

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AKTİF POLİMERLERİN HAZIRLANMASI VE
KARAKTERİZASYONU

Emine AKAR

Haziran, 2012
İZMİR

AKTİF POLİMERLERİN HAZIRLANMASI VE KARAKTERİZASYONU

**Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Yüksek Lisans Tezi
Kimya Bölümü**

Emine AKAR

**Haziran, 2012
İZMİR**

YÜKSEK LİSANS TEZİ SINAV SONUÇ FORMU

EMİNE AKAR tarafından DOÇ. DR. YOLDAŞ SEKİ yönetiminde hazırlanan “AKTİF POLİMERLERİN HAZIRLANMASI VE KARAKTERİZASYONU” başlıklı tez tarafımızdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.



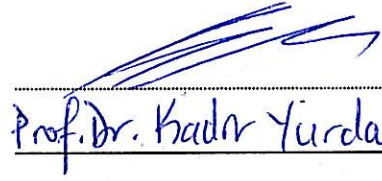
Doç. Dr. Yolbaş SEKİ

Yönetici



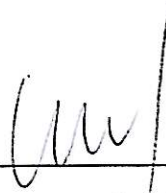
Yrd. Doç. Dr. M. Özgür Seydibeyzeli

Jüri Üyesi



Prof. Dr. Kadir Yurdaluoğlu

Jüri Üyesi



Prof. Dr. Mustafa SABUNCU

Müdür

Fen Bilimleri Enstitüsü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans çalışmamın tüm safhalarında ve tezin hazırlanmasında gösterdiği her türlü yardım ve destekten dolayı danışman hocam sayın Doç. Dr. Yoldaş SEKİ'ye en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarımnda yardım ve desteğini esirgemeyen Araş. Gör. Dr. Aylin Altınışik'a teşekkür ederim.

Değerli desteklerinden dolayı tüm arkadaşlarıma ve emeği geçen herkese teşekkür ederim.

Her zaman maddi ve manevi destekleri ile yanımda olan, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan sevgili aileme teşekkürü borç bilirim.

Emine AKAR

AKTİF POLİMERLERİN HAZIRLANMASI VE KAREKTERİZASYONU

ÖZ

Yeni bir biyobozunur karboksimetil selüloz (NaCMC) tabanlı hidrojel, çapraz bağlayıcı ajan olarak fumarik asitin (FA) kullanılması ile sentezlendi. Hidrojeller Fourier Transform İnfrared Spektroskopisi (FTIR), Termogravimetrik analiz (TGA), Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC), X-ray difraksiyonu (XRD), Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ve Atomik Kuvvet Mikroskobu (AFM) kullanılarak karakterize edildi. Hidrojellerin şişme davranışları distile su, çeşitli tuz içeren su ve pH çözeltilerinde incelendi. Ayrıca sentezlenen polimerik filmin biyobozunurluğu incelendi. FTIR sonuçları FA ve NaCMC arasındaki çapraz bağlanmanın esterleşme reaksiyonu ile gerçekleştiğini göstermektedir. Çapraz bağlanma konsantrasyonunun yüzey pürüzlülüğüne, şişme kapasitesine, bozunma sıcaklığına, kristal yapısına, yüzey morfolojisine etkisi incelenmiştir. AFM incelemesi hidrojin yüzey pürüzlülüğünün artan çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile azaldığını göstermektedir. CMC ve FA'nın çapraz bağlanması maksimum bozunma sıcaklıklarında bir artışa yol açmıştır. NaCMC'nin kristallığı FA ile çapraz bağlanması sonucu artmış fakat artan çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile minimal düşüş göstermiştir. SEM fotoğrafları hidrojin yüzey morfolojisi hakkında çok net bilgi vermemektedir. Şişme çalışmaları hidrojin şişme kapasitesinin artan çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile azaldığını göstermektedirler. Ayrıca hidrojin farklı tuz ve pH çözeltilerindeki şişme davranışları, pH ve sıcaklık tersinirliği incelenmiştir. Şişme kapasitesi artan metal katyon yükü ile azalmıştır [$Al (3+) < Ca (2+) < Na (+)$]. Hidrojeller pH'a bağlı tersinir bir davranış gösterirken sıcaklığa bağlı tersinir bir şişme davranışı göstermemişlerdir. Yapılan biyobozunurluk testlerinin sonunda en fazla oranda FA içeren CMC hidrojin en uzun biyobozunma süresine sahip olduğu ve bozunma olayının yarılanma süresinin yirmi bir saat olduğu ortaya çıkarılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Karboksimetil selüloz, pH-duyarlılık, biyobozunurluk, fumarik asit, hidrojel

PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF ACTIVE POLYMERS

ABSTRACT

A novel biodegradable sodium carboxymethyl cellulose (NaCMC)-based hydrogel was synthesized by using fumaric acid (FA) as a crosslinking agent at various ratios. Hydrogels which were crosslinked by fumaric acid as crosslinking agent (CMCF) were characterized using Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR), Thermogravimetric Analysis (TGA), Differential Scanning Calorimetry (DSC), X-Ray Diffraction Analysis (XRD), Scanning Electron Microscopy (SEM) and Atomic Force Microscopy (AFM). Swelling behaviours of hydrogels were investigated in distilled water, various salt concentrations in water and pH solutions. The FTIR results indicated the crosslinking via ester formation between carboxyl groups of FA and hydroxyl group of NaCMC. The effect of FA concentration on roughness, swelling, degradation temperature, crystallinity of hydrogel structure and surface morphology of films were investigated. AFM analyses show that roughness of hydrogel surface was decreased with increasing crosslinking concentration. Crosslinking of CMC with FA leads to slightly increase in the maximum degradation temperature. Crystallinity of NaCMC was increased with crosslinking but slightly decreased with increasing crosslinker concentration. SEM images of hydrogels don't give explicit information about surface morphology of hydrogels. Swelling studies in distilled water show that swelling degree of hydrogel was decreased with increasing crosslinking concentration. Swelling behavior of hydrogels was investigated in different salt and pH solutions as well. Besides, reversible pH-responsiveness of CMCF hydrogels were achieved but temperature not. From swelling studies in different salt solutions it was understood that the swelling capacity was decreased with an increase in charge of the metal cation [$Al (3+) < Ca (2+) < Na (+)$]. CMCF hydrogels containing the greatest ratio of FA exhibited the longest biodegradation time with a half life of 21 h using cellulase.

Keywords: Carboxymethylcellulose, pH-responsive, biodegradability, fumaric acid, hydrogel

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ SINAV SONUÇ FORMU	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZ	iv
ABSTRACT	v
BÖLÜM BİR - GİRİŞ.....	1
1.1 Hidrojeller	1
1.1.1 Genel Tanımlamalar	1
1.1.2 Hidrojellerin Sınıflandırılması.....	3
1.1.2.1 Kaynağına Göre Hidrojeller.....	4
1.1.2.2 Çapraz Bağlama Metotlarına Göre Hidrojeller.....	5
1.1.3 Uyarı Cevap Hidrojelleri	7
1.1.3.1 pH Duyarlı Hidrojeller.....	8
1.1.3.2 Sıcaklık Duyarlı Hidrojeller.....	10
1.1.3.3 İyonik Güce Karşı Duyarlı Hidrojeller	11
1.1.4 Hidrojellerin Kullanım Alanları	11
1.2 Karboksimetil Selülozun Özellikleri ve Kullanım Alanları	12
1.3 Fumarik Asitin Özellikleri ve Kullanım Alanları.....	14
1.4 Çalışmanın Amacı	15
BÖLÜM İKİ – MATERYAL VE METOD	17
2.1 Materyal.....	17
2.2 Hidrojelin sentezi	17
2.3 Hidrojellerin Karakterizasyonu	17
2.3.1 Şişme çalışmaları	17
2.3.2 FTIR (Fourier Transform Infrareds Spectroscopy) Analiz.....	18
2.3.3 Termogravimetrik Analiz (TGA)	18
2.3.4 Diferansiyel Tarama Kalorimetrisi (DSC) Analizi.....	19

2.3.5 Taramalı Elektron Mikroskop (SEM).....	19
2.3.6 X Işını Kırınımı Analizi (XRD).....	19
2.3.7 Atomik Kuvvet Mikroskobu (AFM)	19
2.3.8 Biyobozunurluğun Değerlendirilmesi	20
2.3.9 Sıcaklık tersinirliğinin incelenmesi	20
BÖLÜM ÜÇ – SONUÇLAR VE TARTIŞMA	21
3.1 Çapraz Bağlayıcı Konsantrasyonunun Etkisi	21
3.2 Şişme Kinetiği	23
3.3 pH Duyarlılık ve Tersinirlik Çalışmaları.....	25
3.4 Sıcaklık tersinirliği	27
3.5 Tuz Çözeltilerinin Şişmeye Etkisi	27
3.6 FTIR Analizi.....	30
3.7 X Işını Kırınım Analizi (XRD)	33
3.8 SEM Analizi	34
3.9 AFM Analizi.....	36
3.10 Termal Analiz.....	42
3.11 DSC Analizi	45
3.12 Biyobozunurluk	48
BÖLÜM DÖRT – SONUÇ	50
KAYNAKLAR	52

BÖLÜM BİR

GİRİŞ

1.1 Hidrojeller

1.1.1 Genel Tanımlamalar

Polimerler, çok sayıda aynı ya da farklı atomların kimyasal bağlarla bağlanarak oluşturduğu uzun zincirli yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerdir. Polimerler genellikle çok sayıda tekrarlanan “mer” veya “monomer” denilen basit birimlerden oluşur. Bir polimer zincirinde binlerce ya da milyonlarca monomer bulunur. Polimer zincirleri lineer olabildiği gibi dallanmış yapıda da olabilirler, ana zincirden yan dallar ayrılmaktadır. Eğer yan dallar başka ana zincirlere bağlanıyorsa oluşan polimerlere çapraz bağlı polimerler denir. Çapraz bağlı polimerler sulu ortamda şişerse bunlara jel veya hidrojel denir (Özcan ve Özer, 2009).

Hidrojeller çok miktarda su emen fakat polimer zincirleri arasındaki fiziksel veya kimyasal çapraz bağlardan dolayı çözünmeden kalan üç boyutlu polimer ağ yapılar olarak tanımlanabilir (Peppas, Bures, Leobandung ve Ichikawa, 2000). Polimerik ağ yapıda sulu ortamda hidratlanan böylece hidrojel yapısını oluşturan hidrofilik grup veya bölgeler vardır. ‘Network’ teriminden anlaşılacağı gibi hidrofilik polimer zincirlerinin sulu ortamda çözünmelerinin engellenmesi için çapraz bağlanmanın olması gerekir. Hidrojeller reolojik yoldan da tanımlanabilir. Hidrofilik polimerlerin düşük veya orta derişimdeki sulu çözeltileri, zincirlerin çaprazlanmadığı ortamda, normal şartlarda Newtonian davranışı gösterir. Diğer taraftan farklı polimer zincirleri arasında çapraz bağlanma olduğunda oluşan network viskoelastik veya elastik davranış gösterir (Park, Shalaby ve Park, 1993; Peppas, 1986). Ayrıca bu durum hidrojele gereken dayanım ve fiziksel bütünlüğü sağlar (Rowley, Madlambayan, Faulkner ve Mooney, 1999). Böylece hidrojeller molekül ağırlıklarının 10-20 katı kadar su emebilir ve şişer (Kim, Bae ve Okano, 1992).

Sabit yüklerin varlığı polimerin sudaki şişmesini belirlediği bilinmektedir. Bu davranış jel ve dışarıdaki çözelti arasında Donnan dengesi kurulmasından kaynaklanmaktadır. İyonik güç şişme derecesini önemli ölçüde etkiler (Esposito, Nobile, Mensitieri ve Nicolias, 1996). Şişme kapasitelerinden dolayı hidrojeller sadece polimerik ağ yapıların şişmesi ile ilgilenen araştırmacıların araştırma nesnesi değildir ayrıca kontak lensler için materyal olarak, hücre-kapsülleme için matris, ilaç ve protein salınımları için araç gibi farklı teknolojik alanlarda geniş uygulama alanına sahiptir (Park, Shalaby ve Park,1993; Peppas, 1986).

Hidrojellerin şişme ve büzülme özellikleri ilaç salınımı, aktuator kaslar, filtrasyon-ayırma, mikro-sıvısal akışların kontrolünü içeren uygulamalarda kullanılmaktadır (De Rossi, Kajiwara, Osada ve Yamauchi, 1991). Birçok doğal hidrojel var olmasına rağmen sentetik hidrojeller yapılarının çok yönlü olmasından dolayı yapısal özelliklerde farklılıklar gösterir (Langer, 1980; Aleyamma ve Sharma, 1991). Hidrojeller çok miktarda su emmeleri, yumuşak ve elastik yapısı, hidrofilik olması, toksik olmaması, dokulara benzemesi ve biyouyumluluğu gibi karakteristik özelliklerinden dolayı çevresel, biyolojik olarak, medikal ve farmakolojik uygulamalarda kullanmak için geliştirilmiştir. Poliakrilamit'den türetilmiş olan hidrojeller faydalı birçok fizikokimyasal özelliğe sahip ve akıllı polimer olarak incelenmiştir. Bu uygulamalar biyokatalizlerin immobilizasyonu (Vinodkumar ve Mathew, 1998), ilaç salınım sistemleri (Li, Huang, Xiao ve Yan, 1995; Anderson, Axelsson ve Zacchi, 1998; Eeckman, Moes ve Amighi, 2004), biyoayırıcı (Kasgoz, Ozgumus ve Orbay, 2001) ve protein adsorpsiyonunu (Saraydın, Karadağ, Oztop ve Güven, 1994; Karadağ, Saraydın, Oztop ve Guven, 1994) içerir. Dahası bu maddeler kimyasal tarım ilaçlarının salınımında (Donempudi ve Yaseen, 1994), temel yağların salınımında (Peppas ve Am Ede, 1997), çözücülerin ekstraksiyonunda (Bajpai, 2000) ve yalancı metallerin ekstraksiyonununda kullanılmıştır (Kasgoz, Ozgumus ve Orbay, 2003; Sugasaka, Katoh, Takai, Takahashi ve Umezawa, 1981).

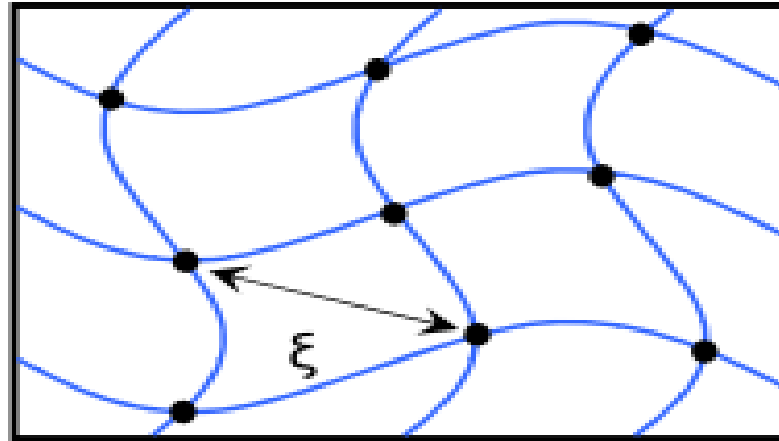
Hidrojellerin faydalı özellikleri hidrofilikliğinden kaynaklandığı için hidrojel ağlarının nano ölçekteki yapısını anlamadaki ilk basamak su emme kapasitelerinin karakterizasyonudur. Çapraz bağlı hidrojel ağlarının nano yapısını tanımlamada üç parametre kritiktir (Peppas, Huang, Torres-Lugo, Ward ve Zhang, 2000):

- 1- Polimerin şişmiş haldeki hacmi
- 2- Çapraz bağlar arasındaki ortalama molar kütle
- 3- Ağ gözenek büyüklüğü (ξ)

Gözenek büyüklüğü birkaç faktörden etkilenir:

- Jelin çapraz bağlanma derecesi
- Jeli oluşturan monomerlerin kimyasal yapısı
- Sıcaklık, pH ve iyonik güç gibi dış uyarıcılar.

Mekanik kuvvet, bozunurluk ve molekül salınıminin yayılımını içeren hidrojellerin fiziksel özelliklerinin belirlenmesinde gözenek boyutu önemlidir (Mason, Metters, Bowman ve Anseth, 2001; Amsden, 1998). Biyomedikal hidrojellerin şişmiş haldeki tipik gözenek boyutları 5-100 nm olarak belirtilmiştir (Mason ve diğer., 2001; Cruise, Scharp ve Hubbell, 1998).



Şekil 1.1 Hidrojellerin gözenek boyutunun (ξ) şematik gösterimi (Lin ve Anseth, 2008).

1.1.2 Hidrojellerin Sınıflandırılması

Hidrojeller nötral veya iyonik olarak sınıflandırılabilir. İyonik hidrojellerin şişmesi yüklü polimer ve serbest iyonlar arasındaki etkileşimden etkilenir (Peppas ve Khare, 1993). İyonik hidrojeller karboksilik asit gibi iyonik gruplar içerirler, yüksek

hidrofilik özelliklerinden dolayı çok miktarda su absorbe ederler. Hidrojeller hazırlama metotlarına göre homopolimer veya kopolimer olarak da sınıflandırılabilir. Hidrojeller ağın (network) fiziksel yapısına göre amorf, yarı kristal, hidrojen bağlı yapılar olarak sınıflandırılabilir (Peppas ve diğer., 2000). Uyarı cevap hidrojelleri önemli bir hidrojel sınıfıdır (Ji, Mourad, Fried ve Dolbow, 2006). Bu jeller fiziksel çevrelerine bağlı olarak şişme davranışı gösterirler. Jeller pH, sıcaklık, iyonik güç, elektromanyetik değişimlere cevap olarak şişer veya büzülürler (Dolbow, Fried ve Ji, 2005). Bu tür özellikler membran ayırma, biyosensör, suni kaslar ve ilaç salınımı gibi uygulamalara olanak sağlar (Lin ve Metters, 2006).

Hidrojeller çok değişik gruplarda sınıflandırılabilir. Genellikle bütün polimerler ya doğaldır (örneğin; çapraz bağlanmış guar zımkı ve kollojenler) ya da sentetiklerdir. Diğer taraftan hidrojeller çapraz bağlanmalarına göre iki gruba ayrılabilir. Eğer polimer zincirleri arasındaki çapraz bağlanma kovalent bağlar içeriyorsa kalıcı (permanent) kimyasal çapraz bağlı hidrojeller olarak adlandırılırlar. Eğer hidrojeller polimer zincirleri arasındaki fiziksel etkileşimlerden (hidrojen bağları, iyonik etkileşme, van der Waals etkileşimleri ve moleküller arasındaki etkileşimler) oluşuyorsa fiziksel çapraz bağlı hidrojeller olarak adlandırılırlar (örneğin; jelatin ve agar-agar hidrojeller) (Samchenko, Ulberg ve Korotych, 2011).

1.1.2.1 Kaynağına Göre Hidrojeller

Hidrojeller doğal ve sentetik polimerlerden hazırlanabilir (Davis ve Anseth, 2002). Doğal polimerlere dayalı olanlar genelde zayıf mekanik özelliklere sahiptirler. Son zamanlarda polisakkaritler yaşayan organizmalardan elde edilmelerinden dolayı ilgi çekicidir. Polisakkaritler biyoyumludur, toksik değildirler ve kontrollü salınım çalışmaları için gerekli olan fizikokimyasal özelliklerin çoğunu taşımaktadırlar (Coviella, Matricardi, Marianecchi ve Alhaique, 2007). En çok çalışılan polisakkaritler alginat (Tonnesen ve Karlsen, 2002; Liang ve diğer., 2004), dekstran (Hennink, Franssen, Van Dijk-Wolthuis ve Talsman, 1997; Stubble, Maris, Van Den Mooter, De Smendt ve Demeester, 2001), gellan (Agnihotri ve Aminabhavi, 2005), ksantan (Dumitriu ve Chornet, 1998), hyaluronik asit (Barbucci, Consumi, Lamponi ve Leone, 2003; Ha ve diğer., 2006), ve kitosan türevleri (Kumari ve Kundu, 2007; Guo ve Gao, 2007). Diğer taraftan sentetik hidrojeller biyoaktif özelliklere sahip

değildirler. Sentetik polimerler genelde fonksiyonel ve bozunur olarak modifiye edilebilir (Dilaver, 2011). Tablo 1.1 hidrojel üretiminde kullanılan doğal polimerlerin yanı sıra sentetik polimerleri de göstermektedir.

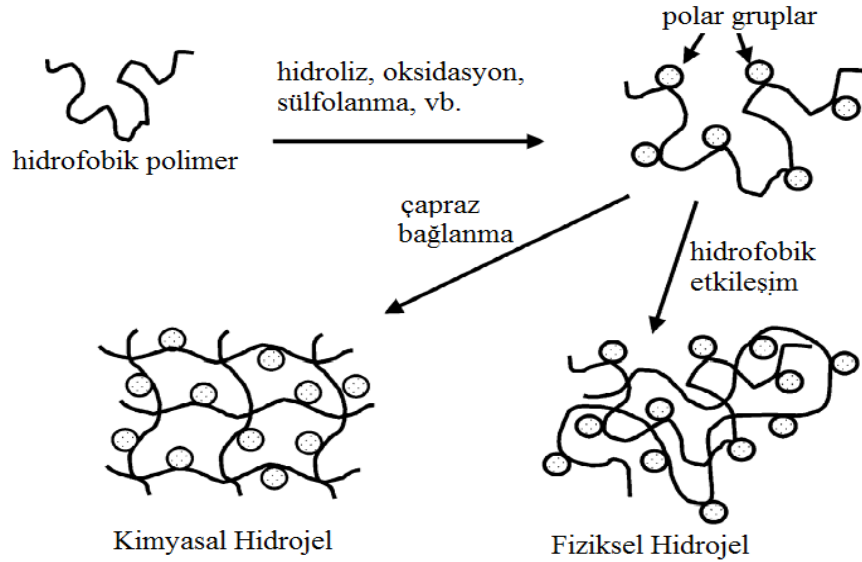
Tablo 1.1 Hidrojel üretiminde kullanılan doğal ve sentetik polimerler (Peppas ve diğer., 2000; Davis ve Anseth, 2002).

Doğal polimerler	Sentetik polimerler
Kitosan	Polihidroksi etil metakrilat (HEMA)
Alginat	Poli (2-hidroksipropil metakrilat) (HPMA)
Fibrin	Poli(vinil pirolidon) (NVP)
Kollajen	Poli(N-izopropil akrilamid) (NIPAAm)
Jelatin	Polivinil asetat (VAc)
Hyaluronik asit	Poliakrilik asit (AA)
Dekstran	Polimetakrilik asit (MAA)
	Polietilen glikol akrilat/metakrilat (PEGA/PEGMA)
	Polietilen glikol diakrilat/dimetilakrilat (PEGDA/PEGDMA)

1.1.2.2 Çapraz Bağlama Metotlarına Göre Hidrojeller

Hidrojeller kimyasal olarak kararlı olabilir ya da bozunur ve parçalanıp çözünebilirler. Jelin ağ yapısı iyonik, H bağları ve hidrofobik kuvvetlerle oluşmuş ise bu tür jeller ‘tersinir’ ya da ‘fiziksel’ olarak adlandırılırlar. Hidrojeller kovalent bağlarla çapraz bağlanmış ise bu tür hidrojeller ‘değişmez’ veya ‘kimyasal’ olarak bilinir. Kimyasal hidrojeller suda çözünür polimerlerin çapraz bağlanmasıyla yada hidrofobik polimerlerin hidrofilik polimerlere dönüşüp artı çapraz bağlanma ile

oluşabilirler (Şekil 1.2) (Campoccia ve diğer., 1998; Prestwich, Marecak, Marecak, Vercruyse ve Ziebell, 1993).



Şekil 1.2 Hidrojel oluşumunun şematik gösterimi (Hoffman, 2002).

Çapraz bağlı hidrojel sulu çözeltilerde büyük oranda çapraz bağlanma yoğunluğuna bağlı olan denge şişme seviyesine ulaşır. Fiziksel hidrojeller gibi kimyasal hidrojeller de homojen değildir. Hidrojeller şişmenin düşük olduğu 'clusters (yığın, küme)' adı verilen yüksek oranda çapraz bağlı olan bölgeler içerir. Bu bölgeler düşük oranda çapraz bağlı olan yüksek oranda su absorplayan bölgeler içinde dağılmışlardır. Yüksek oranda çapraz bağlı kümelerin oluşması çapraz bağlayıcı ajanların hidrofobik yığılımından kaynaklanmış olabilir (Campoccia ve diğer., 1998; Prestwich ve diğer., 1993).

