



**T.C.**

**HİTİT ÜNİVERSİTESİ**

**LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

**KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**

**KARBON KATKILI POLİVİNİL ALKOL KOMPOZİT  
HİDROJELLERİN SENTEZİ VE KONTROLLÜ İLAÇ SALIM  
UYGULAMASINDA KULLANILABİLİRLİĞİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Zeynep KANAT**

**Çorum - 2023**



**KARBON KATKILI POLİVİNİL ALKOL KOMPOZİT HİDROJELLERİN  
SENTEZİ VE KONTROLLÜ İLAÇ SALIM UYGULAMASINDA  
KULLANILABİLİRLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Zeynep KANAT**

**Lisansüstü Eğitim Enstitüsü  
Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı**

**Yüksek Lisans Tezi**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Nihan KAYA**

**İkinci Danışman: Doç. Dr. Filiz BORAN**

**Çorum 2023**

Zeynep KANAT tarafından hazırlanan “Karbon Katkılı Polivinil Alkol Kompozit Hidrojellerin Sentezi ve Kontrollü İlaç Salım Uygulamasında Kullanılabilirliğinin Araştırılması” adlı tez çalışması 01/09/2023 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından oy birliği ile Hitit Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Abdurrahman ASAN

.....

Doç. Dr. Nihan KAYA

.....

Doç. Dr. Filiz BORAN

.....

Doç. Dr. Erol ALVER

.....

Doç. Dr. Gediz UĞUZ

.....

Hitit Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulunun ..... tarihli ve ..... sayılı kararı ile Zeynep KANAT' ın Kimya Mühendisliği Anabilim Dalında Yüksek Lisans derecesi alması onanmıştır.

Prof. Dr. Muhammed Asif YOLDAŞ

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

## TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını beyan ederim.

Zeynep KANAT



**KARBON KATKILI POLİVİNİL ALKOL KOMPOZİT**  
**HİDROJELLERİN SENTEZİ ve KONTROLLÜ İLAÇ SALIM UYGULAMASINDA**  
**KULLANILABİLİRLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Zeynep KANAT

ORCID: 0000-0003-3422-1437

HİTİT ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

Yüksek Lisans Tezi

Eylül 2023

**ÖZET**

Bu çalışmada, karbon katkısı olarak ticari aktif karbon (TAC) ve çok duvarlı karbon nanotüp (MWCNT) kullanılarak karbon katkılı polivinil alkol (PVA) kompozit hidrojel filmleri uygun biyoyumlu dağıtıcı varlığında sentezlenmiş ve ilaç salım uygulamalarında kullanılabilirliği araştırılmıştır. İlk olarak karbon katkıları, farklı yüzey özelliklerine sahip malzemeler elde etmek için yüksek sıcaklıkta termal stres ile modifiye edilmiştir. Modifikasyon sonrası TAC ile %45,9±12,2 oranında yüksek üretim verimi elde edilirken, MWCNT ile %14,6±7,3 oranında düşük bir üretim verimine ulaşılmıştır. Modifiye edilen karbon katkıları, Brunauer–Emmett–Teller (BET) yüzey alanı, X-ışını kırınımı (XRD), Enerji Dağılım X-Işınları Spektrometresi (SEM-EDS) ve Fourier Dönüşümü Kızılötesi Spektrofotometresi (FTIR) analizleri ile karakterize edilmiştir. Sonuçlar, yüksek sıcaklıkta termal stres işleminin karbon katkılarının BET yüzey alanını arttırmasının yanısıra gözenekliliğini etkileyerek toplam gözenek hacminde bir artmaya neden olduğunu göstermiştir.

Çalışmanın devamında, karbon katkılı PVA kompozit hidrojel filmlerin F/T tekniği ile hazırlanması üzerine, dimetil sülfoksit (DMSO) ve sodyum dodesil sülfat (SDS) gibi biyoyumlu dağıtıcıların kullanımının etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla, DMSO ve SDS biyoyumlu dağıtıcılar sentez ortamına eklenerek, F/T tekniği yardımıyla karbon katkılı kompozit hidrojel filmleri hazırlanmıştır. Filmlerin şişme davranışları, su tutma kapasiteleri, kalınlıkları, doğrudan ve

dolaylı enerji bant aralıkları belirlenmiştir. Bu sonuçlara göre, F/T tekniği ile karbon katkılı PVA kompozit hidrojel filmlerin hazırlanmasında SDS kullanımının filmlerde karbon katkısının aglomerasyona uğrayarak toplanmasını önlediği tespit edilmiştir. 25 mg TAC/Mod.TAC ve 50 mg MWCNT/Mod.MWCNT içeren PVA kompozit hidrojel filmlerin, polimerik kompozit matris boyunca karbon katkılarının homojen dağılımı ile daha iyi morfolojik özelliklere sahip ilaç salım çalışmaları için en uygun hidrojeller olduğu belirlenmiştir. Bu hidrojeller kullanılarak, model ilaç olarak salisilik asit (SA) salınımı araştırılmıştır. Higuchi salınım kinetik modeli, karbon katkılı PVA kompozit hidrojel filmlerin SA'nın salım mekanizmasını belirlemek için iyi uyum sağlamıştır.

**Anahtar Kavramlar:** Çok duvarlı karbon nanotüp, aktif karbon, polivinil alkol, biyoyumlu dağıtıcı, hidrojel, salisilik asit, ilaç salımı

**Bilim Kodu:** 91204

**SYNTHESIS OF CARBON-BASED POLYVINYL ALCOHOL COMPOSITE  
HYDROGELS AND INVESTIGATION OF IT'S USABILITY IN CONTROLLED  
DRUG RELEASE APPLICATION**

Zeynep KANAT

ORCID: 0000-0003-3422-1437

HITIT UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL

Master of Science Thesis

September 2023

**ABSTRACT**

In this study, carbon doped polyvinyl alcohol (PVA) composite hydrogel films using commercial activated carbon (TAC) and multi-walled carbon nanotube (MWCNT) as carbon additives were synthesised in the presence of suitable biocompatible dispersant and their usability in drug delivery applications was investigated. Firstly, carbon additives were modified by thermal stress at high temperature to obtain materials with different surface properties. After modification, a high production yield of  $45.9 \pm 12.2\%$  was obtained with TAC, while a low production yield of  $14.6 \pm 7.3\%$  was achieved with MWCNT. The modified carbon additives were characterised by Brunauer-Emmett-Teller (BET) surface area, X-ray diffraction (XRD), Energy Dispersive X-Ray Spectrometry (SEM-EDS) and Fourier Transform Infrared Spectrophotometry (FTIR) analysis. The results showed that the high temperature thermal stress treatment increased the BET surface area of the carbon additives as well as affecting the porosity, resulting in an increase in the total pore volume.

In the continuation of the study, the effect of the use of biocompatible dispersants such as dimethyl sulphoxide (DMSO) and sodium dodecyl sulphate (SDS) on the preparation of carbon doped PVA composite hydrogel films by F/T technique was investigated. For this purpose, DMSO and SDS biocompatible dispersants were added to the synthesis medium and carbon doped composite hydrogel films were prepared by F/T technique. The swelling behaviour, water retention capacity, thickness, direct and indirect energy band gaps of the films were determined. According to these results, it was determined that the use of SDS in the

preparation of carbon doped PVA composite hydrogel films by F/T technique prevents agglomeration of carbon dopant in the films. PVA composite hydrogel films containing 25 mg TAC/Mod.TAC and 50 mg MWCNT/Mod.MWCNT were found to be the most suitable hydrogels for drug release studies with better morphological properties with homogeneous distribution of carbon additives throughout the polymeric composite matrix. Salicylic acid (SA) release was investigated as a model drug. The Higuchi release kinetic model was well fitted to determine the release mechanism of SA from carbon doped PVA composite hydrogel films.

**Key Terms:** Multi-walled carbon nanotube, activated carbon, polyvinyl alcohol, biocompatible dispersant, hydrogel, salicylic acid, drug release

**Science Code:** 91204



## TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince danışmanlığımı üstlenerek, bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren kıymetli hocalarım Doç. Dr. Nihan KAYA' ya ve Doç. Dr. Filiz BORAN'a, ayrıca laboratuvar altyapısı ile çalışmama destek verdiği için Doç. Dr. Erol ALVER'e teşekkür ederim.

Sizlerin enerjisi, bilgi birikimi ve mesleğe olan tutkunuz, benim konuya olan ilgimi arttırdı ve daha derinlemesine öğrenmemi sağladı. Aynı zamanda, sorduğum her soruya ve dile getirdiğim her görüşe sabırla cevap verdiğiniz için minnettarım. Bu değerli deneyimimde sizin gibi hocalarla çalıştığım için kendimi çok şanslı hissediyorum. Bu teşekkür, sizin emeklerinizi ve fedakarlığınızı tam anlamıyla ifade edemese de, en içten duygularıyla size minnettarlığımı ve saygılarımı iletmek istedim.



Zeynep KANAT

## İÇİNDEKİLER

|                               |      |
|-------------------------------|------|
| ÖZET .....                    | iv   |
| ABSTRACT .....                | vi   |
| TEŞEKKÜR .....                | viii |
| İÇİNDEKİLER .....             | ix   |
| TABLolar DİZİNİ .....         | xii  |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....         | xiii |
| RESİMLER DİZİNİ .....         | xvi  |
| SİMGELER VE KISALTMALAR ..... | xvii |
| GİRİŞ .....                   | 1    |

### 1. BÖLÜM

#### KURAMSAL TEMELLER VE LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

|  |    |
|--|----|
| 1.1. Hidrojeller .....   | 2  |
| 1.1.1. Hidrojellerin sınıflandırılması .....                               | 4  |
| 1.1.2. Hidrojellerin kullanım alanları .....                               | 7  |
| 1.1.3. Hidrojellerin hazırlanış yöntemleri .....                           | 12 |
| 1.1.4. Hidrojellerde su .....  | 18 |
| 1.1.5. Hidrojellerin şişme davranışı .....                                 | 20 |
| 1.1.6. Hidrojellerde gözenekler ve geçirgenlik .....                       | 21 |
| 1.2. Nanokompozit Hidrojeller .....  | 22 |
| 1.2.1. Nanokompozit hidrojellerin katkı maddeleri .....                    | 23 |
| 1.2.2. CNT'ler-hidrojel hibrit malzemeler .....                            | 29 |
| 1.2.3. İlaç salımında CNT'ler-hidrojel .....                               | 32 |
| 1.2.4. Poli(vinil alkol) (PVA) .....                                       | 43 |
| 1.3. Kontrollü İlaç Salım Sistemleri .....                                 | 45 |
| 1.3.1. Kontrollü ilaç salım sistemleri avantajları ve dezavantajları ..... | 47 |
| 1.3.2. Hidrojellerde ilaç salım mekanizmaları .....                        | 48 |

|   |    |
|---|----|
| 1.3.3. Hidrojellere etken maddenin yüklenmesi ..... | 56 |
| 1.4. Literatür Araştırması .....                    | 58 |

## **2. BÖLÜM**

### **DENEYSEL ÇALIŞMALAR**

|   |    |
|---|----|
| 2.1. Malzemeler .....   | 61 |
| 2.2. Termal Stresle Karbon Bazlı Malzemelerin Modifikasyonu .....   | 61 |
| 2.3. Üretim Verimi Hesabı .....   | 62 |
| 2.4. Biyoyumlu Dağıtıcıların Kullanımı ile PVA/MWCNT Nanokompozit Hidrojel Filmlerin Dondurma/Çözdürme Tekniği ile Hazırlanması ..... | 63 |
| 2.5. Karbon Katkılı PVA Kompozit Hidrojellerin Sentezlenmesi .....  | 64 |
| 2.6. Modifiye Edilen Örneklerin Karakterizasyonu .....  | 65 |
| 2.7. Şişme ve Bozunma Davranışlarının Belirlenmesi .....  | 66 |
| 2.8. Tampon Çözeltilerin Hazırlanması .....   | 66 |
| 2.9. Su Tutma Kapasitesinin Belirlenmesi .....  | 66 |
| 2.10. İlaç Salım Çalışmaları .....  | 67 |

## **3. BÖLÜM**

### **DENEYSEL BULGULAR VE TARTIŞMA**

|  |    |
|--|----|
| 3.1. Karbon Bazlı Malzemelerin Yüksek Sıcaklıkta Termal Stres İle Yüzeysel Modifikasyonunun yapılması .....  | 68 |
| 3.1.1. Üretim verimi hesaplaması .....   | 68 |
| 3.1.2. BET analizi .....   | 69 |
| 3.1.3. XRD analizi .....   | 72 |
| 3.1.4. FTIR analizi .....  | 73 |
| 3.1.5. SEM-EDS analizi .....   | 74 |
| 3.2. PVA/MWCNT Nanokompozit Hidrojel Filmlerin Dondurma/Çözdürme (F/T) Tekniği ile Hazırlanmasında Biyoyumlu Dağıtıcıların Değerlendirilmesi ..... | 76 |
| 3.2.1. Şişme çalışmaları .....   | 77 |
| 3.2.2. Su tutma kapasiteleri .....   | 78 |

|  |            |
|--|------------|
| 3.2.3. Kalınlık ölçümü .....   | 79         |
| 3.2.4. UV-Vis spektroskopisi .....   | 79         |
| 3.3. Karbon Katkılı PVA Kompozit Hidrojellerin Sentezlenmesi .....               | 83         |
| 3.3.1. Şişme deneyleri .....   | 85         |
| 3.3.2. İlaç salımı ve kinetik çalışmalar .....                                   | 90         |
| 3.3.3. İlaç yüklü karbon katkılı PVA nanokompozit hidrojellerin karakterizasyonu | 101        |
| <b>SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....</b>  | <b>105</b> |
| <b>KAYNAKÇA .....</b>  | <b>109</b> |



## TABLULAR DİZİNİ

| <b>Tablo</b>   | <b>Sayfa</b> |
|--|--------------|
| <b>Tablo 1.1.</b> Hidrojellerin doku mühendisliği için matris olarak kullanılmalarıyla ilgili önemli fizikokimyasal parametreleri ve özellikleri. .... | <b>10</b>    |
| <b>Tablo 1.2.</b> Hidrojellerin doku mühendisliği matrisleri olarak avantaj ve dezavantajları. ....  | <b>11</b>    |
| <b>Tablo 1.3.</b> Hidrojel matrislerini sentezlemek için kullanılan hidrofilik polimerler. ....  | <b>14</b>    |
| <b>Tablo 1.4.</b> Fiziksel ve kimyasal hidrojelleri sentezleme yöntemleri. ....  | <b>15</b>    |
| <b>Tablo 2.1.</b> TAC ve MWCNT'nin termal stres yöntemi ile modifikasyonun verimliliği. ....   | <b>63</b>    |
| <b>Tablo 3.1.</b> Çeşitli tekniklerle işlevselleştirilmiş örneklerin % üretim verimleri. ....  | <b>69</b>    |
| <b>Tablo 3.2.</b> Çeşitli tekniklerle işlevselleştirilmiş örneklerin yapısal özellikleri. ....   | <b>70</b>    |
| <b>Tablo 3.3.</b> EDS analiz sonuçları. ....   | <b>76</b>    |
| <b>Tablo 3.4.</b> PVA-MWCNT nanokompozit hidrojel filmlerin içerikleri. ....   | <b>77</b>    |
| <b>Tablo 3.5.</b> PVA-MWCNT nanokompozit hidrojel filmlerin şişme dereceleri. ....   | <b>78</b>    |
| <b>Tablo 3.6.</b> PVA-MWCNT nanokompozit hidrojel filmlerin su tutma kapasiteleri. ....  | <b>79</b>    |
| <b>Tablo 3.7.</b> PVA-MWCNT nanokompozit hidrojel filmlerin ortalama film kalınlıkları. ....   | <b>79</b>    |
| <b>Tablo 3.8.</b> PVA-MWCNT nanokompozit hidrojel filmlerin doğrudan ve dolaylı enerji bant aralıkları. ....   | <b>83</b>    |
| <b>Tablo 3.9.</b> Karbon katkılı PVA kompozit hidrojel filmlerin içerikleri. ....  | <b>84</b>    |
| <b>Tablo 3.10.</b> Karbon katkılı PVA kompozit hidrojel filmlerin farklı sıcaklık ve pH ortamlarında en yüksek şişme dereceleri. ....                  | <b>89</b>    |
| <b>Tablo 3.11.</b> PVA/TAC_25 ve PVA/Mod.TAC_25 kompozit hidrojel filmleri için ilaç salım parametreleri. ....   | <b>100</b>   |
| <b>Tablo 3.12.</b> PVA/MWCNT_50 ve PVA/Mod.MWCNT_50 nanokompozit hidrojel filmleri için ilaç salım parametreleri. ....                                 | <b>100</b>   |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

| Şekil  | Sayfa |
|--|-------|
| Şekil 1.1. Hidrojelin yapısı.....  | 3     |
| Şekil 1.2. Hidrojellerin farklı kullanım alanları.....   | 8     |
| Şekil 1.3. Hastalıklı doku ve organları tedavi etmek için farklı terapötik yöntemlerin, bu çeşit doku veya organların onarımı, yenilenmesi veya değiştirilmesi için doku mühendisliğine evriminin şematik gösterimi..... | 9     |
| Şekil 1.4. Hidrojel sentezi şematik gösterimi.....   | 13    |
| Şekil 1.5. İki tip iyonik hidrojel oluşturma yöntemlerinin şeması.....   | 16    |
| Şekil 1.6. Hidrofobik polimerlerin kimyasal modifikasyonu ile hidrojel oluşturma yöntemlerinin şeması.....   | 16    |
| Şekil 1.7. Çeşitli polimerizasyonlar ve suda çözünür polimerlerin çapraz bağlanması dahil olmak üzere serbest radikal reaksiyonlarla çapraz bağlı hidrojellerin oluşumuna yönelik yöntemlerin şeması.....                | 17    |
| Şekil 1.8. Çok işlevli reaktanların yoğunlaşma reaksiyonları ile çapraz bağlı hidrojellerin oluşturulmasına yönelik yöntemlerin şeması.....  | 17    |
| Şekil 1.9. Hidrojelin şişme davranışı.....   | 21    |
| Şekil 1.10. SWCNT ve MWCNT'nin moleküler yapıları.....   | 26    |
| Şekil 1.11. Elektro-tepki veren jelatin hibrit mikrojellerin sentezi.....  | 39    |
| Şekil 1.12. Gentamisin sülfat ile CNT'lerin etkileşimleri.....   | 41    |
| Şekil 1.13. CNT'lerin amiloid fibriller tarafından işlevselleştirilmesinin şematik gösterimleri.....   | 42    |
| Şekil 1.14. PVA sentez reaksiyonu.....   | 45    |
| Şekil 1.15. İlaç Salım Mekanizmaları.....  | 49    |
| Şekil 1.16. İlaç taşıma sistemlerinde hidrojeller.....   | 51    |
| Şekil 1.17. Difüzyon kontrollü sistemlerin şematik gösterimi.....  | 52    |
| Şekil 1.18. Matriks sistemlerin şematik gösterimi.....   | 53    |
| Şekil 1.19. Biyobozunabilir sistemlerin şematik gösterimi.....   | 53    |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Şekil 1.20.</b> Zincire takılı sistemlerin şematik gösterimi.....   | <b>54</b> |
| <b>Şekil 1.21.</b> Şişme kontrollü sistemlerin şematik gösterimi. ....   | <b>55</b> |
| <b>Şekil 1.22.</b> Osmotik kontrollü sistemin şematik gösterimi.....   | <b>56</b> |
| <b>Şekil 1.23.</b> Hidrojellerin hazırlanması ve etkin madde yüklenmesi.....   | <b>57</b> |
| <b>Şekil 2.1.</b> Termal stresle karbon bazlı malzemelerin modifikasyonunun şematik gösterimi. <b>62</b>   |           |
| <b>Şekil 2.2.</b> PVA/MWCNT nanokompozit hidrojel filmlerin dondurma/çözdürme tekniği ile hazırlanmasının şematik gösterimi.....                 | <b>64</b> |
| <b>Şekil 3.1.</b> TAC ve Mod.TAC'ın XRD difraktogramları.....  | <b>73</b> |
| <b>Şekil 3.2.</b> MWCNT ve Mod.MWCNT'ın XRD difraktogramları .....   | <b>73</b> |
| <b>Şekil 3.3.</b> TAC ve Mod.TAC'ın FTIR spektrumları.....   | <b>74</b> |
| <b>Şekil 3.4.</b> TAC, Mod.TAC, MWCNT ve Mod.MWCNT'nin SEM görüntüleri.....  | <b>75</b> |
| <b>Şekil 3.5.</b> PVA/MWCNT nanokompozit hidrojel filmlerin UV-Vis absorpsiyon spektrumu.....  | <b>81</b> |
| <b>Şekil 3.6.</b> PVA-MWCNT nanokompozit hidrojel filmlerin doğrudan enerji bant aralıkları. ....  | <b>82</b> |
| <b>Şekil 3.7.</b> PVA-MWCNT nanokompozit hidrojel filmlerin dolaylı enerji bant aralıkları. ....   | <b>82</b> |
| <b>Şekil 3.8.</b> Karbon katkılı PVA kompozit hidrojel filmlerin pH 5,5 ortamında oda sıcaklığı ve 37 °C sıcaklıkta şişme dereceleri. ....       | <b>86</b> |
| <b>Şekil 3.9.</b> Karbon katkılı PVA kompozit hidrojel filmlerin pH 7,4 ortamında oda sıcaklığı ve 37°C sıcaklıkta şişme dereceleri.....         | <b>87</b> |
| <b>Şekil 3.10.</b> Karbon katkılı PVA kompozit hidrojel filmlerin ultra saf su ortamında oda sıcaklığı ve 37°C sıcaklıkta şişme dereceleri. .... | <b>88</b> |
| <b>Şekil 3.11.</b> PVA, PVA/TAC_25 ve PVA/Mod.TAC_25 kompozit hidrojel filmlerin pH 7,4'te ilaç salım profilleri .....                           | <b>91</b> |
| <b>Şekil 3.12.</b> Çeşitli kinetik modeller kullanılarak PVA hidrojel filmde pH 7,4'te ilaç salım kinetiği .....                                 | <b>91</b> |
| <b>Şekil 3.13.</b> Çeşitli kinetik modeller kullanılarak PVA/TAC_25 kompozit hidrojel filmde pH 7,4'te ilaç salım kinetiği.....                  | <b>92</b> |
| <b>Şekil 3.14.</b> Çeşitli kinetik modeller kullanılarak PVA/Mod.TAC_25 kompozit hidrojel filmde pH 7,4'te ilaç salım kinetiği.....              | <b>92</b> |
| <b>Şekil 3.15.</b> PVA, PVA/TAC_25 ve PVA/Mod.TAC_25 kompozit hidrojel filmlerin pH 5,5'te ilaç salım profilleri .....                           | <b>93</b> |

|  |            |
|--|------------|
| <b>Şekil 3.16.</b> Çeşitli kinetik modeller kullanılarak PVA hidrojel filmde pH 5,5'te ilaç salım kinetiği.....  | <b>94</b>  |
| <b>Şekil 3.17.</b> Çeşitli kinetik modeller kullanılarak PVA/TAC_25 kompozit hidrojel filmde pH 5,5'te ilaç salım kinetiği.....                        | <b>94</b>  |
| <b>Şekil 3.18.</b> Çeşitli kinetik modeller kullanılarak PVA/Mod.TAC_25 kompozit hidrojel filmde pH 5,5'te ilaç salım kinetiği.....                    | <b>95</b>  |
| <b>Şekil 3.19.</b> PVA, PVA/MWCNT_50 ve PVA/Mod.MWCNT_50 nanokompozit hidrojel filmlerin pH 7,4'te ilaç salım profilleri.....                          | <b>96</b>  |
| <b>Şekil 3.20.</b> Çeşitli kinetik modeller kullanılarak PVA/MWCNT_50 nanokompozit hidrojel filmde pH 7,4'te ilaç salım kinetiği .....                 | <b>96</b>  |
| <b>Şekil 3.21.</b> Çeşitli kinetik modeller kullanılarak PVA/Mod.MWCNT_50 nanokompozit hidrojel filmde pH 7,4'te ilaç salım kinetiği .....             | <b>97</b>  |
| <b>Şekil 3.22.</b> PVA/MWCNT_50 ve PVA/Mod.MWCNT_50 nanokompozit hidrojel filmlerin pH 5,5'te ilaç salım profilleri .....                              | <b>98</b>  |
| <b>Şekil 3.23.</b> Çeşitli kinetik modeller kullanılarak PVA/MWCNT_50 nanokompozit hidrojel filmde pH 5,5'te ilaç salım kinetiği .....                 | <b>98</b>  |
| <b>Şekil 3.24.</b> Çeşitli kinetik modeller kullanılarak PVA/Mod.MWCNT_50 nanokompozit hidrojel filmde pH 5,5'te ilaç salım kinetiği .....             | <b>99</b>  |
| <b>Şekil 3.25.</b> PVA, SA ve karbon katkılı PVA kompozit hidrojeller ile ilaç yüklü karbon katkılı PVA kompozit hidrojellerin FTIR spektrumları ..... | <b>101</b> |
| <b>Şekil 3.26.</b> PVA, SA ve karbon katkılı PVA kompozit hidrojeller ile ilaç yüklü karbon katkılı PVA kompozit hidrojellerin DSC termogramları.....  | <b>103</b> |

## RESİMLER DİZİNİ

| Resim   | Sayfa |
|---|-------|
| <b>Resim 3.1.</b> PVA-MWCNT nanokompozit hidrojel filmlerin optik resimleri. ....                     | 77    |
| <b>Resim 3.2.</b> PVA, PVA/MWCNT, PVA Mod.MWCNT nanokompozit hidrojel filmlerin optik resimleri. .... | 83    |
| <b>Resim 3.3.</b> PVA, PVA/TAC, PVA Mod.TAC kompozit hidrojel filmlerin optik resimleri. ....         | 84    |



## SİMGELER VE KISALTMALAR

| <b>Simgeler</b> | <b>Açıklama</b>  |
|-----------------|--|
| $d$             | Yoğunluk   |
| $k_0$           | Sıfırıncı derece hız sabiti                              |
| $k_1$           | Birinci derece hız sabiti                                |
| $k_H$           | Higuchi hız sabiti                                       |
| $k_{KP}$        | Korsmeyer–Peppas hız sabiti                              |
| K               | Kelvin   |
| kV              | Kilovolt   |
| mmol            | Milimol  |
| $n$             | İlaç salınım mekanizmasının difüzyon üssü                |
| N               | Normalite  |
| $q_0$           | Yüklenmiş olan ilacın başlangıç miktarı                  |
| $q_t$           | Yüklenmiş olan ilacın t zamanında salınmış miktarı       |
| $q_\infty$      | Yüklenmiş olan ilacın salımında dengelenmiş ilaç miktarı |
| rpm             | Dakikadaki devir   |
| t               | Salım zamanı   |
| %T              | Yüzde geçirgenlik  |
| $\lambda_{max}$ | Maksimum dalga boyu                                      |

### **Kisaltmalar**

### **Açıklama**

|      |                                       |
|------|---------------------------------------|
| AAm  | Akrilamid                             |
| AIBN | Azobisizobutironitril                 |
| ATRP | Atom Transfer Radikal Polimerizasyonu |

|           |   |
|-----------|---|
| CBB       | Coomassie Parlak Mavi                         |
| CD        | Siklodekstrin                                 |
| CMG       | Karboksümetil Guar Zamkı                      |
| CNF       | Karbon Nanolifler                             |
| CNT       | Karbon Nanotüp                                |
| DMSO      | Dimetil Sülfoksit                             |
| DSC       | Diferansiyel Taramalı Kalorimetre             |
| EG        | Etilen Glikol                                 |
| EGDMA     | Etilen Glikol Dimetakrilat                    |
| F         | Frekans                                       |
| FDA       | Gıda İlaç İdaresi                             |
| F/T       | Dondurma/Çözdürme Tekniği                     |
| FTIR      | Fouirer Dönüşümlü Kızılötesi Spektrofotometre |
| HEMA      | Hidroksietil Metakrilat                       |
| IPN       | Birbirine Nüfuz Eden Ağ                       |
| LCST      | Düşük Kritik Çözelti Sıcaklığı                |
| MWCNT     | Çok Duvarlı Karbon Nanotüp                    |
| NMR       | Nükleer Manyetik Rezonans                     |
| PAAc      | Poli(akrilik asit)                            |
| PAAm      | Poliakrilamid                                 |
| PAN       | Poliakrilonitril                              |
| PBO       | Poli(bütlen oksit)                            |
| PBS       | Fosfat Tamponlu Salın                         |
| PCL       | Polikaprolakton                               |
| PEDOT-PSS | Poli(Stirensülfonat)                          |
| PEG       | Polietilenglikol                              |
| PEGDA     | Poli(Etilen Glikol) Diakrilat                 |

|               |  |
|---------------|--|
| PEO           | Poli(etilen oksit)                             |
| PETA          | Polietilen Teraftalat                          |
| PF            | Propilen Fumarat                               |
| PHB           | Poli(hidroksi bütirat)                         |
| PHEMA         | Poli(hidroksietil metakrilat)                  |
| PLGA          | Poli(laktiko-glikolik asit)                    |
| PMA           | Poli(metakrilik asit)                          |
| PMMA          | Poli(metil metakrilat)                         |
| PNIPAAm       | Poli(N-izopropil akrilamid akrilik asit)       |
| PNIPAM        | Poli(N-izopropilakrilamid)                     |
| PNVP          | Poli(N-vinil piroolidon)                       |
| PPO           | Poli(propilen oksit)                           |
| PPY           | Polipirol                                      |
| PVA           | Polivinil Alkol                                |
| PVAc          | Poli(vinil asetat)                             |
| PVP           | Polivinilprolidon                              |
| RAFT          | Tersinir Ekleme Parçalanma Zincir Transferi    |
| Rct           | Elektron Transfer Direnci                      |
| SA-NIPAAm-Aam | Sodyum Akrilat-N-izopropil Akrilamid-Akrilamid |
| SDS           | Sodyum Dodesil Sülfat                          |
| SEM           | Taramalı Elektron Mikroskobu                   |
| SWCNT         | Tek duvarlı Karbon Nanotüpler                  |
| TAC           | Ticari Aktif Karbon                            |
| XRD           | X Işını Difraksiyonu                           |

## GİRİŞ

Hidrojeller, bir veya daha fazla monomerin basit reaksiyonu veya güçlü Van der Waals etkileşimleri ve zincirler arası hidrojen bağının kombinasyonu ile oluşturulan üç boyutlu, çapraz bağlı, suyla şişen yapılardır. Polimer omurgası ve su olmak üzere iki kısımdan oluşan hidrojeller için, monomerler arasındaki mesafe arttıkça hidrojin su içeriği artar. Hidrojeller, birçok fiziksel özellik açısından canlı dokulara çok benzer. Bu özellikler, büyük ölçüde su içermeleri, yumuşaklık ve esneklik gibi özelliklere sahip olmalarıdır. Bu nedenle, hidrojeller son 30 yılda biyomedikal uygulamalarda büyük ilgi görmüştür.

Yeni biyolojik etkileri olan ilaçların sentezi veya keşfi uzun yıllardır ilaçla ilgili araştırmaların odak noktası olmuştur. Bu araştırma alanı önemini korusa da, bu ilaçların uygulanmasına giderek daha fazla dikkat edilmektedir. İlaç salımını kontrol etmek için bir araç olarak polimerleri kullanan dağıtım sistemlerindeki teknoloji dalı, "Kontrollü Salım Teknolojisi" olarak adlandırılır. Bu salım teknolojisinde kullanılan "polimerik nanokompozitler", ikinci bir faz veya bir katkı maddesi/dolgu maddesi içeren doğal veya sentetik organik veya inorganik polimerik malzemelerde dağılmış nanokompozitleri ifade etmektedir.

Teknolojinin gelişmesi yüzey işlevselleşmelerine ve karmaşık yapılara sahip çok sayıda mühendislik malzemelerinin gelişimine katkı sağlamıştır. Karbon (nanotüp, aktif karbon vb.) endüstriyel üretimde olduğu kadar biyolojik ve bilimsel tıbbi araştırmalarda da yoğun ilgi görmektedir. Literatürde ilaç salım uygulamaları için çeşitli polivinil alkol (PVA) bazlı hidrojeller hazırlanmıştır. Biyolojik sistemlerde, özellikle karbon nanotüplerin (CNT'lerin) kullanımına odaklanan birçok araştırma çalışması da bulunmaktadır. Ancak, termal stres yöntemiyle modifiye edilmiş çok duvarlı CNT'ler ve ticari aktif karbon kullanılarak hazırlanan karbon katkılı PVA hidrojelleri üzerinde henüz çalışılmamıştır.

Bu tez çalışmasının amacı termal stres yöntemiyle modifiye edilerek gözenek hacmi ve yüzey alanı gibi çeşitli fiziksel özellikleri iyileştirilen, çok duvarlı karbon nanotüp (MWCNT) ve ticari aktif karbon (TAC) gibi çeşitli karbon katkılı PVA hidrojel kompozitlerinin hazırlanmasıdır. Hazırlanan karbon katkılı PVA hidrojel kompozitlerinin, yapılarındaki karbon malzeme sayesinde hidrolitik bozunma ve şişme gibi fiziksel özelliklerinin iyileşmesi ve kontrollü ilaç salım uygulamasında alternatif malzeme olarak yer alabilmesi düşünülmektedir. Bu nedenle, çalışma kapsamında hazırlanan karbon katkılı PVA hidrojel kompozitlerinin kontrollü ilaç salım uygulamalarında kullanılabilirliğinin araştırılması hedeflenmektedir.

## 1. BÖLÜM

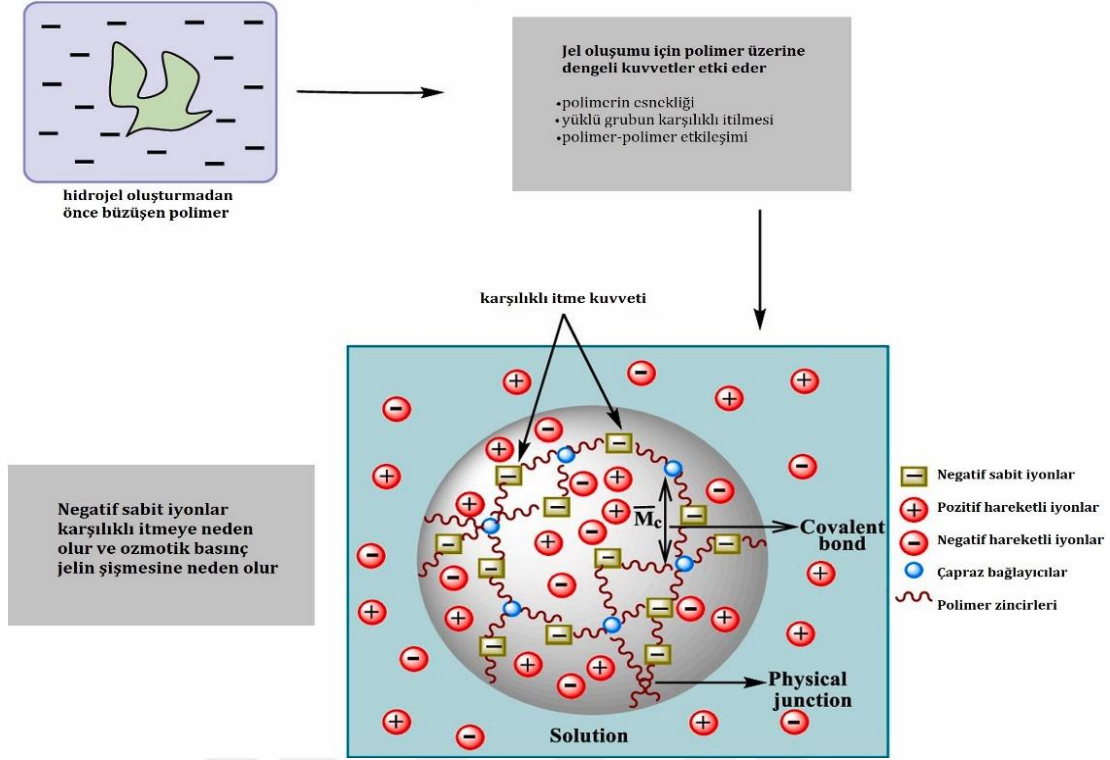
### KURAMSAL TEMELLER VE LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

#### 1.1. Hidrojeller

Hidrojeller, suyla etkileştiklerinde ana zincirler arasındaki çapraz bağlar nedeniyle çözünmeyen ancak çok miktarda su veya biyolojik sıvıyı tutarak şişebilen, üç boyutlu yapıdaki ağ polimerlerdir. Bu çapraz bağlar, hidrojen bağı, kovalent bağ veya Van der Waals etkileşimleri şeklinde olabilir. Doğal ve yapay polimerler veya bu polimerlerin karışımlarından oluşurlar. Hidrojelin yapısı Şekil 1.1'de verilmektedir. Hidrojellerin yapılarına çözücü alma miktarı kendi ağırlıklarının yaklaşık %20'si kadardır. Bu miktar ağırlıklarının 1000 katına kadar çıkabilir. Bu yeteneklerine ek olarak yumuşak yapıları ve hafif işleme şartları sayesinde yüksek oranda biyoyumluluk sergilerler. Böylece biyomedikal alanda fazlaca ideal bir malzeme olarak görülürler (Ullah ve ark., 2015).

Hidrojeller, sentetik veya doğal kökenlerine ve çapraz bağlama yapıları gibi farklı parametrelere dayanarak sınıflandırılabilir. Genel olarak tüm polimerik jeller ya sentetik PEG (Kost, 2012), PVA (Zhang, 2012), PAAc, PAAm (Zhu, 2012) ve PMMA (Samanta ve ark., 2012) veya doğal alginik asit (Li ve ark., 2012), pektin (Della Rocca ve ark., 2012), kitin ve kitosan (Bobokalonov ve ark., 2012), dekstran (Bernkop-Schnürch ve ark., 2012), agaroz (Zhang ve ark., 2012) ve farklı türevleri gibi polimerik gruplar içermektedir. Bu gruplar arasındaki çapraz bağlanma özelliklerine göre hidrojeller iki ana sınıfa ayrılabilir: çapraz bağlanma reaksiyonu sırasında polimerik zincirler arasında kovalent bağların oluştuğu kalıcı hidrojeller ve çapraz bağlanmanın neden olduğu fiziksel hidrojeller (polimerik zincirler arasında hidrojen bağı, iyonik etkileşim, Van der Waals etkileşimleri ve moleküler dolaşma gibi fiziksel etkileşimlerin oluşumu). Jelatin ve agar-agar hidrojeller ikinci kategoriye ait materyallere örnek olarak verilirken, akrilik monomer bazlı hidrojeller birinci sınıfa dahil edilebilir (Hoffman ve ark., 2002).

Bu polimerik ağlardan bazıları, dış uyaranlara yanıt olarak faz geçişi ve denge durumlarında değişiklikler sergileyebilir ve "uyaranlara duyarlı" veya "akıllı" hidrojeller olarak bilinir (Kim ve ark., 1999). Bu tür malzemeler, çevresel faktörlere, fiziksel, kimyasal ve biyokimyasal uyaranlara tepki verebilme yetenekleri nedeniyle hedeflenen ilaç salımında kullanılmaktadır. Fiziksel uyaranlar arasında sıcaklık, basınç, ışık, elektrik, manyetik ve ses alanları yer alırken, kimyasal veya biyokimyasal uyaranlar pH, iyonik güç, iyonlar veya spesifik moleküler tanıma olaylarını içermektedir. (Li ve ark., 2004). Uyaranlara duyarlı hidrojeller arasında ısıya duyarlı, pH'a duyarlı ve elektroduyarlı (Meng ve ark., 2009) olanların yanı sıra ışığa, basınca, iyonik kuvvete ve toksisite için farklı moleküllere, örneğin enzimlere duyarlı olanlar da vardır (Yun ve ark., 2010).



Şekil 1.1. Hidrojelin yapısı (Lim ve ark., 1980)

Hidrojellerin dış uyaranlara tepki verebilme yeteneğini geliştirmek için çeşitli stratejiler benimsenmiştir. Bu stratejiler arasında, pH'a duyarlı malzemeler için uygun tamponlu salinlerin (fosfat veya potasyum) kullanımı, sıcaklık artışının sıcak plaka veya kızılötesi ile sağlanması, termo-duyarlı bileşenlerde ışınlatma yöntemi ve elektro-tepki veren malzemeler için uygun inert elektrotlar tarafından voltaj uygulanması yer almaktadır. Wichterle ve Lim'in 1960 yılında çapraz bağlı HEMA hidrojelleri üzerindeki öncü çalışmasından bu yana ve hidrofilik karakterleri ve biyouyumlu olma potansiyelleri nedeniyle, hidrojeller biyomalzeme olarak bilim adamlarının yıllardır büyük ilgisini çekmiştir (Hoffman ve ark., 1972; Ratner ve ark., 1976; Peppas ve ark., 1987; Park ve ark., 1993; Harland ve ark., 1992; Ulbrich ve ark., 1995; Hoffman ve ark., 1997; Harris ve ark., 1997). Lim ve arkadaşlarının 1980'deki önemli ve etkili çalışması, kalsiyum aljinat mikrokapsüllerinin hücre enkapsülasyonu için başarılı bir şekilde kullanılabileceğini ortaya koymuştur (Lim ve ark., 1980). 1980'lerin sonlarında ise Yannas ve ekibi, doğal polimerler olan kolajen ve köpek balığı kıkırdağını yanık örtüleri olarak kullanılmak üzere hidrojelere dahil etmiştir (Yannas ve ark., 1989). Hem doğal hem de sentetik polimerlere dayanan hidrojeller, hücrelerin kapsülasyonu için ilgi çekici olmaya devam etmiştir (Gin ve ark., 1990; Matthew ve ark., 1993; Hsu ve ark., 2000; Sefton ve ark., 2000) ve son zamanlarda bu tür hidrojeller, çok çeşitli doku ve organların onarımı ve yenilenmesi için matrisler olarak yeni 'doku mühendisliği' alanı için özellikle çekici hale gelmiştir (Woerly ve ark., 1997; Hubbell ve ark., 1998; Dillon ve ark., 1998; Cao ve ark., 1998;

Borkenhagen ve ark., 1998; Kim ve ark., 1999; Elisseeff ve ark., 1999; Suggs ve ark., 1999; Cruise ve ark., 1999; Sechriest ve ark., 1999; Yamamoto ve ark., 1999; Stile ve ark., 1999; Chalain ve ark., 1999; Griffith ve ark., 2000; Hunter ve ark., 2000; Chenite ve ark., 2000; Atkinson ve ark., 2000; Kim ve ark., 2011; Clapper ve ark., 2000; Chow ve ark., 2000; Marler ve ark., 2000; Jeong ve ark., 2000; Ichi ve ark., 2000; Marcolongo ve ark., 2000; Lutolf ve ark., 2000; Ohya ve ark., 2000).

### **Hidrojellerin Avantajları:**

- Suda çözünen maddelere, vücut sıvılarına ve ilaçlara karşı geçirgenlik gösterirler.
- Yüksek su içeriği nedeniyle hidrojeller yumuşak bir dokuya sahiptir ve çevre dokularla sürtünmeleri azdır.
- Hidrojeller, mukoza yüzeyi ve dokularla düşük miktarda yapışma gösterirler.
- Yapılarında suyu tutabilme özellikleri nedeniyle vücut sıvılarının atılmasında kullanılabilirler.
- Biyolojik reaksiyonlarda inerttirler.
- Tıpta uygulamalar için hidrojellerin canlı dokularla benzerlikleri, birçok fırsat yaratmaktadır.

### **1.1.1. Hidrojellerin sınıflandırılması**

#### **1.1.1.1. Hazırlanma Yöntemine Göre**

a) Homopolimer hidrojeller: Tek çeşit hidrofilik monomerlerin çapraz bağlanmasıyla elde edilen hidrojellerdir (Çetin, 2012). Poli (2-hidroksi etil metakrilat) ve poli (gliseril metakrilatlar), bu tür hidrojellere örnek olarak verilebilir. Uygulama alanlarına örnek olarak, yumuşak kontakt lens yapımı ve kontrollü ilaç salım aparatları verilebilir (Güveli, 2011).

b) Kopolimer hidrojeller: İki monomerin çapraz bağlanmasıyla elde edilen hidrojellerdir. Ancak, hidrojel olarak kullanılacak monomerlerin en az bir tanesi hidrofilik yapıda olmalıdır (Çetin, 2012). Poli (2-hidroksi etil metakrilat-akrilik asit), poli (2-hidroksi etil metakrilat-metil metakrilat) en çok araştırılan kopolimerik hidrojellere örnek olarak verilebilir (Şimşek, 2016).

c) Çoklu: İki veya daha fazla monomerin reaksiyonu ile elde edilen hidrojellerdir (Çetin, 2012). Poli (NIPAAm-AA-HEMA), poli (SA-NIPAAm-Aam) hidrojelleri hem pH' a hem de sıcaklığa duyarlı olan hidrojeller örnek olarak verilebilir (Çöle, 2012).

d) IPN: Çapraz bağlı iki polimerik dizilimin fiziksel olarak birleşmesiyle elde edilen hidrojelldir. Yarı-IPN tipi hidrojellderde polimerlerden biri çapraz bağ içerirken diğeri içermez (Çetin, 2012). PVA, PEO, PMA, poli (N-izopropil akrilamid) gibi polimerlerden IPN ve yarı-IPN hidrojellderi elde edilebilmesi örnek olarak verilebilir (Yurdakul, 2016).

#### 1.1.1.2. İçerdikleri Yan Gruplara Göre

a) İyonik olmayan (nötral) hidrojellderi: Yapılarında yüklü gruplar bulundurmayan homopolimerik veya kopolimerik nötr hidrojellderi (Çetin, 2012).

b) İyonik hidrojellderi: Anyonik, katyonik ve amfolitik hidrojellderi olarak üçe ayrılırlar. Bu hidrojellderi monomer yüklerinin pozitif ya da negatif olmasına göre katyonik ve anyonik hidrojellderi olarak adlandırılırlar (Gupta ve ark., 2002). Pozitif ve negatif yüklerin her ikisinin de bir arada bulunduğu hidrojellderi poliamfolitik hidrojellderi olarak adlandırılmaktadır (Çöle, 2012).

#### 1.1.1.3. Fiziksel Yapısına Göre

- a) Amorf
- b) Yarı- kristal
- c) Hidrojene bağlı

#### 1.1.1.4. Çapraz Bağlanma Durumlarına Göre

- a) Fiziksel hidrojellderi
- b) Kimyasal hidrojellderi

Hidrojellderi, kuru ağırlıklarının %10-20'sinden (isteğe bağlı bir alt sınır) binlerce katına kadar su emebilen hidrofilik polimer ağlarıdır. Hidrojellderi, kimyasal olarak kararlı olabilir veya zamanla bozunabilir ve sonunda parçalanabilir ve çözülebilir olabilir. Moleküler karışıklıklar ve/veya iyonik, H-bağlama veya hidrofobik kuvvetler gibi ikincil kuvvetler tarafından bir arada tutulan hidrojel ağlarına "geri dönüşümlü" veya "fiziksel" jeller denir (Campoccia ve ark., 1998; Prestwich ve ark., 1998). Fiziksel hidrojellderi moleküler karışıklıklar kümelere veya hidrofobik veya iyonik olarak ilişkili alanlar gibi homojen olmayan yapılar içerebilir. Fiziksel hidrojellderi, serbest zincir uçları veya zincir halkaları geçici ağ kusurlarını temsil edebilir. Bu tür yapılar, hidrojellderi fiziksel özelliklerini etkileyebilir ve hidrojel ağının homojen olmayan bir yapıya sahip olmasına neden olabilir.

İyonotropik hidrojel, bir polielektrolitin zıt yükün çok değerlikli iyonu ile birleşmesi sonucunda oluşan fiziksel hidrojeldir. Kalsiyum aljinat gibi bazı polielektrolitler, iyonotropik hidrojel oluşturabilir. Aynı zamanda, zıt yüklü polielektrolitlerin karıştırılması, konsantrasyonlarına, iyonik kuvvetlerine ve çözeltinin pH'ına bağlı olarak jelleşebilir veya çökebilir. Bu tür iyonik çapraz bağlı sistemlerin sonucunda oluşan ürünler, kompleks koaservatlar, poli-iyon kompleksleri veya polielektrolit kompleksleri olarak da adlandırılır. Bu kompleksler, hidrojel oluşumunu sağlar ve hidrojin fiziksel özelliklerini belirler. Örneğin, Lim ve Sun'ın kalsiyum aljinat kapsülleri (Lim ve ark., 1980), kapsülü stabilize etmek için kompleks bir aljinat-poli (L-lisin)(PLL) koaservatı ile kaplanmıştır. Kompleks koaservatlar ve poli-iyon kompleks hidrojel, doku mühendisliği alanında kullanılan matrisler olarak büyük ilgi görmektedir. Bazen, fiziksel jeller, polimerik şekerli Concanavalin A (Nakamae ve ark., 1994) veya polimerik biyotinli avidin (Morris ve ark., 1993) gibi biyospesifik tanımaldan oluşabilir. Fiziksel hidrojellerin çoğunda kullanılan etkileşimler genellikle tersine çevrilebilir etkileşimlerdir. Bu hidrojel, pH, iyonik kuvvet, stres uygulaması, sıcaklık veya protein üzerindeki polimerik ligandın afinite bölgesiyle rekabet eden spesifik çözücülerin eklenmesi gibi fiziksel koşullardaki değişikliklere bağlı olarak bozunabilir.

Hidrojel, kovalent olarak çapraz bağlı ağlar oluşturduklarında "kalıcı" veya "kimyasal" jeller olarak adlandırılır. Wichterle ve Lim'in sentetik hidrojel (Wichterle ve ark., 1960), HEMA'nın çapraz bağlayıcı EGDMA ile kopolimerizasyonuna dayanıyordu. Kimyasal hidrojel, su içinde çözünen polimerlerin çapraz bağlanması veya hidrofobik polimerlerin hidrofilik polimerlere dönüştürülüp çapraz bağlanmasıyla oluşturulabilir. Bazı durumlarda, hidrofobik etkileşimlerle nitril gruplarından amid ve asit grupları oluşturmak için PAN hidrolizinde, nitril grupları yeterli konsantrasyon ve birleşme durumunda fiziksel bir hidrojel stabilize edebilir, böylece çapraz bağlama gerekli olmayabilir. Çapraz bağlı durumda, çapraz bağlı hidrojel, esas olarak çapraz bağlantı yoğunluğuna bağlı olan sulu çözeltilerde bir denge şişme seviyesine ulaşır.

Kimyasal hidrojel, fiziksel hidrojel gibi homojen olmayabilir. Genellikle, düşük su şişmesine sahip ve yüksek çapraz bağ yoğunluğuna sahip bölgeler olan "kümeler" içerirler. Bu bölgeler, yüksek şişme ve düşük çapraz bağ yoğunluğu bölgeleriyle dağılmıştır. Bu, çapraz bağlama maddelerinin hidrofobik agregasyonundan kaynaklanabilir ve yüksek çapraz bağ yoğunluğu kümelerinin oluşmasına yol açabilir (Drumheller ve ark., 1995). Bazı durumlarda, jel oluşumu sırasında çözücü bileşimine, sıcaklığa ve katı konsantrasyonuna bağlı olarak faz ayrımı meydana gelebilir ve suyla dolu "boşluklar" veya "makro gözenekler" oluşabilir. Kimyasal jellerde, serbest zincir uçları, jel ağının "kusurlarını" temsil eden ve ağın esnekliğine katkıda bulunmayan noktalardır. Diğer ağ kusurları ise, kalıcı ağ esnekliğine katkıda bulunmayan zincir 'döngüleri' ve karışıklıklardır.

Kimyasal ve fiziksel hidrojel için çeşitli makromoleküler yapılar mevcuttur. Bunlar arasında doğrusal homopolimerlerin, doğrusal kopolimerlerin, blok veya aşırı kopolimerlerinin çapraz

bağlı veya dolaşmış ağları bulunur. Ayrıca, poliyon-çok değerlikli iyon, poliyon-poliyon veya H-bağlı komplekslerin yanı sıra hidrofobik alanlar tarafından korunmuş hidrofilik ağlar da vardır. IPN'ler veya fiziksel karışımlar da hidrojel yapılarına örnek olarak verilebilir.

#### 1.1.1.5. Kaynağına Göre

- a) Doğal hidrojeller
- b) Sentetik hidrojeller
- c) Yarı sentetik hidrojeller

#### 1.1.1.6. Kimyasal Kararlılıklarına Göre

- a) Biyobozunabilen hidrojeller
- b) Biyobozunamayan hidrojeller

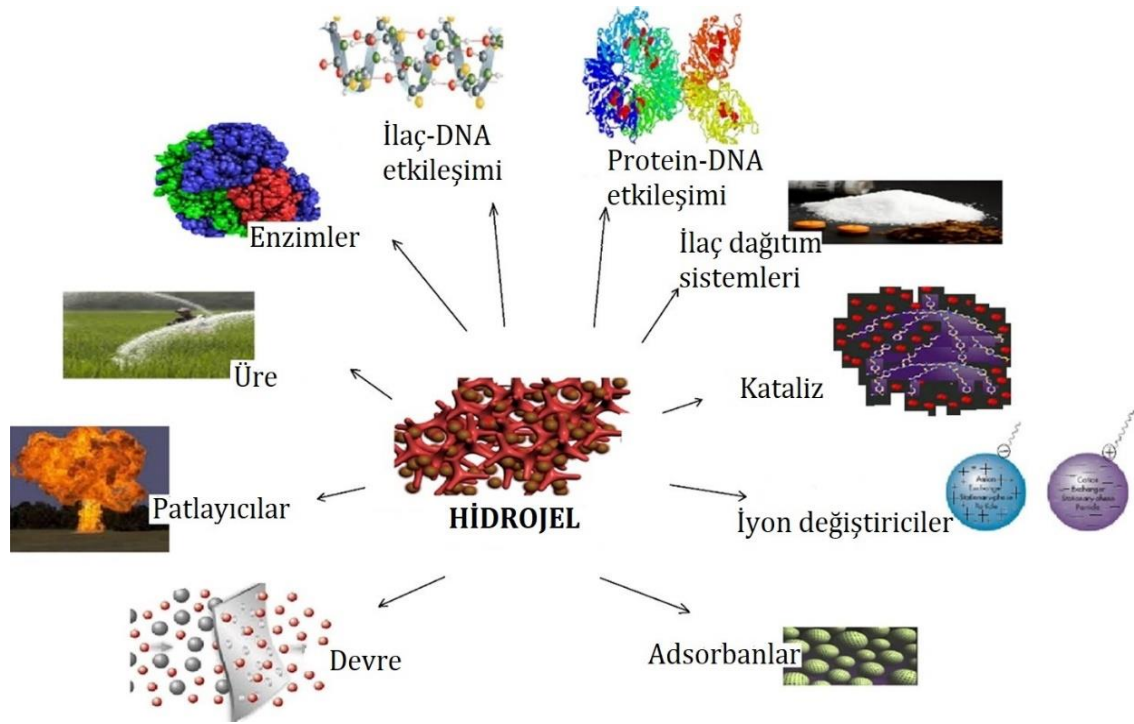
### 1.1.2. Hidrojellerin kullanım alanları

Hidrojeller, yüksek su tutma kapasiteleri ve yapılarına alabilecekleri büyük miktarda su veya biyolojik sıvılar sayesinde biyomedikal, farmasötik, teknoloji ve tarımsal alanlarda geniş bir kullanım alanına sahiptir.

Wichterle ve Lim, 1954 yılında ilk hidrojeli geliştirdiler. 1961 yılına gelindiğinde, Wichterle ilk yumuşak hidrojel kontakt lensleri geliştirdi ve bu olay hidrojin ilk başarılı klinik uygulaması olarak bilinir. Hidrojeller, ilaç salımı, kemik rejenerasyonu, yara iyileşmesi, cerrahi aletler, gen terapisi, aşilar, kanser tedavisi, sensörler ve emilebilir kemik plakları gibi birçok alanda başarılı biyomalzemeler olarak kullanılmaktadır (Keshewani ve ark., 2021). Hidrojeller ayrıca homojen materyal olarak kullanılarak kulak zarı tıkacı, sentetik kıkırdak ve yemek borusu yapımı gibi biyotıp alanlarında, biyomühendislik, eczacılık, veterinerlik, gıda endüstrisi ve kontrollü salım teknolojilerinde de yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

Yapılarındaki yüksek su tutma kapasitesi nedeniyle, hidrojeller adsorpsiyon için çok uygundur. Bu nedenle, hidrojeller su arıtma, ağır metal/boyar madde uzaklaştırma, sensör teknolojisi, tarımda gübre ve tarım ilaçlarının çevreye kontrollü salınımı, iyon değişim uygulamaları, kromatografik uygulamalar, çözücü ekstraksiyon işlemleri, petrol ve yağ içerikli endüstriyel atıklardan suyun uzaklaştırılması, boya ve ağır metal içerikli endüstriyel atık suların kontrolü, telekomünikasyonda korozyon önleme gibi alanlarda adsorban olarak yaygın olarak kullanılırlar. Yüksek çözücü geçirgenliği, biyoyumluluk, esneklik gibi özellikleri sayesinde hidrojeller, kontrollü ilaç salımı alanında da ideal materyallerdir. Hidrojeller başarılı

biyomalzemelerdir. Biyomalzeme olarak ilk uygulaması kontakt lensler olmuştur. Kontakt lenslerde hidrojellerin temel kullanım nedenleri arasında, iyi mekanik kararlılığa sahip olmaları, yüksek oksijen geçirgenliği göstermeleri ve uygun refraktif indekse sahip olmaları yer almaktadır. Hidrojellerin, dikiş işlemleri için kaplama uygulamaları, elektrot, elektroforez hücre ve yapay organ yapımı, kornea, doğuştan gelen kemik hastalıklarının tedavisi gibi kullanım alanları vardır. Hidrojellerin tüm bu alanlarda kullanımları gün geçtikçe artmaktadır (Şekil 1.2) (Brahma, 2016).



