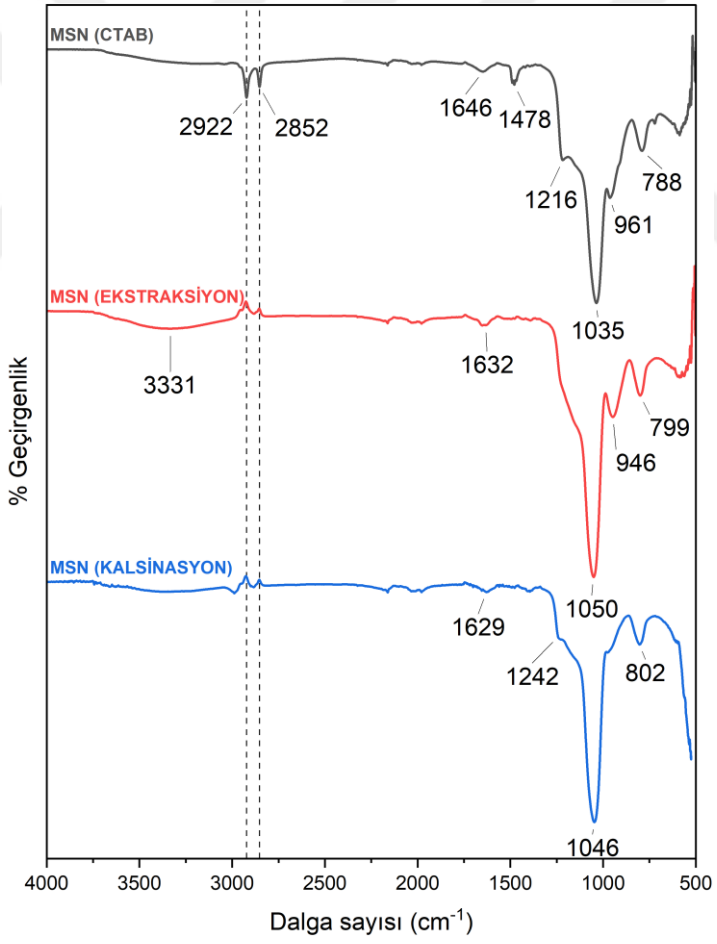
Mezogözenekli silika nanopartikülün (MSN) sentezi, yapısındaki Setil trimetilamonyum bromür (CTAB) yüzey aktif maddesinin uzaklaştırılması, MSN yüzeyine (3-Aminopropil) trietoksisilan (APTES) bağlanması ve grafen oksit (GO) ile bağ yaparak nanohibrit yapının oluşması reaksiyonlarının kimyasal bağlanmalar yoluyla kontrolü amacıyla FTIR spektroskopisi kullanılmıştır.

Mezogözenekli silika nanopartiküller, TEOS silika kaynağının NaOH katalizörlüğünde hidrolizi ve ardından CTAB yüzey aktif maddesinin oluşturduğu miseller etrafında birikerek kondenzasyonu ile sentezlenmiştir [133]. Şekil 6.1'de görülen CTAB'lı MSN'ye ait 788, 961 ve 1035 cm^{-1} bantları sırasıyla Si-O-Si simetrik gerilme titreşimi, Si-OH gerilme titreşimi ve Si-O-Si asimetrik gerilme titreşimini göstermektedir. FTIR spektrumlarında görülen ve 1629-1646 cm^{-1} aralığında bulunan bantların fiziksel olarak adsorplanan su moleküllerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Sentezlenen MSN yapısındaki CTAB yüzey aktif maddenin uzaklaştırılması için iki yöntem kullanılmıştır. Kalsinasyon ve kimyasal ekstraksiyonu olan bu iki yönteme ait FTIR spektrumları karşılaştırmalı olarak Şekil 6.1'de verilmiştir. CTAB'lı MSN spektrumlarında bulunan 2922, 2852, 1478 ve 1216 cm^{-1} bantları CTAB yapısında bulunan sırasıyla C-H asimetrik gerilme titreşimi, C-H simetrik gerilme titreşimi, C-H eğilme titreşimi ve C-N gerilme titreşimlerine aittir. CTAB'ın kimyasal ekstraksiyon ile uzaklaştırılması sonucu elde edilen spektruma bakıldığında ise bu bantların kaybolduğu görülmektedir. Kalsinasyon ile CTAB uzaklaştırma işlemi sonucu elde edilen spektrumda da bu bantların kaybolduğu görülmektedir. Bunun yanı sıra, kalsinasyon işlemi ile Si-OH gerilmesini temsil eden 961 cm^{1} bandının ortadan kaybolduğu görülmektedir. MSN yüzeyine bağlı fonksiyonel hidroksil (-OH) gruplarından gelen bu bandın kaybolmasının sebebi kalsinasyon işlemi sırasında CTAB'ın yapıdan uzaklaştırılması amacıyla yüksek sıcaklıklara (600°C) çıkılırken yüzeyde bulunan -OH gruplarının da bu

sıcaklıklarda koparılmasıdır (dehidroksilasyon). Ayrıca kalsinasyon işleminin MSN yapısındaki mikrogözenek yapısını bozduğu ve yapısal büzülmeye neden olduğu da literatürde bildirilmiştir [138]. Kimyasal ekstraksiyonun ise MSN yüzeyinde bulunan -OH gruplarına zarar vermediği spektrumda görülen 946 cm^{-1} bandıyla açıkça görülmüştür. Ayrıca MSN(EKSTRAKSİYON) spektrumda daha şiddetli geniş bir bant olarak görülen ve yüzey silanol (Si-OH) gruplarının O-H gerilme titreşime ait 3331 cm^{-1} bandı da bu grubun kalsinasyon işlemine kıyasla daha iyi korunduğunu göstermiştir. Yüzeyde bulunan -OH grupları MSN yüzeyinin fonksiyonelleştirilmesine önemli bir rol oynamaktadır.

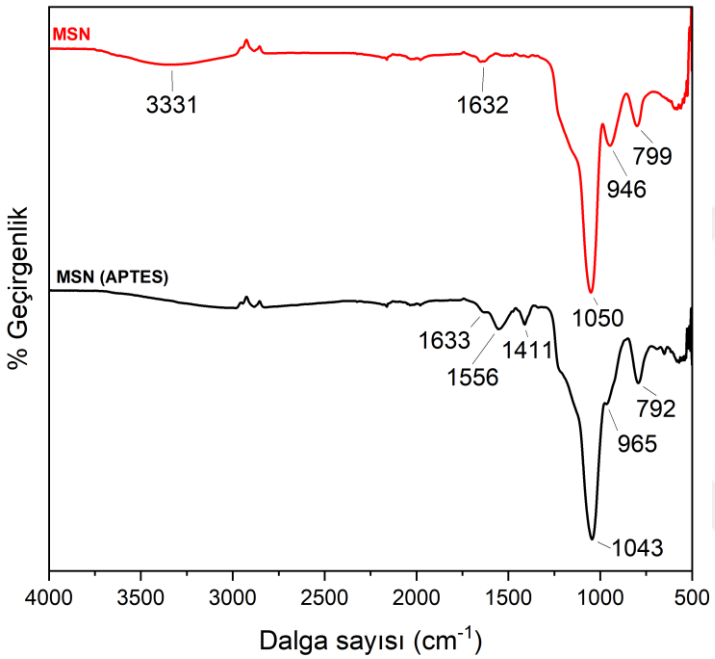
Bir sonraki aşamada MSN'lerin APTES ile fonksiyonelleşmesi amaçlandığından CTAB uzaklaştırma işlemi için kimyasal ekstraksiyon yöntemi seçilerek devam edilmiştir.



Şekil 6.1 MSN (CTAB), MSN (EKSTRAKSİYON) ve MSN (KALSİNASYON)'a ait karşılaştırmalı FTIR spektrumu

Şekil 6.2 APTES bağlama reaksiyonundan sonra MSN'den elde edilen spektrumu göstermektedir. MSN (APTES) spektrumunda görülen 1411 cm^{-1} bandı C-N

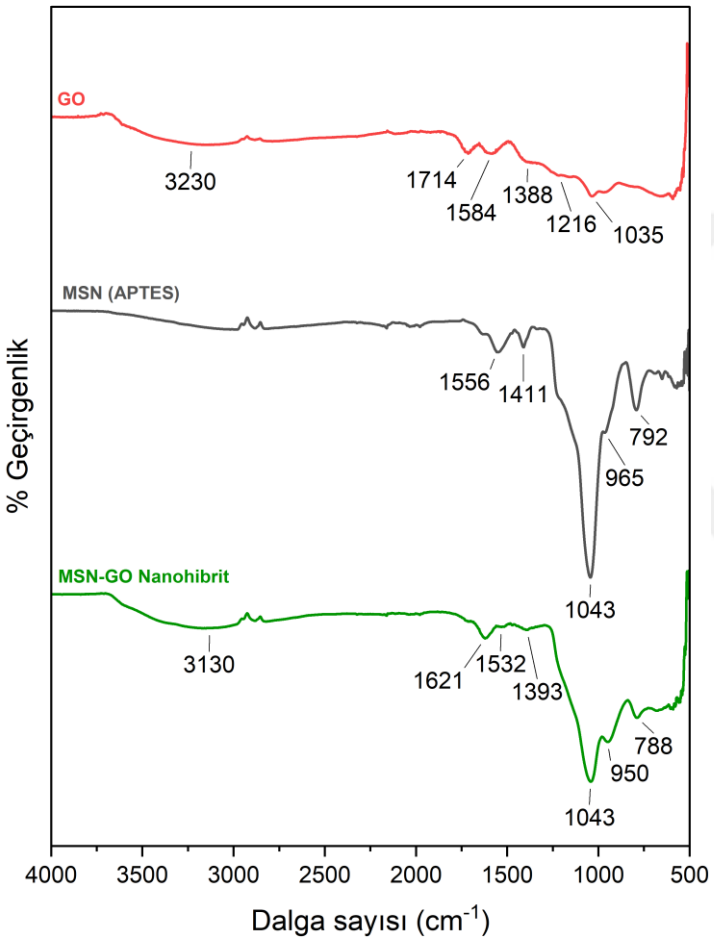
gerilme titreşimini ve 1556 cm^{-1} bandı N-H eğilmesini temsil etmektedir. Bu bantlar APTES yapısındaki karbona bağlı amino ($-NH_2$) grubundan kaynaklanmaktadır. APTES'in, MSN'ye yüzeydeki silanol (Si-OH) grupları üzerinden bağlandığı bilinmektedir [179]. Bunun sonucu olarak, MSN yüzeyinde bulunan hidroksil gruplarından gelen 946 cm^{-1} ve 3331 cm^{-1} bandının şiddetinin reaksiyon sonucunda azalması da APTES'in MSN'ye başarıyla bağlandığını kanıtlamaktadır.



Şekil 6.2 MSN (EKSTRAKSİYON) ve MSN (APTES)'a ait karşılaştırmalı FTIR spektrumu

MSN ve grafen oksit arasında EDC çapraz bağlayıcısı varlığında amid bağının oluşması ile MSN-GO nanohibritin sentezlenmesi amaçlanmıştır. Bu reaksiyon, yüzeyi APTES ile fonksiyonelleştirilmiş MSN'nin amino ($-NH_2$) ucu ile grafen - verilen MSN-GO nanohibrit spektrumunda 1621 cm^{-1} bandı amid I C=O gerilmesine, 1532 cm^{-1} amid II N-H eğilmesine ve 1393 cm^{1} amid III C-N gerilmesine ait titreşim bantları görülmüştür (Şekil 6.3). Ayrıca MSN-APTES'in amino $-NH_2$ grubundan kaynaklanan 1411 cm^{-1} ve 1556 cm^{1} bantlarının da nanohibrit spektrumunda kaybolduğu görülmektedir. Grafen oksit spektrumunda görülen 1035, 1216, 1388, 1584 ve 1714 cm^{-1} bantları sırasıyla epoksi grubuna ait C-O deformasyonuna, C-O-C (epoksi) gerilmesine, C-OH gerilmesine, aromatik halkaya ait C=C bağına ve karboksilik asit grubuna ait C=O gerilme titreşimini göstermektedir. 3600-2900 cm^{-1} bölgesinde görülen geniş bant ise hidroksil ve

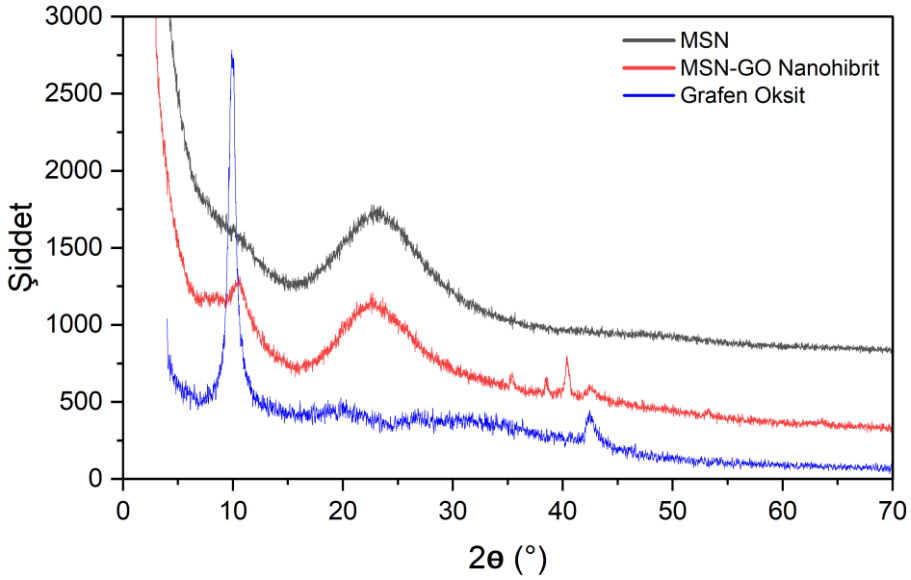
karboksil gruplarında bulunan O-H bağına ait gerilme titreşimine ve GO nanotabakalarına adsorbe olmuş su moleküllerine ait olduğu düşünülmektedir. Bu bağlardan karboksilik asite ait 1714 cm^{-1} bandı da nanohibrit spektrumunda görülmemektedir. Bu amino gruplarının ve karboksilik asit gruplarının amid bağı oluşumuna katılması nedeniyle nanohibrit spektrumunda görülmediği değerlendirilmiştir. MSN-GO nonanohibritten elde edilen spektrum amid bağının oluştuğunu ve nanohibrit yapının başarı ile sentezlendiğini kanıtlar niteliktedir.



Şekil 6.3 GO, MSN (APTES) ve MSN-GO'ya ait FTIR spektrumu

6.1.2 X-Işını Kırınım (XRD) Analizi

Sentezlenen malzeme yapılarındaki amorf ve kristalin yapılarının belirlenmesi amacıyla X-ışınları kırınım analizi gerçekleştirilmiştir. MSN, GO ve MSN-GO nanohibritin karşılaştırmalı X-ışını kırınım paternleri Şekil 6.4'te verilmiştir.



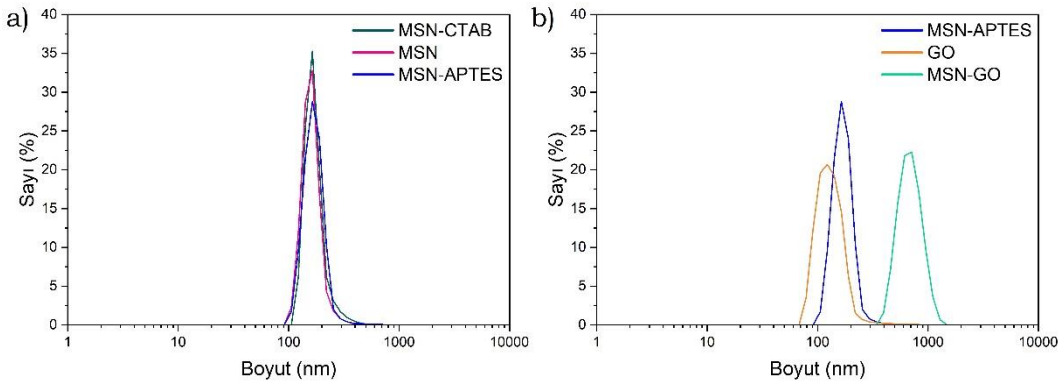
Şekil 6.4 MSN, GO ve MSN-GO Nanohibrite ait XRD paternleri

MSN, literatürde mezogözenekli silika nanopartiküllerin parmak izi özelliği olarak belirtilen ve amorf yapısını doğrulayan 2**θ**=10,0514° ve 2**θ**=23,1232°'de iki geniş kırınım piki göstermiştir [180-182]. Grafen oksitin XRD spektrumunda 2**θ**=9,905'te görülen [002] bazal tabakaya ait keskin pik ve 2**θ**=42,445'te görülen [100] bazal tabakaya ait daha zayıf pik GO'nun kristalin yapısını ortaya koymaktadır. GO nanotabakalarının ara katman aralığı Bragg yasası kullanılarak 0,88 nm olarak hesaplanmıştır. Grafitin oksidasyonu sonucu yüzeye bağlanan oksijen içeren fonksiyonel gruplar grafen oksit nanotabakalarının katman aralığını artırmaktadır. MSN-GO nanohibriti, MSN ve GO nanoktabakalarının gösterdiği kırınım piklerinin toplamı gibi görülen bir kırınım profili sergilemiştir. Grafen oksit paterninde görülen 2**θ**=9,905° [002] piki nanokompozit paterninde 2**θ**=10,6124° olarak ortaya çıkmıştır. Grafen oksit yüzeyine bağlanan MSN'lerin hem bu pikin kaymasına hem de şiddetinin azalmasına neden olduğu düşünülmektedir. Mezogözenekli silika nanopartiküllerin grafen oksit nanotabakaları arasına girerek yeniden istiflenmelerini azalttığı bilinmektedir [29]. Nanohibrit paterninde görülen ve 2**θ**=35-42° aralığında ortaya çıkan az şiddetli piklerin çeşitli safsızlıklardan ya da MSN yüzeyini fonsiyonelleştirmek amacıyla bağlanan APTES moleküllerinden gelebileceği düşünülmektedir. Literatürde MSN yüzeyinin APTES ile modifiye edilmesi sonucunda mevcut piklerde kayma ve genişleme görüldüğü bildirilmiştir [183]. Bu durum, APTES'in MSN'nin hekzagonal gözenek yapısında bozulmalara neden olabileceği ile

açıklanmıştır. Bir diğer olasılık ise MSN yüzeyinde bulunan yoğun amino grupların yapıda bozulmalara neden olmaksızın X-ray ışınları ile girişim oluşturarak saçılmalara neden olması şeklinde açıklanmıştır [184].