Hidrojeller genellikle kimyasal bağlarla ya da iyonik etkileşim, hidrojen bağları, van der Waals güçleri, hidrofobik etkileşimler gibi diğer bağlanma kuvvetleri ile çapraz bağlanan hidrofilik polimer moleküllerinden oluşurlar. Polimer moleküllerinin içine su girdikçe zincir genişler ve direnme kuvveti sergiler. Şişme dengeye geldiğinde direnme kuvveti polimerin içine giren suyun osmotik kuvvetini dengeler (Park, Shalaby ve Park, 1993; Seki, 2007).

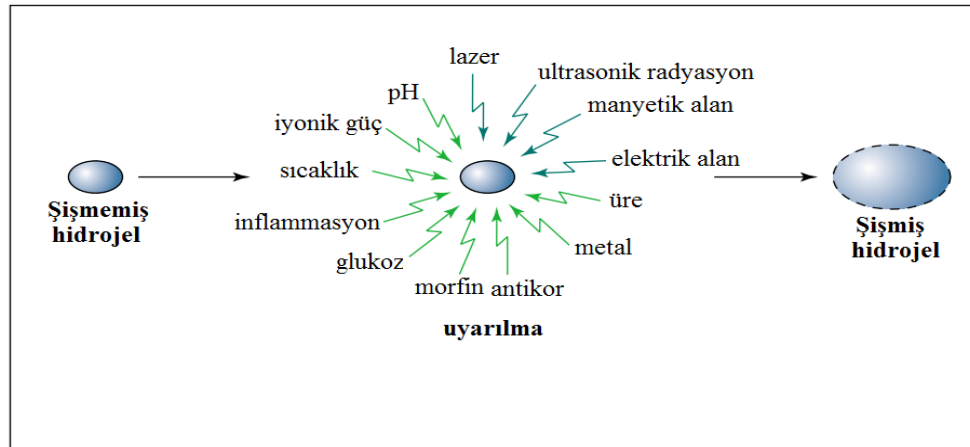
Hidrojeller şişebilen çapraz bağlanmış, çözünmeyen polimerik ağ yapılardır. Hidrojellerin çözünmemesi yapılarındaki alkol, karboksil ve sülfonik asit gibi fonksiyonel grupların çapraz bağlanmasından kaynaklanır. Su tutabilme özelliği de yapılarındaki fonksiyonel gruplardan kaynaklanmaktadır. Ağ yapısındaki zincirlerin çapraz bağlanması arttıkça çözünmezlik artar ancak su tutma kapasitesi azalır (Mathur, Moorjani ve Scranton, 1996).

Hidrojel sentezi hidrofilik polimerlerin/monomerlerin çapraz bağlanmasıyla ya da hidrofobik olanları modifiye ederek yapılabilir. Hidrofilik monomerlerden hidrojel sentezleri genelde uygun başlatıcı ve çapraz bağlayıcı kullanarak hidrofilik monomerin serbest radikal zincir polimerizasyonu ile yapılmaktadır. Hidrojeller aynı zamanda lazer, gama radyasyonu veya elektron ışını kullanarak da elde edilebilirler. Işın polimerizasyonu yüksek enerjik ve iyonlaşma özelliğinden dolayı başlatıcı, katalizör ve çapraz bağlayıcı gerektirmez.

Fiziksel hidrojeller coulomb, dipol-dipol, van der Waals, hidrofobik ve hidrojen bağı etkileşimleri gibi fiziksel bağlarla (kovalent olmayan) oluşan üç boyutlu yapılardır. Kovalent bağların aksine fiziksel çapraz bağlanma zincir üzerinde bir noktadan gerçekleşmez daha fazla bağlanma noktası içerirler (Ross-Murphy, 1991).

1.1.3 Uyarı Cevap Hidrojelleri

Hidrojeller uyarıya karşı duyarlılıklarında birçok gruba ayrılabilir. Uyarıya karşı duyarlılık (şişmede sürekli ya da geçici değişimler) hidrojinin bulundurduğu gruplarla ilişkilidir. Şişme ortamındaki pH, sıcaklık, iyonik güç, çözeltilerin özellikleri gibi değişiklikler hidrojel uyarırlar (Kopecek, 2009). Şekil 1.3 da hidrojinin çevresel uyarılara karşı tepkisi gösterilmiştir.



Şekil 1.3 Hidrojelin şişme davranışı (Gupta, Vermani ve Garg, 2002).

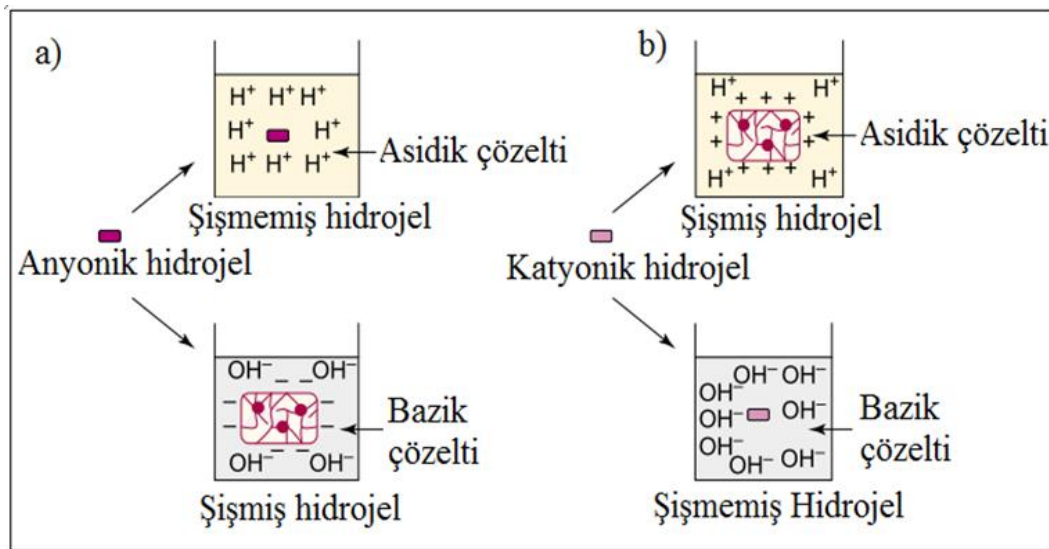
1.1.3.1 pH Duyarlı Hidrojeller

pH duyarlı hidrojeller ağızdan verilen kontrollü salınım sistemlerini geliştirmek için sıklıkla kullanıldı. Bu hidrojeller aynı zamanda biyosensör yapımında kullanıldı. Bu hidrojeller nötral ve iyonik (anyonik ve katyonik) olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Anyonik hidrojeller polimerik yapıda negatif yüklü kısımlar bulundurlar; katyonik hidrojeller pozitif yüklü gruplar bulundurlar nötral hidrojeller ise hem negatif hem de pozitif yüklü gruplar bulundurlar. Anyonik polimerin asidik gruplar (örneğin; karboksilik asit ve sülfonik asit) bulundurması durumunda iyonlaşabilen grupların pKa'sının yukarısındaki bir pH değerinde iyonlaşma meydana gelir (Samchenko, Ulberg ve Korotych, 2011). Polimetilakrilik asit (PMAA) veya poli(akrilik asit) (PAA) içeren anyonik hidrojeller çevresel pH ve iyonik güce oldukça bağlı polielektrolit veya hidrojen bağlı kompleksler oluşturabilirler (Morishita ve diğer., 2004; Robinson ve Peppas, 2002; Kim, La Flamme ve Peppas, 2003; Donini, Robinson, Colombo, Giordano, ve Peppas, 2002; Kim ve Peppas, 2003; Foss, Goto, Morishita ve Peppas, 2004; Kim ve Peppas, 2002).

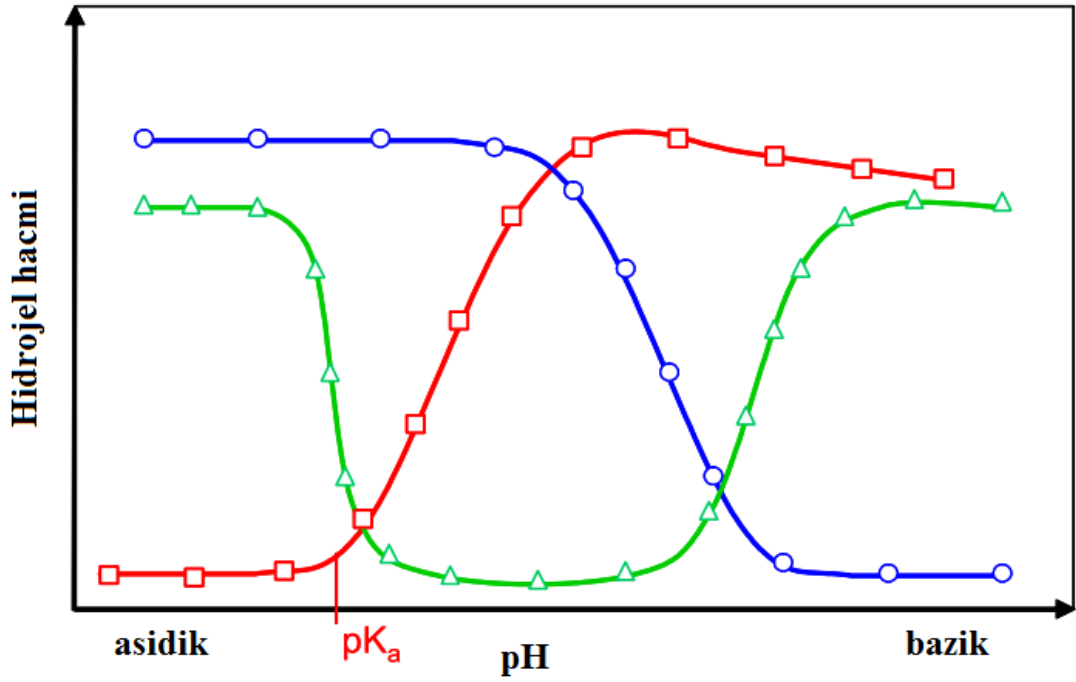
Çevresel uyarılara duyarlı materyaller dış ortamdaki pH, sıcaklık, iyonik güç, elektriksel veya manyetik uyarılara şişme oranlarını belirgin bir şekilde değiştirerek tepki verirler. Şişmedeki belirgin değişiklik akıllı ilaç salınım sistemlerinde kullanılabilir. Anyonik hidrojeller pKa değerlerinin üzerinde hızlı bir şekilde şişer. Eğer anyonik hidrojelin içerisine çözültü hapsedilmişse anyonik hidrojelin altındaki

bir pH değerinde bu çözelti ortama salınır (Kim ve Shin, 2007). Anyonik, katyonik ve amfoterik hidrojellerin pH'ya bağlı şişmeleri Şekil 1.5 'te gösterilmiştir.

Katyonik hidrojeller kendi pKa'sından düşük pH değerlerinde şişer. Çünkü amino gruplarının düşük pH'da protonlanır, yapı hidrofilik özellik kazanır ve su absorplanır. Grubun pKa değerinden yüksek pH'larda tersinir davranış gözlenir, polimer hidrofobik özellik kazanır ve içindeki suyu dışarı atmaya başlar (Varshosaz ve Falamarzian, 2001). Katyonik hidrojeller düzenli insülin salınımlarında çok kullanılmıştır (Shivakumar ve Satish, 2004; Samchenko, Ulberg ve Korotych, 2011).



Şekil 1.4 a) Anyonik ve b) katyonik hidrojellerin pH şişme davranışları (Gupta, Vermani ve Garg, 2002).



Şekil 1.5 Anyonik(□), katyonik(○) ve amfoterik (△) hidrojellerin pH'a bağlı şişme davranışları (Richter ve diğer., 2008).

1.1.3.2 Sıcaklık Duyarlı Hidrojeller

Sıcaklık duyarlı hidrojeller çok çalışılan duyarlı hidrojellerden birisidir. Sıcaklık duyarlı hidrojeller metil, etil ve propil gibi hidrofobik gruplarla karakterize edilmiştir. En çok çalışılan sıcaklık duyarlı polimer poly(N-izopropilakrilamid) P(NIPAAm)'dır. Düşük kritik çözelti sıcaklığı (LCST) suda $\sim 32^{\circ}\text{C}$ ve çapraz bağlı jel bu sıcaklık civarında bozular (çöker) (Gariepy ve Leroux, 2004). Pluronics® veya Poloxomers® poli etilen oksit (PEO) ve poli(propilen oksit) (PPO)'in ticari olarak ulaşılabilen kopolimerleridir. Bu kopolimerler vücut sıcaklığında sol-jel faz değişimi göstermektedir ve ayrıca enjekte edilebilir implantlar olarak kullanılmaktadır.

Sıcaklık duyarlı hidrojeller negatif sıcaklık duyarlı, pozitif sıcaklık duyarlı ve sıcaklık tersinir olarak sınıflandırılabilir (Qiu ve Park, 2001). IPN(iç içe geçmiş polimer ağ yapılar)'lerden oluşmuş bazı hidrojeller yüksek sıcaklıkta şişme düşük sıcaklıkta büzülme davranışı gösterirler. Poli(akrilik asit), poliakrilamid (PAAm) veya poli(akrilamid-ko-bütül metakrilat) IPN'lerin sıcaklığa bağlı şişmeleri pozitifdir. Bu tip hidrojeller pozitif sıcaklık duyarlı hidrojeller olarak adlandırılırlar. Negatif

sıcaklık duyarlı hidrojeller P(NIPAAm-ko-BMA) hidrojellerini (Gutowska, Bae, Feijen ve Kim, 1992) ve P(NIPAAm) ve poli(tetrametileneter glikol) (PTMEG) IPN yapılarını kapsar. Bu tip hidrojelleri sıcaklık düştüğünde şişer, sıcaklık arttığında ise şişmezler (deswell) (Satish, Satish ve Shivakumar, 2006).

Sıcaklık duyarlı hidrojel örnekleri kitosan, PNIPAA hidrojel, metil selüloz ve tetronikler gibi polimerleri içerebilir. Bu hidrojeller düşük kritik çözelti sıcaklığı (LCST) ve yüksek kritik çözelti sıcaklığı (UCST) ile karakterize edilirler (Jagur-Grodzinski, 2009). Sıcaklık düşük kritik çözelti sıcaklığının altında olduğunda H₂O molekülleri polimerin polar grupları ile hidrojen bağları yapar. Sıcaklık düşük kritik çözelti sıcaklığın üstüne çıktığında hidrojen bağları kopar ve polimer ağ yapısı çöker (bozular). Bu tür hidrojeller sürekli ilaç, gen dağılımı ve doku mühendisliğinde kullanılabilir (Kopecek, 2009; Kermany, 2010).

1.1.3.3 İyonik Güce Karşı Duyarlı Hidrojeller

İyonik güce karşı duyarlı hidrojellerin şişmeleri tuz çözeltilerinde düşer. Bu istenmeyen şişmenin azalması katyonların “yük perdeleyici etkisi” oluşturup jel ve sulu faz arasındaki ozmotik basıncı azaltmasından kaynaklanmaktadır. Buna ek olarak polimer zincirinin anyonik kısımları ve çok değerlikli katyonlar (Ca²⁺ ve Al³⁺) arasındaki elektrostatik çekimin artması ‘iyonik çapraz bağlanma’ nın artmasına ve sonuç olarak da şişmenin azalmasına neden olur (Pourjavadi, Harzandi ve Hosseinzadeh, 2004).

Yapılan çalışmalarda poliakrilat ve polisakkarit-g-poliakrilat kullanılarak yapılmış olan süperabsorbentlerin tuz çözeltilerindeki şişmeleri düşüktür (Mahdavinia, Pourjavadi ve Zohuriaan-Mehr, 2004; Omidian, Hashemi, Sammes ve Meldrum, 1999). Aslında bu hidrojellerin tuz duyarlılıkları yüksektir. Hidrojellerin şişmesini etkileyen asıl faktör tuz çözeltisindeki anyonik grupların derişimidir (Pourjavadi, Barzegar ve Mahdavinia, 2006).

1.1.4 Hidrojellerin Kullanım Alanları

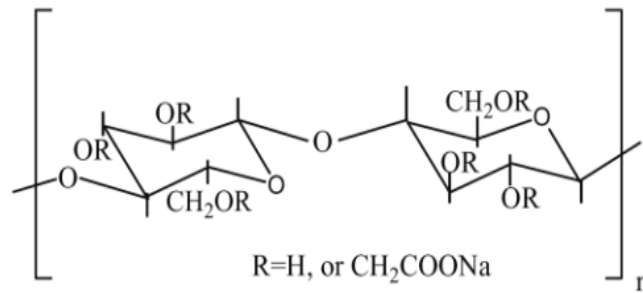
Polimerler (örn. proteinler ve selülozlar) hayatın vazgeçilmez parçalarındandır. Kolay ulaşılabilir, arzu edilen modern sağlık bakım ürünlerinin gelişmesinde

araştırmacılar arasında polimerlere karşı ilgi artmıştır. Diz eklemleri, tendon, doku mühendisliği için matris gelişiminde, ilaç salınım sistemlerinde bazı temel uygulama alanlarına sahiptirler (Pal, Banthia ve Majumdar, 2009; Kashyap, Kumar ve Ravi Kumar, 2005; Hoffman, Schmer, Harris ve Kraft, 1972; Ratner ve Hoffman, 1976; Peppas, 1987; Park, Shalaby ve Park, 1993; Harland ve Prud'homme, 1992; Ulbrich, Subr, Podperová ve Buresová, 1995; Hoffman, 1997).

pH duyarlı hidrojeller enterik polimer (bağırsakta çözünen) olarak ilaç endüstrisinde uzun zamanlardan beri kullanılmaktadır. Enterik polimerler/hidrojeller mide mukozasını mideyi tahriş eden ilaçlardan (örn. aspirin) korumak için ve aside karşı dayanımı olmayan ilaçların (örn. penisilin G, eritromisin) midede zarar görmemeleri için kullanılmaktadırlar (Pal, Banthia ve Majumdar, 2006). pH duyarlı hidrojeller insülin salınımı ve kan-glukoz tespit kitinin gelişmesinde de kullanılmaktadır (Miyata, Uragami ve Nakamae, 2002).

1.2 Karboksimetil Selülozun Özellikleri ve Kullanım Alanları

Tersinir veya değişmez selüloz tabanlı hidrojeller metil selüloz (MC), hidroksipropil metil selüloz (HPMC), etil selüloz (EC), hidroksietil selüloz (HEC) ve sodyum karboksimetil selüloz (NaCMC) gibi çok kullanılan selüloz eterlerinin sulu çözeltilerinin uygun bir şekilde çapraz bağlanmasıyla oluşturulabilirler. Bu polimerler gıda endüstrisinde kıvamlaştırıcı, emülsifiye edici ajan olarak, ilaç ve kozmetik endüstrilerinde de toksik olmama ve ucuz olmalarından dolayı çok tercih edilmektedirler (Sannino, Demitri ve Madaghiale, 2009). Karboksimetil selülozun kimyasal yapısı şekil 1.6'da gösterilmiştir.



Şekil 1.6 Karboksimetil selülozun kimyasal yapısı (Mitsumata ve diğer., 2003).

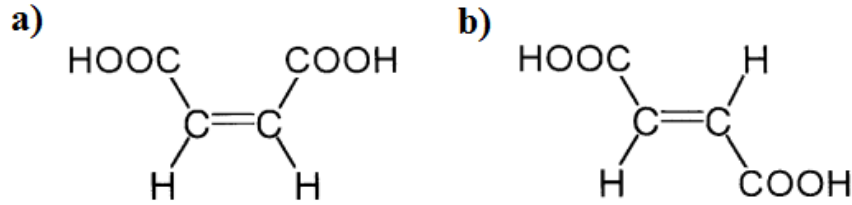
Yukarıda bahsedilen selüloz eterlerinden sadece NaCMC polielektrolittir, bu yüzden pH ve iyonik güce karşı duyarlılık gösteren ‘akıllı’ bir selüloz türevidir. Aslında selüloz tabanlı hidrojellerde NaCMC’nin varlığı elektrostatik yüklerin ağ yapıya tutunmalarını sağlar ve bu da şişme kapasitesinde çifte etkiye sahiptir. Bir taraftan polimer zincirindeki aynı yüklerin oluşturduğu elektrostatik itme ağ yapının nötral halinden daha fazla genişlemesine neden olup şişmeyi artırır. Diğer taraftan jeldeki karşıt yüklü iyonlar Donnan etkisinden dolayı makroskopik elektriksel nötralite sağlayıp ağ yapıya daha fazla suyun girmesini sağlarlar (Flory, 1953; Sannino, Demitri ve Madaghiele, 2009). Donnan’ın ozmotik basınca etkisi jel ve dıştaki çözelti ortamı arasındaki farklı mobil iyon konsantrasyonundan kaynaklanmaktadır, böylece jel pH ve iyonik güce karşı duyarlı hale gelir. NaCMC’nin polielektrolit yapısı akıllı süperabsorbent hidrojellerin gelişmesinde NaCMC’yi ideal madde yapmıştır (Esposito, Del Nobile, Mensitieri ve Nicolais, 1996; Sannino ve diğer., 2000; Sannino, Demitri ve Madaghiele, 2009).

Karboksümetil selüloz önemli bir selüloz eteridir ve genelde sodyum tuzu (NaCMC) olarak kullanılır, yiyecek, kâğıt yapımı, boya, ilaç, kozmetik ve mineral işlenmesi gibi birçok endüstriyel sektörde geniş çapta uygulanmaktadır (Barbucci, Magnani ve Consumi, 2000). Son zamanlarda NaCMC suda çözünebilen polisakkarit olarak ilaç salınımı (Benmouhoub, Simmonet, Agoudjil, ve Coradin, 2008; Kulkarni ve Sa, 2008; Yi ve Zhang, 2007), doku mühendisliği (Jiang ve diğer., 2008; Pasqui, Rossi, Di Cintio ve Barbucci, 2007) ve polimer karışımları (Barbucci Magnani ve Consumi, 2000; Marci, Mele, Palmisano, Pulito ve Sannino, 2006) gibi bir çok araştırma alanında ilgi görmektedir. NaCMC hem endüstri hem de laboratuvarında daha fazla değer kazanmasına rağmen birçok çalışmada bahsedildiği gibi (Barbucci, Magnani ve Consumi, 2000; Said, Abd Alla ve El-Naggar, 2004; Yi ve Zhang, 2007) yapısındaki hidrojen bağları oldukça zayıf bu da çok fazla su absorplamasını sağlar. Fakat bu durum da IR spektrumlarının karmaşık çıkmasına neden olur. Bildiğimiz gibi selülozun yapısındaki hidrojen bağları oldukça fazla çalışılmıştır. NaCMC ve selüloz arasında iki temel fark vardır. Birincisi, NaCMC’nin hidrofilik CH_2COONa gruplarını içermesi su absorpsiyonunu az ya da çok artırmaktadır bu durumda su moleküllerinin hidrojen bağları üzerindeki etkisi göz ardı edilemez; ikincisi,

CH₂COONa grupları derece ve buldukları konum bakımından homojen değildir, bu da hidrojen bağlarının kompleksliğini artırır (Li, Sun ve Wu, 2009).

1.3 Fumarik Asitin Özellikleri ve Kullanım Alanları

Fumarik asit (FA) asitlik düzenleyici ve içecek katkı maddesi olarak kullanılan doymamış dikarboksilli asitlerden biridir. FA çift bağı ve iki karboksilik grubundan dolayı sentetik reçineden kimyasal sentezler için biyobozunur polimer ara ürün olmasına kadar birçok endüstriyel uygulama alanı vardır (Tao, Collier, Collier ve Negulescu, 1993). Fumarik (trans-2-bütendioik) ve maleik (cis-2-bütendioik) asit C₄H₄O₄'ün geometrik izomeridirler. Her iki asit de çift bağı cis ve trans konfigürasyonları olduğu için farklı fiziksel özelliklere sahiptirler. Örneğin, maleik asit daha fazla çözünürlük ve toksiklik gösterir, maleik asitin erime noktası (139°C) fumarik asitten (287°C) daha düşüktür (Razmisleviciene, Baltuskonyte, Padarauskas ve Naujalis, 2008).