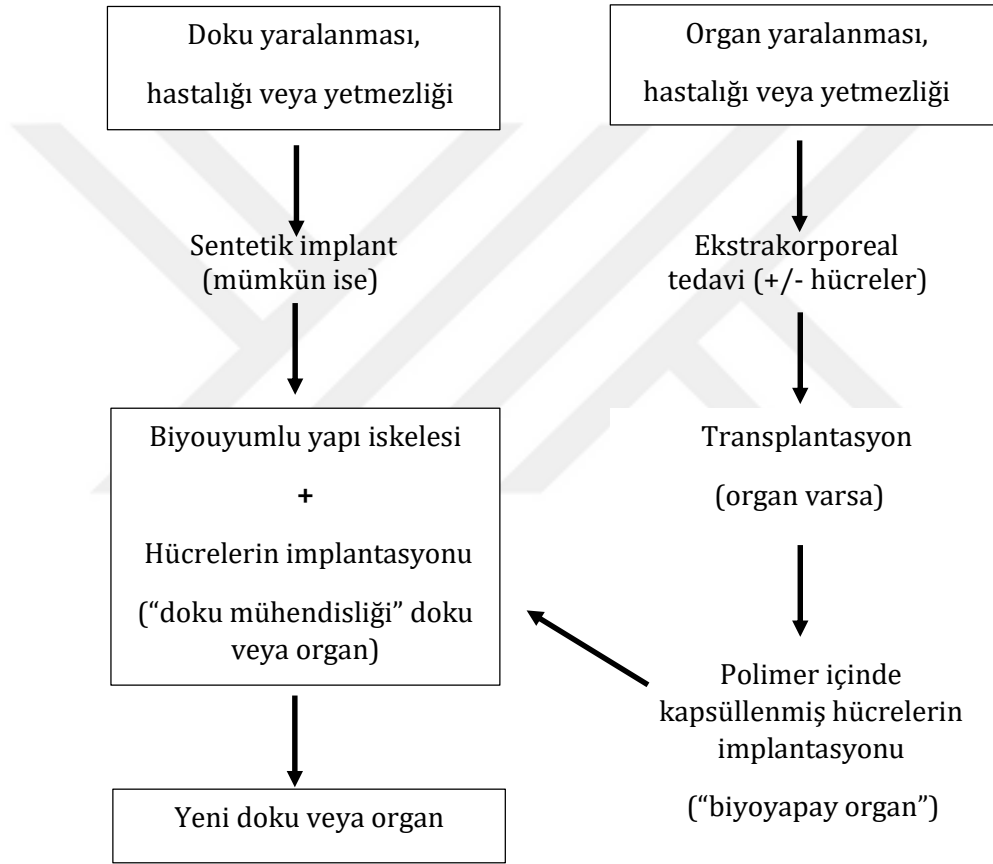
**Şekil 1.2.** Hidrojellerin farklı kullanım alanları

#### 1.1.2.1. Doku Mühendisliği Matrisleri Olarak Hidrojeller

Bazı dokuların veya organların kısmen veya tamamen hasar gördüğü durumlarda, tedavi için çeşitli seçenekler mevcuttur. Bu seçenekler arasında onarım işlemleri, sentetik veya doğal ikame malzemelerin kullanımı, rejenerasyon yöntemleri ve diğer tedavi yöntemleri bulunur. Bu tedavi seçenekleri, hasarlı doku veya organın türüne, derecesine ve hastanın durumuna bağlı olarak belirlenir. Amacı, fonksiyonun yeniden kazanılması, iyileşmenin teşvik edilmesi ve hastanın yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Şekil 1.3, doku mühendisliği alanına ulaşmak için temel bir kavram olan doku veya organ hasarının, hastalığının veya başarısızlığının nasıl geliştiğini göstermektedir. Tamamen doğal bir ikame ile hasarlı dokunun veya organın değiştirilmesi gerçekten zor bir görevdir. Bu nedenle, doku mühendisliği teknolojileri, hasarlı dokunun onarımı veya yenilenmesi için yeni bir umut kaynağı olmuştur. Doku mühendisliği

teknolojileri, hastanın kendi hücrelerinden veya doku ve organlardan elde edilen hücrelerden üretilen yapay dokuların üretilmesine ve hasarlı dokuların onarılmasına olanak tanır. Bu teknolojiler, hastalar için daha az riskli ve daha az invaziv bir tedavi seçeneği sunabilir ve organ nakli bekleyen hastalar için bir çözüm olabilir. Ancak, bu teknolojilerin geliştirilmesi ve uygulanması için daha fazla araştırma ve klinik çalışmalar gereklidir.

### DOKU MÜHENDİSLİĞİNİN EVRİMİ



**Şekil 1.3.** Hastalıklı doku ve organları tedavi etmek için farklı terapötik yöntemlerin, bu çeşit doku veya organların onarımı, yenilenmesi veya değiştirilmesi için doku mühendisliğine evriminin şematik gösterimi

**Tablo 1.1.** Hidrojellerin doku mühendisliği için matris olarak kullanılmalarıyla ilgili önemli fizikokimyasal parametreleri ve özellikleri

|  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>HG Tipi</b></li></ul>   |
| Fiziksel jel<br>Kimyasal jel   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Moleküler Yapıları</b></li></ul>  |
| Lineer polimerler<br>Blok kopolimerler<br>Graft kopolimerleri<br>IPN'ler<br>Çoklu karışımlar   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>HG'nin Bileşimi</b></li></ul>   |
| Doğal polimerler ve türevleri<br>Sentetik polimerler<br>Doğal ve sentetik polimerlerin birleşimleri  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>HG' nin Önemli Özellikleri</b></li></ul>  |
| Bozunabilir veya bozunamaz<br>Enjekte edilebilir veya prefabrik<br>Mekanik güç<br>Taşıma kolaylığı<br>Şekil ve yüzey/hacim oranı (levhalar, silindirler, küreler)<br>Kapalı ve açık gözenekler<br>Su içeriği ve karakter<br>Kimyasal modifikasyon (örneğin, bağlı hücre yapışma ligandlarına sahip olmak)<br>Eklenen biyoaktif bileşenler (hücreler, ilaçlar)<br>Sterilize edilebilirlik |

**Tablo 1.2.** Hidrojellerin doku mühendisliği matrisleri olarak avantaj ve dezavantajları

| <b>• Avantajları</b>  |
|---|
| Sulu ortam hücreleri ve kırılğan ilaçları koruyabilir (peptidler, proteinler, oligonükleotitler, DNA)           |
| Besinlerin hücrelere ve hücrelerden ürünlere iyi taşınması  |
| Hücre yapışma ligandları ile kolayca değiştirilebilir   |
| Vücut sıcaklığında jelleşen bir sıvı olarak in vivo enjekte edilebilir  |
| Genellikle biyouyumlu   |
| <b>• Dezavantajları</b>   |
| İşlemek zor olabilir  |
| Genellikle mekanik olarak zayıf   |
| İlaçları ve hücreleri yüklemek ve daha sonra prefabrike bir matris olarak in vitro çapraz bağlamak zor olabilir |
| Sterilize etmek zor olabilir  |

Hidrojeller, doku mühendisliği için matrisler olarak giderek daha fazla çalışılmıştır (Lee ve ark., 2001). Doku mühendisliği için tasarlanan hidrojeller, hücrelerin büyümesi ve proliferasyonu için uygun ortamı sağlamak amacıyla belirli fiziksel özelliklere sahip olmalıdır. Bu fiziksel özellikler arasında, porozite, gözenek boyutu ve hidrojelin çözünürlüğü veya bozulabilirliği gibi faktörler yer alır. İdeal olarak, hidrojeller hücrelerin üremesi için yeterli mekanik destek sağlayacak kadar sağlam olmalı, ancak aynı zamanda hücrelerin doğru şekilde yerleşmesi ve çoğalması için uygun gözeneklere sahip olmalıdır. Ayrıca, hidrojeller hücrelerin beslenmesi ve büyüme faktörleri gibi biyokimyasal faktörlerin serbest bırakılması için uygun özelliklere sahip olmalıdır. Tablo 1.1, bu uygulama için hidrojellerin önemli parametrelerini ve özelliklerini listeler. Tablo 1.2, hidrojellerin doku mühendisliği için matrisler olarak önemli avantaj ve dezavantajlarını tanımlamaktadır. Hidrojellerin yüksek hidrofilik özellikleri, hücrelerin yüzeyindeki reseptörlerle bağlanmalarını kolaylaştırır ve hücrelerin matris içindeki pozisyonlarını belirlemelerine yardımcı olur. Hidrojel matrislerine kovalent olarak bağlanan hücre yüzeyi reseptör ligandları, hücre tutunma, yayılma ve nüfuz etme yeteneklerini artırabilir. Ancak hidrojellerin doğal bir dezavantajı, mekanik dayanıklılıklarının düşük olmasıdır. Bu nedenle, daha hidrofobik materyaller, örneğin PLGA, doku mühendisliği matrisleri olarak da kullanılır ve hidrojellere kıyasla daha yüksek mekanik dayanıklılığa sahiptirler. Sterilizasyon sorunları da çok zordur. Doku mühendisliğinde hidrojel kullanımının

hem önemli avantajları hem de dezavantajları olduğu açıktır ve hidrojeller bu heyecan verici alanda pratik ve kullanışlı hale gelmeden önce bunların üstesinden gelinmesi gerekecektir.

### 1.1.3. Hidrojellerin hazırlanış yöntemleri

Hidrojellerin hazırlanması, genellikle fiziksel ve kimyasal çapraz bağlanma işlemleri kullanılarak gerçekleştirilir (Şekil 1.4).

#### 1.1.3.1. Kimyasal Çapraz Bağlanma ile Hidrojel Hazırlanması

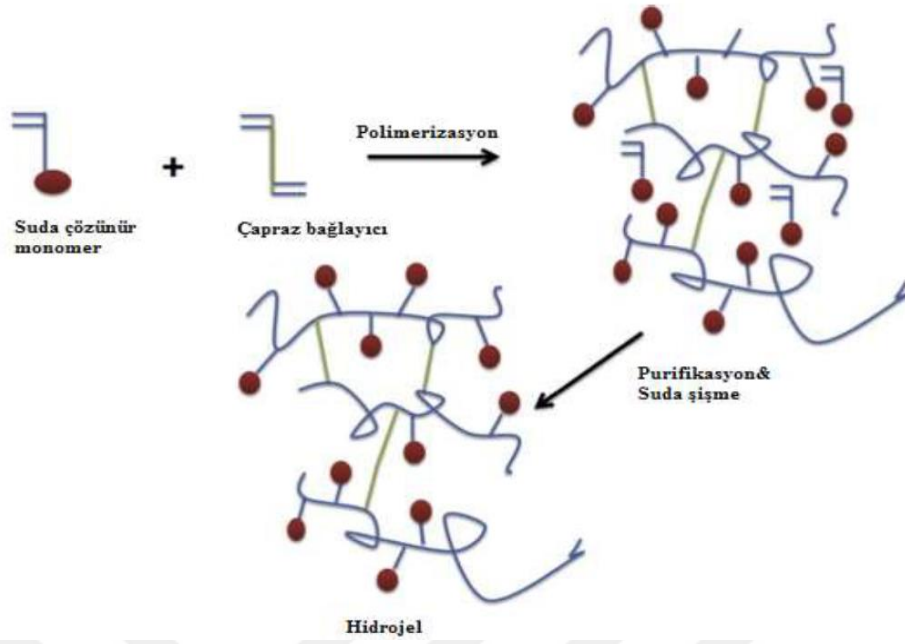
Bu işlem, polimer aşılmasını veya iki polimerik zincirin çapraz bağlama maddesi kullanılarak bağlanması esasına dayanır. Kimyasal olarak çapraz bağlı hidrojellerin hazırlanması için kimyasal aşılama ve yüksek ışınlar yardımıyla olmak üzere iki yöntem vardır.

a) Kimyasal Aşılama: Doğrusal veya dallanmış homopolimer ya da kopolimerin az miktarda çapraz bağlayıcı kullanarak gerçekleştirilen polimerizasyon olarak bilinir. Hidrojel aşılama işleminde makromoleküler omurgaların aktif hale getirilmesi için genellikle bir kimyasal ajan kullanılır. Bu ajan, sahip olduğu iki veya daha fazla fonksiyonel grupla, iki yüksek molekül ağırlıklı zinciri birbirine bağlama görevini üstlenir. Bu işlem toplamda 4 basamakta gerçekleşir;

- Başlama
- Zincir büyümesi ve çapraz bağlanma
- Birleşme veya disproporsiyonlanma
- Sonlanma

En çok kullanılan ajanlara glüteraldehit, formaldehit, maleik asit, etilen glikol dimetakrilat ve N,N-metilen bisakrilamid örnek olarak verilebilir. Bu yöntem ile hidrojel hazırlanmasında başlatıcı olarak anyonik ve radikalik başlatıcılar kullanılabilir. En yaygın kullanılan başlatıcılar; azobisisobutironitril (AIBN), amonyum persülfat, potasyum persülfat ile benzoil peroksit gibi peroksitlerdir (Çetin, 2012; Kesherwani ve ark., 2021).

b) Radyasyon Aşılama: Radyasyon aşılması,  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$  ışınları, elektronlar, protonlar ve nötronlar gibi hızlandırılmış tanecikler gibi daha yüksek enerjili radyasyonlarla hidrojellerin oluşumunu içerir. Üstünlükleri, polimerleşmenin katı, sıvı, gaz fazlarından istenilen fazlarda yapılabilmesi ve başka yöntemlerle polimerleştirilmesi zor olan monomerlerin kolayca polimerleştirilmesidir (Gökmen, 2016; Kesherwani ve ark., 2021).



**Şekil 1.4.** Hidrojel sentezi şematik gösterimi (Ulusoy ve ark., 2020)

Hidrojelleri imal etmek için geniş ve çeşitli polimer bileşimleri kullanılmıştır ve Tablo 1.3 bu çok çeşitli bileşimleri özetlemektedir. Hidrojeller genellikle doğal polimerlerden, sentetik polimerlerden veya bu iki sınıfın kombinasyonlarından oluşur. Bu bileşimler, hidrojellerin özelliklerini ve uygulama alanlarını belirleyen önemli faktörlerdir. Hidrojelleri sentezlemek için birçok farklı yol kullanılmıştır ve bunlar Tablo 1.4'te özetlenmiş ve Şekil 1.5, Şekil 1.6, Şekil 1.7 ve Şekil 1.8'de verilmiştir. Şekil 1.5, iki tip iyonik hidrojel oluşturma yöntemlerinin şemasıdır. Bir "iyonotropik" hidrojel örneği kalsiyum aljinattır ve bir poliyonik hidrojel örneği, bir aljinik asit ve polilisın kompleksidir. Şekil 1.6, hidrofobik polimerlerin kimyasal modifikasyonu ile hidrojel oluşturma yöntemlerinin şemasıdır. Bu tip hidrojellerin örnekleri arasında, PVAc'nin PVA'ya dönüştürülmesinde asetat gruplarının -OH gruplarına kısmi hidrolizi ve PAN'ın değişen konsantrasyonlarda akrilonitril, amid ve karboksil kolye içeren bir polimere kısmi hidrolizi yer alır. Her iki durumda da elde edilen jel daha sonra kovalent olarak çapraz bağlanabilir. Şekil 1.7, çeşitli polimerizasyonlar ve suda çözümlü polimerlerin çapraz bağlanması dahil olmak üzere serbest radikal reaksiyonlarla çapraz bağlı hidrojellerin oluşumuna yönelik yöntemlerin şemasıdır. Örnekler, çapraz bağlı PHEMA ve PEG hidrojellerini içerir. Şekil 1.8, çok işlevli reaktanların yoğunlaşma reaksiyonları ile çapraz bağlı hidrojellerin oluşturulmasına yönelik yöntemlerin şemasıdır. Reaktan gruplarının örnekleri arasında izosiyanatlar ve aminler veya alkollerin üre veya üretan bağları oluşturması, aminler veya tiyoller ve vinil gruplarının Michael ilaveleriyle aminler veya sülfürler oluşturması, aminlerin aktif esterler oluşturması yer alır. Amit oluşturmak için N-hidroksi süksinimit, ester oluşturmak için asitler veya asit klorürler ve alkoller, Schiff bazları oluşturmak için aldehitler ve aminler vb. kullanılır. Bu tür yoğunlaştırma ile hidrojel oluşturmak için kullanılan tipik doğal

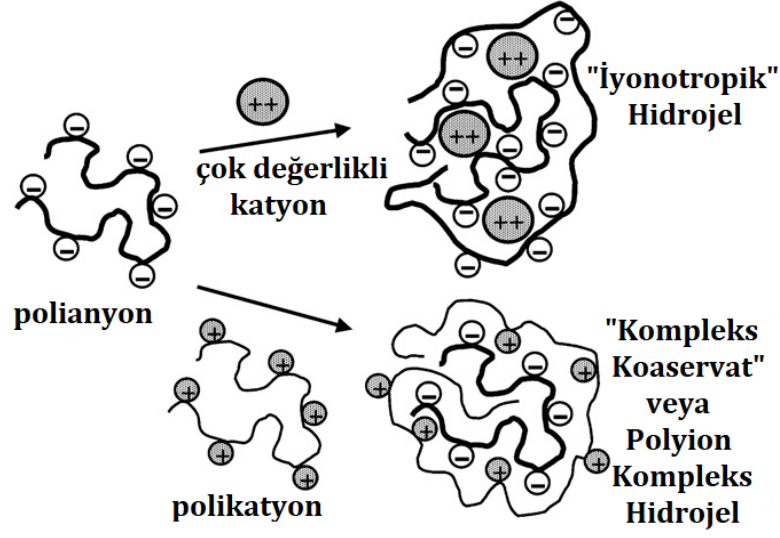
ve sentetik polimer örneklerinde reaksiyonlar birçok farklı tipte polisakkarit, kollajen, PAAc, PVA ve PEG içerir (Hoffman ve ark., 2002).

**Tablo 1.3.** Hidrojel matrislerini sentezlemek için kullanılan hidrofilik polimerler

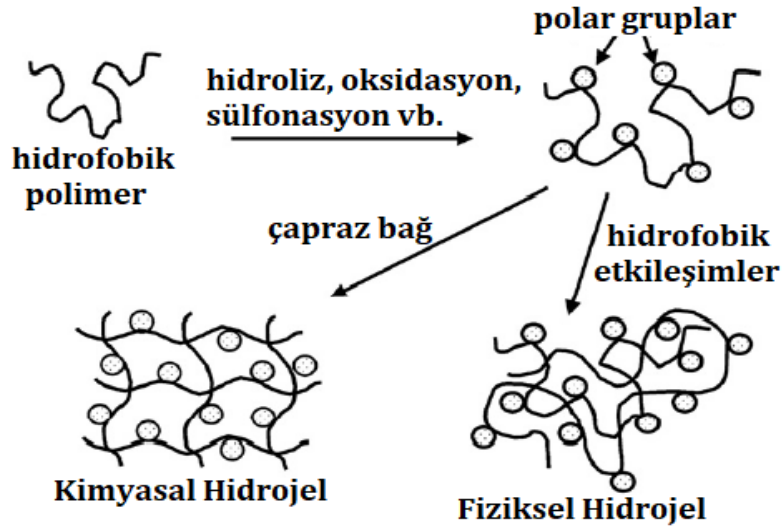
|  |
|--|
| <p>• <b>Doğal polimerler ve türevleri (<math>\pm</math>çapraz bağlayıcılar)</b></p>  |
| <p>Anyonik polimerler: HA, alginik asit, pektin, karagenan, kondroitin sülfat, dekstran sülfat</p> <p>Katyonik polimerler: kitosan, polilisin</p> <p>Amfipatik polimerler: kollajen (ve jelatin), karboksimetil kitin, fibrin</p> <p>Nötr polimerler: dekstran, agaroz, pullulan</p>   |
| <p>• <b>Sentetik polimerler (<math>\pm</math>çapraz bağlayıcılar)</b></p>  |
| <p>Poliesterler: PEG-PLA-PEG, PEG-PLGA-PEG, PEG-PCL-PEG, PLA-PEG-PLA, PHB, P(PF-co-EG)<math>\pm</math>akrilat uç grupları, P(PEG/PBO tereftalat)</p> <p>Diğer polimerler: PEG-bis-(PLA-akrilat), PEG<math>\pm</math>CD'ler, PEG-g-P(AAm-co-Vamine), PAAm, P(NIPAAm-ko-AAc), P(NIPAAm-co-EMA), PVAc/PVA, PNVP, P(MMA-co-HEMA), P(AN-co-allil sülfonat), P(biskarboksi-fenoksi-fosfazen), P(GEMA-sülfat)</p> |
| <p>• <b>Doğal ve sentetik polimerlerin birleşimleri</b></p>  |
| <p>P(PEG-ko-peptidler), aljinat-g-(PEO-PPO-PEO), P(PLGA-ko-serin), kollajen-akrilat, aljinat-akrilat, P(HPMA-g-peptid), P(HEMA/Matrigel®), HA-g-NIPAAm</p>   |

**Tablo 1.4.** Fiziksel ve kimyasal hidrojelere sentezleme yöntemleri

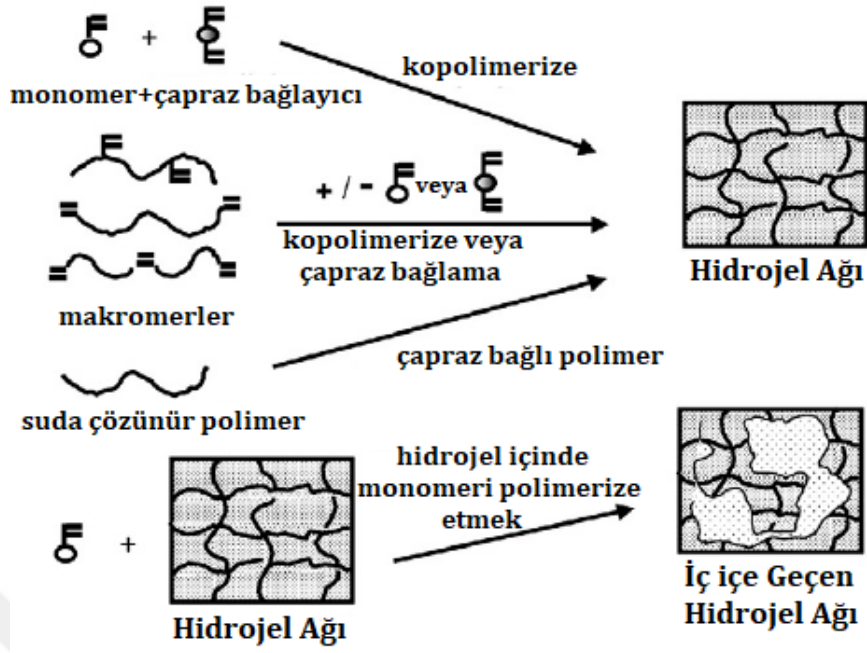
| <b>Fiziksel jeller</b>   |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Bir jel oluşturmak için bir polimer çözeltisini ısıtın (örn., H<sub>2</sub>O içinde PEO-PPO-PEO blok kopolimerleri).</li><li>✓ Jel oluşturmak için bir polimer çözeltisini soğutun (örn., H<sub>2</sub>O içinde agaroz veya jelatin).</li><li>✓ Polimer mikro kristalleri oluşturmak için donma-çözülme döngülerini kullanarak sulu çözeltide bir polimer 'çapraz bağlantı' (örn., sulu çözeltide donma-çözülme PVA) gerçekleştirin.</li><li>✓ Aynı sulu çözeltide iki farklı polimer (örn., PEO ve PAAc) arasında H-bağlı bir jel oluşturmak için daha düşük pH sağlayın.</li><li>✓ Kompleks bir koaservat jel (örn., sodyum aljinat + polilisin) oluşturmak için bir polianyon ve bir polikasyon çözeltilerini karıştırın.</li><li>✓ Çok değerlikli zıt yüklü iyon içeren bir polielektrolit solüsyonu jelleyin.</li></ul>   |
| <b>Kimyasal jeller</b>   |
| <p>Katı halde veya çözelti halinde çapraz bağlı polimerler:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Radyasyon (örn., H<sub>2</sub>O'da PEO'yu ısıtın).</li><li>✓ Kimyasal çapraz bağlayıcılar (örn., kollajeni glutaraldehit veya bir bis-epoksit ile muamele edin).</li><li>✓ Çok fonksiyonlu reaktif bileşikler (örn., PEG+diizosiyanat=PU hidrojel).</li><li>✓ Çözeltide bir monomer+çapraz bağlayıcıyı kopolimerize edin (örn., HEMA+EGDMA).</li><li>✓ Bir monomer+çok işlevli bir makromeri kopolimerize edin (örn., bis-metakrilat ile sonlandırılmış PLA-PEO PLA+ışığa duyarlılaştırıcı+görünür ışık radyasyonu).</li><li>✓ Bir IPN jeli (örn., AN+nişasta) oluşturmak için farklı bir katı polimer içinde bir monomeri polimerize edin.</li><li>✓ Hidrofobik bir polimeri kimyasal olarak bir hidrojele dönüştürün (örn., PVAc'yi PVA'ya veya PAN'ı PAN/PAAm/PAAc'ye kısmen hidrolize edin).</li></ul> |



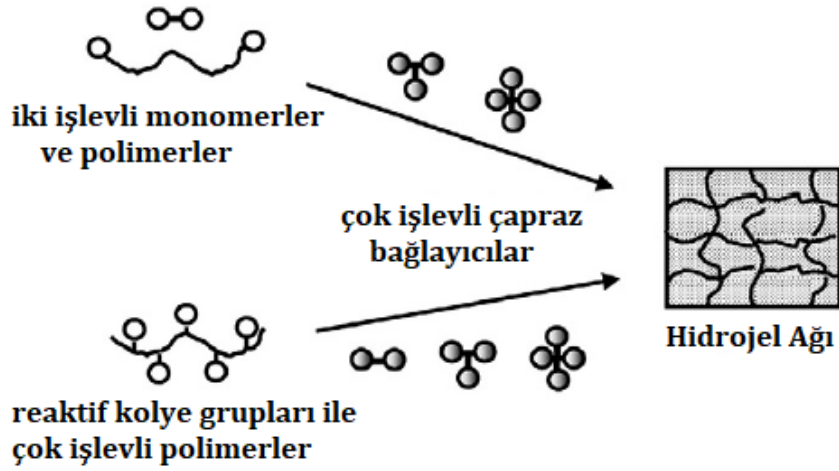
Şekil 1.5. İki tip iyonik hidrojel oluşturma yöntemlerinin şeması (Hoffman ve ark., 2002)



Şekil 1.6. Hidrofobik polimerlerin kimyasal modifikasyonu ile hidrojel oluşturma yöntemlerinin şeması (Hoffman ve ark., 2002)



**Şekil 1.7.** Çeşitli polimerizasyonlar ve suda çözünür polimerlerin çapraz bağlanması dahil olmak üzere serbest radikal reaksiyonlarla çapraz bağlı hidrojellerin oluşumuna yönelik yöntemlerin şeması (Hoffman ve ark., 2002)



**Şekil 1.8.** Çok işlevli reaktanların yoğunlaşma reaksiyonları ile çapraz bağlı hidrojellerin oluşturulmasına yönelik yöntemlerin şeması (Hoffman ve ark., 2002)

#### 1.1.4. Hidrojellerde su

Hidrojellerdeki suyun karakteri, hidrojinin içine ve dışına besin ve hücrel ürünlerin geçişini etkileyen önemli bir faktördür. Kuru bir hidrojel, su emmeye başladığında, su molekülleri hidrojel matrisine girecek ve hidrofilik grupları hidratlayarak hidrojel içinde "birincil bağlı su" oluşturacaktır. Hidrojeldeki polar gruplar suyla etkileşime girerek hidratlanırken, hidrofobik gruplar ise su molekülleriyle etkileşime girmedikleri için ortaya çıkacaktır. Bu hidratlanma ve hidrofobik etkileşimler, hidrojel ağının şişmesine ve su moleküllerinin hidrojel içinde yer almasına neden olur. Birincil bağlı su ve ikincil bağlı su terimleri, hidrojel içindeki su moleküllerinin farklı bağlanma düzeylerini ifade etmek için kullanılır. Birincil bağlı su, hidrojel matrisinin polar gruplarıyla doğrudan etkileşime giren su molekülleridir. İkincil bağlı su ise hidrojel içindeki hidrofobik gruplarla dolaylı olarak etkileşime giren su molekülleridir. Bu su molekülleri hidratlanmış hidrofobik grupların etrafında düzenlenir. Birincil ve ikincil bağlı su genellikle birleştirilir ve "toplam bağlı su" olarak adlandırılır. Toplam bağlı su, hidrojel içindeki suyun toplam miktarını temsil eder ve hidrojinin hidrasyon özelliklerini belirler. Hidrojel, polar ve hidrofobik bölgeleriyle su moleküllerinin etkileşime girmesi sonucunda suyu emer. Bu emme süreci, hidrojel ağının ozmotik itici gücü nedeniyle gerçekleşir. Hidrojinin içine giren su molekülleri, polar gruplarla hidratlanır ve hidrofobik gruplarla etkileşime girer. Hidrojinin emdiği su miktarı, ağın elastik geri çekme kuvveti tarafından dengelemeye çalışılır. Hidrojeldeki kovalent veya fiziksel çapraz bağlar, ağın elastik özelliklerini sağlar ve hidrojinin belirli bir denge şişme seviyesine ulaşmasını sağlar. Bu denge şişme seviyesi, hidrojinin su emme kapasitesini ve hidrasyon özelliklerini belirler. Bu denge durumu, hidrojinin yapısal özelliklerine, çapraz bağ yoğunluğuna, polimer zincirinin doğasına ve çevresel koşullara bağlı olarak değişebilir. Hidrojel, bu denge şişme seviyesinde stabil bir yapıya sahiptir ve elastik geri çekme kuvveti nedeniyle şeklini korur. İyonik, polar ve hidrofobik gruplarla bağlı olan su molekülleri hidrojinin doymuş hale gelmesine neden olur. Bu gruplarla bağlanan su, hidrojel matrisindeki boşlukları doldurarak hidrojinin şişmesine katkıda bulunur. Ancak, ağ zincirleri arasında ve/veya merkezindeki daha büyük gözenekler, makro gözenekler veya boşluklar varsa, bu ilave şişme suyu bu alanları doldurabilir. Bu ilave şişme suya genellikle "serbest su" veya "dökme su" denir. Bu su, hidrojel matrisinin içindeki boşlukları işgal eder ve hidrojinin genel hacmini artırır. Bu serbest su, hidrojinin elastik özelliklerini etkileyebilir ve hidrojinin mekanik davranışını belirleyebilir. Serbest su, hidrojinin gözenek yapısına ve yapısında bulunan çapraz bağların yoğunluğuna bağlı olarak değişebilir. Daha büyük gözeneklere veya boşluklara sahip hidrojeller daha fazla serbest suyu içerebilirken, daha sıkı bir ağ yapısına sahip hidrojeller daha az serbest suyu barındırabilir. Bu serbest su, hidrojinin hidrasyon özelliklerini, su taşıma kapasitesini ve diğer fiziksel özelliklerini etkileyebilir. Serbest suyun varlığı, hidrojel performansının ve uygulama alanlarının belirlenmesinde önemli bir faktördür. Hidrojellerde, ağ zincirleri veya çapraz bağlar bozunabilir veya parçalanabilirse, hidrojel ağının şiştiği durumlarda çözünme veya parçalanma meydana gelebilir. Bu, jel bileşimine ve kullanılan malzemelere bağlıdır. Özellikle doku mühendisliği alanında kullanılan hidrojellerde,

çapraz bağların bozunabilir veya parçalanabilir olması istenebilir. Bu, hücrelerin doku içinde yerleşmesi ve yeni doku oluşumu için çevresel uyaranlara tepki verebilmesini sağlar. Hidrojel ağının çözünme veya parçalanma hızı, kullanılan çapraz bağlama teknikleri, polimer yapısı ve çevresel koşullar gibi faktörlere bağlı olarak ayarlanabilir. Ancak, hidrojel tamamen kurutulamaz, çünkü hidrojeller su ile doygun haldedir ve su içeriği hidrojin yapısal bütünlüğünü koruması için önemlidir. Bununla birlikte, su içeriği kontrol edilebilir ve düşürülebilir. Bu, hidrojin mekanik özelliklerini ve performansını ayarlamak için kullanılabilir. Hidrojellerin çözünme, parçalanma ve su içeriği kontrolü gibi özellikleri, doku mühendisliği, ilaç salımı ve diğer biyomedikal uygulamalarda önemli bir rol oynar. Bu özellikler, hidrojellerin istenen özelliklere sahip matrisler olarak kullanılmasını ve hedeflenen uygulamalar için uygun bir çevre sunmasını sağlar. Hidrojel matrisindeki toplam su, "bağlı su" ve "serbest su" olarak iki kategoride sınıflandırılabilir. Bağlı su, hidrojel matrisinin polar gruplarıyla hidratlanmış olan su molekülleridir. Bu su molekülleri, hidrojel matrisinin yapısında bulunan suyun en büyük kısmını oluşturur. Serbest su, hidrojel matrisindeki polar olmayan bölgelerde bulunan su molekülleridir. Bu su molekülleri, hidrojel matrisinin mekanik özelliklerini etkileyen serbest su hacmini belirler. Jeldeki suyun dengesi, matris içindeki suyun polar ve polar olmayan bölgeler arasında dağılımına bağlıdır.

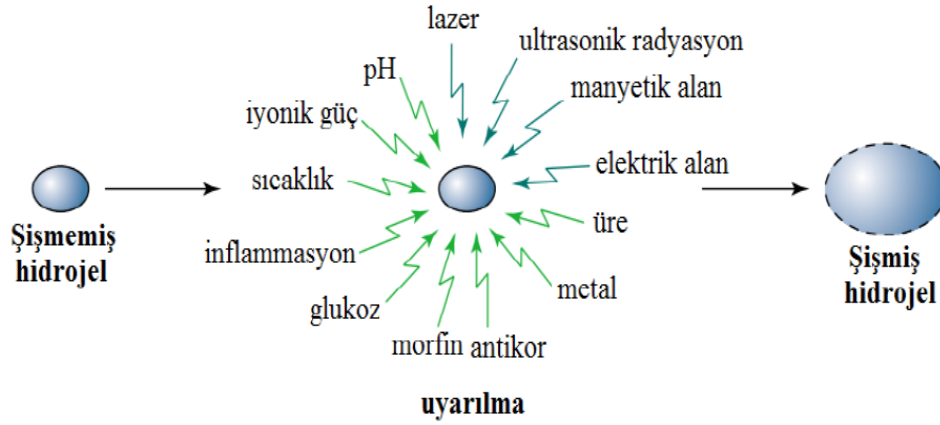
Toplam su içeriğinin kesirleri olarak, serbest ve bağlı suyun nispi miktarlarını tahmin etmek için kullanılan birkaç yöntem vardır. Su moleküllerinin sözde bağlı ve serbest durumlar arasındaki değişiminin son derece hızlı, belki de her  $10^{-9}$  s'de bir  $H_2O$  molekülü kadar hızlı olduğuna dair proton NMR kanıtı bulunduğundan, hepsi tartışmalıdır. Hidrojellerdeki suyun karakterizasyonu için kullanılan üç ana yöntem şunlardır:

- Küçük Moleküler Problar: Bu yöntem, hidrojel matrisine küçük moleküller eklemek suretiyle suyun serbest ve bağlı fraksiyonlarının miktarını belirlemektedir. Bunun için, genellikle metanol, etilen glikol veya etanol gibi polar bir çözücü kullanılır. Çözücü jel matrisine nüfuz eder ve bağlı su molekülleri ile etkileşime girerken serbest su moleküllerini de çözücü ile çeker. Daha sonra, jel matrisinden çözücü çıkarılır ve küçük moleküllerin ağırlığı ölçülerek serbest ve bağlı suyun miktarı hesaplanır.
- DSC: Bu yöntem, hidrojel matrisinin ısı davranışını ölçerek, serbest ve bağlı suyun nispi miktarını belirler. DSC, hidrojin termal davranışını ölçerek serbest ve bağlı suyun ısı davranışlarını ayırt edebilir. Bu yöntem, hidrojel matrisinin enerji dengesini ölçer ve hidratasyon düzeyine bağlı olarak hidrojin ısı davranışının değiştiğini belirler.
- NMR: Bu yöntem, hidrojel matrisindeki su moleküllerinin yerini, hareketliliğini ve bağlılık durumunu belirlemek için kullanılır. NMR, protonların manyetik özelliklerini kullanarak su moleküllerinin yerini ve hareketliliğini ölçer. Bu yöntem, su moleküllerinin hidrofilik ve hidrofobik bölümlere nasıl yerleştirildiğini belirleyerek serbest ve bağlı suyun oranını hesaplar.

DSC kullanımı, sadece serbest suyun dondurulabilir olduğu varsayımına dayanır. Bu nedenle, donmuş jeli ısıttığımızda ölçülen endoterm, serbest suyun erimesini temsil eder ve bu değer test edilen hidrojel (HG) numunesindeki serbest su miktarını vereceği varsayılır. Daha sonra bağlı su, HG test numunesinin ölçülen toplam su içeriği ile hesaplanan serbest su içeriği arasındaki farka göre hesaplanır.

### 1.1.5. Hidrojellerin şişme davranışı

Şişme polimer yapısının belirli bir hacim ve kütesinin ani değişimi olarak tanımlanır. Şişme sadece küçük çözücü moleküllerinin, polimerin gözenek ve boşluklarına dolarak polimer fazına girmesi olayı değildir. Küçük molekülü bir sıvı, polimerin yapısal özelliklerinde bir değişikliğe neden olursa, polimer molekülleri arasındaki etkileşimler değişebilir. Bu değişiklik, polimerin daha fazla su veya sıvı emmesine neden olabilir ve bu sürece şişme denir. Şişme, polimerik ağ yapılarının karakteristik bir özelliğidir. Çapraz bağlanma miktarına bağlı olarak polimerik ağ yapıları çözünmeden çok yüksek miktarda sıvı emebilirler. Bir polimerik jelin şişme yeteneğini içerdiği fonksiyonel grupların birbiriyle ve çözücüyle etkileşimi belirlemektedir. Zincirler arası çekme ve itme, kovalent olmayan elektrostatik, hidrofobik, Van der Waals ve hidrojen bağı gibi çeşitli fiziksel etkileşimlerden etkilenir. Özellikle, hidrofobik etkileşimler fiziksel çapraz bağ benzeri etkiler yaratır ve bu da jel şişme davranışını etkiler. Hidrojellerin şişmesi yapıda bulunan -OH, -CONH-, -CONH<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -COOH gibi polar grupların su ile bağlanması ile gerçekleşir. Aynı zamanda bu gruplar hidrojellerin su tutma kapasitesini kolaylaştırmaktadırlar. Hidrojeller, çapraz bağlı yapıları sayesinde şişme sırasında parçalanmazlar ve su ile bağlı hidrofilik gruplar sebebiyle hidrojelin hacim ve kütesinde artış gözlenir, jel şişmeye başlar. Şişme, hidrojel ağının su ile doyurulması sonucu gerçekleşen bir ilk adımdır. Ancak, hidrojellerde sürekli bir şişme süreci yoktur. Bunun sebebi, hidrojel ağı kovalent veya fiziksel olarak çapraz bağlanarak bir esneklik kazanır ve bu esneklik, ağın tahrip olmaması için ağın sınırsız gerilmesini dengeler. Dolayısıyla, hidrojel ağı içindeki su miktarı arttıkça, ağın esnekliği de artar ve bu esneklik, hidrojel ağının belirli bir noktada doygunluğa ulaşmasını sağlar. Bu noktada, hidrojel ağı artık şişmez ve hidrojel, denge haline ulaşır. Şişme basıncı olarak bilinen net kuvvet, bu zıt kuvvetlerin dengelenmesi sonucu oluşur. Yapılarında tuttıkları büyük su miktarı onlara yaşayan dokulara benzer özellikler verdiğinden, biyomedikal alanlarda kullanımı için hidrojelleri oldukça dikkat çekici hale getirmiştir. Hidrojellere akıllı polimerler de denilmektedir. Bunun sebebi ise dış çevrede meydana gelen pH, sıcaklık, iyonik şiddet, çözücü bileşimi, elektriksel alan, manyetik alan, ışık ve basınç gibi değişimlere karşı şişme veya büzüşme davranışı gösterebilmeleridir (Çetin, 2012; Kesharwani ve ark., 2021). Şekil 1.9' da hidrojelin çevresel uyarılara karşı tepkisi gösterilmiştir.



**Şekil 1.9.** Hidrojelin şişme davranışı (Gupta ve ark., 2002)

### 1.1.6. Hidrojellerde gözenekler ve geçirgenlik

Hidrojeldeki su miktarı, yani suyun hacim fraksiyonu ve serbest ve bağlı su oranı, hidrojel boyunca çözünen maddelerin emilimini ve difüzyonunu etkileyen faktörlerdir. Hidrojellerde sentez sırasında faz ayrımı ile gözenekler oluşturulabilir veya ağ içinde daha küçük gözenekler olarak bulunabilirler. Ortalama gözenek boyutu, gözenek boyutu dağılımı ve gözenek ara bağlantıları, bir hidrojel matrisin niceliklendirilmesi genellikle zor olan önemli faktörleridir ve genellikle 'bükülme' adı verilen parametreye birlikte dahil edilir. Hidrojel (HG) film bariyeri boyunca etkili difüzyon yolu uzunluğu, film kalınlığı ve gözenek hacmi fraksiyonunun çarpımıyla orantılı olarak tahmin edilir. Bu faktörler, hidrojel polimer ağının bileşimi ve çapraz bağ yoğunluğuna bağlı olarak değişir.

Bir hidrojel içine yüklenen bir protein/peptid ilacının bölme katsayısı,  $K$  ve tek biçimliliği, protein/peptid boyutuna, şekline ve net yüküne bağlı olacaktır; polimerin iyonik, polar, apolar grupları, hidrojel içindeki toplam kullanılabilir 'serbest' su; çözüme bölüm geliştiricilerin eklenmesi; sıcaklık, pH ve iyonik kuvvet ve hidrojel kurutulduysa kurutma yöntemi de önemlidir, çünkü bu genellikle hidrojinin dış bölgelerinde daha yüksek bir ilaç konsantrasyonu bırakacaktır. Eğer bir protein ilacı bir hidrojel içerisine yükleniyorsa ve proteinin net yükü hidrojinin net yüküne zıt ise, jel yüklemesi sırasında yüzeydeki gözenekler tıkanabilir. Öte yandan, jelinkiyle aynı net yüke sahipse, Donnan hariç tutularak jelden çıkarılabilir. Protein yüklenen bir jelde, protein yüklemesi sırasında kullanılan iyonik kuvvet, pH ve tampon çözeltisi, yüklenen proteinin miktarını ve dağılımını kontrol edebilir.

Her zaman emilen suyun bir kısmı, ilaç molekülünün çapından daha küçük olan küçük gözenekler, H-bağı veya hidrofobik olarak "bağlı" su ve ilaç matris polimer etkileşimleri nedeniyle ilaç geçirgenliği için kullanılamayan gözenek "ölü uçları" olan bir hidrojelde mevcut olacaktır.

## 1.2. Nanokompozit Hidrojeller

Nanotıp, insan biyolojik sistemlerinin moleküler düzeyde izlenmesi, onarımı, inşası ve kontrolü için mühendislik yapılmış nano cihazlar ve nano yapılar kullanarak gerçekleştirilen bir alandır (Morrow ve ark., 2007). Nanoteknolojinin uygulanması, hastalıkların tanısına, önlenmesine ve tedavisine odaklanarak, spesifik hastalık moleküler mekanizmalarının anlaşılmasına yardımcı olan faydalı bir araçtır (Wan ve ark., 2010).

Nanomalzemeler, kanser ve bulaşıcı hastalıkların erken teşhisi için umut vaat eden teknolojilerdir. Yüksek yüzey alanı, özelleştirilebilir özellikleri ve hedefe yönlendirilebilme yetenekleri sayesinde, nanomalzemeler hastalıkların erken evrelerinde tespit edilmesine ve teşhis edilmesine yardımcı olabilirler. Ayrıca, ilaç keşfi, ilaç salımı ve gen/protein taşınması gibi birçok alanda önemli bir rol oynayabilirler. Nanomalzemelerin kullanımı, tıp alanında yeni ve daha etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine olanak sağlayabilir. Nanomalzemeler, yüksek özgülükleri sayesinde insan vücudundaki hücre altı yapılarla etkileşebilme yetenekleri gösterir. Bu özellikleri nedeniyle, nanomalzemeler potansiyel olarak ilaç hedefleme sistemleri için klinik uygulama alanına sahiptir. İlaçları hedeflenen bölgelere taşıyarak, istenilen tedavi etkinliğini artırabilir ve yan etkileri azaltabilirler. Nanomalzemelerin yüzeyleri özelleştirilebilir olduğu için, spesifik hücrelere veya dokulara hedeflenen ilaç taşıma sistemleri tasarlanabilir. Bu sayede, ilaçların doğrudan hastalıklı bölgelere yönlendirilmesi mümkün olabilir ve sağlıklı dokulara zarar verme riski en aza indirilebilir. Nanomalzemelerin bu potansiyeli, ilaç tedavilerinin daha etkin, güvenli ve kişiselleştirilmiş hale getirilmesine olanak sağlar. Nanotaşıyıcılar, biyolojik engelleri aşabilme yetenekleri sayesinde aktif bileşikleri hücrelere doğrudan taşıyabilirler. Nanomalzemelerin boyutu ve yüzey özellikleri, hedef hücrelere ve dokulara ulaşma kabiliyetlerini artırır. Özellikle yüzeylerindeki fonksiyonel gruplar ve hedeflenen ligandlar sayesinde, nanotaşıyıcılar spesifik hücrelere veya dokulara bağlanabilirler (Daum ve ark., 2012). Son yıllarda nanoteknoloji alanında, polimerik hidrojeller dikkate değer bir ilgi uyandırmıştır (Giri ve ark., 2011). Hidrojeller, su dahil olmak üzere büyük miktarlarda biyolojik sıvıyı tutabilen, suda çözünmeyen ve polimerik zincirler arasında boşluklar bulunan hidrofilik ve çapraz bağlı polimerik ağların bir sınıfını oluşturur. Su tutma kapasitesi, polimer zincirlerinde hidrofilik işlevselliklerin (amido, amino, karboksil, hidroksil grupları vb.) varlığına bağlıdır ve su içeriği, kuru polimer ağının ağırlığının %10 ila binlerce katı arasında değişebilir (Singh ve ark., 2008). Polimerik nanomalzemeler genellikle iyi bir biyouyumluluk özelliği gösterirler. Bu malzemeler genellikle biyobozunurluk veya biyodegradabilite özelliklerine sahiptir, yani zamanla doğal olarak parçalanabilirler. Bu da yan etkileri azaltır ve vücutta uzun süreli birikime izin vermez. Bu uygulamalar arasında yara örtüleri, kontakt lensler, yapay organlar, doku mühendisliği ve ilaç salım sistemleri yer almaktadır (Sorbara ve ark., 2009; Wu ve ark., 2007). Hidrojel matriste katkı maddeleri yer almasıyla nanoteknoloji uygulamaları alanında yapılan çalışmalarda hidrojelin şişme, mekaniksel ve ısı özelliklerinin iyileştiği görülmüştür. "Polimer nanokompozit"ler, polimer içerisinde dağıtılmış nano boyutlu organik ya da inorganik, doğal ya da sentetik ikinci bir faz

veya katkı/dolgu maddesi içeren kompozit malzemeler olarak tanımlanmaktadır (Çöle, 2016). Nanokompozit hidrojenlerin hastaların yaşam kalitesini artırmada ve iyileşmelerine kolaylık sağlamaktadır. Nanomalzemelerin iyi seçilmesi ile hastalıklı dokuların onarımında hedef dokuyu algılayıp hedefe özgü tedavi malzemelerinin elde edilmesi sağlanır. Tedavi edilecek hastaya özgü nanomalzemelerin kişiselleştirilmesi hastalığın teşhisinin ve tedavisinin erken tespiti ile biyomedikal alanda gelişmelere yol açacaktır. Temel amaç ise tedavi sürecinin daha az yıpratıcı ve ağrısız olmasını sağlamaktır.

### **1.2.1. Nanokompozit hidrojenlerin katkı maddeleri**

Nanokompozit hidrojenlerin hazırlanmasında kullanılan katkı maddeleri farklı özelliklerde olabilmektedir. En sık kullanılan katkı maddeleri; karbon malzemeler, sentetik ve doğal killer, metal tuzları ve metal oksitler, nano boyutlu çeşitli metaller, selüloz lifleri, amorf silika, polihedral silisyum bileşikler örnek olarak verilebilir. Nanokompozit üretiminde en yaygın olarak kullanılan simektit grubu tabakalı killer, yapısı ve bazı fiziksel özelliklerinin uyumluluğu sebebiyle kullanılmaktadırlar (Esgandarzadeh, 2013).

#### **1.2.1.1. Karbon**

Yapılarında karbon atomu bulundurup bulundurmamalarına göre nanomalzemeler inorganik veya organik olmak üzere ayrı gruplarda ele alınırlar. Yüksek termal kararlılığı, yüksek mukavemeti, iyi iletkenliği sebebiyle dolgu maddesi olarak polimer kompozitlerde kullanılırlar. Örnek olarak grafen, karbon atomlarından elde edilen altıgen şeklinde istiflenmesiyle oluşan nanokompozittir. Farklı yöntemlerle sentezlenen grafen oksit nanokompozitinin hidroksil grupları ve hidrojeni bünyesinde içermesinden ötürü yüksek oranda hidrofilik özellik sağlar. Bu sebepten endüstri sektöründe kullanımı avantajlıdır. Grafen oksitin önemli özelliklerinden birisi de bünyesindeki oksijenlerin uzaklaştırılması halinde grafen tipinde yapılar elde edilebilmesidir (Esgandarzadeh, 2013).

#### **1.2.1.2. Karbon Nanotüpler**

Karbon atomlarından elde edilen bir diğer önemli katkı maddesi ise karbon nanotüplerdir (CNT). CNT'ler, suyu geçirme oranının yüksek olması, istenilen şekilde ayarlanabilen yüzey yapısına sahip olması, erişilebilir mikro ve yüksek gözeneklilik, aktivasyonu kolay, hafif ve korozyon direncinin yüksek olması, uyumlu gözenek yapılarına sahip olması, gözenekleri sararak kolay katkıda bulunması, malzemeleri kolayca kaplayabilmesi ve homojen olması açısından günümüzde sıkça uygulama alanlarında kullanılan katkı maddelerindedir (Pul, 2019).

Karbon atomlarından elde edilen grafen oksit, nanokompozit hidrojelde katkı maddesi olarak kullanımında yüzey ile doğrudan kimyasal bağ olmadığından hidrojen bağlama ile hücrelerin arasındaki yoğun yapı ve dayanıma ulaşmıştır (Ayrancı, 2018).

Karbon katkı malzemeleri arasında en çok kullanılan maddelerden olan karbon naotüpler (CNT'ler) ve grafit gibi malzemelerin kullanımındaki zorluklar kompozitteki etkileşimin zayıf olmasıdır. Grafit yapıdaki karbonlardan elde edilen katkı maddelerinin hidrofobik olması sebebiyle hidrofilik ortamlarda birleştirilirler. Grafenin oksidasyonu ile elde edilen grafen oksit (GO) sonucu meydana gelen polar gruplar kompozit içerisindeki özellikleri iyileştirmektedir. Gelişmekte olan özellikler sonucu GO'nun dağılımı artmıştır (Pul, 2019).

CNT'ler, altıgen karbon atomlarının  $sp^2$  hibridizasyonu sonucu oluşan silindirik yapıya sahip büyük moleküllerdir (Zhang ve ark., 2011; Cirillo ve ark., 2009). CNT'lerin duvarı genellikle bir veya daha fazla grafen levha katmanından oluşur. Bu yapıya bağlı olarak, CNT'leri tek duvarlı (SWCNT) ve çok duvarlı (MWCNT) olarak ayırt etmek mümkündür. SWCNT'ler ve MWCNT'ler, karbon ağlarının yarı küresel bir düzenlemesinde tüplerin her iki ucunda kapatılmış olan fullerenler tarafından bükülmüş grafen tabakalarından oluşur (Şekil 1.10). MWCNT'lerin grafen katmanlarının arasındaki mesafe yaklaşık 0,34 nm'dir ve bu katmanlar arasındaki mesafelerin sayısı, CNT'nin duvar kalınlığına bağlı olarak değişir. Her bir katman ayrı bir CNT oluşturur ve bu nedenle MWCNT'ler birden fazla CNT'ye sahiptir. Dış çapları 2,5 ila 100 nm arasında değişirken, SWCNT'lerin dış çapı 0,6 ila 2,4 nm arasında değişir. SWCNT'ler daha iyi tanımlanmış bir duvara sahiptir ve daha küçük bir çapa sahip oldukları için daha homojen bir yapıya sahiptirler. Bu nedenle, SWCNT'ler, ilaç taşıyıcıları, hücre görüntüleme ve tıbbi teşhis amaçlı kullanılan biyoaktif bileşiklerin teslimatı gibi çeşitli biyomedikal uygulamalarda kullanılabilir. MWCNT'lerin yapısında yer alan çeşitli katmanlar ve daha büyük çapları nedeniyle, yapılarında çeşitli kusurlar oluşabilir. Bu kusurlar, nano yapıların stabilitesini azaltabilir ve özellikle ilaç taşıyıcıları olarak kullanıldığında ilaç salınımını etkileyebilir. Bu nedenle, MWCNT'lerin modifikasyonu ve stabilizasyonu, uygun ilaç taşıyıcısı olarak kullanılmadan önce dikkatli bir şekilde ele alınması gereken önemli bir konudur (Foldvari ve ark., 2008).

CNT'lerin sentezlenmesi ve işlenmesi süreçleri, son ürünün özelliklerini etkiler. Bu süreçler, CNT'lerin uzunluğunu ve çapını kontrol etmeye yönelik çalışmaları içerir. CNT'lerin Van der Waals kuvvetleri nedeniyle bir araya gelme eğilimleri, özellikle uzunluğu ve çapı kontrol edilemeyen CNT demetlerinde sorunlara neden olabilir. Ancak, CNT'lerin çapı ve uzunluğu kontrol edilebilirse, CNT demetlenmesini azaltmak mümkündür. Bu fenomen toksikolojik açıdan önemli olabilir (Donaldson ve ark., 2006; Peigney ve ark., 2001).

Son yıllarda CNT'lerin biyomedikal uygulamaları üzerine araştırmalar hız kazanmıştır. Bu malzemelerin benzersiz özellikleri, biyolojik sistemlerle uyumlu olan biyoyuvarlılık ve biyolojik etkileşimler, yüksek yüzey alanı, yüksek mekanik dayanıklılık, düşük toksisite ve iletkenlik gibi faktörler, onları biyomedikal uygulamalar için ideal hale getirir. Bu uygulamalar

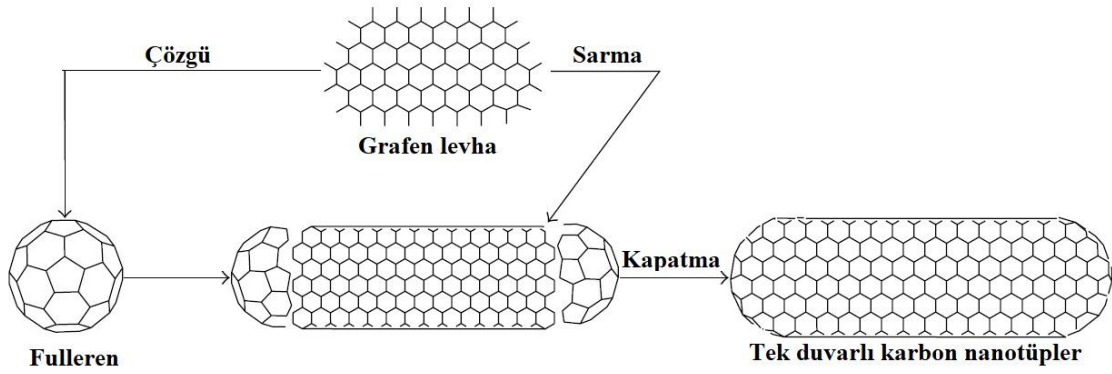
arasında biyosensörler, görüntüleme cihazları, ilaç taşıyıcıları ve biyolojik doku mühendisliği gibi çeşitli alanlar bulunmaktadır. (Taylor ve ark., 2009; Li ve ark., 2011). Son yıllarda CNT'lerin biyolojik sistemlerde kullanımına yönelik birçok araştırma çalışması yapılmaktadır (Li ve ark., 2004; Erlanger ve ark., 2001). Bu çalışmalar, CNT'lerin biyolojik uygulamaları için farklı yollar araştırmaktadır. Bazı örnekler şunları içerir:

- İlaç teslimi: CNT'ler, ilaçların hedefe yönlendirilmesi için bir taşıyıcı olarak kullanılabilir. Bu, ilacın sadece istenilen hücrelere ulaşmasını sağlayarak yan etkileri azaltabilir.
- Biyolojik görüntüleme: CNT'ler, biyolojik görüntüleme için kontrast ajanları olarak kullanılabilir. Bu, hücreleri ve dokuları daha iyi görüntülemeyi mümkün kılar.
- Biyosensörler: CNT'ler, biyosensörlerin yapımında kullanılabilir. Bu, biyolojik moleküllerin tanınmasına ve algılanmasına olanak tanır.
- Biyomedikal cihazlar: CNT'ler, biyomedikal cihazlar için potansiyel olarak kullanılabilir malzemelerdir. Örneğin, implantların yapımında veya protezlerin geliştirilmesinde kullanılabilirler.