6.1.3 Boyut, Polidispersite İndeksi ve Yüzey Yükü Ölçümü

MSN, MSN-CTAB, MSN-APTES, GO ve MSN-GO nanohibritin partikül boyut dağılımları Şekil 6.5'te ve Tablo 6.1'te verilmiştir. MSN'nin boyutu, yapısına gözenek kazandırmak amacıyla kullanılan CTAB yüzey aktif maddesinin çözücü ekstraksiyonu ile uzaklaştırılmasının ardından 173,2 nm'den 162,1 nm'ye düşmüştür. 0,140 olan polidispersite indisi (PDI) ise 0,284'e çıkmış olup monodispers MSN'lerin sentezlendiğini göstermektedir. MSN yüzeyinin amino grupları ile fonksiyonelleştirilmesi amacıyla bağlanmış olan APTES molekülleri partikül boyutunu 172,2 nm'ye çıkarmıştır. Literatürde MSN'nin APTES ile bağlandığı çalışmalarda partikül boyutu artışı rapor edilmektedir [185, 186]. PDI değeri ise 0,521'e çıkmıştır. Literatürde bu durum, APTES üzerinde taşınan amino grupları ve MSN yüzeyinde zaten var olan hidroksil grupları arasında kurulabilecek N-H hidrojen bağlarının partikül-partikül aglomerasyonunu artırmasıyla açıklanmıştır [187]. Grafen oksit nanotabakalarının partikül boyutu 136,4 nm ölçülmüştür, bu değer tabaka genişliğini (basal plane) ifade etmektedir [178].



Şekil 6.5 a) MSN-CTAB, MSN, MSN-APTES ve b) MSN-APTES, GO, MSN-GO nanohibrite ait karşılaştırmalı boyut dağılımı grafikleri

MSN ve GO'nun çapraz bağlanma reaksiyonu ile birbirine bağlanarak sentezlenen MNS-GO nanohibritin ortalama partikül boyutu değeri 701,2 nm ölçülmüştür. MSN-GO nanohibrit boyutunun, MSN ve GO için ölçülen partikül boyutunun

toplamından daha büyük olması bir GO tabakasına birden fazla MSN'nin bağlandığı şeklimde yorumlanabilir.

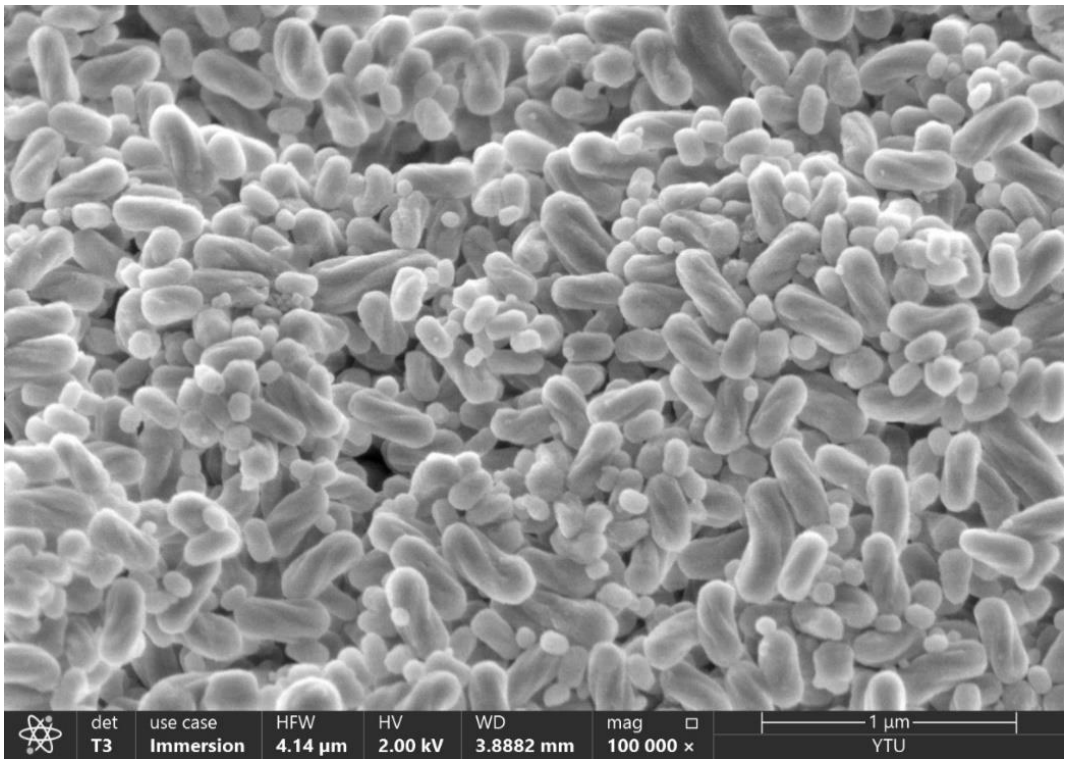
Tablo 6.1 MSN, MSN-CTAB, MSN-APTES, GO ve MSN-GO nanohibritin partikül boyutu, PDI ve zeta potansiyel değerleri

	Boyut (nm)	PDI	Zeta Potansiyel (mV)
MSN-CTAB	173,2±5,326	0,140±0,027	+24,8±2,10
MSN	162,1±3,832	0,284±0,013	-36,5±2,40
MSN-APTES	172,2±7,668	0,521±0,057	+21,3±1,57
GO	136,4±2,923	0,313±0,034	-40,6±1,50
MSN-GO	701,2±6,463	0,782±0,085	-36,8±2,47

MSN, MSN-CTAB, MSN-APTES, GO ve MSN-GO nanohibritin zeta potansiyel değerleri Tablo 6.1'de verilmiştir. MSN-CTAB'ın zeta potansiyeli +24,8 mV ölçülmüştür. CTAB yüzey aktif maddesinin hidrofilik baş kısmında bulunan amonyum ($-NH_4^+$) grupları MSN-CTAB'ın pozitif yüzey yüküne sahip olmasına neden olmaktadır. CTAB'ın gözeneklerden uzaklaştırılmasının ardından zeta potansiyeli -36,5 mV'a düşmüştür. Zeta potansiyelindeki bu düşüş CTAB'ın kimyasal ekstraksiyon işlemi ile MSN yüzeyinden yüksek oranda uzaklaştırıldığına işaret etmektedir. MSN yüzeyinde bulunan yoğun hidroksil ($-OH^-$) grupları nanopartiküle negatif yüklü bir yüzey sağlamaktadır. Ayrıca -36,5 mV'luk bir zeta potansiyel değeri kararlı MSN'ler sentezlendiğini kanıtlamaktadır. Yüzeye hidroksil grupları üzerinden bağlanan APTES molekülleri zeta potansiyelin +21,3 mV'a çıkmasına neden olmuştur. APTES'in moleküler yapısında bulunan katyonik amino ($-NH_3$) grubu bu artışın diğer bir sebebidir [186]. Zeta potansiyel değerindeki bu artış APTES'in MSN'ye başarılı bir şekilde bağlandığını göstermektedir. GO'nun zeta potansiyeli -40,6 mV ölçülmüştür, bu negatif değer yüzeydeki hidroksil ve karboksilik asit (COOH) gruplarından kaynaklanmaktadır. MSN-GO nanohibritin zeta potansiyeli -36,8 mV ölçülmüştür, bu durum MSN-APTES'in amin grupları üzerinden GO'ya bağlandığını ve nanohibrit yapısında GO'nun anyonik gruplarının baskın olduğunu göstermektedir.

6.1.4 Nanohibritin Morfolojik Analizi

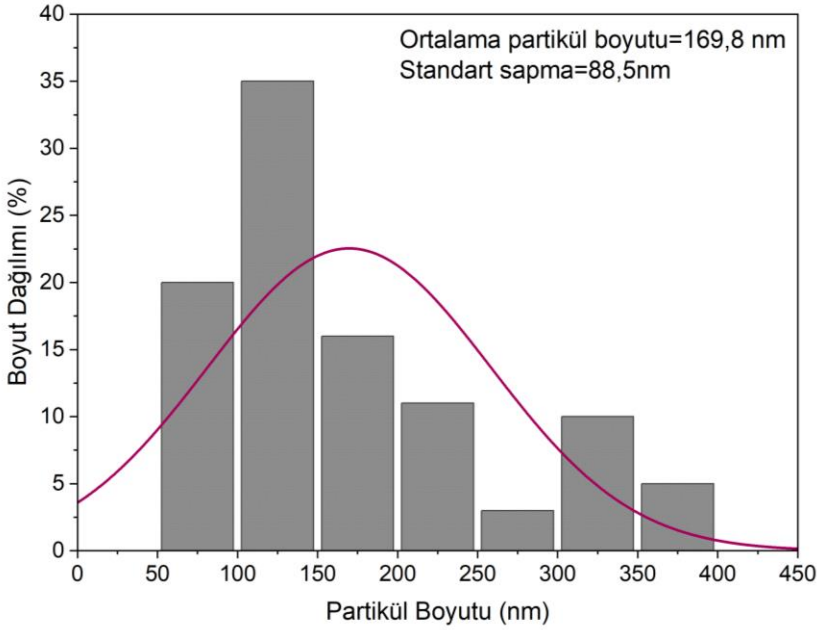
MSN ve MSN-GO nanohibritin yüzey morfolojisi analizleri FE-SEM ile gerçekleştirilmiştir. MSN'ye ait FE-SEM görüntüleri kullanılarak yüzde boyut dağılım grafiği oluşturulmuştur.



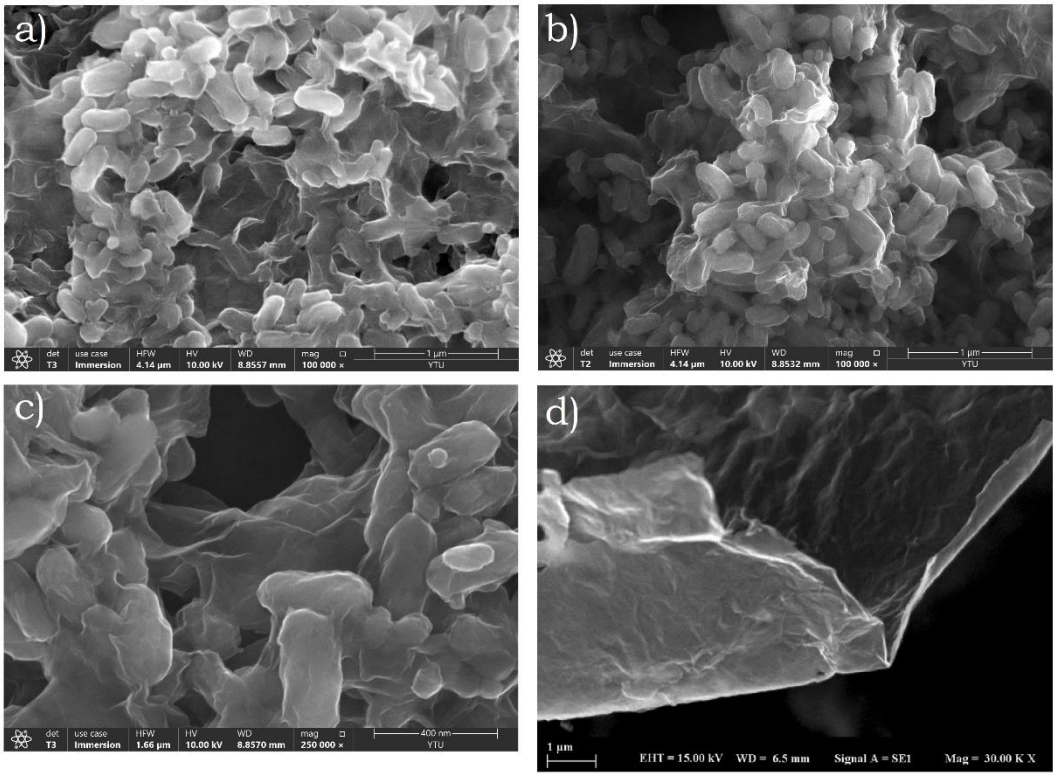
Şekil 6.6 MSN'ye ait 100000x büyütmedeki FE-SEM görüntüsü

FE-SEM görüntülerinde MSN'nin çubuksu (rod-like) yapıda olduğu görülmektedir (Şekil 6.6). Literatürde çubuksu yapıdaki MSN çok sayıda araştırmacı tarafından rapor edilmiştir [140, 188-191]. Bu durum, misel-su arayüzünde alkoksisilan (TEOS) ve CTAB arasındaki farklı etkileşimlerin partikül büyümesine olan etkisi ile açıklanmıştır [188, 189]. Buna göre mezogözenekleri oluşturan miseller küresel olarak değil silindir oluşturacak şekilde uzun eksenler boyunca büyümeye başlamıştır ve hizalanmıştır. Sonuç olarak elipsoidal ve çubuksu parçacıklar oluşmuştur.

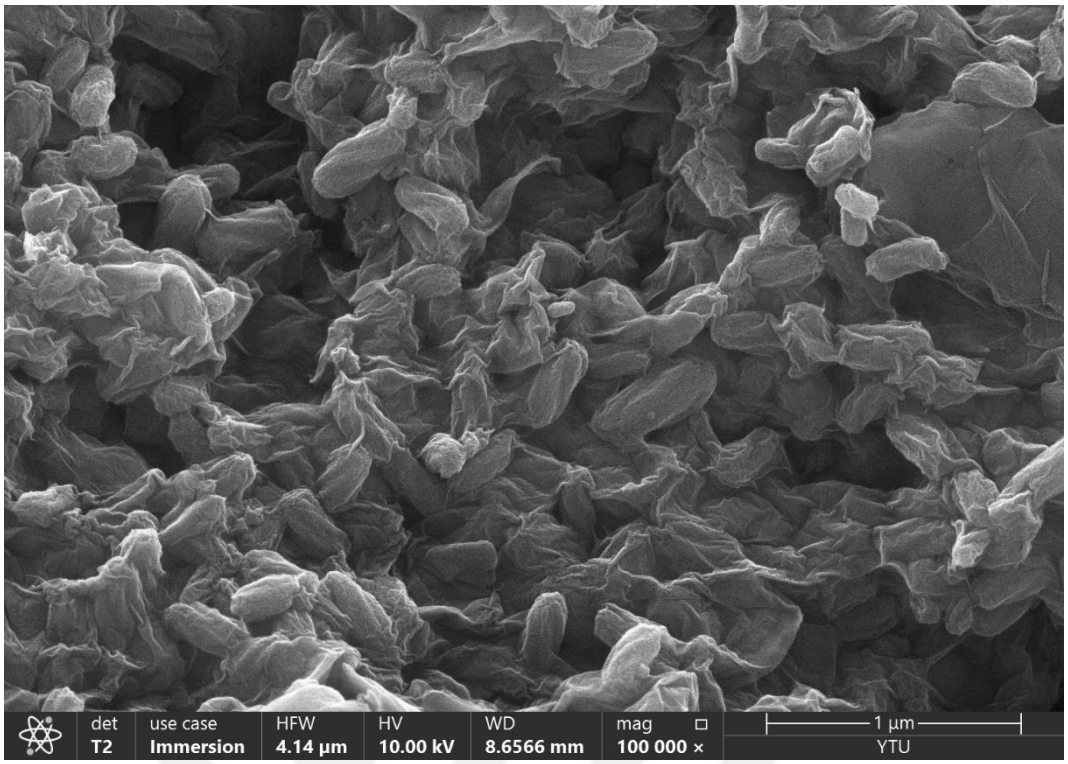
FE-SEM görüntüsünden elde edilen histogramda ortalama partikül boyutu 169,8 nm olarak hesaplanmıştır (Şekil 6.7). Bu değer dinamik ışık saçılması (DLS) yöntemi ile elde edilen değere (162,1 nm) oldukça yakındır (Tablo 6.1). DLS ve FE-SEM karakterizasyonlarından elde edilen sonuçlar birbirlerini desteklemektedir.



