

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İYİLEŞTİRİLMİŞ ÖZELLİKLERE SAHİP NIŞASTA
TEMELLİ NANOKOMPOZİT HİDROJELLER**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Şeyma Nur KİRMİÇ COŞGUN

Biyoteknoloji Anabilim Dalı

Biyoteknoloji Tezli Yüksek Lisans Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Deniz CEYLAN TUNCABOYLU

HAZİRAN 2023

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İYİLEŞTİRİLMİŞ ÖZELLİKLERE SAHİP NIŞASTA
TEMELLİ NANOKOMPOZİT HİDROJELLER**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Şeyma Nur KİRMİÇ COŞGUN
215309001**

Biyoteknoloji Anabilim Dalı

Biyoteknoloji Tezli Yüksek Lisans Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Deniz CEYLAN TUNCABOYLU

HAZİRAN 2023

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün 215309001 numaralı Yüksek Lisans Öğrencisi Şeyma Nur KİRMİÇ COŞGUN, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “İYİLEŞTİRİLMİŞ ÖZELLİKLERE SAHİP NIŞASTA TEMELLİ NANOKOMPOZİT HİDROJELLER” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı: **Prof. Dr. Deniz CEYLAN TUNCABOYLU**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri: **Prof. Dr. Binnur TEMEL**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Doç. Dr. Murat ÖZMEN
Yıldız Teknik Üniversitesi

Teslim Tarihi : **23 Haziran 2023**

Savunma Tarihi : **2 Haziran 2023**

ÖNSÖZ

Öncelikle lisans eğitimimden itibaren hem akademik çalışmalarında hem de hayatımın her aşamasında üstün bilgi donanımından yararlanma imkanı tanıyan, yol göstericiliği sayesinde kendimi keşfetmemi sağlayan, sabrı, ilgisi ve destekleriyle tez çalışmamı gerçekleştirebildiğim çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Deniz CEYLAN TUNCABOYLU'ya teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Laboratuvar çalışmalarında desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen, içerisinde bulunduğum için çok şanslı hissettiğim PolyDenGels ekibine teşekkür ederim.

Tez çalışmamı 2210-C Öncelikli Alanlar Yüksek Lisans Bursu ile destekleyen TÜBİTAK-BİDEB'e teşekkür ederim.

Yorucu akademik süreçlerde ve yaşamımda her an desteğini ve sevgisini hissettiğim başta canım dostum Zeynep Nur BATUK olmak üzere tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatım boyunca varlıklarını arkamda hissettiğim, çalışmanın, emek vermenin önemini her an bana hatırlattıkları ve sonsuz destekleri için canım babam Dr. Yakup KİRMİÇ ve canım annem Fatmagül KİRMİÇ'e minnetlerimi sunarım. Çocukluğumdan beri bana yol gösteren abim Dr. Yusuf KİRMİÇ'e ve çok sevdiğim eşi Dr. Dilara KİRMİÇ'e, tatlılığıyla hayat enerjimi arttıran ondan çok şey öğrendiğim kardeşim Abdullah KİRMİÇ'e teşekkür ederim.

Son olarak özel bir teşekkürü hak eden, hayatımı kolaylaştıran, sevgisi, her an hissettiğim desteği, yardımı, cesaretlendirmesi, bana olan inancı ile çalışma sırasında zorluklarımın ve stresimin üstesinden gelmem için yanı başımda olan eşim Mustafa Gökmen COŞGUN, hayatımı seninle paylaştığım için çok şanslıyım.

Haziran 2023

Şeyma Nur KİRMİÇ COŞGUN
(Moleküler Biyolog)

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Şeyma Nur KİRMİÇ COŞGUN

İmza

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	ii
BEYAN.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vi
SEMBOLLER	vii
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	xi
SUMMARY	xii
1. GİRİŞ	1
2. TEORİK KISIM	3
2.1. Hidrojeller	3
2.1.1. Sentetik hidrojeller	4
2.1.2. Doğal hidrojeller	5
2.1.3. Hibrit hidrojeller	5
2.2. Nişasta	5
2.2.1. Nişasta jeli hazırlama yöntemleri.....	6
2.2.2. Nişasta jellerinde kullanılan çapraz bağlayıcılar	8
2.2.2.1. Glutaraldehit (GA)	8
2.2.2.2. Sodyum tripolifosfat (STPP).....	9
2.2.2.3. Sodyum trimetafosfat (STMP).....	10
2.2.2.4. Epiklorohidrin (ECH).....	12
2.2.3. Nişasta jellerinin mekanik özelliklerini iyileştirme yöntemleri.....	12
2.2.3.1. Kriyojelasyon	13
2.2.3.2. Nanokompozit jeller.....	14
2.2.3.3. Çift ağ yapılı jeller	16
2.2.4. Nişasta ile kullanılan polimerler	17
2.2.4.1. Kitosan	17
2.2.4.2. Selüloz.....	19
2.2.4.3. Jelatin	20
2.2.4.4. Aljinat.....	21
2.2.4.5. Polivinil alkol	21
2.2.5. Nişasta jellerinin uygulama alanları.....	22
2.2.5.1. Tarım.....	22
2.2.5.2. Gıda koruyucu.....	24
2.2.5.3. Doku mühendisliği.....	24
2.2.5.4. İlaç taşıma sistemleri.....	25

2.2.5.5. Protein salım	27
3. MATERYAL VE METOD.....	28
3.1. Malzemeler.....	28
3.2. Deneysel Kısım	28
3.2.1. Nişasta jellerinin hazırlanması	28
3.2.2. Jellerin karakterizasyonu.....	29
3.2.2.1. Jel fraksiyonu	29
3.2.2.2. Fourier Dönüşüm Kızılötesi (FT-IR)	29
3.2.2.3. Taramalı Elektron Mikroskopu (SEM)	29
3.2.2.4. Şişme ölçümleri.....	29
3.2.2.5. Temas açısı.....	30
3.2.2.6. Reolojik ölçümler.....	30
3.2.2.7. Tek eksenli sıkıştırma ve uzama testleri	30
3.2.2.8. Protein salım	31
4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	32
4.1. Nişasta Jellerinin Hazırlanması ve Karakterizasyonu.....	33
4.1.1. Yapı analizleri	33
4.1.2. Şişme testleri	35
4.1.3. Reolojik testler	36
4.1.4. Morfolojik analizler	38
4.1.5. Mekanik testler.....	40
4.2 Nişasta Jellerinin Protein Salım Çalışmaları.....	42
5. SONUÇLAR	45
KAYNAKLAR	47
ÖZGEÇMİŞ.....	60

KISALTMALAR

Amp	: Amilopektin
Amy	: Amiloz
BAAm	: Metilen bis(akrilamid)
BSA	: Bovin Serum Albumin
cm	: santimetre
DMA	: Dimetilakrilamid
EDX	: Enerji Dağılımlı X-Işını Spektrometresi
FT-IR	: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrumu
g-POSS	: glisidil-Polihedral Oligomerik Silseskioksan
KOH	: Potasyum Hidroksit
kPa	: kilopaskal
mm	: milimetre
nm	: nanometre
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu
UV	: Ultraviyole
VP	: Vinilpirolidon
WCA	: Su Temas Açısı

SEMBOLLER

$^{\circ}\text{C}$: Santigrat derece
f	: Frekans
γ	: Genlik
G'	: Depo modül
G''	: Kayıp modül
λ_f	: Kırılma deformasyonu
σ_f	: Kırılma gerilimi
m_0	: Sentez sonrası jelin ağırlığı
m_d	: Çözünmeyen kuru jelin ağırlığı
m_{rel}	: Şişme oranı
m_t	: t anındaki jel numunesinin ağırlığı
ζ	: Zeta potansiyeli

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 4.1: s-NC ve d-NC hidrojellerinin jel fraksiyon yüzdesi. 33



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1	: Genel hidrojel yapısı.	3
Şekil 2.2	: Hidrojellerin farklı özelliklerine göre sınıflandırılması.	4
Şekil 2.3	: Nişasta yapısı.....	6
Şekil 2.4	: Nişastanın jelatinleşme ve retrogradasyon gösterimi.	7
Şekil 2.5	: A. Nişasta, B. Nişasta ile çapraz bağlı GA'nın gösterimi [55].	9
Şekil 2.6	: Alkali ortamda polisakkarit (ROH) ile STMP reaksiyonu. A. Alkolat oluşumu B. STMP açılması C. Monofosfat çapraz bağ oluşumu D. Pirofosfat çapraz bağ oluşumu E. STMP'nin alkali bozunması [60]....	11
Şekil 2.7	: Nişastanın ECH ile çapraz bağlanma reaksiyonu [64].	12
Şekil 2.8	: Kriyojellerin hazırlanma şeması: (i) başlangıç sistemi (jel ön madde çözeltisi, donma noktasının altındaki bir sıcaklığa kadar soğutulur); (ii) donmuş sistem (buz kristalleri oluşur ve çözünen maddeler donmamış bölgelerde yoğunlaşır); (iii) ara sistem (donmamış sıvıda buz kristallerinin etrafında jel oluşur); (iv) buz çözme üzerine kriyojel oluşur [74].	14
Şekil 2.9	: Epoksi gruplarıyla fonksiyonlandırılmış 8 kollu g-POSS'un yapısı.	16
Şekil 2.10	: DN hidrojelleri, zıt özelliklere sahip iki ağın birleştirilmesiyle sentezlenir: İlk ağ, sert ve kırılğan bir yapıya sahipken ikinci ağ sünek ve yumuşak polimerlerden oluşur.	16
Şekil 2.11	: Kitin ve kitosanın yapısı [95].	18
Şekil 2.12	: Çapraz bağlanma reaksiyonu ile kitosan/nişasta yarı-IPN hidrojelinin oluşum şeması [105].	19
Şekil 2.13	: PVA/nişasta'nın glutaraldehit ile çapraz bağlanma mekanizması [130].	22
Şekil 2.14	: İlaç yüklü hidrojelin enzim varlığında bozunarak yapı içindeki ilacı serbest bırakması.	26
Şekil 3.1	: Katı yüzeyinde su damlasının oluşturduğu temas açısının gösterimi.....	30
Şekil 4.1	: Nişasta jellerinin hazırlanmasının şematik gösterimi. A. Hylon VII ve g-POSS ile hazırlanan tek ağ yapılı nanokompozit nişasta jeli (s-NC) ve B. s-NC varlığında VP/DMA, BAAM ve Irgacure ile hazırlanan çift ağ yapılı nanokompozit (d-NC) nişasta jelleri.	32
Şekil 4.2	: Tek ağ yapılı ve çift ağ yapılı nişasta jellerinin liyofilizasyon sonrası FT-IR spektrumu.	34
Şekil 4.3	: d-NC-DMA jeli için A. Taramalı elektron mikroskobu (SEM) B. Enerji dağılımlı X-ışını spektroskopisi (EDX) analitik spektrumları C. C, O ve Si haritası.	35
Şekil 4.4	: A. s-NC jelinin sentez sonrası VP/DMA içeren reaksiyon çözeltilerinde ve B. tek ağ yapılı ve çift ağ yapılı nişasta jellerinin distile su içerisinde zamana karşı relatif şişme değerlerinin değişim grafiği.	36
Şekil 4.5	: s-NC ve DMA/VP reaksiyon çözeltisinden çıkarılan nişasta jellerinin ilk 5 dakika zamana karşı modül değerleri ve 5. dakikadan itibaren UV	

aydınlatması ile birlikte jelleşme takibinin çizimi (●; s-NC, ▲; d-NC-VP, ■; d-NC-DMA).	37
Şekil 4.6 : Nişasta jellerinin (●; s-NC, ▲; d-NC-VP, ■; d-NC-DMA) A. frekans ve B. kayma deformasyon testleri. G' dolu sembollerle ve G'' boş sembollerle gösterilmiştir.	38
Şekil 4.7 : A. d-NC-DMA B. d-NC-VP jelinin temas açısı gösterimi.	39
Şekil 4.8 : s-NC, d-NC-VP ve d-NC-DMA nişasta jellerinin SEM görüntüleri.....	40
Şekil 4.9 : A. d-NC-DMA jelinin uzama gerilimi-gerinim eğrileri. B. Tekstür cihazında d-NC-VP jelinin kopma anı.	40
Şekil 4.10 : Nişasta jellerinin sıkıştırma testleri A. Ölçümün tipik bir gerilim-gerinim eğrisi, B. Young modülü E , kırılma gerilimi λ_f , kırılma deformasyonu λ_f değerlerinin ortalamaları, C. sıkıştırma öncesi ve sonrası jellerin fotoğrafları.....	41
Şekil 4.11 : A. α -Amilaz yokluğunda ve B. α -Amilaz varlığında BSA yüklü nişasta jellerinin zamana bağlı salım yüzdeleri.....	43
Şekil 4.12 : Nişasta jellerinin α -amilaz içeren salım ortamında farklı zamanlardaki görüntüleri.	44

İYİLEŞTİRİLMİŞ ÖZELLİKLERE SAHİP NİŞASTA TEMELLİ NANOKOMPOZİT HİDROJELLER

ÖZET

Doğal polimerler biyouyumluluğu, biyobozunurlukları, toksik olmaması gibi birçok özelliği sebebiyle özellikle biyomedikal uygulamalarda kullanılmak üzere hidrojel sentezinde tercih edilmektedir. Bu tez kapsamında hidrojel sentezinde en çok kullanılan doğal polimerlerden biri olan nişastanın avantajlarından faydalanarak uygulama alanını genişletmek amacıyla özgün nişasta jelleri hazırlamaya karar verildi. Amiloz/Amilopektin oranının nişasta jelleri üzerindeki bilinen etkisi dikkate alınarak çalışmalar için yüksek Amiloz içeren nişasta Hylon VII kullanıldı. Ancak birçok doğal polimerle hazırlanan hidrojelde olduğu gibi nişastadan elde edilen hidrojellerin de en büyük dezavantajı mekanik dayanıksızlığıdır. Kırılma, bükülme, katlanma gerektiren uygulamalarda bu kırılğan hidrojeller gereksinimleri tam olarak karşılayamamaktadır. Tez kapsamında nişasta hidrojellerinin mekanik dayanımını iyileştirmek amacıyla ağ yapıda enerji dağılımını moleküler seviyede sağlayan bir mekanizma oluşturulması ve böylelikle viskoelastik dağılımın artırılması için iki yöntem kullanıldı. İlk olarak bir nano yapı birimi olan epoksi gruplarıyla fonksiyonlandırılmış 8 kollu kübik glisidil-Polihebral Oligomerik Silseskioksan (g-POSS) nişastanın çapraz bağlanması için kullanıldı ve özgün tek ağ yapıları nanokompozit bir jel elde edildi. İkinci olarak tek ağ yapı varlığında 2 farklı monomer ile ikinci bir ağ yapı oluşturularak çift ağ yöntemi kullanıldı.

Elde edilen nanokompozit nişasta jellerinin karakterizasyon çalışmaları jel fraksiyonu, şişme ölçümleri, temas açısı, SEM analizi, reolojik analizler ve tek eksenli uzama-sıkıştırma ölçümleriyle ayrıntılı olarak incelendi. Mekanik dayanımı iyileşmiş jeller için çalışmanın son aşamasında protein salım uygulamalarında kullanılmak üzere *in vitro* salım ortamı oluşturuldu. Hidrojellerin enzim gibi uyarılara yanıt verebilmesi protein salımını kontrol etmek ve hedeflendirmek için önemli bir özelliktir. Bu doğrultuda nişastanın katalizini sağlayan α -amilaz varlığında jellerin bozunması sağlandı ve α -amilaz yokluğunda aynı salım ortamı sağlanarak protein salım kinetiği kıyaslandı. Gelecek çalışmalar için α -amilaz enzimine duyarlı mekanik dayanımı iyileşmiş jeller, protein veya ilaç salım sistemlerinde potansiyel ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılması bakımından umut vaat etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Nişasta, glisidil-Polihebral Oligomerik Silseskioksan, Hidrojel, Mekanik dayanım, Nanokompozit, Çift ağ yapı, Reoloji, Protein salım.

STARCH BASED NANOCOMPOSITE HYDROGELS WITH IMPROVED PROPERTIES

SUMMARY

Natural polymers are preferred especially in hydrogel synthesis for use in biomedical applications due to their many features such as biocompatibility, biodegradability and non-toxicity. Within the scope of this thesis, it was decided to prepare novel starch gels in order to expand the application area by utilizing the advantages of starch, which is one of the most used natural polymers in hydrogel synthesis. Considering the known effect of Amylose/Amylopectin ratio on starch gels, Hylon VII starch with high Amylose was used for the studies. However, as in hydrogels prepared with many natural polymers, the biggest disadvantage of hydrogels obtained from starch is its low mechanical strength. Within the scope of the thesis, two methods were used to create a mechanism that provides energy distribution in the network structure at the molecular level in order to improve the mechanical strength of starch hydrogels and thus to increase the viscoelastic distribution. Firstly, 8-armed cubic glycidyl-Polyhedral Oligomeric Silsesquioxane (g-POSS) functionalized with epoxy groups, which is a nanostructure unit, was used for the crosslinking of starch and a unique single network nanocomposite gel was obtained. Secondly, in the presence of a single network, a second network structure was formed with 2 different monomers and the double network method was used.

The characterization studies of the obtained nanocomposite starch gels were examined in detail with gel fraction, swelling measurements, contact angle, SEM analysis, rheological analyzes and uniaxial compression tensile measurements. For gels with improved mechanical strength, an *in vitro* release medium was created to be used in protein release applications at the last stage of the study. In this direction, gels were degraded in the presence of α -amylase, which catalyzes starch, and protein release kinetics were compared by providing the same release environment in the absence of α -amylase. For future studies, gels sensitive to α -amylase enzyme with improved mechanical strength show promise as a potential drug delivery system in protein or drug delivery systems.

Keywords: Starch, glycidyl-Polyhedral Oligomeric Silsesquioxane, Hydrogel, Mechanical Strength, Nanocomposite, Double Network, Reology, Protein Release.

1. GİRİŞ

Hidrojel, büyük miktarlarda su emebilen ve şiştiğinde biyolojik dokuları taklit etme eğiliminde hidrofilik, üç boyutlu bir polimerik matriks olup kaynak, konfigürasyon, çapraz bağlanma türü, fiziksel görünüm ve elektrik ağ yükü gibi bir dizi özelliğe göre karakterize edilirler. Polimerik kaynak ve bileşim, hidrojinin doğal, sentetik veya hibrit olduğunu göstermektedir. Doğal hidrojel, jelatin ve kollajen gibi doğal kökenli yapılardan elde edilen jellerdir. Sentetik hidrojel ise poliamidler ve polietilen glikol gibi sentetik polimerler kullanılarak sentezlenirler. Son 20 yılda daha uzun ömrü, biyoyumluluğu, toksik olmama özellikleriyle doğal polimerler yavaş yavaş sentetik olanlarla yer değiştirmeye başlamıştır [1-3]. Nişasta, bol miktarda bulunan bir polisakkarit olarak bu doğal polimerlerden biridir ve belirtilen özellikler nedeniyle son zamanlarda hidrojel geliştirmek için araştırmalar giderek artmaktadır [4]. Ancak, nişasta jellerinin dezavantajlarından biri zayıf mekanik özellikler ve kırılabilir olmasıdır [5]. Nişasta jellerinin mekanik dayanımını arttırmak amacıyla farklı çapraz bağlama ajanlarının kullanımı ya da çift ağ yapı yönteminin kullanıldığı rapor edilmektedir [5-7].

Nişasta jellerinin eldesinde en çok kullanılan çapraz bağlayıcılardan biri epiklorohidrin (ECH)'dir [8]. Tek bir epoksi grubundan oluşan ECH'nin literatürde nişasta jelleri hazırlamak üzere kullanıldığı birçok çalışma mevcuttur [9-11]. ECH ile yapılan çalışmalardan yola çıkılarak ve modifiye POSS yapılarından biri olan epoksi ile sonlanan tepe gruplarıyla işlevselleştirilmiş 8 kollu kübik glisidil-POSS (g-POSS)'un önemli özelliklere sahip yeni malzemeler oluşturması düşüncesiyle tez çalışmaları planlanmıştır. Bu doğrultuda nişasta zincirlerinin g-POSS ile çapraz bağlanmasıyla özgün nanokompozit nişasta jelleri elde edilmiştir [12]. Tek ağ yapılı jellerin mekanik dayanımını iyileştirmek amacıyla 2 farklı monomer *N*, *N*-dimetilakrilamid: DMA ve vinilpirolidon: VP), *N,N'*-metilen(bis)akrilamid (BAAM) çapraz bağlayıcısı kullanılarak çift ağ yöntemi ile jeller hazırlanmıştır. Nişasta jellerini karakterize etmek ve tek ağ yapı ile çift ağ yapı arasındaki mekanik dayanımı karşılaştırmak amaçlanmıştır. Son olarak nişasta jellerine protein salım çalışmalarında

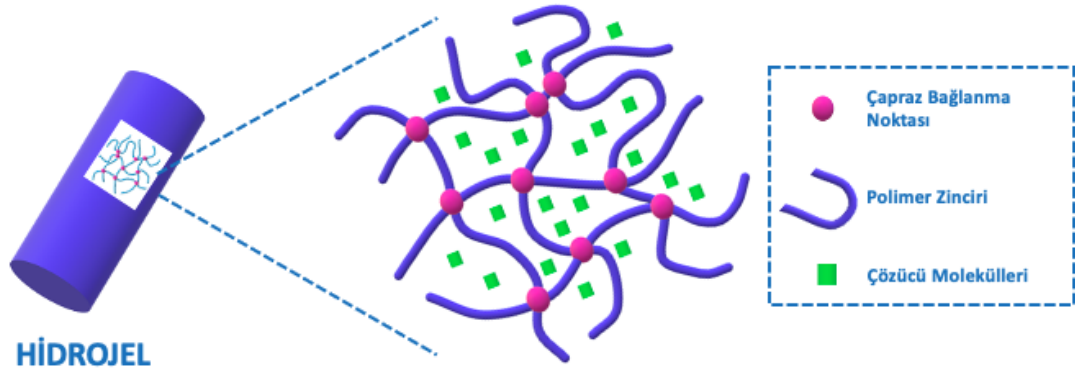
kullanılmak üzere bovin serum albumin proteini yüklenmiştir. Daha sonrasında α -amilaza duyarlı jellerin amilaz varlığında ve yokluğunda salım kinetikleri izlenmiştir.



2. TEORİK KISIM

2. 1. Hidrojeller

Araştırmacılar, yıllar boyunca hidrojelleri farklı şekillerde tanımlamışlardır. Bunlardan en yaygın olanı, hidrojelin bir veya daha fazla monomerin/polimerin basit reaksiyonu ile üretilen, suyla şişmiş ve çapraz bağlı 3 boyutlu polimerik ağ olmasıdır. Diğer bir tanım ise, bünyesinde önemli miktarda su tutarak şişme yeteneği sergileyen, ancak suda çözünmeyen polimerik bir malzeme olmasıdır [13]. Şekil 2.1’de şematik olarak gösterilen hidrojeller yüksek su içeriği nedeniyle oldukça biyouyumlu olmalarının yanı sıra biyolojik dokularinkine benzer (~%70) veya çok daha fazla (%99 ve üzeri) su içeriğine sahip olmaları uygulamalarını arttırmıştır [14]. Ek olarak hidrojeller ayarlanabilir fiziksel ve kimyasal özellikler, düşük maliyet gibi birçok avantaja sahiptir. Aynı zamanda iletkenlik, antibakteriyel aktivite, şekil hafızası, kendi kendini iyileştirme gibi diğer özellikler de hidrojellere kazandırılabilir [15, 16].



Şekil 2.1 : Genel hidrojel yapısı.

Hidrojeller ilk olarak 1960'larda yumuşak kontakt lensler için kullanıldılar [17]. O yıllardan itibaren gıda katkı maddeleri, biyomedikal implantlar, doku mühendisliği, rejeneratif ilaçlar, biyosensörler, yapay kas yapımı, kontrollü ilaç salım sistemleri, kontakt lensler, yara pansumanları gibi çeşitli uygulamalarda kullanılmak üzere çalışmalara devam edilmektedir [18].

Şekil 2.2.'de görüldüğü gibi hidrojeller kaynak, hazırlama yöntemleri, fiziksel özellikler, çapraz bağlanma tipleri ve iyon yükleri gibi birçok özelliklerine göre sınıflandırılmaktadırlar [19].



Şekil 2.2 : Hidrojellerin farklı özelliklerine göre sınıflandırılması.

Hidrojeller kaynaklarına göre doğal, sentetik ve hibrit olmak üzere üç ana sınıfa ayrılmaktadır:

2.1.1. Sentetik hidrojeller

Sentetik hidrojeller, sentetik polimerler ile kimyasal polimerizasyon teknikleri kullanılarak elde edilirler ve yüksek dayanıklılık, mukavemet, su emme kapasitesi gerektiren uygulamalarda tercih edilmektedirler. Hidrojellerin polimer zincirleri içermesi sebebiyle polimerin özellikleri hidrojelin özelliklerini yönetir ve her polimer hidrojellerin hazırlanmasında kullanışlı değildir [20]. Sentetik hidrojellerin yapımında kullanılan yaygın malzemeler arasında poliakrilamid, polietilen glikol, polivinil alkol ve poli (2-hidroksietil metakrilat) bulunmaktadır [13, 21, 22].