Bu gibi çalışmalar, CNT'lerin biyolojik sistemlerdeki potansiyel uygulamalarını daha iyi anlamamıza yardımcı olmaktadır. Balavoine ve ark., proteinin sarmal kristalizasyonu için MWCNT kullanmıştır (Balavoine ve ark., 1999). Mattson ve ark., CNT'lerin sinirbilim araştırmalarında ilk uygulaması hakkında rapor vermişler, MWCNT'de embriyonik sıçan-beyin nöronlarının büyümesi için yeni yaklaşımlar geliştirmişlerdir (Mattson ve ark., 2000). Sadler ve ark., potansiyel biyosensör ve biyoreaktör sistemleri için biyolojik türleri hem SWCNT'ler hem de MWCNT'ler üzerinde hareketsizleştirilmiştir (Mattson ve ark., 2000; Guo ve ark., 1998).

CNT'lerin düşük toksisite ve immünojensite özellikleri, ilaç eksipiyanları olarak kullanımlarını da araştırma konusu yapmaktadır. İlaç eksipiyanları, ilaçların formülasyonunda kullanılan yardımcı maddelerdir ve istenilen etkileri artırmak veya ilaçları daha stabilize etmek için kullanılırlar (Foldvari ve ark., 2008). Nanotıp alanında CNT'lerin ilaç salma yeteneği incelenmektedir. CNT'ler, içinde ilaç moleküllerinin taşınabileceği boş bir iç yapıya sahiptir. Bu boş iç yapı, ilaç moleküllerinin nanotüplerin içerisine yerleştirilmesini sağlar (Zhang ve ark., 2010). Farklı tipte terapötik moleküllerin, geleneksel araçlarla elde edilenden daha iyi sonuçlar kaydeden CNT'ler tarafından iletildiği bildirilmiştir (Klumpp ve ark., 2006; Bianco ve ark., 2005; Pastorin ve ark., 2009).

CNT'lerin yüksek yüzey alanı, kemoterapi ilaçlarının yüksek yükleme kapasitesine olanak sağlar. CNT'lerin iç yüzeyine ilaç moleküllerini tutturarak veya içine yerleştirerek yüksek miktarda ilacı taşıyabilirler (Liu ve ark., 2007). İlaç yüklü CNT'ler, tümör dokularında zamanla ekstravaze olabilir. Tümörler genellikle anormal bir kan damarı yapısına ve artan geçirgenliğe sahiptir. Bu durum, ilaç yüklü nanotüplerin tümör dokularına daha kolay geçişini sağlar (Maeda ve ark., 2009).



**Şekil 1.10.** SWCNT ve MWCNT'nin moleküler yapıları

CNT'lerin biyomedikal alandaki önemi hücre içselleştirmesi yetenekleriyle ilgilidir. Bu özellikleri nedeniyle, CNT'ler biyomedikal uygulamalarda ilaç taşıyıcıları, hücre görüntüleme araçları ve hatta hücrelere doğrudan teslim edilebilen terapötik ajanlar olarak kullanılabilir. Bununla birlikte, CNT'lerin hücrelere giriş mekanizmaları hala tam olarak anlaşılammıştır ve bu nedenle potansiyel toksisite sorunlarına yol açabilirler. Bu nedenle, CNT'lerin biyolojik sistemlerdeki etkilerini daha iyi anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bununla beraber, CNT'ler ve hücreler/dokular arasındaki etkileşimin moleküler mekanizması açıklanmalıdır (Sam ve ark., 2005; Kam ve ark., 2005). Yapılan bir çalışma, SWCNT'nin hücre zarını endositoz yoluyla geçtiğini öne sürerken, nanotüplerin hücre zarının lipid çift tabakası boyunca yerleştirilmesini ve difüzyonunu içeren endositoz dışı bir mekanizma önermektedir (Pantarotto ve ark., 2003). Birkaç çalışma, bu nanomalzemelere maruz kaldıktan sonra hücre matrislerinde ve çekirdekte yüksek miktarda CNT bulunabileceğini göstermiştir (Porter ve ark., 2007). CNT'lerin biyomedikal alanda kullanımı, yeni nesil biyomedikal cihazlar için bir başlangıç noktası oluşturabilir. İlaç verme alanında CNT'ler ve aktif bileşikler arasında üç farklı etkileşim yöntemi önerilmiştir. İlk yöntem, aktif bileşikleri bir CNT ağı veya CNT demeti içinde tutmak için gözenekli bir emici kullanmaktır. Bu yöntemde, CNT'lerin iç yapısı aktif bileşikleri emerek veya adsorbe ederek onları tutar. Diğer bir yaklaşım da, aktif bileşiğin CNT içine yerleştirilmesidir. Bu yöntemler arasında, aktif bileşikleri CNT içine yerleştirme yöntemi, yüksek yüklem kapasitesi ve hedefe yönlendirme özellikleri açısından en avantajlı olanıdır. Ayrıca, CNT'lerin yüzeyindeki fonksiyonel grupların çeşitliliği, aktif bileşiklerin CNT yüzeyine seçici olarak bağlanmasına izin verir, bu da daha iyi bir hedefe yönlendirme sağlayabilir. CNT'lerin ilaç verme için kullanımı, yeni ve ilgi çekici bir alan olarak öne çıkmaktadır. CNT'lerin benzersiz yapısal özellikleri ve etkileşim yetenekleri, ilaçların hedeflenen bölgelere taşınmasını ve kontrollü şekilde salınmasını sağlayabilir. CNT'lerin dış duvarları ve sonuç olarak CNT kanallarının nanokateterler olarak kullanılması, ilaç verme alanında bir başka ilgi çekici kullanım alanıdır. Bununla birlikte, CNT'lerin kullanımı için bazı ön koşulların

sağlanması gerekmektedir. Öncelikle, CNT'lerin su içinde çözünürlüğü, gastrointestinal absorpsiyon, kan taşınması, salgılama ve biyouyumluluk gibi faktörler için önemli bir ön koşuldur. Bu nedenle, salım sistemine dahil edilen CNT kompozitlerinin bu gereksinimleri karşılaması önemlidir. Ayrıca, bu tür CNT dispersiyonlarının yeterli derecede homojen ve kararlı olması, doğru konsantrasyon verilerini elde etmek için önemlidir. Homojen olmayan veya kararsız dispersiyonlar, ilaç verme sistemlerinin etkinliği ve güvenilirliği açısından sorunlara yol açabilir. Bu nedenle, CNT tabanlı ilaç salım sistemlerinin geliştirilmesi için su çözünürlüğü, dispersiyon stabilitesi ve biyouyumluluk gibi önemli faktörlerin dikkate alınması gerekmektedir. Saf CNT'lerin sulu ortamda çözündürülmesi, grafen yan duvarlarının oldukça hidrofobik karakteri ve bireysel tüpler arasındaki güçlü etkileşimleri nedeniyle pratik ilaç taşıyıcıları olarak geliştirilmelerinin önündeki en önemli engellerden biridir. Bu özellikler, CNT'lerin demetler halinde toplanmasına neden olur (Bianco ve ark., 2011). CNT'lerin başarılı bir şekilde dağılması ve ayrıştırılması, hidrofobik yüzeylerinin hem ıslatabilme hem de değiştirme yeteneğine sahip bir ortamda gerçekleştirilebilir. Bu amaçla, çözücüler, yüzey aktif maddeler, polimerler ve diğer katkı maddeleri, CNT'lerin hidrofobik yüzeylerini değiştirerek ve ıslatma kabiliyetini artırarak, CNT'lerin çözeltide daha homojen bir şekilde dağılmasını sağlayabilirler. Bu dağılma yöntemleri, CNT'lerin biyomedikal uygulamalarda daha güvenli ve etkili bir şekilde kullanılmasını mümkün kılar. Foldvari ve ark., arzu edilen sonuçları elde etmek için dört farklı strateji önermiştir:

- 1) yüzey aktif madde destekli dağılım,
- 2) çözücü madde dağılımı,
- 3) yan duvarların işlevselleştirilmesi ve
- 4) biyomoleküler dağılım.

Bütün bu açıklanan yaklaşımlar arasında işlevselleştirme en etkili yaklaşım olmuştur. Ek olarak, sitotoksiteyi azaltabilen, biyouyumluluğu iyileştiren ve ilaç proteinlerinin moleküllerini veya salım sistemlerinin inşası için genleri ekleme fırsatı veren iletim sistemlerinin inşası için proteinler veya genler rasyonelleştirme göstermiştir (Foldvari ve ark., 2008).

CNT'lerin biyouyumluluğu hala tartışmalı bir konudur ve in vivo çalışmalarda sitotoksik etkilere rastlanmıştır. Bununla birlikte, CNT'lerin biyouyumluluğunu artırmak için, yüzey modifikasyonları gibi farklı stratejiler kullanılabilir. Örneğin, CNT'lerin yüzeylerine polimer kaplama veya protein konjugasyonu gibi teknikler, biyouyumluluğunu artırabilir ve toksisite riskini azaltabilir. Bununla birlikte, CNT'lerin biyouyumluluğu hala çalışılması gereken bir konudur ve uzun vadeli etkileri hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. (Gilmour ve ark., 2013; Helland ve ark., 2007). Bu, CNT'lerin hem yapısal hem de fizikokimyasal yönlerinden kaynaklanmaktadır. CNT'lerin nanometre boyutları, büyük yüzey alanı, yüksek reaktivite ve diğer özellikleri nedeniyle biyolojik sistemlerle etkileşimleri ve biyolojik

etkililikleri daha fazla olabilir (Oberdörster ve ark., 2005). Nanomalzemeler, yüksek yüzey alanı-hacim oranlarına sahip olmaları nedeniyle daha fazla kimyasal etkileşime olanak sağlar. Aynı zamanda, nanomalzemelerin boyutları büyük biyolojik moleküllere benzerlik gösterir, bu da onları doğal olarak biyolojik sistemlerle etkileşime girme potansiyeline sahip kılar. CNT'ler hem pozitif hem de negatif toksikolojik etkiler göstermiştir (Lam ve ark., 2004) ve bunların toksisitesini düzenleyen mekanizmalar hala anlaşılmamıştır (Kang ve ark., 2008). CNT'lerin yüksek yan etki riskine sahip olduğuna inanılmaktadır. CNT'lerin hafif olmaları ve aerosol ile solunma eğilimleri nedeniyle solunum sistemine olumsuz sağlık etkileri açısından en yüksek riski sunduğuna inanılmaktadır. 2004'te Lam ve arkadaşları, intratrakeal instilasyonun bir sonucu olarak farelerin akciğer dokusunda CNT'lerin granülomlara neden olduğunu göstermiştir. Artan dozlar, daha yüksek inflamasyon oranlarına ve belirginleşen lezyonlara neden olur. CNT'lerin bilinen bir granülom ve dil lezyonuna yol açan kuvars pozitif kontrol ile karşılaştırıldığında, daha yüksek olumsuz sağlık etkileri görülmüştür. Bu etkiler arasında artan inflamasyon, brosis granülomları, nekroz ve letalite bulunur. Bu sonuçlar birçok kez tekrarlanmıştır (Warheit ve ark., 2006).

Akciğerlerin mezotelyumunun bağlı olduğu asbestle daha doğrudan karşılaştırıldığında, Polonya ve arkadaşları, farelerin dil/vücut boşluğunu kaplayan mezotelyal dokuyu, medyan uzunluğu yaklaşık 20 µm olan CNT'ye maruz bırakmışlardır. Bu çalışmada iltihaplanma dahil toksik davranış kanıtlanmış ve granülomların oluşumu ve aerosol haline getirilme ve solunma eğilimleri nedeniyle solunum sistemine etkileri tartışılmıştır. 2004 yılında Lam ve ark. intratrakeal damlatma sonucunda CNT'lerin farelerin akciğer dokusunda granülomlara neden olduğunu göstermiştir (Lam ve ark., 2009). Enflamasyon ve granülom oluşumu dahil toksik davranış kanıtlanmıştır. Bağışıklık hücrelerinin CNT'ler tarafından aktivasyonu ile ilgili önemli sayıda çalışma yayınlanmış olmasına rağmen, pekçoğu CNT'lerin immünojenitesine odaklanmıştır (Dumortier ve ark., 2013).

C60 fulleren türevleri için tarif edilmiş olmasına rağmen (Byrne ve ark., 2010), güçlü bir immün adjuvan varlığında farelere enjekte edildiğinde bile anti-CNT antikorlarının indüksiyonu şimdiye kadar kanıtlanmamıştır (Pantarotto ve ark., 2003). CNT'lerin biyolojik olarak kalıcılığı, biyolojik kullanımlar için düşünüldüğünde, özellikle bu onların kanserojen asbest ile karşılaştırmasını doğruladığı için ek endişeleri oluşturmuştur. CNT'lerin biyolojik dağılımı ve metabolizması üzerine yapılan in vivo çalışmalar genellikle hayvan modellerinde gerçekleştirilmiştir. Fareler üzerinde yapılan bir çalışma, "bozulmamış" CNT'lerin kan dolaşımında kısa bir yarı ömre sahip olduğunu göstermiştir. Bu çalışma, CNT'lerin metabolize edilerek vücuttan uzaklaştırıldığını, böylece uzun süreli bir birikimin oluşmadığını öne sürmektedir. Ancak, CNT'lerin farklı formları ve fonksiyonları farklı biyolojik yanıtlar üretebilir, bu nedenle daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (Singh ve ark., 2006).

Çeşitli görüntüleme tekniklerinin kullanılmasıyla, fareler üzerinde yapılan in vivo çalışma, CNT'lerin, çalışmaların tamamlanma süresi başlangıç dozunun %10'una kadar bu konumlarda

kalıcı olarak özellikle akciğerler, karaciğer ve dalak için risk oluşturduğunu göstermiştir (Yang ve ark., 2011). CNT'lerin toksisitesi doza bağımlıdır ve bu nedenle toksik dozajları belirlemek zordur. Ayrıca, belirli bir eşikten sonra toksik etkilerin artması muhtemeldir. Bu nedenle, CNT'lerin biyolojik kalıcılığını belirlemek ve bu eşikleri tanımlamak önemlidir. İleri araştırmalar, CNT'lerin insan sağlığı üzerindeki etkilerini daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir ve CNT'lerin güvenli bir şekilde kullanılması için gerekli önlemlerin alınmasına olanak sağlayabilir (Von Der Mark ve ark., 2010). Biyopların kalıcılığı, işlevselleştirmeye bağlıdır. Karboksilatlanmış CNT'ler, yalnızca bitki türevli bir enzim olan yaban turpu peroksidaz (Allen ve ark., 2008; Russier ve ark., 2011) kullanılarak in vitro olarak değil, aynı zamanda granüositlerde (esas olarak nötrofiller) ve daha az ölçüde makrofajlarda bulunan fizyolojik olarak daha uygun miyeloperoksidaz tarafından da bozunabilir. (Kotchey ve ark., 2013). MPO (myeloperoksidase) ayrışması, CNT'lerin zararlı etkilerini azaltmak için kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemde, CNT'ler MPO enzimi kullanılarak oksitlenir ve böylece biyolojik olarak daha az aktif hale getirilir. MPO-degradasyonlu CNT'lerin fareler üzerinde yapılan çalışmaları, normal CNT'lerin aksine akciğer inflamasyonuna neden olmadığını göstermiştir. Bu nedenle, MPO-degradasyonlu CNT'lerin biyomedikal uygulamalarda daha az toksik olabileceği düşünülmektedir. Ancak, bu yöntemin her zaman uygulanabilir olmadığı ve uygulanması durumunda bile tam olarak toksisitenin ortadan kalkmadığı unutulmamalıdır (Kagan ve ark., 2010).

### **1.2.2. CNT'ler-hidrojel hibrit malzemeler**

Hidrojeller, su içeriği yüksek ağlar oluşturmak için bir polimer veya polimer karışımının su ile şişirilmesiyle oluşan yumuşak, elastik materyallerdir. Ayrıca, hidrojellerin biyoyuymuluğu yüksektir ve dokularla uyumlu oldukları için çeşitli tıbbi uygulamalar için uygun bir seçenek olarak kabul edilirler. Hidrojeller (polimerik ağlar), yüksek su tutma kapasiteleri nedeniyle dokulara benzer bir ortam sağlarlar ve bu nedenle biyolojik uygulamalarda yaygın olarak kullanılırlar. Ayrıca, hidrojellerin mekanik özellikleri, canlı dokuların elastik özelliklerine benzeyebilir, bu da onları biyolojik olarak uyumlu ve daha az tahriş edici hale getirir. Hidrojeller, düşük ara yüzey gerilimlerinden dolayı hücre yapışmasına ve protein emilimine minimal bir eğilim gösterirler. Bu özellikleri, hidrojellerin biyoyumlu olmalarını ve canlı dokularla uyumlu olmalarını sağlar. Ek olarak, şişme kapasitesi, reaktif kalıntılarının kolayca çıkarılmasını sağlar (Cirillo ve ark., 2011; Altimari ve ark., 2012). Hidrojellerin yüksek su içeriği, malzemenin mukavemetini ve sertliğini azaltarak zayıf mekanik özellikler sergilemesine neden olabilir. Bu nedenle, hidrojellerin belirli uygulamalar için kullanılabilirliği sınırlı olabilir. Ancak, son yıllarda hidrojellerin mekanik özelliklerini iyileştirmek için birçok çalışma yapılmıştır ve daha sağlam hidrojellerin geliştirilmesi için yeni yöntemler araştırılmaktadır. Kimyasal çapraz bağlama ile iç içe geçen polimer ağlarının hazırlanması yoluyla geliştirilmiş mekanik özelliklere sahip hidrojeller elde edilebilir. Ancak, çapraz

bağlama ajanlarının varlığı toksik yan etkilere neden olabilir (Li ve ark., 2004). Hidrojel kullanımının diğer sınırlamaları, terapötik maddenin ani veya yetersiz salımı ve üretim sürecinin zayıf ölçeklenebilirliği gibi durumları içerir. Bu dezavantajların üstesinden gelmek amacıyla hidrojel kompozit malzemeler geliştirilmiştir (Crommelin ve ark., 2010). Hidrojel kompozit malzemelerin sentezi, nanopartiküllerin hidrojel matrisine dahil edilmesi yoluyla mekanik mukavemeti, ilaç salım profilini, uzaktan çalıştırma yeteneklerini ve biyolojik etkileşimleri artırır (Satarkar ve ark., 2010). Nanokompozit hidrojeller, hidrojellerin zayıf mekanik özelliklerini gidermek için nanomalzemelerle takviye edilerek geliştirilen ve daha iyi özellikler sunan yeni bir malzeme sınıfıdır. Bu nanomalzemeler, hidrojel matrisindeki mekanik özellikleri artırarak daha iyi bir dayanıklılık ve sertlik sağlayabilir. Ayrıca, nanomalzemelerin yüzey özellikleri, hidrojel matrisindeki ilaçların daha iyi adsorpsiyonu ve daha yavaş salınımı için optimize edilebilir.

Roman polimer kimyası ve formülasyonları ile üretim ve işleme teknikleri, maddeyi nano ölçekte ölçeklenebilir ve manipüle edebilen gelişmiş araçlarla desteklenir. Kil, altın, gümüş, demir oksit, CNT'ler, hidroksiapatit ve trikalsiyum fosfat dahil olmak üzere farklı partiküllere sahip hidrojel nanokompozitler, biyomalzemeler olarak potansiyel uygulamalarını değerlendirmek için sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir (Lovinger ve ark., 2005). 1995 yılında, dolgu maddesi olarak CNT'leri kullanan ilk polimer nanokompozitler rapor edilmiştir (De Heer ve ark., 1995). Polimerlerin mekanik, elektriksel ve termal özelliklerini geliştirmek için karbon siyahları, silika, kil ve CNF gibi nano ölçekli dolgu maddeleri, önceki nanokompozitlerde kullanılmıştır (Park ve ark., 2005). Son yıllarda, CNT'ler, polimerlerin elektriksel ve mekanik özelliklerini geliştirmek için uygun malzemeler olarak çok dikkat çekmiştir (Aktaş ve ark., 2010).

CNT'lerin hidrojel ile kullanılması, yarı iletken cihaz üretiminden nanobiyoteknoloji, nanoakışkanlar ve gelişmekte olan kimya alanları gibi birçok alanda önemli sonuçlar doğurabilir. CNT-hidrojel hibrit malzemeleri, biyomedikal ve farmasötik sektörlerinde çeşitli uygulamalara sahip olması nedeniyle büyük ilgi görmektedir. Bu nedenle, en etkili sentetik stratejinin belirlenmesi, bu alanın daha da gelişmesi için önemlidir. Bu hibrit malzemelerin özellikleri, hazırlanma yöntemlerine ve CNT ve hidrojelin oranına bağlıdır. Bu nedenle, doğru sentez stratejileri kullanılarak, bu malzemelerin özelliklerinin belirli bir uygulamaya göre özelleştirilmesi mümkündür. Örneğin, malzemelerin mekanik özellikleri, kimyasal özellikleri ve ilaç salımı özellikleri gibi belirli özellikler, sentez stratejileri kullanılarak değiştirilebilir. Karbon nano yapılarının polimerik malzemelerle işlevlendirilmesi, kabul gören sentetik yaklaşımlar aracılığıyla gerçekleştirilebilir. Bu yaklaşımlar kovalent ve kovalent olmayan işlevlendirme olarak ayrılabilir. Kovalent olmayan stratejide, CNT yapısında herhangi bir değişiklik yapılmaz ve kompozitin özellikleri, başlangıç CNT malzemelerinin içsel özelliklerine dayanır. Öte yandan, kovalent stratejide, CNT yüzeyinde önemli bir modifikasyon gerçekleştirilir ve kompozitin nihai özelliklerini etkiler. Kovalent olmayan işlevlendirme yaklaşımı, CNT'lerin moleküler bileşimine dayanır. CNT'lerin yan duvarlarındaki  $sp^2$  bağlı

grafen yapıları, diğer  $\pi$  elektron bakımından zengin bileşiklerle etkileşim kurarak işlevlendirilmiş CNT'lerin oluşmasına olanak sağlar. Bu organik işlevlendirme yöntemi, CNT'lerin iç yapısını değiştirmeden, yapısal olarak sağlam ve işlevsel CNT'ler elde edilmesini sağlar. Son zamanlarda, CNT'lerin yüksek oranda delokalize  $\pi$ -elektronları arasındaki potansiyel etkileşim, çok ilgi uyandırdı ve CNT'lerin ve  $\pi$  kompozitlerinin optik ve elektronik özelliklerini incelemek için motivasyon sağladı (Wang ve ark., 2004). Kovalent işlevselleştirme ile CNT-polimer kompozitlerinin sentezi için iki ana yaklaşım bulunmaktadır: "grafting to" ve "graft from". "Grafting to" yaklaşımında, önceden sentezlenmiş polimer molekülleri CNT yüzeyine kimyasal olarak bağlanır. Diğer bir yöntem olan "graft from" ise CNT yüzeyinde başlatıcı gruplarının oluşturulmasıyla başlar ve polimer molekülleri doğrudan CNT yüzeyinde büyür. Her iki yöntem de CNT'ler ve polimerler arasında kovalent bağlar oluşturarak kompozit malzemelerin sentezini sağlar (Liu ve ark., 2004; Baskaran ve ark., 2004). İlk yöntem, CNT çift bağlarına siklo ekleme reaksiyonlarının yanı sıra radikal veya karbanyon ilaveleri gerçekleştirerek, önceden oluşturulmuş polimerik zincirlerin bozulmamış veya önceden işlevlendirilmiş CNT'lerin yüzeyi ile reaksiyonunu içerir. Karbon nanoyapıları, çerçevelerindeki  $sp^2$  hibridleştirilmiş karbon atomları üzerindeki eğrilik nedeniyle düz grafen levhalarından daha reaktif hale gelir. Eğriliğin neden olduğu gerilim, bu atomların daha yüksek bir enerji seviyesinde olmasına neden olur ve bu, daha düşük aktivasyon enerjisi gerektiren birçok ilave reaksiyonun gerçekleştirilmesine olanak tanır. Bu nedenle, bu kimyadan yararlanmak için, yalnızca CNT malzemesinin varlığında polimer merkezli bir geçici olay üretmek gereklidir. Kovalent bağlar aracılığıyla nanoyapılarla açılmış terminal karboksilik asit grupları, oksitlenmiş CNT yüzeyinde kusur bölgelerinin oluşmasına neden olur. Bu kusur bölgelerine "aşılama" yaklaşımıyla, CNT yüzeyindeki fonksiyonel gruplar, reaktif uç gruplarıyla hazır bir polimer üzerinde reaksiyona girer. Bu şekilde, polimer zincirleri CNT yüzeyine kovalent olarak bağlanır ve CNT-polimer kompozitleri oluşur. Bu yöntem, CNT'lerin işlevselliğini korurken polimerlerin özelliklerini de ekleyerek gelişmiş malzemelerin elde edilmesini sağlar. Ticari olarak mevcut olan polimerler, kontrollü moleküler ağırlığa ve düşük polidispersiteye sahip oldukları için CNT-polimer kompozitlerinin sentezinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu yaklaşımın ana sınırlaması, polimer zincirlerinin başlangıç bağlanmasının, ek makromoleküllerin CNT yüzeyine sterik olarak difüzyonunu engellemesi ve düşük aşılama yoğunluğuna neden olmasıdır. "Aşılama" yaklaşımı, CNT'ler üzerindeki yüzeyden türetilen başlatıcılarla monomerlerin polimerizasyonunu içerir. Bu yöntem, daha kontrollü ve homojen bir polimer kaplama sağlar, çünkü monomerler CNT yüzeyine doğrudan bağlanır ve polimer zincirleri CNT üzerinde büyür. Bu şekilde, CNT-polimer kompozitlerinde daha yüksek aşılama yoğunluğu ve daha iyi dağılım elde edilebilir. Ancak, bu yaklaşımın sınırlamaları arasında başlatıcıların etkinliği, reaksiyonun kinetiği ve polimerizasyonun kontrolü gibi faktörler bulunmaktadır. Bu reaksiyonlar, CNT'lerin polimer matrisine kimyasal olarak bağlanmasına olanak tanır ve böylece CNT-polimer hibrit malzemeleri oluşturulabilir. Bu reaksiyonlar arasında diazonyum tuzları, karbodiimid kimyası ve amid formasyonu gibi yöntemler yer alabilir. Doğru kontrol edilmediği takdirde, aşılama polimerlerin moleküler

ağırlıkları çok yüksek veya çok düşük olabilir ve aşılama yoğunluğu istenilen düzeyde olmayabilir. Ayrıca, yan ürün oluşumu da meydana gelebilir. Bu nedenle, sentez koşullarının dikkatli bir şekilde ayarlanması, yüksek kaliteli nanotüp-polimer kompozitlerinin hazırlanması için önemlidir. Ayrıca, CNT'lerin sürekli - elektronik özellikleri asit oksidasyonu tarafından daha da kötüleştirilebilir; CNT'ler, asit oksidasyonu ile birlikte birkaç yüz nanometrelik uzunluklara kadar yok edilebilir. Sonuç olarak, "aşılama" ile karşılaştırıldığında, "aşılama", CNT'lerin yapısında çok daha az değişikliğe sahiptir (Yan ve ark., 2009; Mylvaganam ve ark., 2004). Esterleştirme (Gao ve ark., 2007), "klik" kimyası (Li ve ark., 2005), katman katman kendi kendine montaj (Kong ve ark., 2005), piren moi gibi birçok teknik piren parçası adsorpsiyonu (Martin ve ark., 2004; Gomez ve ark., 2003; Cirillo ve ark., 2013), radikal birleştirme, (Cirillo ve ark., 2013; Lou ve ark., 2004) anyonik bağlanma (Huang ve ark., 2004), radikal polimerizasyon (Qin ve ark., 2004), süperkritik CO<sub>2</sub> çözümlenmiş polimerizasyon veya kaplama (Dai ve ark., 2004), γ-ışını ışıması (Xu ve ark., 2006), katodik elektrokimyasal aşılama (Petrov ve ark., 2004), polikondensasyon (Zeng ve ark., 2006; Nogales ve ark., 2004), RAFT polimerizasyonu, anyonik (Xu ve ark., 2006; Cui ve ark., 2004) polimerizasyon (Chen ve ark., 2006), halka açma polimerizasyonu (Chen ve ark., 2006; Qu ve ark., 2005) ve ATRP (Kong ve ark., 2004; Yao ve ark., 2003), CNT'leri polimerlerle işlevselleştirmek amacıyla kullanılmıştır.

### **1.2.3. İlaç salımında CNT'ler-hidrojel**

Literatürde CNT ve polimerik hidrojel tabanlı kompozit malzemelerin kullanımının son yıllarda bilimsel topluluğun ilgisini çektiği ve yenilikçi ilaç salım cihazları olarak uygulanabileceği belirtilmektedir. Nanohibrit hidrojel, aslında, hem hidrojel hem de CNT'lerin özelliklerini bir araya getirerek, gelişmiş fiziksel-kimyasal, mekanik ve biyolojik özelliklere sahip cihazlar (Prakash ve ark., 2011) geliştirmek için kullanılabilir. Doku rejenerasyonu için, CNT'lerin mekanik özelliklerini ve/veya elektriksel iletkenliklerini geliştirmek amacıyla hem sentetik doku iskeleleriyle (Song ve ark., 2012) hem de biyolojik doku iskeleleriyle (Thompson ve ark., 2009) birleştirilmiştir. Bu yaklaşım, CNT'lerin doku rejenerasyonunda potansiyel bir rol oynayabileceğini göstermektedir. CNT'lerin polimer matrislerindeki elektriksel iletkenliği artırma yeteneği, elektrik sinyallerinin nöral doku veya kalp kasında daha hızlı ve etkili bir şekilde iletilmesini sağlayabilir. Bu özellik, özellikle kalp pili gibi cihazların geliştirilmesi veya nöral implantlar gibi yenilikçi tıbbi cihazların kullanımı gibi alanlarda doku rejenerasyonu için yararlıdır. CNT'lerin dendrit uzamasını ve hücre yapışmasını (Lovat ve ark., 2005) desteklerken nöral sinyal transferini iyileştirebildiği gösterilmiştir ve CNT'lerin elektriksel iletkenliği, osteoblast proliferasyonu durumunda gösterildiği gibi hücre büyümesini yönlendirmek için yararlı bir araç olabilir. Yeni iletken polimer/nanomalzeme kompozitleri, sağladığı elektriksel uyarım sayesinde kemikteki organik ve inorganik fazların kimyasal bileşiminden sorumlu olan osteoblast fonksiyonlarını

destekleyebilir. Bu kompozit malzemeler, kemik rejenerasyonu sürecinde kullanılarak hücre büyümesini ve doku yenilenmesini teşvik edebilir. Elektriksel uyarım, hücrelerin proliferasyonunu, farklılaşmasını ve kemik matrisinin mineralizasyonunu etkileyebilir. Bu nedenle, iletken polimer/nanomalzeme kompozitleri, kemik rejenerasyonunda önemli bir potansiyele sahiptir (Supronowicz ve ark., 2002). Ayrıca, elektrik stimülasyonu, nörotrofinlerin salınımını artırarak sinir rejenerasyonunu teşvik edebilir. Bu nedenle, elektriksel olarak uyarılmış iletken polimer/nanofaz kompozitler, sinir rejenerasyonu için umut verici bir materyal olarak görülmektedir (Thompson ve ark., 2009). Nöral hücrelere ve osteoblastlara ek olarak, CNT bileşik matrislerinin ayrıca deri fibroblastlarından (Galvan-Garcia ve ark., 2007) kas miyoblastlarına (Abarrategi ve ark., 2008) kadar çeşitli diğer hücre tiplerinin yapışması ve uzun süreli büyümesi için yararlı iskeleler olduğu gösterilmiştir. CNT'lerin hidrofilik/hidrofobik özellikleri ve yüzey kimyasının hücre davranışı üzerindeki etkilerini sistemli olarak incelemek için, CNT'ler çeşitli polisakaritlerle kaplanmıştır. -OH grupları sunan amilaz sarılı yüzeylerin, hücre yapışmasını ve canlılığını teşvik etmek için optimal olduğu bulunmuştur (Zhang ve ark., 2009). Fosfonat ve sülfonat gruplarıyla kovalent olarak işlevselleştirilmiş CNT'ler, hidroksiapatiti (HA) çekirdeklendirebilmiş ve mineralizasyona uğramıştır, bu da bir kemik iskelesi olarak vaatlerini göstermiştir (Zhao ve ark., 2005). CNT substratlarının yüzey kimyası ve işlevselliği arasındaki farklılıkların, osteoblast hücre fenotipini etkilediği gösterilmiştir (Zanello ve ark., 2006). Kitosan, CNT'ler ile emprenye edilerek hidrojel boncukları hazırlamak için yaygın olarak kullanılan bir polisakarittir. Chatterjee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, CNT'lerle içine işlemiş kitosan hidrojel boncuklarının sentezini rapor etmişlerdir. Kompozit hidrojel boncukları, CNT'nin (ağırlıkça %0,01) setiltrimetilamonyum bromür (ağırlıkça %0,05) ile kitosan çözeltisine (%1 ağırlık) dağıtılarak üretilmiştir ve mekanik mukavemet, asit stabilitesi ve anyonik boyaya, Kongo kırmızısına adsorpsiyon kapasitesi incelenmiştir. Yapılan incelemeler sonucunda, incelenen materyallerin performansı değerlendirilmiştir. Hidrojel boncuklarının tamamen parçalanabilme özelliği, CNT'lerin eklenmesiyle birlikte maksimum dayanma kuvveti 1,87 N'dan 7,62 N'a yükselmiştir. Ayrıca, Kongo kırmızısının adsorpsiyon kapasitesi de 178,32 mg/g'dan 423,34 mg/g'a yükselmiştir (Chatterjee ve ark., 2009). CNT'ler ayrıca jelatin-zamkı hidrojellerine dolgu maddeleri olarak eklenerek, elektriksel hücre stimülasyonu için elektriksel olarak iletken bir hidrojel elde etmek amacıyla kullanılmıştır. Hidrojellerin oluşumu, zincirlerin rastgele bir şekilde (düzensiz sarmal) bir araya gelmesinden düzenli bir şekilde (çift sarmal) bir araya gelmesine bir konformasyonel değişiklikle başlamıştır. Daha sonra, yeterli miktarda çapraz bağlayıcı (katyon) varlığında zincirler birbirine bağlanarak bir jel ağı oluşturmuşlardır. CNT'ler, prob sonikasyonu ile birleştirilmiş ve süzülme çalışmaları, bir karbonun hidrojel (Ferris ve ark., 2009) aracılığıyla elektrik iletimi elde etmek için ağırlıkça %1,3 'lük bir nanotüp konsantrasyonu gerekli olmuştur. Diklofenak sodyum tuzu ilacının elektro-yanıt veren salınımını sağlamak amacıyla, bir çalışmada modifiye aşılama yaklaşımıyla uygun moleküler baskılanmış polimerler (MIP'ler) sentezlenmiştir (Cirillo ve ark., 2013). Bu sentez sürecinde CNT'ler (Puoci ve ark., 2013) çökeltme polimerizasyonu yöntemiyle

kullanılmıştır. Metakrilik asit ve EGDMA gibi fonksiyonel monomerler ve çapraz bağlayıcılar kullanılarak, geleneksel ve elektro tepki veren baskılı polimerler sentezlenmiştir. Bu sonuçlar, MIP'ler ve CNT'lerle katkılı baskılı polimerlerin, ilaç salınımı açısından daha istikrarlı ve güvenilir olduğunu göstermektedir. Bu malzemelerin potansiyeli, ilaçların kontrollü salınımı için kullanılan implantlar ve transdermal yama gibi birçok tıbbi uygulamada yararlı olabilir. Ancak, bu teknolojilerin geliştirilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır ve bu çalışmaların klinik uygulamalarda etkili olup olmadığı belirlenmelidir. Başka bir çalışmada, CNT'ler PVA hidrojelleri için güçlendirici ajan olarak test edilmiş ve elde edilen kompozit materyalin, osteokondral defekt onarım uygulamasında saf hidrojelden daha güçlü bir biyolojik tepki ortaya çıkardığı bulunmuştur. 12 hafta sonra, implantlarda zamanla artan kalsiyum ve fosfor konsantrasyonunun bir sonucu olarak, implant/doku arayüzünde kemik büyüme hızında bir artış, herhangi bir önemli inflamatuvar süreç olmaksızın tespit edilmiştir (Rodrigues ve ark., 2012). MWCNT'nin, PVA ve PVP içeren bir kompozit malzeme üzerindeki etkisi, hidrojellerin mekanik özelliklerini belirlemek amacıyla test edilmiştir. Bu çalışmada, MWCNT'ler hidrojellerin mekanik özelliklerine entegre edilerek, MWCNT-PVA/PVP kompozit hidrojelleri hazırlanmış ve test edilmiştir. Sonuçlar, MWCNT'lerin eklenmesinin hidrojel mekanik özelliklerini önemli ölçüde artırdığını göstermektedir. Bu nedenle, hidrojellerin mekanik özelliklerinin iyileştirilmesi, MWCNT gibi nanomateryallerin hidrojellerle entegrasyonu yoluyla mümkündür. Özellikle, MWCNT'lerin sadece ağırlıkça %1 eklenmesiyle gerilme mukavemetinde %133'lük bir iyileşme ve yırtılma mukavemetinde %63'lük bir iyileşme elde edilmiştir. Ayrıca, PVP varlığında farklı MWCNT içeriklerine sahip olan tüm MWCNT PVP/PVA kompozit hidrojellerin, aşınmaya karşı daha dirençli hale geldiği gözlemlenmiştir (Huang ve ark., 2011).

Hidroksiapatit ve kolajenden oluşan farklı kompozit yapı iskeleleri, yerinde çökeltme yöntemiyle sentezlenmiştir. Elde edilen yapı iskeleleri, saf kolajen yapı iskelesinden ve hiyerarşik gözeneklilikten daha yüksek mekanik performans gösterdiği için, kemik rejenerasyonu için umut verici bir rutin olarak kabul edilmiştir (Shen ve ark., 2011). CNT'lerin polimerik hidrojellere dahil edilmesi ile hidrojellerin iletkenliği artmış ve geçiş süresi azalmıştır. Bunun nedeni, CNT'lerin yüksek elektriksel iletkenlik özelliğine sahip olmalarıdır. Özellikle, CNT'lerin sodyum akrilat, sodyum (4-stiren sülfonat) ve metal iyonları aracılığıyla fiziksel olarak çapraz bağlanmış polietilen glikol diakrilat gibi ticari olarak satın alınan monomerlerin basit serbest radikal kopolimerizasyonu ile hazırlanan hidrojeller üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Oksidasyon durumundaki değişiklik,  $Fe^{+2}$  ve  $Fe^{+3}$ 'ün birbirine dönüştürülmesiyle dökme malzemenin çapraz bağlanmasını ve mekanik özelliklerini modüle etmek için kullanılmıştır. Hidrojelin iletkenliği, %1-3 vinil-fonksiyonelleştirilmiş MWCNT'lerin eklenmesiyle iyileştirilmiş ve sonuç olarak zamana karşı şarj tepkisinde önemli bir değişiklik sağlanmıştır. Nanotüp içermeyen hidrojel için 40 Coulomb'u geçme süresi 11,9 saat iken, %3 MWCNT içeren hidrojelde bu süre 3,2 saate düşmüştür. Böylece, nanotüpler, demir atomlarının indirgeme için yayılması gereken mesafeyi azaltacak şekilde iletimi iyileştirmiştir. Bu sonuç,

CNT'lerin hidrojel yapısına entegrasyonunun, hidrojin elektriksel iletim özelliklerini arttırdığını ve bu nedenle hidrojin Coulomb değerini aşma süresini azalttığını göstermektedir. Ayrıca, nanotüplerin elektriksel iletkenliği sayesinde, hidrojin içindeki yüklü iyonların geçiş süresi de azalmaktadır (Calvo-Marzal ve ark., 2012). Aynı etki, oksitlenmiş tek duvarlı CNT yüzeylerinin imidazolyum bazlı poli(iyonik sıvılar) (PILS) ile kovalent olmayan fonksiyonel hale getirilmesi yöntemi kullanılarak sentezlenen nanotüp-polimerik iyonik sıvı jellerinde de gözlemlenmiştir. Elde edilen hidrojel, jel kompozitlerindeki artan SWCNT içeriğiyle birlikte daha yüksek başlangıç noktaları ve yüksek termal stabiliteye sahip olarak karakterize edilmiştir. SWCNT-PIL jel kompozitlerinde SWCNT'nin yükleme içeriğine göre yüzey direncini çizerek, SWCNT içeriğindeki artışla birlikte jel kompozitin yüzey direncinde bir azalma kaydedilmiştir. MWCNT'lerin de bu sonucu önemli ölçüde arttırdığı bulunmuştur. Belirli yüzey alanları (280-400 m<sup>2</sup>/g), termal kararlılık ve kompozitin elektriksel iletkenlikleri (1,2-6,9-102 S/cm) içine CNT'ler yerleştirilerek hazırlanan aerogeller, çok az miktarda PVA varlığında poli(3,4-etilendioksitiyofen)-PEDOT-PSS süper moleküler hidrojel haline gelmiştir. Bu çalışmada, CNT'ler hem bozulmamış hem de oksitlenmiş durumda kullanılmış (asidik işlem yoluyla), PVA ise MWCNT'lerin birikmesini önlemek için kullanılmıştır. CNT'lerin oksitlenmesi, asidik işlem yoluyla gerçekleştirilmiştir. PVA, MWCNT'lerin birikmesini önlemek için kullanılmıştır. Hidrojeller, 3,4-etilendioksitiyofenin aşırı demir nitrat ile polimerize edilmesi yoluyla sentezlenmiştir (Zhang ve ark., 2011).

Aynı etkiyi elde etmek için, etilen glikol kullanarak poli(3,4-etilen dioksitiyofen)-poli(4-stirensülfonat) içindeki çok duvarlı CNT dağılımları kimyasal olarak modifiye edilmiştir. Kompozit malzemede iyi dağılmış işlevselleştirilmiş CNT'lerin sprey kaplamadan sonra iletken bir ağ oluşturduğu bulunmuştur. Filmlerin kaplama sayısı arttıkça yüzey direnci ve geçirgenliği azalmıştır. Yüzey direnci, polar çözücülerin eklenmesiyle daha da azalırken, akım önemli ölçüde artmıştır. Yüksek bir dielektrik sabitine sahip olan polar çözücülerin, negatif yüklü CNT'lerin stabilizasyonuna ve yüksek dağılımına yol açtığı ve polimerik muadili arasında bir tarama etkisi sağlayarak, elektrik ve elektrokimyasal özelliklerin artmasına neden olduğu kaydedilmiştir (Kim ve ark., 2011). Arayüzey polimerizasyonu yöntemi kullanılarak, PPy ve PEGDA hidrojellerine SWCNT katılarak yüksek kaliteli iletken kompozit hidrojel elde edilmiştir. Arayüzey polimerizasyonu, geleneksel sıralı iç içe geçen polimerizasyon (CI) ile karşılaştırıldığında, hidrojin elektrik/elektrokimyasal özelliklerini daha da iyileştirebilmiştir. Bu, dahil edilen hidrojin kuru ağırlığında ağırlıkça %14,1'e varan daha yüksek PPy içeriği ile açıklanabilir. PPy/PEGDA hidrojinin elektriksel iletkenliği, hidrojelinkinden iki kat daha yüksektir.

SWNT/PPy/PEGDA hidrojel, geleneksel sıralı iç içe geçen polimerizasyon (CI) ile hazırlanan hidrojel ile karşılaştırıldığında, daha düşük Rct değerleri göstermiştir. Özellikle, saf hidrojel için 9320 U olan Rct değeri, SWCNT/PPy/PEGDA hidrojeli için 247 U'ya önemli ölçüde düşmüştür. SWCNT'lerin ve PPy'nin eklenmesi, hidrojin şişme oranını önemli ölçüde azaltmamış ve saf PEGDA hidrojinin mekanik ve elektriksel özelliklerini önemli ölçüde

geliştirmiştir. Hidrojelden elde edilen mükemmel biyouyumluluk ile birlikte, kompozit hidrojel SWCNT'ler ve PPy'nin dikkate değer elektriksel/elektrokimyasal özelliklerini etkili bir şekilde bütünleştirmiştir (Xiao ve ark., 2012). Bir çalışmada, tek duvarlı CNT'lerin poli(etilen glikol) (PEG) hidrojeline kovalent olarak bağlandığı, bu şekilde hidrojellerin tipik şişme özelliklerinin korunmasının önemi vurgulanmıştır. Özellikle, SWCNT'ler poli(etilen glikol) metakrilat (PEGMA) ile suda çözünmüş, pegy ile kaplanmış SWCNT (SWCNT-PEGMA) elde etmek için işlevselleştirilmiştir ve daha sonra işlevselleştirilmiş SWCNT, PEG parçaları aracılığıyla bir PEG hidrojeline kovalent olarak bağlanmıştır. Poli(etilen glikol) diakrilat prepolimeri ve SWCNT-PEGMA'nın birlikte foto-UV ve termal başlatmalar ile çapraz bağlanarak elde edildiği hibrit ağ, doğal PEG hidrojeliniyle karşılaştırıldığında şişme özelliklerinin korunduğu ortaya konmuştur (Karaman ve ark., 2022). Hizalanmış CNT'lerin hibrit yapısı ve pH duyarlı bir hidrojel kullanılarak, CNT'lerin hidrojel üzerindeki şişme davranışı ve ıslanabilirliği üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Kompozit, bir P(MAA-co-EGDA) hidrojelinin doğrudan monomer buharlarından düşük alan yoğunluğuna sahip CNT dizileri üzerinde kimyasal buhar biriktirmesinin oluşturulmasıyla hazırlanmıştır. İşlem, monomer işlevselliğinin korunmasına, nanotüpün tutulmasına izin vermiştir.

P(MAA-co-EGDA) hidrojel, hem düzlemsel yüzeylerde hem de CNT dizilerinde, pH'a duyarlı şişme özelliği göstermiştir. Hidrojin asidik çözeltilere daldırılması durumunda önemli bir şişme gözlenmemiştir. pH değeri 7'de gözlemlenen %38'lik kalınlık artışı, P(MAA-co-EGDA) hidrojelindeki karboksil gruplarının iyonizasyonuna işaret etmiştir. Bu şişme oranı, kuru kalınlığa göre hesaplanmıştır. Hidrojel kaplama, CNT yüzeyinin ıslanabilirliğini önemli ölçüde artırırken, kaplanmış nanotüp dizileri hidrojin genişlemesi nedeniyle daha pürüzsüz bir yüzey göstermiştir. pH değeri 2 olan koşullarda, farklı kaplama kalınlıklarına sahip kaplanmış CNT'lerin ıslanabilirliği, hesaplanan Cassie-Baxter modeli sonuçlarıyla uyumlu çıkmıştır. Ancak ıslanabilirlik, pH değeri arttıkça ve kaplama kalınlığı arttıkça azalmıştır. Kaplanmış yüzeyi, nötr pH koşullarında, neredeyse sıfır görünür temas açısı sergilemiştir. Süper ıslanabilirlik, yapı gözenekliliğinin sinerjik etkisine ve pH'a duyarlı hidrojin iyonlaşmasına bağlanmıştır (Ye ve ark., 2012). CNT'lerin CD bazlı hidrojel üzerindeki etkisi birkaç makalede incelenmiştir. Kimyasal olarak duyarlı supramoleküler SWCNT hidrojel, SWCNT yüzeyinde çözünür SWCNT ile fonksiyonelleştirilmiş CD kısımları kullanılarak hazırlanmıştır. CD suda yüksek çözünürlük gösterdiğinden, suda çözünür SWCNT'leri taşıyan CD,  $\pi$ - $\pi$  etkileşimi kullanılarak elde edilmiş, pirenle modifiye edilmiş CD ve SWCNT.CD formları, çeşitli konuk bileşikler ile konuk komplekslerini barındırmıştır; bu nedenle, kompozitteki boş boşluklar, SWCNT yüzeyinde konuk molekülleri yakalayabilmiştir (Ogoshi ve ark., 2007). MWCNT-g-PEG hidrojel, hidrofobik farmasötik bileşiklerin etkin bir şekilde taşınması için kullanılmıştır. Bu hidrojel, farmasötik bileşiklerin dahil edilmesiyle oluşan inklüzyon komplekslerinin hidrofobik bölümleri tarafından sürülen pH'a duyarlı bir sistem olarak etkileşim gösterdiği için güçlü bir ağ yapısı oluşturarak supramoleküler hibrit hidrojel meydana gelmiştir. Termal analiz sonuçları, hidrojin doğal haline göre 100°C'ye kadar daha

yüksek ölçüde termal stabilitesinin arttığını göstermiştir. Kombine hidrojenlerin mekanik dayanımı, ilgili doğal hidrojenlere göre önemli ölçüde arttırılmıştır. Araştırmada, hibrit hidrojenlerin tiksotropik özelliklere sahip olduğu ve tersine çevrilebilir olduğu belirlenmiştir. Bu özellikleri sayesinde, gelecekte potansiyel bir enjekte edilebilir ilaç salım sistemi olarak kullanılacakları düşünülmektedir (Sui ve ark., 2010). CNT, a-siklodekstrinin, bir triblok kopolimerin PEO bölümlerine, yani PEO blok-poli(propilen oksit)-blok-PEO'ya seçici olarak dahil edilmesine dayalı olarak bir supramoleküler hidrojel halinde hibridize edilmiştir. Hidrojenin ağ yoğunluğu, tasarlanmış olarak azaltılarak kapsüllenmiş maddelerin difüzyonunu iyileştirmiştir. Bununla birlikte, CNT'ler mekanik takviye sağlayarak depolama modülünün artmasına katkıda bulunmuştur. Ayrıca, CNT'nin eklenmesi, jelleşme süresini azaltmış ve CNT'lerin hibrit hidrojenleştirilmesi, kesme ve inceltme özelliklerini korumuştur. Hücre canlılığı deneyleri, supramoleküler hibrit hidrojenlerin doğal hidrojenlerine eşdeğer sitotoksitesisi olduğunu göstermiştir.

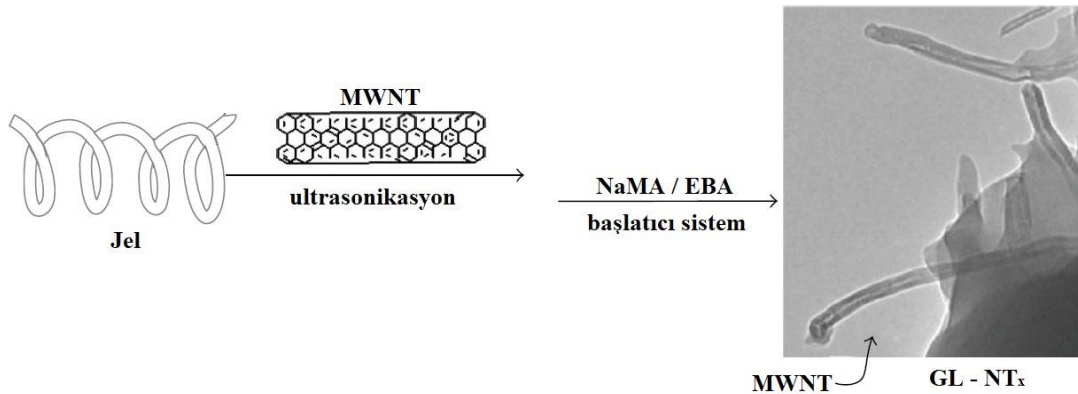
Biyomedikal uygulamalar açısından büyük bir potansiyele sahip olan sentezlenen CNT hibrit supramoleküler hidrojel sonucu elde edilmiştir (Hui ve ark., 2010). Bazı çalışmalar, poliakrilamid bazlı hidrojenlere CNT'lerin dahil edilmesinin mekanik özellikleri arttırdığını göstermiştir. Bunun yanı sıra, CNT'lerin hidrojenlerin termal özellikleri ve biyouyumluluğu üzerindeki etkileri de araştırılmıştır. Monomer olarak akrilamid ve çapraz bağlayıcı olarak metilenbisakrilamid ve/veya tetram etilendiamin kullanılarak sentezlenen farklı hidrojenler, suda serbest radikal çapraz bağlama kopolimerizasyonu ile hazırlanmıştır (Evingür ve ark., 2012). Benzer şekilde, polimerizasyon beslemesine %1 ila %15 ve %50 arasında değişen farklı miktarlarda (%) MWCNT'ler eklenerek karşılık gelen kompozit malzemeler hazırlanmıştır. Tüm ölçümler için daha büyük desorpsiyon katsayılarına sahip olmanın bir sonucu olarak yüksek MWCNT içerikli kompozitlerin çok daha hızlı kurduğu, polimerik ağda çözücünün daha küçük difüzyon katsayıları nedeniyle daha yavaş bir şişme kaydedildiği gözlemlenmiştir. Nanotüp dağılımına büyük ölçüde bağlı olarak, MWCNT-polimer kompozitlerinin mekanik özellikleri, kompozitlerdeki moleküler tüp-tüp ve tüp-polimer etkileşimlerini doğrudan etkilemiştir. Malzeme içindeki nanotüp dağılımının mekanik özellikleri doğrudan etkilediği bulunmuştur. Bu moleküler etkileşimler, yük transferi ve arayüzey bağlanmasında kritik bir rol oynamaktadır ve nanotüp dağılımındaki farklılıkların nedeni olabilir. MWCNT içeriğindeki artış, ağ üretimini arttırarak şişmeyi azaltmış ve basınç elastik modülünü düşürmüştür (Evingür ve ark., 2012). Elektriksel özellikleri ile ilgili olarak, izolator karakterli polimer sistemlere CNT'lerin eklenmesi, elektriksel olarak iletken kompozit yapıların oluşmasına yol açmıştır. Bu amaçla, CNT ilavesinin kritik bir değeri aşması gerekmektedir. Raporlanan çalışmalarda, termal olarak duyarlı hidrojenler üzerinde CNT ilavesinin etkisi gösterilmiştir. (Zhang ve ark., 2011; Cirillo ve ark., 2010). Tek duvarlı CNT'lerle yüklenmiş PNIPAM kompozitleri kullanılarak tersinir, termal ve optik olarak duyarlı aktüatörler hazırlanmıştır. PNIPAM hidrojenlerinde üniform SWCNT dağılımı, yüzey aktif madde olarak sodyum deoksikolat çözeltisi aracılığıyla sağlanmıştır. 0,75 mg/mL'lik konsantrasyonlarda nanotüp

yüklemesi ile, su moleküllerinin artan kütle aktarımının neden olduğu nanotüp-PNIPAM hidrojel aktüatörlerinin termal tepki süresinde 5 kata kadar artış göstermiştir. Ayrıca, lazer uyarımı altında nanotüp-PNIPAM hidrojellerinde nanotüplerin güçlü absorpsiyon özellikleri sayesinde ultra hızlı yakın kızılötesi optik yanıt elde edilebildiği gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2011). Tetra (etilen glikol) dimetakrilat'ın çapraz bağlayıcı olarak kullanıldığı radikal bir polimerizasyon yöntemi ile çok duvarlı CNT'ler ve sıcaklığa duyarlı N-izopropilakrilamid hidrojellerinden oluşan bir nanokompozit hazırlanmıştır. Farklı miktarlarda akrilamid (AAM) ilavesi, nanokompozitlerin LCST'nı modüle etmek için özel fizyolojik uygulamalar için kullanılmıştır. AAM miktarındaki artış, LCST'yi yükseltirken, nanotüplerin eklenmesi, nanokompozitlerin ilginç özelliklerine, yani sıcaklığa duyarlı şişmenin uyarlanabilirliğine ve mekanik mukavemetine katkıda bulunmuştur. MWCNT'lerin eklenmesi hidrofobik davranışa neden olduğundan, şişme oranını önemli ölçüde azaltırken, LCST'yi etkilememiştir (Satarkar ve ark., 2010). Başlangıç materyali olarak jelatin kullanılarak hibrit kompozit hidrojeller de sentezlenmiş ve elde edilen materyallerin şişme özelliklerine etkisi değerlendirilmiştir. Gıda bilimi, biyomedikal ve farmasötik alanlarda çeşitli uygulamaları olan jelatin, sahip olduğu fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikler açısından büyük önem taşımaktadır (Cirillo ve ark., 2010; Curcio ve ark., 2010). Özellikle CNT'li hibrit jelatin hidrojel, fiziksel karıştırma yöntemiyle sentezlenmiş ve su afinite davranışı açısından incelenmiştir. Matristeki MWCNT'lerin kapilaritesi, çözücünün jel matrisine yayılmasına yardımcı olduğundan, hibrit jel ilk 5 dakika içinde doğal jelatinden daha yüksek bir şişme oranına sahip olmuştur. Ancak, bu ilk zaman aralığından sonra hibrit jel, saf jelatin jeline göre daha yavaş bir şişme dengesine ulaşmıştır. Bu, MWCNT'lerin, matris içinde jelatinin çözünmesini engelleyerek jel matrisinin şişmesini engelleyebildiğini göstermiştir. MWCNT'lerin ilk 5 dakikadaki etkisi "kalkan etkisi" olarak adlandırılmış ve sonraki süreçteki etkileri ise "öncü etki" olarak ifade edilmiştir (Li ve ark., 2004).

Jelatin içeren hibrit hidrojellerin elektro iletkenliğindeki artış da kanıtlanmıştır ve MWCNT/ jelatin kompozitleri, MWCNT'lerin anyonik yüzey aktif madde olarak sodyum dodesil sülfat (SDS) varlığında sulu bir ortamda ultrasonikasyon yoluyla dağıtılmasıyla hazırlanmıştır. Elektrik alanının uygulandığı kompozit ve saf hidrojellerin tepkisi araştırılmıştır. Her iki hidrojel de iki aşamalı bir bükülme olayı göstermiştir. İlk olarak anoda doğru bükülme gerçekleşirken, daha sonra katoda doğru bükülme meydana gelmiştir. MWCNT'lerin eklenmesi, hidrojinin şişme oranını kademeli olarak azaltmış ve ikinci dereceden kinetik izleyen şişme mekanizmasını etkilememiştir. Bükülme mekanizması, jel-film çözelti arayüzündeki ozmotik basınç farkına dayanmaktadır. İlk aşamada anoda doğru bükülme, çözeltideki jel filmin anot tarafında pozitif iyon birikimine bağlı olarak gerçekleşmiştir. Bu birikim, anot tarafında bir ozmotik basınç farkı yaratmıştır. Ozmotik basınç farkı, jelin anoda doğru bükülmesine neden olmuş ve katot tarafında jele daha fazla su girmesine yol açmıştır. Katoda doğru ikinci bükülme ise, jelin katot tarafında pozitif iyonların jele difüzyonuna bağlı olarak ozmotik basınç farkı yaratmasıyla açıklanmıştır. Kompozit, jelatin ile

karşılaştırıldığında, kompozitin yoğunlaştırılmış yapısından kaynaklanabilecek, jelatine kıyasla, daha uzun süre DC akımına maruz kaldığında büyük ölçüde aşındıran iyi bir tersinir davranış göstermiştir. MWCNT ilavesi, hem bağlı hem de bağlı olmayan su içeriğinde bir azalmaya neden olmuştur. Bu azalma, diferansiyel tarama kalorimetrisi ile belirlenmiştir. Bu fenomen, MWCNT'lerin hidrofobik etkisinden ve MWCNT konsantrasyonunu artırarak MWCNT'ler ile jelatin arasındaki çapraz bağlanma yoğunluğunun artmasından kaynaklanmıştır. Farklı bir çalışmada, uygulanan bir harici voltajın bir sonucu olarak diklofenak sodyum tuzu terapötiklerini serbest bırakmak için uygun bir topikal ilaç verme cihazına yerleştirilmek üzere sentezlenmiş ve karakterize edilmiş, elektro-tepki veren kompozit mikrojeller tasarlanmıştır (Haider ve ark., 2007).