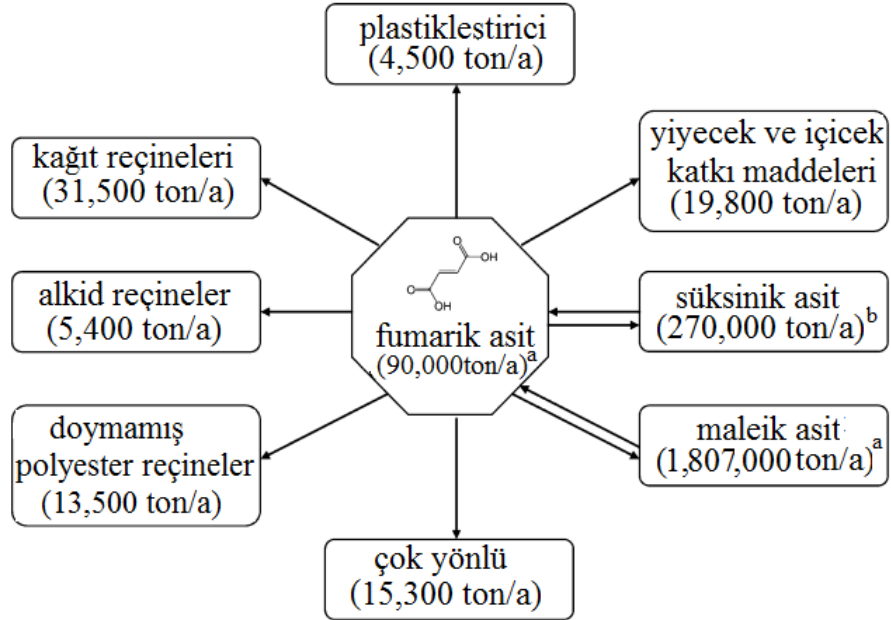


Şekil 1.7 a) Maleik asit, b) Fumarik asit kimyasal yapıları (Ichikawa, Iino, Sato, Nakahara ve Mukataka, 2003).

Maleik asit polyester reçine, yüzey kaplama, yağ katkıları, plastikleştirici, kopolimer ve tarım kimyasallarının, örneğin ozonoliz ile glioksilik asit, üretiminde kullanılan önemli bir ham maddedir (Szczepanika ve Ren, 1993).

FA organik kimyanın çok önemli ham maddesidir, ilaç ve gıda endüstrisinde bir çok alanda kullanılmaktadır (Şekil 1.8). FA polimerizasyon ve esterleşme reaksiyonları için başlatıcı madde olarak rol alabilir (Engel, Straathof, Zijlmans,

Gulik ve Wielen, 2008). US'nin bugünkü yıllık fumarik asit tüketimi $18,18 \times 10^6$ kilogramdır (Anon, 2005).



Şekil 1.8 Fumarik asit üretim ve uygulamaları (a-Anonymous, 2007; b-Willke ve Vorlop, 2004).

1.4 Çalışmanın Amacı

Selüloz ve selüloz eterlerinden biri olan NaCMC biyobozunur ve biyoyumlu dururlar. Selüloz ve türevlerine dayalı hidrojeller farklı yollarla kimyasal olarak çapraz bağlanmışlardır (Sannino ve Nicolais, 2005; Benke, Takacs, Wojnarovits ve Borsa, 2007). Esterleşme bu çapraz bağlama metotlarından biridir. Toksik formaldehit tabanlı bileşikler veya bunlara alternatif olarak tehlikeli olmayan esterifikasyon ajanları ile esterleşme reaksiyonları gerçekleştirilebilir (Zhou, Luner ve Caluwe, 1995). FA biyobozunur, toksik olmayan doymamış dikarboksilli bir asittir. Sentetik reçinelerin sentezlenmesi ve biyobozunur polimerlerin sentezinden kimyasal sentezler için ara ürün üretimine kadar birçok kullanım alanı vardır (Tao, Collier, Collier ve Negulescu, 1993; Moresi, Parente, Petruccioli ve Federici, 1991).

Bu çalışmanın amacı fumarik asit ile çapraz bağlanmış NaCMC tabanlı biyobozunur özellikli pH, iyonik şiddet, sıcaklık vb. duyarlılıkları olan polimerik bir

malzeme sentezlemektir. Sentezlenen malzemenin dengeli bir şişme özelliğinin olmasıyla birlikte ilaç salınım sistemleri, antibakteriyel yüzeyler ve çeşitli biyomedikal uygulamalarda kullanım alanı bulması beklenmektedir.

BÖLÜM İKİ

MATERYAL VE METOD

2.1 Materyal

Düşük viskoziteli Karboksimetilselüloz sodyum tuzu (C5678-500G) Sigma-Aldrich; Fumarik asit (99 % FG: 116,07 g/mol, d: 1.635 g/mL, Cat.:F1.935-3) Sigma-Aldrich; HCl, NaCl, AlCl₃, CaCl₂ Riedel-de Haën Sigma-Aldrich şirketinden alındı. Selülaz (280,000 CMU /g) Dyestar Company'den alındı.

2.2 Hidrojelin sentezi

Belli oranda NaCMC 15 mL saf suda oda sıcaklığında çözüldü. Değişik oranlarda (0,01 0,03 0,05 M) FA çözeltiye eklendi, FA çözününceye kadar karıştırıldı. Çözeltinin pH'ı seyreltik HCl çözeltisi kullanarak düşürüldü. 800 rpm'de belli bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Çözelti orta boy cam petrilere döküldü ve vakum etüvünde 60 °C de -10 psi basınç altında kurutuldu. Oluşan hidrojel film petriden çıkarılıp, üzerindeki artık kimyasalları uzaklaştırmak için saf su ile yıkandı ve oda koşullarında kurutuldu.

2.3 Hidrojellerin Karakterizasyonu

2.3.1 Şişme çalışmaları

Hidrojel film eşit büyüklükte küçük parçalara kesildi. Kesilen parçalar oda sıcaklığında 10mL lik pH çözeltileri (pH=1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10), farklı pH'lardaki tampon çözeltilere (pH=2 ve 10) ve saf suya koyuldu. Şişme değerleri belirli aralıklarla ölçüldü, hidrojinin yüzeyindeki su süzgeç kâğıdı kullanılarak uzaklaştırıldı. Şişme ölçümleri şişen örneklerin değerleri dengeye gelinceye kadar yapıldı. Şişme değeri aşağıdaki denklemi kullanılarak yapıldı.

$$S = (W_t - W_0)/W_0 \quad (1)$$

S=dengedeki absorplanmış olan su miktarı (g/g) W_t ve W₀ sırasıyla t zamanındaki şişen hidrojinin ağırlığı ve kuru hidrojinin ağırlığı.

2.3.2 FTIR (Fourier Transform Infrared Spektrometresi) Analizi

FTIR spektroskopisi NaCMC ve FA arasındaki etkileşimi ve hidrojellerin kimyasal yapısını incelemek için kullanıldı. Bu amaçla Perkin Elmer Spektrum BX-II marka bir FTIR spektrometresi kullanıldı. FA ve NaCMC'nin FTIR spektrumlarının ölçümünde KBr arka zemin olarak kullanıldı. Öncelikle 1mg FA ve 1mg NaCMC tartılarak her biri 100er mg KBr ile karıştırılıp 60 °C etüvde 2 saat kadar kurutuldu. Sonra KBr karışımı örneklerin pelletleri hazırlanıp ölçüm alındı. Hidrojel örneklerin FTIR spektrumlarının ölçümünde hava arka zemin olarak kullanıldı. Hidrojel filmlerin ve diğer toz örneklerin FTIR spektrumları 4000-400 cm⁻¹ aralığında ve 4 cm⁻¹ çözünürlükte 25 tarama sayısı ile alınmıştır.

2.3.3 Termogravimetrik Analiz (TGA)

Termogravimetrik Analiz (TGA) ile programlı olarak arttırılan sıcaklık sonucunda analiz edilecek maddenin kütleinde meydana gelecek olan azalmalar, sıcaklığın veya zamanın fonksiyonu olarak incelenir. Sonuçta elde edilen sıcaklık kütle eğrilerine termogram veya termal bozunma eğrileri denilir. Sıcaklık artışı sonucunda meydana gelen kütle kayıpları genel olarak uçucu bileşiklerin yapıdan ayrılması veya maddenin bozunması sonucu oluşmaktadır (Termal analiz yöntemleri, 2012).

Termogravimetri cihazı hassas bir terazi, iyi bir fırın, kütle ve sıcaklık değişimini otomatik olarak kaydeden bir sistem, inert gazlı bir temizleyici ve analiz sırasında gaz kesebilen veya değiştirebilen parçalardan oluşmaktadır (Termal analiz yöntemleri, 2012).

Örneklerin termal davranışları TGA (Shimadzu, TGA 50) kullanılarak tespit edildi. Termogravimetrik analiz 1 ml/dak akışındaki azot atmosferinde 10 °C/dak ısınma oranında 30-600 °C e kadar ısıtılarak analiz edildi. Analiz için alüminyum kaplar kullanıldı.

2.3.4 Diferansiyel Tarama Kalorimetrisi (DSC) Analizi

Diferansiyel tarama kalorimetrisinde numune ve referans maddesine aynı sıcaklık uygulanırken, numunede meydana gelecek bir değişiklik anında numuneye veya referansa elektrik devre yardımı ile dışarıdan ısı eklenerek her ikisinde aynı sıcaklıkta kalması sağlanır. Sonuçta elde edilen termogram eklenen ısının sıcaklığa karşı çizilen grafiğidir (Termal analiz yöntemleri, 2012). Çizilen grafikte görülen pikin altında kalan alan tepkimeye emilen veya açığa çıkan ısı ile pik yükseklikleri de tepkime hızı ile doğrudan orantılıdır (Termal, 2012).

Bu çalışmada DSC analizi ile sentezlenen hidrojel filmlerin bozunma sıcaklıkları, entalpi değerleri hakkında bilgi elde edilmiştir. Örnekler Perkin Elmer marka Diamond DSC’de, azot gazı ortamında, (0-300 °C) sıcaklık aralığında, 10 °C/dakika ısıtma hızında ölçülerek belirlenmiştir.

2.3.5 Taramalı Elektron Mikroskop (SEM)

Örneklerin yüzey morfolojisini incelemek için 20 kV voltajda FEI Quanta FEG 250 SEM cihazı kullanıldı. SEM analizinden önce iletkenliği artırmak için Emitech K550X otomatik püskürtmeli kaplama cihazında ince tabaka halinde altın ile kaplandı. Analiz İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü (İYTE) Malzeme Araştırma Merkezinde yapıldı.

2.3.6 X Işını Kırınımı Analizi (XRD)

XRD analizi örneklerin yapısındaki kimyasal değişiklikleri incelemek için yapıldı. XRD analizi için Philips PW3050/60 X-Pert Pro Diffractometer kullanıldı. ($\lambda=1,54$ Å). Bütün örneklerin ölçümü 5° ve 50° 2θ açıları arasında 10s aralıklarla yapılmıştır. 45 kV’da çalışılmıştır. Tarama zamanı 10 s ve step size 0.033° dir. XRD analizi İYTE Malzeme Araştırma Merkezinde yapılmıştır.

2.3.7 Atomik Kuvvet Mikroskobu (AFM)

AFM analizi kullanılarak örnek yüzeyinin yüksek çözünürlük ve üç boyutlu görüntüsü elde edilmiştir. Elde edilen görüntüler örneklerin yüzey pürüzlülüğü hakkında bilgi vermektedir. AFM ölçümleri MultiMode SPM (AFM/STM)

Nanoscope IV kullanılarak İYTE Malzeme Araştırma Merkezinde yapılmıştır. Görüntüleme tapping modda Si kantiliver ile gerçekleştirilmiştir. Ölçümler her örnek için farklı bölgelerde üç kere yapılmıştır.

2.3.8 Biyobozunurluğun Değerlendirilmesi

Enzimatik bozunma pH 5 asetat tamponunda 37 °C.'de selülaz (selülaz %5, Sorbitol %28) kullanılarak gerçekleştirildi. Selülazın asetat tamponundaki derişimi 0,1 mg/mL olarak kullanıldı. Farklı zamanlarda yaklaşık 20 mg örnek ile belirlenen derişimdeki 2mL selülaz çözeltisinde çalışıldı. İnkübasyondan sonra örnekler 25 °C de kurutuldu. Enzimatik bozunma sonrası kütle kaybı aşağıdaki denkleme göre hesaplandı:

$$KütleKaybı(\%) = \left(1 - \frac{W_1}{W_0}\right) \times 100 \quad (2)$$

W_0 örneğin enzimatik bozunmadan önceki ağırlığı, W_1 enzimatik bozunmadan sonraki ağırlığıdır (Wach, Mitomo, Yoshii ve Kume, 2001).

2.3.9 Filmlerin şişme davranışındaki sıcaklık tersinirliğinin incelenmesi

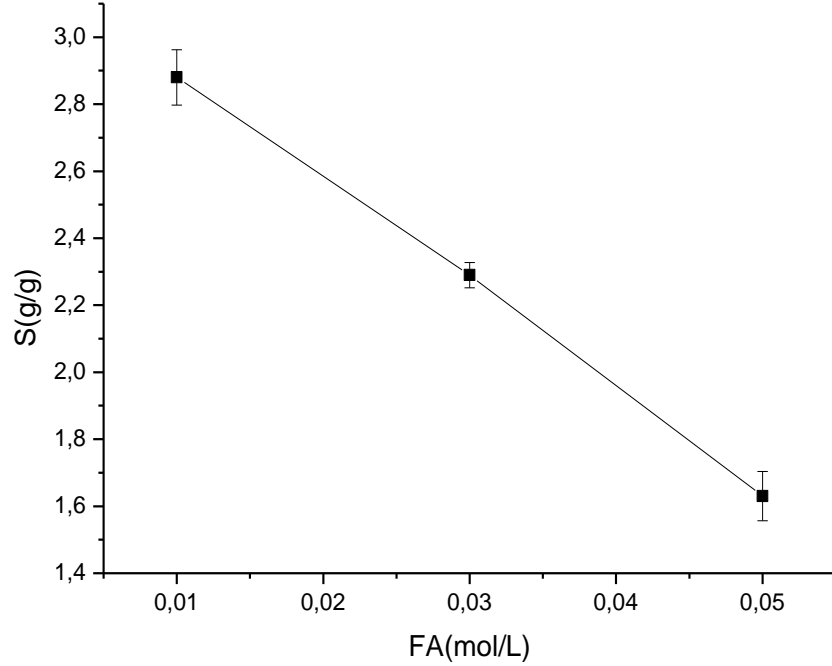
Hidrojel filmler eşit büyüklükte küçük parçalara kesildi. Kesilen parçaların 4 ve 37°C sıcaklıkta 10 mL lik distile sudaki şişmeleri incelenmiştir.

BÖLÜM ÜÇ

SONUÇLAR VE TARTIŞMA

3.1 Çapraz Bağlayıcı Konsantrasyonunun Etkisi

İlk olarak çapraz bağlayıcı (fumarik asit) konsantrasyonunun sentezlenen polimerik filmin su ortamındaki şişmesi üzerine etkisi araştırıldı. Elde edilen veriler Şekil 3.1'deki gibi grafiğe geçirilmiştir. En yüksek su tutma kapasitesi Şekil 3.1'e göre 0,01M FA içeren hidrojelde gözlenmiştir.



Şekil 3.1 Çapraz bağlayıcı konsantrasyonunun hidrojin şişme davranışına etkisi, 25 °C.

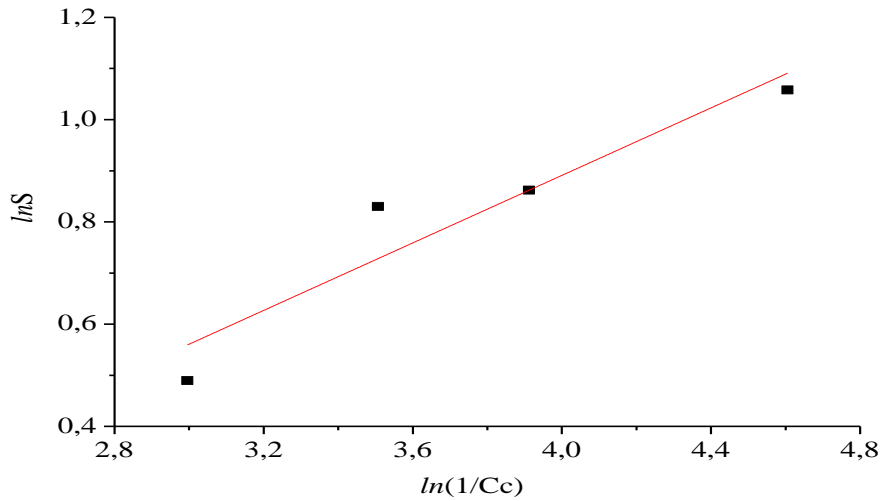
NaCMC hidrojin şişme kapasitesi (g/g) ve çapraz bağlayıcı (FA) konsantrasyonu (C_c) arasındaki ilişki aşağıdaki denklemlerle de incelenmiştir. (Pourjavadi, Barzegar ve Mahdavinia, 2006):

$$S=k [C_c]^{-n} \quad (3)$$

k ve n sabit değerlerdir. S(g/g), dengedeki su şişme kapasitesini göstermektedir. Ve aşağıdaki yolla bulunur.

$$S = (W_2 - W_1) / W_1, \quad (4)$$

Denklemden her iki tarafın logaritması alındığında $\ln S = \ln k + n \ln (1/C_c)$ olur. Bu denkleme göre verileri grafiğe geçirirsek doğrunun (Şekil 3.2) eğim ve kayma değerlerinden k: 0,649 n: 0,330 ve R^2 : 0,901 olarak bulunmuştur. Pourjavadi ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada k: 6,14 n: 0,67 olarak bulunmuştur (Pourjavadi, Harzandi ve Hosseinzadeh, 2004). Bu çalışmada elde edilen değerler Pourjavadi ve arkadaşlarının çalışmasındaki değerlere benzememesine rağmen Şekil 3.1'den çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ve şişme arasındaki ilişkinin ters orantılı olduğu görülmektedir.

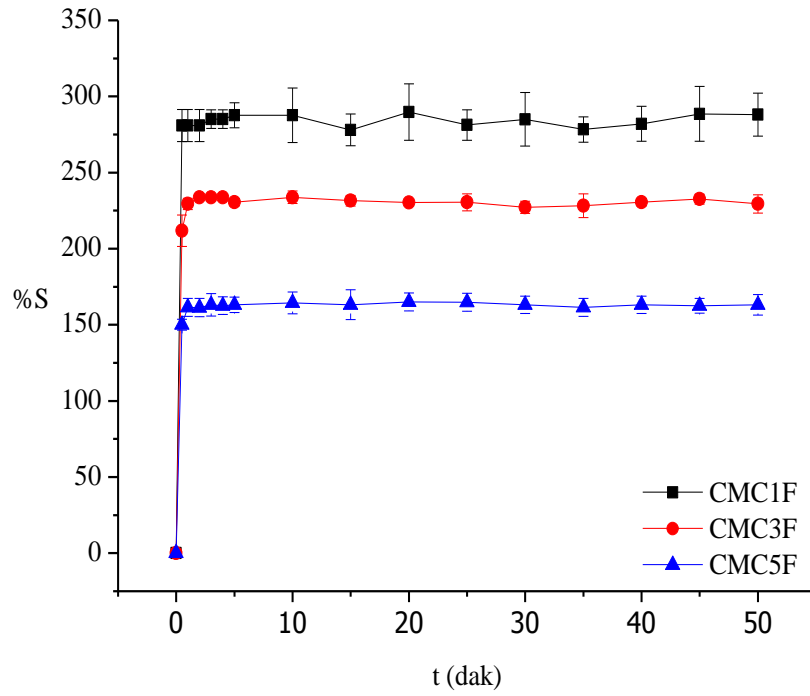


Şekil 3.2 Çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ve hidrojin şişmesi arasındaki ilişki.

Su absorblama kapasitesi artan çapraz bağlayıcı miktarıyla azalmıştır. Jelin ağındaki polisakkarit zincirleri daha az çapraz bağlayıcı ile daha serbesttirler ve sabit negatif yükler yani COO^- grupları jelin büyük miktarda su almasına neden olur (Barbucci, Magnani ve Consumi, 2000).

3.2 Şişme Kinetiği

CMC1F, CMC3F ve CMC5F için şişme kinetikleri Şekil 3.3'te verilmiştir. Şekil 3.3'te de görüldüğü gibi en düşük çapraz bağlı hidrojel en yüksek şişme kapasitesi göstermiştir. Bu beklenen bir sonucu çünkü genelde şişme kapasitesinin artan çapraz bağlanma ile azaldığı bilinmektedir (Buchholz ve Graham, 1997).



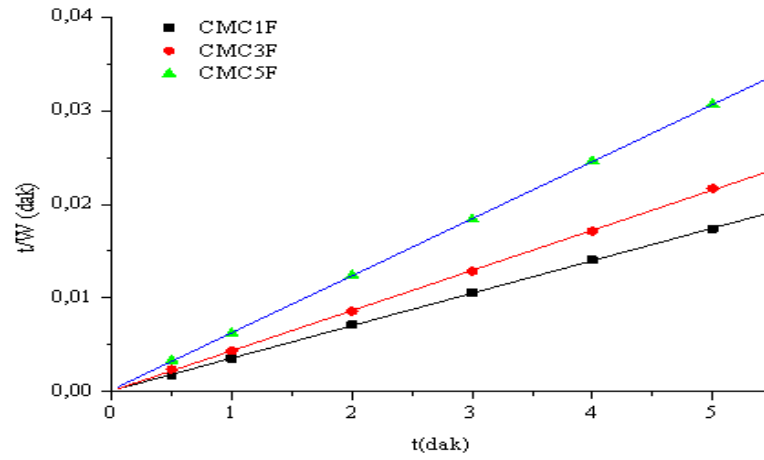
Şekil 3.3 Farklı miktarlarda FA içeren CMCF hidrojellerinin 25 °C distile suda şişme kapasitesi.

Hidrojellerin şişme kinetikleri aşağıda verilen denklemle incelenmiştir. (Katime Valderrutenve Quintana, 2001):

$$\frac{t}{W} = \frac{1}{kW_{\infty}} + \frac{t}{W_{\infty}} \quad (5)$$

W, t zamanındaki şişmiş hidrojin su içeriği, W_{∞} hidrojin dengedeki su içeriği, k hız sabiti. Şekil 3.4'te görüldüğü gibi t'ye karşı t/W grafiği deneysel verilerin denkleme iyi uyduğu bir doğru vermiştir ($R^2=0.99$). Bu sonuç şişmenin ikinci

dereceden şişme kinetik modeliyle elde edildiğini göstermektedir. % W_{∞} değerleri CMC1F, CMC3F ve CMC5F için sırasıyla 288, 233 ve 164 olarak bulunmuştur. Sonuçlar Tablo 3.1 de gösterilmiştir. CMCF hidrojellerinin denge şişme kapasiteleri FA konsantrasyonu arttıkça azalmıştır. Denge şişme kapasitesi çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Daha az çapraz bağlı olan polisakkarit zincirleri polimer ağ yapıda daha serbesttirler ve çok miktarda su absorplanmasına neden olurlar (Barbucci, Magnani ve Consumi, 2000).



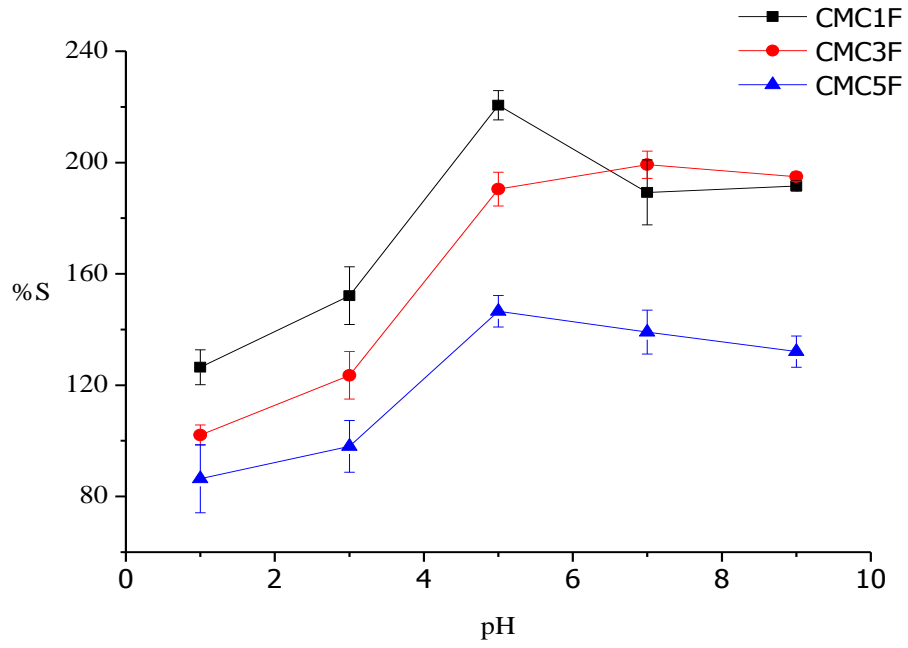
Şekil 3.4 CMCF hidrojellerinin şişme kinetiği.