Şekil 6.7 MSN'e ait boyut dağılımı histogramı



Şekil 6.8 MSN-GO Nanohibrite ait a) ve b) 100000x büyütmedeki; c) 250000 x büyütmedeki ve GO'ya ait 30000x büyütmedeki FE-SEM görüntüleri



Şekil 6.9 MSN-GO'ya ait 100000x büyütmedeki FE-SEM görüntüsü

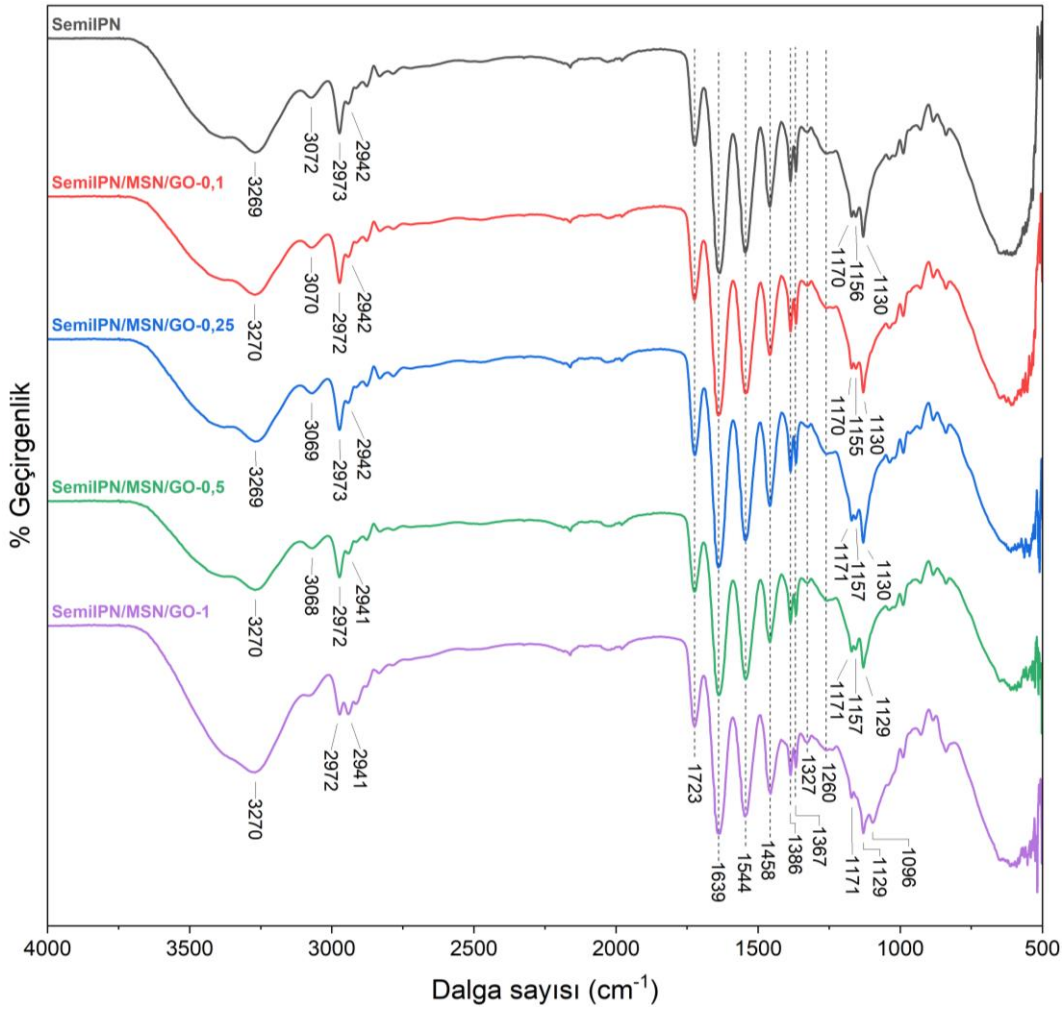
Şekil 6.8-a), b) ve c)'de ve Şekil 6.9'da MSN-GO nanohibrite ait ve Şekil 6.8-d)'de GO'ya ait FE-SEM görüntüleri verilmiştir. Şekiller incelendiğinde GO nanotabakalarının MSN'lerin etrafını sardığı görülmektedir. Birden fazla MSN'yi sararak bir araya getiren GO tabakalarının görünmesi DLS ile elde edilen 701,2 nm partikül boyutunu açıklamaktadır.

6.2 Semi-IPN Hidrojellerin Karakterizasyonu

Semi-IPN hidrojeller, yapının kafesini oluşturan monomerler (NIPAM ve DMAEMA) ve çapraz bağlayıcı MBA ile PVA ve kitosan varlığında serbest radikalik kopolimerizasyonu ile sentezlenmiştir. MSN-GO nanohibrit polimer fazının ağırlıkça %0; %0,1; %0,25; %0,5; %1 oranlarında polimer yapıya katılarak nanokompozit hidrojeller üretilmiştir.

6.2.1 Semi-IPN Hidrojellerin FTIR Analizi

Şekil 6.10'da sentezlenen semi-IPN ve nanohibrit katkılı semi-IPN hidrojellere ait FTIR spektrumları verilmiştir. Tablo 6.2'de ise bu spektrumlarda görülen ortak bantlar ve temsil ettikleri bağlar sırasıyla verilmiştir.

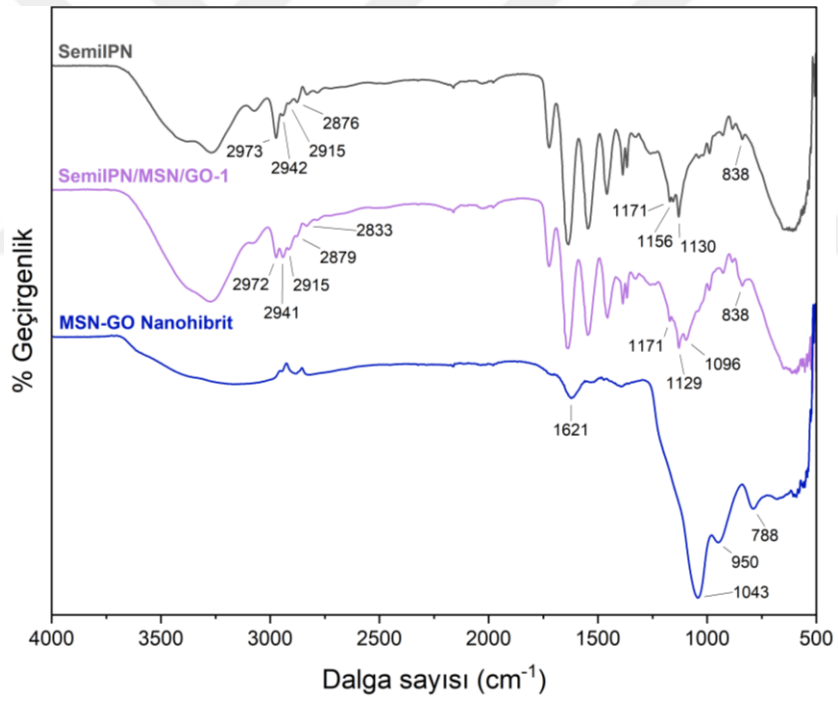


Şekil 6.10 Semi-IPN ve nanohibrit katkılı Semi-IPN hidrojellere ait FTIR spektrumu

Tablo 6.2 Semi-IPN hidrojel spektrumlarının tamamında görülen FTIR bantları ve temsil ettikleri bağlar

Dalga Sayısı (cm^{-1})	Bağ Türü	Kaynak
3100-3600 cm^{-1}	N-H gerilme titreşimlerini ve O-H gerilme titreşimlerini temsil eden geniş bant	[93]
2942 ve 2972 cm^{-1}	C-H simetrik ve asimetrik gerilme titreşimleri	[192]
1723 cm^{-1}	DMAEMA yapısındaki ester karboniline ait C=O gerilme titreşimi	[192]
1639 cm^{-1}	NIPAM yapısındaki karbonil grubuna ait amid I C=O gerilme titreşimi	[107]
1544 cm^{-1}	NIPAM yapısındaki amid II N-H eğilme titreşimleri	[107]
1458 cm^{-1}	-N-$(CH_3)_2$ grubuna ait -CH_3 asimetrik düzlem içi eğilmesi	[193]
1367 ve 1386 cm^{-1}	NIPAM yapısındaki -$CH(CH_3)_2$ izopropil grubuna ait tipik ikili C-H titreşimi	[107]
1327 cm^{-1}	N-$(CH_3)_2$ grubuna ait -CH_3 simetrik düzlem içi eğilmesi	[193]

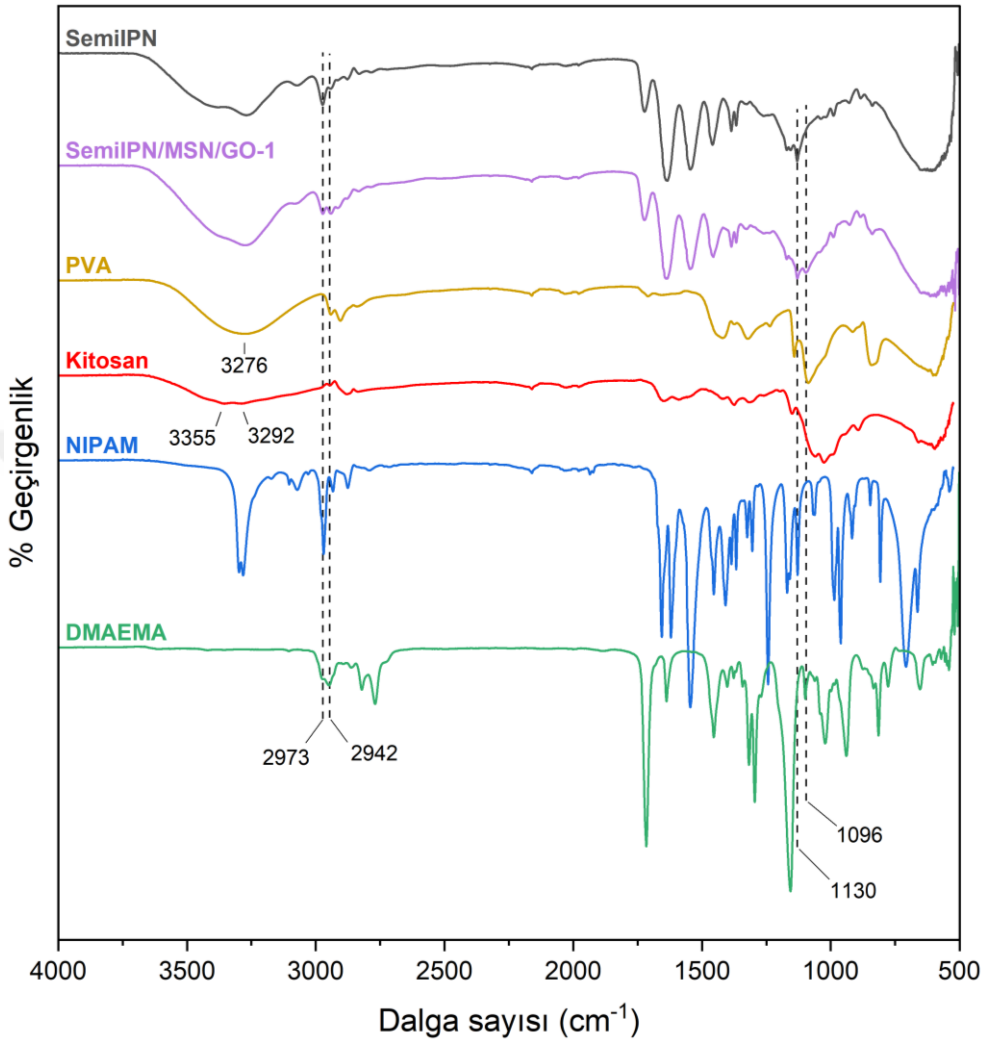
Bütün Semi-IPN hidrojellerin FTIR spektrumlarında görülen 1723 cm^{-1}'deki DMAEMA'nın ester karbonil grubuna ait bant ve NIPAM'dan kaynaklanan diğer karakteristik bantlar bu iki monomerin kopolimerizasyonunun başarıyla gerçekleşerek hidrojel kafeslerini birlikte oluşturduğunu kanıtlamaktadır. Şekil 6.11'de SemiIPN, SemiIPN/MSN/GO-1 ve MSN-GO nanohibrite ait karşılaştırmalı FTIR spektrumu verilmiştir. SemiIPN/MSN/GO-1 hidrojelin FTIR spektrumunda Semi-IPN hidrojelinden farklı olarak 2941 cm^{-1} bandının şiddetinin azaldığı, 1156 cm^{-1} bandının kaybolduğu ve 1096 cm^{-1} bandının ortaya çıktığı görülmüştür. Buna göre; nanohibrit yapının başarı ile hidrojel yapısına katkılandırıldığı, hidrojel yapısına katılan MSN-GO nanohibrit ile beraber polimer zincirleri arasındaki etkileşimlerin yerini polimer-nanohibrit arası etkileşimlere bıraktığı ve sonuç olarak güçlü nanohibrit-polimer etkileşimlerinin olduğu söylenebilir.



Şekil 6.11 Semi-IPN, Semi-IPN/MSN/GO-1 ve MSN-GO nanohibritin karşılartırmalı FTIR spektrumu

Şekil 6.12'de SemiIPN ve SemiIPN/MSN/GO-1 hidrojel spektrumlarına ek olarak hidrojel sentezinde kullanılan malzemeler olan PVA ve kitosan polimerleri ile DMAEMA ve NIPAM monomerlerine ait FTIR spektrumları verilmiştir. Semi-IPN hidrojellerin tamamında 3100-3600 cm^{-1} dalga boyları arasında görülen geniş bant PVA'e ait -OH ve kitosana ait -OH ve -NH gerilme titreşimlerinin bir

birleşimi olduğu görülmektedir. Semi-IPN hidrojellerin spektrumlarına ait diğer bantların ise ağırlıklı olarak NIPAM ve DMAEMA kaynaklı olduğu ve PVA ile kitosandan gelen bantlar ile çakıştığı için bu bantları perdelendikleri söylenebilir.

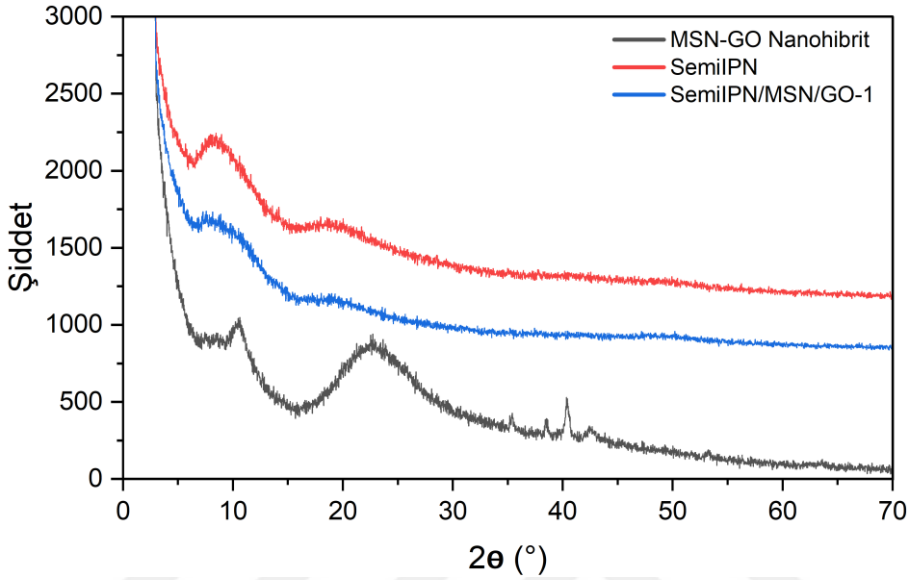


Şekil 6.12 SemiIPN, SemiIPN/MSN/GO-1, PVA, kitosan, NIPAM ve DMAEMA'ya ait karşılaştırmalı FTIR spektrumu

6.2.2 X-Işını Kırınım (XRD) Analizi

Sentezlenen semi-IPN hidrojellerinden nanohibrit içermeyen SemiIPN'in ve en yüksek nanohibrit içeriğine sahip SemiIPN/MSN/GO-1'in karşılaştırmalı X-ışını kırınım paternleri Şekil 6.13'te verilmiştir. SemiIPN'in spektrumunda geniş ve düşük şiddetli $2\boldsymbol{\theta}$=8,4534° piki ve daha geniş ve daha düşük şiddetli $2\boldsymbol{\theta}$=18,6534° piki görülmektedir. Bu pikler literatürde NIPAM bazlı hidrojel ve polimerlerde yaygın olarak görülmekte ve düşük derecedeki kristaliniteye işaret etmektedir [194, 195]. Bu yapılar düzenli kristalin yapıya sahip olmayıp semikristalin olarak kabul edilmektedir.

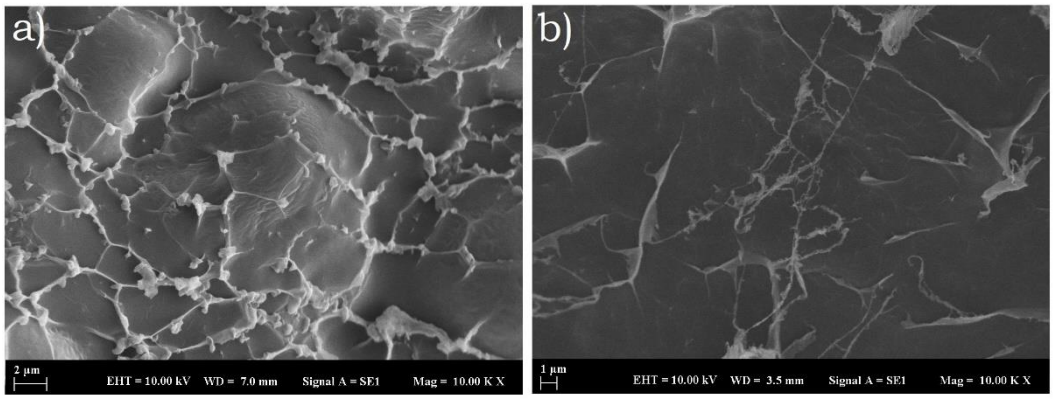
SemiIPN/MSN/GO-1'in spektrumunda ise bu piklerin şiddetlerinin azalırken genişliklerinin arttığı görülmektedir. Ayrıca yapıya katılan MSN-GO nanohibritin spektrumunda görülen pikler bu hidrojel yapıda ortaya çıkmamıştır. Bu durum, MSN-GO nanohibritin hidrojel kafes yapısı içerisinde uniform olarak disperse olduğuna ve agregasyona uğramadığına işaret etmektedir [196].