Sentetik hidrojeller, herhangi bir doğal biyoaktiviteye sahip olmamalarına rağmen istenen mekanik özellikleri ve uygulamaya göre değişen diğer özellikleri ayarlayabilme avantajlarına sahiptirler [23]. Ancak son zamanlarda çevre sorunlarıyla

ilgili artan endişelerle birlikte, bolluk ve yenilebilirlik üstünlüğüne sahip doğal polimerler hidrojel sentezinde tercih edilmektedir [7].

2.1.2. Doğal hidrojeller

Doğal hidrojeller, bitkisel, hayvansal veya mikrobiyal kaynaklı doğal polimerlerden elde edilen hidrojel malzemelerdir. Polisakkaritler (hyaluronik asit, aljinat, kitosan selüloz, nişasta gibi), proteinler, DNA vb. dahil olmak üzere çeşitli doğal hidrofilik polimerler, büyük miktarlarda interstisyel suyu tutabilen üç boyutlu bir ağ oluşturarak doğal hidrojelleri oluştururlar. Bu hidrojeller, biyouyumlulukları ve doğal hücre dışı matrisini taklit etme yetenekleri nedeniyle çeşitli potansiyel biyomedikal uygulamalar için kullanılabilir. Ancak, doğal hidrojeller genellikle yetersiz ve kontrolsüz mekanik özellikler ve bozunma eğilimleri nedeniyle kısıtlamalar yaşayabilirler [24].

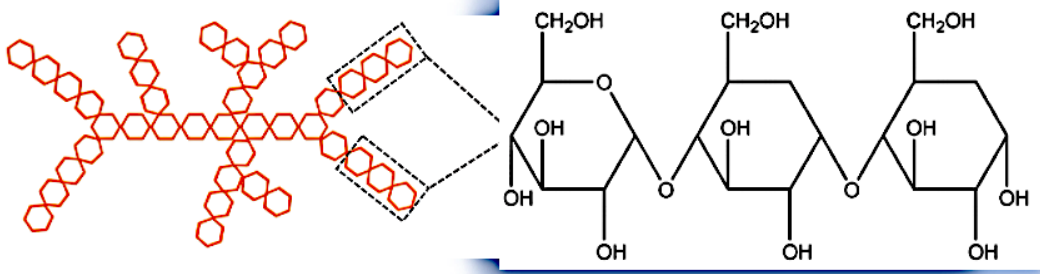
2.1.3. Hibrit hidrojeller

Sentetik monomerlerin veya polimerlerin doğal polimerlerle bir arada kullanıldığı yapıları hibrit hidrojeller olarak sınıflandırabiliriz. Örneğin kitosan (CS) ve polivinil alkol (PVA) karışılabilirliği ve kolay hazırlanabilirliği nedeniyle en çok kullanılan hibrit hidrojellerden biridir. Bu sistemlerde, PVA'nın yüksek elastikiyetinden, CS'nin iyi mukavemetinden ve biyouyumluluğundan yararlanılır. Bu nedenle, doğru oranlarda sentetik ve doğal polimerler bir arada kullanılarak elde edilen yapı, insan dokularına benzer mekanik özelliklere sahip olabilir [25, 26]. Ayrıca hibrit hidrojeller, mikro ölçekli hidrojel özelliklerinin modülasyonunu (hücre yapışması, ve çoğalması için uygun) ve ilaç veya gen verme özelliklerinin dahil edilip uyarlanmasını sağlayarak biyomedikal uygulamalarda genişletilmiş fırsatlar sunar [27].

2.2. Nişasta

Nişasta, doğada çok miktarda bulunan karbonhidratlar arasında selülozdan sonra ikinci sırada yer almaktadır [28]. Bitkilerde depo polisakkarit olarak yeşil yaprakların kloroplastı, tohumların, bakliyatların ve yumruların amiloplastında granüller yapıda yer alır [29]. α -D-1,4 glukozidik bağlarla birbirine bağlanmış anhidroglukoz birimlerinden oluşan nişasta, emilebilmesi ve parçalanabilmesinin yanı sıra toksik olmayan bir polisakkarittir (Şekil 2.3). Esas olarak amiloz (Amy) ve amilopektin (Amp) ünitelerinden oluşurken fosfolipit ve serbest yağ asitleri de nişastanın

yapısındaki diğer bileşenlerdir. Yaklaşık $\times 10^6$ molekül ağırlığına sahip Amy doğrusal bir hopolimer iken Amp'nin molekül ağırlığı $\times 10^8$ civarında olup dallı şekilde bağlanmaktadır [30].



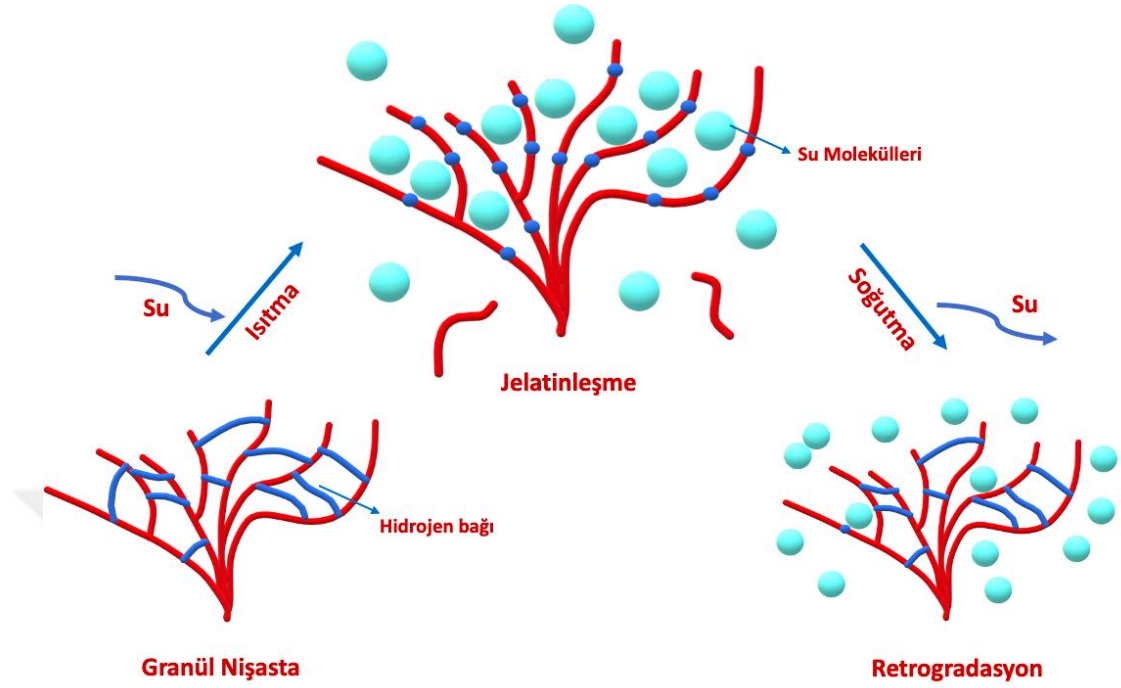
Şekil 2.3 : Nişasta yapısı.

Amp'nin yüksek moleküler ağırlığı ve dallı yapısı, polimer zincirlerinin hareketliliğini ve dolayısıyla hidrojen bağı oluşumunu azaltır [31]. Yapıdaki Amy/Amp oranları nişastanın kaynağına bağlı olarak farklılık gösterir ve bu da nişastanın çözünürlük, jelleşme sıcaklığı ve viskozite gibi özelliklerini doğrudan etkilemektedir [32]. Ticari olarak satılan nişastaya bakıldığında Amy/Amp oranı genellikle %30 Amy ve %70 Amp şeklindedir [33]. Tuncaboşlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Amy oranının ağ yapısı üzerinde etkisini gözlemlemek amacıyla, Amy miktarı %23'ten %70'e çıkarılarak farklı bir nişasta türü olan Hylon VII kullanılmıştır. Basamaklı deformasyon testlerinde, %23 Amy içeren jellerin başlangıç mekanik dayanımını $\approx 92 \pm 4$ oranında kaybetmesine rağmen %70 amiloz içeren jellerin tamamen orijinal haline geri döndüğü görülmüştür [9].

2.2.1. Nişasta jeli hazırlama yöntemleri

Nişastanın modifikasyonu, birtakım fiziksel/kimyasal yöntemler veya bu yöntemlerin kombinasyonları kullanılarak gerçekleştirilebilir. Fiziksel modifikasyon, hidrotermal işlem kullanılarak elde edilebilir [34, 35]. Şekil 2.4'de gösterildiği gibi nişasta bazlı hidrojellerin oluşumu önce polimer zincir-zincir etkileşimini kolaylaştırmak için nişastanın suda çözünmesi ve ısıtılması sağlanarak nişastanın kristal yapısının bozulması ve jelatinleşmesine dayanır. Ardından üç boyutlu bir ağ oluşturmak için retrogradasyon (soğutma) ile nişasta molekülleri jel yapısından ayrılarak yeniden kristallenir [36]. Amiloz içeriği, nişastaların jelatinleşme ve retrogradasyon özelliklerini etkileyebilir. Yüksek amiloz içeriği, daha organize ve daha sert bir yapı

oluşturarak retrogradasyonu teşvik etme eğilimindeyken, düşük bir amiloz matrisi suda parçalanma eğiliminde olan daha açık bir yapı ile sonuçlanabilir [37].



Şekil 2.4 : Nişastanın jelatinleşme ve retrogradasyon gösterimi.

Kuru ısıtma işlemi (DHT) ise nişastanın yapısal ve fizikokimyasal özelliklerini değiştirmek için basit bir fiziksel teknik içerir [38]. DHT, nem seviyesini düşük tutarak (<%10 w/w) numuneleri 1-4 saat boyunca 110 ile 150°C arasındaki sıcaklıklarda ısıtmayı içerir [39]. Bu tekniğin avantajı, hiçbir kimyasal reaktif kullanılmaması sebebiyle basit ve güvenilir olmasıdır. Arıtılacak atık su üretmez ve elde edilen ürünlerde eser miktarda kimyasal bileşen bulunmaz. Bu nedenle, DHT “yeşil teknoloji” olarak kabul edilir ve son zamanlarda nişasta üzerindeki etkisini değerlendirmek için farklı çalışmalar yapılmıştır [40, 41]. Maniglia ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada manyok nişastasını modifiye etmek için DHT tekniği uygulanarak 3B baskı için kullanımına odaklanılmıştır. DHT, 130°C’de 2 ve 4 saat süreyle gerçekleştirilmiştir. DHT süresinin artmasıyla, daha yüksek karbonil içeriğine ve daha büyük granül büyüklüğüne sahip bir nişasta elde edilmiştir. Sonuçlar 4 saat süreyle DHT ile üretilen nişasta jellerinin doğal nişastaya göre daha iyi basılabilir olduğunu göstermiştir [42].

Kimyasal işlemler, esterleştirme, eterleştirme, çapraz bağlama ve aşılama gibi türevlendirme reaksiyonları veya hidroliz ve oksidasyon gibi ayrıştırma reaksiyonları

kullanılarak uygun fonksiyonel grupların nişasta molekülüne dahil edilmesini içerir [43]. Belirli uygulamaların gereksinimlerini karşılamak için nişastanın özelliklerini iyileştirmeye yönelik yaygın olarak kimyasal modifikasyon kullanılır [44]. Nişastayı modifiye etmek üzere nişasta molekülünün rastgele konumlarında molekül içi ve moleküler arası bağlar eklenerek çapraz bağlanabilir [45]. Bir alkalın ortam ($\text{pH} > 9$), çapraz bağlayıcının nükleofilik saldırısı için nişastanın hidroksil gruplarını aktive etmek için esastır. Bu ortam, malzemenin çapraz bağlanmasından sorumlu olan zincir esterleşme reaksiyonuna katkıda bulunur [46, 47].

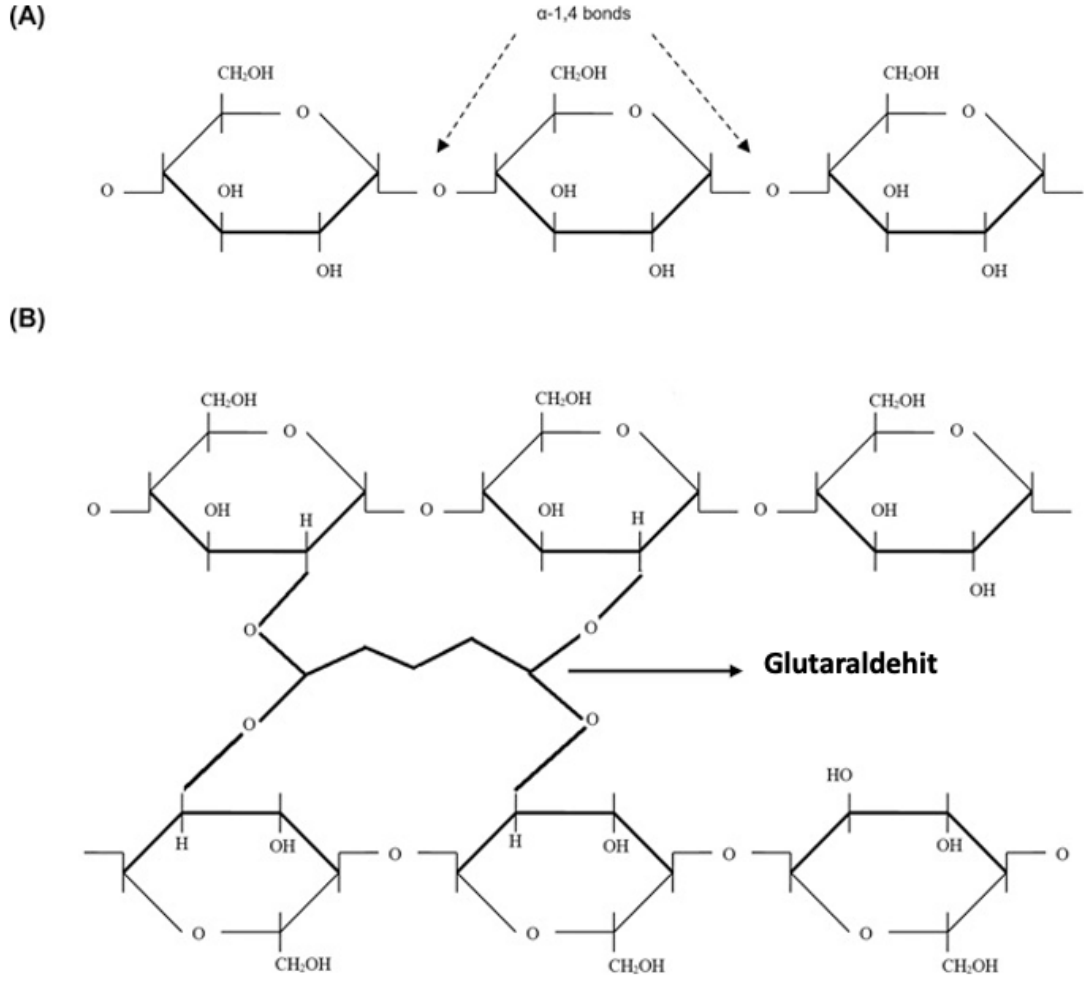
2.2.2. Nişasta jellerinde kullanılan çapraz bağlayıcılar

Jel sentezinde kullanılan çapraz bağlayıcılar, jelin özelliklerini belirleyen önemli bir faktördür. Çapraz bağlayıcılar, jel ağının stabilitesini arttırarak jelin mekanik dayanıklılığını ve su emme kapasitesini arttırır [48]. Nişasta zincirleri de jel eldesi için çapraz bağlandığında özellikleri değişir. Çapraz bağlanmanın etkisi, viskozite ve şişme gibi özelliklerin yardımıyla tahmin edilebilir. Ayrıca nişasta jellerinde kullanılan çapraz bağlayıcı miktarı jelin mikro yapısını, emiciliğini ve reolojik özelliklerini etkileyebilir [49, 50]. Doğrudan çapraz bağlama, nişasta zincirleri üzerindeki reaksiyona yatkın hidroksil grupları üzerinden gerçekleştirilir. Nişastanın kovalent çapraz bağlanması için glutaraldehit (GA), epiklorohidrin (ECH), sodyum trimetafosfat (STMP), sodyum tripolifosfat (STPP) ve fosforil klorür (PDCl_3) bi- veya trikarboksilik asit gibi çeşitli ajanlar kullanılır [38]. Diğer çapraz bağlama ajanları arasında ECH, polisakkarit kimyasında en yaygın kullanılanıdır [51].

2.2.2.1. Glutaraldehit (GA)

GA, alifatik beş karbonlu bir dialdehittir ve çok fonksiyonlu özellikler sağlayan bir reaktif olarak yapıştırıcılar, sızdırmazlık maddeleri, elektrikli ürünlerin imalatı gibi çeşitli uygulamalarda yaygın kullanılan bir çapraz bağlayıcıdır. Hidrofilik gruplar içermeyen sert bir yapıya sahip olması sebebiyle bir molekülü çapraz bağladığında, onun hidrofilik karakterini azaltır [52, 53].

Genel olarak glutaraldehitin nişasta ile çapraz bağlanması, nişastadaki hidroksil grupları ile eter veya ester bağları oluşturabilen çok işlevli reaktiflerle işlenmesiyle gerçekleştirilir [54]. Nişastanın glutaraldehit ile çapraz bağlanma reaksiyonu, hamiasetal bağlar oluşturmak üzere karbonil grubuna bir hidroksil grubunun nükleofilik eklenmesiyle gerçekleşir (Şekil 2.5).



Şekil 2.5 : A. Nişasta, B. Nişasta ile çapraz bağlı GA'nın gösterimi [55].

GA'nın nişasta jellerindeki etkisini araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada nişasta/PVA hidrojel filmleri ve bu hidrojellerin bor kompleksleri, çapraz bağlama maddesi olarak GA kullanılarak ve kullanılmadan sentezlendi. İn vitro antimikrobiyal aktiviteleri incelendiğinde, GA'lı jellerin mikroorganizmalara karşı orta düzeyde antibakteriyel ve antifungal aktivite gösterdiği ancak GA içermeyen jellerin bu mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal aktivitesi olmadığı görülmüştür [56].

2.2.2.2. Sodyum tripolifosfat (STPP)

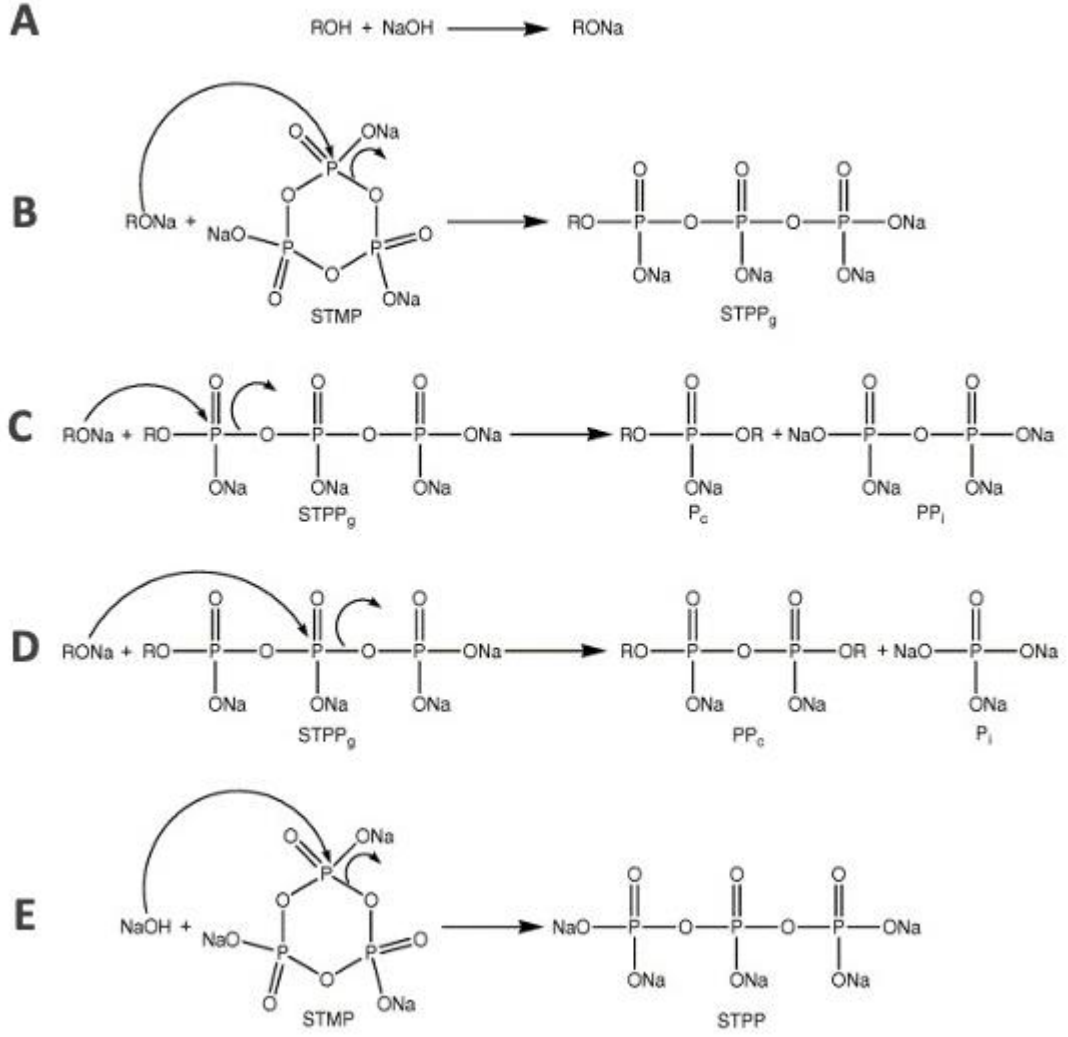
Hem gıda hem de farmasötik uygulamalar için nişasta ile çapraz bağlanması sıklıkla kullanılır. FDA, bu reaktanı insan tüketimi için gıda katkı maddeleri olarak onaylamıştır [57]. STMP/STPP reaktanları ile nişasta çapraz bağlanmasının, en umut verici nişasta modifikasyon yöntemlerinden biri olduğuna inanılmaktadır. Çapraz bağlanan nişasta polimerleri, ilaç salımını geciktirebilen hem küçük hem de büyük biyoaktif bileşikler barındırabilen hidrojellerle sonuçlanır. Ek olarak, STMP/STPP

nişasta türevleri, su dispersiyonlarında yüksek stabilitelerinin göstergesi olan düşük zeta potansiyelleri (ζ) sunar [58].

2.2.2.3. Sodyum trimetafosfat (STMP)

STMP, fosforik asit (Pi) ve pirofosfatın (PPi) yüksek sıcaklıkta yoğunlaştırılmasıyla elde edilen bir siklik trifosfattır. İnsanlar üzerinde olumsuz etkileri olmadığı için nişastanın toksik olmayan bir çapraz bağlayıcısı olarak seçilmiştir [59]. Bu reaktif, esterleşme reaksiyonu yoluyla polimerdeki rastgele konumlarda molekül içi ve moleküller arası bağların eklenmesinden sorumludur. STMP'nin yüksek sıcaklıkta (60-70°C) yarı kuru nişasta ile verimli bir şekilde bağlandığı, orta yüksek sıcaklıkta (40-45°C) nişasta bulamacındaki hidratlı nişasta ile etkili bir şekilde çapraz bağlandığı rapor edilmiştir [35].

STMP'nin polisakkaritler üzerindeki çapraz bağlama mekanizması Lack ve arkadaşları tarafından açıklanmıştır (Şekil 2.6) [60]. İki adımda bir çapraz bağlanma varsayılmıştır. İlk adım, sodyum hidroksit mevcudiyetinde nişasta tarafından STMP döngüsünün açılmasından oluşur. İkinci adım, yeni bir polimer zincirinin eklenmesidir, böylece PPi'nin salınmasıyla çapraz bağlanma sağlanır. Bu mekanizma, yüksek sıcaklıkta STMP bozulması ve sodyum hidroksit varlığında adenosin trifosfatın hidrolizi ile anoloji yoluyla önerilmiş ve alkali pH'ta pirofosfat bağlantılarının oluşumunu tanımlayan Seib ve Woo tarafından tamamlanmıştır.

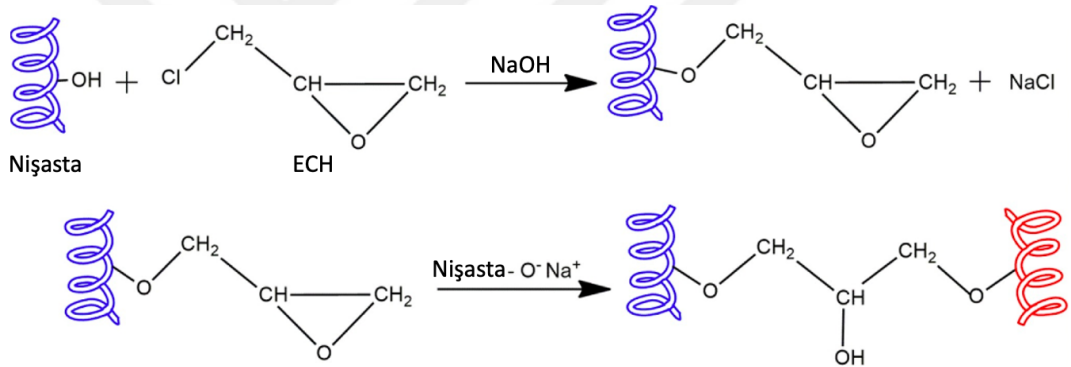


Şekil 2.6 : Alkali ortamda polisakkarit (ROH) ile STMP reaksiyonu. **A.** Alkolat oluşumu **B.** STMP açılması **C.** Monofosfat çapraz bağ oluşumu **D.** Pirofosfat çapraz bağ oluşumu **E.** STMP'nin alkali bozunması [60].

