

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

NANOPARÇACIK YÜKLÜ HİDROJELLER

DOKTORA TEZİ

Hüsna KILIÇ

Biyoteknoloji Anabilim Dalı

Biyoteknoloji Doktora Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Deniz CEYLAN TUNCABOYLU

HAZİRAN 2023

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

NANOPARÇACIK YÜKLÜ HİDROJELLER



DOKTORA TEZİ

**Hüsna KILIÇ
185314004**

Biyoteknoloji Anabilim Dalı

Biyoteknoloji Doktora Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Deniz CEYLAN TUNCABOYLU

HAZİRAN 2023

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün 185314004 numaralı Doktora Öğrencisi Hüsna KILIÇ, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı "NANOPARÇACIK YÜKLÜ 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. Aydan DAĞ**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Prof. Dr. Binnur TEMEL
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Prof. Dr. Suzan ABDURRAHMANOĞLU
Marmara Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Erkan ŞENSES
Koç Üniversitesi

Teslim Tarihi : 26.05.2023
Savunma Tarihi : 14.06.2023



Kıymetli Aileme,

ÖNSÖZ

Doktora eğitim, serüvenim başından sonuna kadar her bir anında gelişimime katkı sunan bir köprü gibiydi. Yeni başlangıçların temelini oluşturuyordu adeta. Akademik hayatım boyunca bir ürünün üretiminde kullanılan ilk maddenin elde edilmesinden, ürünün en son kullanıcının eline geçecek şekilde tasarlanması için katma değeri yüksek malzemeler elde etmek üzere hayaller kurdum. Doktora eğitim misyon ve vizyonumu bu hayalimi gerçekleştirmek üzere şekillendirdim. Patent bu yolun başlangıcıydı. Bilimsel bir araştırma maliyetli bir girişim olduğu için günümüzde desteksiz araştırma yapmak neredeyse imkansızdır. Bu nedenle, araştırmanın maddi olarak desteklenmesi gerekmektedir. Maddi destek bulmak, bir danışmanın emek vererek kat ettiği uzun bir yoldur. Bir doktora adayı için danışmanın ömür boyu süren değerli emeğinden-*deneyim pastasından*-bir dilim almak anlamına gelir. Üstelik sadece maddi destek değil, sabır, hoşgörü ve daha niceleri bu pastanın parçasıdır. En iyi deneyim pastasının ender örneklerinden biri kıymetli hocamındır ve her zaman cömertçe dilim almamıza izin verir. Yaptığım araştırmalarda onun deneyimlerinden istekle faydalandım. Bu nedenle öncelikle kıymetli danışanım Prof. Dr. Deniz CEYLAN TUNCABOYLU'ya teşekkür etmek istiyorum. Onun öğrencisi olmak benim için her zaman bir onur ve gurur kaynağı olmuştur. Yere düştüğümde beni hiç yalnız bırakmadığı ve hayallerime ulaşmam için zor şartlar altında bile beni her zaman desteklediği için minnettarım. Bilinçli bilgilerimin yanı sıra, bilinçsizce birçok şey kazandığıma eminim. Araştırmaya olan hevesi beni motive etti. Beni sadece akademik hayatta kalan biri olmaktan ziyade sağlam bir bilim etiği anlayışıyla zorlu akademik hayata uydurmamı sağladı. Bir rol model olarak zor koşullarda bile mücadele etmem için beni cesaretlendirdi. Yukarıda açıklananların hepsi minnettarlığımı sunmak için yazılsa da yine de açıklamak için yeterli değil. Bu nedenle, kendisine söylenen ve hala anlatılmayan her şey için içtenlikle teşekkür etmek istiyorum.

Doktora çalışmalarım sırasında tez komitesi üyeliğini gerçekleştiren Prof. Dr. Aydan DAĞ ve Prof. Dr. Suzan ABDURRAHMANOĞLU'na; doktora çalışmamın mihenk taşı olan bu konuda değerli yorum ve katkılarından dolayı Aslıhan ARGÜN'a, bizlere desteğini eksik etmeyen Prof. Dr. Binnur TEMEL ve hücre kültürü deneyleriyle bizleri tanıştıran Dr. Öğr. Üyesi Dilek ÖZTÜRK CİVELEK'e, mikrobiyoloji bilgileriyle bizi besleyen Dr. Öğr. Üyesi Harika Öykü DİNÇ'e teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca hücre kültürü laboratuvarının kapılarını bizim için açan Dr. Öğr. Üyesi Ebru HACIOSMANOĞLU'na, tecrübe, bilgi ve birikimlerini bize aktaran Arş. Gör. Şeyma BULUT'a şükranlarımı sunuyorum. Çalışmamın uygulama alanları hakkında bulunduğu katkı ile farklı bir bakış açısı kazandıran Arş. Gör. Rumeysa TUTAR'a ve çalışma ortamımda bana eşlik eden ve desteklerini esirgemeyen tüm PolyDenGels ekibine minnettarım. Çalışmalarımı onlara sunmaktan onur duyuyorum.

Yaşamımın her anında bana güvenen ve beni destekleyip bugüne gelmemi sağlayan ailem, annem Esra AKIN'a, babam Murat AKIN'a ve kardeşlerim Beyza AKIN ERYILMAZ ve Selman AKIN'a, her an sevgisi, desteği, cesaretlendirmesi ve bana olan inancı ile yanımda duran kıymetli eşim Orhan KILIÇ'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Doktora tez çalışmamın ilk kısmında yürütülen 12.2018/19 numaralı BAP proje kapsamında mali açıdan çalışmamı destekleyen Bezmîâlem Vakıf Üniversitesi'ne ve bünyesinde bulundurduğu İlaç Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne (İLMER) ve çalışanlarına teşekkür ederim. Ayrıca 2211-C Öncelikli Alanlar "İleri Fonksiyonel Malzeme ve Enerjik Malzeme Teknolojileri" alanında burs desteği sağlayan "Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)"a ve Türkiye Bilimler Akademisine (TÜBA) kısmi desteği için teşekkür ederiz.

Çalışmanın konuyla ilgilenen bilim insanlarına yarar sağlaması dileğiyle...

Haziran 2023

Hüsna KILIÇ
(Yüksek Kimyager)

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.

Hüsna KILIÇ

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	iv
BEYAN.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
SEMBOLLER	xi
TABLO LİSTESİ	xii
ŞEKİL LİSTESİ.....	xiii
ÖZET.....	xx
i	
SUMMARY	xxiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1 Akıllı Polimerik Jeller- Hidrojeller	6
2.2 Hidrojellerin Sentezi	9
2.2.1 Polimerizasyon teknikleri ve jel özelliklerini etkileyen faktörler	9
2.2.2 Hidrojellerin hazırlama yöntemleri	10
2.2.2.1 Fiziksel çapraz bağlı hidrojeller	10
2.2.2.2 Kimyasal çapraz bağlı hidrojeller	11
2.3 Hidrojellerin Özellikleri ve Uygulamaları	12
2.4 Metal Plazmonik Nanoparçacıklar	22
2.4.1 Altın nanoparçacık (AuNP)	23
2.4.1.1 AuNP sentezi.....	23
2.4.1.2 AuNP özellikleri.....	28
2.4.1.3 AuNP uygulama alanları	29
2.4.2 Gümüş nanoparçacık (AgNP)	33
2.4.2.1 AgNP sentezi.....	33
2.4.2.2 AgNP özellikleri.....	36
2.4.2.3 AgNP uygulama alanları	38
2.5 Nanokompozit Hidrojeller ve Biyouygulamaları.....	40
2.6 Kendini İyileştiren Hidrojeller	47
2.7 Şekil Hafızalı Hidrojeller	49
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....	54
3.1 Malzemeler.....	54
3.2 SM-VP Jellerinin Hazırlanması	54
3.3 Nanoparçacıkların Sentezlenmesi	55
3.3.1 Altın nanoküre sentezi (AuNS).....	55
3.3.2 PVP kaplı altın nanoküre sentezi (AuNS@PVP).....	56
3.3.3 Gümüş nanoküp sentezi (AgNC)	56
3.3.4 Nanoparçacıkların karakterizasyonu	57
3.4 Nanoparçacık Yüklü SM-VP Hidrojellerin Hazırlanması	58

3.5 Hidrojellerin Karakterizasyonu	58
3.5.1 Şişme ölçümleri ve jel fraksiyonları	58
3.5.2 Reolojik ölçümler	59
3.5.3 Mekanik analizler	61
3.5.3.1 Tek eksenli sıkıştırma (basma) testi	61
3.5.3.2 Tek eksenli uzama (çekme) testi	61
3.5.4 Kendini iyileştirme testi	62
3.5.5 Yapışma testi	62
3.5.6 Şekil hafıza testi	63
3.5.7 Patlama basıncı testi	64
3.5.8 Biyouyumluluk analizleri	65
3.5.8.1 Doğrudan temas testi	65
3.5.8.2 Hücre yapışma testi	66
3.5.9 Antibakteriyel aktivite tayini	66
3.5.10 Diğer analizler	67
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	69
4.1 SM-VP Jellerinin Sentezi ve Karakterizasyonu	69
4.1.1 Şişme ölçümleri ve jel fraksiyonları	71
4.1.2 Reolojik analizler	72
4.1.3 Mekanik analizler	78
4.1.3.1 Tek eksenli sıkıştırma (basma) testi	79
4.1.3.2 Tek eksenli uzama (çekme) testi	80
4.1.4 Kendini iyileştirme testi	80
4.1.5 Şekil hafıza testleri	81
4.1.6 Patlama basıncı testi	83
4.1.7 Diğer analizler	84
4.1.8 Biyouyumluluk analizleri	85
4.2 Nanoparçacıkların Hazırlanması ve Karakterizasyonu	88
4.2.1 Altın nanoküre (AuNS@PVP) sentezi ve karakterizasyonu	89
4.2.2 Gümüş nanoküp (AgNC) sentezi ve karakterizasyonu	91
4.3 Nanokompozit Hidrojellerin Hazırlanması ve Karakterizasyonu	92
4.3.1 AuNS@PVP yüklü nanokompozit hidrojellerin reolojik analizleri	95
4.3.2 AgNC yüklü nanokompozit hidrojellerin reolojik analizleri	103
4.3.3 Mekanik analizler	111
4.3.3.1 Tek eksenli sıkıştırma (basma) testi	111
4.3.3.2 Tek eksenli uzama (çekme) testi	114
4.3.4 Kendini iyileştirme testi	114
4.3.5 Yapışma testi	117
4.3.6 Şekil hafıza testleri	118
4.3.7 Biyouyumluluk analizi	119
4.3.8 Antibakteriyel aktivite tayini	120
4.3.9 Diğer analizler	121
5. SONUÇLAR	125
KAYNAKLAR	128
ÖZGEÇMİŞ	147

KISALTMALAR

AA	: Akrilamid
AFM	: Atomik kuvvet mikroskobu
AgNC	: Gümüş nanoküp
AgNP	: Gümüş nanoparçacık
AMP	: Antimikrobiyal peptit
as	: Sentez sonrası
ASTM	: Amerikan test ve malzeme kurumu
AuNP	: Altın nanoparçacık
AuNS	: Altın nanoküre
AuNS@PVP	: Polivinilpirolidon kaplı altın nanoküre
BDAC	: Benzildimetiltetradesilamonyum klorür
C17.3M	: Stearil metakrilat
C18A	: Oktadesil akrilat
CTAB	: Setrimonyum bromür
CTAC	: Setrimonyum klorür
DLS	: Dinamik ışık saçılımı
DSC	: Diferansiyel taramalı kalorimetre
EDS	: Enerji dağılımlı x-ışını spektroskopisi
EG	: Etilen glikol
EMA	: Etil metakrilat
FTIR	: Fourier dönüşümlü kızılötesi spektrometresi
HEMA	: Hidroksietil metakrilat
HQL	: Hidroklorik asit
LSPR	: Lokalize yüzey plazmon rezonansı
LVER	: Lineer viskoelastik bölge
MAA	: Metakrilik asit
MPA	: 3-merkaptopropiyonik asit
NaI	: Sodyum iyodür
ODA	: 4,4'-oksidianilin
PAA	: Poliakrilik asit
PAG	: Polialkilen glikol
PAM	: Poliakrilamid
PANI	: Polianilin
PBT	: Poli(bütilen tereftalat)
PCL	: Poli(ϵ -kaprolakton)
PDA	: Polidopamin
PDEAEMA	: Poli(dietil aminoetil metakrilat)
PDEAM	: Poli(<i>N,N</i> -dietil akrilamid)
PDMAEMA	: Poli(2-[dietilamino]etil metakrilat)
PDMS	: Polidimetilsiloksan
PEG	: Polietilen glikol
PET	: Polietilen tereftalat
PF127	: Pluronik 127
HEMA	: Poli(hidroksietil metakrilat)

PLA	: Polilaktik asit
PLGA	: Poli(laktik-ko-glikolik asit)
PMAA	: Poli(metakrilik asit)
PMVE	: Poli(metil vinil eter)
PNIPAM	: Poli(<i>N</i> -izopropil akrilamid)
PU	: Poliüretan
PVA	: Polivinil alkol
PVC	: Poli(<i>N</i> -vinilkaprolaktam)
PVP	: Polivinil prolidon
SEM	: Elektron mikroskobu
SH	: Kendini iyileştirme
STEM	: Taramalı geçirimli elektron mikroskobu
sw	: Şişmiş durum
T	: Geçirgenlik
TEM	: Taramalı elektron mikroskobu
TOAB	: Tetraoksitilamonyum bromür
UV-Vis	: Ultraviyole ve görünür ışık
WCA	: Su temas açısı / yüzey gerilim ölçümü
XRD	: X-ray ışını difraktometresi

SEMBOLLER

$^{\circ}\text{C}$: Santigrat derece
f	: Frekans
F_{max}	: Maksimum kuvvet
G'	: Elastik modül (Depo modül)
G''	: Viskoz modül (Kayıp modül)
m_0	: Jel hazırlandıktan sonraki kütle
m_{rel}	: Denge nispi ağırlık şişme oranı
m_t	: t zamanında şişmiş jel numunesinin kütlesi
$\tan\delta$: Kayıp faktör
T_{cry}	: Kristallenme sıcaklığı
T_m	: Erime sıcaklığı
T_{trans}	: Geçiş sıcaklığı
γ_0	: Deformasyon
σ_{nom}	: Gerçek gerilim
σ_{nom}	: Nominal gerilim
ε	: Gerilim
λ_f	: Deformasyon
σ_f	: Kırılma gerilimi

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 4.1 : Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan jeller için kullanılan miktarlar. .	70
Tablo 4.2 : DSC ve sıkıştırma analizinden elde edilen parametreler.	80
Tablo 4.3 : Farklı konsantrasyonlarda AuNS ve AgNC'ler içeren SM-VP nanokompozit jellerinin hazırlanması.....	94
Tablo 4.4 : Sentez sonrası-as ve şişmiş-sw durumlardaki Nc-0, AuNc-x ve AgNc-x ağ yapılarına ait DSC termogramlarından elde edilen erime T_m ve kristallenme T_{cry} piklerine ait sıcaklıklar.	111

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

- Şekil 1.1** : 24 Mayıs 2023 tarihli WoS portalına göre “kendini iyileştiren ve şekil hafızalı hidrojeller” anahtar kelimeleriyle son 10 yıla ait makale sayısı ve bunlara yapılan atıflar. 1
- Şekil 1.2** : 24 Mayıs 2023 tarihli WoS portalına göre “nanokompozit hidrojeller” anahtar kelimelerine sahip makale sayısı ve bunlara yapılan atıflar..... 3
- Şekil 1.3** : 24 Mayıs 2023 tarihli WoS portalına göre “plazmonik nanokompozit hidrojeller” anahtar kelimelerine sahip makale sayısı ve bunlara yapılan atıflar. 4
- Şekil 2.1** : (A) Farklı hidrojel türlerinin şematik gösterimi. Şekil ayrıca her tip için hazırlık yöntemini göstermektedir. (B) Bir hidrojel içindeki polimer zincirleri arasındaki çapraz bağlanma tipleri. Burada yatay ve dikey polimer zincirleri arasında çapraz bağlar bulunur 8
- Şekil 2.2** : Yumuşak litografi; silikon levha üzerinde imal edilen bir mikroyapı, negatif damga olarak PDMS kalıbı kullanılarak bir hidrojele aktarılır 15
- Şekil 2.3** : Nanokompozit hidrojeller; (A) Polimer zincirleri nanopartiküllerle veya bir çapraz bağlayıcı ile çapraz bağlanır; (B) Nanopartiküllerin, çapraz bağlayıcının ve monomerlerin varlığında kompozitin yerinde imalatı; (C) nanopartiküller bir hidrojel içine dahil edilir; (D) Bir nanopartikül öncüsü varlığında bir hidrojin imalatı ve öncül daha sonra nanopartiküllere dönüştürülür. 19
- Şekil 2.4** : Hidrojellerin 3D baskısı..... 20
- Şekil 2.5** : Enjekte edilebilir hidrojeller; terapötik madde (ilaçlar, izole edilmiş hücreler, büyüme faktörleri, nanopartiküller, nükleik asitler, vb.), çapraz bağlayıcılar ve benzeri ile karıştırılmış monomerler veya polimerler halinde enjekte edilir; enjekte edildikten sonra, çözelti vücut içinde harici uyarana olsun veya olmasın jelleşir ve ilacı hızlı difüzyon (küçük terapötik maddeler), yavaş difüzyon (büyük terapötik maddeler), hidrojel bozunması veya ankraj gruplarından ayrılma ile serbest bırakır. 22
- Şekil 2.6** : Metal nanoparçacık oluşumunun LaMer modeli 24
- Şekil 2.7** : Turkevich yönteminin deteylandırılmış 4 aşamalı nanopartikül büyüme mekanizmasının şeması 25
- Şekil 2.8** : AuNP sentez metodlarından (A) Turkevich / Frens, (B) Sodyum borohidrit (NaBr_4), (C) Brust-Schiffrin ve (D) tohumlanarak büyümenin şematik gösterimi 27
- Şekil 2.9** : İletim elektron yükü bulutunun çekirdeğe göre yer değiştirmesini gösteren, bir küre için lokalize yüzey plazmon salınımının şematik gösterimi 28

Şekil 2.10	: Nanomalzemelerin uygulama alanlarından bazıları	29
Şekil 2.11	: Parçacık boyutunu değiştirerek yüzey plazmon absorpsiyonunun ve saçılımının nispi katkısının ayarlanması. (A) 20 nm çapındaki altın nanopartiküllerin hesaplanan yüzey plazmon absorpsiyonu, saçılımı ve toplam yok olma verimleri; (B) 40 nm ve (C) 80 nm. (D) Saçılma oranının absorpsiyon enine kesitlerine oranının altın nanopartiküllerin çapına bağlılığı. Parçacık boyutlarının artması, Mie saçılmasından kaynaklanan katkının artmasına neden olur. Hesaplamalar Mie teorisi kullanılarak yapılmıştır	31
Şekil 2.12	: AgNP sentez prensipleri	34
Şekil 2.13	: (A) Gümüş nanokürelerin ve (B) gümüş nanoküplerin TEM görüntüleri, (C) Gümüş nanotetrahedronların (D) Gümüş nanobipiramitlerin , (E) Gümüş nanodekahedronların SEM görüntüleri	36
Şekil 2.14	: Enerji dağılımını gösteren (A) Ag nanoküp (B) Au nanoküre ve (C) Au nanokafeslerin FDTD analizi.....	38
Şekil 2.15	: Fototermal nanoparçacıkların temsili özellikleri ve biyomedikal uygulamaları	39
Şekil 2.16	: Farklı nano türlerle doldurulmuş çeşitli polimer matrislerden oluşan nanokompozit hidrojeller.....	41
Şekil 2.17	: Polimer kaplı AuNP'lerin biyoygulamalarda kullanımı.....	44
Şekil 2.18	: AuNP'lerin yüzey modifikasyonu.....	44
Şekil 2.19	: Altın nanoparçacıkları (AuNP'ler) kaplayan İrlanda yosunu oligosakarit (CAO) hidrojelinin mekanizmasının ve CAO-AuNPs nanokompozit hidrojelinin kanser hücreleri (HCT-116 hücreleri ve MDA-MB-231 hücreleri) üzerindeki sitotoksikite testinin şematik gösterimi.....	45
Şekil 2.20	: AgNP'lere dayalı, bukalemundan ilham alan platform. (A) Plazmonik parçacık olarak gümüş nanoküpleri seçmek için bukalemun derisinin katmanlarından alınan ilham. (B) Aralarında iki kat plazmonik hidrojel ve bir kat elektrospin nanolifler bulunan, katman katman kompozite dayalı yapı. (C) Biyosensörün, vücut sıvısı olarak idrar kullanılarak glikoz detektörü olarak uygulanması.....	46
Şekil 2.21	: (A): Diaminotriazin (DAT) gruplarının kimyasal yapısı. (B): Bir polimere dahil edilmiş üreidopirimidinon (UPy) birimi (yukarıda) ve sırasıyla kuru ve ıslak hallerde yarı kristalin bir polimer ve hidrojel oluşturan dördü H-bağlarına sahip UPy-UPy dimerleri (altta).....	48
Şekil 2.22	: (A) Bir hidrojel örneğinin 10'luk bir uzama oranına gerilmeden önce ve gerilmeden sonra ve 10 dakika içinde orijinal uzunluğunu geri kazandıktan sonrasına ait fotoğrafları. (B) İki jel numunesinin iki parçaya kesildikten sonraki fotoğrafları, kesilen yüzeylerin 10 dakika boyunca birbirine itilmesiyle iyileştikten sonraki görüntüleri. Jellerden biri netlik için renklendirilmiştir.	49
Şekil 2.23	: Sinekkapan bitkisinin tersine çevrilebilir yaprak kapatma mekanizması.	50

- Şekil 2.24** : İkili SMP'nin moleküler mekanizması. Siyah noktalar: ağ noktaları; mavi çizgiler: T_{trans} 'ın altında düşük hareketliliğe sahip moleküler zincirler; kırmızı çizgiler: T_{trans} 'ın üzerinde yüksek hareketliliğe sahip moleküler zincirler. 50
- Şekil 2.25** : UV ışığına duyarlı şekil hafızalı hidrojel mekanizmasının çizimi..... 51
- Şekil 2.26** : (A) Hidrofobik olarak modifiye edilmiş PAAc hidrojellerinin kendini iyileştirme ve şekil hafızası fonksiyonlarını gösteren resimler. Netlik için jeller renklendirilmişlerdir. Kesilen yüzeyler 24 saat 80 °C'de birbirine bastırıldıktan sonra tek parça halinde birleşir (2). İyileşmiş hidrojel, önce 70 °C'ye ısıtılarak ve ardından oda sıcaklığına soğutularak herhangi bir geçici şekle dönüştürülebilir (3). Orijinal şeklin geri kazanılması, tekrar 70 °C'ye ısıtılarak gerçekleşir (4). (B) Sırasıyla katı ve kesikli eğrilerle gösterilen virjin ve iyileştirilmiş hidrojel örneklerinin gerilim-gerinim eğrileri. (C) Hidrojellerin şekil geri kazanım oranının, R, sıcaklığa bağlılığı. 52
- Şekil 2.27** : AuNP ve AuNçubuk hidrojellerin çift katmanlı kompozitleri tasarlanarak üretilen gerilim tarafından kontrol edildiği geri dönüşümlü termoplazmonik, 1. şekil hafıza, 2. kendini iyileştirme, 3. ilaç dağıtımı ve 4. ışık kaynaklı bükülme gösterilmiştir..... 53
- Şekil 3.1** : Bir fotobaşlatıcı olarak Irgacure 2959'un varlığında SM- x ağlarının sentezinin şematik gösterimi..... 55
- Şekil 3.2** : Turkevich metodu kullanılarak AuNS sentezinin şematik gösterimi. .. 55
- Şekil 3.3** : Turkevich metoduyla sentezlenen AuNS'lerin PVP ile post-fonksiyonelleştirilme sentezinin şematik gösterimi (AuNS@PVP)..... 56
- Şekil 3.4** : Polyol metodu ile sentezlenen AgNC'lerin şematik gösterimi..... 57
- Şekil 3.5** : SM- x ağlarının sentezinin nanoparçacık varlığında şematik gösterimi.58
- Şekil 3.6** : Reometre cihazında foto ünitesi kullanılarak ölçümlerin gerçekleştirilmesi. 60
- Şekil 3.7** : SM- x ve Nc- x jel örneklerinin Tekstür analiz cihazı ile tek eksenli sıkıştırma ölçümlerinin gerçekleştirilmesi..... 61
- Şekil 3.8** : SM- x ve Nc- x jel örneklerinin Tekstür analiz cihazı ile tek eksenli uzama ölçümlerinin gerçekleştirilmesi..... 62
- Şekil 3.9** : SM- x ve Nc- x jel örneklerinin Tekstür analiz cihazı ile tek eksenli biyo-yapışma bağ kuvveti ölçümlerinin gerçekleştirilmesi. 63
- Şekil 3.10** : Patlama basıncı test düzeneği, (B) iki metal plaka arasında *in-vitro* analizlerde ticari kolajen tabakayla ve *ex-vivo* analizlerde sıçan derisi kullanılarak SM- x jellerinin yapışma ve verilen basınç sonunda patlama görüntüleri..... 65
- Şekil 4.1** : **A.** SM oranına bağlı olarak SM- x jellerinde faz ayrımının gösterimi. Viallerin üzerinde x değerleri belirtilmiştir. **B.** Reometrede *in-situ* ölçüme ait bir grafiktir. UV ışınması altında SM-60 hidrojel sistemi için depolama (G' , dolu semboller) ve kayıp modülü (G'' , açık semboller) ile zaman grafiği. **C.** Fotoreaktörde jelleşme reaksiyonu. 71

- Şekil 4.2** : Zamanın bir fonksiyonu olarak SM- x ağlarının su içerisinde 50 °C'de relatif şişmesi (m_{rel}). x değerleri grafik üzerinde belirtilmiştir. 72
- Şekil 4.3** : SM- x mol oranının bir fonksiyonu olarak **A.** su içeriği, %H₂O ve **B.** jel fraksiyonu. 72
- Şekil 4.4** : Sentez sonrası (kırmızı çizgi) ve şişmiş denge (mavi çizgi) durumlarda SM- x ağlarının DSC termogramları. Grafiklerde x değerleri belirtilmiştir. 74
- Şekil 4.5** : (A) Çeşitli SM içeriğine sahip jellerin DSC grafikleri. % SM mol oranına bağlı olarak (B) kristalizasyon yüzdesi (% f) ve (C) depo modül (G') değerlerinin değişimi, ölçümler 37 °C'de alınmış olup sentez sonrası-as (siyah ●) ve şişmiş-sw (mavi ▲) jeller gösterilmiştir. 74
- Şekil 4.6** : (A) Sentez sonrası-as SM- x ağlarının depolama modülü (G' , dolu semboller) ve kayıp modülü (G'' , açık semboller) frekansın bir fonksiyonu olarak 37 °C'de ölçülmüştür. (B) 37 °C'de sentez sonrası (as, soldaki gibi) ve şişmiş (sw, sağdaki) jellerin frekans grafiğine karşı kayıp faktörü ($\tan \delta$). 75
- Şekil 4.7** : Şişmiş durumdaki jellerin 37 °C'de frekansın bir fonksiyonu olarak SM- x ağlarının depolama modülü G' (dolu semboller) ve kayıp modülü (G'' , açık semboller)..... 76
- Şekil 4.8** : SM- x ağlarının sentez sonrası deformasyon taramaları. 37 °C'de sabit frekansta (1Hz) deformasyon değerleri %0.1'den %100'e (siyah semboller) ve ardından %100'den %0.1'e (kırmızı semboller) değiştirilmiştir. x değerleri grafik üzerinde belirtilmiş olup depo modülü (G' , dolu semboller) ve kayıp modülü (G'' , açık semboller) gösterilmiştir. 77
- Şekil 4.9** : Şişmiş durumdaki SM- x ağlarının deformasyon taraması ölçümü gerinim taraması %0.1'den %100'e (siyah semboller) ve %100'den %0.1'e (kırmızı semboller) 37 °C'de 1 Hz sabit frekansta gerçekleştirilmiştir. 78
- Şekil 4.10** : Sentez sonrası hazırlanan-as (siyah semboller) ve şişmiş durumdaki-sw (mavi sembol) SM- x ağlarının 37 °C'de 1 Hz sabit frekansta %0.1 ila %100 gerinim arasında deformasyon tarama ölçümü. Depolama (G' , dolu semboller) ve kayıp modülü (G'' , açık semboller)..... 78
- Şekil 4.11** : 37 °C'de sentez sonrası-as ve şişmiş-sw durumdaki SM- x ağlarının sıkıştırma testleri. (A) Sıkıştırma testi sırasında bir SM-40 hidrojelinin fotoğrafı ve (B) ölçümün tipik bir gerilim-gerinim eğrisi. (C) Young modülü E , kırılma gerilimi σ_f ve kırılma deformasyonu λ_f , % SM mol oranına karşı grafiği. 79
- Şekil 4.12** : (A–C) Virjin (virgin) ve iyileştirilmiş SM- x ağlarının değişen iyileşme sürelerinde gerçekleştirilen çekme gerilimi-gerinim grafikleri. (A) SM-40, (B) SM-60 ve (C) SM-90. (D) SM- x ağlarının % iyileşme oranı-iyileşme süresi grafiği. 81
- Şekil 4.13** : (A) Şişmiş durumdaki SM-90 ağının şekil hafıza davranışını gösteren resimler. (B) Sıcaklığın bir fonksiyonu olarak şekil geri kazanım oranı, %R. (C) Şişmiş durumdaki SM-60 ağı için G' (dolu semboller) ve G'' (açık semboller) değerlerinin sıcaklığa bağlı değişimi. 82

- Şekil 4.14** : Şekil geri kazanım oranını ve süresini belirlemek üzere SM-60 üzerinde uygulanan bükme testi. 83
- Şekil 4.15** : SM-70 ve SM-90 konsantrasyonlarından oluşan hidrojellerin *in-vitro* ve *ex-vivo* yapışma özellikleri. (B) Patlama basıncı değerlendirmesini gösteren resimler. (C) patlama basıncı değerlerinin *in-vitro* ve *ex-vivo* karşılaştırılması. 84
- Şekil 4.16** : (A) 1°/dk tarama hızıyla 5–35° 2θ aralığında şişmiş durumdaki SM-*x* ağlarının XRD desenleri. (B) Oda sıcaklığında ölçülen şişmiş durumdaki SM-*x* ağlarının WAXS desenleri. (C) XRD grafiğinden hesaplanan kristalit boyutu ve kafes aralığı. 85
- Şekil 4.17** : SM-*x* hidrojellerinin insan derisi fibroblast hücrelerine karşı sitotoksitesi, MTT reaktifiyle doğrudan temas testinden sonra değerlendirildi. (A) 24 ve 48 saatte jellerle temas ettirilen CDD hücrelerinin hücre canlılığı (%) değerleri. (B) SM jellerinin çıkarılmasından sonra CCD hücrelerinin temsili tripan mavisi boya görüntüleri. (C) Su temas açısı (WCA) ölçümleri. 86
- Şekil 4.18** : Işık ve Floresan mikroskobu altında SM-60 jel ağı üzerinde büyütülen Hoechst ve PI boyası ile boyanmış CCD hücreleri. A. ve B. 20x, C. ve D. 40x hedefi. 87
- Şekil 4.19** : Hoechst boyası (10x objektif) ile boyanmış SM-60 ağlarına 24 ve 48 saat sonra hücre bağlanma testi. 88
- Şekil 4.20** : PVP kaplı altın nanoküre (AuNS@PVP) parçacıklarının su içerisinde (A) DLS ölçüm grafiği ve (B) UV-vis spektrumu. 89
- Şekil 4.21** : TEM analizi ile AuNS@PVP parçacıkları. Büyütmeler (A) 20x ve (B) 50x’de nano yapılarının belirlenmesi. 90
- Şekil 4.22** : PVP10 ve AuNS@PVP nanoparçacıklarına ait FTIR analizi. 91
- Şekil 4.23** : Gümüş nanoküp (AgNC) parçacıklarının su içerisinde (A) DLS ölçüm grafiği ve (B) UV-vis spektrumu. 92
- Şekil 4.24** : TEM analizi ile AgNC parçacıklarının görüntüleri. Büyütmeler (A) 20x ve (B) 50x şeklindedir. 92
- Şekil 4.25** : (A) AuNS@PVP ve AgNC’e ait UV-vis spektrumlar. (B) UV aydınlatma öncesi AuNS@PVP ve AgNC içeren reaksiyon çözeltileri hazırlanması. (C) Nanokompozit jellerin şişmiş haldeki görünümü. 94
- Şekil 4.26** : (A) Nc-0 ve AuNc-*x* jellerine ait DSC grafikleri. (B) Kristalizasyon fraksiyonu %*of* ve (C) Nc-0 ve AuNc-*x* ağlarının depolama modülü *G'*, 37°C’de sentez sonrası-as, nanoparçacık içeriğinin %’si (ağ/hac) (pembe ●) ve şişmiş-sw hallerin (mavi★) bir fonksiyonu. 96
- Şekil 4.27** : Nc-0 ve AuNc-*x* jellerinde sırasıyla 365 nm ve 200-700 nm UV ışık kaynağı kullanılarak UV altında ve UV olmaksızın 37 °C’de, AuNC-*x* ağlarının depolama (*G'*, dolu semboller) ve kayıp modülün (*G''*, açık semboller) sentez sonrası-as ve şişmiş-sw jeller için zamanın bir fonksiyonu olarak takibi. 97

- Şekil 4.28** : Nc-0 AuNC- x ağlarının modül analizinin UV altında, sentez sonrası-as ve şişmiş-sw jeller için 37 °C 10 dk boyunca uygun UV ışık kaynağı altında FLIR (E6) fototermal kamera ile takibi. 98
- Şekil 4.29** : Sentez sonrası-as ve şişmiş-sw durumdaki Nc-0 ve AuNC- x ağlarının depo modülü G' (dolu semboller) ve kayıp modülü G'' (açık semboller) frekansın bir fonksiyonu olarak 37 °C'de ölçülmüştür. 99
- Şekil 4.30** : Nc-0 ve AuNC- x ağlarının sentez sonrası-as ve şişmiş-sw durumdaki deformasyon tarama ölçümleri. 37 °C'de 1 Hz sabit frekansta %0.1'den %100'e (siyah semboller) ve %100'den %0.1'e (kırmızı semboller) deformasyon grafikleri. Grafiklerde x değerleri belirtilmiş depolama (G') dolu semboller ve kayıp modülü (G'') açık semboller ile gösterilmiştir. 100
- Şekil 4.31** : AuNC- x ağlarının sentez sonrası-as ve şişmiş-sw deformasyon tarama ölçümleri. 37 °C'de 1 Hz sabit frekansta %0.1'den %100 (siyah semboller) gerinime ardından, 10 dk boyunca Nc-0 ve AuNC- x için sırasıyla 365 ve 200-700 nm UV ışık kaynağına maruziyet sonrası %100'den %0.1 (kırmızı semboller) gerinime geçiş grafikleri. Grafiklerde x değerleri belirtilmiştir, depolama (G') dolu semboller ve kayıp modülü (G'') açık semboller ile gösterilmiştir. 101
- Şekil 4.32** : AuNC- x ağlarının deformasyon taramasını takiben 10 dk boyunca UV aydınlatma sonrası fototermal kamera ile takibi. Görüntüler, sentez sonrası-as (üst sıra) ve şişmiş-sw durumdaki (alt sıra) jellere aittir. .. 102
- Şekil 4.33** : Sentez sonrası-as ve şişmiş-sw durumdaki Nc-0 ve AuNC- x ağları için G' (dolu semboller) ve G'' (açık semboller) sıcaklık bağımlılığı. 103
- Şekil 4.34** : (A) Nc-0 ve AgNC- x jellerine sahip jellerin DSC grafikleri. (B) Kristalizasyon fraksiyonu % f ve (C) Nc-0 ve AgNC- x ağlarının depolama modülü G' , 37 °C'de sentez sonrası-as, nanoparçacık içeriğinin %'si (ağ/hac) (turuncu-●) ve şişmiş-sw hallerin (mavi-★) bir fonksiyonu. 104
- Şekil 4.35** : Sentez sonrası-as ve şişmiş-sw durumdaki Nc-0 ve AgNC- x jellerinde sırasıyla 365 nm ve 400-500 nm UV ışık kaynağı kullanılarak UV altında ve UV olmaksızın 37 °C'de zamanın bir fonksiyonu olarak modül takibi, AgNC- x ağlarına ait depolama (G' , dolu semboller) ve kayıp modül (G'' , açık semboller) belirtilmiştir. 105
- Şekil 4.36** : Nc-0 AgNC- x ağlarının modül analizinin UV altında, sentez sonrası-as ve şişmiş-sw jeller için 37 °C 10 dk boyunca uygun UV ışık kaynağı altında FLIR (E6) fototermal kamera ile takibi. 106
- Şekil 4.37** : Sentez sonrası-as ve şişmiş-sw durumdaki Nc-0 ve AgNC- x ağlarının 37 °C'de ölçülen (A) Depolama modülü G' (dolu semboller) ve kayıp modülü G'' (açık semboller) frekansın bir fonksiyonu olarak, (B) frekans grafiğine karşı kayıp faktörü ($\tan \delta$) grafikleri. 107
- Şekil 4.38** : Nc-0 ve AgNC- x ağlarının sentez sonrası-as ve şişmiş-sw durumdaki deformasyon tarama ölçümleri. 37 °C'de 1 Hz sabit frekansta %0.1'den %100'e (siyah semboller) ve %100'den %0.1'e (kırmızı semboller) deformasyon grafikleri. Grafiklerde x değerleri belirtilmiş depolama (G') dolu semboller ve kayıp modülü (G'') açık semboller ile gösterilmiştir. 108

- Şekil 4.39** : Nc-0 ve AgNc-x ağlarının sentez sonrası-as ve şişmiş-sw durumdaki deformasyon tarama ölçümleri. 37 °C'de 1 Hz sabit frekansta %0.1'den %100'e (siyah semboller) ve %100'den %0.1'e (kırmızı semboller) deformasyon grafikleri. Grafiklerde x değerleri belirtilmiş depolama (G') dolu semboller ve kayıp modülü (G'') açık semboller ile gösterilmiştir 109
- Şekil 4.40** : AgNC-x ağlarının deformasyon taramasını takiben 10 dk boyunca UV aydınlatma sonrası fototermal kamera ile takibi. Görüntüler, sentez sonrası-as (üst sıra) ve şişmiş-sw durumdaki (alt sıra) jellere aittir. .. 110
- Şekil 4.41** : Sentez sonrası-as ve şişmiş-sw durumdaki Nc-0 ve AgNc-x ağları için G' (dolu semboller) ve G'' (açık semboller) değerlerinin sıcaklığa bağlı değişim grafiği 111
- Şekil 4.42** : Sentez sonrası-as ve şişmiş-sw Nc-0 ve Au/AgNc-x ağlarının 37 °C'de sıkıştırma testleri. (A) Sıkıştırma testi sırasında AuNc-0.02 jelinin fotoğrafı ve ölçümün tipik bir gerilim-gerinim eğrisi. (B) Young modülü E , tokluk W , kırılma gerilimi σ_f ve kırılma deformasyonu λ_f , Nc-0 ve Au/AgNc-x jellerine eklenen NP oranlarının bir fonksiyonu. 112
- Şekil 4.43** : Virjin (virgin-mavi ve pembe çizgiler) ve iyileştirilmiş (SH-mavi ve pembe kesikli çizgiler), Nc-0 ve Au/AgNc-x ağlarının sıcaklık (mavi) ve uygun UV ışık kaynağı altında (pembe) çekme gerilim-gerinim grafikleri. (B) Sıcaklığın (mavi) ve (C) ışığın (pembe) bir fonksiyonu olarak young modülü E , tokluk W , kırılma gerilimi σ_f ve kırılma deformasyonu λ_f , Nc-0 ve Au/AgNc-x oranına karşı çizildi. 115
- Şekil 4.44** : Nc-0 ve Au/AgNc-x jellerinin sıcaklık ve ışığın bir fonksiyonu olarak (A-C) % iyileşme oranı (B-D) kesik atılan jellerin gerilim-gerinim analizinden görüntüler. 116
- Şekil 4.45** : Tekstür Analiz cihazında Nc-0, AuNc-x ve AgNc-x jellerinin 37 °C'de yapışma testleri (A) Ayrılma profili (kuvvet/mesafe eğrisinden elde edilmiştir), \square , maksimum ayırma kuvvetidir ve \square (eğrinin altındaki alan) toplam yapışma işidir. (B) Yapışma test görüntüsü ve (C) Nc-0 ve Au/AgNc-x jellerinin ayrılma profilinin ve toplam yapışma grafikleri. 118
- Şekil 4.46** : Şişmiş durumdaki Nc-0 ve Au/AgNc-x ağlarının, (A) şekil hafıza davranışını gösteren resimler, (B) uygun UV ışık kaynağı altında zamana bağlı şekil kurtarma oranı, %R. 119
- Şekil 4.47** : Nc-0 ve Au/Ag-x hidrojellerinin insan derisi fibroblast hücreleri üzerinde MTT test sonuçları. (A) 24 ve 48 saatte jellerle temas ettirilen CDD hücrelerinin hücre canlılığı (%) değerleri. (B) Nc jellerinin hücre CCD hücrelerinin içinde temsili görüntüleri. 120
- Şekil 4.48** : *S.aureus*, *E.coli* ve *P.aureginosa* kolonilerinin Nc-0 ve Au/Ag-x jellerinin 24 saatlik inkübasyon sonunda inhibisyon çapı. 121
- Şekil 4.49** : Sentez sonrası-as ve şişmiş-sw durumdaki Nc-0 ve Au/AgNc-0.08 jellerinin SEM görüntüleri (B) Sentez sonrası Nc-0 ve AgNc-0.08 jellerine ait SEM ve EDS sonucu. 122

Şekil 4.50 : Sentez sonrası-as 3D (A) Nc-0 ve (B) AuNc-0.02 jellerinin AFM görüntüleri..... 123



NANOPARÇACIK YÜKLÜ HİDROJELLER

ÖZET

Dokuların veya organların polimer bazlı bir malzeme ile desteklenmesinde veya değiştirilmesinde biyofonksiyonellik ve biyouyumluluk önemlidir. Yüksek su içeriğine sahip, çapraz bağlı hidrofilik polimer zincirlerinden oluşan hidrojeller, son yıllarda klasik malzemelerden, uyarılara duyarlı akıllı malzemelere dönüşmüşlerdir.

Akıllı jeller tasarlamak üzere yola çıkılan bu tezin ilk kısmında stearil metakrilat (SM) ve vinilpirolidon (VP) bazlı, kendini iyileştiren ve şekil hafıza özelliklerine sahip biyouyumlu SM- x ağları hazırlandı. Çeşitli potansiyel biyoygulamalardaki gereksinimleri karşılayan jeller elde etmek için mol oranları kademeli olarak hidrofilikten hidrofobik birimlere %10 ila %90 arasında değiştirildi. Elde edilen jellerin zamana bağlı bir viskoelastik karaktere sahip olmalarının yanı sıra, jellerin mekanik özellikleri, reaksiyon ortamına verilen SM miktarı ile kontrol edildi. Düşük SM içerikli jeller başlangıç modül değerlerine tam olarak geri dönemezken, \geq %60 konsantrasyonlarda elde edilen jellerin kendini iyileştirme davranışında da etkili olan dinamik hidrofobik etkileşimler nedeniyle tamamen geri dönüşümlü olduğu gözlemlendi. Ayrıca tüm ağlar kalıcı şekillerini saniyeler içinde tamamen geri çağırarak şekil hafıza özelliğine sahip olduğu ortaya konulmuş oldu. Suyla temas açısı ile yakından ilişkili olarak SM- x hidrojelleri üzerine ekilen insan derisi fibroblast hücrelerinin canlılığının, tüm x değerlerinde %82'nin üzerinde olduğu bulundu. Bulgular neticesinde, SM- x jel numunelerinin geniş özellik yelpazesi, çeşitli biyomedikal uygulamalardaki ihtiyaçları karşılamak üzere önemli bir potansiyele sahip olduğu ortaya kondu.

Tezin ikinci kısmında ise farklı geometrilerde ve yapılarıdaki metalik nanoparçacıkların özellikleri optimize edilen SM- x hidrojel ağlarına dahil edilmesiyle nanokompozit hidrojeller geliştirildi. Bu durum tamamen farklı iki malzeme türünün yenilikçi bir kombinasyonu ve yapısal bir çeşitliliğidir. Nanoparçacıkların daha az aglomare olması, mekanik güç ve uyarılar karşısında sinerjistik özellik göstermesi sayesinde ileri fonksiyonel gelişmiş malzemeler oluşturuldu. Sıcaklığa duyarlı SM-VP hidrojellerinin ağ yapılarına akıllı malzeme özelliklerinin artırılması için altın nanoküre (AuNS) ve gümüş nanoküp (AgNC) parçacıkları farklı oranlarda dahil edildi. Elde edilen nanokompozitler jellerin (Nc) nanoparçacıklar varlığında fototermal etkiye etkiye sahiptirler. Bu özellik Nc'ler hem ışığa hem de ısıya duyarlı jeller haline getirildi. Sentezlenen Nc jeller uygulanacak alana özgü testlerle farklı özellikler sergiledi. Örneğin, ışık kaynağı altında kendini iyileştirme özelliği AgNc-0.08 jellerinde en iyi sonucu verirken, şekil hafıza özelliği açısından AgNc-0.02 jellerinde sonuç belirgin bir farklılık gösterdi. Matriks içindeki nanoparçacıklar sayesinde SM- x versiyonuna kıyasla sıcaklık altında AgNc-0.08 jelleri kendini

iyileştirme özelliği gösterirken, AgNc-0.02 jelleri ise Şekil hafıza özellikleri açısından belirgin bir farklılık gösterdi. Nc- x hidrojelleri üzerine ekilen insan derisi fibroblast hücrelerinin canlılığı, tüm x değerlerinde %80'in üzerinde olduğu bulundu. Bu tez kapsamında nanoparacak yüklü hidrojellerin, uyarılar karşısında değişimler göstererek teknolojide yumuşak robotiklerden 4D sistemlere, biyomalzemelerden tıbbaya kadar çeşitli alanlarda uygulamalar için potansiyel adaylar olabileceği gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Akıllı malzemeler, kendini iyileştirme, Şekil hafıza, stearil metakrilat, vinil pirolidon, altın nanoküre, gümüş nanoküp, fototermal etki, nanokompozit.



NANOPARTICLE LOADED HYDROGELS

SUMMARY

Biofunctionality and biocompatibility are important when supporting or replacing tissues or organs with a polymer-based material. Hydrogels consisting of cross-linked hydrophilic polymer chains with high water content have transformed from classical materials to smart materials sensitive to stimuli in recent years.

In the first part of this thesis, which set out to design smart gels, biocompatible SM-*x* networks with self-healing and shape memory properties were prepared based on stearyl methacrylate (SM) and vinylpyrrolidone (VP). The mole ratios were gradually changed from hydrophilic to hydrophobic units from 10% to 90% to obtain gels meeting the requirements in various potential bioapplications. Besides having a time-dependent viscoelastic character of the obtained gels, the mechanical properties of the gels were controlled by the amount of SM introduced into the reaction medium. While the gels with low SM content could not fully return to the initial modulus values, it was observed that the gels obtained at $\geq 60\%$ concentrations were completely reversible due to dynamic hydrophobic interactions, which also had an effect on the self-healing behavior. In addition, it was revealed that all networks have shape memory feature by fully recalling their permanent shapes in seconds. Closely related to the angle of contact with water, the viability of human skin fibroblast cells seeded on SM-*x* hydrogels was found to be over 82% at all *x* values. As a result of the findings, the wide range of properties of SM-*x* gel samples revealed that it has significant potential to meet the needs in various biomedical applications.

In the second part of the thesis, nanocomposite hydrogels were developed by incorporating metallic nanoparticles of different geometries and structures into SM-*x* hydrogel networks whose properties were optimized. This is an innovative combination and structural variation of two completely different material types. Advanced functional materials have been created thanks to the fact that nanoparticles are less agglomerated and show synergistic properties against mechanical power and stimuli. Gold nanospheres (AuNS) and silver nanocubes (AgNC) particles were included in different proportions to increase smart material properties in the network structures of temperature-sensitive SM-VP hydrogels. The obtained nanocomposites have a photothermal effect in the presence of gels (Nc) nanoparticles. This property made Ncs into both light- and heat-sensitive gels. The synthesized Nc gels exhibited different properties with the tests specific to the area to be applied. For example, the self-healing property under light source gave the best results in AgNc-0.08 gels, while the result showed a significant difference in AgNc-0.02 gels in terms of shape memory

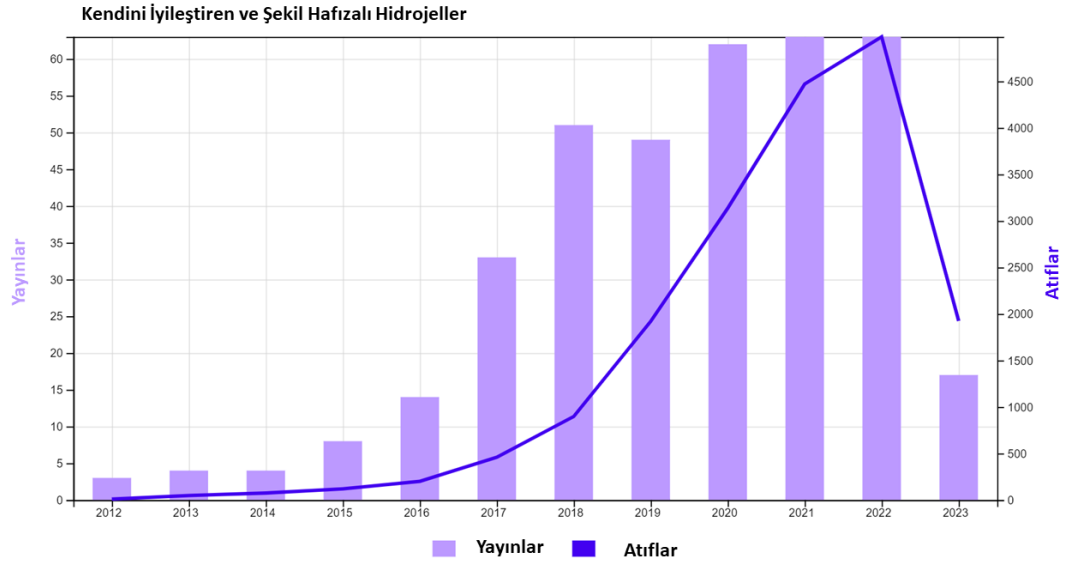
property. Thanks to the nanoparticles in the matrix, AgNc-0.08 gels showed a self-healing feature under temperature compared to the SM- x version, while AgNc-0.02 gels showed a significant difference in shape memory properties. The viability of human skin fibroblast cells seeded on Nc- x hydrogels was found to be over 80% at all x values. Within the scope of this thesis, it has been shown that nanoparticle-loaded hydrogels can be potential candidates for applications in various fields, from soft robotics to 4D systems, from biomaterials to medicine, by showing changes in response to stimuli.

Keywords: Smart materials, self-healing, shape memory, stearyl methacrylate, vinyl pyrrolidone, gold nanosphere, silver nanocube, photothermal effect, nanocomposite.



1. GİRİŞ

Hidrojeller, büyük miktarda suyu emebilen ve tutabilen üç boyutlu çapraz bağlı polimer ağlardır. Jeller son zamanlarda klasik yapılardan, pH, sıcaklık, kimyasal yapılar, elektrik alanı veya ışık gibi çeşitli uyarılarla fiziksel ve kimyasal özelliklerini değiştiren yeni nesil jeller olarak da bilinen “akıllı” malzemelere doğru evrilmiştir. Ayarlanabilir özellikler ve işlevsellikler, kimyasal ve fiziksel çeşitlilik ve basit hazırlama yöntemlerinin yanı sıra uyarılara yanıt verebilirlik, akıllı jelleri doku mühendisliğinden tıba ve yumuşak robotik malzemelere kadar çeşitli alanlardaki uygulamalar için ideal adaylar haline getirir. Doku veya organların işlevleri polimer bazlı bir malzeme ile geliştirildiğinde, biyoişlevsellik gerekir.



Şekil 1.1 : 24 Mayıs 2023 tarihli WoS portalına göre “kendini iyileştiren ve şekil hafızalı hidrojeller” anahtar kelimeleriyle son 10 yıla ait makale sayısı ve bunlara yapılan atıflar.

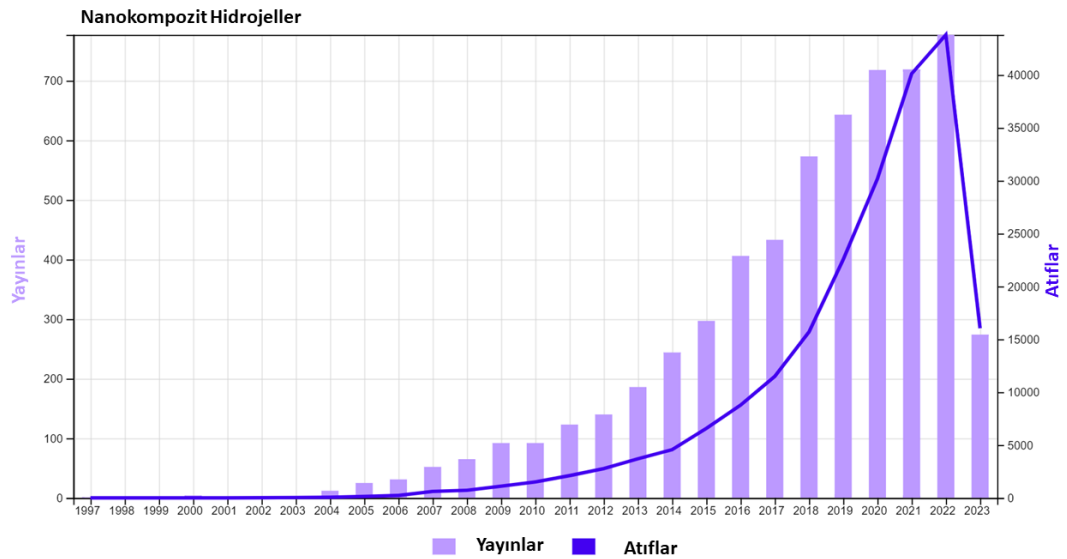
Kendini iyileştirme yeteneği, canlı organizmaların ömrünü uzatan doğal malzemelerin üstün özelliklerinden biridir. Kendini iyileştiren polimerler (SHP'ler), mekanik hasarı otonom olarak veya bir uyarının varlığında onarabilir. Sentetik hidrojeller biyolojik dokulara çok benzemelerine rağmen, temel olarak hasar boyunca hareket edemeyen veya çatlak enerjisini dağıtamayan sert yapıtaşları nedeniyle doğal iyileştirme

yeteneğine sahip değildir. SHP'ler biyolojik sistemlerin olağanüstü özelliklerini taklit ederek akıllı malzemelerin geliştirilmesinde ilham kaynağı olarak kullanılmıştır. Şekil 1.1'de görüldüğü üzere kendini iyileştiren hidrojellerle ilgili araştırmalar, bilimsel yayınların sayısındaki kademeli artışla birlikte sadece 20 yıl önce başladı. Kendini iyileştirme yeteneğine sahip bir jel elde etmek için ana stratejiler, ağ yapısı içinde hidrofobik etkileşimler [1-10], dinamik ester bağları [11-13], kompleksleşme [14, 15] ve konukçu-konuk etkileşimleri gibi geri dönüşümlü çapraz bağlar oluşturmaya bağlıdır [16-18].

Akıllı malzemelerin başka bir sınıfı şekil hafızalı polimerler (SMP'ler), talep üzerine önceden tanımlanmış bir şekilde sabitlenebilirler ve bir uyarana maruz kaldıklarında, kalıcı şekli geçici olandan geri kazanma yeteneğine sahiptirler. Tipik olarak, şekil hafızalı hidrojeller, sırasıyla kalıcı ve geçici çapraz bağlar olarak adlandırılan ağ noktalarından ve anahtarlama bölümlerinden oluşmaktadır ve hibrit çapraz bağlı polimerik ağ mimarisine sahiptir. Zincir segmentleri ile birbirine bağlanan hidrojelin kalıcı şeklini net ağ noktaları belirler. Hidrojelin geçici şeklini, anahtarlama segmentlerinin erime veya camsı geçiş sıcaklıklarının altında katılaşmasıyla oluşan fiziksel çapraz bağlar sabitler [19]. SMP'ler yapısal olarak ısıya duyarlıdır, yani ısı tarafından tetiklenirler [20]. SMP'ler ayrıca tıp alanında minimal invaziv cerrahi için biyoyumlu aktüatörler ve implant cihazları gibi birçok uygulama alanında büyük potansiyele sahiptir. Günümüzde, kendini iyileştirme ve şekil hafızası gibi karmaşık işlevleri yerine getirme yeteneğine sahip gelişmiş malzemelerin tasarımı, katma değerli ürün üretilmesi ve ülke ekonomisine katkısı sayesinde dünyadaki gelişmelere paralel olarak ülkemizde de birçok kurum tarafından desteklenmektedir. Hem kendini iyileştirme hem de şekil hafıza özelliklerine sahip hidrojelleri hazırlamak için, yapı içinde ağ noktaları olarak hareket eden güçlü fiziksel çapraz bağlar ve anahtarlama için zayıf fiziksel çapraz bağlar bulunmalıdır [20]. Okay grubu tarafından, hidrofilik ve hidrofobik monomerlerin kütle polimerizasyonu ile hidrofobik ilişkilerin varlığından dolayı sırasıyla net ağ noktaları ve anahtarlama segmentleri görevi gören kristal alanlar sayesinde şekil hafıza ve kendini iyileştiren hidrojellerin üretildiği basit bir yöntem gösterilmiştir [21]. Bildirilen jeller, toplam monomer ağlarındaki hidrofobik monomer içeriğinin %50'sine kadar tasarlanmış ve hiçbir biyoyumluluk çalışması yapılmamıştır [22, 23]. Bu çalışmada, ısıya duyarlı kendini iyileştirme ve şekil hafıza fonksiyonlarına sahip yüksek mekanik mukavemetli yarı kristal hidrojeller

sentezlendi ve karakterize edildi. Akıllı jeller %10'dan %90'a kadar geniş bir hidrofobik monomer içeriği aralığında stearil metakrilat (SM) ve vinilpirolidon (VP) monomerleri kullanılarak kütle polimerizasyon yöntemiyle hazırlandı. Uzun hidrofobik zincirlerin varlığı jellere kendini iyileştirme yeteneği sağlarken, yüksek miktarda kristalin bölge içeren yapı, şekil hafızası etkisinin oluşmasına izin verir. Çeşitli potansiyel biyouygulamalardaki gereklilikleri ve standartları karşılamak için, literatürde ilk kez sentezlenen SM-x jellerindeki hidrofilik ve hidrofobik bileşenlerin etkileri, fiziksel (örn. şişme oranı, vb.), kimyasal (örn., kimyasal bileşim, vb.), mekanik (örn., çekme/basma mukavemeti, Young modülü, tokluk, vb.), reolojik (örn., kayıp/depolama modülü, vb.) ve biyolojik (örn., biyouyumluluk vb.) açıdan incelendi.

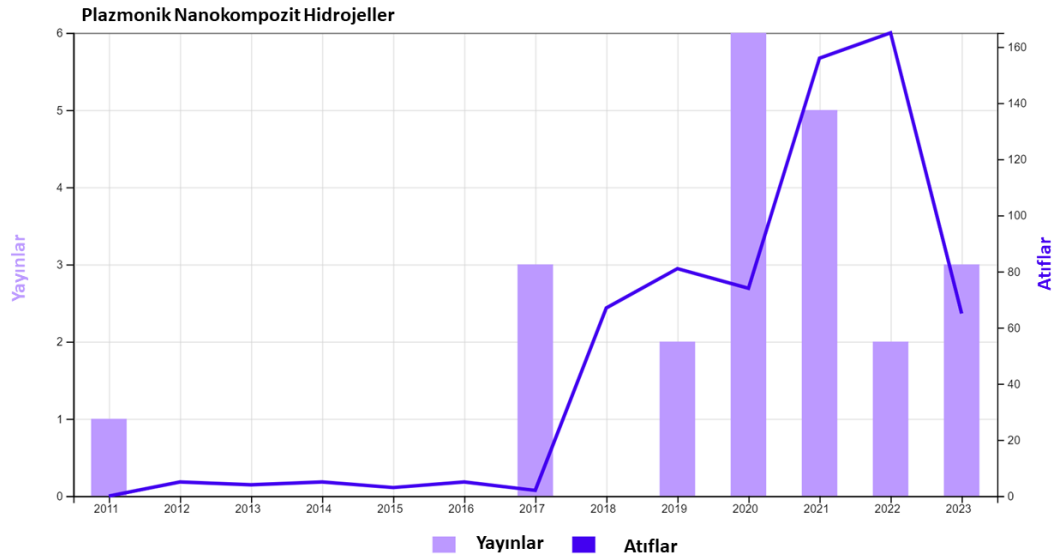
Geleneksel hidrojellerin en büyük dezavantajlarından biri, özellikle yapı iskelesi olarak kullanıldıklarında, iyi sıkıştırma ve elastikiyet toleransı ile yüksek mekanik mukavemet gerektiren durumlarda düşük mekanik mukavemet göstermeleridir. Bu düşük mekanik özellik, vücudun farklı bölgelerinde taşıma ve yükleme için kullanılmasını kısıtlamaktadır. Hidrojellere metalik nanopartikül (NP)'lerin eklenmesi, yüksek bir mekanik mukavemet elde etmek için polimerik matrisindeki dolaşıklıkları artırabilir. Bu yüzden yukarıda bahsi edilen dezavantajları gidermek üzere, metalik nanokompozit hidrojeller sentezlenmiştir [24]. Bu davranış, hidrojellerin işlevlerini artırır ve uygulamalarının kapsamını daha da genişletir [25, 26].



Şekil 1.2 : 24 Mayıs 2023 tarihli WoS portalına göre “nanokompozit hidrojeller” anahtar kelimelerine sahip makale sayısı ve bunlara yapılan atıflar.

Kuantum boyut etkisiyle, metal NP'ler, kütle halindeki veya atom yapısından farklı, benzersiz fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip özel elektronik yapılara sahiptir [27-29]. Metal NP gruplarının olağanüstü bir üyesi olan Au ve Ag nanopartiküller, özel optik [30, 31], elektronik ve termal özellikleri [32-34] kolay sentez ve yüzey biyokonjugasyonu [35, 36] biyoloji [37, 38]'deki heyecan verici uygulamaları nedeniyle yoğun bilimsel ve teknolojik konularda Şekil 1.2'de gösterildiği üzere her geçen yıl artan bir eğimle ilgi çekmiştir.