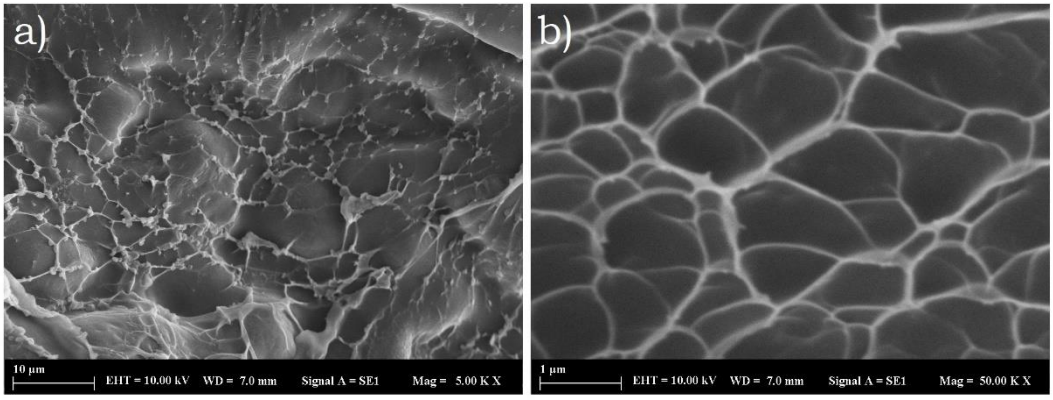
Şekil 6.13 MSN-GO Nanohibrit, SemiIPN ve SemiIPN/MSN/GO-1'e ait XRD paternleri

6.2.3 Semi-IPN Hidrojellerin Morfolojik Analizi

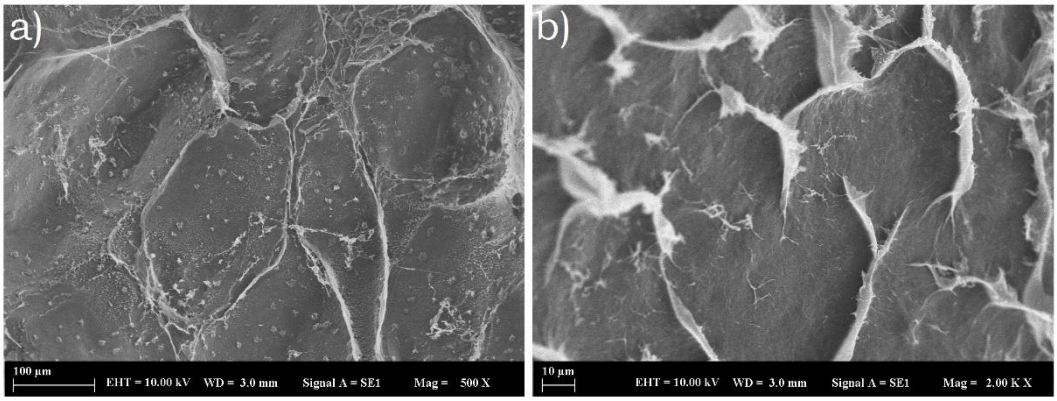
Semi-IPN hidrojellerin analizi sonucu farklı büyütme oranlarında elde edilen görüntüleri Şekil 6.14, 6.15, 6.16 ve 6.17'de verilmiştir. Nanohibrit içerrmeyen hidrojelin kapalı duvarlı gözenek yapıda (closed wall cell) olduğu görülmüştür. Gözenek boyut dağılımlarının heterojen dağılım gösterdiği saptanmıştır. Yapıya nanohibrit katkılandırıldığında, SemiIPN/MSN/GO-1 numunesinin SEM görüntüsünde de görüldüğü gibi, matris yapıda çok sayıda nanohibritin konumlandığı görülmüştür (Şekil 6.17). Nanokompozitlerde nanohibritler nedeniyle düzenli gözenek yapısının bozulduğu ve gözenekleri oluşturan duvarların yer yer parçalandığı gözlendi. Bu nanokompozitlerde gözenek yapısından daha çok düzensiz boşlukların varlığı dikkat çekmiştir.



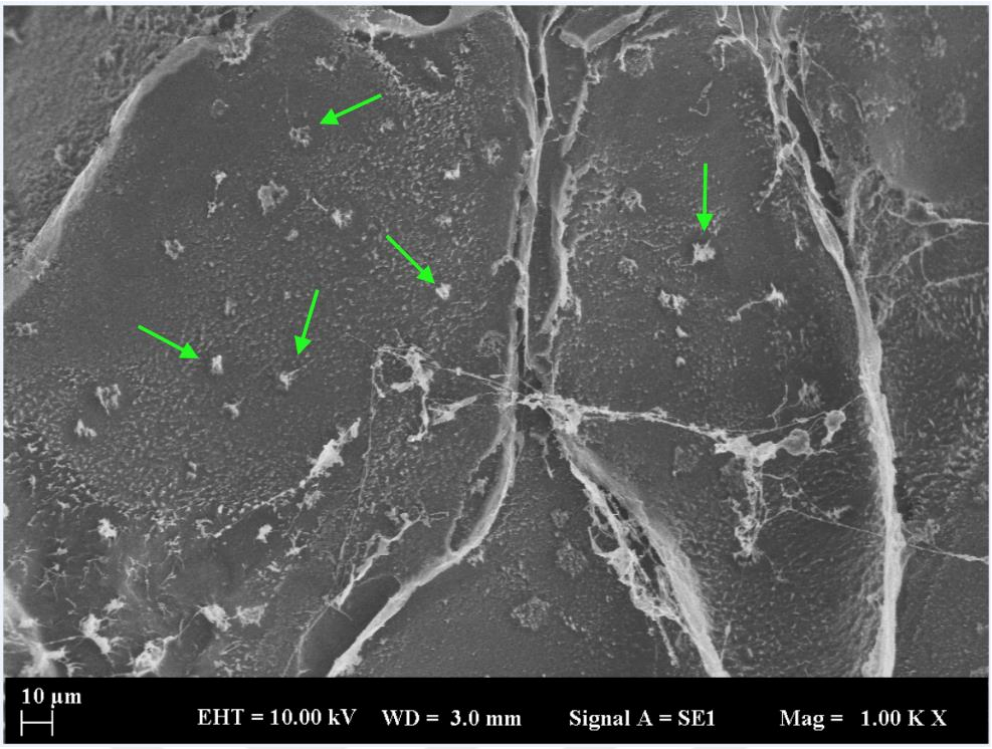
Şekil 6.14 a) SemiIPN ve b) SemiIPN/MSN/GO-1 hidrojellerine ait 10000x büyütmedeki SEM görüntüleri



Şekil 6.15 SemiIPN hidrojeline ait a)5000x ve b)50000x büyütmedeki SEM görüntüleri



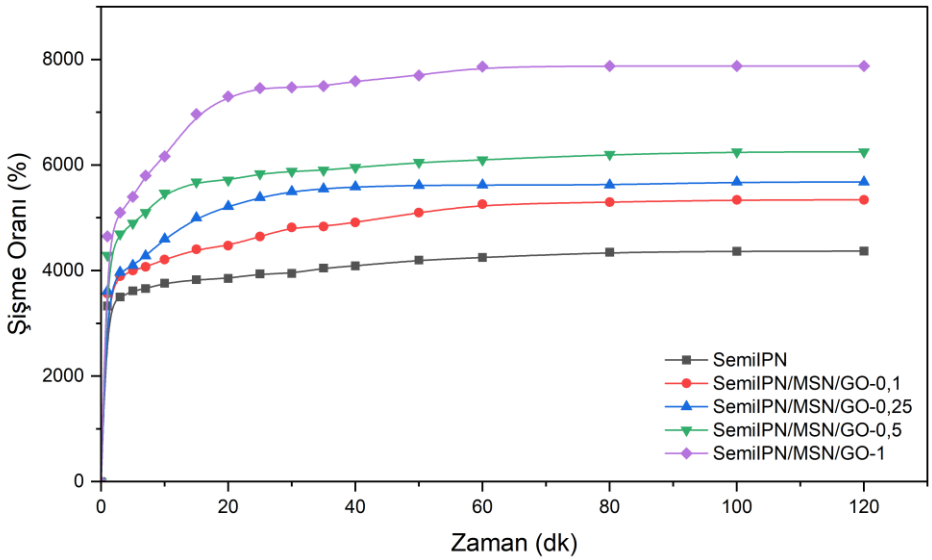
Şekil 6.16 SemiIPN/MSN/GO-1 hidrojeline ait a) 500x ve b) 2000x büyütmedeki SEM görüntüleri



Şekil 6.17 SemiIPN/MSN/GO-1 hidrojelinin 1000x büyütmedeki SEM görüntüsü

6.2.4 Zamana Bağlı Şişme Davranışı

Semi-IPN hidrojellerin zamana bağlı şişme oranları oda sıcaklığında ve distile suda gravimetrik yöntemle belirlenmiştir. Bu ölçümlerden elde edilen veriler Şekil 6.18'deki grafikte verilmiştir.

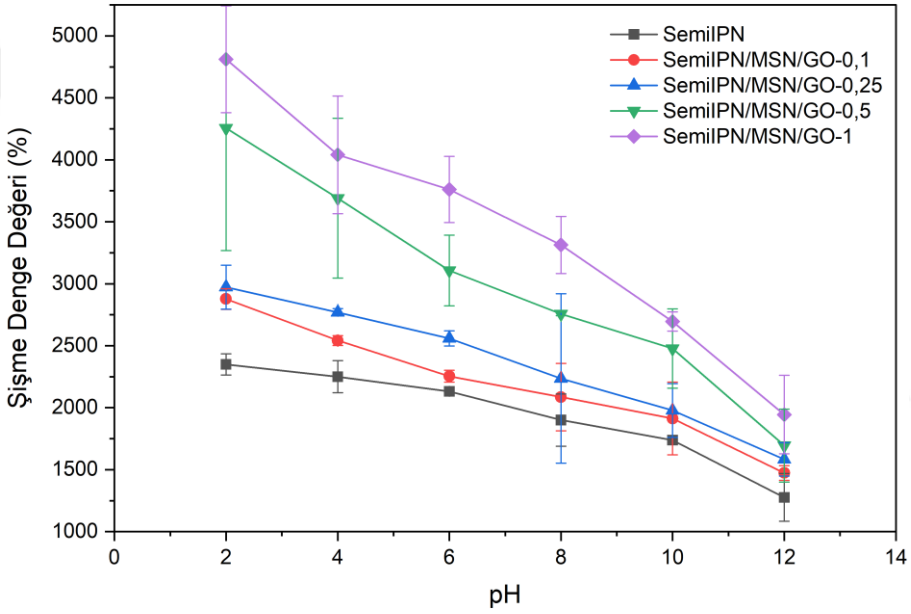


Şekil 6.18 Semi-IPN hidrojellerin zamana bağlı % şişme oranı değişimleri

En yüksek nanohibrit miktarını içeren SemiIPN/MSN/GO-1 hidrojeli en yüksek şişme oranına sahipken nanohibrit içermeyen SemiIPN hidrojeli en düşük şişme

oranına sahip olduğu görülmüştür. Hidrojellerin şişme oranları içerdikleri nanohibrit miktarıyla doğru orantılı olarak artmıştır. Hidrojellerin şişme dengesine gelme sürelerinin içerdikleri nanohibrit miktarı arttıkça arttığı belirlenmiştir. MSN-GO nanohibritler hidrojel kafes içerisindeki boşluklara yerleşerek su moleküllerinin kafes içerisine girmesini yavaşlatırken aynı zamanda MSN ve GO'nun yüzeyindeki hidrofilikliklerini artıran fonksiyonel gruplar (–COOH, –C=O, –C–O–C– ve –OH) sayesinde su molekülleri ile kurdukları hidrojel bağları ile hidrojellerin daha fazla su tutmasını sağlamış oldukları söylenebilir. MSN-GO nanohibrit, hidrojelin hidrofilisitesini artırarak su tutma kapasitesini artırmıştır.

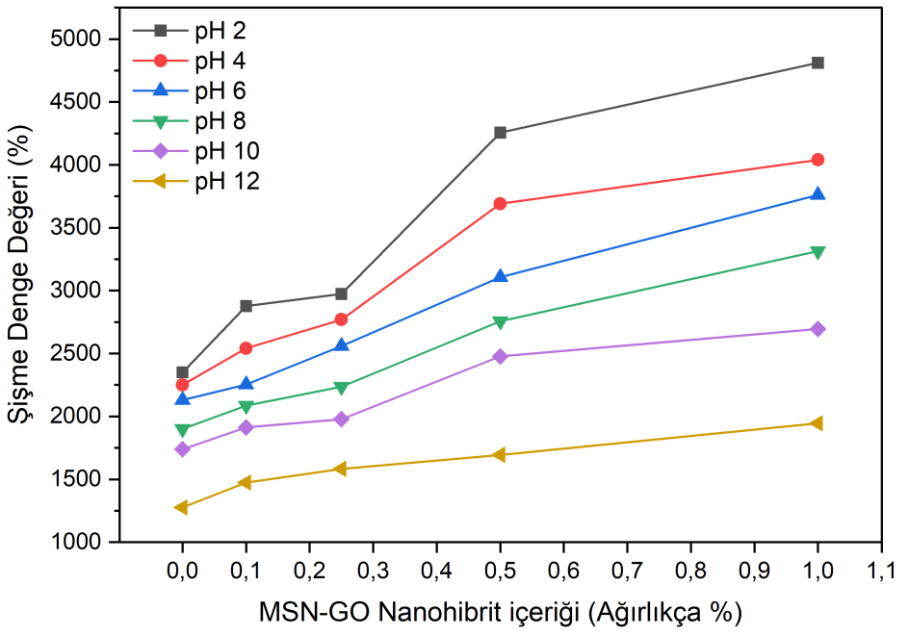
6.2.5 pH'a Bağlı Şişme Denge Değeri Değişimi



Şekil 6.19 Semi-IPN hidrojellerin çeşitli pH'lardaki %0,9'luk sulu NaCl çözeltilerdeki yüzde şişme denge değerleri

Hidrojellerin farklı pH değerlerindeki %0,9'luk sulu NaCl çözeltilerindeki yüzde şişme denge değerlerindeki deşiğimler incelenmiştir (Şekil 6.19). Genel olarak bütün hidrojeller asidik pH'da (pH 2) en yüksek denge şişme değerine sahipken bazik pH'da (pH 12) en düşük şişme denge değerlerine sahip olduğu görülmüştür. Semi-IPN hidrojel yapısındaki DMAEMA monomeri ve kitosan polimeri üzerindeki iyonlaşabilir amino ($-NH_2$) gruplarının pKa'sı sırasıyla 8,44 ve 6,3'tür [177, 197, 198]. Bu değerlerden düşük pH'larda bu gruplar pozitif yüklü hale gelerek ($-NH_2^+$) iyonize olurlar ve zincirlerin birbirini itmesini sağlayarak hidrojelin şişmesine katkı sağlarlar [93]. pH'ın artışı bu grupların

iyonizasyonunun azalmasına ve polimer zincirlerinin birbirini daha az itmesine sebep olur, böylece hidrojelin şişme değeri de düşer. Hidrojellerdeki MSN-GO nanohibrit katkısı arttıkça aynı pH değerlerinde genel olarak şişme denge değeri de artmıştır (Şekil 6.20).



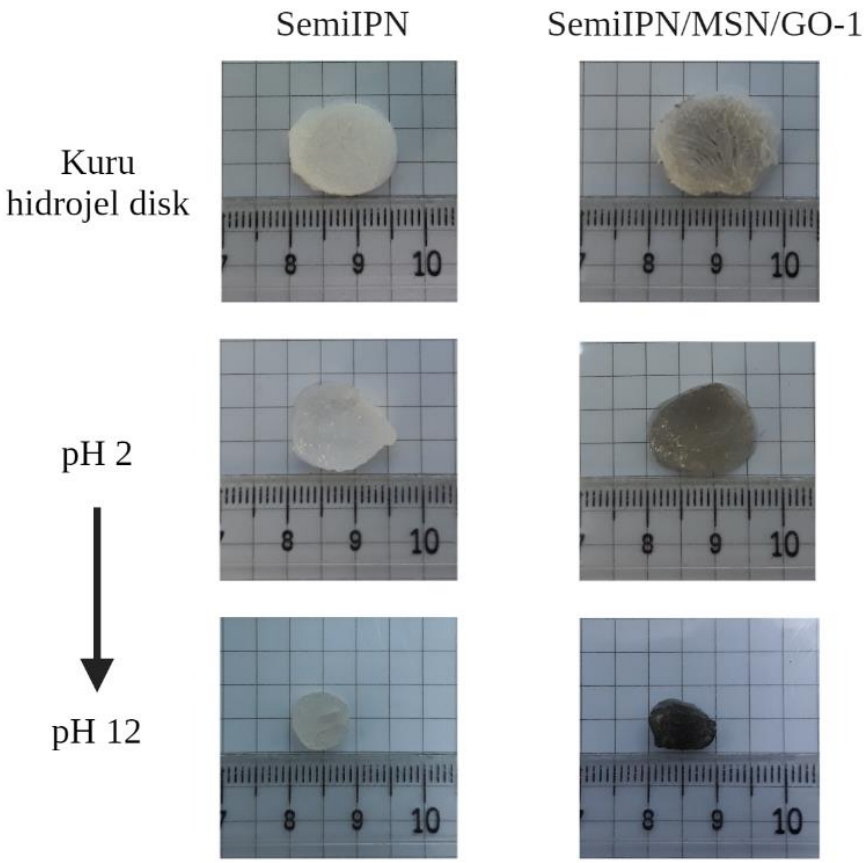
Şekil 6.20 Semi-IPN hidrojellerin çeşitli pH'larda yüzde şişme denge değerlerinin MSN-GO nanohibrit içeriğini ile değişimi

Şekil 6.21'da SemiIPN ve SemiIPN/MSN/GO-1 hidrojellerinin pH değişimine verdikleri cevabın şişme davranışı ve dolayısıyla hacimlerine etkisi görülmektedir. Her bir kuru hidrojel disk önce pH 2'deki %0,9'luk sulu NaCl çözeltisine konarak 4 saat şişme dengesine ulaşması beklenmiştir. Ardından alınarak pH 12'deki %0,9'luk sulu NaCl çözeltisine konulmuştur ve 4 saat şişme dengesine ulaşmaları beklenmiştir. Hidrojel diskler pH 12'deki çözeltide şişme dengesine ulaştıklarında hacimleri gözle görülebilir şekilde değişmiştir. SemiIPN/MSN/GO-1 hidrojelin pH 2'de gösterdiği yüzde şişme denge değerinin pH 12'de gösterdiği yüzde şişme denge değerine oranı 2,47 iken SemiIPN hidrojelde bu oran 1,84'tür. Sentezlenen nanokompozit hidrojellerin pH değişimine verdikleri cevabın artan nanohibrit miktarıyla birlikte arttığı görülmüştür.