Kulicke ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nişasta jelleri, nişastanın STMP ile alkali ortamda 40°C'de 2 saat çapraz bağlanmasıyla hazırlanmış ve hem çapraz bağlayıcı hem de substrat konsantrasyonlarının şişme ve reolojik özellikler üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Sıcaklık ve NaOH konsantrasyonunun reolojik davranış üzerindeki etkisi, diester fosfat bağlarının hidrolize uğramaya hazır olması nedeniyle jel özelliklerinin belirlenmesinde her ikisinin de önemli olduğunu göstermektedir [61].

2.2.2.4. Epiklorohidrin (ECH)

ECH üzerindeki epoksi ve halojenür grubu, Şekil 2.7.'de gösterildiği gibi iki polimer zincirinin çapraz bağlanmasına yol açan nişasta yapısı üzerindeki hidroksil grubu ile reaksiyona girebilir [62]. ECH'nin çapraz bağlayıcı olarak dahil edilmesi, nişastanın hidrofilikliğini azaltan ve hidrojelin daha düşük şişme kabiliyetine yol açan yüksek çapraz bağlanma yoğunluğuna yol açar [10]. Yapılan bir çalışmada nişasta-PVA-ECH, aşılama polimerizasyon yöntemiyle sentezlenmiş ve şişme oranları incelenmiştir. Aşılama polimerizasyon yöntemi, daha uzun zaman alan ve pahalı bir işlem olup düşük şişme oranı ile sonuçlanan bir üründür. Bu nedenle bir sonraki çalışmada daha ucuz ve zaman almayan bir yöntem kullanılarak jeller sentezlenmiştir. Hidrojelın şişme oranı, karboksilat gibi hidrofilik grup eklenerek polimerin yapısı boyunca fonksiyonel grup değiştirilerek iyileştirildi. Sonuç olarak manyok nişastasıyla ECH çapraz bağlanarak süper emici hidrojeller elde edilmiştir [63].



Şekil 2.7 : Nişastanın ECH ile çapraz bağlanma reaksiyonu [64].

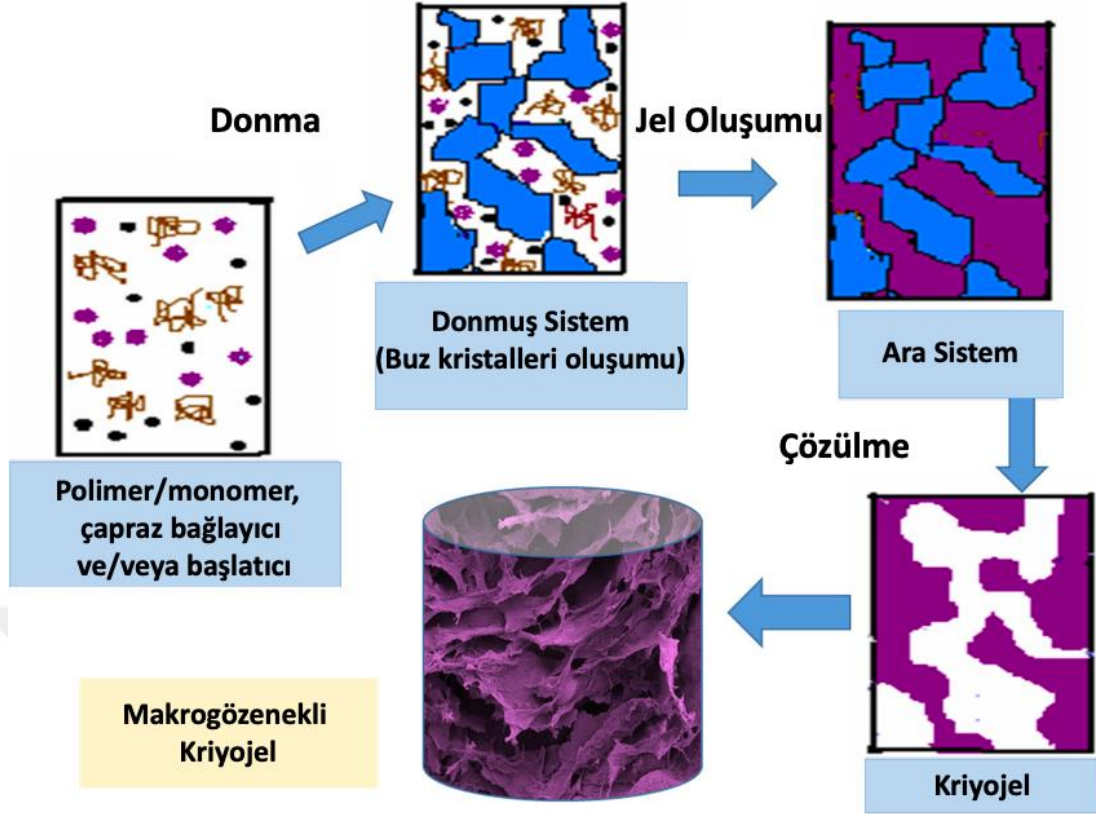
2.2.3. Nişasta jellerinin mekanik özelliklerini iyileştirme yöntemleri

Nişasta jellerinin dezavantajlarından biri zayıf mekanik özellikler ve kırılğan olmasıdır [5]. Nişasta jellerinin mekanik dayanımını arttırmak amacıyla farklı çapraz bağlama ajanlarının kullanımı ya da farklı polimerler ile hazırlanabildiği görülmektedir [6, 65]. Ayrıca mekanik özellikleri kontrol edilebilir ve geliştirilebilir hidrojeller elde etmek için ağ yapıda enerji dağılımını moleküler seviyede sağlayan bir mekanizma oluşturulması ve böylelikle viskoelastik dağılımın artırılması gerekir. Bu doğrultuda yaygın olarak kullanılan yöntemlerle hazırlanan jellerden bazıları çift ağ-yapılı (DN) veya üç ağ-yapılı (TN) jeller, nanokompozit (NC) jeller ve kriyojellerdir [66-69].

2.2.3.1. Kriyojelasyon

40 yıl önce ilk kez rapor edildiğinden beri oldukça dikkat çeken kriyojeller, çözücülerin donma sıcaklığı altında oluşturulan makro gözenekli ağ yapılarıdır. Birbirine bağlı makro gözenekler elde etmek için çözücü kristallerini kullanırlar. Kriyojelasyon tekniği ile ayırt edici özelliklere sahip sağlam malzemeler elde edilmesiyle birlikte en kolay ve en az zaman alan teknik olmuştur [70, 71]. Doku mühendisliğinde, kriyojel şeklindeki biyomalzeme yapı iskeleleri, mekanik kararlılık ve elastikiyet gibi olumlu özelliklere sahiptir [72].

Şekil 2.8'de gösterildiği gibi jel oluşturucu maddeler (örneğin, bir çapraz bağlayıcı madde içeren monomer veya polimer çözeltisi) içeren reaksiyon karışımı, solventin donma noktasının en az birkaç santigrat derece altındaki sıcaklıklarda dondurulur. Donmuş sistem, tek bir katı blok gibi görünmesine rağmen esas olarak heterojen kalır ve donmuş çözücünün kristalleri ile birlikte donmamış sıvı mikrofaz (UFLMP) içerir. Jel oluşturucu reaktifler UFLMP'de konsantre edilir, yani kriyokonsantrasyon gerçekleşir. UFLMP, toplam başlangıç hacminin yalnızca küçük bir bölümünü sunduğundan, jel öncülerinin konsantrasyonu, jel oluşumunu teşvik ederek önemli ölçüde artar. Donmuş çözücünün kristalleri, gözenek oluşturucu bir madde görevi görür. Eridiklerinde, çözücü ile dolu boşluklar, makro gözenekler bırakırlar. Çözücü ve jel fazı arasındaki yüzey gerilimi, gözeneklerin şeklini yuvarlayarak gözenek yüzeyini daha pürüzsüz hale getirir. Gözeneklerin boyutları ve şekli birçok faktöre bağlıdır; en önemlisi öncü maddelerin konsantrasyonudur. Polimer fazı da polimer zincirleri arasında oluşan mikro gözeneklere sahiptir. Bu nedenle, kriyojeller hem heterofaz hem de heterogözenekli yapıya sahiptir [73].



Şekil 2.8 : Kriyojellerin hazırlanma şeması: (i) başlangıç sistemi (jel ön madde çözeltisi, donma noktasının altındaki bir sıcaklığa kadar soğutulur); (ii) donmuş sistem (buz kristalleri oluşur ve çözünen maddeler donmamış bölgelerde yoğunlaşır); (iii) ara sistem (donmamış sıvıda buz kristallerinin etrafında jel oluşur); (iv) buz çözme üzerine kriyojel oluşur [74].

Yapılan bir çalışmada PVA-nişasta/gümüş hidroksiapatit (AgHap) kriyojel nanokompozitleri, bir kriyojel elde etmek için PVA ve nişasta çözeltileri karışımının dondurulup çözülmesi ve ardından bunun AgHap ile güçlendirilmesiyle hazırlanmıştır. Sentezlenen makrogözenekli kriyojel nanokompozitlerin elastik modülleri üzerinde kimyasal bileşimin ve donma-çözülme döngülerinin sayısı gibi deneysel koşulların etkisi incelenmiştir. Çalışma sonucunda, elastik modülün artan donma-çözülme döngü sayısı ile sürekli olarak arttığı ancak 9. döngüden sonra sınırlayıcı bir değer kazandığı görülmüştür [75].

2.2.3.2. Nanokompozit jeller

Son yıllarda yüksek mekanik özelliklerinden dolayı giderek daha fazla ilgi gören organik/inorganik nanokompozitler (NC'ler), birbiriyle karışmayan organik ve inorganik bileşenlerden oluşan fonksiyonel malzemelerdir [76, 77]. Doğal polimerler (nişasta, kitosan, aljinat vb.), nanokompozit hidrojelde kullanılan polimerler olarak

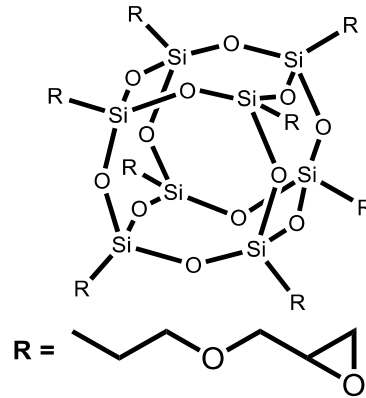
giderek daha fazla rapor edilmektedir. Bu durum, doğal polimerlerin biyoyumluluk, biyolojik olarak parçalanabilirlik, düşük maliyet gibi avantajlı özelliklerinden kaynaklanmaktadır [78].

Sadrykia ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ilk kez, oksitlenmiş nişasta ile POSS nanomalzemelerine dayalı hidrojel nanokompozitler sentezlenmiştir. Hidroliz ve yoğunlaştırma yöntemiyle sentezlenen POSS nanomalzemeleri farklı oranlarda POSS, oksitlenmiş nişasta ve kitosan ile birleştirilmiştir. POSS nanomalzemeleri içeren kompozitler için mekanik ve termal özelliklerinin arttığı rapor edilmiştir [79].

Poli(hedral oligomerik silseskioksan) (POSS), yeni NC malzemeler hazırlamak için bir "nano yapı" birimi olarak kullanılan yapılardan biridir. POSS sekiz köşe kollu bir yapıya sahiptir ve genel formülü $(RSiO_{1.5})_n$ ile tanımlanmış çok yüzlü bir kafesten oluşmaktadır [80, 81]. n, 6 ile 18 arasında değişmekte olup silika ve oksijen atomları, inorganik silika benzeri geometriye sahip bir çekirdek halinde birleşir. POSS'un inorganik çekirdeği, çok yüzlü kafesin köşelerine yerleştirilen Si atomlarına kovalent olarak bağlanan organik ligandlarla çevrilidir. Tipik organik ligandlara hidrojen, halojen, alkil grupları örnek verilebilir [82]. POSS kafesinin boyutu (~1.5 nm) doğrusal polimerin boyutlarıyla karşılaştırılabilir. Bu, POSS'un zincir hareketlerini moleküler seviyede kontrol etmesini sağlar [83]. Tek veya çok fonksiyonlu POSS, eklenen reaktif organik fonksiyonel gruplarının modifikasyonu yoluyla hazırlanabilir. Köşe gruplarının yapısına ve aktivitesine bağlı olarak, POSS molekülleri genellikle çapraz bağlama, kimyasal polimerizasyon ve fiziksel karıştırma gibi yollarla hemen hemen her türlü mevcut polimer sistemine dahil edilebilirler [84, 85]. Ayrıca POSS'un güçlü hidrofobikliği, yüzeyde POSS ile zenginleştirilmiş bir katman oluşturarak hidrojenlerin yüzeysel özellikleri üzerinde bir etkiye sahip olmasını sağlamaktadır [86].

Epoksi gruplarıyla fonksiyonlandırılmış glisidil-POSS (g-POSS) modifiye POSS yapılarına örnek olarak verilebilir (Şekil 2.9) [80]. Yapılan bir çalışmada epoksi ile sonlanan tepe gruplarıyla işlevselleştirilmiş kübik POSS'un önemli potansiyele sahip yeni malzemelerin tasarımını kolaylaştıracağı öne sürülmüştür [12]. Küçük miktarlarda POSS'un yapıya dahil edilmesiyle nano boyutlu parçacıkların yüksek mekanik stabilitesinden dolayı hidrojel özelliklerinde önemli değişikliklere neden olabileceği ortaya konmuştur [87, 88]. POSS içeren NC malzemelerinin, yüksek ısı

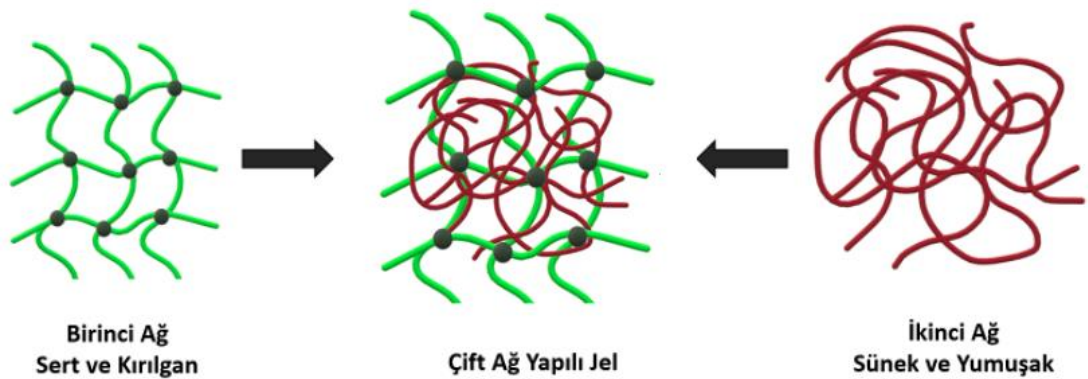
kararlılık, iyi oksidasyon direnci, artırılmış yüzey sertliği ve iyileştirilmiş mekanik özellikler gibi mükemmel malzeme özelliklerine sahip oldukları gösterilmiştir [89].



Şekil 2.9 : Epoksi gruplarıyla fonksiyonlandırılmış 8 kollu g-POSS'un yapısı.

2.2.3.3. Çift ağ yapılı jeller

Çift ağlı yapılar (DN), Şekil 2.10'da gösterildiği gibi tek bir hidrojel malzemede iç içe geçmiş ve birbirine bağlı kırılkan ve sünek (yumuşak) iki ağdan oluşur. DN hidrojellerinin mükemmel mekanik özelliklerinin anahtarı, etkili enerji dağılımı sağlayan benzersiz ağ yapılarında yatmaktadır. Kırılkan ağın kurban bağları düşük bir gerilim altında enerjiyi dağıtmak üzere kırılarak birçok mikro çatlak oluştururken sünek ağ makroskopik numuneyi bir arada tutar. İki ağın çapraz bağlama yöntemine göre DN hidrojelleri, tamamen kimyasal olarak çapraz bağlanmış, hibrit fiziksel/kimyasal olarak çapraz bağlanmış veya tamamen fiziksel olarak çapraz bağlanmış DN hidrojellerini içerir [90].



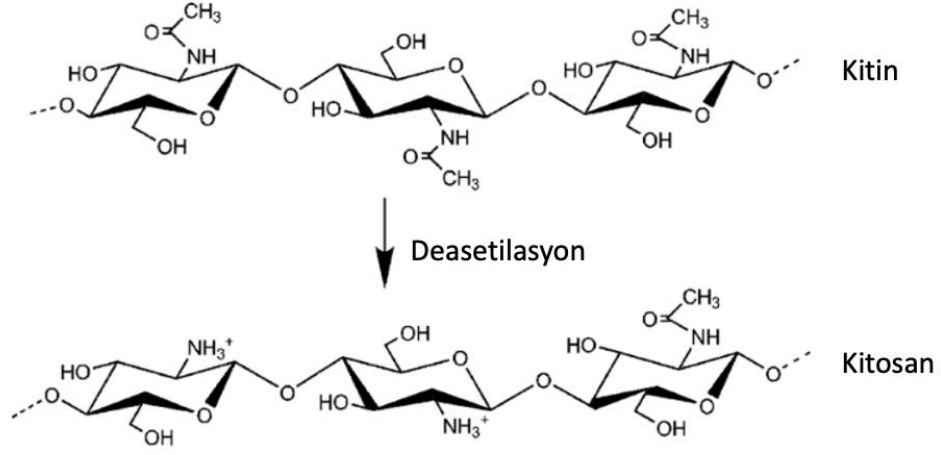
Şekil 2.10 : DN hidrojelleri, zıt özelliklere sahip iki ağın birleştirilmesiyle sentezlenir: İlk ağ, sert ve kırılkan bir yapıya sahipken ikinci ağ sünek ve yumuşak polimerlerden oluşur.

Literatürde nişasta jellerinin çift ağ yapı metoduyla mekanik dayanımının iyileştirilmesiyle ilgili birçok çalışma mevcuttur. Bunlardan biri Zeng ve arkadaşları tarafından elde edilen şeffaf, oldukça esnek ve çevre dostu nişasta bazlı DN hidrojelidir. Nişasta zincirleri arasındaki kimyasal çapraz bağlanma ve hidrojen bağı ile nişasta ve poliakrilamid (PAM) arasındaki fiziksel çapraz bağlanma, hidrojelini oluşturan ikili ağ oluşturmuştur. Fiziksel olarak çapraz bağlı nişasta hidrojelini, hidrojen bağlarıyla kolayca elde edilmiş ve kimyasal olarak çapraz bağlı nişasta hidrojelini, ECH çapraz bağlayıcısı eklenerek hazırlanmıştır. Ortaya çıkan DN hidrojelini yüksek şeffaflık, kendi kendine yapışma, yüksek esneklik (sıkıştırma, germe, bükme, kıvrılma ve bükme dahil), gerinim/basınç ve neme duyarlı iyonik iletkenlik sergilemiştir [7]. Bir diğer çalışmada, nişasta jellerinin uygulamalarını sınırlayan zayıf mekanik özelliklerinin üstesinden gelmek amacıyla hidroksipropil nişasta (HPS) ve sodyum aljinat (SA) kullanılarak gerilebilir, sıkıştırılabilir ve kendi kendini iyileştiren DN hidrojelini hazırlanmıştır. Eklenen SA'nın miktarı değiştirilerek, DN hidrojelini ayarlanabilir mekanik özellikler elde etmiş ve %1 SA içeren DN hidrojelini depolama modülü, saf HPS hidrojelini kıyasla yaklaşık 80 kat artmıştır. Bu çevre dostu ve biyoyumlu hidrojeliler, tarım, gıda ve tıp alanlarında geniş uygulama beklentilerine sahiptir [5].

2.2.4. Nişasta ile kullanılan polimerler

2.2.4.1. Kitosan

Kitosan, eklem bacaklıların ve bazı mantarların dış iskeletinde bulunan doğal bir polisakkarit kitinin deasetillenmiş türevidir ve β (1-4) glikosidik bağlarla bağlanmış glukozamin ve *N*-asetil glukozamin kopolimerlerini içeren lineer bir polisakkarittir (Şekil 2.11) [91, 92]. Serbest amino grupları içeren kitosan, kitin ile karşılaştırıldığında daha güçlü reaktivitesi ve daha yüksek çözünürlüğü nedeniyle çevreyi kirletmez ancak kristal yapıya ve birkaç hidrojen bağına sahip olmasına rağmen genellikle asitlerde çözünür, bu da onu hücreler ve pH'a duyarlı moleküller için uyumsuz hale getirir [93, 94].

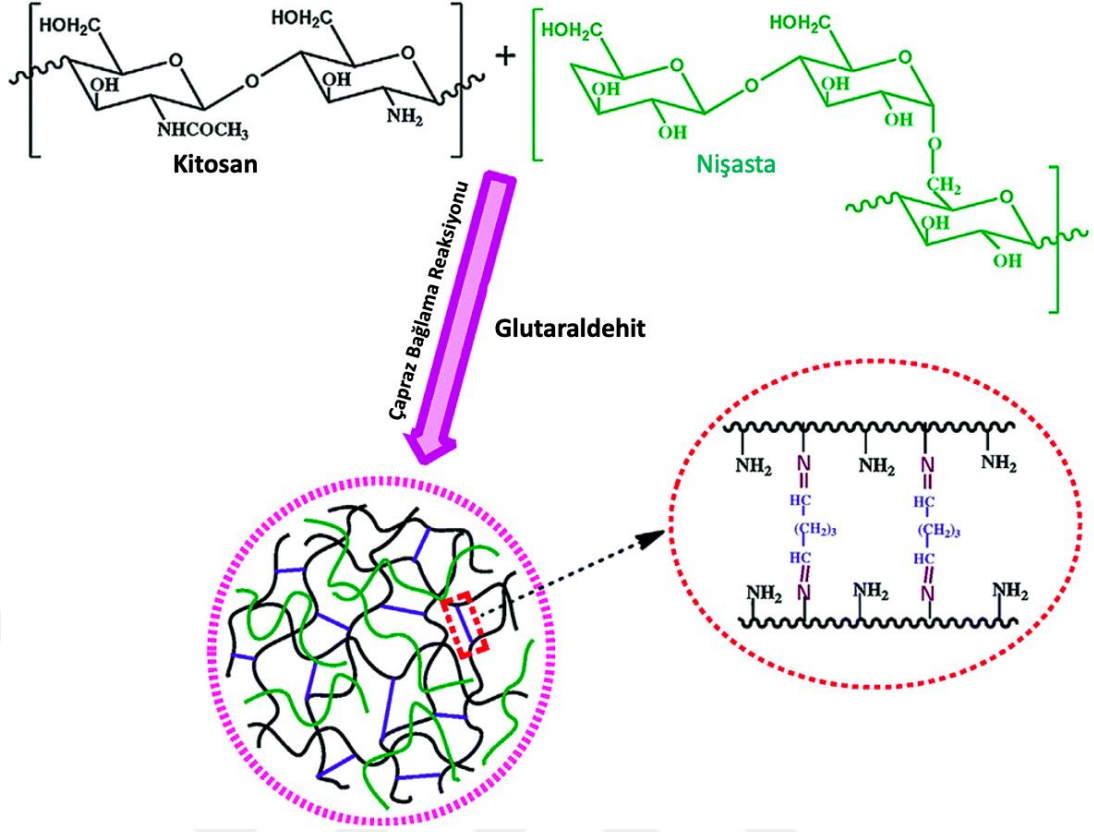


Şekil 2.11 : Kitin ve kitosanın yapısı [95].

Günümüzde kitosan hidrojelleri hücre kültüründe ayırma, doku mühendisliği, enzim immobilizasyonu, kontrollü ilaç salımı ve hedefli ilaç salımı alanlarında yaygın olarak kullanılmaktadır [96-98]. Özellikle doku mühendisliğinde, kitosanın eklem kıkırdağı ile (glukozaminoglikagan (GAG'ler) ve hyaluronik asit gibi) bazı özellikleri paylaşması kitosanı ideal bir yapı iskelesi malzemesi yapmaktadır [99].

Farklı polimerlerin harmanlanması, yeni yapısal malzemeler elde etmek için son derece çekici ve avantajlı bir yöntemdir [100]. Örneğin kitosanın eksiklikleri, yavaş jelleşme hızı ve düşük mekanik özellikleridir. Nişastanın iyonik olmayan doğası, onu kitosana uyumlu hale getirir. Bu doğrultuda çapraz bağlı kitosan hidrojelinin esnekliği dahil olmak üzere fiziksel özelliklerinin, kitosan ile önceden jelatinize edilmiş nişastayı harmanlayarak iyileştirilebileceği rapor edilmiştir [101-103]. Bununla birlikte kitosan endüstri uygulamaları için pahalı bir biyopolimerdir. Nihai ürünün maliyetini düşürmenin bir yolu, onu nişasta gibi ucuz bir polimerle karıştırmaktır [104].

Nişasta-kitosan kompozit hidrojelleriyle ilgili yapılan bir çalışmada nişasta, glutaraldehit çapraz bağlı kitosan ile yarı iç içe geçmiş ağ yapılı polimer (IPN) süper emici bir hidrojel oluşturulmuştur (Şekil 2.12). Çalışma sonucunda nişastanın, hidrojelin su molekülü ile hidrofilik kısımlarını ve hidrojen bağlarını arttırarak şişme hızını ve oranını arttırdığı bulunmuştur.