Table 3.1 CMC1F, CMC3F, CMC5F için şişme kinetiği verileri.

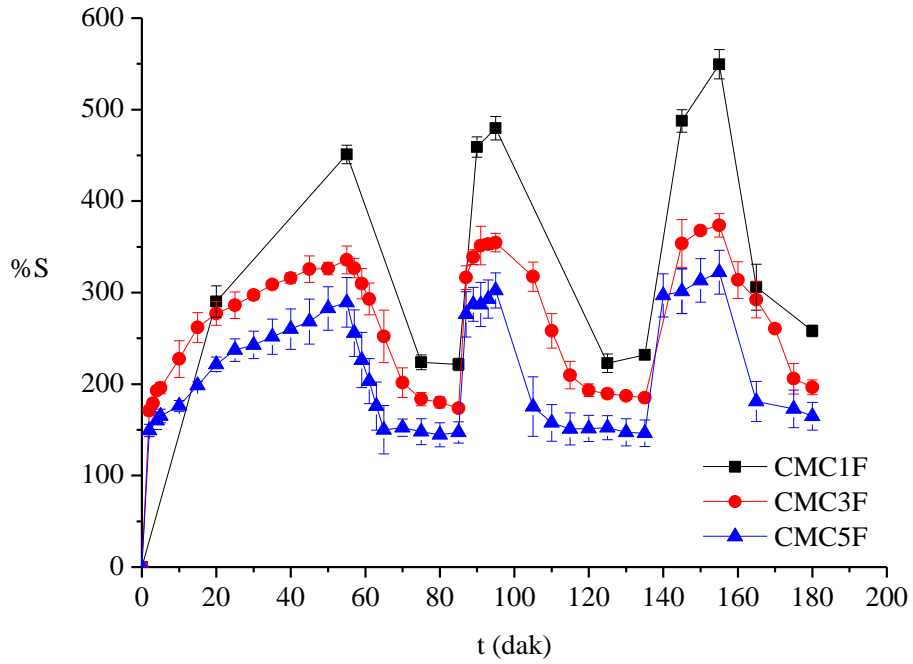
Örnekler	k (1/dak %)	W_{∞} (%)
CMC1F	0.12	288
CMC3F	0.24	233
CMC3F	0.19	164

3.3 pH Duyarlılık ve Tersinirlik Çalışmaları

CMCF hidrojenlerinin pH duyarlı olup olmadığını belirlemek için farklı pH değerlerindeki tampon çözeltilerindeki (pH 1-10) şişmeleri incelendi. pH'a bağlı şişme değerleri Şekil 3.5'te gösterilmiştir. CMC1F, CMC3F ve CMC5F hidrojenlerinin maksimum şişme dereceleri sırasıyla pH 5, pH 7 ve pH 5 sulu çözeltilerinde gözlenmiştir. Bu pH değerlerine kadar çözeltilerin pH değerleri arttıkça hidrojenlerin şişme değerleri de artmıştır. Bu pH değerlerinin yukarısında ise şişme değerleri azalmıştır. NaCMC karboksilik gruplara sahiptir, yüksek pH'larda yani karboksilik asit grupların pKa değerinin (pKa 4-5) yukarısında karboksil grupları deprotoner olur ve negatif yüklü gruplar (COO⁻) arasında itme sonucu şişme artar. Düşük pH'larda karboksilat anyonları protonlandığı için karboksilat anyonları arasındaki itme kaybolur ve şişme kapasitesi düşer. pH 10'da karboksilik asit gruplarının tamamı iyonlaştığı için karboksilik asit grupları arasındaki elektrostatik itme sonucu şişme artar (Pourjavadi, Barzegar ve Mahdavinia, 2006). Ayrıca su tutma kapasitesinin artan çapraz bağlayıcı (FA) konsantrasyonu ile azaldığı da söylenebilir, bu durum düşük pH değerlerinde daha belirgindir. CMCF hidrojenlerinin tersinir özelliklerini incelemek için pH 2 ve 10'da çalışıldı. CMCF hidrojenlerinin tersinir özellik gösterdiği Şekil 3.6'te gösterilmiştir. Şekil 3.6'te görüldüğü gibi pH dayalı tersinirlik davranışı oldukça hızlı bir şekilde meydana gelmektedir. CMCF hidrojenleri pH 10'da anyon-anyon itmesiyle şişer ve pH 2'de aşırı katyonların "screening effect" oluşturmasından dolayı büzülür (Pourjavadi, Sadeghi ve Hosseinzadeh, 2004). Düşük pH derecelerinde daha fazla hidrojen iyonlarının olması polimerdeki anyon-anyon itmesini engeller ve böylece şişme kapasitesinin azalmasına yol açar (Kabiri, Zohuriaan-Mehr, Mirzadeh ve Kheirabadi, 2009). Buradan üretilen tüm filmlerin pH'a bağlı şişme davranışının 25°C'deki tersinir bir şekilde çalıştığı ortaya çıkarılmıştır.



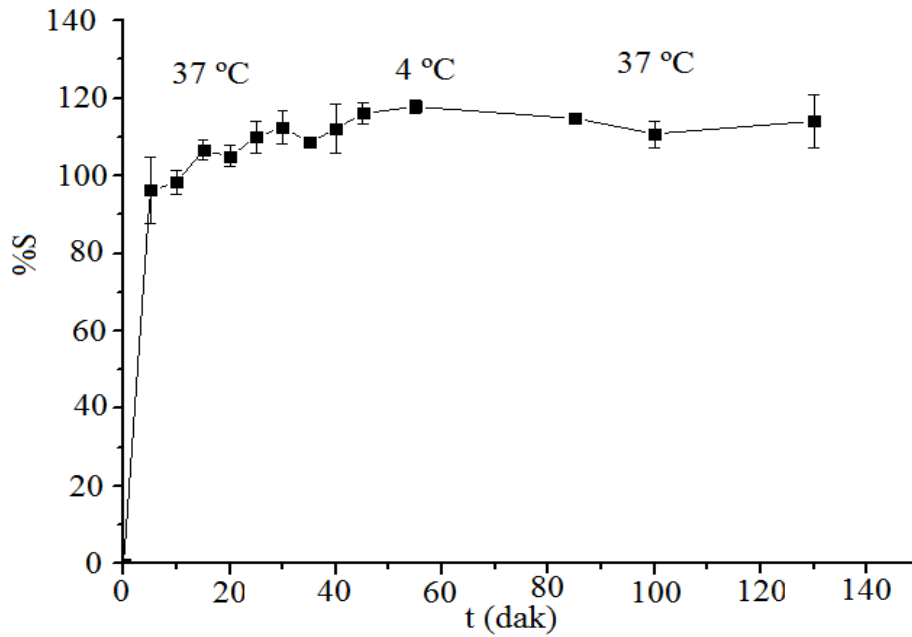
Şekil 3.5 CMCF hidrojenlerinin 25 °C de pH duyarlılığı.



Şekil 3.6 CMCF hidrojenlerinin 25 °C'de pH tersinirliği.

3.4 Sıcaklık tersinirliği

CMCF hidrojenlerinin sıcaklık tersinirliğini incelemek için 4 ve 37 °C’lerde şişme davranışları incelendi. CMCF hidrojenlerinin sıcaklık tersinirliği Şekil 3.7’de gösterilmektedir. Şekil 3.7’ye bakıldığında CMC5F hidrojeninin sıcaklık tersinir özellik taşımadığı görülmektedir. CMC5F sıcaklık tersinirliği göstermediği için diğer hidrojenlerin sıcaklık tersinirliğine bakılmamıştır.



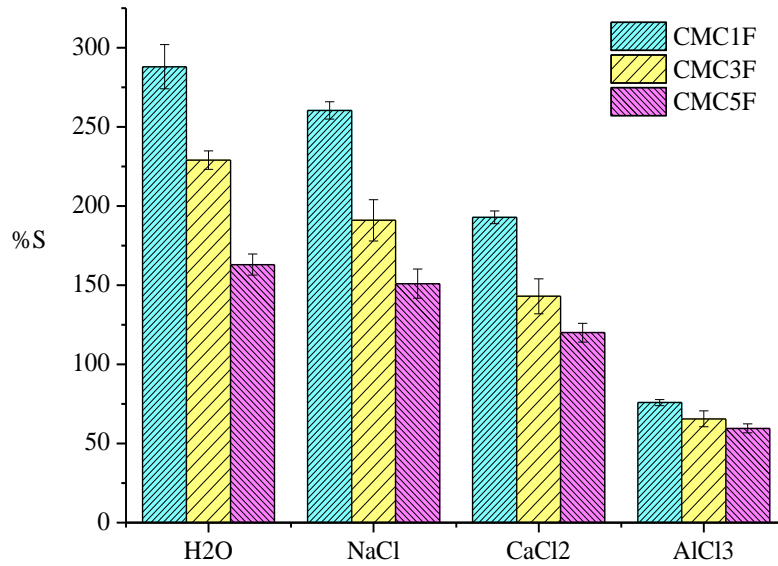
Şekil 3.7 CMCF hidrojenlerinin sıcaklık tersinirlik grafiği.

3.5 Tuz Çözeltilerinin Şişmeye Etkisi

CMCF hidrojenlerinin tuz çözeltilerinde su absorpsiyonları Şekil 3.8’da gösterilmiştir. Örneklerin tuz çözeltilerindeki şişme değerleri deiyonize sudaki şişme değerleri ile karşılaştırıldığında gözle görünür derecede düşüktür. Bu olay genelde iyonik hidrojenlerin şişmesinde gözlemlenmektedir (Zhao, Su, Fang ve Tan, 2005). Şişme ortamındaki iyonların hidrojenin şişme davranışı üzerinde büyük bir etkisi vardır. Şişmenin iyonik bağımlılığının altında yatan temel prensip; şişmeyi kontrol eden polimerik materyal ve şişme sisteminin ozmotik basıncı arasındaki dengedir. Ozmotik basınç hidrojenin içi ve dış ortamdaki mobil iyon konsantrasyonu farklılığından oluşur. Artan iyonik konsantrasyon dış ortam ile hidrojen arasındaki

mobil iyon farkını azaltır, hidrojinin hacmini küçültür ve böylece hidrojel büzülür (Bajpai ve Giri, 2003).

Örneklerin 0,15M NaCl, CaCl₂, AlCl₃ tuz çözeltilerinin dengedeki şişme verileri elde edildi. Şişme kapasiteleri metal katyon yükü arttıkça düşmüştür. Bu olay şöyle açıklanabilir; hidrojinin karboksilat grupları ile çok değerlikli katyonların koordinasyonundan kompleksleşme olasılığı artar ve elektrostatik itme ortadan kalktığı için şişme azalmıştır (Pourjavadi, Barzegar ve Mahdavinia, 2006).



Şekil 3.8 CMCF hidrojinlerinin 25°C de farklı tuz çözeltilerindeki şişmesi.

Boyuta bağlı olmayan tuz hassasiyeti faktörü (f) 0,15 M tuz çözeltileri için aşağıdaki denkleme göre hesaplanmıştır (Pourjavadi, Barzegar ve Mahdavinia, 2006):

$$f = 1 - \left(\frac{S_g}{S_d}\right) \quad (5)$$

S_g verilen sıvıdaki şişme, S_d distile sudaki şişme, E_s dengedeki şişmeyi gösterir.

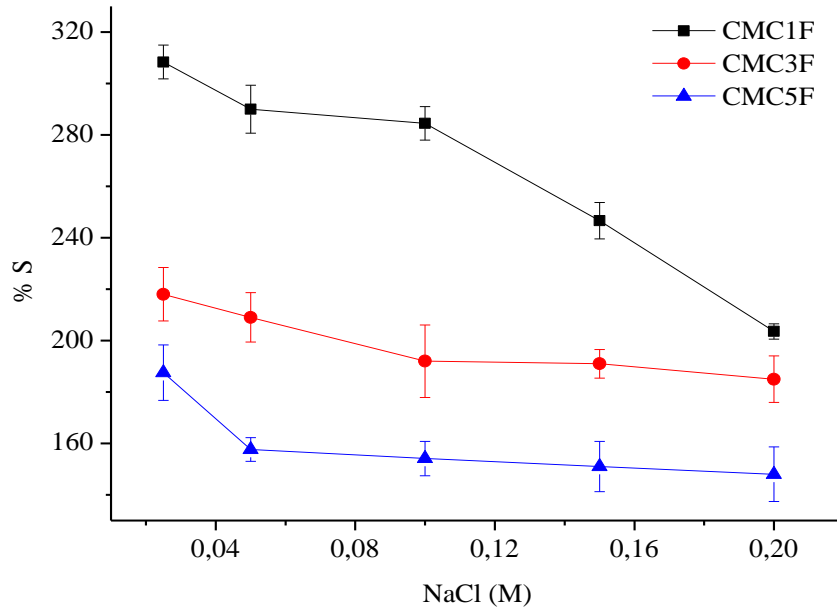
Boyuta bağı olmayan tuz hassasiyeti faktörü (f) değerleri Tablo 3.2’de verilmiştir.

Düşük f faktörü CMCF hidrojelinin tuz duyarlılığının düşük olduğunu gösterir. Tablo 3.2’de görüldüğü gibi f değerleri metal katyonun yükü arttıkça artmıştır ($\text{Na}^+ < \text{Ca}^{2+} < \text{Al}^{3+}$). Diğer bir deyişle 0,15 M AlCl_3 tuz çözeltisi en büyük tuz duyarlılığını göstermektedir, bu durum çok değerlikli katyonların hidrojel yapılarındaki karboksilik asit gruplar ile koordinasyonundan kaynaklanmaktadır (Pourjavadi, Barzegar ve Mahdavinia, 2006).

Tablo 3.2 CMCF hidrojellerinin distile suda ve 0,15 M tuz çözeltilerindeki şişmeleri, f faktörleri.

örnek	CMC1F		CMC3F		CMC5F	
	S (g/g)	f	S (g/g)	f	S (g/g)	f
H₂O	2,87	-	2,29	-	1,63	-
NaCl	2,6	0,09	1,91	0,16	1,51	0,07
CaCl₂	1,93	0,32	1,43	0,37	1,2	0,26
AlCl₃	0,76	0,74	0,66	0,71	0,59	0,63

Tuz konsantrasyonunun şişme üzerine etkisi de incelenmiştir. Şekil 3.9 şişmenin artan tuz konsantrasyonu ile azaldığını göstermektedir. Hidrojel yapıları artan tuz konsantrasyonu ile sıkılaşır daha az su absorbe ettiği düşünülmektedir. Artan tuz konsantrasyonu ile hidrojel yüzeyinde iyonik çapraz bağlanma gerçekleşmektedir. İyonik çapraz bağlanma hidrojel şişmesi ile ters orantılıdır. Feng ve Pelton’un çalışması bu ilişkiyi doğrulamaktadır. İyonik çapraz bağlanma hidrojel şişmesini azaltır (Feng ve Pelton, 2007). Hidrojel yüzeyinde oluşan fiziksel çapraz bağlanma difüzyonu azaltır ve hidrojel daha az su absorbe etmesine neden olur.



Şekil 3.9 Farklı NaCl konsantrasyonlarında CMCF hidrojenlerinin 25 °C sıcaklıktaki şişmeleri.

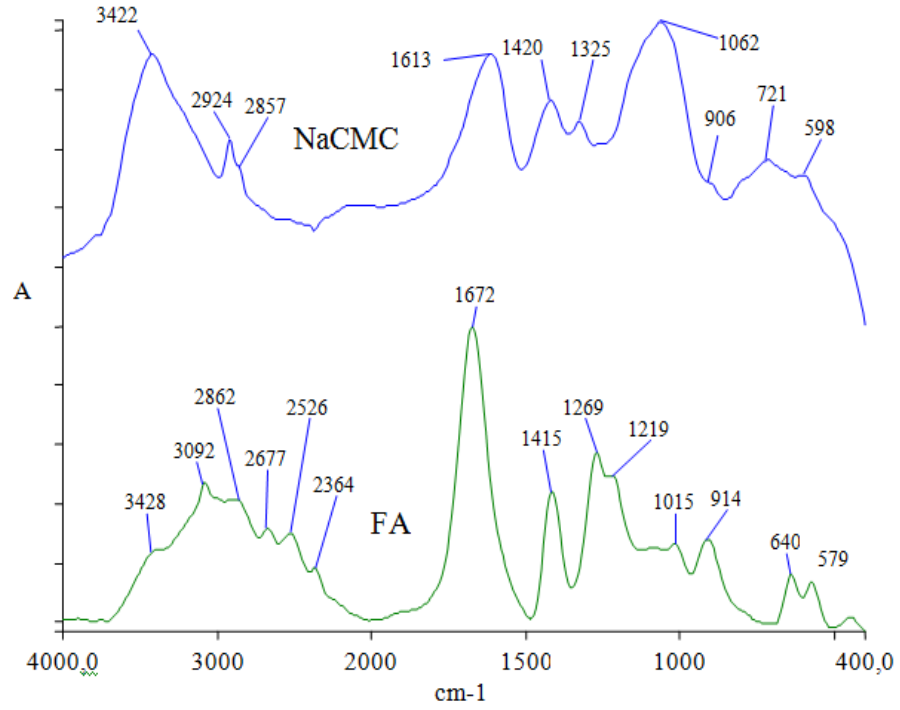
3.6 FTIR Analizi

NaCMC, FA ve CMC1F, CMC3F, CMC5F için FTIR spektrumları Şekil 3.10 ve Şekil 3.11’de gösterilmiştir. NaCMC’nin FTIR spektrumunda 3422 cm^{-1} deki geniş absorpsiyon bandı hidroksil grubundan (-OH) kaynaklanmaktadır. 2924 cm^{-1} deki band ise karbon-hidrojen (C-H) bağıny gösterir. 1613 cm^{-1} deki güçlü absorpsiyon bandının varlığı karboksilat grubunun (-COO) varlığını doğrular. 1062 cm^{-1} deki band ise $>\text{CH-O-CH}_2$ den kaynaklanmaktadır (Biswall ve Singh, 2004; Heydarzadeh, Najafpour ve Nazari-Moghaddam, 2009).

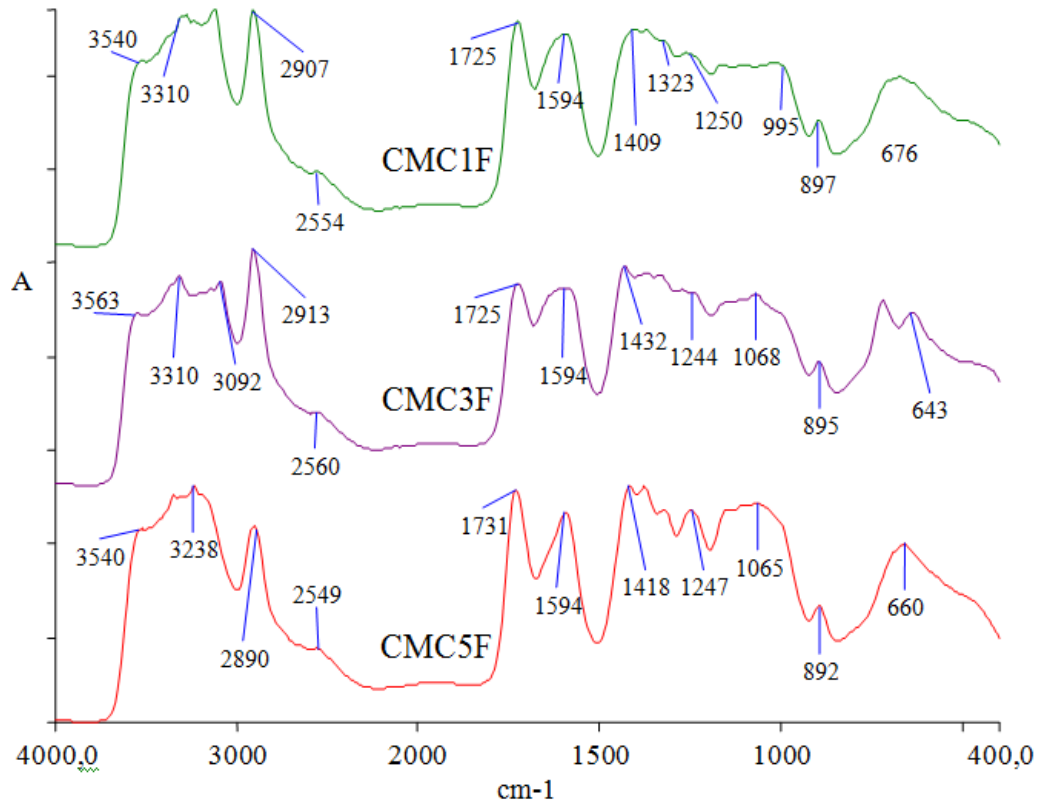
Güçlü hidrojen bağı 3400 cm^{-1} deki OH titreşim gerilmesi ile kanıtlanmıştır. Karbonil (C=O) bağıny titreşimi 1707 cm^{-1} de asimetrik bandın oluşmasına neden olmuşlardır. C=C gerilimi 1630 cm^{-1} de görülmektedir (Nájera, Percival ve Horn, 2009).

NaCMC nin 1613 cm^{-1} deki bandı FA ile çapraz bağlandığında 1594 cm^{-1} olmuştur. CMC1F’nin spektrumunda da görüldüğü gibi esterleşmiş karboksilik asit gruplarının C=O karakteristik titreşim bandları 1725 cm^{-1} de görülmüştür. Bu da

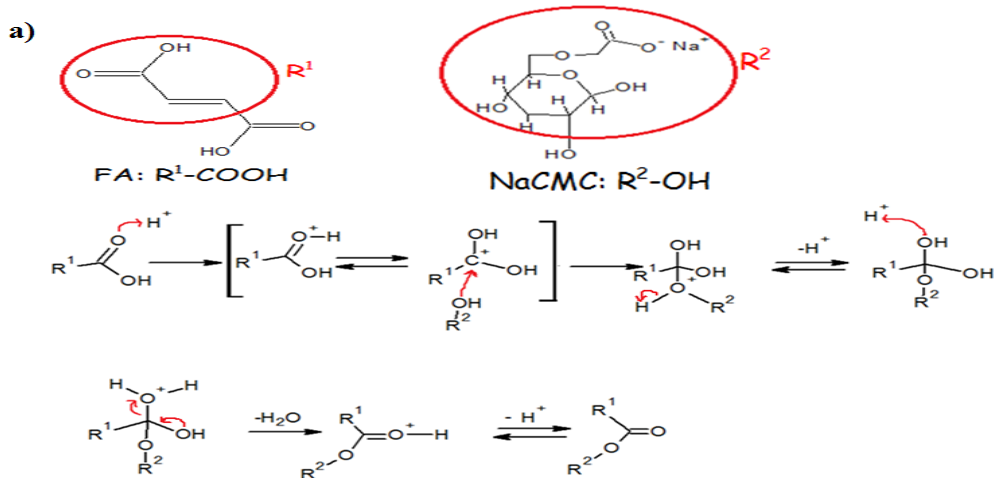
ester bağının varlığını gösterir. Sonuç olarak asit katalizli bir esterleşme reaksiyonu meydana gelmiştir. CMC3F spektrumlarında esterleşmenin varlığını gösteren C=O, C-O titreşimlerine 1725, 1068 cm^{-1} de ve doymamış çift bağı gösteren =CH titreşimlerine 895 cm^{-1} de rastlanmaktadır (Rhim, Lee ve Kim, 2002). Benzer sonuçlar CMC5F için de gözlenmiştir. FTIR yorumlarına göre CMCF hidrojenlerinin çapraz bağlanma mekanizması ve kimyasal yapısı Şekil 3.12’de gösterildiği gibi olabilir.