Grafen oksit üzerindeki karboksilik asit gruplarının yüksek pH'da iyonize (anyonik) ($-COO^-$) düşük pH'da ise nötral halde (-COOH) bulunduğu bilinmektedir [199]. Bu durumda hidrojeldeki nanohibrit miktarındaki artışla

beraber yüksek pH'larda iyonik halde bulunan GO'nun şişmeyi artırabileceği beklenilmesine rağmen aksi bir davranış göstermiştir. Bu durum, GO'nun hidrojeldeki miktarının yüksek pH'larda iyonize durumda olsa da jelin daha fazla şişmesini sağlayacak kadar yüksek olmadığını göstermektedir. En yüksek nanohibrit içeren hidrojelde (SemiIPN/MSN/GO-1) bu oran ağırlıkça %0,33'tür. Oysaki katyonik gruplar içeren kitosan ve DMAEMA'nın toplamının hidrojeldeki ağırlıkça oranı %34,6'dır. Ayrıca %0,9'luk NaCl çözeltisinde serbest halde bulunan Na^+ iyonlarının COO^- gruplarını perdeleyerek itici elektrostatik etkileşimler oluşturmalarını baskılamış olduğu da söylenebilir [200].

Böylece semi-IPN hidrojellerin tamamının pH'a duyarlı şişme davranışı gösterdikleri ve artan nanohibrit miktarının bu davranış üzerinde önemli derecede etki ettiği görülmüştür.

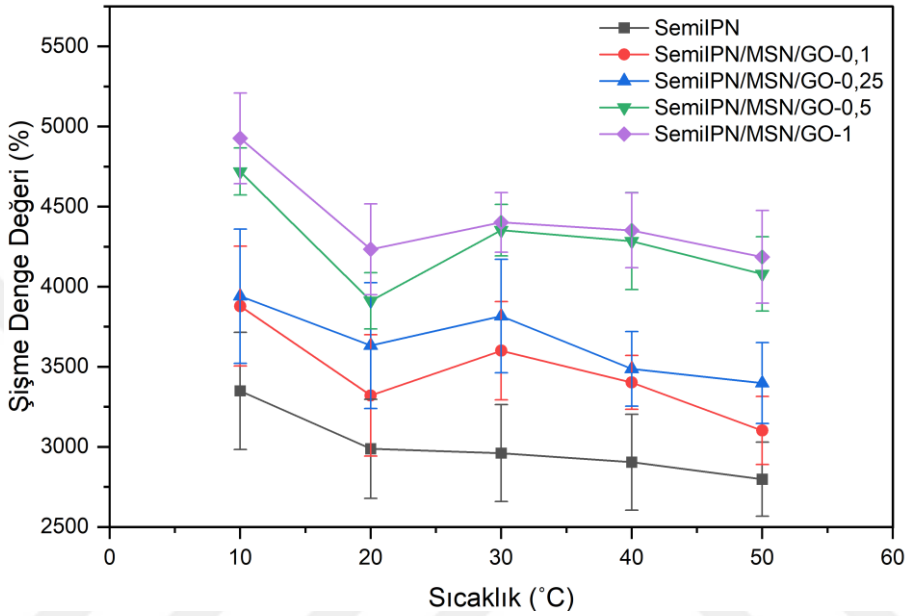


Şekil 6.21 SemiIPN ve SemiIPN/MSN/GO-1 hidrojellerin pH 2 ve pH 12'de gösterdikleri hacim değişikliği

6.2.6 Sıcaklığa Bağlı Şişme Denge Değeri Değişimi

Hidrojellerin farklı sıcaklıklarda distile su içerisindeki yüzde şişme denge değerlerindeki değişimleri incelenmiştir (Şekil 6.22). NIPAM hidrojellerinin ve

DMAEMA hidrojellerinin bilinen kritik geçiş sıcaklıkları (LCST) sırasıyla 34°C ve 40°C'dir [23, 114]. NIPAM ile daha hidrofilik bir monomerin kopolimerizasyonu ile sentezlenen hidrojellerin daha yüksek bir LCST'ye sahip olduğu bilinmektedir. Kafese katılan hidrofilik monomer NIPAM'ın zincirdeki izopropilakrilamid yan grup diziliminden kaynaklanan spesifik hidrofilik/hidofobik dengeyi bozarak LCST'yi yükseltir [108].



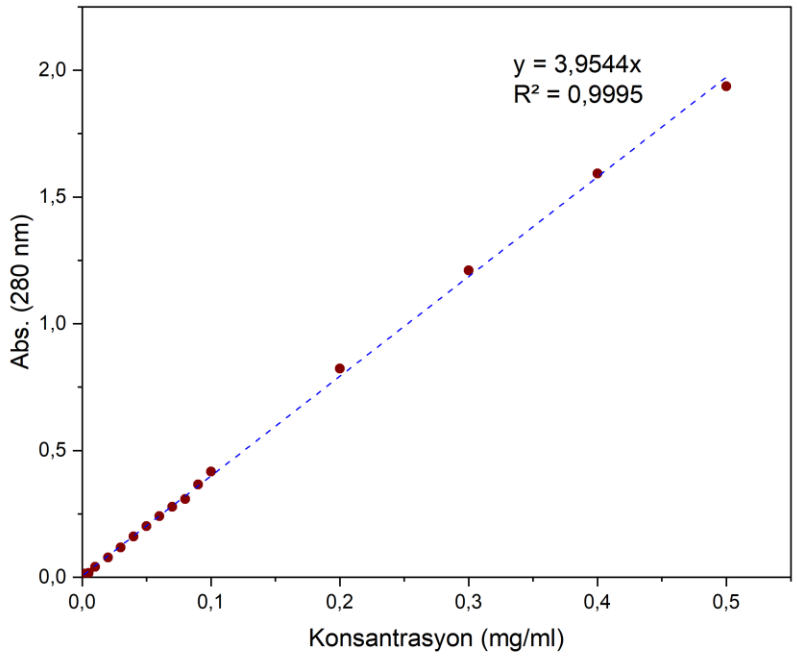
Şekil 6.22 Semi-IPN hidrojellerin yüzde şişme denge değerlerinin sıcaklık ile değişimi

Şekil 6.17'de görüldüğü üzere MSN-GO nanohibrit katkılı Semi-IPN hidrojellerin tamamının yüzde şişme denge değerleri 20°C'de minumum değerine ulaşırken, sıcaklığın artmasıyla şişme değerlerinde belirgin bir değişim görülmemiştir. Özellikle, 30-40°C arası düşmeye başlayan yüzde denge şişme değeri literatür ile uyumludur. Nanohibrit içermeyen SemiIPN hidrojel ise 10°C'den itibaren görülen sürekli bir şişme düşüşü göstermiştir. NIPAM, DMAEMA, kitosan ve PVA'dan oluşan hidrojeller bileşenlerinin tamamı hidrofilik karakterde olmasına rağmen bir araya geldiklerinde yapılarındaki fonksiyonel grupların su molekülleri yerine birbirleriyle girdikleri etkileşimler sonucu serbest fonksiyonel grupları azalmaktadır. Literatürde NIPAM ve AAc monomerlerinden hazırlamış düz zincirli kopolimerin bulutlanma noktasının, NIPAM homopolimerinin bulutlanma noktasından daha düşük olduğu ve bu durumun NIPAM ve AAc üniteleri arasındaki hidrojen bağları oluşumundan kaynaklandığı belirtilmiştir. Zincirler arası ve zinciri içi hidrojen bağları hidrofobik karakteri güçlendirmektedir [199].

Nanohibrit içeren Semi-IPN hidrojellerde 20-30°C arasında görülen artışın ise nanohibritten kaynaklandığı görülmektedir. Nanohibrit katkısı bu sıcaklık değerleri arasında yapının hidrofilikliğini artırmıştır denebilir.

6.2.7 Vankomisin Kalibrasyon Eğrilerinin Hazırlanması

Vankomisin antibiyotiğinin PBS (pH 7,4)'te hazırlanan 1 mg/ml konsantrasyonundaki stok çözeltisi 0,5 mg/ml-0,00125 mg/ml konsantrasyon aralığında seyreltildi. Hazırlanan çözeltilerin UV-VIS spektrofotometresi ile 280 nm dalga boyundaki absorbans değerleri ölçüldü. Konsantrasyon-absorbans grafiği oluşturularak kalibrasyon eğrisi elde edildi (Şekil 6.23).



Şekil 6.23 Vankomisin kalibrasyon eğrisi

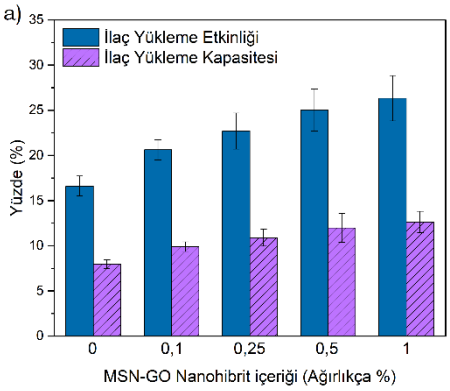
6.2.8 Vankomisinin Hidrojellere Yüklenmesi

Semi-IPN hidrojellerin yüzde ilaç yükleme kapasitesi ve yüzde ilaç yükleme etkinliği sırasıyla eşitlik 2 ve eşitlik 3'te verilen formüller kullanılarak hesaplanmıştır (Şekil 6.24). Hidrojellere yüklenen ilaç miktarı her bir hidrojelden salınan kümülatif ilaç miktarına eşit kabul edilerek hesaplamalar yapılmıştır.

Semi-IPN hidrojellerdeki MSN-GO nanohibrit içeriğindeki artışla beraber yüzde ilaç yükleme kapasitesinin ve yüzde ilaç yükleme etkinliğinin arttığı gözlemlenmiştir. Hem MSN'nin yüksek ilaç taşıma kapasitesi ve hem de GO'nun vankomisin gibi aromatik halkalı moleküllerle yaptığı π-π istifleme etkileşimleri

sayesinde nanohibrit içeren hidrojellerin ilaç yükleme kapasitesi ve ilaç yükleme etkinlikleri artan nanohibrit miktarıyla beraber artmıştır [136, 199].

a)



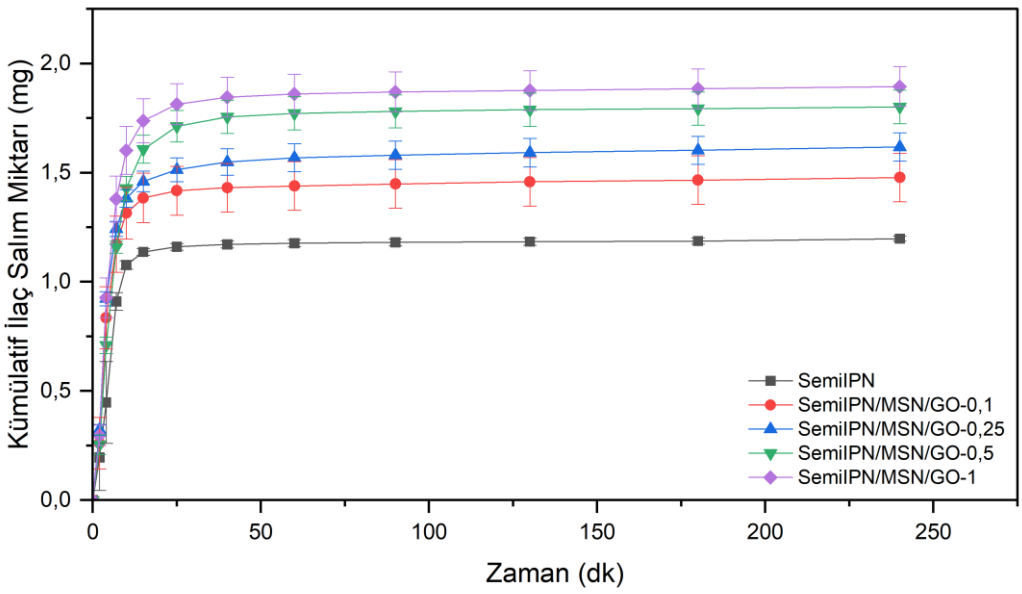
b)

	İlaç Yükleme Kapasitesi (%)	İlaç Yükleme Etkinliği (%)
SemiIPN	7,958±0,515	16,612±1,092
SemiIPN/MSN/GO-0,1	9,895±0,540	20,618±1,128
SemiIPN/MSN/GO-0,25	10,883±0,936	22,692±1,986
SemiIPN/MSN/GO-0,5	11,968±1,597	25,015±2,332
SemiIPN/MSN/GO-1	12,618±1,191	26,328±2,515

Şekil 6.24 Semi-IPN hidrojellere ait yüzde ilaç yükleme etkinliği ve yüzde ilaç yükleme kapasitesini gösteren grafik a) ve tablo b)

6.2.9 Hidrojellerin Zamana Bağlı İlaç Salım Özelliğinin İncelenmesi

6.2.8 başlıklı çalışmada vankomisin yüklenen hidrojeller salım çalışmasının gerçekleştirilmesi için liyofilize edilerek kurutulmuştur. Vankomisin yüklü Semi-IPN hidrojellerin salım çalışması PBS tamponu (pH 7,4) ortamında 37°C'deki gerçekleştirilmiştir. Salım ortamından belirli aralıklarla alınan sıvı numunelerin absorbansları ölçülerek vankomisin konsantrasyonları belirlenmiş zamana bağlı vankomisin salımı kümülatif olarak hesaplanmıştır (Şekil 6.25).



Şekil 6.25 Semi-IPN hidrojellerin in vitro salım grafiği

Genel olarak ilaç taşıyıcı sistemlerde salım profili iki aşamalı gerçekleşmektedir. İlk aşamada patlama/ani salımı (burst release) sonucunda ilacın ani salımı ikinci aşamada ise daha yavaş ve sürekli salım gerçekleşmektedir [201]. Taşıyıcı sistemin dış yüzeyine fiziksel olarak adsorplanan ilaç ilk aşamadaki ani salıma sebep olmaktadır, yapının iç kısımlarına daha kuvvetli etkileşimlerle tutunan ilaç ise daha yavaş salınarak uzatılmış salım profilini sağlamaktadır [202]. Bu tür ilaç taşıyıcı sistemlerin kullanıldığı yara örtüsü, vücut içi implant, doku iskelesi gibi biyomedikal uygulamalarda patlama salımı ortamdaki ilacı terapötik seviyeye çıkarırken ardından gelen yavaş salım terapötik etkinin korunmasını sağlar [203].

Eşit ağırlıktaki adsorbanlarla ve eşit konsantrasyondaki ilaç yükleme çözeltileri ile gerçekleştirilmiş ilaç yükleme çalışmasının sonuçları incelendiğinde MSN-GO nanohibrit katkısının hidrojellere yüklenen ilaç miktarını doğru orantılı olarak artırdığı görülmüştür (Şekil 6.24). Salım grafikleri incelendiğinde ise semi-IPN hidrojellerin tamamının ilk patlama salımı gösterdiği belirlenmiştir. Genel olarak hidrojellerin tamamı 15. dakikada ilacın yaklaşık %88-94'ını 120. dakikada ise yaklaşık %96-98'sını salmıştır. Bu durum, MSN-GO nanohibrit katkısının semi-IPN hidrojellerin ilaç yükleme performansını artırdığını ancak ilacın kontrollü salımını sağlayamadığını ortaya koymuştur. FE-SEM görüntülerinden de görüldüğü üzere (Şekil 6.9) grafen oksit tabakaları MSN'lerin etrafını bir örtü gibi sarmıştır. Bu etki, ilacın MSN'nin gözeneklerine yerleşmesine engel olmuş olabilir. Bu durumda, ilacın daha çok yüzey adsorpsiyonu ile sisteme tutunduğunu düşündürmektedir. Yüzey adsorpsiyonundan kaynaklanan patlama salımının, en yüksek MSN-GO oranında (SemiIPN/MSN/GO-1) en yüksek seviyede elde edilmesi de bu teoriyi doğrulamaktadır. Sonuç olarak artan nanohibrit oranının hidrojel içerisinde ilacın adsorplanabileceği yüzey alanını artırarak ilaç yükleme performansını artırdığı ve buna bağlı olarak daha yüksek patlama salımı meydana geldiği değerlendirilmiştir.

7
SONUÇ VE ÖNERİLER

Tez kapsamında semi-IPN nanokompozit hidrojeller %0; %0,1; %0,25; %0,5; %1 oranlarında MSN-GO nanohibrit katkılı olacak şekilde sentezlenmiştir. MSN-GO nanohibritler önce MSN'lerin sentezlenmesi ve APTES ile fonksiyonelleştirilmesinin ardından GO nanotabakaları ile kimyasal bağlanarak hazırlanmıştır. Nanohibrit katkının hidrojeller üzerindeki etkisi şişme çalışmaları, ilaç salım çalışması, morfolojik ve yapısal karakterizasyon yöntemleriyle değerlendirilmiştir.

MSN yapısına gözenek kazandırmak amacıyla CTAB yüzey aktif maddesi kullanılmıştır. CTAB'ın kimyasal ekstraksiyon yoluyla büyük ölçüde uzaklaştırıldığı FTIR spektrumunda CTAB'dan kaynaklanan bantların kaybolması sonucu anlaşılmıştır. MSN yüzeyinin amino grupları ile fonksiyonelleştirilmesi amacıyla bağlanan APTES'in amino grubundan kaynaklanan bantlar FTIR spektrumunda görülmüştür. MSN ve GO'nun EDC çapraz bağlayıcısı kullanılarak amid bağı oluşumu yoluyla bağlandığı yine FTIR spektrumunda görülen amid bantları ile belirlenmiştir.

XRD analizi sonuçları MSN'nin amorf yapıda olduğunu ve nanohibrit yapı oluşurken GO nanotabakalının arasına girerek yeniden istiflenmeyi azalttığını göstermiştir.

DLS analizleri ile MSN-CTAB, MSN, MSN-APTES ve MSN-GO nanohibritin ortalama partikül boyutunu sırasıyla 173,2 nm, 162,1 nm, 172,2 nm, 701,2 nm olarak belirlenmiştir. 0,284 olarak ölçülen PDI, MSN'lerin monodisper yapıda olduğunu göstermiştir. MSN'nin GO ile bağlanması boyutu 701,2 nm'ye ve PDI'I 0,782'ye çıkarmıştır. ELS ile ölçülen zeta potansiyel değerleri MSN'nin -36,5 mV'luk bir yüzey yükü ile kararlı olarak sentezlendiğini göstermiştir. Bu değer, APTES'in bağlanmasıyla 21,3 mV'a çıkmış, ardından GO ile bağlanmasıyla -36,8 mV'a düşmüştür.

