MANYETİK POLİ(ETİLEN GLİKOL DİMETAKRİLAT-N-İZOPROPİLAKRİLAMİD) PARTİKÜLLERİNİN SİTİKOLİN ADSORPSİYONUNUN ARAŞTIRILMASI

Merve TORPİL

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MANYETİK POLİ(ETİLEN GLİKOL DİMETAKRİLAT-N-İZOPROPİLAKRİLAMİD) PARTİKÜLLERİNİN SİTİKOLİN ADSORPSİYONUNUN ARAŞTIRILMASI

Merve TORPİL
0000-0002-4136-4615

Prof. Dr. Ali KARA
0000-0003-2457-6314
(Danışman)

Prof. Dr. Gökhan GÖKTALAY
0000-0001-6261-4233
(İkinci Danışman)

YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOMALZEMELER ANABİLİM DALI

BURSA – 2022
Her Hakkı Saklıdır

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

MANYETİK POLİ(ETİLEN GLİKOL DİMETAKRİLAT-N-İZOPROPİLAKRİLAMİD) PARTİKÜLLERİNİN SİTİKOLİN ADSORPSİYONUNUN ARAŞTIRILMASI

Merve TORPİL

Bursa Uludağ Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyomalzemeler Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Ali KARA
İkinci Danışman: Prof. Dr. Gökhan GÖKTALAY

Manyetik poli(etilen glikol dimetakrilat-N-izopropil akrilamid) [m-poli(EGDMA-N-IPAAm)] partiküllerinin sentezi, manyetik özelliğin kazandırılabilmesi amacıyla Fe_3O_4 nanopartikülleri kullanılarak süspansiyon polimerizasyonu metoduyla gerçekleştirildi.

Elde edilen partiküllerin karakterizasyonu için elemental analiz, taramalı elektron mikroskopisi, Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi, Brunauer-Emmett-Teller analizi ve elektron spin rezonans spektroskopisi teknikleri çalışıldı. m-poli(EGDMA-N-IPAAm) partiküllerinin yapısında %3,30 oranında azot tespit edildi. Partiküllerin spesifik yüzey alanı 64,57 m^2/g, g faktörü 1,75 olarak belirlendi. Karakterizasyon sonuçları, elde edilen polimerik partiküllerin manyetik özelliğe sahip olduğunu göstermektedir.

m-poli(EGDMA-N-IPAAm) partiküllerinin potansiyel bir ilaç taşıyıcısı olarak uygunluğu araştırıldı. Bunun için model ilaç olarak sitikolin seçildi. İlacın partiküllere yüklenmesi adsorpsiyon yöntemiyle gerçekleştirildi ve adsorpsiyona etki eden sıcaklık, zaman ve başlangıç konsantrasyonu parametreleri incelendi. Sıcaklık etkisinin değerlendirilmesinde, adsorpsiyon kapasitesinin en yüksek olduğu sıcaklığın 25 ºC olduğu ve sıcaklık artışının adsorpsiyon kapasitesini düşürdüğü gözlemlendi. Elde edilen adsorpsiyon verilerine Langmuir ve Freundlich izoterm modelleri uygulandı ve m-poli(EGDMA-N-IPAAm) partiküllerinin sitikolin adsorpsiyonunun Langmuir izotermine uyduğu belirlendi. Adsorpsiyon kinetiğinin incelenmesi için yalancı birinci dereceden, yalancı ikinci dereceden ve partikül içi difüzyon kinetik modelleri kullanıldı ve adsorpsiyon sürecinin yalancı birinci dereceden kinetik modeline uyduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Adsorpsiyon, sitikolin, manyetik partiküller
2022, viii + 76 sayfa.

ABSTRACT

MSc Thesis

INVESTIGATION OF CITICOLINE ADSORPTION ONTO MAGNETIC POLY(ETHYLENE GLYCOL DIMETHACRYLATE-N-ISOPROPYLACRYLAMIDE) PARTICLES

Merve TORPİL

Bursa Uludağ University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biomaterials

Supervisor: Prof. Dr. Ali KARA
Second Supervisor: Prof. Dr. Gökhan GÖKTALAY

The synthesis of magnetic poly(ethylene glycol dimethacrylate-N-isopropylacrylamide) [m-poly(EGDMA-N-IPAAm)] particles was carried out by suspension polymerization method, using Fe3O4 nanoparticles to obtain particles that exhibit magnetic properties.

Elemental analysis, scanning electron microscopy, Fourier transform infrared spectroscopy, Brunauer-Emmet-Teller analysis, and electron spin resonance spectroscopy studies were performed for the characterization of the obtained particles. The nitrogen ratio in the structure of m-poly(EGDMA-N-IPAAm) particles was detected as 3.30%. The specific surface area and g factor of the particles was determined as 64,57 m^2/g and 1,75, respectively. Results of the characterization studies indicated that the obtained polymeric particles have magnetic properties.

The availability of m-poly(EGDMA-N-IPAAm) particles as a potential drug carrier was investigated. For this purpose, citicoline was used as the model drug. Drug loading onto particles was performed by the adsorption method. Temperature, time, and initial concentration parameters that affect the adsorption process were investigated. Evaluation of the temperature effects showed that the maximum adsorption capacity was found to be at 25 ºC and increasing the temperature results in decreased adsorption capacity. Langmuir and Freundlich isotherm models were tested and the Langmuir isotherm model was found to be adequate for the process of citicoline adsorption onto m-poly(EGDMA-N-IPAAm) particles. Pseudo-first-order, pseudo-second-order, and intraparticle diffusion models were also tested to investigate the adsorption kinetics and the adsorption process was determined to fit the pseudo-first-order kinetic model.

Key words: Adsorption, citicoline, magnetic particles
2022, viii + 76 pages.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini paylaşmaktan kaçınmayan ve çalışmalarımı destekleyen danışman hocalarım Prof. Dr. Ali Kara ve Prof. Dr. Gökhan Göktalay'a,

Beni her zaman içtenlikle karşılayan ve ESR sonucumu yorumlamama eden fizik bölümü öğretim üyesi Prof. Dr. Ahmet Peksöz'e,

Hem akademik destekleri hem de arkadaşlıklarıyla yüksek lisans sürecimin keyifli geçmesini sağlayan, Bursa'daki ailem Aslı Panduru, Şeyma Yalçın, Madina Orazova ve Polimer Kimyası Araştırma Laboratuvarı'ndaki tüm diğer arkadaşlarıma,

Tüm eğitim hayatım boyunca beni koşulsuz destekleyen, daima anlayışla karşılayan, hayattaki en büyük şansım anneme ve babama,

Her konuda paylaşıma açık olan Biyomalzemeler Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Merve TORPİL
…/…/…….

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET i
ABSTRACT ii
TEŞEKKÜR iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ vi
ŞEKİLLER DİZİNİ vii
ÇİZELGELER DİZİNİ viii
1. GİRİŞ 1
2. KURAMSAL TEMELLER 2
2.1. Biyomalzemeler 2
2.1.1. Biyomalzemelerin sınıflandırılması 3
2.1.2. Biyomalzemelerin özellikleri 8
2.2. İlaç Salınım Sistemleri 10
2.2.1. Hedeflenen ilaç salınım sistemleri 16
2.2.2. Hedefleme yaklaşımları 17
2.2.3. Merkezi sinir sistemine ilaç salınımı 21
2.3. Polimerler 25
2.4. Akıllı Polimerler 27
2.4.1. Sıcaklığa duyarlı polimerler 29
2.4.2. pH duyarlı polimerler 30
2.4.3. Manyetik alana duyarlı polimerler 31
2.4.4. Işığa duyarlı polimerler 32
2.4.5. Enzime duyarlı polimerler 33
2.5. Polimerizasyon Reaksiyonları 34
2.5.1. Basamaklı polimerizasyon (Kondenzasyon polimerizasyonu) 34
2.5.2. Katılma polimerizasyonu 35
2.6. Polimerizasyon Sistemleri 36
2.6.1. Homojen polimerzasyon sistemleri 36
2.6.2. Heterojen polimerizasyon sistemleri 37
2.7. Polimerlerin Karakterizasyonu 38
2.7.1. Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi 38
2.7.2. Elemental analiz 39
2.7.3. Taramalı elektron mikroskopisi 39
2.7.4. Elektron spin rezonans spektroskopisi 39
2.7.5. Brunauer-Emmett-Teller analizi 40
2.8. Adsorpsiyon 41
2.8.1. Adsorpsiyona etki eden parametreler 41
2.8.2. Adsorpsiyon izotermleri 43
2.8.3. Adsorpsiyon kinetiği 46
2.9. Sitikolin 48
3. MATERYAL VE YÖNTEM 52
3.1. Materyal 52
3.2. Yöntem 52
3.2.1. Manyetik poli(etilen glikol dimetakrilat-N-izopropilakrilamid) [m-poli(EGDMA-N-IPAAm)] partiküllerinin sentezi 52
3.2.2. m-poli(EGDMA-N-IPAAm) partiküllerinin karakterizasyonu 53

3.2.3. m-poli(EGDMA-N-IPAAm) partiküllerinin sitikolin adsorpsiyonunun incelenmesi 54
4. BULGULAR VE TARTIŞMA 57
4.1. m-poli(EGDMA-N-IPAAm) Partikülleri 57
4.2. m-poli(EGDMA-N-IPAAm) Partiküllerinin Karakterizasyonu 59
4.2.1. Taramalı elektron mikroskopisi 59
4.2.2. Elemental analiz 59
4.2.3. Fourier dönüşümlü kızılötesi (FTIR) spektroskopisi 60
4.2.4. Elektron spin rezonans (ESR) spektroskopisi 61
4.2.5. Brunauer-Emmett-Teller analizi 63
4.3. m-poli(EGDMA-N-IPAAm) Partiküllerinin Sitikolin Adsorpsiyonunun İncelenmesi 63
4.3.1. Sitikolin adsorpsiyonuna sıcaklık etkisi 63
4.3.2. Sitikolin adsorpsiyonuna zaman etkisi 63
4.3.3. Sitikolin adsorpsiyonuna başlangıç konsantrasyonunun etkisi 64
4.4. Adsorpsiyon İzotermleri 65
4.5. Adsorpsiyon Kinetiği 66
5. SONUÇ 67
KAYNAKLAR 68
ÖZGEÇMİŞ 76

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler	**Açıklama**
C_e	Dengedeki çözelti içinde kalan adsorbat miktarı (mg/g)
k_1	Hız sabiti (dk^{-1})
k_2	Yalancı ikinci dereceden hız sabiti (g/mg/dk)
K_f	Adsorpsiyon kapasitesi (mg/L)
K_L	Langmuir izoterm sabiti (L/mg)
k_p	İç difüzyon hız sabiti ($mg.dk^{1/2}/g$)
n	Adsorpsiyon şiddeti
Q_e	Bir birim adsorbanın adsorbe ettiği adsorbat miktarı (mg/g)
Q_m	Maksimum adsorpsiyon kapasitesi (mg/g)
Q_t	t anındaki adsorpsiyon kapasitesi (mg/g)
R^2	Doğrusal regresyon katsayısı
R_L	Ayrım faktörü
T	Zaman
h	Planck sabiti (6,626 x 10-27 erg/s)
β	Evrensel sabit (9,274 x 10^{-21} erg/G)
v	Frekans (Hz)
H_r	Manyetik alanın rezonansı (G)

Kısaltmalar	**Açıklama**
EGDMA	Etilen glikol dimetakrilat
İSS	İlaç salınım sistemi
KBB	Kan-beyin bariyeri
MSS	Merkezi sinir sistemi
N-IPAAm	N-izopropilakrilamid
Np	Nanopartikül
PEG	Polietilen glikol

ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa
Şekil 2.1.	Basamaklı polimerizasyonun mekanizması	34
Şekil 3.1.	Sitikolin sodyumun kimyasal yapısı	51
Şekil 3.2.	Sitikolinin maksimum dalga boyu	56
Şekil 4.1.	m-poli(EGDMA-N-IPAAm) partiküllerinin fotoğrafı	57
Şekil 4.2.	m-poli(EGDMA-N-IPAAm) partiküllerinin polimerizasyon şeması	58
Şekil 4.3.	m-poli(EGDMA-N-IPAAm) partiküllerinin mikrografı	59
Şekil 4.4.	m-poli(EGDMA-N-IPAAm) partiküllerinin FTIR spektrumu	60
Şekil 4.5.	m-poli(EGDMA-N-IPAAm) partiküllerinin ESR spektrumu	61
Şekil 4.6.	m-poli(EGDMA-N-IPAAm) partiküllerinin mıknatıslanması	62
Şekil 4.7.	Sitikolin adsorpsiyonuna sıcaklık etkisi	64
Şekil 4.8.	Sitikolin adsorpsiyonuna zaman etkisi	64
Şekil 4.9.	Sitikolin adsorpsiyonuna başlangıç konsantrasyonunun etkisi	65

ÇİZELGELER DİZİNİ

		Sayfa
Çizelge 2.1.	Bazı polimerler ve biyomalzeme olarak uygulamaları	7
Çizelge 2.2.	Sıcaklığa duyarlı polimerler.....	29
Çizelge 3.1.	Polimerizasyon koşulları ve reçetesi.....	53
Çizelge 4.1.	m-poli(EGDMA-N-IPAAm) partiküllerinin yapısındaki C, H, ve O elementlerinin oranları	60
Çizelge 4.2.	m-poli(EGDMA-N-IPAAm) partiküllerinin fiziksel özellikleri.....	63
Çizelge 4.3.	Langmuir ve Freundlich izoterm sabitleri.....	65
Çizelge 4.4.	Yalancı birinci dereceden, yalancı ikinci dereceden ve partikül içi difüzyon kinetik modellerinin sabitleri	66

1. GİRİŞ

Polimer malzemeler, tıbbi uygulamalara elverişli olmalarını sağlayan birçok benzersiz özelliğe sahiptir. Özellikle ortopedik ve dental uygulamalarda, sert ve yumuşak doku replasmanlarında, kardiyovasküler cihazlarda ve ilaç salınım sistemlerinde olmak üzere çeşitli biyomalzeme uygulamalarında polimerler tercih edilir. Polimerler, tıbbi amaçlı kullanılan malzemelerin en büyük sınıfını oluşturur (Heath ve Cooper, 2013).

İlaçlar, vücudun işleyişine etki ederek bir kişinin sağlık durumunu iyileştiren aktif farmasötik bileşiklerdir. İlaç molekülünün etkisini yerine getirebilmesi için vücuttaki hedef bölgelere ulaşması gerekir. İlacın hedeflenen bölgeye taşınmasına ilaç salınımı denir. İlaçlar yalnızca hedeflenen bölgede etkisini göstereceği için tedavideki en büyük unsur, ilacın iletimidir. Bir ilaç hedeflenen bölgeden farklı bir bölgeye bağlandığında yan etkilere sahip olabilir ve toksisitelere neden olabilir.

Polimerler, sahip oldukları özellikler sayesinde ilaç salınımında kullanılmaya uygun adaylardır. Bu özelliklerden bazıları inert olmaları ve toksik olmamalarıdır. İlaç taşıyıcısı olarak kullanılacak polimerin inert olması; ilacın farmakodinamik ve farmakokinetik özelliklerini iyileştirir, immünojeniteyi azaltır, kararlılığını ve çözünürlüğünü arttırır. Böylece ilaç molekülünün hedeflenen bölgeye iletilmesine yardımcı olur. Bu özellikleri ile polimerler, ilaç salınımı uygulamalarında uzun zamandır kullanılmaktadır. Sentetik polimerlerin ilaç salınımı uygulamaları için çekici bir malzeme olmasının sebebi ise polimerizasyon reaksiyonlarının özel koşullarda gerçekleştirilip, istenen özelliklere sahip polimerin sentezlenebilmesidir (Maurya, A. Mishra ve N. Mishra, 2020).

Nispeten daha basit bir yöntem olması, evrenselliği, ilaç yapısında minimum değişiklik (kovalent bağlanmanın aksine ilaç molekülünün kimyasal yapısında değişiklik yapılması gerekmez), ilacın biyoaktivitesinin değişmesi hakkında daha az endişe duyulması sebebiyle, genel olarak ilaç salınımında kullanılacak taşıyıcıya ilaç yüklemek için adsorpsiyon/desorpsiyon mekanizmasının kullanılması ilk tercihtir (Mochalin ve diğerleri, 2013).

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1. Biyomalzemeler

Biyomalzemeler, biyolojik bir ortamda uygun bir şekilde fonksiyonunu yerine getirebilecek, insan vücudundaki yaşayan dokuları destekleyecek ya da bu dokuların işlevlerini gerçekleştirecek doğal veya sentetik malzemelerdir (Rezaie, Bakhtiari ve Öchsner, 2015). En basit haliyle, yaşayan bir sistemdeki bir kısmın yerini alacak ya da yaşayan dokularla yakın temasta fonksiyon gösterecek malzemeler olarak tanımlanmıştır. Aynı zamanda "biyolojik sistemlerle etkileşime girmesi için tasarlanmış medikal cihazlarda kullanılan, cansız malzemeler" olarak da tanımlanır. Biyomalzemeler için kullanılan diğer bazı tanımlar ise şunlardır:

- Doku, kan ve biyolojik sıvılarla temasta olan ve yaşayan organizmayı ya da bileşenlerini olumsuz olarak etkilemeyen; prostetik, diyagnostik, terapötik uygulamalarda kullanılan sentetik ya da doğal materyallerdir.
- Vücuttaki herhangi bir dokuyu, organı ya da fonksiyonu iyileştiren, arttıran veya yerini alan, bir sistemin bir kısmı ya da tamamı olarak kullanılabilecek, doğal kaynaklı ya da sentetik, ilaç dışındaki herhangi bir madde ya da maddelerin kombinasyonudur.

Bu tanımlara göre, bir biyomalzeme geliştirecek ve tıbbi amaçla uygulayacak kişinin birçok farklı disiplin hakkında bilgi sahibi olması ya da farklı uzmanlık alanlarındaki kişilerle iş birliği yapması gerekir (Parida, Behera ve Mishra, 2012). Biyomalzeme bilimi; tıp, biyoloji, kimya, doku mühendisliği ve malzeme bilimi gibi alanların elementlerini kapsar (Raghavendra, Varaprasad ve Jayaramudu, 2015).

Son yıllarda araştırmacılar, canlı ve cansız malzemeler arasındaki etkileşimlerin anlaşılmasında büyük ilerleme göstermişlerdir. Malzemelerin biyolojik performanslarını ifade edebilmek için "biyomalzeme" ve "biyouyumluluk" kelimeleri sözcükleri türetilmiştir. Uyumlu olan malzemelere biyomalzeme denir. Biyouyumluluk ise bir

materyalin, spesifik bir uygulamadaki görevini yerine getirirken uygun bir konak cevabı göstermesini belirtir (Rezaie, Bakhtiari ve Öchsner, 2015).

2.1.1. Biyomalzemelerin sınıflandırılması

Biyomalzemeler, biyolojik sistemlerle etkileşime girmek üzere tasarlanmış malzemelerdir. Fizyolojik bir ortamda kullanılmaları için etkili ve güvenli karakteristiklere sahip olmaları gerekir. İyi yapılandırılmış bir biyomalzemenin tasarlanması için gereken bu özellikler; uygun kimyasal, mekanik, fiziksel ve biyolojik özelliklerin kombinasyonu ile sağlanır. Biyomalzemeler; polimerler, metaller, kompozitler ve seramikler olarak sınıflandırılarak özel olarak tasarlanır. Günümüzdeki biyomalzemelerin çoğu bu sınıflardaki malzemelerin tek başına ya da kombinasyonu ile geliştirilmiş halidir. Bu malzeme sınıfları, farklı atomik düzenlenmelere sahiptir. Bu durumun bir sonucu olarak malzemeler; birbirinden farklı yapısal, fiziksel, kimyasal ve mekanik özellikler gösterir. Bu materyal sınıfları aşağıda açıklanmıştır.

- **Metalik biyomalzemeler:** Tıbbi gereksinimler için kullanılan metal ve metal alaşımlarından bazıları paslanmaz çelik (316L), titanyum ve alaşımları (Cp-Ti, Ti6Al4V), kobalt-krom alaşımları (Co-Cr), alüminyum alaşımları ve tungsten alaşımlarıdır (Raghavendra, Varaprasad ve Jayaramudu, 2015).

  Metalik biyomalzemeler genellikle yük taşıyan implantlar ve iç fiksasyon aygıtları olarak kullanılır (Rezaie, Bakhtiari ve Öchsner, 2015). Biyomedikal uygulamaları arasında dental implantlar, kemik fiksasyon aygıtları, kalp pilleri, medikal radyasyon önleyici ürünler (Raghavendra, Varaprasad ve Jayaramudu, 2015), kalça eklemi protezleri, diz eklemi protezleri ve cerrahi aletler yer alır.

  İşlenme yöntemi ve metalin saflığı, malzemenin özelliklerini belirler. Metalik malzemelerin bazı öne çıkan özellikleri şunlardır: Yüksek çekme mukavemeti, yüksek akma mukavemeti, tekrarlı yüklemeye (yorulmaya) direnç ve zamana bağlı deformasyona (sürünmeye) direnç (Rezaie, Bakhtiari ve Öchsner, 2015).

Metalik biyomalzemelerin biyouyumluluğu önemli bir unsurdur. Çünkü in vivo ortamda korozyona uğrayabilirler. Korozyonun sonucunda metalik biyomalzeme parçalanarak zayıflar ve korozyon ürünleri, çevre doku ve organlara zarar verir (Parida, Behera ve Mishra, 2012).

- **Seramik biyomalzemeler:** Seramikler inorganik, metalik olmayan malzemelerdir. Bu malzemeler, genellikle yüksek sıcaklıklarda oluşan atomlar arası (iyonik ya da kovalent) bağlara sahiptir (Rezaie, Bakhtiari ve Öchsner, 2015). Vücutta inert olmaları, çeşitli şekillerde ve porozitelerde biçimlendirilebilmeleri, yüksek basınç dayanımı ve mükemmel aşınma özellikleri, seramik malzemeleri tıbbi uygulamalar için kullanışlı kılar (Raghavendra, Varaprasad ve Jayaramudu, 2015).

  Biyomalzeme üretiminde kullanılan seramikler biyoinert (alümina, zirkonya), biyoemilebilir (trikalsiyum fosfat) biyoaktif (hidroksiapatit, biyoaktif cam ve cam seramikler) veya (doku büyümesi için) poröz (metalik malzemelerin hidroksiapatit veya biyocam ile kaplanması) olabilir (Rezaie, Bakhtiari ve Öchsner, 2015).
  Biyomalzemenin türüne ve dokuya bağlı olarak farklı cevaplar oluşabilir:

  - Malzeme toksikse, çevre doku ölür.
  - Malzeme toksik değil ve biyolojik olarak inaktifse değişen kalınlıklarda fibröz doku oluşumu görülür.
  - Malzeme toksik değil ve biyolojik olarak aktif (biyoaktif) ise ara yüzde bağ oluşur.
  - Malzeme toksik değil ve çözünürse çevre doku malzemenin yerini alır.

  Seramikler kas-iskelet sisteminin parçaları, kalça protezleri, yapay dizler, kemik graftları, dental ve ortopedik implantlar, orbital ve orta kulak implantları, kalp kapakçıkları ve metalik implantların biyouyumluluğunu artırmak için kaplamalar olarak kullanılır.

  Biyomalzemelerin tasarımında seramikler, metaller ve polimerlere kıyasla daha az tercih edilir. Kırılganlıkları ve zayıf gerilme mukavemetleri, seramiklerin

uygulamalarını ciddi şekilde kısıtlar. Ancak fosfatların biyoseramikleri; yüksek biyouyumluluklarının ve kemik entegrasyonu ile birlikte, kemiklerin mineral bileşenlerine en yakın malzemeler olmaları sayesinde ideal biyomalzemelerin üretiminde yaygın olarak kullanılır (Raghavendra, Varaprasad ve Jayaramudu, 2015).

- **Polimerik biyomalzemeler:** Polimerler, çok sayıda küçük, tekrarlayan monomerlerden oluşan uzun zincirli moleküllerdir. Doğal kaynaklardan veya sentetik olarak elde edilebilirler (Rezaie, Bakhtiari ve Öchsner, 2015). Bileşimi, yapısı ve organizasyonu polimerlerin özelliklerini belirler. Çeşitli uygulamalardaki spesifik amaçları karşılamak için uygun fizikokimyasal, ara yüzey ve biyomimetik özelliklere sahip farklı yapılarda ve bileşimlerde polimerler üretilir.