Şekil 2.12 : Çapraz bağlanma reaksiyonu ile kitosan/nişasta yarı-IPN hidrojelinin oluşum şeması [105].

2.2.4.2. Selüloz

Yeryüzünde en çok bulunan yenilenebilir kaynak olan selüloz, β (1-4) bağlı D -glukoz biriminin doğrusal bir zincirinden oluşan polisakarittir. Suda ve çoğu organik çözücüde tatsız, kokusuz ve çözünmez özelliklere sahiptir. Moleküller arası ve molekül içi yüksek hidrojen bağları ve çözünmeyi zorlaştıran Van der Waals kuvvetlerine sahip hidrofilik bir polimerdir. Çevre dostu ve biyoyumlu ürünlere yönelik artan talep nedeniyle, geniş bir uygulama yelpazesinde çok sayıda işlevsel malzeme olarak geliştirilmektedir [106].

Bol miktarda hidroksil grubuna sahip selüloz, benzersiz yapıları ve özellikleri ile hidrojel hazırlamak için kullanılabilir [107, 108]. Suda çözünür selüloz türevleri, çoğunlukla biyoyumlu olup, özellikle gıda, ilaç ve kozmetik endüstrilerinde katkı maddesi olarak kıvam arttırıcı, bağlayıcı madde, emülgatör, film oluşturucu, süspansiyon yardımcı maddesi ve yüzey aktif madde olarak kullanılabilirler. Metil Selüloz (MC), hidroksipropil selüloz (HPC), hidroksipropilmetil selüloz (HPMC) ve karboksimetil selüloz (CMC) dahil olmak üzere seçici selüloz türevleri, fiziksel çapraz

bağlama ve kimyasal çapraz bağlama yoluyla selüloz bazlı hidrojelleri sentezlemek için kullanılmıştır [109].

Biyolojik olarak parçalanabilen ürünlere olan ilgi nedeniyle, nişasta ve CMC gibi doğal polimerlerden hidrojeller yapılmıştır [110, 111]. Aynı zamanda, farklı yapılara sahip zincirler arasındaki etkileşim malzeme özelliklerini geliştirerek uygulama aralığını genişlettiğinden iki polimerden oluşan kompozit veya karışık hidrojeller öne çıkmıştır [112, 113]. Bu bağlamda, CMC/nişasta süper emici hidrojeller, gama ışınlanması ile sentezlenmiş hidrojellerin tek tek bileşenlerine kıyasla gelişmiş su emme ve şişme özelliklerine sahip olduğu görülmüştür [114]. Başka bir çalışmada, STMP ile çapraz bağlı, reaktif ekstrüzyon kullanarak gözenekli yapıya sahip nişasta (S) ve CMC hidrojelleri geliştirilmiştir. S, S/CMC, S/STMP, S/CMC/STMP formülasyonları karşılaştırılmış ve karışık hidrojelde (S/CMC/STMP) daha yüksek gözeneklilik gözlenmiştir. Genel sonuçlar kompozit hidrojellerin avantajlarını göstermektedir [115].

2.2.4.3. Jelatin

Kolajene bir alternatif olarak jelatin (yani hidrolize kolajen), kolajene kıyasla nispeten düşük antijeniteye sahip olduğu ve kolajenden önemli ölçüde daha ucuz olmasının yanısıra biyoyumluluk ve biyobozunurluk özelliklerini koruduğu için artan ilgiyi çekmiştir [116]. Jelatin hidrojelleri, jelatinin transglutaminaz, genipin veya suda çözünür bir karbodiimid gibi çeşitli çapraz bağlanma ajanları ile çapraz bağlanmasıyla oluşturulabilir [117, 118]. Bir çalışmada biyopolimerlerin birlikte kullanılmasının avantajlarından faydalanarak nişasta-jelatin bazlı hidrojel taşıyıcı, jelatin ve dialdehit nişasta arasındaki imin ve hidrojen bağlarının sinerjistik çapraz bağlanmasıyla, kendi kendini iyileştirme kabiliyetine ve ilaçlar için gelecek vaad eden dağıtım matrisine sahip hidrojeller geliştirilmiştir [119].

Jelatinin metakrilamid grupları (GelMA) ile modifikasyonu, jelatinin benzersiz özelliklerini korurken, ek olarak metakrilamid gruplarının kimyasal reaksiyonu yoluyla sıvıdan katıya kalıcı olarak katılaştırılacak malzemeyi sağlar [120]. Ayrıca metakrilamid modifikasyon derecesi veya GelMA konsantrasyonu değiştirilerek bozunma ve mekanik özellikleri kolayca ayarlanabilir. Hidrojel ağ yapısının bu şekilde kontrolü, yapı iskelelerine fiziksel ve biyolojik özelliklerin uygun tasarım özelliklerini kazandırır [120, 121]. Nieuwenhove ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hedeflenen

doku rejenerasyon uygulamasına göre fiziko-kimyasal özellikleri değiştirilebilen ideal iskele matrisini oluşturmayı amaçladı. İdeal olarak bu iskele, hem kimyasal bileşim hem de mekanik özellikler açısından doğal hücre dışı matrise (ECM) mümkün olduğunca yakın olmalıydı. Bu nedenle, metakrilamid ile modifiye edilmiş jelatin ve nişasta ile hidrojel filmler geliştirdiler. Çünkü ECM, hem polisakkaritlerden hem de yapısal, sinyal verici ve hücre-yapışkan proteinlerden oluşan çapraz bağlı bir hidrojel ağı olarak kabul edilebilir. Çalışma sonucunda hidrojellerin mekanik özelliklerinin, metakrilamid ile modifiye edilmiş jelatinin konsantrasyonuna ve ayrıca kimyasal bileşime (jelatin/nişasta oranı) bağlı olarak ayarlanabileceği görüldü. Bu da onları doku mühendisliği yaklaşımları için umut verici adaylar haline getirdi [122].

2.2.4.4. Aljinat

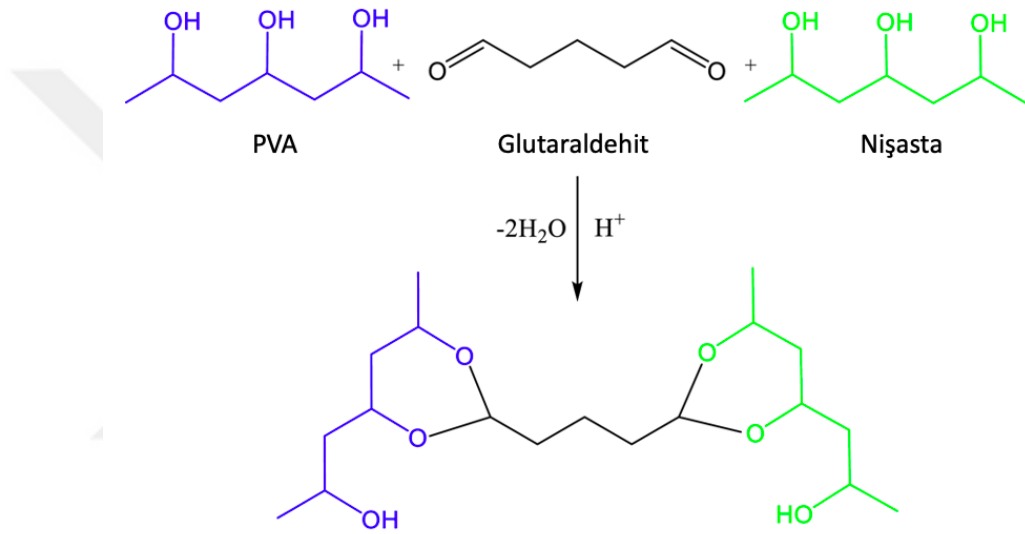
Ticari olarak temin edilebilen aljinatlar, hasat edilmiş kahverengi deniz yosunlarından ekstrakte edilir. Bakterilerin fermantasyonu ile de önemli miktarlar üretilebilir ancak bu teknoloji henüz ticarileştirilmemiştir. Aljinat, fizyolojik koşullarda hidrojel yapma yeteneği, mikroskopik değerlendirme için şeffaflık, hayvansal olmayan kaynağına ek olarak besinlerin ve atık maddelerin difüzyonuna izin veren jel gözenek ağı gibi özellikleri ile tanınır. Aljinat taneciklerindeki hücre kültürü iyi bilinmektedir [123, 124].

Araştırmacılar aljinat hidrojellerine nişasta eklemenin etkisini araştırdılar. Örneğin bir çalışmada yerba mate antioksidanlarıyla yüklü bir aljinat-nişasta kompozit hidrojel geliştirilmiş ve nişasta ilavesinin özütün kapsülleme etkinliğini %55'ten %65'e kadar iyileştirdiğini ve antioksidanların salım oranını modüle edip kontrol ettiğini gözlemlenmiştir [125]. Bir başka çalışmada ise, farklı iyonlarla (Ca^{2+} , Zn^{2+} ve Mn^{2+}) çapraz bağlanmış aljinat-nişasta hidrojelleri geliştirilmiş ve farklı konsantrasyonlardaki aljinat/nişasta ile çapraz bağlama maddelerinin hidrofilik, kinetik ve spektroskopik özellikler üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Sonuçlar, nişasta konsantrasyonundaki artışın hidrojellerin şişme derecesinde bir artışa yol açtığını göstermektedir [126].

2.2.4.5. Polivinil alkol

Polivinil alkol (PVA), hidrojel membran uygulamaları için en önemli polimerlerden biridir. Bu durum suda çözünürlüğü, biyolojik olarak uyumlu, toksik olmaması, biyolojik olarak parçalanabilir olması, kanserojen olmaması ve kolay film oluşturma

özelliklerine sahip olması ile ilişkilendirilebilir. Son araştırmalarda, hidroksil gruplarına sahip sentetik bir polimer olan PVA'nın nişasta, gliserol, sorbitol, sitrik asit gibi plastikleştiricilere benzerliği sebebiyle nişasta ve PVA karışımı incelenmiştir [127]. PVA basit bir yapıya sahiptir ve kolayca kimyasal olarak değiştirebilir. Glutaraldehit gibi çapraz bağlayıcılar, biyomedikal uygulamalar için PVA'yı nişastayla kimyasal olarak çapraz bağlamak için kullanılır (Şekil 2.13). Çünkü PVA'yı tek başına kullanmak sert film oluşumu, sınırlı hidrofiliklik gibi dezavantajlara sebep olur ve bu problemlerin üstesinden gelebilmek için, PVA polisakkaritlerle harmanlanır [128, 129].



Şekil 2.13 : PVA/nişasta'nın glutaraldehit ile çapraz bağlanma mekanizması [130].

Başka bir çalışmada da PVA/nişasta ile glutaraldehitin çapraz bağlanmasıyla hidrojel membranlar hazırlanmıştır ve zerdeçal anti-bakteriyel madde olarak eklenmiştir. Hidrojel membranının mekanik analizinde, yara örtüsü olarak kullanılmak için yeterli güçte olduğu görüldü. Ayrıca hem gram-pozitif hem de gram-negatif bakterilere karşı anti-bakteriyel etki göstermiştir [131].

2.2.5. Nişasta jellerinin uygulama alanları

2.2.5.1. Tarım

Herbisitler, yabancı otların büyümesini engellemek için kullanılan fitotoksik kimyasallardır. Birçok ülke, yabancı otları kontrol etmek için temizlemek yerine bu kimyasalları kullanır ve kimyasalların yanlış kullanımı nedeniyle birçok sağlık sorunu

rapor edilmiştir. Bu nedenle insan sağlığını etkilemeden ekolojik ve ekonomik uygunluğun avantajlarını sunarak mahsülün büyümesini korumak ve geliştirmek için kontrollü salım teknolojisi geliştirilmiştir. Zirai kimyasalların kontrollü salım teknolojisiyle verilmesi, aktif bileşenlerin sızmasını, bozulmasını ve buharlaşmasını önler. Böylelikle aktif içeriğin korunmasına ve uzun bir süre boyunca optimum konsantrasyonda hedefe iletilmesine yardımcı olur [132].

Singh ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada agar, nişasta ve akrilamid ile bir hidrojel sentezleyerek herbisit kimyasalı olan atrazin için kontrollü ve sürekli dağıtım sistemi tasarlanmıştır. Agar iyi bir toprak düzenleyici görevi görür ve ürün verimini artırır. Agar parçalıyıcı bakteri türleri, verimli bitki büyüme destekleyicisi olarak görev yapar. Ayrıca sıradan fasulyelerde nodülasyonu ve nitrojen fiksasyonunu iyileştirir. Nişasta ise dolaylı olarak bitki büyümesini artırır, mikrobiyal aktiviteyi değiştirir, toprak organik karbonunu artırır ve toprak koşullarını iyileştirir. Çalışma sonucunda Atrazinin hidrojellerden salımı 144 saat gözlemlenmiştir. Yüksek polimer matris şişmesi ve yavaşlatılmış salım bu hidrojelleri tarımsal uygulamalar için uygun hale getirmiştir [133].

Biyo-gübreleme, sürdürülebilir tarıma ve bozulmuş toprakların geri kazanılmasına katkıda bulunmak için alternatif bir uygulama olarak gündeme gelmiştir. Biyo-gübreler, bakterilerin rizosferi kolonize ettiği ve bitki büyümesini teşvik ettiği tohumlara veya toprağa uygulanabilen canlı mikroorganizmalara dayanır [134, 135]. Bitki büyümesini destekleyen bakteriler PGPB olarak adlandırılırlar. PGPB, birçok bitki türüyle ilişkilendirilebilir ve doğal ortamda yaygın olarak bulunur. Bitkiye besin sağlayarak ve bazı durumlarda patojenik mantarları veya bakterileri kontrol ederek büyümeyi desteklerler [136, 137]. Yeşil mahsul üretimindeki yeni eğilimler, mahsülün verimini veya kalitesini etkilemeden kimyasal kullanımın kademeli olarak azaltılmasına işaret eder ve kimyasal gübrelerin takviyesi olarak tarımda önemli işlevlere hizmet eder [138]. Nişastanın bol miktarda bulunması, toksik olmaması, biyoyumlu olması ve biyolojik olarak parçalanabilir olmasının avantajlarından faydalanarak, PGPB'nin immobilize edilmesinde destek olarak kitosan ile karıştırılarak kullanılabilir. Kitosan/nişasta karışımlarının kullanılması çok daha düşük maliyetli bir biyo-gübre hazırlamaya izin verebilir [104, 139, 140]. Buna yönelik bir çalışmada, bakterilerin kontrollü salımı için çapraz bağlama maddesi olarak STPP kullanılarak kolay bir damlama tekniği ile kitosan-nişasta kompozit

hidrojeli sentezlenmiş ve PGPB'ler hidrojellere ayrı ayrı yüklenmiştir. Polimerik matris, yeni ve geliştirilmiş biyo-gübrelerin formülasyonu için potansiyellerini ortaya çıkaran doğal topraklarda 2 farklı PGPB'yi serbest bırakmıştır [140].

2.2.5.2. Gıda koruyucu

Sebze ve meyveler, hasattan tüketime kadar geçen sürede bozulabilmektedir. Sebze ve meyveleri daha uzun süre muhafaza etmek için dondurarak muhafaza, düşük sıcaklıkta muhafaza ve CA depolama (düşük oksijen konsantrasyonu ve yüksek karbondioksit konsantrasyonu) gibi suyun buharlaşmasını ve bozulmasını önleyen bazı alternatifler vardır. Meyve ve sebzeleri muhafaza etmenin daha ucuz bir yöntemi, paketler içinde kapatıldığı ve belirli düşük sıcaklıklarda muhafaza edildiği bir yöntemdir. Sızdırmaz bir durumda muhafaza, suyun buharlaşmasını önler ve CA etkisi kazanır [141].

Nişasta hidrojelleri, son yıllarda gıda paketlenmesinde kullanılmak üzere çeşitli şekillerde hazırlanmaktadır. Ayrıca biyobozunur oldukları için çevre dostu bir malzeme olarak kabul edilirler ve bu sayede petrol bazlı plastiğin kullanımı en aza indirilebilir [142, 143]. Liu ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada hidrolize nişasta ve kitosan karışımından antibakteriyel membranlar hazırlanmış ve gliserin, plastikleştirici ajan olarak membranlara dahil edilmiştir. Hazırlanan membranların mekanik ve geçirgenlik özelliklerine bileşen oranının etkisi incelenmiştir. Nişasta/kitosan kompozit membranların kopma uzaması ve su buharı iletim hızı, her bir bileşenle karşılaştırıldığında büyük ölçüde iyileştirilmiştir. Nihai nişasta/kitosan membranları, E. coli'ye karşı olağanüstü bir antibakteriyel aktivite sergilemiştir. Bu çalışma nişasta-kitosan hidrojellerinin gıda paketlemesinde kullanılabileceğinin bir kanıtı olabilir [144].

2.2.5.3. Doku mühendisliği

Yeni bir organa veya dokuya ihtiyaç duyan hastaları tedavi etmek için heyecan verici ve devrim niteliğinde bir strateji, insan yapımı organ veya dokuların mühendisliğidir. Potansiyel dokular veya organlar, bir dizi farklı stratejiyle tasarlanabilir. Ancak özellikle çekici bir yaklaşım, bir hastanın kendi hücrelerinin polimer iskelelerle birleştirilmiş bir kombinasyonunu kullanmasıdır. Bu yaklaşımda, dokuya özgün hücreler, hastadan alınan küçük bir doku biyopsisinden izole edilir ve *in vitro* olarak toplanır. Hücreler daha sonra, dokularda bulunan doğal hücre dışı matrislerin analogları olarak işlev gören üç boyutlu polimer yapı iskelelerine dahil edilir. Bu yapı

iskeleleri, hücreleri hastanın vücudunda istenen bölgeye iletir, yeni doku oluşumu için bir alan sağlar. Polimer, potansiyel olarak dokularda bulunan hücre dışı matrislerin birçok rolünü taklit eder. Çeşitli amino asitler ve şeker bazlı makromoleküllerden oluşan hücre dışı matrisler, hücreleri biraraya getirerek doku yapısını kontrol eder, hücrelerin fonksiyonlarını düzenler ve besinlerin, metabolitlerin ve büyüme faktörlerinin difüzyonunu sağlar [145-147].

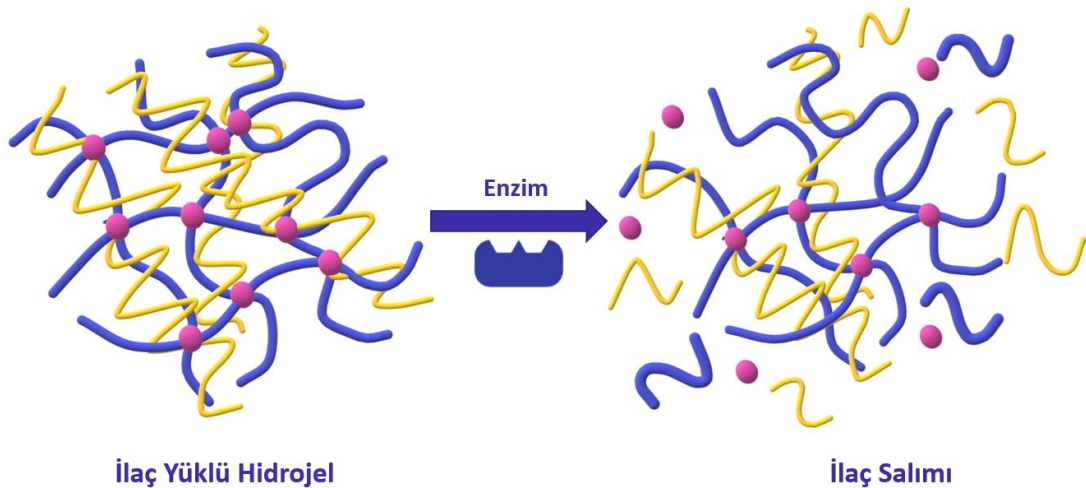
Doku mühendisliğinde bugüne kadar çeşitli polimer türleri incelenmiş ve kullanılmıştır [148]. Nişasta, biyouyumluluk, mükemmel mekanik özellikler ve bozunma süresini düzenleme yeteneğinden dolayı kemik doku mühendisliği iskelesinde yaygın olarak kullanılan doğal bir polimerdir [149]. Yapılan bir çalışmada jelatinleştirilen nişasta basit bir reaksiyonla metakrilatlanmış, daha sonra ışıkla sertleştirme reaktivitesi ve 3B basılabilirliği açısından değerlendirilmiştir. İyi mekanik özelliklere ve biyouyumluluğa sahip hidrojellerin özellikleri nişasta konsantrasyonu değiştirilerek ayarlanabildiği gösterilmiştir. Nişasta içeriğinin ağırlıkça %10'dan %15'e çıkarılması, sıkıştırma sertliğini 13'ten 20 kPa'ya yükseltilmiştir. Bu, doku mühendisliği uygulamalarında hidrojellerin kullanımı için umut veren farklı vücut dokularının sertliğini kapsamaktadır. Sonuçlar, hidrojellerin doku mühendisliğinde gelecekteki uygulamalar için umut vaat etmektedir [150].

2.2.5.4. İlaç taşıma sistemleri

Geleneksel ilaç verme sistemlerinin genellikle tekrarlanan dozlama ve sistemik toksisiteler içermesi sebebiyle ilaç taşıyıcı ajanlar geliştirilmektedir. Bu taşıyıcılar arasında hidrojeller, benzersiz potansiyelleri nedeniyle ilaç taşıyıcı sistemler için en umut verici adaylardan biri olarak kabul edilmektedir [151, 152]. Örneğin, kolon hedefli ilaç iletimi için nişasta bazlı hidrojeller bildirilmiştir [153, 154]. Başarılı bir şekilde kolon boyunca elde etmek için, bir ilacın üst gastrointestinal sistem çevresinin emiliminden korunması gerekir ve ardından kolona salınabilir. Bu amaca ulaşmak için, polimerik sistemlerin temel bağırsak ortamında geniş ölçüde şişebilmesi, ancak asidik koşullar altında minimum düzeyde şişmesi gerekir [141]. El-Hag Ali ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nişasta/metakrilik asit kopolimer hidrojelleri hazırlanmış ve salım davranışlarını incelemek amacıyla model ilaç olarak ketoprofen kullanılmıştır. Sonuçlar, hidrojellerin ketopropeni pH 1'de tutabildiğini ve pH 7'de salabildiğini

göstermiştir. Bu nedenle, elde edilen hidrojelin iyi bir pH duyarlılığına sahip olduğu ve kolon ilaç verme sistemleri için iyi bir aday olabileceği gösterilmiştir [154].

Kontrollü ilaç salımı uygulamalarında ilaç verildikten sonra polimerik taşıyıcının fiziksel ve/veya kimyasal bozunması taşıyıcıyı uzaklaştırmak için önemli bir adımdır. Fiziksel bozunabilir sistemlerin çoğu, polimerlerin enzimatik bozunma mekanizması aracılığıyla gerçekleştiği bildirilen polimer ağının homojen aşınmasına dayanmaktadır (Şekil 2.14). Biyobozunur polimerlerin potansiyel dezavantajı olarak dikkat edilmesi gereken en önemli nokta, bozunan ürünlerin nihai toksisitesidir. Bu nedenle, kontrollü salım teknolojisi için ilaç taşıyıcı olarak kullanılabilen, toksik olmayan ve biyolojik bozunma ürünleri veren doğal polimerler tercih edilmektedir [155-159]. Monfared ve arkadaşları kontrollü ilaç sistemlerinde kullanılmak üzere yeni bir nişasta bazlı hidrojel geliştirilerek doksorubisin yüklenmiştir. Jelin bozunması α -amilazın a-D-(1-4) glikozit bağlarını parçaladığı bir enzim reaksiyonu aracılığıyla gerçekleşmiştir. İn vitro çalışmalar, α -amilaz varlığında hidrojel içerisinde hapsolmuş Doksorubisinin salındığını ve ardından tedavi edilen hücrelerde yüksek oranda hücre ölümü gözlemlendiğini göstermektedir. Ayrıca sonuçlar, α -amilaza duyarlı nişasta hidrojel tarafından salınan Doksurobisinin etkinliğinin serbest Doksurobisine kıyasla arttığını ortaya koymuştur. Sonuç olarak elde edilen nişasta jeli α -amilazdan zengin ağız ve ince bağırsağın duodenum segmentinde ilaç salımını kontrol etmek için umut vaat eden bir araç olmuştur [160].



Şekil 2.14 : İlaç yüklü hidrojel enzim varlığında bozunarak yapı içindeki ilacı serbest bırakması.

2.2.5.5. Protein salım

Bir zamanlar nadiren kullanılan bir terapötik ajan sınıfı olan farmasötik proteinler, 30 yıl önce ilk terapötik rekombinant protein olan insan insülinin piyasaya sürülmesinden bu yana sayı ve kullanım sıklığı olarak önemli ölçüde artmıştır [161]. Ancak bu tür ilaç ajanlarının kısa yarılanma ömrüne sahip olması ve enzimler tarafından kolayca bozunması nedeniyle biyolojik engelleri zayıf bir şekilde geçerler [162, 163]. Bu nedenlerden dolayı, biyolojik olarak parçalanabilen ve biyouyumlu hidrojel bazlı taşıyıcılar, ayarlanabilir salım profilleri ile yüksek konsantrasyonlarda hidrofilik biyoaktif proteinlerin yüklenmesine izin vermektedir. Salım profilleri hidrojel matrisi içindeki porozite, hidrofilitiklik, polimer konsantrasyonu, çapraz bağlama derecesi ve hidrojel yapısına bağlı olarak kontrol edilebilir [164]. Örneğin, hidrojel bazlı taşıyıcılar kullanılarak terapötik proteinin sürekli veya kontrollü salımını sağlayan bir oküler ilaç salım sistemi, hastalara büyük ölçüde fayda sağlayabilir ve biyomakromolekül tedavilerinin kullanılabilirliğini arttırabilir [165, 166].