In situ (yerinde) polimerizasyon, NP'lerin yerinde oluşumu veya fiziksel karıştırma yoluyla nanokompozit (NC) hidrojellere çeşitli NP türleri eklenmesi şeklinde tanımlanmaktadır [39]. Spesifik olarak plazmonik metallerden Au ve AgNP'ler, lokalize yüzey plazmon rezonansında (LSPR) ışığı emebilir ve ışığı yüksek verimlilikle termal enerjiye dönüştürebilir. Sıcaklığa duyarlı hidrojel kompozitlerde, NP kaynaklı fototermal etki sayesinde, ışık ışıması neticesinde oluşan ısınma, uzaktan kontrol edilebilir. NP'lerin boyutundaki herhangi bir değişiklik boyuttaki yüzey alanda artma ya da azalmaya sebep olduğu için NP'lerin fiziksel ve kimyasal özelliklerini değiştirir. Kendini iyileştirme ve şekil hafıza özellikleri, ağ yapıda karmaşık ve dinamik ortamlara uyum sağlama yeteneği sunmaktadır.



Şekil 1.3 : 24 Mayıs 2023 tarihli WoS portalına göre “plazmonik nanokompozit hidrojeller” anahtar kelimelerine sahip makale sayısı ve bunlara yapılan atıflar.

NP'leri ve hidrojelleri aynı mekanizma altında birleştirmek, ilaç salımı, yara örtüsü, tarım, tekstil ve diğer alanlardaki uygulamalar için olağanüstü özelliklere sahip

nanokompozit yapılar sayesinde teknolojik gelişmeler sunmaktadır. Şekil 1.3’de verildiği üzere metalik NP’lerle birleştirilmiş plazmonik nanokompozit hidrojellerin üretimi hala yenidir ve bu nedenle, çeşitli uygulamalarda bu tür nanokompozitlerin işlevselliğinin tam bir resmini elde etmek için kapsamlı çalışmalar gereklidir.



2. GENEL BİLGİLER

Hidrojeller çeşitli uygulamalarda kullanılmak üzere üretilmiş ve araştırılmıştır. Bu çalışmanın temel amacı, hidrojellerin temel kavramlarını harmanlamak, bilgi boşluklarını detaylandırmak ve uygulamaları hakkında bakış açısı oluşturmaktır. Bu çalışma, bütünü oluşturan moleküllerin (monomerler, çapraz bağlayıcılar, kompozit malzemeler vb.) ve polimer ağlarının hazırlanmasında kullanılan yöntemlerin ayrıntılarını içermektedir. Ayrıca, sentetik polimerlerden oluşan hidrojellerde ortaya çıkan zorluklar ve özellikleri geliştirilen hidrojellerin modifikasyonları vurgulanacaktır. Tez kapsamında bu zorlukların üstesinden gelebilmek adına nanokompozit hidrojeller detaylandırılacak olup ayrıca akıllı malzeme türlerinden oluşan şekil hafıza ve kendini iyileştirme özelliklerinin etkisinden bahsedilecektir. Böylece potansiyel uygulama alanlarının ana hatları oluşturulacaktır.

Biyolojik sistemlerden ilham alan, sıcaklık/ışık uyaranları altında hızlı, tersinir, makroskobik harekete sahip altın nanoküre (AuNS) ve gümüş nanoküp (AgNC) katkılı stearil metakrilat (SM) ve vinil pirolidon (VP) hidrojelleri açıklanmaktadır. Nc hidrojelleri fiziksel olarak çapraz bağlanmış bir SM ağının serbest radikal kütle polimerizasyon ile hizalanmasıyla üretilmiş ve ardından yerinde indirgenmiş ve stabilize edilmiş AuNS@PVP ve AgNC içeren fiziksel olarak çapraz bağlanmış bir SM-VP ağı tarafından sabitlenmiştir. Au/AgNc akıllı jellerin dikkate değer çalışmaları mekanik özellikleri şişmiş durumdaki sistemlerde gösterilmiştir. Bu parçacıkların sahip olduğu fototermal etki sayesinde Nc'ler, ışık uygulaması ve sıcaklık değişimleriyle çok duyarlı performans sergilediği ortaya konmuştur.

2.1 Akıllı Polimerik Jeller- Hidrojeller

Çapraz bağlanma tipi, ağ yapıyı oluşturan polimerlerin kökeni, hazırlama yöntemi, fiziksel yapı (konfigürasyon) ve yük gibi farklı parametrelerle jelleri sınıflandırmak mümkündür. Jel içindeki polimer zincirleri, ağ yapıyı oluşturmak üzere kimyasal olarak kovalent bağlar veya fiziksel olarak kovalent olmayan etkileşimler yoluyla birbirleriyle çapraz bağlanır. Fiziksel çapraz bağlanma, hidrojen bağı, hidrofobik

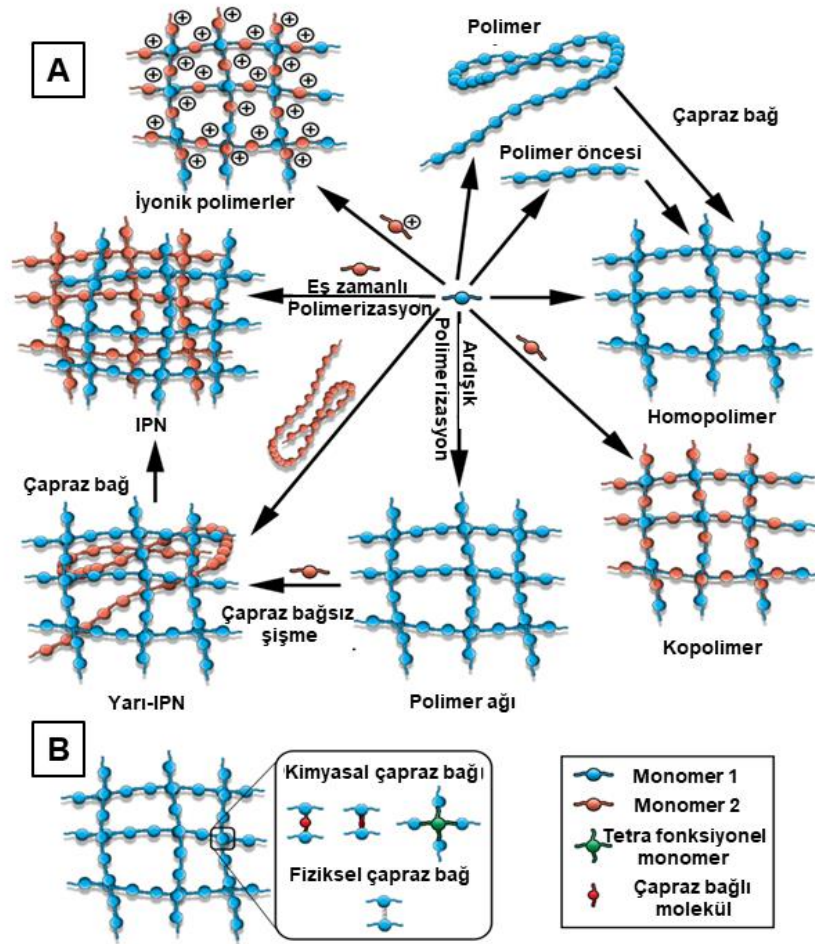
etkileşimler, kristal yapılar ve iyonik etkileşimleri içerir [40]. Kimyasal olarak çapraz bağlı hidrojellerde, kovalent bağlar aracılığıyla bireysel polimer zincirlerini çapraz bağlanmaktadır. Bağlanma, polimer zincirlerinde bulunan fonksiyonel gruplar aracılığıyla gerçekleşir. Bir hidrojelin karakteristik özelliği, genellikle kuru ağırlığından %20'den fazla miktarda suyun tutulmasıdır. Jel ağında bulunan -COOH, -OH, -NH₂, -CONH-, -CONH₂ ve -SO₃H gibi hidrofilik gruplar suyu emiliminden sorumludur [41-44]. Hidrojeller ayrıca su dışındaki çok çeşitli çözücülerini de emebilirler.

Hidrojeller doğal polimerlerden veya sentetik polimerlerden oluşur [45]. Doğal polimerler, biyoyumlu, biyolojik olarak parçalanabilir oldukları ve biyolojik olarak tanınabilir üniteler içerdikleri için biyomedikal uygulamalar için uygundur. Ancak uygulama alanı istenen mekanik özelliklerden yoksundurlar. Ayrıca, doğal polimerler insan vücuduna girdikten sonra bağışıklık/enflamatuvar yanıtları tetikleyebilir. Buna karşılık, sentetik polimer hidrojeller, herhangi bir doğal biyoaktiviteye sahip olmasalar da istenen mekanik özellikleri ve diğer olumlu özellikleri ağ yapıda barındıracak şekilde tasarlanabilir [46].

Hazırlama yöntemine göre, hidrojeller homopolimerler, kopolimerler ve iç içe geçmiş ağlar (IPN) olarak üç sınıfa ayrılmaktadır. Homopolimerler zincirlerinde sadece bir tip monomer içerirken, kopolimerler iki veya daha fazla monomer türü içerir [47, 48]. Hem homo- hem de kopolimer hidrojeller bir tür polimere sahiptir. Buna karşılık, IPN'ler birbirine çapraz bağlanmış iki farklı polimer zinciri türünden oluşur. IPN'ler iki yöntem kullanılarak sentezlenir: 1. Bağımsız sentetik yollarla (eşzamanlı IPN) üretilen iki farklı tipte öncü polimerin eşzamanlı polimerizasyonu. 2. Şişmiş tek bir ağ polimeri (sıralı IPN) içindeki ikinci tip monomerlerin polimerizasyonudur [49-52]. Her iki yöntemde genellikle bir polimer ağı oluşturmak için çapraz bağlayıcılar kullanılır. Ancak, sıralı IPN yönteminde, çapraz bağlayıcılar kullanmadan yarı IPN üretilir. Yarı IPN, gömülü doğrusal polimer zincirleri içeren bir ağ polimeridir [49, 50, 53, 54]. IPN'ler, homo ve kopolimer hidrojellere kıyasla daha yüksek mekanik dayanım ve şişme özelliklerine sahiptir [55].

Konfigürasyonlarına dayanan başka bir sınıflandırma sistemi, hidrojelleri amorf, kristalin ve yarı kristalin olarak üç gruba ayırır. Amorf hidrojeller rastgele bir ağ yapısından oluşur ve kristalin hidrojeller sıkıca paketlenmiş bir polimer ağına sahiptir.

Yüke dayalı sınıflandırma, hidrojenleri dört sınıfa ayırır: anyonik, katyonik, noniyonik ve amfoteriktir. Tüm iyonik polimerler, pH'a duyarlıdır. Poliakrilik asit (PAA), poli(metakrilik asit) (PMAA), poli(dietil aminoetil metakrilat) (PDEAEMA) ve poli(2-[dietilamino]etil metakrilat) (PDMAEMA) gibi iyonik polimerler, yaygın olarak çalışılan sentetik iyonik hidrojenler için örnek olarak verilebilir [56]. Amfolitik hidrojenler hem katyonik hem de anyonik gruplar içerir. Amfolitik hidrojenleri hazırlamak için kullanılan anahtar teknikler, katyonik ve anyonik monomerlerin kopolimerizasyonu ve bir zwitteriyonik monomerin polimer ağına dahil edilmesidir [57-59].



Şekil 2.1 : (A) Farklı hidrojel türlerinin şematik gösterimi. Şekil ayrıca her tip için hazırlık yöntemini göstermektedir. (B) Bir hidrojel içindeki polimer zincirleri arasındaki çapraz bağlanma tipleri. Burada yatay ve dikey polimer zincirleri arasında çapraz bağlar bulunur [60].

Hidrojinin icat edildiği döneme dayanan bir sınıflandırma sistemi, hidrojenleri birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü nesil hidrojenler olarak sınıflandırır [61]. 1960'larda

tanıtılan ve basit ağ yapılarını içeren hidrojel birinci nesil hidrojelldir. İkinci nesil hidrojellderin hazırlanılmasına 1970'lerde başlanmış olup uyaranlara duyarlı özelliklere sahip jelleri kapsamaktadır. Üçüncü nesil hidrojellderi, stereo-kompleks ve fiziksel olarak çapraz bağlı hidrojelldlerden oluşur. Dördüncü nesil ise, çift ağ yapılarını, enzimatik duyarlı hidrojellderi, kompozit hidrojellderi ve doğal ve sentetik hibrit polimer ağlarını içerir [62]. Şekil 2.1, farklı hidrojel türlerinin şematik bir temsilini göstermektedir.

2.2 Hidrojellerin Sentezi

2.2.1 Polimerizasyon teknikleri ve jel özelliklerini etkileyen faktörler

Polimerizasyon tekniği, elde edilen polimerin işlevselliğini ve özelliklerinin kontrol edilmesinde etkilidir. Polimerlerin sentezi için kullanılan yaklaşımlar, genel olarak, zincir büyüme ve basamak büyüme polimerizasyon teknikleridir. Zincir büyüme polimerizasyonunda, polimer zinciri, monomerleri aktive ederek büyür. Genellikle, bir başlatıcı, ısı ve ışık gibi enerjiyi kullanarak serbest radikaller üreterek monomerleri aktive eder. Aktif monomerler, komşu monomerleri aktive etmeye devam eder ve aynı anda polimer zincirinin büyümesini ilerletir. Bu polimerizasyon yöntemi, kütle, çözelti, süspansiyon ve emülsiyon polimerizasyonu gibi farklı teknikleri içerir. Atom transfer radikal polimerizasyonu (ATRP) ve geri dönüşümlü ekleme-parçalanma zinciri transfer polimerizasyonu (RAFT) gibi geleneksel olmayan radikal polimerizasyon yöntemleri de vardır. Zincir büyüme polimerizasyonu hızlıdır ve kısa sürede yüksek molekül ağırlıklı polimerler verir. Adım büyüme polimerizasyonu, monomerlerin fonksiyonel gruplarının kovalent bağlar oluşturmak için birbirleriyle reaksiyona girdiği yavaş bir süreçtir. Kademeli büyüme polimerizasyonu, eriyik polikondenzasyon ve çözelti polikondenzasyonu gibi teknikleri içerir.

Bir polimerin özelliklerini belirleyen temel faktörler bileşim, moleküler yapı, omurganın düzenliliği (stereokimya), moleküler ağırlık ve mimaridir. Bir polimerdeki monomerlerin bileşimi hem fiziksel hem de kimyasal özellikleri etkiler. Örneğin, başlangıçta hidrofilik bir polimerin hidrofiliği, hidrofobik monomerlerin dahil edilmesiyle azalır. Farklı monomerleri birleştiren temel strateji kopolimerizasyondur. Yaygın kopolimerizasyon teknikleri rastgele, alternatif ve blok kopolimerizasyondur. Bir polimerin stereokimyası (izotaktik, syndiotaktik ve ataktik) kristalliği etkilerken, moleküler ağırlığı, zincirlerin polidispersitesi, mekanik özellikleri, viskozitesi ve

reolojisinde hayati bir rol oynar. Ayrıca, polimerin fiziksel özellikleri ağ mimarisini etkiler. Polimerler doğrusal, hafif dallanmış, taranmış (combed) ve yıldız gibi farklı mimarilere sahiptir.

2.2.2 Hidrojellerin hazırlama yöntemleri

Hidrojeller polimer zincirleri içerdiğinden polimerin özellikleri hidrojelin özelliklerini yönetir. Suyun emilimi bir hidrojelin temel özelliği olduğundan, bu özelliğe sahip olmayan polimerler hidrojellerin hazırlanmasında etkin olarak tercih edilmezler. Hidrojellerde, polimer zincirleri üç boyutlu bir ağ oluşturmak için çapraz bağlantılar yoluyla bağlanır. Polimer zincirleri arasındaki çapraz bağlanma fiziksel özelliklerini etkiler. Bunlar; elastikiyet, viskozite, çözünürlük, cam geçiş sıcaklığı (T_g), mukavemet, tokluk ve erime noktası [63]. Çapraz bağlı polimerler daha yüksek bir T_g 'ye sahiptir. Çünkü çapraz bağlar polimer zincirleri arasındaki dönme hareketini sınırlar. Çapraz bağlama, polimer zincirlerinin moleküler ağırlığını artırır ve translasyonel hareketi kısıtlar; böylece polimerin çözünürlüğü azalır. Çapraz bağlı polimerler çözünmez olsalar da genellikle jellerle sonuçlanan büyük miktarda çözücüyü emerler. Bir ağ polimerinin emebileceği çözücü miktarı, çapraz bağlama yoğunluğuna veya birim hacim başına çapraz bağlantı sayısına bağlıdır. Çapraz bağlama yoğunluğu arttıkça, polimer zincirlerinin çözücü moleküllerine eşlik etme özgürlüğü azalır.

Bir hidrojeldeki çapraz bağlar, fiziksel veya kimyasal olabilir. Çapraz bağlama, polimer zincirlerinin büyümesiyle aynı anda veya polimer zincirlerinin sentezinden sonra gerçekleşebilir. Bu nedenle, hidrojellerin hazırlanması monomerlerden, prepolimerlerden veya polimerlerden başlayabilir.

2.2.2.1 Fiziksel çapraz bağlı hidrojeller

Fiziksel olarak çapraz bağlı hidrojellerde bulunan çapraz bağlar, hidrojen bağlanması, kendi kendine birleşme veya kristalleşme gibi fiziksel etkileşimlerdir. Hidrojen bağı, N-H, O-H veya F-H işlevselliği içeren moleküller arasında gerçekleşir. Örneğin, polietilen glikoldeki (PEG) oksijen, PAA'daki karboksilik asit gruplarıyla hidrojen bağları oluşturur [64]. Amfifilik greft ve blok kopolimerler arasındaki kendi kendine birleşme, fiziksel çapraz bağlamaya yol açan başka bir yöntemdir. Polilaktik asit (PLA)/PEG sistemi ve polibütülen tereftalat (PBT)/PEG sistemi, kendinden birleşen hidrojellerin iki örneğidir [40, 65]. Fiziksel çapraz bağlar oluşturmanın diğer bir

yöntemi olan kristallenmedir. Bu yöntem, bir polimerin belirli koşullar altında soğutulmasıyla, örneğin polivinil alkol (PVA) hidrojellerinin donma-çözülme işlemini kullanarak sentezlenmesiyle gerçekleşir [66]. Bu nedenle, bir polimer çözeltisinin ısıtılması veya soğutulması, donma-çözülme döngüleri, pH'nın değiştirilmesi, polianyonların ve polikasyonların karıştırılması veya bir polielektrolit çözeltisinin çok değerli bir zıt yük iyonu ile karıştırılması gibi yöntemler fiziksel olarak çapraz bağlı hidrojeller üretir [67].

2.2.2.2 Kimyasal çapraz bağlı hidrojeller

Kimyasal olarak çapraz bağlı hidrojellerde, kimyasal bağlar çapraz bağları oluşturur. Çok fonksiyonlu monomerlerle kopolimerizasyon, yüksek enerjili radyasyonun uygulanması, tamamlayıcı veya uç gruplarının kimyasal reaksiyonları veya çapraz bağlayıcılarla reaksiyonlar bu kimyasal çapraz bağları üretir [40, 68]. Çok fonksiyonlu bir monomer ile kopolimerizasyon, kimyasal bir başlatıcının varlığında kütle, çözelti veya süspansiyon polimerizasyon tekniklerini kullanır [68, 69]. Kütle polimerizasyonunda, radikal başlatıcılar sıvı monomer içinde çözülür. Buna karşılık, çözelti polimerizasyonu, monomerleri, çapraz bağlama ajanını ve başlatıcıyı içeren bir çözelti gerektirir. Her durumda, başlatıcıyı UV radyasyonu, sıcaklık veya bir redoks başlatıcı sistemi kullanarak etkinleştirmek gerekir. Kütle veya çözelti polimerizasyonu ile poli(hidroksietil metakrilat) (PHEMA) hidrojelleri sentezlenebilir. Bununla birlikte, kütle polimerizasyonu, gözenekliliği olmayan camsı ve optik olarak şeffaf bir jel verir. Buna karşılık, çözelti polimerizasyonu gözenekli bir jel üretir [69, 70]. Süspansiyon polimerizasyonunda, monomerler dispersiyon ortamında çözünmez ve damlacıklar halinde bulunur. Bu damlacıklar genellikle kararsızdır ve ortama bir stabilizatör eklenerek stabilite artırılmaktadır. Polimerizasyon, bir başlatıcı yardımıyla bu damlacıkların içinde gerçekleşir.

Yüksek enerjili radyasyonun uygulanması, polimer zincirleri üzerinde radikaller oluşturarak kimyasal olarak çapraz bağlı polimer ağları verir. Bu radikaller, polimer zincirleri arasında bağlar oluşturmak için birleşerek bir ağ oluştururlar. Yüksek enerjili radyasyonla ışınlanarak sentezlenen PVA, PEG ve PAA hidrojelleri örnek olarak verilebilir [71-73].

Serbest radikal polimerizasyonuna ek olarak, klick kimyası ve schiff baz çapraz bağlama reaksiyonları da kimyasal olarak çapraz bağlı hidrojeller elde etmek üzere

kullanılmaktadır. Genellikle, klik reaksiyonları hızlı, çok yönlü, bölgeye özgü ve verimli olmakla birlikte hiçbir yan ürün bırakmazlar [74]. Hidrojel yapabilen klik reaksiyonlarının türleri azid-alkin siklo katılma, diels-alder reaksiyonları, tiol-en reaksiyonları ve oksim reaksiyonlarıdır [75]. Çapraz bağlama için schiff tabanı, polimerler alkol, amin veya hidrazit işlevlerine sahip olmalıdır. Bu fonksiyonel gruplar, ağı oluşturmak için aldehitlerle reaksiyona girer. Şekil 2.1 (B), bir hidrojeldeki polimer zincirleri arasındaki çapraz bağlanma türlerini göstermektedir.

2.3 Hidrojellerin Özellikleri ve Uygulamaları

Şişme ve mekanik özellikler

Hidrojellerin en önemli özelliği suyun ağ yapısı tarafından yüksek emilimidir. Polimer ağlarında bulunan hidrofilik üniteler, suyun emiliminden sorumludur. Bununla birlikte, daha yüksek su içeriği jelin mekanik özelliklerini azaltır [76]. Bir hidrojin mekanik özellikleri, çapraz bağlama derecesini değiştirerek istenen uygulamaya göre ayarlanabilir. Hidrojeller, çapraz bağlanma derecesi arttıkça güçlenir. Bununla birlikte, daha yüksek çapraz bağlanma uzama yüzdesini azaltarak ve ağ yapısını daha kırılğan hale getirir [77]. Ayrıca, IPN'ler [78] üretmek için hidrofobik monomerlerle kopolimerizasyon ve hidrofobik bir alt tabakaya aşılama [79, 80] elde edilen kompozitlerin/nanokompozitlerin mekanik özelliklerini iyileştirir [81]. Doğal yumuşak dokuların taşıma ve mekanik özelliklerini taklit etmek için hidrojeller tasarlamak mümkündür. Örneğin, polietilen tereftalat (PET) lifleri doğal tendonlar ve bağlar olarak kullanma potansiyeline sahiptir. Ambrosio ve ark. tarafından yapılan bir araştırma, PET lifli PHEMA/poli(ϵ -kaprolakton) (PCL) yarı-IPN hidrojel ile yapılan kompozitlerin intervertebral disk protezleri olarak kullanılma potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir [82]. Ayrıca, bazı çalışmalar kemik ve implant arasında bir arayüz için hidrojelleri araştırmaktadır. Örneğin, PHEMA, intramedüller boşlukta bir protezin sabitlenmesinde kullanımı için test edilmiştir [83]. Başka bir çalışmada, titanyum substrattan yapılmış diş implantları poli(etilen glikol diakrilat) hidrojel ile kaplanmıştır [84].

Birçok hidrojel yapısı hem kurutma hem de şişme aşamalarında stabil değildir. Çoğu durumda, kurutma işlemi hidrojellerde çatlaklar oluşturur. Yüksek yoğunluklu higroskopik tuzların hidrojel matrisine dahil edilmesi veya hidrojin elastomerik bir malzemede kapsüllenmesi, kurutma prosedürleriyle ilgili sorunları ele alır [85-

87]. Son zamanlarda hem şişme hem de kurutma koşullarına dayanıklı hidrojeller hazırlamak için daha etkili bir yöntem tanıtıldı. Bu çalışmada, hidrofobik bir polimerin çift hidrofobik kaplamasını ve sönümlenme (queching) yoluyla viskoz bir yağ sentezlenmiştir. Bu yöntem, hidrojel yüzeyinde ~ 200 µm kalınlığında bir tabaka üretmiştir [88].

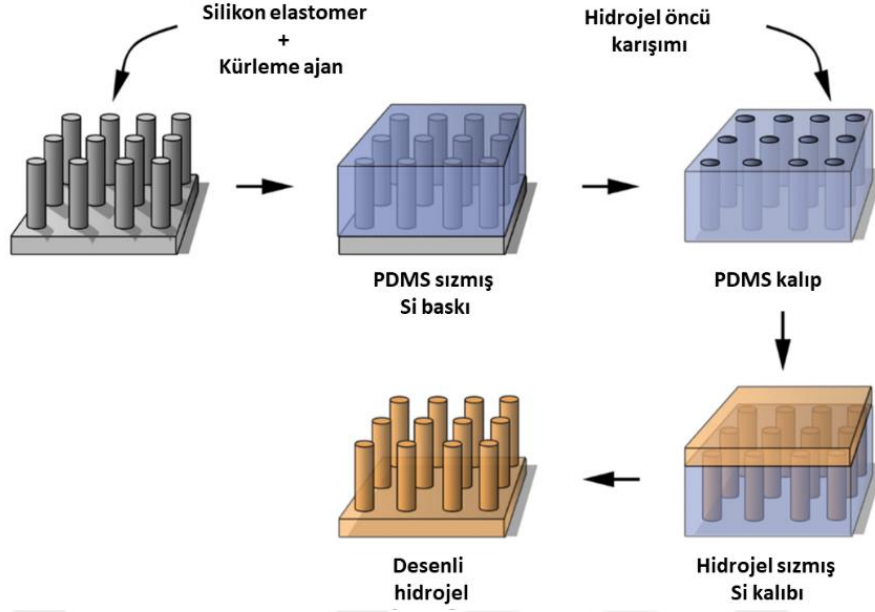
Biyouyumluluk ve doku mühendisliği uygulamaları

Biyouyumlu malzemeler, istenmeyen lokal veya sistemik etkilere neden olmadan çevredeki yaşam ortamı ile etkileşime girer ve amaçlanan işlevi yerine getirir [89]. Hidrojeller yumuşak bir dokulara benzediğinden, implantasyon bölgesindeki çevre dokularla sürtünme tahrişini en aza indirebilirler. Bu nedenle hidrojeller uygun başlangıç malzemeleri ile hazırlandıklarında biyouyumludurlar. Sitotoksik materyaller hücrelere karşı yıkıcı etkiye sahiptir. Sitotoksikite esas olarak hidrojelin bileşenleri, katkı maddeleri, kirleticiler, reaksiyona girmemiş artıklar, sızabilir maddeler, bozunma ürünleri ve hidrojelin özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, implantasyondan önce hidrojelin canlı dokularla uyumluluğunun kesin bir değerlendirmesi gereklidir. *In-vivo* çalışmalar bu değerlendirme için yararlıdır. Canlı hayvanlara yabancı bir madde implante edildiğinde, bağışıklık hücreleri malzemenin yüzeyinde kolonize olmaya başlar. Bununla birlikte, çoğu sentetik hidrojel, hücrelerin yapışmasını destekleyen kısımlardan yoksun olduğundan, bağışıklık hücrelerinin hidrojellere yapışması düşüktür. Önceki çalışmalara göre, hücrelerin yapışması esas olarak yüzeyde bulunan fonksiyonel gruplara bağlıdır, örneğin, $(CH_3)_2N-$, $-OH$, $-CONH-$, $-SO_3H$ ve $-COOH$. Burada, hidrojeller ile $(CH_3)_2N-$ işlevselliği hücrelerin en yüksek yapışmasını gösterirken, karboksilik asit veya asit tuzu gruplarına sahip jeller en düşük hücre yapışma özelliklerini gösterir [90]. Bununla birlikte, hücrelerin yapışmasını gerektiren iskele malzemeleri gibi uygulamalar için, hidrojelin bileşimi, amaçlanan hücre yapışma özelliklerini korurken, bağışıklık tepkisini en aza indirmek için uyarlanmalıdır.

Bir hidrojelin hücre dışı matris (ECM) ile fiziksel benzerliği, hidrojelleri özellikle iskele olarak doku mühendisliği uygulamaları için ideal adaylar haline getirir [91]. Küçük moleküllere yapı genişlemesi ve geçirgenliği, sentezde üretilen yan ürünlerin biyolojik bir sisteme yerleştirilmeden önce hidrojelden uzaklaştırılmasını sağlar. Dahası, bu geçirgenlik, hücrelerin büyümesini ve çoğalmasını kolaylaştırmak için temel bileşenlerin hidrojellere emilmesine izin verir. Hidrojel yüzeyi ile sulu

çözelti arasındaki ara yüzey gerilimi düşüktür, bu da vücut proteinlerinin hidrojel yüzeyine adsorbe olma ve açılma eğilimini azaltır. Düşük etkileşimler, vücut tarafından yabancı bir maddeye karşı ifade edilen reddedilmeyi azaltır. Öte yandan, bazı biyolojik uygulamalar iyi hücre yapışma özellikleri gerektirir. Fibronektin proteini, hücrelerin bir yüzeye yapışması için gerekli bir bileşendir. Önceki çalışmalar, hidrofilik yüzeylerin fibronektinin zayıf yapışmasına sahip olduğunu bildirmiştir. Böylece, polimerlerin hidrofilikliğinin ayarlanması, fibronektinin yapışmasını artırır, hücrelerin yapışmasını teşvik eder. Örneğin, hidrofilik hidroksietil metakrilat (HEMA)'nın hidrofobik etil metakrilat (EMA) ile kopolimerizasyonu, hücrelerin saf bileşenlerinden daha fazla yapışmasına neden olan bir hidrojel ile sonuçlanır [90, 92]. Hücre yapışmasını artıran bir başka strateji, RGD (arginin-glisin-aspartik asit) peptid dizisini hidrojellere dahil etmektir. Daha önce bildirildiği gibi, RGD dizisi hücrel göçü, büyümeyi, çoğalmayı ve organizasyonu iyileştirebilir [93, 94].

Yukarıda tarif edilen kimyasal modifikasyonların yanı sıra, fiziksel modifikasyonlar hücrelerin bir hidrojel yüzeyine yapışmasını da teşvik edebilir. Örnek olarak, hücre altı boyutlarda desenli PAA fırçaları, fibronektin aracılı hücre yapışmasını teşvik edebilir [95]. Diğer bir yaklaşım, hidrojel yüzeyini yumuşak litografi teknikleriyle modellemektir [96]. Yumuşak litografide, bir silikon levha üzerinde imal edilen bir mikroyapının polidimetil siloksan (PDMS) gibi bir elastomere aktarıldığı mikrokontakt baskı kullanılır [97]. Daha sonra, bu negatif desen tasarlanan yapısını imal etmek için bir kalıp olarak kullanılır (Şekil 2.2). Örneğin, yakın tarihli bir çalışma, yüzeyde mikro ölçekli sütun dizilerine sahip HEMA/DMAEMA bazlı hidrojellerin, potansiyel kıkırdak doku mühendisliği uygulamaları için insan mezenkimal kök hücre agregalarının oluşumunu indüklemek için kullanılabilceğini göstermiştir [98].



Şekil 2.2 : Yumuşak litografi; silikon levha üzerinde imal edilen bir mikroyapı, negatif damga olarak PDMS kalıbı kullanılarak bir hidrojele aktarılır [60].

Bir hidrojin gözenekliliği, doku mühendisliği uygulamaları için de çok önemlidir. Yüksek oranda birbirine bağlı gözeneklilik, hücre büyümesini, homojen hücre dağılımını kolaylaştırır ve neovaskülarizasyonu destekler [99]. Ayrıca, boyut, şekil, hacim, boyut dağılımı, boğaz boyutu, duvar pürüzlülüğü ve gözenek birbirine bağlanabilirliği gibi gözeneklerin parametreleri, doku mühendisliğinin hücrelere besin maddelerinin ve büyüme faktörlerinin sürekli tedarikini, ECM üretimini ve neovaskülarizasyonu sağlaması için gereklidir.

Biyolojik olarak parçalanabilirlik

Hidrojin parçalanması, yumuşak doku mühendisliği için iskeleler, cerrahi adezyonlar için bariyer ve terapötik ajanların dağıtım sistemleri gibi biyomedikal uygulamalar için hayati öneme sahiptir. Örneğin, doku mühendisliğinde, hidrojinin kontrollü bozunması (degradasyon), hücre sekresyonlarını ve matrisin yeniden şekillenmesini teşvik etmelidir. Bununla birlikte, hidrojel, yeni doku implantasyon bölgesindeki mevcut dokularla birleştirilene kadar stabil kalmalıdır. Hidrojel artık gerekli olmadığında, jel bozunmalı ve vücuttan atılmalıdır. Bu yöntem hidrojeli vücuttan uzaklaştırır ve ameliyat gerekliliğini ortadan kaldırır [100, 101]. Ayrıca, hidrojinin kontrollü bozunması, özellikle difüzyon yoluyla salınması zor olan büyük molekülleri teslim ederken, hidrojinin bozunması yapıya yüklenen terapötik ajanların

salımına yardımcı olabilir. Bozunma oranı, salım oranını etkiler. Bu nedenle, bozunma oranını kullanım amacına göre uyarlamak önemlidir.

Genellikle, bir hidrojinin bozunması, aşağıdaki yolların biri veya bir kombinasyonu ile gerçekleşir: ester bağlarının hidrolizi, enzimatik hidroliz veya fotolitik bölünme. Bu nedenle, polimer omurgası, çapraz bağlar veya asılı gruplar, yukarıdaki mekanizmalar yoluyla bozulacak şekilde tasarlanmalıdır [75]. Bozunma, yığın veya yüzey erozyonundan kaynaklanabilir. Toplu erozyonda, jel boyunca bozunma meydana gelirken, yüzey erozyonunda bozunma yüzeyden başlar [102].

Uyaranlara yanıt verme ve ilaç dağıtım sistemleri

Uyaranların duyarlılığı, dış çevreye duyarlı hale getirmek için bir hidrojel ağına tanıtılabilir. Uyaran duyarlılığının varlığı, ilaçlar, küçük moleküller, büyüme faktörleri, genler, nanopartiküller vb. sağlayan dağıtım sistemleri gibi uygulamalara olanak sağlar. Dış uyarımlar sıcaklık, ışık, pH, iyonik güç, biyomoleküller- glikoz, DNA, RNA, proteinler ve benzeri, basınç ve elektrik sinyali olabilir. pH ve sıcaklık, bu tür dağıtım sistemlerinde yaygın olarak kullanılan dış uyaranlar arasındadır. Anyonik veya katyonik monomerlerin bir hidrojel ağına dahil edilmesi, pH duyarlılığını ortaya çıkarır. Anyonik monomerler için örnekler AA ve MAA örnek olarak verilirken DMAEMA katyonik monomer olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır [46]. Bu iyonik monomerler, ortamın pH'ına bağlı olarak iyonize veya deiyonize olur. Bu davranış, suyun hidrojinin içine veya hidrojelden emilimine veya uzaklaştırılmasına neden olur. Sıcaklığa duyarlı hidrojeller, kritik bir sıcaklığa tepki olarak büzülür veya şişer. Bu davranış, polimer zincirlerinin çözünmesindeki, konformasyonel durumdaki ve sudaki çözünürlükteki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Sıcaklık arttığında, polimerin çözünürlüğü, daha düşük kritik çözelti sıcaklığı (LCST) tepkisine sahip hidrojeller için azalır. Buna karşılık, polimerin hidrojeller için çözünürlüğü, artan sıcaklıkla birlikte üst kritik çözelti sıcaklığına (UCST) duyarlıdır [103]. LCST hidrojellerinin bazı örnekleri poli(*N*-izopropil akrilamid) (PNIPAM), poli(*N*-*N*-dietyl akrilamid) (PDEAM), poli(metil vinil eter) (PMVE) ve poli(*N*-vinil kaprolaktam) (PVC)'dir. UCST hidrojelleri poliakrilamid (PAM) ve PAA türevlerini ve zwitteriyonik polimerleri içerir.

Terapötik bir ajanın kontrollü bir şekilde salımı, dağıtım sistemleri için tasarlanmış hidrojeller için kritik bir faktördür. Hidrojinin uyaran yanıtı, bozunması, difüzyonu

veya şişmesi, ilacın sistemden salınmasını kontrol eder [104]. Bir terapötik ajanın bir hidrojelden salınmasını tanımlayan difüzyon kontrollü, şişme kontrollü ve kimyasal olarak kontrol edilen modeller gibi farklı modeller vardır. En sık kullanılan model ise difüzyon kontrollü modeldir. Şişme kontrollü model, ilacın difüzyonu şişme hızından daha hızlıysa salım mekanizmasını tanımlar. Kimyasal olarak kontrol edilen model, bir ilacın kimyasal bir reaksiyon sonucunda salınması şeklinde tanımlanır. Polimer matrisinin çökmesi veya terapötik ajan ile polimer zinciri arasındaki reaksiyon nedeniyle bir ilacı serbest bırakan bir sistem, kimyasal olarak kontrol edilen bir ilaç dağıtım sisteminin bir örneğidir [46].

Akıllı hidrojeller ve hidrojel bazlı sensörler

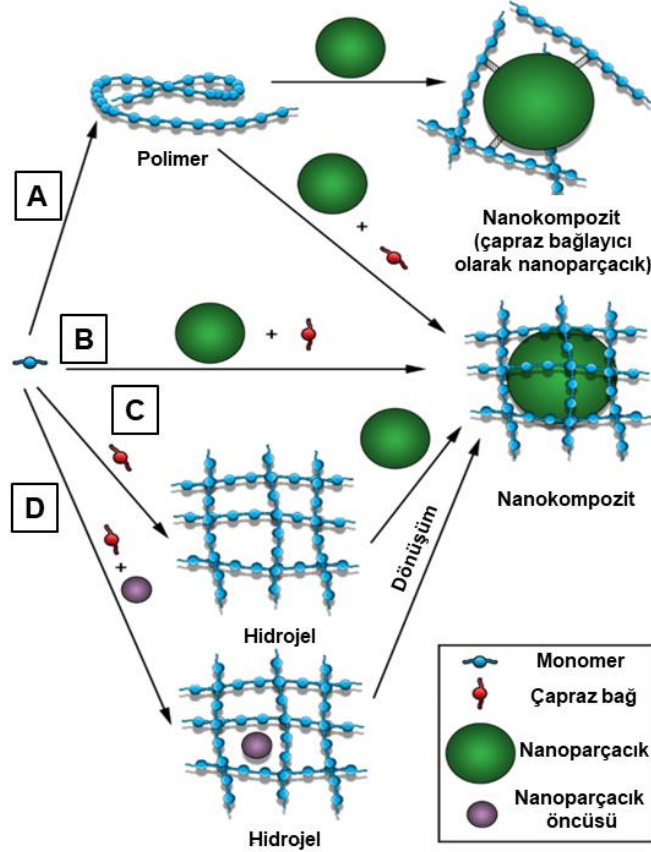
Yukarıda bahsedildiği üzere akıllı hidrojeller dış ortamdaki uyarılara cevap verir ve yapılarını ve işlevlerini değiştirir [105]. İlaç salım sistemleri için uyarılara duyarlı hidrojellerin kullanımı yaygın olmasına rağmen, bu hidrojeller biyomoleküllerin ve çözücü moleküllerinin tespiti için sensörler gibi diğer uygulamalar için de kullanılabilir.

Uyarılara duyarlı hidrojellerin bir başka uygulaması da fotonik kristallerin üretilmesidir. Fotonik kristaller, farklı dielektrik sabitlerine sahip periyodik mikroyapılar içeren malzemelerdir. Bu mikroyapılar ışığı kırabilir ve yapıcı girişimler nedeniyle renkler üretebilir ve fotonik bir bant aralığı oluşturabilir. Fotonik kristaller, farklı kırılma indekslerine sahip malzemeler kullanılarak üretilir. Uyarılara duyarlı malzemelerden fotonik kristallerin yapımı, harici bir uyarının varlığında fotonik bant aralığında değişikliklere izin verir [106]. Bu nedenle, uyarılara duyarlı hidrojeller, fotonik kristallerin üretimi için mükemmel adaylardır. Bazı modifikasyonlarla, uyarılara duyarlı hidrojellerden yapılan fotonik kristaller, ortamda belirli bir analit bulunduğunda renk değiştirebilir, bu nedenle görsel bir sensör görevi görür. Bu tip sensörler, bakım noktası cihazlarının tasarlanmasında faydalıdır. Uyarılara duyarlı fotonik kristalleri üretmenin basit ve ucuz bir yolu, mikro veya nano boyutlu polimer kolloidlerin kendi başlarına fotonik bir kristal halinde birleştiği kendi kendine bir araya gelmesidir. Son zamanlarda, şablon olarak silika opal film kullanılarak HEMA/DMAEMA ile yapılan ters opal hidrojellerin üretilmesi için bir çalışma yapılmıştır. Burada, silika şablonu, hidrojel içine sızdıktan sonra hidroflorik asit ile aşındırılarak çıkarılmıştır [60]. Başka bir çalışmada, monosakkarit, polisakkarit ve polihidrik alkol çözeltilerini tespit etmek için HEMA ve fenilboronik asit

kullanılarak bir hidrojel hazırlanmıştır. Etkili hidroksil gruplarının sayısı ve moleküler boyut, hidrojin renginin değişmesine neden olmuştur [107].

Kompozit/nanokompozit hidrojeller

Hidrojeller birçok faydalı özelliğe sahip olsa da zayıf mekanik ve termal özellikler gösterir. Önceki çalışmalara göre, nanomalzemelerin hidrojel matrisine dahil edilmesi, benzersiz kimyasal, biyolojik, fiziksel ve elektriksel özellikler getirerek hidrojellerin uygulama alanlarını artırmaktadır [108]. Hidrojellerle birleştirilen nanopartikül tipleri polimerik [109], inorganik/seramik [110], karbon bazlı [111], ve metal / metal oksit nanopartikülleri olarak sıralanabilir [112, 113]. Nanopartikülleri hidrojellere dahil edebilen üç genel yöntem, monomerlerin nanopartiküllerle polimerizasyonu, nanopartiküllerin bir prepolimere eklenmesi ve nanopartiküllerin bir polimere eklenmesi şeklindedir [114]. Miotke ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, poliüretan (PU)/PEG/Cloisite® 30B'den bir nanokompozit hidrojel hazırlanmıştır. Bu çalışmada, Cloisite® 30B, organofilize bir montmorillonit (kil nanopartikülleri) olup yapıdan Parasetamol ilacının aktif madde olarak salımı incelenmiştir [115]. Başka bir çalışmada, dört kollu tiyol PEG/gümüş hidrojel, diyabetli bir hastanın cildindeki yaraları iyileştirmek için kullanılmak üzere üretilmiştir. Bu malzemede, çapraz bağlama ya disülfid bağları ya da gümüş ve tiyol grupları arasındaki koordinasyon yoluyla yapılır. Bu hidrojel düşük bir bakteriyel enfeksiyona sahiptir ve hasarlı cildi gelişmiş anjiyojenik aktivite ile onarabilir. Dahası, bu hidrojeller kendini iyileştirme yeteneğine sahiptir [116] (Şekil 2.3).



Şekil 2.3 : Nanokompozit hidrojel; (A) Polimer zincirleri nanopartiküllerle veya bir çapraz bağlayıcı ile çapraz bağlanır; (B) Nanopartiküllerin, çapraz bağlayıcının ve monomerlerin varlığında kompozitin yerinde imalatı; (C) nanopartiküller bir hidrojel içine dahil edilir; (D) Bir nanopartikül öncüsü varlığında bir hidrojin imalatı ve öncül daha sonra nanopartiküllere dönüştürülür.

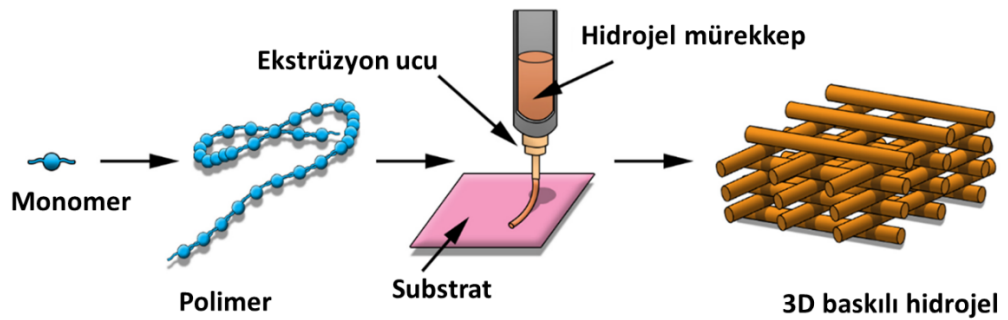
Süper kapasitörlerde iletken hidrojel

İletken hidrojel, duysal yamalar, doku mühendisliği greftleri ve yumuşak aktüatörler gibi çeşitli uygulamalarda kullanılır. İletkenlik, bir hidrojele çeşitli yöntemlerle dahil edilir: yerinde polimerizasyon, polimerizasyon sonrasında kaplama veya iletken malzemelerle kompozitler yapmak ve iyonik iletkenlik eklemek [117]. Bir örnek, polianilin (PANI)'nin fitik asit ile *in situ* polimerizasyonu ile yapılan iletken bir hidrojeldir. Burada, fitik asit bir dopant ve kovalent olmayan çapraz bağlayıcı olarak işlev görür. PANI, iletkenliği ve psödokapasitansı ile iyi bilinen bir polimerdir. Bir hidrojin yapımında PANI kullanımı, mükemmel çevrim stabilitesi, hidrojelde yüksek psödokapasitans sağlar [118]. Son zamanlarda yapılan bir çalışma, hidrotermal işlemin bir hidrojel üretmek için PANI polimer zincirlerini çapraz bağlayabileceğini göstermiştir. Ayrıca, kompozit jelin N-katkılı grafen ve PANI ile hazırlanması kapasitansı arttırmıştır [119]. Dahası, hidrojel, yüksek iyonik

iletkenliğe ve boyutsal stabiliteye sahip oldukları için katı elektrolitler olarak potansiyel uygulamalara sahiptir. Bu nedenle, hidrojel pillerdeki ve süper kapasitörlerdeki sıvı elektrolitler için iyi bir alternatiftir. Örneğin, PVA elektrolit hidrojel $8.2 \times 10^{-2} \text{Scm}^{-1}$ yüksek iletkenlik gösterir [120].

3D biyobaskı için mürekkep olarak hidrojel

Üç boyutlu (3D) yapılar, 3D baskı kullanılarak dijital modellerden üretilebilirler. 3D baskı ile karmaşık ve özelleştirilmiş yapılar basabildiğinden, giyilebilir cihazlar, kişiselleştirilmiş implantlar ve yapay dokular gibi biyomalzemeleri üretmek için çok yönlü bir tekniktir [121]. Stereolitografi, mikroekstrüzyon baskı, mürekkep püskürtmeli baskı ve lazer destekli baskı gibi çeşitli 3D baskı teknikleri vardır [122]. 3D baskıda kullanılan mürekkepler sorunsuz bir şekilde ekstrüzyon yapabilmeli ve hızla katılaşabilmelidir. Önceki çalışmalar, PEG/poliglitol, pluronik 127 (PF127) ve PVA gibi sentetik polimerler kullanarak, 3D baskı için mürekkep olarak hidrojellerin gelişimini bildirmektedir [123, 124]. Haring ve ark., yumuşak bağımsız nöral ve glial dokuları üretmek için PF127'ye dayanan bir biyomürekkep tanıttı [122]. Başka bir çalışmada, iskeleleri basmak için PEOzi'ye dayalı bir biyomürekkep kullanılmıştır. PEOzi hidrojelisi ısı dönüşümlü olup (termoreversitans) kendiliğinden klik kimyası ile çapraz bağlantılıdır. Ayrıca, bu hidrojel, modifikasyonlar için hazır fonksiyonel gruplara sahiptir [125]. Biyomalzemeleri imal etmek ve hidrojelini biyomürekkep olarak kullanmak için, hidrojin mekanik özelliklerinin kısa vadede veya uzun vadede değiştirilecek dokuya yakın olması gerekir. Bununla birlikte, çoğu geleneksel hidrojel zayıf mekanik özelliklere sahip olduğundan hidrojellerden üretilen biyomürekkepler, nanokompozitlerin, IPN'lerin ve blok kopolimerlerin hazırlanması gibi çeşitli modifikasyonlar gerektirir (Şekil 2.4) [126].

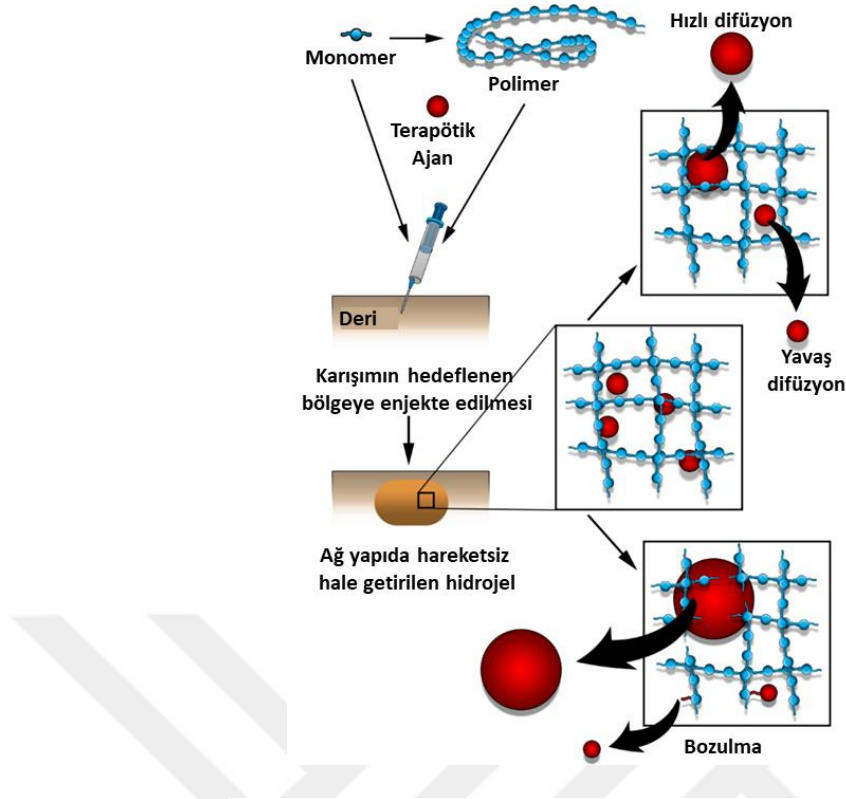


Şekil 2.4 : Hidrojellerin 3D baskısı [60].

Enjekte edilebilir hidrojeller

Enjekte edilebilir hidrojellerin kullanımı, özellikle doku mühendisliği ve ilaç salım sistemlerinde minimal invaziv bir teknik olduğu için son zamanlarda cazip hale gelmiştir. Geleneksel bir hidrojelin nakli ameliyat gerektirir ve süreç karmaşıktır. Enjekte edilebilir hidrojeller, vücudun dışında akışkan (sol) fazdadır ve hedef bölgeye enjeksiyon üzerine jel fazına dönüşür. Bu sol-jel geçişi, enjekte edilen polimer zincirleri arasındaki çapraz bağlantının, ışık, sıcaklık, pH, elektrik ve manyetik alanlar, iyonik mukavemet veya kesme kuvveti şeklinde harici bir uyaran tarafından başlatılmasını gerektirir [127]. Çapraz bağlama fiziksel veya kimyasal olabilir. Elektrostatik etkileşimler, hidrofobik etkileşimler, π - π^* etkileşimler, van der Waals kuvvetleri ve konukçu-konuk etkileşimleri fiziksel etkileşimlere örnektir. Kimyasal çapraz bağlanma, diels-alder, klik reaksiyonları, schiff baz reaksiyonları, michael reaksiyonları ve enzim veya foto aracılı reaksiyonlar yoluyla gerçekleştirilebilir [128].

Enjekte edilebilir hidrojellerin istenen özellikleri arasında sertlik, anizotropi, gerilebilirlik, yapışkanlık, antimikrobiyal aktivite, iletkenlik ve kendini iyileştirme sayılabilir. Farklı tipte dolgu maddelerinin dahil edilmesi, hidrojel özelliklerinin iyileşmesini sağlar. Örneğin, kovalent çapraz bağlama hidrojel sertliğini artırır, katekol grupları yapışkanlığı artırır ve metal nanopartiküller, yani gümüş, antimikrobiyal özellikleri artırır [129]. Young-Min ve ark., kök hücre dağıtım aracılı doku rejenerasyonu için poli (organofosfatlar) içeren sıcaklığa duyarlı enjekte edilebilir bir hidrojel bildirmişlerdir [130]. Başka bir çalışmada, Sentetik kil nanopartikülleri (laponite) ile birleştirilmiş poli(laktik-ko-glikolik asit) (PLGA)-PEG-PLGA'nın® bir kopolimeri, *in-vivo* doku mühendisliği için enjekte edilebilir nanokompozit jeller tasarlamak için kullanılır [131]. Bu nanokompozitler, hidrojel içindeki hücre dışı mikro çevrenin kendini yenilemesinde etki göstermektedir (Şekil 2.5).



Şekil 2.5 : Enjekte edilebilir hidrojel; terapötik madde (ilaçlar, izole edilmiş hücreler, büyüme faktörleri, nanopartiküller, nükleik asitler, vb.), çapraz bağlayıcılar ve benzeri ile karıştırılmış monomerler veya polimerler halinde enjekte edilir; enjekte edildikten sonra, çözelti vücut içinde harici uyarana olsun veya olmasın jelleşir ve ilacı hızlı difüzyon (küçük terapötik maddeler), yavaş difüzyon (büyük terapötik maddeler), hidrojel bozunması veya ankras gruplarından ayrılma ile serbest bırakır.

2.4 Metal Plazmonik Nanoparçacıklar

Metal NP'ler, 1997'de IUPAC tarafından verilen bir tanıma göre, boyutları 1 nm ile 100 nm arasında olan herhangi bir şekle sahip parçacıklardır [132]. Kuantum boyut etkisi nedeniyle, metal NP'ler, kütle halindeki veya atomlarınkinden farklı benzersiz fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip özel elektronik yapıya sahiptir [27-29]. Metal NP gruplarının olağanüstü bir üyesi olan Au ve Ag NP'ler, özel optik [30, 31], elektronik ve termal özellikleri [32-34] kolay sentez ve yüzey biyokonjugasyonu [35, 36] biyoloji [37, 38]'deki heyecan verici uygulamaları nedeniyle yoğun bilimsel ve teknolojik konularda ilgi çekmiştir.

Nanoparçacık hazırlamanın fiziksel, kimyasal, fotokimyasal ve biyolojik yöntemleri bulunmaktadır. Ayrıca, koloidal nanoparçacık çözeltilerinin hazırlanma yöntemleri dağıtma (dispersiyon) ve yoğunlaştırma olarak ayrılabilir. Dispersiyon yöntemleri, malzemenin kristal kafesinin imhasına dayanır (lazerle kesme, katot püskürtme ve

elektrik arkı dağıtma) ve "yukarıdan aşağıya" tipe aittir. Yoğunlaştırma yani "aşağıdan yukarıya" yöntemleri kimyasal reaksiyona (çözeltide indirgeme, ardından nanopartikül çökeltme, oluşturma ve stabilizasyon) dayanır. Her yöntemin avantajları ve dezavantajları vardır. Örneğin altın nanoküre (AuNS) sentezinde modifiye Turkevich yöntemi, boyutları indirgeyici ajan konsantrasyonuna ve ayrıca stabilize ettiği ligandın boyutuna bağlı olarak değişen homojen dağılımlı nanopartiküller ile sonuçlanır. Diğer yöntemlerle, nanopartiküllerin stabilizasyonu, büyüme yüzeyi üzerinde organik bir tek tabaka oluşturarak, indirgeyici ajan ve stabilizatörün konsantrasyonu ile boyut ve şekli kontrol edilerek gerçekleştirilir. Ayrıca indirgeyici ajan bir stabilizatör olabilir. İndirgeme işlemi için sodyum sitrat, alkoller, Na₂S, borohidritler (B₂H₆) ve sodyum borohidrit (NaBH₄), hidrojen gazı ve şekerler (fruktoz, glikoz ve süktroz) kullanılabilir. Beyaz fosfor ve hidrazin kullanılabilir ancak bu bileşikler çok toksiktir ve bu yöntemlerle elde edilen çözeltiler biyolojik uygulamalarda kullanılamaz [133].

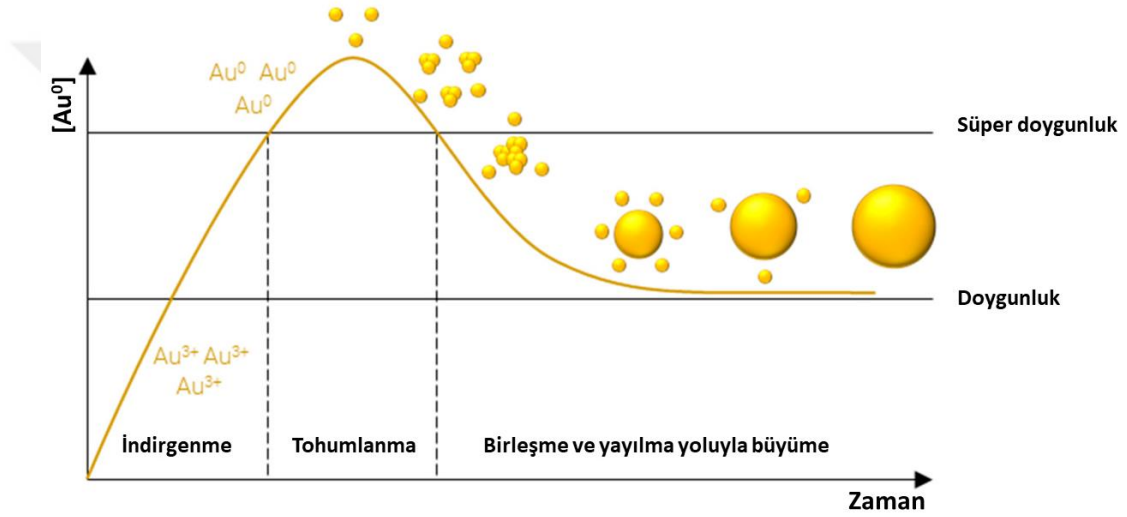
Tez boyunca kullandığımız soy metal nanopartiküllerden altın nanoparçacıklar içinden altın nanoküre (AuNS) ve gümüş nanoparçacıklar içerisinde gümüş nanoküp (AgNC)'lerin sentezlenmesine yönelik yaklaşımları ve özellikleri incelenecektir. Sıcaklık ve ışığa duyarlı hidrojellerin kendini iyileştirme ve şekil hafıza özellikleri incelenecek ve son olarak, Nc hidrojellerinin yapısal tasarımı ve özellikleri özetlenecektir.

2.4.1 Altın nanoparçacık (AuNP)

2.4.1.1 AuNP sentezi

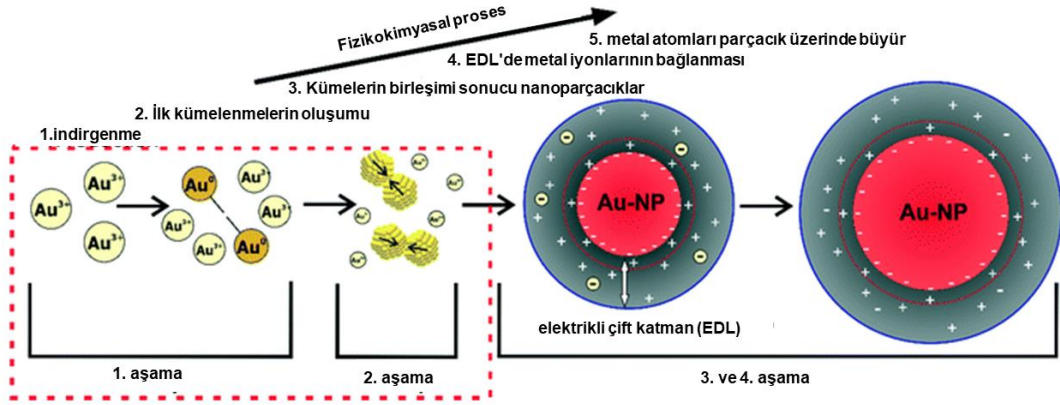
1857'de Faraday, AuNP'lerin sulu bir çözeltisinin (AuCl₄⁻) karbon disülfid içindeki fosfor tarafından ilk kez iki fazlı bir sistemde indirgenmesiyle oluştuğunu bildirdi ve ardından kontrollü boyut ve şekillerde AuNP'lerin hazırlanması dikkat çekmeye başladı [134]. AuNP'lerin boyutunu, şeklini ve yüzey kimyasını tam olarak kontrol etmek için çok sayıda yöntem geliştirilmiştir. Bunlar, AuNP'lerin mikroorganizmalar veya bitki özleri tarafından üretildiği yeşil sentez yöntemlerinden lazer ablasyon, termal ayrıştırma ve mekanik öğütme gibi fiziksel yöntemlerden ve son olarak kimyasal sentez yöntemlerine kadar uzanır. Kimyasal sentez yöntemleri, elde edilebilecek çok çeşitli fizikokimyasal özellikler ve elde edilebilecek özgüllük nedeniyle belki de en yaygın kullanılan yöntemlerdir. AuNP'leri kimyasal olarak

sentezlemek için birçok yaklaşım mevcuttur; ancak hepsi temelde Şekil 2.6.'da verildiği üzere LaMer modeline göre aynı adımlarla ilerler. Bir altın tuzu, genellikle HAuCl_4 tarafından sağlanan Au^{3+} 'nin atomik Au^0 'a *indirgenmesi*; bu işlem hızlıdır ve çözeltideki altın atomlarının konsantrasyonu aşırı doygunluğa ulaşana kadar devam eder. Altın atomlarının altın kümelerine *çekirdeklenmesi (tohumlanma)*; çekirdeklenme bölgelerinin sayısı AuNP'lerin sayı konsantrasyonunu belirler, yani sabit bir kütle konsantrasyonu için daha fazla çekirdeklenme olayı daha küçük parçacıklarla sonuçlanır ve bunun tersi de geçerlidir. Son olarak altın kümelerinin birleşmesi ve kalan çözünür altın atomlarının altın kümelerinin yüzeyine difüzyonu yoluyla altın parçacıklarının *büyümesidir*.