  Polimerik biyomalzemelerin bazı avantajları şunlardır:

  - Üretim kolaylığı,
  - İkincil işlemenin kolaylığı,
  - İstenilen mekanik ve fiziksel özelliklerde elde edilebilme,
  - Makul maliyet (Raghavendra, Varaprasad ve Jayaramudu, 2015).

  Polimerler; mükemmel elastisite, kimyasal stabilite ve çoğu durumda toksik olmamaları ile biyomalzemelerin üretiminde tercih edilirler. Biyomalzeme üretimi için uygun polimerler, standardize edilmiş temel kriterleri karşılamak zorundadır. Bunlar biyouyumluluk (özellikle toksik veya mutajenik olmama) ve insan vücudundaki agresif ortama karşı kimyasal olarak stabilitedir.

  Biyomalzeme olarak kullanılacak polimerler, “bozunur” ve “bozunmaz” olmak üzere iki ana grupta incelenir:

  - **Bozunmaz polimerler:** Poliolefin, polieter, polikarbonat, poliüretan, polisiloksan, polisülfon ve poliamid esaslıdır.

- **Bozunur polimerler:** İki temel gruba ayrılırlar. İlk grup, biyobozunur polimerler olarak sınıflandırılır ve fizyolojik koşullarda bozunur. Biyobozunur polimerlerin bozunması, enzimler (insan veya mikrobiyal) veya hidroliz tarafından tetiklenen biyolojik bir süreçtir (Cvrcek ve Horakova, 2019). Bu polimerler insan vücudu tarafından yavaşça absorbe edildikleri ve kalıcı kalıntılar bırakmadıkları için kronik yabancı cisim reaksiyonlarına sebep olmazlar (Parida, Behera ve Mishra, 2012). Poli(glikolik asit) (PGA), poli(laktik asit) (PLA), poli(laktik-ko-glikolik asit), polidioksanon (PDO) ve poli(kaprolakton) (PCL) bazı biyobozunur polimerlerdir. İkinci gruptaki bozunur polimerler, aslında polimer kimyasının değişmediği ama fiziksel durumunun katı halden çözülebilir bir yapıya dönüştüğü bozunma süreci ile karakterize edilir (Cvrcek ve Horakova, 2019).

  Biyomalzeme olarak kullanılan bazı polimerler ve uygulamaları Çizelge 2.1'de verilmiştir.

- **Kompozit biyomalzemeler:** Kompozit kelimesi "iki veya daha fazla farklı kısımdan oluşan" anlamına gelir. Kompozitler iki fazdan oluşur. Sürekli (yığın) faza matris denir. Süreksiz (dağınık) faz ise takviye olarak adlandırılır. Farklı takviyeler ve matrisler, farklı kompozitleri oluştururlar (Rezaie, Bakhtiari ve Öchsner, 2015). Genellikle takviyenin özellikleri, matristen daha üstündür. Kompozitler benzersiz özelliklere sahiptir ve çoğunlukla kendisini oluşturan her bir malzemeden daha güçlüdür (Raghavendra, Varaprasad ve Jayaramudu, 2015).

Çizelge 2.1. Bazı polimerler ve biyomalzeme olarak uygulamaları

Polimer	Uygulamaları
Polipropilen (PP)	• Tek kullanımlık şırıngalar, • Cerrahi iplik, • Yapay vasküler graftlar (Parida, Behera ve Mishra, 2012), • Braketler (Cvrcek ve Horakova, 2019)
Polimetilmetakrilat (PMMA)	• Diyaliz membranı, • Oküler lens (Parida, Behera ve Mishra, 2012), • Braketler, • Dental köprüler, • Kemik plakaları, • Vidalar, • Kemik çimentosu (Cvrcek ve Horakova, 2019)
Polietilentereftalat (PET)	• Cerrahi iplik, • Mesh, • Yapay vasküler graftlar, • Kalp kapakçığı (Parida, Behera ve Mishra, 2012), • Kıkırdak replasmanı, • Tendon/ligament, • Parmak eklemi, • Abdominal duvar protezleri, • Omurga kafesi, • Vidalar ve diskler, • Kemik replasman malzemeleri (Cvrcek ve Horakova, 2019)
Politetrafloroetilen (PTFE)	• Kateter, • Yapay vasküler graftlar (Parida, Behera ve Mishra, 2012), • Kemik replasman malzemeleri, • Total kalça replasmanı, • Tendon/ligament, • Kıkırdak replasmanı (Cvrcek ve Horakova, 2019)
Ultra-yüksek moleküler ağırlıklı polietilen (UHMWPE)	• Total diz replasmanı, • Total kalça replasmanı, • Kemik çimentosu, • Parmak eklemi (Cvrcek ve Horakova, 2019)
Poliüretan (PU)	• Vasküler graft, • Kıkırdak replasmanı, • Abdominal duvar protezi, • Omurga kafesi, • Plaka, • Vidalar ve diskler, • Kemik replasman malzemeleri (Cvrcek ve Horakova, 2019)

Kompozitin yapısını etkileyen temel faktörler şunlardır:

- Takviyenin şekli, boyutu ve dağılımı,
- Takviyenin özellikleri ve hacim yüzdesi,
- Takviyenin biyoaktivitesi,
- Matrisin özellikleri (moleküler ağırlık, tane boyutu vb.),
- Takviye-matris ara yüzey durumu (Rezaie, Bakhtiari ve Öchsner, 2015).

Kompozit biyomalzemelerin esas avantajı, metallerin ve seramiklerin kendine özgü dezavantajlarının (düşük biyouyumluluk, metallerin korozyona uğraması, seramiklerin kırılganlığı ve düşük kırılma mukavemeti vb.) iyileştirilmesi için alternatif bir seçenek olmasıdır.

Kompoziti oluşturan malzemelerin özelliklerinin, kompozit biyomalzeme üzerinde önemli etkileri vardır. Doğrusal genleşme, kompozit biyomalzemelerin tasarlanmasında kritik rol oynar. Kompozitler, genellikle benzer doğrusal genleşme sabitine sahip bileşenlerden yapılır. Eğer farklı doğrusal genleşme sabiti olan bileşenler seçilirse; takviye ve matris arasındaki temas alanı (ara yüzey), temas yüzeyi boyunca büyük boşluklar oluşturur (Raghavendra, Varaprasad ve Jayaramudu, 2015).

Kompozit biyomalzemelerin bazı tıbbi uygulamaları; total eklem replasmanları, omurga için çubuk implantları, diskler, plakalar, dental postlar, vidalar, ligamentler ve kateterlerdir (Rezaie, Bakhtiari ve Öchsner, 2015).

2.1.2. Biyomalzemelerin özellikleri

Canlı sistemlerde kullanıldıkları zaman başarılı bir şekilde çalışmaları için, biyomalzemelerin sahip olması gereken temel özellikler vardır.

- **Toksik olmama:** Tasarlanan bir biyomalzeme, işlevini yerine getirirken vücuttaki diğer organları etkilememelidir. Bu yüzden biyomalzemelerin toksik olmaması

gerekir. Biyomalzemelerde toksisite, biyomalzemeden göç eden maddelerle ilgilenir. Genel olarak toksik olmamanın anlamı; biyomalzemenin karsinojenik olmama, pirojenik olmama, alerjik olmama, inflamatuvar olmama ve kan uyumluluğudur. Bir biyomalzeme, özel olarak bu şekilde tasarlanmadığı sürece kendi kütlesinden hiçbir şey kaybetmemelidir.

- **Biyouyumluluk:** Bir biyomalzemenin biyouyumluluğu, spesifik bir uygulamadaki işlevini yerine getirirken uygun bir konak cevabı sağlamasıdır. İnsanlarda uygulanmak üzere geliştirilen tüm malzemeler, yaşayan dokulara implante edildiği zaman bir doku cevabına maruz kalır. Uygun konak cevabı; kan pıhtılaşmasına sebep olmama, bakteriyel kolonizasyona direnç ve normal seviyede ısınma anlamına gelir. Bir biyomalzemenin insan vücudundaki amacını düzgün bir şekilde yerine getirebilmesi için biyouyumlu olması gerekir.

- **Yabancı cisim reaksiyonuna sebep olmama:** Canlı bir biyolojik sistemde, yabancı bir cismin varlığı nedeniyle oluşan reaksiyon dizisine "yabancı cisim reaksiyonu" denir. Bu reaksiyonun şiddeti ve süresi, gerçekleştiği anatomik bölgeye bağlı olarak farklılık gösterir. Bir biyomalzeme, tasarlandığı amaca uygun çalışmalı ve kullanıcıya önemli bir zarar vermemelidir. Ancak vücutta kendi kendine üretilen (biyolojik) malzemeler dışındaki tüm malzemeler yabancı bir malzeme olduğundan. Yabancı cisim reaksiyonu geliştirme şansı olacaktır. Bu yüzden biyomalzemeler, yabancı cisim reaksiyonu göstermemelidir.

- **Mekanik özellikler ve performans:** Biyomalzemeler, canlı sistemde kullanılacakları organ veya dokuya eşdeğer, uygun mekanik ve performans özelliklerine sahip olmalıdır. Bu nedenle biyomalzemelerin, kullanılacakları dokunun özelliklerine göre tasarlanması gerekir. Bir biyomalzemenin sahip olması gereken temel mekanik ve fiziksel özelikler şunlardır:

    - **Mekanik performans:** Biyomalzemelerin mekanik özellikleri, uygulamanın yerine bağlı olarak farklılık gösterir. Örneğin, kalça eklemi geliştirmek üzere kullanılacak güçlü ve rijit özelliklere sahip

biyomalzemeler; esneklik ve dayanıklılık gibi özelliklere sahip olması gereken kalp kapakçıkları geliştirmek için uygun değildir.

- **Mekanik dayanıklılık:** Dayanıklılık, bir biyomalzemenin işlevini etkin bir şekilde yerine getirdiği minimum süreyi belirtir. Örneğin bir kalp kapakçığının yaprakçıkları, ömür boyu yırtılmadan esnemelidir.

- **Fiziksel özellikler:** Biyomalzemelerin amaçlanan işlevlerini yerine getirmesi için belirli fiziksel özelliklere sahip olması gerekir. Örneğin bir diyaliz membranı geçirgen olmalı, intraoküler lenslerin istenen berraklık ve refraksiyon özelliklerine sahip olmalıdır. (Raghavendra, Varaprasad ve Jayaramudu, 2015).

2.2. İlaç Salınım Sistemleri

Terapötik bileşiklerin hedef bölgeye iletimi, birçok hastalığın tedavisindeki temel problemdir. İlaçların geleneksel kullanımları sınırlı etkinlik, zayıf biyodağılım ve seçicilik yoksunluğu ile karakterizedir. Bu sınırlılık ve sorunların üstesinden gelebilmek için ilaç salınım sistemleri (İSS) kullanılır. İSS sayesinde ilaç, etki edeceği bölgeye taşınır ve böylece diğer canlı dokular üzerindeki etkileri ile yan etkileri minimize edilir. Buna ek olarak İSS; ilacı ani parçalanmalardan ve atılımdan korur, hedef dokulardaki ilaç konsantrasyonunu yükseltir ve dolayısıyla daha düşük ilaç dozları ile tedavi sağlanabilir. (Wilczewska, Niemirowicz, Markiewicz ve Car, 2012).

Serbest ilaçların sebep olduğu sorunlar ve İSS'nin etkileri aşağıda verilmiştir (Allen ve Cullis, 2004):

- Serbest ilaçların çözünürlüğü zayıf olabilir. Hidrofobik ilaçlar sulu ortamlarda çökebilir. Toksisite ilaç katkısı (eksipiyan) kullanımı ile ilişkilidir. Lipid misel ya da lipozom esaslı sistemler hem hidrofilik hem de hidrofobik ortamlar sağlayarak ilacın çözünürlüğünü artırır.

- Sitotoksik ilaçların damar dışına kaçması doku hasarlarına sebep olur. İSS ile kontrol edilen ilaç salınımı, istenmeyen bir ekstravazasyon durumunda doku hasarlarını azaltabilir ya da ortadan kaldırabilir.
- Serbest ilaç in vivo olarak aniden yıkılabilir ve uygulanmasının ardından aktivitesini kaybedebilir. İSS, ilacın zamanından önce yıkılmasını engeller ve yavaş salınımlı sistemler olarak görev yapar.
- İlaç, karaciğer tarafından çok hızlı bir şekilde atılabilir. Bu yüzden yüksek dozlar ya da sürekli infüzyon gerekebilir. İSS, ilacın farmakokinetiğini önemli oranda değiştirebilir ve atılımını azaltabilir.
- Geniş alanlara dağılan ilaçlar normal dokuları etkileyebilir. Bu durum doz sınırlayan yan etkilere sebep olabilir. İSS, partikülat doğaları sayesinde dağılım hacmini ve hassas, hedeflenmeyen dokulardaki yan etkileri azaltıp, hasarlı dokulardaki ilaç konsantrasyonunu arttırabilir. Ligand aracılığıyla hedeflenen İSS ilacın seçiciliğini daha da artırabilir.

Partikülat ilaç salınım sistemleri, yapısal ve fonksiyonel özellikleri sayesinde çok sayıda avantaj sunan ve birçok yoldan ilaç uygulamasına elverişli sistemlerdir. Formülasyonlarına bağlı olarak katı (kapsül, tablet, saşe), yarı katı (jel, krem, macun) veya sıvı (çözelti, süspansiyon) gibi çeşitli farmasötik dozaj formlarında kullanılabilirler (Lengyel, Kallai-Szabo, V. Antal, Laki ve I. Antal, 2019). Doğal veya sentetik polimerlerden üretilen mikropartiküller; ilaç salınımı, moleküler görüntüleme ve immün adjuvanlar gibi çeşitli biyomedikal uygulamalarda kullanılmıştır. Genel olarak "mikropartikül" terimi, boyutları 1-1000 μm boyutlarındaki partikülleri ifade eder (Li ve Kohane, 2020). Mikropartiküller morfolojik açıdan genellikle mikrokapsül ve mikroküre olmak üzere iki grupta incelenir (Krajisnik, Calija ve Cekic, 2017).

Mikropartiküllerin nanopartiküllerden farkının belirtilmesinde evrensel olarak kesin bir ayrım yoktur. Partiküllerin boyutlarının artması, daha çok mikropartikül gibi davranmalarına sebep olur ve benzer süreçlerle üretilirler (Li ve Kohane. 2020). Mikrotaşıyıcıların, nanotaşıyıcılara kıyasla bir avantajı, 100 nm'den büyük boyutlardaki partiküllerin lenf araçılığıyla taşınarak interstitiyuma geçmemesi ve böylece lokal olarak etki göstermesidir (Lengyel, Kallai-Szabo, V. Antal, Laki ve I. Antal, 2019).

Doğal polimerlerden üretilen mikropartiküller, biyouyumlulukları sebebiyle biyomedikal uygulamalarda geniş bir uygulama alanı bulmuştur. Polisakkaritler gibi doğal polimerler doğada bol miktarda bulunur ve genellikle ucuzdur. Toksik olmama ve biyobozunurluk özellikleriyle, mikropartiküller dahil olmak üzere çeşitli biyomalzemelerin tasarımında yapıtaşları olarak kullanılırlar. Üretimleri genellikle sentetik kimya kullanılmasını gerektirmez. Birçok doğal polimer türevi yapılar poröz özelliktedir. Bu durum onları ilaç enkapsülasyonu ve salınımı için elverişli kılar. Aynı zamanda doğal polimerler kolaylıkla işlenebilir ve kimyasal olarak modifiye edilebilir. Hidrofobite, yüzey kimyası gibi çeşitli özellikleri farklı ilaçların salınımına uygun olacak şekilde ayarlanabilir.

Polimer sentezi metodolojilerindeki ilerleme, sentetik polimerlerin hazırlanmasını da büyük ölçüde kolaylaştırmıştır. Sentetik polimerler kontrollü bir biçimde üretilebilir ve bu sayede kompozisyonu iyi tanımlanmış, düşük polidispersiteli ve tahmin edilebilir moleküler ağırlıklardaki polimerler elde edilebilir. Hidrofobite ve yük gibi belirli fizikokimyasal özelliklere sahip, uygun monomerlerin seçilmesi; hidrofobik veya hidrofilik küçük moleküller, proteinler ve DNA gibi çeşitli yüklere uygun özel taşıyıcıların tasarlanabilmesini sağlar. Sentetik akıllı polimerler, mikropartiküllerden tetiklenebilen ilaç salınımına izin verir. Çoğunlukla bozunur polimerlerden hazırlanmasına rağmen bozunmayan polimerler de mikropartikül üretiminde, özellikle uzun süreli uygulamalar için tercih edilirler (Li ve Kohane, 2020).

İlaç salınım matrisi olarak kullanmak üzere poröz materyallerin geliştirilmesine büyük bir ilgi gösterilmiştir. Bunun sebebi, poröz materyallerin sağladığı birtakım avantajlardır. Bunlar arasında yüksek yüzey alanı, por büyüklüğünün ayarlanabilmesi ve iyi bir şekilde tanımlanmış yüzey özellikleri bulunur. Geniş ölçekteki kullanışlı özellikleri sayesinde poröz materyaller, ilaç salınım sistemlerinin geliştirilmesinde ve düşük çözünürlüğe sahip ilaçların çözünürlüklerinin iyileştirilmesinde kullanılmıştır. Bu malzemeler, ilacın inklüzyonuna izin veren büyük miktarlarda porlara sahiptir. Böylece ilaçları, tekrarlanabilir ve tahmin edilebilir bir biçimde adsorbe edip salabilirler (Ahuja ve Pathak, 2009).

Polimer mikropartiküllerin doğasına ve uygulama alanına bağlı olarak karakterize edilmeleri belirli bir kapsam içinde değişebilir. Ancak partikül boyutu ve boyut dağılımı, morfoloji, ilaç yükleme, enkapsülasyon etkinliği, ilacın ve polimerin fizikokimyasal durumu, ilaç salınım profili ve partikül degradasyonu gibi özellikler özel bir öneme sahiptir.

Mikropartikül boyutu in vivo performansı etkiler ve olası ilaç uygulama yollarını belirler. 1 – 5 μm arası boyutlardaki partiküller, aşıların ve immünomodülatörlerin hedeflenmesi için ideal sistemlerdir. Pulmoner olarak uygulandığında, solunum yolunda etkili bir şekilde dağılırlar. Daha büyük parçacıkların varlığında göz hassasiyeti oluşacağından dolayı, oküler sistemlerde çapı 25 μm'den küçük partiküller kullanılır. Çapı 10 – 250 μm arasında değişen partiküller, standart iğneler kullanılarak yapılan intramusküler ya da subkutan enjeksiyon uygulamaları için yeterince küçük, makrofajların alımından kaçmak için ise yeterince büyüktür. Gastrointestinal yolun alt kısımlarındaki iltihaplı bölgelerde mikropartiküllerin gastrointestinal adsorpsiyonu ve dağılması da partikül boyutuna bağlıdır. Partikül büyüklüğü ve yüzey alanı ters orantılı olduğundan, küçük boyutlar adsorpsiyon ve desorpsiyona daha elverişlidir. Daha küçük partiküller, fonksiyonalizasyona uygun daha büyük yüzey alanına sahiptir ve genellikle hedef dokulara bağlanmayı iyileştirebilmek için kullanılırlar. Diğer yandan ise daha küçük partiküller, daha kolay bir şekilde agregat oluştururlar. Mikropartikül boyutu, bu ilaç taşıyıcıların potansiyel uygulamaları için önemli olan ilaç yükleme, porozite ve ilaç salınım hızı gibi özellikleri etkiler. Bu yüzden mikropartiküllerin geniş boyut dağılımı, partiküllerin in vivo performansında ciddi değişikliklere sebep olabilir. Son zamanlarda bu sorunun üstesinden gelebilmek için tek boyutlu veya monodispers mikropartiküllerin üretim tekniklerinin geliştirilmesi için önemli çalışmalar yapılmıştır.

Genellikle ilaç kütle yüzdesinin kuru partikülün toplam kütlesine oranı olarak ifade edilen ilaç yükleme kapasitesi, potansiyel uygulamalar için önemli olan diğer bir özelliktir. Çoğu zaman, özellikle yüksek terapötik dozlardaki ilacın sürekli salınımı planlanan uygulamalarda yüksek yükleme kapasitesi arzu edilir. Enkapsülasyon etkinliği, başlangıç ilaç miktarının yüzde kaçının mikropartiküllere başarılı bir şekilde hapsedildiğini açıklar. Enkapsülasyon etkinliği ne kadar yüksekse, enkapsülasyon işlemindeki ilaç kaybı o kadar

az olur. Bu yüzden mikropartiküllerin yüksek enkapsülasyon etkinliği değerlerine sahip olması oldukça istenen bir durumdur. İlaç yükleme ve enkapsülasyon etkinliği; polimerin ve ilacın doğası, başlangıç konsantrasyonları ve mikroenkapsülasyon koşulları gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Pek çok faktörün etkisi ve bunların etkileşimleri, enkapsülasyon etkinliğinin ve ilaç yüklenmesinin tahminini ve kontrolünü oldukça zorlaştırır. Endüstri açısından, özellikle de kullanılacak aktif ajanlar pahalı bileşiklerse hem ilaç yükleme hem de enkapsülasyon etkinliği kritik parametrelerdir.

Polimerik mikropartiküllerden ilaç salınım hızı, potansiyel uygulamalar için anahtar özelliklerden biridir. Salınım hızı hem ilacın hem de polimerin özellikleriyle; özellikle de polimerin çözünürlüğü ve biyobozunurluğu, ilaç/polimer oranı, ilacın partiküller içindeki dağılımı, boyut, yüzey alanı, mikropartiküllerin porozitesi ve mikroenkapsülasyon tekniği ile belirlenir (Krajisnik, Calija ve Cekic, 2017).

İlaç salınımı ilacın, taşıyıcının matriksinden ya da yüzeyinden çevresindeki ortama geçtiği bir transport sürecidir. Klasik ilaç salınım mekanizmaları difüzyon, degradasyon ve şişme ile salınımı kapsar. Mikropartiküllerden ilaç salınımı çoğu zaman birden daha fazla mekanizma ile gerçekleşir.

- Difüzyon ile salınım, ilaç salınım sisteminin matriksinden dışına doğru değişen kimyasal potansiyel farkı ile gerçekleşir. Mikropartiküllerin porozite, kalınlık, ilaç ve partikül arasındaki elektrokimyasal etkileşimleri gibi özellikleri difüzyonu etkiler. Bu, birçok ilaç salınım sisteminde öne çıkan bir mekanizmadır.

- Ester, amid ve anhidrit bağları içeren polimerler, biyobozunur mikropartiküllerin üretiminde sıklıkla kullanılır. Degradasyon, bu kimyasal bağların insan vücudunda hidroliz ya da enzimatik bozunma yoluyla kırılmasını ifade eder. Bazı polimerlerin (akıllı polimerlerin) degradasyonu, pH veya enzimatik aktivite gibi çevresel faktörler tarafından hızlandırılabilir. Degradasyon sonucunda partikül erozyonu görülür. Polimerik malzemelerin degradasyonu, yüzey ve yığın erozyonu olmak üzere iki şekilde görülür:

- Yüzey erozyonu, partiküllerin su ile yavaş bir şekilde maruz bırakılması sonucunda dış yüzeyinin degradasyonu ile gerçekleşir. Bu mikropartiküller genellikle su moleküllerinin nüfuz etmesini engelleyen hidrofobik monomerlerden hazırlanır. Yüzey erozyonu, salınım hızının yüzey alanıyla orantılı olduğu bir ilaç salınımın görülmesini sağlar. Yüzeyi bozunan malzemelerin su ile yavaş bir şekilde maruziyeti, suya karşı dayanıklı olmayan ilaçların salınımı için kullanılabilir.

- Yığın erozyonu, su molekülleri polimer yığınına kolaylıkla etki edebildiği durumlarda gerçekleşir. Bu durum, bütün matriksin homojen bir şekilde degradasyonu ile sonuçlanır. Mikropartiküllerin üretiminde kullanılan biyobozunur polimerlerin çoğu bu özelliktedir. Biyobozunur sistemlerin birçoğunda polimer matriksinin erozyonu, yığın ve yüzey erozyonunun kombinasyonu ile gerçekleşir.