FE-SEM görüntülerinde MSN'nin çubuksu yapıda olduğu anlaşılmıştır. Bu görüntülerden elde edilen ortalama MSN boyutu 169,8 nm olup DLS boyut

sonucuyla uyumlu olduğu belirlenmiştir. MSN-GO nanohibritlerin FE-SEM görüntülerinde GO nanotabakalarının MSN'lerin etrafını sardığı görülmüştür.

Semi-IPN hidrojellerin FTIR spektrumlarında görülen ve daha çok DMAEMA ve NIPAM'dan kaynaklanan bantlar bu iki monomerin kopolimerizasyon ile polimerleşerek hidrojel ağını birlikte oluşturduklarını göstermiştir. Nanohibrit katılı hirojellerde görülen yeni oluşa ve kaybolan FTIR bantları zincirleri arasındaki etkileşimlerin yerini polimer-nanohibrit arası etkileşimlere bıraktığını göstermiştir.

XRD analizi sonuçları hidrojellerin tamamının amorf yapıda olduğunu ve MSN-GO nanokompozitlerin hidrojel ağlarda homojen dağıldığını göstermiştir.

Zamana bağlı şişme deneyi çalışmalarında MSN-GO nanohibrit katkısının semi-IPN hidrojellerin şişme özelliğini büyük oranda arttırdığı belirlenmiştir. Hidrojellerideki nanohibrit içeriği arttıkça şişme değerleri de artmıştır. Hidrojellerin tamamının pH'a bağlı olarak şişme büzülme davranışına sahip olduğu belirlenmiştir. Hidrojel ağdaki DMAEMA monomerinin ve kitosanın taşıdığı amino grupları sayesinde hidrojeller düşük pH'da protonlanarak yüklü duruma geçmektedir, yüklü durumdaki zincirlerin birbirini itmesi hidrojelin şişmesini artırmaktadır. Artan pH'da bu gruplar nötral hale gelir ve zincirler arasındaki itmenin azalması ile daha az şişmiş hale gelir. Bu şekilde açıklanabilecek şişme-büzülme davranışı nedeniyle hidrojeller pH 12'de en düşük şişme değerine gelmişlerdir. Yapılan çalışmalarda hidrojellerin belirgin bir sıcaklığa bağlı şişme davranışı göstermediği belirlenmiştir. Yapıya katılan daha hidrofilik DMAEMA monomerinin ve hidrofilik özellikteki PVA ve kitosan polimerlerinin PNIPAM'ın LCST davranışını bozduğu sonucuna varılabilir.

İlaç yükleme çalışmaları sonucunda semi-IPN nanokompozit hidrojellerin yüzde ilaç yükleme kapasitesi ve yüzde ilaç yükleme etkinliklerinin artan MSN-GO nanohibrit miktarıyla birlikte arttığı görülmüştür. İlaç salım çalışmalarında ise MSN-GO nanohibrit katkısının semi-IPN hidrojellerin ilaç yükleme performansını artırdığını ancak ilacın kontrollü salımını sağlayamadığı belirlenmiştir.

Sonuç olarak SemiIPN/MSN/GO-1 nanokompozit hidrojelin en yüksek şişme oranına ve en yüksek ilaç yükleme kapasitesine sahip olduğu belirlenmiştir. Sentezlenen MSN-GO nanohibrit katkı, hidrojellerin şişme davranışını ve ilaç

yükleme kapasitelerini artırırken kontrollü ilaç salım özelliği sağlamakta yetersiz kalmıştır. Kontrollü salımı sağlaması beklenen MSN'lerin GO tabakaları tarafından sarılması bu sonucun kaynağı olduğu düşünülmektedir. Bu durumun, sadece MSN katkılı olacak şekilde hazırlanan nanokompozit hidrojellerin salım davranışı incelenerek açıklığa kavuşturulabileceği ön görülmektedir. Ayrıca, çapraz bağlayıcı oranını artırarak da hidrojellere daha kontrollü bir ilaç salım davranışının kazandırılabileceği düşünülmektedir. Nanokompozit hidrojellerin yüksek şişme özelliği ve vankomisin salımı göz önüne alındığında; yüksek salgıya sahip ya da enfekte yaralarda yara örtüleri olarak kullanılma potansiyelinde oldukları açıkça görülmüştür.

KAYNAKÇA

[1] J. Boateng and O. Catanzano, "Advanced therapeutic dressings for effective wound healing—a review," *Journal of pharmaceutical sciences,* vol. 104, no. 11, pp. 3653-3680, 2015.

[2] C. E. Fife and M. J. Carter, "Wound care outcomes and associated cost among patients treated in US outpatient wound centers: data from the US wound registry," *Wounds: a compendium of clinical research and practice,* vol. 24, no. 1, pp. 10-17, 2012.

[3] P. Vowden and K. Vowden, "The economic impact of hard-to-heal wounds: promoting practice change to address passivity in wound management," *Wounds International,* vol. 7, no. 2, pp. 10-15, 2016.

[4] J. P. Junker, R. A. Kamel, E. Caterson, and E. Eriksson, "Clinical impact upon wound healing and inflammation in moist, wet, and dry environments," *Advances in wound care,* vol. 2, no. 7, pp. 348-356, 2013.

[5] J. S. Boateng, K. H. Matthews, H. N. Stevens, and G. M. Eccleston, "Wound healing dressings and drug delivery systems: a review," *Journal of pharmaceutical sciences,* vol. 97, no. 8, pp. 2892-2923, 2008.

[6] K. F. Cutting, "Wound exudate: composition and functions," *British journal of community nursing,* vol. 8, no. Sup3, pp. S4-S9, 2003.

[7] N. Broderick, "Understanding chronic wound healing," *The Nurse Practitioner,* vol. 34, no. 10, pp. 16-22, 2009.

[8] T. R. Hoare and D. S. Kohane, "Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges," *polymer,* vol. 49, no. 8, pp. 1993-2007, 2008.

[9] A. Jones and D. Vaughan, "Hydrogel dressings in the management of a variety of wound types: A review," *Journal of Orthopaedic nursing,* vol. 9, pp. S1-S11, 2005.

[10] E. M. Ahmed, "Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review," *Journal of advanced research,* vol. 6, no. 2, pp. 105-121, 2015.

[11] N. Sahiner, S. Sagbas, M. Sahiner, C. Silan, N. Aktas, and M. Turk, "Biocompatible and biodegradable poly (Tannic Acid) hydrogel with antimicrobial and antioxidant properties," *International journal of biological macromolecules,* vol. 82, pp. 150-159, 2016.

[12] J. Koehler, F. P. Brandl, and A. M. Goepferich, "Hydrogel wound dressings for bioactive treatment of acute and chronic wounds," *European Polymer Journal,* vol. 100, pp. 1-11, 2018.

[13] N. Zoratto and P. Matricardi, "Semi-IPNs and IPN-based hydrogels," *Polymeric Gels,* pp. 91-124, 2018.

[14] A. P. Dhand, J. H. Galarraga, and J. A. Burdick, "Enhancing biopolymer hydrogel functionality through interpenetrating networks," *Trends in Biotechnology,* vol. 39, no. 5, pp. 519-538, 2021.

[15] Y. Zhu, M. Zhang, S. Wei, B. Wang, J. He, and X. Qiu, "Temperature-responsive P (NIPAM-co-NHMA)-grafted organic-inorganic hybrid hollow mesoporous silica nanoparticles for controlled drug delivery," *Journal of Drug Delivery Science and Technology,* vol. 70, p. 103197, 2022.

[16] J. A. Luckanagul *et al.*, "Chitosan-based polymer hybrids for thermo-responsive nanogel delivery of curcumin," *Carbohydrate polymers,* vol. 181, pp. 1119-1127, 2018.

[17] E. Caló and V. V. Khutoryanskiy, "Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products," *European polymer journal,* vol. 65, pp. 252-267, 2015.

[18] M. A. Haq, Y. Su, and D. Wang, "Mechanical properties of PNIPAM based hydrogels: A review," *Materials Science and Engineering: C,* vol. 70, pp. 842-855, 2017.

[19] B. Wang, X.-D. Xu, Z.-C. Wang, S.-X. Cheng, X.-Z. Zhang, and R.-X. Zhuo, "Synthesis and properties of pH and temperature sensitive P (NIPAAm-co-DMAEMA) hydrogels," *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces,* vol. 64, no. 1, pp. 34-41, 2008.

[20] N. Orakdogen, "Novel responsive poly (N, N-dimethylaminoethyl methacrylate) gel beads: preparation, mechanical properties and pH-dependent swelling behavior," *Journal of Polymer Research,* vol. 19, no. 7, pp. 1-10, 2012.

[21] B. Taşdelen and A. Koruyucu, "Biyomedikal Alanda Kullanilmak Üzere Sicaklik Ve Ph'A Duyarlik Akilli Kompozit Hidrojellerin Sentezi, Karakterizasyonu Ve İlaç Salim Davranişlarinin İncelenmesi," 2016.

[22] J.-T. Zhang, S.-X. Cheng, and R.-X. Zhuo, "Poly (vinyl alcohol)/poly (N-isopropylacrylamide) semi-interpenetrating polymer network hydrogels with rapid response to temperature changes," *Colloid and Polymer Science,* vol. 281, no. 6, pp. 580-583, 2003.

[23] J.-T. Zhang, R. Bhat, and K. D. Jandt, "Temperature-sensitive PVA/PNIPAAm semi-IPN hydrogels with enhanced responsive properties," *Acta biomaterialia,* vol. 5, no. 1, pp. 488-497, 2009.

[24] S. Anjum, A. Arora, M. Alam, and B. Gupta, "Development of antimicrobial and scar preventive chitosan hydrogel wound dressings," *International journal of pharmaceutics,* vol. 508, no. 1-2, pp. 92-101, 2016.

[25] R. M. Baxter *et al.*, "Chitosan dressing promotes healing in third degree burns in mice: gene expression analysis shows biphasic effects for rapid tissue regeneration and decreased fibrotic signaling," *Journal of Biomedical Materials Research Part A,* vol. 101, no. 2, pp. 340-348, 2013.

[26] H. Ueno *et al.*, "Accelerating effects of chitosan for healing at early phase of experimental open wound in dogs," *Biomaterials,* vol. 20, no. 15, pp. 1407-1414, 1999.

[27] A. N. Khodja *et al.*, "Evaluation of healing activity of PVA/chitosan hydrogels on deep second degree burn: pharmacological and toxicological tests," *Burns*, vol. 39, no. 1, pp. 98-104, 2013.

[28] Y. Huang, M. Zhang, and W. Ruan, "High-water-content graphene oxide/polyvinyl alcohol hydrogel with excellent mechanical properties," *Journal of Materials Chemistry A*, vol. 2, no. 27, pp. 10508-10515, 2014.

[29] L. C. Fonseca *et al.*, "Nanocomposites based on graphene oxide and mesoporous silica nanoparticles: Preparation, characterization and nanobiointeractions with red blood cells and human plasma proteins," *Applied Surface Science*, vol. 437, pp. 110-121, 2018.

[30] M. Azizi-Lalabadi and S. M. Jafari, "Bio-nanocomposites of graphene with biopolymers; fabrication, properties, and applications," *Advances in colloid and interface science*, vol. 292, p. 102416, 2021.

[31] C. Hu *et al.*, "GO-based antibacterial composites: application and design strategies," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 178, p. 113967, 2021.

[32] B. George, E. J. Jeffrey, and E. A. Christopher, "The basic science of wound healing," *Plastic and reconstructive surgery*, vol. 117, no. SUPPLEMENT, pp. 12S-34S, 2006.

[33] N. J. Percival, "Classification of wounds and their management," *Surgery (Oxford)*, vol. 20, no. 5, pp. 114-117, 2002.

[34] Y. Liang, J. He, and B. Guo, "Functional hydrogels as wound dressing to enhance wound healing," *ACS nano*, vol. 15, no. 8, pp. 12687-12722, 2021.

[35] S. Werner and R. Grose, "Regulation of wound healing by growth factors and cytokines," *Physiological reviews*, vol. 83, no. 3, pp. 835-870, 2003.

[36] S. Dekoninck and C. Blanpain, "Stem cell dynamics, migration and plasticity during wound healing," *Nature cell biology*, vol. 21, no. 1, pp. 18-24, 2019.

[37] E. Greenstein, M. Vooijs, and S. Norton, "Managing Exudate Pooling: A Simplified Practical Guide," *Wound Management & Prevention*, vol. 68, no. 11, pp. 12-14, 2022.

[38] S. Dhivya, V. V. Padma, and E. Santhini, "Wound dressings–a review," *BioMedicine*, vol. 5, no. 4, p. 22, 2015.

[39] Z. Obagi, G. Damiani, A. Grada, and V. Falanga, "Principles of wound dressings: a review," *Surg Technol Int*, vol. 35, pp. 50-57, 2019.

[40] M. K. Strecker-McGraw, T. R. Jones, and D. G. Baer, "Soft tissue wounds and principles of healing," *Emergency medicine clinics of North America*, vol. 25, no. 1, pp. 1-22, 2007.

[41] K. Vowden and P. Vowden, "Wound dressings: principles and practice," *Surgery (Oxford)*, vol. 35, no. 9, pp. 489-494, 2017.

[42] J. C. Dumville, S. Deshpande, S. O'Meara, and K. Speak, "Hydrocolloid dressings for healing diabetic foot ulcers," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 8, 2013.

[43] A. Thomas, K. Harding, and K. Moore, "Alginates from wound dressings activate human macrophages to secrete tumour necrosis factor-α," *Biomaterials*, vol. 21, no. 17, pp. 1797-1802, 2000.

[44] J. Van Bemmelen, "Das hydrogel und das krystallinische hydrat des kupferoxyds," *Zeitschrift für anorganische Chemie,* vol. 5, no. 1, pp. 466-483, 1894.

[45] O. Wichterle and D. Lim, "Hydrophilic gels for biological use," *Nature*, vol. 185, no. 4706, pp. 117-118, 1960.

[46] S. Thakur, V. K. Thakur, and O. A. Arotiba, "History, classification, properties and application of hydrogels: An overview," *Hydrogels: Recent Advances*, pp. 29-50, 2018.

[47] E. d. P. d. Nemours, "Methacrylate resins," *Industrial & Engineering Chemistry,* vol. 28, no. 10, pp. 1160-1163, 1936.

[48] A. Rehab, A. Akelah, R. Issa, S. D'Antone, R. Solaro, and E. Chiellini, "Controlled release of herbicides supported on polysaccharide based hydrogels," *Journal of bioactive and compatible polymers*, vol. 6, no. 1, pp. 52-63, 1991.

[49] S. Pulapura and J. Kohn, "Trends in the development of bioresorbable polymers for medical applications," *Journal of biomaterials applications,* vol. 6, no. 3, pp. 216-250, 1992.

[50] N. A. Peppas, P. Bures, W. Leobandung, and H. Ichikawa, "Hydrogels in pharmaceutical formulations," *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics,* vol. 50, no. 1, pp. 27-46, 2000.

[51] C. Daubresse, C. Grandfils, R. Jerome, and P. Teyssie, "Enzyme immobilization in nanoparticles produced by inverse microemulsion polymerization," *Journal of colloid and interface science*, vol. 168, no. 1, pp. 222-229, 1994.

[52] H. Mittal, S. S. Ray, and M. Okamoto, "Recent progress on the design and applications of polysaccharide-based graft copolymer hydrogels as adsorbents for wastewater purification," *Macromolecular Materials and Engineering*, vol. 301, no. 5, pp. 496-522, 2016.

[53] L. B. Alkayyali, O. A. Abu-Diak, G. P. Andrews, and D. S. Jones, "Hydrogels as drug-delivery platforms: physicochemical barriers and solutions," *Therapeutic delivery,* vol. 3, no. 6, pp. 775-786, 2012.

[54] F. Ullah, M. B. H. Othman, F. Javed, Z. Ahmad, and H. M. Akil, "Classification, processing and application of hydrogels: A review," *Materials Science and Engineering: C,* vol. 57, pp. 414-433, 2015.

[55] F. Ganji, F. S. Vasheghani, and F. E. Vasheghani, "Theoretical description of hydrogel swelling: a review," 2010.

[56] E. S. Costa-Júnior, E. F. Barbosa-Stancioli, A. A. Mansur, W. L. Vasconcelos, and H. S. Mansur, "Preparation and characterization of chitosan/poly (vinyl alcohol) chemically crosslinked blends for biomedical applications," *Carbohydrate polymers,* vol. 76, no. 3, pp. 472-481, 2009.

[57] T. P. Davis and M. B. Huglin, "Effect of composition on properties of copolymeric N-vinyl-2-pyrrolidonemethyl methacrylate hydrogels and organogels," *Polymer,* vol. 31, no. 3, pp. 513-519, 1990.

[58] I. Gibas and H. Janik, "Synthetic polymer hydrogels for biomedical applications," 2010.

[59] F. Ganji and F. E. VASHEGHANI, "Hydrogels in controlled drug delivery systems," 2009.

[60] M. Khaleghi, E. Ahmadi, M. K. Shahraki, F. Aliakbari, and D. Morshedi, "Temperature-dependent formulation of a hydrogel based on Hyaluronic acid-polydimethylsiloxane for biomedical applications," *Heliyon,* vol. 6, no. 3, p. e03494, 2020.

[61] T. Iizawa, H. Taketa, M. Maruta, T. Ishido, T. Gotoh, and S. Sakohara, "Synthesis of porous poly (N-isopropylacrylamide) gel beads by sedimentation polymerization and their morphology," *Journal of applied polymer science,* vol. 104, no. 2, pp. 842-850, 2007.

[62] C. Gong *et al.*, "Synthesis and characterization of PEG-PCL-PEG thermosensitive hydrogel," *International journal of pharmaceutics,* vol. 365, no. 1-2, pp. 89-99, 2009.

[63] U. S. Madduma-Bandarage and S. V. Madihally, "Synthetic hydrogels: Synthesis, novel trends, and applications," *Journal of Applied Polymer Science,* vol. 138, no. 19, p. 50376, 2021.

