

**KİTOSAN-POLİAKRİLAMİD-POLİSİTRAKONİK ASİT
İÇEREN YARI-IPN TİPİ HİDROJELLERİN
ŞİŞME ÖZELLİKLERİ VE LİPAZ SALIM DAVRANIŞLARI**

Nilay DEMİRKOL

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TEMMUZ 2006
ANKARA**

Nilay Demirkol tarafından hazırlanan KİTOSAN-POLİAKRİLAMİD-POLİSİTRAKONİK ASİT İÇEREN YARI-IPN TİPİ HİDROJELLERİN ŞİŞME ÖZELLİKLERİ VE LİPAZ SALIM DAVRANIŞLARI adlı bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.



Prof. Dr. Mehlika PULAT

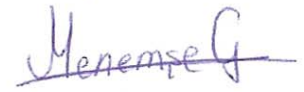
Tez Yöneticisi

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

Başkan : Prof. Dr. Murat TAY 

Üye : Prof. Dr. Mehlika PULAT 

Üye : Prof. Dr. Serpil AKSOY 

Üye : Prof. Dr. Menemşe GÜMÜŞDERELİOĞLU 

Üye : Prof. Dr. Güzide ÇALIK 

Tarih : 20.06.2006

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



TEZ BİLDİRİMİ

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



Nilay DEMİRKOL

**KİTOSAN-POLİAKRİLAMİD-POLİSİTRAKONİK ASİT
İÇEREN YARI-IPN TİPİ HİDROJELLERİN
ŞİŞME ÖZELLİKLERİ VE LİPAZ SALIM DAVRANIŞLARI
(Yüksek Lisans Tezi)**

Nilay DEMİRKOL

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Temmuz 2006**

ÖZET

Sunulan çalışmada, farklı bileşimlerde akrilamid (AAm), sitrakonik asit (SA) ve kitosan (K) içeren yarı-IPN yapıdaki hidrojeller, amonyum persülfat / sodyummetabisülfat ($(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ / $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ kimyasal başlatıcı çifti ve etilen glikol dimetakrilat (EGDMA) çapraz bağlayıcısı kullanılarak serbest radikal polimerleştirilmesi ile sentezlenmiştir. Üretilen hidrojellerin şişme davranışları değişen süre, pH ve sıcaklığa karşı incelenmiştir. Tüm hidrojellerin %şişme değerlerinin zamanla arttığı ve yaklaşık 15 saat civarında dengeye ulaştığı gözlenmiştir. SA'nın jel yapıda yer almasının şişme yüzdelelerini azalttığı gözlenmiştir. 37 °C ve pH=7,4 de en çok şişen KAAmSA-1 hidrojel olduğu saptanmıştır. Yarı-IPN yapıdaki hidrojellerden optimum koşulları sağlayan KAAmSA-2 hidrojeline lipaz immobilizasyonu adsorpsiyon, 1-sikloheksil-3-(2-morfolin-etil) karbodiimid (CDI) ile aktifleştirilmiş uçlara kovalent bağlanma ve tutuklama yöntemleri ile gerçekleştirilmiştir. Lipaz immobilize edilmiş ve tutuklu hidrojellerden enzim salımı UV Spektrofotometresi ile takip edilmiştir. Tüm serbestleşme çalışmaları pH=7,4 ve 37°C de yürütülmüştür. Serbestleşme çalışmalarına bakıldığında, adsorbe edilen hidrojelden lipaz salımının, CDI ile aktifleştirilerek immobilize edilen hidrojele göre daha fazla olduğu

görülmüştür. Lipaz tutuklanmış hidrojin salım değeri incelendiğinde ise enzimin %100 e yakın oranlarda salındığı gözlenmiştir. Tutuklu lipazın serbestleşmesine ait kinetik veriler Fick yasasından yararlanılarak bulunmuş; k ve n parametreleri sırasıyla $3,13 \times 10^{-4}$ ve 1,36 olarak hesaplanmıştır. Lipaz Yüklü KAAmSA-2 hidrojinin aktivasyon tayini için zeytinyağı çalışmaları yapılmıştır.

Bilim Kodu : 201.1.117

Anahtar Kelimeler : Hidrojel, yarı-IPN, akrilamid, sitrakonik asit, kitosan

Sayfa adedi : 93

Tez Yöneticisi : Prof. Dr. Mehlika Pulat

**SWELLING PROPERTIES OF SEMI-IPN TYPE HYDROGELS
CONTAINING ACRYLAMIDE-CITRACONIC ACID-CHITOSAN
AND LIPASE RELEASE BEHAVIORS
(M. Sc. Thesis)**

Nilay DEMİRKOL

GAZİ UNIVERSITY

INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY

July 2006

ABSTRACT

In this study, semi-IPN hydrogels containing different compositions of Acrylamide (AAm), Citraconic acid (SA) and Chitosan (K) were synthesized by free radical polymerization using ammonium persulphate / sodium methabisulphite $[(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8 / \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5]$ as a radical initiator pair in the presence of ethyleneglycoldimethacrylate (EGDMA) as a crosslinker. Their swelling behavior was investigated as a function of time, pH and temperature. The percentage swelling (S %) of all hydrogels were increased with time but after 15 hour constant percentage swelling was observed. The presence of citraconic acid in gel matrix decreases the swelling percentages. KAAmSA-1 was determined as the most swollen hydrogel at pH=7,4 and 37,0 °C. Lipase immobilization is made via adsorption, covalent binding to point activated with 1-cyclohexyl-3-(2-morpholino-ethyl) carbodiimide (CDI) and entrapment methods into KAAmSA-2 hydrogel getting the optimum conditions in semi-IPN type hydrogels. Hydrogels immobilized and entrapped lipase enzyme releasing has been followed by UV spectrophotometer. All of the release studies were carried out at pH=7,4 and 37,0 °C. When the release study was investigated, it has been seen

that lipase releasing of adsorbed hydrogel is too more than the activated with (CDI) of immobilized hydrogel. When the release values were investigated, it has been seen that releasing of enzyme is around 100%. The release of entrapped lipase kinetic data has found by make using from Fick law than k, n parameter were calculated $3,13 \times 10^{-4}$ and 1,36, respectively. Olive oil studies have been made for determination of activity of lipase entrapped KAAmSA-2 hydrogel.

Science Code : 201.1.117

Key Words : Hydrogel, semi-IPN, acrylamide, citraconic acid, chitosan

Page Number : 93

Adviser : Prof. Dr. Mehlika PULAT

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanması sırasında çalışmalarımın her aşamasında, her ne koşulda olursa olsun değerli zamanını ve tüm manevi yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım danışman hocam sayın Prof. Dr. Mehlika PULAT'a, deneysel çalışmalarım süresince her türlü zorluğu birlikte göğüslediğimiz, her zaman yanımda olan sevgili arkadaşım İrem ÖZGÜNDÜZ'e, benden desteğini hiç esirgemeyen, hep yardımcı olan sevgili arkadaşım Dilek ASIL'a, tüm hayatım boyunca bana hep güvenen, maddi ve manevi yönden her zaman destek olan benim var olmama neden olan sevgili aileme ve sabrını, anlayışını ve yürekten desteğini benden hiç esirgemeyen çok sevdiğim canım eşime sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

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

Sayfa

2.4. Enzim İmmobilizasyonu.....	31
2.4.1. Enzim immobilizasyon yöntemleri.....	34
2.5. Çalışmada Kullanılan Temel Kimyasal Maddeler	37
2.5.1. AAm.....	37
2.5.2. SA.....	38
2.5.3. Kitosan.....	39
2.5.4. Lipaz	40
3. DENEYSEL ÇALIŞMA	43
3.1. Kullanılan Kimyasal Madde ve Malzemeler.....	43
3.2. Hidrojellerin Hazırlanması.....	44
3.3. Hidrojellerin Jelleşme Yüzdelерinin Gravimetrik Olarak Tayini	44
3.4. Hidrojellerin Şişme Davranışları.....	45
3.4.1. Hidrojellerin şişme değerlerinin zamanla değişiminin incelenmesi.....	45
3.4.2. Hidrojellerin şişme değerlerinin sıcaklıkla değişiminin incelenmesi.....	45
3.4.3. Hidrojellerin şişme değerlerinin pH ile değişiminin incelenmesi.....	46
3.5. Lipaz İmmobilize Edilmiş Hidrojel Üretimi.....	46
3.6. İmmobilize Hidrojelden Lipaz Salımının Takibi.....	47
3.7. Lipaz Yüklü KAAmSA-2 Hidrojelinin Aktivasyon Tayini.....	49
3.8. Hidrojellerin SEM İncelemeleri.....	49
4. DENEYSEL BULGULAR VE YORUM	50
4.1. Hidrojel Oluşumu.....	50

Sayfa

4.2. Hidrojellerin Jelleşme Yüzdeleri.....	52
4.3. Hidrojellerin Şişme Davranışları.....	52
4.3.1. Hidrojellerin şişme değerlerinin zamanla değişimi.....	52
4.3.2. Hidrojellerin şişme değerlerinin sıcaklıkla değişimi.....	54
4.3.3. Hidrojellerin şişme değerlerinin pH ile değişimi.....	56
4.4. KAAmSA-2 Hidrojeline İmmobilize Edilmiş Lipazın Salımı.....	57
4.4.1. Adsorbe ve kovalent bağlı lipazın KAAmSA-2 hidrojellerinden salımı.....	58
4.4.2. Tutuklu lipazın KAAmSA-2 hidrojelinde salımı.....	60
4.5. Tutuklu Lipazın KAAmSA-2 Hidrojelinde Salımı	62
4.6. Hidrojellerin SEM analizleri.....	64
5. SONUÇLAR.....	67
KAYNAKLAR.....	69
EKLER.....	82
EK-1 Amonyum asetat/Asetik asit tampon çözeltisinin hazırlanması.....	83
EK-2 pH=6,9 fosfat tamponunun hazırlanması.....	84
EK-3 pH=7,4 fosfat tamponunun hazırlanması.....	85
EK-4 pH = 2,0; 4,0; 6,0; 8,0; 10,0; 12,0; Britton –Robinson Tampon (BRT) çözeltilerinin hazırlanması.....	86
EK-5 Hidrojellerin zamana karşı ortalama % Ş değerleri.....	87
EK-6 Hidrojellerin sıcaklığa karşı ortalama % Ş değerleri.....	88
EK-7 Hidrojellerin pH ya karşı ortalama % Ş değerleri.....	89
EK-8 Adsorbe ve kovalent bağlı lipazın KAAmSA-2 hidrojellerinden salımı.....	90
EK-9 KAAmSA-2 hidrojelinde tutuklu lipazın zamana karşı salım değerleri.....	91
EK-10 KAAmSA-2 hidrojelinde tutuklu lipazın serbestleşme kinetiğinin Değerleri.....	92
ÖZGEÇMİŞ.....	93

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. pH-Duyarlı hidrojellerin hazırlanmasında kullanılan monomerler.....	22
Çizelge 2.2. Difüzyon ile serbestleşme mekanizmasının analizi.....	28
Çizelge 2.3. AAm nin kimyasal yapısı ve bazı özellikleri.....	38
Çizelge 2.4. Sitrakonik asitin kimyasal yapısı ve bazı özellikleri.....	38
Çizelge2.5. K nın özellikleri ve uygulamaları.....	40
Çizelge 3.1 Hidrojellerin hazırlanmasında kullanılan maddelerin miktarları.....	44
Çizelge 4.1. Hidrojellerin % jelleşme oranları.....	52

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Hidrojelin şematik olarak gösterilişi.....	3
Şekil 2.2. Hidrojeller içindeki dört temel moleküler etkileşimin sistematik olarak gösterilmesi.....	4
Şekil 2.3. IPN tipi hidrojellerin türleri	7
Şekil 2.4. Tampon içeren şişme ortamındaki ince bir iyonik hidrojel diskin şişme kinetiğinin şematik gösterimi.....	8
Şekil 2.5. Şişmiş bir hidrojeldeki suyun bulunma çeşitleri.....	11
Şekil 2.6. Sulu ortamda farklı davranış gösteren polimer zincirlerinin jel ve hidrojel oluşturmaları.....	14
Şekil 2.7. pH-duyarlı anyonik ve katyonik hidrojellerin şişmesi.....	22
Şekil 2.8. Çeşitli ilaç salım biçimlerinin etken madde kan düzeyi zaman eğrileri türleri	24
Şekil 2.9. Şişme kontrollü ilaç salım sistemini tarif eden şekil.....	27
Şekil 2.10. Bir hidrojelde su difüzyonunun şematik gösterimi	29
Şekil 2.11. İmmobilizasyon yöntemleri.....	34
Şekil 2.12. İmmobilizasyon yöntemlerinin bazılarının şematik gösterimi.....	34
Şekil 2.13. Aktifleştirme yoluyla kovalent bağlı immobilize enzim üretimi.....	35
Şekil 2.14. Kitinden K elde ediliş tepkimesi	39
Şekil 2.15. Lipazın etkilediği hidroliz reaksiyonu.....	41
Şekil 3.1. 1250 µg/mL derişimli Lipaz çözeltisinin 190-800 nm arasındaki tam spektrumu	48
Şekil 3.2. Lipaz çözeltilerinin $\lambda=206$ nm deki kalibrasyon grafiği.....	48
Şekil 4.1. Hidrojellerin ortalama % Ş değerlerinin zamanla değişim grafiği.....	53

Şekil	Sayfa
Şekil 4.2. Hidrojellerin ortalama % Ş değerlerinin sıcaklıkla değişim grafiği.....	54
Şekil 4.3. Hidrojellerin ortalama % Ş değerlerinin pH ile değişim grafiği.....	56
Şekil 4.4. KAAmSA hidrojellerinden lipaz salım grafiği.....	58
Şekil 4.5. KAAmSA-2 hidrojelinden tutuklu lipazın zamana karşı salım grafiği	59
Şekil 4.6. Lipaz serbestleşme kinetik grafiği.....	60

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 4.1. Hidrojellerin kuru ve ıslak yüzey fotoğrafları.....	65
Resim 4.2. Lipaz yüklü hidrojellerin yüzey fotoğrafları.....	66

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler	Açıklama
m	Ekstrakte edilmiş jel kütlesi
m_0	Ekstrakte edilmemiş jel kütlesi
w	Şişmiş jel disk kütlesi
w_0	Şişmemiş jel disk kütlesi
M_t	t zamanında salınan etken madde miktarı
M_∞	∞ zamanda salınacak etken madde miktarı
k	Salım hız sabiti
n	Salım mekanizmasını belirleyen sabittir
Kısaltmalar	Açıklama
AAm	Akrilamid
SA	Sitrakonik asit
K	Kitosan
EGDMA	Etilenglikol dimetakrilat
BRT	Britton-Robinson tamponu
CDI	1-siklohekzil-3-(2-morfolin-etil) karbodiimid
IPN	Interpenetrating network

1. GİRİŞ

Hidrojeller sulu ortamda şişebilen ağ yapılı polimerik maddelerdir [1-3]. Eğer hidrojinin su içeriği kendi kuru kütlelerinin %100 ünden fazlaysa süper absorbant olarak adlandırılır. Hidrojellerin üç boyutlu yapısı kimyasal bağlar yada iyonik etkileşim, hidrojen bağı, fiziksel etkileşimler, Van der Waals kuvvetleri, hidrofobik etkileşimler gibi kohezyon kuvvetleri aracılığıyla gerçekleşir [4].

Hidrojeller günümüzde biyotıp, biyomühendislik, eczacılık, veterinerlik ve gıda endüstrisi ile tarım savaşım alanlarında başarı ile kullanılmaktadır. Hidrojeller kontrollü salım teknolojisinde de pek çok uygulama bulmaktadır [5,6]. Hidrojeller, su içeriklerinden, yüksek biyouyumluluklarından ve düşük yüzey gerilimlerinden dolayı insan dokusuna benzer yapıda olmaları sayesinde de tercih edilmektedirler. Hidrojeller, fiziksel özelliklerinden dolayı diğer sentetik biyomateryallerden daha fazla canlı dokuya benzerler [7-9].

Çapraz bağlı iki polimerik örgünün fiziksel olarak birleşmesi ile iç içe geçmiş ağ yapılı polimerler (Interpenetrating Polymer Network, IPN) oluşur. Bu yapılardan en az biri diğerinin varlığında sentezlenir ve/veya çapraz bağlanır [10]. Yarı-IPN tipi hidrojellerde ise polimerlerden biri çapraz bağ içerirken diğeri içermez [11-13]. Bu tür hidrojellerde misafir polimer zincirleri, ev sahibi ağ yapının içinde kovalent bağlı veya kovalent bağısız olarak yer alabilirler.

Çeşitli uygulamalarda kullanılacak polimerlerin, gerçek sistemlere benzer olarak dış ortamdan gelebilecek uyarılara cevap verebilecek özelliklere sahip olması gerekmektedir. Bu amaçla hazırlanan ve dış ortamdan gelen herhangi bir uyarı sonucunda yapısal değişime uğrayarak tersinir fiziksel veya kimyasal özellikler gösteren polimerlere “uyarı-cevap polimerleri yada akıllı polimerler” adı verilmektedir [14]. Uyarıcı duyarlı hidrojeller, pH, sıcaklık, İyonik şiddet ve elektromagnetik radyasyon gibi dış uyarıcıların küçük

değişimlerine tepki olarak şişme tavrı, geçirgenlik veya mekanik özelliklerini değiştirebilme kabiliyetine sahiptirler [15,16].

Günümüzde biyoteknolojik alanda üzerinde en çok durulan konulardan biri hidrojellerin enzim ve hücre immobilizasyonunda taşıyıcı olarak kullanımına yönelik çalışmalardır [17]. Enzim immobilizasyonu, katalitik proseslerde enzim moleküllerinin katalitik aktifliğini koruyarak tekrar ve sürekli kullanımını sağlamak amacıyla bir destek maddesine fiziksel ve kimyasal tutturulması olarak tanımlanabilir [18].

Kitosan (K); kitin den elde edilen bir polisakkarittir. Biyotıp ve eczacılıkta su arıtmak için potansiyel uygulama alanları vardır. Düşük pH larda jel oluşturma yeteneğiyle kolay bir biyoadsorblayıcı ve zayıf bir bazdır [19]. Yüksek biyouyumluluk, biyoadezivliği gibi kendine has bazı özellikleri sayesinde geniş araştırma alanı bulmuştur [13]. K bu uygulama alanlarının yanı sıra, toksik olmaması ve proteine ilgisi nedeniyle lipaz immobilizasyonunda da kullanılır [20-22].

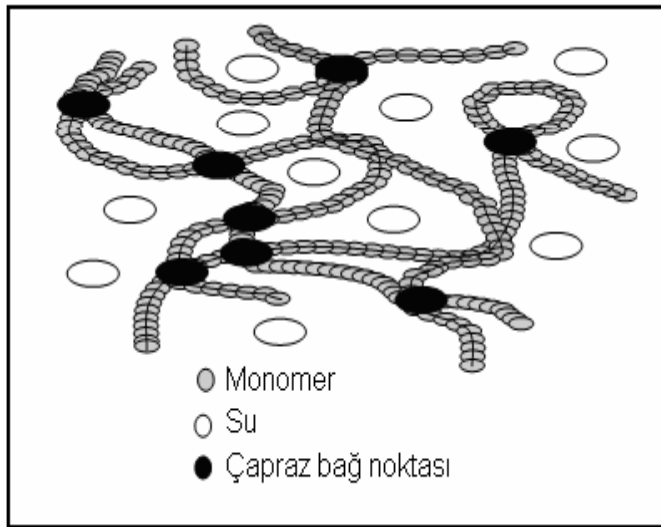
Sunulan çalışmada serbest radikal polimerleşmesi yoluyla değişik oranlarda K, Akrilamid (AAm) ve Sitrakonik asit (SA) içeren yarı-IPN tipi hidrojellerin hazırlanması ve bu hidrojellerin şişme davranışlarının belirlenmesi amaçlandı. Kimyasal başlatıcı olarak amonyum persülfat / sodyummetabisülfat ($(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}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

2. GENEL BİLGİLER

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

2.1. Hidrojeller

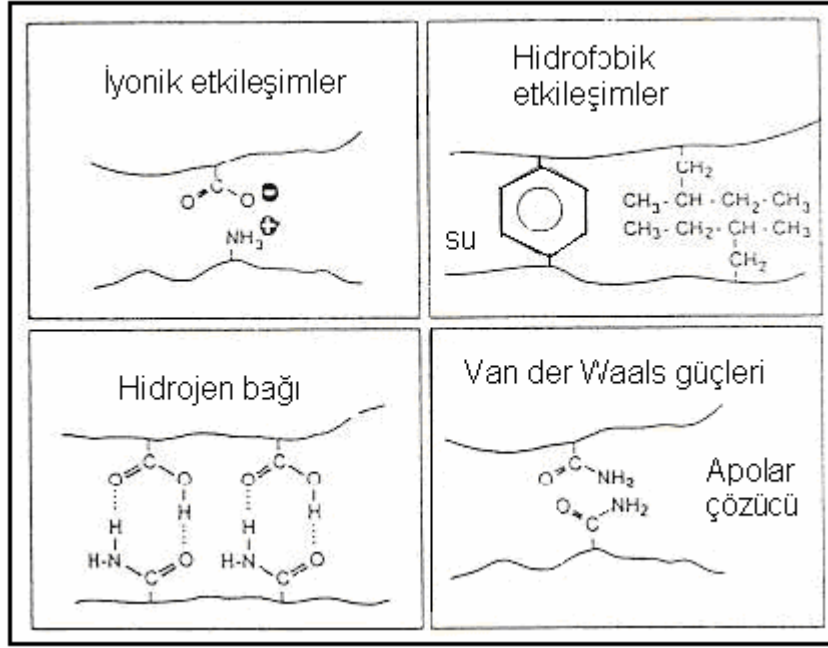
Hidrojeller, su içerisinde çözünmeden şişebilme özelliğine sahip, çapraz bağlı, üç boyutlu ağ yapılı polimerlerdir [6,23]. Su içeriği kendi kütlesinin %100 ünden fazla olan hidrojellere de süper absorbant denilir [11,24]. Su dışında çözücülerde en az % 20 ve daha fazla miktarlarda şişebilen jeller ise kserojel olarak adlandırılır [1,16]. Hidrojellere ait genel bir şematik gösterim Şekil 2.1 de sunulmuştur.



Şekil 2.1. Hidrojelin şematik olarak gösterilişi

Hidrojellerin üç boyutlu yapısı kimyasal bağlar yada iyonik etkileşim, hidrojen bağı, fiziksel etkileşimler, Van der Waals kuvvetleri, hidrofobik etkileşimler gibi kohezyon kuvvetleri aracılığıyla gerçekleşir. Bu etkileşimler Şekil 2.2 de sunulmuştur [4]. Hidrofobik etkileşimler, fiziksel çapraz bağ benzeri etkileşimler olduğundan jelin şişme davranışını doğrudan etkilemektedir.

Fiziksel çapraz bağlı jellerin dış çevre değişimine fazlaca duyarlı oldukları bilinmektedir [25-29].



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

Hidrojeller, yapılarında çok fazla miktarda su bulundurmaları, yumuşak ve esnek yapıları gibi taşıdıkları birçok fiziksel özellikler açısından canlı dokularla karşılaştırıldıklarında büyük bir benzerlik göstermektedirler [7-9].

2.1.1. Hidrojellerin sınıflandırılması

Polimerik hidrojeller, hazırlama yöntemlerine, iyonik yüklerine, fiziksel yapılarına ve çapraz bağlanma durumlarına bağlı olarak sınıflandırılabilirler [4,15,30]. Bu sınıflandırma aşağıda şematik olarak gösterilmiş ve önemli hidrojel türlerinden bazıları alt başlıklar halinde açıklanmıştır.

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

Homopolimer hidrojel

Tek tür hidrofilik monomerden oluşturulan hidrojelldir. Poli(2-hidroksi etil metakrilat) (PHEMA), poli(gliseril metakrilat), poli(3-hidroksi propil metakrilat) içeren poli(hidroksi alkil metakrilat) lar bu tür hidrojelldere verilebilecek örneklerdendir [30]. Yumuşak kontak lens yapımı ve kontrollü ilaç salım aparatları gibi önemli uygulama alanları vardır [31].

Kopolimer hidrojel

İki komonomerin çapraz bağlanması ile hazırlanırlar; ancak monomerlerden en az bir tanesi hidrofilik yapıda olmalıdır. Kopolimerik hidrojelldere çapraz bağlanma kovalent yada iyonik olarak gerçekleşebilir [11]. En çok araştırılan kopolimerik hidrojelldere poli(HEMA-ko-akrilik asit) poli(HEMA-ko-AA) ve poli(HEMA-ko-metilmetakrilat) [poli(HEMA-ko-MMA)] örnek olarak verilebilir [32,33].

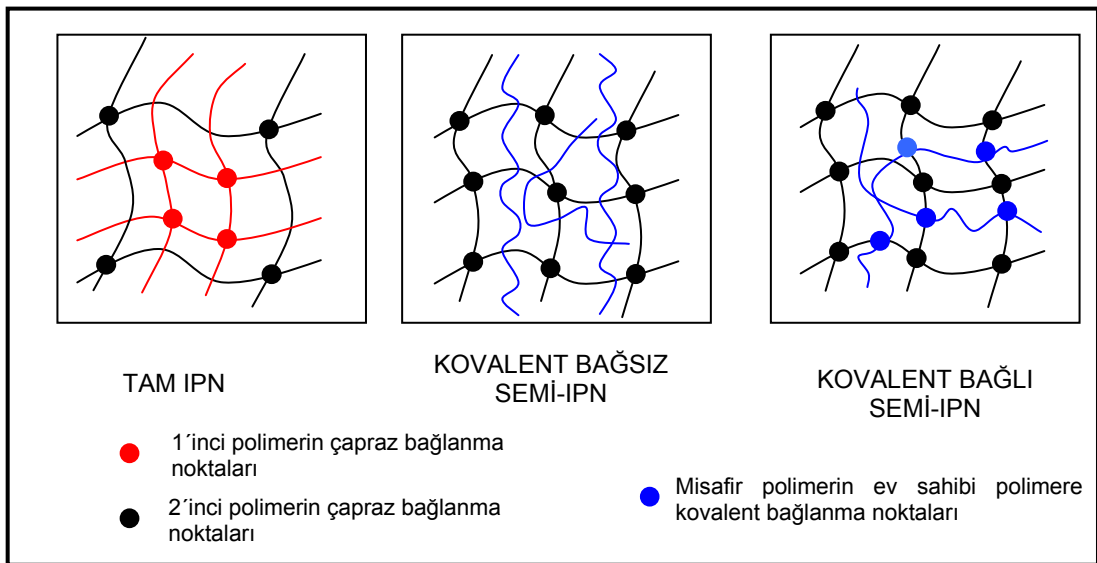
Çoklu polimer hidrojel

Üç veya daha fazla monomerden oluşan yapılardır [34]. Bu tür hidrojelldere, hem pH ya hem de sıcaklığa duyarlı olan poli(N-izo-propilakrilamid-ko-AA-ko-HEMA) ve poli(NIPA-ko-AA-ko-HEMA) örnek olarak verilebilir [35,36].