Şekil 2.6 : Metal nanoparçacık oluşumunun LaMer modeli [135].

Gerçekte, bir parçacığın büyümesi sırasında, Şekil 2.7'de gösterilen altı farklı ardışık fizikokimyasal işlem gerçekleşir. İlk işlem, altın tuzunun indirgenmesidir. Daha sonra, metal atomları, ilk NP'leri (üçüncü işlem) oluşturmak için birleşme süreçlerine giren küçük kümeler (ikinci işlem) oluşturur. Sonuç olarak, altın iyonları ko-iyonlar (dördüncü süreç) olarak EDL'de yüzeye yakın bir yere bağlanır, indirgenir (beşinci süreç) ve mevcut NP'ler (altıncı süreç) üzerinde büyür. Büyüme mekanizmasının 1. adımı, ilk iki süreçten (ilk kümelerin indirgenmesi ve oluşumu) oluşur ve üçüncü süreç (kümelerin birleşmesi) 2. adımı temsil eder. Son üç işlem (altın iyonu bağlanması, indirgenmesi ve büyümesi) 3. ve 4. adımda gerçekleşir, burada iki adım sadece beşinci süreçte yavaş ve hızlı bir indirgeme ile ayrılır.



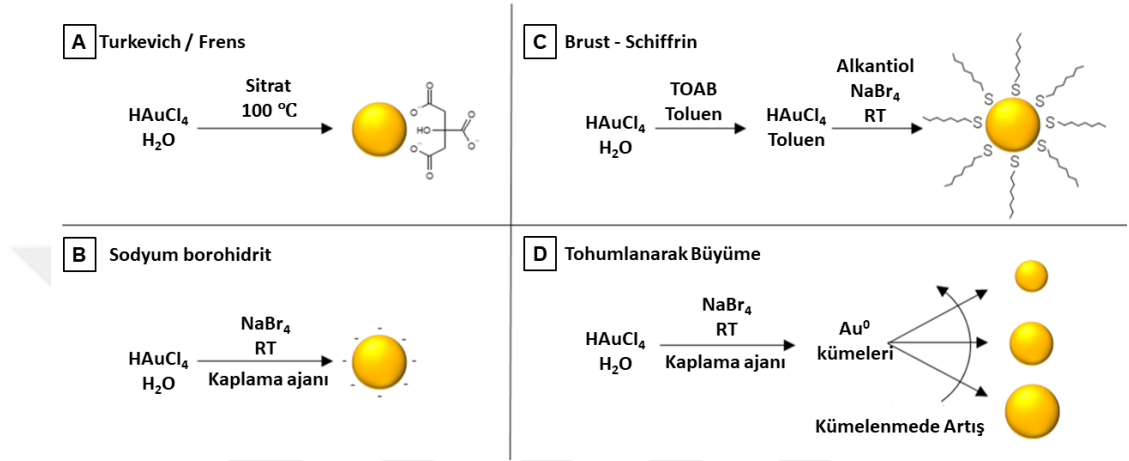
Şekil 2.7 : Turkevich yönteminin deteylandırılmış 4 aşamalı nanopartikül büyüme mekanizmasının şeması [136]

AuNP'ler genellikle altın (III) tuzunun (AuCl_4^-) bir dengeleyici maddenin varlığında indirgeyici madde ile indirgenmesinden oluşturulmuştur. Birçok AuNP stabilizatörü doğası gereği indirgeyicidir, bu nedenle genellikle ek bir indirgeyici gerekli değildir. Kullanılabilecek indirgeyiciler, borohidritler, amino boranlar, hidrazin, formaldehit, hidroksilamin, oksalik asit, askorbik asit, polioller, şekerler, hidrojen peroksit, sülfidler, dihidrojen, asetilen ve elektronca zengin geçiş dahil mono elektronik indirgeyici metal sandviç kompleks maddeleridir [137-140]. Dengeleyici ajan, trisodyum sitrat dihidrat, kükürt ligandları (özellikle tiyolatlar), fosfor ligandları, nitrojen bazlı ligandlar (heterosikller dahil), oksijen bazlı ligandlar, dendrimerler, polimerler ve yüzey aktif maddeler olabilir. Şekil 2.8, AuNP'leri sentezlemek için kullanılan en yaygın yöntemlerden bazılarını özetlemektedir; literatürde kullanılan dört ana yöntem mevcuttur: Turkevich/Frens, sodyum borohidrit ile indirgeme, Brust-Schiffrin ve tohumlu büyüme. Turkevich/Frens sentezi, AuNP üretiminin klasik yöntemidir (Şekil 2.8A). AuNP'lerin boyut kontrollü sentezine yönelik ilk sistematik yaklaşımlardan biridir ve büyük ölçüde basitliği ve güvenilirliği nedeniyle bugün hala popülerdir. Yöntemin öncüsü Turkevich ve ark. 1951'de, 15–24 nm AuNP'ler üretmiş ve daha sonra 1973'te Frens tarafından rafine edilerek boyut aralığı 16–147 nm'ye çıkarılmıştır [141]. Bu sentezde, sitrat hem indirgeyici hem de kaplama maddesi olarak kullanılır; ancak sitrat, oda sıcaklığında hızla atomik altın oluşturmak için yeterince güçlü bir indirgeyici ajan değildir; bu nedenle sentez, yüksek sıcaklıkta, tipik olarak kaynarak gerçekleştirilir. AuNP'lerin boyutu ağırlıklı olarak sitrat: Au oranı tarafından kontrol edilir. Daha fazla sitrat daha hızlı çekirdeklenme ve ardından daha küçük parçacıklar ile sonuçlanır. Parçacık boyutu ve dağılımı ayrıca pH, sıcaklık ve

reaktif ekleme sırası ile kontrol edilebilir. Ortalama çapı 4 nm olan AuNP'lerin küçük değişikliklerle Turkevich yöntemiyle sentezlendiği bildirilirken, parçacıkların çapının 10 nm'den büyük olması çok daha yaygındır. Bu yöntemle sitrat hem dengeleyici hem de indirgeyici ajan olarak çalışır ve hazırlanan AuNP'ler sitrat ligandı ile gevşek bir şekilde kaplanır ve havada stabil değildir. Sitrat, zayıf indirgenabilirliği nedeniyle yalnızca yüksek sıcaklıklarda HAuCl_4 indirgemesi için kullanılabilir.

Sodyum borohidrit genellikle AuNP'lerin sentezinde güçlü bir indirgeyici ajan olarak uygulanır ve reaksiyonun oda sıcaklığında gerçekleştirilmesini sağlar ve hızlı çekirdekleşmeye ve genellikle 5 nm'nin altında olan daha küçük AuNP'lerin oluşumuna izin verir (Şekil 2.8B). Turkevich yöntemi gibi sitrat dahil edilebilir; ancak NaBH_4 bir indirgeyici madde olarak kullanıldığında, sitrat yalnızca bir kaplama maddesi olarak ayrılır. Alternatif olarak sitrat, aljinat veya kitosan gibi diğer hidrofilik kaplama ajanları ile değiştirilebilir. Sentez, sentrimonyum bromür (CTAB) ve 4,4'-oksidianilin (ODA) gibi hidrofobik kaplama maddeleri uygulanarak kloroform gibi polar olmayan çözücülerde de gerçekleştirilebilir. Son olarak, "çıplak" AuNP'leri üretmek için kaplama maddeleri tamamen atılabilir. Brust-Schiffrin sentezi, hidrofobik çözücülerde çözünebilir alkanetiol başlıklı AuNP'leri üretmek için iki fazlı bir yaklaşımdır (Şekil 2.8C). Tetraoksitilamonyum bromür (TOAB), AuCl_4^- 'ü sulu fazdan organik bir faza, tipik olarak toluene aktarmak için kullanılır; NaBH_4 , geleneksel olarak bir alkanetiol olan bir kaplama maddesinin mevcudiyetinde altın tuzunu azaltmak için kullanılır. İlk olarak kullanılan ve bugün hala yaygın olarak kullanılan kaplama maddesi, alkanetiyol dodekantiyoldür; ancak bu, pentanetiyol veya heksanetiyol gibi diğer alkanetioller, CTAB veya sentrimonyum klorür (CTAC) gibi yüzey aktif maddeler veya hatta örneğin 3-merkaptopropiyonik asit (MPA) kullanımı yoluyla suda çözünür. AuNP'lerin sentezi için iyonlaşabilen moleküller ile değiştirilebilir. Tohumlu büyüme, genellikle NaBH_4 yoluyla ilk olarak Au^0 kümeleri üreten sentetik bir süreçtir. Ancak Turkevich/Frens parçacıkları tohum olarak da kullanılabilir ve bunlar daha sonra önceden sentezlenmiş çekirdekler olarak bir büyüme çözeltisine eklenir (Şekil 2.8D). Esasen, ortaya çıkan solüsyonun partikül sayısı konsantrasyonu, dahil edilen çekirdek sayısı değiştirilerek ince bir şekilde kontrol edilebilir ve nihai partikül boyutu, büyüme solüsyonundaki altın konsantrasyonu ile düzenlenir. Bu yaklaşım, ultra küçük AuNP'lerin oluşumu için özellikle uygun değildir ve daha çok büyük bir boyut aralığındaki parçacıkların

hazırlanması için kullanılır. Büyük boyut aralıklarında uygulanabilmesinin yanı sıra tohumlu büyüme, küreler ve küpler için CTAC, üçgenler için CTAC/sodyum iyodür (NaI), bipiramidler/ciritler için CTAB/CTAC/hidroklorik asit (HQL), yıldızlar için polivinil prolidon (PVP) ve çubuklar için benzildimetiltetradesilamonyum klorür (BDAC)/CTAB gibi farklı şekil yönlendirici ajanlar kullanarak çok çeşitli şekiller üretilebilir.



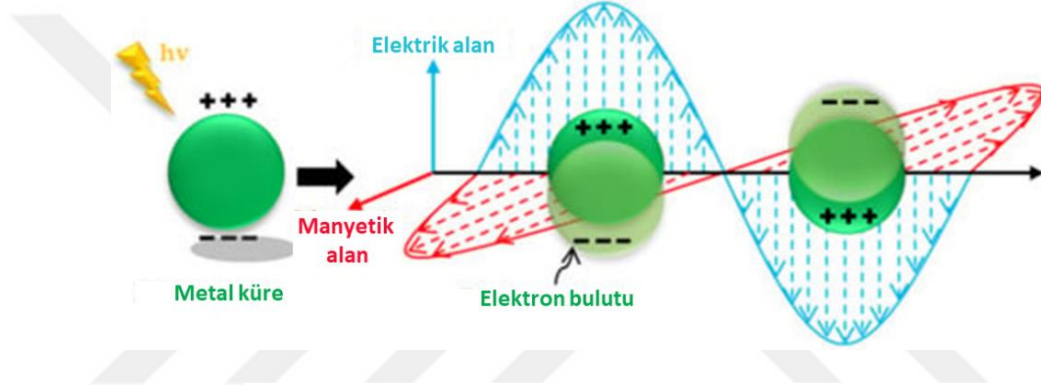
Şekil 2.8 : AuNP sentez metodlarından (A) Turkevich / Frens, (B) Sodyum borohidrit (NaBr_4), (C) Brust-Schiffrin ve (D) tohumlanarak büyümenin şematik gösterimi [135].

Natan'ın grubu, indirgeyici ajan olarak NaBH_4 ve sadece stabilize edici ajan olarak sitrat kullanarak yöntemi daha da geliştirilerek yaklaşık 6 nm çapındaki AuNP'leri oda sıcaklığında elde etmişlerdir [142]. NaBH_4 , Marcus teorisine göre AuNP sentezinde daha yüksek reaksiyon hızına yol açan sitrattan çok daha güçlü bir indirgeyicidir [138]. Sonuç olarak, indirgeyici olarak NaBH_4 kullanmak, sitrat kullanmaktan daha küçük AuNP'lere yol açar.

Tez kapsamında yüksek sıcaklıkta HAuCl_4 'ün sitrat varlığında indirgenmesi yoluyla Turkevich metodu tercih edilmiştir. Fakat sentezlenen AuNS'ler SM-x jellerinin içine katıldığında homojen olarak ağ yapısı içinde dağılmadığı tespit edildi. Bu yüzden AuNS yüzeyi polivinil pirolidon (PVP ~10.000) ile kaplanmıştır. Toksik olmayan ve biyoyumlu bir polimer olan polivinilpirolidon (PVP), sulu koloidal dispersiyonlar yoluyla yapı içine kolayca dahil edilebilen nano parçacıkların yüzeyini işlevselleştirmek için kullanılır. PVP kaplı AuNS (AuNS@PVP) sentezi, Turkevich yöntemiyle elde edilen altın NP'lerin post-fonksiyonelleştirilmesiyle sentezlenmiştir [143].

2.4.1.2 AuNP özellikleri

Büyüleyici lokalize yüzey plazmon rezonans (LSPR) özellikleri nedeniyle AuNP'ler önemli araştırmalara konu olmuştur. LSPR, metal NP'lerdeki serbest elektronların toplu salınımlarıdır (Şekil 2.9). LSPR, gelen ışığın elektromanyetik alanı tarafından bir AuNP iletim bandının rezonans uyarımı yoluyla oluşur [144]. Bu rezonans frekansında olay, ışık NP'ler tarafından emilir ve gelen ışığın güçlü absorpsiyonu bir UV-Vis spektrometre ile ölçülebilir. Bu ışık fotonlarından bazıları tüm yönlerde aynı frekansta salınır ve bu işlem saçılma olarak bilinir [145]. NP'ler ışığı yüksek verimlilikle soğurabilir ve saçabilir [146, 147]. Sulu çözelti içinde dağılmış küresel AuNP'ler, çap arttıkça kırmızıdan mora kadar farklı renkler gösterir.



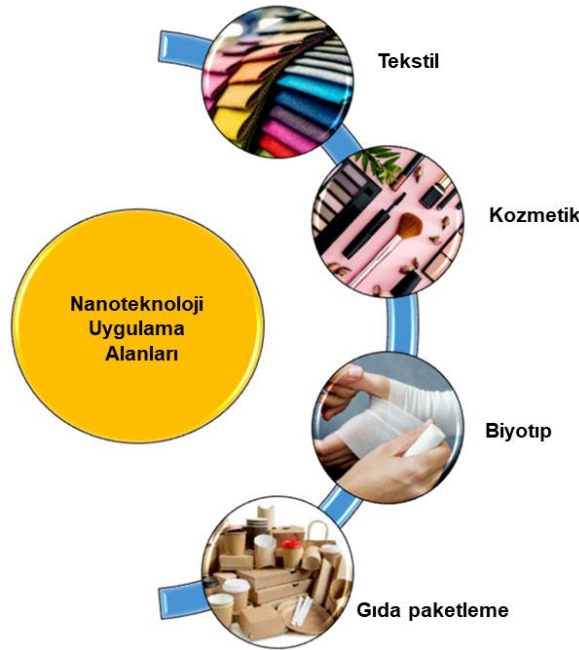
Şekil 2.9 : İletim elektron yükü bulutunun çekirdeğe göre yer değiştirmesini gösteren, bir küre için lokalize yüzey plazmon salınımının şematik gösterimi [148].

Tek dağılmış küçük küresel AuNP çözümleri için yüzey plazmon rezonansı (SPR), zengin bir yakut rengi gösteren kırmızı ışığın yansıtılmasıyla spektrumun mavi-yeşil bölgesinde güçlü bir saçılma ve absorpsiyona neden olur. AuNS parçacık boyutunun artmasıyla, absorpsiyon daha uzun, daha kırmızı dalga boylarına kayar. Kırmızı ışık absorbe edildiğinde, mavi ışık yansıtılarak mavi veya mor renkli AuNP çözeltileri elde edilir. Parçacık boyutu yığın sınırına doğru artmaya devam ettikçe, LSPR absorpsiyonu, yansıyan görünür ışıkla kızılötesi spektruma kayar ve yarı saydam bir renge yol açar. Ek olarak, AuNP'lerin toplanması, LSPR frekansının önemli ölçüde kırmızıya kaymasına ve yüzey plazmon bandının genişlemesine neden olur. Bu da parçacıklar arası plazmon eşleşmesinden dolayı kırmızıdan maviye bir renk geçişiyle sonuçlanır. LSPR bandının absorpsiyon zirvesinin yoğunluğu ve konumu, partikül yüzeyindeki elektron yükü yoğunluğuna (dielektrik sabiti) bağlıdır. Bu nedenle LSPR özellikleri, Mie teorisi tarafından teorik olarak açıklandığı gibi parçacık boyutu, şekli, kapatma maddesi, sıcaklık ve çözücü kontrol edilerek ayarlanabilir [149-151]. SPR

bandının hem küçük NP'lerde ($d < 2$ nm) hem de bulk malzemelerde bulunmadığına dikkat edilmelidir [148, 152].

2.4.1.3 AuNP uygulama alanları

Nanoteknoloji, bilim ve mühendislikteki en yeni alanlardan biridir; parçacıkların boyutlarının 100 nm'den küçük olduğu nano ölçekli cihaz ve sistemlerin tasarımı ile ilgilenir [153]. 20. yüzyıldan bu yana, nanoteknolojinin keşif ve evrim yoluyla ilerlemesi hem araştırma alanlarında hem de endüstriyel alanlarda boşlukları kapatmak için nanoteknolojiyi önemli hale getirmiştir. Antimikrobiyal ve elektrokatalitik, termal kararlılık, lüminesans vb. gibi önemli özellikler nanoteknoloji ile dönüştürülebilir ve sonunda doku mühendisliği, biyoteknoloji, biyotıp [154], kozmetik [155] gıda [156], tekstil [157, 158] gibi çeşitli uygulamalara konu olabilir. Şekil 2.10'da nanoteknolojinin çeşitli alanlardaki uygulamalarından bazıları gösterilmektedir.



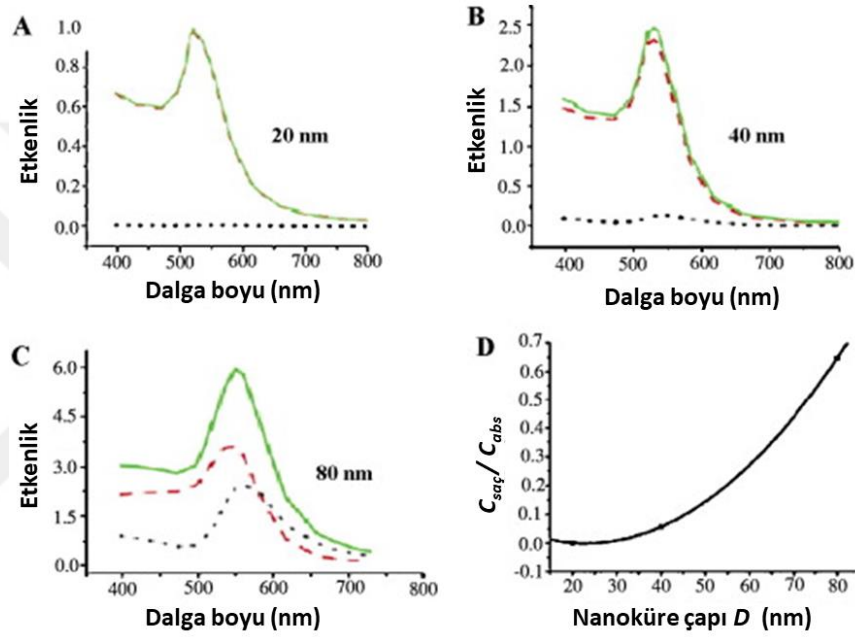
Şekil 2.10 : Nanomalzemelerin uygulama alanlarından bazıları [24].

Bu malzemeler şekil, boyut ve morfolojik alt yapıya büyük ölçüde bağlı olan taşıma ve özellikler açısından bütün bir birim gibi davranırlar. Bu tür malzemeler, yüksek bir yüzey alanı-hacim oranına, yüksek kimyasal reaktiviteye ve fiziksel afiniteye, yarı hidrofilik ve hidrofobik (iyi yüzey aktif maddeler) özelliklere ve ayrıca ilginç optik, elektriksel ve manyetik özelliklere sahiptir. Ek olarak, farklı nanopartiküller çeşitli özellikler gösterir; benzer şekilde, aynı tip parçacığın farklı sentez teknikleri, malzemeye yeni özellikler kazandırma veya malzemeyi değiştirme eğilimindedir.

Sonuç olarak, bu malzemeler çok fazla uygulama alanlarına sahiptir. Özellikle kanser tedavisi, ilaç salımı, görüntüleme gibi alanlarda insan yaşamında ve katma değerli ürün üretilmesi açısından da endüstri alanında önemli bir yere sahiptir. Altın ve gümüş bazlı nanomalzemeler, kataliz, gaz sensörleri ve biyolojik sensörler, ilaç salımı ve anti-mikrobiyal ajanlar dahil olmak üzere çeşitli alanlardaki uygulamaları nedeniyle son yıllarda geniş çapta incelenmiştir. Spesifik olarak, biyoyumlulukları ve foto-optik ayırt edici özellikleri nedeniyle, altın nanoparçacıklarının (AuNP'ler) teşhis, analiz ve tedavinin farklı yönleriyle ilgilenen birçok biyomedikal uygulamada çok yararlı araçlar olduğu kanıtlanmıştır. AuNP'lerdeki son gelişmeler, biyoalgılama, tanısal görüntüleme ve ikili kanser terapötik tekniklerini içeren bir dizi çok önemli uygulamaya yol açmıştır [108, 159, 160]. Bu tür malzemeler, çeşitli hastalıkların önlenmesi, teşhisi ve tedavisinin temellerini değiştirmiştir. Altın nanomalzeme formlarını üretmek için kullanılan çeşitli sentetik protokollere ve bunların çevresel, endüstriyel, biyolojik ve tıbbi uygulamalarına genel bir bakış sunulmaktadır.

Bir maddeden geçtikten sonra elektromanyetik dalganın enerji kaybı (toplam ışığın sönümlenmesi), iki katkının sonucudur: 1. absorpsiyon ve 2. saçılma süreçleri. Işık absorpsiyonu, elastik olmayan süreçler nedeniyle foton enerjisi dağıldığında ortaya çıkar. Işık saçılması, foton enerjisi, gelen ışıkla aynı frekansta (Rayleigh saçılması) veya kaydırılmış bir frekansta (Raman saçılması) saçılan ışık şeklinde fotonlar yayan maddede elektron salınımlarına neden olduğunda meydana gelir. Frekans kayması, madde içinde moleküler hareket (moleküler bağ dönmeleri, esneme veya titreşimler) tarafından oluşturulan enerji farkına karşılık gelir. SPR salınımı nedeniyle, ışık absorpsiyonu ve saçılımı güçlü bir şekilde artar. En güçlü şekilde absorbe eden organik boya moleküllerinden ve en güçlü floresan moleküllerinin emisyonundan 5-6 kat daha güçlüdür [161]. Yüzey plazmon soğurma, saçılma ve toplam yok olma etkinlikleri genellikle Mie teorisi kullanılarak incelenir [162]. Bunun nedeni, 20 nm'den büyük nanopartiküller için, daha yüksek dereceli elektron salınımlarının önemli roller almaya başlaması ve ışık absorpsiyonu ve saçılmasının, tüm çoklu salınımlar dikkate alınarak tanımlanmasıdır. El-Sayed ve ark. tarafından Mie teorisi kullanılarak hesaplanan sonuçlardan gösterildiği gibi optik absorpsiyon ve saçılma büyük ölçüde nanoparçacıkların boyutuna bağlıdır. 20 nm'lik bir AuNP için, toplam sönmenin neredeyse tamamı absorpsiyondan kaynaklanır [163, 164]. Boyut 40 nm'ye yükseldiğinde, saçılma kendini göstermeye başlar. Boyut 80 nm'ye yükseldiğinde,

sönmeye (hem absorpsiyon hem de saçılma benzer) bir derecede katkıda bulunur (Şekil 2.11A-C). Kantitatif ilişkiden, saçılmanın absorpsiyona oranının, daha büyük parçacık boyutu için önemli ölçüde arttığı görülebilir (Şekil 2.11D). Bu gerçek, biyomedikal uygulamalar için altın nanopartiküllerin seçimine rehberlik edebilir. Görüntüleme için, daha yüksek saçılma etkinliği nedeniyle büyük nanoparçacıklar tercih edilirken, fototermal terapi için, ışık esas olarak parçacıklar tarafından adsorbe edildiğinden ve böylece hücre ve doku yıkımı için verimli bir şekilde ısıya dönüştürüldüğünden daha küçük nanoparçacıklar tercih edilir.



Şekil 2.11 : Parçacık boyutunu değiştirerek yüzey plazmon absorpsiyonunun ve saçılımının nispi katkısının ayarlanması. (A) 20 nm çapındaki altın nanopartiküllerin hesaplanan yüzey plazmon absorpsiyonu, saçılımı ve toplam yok olma verimleri; (B) 40 nm ve (C) 80 nm. (D) Saçılma oranının absorpsiyon enine kesitlerine oranının altın nanopartiküllerin çapına bağlılığı. Parçacık boyutlarının artması, Mie saçılmasından kaynaklanan katkının artmasına neden olur. Hesaplamalar Mie teorisi kullanılarak yapılmıştır [163].

Fototermal etki, sayesinde AuNS'ler ışığı absorbe eder. Soğurulan fotonlar çoğunlukla fononlara dönüştürülerek yapıda sıcaklık artışına yol açar. Parçacıklardan kaynaklı sıcaklık çevreleri boyunca ısıyı aktarır. AuNS'lerde ışıktan ısıya dönüşüm, aşağıdaki özelliklerden dolayı son derece verimlidir [144, 165]: 1) görünür ve NIR bölgelerinde yüksek absorpsiyon, 2) mükemmel fotostabilite, 3) düşük lüminesans verimi, 4) LSPR'nin hızlı gevşemesi. Özellikle, en güçlü ışık soğuran organik kromoforlarla karşılaştırıldığında, AuNS'lerdeki soğurma yoğunluğu birkaç kat daha büyüktür.

Ayrıca LSPR, vücut dokularının optik olarak daha şeffaf olduğu 700–950 nm ve 1000–1350 nm gibi belirli bölgelere ayarlanabilir, bu da AuNS'lerin *in-vitro* ısıtılmasını mümkün kılar [147]. Fototermal etkilerinden yararlanan AuNS'ler, fototermal terapi [165], ışıkla tetiklenen ilaç salımı [166], fototermal kontrast görüntüleme [167], fototermal faz dönüşümleri vb. için kullanılmıştır [144].

Algılama, uygun boyuttaki ($d > 3.5$ nm) AuNP'lerin toplanması, nanomolar konsantrasyonlarda kırmızıdan maviye görünür bir renk değişimiyle sonuçlanan parçacıklar arası yüzey plazmon eşleşmesini indükler [145]. AuNP toplanması (veya bir agreganın yeniden dağılması) sırasındaki renk değişimi, AuNP agregasyonunu veya yeniden dağılımını doğrudan veya dolaylı olarak tetikleyen herhangi bir hedef analitin absorpsiyona dayalı kolorimetrik algılaması için pratik bir platform sağlar. AuNP bazlı kolorimetrik sensörler, metal iyonlarının, anyonların, küçük organik moleküllerin, oligonükleotitlerin, proteinlerin vb. tespiti için kullanılmıştır [145, 168, 169]. Kolorimetrik sensörlerin yanı sıra, AuNP'lerin farklı fiziksel ve kimyasal özelliklerinden dolayı floresan tabanlı sensörler [170], elektrikli ve elektrokimyasal sensörler [171] ve yüzeyi geliştirilmiş Raman saçılımı tabanlı sensörler [172] geliştirilmiştir.

Görüntüleme, AuNP'ler, benzersiz plazmonik özellikler nedeniyle *in-vitro* ve *in-vivo* biyolojik görüntülemelerde çözünürlüğü ve hassasiyeti artırmak için kullanılabilir. AuNP'ler, mükemmel fotostabiliteleri ve biyoyumluluklarının yanı sıra hücrelerden ve dokulardan gelen saçılma arka planından çok daha güçlü saçılma sinyalleri nedeniyle ışık saçılımlı görüntülemelerde güçlü kontrast ajanlarıdır [173]. AuNP'lerin ultra duyarlı etiketler olarak kullanılması Yguerabide vb. tarafından tanıtılmıştır. Konvansiyonel bir mikroskopla birleştirilmiş açılı bir karanlık alan aydınlatıcısı ile immün analizlerde, hücrelerde ve dokularda analit saptama basitliği, düşük maliyeti ve kullanılabilirliği nedeniyle AuNP'lerin rezonans ışık saçılımı görüntülemesinde en yaygın kullanılan tekniklerden biridir [174]. Ayrıca AuNP'ler, diferansiyel girişim kontrast (DIC) mikroskopisi, optik koherens tomografi (OCT), ve Raman spektroskopisi gibi diğer teknikler kullanılarak hücre görüntüleme için de kullanılmıştır. Ayrıca, fototermal etkiler nedeniyle fototermal görüntüleme için AuNP'ler kullanılabilir [144].

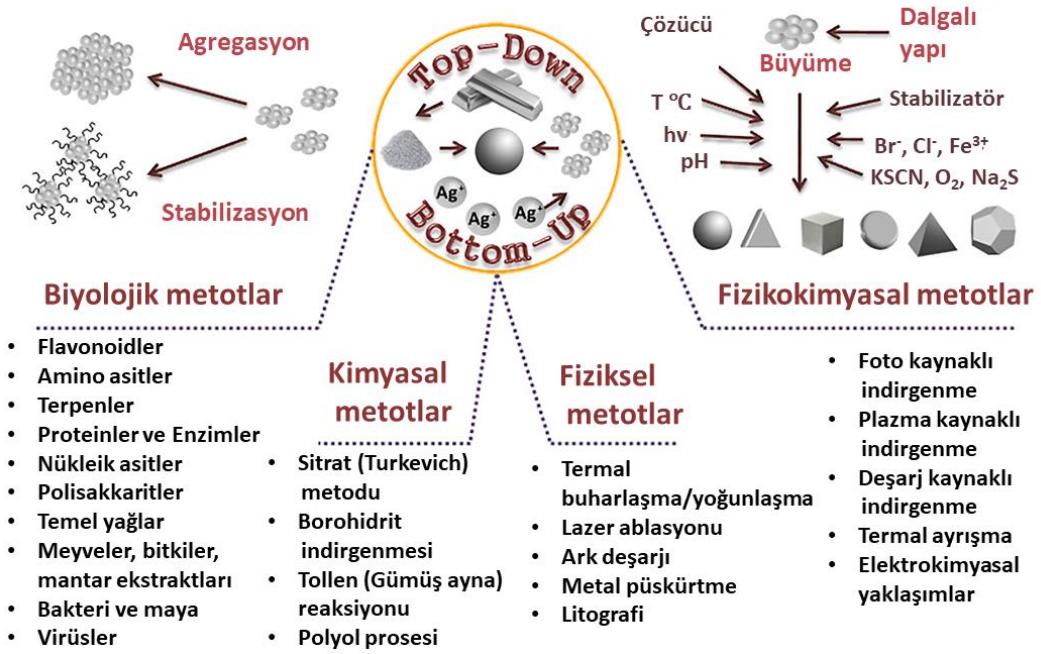
2.4.2 Gümüş nanoparçacık (AgNP)

2.4.2.1 AgNP sentezi

Nanoteknolojinin başlangıcından bu yana, AgNP'lerin sentezi için çeşitli metotlar tanımlanmıştır. Mevcut yöntemlerin bolluğu, yukarıdan aşağıya ve aşağıdan yukarıya olmak üzere iki temel sentez yaklaşımına ayrılabilir. Yukarıdan aşağıya yöntemler, yığın malzemeden başlayarak boyutlarını "keserek" gerekli değerlere indirilmesi sonucu nano ölçekli yapıların oluşturulmasını ifade eder. Bunun yerine, aşağıdan yukarıya yaklaşımlar, daha karmaşık nano ölçekli düzenekleri üretmek için moleküler, atomik veya iyonik bileşenleri kullanan çeşitli sentetik tekniklerdir [175]. Ayrıca sentez teknikleri, kullanılan işlemlere göre, yani fiziksel, kimyasal ve biyolojik yöntemler olarak kategorize edilebilir (Şekil 2.12). Uygun bir sentez yönteminin seçimi, partikül özelliklerini etkilediği için, mühendislik ürünü NP'lerin üretimi noktasında önemlidir. Örneğin, galaktoz ve mannoz başlıklı AgNP'ler, sitratla stabilize edilmiş NP'lere kıyasla hepatositlere ve nöronal benzeri hücre hatlarına karşı daha düşük toksisiteye sahiptir, bu nedenle biyoyumlu olarak kabul edilebilirler ve tıbbi uygulamalarda kullanım için daha uygundur [176]. Katalitik uygulamalarda ise NP'lerin kullanımı için boyut, şekil, benzersiz katkı maddeleri, biyoyararlanımdan daha önemlidir [177]. Bu nedenle, sentez yolunun seçimi genellikle istenen NP'lerin kullanım özelliklerine göre belirlenir.

Tüm sentez protokolleri içerisinde kimyasal sentez yöntemi detaylandırılacaktır. Kimyasal sentez, başlangıç malzemelerinin kimyasal dönüşümleri yoluyla NP üretimini ifade eder. Proses, metal öncüsü, indirgeyici ajan ve stabilizasyon/kaplama ajanları olmak üzere üç ana bileşenin varlığını gerektirir [178]. Kimyasal ve biyolojik olarak gerçekleştirilen AgNP üretiminin çoğu çözeltide gerçekleştirildiği için çözelti formundadır. Kimyasal olarak sentezlenen AgNP'lerin çoğunluğu dört kimyasal reaksiyonla yapılır: sitrat (Turkevich) yöntemi [179, 180], borohidrit indirgeme [181, 182], Tollens (gümüş ayna) reaksiyon [183], poliol işlemi [184, 185]. Turkevich yöntemi, AgNO₃'ün metal öncüsü olarak ve trisodyum sitratın hem kaplama hem de stabilizatör ajan olarak kullanılmasını içerir [179].

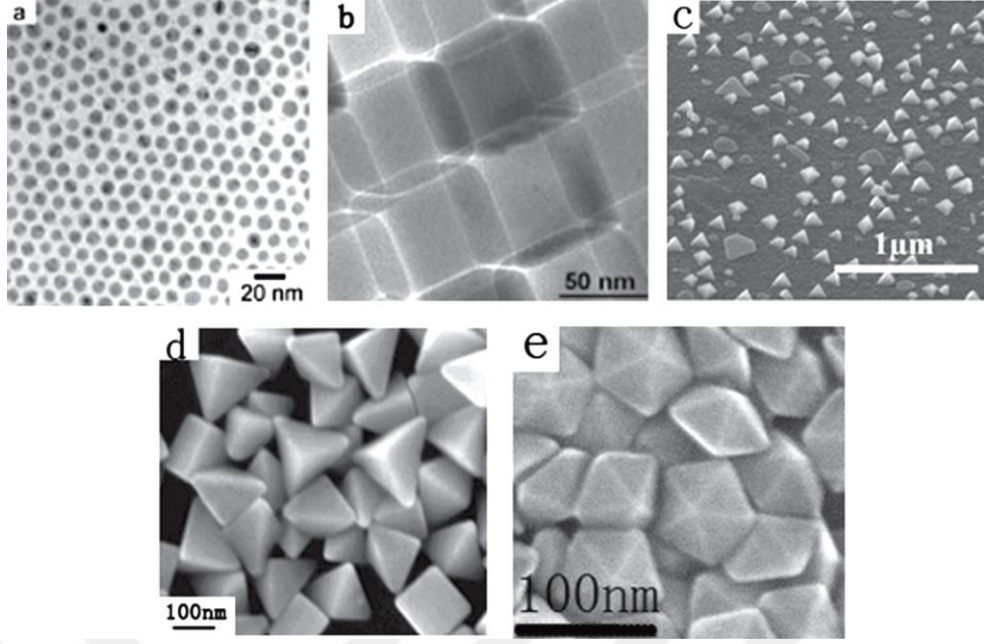
Boyut kontrol ↔ Stabilizasyon ↔ Şekil kontrol



Şekil 2.12 : AgNP sentez prensipleri [186].

Sitrat yöntemi, AgNP sentezi için önerilen ilk yöntemlerden biri olmasına rağmen, araştırmacılar tarafından hala yaygın olarak kullanılmaktadır. Yöntem uygun maliyetlidir ve gelişmiş manipülasyon gerektirmediğinden genellikle NP davranış araştırmaları için kullanılır [180]. Borohidrit indirgenmesi, NaBH_4 'ün bir indirgeme maddesi olarak kullanılmasını ifade eder. NP sentezi için borohidrit kullanımı, diğer kimyasal yöntemler arasında en popüleridir [181, 182]. NaBH_4 'ün AgNP üretimi için popülaritesi, sitrattan daha yüksek indirgeme kabiliyetine sahip olmasından kaynaklanmaktadır ve bu nedenle AgNP sentezinde daha hassas boyut ve şekil kontrolü için kullanılabilir [187, 188]. Bir örnek vermek gerekirse, Ag_2O 'nun indirgenmesi için NaBH_4 'ün kullanılması, içi boş AgNP'lerin oluşturulmasına olanak sağlamıştır [189]. Bunun yerine, daha az aktif indirgeyici ajanların kullanılması, ya hidrazin durumunda daha düşük etkinlikle içi boş bir yapının oluşmasına yol açmış ya da askorbik asit için gösterildiği gibi, içi boş morfolojilerle sonuçlanmamıştır. Ayrıca, NaBH_4 'ün bir indirgeyici ajan olarak kullanımı, küresel, çubuk benzeri, üçgen ve hatta aynı reaktif setinden birleştirilmiş "kurabiye benzeri" gibi farklı şekil ve boyutlarda NP'lerin sentezlenmesine izin vermektedir [187]. Bununla birlikte, küresel NP'ler uniform koloidler yapıda elde edilirken, farklı mol oranlarıyla çubuk benzeri, küresel ve üçgen yapıların karışımının eldesi de mümkündür. Tollens (gümüş ayna) reaksiyonu, AgNP üretimi için bir öncü olarak Tollens reaktifi $\text{Ag}(\text{NH}_3)_2\text{OH}$ ve aldehit grubu

içeren indirgeyici ajanın (şekerler olabilir) kullanılmasını içerir. Tollens reaktifi, AgNP sentezinde AgNO₃ kadar popüler değildir, ancak bazı durumlarda farklı sentez yolları için ek olanaklar sağlar. AgNP sentezi için poliollerin kullanımı, istenen özelliklere sahip NP'lerin tasarlanma olasılığı ile ilgilidir. Sıcaklık, reaktif konsantrasyonu, kullanılan poliollerin varyasyonları veya eser iyonların varlığı gibi reaksiyon koşullarındaki değişikliklerle, yüksek derecede şekil ve boyut kontrolü elde edilebilir [184, 185]. İlginç olan, işlemden önce polioller hem indirgeyici madde hem de çözücü görevi görür. Gümüş nanokürelerin kontrol edilebilir sentezi için boyut kontrolü anahtardır. Ek olarak, benzer büyüme hızı altında gümüş kristal çekirdeğin her bir kristal düzlemini kontrol eden iyi küresel parçacıkların elde edilmesi de önemlidir. Gümüş nanoküpler ilk olarak 2002'de Xia ve grubu tarafından hazırlanmıştır [190]. Çözücü olarak etilen glikol (EG) ve PVP'nin varlığında indirgeme maddesi ile hafifçe kesilmiş gümüş nanoküpleri elde etmişlerdir. Ardından, aynı ekip tarafından gümüş nanoküplerin sentezlenmesi konusunda bir dizi çalışma yayınlanmıştır [191-194]. Bazı sodyum tuzlarının, iyonlarının ve gazlarının tercihi aşındırma veya çözünme yoluyla gümüş nanoküplerin oluşumu üzerindeki etkileri incelendi ve bozulmamış gümüş nanoküpler başarıyla sentezlenmiştir. Bunların yanı sıra, başka gruplarda farklı yöntemler kullanarak gümüş nanoküpleri sentezlemiştir [195, 196]. Gümüş nanopartiküllerin tetrahedron, üçgen bipiramitler ve dekahedron gibi birkaç daha karmaşık polihedron yapıları, halihazırda farklı yollarla sentezlendi. Örneğin, Xu ve ark. gümüş nanotetrahedronları sulu bir solüsyonda ışıkla yönlendirilen büyüme yöntemiyle sentezlemiştir [197]. Xia ve diğerleri, polioller sentezine NaBr eklenmesinin tek ikiz tohumlar üretmesi esasına dayanarak kenar uzunluğu 75–150 nm olan sağ gümüş bipiramitlerini sentezledi [198]. Taguchi ve ark., NaBr yerine oksijen kullanarak yukarıdaki yöntemi geliştirmiştir [199]. Oksijen gazının akış hızını ayarlayarak doğru bipiramitler elde edilebilir. Mirkin ve ark., gümüş üçgen bipiramitlerin sentezi için yeni bir plazmon aracılı parçacık büyüme yöntemi bildirmiştir [200]. Gümüş on yüzlü nanopartiküller, fotokimyasal yöntemle [201, 202] veya PVP destekli DMF indirgeme yöntemiyle [203, 204] sentezlenebilir. Gümüş nanoküreler, nanoküpler ve bazı nanopolihedronlara ait elektron mikroskop görüntüleri Şekil 2.13'te verilmektedir.



Şekil 2.13 : (A) Gümüş nanokürelerin ve (B) gümüş nanoküplerin TEM görüntüleri, (C) Gümüş nanotetrahedronların (D) Gümüş nanobipiramitlerin , (E) Gümüş nanodekahedronların SEM görüntüleri [205].

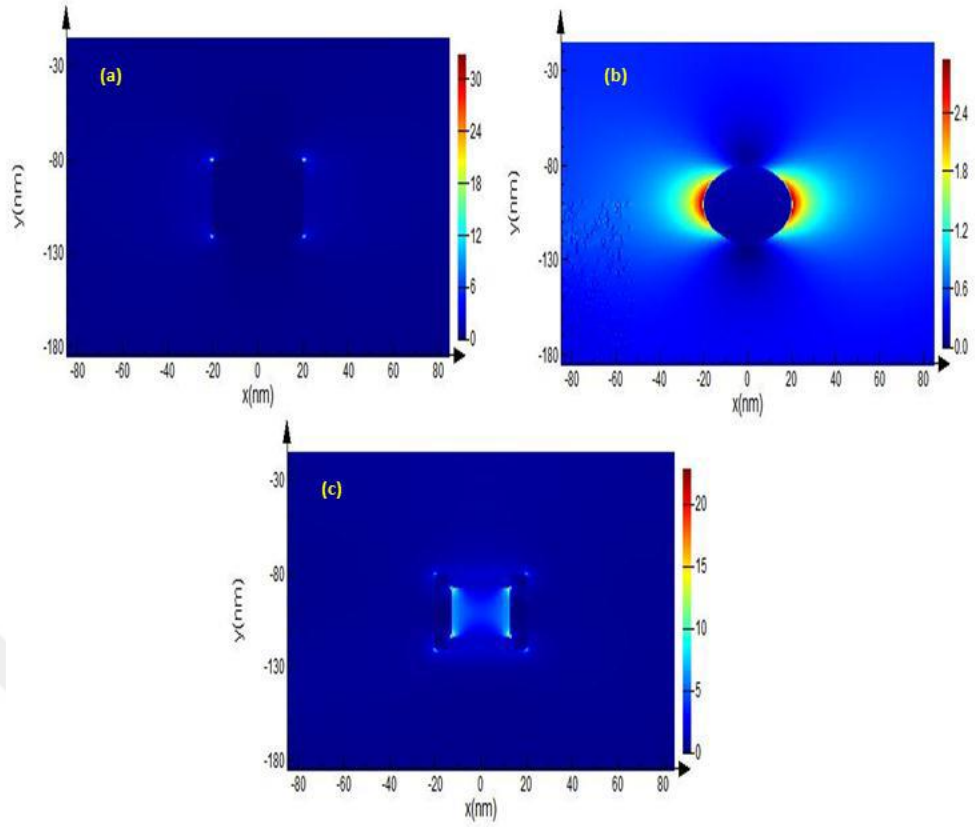
Tez kapsamında Xia ve ark. tarafından geliştirilen polyol indirgenmesi metodu uygulanarak gümüş nanoküp (AgNC) parçacıkları sentezlenmiştir.

2.4.2.2 AgNP özellikleri

Metal nanokristaller, sıra dışı optik ve elektriksel özelliklerinden dolayı giderek artan bir ilgi çekmektedir. Metal nanokristallerin özel optik davranışı, serbest iletim elektronlarının gelen ışıkla etkileşiminden kaynaklanır. Gelen elektromanyetik dalga metal nanopartiküller ile etkileşime girdiğinde, iletim elektronlarının kolektif bir salınımı olan LSPR uyarılır [206, 207]. Uzak alanda, LSPR, sönme spektrumunda yoğun bir bandın ortaya çıkmasıyla gösterilen gelen elektromanyetik dalganın soğurulmasına ve saçılmasına yol açar. Yakın alanda, bir parçacık yüzeyinin birkaç nanometresi içinde yoğun yerel elektromanyetik alanlar üretilir [208]. Tüm metal nanopartiküller arasında ışıkla en güçlü plazmonik etkileşime sahip, gümüş nanopartiküller özellikle ilgi çekicidir. Nitekim Ag'nin saçılma kesiti diğer metal türlerinden daha fazladır [209]. Ayrıca gümüş, plazmonik uygulamalarda arzu edilen keskin LSPR bantları gösterir. Gümüş nanoparçacıkların LSPR tepe dalga boyu, görünür ve yakın kızılötesi bölge boyunca şekillerine, boyutlarına ve dielektrik ortamlarına göre ayarlanabilir. Küresel veya yarı küresel gümüş nanoparçacıklarla karşılaştırıldığında, nanoküpler gibi anizotropik morfoloji, azalan simetritleriyle daha

fazla LSPR bandı gösterecek ve düzlem içi dipol rezonans, kenar uzunlukları tarafından kolayca takip edilebilecektir [210].

Zamanda sonlu farklar yöntemi (FDTD) analizlerine göre nanoyapılarla ilişkili enerji, nanoyapıların hem köşelerinde hem de merkezlerinde geniş ölçüde dağıldığı tespit edilmiştir. Katı çekirdeklerine ve yüzeylerine dayalı Ag nanoküplerin bulunan köşelerinde sahip olduğu enerji merkezleri, yarı-ışık çubuk etkisi (quasi-light rod effect) olarak [211, 212] adlandırılmaktadır. Bu tür fenomenler, küpün köşelerinden kaynaklanan enerji kritik altı akışının bir sonucu olarak ortaya çıkar. Şekil 2.14A'da görüldüğü gibi, bu enerji daha sonra küpün köşelerinde yoğunlaşır ve burada yakınlarda duran hassaslaştırıcı moleküller tarafından kolayca emilebilir. AgNC'lerin aksine, AuNS'ler farklı senaryodan çıkış gösterir. Enerji dağılımı ayrıca kürenin yuvarlatılmış kenarlarıyla sınırlıdır (Şekil 2.14B). Bu durumda, AgNC'lerin aksine, enerjinin çoğu dağıldığından ve uzaktaki hassaslaştırıcı moleküllere aktarılacak kadar konsantre olmadığından, transfer sürecinin verimli olmama olasılığı daha yüksektir. Bunun yanı sıra kübik şekilli yüzeylerin küresel şekillere göre daha etkili yüzey alanına sahip olduğu bilinmektedir. Böylece, küpün sunduğu düz yüzeye kıyasla çok daha az sayıda hassaslaştırıcı molekül küresel köşelerle ilişkilendirilebilir. İlginç bir şekilde, altın nanokafes (AuNC) hem köşelerde hem de onunla ilişkili boşluk içinde enerjik merkezler gösterir. Bu tür bir enerji dağıtımı, hassaslaştırıcı moleküllerin adsorpsiyonu için sunulan daha büyük yüzey alanına dayalı olarak diğer rakiplerine kıyasla nispeten daha verimlidir. Hem iç hem de dış yüzey alanına sahip altın nanokafesler, AgNC ve AuNS'lere kıyasla plazmonik transfer için çok daha büyük bir platform sunar. Bunun yanı sıra kafes içindeki boşluklar, kafesin iç duvarları ile mükemmel etkileşimi nedeniyle maksimum plazmonik enerjinin kolayca aktarılacağı çok sayıda hassaslaştırıcı molekülün kolayca dağılmasına izin verir [213].

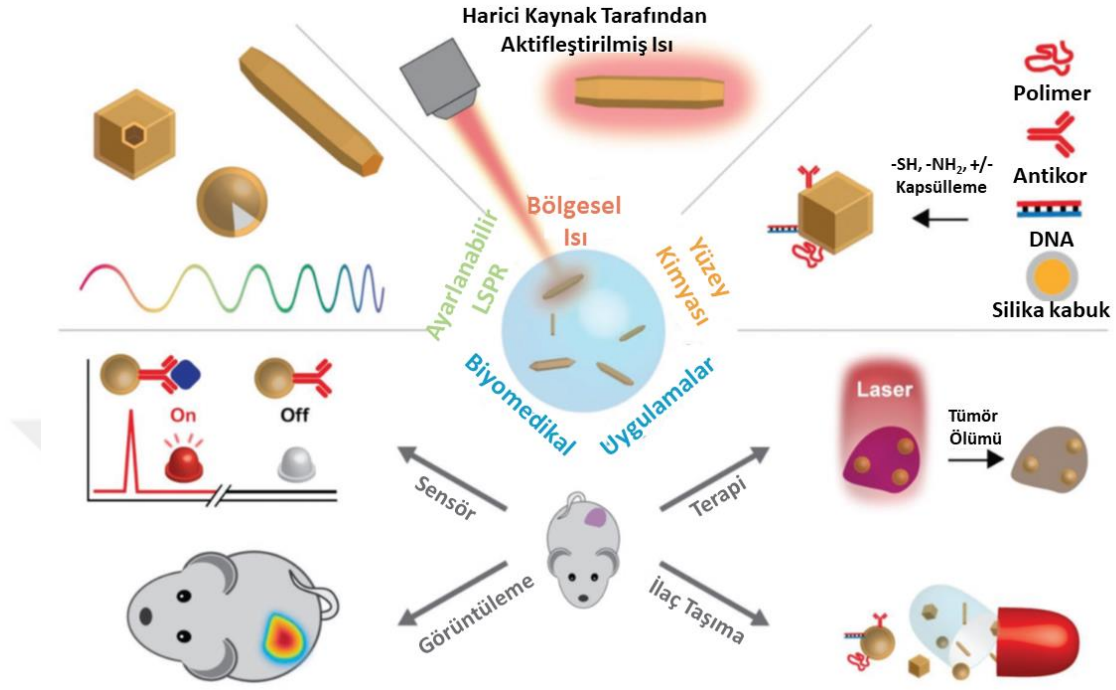


Şekil 2.14 : Enerji dağılımını gösteren (A) Ag nanoküp (B) Au nanoküre ve (C) Au nanokafeslerin FDTD analizi [214].

2.4.2.3 AgNP uygulama alanları

Plazmonik nanoparçacıklar, biyogörüntüleme ve algılama için tipik olarak kullanılan organik boya ile karşılaştırıldığında daha büyük optik kesitleri nedeniyle, ışık saçılımı için nano anten veya kontrast madde gibi davranarak yüzeyle güçlendirilmiş Raman saçılımı, metalle güçlendirilmiş floresan, karanlık alan ve bilgisayarlı tomografi (CT) gibi optik görüntüleme yaygın şekilde kullanılmıştır. Işığın ışınımsal saçılmasının yanı sıra, ışığın nanoparçacıklar tarafından soğurulması da ışınımsız olarak yapıyı gevşetilebilir ve önemli miktarda ısı enerjisi veya fotoluminesans ile sonuçlanır. Özellikle, fototermal etki olarak bilinen ışığın plazmonik nanomateriyaller tarafından termal enerjiye dönüştürülmesi, fototermal terapi uygulamaları için yaygın olarak kullanılmaktadır. Nanopartiküllerin ayırık boyutu ve benzersiz şekli, plazmonik özellikleriyle, özellikle LSPR ile doğrudan ilişkili olduğundan ve dönüştürülen ısı enerjisi, nanopartiküllerin yakınında yüksek oranda lokalize olduğundan, plazmonik fototermal etki, belirli bir uyarma dalga boyunda kontrol edilebilir. Şekil 2.15'te gösterildiği üzere nanopartiküller verimli bir ısı kaynağı olarak kullanılabilir. Böylece, plazmonik fototermal nanomalzemelerin

uygulaması, biyogörüntüleme [215], biyogörüntüleme [216], ilaç taşıma [217], terapi [218] ve ayrıca enerji [219] gibi biyomedikal olmayan uygulamalar dahil olmak üzere çeşitli alanlara kadar dahil edilebilir.



Şekil 2.15 : FototermaI nanoparçacıkların temsili özellikleri ve biyomedikal uygulamaları [220].

Gümüş nanopartiküller, biyolojik ve kimyasal algılama, görüntüleme, ilaç taşıyıcı ve kanser/HIV/AIDS teşhisi ile birlikte geniş bir antibakteriyel, antiviral, antiinflamatuvar, antianjiyojenik, anti-tümör ve anti-oksidatif özellikler sergilerler. Araştırmacılar yakın kızılötesi lazer ışığını farelerin derisinden tümörlü dokulara yönlendirdiklerinde, gömülü nanokabuklardaki enerjinin rezonans emilimi kanserli dokuların sıcaklığını 37 °C'den yaklaşık 45 °C'ye yükseltmiştir. FototermaI ısıtma, çevredeki sağlıklı dokulara zarar vermeden kanser hücrelerini öldürmüştür. Nanokabuklarla tedavi edilen farelerde, tüm kanser belirtileri 10 gün içinde kaybolmuş; kontrol gruplarında ise tümörler hızla büyümeye devam etmiştir [221].

AgNP'ler antimikrobiyal özelliğinden dolayı ortopedi alanında hızla gelişen bir teknoloji olarak ortaya çıkmıştır. Bu nedenle, biyofilm oluşumunu önlemek için gümüş nanopartiküller travma implantları, tümör protezleri, kemik çimentosu ve hidroksiapatit kaplamalar gibi ortopedik uygulamalarda kullanılabilir. Biyofilm oluşumu ortopedik cerrahide önemli bir morbidite kaynağıdır. Biyoyoumlu

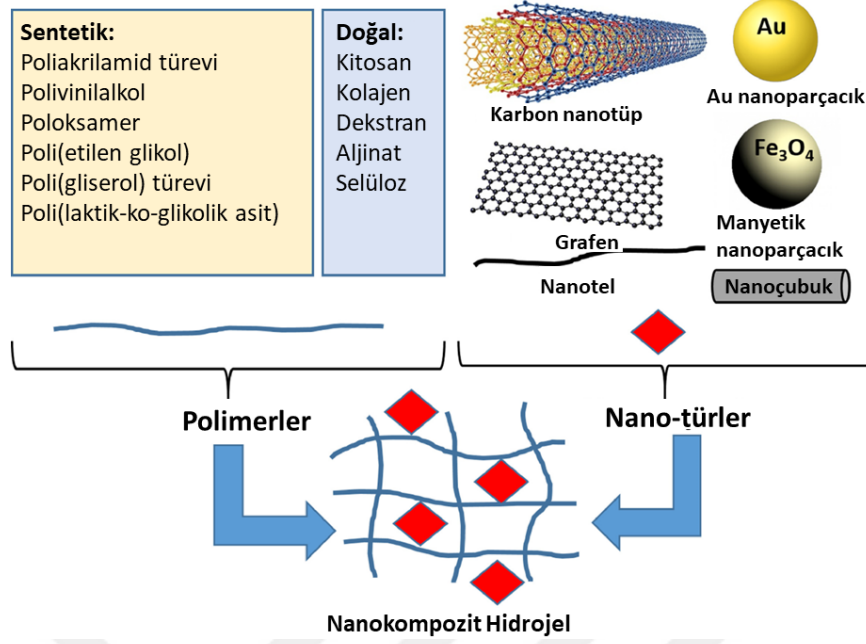
AgNP'lerin bu alanda kullanımına ilişkin *in-vitro* ve *in-vivo* çalışmalarla umut verici sonuçlar neticesinde, enfeksiyon riskini etkili bir şekilde azalttığı tespit edilmiştir [222].

2.5 Nanokompozit Hidrojeller ve Biyouygulamaları

Metallerin 0 boyutlu (0D) nano malzemeleri, nano ölçekli boyutları nedeniyle çeşitli manyetik, optik ve elektronik özelliklere sahiptir. 0D nanomateryaller belirtilen özellikler sayesinde enerji dönüştürücü olarak kullanılarak hidrojellerin harekete geçmesini sağlarlar. Nanoparçacıkların polimer ağ yapılar içerisinde dağıtılarak hibrit bir malzeme oluşturulmasıyla elde edilen plazmonik polimer nanokompozit (PPNc) sistemlerde partiküllerin yapıları korunurken, sistemin sağlamlığı, yanıt verebilirliği ve esnekliği artırılır [223]. PPNc'ler örneğin boyutlarına, şekline veya hidrofobikliklerine bağlı olarak belirli moleküllerin substrat içine girmesine seçici olarak izin verebilen bir moleküler filtre görevi görebilir. Nanoparçacıkların yığılması (agregasyon) sürekli olarak karşılaşılan problemlerden biri olmasına rağmen polimerlere gömülmesi/eklenmesi ile bu sorunun üstesinden gelinmektedir [224, 225].

Nanometre boyutuna getirilen soy metal parçacıkları, kırılma indisi, sıcaklık, redoks reaksiyonları, kimyasal olarak indüklenen agregasyon ve kimyasal adsorpsiyon dahil olmak üzere ortamdaki değişikliklere yanıt olarak güçlü ve ayarlanabilir spektral kaymalar sergilerler [226]. Metal boyutları nanometre ölçeğinde yani gelen fotonların dalga boyundan çok daha küçük olduğunda, plazmon salınımları güçlü bir şekilde hapsedilir ve metal yüzeyinde, gelen ışığın elektromanyetik alanına göre büyük ölçüde geliştirilmiş yoğun elektromanyetik alanlar oluşturulur. Bu durum, LSPR'ler olarak adlandırılan iyi tanımlanmış frekanslarda güçlü ışık emilimiyle sonuçlanır. Au ve Ag gibi soy metal nano-parçacıklarının optik özellikleri LSPR'ye dayanmaktadır [227].

Nc hidrojeller, nanokil [228], füme silika [229], karbon nanotüpler dahil olmak üzere karbon bazlı nano yapılar [230] [39], grafen ve grafen oksit [146, 231], altın, gümüş, demir oksit, titanyum oksit (TiO₂), nanohidroksiapatit, alümina ve zirkonya gibi metal ve metal oksit NP'ler [230, 232, 233] ve Şekil 2.16'de gösterildiği gibi hiper dallı poliestherler, siklodekstrinler, peptitler ve nanoselüloz gibi nanomalzemelerle güçlendirilmiş hidrojellerdir [234, 235].



Şekil 2.16 : Farklı nano türlerle doldurulmuş çeşitli polimer matrislerden oluşan nanokompozit hidrojeller [236].

NP'leri bir hidrojel matrisine düzgün bir şekilde dahil etmek üzere çeşitli teknikler uygulanabilir: 1) bir hidrojel matrisinde NP'lerin yerinde oluşumu, 2) nanopartikül süspansiyonlarında hidrojellerin oluşumu, 3) çapraz bağlayıcılar olarak NP'leri kullanarak hidrojellerin oluşumu, 4) fiziksel NP'lerin hazırlanan hidrojellere eklenmesi.

Bir hidrojel matrisinde NP'lerin in-situ (yerinde) oluşumu. Yerinde oluşturma yöntemiyle, nanoparçacık öncüleri (genellikle metal veya metal oksit NP'ler için), hidrojel matrisinde NP'ler oluşturan bir reaksiyona girer. Hidrojel ortamı, reaksiyon sırasında NP'lerin toplanmasını engelleyerek, NP'lerin tekdüze dağılımına yol açar. Yerinde reaksiyon (genellikle metal iyonları için bir indirgeme işlemi), metal iyonlarının çapraz bağlanabilir polimer zincirlerine eklenmesiyle iki adımda gerçekleştirilebilir. Hidrojel oluşumundan sonra, metal iyonlarını metal nanopartiküllere dönüştüren bir indirgeyici ajan eklenir. Hidrojellerde NP'lerin yerinde oluşumu, foto indirgeyici metal iyonları ve ardından ışınlama kullanılarak tek adımda da gerçekleştirilebilir. Alternatif yöntemde, indirgeyici madde olarak redoks tepkili bir hidrojel matrisi kullanılabilir. Ne hidrojelleri, iki aşamalı bir yöntemle kolayca üretilebilir. İlk olarak, NP öncü çözeltisi çapraz bağlı hidrojele yüklenir. Daha sonra, sodyum borohidrit, hidrazin veya sitrat gibi ek indirgeyici ajanlar eklenerek metal iyonlarının yerinde indirgeme işlemi başlatılır ve hidrojel matrisi boyunca

NP'lerin oluşması sağlanır. Örneğin, Varaprasad ve ark. antibakteriyel yara sargısı için bir (poliakrilamid-polivinil sülfonik asit sodyum tuzu) PAAm-PVSA/AgNP NC hidrojel hazırlanmış ve ardından sırasıyla gümüş nitrat ve sodyum borohidrit çözeltilerinde şişirmişlerdir [237].

Işınlama yöntemi, kimyasal indirgeme yöntemine alternatif olarak kullanılabilir. Khampiang ve ark. gama ışınlaması ile AgNP'lerle birleştirilmiş bir PVP hidrojelinin sentezini rapor etmişlerdir. PVP jel öncüsü önce gümüş nitrat ile karıştırılmış ve ardından gama ışınlamasına maruz bırakılmıştır. AgNP'lerin ve hidrojel ağının oluşumu aynı anda gerçekleşmiştir [238]. Benzer şekilde, Kumaraswamy ve ark. gama ışınması kullanarak AuNP/PVA hidrojel nanokompozitlerinin sentezini göstermiştir [239]. Serbest elektronlar, hidroksil radikalleri (OH•) ve hidrojen atomları (H•) dahil olmak üzere serbest radikaller, su gama radyasyonu ile etkileştiğinde oluşur. Sulu ortamdaki OH• radikalleri, PVA polimerinin çapraz bağlanmasını indüklerken Au³⁺ iyonları, doğrudan elektron transferine (Au³⁺ → Au²⁺ → Au⁺ → Au⁰ (AuNP'ler)) karşılık gelen serbest elektronlar tarafından sıfır değerli Au⁰'a indirgenir. Işınlama yöntemiyle, toksik başlatıcılara ve çapraz bağlama maddelerine ihtiyaç duyulmaz, bu da onu Nc hidrojellerine basit, çevre dostu bir yaklaşım haline getirir.