Jelatin ve çok duvarlı CNT'lerin bir araya getirilmesi, değiştirilmiş bir aşılama yaklaşımıyla gerçekleştirilmiştir ve sodyum metakrilat ve N,N'-etilenbisakrilamid varlığında bir emülsiyon polimerizasyon yöntemi kullanılarak hibrit hidrojel sentezlenmiştir (Şekil 1.11). Farklı oranlarda (ağırlıkça %35'e kadar) kovalent olarak polimerik ağa entegre edilen nanotüplerle birlikte, en yüksek elektriksel hassasiyeti sağlayan yüzde belirlenmiştir. Hidrojel mikrokürelerinin şişme özellikleri, polielektrolit davranışını doğrulamaktadır. pH 7,4 ortamında harici bir elektrik alanının uygulanması, yerleşik ozmotik basıncın etkisiyle şişme derecesinin %1350'den %420'ye düşmesine neden olmuştur. İlaç salım testleri, diklofenak sodyum tuzunun zamanla kontrollü bir şekilde salınımını en hassas kompozit malzeme üzerinde göstermiştir. Elektrik uyarımı, MWCNT içeren malzemelerde salımda daha fazla artışa (+%20) neden olmuştur. Fmoc korumalı amino asit tabanlı hidrojel, jelatin hidrojelere benzer şekilde, fonksiyonelleştirilmiş tek duvarlı CNT içermek ve dağıtmak için kullanılmıştır.



**Şekil 1.11.** Elektro-tepki veren jelatin hibrit mikrojellerin sentezi

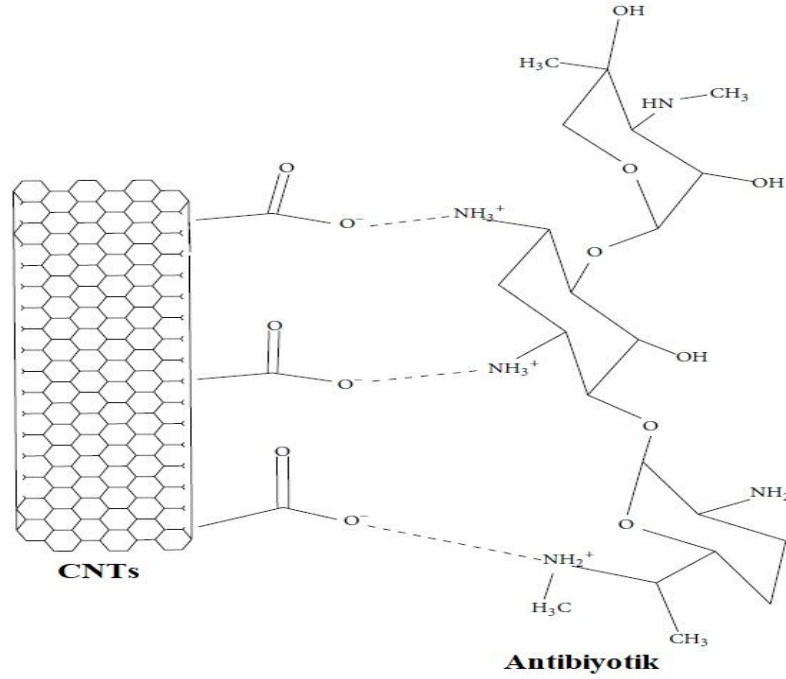
Jel fazı, hibrit bir hidrojel doğal jelden daha kararlı, elastik ve iletken bir malzeme haline getirmiştir (Roy ve ark., 2012). PVA/poli (akrilik asit) / MWCNT nanokompozitlerinin elektrospinlenmesiyle bir transdermal ilaç salım sistemi başarıyla oluşturulmuştur.

MWCNT'lerin yüzey modifikasyonu, hidrofobik MWCNT'ler üzerindeki fonksiyonel grupları tanıtmak amacıyla oksiflorinasyon yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Oksiflorlu MWCNT'lerin dahil edilmesiyle elektrik iletkenliği önemli ölçüde artmış ve daha fazla MWCNT içeriği daha yüksek elektrik iletkenliği vermiştir. MWCNT'lerin polimer matrislerinde daha homojen bir dağılımı sayesinde, MWCNT'lerin oksiflorinlenmesiyle artan oksijen içeriği daha yüksek bir elektrik iletkenliği ile sonuçlanmıştır. PVA/PAA/MWCNT nanolifleri, %80'den yüksek bir hücre canlılığı sergilemiş ve ilaç salımı için test edilmiştir. Nanoliflerin ilaç salımı davranışı, hidrojeldeki şişme davranışına benzer bir eğilim göstermiştir. Sistemin şişmesi ile ilgili olan salınan ilaç miktarı, MWCNT'lerin içeriğinin artırılması ve daha yüksek oksijen içeriği ile oksiflorinasyon ve harici bir elektrik alanı uygulanarak artmıştır (Yun ve ark., 2011). Nanoliflerin şişme oranı, MWCNT varlığında şişmenin kısıtlanması nedeniyle MWCNT içeriğinin artmasıyla azalmıştır. MWCNT'ler ile hidrofilik polimerler arasındaki olumlu etkileşim, ek fiziksel çapraz bağlanmanın sağlanmasına katkıda bulunmuş ve bu durum nanoliflerin şişme derecesinin kısmen azalmasına yardımcı olmuştur. Elektrik alanı uygulanarak hidrojel nanoliflerde tamamen farklı bir şişme davranışı gözlemlenmiştir. Elektrik alanı altında nanoliflerin şişme oranı, MWCNT içeriğinin artmasıyla birlikte artış göstermiş; bu nedenle, MWCNT'ler kendi elektriksel iletkenlikleri nedeniyle elektrik alanının verimli bir şekilde dağılmasına yardımcı olmuşlardır. MWCNT'lerin bu işlevi, hidrofilik ortamda bulunan fonksiyonel grupların iyonizasyon hızını artırarak, nanoliflerin şişme derecesini önemli ölçüde arttırmıştır.

Karboksilat anyonları, polimer segmentlerinde daha fazla elektrostatik itme ve hidrofiliklik yaratarak hidrojeldeki şişme kapasitesini artırmaktadır. Bu nedenle, PVA/PAA hidrojel, pH değeri arttıkça iyonize karboksilat grupları arasındaki elektrostatik itme tarafından oluşturulan büyük şişme kuvveti sayesinde daha hızlı şişer. Bu durum, anyonik bir model ilaç olan CBB gibi ilaçların salınım miktarının, mikrokapsül kabuğunun daha yüksek şişmesi nedeniyle bazik bir tampon çözeltisinde artmasına yol açar. İlaç salınımı davranışı, kompozit mikrokapsüllerin morfolojisiyle yakından ilişkilidir. MWCNT'ler kompozit mikrokapsül içinde tek bir şekilde dağıldığında, ilaç uygulanan elektrik alanı altında daha etkili bir şekilde salınır ve elektrik alanına yanıt veren kompozit mikrokapsüllerdeki MWCNT'lerin elektriksel ağlara bağlandığı gözlenir. Kompozit mikrokapsülün iletkenliğindeki artış, MWCNT'lerin polimer zincirlerindeki karboksil gruplarının iyonizasyonunu hızlandırması nedeniyle olabilir. Polielektrolit hidrojin elektrik alanı altında artan iyonizasyon derecesinin, polimer zincirlerinde daha fazla elektrostatik itme ve hidrofilisite nedeniyle daha yüksek şişme oranından sorumlu olduğu bildirilmektedir (Yun ve ark., 2010).

Farklı seviyelerde MWCNT kullanılarak, diklofenak sodyumun sürekli transdermal salımı için potansiyel bir cihaz olarak CMG kimyasal olarak modifiye edilmiş MWCNT hibrit hidrojel sentezlenmiştir. Hidrojel, asitle işlenmiş CNT'lerin CMG ile kovalent olmayan şekilde işlevlendirilerek sentezlenmiştir. Ağırlıkça %0,5 ve %1 MWCNT seviyelerinde, morfoloji, termogravimetri, reolojik çalışmalar ve spektroskopi sonuçları, CMG-MWCNT etkileşiminin

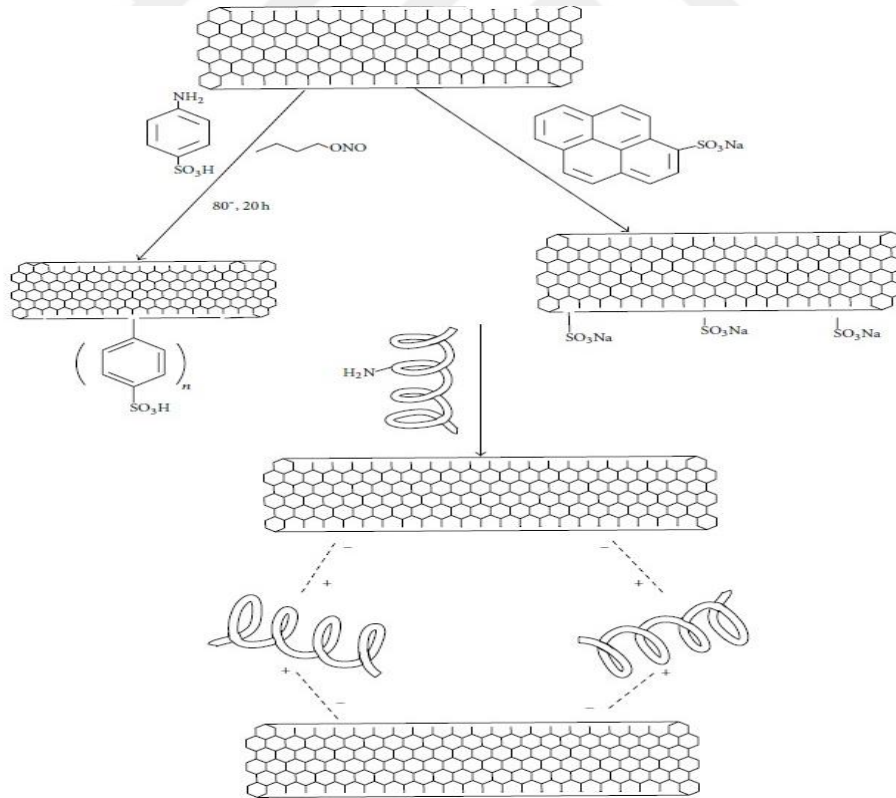
nispeten güçlü olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, nem alma testleri daha yüksek MWCNT konsantrasyonları ile artmıştır. MWCNT'nin eklenmesiyle ilaç kapsülleme eğilimi artmış; maksimum tuzaklanma ağırlıkça %1 MWCNT seviyesinde fark edilirken, daha yüksek MWCNT seviyesinde, etkileşim seviyesi özellikle yüksek sıcaklıkta düşmüştür. MWCNT'nin varlığı, hidrojel içinde diklofenak sodyum tutma etkinliğini arttırmış; maksimum ağırlık %1 seviyesinde gösterilmiştir. Hidrojeller, saf CMG'den daha yavaş transdermal salım gösterdiği için, ağırlıkça %0,5, %1 ve %3 MWCNT içeren hidrojeller, biraz daha yüksek jel viskozitesi ve daha fazla ilaç tutulması sağlamıştır. Fickian olmayan tip mekanizmayı takiben en yavaş fakat kararlı salım, en yüksek ağırlıkça %1 MWCNT yüklü hidrojelden elde edilmiştir.



**Şekil 1.12.** Gentamisin sülfat ile CNT'lerin etkileşimleri

Diğer tüm hibrit nanokompozitler arasındaki viskoz direnç, bir hibrit hidrojin gentamisin sülfat üzerindeki sürekli salım etkileri önemli ölçüde iyileştirilmiştir (Giri ve ark., 2011). Salım kinetiği, ilk 1 gün boyunca bir başlangıç hızlı salım periyodu ve ardından neredeyse sabit bir yavaş salım hızı ile karakterize edilmiştir. Başlangıçta, hidrojel içindeki gentamisin sülfatın bağlı olmayan kısmının matris boyunca yayıldığı varsayılmıştır. Bu noktadan sonra, matrisle bağlı gentamisin sülfatın desorpsiyonu, ilacın hidrojel boyunca taşınması için sınırlayıcı bir adım haline gelmiştir. İlaç adsorpsiyonuna uygun birçok CNT bölgesi nedeniyle, CNT'lerin hibrit hidrojel tarafından daha iyi salım etkisi elde edilmiştir (Şekil 1.12) (Li ve ark., 2011). Ayrıca, ilaç salımını kontrol etmek amacıyla elektro-eğirme yöntemi kullanılarak bir elektroduyarlı transdermal ilaç verme sistemi de geliştirilmiştir. PEO ve PETA ile matris olarak

yarı-iç içe geçen bir polimer ağı hazırlanmıştır. Çok duvarlı CNT'ler katkı maddesi olarak kullanılarak elektriksel duyarlılık artırılmış ve ilaç salımının farklı elektrik voltajları altında serbest bırakılması için deneyler gerçekleştirilmiştir. Uygulanan elektrik voltajının artmasıyla ve karbon katkı maddelerinin mükemmel iletkenliği nedeniyle ilaç salımı etkili bir şekilde artmıştır. Suda çözünmeyen çapraz bağlı PETA polimerleri, kompozit cihazın ana yapısını oluştururken, suda çözünür PEO ve PETA polimer ağı içinde yer almıştır. İlaçlar kopolimerler arasında tutulmuş ve ortaya çıkan yarı-IPN yapısı, PETA ağındaki PEO'nun fiziksel yakalama etkisinden dolayı PEO polimerinin geciktirilmiş çözünmesine izin vermiştir. İlaç salımının ana mekanizması, PEO polimerlerinin çözünmesiyle gerçekleşmiştir. Bu çözünme, ilacın salınması için gerekli olan boş alanların oluşmasına neden olmuştur. Polimer ağırlık kaybı ölçümleri yapılmış ve artan elektrik voltajının ağırlık kaybını arttırdığı bulunmuştur. Bu, yüksek voltajın uygulandığı durumlarda iyonların ve şişmiş PETA polimerlerinin daha hızlı hareket etmesi nedeniyle PEO'nun çözünmesinin hızlandırılabilceği gerçeğine bağlıdır. Elektro-tepki veren çok duvarlı bir CNT / poli(metilakrilik asit) (MWCNT/PMAA) bazlı hibrit malzemenin hazırlanması bir çalışmada rapor edilmiştir (Servant ve ark., 2013). Bu çalışmanın önemi, ilk kez kanıtlamak için in vivo deneyler yapmanın mümkün olmasıdır.



**Şekil 1.13.** CNT'lerin amiloid fibriller tarafından işlevselleştirilmesinin şematik gösterimleri

Bir elektrik alanının AÇIK/KAPALI uygulaması üzerine kontrollü bir ilaç salımı elde etme imkanı, düzenli salıverme profilleri vermektedir. Özel hibrit hidrojel türleri, amiloid fibrillerine (Li ve ark., 2012) ve DNA'ya (Cheng ve ark., 2011) dayananlardır. Biyouyumlu, pH'a hassas ve tamamen lifli hidrojeller, amiloid fibrillerinin jelleşme konsantrasyonunun önemli ölçüde altında işlevselleştirilmiş MWCNT ile birleştirilerek jelleştirilmiş amiloid fibrilleri temel alan bir şekilde hazırlanmıştır (Şekil 1.13).

#### 1.2.4. Poli(vinil alkol) (PVA)

Polivinil alkol, vinil asetat ve bir katalizörün polimerizasyonu sonucu türetilen (Şekil 1.14) PVA kısaltmasıyla da bilinen beyaz ve öğütülmüş toz şeklinde sentetik polimerdir. Kokusuz ve zehirsiz olması, mükemmel film oluşturabilme özelliği, yüksek çekme dayanımına sahip ve esnek olması, oksijen ve aroma geçirmez olması ve kolay işlenebilmesi sayesinde PVA ilaç sektöründe, yara örtülerinde, ambalaj filmlerinde, biyomedikal uygulamalarda, kağıt kaplamalarında ve daha birçok sektörde yaygın olarak kullanılmaktadır (Albayrak, 2011). Farklı özelliklerde çok sayıda PVA polimerleri elde edilebilmektedir. Yapısında hidrofilik -OH grubu içerdiğinden suyun ve sulu çözeltilerin üzerindeki işlevi daha büyüktür. Su ile tamamen karışıp reaksiyona giren bir polimerdir. Su ile çözünmeyen çözücülerde direnç yüksektir. Fiziksel özellikleri zayıf olan diğer malzemelerle karıştırılarak, bir sistemin fiziksel özelliklerini geliştirmek için kullanılabilir. PVA, fonksiyonel gruplara sahip olması, film ve elyaf formunda kolayca hazırlanabilmesi nedeniyle fonksiyonel polimerlerin pratik araştırmalarında faydalı bir rol oynar. PVA'nın formülü  $(C_2H_4O)_x$ , erime noktası 200 °C, yoğunluğu 1,19 g/cm<sup>3</sup>, kaynama noktası 228 °C ve içinde çözündüğü madde ise sudur.

Genellikle su bazlı kaplamalarda akrilik esaslı boya bağlayıcı olarak kullanılır. Hidroliz derecesi arttıkça daha hızlı çözünebilme kabiliyetine sahiptir. Düzensiz yapıya sahiptir ve suda tamamen karışım gösterdiğinden sıvı içerisinde katı maddenin çözünmemesiyle ve birbiri içerisinde çözünmeyen iki sıvının karışmasıyla inceltici olarak kullanılabilirler (Esgandarzadeh, 2013).

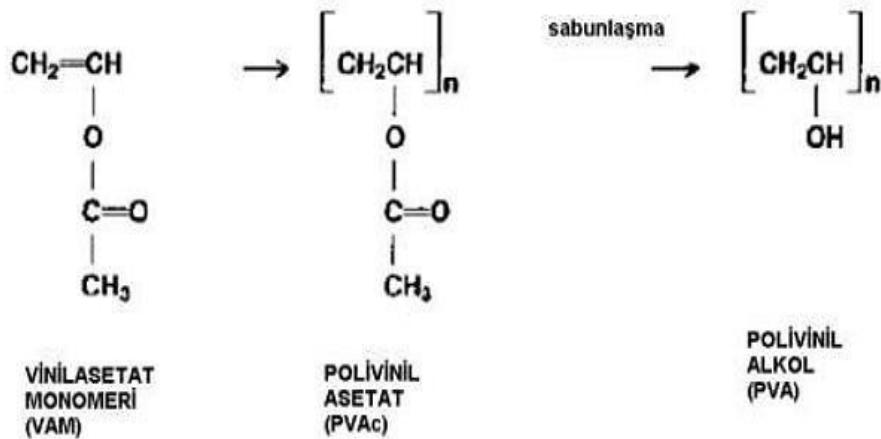
PVA karışım formatında sentetik ve doğal polimer yapısında birlikte yer alır. Kompozit malzemelerin elde edilmesinde PVA'nın önemi yüksektir. PVA en küçük yapısı olan gliksal kompozit yapının oluşumunda önemli bir yere sahiptir (Canbay ve ark., 2020).

PVA'nın vücuda alınmasının etkileri F.D.A. tarafından henüz tam aydınlatılmamış olmasına rağmen fazla toksik bir madde olmadığı görülmektedir. Fareler üzerindeki beslenme çalışmalarında, düşük molekül ağırlıklı PVA'nın yüksek molekül ağırlıklı PVA'dan daha fazla karaciğer ve böbrekler tarafından absorblandığı ortaya çıkmıştır. Kozmetiklerde, bakteriyostatik ajan olarak ve haricen uygulanan ilaçların bileşiminde kullanılmaktadır (Çetin, 2012).

PVA'nın uygulama alanını genişletmek amacıyla glutaraldehit, asetaldehit, formaldehit çapraz bağlayıcılarla çapraz bağlanması gerekmektedir. Fakat kimyasal çapraz bağlayıcıların kullanılması çeşitli toksik kalıntılara sebep olacağından özellikle medikal uygulamalarda tercih edilmemektedir. PVA, ısıtma-soğutma döngüleri ile ya da kil ilavesi yapılarak fiziksel olarak çapraz bağlanabilir. Fiziksel çapraz bağlanma hem toksik kalıntı bulunmaması hem de daha iyi mekanik özellikler eldesi sebebiyle diğer yöntemlere üstünlük göstermektedir. Özellikle çapraz bağlayıcı olarak kil bileşiklerinin kullanılması malzemede hem hafiflik, esneklik gibi organik maddelere özgü, hem de mekanik, termal ve kimyasal dayanıklılık gibi inorganik bileşenlere özgü özelliklerin bir arada bulunmasını sağlar. Kilin yapıya katılması tüm bu avantajlarının yanı sıra malzemenin daha ekonomik olmasına da olanak tanımaktadır (Albayrak, 2011).

PVA-kil nanokompozitlerinin hazırlanmasında en çok kullanılan yöntem soğutma-ısıtma (freezing-thawing) yöntemidir. Bu yöntemde polimerizasyon, polimerin belirli bir çözücü içerisinde çözüldükten ve kil ilave edildikten sonra belirli bir sıcaklığa soğutulup tekrar ısıtılması döngüleri ile gerçekleşir. Bu soğutma-ısıtma döngüsü içerisinde polimerde kristalleşme ve polimer-kil arasında fiziksel etkileşimler meydana gelir (Hassan ve Peppas, 2000).

PVA bazlı nanokompozit membranların kirlenme özelliklerinin ve hidrofilik özelliklerinin iyi olması, PVA bazlı nanokompozitlerin substrat membranlar üzerinde birikmesinin bir sonucudur (Ayrancı, 2018). Günümüzde çevre kirliliklerinin de artmasıyla birlikte çevreye daha duyarlı hareket halinde olunmalıdır bu da kullanılan uygulamalarda doğada parçalanabilen polimerlerin kullanımını yaygın hale getirmiştir. Doğada parçalanabilen polimerler arasında PVA önde gelmektedir. PVA kanserojen olmayan, biyolojik yönden uyumlu ve doğaya zarar vermeden parçalanarak doğaya karışması yönünden son zamanlarda çokça kullanılmaktadır (Tüylek, 2019).



Şekil 1.14. PVA sentez reaksiyonu

#### 1.2.4.1. PVA'nın Kullanım Amaçları ve Önemi

Nanokompozit hidrojellerde katkı maddelerinin kullanılmasının temel amacı bileşenlerin iyi özelliklerini kullanıp daha iyi bir malzeme elde etmektir. Katkı maddelerinin hidrojelere kattığı en önemli özellik dayanımının yüksek olmasıdır. Yüksek miktardaki suyu içerisinde alan PAAc gibi hidrojellerde fiziksel özelliklerindeki kararlılığını artırmak için nanokompozit hidrojellerde katkı maddeleri kullanılmaktadır. Polimerlerin kolay işlenebilmesi, esnek yapıya ve düşük yoğunluğa sahip olması, katkı maddelerinin kullanım amaçlarına sebep olarak gösterilmektedir. Ayrıca nanokompozit katkı maddelerinin hidrofilik grupları sayesinde hidrojellerin su tutma kapasitelerinin artırılması, adsorpsiyon özellikleri sayesinde hidrojel geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Nanokompozit hidrojel katkı maddelerinin yüksek su absorblama kapasiteleri, adsorban olarak kullanılabilme, uyarıya duyarlılık ve bunun gibi daha birçok mükemmel özellikleri yanı sıra en önemli dezavantajları mekanik dayanımlarının düşük olmasıdır. Özellikle ayırma ve arıtma proseslerinde bu sorun ortaya çıkmaktadır.

Nanokompozit hidrojel katkı maddeleri; hijyenik pedlerde, çocuk bezlerinde, tarım alanında süperabsorban olarak, biyoyumlu malzeme yapımında, biyobozunur ürün eldesinde ve atık suların boyar maddelerin ve ağır metal iyonlarının uzaklaştırılmasında sorbent olarak vb. birçok alanda kullanım üstünlüğü sağlamaktadır (Çetin, 2012). Nanokompozit hidrojellerde kullanılan katkı maddeleri, hidrojel, iskele, membranlar, lifler, filmler, kompozitler ve daha birçok malzeme formlarında kullanılmaktadır (Tüylek, 2019).

PVA'nın mekaniğinin iyi olması ve biyolojik yönden uyum ve toksik yönden zararsız olmasından dolayı ayrıca ilaç salım sistemleri, sensörler, biyomalzeme, cerrahi ve biyomedikal yönden birçok alanda kullanılmaktadır (Tüylek, 2017).

### 1.3. Kontrollü İlaç Salım Sistemleri

Yeni nesil ilaç dağıtım cihazları için biyolojik malzemeler, polimerler, silikon malzemeler, karbon malzemeler ve metaller gibi çeşitli malzemelerin kullanımı önerilmektedir. Bu alanda en umut verici malzemelerden biri, CNT kompozitleri ve hibrit malzemelerdir. Bu malzemeler, ilaç salımında yüksek performans ve kontrol sağlama potansiyeline sahip olmalarıyla dikkat çekmektedir. Bu malzemeler, polimerlerin biyoyumluluk ve biyolojik bozunabilirlik avantajlarını, CNT'lerin ise hücre sel alım, kararlılık, elektromanyetik ve manyetik özellikleriyle birleştirir. Polimer-CNT kompozitlerinin ilaç salımında uygulanabilirliği, kompozit hidrojel tarafından kontrollü salıvermeye özellikle dikkat edilir.

Son birkaç yılda, farklı terapötik ajanlar için yenilikçi ilaç dağıtım cihazlarının geliştirilmesi birçok araştırmacının ilgisini çekmektedir. Bu çalışmalar, daha etkili ilaç salım sistemleri için

yeni malzemelerin tasarımı, sentezi ve karakterizasyonu hakkında bilgi sağlamaktadır (Hughes ve ark., 2005).

Bir ilaç verme sistemi, terapötik ajanın etkinliğini ve güvenliğini en üst düzeye çıkarmak için uygun bir miktarı uygun bir oranda ve vücuttaki en uygun bölgeye vermelidir. Bu şekilde, ideal bir ilaç verme sistemi, ilacın hedeflenen etkisini artırabilir, yan etkileri azaltabilir ve tedaviye maksimum fayda sağlayabilir. Bu strateji ile uygulama sıklığını en aza indirerek farmakolojik aktiviteyi uzatmak, yan etkileri azaltmak ve hasta uyumunu artırmak mümkündür. İlaç şirketlerinin, patent sürelerinin sona ermesi ve ilgi kaybı gibi nedenlerle geliştirme konusunda ilgilerinin azalmasının yanı sıra, nükleik asitler ve proteinler gibi yeni biyolojik terapötik ajanlar için taşıyıcı gereksinimleri nedeniyle, ilaç salımı alanında yenilikçi yaklaşımlar kullanılması gerekir. Yeni formülasyonlar, alternatif ilaç salımını gerçekleştirmek için biyolojik malzemeler, polimerler, silikon bazlı malzemeler, karbon bazlı malzemeler, metaller veya bu malzemelerin kombinasyonları gibi stratejileri kullanmaktadır. Bu malzemeler yapılandırılabilir mikro veya daha yeni nano ölçekli formatlarda kullanılarak ilaçların etkin bir şekilde hedeflenmesi ve taşınması sağlanmaktadır. Bu stratejiler, ilaçların daha kontrollü, etkili ve güvenli bir şekilde dağıtılabilmesini sağlamak amacıyla sürekli olarak geliştirilmektedir (Satarkar ve ark., 2010).

Canlı hücreler büyük oranda sudan oluşmaktadır. Hücrelerden meydana gelen dokuların büyük bir kısmı da sudan oluştuğu için esnek yapıya sahiptirler. Hücreler şişme, büzülme ve madde geçişine izin verme özelliklerini bu yapı sayesinde gösterirler.

Hidrojel, biyomedikal ve farmasötik uygulamalarda büyük fayda sağlayan benzersiz şişme özellikleri ve yapılarına sahiptir. Bu biyomalzemelerin işlevlerine göre, kontrollü ilaç salım sistemleri, hedefe yönelik cihazlar ve kendiliğinden düzenlenen salım formülasyonları için çok uygun olabilirler.

İlaç salım sistemlerinde kullanılan biyomalzemelerin bu özellikleri kontrollü ilaç salım mekanizmalarını beraberinde getirmiştir. Bu sistemlerde doğal veya yapay polimerin birleştirilen ilaç veya aktif ajanla önceden tasarlanan yapılardan kontrollü bir şekilde "etkin ilaç düzeyinde" salımını söz konusudur. Kontrollü salım, etkin maddenin belirli bir hızda ve miktarda, uzun bir süre boyunca bir sistemden verilmesi yöntemidir. Kontrollü salımda, ilaç verme hızı sistem tarafından belirlenir ve sonuç olarak daha kesin ve tahmin edilebilir bir ilaç salım hızı elde edilir. Taşıyıcı polimer, ilacın salım mekanizmasını ve hızını uzun süre kontrol edebilir. Polimerin yapısı değiştirilirse salım mekanizması ve hızı ayarlanabilir. Kontrollü ilaç salım sistemleri ilaç dozunu azaltma, dozlama aralığını uzatma, yan ve zararlı etkileri en aza indirme, hatta ilacı hedef bölgeye gönderme gibi geleneksel salım sistemlerinin karşılayamadığı ihtiyaçları karşılar. Kontrollü salım, çeşitli alanlarda farklı amaçlar için kullanılan bir yöntemdir. Tıp ve eczacılıkta, ilaçların uzun süreli etkisini sağlamak için kullanılırken, kimyada, çevrede, tarımda ve veterinerlikte, hedeflenen maddelerin yavaş salımını ve uzun süreli etkisi için kullanılabilir. Tarımda ve çevrenin korunmasıyla ilgili

uygulamalarda gübreler veya böcek öldürücüler, kontrollü salım yapan sistemlerde, doğaya zarar vermeden, düşük miktarlarda kullanılarak etkili sonuçlar alınabilmektedir. Kimyasal işlemlerde, kontrollü ilaç salım teknolojileri gibi malzemelerin kontrollü olarak salınması yoluyla süreklilik sağlanabilir. Bu teknolojiler, malzemelerin gereksiz tüketimini önleyerek atık sorununu azaltır ve pahalı malzemelerin etkin bir şekilde kullanılmasını sağlar. Veteriner hekimlikte de kontrollü salım uygulamaları sıklıkla kullanılır. Parazit ilaçları, hormonlar, aşular, antibiyotikler, süt verimini artıran maddeler ve doğum kontrolü ilaçları gibi çeşitli terapötik ajanların kontrollü salımı, veteriner hekimlikte hayvan sağlığı ve üretiminde önemli bir rol oynar. Kontrollü salımın başlıca uygulama alanı, ilaç taşınmasıdır (Aydoğan, 2015).

### **1.3.1. Kontrollü ilaç salım sistemleri avantajları ve dezavantajları**

#### **1.3.1.1. Avantajları**

- Tedavi edici oranda ilaç düzeyinin kanda ya da hücrede korunması,
- Salımın belli hücre tipi ya da dokuya hedeflenebilmesi amacıyla zararlı etkilerin azaltılması,
- Gerek duyulan ilaç miktarının azaltılabilmesi,
- Önerilen ilaç rejimi ile hastanın uyumunu geliştirebilecek dozaj miktarının azalması,
- Kısa yarılanma ömrüne sahip ilaçlar (örn. protein ve peptit ilaçlar) için etkinlik süresinin arttırılması,
- İlaç kaybının elimine edilmesi,
- Tahmin edilebilir ve tekrarlanabilir salım hızları (uzatılmış bir zaman için)(Çetin, 2012).

#### **1.3.1.2. Dezavantajları**

- Kullanılan polimer maddenin toksikliği veya biyolojik açıdan uyumsuzluğu aşınan tip polimerden zararlı yan ürünlerin oluşması,
- Polimeri uygun bir bölgeye yerleştirmek için cerrahi işlem gerekmesi,
- Yerleştirilen sistemin neden olduğu ağrı,
- Polimer fiyatı veya üretim yöntemi nedeniyle belirli bir polimer ilaç formülasyonu için gereken harcama,
- Kontrolün bozulmasına yol açan çatlaklar veya başka faktörler nedeniyle sistemin güvenilirliğinin garanti edilememesi,
- Sistem yerleştirildikten sonra istendiği an ilacın salımını durdurmanın güç olmasıdır (Çetin, 2012).

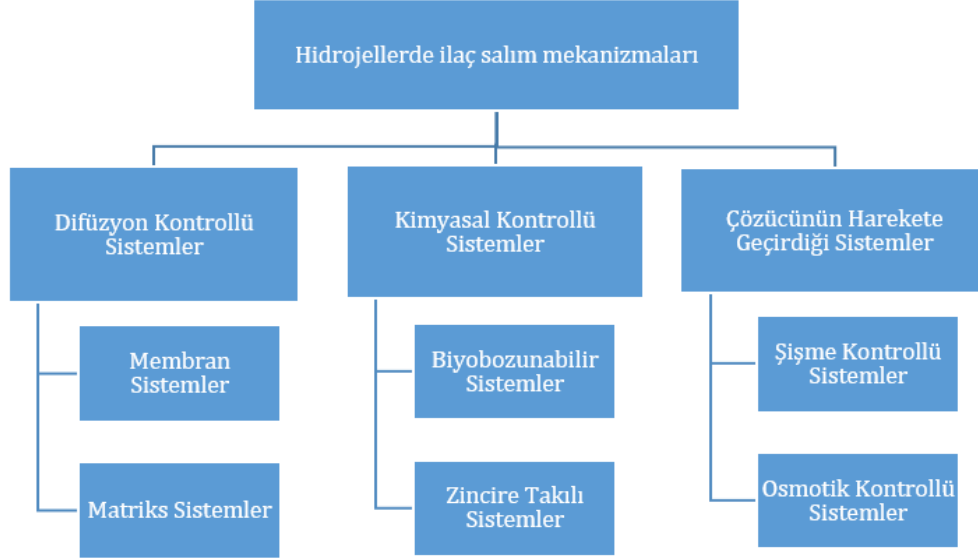
### 1.3.2. Hidrojellerde ilaç salım mekanizmaları

Hidrojellerdeki ilaç salınım mekanizmaları, farmasötik ilaçların veya diğer aktif bileşiklerin zamanla hidrojel malzemelerden salındığı süreçleri ifade eder. Hidrojeller, önemli miktarda suyu emebilen ve tutabilen üç boyutlu hidrofilik (su çeken) polimer zincir ağlarıdır. İlaçları kontrollü ve sürekli bir şekilde kapsülleme ve salma yeteneklerinden dolayı ilaç dağıtımında geniş bir uygulama yelpazesine sahiptirler. Hidrojellerden ilaç salınımında çeşitli mekanizmalar rol oynar (Şekil 1.15):

- **Difüzyon Kontrollü Salım:** Bu, hidrojellerden ilaç salınımının en yaygın mekanizmasıdır. İlaç moleküllerinin hidrojel matris içindeki yüksek konsantrasyonlu bölgelerden çevredeki düşük konsantrasyonlu bölgelere (genellikle kan veya doku interstisyel sıvısı gibi biyolojik bir sıvı) pasif hareketini içerir. Difüzyon hızı ilacın boyutu, hidrofobikliği, jelin ağ boyutu ve şişme özellikleri gibi faktörlere bağlıdır.
- **Şişme Kontrollü Salım:** Bazı hidrojeller su veya biyolojik sıvılarla temas ettiğinde şişme eğilimi gösterir. Şiştikçe jel ağı içinde boşluklar oluşturarak ilacın dışarı yayılmasını sağlarlar. Zamanla hidrojel de aşınabilir veya bozunabilir ve bozunma ürünleriyle birlikte ilacı da serbest bırakabilir.
- **Kimyasal veya pH'a Duyarlı Salım:** Hidrojeller, pH seviyelerindeki değişikliklere yanıt verecek şekilde tasarlanabilir. Örneğin, vücutta asidik veya bazik ortamların varlığında hidrojel şişebilir veya büzüşebilir ve böylece pH değişikliklerine yanıt olarak ilacı serbest bırakabilir.
- **Sıcaklığa Duyarlı Salım:** Bu hidrojeller, sıcaklık değişimlerine yanıt olarak hacimlerini ve ilaç salım özelliklerini değiştirir. Sıcaklık belirli bir eşiği (genellikle vücut sıcaklığına yakın) geçtiğinde, hidrojel faz geçişlerine maruz kalabilir ve bu da ilacın salınmasına neden olabilir.
- **Elektro-duyarlı Salım:** Bazı durumlarda hidrojellerden ilaç salınımını tetiklemek için elektriksel stimülasyon kullanılabilir. Bir elektrik alanının uygulanması, yüklü ilaç moleküllerinin jel içinde hareketini tetikleyerek kontrollü salınmaya yol açabilir.
- **Biyobozunma Kontrollü Salım:** Zamanla parçalanacak şekilde tasarlanan hidrojeller, parçalandıkça ilaçları serbest bırakabilir. Bozunma hızı, istenen ilaç salım profiline uyacak şekilde ayarlanabilir.
- **Ozmotik Basınç Odaklı Salım:** Bazı ilaç dağıtım sistemlerinde hidrojeller, ilaç çözeltisini küçük bir açıklıktan veya membrandan dışarı iten ozmotik basınç oluşturmak için kullanılır. Bu mekanizma kontrollü ve sürekli ilaç salınımı sağlayabilmektedir.

Mekanizmanın seçimi spesifik uygulamaya ve belirli bir ilaç için istenen salım profiline bağlıdır. Araştırmacılar, ilaç dağıtım sisteminin gerekliliklerini karşılayan özelliklere sahip, ilaç

salınım kinetiği üzerinde hassas kontrol sağlayan ve yan etkileri en aza indirirken terapötik etkinliği artıran hidrojeller tasarlanabilir.



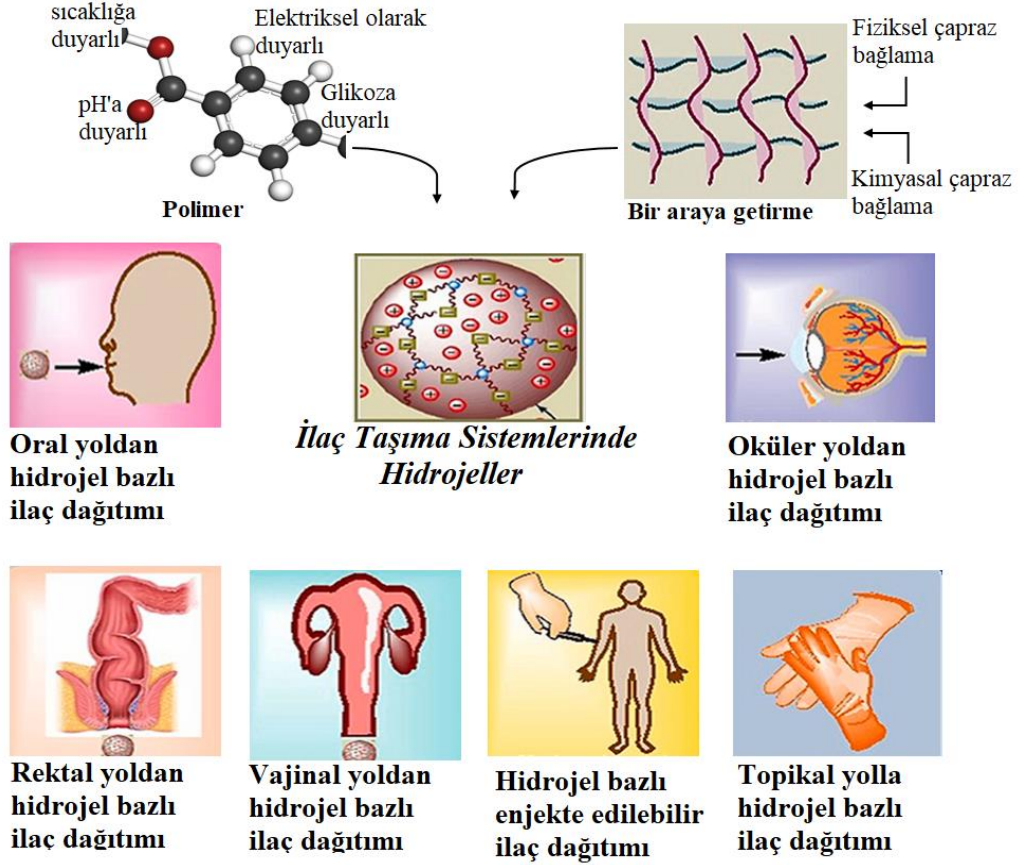
**Şekil 1.15.** İlaç salım mekanizmaları (Gürsoy, 1989)

Hidrojeller, farmasötiklerin ve diğer biyoaktif bileşiklerin kontrollü ve hedefli salınımı için ilaç dağıtım sistemlerinde kullanılan çok yönlü malzemelerdir. Bu hidrofilik (su çeken) polimer ağları, yüksek su içeriğine sahiptir, bu da onları ilaçların kapsüllemesi ve kontrollü bir şekilde salınması için ideal kılar. İlaç dağıtım sistemlerinde hidrojellerin nasıl kullanıldığına dair şematik bir gösterim Şekil 1.16'da verilmektedir. Bu sistemlerdeki ilaç dağıtım mekanizması, hidrojellerin nasıl ve ne amaçla kullanıldığı şu şekilde açıklanabilir:

- **İlaç Kapsülleme:** Hidrojeller, ilaçları üç boyutlu ağ yapılarında kapsülleyebilir. Bu kapsülleme, ilaçları bozunmaya karşı koruyabilir, stabiliteyi artırabilir ve vücuttan hızla atılmalarını önleyebilir.
- **Sürekli Salınım:** İlaç dağıtımında hidrojel kullanmanın başlıca avantajlarından biri, uzun bir süre boyunca sürekli ilaç salınımı sağlama yetenekleridir. Bu kontrollü salım, vücuttaki terapötik ilaç seviyelerinin korunmasına yardımcı olur, sık dozlama ihtiyacını azaltır ve olası yan etkileri en aza indirir.
- **Hedefli Dağıtım:** Hidrojel bazlı ilaç dağıtım sistemleri, vücuttaki belirli dokuları veya hücreleri hedef alacak şekilde tasarlanabilir. Hidrojel özelliklerini değiştirerek veya hedefleme ligandlarını dahil ederek ilaçlar etki bölgesinde salınabilir, böylece sistemik maruziyet en aza indirilirken tedavi etkinliği artırılabilir.

- Duyarlı Salım: Bazı hidrojeller pH, sıcaklık veya enzimatik aktivite gibi çevresel faktörlere yanıt verir. Bu yanıt verme yeteneği, vücuttaki belirli koşullar tarafından tetiklenen, isteğe bağlı ilaç salınımına olanak tanır. Örneğin, pH'a duyarlı hidrojeller, belirli bir bölgedeki asitlik değişikliklerine yanıt olarak ilaçları serbest bırakabilir.
- Lokal Tedavi: Hidrojeller, özellikle belirli bir bölge veya dokuda tedavi gerektiren durumlar için değerli olan lokalize ilaç dağıtımı için uygundur. Örnekler arasında göz hastalıkları için intraoküler ilaç dağıtımı veya kardiyolojide kullanılan ilaç salınımlı stentler yer alır.
- Yan Etkilerin Azaltılması: Hidrojellerden kontrollü ilaç salımı, ilaca sistemik maruz kalmayı azaltarak potansiyel yan etkileri en aza indirebilir. Bu özellikle dar terapötik pencereleri olan veya vücutta dağıldığında olumsuz etkilere neden olan ilaçlar için önemlidir.
- Biyouyumluluk: Hidrojeller genellikle biyolojik olarak uyumludur; yani canlı dokular tarafından iyi tolere edilirler ve iltihaplanma veya bağışıklık tepkisi riskini en aza indirirler. Bu onları tıbbi implantlarda ve ilaç dağıtım sistemlerinde kullanıma uygun hale getirir.
- Özelleştirilebilir Özellikler: Hidrojeller, belirli bir ilacın ve amaçlanan uygulamanın gereksinimlerine uyacak şekilde mekanik dayanıklılık, gözeneklilik ve bozunma oranları gibi belirli özelliklere sahip olacak şekilde uyarlanabilir.
- Çok yönlülük: Hidrojeller, küçük moleküller, proteinler, peptitler ve nükleik asitler dahil olmak üzere çok çeşitli ilaç türleri için kullanılabilir ve bu da onları ilaç dağıtımı için çok yönlü platformlar haline getirir.

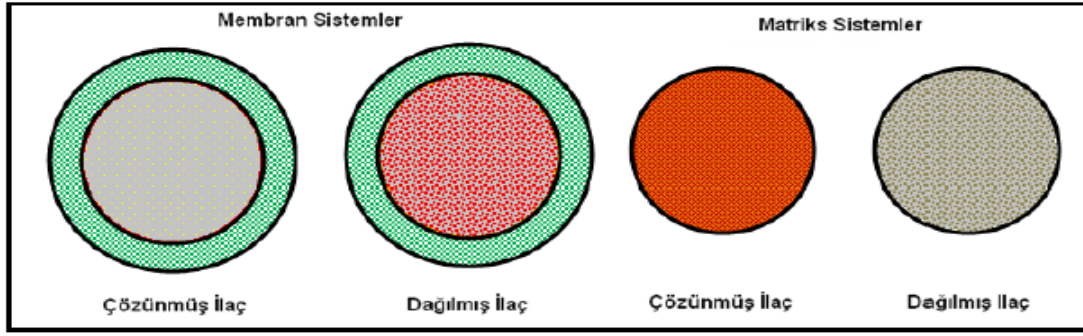
Hidrojel bazlı ilaç dağıtım sistemlerine örnek olarak oküler rahatsızlıklar için ilaç salınımlı kontakt lensler, ilacın deriden sürekli olarak salınması için transdermal yamalar ve uzun süreli tedavi için ilaç yüklü hidrojel mikroküreler gibi implante edilebilir cihazlar verilebilir. Özetle hidrojeller, kontrollü, hedefli ve sürekli ilaç salınımı için esnek bir platform sağlayarak ilaç dağıtım sistemlerinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Biyouyumlulukları, çevresel ipuçlarına duyarlılıkları ve çeşitli ilaçları koruma ve sunma yetenekleri, onları modern tıpta ilaç etkinliğini ve hasta sonuçlarını iyileştirmede değerli araçlar haline getirmektedir.



Şekil 1.16. İlaç taşıma sistemlerinde hidrojeller

### 1.3.2.1. Difüzyon Kontrollü Sistemler

Atom veya partikül taşınımının yüksek konsantrasyonlu ya da yüksek kimyasal potansiyelli bir bölgeden düşük konsantrasyonlu ya da düşük kimyasal potansiyelli bir bölgeye gerçekleşmesine difüzyon denir. Difüzyon kontrollü sistemler en yaygın olarak kullanılan sistemlerdir. Bu sistemlerde ilaç gözeneklerden veya polimer zincirleri arasından geçerek salınır. Salım hızı kullanılan polimerin özellikleri ve salınacak aktif maddenin dağılım katsayısı gibi faktörlere bağlıdır. Polimerin özellikleri, örneğin hidrofilik veya hidrofobik olması, çapraz bağlanmış olup olmaması, kristalin veya amorf olması, polimer zincirinin uzunluğu gibi özellikler, ilacın salım hızını etkileyen faktörlerdir. Aktif maddenin dağılım katsayısı, ilacın polimer matrisindeki erişilebilirliğini etkiler ve salım hızını da belirler. Aktif maddenin matrisinden belirli bir hızla diffüzyonlanması bir avantaj sağlarken büyük moleküllerin difüzyonundaki etkinliği oldukça azdır. Membran ve matris olmak üzere iki şekilde hazırlanırlar (Şekil 1.17).



**Şekil 1.17.** Difüzyon kontrollü sistemlerin şematik gösterimi (Kılıçarslan, 1999)

#### 1.3.2.1.1. Membran sistemler

Membran sistemlerde ilaç, şişen veya şişmeyen polimer filmle çevrili bir rezervuar içine konur. Aktif maddenin ince bir polimerik zar ile çevrelendiği çekirdek görünümündedir. İlaç salımı bir zardan difüzyonla gerçekleşebilir. Zardan difüzyon, yarı geçirgen bir zardan ilacın çözücüye geçişini ifade eder ve genellikle ilaç salımının kontrol edildiği bir mekanizmadır. İlacın polimer filmde difüzyonu bu sistemlerde serbestleşme hızını kontrol eden basamaktır. Membran sistemler film, kapsül, mikrokapsül, içi boşelyaf vb. gibi çeşitli şekillerde hazırlanabilir. Küresel, silindirik, disk şeklinde olurlar. Biyoetken maddelerin (enzimler, hücreler vb.) tutuklanması gibi çeşitli uygulamalarda yer alan bu sistemler içinde, kontrollü salım uygulamalarında en yaygın olarak kullanılan gruptur. Membran sistemler vücut içerisine yerleştirilerek kullanılmalarının yanı sıra, deri üzerine yapıştırılarak da başarılı bir şekilde kullanılırlar. Bu sistem “Transdermal Sistem” olarak adlandırılır ve bu tür cihazlarda, ilaç deri boyunca salınarak dolaşım sistemine karışır.

#### 1.3.2.1.2. Matriks sistemler

Bu sistemlerde ilaç katı polimer içinde çözülür veya dağıtılır (Şekil 1.18). Membran sistemlerde olduğu gibi burada da salım hızını kontrol eden basamak ilacın polimer matriks içindeki difüzyonudur. Aynı dağılım ve salım hızı görülür. İlacın bir defada boşaltılması riski yoktur. Membran sistemlere göre matriks sistemlerin fabrikasyonu kolay ve ucuzdur. Ancak ilacın polimer yapıda dağılımı nedeniyle genellikle sıfırıncı dereceden serbestleşme kinetiğine ulaşamaz.



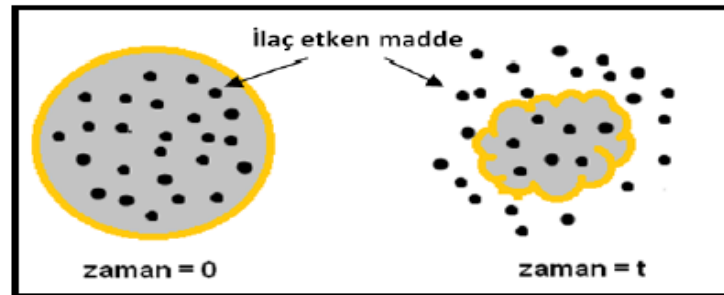
**Şekil 1.18.** Matriks sistemlerin şematik gösterimi

### 1.3.2.2. Kimyasal Kontrollü Sistemler

Bu sistemlerde ilaç salımı, polimer ile ilaç molekülleri arasında meydana gelen kimyasal reaksiyonlar sonucunda meydana gelir. Polimerin parçalanma süresi farklı parametrelere bağlı olarak hesaplanabilir. İlaç ve polimer arasındaki bağların biyobozunur özelliklerinden faydalanarak kontrollü bir salım olayı gerçekleştirilebilir.

#### 1.3.2.2.1. Biyobozunabilir sistemler

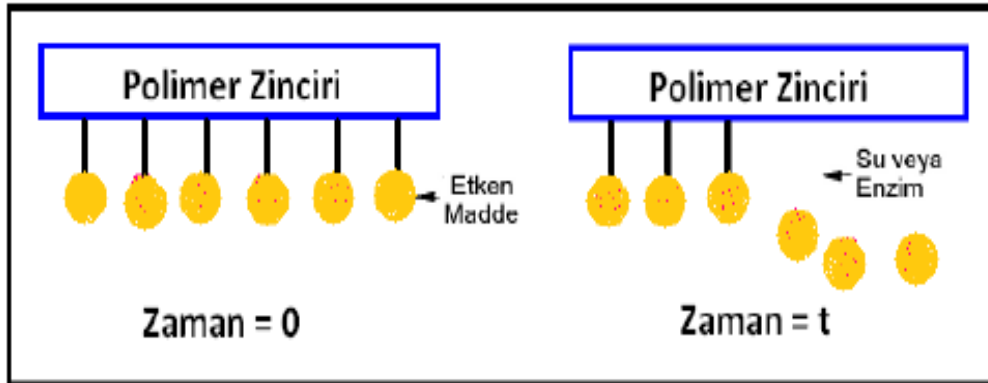
Bu sistemlerde, matriks sistemlerde olduğu gibi ilaç polimer içinde uniform olarak dağılmıştır. Ancak matriks sistemlerde salım süresince polimer faz değişmeden kalıp ilaç difüzyon ile salınırken, vücutta aşınan sistemlerde polimer faz zamanla aşınmayla azalır. Polimer fazın zamanla aşınması yığın halinde olabileceği gibi yüzeyden de olabilir. Şekil 1.19'da yığın halinde ve yüzeyinden aşınan biyobozunur sistemlerden ilaç salımı gösterilmektedir. Burada, polimer matriks aşınmaya uğrarken, ilaç salınır. Polimer bozundukça ilaç yavaşça salınır.



**Şekil 1.19.** Biyobozunabilir sistemlerin şematik gösterimi (Siepmann, 2001)

### 1.3.2.2.2. Zincire takılı sistemler

Bu sistemlerde ilaç polimere bozunabilir bağlarla kovalent olarak bağlıdır ve bu bağ su ve kimyasalların etkisiyle kırılır ve ilaç salınır. Bağlanma direkt ya da uzatıcı kollar vasıtasıyla olabilir. Zincire takılı sistemlerin şematik görünümü Şekil 1.20’de verilmiştir. Bu tür polimer-ilaç bileşimleri zehirlenmeyi azaltmak, tedavi etkinliğini arttırmak veya ilacı belirli bir hücre veya organa hedeflemek amacıyla, kısa süreli (birkaç saat gibi) uygulamalarda kullanılmaktadır. Bu tip sistemler uzun süreli kontrollü salım uygulamaları için çok fazla ilgi çekmemiştir. Zincire takılı sistemlerin en basit şeklinde ilaç bir polimer zincire takılır. Polimer çözünen veya çözünmeyen tipte olabilir. Çözünür olanlar genellikle hücrelere hedeflemedeki gibi taşıyıcı amaçla, çözünmez olanlar ise daha uzun süreli uygulamalar için hazırlanan kontrollü salım yapan implantlarda kullanılır. Ana polimer zinciri vücutta parçalanabilir veya parçalanamaz. İn vivo uygulamalarda kullanılan polimerlerin immunojenik reaksiyonlara neden olmaması ve ilaç-polimer bileşiminin haptenler gibi rol oynayarak alerjik reaksiyonlara yol açmaması gerekir. İlaç-polimer zincirine doğrudan takılabileceği gibi, salım hızını ve hidrofilik özelliğini ayarlamak üzere bir ara grup üzerinden de bağlanabilir.



Şekil 1.20. Zincire takılı sistemlerin şematik gösterimi

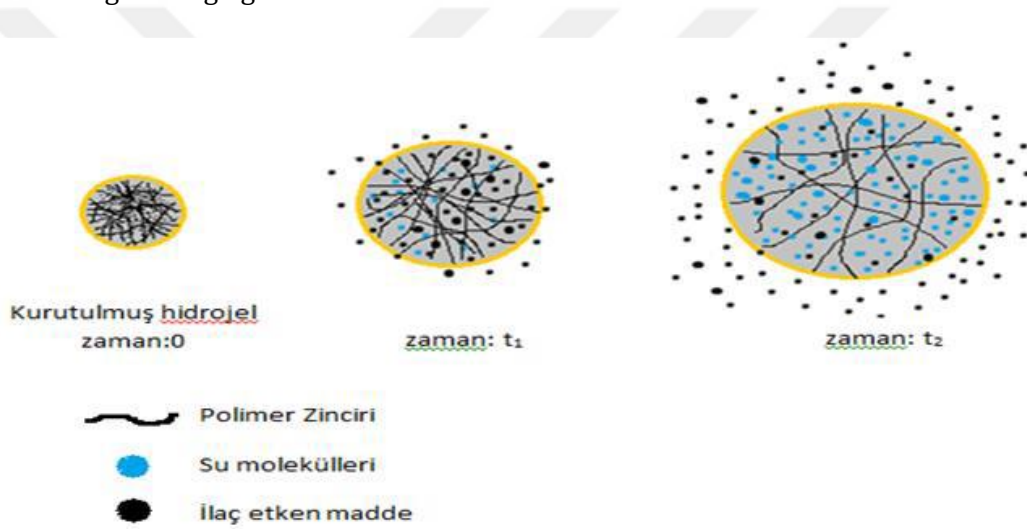
### 1.3.2.3. Çözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler

İlaç maddesi bir polimerik matriks içerisinde çözülür ya da dağıtılır. İlaç maddesi polimerik matriksten diffüzenemez. Kompleks kontrol avantajı sağlarken genellikle oldukça hacimli sistemlerdir ve implantasyon gerektirir.