IPN veya iç içe geçmiş polimerik ağ yapılı hidrojel

Çapraz bağlı iki polimerik örgünün fiziksel olarak birleşmesi ile oluşur. Bu yapılardan en az biri diğerinin varlığında sentezlenir ve/veya çapraz bağlanır [10]. Örneğin polioksietilen ve poliakrilikasitden hazırlanan IPN yapılar mevcuttur. Öncelikle çapraz bağlı polioksietilen hazırlanır, daha sonra bu örgü AA, başlatıcı ve çapraz-bağlayıcı içeren karışımda şişirilirken polimerizasyonda gerçekleşir [34]. IPN yi oluşturan iki polimerik örgünün birbiriyle uyumlu olması IPN oluşumunu artırır, faz ayrımını engeller.

Ayrıca IPN yi oluşturan polimerler arasında kimyasal bağ bulunmadığından her iki bileşen de kendi özelliklerini korur ve aranan şartlara sahip bir yapı oluşumunu sağlayabilir [11,30]. IPN yapısında hidrofobik ikinci bir polimerin kullanımı hidrojelın mekanik dayanıklılığını artırır [11]. Yarı-IPN tipi hidrojellerde polimerlerden biri çapraz bağ içerirken diğeri içermez [11-13]. Bu tür hidrojellerde misafir polimer zincirleri, ev sahibi ağ yapının içinde kovalent bağlı veya kovalent bağısız olarak yer alabilirler. K ve türevleri gibi polisakkaritler, poli(vinil alkol) (PVA), poli(etilen oksit), poli(metakrilik asit) (PMAA), PNIPA gibi polimerlerden IPN ve yarı-IPN hidrojelleri elde edilebilir [37]. IPN hidrojellerin tüm tiplerine ait bir şematik gösterim Şekil 2.3 de sunulmuştur.



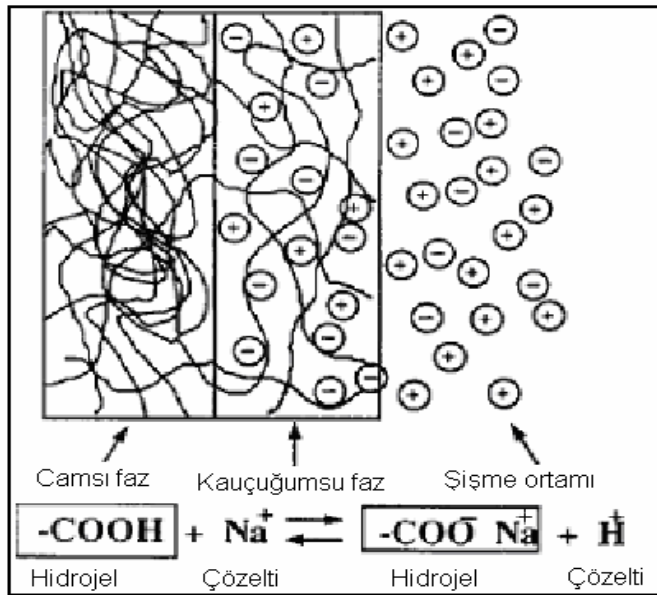
Şekil 2.3. IPN tipi hidrojellerin türleri

İyonik olmayan hidrojeller

Yapılarında yüklü gruplar bulundurmayan homopolimerik veya kopolimerik nötr hidrojellerdir. Çözücünün ozmotik basıncı yan zincirin gerilme enerjisi ile dengelendiği zaman denge değerine kadar şişerler. Bu hidrojellerin şişme ve büzüşme durumları genellikle çevre sıcaklığındaki değişimin bir sonucu olarak meydana gelir [30,38].

İyonik hidrojeller

Polielektrolitler olarak da bilinen iyonik hidrojeller, iyonik yüklü monomerlerden hazırlanırlar. Bu hidrojeller monomer yüklerinin pozitif yada negatif olmasına göre katyonik ve anyonik hidrojeller olarak adlandırılırlar. Ayrıca pozitif ve negatif yüklerin her ikisinin de bir arada bulunduğu poliamfolitik hidrojeller mevcuttur [39-42]. İyonik hidrojellerin ana zincirinde yüklü grupların bulunması uyarılara duyarlılıklarını artırır [43]. Bu iyonik ağ yapılar hem asidik hem de bazik gruplar içerirler. Uygun pH ve iyonik şiddetteki sulu ortamda bu gruplar iyonize olur ve jelde sabit yükler oluşur. Bu yüklerin elektrostatik itme kuvvetlerinin sonucunda ağ yapı içerisine daha çok çözücü girebilir ve şişme dereceleri artar. Bu durum Şekil 2.4 de gösterilmiştir [44].



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

Anyonik hidrojeller

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

kopolimerinden oluşur. Bunlar dış ortam pH sına bağlı olarak denge şişme davranışlarında ani değişimler gösterirler [43,44].

Ortam pH sı iyonlaşacak grubun pK_a değerinin üzerinde olduğu zaman, polimer üstündeki yüklü grupların sayısı artar ve buna bağlı olarak zincirler arasındaki elektrostatik itme kuvvetleri güçlenir. Bu da ağ yapının hidrofilik özelliğini arttırarak yüksek şişme değerlerine ulaşılmasını sağlar [15]. Anyonik hidrojellerin hazırlanmasında, AA, krotonik asit, itakonik asit yaygın olarak kullanılan monomerlerdendir [30].

Katyonik hidrojeller

Katyonik hidrojeller, pozitif yüklü bazik veya katyonik monomerlerin homopolimerlerinden yada bir katyonik monomerle bir nötr monomerin kopolimerinden oluşurlar. Katyonik hidrojellerin hazırlanmasında yaygın olarak kullanılan monomerlerden bazıları aminoetil metakrilat ve türevleri, 4-vinil piridindir [30]. Bu hidrojellerde ortamın pH sı iyonlaşacak grubun pK_b değerinin altında olduğu zaman iyonlaşırlar ve zincirler arasındaki elektrostatik itme kuvveti artar. Bu da ağ yapının artan hidrofilik özelliğe sahip olmasına ve yüksek şişme değerlerine neden olur [15].

2.1.2. Hidrojellerin hazırlanış yöntemleri

Hidrojellerin hazırlanması kimyasal başlatıcılı serbest radikal polimerleşmesi ile veya yüksek enerjili ışınlar ile başlatılan radikalik zincir polimerleşmesi ile gerçekleştirilir [45].

Kimyasal çapraz bağlanma ile hidrojel hazırlanması

Kimyasal çapraz bağlanma ile hidrojel hazırlanması, doğrusal veya dallanmış homopolimer yada kopolimerin az miktarda çapraz bağlayıcı kullanılarak doğrudan çapraz bağlanması ile gerçekleştirilir [12]. Bu tepkime çözelti içinde

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

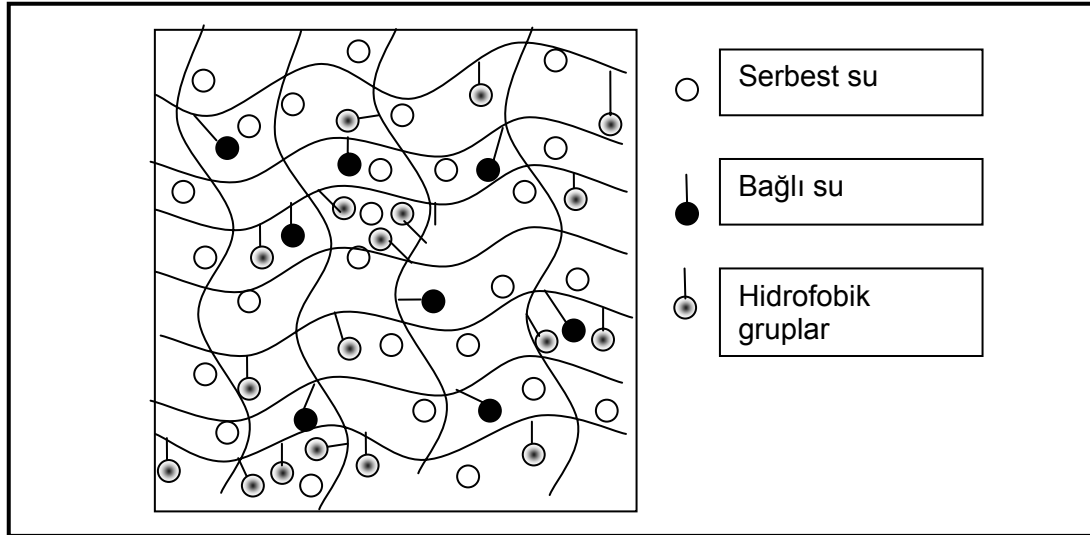
Kimyasal çapraz bağlanma ile hidrojel hazırlanmasında başlatıcı olarak anyonik ve radikalik başlatıcıların her ikisi de kullanılabilir. En yaygın kullanılan başlatıcılar, azobisisobutironitril (AIBN) ile benzoil yada kumil peroksit gibi peroksitlerdir [4]. Kimyasal yolla hidrojel hazırlanması dört basamakta oluşur: başlama, zincir büyümesi ve çapraz bağlanma, birleşme veya bölünme ile sonlanma. İlk önce çapraz bağlayıcılar varlığında birbirine kimyasal olarak bağlanan monomerler polimerleri oluşturur ve daha sonra monomerlerin bazılarının çapraz bağlayıcı ile yer değiştirip polimer zincirlerinin birbirine bağlanmasıyla da hidrojel oluşur [46].

Yüksek enerjili ışınlar ile başlatılan radikalik zincir polimerleşmesi ile hidrojel hazırlanması

Yüksek enerjili ışınlar ile başlatılan radikalik zincir polimerleşmesinde, uyarılma α , β ve γ ışınları, elektronlar, protonlar ve nötronlar gibi hızlandırılmış taneciklerin etkisi ile yapılır ve özellikleri itibari ile fotokimyasal polimerleşmeye benzer. Bu yöntemin üstünlükleri, polimerleşmenin katı, sıvı, gaz fazlarından istenen fazda yapılabilmesi ve başka yöntemlerle polimerleştirilmesi zor olan monomerlerin kolayca polimerleştirilebilmesidir [46]. İyonlaştırıcı radyasyon, elektron yayınlı ışınım ile γ yayınımları gibi suda ve havada basit molekülleri iyonlaştıracak kadar yeterli enerji taşıyan elektromagnetik ışınlardır [30,47].

2.1.3. Hidrojellerde suyun konumu

Bir jelin hidrojel olabilmesi için yapısında $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-COOR$, vb. gibi polar ve su sever fonksiyonel grupları içermesi gerekir [44,48]. Bu gruplar su ile etkileşerek hidrojen bağlarını oluştururlar. Bağlı durumuna geçen su ile çevrilen, hidrofilik gruplardan jelin hacmi ve kütlesi artar ve jel şişmeye başlar. Bir jeldeki su sever grupların fazlalığı şişmeyi daha da artırır [46]. Şişmiş bir hidrojelde Şekil 2.5 de gösterildiği gibi üç tür su bulunmaktadır [49].



Şekil 2.5. Şişmiş bir hidrojeldeki suyun bulunma çeşitleri

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

Bir şişmiş hidrojin yüzeyi çok farklı davranış gösterir. Bu yüzey bölgesi; yüksek zincir hareketliliği, değişim gradienti, heterojen zincir uzunlukları, dipolar özellik ve değişik su yapısı ile karakterize edilir. Bu özellikler hidrojel yüzeylerinin analizini ve karakterizasyonunu zorlaştırır.

Bir hidrojel yüzeyinde yürüyebilecek karmaşık olaylar hakkında şunlar söylenebilir:

- ❖ Suyun konumu ve sistemdeki kimyasal bileşenlerin etkileri gibi çevresel etkilere karşı yanıt veren polimer zincirleri hareketlenir.
- ❖ İyonlar, küçük mol kütleli organik bileşikler ve proteinler, jel içindeki çözeltide bir derişim gradienti oluşturlar.
- ❖ Serbest su, polimer zincirine, polimer moleküllerine bağlanır ve buz benzeri bir yapı oluşturur. Suyun yapısı sistemdeki polimer zincirleri yada diğer moleküllerin etkisiyle değişebilir [16,50,51].

2.1.4. Hidrojellerin şişmesi

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

Şişme küçük moleküllü bir sıvının polimer yapısında bir değişme ile birlikte bir polimer tarafından soğurulması prosesidir. Çözücü molekülleri yapısal boşluklara girerken polimerin süper moleküler yapılarının arasını zorla açar. Buna yapılar arası şişme denir. Eğer çözücü molekülleri yapıların içine girerse, makromoleküller zorla açılır. Buna da yapı içi şişme denir. Çözücü içeriği artarken, polimer yapısı yavaş yavaş birbirinden ayrılır ve çözeltide içinde çözücü bulunan oynak bir polimerik ağ yapı meydana gelir [46].

Şişme, polimer moleküllerinin çok büyük olmasından dolayı tek yönlü karışmadır. Küçük moleküllü bir sıvının polimerdeki bir çözeltisi olan şişmiş polimer, saf haldeki küçük moleküllü sıvı tabakası ile belli bir süre için birlikte bulunur. Biraz sonra, polimer zincirleri yeterli bir miktarda birbirlerinden uzaklaştıkları zaman, çözücü molekülleri polimer içine yavaş yavaş difüzlenmeye başlarlar. Burada daha derişik bir çözelti tabakası ile daha

seyreltik bir çözelti tabakası bir arada bulunur. Bir süre daha geçtikten sonra, bu iki tabakanın derişimleri birbirine eşit olur ve tek fazlı homojen bir sistem ortaya çıkar.

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

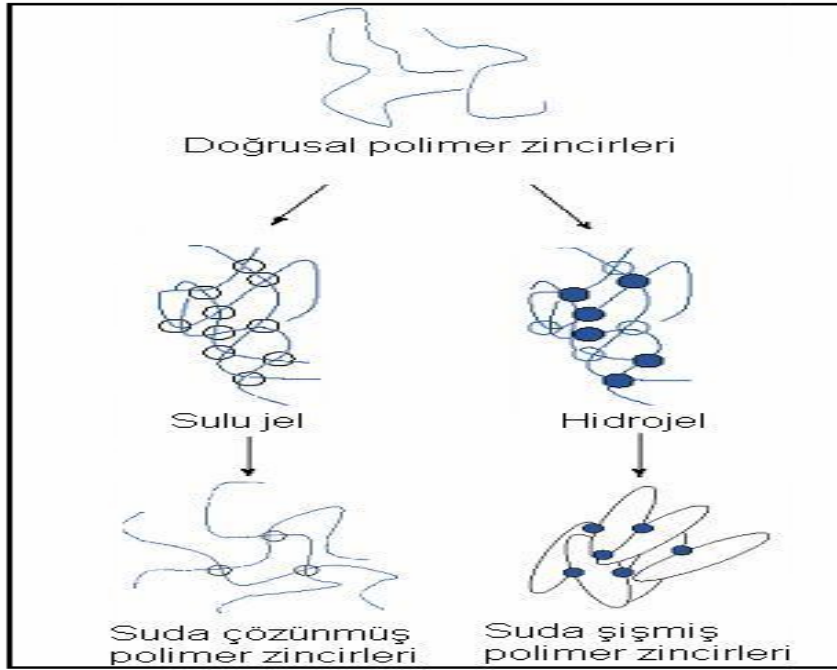
Sınırlı şişme küçük moleküllü sıvılar ile polimerlerin etkileşmesidir. Sıvıların polimer tarafından tutulma aşaması sınırlandığı zaman, polimerin kendiliğinden çözünmesi mümkün olmaz yani polimer zincirleri tam olarak ayrılamazlar. Sonuçta birisi küçük moleküllü sıvının polimerdeki çözeltisi ve diğeri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

Eğer polimer kimyasal bağlardan meydana gelen bir ağ yapıya sahipse, polimerin ısısal bozunma sıcaklığının altındaki herhangi bir sıcaklıkta zincirler birbirinden ayrılamaz. Bu nedenle, çapraz bağlı polimerler doğal olarak çözünmez ama jel oluşturarak şişebilirler. Bir polimerin şişmesi ve çözünmesi arasındaki fark aşağıdaki Şekil 2.6 da gösterilmiştir [23].

Şişme, polimerik ağ yapılarının karakteristik bir özelliğidir. Çapraz bağlanma miktarına bağlı olarak polimerik ağlar çözünmeden çok yüksek miktarda sıvı absorplayabilirler [51].

Bir polimerik jelin şişme yeteneğini içerdiği fonksiyonel grupların birbiriyle ve çözücüyle etkileşimi belirlemektedir. Zincirler arası itme ve çekme, kovalent

olmayan elektrostatik, hidrofobik, Van der Waals ve hidrojen bağından etkilenmektedir. Hidrofobik etkileşimler bu tür fiziksel çapraz bağ benzeri etkileşimlerdir ve bu da jelin şişme davranışını etkilemektedir [29,49,52].



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

2.1.5. Hidrojellerin kullanım yerleri

Hidrojeller; iyonik şiddet, elektromagnetik ışıma, pH ve sıcaklık gibi dış çevre koşullarındaki değişimlere hacimlerini yüzlerce kat artıp azaltarak kontrollü bir şekilde cevap verebilmeleri sayesinde biyomedikal, farmasötik, teknoloji ve tarımsal alanda geniş kullanım alanları bulmuştur [7,15,31].

Hidrojeller, endüstriyel açıdan son derece önemli olan seyreltik sulu çözeltilerden büyük moleküllerin ayrılmasında da kullanılmaktadırlar. Minnesota Üniversitesinden Edward Cussler Jr. ve arkadaşları, şişmiş bir jelin suyu emerken, su içerisinde çözülmüş maddeleri dışarıda tuttuğunu göstermişlerdir. Ayrıca hidrojeller, jel elektroforezi ve jel kromatografisi gibi

moleküler ayırma işlemlerinde “moleküler elek” görevini üstlenirler [53]. Robotlarla çalışılan bilim dalında uyarı-cevap hidrojelleri, yük kaldırma fonksiyonunu yerine getirmek amacıyla kullanılmaktadır. Uyarı-cevap hidrojelleri çeşitli sinyallere cevap olarak büzüşür veya şişerken bir kuvvet üretir. Böylece bu hidrojeller, robotu harekete geçirici veya sensör olarak robot teknolojisinde kullanım alanı bulur [54]. Hidrojellerin, iskelet kaslarıyla kıyaslanabilir bir güç ürettiklerini gözlenmiştir [34].

Son yıllarda hidrojellerin, güç üretiminde kullanılması fikri üzerinde de ısrarla durmaktadırlar. Hidrojellerin bulunduğu asidik ortamın pH ı değiştirilerek genleşme veya büzüşme olayı sağlanmış ve böylelikle ilk “kemo mekanik sistem” geliştirilmiştir ve bu sistemlerle, kimyasal enerjinin doğrudan mekanik işe çevrimi (kemo mekanik sistem) mümkün olmuştur. Bu tür sistemler güç elde etmek için kullanılan konvansiyonel cihazların kullanımının sınırlı veya zor olduğu yerlerde örneğin denizaltında, uzayda veya insan vücudunda kullanılabilmektedir [53].

“Smart jel” adıyla 1996 yılında piyasaya sürülen ticari jel, oda sıcaklığında yumuşak ve esnek olup, vücut ısısına maruz bırakıldığında katılaştıran bir yapıdır. Bu jel, ayakkabıların (özellikle patenlerin) içine yerleştirilerek, ayağa gerekli desteği ve konforu sağlamak amacıyla kullanılmaktadır [55].

Hidrojeller yüksek oranda su tutucu olmaları ile peçete, çocuk bezi gibi temizlik ürünlerinin yapımında [28], gübrelerin ve tarım ilaçlarının denetimli salımlarında [6,17], endüstride yağ ve petrol içerikli sulu atıklardan saflaştırma ve suyun uzaklaştırılması işlemlerinde [56] ve hastane atıklarından suda çözülebilen yada hidrojele uyumlu olarak soğurulabileceği bazı fizyolojik (kan ve üre vb.) sıvıların ayrılmasında da kullanılırlar [57,58].

AAm/Maleik asit hidrojelleri sulu çözeltilerden bazı ağır metal iyonlarının adsorpsiyonunda kullanılmaktadır [59]. Ayrıca bu hidrojeller ve AAm/itakonik asit hidrojelleri sulu çözeltideki bazı bazik boyaların adsorpsiyonunda ve

tekstil endüstrisinin önemli çevresel problemlerinden biri olan çözüme işleminde de kullanılırlar [4,60].

Hidrojellerin biyomalzeme olarak kullanımlarındaki avantajları aşağıdaki gibi verilebilir [34]:

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

Hidrojellerin biyomalzeme olarak ilk uygulaması kontak lensler olmuştur. Mekanik kararlılığının iyi oluşu, yüksek oksijen geçirgenliği ve uygun refraktif indise sahip oluşları, kontak lenslerde kullanımlarının temel nedenidir. PHEMA ve kopolimerleri yumuşak kontak lens yapımında kullanılmaktadır [61]. Suda şişmiş HEMA-etilenglikolmetakrilat kopolimeri de yumuşak kontak

lens olarak kullanılmaktadır [53]. Tedavi amaçlı göz damlaları da hidrojellerin bir başka kullanım alanıdır. Göz damlaları gözyaşı tarafından seyreltilerek kısa sürede akar. Bu alanda kullanılan hidrojel göze sıvı ürün olarak düşmesine rağmen, gözdeki sıcaklığa maruz kaldığında daha viskoz bir hale gelir. Kaymaya karşı duyarlılığından dolayı da göz her kırılışında sıvı hale gelir ve jelin bütün göze eşit miktarda yayılmasını sağlar. Bu yöntem benzer şekilde burun spreyleri için de kullanılabilir. Özellikle insülin gibi ilaçların bu tür bir sistemden burun yoluyla salımı konusunda çalışmalar yapılmakta ve böylece enjeksiyon yönteminin yerini alabileceği düşünülmektedir [55].

Hidrojellerin, dikiş işlemleri için kaplama uygulamaları, elektrot, elektroforez hücre ve yapay organ yapımı, kornea, doğuştan gelen kemik hastalıklarının tedavisi gibi uygulama alanları vardır. Ayrıca homojen materyal olarak; kulak zarı tıkaçı, sentetik kıkırdak, safra ve yemek borusu yapımı gibi biyotıp alanlarında, biyomühendislik, eczacılık, veterinerlik, gıda endüstrisi ve denetimli salım teknolojisinde kullanılırlar [5,6,17,62].

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

Günümüzde biyoteknolojik alanda üzerinde en çok durulan konulardan biri hidrojellerin enzim ve hücre immobilizasyonunda taşıyıcı olarak kullanımına yönelik çalışmalardır [17]. Fiziksel enzim hapsetme yöntemi için kullanılan çapraz bağlı poliakrilamid bunlar için iyi bir örnektir. Normal yada kimyasal olarak modifiye edilmiş kalsiyum aljinat hidrojel de bu tür materyallere bir diğer örneği oluşturmaktadır.

Hidrojellerin kontrollü ilaç salımı için taşıyıcı olarak kullanıldığı çeşitli uygulamalarda geliştirilmiştir [63]. Bu tür sistemlerde hidrojinin, uyarıcı büyüklüğü ile orantılı şişme-büzüşme cevabı, salım sisteminden ilaç çıkış hızının ayarlanması amacıyla kullanılmaktadır. Kontrollü ilaç salım alanındaki en güç ama en ilginç problem kendi kendine ayarlanan (öz ayarlı) insülin salım sistemleridir. Kendi kendine ayarlanan insülin salım sistemleri, glikoz algılama kabiliyeti ve otomatik kesme mekanizması gerektirirler [6]. Bunun için en iyi örnek, Horbett tarafından şeker hastaları için geliştirilen insülin salım sistemleridir. Bu sistem insülin rezervuarını çevreleyen ve bir uyarı-cevap hidrojelinden yapılmış membrandan oluşmaktadır.

Araştırmacılar, ilaçları veya diğer biyomolekülleri elektriksel alandaki değişime bağlı olarak salacak hidrojelleri de geliştirmişlerdir. Örneğin zayıf çapraz bağlı polielektrolit hidrojellerden oluşan sisteme elektrik akımı verildiğinde insülinin dışarı difüzlenmesine izin vermekte, fakat akım kesildiğinde akışı derhal durdurmaktadır. Bu hidrojel vücuda implante edilebilen ve hareketli kısmı olmayan insülin pompasının temelini oluşturmaktadır [53].

Bir başka kullanım alanı ise yanık tedavisidir. Hidrojeller, esnek olmaları, dayanıklılıkları, antijenik olmamaları, su buharı ve metabolitleri geçirebilmelerinden dolayı bu sahada kullanım alanı bulmuşlardır. O₂ ve su bazlı ilaç geçişine izin veren poliüretan membran destekli hidrojeller yapışkan olmayan yanık sargıları olarak kullanılmaktadırlar. Yanık tedavisinde kullanılan bir başka hidrojel sargı ise, şeffaf olup yaradan rahatlıkla temizlenebilen, yaraya yapışmayan alginat sargılardır [64]. Metilselüloz hidrojelleri, cilt testlerinde alerjen salımı için kullanılırlar. Test alerjenleri hidrojel içine salınır böylece cildin tahriş olma olasılığı düşer.

PHPMA hidrojelleri, antibiyotik ve antitümör ilaçlarının denetimli salımında, üreter protezlerinde, hemodiyalizde, kornea cerrahisinde, hücre yüzey çalışmalarında kauçuk tabakası olarak kullanılabilir [16,65].

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

PNIPA-PAAm hidrojelleri de “Jel el” olarak adlandırılan ve sıcaklık değişimi ile çeşitli nesnelerin tutulması amacıyla kullanılan bir tür cımbızdır. Laboratuvar cımbızlarının yaklaşık milyonda biri boyutunda olan bu jel tutucular sulu çözeltilerden küçük nesneleri almak için son derece uygun aletlerdir [55].