Hidrojellerin sıcaklık, pH, enzim gibi uyaranlara yanıt verebilmesi protein salınımını kontrol etmek için kullanılacak önemli bir özelliktir [167]. Buna yönelik yapılan bir çalışmada dekstran hidrojellerinden bir model proteinin İmmüoglobülin (IgG) salınması, jelde bulunan dekstranaz miktarının ve jel özelliklerinin bir fonksiyonu olarak araştırıldı. Dekstranaz enzimi yokluğunda, hidrojellerden belirgin bir IgG salınımı meydana gelmediği, bunun da protein çapının hidrojel ağ boyutundan daha büyük olmasından kaynaklandığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, dekstranaz varlığında, enzim hidrojeli belirli bir dereceye kadar parçaladıktan belirli bir süre sonra jellerden IgG aniden artmıştır [168].

Hidrojellerin protein salım çalışmalarında model protein olarak sığır serum albümini (BSA) kullanılan birçok çalışma rapor edilmiştir [169-171]. BSA'nın tıbbi önemi, düşük maliyeti, yüksek bulunabilirliği ve moleküler yapısında insan serum albüminine (HSA) yaklaşık %76 benzerliği nedeniyle HSA'ya değerli bir alternatif olarak hizmet etmektedir [172]. Yapılan bir çalışmada Tritikale nişastası ile sitrat çapraz bağlanarak pH duyarlı yeni bir anyonik hidrojel sentezlenmiş ve farklı pH'lerde BSA salımı izlenmiştir. Gastrointestinal pH hassasiyeti (2-7.8), Fick'in difüzyon parametreleriyle doğrulanmıştır. Çalışmada, pH'in 7.8'e kademeli olarak artmasıyla salımın arttığı ve sonuç olarak hidrojellerin pH=7.8'de %80-%96 salım gerçekleştirdiği görülmüştür [173].

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Malzemeler

Yüksek amiloz içeren mısır nişastası (~%70 amiloz-Hylon VII, Ingredion Germany GmbH), glisidil-polihedral oligomerik silseskioksan (g-POSS, Hybrid), potasyum hidroksit (KOH, Merck), N,N-dimetilakrilamid (DMA, Sigma-Aldrich), 1-vinil-2-pirolidon (VP, Sigma-Aldrich), N,N'-metilen(bis)akrilamid (BAAm, Sigma-Aldrich), tetrahidrofuran (THF, Merck) nişasta jellerinin sentezi için kullanıldı. Fotobaşlatıcı olarak 2-hidroksi-4'-(2-hidroksietoksi)-2-metilpropiyofenon (Irgacure-2959) ve protein salım çalışması için model protein olarak bovin serum albumin (BSA) Sigma-Aldrich'ten temin edildi.

3.2. Deneysel Kısım

3.2.1. Nişasta jellerinin hazırlanması

Tek ağ yapılı nanokompozit nişasta jellerinin (s-NC) tipik bir sentezinde, nişasta granülleri 70 °C'de KOH çözeltisi içinde çözüldü ve 15 dakika karıştırıldı. Başka bir vialde çapraz bağlayıcı olarak kullanılan g-POSS, THF içinde çözüldü ve nişasta içeren reaksiyon şişesine aktarıldı. Bir sonraki adımda, reaksiyon solüsyonu 1 mm kalınlığında teflon ayırıcı içeren cam kalıplara ve 2 mm çapındaki plastik şırıngalara aktarıldı. Reaksiyon 24 saat boyunca 50°C'de bir etüvde gerçekleştirildi.

Nişasta jellerinin mekanik özelliklerini iyileştirmek için, sentezlenmiş s-NC ağları kullanılarak çift ağ yapılı nanokompozit nişasta jelleri (d-NC) hazırlandı. Bu doğrultuda s-NC nişasta jeli, DMA veya VP monomerleri, BAAm çapraz bağlayıcı ve Irgacure fotobaşlatıcı içeren bir reaksiyon çözeltisi içerisine konularak 3 gün bekletildi. Jeller için ilk aşamada kullanılan kalıplarda polimerizasyon ve çapraz bağlanma reaksiyonları, 18 adet Philips 8 W lambalı fotoreaktörde (Kerman Lab) $\lambda = 365$ nm UV ışığı altında gerçekleştirilmiştir. 24 saatlik reaksiyondan sonra d-NC-DMA ve d-NC-VP çift ağ yapılı jelleri elde edildi.

3.2.2. Jellerin karakterizasyonu

3.2.2.1. Jel fraksiyonu

s-NC nişasta jeli hazırlandıktan sonra sentez sonrası ağırlığı tartıldı. Daha sonra reaksiyona girmemiş fraksiyonları uzaklaştırmak için 24°C'de şişme dengesine ulaşana kadar her gün içinde bulunduğu su yenilendi. Nihai çözünmeyen jel, sabit kuru ağırlık elde etmek için liyofilize edildi. Jel fraksiyonu, çözünmeyen kuru jel ağırlığı ile jelin başlangıç ağırlığı oranından belirlendi. Kuru s-NC jelleri ile çift ağ jelleri oluşturulduktan sonra aynı prosedür izlendi.

$$\% \text{ Jel Fraksiyonu} = (m_d/m_o) \times 100$$

Burada m_d ve m_o , sırasıyla çözünmeyen kuru jelin ağırlığı ile jelin sentez sonrası ağırlığıdır [174].

3.2.2.2. Fourier Dönüşüm Kızılötesi (FT-IR)

FT-IR Spektrumları, 4000-400 cm^{-1} aralığında bir Bruker Alpha FTIR Kızılötesi Spektrometre ile aktarım modunda ölçüm alınarak elde edilmiştir.

3.2.2.3. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)

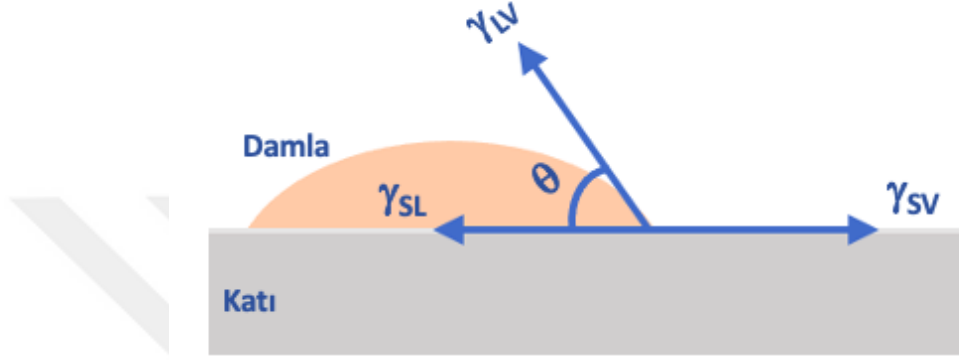
Kurutulmuş jeller, 1 kV hızlandırma voltajında yüksek çözünürlüklü alan emisyonlu taramalı elektron mikroskobu (JEOL SEM-7100-EDX) altında morfolojileri incelenmeden önce Au/Pd ile kaplandı. SEM-Enerji yayımlı X-Işını Analizi (EDX) ile elemental analizler gerçekleştirildi. Görüntüler 10, 50, 200, 250 ve 500x büyütme oranlarında elde edildi ve gözenek boyutları ImageJ programı ile belirlendi.

3.2.2.4. Şişme ölçümleri

Silindirik nişasta jelleri, çözünür ve kullanılmayan reaksiyon bileşenlerini uzaklaştırmak üzere beş gün boyunca günlük olarak değiştirildi. Şişme kinetiği, jel örnekleri denge değerlerine ulaşana kadar oda sıcaklığında tartılarak takip edildi. Hazırlandıktan sonra hidrojellerin şişme oranı, ($m_{rel} = m_t / m_o$) denklemiyle belirlendi; burada m_t , şişmiş jel numunesinin t zamanındaki kütlesidir ve m_o , hazırlamadan sonraki kütlesidir [175].

3.2.2.5. Temas açısı

Jellerin yüzey hidrofobikliği, su temas açıları ölçülerek belirlendi. Ölçümlerde şişme dengesine ulaşan jeller kullanıldı. Jeller üzerindeki fazla sıvı, ölçümden önce çıkarıldı ve mikroskop lamı üzerine yerleştirildi. Su temas açıları (WCA), oda sıcaklığında bir temas açısı sistemi üzerinde sapsız damla yöntemi ile ve $(\lambda_{SV} = -\lambda_{SL} + \lambda_{LV} \cos \theta)$ denklemi kullanılarak ölçüldü (Şekil 3.1).



Şekil 3.1 : Kati yüzeyinde su damlasının oluşturduğu temas açısının gösterimi.

3.2.2.6. Reolojik ölçümler

Salınımlı ölçümler yapmak için paralel plakalar arasında kontrollü bir kayma hızı reometresi (Physica MCR 102 Anton Paar, Almanya) kullanıldı. Reaksiyonların başlatılmasından önce, boşluk boyutu (plaka çapı 15 mm) 1 mm'lik bir mesafeye ayarlandı ve reolojik ölçümler sırasında buharlaşmayı en aza indirmek için bir çözücü tuzağı kullanıldı. Ağların temel reolojik karakterizasyonu zaman, frekans ve gerinim ölçümleri kullanılarak yapıldı. Numunelerin viskoelastik bölgesini belirlemek için, %0.1-100 gerinim aralığı ile 1 Hz sabit frekansta gerinim taraması yapıldı. Frekans taraması, 0.1–100 Hz'lik lineer viskoelastik bölge içinde olan %0.1 gerilimde gerçekleştirildi. Sistemin tekrarlanabilirliğini kontrol etmek için her ölçüm için üç tekrar yapıldı.

3.2.2.7. Tek eksenli sıkıştırma ve uzama testleri

s-NC ve d-NC-VP jellerinin tek eksenli sıkıştırma ve uzama testleri, 5N yük hücreli, d-NC-DMA jelinin ise 50N yük hücreli bir TA.XTplus Tekstür Analiz Cihazı (Stable Micro Systems, Surrey, BK) kullanılarak yapıldı. Sıkıştırma testleri, 5 mm yüksekliğinde silindirik problemler kullanılarak 1 mm/dak'da gerçekleştirildi. Ölçümlerin tekrarlanabilirliği için her jel örneğinden en az 7 örnek ölçüldü ve ortalaması alındı.

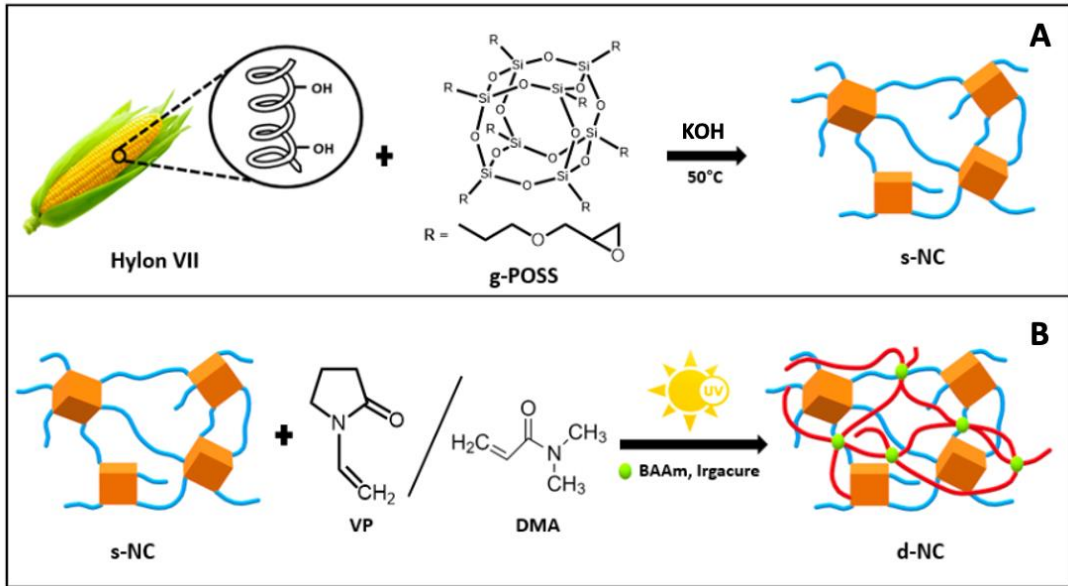
Değişkenler ve parametreler aynı yazılımda yazılan makrolar ile hesaplanmıştır. Sıkıştırma testlerinden elde edilen Young modülü, lineer bölgeye karşılık gelen %5 ile %15 deformasyon arasındaki gerilme-uzama eğrilerinin eğiminden hesaplanmıştır.

3.2.2.8. Protein salım

Nişasta jelleri şişme dengesine ulaştıktan sonra liyofilize edildi. Tamamen kurutulan jeller, 0.05 gr/10 mL BSA çözeltilerine aktarıldı. Tekrarlanabilirlik için her bir jelden 3 farklı numune kullanıldı. Jellerin protein yüklenmesi için 37°C, 150 rpmde 2 gün etüvde karıştırıldı. Protein yüklü jeller taze PBS'e aktarıldı ve 150 rpm, 37°C salım ortamında belirli zaman aralıklarında 500 µL numune alınarak, aynı miktarda taze PBS ile değiştirildi. Her numune bir mikropilaka okuyucu (BioTek Synergy H1, ABD) ile 562 nm'de ölçüldü. Bilinmeyen BSA konsantrasyonları, bilinen BSA konsantrasyonlarıyla hazırlanan kalibrasyon eğrisi kullanılarak belirlendi. Bir sonraki adımda jellerin α-amilaz varlığında protein salım kinetiğini incelemek üzere 0.01 gr/10 mL α-amilaz içeren salım ortamında aynı prosedür uygulandı.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında, tek ve çift ağı üç farklı nişasta nanokompozit jeli tasarlanmıştır. Amy/Amp oranının nişasta jellerindeki etkisi dikkate alınarak Amy oranı yüksek mısır nişastası Hylon VII kullanılmıştır. s-NC olarak kodlanan tek ağ jellerini sentezlemek üzere nişasta zincirleri, KOH varlığında epoksi işlevselleştirilmiş sekiz dal içeren kübik g-POSS molekülleri ile çapraz bağlandı (Şekil 4.1A). İkinci adımda, tek ağın mekanik özelliklerini geliştirmek için çift ağ yöntemi kullanılarak VP ve DMA birimleri polimerize edildi ve ardından BAAM ile çapraz bağlanarak sırasıyla d-NC-VP ve d-NC-DMA jelleri elde edildi (Şekil 4.1B).



Şekil 4.1 : Nişasta jellerinin hazırlanmasının şematik gösterimi. **A.** Hylon VII ve g-POSS ile hazırlanan tek ağ yapıları (s-NC) ve **B.** s-NC varlığında VP/DMA, BAAM ve Irgacure ile hazırlanan çift ağ yapıları (d-NC) nişasta jelleri.

4.1. Nişasta Jellerinin Hazırlanması ve Karakterizasyonu

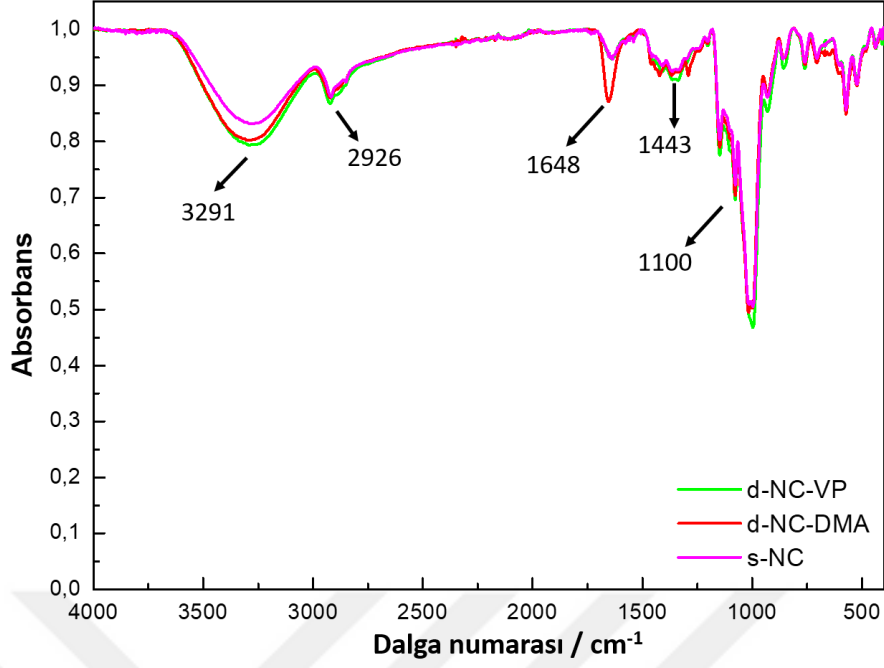
4.1.1. Yapı analizleri

Jel fraksiyonu: Nişasta jellerinin ağ yapısında oluşan çapraz bağlanma derecesini analiz etmek amacıyla hesaplanan jel fraksiyonu Tablo 4.1’de gösterilmiştir. d-NC-DMA’nın % jel fraksiyonunun s-NC ve d-NC-VP jeline kıyasla yüksek olması çalışmalarda rapor edildiği gibi hidrofobik ilişkilerin güçlü olduğunu, reaksiyon bileşenlerinin tamamına yakının yapıya girdiğini ve sudaki jel ağının genişlemesi sırasında çözünmediğini göstermektedir [176]. d-NC-VP jelinin ise Şekil 4.4A’ya bakıldığında, reaksiyon çözeltisi d-NC-DMA’ya kıyasla daha çok yapının içine dahil olmasına rağmen jel fraksiyonunun düşük olduğu görülmektedir. VP’nin yapıya düşük oranda dahil olması, hacimli grupların sebep olduğu sterik engel ile açıklanabilir [177].

Tablo 4.1: s-NC ve d-NC hidrojellerinin jel fraksiyon yüzdesi.

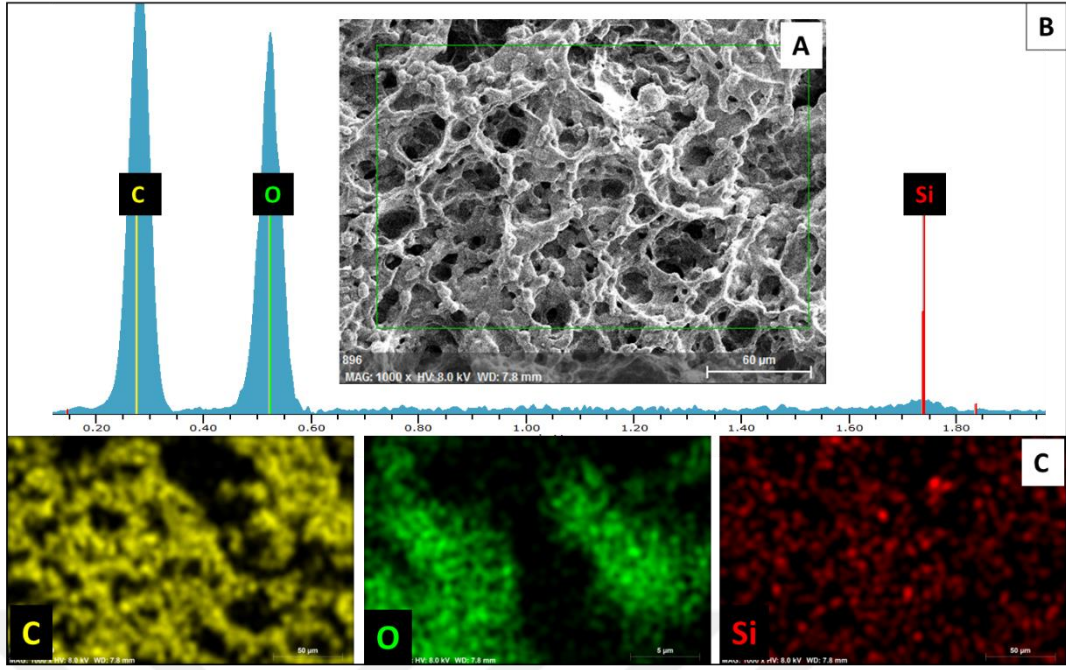
Örnek Kodu	% Jel Fraksiyonu
s-NC	72.44 ± 1.77
d-NC-VP	46.59 ± 2.36
d-NC-DMA	96.33 ± 1.29

Fourier Dönüşüm Kızılötesi (FT-IR): Nişasta jellerinin FT-IR spektroskopisi ile kimyasal yapısı karakterize edilmiştir. Şekil 4.2’de görüldüğü gibi, 3291 cm⁻¹ ve 2924 cm⁻¹ civarlarındaki pik sırasıyla nişasta yapısındaki OH ve C-H gerilme titreşimini göstermektedir [178]. 1100 cm⁻¹’de ortaya çıkan pik, POSS yapısındaki Si-O-Si iskeletinin asimetric gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır [179]. 1648 cm⁻¹ civarındaki bant, *N,N*-dimetilakrilamidin içerdiği karbonil grubunun soğurma pikini ve 1443 cm⁻¹, VP’nin -C-H- bükülme titreşimlerini göstermektedir [180, 181]. Sonuç olarak nişasta jellerine g-POSS’un, s-NC ağlarına VP ve DMA’nın dahil olduğu kanıtlanmıştır.



Şekil 4.2 : Tek ağ yapılı ve çift ağ yapılı nişasta jellerinin liyafilizasyon sonrası FT-IR spektrumu.

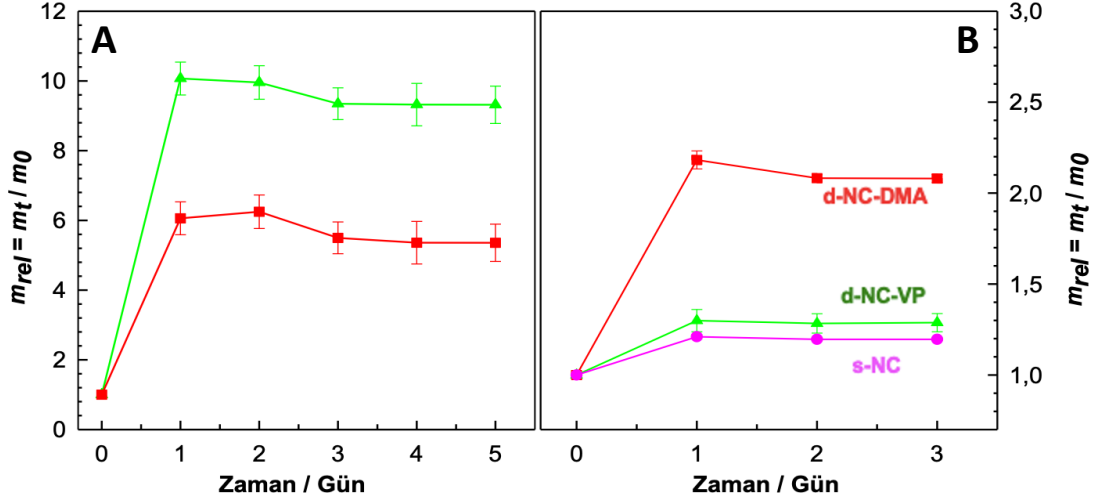
Enerji Dağılımlı X-Işını Spektroskopisi (EDX): Ağ boyunca g-POSS birimlerinin varlığını ve homojen dağılımını kanıtlamak için SEM mikrografı ve C, O ve Si elementlerine karşılık gelen EDX analitik spektrumları incelendi. Şekil 4.3'de gösterildiği gibi, spektrumda bir Si zirvesinin yanı sıra mikrograftakine benzer bir Si haritasının varlığı, g-POSS'un nişasta ağına dahil edildiğini göstermektedir. Buna ek olarak Si haritasındaki homojen dağılım d-NC-DMA jelindeki çapraz bağlayıcı g-POSS'un ağ yapıda neredeyse eşit dağılım gösterdiğini ortaya koymaktadır.



Şekil 4.3 : d-NC-DMA jeli için **A.** Taramalı elektron mikroskobu (SEM) **B.** Enerji dağılımlı X-ışını spektroskopisi (EDX) analitik spektrumları **C.** C, O ve Si haritası.