#### 1.3.2.3.1. Şişme kontrollü sistemler

Hidrofilik makromoleküller çapraz bağlanarak üç boyutlu bir ağ oluşturur. İlaç, kuru haldeyken camsı görünüme sahip, hidrofilik bir polimer içerisinde dağıtılır. Camsı kalıptan ilaç moleküllerinin difüzyonu son derece yavaş olduğu için salım gerçekleşmez. Polimer şiştikçe

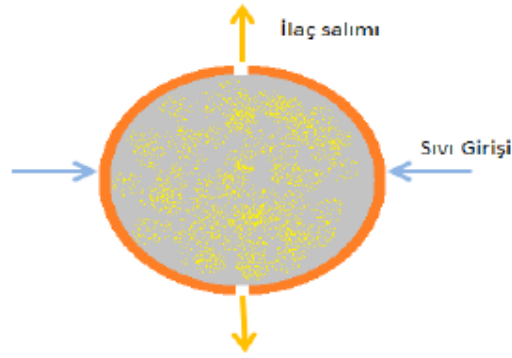
çözünmüş maddenin kontrollü bir hızda polimerik sistemden çıkışı gerçekleşir. Bu sistemlerde etken madde bir polimer çözeltisinde çözülür veya dağıtılır. Daha sonra çözücü uzaklaştırılarak çözücüsüz camsı polimer matriks elde edilir. Bu hidrofilik matriks belli oranda çözücü içeriyorsa, etken maddenin salınımı Fick yasasına uygun olarak difüzyonla yürür. Sisteme su girdikten sonra dışardan içeriye hidrasyon ve jel oluşumu başlar. Başlangıçta yüzeyde bulunan etken madde partikülleri göreceli olarak hızlı çözünür, jel engeli oluştuktan sonra salınım jel matriksden difüzyonla kontrol edilir. Jel sindirim sisteminden geçiş esnasında yavaş yavaş çözünebilir. Etken maddenin gömülü bulunduğu hidrojel tamamen kuru ise, yani camsı polimer ise, ilacın difüzyonu Fick yasasına uymaz. Çözücü polimer içine difüze olmaya başladığında camsı polimerin geçiş sıcaklığı düşer, şişmeye başlar ve iki faz arasında oluşan sınır sabit hızla yüzeyden içeri doğru ilerler, etken madde de bu jel içinden difüze olarak sabit hızla salınır. Şişme kontrollü salım sistemlerindeki ilacın salımı ve polimerin şişme davranışı Şekil 1.21’ de görüldüğü gibidir.



**Şekil 1.21.** Şişme kontrollü sistemlerin şematik gösterimi (Edwards, 1996)

#### 1.3.2.3.2. Osmotik kontrollü sistemler

Osmotik kontrollü salım sistemlerinde ilaç yarıgeçirgen bir membran (suyun içeri girişine izin verirken, tuz ve ilaç moleküllerinin çıkışına izin vermez) içindedir. Genellikle ilaç konsantrasyonu doygunluk sınırının üstündedir ve osmotik işlemi yürüten bir tuz içerebilir. Osmotik sistem su veya biyolojik sıvı ile temas ettiğinde, su yarıgeçirgen membranın gözeneklerinden içeri girer ve ilacı çözmeye başlar. İlaç bu membrandan difüze olamayacağı için tek çıkış yolu olan sistemin uygun bir yerine, lazer ile açılmış olan delikten salınır. Bu sistemlerde (Şekil 1.22) salım genellikle sıfırıncı derecedendir ve yalnızca osmoz olayı ile kontrol edilir (Aydoğan, 2015).



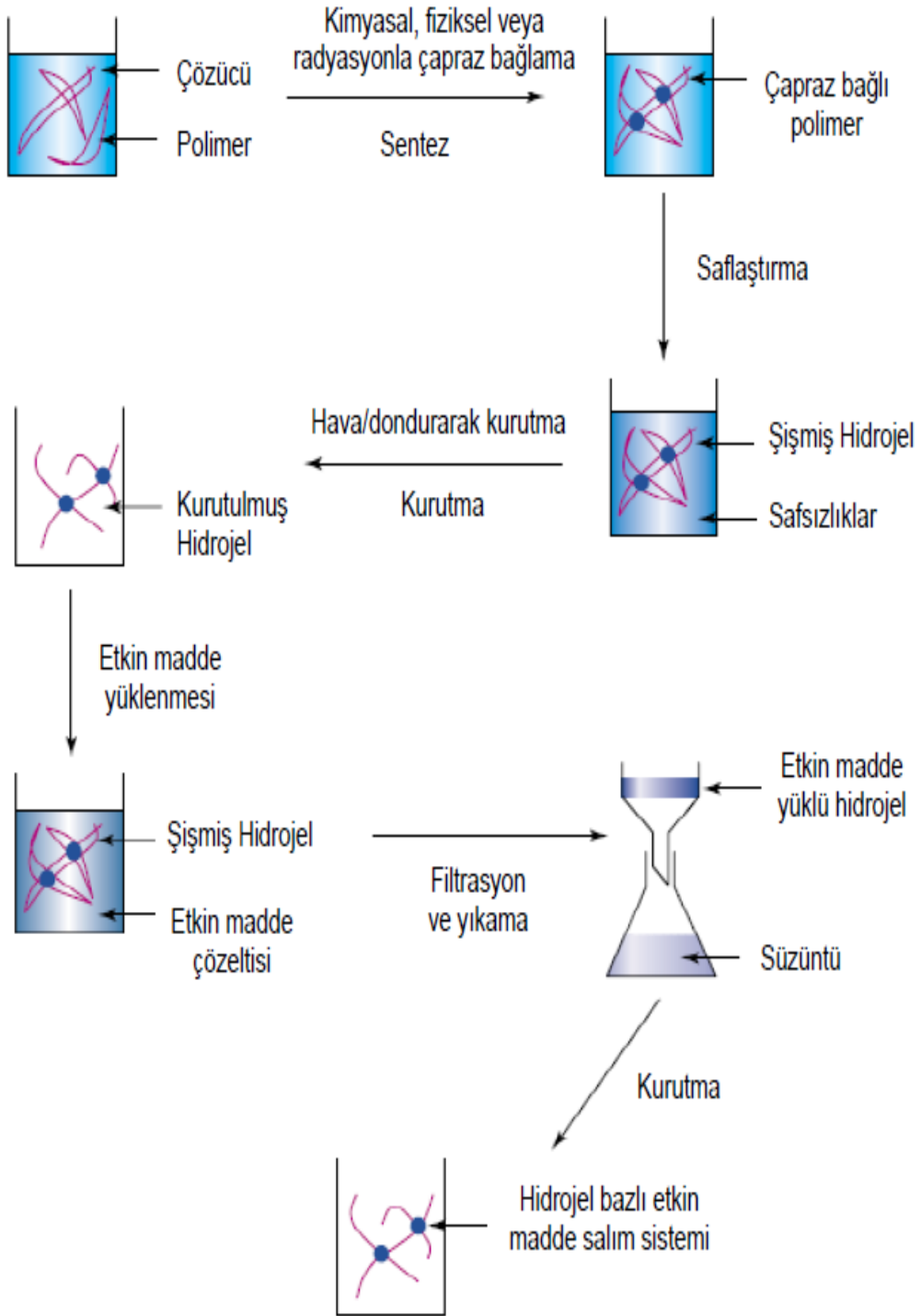
**Şekil 1.22.** Osmotik kontrollü sistemin şematik gösterimi

### 1.3.3. Hidrojellere etken maddenin yüklenmesi

İlaç salımı çalışmalarında, hidrojellere etken madde yüklenmesi iki yöntemle gerçekleştirilebilir.

İlk yöntem; polimerizasyon esnasında monomeri, çapraz bağlayıcı, başlatıcı ve ilaç ile karıştırmak üzerinedir. Böylece etken madde hidrojel matrisine güzelce hapsedilmiş olur. Fakat hidrojellerin, kontrollü taşıma sistemi olarak kullanılabilmesi için, polimerizasyon sonucunda oluşan kalıntı monomerlerin ve yan ürünlerin ekstrakte edilmesi gerekir. Ayrıca bu yöntemde etken maddenin fonksiyonel gruplarının polimer sentezinden etkilenebilmesi, polimerizasyonun inhibe edilebilmesi, stabilitesinin bozulabilmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır. Bu yüzden ikinci yöntem olarak bilinen fiziksel ya da kimyasal çapraz bağlı hidrojelin, uygun çözünürlükteki fiziki koşullardaki etken madde çözeltisi içinde dengeye gelene kadar şişmesinin sağlanması yöntemi avantajlı hale getirir. Bu yöntemde çözeltisi hazırlanan etken maddenin hangi ortamda ve ne kadar çözündüğünün önceden bilinmesi ve kullanılan çözücünün hidrojellerin şişmesine uygun olacak şekilde seçilmesi önemli bir noktadır. Şekil 1.23'te hidrojellere etken madde yüklenmesi basamaklar halinde görülmektedir (Brahma, 2016).

Hidrojellerde makromoleküler ilaçların salınımı, gözenek hacmi fraksiyonu, gözenek boyutları ve bu faktörlerle ilaç molekülünün büyüklüğü ve hidrojel ağını oluşturan polimer zincirleri arasındaki etkileşimler tarafından kontrol edilecektir. Ancak, ağ polimer zincirlerinin bileşimi ve çapraz bağlantı yoğunluğu, gözenek hacmi fraksiyonu, gözenek boyutları ve ara bağlantıları kontrol eden temel faktörlerdir. Bu faktörler, hidrojel içindeki ilaçların salınımını etkileyen önemli parametrelerdir. Bir hidrojel ağı ile ilaç molekülleri arasındaki etkileşimler, ağın bileşimi ile belirlenecektir. Bu nedenle, kontrollü salım için bir hidrojel ağı tasarlarırken, polimer bileşimi ve çapraz bağ yoğunluğunu, verilecek ilaç molekülünün belirli büyüklük ve bileşimiyle uyumlu hale getirmek gereklidir.



**Şekil 1.23.** Hidrojellerin hazırlanması ve etkin madde yüklenmesi

#### 1.4. Literatür Araştırması

Aktif karbon (AC) gibi karbon esaslı malzemeler, düşük maliyetleri, yüksek kimyasal ve termal kararlılıkları, geniş yüzey alanları, yüksek potansiyel reaktiviteleri ve operasyonel esneklikleri nedeniyle pratik uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Phyo ve ark., 2023). AC'ler, tıbbi kullanımdan su arıtma ve katalitik işlemlere kadar geniş bir uygulama yelpazesine sahip çok yönlü malzemelerdir. AC'lerin birçok ilginç özelliği arasında, yüksek yüzey alanı ve geniş gözeneklilik, bu alanlardaki başarılarının merkez üssüdür (Enders ve ark., 2021).

Boran tarafından 2021 yılında gerçekleştirilen çalışmada, CuO nanoparçacıklarının MWCNT kanallarının içine etkili bir şekilde kapsüllenmesi için bir yöntem önerilmiştir. MWCNT'ler, çok yüksek sıcaklıklara ulaşmadan termal stresle işlevselleştirildikten sonra ıslak emprenye yöntemiyle başarıyla CuO nanoparçacıklarıyla kapsüllenmiştir. Uzun CNT'lerin grafitik yapısı üzerindeki etkisi XRD, SEM, EDS, HR-TEM, BET ve Raman spektroskopisi kullanılarak incelenmiştir (Boran, 2021).

Kurnia ve çalışma arkadaşları tarafından 2022 yılında gerçekleştirilen çalışmada, adsorpsiyon alanında AC'nin kullanımının çok yaygın olduğu ortaya konulmuştur. Bu alanda kullanım amacıyla AC'nin adsorpsiyon kapasitesini arttırmak için çeşitli fiziksel ve kimyasal iyileştirme teknikleri uygulanmaktadır. Bu işlemlerle sağlanan yüzey fonksiyonel grupların oluşumunun her zaman adsorpsiyon sürecinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Örneğin, asit veya alkali işlemleri de dahil olmak üzere AC'nin kimyasal modifikasyonunun, diğer işleme yöntemlerine kıyasla adsorpsiyon etkinliğini büyük ölçüde artırabildiği keşfedilmiştir. Bununla birlikte, yüksek derecede aşındırıcı asit veya alkali hidroksitler kullanan kimyasal teknikler, işlemler sonrası süreçte büyük miktarda atık üretir. Dolayısıyla, AC'nin kirletici maddelerin uzaklaştırılmasına yönelik adsorpsiyon kapasitesini arttırmanın çevre dostu ve düşük maliyetli bir yolunun sağlanması son yıllarda dikkat çeken bir konu haline gelmiştir. Bu doğrultuda, AC'nin yüzeyinde adsorpsiyon performansı için faydalı olan oksijenli fonksiyonel grupların üretilebildiği basit bir termal hava oksidasyon yöntemi geliştirilmesi üzerine son zamanlarda yeni çalışmalara rastlanılmış ve bu çalışmaların geliştirilmesine ihtiyaç duyulduğu görülmüştür (Kurnia ve ark., 2022).

Ulusoy ve çalışma arkadaşları tarafından 2020 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, genel olarak yara örtüsünde, yanık, anevrizma tedavilerinde, kemik rejenerasyonunda, kardiyak doku onarım ve rejenerasyonunda, kontrollü ilaç salımında, kontakt lenslerde, glökom tedavisinde kullanılan ve biyolojik araştırmaları devam etmekte olan hidrojellerden bahsedilmektedir. Hidrojeller "Smart (akıllı)" yapılar olarak adlandırılan enjekte edilebilen polimer sistemleri, ilaç taşınım sistemleri, doku mühendisliği ve hücre enkapsülasyonu gibi tıpta kullanılan polimerlerdir. Hidrojeller suyu yapılarında tutabildikleri, yumuşak ve esnek yapıda oldukları için canlı dokulara büyük benzerlik göstermektedirler. Hidrojeller, toksisitesi olmayan, biyolojik olarak parçalanabilen ve biyolojik uyum gösterebilen yapıları sebebiyle güvenli bir şekilde biyomalzeme olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, hidrojelilerin kontrollü

serbest bırakma mekanizması, geleneksel dozaj yöntemlerine kıyasla birçok avantaj sağlayarak ilacın salım hızını düzenlemektedir. Bu nedenle, hidrojellerin biyomalzemelerde kullanımı giderek artmaktadır (Ulusoy ve ark., 2020).

Tüylek tarafından 2019 yılında gerçekleştirilen çalışmada, sağlık alanında kullanılan akıllı materyaller hakkında bilgi verilmektedir. Ekolojik ortamda bulunan doğal akıllı materyaller incelenmektedir. Laboratuvar ortamlarında elde edilen akıllı polimerlerin üzerinde durulmaktadır. Özellikle sağlık alanında kullanılan akıllı polimer materyallerin kullanımındaki son gelişmeler üzerinde durulmaktadır (Tüylek, 2019).

Yılmaz tarafından 2015 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, ilaç salım sistemleri için yenilikçi, ekonomik ve pratik bir yaklaşımın sunulmasının yanı sıra; tabakalı kaplama koşullarına bağlı olarak; morfolojisi ve kompozisyonu kontrol edilebilen, farklı tür ilaçlar için yükleme ve salım özellikleri ayarlanabilen ve geniş bir pH (pH:2-11) aralığında ilaç salımı yapabilen sistemler geliştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, farklı ilaç ve uygulamalar için tabakalı kaplama fonksiyonel filmlerin yapısına, yüzey özelliklerine, ortamın pH'ına ve ilaç-film arası etkileşimine bağlı olarak farklılıklar taşıması gerektiğini göstermiştir (Yılmaz, 2015).

San Miguel ve çalışma arkadaşları tarafından 2003 yılında yapılan bir çalışmada, ısı bir işlem olan termal oksidasyon işlemlerini, tipik olarak kullanılmış karbonun hafif oksitleyici atmosferik koşullar (genellikle karbondioksit ve buhar) altında yüksek sıcaklıklarda (tipik olarak 800-1000 °C arasında) ısıtılmasını incelemişlerdir. Yüksek sıcaklıkların uygulanması, adsorbe edilen organik maddenin ayrışmasını ve kısmen buharlaşmasını desteklerken, kontrollü oksidasyonun amacı, orijinal karbon gözenekliliğini engelleyebilecek herhangi bir kalıntı kömürü yakmak olmuştur (San Miguel ve ark., 2003).

Yu ve çalışma arkadaşları tarafından 2009 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, termal hava oksidasyon yönteminin geliştirilmesi üzerine literatürde az sayıda çalışmanın mevcut olduğu belirtilmiş ve AC'leri, farklı asidik oksijen içeren gruplar elde etmek için farklı sıcaklıklarda termal oksidasyon ile modifiye ettiklerini bildirmişlerdir. Yaptıkları çalışmalarında AC'lere kül fırını içinde, hava atmosferinde 12 saat boyunca 200, 300 ve 400 °C (473, 573 ve 673 K) sıcaklıklarda termal oksidasyon işlemi uygulamışlardır. Elde ettikleri sonuçlara göre BET ve mikro gözenek alanının, termal oksidasyon sıcaklığı ile azaldığını rapor etmişlerdir (Yu ve ark., 2009).

Phyo ve çalışma arkadaşları ise 2023 yılında termal olarak kurutulmuş aktif karbon adsorbanlar hazırlayarak yüzeylerini 50, 100 ve 200 °C'de kontrollü termal oksidasyona tabi tutmuş ve AC'lerin modifikasyonu üzerine çalışmışlardır. Bu çalışmada AC'nin modifikasyonu sonrası BET yüzey alanlarında düşüş olduğunu bildirmişlerdir (Phyo ve ark., 2023).

Huang ve çalışma arkadaşları da termal oksidasyonla AC'nin modifikasyonu için yaptıkları çalışmayı benzer sonuçlarla 2023 yılında rapor etmişlerdir. Her ne kadar yaptıkları yüzey modifikasyonu yüksek yüzey alanı sağlayan modifikasyon işlemi geliştirdiklerini belirtse-

de yapılan modifikasyonla ticari AC'nin yüzey alanının düştüğü verdikleri sonuçlardan açıkça görülmektedir (Huang ve ark., 2023).

Bu çalışmaların aksine Kurnia ve arkadaşları tarafından 2022 yılında yapılan bir çalışmada, buharla aktifleştirilmiş hindistan cevizi kabuğu karbonundan üretilen ticari aktif karbonun farklı sıcaklıklarda (300-400°C) termal hava oksidasyon işlemi ile modifiye edilmesiyle elde edilen modifiye AC'lerin spesifik yüzey alanlarının ve gözenek hacimlerinin arttırıldığı bildirilmiştir. Ancak bunun yanı sıra, yüksek sıcaklıklarda düşük üretim verimiyle karşılaştıkları da görülmektedir (Kurnia ve ark., 2022).

Enders ve çalışma arkadaşları tarafından 2021 yılında gerçekleştirilen çalışmada, ticari aktif karbonun hidroklorik asit (HCl) ile metal atıklarından uzaklaştırılması sonrası yaptıkları uzun süreli havada termal oksidasyon işlemi ile Kurnia ve arkadaşları gibi spesifik yüzey alanlarının ve gözenek hacimlerinin arttırıldığını ancak, nitrik asit ile yaptıkları modifikasyon sonrası bu özelliklerinin azaldığını bildirmişlerdir (Enders ve ark., 2021).

Literatürde yapılan çalışmaların incelenmesi sonucunda bu tez çalışmasında, uzun sürelerde gerçekleştirilen termal oksidasyon yönteminin aktif karbonun ve MWCNT'nin spesifik yüzey alanı ve gözenekliliğini arttırırken, üretim verimini de beraberinde arttırmasını ve yöntemin basitleştirilmesini sağlayacak kısa süreli yeni bir tekniğin geliştirilmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla literatürde genellikle tek duvarlı ve çok duvarlı CNT'lere uygulanan bir modifikasyon tekniği olan yüksek sıcaklıklarda termal stres yönteminin (Boran, 2021; Großmann ve ark., 2015; Tran ve ark., 2007) aktif karbonun yapısal özellikleri üzerine etkisi incelenmiştir. Ardından modifiye edilen aktif karbon ve MWCNT katkılı PVA nanokompozit hidrojel filmleri hazırlanarak ilaç salınım çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

## 2. BÖLÜM

### DENEYSEL ÇALIŞMALAR

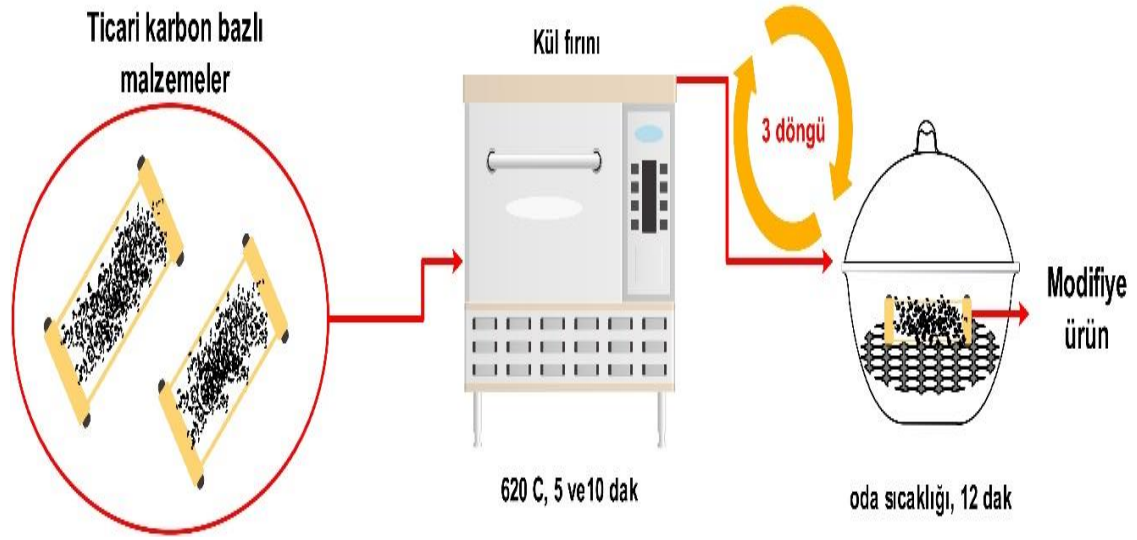
#### 2.1. Malzemeler

Çalışmalarda kullanılan PVA, gliserin, dimetil sülfoksit (DMSO), salisilik asit (SA), sodyum dodesil sülfat (SDS), TAC ve MWCNT Sigma-Aldrich'ten satın alınmıştır. Kimyasallar herhangi bir saflaştırma işlemi yapılmadan kullanılmıştır.

#### 2.2. Termal Stresle Karbon Bazlı Malzemelerin Modifikasyonu

Genellikle literatürde ticari MWCNT'lerin modifikasyonu için kullanılan bir prosedür olan "yüksek sıcaklıklarda termal stres ile işlevselleştirme" tekniği, ticari AC'ye uyarlanmıştır (Boran, 2021). Bu tekniğe göre, 2 g TAC, 620 °C'ye ayarlanmış kül fırınına oda sıcaklığındayken yerleştirilmiştir. İlk turda 5 dak 620 °C'de tutulup, ardından hızla 12 dakika tutulacağı oda sıcaklığına soğutulmuştur. Bu bir döngü olarak belirlenmiş ve prosedür üç döngü tekrarlanmıştır. 2. ve 3. döngülerde 620 °C'de 10 dakika tutularak hızla 12 dakika tutulacağı oda sıcaklığında termal şoklama yapılmıştır. Modifikasyon öncesi ve sonrası elde edilen örnekler sırasıyla TAC ve Mod.TAC olarak adlandırılmıştır. Aynı işlemler ticari MWCNT'ye de uygulanmış ve modifikasyon öncesi ve sonrası elde edilen örnekler sırasıyla MWCNT ve Mod.MWCNT olarak adlandırılmıştır. Bu modifikasyon tekniğine ait işlem basamakları aşağıda verilmekte olup, şematik gösterimi ise Şekil 2.1'de verilmektedir.

- Kül fırını 620 °C'ye ayarlanmış, TAC ve MWCNT tartılıp, alumina kayıklara yayılarak, fırına yerleştirilmiştir.
- Birinci döngüde, örnek kül fırınında 620 °C'de 5 dakika tutulmuştur, daha sonra 12 dakika desikatörde oda sıcaklığına gelmesi beklenmiştir.
- İkinci döngüde, örnek kül fırınında 620 °C'de 10 dakika tutulmuştur, daha sonra 12 dakika desikatörde oda sıcaklığına gelmesi beklenmiştir.
- Üçüncü ve son döngüde ise örnek kül fırınında 620 °C'de 10 dakika tutulmuştur ve 12 dakika desikatörde oda sıcaklığına gelmesi beklenmiştir.



**Şekil 2.1.** Termal stresle karbon bazlı malzemelerin modifikasyonunun şematik gösterimi

### 2.3. Üretim Verimi Hesabı

Üretim verimini (%) hesaplamak için, başlangıçta alınan ham maddenin ilk ağırlığı ve termal stres ile modifikasyondan sonra son ürünün ağırlığı temel alınarak, Eşitlik 2.1 yardımı ile hesaplama yapılmıştır.

$$\text{Üretim Verimi (\%)} = \frac{mb}{ms} \times 100 \quad (2.1)$$

Burada, mb başlangıçta alınan ticari AC'nin miktarı ve ms ise termal stress ile modifikasyon sonrası kalan ürün miktarıdır.

Tablo 2.1'den görülebileceği üzere, TAC'ın ortalama %45,9, MWCNT'nin ise ortalama %14,6 verimle modifikasyonu gerçekleşmiştir. Bu sonuçlara göre, TAC ve MWCNT'nin modifikasyonları sonucu elde edilen örnekler daha ileri karakterizasyonların yapılmasına karar verilmiştir.

**Tablo 2.1.** TAC ve MWCNT'nin termal stres yöntemi ile modifikasyonunun verimliliği.

| Örnekler | Başlangıç Miktarı (g) | Modifikasyon Sonrası Miktar (g) | Verim (%) | Ortalama Verim (%) | Standart Sapma | Verim     |
|----------|-----------------------|---------------------------------|-----------|--------------------|----------------|-----------|
| TAC      | 2,0056                | 1,1297                          | 56,3273   | 45,9               | 12,2           | 45,9±12,2 |
|          | 2,0045                | 1,1311                          | 56,428    |                    |                |           |
|          | 2,0195                | 0,7623                          | 37,747    |                    |                |           |
|          | 1,0968                | 0,3645                          | 33,233    |                    |                |           |
| MWCNT    | 2,0048                | 0,1756                          | 8,75898   | 14,6               | 7,3            | 14,6±7,3  |
|          | 2,0099                | 0,183                           | 9,10493   |                    |                |           |
|          | 2,0138                | 0,486                           | 24,1335   |                    |                |           |
|          | 5,1187                | 0,8434                          | 16,4768   |                    |                |           |

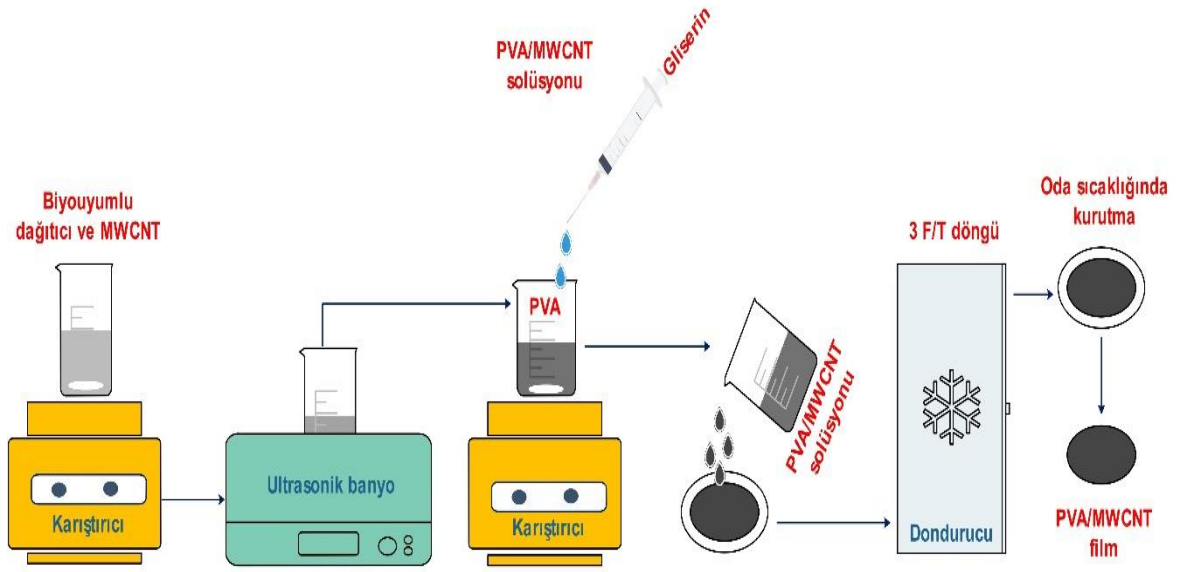
#### 2.4. Biyoyumlu Dağıtıcıların Kullanımı ile PVA/MWCNT Nanokompozit Hidrojel Filmlerin Dondurma/Çözdürme Tekniği ile Hazırlanması

0,5 g PVA tozu 10 mL ultra saf suya ilave edilerek 400 rpm'de 90°C sıcak silikon banyosunda 4 saat çözündürülmüştür. Süre sonunda örnekler silikon banyosundan çıkarılmış ve oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edilmiştir.

20 saat daha karıştırıldıktan sonra 3 örneğe 0,5 mL gliserin ilave edilerek 4 saat daha karıştırılmıştır. Aynı bir yerde, 0,12 g SDS 10 mL ultra saf suya eklenerek oda sıcaklığında 30 dakika karıştırılmıştır. Ardından MWCNT, 50 mg ağırlığında tartılıp, ilave edilmiştir.

PVA/Gliserol karışımına SDS/MWCNT çözeltileri ilave edilerek 24 saat daha karıştırılıp, petri kaplarına dökülerek dondurma (-16°C, 16 saat) / çözdürme (oda sıcaklığı, 8 saat) tekniği (F/T) ile hidrojel 3 döngüde sentezlenmiştir. Bu işlem sonrasında örnekler oda sıcaklığında kurutulmuştur. Elde edilen örnek PVA-MWCNT\_SDS olarak kodlanmıştır.

Karşılaştırma yapabilmek için aynı şartlarda saf PVA hidrojel 3 döngüde sentezlenmiştir. Aynı işlemler SDS yerine 15 mL suda çözündürülen 5 mL DMSO kullanılarak ve bu karışımın PVA çözeltilisine eklenmesi ile tekrar edilmiş ve PVA-MWCNT\_DMSO örneği sentezlenmiştir. Hidrojel filmlerin hazırlanmasına ait şematik gösterim Şekil 2.2'de verilmektedir.



**Şekil 2.2.** PVA/MWCNT nanokompozit hidrojel filmlerin dondurma/çözdürme (F/T) tekniği ile hazırlanmasının şematik gösterimi

## 2.5. Karbon Katkılı PVA Kompozit Hidrojellerin Sentezlenmesi

Uyguladığımız sentezleme yönteminde; 0,5 g PVA tozu 3 ayrı şişeye alınmış, üzerlerine 10 mL ultra saf su ilave edilerek 400 rpm'de 90°C sıcak silikon banyosunda 4 saat çözündürülmüştür. Süre sonunda örnekler silikon banyosundan çıkarılmış ve oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edilmiştir. 20 saat daha karıştırıldıktan sonra 3 örneğe 0,5 mL gliserin ilave edilerek 4 saat daha karıştırılmıştır.

Daha sonra 3 ayrı şişeye 0,12 g SDS konularak, üzerlerine 10 mL ultra saf su eklenmiş ve oda sıcaklığında 30 dakika karıştırılmıştır. Ardından TAC, Modifiye TAC, MWCNT ve Modifiye MWCNT örneklerinden, 25 mg, 50 mg ve 75 mg ağırlıklarında tartılıp, 3'er set halinde ilave edilerek, 24 saat daha oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edilmiştir. 24 saat sonunda oda sıcaklığında ultrasonik banyoda 4 saat ultrasonikasyona tabi tutulmuştur.

PVA/Gliserol karışımına SDS/Karbon çözeltileri ilave edilerek 24 saat daha karıştırılıp, petri kaplarına dökülerek dondurma (-16°C, 16 saat) / çözdürme (oda sıcaklığı, 8 saat) tekniği ile hidrojel 3 döngüde sentezlenmiştir. Bu işlem sonrasında örnekler oda sıcaklığında kurutulmuştur. Karşılaştırma yapabilmek için aynı şartlarda karbon ilavesi yapılmadan saf PVA hidrojel 3 döngüde sentezlenmiştir.

## 2.6. Modifiye Edilen Örneklerin Karakterizasyonu

Modifikasyon sonrası hazırlanan örneklerin fiziksel ve yapısal özellikleri Brunauer–Emmett–Teller (BET) yüzey alanı, X-ışını kırınımı (XRD), Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrofotometre (FTIR), Taramalı Elektron Mikroskopu (SEM) ve Enerji Dağılım X-Işınları Spektrometresi (SEM-EDS) analizleri ile karakterize edilmiştir. Sentezlenen kompozit hidrojenlerin fiziksel ve yapısal özellikleri ise FTIR ve Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) analizi ile incelenmiştir.

Sentezlenen örneklerin sahip oldukları BET yüzey alanları minimum 100 mg numune üzerinden, Micromeritics/Tristar II 3030 Yüzey Alanı Analizörü ile İnönü Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümü'nde yapılmıştır. Bütün numuneler, 200° C'de 12 saat boyunca vakum altında degas ünitesinde gazdan arındırılmıştır. Spesifik yüzey alanları, 5 noktalı BET yüzey alanı ölçümü ile  $10^{-2}$  ile 0,99 arasında bağıl basınç (P/P<sup>0</sup>) aralığında elde edilmiştir.

Sentezlenen örneklerin kristal yapıları hakkında bilgi elde etmek için XRD analizleri, Rigaku DMAX IIIC model X-ışınları difraktometresi (35 kW, 15 mA, CuK $\alpha$ , 1,541871 Å, 2°/dk. tarama hızı) kullanılarak Afyon Kocatepe Üniversitesi Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (TUAM)'da yapılmıştır.

Hazırlanan karbon katkılı polimer filmlerin FTIR analizleri, yüzey fonksiyonel gruplarının belirlenmesi için 4000 ila 650 cm<sup>-1</sup> aralığında bir zayıflatılmış toplam yansıma (ATR; Attenuated Total Reflectance) (Thermo Scientific, Nicolet IS10) ile donatılmış FTIR spektrofotometre kullanılarak incelenmiştir.

Sentezlenen örneklerin DSC analizleri Ondokuz Mayıs Üniversitesi Karadeniz İleri Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde diferansiyel taramalı kalorimetre cihazı (DSCQ2000) kullanılarak, -90 °C ile 350 °C ( $\pm$  0,1 °C) sıcaklık aralığında, 0,2 mW kalorimetre duyarlılığında azot atmosferinde gerçekleştirilmiştir.

Sentezlenen örneklerin yüzey morfolojileri ve element bileşimlerinin aydınlatılması için LEO 1430 VP model W (Tungsten) filament ile çalışan üzerinde ikincil elektron (secondary electron), geri yansıyan elektron (backscattered electron) ve RÖNTEC QX2 marka ve model XFlash tipi X ışınları (EDX – Energy Dispersive X-ray Spectroscopy) detektörü bulun SEM cihazı kullanılarak Afyon Kocatepe Üniversitesi Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (TUAM)'nde yapılmıştır.

## 2.7. Şişme ve Bozunma Davranışlarının Belirlenmesi

Hidrojellerin şişme davranışları, ~50 mg kuru hidrojeller ( $W_d$ ) tartılarak 25 mL farklı tampon çözeltilerinde (ultra saf su, pH 5,5 ve pH 7,4) 37 °C'de gravimetrik olarak belirlenmiştir. Şişmiş hidrojeller, fazla suyu filtre kağıdı ile uzaklaştırıldıktan sonra dengeye ulaşılan kadar düzenli zaman aralıklarında tartılmıştır ( $W_s$ ). Şişme oranı (SR %) Eşitlik 2.2 yardımıyla hesaplanmıştır (Boran ve Karakaya, 2019; Özbaş ve ark., 2021; Tamahkar ve ark., 2021).

$$SR (\%) = \frac{W_s - W_d}{W_d} \times 100 \quad (2.2)$$

Burada  $W_s$  ve  $W_d$ , sırasıyla dengede şişmiş hidrojel ve kuru hidrojel ağırlıklarıdır.

Kompozit hidrojellerin hidrolitik bozunma yüzdesini değerlendirmek için kuru numuneler (~50 mg) ( $W_d$ ), 30 gün boyunca 37°C'de 25 mL PBS'ye yerleştirilmiştir. Belirlenen zaman aralıklarında kalan hidrojel çözülden çıkarılarak 24 saat ( $W_t$ ) kurutulmuştur. Ağırlık kaybı yüzdesi Eşitlik 2.3 kullanılarak hesaplanmıştır (Özkahraman ve ark., 2021).

$$Bozulma (\%) = \frac{W_d - W_t}{W_d} \times 100 \quad (2.3)$$

## 2.8. Tampon Çözeltilerin Hazırlanması

pH 5,5 tampon çözelti; 366 mL 0,1 M NaOH, 500 mL 0,1 M  $C_8H_5KO_4$  (potasyum hidrojen ftalat) ile karıştırılmıştır, karışım ultra saf su ile 1000 mL'ye tamamlanarak elde edilmiştir.

pH 7,4 tampon çözelti; 0,067 M G çözeltisi (11,866 g  $K_2HPO_4$  1000 mL suda çözülmüştür) ve 0,067 M F çözeltisi (1,8146 g  $KH_2PO_4$  200 mL suda çözülmüştür) hazırlanmıştır. Daha sonra 818 mL G çözeltisi ve 182 mL F çözeltisi karıştırılarak elde edilmiştir.

## 2.9. Su Tutma Kapasitesinin Belirlenmesi

Şişmiş hidrojeller 37 °C sıcaklıkta bekletilmiştir. Önceden belirlenmiş zaman noktalarında, hidrojeller çıkarılmış ve tartılmıştır. Su tutma kapasiteleri Eşitlik 2.4 yardımıyla hesaplanmıştır.

$$Su\ Tutma (\%) = M/M_0 \times 100 \quad (2.4)$$

$M_0$  ve  $M$  sırasıyla şişmiş hidrojellerin başlangıç ağırlığı ve 37 °C'de ölçülen ağırlığıdır.

## 2.10. İlaç Salım Çalışmaları

Nanokompozit hidrojel filmlerinden 50 mg olacak şekilde parçalar kesilmiştir. Kesilen örnekler 25 mL 1 g/L SA çözeltisi içerisinde 24 saat bekletilerek, ilaç yüklemesi yapılmıştır. Ardından örnekler ilaç çözeltisinden çıkartılarak, laminar akış kabinde 48 saat boyunca tutularak kuruması sağlanmıştır. İlaç yüklemesi yapılan örnekler ayrı ayrı 25 mL pH 7,4 ve pH 5,5 tampon çözeltileri eklenmiştir. 0. saniyede tampon çözeltiliye daldırılan örnekler, 37,5 °C'de ve 150 rpm'de WiseBath marka su banyosuna alınmıştır. Önceden belirlenmiş zaman noktalarında, örneklerden 2 mL alınarak, Thermo Scientific – Genesys 10s UV-Vis absorpsiyon spektrofotometre cihazı kullanılarak, SA için 300 nm dalga boyunda absorbans değerleri kaydedilmiştir.

Ayrıca, PVA hidrojelinden ilaç salınım kinetiğinin türünü değerlendirmek için sıfırıncı derece (Eşitlik 2.5), birinci derece (Eşitlik 2.6), Higuchi (Eşitlik 2.7) ve Korsmeyer–Peppas (Eşitlik 2.8) modelleri, ilaç salınım verilerinden elde edilen deneysel verilere uydurulmuştur (Ahmadian ve ark., 2019; Lu ve ark., 2015).

$$q_t = q_0 + k_0 t \quad (2.5)$$

$$\ln(q_t) = \ln(q_0) - k_1 t \quad (2.6)$$

$$q_t = k_H \sqrt{t} \quad (2.7)$$

$$q_t / q_\infty = k_{KP} t^n \quad (2.8)$$

Burada,  $t$ ,  $q_0$ ,  $q_t$  ve  $q_\infty$  sırasıyla salınım zamanı, yüklenmiş olan ilacın başlangıç miktarı,  $t$  zamanında salınmış ilaç miktarı ve dengelenmiş salınmış ilaç miktarını temsil eder.  $k_0$ ,  $k_1$ ,  $k_H$  ve  $k_{KP}$  sırasıyla sıfırıncı derece, birinci derece, Higuchi ve Korsmeyer–Peppas modellerinin salınım hızı sabitleridir.  $n$ , ilaç salınım mekanizmasının difüzyon üssüdür.

## 3. BÖLÜM

### DENEYSEL BULGULAR VE TARTIŞMA

#### 3.1. Karbon Bazlı Malzemelerin Yüksek Sıcaklıkta Termal Stres İle Yüzey Modifikasyonunun yapılması

##### 3.1.1. Üretim verimi hesaplaması

Yüksek sıcaklıkta termal stres ile yapılan modifikasyon işlemi sonrası TAC için % 45,9±12,2'lik üretim verimi elde edilmiştir. Literatürde AC'nin termal stres ile modifikasyonu için yapılmış benzer çalışmalar bulunmadığından, elde edilen sonuçlar bu teknik ile modifiye edilen MWCNT'nin sonuçlarıyla Tablo 3.1'de karşılaştırılmıştır. Bu amaçla, ticari MWCNT için de aynı yöntemle modifikasyon yapılarak, verim % 14,6±7,3 olarak bulunmuştur. Bu sonuç, Tablo 3.1'den görüldüğü gibi benzer ve diğer tekniklerle literatürde elde edilen üretim verimlerine yakın bulunmuştur. Boran tarafından 2022 yılında yapılan benzer bir çalışmada, ticari MWCNT'nin yüksek sıcaklıkta termal stres ile işlevselleştirilmesi tekniği dahilinde uygulanan 600°C civarlarında gerçekleştirilen kül fırınında yakma işleminden dolayı ürün kaybı sonucu elde edilen nihai ürün veriminin (%11,6 ±3,6) çok düşük olduğu bildirilmiştir (Boran, 2022). Bu teknik ile bizim çalışmamızda ticari aktif karbon için elde edilen verim oranı MWCNT'ye göre çok yüksek olduğu ve bu tekniğin ticari aktif karbon için çok daha uygun olduğu açıkça görülmektedir. Bu tekniğin yanı sıra Kierkowicz ve arkadaşları 2018 yılında yaptıkları bir çalışmada, yüksek sıcaklıklarda buhar işlemi ile SWCNT'lerin modifikasyonunu gerçekleştirmişler ve %10 civarlarında verim elde ettiklerini rapor etmişlerdir (Kierkowicz ve ark., 2018).

Enders ve çalışma arkadaşları HCl ile işleme tabi tutulmuş 16 g ticari AC'nin modifikasyon sonrası 16 g ürün ( $AC_{dm}$ , %100 verim) olarak elde ettiklerini ve 4 g  $AC_{dm}$  örneğini derişik asit ile işleme tabi tuttuktan sonra 3,88 g  $OAC_{HNO_3}$  ürünü (% 97 verim) kaldığını rapor etmişlerdir. Ayrıca, 4 g  $AC_{dm}$  örneğine sırasıyla yaptıkları 425°C, 16 saat ve 450°C, 24 saat süreli termal oksidasyon işleminden sonra nihai ürün eldesinin 3,05 g (% 76,25 verim) olduğunu bildirmişlerdir (Enders ve ark., 2021). Kurnia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada buharla aktifleştirilmiş hindistan cevizi kabuğu karbonundan üretilen ticari AC'nin farklı sıcaklıklarda (300-400°C) termal hava oksidasyon işlemi ile modifiye edilmesiyle elde edilen modifiye AC'lerin üretim verimlerinin modifikasyon sıcaklığının artmasıyla %88,3'ten %10,4'e düştüğü görülmektedir (Kurnia ve ark., 2022). San Miguel ve arkadaşları ise AC'ye 650 ve 1200°C arasında uyguladıkları termal oksidasyon sıcaklığının artışı ile kütle kaybında %17'den %27'ye kadar bir artış gözlemlediklerini bildirmişlerdir (San Miguel ve ark., 2003). Dolayısıyla yapılan literatür taramasında, çok az sayıdaki çalışmada gerçekleştirilen termal oksidasyon modifikasyonu sonrası üretim verimi veya kütle kaybının belirlendiği görülmüştür.

**Tablo 3.1.** Çeşitli tekniklerle işlevselleştirilmiş örneklerin % üretim verimleri

| Örnekler            | Üretim Verimi (%) | Yöntem  | Kaynak                     |
|---------------------|-------------------|---|----------------------------|
| Ticari aktif karbon | 45,9±12,2         | Yüksek sıcaklıklarda termal stres                   | Bu çalışma                 |
| MWCNT               | 14,6±7,3          | Yüksek sıcaklıklarda termal stres                   | Bu çalışma                 |
| MWCNT               | 11,6 ±3,6         | Yüksek sıcaklıklarda termal stres                   | (Boran, 2022)              |
| SWCNT               | ~10               | Buhar işlemi  | (Kierkowicz ve ark., 2018) |
| SACCS-300           | 88,3              | Termal hava oksidasyonu                             | (Kurnia ve ark., 2022)     |
| SACCS-325           | 82,5              |   |                            |
| SACCS-350           | 72,3              |   |                            |
| SACCS-375           | 45,1              |   |                            |
| SACCS-400           | 10,4              |   |                            |
| AC <sub>dm</sub>    | 100               | HCl ile işleme tabi tutulmuş ticari aktif karbon    | (Enders ve ark., 2021)     |
| OAC <sub>HNO3</sub> | 97                | Derişik asit ile işlem                              |                            |
| OAC <sub>Air</sub>  | 76,25             | Termal oksidasyon (425°C, 16 saat + 450°C, 24 saat) |                            |

### 3.1.2. BET analizi

Bu çalışmada kullandığımız modifikasyon tekniğine en yakın teknik olan termal oksidasyon tekniği ile AC'nin modifikasyonu üzerine çeşitli çalışmalar literatürde yapılmıştır (Tablo 3.2). Yu ve arkadaşlarının AC'yi farklı sıcaklıklarda termal oksidasyonla modifiye ettikleri çalışmalarında, örneklerin BET yüzey alanı ve toplam gözenek hacmi değerlerinin tümünde belirgin bir azalma olurken, gözenek genişliğinin değişmediği görülmektedir (Yu ve ark., 2009). Yapılan modifikasyonlar sonrası ticari AC'nin BET yüzey alanı ve toplam gözenek hacmi değerlerinin diğer çalışmalarda da düştüğü görülmektedir (Enders ve ark., 2021; Huang ve ark., 2023; Phyto ve ark., 2023). Ancak, bu çalışmalarda bildirilenlerin aksine, Kurnia ve arkadaşları ile Enders ve arkadaşlarının yaptığı iki ayrı çalışmada uzun süreli termal oksidasyon tekniği ile AC'nin modifikasyonu sonrasında BET yüzey alanlarının arttığı

görülmektedir (Enders ve ark., 2021; Kurnia ve ark., 2022). Bu tez çalışmasında ise bu iki çalışmayı destekler nitelikte sonuçlar elde edilmiştir. Ticari AC'nin termal stres ile modifikasyonu sonrası BET yüzey alanı ve toplam gözenek hacmi değerlerinin sırasıyla 867,11'den 1.142,53 m<sup>2</sup>/g değerine ve 0,479 değerinden 0,657 cm<sup>3</sup>/g değerine arttığı belirlenmiştir. Ticari MWCNT'nin termal stres ile modifikasyonu sonrası AC'nin modifikasyon sonuçlarına benzer yaklaşım elde edildiği ve sonuçların literatürü desteklediği görülmektedir (Boran, 2021; Großmann ve ark., 2015).

**Tablo 3.2.** Çeşitli tekniklerle işlevselleştirilmiş örneklerin yapısal özellikleri

| Örnekler       | Modifikasyon Yöntemi               | BET Yüzey Alanı (m <sup>2</sup> /g) | Toplam Gözenek Hacmi (cm <sup>3</sup> /g) | Gözenek Genişliği (nm) | Kaynak                   |
|----------------|------------------------------------|-------------------------------------|---|------------------------|--------------------------|
| Ticari MWCNT   | İşlem görmemiş                     | 284,772                             | -   | -                      | (Boran, 2021)            |
| Modifiye MWCNT | Yüksek sıcaklıklarda termal stres  | 463,890                             | -   | -                      |                          |
| Ham CNT        | İşlem görmemiş                     | 78                                  | -   | -                      | (Großmann ve ark., 2015) |
| O-CNT          | Yüksek sıcaklıklarda termal stres  | 184                                 | -   | -                      |                          |
| CNT-A          | Derişik asit ile işlem             | 188                                 | -   | -                      |                          |
| AC             | İşlem görmemiş                     | 1.187                               | 0,594                                     | 1,99                   | (Yu ve ark., 2009)       |
| AC473          | Termal oksidasyon                  | 1.171                               | 0,587                                     | 2,01                   |                          |
| AC573          |                                    | 1.144                               | 0,567                                     | 1,99                   |                          |
| AC673          |                                    | 1.077                               | 0,538                                     | 1,99                   |                          |
| AC             | İşlem görmemiş                     | 841                                 | 0,41                                      | -                      | (Phyo ve ark., 2023)     |
| TDAC50         | Termal oksidasyon                  | 524                                 | 0,30                                      | -                      |                          |
| TDAC100        |                                    | 562                                 | 0,28                                      | -                      |                          |
| TDAC200        |                                    | 135                                 | 0,19                                      | -                      |                          |
| AC             | İşlem görmemiş                     | 3.642,4                             | -   | -                      | (Huang ve ark., 2023)    |
| TOAC           | Termal oksidasyon (365°C, 3 saat)  | 3.260,4                             | -   | -                      |                          |
| TAC            | Termal oksidasyon (1000°C, 2 saat) | 2.811,8                             | -   | -                      |                          |

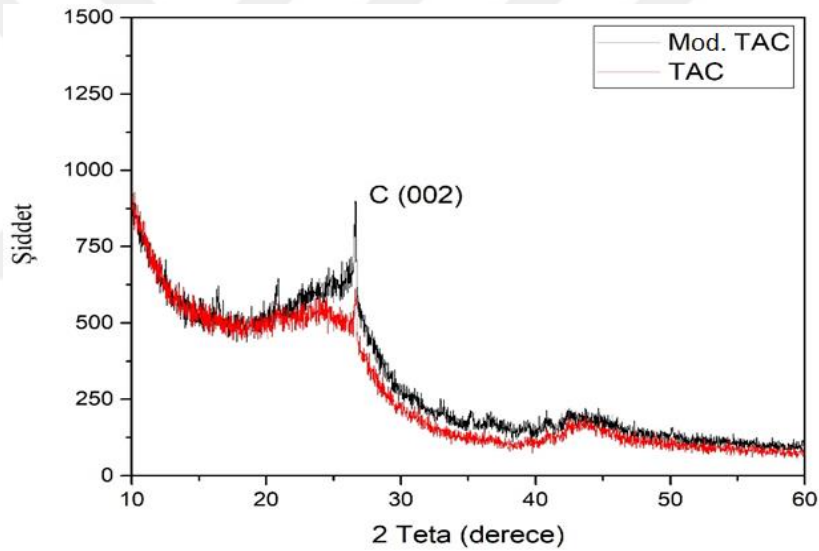
**Tablo 3.2.** Çeşitli tekniklerle işlevselleştirilmiş örneklerin yapısal özellikleri (Devamı)

| Örnekler            | Modifikasyon Yöntemi  | BET Yüzeysel Alanı (m <sup>2</sup> /g) | Toplam Gözenek Hacmi (cm <sup>3</sup> /g) | Gözenek Genişliği (nm) | Kaynak                 |
|---------------------|---|--|---|------------------------|------------------------|
| SACCS               | İşlem görmemiş ticari aktif karbon                                    | 467,91                                 | -   | -                      | (Kurnia ve ark., 2022) |
| SACCS-300           | Termal oksidasyon (1 saat)  | 571,57                                 | -   | -                      |                        |
| SACCS-325           |   | 615,39                                 | -   | -                      |                        |
| SACCS-350           |   | 688,02                                 | -   | -                      |                        |
| SACCS-375           |   | 621,77                                 | -   | -                      |                        |
| AC <sub>dm</sub>    | HCl ile işleme tabi tutulmuş ticari aktif karbon                      | 822                                    | 0,761                                     | -                      | (Enders ve ark., 2021) |
| OAC <sub>HNO3</sub> | Derişik asit ile işlem  | 738                                    | 0,675                                     | -                      |                        |
| OAC <sub>Air</sub>  | Termal oksidasyon (425°C, 16 saat + 450°C, 24 saat)                   | 1.128                                  | 0,868                                     | -                      |                        |
| TAC                 | İşlem görmemiş  | 867,11                                 | 0,479                                     | 2,21                   | Bu çalışma             |
| Mod.TAC             | Yüksek sıcaklıklarda termal stres (600°C-10 dak/25°C-12 dak, 3 döngü) | 1.142,53                               | 0,657                                     | 2,30                   |                        |
| MWCNT               | İşlem görmemiş  | 192,592                                | 0,951                                     | 19,76                  |                        |
| Mod.MWCNT           | Yüksek sıcaklıklarda termal stres (600°C-10 dak/25°C-12 dak, 3 döngü) | 393,575                                | 1,004                                     | 10,20                  |                        |

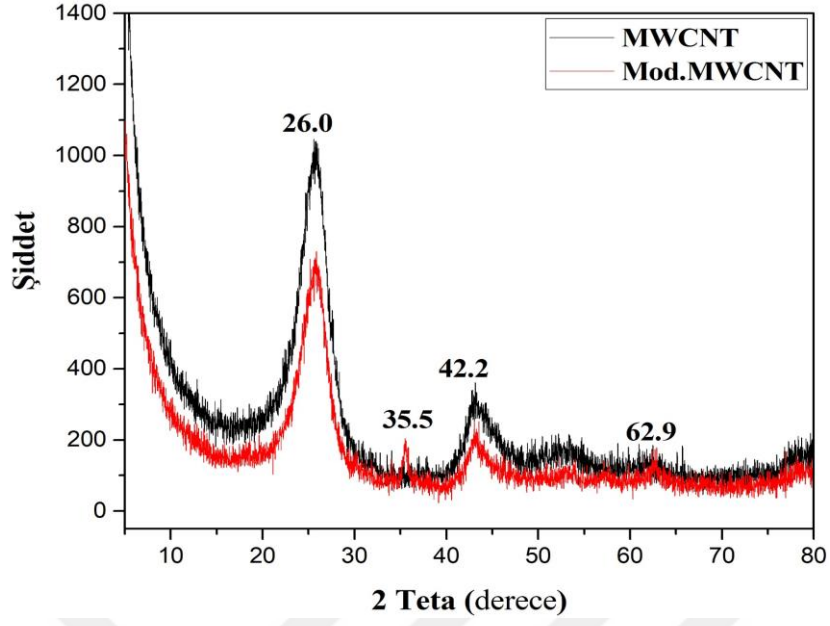
- : belirlenmemiş.

### 3.1.3. XRD analizi

Şekil 3.1, TAC'ın ve termal olarak işlenmiş Mod.TAC'ın kırınım desenlerini göstermektedir. C(002) pikinin yapılan termal stres modifikasyon işlemi ile daha yoğun hale geldiği açıkça görülmektedir. XRD sonuçları, aktif karbonun ani olarak yüksek bir sıcaklığa ısıtılıp sonrasında soğutulmasıyla yapısında kısmen grafitleşme oluştuğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, literatürde AC'nin termal oksidasyon işlemi ile modifikasyonu sonucu elde edilen XRD analiz sonuçlarını desteklemektedir (Zheng ve ark., 2002). Şekil 3.2'de ise MWCNT ve termal olarak işlenmiş Mod.MWCNT'nin kırınım desenleri görülmektedir. Her iki numune için, grafit yapısının sırasıyla (002) ve (100) yansıma düzlemlerine karşılık gelen  $2\theta = 26,0^\circ$  ve  $42,2^\circ$ 'de iki önemli şiddetli pik gözlenmiştir (JCPDS kart numarası: 75-1621). Mod.MWCNT'nin pik yoğunluklarının termal modifikasyon işlemi ile azaldığı görülmektedir. Bununla birlikte, MWCNT'nin termal stres ile işlevselleştirilmesinin bir sonucu olarak, Mod.MWCNT'nin  $35,5^\circ$  ve  $62,9^\circ$ 'deki iki zayıf yansıma piki kalıntı büyüme katalizöründen üretilen manyetite (ICSD #01-075-0449) atfedilebilir (Boran, 2021).



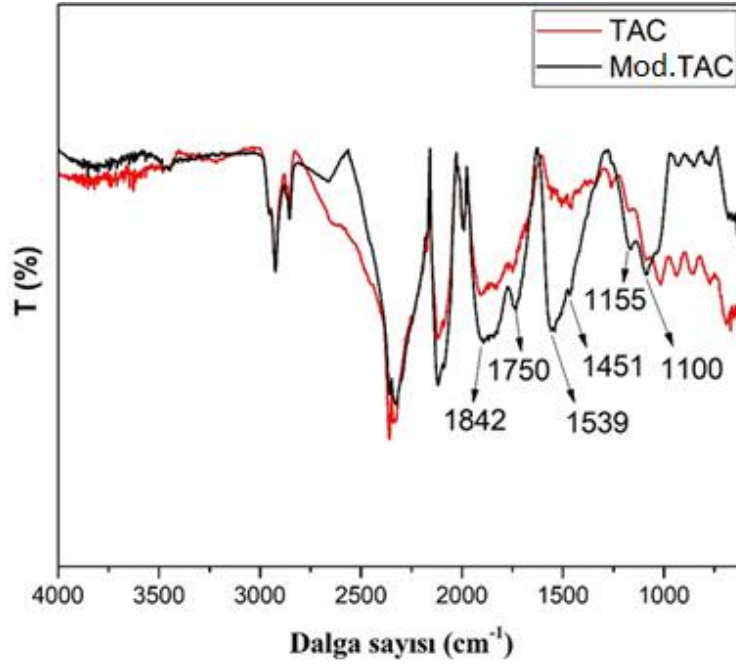
Şekil 3.1. TAC ve Mod.TAC'ın XRD difraktogramları



Şekil 3.2. MWCNT ve Mod.MWCNT'nin XRD difraktogramları

#### 3.1.4. FTIR analizi

AC'lerin yapısındaki fonksiyonel gruplar, FTIR analizi kullanılarak araştırılmıştır. FTIR sonuçları, yüksek sıcaklıkta termal stres işlevselleştirmesinin yüzey oksijen gruplarının sayısını arttırdığını göstermektedir.