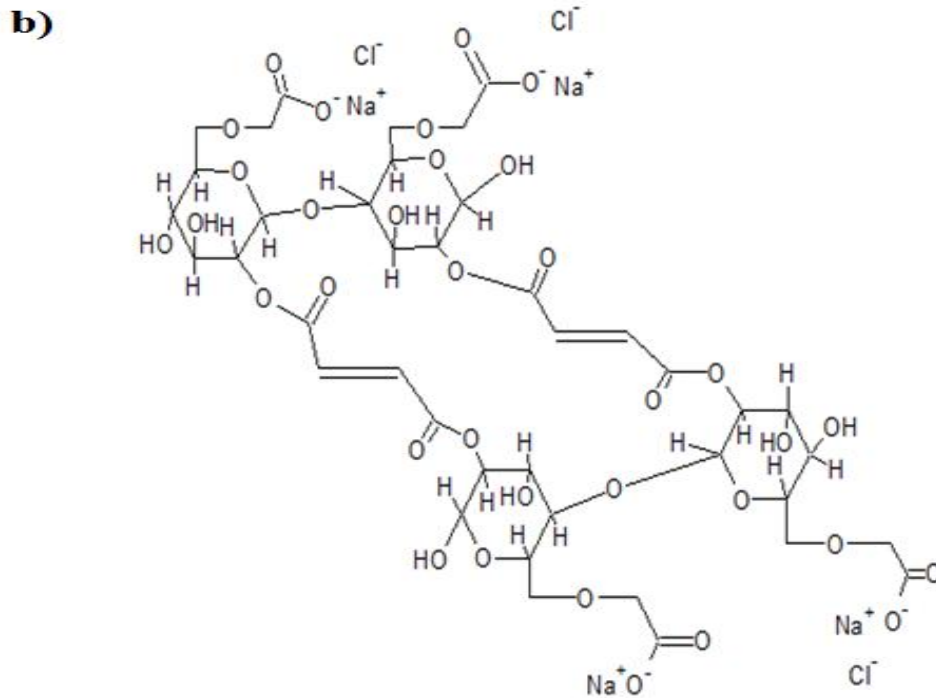
Şekil 3.10 NaCMC ve FA'nın FTIR spektrumları.



Şekil 3.11 CMC1F, CMC3F ve CMC5F'nin FTIR spektrumları.



Şekil 3.12 a) CMCF hidrojenlerinin çapraz bağlanma mekanizması, b) CMCF hidrojenlerinin yapısı.



Şekil 3.12 a) CMCF hidrojellerinin çapraz bağlanma mekanizması, b) CMCF hidrojellerinin yapısı (devamı).

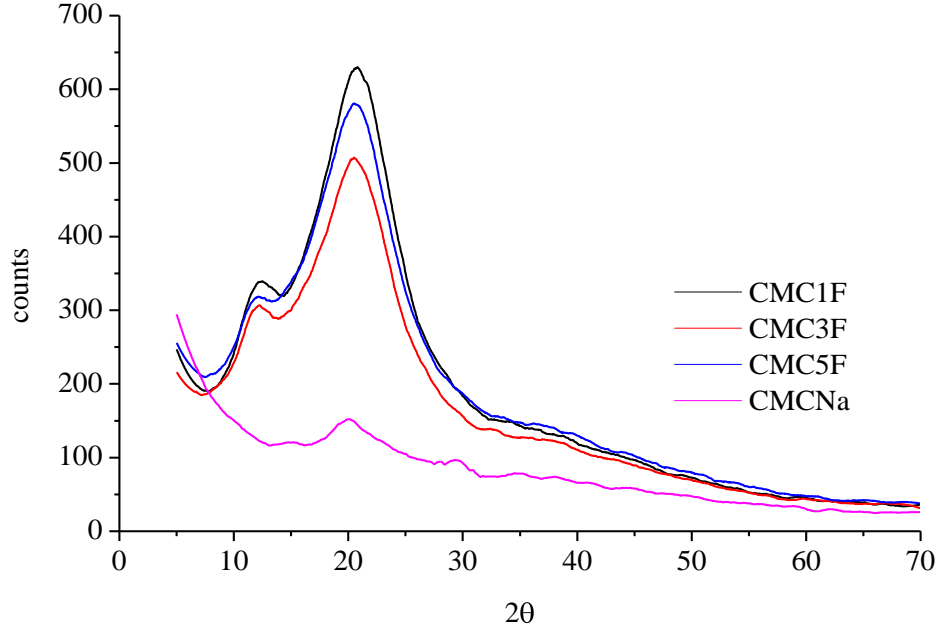
3.7 X Işını Kırınımı Analizi

NaCMC, CMC1F, CMC3F ve CMC5F'nin X Işını Kırınımı Analizi (XRD) Şekil 3.13'te gösterilmiştir. Şekilden de görüldüğü gibi NaCMC nin $2\theta = 20,03^\circ$ de tek bir pike sahip olduğu görülmektedir bu da NaCMC'nin düşük kristallenmesi ile ilişkilidir.

CMC1F, CMC3F ve CMC5F iki pike sahiptir ve 2θ dereceleri NaCMC'den daha yüksektir. CMC1F, CMC3F ve CMC5F'nin ana karakteristik pikleri sırasıyla $2\theta = 20.68^\circ$, 20.49° ve 20.45° de görülmektedir. CMC1F, CMC3F ve CMC5F'nin düşük pikleri sırasıyla $2\theta = 12.37^\circ$, 12.27° , ve 12.20° dedir. 2θ değerleri artan FA konsantrasyonu ile az da olsa düşmüştür.

Xiao ve Gao'nun yaptıkları çalışmanın XRD sonuçlarına göre CMC/poli(vinil alkol)(PVA)'nin kristallliği CMC'den daha düşük olarak bulunmuştur bu da CMC'deki karboksil grupları arasındaki hidrojen bağları ve PVA'deki hidroksil grupları bileşiğin kristallenmesini engellemektedir (Xiao ve Gao, 2008). Xiao'nun

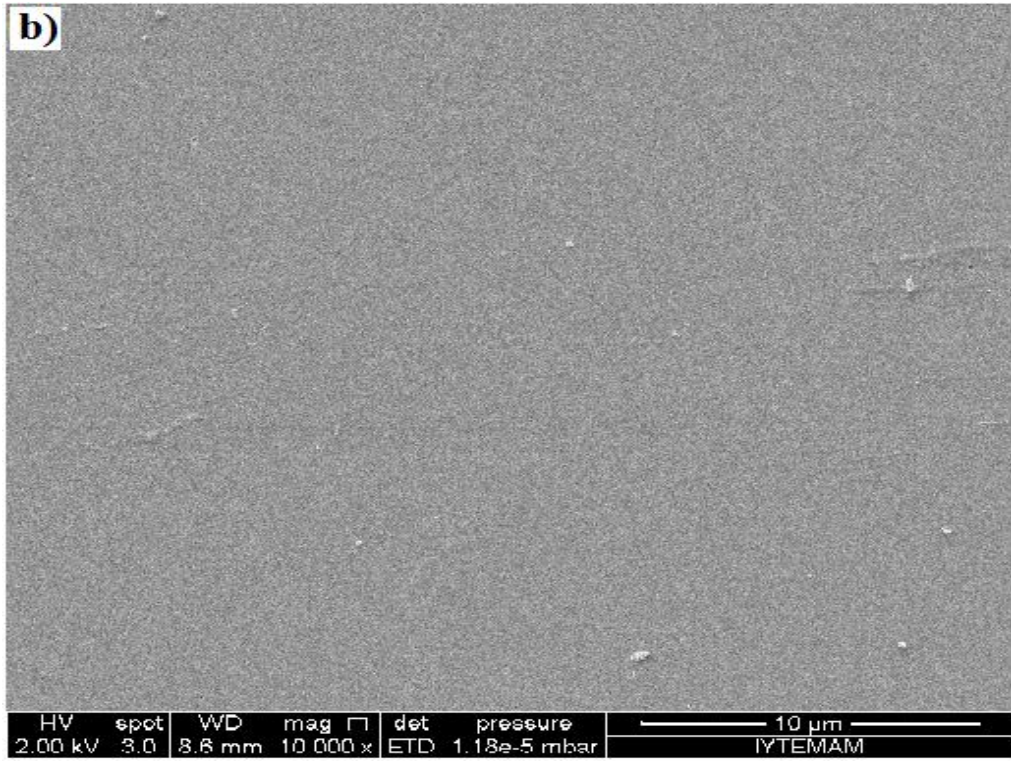
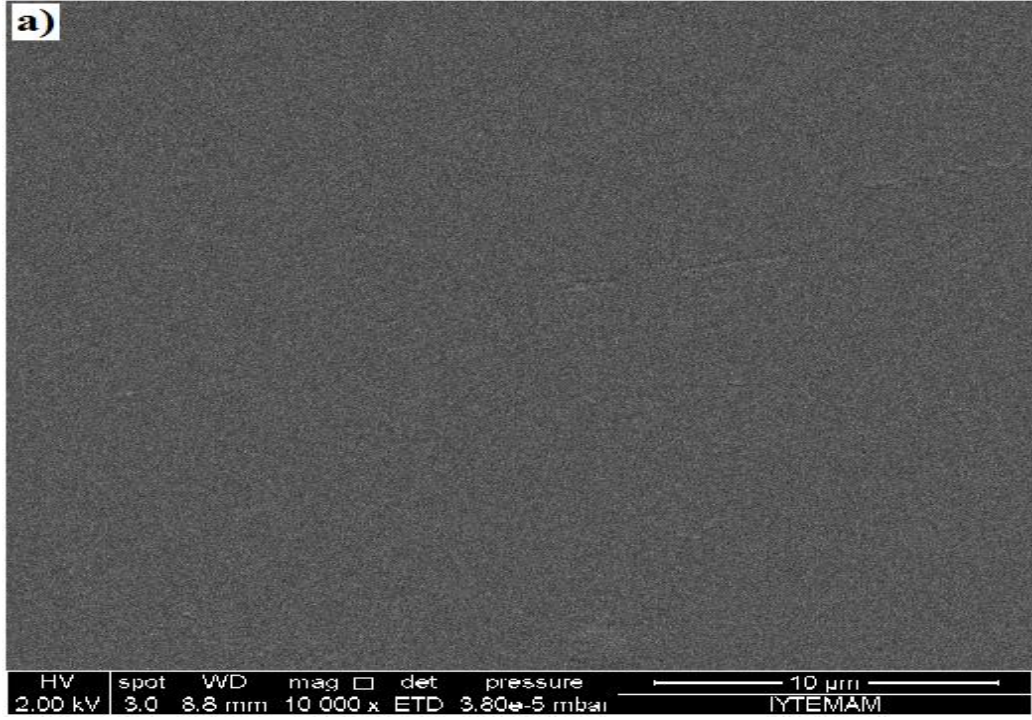
çalışmasının aksine bu çalışmada CMCF'nin kristallliği daha büyüktür. Bu durum CMC ve FA'nın daha düzenli yapıya neden olan kimyasal çapraz bağlanmasından kaynaklanıyor olabilir.



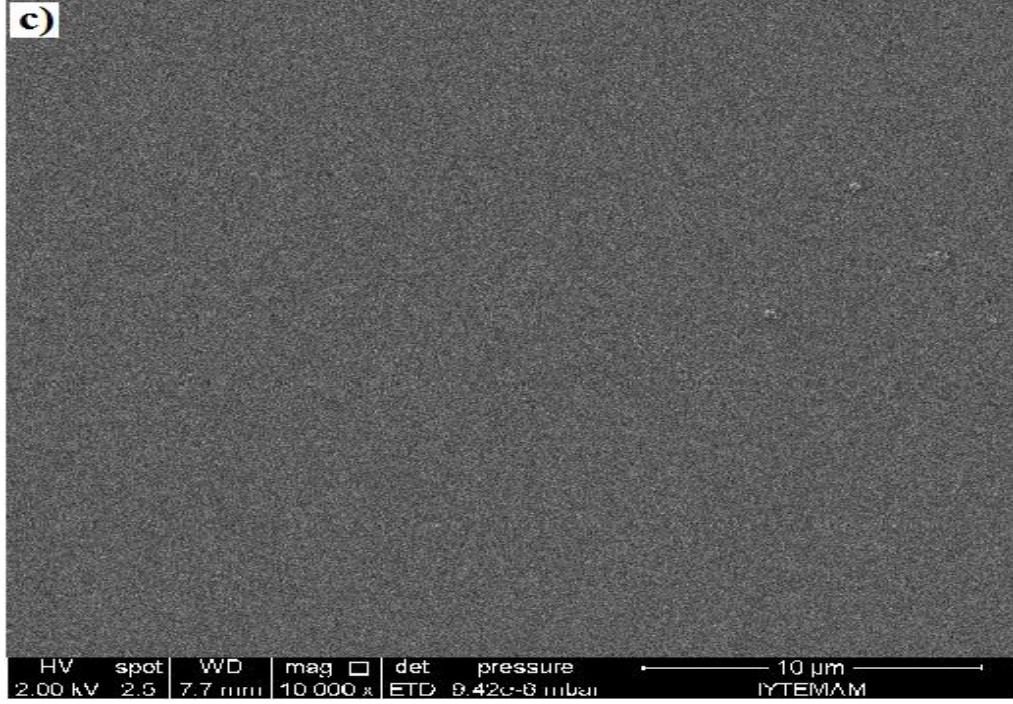
Şekil 3.13 CMC1F, CMC3F, CMC5F hidrojenlerinin XRD ölçümleri.

3.8 SEM Analizi

Örneklerin 10000 kere büyütülmüş SEM fotoğrafları Şekil 3.14'de gösterilmiştir. Bütün CMCF hidrojenlerinin SEM fotoğrafları 10^4 defa büyütülmüş halde homojen bir yapı sergilemektedir. 10^4 kere büyütülmüş fotoğraflarda hiçbir por ve çatlak gözlenmemiştir. Şekil 3.14a, b ve c de bütün hidrojenlerin pürüzsüz bir yüzey yapısı sergilediği görülmektedir. Bu sonuca benzer bir çalışma da Tong ve arkadaşları (2008) tarafından yapılmıştır. Tong ve arkadaşları pullulan, alginat, CMC ve pullulan/alginat/CMC filmleri için benzer sonuç bulmuşlardır.



Şekil 3.14 a) CMC1F, b) CMC3F ve c) CMC5F'nin 10000 kere büyütülmüş SEM fotoğrafları.



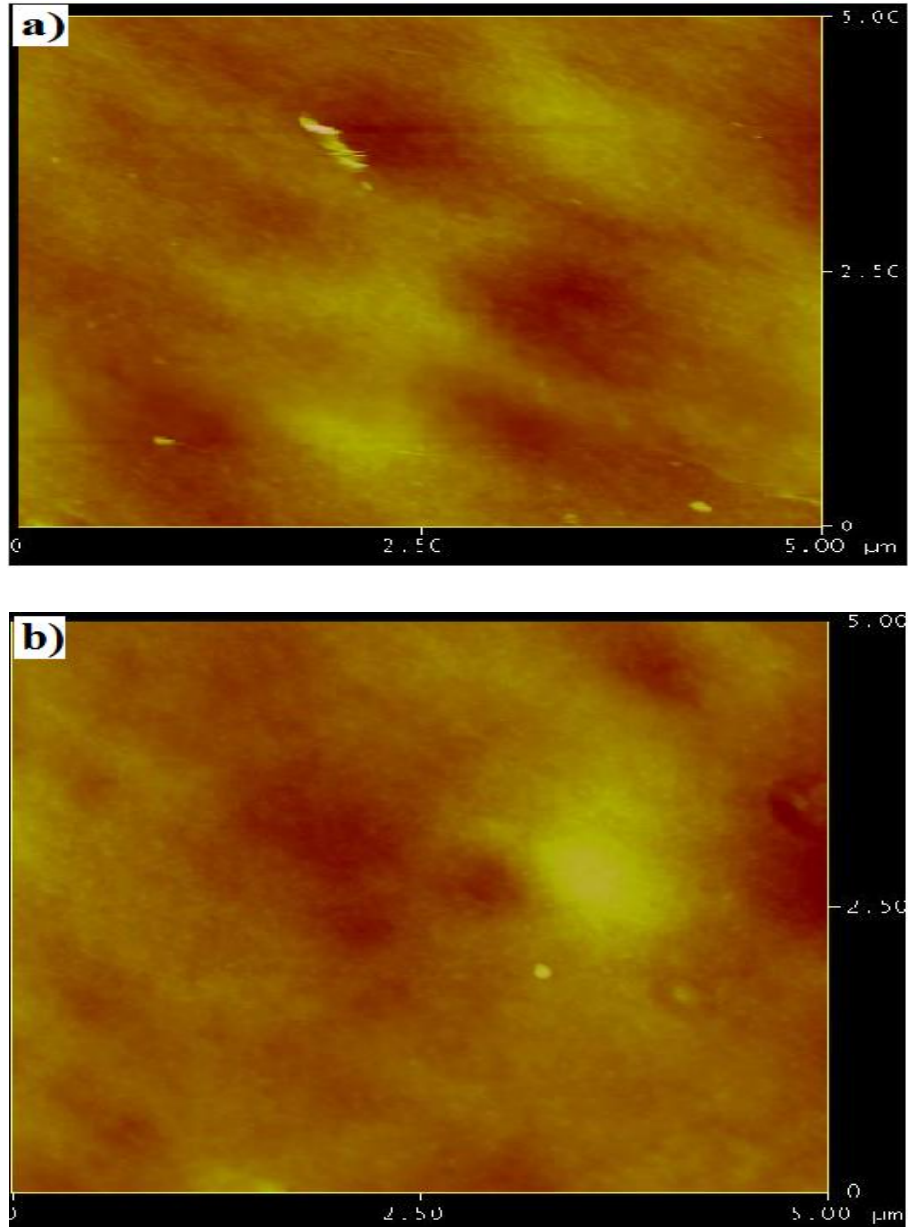
Şekil 3.14 a) CMC1F, b) CMC3F ve c) CMC5F'nin 10000 kere büyütülmüş SEM fotoğrafları (devamı).

3.9 AFM Analizi

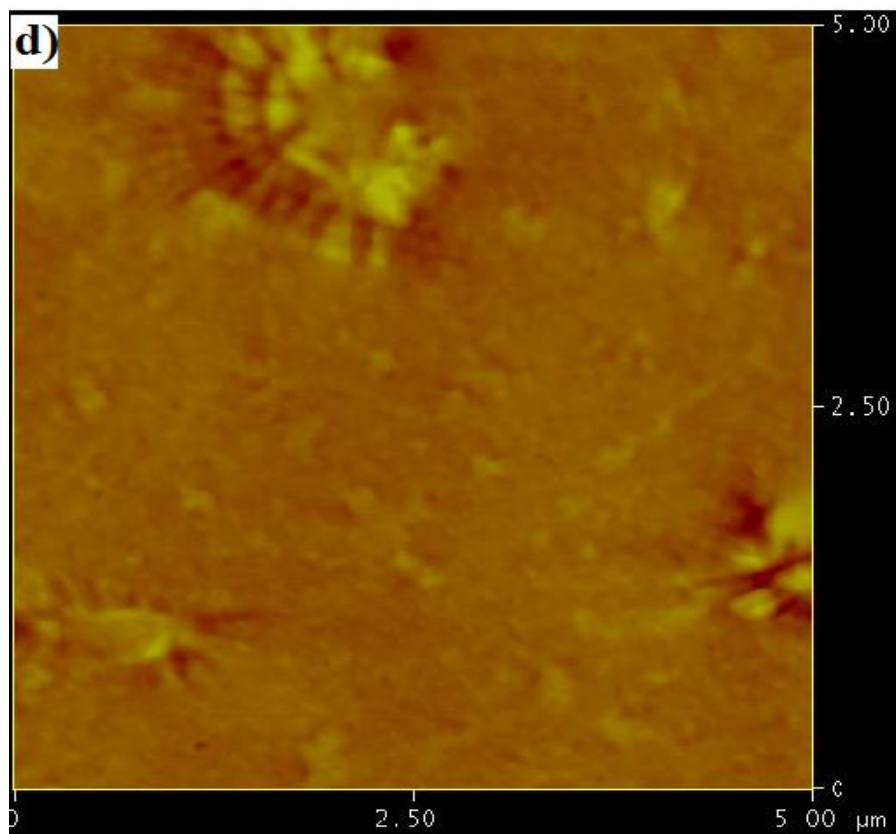
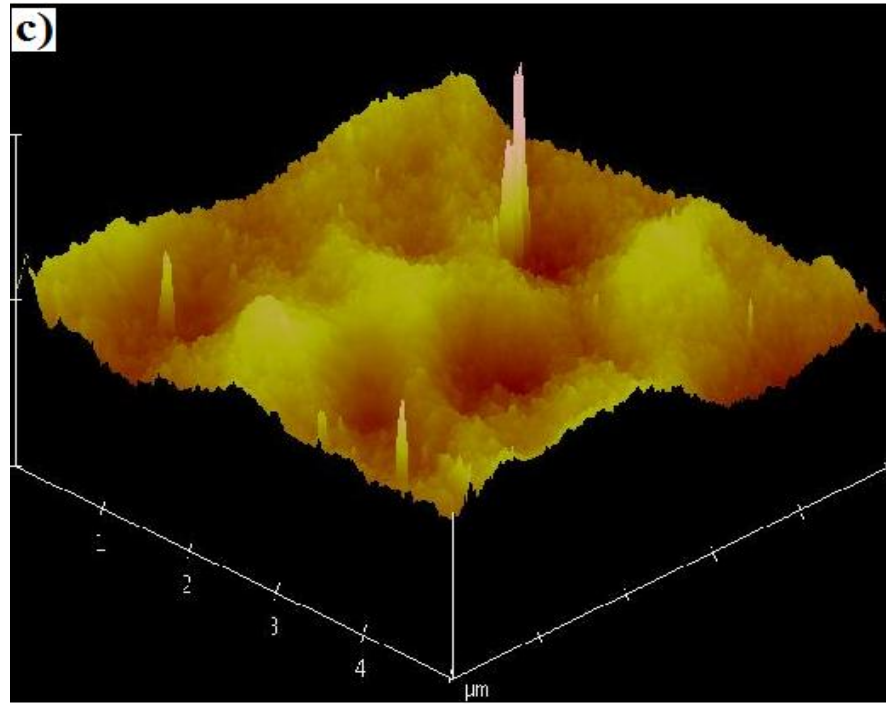
AFM analizi sentezlenen hidrojellerin yüzey morfolojisini incelemek ve çapraz bağlayıcı konsantrasyonunun yüzey pürüzlülüğüne etkisini incelemek için yapıldı. Yüzey pürüzlülüğü Ra (aritmetik ortalama pürüzlülük değeri) ve RMS (root mean square, karekök ortalama) parametreleri kullanılarak değerlendirildi. Ra genellikle kalite kontrol için en çok kullanılan pürüzlülük parametresidir. RMS yüzey yükseklikleri dağılımının standart sapmasını gösterir bu yüzden istatistiksel yöntemlerle yüzey pürüzlülüğü hesaplamada önemli bir parametredir (Gadelmawla, Koura, Maksoud, Elewa ve Soliman, 2002).