[64] E. S. Dragan, "Design and applications of interpenetrating polymer network hydrogels. A review," *Chemical Engineering Journal,* vol. 243, pp. 572-590, 2014.

[65] Y. Zhao *et al.*, "Proteoglycans and glycosaminoglycans improve toughness of biocompatible double network hydrogels," *Advanced Materials,* vol. 26, no. 3, pp. 436-442, 2014.

[66] F. Chen, P. Le, K. Lai, G. M. Fernandes-Cunha, and D. Myung, "Simultaneous interpenetrating polymer network of collagen and hyaluronic acid as an in situ-forming corneal defect filler," *Chemistry of Materials,* vol. 32, no. 12, pp. 5208-5216, 2020.

[67] B. Stubbe, A. Mignon, H. Declercq, S. Van Vlierberghe, and P. Dubruel, "Development of gelatin-alginate hydrogels for burn wound treatment," *Macromolecular bioscience,* vol. 19, no. 8, p. 1900123, 2019.

[68] M. Tunesi *et al.*, "Hydrogel-based delivery of Tat-fused protein Hsp70 protects dopaminergic cells in vitro and in a mouse model of Parkinson’s disease," *NPG Asia Materials,* vol. 11, no. 1, p. 28, 2019.

[69] Y. Jiang, X. Meng, Z. Wu, and X. Qi, "Modified chitosan thermosensitive hydrogel enables sustained and efficient anti-tumor therapy via intratumoral injection," *Carbohydrate polymers,* vol. 144, pp. 245-253, 2016.

[70] D. Matsukuma and H. Otsuka, "Thermoresponsive reversible phase-transition of alginate-based semi-IPN gel through self-assembly of interpenetrated elastin-like polypeptide," *Chemistry Letters,* vol. 44, no. 1, pp. 26-28, 2015.

[71] X.-F. Sun, Q. Zeng, H. Wang, and Y. Hao, "Preparation and swelling behavior of pH/temperature responsive semi-IPN hydrogel based on carboxymethyl xylan and poly (N-isopropyl acrylamide)," *Cellulose,* vol. 26, pp. 1909-1922, 2019.

[72] C. Niu, X. Li, Y. Wang, X. Liu, J. Shi, and X. Wang, "Design and performance of a poly (vinyl alcohol)/silk fibroin enzymatically crosslinked semi-interpenetrating hydrogel for a potential hydrophobic drug delivery," *RSC advances,* vol. 9, no. 70, pp. 41074-41082, 2019.

[73] B. S. Kaith, A. Singh, A. K. Sharma, and D. Sud, "Hydrogels: synthesis, classification, properties and potential applications—a brief review," *Journal of Polymers and the Environment,* vol. 29, no. 12, pp. 3827-3841, 2021.

[74] M. C. Catoira, L. Fusaro, D. Di Francesco, M. Ramella, and F. Boccafoschi, "Overview of natural hydrogels for regenerative medicine applications," *Journal of Materials Science: Materials in Medicine,* vol. 30, pp. 1-10, 2019.

[75] L. L. Palmese, R. K. Thapa, M. O. Sullivan, and K. L. Kiick, "Hybrid hydrogels for biomedical applications," *Current opinion in chemical engineering,* vol. 24, pp. 143-157, 2019.

[76] A. Rogojanu, E. Rusu, N. Olaru, M. Dobromir, and D. Dorohoi, "DEVELOPMENT AND CHARACTERIZATION OF POLY (VINYL ALCOHOL) MATRIX FOR DRUG RELEASE," *Digest Journal of Nanomaterials & Biostructures (DJNB),* vol. 6, no. 2, 2011.

[77] E. S. Marín Cardona, J. Rojas Camargo, and Y. A. Ciro Monsalve, "A review of polyvinyl alcohol derivatives: promising materials for pharmaceutical & biomedical applications," 2014.

[78] E. A. Kamoun, E.-R. S. Kenawy, and X. Chen, "A review on polymeric hydrogel membranes for wound dressing applications: PVA-based hydrogel dressings," *Journal of advanced research,* vol. 8, no. 3, pp. 217-233, 2017.

[79] E. A. Kamoun, X. Chen, M. S. M. Eldin, and E.-R. S. Kenawy, "Crosslinked poly (vinyl alcohol) hydrogels for wound dressing applications: A review of remarkably blended polymers," *Arabian Journal of chemistry,* vol. 8, no. 1, pp. 1-14, 2015.

[80] B. E. Teixeira-Costa and C. T. Andrade, "Chitosan as a valuable biomolecule from seafood industry waste in the design of green food packaging," *Biomolecules,* vol. 11, no. 11, p. 1599, 2021.

[81] A. Tolaimate, J. Desbrieres, M. Rhazi, A. Alagui, M. Vincendon, and P. Vottero, "On the influence of deacetylation process on the physicochemical characteristics of chitosan from squid chitin," *Polymer,* vol. 41, no. 7, pp. 2463-2469, 2000.

[82] D. Tahtat *et al.*, "Influence of some factors affecting antibacterial activity of PVA/Chitosan based hydrogels synthesized by gamma irradiation," *Journal of Materials Science: Materials in Medicine,* vol. 22, pp. 2505-2512, 2011.

[83] H. Chopra, S. Bibi, S. Kumar, M. S. Khan, P. Kumar, and I. Singh, "Preparation and evaluation of chitosan/PVA based hydrogel films loaded with honey for wound healing application," *Gels,* vol. 8, no. 2, p. 111, 2022.

[84] M. Rizwan *et al.*, "pH sensitive hydrogels in drug delivery: Brief history, properties, swelling, and release mechanism, material selection and applications," *Polymers,* vol. 9, no. 4, p. 137, 2017.

[85] X. Chen, H. Song, T. Fang, J. Bai, J. Xiong, and H. Ying, "Preparation, characterization, and drug-release properties of pH/temperature-responsive poly (N-isopropylacrylamide)/chitosan semi-IPN hydrogel particles," *Journal of applied polymer science,* vol. 116, no. 3, pp. 1342-1347, 2010.

[86] R. Nasseri, C. Deutschman, L. Han, M. Pope, and K. Tam, "Cellulose nanocrystals in smart and stimuli-responsive materials: a review," *Materials Today Advances,* vol. 5, p. 100055, 2020.

[87] D. Matsukuma, T. Sambai, and H. Otsuka, "UCST-type phase transition driven by protein-derived polypeptide employing gelatin and chitosan," *Polymers for Advanced Technologies,* vol. 28, no. 12, pp. 1636-1641, 2017.

[88] A. Bordat, T. Boissenot, J. Nicolas, and N. Tsapis, "Thermoresponsive polymer nanocarriers for biomedical applications," *Advanced drug delivery reviews,* vol. 138, pp. 167-192, 2019.

[89] A. Alexander, J. Khan, S. Saraf, and S. Saraf, "Polyethylene glycol (PEG)–Poly (N-isopropylacrylamide)(PNIPAAm) based thermosensitive injectable hydrogels for biomedical applications," *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,* vol. 88, no. 3, pp. 575-585, 2014.

[90] M. Heskins and J. E. Guillet, "Solution properties of poly (N-isopropylacrylamide)," *Journal of Macromolecular Science—Chemistry,* vol. 2, no. 8, pp. 1441-1455, 1968.

[91] M. Cao *et al.*, "Reversible thermoresponsive peptide–PNIPAM hydrogels for controlled drug delivery," *Biomacromolecules,* vol. 20, no. 9, pp. 3601-3610, 2019.

[92] A. Kumar, A. Srivastava, I. Y. Galaev, and B. Mattiasson, "Smart polymers: Physical forms and bioengineering applications," *Progress in polymer science,* vol. 32, no. 10, pp. 1205-1237, 2007.

[93] G. l. Gürdağ and B. Kurtulus, "Synthesis and Characterization of Novel Poly (N-isopropylacrylamide-co-N, N′-dimethylaminoethyl methacrylate sulfate) Hydrogels," *Industrial & engineering chemistry research,* vol. 49, no. 24, pp. 12675-12684, 2010.

[94] J. T. Zhang, S. X. Cheng, S. W. Huang, and R. X. Zhuo, "Temperature-sensitive poly (N-isopropylacrylamide) hydrogels with macroporous structure and fast response rate," *Macromolecular rapid communications,* vol. 24, no. 7, pp. 447-451, 2003.

[95] T. Serizawa, K. Wakita, and M. Akashi, "Rapid deswelling of porous poly (N-isopropylacrylamide) hydrogels prepared by incorporation of silica particles," *Macromolecules,* vol. 35, no. 1, pp. 10-12, 2002.

[96] X.-Z. Zhang and R.-X. Zhuo, "Preparation of fast responsive, thermally sensitive poly (N-isopropylacrylamide) gel," *European Polymer Journal*, vol. 36, no. 10, pp. 2301-2303, 2000.

[97] D. E. Discher, P. Janmey, and Y.-l. Wang, "Tissue cells feel and respond to the stiffness of their substrate," *Science*, vol. 310, no. 5751, pp. 1139-1143, 2005.

[98] Z. Taylor and K. Miller, "Reassessment of brain elasticity for analysis of biomechanisms of hydrocephalus," *Journal of biomechanics*, vol. 37, no. 8, pp. 1263-1269, 2004.

[99] I. Sabree, J. E. Gough, and B. Derby, "Mechanical properties of porous ceramic scaffolds: influence of internal dimensions," *Ceramics International*, vol. 41, no. 7, pp. 8425-8432, 2015.

[100] X. Z. Zhang and C. C. Chu, "Synthesis and properties of the semi-interpenetrating polymer network–like, thermosensitive poly (N-isopropylacrylamide) hydrogel," *Journal of applied polymer science*, vol. 89, no. 7, pp. 1935-1941, 2003.

[101] K. Haraguchi and T. Takehisa, "Nanocomposite hydrogels: A unique organic–inorganic network structure with extraordinary mechanical, optical, and swelling/de-swelling properties," *Advanced materials*, vol. 14, no. 16, pp. 1120-1124, 2002.

[102] W. Huang, J. Shen, N. Li, and M. Ye, "Study on a new polymer/graphene oxide/clay double network hydrogel with improved response rate and mechanical properties," *Polymer Engineering & Science*, vol. 55, no. 6, pp. 1361-1366, 2015.

[103] N. Morikawaand and T. Matsuda, "Thermoresponsive artificial extracellular matrix: N-isopropylacrylamide-graft-copolymerized gelatin," *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, vol. 13, no. 2, pp. 167-183, 2002.

[104] A. L. Barnes, P. G. Genever, S. Rimmer, and M. C. Coles, "Collagen–poly (N-isopropylacrylamide) hydrogels with tunable properties," *Biomacromolecules*, vol. 17, no. 3, pp. 723-734, 2016.

[105] C. Boztepe, M. Yüceer, A. Künkül, M. Şölener, and O. S. Kabasakal, "Prediction of the deswelling behaviors of pH-and temperature-responsive poly (NIPAAm-co-AAc) IPN hydrogel by artificial intelligence techniques," *Research on Chemical Intermediates*, vol. 46, pp. 409-428, 2020.

[106] P. Sun *et al.*, "Super tough bilayer actuators based on multi-responsive hydrogels crosslinked by functional triblock copolymer micelle macro-crosslinkers," *Journal of Materials Chemistry B*, vol. 7, no. 16, pp. 2619-2625, 2019.

[107] A. S. Zdravković, L. B. Nikolić, S. S. Ilić-Stojanović, V. D. Nikolić, S. R. Savić, and A. J. Kapor, "The evaluation of temperature and pH influences on equilibrium swelling of poly (N-isopropylacrylamide-co-acrylic acid) hydrogels," *HEMIJSKA INDUSTRIJA (Chemical Industry)*, vol. 71, no. 5, pp. 395-405, 2017.

[108] M. Yoo, Y. Sung, Y. Lee, and C. Cho, "Effect of polyelectrolyte on the lower critical solution temperature of poly (N-isopropyl acrylamide) in the poly (NIPAAm-co-acrylic acid) hydrogel," *Polymer*, vol. 41, no. 15, pp. 5713-5719, 2000.

[109] M. Ebara, T. Aoyagi, K. Sakai, and T. Okano, "The incorporation of carboxylate groups into temperature-responsive poly (N-isopropylacrylamide)-based hydrogels promotes rapid gel shrinking," *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, vol. 39, no. 3, pp. 335-342, 2001.

[110] P. Cotanda, D. B. Wright, M. Tyler, and R. K. O'Reilly, "A comparative study of the stimuli-responsive properties of DMAEA and DMAEMA containing polymers," *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, vol. 51, no. 16, pp. 3333-3338, 2013.

[111] J. Tang, M. F. X. Lee, W. Zhang, B. Zhao, R. M. Berry, and K. C. Tam, "Dual responsive pickering emulsion stabilized by poly [2-(dimethylamino) ethyl methacrylate] grafted cellulose nanocrystals," *Biomacromolecules*, vol. 15, no. 8, pp. 3052-3060, 2014.

[112] D. Fournier, R. Hoogenboom, H. M. Thijs, R. M. Paulus, and U. S. Schubert, "Tunable pH-and temperature-sensitive copolymer libraries by reversible addition− fragmentation chain transfer copolymerizations of methacrylates," *Macromolecules*, vol. 40, no. 4, pp. 915-920, 2007.

[113] J. Du, L. Fan, and Q. Liu, "pH-sensitive block copolymer vesicles with variable trigger points for drug delivery," *Macromolecules*, vol. 45, no. 20, pp. 8275-8283, 2012.

[114] H. Lee, S. H. Son, R. Sharma, and Y.-Y. Won, "A Discussion of the pH-Dependent Protonation Behaviors of Poly (2-(dimethylamino) ethyl methacrylate)(PDMAEMA) and Poly (ethylenimine-ran-2-ethyl-2-oxazoline)(P (EI-r-EOz))," *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 115, no. 5, pp. 844-860, 2011.

[115] A. K. Gaharwar, N. A. Peppas, and A. Khademhosseini, "Nanocomposite hydrogels for biomedical applications," *Biotechnology and bioengineering*, vol. 111, no. 3, pp. 441-453, 2014.

[116] S. Rafieian, H. Mirzadeh, H. Mahdavi, and M. E. Masoumi, "A review on nanocomposite hydrogels and their biomedical applications," *Science and Engineering of Composite Materials*, vol. 26, no. 1, pp. 154-174, 2019.

[117] P. Lavrador, M. R. Esteves, V. M. Gaspar, and J. F. Mano, "Stimuli-responsive nanocomposite hydrogels for biomedical applications," *Advanced Functional Materials*, vol. 31, no. 8, p. 2005941, 2021.

[118] S. Huang *et al.*, "Nanocomposite hydrogels for biomedical applications," *Bioengineering & Translational Medicine*, vol. 7, no. 3, p. e10315, 2022.

[119] A. Mellati, E. Hasanzadeh, M. Gholipourmalekabadi, and S. E. Enderami, "Injectable nanocomposite hydrogels as an emerging platform for biomedical applications: A review," *Materials Science and Engineering: C*, vol. 131, p. 112489, 2021.

[120] G. Sharma *et al.*, "Applications of nanocomposite hydrogels for biomedical engineering and environmental protection," *Environmental chemistry letters,* vol. 16, pp. 113-146, 2018.

[121] P. Thoniyot, M. J. Tan, A. A. Karim, D. J. Young, and X. J. Loh, "Nanoparticle–hydrogel composites: Concept, design, and applications of these promising, multi-functional materials," *Advanced Science,* vol. 2, no. 1-2, p. 1400010, 2015.

[122] E. Piantanida, G. Alonci, A. Bertucci, and L. De Cola, "Design of nanocomposite injectable hydrogels for minimally invasive surgery," *Accounts of chemical research,* vol. 52, no. 8, pp. 2101-2112, 2019.

[123] Y. Zhang *et al.*, "Locally induced adipose tissue browning by microneedle patch for obesity treatment," *ACS nano,* vol. 11, no. 9, pp. 9223-9230, 2017.

[124] S. Kumar, R. Rani, N. Dilbaghi, K. Tankeshwar, and K.-H. Kim, "Carbon nanotubes: a novel material for multifaceted applications in human healthcare," *Chemical society reviews,* vol. 46, no. 1, pp. 158-196, 2017.

[125] J. Yi, G. Choe, J. Park, and J. Y. Lee, "Graphene oxide-incorporated hydrogels for biomedical applications," *Polymer Journal,* vol. 52, no. 8, pp. 823-837, 2020.

[126] A. Hoppe, N. S. Güldal, and A. R. Boccaccini, "A review of the biological response to ionic dissolution products from bioactive glasses and glass-ceramics," *Biomaterials,* vol. 32, no. 11, pp. 2757-2774, 2011.

[127] A. K. Gaharwar, S. A. Dammu, J. M. Canter, C.-J. Wu, and G. Schmidt, "Highly extensible, tough, and elastomeric nanocomposite hydrogels from poly (ethylene glycol) and hydroxyapatite nanoparticles," *Biomacromolecules,* vol. 12, no. 5, pp. 1641-1650, 2011.

[128] A. K. Gaharwar, C. Rivera, C.-J. Wu, B. K. Chan, and G. Schmidt, "Photocrosslinked nanocomposite hydrogels from PEG and silica nanospheres: Structural, mechanical and cell adhesion characteristics," *Materials Science and Engineering: C,* vol. 33, no. 3, pp. 1800-1807, 2013.

[129] A. K. Gaharwar *et al.*, "Bioactive silicate nanoplatelets for osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells," *Advanced materials,* vol. 25, no. 24, pp. 3329-3336, 2013.

[130] P. Schexnailder and G. Schmidt, "Nanocomposite polymer hydrogels," *Colloid and Polymer Science,* vol. 287, pp. 1-11, 2009.

[131] W. Stöber, A. Fink, and E. Bohn, "Controlled growth of monodisperse silica spheres in the micron size range," *Journal of colloid and interface science,* vol. 26, no. 1, pp. 62-69, 1968.

[132] A. Van Blaaderen, J. Van Geest, and A. Vrij, "Monodisperse colloidal silica spheres from tetraalkoxysilanes: particle formation and growth mechanism," *Journal of colloid and interface science,* vol. 154, no. 2, pp. 481-501, 1992.