Şekil 3.3. TAC ve Mod.TAC'ın FTIR spektrumları

Şekil 3.3, TAC ve Mod.TAC'ın FTIR spektrumlarını göstermektedir. 1750  $\text{cm}^{-1}$ 'deki bant, laktonlarda ve karboksilik anhidritlerde C-O gerilmesi ile bağlantılıdır (Figueiredo ve ark., 1999).

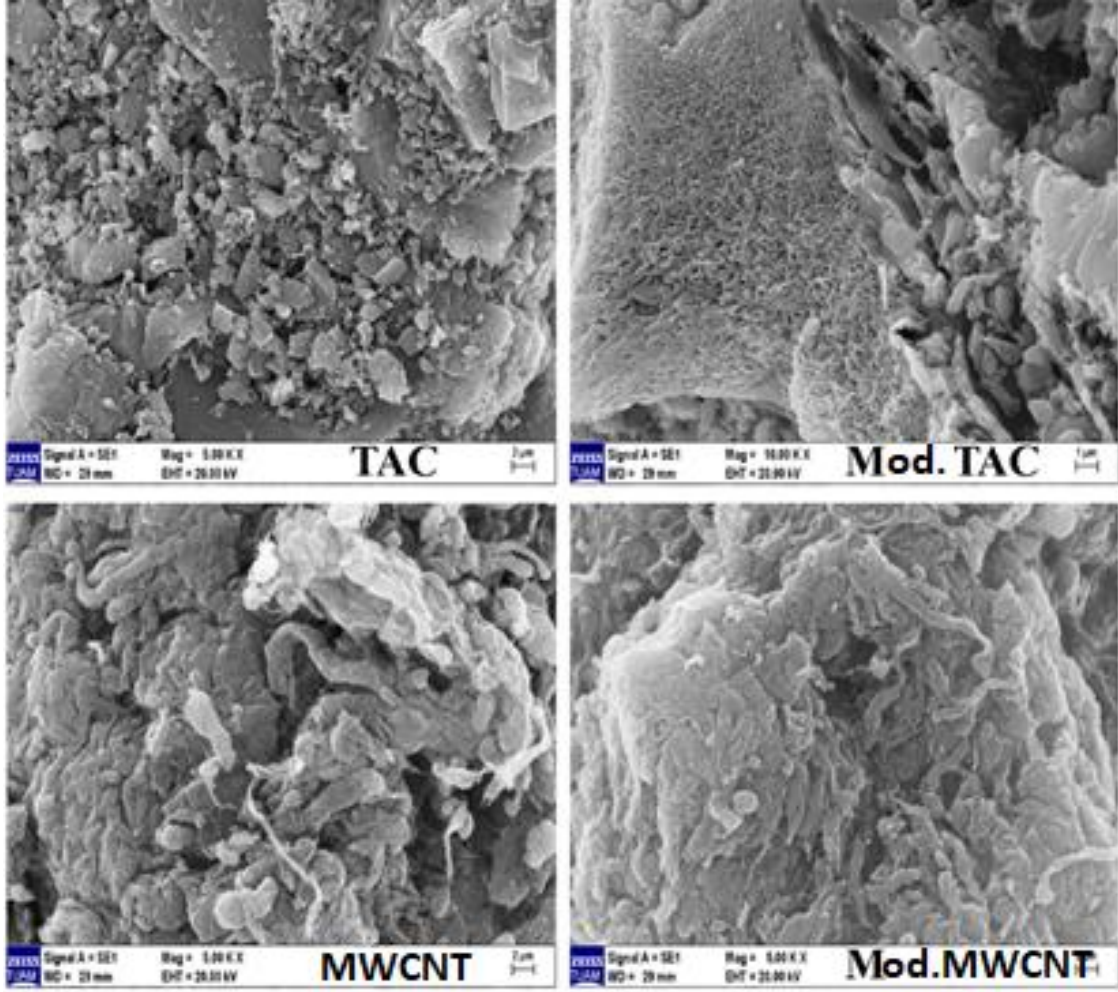
Mod.TAC spektrumunda amid grubuna atanan bantların ( $\nu\text{CN}$ 'ye atanan 1539  $\text{cm}^{-1}$ ) yoğunluklarında artma olduğu görülürken, piron gruplarının varlığı 1451  $\text{cm}^{-1}$ 'de ( $\nu\text{C=O}+\nu\text{C=C}$ ), 1155  $\text{cm}^{-1}$ 'de ( $\nu\text{C-O}$ ) ve 1842  $\text{cm}^{-1}$ 'de ( $\nu\text{C=O}$ ) görülen bantların varlığıyla açıklanabilir (Nabais ve ark., 2004). 1100  $\text{cm}^{-1}$ 'deki bant ise karbonatlara (karboksil-karbonatlar) atfedilebilir (Figueiredo ve ark., 1999).

### 3.1.5. SEM-EDS analizi

SEM, numune yüzeyinin yüksek çözünürlüklü, üç boyutlu görüntülerini sağlayan ve malzemelerin morfolojisini, dokusunu ve yapısını incelemek için kullanılan önemli bir karakterizasyon tekniğidir.

Özellikle pürüzlülük, çatlaklar ve tane sınırları dahil olmak üzere yüzey özelliklerini ortaya çıkararak, malzeme özelliklerinin anlaşılması için kritik bilgiler sağlar. Şekil 3.4'te çalışmada kullanılan ve ticari olarak temin edilen TAC ve MWCNT ile bunların termal stres ile modifikasyonu sonucu elde edilen nanomalzemelerin yüzey görüntüleri verilmektedir.

Bu ayrıntılı görüntüleme tekniği ile elde edilen yüzey topografisine ait bilgilerin yanında numunelerin elementel analizine olanak tanıyan Enerji Dağıtıcı X-ışını Spektroskopisi (EDS) dedektörleri kullanılarak, çalışmada kullanılan nanomalzemelerin temel bileşimleri de tanımlanmıştır (Tablo 3.3).



**Şekil 3.4.** TAC, Mod.TAC, MWCNT ve Mod.MWCNT'nin SEM görüntüleri

Şekil 3.4'ten, çalışmada kullanılan karbon bazlı nanomalzemelerin, benzersiz atomik düzenleri ve bağlanma yapıları nedeniyle çeşitli yüzey morfolojileri sergilediği açıkça görülmektedir. Elde edilen görüntüler nanomalzemelere özgü oldukça gözenekli yüzey morfolojisinin, boru şeklinde ve lifli yapılardan yer yer düz ve küresel konfigürasyonlara kadar farklı çeşitlerde olabileceğini göstermiştir. Bununla birlikte modifikasyon öncesi ve sonrası TAC ve MWCNT'nin element bileşimleri SEM-EDS analizi ile belirlenmiş ve Tablo 3.3'te özetlenmiştir. Mod.TAC ve Mod.MWCNT, termal stres prosesi sayesinde artan oksijen içeriği sergilemiştir. Bu işlem ile, Mod.TAC'lardaki oksijen içeriği TAC'dakinin yaklaşık 3 katı kadar artarken, Mod.MWCNT'nin oksijen içeriği ise 2 kat artış göstermiştir. Yüksek sıcaklıkta termal stres işlevselleştirmesinin MWCNT ve TAC'ın yüzey oksijen gruplarının sayısını arttırdığı, Mod.MWCNT ve Mod.TAC'ın EDS analizleri ile belirlenmiştir ve elde edilen bu sonuçlar FTIR analiz sonuçlarını desteklemektedir. Ayrıca FTIR sonuçlarını destekler nitelikte, EDS sonuçlarına göre elde edilen O/C oranları, oksidasyon işleminin oksijen içeren fonksiyonel grupların miktarını arttırdığını düşündürmektedir.

**Tablo 3.3.** EDS analiz sonuçları

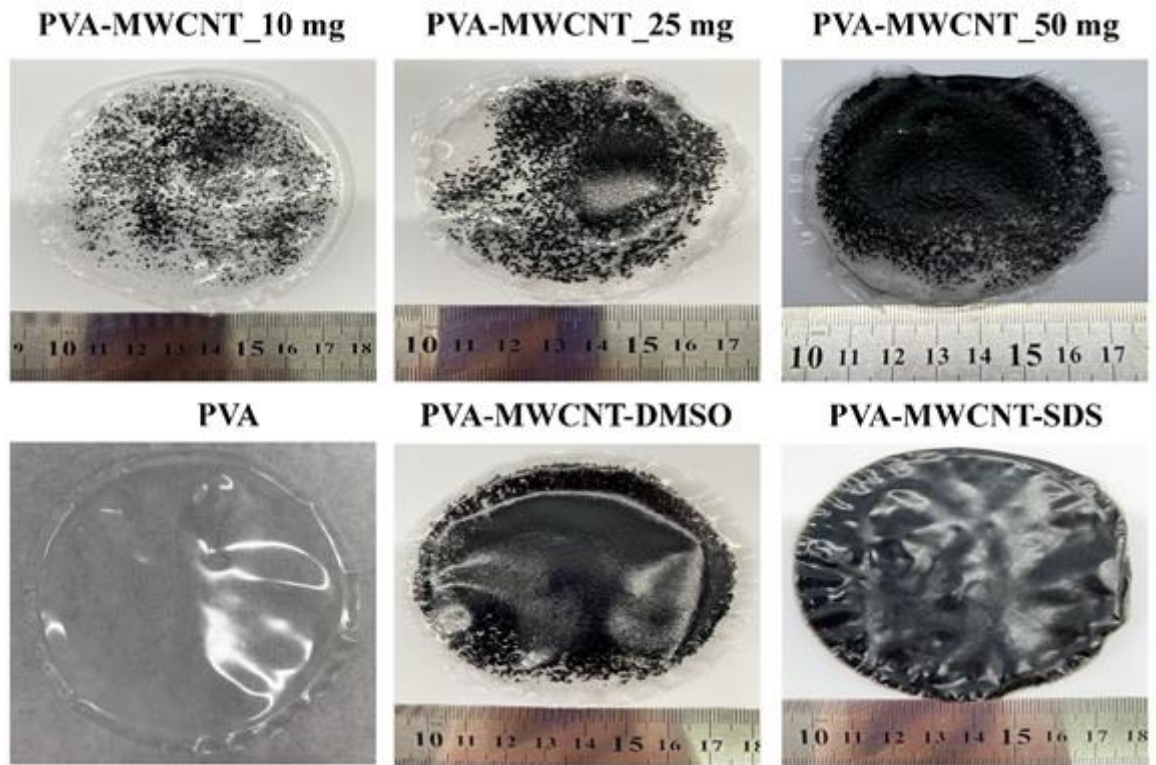
| <b>MWCNT</b>     |             |                |                 | <b>Mod.MWCNT</b> |                  |             |                |                 |         |
|------------------|-------------|----------------|-----------------|------------------|------------------|-------------|----------------|-----------------|---------|
| Element          | Net [wt.-%] | unn. C [wt.-%] | norm. C [at.-%] | Atom. C          | Element          | Net [wt.-%] | unn. C [wt.-%] | norm. C [at.-%] | Atom. C |
| Karbon           | 85,65       | 85,65          | 89,04           |                  | Karbon           | 71,91       | 71,92          | 77,62           |         |
| Oksijen          | 13,61       | 13,61          | 10,62           |                  | Oksijen          | 27,02       | 27,02          | 21,90           |         |
| Alüminyum        | 0,31        | 0,31           | 0,14            |                  | Silikon          | 1,06        | 1,06           | 0,49            |         |
| Silikon          | 0,43        | 0,43           | 0,19            |                  |                  |             |                |                 |         |
| Total: 100.0 %   |             |                |                 |                  | Total: 100.0 %   |             |                |                 |         |
| <b>O/C= 0,16</b> |             |                |                 |                  | <b>O/C= 0,38</b> |             |                |                 |         |
| <b>TAC</b>       |             |                |                 | <b>Mod.TAC</b>   |                  |             |                |                 |         |
| Element          | Net [wt.-%] | unn. C [wt.-%] | norm. C [at.-%] | Atom. C          | Element          | Net [wt.-%] | unn. C [wt.-%] | norm. C [at.-%] | Atom. C |
| Karbon           | 75,53       | 75,54          | 81,04           |                  | Karbon           | 51,33       | 51,33          | 59,78           |         |
| Oksijen          | 22,29       | 22,29          | 17,95           |                  | Oksijen          | 42,90       | 42,90          | 37,51           |         |
| Alüminyum        | 0,81        | 0,81           | 0,39            |                  | Alüminyum        | 1,80        | 1,80           | 0,93            |         |
| Silikon          | 1,37        | 1,37           | 0,63            |                  | Silikon          | 3,05        | 3,05           | 1,52            |         |
|                  |             |                |                 |                  | Potasyum         | 0,28        | 0,28           | 0,10            |         |
|                  |             |                |                 |                  | Demir            | 0,63        | 0,63           | 0,16            |         |
| Total: 100.0 %   |             |                |                 |                  | Total: 100.0 %   |             |                |                 |         |
| <b>O/C= 0,29</b> |             |                |                 |                  | <b>O/C= 0,84</b> |             |                |                 |         |

### 3.2. PVA/MWCNT Nanokompozit Hidrojel Filmlerin Dondurma/Çözdürme (F/T) Tekniği ile Hazırlanmasında Biyoyumlu Dağıtıcıların Değerlendirilmesi

Çalışmanın bu bölümünde, DMSO ve SDS gibi biyoyumlu dağıtıcıların kullanımının PVA hidrojel filmlerin F/T tekniği ile hazırlanması üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu dağıtıcılar, MWCNT'lerin yüzeyine tutunarak MWCNT'nin polimer ile etkileşime girmesini sağlayabilmekte ve böylece MWCNT'lerin toplanmasını önleyerek, suda kararlı bir dağılım oluşturabilmesi mümkün olabilmektedir. Bu amaçla, DMSO ve SDS biyoyumlu dağıtıcılar sentez ortamına eklenerek (Tablo 3.4), F/T tekniği yardımıyla PVA/MWCNT hidrojel filmleri (Resim 3.1) hazırlanmıştır.

**Tablo 3.4.** PVA/MWCNT nanokompozit hidrojel filmlerin içerikleri

| ÖRNEKLER       | PVA (g) | MWCNT (g) | Gliserin (mL) | DMSO (mL) | SDS (g) | Su (mL) |
|----------------|---------|-----------|---------------|-----------|---------|---------|
| PVA            | 0,5     | -         | 0,5           | -         | -       | 20      |
| PVA/MWCNT      | 0,5     | 0,050     | 0,5           | -         | -       | 20      |
| PVA/MWCNT_DMSO | 0,5     | 0,050     | 0,5           | 5         | -       | 15      |
| PVA/MWCNT_SDS  | 0,5     | 0,050     | 0,5           | -         | 0,12    | 20      |



**Resim 3.1.** PVA/MWCNT nanokompozit hidrojel filmlerin resimleri

### 3.2.1. Şişme çalışmaları

Hidrojellerdeki şişme derecesi, bu malzemelerin çeşitli alanlardaki etkinliğini ve uygulanabilirliğini belirleyen çok önemli bir parametredir. Genel olarak yüksek yüzey alanına yol açan MWCNT'nin ve bununla birlikte biyoyumlu dağıtıcıların polimerik matrise dahil edilmesi ile PVA hidrojel filmlerin şişme derecesinin artması beklenmektedir. Tablo 3.5'te verilen deneysel sonuçlar incelendiğinde, MWCNT'nin DMSO ile birlikte kullanıldığı hidrojellerde şişme derecesi azalırken, bunun tam aksine MWCNT'nin SDS ile birlikte kullanıldığı hidrojellerde şişme derecesinin arttığı (%195) tespit edilmiştir. Şişme

derecesindeki artış, F/T tekniği ile PVA/MWCNT nanokompozit hidrojel filmlerin hazırlanmasında hidrojel matrisi boyunca MWCNT'nin homojen bir şekilde dağılmasında SDS'nin daha etkili olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte PVA/MWCNT (%122) ve PVA/MWCNT-DMSO (%121) hidrojel filmlerin şişme derecelerinin birbirine oldukça yakın çıkması hidrojel matrisi boyunca MWCNT'nin homojen bir şekilde dağılmasında DMSO'nun etkili olmadığını göstermiştir. Özellikle kontrollü ilaç salınımının gerekli olduğu ilaç dağıtım sistemlerinde kullanılacak bu hidrojellerde, şişme derecesi ilacın salınım hızını değiştirebilmekte ve daha yüksek derecede şişme, ilacın daha hızlı salınmasına yol açarak terapötik etkiyi etkileyebilmektedir.

**Tablo 3.5.** PVA/MWCNT nanokompozit hidrojel filmlerin şişme dereceleri

| Örnekler           | PVA | PVA/MWCNT | PVA/MWCNT_DMSO | PVA/MWCNT_SDS |
|--------------------|-----|-----------|----------------|---------------|
| Şişme derecesi (%) | 157 | 122       | 121            | 195           |

### 3.2.2. Su tutma kapasiteleri

Hidrojellerin su tutma kapasitesi, su veya sulu çözeltileri absorbe etme ve tutma yeteneklerini ifade eder. Özellikle ilaç dağıtım sistemlerinde, mükemmel su tutma özelliklerine sahip hidrojeller kullanılmaktadır. Çünkü su tutma kapasitesi yüksek olan hidrojeller, ilaçları kademeli olarak emip salabilirler, böylece zaman içinde kontrollü ve sürekli bir salınım sağlanır.

Bu kontrollü salım, farmasötik formülasyonların etkinliği ve güvenliği açısından çok önemlidir. Ayrıca oral ilaç dağıtımında, yüksek su tutma özelliğine sahip hidrojeller, hassas ilaçları midenin sert asidik ortamından koruyabilir, bağırsaklarda ilaç stabilitesini ve emilimini artırabilir.

Bu çalışmada MWCNT ilavesi ile hazırlanan nanokompozit hidrojel filmlerin su tutma kapasiteleri PVA, PVA/MWCNT, PVA/MWCNT-DMSO ve PVA/MWCNT-SDS örnekleri için sırasıyla % 56, %72, %74 ve %83 olarak belirlenmiştir (Tablo 3.6).

Su tutma kapasitesi, esas olarak filmlere ilave edilen yüksek yüzey alanına sahip nanomalzeme ile su arasındaki temas alanı nedeniyle artmıştır. İlave edilen bu nanomalzemelerin filmlerde daha büyük bir boşluk hacmi oluşturduğu ve bu nedenle filmlere daha büyük bir su tutma özelliği kazandırdığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, yüksek su tutma özelliği, hidrojellerin çözünmesini veya deforme olmasını ve vücut üzerinde olumsuz etkilere neden olmasını engelleyebilir.

**Tablo 3.6.** PVA/MWCNT nanokompozit hidrojel filmlerin su tutma kapasiteleri

| Örnekler     | PVA | PVA/MWCNT | PVA/MWCNT_DMSO | PVA/MWCNT_SDS |
|--------------|-----|-----------|----------------|---------------|
| Su tutma (%) | 56  | 72        | 74             | 83            |

### 3.2.3. Kalınlık ölçümü

İlaç dağıtım uygulamalarında kullanılan hidrojellerin kalınlığı, ilaç dağıtım sistemlerinin performansını ve etkinliğini önemli ölçüde etkileyen kritik bir parametredir. Aynı zamanda hidrojellerin kalınlığı, ilaç salınım kinetiği, lokalizasyon, stabilite ve çeşitli ilaçlara uyarlanabilirlik üzerinde hassas kontrol sağlayan önemli bir tasarım parametresidir. Son yıllarda araştırmacılar ve farmasötik bilim insanları, hidrojel katmanlarının kalınlığını değiştirerek terapötik sonuçları optimize ederken, olumsuz etkileri en aza indiren ve sonuçta hasta bakımını ve tedavi etkinliğini artıran özel ilaç dağıtım sistemlerinin geliştirilmesi üzerine yoğunlaşmışlardır. Bu kapsamda, bu tez çalışmasında hazırlanan nanokompozit hidrojel filmlerin kalınlıkları 10 farklı noktadan alınan ölçümlerin ortalama bir standart sapma değeri ile hesaplanmıştır. Hazırlanan PVA, PVA/MWCNT, PVA/MWCNT-DMSO ve PVA/MWCNT-SDS filmlerinin kalınlıkları sırasıyla  $0,185\pm 0,0825$ ,  $0,195\pm 0,0820$ ,  $0,193\pm 0,0508$  ve  $0,181\pm 0,0171$  mm olarak dijital kumpas kullanılarak ölçülmüştür (Tablo 3.7). Yapıya MWCNT'nin ilave edilmesi ile PVA filminin kalınlığının arttığı ancak DMSO katkısı ile standart sapmanın düştüğü gözlenmiştir. SDS kullanıldığında ise film kalınlığının saf PVA hidrojel filmine göre çok az değiştiği ancak standart sapmasının çok düştüğü görülmektedir. Bu sonuçlara göre SDS kullanımının DMSO kullanımına kıyasla MWCNT'nin film içerisinde daha homojen dağılmasını sağladığı ve film kalınlığının bu nedenle etkilenmediği söylenebilir.

**Tablo 3.7.** PVA-MWCNT nanokompozit hidrojel filmlerin ortalama film kalınlıkları.

| Örnekler               | PVA               | PVA-MWCNT         | PVA/MWCNT_DMSO    | PVA/MWCNT_SDS     |
|------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Ortalama kalınlık (mm) | $0,185\pm 0,0825$ | $0,195\pm 0,0820$ | $0,193\pm 0,0508$ | $0,181\pm 0,0171$ |

### 3.2.4. UV-Vis spektroskopisi

Nanokompozit filmlerin optik özellikleri çeşitli faktörlerden etkilenir; bunlardan biri de biyoyumlu dağıtıcıların seçimidir. Dağıtıcılar, nanopartiküllerin bir matris malzemesi içindeki dağılımını iyileştirmek, düzgün dağılım sağlamak ve topaklanmayı önlemek için

kullanılan kimyasallar veya yüzey aktif maddelerdir. Özellikle biyomedikal uygulamalara yönelik nanokompozit filmler bağlamında, biyoyumlu dağıtıcıların seçimi filmin optik parametrelerini önemli ölçüde etkileyebilir. Bu çalışmada, biyoyumlu dağıtıcıların, nanokompozit filmin optik parametreleri üzerindeki etkisi, ultraviyole görünür (UV-Vis) spektroskopisi yardımıyla kaydedilen soğurma ve geçirgenlik verileri kullanılarak incelenmiştir.

Absorbans değeri, enerji bant aralığı değerini elde etmek için kullanılır. Bant aralığının enerji değeri, doğrudan enerji bant aralığı ve dolaylı enerji bant aralığı olmak üzere ikiye ayrılır. Sentezlenen nanokompozit filmlerin optik enerji bant aralıkları, Tauc yöntemi ile Eşitlik 3.1 yardımıyla hesaplanabilir.

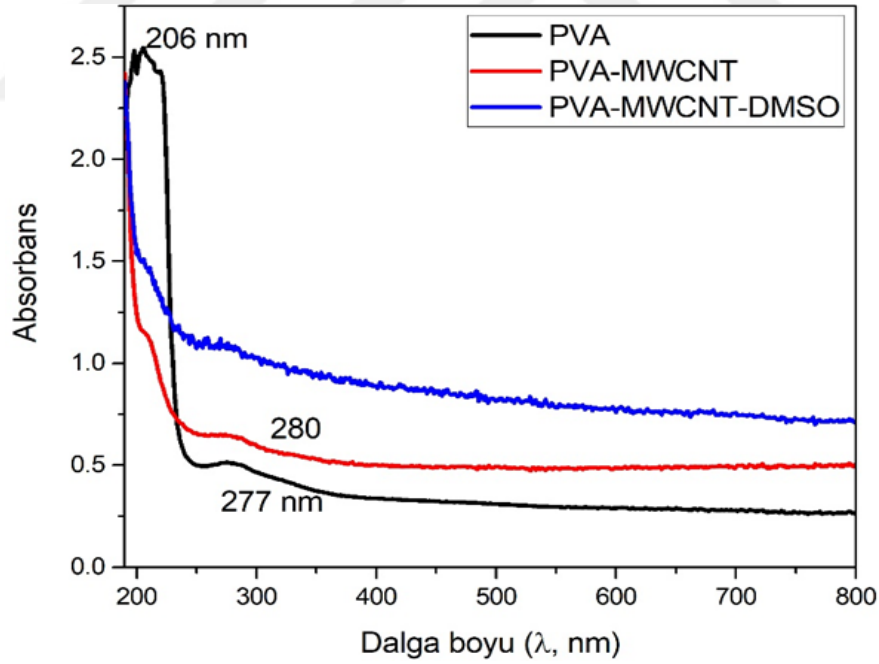
$$(\alpha hv)^{1/n} = A(hv - E_g) \quad (3.1)$$

Burada,  $\alpha$  absorpsiyon katsayısı,  $h$  Planck sabiti,  $v$  fotonun frekansı,  $E_g$  optik enerji bant aralığı,  $A$  bir sabittir ve  $n$  üssü, geçişin türüne bağlıdır. Doğrudan geçiş için  $n=1/2$ , dolaylı geçiş için  $n=2$ 'dir.

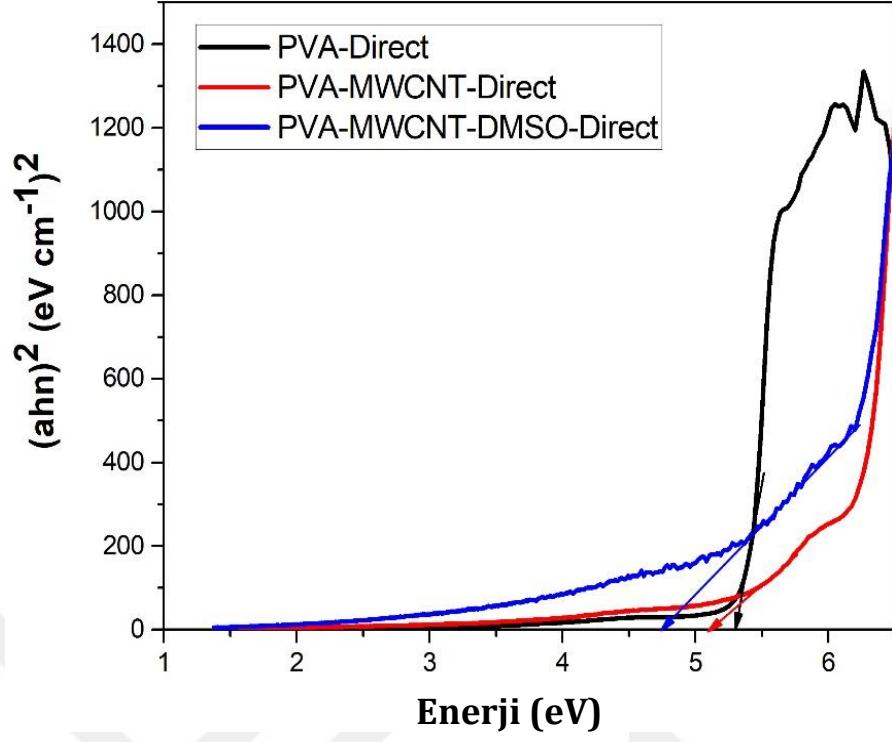
Doğrudan bant aralığına sahip malzemelerde değerlik bandındaki maksimum enerji durumu, iletim bandındaki minimum enerji durumuyla doğrudan aynı hizadadır. Başka bir deyişle elektronlar, bant aralığına eşit enerjiye sahip bir fotonun soğurulmasıyla valans bandından iletim bandına kolaylıkla geçebilirler. Dolaylı bant aralığına sahip malzemelerde ise değerlik bandındaki maksimum enerji durumu ve iletim bandındaki minimum enerji durumu aynı momentumda oluşmaz. Elektronlar, genellikle bir fotonun katılımını içeren momentumda bir değişiklik olmadan valans ve iletim bantları arasında doğrudan geçiş yapamazlar. Doğrudan ve dolaylı enerji bant aralığındaki azalma, değerlik ve iletim bantları arasındaki enerji farkının azaldığı anlamına gelir. Bu durum çeşitli nedenlerden dolayı ortaya çıkabilir. Bunlardan biri, malzemenin kristal kafesine farklı elementlerin eklenmesi bant yapısını değiştirebilir ve enerji bant aralığında bir değişikliğe yol açabilir. Ya da kristal yapıya belirli safsızlıkların (katkı maddeleri) dahil edilmesi, bant aralığını değiştirebilir. Örneğin, belirli elementlerin küçük miktarlarının eklenmesi bant aralığını azaltarak malzemeyi daha iletken hale getirebilir. Özellikle yarı iletkenler söz konusu olduğunda, bant aralığındaki bu azalma, güneş pilleri, LED'ler (ışık yayan diyotlar) ve elektronik cihazlar gibi çeşitli uygulamalar için oldukça önemlidir; çünkü bu durum, malzemelerin farklı dalga boylarındaki ışığı absorbe etmesine veya elektronların daha kolay hareket etmelerine izin vermesine olanak sağlayabilmektedir. Dolayısıyla güneş pilleri, LED'ler ve elektronik cihazların genel performanslarının artması söz konusu olabilmektedir.

Nanokompozit filmlerin üretiminde ise biyoyumlu dağıtıcıların seçimi, optik parametrelerin optimize edilmesi açısından da çok önemlidir. Bu dağıtıcılar şeffaflığı, rengi, ışık iletimini, yüzey pürüzlülüğünü ve biyoyumluluğu etkileyerek elde edilen filmlerin optik, sensörler ve biyomedikal cihazlar da dahil olmak üzere çeşitli uygulamaların özel gereksinimlerini

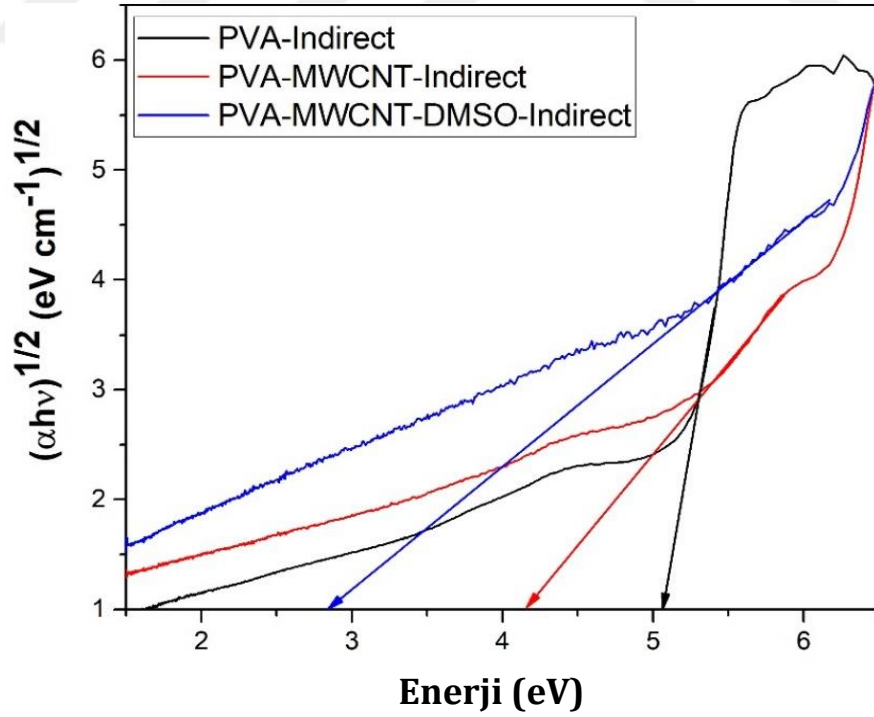
karşılmasını sağlar. Biyoyumlu dağıtıcıların dikkatli seçimi ve mühendisliği, araştırmacıların ve mühendislerin nanokompozit filmlerin optik özelliklerini çeşitli pratik uygulamalar için uyarlamalarına olanak tanır. Bu kapsamda, bu tez çalışmasında saf PVA, PVA/MWCNT nanokompozit hidrojel film ve DMSO katkılı PVA/MWCNT nanokompozit hidrojel filmlerin UV-Vis absorpsiyon spektrumu (Şekil 3.5), doğrudan enerji bant aralıkları (Şekil 3.6) ve dolaylı enerji bant aralıkları (Şekil 3.7) belirlenmiştir. Deneysel sonuçlar, saf PVA'ya MWCNT ilavesinin ve PVA/MWCNT nanokompozit filmlerde biyoyumlu dağıtıcı olarak DMSO kullanımının, PVA filmlerinin doğrudan enerji bant aralığının 5,3 eV'den 4,7 eV'ye geçişinde bir azalmaya yol açtığını, dolaylı enerji bant aralığının ise 5,1 eV'den 2,8 eV'ye geçişinde bir azalmaya yol açtığı göstermiştir (Tablo 3.8). Ortamdaki güçlü etkileşimlerden kaynaklanan bu durum, atomdaki manyetik moment, bantlar arasındaki lokalize durumları azaltmış, bu da nanoparçacıklar için bir konakçı olarak PVA'nın enerji boşluğunda bir değişikliğe yol açmıştır. Benzer analizler biyoyumlu dağıtıcı olarak SDS'nin kullanıldığı PVA/MWCNT nanokompozit filmlerde gerçekleştirilememiştir. Dolayısıyla SDS katkılı numunelere ait doğrudan ve dolaylı enerji bant aralıkları yani değerlik bandındaki en yüksek enerjili elektron ile iletim bandındaki en düşük enerjili elektron arasındaki enerji farkı, UV-Vis spektrofotometrede okuma yapılamadığı için tespit edilememiştir.



Şekil 3.5. PVA/MWCNT nanokompozit hidrojel filmlerin UV-Vis absorpsiyon spektrumu



Şekil 3.6. PVA/MWCNT nanokompozit hidrojel filmlerin doğrudan enerji bant aralıkları



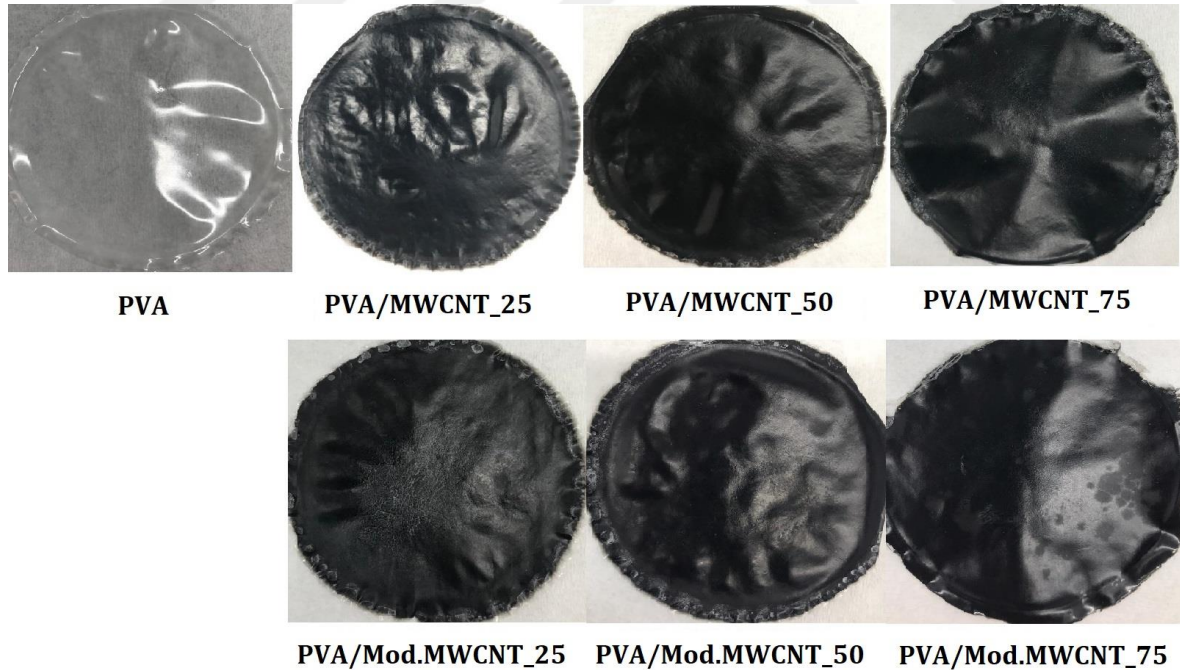
Şekil 3.7. PVA/MWCNT nanokompozit hidrojel filmlerin dolaylı enerji bant aralıkları

**Tablo 3.8.** PVA/MWCNT nanokompozit hidrojel filmlerin doğrudan ve dolaylı enerji bant aralıkları

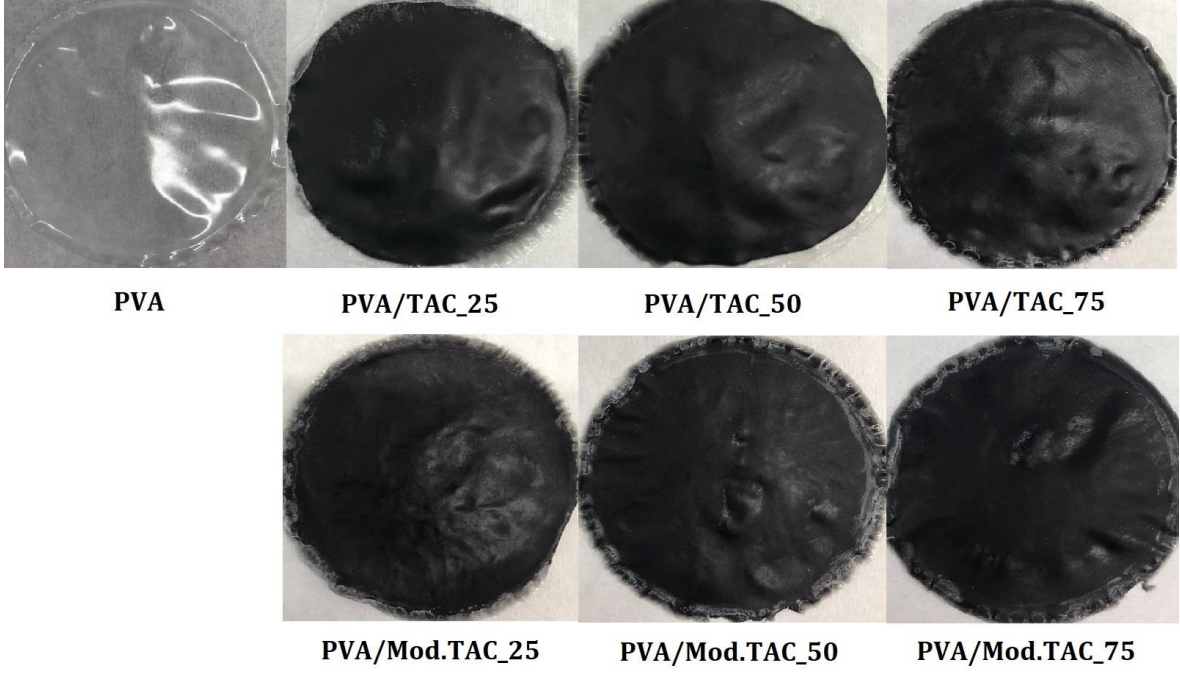
| Örnekler                          | PVA | PVA/MWCNT | PVA/MWCNT_DMSO | PVA/MWCNT_SDS |
|-----------------------------------|-----|-----------|----------------|---------------|
| Doğrudan enerji bant aralığı (eV) | 5,3 | 5         | 4,7            | okunamadı     |
| Dolaylı enerji bant aralığı (eV)  | 5,1 | 4,2       | 2,8            | okunamadı     |

### 3.3. Karbon Katkılı PVA Kompozit Hidrojellerin Sentezlenmesi

Ticari aktif karbon, modifiye ticari aktif karbon, ticari karbon nanotüp ve modifiye ticari karbon nanotüp örneklerinden, belirli oranlarda alınarak hazırlanan karbon katkılı PVA kompozit hidrojel filmleri sırasıyla PVA/TAC<sub>x</sub>, PVA/Mod.TAC<sub>x</sub>, PVA/MWCNT<sub>x</sub>, PVA/Mod.MWCNT<sub>x</sub> kısaltmaları kullanılarak adlandırılmıştır. Adlandırmalardaki x, eklenen karbon katkısının mg olarak miktarını ifade etmektedir. Çalışma kapsamında hazırlanan kompozit hidrojel filmlerin içerikleri Tablo 3.9'da, fotoğrafları ise Resim 3.2 ve Resim 3.3'te verilmektedir.



**Resim 3.2.** PVA, PVA/MWCNT, PVA/Mod.MWCNT nanokompozit hidrojel filmlerin resimleri



**Resim 3.3.** PVA, PVA/TAC, PVA/Mod.TAC kompozit hidrojel filmlerin resimleri

**Tablo 3.9.** Karbon katkılı PVA kompozit hidrojel filmlerin içerikleri

| ÖRNEKLER         | PVA (g) | Karbon içeriği (g) | Gliserin (mL) | SDS (g) | Su (mL) |
|------------------|---------|--------------------|---------------|---------|---------|
| PVA              | 0,5     | -                  | 0,5           | 0,12    | 20      |
| PVA/MWCNT_25     | 0,5     | 0,025              | 0,5           | 0,12    | 20      |
| PVA/MWCNT_50     | 0,5     | 0,050              | 0,5           | 0,12    | 20      |
| PVA/MWCNT_75     | 0,5     | 0,075              | 0,5           | 0,12    | 20      |
| PVA/Mod.MWCNT_25 | 0,5     | 0,025              | 0,5           | 0,12    | 20      |
| PVA/Mod.MWCNT_50 | 0,5     | 0,050              | 0,5           | 0,12    | 20      |
| PVA/Mod.MWCNT_75 | 0,5     | 0,075              | 0,5           | 0,12    | 20      |
| PVA/TAC_25       | 0,5     | 0,025              | 0,5           | 0,12    | 20      |
| PVA/TAC_50       | 0,5     | 0,050              | 0,5           | 0,12    | 20      |
| PVA/TAC_75       | 0,5     | 0,075              | 0,5           | 0,12    | 20      |
| PVA/Mod.TAC_25   | 0,5     | 0,025              | 0,5           | 0,12    | 20      |
| PVA/Mod.TAC_50   | 0,5     | 0,050              | 0,5           | 0,12    | 20      |
| PVA/Mod.TAC_75   | 0,5     | 0,075              | 0,5           | 0,12    | 20      |

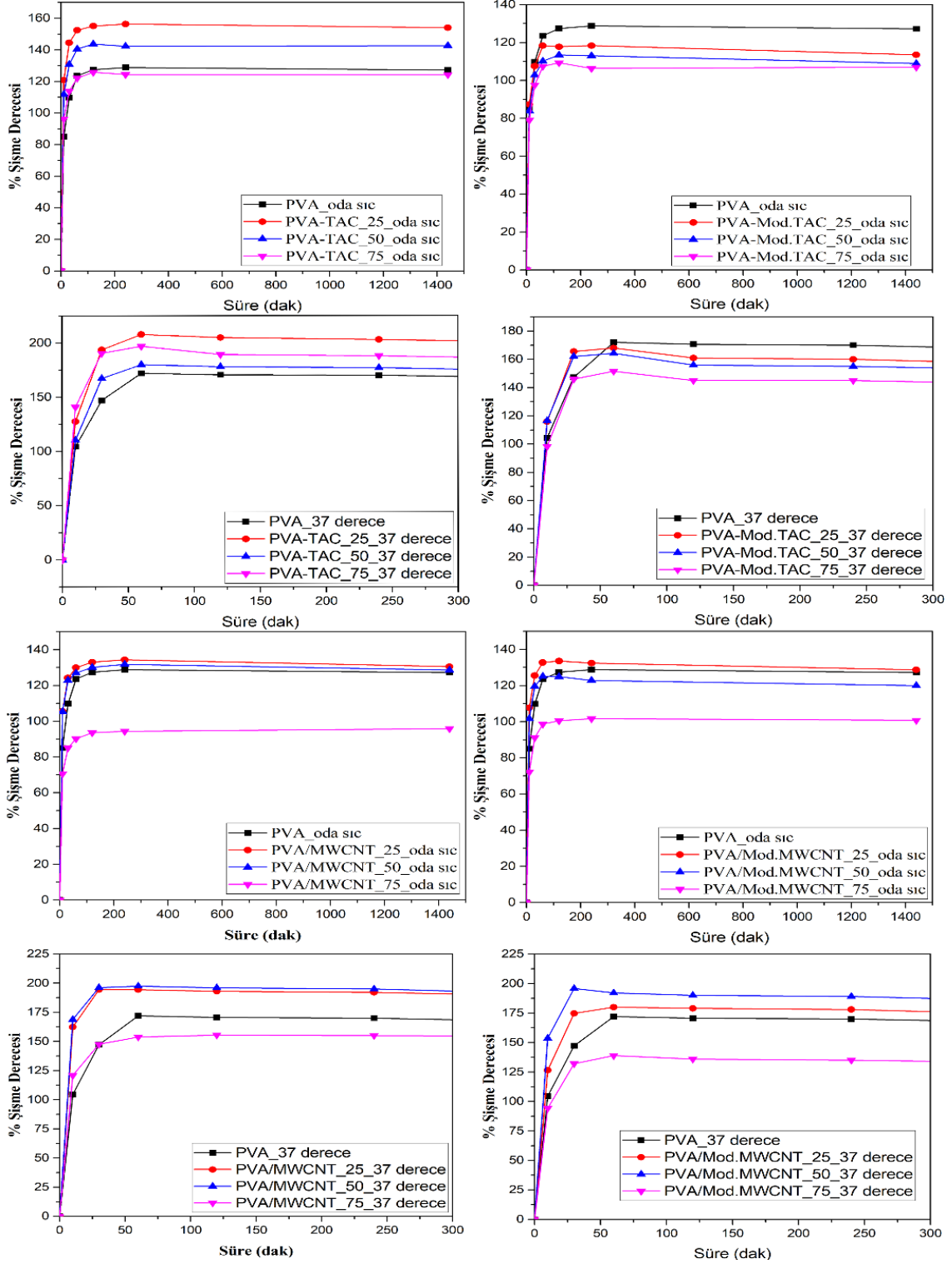
### 3.3.1. Şişme deneyleri

Tablo 3.10'da karbon katkılı PVA hidrojel kompozitlerinin pH 5,5 ve 7,4 ile ultra saf su ortamlarında olmak üzere farklı ortamlarda gerçekleştirilen şişme deneylerinin sonuçları verilmektedir. Bu sonuçlara göre, pH 5,5 ortamında her iki sıcaklıkta da (oda sıcaklığı ve 37 °C) 25 mg TAC ilavesinin filmelerin şişme derecelerini artırdığı ve TAC ilave oranının artmasıyla şişme derecesinin düştüğü belirlenmiştir. Yapıya Mod.TAC ilavesi yapıldığında her iki sıcaklık ortamında da Mod.TAC miktarının arttırılmasıyla şişme derecesinde artan bir düşüş gözlenmiştir. Filmlere MWCNT ilavesi TAC ilavesi ile aynı etkiyi göstermiştir. Ancak, Mod.MWCNT ilavesi yapıldığında oda sıcaklığında 25 mg katkı ve 37 °C sıcaklıkta 50 mg katkıda en yüksek şişme derecesine ulaşılmıştır.

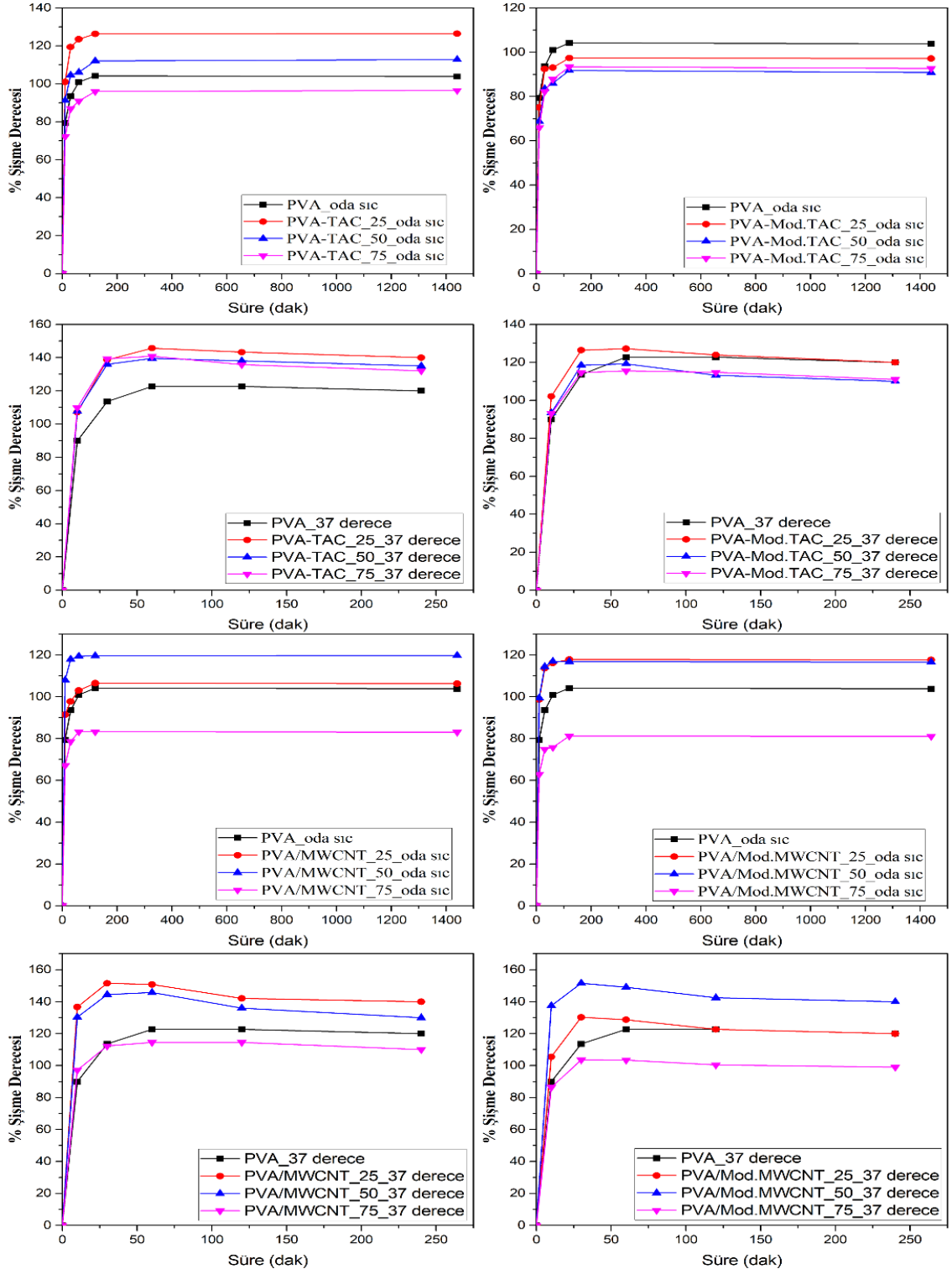
TAC ve Mod.TAC katkılı kompozit filmler pH 7,4 ortamında pH 5,5 ortamındakine benzer şişme davranışları sergilemişlerdir. Ancak, oda sıcaklığında 50 mg MWCNT ve Mod.MWCNT katkılı filmler en yüksek şişme derecesine sahip olurken, 37°C'de 25 mg MWCNT katkısı ve 50 mg Mod.MWCNT katkısı filmlerde en yüksek şişme derecesi sağlamıştır.

Ultra saf su ortamında filmlerin şişme davranışları incelendiğinde, 25 mg TAC katkısı her iki sıcaklıkta da en yüksek şişme derecesi sağlarken, TAC katkısı arttıkça filmlerin şişme dereceleri düşmüştür. Ancak, Mod.TAC katkısı yapıldığında en yüksek şişme derecesine oda sıcaklığında 50 mg oranında, 37°C'de ise 25 mg oranında ulaşılmıştır. Oda sıcaklığında 50 mg MWCNT ve Mod.MWCNT katkısında, 37 °C'de ise 25 mg MWCNT ve 50 mg Mod.MWCNT katkısında şişme derecesinin arttığı gözlenmiştir.

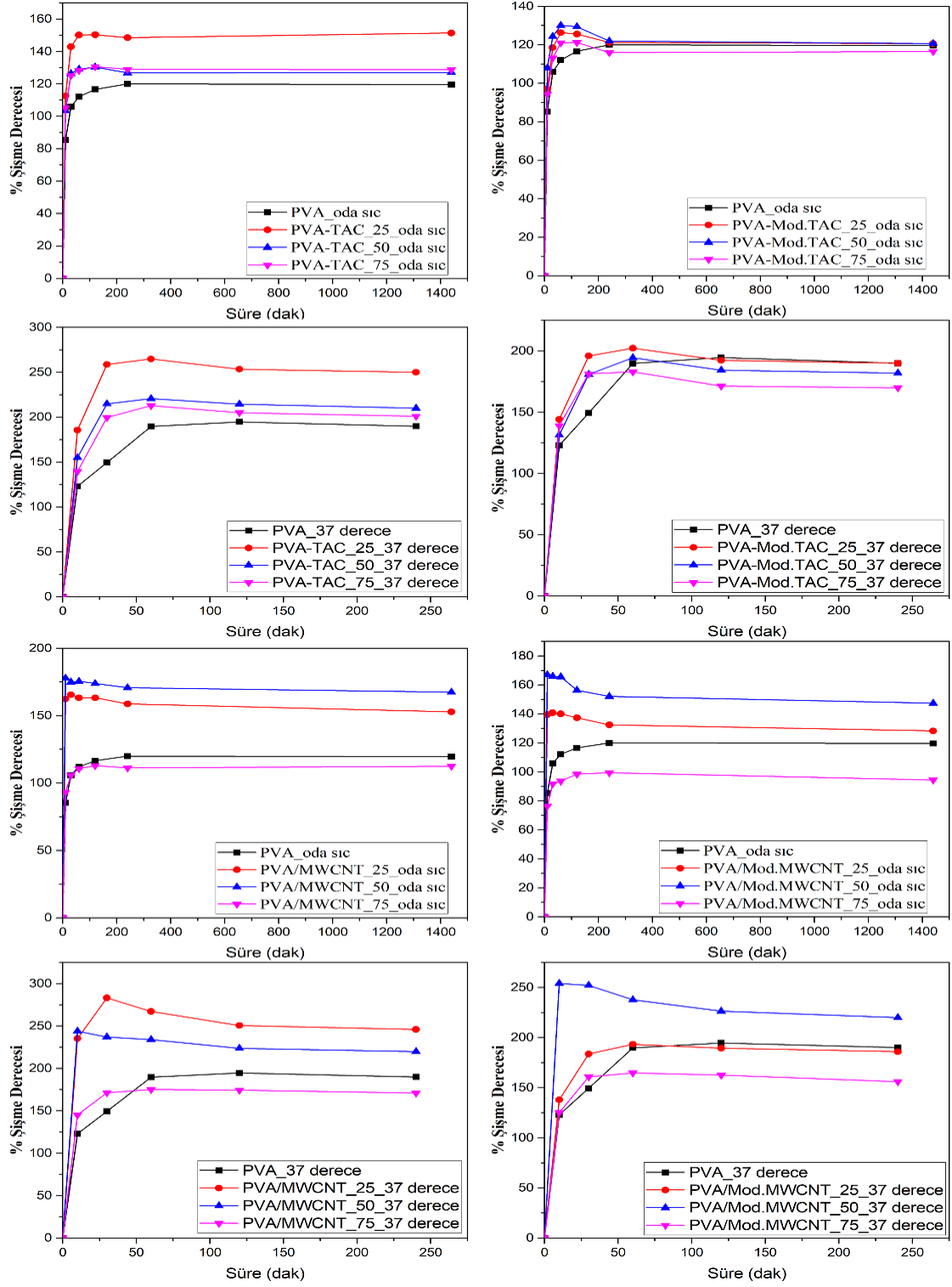
Şekil 3.8, Şekil 3.9 ve Şekil 3.10'da verilen zamana karşı % şişme dereceleri grafiklerinden elde edilen sonuçlara göre ise oda sıcaklığında gerçekleştirilen şişme deneylerinde kompozit filmlerin 2 saatte dengeye ulaştıkları, ancak 37 °C'de 1 saatte dengeye ulaştıkları gözlenmiştir. Bu nedenle Tablo 3.10'da filmlerin oda sıcaklığı için 2 saat ve 37 °C için 1 saatte elde edilen şişme dereceleri verilerek ilaç salınımı çalışmalarında kullanılmak üzere en yüksek şişmeye sahip olan örnekler belirlenmiştir.