4.1.2. Şişme testleri

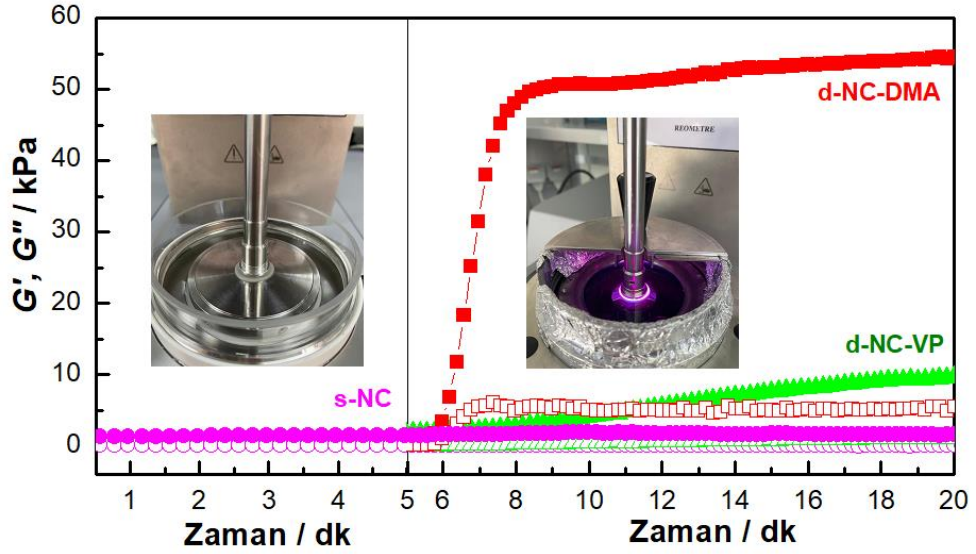
Jellerin şişme kinetiği, çapraz bağ yoğunluğu, hidrofilik/hidrofobik grupların varlığı gibi farklı parametrelere bağlıdır. İlk olarak s-NC ağlarının VP/DMA içeren reaksiyon çözeltileri içerisinde şişme dengesine ulaştıktan sonra polimerize edilerek çift ağ oluşturması amaçlanmıştır. Bu doğrultuda s-NC jellerinin VP/DMA reaksiyon çözeltileri içerisinde zamana karşı şişme kinetiği incelenmiştir. Reaksiyon çözeltilerinin s-NC ağları içerisinde dengeye ulaşması 3 gün sürmüştür ve ağ yapı içerisinde VP çözeltisi DMA çözeltisine oranla daha yüksek emme kapasitesine ulaşmıştır (Şekil 4.4A). Tek ağ yapılı s-NC jeli ve çift ağ yapı oluşturulan d-NC jellerinin su içerisindeki şişme kinetikleri takip edildi. Relatif şişme oranının (m_{rel}) zamana karşı değişiminin verildiği şekil 4.4B'ye bakıldığında, tüm jellerin tek veya çift ağ yapılı olmasından bağımsız 2. günün sonunda şişme dengesine ulaştığı görülmüştür. s-NC ağına VP'nin eklenmesiyle bağlı şişme oranı %1.2'den %1.3'e, DMA'nın eklenmesiyle %2.1'e yükselmiştir. s-NC jeline ikinci bir ağın eklenmesiyle ek hidrojen bağları oluşturularak su moleküllerinin adsorpsiyonunu kolaylaştırdığı ve daha yüksek adsorpsiyon kapasitesine yol açtığı söylenebilir. Ancak VP'nin yapıya tam olarak girememesi, su tutma kapasitesinin d-NC-DMA jeline göre oldukça az olmasıyla sonuçlanmıştır.



Şekil 4.4 : A. s-NC jelinin sentez sonrası VP/DMA içeren reaksiyon çözeltilerinde ve B. tek ağ yapılı ve çift ağ yapılı nişasta jellerinin distile su içerisinde zamana karşı relatif şişme değerlerinin değişim grafiği.

4.1.3. Reolojik testler

s-NC jelinin jelleşme reaksiyonunu yerinde izlemek üzere hazırlanan reaksiyon çözeltisi, Reometre plakalarının arasına aktarıldı. Ancak örneklerin Reometre üzerinde kurumasına yol açan yavaş jelleşme reaksiyonları nedeniyle yerinde izleme s-NC ağlarına uygulanamadı. İkinci ağın oluşumunu yerinde izlemek için, çapraz bağlayıcı ve foto başlatıcı içeren VP/DMA'ya daldırılmış s-NC jeli, reometrenin plakaları arasına yerleştirildi. 5. dakikadan itibaren 365 nm UV ışığına maruz bırakılan jellerin depo modül G' (dolu semboller) ve kayıp modül G'' (boş semboller) değerleri, reaksiyon süresi boyunca sabit frekans $f=1$ Hz ve genlik $\gamma=0.1$ değerinde osilasyonel deformasyon ölçümleri kullanılarak izlendi. Şekil 4.5'te gösterildiği gibi, s-NC'nin G' ve G'' değerleri sırasıyla yaklaşık 1.5 kPa ve 0.1 kPa olarak belirlendi. Analizin başlamasından 5 dakika sonra jellerin UV'ye maruz bırakılmasıyla, DMA ve VP jellerinin modülünde ani bir artış olurken, Irgacure içermeyen s-NC jelinin modülü beklendiği gibi değişmedi. 15 dakikalık ışınlatma sonrasında, G' ve G'' değerleri d-NC-DMA için 54.46 ve 5.4 kPa ve d-NC-VP jelleri için 9.6 ve 1.1 kPa olarak kaydedildi. Ayrıca DMA sisteminin daha hızlı bir reaksiyon kinetiğine sahip olduğu gözlemlendi. Açıkçası d-NC-DMA jeli, bildirilen birçok mekanik dayanımı geliştirilmiş nişasta jeline göre üstün modül değerine sahiptir [5, 182-187].

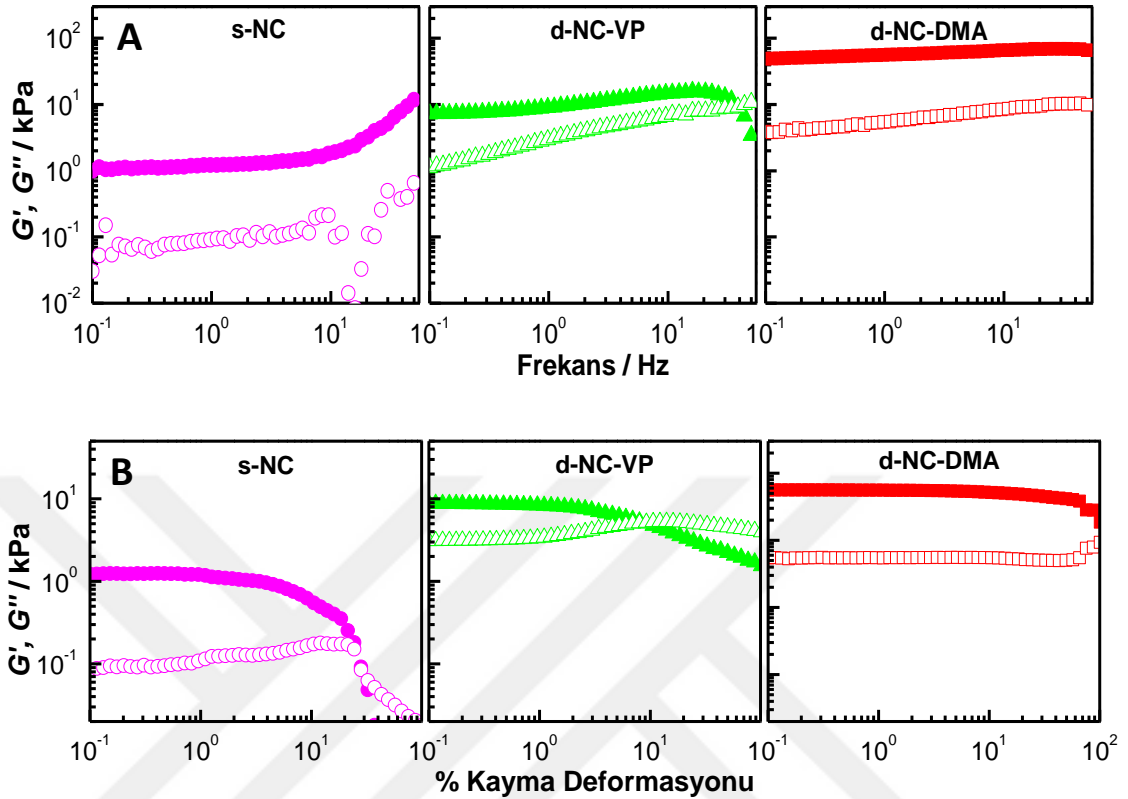


Şekil 4.5 : s-NC ve DMA/VP reaksiyon çözeltisinden çıkarılan nişasta jellerinin ilk 5 dakika zamana karşı modül değerleri ve 5. dakikadan itibaren UV aydınlatması ile birlikte jelleşme takibinin çizimi (●; s-NC, ▲; d-NC-VP, ■; d-NC-DMA).

Şekil 4.6A'da, yaklaşık 1 mm kalınlığında disk şeklindeki nişasta jel numunelerinin 0.1 ve 100 Hz arasındaki lineer viskoelastik bölgede (LVR) frekansa karşı G' (dolu sembol) ve G'' (boş sembol) değerlerinin değişimi görülmektedir. s-NC ve d-NC-DMA yapıları için ölçüm gerçekleştirilen frekans aralığında $G' > G''$ yani sistem jel halindedir ve G'' , G' den yaklaşık 1 mertebeye daha küçük bir seviyede kalmıştır. d-NC-DMA'nın %0.1 sabit gerilimde artan frekansla modül değerlerinin değişmemesi bu ağların kararlılığını göstermektedir. Ayrıca G' düzlüğüne bakıldığında malzemenin genel olarak elastik olduğunu ve önemli bir enerji kaybı olmadan enerji depolayabileceği anlaşılmaktadır. d-NC-VP jeli frekansa bağımlı bir davranış göstermektedir ve frekansın artmasıyla G'' , G' değerinin üzerine çıkmıştır. Bu durumda enerji kaybı daha belirgin hale gelir ve malzeme viskoz etkileri gösterir.

Şekil 4.6B, 1 Hz sabit frekansla %0.1'den %100'e gerilim tarama ölçümlerini göstermektedir. Jellerin çapraz bağlı yapısı, LVR'de katı benzeri bir malzeme ile uyumlu olarak G' değerinin G'' değerinden daha yüksek olduğunu ve bu şekilde bozulmadan kalabildiğini gösterir. d-NC-VP jelinin modülü s-NC'ye göre artarken beklenmedik bir şekilde, *kayma deformasyonu* yaklaşık %7 uygulandığında sol-jel geçişleri gözlenmiştir. Öte yandan, s-NC'de sol-jel geçişi yaklaşık %25 *kayma deformasyonunda* meydana gelmiştir. Bunun anlamı, d-NC-VP jelinin s-NC jelinden daha az deformasyonla sol-jel yapıya geçtiğidir. s-NC ağlarına DMA'nın dahil edilmesiyle LVR aralığının önemli ölçüde genişlediği ve %100 gerilime kadar stabil olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum s-NC ve d-NC-VP jeline kıyasla daha yüksek bir

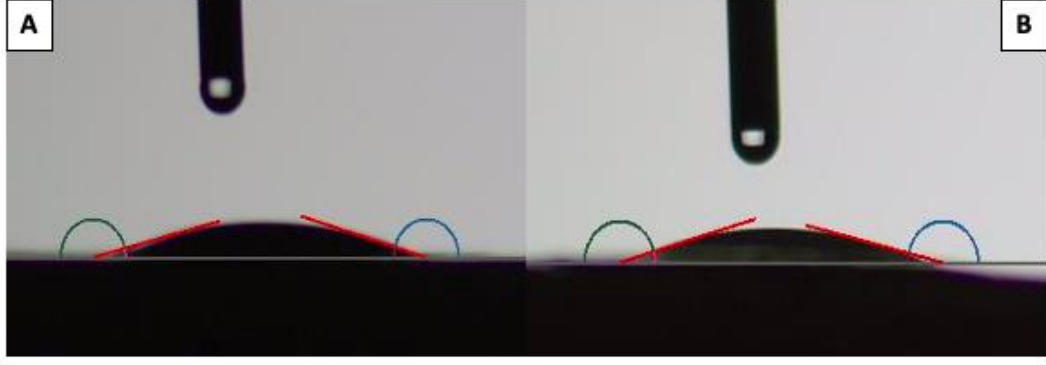
stabiliteye ve daha iyi mekanik özelliklere sahip olduğunun bir kanıtı olarak yorumlanabilir.



Şekil 4.6 : Nişasta jellerinin (●; s-NC, ▲; d-NC-VP, ■; d-NC-DMA) A. frekans ve B. kayma deformasyon testleri. G' dolu sembollerle ve G'' boş sembollerle gösterilmiştir.

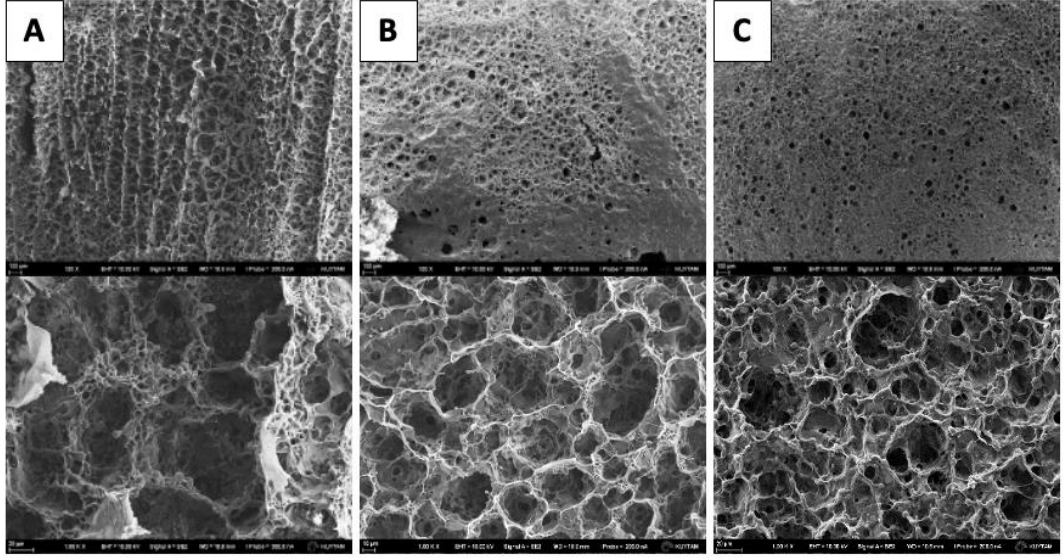
4.1.4. Morfolojik analizler

Temas açısı ölçümü: Nişasta jellerinin yüzey ıslanabilirliği temas açısı ölçümü ile gösterilmiştir (Şekil 4.7). Temas açısı 90° nin altında olan yüzeyler hidrofilik, 90° nin üzerinde olan yüzeyler ise hidrofobik yüzeyler olarak adlandırılır [188]. d-NC-DMA'nın WCA'sı 12.99 iken d-NC-VP'nin WCA'sı 13.67 olarak belirlendi (Şekil 4.5). Bu durum jellerin oldukça hidrofilik karakterde olduğunu göstermektedir. İkinci ağ yapılı jellerin arasındaki bu hidrofilitte farkı şişme davranışlarıyla ilişkilidir. s-NC jelinin temas açısı dayanıksızlığı sebebiyle ölçülememiştir.



Şekil 4.7 : A. d-NC-DMA B. d-NC-VP jelinin temas açısı gösterimi.

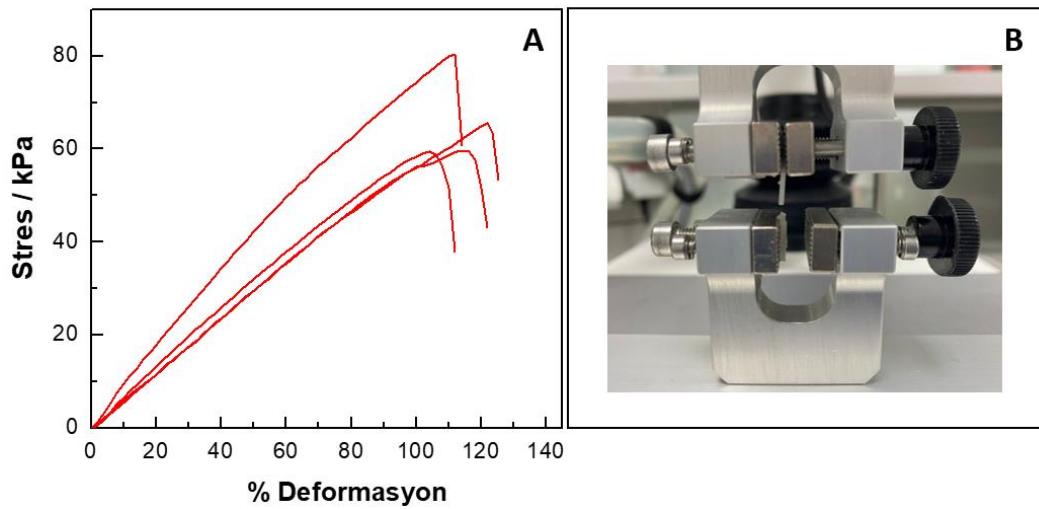
Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) analizi: s-NC, d-NC-DMA, d-NC-VP jellerinin şişme ve liyafilizasyon işlemlerinden sonra SEM görüntüleri alındı (Şekil 4.8). Tüm nişasta jellerinde gözenekli yapıların elde edildiği açıkça görülmektedir. Görüntülere göre, DMA ve VP'nin yapıya dahil edilmesinin s-NC jelinin mikroyapısı üzerinde önemli 2 etkisi vardır. Birincisi, ikincil ağyapı çalışmalarında görüldüğü gibi d-NC-VP ve d-NC-DMA jellerinde ikinci çapraz bağlayıcının etkisiyle gözenek boyutlarının azalmasıdır [189, 190]. s-NC'de gözenek boyutu $175 \pm 45 \mu\text{m}$ iken d-VP ve d-DMA'nın gözenek boyutları sırasıyla $135 \pm 65 \mu\text{m}$ ve $120 \pm 37 \mu\text{m}$ 'ye kadar küçülmüştür. İkinci ağ yapılarıdaki farklı gözenek boyutu VP'nin jel fraksiyonunda görüldüğü gibi yapıya tam olarak girememesiyle açıklanabilir. İkinci önemli nokta ise ikinci ağ yapı varlığının gözenek duvar kalınlığı üzerinde güçlü bir etkiye sahip olduğudur ve bu etki d-DMA'da daha fazladır. Ayrıca beklenildiği gibi bu etki d-DMA'nın daha iyi mekanik mukavemet göstermesiyle sonuçlanmıştır.



Şekil 4.8 : s-NC, d-NC-VP ve d-NC-DMA nişasta jellerinin SEM görüntüleri.

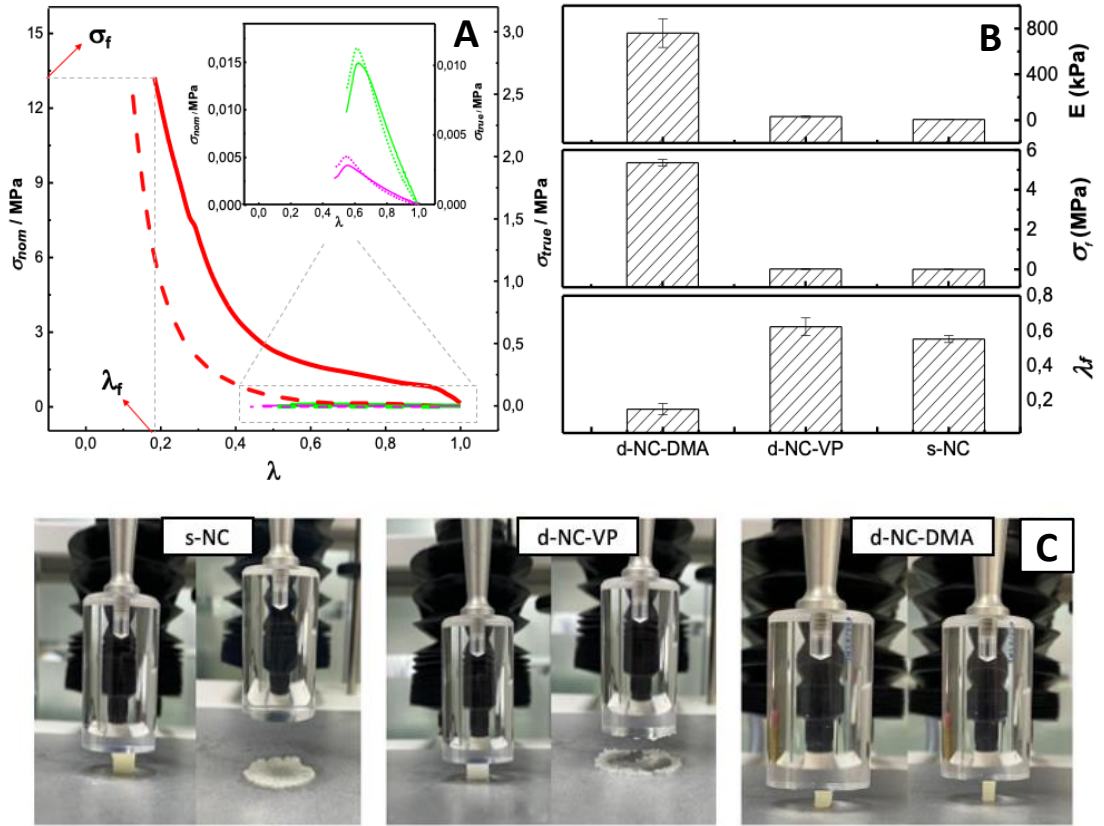
4.1.5. Mekanik testler

Tek eksenli uzama testleri: Elde edilen nişasta jellerinin mekanik dayanımı, tek eksenli uzama testleri ile analiz edilmiştir. s-NC nişasta jelinin mekanik mukavemetinin zayıflığı sebebiyle tek eksenli uzama testi yapılamazken d-NC-VP nişasta jeli ise cihazın çenelerine takıldığı anda koptu (Şekil 4.9B). d-NC-DMA nişasta jelinin uzama ölçümleri, diğer nişasta jellerinin aksine kantitatif olarak ölçülebildi ve %deformasyon arttıkça uzama dayanımı ve tokluğun arttığı gözlemlendi (Şekil 4.9A). Ölçüm sonucunda 116 ± 8 kopma gerilmesine ve 60 ± 14 kPa mukavemete sahip olduğu belirlendi.



Şekil 4.9 : A. d-NC-DMA jelinin uzama gerilimi-gerinim eğrileri. B. Tekstür cihazında d-NC-VP jelinin kopma anı.

Tek eksenli sıkıştırma testleri: Elde edilen nişasta jellerinin mekanik dayanımı, tek eksenli sıkıştırma testi ile de analiz edilmiştir. Şekil 4.10A, sentez sonrası silindirik jel numunelerinin 24°C’de σ_{nom} ve gerçek gerilim değerleri σ_{true} ($\lambda\sigma_{nom}$)’nun deformasyon oranına λ bağımlılığı olarak gerilim-gerinim grafiklerini göstermektedir. Reolojik analiz sonuçlarına benzer şekilde, eğrilerin ilk eğimi yani Young Modülü E , s-NC’de 6.937 ± 0.404 kPa iken d-VP jelinde 31.298 ± 8.447 kPa’ya yükselmiştir. Ancak jelin dayanabileceği maksimum deformasyon değeri λ_f d-NC-VP’de düşmüştür. s-NC nişasta jeline DMA’nın dahil edilmesiyle jelin mekanik mukavemetinin oldukça arttığı Young modülü 760.1 ± 125.140 kPa E , λ_f ve jellerin yapısal bütünlüğünü bozmak için kullanılan maksimum kuvvet σ_f ile kanıtlanmıştır (Şekil 4.10B). Bunlara ek olarak sıkıştırma testlerinden sonra s-NC, d-NC-VP yapısal bütünlüğünü kaybederken d-NC-DMA jeli yapısal bütünlüğünü korumuştur (Şekil 4.10C).

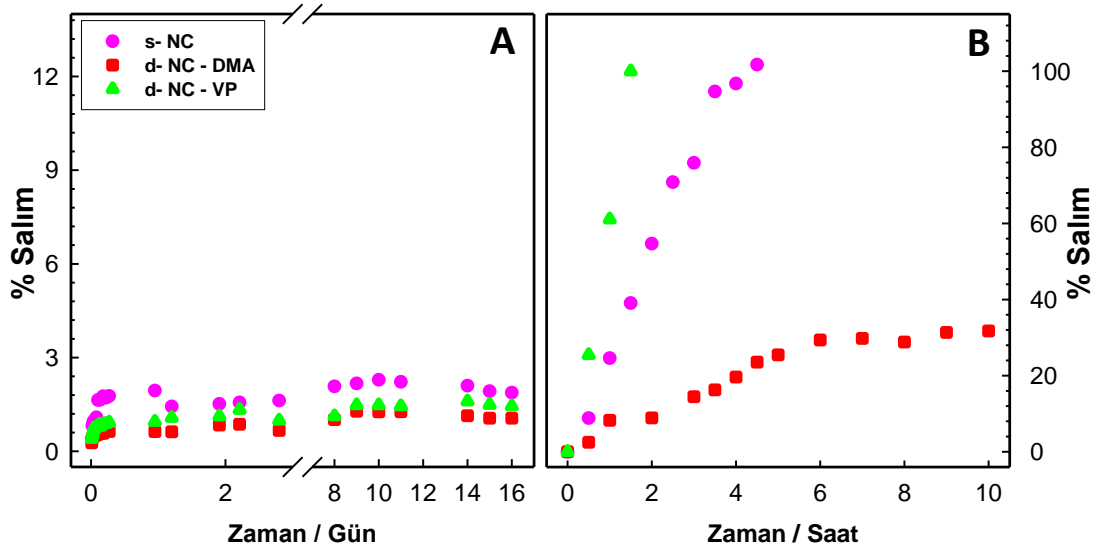


Şekil 4.10 : Nişasta jellerinin sıkıştırma testleri **A.** Ölçümün tipik bir gerilim-gerinim eğrisi, **B.** Young modülü E , kırılma gerilimi λ_f , kırılma deformasyonu λ_f değerlerinin ortalamaları, **C.** sıkıştırma öncesi ve sonrası jellerin fotoğrafları.