[133] S.-H. Wu, C.-Y. Mou, and H.-P. Lin, "Synthesis of mesoporous silica nanoparticles," *Chemical Society Reviews*, vol. 42, no. 9, pp. 3862-3875, 2013.

[134] G. V. Echevsky, A. V. Toktarev, E. G. Kodenev, and D. G. Aksenov, "Development of Highly Efficient Hydroisodeparaffinization Catalysts Based on Micro-Mesoporous SAPO-31: New Approaches in the Synthesis of SAPO-31 and the Preparation of Bifunctional Catalysts," *Catalysts*, vol. 13, no. 5, p. 810, 2023.

[135] T. Yanagisawa, T. Shimizu, K. Kuroda, and C. Kato, "The preparation of alkyltrimethylammonium–kanemite complexes and their conversion to microporous materials," *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, vol. 63, no. 4, pp. 988-992, 1990.

[136] P. Yang, S. Gai, and J. Lin, "Functionalized mesoporous silica materials for controlled drug delivery," *Chemical Society Reviews*, vol. 41, no. 9, pp. 3679-3698, 2012.

[137] G. C. Carvalho *et al.*, "Cetyltrimethylammonium bromide in the synthesis of mesoporous silica nanoparticles: general aspects and in vitro toxicity," *Advances in Colloid and Interface Science*, p. 102746, 2022.

[138] H. Ghaedi and M. Zhao, "Review on template removal techniques for synthesis of mesoporous silica materials," *Energy & Fuels*, vol. 36, no. 5, pp. 2424-2446, 2022.

[139] A. Mehmood, H. Ghafar, S. Yaqoob, U. F. Gohar, and B. Ahmad, "Mesoporous silica nanoparticles: a review," *J. Dev. Drugs*, vol. 6, no. 02, 2017.

[140] S. Rahmani *et al.*, "Synthesis of mesoporous silica nanoparticles and nanorods: Application to doxorubicin delivery," *Solid State Sciences*, vol. 68, pp. 25-31, 2017.

[141] M. Zhu, Y. Zhu, L. Zhang, and J. Shi, "Preparation of chitosan/mesoporous silica nanoparticle composite hydrogels for sustained co-delivery of biomacromolecules and small chemical drugs," *Science and Technology of Advanced Materials*, 2013.

[142] E. Abbasi *et al.*, "Dendrimers: synthesis, applications, and properties," *Nanoscale research letters*, vol. 9, pp. 1-10, 2014.

[143] S. Zhong and L. Y. L. Yung, "Enhanced biological stability of collagen with incorporation of PAMAM dendrimer," *Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, vol. 91, no. 1, pp. 114-122, 2009.

[144] G. Manish and S. Vimukta, "Targeted drug delivery system: a review," *Res J Chem Sci*, vol. 1, no. 2, pp. 135-138, 2011.

[145] A. Skardal, J. Zhang, L. McCoard, S. Oottamasathien, and G. D. Prestwich, "Dynamically crosslinked gold nanoparticle–hyaluronan hydrogels," *Advanced Materials*, vol. 22, no. 42, pp. 4736-4740, 2010.

[146] T. Dvir *et al.*, "Nanowired three-dimensional cardiac patches," *Nature nanotechnology,* vol. 6, no. 11, pp. 720-725, 2011.

[147] R. L. Price, L. G. Gutwein, L. Kaledin, F. Tepper, and T. J. Webster, "Osteoblast function on nanophase alumina materials: Influence of chemistry, phase, and topography," *Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials,* vol. 67, no. 4, pp. 1284-1293, 2003.

[148] D. Pasqui, A. Atrei, G. Giani, M. De Cagna, and R. Barbucci, "Metal oxide nanoparticles as cross-linkers in polymeric hybrid hydrogels," *Materials letters,* vol. 65, no. 2, pp. 392-395, 2011.

[149] S. Skelton, M. Bostwick, K. O'Connor, S. Konst, S. Casey, and B. P. Lee, "Biomimetic adhesive containing nanocomposite hydrogel with enhanced materials properties," *Soft Matter,* vol. 9, no. 14, pp. 3825-3833, 2013.

[150] M. K. Shin, G. M. Spinks, S. R. Shin, S. I. Kim, and S. J. Kim, "Nanocomposite hydrogel with high toughness for bioactuators," *Advanced Materials,* vol. 21, no. 17, pp. 1712-1715, 2009.

[151] M. A. C. Stuart *et al.*, "Emerging applications of stimuli-responsive polymer materials," *Nature materials,* vol. 9, no. 2, pp. 101-113, 2010.

[152] D. E. Owens III, J. K. Eby, Y. Jian, and N. A. Peppas, "Temperature-responsive polymer–gold nanocomposites as intelligent therapeutic systems," *Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials,* vol. 83, no. 3, pp. 692-695, 2007.

[153] M. S. Amini-Fazl, R. Mohammadi, and K. Kheiri, "5-Fluorouracil loaded chitosan/polyacrylic acid/Fe3O4 magnetic nanocomposite hydrogel as a potential anticancer drug delivery system," *International journal of biological macromolecules,* vol. 132, pp. 506-513, 2019.

[154] L. Zhang, L. Wang, B. Guo, and P. X. Ma, "Cytocompatible injectable carboxymethyl chitosan/N-isopropylacrylamide hydrogels for localized drug delivery," *Carbohydrate Polymers,* vol. 103, pp. 110-118, 2014.

[155] A. Hebeish and S. Sharaf, "Novel nanocomposite hydrogel for wound dressing and other medical applications," *RSC advances,* vol. 5, no. 125, pp. 103036-103046, 2015.

[156] M. Kokabi, M. Sirousazar, and Z. M. Hassan, "PVA–clay nanocomposite hydrogels for wound dressing," *European polymer journal,* vol. 43, no. 3, pp. 773-781, 2007.

[157] K. M. El Salmawi, "Gamma radiation-induced crosslinked PVA/chitosan blends for wound dressing," *Journal of Macromolecular Science, Part A,* vol. 44, no. 5, pp. 541-545, 2007.

[158] X. Li, A. Hu, and L. Ye, "Structure and property of porous polyvinylalcohol hydrogels for microorganism immobilization," *Journal of Polymers and the Environment,* vol. 19, pp. 398-404, 2011.

[159] H. Namazi, R. Rakhshaei, H. Hamishehkar, and H. S. Kafil, "Antibiotic loaded carboxymethylcellulose/MCM-41 nanocomposite hydrogel films as potential wound dressing," *International journal of biological macromolecules*, vol. 85, pp. 327-334, 2016.

[160] B. Singh, S. Sharma, and A. Dhiman, "Design of antibiotic containing hydrogel wound dressings: biomedical properties and histological study of wound healing," *International journal of pharmaceutics*, vol. 457, no. 1, pp. 82-91, 2013.

[161] F. L. Mi *et al.*, "Control of wound infections using a bilayer chitosan wound dressing with sustainable antibiotic delivery," *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, vol. 59, no. 3, pp. 438-449, 2002.

[162] Y. Zhang, J. Luo, Q. Zhang, and T. Deng, "Growth factors, as biological macromolecules in bioactivity enhancing of electrospun wound dressings for diabetic wound healing: A review," *International journal of biological macromolecules*, vol. 193, pp. 205-218, 2021.

[163] A. Bal-Öztürk, B. Özkahraman, Z. Özbaş, G. Yaşayan, E. Tamahkar, and E. Alarçin, "Advancements and future directions in the antibacterial wound dressings–A review," *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, vol. 109, no. 5, pp. 703-716, 2021.

[164] L. Pachuau, "Recent developments in novel drug delivery systems for wound healing," *Expert opinion on drug delivery*, vol. 12, no. 12, pp. 1895-1909, 2015.

[165] P. Bowler, B. Duerden, and D. G. Armstrong, "Wound microbiology and associated approaches to wound management," *Clinical microbiology reviews*, vol. 14, no. 2, pp. 244-269, 2001.

[166] R. J. White, R. Cooper, and A. Kingsley, "Wound colonization and infection: the role of topical antimicrobials," *British Journal of Nursing*, vol. 10, no. 9, pp. 563-578, 2001.

[167] L. J. Bessa, P. Fazii, M. Di Giulio, and L. Cellini, "Bacterial isolates from infected wounds and their antibiotic susceptibility pattern: some remarks about wound infection," *International wound journal*, vol. 12, no. 1, pp. 47-52, 2015.

[168] H. Yan, J. He, S. Chen, S. Yu, and C. Fan, "Intrawound application of vancomycin reduces wound infection after open release of post-traumatic stiff elbows: a retrospective comparative study," *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, vol. 23, no. 5, pp. 686-692, 2014.

[169] A. H. KURTOĞLU and A. KARATAŞ, "Yara tedavisinde güncel yaklaşımlar: modern yara örtüleri," 2009.

[170] A. Marsot, A. Boulamery, B. Bruguerolle, and N. Simon, "Vancomycin," *Clinical pharmacokinetics*, vol. 51, no. 1, pp. 1-13, 2012.

[171] D. Snydman, N. Jacobus, L. McDermott, J. Lonks, and J. Boyce, "Comparative in vitro activities of daptomycin and vancomycin against

resistant gram-positive pathogens," *Antimicrobial agents and chemotherapy*, vol. 44, no. 12, pp. 3447-3450, 2000.

[172] A. V. Ozcan *et al.*, "Topical versus systemic vancomycin for deep sternal wound infection caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a rodent experimental model," *Texas Heart Institute Journal*, vol. 33, no. 2, p. 107, 2006.

[173] T. Cerchiara *et al.*, "Spanish Broom (Spartium junceum L.) fibers impregnated with vancomycin-loaded chitosan nanoparticles as new antibacterial wound dressing: Preparation, characterization and antibacterial activity," *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 99, pp. 105-112, 2017.

[174] P. J. Stogios and A. Savchenko, "Molecular mechanisms of vancomycin resistance," *Protein Science*, vol. 29, no. 3, pp. 654-669, 2020.

[175] X. Qu, A. Wirsen, and A.-C. Albertsson, "Novel pH-sensitive chitosan hydrogels: swelling behavior and states of water," *Polymer*, vol. 41, no. 12, pp. 4589-4598, 2000.

[176] I. Borisov, R. Luksha, and S. Rashidova, "Kinetic features of ammonium persulfate decomposition in aqueous medium," *Russian Chemical Bulletin*, vol. 64, pp. 2512-2513, 2015.

[177] W. Zhang *et al.*, "Synthesis and characterization of poly (N-isopropylacrylamide)/graphene oxide nanocomposite hydrogels by using glow discharge electrolysis plasma," *Soft Materials*, vol. 15, no. 1, pp. 73-81, 2017.

[178] Y. Tamer, M. D. Özeren, and H. Berber, "High adsorption performance of graphene oxide doped double network hydrogels for removal of azo dyes from water and their kinetics," *Journal of Polymers and the Environment*, vol. 29, no. 12, pp. 4000-4016, 2021.

[179] R. Gutierrez-Climente *et al.*, "Molecularly imprinted nanoparticles grafted to porous silica as chiral selectors in liquid chromatography," *Journal of Chromatography A*, vol. 1508, pp. 53-64, 2017.

[180] Y. Mehmood *et al.*, "Facile synthesis of mesoporous silica nanoparticles using modified sol-gel method: Optimization and in vitro cytotoxicity studies," *Pak. J. Pharm. Sci*, vol. 32, no. 4, pp. 1805-1812, 2019.

[181] N. Ghani, M. A. Saeed, and I. H. Hashim, "Thermoluminescence (TL) response of silica nanoparticles subjected to 50 Gy gamma irradiation," *Malays J Fundam Appl Sci*, vol. 13, no. 3, pp. 178-180, 2017.

[182] B. Vinoda, M. Vinuth, Y. Bodke, and J. Manjanna, "Photocatalytic degradation of toxic methyl red dye using silica nanoparticles synthesized from rice husk ash," *J. Environ. Anal. Toxicol*, vol. 5, no. 1000336, pp. 2161-0525.1000336, 2015.

[183] W. A. Talavera-Pech, A. Esparza-Ruiz, P. Quintana-Owen, A. R. Vilchis-Nestor, C. Carrera-Figueiras, and A. Ávila-Ortega, "Effects of different amounts of APTES on physicochemical and structural properties of amino-functionalized MCM-41-MSNs," *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, vol. 80, pp. 697-708, 2016.

[184] L. B. d. O. Freitas, I. J. G. Bravo, W. A. d. A. Macedo, and E. M. B. de Sousa, "Mesoporous silica materials functionalized with folic acid: preparation, characterization and release profile study with methotrexate," *Journal of Sol-Gel Science and Technology,* vol. 77, pp. 186-204, 2016.

[185] Z. Shakeran, M. Keyhanfar, J. Varshosaz, and D. S. Sutherland, "Biodegradable nanocarriers based on chitosan-modified mesoporous silica nanoparticles for delivery of methotrexate for application in breast cancer treatment," *Materials Science and Engineering: C,* vol. 118, p. 111526, 2021.

[186] Y. Mehmood *et al.*, "Amino-decorated mesoporous silica nanoparticles for controlled sofosbuvir delivery," *European journal of pharmaceutical sciences,* vol. 143, p. 105184, 2020.

[187] M. Laghaei, M. Sadeghi, B. Ghalei, and M. Dinari, "The effect of various types of post-synthetic modifications on the structure and properties of MCM-41 mesoporous silica," *Progress in Organic Coatings,* vol. 90, pp. 163-170, 2016.

[188] N. I. Vazquez, Z. Gonzalez, B. Ferrari, and Y. Castro, "Synthesis of mesoporous silica nanoparticles by sol–gel as nanocontainer for future drug delivery applications," *Boletín de la Sociedad Española de Cerámica y Vidrio,* vol. 56, no. 3, pp. 139-145, 2017.

[189] S. Huh, J. W. Wiench, J.-C. Yoo, M. Pruski, and V. S.-Y. Lin, "Organic functionalization and morphology control of mesoporous silicas via a co-condensation synthesis method," *Chemistry of materials,* vol. 15, no. 22, pp. 4247-4256, 2003.

[190] H. Wang, P. Van Der Voort, H. Qu, and S. Liu, "A simple room-temperature synthesis of mesoporous silica rods with tunable size and porosity," *Journal of nanoparticle research,* vol. 15, pp. 1-8, 2013.

[191] S. Huh, J. W. Wiench, B. G. Trewyn, S. Song, M. Pruski, and V. S.-Y. Lin, "Tuning of particle morphology and pore properties in mesoporous silicas with multiple organic functional groups," *Chemical Communications,* no. 18, pp. 2364-2365, 2003.

[192] J. J. Yin, F. Wahid, Q. Zhang, Y. C. Tao, C. Zhong, and L. Q. Chu, "Facile Incorporation of Silver Nanoparticles into Quaternized Poly (2-(Dimethylamino) Ethyl Methacrylate) Brushes as Bifunctional Antibacterial Coatings," *Macromolecular Materials and Engineering,* vol. 302, no. 6, p. 1700069, 2017.

[193] Z. Chen *et al.*, "In situ synthesis of magnetic poly (DMAEAB-co-NIPAm)@ Fe3O4 composite hydrogel for removal of dye from water," *Gels,* vol. 7, no. 4, p. 201, 2021.

[194] S. Sun and P. Wu, "A one-step strategy for thermal-and pH-responsive graphene oxide interpenetrating polymer hydrogel networks," *Journal of Materials Chemistry,* vol. 21, no. 12, pp. 4095-4097, 2011.

[195] S. Ilić-Stojanović *et al.*, "The structure characterization of thermosensitive poly (N-isopropylacrylamide-co-2-hydroxypropyl methacrylate) hydrogel," *Polymer International,* vol. 63, no. 6, pp. 973-981, 2014.

[196] C. H. Zhu, Y. Lu, J. Peng, J. F. Chen, and S. H. Yu, "Photothermally sensitive poly (N-isopropylacrylamide)/graphene oxide nanocomposite hydrogels as remote light-controlled liquid microvalves," *Advanced Functional Materials,* vol. 22, no. 19, pp. 4017-4022, 2012.

[197] E. S. de Alvarenga, "Characterization and properties of chitosan," *Biotechnology of biopolymers,* vol. 91, pp. 48-53, 2011.

[198] R. Brilmayer *et al.*, "Influence of nanoconfinement on the pka of polyelectrolyte functionalized silica mesopores," *Advanced Materials Interfaces,* vol. 7, no. 7, p. 1901914, 2020.

[199] X. Rui-Hong, R. Peng-Gang, H. Jian, R. Fang, R. Lian-Zhen, and S. Zhen-Feng, "Preparation and properties of graphene oxide-regenerated cellulose/polyvinyl alcohol hydrogel with pH-sensitive behavior," *Carbohydrate polymers,* vol. 138, pp. 222-228, 2016.

[200] Y. Huang, M. Zeng, J. Ren, J. Wang, L. Fan, and Q. Xu, "Preparation and swelling properties of graphene oxide/poly (acrylic acid-co-acrylamide) super-absorbent hydrogel nanocomposites," *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects,* vol. 401, pp. 97-106, 2012.

[201] F. Nowruzi, R. Imani, and S. Faghihi, "Effect of electrochemical oxidation and drug loading on the antibacterial properties and cell biocompatibility of titanium substrates," *Scientific Reports,* vol. 12, no. 1, p. 8595, 2022.

[202] M. Du *et al.*, "Preparation of vancomycin-loaded alginate hydrogel coating on magnesium alloy with enhanced anticorrosion and antibacterial properties," *Thin Solid Films,* vol. 693, p. 137679, 2020.

[203] F. Ordikhani, M. R. Farani, M. Dehghani, E. Tamjid, and A. Simchi, "Physicochemical and biological properties of electrodeposited graphene oxide/chitosan films with drug-eluting capacity," *Carbon,* vol. 84, pp. 91-102, 2015.

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR

Konferans Bildirileri

1. G. Aslan, S. DERMAN, H. BERBER. ‘Nanohibrit Katkılı Nanokompozit Hidrojellerin Sentezi ve Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinde Uygulanması’, 11. Uluslararası Bilimsel Çalışmalar Kongresi-UBCAK, 2-3 Mayıs 2023, Online. (Sözlü sunum).