- Partiküllerin şişmesi, hapsedilmiş ilaç moleküllerinin salınmasını sağlayabilir. Polimer zincirlerinin hidrasyonu mikropartiküllerin şişmesine sebep olur ve salınım gerçekleşir. Şişme, bazı uyarıya duyarlı ilaç salınım sistemlerinin temelini oluşturur. Çevredeki fiziksel ya da kimyasal değişimler, şişmeyi tetikler. Polimer ağının boyutunun büyümesi, ilacın salınımına izin verir. Şişme ile ilaç salan mikropartiküllerin büyük kısmını kovalent olmayan çapraz bağlar içeren hidrojeller oluşturur. Hidrojeller, hidrofilik polimerlerin üç boyutlu ağ yapılarıdır ve mikropartiküller olmak üzere çeşitli formlarda üretilebilirler. pH ve sıcaklık değişimi sonucunda şişme ile salınım, ilaç salınımı uygulamalarında sıklıkla kullanılır (Li ve Kohane, 2020).

Mikropartikülat ilaç salınım sistemleri (MİSS), boyut ve şekil de dahil olmak üzere benzersiz özellikleri sayesinde çok sayıda avantaja sahiptir:

- Partiküllerin boyutu, inhalasyonda ve oküler iletimdeki ilacın hedeflenerek taşınmasını yönlendirir. Enkapsüle edilmiş ilacın gastrik ve diğer dış ortamlardan korunmasını sağlar ve ilacın kontrollü salınımına yardımcı olur.

- Düşük çözünürlüğe sahip aktif ajanların çözünürlük profilini iyileştirir.
- Hedefe spesifik salınım sistemleri şeklinde davranabilirler.
- Yüklenen ilacın biyoyararlanımını iyileştirerek terapötik faydalarını artırır ve yan etkileri minimize eder.
- Tekrarlı ilaç uygulamalarından kaçınmayı sağlarken ilaçların tadını ve kokusunu maskeler. Bu sayede hasta uyumunu artırırken toksisite şüphelerini azaltır.

Bunlarla birlikte, MİSS'in birkaç dezavantajı vardır:

- Farklı dozlarda formüle edilen aktif bileşenin salınım kinetiği değişir.
- Polimerin degrade olması, ilacın hedeflenen bölgeler dışında salınmasına neden olabilir.
- MİSS'lerin hazırlanmasındaki maliyet, standart ilaçlardan daha yüksektir ve formülasyonların yeniden üretilebilmesi için yüksek standardizasyon gerekir (Bale, Khurana, Reddy, Singh ve Godugu, 2016).

2.2.1. Hedeflenen ilaç salınım sistemleri

İlaçların (ve İSS'nin) hedeflenmesi, vücuttaki ilgili bölgeyi hedefleyen sistemin daha spesifik olmasını sağlar. Hedeflenen ilaç salınım sistemi (HİSS), aşağıdaki fonksiyonları yerine getiren sistemlerdir:

- Terapötik maddenin uygulandığı yerden etki edeceği hedef bölgeye (organ, doku, hücre hatta hücre organellerine) ulaşmasını kolaylaştırır.
- Terapötik yükü aktif formda, hedef bölgenin etrafında ya da içinde salar ve bölgede etkili bir terapötik seviye sağlar.
- İlacı çevresel faktörlerin (pH, enzimler vb.) zararlı etkilerinden korur.
- İlacın spesifik olmayan normal hücreler üzerindeki toksisitesi ve yan etkilerinin engellenmesini, terapötik veya tanısal faydaların daha düşük dozlar uygulanarak elde edilmesini kolaylaştırır.

HİSS alanındaki çalışmalar, yukarıdaki fonksiyonların yerine getirilmesi için birçok seçenek sunmuştur:

- Etki yerine doğrudan hedefleme (deri hastalıkları için topikal uygulamalar),
- Dış uyaranların (manyetik alan, ultrason vb.) kullanılması,
- İlacın kimyasal modifikasyonu (ilaca bir ön parça eklenmesi, ön ilaç yaklaşımı) ile fizikokimyasal özelliklerinin salınım için ideal hale getirilmesi,
- Hedefleyici ligandların, antikorların eklenmesiyle daha da işlevselleştirilmiş nanotaşıyıcıların (lipozomlar, polimerik miseller, polimerik nanopartiküller, katı lipid nanopartiküller vb.) kullanılması.

Hedeflenen ilaç salınımı, genellikle invasiflik içeren tekniklerin (doğrudan enjeksiyon, kateterler vb.) kullanılmasıyla gerçekleştirilebilir. Ancan invasiflik, çoğu durumda hasta için uygun ve ucuz değildir. Bu yüzden çeşitli modifikasyonlar içeren HİSS'lerin geliştirilmesi üzerine çalışmalar yapılmıştır. İlaçların sistemlere dahil edilerek kullanılması, ilaç salınımı için oldukça etkili bir yöntemdir. Bu sistemleri kullanmanın en büyük avantajı, ilaç yüklü taşıyıcıların farmakokinetik davranışlarının ilaçlara ya da genlere değil, sisteme bağlı olmasıdır. Bu durum, sistemlerin hedefleme yardımıyla daha kolay bir şekilde kontrol edilmesini sağlar (Pattni ve Torchilin, 2015).

2.2.2. Hedefleme yaklaşımları

- **Aktif hedefleme**

Aktif hedefleme, antijen-antikor veya ligand-reseptör etkileşimleri aracılığıyla moleküler tanıma esasına dayanır. Yüzey modifikasyonu yardımıyla peptidler, antikorlar veya oligosakkaritler gibi farklı ligandların eklenmesiyle hedefleme gerçekleştirilir. Bu yaklaşım hedeflenen molekülün hedef bölgede aşırı eksprese edildiğini, diğer bir deyişle sağlıklı hücrelerde algılanamaz olduğunu varsayar (Laffleur ve Keckeis, 2020).

- **Pasif hedefleme**

İnsan vücudundaki bazı moleküller (hormonlar, büyüme faktörleri vb.), fizikokimyasal veya patofizyolojik faktörlerin etkisiyle kendi reseptörlerini hedefleme özelliğine sahiptir. Bu sürece pasif hedefleme denir ve aynı zamanda ilaçlara da uygulanabilir (Garnett, 2001; Himri ve Guaadaoui, 2018). Aslında pasif ilaç hedefleme; pH, sıcaklık gibi iç uyaranların hastalıklı koşullar altındaki fizikokimyasal modifikasyonların ve inflamatuar dokuların mikroçevresindeki yapısal değişiklikler (Himri ve Guaadaoui, 2018; Zhang, Lin ve Gillies, 2010) gibi modifiye edilmiş fizyolojilerin varlığından da yararlanabilir (Crielaard, Lammers, Schiffelers ve Storm, 2012; Himri ve Guaadaoui, 2018). Pasif hedeflemede, hazırlanan ilaç taşıyıcı kompleksi kan dolaşımında dolaşır ve pH, sıcaklık, moleküler bölge ve şekil gibi özelliklerden etkilenen afinite veya bağlanma yoluyla hedef bölgeye yönlendirilir. Vücuttaki ana hedefler; hücre membranlarındaki reseptörler, membranın lipid bileşenleri ve hücrenin yüzeyindeki antijenler veya proteinlerdir (Patra ve diğerleri, 2018).

Pasif ilaç hedefleme (veya artırılmış permeasyon ve tutulum (APT) etkisi aracılığıyla hedefleme), ilaç taşıyıcının kandaki uzun ömürlülüğüne ve vaskülatür bozukluğu olan patolojik bölgelerde birikmesine dayanır (Himri ve Guaadaoui, 2018; Torchilin, 2016). Örneğin ilaçlar, endotelyumdan sızarak tümör vaskülatürüne nüfuz edebilir ve bu şekilde birkaç katı tümörde birikebilir. Buna APT etkisi denir (Himri ve Guaadaoui, 2018; Hirsjarvi, Passirani ve Benoit, 2011; Nakamura, Mochida, Choyke ve Kobayashi, 2016). APT etkisi, özellikle kanser dokularında pasif ilaç hedeflemesinden sorumludur (Himri ve Guaadaoui, 2018; Torchilin, 2010).

Buna ek olarak pasif ilaç hedefleme, immün sistemin bir parçası olan, monosit ve makrofajlar gibi fagositik hücrelerden oluşan retikülo-endotelyal sistemin (RES) temel savunma mekanizmasına dayanır. İlaçlar veya ilaç taşıyıcıları; opsonizasyon ve fagositoz ile karaciğerde, dalakta, akciğerde, lenf düğümlerinde vb. RES tarafından alınabilir. Bu durumda pasif hedefleme stratejisi, RES'in dışında tasarlanabilir ve RES'in hedef etki bölgesi olduğu koşullar araştırılabilir (Himri ve Guaadaoui, 2018; Liu, Choi, Zhou ve Chen, 2015).

İlaçların kandaki dolaşım süresini uzatmak için başka bir yaklaşım da polietilen glikol (PEG) gibi polimerlerin kullanılmasıdır. Terapötik ajanların PEGilasyonu ile aktif farmasötik bileşenin biyoyararlanımının artması ve kan dolaşımının uzatılması sağlanır (Himri ve Guaadaoui, 2018; Mohs ve diğerleri, 2014). PEGilasyon, bir veya daha fazla PEG zincirinin bir bileşene bağlanması işlemidir. PEG'ler toksik, immunojenik ve antijenik olmayan hidrofilik polimerlerdir ve kullanımları FDA tarafından onaylanmıştır. PEG-ilaç konjugatlarının çeşitli avantajları vardır:

- Vücutta uzun süre kalma (gizlilik özellikleri),
- Metabolik enzimler tarafından bozunmanın azaltılması,
- Mononükleer fagosit sistemi hücreleri tarafından alınımının azaltılması.

Bu olumlu özellikleriyle PEGilasyon, farmakokinetiği iyileştirir ve terapötik ajanların potansiyelini artırır (Himri ve Guaadaoui, 2018; Salmaso ve Caliceti, 2013).

- **Kombinasyon ile hedefleme**

Daha iyi sonuçlar alabilmek amacıyla aktif ve pasif hedefleme stratejileri kombine edilerek kullanılabilir (Himri ve Guaadaoui, 2018; Krukemeyer, Kren, Jakobs ve Wagner, 2012). Örneğin APT etkisi, nanotaşıyıcıların tümörlerde doğal pasif birikmesine izin verir. Bu nedenle RES'ten kaçmak ve/veya spesifik bir hücresel hedefe ulaşmak için aktif hedefleme stratejisine ihtiyaç vardır (Bae ve Park, 2011; Himri ve Guaadaoui, 2018).

Aktif hedefleme tekniklerinin kombinasyonlarıyla, hedeflemenin daha fazla yarar sağlaması için tasarlanmış multifonksiyonel nanotaşıyıcı örnekleri de literatürde mevcuttur. Bu multifonksiyonellik, hedefleme ligandları ile nanotaşıyıcıların yüzeylerinin modifikasyonlarını içerir (Himri ve Guaadaoui, 2018; Xun ve diğerleri, 2013). Polimer- veya lipozom-antikor fragmanı konjugatları (immunopolimerler veya immunolipozomlar), polimer/lipozom esaslı ilaç salınımı ve antikor aracılığıyla hedefleme arasındaki kombinasyonun bir örneğidir. Bu sistemler stabilite, çözünürlük,

immunouyumluluk ve farmakokinetik gibi özelliklerin geliştirilmesini sağlar (Himri ve Guaadaoui, 2018; Srivasta, O'Connor, Pandit ve Wall, 2014).

- **Fiziksel hedefleme**

Bu strateji; terapötik ajanların sistemik olarak uygulandığı, topikal (lokal) özellikleri olan, fiziksel/biyofiziksel uyaranlara dayanan bir yaklaşımdır. İlacın hedeflenmesi için endojen (sıcaklık, pH, redoks potansiyelleri vb.) ve ekzojen fiziksel uyaranların anlaşılması, nanopartiküllerin istenen lokalizasyonu ve destabilizasyonu için harici bir itici gücün (manyetik alan, ultrason vb.) kullanılması gerekir (Florence, 2012; Himri ve Guaadaoui, 2018).

Patolojik dokuların mikroçevresi, anormal pH değerleri ve/veya sıcaklıkta olabilir. Bu durum biyofiziksel hedefleme için endojen uyaran olarak kullanılabilir. Örneğin kemoterapi için fiziksel hedefleme sistemleri, asidik pH ve/veya yüksek sıcaklıklarda (hipertermi) bozunmaları üzerine tasarlanır (Himri ve Guaadaoui, 2018; Huang ve Hainfeld, 2013).

Ekzojen uyaranalara örnek olarak manyetik olarak hedeflenmiş ilaç salınımı, ilacın ferromanyetik nanopartiküller üzerine immobilize edildiği ve vücutta (fizyolojik ortamda) dolaşmasına izin verildiği bir sistemdir. Hastalıklı doku/organda uygulanan dış manyetik alan, dolaşımdaki nanopartiküllerin istenen etki bölgesinde birikmesini sağlar (Himri ve Guaadaoui, 2018; Hu ve diğerleri, 2014).

Fiziksel hedefleme yaklaşımları, birçok kimyasal işleme adımını ortadan kaldırabilir ve ilaç hedefleme sistemlerinin hazırlanması için gereken bileşenlerin sayısını azaltabilir. Böylece tekrarlanabilirlik şansı artar ve sistemin hedef bölgedeki davranışını (etki mekanizmasını) tahmin etme zorluklarını azaltır (Desai, 2012; Florence, 2012; Himri ve Guaadaoui, 2018; Hu ve diğerleri, 2014).

2.2.3. Merkezi sinir sistemine ilaç salınımı

Nörodejeneratif hastalıklar, beyindeki sinir hücreleri işlevlerini kaybettiğinde ve/veya zamansız bir şekilde ölüme uğradıklarında ortaya çıkar. Alzheimer, Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklar, ilerlemelerine katkıda bulunan çeşitli faktörlerden etkilendikleri için multifaktöriyel hastalıklar olarak kabul edilir. Nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde rol oynayan bazı faktörler şunlardır (Asil, Ahlawat, Barroso ve Narayan, 2020; Ibrahim ve Gabr, 2019):

- Genetik,
- Amiloid fibrillerin birikimi,
- Kronik inflamasyon,
- Oksidatif stres,
- Hücresel yaşlanma,
- Proteostaz disregülasyonu,
- Beyinde aşırı metal (Fe, Zn, Cu, Pb) birikimi,
- Mitokondriyal fonksiyonlardaki defektler.

Çeşitli nörolojik bozuklukların tedavisi için geniş bir potansiyel ilaç yelpazesi araştırılmıştır. Ancak bu ilaçların terapötik başarıları, çeşitli zorluklardan dolayı kısıtlı kalmaktadır (Naqvi, Panghal ve Flora, 2020). Merkezi sinir sistemi (MSS), insan vücudundaki en karmaşık ve hassas sistemdir. MSS'nin kompleks doğası, ilaçların MSS'ye hedeflenmesinde bazı sınırlılıklar yaratır. Bu sınırlılıkların bir kısmı ilacın fonksiyonu, farmakokinetiği, beyin hücreleri için biyoyararlanımı, yan etkileri ve hedef dışı ilaçların spesifik olmayan reseptörler ve enzimlerle öngörülemeyen etkileşimleri hakkındaki bilgi eksikliğidir. Beyin konusunda ise bu sınırlılıklar daha da komplike hale gelmektedir (Asil, Ahlawat, Barroso ve Narayan, 2020).

Nörodejeneratif hastalıkların tedavisindeki en büyük zorluklardan biri, ilacın periferik bariyerler üzerinden MSS'ye iletilmesidir. Bu bariyerler kan-serebrospinal sıvı bariyeri ve özellikle kan-beyin bariyeridir (KBB) (Naqvi, Panghal ve Flora, 2020; Wong, Wu ve

Bendayan, 2012). İlaçların KBB'den düşük orandaki difüzyonu, oral ve intravenöz gibi iyi bilinen ilaç verme yöntemlerinin uygulanmasını kısıtlar.

KBB'deki sıkı bağlantılar, küçük hidrofilik moleküllerin kandan beyne pasif taşınımını önemli ölçüde engeller. Ancak birkaç taşıma sistemi; glikoz, amino asitler, pürin bazları, nükleozitler, monokarboksilik asitler, aminler ve tiroid hormonları gibi yüksek veya düşük moleküler ağırlıklı, hidrofilik ve lipofilik esansiyel maddelerin girişine aracılık eder. Ayrıca taşıma (giriş) sistemleri, reseptör etkileşimlerinin aracılık ettiği endositoz veya transsitozdan yararlanarak makromoleküllerin geçişini de tetikleyebilir. Bu giriş sistemlerinin yanı sıra beyni zararlı ajanlar ve ksenobiyotik maruziyeti gibi toksik saldırılara karşı koruyan sistemler de mevcuttur (Asil, Ahlawat, Barroso ve Narayan, 2020).

Nöral hastalıklarda kullanılan çoğu ilacın doğası lipofiliktir, moleküler ağırlığı 400-500 Da'dan fazladır ve farmakolojik olarak anlamlı miktarlarda KBB'den geçemez. Küçük lipofilik moleküller (alkol, steroid hormonları vb.) ise transselüler mekanizma yoluyla geçer. Ancak endotel hücrelerinin sahip olduğu yüksek derecede seçici olan farklı taşıyıcılar da ilaç girişini sınırlar. Ayrıca endotel membranlardaki sıkı bağlantılar, serebral mikrokapillerlerde yüksek transendotelyal elektrik direnci oluşturur. KBB'deki endotel hücreler, endojen veya ekzojen maddelerin geçişini kısıtlar. Endotel hücrelerin üzerindeki ATP-bağlayıcı kaset (ATP-binding casette, ABC) taşıyıcıları; nörotoksik ajanlar ile birlikte terapötiklerin girişini de kısıtlar. Bu taşıyıcılar, materyallerin hücre membranlarından taşımak için ATP'ye ihtiyaç duyan zar proteinleridir:

- Çoklu ilaç direnci proteini 1 (multiple drug resistance protein 1, MDR1) veya geçirgenlik glikoproteini (P-glikoprotein, P-gp) olarak iyi bilinen ATP-bağlayıcı kaset alt ailesi B üyesi 1 (ATP-binding casette subfamily B member 1, ABCB1),
- Çoklu ilaç direnci ilişkili protein 4 (multiple resistance protein 4, MRP4) veya ATP-bağlayıcı kaset alt ailesi C üyesi 4 (ABCC4),
- Meme kanseri direnç proteini (breast cancer resistance protein, BCRP) veya ATP-bağlayıcı kaset alt ailesi G üyesi 2 (ABCG2).

KBB, kompleks sıkı bağlantılarla birbirine bağlanmış endotel hücrelerin tek tabakasından oluşur ve işlevselliği astrositler, nöronlar ve perisitler gibi hücreler tarafından kontrol edilir. KBB'nin karmaşıklığı, P-gp'ler ve çoklu ilaç direnci ilişkili protein 1 (multiple resistance protein 1, MRP1) dahil olmak üzere yüksek seviyelerde taşıyıcı proteinlerin varlığı ve metabolik enzimlerin ifadesi, ilacın beyin içine girişini sınırlar (Naqvi, Panghal ve Flora, 2020; Tajes ve diğerleri, 2014).

İlaçların KBB'den geçememe sorununu çözebilecek bazı olası yaklaşımlar vardır. İlki, beyin cerrahisinin invazif tekniklerine (intraserebral infüzyonlar veya implantlar) dayanır ve ilaç doğrudan hedef bölgeye iletilir. Bu yaklaşımda ilaç doğrudan beyne yerleştirildiğinden etkinlik anlamında kesin bir sonuç elde edilir. Diğer yandan bu yöntem düşük bir hasta uyumuna sahiptir, cerrahi maliyetler yaratır ve enfeksiyon riskini yükseltir. Bu yaklaşımın yanında, bazı biyokimyasal ve immünolojik değişiklikler veya bir ozmotik değişim tarafından KBB'nin geçici olarak kimyasal veya fiziksel bozulması, ilacın KBB'yi geçmesine izin vermek için kullanılabilir. Ancak geçici bozulma, fizyolojik stres veya intrakraniyal basınçta geçici bir artışa sebep olur. Ayrıca kısa süreli bile olsa KBB geçirgenliğinin artırılması, beyni enfeksiyonlara ve toksinlerden kaynaklanan zararlara karşı savunmasız hale getirir.

Yukarıdaki yöntemlerin dezavantajlarının üstesinden gelinebilmesi ve beyne ilaç salınımının iyileştirilebilmesi için invazif olmayan yöntemler araştırılmıştır. İlaçların fizikokimyasal özelliklerinin modifikasyonuna dayanan tıbbi kimya yaklaşımı ve moleküllerin KBB'yi hedefleyen antikorlar ya da ligandlarla konjugasyonuna dayanan biyolojik yaklaşımın etkinlikleri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Teknolojik yaklaşım, MSS'ye ilaç salınımının invazif olmayan bir yöntemidir. Ve nanosistemlerin (kolloidal taşıyıcılar) kullanılmasına dayanır. Bu taşıyıcılar lipid esaslı (lipozomlar ya da solid lipid nanopartiküller) veya polimer esaslı (polimerik nanopartiküller) olabilir.

Nanopartiküllerin MSS'ye hedeflenebilmesi ve KBB'den geçebilmesi için çeşitli stratejiler geliştirilmiştir:

- Nanojel yaklaşımı, çapraz bağlı iyonik polietilenimin (PEI) ve iyonik olmayan polietilen glikol (PEG) zincirlerinden oluşan, nano ölçekte polimerik bir ağdan yapılmış kolloidal bir taşıyıcının kullanılmasına dayanır.
- Yüzey yükü esaslı yaklaşım, Np'nin genelde pozitik olan yüzey yükünden yararlanarak adsorptif transitozu uyarır.
- Sürfaktan esaslı yaklaşım, T-80 gibi sürfaktanların bir kaplama gibi kullanılması veya nanopartiküle (Np) bağlanmasına dayanır.
- PEG yaklaşımı, PEG ile kaplanmış veya PEG bağlanmış Np'lerin uzun dolaşım özelliklerine dayanır.
- Ligand esaslı yaklaşım, KBB'den geçişi boyunca hareketi artırabilen veya destekleyen spesifik ligandlarla (antikor, protein, peptit vb.) konjugasyona dayanır.
- Emülsifiye edici mum ve Brij 72 yaklaşımı, sıcak su içinde yağ emülsiyon şablonlarının hazırlanması için emülsifiye edici mum, yağ fazı olarak Brij 72 ve sürfaktan olarak Brij 78 ve T-80 kullanımına dayanır.
- Manyetik nanopartikül yaklaşımı, nanotaşıyıcıları hedef bölgeye sürükleyecek manyetik alanların kullanımına dayanır.

İlaç hedeflemek için bir dış manyetik alanın kullanılması fiziksel hedefleme metodolojilerinden biridir (Pankhurst, Conolly, Jones ve Dobson, 2003; Tosi, Costantino, Ruıozi, Forni ve Vandelli, 2008). Bu yaklaşımın mantığı, kan dolaşımındaki partiküllerin vücuttaki belirli bir hedef bölgede yoğunlaşması için yüksek gradyanlı manyetik alan kullanımına dayanır. Np'ler hedef bölgede biriktikten sonra ilaç salınımı enzimatik aktivite ya da fizyolojik koşulların (pH, sıcaklık vb.) değişmesi aracılığıyla salınabilir.

Tedavinin etkinliği birçok parametreye bağlıdır:

- Alanın şiddeti,
- Partiküllerin manyetik özellikleri,
- İnfüzyon yolu,
- Hedef bölgenin derinliği,

- İlaç-taşıyıcı bağlanmasının gücü vb.

Genelde Np'ler, uyumlu bir polimerle kaplanmış manyetik bir çekirdek şekilde hazırlanır. Polimer, manyetik partikülü çevreden korur ve yüzeyin kimyasal olarak modifiye edilmesini sağlar.

Hedef bölgelere yönlendirilmiş manyetik nanopartiküllerin birçok örneği vardır ve bu taşıyıcıların uygulanabilirliği, vücudun taşıyıcıya karşı iyi bir tolerans gösterdiği ve partiküllerin hedef bölgeye ulaştığı gösterilmiştir. Manyetik Np'ler ile ilgili çalışmaların çok umut verici sonuçlarına rağmen, bu yaklaşımla ilgili bazı sorunlar vardır:

- Np agregasyonunun bir sonucu olarak kan damarlarının olası embolizasyonu,
- Hedef bölge ve mıknatıs arasındaki mesafe nedeniyle hayvan modellerinden ölçeklemenin zor olması,
- Np'den bir kere salınan ilacın manyetik olmayan özellikleri,
- Olası toksisite vb.