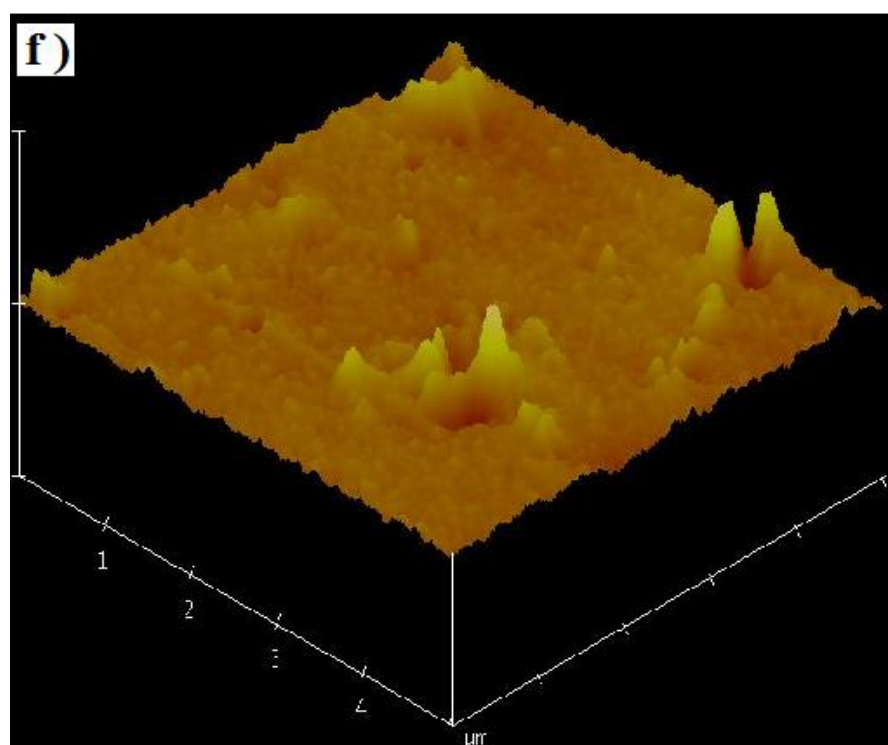
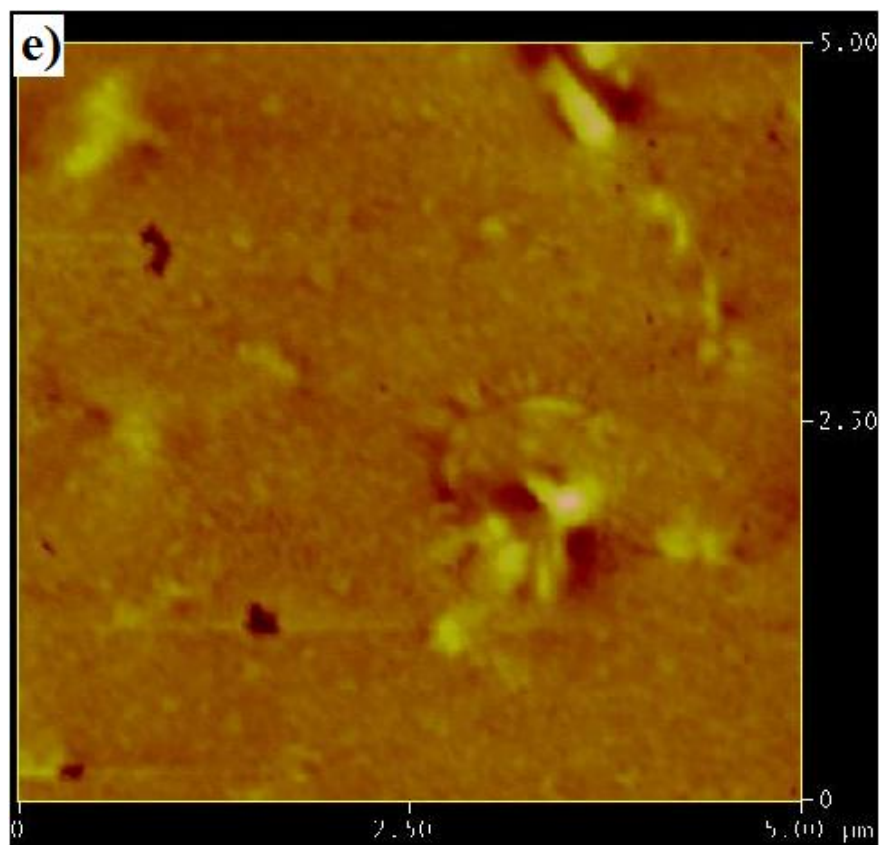
AFM fotoğrafları Şekil 3.15'te gösterilmiştir. RMS ve Ra değerleri $5 \times 5 \mu\text{m}^2$ lik şekilden hesaplandı. Ortalama olarak CMC1F, CMC3F ve CMC5F hidrojellerinin yüzey RMS değerleri sırayla 2,78 0,93 ve 0,77 nm Ra değerleri ise sırayla 2,71 0,58 ve 0,49 nm'dir. Elde edilen sonuçlardan RMS ve Ra değerlerinin orantılı olduğu görülmektedir. Çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ve hidrojelin pürüzlülüğü arasındaki

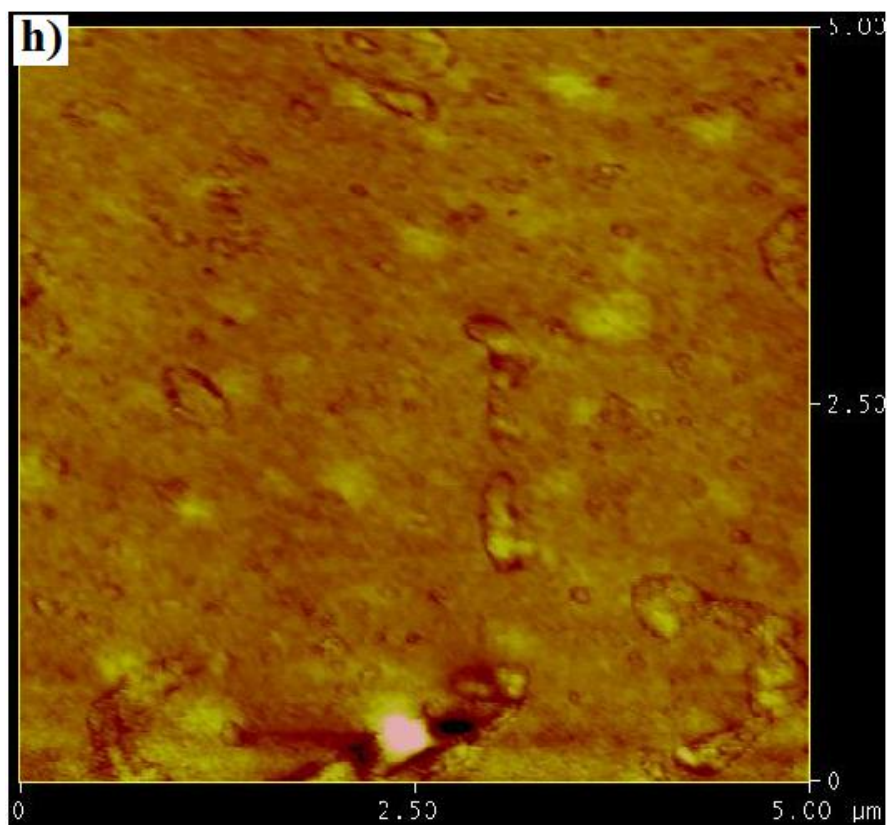
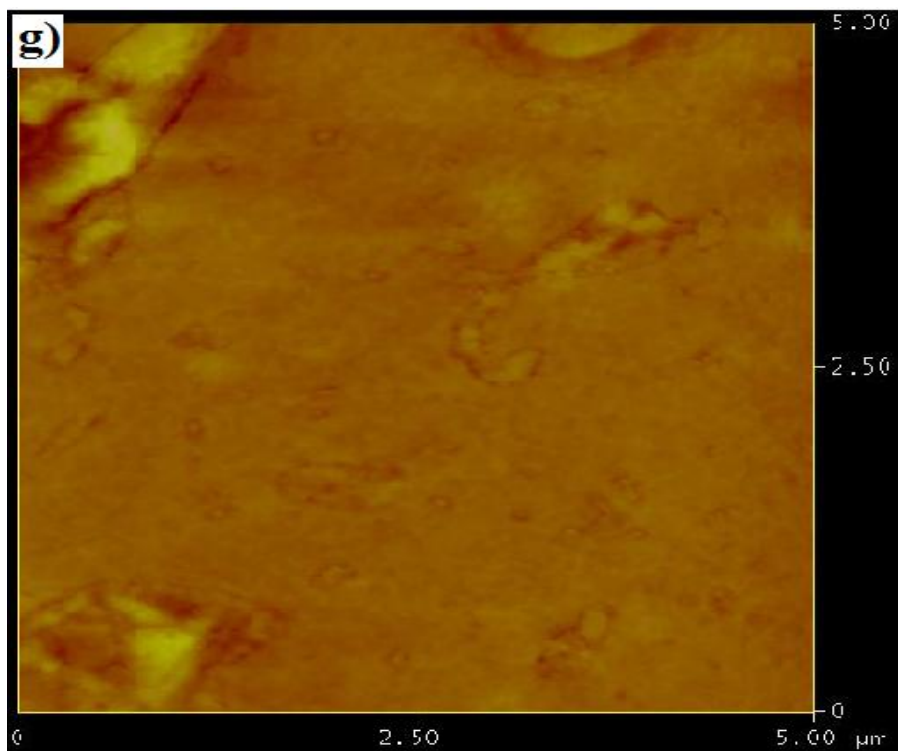
ilişki Şekil 3.16 da gösterilmiştir. AFM ölçümleri RMS ve Ra değerlerinin çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile ilişkili olduğunu gösterdi. Ayrıca çapraz bağlayıcı konsantrasyonu arttıkça pürüzlülüğün azaldığı görülmüştür. Harada ve arkadaşları çapraz bağlayıcı olarak kullandıkları $Al(OH)_3$ miktarı arttıkça yüzeyin daha pürüzsüz olduğunu gözlemlemişlerdir (Harada ve diğer., 2005).

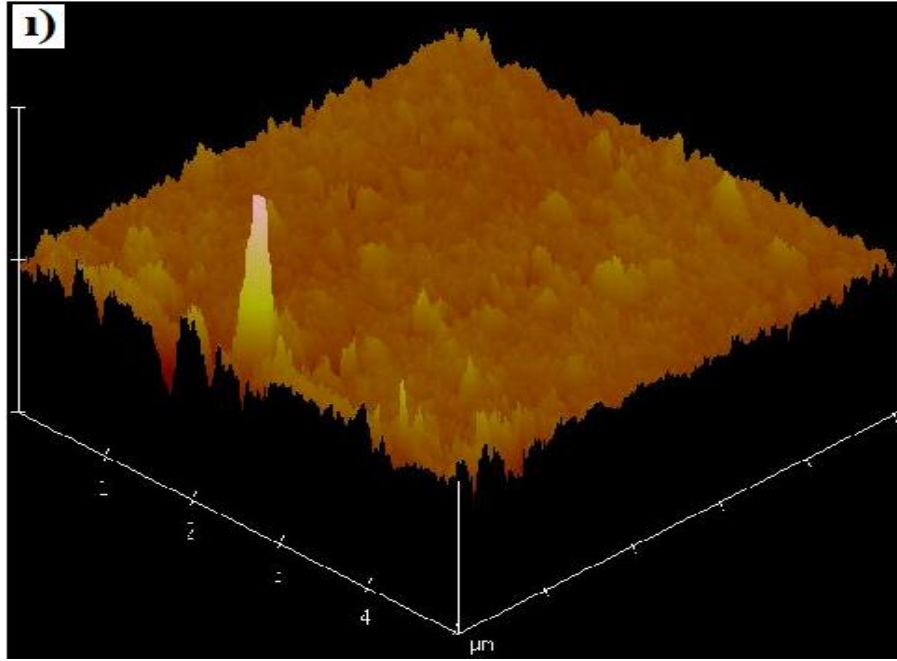


Şekil 3.15 a), b) ve c) CMC1F; d), e) ve f) CMC3F; g), h) ve i) CMC5F'nin AFM görüntüleri.

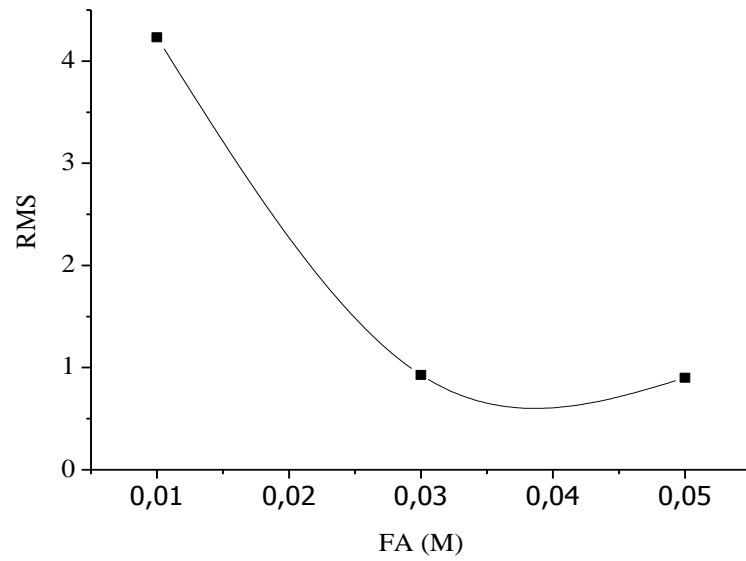








Şekil 3.15 a), b) ve c) CMC1F; d), e) ve f) CMC3F; g), h) ve ı) CMC5F'nin AFM görüntüleri (devamı).

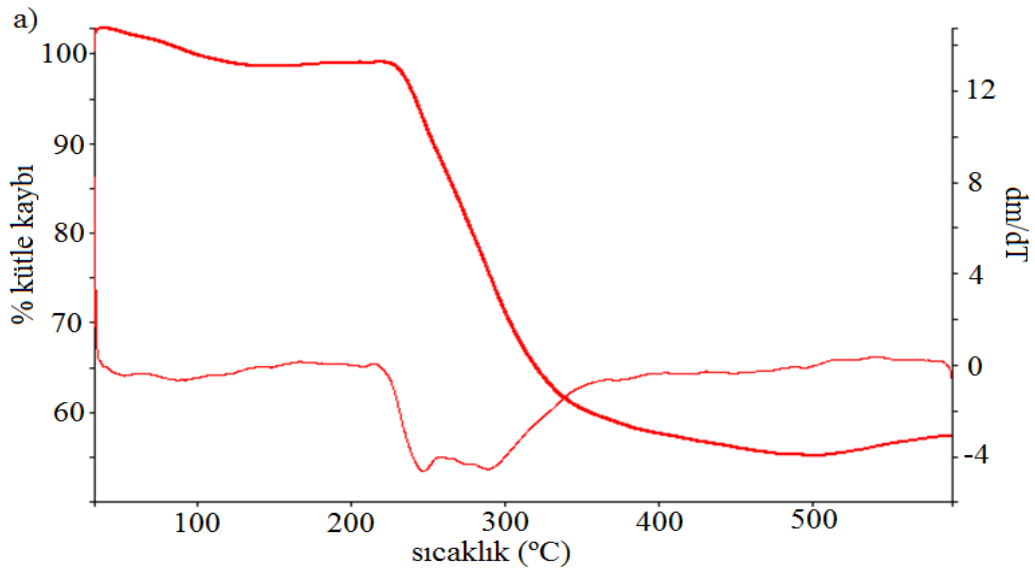


Şekil 3.16 Yüzey pürüzlülüğünün (RMS) çapraz bağlayıcı (FA) konsantrasyonuna bağlılığı.

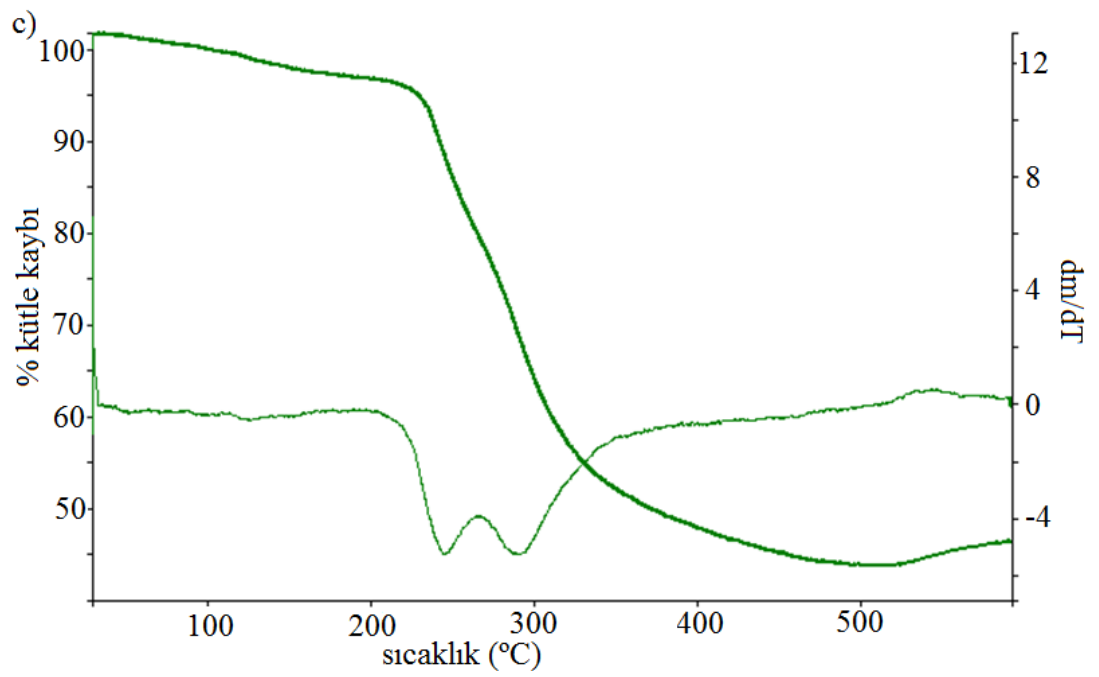
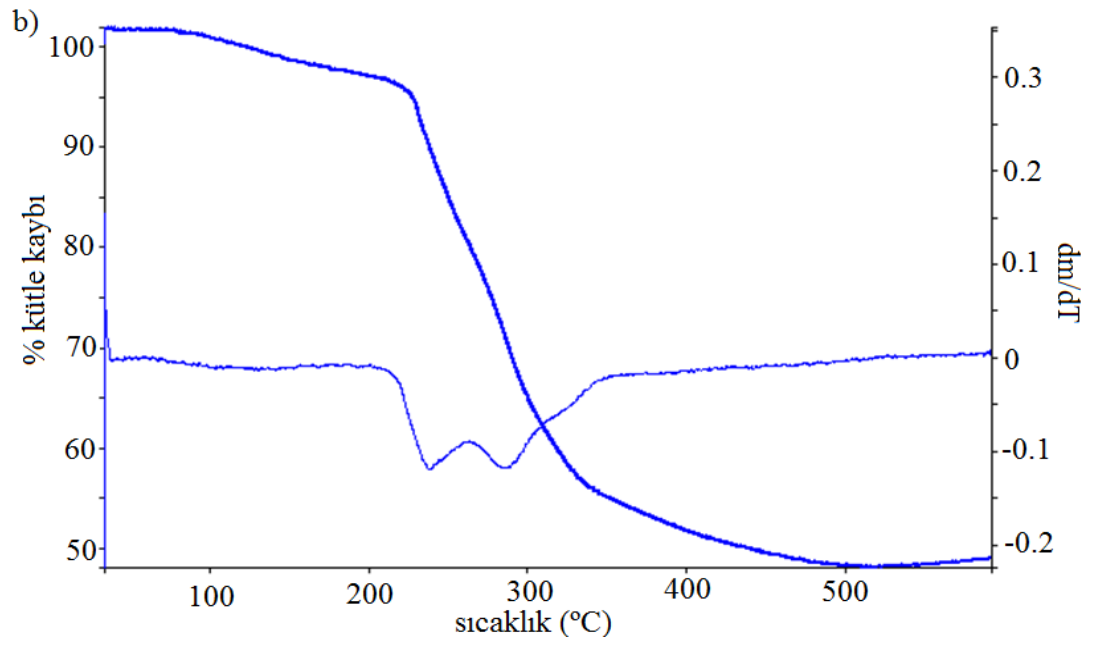
3.10 Termal Analiz

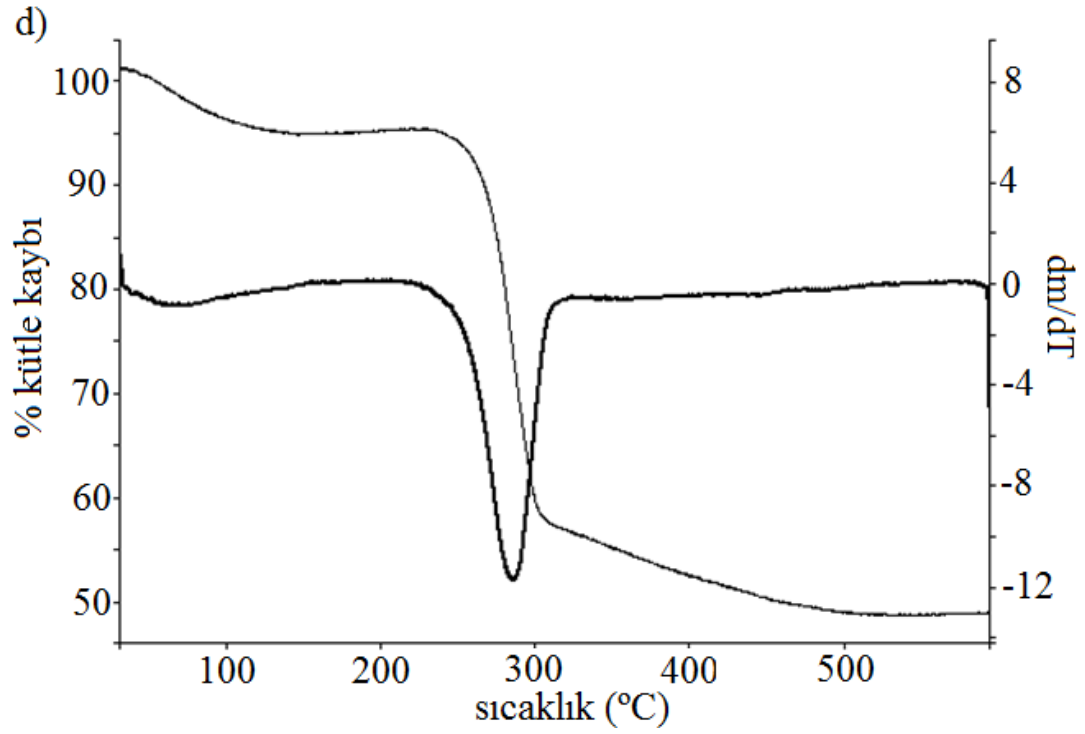
NaCMC, CMC1F, CMC3F ve CMC5F'nin TGA/DTG eğrileri Şekil 3.17'de gösterilmiştir. Bozunma sıcaklık ve kütle kayıpları Tablo 3.3'te; bozunma basamaklarının sıcaklık aralıkları da Tablo 3.4'te verilmiştir. NaCMC iki basamakta kütle kaybına uğramaktadır. Birinci basamak örnekteki nemin uçması sonucu oluşmuştur (Biswall ve Singh, 2004). İkinci basamak termal bozunmadan kaynaklanmaktadır. Sodyum karboksi metil selülozun bozunması yaklaşık 200 °C de başlamıştır ve polisakkaritlerden CO₂ uzaklaşması sonucu kütle kaybının meydana geldiği 285°C'de maksimum bozunma sıcaklığına ulaşmıştır. Bozunmanın tek basamakta meydana geldiği gözlenmiştir. CMC karboksil grupları içerdiği için bu sıcaklık aralığında dekarboksile olmuştur (Biswall ve Singh, 2004).

CMCF hidrojenlerinin bozulmasında iki basamak vardır. Birinci basamak FA'in bozunmasından kaynaklanmaktadır. İkinci basamak CMC'nin COO⁻ gruplarının dekarboksile olması sonucu oluşmuştur. CMC1F, CMC3F ve CMC5F için en yüksek bozunma sıcaklıkları sırayla 293, 289 ve 294 °C olarak bulunmuştur. CMC ve FA'nın çapraz bağlanması maksimum bozunma sıcaklıklarında az bir artışa yol açmıştır.



Şekil 3.17 a) CMC1F, b) CMC3F, c) CMC5F ve d) NaCMC'nin TGA ve DTG eğrileri.





Şekil 3.17 a) CMC1F, b) CMC3F, c) CMC5F ve d) NaCMC'nın TGA ve DTG eğrileri (devamı).

Tablo 3.3 NaCMC ve CMCF hidrojenlerinin bozunma sıcaklıkları ve kütle kayıpları.