Şekil 3.8. Karbon katkılı PVA kompozit hidrojel filmlerin pH 5,5 ortamında oda sıcaklığı ve 37 °C sıcaklıkta şişme dereceleri



Şekil 3.9. Karbon katkılı PVA kompozit hidrojel filmlerin pH 7,4 ortamında oda sıcaklığı ve 37 °C sıcaklıkta şişme dereceleri



Şekil 3.10. Karbon katkılı PVA kompozit hidrojel filmlerin ultra saf su ortamında oda sıcaklığı ve 37 °C sıcaklıkta şişme dereceleri

**Tablo 3.10.** Karbon katkılı PVA kompozit hidrojel filmlerin farklı sıcaklık ve pH ortamlarında en yüksek şişme dereceleri

| pH               | Örnekler         | % Şişme Derecesi<br>(Oda Sıcaklığı, 2 saat) | % Şişme Derecesi<br>(37 °C, 1 saat) |
|------------------|------------------|---|-------------------------------------|
| Ultra-<br>saf su | PVA              | 116   | 189                                 |
|                  | PVA/MWCNT_25     | 163   | 267                                 |
|                  | PVA/MWCNT_50     | 173   | 234                                 |
|                  | PVA/MWCNT_75     | 112   | 175                                 |
|                  | PVA/Mod.MWCNT_25 | 140 (1 saat)                                | 193                                 |
|                  | PVA/Mod.MWCNT_50 | 165 (1 saat)                                | 237                                 |
|                  | PVA/Mod.MWCNT_75 | 93 (1 saat)                                 | 164                                 |
|                  | PVA/TAC_25       | 150   | 264                                 |
|                  | PVA/TAC_50       | 130   | 220                                 |
|                  | PVA/TAC_75       | 130   | 212                                 |
|                  | PVA/Mod.TAC_25   | 125   | 202                                 |
|                  | PVA/Mod.TAC_50   | 129   | 194                                 |
|                  | PVA/Mod.TAC_75   | 121   | 183                                 |
|                  | 5,5              | PVA   | 127                                 |
| PVA/MWCNT_25     |                  | 130   | 194                                 |
| PVA/MWCNT_50     |                  | 127   | 197                                 |
| PVA/MWCNT_75     |                  | 90  | 154                                 |
| PVA/Mod.MWCNT_25 |                  | 134   | 180                                 |
| PVA/Mod.MWCNT_50 |                  | 125   | 192                                 |
| PVA/Mod.MWCNT_75 |                  | 101   | 139                                 |
| PVA/TAC_25       |                  | 155   | 208                                 |
| PVA/TAC_50       |                  | 144   | 180                                 |
| PVA/TAC_75       |                  | 126   | 197                                 |
| PVA/Mod.TAC_25   |                  | 118   | 168                                 |
| PVA/Mod.TAC_50   |                  | 113   | 164                                 |
| PVA/Mod.TAC_75   |                  | 109   | 152                                 |
| 7,4              |                  | PVA   | 104                                 |
|                  | PVA/MWCNT_25     | 106   | 150                                 |
|                  | PVA/MWCNT_50     | 119   | 145                                 |
|                  | PVA/MWCNT_75     | 83  | 114                                 |
|                  | PVA/Mod.MWCNT_25 | 117   | 128                                 |
|                  | PVA/Mod.MWCNT_50 | 116   | 149                                 |
|                  | PVA/Mod.MWCNT_75 | 81  | 103                                 |
|                  | PVA/TAC_25       | 126   | 145                                 |
|                  | PVA/TAC_50       | 112   | 139                                 |
|                  | PVA/TAC_75       | 96  | 140                                 |
|                  | PVA/Mod.TAC_25   | 97  | 127                                 |
|                  | PVA/Mod.TAC_50   | 91  | 119                                 |
|                  | PVA/Mod.TAC_75   | 93  | 115                                 |

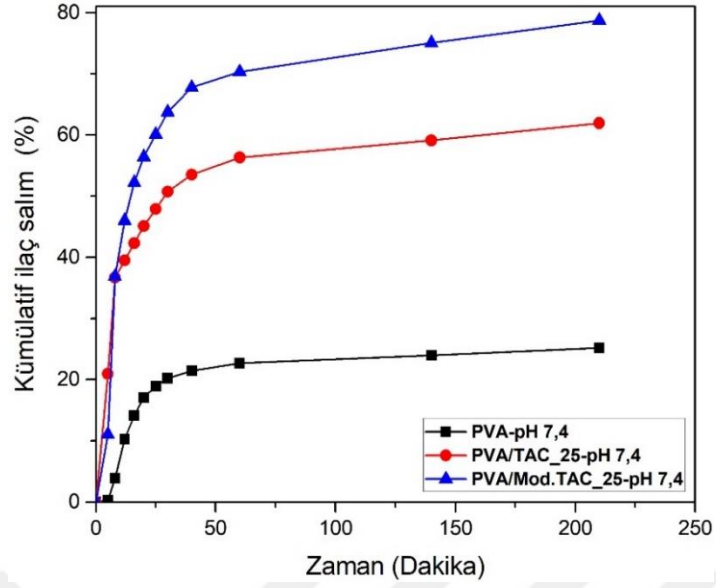
### 3.3.2. İlaç salımı ve kinetik çalışmalar

Çalışma kapsamında hazırlanan PVA kompozit hidrojel filmleri üzerinde gerçekleştirilen şişme deneylerinden elde edilen sonuçlar dikkate alınarak, en yüksek şişme derecesine (%) sahip dört numune seçilerek, ilaç salım çalışmasında kullanılmıştır. Bu örnekler şunlardır;

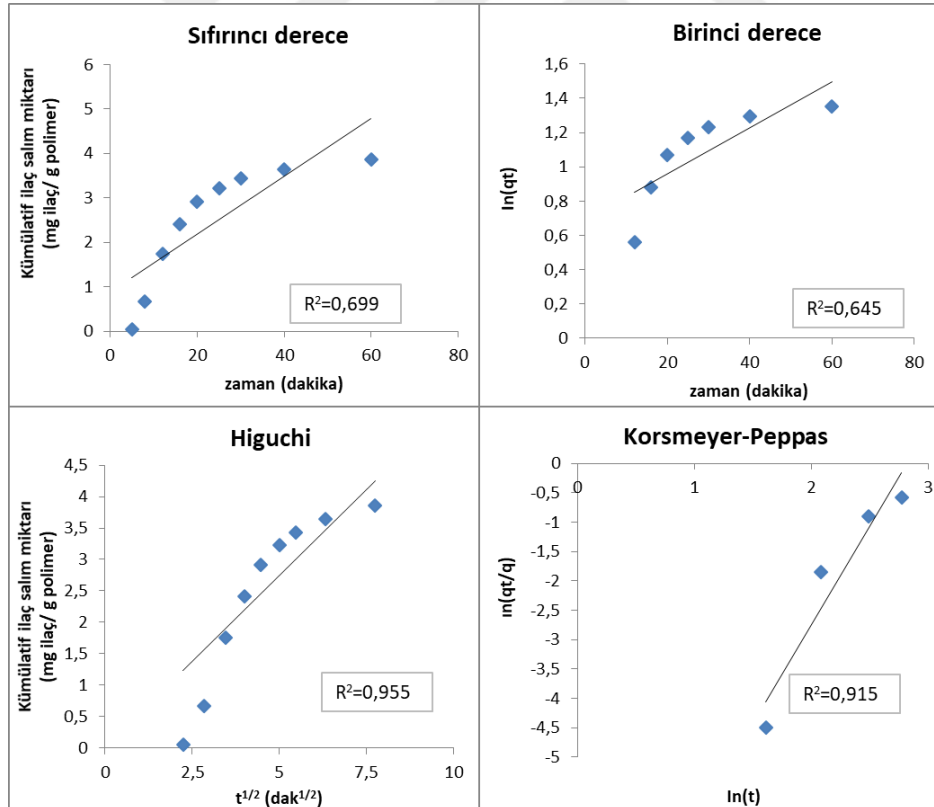
- PVA/TAC\_25
- PVA/Mod.TAC\_25
- PVA/MWCNT\_50
- PVA/Mod.MWCNT\_50

İlaç salım çalışmalarında tıpta yaygın olarak kullanılan, analjezik (ağrı giderici) ve antiinflamatuvar özellikleriyle bilinen salisilik asit (SA) kullanılmıştır. Salım çalışmaları, simüle edilmiş bağırsak sıvısı görevi gören fizyolojik koşullar için pH 7,4 ve ayrıca pH 5,5 PBS çözeltilerinde gerçekleştirilmiştir. Kıyaslama amaçlı saf PVA hidrojel filmleri için de aynı ortamlarda çalışmalar gerçekleştirilmiştir. SA'nın hidrojelden salım kinetiği, sıfırıncı derece, birinci derece, Higuchi ve Korsmeyer-Peppas modelleri gibi çeşitli kinetik modeller kullanılarak analiz edilmiştir. Bu modellere ait korelasyon katsayıları ( $R^2$ ), salım sabitlerinin değerleri (k) ve difüzyon üstelleri (n) ilgili grafiklerden belirlenmiş olup, Tablo 3.11 ve Tablo 3.12'de verilmektedir.

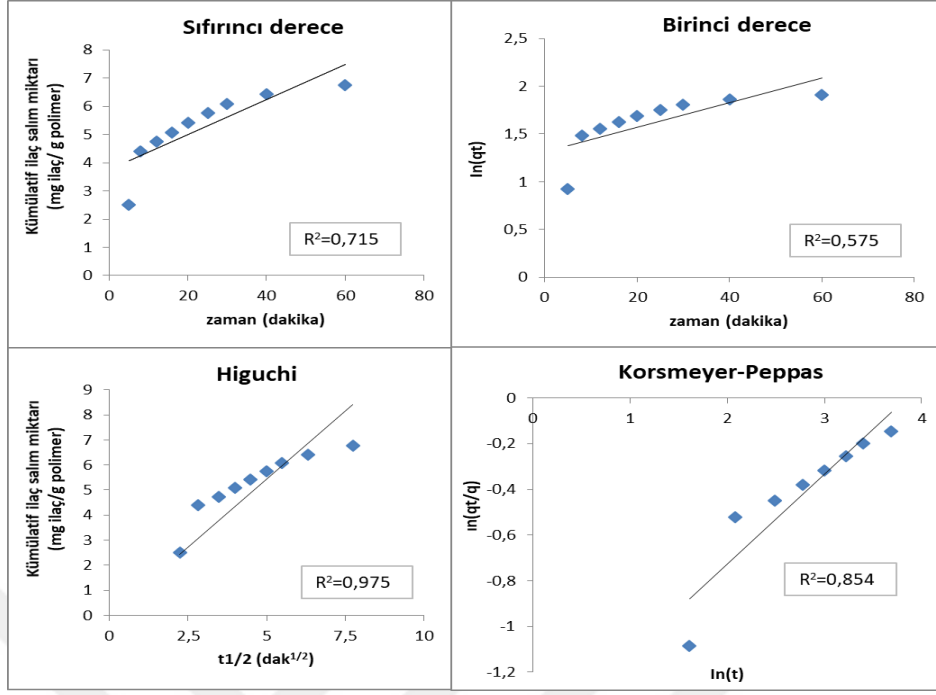
Şekil 3.11, 37 °C'de inkübasyon içinde PBS ortamında (pH 7,4) TAC ve Mod.TAC katkılı kompozit hidrojel filmlerin SA salınım eğrisini göstermektedir. PVA hidrojel filmin üzerine yüklenen SA'nın pH 7,4'te %17'si 20 dak içinde hızlı bir şekilde salınarak, patlama salınımı gerçekleşmiştir ve toplu salımın % 25,2'si 210 dak içinde meydana gelmiştir. PVA/TAC\_25 kompozit hidrojel filmin üzerine yüklenen SA'nın pH 7,4'te %47'si 25 dak içinde hızlı bir şekilde salınmıştır. Bu hızlı salım ilk patlama salımına işaret etmektedir. Toplu salımın %62'si 210 dak içinde meydana gelmiştir. PVA/Mod.TAC\_25 kompozit hidrojel filmin üzerine yüklenen SA'nın ise pH 7,4'te %52'si 16 dak içinde hızlı bir şekilde salınmıştır. Bu hızlı salım ilk patlama salımına işaret etmektedir. Toplu salımın %79'u 210 dak içinde meydana gelmiştir. Taşıyıcı içinde dağılan ilaç, SA'nın -OH/-COOH grupları ile PVA'nın -OH grubu arasında oluşan kuvvetli H-bağı sebebiyle yani moleküller arası kuvvetli etkileşimler nedeniyle tamamen salınamamıştır. Şekil 3.12-Şekil 3.14'te, PVA, PVA/TAC\_25 ve PVA/Mod.TAC\_25 hidrojel filmlerden pH 7,4'te ilaç salım kinetiğine ait model eğrileri verilmektedir.



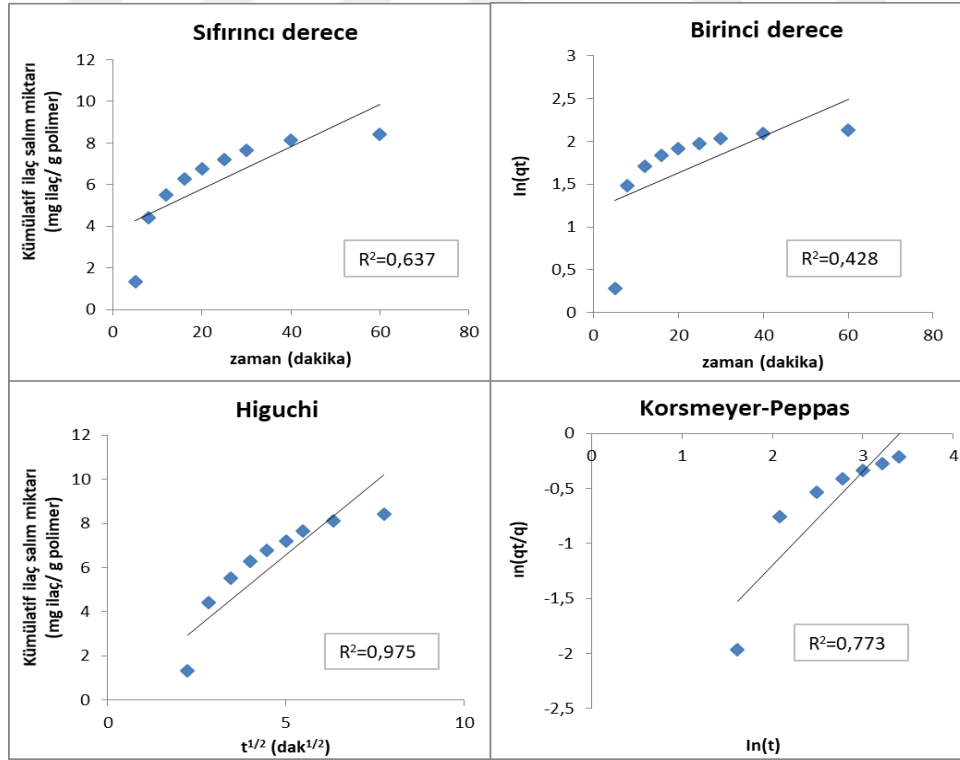
Şekil 3.11. PVA, PVA/TAC\_25 ve PVA/Mod.TAC\_25 kompozit hidrojel filmlerin pH 7,4'te ilaç salım profilleri



Şekil 3.12. Çeşitli kinetik modeller kullanılarak PVA hidrojel filmde pH 7,4'te ilaç salım kinetiği

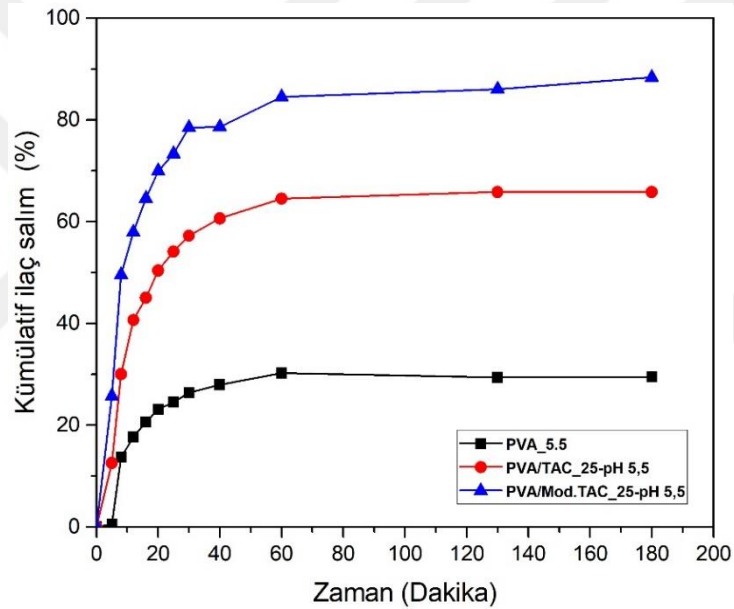


**Şekil 3.13.** eşitli kinetik modeller kullanılarak PVA/TAC<sub>25</sub> kompozit hidrojel filmde pH 7,4'te ilaç salım kinetiği

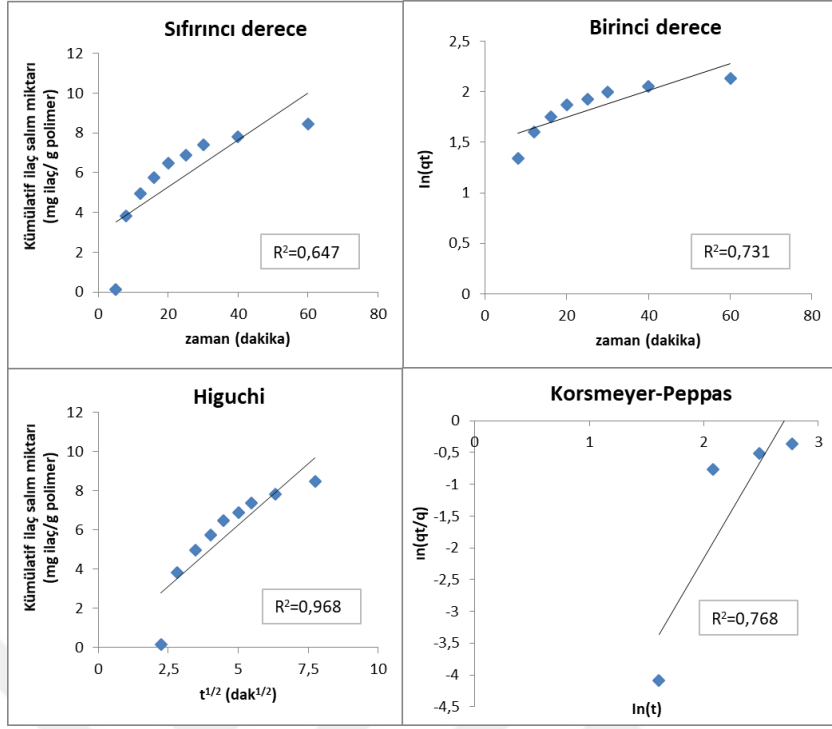


**Şekil 3.14.** eşitli kinetik modeller kullanılarak PVA/Mod.TAC<sub>25</sub> kompozit hidrojel filmde pH 7,4'te ilaç salım kinetiği

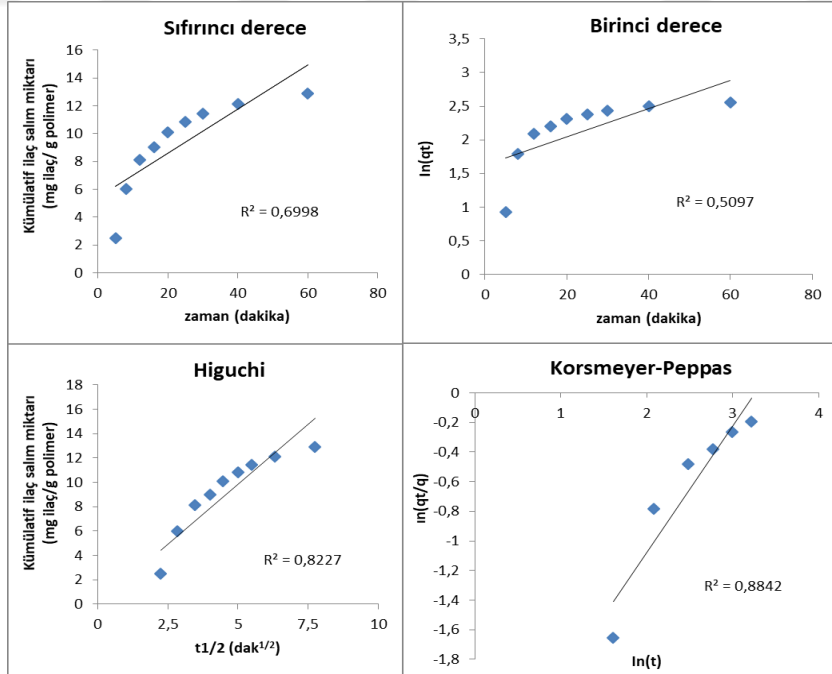
Şekil 3.15, 37 °C'de inkübasyon içinde PBS'de (pH 5,5) TAC ve Mod.TAC katkılı nanokompozit hidrojel filmlerin SA salınım eğrisini göstermektedir. PVA hidrojel film üzerine yüklenen SA'nın pH 5,5'te %20,56'sı 16 dak içinde hızlı bir şekilde salınarak patlama salınımı gerçekleşmiştir ve toplu salımın % 29,50'si 180 dak içinde meydana gelmiştir. PVA/TAC\_25 nanokompozit hidrojel film üzerine yüklenen SA'nın pH 5,5'te %54'ü 25 dak içinde hızlı bir şekilde salınmıştır. Bu hızlı salım ilk patlama salımına işaret etmektedir. Toplu salımın %66'sı 180 dak içinde meydana gelmiştir. PVA/Mod.TAC\_25 nanokompozit hidrojel film üzerine yüklenen SA'nın pH 5,5'te %64'ü 16 dak içinde hızlı bir şekilde salınmıştır. Bu hızlı salım ilk patlama salımına işaret etmektedir. Toplu salımın %88'i 180 dak içinde meydana gelmiştir. Şekil 3.16-Şekil 3.18'de, PVA, PVA/TAC\_25 ve PVA/Mod.TAC\_25 hidrojel filmlerden pH 5,5'te ilaç salım kinetiğine ait model eğrileri verilmektedir.



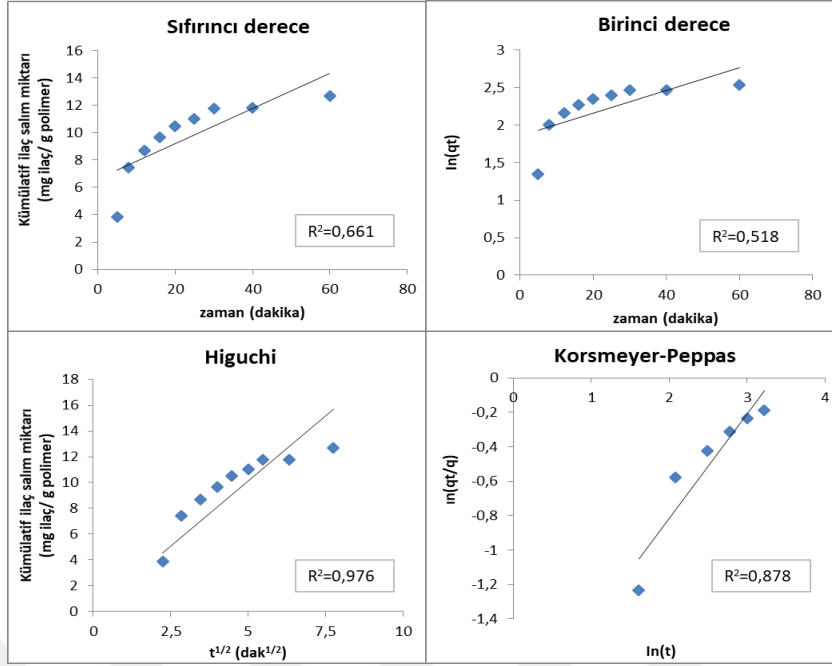
Şekil 3.15. PVA, PVA/TAC\_25 ve PVA/Mod.TAC\_25 kompozit hidrojel filmlerin pH 5,5'te ilaç salım profilleri



Şekil 3.16. Çeşitli kinetik modeller kullanılarak PVA hidrojel filmde pH 5,5'te ilaç salım kinetiği



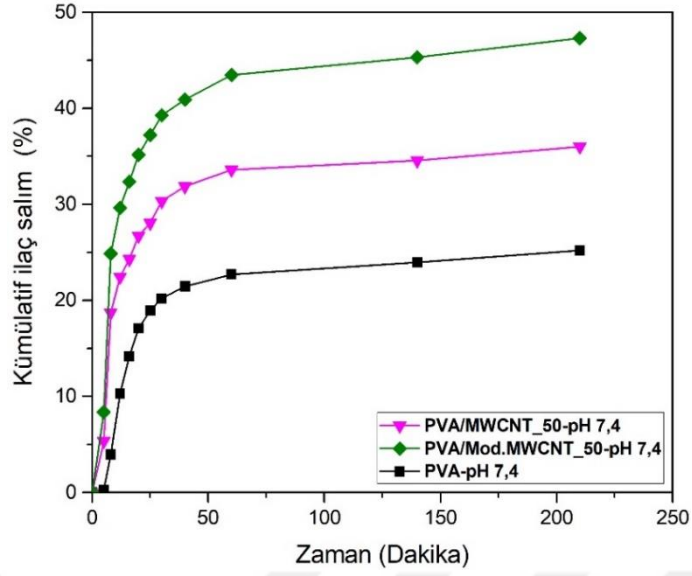
Şekil 3.17. Çeşitli kinetik modeller kullanılarak PVA/TAC\_25 kompozit hidrojel filmde pH 5,5'te ilaç salım kinetiği



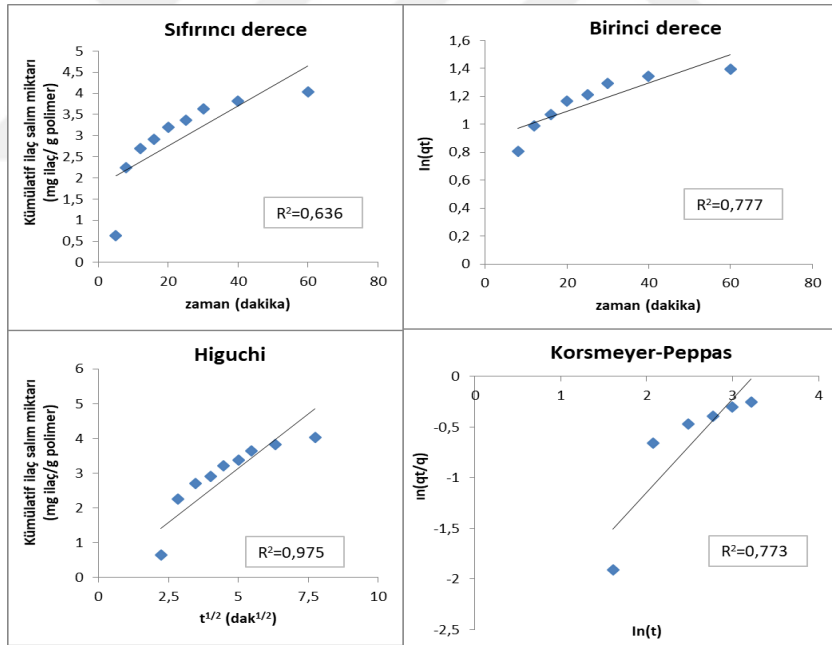
**Şekil 3.18.** Çeşitli kinetik modeller kullanılarak PVA/Mod.TAC\_25 kompozit hidrojel filmde pH 5,5'te ilaç salım kinetiği

Saf PVA hidrojel filmlerin pH 5,5 ve pH 7,4'te Higuchi modeli için R<sup>2</sup> değerleri yaklaşık 0,96 olarak bulunurken, PVA/TAC\_25 ve PVA/Mod.TAC\_25 kompozit hidrojel filmlerin pH 5,5 ve pH 7,4'te Higuchi modeli için R<sup>2</sup> değerleri yaklaşık 0,98 olarak bulunmuştur. SA'nın salım süreci, esas olarak difüzyonla kontrol edilen 0,98'e yaklaşan korelasyon katsayısı nedeniyle Higuchi modeliyle iyi bir uyum sağlamıştır. İlk 25 dakikalık SA salınımı, difüzyon üssüne dayalı Korsmeyer-Peppas modeli kullanılarak da ayrıca analiz edilmiştir. PVA örneğinin pH 5,5 ve 7,4 ortamında SA için difüzyon üssü sırasıyla 3,36 ve 3,078 olarak bulunurken, PVA/TAC\_25 ve PVA/Mod.TAC\_25 örneklerinin pH 5,5 ve 7,4 ortamında SA için difüzyon üssü sırasıyla 0,77, 0,61, 0,43 ve 0,75 olarak tespit edilmiştir.

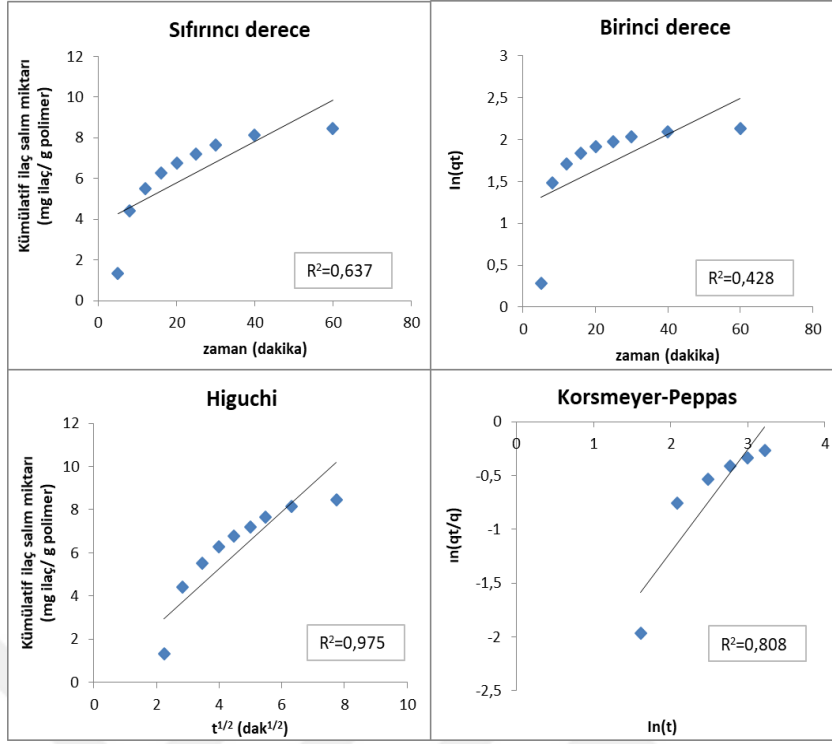
Şekil 3.19, 37 °C'de inkübasyon içinde PBS'de (pH 7,4) MWCNT ve Mod.MWCNT katkılı nanokompozit hidrojel filmlerin SA salınım eğrisini göstermektedir. PVA hidrojel filmin üzerine yüklenen SA'nın pH 7,4'te %17'si 20 dak içinde hızlı bir şekilde salınarak patlama salınımı gerçekleşmiştir ve toplu salımın % 25,2'si 210 dak içinde meydana gelmiştir. PVA/MWCNT\_50 nanokompozit hidrojel film üzerine yüklenen SA'nın pH 7,4'te %22'si 20 dak içinde hızlı bir şekilde salınmıştır. Bu hızlı salım ilk patlama salımına işaret etmektedir. Toplu salımın %36'sı 210 dak içinde meydana gelmiştir. PVA/Mod.MWCNT\_50 nanokompozit hidrojel film üzerine yüklenen SA'nın pH 7,4'te %24'ü 16 dak içinde hızlı bir şekilde salınmıştır. Bu hızlı salım ilk patlama salımına işaret etmektedir. Toplu salımın %47'si 210 dak içinde meydana gelmiştir. Şekil 3.20 ve Şekil 3.21'de, PVA/MWCNT\_50 ve PVA/Mod.MWCNT\_50 hidrojel filmlerden pH 7,4'te ilaç salım kinetiğine ait model eğrileri verilmektedir.



Şekil 3.19. PVA, PVA/MWCNT\_50 ve PVA/Mod.MWCNT\_50 nanokompozit hidrojel filmlerin pH 7,4'te ilaç salım profilleri

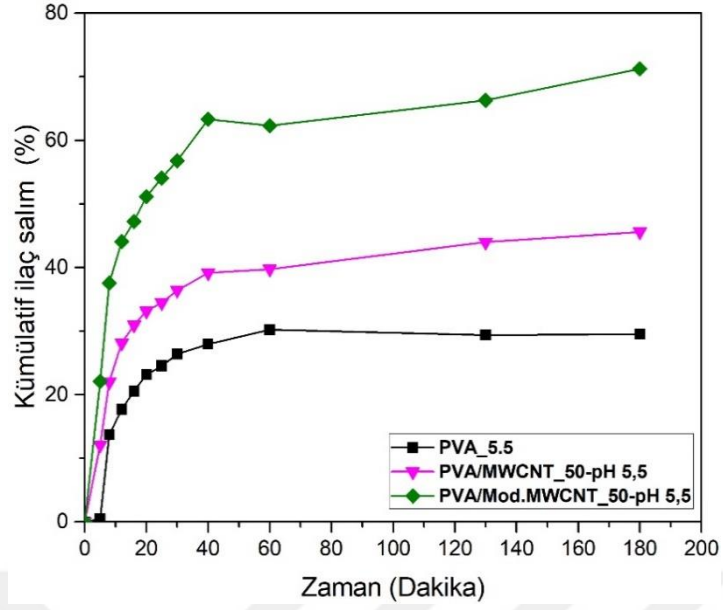


Şekil 3.20. Çeşitli kinetik modeller kullanılarak PVA/MWCNT\_50 nanokompozit hidrojel filminden pH 7,4'te ilaç salım kinetiği

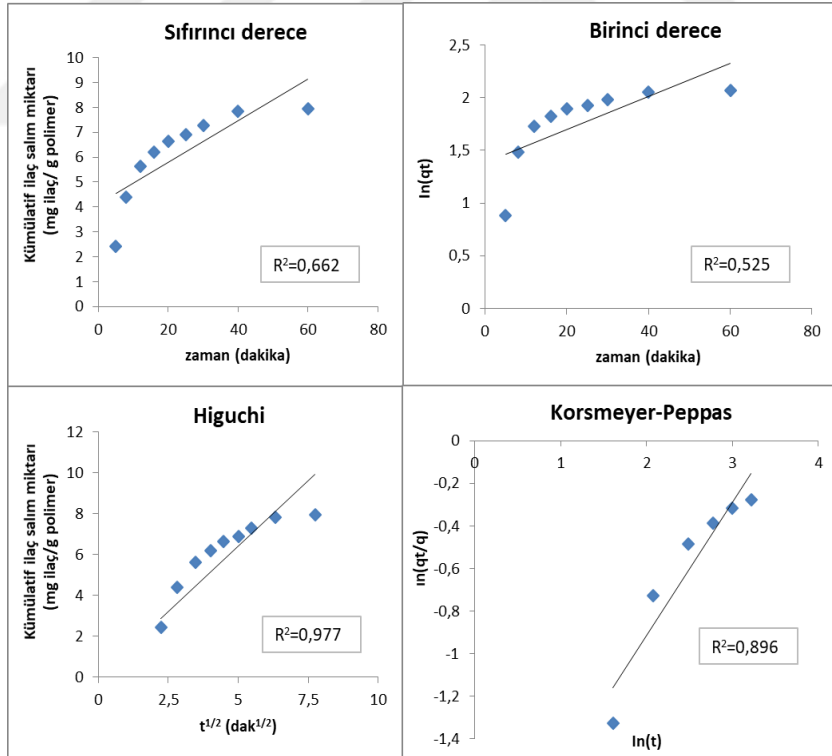


**Şekil 3.21.** Çeşitli kinetik modeller kullanılarak PVA/Mod.MWCNT\_50 nanokompozit hidrojel filmde pH 7,4'te ilaç salım kinetiği

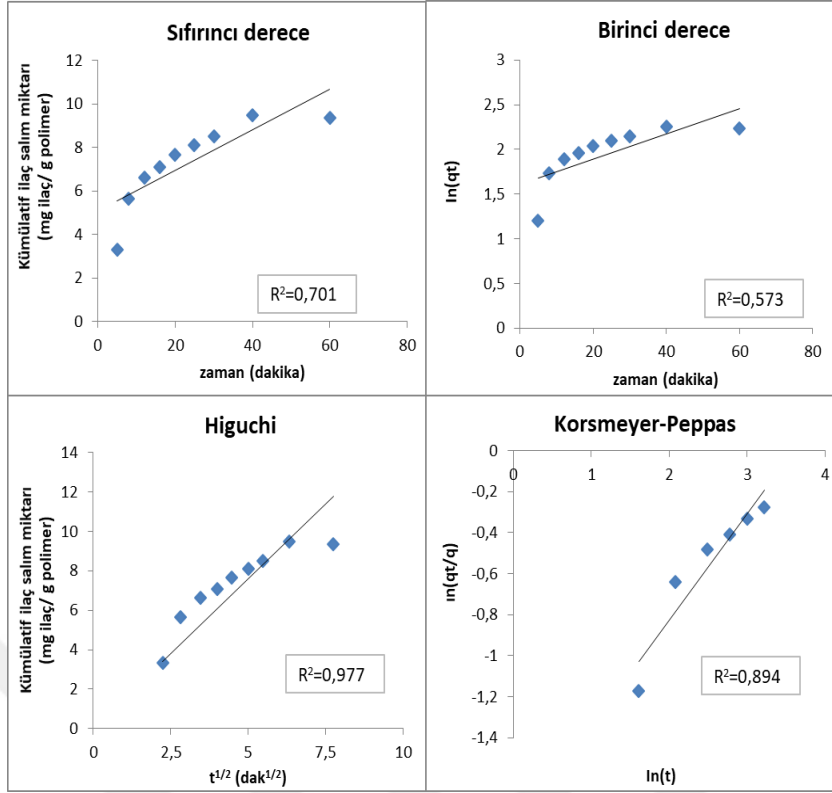
Şekil 3.22, 37 °C'de inkübasyon içinde PBS'de (pH 5,5) MWCNT ve Mod.MWCNT katkılı nanokompozit hidrojel filmlerin SA salınım eğrisini göstermektedir. PVA hidrojel film üzerine yüklenen SA'nın pH 5,5'te %20,56'sı 16 dak içinde hızlı bir şekilde salınarak patlama salınımı gerçekleşmiştir ve toplu salımın % 29,50'si 180 dak içinde meydana gelmiştir. PVA/MWCNT\_50 nanokompozit hidrojel film üzerine yüklenen SA'nın pH 5,5'te %31'i 16 dak içinde hızlı bir şekilde salınmıştır. Bu hızlı salım ilk patlama salımına işaret etmektedir. Toplu salımın %46'sı 180 dak içinde meydana gelmiştir. PVA/Mod.MWCNT\_50 nanokompozit hidrojel film üzerine yüklenen SA'nın pH 5,5'te %51'i 20 dak içinde hızlı bir şekilde salınmıştır. Bu hızlı salım ilk patlama salımına işaret etmektedir. Toplu salımın %71'i 180 dak içinde meydana gelmiştir. Şekil 3.23 ve Şekil 3.24'te, PVA/MWCNT\_50 ve PVA/Mod.MWCNT\_50 hidrojel filmlerden pH 5,5'te ilaç salım kinetiğine ait model eğrileri verilmektedir.



Şekil 3.22. PVA/MWCNT\_50 ve PVA/Mod.MWCNT\_50 nanokompozit hidrojel filmlerin pH 5,5'te ilaç salım profilleri



Şekil 3.23. Çeşitli kinetik modeller kullanılarak PVA/MWCNT\_50 nanokompozit hidrojel filmde pH 5,5'te ilaç salım kinetiği



**Şekil 3.24.** Çeşitli kinetik modeller kullanılarak PVA/Mod.MWCNT\_50 nanokompozit hidrojel filmde pH 5,5'te ilaç salım kinetiği

Saf PVA, PVA/MWCNT\_50 ve PVA/Mod.MWCNT\_50 nanokompozit hidrojel filmlerin pH 5,5 ve pH 7,4'te Higuchi modeli için R<sup>2</sup> değerleri yaklaşık 0,98 olarak bulunmuştur. SA'nın salım süreci, esas olarak difüzyonla kontrol edilen 0,98'e yaklaşan korelasyon katsayısı nedeniyle Higuchi modeliyle iyi bir uyum sağlamıştır. İlk 25 dakikalık SA salınımı, difüzyon üssüne dayalı Korsmeyer-Peppas modeli kullanılarak da ayrıca analiz edilmiştir. PVA/MWCNT\_50 ve PVA/Mod.MWCNT\_50 örneklerinin pH 5,5 ve 7,4 ortamında SA için difüzyon üssü sırasıyla 0,62, 0,52, 0,92 ve 0,95 olarak tespit edilmiştir.

**Tablo 3.11.** PVA, PVA/TAC\_25 ve PVA/Mod.TAC\_25 kompozit hidrojel filmleri için ilaç salım parametreleri

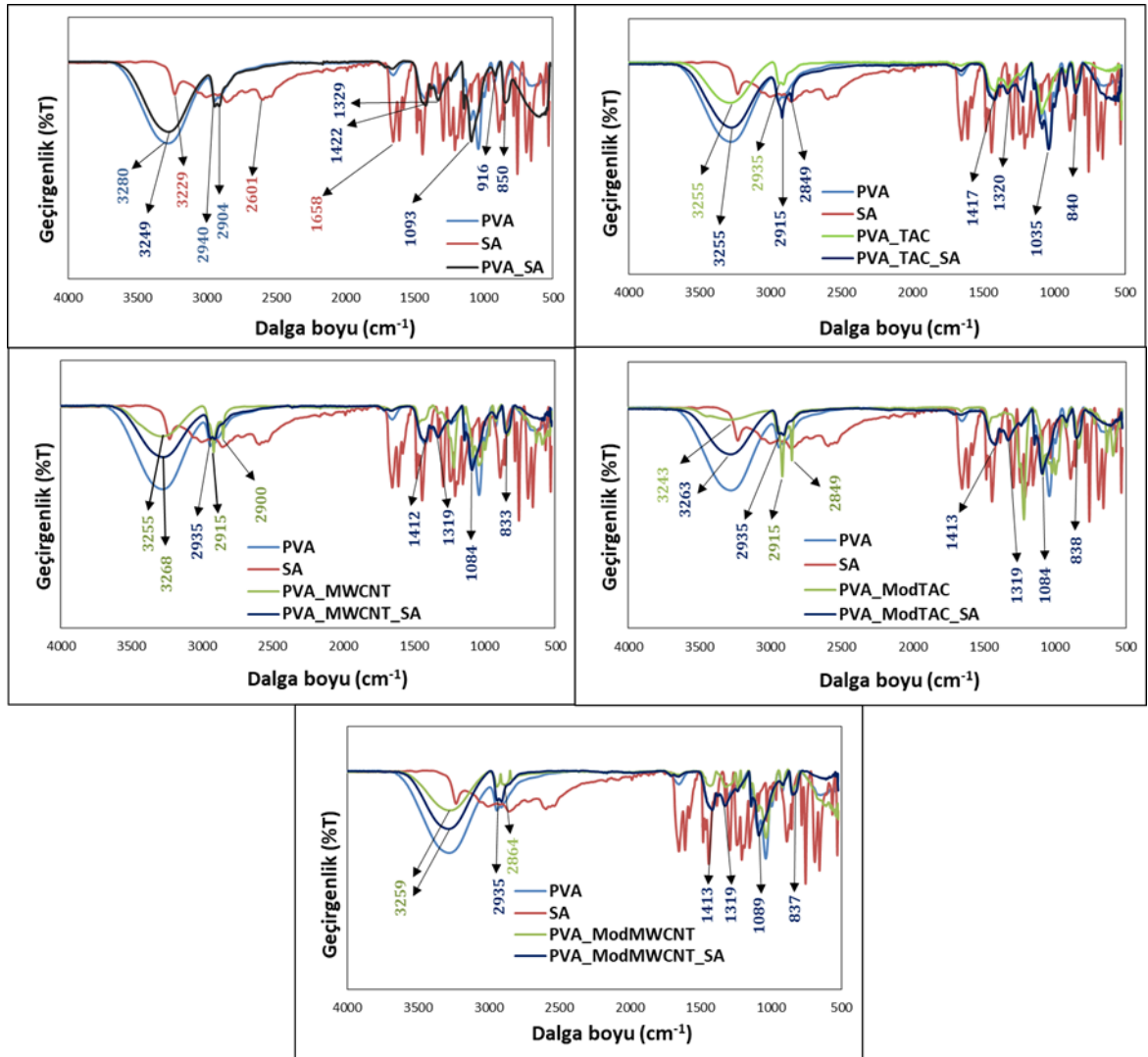
| Örnekler              | Sıfıncı Derece |       | Birinci Derece |       | Higuchi |       | Korsmeyer-Peppas |       |       |
|-----------------------|----------------|-------|----------------|-------|---------|-------|------------------|-------|-------|
|                       | $k_0$          | $R^2$ | $k_1$          | $R^2$ | $k_H$   | $R^2$ | $k_{KP}$         | $n$   | $R^2$ |
| PVA pH 7,4            | 0,065          | 0,699 | 0,0135         | 0,645 | 0,549   | 0,955 | 0,00008          | 3,36  | 0,915 |
| PVA pH 5,5            | 0,118          | 0,647 | 0,013          | 0,731 | 1,251   | 0,968 | 0,00024          | 3,078 | 0,768 |
| PVA/TAC_25 pH 7,4     | 0,062          | 0,715 | 0,013          | 0,575 | 1,084   | 0,975 | 0,20280          | 0,43  | 0,854 |
| PVA/Mod.TAC_25 pH 7,4 | 0,102          | 0,637 | 0,022          | 0,428 | 1,318   | 0,975 | 0,07013          | 0,75  | 0,773 |
| PVA/TAC_25 pH 5,5     | 0,158          | 0,7   | 0,021          | 0,51  | 1,97    | 0,982 | 0,07356          | 0,77  | 0,873 |
| PVA/Mod.TAC_25 pH 5,5 | 0,128          | 0,661 | 0,015          | 0,518 | 2,026   | 0,976 | 0,13194          | 0,61  | 0,878 |

**Tablo 3.12.** PVA, PVA/MWCNT\_50 ve PVA/Mod.MWCNT\_50 nanokompozit hidrojel filmleri için ilaç salım parametreleri

| Örnekler                | Sıfıncı Derece |       | Birinci Derece |       | Higuchi |       | Korsmeyer-Peppas |       |       |
|-------------------------|----------------|-------|----------------|-------|---------|-------|------------------|-------|-------|
|                         | $k_0$          | $R^2$ | $k_1$          | $R^2$ | $k_H$   | $R^2$ | $k_{KP}$         | $n$   | $R^2$ |
| PVA pH 7,4              | 0,065          | 0,699 | 0,0135         | 0,645 | 0,549   | 0,955 | 0,00008          | 3,36  | 0,915 |
| PVA pH 5,5              | 0,118          | 0,647 | 0,013          | 0,731 | 1,251   | 0,968 | 0,00024          | 3,078 | 0,768 |
| PVA/MWCNT_50 pH 7,4     | 0,047          | 0,636 | 0,01           | 0,777 | 0,626   | 0,975 | 0,05080          | 0,92  | 0,773 |
| PVA/Mod.MWCNT_50 pH 7,4 | 0,102          | 0,637 | 0,022          | 0,428 | 1,318   | 0,975 | 0,04407          | 0,95  | 0,808 |
| PVA/MWCNT_50 pH 5,5     | 0,083          | 0,662 | 0,016          | 0,525 | 1,283   | 0,977 | 0,11487          | 0,62  | 0,896 |
| PVA/Mod.MWCNT_50 pH 5,5 | 0,094          | 0,701 | 0,014          | 0,573 | 1,521   | 0,977 | 0,15564          | 0,52  | 0,894 |

### 3.3.3. İlaç yüklü karbon katkılı PVA nanokompozit hidrojenlerin karakterizasyonu

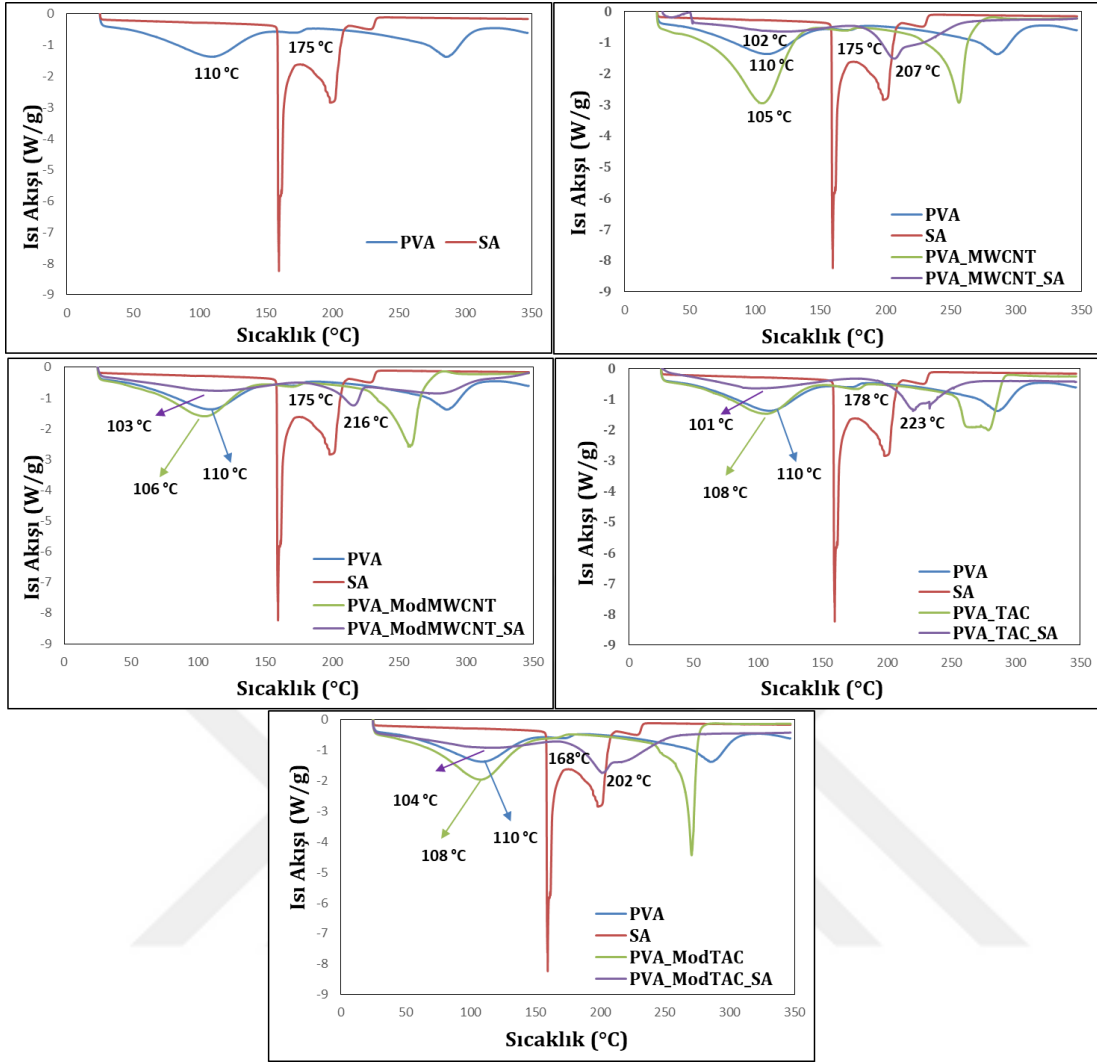
PVA/TAC\_25 ve PVA/Mod.TAC\_25 kompozit ile PVA/MWCNT\_50 ve PVA/Mod.MWCNT\_50 nanokompozit hidrojel filmleri, şişme çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre en yüksek şişme derecesine sahip olup, ilaç salım çalışmalarında kullanılmak üzere seçilmiştir. İlaç salım çalışmasında kullanılmak üzere seçilen bu karbon katkılı PVA kompozit hidrojenler, ilaç yüklemesinden önce ve sonra gerçekleştirilen FTIR ve DSC analizleri ile karakterize edilmiştir. Şekil 3.25’de numunelerin kimyasal yapılarını tanımlamak için kullanılan ve güçlü bir analitik teknik olan FTIR analizinden elde edilen spektrumlar verilmektedir. İlaç yüklemesi öncesi ve sonrasında elde edilen spektrumlar yardımıyla numunelerde mevcut olan fonksiyonel gruplar ve spesifik kimyasal bağlar tanımlanmaya çalışılmıştır.



Şekil 3.25. PVA, SA ve karbon katkılı PVA kompozit hidrojenler ile ilaç yüklü karbon katkılı PVA kompozit hidrojenlerin FTIR spektrumları

Saf PVA, SA ve PVA nanokompozit hidrojel ile ilaç yüklü PVA nanokompozit hidrojellerin FTIR-ATR analiz sonuçları incelendiğinde, polimerik yapıya karbon bazlı malzemelerin eklenmesiyle tüm örneklerde  $3000\text{ cm}^{-1}$  civarındaki bantların yoğunluğunun azaldığı görülmektedir (Boran, 2021; Özkahraman ve Tamahkar Irmak, 2017).  $2940\text{ cm}^{-1}$  ve  $2904\text{ cm}^{-1}$ 'deki karakteristik bantlar sırasıyla -CH ve -CH<sub>2</sub>'nin C-H gerilme titreşiminden ve PVA'nın C-O gerilmesinden kaynaklanmaktadır.  $1422\text{ cm}^{-1}$ ,  $1329\text{ cm}^{-1}$ ,  $1093\text{ cm}^{-1}$ ,  $916\text{ cm}^{-1}$  ve  $850\text{ cm}^{-1}$ 'deki pikler sırasıyla CH<sub>2</sub> makaslama moduna, CH<sub>2</sub> deformasyonuna, C-O germe titreşimlerine, C-C germe titreşimlerine ve CH<sub>2</sub> sallanma moduna atfedilebilir (Boran ve Karakaya, 2019). SA'nın FTIR spektrumundan, yaklaşık  $3229$ ,  $2601$  ve  $1658\text{ cm}^{-1}$  civarındaki karakteristik bantların, sırasıyla O-H gerilmesine bağlı aromatik C atomu, O-H grubu ve karboksilik asidin C=O gerilmesine işaret ettiği gözlenmiştir. Ayrıca, hidroksil grubunun O-H gerilme emilimine kaynak olan PVA emilim bandı, yaklaşık  $3280\text{ cm}^{-1}$  civarında gözlemlenmiştir. Hidroksil grubunun O-H gerilme emilimine özgü tepe ( $3280\text{ cm}^{-1}$ ), PVA-SA'da  $3280$ 'den  $3249\text{ cm}^{-1}$ 'e kaymış ve PVA ile SA arasında fiziksel etkileşimlerin oluştuğunu gösteren belirgin bir artış gözlemlenmiştir (Boran, 2021). Bu bandın, ilaç yüklemeye önceki ve sonraki tüm karbon katkılı PVA nanokompozit hidrojellerde sağa doğru kaydığı görülmüştür. Bununla birlikte, polimerik yapıya karbon ilavesi ile PVA'ya ait karakteristik piklerin sağa doğru kaydığı ve ilaç yüklenmesinden sonra da kayma ile beraber pik şiddetlerinin düştüğü gözlenmiştir. Spektrumlardaki tüm bu değişiklikler polimerik hidrojel yapısındaki karbon esaslı malzemenin varlığından ve yapılan ilaç yüklemesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Şekil 3.26'da ise ilaç yüklemesi öncesi ve sonrası numunelerin karakterizasyonunda kullanılan bir diğer önemli analitik teknik olan DSC analizine ait termogramlar verilmektedir. Bu analizde, numunelerde meydana gelen fiziksel ve kimyasal geçişlerle ilişkili ısı akışları ölçülerek, ilaç yükleme öncesi ve sonrası numunelerin termal davranışı hakkında değerli bilgiler elde edilmiştir. DSC termogramındaki tepeler veya çukurlar sırasıyla endotermik veya ekzotermik işlemleri temsil etmektedir. Bu olayların meydana geldiği sıcaklık ve ilgili ısı akışı, numunenin özellikleri ve bileşimi hakkında çok önemli bilgiler sağlamaktadır.



**Şekil 3.26.** PVA, SA ve karbon katkılı PVA kompozit hidrojel ile ilaç yüklü karbon katkılı PVA kompozit hidrojellerin DSC termogramları

Saf PVA, SA ve karbon katkılı PVA kompozit hidrojel ile ilaç yüklü karbon katkılı PVA nanokompozit hidrojellerin DSC termogramları yardımıyla, bu tez çalışması kapsamında hazırlanan numuneler için erime sıcaklığı ( $T_m$ ) değerleri ile camsı geçiş sıcaklıkları ( $T_g$ ), termogramlarda gösterilen endotermik tepe noktalarından tahmin edilmiştir. SA'nın DSC termogramı 160 °C'de kristal formunu gösteren keskin bir endotermik pik (erime noktası,  $T_m$ ) göstermiştir. SA'nın bu erime noktası, farklı ilaçlarla yüklü çeşitli polimer matrislerinde olduğu gibi SA'nın hidrojel matrisi içindeki moleküler dağılımından dolayı karbon katkılı PVA nanokompozit hidrojellerin DSC profillerinde görülmemiştir. PVA'nın camsı geçiş sıcaklığı ( $T_g$ ) değeri benzer çalışmalardan görüldüğü üzere 110 °C olarak bulunurken, karbon katkılı PVA nanokompozit hidrojel ile ilaç yüklü karbon katkılı PVA nanokompozit hidrojelde bu pikin sola doğru kayarak 101-108 °C değerlerine düştüğü ve şiddetinin azaldığı tespit

edilmiştir. Bu durum, aglomerasyondan dolayı yığılan karbon katkılarının muhtemelen PVA molekülleri arasında hidrojen bağlarının oluşumunu engelleyerek, Tg'nin azalmasına neden olabilemesine bağlanabilir (Zhang ve ark., 2015; Ekrem, 2017). PVA'nın Tm değeri (175 °C), ilaç yüklenmemiş karbon katkılı PVA nanokompozit hidrojellerin 168, 175 ve 178 °C'deki endotermik pikleri ile karşılaştırıldığında karbon katkısından önemli ölçüde etkilenmediği görülmektedir. Ancak, ilaç yüklenmiş karbon katkılı PVA nanokompozit hidrojellerin Tm değerlerinde 202 °C-223 °C aralığında artış gözlenmiştir. Sonuç olarak, FTIR ve DSC sonuçları, SA moleküllerinin PVA yapısına başarılı bir şekilde dahil edildiğini doğrulamıştır.