2.2. Akıllı Polimerler

Çeşitli uygulamalarda kullanılacak polimerlerin, gerçek sistemlere benzer olarak dış ortamdan gelebilecek uyarılara cevap vermesi istenir. Bu amaçla hazırlanan ve dış ortamdan gelen herhangi bir uyarı sonucunda yapısal değişime uğrayarak tersinir fiziksel veya kimyasal özellikler gösteren polimerlere “uyarı-cevap polimerleri yada akıllı polimerler” adı verilmektedir [14,67]. Polimerlerden üretilen uyarı-cevap hidrojelleri uyarı türüne göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilirler:

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

2.2.1. Sıcaklık duyarlı hidrojeller

Sıcaklık jellerin faz davranışını etkileyen en önemli parametrelerden biridir. Sıcaklık-duyarlı hidrojeller ilaç serbestleştirme araştırmalarında çevre-duyarlı polimer sistemlerinin en çok çalışılan sınıfıdır [53,68]. Sıcaklık duyarlı

hidrojeller, sıcaklık duyarlı çapraz bağlayıcı ajanlar kullanılarak da yapılabilir. Sıcaklık değişimi ile hidrofilik ve hidrofobik gruplar arasındaki dengenin değişmesiyle hidrojelleri oluşturan hidrofilik ve hidrofobik grupların su ile etkileşimi sıcaklığa bağlı olarak hacim-faz değişmelerine sebep olmaktadır. Bu hidrojellerin genel özelliği; metil, etil ve propil grupları gibi hidrofobik grupların varlığıdır [6].

Sıcaklıkla şişen hidrojeller AAm, AA, ve MAA gibi hidrofilik monomerler kullanılarak da elde edilirler. Bunun yanı sıra, ısısal olarak büzülen hidrojeller N-metilakrilamid, N,N-dimetilakrilamid gibi monomerler kullanılarak da sentezlenebilir [26].

Sıcaklık duyarlı hidrojellerde; polimer sistemini oluşturan bileşenlerden en az biri çözücü ortamında (genelde su) sıcaklığa bağlı bir çözünürlüğe sahip olmalıdır. Sudaki şişme derecesinde belirgin bir değişiklik gösteren sıcaklığa duyarlı bir hidrojel elde etmek için, bu jeli oluşturan bileşenlerin belli bir sıcaklığın altında veya üstünde çözünmez olmaları gerekir. Bu sıcaklıkta görülen hacim değişimi polimer zincirinin bileşenlerine ve hidrojinin iyonizasyon derecesine bağlı olarak geri dönüşümlüdür. Sıcaklık kritik bir değere ulaştıkça polimerde faz değişimi olur ve polimeri çözen bu en düşük çözücü sıcaklığına “Alt Kritik Çözünme Sıcaklığı, AKÇS” (Lower Critical Solution Temperature, LCST) ve en yüksek çözücü sıcaklığına ise “Üst Kritik Çözünme Sıcaklığı, ÜKÇS” (Upper Critical Solution Temperature, UCST) denir [69].

İlaç salım uygulamalarında kullanılan polimerler AKÇS değerinin altında çözünürler. AKÇS değeri, sıcaklığa duyarlı ve yan zincirlerinde iyonize gruplar olan polimerlerde pH ya da bağlıdır. Ayrıca polimerin hidrofilik/hidrofobik dengesi de AKÇS değerini etkiler [70]. Birçok polimerin suda çözünürlüğü sıcaklık artmasıyla artar. AKÇS gösteren polimerlerin sıcaklık arttıkça suda çözünürlükleri azalır. Bu özelliğe sahip polimerlerden yapılmış hidrojeller AKÇS'nin üstünde sıcaklık artmasıyla büzülürler. Bu tür

şişme davranışı karşıt sıcaklık-bağımlılığı olarak bilinir. Düşük sıcaklıklarda, polimer zincirinin hidrofilik halkaları arasındaki hidrojen bağı ve su molekülleri suda çözünmeyi iyileştirmeye yardımcı olur. Sıcaklık artarken hidrofobik halkalar arasındaki hidrofobik etkileşimler; hidrojen bağları zayıflarken kuvvetlenir. Kesin sonuç hidrofobik etkileşimlerle polimerler arası zincir ayrışmasından ötürü hidrojellerin büzüşmesidir [6].

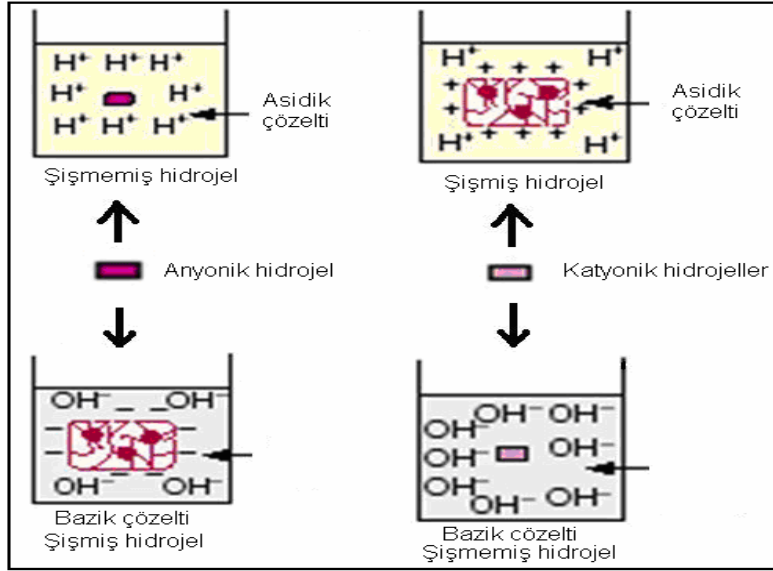
2.2.2. pH-duyarlı hidrojeller

Eğer bir jel iyonlaşabilen grup içeriyorsa pH-duyarlı jel olarak adlandırılır, çünkü iyonlaşma pH tarafından belirlenir [53]. pH-duyarlı hidrojeller, pH değişimine karşı iyonlaşmayı ve bu sebeple jelin özelliklerini değiştiren karboksilik asit ve primer aminler gibi asılı (pendant) asidik veya bazik gruplar veya sülfonik asit ve kuarterner amonyum tuzları gibi güçlü asit ve bazları içerirler [6]. Uygun pH ve iyonik şiddetli sulu ortamda, asılı gruplar iyonlaşır ve polimer ağında sabit yükler ortaya çıkmaya başlar. Böylece elektrostatik itici güç oluşturarak, hidrojelin şişmesine veya büzüşmesine neden olur. Bunun sonucunda da ilaç salımını kontrol eder [23,71-73].

pH-duyarlı hidrojeller, polielektrolit yapısında olup, ortam pH sına bağılı olarak tersinir iyonlaşma özelliği gösterirler. İyonlaşma polimerin polaritesini ve fonsiyonel gruplar arasındaki etkileşimleri değiştirir, dolayısıyla polimer özellikleri değişir [26,74,75]. Bununla birlikte, polielektrolitlerde iyonlaşma diğer bitişik iyonlaşmış gruplarla kullanılan elektrostatik etkileri yüzünden daha zordur. Bu eğilim görünen ayrışma sabitini (K_a); karşılık gelen monoasit veya monobazdan farklı yapmak içindir [6].

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

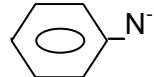
düşük pH da şişme söz konusudur. İyonik hidrojellerin; asidik ve bazik tamponlardaki farklı şişmeleri Şekil 2.7 de gösterilmiştir.



Şekil 2.7. pH-duyarlı anyonik ve katyonik hidrojellerin şişmesi

En çok çalışılmış pH-duyarlı hidrojeller PNIPA, PAA, PMAA, poli(dietilaminometilmetakrilat) ve poli(dimetilaminoetilmetakrilat) içerir [23]. Çizelge 2.1 de pH duyarlı hidrojellerin hazırlanmasında kullanılan monomerler verilmiştir [71,76].

Çizelge 2.1. pH-Duyarlı hidrojellerin hazırlanmasında kullanılan monomerler

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

2.3. İlaç Salım Sistemleri

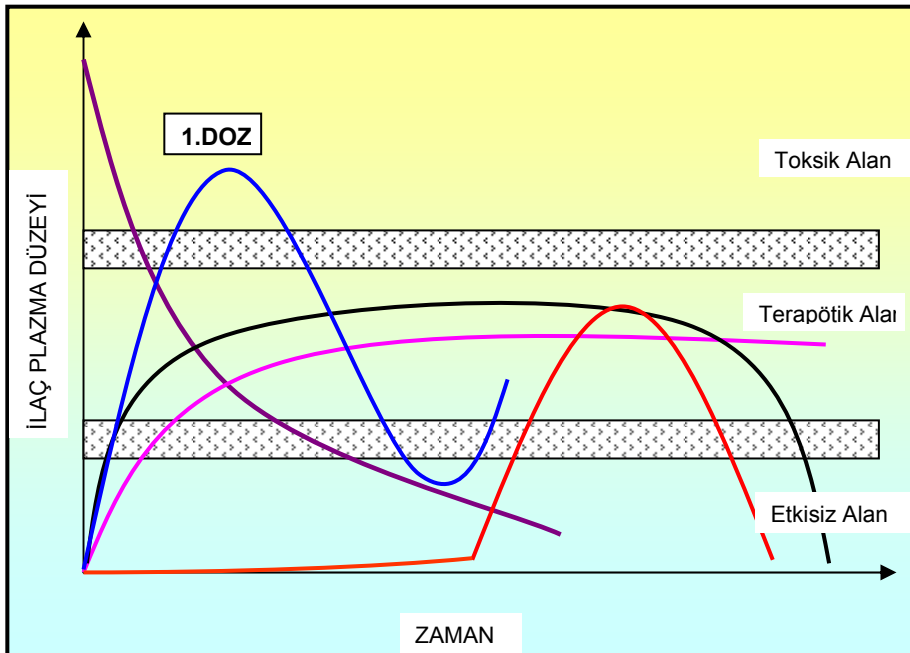
Uzun yıllar ilaç alanındaki çalışmaların başlıca amacı, çeşitli hastalıkları tedavi edici yeni bir molekül geliştirmek olmuştur. Ancak araştırmaların uzun zaman alması, ekonomik yükü ve her zaman beklenen sonucu vermemesi alternatif arayışları başlatmıştır. İlaç dozunu azaltma, dozlama aralığını uzatma, yan ve zararlı etkilerden arındırma hatta ilacı hedef bölgeye gönderme çalışmaları bu amaca yöneliktir ve bu beklentilere en iyi yanıt veren kontrollü salım sistemleridir [77]. Kontrollü salım sistemleri geliştirilmeden önce, uzun etki sağlayan, ilaç salımları birbirinden farklı olan değişik isimlerle ifade edilen birçok sistem vardı. Bilinen yöntemlerin genel bir şematik gösterimi Şekil 2.8 de sunulmuştur.

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

Salım sistemleri ile ilgili genel bazı özellikler şöyle sıralanabilir:

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

❖Kontrollü salım sistemleri: Kontrollü salım sistemlerinin salım hızlarının önceden planlanabilmesi ve sıfırıncı derece kinetikle etkin madde salımını gerçekleştirebilmesi sürekli etkili sistemlerden ciddi farkları olduğunu gösterir. Her ilacın kan serumundaki tedavi edici derişiminin alt ve üst sınırları vardır. Bu iki derişim değęerinin arasındaki değęer “terapötik aralık “olarak tanımlanır. İlaç maksimum serum derişimi üzerinde toksik etki gösterirken, minimum serum derişimi altında ise etkisiz kalmaktadır. Geleneksel ilaç verme şekilleri, etken maddeyi aniden salıveren sistemlerdir. Düzenli bir dozlama aralığı ile ilacın uygulanması sırasında sürekli olarak terapötik aralıkta kalması sağlanmaya çalışılır. Ancak geleneksel ilaç verme şekillerinde her doz uygulaması ile serum derişiminde dalgalanmalar olur. Bu dalgalanmaların giderilmesi için etken maddenin salım hızının yavaşlatılmasına çalışılmıştır [74,78]. İdeal olarak ilaç taşıyıcı sistemleri, etkin maddeyi istenen doku veya organa istenen hızda taşınmalıdır. Etkin maddeyi istenen doku veya organa taşıyan sistemlere “*hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemler*” denir [79].



Şekil 2.8. Çeşitli ilaç salım biçimlerinin Etkin madde kan düzeyi-zaman eğrileri türleri: Enjeksiyon (—), Standart Dozaj (—), Kontrollü salım(—), Sürekli salım (—), Geciktirilmiş salım (—)

2.3.1. Kontrollü salım sistemlerinin sınıflandırılması

Kontrollü salım sistemlerinin sınıflandırılmaları aşağıda verilmiştir.

►Salım mekanizmasına göre;

Difüzyon kontrollü sistemler

❖Membran sistemler

❖Matriks sistemler

Kimyasal kontrollü sistemler

❖Vücutta aşınan sistemler

❖Zincire takılı sistemler

Çözücünün harekete geçirdiği sistemler

❖Şişme kontrollü sistemler

❖Ozmotik kontrollü sistemler

Diğer sistemler

❖Manyetik kontrollü sistemler

❖Midede şişen sistemler

►Uygulama yerine göre;

❖Oküler, Nazal, Oral, Bukal, Transdermal,

❖İmplant, Vajinal, Servikal, İntrauterin, Rektal sistemler

Difüzyonla kontrollü matriks sistemler

Matriks tipi preparatlarda etkin madde çözünmeyen bir polimerin oluşturduğu iskelet yapı içinde çözünmüş veya dağılmıştır. Genellikle tablet şeklinde hazırlanır ve hazırlanışında etkin madde toz haldeki çözünmeyen polimerlerle karıştırılıp doğrudan veya granülasyondan sonra veya polimer ile katı dispersiyonu hazırlandıktan sonra tablet basılır. Tablet basma esnasında partiküler veya granüler basınçla birbirine kaynar ve homojen (gözeneksiz) bir matriks oluşur. Membran sistemlerde olduğu gibi burada da serbestleşme hızını kontrol eden basamak ilacın polimer matriks içindeki difüzyonudur. Matriks sistemlerin yapımı her ne kadar kolay ve ucuz olsa da ilacın polimer

yapıda dağılımı nedeniyle genellikle sıfırıncı derece serbestleşme kinetiğine ulaşamaz.

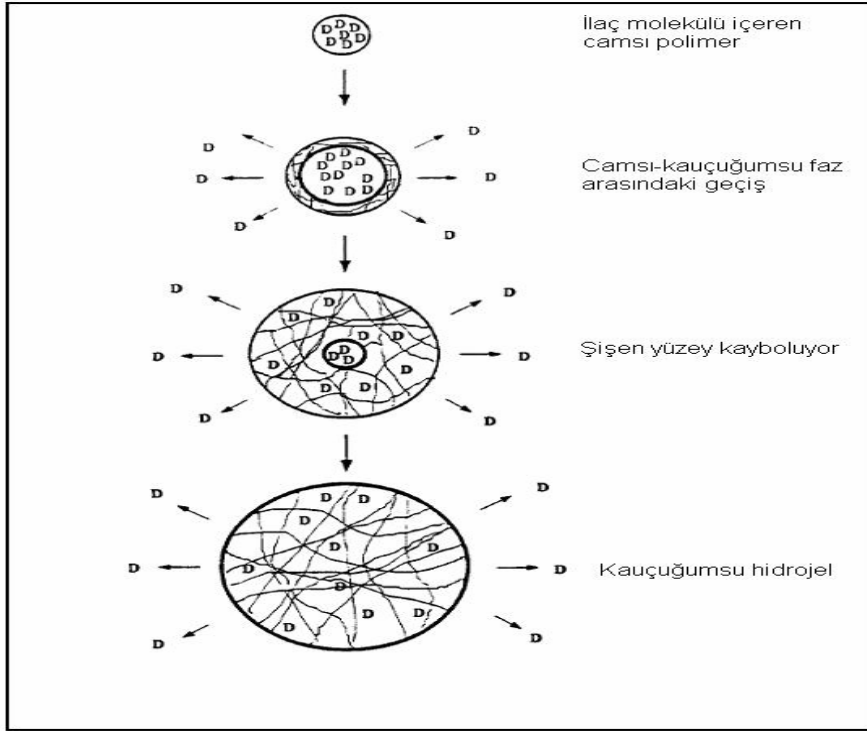
Matriks geometrisi salım profili üzerinde etkilidir [74]. Genellikle, membran ve matriks yapılı sistemler birkaç yüz veya daha küçük molekül ağırlıklı ilaçların kontrollü salımı için tasarlanmıştır. Proteinler gibi makromoleküllerin bu sistemlerden serbestleşmesinin, bu moleküllerin kullanılan polimerdeki geçirgenliğinin çok düşük olması nedeniyle, pratik öneme sahip olmayacağı düşünülmüştür. Örneğin normal olarak büyük molekülleri geçirmeyen etilen–vinil asetat kopolimeri gibi polimerlerden, metilen klorür gibi uçucu bir çözücü kullanılarak çözücü döküm yöntemiyle hazırlanan, toz halinde makromolekülleri de içeren matrikslerde, makromoleküllerin serbestleşmesi için yeterli büyüklükte gözeneklerin oluştuğu bildirilmiştir [77].

Şişme kontrollü sistemler

Şişme kontrollü sistemlerde etkin madde bir hidrojel içinde çözülür veya dağıtılır. Bu sistemlerde başta hidroksipropilmetil selüloz olmak üzere hidroksipropil selüloz gibi selüloz türevleri çok kullanılmaktadır. PVA da üstün şişme özelliği nedeniyle bu sistemlerde kullanılmaktadır [80]. Son yıllarda toksik olmayışları nedeniyle doğal polimerler bu tür sistemlerin hazırlanmasında tercih edilmeye başlanmıştır. Örneğin formaldehitte çapraz bağlı K dan Ritampisin tabletleri ve Metoklopramit içeren K mikroküreleri hazırlanmıştır.

Hidrojellerin dinamik şişme davranışı polimerik ağın yapısı ve polimer-çözücü etkileşimleri ile kontrol edilebilir. İlaç camsı polimerik ağın içine alındığı zaman Şekil 2.9 da görüldüğü gibi su geçişi ilaç salımı ile ilişkili olarak kontrol edilir. Camsı ve kauçuğumsu ağların her ikisi de karakteristik şişme kinetiklerine sahiptir. Şişme kontrollü ilaç salım aparatları bu prensip ile oluşturulur. İlaç başlangıçta şişen jel içinde dağılmış yada çözünmüş durumdadır. Çözücünün buharlaştırılması ile içinde dağılmış bir şekilde

biyolojik ajan bulunduran camsı polimerik matriks elde edilir. Bu sistem tipik şişebilen kontrollü salım sistemidir [81].



Şekil 2.9. Şişme kontrollü ilaç salım sistemini tarif eden şekil
D: İlaç molekülü

Difüzyon ve şişme kontrollü sistemlerin salım mekanizmaları Fick yasaları ile açıklanabilmektedir.

2.3.2. Difüzyon davranışları ve Fick yasaları

Salım mekanizmaları genel olarak Fick difüzyon yasaları ile ele alınır. Çünkü ilaç salımı, şişme olayı gibi temel olarak bir difüzyon meselesidir. Genel olarak, sistemlerin şişme davranışları Fick tipi (difüzyon kontrollü şişme) ve Fick olmayan tip (relaksasyon kontrollü şişme) olarak sınıflandırılır [15]. Başlangıçta etken madde camsı polimer içinde dağılmış ve çözünmüş olarak bulunmaktadır. Ancak çözücü matrikse girince, camsı geçiş sıcaklığı deney sıcaklığının altına düşer ve polimer şişer. Polimer etken maddenin difüzyonuna izin verir [82].

Camsı bir polimer tabakasından çözücü difüzyonuyla aynı anda fakat ters yönde oluşan etken madde salımı aşağıdaki eşitlik ile ifade edilir [67,83,84].

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

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

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

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

Bu eşitlikte A, örneğin serbestleşme yüzey alanını; C_d , madde derişimini gösterir. Çizelge 2.2 de n üstelinin alabileceği değerler ve bunlarla ilişkili difüzyon mekanizmaları görölmektedir [85].

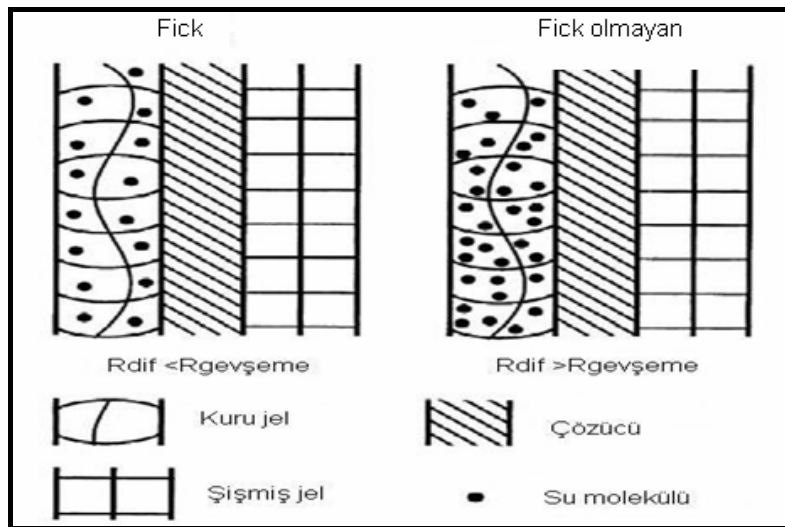
Kauçuğumsu ya da camsı polimerlerdeki etkili geçiş, sistemin sıcaklığına ve termodinamik aktivitesine bağılı olarak Fick, Fick olmayan (anormal), Durum II veya Süper Durum II geçişi olarak sınıflandırılabilir. Molekül ağırlığı, çapraz bağlanma derecesi, polimerin dallanma derecesi, çözücünün termal genleşme katsayısı gibi parametreler geçiş mekanizmasını etkiler [86-88].

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

Çizelge 2.2. Difüzyon ile serbestleşme mekanizmasının analizi

n değerleri			Geçiş mekanizması	dM_t/dt
İnce Film	Silindir	Küre		
0,5	0,45	0,43	Fick difüzyonu	$t^{-0.5}$
$0,5 < n < 1,0$	$0,45 < n < 0,89$	$0,43 < n < 0,85$	Fick e uymayan (anormal) difüzyon	t^{-n-1}
1,0	0,89	0,85	Durum II	0. derece salım
$n > 1,0$	$n > 0,89$	$n > 0,85$	Süper Durum II	t^{-n-1}

Gevşeme hızı ($R_{\text{gevşeme}}$) difüzyondan (R_{dif}), daha hızlı ise Fick difüzyonu gözlenir. Bu hidrojin kauçuğumsu halde olduğu T_g sıcaklığının üstünde meydana gelir [44]. Yani Fick difüzyonunda, su moleküllerinin hareketliliği polimer zincirlerinin gevşeme hızından daha yavaştır. Ayrıca difüzyon hızı, düzlemsel geometride sürücü konsantrasyon hızının devamlı azalması yüzünden sürekli zaman ile azalır. Fick ve Fick olmayan difüzyon Şekil 2.10 da şematize edilmiştir:



Şekil 2.10. Bir hidrojelde su difüzyonunun şematik gösterimi

Çözünme ortamının (su, biyolojik sıvı vb.) polimer matriks içine nüfus etmesiyle çözücü içermeyen matriks şişmeye başlar ve iç kısımda camsı dış tarafta ise şişen kauçuğumsu faz olmak üzere iki farklı faz meydana gelir. Eğer polimer çözünme ortamı ile termodinamik olarak dengede ise matriksin camsı geçiş sıcaklığı ortam sıcaklığının altına düşer ve matriks kauçuğumsu duruma geçer. Bu olay polimerik ağın plastikleşmeden dolayı makromoleküler hareketliliğin önemli derecede artmasına ve hacim büyümesine neden olur. Ara yüzeyin her iki tarafı da bu şişme davranışı ile karakterize edilir. Kauçuğumsu bölgeden camsı bölgeyi ayıran bu yüzey “şişme ara yüzeyi” olarak adlandırılır. İlaç molekülleri polimerin kauçuğumsu bölgesinden dışarı difüzlenebilir. İlaç salımı, şişme ara yüzeyinin pozisyonu ve akış hızı ile kontrol edilir [15].

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

Eş.2.1 de açıkça görüldüğü gibi, $n=1$ ise ilacın salım hızı zamandan bağımsızdır. Bu durum sıfırıncı derece kinetiğe uygundur [44]. Birçok uygulamada arzu edilen mekanizma n üstelinin 1,0 olduğu sıfırıncı dereceden serbestleşmedir [85]. İlaç serbestleşmesini kontrol etmek için Durum II difüzyon mekanizmasını kullanan araştırmacıların çalışmalarında, ilaç şişmemiş matrikste bulunmakta, şişme sınırı ilerledikçe ve polimer şiştikçe ilaç serbestleşme hızı artmaktadır. Böylece ilaç serbestleşmesi matriksin şişme hızına uymakta, polimer yapı sıfırıncı dereceden serbestleşme göstermektedir [86,87].

Çizelge 2.2 de görüldüğü gibi “Durum II Difüzyonu”, geometrik faktörler nedeniyle küre ve silindirlerde görülmez. Bu nedenle küre ve silindirlerde $n=1$ olması basit olarak Fick yasasına uymayan difüzyonu ifade eder [83,85].

Süper Durum II geçişlerinde, çözücü ile polimerin temas etmesi durumunda sürücü güç olan ozmotik basınçta çok büyük artışlar olmaktadır. Böylece difüzyon hızı zamanla üstel bir biçimde artmaktadır [32,67,88].

2.4. Enzim İmmobilizasyonu

Enzimler, canlı hücrelerde meydana gelen kimyasal tepkimeleri ılımlı koşullarda (fizyolojik pH ve sıcaklık) kendileri herhangi bir değişikliğe uğramaksızın katalizleyen veya düzenleyen protein yapısındaki biyolojik katalizörlerdir. Organizmadaki organik moleküllerin yapımı, yıkımı, kas hareketleri ve solunum gibi fizyolojik olaylar enzimlerin yardımıyla yürütülmektedir. Bununla beraber yeterli koşulların sağlanması durumunda etkilerini gösterebiliyor olmaları, enzimlerden doğal ortamları dışındaki pek çok alanda yararlanabilme imkânı sağlamaktadır [89,90].