Bu taşıyıcıların seçiciliğini geliştirmek ve taşıyıcıların vücudun istenen bölgelerinde yakalanmasını ve lokalizasyonunu optimize etmek için, küçük cerrahi uygulamalarla dahili bir mıknatıs da hedefin yakınına yerleştirilebilir (Tosi, Costantino, Ruıozi, Forni ve Vandelli, 2008; Yellen ve diğerleri, 2005).

2.3. Polimerler

Monomer denilen tekrar ünitelerinin birbirlerine kimyasal olarak bağlanmaları sonucunda ortaya çıkan uzun zincirli moleküle polimer denir. "Poli" birçok, "mer" ise parça anlamına gelir. Diğer bir deyişle, "birçok" aynı "parça"nın uzun bir zincir oluşturacak şekilde bir araya gelmesiyle polimerler oluşur. Dolayısıyla bir polimer molekülünde çok fazla sayıda atom bulunur. Atom sayısı genellikle yüzbinleri bulduğu için polimerlere "makromoleküller" de denir (Babooram, 2020).

Atomlar, birbirlerine bağlanarak polimer molekülünün iskeletini, yani “ana zincir”i oluştururlar. Polimerlerin ana zincirlerine bağlanan birimlere ise “yan grup” adı verilir. Eğer bir polimer, ana zincirine sadece yan gruplar bağlanmış şekilde bulunuyorsa bu polimerlere “doğrusal polimerler” denir. Doğrusal polimerlerin ana zincirleri, başka zincirlere bağlanmamış haldedir (Saçak, 2018). Ana zincire daha küçük yan zincirlerin bağlanmasıyla “dallanmış polimerler” oluşur (Heath ve Cooper, 2013). Ayrı polimer zincirlerinden çıkan dalların (yan zincirlerin) birbirlerine kovalent olarak bağlanmasıyla ise “çapraz bağlı polimerler” meydana gelir (Babooram, 2020).

Polimer tek bir tür tekrar ünitesinden oluşuyorsa “homopolimer”, farklı tür tekrar ünitelerinden oluşuyorsa “kopolimer” denir. Kopolimerlerdeki tekrar üniteleri birçok farklı şekilde sıralanabilir. Eğer zincirdeki tekrar ünitelerinin bir düzeni yoksa, bu kopolimerlere “rastgele kopolimerler” denir. Tekrar ünitelerinin düzenlenmesine göre blok, alternatif ve aşı kopolimerler de elde edilebilir (Heath ve Cooper, 2013).

Polimerler, kaynaklarına göre doğal ve sentetik polimerler olarak sınıflandırılır. Doğada bulunan polimerlere “doğal polimerler”, laboratuvarda sentezlenen polimerlere ise “sentetik polimerler” denir. Sentetik polimerler, ana zincirlerinde karbon atomlarının varlığına göre organik ve inorganik polimerler olarak ikiye ayrılır. İnorganik polimerler ana zincirlerinde oksijen, silisyum, azot veya fosfor gibi atomlar içerir (Saldivar-Guerra ve Vivaldo-Lima, 2013).

Polimerler, elde edildikleri polimerizasyon yöntemlerine göre iki gruba ayrılırlar. Yan ürün çıkarmadan, monomerlerin tekrarlı bir şekilde katılmasıyla oluşan polimerlere “katılma polimerleri” denir. Monomer türleri genellikle alken ve türevleridir. İki monomerin, küçük bir molekülün (su, alkol, NH_3) uzaklaştırılmasıyla bir araya gelerek oluşturduğu polimerler ise “kondenzasyon polimerleri” olarak adlandırılır. Bu polimerler moleküllerinde ester ve amid bağları içerir (Mustafa, Omer, Garlnabi ve Ismail, 2016).

2.4. Akıllı Polimerler

Akıllı polimerler, harici bir uyarana cevap olarak ani ve belirgin bir şekilde fiziksel ve kimyasal değişimler geçiren polimerlerdir. Bu polimerlere uyarıya duyarlı polimerler de denir. Bu tür malzemelerin önemli özelliklerinden biri tersinirliktir. Tersinirlik, zıt yönde bir tetikleyicinin kullanılmasıyla polimerin başlangıç durumuna dönebilme yeteneğidir. Polimer içeren duyarlı sistemler, duyarlı bir polimerle ya da bir polimerin duyarlı bir bileşikle kombinasyonu şeklinde tasarlanabilir.

Bir polimer iskeleti boyunca karakter değişimini (yük, polarite vb.) sağlayacak fonksiyonel grupların dahil edilmesiyle kimyasal yapıda ortaya çıkan ilgili değişimler sinerjik olarak güçlendirilecek ve makroskopik malzeme özelliklerinde belirgin dönüşümlere yol açacaktır. Tipik olarak, çözeltideki bir polimerin cevabı; zincirlerin boyutunu, ikincil yapısını, çözünürlüğünü veya moleküller arası birleşme derecesini değiştirir. Çoğu zaman bu cevaplara ikincil kuvvetlerin (hidrojen bağları, hidrofobik etkiler, elektrostatik etkileşimler vb.) varlığı ya da ortadan kaldırılması, polimer iskeletine bağlı parçaların basit reaksiyonları (asit-baz reaksiyonları vb.) ve/veya ozmotik basınç farklılığı sebep olur. Başka bir yanıt türü, polimerik yapıdaki dramatik değişimlerden kaynaklanır. Spesifik bir uyaranın uygulanmasıyla polimer iskeletindeki bağların kırılması ve polimerin bozunması bu yanıtlardan biridir.

Uyaranlar genel olarak üç grupta sınıflandırılır:

- Işık, sıcaklık, manyetik alan, elektrik alan gibi fiziksel uyaranlar genellikle zincir dinamiklerini (polimer/çözücü sisteminin enerji seviyesi vb.) değiştirir.
- Çözücü, pH, iyonik güç gibi kimyasal uyaranlar, polimer ve solvent molekülleri ya da polimer zincirleri arasındaki moleküler etkileşimleri değiştirir.
- Enzimler ve reseptörler gibi biyolojik uyaranlar ise moleküllerin asıl işleyişi (enzimatik reaksiyonlar, moleküllerin reseptörleri tanıması) ile ilgilidir. Ek olarak, aynı anda birden daha fazla uyarana yanıt verebilen duyarlı polimerler de vardır (Cabane, Zhang, Langowska, Palivan ve Meier, 2012).

Bir akıllı polimer uyarıldığında, vereceği cevap genellikle polimerin başlangıç durumuna bağlıdır. Örneğin;

- Bir akıllı polimer sulu çözeltide çözüldüğünde faz ayrımından dolayı aniden bir bulanıklık görülecektir. Eğer konsantrasyonu yeterliyse viskoz bir çözeltiden bir jele dönüşebilir.

- Bir akıllı polimer, blok kopolimer olarak tasarlandıysa faz ayrımı bir miselin hidrofobik çekirdeğini oluşturacak şekilde uyarılabilir ve ilaç yüklenebilir. Daha sonra tersi şekilde uyarılarak polimerin çözünür zincirlere geri dönmesi ve ilacın salınımı sağlanabilir.

- Bir akıllı polimer, sulu-katı bir ara yüze kimyasal olarak aşılandığında ve faz ayırımı için uyarıldığında çökecek ve bu ara yüzü, hidrofilik bir ara yüzden hidrofobik bir ara yüze çevirecektir. Eğer akıllı polimer çözeltide çözüldüyse ve faz ayrımı bir katı-sulu ara yüz varlığında tetiklendiyse; ara yüze, özellikle de ara yüzün yüzey kompozisyonu akıllı polimerinkine benzer şekilde hidrofobik ve polar gruplara sahipse, fiziksel olarak adsorbe olabilir.

- Bir akıllı polimer, bir ağa kimyasal olarak çapraz bağlanmış olabilir. Kritik koşulunun altında bir sulu çözeltide şişmiş halde bulunuyorsa, akıllı hidrojel olarak isimlendirilebilir. Polimer ağ zincirleri, kritik koşulunda faz ayrımı için uyarıldığında hidrojel çökecektir ve şişkin hale gelirken yapısında tuttuğu çözeltiyi aniden salacaktır.

Tüm bu olaylar tersinir olarak gerçekleşir. Uyaran tersine döndürüldüğünde, polimerin davranışı da tersine döner. Suda çözünen akıllı polimerlerin faz ayrımı, polimer iskeletine hidrofobik olarak bağlanmış su moleküllerinin salınmasıyla gerçekleşir.

Genellikle şişmiş duruma geri dönüş, çökmüş durumdan daha yavaş gerçekleşir. Çünkü suyun çökmüş durumdaki polimerin içine ve polimerin apolar gruplarına hareketi, suyun çözeltiye salınmasından daha yavaştır (Hoffman ve Stayton, 2020).

2.4.1. Sıcaklığa duyarlı polimerler

Bu polimerler, sıcaklık değişimine yanıt olarak mikroyapısal özelliklerin değiştirirler. Akıllı polimerler arasında ilaç salınım sistemleri ve biyomalzemeler için en çok çalışılan, en fazla kullanılan ve en güvenli polimerler sıcaklığa duyarlı polimerlerdir (Ghizal, Fatima ve Srivastava, 2014). Bazı sıcaklığa duyarlı polimerler Çizelge 2.2'de belirtilmiştir.

Çizelge 2.2. Sıcaklığa duyarlı polimerler

Doğal sıcaklığa duyarlı polimerler	Sentetik sıcaklığa duyarlı polimerler
Agaroz	Poli(N-izopropilakrilamid) (PNIPAAm)
Jelatin	Poli(N,N-dimetilakrilamid) (PDEAAm)
Amiloz	Poli(N-vinilpirolidon) (PVP)
Amilopektin	Poli(vinilkaprolaktam) (PVCL)
Karajenan	Poli(metilvinileter) (PMVE)
Ksiloglukan	Poli(etilenoksit) (PEO)
Selüloz	Poli(propilenoksit) (PPO)

Sıcaklığa duyarlı polimerler, sıcaklık değişimine karşı verdikleri yanıtlara göre iki gruba ayrılırlar. Bunlar, düşük kritik çözelti sıcaklığı (DKÇS) denilen kritik bir sıcaklığın üstünde çözünmez hale gelen polimerler ve yüksek kritik çözelti sıcaklığı (YKÇS) denilen kritik bir sıcaklığın altında çöken ve faz değişime maruz kalan polimerlerdir.

DKÇS davranışı gösteren polimerler sulu sistemlerde çözüldüğünde, normal sıcaklıklarda çözünür haldedir. Sıcaklığın kritik bir değerin (DKÇS) üstüne çıkmasıyla polimerin çözünürlüğü azalır ve faz ayrımı görülür. Bu tür malzemelere "negatif-sıcaklığa duyarlı polimerler" de denir. PNIPAAm bu polimerlerden biridir.

YKSÇ davranışı gösteren polimerler, "pozitif-sıcaklığa duyarlı polimerler" olarak da isimlendirilir. Çözeltinin sıcaklığı kritik bir değerin (YKSÇ) altına düşmesiyle faz ayrımı

meydana gelir. Bu polimerlerden bazıları poli(akrilik asit) (PAA), poliakrilamid (PAAm) ve poli(akrilamid-ko-bütil metakrilat)'tır (Teotia, Sami ve Kumar, 2015).

Sıcaklığa duyarlı polimerler; sıcaklık sensörleri, biyolojik problar ve ilaç salınımı gibi çok sayıda uygulama için elverişli olmalarını sağlayan özelliklere sahiptir (Mu ve Ebara, 2020). DKÇS davranışına sahip polimerlerin en sık kullanıldığı uygulama, ilaç salınım sistemleridir (Ghizal, Fatima ve Srivastava, 2014).

İlaç yüklü, şişmiş haldeki akıllı hidrojelin termal olarak uyarılarak çökmesi sonucunda ilacın hidrojelden ani bir şekilde salınımı için çapraz bağlı jeller topikal ya da oral olarak uygulanabilir. İlaç salınımı uygulamaları için diğer bir formülasyon ise çözünmüş/disperse edilmiş ilaç içeren akıllı kopolimer çözeltisinin termal olarak uyarılarak gel oluşturması ve ilacın jelden kademeli olarak diffüze olmasıdır. Polimer çözeltilerinin termal olarak uyarılmasıyla oluşan jeller, topikal olarak ya da enjeksiyon aracılığıyla uygulanabilir (Hoffman ve Stayton, 2020).

2.4.2. pH duyarlı polimerler

pH duyarlı polimerler, ortamın pH değişimine yanıt olarak proton alabilen veya verebilen polielektrolitlerdir. Bu polimerler yapılarında asidik (karboksilik veya sülfonik) ya da bazik (amino tuzları) gruplar içerir.

İnsan vücudunda belirli vücut bölgelerinin, dokuların ve hücre bölümlerinin pH değerleri belirgin şekilde farklıdır. Örneğin kanın pH'ı 7,4-7.5 arasındayken midenin pH'ı 1,0-3,0; tümörlerin ekstraselüler ortamı 6,2-7,2 arasındadır. Bu durum pH duyarlı polimerlerin, terapötik ajanların iletimi için kullanılmalarına elverişli malzemeler olmasını sağlar.

- **Fonksiyonel asit grupları içeren polimerler:** Yapılarında çok sayıda iyonlaşabilecek asit grubu (karboksilik asit, sülfonik asit vb.) içeren poliasitler ya da polianyonlardır. Karboksilik gruplar; düşük pH değerlerinde proton akseptörü (alıcısı), yüksek pH değerlerinde pH donörü (vericisi) olarak davranır. pH yükseldikçe negatif yüklü grupların elektrostatik itmelerinden dolayı polimer

şişer. Asitlerin iyonlaşacağı pH değeri, polimerin pKa'sına bağlıdır. Polimerin kompozisyonu ve moleküler ağırlığı, pKa'yı etkiler.

PAA ve poli(metakrilik asit) (PMAA) polianyolardır. Oral ilaç salınım sistemlerinde polimer, ilacı asidik pH'larda (mide) tutar ve alkalin pH'ta (ince bağırsak) salınmasını sağlar. Karboksilik asitin iyonlaşması, polimerin şişmesini ve ilacın salınmasını sağlar.

- **Fonsiyonel bazik gruplar içeren polimerler:** Polibazlar ya da polikatyonlar, yüksek pH değerlerinde protonlanmış haldedir ve nötral ya da düşük pH değerlerinde pozitif olarak iyonlaşırlar.

  Poli(4-vinilpiridin), poli(2-vinilpiridin) ve poli(2-dietilaminoetil metakrilat); yapılarındaki amino grupları sayesinde asidik ortamlarda proton akseptörü, bazik ortamlarda proton donörü şeklinde davranan polibazlardır (Ghizal, Fatima ve Srivastava, 2014).

Örneğin çökmüş halde, kuru ve ilaç yüklü hidrojelin pH kontrollü şişmesi ve ilacın hidrojelden difüzyonu, oral ilaç salınımı için kullanılabilir. Gastrik bölgelerden enterik bölgelere giderken pH'ın artması ile jelin uyarılır ve şişer. (Hoffman ve Stayton, 2020).

2.4.3. Manyetik alana duyarlı polimerler

Manyetik alana duyarlı polimerlerin kullanımı; hem kanser, enfeksiyon ya da nörodejeneratif bozukluklar gibi kompleks hastalıkların tedavisinde hem de görüntüleme teknikleriyle klinik tanıda büyük ilgi uyandırmıştır.

Manyetik alanların, manyetik partiküller (MP) üzerinde farklı etkileri vardır. Bir alternatif manyetik alan, partiküllerin ısınmasına neden olabilir. Bu sayede, ilaç salınımını tetikleyecek uyaran olarak sıcaklığa duyarlı polimerlerle kombine edilebilirler. Buna ek olarak, MP'lerin statik manyetik alanlarla (kalıcı mıknatıslar) etkileşimi; yalnızca mekanik bir yanıta sebep olmaz, aynı zamanda ilaç yüklü manyetik alana duyarlı

polimerik taşıyıcıların hedef dokulara manyetik olarak yönlendirilmesine de izin verir. Örneğin, solid tümörün olduğu alana yakın bir kalıcı mıknatıs yerleştirildiğinde, MP'ler tümör kütlesinde birikebilir, etkilenen bölgeyi ilaç salınımı, hipertermi ya da her ikisinin kombinasyonu ile tedavi edebilir (Guisasola, Vallet-Regi ve Baeza, 2018).

Bu tür malzemeler, genellikle süperparamanyetik demir oksit nanopartikülleri (SPDON) içerir. Bu nanopartiküller, mükemmel biyouyumluluk ve stabiliteye sahiptir. Elemental demirin (218 emu/g) olduğu gibi, manyetitin (90 emu/g) de manyetik duyarlılığı, nikel ve kobalt gibi diğer metallerden daha yüksektir (Jhaveri, 2016). SPDON'ların klinik etkinliği ve güvenliği, birçok klinik araştırma ile kanıtlanmıştır. Yeteri kadar küçük boyutlarda, (genelde 100 nm veya daha küçük), demir oksit nanopartikülleri süperparamanyetik özellik davranış gösterir. Termal dalgalanmalar, partiküllerin manyetik momentin rastgeleleştirir ve in vivo olarak partiküllerin kümelenmesine neden olabilecek artık mıknatıslanmayı ortadan kaldırır (Wells, Harris, Choi, Murali, Guerra ve Jennings, 2019).

İlaç salınımı uygulamalarında kullanılacak polimerik manyetik partiküllerin hazırlanmasında polimer matrisin doğası da manyetik taşıyıcının diğer bir önemli özelliğidir. Genel olarak, in vivo uygulamalar için tasarlanan manyetik taşıyıcılar; poli(laktik-ko-glikolik asit) (PLGA), PLA, PCL ve poli(alkilsiyanoakrilat) gibi toksik olmayan ve biyouyumlu polimerler kullanılarak hazırlanır. Doğal polisakkaritler (dekstran, aljinat, kitosan vb.) de biyouyumlulukları nedeniyle ilgi çeken polimerlerdir ancak suda çözünürlükleri ve düşük mekanik mukavemetleri nedeniyle polimer matrisi olarak kullanmaya pek uygun değildir. Sulu ortamlarda parçalanmasını önlemek için çapraz bağlı olarak kullanıldıklarında bile mekanik olarak zayıftır. Ayrıca bu kaplamalar poröz olduklarından spesifik olmayan adsorpsiyon gösterirler (Polyak ve Friedman, 2009).

2.4.4. Işığa duyarlı polimerler

Işığa duyarlı polimerler, bir ışık uyaranına cevaben özelliklerinde bir değişim geçiren polimerlerdir. Konformasyon, polarite, amfifilite, yük ve optik kiralite gibi özellikler,

ışıkla regüle edilebilen özelliklerdendir. Işıkla tetiklenen moleküler değişim, malzemenin özelliklerinde makroskopik bir değişime sebep olur. Bu makroskopik değişimlerin bir kısmı şekil, ıslanabilirlik, çözünürlük, optik özellikler, iletkenlik ve adezyondur.

Işığa duyarlı polimerlerin elde edilebilmesi için, polimer zincirine ışığa duyarlı bir fonksiyonel grubun (kromofor) dahil edilmesi gerekir. Kullanılan kromoforun türüne göre, polimerin uyarıya vereceği cevap tersinir ya da tersinmez olabilir:

- Tersinir kromoforlar, genellikle moleküler anahtarlar olarak adlandırılır. Belirli bir dalga boyundaki ışıkla uyarıldıklarında, tersinir bir izomerizasyon geçirirler. İzomerik formlar arasındaki fotokromik ara çevirim, polimer malzemenin özelliklerinin iki farklı dalga boyundaki radyasyon tarafından değişmesine izin verir. Tersinir kromoforlardan bazıları azobenzen, spiropiran, spirooksazin, diarileten ve kumarindir. Tersinirlik, yapay kaslar gibi birçok uygulamada önemlidir.

- Tersinmez kromoforlar, ışığa maruz kaldıkları zaman polimer zincirinden ayrılırlar. Kromoforun yerleştiği verin zincirdeki pozisyonuna bağlı olarak ışıkla tetiklenen farklı moleküler süreçler (yan gruplarda yük oluşumu, depolimerizasyon ve zincir kısalması vb.) görülebilir. Tersinmez kromoforlara o-nitrobenzil, kumarin-4-ilmetil, pirenilmetil, p-metoksi-fenaçil ester örnek olarak verilebilir. Tersinmez kromoforların avantajı, iki durum arasında denge olmadığı için fotodönüşümün %100 gerçekleşme olasılığıdır. Bu durum, kontrollü ilaç salınım sistemleri olarak kullanıldıkları zaman ilacın etkili bir şekilde salınmasını sağlar (Xiong, del Campo ve Cui, 2019).

2.4.5. Enzime duyarlı polimerler

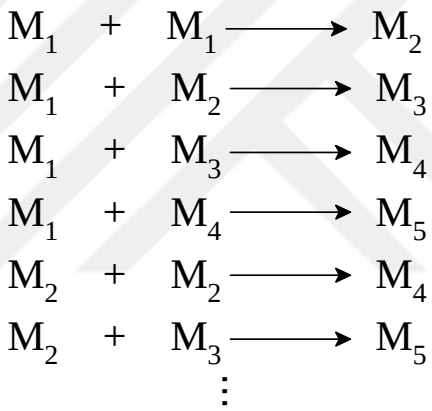
Enzime duyarlı polimerler, enzim etkisiyle birlikte yapısı ya da fonksiyonelliği değişen polimerlerdir. Enzime duyarlı malzemeler belirli enzim katalizleriyle tetiklenen tersinir makroskopik dönüşümler geçirir. Enzimlerin katalizlediği reaksiyonlar, spesifik substratlara karşı yüksek derecede seçici ve etkilidir. PEG, PNIPAAm gibi sentetik

polimerler ve polipeptidler, jelatin ve dekstran gibi doğal polimerler, enzime duyarlı sistemler olarak kullanılmıştır (Asha, Srinivas, Hao ve Narain, 2019).

2.5. Polimerizasyon Reaksiyonları

2.5.1. Basamaklı polimerizasyon (Kondenzasyon polimerizasyonu)

Bu polimerizasyon mekanizmasında zincirlerin büyümesi adım adım ilerler. Her bir adımda iki monomer ya da zincire ait fonksiyonel gruplar arasında bir reaksiyon gerçekleşir. Bu mekanizma şematik olarak şu şekilde gösterilebilir Saldivar-Guerra ve Vivaldo-Lima, 2013):



Şekil 2.1. Basamaklı polimerizasyonun mekanizması

Basamaklı polimerizasyonun karakteristik özellikleri şunlardır:

- Basamaklı polimerizasyon, küçük moleküllerdeki fonksiyonel grupların art arda gerçekleşen kondenzasyon reaksiyonudur. Kondenzasyon sırasında H_2O, NH_3 gibi küçük molekül ağırlıktaki moleküller ayrılır.
- Reaksiyon koşullarındaki fonksiyonel gruplar zaten birbiriyle reaksiyona gireceği için başlatıcı kullanılmasına gerek yoktur (Canevarolo, 2020).
- Monomerler, birbirleriyle ya da herhangi bir boyuttaki polimerler ile reaksiyona girebilir.

- Bir monomerin sonundaki fonksiyonel grubun, herhangi bir boyuttaki polimerin fonksiyonel grubu ile aynı reaktiviteye sahip olduğu varsayılır. (Rudin, 2013).
- Polimerizasyonun başlangıcından belli bir süre sonra ortamda küçük moleküller (monomer, dimer vb.) kalmaz.
- Polimerizasyon süresince ortamda çeşitli boyutlarda zincirler bulunur.
- Yüksek molekül kütlesine sahip polimerler, polimerizasyon reaksiyonunun bitmesine yakın elde edilir.

Kondenzasyon polimerizasyonu ile polieter, poliester, poliamid, poliimid, polikarbonat, poliüretan gibi polimerler sentezlenebilir (Saçak, 2018).