4.2 Nişasta Jellerinin Protein Salım Çalışmaları

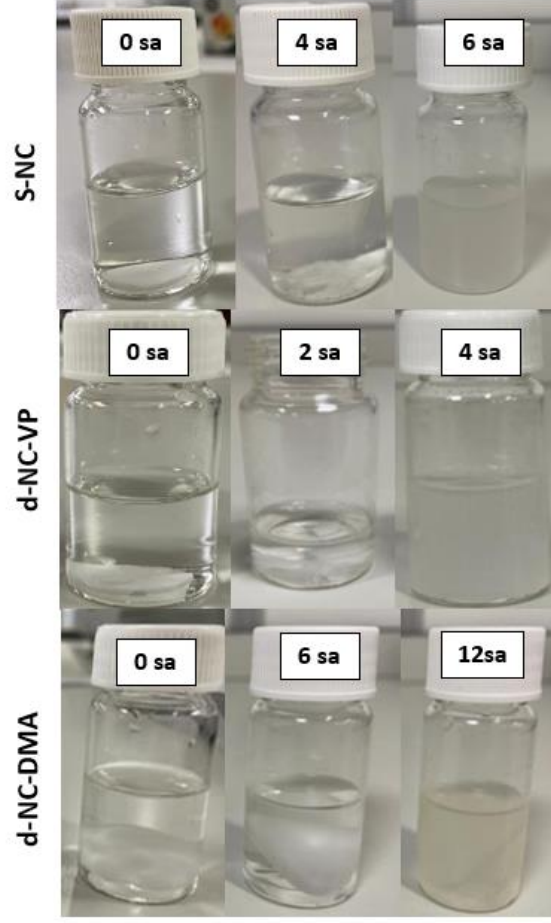
Nişasta jellerinin protein salım kinetiği, model olarak BSA (Bovin Serum Albumin) proteini kullanılarak incelendi. İlk olarak, BSA ile yüklenmiş jeller için *in vitro* salım ortamı oluşturuldu ve salım ortamından belirli aralıklarla numuneler alınarak 16 gün boyunca takip edildi. Şekil 4.11A'da verildiği üzere, 16. gün sonunda s-NC, d-NC-VP ve d-NC-DMA jellerinden sırasıyla %1.80, %1.40 ve %1.05 protein salındığı belirlendi (Şekil 4.11A). Salım yüzdesi jellerin gözenek boyutlarıyla ilişkilendirilecek şekilde azaldığı görüldü. Tek ağ yapılı jele ikinci ağların dahil edilmesiyle, gözenek boyutları küçülmüş ve bu da protein salımının azalmasına neden olmuştur. Sonuçlar gözenek boyutlarının salım üzerinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

BSA ile yüklenmiş nişasta jellerinden proteinlerin ayrılmasını sağlamak için nişastanın hidrolizini katalize eden bir enzim olan α -amilaz içeren bir ortam kullanılmaya karar verildi [191]. α -Amilaz enzimi, jellerin bozunmasını sağlayarak proteinlerin jel ağ yapısından ayrılmasını kolaylaştırır ve bu şekilde proteinlerin daha fazla salımı sağlanabilir. Protein salım çalışmasının ikinci aşamasında, α -amilaz kullanılarak birinci aşamaya benzer bir salım ortamı oluşturuldu. s-NC ve d-NC jelleri bu ortamda bozunmaya başladı ve çalışmanın sonucunda s-NC jelinin 4 saatte, d-NC-VP jelinin ise 1.5 saatte tamamen bozunduğu ve proteinleri serbest bıraktığı söylenebilir (Şekil 4.11B). Ayrıca salım başlangıcında şeffaf olan ortamın bozunmanın başlamasıyla birlikte bulanıklaşmaya başladığı ve salım yüzdesi arttıkça bulanıklaşmanın da arttığı gözlemlendi (Şekil 4.12). Bu durum, jel yapısının değişimiyle birlikte ortamda çözünmeyen protein parçacıklarının oluştuğunu ve bunların salım sürecinde ortama yayıldığını düşündürmektedir.



Şekil 4.11 : A. α -Amilaz yokluğunda ve **B.** α -Amilaz varlığında BSA yüklü nişasta jellerinin zamana bağlı salım yüzdeleri.

Jellerin salım çalışmasına başlamadan önce pH değerleri ölçüldü ve 6.7 olarak belirlendi. Salım başladıktan 1 saat sonra pH değerlerine bakıldığında s-NC'nin pH değeri 7.2, d-NC-VP'nin pH değeri ise 6.9 olarak ölçüldü. d-NC-VP jelinin 6.9 pH değeri, α -amilazın optimum pH değeri olan 6.7-7.0 aralığında olduğunu gösterir. Bu durum, s-NC nişasta jelinden daha hızlı bir şekilde parçalanmasını ve protein salımını gerçekleştirmesini açıklamaktadır [192]. d-NC-DMA jelinin ağ yapısı diğer nişasta jellerine göre dayanımı daha yüksek olduğu için α -amilaza daha dirençlidir. Bu jel, 6 saatte %29 salım gerçekleştirirken devamında salım yüzdesi sabit kalmış ve jel ağ yapısındaki proteinin tamamı salınmamıştır.



Şekil 4.12 : Nişasta jellerinin α -amilaz içeren salım ortamında farklı zamanlardaki görüntüleri.

5. SONUÇLAR

Hidrojel sentezinde en çok kullanılan doğal polimerlerden biri olan nişastanın kolay bulunabilirliği ve düşük maliyetli olmasının avantajlarından faydalanılarak 8 kollu kübik g-POSS varlığında tek ağ yapılı (s-NC) ve çift ağ yapılı (d-NC) nanokompozit nişasta jelleri sentezlendi. Böylelikle mekanik dayanımı iyileştirmek için uygulanan çift ağ yapı ve nanokompozit oluşturulması yöntemleri bir arada kullanılarak elde edilen yapılar karşılaştırıldı. İlk olarak g-POSS'un yapıda olduğu FT-IR analiziyle, daha sonrasında yapıda homojen dağılımı ise EDX analizi ile kanıtlandı.

d-NC-DMA jelinin karakterizasyon çalışmaları sonucunda s-NC ve d-NC-VP nişasta jellerine göre üstün özelliklere sahip olması ilgi çekiciydi. d-NC-DMA jelinin modül değeri ışıkla jelleşme başlamadan önce 1 kPa iken UV altında 5 dakika içerisinde 54 kPa'a kadar çıkarak hızlı bir jelleşme gerçekleştirdi ve modül değeri önemli derecede iyileşti. SEM analizindeki yüzey morfolojileri incelendiğinde d-NC-DMA'nın gözenek duvar kalınlığı, reometre cihazında test edilen deformasyon taramasındaki LVER genişliği, tek eksenli sıkıştırma testinde 760.1 kPa Young modül değeri jelin dayanıklılığını kanıtladı. d-NC-VP jelinin % jel fraksiyonunun % 46.59 iken d-NC DMA jelinin % 96.33 olması bu durumu açıklamaktaydı. VP yapısının sterik engeli nedeniyle ikinci ağ yapı oluşumunda yapıya tam olarak giremediğinden çift ağ yapıya sahip olmasına rağmen sert kırılğan bir jel elde edildi.

Tüm bu çalışmalar sonucunda ilk olarak nişastanın g-POSS ile çapraz bağlanmasıyla birinci ağ yapının tamamen özgün olmasının yanı sıra hem DMA hem de VP varlığında oluşturulan çift ağ-yapılı nişasta jelleri ilk kez bu tez kapsamında sentezlendi. İkinci olarak literatürdeki çalışmalarda elde edilen birçok nişasta jeline göre mekanik dayanımı iyileştirilmiş nişasta jelleri elde edildi.

Çalışmanın son aşamasında, elde edilen jellerin protein salım çalışmasında kullanılmak üzere *in vitro* deneyleri gerçekleştirilmiştir. Protein yüklendikten sonra α -amilaz yokluğunda ağ yapı içerisindeki proteini bırakmadan içerisinde hapsederken, nişastayı kataliz eden α -amilaz varlığında bozularak saatler içerisinde protein salımı gerçekleşmiştir. Bu çalışma farklı jel yapılarının protein salımı üzerindeki etkilerini

anlamak için değerli bir bilgi sağlamaktadır. Sonuç olarak bu tez çalışması α -amilazdan zengin ortamlarda gelecekte yapılacak protein ya da ilaç salım çalışmaları için umut vaad etmektedir. Ayrıca bu sistemlerde kullanılacak jellerin mekanik dayanımının yüksek olma gerekliliği göz ardı edilemeyecek bir gerçektir.



KAYNAKLAR

- [1] **Wang, T., et al.**, *Preparation and properties of a novel thermo-sensitive hydrogel based on chitosan/hydroxypropyl methylcellulose/glycerol*. International journal of biological macromolecules, 2016. **93**: p. 775-782.
- [2] **Das, N.**, *Preparation methods and properties of hydrogel: A review*. Int. J. Pharm. Pharm. Sci, 2013. **5**(3): p. 112-117.
- [3] **Gyles, D.A., et al.**, *A review of the designs and prominent biomedical advances of natural and synthetic hydrogel formulations*. European Polymer Journal, 2017. **88**: p. 373-392.
- [4] **Xiao, C.**, *Current advances of chemical and physical starch-based hydrogels*. Starch-Stärke, 2013. **65**(1-2): p. 82-88.
- [5] **Lin, Q., et al.**, *Self-healing, stretchable, and freezing-resistant hydroxypropyl starch-based double-network hydrogels*. Carbohydrate polymers, 2021. **251**: p. 116982.
- [6] **Seidel, C., et al.**, *Influence of the cross-linking agent on the gel structure of starch derivatives*. Starch-Stärke, 2001. **53**(7): p. 305-310.
- [7] **Zeng, S., et al.**, *Transparent, flexible, and multifunctional starch-based double-network hydrogels as high-performance wearable electronics*. Carbohydrate Polymers, 2021. **267**: p. 118198.
- [8] **Kuniak, L. and R. Marchessault**, *Study of the crosslinking reaction between epichlorohydrin and starch*. Starch-Stärke, 1972. **24**(4): p. 110-116.
- [9] **Alemdar, M. and D. Ceylan Tuncaboylu**, *Rheological Analysis of Polysaccharide Hydrogels*. Starch-Stärke, 2021. **73**(3-4): p. 2000198.
- [10] **Sarmah, D. and N. Karak**, *Double network hydrophobic starch based amphoteric hydrogel as an effective adsorbent for both cationic and anionic dyes*. Carbohydrate polymers, 2020. **242**: p. 116320.
- [11] **Abdel-Halim, E. and S.S. Al-Deyab**, *Preparation of poly (acrylic acid)/starch hydrogel and its application for cadmium ion removal from aqueous solutions*. Reactive and Functional Polymers, 2014. **75**: p. 1-8.
- [12] **Laine, R.M., et al.**, *Polyfunctional cubic silsesquioxanes as building blocks for organic/inorganic hybrids*. Applied Organometallic Chemistry, 1998. **12**(10-11): p. 715-723.
- [13] **Ahmed, E.M.**, *Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review*. Journal of advanced research, 2015. **6**(2): p. 105-121.
- [14] **Hoffman, A.S.**, *Hydrogels for biomedical applications*. Advanced drug delivery reviews, 2012. **64**: p. 18-23.

- [15] **Wang, C., et al.**, *Injectable nanoreinforced shape-memory hydrogel system for regenerating spinal cord tissue from traumatic injury*. ACS applied materials & interfaces, 2018. **10**(35): p. 29299-29307.
- [16] **Wei, X., et al.**, *Adhesive, conductive, self-healing, and antibacterial hydrogel based on chitosan–polyoxometalate complexes for wearable strain sensor*. ACS Applied Polymer Materials, 2020. **2**(7): p. 2541-2549.
- [17] **Wichterle, O. and D. Lim**, *Hydrophilic gels for biological use*. Nature, 1960. **185**(4706): p. 117-118.
- [18] **Sharma, S. and S. Tiwari**, *A review on biomacromolecular hydrogel classification and its applications*. International Journal of Biological Macromolecules, 2020. **162**: p. 737-747.
- [19] **Ullah, F., et al.**, *Classification, processing and application of hydrogels: A review*. Materials Science and Engineering: C, 2015. **57**: p. 414-433.
- [20] **Madduma-Bandarage, U.S. and S.V. Madihally**, *Synthetic hydrogels: Synthesis, novel trends, and applications*. Journal of Applied Polymer Science, 2021. **138**(19): p. 50376.
- [21] **Gómez-Guillén, M., et al.**, *Functional and bioactive properties of collagen and gelatin from alternative sources: A review*. Food hydrocolloids, 2011. **25**(8): p. 1813-1827.
- [22] **Oyen, M.**, *Mechanical characterisation of hydrogel materials*. International Materials Reviews, 2014. **59**(1): p. 44-59.
- [23] **Lin, C.-C. and A.T. Metters**, *Hydrogels in controlled release formulations: network design and mathematical modeling*. Advanced drug delivery reviews, 2006. **58**(12-13): p. 1379-1408.
- [24] **Shi, Z., et al.**, *Electroconductive natural polymer-based hydrogels*. Biomaterials, 2016. **111**: p. 40-54.
- [25] **Kumar, H.N., et al.**, *Compatibility studies of chitosan/PVA blend in 2% aqueous acetic acid solution at 30 C*. Carbohydrate Polymers, 2010. **82**(2): p. 251-255.
- [26] **El-Hefian, E.A., M.M. Nasef, and A.H. Yahaya**, *The preparation and characterization of chitosan/poly (vinyl alcohol) blended films*. E-journal of chemistry, 2010. **7**(4): p. 1212-1219.
- [27] **Palmese, L.L., et al.**, *Hybrid hydrogels for biomedical applications*. Current opinion in chemical engineering, 2019. **24**: p. 143-157.
- [28] **Chen, P., et al.**, *Phase transition of starch granules observed by microscope under shearless and shear conditions*. Carbohydrate Polymers - CARBOHYD POLYM, 2007. **68**: p. 495-501.
- [29] **Sajilata, M.G., R.S. Singhal, and P.R. Kulkarni**, *Resistant starch—a review*. Comprehensive reviews in food science and food safety, 2006. **5**(1): p. 1-17.
- [30] **Funami, T., et al.**, *Food hydrocolloids control the gelatinization and retrogradation behavior of starch. 2a. Functions of guar gums with different molecular weights on the gelatinization behavior of corn starch*. Food Hydrocolloids, 2005. **19**(1): p. 15-24.

- [31] **Zobel, H.F.**, *Molecules to Granules: A Comprehensive Starch Review*. Starch - Stärke, 1988. **40**(2): p. 44-50.
- [32] **Chang, C. and L. Zhang**, *Cellulose-based hydrogels: Present status and application prospects*. Carbohydrate polymers, 2011. **84**(1): p. 40-53.
- [33] **Mittal, H., S.S. Ray, and M. Okamoto**, *Recent progress on the design and applications of polysaccharide-based graft copolymer hydrogels as adsorbents for wastewater purification*. Macromolecular Materials and Engineering, 2016. **301**(5): p. 496-522.
- [34] **López, O.V., N.E. Zaritzky, and M.A. García**, *Physicochemical characterization of chemically modified corn starches related to rheological behavior, retrogradation and film forming capacity*. Journal of food engineering, 2010. **100**(1): p. 160-168.
- [35] **Raina, C., et al.**, *A comparative study of Indian rice starches using different modification model solutions*. LWT-Food Science and Technology, 2007. **40**(5): p. 885-892.
- [36] **Techawipharat, J., M. Suphantharika, and J.N. BeMiller**, *Effects of cellulose derivatives and carrageenans on the pasting, paste, and gel properties of rice starches*. Carbohydrate Polymers, 2008. **73**(3): p. 417-426.
- [37] **Zhong, F., et al.**, *The effect of rice variety and starch isolation method on the pasting and rheological properties of rice starch pastes*. Food Hydrocolloids, 2009. **23**(2): p. 406-414.
- [38] **Alcázar-Alay, S.C. and M.A.A. Meireles**, *Physicochemical properties, modifications and applications of starches from different botanical sources*. Food Science and Technology, 2015. **35**: p. 215-236.
- [39] **Bae, I.Y. and H.G. Lee**, *Effect of dry heat treatment on physical property and in vitro starch digestibility of high amylose rice starch*. International Journal of Biological Macromolecules, 2018. **108**: p. 568-575.
- [40] **Zou, J., et al.**, *Impact of continuous and repeated dry heating treatments on the physicochemical and structural properties of waxy corn starch*. International journal of biological macromolecules, 2019. **135**: p. 379-385.
- [41] **Chandanasree, D., K. Gul, and C. Riar**, *Effect of hydrocolloids and dry heat modification on physicochemical, thermal, pasting and morphological characteristics of cassava (*Manihot esculenta*) starch*. Food Hydrocolloids, 2016. **52**: p. 175-182.
- [42] **Maniglia, B.C., et al.**, *Preparation of cassava starch hydrogels for application in 3D printing using dry heating treatment (DHT): A prospective study on the effects of DHT and gelatinization conditions*. Food Research International, 2020. **128**: p. 108803.
- [43] **Finch, C.**, *Modified starches: Properties and uses* Edited by OB Wurzburg, CRC Press, Boca Raton, Florida, 1986. pp. vi+ 277, price£ 101.50. ISBN 0-8493-5964-3. 1989, Wiley Online Library.
- [44] **Han, J.-A. and J.N. BeMiller**, *Effects of protein on crosslinking of normal maize, waxy maize, and potato starches*. Carbohydrate polymers, 2008. **73**(4): p. 532-540.

- [45] **Acquarone, V. and M. Rao**, *Influence of sucrose on the rheology and granule size of cross-linked waxy maize starch dispersions heated at two temperatures*. Carbohydrate Polymers, 2003. **51**(4): p. 451-458.
- [46] **Manoi, K. and S.S. Rizvi**, *Physicochemical characteristics of phosphorylated cross-linked starch produced by reactive supercritical fluid extrusion*. Carbohydrate Polymers, 2010. **81**(3): p. 687-694.
- [47] **Ren, L., et al.**, *Dual modification of starch nanocrystals via crosslinking and esterification for enhancing their hydrophobicity*. Food Research International, 2016. **87**: p. 180-188.
- [48] **Shivakumara, L.R. and T. Demappa**, *Synthesis and swelling behavior of sodium alginate/poly (vinyl alcohol) hydrogels*. Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences, 2019. **16**(3): p. 252.
- [49] **Shah, N., R.K. Mewada, and T. Mehta**, *Crosslinking of starch and its effect on viscosity behaviour*. Reviews in Chemical Engineering, 2016. **32**(2): p. 265-270.
- [50] **Quintanilla de Stéfano, J.C., et al.**, *PH-sensitive starch-based hydrogels: Synthesis and effect of molecular components on drug release behavior*. Polymers, 2020. **12**(9): p. 1974.
- [51] **Kuniak, L. and R.H. Marchessault**, *Study of the Crosslinking Reaction between Epichlorohydrin and Starch*. Starch - Stärke, 1972. **24**(4): p. 110-116.
- [52] **Garcia, H. and J. James**, *Spacecraft Maximum Allowable Concentrations for Selected Airborne Contaminants*. 1995, National Academy Press, Washington, DC.
- [53] **Okoshi, T. and Y. Noishiki**, *Encyclopedic Handbook of Biomaterials and Bioengineering: v. 1–2. Applications*, in *New frontiers of biomaterials for cardiovascular surgery*. 1995, CRC Press. p. 1153-1171.
- [54] **RUTENBERG, M.W. and D. SOLAREK**, *Starch derivatives: Production and uses*, in *Starch: Chemistry and technology*. 1984, Elsevier. p. 311-388.
- [55] **Gonenc, I. and F. Us**, *Effect of glutaraldehyde crosslinking on degree of substitution, thermal, structural, and physicochemical properties of corn starch*. Starch-Stärke, 2019. **71**(3-4): p. 1800046.
- [56] **Bursali, E.A., et al.**, *Synthesis, characterization and in vitro antimicrobial activities of boron/starch/polyvinyl alcohol hydrogels*. Carbohydrate polymers, 2011. **83**(3): p. 1377-1383.
- [57] **Lemos, P.V.F., et al.**, *Starch chemical modifications applied to drug delivery systems: From fundamentals to FDA-approved raw materials*. International Journal of Biological Macromolecules, 2021. **184**: p. 218-234.
- [58] **Lemos, P.V.F., et al.**, *Preparation and characterization of C-phycoerythrin coated with STMP/STPP cross-linked starches from different botanical sources*. International Journal of Biological Macromolecules, 2020. **159**: p. 739-750.
- [59] **Li, B.-z., et al.**, *Physical properties and loading capacity of starch-based microparticles crosslinked with trisodium trimetaphosphate*. Journal of Food Engineering, 2009. **92**(3): p. 255-260.

- [60] **Lack, S., et al.**, *High-resolution nuclear magnetic resonance spectroscopy studies of polysaccharides crosslinked by sodium trimetaphosphate: a proposal for the reaction mechanism*. Carbohydrate Research, 2007. **342**(7): p. 943-953.
- [61] **Kulicke, W.M., Y. Aggour, and M. Elsabee**, *Preparation, Characterisation, and Rheological Behaviour of Starch-Sodium Trimetaphosphate Hydrogels*. Starch-Stärke, 1990. **42**(4): p. 134-141.
- [62] **Finch, C.A.**, *Modified starches: Properties and uses Edited by O. B. Wurzburg, CRC Press, Boca Raton, Florida, 1986. pp. vi + 277, price £101.50. ISBN 0-8493-5964-3*. British Polymer Journal, 1989. **21**(1): p. 87-88.
- [63] **Muharam, S., L. Mukmilah Yuningsih, and M. Sumitra**, *Characterization of superabsorbent hydrogel based on epichlorohydrin crosslink and carboxymethyl functionalization of cassava starch*. Vol. 1862. 2017. 030083.
- [64] **Tuncaboğlu, D.C., S. Abdurrahmanoglu, and I. Gazioglu**, *Rheological characterization of starch gels: A biomass based sorbent for removal of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs)*. Journal of hazardous materials, 2019. **371**: p. 406-414.
- [65] **Su, C.-y., et al.**, *Green double crosslinked starch-alginate hydrogel regulated by sustained calcium ion-gluconolactone release for human motion monitoring*. Chemical Engineering Journal, 2023. **455**: p. 140653.
- [66] **Gong, J.P., et al.**, *Double-Network Hydrogels with Extremely High Mechanical Strength*. Advanced Materials, 2003. **15**(14): p. 1155-1158.
- [67] **Tanaka, Y., J.P. Gong, and Y. Osada**, *Novel hydrogels with excellent mechanical performance*. Progress in Polymer Science, 2005. **30**(1): p. 1-9.
- [68] **Haraguchi, K. and T. Takehisa**, *Nanocomposite Hydrogels: A Unique Organic-Inorganic Network Structure with Extraordinary Mechanical, Optical, and Swelling/De-swelling Properties*. Advanced Materials, 2002. **14**(16): p. 1120-1124.
- [69] **Okay, O.**, *Polymeric Cryogels: Macroporous Gels with Remarkable Properties*. Polymeric Cryogels, 2014.
- [70] **El-Naggar, M.E., et al.**, *Preparation of bactericidal zinc oxide nanoparticles loaded carboxymethyl cellulose/polyethylene glycol cryogel for gap filling of archaeological bones*. Journal of Materials Research and Technology, 2022.
- [71] **Henderson, T.M., et al.**, *Cryogels for biomedical applications*. Journal of Materials Chemistry B, 2013. **1**(21): p. 2682-2695.
- [72] **Chen, C.-H., et al.**, *Dual function of glucosamine in gelatin/hyaluronic acid cryogel to modulate scaffold mechanical properties and to maintain chondrogenic phenotype for cartilage tissue engineering*. International Journal of Molecular Sciences, 2016. **17**(11): p. 1957.
- [73] **Ceylan, D.**, *Superfast responsive, tough organogels based on butyl rubber*. 2007, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [74] **Savina, I.N., M. Zoughaib, and A.A. Yergeshov**, *Design and assessment of biodegradable macroporous cryogels as advanced tissue engineering and drug carrying materials*. Gels, 2021. **7**(3): p. 79.