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

Karmaşık canlı sistemlerinde çalışan enzimler, spesifiktirler, toksik etki göstermezler, suda çözünebilirler, çok düşük derişimlerde bile substrat reaksiyonlarını katalizleyebilirler ve yan ürün oluşumuna neden olmadan yüksek verim sağlarlar. Enzimlerin bu özellikleri, onların biyokimyasal, endüstriyel ve analitik alanlarda uygulanmalarına yol açmıştır [91].

Enzimlerin endüstriyel ve biyomedikal alanlardaki kullanımlarını aşağıdaki gibi sıralayabiliriz [92]:

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

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

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

Bu nedenlerden dolayı enzimlerin bir kez kullanımı yerine immobilize edilerek tekrarlanabilir kullanımlara girmeleri ve termal kararlılıklarının sağlanması ekonomik açıdan büyük önem taşımaktadır [20,93]. Enzim immobilizasyonu, katalitik proseslerde enzim moleküllerinin katalitik aktifliğini koruyarak tekrar ve sürekli kullanımını sağlamak amacıyla bir destek maddesine fiziksel ve kimyasal tutturulması olarak tanımlanabilir [18].

Enzim immobilizasyonunda genellikle sentetik kimyasal maddeler ve sentetik makro moleküller destek materyali olarak kullanılmaktadır. Destek materyalinde hidroksil, karboksil ve amino grupları gibi aktif gruplar bulunmaktadır. Enzimlerin immobilizasyonu sırasında bu gruplar korunmalı ve enzim aktifliğini yitirmemelidir. Bununla birlikte, destek için kullanılan kimyasallar, bazı durumlarda enzimleri kısmen veya tamamen çalışamaz hale getirebilir. Enzim immobilizasyonun da kullanılan malzemelere AAm ve akrilat esaslı polimerler, polipeptitler; doğal malzemelere ise agaroz, dekstran, selüloz, kollajen, cam verilebilir [94].

Enzimlerin immobilize edilmelerinin en önemli avantajları aşağıda özetlenmiştir [95-97]:

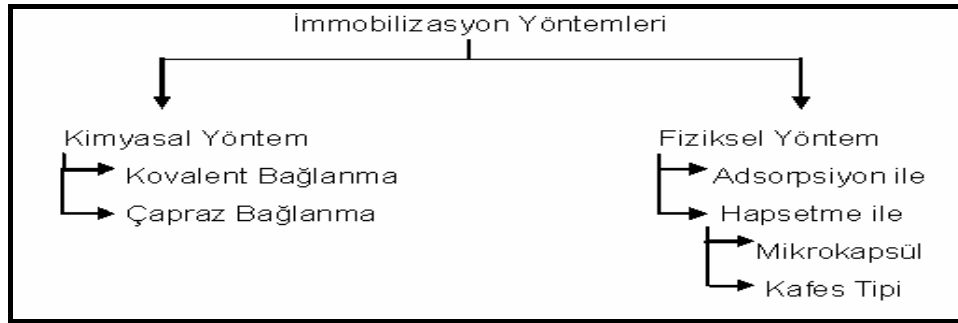
- ❖ Immobilize enzimin kararlılığı yüksektir, sürekli yada tekrarlanabilir kullanımı mümkündür, enzim ürünlerden kolayca ayrılabilir.
- ❖ Immobilize enzimler ısı, pH ve organik reaktiflere karşı daha dayanıklıdır, substrat ve ürünün inhibisyonuna karşı koyarlar ve enzimin aktifliğini uzun süre korumasını sağlarlar.
- ❖ Immobilize enzim sistemlerinin kimyasal ve fiziksel özellikleri seçimli olarak değiştirilebilir. Çeşitli düzenek ve proseslere uygulanabilir.
- ❖ Membrana bağlı enzimler *in vivo* doğal sistemleri için model olarak seçilebilir. Tepkime süresi kısılır ve çok basamaklı tepkimelere uygunluğu artar.
- ❖ Immobilize enzimlerin özellikleri, hem enzim hem de taşıyıcı materyalin özelliklerine bağlıdır. Bu ikisi ile immobilize enzim kimyasal, biyokimyasal, mekanik ve kinetik özellikler kazanır.

Enzimlerin immobilizasyonunun bu avantajlara rağmen aşağıda sayılan bazı dezavantajları da mevcuttur [98]:

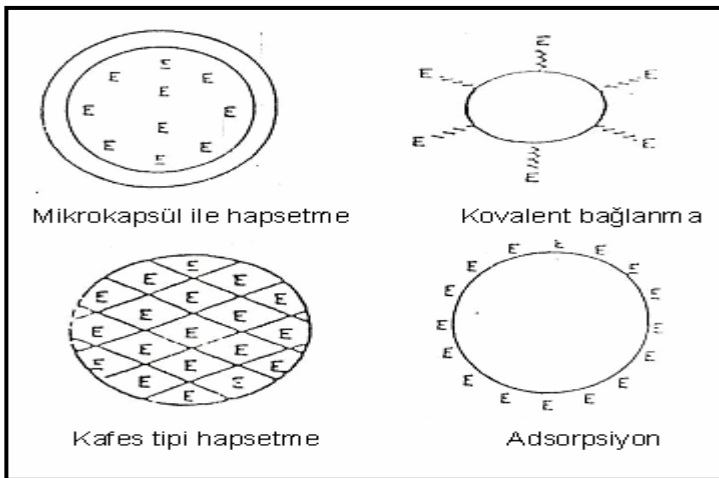
- ❖ Immobilizasyon işlemi boyunca enzim aktifliği azalabilir veya kaybolabilir.
- ❖ Çok basamaklı immobilizasyon işlemlerinde enzim kararlılığı sınırlıdır.
- ❖ Enzim taşıyıcılarının maliyeti yüksektir.

2.4.1. Enzim immobilizasyon yöntemleri

İmmobilize enzim sistemleri genellikle bağlanma yöntemlerine göre Şekil 2.11 de sınıflandırılmaktadır [99]. Bu yöntemlerin bazılarının şematik gösterimi Şekil 2.12 de sunulmuştur.



Şekil 2.11. İmmobilizasyon yöntemleri



Şekil 2.12. İmmobilizasyon yöntemlerinin bazılarının şematik gösterimi

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

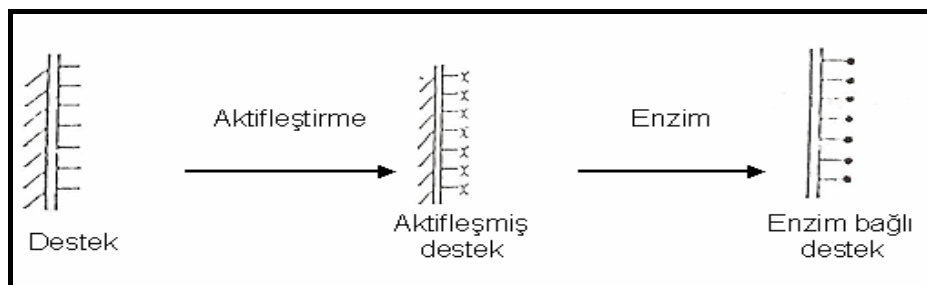
Adsorpsiyon ile immobilizasyon

Enzim immobilizasyonunda kullanılan en eski ve en basit yöntemdir. Bu yöntem, suda çözünmeyen katı matriksin (adsorbans) enzim çözeltisi ile karıştırılması ve enzimin aşırısının yıkanarak uzaklaştırılması temeline dayanır. Fiziksel adsorpsiyonda immobilizasyondan sorumlu kuvvetler; hidrojen bağları, Van der Waals kuvvetleri ve hidrofobik etkileşimlerdir [100].

Kovalent bağlanma yoluyla immobilizasyon

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

Kovalent bağlanma ile immobilizasyon iki basamakta gerçekleşir. Birinci basamak destek maddesinin aktive edilmesi, ikinci basamak enzimin kovalent bağlanması şeklindedir. Destek maddesi; karboksil, hidroksil, amino gibi fonksiyonel gruplar taşımalıdır. Bu fonksiyonel grupların yapısına bağlı olarak epiklor hidrin, karbodiimid (CDI), gibi çeşitli aktifleyici maddeler kullanılabilir. İlgili şematik gösterim Şekil 2.13 de sunulmuştur.



Şekil 2.13. Aktifleştirme yoluyla kovalent bağlı immobilize enzim üretimi

Kovalent bağlanma yönteminin en büyük avantajı, bağların çok kuvvetli olması, böylece her türlü akış ortamında kullanılabilirliğidir. Enzim destek materyali üzerinde yer aldığından substrat ile teması kolaydır. Ayrıca enzim molekülü ve destek materyali birlikte genellikle ısı kararlılık gösterirler. Yöntemin dezavantajı; destek materyali ile enzim arasındaki sıkı etkileşimin enzimin doğal konformasyonunu bozmasıdır [101].

Hapsetme ile immobilizasyon:

Bu metot polimerik matriks yapısında veya yarı geçirgen membranlarda enzimin hapsedilmesine dayanır. Polimerik matriks yapısının, substrat ve ürünün difüzyonuna izin verirken enzimin difüzyonunu engellemesi için yeterli derecede sıkı olması gerekir. Bu yöntem her çeşit enzimi, diğer biyokatalizörleri, bütün hücreleri veya farklı çaptaki mikroorganizmaları hapsetmek için kullanılabilir [102].

Bu yöntemi, kovalent bağlama ve çapraz bağlama ile immobilizasyondan ayıran en önemli özellik enzim molekülünün fiziksel ve kimyasal olarak herhangi bir taşıyıcıya bağlanmamış olmasıdır. Hapsetme yöntemi mikrokapsül ve kafes tipi olmak üzere iki gruba ayrılır.

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

oran enzime ve taşıyıcıya bağlı olarak değişir. Bu yöntemle immobilize edilecek enzimin substratının küçük moleküllü olması gerekir.

Bu yöntemin avantajlarını şöyle sıralayabiliriz:

- ❖ Çok kolay kullanılabilir olması
- ❖ Gerçek bir fiziksel yöntem olması
- ❖ Çok az miktar enzim ile gerçekleşmesi
- ❖ Çapraz bağ oluşumunda kullanılan gama ve UV ışınlarının enzim yapısını ve aktifliğini kimyasal işlemlerden daha az etkilemesi
- ❖ Ortamdaki çapraz bağlayıcı ve monomer derişimini değiştirmek suretiyle farklı büyüklükte gözenek içeren polimerik kafes üretebilmesi
- ❖ Polimerleşmenin genelde hem kolay hem de hızlı bir şekilde gerçekleşmesidir [103].

Yöntemin dezavantajları ise; immobilizasyon işleminde, jel oluşumu sırasında yürüyebilecek kimyasal olayların ve reaksiyon sıcaklığının enzimi inaktif hale getirmesi olasılığının bulunmasıdır. Ayrıca çapraz bağlı polimerin ağ örgüsünden enzimin sızma ihtimali de vardır.

2.5. Çalışmada Kullanılan Temel Kimyasal Maddeler

2.5.1. Akrilamid

Renksiz ve kokusuz bir madde olan AAm oda sıcaklığında kristal yapıdadır. Su, metanol, etanol, dimetil eter ve aseton içerisinde çözünebilirken benzende ve heptanda çözünmez. Monomeri erime noktasında veya UV ışığı altında anında polimerleşir. Katı AAm oda sıcaklığında kararlı haldeyken, eridiğinde veya yükseltgen ajanlarla etkileştirildiğinde şiddetle polimerleşir. Ayırştırmak için ısıtıldığı zaman, zehirli bir gaz, keskin bir duman ve çeşitli NO gazları yayar. Eğer yüksek sıcaklıklara kadar ısıtılırsa patlayabilir [104].

Akrilonitrilin sülfürik asitle tepkimesinden elde edilen AAm in kimyasal yapısı ve bazı özellikleri Çizelge 2.3 de sunulmuştur.

Çizelge 2.3. AAm in kimyasal yapısı ve bazı özellikleri

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

AAm banyo üretiminde, yapıştırıcılarda, kâğıt ve tekstil sanayisinde atık arıtma işlemlerinde, cevher işlemede, çeşitli reaksiyonlarda çapraz bağlayıcı olarak kullanılır [105]. Çeşitli polimerlerin modifikasyonlarında aşırı kopolimer olarak yer almaktadır [106,107]. Ayrıca kontrollü ilaç salım sistemlerinde çok geniş bir uygulama alanına sahiptir [108].

2.5.2. Sitrakonik asit

IUPAC adı 2-metil-2-bütendioik asit olan SA beyaz renkte, kristal yapıda, sıvılaşılabilen bir maddedir [109,110]. Sitrik asit 1750°C nin üzerinde ısıtılırsa SA, karbon dioksit ve suya parçalanır [111]. SA e ait bazı özellikler Çizelge 2.4 de özetlenmiştir [112]. Sitrakonik asit bazı hidrojellerin hazırlanmasında da monomer olarak kullanılır [113,114].

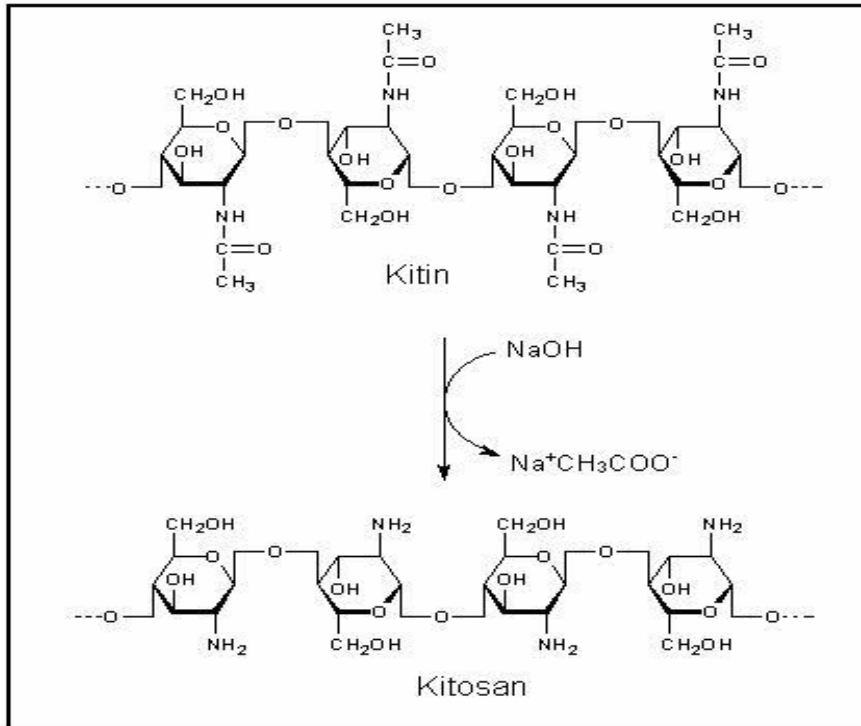
Çizelge 2.4. Sitrakonik asitin kimyasal yapısı ve bazı özellikleri

Kimyasal yapısı	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 - \text{C} = \text{CH} \\ \quad \quad \\ \text{COOH} \quad \text{COOH} \end{array}$
Molekül kütlesi (g/mol)	130,1
Erime noktası (°C)	94,0

2.5.3. Kitosan

K, kitinin N-asetillenmiş türevidir [115]. Kitin; uzun ve dallanmış yapıya sahip bir polisakkarittir. Kitin, selülozun ikinci karbonunda bulunan $-OH$ grubunun $-NHCOCH_3$ grubu ile yer değiştirmiş türevi olarak düşünülebilir. Kitin, genel olarak bazı deniz kabuklularının, yumuşakçaların ve böceklerin kabuklarında yer almaktadır [116-118]. Kitin, poli(N-asetil-2-amino-2-deoksi- β -D-glikopiranoz) olarak adlandırılır ve burada N-asetil-2-amino-2-deoksi- β -D-glikopiranoz (veya glikozamin) grupları $(1 \rightarrow 4)$ β bağları ile bağlanır [119,120].

K, kitinin alkalik deasetilasyon ile elde edilen bir poliamininosakkariddir ve amorf yapıdadır. Kitinden K elde ediliş tepkimesi Şekil 2.14 de sunulmuştur.



Şekil 2.14. Kitinden K elde ediliş tepkimesi

K pratik olarak suda hemen hemen hiç çözülmez; formik asit ve asetik asit gibi organik asitlerin sulu çözeltilerinde çözünür. Suda çözmek için hafif asidik ortamlar oluşturulmaktadır [121,122]. K ve suda çözünen türevi

hidroksipropil K toksik olmayan ve vücutta enzimatik olarak parçalanabilen bir polimerdir [123]. Kontrollü salım sistemlerinde çok kullanılır ve bu amaçla mikropartikül ve implantları hazırlanmıştır [77].

K'nın kullanımını cazip kılan bazı özellikleri ve bu özelliklerle ilgili uygulamaları Çizelge2.5 de verilmiştir [124-126].

Çizelge2.5. K'nın özellikleri ve uygulamaları

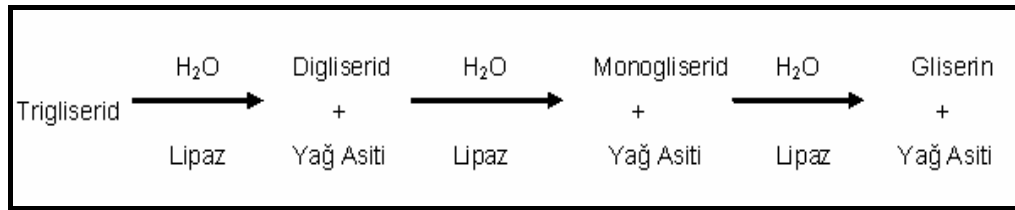
Alan	Uygulamalar
Fizikokimyasal	Atık su arıtımı, Boyalar için bağlayıcı, Değişik ayırma membranları, Ultrafiltrasyon, Gaz ve sıvı ayırma; Kromatografik destek materyali; Fiber; Kâğıt imalatı
Biyomedikal	Parçalanabilen sutureller; Yapay deri ve böbrek membranları; Sert ve yumuşak lens; Ameliyat ambalajları; Hücre kültürü; İmmobilize enzim destek materyali; Yara-yanık örtü materyali; Spesifik protein/enzim adsorpsiyonu; Diş kompozitleri
Farmasötik	Geciktirilmiş salım materyali; Tablet bağlayıcı, stabilizer gibi katkı
Besin	Besin antistaling ajan; Besin katkıları; Tohum kaplama, Toprak iyileştirme; Kozmetik ürünleri

2.5.4. Lipaz

Yağların hidrolizini sağlayan lipaz, karboksilik ester hidrolazlar sınıfından bir enzimdir. Yağ asitlerinin gliserol veya başka alkollerle yapmış olduğu ester bağlarını hidrolize ederler [127,128]. Lipazın etki şekli spesifiktir. Tri, di ve monogliseridleri hidrolizlerler. Hidroliz etme hızları; aşağıdaki şekilde gösterilmektedir;

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

Etkin olduğu hidroliz reaksiyonu genel olarak Şekil 2.15 de verilmektedir [129].



Şekil 2.17. Lipazın etkilediği hidroliz reaksiyonu

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

Lipaz, suda eriyen bir enzim olup yağların ancak yüzeyine tesir eder. Emülsifiye olmuş uzun zincirli trigliseridler üzerinde aktiflik gösterirler. Lipazın aktivitesi için pH önemlidir. Çok yüksek sıcaklık, pH değerlerine ve organik çözücölere karşı yüksek kararlılığa sahiptir. pH=9,0 da kararlı, pH<4,0 olduğuunda ise parçalanabilir. Optimumu pH=8,0 olarak belirtilmiőtir. Lipazın maksimum aktivite gösterdiği sıcaklık aralığı ise 30–40° C dir. Hayvanlar ve bitkilerden elde edilen lipazlar, genellikle mikrobiyal kaynaklı lipazlara göre daha az termal kararlılık gösterir [129].

Gıda endüstrisinde lipaz genellikle katkı maddesi üretiminde ve yapı iyileştirmede kullanılmaktadır. Örneğin meőrubat berraklaőtırılması bira üretimi, düşük laktozlu süt üretimi, ekmek üretimi gibi kullanım yerleri mevcuttur. Lipaz; peynirin tadını artırmada, olgunlaőtırılmasında ve özel peynir çeőtitlerinin üretiminde kullanılmaktadır. Farklı kaynaklardan elde edilen lipazların her biri de peynire farklı karakteristik bir tat verir [130]. Ayrıca

lipaz, α -amilaz ve pentonaz ile karıştırıldığında ekmeğin raf ömrünü 2 gün uzatırken, ekmek içinin sertliğini de azaltır.

Lipaz ayrıca deri endüstrisinde çevresel olarak uygun olmayan ve yüzey aktif maddeler içeren çözücülere alternatif olarak kullanılır. Derinin su geçirmeme özelliğini azaltan gres yağının ayrılmasını sağlar. Derideki bu enzimatik iyileşme araba camlarının ve diğer iç yüzeylerin sislenmesini azaltır. Çünkü sislenmeye araba içindeki deriden yayılan ve buharlaşabilen organik bileşikler ve kimyasallar neden olmaktadır [131].

Lipazların deterjan endüstrisinde en önemli uygulama alanı ev, sanayide çamaşır ve bulaşık yıkama deterjanlarına katılmalarıdır. Her sene tahmini olarak üretilen yaklaşık 13 milyar ton deterjana 1000 ton lipaz katılmaktadır. Deterjana suyun eklenmesi ile birlikte deterjandaki lipaz, amilaz, selüloz ve proteaz enzimleri deterjandaki kimyasal bağların parçalanmasına katalizörlük yaparlar [132-134].

Kâğıt endüstrisinde; üretilen kâğıt hamurundan, trigliseridler ve balmumu olarak adlandırılan ağacın hidrofobik bileşenlerini ayırmak için de lipaz kullanılır [133]. Parfümlerin ana içeriğini oluşturan sürfaktanlar ve aroma üretimindeki aktiviteleri nedeniyle kozmetik ve parfüm endüstrisinde de kullanılmaktadırlar [132].

Lipazlar; sindirim bozukluklarına ilişkin ilaçlarda etken madde olarak, atık suların arıtılmasında ve kirli boruların temizlenmesinde de kullanılırlar [129].

3. DENEYSEL ÇALIŞMA

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

3.1. Kullanılan Kimyasal Madde ve Malzemeler

- ❖ K (Aldrich)
- ❖ AAm (Aldrich)
- ❖ SA (Aldrich)
- ❖ EGDMA (Aldrich)
- ❖ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (Merck)
- ❖ $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (Merck)
- ❖ Borik asit (Merck)
- ❖ Fosforik asit (Merck)
- ❖ $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Merck)
- ❖ NaOH (Merck)
- ❖ Lipaz (Fluka, Lipase from *Candida Rugosa*)
- ❖ CDI (Merck)
- ❖ Asetik asit (Merck)
- ❖ Amonyum asetat (Merck)
- ❖ Arap zımkı (Aldrich)
- ❖ Zeytinyağı (Kristal riviera)
- ❖ Etüv (Ultralab U_120)
- ❖ Terazı (Scaltec)
- ❖ Termostatlı ve çalkalayıcı su banyosu (Memmert)
- ❖ Manyetik karıştırıcı (Şimşek Laborteknik)
- ❖ pH metre (Cyberscan 500)
- ❖ UV/Visible Spektrofotometre (UNICAM UV2–100)
- ❖ Freze-dryer (Christ-Alfa 2-4 Model)
- ❖ Scanning Electron Microscope (SEM) (Jeol, Jsm-6060LV)

3.2. Hidrojellerin Hazırlanması

Çizelge 3.1 de sunulan oranlarda K-AAm-SA içeren yarı-IPN tipi hidrojeller radikalik polimerleştirme yoluyla hazırlandı [121,135,136]. Hidrojel hazırlamadaki ilk basamakta 0,5g K 45,0 mL asetik asit/amonyum asetat tamponunda (pH=4,0) çözüldü (Bkz. Ek-1). Her jelde sabit miktarda kullanılan 5,0 mL K çözeltisine değişik miktarlarda AAm ve SA monomerleri katıldı. Çapraz bağlayıcı olarak her karışıma 0,01 mL EGDMA ve 0,05g/0,05g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ / $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ redoks başlatıcı çifti ilave edilerek karışım hızlıca tüplere aktarıldı. 24 saat oda şartlarında beklendikten sonra tepkime sonunda silindir bloklar şeklinde elde edilen hidrojeller cam tüpler kırılarak dışarı çıkarıldı, 0,5 cm kalınlığında diskler halinde kesilerek sabit tartıma gelinceye kadar önce havada, daha sonra 37,0 °C de etüvde 48 saat kurutuldu [137].

Çizelge 3.1. Hidrojellerin hazırlanmasında kullanılan maddelerin miktarları

Bileşen Hidrojel	K(g) x10 ⁻²	AAm/SA (mol/mol)	Yorum
KAAmSA-1	5	5/1	Sağlam
KAAmSA-2	5	4/2	Sağlam
KAAmSA-3	5	3/3	Sağlam
KAAmSA-4	5	2/4	Jelleşme olmadı
KAAmSA-5	5	1/5	Jelleşme olmadı
P(AAm-ko-SA)	-	3/3	Jelleşme olmadı

3.3. Hidrojellerin Jelleşme Yüzdelерinin Gravimetrik Olarak Tayini

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

sabit tartıma gelene kadar kurutuldu ve tartıldı (m). Her bir hidrojin jelleşme yüzdeleri Eş. 3.1 kullanılarak hesaplandı [138].

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

3.4. Hidrojellerin Şişme Davranışları

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

3.4.1. Hidrojellerin şişme değerlerinin zamanla değişiminin incelenmesi

Hidrojellerin şişme değerlerinin zamanla değişimi 37,0 °C de 24 saat süreyle incelendi. Etüvde kurutulup sabit tartıma getirilen disk şeklindeki kuru hidrojeller ilk tartımları alındıktan sonra (w_0), 30,0 mL Britton-Robinson (BR) tamponu (bkz. Ek-2) (pH=7,4) içeren ağzı kapalı şişelere konuldu. Belirli zaman aralıklarında ortamdan alınan hidrojeller, yüzeyleri hafif bir şekilde kâğıtla kurularak tartıldı (w) ve tekrar şişme ortamına konuldu. Bu işleme hidrojeller denge şişme değerine ulaşıncaya kadar devam edildi ve disklerin kütlelerindeki değişimler kaydedildi. Her bir hidrojin yüzde şişme (% Ş) değeri Eş. 3.2 kullanılarak hesaplandı [25,139].