2.5.2. Katılma polimerizasyonu

Katılma polimerizasyonu, monomerdeki bir çift bağın (ya da halkanın) açılarak bir aktif merkez oluşturmasıyla başlar. Aktif merkez, bir monomer ünitesiyle reaksiyona girer, bağlanır ve aktif merkezi yeni bağlanan monomere transfer eder. Aktif merkez sonlandırılana kadar hızlı bir şekilde art arda eklenen monomer üniteleri bir polimer zincirini oluşturur.

Katılma polimerizasyonu "başlama", "ilerleme" ve "sonlanma" olmak üzere üç aşamada incelenebilir. Başlama reaksiyonu serbest radikal veya iyon gibi bir aktif merkezin üretilmesini içerir. İlerleme reaksiyonları, eş zamanlı olarak monomer ünitelerinin eklenmesi ve aktif merkezin transferi ile polimer zincirinin büyümesidir. Sonlanma reaksiyonu ise büyüyen zincirdeki aktif merkezin yok edilerek ölü polimer zincirinin oluşturulmasıdır. Ölü polimer zinciri, artık reaksiyon verme kabiliyetine sahip olmayan bir zincirdir.

Tüm katılma polimerzasyonlarının üç ortak temel özelliği vardır:

- Büyüme başladığında, zincirin uzunluğu reaksiyon süresinden bağımsızdır. Reaksiyon süresinin artırılması polimer zincirlerinin sayısını artırır ancak zincir uzunluğunu artırmaz.

- Bir aktif merkezin oluşturulması (başlama), reaksiyon hızını belirler. Bu nedenle bir polimer çözeltisi monomerlerden, reaksiyona girmemiş başlatıcı türlerinden ve polimer zincirlerinden oluşur.
- Polimer zincirindeki monomer birimleri, kimyası değişmeden kalır. Çoğu durumda bu özellik, bir polimerin katılma polimerizasyonu ile sentezlenip sentezlenmediğinin belirlenmesi için kullanılabilir (Beck ve Narain, 2020).

Polietilen, polivinil klorür, polistiren ve akrilikler gibi plastikler katılma polimerizasyonu ile sentezlenebilir (McKeen, 2019).

2.6. Polimerizasyon Sistemleri

Polimerizasyon sistemleri, sahip olduğu fazlara ve ortamın formuna göre "homojen sistemler" ve "heterojen sistemler" olmak üzere iki gruba ayrılır.

2.6.1. Homojen polimerizasyon sistemleri

Bütün kimyasallar aynı fazda bulunur ve fazda homojen bir şekilde çözünür. Bunlar "yığın (bulk) polimerizasyonu" ve "çözelti polimerizasyonu" sistemleridir.

- **Yığın polimerizasyonları:** Reaksiyon ortamında sadece monomerler ve başlatıcı bulunur. Bu sistem genellikle reaksiyonun hafif ekzotermik, düşük viskoziteli olduğu kondenzasyon polimerlerinin üretilmesinde kullanılır.

- **Çözelti polimerizasyonları:** Monomer ve başlatıcı bir çözücü içinde çözülür ve reaksiyon çözücü içinde gerçekleşir. Bu sistem kondenzasyon veya katılma polimerizasyonları için kullanılabilir çünkü ortamın vizkozitesi çok fazla yükselmez. Bu sayede karıştırma, ısı transferi ve sürecin kontrolü kolaydır. Ancak bu sistem kullanıldığında saflaştırma ve çözücünün uzaklaştırılması gerekir.

2.6.2. Heterojen polimerizasyon sistemleri

Bu sistemlerde birden çok faz bulunur ve heterojen bir ortam oluşur. Heterojen polimerizasyon sistemleri "gaz fazı polimerizasyonu", "çöktürme polimerizasyonu", "katı faz polimerizasyonu", "süspansiyon polimerizasyonu" ve "emülsiyon polimerizasyonu" olarak sınıflandırılır.

- **Gaz fazı polimerizasyonları:** Monomer gaz fazda bulunur ve sıvı ya da katı formda bir polimer oluşur.

- **Çöktürme polimerizasyonları:** Yığın ve çözelti polimerizasyonlarına benzerdir ancak polimer oluşur oluşmaz çökelir. Çünkü oluşan polimer, monomerinde çözünmez ve monomerin çözücüsü de polimer için bir çözücü değildir.

- **Katı faz polimerizasyonları**: Bu sistemler ile bazı katı kristal olefinler veya siklik monomerler polimerize edilebilir. Polimerizasyon genellikle X-ışını, gamma ışını gibi elektromanyetik radyasyonların etkisi ile başlar.

- **Süspansiyon polimerizasyonları:** Monomer ve başlatıcıyı içeren organik faz, stabilizör içeren sulu faz içerisine damlalar şeklinde disperse edilir. Viskozitenin yükseltilmesi de süspansiyonun stabil tutulabilmesi için selüloz ya da polivinil alkol gibi stabilizörler kullanılır. Başlatıcı, monomer fazında çözünür. Bir damlanın içindeki polimerizasyonun mekanizması, yığın polimerizasyonuna oldukça benzerdir. Damlaların boyutu 0.01 – 0.50 cm aralığındadır ve oluşan polimer bu boyutlarda katı partiküllerdir.

- **Emülsiyon polimerizasyonları:** Başlatıcının sulu fazda çözünmesi ve ortamda bir emülsiyonlaştırıcı madde bulunması dışında süspansiyon polimerizasyon sistemlerine benzer. Polimerizasyon sulu fazda başlar ve emülsiyonlaştırıcı moleküller büyüyen zincirlerin etrafında miseller oluşturur. Polimerizasyon ilerledikçe, organik fazdaki monomerler misellerin içine doğru dağılırlar. Böylece miseller büyür ve monomer damlacıkları küçülür. Bu sistem ile elde edilen

polimerik partiküller çok küçük boyutlardadır (yaklaşık 0.1 μm) (V. Hasirci, Yilgor Huri, Endogan Tanir, Eke ve N. Hasirci, 2017).

2.7. Polimerlerin Karakterizasyonu

2.7.1. Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi

Kızılötesi (infrared, IR) spektroskopisi, kimyasal bileşiklerin tanımlanması ve yapısal analizi için sıklıkla kullanılan bir tekniktir. Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisinin (FTIR) gelişmesi ile IR spektroskopisi alanı yeniden canlanmıştır. FTIR spektrometreleri, dağılımlı IR spektrometrelerine kıyasla daha üstün bir performansa sahiptir (Ismail, van de Voort ve Sedman, 1997).

IR spektroskopisinde IR radyasyonu bir örnekten geçer. Bu radyasyonun bir kısmı örnek tarafından absorbe edilirken bir kısmı yansıtılır. Sonuçta elde edilen spektrum, moleküler absorpsiyonu ve transmisyonu temsil eder ve örneğin moleküler parmak izini oluşturur. Her materyal farklı kompozisyona sahip olduğu ve atom düzenlenmeleri farklı olduğu için iki farklı bileşik aynı IR spektrumunu vermez. Bir IR spektrumu, materyali oluşturan atomlar arasındaki bağların titreşim frekanslarına karşılık gelen absorpsiyon piklerini verir. Spektrumdaki piklerin büyüklüğü, mevcut malzeme miktarıyla doğru orantılıdır (Dutta, 2017).

Temel olarak FTIR ile elde edilen IR spekrumları mid-IR bölgesine aittir. Geçiş enerjileri, mid-IR bölgesindeki (4000-400 cm^{-1}) birçok fonksiyonel grubun titreşim enerji seviyelerine karşılık gelir. Böylece bu bölgedeki absorpsiyon bantlarının görülmesiyle, moleküldeki spesifik fonksiyonel grupların varlığı belirlenebilir. FTIR spektrasından tipik olarak dört bağ türünün bölgesi analiz edilir. Tek bağlar (O-H, C-H ve N-H) daha yüksek dalga boylarında (2500-4000 cm^{-1}) tespit edilir. Üçlü bağlar ve çift bağlar ise orta dalgaboyu bölgesinde (sırasıyla 2000-2500 cm^{-1} ve 1500-2000 cm^{-1}) saptanır. Bunlara ek olarak, bir bütün olarak molekülün titreşimi, düşük dalga boyu bölgesinde (650-1500 cm^{-1}) molekül için karakteristik olan karmaşık bir titreşim motifi meydana getirir (Mohamed, Jaafar, Ismail, Othman ve Rahman, 2017).

2.7.2. Elemental analiz

Elemental analiz, maddenin elemental kompozisyonu hakkında bilgi edinmek için kullanılan bir yöntemdir. Belirli bir miktardaki bilinmeyen madde, sadece ölçülecek elementi içeren basit ve bilinen bileşiklere dönüştürülür. Organik maddelerdeki karbon ve hidrojen, yanma işlemi ile karbon dioksit ve suya çevrilir ve bu bileşiklerin kantitatif analizi yapılır. Azot ise azot gazına dönüştürülerek incelenir.

Teorik kompozisyonun, polimerizasyon işleminin hesaplanmış varsayılan kantitatif verimi ve analitik sonuçların eşleşmesi; bütün monomerlerin stokiyometrik olarak yüksek bir verimde reaksiyona katıldığını gösterir (Sellergren ve Hall, 2001).

2.7.3. Taramalı elektron mikroskopisi

Taramalı elektron mikroskopu, materyallerin yüzey özelliklerinin incelenmesi için yaygın olarak kullanılan, çok yönlü bir cihazdır. Örneğe yüksek enerjili elektronlar gönderilir ve yansıyan elektronlar/X-ışınları analiz edilir. Bu yansıyan elektronlar/X-ışınları materyalin topografisi, morfolojisi, kompozisyonu, kristalografik özellikleri vb. hakkında bilgiler verir. Morfoloji, malzemenin şekli ve boyutunu; topografi ise bir objenin "nasıl göründüğünü", dokusunu, yumuşaklığını veya sertliğini açıklar. Kompozisyon, materyali oluşturan element ve bileşikleri; kristalografi ise materyaldeki atomların düzenlenmesini ifade eder. (Akhtar, S. A. Khan, S. B. Khan ve Asiri, 2018).

2.7.4. Elektron spin rezonans spektroskopisi

Manyetik özelliklerin analizi için elektron spin rezonans (ESR) spektroskopisi kullanılmıştır. Bu tekniğe elektron paramanyetik rezonans (EPR) da denir. Eşleşmemiş elektrona sahip kimyasal türlerin incelenmesi için uygulanır.

Elektron, negatif yüklü bir parçacıktır ve belirli bir kütlesi vardır. Temel olarak iki tür hareketi bulunur. Birincisi, çekirdeğin etrafında dönme hareketidir ve bu hareket orbital

manyetik momenti oluşturur. Diğeri ise kendi ekseni etrafında dönme hareketidir ve bu hareket de spin manyetik momenti oluşturur. Diğer birçok spektroskopik teknik gibi ESR spektrometresi de elektromanyetik radyasyonun absorpsiyonunu ölçer.

ESR, esasen nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisine benzer. İki spektroskopi tekniği de elektromanyetik radyasyonun, partiküllerin manyetik momenti ile olan etkileşimini incelese de aralarında bazı farklılıklar bulunur:

- ESR, çekirdek yerine eşleşmemiş elektronların dış manyetik alan ile etkileşimine odaklanır.
- ESR'de genellikle frekans sabit tutulur ve manyetik alanın gücü değiştirilir. NMR çalışmaları bunun tersidir. Manyetik alan sabit tutulurken radyo frekansı değiştirilir.
- ESR spektroskopisi, NMR spektroskopisinden çok daha hassastır. Çünkü daha yüksek frekansta elektromanyetik radyasyon kullanılır (Khulbe, Ismail ve Matsuura, 2017).

2.7.5. Brunauer-Emmett-Teller analizi

BET ilkesi, gaz moleküllerinin katı bir yüzey üzerine fiziksel adsorpsiyonuna bir açıklama getirmeyi amaçlar ve bir malzemenin belirli yüzey alanının ölçümü için esansiyel bir analiz tekniğinin temeli olarak hizmet eder.

BET teorisi, çok tabakalı adsorpsiyona atıfta bulunur ve yüzey alanı bilgisinin belirlenmesi için genellikle aşındırıcı olmayan gazları (azot, argon, karbon dioksit vb.) kullanır. Genellikle moleküller multikatmanlar oluşturur ve birkaçı zaten adsorbe edilmiş olan moleküller üzerine adsorbe edililir. Bu durumda Langmuir izotermi kullanışlı değildir. Stephen Brunauer, Paul Emmett ve Edward Teller; bu olasılığı göz önünde bulunduran bir izoterm geliştirmiş, Langmuir teorisini yeni bir forma dönüştürmüşlerdir. BET denkleminin türetilmesinde kullanılan temel varsayım, birinci tabaka dışındaki tüm tabakaların ardışık adsorpsiyon ısılarının adsorbatın yoğunlaşma ısısına eşit olduğudur. Normalde Langmuir izotermi, kimyasal adsorpsiyon için daha iyiyken; BET izotermi,

mikrogözenekli olmayan yüzeylerde fiziksel adsorpsiyon için daha iyi çalışır (Shaji ve Zachariah, 2017).

2.8. Adsorpsiyon

Adsorpsiyon, yüzey esaslı bir süreçtir. Gaz ya da sıvı haldeki bileşiklerin molekülleri, adsorbanın yüzeyinde toplanır. Adsorbana adsorbe edilen bileşiğe "adsorbat" denir. Desorpsiyon ise, adsorbe edilen moleküllerin adsorbanın yüzeyinden salınması, yani adsorpsiyonun tersidir.

Moleküllerin adsorban yüzeyine adsorpsiyonu, fiziksel ya da kimyasal olarak gerçekleşebilir. Bu durum moleküller ve adsorban yüzeyi arasındaki etkileşimlere bağlıdır. Fiziksel adsorpsiyonda Van der Waals kuvvetleri ve elektrostatik etkileşimler gibi zayıf kuvvetler rol oynar. Kimyasal adsorpsiyonda ise adsorbe edilen molekül ve adsorban yüzeyi arasında kovalent bağ gibi güçlü kimyasal bağlar kurulur. Kimyasal adsorpsiyon, fiziksel adsorpsiyona kıyasla daha yavaştır. Kimyasal adsorpsiyon, genellikle adsorbanın yüzeyinde tek katman (monomoleküler tabaka) olarak gerçekleşir (Kecili ve Hussain, 2018). Fiziksel adsorpsiyon, çoğu zaman yüzeyde kalın ve çok tabaka oluşumuyla gerçekleşir. (Dabrowski, 2009; Kecili ve Hussain, 2018). Fiziksel adsorpsiyon hızlı, tersinir bir şekilde gerçekleşir ve fazla spesifik değildir. Genellikle düşük sıcaklıklarda gerçekleşir ve sıcaklığın artmasıyla fiziksel adsorpsiyon azalır. Kimyasal adsorpsiyon ise yavaş gerçekleşir, tersinmezdir ve fazla spesifik değildir. Adsorpsiyonun gerçekleşmesi için yüksek sıcaklıklara ihtiyaç duyulur.

2.8.1. Adsorpsiyona etki eden parametreler

- **Adsorbanın morfolojisi ve yüzey özellikleri:** Adsorpsiyon bir yüzey olayıdır. Bu yüzden yüzey alanı, por hacmi, por boyutu ve fonksiyonel grup gibi özelliklerden etkilenir. Bir adsorbanın yüzey alanı arttıkça adsorpsiyonun gerçekleşeceği aktif bölgeler de artar.

- **Adsorban miktarının etkisi:** Adsorban miktarının artması ile adsorbatın adsorbe edilme oranı da artar. Çünkü adsorbanın uygun aktif bölgelerinin miktarı da artar.

- **Adsorbatın başlangıç konsantrasyonunun etkisi:** Çözeltideki adsorbatın başlangıç konsantrasyonu, bir adsorbanın adsorpsiyon etkinliğini değiştirebillir. Adsorbatın konsantrasyonu, katı (adsorban) ve sıvı (çözelti) arasındaki adsorbatın kütle aktarım direncini bastırmak için gereken itici gücü sağlayabilir.

- **Temas süresinin etkisi:** Genellikle adsorpsiyon reaksiyonun temas süresinin artması ile adsorbatın adsorbe olma oranı artar. Bunun sebebi temas süresi arttıkça adsorban ve adsorbatın fonksiyonel grupları arasındaki etkileşimlerin gerçekleşmesi için daha fazla fırsat sağlanmış olur. Ancak adsorpsiyon-desorpsiyon dengesine erişildikten sonra temas süresi artsa bile daha fazla adsorbat daha fazla adsorbe olmaz. Adsorpsiyonun denge anında, adsorban yüzeyinden adsorbatın desorpsiyon ve adsorpsiyon oranları eşittir. Adsorpsiyon işleminin bittiğinden emin olmak ve maksimum adsorpsiyon kapasitesine ulaşmak için temas süresinin ayarlanması önemlidir.

- **pH etkisi:** Çözeltinin pH'ının değişmesiyle adsorbanın adsorpsiyon etkinliği de önemli derecede değişir. Çözeltinin pH'ının değiştirilmesi, adsorbanın yüzey yükünü etkiler. Böylece adsorban ve adsorbat arasındaki elektrostatik etkileşimleri kontrol eden adsorbanın iyonlaşma derecesini ve adsorpsiyonu da etkiler. Adsorban yüzeyinin nötr olduğu pH değerinden daha yüksek ortam pH'ında, yüzeyden kaynaklanan negatif yükler ortamdaki pozitif yüklü adsorbatları çeker. Yani pH'ın yükselmesiyle adsorban ve adsorbat arasındaki elektrostatik etkileşimler artacağı için katyonik adsorbatların adsorpsiyonu artar. Ancak elektrostatik itmeler arttığı için anyonik adsorbatların adsorpsiyonu azalır.

- **Sıcaklık etkisi:** Adsorpsiyon işleminin doğasına göre (ekzotermik ya da endotermik), reaksiyon sıcaklığı adsorbanın adsorpsiyon kapasitesini etkiler. Genellikle endotermik bir davranış gösteren adsorpsiyonda sıcaklığın artması ile adsorbanın adsorpsiyon kapasitesi de artar. Bunun sebebi adsorbatın mobilitesinin

artması ya da şişme etkisinden dolayı adsorpsiyon için aktif olan bölgelerin sayısının artması olabilir. Ekzotermik adsorpsiyon işlemlerinde ise sıcaklığın artması ile adsorpsiyon kapasitesi azalır. Ekzotermik reaksiyonlarda genellikle sıcaklığın artması, adsorban ve adsorbat arasındaki adsorptif kuvvetlerin zayıflamasına ve adsorbatın adsorban yüzeyinden desorbe olmasına sebep olur (Ray, Gusain ve Kumar, 2020).

2.8.2. Adsorpsiyon izotermleri

Bir adsorbat ve adsorban dengede olduğunda, katı ve sıvı fazlar arasında bir çözünen dağılımı vardır ve daha fazla net adsorpsiyon gerçekleşmez. Adsorbat A için bir izoterm; belirli bir sıcaklıkta, adsorplanmış fazdaki A konsantrasyonuna karşı adsorplanmamış fazdaki A konsantrasyonunu verir (Doran, 2013). Adsorpsiyon izotermleri hem adsorpsiyonun mekanizması hem de adsorpsiyon işlemi sırasında adsorban ile adsorbat arasındaki etkileşimlerin tahmin edilmesine yardımcı olur (Ray, Gusain ve Kumar, 2020).

Adsorpsiyon ilişkilerinin açıklanması için birçok denge izotermi geliştirilmiştir. Ancak hiçbir izoterm modeli evrensel olarak kullanılamamaktadır. Çünkü bütün izoterm modelleri, belirli durumlar için geçerli olan ya da olmayan varsayımlar içerir (Doran, 2013).

Tüm izotermler doğrusal matematiksel ($y = mx + c$) eşitlikler üzerine kuruludur ve grafiğe dönüştürüldükleri zaman düz bir çizgi elde edilir. Doğrusal regresyon katsayısının (R^2) değeri, adsorpsiyon davranışını açıklamak için hangi adsorpsiyon modelinin uygun olduğunu bulmaya yardım eder. R^2 değeri; adsorpsiyon sistemini analiz ettiği, adsorbat dağılımını ölçtüğü ve adsorpsiyon izoterminin teorik varsayımlarını doğruladığı için adsorpsiyon işlemine en uyumlu olan modelin bulunmasında en güvenilir araçtır (Ray, Gusain ve Kumar, 2020).

Irving Langmuir tarafından geliştirilen **Langmuir adsorpsiyon modeli**, kimyasal adsorpsiyonların açıklanması için uygundur (Liu, X.-B. Luo, Ding ve S.-L. Luo, 2019). Bu izotermin temel varsayımları şunlardır:

- Adsorpsiyon, adsorbanın yüzeyinde yer alan spesifik bağlanma bölgelerinde gerçekleşir.
- Adsorbanın yüzeyindeki bütün adsorpsiyon bölgeleri birbirine özdeştir.
- Adsorbe edilen moleküller, adsorbanın yüzeyini tek bir tabaka olacak şekilde kaplar.
- Adsorban yüzeyinde adsorbe edilmiş olan moleküller arasında bir etkileşim yoktur (Kecili ve Hussain, 2018).

Langmuir adsorpsiyon izoterminin matematiksel ifadesi aşağıdaki gibidir:

$$Q_e = \frac{Q_m \cdot K_L \cdot C_e}{1 + K_L \cdot C_e} \tag{2.1}$$

Burada C_e (mg/g) dengedeki çözelti içinde kalan adsorbat miktarı, Q_e (mg/g) bir birim adsorbanın (g) adsorbe ettiği adsorbat miktarı (mg), Q_m (mg/g) maksimum adsorpsiyon kapasitesi ve K_L (L/mg) Langmuir izoterm sabitidir. K_L değeri, adsorbanın spesifik yüzey alanı ve gözeneklilik gibi yüzey özelliklerindeki değişimlerle ilişkilidir.

Langmuir izoterm parametrelerinin hesaplanması için Eşitlik (2.1), iki doğrusal eşitliğe dönüştürülebilir. İlk eşitlik şu şekilde ifade edilebilir:

$$\frac{C_e}{Q_e} = \frac{1}{Q_m} C_e + \frac{1}{Q_m \cdot K_L} \tag{2.2}$$

Langmuir izoterminin grafiği, C_e/Q_e (y-ekseni)'ne karşı C_e (x-ekseni) olarak çizilir ve kesim noktası $1/(Q_m.K_L)$ ile eğimi $1/(Q_m)$ olan düz bir çizgi gözlemlenir. Grafikten elde edilen R^2 değeri bu modelin uygulanabilirliğini gösterir. İkinci eşitlik ise şu şekilde yazılabilir:

$$\frac{1}{Q_e} = \frac{1}{K_L \cdot Q_m} \cdot \frac{1}{C_e} + \frac{1}{Q_m} \tag{2.3}$$

Bu eşitlik kullanılarak, $1/Q_e$'ye karşı $1/C_e$ grafiğinin kesim noktası ve eğim değerleri aracılığıyla Q_m ve K_L hesaplanabilir.

Langmuir grafiği, ayrım faktörü (R_L) olarak da bilinen boyutsuz sabitin hesaplanmasına da yardımcı olur:

$$R_L = \frac{1}{1+K_L.C_0} \tag{2.4}$$

R_L değeri, K_L ve başlangıç konsantrasyonunu (C_0) kullanarak adsorpsiyon yönteminin istemli ($0<R_L<1$), istemsiz ($R_L>1$), tersinmez ($R_L=0$) veya lineer ($R_L<1$) olduğunu belirler (Ray, Gusain ve Kumar, 2020).

Freundlich izoterm modeli, moleküllerin adsorban yüzeyine çok tabakalı ve heterojen adsorpsiyonunun tanımlanması için kullanılan yaklaşımlardan biridir (Kecili ve Hussain, 2018). Bu adsorpsiyon izoterminin matematiksel olarak gösterimi şu şekilde yazılabilir:

$$Q_e = K_f.(C_e)^{\frac{1}{n}} \tag{2.5}$$

Eşitlik (2.5), lineer bir forma dönüştürülebilir:

$$\log Q_e = \log K_f + \frac{1}{n}\log C_e \tag{2.6}$$

Buradaki Q_e, dengedeyken adsorbana adsorbe edilen adsorbatın miktarı (mg/g); C_e, dengedeki çözeltide kalan adsorbatın miktarı (mg/g); K_f, adsorbanın adsorpsiyon kapasitesi (mg/g) ve n, adsorpsiyon şiddetidir.