Nanoparçacık süspansiyonlarında hidrojel oluşumu. Bu yöntemde, hidrojel öncüsü, önce mekanik karıştırma veya sonikasyon yardımıyla nanoparçacık süspansiyonlarla karıştırılır, ardından geleneksel hidrojeller gibi polimerize edilir. Burada kullanılan NP'ler genellikle jelleşme sürecine müdahale etmez. Karbon bazlı NP'lerle birleştirilmiş Nc hidrojellerin üretiminde bu yöntem yaygın bir şekilde kullanılır [240]. Bununla birlikte, parçacıklar ve polimerik ortam arasındaki zayıf etkileşim nedeniyle NP'ler hidrojel matrisinden dışarı sızabilir.

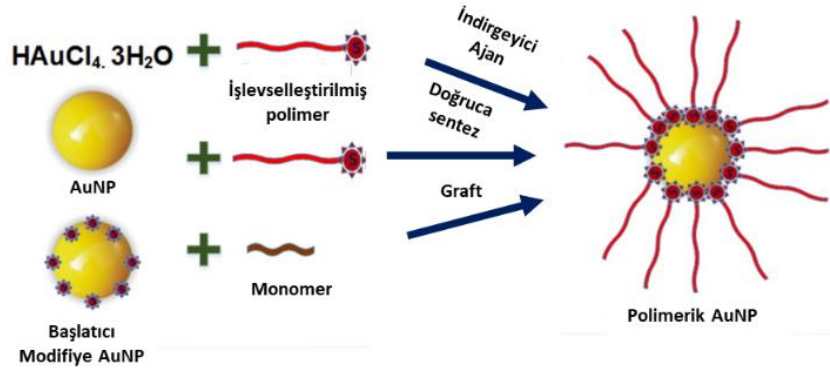
NP'leri çapraz bağlayıcılar olarak kullanan hidrojellerin oluşumu. Nanoparçacık yüzeyinde bulunan çapraz bağlayıcı gruplara sahip NP'ler, NC hidrojellerinin oluşumu için fiziksel veya kimyasal çapraz bağlayıcılar olarak kullanılabilir. NP'ler genellikle jel ağları içinde çoklu bağlar oluşturabilir. Yu ve ark., büyük çapraz bağlayıcılar olarak bir tiyolat-altın koordinasyon etkileşimi yoluyla multi-vinil ile değiştirilmiş AuNP'ler kullanılarak hazırlanan sağlam ve akıllı PNIPAM-Nc hidrojellerinin sentezini gerçekleştirmiştir [241]. Geliştirilmiş dallanma ile dinamik altın çapraz bağların varlığı verimli enerji dağılımı sağlarken artan mekanik mukavemete sahip jeller mükemmel esneklik sergilemektedir. Benzer şekilde, Zhao ve ark. ayrıca çapraz

bağlayıcılar olarak vinil işlevli AuNP'leri kullanarak ısıyla değiştirilebilir elektriksel özelliklere sahip AuNP/PNIPAM hidrojel kompozitler sentezlemişlerdir. AuNP'lerin konsantrasyonu değiştirilerek, Nc hidrojellerinin geçiş sıcaklığının 0 °C'den 40 °C'ye ayarlanabildiği rapor edilmiştir. Fonksiyonel çapraz bağlama gruplarına sahip karbon, silika, laponit, polimer NP'ler de hidrojellerin sentezlenmesi için kimyasal/fiziksel çapraz bağlayıcılar olarak görev yaptığı rapor edilmiştir.

NP'lerin hazırlanan jellere fiziksel girişi. Pardo-Yissar ve ark. NP'lerin sırasıyla zayıf ve iyi bir çözücü, aseton ve sulu süspansiyonu içinde polimer ağlarının döngüsel şişmesinin giderilmesi ve şişmesi yoluyla NP'leri fiziksel olarak poliakrilamid filmlere sokmak üzere bir "nefes alma-verme" mekanizması ile ilgili çalışmışlardır. NP'ler, polimer zincirlerinin çökmesi ve fiziksel karışmaları ve monomerler ile NP'lerin sitrat yüzeyi arasındaki hidrojen bağı nedeniyle nefes verme döngüsü sırasında jellerin içinde kalır. Nefes alma döngüsü sırasında, büzülen hidrojel, asılı NP'leri hidrojel matrisine solurken şişer. Bununla birlikte, NP'ler zamanla hidrojelden sızabilir [241].

Nc Jellerin Biyouygulamaları

Polimer kaplı altın nanopartiküllerin (P-AuNP'ler), kanserli bireylere kemoterapötik ajan taşıyıcı olarak verilmesi de dahil olmak üzere çeşitli biyomedikal uygulamalarda kullanılmasına dair çalışmalar olan ilgi son yıllarda artmıştır. PEG, heparin, hyaluronik asit, kitosan, polistiren sülfonat, polietilenimin ve ksantan sakızı dahil olmak üzere çeşitli biyouyumlu polimerler, NP'lerin kararlılığını ve yükleri iyileştirmek gibi çeşitli amaçlar için AuNP'lerin yüzey modifikasyonunda kullanılmaktadır. Bu modifikasyonlar yapıya biyouyumluluk kazandırırken, uzun sistemik dolaşımı teşvik eder. Böylelikle AuNP'leri kanser tedavisi için ilaç/nükleik asit dağıtım sistemi olarak kullanmak hücresel alımı kolaylaştırır (Şekil 2.17).

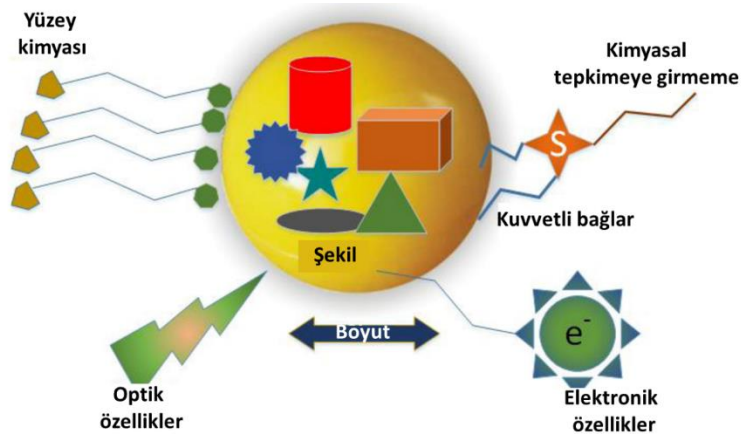


Polimerik Altın Nanoparçacıkların Sentezlenmesi ve Terapötik Uygulamaları

- İlaç Taşıma
- Gen Terapi
- İmmün Terapi
- Foto Terapi
- Radyasyon Terapi

Şekil 2.17 : Polimer kaplı AuNP'lerin biyoygulamalarda kullanımı [242].

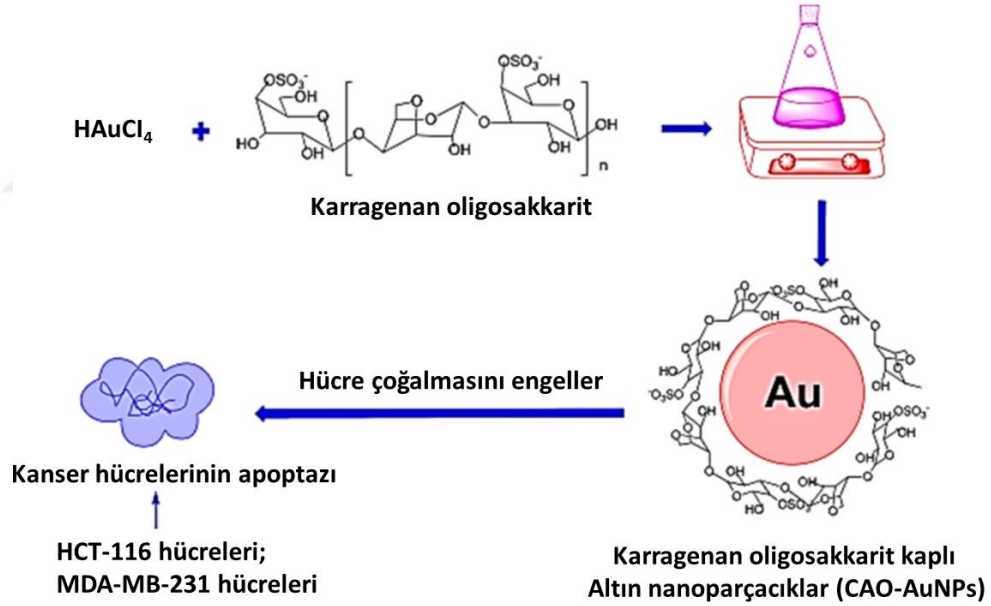
AuNP'ler, genellikle teranostik uygulama olarak adlandırılan kanser hedefli ilaç dağıtımı ve görüntüleme için aynı anda kullanılabilir yeni bir platform olarak ortaya çıkmaktadır. AuNP'ler, (i) kimyasal inertlik, (ii) yüzeyin işlevsel hale getirilebilirliği, (iii) plazmon rezonansı için uygun elektronik yapı ve (iv) AuNP'lerin görüntüleme ajanları olarak kullanılmasına uygun optik özellikler dahil olmak üzere onları diğer nanotaşıyıcılardan ayıran çeşitli fizikokimyasal özelliklere sahiptir [243]. Ek olarak, çeşitli boyut ve şekillerde AuNP'lerin mevcudiyeti, onları Şekil 2.18'de gösterildiği gibi çeşitli biyomedikal uygulamalar için uygun hale getirir.



Şekil 2.18 : AuNP'lerin yüzey modifikasyonu [242].

Nanopartiküllerin ilgi çekici optik özelliklerine atfedilen kanser teşhisi ve fototermal terapi için plazmonik altın nanopartiküllerin uygulanması nanotıpta popüler alanlardan biridir. Plazmonik nanoparçacıklara özgü bir fenomen olan SPR, parçacık yüzeyinde

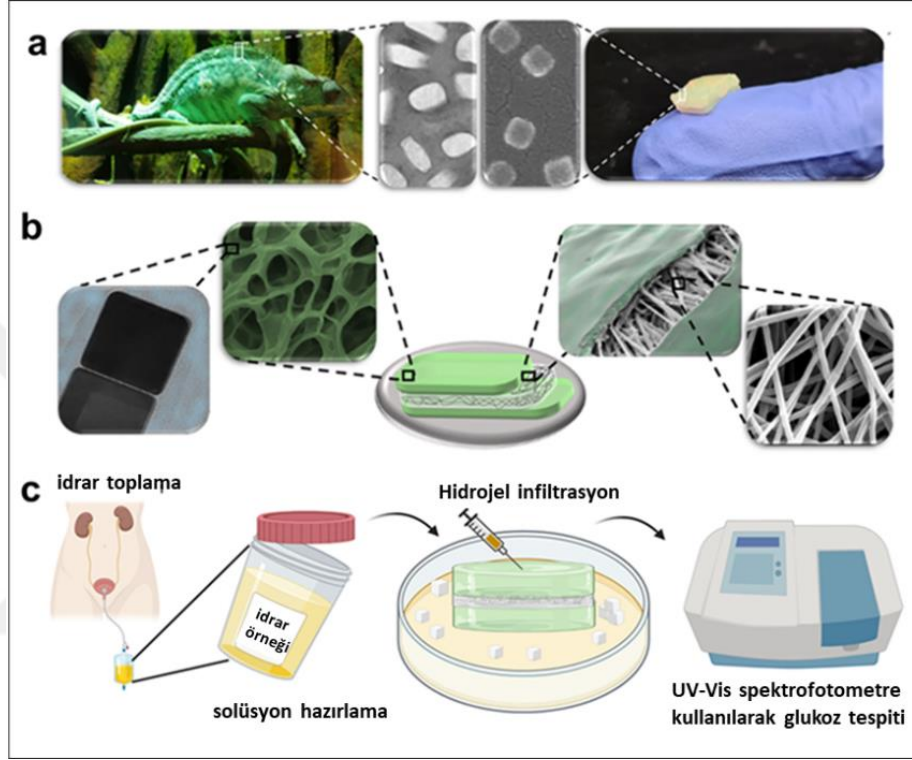
güçlü elektromanyetik alanlara yol açar ve sonuç olarak absorpsiyon ve saçılma gibi tüm ışığa özelliklerini geliştirir. Ek olarak, güçlü bir şekilde emilen ışık, bir dizi ışınımsal olmayan işlem yoluyla hızla ısıya dönüştürülür. Sayed ve grubu, farklı şekil ve yapıdaki altın nanopartiküllerin bu önemli optik ve fototermal özelliklerini, bunların kanser görüntüleme, spektroskopik saptama ve fototermal terapi için son uygulamalarını ele almıştır. Chen ve ark. indirgeme ve kaplama maddesi olarak kullanılan karragenan oligosakarit (İrlanda yosunu) (CAO) hidrojellerinde AuNP'yi başarıyla üretmiştir. Sentezlenen NP'lerin kolorektal kanser ve meme kanseri üzerindeki antitümör aktivitelerini *in-vitro* olarak araştırdılar. Şekil 2.19'da gösterilen sentetik yol ve mekanizmaya bağlı olarak, reaksiyon sisteminde Au³⁺'nin Au⁰ iyonlarına indirgenmesi, AuNP'lerin oluşumunu gösterir. Bu arada, CAO-AuNPs nanokompozit hidrojelleri elde etmek için bir kaplama maddesi görevi gören CAO ilave edilmiştir. CAO, nano boyutlu parçacıklar oluşturmak için altın atomlarını çevrelemektedir [244].



Şekil 2.19 : Altın nanoparçacıkları (AuNP'ler) kaplayan İrlanda yosunu oligosakarit (CAO) hidrojelinin mekanizmasının ve CAO-AuNPs nanokompozit hidrojelinin kanser hücreleri (HCT-116 hücreleri ve MDA-MB-231 hücreleri) üzerindeki sitotoksitesite testinin şematik gösterimi [244] .

NP'lerin yapısı arasındaki ilham ve benzerlikler Şekil 2.20A'da verilmiştir. Hidrojel katmanları, bir elektrospin nanolif tabakası ile yapılmıştır. Yapının görüntüsünün verildiği Şekil 2.20B'ye burada her katmanın ayrı ayrı gösterildiği, kesişme noktasından bir görüntü ile katmanlı yapıyı doğrulamaktadır. Farklı glukoz

konsantrasyonlarının mevcudiyetinde hızlı fototermal yanıt verme ve LSPR absorbans zirvesindeki önemli kırmızı kayma, platformun verimli algılama özelliklerinin göstergeleridir [245]. Ziai ve grubu tarafından yapılan bu platformda, sağlıklı ve diyabetik insanların idrarındaki glikozu tespit etmek için bir biyosensör olarak kullanılmış, burada numune çözeltileri platforma sızdığında ve absorbans değeri UV-Vis ile belirlenmiştir (Şekil 2.20C).



Şekil 2.20 : AgNP'lere dayalı, bukalemundan ilham alan platform. (A) Plazmonik parçacık olarak gümüş nanoküpleri seçmek için bukalemun derisinin katmanlarından alınan ilham. (B) Aralarında iki kat plazmonik hidrojel ve bir kat elektrospün nanolifler bulunan, katman katman kompozite dayalı yapı. (C) Biyosensörün, vücut sıvısı olarak idrar kullanılarak glikoz detektörü olarak uygulanması [245].

Biyofilmler, bakterileri antibiyotiklerden koruyabilir ve ilaca dirençli suşların üretimini teşvik ederek bakterilerin yok edilmesini zorlaştırabilir. Xu ve ark. bu çalışmada biyofilmi yok etmek için AgNP'lerin antimikrobiyal peptitler (AMP) ve polidopamin (PDA) ile modifiye edilmiş (AMP@PDA@AgNPs) biyoyumlu nanokompozitini hazırlamışlardır. Nanokompozit, bakteriyel biyofilmleri yok edebilir ve biyofilme ilişkili genlerin ekspresyonunu engelleyerek bakteriyel büyümeyi engelleyebilir. AMP'lerin ve AgNP'lerin sinerjistik stratejisi, bakteriyel enfeksiyonun tedavisi için yeni bir bakış açısı sağlayabilmesinden dolayı bu çalışma klinik enfeksiyon alanında büyük bir uygulama potansiyeline sahiptir [246].

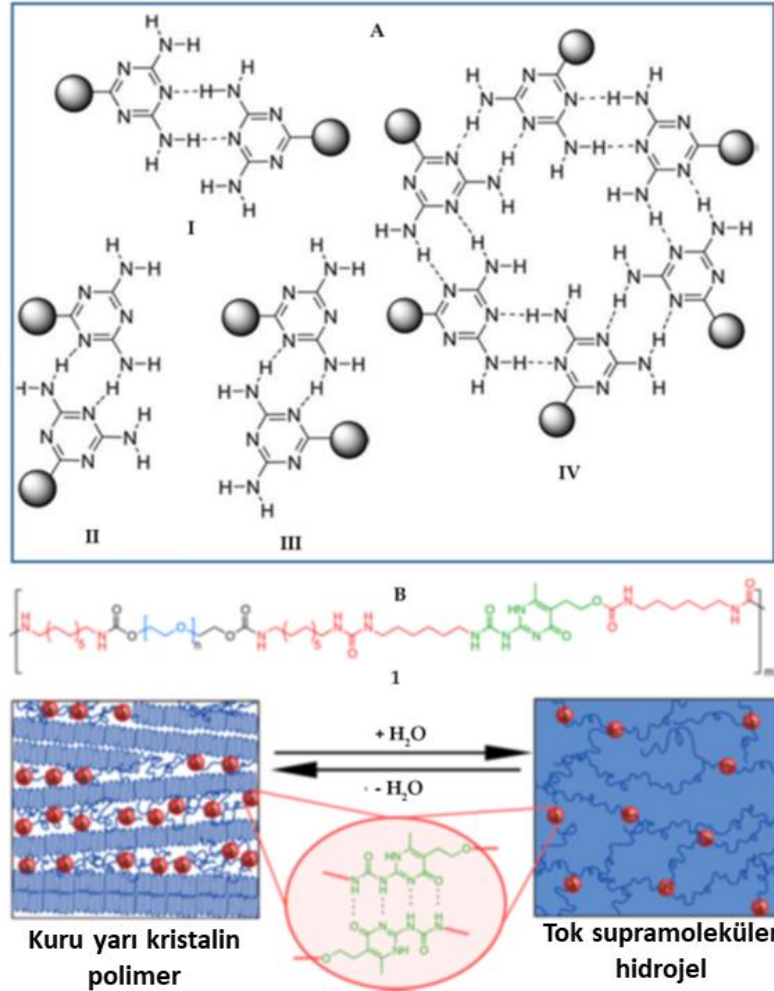
2.6 Kendini İyileştiren Hidrojeller

Doku mühendisliği ve ilaç salım uygulamalarında, implante edilen hidrojeller vücut hareketleri nedeniyle sürekli olarak mekanik kuvvetlere maruz kalırlar. Bu kuvvetler, hidrojele zarar verebilir, mekanik özellikler üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir ve hatta hidrojel yerleştirme bölgesini enfeksiyonlara karşı savunmasız hale getirebilir. Bu nedenle, hidrojellerin hasarlı bölgelerde kendini yenilemesi jellerin uygulama alanlarının genişlemesinde önemli bir yere sahiptir. Kendini iyileştiren hidrojeller hasarları kendi başlarına yenileyebilir. Dinamik veya geri dönüşümlü etkileşimlere sayesinde jelin hasar onarım kabiliyeti mevcuttur [247]. Bu iyileştirici işlevsellik, geri dönüşümlü kimyasal kovalent bağlar ve fiziksel kovalent olmayan etkileşimler kullanılarak polimer zincirleri arasındaki fonksiyonel çapraz bağlantının mühendisliği yoluyla elde edilir. İmin bağları [248], disülfür bağları [249], radikal reaksiyonları dinamik olarak [250] yeniden karıştırmak, diels-alder klik kimyası [251], boronat-katekol kompleksi [14] ve açilhidrazon bağları [252] kendini iyileştiren hidrojellerde kullanılan kimyasal bağlara örnektir. Fiziksel etkileşimler hidrofobik etkileşimleri, hidrojen bağı, metal-ligand koordinasyonu, elektrostatik etkileşimleri ve π - π^* etkileşimlerini içerir [247].

Hidrojellerdeki kendini iyileştirme işlevi, 3B kimyasal çapraz bağların sınırlı ömürleri olan fiziksel bağlarla değiştirilerek oluşturulabilir. Böylece, sonsuz ömre sahip kimyasal çapraz bağlı bir ağ yerine, dinamik kovalent bağlar veya kovalent olmayan etkileşimler yoluyla hidrofilik zincirlerden fiziksel bir polimer ağ yapı hazırlanır. Fiziksel bağların türü ve ömrü, kendini iyileştiren hidrojellerin özelliklerini yöneten ana faktörlerdir. Önceki çalışmalar, dinamik kovalent bağlarla tasarlanan kendini iyileştiren hidrojellerin zayıf mekanik özellikler sergilediğini ve hazırlanmalarının karmaşık sentetik yöntemler gerektirdiğini göstermektedir [253]. Kovalent olmayan etkileşimler yoluyla hidrofilik zincirlerdeki H-bağı ve hidrofobik etkileşimler hidrojeldeki mekanik özellikleri arttırmaktadır.

H-bağları varlığında, hidrojel ağına dahil edilen diaminotriazin (DAT) grupları, mekanik olarak güçlü H-bağılı hidrojellerin oluşumuna yol açan H-bağılı dimerler veya daha yüksek dereceli agregatlar üretir (Şekil 2.21A). Hidrojellerdeki üreidopirimidinon (UPy) birimleri, dörtlü H-bağına sahip UPy-UPy dimerlerine dönüşebilir (Şekil 2.21B). Ağırlıkça %80 su içeren UPy hidrojeller, 1 MPa'lık bir

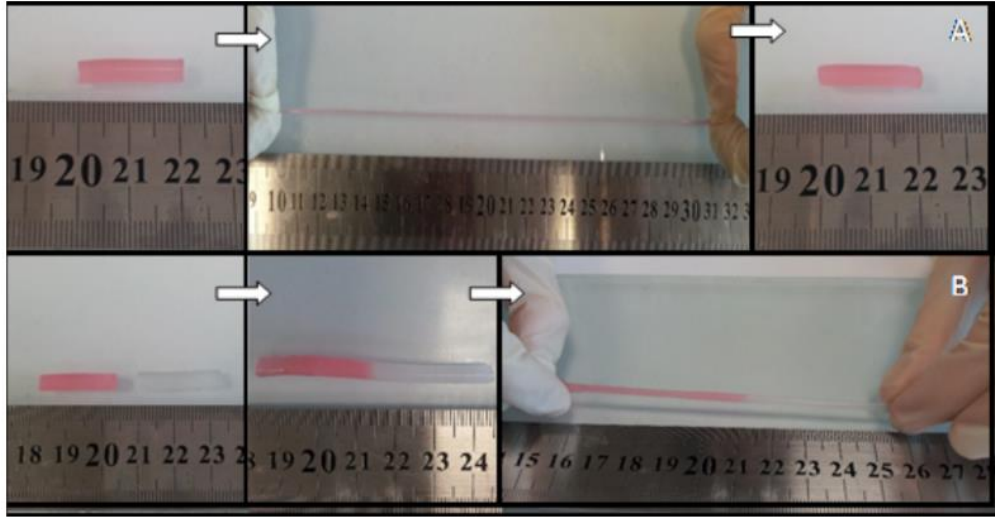
gerilme mukavemeti ve verimli kendini iyileştirme özellikleri sergiler. Ayrıca, hidrofobik grupların H-bağlı ağ yapıya dahil edilmesi, H-bağı kuvvetini daha da artırır ve mekanik özelliklerini geliştirir [254, 255].



Şekil 2.21 : (A): Diaminotriazin (DAT) gruplarının kimyasal yapısı. (B): Bir polimere dahil edilmiş üreidopirimidinon (UPy) birimi (yukarıda) ve sırasıyla kuru ve ıslak hallerde yarı kristalin bir polimer ve hidrojel oluşturan dördü H-bağlarına sahip UPy-UPy dimerleri (altta) [256].

Hidrofobik etkileşimler varlığında, son 20 yılda Okay ve grubu tarafından, hidrofobik etkileşimler ve/veya kristal alanlar kullanılarak oluşan hidrojeller ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır [257, 258]. Şekil 2.22A'daki görüntüler, hidrofobik olarak değiştirilmiş bir PDMAA hidrojel örneğinin başlangıç boyutunun 10 katı uzamadan önce ve sonrasına aittir. Gerilmiş fiziksel hidrojel, 10 dakika içinde ilk uzunluğuna geri döner ve bu başlangıç şeklini geri kazanıldığını gösterir. Ayrıca, aynı hidrojel önce iki parçaya kesilip sonra kesilen yüzeylerin bir araya getirilmesiyle iyileştirildiğinde,

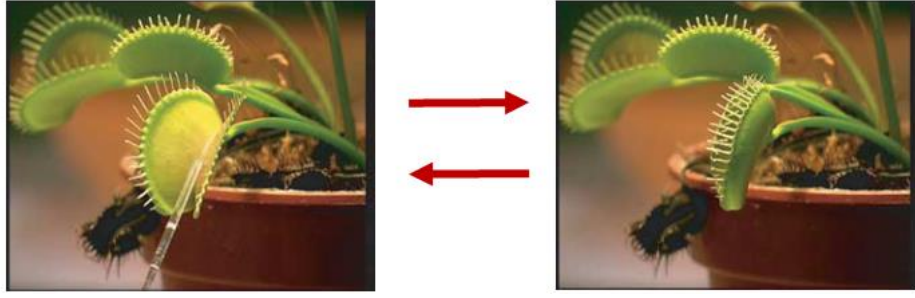
iyileşen numunenin kopmadan önce yüksek uzama oranlarına sahip olduğu görülmüştür (Şekil 2.22B).



Şekil 2.22 : (A) Bir hidrojel örneğinin 10'luk bir uzama oranına gerilmeden önce ve gerilmeden sonra ve 10 dakika içinde orijinal uzunluğunu geri kazandıktan sonrasına ait fotoğrafları. (B) İki jel numunesinin iki parçaya kesildikten sonraki fotoğrafları, kesilen yüzeylerin 10 dakika boyunca birbirine itilmesiyle iyileştikten sonraki görüntüleri. Jellerden biri netlik için renklendirilmiştir [259].

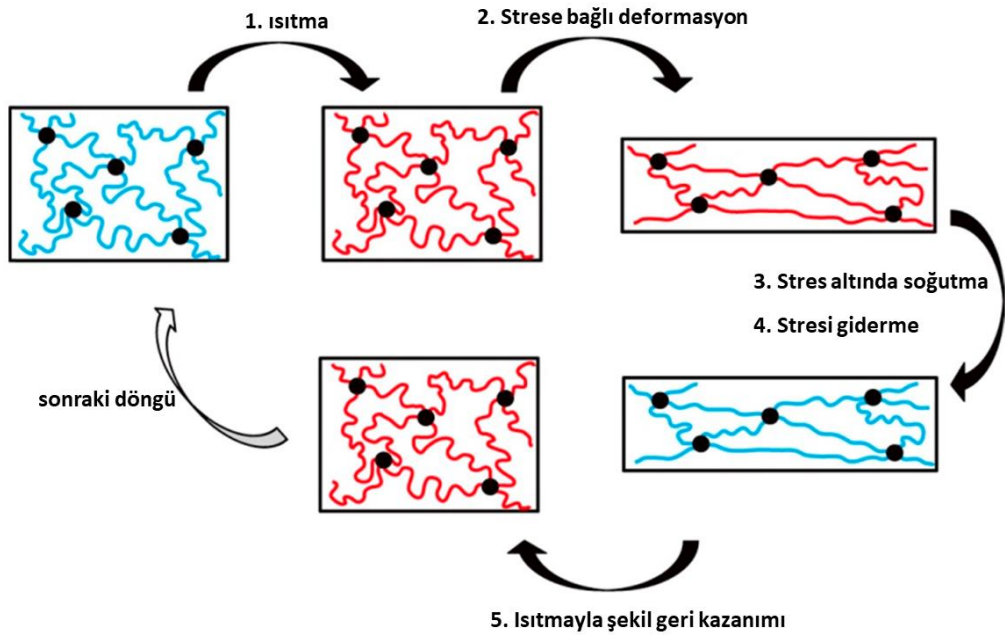
2.7 Şekil Hafızalı Hidrojeller

Şekil hafızası, belirli çevresel koşullarda makroskopik, kalıcı, stressiz bir formu "ezberlemek" için gevşeme yeteneğine sahip yapının, harici bir tetikleyici tarafından belirli çevresel koşulları yeni bir geçici, hareketsiz forma sabitlemeye zorlayan ve uyaran kaldırıldığında kalıcı şekline geri dönebilme yeteneğidir. Bu nedenle, şekil hafızalı bir malzeme, sıcaklık [21], elektrik [260-262], pH [263], manyetik alan [264], ultrason [265] ve ışık [266, 267] dahil olmak üzere dış uyaranlara gevşeme olarak yanıt verme yeteneğine sahip malzemeler olarak tanımlanabilir. Bu gevşeme, önceki uyarılma sırasında depolanan elastik deformasyon ile ilişkilidir [268]. Osada ve ark. kimyasal enerjinin mekanik işe izotermal dönüşümünün tüm canlı organizmaların hareketliliğinin temelini oluşturduğundan bahsetmiştir [269]. Uyaranlara duyarlı sistemlerle ilgili doğada çok sayıda örnek mevcuttur. Örneğin, Venüs sinekkapanı, yaprak yüzeyindeki tüylere dokunarak tetiklenen bir yaprak kapatma mekanizmasına sahiptir. Şekil 2.23, doğada bulunan uyaranlara duyarlı bir sistemin bir örneği olarak Venüs sinekkapanının bu tersine çevrilebilir yaprak kapatma mekanizmasını göstermektedir [270, 271].



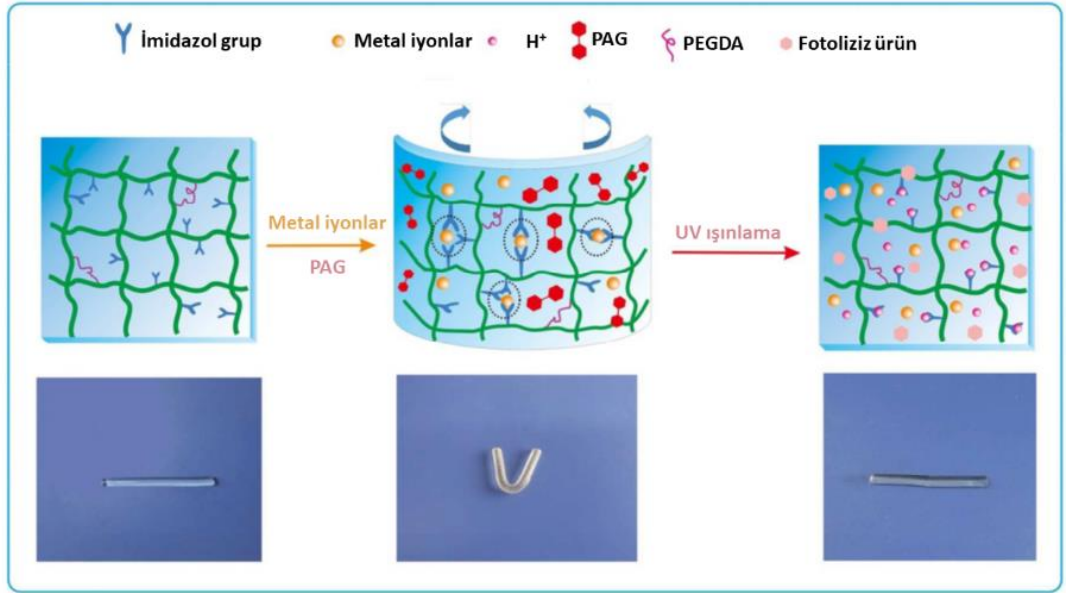
Şekil 2.23 : Sinekkapan bitkisinin tersine çevrilebilir yaprak kapatma mekanizması [270].

Doğadaki bu tür yapılar, çeşitli olası uygulamalar için duruma yanıt veren sentetik akıllı malzemelerin tasarımına ilham vermektedir. Uyarılara duyarlı malzemelerin geniş kapsamı içinde, çok yönlülükleri, benzersiz mekanik performansları ve gelişmiş biyoyoumlulukları nedeniyle uyarılara duyarlı yumuşak polimerik malzemelerin incelenmesine ve sentezine odaklanılmıştır. Şekil hafızalı polimerler (SMP), şekilleri tetikleyiciler tarafından tersine çevrilmek üzere programlanabilen, uyarılara duyarlı polimerlerin bir sınıfıdır. Bu durum diğer uyarılara duyarlı malzemelerle karşılaştırıldığında, bu malzemelerin en ayırt edici özelliğidir [272]. Spesifik olarak, tipik bir şekil hafızalı polimer, Şekil 2.24'te gösterildiği gibi, bir geçici şekli sabitleyecek ve daha sonra uyarılma (tipik olarak ısıtma) üzerine kalıcı şekline geri dönecek şekilde programlanabilir.



Şekil 2.24 : İkili SMP'nin moleküler mekanizması. Siyah noktalar: ağ noktaları; mavi çizgiler: T_{trans} 'ın altında düşük hareketliliğe sahip moleküler zincirler; kırmızı çizgiler: T_{trans} 'ın üzerinde yüksek hareketliliğe sahip moleküler zincirler [272].

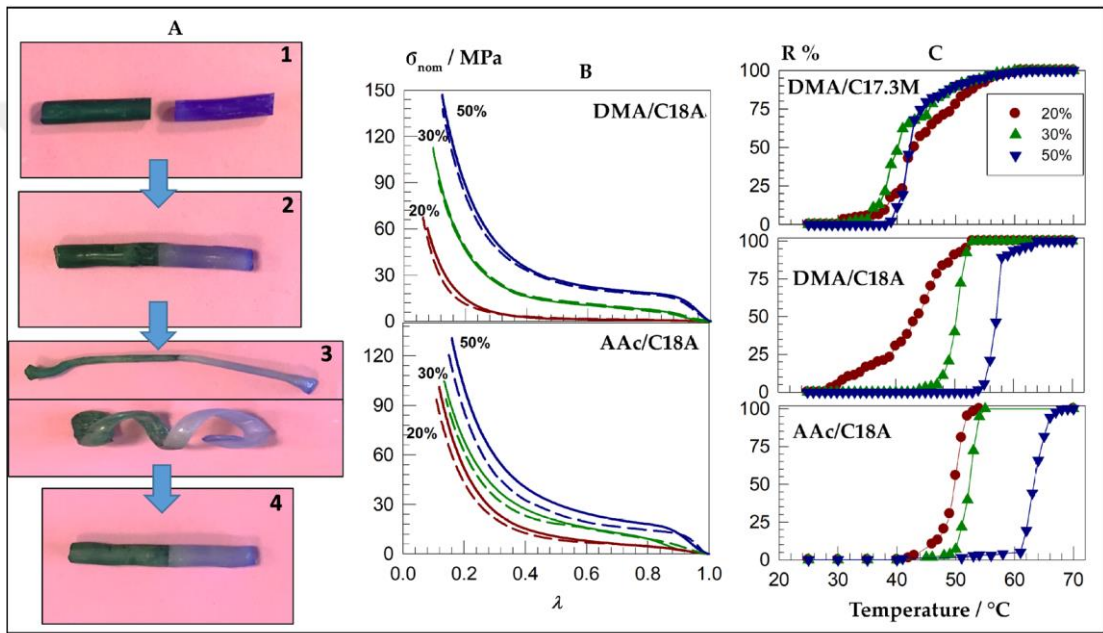
Şekil 2.25'te gösterildiği gibi, metal iyonları (Cu^{2+} , Zn^{2+} veya Ni^{2+}) ve polialkilen glikol (PAG)'ın difeniliyodonyum nitrat bir karışım çözeltisi ile işlendikten sonra, bir organik çapraz bağlı poli(akrilamid-ko-N-vinilimidazol) hidrojel metal iyonları ve imidazol grupları arasındaki koordinasyon etkileşiminden kaynaklanan mekanik gücün şiddetli bir şekilde artması nedeniyle geçici bir durumda tutulur. UV ışınması üzerine PAG, imidazol gruplarının pH'ını pKa'sının (~ 5.8) altına düşürmek için protonlar üretmek üzere fotolize edilir ve bu da kompleksleşme etkisinin ayrışmasına yol açar. Sonuç olarak, geçici şekil, organik çapraz bağlayıcılar tarafından belirlenen kalıcı şeklini geri kazanır. PAG'ın kritik bir rol oynadığı bu basit yöntem, boronat ester çapraz bağlı melamin-PVA fiziksel ağı gibi diğer geleneksel sistemlere de uygulanabilir [273].



Şekil 2.25 : UV ışığına duyarlı şekil hafızalı hidrojel mekanizmasının çizimi [273].

Kendini İyileştirme ve Şekil Hafıza. Hem kendini iyileştirme hem de şekil hafıza işlevlerine sahip hidrojellerin hazırlanması, sırasıyla ağ noktaları ve anahtarlama bölümleri olarak görev yapan güçlü ve zayıf çapraz bağlar içeren fiziksel bir hidrojel ağı gerektirir. Kendini iyileştiren ve şekil hafızalı hidrojelleri hazırlamak için basit ve çok yönlü bir strateji, hidrofilik ve hidrofobik monomerlerin kütle fotopolimerizasyonu ile hidrofobik etkileşimler ve kristal alanlar içeren hidrojellerin hazırlanmasıdır. Hidrojeller, hidrofilik monomerler DMAA veya AAc'nin hidrofobik monomerler stearyl metakrilat-SM (C17.3M) ve oktadesil akrilat (C18A) ile kütle kopolimerizasyonu ile hazırlanmıştır. Yapıdaki hidrofobik monomerin mol fraksiyonu 0.2 ile 0.5 arasındadır. Irgacure 2959 başlatıcı kullanılarak UV ışığı altında başlatılan

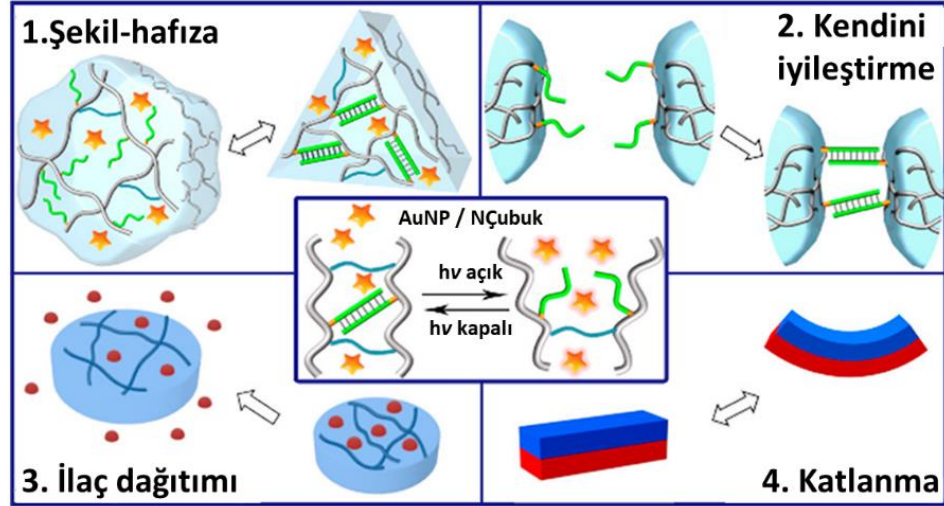
kopolimerizasyon reaksiyonları, yarı kristalli polimerlerin oluşumuyla sonuçlanmıştır. Suda şişme sonrasında %7 ile %56 arasında su içeriğine sahip hidrojeller elde edilmiştir. Erime sıcaklığı T_m ve kristallik derecesi 36-56 °C ile %3-33 arasında olup, hidrofobik monomer içeriğinin artmasıyla veya C17.3M birimlerinin C18A birimleriyle değiştirilmesiyle artmaktadır [21]. Sudaki hidrofilik PDMAA ve PAAc ağ zincirlerinin esnekliği, hidrofobik birimlerin kristalin bölgeler oluşturmak üzere hizalanmasını sağlar. Hidrojeller, sıcaklığı T_m 'nin altında ve üstünde değiştirerek modülde 120 ila 1000 kat değişiklik gösterirler (Şekil 2.26). Sıcaklığa bağlı bu önemli modül değişimi, hidrojellere etkili kendini iyileştirme ve şekil hafızası işlevleri sağlar.



Şekil 2.26 : (A) Hidrofobik olarak modifiye edilmiş PAAc hidrojellerinin kendini iyileştirme ve şekil hafızası fonksiyonlarını gösteren resimler. Netlik için jeller renklendirilmiştir. Kesilen yüzeyler 24 saat 80 °C'de birbirine bastırıldıktan sonra tek parça halinde birleşir (2). İyileşmiş hidrojel, önce 70 °C'ye ısıtılarak ve ardından oda sıcaklığına soğutulularak herhangi bir geçici şekle dönüştürülebilir (3). Orijinal şeklin geri kazanılması, tekrar 70 °C'ye ısıtılarak gerçekleşir (4). (B) Sırasıyla katı ve kesikli eğrilerle gösterilen virjin ve iyileştirilmiş hidrojel örneklerinin gerilim-gerinim eğrileri. (C) Hidrojellerin şekil geri kazanım oranının, R, sıcaklığa bağlılığı [21].

Kristalin bir polimeri kimyasal olarak çapraz bağlayıp az miktarda AuNP ile yükledikten sonra polimerin, AuNP'lerden gelen SPR'den kaynaklanan lokal ısıtma etkisiyle optik olarak kontrol edilebilir şekil hafızasına ve hızlı optik iyileşmeye sahip olduğu gösterilmiştir [274]. Son çalışmada ise plazmonik nanoparçacıklar bisakrilamid ve nükleik asit dubleksleri veya boronat ester-glukozamin ve nükleik asit dubleksleri ile çapraz bağlanmış PAAm hidrojellerine yüklenmiştir. Jellerin ışık

uyarını sonrası termoplazmonik etki sayesinde DNA dubleksleri ayrılmış ve daha düşük sertliğe sahip hidrojeller elde edilmiştir. Bu yolla hidrojellerin sertlik özellikleri üzerinde tersinir kontrol, şekil hafızalı hidrojeller ve kendi kendini iyileştiren yumuşak malzemeler geliştirilmiş ve termoplasmonik değiştirilebilir ilaç salımı yapmak üzere kullanılmıştır (Şekil 2.27) [275].



Şekil 2.27 : AuNP ve AuNçubuk hidrojellerin çift katmanlı kompozitleri tasarlanarak üretilen gerilim tarafından kontrol edildiği geri dönüşümlü termoplazmonik, 1. şekil hafıza, 2. kendini iyileştirme, 3. ilaç dağıtımı ve 4. ışık kaynaklı bükülme gösterilmiştir [275].

3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

3.1 Malzemeler

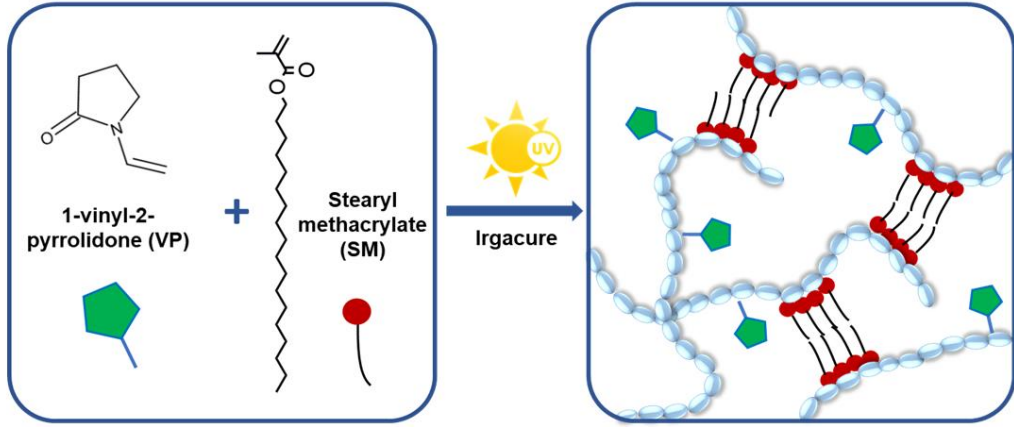
SM-VP hidrojellerinin sentezinde kullanılan 1-vinil-2-pirolidon %99 (VP), %65 n-oktadesil metakrilat ve %35 n-hekzadesil metakrilat karışımı içeren stearil metakrilat (SM) ve 2-hidroksi-40-(2-hidroksietoksi)-2 metilpropiyofenon (Irgacure 2959) Sigma-Aldrich'ten satın alındı ve saflaştırılmadan kullanıldı.

Nanoparçacık yüklü kompozit hidrojellerinin sentezinde kullanılan hidrojen tetrakloroaurat nanohidrat ($\text{HAuCl}_4 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$), trisodyum sitrat dihidrat ($\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), polivinil pirolidon (PVP10-Ma 10.000), etilen glikol (EG), polivinil pirolidon (PVP-Ma~55.000) ve gümüş nitrat (AgNO_3) Sigma-Aldrich'ten, sodyum sülfid nanohidrat ($\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$) Carlo Erba'dan satın alındı.

Hücre kültürü çalışmaları için insan derisi fibroblast hücreleri CCD-986Sk (CRL-1947) ATCC'den temin edildi. Fetal bovin serumu (FBS) ve penisilin/streptomisin Gibco (Thermo Fisher Scientific, US)'dan, Tripsin (%0.25), DMEM ve PBS Capricorn'dan, (3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)-2,5-Difeniltetrozolyum Brom (MTT) Cayman'dan ve dimetil sülfoksit (DMSO) Biomatik'ten satın alınmıştır. Çalışma boyunca deiyonize su, Human Power I arıtma sistemi ile elde edilmiştir.

3.2 SM-VP Jellerinin Hazırlanması

Hidrojel sentezinde hidrofilik monomer 1-vinil-2-pirolidon (VP) ve hidrofobik monomer stearil metakrilat (SM) kullanılmıştır. Monomer yapıları Şekil 3.1'te verilmiştir. Başlatıcı olarak Irgacure 2959 varlığında SM ve VP'nin kütle polimerizasyonu bir fotoreaktörde ($\lambda = 350 \text{ nm}$ 'de ışık yayan 9 Philips 6W lamba ile donatılmış Kerman marka) 24 saat süreyle gerçekleştirildi [276]. Jel sentezi için plastik pipetler ve plastik kalıplar içerisine alınan reaksiyon çözeltileri sızdırmazlık bandı ile sabitlenerek UV ışık altında bekletildi. SM/VP oranları, hidrofobik ve hidrofilik bileşenlerin nihai jellerin özellikleri üzerindeki etkisini incelemek için kademeli olarak değiştirildi. SM- x ile gösterilen hidrojeller, $x/100-x$ SM/VP molar oranında hazırlandı.

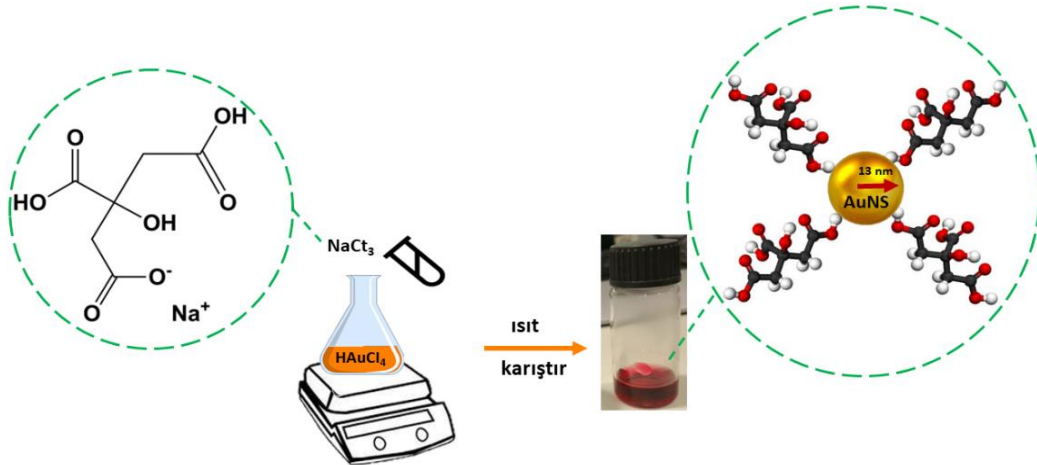


Şekil 3.1 : Bir fotobaşlatıcı olarak Irgacure 2959'un varlığında SM-x ağlarının sentezinin şematik gösterimi.

3.3 Nanoparçacıkların Sentezlenmesi

3.3.1 Altın nanoküre sentezi (AuNS)

Altın nanoküre (AuNS) sentezlemek için altının indirgenmesi esasına dayalı Turkevich Metodu kullanıldı [277]. Buna göre, 20 mL 1 mM HAuCl_4 çözeltisi hazırlanıp 15 dakika boyunca 100 °C'de sürekli karıştırılarak kaynatıldı ve sonrasında çözeltiye hızlı bir şekilde 2 mL %1.5 sitrat çözeltisi ilave edildi. Bu aşamada, beklendiği üzere AuNS oluştuğu takdirde çözelti renginin sarıdan koyu mora ve sonra kırmızıya dönüştüğü gözlemlendi (Şekil 3.2).



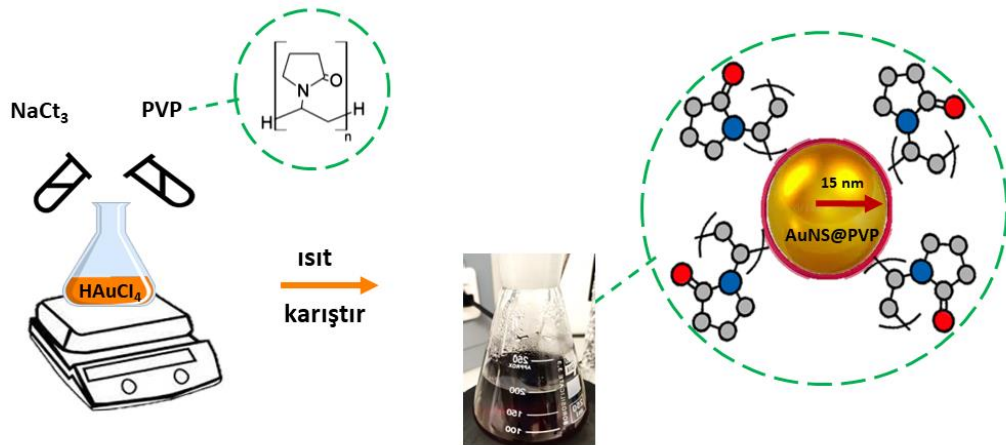
Şekil 3.2 : Turkevich metodu kullanılarak AuNS sentezinin şematik gösterimi.

Sentezlenen AuNS'ler SM-x jellerinin içine katıldığında homojen olarak dağılmadığı tespit edildi. Bu yüzden AuNS yüzeyi PVP (~10.000) ile kaplanmıştır. Toksik olmayan ve biyouyumlu bir polimer olan PVP, sulu koloidal dispersiyonlar yoluyla yapı içine

kolayca dahil edilebilen nano parçacıkların yüzeyini işlevselleştirmek için kullanılmıştır.

3.3.2 PVP kaplı altın nanoküre sentezi (AuNS@PVP)

PVP kaplı AuNS (AuNS@PVP) sentezi, Turkevich yöntemiyle elde edilen altın NP'lerin post-fonksiyonelleştirilmesiyle sentezlendi [278]. Buna göre, 3.40 mL sulu HAuCl₄ çözeltisi (0.03652 mol l⁻¹) 250 mL su içinde seyreltildi ve kaynayanaya kadar ısıtıldı. Ardından 12.5 mL %1 (ağ/hac) sodyum sitrat solüsyonu eklendi ve ısıtma karıştırma prosesi 30 dakika sürdürüldü. Elde edilen dispersiyon oda sıcaklığına soğumaya bırakıldı. 10 mL %26.5 (ağ/hac) PVP sulu çözeltisi ilave edilerek karışım 24 saat karıştırıldı (Şekil 3.3). Sulu homojen bir dağılım elde etmek için 4 kez; 1 saat; 600 rpm olacak şekilde santrifüjlendikten sonra fiziksel etkileşimlerle yüzeyi PVP kaplı altın nanoküreler elde edildi ve +4 °C'de muhafaza edildi.

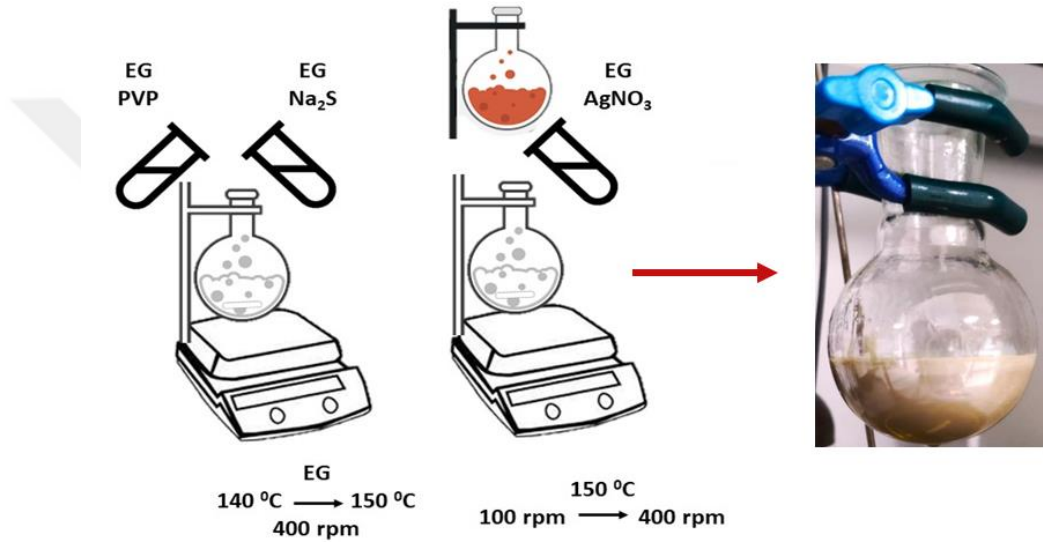


Şekil 3.3 : Turkevich metoduyla sentezlenen AuNS'lerin PVP ile post-fonksiyonelleştirilme sentezinin şematik gösterimi (AuNS@PVP).

3.3.3 Gümüş nanoküp sentezi (AgNC)

AgNC için polyol sentezi yöntemi kullanıldı [227]. Bu yöntemde göre, 35 mL susuz etilen glikol (EG), 1 saat yağ banyosunda 150 °C'ye kadar ısıtılır ve 400 rpm'de sürekli karıştırılır. Başka bir tarafta 0.2 g PVP (55 kDa) 10 mL EG içerisinde çözündürülerek sıcak EG çözeltisine ilave edilir ve sıcaklık 155 °C'ye ayarlanır. Bir saat öncesinde Na₂S, 7.2mg ağırlığında ve 10 mL EG içerisinde çözündürülerek hazırlanır. PVP ilave edildikten sonra, ısıtılan EG çözeltisine 0.4 mL Na₂S çözeltisi ilave edilir. Daha sonra 0.24 g AgNO₃, 5 mL EG içerisinde taze olarak çözündürülüp bu çözeltinin 3 mL'si, yavaş yavaş EG çözeltisine ilave edildikten sonra karıştırma hızı 100 rpm'ye düşürülür. Bu

aşamada çözeltinin rengi kahverengiye döner. Şeffaf bir çözelti eldesine kadar karıştırma devam ettirilir. 20 dakika sonra karıştırma hızı tekrar 400 rpm'ye ayarlanıp çözelti bulanıklaşana kadar karıştırılır. Çözeltide gümüş kaynaklı bir ayna görüntüsünün oluşması AgNC nanopartiküllerinin başarılı bir şekilde sentezlendiğini gösterir (Şekil 3.4). AgNC'leri çözücünden ve reaksiyona giremeyen PVP zincirlerinden arındırmak amacıyla, aseton ile seyreltikten sonra elde edilen AgNC çözeltisi 15 dakika süreyle 13000 rpm'de santrifüjlenir. Dekantasyon sonrası çökelti 20 mL distile su ile yeniden süspansiyon haline getirilir. Hazırlanan süspansiyon bir gün süreyle dinlendirildikten sonra kullanıma hazırdır. AgNC'ler +4 °C'de muhafaza edilir.



Şekil 3.4 : Polyol metodu ile sentezlenen AgNC'lerin şematik gösterimi.

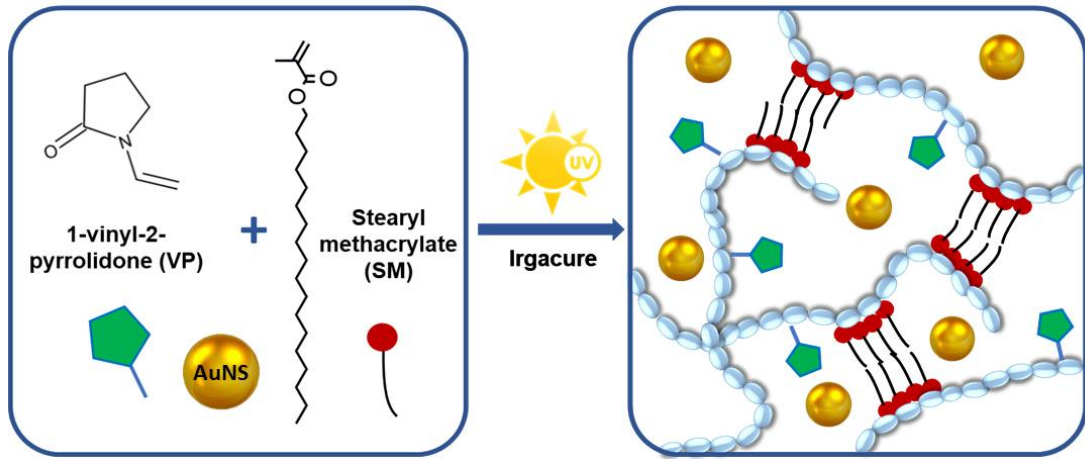
3.3.4 Nanoparçacıkların karakterizasyonu

Hazırlanan nanopartiküllerin dalga boylarını karakterize etmek amacıyla öncelikle UV-Vis spektrofotometrede (Hitachi) analiz yapılır. UV-Vis, NP'lerin konsantrasyonlarının belirlenmesinde kullanılan basit bir analitik teknik olup numune tarafından emilen ve dağılan ışığı ölçmek için kullanılır [279]. NP'ler optik özelliklere sahip olup boyut, şekil, konsantrasyon, aglomerasyon durumu ve nanopartiküllerin yüzeye yakın kırılma indeksine duyarlı olduğu için UV-Vis ile karakterize edilmesi ve incelenmesi için uygundur. NP'lerin boyut analizi ve agregasyonun belirlenmesi için en yaygın yöntemlerden biri olan Dinamik Işık Saçılımı (DLS) cihazı kullanılır [280]. Elektron mikroskopu, nanopartiküllerin tespiti ve karakterizasyonu için kullanılan en yaygın tekniklerden biridir. Bu çalışmada TEM analizi yapılarak partiküllerin

görüntüleri alınarak, boyutları belirlendi. Aynı zamanda agregasyon, dağılma, emilim, boyut, yapı ve şekil durumu gibi özellikler de incelendi [281].

3.4 Nanoparçacık Yüklü SM-VP Hidrojellerin Hazırlanması

Nanoparçacık yüklü hidrojel sentezinde hidrofilik monomer olarak VP ve hidrofobik monomer SM kullanılmaktadır. SM-VP oranı sabit olan bu jel(ler)de monomer/metal oranları değiştirilmiştir. Farklı ağ/hac oranlarına sahip nanoparçacıklar önce VP üzerine eklenir. Sonikatörde homojen hale getirilen sisteme SM eklendikten sonra fotobaşlatıcı Irgacure varlığında fotoreaktör içerisinde UV ışığı altında gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.5). Böylelikle, yapıya katılan farklı geometrilerdeki Au ve Ag nanopartiküllerinin hem miktarlarına hem de geometrilerine bağlı olarak nanokompozit jellerin özelliklerindeki değişim incelenmiştir.



Şekil 3.5 : SM-x ağlarının sentezinin nanoparçacık varlığında şematik gösterimi.

3.5 Hidrojellerin Karakterizasyonu

3.5.1 Şişme ölçümleri ve jel fraksiyonları

Fotoreaktörde sentezlenen SM-x ağları, yapılacak testler göz önünde bulundurularak belirli boyutlarda kesildi ve jellerin ağırlıkları kaydedildikten sonra suya daldırıldı. Reaksiyona girmeyen bileşenleri uzaklaştırmak için jellerin suları her gün değiştirildi. Şişme kinetiği ve bağlı şişme ve denge şişme değerleri, şişme dengesine ulaşılan kadar 50 °C'de ağırlık takibi yapılarak belirlendi. Şişme testleri, ölçüm verilerinin standart sapmasını gösteren belirsizlik ile üç tekrarlı olarak gerçekleştirildi. Sentez sonrası duruma ait ilişkin şişme oranları, $m_{rel} = m_t / m_0$ denklemiyle gravimetrik olarak

belirlendi; burada m_t ve m_0 , hidrojenlerin sırasıyla sentez sonrası ve şişmiş hallerindeki kütleleridir.

Jel fraksiyonlarının izlenmesi için jeller UV aydınlatma sonrası şişme dengesine gelene kadar distile suda bekletildi ve suları sık sık (en az günde bir kez) değiştirildi. Şişme dengesine gelen jeller liyofilizatörde kurutuldu. Jel fraksiyonları, ağda kalan çözünmeyen polimerin başlangıç örneğine ağırlık oranı dikkate alınarak hesaplandı.

3.5.2 Reolojik ölçümler

SM-VP hidrojenler için gerçekleştirilen reolojik ölçümler aşağıda açıklanmıştır;

Fotoreaktörde farklı monomer oranlarına sahip SM- x jelleri sentezlendi. Ayrıca Reometrenin foto ünitesi (Omniscure lambası, 365 nm ile donatılmış) sayesinde plakaları arasında jelleşme kinetiği *in-situ* (yerinde) izlenerek jeller sentezlendi. Kontrollü bir kayma reometresinin (Physica MCR 102 Anton Paar, Almanya) paralel plakaları arasında osilasyon testleri yapıldı. Üst plaka (çap 15 mm), reaksiyonların başlangıcından önce jellerin kalınlığına göre ayarlanmıştır. Reolojik ölçümler sırasında, buharlaşmayı en aza indirmek için bir çözücü tuzağı kullanıldı. Ağların temel reolojik karakterizasyonu için zaman, frekans ve gerinim ölçümleri kullanıldı. Sistemin tekrar edilebilirliğini kontrol etmek üzere her ölçüm için üç kopya çalışma yapıldı.