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

3.4.2. Hidrojellerin şişme değerlerinin sıcaklıkla değişiminin incelenmesi

Hidrojellerin şişme değerlerinin sıcaklıkla değişimi pH=7,4 de 24 saat süreyle incelendi. Etüvde sabit tartıma getirilen disk şeklindeki kuru hidrojeller tartıldıktan sonra (w_0), 30,0 mL BR tampon çözeltisi içeren ağzı kapalı şişelere konuldu. 20,0 °C-60,0 °C sıcaklıklar arasında 10 ar derece farklı sıcaklıklardaki tampon ortamlarında 24 er saat bekletildikten sonra çıkarılan jeller üzerlerindeki fazla su kurularak tartıldı (w). Hidrojellerin % Ş değerleri Eş. 3.2 kullanılarak hesaplandı [140].

3.4.3. Hidrojellerin şişme değerlerinin pH ile değişiminin incelenmesi

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

3.5. Lipaz İmmobilize Edilmiş Hidrojel Üretimi

Sunulan çalışmada lipaz içeren hidrojelin vücudun yağlı bölgelerindeki etkisinin araştırılması amaçlandı. Bu nedenle lipaz immobilizasyonu pH=7,4 de şişme verileri tatminkâr olan ve her üç bileşeni de içeren KAAmSA-2 hidrojeli için üç farklı yöntemle gerçekleştirildi.

İlk olarak, KAAmSA-2 hidrojeli 24 saat 25,0 mL pH=6,9 fosfat tamponunda şişirildi ve bu ortamdan alınarak % 1,0 lik (1,0 g Lipaz/100,0 mL pH=6,9 fosfat tampon çözeltisi) (Bkz. Ek-3) 20,0 mL lipaz çözeltisine bırakıldı [142]. 2 saat 25,0°C de oda koşullarında bekletildikten sonra +4,0°C de 24 saat

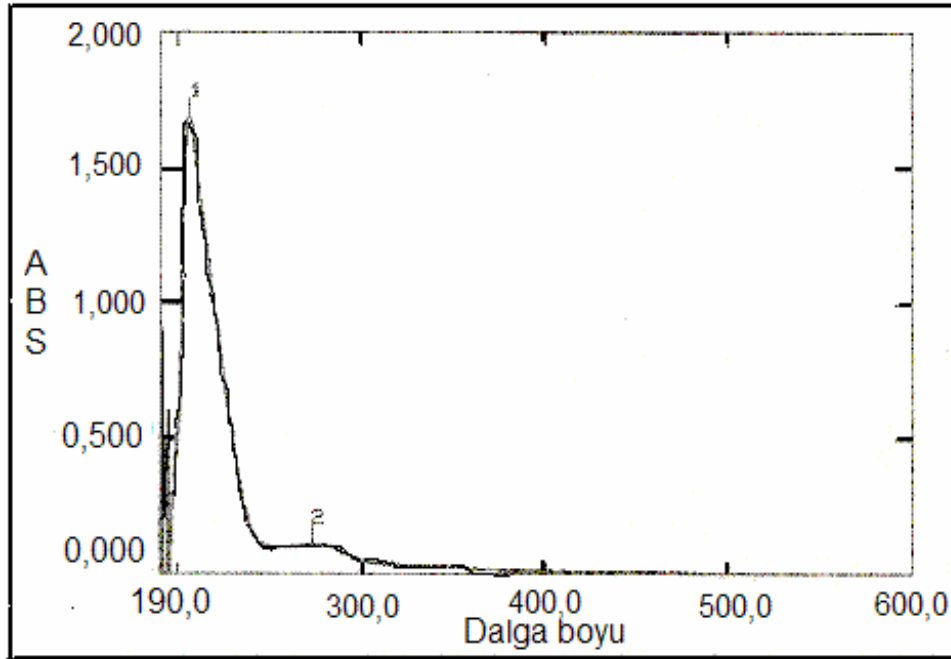
daha bekletildi. Daha sonra çözeltiden çıkarılan hidrojel oda sıcaklığında kurumaya bırakıldı.

İkinci olarak, KAAmSA-2 hidrojelinin CDI ile aktifleştirilmesi sağlandı [20,141,142]. Önce hidrojel örnek 24 saat 25,0 mL pH=6,9 fosfat tamponunda şişirildi ve 20,0 mL CDI çözeltisine (1,0 g CDI/100,0mL pH=6,9 fosfat tampon çözeltisi) bırakıldı. 25,0 °C de 4 saat boyunca çalkalamalı su banyosunda daha sonra ise bir gece boyunca oda şartlarında bekletildi. CDI çözeltisinden alınan hidrojel örnekler 2 kez pH=6,9 fosfat tamponunda yıkandı. Böylece tepkimeye girmeyen karboksiller uzaklaştırıldı. CDI ile aktifleştirilmiş olan hidrojel örnekler % 1,0 lik (1,0 g Lipaz/100,0mL pH=6,9 fosfat tampon çözeltisi) 20,0 mL lipaz çözeltisine konuldu ve 2 saat oda koşullarında bekletildikten sonra +4,0 °C de 24 saat daha bekletildi. Daha sonra çözeltiden çıkarılan örnekler oda sıcaklığında kurumaya bırakıldı.

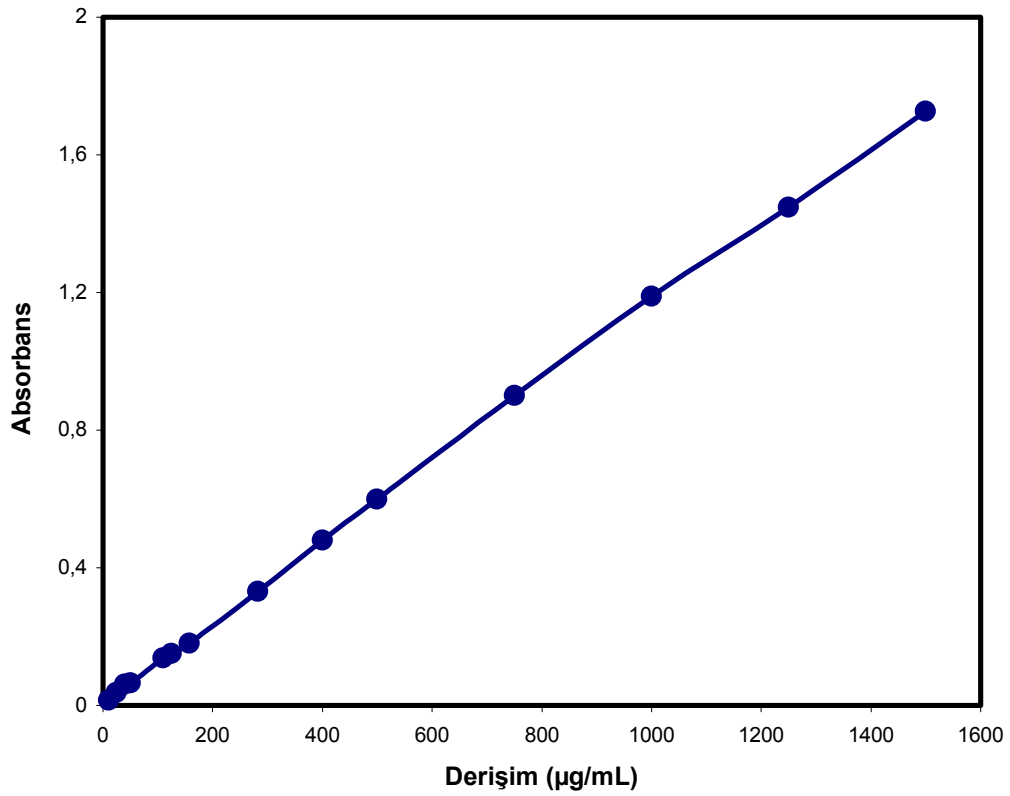
Üçüncü olarak, 1,0 g lipaz hidrojel üretimi sırasında doğrudan tüpe konuldu ve 24 saat oda şartlarında beklendikten sonra cam tüpler kırılarak silindirik bloklar şeklinde lipaz hapsedilmiş hidrojeller dışarı çıkarıldı. 1,0 cm kalınlığında diskler halinde kesilip sabit tartıma gelinceye kadar oda koşullarında kurutuldu. Jel disk başına ortalama 72,0 mg lipaz hapsedildiği hesaplandı [143].

3.6. İmmobilize Hidrojelden Lipaz Salımının Takibi

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



Şekil 3.1. 1250 µg/mL derişimli lipaz çözeltisinin 190-800 nm arasındaki tam spektrumu.



Şekil 3.2. Lipazın kalibrasyon doğrusu ($\lambda_{\text{mak}}=206,0$ nm, pH=7,4)

Her üç yöntemle de lipaz immobilize edilmiş KAAmSA-2 hidrojel örnekler 37,0°C deki 60,0 mL pH=7,4 fosfat tampon çözeltisine bırakıldı. Sürekli çalkalanan ortamdan birer saat arayla 48 saat boyunca örnekler alınarak UV spektrofotometresinde $\lambda_{\text{mak}}=206,0$ nm de absorbanları okundu ve bu şekilde lipaz salımı takip edildi.

3.7. Lipaz Hapsedilmiş KAAmSA-2 Hidrojelinin Aktivasyon Tayini

200,0 mL zeytinyağı içine 0,5 cm lik disk şeklindeki lipaz yüklü hidrojel konuldu. 1 saat sonra yağdan alınan 9,0 mL numune 15,0 mL %12,0 lik (m/V) arabik gum çözeltisiyle mekanik karıştırıcı yardımıyla karıştırıldı ve emülsiyon oluşması sağlandı. Oluşan emülsiyon 0,01 M NaOH çözeltisiyle titre edildi ve harcanan baz miktarından ortamdaki serbest yağ asitleri derişimi hesaplandı. Bu işlem çeşitli zamanlarda tekrarlanarak lipazın yağ moleküllerine etkisi takip edildi. Kontrol olarak jel disk içermeyen boş zeytinyağına da aynı işlemler uygulandı [144,145]

3.8. Hidrojellerin SEM İncelemeleri

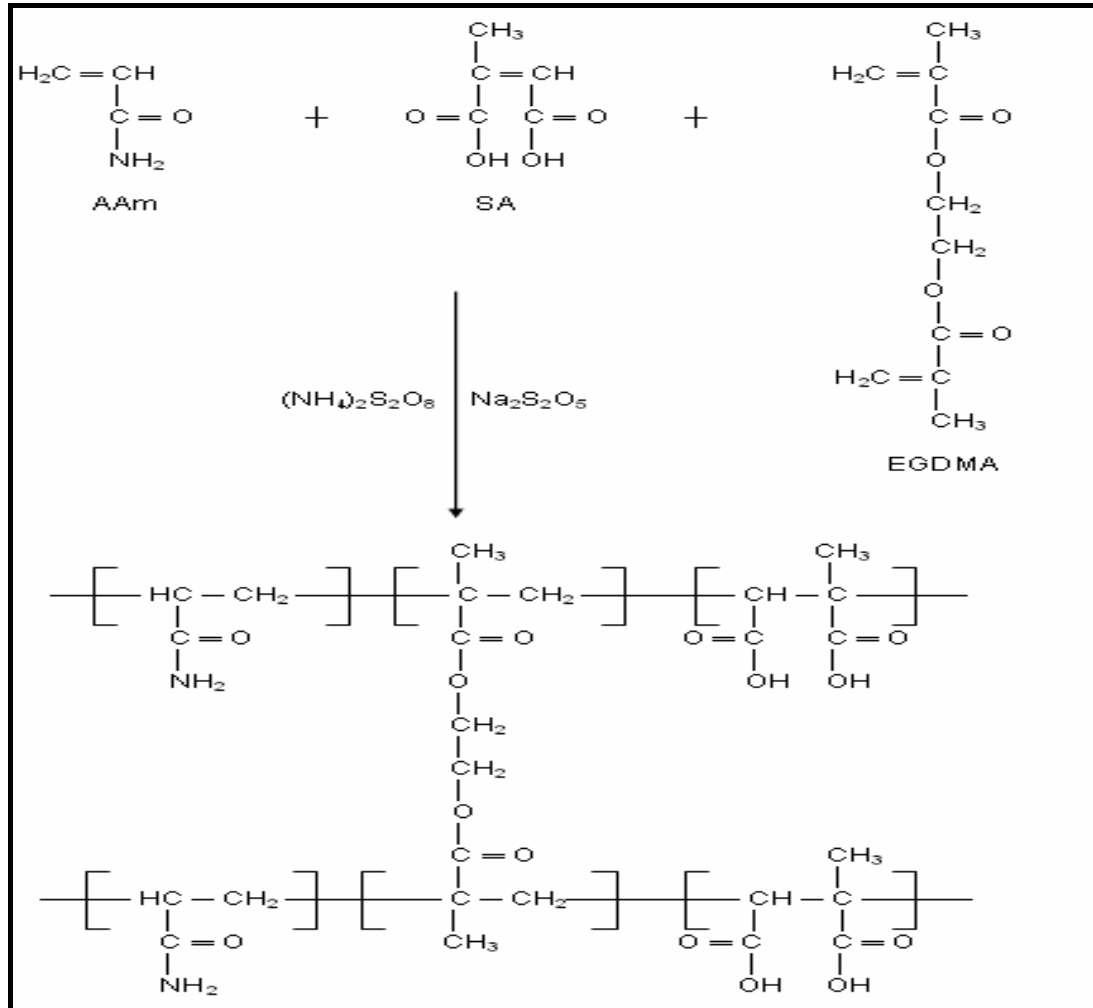
K-AAm-SA içeren yarı-IPN tipi hidrojellerinin kuru ve şişmiş hallerinin morfolojik özellikleri, SEM ile çekilen yüzey ve kesit fotoğraflarından belirlendi. Şişmiş hidrojellerin gözenek yapısının gözlenebilmesi için örnekler önce -20 °C deki bir derin dondurucuda 24 saat bekletildi ve daha sonra - 85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

4. DENEYSEL BULGULAR VE YORUM

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

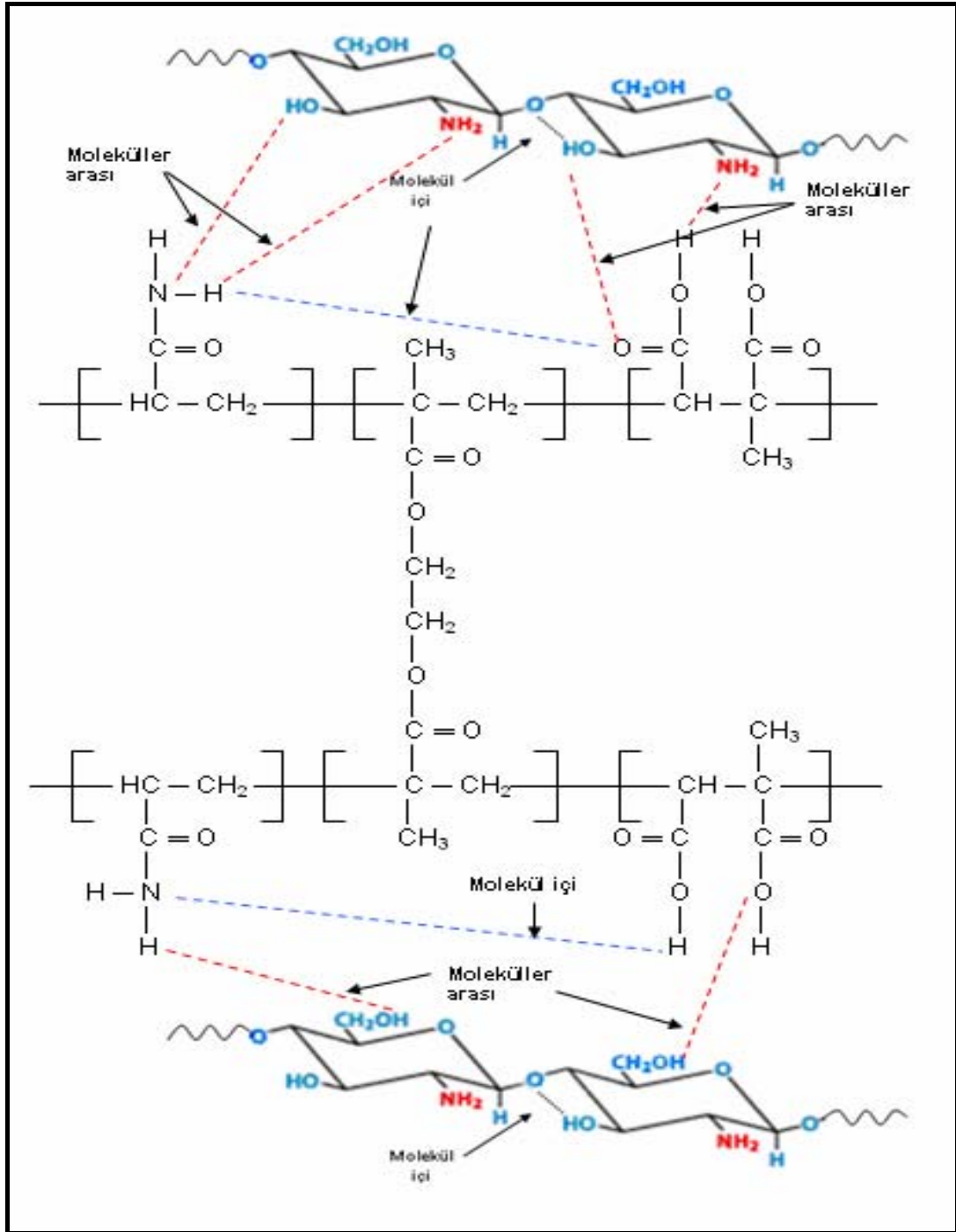
4.1. Hidrojel Oluşumu

Üretilen hidrojellere ait olası bir tepkime Şekil 4.1 de sunulmuştur. Bu tepkimede AAm ve SA nın, amonyum persülfat/sodyummetabisülfid başlatıcıları ve EGDMA çapraz bağlayıcısı eşliğinde kopolimerleştiği önerilmektedir [146].



Şekil 4.1. AAm ve SA ya ait kopolimerleşme tepkimesi

K'nın yarı-IPN tipi hidrojelde misafir polimer olarak yer aldığı düşünülen örneklerimizde, K ile ev sahibi kopolimer ağ yapısı arasında olası H-bağları da söz konusu olabilir. Bu duruma ait bir önerme Şekil 4.2 de sunulmuştur [137,147].



Şekil 4.2. K ile SA-AAm kopolimeri arasında olduğu varsayılan H-bağları

4.2. Hidrojellerin Jelleşme Yüzdeleri

KAAmSA hidrojellerinin jelleşme yüzdeleri Bölüm 3.3 de anlatıldığı şekilde incelenmiş ve sonuçlar Çizelge 4.1 de verilmiştir. En yüksek jelleşme yüzdesi KAAmSA-1 hidrojelinde, en düşük jelleşme yüzdesi ise KAAmSA-3 hidrojelinde gözlenmiştir. Jelleşme yüzdelерinin genel olarak düşük olması EGDMA çapraz bağlayıcısının AAm için çok uygun bir çapraz bağlayıcı olmamasıyla açıklanabilir. Jelleşme yüzdelерinin yapıya SA ilave edilmesiyle düştüğü saptanmıştır.

Çizelge 4.1. Hidrojellerin % jelleşme oranları

Hidrojel	% Jelleşme
KAAMSA-1	65 $\pm$ 1,2
KAAMSA-2	58 $\pm$ 1,4
KAAMSA-3	52 $\pm$ 1,5

4.3. Hidrojellerin Şişme Davranışları

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

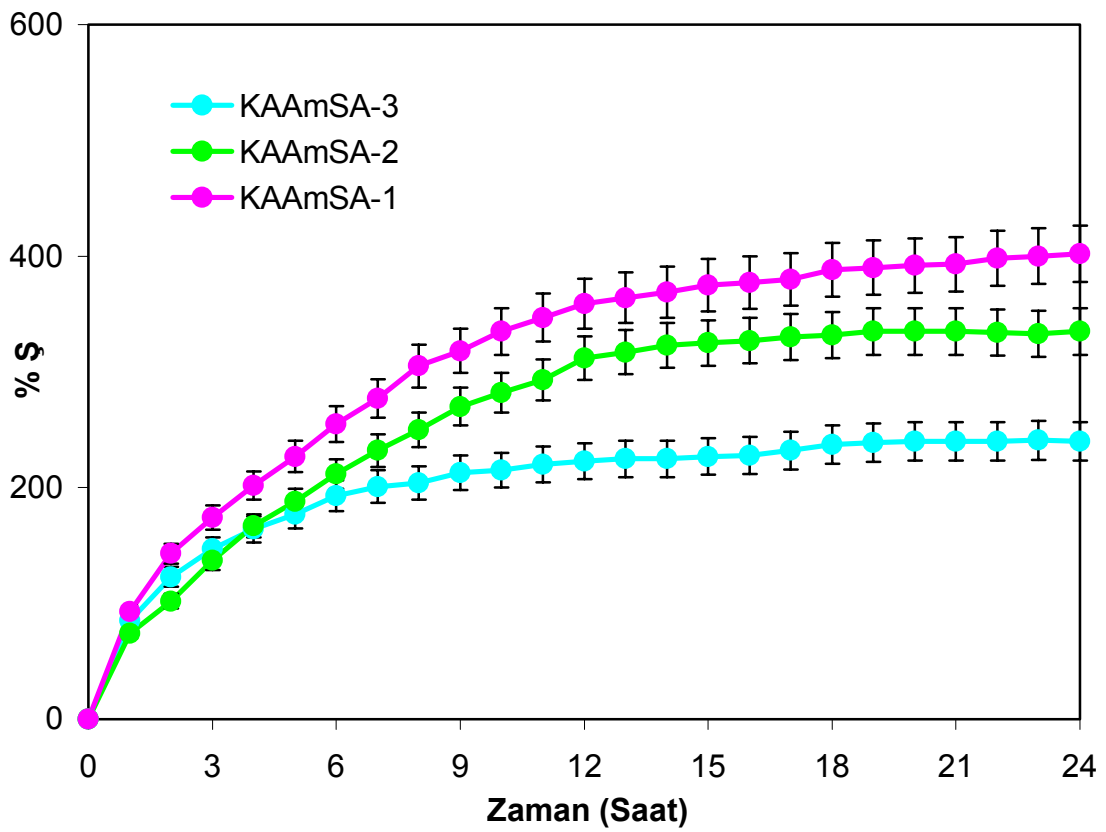
4.3.1. Hidrojellerin şişme değерlerinin zamanla değışimi

KAAmSA hidrojellerinin şişme yüzdelерinin zamanla değışimi Bölüm 3.4.1 de anlatıldığı şekilde incelenmiş, sonuçlar Ek-5 de verilmiş ayrıca Şekil 4.3 deki grafikte sunulmuştur.

Sonuçlardan göröleceğı gibi, tüm hidrojeller ilk saatlerde hızlı şişmiş, şişme on saat civarında yavaşlamış ve 24 saatten sonra sabit kalmıştır. % Ş değерinin sabit kaldığı bu süre daha sonra yapılan deneylerde denge şişme

süresi olarak kullanılmıştır. Gözlenen şişme değerlerinin % 200 ile % 400 arasında değiştiği ve bu değerlerin benzer yapıda hazırlanmış diğer hidrojellere göre oldukça yüksek olduğu literatürden belirlenmiştir [24].

En yüksek şişme KAAmSA-1 hidrojelinde, en düşük şişme ise KAAmSA-3 hidrojelinde gözlenmiştir.



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

Hidrojel içindeki iyonlaşabilen monomerin derişimi arttıkça şişme yüzdesinin de artması beklenir [16,148]. Yapıda ne kadar çok iyonik grup varsa, zincir içi ve zincirler arası yük yoğunluğu o oranda artacak ve bundan dolayı itmeler etkin hale gelecek, fazla şişme gözlenecektir [26,49]. Bu sebeple KAAmSA jel örneklerinde SA miktarının artmasıyla şişme değerlerinin yükselmesi beklenmiştir. Çünkü karboksilli asit grubu içeren SA nın hidrofilik özelliği AAm e göre daha fazladır ve SA da bulunan iki adet karboksilli asit grubunun su

çekişini arttırması beklenir. Ancak Çizelge 4.1 de verildiği gibi, SA ilavesi jelleşme yüzdelerini düşürmüş, bu da şişme değerlerini olumsuz yönde etkilemiştir. Bu durum iki yönden açıklanabilir: Kullanılan SA miktarları literatür değerlerinin bir miktar üstündedir. SA gibi iyonik jel oluşumunu sağlayan monomerlerin yapıda bulunma miktarlarının arttırılması ile şişme değerlerinin önce arttığı daha sonra düştüğü diğer çalışmalarda gösterilmiştir [149]. Bunun sebebi, SA miktarının artmasının, iyonlaşmayı zorlaştırması ve giderek hidrofobik etkilerin baskın hale gelmesidir. Öte yandan SA miktarı arttıkça diğer monomer ve polimerlerin yapıya girmesi ve dolayısıyla jelleşmesi de azalmıştır. Buna karşın tüm hidrojellerin oldukça sağlam ve kararlı bir yapıda olmaları kullanılabilirlikleri açısından olumlu bir durumdur.