Freundlich adsorpsiyonunun grafiği, $\log Q_e$ ve $\log C_e$ arasında çizilir. Bu grafiğin kesim noktası adsorpsiyon kapasitesinin, eğimi ise adsorpsiyon şiddetinin hesaplanmasına yardımcı olur. Yüksek $1/n$ değerleri ($1/n>1$), adsorbanın yüksek konsantrasyondaki çözeltiler için iyi çalıştığını belirtir. Düşük $1/n$ değerleri ($1/n<1$) ise, adsorbanın düşük

konsantrasyondaki çözeltiler için adsorpsiyon kapasitesinin potansiyelini gösterir (Ray, Gusain ve Kumar, 2020).

2.8.3. Adsorpsiyon kinetiği

Adsorpsiyon kinetiği çalışmaları; adsorpsiyon hızının ve hız sınırlayıcı adımının araştırılmasını sağlar. Adsorpsiyonun kinetik modelleri genellikle adsorpsiyon reaksiyon kinetik modelleri ve adsorpsiyon difüzyon kinetik modelleri olmak üzere iki sınıfta incelenir:

- **Adsorpsiyon reaksiyon modelleri:** Yalancı birinci dereceden kinetik modeli, yalancı ikinci dereceden kinetik modeli, birinci dereceden kinetik modeli, ikinci dereceden kinetik modeli, Elovich kinetik eşitliği ve Avrami kinetik eşitliği.

- **Adsorpsiyon difüzyon modelleri:** Sıvı film difüzyon modeli, partikül içi difüzyon modeli ve çifte üstel difüzyon modeli.

Adsorpsiyon reaksiyon kinetik modelleri, kimyasal reaksiyon kinetiklerinden türerilmiştir. Adsorpsiyon difüzyon kinetik modelleri ise esasen şu üç adıma dayanır:

1) Dış difüzyon (adsorbatın, adsorban partikülleri etrafındaki sıvı film boyunca difüzyonu),
2) Partikül içi difüzyon (gözeneklere difüzyon),
3) Adsorbat molekülü ve adsorbanın aktif bölgeleri arasında adsorpsiyon ve desorpsiyon.

Kimyasal kinetik modelleri hız sınırlayıcı adımın ve adsorban olarak seçilecek materyalin belirlenmesi için kullanılır. Aynı zamanda diğer faktörlerin de (pH, zaman vb.) reaksiyonu nasıl etkilediği hakkında bilgiler verir (Ray, Gusain ve Kumar, 2020). Adsorpsiyon sistemlerine yaygın bir şekilde uygulanan kinetik modeller yalancı birinci dereceden kinetik, yalancı ikinci dereceden kinetik ve parçacık içi difüzyon modelidir.

Yalancı birinci dereceden kinetik modeli, 1898'de Lagergren tarafından ortaya konmuştur ve Lagergren modeli olarak da anılır. Katı-sıvı sistemler için yaygın bir şekilde kullanılan yalancı birinci dereceden kinetik modeli şu şekilde ifade edilebilir:

$$Q_t = Q_e(1 - e^{(-k_1.t)}) \tag{2.7}$$

Eşitlik 2.7, doğrusallaştırılabilir:

$$\log(Q_e - Q_t) = \log Q_e - \frac{k_1}{2.303} t \tag{2.8}$$

Burada Q_e (mg/g) ve Q_t sırasıyla adsorbanın dengedeki ve *t* anındaki adsorpsiyon kapasitelerini temsil eder. k_1, hız sabitidir (dk^{-1}). Log(Q_e-Q_t) ve *t* arasında çizilecek grafiğin eğiminden k_1 bulunabilir. Aynı zamanda bu grafiğin kesim noktasından, tahmin edilen Q_e de kontrol edilebilir. Yalancı birinci dereceden kinetik modeli, çözeltide yüksek konsantrasyonlarda adsorbat içeren sistemlere başarıyla uygulanabilir.

Yalancı ikinci dereceden kinetik modeli, 1995'te Ho tarafından tanımlanmıştır. Bu model, adsorpsiyon kinetiğini düşük konsantrasyonlarda araştırdığı için avantajlıdır. Bir yalancı ikinci dereceden reaksiyonda hız sınırlayıcı adımı kimyasal adsorpsiyondur ve adsorpsiyon kapasitesi, çoğunlukla adsorban yüzeyindeki aktif bölgelere bağlıdır. Bu kinetik modelin diferansiyel eşitliği şöyle gösterilir:

$$\frac{dQ_t}{dt} = k_2(Q_e - Q_t)^2 \tag{2.9}$$

Burada da Q_e (mg/g) ve Q_t sırasıyla adsorbanın dengedeki ve *t* anındaki adsorpsiyon kapasitelerini temsil eder. k_2 (g/mg/dk), yalancı ikinci dereceden hız sabitidir. Bu eşitlik, sınır koşulları (q_t = 0 – q_t ve *t* = 0 – *t*) için doğrusallaştırılabilir:

$$\frac{t}{Q_t} = \frac{1}{k_2.Q^2{}_e} + \frac{1}{Q_e} t \tag{2.10}$$

Q_e ve k_2 değerleri, t/Q_t ile t arasında çizilecek grafiğin kesim noktası ve eğiminden hesaplanabilir.

Partikül içi difüzyon modeli, 1962'de Weber ve Morris tarafından ileri sürülmüştür. Bu kinetik model genellikle poröz materyallere uygulanır. Adsorbatın farklı büyüklükteki porlara difüzyonu, fiziksel adsorpsiyon olayıdır. Adsorbat moleküllerinin çözeltiden adsorban yüzeyine taşınması süresince hız sınırlayıcı adım, iç difüzyondur. İç difüzyon modelinin eşitliği aşağıdaki gibidir:

$$q_t = k_p . t^{\frac{1}{2}} + C \tag{2.11}$$

Burada k_p, iç difüzyon hız sabiti (mg.dk$^{1/2}$/g) ve C ise kesim noktası sabitidir.

q_t ve $t^{1/2}$ arasında çizilen grafik, k_p'nin hesaplanması ve mekanizmanın anlaşılmasına yardım eder.

Burada açıklanan herhangi bir kinetik modelinin bir adsorpsiyon işlemine uygulanabilmesi için, doğrusal regresyon sabitinin (R^2) neredeyse bir olması gerekir (Ray, Gusain ve Kumar, 2020).

2.9. Sitikolin

Hücre membran bütünlüğünün hasarlanması, birçok nörolojik hastalıktaki hücre ölümüne sebep olan önemli sebeplerdendir. Fosfolipid molekülleri tüm memelilerin hücre membranlarının esansiyel bileşenleri olduğundan, fosfolipidlerin korunması ve yenilenmesi klinik nöroterapötikler için umut veren bir stratejidir. Kolin prekürsörleri; vücutta koline dönüştürülen ve hücre membranı fosfolipidlerinin yanı sıra asetilkolin ve dopamin nörotransmitterlerinin bakımını, onarımını ve de novo oluşumunu destekleyen ekzojen ajanlardır. Kolin prekürsörlerinden bazıları kolin, lesitin, kolin alfosserat ve

sitikolindir. Bunlar arasında sitikolin, bir nörokoruyucu ve nöroonarıcı ajan olarak daha çok öne çıkmaktadır (Saver, 2008).

Sitikolin (sitidin-5'-difosfokolin, CDP-kolin); riboz, sitozin, pirofosfat ve kolinden oluşan bir endojen mononükleotiddir. Nöronal plazma membran fosfolipidlerinin sentezi için esansiyel bir prekürsördür ve fosfatidilkolin sentezinin hız sınırlayıcı adımı olarak önemlidir. Ayrıca sitikolin, önemli nörotransmitterlerden biri olan asetilkolin sentezi için de ekzojen bir kaynak olabilir (Schauss ve Nakazaki, 2020).

Sitikolin, oral olarak alındığı zaman bağırsak yolunda ve dolaşımda kolin ve sitidini oluşturmak üzere hidrolize olur. Beyin için kolin ve sitidin kaynağıdır. Kolin ve sitidin, Kennedy döngüsünde fosfolipidlerin üretimi için etkin şekilde kullanılır. Tek başına kolin, tercihen asetilkolin sentezinde kullanıldığı halde; sitidin, beyinde çeşitli nükleotitlerin sentezinde son derece etkili bir biçimde olarak kullanılır. Nöronal hücre hatlarında yapılan çalışmalar sitidin alımının, kolinin membran fosfatidilkoline katılmasını artırdığını göstermiştir.

Güvenlik açısından kolin, düşük seviyede toksik olan bir maddedir. Kolinin sitidin ile birlikte, sitikolin formunda verilmesi toksisite indeksini yirmi kat düşürür. Dahası, inme ve diğer durumların sebep olduğu serebral iskemi vakalarında sitikolin uygulaması, kolin uygulamasından önemli ölçüde farklıdır. Sitikolinin bu gibi durumlardaki terapötik etkileri, şu yeteneklerinden köken alır:

- Nöronal membranların birincil bileşeni olan fosfatidilkolin sentezini artırır. Fosfolipid metabolizmasının sürdürülmesinde fosfatidilkolin etkisinin ötesinde etki mekanizmalarından biri, akut iskemik inme veya travmatik kafa yaralanmalarından kaynaklanan beyin hasarından sonra nöronal membranların yapı/işlev bütünlüğünü eski haline getirmek ve korumaktır.
- Asetilkolin sentezini artırır, böylece kolinerjik nöronların iskemik kaybından kaynaklanan semptomları iyileştirir.

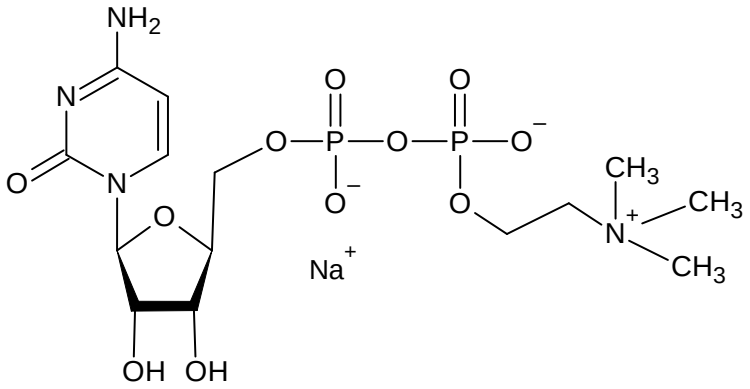
- Fosfatidiletanolamin ve fosfatidilserin dahil olmak üzere diğer birkaç membran fosfolipidinin sentezini destekler, aksonların ve sinapsların onarımına ve yenilenmesine katkıda bulunur.
- Normal bilişin korunmasında kritik bir rol oynayan nikotinik asetilkolin reseptörlerinde agonist olarak görev yapar.
- İskemi bölgesinde serbest yağ asitlerinin birikimini ve serbest radikallerin oluşmasını engeller. Böylece proinflamatuar olaylar dizisinin başlamasını da önler.

Sitikolinin klinik uygulamaları şunlardır:

- Öğrenme yeteneği, hafıza fonksiyonları gibi önemli bilişsel süreçlerin desteklenmesi,
- Dikkat ve zihinsel uyanıklık,
- Alzheimer hastalığı ve demans,
- Parkinson hastalığı,
- İnme ve serebral iskemi,
- Travmatik kafa yaralanmaları.

Sitikolinin göz sağlığı ve görme işlevi, madde bağımlılığı, bulaşıcı hastalıklar ve metabolik hastalıklar üzerindeki etkileri de çalışılmıştır (Schauss ve Nakazaki, 2020).

Sitikolin, doğal olarak bulunan endojen bir bileşik olsa da, klinik kullanım için sitikolinin sodyum tuzu sentezlenir (Clark, 2009). Sitikolin sodyumun kimyasal yapısı Şekil 3.1'de verilmiştir.



Şekil 3.1. Sitikolin sodyumun kimyasal yapısı

Eş anlamlıları: Sitikolin sodyum, CDP-kolin-Na, CDP-kolin, P'-[2-(Trimetilamonyo)etil]ester sitidin 5'-(trihidrojen difosfat) inner salt monosodyum

Ampirik Formulü: $C_{14}H_{25}N_4NaO_{11}P_2 \cdot 2H_2O$ ("Sigma-Aldrich", t.y.)

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

Etanol	Merck
Toluen	
Polivinil alkol	
Etilen glikol dimetakrilat	Sigma-Aldrich
Demir (II, III) oksit nanotozu	
Sitikolin	
N-izopropilakrilamid	TCI
2,2'-Azobisizobütironitril	Fluka A.G.

3.2. Yöntem

3.2.1. Manyetik poli(etilen glikol dimetakrilat-N-izopropilakrilamid) [m-poli(EGDMA-N-IPAAm)] partiküllerinin sentezi

m-poli(EGDMA-N-IPAAm) partikülleri, süspansiyon polimerizasyonu yöntemiyle sentezlenmiştir. Bu yöntemde dispersiyon ve organik faz olmak üzere iki ayrı faz hazırlanır.

Dispersiyon fazının hazırlanması için 0,2 g poli(vinil alkol)'ün (PVA, stabilizör) 50 mL saf suda, ısıtıcılı manyetik karıştırıcı üzerinde çözünmesi sağlanmıştır. Organik faz için ise 0,1 gr AIBN (azobisizobütironitril, başlatıcı) ve 15 mL toluen (gözenek oluşturucu) karıştırılarak çözülmüştür. Ardından 2,85 mL EGDMA (çapraz bağlayıcı) ve 2,83 gr N-IPAAm (monomer) eklenmiş ve homojen faz elde edilmiştir.

Pyrex camdan üretilmiş, kapalı ve silindirik polimerizasyon reaktörüne (reaktör hacmi: 100 ml) ilk olarak dispersiyon fazı, ardından 0,1 gr demir (II, III) nanotozu ve son olarak da organik faz eklenerek manyetik karıştırıcı üzerinde 900 rpm'de karıştırılmıştır. Polimerizasyon reaksiyonu bir saat boyunca 70 °C'de yürütülmüş, daha sonra 80 °C'ye

ısıtılıp iki saat daha devam ettirilmiştir. Polimerizasyon süreci Çizelge 3.1'de özetlenmiştir.

Çizelge 3.1. Polimerizasyon koşulları ve reçetesi

<table>
<tr><th colspan="4">Polimerizasyon Koşulları</th></tr>
<tr><td colspan="4">Reaktör hacmi: 100 mL</td></tr>
<tr><th>Zaman</th><th colspan="2">Sıcaklık</th><th>Karıştırma Hızı</th></tr>
<tr><td>1 saat</td><td colspan="2">70 °C</td><td rowspan="2">900 rpm</td></tr>
<tr><td>2 saat</td><td colspan="2">80 °C</td></tr>
<tr><th colspan="2">Dispersiyon Fazı</th><th colspan="2">Organik Faz</th></tr>
<tr><td colspan="2">0,2 g PVA
50 mL distile su</td><td colspan="2">2,85 mL EGDMA
2,83 g N-IPAAm
15 mL toluen
0,1 g AIBN</td></tr>
<tr><td colspan="4">0,1 g Fe_3O_4</td></tr>
</table>

Reaksiyonun tamamlanmasının ardından dispersiyon fazının dekante edilerek uzaklaştırılması sağlanmıştır. Elde edilen manyetik polimerik partiküller etil alkol ve saf sudan oluşan yıkama çözeltisinde 24 saat bekletilmiştir. Daha sonra bu yıkama çözeltisi dekante edilip partiküller tekrar yıkama çözeltisiyle yıkanmış, böylece reaksiyona girmeyen monomerlerin ve çözücünün uzaklaştırılması sağlanmıştır. Yıkama işleminin ardından kalan partiküller 50 °C'ye ayarlanmış vakum etüvde iki gün boyunca kurutulmuştur.

3.2.2. m-poli(EGDMA-N-IPAAm) partiküllerinin karakterizasyonu

- **Elemental analiz**

  Manyetik poli(EGDMA-N-IPAAm) partiküllerindeki karbon, hidrojen ve azot elementlerinin analizi LECO CHNS-932 (Michigan, ABD) elemental analizör kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

- **Yüzey morfolojisinin analizi**

  Partiküllerin yüzey morfolojisi, taramalı elektron mikroskopisi yöntemi kullanılarak incelenmiştir. Partiküller, Zeiss Sigma 300 Alan Emisyonlu Taramalı Elektron Mikroskopu (Cambridge, İngiltere) kullanılarak karakterize edilmiştir. Partiküller, plaka üzerine iletken bir yapıştırıcı kullanılarak sabitlenmiş ve vakum altında yüzeyleri metalik altın ile kaplanmıştır. İletken hale getirilen partiküller, taramalı elektron mikroskopuna yerleştirilerek mikrografları alınmıştır.

- **Manyetik özelliklerin analizi**

  Manyetik özelliklerin analizi için Bruker ELEXSYS-E580 (Massachusetts, ABD) marka ve model ESR cihazı kullanılmıştır. Manyetik alan taraması için deney, sürekli dalga ESR modunda ve oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir.

- **Fourier dönüşümlü kızılötesi (FTIR) spektrofotometre analizi**

  FTIR analizi için Shimadzu (Japonya) marka ve IR-Prestige-21, Pike Miracle ATR model cihaz kullanılarak polimerin spektrumu alınmıştır.

- **Brunauer-Emmett-Teller (BET) Analizi**

  BET analizi için Quantachrome, Autosorb-6 (ABD) marka ve model cihaz kullanılarak mikrogözenek boyut dağılımı ve çok noktalı yüzey alanı analizleri gerçekleştirilmiştir.

3.2.3. m-poli(EGDMA-N-IPAAm) partiküllerinin sitikolin adsorpsiyonunun incelenmesi

Süspansiyon polimerizasyonu yöntemiyle elde edilen çapraz bağlı ve gözenekli manyetik polimer partiküllerin, sitikolin sulu çözeltisinden ilaç adsorpsiyonu çalışıldı. İlaç

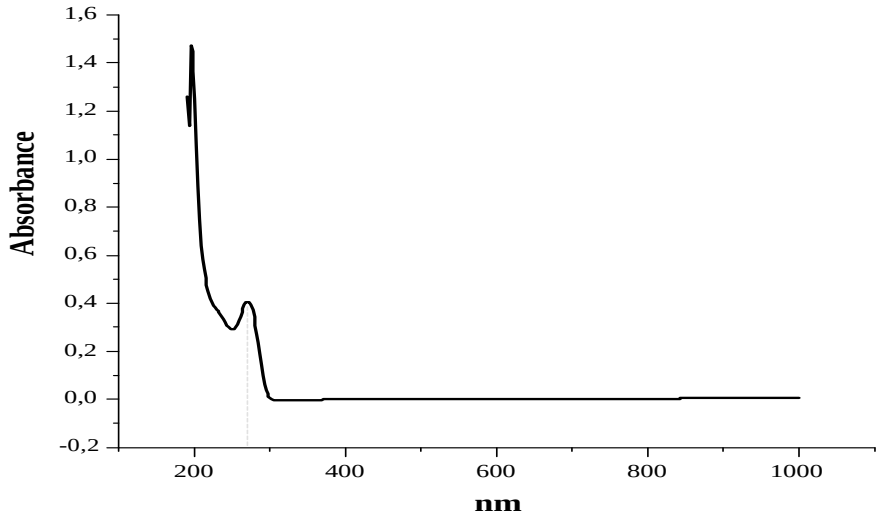
konsantrasyonu, zaman ve sıcaklık parametrelerinin adsorpsiyon üzerine etkileri incelendi.

- **Kullanılan çözeltilerin hazırlanması**

Sitikolinin 1000 ppm'lik stok çözeltisi (pH=7,4) hazırlandı ve 4 °C'de muhafaza edildi. UV-vis analizleri ile çalışmalar için en uygun konsantrasyon aralığı belirlendi. Stok çözeltiden seyreltilerek konsantrasyonları 10, 20, 30, 40 ve 50 ppm olan çözeltiler hazırlandı, kalibrasyon grafikleri çizildi ve regresyon değerleri hesaplandı. Seyreltmelerin tümü pH'ı 7,4'e ayarlanmış saf su kullanılarak yapıldı. Çözeltilerin pH'ının ayarlanabilmesi için seyreltik HCl ve NaOH çözeltileri kullanıldı. Çözeltilerin pH değerleri pH metre (HANNA HI2002-02 Edge, ABD) kullanılarak belirlendi. UV-vis spektrometresiyle (Shimadzu-2100, Japonya) yapılan dalga boyu taraması sonucunda maksimum dalga boyu (λ_{max}) 272 nm olarak belirlendi (Şekil 3.2) ve tüm çalışmalar bu dalga boyunda gerçekleştirildi.

- **Sitikolin adsorpsiyonuna başlangıç konsantrasyonunun etkisi**

Stok çözeltiden seyreltilerek 50, 100, 250, 500, 750 ve 1000 ppm'lik sitikolin çözeltileri (pH=7,4) hazırlandı. 22 ml'lik viallere 20 ml farklı konsantrasyonlardaki çözeltiler ve 10 mg partikül eklenerek adsorpsiyonun gerçekleşmesi için 24 saat boyunca oda sıcaklığında (25 °C) bırakıldı. 24 saatin sonunda por 4 süzgeçlerle süzülerek partiküllerin çözeltilerden uzaklaştırılması sağlandı. Süzülen çözeltilerin absorbansları UV-vis spektrofotometresi ile ölçüldü. Kullanılan partikül miktarının tutabildiği maksimum ilaç miktarı belirlendi.



Şekil 3.2. Sitikolinin maksimum dalga boyu

- **Sitikolin adsorpsiyonuna sıcaklığın etkisi**

22 mL'lik viallere 20 mL 50 ppm'lik sitikolin çözeltisi (pH=7,4) ve 10 mg partikül eklenerek adsorpsiyonun gerçekleşmesi için 24 saat boyunca sıcaklığı ayarlanmış su banyosunda (Elektro-mag M 48K, Türkiye) bırakıldı. Sıcaklık etkisi 25, 30, 37, 42 ve 55 °C'de çalışıldı. 24 saatin sonunda por 4 süzgeçlerle süzülerek partiküllerin çözeltilerden uzaklaştırılması sağlandı. Süzülen çözeltilerin absorbansları UV-vis spektrofotometresi ile ölçüldü.

- **Sitikolin adsorpsiyonuna zamanın etkisi**

Zaman etkisi çalışmaları 25 °C'de gerçekleştirildi. 22 mL'lik viallere 20 ml 50 ppm'lik sitikolin çözeltisi (pH=7,4) ve 10 mg partikül eklenerek 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270 ve 300. dakikalarda UV-vis spektrofotometresi ile absorbansları ölçüldü. Elde edilen verilere dayanarak adsorpsiyonun tamamlanma süresi tespit edildi.

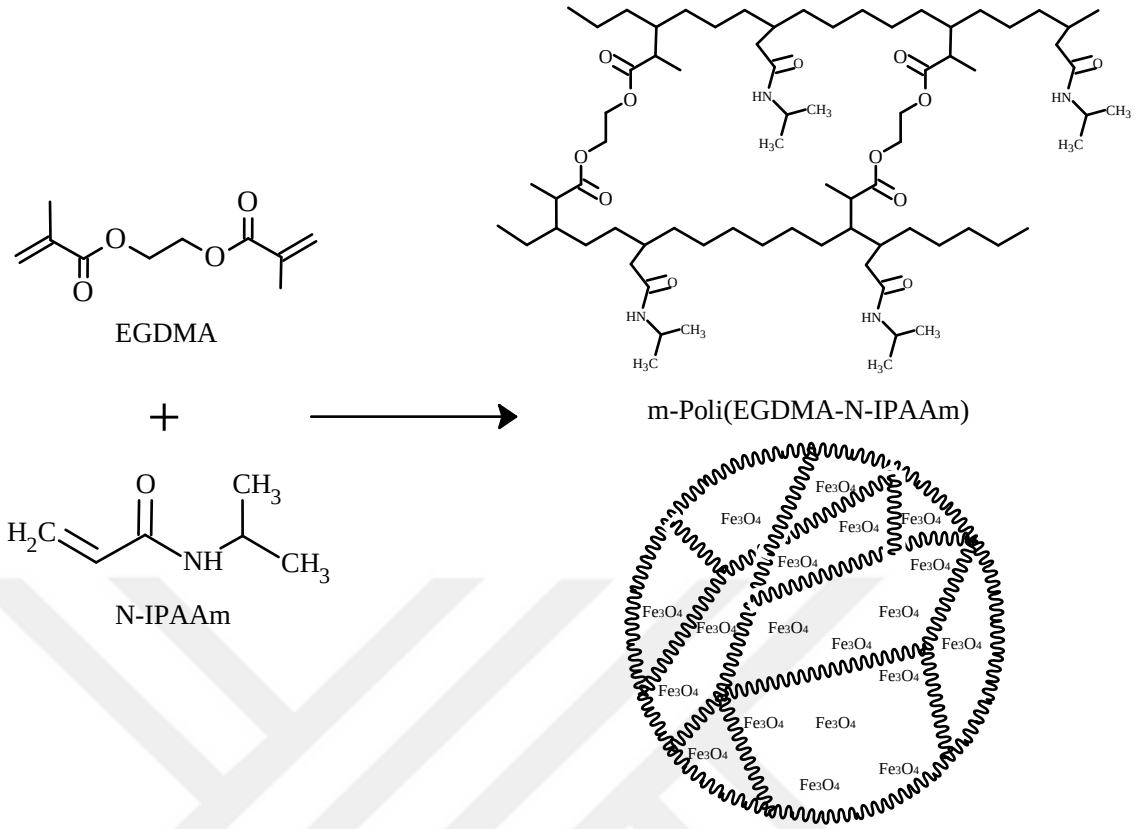
4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. m-poli(EGDMA-N-IPAAm) Partikülleri

m-poli(EGDMA-N-IPAAm) partiküllerinin fotoğrafı Şekil 4.1'de verilmiştir. Partiküllerin kahverengi görüntüsünün sebebi, içinde demir (II, III) oksit (Fe_3O_4) bulunmasıdır.