Deformasyon taraması, numunelerin doğrusal viskoelastik bölgesini (LVER) belirlemek için gerinim taraması %0.1–100 gerinim aralığında 1 Hz'lik sabit bir frekansta gerçekleştirildi.

Zaman taraması, salınımlı deformasyonun LVER içinde olduğundan emin olmak için önce 24 °C'de ardından tüm çalışma boyunca 37 °C'de $f = 1$ Hz frekansında ve $\gamma_0 = 0.1$ deformasyon genliğinde ölçülmüştür.

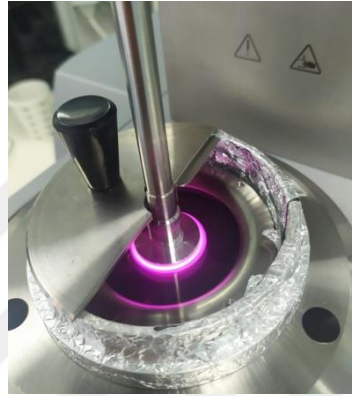
Frekans taraması, 0.1–100 Hz frekans aralığında %0.1 gerilimde gerçekleştirildi. Jel numunelerinin reolojik özelliklerini değerlendirmek için depolama modülü (G') ve kayıp modülü (G'') ve $\tan \delta$ değerlerinin zamana, deformasyona ve frekansa bağlı değişimleri takip edildi.

Sıcaklık Profilleri: SM-VP jellerinin sıcaklığa duyarlılığının incelenmesi amacıyla sistem ilk olarak 50 °C'de 5 dk bekletilmiş 50 °C'den 15 °C'ye 0.5 °C /dk hızında soğutulmuştur. Sıcaklığa ve zamana bağlı olarak G' ve G'' değerleri takip edilmiştir.

15 mm'lik paralel plaka kullanılan sistemde buharlaşmayı önlemek amacıyla tüm ölçümlerde çözücü kafes ünitesi kullanılmıştır.

Nanokompozit jeller için gerçekleştirilen reolojik ölçümler aşağıda açıklanmıştır;

Jellerin reolojik özelliklerinin izlenmesi ve modül değerlerinin belirlenmesi oldukça önemlidir. Bu amaç doğrultusunda, hazırlanan jellerin reolojik özellikleri Reometre cihazı ile izlenmiştir. Işık uyararı ile bu özelliklerin değişiminin takibi yani jellerin cevabının belirlenebilmesi için ise cihazın foto ünitesinin kullanılmıştır (Şekil 3.6).



Şekil 3.6 : Reometre cihazında foto ünitesi kullanılarak ölçümlerin gerçekleştirilmesi.

Nanoparçacık yüklü jellerin, sıcaklık profillerinin oluşturulması, frekans ve deformasyon taramaları ve zamana bağlı modül değerlerinin takibi şeklinde 37 °C'de 4 farklı test uygulanmıştır.

Sıcaklık Profilleri, jellerin sıcaklığa duyarlılığın incelenmesi amacıyla ilk olarak 50 °C'den 15 °C'ye 0.5 °C /dk hızında soğutulmuş ve sonrasında 15 °C'de 5 dk bekletilmiştir. Sıcaklığa ve zamana bağlı olarak G' ve G'' değerleri takip edilmiştir. 15 mm'lik paralel plaka kullanılan sistemde buharlaşmayı önlemek amacıyla tüm ölçümlerde çözücü kafes ünitesi kullanılmıştır.

UV Altında Zamana Bağlı Modül Takibi: Deformasyon $\gamma_0 = \%0.1$ 'de ve frekans $f = 1$ Hz'de sabit tutularak 37 °C'de zamana bağlı G' ve G'' değerlerinin takibi gerçekleştirilmiştir. Plakalar arasına yerleştirilen jellere nanoparçacıkların dalga boyuna uygun UV ışık kaynağı (Omniculture ışık ünitesi 365, 200-700 ve 400-500 nm ile donatılarak) kullanılmıştır. İlk olarak 5 dk boyunca UV ışık kapalı iken daha sonra 10 dk açık olacak şekilde ve tekrar ışık kapalıyken 10 dk boyunca ölçümler alınmıştır.

UV Altında Deformasyon Taraması: Frekans 1 Hz'de sabit tutularak deformasyon $\gamma_0 = \%0.1$ ile 100 arasında değiştirilerek toplamda 50 veri olacak şekilde deformasyon taraması gerçekleştirilmiştir. Ardından Nc-x jelleri nanoparçacıkların dalga boyuna uygun ışık kaynağı ile UV altında 10 dk boyunca UV ışığa maruz bırakılmıştır. UV kapatıldıktan sonra %100 ile 0.1 olacak şekilde geri deformasyon uygulanmıştır.

3.5.3 Mekanik analizler

3.5.3.1 Tek eksenli sıkıştırma (basma) testi

Silindirik jel numunelerinin tek eksenli sıkıştırma testleri, 50 N yük hücresine sahip bir TA.XTplus Tekstür Analiz Cihazı (Stable Micro Systems, Surrey, İngiltere) kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.7A). Sıkıştırma testleri, numuneleri 1 mm.dak⁻¹ test hızında sıkıştıran 5 cm'lik silindirik bir prob aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. Prob altındaki jel örneklerinin başlangıç uzunluğu ve çapı (ön hazırlık durumu) sırasıyla 5 ± 2 mm ve 7.6 mm olarak ölçülmüştür. Tekrarlanabilirlik için, her jelden en az yedi numune ölçülmüş ve sonuçların ortalaması alınmıştır. Tekstür analiz cihazı ile yapılan testlerin sonuçları kaydedilmiş ve Exponent yazılımı ile değerlendirilmiştir. Değişkenler ve parametreler aynı yazılımda yer alan makrolar kullanılarak hesaplanmıştır. Sıkıştırma modülü, lineer bölgeye karşılık gelen %5 ve %15 deformasyon arasındaki gerilme-gerinim eğrilerinin eğiminden hesaplanmıştır.



Şekil 3.7 : SM-x ve Nc-x jel örneklerinin Tekstür analiz cihazı ile tek eksenli sıkıştırma ölçümlerinin gerçekleştirilmesi.

3.5.3.2 Tek eksenli uzama (çekme) testi

Dikdörtgen jel örneklerinin tek eksenli uzama testleri, 5 N yük hücreli Tekstür Analiz Cihazı kullanılarak yapıldı (Şekil 3.8). Uzama testleri 10 mm mesafeye sahip iki çene

arasındaki numuneleri 1 mm/dk hızında çekerek gerçekleştirildi. Çeneler arasındaki jel örneklerinin başlangıç uzunluğu, çapı (ön hazırlık durumu) ve kalınlığı sırasıyla 15 x 5 x 1 mm olarak ölçüldü. Tekrar edilebilirlik için, her konsantrasyonda en az yedi numune ölçüldü ve sonuçların ortalaması alındı. Sonuçları kaydetmek ve analiz etmek için tekstür analiz cihazı ile birlikte Exponent yazılımı kullanıldı. Değişkenler ve parametreler aynı yazılımda yazılan makrolar tarafından hesaplandı. Sıkıştırma testlerinden elde edilen çekme modülü, lineer bölgeye karşılık gelen gerilim-uzama eğrilerinin eğiminden hesaplanmıştır.



Şekil 3.8 : SM-*x* ve Nc-*x* jel örneklerinin Tekstür analiz cihazı ile tek eksenli uzama ölçümlerinin gerçekleştirilmesi.

3.5.4 Kendini iyileştirme testi

Hidrojellerin kendini iyileştirme özelliklerini belirlemek üzere, başlangıç uzunluğu, çapı (ön hazırlık durumu) ve kalınlığı sırasıyla 15 x 5 x 1 mm boyutlarındaki SM-*x* jel örnekleri ortadan ikiye kesildikten sonra uçları bir araya getirilerek elle birleştirildi. Sıcaklık uyarımı ile 37 °C'de zamana bağlı olarak uzama testi gerçekleştirildi. Kesilmemiş malzemenin uzama testi ile kıyas yapılarak kendini iyileştirme oranı hesaplandı. NC-*x* jel örnekleri için 15 x 5 x 1 mm boyutlarındaki malzemenin ortasına kesi atıldıktan sonra pens ile birleştirildi. Jeller, nanoparçacıkların dalga boyuna uygun UV ışınına belli bir süre maruz bırakılarak uzama testi yapıldı. Kesi atılmamış malzemenin uzama sonuçları ile kendini iyileştirme oranı hesaplandı.

3.5.5 Yapışma testi

Silindirik jel örneklerinin biyo-yapışma bağ kuvvetini ölçmek için 5 N yük hücreli Tekstür Analiz Cihazı kullanıldı. Farklı konsantrasyonlarda nanoparçacık yüklü jel

örneklerinin yapışkan özelliklerinin belirlenmesi ve malzemenin geliştirilmesinde önemli analizlerden biridir. Bu test akrilik iki plaka arasına yerleştirilen kolajen tabaka üzerine jel örneklerinin yapışma ve uzama temeline dayanır. Yapışma testi sırasında Şekil 3.9'da gösterildiği üzere, üst kısımda bulunan sonda (siyah silindirik kısım) yapıştırma işlemine başlamak için aşağı doğru, ticari olarak satın alınan kolajen tabakaya degecek şekilde indirilir ve önceden belirlenmiş sıkıştırma kuvvet bekleme süresi boyunca tabaka üzerine uygulanır. Bu süreden sonra, prob, kolajen tabaka dokusundan çekilir ve yapışkan özellikleri ölçülür. Hidrojeli ayırmak için gereken kuvvet, uzama fonksiyonu olarak kaydedilir. Kuvvet / zaman eğrisi boyunca elde edilen maksimum kuvvet ve eğri altındaki alan elde edilir. Sonuçlar yapışma işine dönüştürülür (mJ / cm^2) ve daha sonra standart sapma ile ortalama bir değer olarak gösterilir.



Şekil 3.9 : SM-x ve Nc-x jel örneklerinin Tekstür analiz cihazı ile tek eksenli biyo-yapışma bağ kuvveti ölçümlerinin gerçekleştirilmesi.

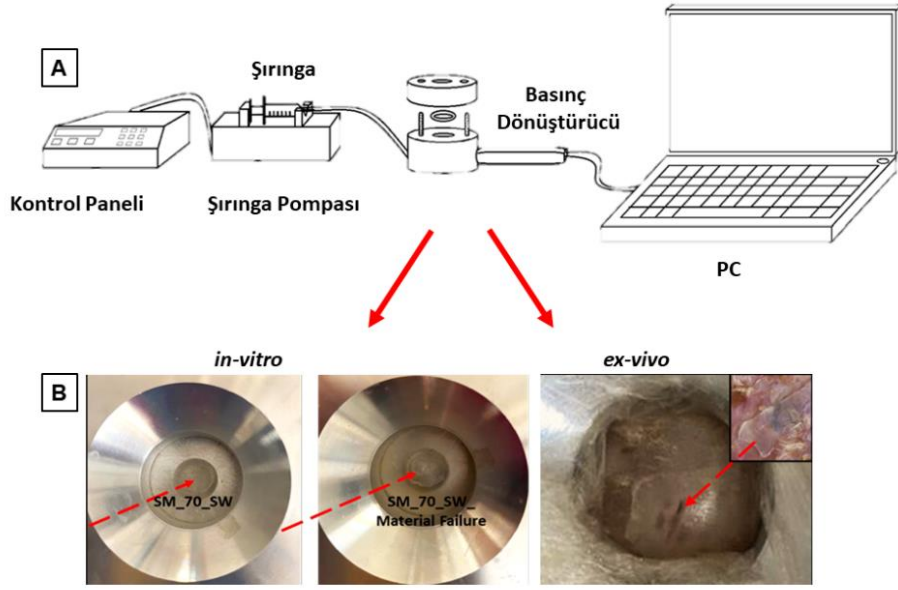
3.5.6 Şekil hafıza testi

Hidrojellerin şekil hafıza özellikleri, jel örneklerinin başlangıçta sıcak suda ($T > T_m$) bekletildiği bir eğme testiyle belirlendi [282]. Örnekler yumuşatıldıktan sonra, ikiye katlandı ve ardından geçici şekli sabitlemek için $5\text{ }^\circ\text{C}$ 'ye ($T < T_{cry}$) soğutuldu. Daha sonra su banyosundaki numuneler kademeli olarak 5 ila $60\text{ }^\circ\text{C}$ 'ye ısıtıldı. Son adımda, her sıcaklığa karşılık gelen denge açısı θ_T 'yi belirlemek üzere geçici şekilden kalıcı şekle dönüşüm süreçleri fotoğraflandı. Şeklin geri kazanılması için geçen sürenin kaydedilmesinin yanı sıra, şekil geri kazanma oranı, R , ayrıca şu şekilde hesaplandı: $R = (\theta_T / 180)$

Nanokompozit jel örnekleri için ise sıcak suda yumuşatılıp, U şeklinde katlanan jel örnekleri geçici şekli sabitlemek üzere soğutuldu. Kompozit örneklerdeki her bir nanoparçacığın dalga boyuna uygun ışık, 90° açı ile tutuldu. Denge açısı θ_T 'yi belirlemek için geçici şekilden kalıcı şekle dönüşüm süreçleri fotoğraflandı. Şeklin geri kazanılması için geçen süre kaydedildi. U şeklinde sabitlenen jellerin geri kazanma oranı, R , hesaplandı: $R = (\theta_T / 90)$

3.5.7 Patlama basıncı testi

Hidrojellerin patlama basıncı, ASTM F2392-04 standardı kullanılarak ölçüldü (Şekil 3.10). SM-x jel örnekleri 5 mm çapında olacak şekilde hazırlandı. *In-vitro* analiz için ticari olarak satın alınan kolajen tabaka ve bir patlama basıncı aparatı kullanıldı. Özel olarak tasarlanmış metal bir taban tutucu, basınç ölçer ve programlanabilir tekli şırınga pompası ve veri toplayıcıdan oluşan aparatın taban tutucu paslanmaz çelik halka arasına kolajen tabaka yerleştirilerek analizler gerçekleştirildi. Test öncesi kolajen tabakalar basınç aparatına uygun şekilde (yaklaşık 30 mm) kesildi ve kolajen içerisindeki gliserini çıkarmak ve kolajen tabakaları yumuşatmak için saf su ile yıkandı. Tabakalar üzerinde biyopsi zımba kullanılarak 3 mm olacak şekilde bir hasar oluşturuldu. Hasarlı kolajen tabakalar iki paslanmaz çelik halka arasına uygun şekilde yerleştirildi. Programlanabilir şırınga pompası hava akış hızı 20 mL/dk olarak ayarlandıktan sonra jellerin patlama basıncı ölçüldü. Malzeme patlaması ya da kopması sonrasında hava akışı sonlandırılarak patlama mukavemeti kaydedildi. Her bir jel için ölçümler $n=3$ olacak şekilde gerçekleştirildi. *Ex-vivo* çalışmalar için malzemenin optimize edilen yapışma özelliklerine göre sıçan derisi kullanıldı. Sıçan derisi modelinden kopma/ayrılma için gereken basınç, deri başına en az 3 kez ölçüldü. Deri üzerinde bir hasar (çap = 4 mm) oluşturuldu ve hazırlanan SM-x jelleri bu hasarlı bölgeye yapıştırıldı. Deri kademeli olarak bir akışkan pompa kullanılarak 20 mL/dk sabit bir hızda hava ile dolduruldu ve basınç ölçümleri yapıldı.



Şekil 3.10 : Patlama basıncı test düzeneği, (B) iki metal plaka arasında *in-vitro* analizlerde ticari kolajen tabakayla ve *ex-vivo* analizlerde sıçan derisi kullanılarak SM-x jellerinin yapışma ve verilen basınç sonunda patlama görüntüleri.

3.5.8 Biyoyumluluk analizleri

Biyoyumluluk testlerinde insan derisi fibroblast hücreleri CCD-986Sk (ATCC CRL-1947) kullanıldı. Hücreler, %10 fetal sığır serumu (FBS) ve %1 penisilin/streptomisin içeren DMEM/F12 (Gibco) ortamında kültürlendi. CCD hücreleri, markanın tavsiye ettiği protokollere göre kültürlenip, pasajlanarak saklandı. İstenen sayıda hücre daha sonra plakalara ekildi. Jellerin sitotoksitesi, doğrudan temas testi kullanılarak değerlendirildi. Biyoyumluluk çalışmaları öncesinde SM-x jelleri %1 penisilin/streptomisin içeren PBS solüsyonunda 1 hafta bekletildi. Ek olarak, jel örnekleri deneyden önce UV ile sterilize edildi.

3.5.8.1 Doğrudan temas testi

Doğrudan temas testi, ISO 10993-5:2009 'a göre gerçekleştirildi [283, 284]. CCD hücreleri (1×10^5 hücre/oyuk), aynı koşul altında 24 oyuklu plakalarda kültürlendi; daha sonra kültürlenmiş oyuklardaki ortam atıldı. SM-x ve Nc-x ağları doğrudan yapıştırılan hücrelerin üzerine yerleştirildi ve taze ortam eklendi. 37 °C'de %5 CO₂ altında bir inkübatörde 24 ve 48 saat inkübe edildi. Her jel numunesi için üç kopya çalıştırıldı ve jelsiz kontrol kuyuları bırakıldı.

İnkübasyon süresinden sonra, CCD hücrelerinin canlılığı MTT testi ile tespit edildi. Bu testte, sarı 3-(4,5-dimetiltiyazolil-2)-2,5-difeniltetrazolyum bromür (MTT, Sigma,

ABD) metabolik olarak aktif hücreler tarafından indirgenmiştir. Kuyulara yerleştirilen jeller belirli süreler sonunda çıkarıldı ve plakalara MTT reaktifi (nihai konsantrasyon 0.5 mg/mL) içeren taze ortam eklendi; daha sonra 37 °C'de 4 saat inkübe edildi. Uygulama süresinin sonunda, MTT reaktifi kuyucuklardan çıkarılıp çöken formazan kristallerini çözmek için 250 µL dimetil sülfoksit (DMSO, Sigma, ABD) solüsyonu eklendi [284]. Hücre metabolizmasını değerlendirmek için absorbans/optik yoğunluk (OD), bir mikropilaka okuyucu (BioTek Synergy H1, ABD) kullanılarak 570 nm'de ölçüldü ve kaydedilen OD sonuçları aşağıdaki denkleme göre değerlendirildi:

Yüzde hücre canlılığı =

$$\text{(Deney grubunun OD'si / Kontrol grubunun OD'si)} \times 100 \quad (3.1)$$

3.5.8.2 Hücre yapışma testi

Sterilizasyondan sonra SM-VP ağları, 24 oyuklu bir plaka üzerine üç kopya halinde yerleştirildi. Sayımı takiben hücreler, 50 µL kültür ortamında jel başına 1×10^5 hücre yoğunluğunda olacak şekilde jellere ekildi ve jelleri kültür ortamı ile örtmeden önce 1 saat bırakıldı. Hücreler 37 °C'de %5 CO₂ altında 24 veya 48 saat inkübatörde jeller üzerinde büyümeye bırakıldı. Bu süre sonunda plakalar PBS ile yıkanarak serbest kalan hücreler uzaklaştırıldı ve hücreler 1 µg/mL Hoechst boyası ile boyanarak floresan mikroskopu (Zeiss Axio Observer Z1) ile gözlemlendi.

3.5.9 Antibakteriyel aktivite tayini

Çalışmada antibakteriyel aktivite tayini için antibiyotik duyarlılık test yöntemlerinden Agar Kuyu Difüzyon Testi yapıldı. Bu doğrultuda, antimikrobiyal aktivite standardizasyonu için Gram pozitif bakterilerinden *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* ve gram negatif bakterilerinden *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* olarak dört suş kullanıldı. Agar kuyu difüzyon yöntemi için Mueller Hinton (MHA) kuyuları tercih edildi. Agarda istenilen çapta delik oluşturmak için agar delici (corkborer) kullanılarak ve her uygulamada alkol içine batırılıp çıkarıldıktan sonra ateşte yakılarak sterilize edildi. Sterilize edilmiş agar delici ile istenilen boyutlardaki kuyular açıldı. Nc-0 ve Au/Ag-x jelleri kuyulara yerleştirildi. Bakteri solüsyonu hazırlamak için süspansiyon yöntemi kullanıldı. Bu amaçla gecelik kültürden 0.5 Mc Farland bakteri solüsyonu hazırlanıp ve eküvyon ile agar petrilere yayılarak ekim yapıldı [285, 286]. Mikroorganizmalara karşı daha yüksek inhibisyon

çap değerleri, daha yüksek antimikrobiyal aktiviteyi gösterdiğinden 24 saatlik inkübasyonun ardından inhibisyon çapları ölçüldü.

3.5.10 Diğer analizler

Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Analizi. DSC ölçümleri, nitrojen atmosferi altında $10\text{ }^{\circ}\text{C dk}^{-1}$ ısıtma/soğutma hızıyla bir TA Instruments Discovery DSC 250 üzerinde gerçekleştirildi. Yaklaşık 5 mg jel numunesi, 0 ile $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ arasında tarama için alüminyum kaplara yerleştirildi. DSC eğrilerinden, erime sırasındaki entalpi değişiklikleri, ΔH_M , pik alanlarından hesaplandı. Kristallik derecesi, $f\%$, yani kristal alanlardaki polimer birimlerinin fraksiyonu, $f_{\text{cry}} = x_{\text{HM}} \Delta H_M / \Delta H_M^{\circ}$ ile hesaplandı; burada x_{HM} , komonomer beslemesindeki hidrofobik monomerin mol fraksiyonudur ve ΔH_M° kristal SM birimlerinin erime entalpisidir. Altıgen kristal yapı sergileyen uzun n-alkil zincirlerinin erime davranışı üzerine yapılan önceki çalışmalardan ΔH_M° 71.2 kJ mol^{-1} olarak alınmıştır [287-289]

X-Ray Işını Difraktometresi (XRD) Ölçümleri. X-ışını toz kırınım profilleri oda sıcaklığında geniş açılı Cu $K\alpha$ radyasyonu ($\lambda = 1.5406\text{ \AA}$) kullanan bir Bruker difraktometre (D2 Phaser, Bruker AXS GmbH) ile toplandı ve 30 kV ve 10 mA'da 0.02 adımlarla $5\text{--}90^{\circ}$ lik 2θ aralığında taramalar yapıldı. Alkil birimlerinin kristal boyutu XRD verileri kullanılarak, Debye – Scherrer formülü ile hesaplandı[23].

$$D = K\gamma/B \cos \theta \quad (3.2)$$

Burada K ($K = 0.89$) Scherrer sabiti ve B ölçülen numunenin XRD zirvesinin yarı tepe genişliğidir; D numune tanesinin kristal düzlem yönündeki ortalama kalınlığını (nm); ve θ XRD tepe noktasının kırınım açısıdır. γ ($\gamma = 0.154056$) parametresini, X ışınlarının dalga boyunu göstermektedir.

Fourier Dönüştürümlü İnfrared (FT-IR) Analizleri. SM-x, Nc-x ve nanoparçacıklar için FT-IR spektrumları platin-ATR aksesuarı ile (ZnSe kristali) ALPHA Bruker spektrometresinde $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$ aralığında değerler kaydedildi. Sudan gelebilecek pikleri baskılamak adına örnekler ölçüm öncesi liyofilize edildi.

UV-Vis Spektrofotometre Ölçümleri. Nanoparçacıklara ait absorpsiyon pikleri Hitachi marka U-2900 UV-Vis spektrofotometresi ile ölçülmüştür. AuNS ve AgNC için beklenen absorpsiyon aralığında değer kaydedildi.

Dinamik Işık Saçılması (DLS) Ölçümleri. Nanoparçacıkların ortalama partikül boyutu ve partikül boyut dağılımları 25 °C'de bir Malvern NanoZSP dinamik ışık saçılım (DLS) spektrometresi cihazı kullanılarak su içerisinde 173°'lik ölçüm açısı ile belirlenmiştir.

Su Temas Açısı / Yüzey Gerilimi Ölçümü (WCAs). Su temas açısı ölçüm cihazı, SM-x jel örneklerinin üzerine şırınga ile damlatılan damla görüntülerini kaydederek zamana bağlı damla şeklini otomatik olarak analiz eder. Damla şekli, sıvının yüzey geriliminin, sıvı ile sıvıyı çevreleyen ortam arasındaki yoğunluk farkının bir fonksiyonudur. Katı yüzeylerde, damla şekli ve temas açısı katının serbest yüzey enerjisine bağlıdır. Temas açısı, yüzey gerilimi, ara yüzey gerilimi ve serbest yüzey enerjisi ölçümleri; ıslanabilirlik, sıvı emilimi, sıvıyı yüzeyde tutma, sıvı yayılması, yüzey temizliği, yüzey heterojenliği, emülsiyon kararlılığı vb. gibi malzeme özellikleri hakkında bilgi sağlar. SM-x ağ yapısındaki hidrofobik-hidrofilik özelliklerinin WCA analizi ile hücrelerin davranışları hakkında bilgi verdi.

Taramalı Elektron Mikroskobu. Nc-x numuneleri, morfolojileri 1 kV'luk bir hızlanma geriliminde yüksek çözünürlüklü bir alan emisyonu taramalı elektron mikroskobu (JEOL SEM-7100-EDX) altında incelemeye önce Au / Pd ile kaplandı. Görüntüler 10, 50, 200, 250 ve 500x büyütme oranlarında elde edildi.

Geçirimli Elektron Mikroskop (TEM) Analizleri. Nanoparçacıkların iç yapıları da dahil olmak üzere nano ölçekte yüksek çözünürlüklü görüntülerini oluşturmak için geçirimli elektron mikroskobu kullanıldı. TEM analizi, malzeme bilimi, mikrobiyoloji ve nanoteknoloji gibi endüstrilerde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Atomik Kuvvet Mikroskobu (AFM). AFM analizi kullanılarak örnek yüzeyinin yüksek çözünürlük ve üç boyutlu görüntüsü elde edilmiştir. Elde edilen görüntüler örneklerin yüzey pürüzlülüğü hakkında bilgi verdi.

Termal Görüntüleyici Kamera (FLIR E6). Nc-x jel örnekleri UV'ye maruz kaldığında nanoparçacıklardan kaynaklı fototermal etki ile ısı açığa çıkmaktadır. Meydana gelen sıcaklık fototermal kamera ile takip edildi. Dedektör çözünürlüğü 160 x 120 piksel, termal hassasiyet 0.06 °C'dir. Set değerinin altı mavi üzeri kırmızıyı temsil etmektedir, IR görüntü ve gerçek görüntüyü termal birleştirme yaparak görüntüler elde edildi.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

İki bölümden oluşan doktora tezinin ilk bölümünde hidrofobik monomer stearil metakrilat (SM) ve hidrofilik monomer vinil pirolidon (VP)'un bir fotobaşlatıcı varlığında kütle polimerizasyonu yapılarak SM-*x* jelleri elde edilmiştir. SM ünitelerinin uzun alkil yan zincirlerinin hidrofobik etkileşimleri ve VP yapısından kaynaklanan dipol-dipol etkileşimlerinin çapraz bağ noktaları olarak davrandığı jellerde SM-VP oranları kademeli olarak değiştirilerek elde edilen yapıların özellikleri incelenmiştir. Burada elde edilen analizler ve sonuçlar neticesinde tezin ikinci aşamasında SM-70 jeli ele alınmış, ısıya duyarlı, kendini iyileştirme ve şekil hafıza özelliklerine sahip ağ yapı içine farklı konsantrasyonlarda altın nanoküre (AuNS) ve gümüş nanoküp (AgNC) eklenmiştir. Nanoparçacık katkısından kaynaklı ışığa duyarlı hidrojeller elde edilmiştir. Nanoparçacıkların katkısının termoplasmonik etki sunmasına bağlı olarak ışık varlığında ısınmayı tetikleyecek şekil hafıza ve kendini iyileştirme açısından biyoyumlu ve çok fonksiyonlu jellerin tasarımına imkan sunmuştur.

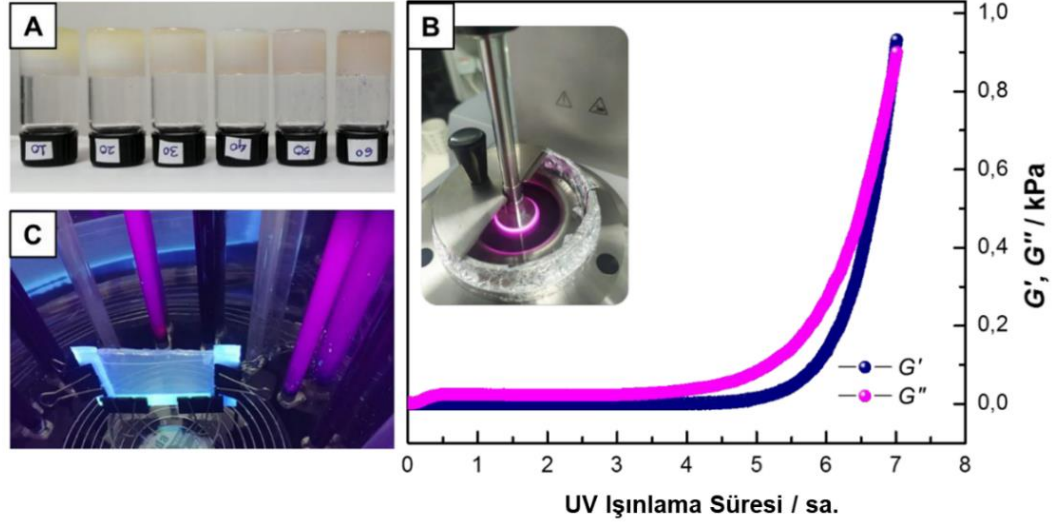
4.1 SM-VP Jellerinin Sentezi ve Karakterizasyonu

Tezin ilk kısmında şekil hafızalı ve kendini iyileştirme fonksiyonlarına sahip, mekanik olarak güçlü akıllı hidrojeller tasarlanmış ve karakterize edilmiştir. Hidrofobik monomer SM ve hidrofilik monomer VP'nin serbest radikal kütle polimerizasyonu, %0.1 ağ/hac konsantrasyonunda fotobaşlatıcı olarak Irgacure 2959 kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bileşenlerin nihai jellerin özellikleri üzerindeki etkisini incelemek üzere monomerlerin mol oranları hidrofilikten hidrofobik olanlara kademeli olarak %10 ila %90 arasında değiştirilmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 : Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan jeller için kullanılan miktarlar.

Örnek Kodu	SM (g)	VP (mL)	Irgacure (ağ/hac %)	SM mol %
SM-10	3.52	10.0		10
SM-20	3.96	5.0		20
SM-30	3.40	2.5		30
SM-40	5.28	2.5		40
SM-50	7.92	2.5	0.1	50
SM-60	4.75	1.0		60
SM-70	7.38	1.0		70
SM-80	12.67	1.0		80
SM-90	5.70	0.2		90

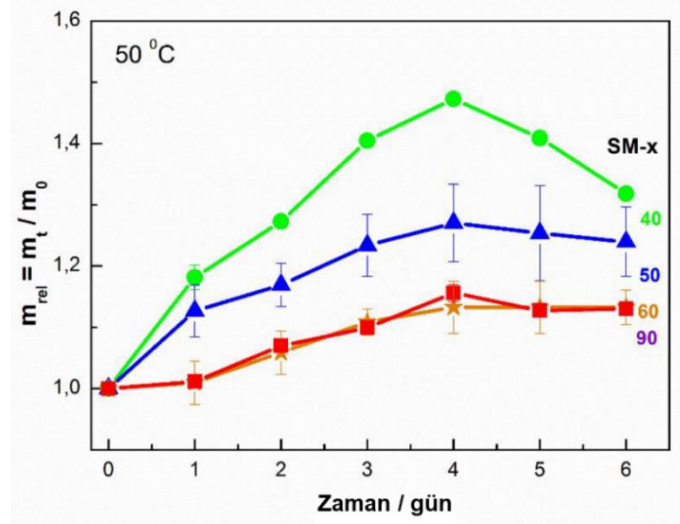
SM- x ile gösterilen hidrojel, $x/100-x$ 'lik bir SM/VP molar oranında hazırlandı. Uzun yan alkil zincirlerine sahip hidrofobik monomer SM, kristalin bölgeler ve/veya hidrofobik birleşmelerin yanı sıra pirolidon ünitelerinin dipol-dipol etkileşimleri SM- x ağlarının oluşumuna yol açar. Tablo 4.1'de verildiği üzere, SM- x yapıları oluşturulurken x değeri 10'dan 90'a değiştirilse de SM-10, -20 ve -30 kodlarına sahip örneklerde faz ayrımı görüldüğünden çalışma boyunca kullanılmadı (Şekil 4.1A). Sırasıyla $r_1 = 0.810$ ve $r_2 = 0.097$ olan SM ve VP'nin reaktivite oranları dikkate alındığında, SM'nin VP'ye kıyasla reaksiyonda daha reaktif olmasından dolayı SM'nin kopolimer yapısına dahil edilmesi için kinetik bir tercih olduğu düşünülmüştür [290-292]. Fotoreaktörde jel sentezlerini gerçekleştirmeden önce reaksiyonlar, 365 nm UV ışığı altında reometre cihazı kullanılarak in-situ (yerinde) takip edilmiştir (Şekil 4.1B). 7 saatlik UV aydınlatmasının ardından G' 'nin G'' 'den daha büyük olduğu tespit edilmiş ve bu süre jelleşmenin başlaması için gereken minimum süre olarak belirlenmiştir. Diğer konsantrasyonlarda da benzer sonuçlar elde edilmiş ve reaksiyonların fotoreaktörde yürütülmesine karar verilmiştir (Şekil 4.1C). Reaktörde gerçekleştirilen 24 saatlik reaksiyonun ardından SM- x ağları plastik pipetlerden çıkarılmış ve şişme dengesine ulaşmak için 50 °C'deki suya daldırılmıştır. Jellerin etrafındaki su belirli aralıklarla değiştirilirken, ağların şişme kinetiklerini izlemek için ağırlık değişimleri takip edilmiştir.



Şekil 4.1 : **A.** SM oranına bağlı olarak SM- x jellerinde faz ayrımının gösterimi. Viallerin üzerinde x değerleri belirtilmiştir. **B.** Reometrede in-situ ölçüme ait bir grafik. UV ışınması altında SM-60 hidrojel sistemi için depolama (G' , dolu semboller) ve kayıp modülü (G'' , açık semboller) ile zaman grafiği. **C.** Fotoreaktörde jelleşme reaksiyonu.

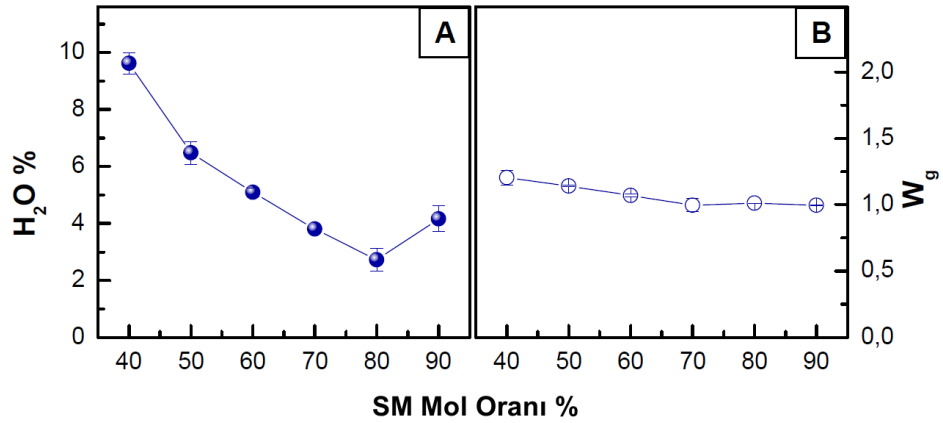
4.1.1 Şişme ölçümleri ve jel fraksiyonları

Zamana bağlı relatif şişme değerlerinin (m_{rel}) verildiği Şekil 4.2'ye bakıldığında denge şişme değerlerinin x 'in büyüklüğüne bağlı olarak kademeli bir şekilde azaldığı görülmüştür. Bu durum, SM moleküllerinin uzun alkil zincirlerinin yapıya çapraz bağlayıcılar olarak etkili bir şekilde dahil edildiğini göstermektedir. x değerine bağlı şişme kinetiği incelendiğinde ise, ölçümlerin dördüncü gününde bir maksimum gözlenmektedir. β tabaka (β -sheet) yapılarının çapraz bağlar gibi davrandığı ipek fibroin jellerinde olduğu gibi, jeller şiştikten sonra büzülür. Bu, şişmeden kaynaklanan artan stres nedeniyle artan kristalleşmenin bir sonucudur [293]. VP'nin yüksek olduğu düşük x değerlerinde aşırı şişme gözlenirken, uzun alkil zincirlerinin yeniden düzenlenmesi ile oluşan kristal yapılardan kaynaklanan büzülme çok daha belirgindir. Şişme kinetiğindeki maksimum VP'nin azalmasına paralel olarak küçülmektedir.



Şekil 4.2 : Zamanın bir fonksiyonu olarak SM-x ağlarının su içerisinde 50 °C'de relatif şişmesi (m_{rel}). x değerleri grafik üzerinde belirtilmiştir.

Şekil 4.3 SM mol oranlarına bağlı jel fraksiyonlarının değişimini vermektedir. W_g değerlerinin 1 ve üzerinde olması, ağdaki tüm monomerlerin SM-x ağlarına dahil olduğunu göstermektedir. Düşük SM oranlarında jeller iyi kurumadığı için, 1'in biraz üzerindeki W_g değeri, bu konsantrasyonlarda artan hidrojen bağına bağlı olabilir. Dengeye ulaştıktan sonra hidrojeller, sentez sonrası-as ve şişmiş-sw durumdayken bir dizi karakterizasyon işlemine tabi tutuldu. Başlangıçta, ağların termal özellikleri DSC termogramları kullanılarak tarandı.

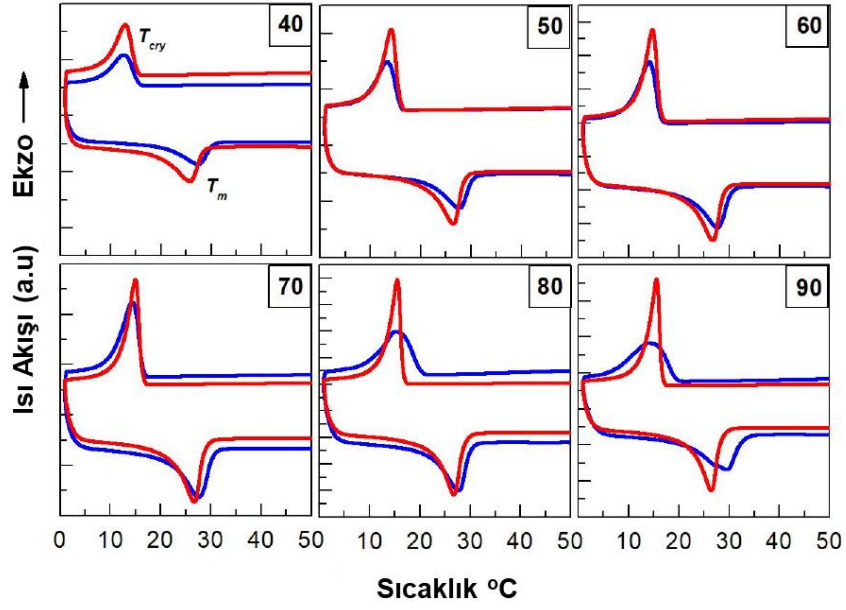


Şekil 4.3 : SM-x mol oranının bir fonksiyonu olarak **A.** su içeriği, %H₂O ve **B.** jel fraksiyonu.

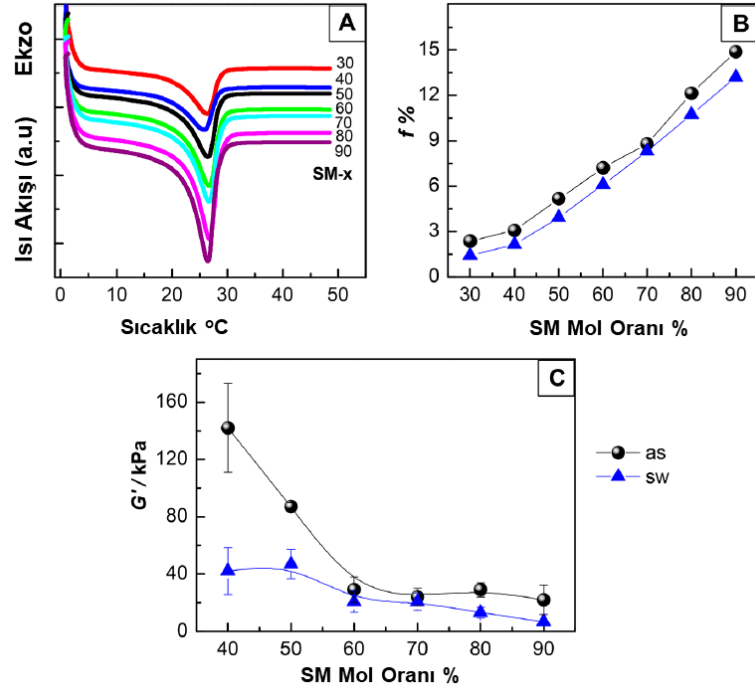
4.1.2 Reolojik analizler

Şekil 4.5A'da biraraya getirilen DSC termogramlarındaki pik entalpileri, SM'nin yan alkil zincirlerinden kaynaklanan SM-x içeriğinin bir fonksiyonu olarak %*f* kristallik derecesini hesaplamak için kullanıldı. %*f* - SM mol oranı grafiğine göre, sentez sonrası

SM miktarına paralel olarak kristallik artmaktadır (Şekil 4.5B) [21]. SM içeriğinden bağımsız olarak matrisin şişmesi ile %f değerlerinde hafif bir azalma gözlenmiştir. Jelin viskoelastik doğasını ve bir kesme eylemindeki jel gücünü incelemek amacıyla polimer ağların reolojik karakterizasyonu vazgeçilmezdir. Bu nedenle, fotoreaktörde 1 günlük reaksiyondan sonra, yaklaşık 1 mm kalınlığındaki disk şeklindeki numuneler osilasyon testlerine tabi tutularak zamana, frekansa ve deformasyona bağlı modül değerleri takip edildi. Gelecekte biyoygulamalarda kullanılması planlanan SM- x ağlarının DSC verileri dikkate alınarak jellerin T_m değerinin üzerinde bir sıcaklık olan 37 °C'de reolojik ölçümleri yapılmıştır. Şekil 4.4'teki termogramlar kullanılarak sentez sonrası-as ve şişmiş-sw hallerde erime sıcaklıkları (T_m) ve kristallenme sıcaklıkları (T_{cry}) belirlendi. Jellerin depolama modülleri G' , Şekil 4.5C'de SM- x miktarlarının bir fonksiyonu olarak çizilmiştir. %60 mol oranına kadar artan SM konsantrasyonları nedeniyle G' değerleri hızla düşerken bu konsantrasyondan sonra fazla değişmemektedir. Ölçümler 37 °C'de yani T_m değerinin üzerinde yapıldığından kristalin bölgeler erir. Bu nedenle, modül değerlerini belirleyen ana faktör, artan SM ile yapıdaki VP miktarının azalması ve çapraz bağ yoğunluğundaki dipol-dipol etkileşimlerinin azalması olarak yorumlanabilir. Aynı ölçümler şişme dengesine ulaşan jellere uygulandığında, artan SM miktarına bağlı olarak G' 'nin hafif bir eğimle azaldığı gözlenmiştir. Şekilde dikkat çeken diğer bir nokta ise, şişmiş ağların G' değerlerinin tüm x değerlerinde azalmasıdır. Hidrojellerin şişmesi üç adımda gerçekleşir: suyun jele difüzyonu, polimer zincirlerinin gevşemesi ve ardından ağın genişlemesidir. Kauçuk elastikiyet teorisine göre şişme, polimer zincirlerinin elastik doğasının ve ağ çapraz bağlama yoğunluğuyla doğrudan ilişkili olan jelin modülünün bir fonksiyonudur [294, 295]. Çapraz bağlanma yoğunluğu, belirli bir hacimdeki kimyasal veya fiziksel çapraz bağların sayısı, şişme oranı ve modül de dahil olmak üzere birçok temel hidrojel özelliğini kontrol eder. Özetle, şişme derecesindeki artışın çapraz bağ yoğunluğunu ve dolayısıyla elastik modülü düşürmesi beklenen bir sonuçtur [296].



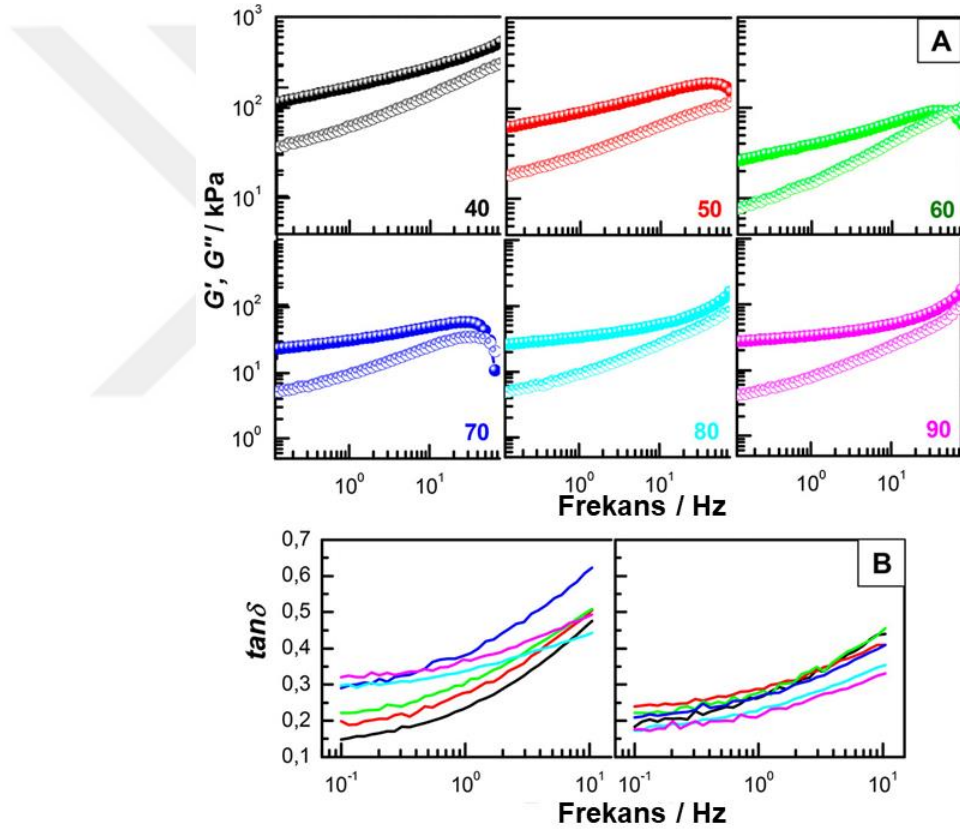
Şekil 4.4 : Sentez sonrası (kırmızı çizgi) ve şişmiş denge (mavi çizgi) durumlarda SM-x ağlarının DSC termogramları. Grafiklerde x değerleri belirtilmiştir.



Şekil 4.5 : (A) Çeşitli SM içeriğine sahip jellerin DSC grafikleri. % SM mol oranına bağlı olarak (B) kristalizasyon yüzdesi ($f\%$) ve (C) depo modül (G') değerlerinin değişimi, ölçümler 37 °C'de alınmış olup sentez sonrası-as (siyah ●) ve şişmiş-sw (mavi ▲) jeller gösterilmiştir.

Her bir hidrojel için lineer viskoelastik bölgesinde gerçekleştirilen frekans tarama testleri ile malzemenin frekansa bağlı davranışı takip edilmiştir. Şekil 4.6 sentez sonrası-as

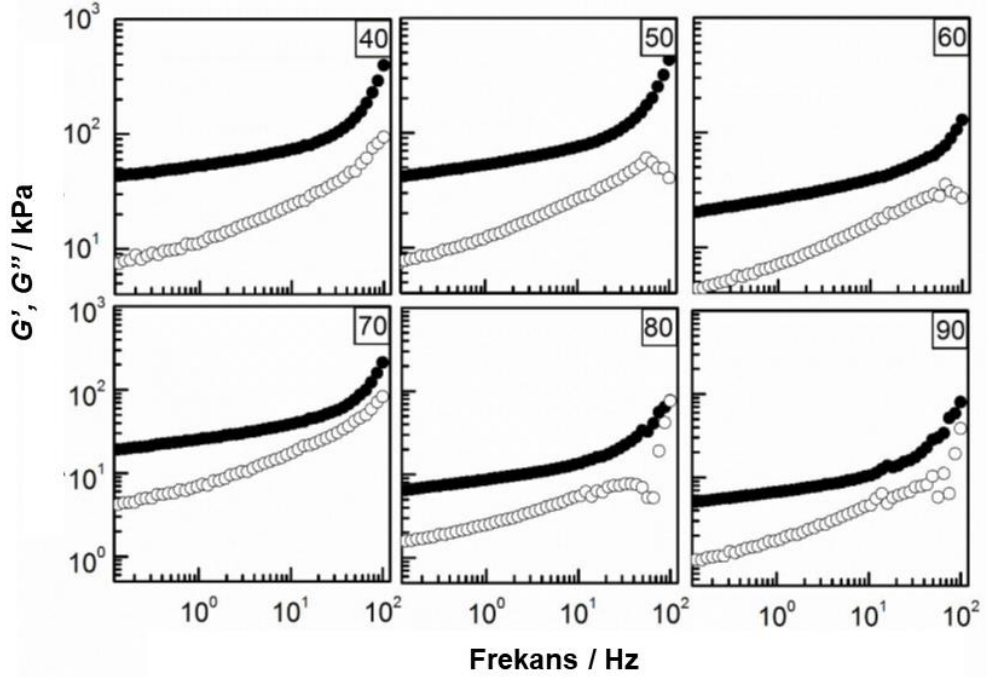
SM-x jellerinin %1 gerinim değerinde ve 37 °C'de 0.1 ve 100 Hz aralığında frekansa karşı G' ve G'' çift logaritmik grafiklerini gösterir. Tüm ağların G'' değerinden daha yüksek bir G' değerine sahip olduğu görülmektedir. Bu da elastik karakterin her zaman baskın olduğunu ve yük uygulandığında sistemin jel durumunda olduğunu kanıtlar [297, 298]. Her iki modül değeri, tipik olarak hidrofobik olarak modifiye edilmiş hidrojellerde gözlenen, fiziksel çapraz bağların zamana bağlı viskoelastik karakteri nedeniyle artan frekansla artar [299]. $50 \leq x \leq 70$ 'te hazırlanan jellere ait grafiklerin yüksek frekans bölgesi incelendiğinde, bir matrisin elastik karakterindeki azalmanın bir göstergesi olan geçiş noktası görülmektedir. Bu, yan alkil zincirlerinin oranındaki artışa bağlı olarak viskoz modülü önemli ölçüde artırır.



Şekil 4.6 : (A) Sentez sonrası-as SM-x ağlarının depolama modülü (G' , dolu semboller) ve kayıp modülü (G'' , açık semboller) frekansın bir fonksiyonu olarak 37 °C'de ölçülmüştür. (B) 37 °C'de sentez sonrası (as, soldaki gibi) ve şişmiş (sw, sağdaki) jellerin frekans grafiğine karşı kayıp faktörü ($\tan \delta$).

Kayıp faktör ($\tan \delta$), bir deformasyon döngüsü sırasında dağılan enerjinin depolanan enerjiye oranını temsil eder. Frekans taramasından elde edilen $\tan \delta$ grafikleri incelendiğinde, ölçüm sistemlerinde $\tan \delta$ değerinin tüm frekans aralığında 0.01'den büyük olduğu belirlenmiştir ki, bu da zayıf jellerin oluşumunun bir göstergesidir (Şekil

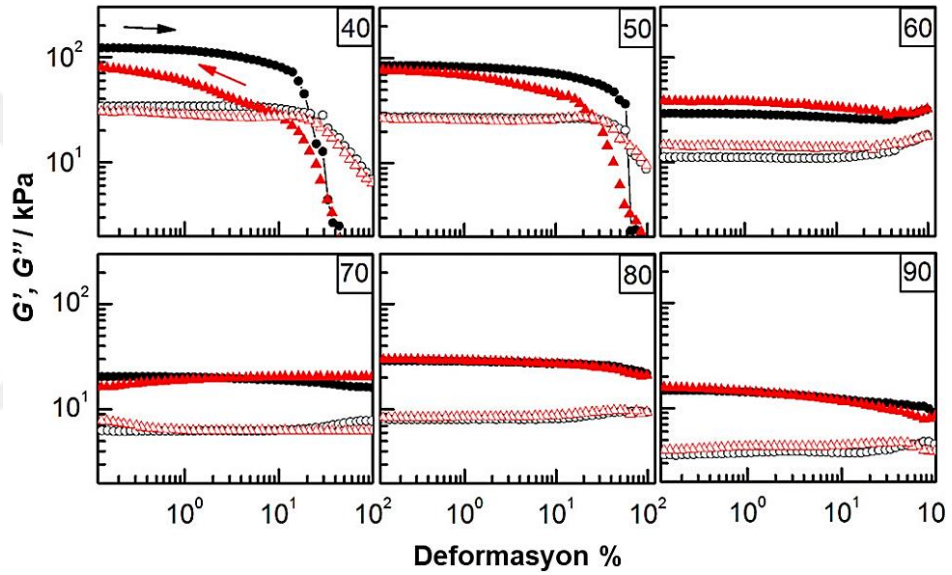
4.6B) [300]. SM- x jellerinde kritik bir x değerinden sonra eğimin arttığı frekansa bağlı bir davranış gözlenmiştir. Daha düşük eğime sahip olduğu belirlenmiştir. %60 mol SM'ye kadar, δ -frekans eğrisinin biraz daha düşük eğimi gözlemlendi. $x \geq 60$ konsantrasyonlarda eğimin artması ile $\tan \delta$ değeri azalmıştır. Şişmiş durumdaki hidrojel için de frekans tarama testleri yapılmıştır (Şekil 4.7). Şişme dengesine ulaşan jellerin $\tan \delta$ grafiklerine bakıldığında değerlerin birbirine yaklaştığı ve nispeten daha az frekans bağımlı yapılar elde edildiği görülmüştür.



Şekil 4.7 : Şişmiş durumdaki jellerin 37 °C'de frekansın bir fonksiyonu olarak SM- x ağlarının depolama modülü G' (dolu semboller) ve kayıp modülü (G'' , açık semboller).

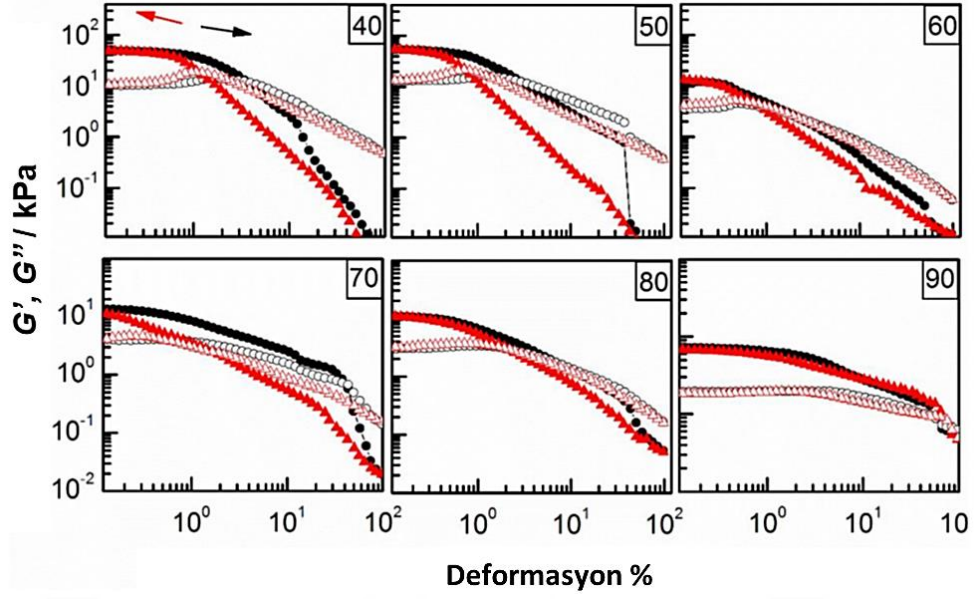
Zamana ve frekansa bağlı davranışı takip edilen SM- x jellerinin G' ve G'' değerleri %0.1'den %100'e artan ve tekrar %0.1'e azalan deformasyonlarda izlenmiştir. Sonuçların gösterildiği Şekil 4.8'e bakıldığında, $x < 60$ jelleri için başlangıçta doğrusal visko elastiklik fark edilir. Doğrusal viskoelastik bölgedeki (LVER) deformasyon yeterince küçük olduğundan, jellerin çapraz bağlı yapısı, katı benzeri bir malzeme ile tutarlı bir şekilde $G' > G''$ dür ve bozulmadan kalır. Bununla birlikte, kritik bir gerinim değerinden sonra, doğrusal olmama başlangıcı gözlenmiştir. γ %100 gerinime yükseldiğinde G' yaklaşık 2 büyüklük sırası azaldı ve değeri daha yüksek gerinim değerlerinde G'' (yani, $G'' > G'$) ile kesişmiştir. Jeller $x \geq 60$ için, ölçülen deformasyon aralığının neredeyse tamamı LVER'i oluşturur. LVER'nin genişlemesi daha yüksek miktarda hidrofobik monomerin eklenmesiyle mekanik özelliklerin arttığını

göstermektedir. %100 gerinimden %0.1 gerinime geri dönüş eğrileri incelendiğinde, SM içeriği düşük olan jellerin başlangıç modül değerlerine tam olarak dönemediği, %60 ve üzeri konsantrasyonlarda oluşan jellerin ise tamamen geri dönüşümlü olduğu açıkça görülmektedir. Yapıyı ayakta tutan etkileşimler, VP birimlerinden gelen dipol etkileşimleri ve SM'nin yan zincirlerindeki alkil gruplarının hidrofobik etkileşimleridir. T_m 'nin üzerinde bir sıcaklıkta yapılan bu ölçümlerde alkil zincirlerinden oluşan kristalin bölgeler deforme edilen malzemelerde erimiş haldedir. Dinamik yapıdaki SM etkileşimlerinin, VP'ye kıyasla malzemenin deformasyondan sonra kendini iyileştirmede oldukça etkili olduğu deformasyon taramasından görülebilir.

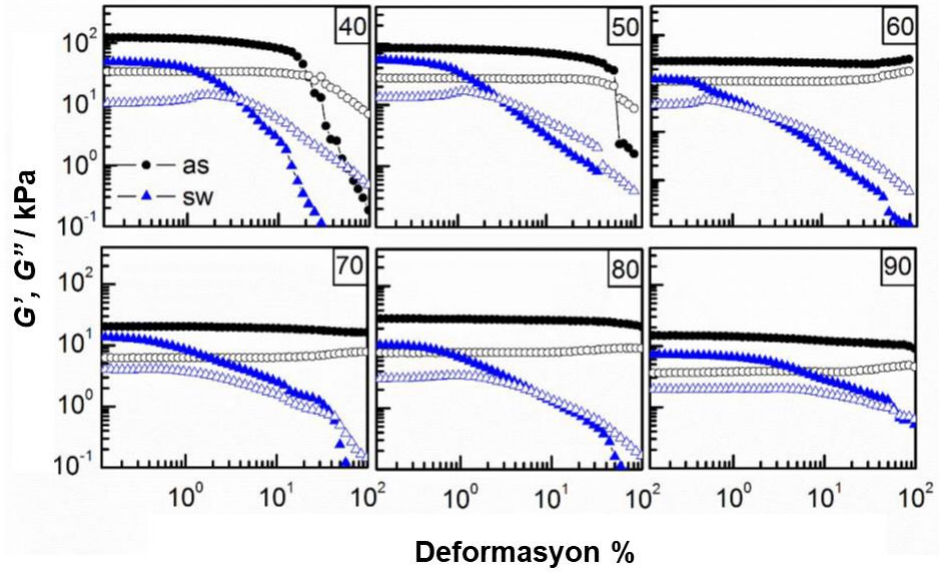


Şekil 4.8 : SM- x ağlarının sentez sonrası deformasyon taramaları. 37 °C'de sabit frekansta (1Hz) deformasyon değerleri %0.1'den %100'e (siyah semboller) ve ardından %100'den %0.1'e (kırmızı semboller) değiştirilmiştir. x değerleri grafik üzerinde belirtilmiş olup depo modülü (G' , dolu semboller) ve kayıp modülü (G'' , açık semboller) gösterilmiştir.

Deformasyon tarama ölçümleri şişmiş durumda da gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.9). Şekil 4.10'da, sentez sonrası-as ve şişmiş-sw jellerin gerinim tarama ölçümleri karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Konsantrasyondan bağımsız olarak ağların LVER'lerinin şişme sonrası küçüldüğü açıkça gösterilmiştir. Malzemedeki şişme LVER bölgedeki daralmayı beraberinde getirmiştir. Bu durum jellerin mekanik mukavemetinde azalmaya yol açacaktır.



Şekil 4.9 : Şişmiş durumdaki SM-x ağlarının deformasyon taraması ölçümü gerinim taraması %0.1'den %100'e (siyah semboller) ve %100'den %0.1'e (kırmızı semboller) 37 °C'de 1 Hz sabit frekansta gerçekleştirilmiştir.