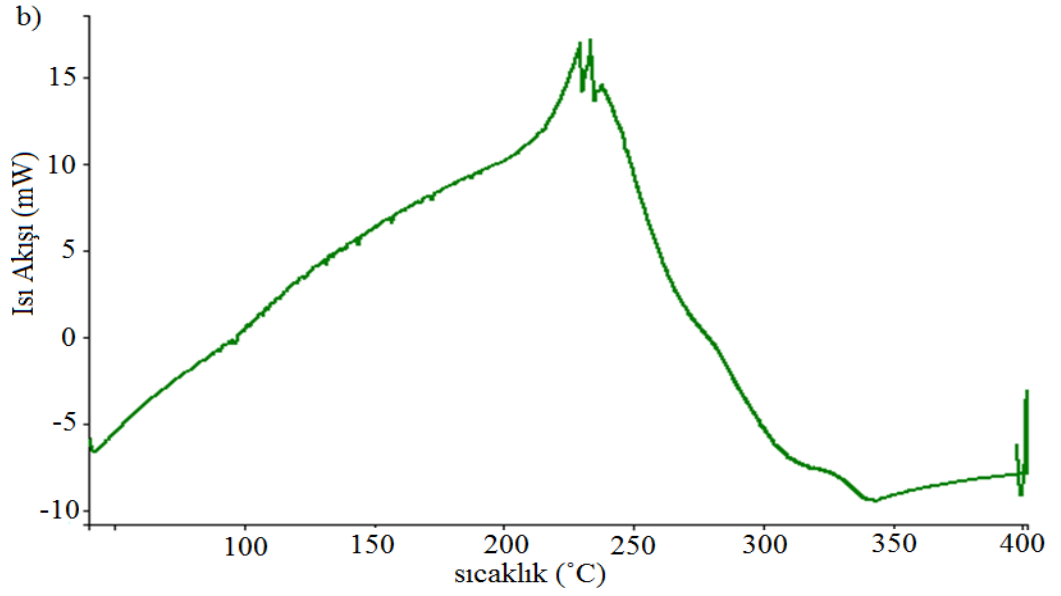
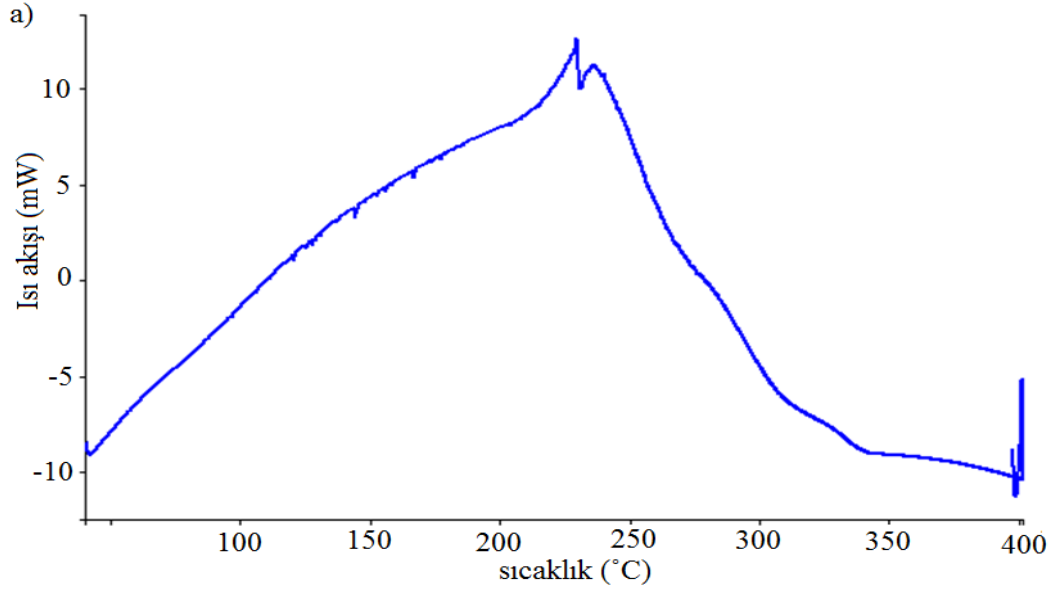
örnek	Birinci basamak		İkinci basamak			
	T(°C)	Kütle kaybı %	Pik 1		Pik 2	
			T(°C)	Kütle kaybı %	T(°C)	Kütle kaybı %
CMC1F	53	1,4	244	12	293	29,7
CMC3F	34	3,2	237	17,2	289	30,9
CMC5F	126	3,4	244	17,1	294	33,3
NaCMC	70	5,8	285	46,4		

Tablo 3.4 NaCMC ve CMCF hidrojjellerinin bozunma basamaklarının sıcaklık aralıkları.

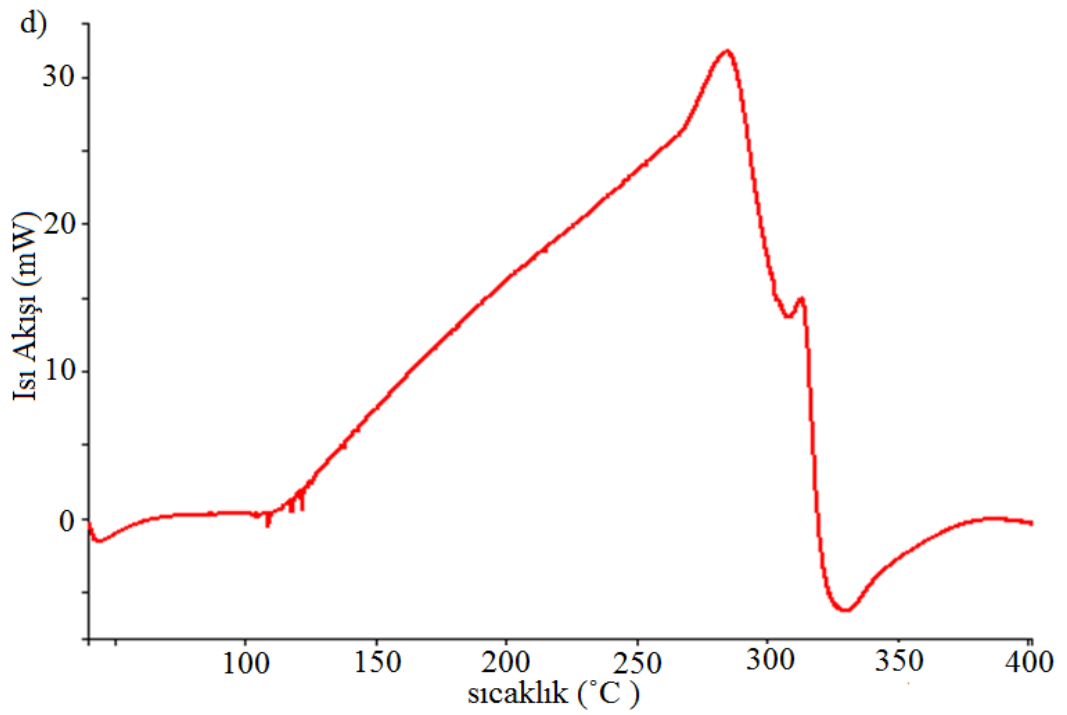
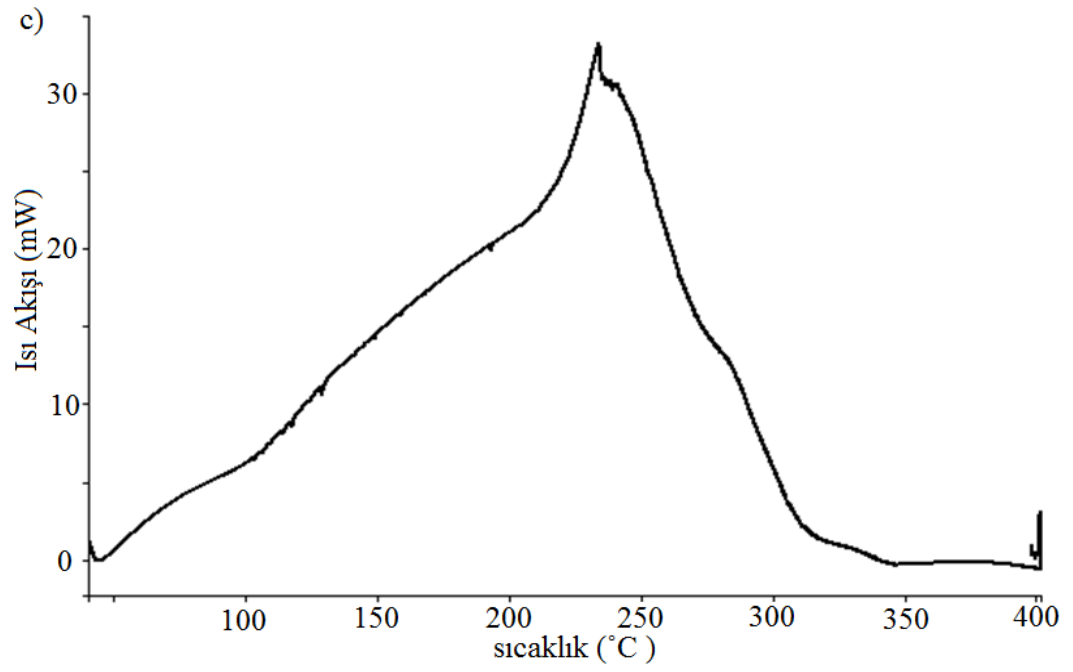
örnek	Birinci basamak	İkinci basamak	
	(T °C)	Pik 1	Pik 2
CMC1F	35-149	230-262	264-326
CMC3F	34,1-34,4	222-251	268-305
CMC5F	41-170	227-260	294-312
NaCMC	31-150,56	259-306	

3.11 DSC Analizi

CMC1F, CMC3F, CMC5F ve NaCMC'nin DSC analizleri Şekil 3.18'de gösterilmiştir. Hidrojellerin DSC eğrilerinde belirgin pikler var bu tepelikler ana zincirin bozunmasından kaynaklanmaktadır (Biswall ve Singh, 2004). NaCMC'nin DSC eğrisi NaCMC'nin bozunmasını gösteren 284,5 °C civarında büyük ekzotermik bir pik ve 313,2 °C civarında da küçük ekzotermik pik göstermektedir. CMC ve FA'in çapraz bağlanmasından sonra ana bozunma pikleri CMC1F, CMC3F, CMC5F için sırasıyla 229,2, 229,1 ve 234,0 °C'ye düşmüştür.



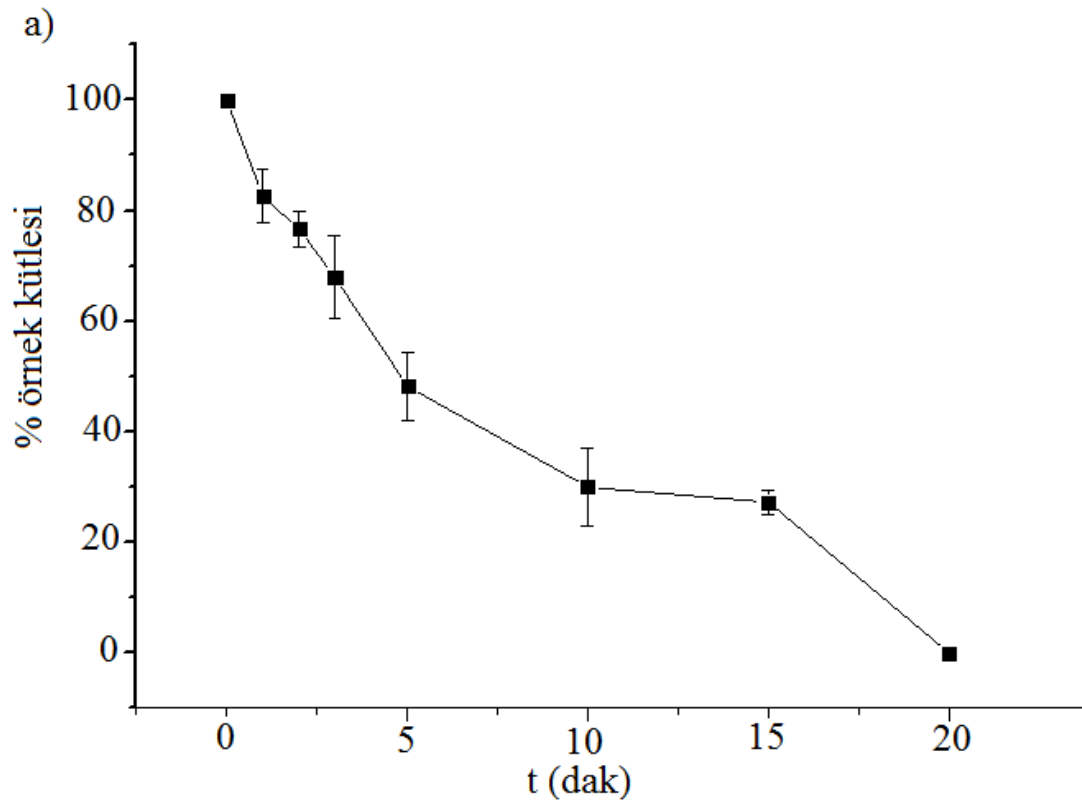
Şekil 3.18 a) CMC1F, b) CMC3F, c) CMC5F ve d) NaCMC'nin DSC eğrileri.

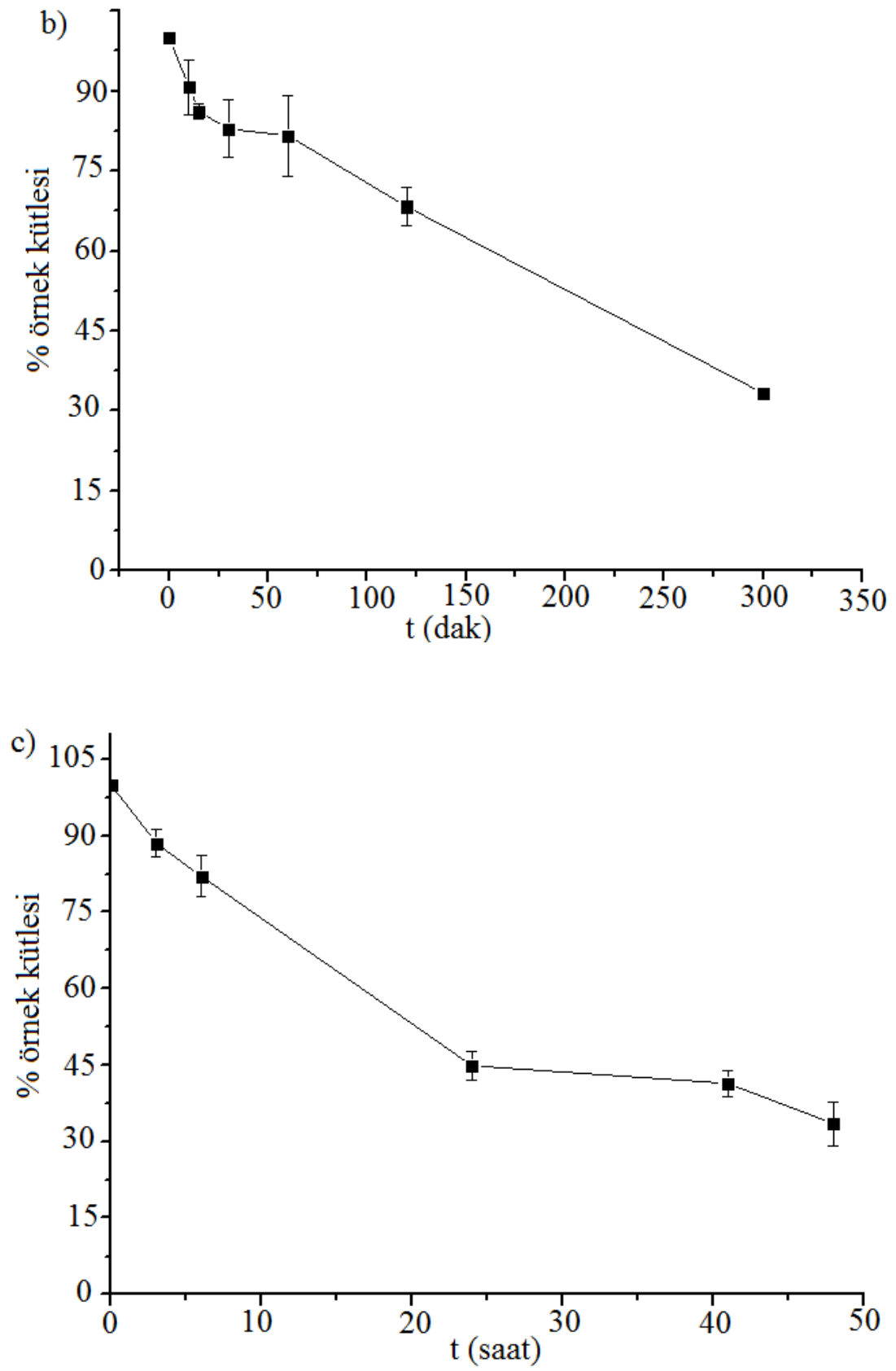


Şekil 3.18 a) CMC1F, b) CMC3F, c) CMC5F ve d) NaCMC'nin DSC eğrileri (devamı).

3.12 Biyobozunurluk

Polisakkarit halkalarının glikozidik bağları mikroorganizmalar ve hidrolitik enzimler tarafından bozunma için uygundur (Wach ve diğer., 2001). Enzimatik bozunmanın yüzde kütle kaybı olarak gösterilmesi Şekil 3.19'da yer almaktadır. Şekil 3.19a, b, c'de de görüldüğü gibi zaman arttıkça kütle kaybı artmıştır. CMC1F, CMC3F ve CMC5F'lerinin bozunmalarının yarılanma süreleri sırayla 5 dak., 213 dak. ve 21 saattir. Çapraz bağlayıcı konsantrasyonunun bozunma yarı sürelerini etkilemiştir. Daha düşük çapraz bağlı olan hidrojel diğer örneklerle göre daha hızlı bozunmuştur çünkü daha fazla çapraz bağlayıcı içeren hidrojelin iç molekülleri arasındaki bağlanma enerjisi daha fazladır (Wach ve diğer., 2001). Bu çalışmada NaCMC ve FA'in çapraz bağlanması sonucu sentezlenen hidrojel biyobozunur özellik göstermektedir.





Şekil 3.19 a) CMC1F ve b) CMC3F ve c) CMC5F'nin biyobozunma grafikleri.

BÖLÜM DÖRT

SONUÇLAR

Bu çalışmada yeni biyobozunur karboksimetil selüloz ve fumarik asit tabanlı aktif polimerler sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. 0,01 0,03 0,05 M FA içeren hidrojel sentezlenmiştir. Sentezlenen hidrojellerin şişme davranışları, pH'a bağlı şişme ve tersinirliği, sıcaklık tersinirliği, aynı molaritede farklı tuz çözeltilerindeki şişme davranışları incelenmiştir.

Sentezlenmiş olan hidrojellerin çapraz bağlanmalarını doğrulamak için FTIR analizi yapıldı. FTIR spektroskopisi NaCMC ve FA arasındaki çapraz bağlanmanın esterleşme sonucu olduğunu desteklemektedir. Esterleşme reaksiyonunun NaCMC'nin hidroksil grubu ve FA'nın karboksil grubu arasında gerçekleştiği tahmin edilmiş ve buna dayanarak bir reaksiyon mekanizması önerilmiştir.

XRD piklerine bakıldığında NaCMC'nin kristallanabilirliği sentezlenen CMCF hidrojellerinden daha düşüktür. NaCMC ile FA çapraz bağlanarak daha düzenli bir yapıya geçmiştir. XRD pikleri de bunu doğrulamaktadır. Hidrojellerin yüzey morfolojisini incelemek için SEM analizleri yapıldı fakat SEM fotoğraflarında tüm örnekler için homojen bir yapı gözlemlendiği için çok fazla bir değerlendirme yapılamadı. 10^5 defa büyütülmüş olan SEM fotoğraflarına bakıldığında yüzeyde çatlaklıklar görülmektedir. Sentezlenen hidrojellerin içerdikleri çapraz bağlayıcı konsantrasyonlarına bağlı olarak yüzey pürüzlülüğünü incelemek ve yüzey hakkında daha fazla değerlendirme yapabilmek için AFM analizi yapıldı. AFM analiz sonuçlarına göre polimerik yapıların hem Ra hem de Rms değerlerinin çapraz bağlanma ile ters orantılı olarak değiştiği görülmüştür. Buradan çapraz bağlanma arttıkça yüzey pürüzlülüğü azaldığı sonucu çıkarılmıştır. Pürüzlülüğün daha az çapraz bağlayıcı ajan içeren örneklerde görülmesi çapraz bağ yoğunluğunun pürüzlülüğün değişmesinde etkisinin olabileceği düşündürmektedir. Bu yorum XRD sonuçlarında gösterilen düşük çapraz bağlayıcı ajan içeren örneğin daha düzenli bir yapı göstermesiyle de birlikte değerlendirilebilir.

Çapraz bağlanmanın bozunma sıcaklığına etkisi TGA analizi ile incelenmiştir. NaCMC maksimum bozunma sıcaklığını 285 °C'de gözlemlenmiştir. FA ile çapraz

bağlanmanın gerçekleştiği hidrojellerde bozunma sıcaklıkları 290 °C civarında gözlemlenmiştir. TGA analizi NaCMC ve FA'in çapraz bağlanması sonucu maksimum bozunma sıcaklığında az bir artış olduğunu göstermektedir. Farklı miktarda çapraz bağlayıcı içeren hidrojellerin bozunma sıcaklıkları arasında çok belirgin bir farklılık yoktur.

En az FA içeren hidrojelin en fazla şişme kapasitesine sahip olduğu görülmüştür. Denge şişme kapasitesi çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile ters orantılı olması beklenen bir sonuçtur. Bu durum hidrojelin yapısında artan çapraz bağlanma ile hidrojel ağ yapısının sıkılaşip esnekliğini kaybetmesinden kaynaklanıyor olabilir. Hidrojellerin su tutma kapasiteleri maksimum şişme değerlerinin gözlemlendiği pH değerlerine kadar artmıştır. CMC1F, CMC3F ve CMC5F hidrojellerinin maksimum şişme dereceleri sırasıyla pH 5, pH 7 ve pH 5'te gözlemlenmiştir. Bu pH değerlerinin yukarıdaki pH çözeltilerinde hidrojellerin şişme kapasitesi azalmıştır. Hidrojellerin pH tersinirlikleri incelemek için pH 2 ve 10'daki şişme davranışlarının tersinirliği incelenmiştir. CMCF hidrojelleri pH tersinir şişme özelliği göstermişlerdir. Bunun yanı sıra CMCF hidrojelleri iyonik güce karşı da duyarlılık göstermişlerdir. Katyon değeri arttıkça hidrojel yüzeyinde fiziksel çapraz bağlanma arttığı için absorplanan su miktarı azalmıştır. Ayrıca sentezlenen filmin sıcaklık tersinirliğinin olmadığı da ortaya konmuştur değildir. Biyobozunurluk çalışmalarından da en fazla FA içeren CMC5F örneğinin en uzun biyobozunurluk süresine sahip olduğu görülmüştür. En yüksek miktarda çapraz bağlayıcı ajan içeren polimerik filmin yarı ömrü selüloz enzimi varlığında 21 saat olarak bulunmuştur.

Ortaya konan tüm bu sonuçlardan sonra sentezlenen polimerik filmin pH ve iyonik şiddet duyarlılığı olan aktif bir polimer olduğu ve bu polimerik yapının biyobozunur bir özellik taşıdığı ortaya konmuştur. Elde edilmiş olan CMCF hidrojelleri kontrollü salınım sistemleri, biyobozunurluk gerektiren biyomühendislik uygulamalarında kullanılabileceği önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- Agnihotri, S.A. ve Aminabhavi, T.M. (2005). Development of novel interpenetrating network gellan gum-poly(vinyl alcohol) hydrogel microspheres for the controlled release of carvedilol. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 31, 491–503.
- Aleyamma, A.J. ve Sharma, C.P. (1991). In *Blood Compatible Materials and Devices-Perspective Towards the 21st Century*, C. P. Sharma and M. Szycher, Eds., Technomic, Lancaster, PA, 123.
- Amsden, B. (1998). Solute diffusion within hydrogels. *Macromolecules*, 31, 8382-8395.
- Andersson, M., Axelsson, A. ve Zacchi, G.J. (1998). Swelling kinetics of poly(*N*-isopropylacrylamide) gel. *Journal of controlled release*, 50, 273-281.
- Anon. (2005). IB market forecast: Fumaric acid. In *Industrial Bioprocessing*, 27 (6), 11–11.
- Anonymous. (2007). *Product focus: Maleic anhydride*. Chem Week 39.
- Bajpai, A.K. ve Giri, A. (2003). Water sorption behaviour of highly swelling (carboxymethylcellulose-g-polyacrylamide) hydrogels and release of potassium nitrate as agrochemical. *Carbohydrate Polymers*, 53, 271–279
- Bajpai, S.K. (2000). Poly(*N*-vinyl-2-pyrrolidone)-polyacrylamide hydrogels as extraction solvents. *Iranian Polymer Journal*, 9, 19-27.
- Barbucci, R., Consumi, M., Lamponi, S. ve Leone, G. (2003). Polysaccharides based hydrogels for biological applications. *Macromolecular Symposium*, 204, 37–58.
- Barbucci, R., Magnani, A. ve Consumi, M. (2000). Swelling Behavior of Carboxymethylcellulose hydrogels in relation to crosslinking, pH, and charge density. *Macromolecules*, 33(20), 7475–7480.