Şekil 4.1. m-poli(EGDMA-N-IPAAm) partiküllerinin fotoğrafı

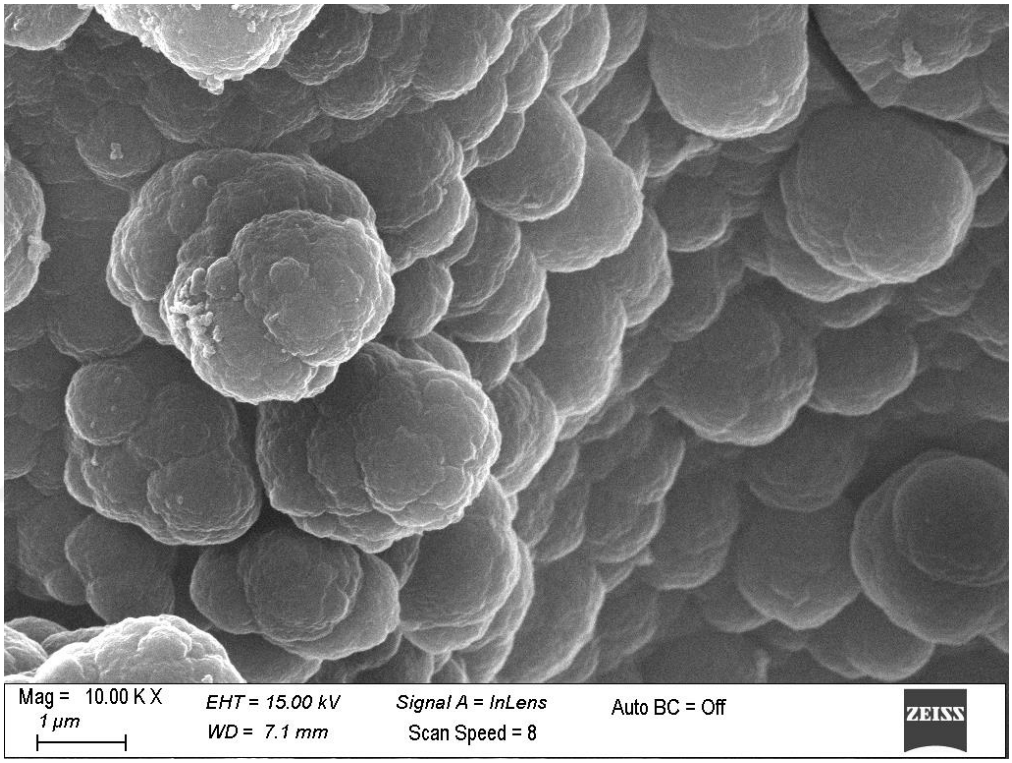


Şekil 4.2. m-poli(EGDMA-N-IPAAm) partiküllerinin polimerizasyon şeması

4.2. m-poli(EGDMA-N-IPAAm) Partiküllerinin Karakterizasyonu

4.2.1. Taramalı elektron mikroskopisi

m-poli(EGDMA-N-IPAAm) partiküllerinin yüzey karakteristikleri, taramalı elektron mikroskopisi aracılığıyla görüntülendi. Elde edilen partiküllere ait mikrograf Şekil 4.3'te verilmiştir.



Şekil 4.3. m-poli(EGDMA-N-IPAAm) partiküllerinin mikrografı

4.2.2. Elemental analiz

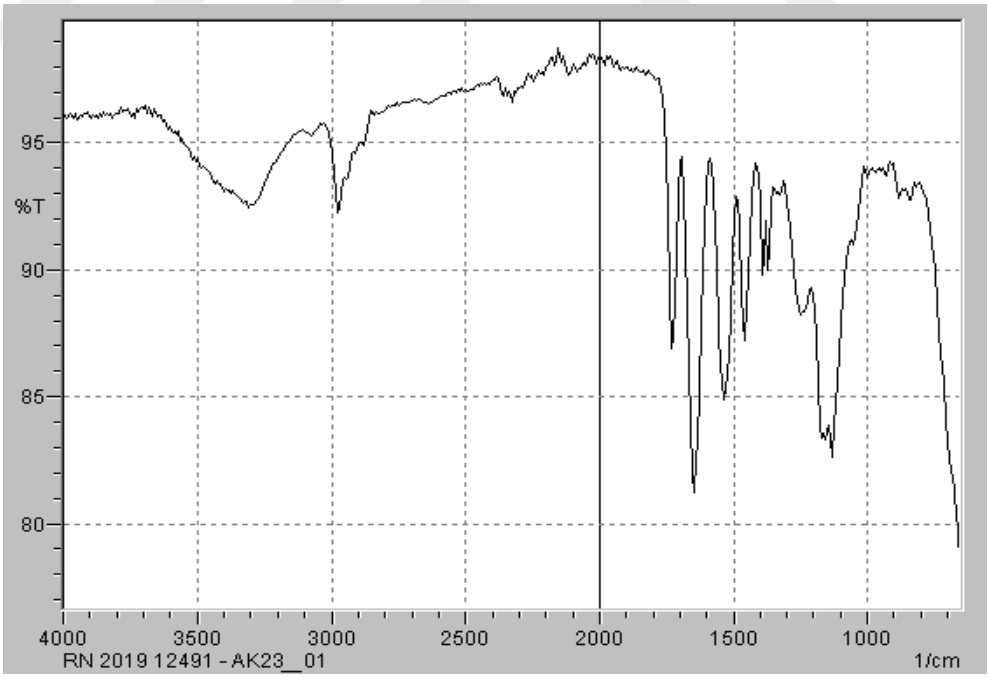
Sentezlenen m-poli(EGDMA-N-IPAAm) partiküllerindeki N-IPAAm miktarının belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilen analiz sonucunda elde edilen karbon (C), hidrojen (H) ve azot yüzdeleri Çizelge 4.1'de verilmiştir. EGDMA ve sentezde kullanılan diğer maddeler azot içermediğinden, analiz sonucunda belirlenen azot miktarı; polimerin yapısına katılan N-IPAAm monomerinden ileri gelmektedir.

Çizelge 4.1. m-poli(EGDMA-N-IPAAm) partiküllerinin yapısındaki C, H, ve O elementlerinin oranları

Element	%
C	43,0
H	5,72
N	3,30

4.2.3. Fourier dönüşümlü kızılötesi (FTIR) spektroskopisi

m-poli(EGDMA-N-IPAAm) partiküllerinin FTIR spektrumu Şekil 4.4'te verilmiştir. N-H (yaklaşık 3330 cm^{-1}), C-N-H (1530 cm^{-1}) ve C=O (1654-1645 cm^{-1}) bağlarının pikleri, N-IPAAm monomerinden kaynaklanır (Alf, Hatton ve Gleason, 2011). Bununla birlikte, partiküllerin spekturumunda EGDMA'nın karakteristik piki C=O (1736 cm^{-1}) de görülmektedir ve 1149 cm^{-1}'deki pik, C-O bağıyla ilişkilendirilmektedir (Uzun ve diğerleri, 2006). Bu sonuçlar, sentezlenen partiküllerinin yapısında hem N-IPAAm hem de EGDMA'nın varlığını doğrulamaktadır.

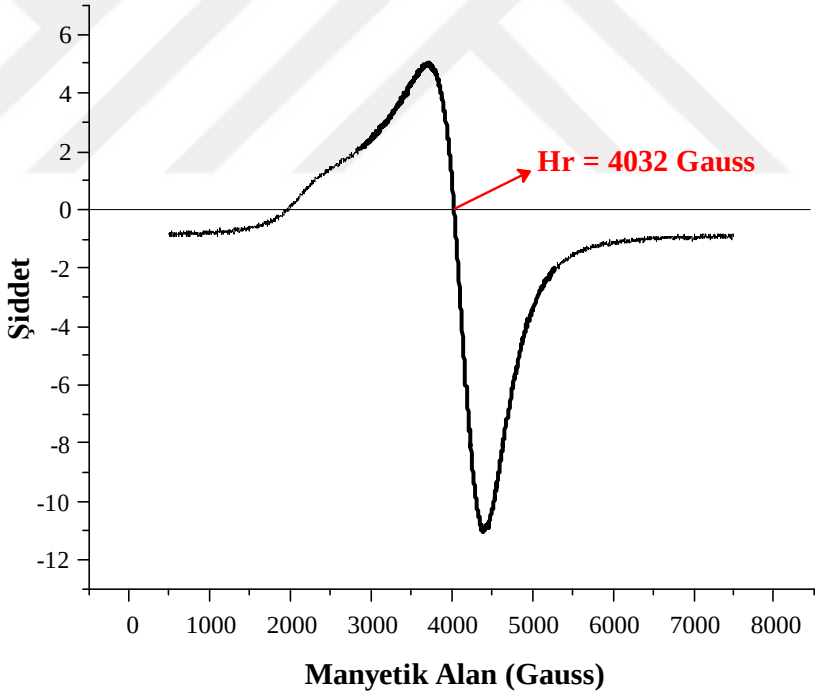


Şekil 4.4. m-poli(EGDMA-N-IPAAm) partiküllerinin FTIR spektrumu

4.2.4. Elektron spin rezonans (ESR) spektroskopisi

Manyetik malzemelerin manyetik özellikleri, genellikle malzemenin içerdiği manyetik bileşenin türüne bağlıdır. Malzemelerin manyetik duyarlılık gösterebilmesi için Fe_3O_4 (manyetit) içeriği oldukça önemlidir. Çoğunlukla Fe_3O_4 içeriğinin artması manyetik duyarlılığı da artırır.

m-poli(EGDMA-N-IPAAm) partiküllerinin yapısındaki manyetitin varlığı, ESR ile doğrulanmıştır. Manyetik alana (Gauss) karşı manyetit pikinin şiddetini gösteren ESR spektrumu Şekil 4.5'te verilmiştir. Manyetik olmayan malzemelerin bu koşullarda mıknatıslanamayacağı unutulmamalıdır. ESR, manyetik malzemelerin dış manyetik alan değişimine cevap verme yeteneğini yansıtır ve dış manyetik alan kaldırıldığı zaman manyetik malzemenin manyetik alan gücünü koruma yeteneğini karakterize eder.



Şekil 4.5. m-poli(EGDMA-N-IPAAm) partiküllerinin ESR spektrumu

g faktörü, eşleşmemiş elektronlara sahip moleküllerin bir nicelik özelliği olarak kabul edilebilir.

g faktörünün hesaplanması için aşağıdaki eşitlik kullanılır:

$$g = hv/(\beta H_r)$$

Bu eşitlikte:
h: Planck sabiti (6,626 x 10-27 erg/s),
β: Evrensel sabit (9,274 x 10^{-21} erg/G),
v: Frekans (9.743497 x 10^{9}Hz),
H_r: Manyetik alanın rezonansıdır (G).

Bilinmeyen bir sinyal için g faktörünün hesaplanması, sinyalin tanımlanmasında önemli bir yardımcı olabilir. Literatürde Fe^{3+} için belirlenmiş g faktörü değerleri; düşük spin kompleksleri için 1.4-3.1, yüksek spin kompleksleri için 2.0-9.7 aralığındadır (Kara ve Beyhan, 2011). m-poli(EGDMA-N-IPAAm) partiküllerinin g faktörü 1,75 olarak hesaplanmıştır. Bu değer, sentezlenen partiküllerin manyetik özelliğe sahip olduğunu gösterir (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. m-poli(EGDMA-N-IPAAm) partiküllerinin mıknatıslanması

4.2.5. Brunauer-Emmett-Teller analizi

Partiküllerin spesifik yüzey alanının belirlenmesi için kuru haldeki partiküllere çok noktalı yüzey alanı analizi gerçekleştirilmiştir. Partiküllerin ortalama boyları N_2 adsorpsiyon/desorpsiyonu izoterm yöntemi ile, partiküllerin toplam gözenek hacmi ortalama gözenek çapı Barret-Joyner-Halenda (BJH) modeli ile belirlenmiştir.

Çizelge 4.2. m-poli(EGDMA-N-IPAAm) partiküllerinin fiziksel özellikleri

Spesifik yüzey alanı (m^2/g)	Toplam gözenek hacmi (cm^3/g)	BJH gözenek çapı (nm)
64,57	0,089	2,133

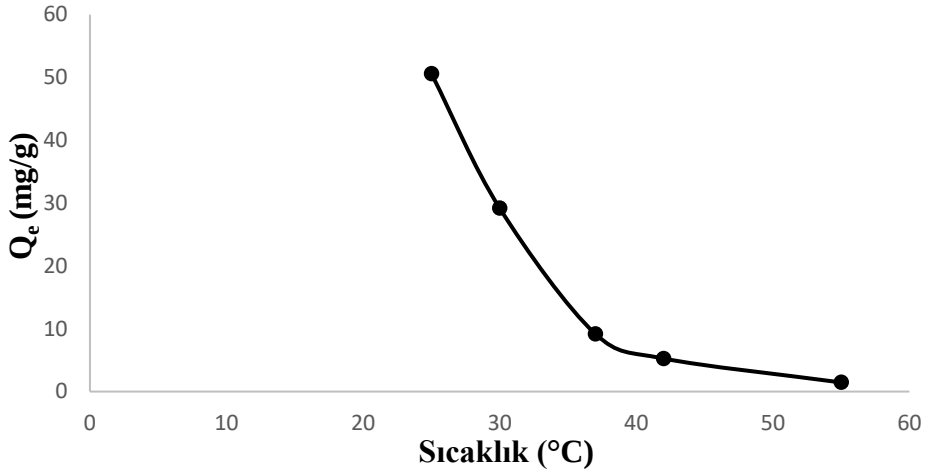
4.3. m-poli(EGDMA-N-IPAAm) Partiküllerinin Sitikolin Adsorpsiyonunun İncelenmesi

4.3.1. Sitikolin adsorpsiyonuna sıcaklık etkisi

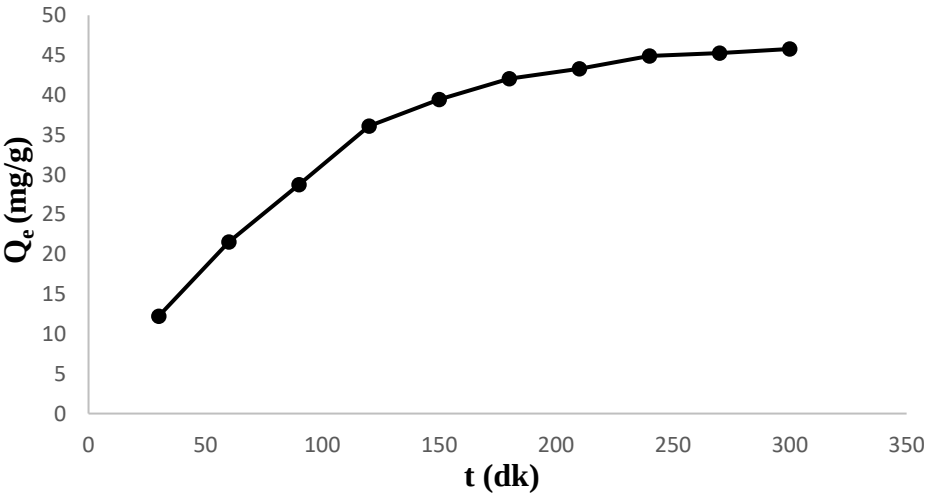
m-poli(EGDMA-N-IPAAm) partiküllerinin sitikolin adsorpsiyonuna sıcaklık etkisinin araştırılması için deneyler 25, 30, 37, 42 ve 55 °C'de gerçekleştirildi. Zaman, pH (7,4), polimer miktarı gibi diğer parametreler sabit tutuldu. Partiküller ve 50 ppm'lik sitikolin çözeltisi, adsorpsiyonun gerçekleşmesi için derecesi ayarlanan su banyosu içinde gereken süre kadar bekletildi. Sıcaklığın artmasıyla (25 -> 55) adsorpsiyon kapasitesinin 50,619 mg/g'dan 1,452 mg/g'a düştüğü gözlemlendi (Şekil 4.7).

4.3.2. Sitikolin adsorpsiyonuna zaman etkisi

m-poli(EGDMA-N-IPAAm) partiküllerinin sitikolin adsorpsiyonuna zaman etkisi 25°C'de araştırıldı. İlk 120 dakika boyunca adsorpsiyonun hızlı bir şekilde arttığı, bir süre sonra ise yavaşladığı ve doygunluğa ulaştığı görüldü (Şekil 4.8).



Şekil 4.7. Sitikolin adsorpsiyonuna sıcaklık etkisi

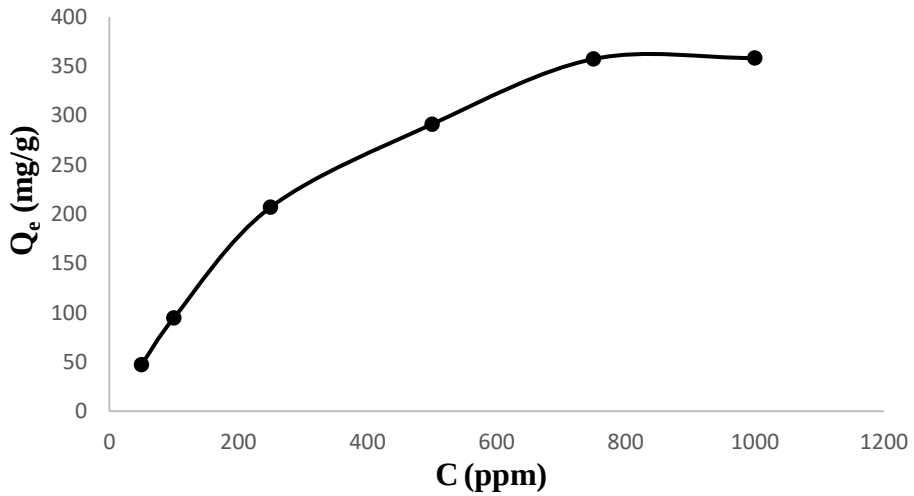


Şekil 4.8. Sitikolin adsorpsiyonuna zaman etkisi

4.3.3. Sitikolin adsorpsiyonuna başlangıç konsantrasyonunun etkisi

Diğer tüm parametreler sabit tutularak sitikolin konsantrasyonunun adsorpsiyon üzerindeki etkisi araştırıldı. Başlangıç derişiminin artmasıyla birlikte adsorpsiyonun önce arttığı, sonra dengeye ulaştığı ve adsorpsiyonun tamamlandığı görüldü. Adsorpsiyonun yaklaşık olarak 750 ppm'de doygunluğa ulaştığı gözlemlendi (Şekil 4.9).

Başlangıç konsantrasyonunun 50 ppm'den 1000 ppm'e yükseltilmesi ile m-poli(EGDMA-N-IPAAm) partiküllerinin adsorbe ettiği sitikolin miktarı 47,19277 mg/g'dan 358,313 mg/g'a yükseldi.



Şekil 4.9. Sitikolin adsorpsiyonuna başlangıç konsantrasyonunun etkisi

4.4. Adsorpsiyon İzotermleri

m-poli(EGDMA-N-IPAAm) partiküllerinin ilaç adsorpsiyon kapasitelerinin incelenebilmesi amacıyla, deneysel veriler üzerinden Langmuir ve Freundlich izotermlerinin eğrileri çizildi ve izoterm sabitleri hesaplandı. Elde edilen parametreler Çizelge 4.3'te verilmiştir.

Çizelge 4.3. Langmuir ve Freundlich izoterm sabitleri

Sıcaklık (K) 298	**Langmuir izoterm sabitleri**			
	K_L (L/mg)	**Q_L (mg/g)**	**R^2**	**R_L**
	0,0050	454,5	0,9926	0,1956-0,8831
	Freundlich izoterm sabitleri			
	K_F	**n**	**R^2**	
	1,1871	2,04248	0,9476	

Bir adsorpsiyon işleminin uyduğu izotermin belirlenmesi için R^2 değerinden faydalanılır. Çizelge 4.3'te görülebileceği gibi, R^2 değerinin daha yüksek olması sebebiyle bu çalışmanın Langmuir izotermine uygun olduğu belirlenmiştir.

4.5. Adsorpsiyon Kinetiği

Adsorpsiyon sürecinin hangi kinetik modele uyduğunun tespit edilebilmesi için deneysel verilere yalancı birinci dereceden, yalancı ikinci dereceden ve partikül içi difüzyon kinetik modelleri uygulandı. Uygulanan kinetik modelleri için hız sabiti, deneysel ve teorik adsorpsiyon kapasitesi ile regresyon katsayısı değerleri Çizelge 4.4'te gösterilmiştir.

Bir adsorpsiyon işleminin uyduğu kinetik model belirlenirken R^2 ve hesaplanmış q_e değerinden faydalanılır. R^2 değerinin 0,99'dan yüksek ve hesaplanmış q_e değerinin deneysel verilere yakın olduğu durumdaki kinetik model, o adsorpsiyon işleminin uyduğu model olarak belirlenir. Çizelge 4.4'te görüldüğü üzere, bu çalışma yalancı birinci dereceden kinetik modeline uymaktadır.

Çizelge 4.4. Yalancı birinci dereceden, yalancı ikinci dereceden ve partikül içi difüzyon kinetik modellerinin sabitleri

Sıcaklık (K) 298	**Yalancı birinci dereceden kinetik modeli**			
	Deneysel q_e (mg/g)	k_1 (1/dk)	q_e (mg/g)	R^2
	47,0062	0,1312	53,9510	0,9959
	Yalancı ikinci dereceden kinetik modeli			
	Deneysel q_e (mg/g)	k_2 (g/mg.dk)	q_e (mg/g)	R^2
	47,0062	0,0079	69,97	0,9813
	Partikül içi difüzyon modeli			
	ki ($g/mg.dk^{1/2}$)			R^2
	0,186			0,6959

5. SONUÇ

Manyetik özellikteki m-poli(EGDMA-N-IPAAm) partiküllerinin sentezi; N-IPAAm (monomer), EGDMA (çapraz bağlayıcı), AIBN (başlatıcı) ve PVA (stabilizör) kullanılarak süspansiyon polimerizasyonu metoduyla gerçekleştirilmiştir.

Gerçekleştirilen FTIR spektroskopisi ve elemental analiz ile N-IPAAm monomerinin, m-poli(EGDMA-N-IPAAm) polimerik partiküllerinin yapısına katıldığı gösterilmiştir.

Partiküllere manyetik özellik kazandıran Fe_3O_4 nanopartiküllerinin m-poli(EGDMA-N-IPAAm) partiküllerinin yapısındaki varlığı ESR spektrumunun elde edilmesiyle doğrulanmıştır.

m-poli(EGDMA-N-IPAAm) partiküllerinin sitikolin adsorpsiyonu, pH=7,4'te sabit tutularak gerçekleştirilmiştir. Adsorpsiyonun gerçekleştiği optimum sıcaklık 25°C olarak belirlenmiştir. Sıcaklık artışının adsorpsiyon kapasitesinde düşüşe yol açtığı gözlemlenmiştir.