- [75] **Bagri, L.P., et al.**, *Silver hydroxyapatite reinforced poly (vinyl alcohol)—starch cryogel nanocomposites and study of biodegradation, compressive strength and antibacterial activity*. *Polymer Engineering & Science*, 2019. **59**(2): p. 254-263.
- [76] **Okada, A. and A. Usuki**, *Twenty years of polymer-clay nanocomposites*. *Macromolecular materials and Engineering*, 2006. **291**(12): p. 1449-1476.
- [77] **Schaefer, D.W., et al.** *Polymer-Based Molecular Composites*. in *Mat Res Soc Symp*. 1990.
- [78] **Schexnailder, P. and G. Schmidt**, *Nanocomposite polymer hydrogels*. *Colloid and Polymer Science*, 2009. **287**(1): p. 1-11.
- [79] **Sadrykia, F. and N. Arsalani**, *Preparation and Characterization of Hydrogel Nanocomposites Based on Oxidized Starch and Incompletely Condensed Polyhedral Oligomeric Silsesquioxanes*. *Procedia Materials Science*, 2015. **11**: p. 531-535.
- [80] **Liu, S., et al.**, *POSS hybrid hydrogels: A brief review of synthesis, properties and applications*. *European Polymer Journal*, 2021. **143**: p. 110180.
- [81] **Chen, Y., et al.**, *POSS Hybrid Robust Biomass IPN Hydrogels with Temperature Responsiveness*. *Polymers*, 2019. **11**(3): p. 524.
- [82] **Franchini, E., et al.**, *Influence of POSS structure on the fire retardant properties of epoxy hybrid networks*. *Polymer Degradation and Stability*, 2009. **94**(10): p. 1728-1736.
- [83] **Prządka, D., E. Andrzejewska, and A. Marcinkowska**, *Multimethacryloxy-POSS as a crosslinker for hydrogel materials*. *European Polymer Journal*, 2015. **72**: p. 34-49.
- [84] **Zhou, H., M.H. Chua, and J. Xu**, *Chapter 2 - Manufacturing of POSS-polymer nanocomposites*, in *Polyhedral Oligomeric Silsesquioxane (POSS) Polymer Nanocomposites*, S. Thomas and L. Somasekharan, Editors. 2021, Elsevier. p. 27-51.
- [85] **Rezazakemi, M., A. Vatani, and T. Mohammadi**, *Synthesis and gas transport properties of crosslinked poly(dimethylsiloxane) nanocomposite membranes using octatrimethylsiloxy POSS nanoparticles*. *Journal of Natural Gas Science and Engineering*, 2016. **30**: p. 10-18.
- [86] **Shi, H., et al.**, *Polyhedral oligomeric silsesquioxanes (POSS)-based hybrid soft gels: molecular design, material advantages, and emerging applications*. *ACS Materials Letters*, 2020. **2**(4): p. 296-316.
- [87] **Shen, J., et al.**, *Hydrolytically degradable POSS-PEG hybrid hydrogels prepared in aqueous phase with tunable mechanical properties, swelling ratio and degradation rate*. *Reactive and Functional Polymers*, 2018. **123**: p. 91-96.
- [88] **Zhang, Y., et al.**, *In situ bone regeneration enabled by a biodegradable hybrid double-network hydrogel*. *Biomaterials Science*, 2019. **7**(8): p. 3266-3276.
- [89] **Hou, G., et al.**, *Preparation and characterization of nanocomposite films by hybrid cationic ring opening polymerization of glycidyl-POSS*. *Materials Chemistry and Physics*, 2014. **148**(1): p. 236-244.

- [90] **Huang, X., et al.**, *Research progress on double-network hydrogels*. Materials Today Communications, 2021. **29**: p. 102757.
- [91] **Montembault, A., C. Viton, and A. Domard**, *Physico-chemical studies of the gelation of chitosan in a hydroalcoholic medium*. Biomaterials, 2005. **26**(8): p. 933-943.
- [92] **Lavertu, M., et al.**, *A validated ¹H NMR method for the determination of the degree of deacetylation of chitosan*. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, 2003. **32**(6): p. 1149-1158.
- [93] **Jayakumar, R., et al.**, *Biomedical applications of chitin and chitosan based nanomaterials—A short review*. Carbohydrate polymers, 2010. **82**(2): p. 227-232.
- [94] **Ogawa, K.**, *Effect of heating an aqueous suspension of chitosan on the crystallinity and polymorphs*. Agricultural and biological chemistry, 1991. **55**(9): p. 2375-2379.
- [95] **Nilsen-Nygaard, J., et al.**, *Chitosan: Gels and interfacial properties*. Polymers, 2015. **7**(3): p. 552-579.
- [96] **Tan, H., et al.**, *Injectable in situ forming biodegradable chitosan–hyaluronic acid based hydrogels for cartilage tissue engineering*. Biomaterials, 2009. **30**(13): p. 2499-2506.
- [97] **Chen, M.-C., et al.**, *Chitosan microneedle patches for sustained transdermal delivery of macromolecules*. Biomacromolecules, 2012. **13**(12): p. 4022-4031.
- [98] **Guo, B.-L. and Q.-Y. Gao**, *Preparation and properties of a pH/temperature-responsive carboxymethyl chitosan/poly (N-isopropylacrylamide) semi-IPN hydrogel for oral delivery of drugs*. Carbohydrate research, 2007. **342**(16): p. 2416-2422.
- [99] **Suh, J.-K.F. and H.W. Matthew**, *Application of chitosan-based polysaccharide biomaterials in cartilage tissue engineering: a review*. Biomaterials, 2000. **21**(24): p. 2589-2598.
- [100] **Bajpai, A.K., et al.**, *Responsive polymers in controlled drug delivery*. Progress in Polymer Science, 2008. **33**(11): p. 1088-1118.
- [101] **Viyoch, J., et al.**, *Formulation and development of a patch containing tamarind fruit extract by using the blended chitosan–starch as a rate-controlling matrix*. International journal of cosmetic science, 2003. **25**(3): p. 113-125.
- [102] **Viyoch, J., et al.**, *Development of hydrogel patch for controlled release of alpha-hydroxy acid contained in tamarind fruit pulp extract*. International journal of cosmetic science, 2005. **27**(2): p. 89-99.
- [103] **Hao, T., et al.**, *The support of matrix accumulation and the promotion of sheep articular cartilage defects repair in vivo by chitosan hydrogels*. Osteoarthritis and Cartilage, 2010. **18**(2): p. 257-265.
- [104] **Perez, J.J. and N.J. Francois**, *Chitosan-starch beads prepared by ionotropic gelation as potential matrices for controlled release of fertilizers*. Carbohydrate polymers, 2016. **148**: p. 134-142.

- [105] **Cheng, B., et al.**, *Advances in chitosan-based superabsorbent hydrogels*. Rsc Advances, 2017. **7**(67): p. 42036-42046.
- [106] **Luo, X. and L. Zhang**, *New solvents and functional materials prepared from cellulose solutions in alkali/urea aqueous system*. Food Research International, 2013. **52**(1): p. 387-400.
- [107] **Klemm, D., et al.**, *Cellulose: fascinating biopolymer and sustainable raw material*. Angewandte chemie international edition, 2005. **44**(22): p. 3358-3393.
- [108] **Edgar, K.J., et al.**, *Advances in cellulose ester performance and application*. Progress in polymer science, 2001. **26**(9): p. 1605-1688.
- [109] **Weng, L., et al.**, *Thermal gelation of cellulose in a NaOH/thiourea aqueous solution*. Langmuir, 2004. **20**(6): p. 2086-2093.
- [110] **Guo, J., M.M. Giusti, and G. Kaletunç**, *Encapsulation of purple corn and blueberry extracts in alginate-pectin hydrogel particles: Impact of processing and storage parameters on encapsulation efficiency*. Food research international, 2018. **107**: p. 414-422.
- [111] **Su, X., C. Xiao, and C. Hu**, *Facile preparation and dual responsive behaviors of starch-based hydrogel containing azo and carboxylic groups*. International journal of biological macromolecules, 2018. **115**: p. 1189-1193.
- [112] **Balasubramanian, R., S.S. Kim, and J. Lee**, *Novel synergistic transparent k-Carrageenan/Xanthan gum/Gellan gum hydrogel film: Mechanical, thermal and water barrier properties*. International Journal of Biological Macromolecules, 2018. **118**: p. 561-568.
- [113] **Kamoun, E.A., E.-R.S. Kenawy, and X. Chen**, *A review on polymeric hydrogel membranes for wound dressing applications: PVA-based hydrogel dressings*. Journal of advanced research, 2017. **8**(3): p. 217-233.
- [114] **Spagnol, C., et al.**, *Superabsorbent hydrogel nanocomposites based on starch-g-poly (sodium acrylate) matrix filled with cellulose nanowhiskers*. Cellulose, 2012. **19**: p. 1225-1237.
- [115] **Cagnin, C., et al.**, *Hydrogels of starch/carboxymethyl cellulose crosslinked with sodium trimetaphosphate via reactive extrusion*. Journal of Applied Polymer Science, 2021. **138**(15): p. 50194.
- [116] **Yeh, M.-k., et al.**, *A novel cell support membrane for skin tissue engineering: Gelatin film cross-linked with 2-chloro-1-methylpyridinium iodide*. Polymer, 2011. **52**(4): p. 996-1003.
- [117] **Yung, C., et al.**, *Transglutaminase crosslinked gelatin as a tissue engineering scaffold*. Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials, 2007. **83**(4): p. 1039-1046.
- [118] **Liang, H.C., et al.**, *Crosslinking structures of gelatin hydrogels crosslinked with genipin or a water-soluble carbodiimide*. Journal of applied polymer science, 2004. **91**(6): p. 4017-4026.

- [119] **Cui, T., et al.**, *Rheology and texture analysis of gelatin/dialdehyde starch hydrogel carriers for curcumin controlled release*. Carbohydrate Polymers, 2022. **283**: p. 119154.
- [120] **Nichol, J.W., et al.**, *Cell-laden microengineered gelatin methacrylate hydrogels*. Biomaterials, 2010. **31**(21): p. 5536-5544.
- [121] **Chen, Y., et al.**, *Melero-, Martin JM Khademhosseini A*. Functional human vascular network generated in photocrosslinkable gelatin methacrylate hydrogels. Adv Funct Mater, 2012. **22**: p. 2027-2039.
- [122] **Van Nieuwenhove, I., et al.**, *Gelatin-and starch-based hydrogels. Part A: Hydrogel development, characterization and coating*. Carbohydrate polymers, 2016. **152**: p. 129-139.
- [123] **Smidsrød, O. and G. Skja**, *Alginate as immobilization matrix for cells*. Trends in biotechnology, 1990. **8**: p. 71-78.
- [124] **Andersen, T., P. Auk-Emblem, and M. Dornish**, *3D Cell Culture in Alginate Hydrogels*. Microarrays, 2015. **4**(2): p. 133-161.
- [125] **Córdoba, A.L., L. Deladino, and M. Martino**, *Effect of starch filler on calcium-alginate hydrogels loaded with yerba mate antioxidants*. Carbohydrate polymers, 2013. **95**(1): p. 315-323.
- [126] **da Silva Fernandes, R., et al.**, *Development of alginate/starch-based hydrogels crosslinked with different ions: Hydrophilic, kinetic and spectroscopic properties*. Materials Today Communications, 2019. **21**: p. 100636.
- [127] **Franco, E., et al.**, *Study of the annealing effect of starch/polyvinyl alcohol films crosslinked with glutaraldehyde*. Gels, 2021. **7**(4): p. 249.
- [128] **Hassan, C.M. and N.A. Peppas**, *Structure and applications of poly (vinyl alcohol) hydrogels produced by conventional crosslinking or by freezing/thawing methods*. Biopolymers: PVA hydrogels, anionic polymerisation nanocomposites, 2000: p. 37-65.
- [129] **Coviello, T., et al.**, *Polysaccharide hydrogels for modified release formulations*. Journal of controlled release, 2007. **119**(1): p. 5-24.
- [130] **Gadhve, R.V., P.A. Mahanwar, and P.T. Gadekar**, *Effect of glutaraldehyde on thermal and mechanical properties of starch and polyvinyl alcohol blends*. Designed Monomers and Polymers, 2019. **22**(1): p. 164-170.
- [131] **Hassan, A., et al.**, *Development of anti-bacterial PVA/starch based hydrogel membrane for wound dressing*. Journal of Polymers and the Environment, 2018. **26**: p. 235-243.
- [132] **Supare, K. and P. Mahanwar**, *Starch-chitosan hydrogels for the controlled-release of herbicide in agricultural applications: A study on the effect of the concentration of raw materials and crosslinkers*. Journal of Polymers and the Environment, 2022. **30**(6): p. 2448-2461.
- [133] **Singh, B., et al.**, *Synthesis and characterization of agar-starch based hydrogels for slow herbicide delivery applications*. International Journal of Plastics Technology, 2015. **19**: p. 263-274.

- [134] **Vassilev, N., et al.**, *Unexploited potential of some biotechnological techniques for biofertilizer production and formulation*. Applied Microbiology and Biotechnology, 2015. **99**: p. 4983-4996.
- [135] **Brahmaprakash, G. and P.K. Sahu**, *Biofertilizers for sustainability*. Journal of the Indian Institute of Science, 2012. **92**(1): p. 37-62.
- [136] **Mishra, J. and N.K. Arora**, *Bioformulations for plant growth promotion and combating phytopathogens: a sustainable approach*. Bioformulations: For sustainable agriculture, 2016: p. 3-33.
- [137] **Bashan, Y., et al.**, *Advances in plant growth-promoting bacterial inoculant technology: formulations and practical perspectives (1998–2013)*. Plant and soil, 2014. **378**: p. 1-33.
- [138] **Gupta, S. and A. Dikshit**, *Biopesticides: An ecofriendly approach for pest control*. Journal of Biopesticides, 2010. **3**(Special Issue): p. 186.
- [139] **Maiti, S., D. Ray, and D. Mitra**, *Role of crosslinker on the biodegradation behavior of starch/polyvinylalcohol blend films*. Journal of Polymers and the Environment, 2012. **20**: p. 749-759.
- [140] **Perez, J., et al.**, *A novel, green, low-cost chitosan-starch hydrogel as potential delivery system for plant growth-promoting bacteria*. Carbohydrate polymers, 2018. **202**: p. 409-417.
- [141] **Ismail, H., M. Irani, and Z. Ahmad**, *Starch-based hydrogels: present status and applications*. International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials, 2013. **62**(7): p. 411-420.
- [142] **Cheng, H., et al.**, *Starch-based biodegradable packaging materials: A review of their preparation, characterization and diverse applications in the food industry*. Trends in Food Science & Technology, 2021. **114**: p. 70-82.
- [143] **Muller, J., C. González-Martínez, and A. Chiralt**, *Combination of poly (lactic) acid and starch for biodegradable food packaging*. Materials, 2017. **10**(8): p. 952.
- [144] **Liu, F., et al.**, *Novel starch/chitosan blending membrane: Antibacterial, permeable and mechanical properties*. Carbohydrate polymers, 2009. **78**(1): p. 146-150.
- [145] **Alberts, B., et al.**, *Molecular biology of the cell, 5th edn*. Garland Science. New York, 2008.
- [146] **Putnam, A.J. and D.J. Mooney**, *Tissue engineering using synthetic extracellular matrices*. 1996, Nature Publishing Group US New York.
- [147] **Marler, J.J., et al.**, *Transplantation of cells in matrices for tissue regeneration*. Advanced drug delivery reviews, 1998. **33**(1-2): p. 165-182.
- [148] **Kim, B.-S. and D.J. Mooney**, *Development of biocompatible synthetic extracellular matrices for tissue engineering*. Trends in biotechnology, 1998. **16**(5): p. 224-230.
- [149] **Rodrigues, A. and M. Emeje**, *Recent applications of starch derivatives in nanodrug delivery*. Carbohydrate polymers, 2012. **87**(2): p. 987-994.

- [150] **Noè, C., et al.**, *Light processable starch hydrogels*. *Polymers*, 2020. **12**(6): p. 1359.
- [151] **Kesharwani, P., et al.**, *Biomedical applications of hydrogels in drug delivery system: An update*. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2021. **66**: p. 102914.
- [152] **Vashist, A., et al.**, *Recent advances in hydrogel based drug delivery systems for the human body*. *Journal of Materials Chemistry B*, 2014. **2**(2): p. 147-166.
- [153] **Liu, C., X. Gan, and Y. Chen**, *A novel pH-sensitive hydrogels for potential colon-specific drug delivery: Characterization and in vitro release studies*. *Starch-Stärke*, 2011. **63**(8): p. 503-511.
- [154] **Ali, A.E.-H. and A. AlArifi**, *Characterization and in vitro evaluation of starch based hydrogels as carriers for colon specific drug delivery systems*. *Carbohydrate Polymers*, 2009. **78**(4): p. 725-730.
- [155] **Fung, L.K. and W.M. Saltzman**, *Polymeric implants for cancer chemotherapy*. *Advanced drug delivery reviews*, 1997. **26**(2-3): p. 209-230.
- [156] **Sinha, V.R. and R. Kumria**, *Polysaccharides in colon-specific drug delivery*. *International journal of pharmaceutics*, 2001. **224**(1-2): p. 19-38.
- [157] **Ravichandran, P., K. Shantha, and K.P. Rao**, *Preparation, swelling characteristics and evaluation of hydrogels for stomach specific drug delivery*. *International journal of pharmaceutics*, 1997. **154**(1): p. 89-94.
- [158] **Heller, J.**, *Use of enzymes and bioerodible polymers in self-regulated and triggered drug delivery systems*, in *Pulsed and self-regulated drug delivery*. 1990, CRC Press Boca Raton, FL. p. 93-108.
- [159] **Kost, J. and S. Shefer**, *Chemically-modified polysaccharides for enzymatically-controlled oral drug delivery*. *Biomaterials*, 1990. **11**(9): p. 695-698.
- [160] **Davoodi-Monfared, P., et al.**, *Synthesis, characterization, and in vitro evaluation of the starch-based α -amylase responsive hydrogels*. *Journal of Cellular Physiology*, 2021. **236**(5): p. 4066-4075.
- [161] **Goeddel, D.V., et al.**, *Expression in Escherichia coli of chemically synthesized genes for human insulin*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1979. **76**(1): p. 106-110.
- [162] **Lee, V.**, *Enzymatic barriers to peptide and protein absorption*. *Critical reviews in therapeutic drug carrier systems*, 1988. **5**(2): p. 69-97.
- [163] **Dorkoosh, F.A., et al.**, *Evaluation of superporous hydrogel (SPH) and SPH composite in porcine intestine ex-vivo: assessment of drug transport, morphology effect, and mechanical fixation to intestinal wall*. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 2002. **53**(2): p. 161-166.
- [164] **Vermonden, T., R. Censi, and W.E. Hennink**, *Hydrogels for protein delivery*. *Chemical reviews*, 2012. **112**(5): p. 2853-2888.
- [165] **Kim, Y.C., et al.**, *Ocular delivery of macromolecules*. *Journal of Controlled Release*, 2014. **190**: p. 172-181.

- [166] **Kang-Mieler, J.J., C.R. Osswald, and W.F. Mieler**, *Advances in ocular drug delivery: emphasis on the posterior segment*. Expert opinion on drug delivery, 2014. **11**(10): p. 1647-1660.
- [167] **Mano, J.F.**, *Stimuli-responsive polymeric systems for biomedical applications*. Advanced Engineering Materials, 2008. **10**(6): p. 515-527.
- [168] **Hennink, W., et al.**, *Dextran hydrogels for the controlled release of proteins*. Journal of controlled release, 1997. **48**(2-3): p. 107-114.
- [169] **Salama, A.**, *Chitosan based hydrogel assisted spongelike calcium phosphate mineralization for in-vitro BSA release*. International journal of biological macromolecules, 2018. **108**: p. 471-476.
- [170] **Naddaf, A., I. Tsibranska, and H.-J. Bart**, *Kinetics of BSA release from poly (N-isopropylacrylamide) hydrogels*. Chemical Engineering and Processing: Process Intensification, 2010. **49**(6): p. 581-588.
- [171] **Sariyer, S., et al.**, *pH-responsive double network alginate/kappa-carrageenan hydrogel beads for controlled protein release: Effect of pH and crosslinking agent*. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2020. **56**: p. 101551.
- [172] **Raja, S.T.K., et al.**, *pH and redox sensitive albumin hydrogel: A self-derived biomaterial*. Scientific reports, 2015. **5**(1): p. 15977.
- [173] **Cruz-Amaya, K.S., et al.**, *Triticale Starch-Based pH-Responsive Hydrogel: Synthesis, Characterization, Diffusion & New Perspective of Triticale Crop as Sustainable Source for Stimuli-Response Hydrogels*. 2022.
- [174] **Wu, M., et al.**, *Irradiation of crosslinked, poly (vinyl alcohol) blended hydrogel for wound dressing*. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, 2001. **250**(2): p. 391-395.
- [175] **Cosgun, S.N.K. and D.C. Tuncaboylu**, *Cyclodextrin-linked PVP/PEG supramolecular hydrogels*. Carbohydrate Polymers, 2021. **269**: p. 118278.
- [176] **Algi, M.P. and O. Okay**, *Highly stretchable self-healing poly (N, N-dimethylacrylamide) hydrogels*. European polymer journal, 2014. **59**: p. 113-121.
- [177] **Doda, A., et al.**, *Investigation of alkali and salt resistant copolymer of acrylic acid and N-vinyl-2-pyrrolidinone for medium viscosity oil recovery*. The Canadian Journal of Chemical Engineering, 2022.
- [178] **Odiongenyi, A., N. Essien, and R. Ukpe**, *Corn starch as a substitute for commercial food starch: FT-IR and rheological characterization*. Journal of Scientific and Engineering Research, 2016. **3**(6): p. 494-501.
- [179] **Wang, B., et al.**, *Polyhedral oligomeric silsesquioxane (POSS)-modified phenolic resin: Synthesis and anti-oxidation properties*. e-Polymers, 2021. **21**(1): p. 316-326.
- [180] **Liu, Y., et al.**, *Thio-Michael addition of α , β -unsaturated amides catalyzed by Nmm-based ionic liquids*. RSC advances, 2017. **7**(68): p. 43104-43113.
- [181] **Vasudevan, P., et al.**, *Synthesis and structural characterization of sol-gel derived titania/poly (vinyl pyrrolidone) nanocomposites*. Journal of sol-gel science and technology, 2012. **62**: p. 41-46.

- [182] **Chen, X., et al.**, *Dual Cross-Linked Starch–Borax Double Network Hydrogels with Tough and Self-Healing Properties*. *Foods*, 2022. **11**(9): p. 1315.
- [183] **Liu, S., et al.**, *Highly Stretchable, Strain-Sensitive, and Antifreezing Macromolecular Microsphere Composite Starch-Based Hydrogel*. *Macromolecular Materials and Engineering*, 2021. **306**(9): p. 2100198.
- [184] **Yang, Z., et al.**, *Anti-freezing starch hydrogels with superior mechanical properties and water retention ability for 3D printing*. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2021. **190**: p. 382-389.
- [185] **Ma, C., et al.**, *All-Starch-Based Hydrogel for Flexible Electronics: Strain-Sensitive Batteries and Self-Powered Sensors*. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 2022.
- [186] **Su, C.-y., et al.**, *Green double crosslinked starch-alginate hydrogel regulated by sustained calcium ion-gluconolactone release for human motion monitoring*. *Chemical Engineering Journal*, 2022: p. 140653.
- [187] **Lu, J., et al.**, *Highly tough, freezing-tolerant, healable and thermoplastic starch/poly (vinyl alcohol) organohydrogels for flexible electronic devices*. *Journal of Materials Chemistry A*, 2021. **9**(34): p. 18406-18420.
- [188] **Ma, Y., et al.**, *Fabrication of super-hydrophobic film from PMMA with intrinsic water contact angle below 90*. *Polymer*, 2007. **48**(26): p. 7455-7460.
- [189] **Haque, M.A., T. Kurokawa, and J.P. Gong**, *Super tough double network hydrogels and their application as biomaterials*. *Polymer*, 2012. **53**(9): p. 1805-1822.
- [190] **Li, Y., et al.**, *Fabrication of CS/SA double-network hydrogel and application in pH-controllable drug release*. *ChemistrySelect*, 2019. **4**(48): p. 14036-14042.
- [191] **Peyrot des Gachons, C. and P.A. Breslin**, *Salivary amylase: digestion and metabolic syndrome*. *Current diabetes reports*, 2016. **16**(10): p. 1-7.
- [192] **Vijayaraghavan, P., C. Remya, and S.P. Vincent**, *Production of [alpha]-Amylase by Rhizopus microsporus using Agricultural By-products in Solid State Fermentation*. *Research Journal of Microbiology*, 2011. **6**(4): p. 366.

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Şeyma Nur KİRMİÇ COŞGUN

Doğum Tarihi ve Yeri :

E-posta :

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2020, Üsküdar Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik

MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLER:

- 2210-C Öncelikli Alanlar Yüksek Lisans Bursu
- İstanbul Uluslararası Buluş Fuar'ında (ISIF 2023) "Isıya ve Işığa Duyarlı, Enjekte Edilebilir Akıllı Hidrojellerin Hazırlanması" isimli patent başvurusu ile bronz madalya alındı.

YÜKSEK LİSANS TEZİNDEN TÜRETİLEN YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER:

- **Kirmic Cosgun S.N., Tuncaboşlu D.C., Alemdar M.,** (2022). Özellikleri İyileştirilmiş glisidil-POSS Bağlı Nişasta Hidrojelleri, *VIII. Polimer Bilim ve Teknoloji Kongresi*, 20-23 Haziran, Malatya, Türkiye. (sözlü sunum)

DİĞER YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER:

- **Cosgun, S. N. K., Tuncaboşlu, D. C.** (2021). Cyclodextrin-linked PVP/PEG supramolecular hydrogels. *Carbohydrate Polymers*, 269, 118278.
- **Alemdar M., Tuncaboşlu D.C., Kirmic Cosgun S.N., Kurt H.K., Temel B.** Light and Temperature Responsive Injectable Smart Gels with Pluronic and Amphiphilic Copolymers, Polymer Networks Group 2022, Rome, Italy, 12 Haziran 2022 (sözlü sunum)
- *T. C. Patent, Başvuru No:2022/014847, Alemdar M., Tuncaboşlu D.C., Kirmic Cosgun S.N., Kurt H.K., Temel B.* "Isıya ve ışığa duyarlı, mekanik mukavemeti artırılmış, enjekte edilebilir akıllı hidrojeller ve bu hidrojellerin üretim yöntemleri" (Başvurusu yapılmıştır.)