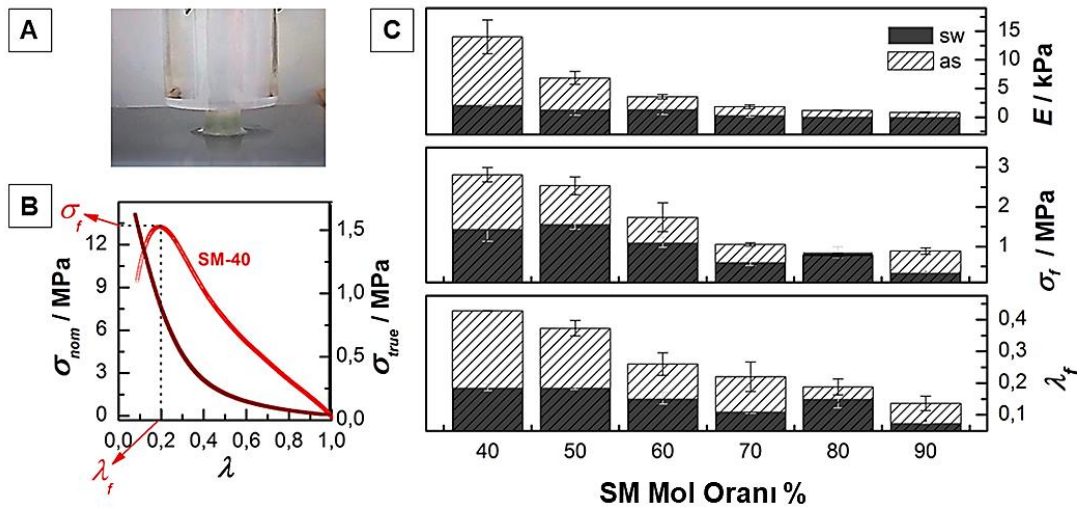
Şekil 4.10 : Sentez sonrası hazırlanan-as (siyah semboller) ve şişmiş durumdaki-sw (mavi sembol) SM-x ağlarının 37 °C'de 1 Hz sabit frekansta %0.1 ila %100 gerinim arasında deformasyon tarama ölçümü. Depolama (G' , dolu semboller) ve kayıp modülü (G'' , açık semboller).

4.1.3 Mekanik analizler

Ağların mekanik özellikleri, tek eksenli sıkıştırma ve uzama testleri kullanılarak Tekstür analiz cihazında sırasıyla silindirik prob ve çeneler kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4.1.3.1 Tek eksenli sıkıştırma (basma) testi

Şekil 4.11 A ve B sırasıyla, sıkıştırma testi sırasında silindirik şekilli bir SM-40 jelinin dijital fotoğrafını ve 37 °C'de ölçümün gerilim-gerinim grafiğini göstermektedir. Dinamik çapraz bağlı yapıya sahip jellerin tipik bir grafiğinde, jeller neredeyse tamamen sıkıştırılmış olsa bile nominal gerilim değerinin σ_{nom} artan deformasyonla sürekli olarak arttığı görülmüştür. Bu nedenle, kırılma gerilimi-parçalanma (σ_f) ve kırılma deformasyonu (λ_f) değerlerini belirlemek için gerilim, deforme olmamış ve deforme olmuş jel numunesinin enine kesit alanı başına kuvvetler olan σ_{nom} veya gerçek gerilim değerleri σ_{true} ($=\lambda\sigma_{nom}$) ile sunulmuştur. (Şekil 4.11B) [2]. Sonuçların toplandığı Şekil 4.11C'ye bakıldığında, eğrilerin ilk eğimi, yani sıkıştırma Young modülü E, σ_f ve λ_f değerlerinin SM mol oranının bir fonksiyonu olarak azaldığı görülmektedir. Bu da SM-x jellerinin mekanik dayanımının reaksiyon ortamına verilen SM miktarı ile kontrol edilebileceğini gösterir. Örnek olarak, SM mol oranı %40'tan %90'a yükselirken E, 16'dan 1 kPa'ya düşmektedir. Reolojik analiz sonuçlarına benzer şekilde T_m 'nin üzerinde ölçümlerin yapılması kristal bölgelerin erimesine yol açarak ağdaki VP birimlerinin etkisini daha fazla ortaya çıkarır.



Şekil 4.11 : 37 °C'de sentez sonrası-as ve şişmiş-sw durumdaki SM-x ağlarının sıkıştırma testleri. (A) Sıkıştırma testi sırasında bir SM-40 hidrojelinin fotoğrafı ve (B) ölçümün tipik bir gerilim-gerinim eğrisi. (C) Young modülü E, kırılma gerilimi σ_f ve kırılma deformasyonu λ_f , % SM mol oranına karşı grafiği.

Şişme dengesine ulaşan numunelere de basma testleri uygulanmış ve sentez sonrası ve şişmiş jellerin tek eksenli basma analizleri ile DSC sonuçları Tablo 4.2'de toplanmıştır. Jellerin şiştikten sonra frekansa daha az bağımlı hale gelmeleri ve daha dar bir LVER'ye sahip olmaları da mekanik dayanımlarında azalmaya neden

olmaktadır (Şekil 4.6 ve 4.11). Reolojik ölçümlerde olduğu gibi, sıkıştırma Young modülü, sentez sonrası jellere kıyasla azalmış, benzer şekilde, jellerin yapısal bütünlüğünü bozmak için uygulanması gereken maksimum kuvvet, σ_f ve jellerin dayanabileceği maksimum deformasyon değerleri, λ_f , şişme ile azalmıştır. Sıkıştırma ölçümlerinde, frekans ve deformasyon tarama çıktılarının makro yapının özelliklerini nasıl belirlediğine tanık olunmuştur.

Tablo 4.2 : DSC ve sıkıştırma analizinden elde edilen parametreler.

Örnek Kodu	T_m °C	T_{cry} °C	f %	H ₂ O %	E kPa	σ_f MPa	λ_f	ε_f %
SM _{as} -40	25.8	12.9	2.4	-	16.0	2.81	0.43	0.57
SM _{as} -50	26.4	14.1	3.1	-	8.0	2.54	0.37	0.63
SM _{as} -60	26.7	14.7	5.2	-	4.0	1.74	0.26	0.74
SM _{as} -70	26.6	15.0	7.2	-	5.0	1.06	0.22	0.78
SM _{as} -80	26.8	15.5	8.8	-	1.0	0.79	0.19	0.81
SM _{as} -90	26.4	15.5	12.1	-	1.0	0.89	0.14	0.86
SM _{sw} -40	27.4	12.8	1.4	9.6	21.8	0.36	0.39	0.61
SM _{sw} -50	27.6	13.2	2.2	6.5	21.2	0.37	0.37	0.63
SM _{sw} -60	27.6	14.1	3.9	5.1	30.7	0.36	0.26	0.74
SM _{sw} -70	27.5	14.3	6.1	5.1	10.2	0.27	0.42	0.58
SM _{sw} -80	27.7	15.3	8.3	2.7	2.1	0.22	0.43	0.57
SM _{sw} -90	29.5	14.4	10.7	4.2	0.9	0.10	0.04	0.96

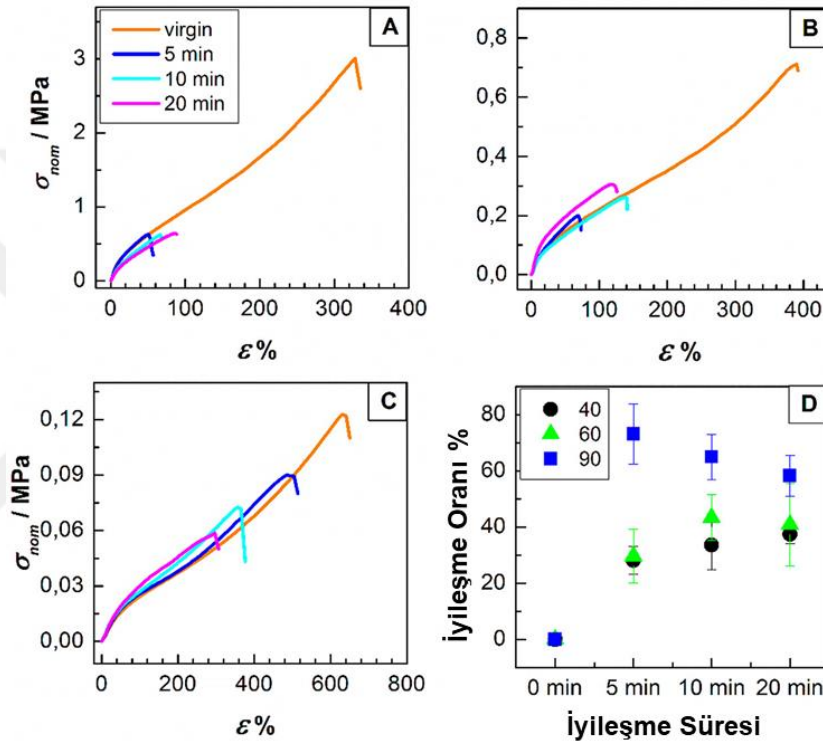
4.1.3.2 Tek eksenli uzama (çekme) testi

Silindirik jel örneklerine uygulanan basma testlerinin ardından plaka şeklinde hazırlanan SM- x jelleri uzama testlerine tabi tutuldu. SM-40, -60, -90 jellerine ait gerilim-gerinim grafikleri Şekil 4.12'de virjin (virgin) koduyla verilmiştir. Farklı konsantrasyonlarda yapılan tek eksenli çekme testleri sonucunda x değeri arttıkça çekme dayanımı ve tokluğun arttığı gözlenmiştir. Ölçüme göre SM-40 için elde edilen 318 ± 14 değerindeki kopma uzamasının SM-90 için 633 ± 29 'a yükseldiği belirlenmiştir.

4.1.4 Kendini iyileştirme testi

Jellerin kendini iyileştirme özelliklerini takip etmek için jilette kesilmiş jel uçları bir araya getirilerek değişen iyileşme sürelerinin sonunda gerilme ölçümlerine tabi tutulmuştur. İyileşme süreçleri T_m değerinin üzerinde olan vücut sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Şekil 4.12'de verildiği gibi, SM oranının artmasıyla geri kazanım verimlerinin arttığı gözlenmiştir. Kendini iyileştirme testlerinde en dikkat çekici nokta, iyileşme süresi arttıkça SM-40 ve SM-60 jellerinde iyileşme hızı orantılı olarak

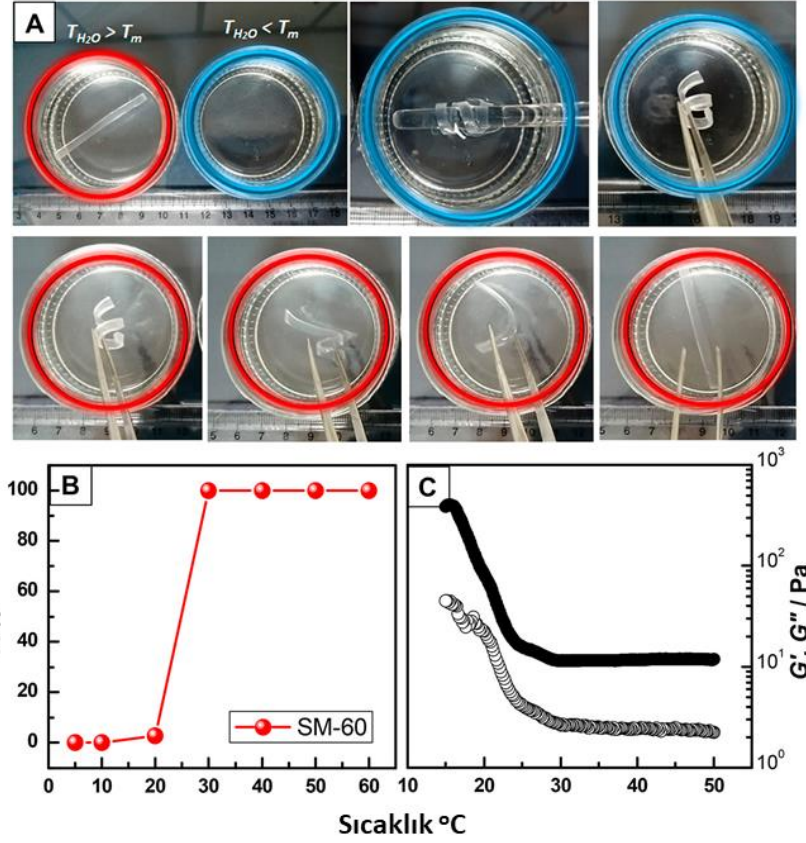
artması ve SM oranı en yüksek olan jellerde tam tersi bir davranış gözlemlenmiştir. SM-90 jellerinde, artan iyileşme süresine bağlı olarak iyileşme etkinliklerindeki düşüşün muhtemelen testlerin yapıldığı sıcaklıkla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Kesilen jeller 37 °C'de sabit bir süre tutulmakta ve ölçümler oda sıcaklığında alınmaktadır. Jeller ne kadar hızlı iyileşse de jellerin bir miktar soğutulması, T_m değeri yaklaşık 30 °C olan SM-90 jellerinin iyileştirme etkinliğini azaltmaktadır. Jilette kesilip uçları birbirine yapıştırılan SM-90 jelleri soğuyunca sertleştiği için uzama değerlerinin olması gerekenden daha düşük olduğu belirlenmiştir.



Şekil 4.12 : (A–C) Virjin (virgin) ve iyileştirilmiş SM-x ağlarının değişen iyileşme sürelerinde gerçekleştirilen çekme gerilimi-gerinim grafikleri. (A) SM-40, (B) SM-60 ve (C) SM-90. (D) SM-x ağlarının % iyileşme oranı-iyileşme süresi grafiği.

4.1.5 Şekil hafıza testleri

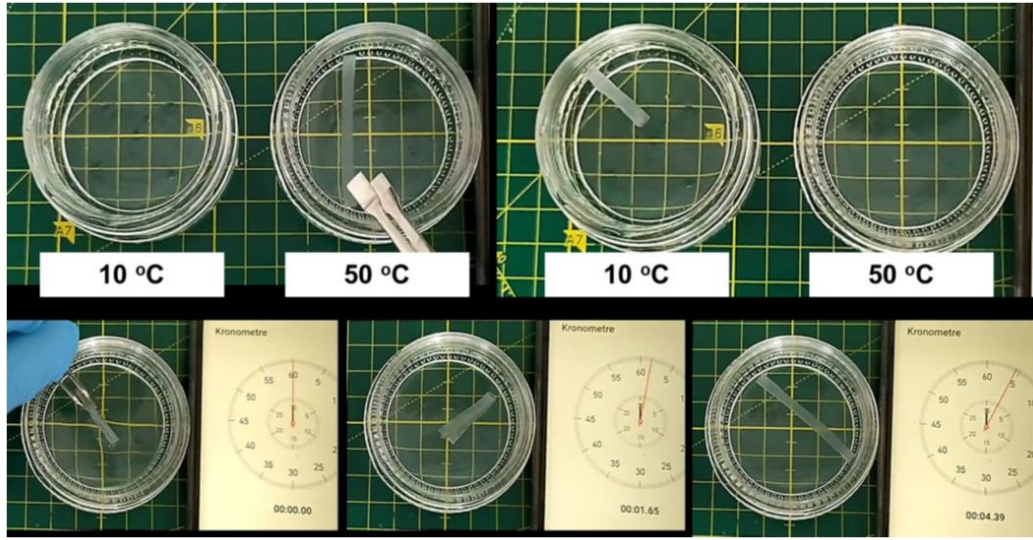
Yarı kristal SM-x ağ yapılarının bir diğer üstün yanı olan özelliği olan şekil hafıza özelliğini göstermek üzere şişmiş bir SM-60 jeli kullanıldı. Dikdörtgen plaka şeklindeki jel numunesi T_m değerinin üzerinde spiral forma getirildi ve bu şekil T_m 'nin altındaki bir sıcaklıkta sabitlendi. Daha sonra jel örneği tekrar sıcak suya daldırıldığında çok kısa sürede kalıcı çubuk formuna ulaştığı gözlemlendi (Şekil 4.13).



Şekil 4.13 : (A) Şişmiş durumdaki SM-90 ağının şekil hafıza davranışını gösteren resimler. (B) Sıcaklığın bir fonksiyonu olarak şekil geri kazanım oranı, %R. (C) Şişmiş durumdaki SM-60 ağı için G' (dolu semboller) ve G'' (açık semboller) değerlerinin sıcaklığa bağlı değişimi.

Şekil hafıza özelliğini SM oranına bağlı olarak kantitatif incelemek için şişmiş durumdaki ağlara çeşitli sıcaklıklarda eğme testi uygulanmıştır. SM-60 ağlarının kalıcı şekli geri kazanma oranları kurtarma oranları, %R, Şekil 4.13B'de sıcaklığa karşı çizilmiştir. Geri kazanım oranı, ağdaki kristalin yan zincirlerin aynı anda erimesi nedeniyle artan sıcaklıkla kademeli olarak artmıştır. SM-60 jelinin 20 °C'de %R=3 değeri ile geçici şeklini kalıcı hale getirmeye başladığı gözlemlendi. Artan sıcaklıkla birlikte geri kazanım oranı hızla arttı ve 30 °C'nin üzerinde %100'e kadar ulaştığı görülmüştür. Yan alkil zincirlerinin erimesiyle orantılı olan bu davranış, Şekil 4.13C'de verilen sıcaklık profili ile de desteklenmektedir. Şekil hafıza testi ile uyumlu olarak, 15 ila 30 °C arasında artan sıcaklıkla birlikte G' ve G'' değerlerinin hızlı bir şekilde azaldığı kaydedilmiştir. Jellerin tamamen kalıcı hallerine dönebilmelerinin yanı sıra SM-40 ve SM-60 için toparlanma süreçleri 6 saniyeden daha kısa sürmektedir (Şekil 4.14). Bükme testi sırasında, katlanmış jel yapılarının birbirine yapışması (kendini onarması) nedeniyle SM-90 jellerinin şekil hafıza özellikleri kantitatif olarak

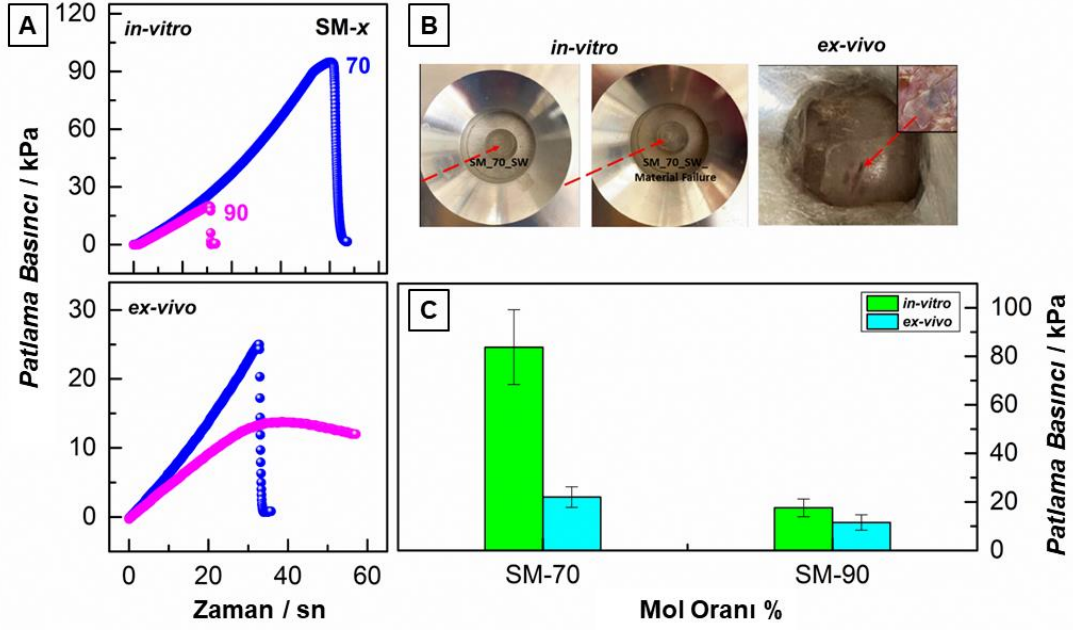
belirlenmemiştir. Jel uçlarının her ikisi de tam olarak üst üste gelmediğinde jellerin kalıcı hallerini geri kazandığı görülmüştür.



Şekil 4.14 : Şekil geri kazanım oranını ve süresini belirlemek üzere SM-60 üzerinde uygulanan bükme testi.

4.1.6 Patlama basıncı testi

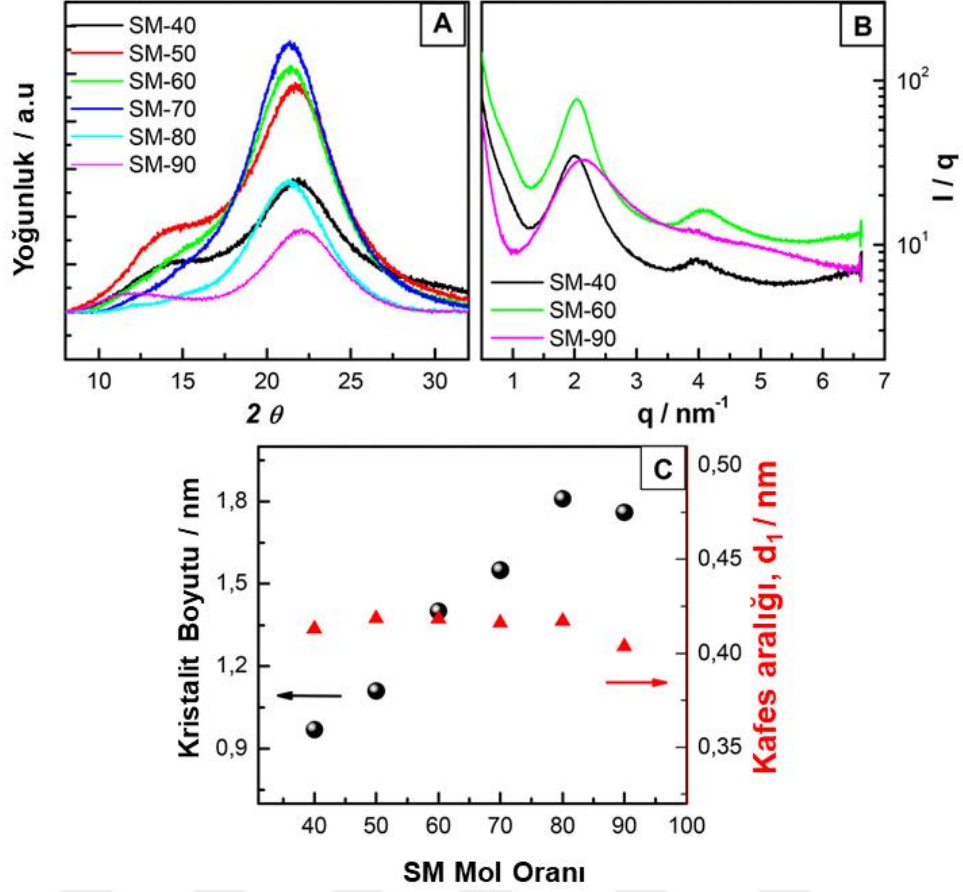
Hidrojellerin yapışkan özellikleri, standart doku yapışma protokolleri kullanılarak değerlendirilmiştir (Şekil 4.15). Tüm SM-*x* jellerine için patlama basıncı testi uygulanmış ancak sadece SM-70 ve SM-90 jelleri anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Şekil 4.15B’de, kolajen tabakasını ve rat derisini sıkıştıran iki bölmeden oluşan *in-vitro* ve *ex-vivo* patlama basıncı test düzeneği verilmiştir. Bu testte, kolajen tabaka ve rat derisi, bir yarayı taklit edecek şekilde delinir. Hazırlanan şişmiş formdaki jel yapay deliği kapatarak metal disklerin arasına sıkıştırılır. Hidrojellerin deliği kapatma kapasitesi, hava verilerek jeller hasar görene ve/veya ayrılana kadar basıncın ölçülmesiyle değerlendirilir. Şekil 4.15A-C, SM-70 ve SM-90 konsantrasyonuna karşı hidrojellerin patlama basıncını gösterir. Ağ yapıda, hidrofobik özellik artıça yapışkanlığında özelliğinde nispi bir artış gözlenmiştir. *In-vitro* kolajen tabaka ile yapılan çalışmada SM-70 jelleri, SM-90 jelinden ~4 kat daha yüksek patlama basıncına sahipken *ex-vivo* rat derisi ile yapılan çalışmada ise ~ 0.6 kat daha yüksek bir basınç değeri kaydedilmiştir. Ağ yapı içindeki vinilpirolidon miktarının azalması, dipol-dipol bağlarını zayıflamasına sebep olduğundan bu durumun SM-90 jelinin deliği kapatma performansını bozduğu düşünülmektedir.



Şekil 4.15 : SM-70 ve SM-90 konsantrasyonlarından oluşan hidrojellerin *in- vitro* ve *ex-vivo* yapışma özellikleri. (B) Patlama basıncı değerlendirmesini gösteren resimler. (C) patlama basıncı değerlerinin *in-vitro* ve *ex-vivo* karşılaştırılması.

4.1.7 Diğer analizler

Jellerin mikro yapıları XRD ve WAXS cihazları ile analiz edilmiştir. Şekil 4.16, değişen x değerlerine sahip şişmiş SM- x ağlarının XRD modelini göstermektedir. Tüm jel örnekleri, stearil metakrilatların uzun alkil zincirleri arasında 0.41 ± 0.06 nm'lik bir Bragg d-aralığına karşılık gelen yaklaşık $2\theta = 21^\circ$ 'de bir tepe noktasına sahiptir. Bu değer, uzun zincirli alkil kristalinin değeri ile uyum içindedir [301-303]. Kafes yönü boyunca görünen kristal boyutları, karşılık gelen Bragg yansımasının orta yüksekliğindeki yarı genişlik ölçülerek ve Scherrer formülü uygulanarak hesaplanmıştır [304]. Şekil 4.16C'de verildiği gibi, kristal boyutları artan SM miktarıyla orantılı olarak %90 oranına kadar artmaktadır. Matristeki amorf bileşen VP'nin göreceli hacimli yapısı, sterik bir bariyer görevi görür ve büyük polimer kristallerinin oluşumunu önleyerek alkil kristallerinin büyümesini sınırlar [305]. Şekil 4.16B, SM-40, SM-60 ve SM-90'ın şişmiş durum ağlarının WAXS modellerini göstermektedir. Tüm jeller, alkil nano alanlarının kırınımına atfedilen düşük q bölgesinde ($q = 1.9 \text{ nm}^{-1}$) geniş bir kırınım zirvesi sergilerken, SM-40 ve SM-60 ise kısmen kristalleşmiş yan zincir alanları nedeniyle $q = 4.0 \text{ nm}^{-1}$ 'de küçük bir tepe noktası göstermektedir [306].

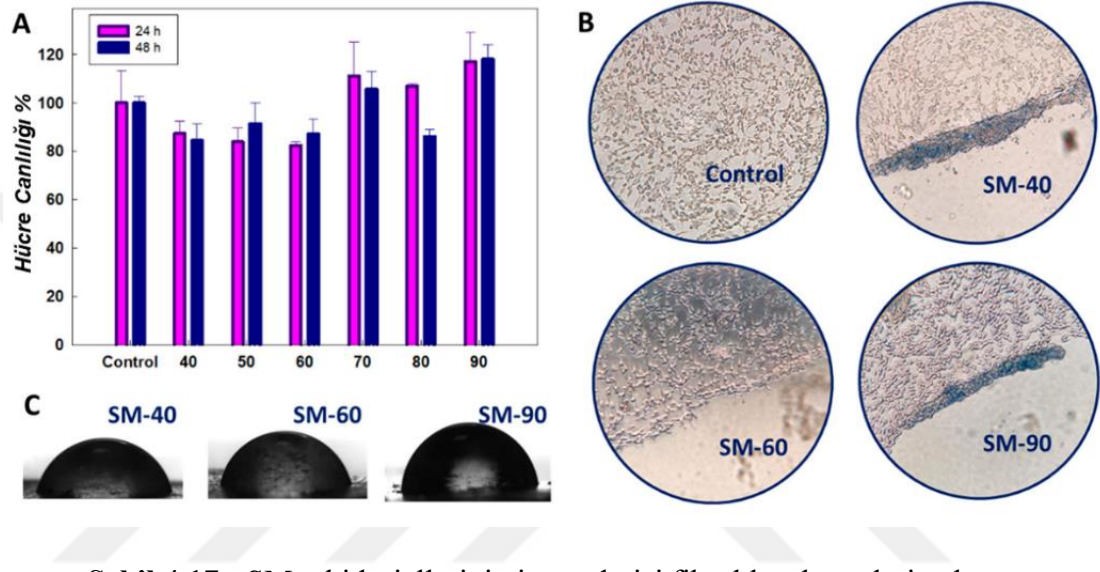


Şekil 4.16 : (A) $1^\circ/\text{dk}$ tarama hızıyla $5\text{--}35^\circ$ 2θ aralığında şişmiş durumdaki SM- x ağlarının XRD desenleri. (B) Oda sıcaklığında ölçülen şişmiş durumdaki SM- x ağlarının WAXS desenleri. (C) XRD grafiğinden hesaplanan kristalit boyutu ve kafes aralığı.

4.1.8 Biyouyumluluk analizleri

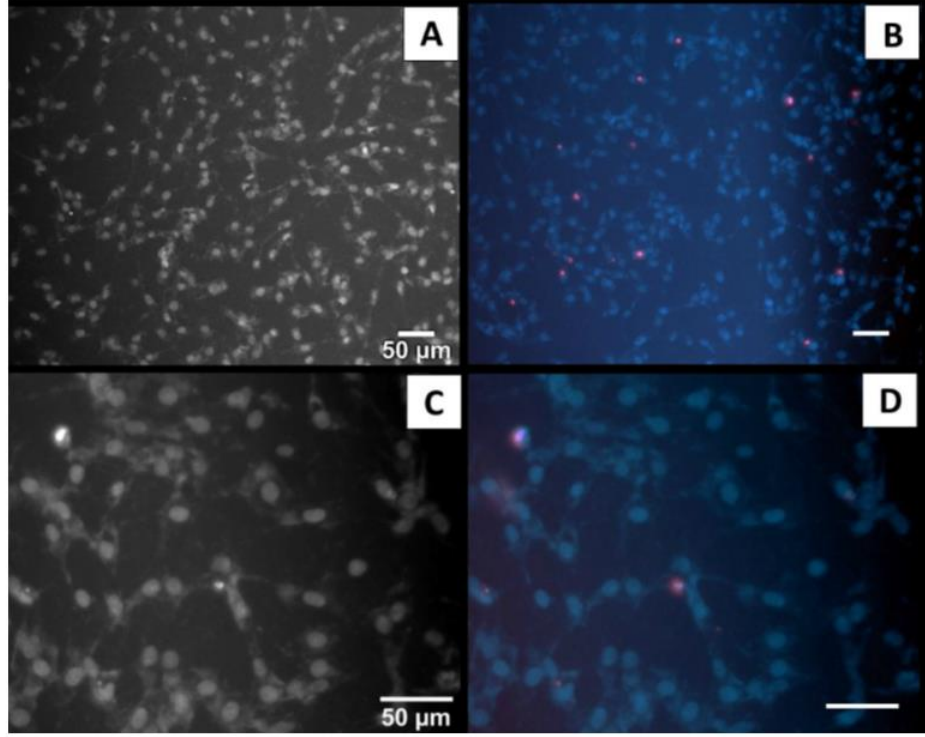
SM- x ağlarının biyouyumluluğunu incelemek için sitotoksosite, kolorimetrik bir MTT testi ile *in-vitro* olarak değerlendirildi. İnsan derisi fibroblast hücreleri CCD-986Sk'ye karşı sitotoksosite, SM konsantrasyonunun bir fonksiyonu olarak belirlendi (Şekil 4.17). Jel numunelerinin varlığında kültürlenmiş hücreler, jel numunelerinin çıkarılmasından sonra MTT reaktifi eklenerek test edildi. SM- x hidrojellerinin önemli oranda sitotoksosite göstermediği belirlendi. İnkübe edilen hücrelerin canlılığının tüm x değerlerinde %82'nin üzerinde olduğu, yüksek SM oranlarında ise hücre canlılık değerlerinde bir artış tespit edildi. 60'ın üzerindeki x değerlerinde %100'den fazla hücre canlılığı elde edilmiştir. Hücre canlılığı ile hidrofobik karakteri ilişkilendirebilmek amacıyla temas açısı ölçümleri gerçekleştirildi. Şekil 4.17C'de gösterildiği gibi SM- x ağları, SM için 54° olarak ölçülen su temas açıları (WCA) SM-40 ve SM-90 için 78° 'ye kadar arttı. SM oranı artırılan jeller daha hidrofobik özellik

kazanmaktadır. Daha hidrofobik jel sistemlerinde ($x > 60$), hücrelerin hidrofobik yüzeylere yapışması çok daha zor olduğundan, hücreler jel yüzeyinde çoğalmak yerine jelin etrafına yayılmayı tercih ederler [307]. Bu nedenle, daha fazla hidrofobik jel numunelerinde ($x > 60$), daha az hidrofobik olanlara kıyasla daha yüksek hücre canlılığı sonuçları elde edilmiştir. Bu durumun, jel örnekleri üzerine yapışan hücrelerin MTT reaktifi eklenmeden jellerin kuyucuklardan uzaklaştırılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.



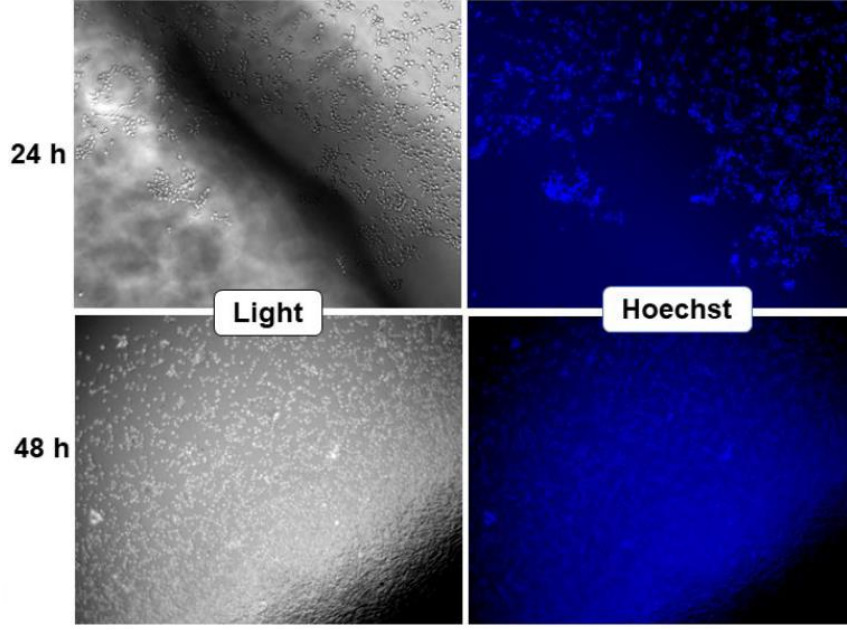
Şekil 4.17 : SM- x hidrojellerinin insan derisi fibroblast hücrelerine karşı sitotoksitesi, MTT reaktifiyle doğrudan temas testinden sonra değerlendirildi. (A) 24 ve 48 saatte jellerle temas ettirilen CCD hücrelerinin hücre canlılığı (%) değerleri. (B) SM jellerinin çıkarılmasından sonra CCD hücrelerinin temsili tripan mavisi boya görüntüleri. (C) Su temas açısı (WCA) ölçümleri.

Uzaklaştırılan jel örneğinin yüzeyleri, yani hücrelerin ağ yapı üzerine yapışması, ışık mikroskobu ile takip edilmiştir. Öte yandan, $x \leq 60$ olan jellerde, hücreler jel yüzeyinde de çoğalabildikleri için nispeten daha düşük hücre canlılığı değerleri elde edilmiştir. Hücre morfolojisini net bir şekilde gözlemlemek için Hoechst ve SM-60 jel ağı üzerinde büyütülen propidyum iyodür (PI) boyası ile boyanmış CCD hücrelerinin daha yüksek büyütme görüntüleri Şekil 4.18'e eklenmiştir.



Şekil 4.18 : Işık ve Floresan mikroskobu altında SM-60 jel ağı üzerinde büyütülen Hoechst ve PI boyası ile boyanmış CCD hücreleri. A. ve B. 20x, C. ve D. 40x hedefi.

SM-x jellerine hücre yapışması, Hoechst boyası ile boyanarak floresan mikroskopi görüntüleri aracılığıyla kanıtlanmıştır. Şekil 4.19’da CCD hücrelerinin SM-60 ağlarına yapışabildiği ve hücrelerin hem yapışmasının hem de bağlanmasının zamanla (48 saat sonra) arttığı gözlenmiştir. Hücrelerin 48 saatlik inkübasyonda, jel örneğinin ortasına doğru yayıldığı, 24 saatte ise sadece jel örneklerinin kenarlarında lokalize olmak üzere ulaşabildiği gözlenmiştir. Kuyucuklar, boyamadan sonra PBS ile yıkanmış olsa da fotoğraflarda fazla miktarda arka plan floresansı vardı. Cam tabanlı tabaklar gibi özel görüntüleme tabakları yerine, floresan yapabilen ve yüksek bir arka plana neden olabilen tipik plastik tabanlı hücre kültürü plakaları kullanılmıştır. Hidrojellerin kendilerinin de floresan arka planına yol açabileceği ikinci bir sebep olarak düşünülmüştür.



Şekil 4.19 : Hoechst boyası (10x objektif) ile boyanmış SM-60 ağlarına 24 ve 48 saat sonra hücre bağlanma testi.

Metal veya metal alaşımlı implantlarda, gerekli biyomekanik özellikleri karşılasalar bile, doku-materyal entegrasyonunun, ortopedik implantlar için arayüz bağı olmaması nedeniyle başarısız olabileceği bilinmektedir [308]. “Osseointegrasyon” olarak adlandırılan materyalin canlı kemiğe doğrudan entegrasyonunun, diş implantının başarısı için epitel hücre bağlanmasının yanı sıra hayati bir anahtar nokta olduğu da bildirilmektedir [309]. Öte yandan, kanla temas eden malzemeler için, pasifleştirilmiş, işlevselleştirilmiş ve her iki yüzeyin bir kombinasyonu tasarlanarak araştırmacılar tarafından geniş bir yelpazede araştırılan bir hemouyumluluk konusudur [310]. Bunların ışığında, SM-x jel numunelerinin fizikokimyasal, mekanik ve biyolojik yönlerindeki geniş özellik yelpazesi, çeşitli biyomedikal uygulamalardaki çeşitli ihtiyaçları karşılamak için önemli bir potansiyel gösterebilir.

4.2 Nanoparçacıkların Hazırlanması ve Karakterizasyonu

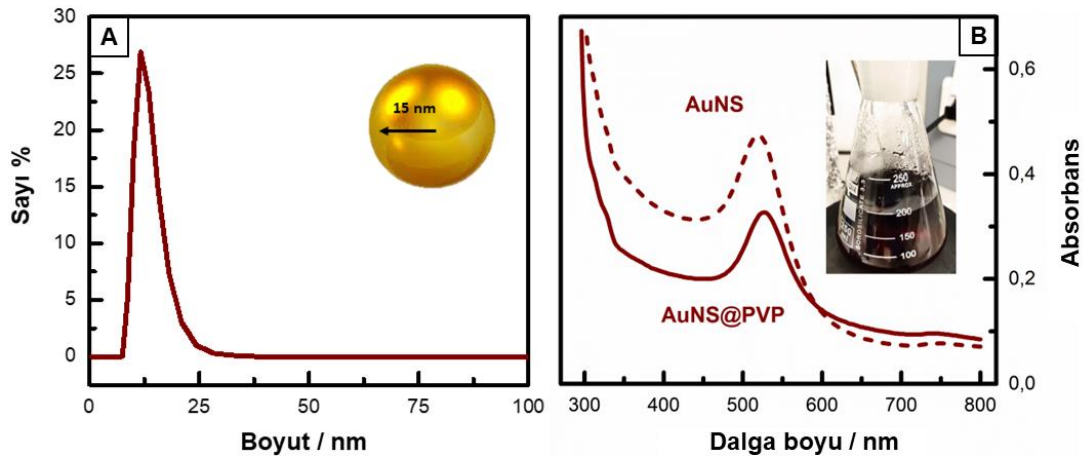
Hidrojellerin uyarılara yanıt hızını arttırmak, yüksek verimlilik sağlamak ve yön hareketini karşılamak için en yaygın olarak kullanılan yaklaşımlardan biri sıfır boyutlu (0D) katkı maddelerinin jel ağı yapısına dahil edilmesidir [311]. Fonksiyonel nanomalzemelerin katkı maddesi olarak kullanılmasıyla, jellerin performansı önemli ölçüde geliştirilebilir ve/veya çeşitlendirilebilir. Tüm boyutları nanoskala içinde

ölçülen 0D nanomalzemeleri yaygın olarak küresel nanopartiküller veya nanokümler denir. Tezin ikinci aşamasını oluşturan nanokompozit jelleri sentezlemek amacıyla öncelikle farklı geometrik şekillere sahip inorganik plazmonik altın nanoküre (AuNS), yüzeyi PVP kaplı altın nanoküre (AuNS@PVP) ve gümüş nanoküp AgNC parçacıkları sentezlenmiştir. Çalışma boyunca ise AuNS@PVP ve AgNC kullanılmıştır.

4.2.1 Altın nanoküre (AuNS@PVP) sentezi ve karakterizasyonu

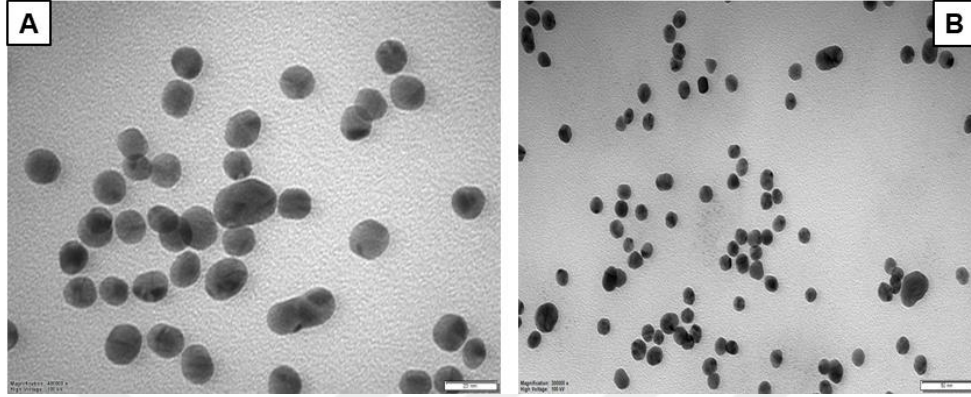
Turkevich metodu ile sentezlenen AuNS ve post modifikasyon ile yüzeyi PVP kaplı altın nanopartiküllerin lokalize yüzey plazmon rezonanslarının boyutlarını ve geometrilerini belirlemek için UV-Vis ve DLS spektrumları ve TEM görüntüleri incelenmiştir. Ayrıca PVP ile fonksiyonel hale getirilmiş altın nanoküre, FTIR spektroskopisi kullanılarak ayrıca karakterize edilmiştir.

AuNS ve AuNS@PVP'nin boyutu, altın çözeltisi veya sitrat konsantrasyonu, karıştırma hızı ve sıcaklık gibi sentez parametreleri değiştirilerek ayarlanabilir. Bu çalışmada sentezlenen AuNS ve AuNS@PVP'lerin, DLS ile 13 ve 15 nm boyutlara sahip olduğu belirlenirken UV-Vis ile sırasıyla 520 ve 527 nm'de absorpsiyon pikleri elde edilmiştir (Şekil 4.20A-B). Şekil 4.20A'da görüldüğü üzere yüzeyin PVP ile kaplanması, nanoparçacıkların yüzey plazmon spektrumundaki batokromik kaymalara neden olmuştur. AuNS, PVP'den önce 520 nm ve işlemden sonra 527 nm LSPR enerjisine sahiptir. AuNS için SPR kayması yaklaşık ~7nm'dir. Çünkü iletim bandındaki elektronların nanopartikülün küresel şekli boyunca salınımı yüzey plazmon rezonansını kısıtlar. Sonuç olarak, LSPR'nin, küresel nanoparçacık üzerindeki yüzeyin PVP ile kaplanmasından çok fazla etkilenmediği belirlenmiştir.



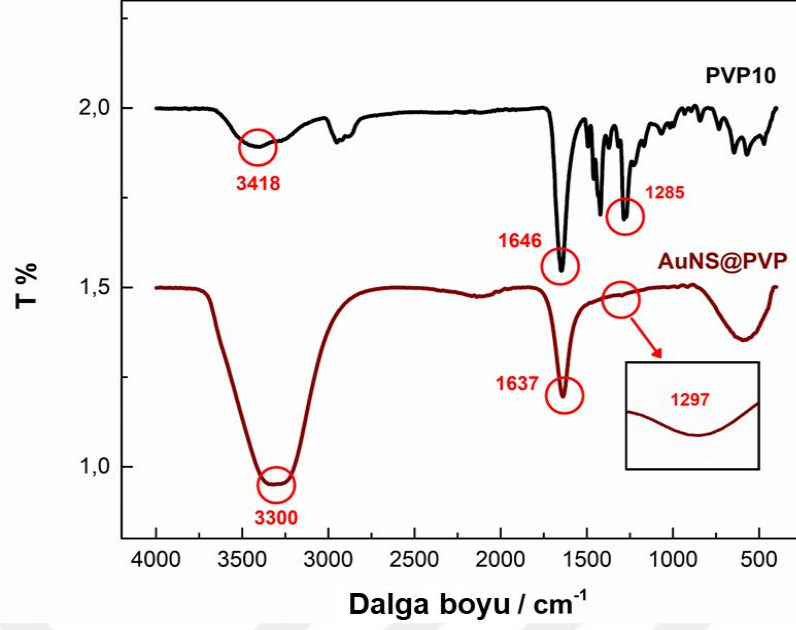
Şekil 4.20 : PVP kaplı altın nanoküre (AuNS@PVP) parçacıklarının su içerisinde (A) DLS ölçüm grafiği ve (B) UV-vis spektrumu.

AuNS@PVP parçacıklarının boyutu 20x ve 50x büyütmeyle sahip geçirimli elektron mikroskobu (TEM) görüntüleri kullanılarak analiz edilmiştir (Şekil 4.21A-B). TEM görüntüsünden yapılan ölçümlere göre partikül boyutunun 13 ± 3 nm civarında olduğu belirlenmiştir (Image J ile hesaplanmıştır).



Şekil 4.21 : TEM analizi ile AuNS@PVP parçacıkları. Büyütmeler (A) 20x ve (B) 50x’de nano yapılarının belirlenmesi.

Şekil 4.22’de nanopartiküllerin etrafını kaplamak üzere kullanılan olan PVP (PVP10) ve AuNS@PVP nanoparçacıklarına ait kimyasal grupların varlığını karakterize etmek üzere FTIR analizleri gerçekleştirilmiş, spektrumlar Şekil 4.49’da verilmiştir. PVP10 ve AuNS@PVP nanoparçacıklarından kaynaklı OH ve/veya NH gerilme pikleri sırasıyla 3418 ve 3300 cm^{-1} ’de görülmüştür. PVP’nin karbonil grubu için karakteristik olan güçlü absorpsiyon zirvesi sırasıyla 1646 ve 1637 cm^{-1} ’dir. Saf PVP’de bu pik, 1646 cm^{-1} ’de görülürken AuNS@PVP nanoparçacıklarında pik değeri 1637 cm^{-1} ’e doğru kaymıştır. Ayrıca -C-N bağları da sırasıyla 1285 ’ten 1297 cm^{-1} ’e doğru hafifçe kayma sergilemiştir [312, 313].

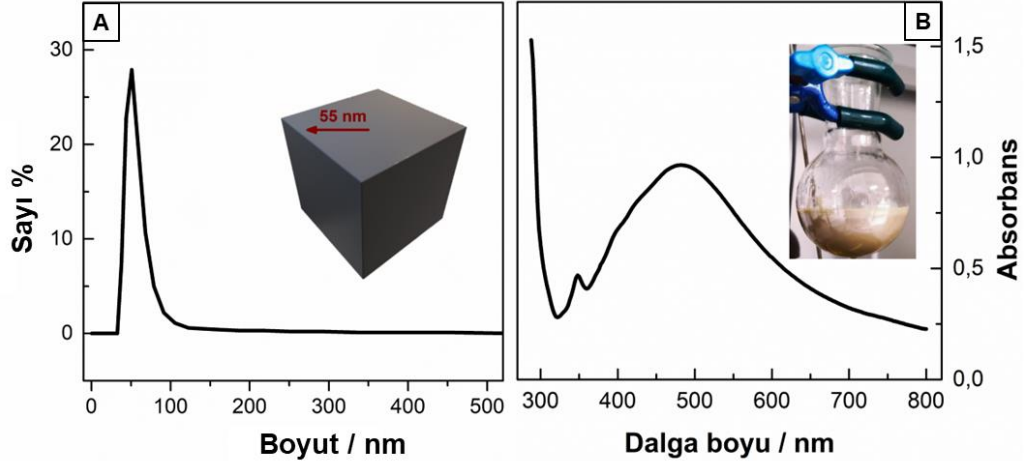


Şekil 4.22 : PVP10 ve AuNS@PVP nanoparçacıklarına ait FTIR analizi.

Yukarıda belirtildiği üzere hem AuNS hem de AuNS@PVP hazırlanmış ancak çalışmalarda sadece AuNS@PVP kullanılmıştır. Turkevich metoduna göre sentezlenen AuNS, ağ yapısı içinde homojen dağılmayıp faz ayrımına sahip jel ağ yapıları ile sonuçlandığından nanokompozit jel eldesi çalışmalarında kullanılmamıştır. Bunun yerine yine Turkevich metodu ile sentezlenen yüzeyi PVP ile post fonksiyonelleştirilen AuNS@PVP parçacıkları tercih edilmiştir.

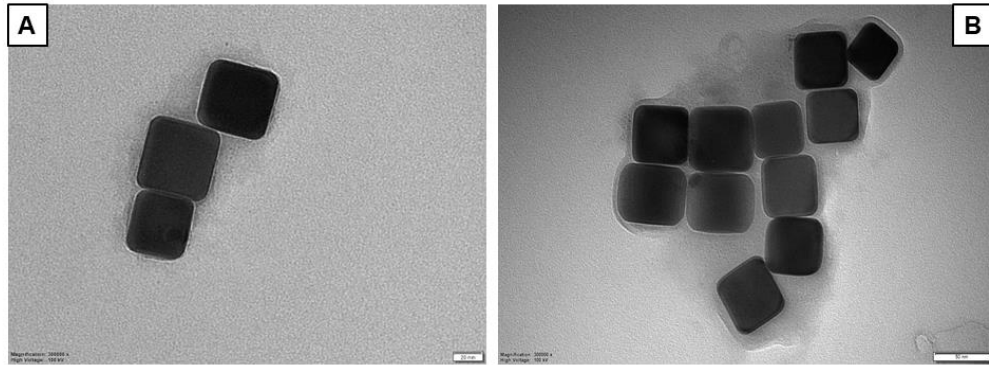
4.2.2 Gümüş nanoküp (AgNC) sentezi ve karakterizasyonu

Polyol metodu ile sentezlenen AgNC partiküllerinin LSPR boyutlarını ve geometrilerini belirlemek üzere UV-Vis ve DLS spektrumları ve TEM görüntüleri incelenmiştir. AgNC'nin boyutu, gümüş nitrat konsantrasyonu, karıştırma hızı ve sıcaklık gibi sentez parametreleri değiştirilerek ayarlanabilmektedir. Bu çalışmada sentezlenen AgNC'nin boyutunun, 55 nm olduğu ve UV-Vis spektrofotometrede 482 nm absorpsiyon pikine sahip olduğu görülmüştür (Şekil 4.23A-B).



Şekil 4.23 : Gümüş nanoküp (AgNC) parçacıklarının su içerisinde (A) DLS ölçüm grafiği ve (B) UV-vis spektrumu.

AgNC parçacıkları TEM görüntüleri ile 20x ve 50x büyütmelerde gözlenmiş ve Image J kullanılarak parçacıkların boyutları 54.87 ± 5 nm olarak ölçülmüştür (Şekil 4.24A-B). Polyol metoduna göre sentezlenen AgNC kimyasal olarak yağlı bir yapıya sahiptir. Bu durum yüzeyde kaplama yapmayı gerektirmediğinden ağ yapısı içinde homojen dağılmasını sağlamış ve herhangi bir modifikasyona gerek duyulmamıştır.



Şekil 4.24 : TEM analizi ile AgNC parçacıklarının görüntüleri. Büyütmeler (A) 20x ve (B) 50x şeklindedir.

4.3 Nanokompozit Hidrojellerin Hazırlanması ve Karakterizasyonu

Tezin ikinci kısmında, şekil hafızalı ve kendini iyileştirme fonksiyonlarına sahip, potansiyel uygulamalarda kullanılmak üzere mekanik olarak güçlü akıllı nanokompozit hidrojeller tasarlanmış ve karakterize edilmiştir. Nanoparçacık yüklü hidrojel sentezi hidrofilik monomer olarak VP üzerine farklı ağ/hac oranlarına sahip nanoparçacıklar eklendikten sonra hidrofobik monomer SM'nin yapıya dahil edilerek

%0.1 konsantrasyonda fotobaşlatıcı varlığında serbest radikal kütle polimerizasyonu ile gerçekleştirilmiştir. SM-VP oranı sabit olan bu jel(ler)de metal oranları değiştirilmiştir (Tablo 4.3). Böylece yapıya katılan farklı geometrilerdeki Au ve Ag nanopartiküllerinin, hem miktarlarına hem de geometrilerine bağlı olarak nanokompozit jellerin özelliklerindeki değişim incelenmiştir.

Fotoreaktörde 24 saat boyunca devam eden, reaksiyondan sonra Nc-x ağları plastik pipetlerden çıkarıldı ve şişme dengesine ulaşmaları için 50 °C'deki suya daldırılmıştır. Jellerin etrafındaki su belirli aralıklarla değiştirilirken, ağların şişme kinetiklerini izlemek için ağırlık değişimleri takip edilmiştir. Nanoparçacık katkılı SM-VP jellerinin şişme davranışlarında SM-x jelleri için elde edilen Şekil 4.2'deki verilere benzer şekilde ölçümlerin dördüncü gününde bir maksimum gözlenmiştir. Jel fraksiyonu (W_g) değerleri AuNc-x jellerinde artan nanoparçacık miktarı ile 1.04'e çıkarken, AgNC-x jellerinde nanoparçacık miktarının artmasıyla 1.03'e doğru düşmektedir. AuNS sulu bir sistemde sentezlenmektedir. Ağ yapıya eklenen nanoparçacık miktarının artmasıyla hidrofilik özellik artmaktadır. W_g değeri 1 ve üzerinde çıkarak miktarla birlikte artan bir eğim sergilemiştir. AgNC'nin yapıya eklenmesi ile nanoparçacığın sentez kimyasından kaynaklı yağlı yapısı jel içindeki miktarının artmasıyla sistemin hidrofob karakterini artırmaktadır. Artan hidrofob miktarıyla orantılı olarak su içeriği azalmakta olup $W_g \geq 1$ değerleri elde edilmiştir. Sonuç olarak, W_g değerleri ağıdaki tüm monomerlerin ve parçacıkların SM-VP ağlarına dahil olduğunu gösterilmektedir.

Tezin ilk kısmında gerçekleştirilen analizler ve elde edilen sonuçlardan yola çıkılarak, özellikle potansiyel biyoygulamalar için patlama basıncı testinde SM-x jelleri arasında *in-vitro* ve *ex-vivo* en iyi yapışma gösteren ve MTT sonuçlarında %100'ün üzerinde hücre canlılığına sahip SM-70 jellerinin tezin ikinci aşamasında kullanılmasına karar verilmiştir. SM-70 ağ yapısı farklı konsantrasyonlarda PVP kaplı altın nanoküre (AuNS@PVP) ve gümüş nanoküp (AgNC) ile biraraya getirilerek ışığa duyarlı nanokompozit hidrojeller elde edilmiştir. Bilindiği üzere, jel yapısına dahil edilen LSPR'ye sahip nanoparçacıkların ışık enerjisini termal enerjiye dönüştürmesi fototermal etkiyi tetikler [314]. Nano ölçekte ısı üretmek için ışığın kinetik enerjisinden yararlanmayı amaçlayan bu etki, fotonikte ortaya çıkan bir olaydır. Metalik nano yapılar tarafından desteklenen LSPR, ışığın yapı ile etkileşimini büyük ölçüde artırır. Bu durum ışık varlığında ısınmayı tetikleyerek şekil hafıza ve kendini

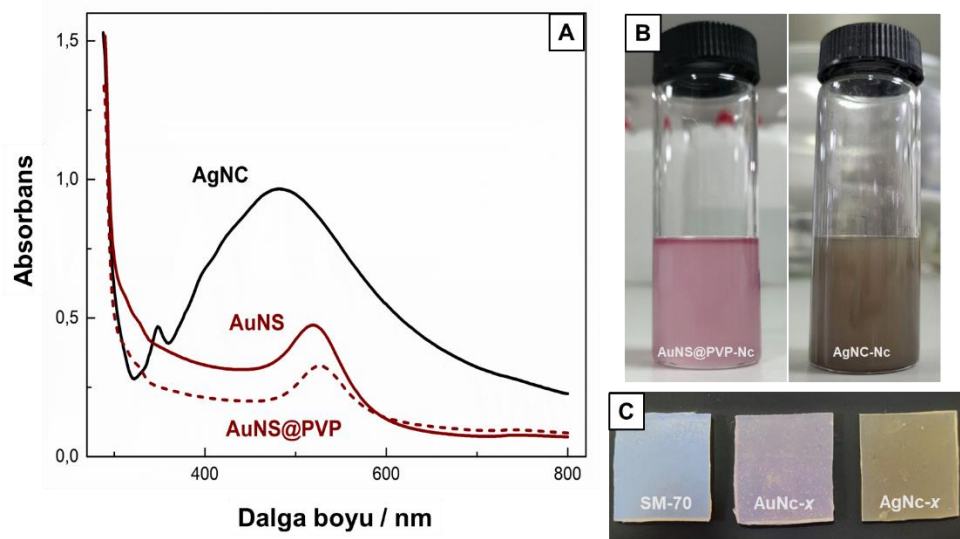
iyileştirme açısından biyoyumlu ve çok fonksiyonlu jellerin tasarımına imkan sunulmaktadır.

Tablo 4.3 : Farklı konsantrasyonlarda AuNS ve AgNC'ler içeren SM-VP nanokompozit jellerinin hazırlanması.

Örnek Kodu	SM (g)	VP (mL)	Irgacure (ağ/hac %)	NP (ağ/hac %)
Nc-0 / (SM-70) *				0
AuNc-0.02				0.02
AuNc-0.08	7.38	1.0	0.1	0.08
AgNc-0.02				0.02
AgNc-0.08				0.08

* Çalışma boyunca AuNS@PVP ve AgNC parçacıklarının yüklenmediği SM-70 jelleri Nc-0 olarak adlandırılacaktır

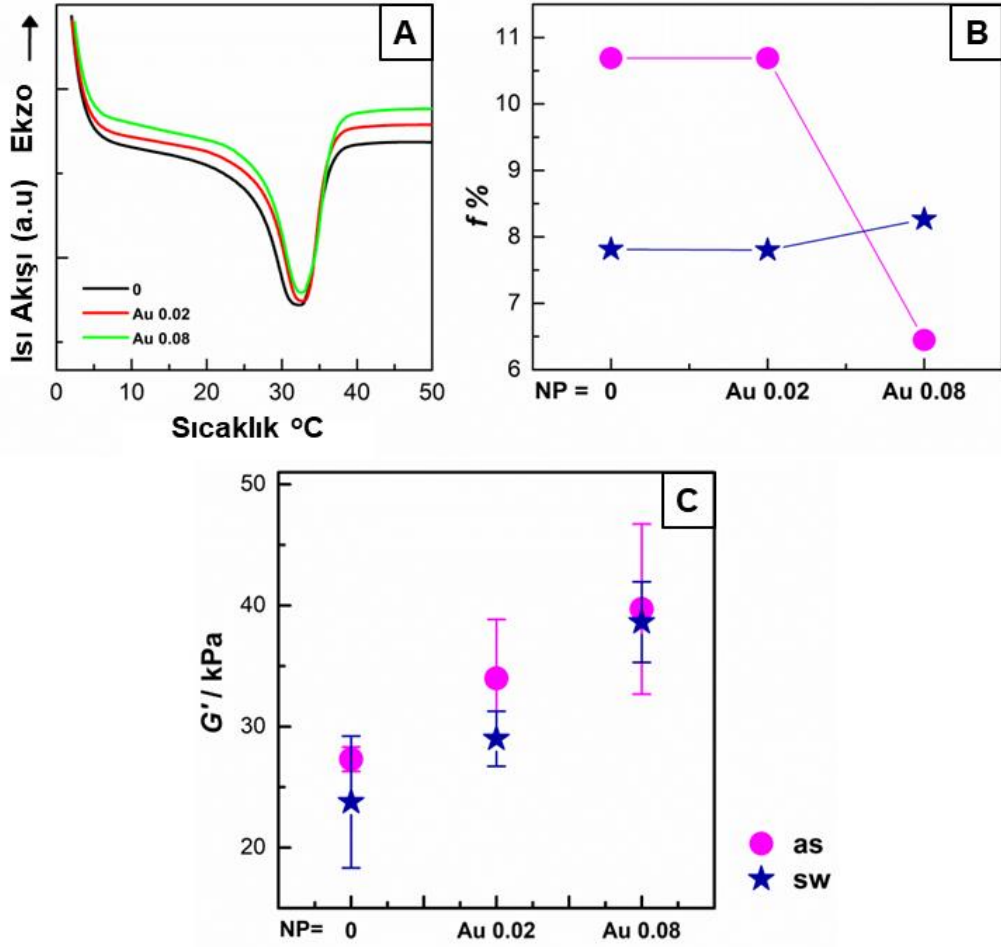
Kullanılan metalin türü, geometrisi ve boyutu belirli dalga boyu ve enerjiye sahip LSPR'yi elde etmek amacıyla manipüle edilebilir [190, 315-317]. Şekil 4.25A'da gümüş nanoküp (AgNC) ve PVP kaplı AuNS'e ait (AuNS@PVP) absorpsiyon değerleri verilmiştir. AgNC ve AuNS@PVP parçacıkları için pik değerleri sırasıyla 482 ve 527 nm'dir. Şekil 4.25B'de AuNS@PVP ve AgNC yapılarının reaksiyon çözeltilerinde UV aydınlatma öncesi homojen bir şekilde dağıldığı gösterilmiştir. Şişme dengesine gelen Nc-0, AuNc-x ve AgNC-x jellerine ait fotoğraflarına bakıldığında homojen renk dağılımı ve herhangi bir faz ayrımının olmaması üzere nanoparçacıkların yapıya homojen bir şekilde dahil olduğunun ve dahası şişmeyle birlikte Au ve Ag partiküllerinin yapıdan uzaklaşmadığının kanıtı niteliğindedir.



Şekil 4.25 : (A) AuNS@PVP ve AgNC'e ait UV-vis spektrumlar. (B) UV aydınlatma öncesi AuNS@PVP ve AgNC içeren reaksiyon çözeltileri hazırlanması. (C) Nanokompozit jellerin şişmiş haldeki görünümü.