## SONUÇLAR VE ÖNERİLER

PVA, çeşitli tıbbi, endüstriyel ve bilimsel uygulamalarda yaygın olarak kullanılan, suda çözünebilen sentetik bir polimerdir. Biyoyumluluğu ve büyük miktarda su tutabilen üç boyutlu polimer zincir ağları olan hidrojel oluşturma yeteneği ile bilinir. Hidrojeller, su bazlı maddeleri absorbe etme ve salma yeteneklerinden dolayı ilaç dağıtım sistemlerinde sıklıkla kullanılır. Kontrollü ilaç salımı, ilaçların veya terapötik ajanların belirli bir süre boyunca bir dağıtım sisteminden kasıtlı ve düzenli olarak salınmasını ifade eder. İlacın önceden belirlenmiş bir oranda salınmasını sağlayarak, vücuttaki terapötik seviyelerin korunmasını ve yan etkilerin en aza indirilmesini sağlar. Kontrollü ilaç salım sistemleri, ilaçların etkinliğini ve güvenliğini optimize etmede oldukça önemlidir.

Bu tez çalışmasında termal stres yöntemi ile modifiye edilmiş, yüksek yüzey alanına sahip karbon bazlı malzemelerin polivinil alkol hidrojellere eklenmesinin, hidrojinin şişme davranışı ve ilaç yükleme kapasitesi gibi özelliklerini nasıl etkilediği araştırılmıştır. Hazırlanan kompozit hidrojellerin salisilik asiti zaman içinde kontrollü bir şekilde salma yeteneği değerlendirilmiştir. Bu kapsamda tez çalışması, polimer matris içerisine katılacak olan karbon katkılarının modifikasyonu, karbon katkılarının polimer matris içerisindeki dağılımı üzerine biyoyumlu dağıtıcıların etkisinin incelenmesi, en uygun biyoyumlu dağıtıcı ile karbon katkılı PVA kompozit hidrojellerin sentezi ve bu kompozit hidrojellerin ilaç salım uygulamalarında kullanılabilirliğinin araştırılması olmak üzere 4 aşamadan oluşmuştur.

Çalışmanın ilk aşamasında, literatürde genellikle MWCNT'ye uygulanan bir teknik olan yüksek sıcaklıkta termal stres ile işlevselleştirilme yöntemi TAC'a uygulanmıştır. Deneysel sonuçlar, yüksek sıcaklıkta termal stres işleminin, TAC'ın yüzey alanını, gözenekliliğini ve özellikle de yüzey kimyasını değiştirmek için çok etkili bir araç olduğunu göstermiştir. Modifikasyon sonrası % 45,9 oranında üretim verimi elde edilmiştir. TAC'ın modifikasyondan sonra BET yüzey alanı 867,11 m<sup>2</sup>/g'dan 1.142,53 m<sup>2</sup>/g'a, toplam gözenek hacminin 0,479 cm<sup>3</sup>/g değerinden 0,657 cm<sup>3</sup>/g değerine ve gözenek genişliğinin 2,21 nm'den 2,30 nm değerine arttığı tespit edilmiştir. Yüksek sıcaklıkta termal stres işlevselleştirmesinin yüzey oksijen gruplarının sayısını da arttırdığı belirlenmiştir.

Çalışmanın ikinci aşamasında karbon katkılarının polimer matris içerisindeki dağılımı üzerine biyoyumlu dağıtıcıların etkisi incelenmiş, MWCNT'lerin PVA/MWCNT nanokompozit hidrojel film içerisinde homojen bir şekilde dağılımında, kullanılan biyoyumlu dağıtıcılardan etkilendiği belirlenmiştir. Bu amaçla, DMSO ve SDS olmak üzere 2 farklı biyoyumlu dağıtıcı kullanılmıştır. F/T tekniği ile PVA/MWCNT nanokompozit hidrojel filmlerin hazırlanmasında DMSO kullanımının, filmlerde MWCNT'nin aglomerasiyona uğrayarak toplanmasını önlemede yetersiz kaldığı tespit edilmiştir. Ancak, SDS kullanıldığında bu problemin önüne geçildiği belirlenmiştir. Bununla birlikte; PVA/MWCNT nanokompozit hidrojel filmlerin şişme derecesi,

su tutma kapasitesi, film kalınlığı ve enerji bant aralıklarının da olumlu yönde etkilendiği görülmüştür. MWCNT'nin daha yüksek yüzey alanına yol açan polimerik matrise dahil edilmesi ile PVA hidrojel filmlerin şişme derecesinin artması beklenirken, MWCNT ve DMSO eklenmesiyle birlikte şişme derecesinin azaldığı gözlenmiştir. Ancak bunun tam aksine MWCNT'nin SDS ile birlikte kullanıldığı durumda şişme derecesinin arttığı tespit edilmiştir. PVA/MWCNT (%122) ve PVA/MWCNT-DMSO'nun (%121) şişme derecesi PVA/MWCNT-SDS (%195) hidrojelinden daha düşük bulunmuştur. MWCNT ilavesi ile hazırlanan nanokompozit hidrojel filmlerin su tutma kapasiteleri PVA, PVA/MWCNT, PVA/MWCNT-DMSO ve PVA/MWCNT-SDS örnekleri için sırasıyla % 56, %72, %74 ve %83 olarak belirlenmiştir. Hazırlanan PVA, PVA/MWCNT, PVA/MWCNT-DMSO ve PVA/MWCNT-SDS filmlerinin kalınlıkları sırasıyla  $0,185 \pm 0,0825$ ,  $0,195 \pm 0,0820$ ,  $0,193 \pm 0,0508$  ve  $0,182 \pm 0,0171$  mm olarak dijital kumpas kullanılarak ölçülmüştür. MWCNT'lerin PVA/MWCNT hidrojel film içerisinde homojen bir şekilde dağılımı, kullanılan biyouyumlu dağıtıcılardan etkilenmiştir. MWCNT ilavesinin ve MWCNT/PVA filmlerinde biyouyumlu dağıtıcı kullanılmasının, PVA filmlerin doğrudan enerji bant aralığının 5,3 eV'den 4,7 eV'ye geçişinde bir azalmaya yol açarken, dolaylı enerji bant aralığında da 5,1eV'den 2,8 eV'ye geçişinde bir azalmaya yol açtığı belirlenmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda, en uygun biyouyumlu dağıtıcı olarak seçilen SDS ile homojen karbon katkısı dağılımına sahip karbon katkılı PVA nanokompozit hidrojellerin sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Bu nanokompozit hidrojel filmlerin oda sıcaklığında 2 saat ve 37 °C'de 1 saatte şişme çalışmaları yapılmıştır. Şişme çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre en yüksek şişme derecesine PVA/TAC\_25, PVA/Mod.TAC\_25, PVA/MWCNT\_50 ve PVA/Mod.MWCNT\_50 nanokompozit hidrojel filmleri ile ulaşıldığı belirlenmiştir.

Çalışmaların devamında en yüksek şişme derecesine sahip örnekler ile ilaç salım çalışmaları yapılmıştır. Karbon katkılı PVA nanokompozit hidrojel filmlerin kontrollü ilaç salım profilleri, ilaç modeli olarak SA kullanılarak değerlendirilmiştir. Salım çalışmaları, PVA hidrojeline karbon katkısının, SA salımında etkili kontrol sağladığını göstermiştir. İlaç salım davranışı açısından modifiye karbon katkılı PVA kompozit hidrojeller ve PVA ile karbon katkılı kompozit hidrojellerle karşılaştırılmış ve karbon katkısı ile modifiye karbon katkısının hidrojellerin kontrollü salım etkisini arttırmaya katkısı belirlenmiştir. Salım çalışmaları, PVA hidrojeline karbon katkısının, salisilik asit salımında etkili kontrol sağladığını göstermiştir. Salisilik asidin salım süreci, esas olarak difüzyonla kontrol edilen 0,98'e yaklaşan korelasyon katsayısı nedeniyle Higuchi salınım kinetik modelinin modifiyesiz ve modifiyeli karbon katkılı PVA kompozit hidrojellere iyi uyum sağladığı bulunmuştur. Bu çalışmada hazırlanan kompozit hidrojellerin ilaç salım uygulamaları için büyük potansiyel sunduğu sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak bu çalışmada hazırlanan PVA nanokompozit hidrojel filmlerin, biyomedikal uygulamalarda umut verici materyaller olabileceği sonucuna varılmıştır. Ayrıca, bu çalışmadan elde edilen sonuçların, kontrollü ilaç salım uygulamaları için diğer hidrojellere ve PVA bazlı hidrojellere uygulanabileceği düşünülmektedir. Özellikle çalışmadan elde edilen sonuçların, gelişmiş özelliklere ve işlevlere sahip ilaç dağıtım sistemlerinin geliştirilmesine katkıda

bulunacağı ve potansiyel olarak daha etkili ve hedefe yönelik tıbbi tedavilere imkan sağlayacağı düşünülmektedir. Çünkü karbon katkılı hidrojeller, benzersiz özellikleri ve çok yönlü uygulamaları nedeniyle son yıllarda ilaç dağıtım alanında büyük ilgi gören malzemelerdir. İlaç dağıtım sistemlerinde karbon katkılı hidrojellerin önemli bir yere sahip olmasının bazı temel nedenleri şunlar olabilmektedir:

1. Yüksek Yüzey Alanı ve Gözeneklilik: Karbon katkılı hidrojeller genellikle yüksek yüzey alanına ve gözenekli yapıya sahiptir. Bu benzersiz özellik, büyük miktarda ilacı absorbe etmelerine ve tutmalarına olanak tanır ve bu da onları ilaç yükleme ve kapsülleme için mükemmel adaylar haline getirir.

2. Gelişmiş Biyouyumluluk: Hidrojeller genel olarak biyouyumlu malzemelerdir, yani canlı dokular tarafından iyi tolere edilirler. Karbon bazlı malzemelerle katkıldığında hidrojellerin biyouyumluluğu daha da artırılabilir ve bu da onları ilaç dağıtımını da dahil olmak üzere çeşitli biyolojik uygulamalar için uygun hale getirebilir.

3. Geliştirilmiş Mekanik Mukavemet: Karbon bazlı malzemelerin eklenmesi hidrojellerin mekanik mukavemetini artırabilir. Bu, fizyolojik koşullara dayanması gereken ve hidrojelin ilaç salınımı sırasında yapısal bütünlüğünü korumasını sağlayan ilaç dağıtım sistemlerinin geliştirilmesi için çok önemlidir.

4. İletkenlik ve Algılama Yetenekleri: Karbon nanotüpler ve grafen gibi karbon bazlı malzemeler elektriksel iletkenlik ve algılama yetenekleri sunar. Bu iletkenlik, elektriksel stimülasyona dayalı ilaç salınımı veya belirli fizyolojik sinyallere yanıt veren akıllı ilaç dağıtım sistemlerinin geliştirilmesi için kullanılabilir. Ek olarak, karbon katkılı hidrojeller, ilaç salınımının ve fizyolojik parametrelerin gerçek zamanlı izlenmesi için biyosensörlerde de kullanılabilir.

5. Kontrollü ve Sürekli İlaç Salımı: İlaç dağıtımındaki birincil amaçlardan biri, terapötik ajanların kontrollü ve sürekli salınımını sağlamaktır. Karbon katkılı hidrojeller, ilaçların salınım hızını kontrol edecek şekilde tasarlanabilir. Gözenekli yapı difüzyon kontrollü salınmaya izin verirken, karbon bazlı malzemelerin eklenmesi pH veya sıcaklık hassasiyeti gibi ek mekanizmaları mümkün kılarak, ilaç salım kinetiği üzerinde hassas kontrole yol açabilir.

6. Hedefli ve Yerelleştirilmiş Teslimat: Karbon katkılı hidrojeller, hastalıklı dokularda bulunan spesifik uyarılara yanıt verecek şekilde tasarlanarak hedefe yönelik ve lokalize ilaç dağıtımını mümkün kılabilir. Bu hidrojellerin duyarlı doğasından (pH duyarlılığı veya enzim duyarlılığı gibi) yararlanılarak ilaçlar hedef bölgede seçici olarak salınabilir, sistemik yan etkiler en aza indirilebilir ve terapötik sonuçlar iyileştirilebilir.

7. Multimodal Terapi Potansiyeli: Karbon katkılı hidrojellerin çok yönlülüğü, kemoterapötik ajanlar, proteinler ve nükleik asitler dahil olmak üzere farklı ilaç türlerinin dahil edilmesine

olanak tanır. Bu, birden fazla terapötik maddenin aynı anda veya sırayla verilebildiği multimodal terapinin kapısını açarak tedavinin etkinliğini artırır.

Özetle, karbon katkılı hidrojeller, yüksek ilaç yükleme kapasiteleri, gelişmiş biyouyumlulukları, gelişmiş mekanik güçleri ve kontrollü, hedefli ve sürekli ilaç salımı sağlama yetenekleri nedeniyle ilaç dağıtımında hayati bir rol oynamaktadır. Bu materyaller, iyileştirilmiş terapötik sonuçlara ve azaltılmış yan etkilere sahip yenilikçi ilaç dağıtım sistemlerinin önünü açmaktadır.

Ancak pratik uygulamada karbon katkılarının ve özellikle nanomalzemelerin polimer matris içerisindeki dağılımı polimer kompozitlerin hazırlanmasında büyük problemler yaratmaktadır. Dolayısıyla bu alanda, daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu ve literatüre kazandırılması gerektiği düşünülmektedir. Bu amaçla, DMSO ve SDS dışında farklı biyouyumlu dağıtıcıların karbon malzemelerin polimer matris içerisindeki dağılımı üzerine etkisi araştırılabilir. Bu çalışmada elde edilen karbon katkılı nanokompozit hidrojel filmlerin ilaç salım uygulamalarının yanı sıra atık su arıtımı, membran teknolojileri, antibakteriyel yara örtüleri vb. birçok alanda kullanım potansiyelleri araştırılabilir. Böylelikle bu tez çalışmasının geliştirilebilmesi ve uygulanabilirlik açısından daha ileri seviyelere taşınabilmesi mümkündür.

## KAYNAKÇA

Abarrategi A., Gutierrez M. C., Moreno C. (2008). Multiwall carbon nanotube scaffolds for tissue engineering purposes. *Biomaterials*, 29: 94–102.

Ahmadian Y, Bakravi A, Hashemi H, Namazi H (2019). Synthesis of polyvinyl alcohol/CuO nanocomposite hydrogel and its application as drug delivery agent. *Polym Bull* 76: 1967–1983.

Albayrak İ. (2011). Poli(Vinil Alkol) Esasli Nanokompozitler Ve Uygulamaları, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.

Allen B. L., Kichambare P. D., Gou P. (2008). Biodegradation of single-walled carbon nanotubes through enzymatic catalysis. *Nano Letters*, 8: 3899–3903.

Altımarı I., Spizzirri U. G., Iemma F., Curcio M., Puoci F. ve Picci N. (2012). pH-sensitive drug delivery systems by radical polymerization of gelatin derivatives. *Journal of Applied Polymer Science*, 125: 3006–3013.

Atkinson B.L., Elton J.P., Renaud M.A., Benedict J.J., Binette F. (2000). A comparative analysis of unique injectable gels for BMP delivery, *Trans. Soc. Biomater.* 492.

Aydoğan S. (2015). Kontrollü ilaç salım sistemleri için polimer kompozit malzemelerin geliştirilmesi karakterizasyon ve uygulaması, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Ayrancı R. (2018). Grafen Temelli İletken Polimer-Nanokompozit Elektrodunun Sentezi, Elektrokimyasal ve Optik Özelliklerinin İncelenmesi, *Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 11(3), 415-424.

Balavoine F., Schultz P., Richard C., Mallouh V., Ebbesen T. W. ve Mioskowski C. (1999). Helical crystallization of proteins on carbon nanotubes: a first step towards the development of new biosensors. *Angewandte Chemie*, 38(13-14): 1912– 1915.

Baskaran D., Mays J. W. ve Bratcher M. S. (2004). Polymer-grafted multiwalled carbon nanotubes through surface-initiated polymerization. *Angewandte Chemie*, 43(16): 2138–2142.

Bernkop-Schnurch A. (2012). Chitosan-based drug delivery systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 81(3): 463–469.

Bianco A., Kostarelos K. ve Prato M. (2005). Applications of carbon nanotubes in drug delivery. *Current Opinion in Chemical Biology*, 9(6): 674–679.

Bianco A., Kostarelos K. ve Prato M. (2011). Making carbon nanotubes biocompatible and biodegradable. *Chemical Communications*, 47(37): 10182–10188.

Bobokalonov D. T., Mukhidinov Z. K., Rakhimov I. F., Khodzhaeva F. M., Kasymova G. F. ve Liu L. S. (2012). Piroxicam ex vivo release kinetics from zein/pectin delivery systems. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 46(6): 378–380.

Boran F., Karakaya Ç. (2019). Polivinil alkol/CuO nanokompozit hidrojeller: kolay sentez ve uzun vadeli kararlılık. *BAUN Fen Bil. Enst. Dergisi*, 21(2): 512-530.

Boran, F. (2021). Encapsulation of CuO Nanoparticles Inside The Channels Of The Multi-Walled Carbon Nanotubes Functionalized With Thermal Stress. *Diamond and Related Materials*, 114: 108306.

Boran, F. (2022). Çok Duvarlı Karbon Nanotüplerin Sıvı Azot Ortamında Hızlı Soğutma-Isıtma Temeline Dayanarak Termal Stres İle İşlevselleştirilmesi Yöntemi.

Borkenhagen M., Clemence J.F., Sigrist H., Aebischer P. (1998). Three-dimensional extracellular matrix engineering in the nervous system. *J. Biomed. Mater. Res.* 40: 392–400.

Brahma S. (2016). pH ve sıcaklığa duyarlı hidrojellerin sentezlenmesi ve ilaç salım davranışlarının modellenmesi, Yüksek Lisans Tezi, İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Malatya.

Byrne M. T. ve Guin'Ko Y. K. (2010). Recent advances in research on carbon nanotube-polymer composites. *Advanced Materials*, 22(15): 1672–1688.

Calvo-Marzal P., Delaney M., Auletta J. (2012). Manipulating mechanical properties with electricity: electroplastic elastomer hydrogels. *ACS Macro Letters*, 1(1): 204–208.

Campoccia D., Doherty P., Radice M., Brun P., Abatangelo G., Williams D.F. (1998). Semisynthetic resorbable materials from hyaluronan esterification. *Biomaterials*, 19: 2101–2127.

Canbay C.A., Ünlü N. (2020). PVA/GO ve PVA/rGO Polimerik Nanokompozit Malzemelerin Üretimi ve Karakterizasyonu. *Fırat Üniversitesi, Fen Fakültesi, Fen Bil. Dergisi* 32(2): 53-60.

Cao Y.L., Rodriguez A., Vacanti M., Ibarra C., Arevalo C., Vacanti C.A. (1998). Comparative study of the use of PGA, calcium alginate and pluronics in the engineering of autologous porcine cartilage. *J. Biomater. Sci. Polym.* 9: 475–487.

Chatterjee S., Lee M. W. ve Woo S. H. (2009). Enhanced mechanical strength of chitosan hydrogel beads by impregnation with carbon nanotubes. *Carbon*, 47(12): 2933–2936.

Chen S., Chen D. ve Wu G. (2006). Grafting of poly(tBA) and PtBAb-PMMA onto the surface of SWNTs using carbanions as the initiator. *Macromolecular Rapid Communications*, 27(11): 882–887.

Cheng E., Li Y., Yang Z., Deng Z. ve Liu D. (2011). DNA-SWNT hybrid hydrogel. *Chemical Communications*, 47(19): 5545–5547.

Chenite A., Wang D., Chaput C. (2000). Novel in-situ autogelling chitosan solutions for injectable implants. *Trans. Soc. Biomater.*

Chow K.S., Khor E. (2000). Novel fabrication of open-pore chitin matrices. *Biomacromolecules*, 1: 61–67.

Cirillo G., Iemma F., Puoci F. (2009). Imprinted hydrophilic nanospheres as drug delivery systems for 5-fluorouracil sustained release. *Journal of Drug Targeting*, 17(1): 72–77.

Cirillo G., Iemma F., Spizzirri U. G. (2011). Synthesis of stimuli-responsive microgels for in vitro release of diclofenac diethyl ammonium. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 22(4–6): 823–844.

Cirillo G., Kraemer K., Fuessel S. (2010). Biological activity of a gallic acid-gelatin conjugate. *Biomacromolecules*, 11(12): 3309–3315.

Cirillo G., Vittorio O., Hampel S. (2013). Quercetin nanocomposite as novel anticancer therapeutic: improved efficiency and reduced toxicity. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 49(3): 359–365.

Cirillo G., Vittorio O., Hampel S., Spizzirri U. G., Picci N. ve Iemma F. (2013). Incorporation of carbon nanotubes into a gelatin-catechin conjugate: innovative approach for the preparation of anticancer materials. *International Journal of Pharmaceutics*, 446(1-2): 176–182.

Cirillo G., Hampel S., Klingeler R. (2011). Antioxidant multiwalled carbon nanotubes by free radical grafting of gallic acid: new materials for biomedical applications. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 63(2): 179–188.

Cirillo G., Caruso T., Hampel S. (2013). Novel carbon nanotube composites by grafting reaction with water-compatible redox initiator system. *Colloid and Polymer Science*, 291(3): 699–708.

Clapper D.L., Burkstrand M.J., Chudzik S.J., Benedict J.J. (2000). A photo-crosslinked collagen/BMP matrix promotes bone formation in vivo. *Trans. Soc. Biomater.*

Crommelin D. J. A., Park K. ve Florence A. (2010). Pharmaceutical nanotechnology: unmet needs in drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 141(3): 263–264.

Cruise G.M., Hegre O.D. (1999). In vitro and in vivo performance of porcine islets encapsulated in interfacially photopolymerized pEG diacrylate membranes. *Cell Transplant.* 8: 293-306.

Cui J., Wang W., You Y., Liu C. ve Wang P. (2004). Functionalization of multiwalled carbon nanotubes by reversible addition fragmentation chain-transfer polymerization. *Polymer*, 45(26): 8717-8721.

Curcio M., Puoci F., Spizzirri U. G. (2010). Negative thermoresponsive microspheres based on hydrolyzed gelatin as drug delivery device. *AAPS PharmSciTech*, 11(2): 652-662.

Çetin G. (2012). Polivinil Alkol esaslı iç içe geçmiş ağ yapılı polimerlerin hazırlanması ve bazı özelliklerinin incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Çöle G. (2012). N-Vinil 2-Pirolidon esaslı nanokompozit hidrojellerin sentez ve uygulamaları, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Dai X., Liu Z., Han B. (2004). Carbon nanotube/poly(2,4-hexadiyne-1,6-diol) nanocomposites prepared with the aid of supercritical CO<sub>2</sub>. *Chemical Communications*, 10(19): 2190-2191.

Daum N., Tscheka C., Neumeyer A. ve Schneider M. (2012). Novel approaches for drug delivery systems in nanomedicine: effects of particle design and shape. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 4(1): 52-65.

De Heer W. A., Bacsá W. S., Chatelain A. (1995). Aligned carbon nanotube films: production and optical and electronic properties. *Science*, 268(5212): 845-847.

Della Rocca D., Willenberg B., Ferreira L. (2012). A degradable, bioactive, gelatinized alginate hydrogel to improve stem cell/growth factor delivery and facilitate healing after myocardial infarction. *Medical Hypotheses*, 79(5): 673-677.

Dillon J.P., Yu X.J., Sridharan A., Ranieri J.P., Bellamkonda R.V. (1998). The influence of physical structure and charge on neurite extension in a 3D hydrogel scaffold. *J. Biomater. Sci. Polym.*, 9: 1049-1069.

Donaldson K., Aitken R., Tran L. (2006). Carbon nanotubes: a review of their properties in relation to pulmonary toxicology and workplace safety. *Toxicological Sciences*, 92(1): 5-22.

Drumheller P., Hubbell J.A. (1995). Densely crosslinked polymer networks of PEG in trimethylolpropane triacrylate for cell adhesion-resistant surfaces. *J. Biomed. Mater.*, 29: 201-215.

Dumortier H. (2013). When carbon nanotubes encounter the immune system: desirable and undesirable effects. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65(159): 2120-2126.

Edwards D.A. (1996). Non-fickian diffusion in thin poymer films. *Journal of Polymer Science: Part B: Polymer Physics*, 34: 981-997

Ekrem M. (2017). Mechanical properties of MWCNT reinforced polyvinyl alcohol nanofiber mats by electrospinnig method. *El-Cezerî Journal of Science and Engineering*, 4(2): 190-200.

Elisseeff J., Anseth K., Sims D., McIntosh W., Randolph M., Langer R. (1999). Transdermal photopolymerization for minimally invasive implantation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96: 3104–3107.

Enders L., Casadio D. S., Aikonen S., Lenarda A., Wirtanen T., Hu T., Hietala S., Ribeiro L. S., Pereira M. F. R. ve Helaja J. (2021). Air oxidized activated carbon catalyst for aerobic oxidative aromatizations of N-heterocycles. *Catalysis and Science Technology*. 11: 5962-5972

Erlanger B. F., Chen B.-X., Zhu M. ve Brus L. (2001). Binding of an anti-fullerene igg monoclonal antibody to single wall carbon nanotubes. *Nano Letters*, 1(9): 465–467.

Esgandarzadeh R. (2013). Poli (Vinil Alkol) kil nanokompozitlerinden hibrit hidrojel hazırlanması, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Evingür G. A. ve Pekcan Ö. (2012). Elastic percolation of swollen "polyacrylamide (PAAm)-multiwall carbon nanotubes composite. *Phase Transitions*, 85(6): 553–564.

Evingür G. A. ve Pekcan Ö. (2012). Monitoring of dynamical "processes in PAAmaC^ MWNTs composites by fluorescence method. *Advanced Composite Materials*, 21(2): 193–208.

Ferris C. J. (2009). Conducting bio-materials based on gellan gum hydrogels. *Soft Matter*, 5(18): 3430–3437.

Figueiredo J. L., Pereira M. F. R., Freitas M. M. A. ve Órfão J. J. M. (1999). Modification of the surface chemistry of activated carbons. *Carbon*, 37(9): 1379–1389.

Foldvari M. ve Bagonluri M. (2008). Carbon nanotubes as functional excipients for nanomedicines: I. pharmaceutical properties. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 4(3): 173–182.

Foldvari M. ve Bagonluri M. (2008). Carbon nanotubes as functional excipients for nanomedicines: II. Drug delivery and biocompatibility issues. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 4(3): 183–200.

Galvan-Garcia P., Keefer E. W., Yang F. (2007). Robust cell migration and neuronal growth on pristine carbon nanotube sheets and yarns. *Journal of Biomaterials Science, Polymer* 18(10): 1245–1261.

Gao C., Muthukrishnan S., Li W., Yuan J., Xu Y. ve Muller A. H. E. (2007). Linear and hyperbranched glycopolymer-functionalized carbon nanotubes: synthesis, kinetics, and characterization. *Macromolecules*, 40(6): 1803–1815.

Gilmour A. D., Green R. A. ve Thomson C. E. (2013). A lowmaintenance, primary cell culture model for the assessment of carbon nanotube toxicity. *Toxicological & Environmental Chemistry*.

Gin H., Dupuy B., Baquey A., Baquey C., Ducassou D. (1990). Lack of responsiveness to glucose of microencapsulated Islets of Langerhans after three weeks implantation in the rat — Influence of complement. *J. Microencapsul.*, 7.

Giri A., Bhowmick M., Pal S. ve Bandyopadhyay A. (2011). Polymer hydrogel from carboxymethyl guar gum and carbon nanotube for sustained trans-dermal release of diclofenac sodium. *International Journal of Biological Macromolecules*, 49(5): 885–893.

Griffith L.G. (2000). Polymeric biomaterials. *Acta Mater.*, 48: 263–277.

Gomez F. J., Chen R. J., Wang D., Waymouth R. M. ve Dai H. (2003). Ring opening metathesis polymerization on noncovalently functionalized single-walled carbon nanotubes. *Chemical Communications*, 9(2): 190–191.

Gökmen F. (2016). SiO<sub>2</sub> içeren nanokompozit hidrojellerin hazırlanması karakterizasyonu ve çeşitli uygulamalarda kullanılması, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Großmann D., Dreier A., Lehmann C. W. ve Grünert W. (2015). Encapsulation of copper and zinc oxide nanoparticles inside small diameter carbon nanotubes. *Microporous and Mesoporous Materials*, 202: 189–197.

Guo Z., Sadler P. J. ve Tsang S. C. (1998). Immobilization and visualization of DNA and proteins on carbon nanotubes. *Advanced Materials*, 10(9): 701–703.

Gupta P., Vermani K. ve Garg S. (2002). Hydrogels: from controlled release to pH responsive drug delivery. *Drug Discovery Today*, 7: 569-579.

Gürsoy A. (1989). Kontrollü İlaç Serbestleştirilen Sistemler, Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, İstanbul.

Güveli M. (2011). Biyopolimer içeren iç içe geçmiş ağ yapılı jellerin sentezi ve karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Haider S., Park S.-Y., Saeed K. ve Farmer B. L. (2007). Swelling and electroresponsive characteristics of gelatin immobilized onto multi-walled carbon nanotubes. *Sensors and Actuators B*, 124(2): 517–528.

Harland R.S., Prud'homme R.K. (1992). Polyelectrolyte Gels: Properties, Preparation, and Applications, *American Chemical Society*, Washington, DC.

Harris J.M., Zalipsky S. (1997). Poly(ethylene glycol) Chemistry and Biological Applications, ACS Symposium Series, *American Chemical Society*, Washington, DC.

Hassan CM. (2000). Peppas NA. Structure and morphology of freeze/thawed PVA hydrogels. *Macromol*; 33: 2472-2479.

Helland A., Wick P., Koehler A., Schmid K. ve Som C. (2007). Reviewing the environmental and human health knowledge base of carbon nanotubes. *Environmental Health Perspectives*, 115(8): 1125–1131.

Hoffman A.S., Schmer G., Harris C., Kraft W.G. (1972). Covalent binding of biomolecules to radiation-grafted hydrogels on inert polymer surfaces. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern.*, 10–18.

Hoffman A.S. (1997). Intelligent polymers, in: K. Park (Ed.), *Controlled Drug Delivery*, *American Chemical Society*, Washington, DC.

Hoffman A. S. (2002). Hydrogels for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54(1): 3–12.

Hsu F.Y., Tsai S.W., Wang F.F., Wang Y.J. (2000). The collagen-containing alginate/poly(L-lysine)/alginate microcapsules, *Artif. Cells Blood Substit. Immobil. Biotechnol.* 28: 147–154.

Huang Y., Zheng Y., Song W., Ma Y., Wu J. ve Fan L. (2011). Poly(vinyl pyrrolidone) wrapped multi-walled carbon nanotube/poly(vinyl alcohol) composite hydrogels. *Composites Part A*, 42(10): 1398–1405.

Huang J., Meng X., Zhu G., Song Y., Zhu S., Chen M., Li Q., Zhou Y. ve Lin M. C. (2023). Thermally oxidized activated carbon with high specific surface area to boost electrochemical performance for supercapacitor. *Applied Surface Science*, 619.

Huang H.-M., Liu I.-C., Chang C.-Y. U., Tsai H.-C., Hsu C.-H. ve Tsiang R. C.-C. (2004). Preparing a polystyrene-functionalized multiple-walled carbon nanotubes via covalently linking acyl chloride functionalities with living polystyryllithium. *Journal of Polymer Science A*, 42(22): 5802–5810.

Hubbell J.A. (1998). Synthetic biodegradable polymers for tissue engineering and drug delivery, *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.* 3: 246–251.

Hughes G. A. (2005). Nanostructure-mediated drug delivery. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 1(1): 22–30.

Hui Z., Zhang X., Yu J. (2010). Carbon nanotube-hybridized supramolecular hydrogel based on PEO-b-PPO-b-PEO/ $\alpha$ -cyclodextrin as a potential biomaterial. *Journal of Applied Polymer Science*, 116(4): 1894–1901.

Hunter C.J., Shieh A.C., Nerem R.M., Levenston M.E. (2000). Effects of collagens I and II and chitosan on chondrocyte behavior in fibrin gel cultures, *Trans. Soc. Biomater.*, 306.

Ichi T., Watanabe J., Ooya T., Yui N. (2000). Design of hydrogels crosslinked by biodegradable polyrotaxanes, *Trans. Soc. Biomater.*

Jeong B., Bae Y.H., Kim S.W. (2000). Biodegradable thermosensitive hydrogels for injectable drug delivery systems. *Trans. Soc. Biomater*, 1491.

Kagan V. E., Konduru N. V., Feng W. (2010). Carbon nanotubes degraded by neutrophil myeloperoxidase induce less pulmonary inflammation. *Nature Nanotechnology*, 5(5): 354–359.

Kam N. W. S. ve Dai H. (2005). Carbon nanotubes as intracellular protein transporters: generality and biological functionality. *Journal of the American Chemical Society*, 127(16): 6021–6026.

Kang S., Herzberg M., Rodrigues D. F. ve Elimelech M. (2008). Antibacterial effects of carbon nanotubes: size does matter. *Langmuir*, 24(13): 6409–6413.

Karaman D.Ş., Pamukçu A. (2022). Polietilen Glikol Dimetilakrilat Doku İskelelerinin Dentritik Gözenekleri Genişletilmiş Mezogözenekli Silika Nanoparçacıklar İle Katkılandırılması ve İn Vitro İncelemeleri, *Konya Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 10(1), 229-239.

Kılıçarslan M. (1999). Verapamil HCl in Kontrollü Salım Yapan Çok Birimli Oral İlaç Şeklinin Hazırlanması, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Birimleri Enstitüsü, Ankara.

Kierkowicz M., Pach E., Santidrián A., Sandoval S., Gonçaves G., Tobías-Rossell E., Kalbáč M., Ballesteros B. ve Tobias G. (2018). Comparative study of shortening and cutting strategies of single-walled and multi-walled carbon nanotubes assessed by scanning electron microscopy. *Carbon*, 139: 922–932.

Kim B.S., Nikolovski J., Bonadio J., Mooney D.J. (1999). Cyclic mechanical strain regulates the development of engineered smooth muscle tissue. *Nat. Biotechnol.*, 17: 979–983.

Kim K.-S. ve Park S.-J. (2011). Influence of dispersion of multiwalled carbon nanotubes on the electrochemical performance of PEDOT-PSS films. *Materials Science and Engineering B*, 176(3): 204–209.

Klumpp C., Kostarelos K., Prato M. ve Bianco A. (2006). Functionalized carbon nanotubes as emerging nanovectors for the delivery of therapeutics. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1758(3): 404–412.

Kong H., Gao C. ve Yan D. (2004). Controlled functionalization multiwalled carbon nanotubes by in situ atom transfer radical polymerization. *Journal of the American Chemical Society*, 126(2): 412–413.

Kong H., Luo P., Gao C. ve Yan D. (2005). Polyelectrolytefunctionalized multiwalled carbon nanotubes: preparation, characterization and layer-by-layer self-assembly. *Polymer*, 46(89): 2472–2485.

Kotchey G. P., Zhao Y., Kagan V. E. ve Star A. (2013). Peroxidase-mediated biodegradation of carbon nanotubes in vitro and in vivo. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65(159): 1921–1932.

Kurnia I., Karnjanakom S., Irkham I., Haryono H., Situmorang Y. A., Indarto A., Noviyanti A. R., Hartati Y. W. ve Guan G. (2022). Enhanced adsorption capacity of activated carbon over thermal oxidation treatment for methylene blue removal: kinetics, equilibrium, thermodynamic, and reusability studies. *RSC Advances*.

Lam C.-W., James J. T., McCluskey R. ve Hunter R. L. (2004). Pulmonary toxicity of single-wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days after intratracheal instillation. *Toxicological Sciences*, 77(1): 126–134.

Li C. ve Mezzenga R. (2012). Functionalization of multiwalled carbon nanotubes and their pH-responsive hydrogels with amyloid fibrils. *Langmuir*, 28(27): 10142–10146.

Li H., Wang D. Q., Liu B. L. ve Gao L. Z. (2004). Synthesis of a novel gelatin-carbon nanotubes hybrid hydrogel. *Colloids and Surfaces B*, 33(2): 85–88.

Li H., Cheng F., Duft A. M. ve Adronov A. (2005). Functionalization of single-walled carbon nanotubes with well-defined polystyrene by “click” coupling. *Journal of the American Chemical Society*, 127(41): 14518–14524.

Li H., He J., Zhao Y., Wang G. ve Wei Q. (2011). The effect of carbon nanotubes added into bullfrog collagen hydrogel on gentamicin sulphate release: in vitro. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*, 21(4): 890–892.

Li H., Yuan Z., Lam K. Y. (2004). Model development and numerical simulation of electric-stimulus-responsive hydrogels subject to an externally applied electric field. *Biosensors and Bioelectronics*, 19(9): 1097–1107.

Li P., Dou X., Tang Y. (2012). Gelator-polysaccharide hybrid hydrogel for selective and controllable dye release. *Journal of Colloid and Interface Science*, 387(1): 115–122.

Lim F., Sun A.M. (1980). Microencapsulated islets as bioartificial pancreas. *Science*, 210: 908–910.

Liu I.-C., Huang H.-M., Chang C.-Y., Tsai H.-C., Hsu C.-H. ve Tsiang R. C.-C. (2004). Preparing a styrenic polymer composite containing well-dispersed carbon nanotubes: anionic polymerization of a nanotube-bound p-methylstyrene. *Macromolecules*, 37(2): 283–287.

Liu Z., Sun X., Nakayama-Ratchford N. ve Dai H. (2007). Supramolecular chemistry on water- Soluble carbon nanotubes for drug loading and delivery. *ACS Nano*, 1(1): 50–56.

Lou X., Detrembleur C., Pagnouille C. (2004). Surface modification of multiwalled carbon nanotubes by poly(2-vinylpyridine): dispersion, selective deposition, and decoration of the nanotubes. *Advanced Materials*, 16(23-24): 2123–2127.

Lovat V., Pantarotto D., Lagostena L. (2005). *Carbon nanotube*, 5(6): 1107–1110.

Lovinger A. J. (2005). Nano-, bio-, multi-, inter-,....: polymer research in an era of prefixes. *Journal of Macromolecular Science*, 45(3): 195–199.

Lu J, Li Y, Hu D et al (2015) Synthesis and Properties of pH-, Thermo-, and Salt-Sensitive Modified Poly(aspartic acid)/Poly(vinyl alcohol) IPN Hydrogel and Its Drug Controlled Release. *Biomed Res Int*, 2015: 1–12.

Lutolf M., Pratt A.B., Vernon B., Elbert D.L., Tirelli N., Hubbell J.A. (2000). Collagenase-sensitive PEG hydrogels for controlled tissue regeneration, *Trans. Soc. Biomater.*

Maeda H., Bharate G. Y. ve Daruwalla J. (2009). Polymeric drugs for efficient tumor-targeted drug delivery based on EPR-effect. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 71(3): 409–419.

Marcolongo M., Tsang K., Thomas J., Guy D. (2000). A. Lowman, Novel hydrogel copolymers for intervertebral disc replacement, *Trans. Soc. Biomater.*

Marler J.J., Guha A., Rowley J., Koka R., Mooney D., Vacanti J.P. (2000). Soft tissue augmentation with injectable alginate and syngeneic fibroblasts, *Plast. Reconstr. Surg.*, 105: 2049–2058.

Martin R. B., Qu L., Lin Y. (2004). Functionalized carbon nanotubes with tethered pyrenes: synthesis and photophysical properties. *Journal of Physical Chemistry B*, 108(31): 11447–11453.

Matthew H.W., Salley S.O., Peterson W.D., Klein M.D. (1993). Complex coacervate microcapsules for mammalian cell culture and artificial organ development. *Biotechnol. Prog.*, 9: 510–519.

Mattson M. P., Haddon R. C. ve Rao A. M. (2000). Molecular functionalization of carbon nanotubes and use as substrates for neuronal growth. *Journal of Molecular Neuroscience*, 14(3): 175–182.

Meng Q. ve Hu J. (2009). A review of shape memory polymer composites and blends. *Composites Part A*, 40(11): 1661–1672.

Morris J.E., Fischer R., Hoffman A.S. (1993). Affinity precipitation of proteins with polyligands. *Anal. Biochem.*, 41: 991–997.

Morrow K. J., Bawa R. ve Wei C. (2007). Recent advances in basic and clinical nanomedicine. *Medical Clinics of North America*, 91(5): 805–843.

Mylvaganam K. ve Zhang L. C. (2004). Nanotube functionalization and polymer grafting: an ab initio study. *Journal of Physical Chemistry B*, 108(39): 15009–15012.

Nabais J. M. V., Carrott P. J. M., Carrott M. M. L. R. ve Menéndez J. A. (2004). Preparation and modification of activated carbon fibres by microwave heating. *Carbon*, 42(7): 1315–1320.

Nakamae K., Miyata T., Jikihara A., Hoffman A.S. (1994). Formation of poly(glucosyloxyethyl methacrylate)–concanavalin A complex and its glucose sensitivity. *J. Biomater. Sci. Polym.*, 6: 79–90.

Nogales A., Broza G., Roslaniec Z. (2004). Low percolation threshold in nanocomposites based on oxidized single Wall carbon nanotubes and poly(butylene terephthalate). *Macromolecules*, 37(20): 7669–7672.

Oberdörster G., Oberdörster E. ve Oberdörster J. (2005). Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environmental Health Perspectives*, 113(7): 823–839.

Ogoshi T., Takashima Y., Yamaguchi H. ve Harada A. (2007). Chemically-responsive sol-gel transition of supramolecular single-walled carbon nanotubes (SWNTs) hydrogel made by hybrids of SWNTs and cyclodextrins. *Journal of the American Chemical Society*, 129(16): 4878–4879.

Ohya S., Nakayama Y., Matsuda T. (2000). Molecular design of artificial extracellular matrix: preparation of thermoresponsive hyaluronic acid, *Trans. Soc. Biomater.*

Pantarotto D., Partidos C. D., Hoebeke J. (2003). Immunization with peptide-functionalized carbon nanotubes enhances virusspecific neutralizing antibody responses. *Chemistry and Biology*, 10(10): 961–966.

Pantarotto D., Partidos C. D., Graff R. (2003). Synthesis, structural characterization, and immunological properties of carbon nanotubes functionalized with peptides. *Journal of the American Chemical Society*, 125(20): 6160–6164.

Park K., Shalaby W.S.W., Park H. (1993). *Biodegradable Hydrogels for Drug Delivery*, Technomic, Lancaster, PA.

Park S. J., Lim S. T., Cho M. S., Kim H. M., Joo J. ve Choi H. J. (2005). Electrical properties of multi-walled carbon nanotube/poly(methyl methacrylate) nanocomposite. *Current Applied Physics*, 5(4): 302–304.

Pastorin G. (2009). Crucial functionalizations of carbon nanotubes for improved drug delivery: a valuable option. *Pharmaceutical Research*, 26(4): 746–769.

Peigney A., Laurent C., Flahaut E., Bacsá R. R. ve Rousset A. (2001). Specific surface area of carbon nanotubes and bundles of carbon nanotubes. *Carbon*, 39(4): 507–514.

Peppas N.A. (1987). *Hydrogels in Medicine and Pharmacy*, Vols. I–III, CRC Press, Boca Raton, FL.

Petrov P., Lou X., Pagnouille C., Jérôme C., Calberg C. ve Jérôme R. (2004). Functionalization of multi-walled carbon nanotubes by electrografting of polyacrylonitrile. *Macromolecular Rapid Communications*, 25(10): 987–990.

Phyo S., Kim S., Lee H., Han S. S., Oh Y. ve Lee J. (2023). Adsorption enhancement of hazardous odor gas using controlled thermal oxidation of activated carbon. *Journal of Cleaner Production*, 393.

Porter A. E., Gass M., Muller K., Skepper J. N., Midgley P. A. ve Welland M. (2007). Direct imaging of single-walled carbon nanotubes in cells. *Nature Nanotechnology*, 2(11): 713–717.

Prakash S., Malhotra M., Shao W., Tomaro-Duchesneau C. ve Abbasi S. (2011). Polymeric nanohybrids and functionalized carbon nanotubes as drug delivery carriers for cancer therapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 63(14-15): 1340–1351.

Prestwich G.D., Marecak D.M., Marecak J.F., Vercruyssen K.P., Ziebell M.R. (1998). Controlled chemical modification of hyaluronic acid. *J. Controlled Release*, 53.

Pul M. (2019). Karbon Nanotüp (CNT) Ve Nano Grafen (G) Takviyeli Al 2024 Kompozitlerin Vorteks Yöntemiyle Üretilerek Aşınma Ve İşlenebilme Özelliklerinin İncelenmesi, *Uluslararası Mühendislik Araştırma ve Geliştirme Dergisi*, 11(1).

Puoci F., Hampel S., Parisi O. I., Hassan A., Cirillo G. ve Picci N. (2013). I mprinted microspheres doped with carbon nanotubes as novel electroresponsive drug-delivery systems. *Journal of Applied Polymer Science*, 130(2): 829–834.

Qin S., Qin D., Ford W. T., Herrera J. E. ve Resasco D. E. (2004). Grafting of poly(4-vinylpyridine) to single-walled carbon nanotubes and assembly of multilayer films. *Macromolecules*, 37(26): 9963–9967.

Qu L., Veca L. M., Lin Y. (2005). Soluble nylon-functionalized carbon nanotubes from anionic ring-opening polymerization from nanotube surface. *Macromolecules*, 38(24): 10328–10331.

Ratner B.D., Hoffman A.S. (1976). Synthetic hydrogels for biomedical applications, in: *Hydrogels for Medical and Related Applications*, ACS Symposium Series, Vol. 31, *American Chemical Society*, Washington, DC, 1–36.

Rodrigues A. A., Batista N. A., Bavaresco V. P. (2012). In vivo evaluation of hydrogels of polyvinyl alcohol with and without carbon nanoparticles for osteochondral repair. 2091–2099.

Roy S. ve Banerjee A. (2012). Functionalized single walled carbon nanotube containing amino acid based hydrogel: a hybrid nanomaterial. *RSC Advances*, 2(5): 2105–2111.

Russier J., Menard-Moyon C., Venturelli E. (2011). Oxidative biodegradation of single- and multi-walled carbon nanotubes. *Nanoscale*, 3(3): 893–896.

Samanta S., Das S., Layek R., Chatterjee D. ve Nandi A. (2012). Polythiophene-g-poly (dimethylaminoethyl methacrylate) doped methyl cellulose hydrogel behaving like a polymeric and logic gate. *Soft Matter*, 8(22): 6066–6072.

San Miguel, G., Lambert S. D. ve Graham N. J. D. (2003). The effect of thermal treatment on the reactivity of field-spent activated carbons. *Applied Catalysis B: Environmental*, 40(3): 185–194.

Satarkar N. S., Biswal D. ve Hilt J. Z. (2010). Hydrogel nanocomposites: a review of applications as remote controlled biomaterials. *Soft Matter*, 6(11): 2364–2371.

Satarkar N. S., Johnson D., Marrs B. (2010). Hydrogel-MWCNT nanocomposites: synthesis, characterization, and heating with radiofrequency fields. *Journal of Applied Polymer Science*, 117(3): 1813–1819.

Sechriest V.F., Miao Y.J., Niyibizi C., Westerhausen-Larson A., Matthew H.W., Evans C.H., Fu F.H., Suh J.K. (1999). GAG-augmented polysaccharide hydrogel: a novel biocompatible and biodegradable material to support chondrogenesis. *J. Biomed. Mater. Res.*, 49: 534–541.

Sefton M.V., May M.H., Lahooti S., Babensee J.E. (2000). Making microencapsulation work: conformal coating immobilization gels and in vivo performance. *J. Controlled Release*, 65.

Servant A., Methven L., Williams R. P. ve Kostarelos K. (2013). Electroresponsive polymer-carbon nanotube hydrogel hybrids for pulsatile drug delivery in vivo. *Advanced Healthcare Materials*, 2(6): 806–811.

Shen X., Chen L., Cai X., Tong T., Tong H. ve Hu J. (2011). A novel method for the fabrication of homogeneous hydroxyapatite/collagen nanocomposite and nanocomposite scaffold with hierarchical porosity. *Journal of Materials Science*, 22(2): 299–305.

Siepmann J. (2001). Modeling of Drug Release from Delivery Systems Based on Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews*, 48: 139–157.

Singh B. ve Pal L. (2008). Development of sterculia gum based wound dressings for use in drug delivery. *European Polymer Journal*, 44(10): 3222–3230.

Singh R., Pantarotto D., Lacerda L. (2006). Tissue biodistribution and blood clearance rates of intravenously administered carbon nanotube radiotracers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(9): 3357– 3362.

Song Y. S. (2012). A passive microfluidic valve fabricated from a hydrogel filled with carbon nanotubes. *Carbon*, 50(3): 1417–1421.

Sorbara L., Jones L. ve Williams-Lyn D. (2009). Contact lens induced papillary conjunctivitis with silicone hydrogel lenses. *Contact Lens and Anterior Eye*, 32(2): 93–96.

Stile R.A., Burghardt W.R., Healy K.E. (1999). Synthesis and characterization of injectable PNIPAAm-based hydrogels that support tissue formation in vitro. *Macromolecules*, 32: 7370–7379.

Suggs L.J., Mikos A.G. (1999). Development of poly(propylene fumarate-co-ethylene glycol) as an injectable carrier for endothelial cells. *Cell Transplant.*, 8: 345–350.

Sui K., Gao S., Wu W. ve Xia Y. (2010). Injectable supramolecular hybrid hydrogels formed by MWNT-grafted- poly(ethylene glycol) and  $\alpha$ -cyclodextrin. *Journal of Polymer Science A*, 48(14): 3145–3151.

Supronowicz P. R., Ajayan P. M., Ullmann K. R., Arulanandam B. P., Metzger D. W. ve Bizios R. (2002). Novel current-conducting composite substrates for exposing osteoblasts to alternating.

Şimşek C. (2016). İlaç içeren NIPAAm hidrojellerin salınım kinetiğinin incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Tamahkar E., Özkahraman B. (2015). Potential Evaluation of PVA-Based Hydrogels for Biomedical Applications, *Hittite Journal of Science and Engineering*, 2(2): 165-171.

Taylor A., Lipert K., Kramer K. (2009). Biocompatibility of iron filled carbon nanotubes in vitro. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 9(10): 5709-5716.

Thompson B. C., Moulton S. E., Gilmore K. J., Higgins M. J., Whitten P. G. ve Wallace G. G. (2009). Carbon nanotube biogels. *Carbon*, 47(5): 1282-1291.

Tüylek Z. (2019). Sağlık Alanında Kullanılan Akıllı Polimerler, *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi*, ISSN: 2147-7892, 7(1).

Tüylek Z. (2017). Biyomateryaller Ve Sağlıkta Kullanımı. *Bozok Tıp Derg*, 7(4): 80-89.

Ulbrich K., Subr V., Podperová P., Buresová M. (1995). Synthesis of novel hydrolytically degradable hydrogels for controlled drug release. *J. Controlled Release*, 34: 155-165.

Ullah F., Othman M. B. H., Javed F., Ahmada Z., Akil H. M. (2015). Classification, processing and application of hydrogels: A review. *Materials Science and Engineering*, 57: 414-433.

Ulusoy A., Dikmen N. (2020). Hidrojellerin Tıpta Uygulamaları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 29(2):129-137.

Von Der Mark K., Park J., Bauer S. ve Schmuki P. (2010). Nanoscale engineering of biomimetic surfaces: cues from the extracellular matrix. *Cell and Tissue Research*, 339(1): 131-153.

Wan A. C. A. ve Ying J. Y. (2010). Nanomaterials for in situ cell delivery and tissue regeneration. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 62(7-8): 731-740.

Wang C., Guo Z.-X., Fu S., Wu W. ve Zhu D. (2004). Polymers containing fullerene or carbon nanotube structures. *Progress in Polymer Science*, 29(11): 1079-1141.

Warheit D. B. (2006). What is currently known about the health risks related to carbon nanotube exposures?. *Carbon*, 44(6): 1064–1069.

Wichterle O., Lim D. (1960). Hydrophilic gels in biologic use. *Nature*, 185.

Woerly S. (1997). Porous hydrogels for neural tissue engineering. *Porous Mater. Tiss. Eng.*, 250: 53–68.

Wu J., Wei W., Wang L.-Y., Su Z.-G. ve Ma G.-H. (2007). A thermosensitive hydrogel based on quaternized chitosan and poly(ethylene glycol) for nasal drug delivery system. *Biomaterials*, 28(13): 2220–2232.

Xiao Y., He L. ve Che J. (2012). An effective approach for the fabrication of reinforced composite hydrogel engineered with SWNTs, polypyrrole and PEGDA hydrogel. *Journal of Materials Chemistry*, 22(16): 8076–8082.

Xu H., Wang X., Zhang Y. ve Liu S. (2006). Single-step in situ preparation of polymer-grafted multi-walled carbon nanotube composites under  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$ -ray irradiation. *Chemistry of Materials*, 18(13): 2929–2934.

Xu G., Wu W.-T., Wang Y. (2006). Synthesis and characterization of water-soluble multiwalled carbon nanotubes grafted by a thermoresponsive polymer. *Nanotechnology*, 17(10): 2458–2465.

Yamamoto M., Tabata Y., Ikada Y. (1999). Growth factor release from gelatin hydrogel for tissue engineering. *J. Bioact. Compat. Polym.*, 14.

Yang G. ve Yan D. (2009). A novel approach of in situ grafting polyamide 6 to the surface of multi-walled carbon nanotubes. *Materials Letters*, 63(2): 298–300.

Yang K., Wan J., Zhang S., Zhang Y., Lee S.-T. ve Liu Z. (2011). In vivo pharmacokinetics, long-term biodistribution, and toxicology of pegylated graphene in mice. *ACS Nano*, 5(1): 516–522.

Yang L., Zhang X., Ye M. (2011). Aptamer-conjugated nanomaterials and their applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 63(14-15): 1361–1370.

Yannas I.V., Lee E., Orgill D.P. (1989). Synthesis and characterization of a model extracellular matrix that induces partial regeneration of adult mammalian skin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86: 933–937.

Yao Z., Braidy N., Botton G. A. ve Adronov A. (2003). Polymerization from the surface of single-walled carbon nanotubes-preparation and characterization of nanocomposites. *Journal of the American Chemical Society*, 125(51): 16015–16024.

Ye Y., Mao Y., Wang H. ve Ren Z. (2012). Hybrid structure of pH-responsive hydrogel and carbon nanotube array with superwettability. *Journal of Materials Chemistry*, 22(6): 2449–2455.

Yılmaz D. (2015). İlaç Salım Sistemleri İçin LBL Nano Yapılı Fonksiyonel Filmlerin Hazırlanması ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.

Yun J., Im J. S., Lee Y.-S. ve Kim H.-I. (2011). Electro-responsive transdermal drug delivery behavior of PVA/PAA/MWCNT nanofibers. *European Polymer Journal*, 47(10): 1893–1902.

Yun J., Im J. S., Lee Y.-S., Bae T.-S., Lim Y.-M. ve Kim H.-I. (2010). pH and electro-responsive release behavior of MWCNT/ PVA/PAAc composite microcapsules. *Colloids and Surfaces A*, 368(1–3): 23–30.

Yurdakul E. (2016). Süper soğurucu yarı-IPN hidrojellerin sentezi karakterizasyonu ve boyar madde soğurum özelliklerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Aydın.

Zanello L. P., Zhao B., Hu H. ve Haddon R. C. (2006). Bone cell proliferation on carbon nanotubes. *Nano Letters*, 6(3): 562–567.

Zeng H., Gao C., Wang Y. (2006). In situ polymerization approach to multiwalled carbon nanotubes-reinforced nylon 1010 composites: mechanical properties and crystallization behavior. *Polymer*, 47(1): 113–122.

Zhang L., Zhao J., Zhu J., He C. ve Wang H. (2012). Anisotropic tough poly(vinyl alcohol) hydrogels. *Soft Matter*, 8(40): 10439–10447.

Zhang L.-M., Wu C.-X., Huang J.-Y., Peng X.-H., Chen P. ve Tang S.-Q. (2012). Synthesis and characterization of a degradable composite agarose/HA hydrogel. *Carbohydrate Polymers*, 88(4): 1445–1452.

Zhang P., Zhou T., He L., Zhang S., Sun J., Wang J., Qin C. ve Dai L. (2015). Dispersion of multi-walled carbon nanotubes modified by rosemary acid into poly(vinyl alcohol) and preparation of their composite fibers. *RSC Adv.*, 5: 55492.

Zhang W., Zhang Z. ve Zhang Y. (2011). The application of carbon nanotubes in target drug delivery systems for cancer therapies. *Nanoscale Research Letters*, 6(555): 1–22.

Zhang X., Pint C. L., Lee M. H. (2011). Optically- and thermally responsive programmable materials based on carbon nanotube hydrogel polymer composites. *Nano Letters*, 11(8): 3239–3244.

Zhang X., Liu J., Xu B., Su Y. ve Luo Y. (2011). Ultralight conducting polymer/carbon nanotube composite aerogels. *Carbon*, 49(6): 1884–1893.

Zhang X., Meng L. ve Lu Q. (2009). Cell behaviors on polysaccharide-wrapped single-wall carbon nanotubes: a quantitative study of the surface properties of biomimetic nanofibrous scaffolds. *ACS Nano*, 3(10): 3200–3206.

Zhang Y., Bai Y. ve Yan B. (2010). Functionalized carbon nanotubes for potential medicinal applications. *Drug Discovery Today*, 15(11-12): 428–435.

Zheng X., Zhang S., Xu J. ve Wei K. (2002). Effect of thermal and oxidative treatments of activated carbon on its surface structure and suitability as a support for barium-promoted ruthenium in ammonia synthesis catalysts. *Carbon*, 40(14).

Zhao B., Hu H., Mandal S. K. ve Haddon R. C. (2005). A bone mimic based on the self-assembly of hydroxyapatite on chemically functionalized single-walled carbon nanotubes. *Chemistry of Materials*, 17(12): 3235–3241.

Zhu A., Shi Z., Jin J., Li G. ve Jiang J. (2012). Synthesis and properties of polyacrylamide-based conducting gels with enhanced mechanical strength. *Journal of Macromolecular Science B*, 51(11): 2183–2190.