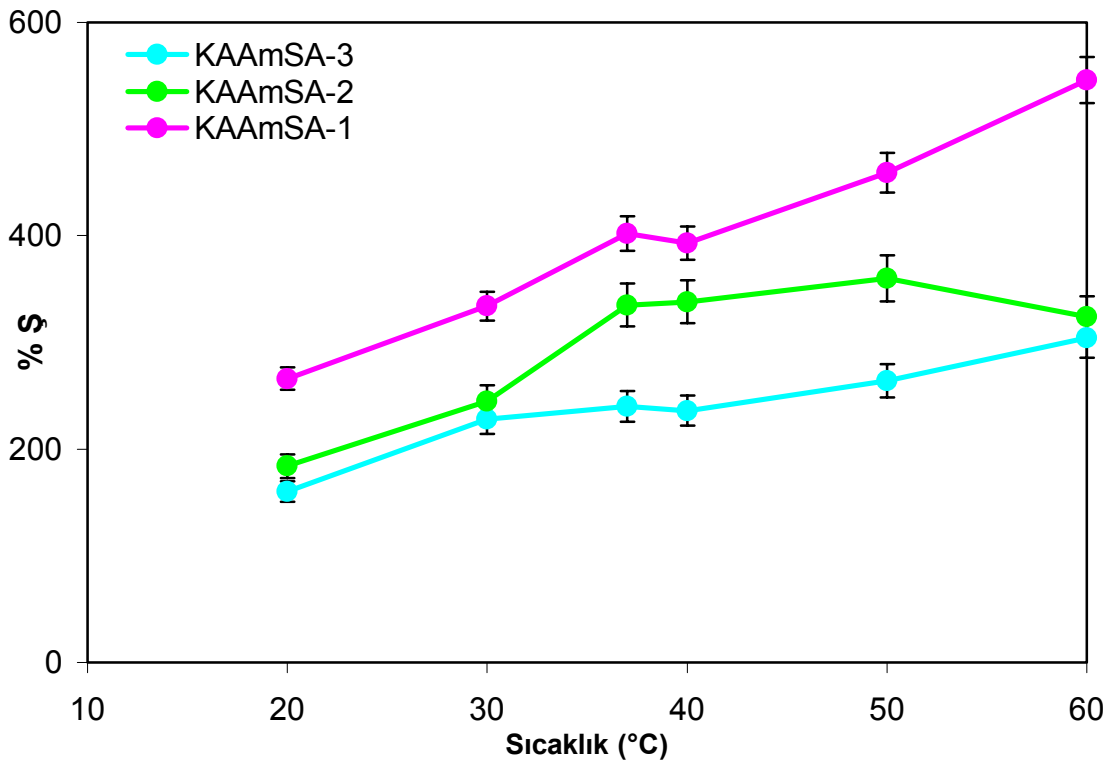
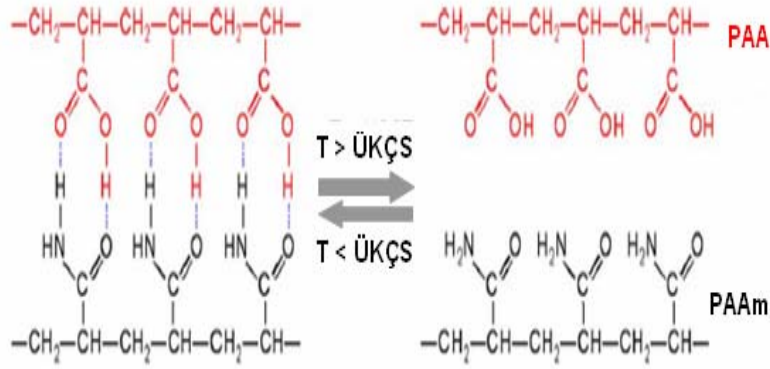
4.3.2. Hidrojellerin şişme değerlerinin sıcaklıkla değişimi

KAAmSA hidrojellerinin % Ş değerlerinin sıcaklıkla değişimi Bölüm 3.4.2 de anlatıldığı şekilde incelenmiş, sonuçlar Ek-6 da verilmiş ayrıca Şekil 4.4 deki grafikte sunulmuştur.

Sonuçlardan görüleceği gibi, tüm hidrojeller 20,0 °C den itibaren, sıcaklık artışı ile şişme değerlerini arttırmıştır. Bu durum sıcaklık artışı ile polimer moleküllerinin termal hareketliliklerinin artışına bağlanabilir [150]. Ayrıca kullanılan tüm yapıların sıcaklıkla büzülme göstermeyen, şişme gösteren özelliğe sahip olduğu bilinmektedir. Böylece elde edilen bu sonucun literatüre uygun olduğu söylenebilir.

Bu durum ayrıca AAm, SA ve K arasında gerçekleşme ihtimali bulunan H-bağları ile de açıklanabilir. AA-AAm den hazırlanan hidrojellerin sıcaklık artışı ile şişme değerlerinin artışı H-bağlarının kırılması ile açıklanmaktadır. Literatürde bu duruma ait verilen bir olası tepkime aşağıda sunulmuştur [151].

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



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

Sıcaklık değişimi en az KAAmSA-3 hidrojelini etkilemiştir. Diğer bir değişle SA miktarı arttıkça sıcaklık karşısında şişme değerleri daha düşük kalmıştır. Bu durum jelleşme oranının düşük olmasına bağlanabilir. KAAmSA-1

hidrojelinin 20,0°C ile 50,0°C arasında şişme yüzde değerini iki kat civarında arttığı gözlemlendiğinden bu hidrojel başta olmak üzere tüm hidrojellerin sıcaklık değişimleri karşısında belli bir tepki verdikleri söylenebilir.

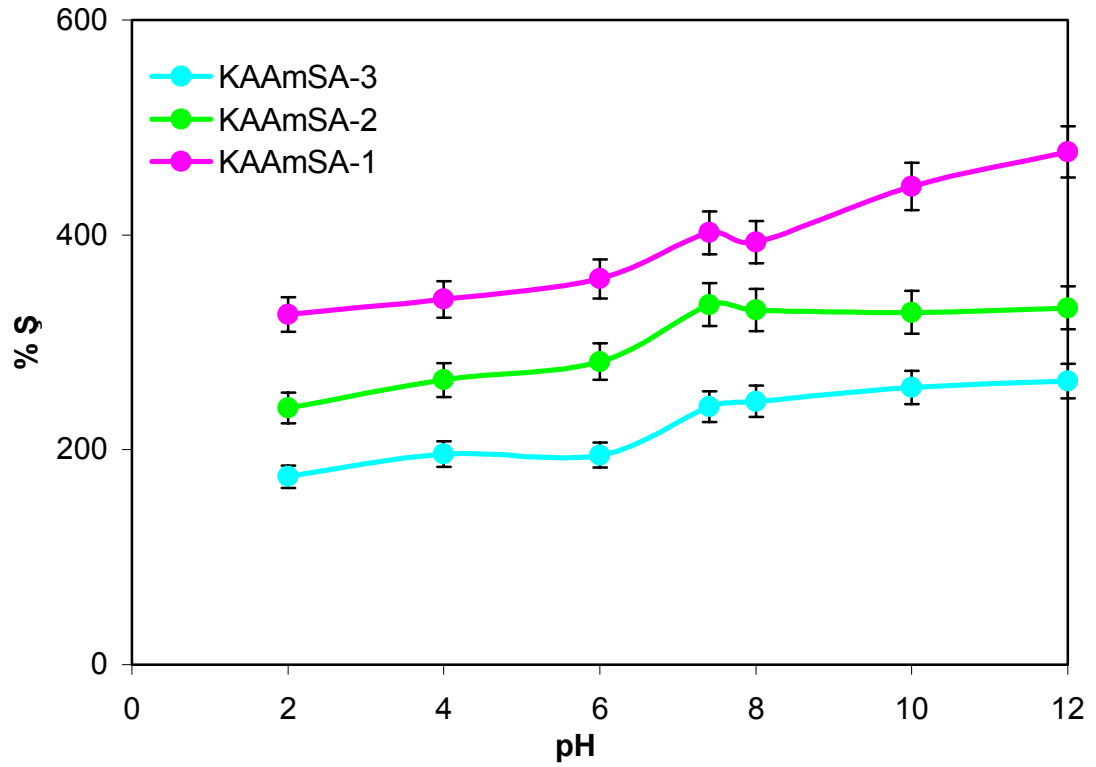
4.3.3. Hidrojellerin şişme değerlerinin pH ile değişimi

KAAmSA hidrojellerinin şişme yüzdelerinin pH ile değişimi Bölüm 3.4.3 de anlatıldığı şekilde incelenmiş, sonuçlar Ek-7 de verilmiş ayrıca Şekil 4.5 deki grafikte sunulmuştur.

Sonuçlardan görüleceği gibi, tüm hidrojellerin pH artışıyla şişme değerleri çok fazla yükselmemiştir. AAm içeren hidrojellerin pH değişimlerine fazla duyarlı olmadıkları bilinmektedir [152]. Ancak diprotik bir asit olan SA ilavesinin pH duyarlılığını arttırması beklenir ($pK_{a1}=6,17$) [153].

İyonik grup içeren jeller farklı pH larda farklı şişme değerleri göstermektedir. İyonik hidrojellerde jel üzerindeki yük yoğunluğunun artması ile jellerin şişme kapasiteleri de artmaktadır. Ağ yapı zincirleri üzerindeki iyonik gruplar arasındaki elektrostatik itme ve hidrojel içindeki ve dışındaki hareketli iyonların derişim farklılıkları ozmotik basıncı etkileyerek jellerin şişme derecelerini arttırmaktadır [149,154]. Jelin yük yoğunluğundaki artış ağ yapı zincirlerinin daha çok gerilmesine böylece şişme kapasitesinin artmasına neden olmaktadır [155,156].

Sunulan çalışmada elde edilen veriler incelendiğinde SA ilavesinin artması ile şişme değerlerinin düştüğünü göstermektedir. Bu ters durum SA ilavesinin jelleşme yüzdelerini düşürmesi ile açıklanabilir. Ayrıca SA miktarının belirli bir oranın üzerinde artması ile iyonlaşmanın düştüğü ve bağlantılı olarak şişme değerinin azalacağı literatürde verilmektedir [149].



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

4.4. KAAmSA-2 Hidrojeline İmmobilize Edilmiş Lipazın Salımı

KAAmSA-2 hidrojeline lipaz immobilizasyonu Bölüm 3.5 de anlatıldığı gibi üç yöntemle gerçekleştirilmiştir:

- ❖ Adsorpsiyon
- ❖ CDI ile aktifleştirilmiş uçlara kovalent bağlanma
- ❖ Hapsetme

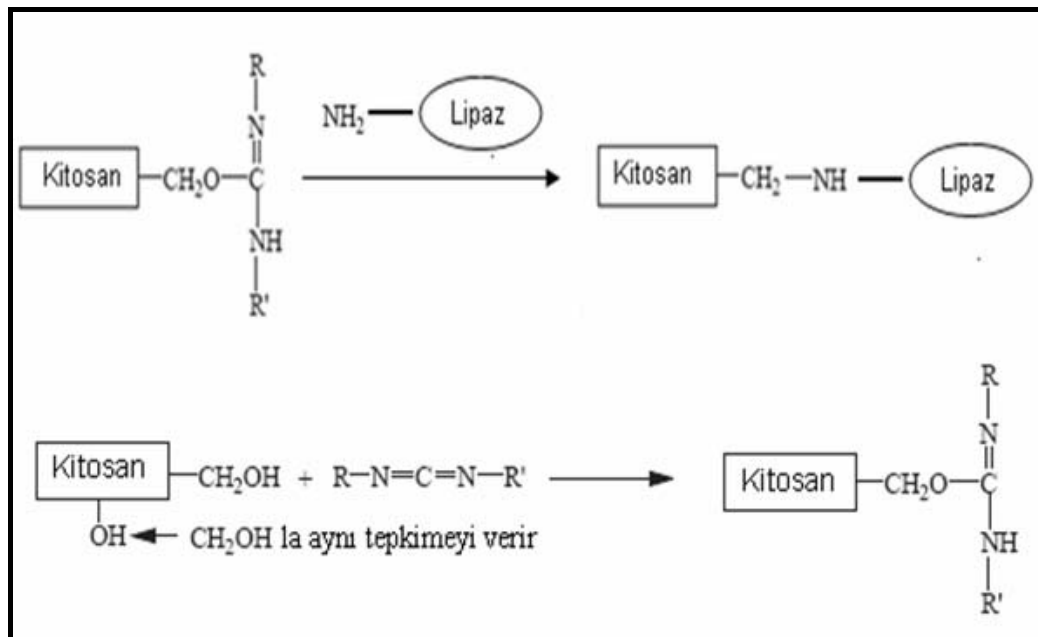
Aşağıdaki alt başlıklarda bu yöntemle immobilize edilen lipazın salım deney sonuçları yorumları ile birlikte sunulmuştur.

4.4.1. Adsorbe ve kovalent bağlı lipazın KAAmSA-2 hidrojellerinden salımı

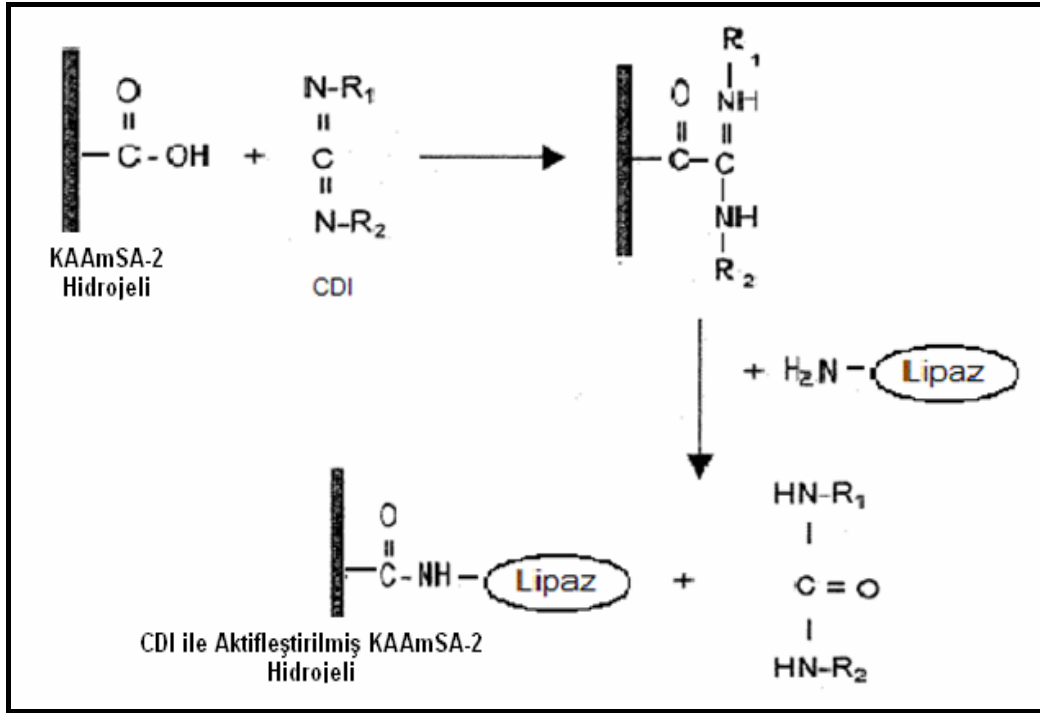
KAAmSA-2 hidrojelinin immobilize lipaz salımı Bölüm 3.5 de anlatıldığı şekilde incelenmiş sonuçlar Ek-8 de verilmiş ayrıca Şekil 4.8 deki grafikte sunulmuştur

Sonuçlardan anlaşılacağı gibi adsorpsiyonla immobilize edilen hidrojelden lipaz salımı, CDI ile aktifleştirilerek lipaz immobilize edilen hidrojele göre daha fazla olmuştur. Yapılan ön testlerden, 200,0 mg lipaz içeren çözeltide, 26 saat bekletilen hidrojellerden CDI ile aktifleştirilmiş olanın ortalama 90,0 mg, lipaz immobilize ettiği ve yaklaşık olarak bunun 55,0 mg nı saldığı, adsorbe edilenin ise ortalama 60,0 mg lipaz immobilize ettiği ve yaklaşık olarak 35,0 mg lipaz saldığı hesaplanmıştır.

KAAmSA-2 hidrojelinin CDI ile olası aktifleştirilme mekanizmaları Şekil 4.6, Şekil 4.7 de gösterilmektedir [20,141]:

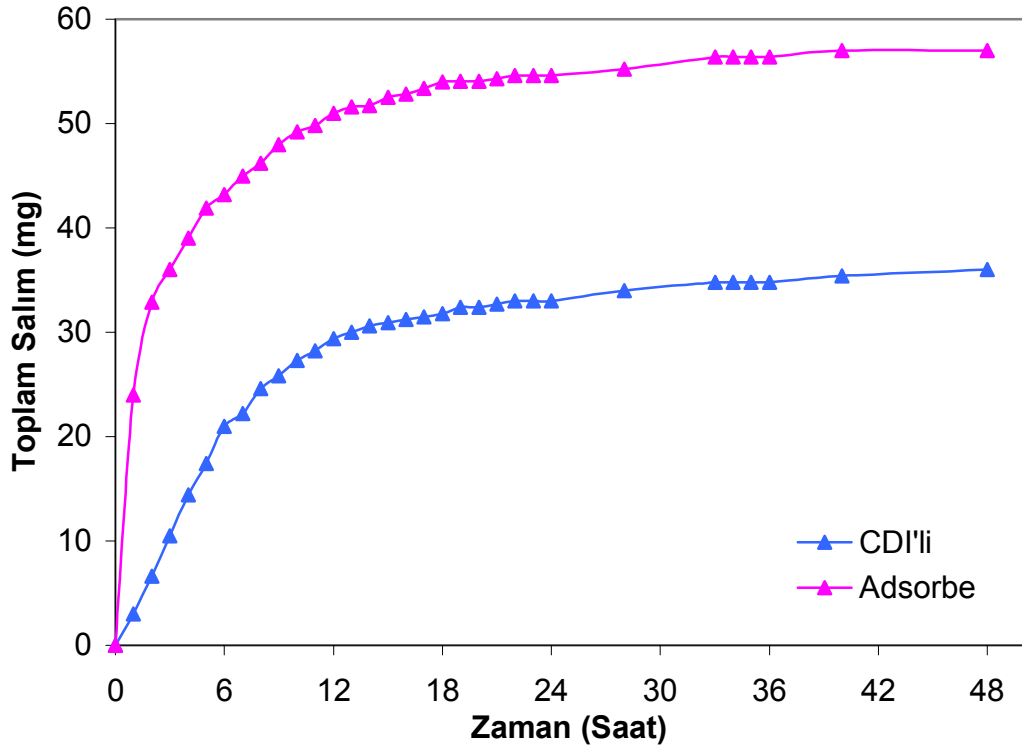


Şekil 4.6. KAAmSA-2 hidrojelinin CDI ile olası aktifleştirilme mekanizması



Şekil 4.7. KAAmSA-2 hidrojinin CDI ile olası aktifleştirilme mekanizması

Adsorbe lipaz içeren hidrojelinden lipaz salımı daha fazla olmuştur. Çünkü enzim ve hidrojel arasındaki etkileşim adsorpsiyona dayalı olduğundan hidrojinin enzimi salması daha kolay olmuş ve bunun sonucunda da salım grafiğinde daha üst sırada yer almıştır. CDI ile aktifleştirilen hidrojele lipaz immobilizasyonun kovalent bağlanma ile gerçekleştiği öngörülmektedir. Bu hidrojinin enzimi daha sıkı tutması sonucu enzim salımı daha zor olmuş ve bunun sonucunda da hidrojelinden immobilize lipaz salımı daha düşük olmuştur.

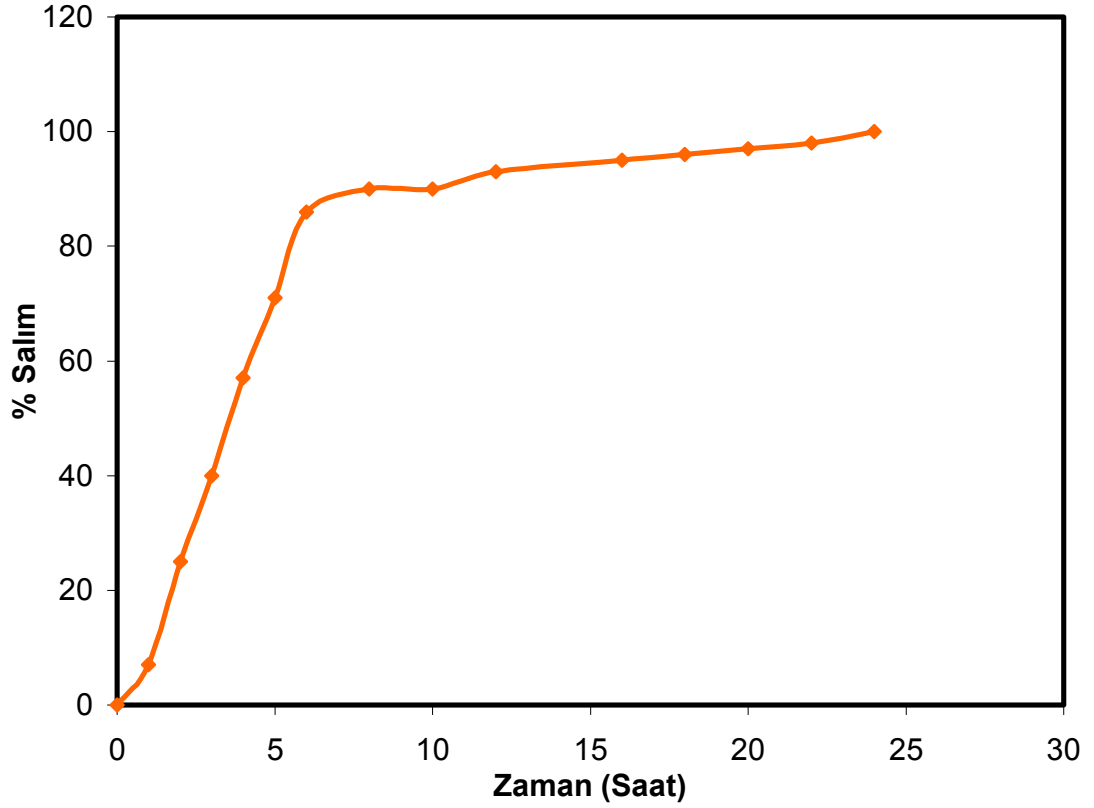


Şekil 4.8. KAAmSA hidrojellerinden zamana karşı toplam lipaz salım grafiği (37,0 °C, pH=7,4)

4.4.2. Hapsedilmiş lipazın KAAmSA-2 hidrojelinden salımı

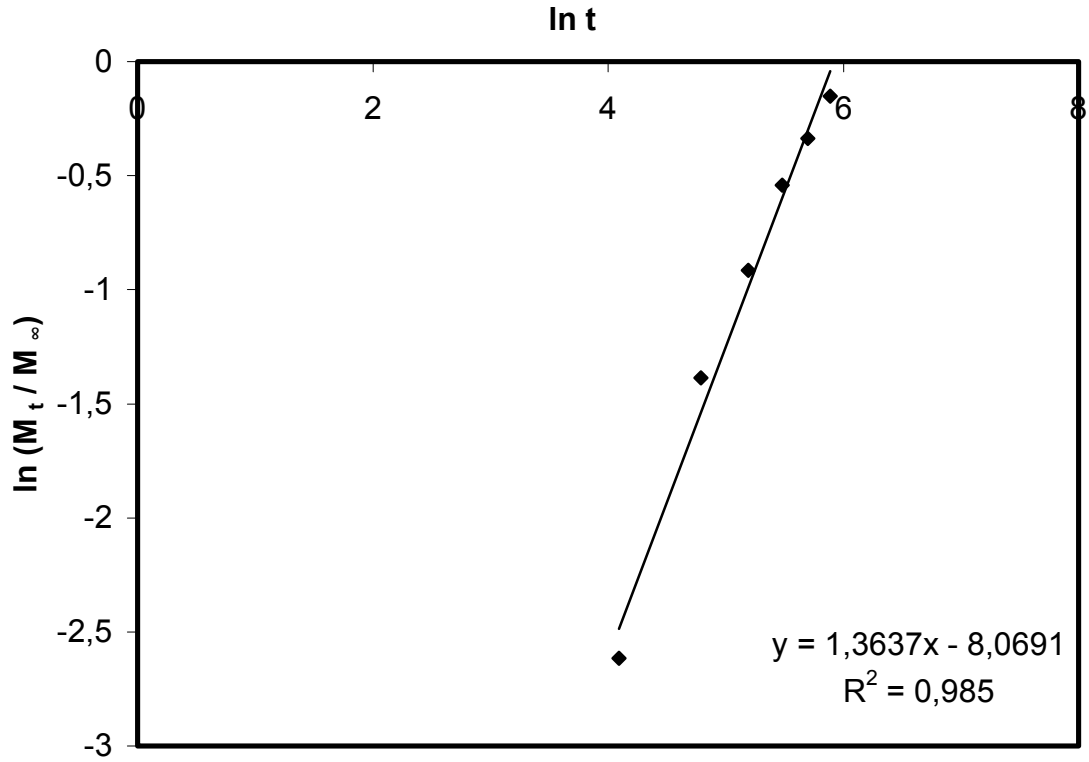
KAAmSA-2 hidrojelinden lipaz serbestleşmesi çalışması Bölüm 3.6 da anlatıldığı şekilde yürütülmüş. % Salım değerleri Ek-9 da sunulurak Şekil 4.9 da grafiğe alınmıştır.

Salım grafiğinden görüleceği gibi lipaz serbestleşmesi ilk saatlerde hızla gerçekleşerek 10 saat civarında hemen hemen % 100 salıma yaklaşmıştır. Bu durum şişme değerleri incelendiğinde beklenen bir sonuçtur. KAAmSA-2 hidrojeli şişmesini 10 saat civarında tamamlayan sağlam yapıda bir hidrojeldir. Lipaz serbestleşmesi şişmeye bağlı olarak düşünüldüğünde benzer profilin elde edildiği görülür.