Adsorpsiyon verilerine Langmuir ve Freundlich izoterm modelleri uygulanmış ve gerçekleşen sürecin Langmuir izotermine uyduğu görülmüştür. Bu durum, aktif bölgelerin m-poli(EGDMA-N-IPAAm) partiküllerinin yüzeyinde homojen bir şekilde dağıldığı anlamına gelir.

Elde edilen veriler için yalancı birinci dereceden, yalancı ikinci dereceden ve partikül içi difüzyon kinetik modelleri uygulanmış ve bu çalışmanın yalancı birinci dereceden kinetik modeline uygun olduğu belirlenmiştir.

Sentezlenen m-poli(EGDMA-N-IPAAm) partiküllerinin karakteristik ve adsorpsiyon özellikleri incelenmiş; manyetik özellikleri, poröz yapıları ve mikro boyutta olmaları avantajı da göz önüne alınarak manyetik olarak hedeflenebilecek bir ilaç taşıyıcısı olarak kullanılmaya potansiyel bir aday olabileceği öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

Ahuja, G. ve Pathak, K. (2009). Porous Carriers for Controlled/Modulated Drug Delivery. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences, 71,* 599-607. doi: 10.4103/0250-474X.59540

Akhtar, K., Khan, S. A., Khan, S. B. ve Asiri, A. M. (2018). *Scanning Electron Microscopy: Principle and Applications in Nanomaterials Characterization*. Sharma, S. (Ed.) Handbook of Materials Characterization (s. 113-145) içinde. doi: 10.1007/978-3-319-92955-2_4

Alf, M. E., Hatton, T. A. ve Gleason, K. K. (2011). Novel *N*-isopropylacrylamide based polymer architecture for faster LCST transition kinetics. *Polymer, 52,* 4429-4434. doi: 10.1016/j.polymer.2011.07.051

Allen, T. M. ve Cullis, P. R. (2004). Drug delivery systems: entering the mainstream. *Science (New York, N.Y.), 303,* 1818-1822. doi: 10.1126/science.1095833

Asha, A. B., Srinivas, S., Hao, X. ve Narain, R. (2019). *Enzyme-Responsive Polymers: Classifications, Properties, Synthesis Strategies, and Applications.* Aguilar, M. R. ve Roman, J. S. (Ed.) Smart Polymers and Their Applications (s. 155-189) içinde. doi: 10.1016/B978-0-08-102416-4.00005-3

Asil, S. M., Ahlawat, J., Barroso, G. G. ve Narayan, M. (2020). Nanomaterial based drug delivery systems for the treatment of neurodegenerative diseases. *Biomaterials Science, 8,* 4109-4128. doi: 10.1039/D0BM00809E

Babooram, K. (2020). *Brief overview of polymer science.* Narain, R. (Ed.), Polymer Science and Nanotechnology: Fundamentals and Applications (s. 3-12) içinde. doi: 10.1016/B978-0-12-816806-6.00001-7

Bae, Y. H. ve Park, K. (2011). Targeted drug delivery to tumors: myths, reality and possibility. *Journal of Controlled Release, 153,* 198-205. doi: 10.1016/j.jconrel.2011.06.001

Bale, S., Khurana, A., Reddy, A. S. S., Singh, M. ve Godugu, C. (2016). Overview on Therapeutic Applications of Microparticulate Drug Delivery Systems. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems, 33,* 309-316. Erişim adresi: https://www.begellhouse.com/journals/critical-reviews-in-therapeutic-drug-carrier-systems.html

Beck, S., Narain, R. (2020). *Polymer synthesis.* Narain, R. (Ed.), Polymer Science and Nanotechnology: Fundamentals and Applications (s. 21-85) içinde. doi: 10.1016/B978-0-12-816806-6.00003-0

Cabane, E., Zhang, X., Langowska, K., Palivan, C. G. ve Meier, W. (2012). Stimuli-Responsive Polymers and Their Applications in Nanomedicine. *Biointerphases, 7(1-4),* 9. doi: 10.1007/s13758-011-0009-3

Canevarolo, S. V. (2020). *Polymer Synthesis.* Polymer Science (s. 119-145) içinde. doi: 10.3139/9781569907269.005

Clark, W. M. (2009). Efficacy of citicoline as an acute stroke treatment. *Expert Opinion on Pharmacotherapy, 10,* 839-846. doi: 10.1517/14656560902765652

Crielaard, B. J., Lammers, T., Schiffelers, R. M., ve Storm, G. (2012). Drug targeting systems for inflammatory disease: one for all, all for one. *Journal of Controlled Release, 161,* 225-234. doi: 10.1016/j.jconrel.2011.12.014

Cvrcek, L. ve Horakova, M. (2019). *Plasma Modified Polymeric Materials for Implant Applications.* Thomas, S., Mozetic, M., Cvelbar, U., Spatenka, P. ve K.M. P. (Ed.) Non-Thermal Plasma Technology for Polymeric Materials (s. 367-40) içinde. doi: 10.1016/B978-0-12-813152-7.00014-7

Dabrowski, A. (2009). *Adsorption – from theory to practice.* Miller, R., Sedev, R. ve Zeng, H. (Ed.) Advances in Colloid and Interface Science (s. 135-224) içinde. doi: 10.1016/S0001-8686(00)00082-8

Desai, N. (2012). Challenges in development of nanoparticle-based therapeutics. *The AAPS Journal, 14,* 282-295. doi: 10.1208/s12248-012-9339-4

Doran, P. M. (2013). *Unit Operations.* Bioprocess Engineering Principles (s. 445-595) içinde. doi: 10.1016/B978-0-12-220851-5.00011-3

Dutta, A. (2017). *Fourier Transform Infrared Spectroscopy.* Thomas, S., Thomas, R., Zachariah, A. K. ve Mishra, R. K. (Ed.) Spectroscopic Methods for Nanomaterials Characterization, (s. 73-93) içinde. doi: 10.1016/B978-0-323-46140-5.00004-2

Florence, A. T. (2012). "Targeting" nanoparticles: The constraints of physical laws and physical barriers. *Journal of Controlled Release, 164,* 115-124. doi: 10.1016/j.jconrel.2012.03.022

Garnett, M. C. (2001). Targeted drug conjugates: principles and progress. *Advanced Drug Delivery Reviews, 53,* 171-216. doi: 10.1016/S0169-409X(01)00227-7

Ghizal, R., Fatima, G. R. ve Srivastava, S. (2014). Smart Polymers and Their Applications. *International Journal of Engineering Technology, Management and Applied Sciences, 2,* 104-115. Erişim adresi: www.ijetmas.com

Guisasola, E., Vallet-Regi, M., Baeza, A. (2018). *Magnetically responsive polymers for drug delivery applications.* Makhlouf, A. S. H., Abu-Thabit, N. Y. (Ed.) Stimuli Responsive Polymeric Nanocarriers for Drug Delivery Applications (s. 143-168) içinde. doi: 10.1016/B978-0-08-101997-9.00008-4

Hasirci, V., Yilgor Huri, P., Endogan Tanir, T., Eke, G. ve Hasirci, N. (2017). *Polymer Fundamentals: Polymer Synthesis.* Ducheyne, P. (Ed.), Comprehensive Biomaterials II (s. 478-506) içinde. doi: 10.1016/B978-0-12-803581-8.10208-5

Heath, D. E. ve Cooper, S. L. (2013). *Polymers: Basic Principles.* Ratner, B. D., Hoffman, A. S., Schoen F. J., ve Lemons, J. E. (Ed.), Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine (s. 64-70) içinde. doi: 10.1016/B978-0-08-087780-8.00008-5

Himri, I. ve Guaadaoui, A. (2018). *Cell and organ drug targeting: Types of drug delivery systems and advanced targeting strategies.* Grumezescu, A. M. (Ed.) Nanostructures for the Engineering of Cells, Tissues and Organs – From Design to Applications (s. 1-66) içinde. doi: 10.1016/B978-0-12-813665-2.00001-6

Hirsjarvi, S., Passirani ve C., Benoit, J.-P. (2011). Passive and active tumour targeting with nanocarriers. *Current Drug Discovery Technologies, 8,* 188-196. doi: 10.2174/157016311796798991

Hoffman, A. ve Stayton, P. S. (2020). *Applications of "Smart Polymers" as Biomaterials.* Wagner, W. R., Sakiyama-Elbert, S. E., Zhang, G. ve Yaszemski, M. J. (Ed.), Biomaterials Science (Fourth Edition) – An Introduction to Materials in Medicine (s. 191-203) içinde. doi: 10.1016/B978-0-12-816137-1.00016-7

Hu, S.-H., Hsieh, T.-Y., Chiang, C.-S., Chen, P.-J., Chen, Y.-Y., Chiu, T.-L. ve Chen, S.-Y. (2014). Surfactant-free, lipo-polymersomes stabilized by iron oxide nanoparticles/polymer interlayer for synergistically targeted and magnetically guided gene delivery. *Advanced Healthcare Materials, 3,* 273-282. doi: 10.1002/adhm.201300122

Huang, H. S. ve Hainfeld, J. F. (2013). Intravenous magnetic nanoparticle cancer hyperthermia. *International Journal of Nanomedicine, 8,* 2521-2532. doi: 10.2147/IJN.S43770

Ibrahim, M. M. ve Gabr, M. T. (2019). Multitarget therapeutic strategies for Alzheimer's disease. *Neural Regeneration Research, 14,* 437-440. doi: 10.4103/1673-5374.245463

Ismail, A. A., van de Voort, F. R. ve Sedman, J. (1997). *Fourier transform infrared spectroscopy: Principles and applications.* Pare, J. R. J. ve Belanger, J. M. R. (Ed.) Instrumental Methods in Food Analysis (s. 93-139) içinde. doi: 10.1016/S0167-9244(97)80013-3

Jhaveri, A. (2016). *Magnetic Field-Responsive Nanocarriers.* Torchilin, V. (Ed.) Smart Pharmaceutical Nanocarriers (s. 267-308) içinde. doi: 10.1142/9781783267231_0009

Kara, A. ve Beyhan, E. (2011). Synthesis, characterization and catalytic properties of sulfonic acid functionalized magnetic-poly(divinylbenzene-4-vinylpyridine) for esterification of propionic acid with methanol. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, 349,* 42-49. doi: 10.1016/j.molcata.2011.08.016

Kecili, R. ve Hussain, C. M. (2018). *Mechanism of Adsorption on Nanomaterials.* Hussain C. M. (Ed.), Nanomaterials in Chromatography (s. 89-115) içinde. doi: 10.1016/B978-0-12-812792-6.00004-2

Khulbe, K. C., Ismail, A. F. ve Matsuura, T. (2017). *Electron Paramagnetic Resonance (EPR) Spectroscopy.* Hilal, N., Ismail, A. F., Matsuura, T. ve Oatley-Radcliffe, D. (Ed.), Membrane Characterization (s. 47-68) içinde. doi: 10.1016/B978-0-444-63776-5.00003-6

Krajisnik, D., Calija, B. ve Cekic, N. (2017). *Polymeric Microparticles and Inorganic Micro/Nanoparticulate Drug Carriers: An Overview and Pharmaceutical Application.* Calija, B. (Ed.) Microsized and Nanosized Carriers for Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (s. 31-67) içinde. doi: 10.1016/B978-0-12-804017-1.00002-9

Krukemeyer, M. G., Kren, V., Jakobs, M. ve Wagner, W. (2012). Mitoxantrone-iron oxide biodistribution in blood, tumor, spleen, and liver--magnetic nanoparticles in cancer treatment. *The Journal of Surgical Research, 175*, 35-43. doi: 10.1016/j.jss.2011.01.060

Laffleur, F. ve Keckeis, V. (2020). Advances in drug delivery systems: Work in progress still needed? *International Journal of Pharmaceutics: X, 2*, 119912. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119912

Lengyel, M., Kallai-Szabo, N., Antal, V., Laki, A. J. ve Antal, I. (2019). Microparticles, Microspheres, and Microcapsules for Advanced Drug Delivery. *Scientia Pharmaceutica, 87*, 20. doi: 10.3390/scipharm87030020

Li, Y. ve Kohane, D. S. (2020). *Microparticles.* Wagner, W. R., Sakiyama-Elbert, S. E., Zhang, G. ve Yaszemski, M. J. (Ed.) Biomaterials Science (s. 431-451) içinde. doi: 10.1016/B978-0-12-816137-1.00030-1

Liu, L., Luo, X.-B., Ding, L. ve Luo, S.-L. (2019). *Application of Nanotechnology in the Removal of Heavy Metal From Water.* Luo, X.-B. ve Deng, F. (Ed.) Nanomaterials for the Removal of Pollutants and Resource Reutilization (s. 83-147) içinde. doi: 10.1016/B978-0-12-814837-2.00004-4

Liu, T., Choi, H., Zhou, R. ve Chen, I. (2015). RES blockade: A strategy for boosting efficiency of nanoparticle drug. *Nanotoday, 10*, 11-21. doi: 10.1016/j.nantod.2014.12.003

Maurya, A. K., Mishra, A. ve Mishra, N. (2020). *Nanoengineered polymeric biomaterials for drug delivery system.* Masoud Mozafari (Ed.) Nanoengineered Biomaterials for Advanced Drug Delivery (s. 109-143) içinde. doi: 10.1016/B978-0-08-102985-5.00006-1

McKeen, L. W. (2019). *Introduction to Plastics and Polymers.* Ebnesajjad, S. (Dizi Ed.), The Effect of UV Light and Weather on Plastics and Elastomers (s. 1- 20) içinde. doi: 10.1016/B978-0-12-816457-0.00001-0

Mochalin, V. N., Pentecost, A., Li, X.-M., Neitzel, I., Nelson, M., Wei, C., He, T. … Gogotsi, Y. (2013). Adsorption of Drugs on Nanodiamond: Towards Development of a Drug Delivery Platform. *Molecular Pharmaceutics, 10,* 3728-3735. doi: 10.1021/mp400213z

Mohamed, M. A., Jaafar, J., Ismail, A. F., Othman, M. H. D. ve Rahman, M. A. (2017). *Fourier Transform Infrared (FTIR) Spectroscopy*. Hilal, N., Ismail, A. F., Matsuura, T. ve Oatley-Radcliffe, D. (Ed.) Membrane Characterization (s. 3-29) içinde. doi: 10.1016/B978-0-444-63776-5.00001-2

Mohs, A., Ambrogelly, A., Yang, X., Haverick, M., Cheung, J. K., Narasimhan, C. ve Shameem, M. (2014). M. Effect of pegylation on self-association of IFN-α2b. *Molecular Pharmaceutics, 11*, 158-163. doi: 10.1021/mp400343b

Mu, M. ve Ebara, M. (2020). *Smart polymers.* Narain, R. (Ed.) Polymer Science and Nanotechnology – Fundamentals and Applications (s. 257-279) içinde. doi: 10.1016/B978-0-12-816806-6.00012-1

Mustafa, N. S., Omer, M. A. A., Garlnabi, M. E. M., Ismail, H.A. (2016). Reviewing of General Polymer Types, Properties and Application in Medical Field. *International Journal of Science and Research, 5,* 212-221. doi: 10.21275/ART2016772

Nakamura, Y., Mochida, A., Choyke, P. L. ve Kobayashi, H. (2016). Nanodrug Delivery: Is the Enhanced Permeability and Retention Effect Sufficient for Curing Cancer?. *Bioconjugate Chemistry, 27,* 2225-2238. doi: 10.1021/acs.bioconjchem.6b00437

Naqvi, S., Panghal, A. ve Flora S. J. S. (2020). Nanotechnology: A Promising Approach for Delivery of Neuroprotective Drugs. *Frontiers in Neuroscience, 14,* 494. doi: 10.3389/fnins.2020.00494

Pankhurst, Q. A., Conolly, J., Jones, S. K. ve Dobson, J. (2003). Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. *Journal of Physics D: Applied Physics, 36,* 167-181. doi: 10.1088/0022-3727/36/13/201

Parida, P., Behera, A. ve Mishra, S. C. (2012). Classification of Biomaterials used in Medicine. *International Journal of Advances in Applied Sciences, 1,* 31-35. Erişim adresi: http://iaesjournal.com/online/index.php/IJAAS

Patra, J. K., Das, G., Fraceto, L. F., Campos, E. V. R., Rodriguez-Torres, M. P., Acosta-Torres, L. S. … Shin, H.-S. (2018). Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. *Journal of Nanobiotechnology, 16,* 71. doi: 10.1186/s12951-018-0392-8

Pattni, B. S. ve Torchilin, V. P. (2015). *Targeted Drug Delivery Systems: Strategies and Challenges.* Dejavaran, P., Jain, S. (Ed) Targeted Drug Delivery: Concepts And Design (s. 3-38) içinde. doi: 10.1007/978-3-319-11355-5_1

Polyak, B. ve Friedman, G. (2009). Magnetic targeting for site-spesific drug delivery: applications and clinical potential. *Expert Opinion on Drug Delivery, 6,* 53-70. doi: 10.1517/17425240802662795

Raghavendra, G. M., Varaprasad, K. ve Jayaramudu, T. (2015). *Biomaterials: Design, Development and Biomedical Applications.* Thomas, S., Grohens, Y. ve Ninan, N. (Ed.) Nanotechnology Applications for Tissue Engineering (s. 21-44) içinde. doi: 10.1016/B978-0-323-32889-0.00002-9

Ray, S. S., Gusain, R., ve Kumar, N. (2020). *Adsorption equilibrium isotherms, kinetics and thermodynamics.* Carbon Nanomaterial-Based Adsorbents for Water Purification: Fundamentals and Applications (s. 101-118) içinde. doi: 10.1016/B978-0-12-821959-1.00005-2

Ray, S. S., Gusain, R., ve Kumar, N. (2020). *Effect of reaction parameters on the adsorption.* Carbon Nanomaterial-Based Adsorbents for Water Purification: Fundamentals and Applications (s. 119-135) içinde. doi: 10.1016/B978-0-12-821959-1.00006-4

Rezaie, H. R., Bakhtiari, L. ve Öchsner, A. (2015). *Introduction.* Biomaterials and Their Applications (s. 1-18) içinde. doi: 10.1007/978-3-319-17846-2

Rudin, A. ve Choi, P. (2013). *Step-Growth Polymerizations.* The Elements of Polymer Science & Engineering (s. 305-339) içinde. doi: 10.1016/B978-0-12-382178-2.00007-9

Saçak, M. (2018). *Polimer Kimyası.* Ankara: Gazi Kitabevi.

Saldivar-Guerra, E. ve Vivaldo-Lima, E. (2013). *Introduction to Polymers and Polymer Types.* Handbook of Polymer Synthesis, Characterization and Processing (s. 3-14) içinde. doi: 10.1002/9781118480793.ch1

Salmaso, S. ve Caliceti, P. (2013). Stealth Properties to Improve Therapeutic Efficacy of Drug Nanocarriers. *Journal of Drug Delivery, 2013,* 374252. doi: 10.1155/2013/374252

Saver, J. L. (2008). Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair. *Reviews in Neurological Diseases, 8,* 167-177. Erişim adresi: http://www.medreviews.com/index.cfm?fuseaction=journals&journalid=4

Schauss, A. G. ve Nakazaki, E. (2020). *Citicoline (CDP-Choline).* Pizzorno, J. E. ve Murray, M. T. (Ed.) Textbook of Natural Medicine (s. 515-525) içinde. doi: 10.1016/B978-0-323-43044-9.00067-4

Sellergren, B. ve Hall, A. J. (2000). *Fundamental Aspects on the Synthesis and Characterisation of Imprinted Network Polymers.* Sellergren, B. (Ed.), Molecularly Imprinted Polymers - Man-Made Mimics of Antibodies and Their Application in Analytical Chemistry (s. 21-57) içinde. doi:10.1016/s0167-9244(01)80005-6

Shaji, A. ve Zachariah, A. J. (2017). *Surface Area Analysis of Nanomaterials.* Thomas, S., Thomas, R., Zachariah, A. K., Mishra, R. K. (Ed.) Thermal and Rheological Measurement Techniques for Nanomaterials Characterization (s. 197-231) içinde. doi: 10.1016/B978-0-323-46139-9.00009-8

Sigma-Aldrich. (t.y.). Cytidine 5′-diphosphocholine sodium salt dihydrate. Erişim adresi: https://www.sigmaaldrich.com/TR/en/product/sigma/c0256

Srivasta, A., O'Connor, I. B., Pandit, A. ve Wall, J. G. (2014). Polymer-antibody fragment conjugates for biomedical applications. *Progress in Polymer Science, 39,* 308-329. doi: 10.1016/j.progpolymsci.2013.09.003

Tajes, M., Ramos-Fernandez, E., Weng-Jiang, X., Bosch-Morato, M., Guivernau, B., Eraso-Pichot, A. … Munoz, F. J. (2014). The blood-brain barrier: Structure, function and therapeutic approaches to cross it. *Molecular Membrane Biology, 31,* 152-167. doi: 10.3109/09687688.2014.937468

Teotia, A. K., Sami, H. ve Kumar, A. (2015). *Thermo-responsive polymers: structure and design of smart materials.* Zhang, Z. (Ed.), Switchable and Responsive Surfaces and Materials for Biomedical Applications (s. 3-43) içinde. doi: 10.1016/B978-0-85709-713-2.00001-8

Torchilin, V. (2016). Tumor delivery of macromolecular drugs based on the EPR effect. *Advanced Drug Delivery Reviews, 63,* 131-135. doi: 10.1016/j.addr.2010.03.011

Torchilin, V. P. (2010). *Passive and active drug targeting: drug delivery to tumors as an example.* Schafer-Korting, M. (Ed.) Drug Delivery (s. 3-53) içinde. doi: 10.1007/978-3-642-00477-3_1

Tosi, G., Constantino, L., Ruozi, B, Forni, F. ve Vandelli, M. A. (2008). Polymeric nanoparticles fort he drug delivery to the central nervous system. *Expert opinion on drug delivery, 5,* 155-174. doi: 10.1517/17425247.5.2.155

Uzun, L., Kara, A., Tüzmen, N., Karabakan, A., Beşirli, N ve Denizli, A. (2006). Synthesis and characterization of poly(ethylene glycol dimethacrylate–1-vinyl-1,2,4-triazole) copolymer beads for heavy-metal removal. *Journal of Applied Polymer Science, 102,* 4276-4283. doi: 10.1002/app.24830

Wells, C. M., Harris, M., Choi, L., Murali, V. P., Guerra, F. D. ve Jennings, J. A. (2019). Stimuli-Responsive Drug Release from Smart Polymers. *Journal of Functional Biomaterials, 10(3),* 34. doi: 10.3390/jfb10030034

Wilczewska, A. Z., Niemirowicz, K., Markiewicz, K. H. ve Car, H. (2012). Nanoparticles as drug delivery systems. *Pharmacological Reports, 64,* 1020-1037. doi: 10.1016/s1734-1140(12)70901-5

Wong, H. L., Wu, X. Y., ve Bendayan, R. (2012). Nanotechnological advances for the delivery of CNS therapeutics. *Advanced Drug Delivery Reviews, 64,* 686–700. doi: 10.1016/j.addr.2011.10.007

Xiong, X., del Campo, A. ve Cui, J. (2019). *Photoresponsive Polymers.* Aguilar, M. R. ve Roman, J. S. (Ed.) Smart Polymers and Their Applications (s. 87-153) içinde. doi: 10.1016/B978-0-08-102416-4.00004-1

Xun, M.-M., Zhang, X.-C., Zhang, J., Jiang, Q.-Q., Yi, W.-J., Zhu, W. ve Yu, X.-Q. (2013). Low molecular weight PEI-based biodegradable lipopolymers as gene delivery vectors. *Organic & Biomolecular Chemistry, 11,* 1242-1250. doi: 10.1039/c2ob27211c

Yellen, B. B., Forbes, Z. G., Halverson, D. S., Fridman, G., Barbee, K. A., Chorny, M. … Friedman, G. (2005). Targeted drug delivery to magnetic implants for therapeutic applications. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 293,* 647-654. doi: 10.1016/j.jmmm.2005.01.083

Zhang, X., Lin, Y. ve Gillies, R. J. (2010). Tumor pH and Its Measurement. *Journal of Nuclear Medicine, 51,* 1167-1170. doi: 10.2967/jnumed.109.068981