4.3.1 AuNS@PVP yüklü nanokompozit hidrojellerin reolojik analizleri

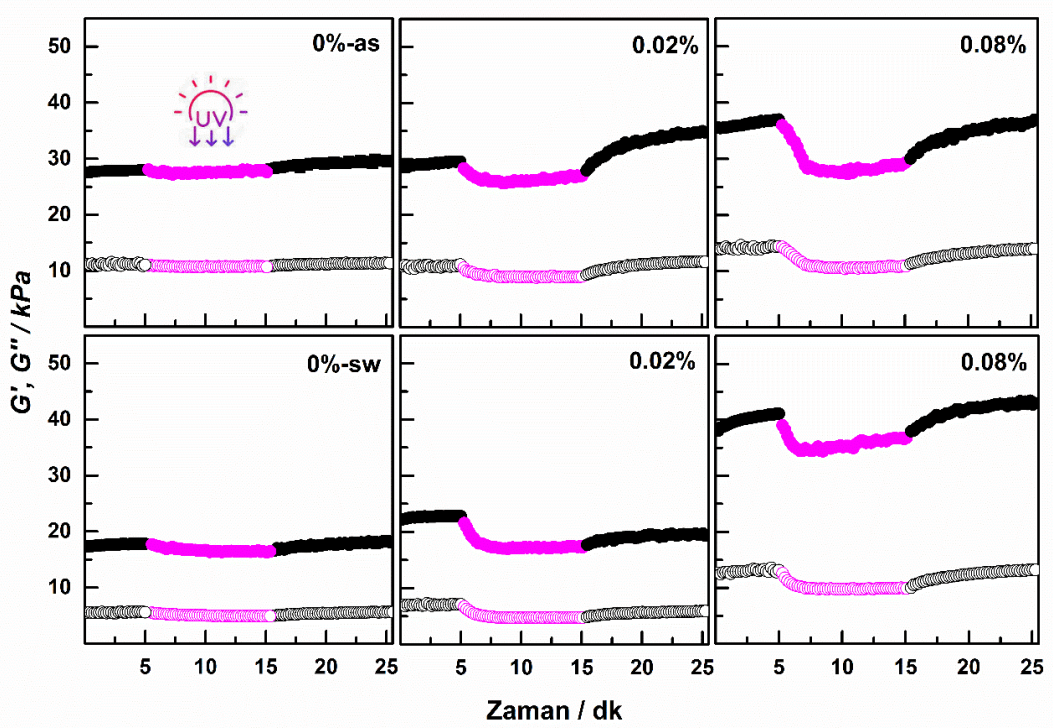
SM-70 jellerine nanoparçacık eklendiğinde, SM'ye ait uzun alkil zincirlerinin oluşturduğu kristalin yapıların oranını veren $f\%$ kristallik derecesini hesaplamak üzere Şekil 4.26A'da verilen AuNS@PVP içeren/içermeyen jellere ait DSC termogramlarındaki erime entalpileri kullanıldı. $f\%$ –Nc-0 ve AuNc-x oranı grafiğine göre, sentez sonrası AuNS@PVP miktarına paralel olarak kristalliliğin azaldığı (Şekil 4.26B) [21]. Matrisin şişmesi ile AuNS@PVP katkısı arttıkça $f\%$ değerlerinde bir artış belirlenmiştir. Nanokompozit jellerin davranışlarını takip etmek amacıyla fotoreaktörde 1 günlük reaksiyondan sonra, yaklaşık 1 mm kalınlığındaki disk şeklindeki jeller 37 °C, zaman, frekans ve genlik taramalarına tabi tutuldu. Ölçüm sıcaklığı belirlenirken DSC verileri dikkate alınarak T_m üzerinde bir sıcaklık olmasına özen gösterildi. Jellerin depo modülleri G' , Şekil 4.26C'de AuNS@PVP miktarlarının bir fonksiyonu olarak çizilmiştir. Artan nanoparçacık konsantrasyonları nedeniyle G' değerinin arttığı görülmüştür. Ölçümler T_m değerinin üzerinde yapıldığından kristalin bölgeler erimektedir. Modül değerlerini belirleyen ana faktörün, AuNS@PVP'nin sulu bir sistemde gerçekleştirilmesiyle, SM-70 ağ yapısına nanopartikül ilavesinin hidrofilik özelliklerde bir artışa neden olması, bunun da yapıdaki dipol-dipol etkileşimleri güçlendirmesi ve H-bağlarının oluşması şeklinde yorumlanmıştır. Aynı ölçümler şişme dengesine ulaşan jellere uygulandığında artan AuNS@PVP miktarına bağlı olarak G' 'nin arttığı gözlenmiştir. Şekilde dikkat çeken diğer bir nokta ise, şişmiş ağların G' değerlerinin tüm Nc-x değerlerinde nispeten azalmasıdır. Kauçuk elastisite teorisine göre şişme derecesindeki artışın çapraz bağ yoğunluğunu azaltırken ve doğrudan bağlantılı elastik modül değerlerinin azalması beklenen bir sonuçtur [296].



Şekil 4.26 : (A) Nc-0 ve AuNc-x jellerine ait DSC grafikleri. (B) Kristalizasyon fraksiyonu %*f* ve (C) Nc-0 ve AuNc-x ağlarının depolama modülü *G'*, 37°C'de sentez sonrası-as, nanoparçacık içeriğinin %'si (ağ/hac) (●) ve şişmiş-sw hallerin (★) bir fonksiyonu.

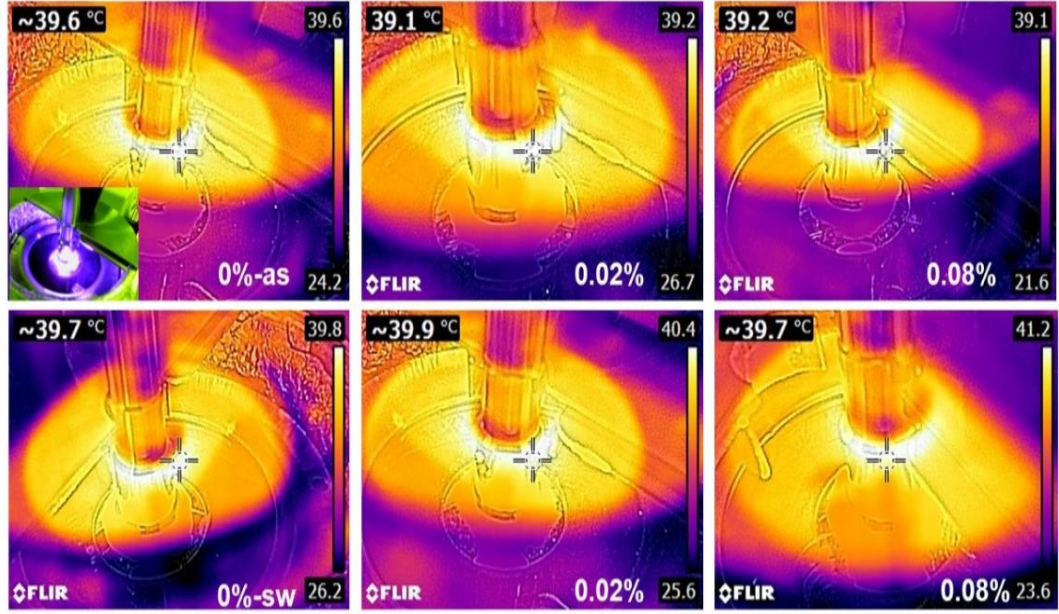
SM-70 jellerine AuNS@PVP eklendiğinde ağ yapının ışığa duyarlı olacağı fikrinden yola çıkılarak reometrede UV aydınlatma öncesi/sonrası modül değerlerinin değişimi izlenmiştir (Şekil 4.27). Bu doğrultuda, plakalar arasına yerleştirilen jellerinin ilk olarak 5 dk boyunca UV kapalı iken daha sonra 10 dk açık olacak şekilde ve tekrar ışık kapalıyken (10 dk) modül değerleri takip edilmiştir. Ölçümler, 37 °C'de hem sentez sonrası-as hem de şişmiş-sw jeller ile gerçekleştirilmiştir. UV aydınlatma ile Nc-0 jellerinin modül değerlerinde kayda değer bir değişim görülmezken yapıya nanopartikül dahil edildiğinde ışımaya ile ısınma olarak bilinen fototermal etki ile modül değerlerinde azalma gözlenmiştir. Yan alkil zincirlerinin oluşturduğu kristalin yapıların erimesine bağlı olduğu düşünülen dirsek görünümündeki bu modül düşüşü AuNS@PVP miktarının %0.02'den %0.08'e artmasıyla daha da belirginleşmiştir. UV kapatıldıktan sonra ışığın meydana getirdiği ısınma bittiği için sıcaklık tekrar düşmüş

ve jellerde soğumadan kaynaklı sertleşme ile birlikte modül değerinde artış gözlenmiştir.



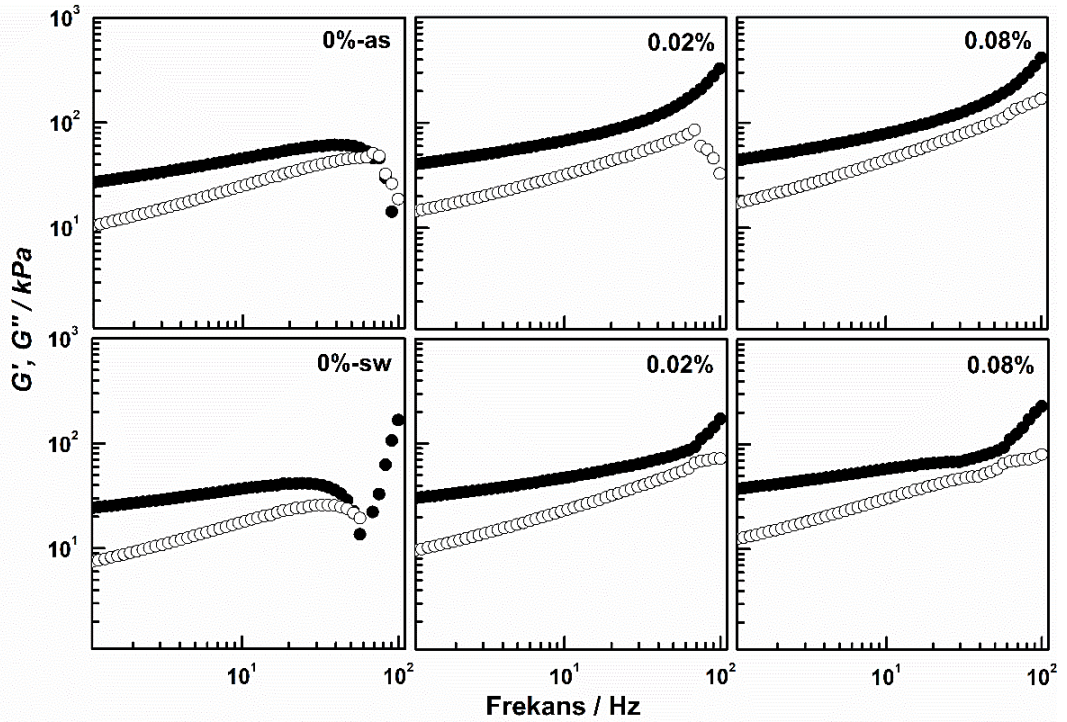
Şekil 4.27 : Nc-0 ve AuNc-x jellerinde sırasıyla 365 nm ve 200-700 nm UV ışık kaynağı kullanılarak UV altında ve UV olmaksızın 37 °C'de, AuNC-x ağlarının depolama (G' , dolu semboller) ve kayıp modülün (G'' , açık semboller) sentez sonrası-as ve şişmiş-sw jeller için zamanın bir fonksiyonu olarak takibi.

Reometre cihazında gerçekleştirilen bu analizler esnasında termal kamera ile sıcaklık değişimleri kaydedilmiştir (Şekil 4.28). Sentez sonrası-as jellere bakıldığında sistem 37 °C olmasına rağmen ışık altında yaklaşık 2 birim ısındığı belirlendi. Şişmiş-sw durumdaki jellerde ise ağ yapıda bulunan suyun sıcaklıkta artışa sebep olması düşüncesiyle sentez sonrası jellere kıyasla sıcaklık artışının kısmen daha yüksek olduğu görüldü. Örneğin, AuNS@PVP katkılı jellerde kaydedilen sıcaklıklar sentez sonrası 39.2 °C iken şişmiş durumda 39.7 °C'ye yükseldi.



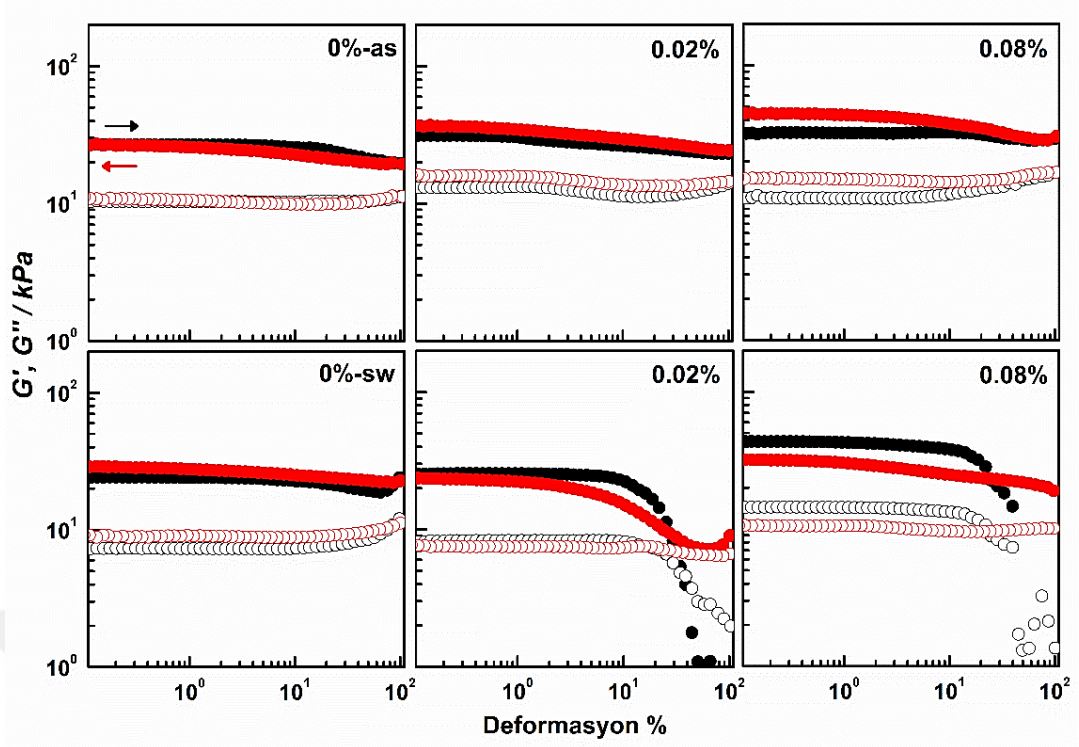
Şekil 4.28 : Nc-0 AuNC-x ağlarının modül analizinin UV altında, sentez sonrası-as ve şişmiş-sw jeller için 37 °C 10 dk boyunca uygun UV ışık kaynağı altında FLIR (E6) fototermal kamera ile takibi.

Her bir hidrojin lineer viskoelastik bölgesinde gerçekleştirilen frekans tarama testleri, malzemenin frekansa bağlı davranışlarının belirlenmesini sağladı. Şekil 4.29, sentez sonrası Nc-0 ve AuNc-x jellerinin %1 gerinim altında ve 37 °C'de 0.1 ve 100 Hz arasındaki frekanslarda G' ve G'' değerlerinin değişim grafiklerini gösterir. Tüm ağların her zaman G'' değerinden daha yüksek bir G' değeri sergilediği görülmektedir, bu davranış, elastik karakterin her zaman baskın olduğunu ve yük uygulandığında sistemin jel durumunda olduğunu göstermektedir [297, 298]. Her iki modül değeri, tipik olarak hidrofobik olarak modifiye edilmiş hidrojellerde gözlenen, fiziksel çapraz bağların zamana bağlı viskoelastik karakteri nedeniyle artan frekansla artmaktadır [299]. Sentez sonrası-as ve şişmiş-sw durumdaki Nc-0 jellere ait grafiklerin yüksek frekans bölgesi incelendiğinde, bir matrisin elastik karakterindeki azalmanın bir göstergesi olan geçiş noktası görülmektedir. Bu, yan alkil zincirlerinin oranındaki artışa bağlı olarak viskoz karakteri önemli ölçüde artırmaktadır



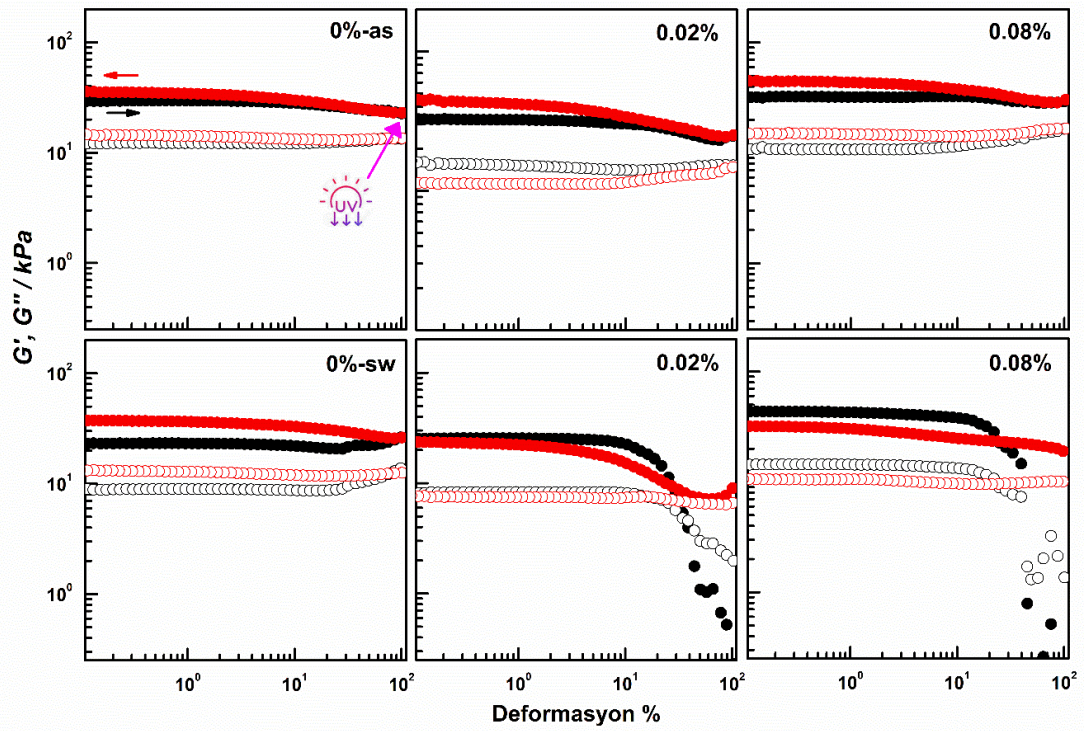
Şekil 4.29 : Sentez sonrası-as ve şişmiş-sw durumdaki Nc-0 ve AuNc-x ağlarının depo modülü G' (dolu semboller) ve kayıp modülü G'' (açık semboller) frekansın bir fonksiyonu olarak 37 °C'de ölçülmüştür.

Sentez sonrası-as Nc-0 ve AuNc-x jellerinin deformasyon taramasının verildiği Şekil 4.30'daki grafiğe bakıldığında jellerin AuNP içermesinden bağımsız olarak ölçüm yapılan deformasyon aralığının neredeyse tamamını kapsayan bir LVER'ye sahip olduğu gözlenmiştir. %100 deformasyondan %0.1'e geri dönüş eğrileri incelendiğinde, jellerin başlangıç modül değerlerine tamamen geri döndüğü açıkça görülmektedir. Yapıyı ayakta tutan etkileşimler, AuNS@PVP ve VP birimlerinden gelen dipol-dipol etkileşimleri ve SM'nin yan zincirlerindeki alkil gruplarının hidrofobik etkileşimleri olarak sıralanabilir. T_m 'nin üzerinde bir sıcaklıkta yapılan bu ölçümlerde kristal alkil zincirleri erimiş haldedir. Ağ yapısını oluşturan SM-VP kaynaklı dinamik etkileşimler AuNS@PVP varlığında deformasyondan sonra kendini iyileştirmede etkili olabileceği görülebilir. Deformasyon tarama ölçümleri şişmiş durumda da yapılmıştır. Konsantrasyondan bağımsız olarak ağların LVER'lerinin şişme sonrası küçüldüğü açıkça gösterilmiştir. Malzemedeki şişme LVER'deki daralmayı beraberinde getiriyorken bu durum jellerin mekanik mukavemetinde azalmaya yol açacaktır.



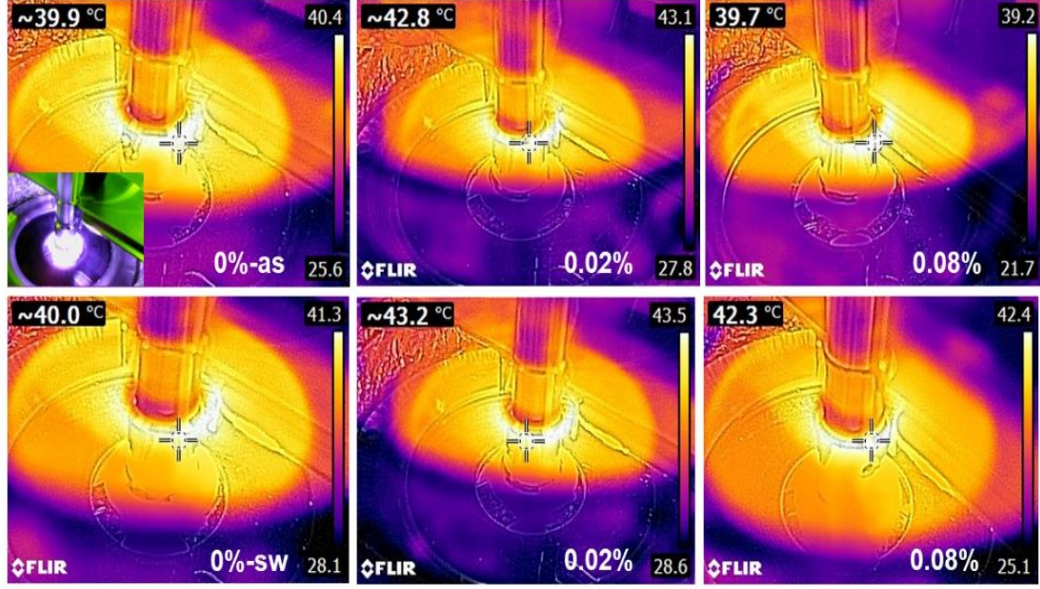
Şekil 4.30 : Nc-0 ve AuNc- x ağlarının sentez sonrası-as ve şişmiş-sw durumdaki deformasyon tarama ölçümleri. 37 °C'de 1 Hz sabit frekansta %0.1'den %100'e (siyah semboller) ve %100'den %0.1'e (kırmızı semboller) deformasyon grafikleri. Grafiklerde x değerleri belirtilmiş depolama (G') dolu semboller ve kayıp modülü (G'') açık semboller ile gösterilmiştir.

UV ışık kaynağı altında sentez sonrası-as ve şişmiş-sw durumda analiz edilen Nc-0 ve AuNc- x jellerine ait karşılaştırmalı deformasyon test grafikleri Şekil 4.31'de gösterilmektedir. 10 dk boyunca Nc-0 ve AuNc- x için sırasıyla 365 ve 200-700 nm UV ışık kaynağına maruziyet sonrasında %100'den %0.1 gerinim değerine geri dönüş eğrileri incelendiğinde, Şekil 4.8'deki gibi benzer şekilde tüm jellerde başlangıç modül değerlerine tamamen geri dönüşümlü olduğu açıkça görülmektedir.



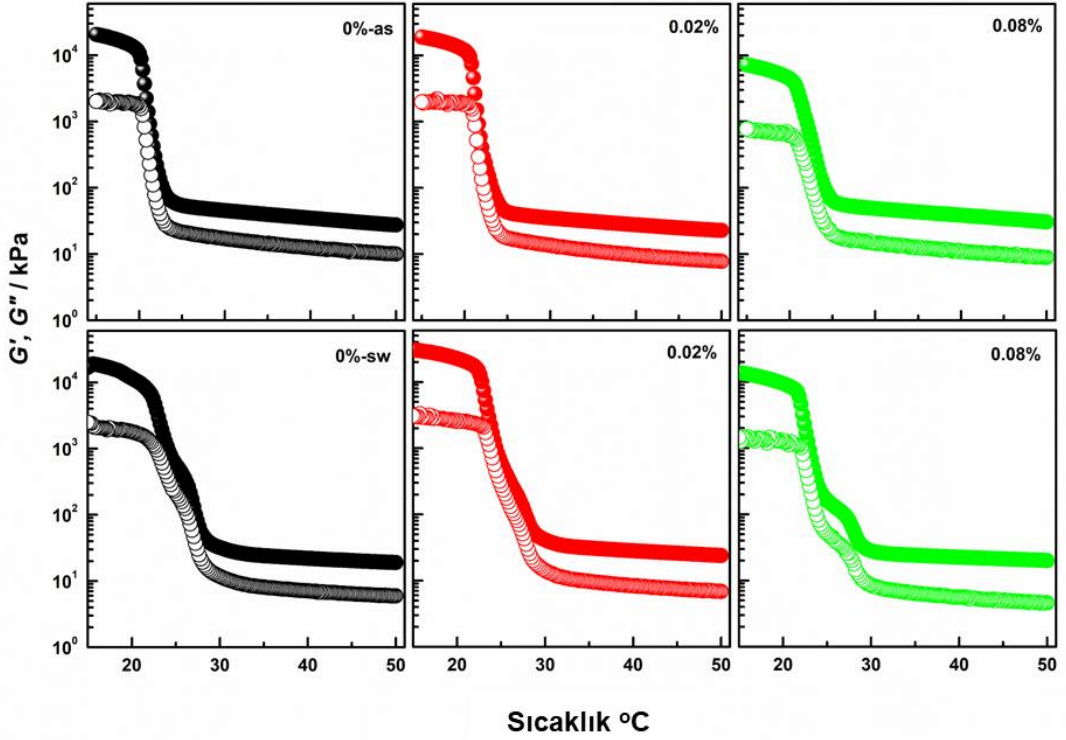
Şekil 4.31 : AuNc- x ağlarının sentez sonrası-as ve şişmiş-sw deformasyon tarama ölçümleri. 37 °C'de 1 Hz sabit frekansta %0.1'den %100 (siyah semboller) gerinime ardından, 10 dk boyunca Nc-0 ve AuNc- x için sırasıyla 365 ve 200-700 nm UV ışık kaynağına maruziyet sonrası %100'den %0.1 (kırmızı semboller) gerinime geçiş grafikleri. Grafiklerde x değerleri belirtilmiştir, depolama (G') dolu semboller ve kayıp modülü (G'') açık semboller ile gösterilmiştir.

37 °C'de analiz edilen jellerde %0.1'den %100'e deformasyon tarama sonrası 10 dk uygun UV ışık ağlara uygulandı (Şekil 4.32). Jellerde meydana gelen ışık ile ısınma termal kamera ile takip edilmiş, şişmiş-sw durumdaki jeller için, içeriğinde bulunan suyun varlığından dolayı sentez sonrası-as jellerden daha yüksek sıcaklık değerleri termal kamera ile tespit edildi. Şekil 4.28'de kaydedilen sıcaklıklara kıyasla, deformasyon taraması sonrası UV aydınlatması sırasında kaydedilen sıcaklık değerlerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu sıcaklık farkının deformasyon taraması testinin, 4.28'de termal ölçüm öncesi yapılan 5 dk'luk ölçümden daha uzun bir sürede gerçekleştirilmesine bağlı olduğu düşünülmektedir.



Şekil 4.32 : AuNC-*x* ağlarının deformasyon taramasını takiben 10 dk boyunca UV aydınlatma sonrası fototermal kamera ile takibi. Görüntüler, sentez sonrası-as (üst sıra) ve şişmiş-sw durumdaki (alt sıra) jellere aittir.

Sentez sonrası-as ve şişmiş-sw durumdaki Nc-0 ve AuNc-*x* jellerinin reometre plakaları arasında sıcaklık profilleri oluşturulmuştur. Sıcaklıktaki varyasyonlarla birlikte kristal bölgelerin erimesi ve yeniden kristalleşmesine bağlı olarak, hidrojellerin viskoelastik davranışlarının değiştiği bir önceki çalışmadan bilinmektedir [318]. Şekil 4.33'te geçiş sıcaklıklarının altı ve üstü arasındaki ısıtma ve soğutma periyotları gösterilmektedir. Elastik modül, 15 °C'de 19 ila 30 kPa arasında olup sistem T_m 'nin üzerinde bir sıcaklığa getirildiğinde G' 100–1000 kat azalır ve 55 °C'de 7-30 Pa olur. Nanopartikül içermesinden bağımsız olarak, şişmiş durumdaki jellerin sıcaklık profillerinde geçiş sıcaklıklarının olduğu 20-30 °C arasındaki bölgede ufak bir omuz yapısı dikkat çekmektedir. AuNP oranının artmasıyla kısmen daha yüksek sıcaklıklara kayan bu yapının tam olarak neden kaynaklandığı anlaşılmamıştır.

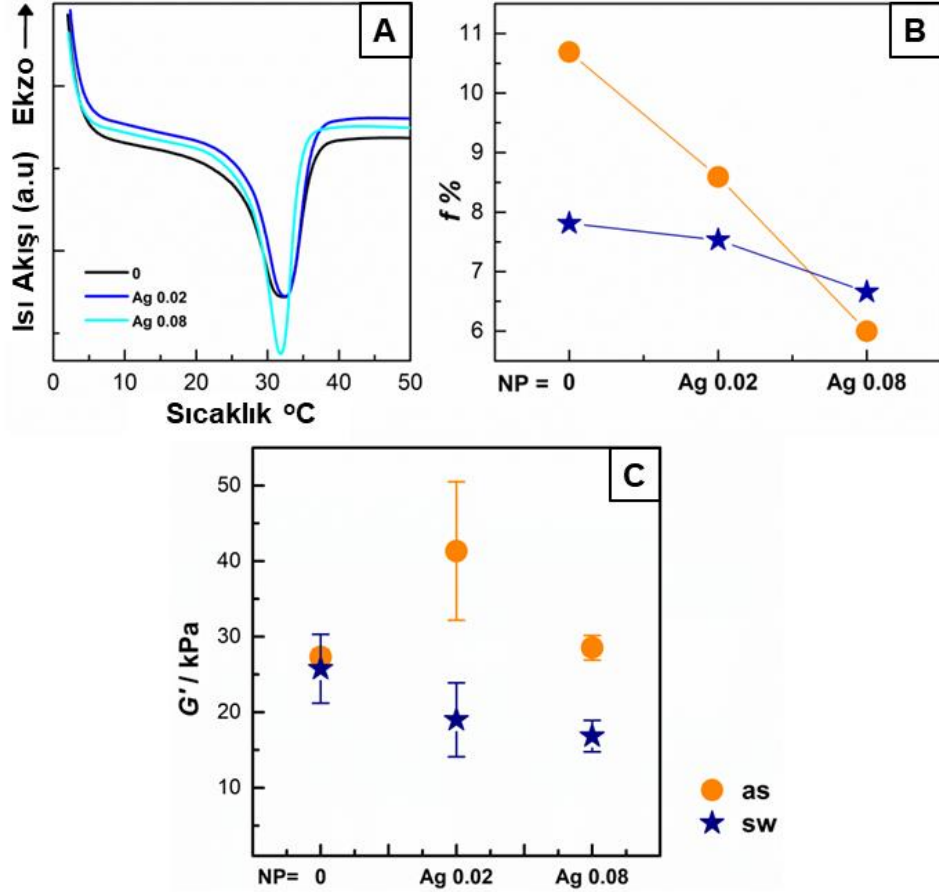


Şekil 4.33 : Sentez sonrası-as ve şişmiş-sw durumdaki Nc-0 ve AuNc-x ağları için G' (dolu semboller) ve G'' (açık semboller) sıcaklık bağımlılığı.

4.3.2 AgNC yüklü nanokompozit hidrojelere reolojik analizleri

SM-70 jellerine nanoparçacık eklendiğinde, SM'ye ait uzun alkil zincirlerinin oluşturduğu kristalin yapıların oranını veren $\%f$ kristallik derecesini hesaplamak üzere Şekil 4.34A'da verilen AgNC içeren/içermeyen jellere ait DSC termogramlarındaki erime entalpileri kullanıldı. $\%f$ – Nc-0 ve AuNc-x oranı grafiğine göre, sentez sonrası AgNC miktarına paralel olarak kristallik azalmaktadır (Şekil 4.34B) [21]. Matrisin şişmesi ile AgNC katkısı arttıkça $f\%$ değerlerinde bir azalma gözlenmiştir. Şekil 4.25 ile benzer şekilde reolojik karakterizasyona tabi tutulmuştur. DSC verileri dikkate alınarak jellerin T_m değerinin üzerinde bir sıcaklık olan 37 °C'de reolojik ölçümler yapılmıştır. Jellerin depolama modülleri G' , Şekil 4.34C'de AgNC miktarlarının bir fonksiyonu olarak çizilmiştir. Sentez sonrası-as jellere bakıldığında %0.02 oranında AgNC'nin yapıya dahil edildiğinde AgNC-0.02 jellerinin G' değeri Nc-0 jellerine kıyasla artarken AgNC miktarındaki artışla AgNc-0.08 G' değerinde azalma meydana gelmiştir. Ölçümler 37 °C'de yani T_m değerinin üzerinde yapıldığından kristalin bölgeler erimmiştir. Modül değerlerini belirleyen ana faktör, AgNC'ün sentezi yağlı bir sistemde gerçekleştirilir. SM-70 ağ yapısına eklendiğinde hidrofobik özelliklerde bir artış olur. Bir evvelki çalışmayla benzer şekilde ağ yapıda hidrofobik ünitelerin artması

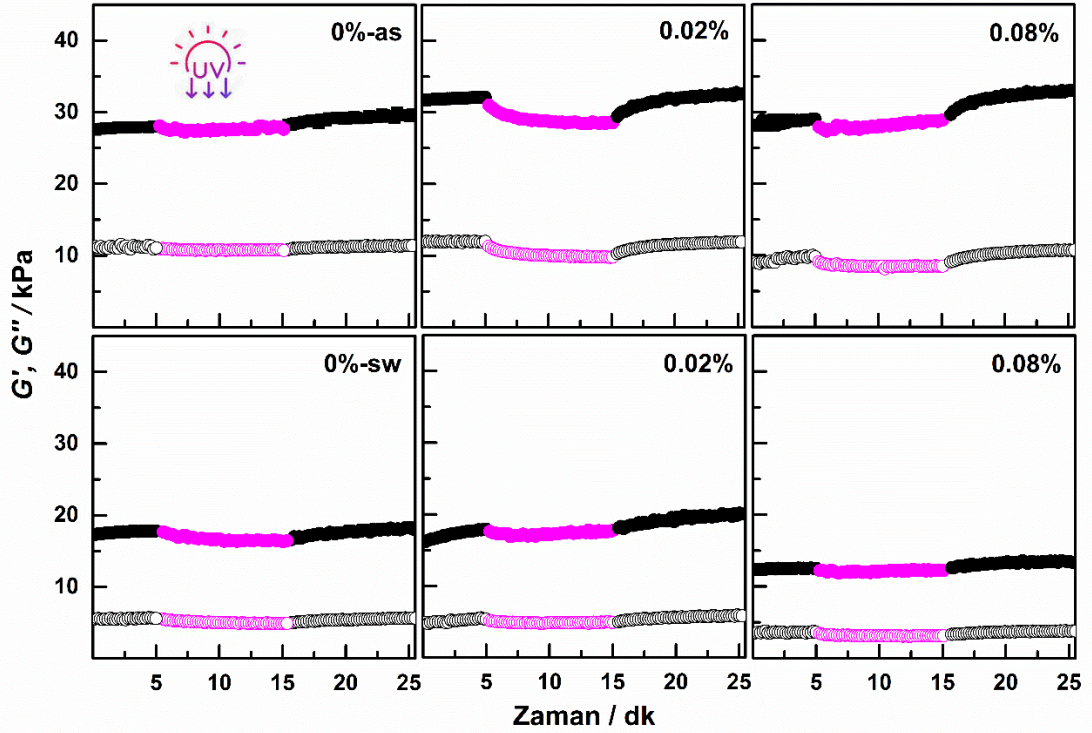
G' değerinin azalması ile sonuçlanmıştır [318]. Bir başka deyişle yapıya giren AuNC parçacıkları kristalin yapıyı bozduğundan modül değerinde düşüşe yol açmaktadır. Şekilde dikkat çeken diğer bir nokta ise, şişmiş ağların G' değerlerinin tüm Nc-x değerlerinde nispeten azalmasıdır. Kauçuk elastisite teorisine göre şişme derecesindeki artışın çapraz bağ yoğunluğunu azaltırken ve doğrudan bağlantılı elastik modül değerlerinin azalması beklenen bir sonuçtur [296]. Ayrıca, şişme ile birlikte AgNC parçacıklarının bir kısmının yapıdan uzaklaştığı düşünülmektedir.



Şekil 4.34 : (A) Nc-0 ve AgNC-x jellerine sahip jellerin DSC grafikleri. (B) Kristalizasyon fraksiyonu $f\%$ ve (C) Nc-0 ve AgNC-x ağlarının depolama modülü G' , 37 °C'de sentez sonrası-as, nanoparçacık içeriğinin %'si (ağ/hac) (●) ve şişmiş-sw hallerin (★) bir fonksiyonu.

SM-70 jellerine, ışığa duyarlı AgNC eklenerek reometrede UV aydınlatma öncesi/sonrası ağ yapıdaki modül değerlerinin değişimi izlenmiştir (Şekil 4.35). AuNS@PVP katkılı jeller benzer şekilde plakalar arasına yerleştirilmiş ve reolojik analizi yapılmıştır. İlk olarak 5 dk boyunca UV kapalı iken, daha sonra 10 dk açık olacak şekilde ve tekrar ışık kapalıyken (10 dk) modül değerleri takip edilmiştir. Ölçümler T_m üzerinde olacak şekilde 37 °C'de hem sentez sonrası-as hem de şişmiş-

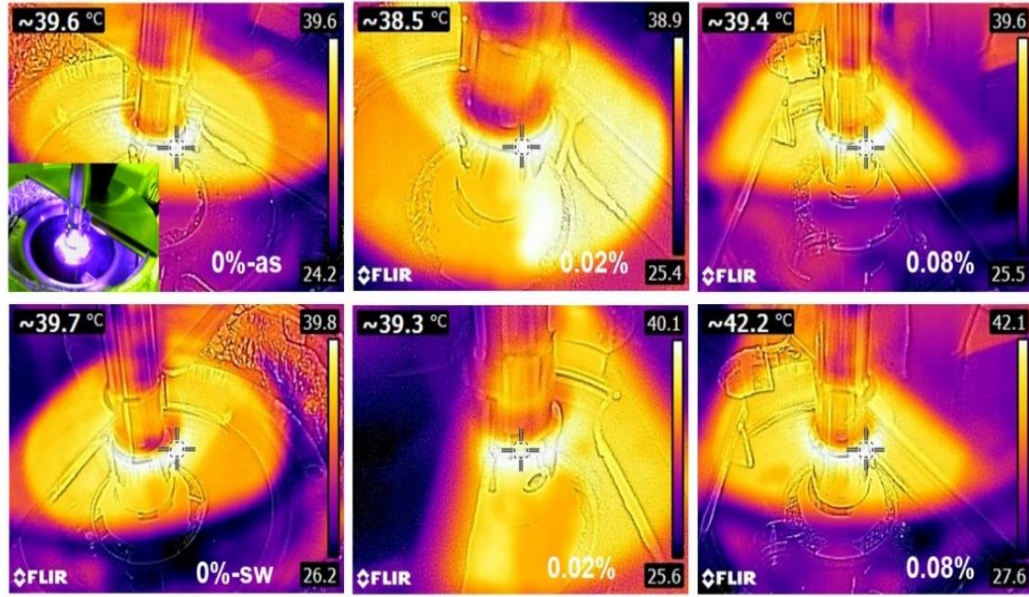
sw jeller ile gerçekleştirilmiştir. Artan nanoparçacık konsantrasyonu ile AgNc-0.02'de modül değerleri artarken AgNc-0.08 jellerinin G' değerlerinde azalma meydana gelir. Ölçümler 37 °C'de yani T_m değerinin üzerinde yapıldığından kristalli bölgeler erir. AgNC parçacıkların miktarlarının artırılması kristalin yapıyı bozup modül değerlerini düşürdüğü tespit edilmiştir. Aynı ölçümler şişme dengesine ulaşan jellere uygulandığında artan AgNC miktarına bağlı olarak G' ve G'' değerlerinin azaldığı gözlenmiştir. Yan alkil zincirlerinin oluşturduğu kristalin yapıların erimesine bağlı olduğu düşünülen dirsek görünümü burada net değildir. Şişme ile birlikte AgNC'nin bir kısmının ağ yapıdan uzaklaştığı düşünülmektedir. Dolayısıyla %0.08 oranında ağ yapıya eklenen AgNC parçacıkları istenilmeyen bir konsantrasyondur. AuNc- x jel sistemleri yüzeyi PVP ile kaplı olduğundan yapıyı daha hidrofilik hale getirdiği için AgNC katkılı sistemlere nazaran mekanik olarak daha iyi jeller elde edilmiştir.



Şekil 4.35 : Sentez sonrası-as ve şişmiş-sw durumdaki Nc-0 ve AgNc- x jellerinde sırasıyla 365 nm ve 400-500 nm UV ışık kaynağı kullanılarak UV altında ve UV olmaksızın 37 °C'de zamanın bir fonksiyonu olarak modül takibi, AgNC- x ağlarına ait depolama (G' , dolu semboller) ve kayıp modül (G'' , açık semboller) belirtilmiştir.

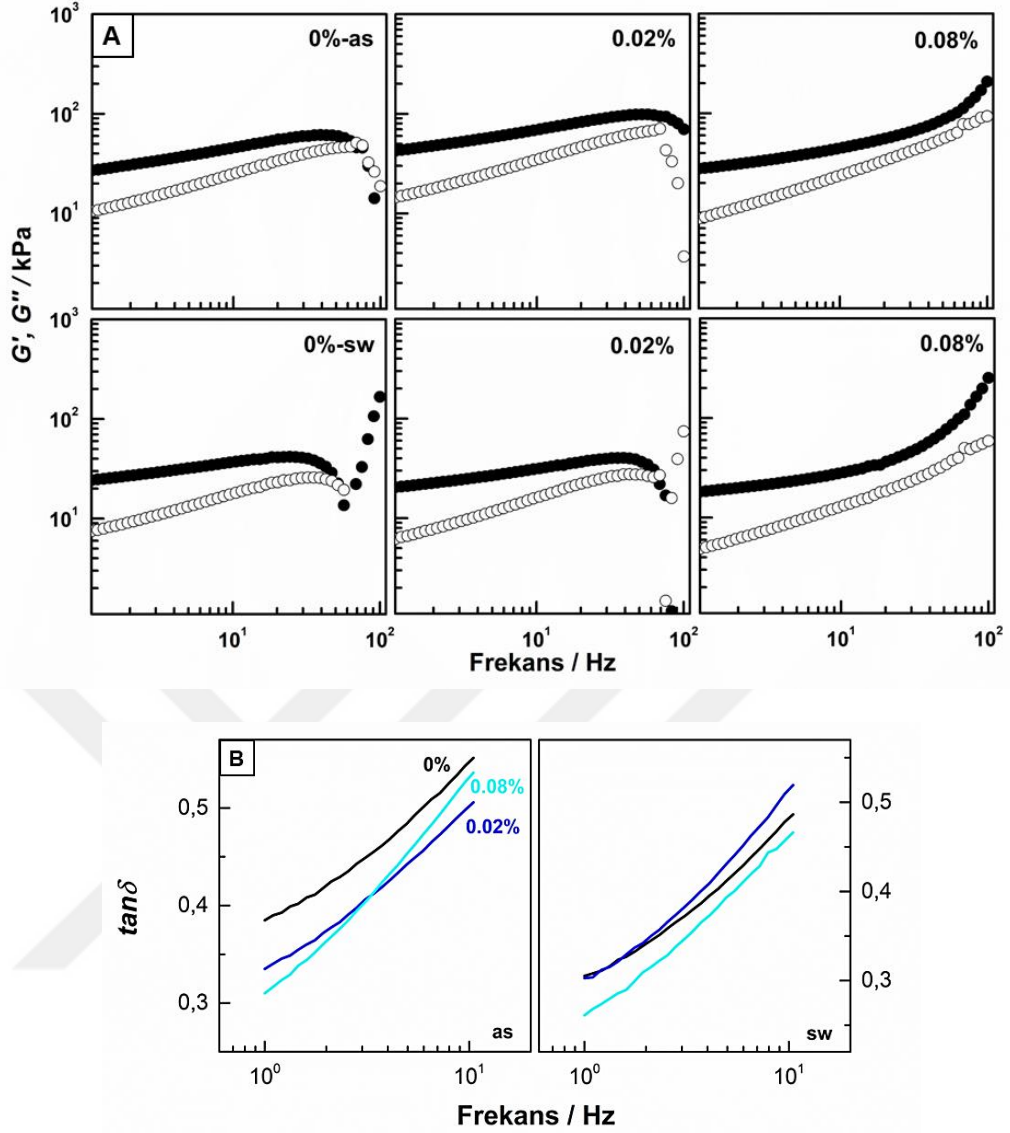
Reometre cihazında gerçekleştirilen bu analizler esnasında termal kamera ile sıcaklık değişimleri kaydedilmiştir (Şekil 4.36). Sentez sonrası-as ve şişmiş-sw durumdaki Nc-0 ve AgNC- x ağlarının modül analizi sırasında 10 dk boyunca UV aydınlatma ardından sıcaklıkları FLIR (E6) fototermal kamera ile takip edilmiştir. Ağlarda meydana gelen

ışık ile ısınma (fototermal etki) termal kamera sonuçlarına göre, sentez sonrası-as jellerde sistem 37 °C olmasına rağmen ışık altında yaklaşık 2 birim ısındı. Şişmiş-sw durumdaki jellerde ise sentez sonrası jellere kıyasla yapıdaki sudan dolayı bir miktar sıcaklık artışına sebep olmuştur. En yüksek Ag içeren AgNc-0.08 jellerinin sentez sonrası ısı değeri 39.4 °C olarak kaydedilirken şişmiş durumda 42.2 °C'ye yükseldiği belirlenmiştir.



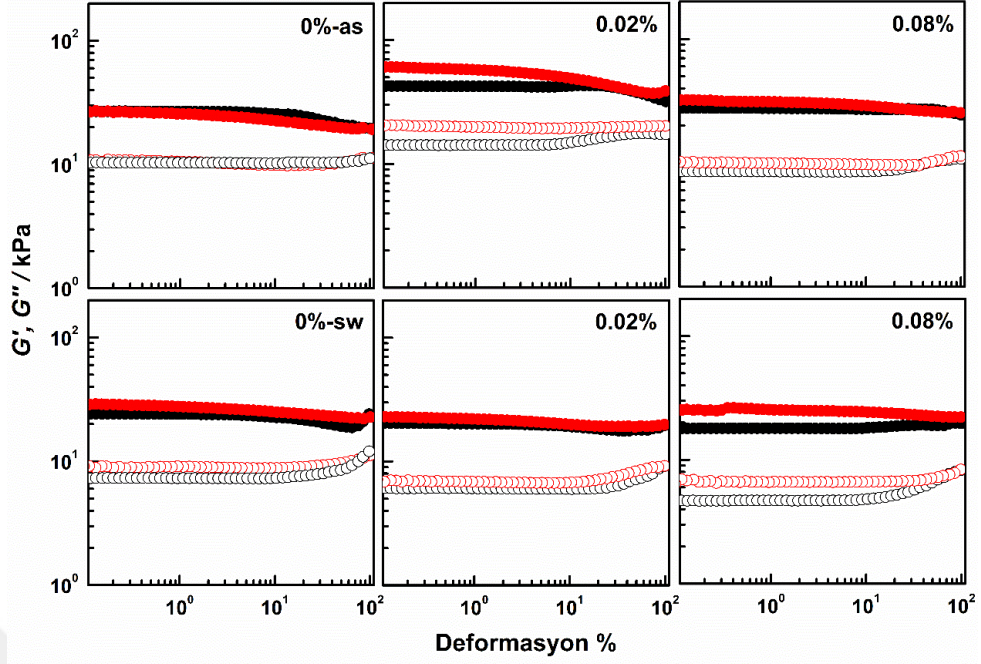
Şekil 4.36 : Nc-0 AgNC-x ağlarının modül analizinin UV altında, sentez sonrası-as ve şişmiş-sw jeller için 37 °C 10 dk boyunca uygun UV ışık kaynağı altında FLIR (E6) fototermal kamera ile takibi.

Her bir hidrojelin lineer viskoelastik bölgesinde gerçekleştirilen frekans tarama testleri ile malzemenin frekansa bağlı davranışı takip edilmiştir. Şekil 4.37A sentez sonrası-as ve şişmiş-sw durumdaki jellerin frekansa karşı G' ve G'' değerlerinin frekansa bağlı değişim grafiği verilmiştir. Tüm ağların ölçülen frekans aralığında G'' değerinden daha yüksek bir G' değeri sergilediği görülmektedir. Bu da elastik karakterin her zaman baskın olduğunu ve yük uygulandığında sistemin jel durumunda olduğunu gösterir [297, 298]. $\tan \delta$ 'nın frekansa bağlı değişim grafiği incelendiğinde ise ölçüm sistemlerinde $\tan \delta$ 'nın tüm frekans aralığında 0.01'den büyük olduğu belirlenmiştir, bu da zayıf jellerin oluşumunun göstergesidir (Şekil 4.37B). Nc-0 ve AgNc-x jellerinin frekansa bağlı davranış sergilediği sonuçlarda sentez sonrası jellerin 10 Hz frekanstaki $\tan \delta$ değerleri $0 > 0.08 > 0.02$ % olacak şekilde sıralanırken, şişmiş-sw durumdaki jellerde $\tan \delta$ değerleri $0.02 > 0 > 0.08$ % olacak şekilde elde edilmiştir.



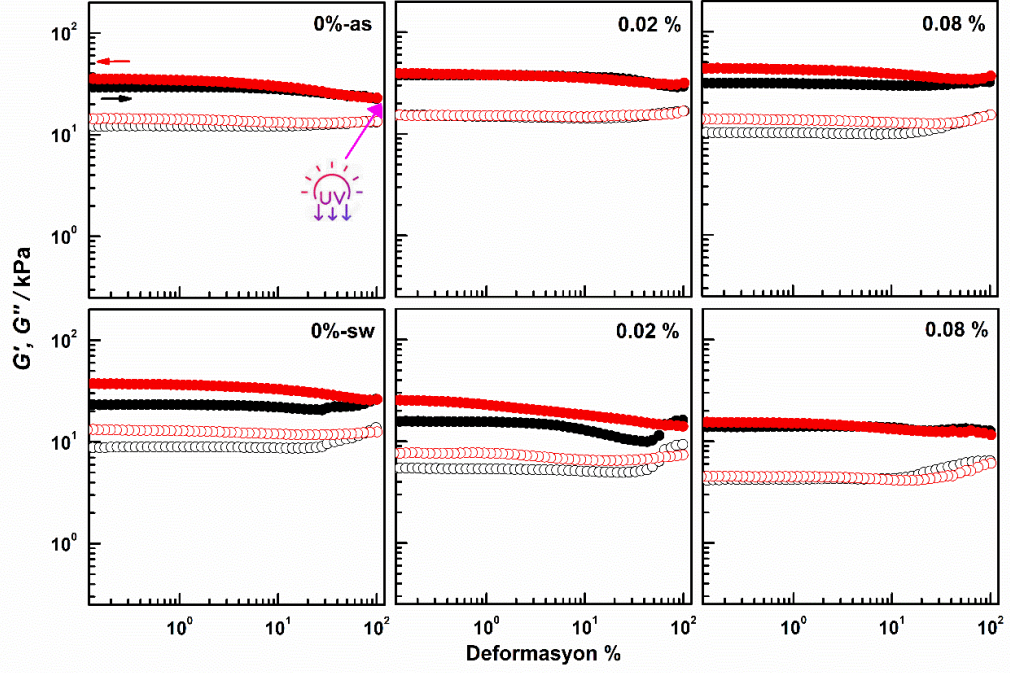
Şekil 4.37 : Sentez sonrası-as ve şişmiş-sw durumdaki Nc-0 ve AgNc-x ağlarının 37 °C’de ölçülen (A) Depolama modülü G' (dolu semboller) ve kayıp modülü G'' (açık semboller) frekansın bir fonksiyonu olarak, (B) frekans grafiğine karşı kayıp faktörü ($\tan \delta$) grafikleri.

Sentez sonrası-as Nc-0 ve AgNC-x jellerinin deformasyon taramasının verildiği Şekil 4.38’deki grafikte ölçüm yapılan deformasyon aralığının tamamını kapsayan LVER’ye sahip olduğu gözlenmiştir. %100 deformasyondan %0.1 gerinime geri dönüş eğrileri incelendiğinde, jellerin başlangıç modül değerlerine tamamen geri döndüğü açıkça görülmektedir. Dinamik yapıdaki AgNC ve SM etkileşimlerinin malzemenin deformasyondan sonra mekanik olarak kendini iyileştirmede oldukça etkili olduğu düşünülmektedir.



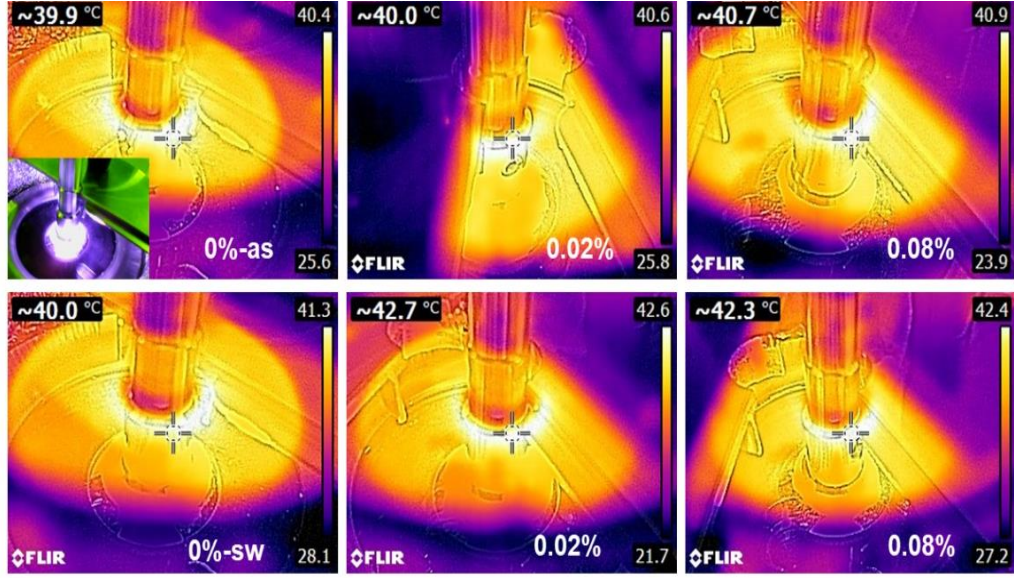
Şekil 4.38 : Nc-0 ve AgNc-x ağlarının sentez sonrası-as ve şişmiş-sw durumdaki deformasyon tarama ölçümleri. 37 °C'de 1 Hz sabit frekansta %0.1'den %100'e (siyah semboller) ve %100'den %0.1'e (kırmızı semboller) deformasyon grafikleri. Grafiklerde x değerleri belirtilmiş depolama (G') dolu semboller ve kayıp modülü (G'') açık semboller ile gösterilmiştir

Nanokompozit jellerin deformasyon taramalarında %100 deformasyon UV ardından 10 dk boyunca UV uygulandıktan sonra jeller tekrar kademeli olarak %100'den %1 deformasyona tabi tutulmuştur (Şekil 4.38). Nc-0 ve AgNc-x için sırasıyla 365 ve 200-700 nm UV ışık kaynağına maruziyet sonrasında gerinimden geri dönüş eğrileri incelendiğinde, Şekil 4.39'deki gibi benzer şekilde tüm jellerde başlangıç modül değerlerine tamamen geri dönüşümlü olduğu açıkça görülmektedir.



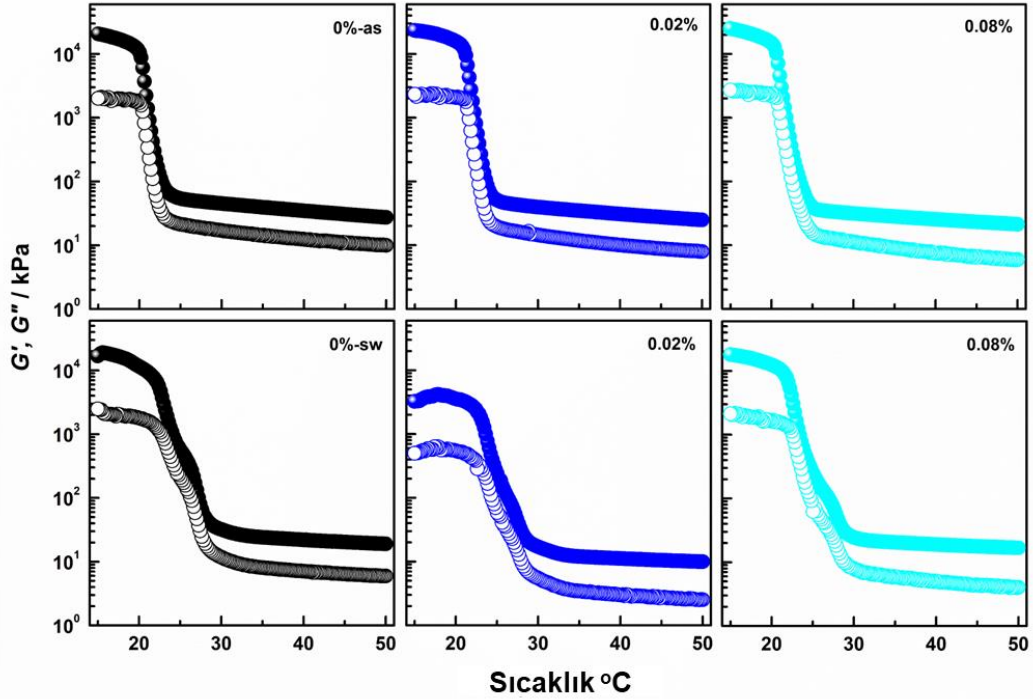
Şekil 4.39 : Nc-0 ve AgNc-x ağlarının sentez sonrası-as ve şişmiş-sw durumdaki deformasyon tarama ölçümleri. 37 °C'de 1 Hz sabit frekansta %0.1'den %100'e (siyah semboller) ve %100'den %0.1'e (kırmızı semboller) deformasyon grafikleri. Grafiklerde x değerleri belirtilmiş depolama (G') dolu semboller ve kayıp modülü (G'') açık semboller ile gösterilmiştir

İki basamaklı deformasyon taraması sırasında yapılan aydınlatma ile birlikte yapıların ısınmasını gösteren Şekil 4.40'taki termal kamera görüntüleri incelendiğinde önceki sonuçlarla tutarlı olarak şişmiş durumdaki jellerin ısı artışlarının daha yüksek sıcaklıklara kaydığı görülmüştür.



Şekil 4.40 : AgNC- x ağlarının deformasyon taramasını takiben 10 dk boyunca UV aydınlatma sonrası fototermal kamera ile takibi. Görüntüler, sentez sonrası-as (üst sıra) ve şişmiş-sw durumdaki (alt sıra) jellere aittir.

Sentez sonrası-as ve şişmiş-sw durumdaki Nc-0 ve AgNc- x jellerinin sıcaklık profillerinin verildiği Şekil 4.41'e bakıldığında, geçiş sıcaklıklarının altı ve üstü arasındaki ısıtma ve soğutma periyotları dikkate alınarak G' , 15 °C'de 9 ila 27 kPa arasında olduğu, T_m 'nin üzerindeki bir sıcaklık değerine çıkarıldığında ise G' 'nin 100–1000 kat azaldığı değerlerinin ve 55 °C'de 15-24 Pa olur.



Şekil 4.41 : Sentez sonrası-as ve şişmiş-sw durumdaki Nc-0 ve AgNc-x ağları için G' (dolu semboller) ve G'' (açık semboller) değerlerinin sıcaklığa bağlı değişim grafiği

Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Analizi. Tablo 4.4'te verildiği gibi, sentez sonrası ve şişmiş durumlarda Nc-0, AuNc-x ve AgNc-x jellerine ait erime (T_m) ve kristalleşme sıcaklıklarına (T_{cry}) ait piklerin değerleri DSC analizi sonucunda elde edilmiş ve Tablo 4.4'te bir araya getirilmiştir. Sentez sonrası değerlerin şişmiş değerlerden nispeten daha büyük veya benzer oldukları tespit edilmiştir. Elde edilen T_m ve T_{cry} değerleri, jellerin analizinde özellikle şekil hafıza testlerinde malzemenin bir aktüatör gibi davranmasını sağlamıştır.

Tablo 4.4 : Sentez sonrası-as ve şişmiş-sw durumlardaki Nc-0, AuNc-x ve AgNc-x ağ yapılarına ait DSC termogramlarından elde edilen erime T_m ve kristallenme T_{cry} piklerine ait sıcaklıklar.