- Benke, N., Takacs, E., Wojnarovits, O. L. ve Borsa, J. (2007). *Radiation Physics and Chemistry*, 76, 1335.
- Benmouhoub, N., Simmonet, N., Agoudjil, N. ve Coradin, T. (2008). Aqueous sol-gel routes to bio-composite capsules and gels. *Green Chemistry*, 10, 957-964.
- Biswal, D.R. ve Singh, R.P. (2004). Characterisation of carboxymethyle cellulose and polyacrylamide graft copolymer. *Carbohydrate Polymers*, 57, 379-387.
- Bucholz, F.L. ve Graham, A.T. (1997). *Modern Superabsorbent Polymer Technology*, Wiley, New York.
- Campoccia, D., Doherty, P., Radice, M., Brun, P., Abatangelo, G. ve Williams, D. F. (1998). Semisynthetic resorbable materials from hyaluronan esterification, *Biomaterials*, 19, 2101-2127.
- Coviella, T., Matricardi, P., Marianecchi C. ve Alhaique, F. (2007). Polysaccharide hydrogels for modified release formulations. *Journal of Controlled Release*, 119, 5-24.
- Cruise, G.M., Scharp, D.S., ve Hubbell, J. A. (1998). Characterization of permeability and network structure of interfacially photo polymerized poly(polyethylene glycol) diacrylate hydrogels. *Biomaterials*, 19, 1287-1294.
- Davis, K. A. ve Anseth, K. S. (2002). Controlled release from crosslinked degradable networks. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 19, 385-423.
- De Rossi, D., Kajiwara, K., Osada, Y. ve Yamauchi, A. (1991). *Polymer Gels- Fundamentals and Biomedical Application*. Plenum Pres.
- Dilaver, M. (2011). *Preperation and characterization of carboxymethyle cellulose based hydrogels*. Dokuz Eylül Üniversitesi, Master of Science Thesis, 1-4.
- Dolbow, J., Fried, E., ve Ji, H. (2005). A numerical strategy for investigating the kinetic response of stimulus-responsive hydrogels. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 194, 4447-4480.

- Donempudi, S. ve Yaseen, M. (1994). Polymer monolithic systems for controlled-release of agrochemicals. *Journal of polymer materials*, 11, 73-84.
- Donini, C., Robinson, D. N., Colombo, P., Giordano, F. ve Peppas, N.A. (2002). Preparation of poly (methacrylic acid-g-poly (ethylene glycol)) nanospheres from methacrylic monomers for pharmaceutical applications. *International Journal of Pharmaceutics*, 245, 83-91.
- Dumitriu, S. ve Chornet, E. (1998). Inclusion and release of proteins from polysaccharide-based polyino complexes. *Advances in Drug Delivery Reivew*, 31, 223-246
- Eeckman, F., Moes, A. J. ve Amighi, K. (2004). Synthesis ana characterization of thermosensitive copolymers for oral controlled drug delivery. *European Polymer Journal*, 40, 873-881.
- Engel, C.A.R., Straathof, A.J.J., Zijlmans, T. W., Gulik, W.M.V. ve Wielen, L. A. M. (2008). Fumaric acid production by fermentation. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 78, 379 – 389.
- Esposito, F. E., Nobile, M. A., Mensitieri, C. ve Nicolais, L. (1996). Water sorption in cellulose-based hydrogels. *Journal of Applied Polymer Science*, 60, 2403-2407.
- Feng, X. ve Pelton, R. (2007). Polyvinylamine Complex Hydrogel Swelling. *Macromolecules*, 40, 1624 – 1630.
- Flory, P.J. (1953). *Principles of polymer chemistry*, Cornell University Press: Ithaca, New York, USA.
- Foss, A. C., Goto, T., Morishita, M. ve Peppas, N. A. (2004). Development of acrylic-based copolymers for oral insulin delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 57(2), 163–169.

- Gadelmawla, E.S., Koura, M.M., Maksoud, T.M.A., Elewa, I.M. ve Soliman, H.H. (2002). Roughness parameters. *Journal of Materials Processing Technology*, 123(1), 133-145.
- Gariepy, E.R. ve Leroux, J.C. (2004). In situ-forming hydrogels—review of temperature-sensitive systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 58(2), 409-426.
- Guo, B. L. ve Gao, Q.Y. (2007). Preparation and properties of a pH/temperature-responsive carboxymethyl chitosan/poly(N-isopropylacrylamide) semi-IPN hydrogel for oral delivery of drugs. *Carbohydrate Research*, 342, 2416–2422.
- Gupta, P., Vermani, K. ve Garg, S. (2002). Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. *Drug Discovery Today*, 7, 569-579.
- Gutowska, A., Bae, Y.H., Feijen, J. ve Kim, S.W. (1992). Heparin release from thermosensitive hydrogels. *Journal of Controlled Release*, 22, 95-104.
- Ha, D. I., Lee, S. B., Chong, M.S., Lee, Y. M., Kim, S. Y. ve Park, Y. H. (2006). Preparation of thermo-responsive and injectable hydrogels based on hyaluronic acid and poly(N-isopropylacrylamide) and their drug release behaviours. *Macromolecular Research*, 14, 87–93.
- Harada, T., Hirashima, Y., Suzuki, A., Goto, M., Kawamura, N. ve Tokita, M. (2005). Synthesis, swelling behavior and surface microstructure of poly (sodium acrylate) gels cross-linked by aluminum ions. *European Polymer Journal*, 41, 2189–2198.
- Harland, R.S., Prud'homme, R.K. (1992). Editors, Polyelectrolyte Gels: Properties, Preparation, and Applications. *American Chemical Society*, Washington, DC.
- Hennink, W. E., Franssen, O., Van Dijk-Wolthuis, W. N. E., ve Talsman, H. (1997). Dextran hydrogels for the controlled release of properties. *Journal of Controlled Release*, 48, 107-114.

- Heydarzadeh, H.D., Najafpour, G.D. ve Nazari-Moghaddam, A.A. (2009). Catalyst-Free Conversion of Alkali Cellulose to Fine Carboxymethyl Cellulose at Mild Conditions. *World Applied Sciences Journal*, 6(4), 564-569.
- Hoffman, A.S. (2002). Hydrogels for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 43, 3–12.
- Hoffman, AS. (1997). Intelligent polymers. In: K. Park, Editor, Controlled Drug Delivery. *American Chemical Society*, Washington, DC
- Hoffman, AS., Schmer, G., Harris, C., Kraft, WG. (1972). Covalent binding of biomolecules to radiation-grafted hydrogels on inert polymer surfaces. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 18, 10–18.
- Ichikawa, S., Iino, T., Sato, S., Nakahara, T. ve Mukataka, S. (2003). Improvement of production rate and yield of fumaric acid from maleic acid by heat treatment of *Pseudomonas alcaligenes* strain XD-1. *Biochemical Engineering Journal*, 13, 7–13.
- Jagur-Grodzinski, J. (2009). Polymeric gels and hydrogels for biomedical and pharmaceutical application. *Polymers for Advanced Technology*, 21, 27-47.
- Ji, H., Mourad, H., Fried, E. ve Dolbow, J. (2006). Kinetics of thermally induced swelling of hydrogels. *International Journal of Solids and Structures*, 43, 1878-1907.
- Jiang, L. Y., Li, Y. B., Wang, X. J., Zhang, L., Wen, J. Q., ve Gong, M. (2008). Preparation ana properties of nano-hydroxyapatite/chitosan/carboxymethyl cellulose composite scaffold. *Carbohydrate Polymers*, 74, 680–684.
- Kabiri, K., Zohuriaan-Mehr, M.J., Mirzadeh, H. ve Kheirabadi, M. (2009). Solvent-, ion- and pH-specific swelling of poly(2-acrylamido-2-methylpropane sulfonic acid) superabsorbing gels. *Journal of Polymer Research*, 17, 203-212.

- Karadag, E., Saraydin, D., Oztop, N. ve Guven, O. (1994). Adsorption of bovine serum albumin to acrylamide-itaconic acid hydrogels. *Polymer for Advanced Technologies*, 5, 664-668.
- Kasgoz, H., Ozgumus, S. ve Orbay, M. (2001). Preparation of modified polyacrylamide hydrogels and application in removal of Cu (II) ion. *Polymer*, 42, 7497-7502.
- Kasgoz, H., Ozgumus, S. ve Orbay, M. (2003). Modified polyacrylamide hydrogels and their application in removal of heavy metal ions. *Polymer*, 44, 1785-1793.
- Kashyap N, Kumar N, Ravi Kumar MNV. (2005). Hydrogels for Pharmaceutical and Biomedical Applications. *Critical Review in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 22, 107-150.
- Katime, I., Valderruten, N. ve Quintana, J. R. (2001). Controlled release of aminophylline from poly (N-isopropylacrylamide-co-itaconic acid hydrogels). *Polymer International*, 50, 869-874.
- Kermany, B.P. (2010). *Carbopol Hydrogels for Topical Administration Treatment of Wounds*, Thesis for the degree master of pharmacy, Department of Pharmacy Faculty of Health Sciences University of Troms, 29.
- Kim, B. ve Peppas, N.A. (2002). Complexation Phenomena in pH-Responsive Copolymer Networks with Pendent Saccharides. *Macromolecules*, 35, 9545-9550.
- Kim, B. ve Peppas, N.A. (2003). Analysis of molecular interactions in poly(methacrylic acid-g-ethylene glycol) hydrogels. *Polymer*, 44, 3701-3707.
- Kim, B. ve Shin, Y. (2007). pH-Sensitive Swelling and Release Behaviors of Anionic Hydrogels for Intelligent Drug Delivery System. *Journal of Applied Polymer Science*, 105, 3656-3661.

- Kim, B., La Flamme, K. ve Peppas, N.A. (2003). Dynamic swelling behavior of pH-sensitive anionic hydrogels used for protein delivery. *Journal of Applied Polymer Science*, 89, 1606-1613.
- Kim, S.W., Bae Y.H. ve Okano, T. (1992). Hydrogels: Swelling, drug loading and release. *Pharmaceutical Research*, 9, 283-290.
- Kopecek, J. (2009). Hydrogels: From soft contact lenses and implants to self-assembled nanomaterials. *Journal of Polymer Science*, 47, 5929-5946.
- Kulkarni, R.V., ve Sa, B. (2008). Evaluation of pH-sensitivity and drug release characteristics of (polyacrylamide-grafted-xanthan)-carboxymethyl cellulose-based ph-sensitive interpenetrating network hydrogel beads. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 34, 1406–1414.
- Kumari, K. ve Kundu, P.P. (2007). Semiinterpenetrating polymer networks of chitosan and L-alanine for monitoring the release of chlorpheniramine maleate. *Journal of Applied Polymer Science*, 103, 3751–3757.
- Langer, R. (1980). Invited review polymeric delivery systems for controlled drug release. *Chemical Engineering Communications*, 6, 1.
- Li, W., Sun, B. ve Wu, P. (2009). Study on hydrogen bonds of carboxymethyl cellulose sodium film with two-dimensional correlation infrared spectroscopy. *Carbohydrate Polymers*, 78, 454–461.
- Li, X., Huang, Y., Xiao, J. ve Yan, C.J. (1995). pH responsive PAIAm-g-PIPA microspheres: Preparation and drug release. *Journal of Applied Polymer Science*, 55, 1779–1785.
- Liang, H.F., Hang, M.H., Ho, R.M., Chung, C. K., Lin, Y.H. ve Chen, C.H. (2004). Novel method using a temperature-sensitive polymer (methycellulose) to thermally gel aqueous Alginate as a pH-sensstive hydrogel. *Biomacromolecules*, 5, 1917-1925.

- Lin, C.-C. ve Anseth, K. S. (2008). PEG Hydrogels for the Controlled Release of Biomolecules in Regenerative Medicine. *Pharmaceutical Research*, 26, 631-643.
- Lin, C.C. ve Metters, A.T. (2006). Hydrogels in controlled release formulations: Network design and mathematical modeling. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58, 1379-1408.
- Mahdavinia, G.R., Pourjavadi, A. ve Zohuriaan-Mehr, M.J. (2004). Modified chitosan III, superabsorbency, salt- and pH-sensitivity of smart ampholytic hydrogels from chitosan-g-PAN. *Polymers for Advanced Technologies*, 15, 173–180.
- Marci, G., Mele, G., Palmisano, L., Pulito, P., ve Sannino, A. (2006). Environmentally sustainable production of cellulose-based superabsorbent hydrogels. *Green Chemistry*, 8, 439–444.
- Mason, M. N., Metters, A.T., Bowman, C. N., ve Anseth, K.S. (2001). Predicting controlled-release behavior of degradable PLA-b-PEG-B-b-PLA hydrogels. *Macromolecules*, 34, 4630-4635.
- Mathur, A.M., Moorjani, S.K., Scranton, A.B. (1996). Methods for synthesis of hydrogel networks: a review. *J. M. S.-Rev. Macromolecular Chemistry Physics*, 36, 405–430.
- Mitsumata, T., Suemitsu, Y., Fujii, K., Fujii, T., Taniguchi, T. ve Koyama, K. (2003). pH-response of chitosan, k-carrageenan, carboxymethyl cellulose sodium salt complex hydrogels. *Polymer*, 44, 7103–7111.
- Miyata, T., Uragami, T. ve Nakamae, K. (2002). Biomolecule-sensitive hydrogels. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54, 79-98.
- Moresi M., Parente E., Petruccioli M. ve Federici F. (1991). Optimization of fumaric-acid production from potato flour by *Rhizopus-Arrhizus*. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 36, 35 – 39.
- Morishita, M., Goto, T., Peppas, N.A., Joseph, J.I., Torjman, M.C., Munsick, C., Nakamura, K., Takayama, K. ve Lowman, A.M. (2004). Mucosal insulin delivery

- systems based on complexation polymer hydrogels: effect of particle size on insulin enteral absorption. *Journal of Controlled Release* 2004, 97, 115-124.
- Nájera, J.J., Percival, C.J. ve Horn, A.B. (2009). Infrared spectroscopic studies of the heterogeneous reaction of ozone with dry maleic and fumaric acid aerosol particles. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 11, 9093-9103.
- Omidian, H., Hashemi, S. A., Sammes, P. G. ve Meldrum, I. (1999). Modified acrylic-based superabsorbent polymers (dependence on particle size and salinity). *Polymer*, 40, 1753–1761.
- Özcan İ. ve Özer Ö. (2009). Geleceğin polimerleri: Çevresel faktörlere duyarlı akıllı polimerler. *Türk Farmakoloji Derneği Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu elektronik bülteni*, sayı: 2009-10 Ekim 2009.
- Pal, K., Banthia, AK. ve Majumdar, DK. (2006). Preparation of novel pH-sensitive hydrogels of carboxymethyl cellulose acrylates: A comparative study. *Materials and Manufacturing Processes*, 28, 877-882.
- Pal, K., Banthia, A.K., ve Majumdar, D.K. (2009). Polymeric Hydrogels: Characterization and Biomedical Applications –A mini review. *Designed monomers and polymers*, 12, 197-220.
- Park K., Shalaby W. S. W. ve Park, H. (1993). *Biodegradable Hydrogels for Drug Delivery*. Lancaster, PA: Technomic Publishing Co.
- Pasqui, D., Rossi, A., Di Cintio, F., ve Barbucci, R. (2007). Functionalized titanium oxide surfaces with phosphated carboxymethyl cellulose: Characterization and bone-like cell behavior. *Biomacromolecules*, 8, 3965–3972.
- Peppas N. A. (Ed.). (1986). *Hydrogels in medicine and pharmacy*. Boca Raton, Florida: CRC Press Inc., , 1986 (Vol. 1), 1987 (Vols 2 and 3). Vol. 1. Fundamentals, pp. vii + 180; Vol. 2. Polymers, pp. vii + 171; 3. *Properties and Applications*, pp. vii + 195.

- Peppas, N. A. ve Am Ede, D. J., J. (1997). Controlled release of perfumes from polymers .2. Incorporation and release of essential oils from glassy polymers. *Journal of Applied Polymer Science*, 66, 509-513.
- Peppas, N. A., Bures, P., Leobandung, W., ve Ichikawa, H. (2000). Hydrogels in pharmaceutical formulations. *European Journal of Pharmaceutical and Biopharmaceutics*, 50, 27-46.
- Peppas, N. A., Huang, Y., Torres-Lugo, M., Ward, H. ve Zhang, J. (2000). Physicochemical, foundations and structural design of hydrogels in medicine and biology. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 2, 9-29.
- Peppas, N.A. ve Khare, A.R. (1993). Preparation, structure and diffusional behavior of hydrogels in controlled release. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 11, 1-35.
- Peppas, NA. (1987). Editor, *Hydrogels in Medicine and Pharmacy* Vols. I–III, CRC Press, Boca Raton, FL.
- Pourjavadi, A., Barzegar, Sh. ve Mahdavinia, G.R. (2006). MBA-crosslinked Na-Alg/CMC as a smart full-polysaccharide superabsorbent hydrogels. *Carbohydrate Polymers*, 66, 386–395.
- Pourjavadi, A., Harzandi ve A.M., Hosseinzadeh, H. (2004). Modified carrageenan 3. Synthesis of a novel polysaccharide-based superabsorbent hydrogel via graft copolymerization of acrylic acid onto kappa-carrageenan in air. *European Polymer Journal*, 40, 1363–1370.
- Pourjavadi, A., Sadeghi, M. ve Hosseinzadeh, H. (2004). Modified carrageenan. 5. Preparation, swelling behavior, salt- and pH-sensitivity of partially hydrolyzed crosslinked carrageenan-graft-polymethacrylamide superabsorbent hydrogel. *Polymer Advance Technologies*, 15, 645–653.
- Prestwich, G.D., Marecak, D.M., Marecak, J.F., Vercruyssen, K.P., ve Ziebell, M.R. (1998). Controlled chemical modification of hyaluronic acid. *Journal Controlled Release*, 53, 93–103.

- Qiu, Y., ve Park, K. (2001). Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 53, 321–339.
- Ratner, BD. ve Hoffman, AS. (1976). *Synthetic hydrogels for biomedical applications*. In: *Hydrogels for Medical and Related Applications*, ACS Symposium Series, 31, American Chemical Society, Washington, DC (1976), 1–36.
- Razmisleviciene, I., Baltuskonyte, R., Padaruskas, A. ve Naujalis E. (2008). Determination of fumaric and maleic acids by capillary electrophoresis. *Chemija*, 19, 33-37.
- Rhim, J.W., Lee, S.W. ve Kim, Y.K. (2002). Pervaporation Separation of Water–Ethanol Mixtures Using Metal-Ion-Exchanged Poly(vinyl alcohol) (PVA)/Sulfosuccinic Acid (SSA) Membranes. *Journal of Applied Polymer Science*, 85, 1867–1873.
- Richter, A., Paschew, G., Klatt, S., Lienig, J., Arndt, K.-F. ve Adler, H.-J. P. (2008). Review on Hydrogel-based pH Sensors and Microsensors. *Sensors*, 8, 561-581.
- Robinson, D. N.; Peppas, N. A. (2002). Preparation and Characterization of pH-Responsive Poly(methacrylic acid-g-ethylene glycol) Nanospheres. *Macromolecules*, 35, 3668- 3674.
- Ross-Murphy, SB. (1991). In *Polymer Gels. Fundamentals and Biomedical Applications*, ed. by DeRossi D, Kajiwara K, Osada Y and Yamauchi A. Plenum Press, New York, 21–39.
- Rowley, J., Madlambayan, G., Faulkner, J., ve Mooney, DJ. (1999). Alginate hydrogels as synthetic extracellular matrix materials. *Biometaterials*, 20, 45-53.
- Said, H.M., Abd Alla, S.G.A., ve El-Naggar, A.W.M. (2004). Synthesis and characterization of novel gels based on carboxymethyl cellulose/acrylic acid prepared by electron beam irradiation. *Reactive & Functional Polymers*, 61, 397–404.

- Samchenko, Y., Ulberg, Z. ve Korotych, O. (2011). Multipurpose smart hydrogel systems. *Advances in Colloid and Interface Science*, 168, 247-262.
- Sannino, A. ve Nicolais, L. (2005). *Polymer*, 46, 4676.
- Sannino, A., Demitri, C. ve Madaghiele, M. (2009). Biodegradable Cellulose-based Hydrogels: Design and Applications. *Materials*, 2, 353-373.
- Sannino, A., Esposito, A., Nicolais, L., Del Nobile, M.A., Giovane, A., Balestrieri, C., Esposito, R., Agresti, M. (2000). Cellulose-based hydrogels as body water retainers. *Journal of Materials Science – Materials in Medicine*, 11, 247-253.
- Saraydin, D., Karadag, E., Oztop, N. ve Guven, O.(1994). Adsorption of bovine serum albumin onto acrylamid-maleic acid hydrogels. *Biomaterials*, 15, 917-920.
- Satish, C.S., Satish, K.P. Ve Shivakumar, H.G. (2006). Hydrogels as controlled drug delivery systems: Synthesis, crosslinking, water and drug transport mechanism. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 68, 133-140.
- Seki, Y. (2007). *Releasing of promethazine hydrochloride from various materials*, Dokuz Eylül University Ph.D Thesis, 1-2.
- Shivakumar, HG. ve Satish, CS. (2004). *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66, 137.
- Stubble, B., Maris, B., Van Den. Mooter, G., De Smendt, S.C. ve Demeester, J. (2001). The invitro evaluation of Azo containing polysaccharide gels for colon delivery. *Journal of Controlled Release*, 75, 103-114.
- Sugasaka, K., Katoh, S., Takai, N., Takahashi, H. ve Umezawa, Y. (1981). Recovery of Uranium from sea water. *Seperation Science and Technology*, 16, 971-985.
- Szczepanika, W. ve Ren, M. (1993). Determination of trace amounts of impurities in pharmaceutical preparations by differential-pulse polarography: Part 1. Determination of diisooctyl maleate in the pharmaceutical sodium 1,4-bis(2-

ethylhexyl)sulphosuccinate and of maleic acid in fumaric acid. *Analytica Chimica Acta*, 273, 335–338.

Tao, W.Y., Collier, J.R., Collier, B.J., Negulescu, I.I. (1993). Fumaric acid as an adhesion promoter in rayon/nylon composite fibers. *Textile Research Journal*, 63, 162–170.

Termal Analiz Yöntemleri. (B.T.) 02.05.2012.
<http://lisanskimya.balikesir.edu.tr/~f10501/ter.htm>

Termal. Afyon Kocatepe Üniversitesi Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi.
(B.T.) 02.05.2012. Analiz
<http://www.aku.edu.tr/web/Sayfa.aspx?ID=57JQM25NDAU119132AQ10>

Tong, Q., Xiao, Q. ve Lim, L.T. (2008). Preparation and properties of pullulan–alginate–carboxymethylcellulose blend films, *Food Research International*, 41, 1007–1014.

Tonnesen, H.H. ve Karlsen, J. (2002). Alginate in drug delivery systems. *Development and Industrial Pharmacy*, 28, 621-630.

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

Varshosaz, J. ve Falamarzian, M. (2001). Drug diffusion mechanism through pH-sensitive hydrophobic/polyelectrolyte hydrogel membranes. *European Journal of Pharmaceutic Biopharmaceutics*, 51, 235–240.

Vinodkumar, G.S. ve Mathew, B. (1998). Polymer-metal complexes of glycine functions supported on N,N'-methylene-bis-acrylamide (NNMBA)-crosslinked polyacrylamides: Synthesis, characterisation and catalytic activity. *European polymer Journal*, 34, 1185-1190.

- Wach, R., Mitomo, H., Yoshii, F. ve Kume, F. (2001). Hydrogel of biodegradable cellulose derivatives. II. Effect of some factors on radiation-induced crosslinking of CMC. *Journal of Applied Polymer Science*, 81, 3030-3037.
- Willke, T. ve Vorlop, K.D. (2004). Industrial bioconversion of renewable resources as an alternative to conventional chemistry. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 66, 131 – 142.
- Xiao, C., ve Gao, Y. (2008). Preparation and Properties of Physically Crosslinked Sodium Carboxymethylcellulose/Poly (vinyl alcohol) Complex Hydrogels. *Journal of Applied Polymer Science*, 107, 1568–1572.
- Yi, J.Z., ve Zhang, L.M. (2007). Biodegradable blend films based on two polysaccharide derivatives and their use as ibuprofen-releasing matrices. *Journal of Applied Polymer Science*, 103, 3553–3559.
- Zhao, Y., Su, H.J., Fang, L. ve Tan, T.W. (2005). Superabsorbent hydrogels from poly (aspartic acid) with salt-, temperature- and pH-responsiveness properties. *Polymer*, 46, 5368–5376.
- Zhou, Y. J., Luner, P. ve Caluwe, P. (1995). Mechanism of crosslinking of papers with polyfunctional carboxylic acids. *Journal of Applied Polymer Science*, 58, 1523.