Şekil 4.9. KAAmSA-2 hidrojelinden hapsedilmiş lipazın zamana karşı salım grafiği (37,0 °C, pH=7,4)

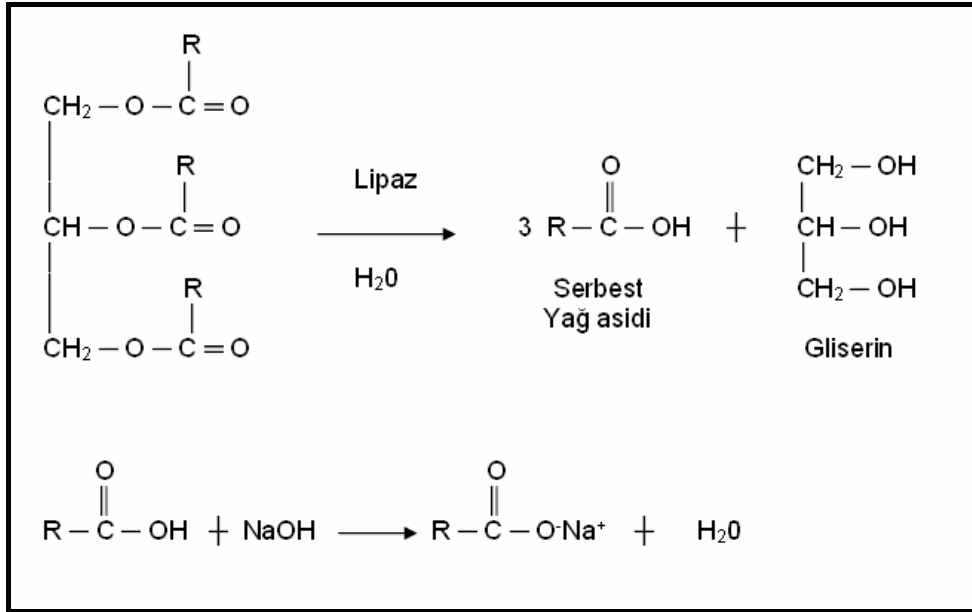
Lipaz serbestleşmesine ait kinetik verilere geçmek için Ek-10 oluşturulmuştur. Eş. 2.1. den yararlanılarak $\ln(M_t/M_\infty)$ - $\ln t$ grafiği çizilmiş ve buradan k ve n parametreleri bulunmuştur [156]. Şekil 4.10 dan $k=3,13 \times 10^{-4}$ ve $n=1,36$ olarak hesaplanmıştır. $n>1$ olduğu için lipaz salım mekanizmasının süper durum II mekanizmasına uyduğu görülmüştür. Deneysel ortam olan pH=7,4 de KAAmSA-2 hidrojeli içindeki SA nın karboksil grupları iyonlaşmış bu da ortamdaki iyon derişimini ve dolayısıyla da osmatik şişme basıncını artırmıştır. Ayrıca hidrojelde makro molekül zincirleri boyunca oluşan karboksilat grupları arasındaki elektrostatik itmede zincir gevşemesine neden olmuştur. Bu iki faktörden dolayı lipaz salım davranışının süper durum II mekanizmasına uyduğunu söyleyebiliriz [32,149,153].



Şekil 4.10. KAAmSA-2 hidrojelinden hapsedilmiş lipazın zamana karşı serbestleşme kinetiği

4.5. Lipaz Hapsedilmiş KAAmSA-2 Hidrojelinin Zeytin Yağı Aktivasyon Tayini

Lipaz hapsedilmiş KAAmSA-2 hidrojelinin zeytinyağı aktivasyon tayini Bölüm 3.7 de anlatıldığı şekilde yürütülmüş, zamanla harcanan NaOH miktarı aşağıdaki Çizelge 4.2. de sunulmuştur. Lipaz, zeytinyağını (trigliseridlerdeki ester bağlarını) hayvansal yağlarda olduğu gibi, serbest yağ asitleri ve gliserine hidroliz eder [157]. Ortaya çıkan bu yağ asitlerinin de NaOH ile tepkime vermesi beklenir. Olası tepkimeler Şekil 4.11 de verilmiştir.



Şekil 4.11. Lipazın zeytinyağını hidroliz tepkimesi

Çizelge 4.2. Zamana karşı harcanan NaOH miktarı

Zaman (Saat)	Titrasyonda harcanan NaOH (mol)
1	0,143
3	0,148
7	0,155
10	0,160
24	0,175
26	0,192
30	0,188
32	0,199

Çizelge 4.2 incelendiğinde, yağ ile temas eden lipaz hapsedilmiş hidrojel, zaman içinde yağın hidrolizlenmesine katkıda bulunduğu görülür. Karşılaştırma yapmak üzere aynı zeytinyağı örneğinin çeşitli zamanlarda NaOH ile titrasyonu yapılmış ve harcanan NaOH miktarının 0,146 mol

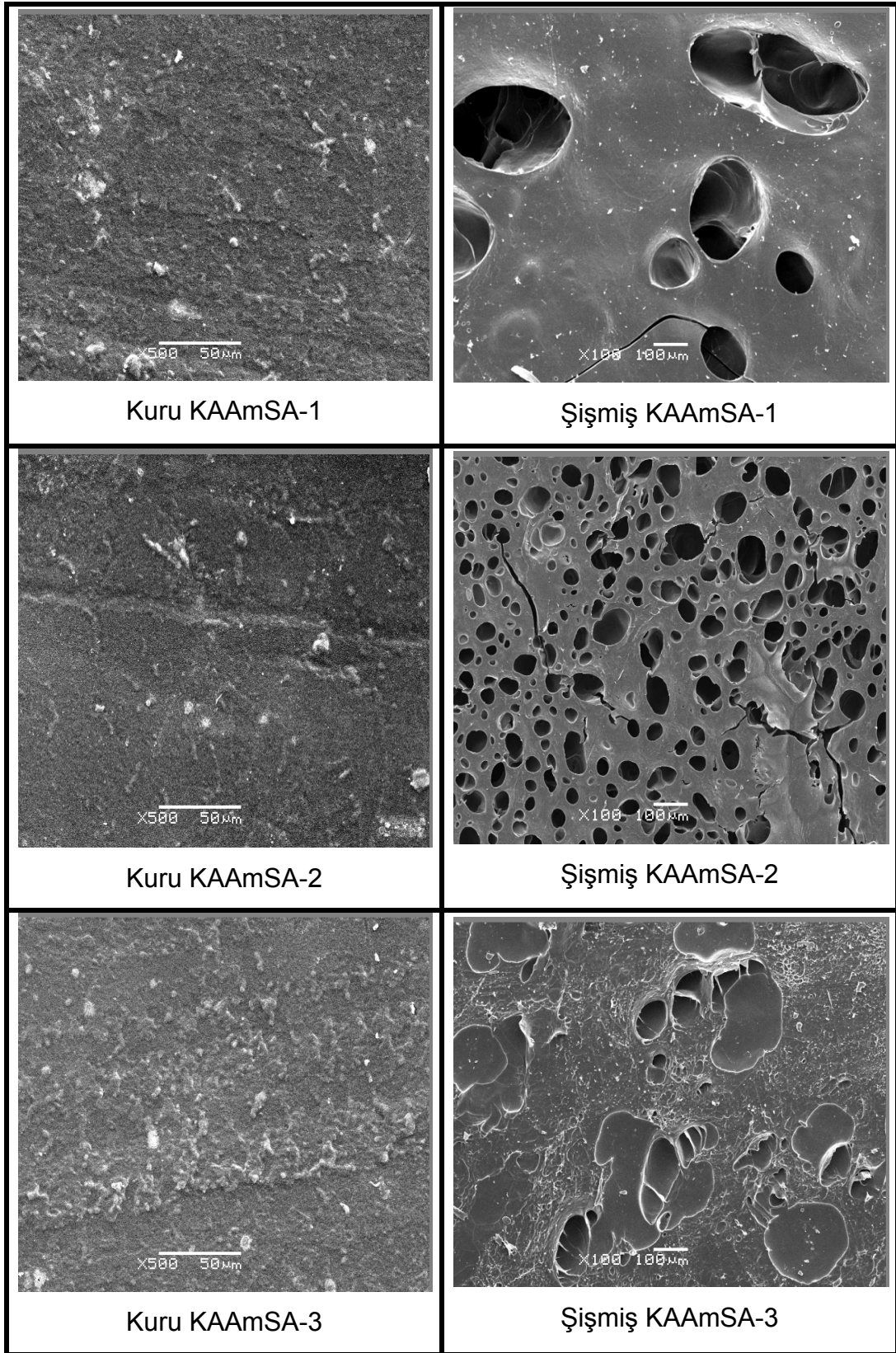
civarında kaldığı belirlenmiştir. Böylece zeytinyağı içerisinde mevcut olabilecek serbest yağ asitlerinin deney sonucuna etkisi ortadan kaldırılmıştır.

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

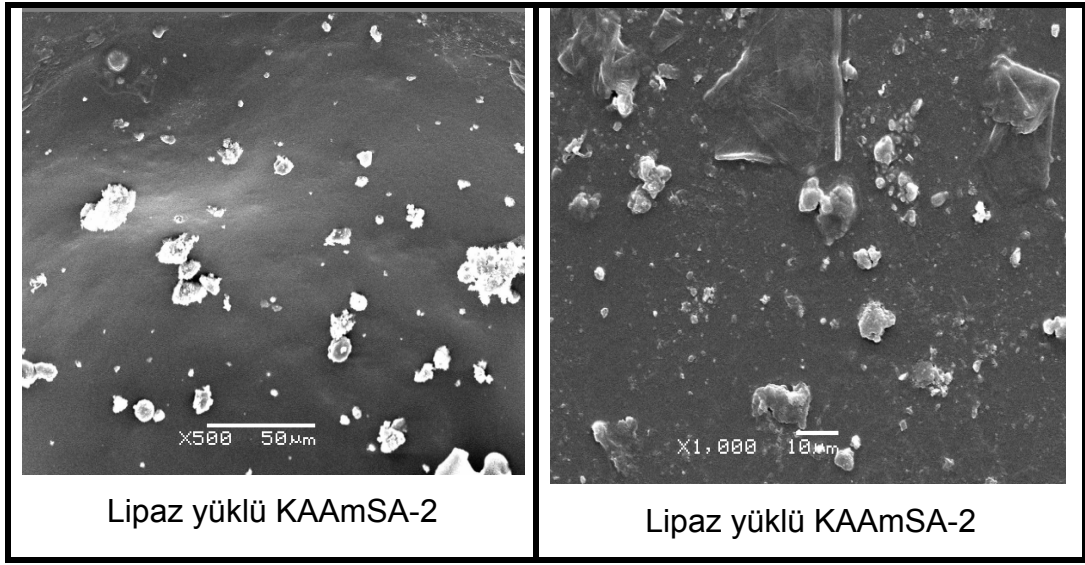
4.6. Hidrojellerin SEM Analizleri

KAAmSA-1 KAAmSA-2 ve KAAmSA-3 örneklerinin SEM fotoğrafları Bölüm 3.8 de anlatıldığı şekilde gerçekleştirilmiş ve elde edilen fotoğraflar Resim 4.1 de ve Resim 4.2 de sunulmuştur.

Hidrojellerin SEM fotoğrafları incelendiğinde, ıslak ve kuru jeller arasındaki morfolojik yapı farklılıkları açıkça görülmektedir. Bu hidrojeller arasında en çok şişen KAAmSA-1 hidrojinin diğer hidrojellere göre daha büyük gözenekli olduğu görülmektedir. KAAmSA-2 hidrojinin gözenek sayısının daha fazla fakat daha küçük olduğu, bunun sonucunda da beklendiği gibi KAAmSA-1 hidroji en çok şişme gösteren hidrojel olduğu saptanmıştır. KAAmSA-3 hidrojinin yüzeyinde krater gibi oluşumların yanında az sayıda gözenekler bulunmuştur.



Resim 4.1. Hidrojellerin kuru ve ıslak yüzey fotoğrafları



Resim 4.2. Lipaz yüklü hidrojellerin yüzey fotoğrafları

5. SONUÇLAR

❖Sunulan çalışmada amonyum persülfat/sodyummetabisülfid başlatıcısı ve etilen glikol dimetakrilat çapraz bağlayıcısı eşliğinde, serbest radikal polimerleşme tekniği ile farklı oranlarda AAm/SA içeren yarı-IPN tipi 4 tür hidrojel üretilmiştir. Yarı-IPN hidrojellerin yüzde jelleşme değerleri gravimetrik yöntemle belirlenmiştir. SA'nın jel yapıdaki miktarının artmasının % jelleşme değerlerini azalttığı gözlenmiştir. En yüksek % jelleşme değeri KAAmSA-1 hidrojel için ve en düşük % jelleşme değeri KAAmSA-3 hidrojel için elde edilmiştir.

❖Üretilen hidrojellerin şişme değerlerinin zamanla değişimi incelenmiş, en yüksek şişme değeri KAAmSA-1 hidrojel için yaklaşık olarak % 400; en düşük şişme değeri KAAmSA-3 hidrojel için yaklaşık % 250 olarak elde edilmiştir.

❖Hidrojellerin şişme değerlerinin sıcaklıkla değişimi incelenmiş ve sıcaklık artırıldıkça tüm hidrojellerin %Ş değerlerinin de arttığı görülmüştür. En yüksek şişme değeri KAAmSA-1 hidrojel için yaklaşık % 550; en düşük şişme değeri KAAmSA-3 hidrojel için yaklaşık % 300 olarak gözlenmiştir.

❖Hidrojellerin şişme değerlerinin pH ile değişimi incelenmiş ve tüm hidrojellerin %Ş değerlerinin pH ile önce arttığı ve daha sonra fazla değişmediği saptanmıştır. En yüksek şişme değeri KAAmSA-1 hidrojel için yaklaşık % 600; en düşük şişme değeri KAAmSA-3 hidrojel için yaklaşık % 300 olarak elde edilmiştir.

❖Şişme davranışı optimum koşulları sağlayan KAAmSA-2 hidrojeline lipaz hapsetme işlemi gerçekleştirilmiş ve bu hidrojelden lipaz salımı UV spektrofotometresi ile takip edilmiştir. Hidrojelden lipaz salımı ilk 6 saat içinde hızla gerçekleşmiş ve daha sonra yavaşlayarak sabit bir değere ulaşmıştır.

❖ Şişme davranışı en uygun koşulları sağlayan KAAmSA-2 hidrojeline lipaz immobilizasyonu CDI ile aktive ederek ve aktive etmeden iki farklı yöntemle gerçekleştirilmiştir. % salım değerleri incelendiğinde CDI ile aktifleştirilmeden immobilize edilen hidrojelden lipaz salımı, CDI ile aktifleştirilerek lipaz immobilize edilen hidrojele göre daha fazla olmuştur.

❖ Lipaz hapsedilmiş hidrojelden salım kinetiği incelenmiş; $\ln(M_t/M_\infty)$ –Int grafiği çizilmiş ve buradan $k=3,13 \times 10^{-4}$ ve $n=1,36$ değerleri hesaplanmıştır. Difüzyon mekanizmasının süper durum II difüzyonuna uyduğu belirlenmiştir.

❖ Lipaz immobilize edilmiş hidrojellerin aktivasyonlarını takip etmek için zeytinyağı ile etkileşimleri incelenmiştir. Lipaz hapsedilmiş hidrojelin, yağ ortamında belirli bir aktivite gösterdiği söylenebilir.

❖ Hazırlanan hidrojellerin SEM fotoğrafları çekilmiş ve bu hidrojeller arasında en az şişme değerine sahip olan KAAmSA-3 hidrojelinin diğer hidrojellere göre daha az gözenekli olduğu saptanmıştır.

❖ Lipaz immobilize edilmiş hidrojelden lipaz salımı oldukça hızlı gerçekleşmiştir. Dolayısı ile lipaz içeren bu hidrojelin amaçlandığı şekilde vücut içerisinde implant şeklinde kullanılması yerine daha kısa süreli kullanımlara daha uygun olduğu görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Huglin, M.B., and Zakaria, M.B., "Swelling properties of copolymeric hydrogels prepared by gamma irradiation" , **J. Appl. Polym. Sci.**, 31: 457-475 (1986).
2. Pişkin, E., "Polimer teknolojisine giriş" , **İnkılâp Yayınevi**, İstanbul, 14-47 (1987).
3. Bryne, M.E., Park, K., Peppas, N.A., "Molecular imprinting within hydrogels", **Adv. Drug Deliver. Rev.**, 54: 149-161 (2002).
4. Duran, S., Şolpan, D., Güven, O., "Synthesis and characterization of acrylamide-acrylic acid hydrogels and adsorption of some textile dyes" , A Thesis of Master of Science, **The Institute For Graduated Studies In Pure And Applied Sciences of Hacettepe University**, Ankara, 25-30 (2000).
5. Carderilli, N.F., "Monolithic elastomeric materials", **Controlled Release Technologies**, CRC Pres; Florida 1 55-127 (1980).
6. Qui, Y., Park, K., "Environment-sensitive hydrogels for drug delivery", **Adv. Drug Deliver. Rev.**, 53: 321 (2001).
7. Taşdelen, B., Kayaman, N., Güven, O., Baysal, B.M., "Anticancer drug release poli(N-isopropylacrylamide/itaconic acid) copolymeric hydrogels" , **Radiat. Phys. Chem.**, 73: 340-345 (2005).
8. Elvira, C., Mano, J.F., Roman, J. S., Reis, R.L., "Starch-based biodegradable hydrogels with potential biomedical applications as drug delivery systems" , **Biomaterials**, 23: 1955-1966 (2002).
9. Karadağ, E., Saraydin, D., Çetinkaya, S., Güven, O., "In vitro swelling studies and preliminary biocompatibility evaluation of acrylamide-based hydrogels" , **Biomaterials**, 17: 67-70 (1996).
10. Szilágyi, A., Zrínyi, M., "Temperature induced phase transition of interpenetrating polymer networks composed of poly(vinyl alcohol) and copolymers of N-isopropylacrylamide with acrylamide or 2-acrylamido-2-methylpropyl-sulfonic acid" , **Polymer**, 46: 10011–10016 (2005).
11. Park, K., Shalaby, S. W.W., Park, H., "Biodegradable hydrogels for drug delivery" , **Technomic Publishing Co. Inc.**, 1-12, 35-66 (1993).
12. Peppas, N.A., Mikos, A.G., "Preparation methods and structure of hydrogels" , **Hydrogels Med. and Pharm.**, 1: 1-25 (1986).

13. Alvarez-Lorenzo, C., Concheiro, A., Dubovik, A.S., Grinberg, N.V., Burova, T.V., Grinberg, V.Y., "Temperature-sensitive chitosan-poly(N-isopropylacrylamide) interpenetrated networks with enhanced loading capacity and controlled release properties" , **J. Control. Release**, 102: 629-641 (2005).
14. Kim, S.J., Park, S.J. and Kim, S.I., "Properties of smart hydrogels composed of polyacrylic acid/poly(vinyl sulfonic acid) responsive to external stimuli" , **Smart Mater. Struct.**, 13: 317-322 (2004).
15. Peppas, N.A., Bures, P., Leobandung, W., Ichikawa, H., "Hydrogels in pharmaceutical formulations" , **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, 50: 27-46 (2000).
16. Akçakaya, İ., "İyonik poli(N,N dimetilakrilamid-ko-akrilamid) hidrojellerinin sentezi ve şişme davranışları" , Yüksek Lisans Tezi, **Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 3-5, 13-17 (2005).
17. Roseman, T.J., Carderelli, N.F., "Monolithic polymer devices" , **Control. Release Tech.**, 11: 46-49 (2001).
18. Worsfold, P.J., "Classifications and chemical characteristics of immobilized enzymes" , **Pure. Appl. Chem.**, 67 (4): 597-600 (1995).
19. Jayakumar, R., Prabakaran, M., Reis, R., L., Mano, J., F., "Graft copolymerized chitosan present status and applications" , **Carbohydr. Polym.**, 62: 142-158 (2005).
20. Chiou, S., H., Wu, W., T., "Immobilization of candida rugosa lipase on chitosan with activation of the hydroxyl groups" , **Biomaterials**, 25: 197-204 (2004).
21. Ye, P., Xu, Z., K., Che, A., F., Wu, J., Seta, P., "Chitosan-tethered poly(acrylonitrile-co-maleic acid) hollow fiber membrane for lipase immobilization" , **Biomaterials**, 26: 6394-6403 (2005).
22. Krajewska, B., "Application of chitin-and chitosan- based materials for enzyme immobilizations: a review" , **Enzyme Microb. Tech.**, 35: 126-139 (2004).
23. Gupta, P., Vermani, K., Garg, S., "Hydrogels from controlled release to pH-responsive drug delivery" , **Drug Discov. Today**, 7: 569-579 (2002).
24. Mahdavinia, G.R., Pourjavadi, A., Hosseinzadeh, H., Zohuriaan, M.J., "Modified chitosan 4. Superabsorbent hydrogels from poly(acrylic acid-co-acrylamide) grafted chitosan with salt- and pH-responsiveness properties" , **Eur. Polym. J.**, 40: 1399-1407 (2004).

25. Duran, S., Şolpan, D., Güven, O., "Synthesis and characterization of acrylamide-acrylic acid hydrogels and adsorption of some textile dyes" , **Nucl. Instrum. Meth.B.**, 151: 196-199 (1999).
26. Bulut, M., "Makrogözenekli poli(akril amit) hidrojellerinin hazırlanması ve farklı ortamlardaki şişme davranışlarının incelenmesi" , Yüksek Lisans Tezi, **Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 5-14, 16-19 (2005).
27. Chen, J., Park, K., "Superporous hydrogels fast responsive hydrogel systems" , **Pure Apply Chemical**, 36: 917-930 (1999).
28. Wu, S. X., Hoffman, S. A. and Yager, P., "Synthesis and characterization of thermally reversible macroporous poly(N-isopropyl acrylamide) hydrogels" , **J. Polym. Sci. Pol. Chem.**, 30: 2121-2129 (1992).
29. Zhang, X. Z., Yang, Y. Y., Chung, T. S. And Ma, K. X., "Preparation and characterization of response macroporous poly(N-isopropyl acrylamide) hydrogels" , **Langmuir**, 17: 6094-6099 (2001).
30. Swami, S.N., "Radiation synthesis of polymeric hydrogels for swelling-controlled drug release studies" , **Doctor of Philosophy, University of Western Sydney**, New South Wales, Australia 120-149 (2004).
31. Hoffman, A.S., "Hydrogels for biomedical applications" , **Adv. Drug Deliver. Rev.**, 54: 3-12 (2002).
32. Brazel, C.S., Peppas, N.A., "Mechanisms of solute and drug transport in relaxing, swellable, hydrophilic glassy polymers", **Polymer**, 40: 3383-3398 (1999).
33. Ende, M.T. am, Peppas, N.A., "Transport of ionizable drugs and proteins in crosslinked poly(acrylic acid) and poly(acrylic acid-co-2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels 2. diffusion and release studies" , **J. Controlled Release**, 48: 47-56 (1997).
34. Uysal, İ., "Poli(vinil eter) bazlı ampifilik hidrojellerin sentezi ve kontrollü ilaç salım uygulamaları" , Yüksek Mühendislik Tezi, **Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 5-7 (2001).
35. Vakkalanka, S.K., Brazel, C.S., Peppas, N.A., "Temperature and pH-sensitive terpolymers for modulated delivery of streptokinase" , **J. Biomed. Materials Sci. Polym. Edn.**, 8: 119-129 (1996).
36. Bag, D.S., Alam, S., Mathur, G.N., "Terpolymer smart gels: synthesis and characterizations" , **Smart Mater. Struct.**, 13: 1258-1262 (2004).

37. Zhang, J., Peppas N.A., "Morphology of poly(methacrylic acid)/poly(N-isopropyl acrylamide) interpenetrating polymeric Networks" , **J. Biomater. Sci. Polym. Edn.**, 13: 511-525 (2002).
38. Ostroha, J., Pong, M., Lowman, A., Dan, N., "Controlling the collapse / swelling transition in charged hydrogels" , **Biomaterials**, 25: 4345-4353 (2004).
39. Sutani, K., Kaetsu, I., Uchida, K., Matsubara, Y., "Stimulus responsive drug release from polymer gel.-Controlled release of ionic drug from polyampholyte gel" , **Radiation Phys. Chem.**, 64: 331-336 (2002).
40. Şen, M., Güven, O., "Radiation synthesis of poly(N-vinyl 2-pyrrolidone / itoconic acid) hydrogels and their controlled release behaviours" , **Radiation Phys. Chem.**, 55: 113-120 (1999).
41. English, A.E., Mafe, S., Manzanares, J.A., Yu, X., Grosberg, A.Y., Tanaka, T., "Equilibrium swelling properties of polyampholytic hydrogels" , **J. Chem. Phys.**, 104: 8713-8720 (1996).
42. English, A.E., Tanaka, T., Edelman, E.R., "Polimer and solution ion shielding in polyampholytic hydrogels" , **Polymer**, 39: 5893-5897 (1998).
43. Am Ende, M.T., Hariharan, D., Peppas, N.A., "Factors influencing drug and protein transport and release from ionic hydrogels" , **React. Polym.**, 25: 127-137 (1995).
44. Peppas, N.A., Khare, A.R., "Preparation, structure and diffusional behavior of hydrogels in controlled release" , **Adv. Drug Deliver. Rev.**, 11: 1-35 (1993).
45. Hennink, W.E., Van Nostrum, C.F., "Novel crosslinking methods to design hydrogels" , **Adv. Drug Deliver. Rev.**, 54: 13-36, (2002).
46. Basan, S., "Polimer kimyası" , **Cumhuriyet Üniversitesi Yayınları**, Sivas 60-128 (2001).
47. Internet: Radikal Zincir (Katılma) Polimerizasyonu http://tanrısever-balıkesir.edu.tr/dersler/polimerkimyası/polimerizasyon/radikal_zincir_polimerizasyon.html (2006).
48. Oğuz, O. and Sayıl, Ç., "Macroporous poly(N-isopropylacrylamide) network formation conditions" , **Polymer**, 7639-7652 (2001).

49. Ayman, M., Atta and K.F. Arndt., "New crosslinkers to synthesize pH and temperature-sensitive ionic hydrogels" , **Macromolecules**, 14: 671-674 (1994).
50. Turan, E., "Sıcaklık duyarlı poli(N-t-bütillakrilamid-ko-akrilamid) hidrojellerinin şişme davranışlarına çapraz bağlayıcı türü ve miktarının etkisi" , Yüksek Lisans Tezi, **Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 10-20 (2005).
51. Tanaka, T., "Phase transition in polymer gels" , **Sci. Am.**, 7: 110-112 (1985).
52. Kim, J.J., Lee, M.Y. , Kim, S.X., "Preparation and characterization of thermosensitive poly(N-isopropylacrylamide)/poly(ethylenoxide) semi-interpenetrating polymer Networks" , **J. Appl. Polym. Sci.**, 90: 3032-3036 (2003).
53. Arı, A., "Sıcaklık ve pH duyarlı poli(vinil eter) hidrojellerinin sentezi ve biyolojik karakterizasyonu" , Yüksek Mühendislik Tezi, **Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 19-22 (1998).
54. Çiçek, H., "Poliakrilat bazlı hidrojel matrislerin sentezi ve enzim immobilizasyonunda kullanımı" , Doktora Tezi, **Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 26-30 (1998).
55. Gümüşderelioğlu, M., Kesgin, D., "Akıllı polimerler" , **Bilim ve Teknik**, 52-55 (2001).
56. Ohara, N., Sakai, N., "Water-solvent polymer gels as controlled release agrochemical carriers" , **Chemical Abstract**, 103: 214P26q, 801 (1985).
57. Shibana, T., Ho, K., Toyama, S., "Highly water-absorbing polymer" , **Chemical Abstract**, 106: 33625t, 11 (1987).
58. Chmelir, M., Dahmen, K., Hoffman, G., Werner, G., "Absorbents for blood and serous body fluids" , **Chemical Abstract**, 98: 11379r, 391 (1983).
59. Saraydın, D., Karadağ, E., Güven, O., "Adsorption of some heavy metal ions in aqueous solutions by acrylamide/maleic acid hydrogels" , **Sep. Sci. Tech.**, 30 (17): 3291-3302 (1995).
60. Karadağ, E., Saraydın, D., Güven, O., "Behaviors of acrylamide itaconic acid hydrogels in uptake of uranyl ions from aqueous solutions" , **Sep. Sci. Tech.**, 30 (20): 3747-3760 (1995).
61. Yılmaztürk, N.B., "Temperature and pH responsive hydrogels" **Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, 20-24 (1998).

62. Peppas, N.A., "Hydrogels and drug delivery" , ***Curr. Opin. Colloid In.***, 2: 531-537 (1997).
63. Bayhan, M., "Sıcaklığa duyarlı hidrojel matrislere α -kemotripsin immobilizasyonu ve reaktör koşullarının immobilize sistem performansına etkisi" , Yüksek Mühendislik Tezi, ***Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü***, Ankara, 14-17 (1997).
64. Canoğlu, S., Yükseloğlu, M., "Sağlık tekstilleri 1: Biyomedikal uygulamalarda kullanılan testiler" , ***Marmara Üniversitesi Yayınları***, İstanbul, 9-11 (1999).
65. Oh, K.S., Oh, J.J., Chai, H.S., Bae, Y.C., "Effect of crosslinking density on swelling behaviour of NIPA gel particles" , ***Macromolecules***, 31(21): 7328-7335 (1998).
66. Jianqi, F., Lixia, G., "PVA/PAA thermo-crosslinking hydrogels fiber: preparation and pH-sensitive properties in electrolyte solution" , ***Eur. Polym. J.***, 38: 1653-1658 (2002).
67. Bajpai, A.K., Giri, A., "Swelling dynamics of a macromolecular hydrophilic network and evaluation of its potential for controlled release of agrochemicals" , ***React. Funct. Polym.***, 53: 125-141 (2002).
68. Bromberg, L.E., E.S., Ron, "Temperature-responsive gels and thermogelling polymer matrices for protein and peptide delivery" , ***Adv. Drug Deliv. Rev.***, 31: 197-221(1998).
69. Bromberg, L.E., Ron, E.S., "Temperature-responsive gels and thermogelling polymer matrices for protein and peptide delivery" , ***Medicine***, 39 (2): 19-24 (2003).
70. Bae, Y.H., "Stimuli-sensitive drug delivery, controlled Drug Delivery Challenges and Strategies" , ed., ***K. Park. Chem .Soc.***, Washington D.C., 147-162 (1997).
71. Kesgin D., "pH ya duyarlı poli(vinileter) bazlı amfifiilk hidrojellerden protein salım kinetiğinin incelenmesi" , Yüksek Mühendislik Tezi, ***Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü***, Ankara, 5-7 (2004).
72. Skouri, R., Schoessler, F., Munch, J.P., Candau, S.J., "Swelling and Elastic Properties of Polyelectrolyte Gels" , ***Macromolecules***, 28: 197-210 (1995).
73. Rubinsteinm, C.R.H., Dobrynin, A.V., Joanny, J.F., "Elastic Modulus and Equilibrium Swelling of Polyelectrolyte Gels" , ***Macromolecules***, 29: 398-426 (1996).

- 74.Orhan E., "Poli(vinil alkol) / Poli(vinil pirolidon) ve (PVA-aşı-1-Vinil-2-Pirolidon) salisilik asitin kontrollü salımı" , Yüksek Lisans Tezi, **Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 16-18 (2004).
- 75.Siegel, R.A., Firestone, B.A., "pH-dependent equilibrium swelling properties of hydrophobic polyelectrolyte gels" , **Macromolecules**, 21: 3254-3259 (1988).
- 76.C.Özyürek , "Maleik asit ve itakonik asit esaslı poli(2-hidroksietilmetakrilat) hidrojellerinin hazırlanması karakterizasyonu ve uranil iyonlarının adsorpsiyonunda kullanımı" , Doktora Tezi, **Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 25-32 (2004).
- 77.Gürsoy A.Z., "Kontrollü salım sistemleri" , **Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları** , İstanbul , 21-75 (2002).
- 78.Kılıçaslan, M. , "Verapamil HCl in kontrollü salım yapan çok birimli oral ilaç şeklinin hazırlanması" , Doktora Tezi, **Ankara Üniversitesi Sağlık Birimleri Enstitüsü**, Ankara, 1-13 (1999).
- 79.Lazarus, J., Cooper, J., "Absorption, testing, and clinical evaluation of oral prolonged-action drugs" , **J. Pharm. Sci.**, 50: 715-725(1961).
- 80.Morita, R., Honda, R., Takahashi, Y., "Development of oral controlled release preparations, a PVA swelling controlled released system (SCRS) I. Design of SCRS and its release controlling factor" , **J. Control. Release**, 63: 297-304 (2000).
- 81.Edwards, D.A., "Non-fickian diffusion in thin polymer films" , **J. Polym. Sci. Pol. Phys.**, 34: 981-997 (1996).
- 82.Peppas, N.A., Gurny, R., Doerler, E., Buri, P., "Modeling of diffusion through swellable polymeric systems " , **J. Membrane Sci.**, 7: 241-250 (1980).
- 83.Peppas, N.A., "Analysis of fickian and non-fickian drug release from polymers" , **Pharmaceutical Acta Helvatica**, 60: 110-115 (1985).
- 84.Tsuchida, E., Abe, K., "Interactions between macromolecules in solution and intermacromolecular complexes" , **Adv. Polym. Sci.**, 45: 1-119 (1982).
- 85.Peppas, N.A., Peppas, L.B., "Water diffusion and sorption in amorphous macromolecular systems and foods" , **J. Food Eng.**, 22: 189-210 (1994).
- 86.Brazel, C.S., Peppas, N.A., "Modeling of drug release from swellable polymers" , **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, 49: 4-58 (2000).

87. Colombo, P., Bettini, R., Massimo, G., Catallani, P.L., Santi, P. and Peppas, N.A., "Drug diffusion front movement is important in drug release control from swellable matrix tablets" , **J. Pharm. Sci.**, 84: 991-997 (1995).
88. Bajpai, A.K., Bajpai, J., Shukla, S., "Water sorption through a semi-interpenetrating polymer network (IPN) with hydrophilic and hydrophobic chains" , **React. Funct. Polym.**, 50: 9-21 (2001).
89. Telefoncu, A., "Enzimoloji" , **Ege Üniversitesi Fen Fakültesi**, İzmir, 1-243 (1997).
90. Zaborsky, O., "Immobilized enzymes in food and microbial process" , A. C. Olson and C. L. Conney, **Eds Plenum Publ. Corp.**, New York, 28 (1974).
91. Betigeri, S.S., Neau, S.H., "Immobilization of lipase using hydrophilic polymer in the form of hydrogel beads" , **Biomaterials**, 23: 3627-3636 (2002).
92. Park, T.G., Hoffmann, A.S., "Thermal cycling effects on the bioreactor performances of immobilized β - Galactosidase in temperature sensitive hydrogel beads" , **Enzyme Microb. Tech.**, 15 (1993): 476 (1993).
93. Pencreac'h, G., Leullier, M., Baratti, J.C., "Properties of free and immobilized lipase from *Pseudomonas cepacia*" , **Biotechnol. Bioeng.**, 56: 181-9 (1997).
94. Yahşi, A., "Aljinat jel boncukları ve poli(akrilamid-ko-akrilik asit) hidrojellerle tirozinaz enziminin binari yöntemi ile immobilizasyonu" , Yüksek Lisans Tezi, **Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 17-25 (2005)
95. Pitcher, W.H., Ford, Jr., "Immobilized lactase for whey hydrolysis; stability and operating strategy" , Enzyme Engineering, Ed. By Brown, G.B., Ganecke, Wingard, L.B., Jr., **Plenum Pres**, New York, 4 (1978)
96. Zaborsky, O., "Adsorption immobilized enzyme" , Ed by Weast, R.C., CRC Press, Ohio, 75 (1973).
97. Mosbach, K., "Methods in enzymology" , **Academic Press**, New York, 44 (1976).
98. Trevan, M.D., "Techniques of immobilization" , Immobilized Enzyme, John Wiley and Sons, New York, 1-11 (1980).

99. Hızır, M., "Poli(2-hidroksi etil metakrilat-itakonik asit) taneciklerine kovalent bağlanma ile invertazın immobilizasyonu" , Yüksek Lisans Tezi, **Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 7-14 (2006).
100. Rahman, M.B.A., "Application of naturel kaolin as support for the immobilization of lipase from *Candida rugosa* as biocatalyst for effective esterification" , **Appl. Clay Sci.**, 29: 111-116 (2005).
101. Özkaya, A., "Monodispers poli(akrilamid) jel mikrokürelere α -kemotripsin immobilizasyonu ve immobilize enzim sisteminin kesikli ve sürekli sistem performansı" , Yüksek Mühendislik Tezi, **Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 10-22 (1999)
102. Dumitriu, S., Popa, M., Dumitriu, M., "Polymeric biomaterials as enzyme and drug carriers" , **J. Bioact. Compat. Pol.**, 3: 243-312(1988).
103. Arica, Y. M., Hasırcı, V. N., "İmmobilization for the prouction of membranes" , **Biomaterials.**, 439-445 (1987).
104. İnternet: Acrylamide <http://www.nsc.org/ehc/chemical/Acrylami.htm> (2006).
105. Hawley, G.G., "The condensed chemical dictionary" , **Van Nostrand Reinhold**, USA 75-95 (1977).
106. Şanlı, O., Pulat, E., "Solvent-assisted graft copolymerization of acrylamide PET films using benzoyl peroxide initiator" , **J. Appl. Polym. Sci.**, 47: 1-6 (1993).
107. Ghosh, P., Dev, D., Samanta, A.K., "Graft copolymerization of AAm on cotton cellulose in a limited aqueous system following pretreatment technique" , **J. Appl. Polym. Sci.**, 58: 1727 (1995).
108. Lim, Y., Kim, D., Lee, D.S., "Drug releasing characteristics of tyermo- and pH-sensitive IPN based on poly(N-İsopropylacrylamide)" , **J. Appl. Polym. Sci.**, 64: 2647 (1997).
109. İnternet: Citraconic acid. <http://www.dict.die.net/citraconic%20acid>. (2006).
110. İnternet: Citraconic acid.<http://www.thefreedictionary.com/Citraconic+acid> (2006).
111. İnternet: Citraconic acid: <http://www.supermp3.org/archive/index.php?t-59807.html> (2006).

112. İnternet: Citraconic acid <http://www.chemicaland21.com/industrialchemical/organic/CROTONIC%20ACID.htm> (2006).
113. Zeliaskow, M.S., "Radical copolymerization of citraconic acid with styrene in dioxane solution" , **Eur. Polym. J.**, 38: 1271-1274 (2002).
114. Dinçer, S., Köseli, V., Kesim, H., Rzaev, Z.M.O., Pişkin, E., "Radical copolymerization of N-isopropylacrylamide with anhydrides of maleic and citraconic acids" , **Eur. Polym. J.**, 38: 2143-2152 (2002).
115. Singh, V., Tiwari, A., Tripathi, D.N., Sanghi, R., "Microwave enhanced synthesis of chitosan-graft-polyacrylamide" , **Polymer**, 47: 254-260 (2006).
116. Berger, J., Reist, M., Mayer, J., M., Felt, O., Peppas, N., A., Gurny, R., "Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications" , **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, 57: 19-34 (2004).
117. Hamdine, M., Heuzey, M-C., Begin, A., "Effect of organic and inorganic acids on concentrated chitosan solutions and gels" , **Int. J. Biol. Macromol.**, 37: 134-142 (2005).
118. Tharanathan, R.N., Prashanth, K.V.H., "Crosslinked chitosan-preparation and characterization" , **Carbohydr. Res.**, 341: 169-173 (2006).
119. Cai, H., Zhang, Z.P., Sun, P.C., "Synthesis and characterization of thermo and pH sensitive hydrogels based on chitosan-grafted N-isopropylacrylamide via γ -radiation" , **Radiat. Phys. Chem.**, 74: 26-30 (2005).
120. Seyyal M., "Kitosan İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Üretimi Ve Karakterizasyonu" Yüksek Lisans Tezi ,**Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 9-19 (1998).
121. Marsano, E., Bianchi, E., Vicini, S., "Stimuli responsive gels based on interpenetrating network of chitosan and poly(vinylpyrrolidone)" , **Polymer**, 46: 1595-1600 (2005).
122. Vieira, I.C., "Immobilization procedures for the development of a biosensor for determination of hydroquinone using chitosan and gilo (Solanum gilo)" , **Enzyme Microb. Tech.**, 38: 449-456 (2006).
123. Kim, S.J., Lee, K.J., Kim, S.I., Lee, K.B., Park, Y.D., "Sorption characterization of poly (vinyl alcohol)/chitosan interpenetrating polymer network hydrogels" , **J. Appl. Polym. Sci.**, 90: 86-90 (2003).

124. Seyyal, M., "Kitosan ilaç taşıyıcı sistemlerin üretimi ve karakterizasyonu" , Yüksek Mühendislik Tezi, **Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 20-28, (1998).
125. Öztürk, E., "Preparation and characterization of polymeric carriers releasing growth factors to use in wound healing" , Yüksek Lisans Tezi, **Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 25-38 (2002).
126. Montembault, A., Viton, C., Domard, A., "Rheometric study of the gelatin of chitosan in a hydroalcoholic medium" , **Biomaterials**, 26: 1633-1643 (2005).
127. Vecchia, R.D., Sebrao, D., Nascimento, M.G., Soldi, V., "Carboxymethyl cellulose and poly(vinyl alcohol) used as a film support for lipases immobilization" , **Process Biochem.**, 40: 2677-2682 (2005).
128. Hung, T.C., Gridhar, R., Chiou, S.H., Wu, W.T., "Binary immobilization of candida rugosa lipase on chitosan" , **J. Mol. Catal.B-Enzym.**, 26: 69-78 (2003).
129. Koç, L., "Katı yağların serbest ve immobilize lipazla hidrolizi" , Yüksek Lisans Tezi, **Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 17-19 (1994).
130. İnternet: Lipaz <http://www.au-kbc.org/beta/bioproj2/uses.html> (2006).
131. İnternet: Lipaz http://www.mapsenzymes.com / Enzymes_Leather.asp (2006).
132. Pandey, A., Benjamin, S., Soccol, C.R., Nigam, P., Krieger, N., Soccol, V.T., "The Realm of Microbial Lipases in Biotechnology" , **Biotechnol. Appl. Bioc.**, 29: 119-131 (1999).
133. Jeager, K.E., Reetz, M.T., "Microbial Lipases from Versatile Tools for Biotechnology" , **Trends Biotechnol.**, 16(9): 396-403 (1998).
134. İnternet Lipaz: <http://www.lsbu.ac.uk/biology/enztech/detergent.html> (2006).
135. Wang, M., Fang, Y., Hu, D., "Preparation and properties of chitosan-poly(N-isopropylacrylamide) full-IPN hydrogels" , **React. Funct. Polym.**, 48: 215-221(2001).
136. Zhang, Y., Wu, F., Li, M., Wang, E., "pH switching on-off semi-IPN hydrogel based on cross-linked poly(acrylamide-co-acrylic acid) and linear polyallylamine" , **Polymer**, 46: 7695-7700 (2005).

137. Herná'ndez, R., Pe'rez, E., Mijangos, C., Lo'pez, D., "Poly(vinyl alcohol)–poly(acrylic acid) interpenetrating networks. Study on phase separation and molecular motions" , **Polymer**, 46: 7066–7071 (2005).
138. Abd El-Rehim, H.A., "Swelling of radiation crosslinked acrylamide-based microgels and their potential applications" , **Radiat. Phys. Chem.**, 74: 111–117 (2005).
139. Gudeman, L.F., Peppas, N.A., "Preparation and characterization of pH-sensitive, interpenetrating networks of poly(vinyl alcohol) and poly(acrylic acid)" , **J. Appl. Polym. Sci.**, 55: 919-928 (1995).
140. Kim, S.J., Park, S.J., Kim, S.I., "Swelling behavior of interpenetrating polymer network hydrogels composed of poly(vinyl alcohol) and chitosan" , **React. Funct. Polym.**, 55: 53–59 (2003).
141. Bayramoğlu, G., Kaçar Y., Denizli, A., Arica, M.Y., "Covalent immobilization of lipase onto hydrophobic group incorporated poly(2-hydroxyethyl methacrylate) based hydrophilic membrane matrix" , **J. Food Eng.**, 52: 367-374 (2002).
142. Aksoy, S., Tümtürk, H., Hasırcı, N., "Stability of α -amylase immobilized on poly(methylmethacrylate-acrylic acid) microspheres" , **J. Biotechnol.**, 60: 37-46 (1998).
143. Nam, S.H., Walsh, M.K., "Covalent immobilization of bovine phospholipase A₂" , **Journal Food Biochem.**, 29: 1-12 (2005).
144. Kilingç, A., Önal, S., Telefoncu, A., "Chemical attachment of porcine pancreatic lipase to crosslinked poly(vinyl alcohol) by means of adipolydichloride" , **Process Biochem.**, 38 : 641-647 (2002).
145. Arica, Y.M., Kaçar, Y., Ergene, A., Denizli, A., "Reversible immobilization of lipase on phenylalanine containing hydrogel membranes" , **Process Biochem.**, 36: 847-854 (2001).
146. Çetin, M., "Krotonik asit-akrilamid-akrilik asit içern hidrojjellerin şişme davranışları ve pantoprazol-Na nın kontrollü salımda kullanılabilirliklerinin incelenmesi" , Yüksek Lisans Tezi, **Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 57-58 (2006).
147. Jin, L., Bai, R., "Mechanisms of lead adsorption chitosan/PVA hydrogel beads" , **Langmuir**, 18: 9765-9770 (2002).
148. Taşdelen, B., Kayaman, N., Güven, O., Baysal, B., "Swelling and Diffusion Studies of poly(N-isopropylacrylamide/itaconic acid)"

- Copolymeric hydrogels in water and aqueous solution of drugs” , **J. Appl. Poly. Sci.**, 91: 911-915 (2004).
149. Bajpai, S.K., Sonkusley, J., “Hydrogels for oral drug delivery of peptides: synthesis and characterization” , **J. Appl. Polym. Sci.**, 83: 1717-1799 (2002).
 150. Rodriguez, D.E., Garcia, J.R., Vargas, E.R., “Synthesis and swelling characteristics of semi-interpenetrating polymer network hydrogels composed of poly(acrylamide) and poly(γ -glutamic acid)” , **Mater. Lett.**, 60: 1390-1393 (2006).
 151. Xiao, X.C., Chu, L.Y., Chen, W.M., Zhu, J.H., “Monodispersed thermoresponsive hydrogel microspheres with a volume phase transition driven by hydrogen bonding” , **Polymer**, 46: 3199-3209 (2005).
 152. Bajpai, S.K., “Swelling-deswelling behavior of poly(acrylamide-co-maleic acid) hydrogels” , **J. Appl. Polymer Sci.**, 80: 2782-2789 (2001).
 153. Gudeman, L.F., Peppas, N.A., “pH-sensitive membranes from poly(vinyl alcohol)/poly(acrylic acid) interpenetrating Networks” , **Journal of Membrane Sci.**, 107: 239-248 (1995).
 154. Kishi, R., Miura, T., Kihara, T., Asona, T., Shibata, M., Yosomiya, R., “Fast pH-Thermo-Responsive copolymer hydrogels with micro-porous structures” , **J. Appl. Polym. Sci.**, 89: 75-84 (2004).
 155. Zhang, X.Z., Zhuo, R.X., “Preparation of fast responsive, thermally sensitive poly(N-isopropylacrylamide)gel” **Eur. Polym. J.**, 36: 3201-3203 (2000).
 156. Katime, I., Novoa, R., Diaz de Apodaca, E., Mendizabal, E., Puig, J., “Theophylline release from poly(acrylic acid-co-acrylamide) hydrogels” , **Polym. Test.**, 18: 559-566 (1999).
 157. Fadiloğlu, S., Söylemez, Z., “Kinetics of lipase-catalyzed hydrolysis of olive oil” , **Food Res. Int.**, 30: 171-175 (1997).

EKLER

EK-1 Asetik asit/Amonyum asetat tampon çözeltisinin hazırlanması

0,861 g Amonyum asetat 3,68 mL Asetik asit ile karıştırılıp saf su ile 250,0 mL ye tamamlandı. Bu işlem ile pH 4,0 olan tampon çözelti hazırlandı.

Tüm ayarlamalar pH metre eşliğinde yürütüldü

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

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

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

Tüm ayarlamalar pH metre eşliğinde yürütüldü.

EK-3 pH=6,9 fosfat tamponunun hazırlanması

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

Tüm ayarlamalar pH metre eşliğinde yürütüldü

EK-4 pH=7,4 fosfat tamponunun hazırlanması

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

Tüm ayarlamalar pH metre eşliğinde yürütüldü

EK-5 Hidrojellerin zamana karşı ortalama % Ş değerleri

Çizelge 5.1. Hidrojellerin zamana karşı ortalama % Ş değerleri
(37,0°C, pH=7,4)

Süre(saat) \ Hidrojel	KAAmSA-1	KAAmSA-2	KAAmSA-3
1	93±0,8	74±1,1	85±1,3
2	143±1,2	102±1,2	123±0,6
3	174±1,3	137±0,5	147±0,9
4	202±1,5	167±0,3	164±0,8
5	227±0,7	188±0,7	177±1,2
6	255±0,5	212±1,2	193±1,6
7	277±1,4	232±1,5	201±1,3
8	305±0,9	250±0,8	204±1,6
9	318±1,7	270±0,5	213±1,4
10	335±1,2	282±0,9	215±1,2
11	347±1,3	293±0,7	220±1,1
12	359±1,6	312±1,4	223±1,1
13	364±0,6	317±1,9	225±1,8
14	369±0,9	323±0,7	225±0,4
15	375±0,8	325±1,3	227±0,7
16	377±1,5	327±0,7	228±0,6
17	380±1,1	330±0,9	232±0,7
18	388±1,1	332±1,4	237±1,8
19	390±1,7	335±1,1	239±1,6
20	392±0,8	335±1,3	240±1,5
21	393±0,6	335±1,5	240±1,5
22	398±0,9	334±0,7	240±1,4
23	400±1,1	333±0,9	241±1,2
24	402±1,2	335±0,5	240±0,9

EK-6.Hidrojellerin sıcaklığa karşı ortalama % Ş değerleri

Çizelge 6.1. Hidrojellerin sıcaklığa karşı ortalama % Ş değerleri
(t=24 saat, pH=7,4)

Bileşen Sıcaklık (°C)	KAAmSA-1	KAAmSA-2	KAAmSA-3
20	320±0,7	228±1,2	206±0,8
30	334±0,8	245±1,3	228±0,9
37	402±1,2	335±1,4	240±1,2
40	393±1,4	338±0,9	236±1,5
50	459±1,5	360±0,8	264±0,9
60	546±1,1	324±0,9	304±1,1

EK-7 Hidrojellerin pH ya karşı ortalama % Ş değerleri

Çizelge 7.1. Hidrojellerin pH ya karşı ortalama % Ş değerleri
(t=24 saat, T=37,0°C)

Hidrojel pH	KAAmSA-1	KAAmSA-2	KAAmSA-3
2,0	326±0,8	239±0,6	175±1,4
4,0	340±1,2	265±0,7	196±1,8
6,0	359±1,4	282±1,3	195±09
7,4	402±0,7	335±1,2	240±1,8
8,0	393±0,6	330±1,5	245±0,8
10,0	454±1,1	328±0,9	258±0,6
12,0	557±1,3	332±0,6	264±1,2

EK-8 KAAmSA-2 hidrojelinin zamana karşı lipaz salım değerleri

Çizelge 8.1. KAAmSA-2 hidrojelinin zamana karşı lipaz salım değerleri

Zaman (saat)	Adsorbe ederek	CDI ile aktive ederek
1	400	50
2	548	110
3	600	175
4	650	240
5	698	290
6	720	350
7	750	370
8	770	410
9	800	430
10	820	455
11	830	470
12	850	490
13	860	500
14	862	510
15	875	515
16	880	520
17	890	525
18	900	530
19	901	540
20	901	540
21	905	545
22	910	550
23	910	550
24	910	550
28	920	566
33	940	580
34	940	580
35	940	580
36	940	580
40	950	590
48	950	600

EK-9 KAAmSA-2 hidrojelinden hapsedilmiş lipazın zamana karşı salım değerleri

Çizelge 9.1. KAAmSA-2 hidrojelinden hapsedilmiş lipazın zamana karşı salım değerleri (T=37,0°C; pH=7,4; $M_{\infty} = 72\ 000\ \mu\text{g}$)

Zaman (Dakika)	$M_t\ (\mu\text{g})$	% Lipaz Salımı
60	5220	7
120	17850	25
180	28560	40
240	40680	57
300	51000	71
360	61380	86
480	64080	90
600	64500	90
720	66500	93
960	68000	95
1080	68500	96
1200	69000	97
1320	69500	97
1440	71400	100

EK-10 KAAmSA-2 hidrojelinden hapsedilmiş lipazın zamana karşı lipaz serbestleşme kinetiğinin değerleri

Çizelge 10.1. KAAmSA-2 hidrojelinden hapsedilmiş lipazın zamana karşı lipaz serbestleşme kinetiğinin değerleri

Zaman (Dakika)	Int	$\ln(M_t/M_\infty)$
60	4,09	-2,616
120	4,79	-1,386
180	5,19	-0,916
240	5,48	-0,543
300	5,70	-0,336
360	5,89	-0,151

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : DEMİRKOL, Nilay
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 22.08.1979, Ankara
Medeni hali : Evli
Telefon : 0 (312) 473 35 58
e-mail : nilaydmr@mynet.com

Eğitim

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

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2005-2006	Orhan BOZ Medikal A.Ş.	Kalite Kontrol Kimyageri

Yabancı Dil

İngilizce, Fransızca

Hobiler

Sinema, Tiyatro, İnternet ve Bilgisayar