Örnek Kodu	T_m °C	T_{cry} °C
Nc _{as} -0	34.42	16.57
AuNc _{as} -0.02	32.67	17.74
AuNc _{as} -0.08	30.73	17.73
AgNc _{as} -0.02	33.57	17.18
AgNc _{as} -0.08	32.41	18.99
Nc _{sw} -0	32.24	16.58
AuNc _{sw} -0.02	32.67	17.75
AuNc _{sw} -0.08	32.72	17.96
AgNc _{sw} -0.02	32.95	18.03
AgNc _{sw} -0.08	31.89	19.40

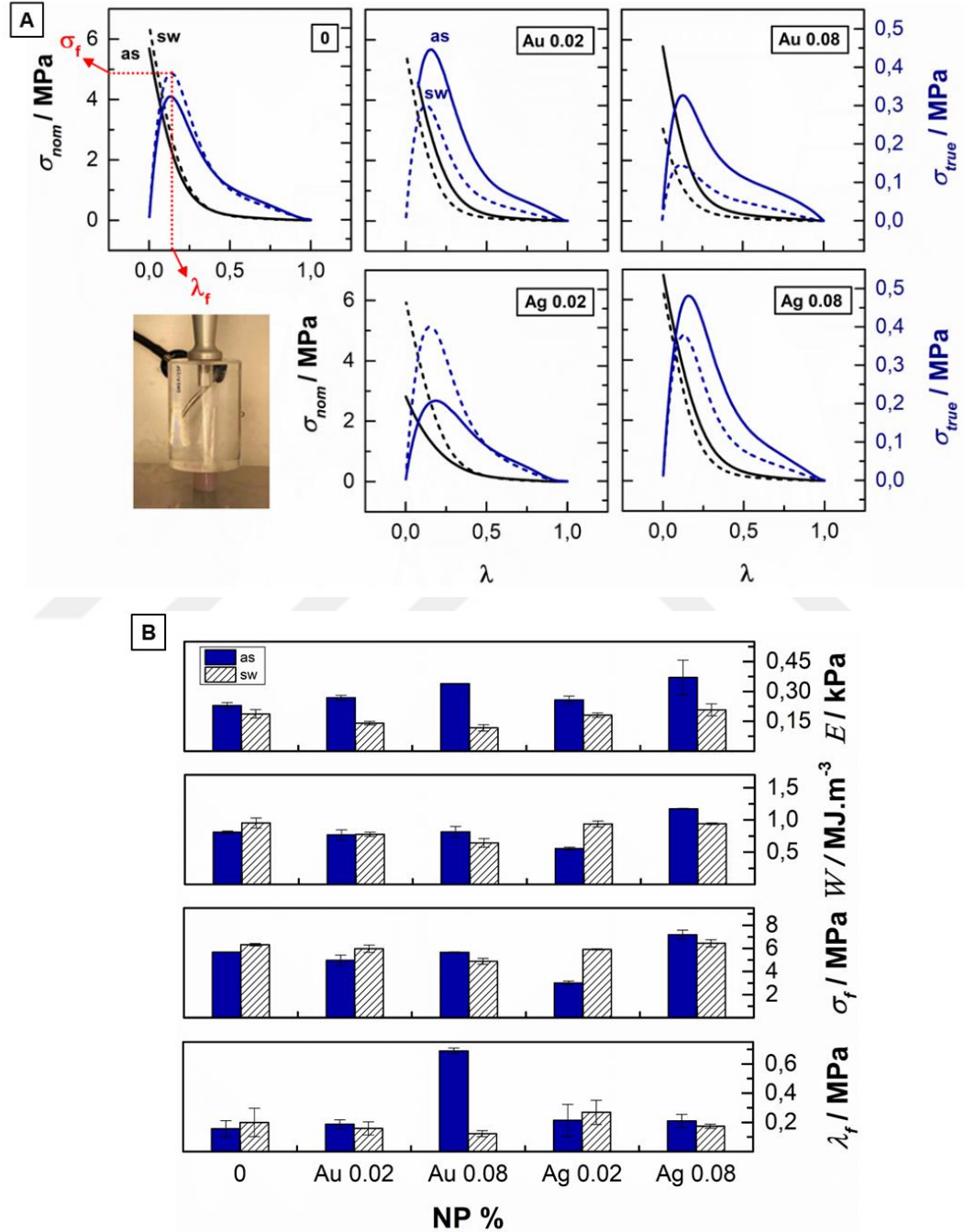
4.3.3 Mekanik analizler

Ağların mekanik özellikleri Tekstür Analiz cihazında tek eksenli sıkıştırma (basma), uzama (çekme) ve yapışma testleri kullanılarak analiz edilmiştir.

4.3.3.1 Tek eksenli sıkıştırma (basma) testi

Şekil 4.41 A ve B sırasıyla, sıkıştırma testi sırasında silindirik şekilli AuNc-0.02 jelinin dijital fotoğrafını ve Nc-x jellerine ait 37 °C'de alınmış gerilim-gerinim grafiklerini göstermektedir. Kırılma gerilimi (σ_f) ve deformasyon (λ_f) değerlerini belirlemek için gerilim, deforme olmamış ve deforme olmuş jel numunesinin enine kesit alanı başına kuvvetler olan σ_{nom} veya gerçek gerilim değerleri σ_{true} ($=\lambda\sigma_{nom}$) ile sunulmuştur (Şekil 4.42A) [2]. Sıkıştırma grafiklerinden elde edilen verilerin toparlandığı Şekil 4.42B'ye bakıldığında, eğrilerin ilk eğiminin, E , σ_f ve λ_f , artan AuNc-x ve AgNc-x oranının bir fonksiyonu olarak artmaktadır. Bu da mekanik özelliğin reaksiyon ortamına verilen

altın/gümüş nanoparçacık miktarı ile kontrol edilebileceğini göstermektedir. Sentez sonrası-as jellerde ağ yapıya eklenen Au ve AgNP konsantrasyonlarının artması ile modül değerlerinde artış gözlenmektedir. Reolojik analiz sonuçlarına benzer şekilde T_m 'nin üzerinde ölçümlerin yapılması kristal bölgelerin erimesine yol açarak ağdaki VP birimlerinin etkisini daha fazla ortaya çıkarmaktadır.



Şekil 4.42 : Sentez sonrası-as ve şişmiş-sw Nc-0 ve Au/AgNc-x ağlarının 37 °C'de sıkıştırma testleri. (A) Sıkıştırma testi sırasında AuNc-0.02 jelinin fotoğrafı ve ölçümün tipik bir gerilim-gerinim eğrisi. (B) Young modülü E, tokluk W, kırılma

gerilimi σ_f ve kırılma deformasyonu λ_f , Nc-0 ve Au/AgNc- x jellerine eklenen NP oranlarının bir fonksiyonu.

Şişme dengesine ulaşan numunelerde basma testleri uygulanmıştır. Şişmiş-sw durumdaki jellerde ise durum farklıdır. Ağ yapıya eklenen Au/AgNP miktarıyla azalan bir modül değeri gözlenmektedir. AgNC parçacıklarının yapıya dahil olması kristaliniteyi azaltmaktadır. Bu durum AgNC parçacıkların kendi içindeki etkileşimlerinden kaynaklanmaktadır. Düşük konsantrasyonlarda eklenen AgNC, ağ yapıdaki etkileşimlerle sterik engel oluşturarak modül değerinde azalma ile sonuçlanırken, artırılan AgNC miktarıyla ağ yapıda yine sterik engel oluşturmaya rağmen modül değerinin artmasıyla sonuçlanmaktadır. AgNC parçacıklarının katkısı kristalin bölgeleri bozması yanı sıra miktarın artmasıyla beraber kendi içinde aglomerler meydana getirip ekstra çapraz bağlayıcı noktalar oluşturması ve bu durumun modül değerlerini artırdığı düşünülmektedir. Jellerin şiştikten sonra frekansa daha az bağımlı hale gelmeleri ve daha dar bir LVER'ye sahip olmaları da mekanik dayanımlarında azalmaya neden olmaktadır (Şekil 4.29 ve 4.37). Basma testlerinde kullanılmak üzere silindirik plastik pipetlerde sentezlenen Nc- x jellerinden elde edilen modül değerleri ile reometre cihazında yapılan testlerde kullanılmak üzere 1 mm kalınlığındaki plakalardan çıkan Nc- x jelleri farklılık göstermektedir. Bu durum temelde uygulanan kuvvetlerin tek eksenli basma ve kesme şeklinde olmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca, analiz edilen örneklerin plastik pipet veya plaka da hazırlanmasıyla ilişkili olarak kuvvet uygulanan yüzeyler birbirinden farklıdır. Olası bir anizotropik yapının bu farklılığı doğurabileceği de düşünülmektedir.

Tüm nanoparçacık katkılı jeller incelendiğinde ise daha tok bir yapı sergilediği aşıkardır. Tokluk (W) mekanik özelliklerin geliştirilmesi hakkında önemli bilgi veren, yapıyı deforme etmek için kullanılan enerjidir. %100 deforme edilen malzemelerde grafikte koptuğu noktanın altında kalan alanın W değerleri analiz edilmiştir. Şekil 4.42B'deki ağ yapıya eklenen AuNS ve AgNC parçacıklarının konsantrasyonlarının artmasıyla daha tok jellerin elde edildiği tespit edilmiştir. Şişmiş-sw durumdaki jellerde modüller artsa da tokluk değerleri açısından belirgin bir değişim gözlenmemiştir. Malzemeyi deforme edebilmek için uygulanan kuvvet (σ_f) sentez sonrası jellerde belirgin olarak AgNc-0.02 jellerinde azalmıştır. Şişmiş-sw durumdaki jellerde AuNS ve AgNC parçacıklarının miktarının artırılmasıyla belirgin bir değişime

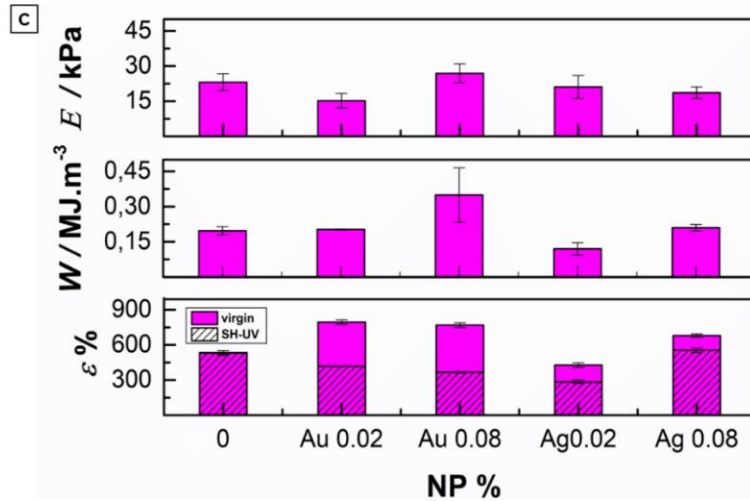
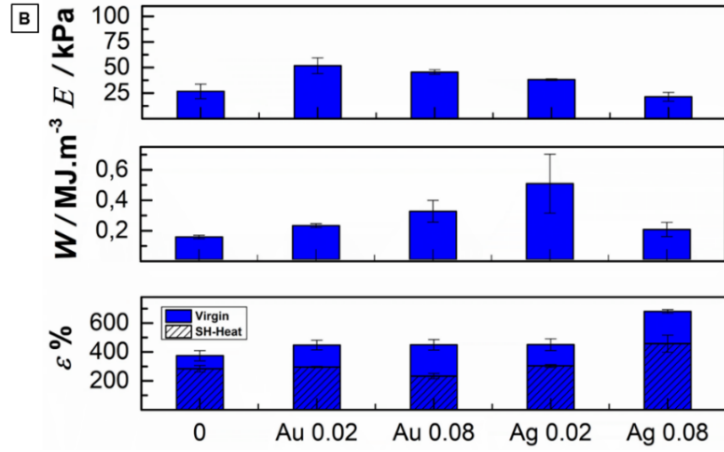
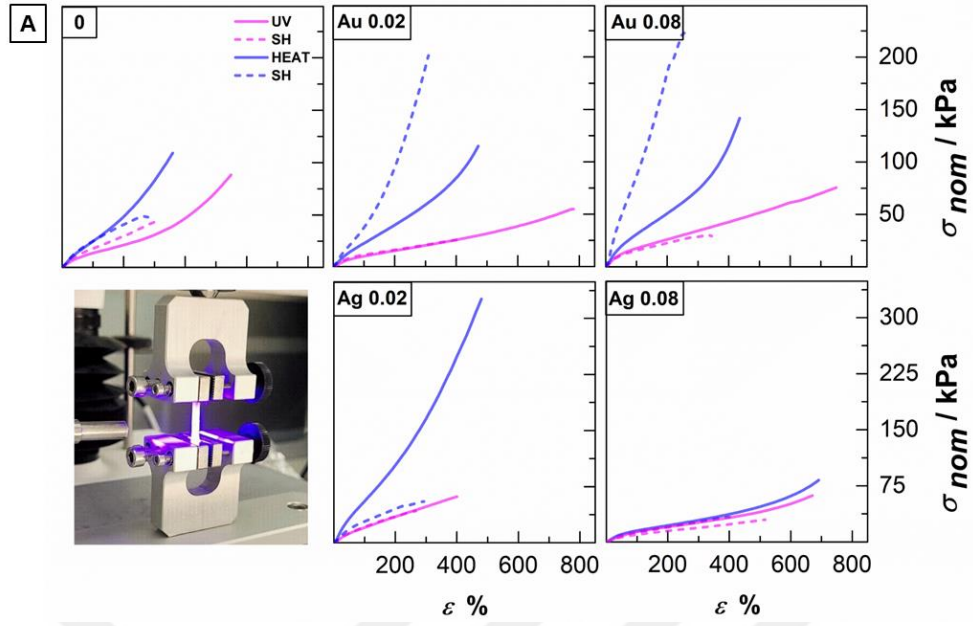
uğramamıştır. Sonuç olarak malzemeyi parçalamak için gerekli olan kuvvet daha da artmaktadır. Kırılma açısından AuNS-0.08 için jellerinde göze çarpan bir davranış kaydedilirken diğer nanoparçacıkların katkısı ağ yapıda farklılık meydana getirmemiştir.

4.3.3.2 Tek eksenli uzama (çekme) testi

Tezin ilk aşamasında, yapılan analizler sonucunda SM-*x* jellerinin ısıya duyarlı olduğu tespit edilmişti. Tezin ikinci aşaması olan SM-VP ağlarına eklenen plasmonik nanoparçacıkların fototermal etkisi sayesinde, nanoparçacıkların absorptans değerlerine uygun ışık kaynağı kullanıldı. Tüm Nc-*x* jelleri üzerinde hem ısı hem de ışık varlığında analizler yapıldı. Virjin (virgin-mavi ve pembe çizgiler) ve iyileştirilmiş (SH- mavi ve pembe kesikli çizgiler) jellerine ait uzama grafikleri Şekil 4.43A'da birlikte verilmiştir. Nc-0 ve Au/AgNc-*x* ağlarının sıcaklık (mavi) ve uygun UV ışık kaynağı (pembe) altında çekme gerilim-gerinim grafikleri analiz edildi. Sıcaklık altındaki ölçüme göre, 37 °C'de 3 dk boyunca bekletilen jellerden alınan ölçümlerde Nc-0 için 375 ± 36 değerindeki kopma uzaması değeri AgNc-0.08 için 682 ± 12 'ye yükseldi. Nc-*x* jellerinin yapısında bulunan nanoparçacıkların absorptans değerini kapsayan uygun ışık kaynağı kullanılarak 90 sn UV altında tutulan jellere yapılan ölçümlerde ise Nc-0 için kaydedilen 534 ± 16 değerindeki kopma uzaması AgNc-0.08 için 680 ± 14 'e yükseldi. Işık altında yapılan ölçümlerde en uzun kopma uzamasına sahip jel 770 ± 20 ile AuNc-0.08 olarak tespit edildi.

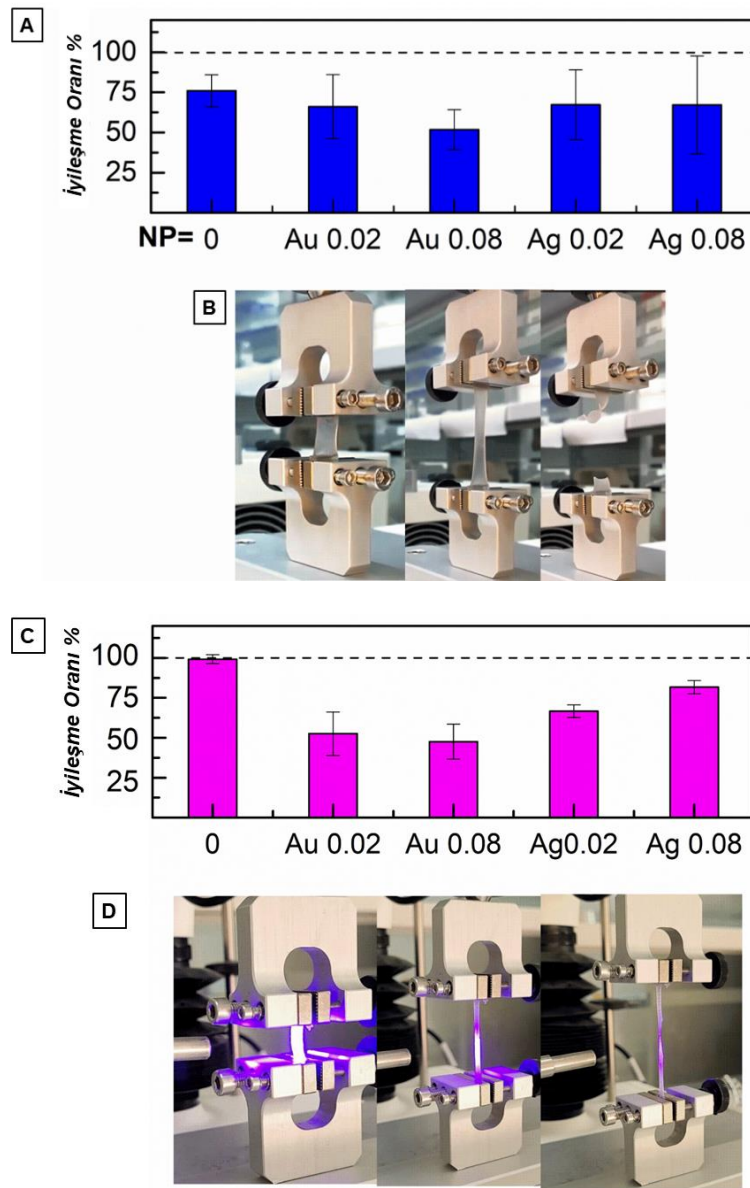
4.3.4 Kendini iyileştirme testi

Jellerin kendini iyileştirme özelliklerini takip etmek için jelin ortasına jilette kesik atılmış kısım pens yardımıyla bir araya getirilerek ısı altında 37 °C ve 3 dk ve ışık altında 90 sn bekletildikten sonra çekme testlerine tabi tutulmuştur (Şekil 4.44A-C).



Şekil 4.43 : Virjin (virgin-mavi ve pembe çizgiler) ve iyileştirilmiş (SH-mavi ve pembe kesikli çizgiler), Nc-0 ve Au/AgNc- x ağlarının sıcaklık (mavi) ve uygun UV ışık kaynağı altında (pembe) çekme gerilim-gerinim grafikleri. (B) Sıcaklığın (mavi) ve (C) ışığın (pembe) bir fonksiyonu olarak young modülü E , tokluk W , kırılma gerilimi σ_f ve kırılma deformasyonu λ_f , Nc-0 ve Au/AgNc- x oranına karşı çizildi.

Kendini iyileştirme testleri T_m değerinin üzerinde olan vücut sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Şekil 4.44A ve B'de verildiği üzere, iyileştirme testlerinde en dikkat çekici nokta, ısı ve ışık altında nanoparçacık içermeyen Nc-0 jellerinin en yüksek iyileşme davranışı göstermesidir. Isı altında, AuNc-0.02, AgNc-0.02 ve AgNc-0.08 jelleri sırasıyla 66 ± 20 , 67 ± 21 ve 67 ± 30 şeklinde benzer oranda kendini iyileştirme özelliği göstermişlerdir. Diğer jellere kıyasla, en düşük oranda iyileşme gösteren jellerin AuNc-0.08 olduğu belirlenmiştir. Bu sistemde nanoparçacık konsantrasyonunun artmasıyla bağlantılı olarak ağ yapıda hidrofilik özellik artmasının kendini iyileştirme oranını düşürdüğü görülmüştür.



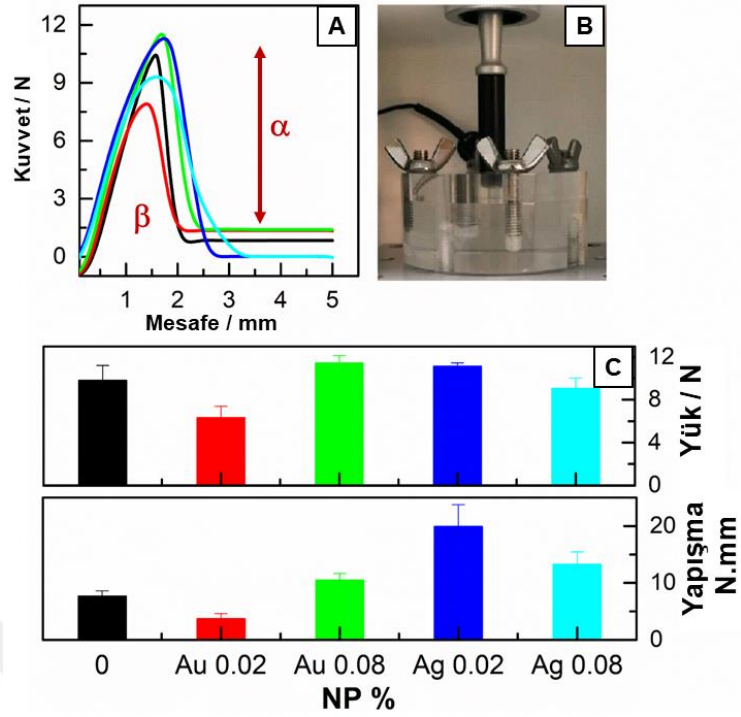
Şekil 4.44 : Nc-0 ve Au/AgNc-x jellerinin sıcaklık ve ışığın bir fonksiyonu olarak(A-C) % iyileşme oranı (B-D) kesik atılan jellerin gerilim-gerinim analizinden görüntüleri.

Işık varlığında iyileşme süreçlerini incelerken, fototermaI etkiden dolayı her bir nanoparçacık katkılı jel sistemini kendi içinde değerlendirmek gerekir. Altın nanoparçacık sulu bir sistem olduğundan konsantrasyonu arttıkça ağ yapıya hidrofilik özellik kattığı için kendini iyileştirme oranı düşmektedir. Gümüş nanoparçacıklar yağlı bir sisteme sahip olduğundan SM-VP ağ yapısı içinde dağılımı, yapıya hidrofobik özellik kazandırmıştır. Bu sebeple artan konsantrasyon ile iyileşme oranında artış gözlenmiştir.

4.3.5 Yapışma testi

Adeziv özelliklerin değerlendirilmesi hidrojel sistemlerinin yara örtüsü gibi potansiyel biyoygulamalarının geliştirilmesi için esastır. Yapışma testi çalışmalarında formülasyon doku ve/veya takliti (selüloz tabaka) ile temas ettirilir ve adeziv bağı kırmak için gereken kuvvet ölçülür. Jelin dokudan (substrat) ayrılmasını test etmek için, biyolojik doku/selüloz tabaka adhezyon donanımına sabitlenebilir. Otomatik bir germe makinesi üzerinde gerçekleştirilen ayırma deneyi, bir ayrılma profilinin, yani jel ile doku arasındaki mesafeye karşı uygulanan kuvvetteki değişikliklerin kaydedilmesine izin verir. Ayrılma, yalnızca yapışkanlığa değil, aynı zamanda hem jel formunun hem de selüloz tabakanın deformasyonuna ve mekanik özelliklerine bağlı olan karmaşık bir fiziksel süreçtir. Bazı araştırmacılar, maksimum ayırma kuvveti ile toplam yapışma işi arasında doğrusal bir ilişki olduğunu bildirmiştir [319-321].

Jel örneklerinin yapışkan karakterleri, Tekstür analiz cihazının Şekil 4.45B’de verilen muko-yapışkanlık probu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Adeziv özellik gösteren AuNc-x ve AgNc-x, parçacık içermeyen Nc-0 jelleriyle de kıyaslanmıştır. Adeziv filmlerin yapışma özelliği, 37 °C 60 saniye temas süresinde selüloz tabaka kullanılarak değerlendirilmiştir. Tipik bir adezyon grafiğinin verildiği Şekil 4.45A’da gösterilen α , maksimum ayrılma kuvvetine karşılık gelmektedir. Grafikte β ile gösterilen alan ise toplam yapışma işinin ifadesidir. Test sonuçlarının bir araya getirildiği Şekil 4.45C’ye bakıldığında ayrılma kuvvetine karşı direncin yani yapışkanlığın en az AuNc-0.02 sisteminde olduğu tespit edilmiştir. Ortaya çıkan kuvvetin ayrılmaz bir parçası olarak β değerinin yüksek olduğu jeller AgNc-0.02 olarak belirlenmiştir. Nc-0 jelleriyle kıyaslandığında ise özellikle Ag içeren nanokompozitlerin yapışkanlığının arttığı gözlemlenmiştir.

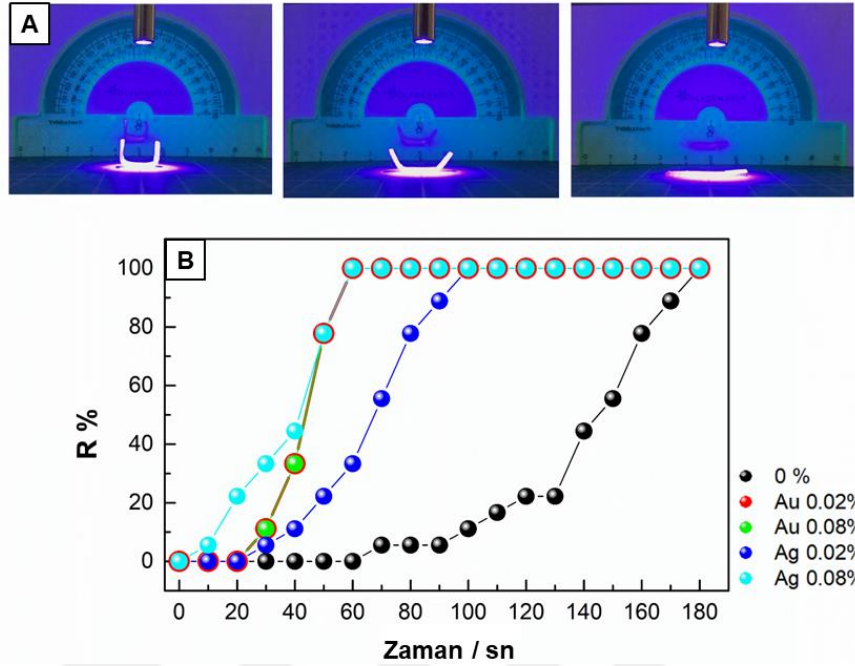


Şekil 4.45 : Tekstür Analiz cihazında Nc-0, AuNc-x ve AgNc-x jellerinin 37 °C’de yapışma testleri (A) Ayrılma profili (kuvvet/mesafe eğrisinden elde edilmiştir), α , maksimum ayırma kuvvetidir ve β (eğrinin altındaki alan) toplam yapışma işidir. (B) Yapışma test görüntüsü ve (C) Nc-0 ve Au/AgNc-x jellerinin ayrılma profilinin ve toplam yapışma grafikleri.

4.3.6 Şekil hafıza testleri

Yarı kristal Nc-0 ve Au/AgNc-x ağ yapılarının bir başka karakteristik özelliği olan şekil hafıza davranışlarını analiz etmek amacıyla şişmiş durumdaki ağlara eğme testi uygulanmıştır. Yassı çubuk şeklindeki jel numunelerine T_m değerinin üzerinde U şekli verilmiştir ve bu şekil T_m 'nin altındaki bir sıcaklıkta sabitlenmiştir. Nc-0, AuNc-x ve AgNc-x için sırasıyla 365 nm, 200-700 nm ve 400-500 nm dalga boyundaki ışık ile 90° açıyla ile jel örnekleri ışığa maruz bırakıldı. Fototermal etkiye sahip olan AuNc-x ve AgNc-x jellerinin bir dakikadan daha kısa sürede kalıcı çubuk formuna geri döndüğü gözlenmiştir (Şekil 4.46). Elde edilen kantitatif veriler kullanılarak Nc-x ağlarının şekil kurtarma oranları, %R, Şekil 4.46B’de zamana karşı çizilmiştir. Nanoparçacıkların yüzeyinde meydana gelen LSPR sayesinde ışık ile ısınma gerçekleşmiştir. Buna bağlı olarak ağdaki kristalin yan zincirlerinin ısınmadan kaynaklı erimesi nedeniyle nanokompozit jeller artan sıcaklıkla Nc-0 jelleriyle karşılaştırıldığında çok daha kısa sürede %100 geri kazanım oranına ulaşmaktadır. İçinde nanoparçacık bulundurmeyen Nc-0 jellerinde 365 nm ışık kaynağı yan alkil zincirlerin ışık karşısında ısınarak erimesini sağlamış ve üç dakika sonunda Nc-0

jelinin kendini toparladığı görülürken Nc- x jellerinde bu süre 1 dk'ya kadar düşmektedir.

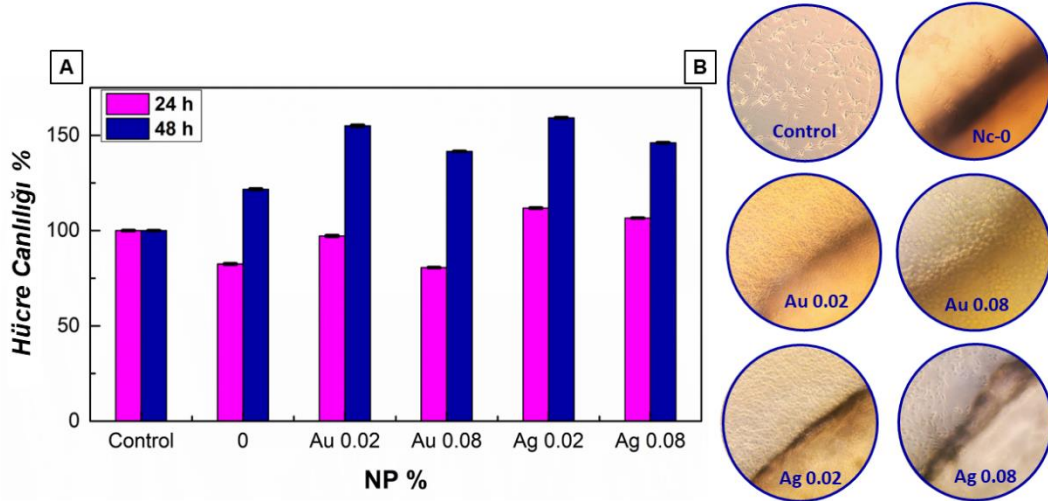


Şekil 4.46 : Şişmiş durumdaki Nc-0 ve Au/AgNc- x ağlarının, (A) şekil hafıza davranışını gösteren resimler, (B) uygun UV ışık kaynağı altında zamana bağlı şekil kurtarma oranı, %R.

4.3.7 Biyoyumluluk analizi

Nc-0 ve Au/AgNc- x ağlarının biyoyumluluğunu incelemek üzere kolorimetrik bir MTT testi ile sitotoksiteleri *in-vitro* olarak değerlendirilmiştir. İnsan derisi fibroblast hücreleri CCD-986Sk üzerinde karşı sitotoksite değerleri, nanokompozit ağ yapıya eklenen farklı konsantrasyonlardaki altın ve gümüş nanoparçacık konsantrasyonunun bir fonksiyonu olarak belirlenmiştir (Şekil 4.47). Nc-0 ve Au/AgNc- x hidrojelleri önemli sitotoksite göstermediği inkübe edilen hücrelerin canlılığının tüm x değerlerinde %82'nin üzerinde olduğu görülmüştür. AuNc- x ve AgNc- x oranlarındaki hücre canlılıklarındaki artış ise dikkat çekicidir. AuNc-0.02, AgNc-0.02 ve AgNc-0.08 jellerinde 24 saatin sonunda %100'den fazla hücre canlılığı elde edilmiştir. Literatürle benzer şekilde nanoparçacık miktarı arttıkça hücre canlılığında nispeten bir azalma gözlenmiştir [322, 323]. Şekil 4.17'de elde edilen su temas açısı sonuçları göz önünde bulundurularak eklenen nanoparçacıklar arasında AuNc-0.02 ve Ag-0.02 en hidrofobik yüzeye sahip olabileceği bu sebeple hücre canlılığını sürdürbilmesi için en elverişli sistemler olduğu tespit edilmiştir. Işık mikroskobu ile takip edilen CCD

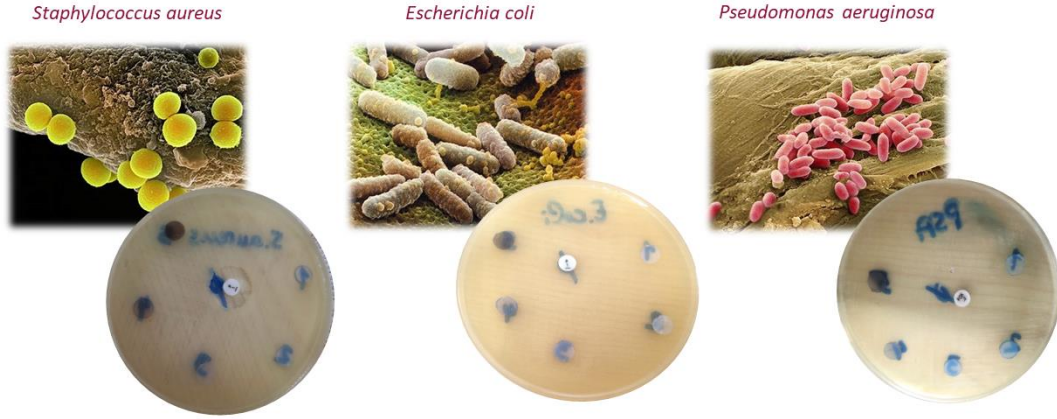
hücrelerinin 48 saat sonunda nanoparçacık varlığında yapışma ve bağlanmasının zamanla arttığı gözlenmiştir. Hücrelerin 48 saatlik inkübasyonda jel örneğinin ortasına doğru yayıldığı, 24 saatte ise sadece jel örneklerinin kenarlarında lokalize olmak üzere ulaşabildiği gözlenmiştir.



Şekil 4.47 : Nc-0 ve Au/Ag-x hidrojellerinin insan derisi fibroblast hücreleri üzerinde MTT test sonuçları. (A) 24 ve 48 saatte jellerle temas ettirilen CDD hücrelerinin hücre canlılığı (%) değerleri. (B) Nc jellerinin hücre CCD hücrelerinin içinde temsili görüntüleri.

4.3.8 Antibakteriyel aktivite tayini

Antimikrobiyal aktivite standardizasyonu için dört suş kullanıldı. Potansiyel uygulama alanı deri üzerinde yara örtüsü olarak planlandığı için deri florasında bulunan gram pozitif bakterilerinden, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* ve gram negatif bakterilerinden *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* suşları tercih edildi. Şekil 4.48’te verildiği üzere Nc-0 ve Au/Ag-x jellerinin 24 saatlik inkübasyonun ardından hiçbir jel örneğinde inhibisyon çapı tespit edilmedi.



Şekil 4.48 : *S.aureus*, *E.coli* ve *P.aureginosa* kolonilerinin Nc-0 ve Au/Ag-x jellerinin 24 saatlik inkübasyon sonunda inhibisyon çapı.

Polimerizasyon aşamasında altın/gümüş nanoparçacıkların ağ yapıya girmesi potansiyel ağ yapıyı güçlendirme ve/veya yeni bir ağ yapı oluşturmasını tetiklediği için antibakteriyel özellikler elde edilmedi. González-Sánchez vd tarafından yapılan çalışmada nanoparçacıklar üç farklı yöntemle kompozit ağlarına entegre edilmiştir: Polimer ve nanoparçacık ile mineralizasyondan önce polimerik hidrojelde tutulma; kalsiyum fosfat kristalizasyonu sürecinde difüzyon ve mineralizasyon sonrası adsorpsiyon. İkincisi, genellikle en etkili kapsülleme yöntemidir. Bununla birlikte, gümüş nanopartiküllerin biyomateryal gözenekleri içine adsorpsiyonudur. Sadece nanopartiküllerin biyomineralize kompozit jel üzerindeki adsorpsiyonu antibakteriyel aktivite sergilediği tespit edilmiştir [324].

Örneğin; gümüş nanoparçacıkların, havaya maruz kalan sulu çözeltilerde oksitlenebildiği (denklem 3) iyi bilinir ve bu da asidik koşullar altında gümüş iyonlarının salınmasına neden olur (denklem 4).

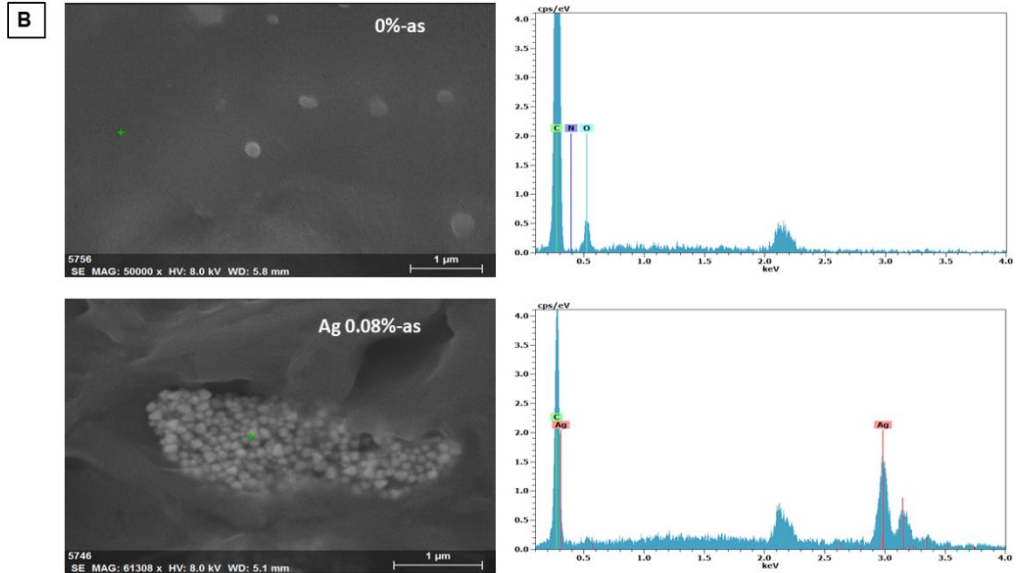
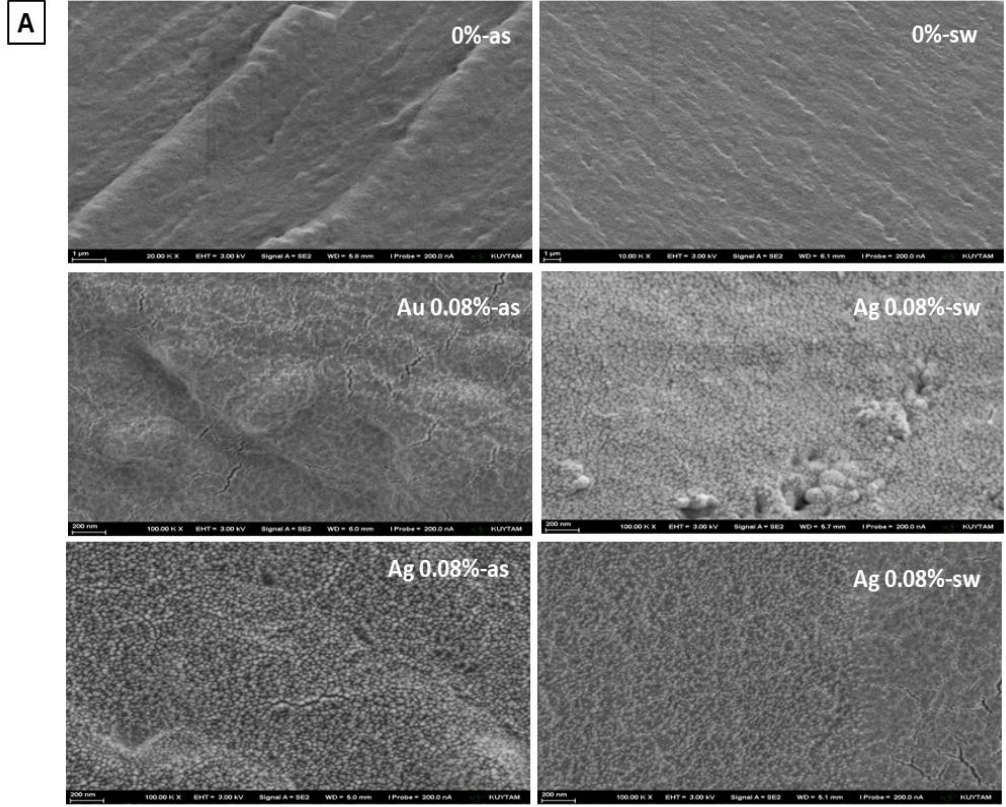


AgNP boyutunun, şekil, yüzey yükü, yüzey kaplama, çözelti kimyası ve çözünürlük AgNP'lerin antibakteriyel etkiyi belirleyen parametreler arasındadır [325].

4.3.9 Diğer analizler

Nc-0 ve Au/AgNc-x nanokompozit hidrojellerin sentez sonrası-as ve şişmiş-sw durumdaki morfolojisi SEM ile incelenmiştir ve Şekil 4.49 farklı geometride nanoparçacıklara sahip nanokompozit hidrojellerin SEM görüntüleri verilmiştir. Şekil

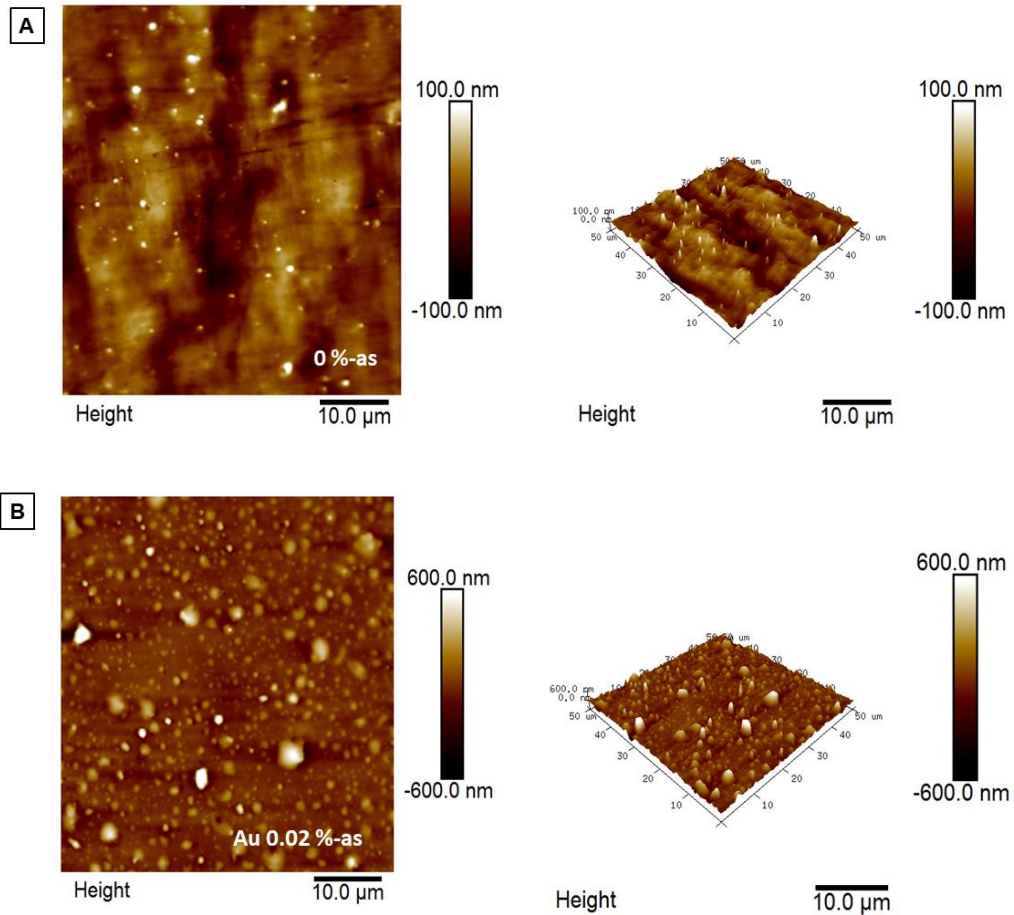
4.49A, Nc-0 hidrojel için net bir yüzey özelliği gösterirken, AuNc-0.08 ve AgNc-0.08 hidrojel ağları boyunca dağılmış daha küçük nanopartiküller sergilediği düşünülmüştür.



Şekil 4.49 : Sentez sonrası-as ve şişmiş-sw durumdaki Nc-0 ve Au/AgNc-0.08 jellerinin SEM görüntüleri (B) Sentez sonrası Nc-0 ve AgNc-0.08 jellerine ait SEM ve EDS sonucu.

Nanokompozit hidrojelinde nanopartiküllerin varlığını doğrulamak için, yüksüz ve gümüş yüklü hidrojin EDS spektrumları incelenmiştir (Şekil 4.49B). Nc-0 hidrojel için EDS spektrumu, altın/gümüş karakteristik zirvesini göstermezken, gümüş yüklü (AgNc-0.08) hidrojin EDS spektrumu, gümüşün net zirvesini göstermiştir. Gümüş zirvesinin yoğunluğu, bileşik hidrojeldeki metal konsantrasyonu ile orantılıdır. Bu nedenle, hidrojel üzerinde altın nanopartiküllerin varlığı EDS spektrumları ile doğrulanmıştır. Ağlarda SM-VP kullanımı, hidrojel ağlarında oluşan nanoparçacıkları stabilize etmektedir [326].

Şekil 4.50’de sentez sonrası-as, Nc-0 ve AuNc-0.02 jellerinin yüzey morfolojisi AFM ile analiz edilmiştir. Nc-0 jel yüzeyinde nispeten pürüzlülük bulunmazken (Şekil 4.50A), AuNc-0.02 jelinde partiküllerden kaynaklandığı düşünülen tümseklerin varlığı dikkat çekmektedir. Özellikle AuNc-0.02 için elde edilen 3D AFM görüntülerinde nanoparçacıkların yapı içinde homojen dağıldığı düşünülmektedir [327].



Şekil 4.50 : Sentez sonrası-as 3D (A) Nc-0 ve (B) AuNc-0.02 jellerinin AFM görüntüleri.

Bu tez kapsamında hem ısı hem de ışık uyarılarına cevap verebilen kendini onarma ve şekil-hafıza fonksiyonlarına sahip yüksek mekanik dayanımlı yarı-kristalin hidrojeller sentezlenerek karakterize edilmiştir. Bu doğrultuda 18 karbonlu stearil metakrilat (SM) ve vinilpirolidon (VP) monomerleri kullanılarak kütle polimerizasyonu yöntemiyle bir fotobaşlatıcı (Irgacure) varlığında jeller hazırlanmıştır. Uzun hidrofobik zincirlerin varlığı, jellere kendini onarma özelliği sağlarken yüksek miktarda kristalin bölgeler içeren yapı, sıcaklık gibi uyarıcı etken altında geçici şeklinden kalıcı şekline dönme kabiliyeti olarak bilinen şekil hafıza etkisinin görülmesini sağlamıştır. Sentez sırasında ağ yapı içerisine yerleştirilen altın nanoküre ve gümüş nanoküp sayesinde farklı dalga boylarındaki ışık ile iyileşebilen ve şekil değiştiren nanokompozit jeller elde edilmiştir.



5. SONUÇLAR

Bu çalışmada, SM- x ağları, hidrofobik SM birimlerinin uzun alkil yan zincirleri ve hidrofilik monomer VP ile birleştirilmesiyle sadece kristal yapıların ve/veya hidrofobik etkileşimlerin ve dipol-dipol etkileşimlerinin varlığında oluşturulmuştur. Hidrofobik ve hidrofilik bileşenlerin nihai jellerin özellikleri üzerindeki etkisini incelemek için SM mol oranları kademeli olarak %10 ila %90 arasında değiştirilmiştir. DSC termogramlarının erime entalpileri, SM miktarına paralel olarak artan SM'nin yan alkil zincirlerinden kaynaklanan % f kristallik derecesini hesaplamak için kullanılmıştır. DSC analizine ek olarak, artan x ile şişme değerlerinin azalması, uzun alkil zincirlerinin yapıya çapraz bağlayıcılar olarak etkili bir şekilde dahil edildiğini göstermektedir. T_m değerinin üzerinde ölçülen depolama modülü, G' , %60 mol oranına kadar artan SM konsantrasyonları nedeniyle hızla düşerken bu konsantrasyondan sonra fazla değişmemektedir. Alkil kristalleri eriyik haldeyken dipol kuvvetlerinden dolayı VP yapılarının varlığı modül değerlerinin belirlenmesinde daha baskın hale gelir.

Tüm SM- x ağları, tipik olarak hidrofobik olarak modifiye edilmiş hidrojellerde gözlenen zamana bağlı bir viskoelastik karakter gösterir. Düşük SM içerikli jeller başlangıç modül değerlerine tam olarak dönemezken, %60 ve üzeri konsantrasyonlarda oluşan jeller, malzemenin kendi kendini iyileştirmesinde de etkili olan dinamik hidrofobik etkileşimler nedeniyle tamamen geri dönüşümlüdür. Tek eksenli sıkıştırma ve çekme testleri, mekanik özelliklerin reaksiyon ortamına verilen SM miktarı ile kontrol edilebileceğini göstermektedir. x değerinden bağımsız olarak SM- x jelleri saniyeler içinde tamamen kalıcı hallerine dönebilmektedir. XRD analizi ile belirlenen kristal boyutları, artan SM miktarı ile orantılı olarak %90 oranına kadar artmaktadır. İnsan derisi fibroblast hücreleri CCD-986Sk'ye karşı değerlendirilen ağların sitotoksiteleri test edilmiştir. SM-40 için 54° olarak ölçülen su temas açısı ile yakından ilişkili hücrelerin yaşayabilirliği SM-90 için 78° 'ye yükselirken, tüm x değerlerinde hücre canlılığı %82'nin üzerinde kalmıştır. Sonuç olarak SM- x

hidrojelleri önemli sitotoksosite göstermemekle birlikte olası biyolojik uygulamalar için uygundur.

Nanokompozit hidrojelleri, geleneksel hidrojellerle karşılaştırıldığında, spesifik mekanik ve fonksiyonel özelliklerinden dolayı artan ilgi görmektedir. Tezin ilk aşamasında elde edilen akıllı jellerin özellikleri artırılarak metal plazmonik AuNS ve AgNC'ün sentez esnasında SM-VP ağ yapısına dahil edilmesiyle potansiyel uygulama yelpazesi için uygun boyut, şekil ve bileşime sahip hidrojel nanokompozitler tasarlanmıştır. Tipik plazmonik parçacıklar olarak AuNS@PVP ve AgNC'lerin sentezi, özellikleri ve uygulamaları bu genel bakışta odak noktasıdır. Isıya duyarlı SM-VP ağ yapısıyla Au/AgNc'ler birleştiğinde, parçacıkların plazmonik ısıtma davranışı nedeniyle jeller ışığa duyarlı özellikler göstermektedir. Bu nanokompozit hidrojeller, NP'lerin özelliklerini uyarıcıya duyarlı hidrojellerle bütünleştirerek, doğal malzemelerle karşılaştırıldığında gelişmiş veya yeni özellikler sunmaktadır. AuNc-x jel sistemleri yüzeyi PVP ile kaplı olduğundan yapıyı daha hidrofilik hale getirirse de AgNC katkılı sistemler sentez yapısı itibariyle ağ yapıyı hidrofobik hale getirmektedir. Az miktarlarda eklenmelerine rağmen mekanik olarak daha iyi jeller elde edilmiştir. Düşük konsantrasyonlarda eklenen AgNC ağ yapıdaki etkileşimlerle sterik engel oluşturarak modül değerinde azalma ile sonuçlanırken, artırılan AgNC miktarıyla ağ yapıda yine sterik engel oluşturmasına rağmen modül değerinin artmasıyla sonuçlanmaktadır. Bu sayede daha tok malzemeler elde edilirken jelleri parçalamak için gerekli olan kuvvet daha da artmaktadır. AuNS-0.08 jeller yapısı itibariyle en kırılğan olanıdır, diğer nanoparçacıkların katkısı ağ yapıda benzer şekilde sonuçlanmıştır.

Kendini iyileştirme özelliği gösteren Nc-x jelleri, ısı ve ışık altında farklı davranışlar göstermiştir. Bir kesik atıldıktan sonra ısı altında uçları birleştirilen jeller arasından AuNc-0.08 jelleri en düşük iyileşme özelliği gösterirken diğerleri benzer sonuçlanmıştır. Işık altında yapılan iyileştirme testlerinde, Nc-0 jelleri UV aydınlatma karşısında ısınmaya daha fazla tepki verirken nanoparçacık katkılı sistemlerde ise AgNc-0.08 jellerinde iyileşme oranının yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca ışık altında yapılan şekil hafıza testlerinde, kendini onarma yüzdesi ve yapışma testlerine benzer sonuçlar elde edilmiştir. Tüm Au/AgNc-x değerleri 24 saatin sonunda %80 üzerinde ve 48 saatin sonunda ise %100'ün üzerinde hücre canlılığı göstermiştir. Yapısal tasarım açısından, yapılarla sahip biyoyumlu Nc jellerini üretmek üzere çaba

gösterilmiştir. SM-VP ağlarına Au ve Ag nanopartiküllerinin dahil edilmesiyle elde edilen nanokompozit hidrojellerin karmaşık ve dinamik ortamlara uyum sağlayabilen tasarımlardan, çeşitli uygulamalara kadar geniş bir alana hitap edeceği ve yeni nesil fonksiyonel hidrojellerin üretimi noktasında özgün fikirler için yeni kapılar açacağına inanıyoruz.



KAYNAKLAR

- [1] **Akay, G., et al.**, *Self-healing hydrogels formed in cationic surfactant solutions*. *Soft Matter*, 2013. **9**(7): p. 2254-2261.
- [2] **Argun, A., et al.**, *Surfactant-induced healing of tough hydrogels formed via hydrophobic interactions*. *Colloid and Polymer Science*, 2014. **292**(2): p. 511-517.
- [3] **Gulyuz, U. and O. Okay**, *Self-healing polyacrylic acid hydrogels*. *Soft Matter*, 2013. **9**(43): p. 10287-10293.
- [4] **Hao, J. and R.A. Weiss**, *Viscoelastic and Mechanical Behavior of Hydrophobically Modified Hydrogels*. *Macromolecules*, 2011. **44**(23): p. 9390-9398.
- [5] **Hao, X., et al.**, *Endowing the conventional HMPAM hydrogel with pH-responsive and self-healing properties*. *Journal of Materials Chemistry A*, 2013. **1**(23): p. 6920-6927.
- [6] **Rao, Z., et al.**, *Quick self-healing and thermo-reversible liposome gel*. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2011. **82**(1): p. 196-202.
- [7] **Tuncaboylu, D.C., et al.**, *Autonomic self-healing in covalently crosslinked hydrogels containing hydrophobic domains*. *Polymer*, 2013. **54**(23): p. 6381-6388.
- [8] **Tuncaboylu, D.C., et al.**, *Structure optimization of self-healing hydrogels formed via hydrophobic interactions*. *Polymer*, 2012. **53**(24): p. 5513-5522.
- [9] **Tuncaboylu, D.C., et al.**, *Dynamics and Large Strain Behavior of Self-Healing Hydrogels with and without Surfactants*. *Macromolecules*, 2012. **45**(4): p. 1991-2000.
- [10] **Tuncaboylu, D.C., et al.**, *Tough and Self-Healing Hydrogels Formed via Hydrophobic Interactions*. *Macromolecules*, 2011. **44**(12): p. 4997-5005.
- [11] **Deng, G., et al.**, *Covalent Cross-Linked Polymer Gels with Reversible Sol–Gel Transition and Self-Healing Properties*. *Macromolecules*, 2010. **43**(3): p. 1191-1194.
- [12] **Liu, F., et al.**, *Rheological Images of Dynamic Covalent Polymer Networks and Mechanisms behind Mechanical and Self-Healing Properties*. *Macromolecules*, 2012. **45**(3): p. 1636-1645.
- [13] **Zhang, Y., et al.**, *Synthesis of Multiresponsive and Dynamic Chitosan-Based Hydrogels for Controlled Release of Bioactive Molecules*. *Biomacromolecules*, 2011. **12**(8): p. 2894-2901.
- [14] **He, L., et al.**, *pH responsive self-healing hydrogels formed by boronate–catechol complexation*. *Chemical Communications*, 2011. **47**(26): p. 7497-7499.
- [15] **Shafiq, Z., et al.**, *Bioinspired underwater bonding and debonding on demand*. *Angewandte Chemie*, 2012. **124**(18): p. 4408-4411.
- [16] **Appel, E.A., et al.**, *Supramolecular Cross-Linked Networks via Host–Guest Complexation with Cucurbit[8]uril*. *Journal of the American Chemical Society*, 2010. **132**(40): p. 14251-14260.

- [17] **Skrzeszewska, P.J., et al.**, *Fracture and Self-Healing in a Well-Defined Self-Assembled Polymer Network*. *Macromolecules*, 2010. **43**(7): p. 3542-3548.
- [18] **Wong Po Foo, C.T.S., et al.**, *Two-component protein-engineered physical hydrogels for cell encapsulation*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2009. **106**(52): p. 22067-22072.
- [19] **Behl, M., M.Y. Razzaq, and A. Lendlein**, *Multifunctional Shape-Memory Polymers*. *Advanced Materials*, 2010. **22**(31): p. 3388-3410.
- [20] **Xu, S., et al.**, *Shape Memory and Self-Healing Nanocomposites with POSS–POSS Interactions and Quadruple Hydrogen Bonds*. *ACS Applied Polymer Materials*, 2020. **2**(8): p. 3327-3338.
- [21] **Kurt, B., et al.**, *High-strength semi-crystalline hydrogels with self-healing and shape memory functions*. *European Polymer Journal*, 2016. **81**: p. 12-23.
- [22] **Argun, A., U. Gulyuz, and O. Okay**, *Interfacing Soft and Hard Materials with Triple-Shape-Memory and Self-Healing Functions*. *Macromolecules*, 2018. **51**(7): p. 2437-2446.
- [23] **Argun, A., U. Gulyuz, and O. Okay**, *Semi-Crystalline, Three-Segmented Hybrid Gels with Multiple Shape-Memory Effect*. *Macromolecular Symposia*, 2019. **385**(1): p. 1800164.
- [24] **Dzulkharnien, N.S.F. and R. Rohani**, *A Review on Current Designation of Metallic Nanocomposite Hydrogel in Biomedical Applications*. *Nanomaterials*, 2022. **12**(10): p. 1629.
- [25] **Lee, E., et al.**, *Photothermally driven fast responding photo-actuators fabricated with comb-type hydrogels and magnetite nanoparticles*. *Scientific reports*, 2015. **5**(1): p. 1-8.
- [26] **Zhang, C.-L., et al.**, *Highly stimuli-responsive Au nanorods/poly (N-isopropylacrylamide)(PNIPAM) composite hydrogel for smart switch*. *ACS applied materials & interfaces*, 2017. **9**(29): p. 24857-24863.
- [27] **Chen, X. and S.S. Mao**, *Titanium dioxide nanomaterials: synthesis, properties, modifications, and applications*. *Chemical reviews*, 2007. **107**(7): p. 2891-2959.
- [28] **Xia, Y., et al.**, *Shape-controlled synthesis of metal nanocrystals: simple chemistry meets complex physics?* *Angewandte Chemie International Edition*, 2009. **48**(1): p. 60-103.
- [29] **Nagarajan, R.**, *Nanoparticles: building blocks for nanotechnology*. 2008, ACS Publications.
- [30] **Rechberger, W., et al.**, *Optical properties of two interacting gold nanoparticles*. *Optics communications*, 2003. **220**(1-3): p. 137-141.
- [31] **Evanoff Jr, D.D. and G. Chumanov**, *Synthesis and optical properties of silver nanoparticles and arrays*. *ChemPhysChem*, 2005. **6**(7): p. 1221-1231.
- [32] **Shalkevich, N., et al.**, *On the thermal conductivity of gold nanoparticle colloids*. *Langmuir*, 2010. **26**(2): p. 663-670.
- [33] **Jouni, M., et al.**, *Electrical and thermal properties of polyethylene/silver nanoparticle composites*. *Polymer composites*, 2013. **34**(5): p. 778-786.
- [34] **Luo, W., W. Hu, and S. Xiao**, *Size effect on the thermodynamic properties of silver nanoparticles*. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2008. **112**(7): p. 2359-2369.
- [35] **Jans, H., et al.**, *Dynamic light scattering as a powerful tool for gold nanoparticle bioconjugation and biomolecular binding studies*. *Analytical chemistry*, 2009. **81**(22): p. 9425-9432.

- [36] **Ravindran, A., P. Chandran, and S.S. Khan**, *Biofunctionalized silver nanoparticles: advances and prospects*. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2013. **105**: p. 342-352.
- [37] **Sperling, R.A., et al.**, *Biological applications of gold nanoparticles*. Chemical Society Reviews, 2008. **37**(9): p. 1896-1908.
- [38] **Abbasi, E., et al.**, *Silver nanoparticles: synthesis methods, bio-applications and properties*. Critical reviews in microbiology, 2016. **42**(2): p. 173-180.
- [39] **Thoniyot, P., et al.**, *Nanoparticle–hydrogel composites: Concept, design, and applications of these promising, multi-functional materials*. Advanced Science, 2015. **2**(1-2): p. 1400010.
- [40] **Akhtar, M.F., M. Hanif, and N.M. Ranjha**, *Methods of synthesis of hydrogels... A review*. Saudi Pharmaceutical Journal, 2016. **24**(5): p. 554-559.
- [41] **Sahiner, N., et al.**, *Controllable hydrogen generation by use smart hydrogel reactor containing Ru nano catalyst and magnetic iron nanoparticles*. Journal of Power Sources, 2011. **196**(23): p. 10105-10111.
- [42] **Ashiri, S. and E. Mehdipour**, *Preparation of a novel palladium catalytic hydrogel based on graphene oxide/chitosan NPs and cellulose nanowhiskers*. RSC advances, 2018. **8**(57): p. 32877-32885.
- [43] **Samaddar, P., S. Kumar, and K.-H. Kim**, *Polymer hydrogels and their applications toward sorptive removal of potential aqueous pollutants*. Polymer Reviews, 2019. **59**(3): p. 418-464.
- [44] **Blackman, L.D., et al.**, *An introduction to zwitterionic polymer behavior and applications in solution and at surfaces*. Chemical Society Reviews, 2019. **48**(3): p. 757-770.
- [45] **Silva, A.K.A., et al.**, *Growth factor delivery approaches in hydrogels*. Biomacromolecules, 2009. **10**(1): p. 9-18.
- [46] **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.
- [47] **Iizawa, T., et al.**, *Synthesis of porous poly (N-isopropylacrylamide) gel beads by sedimentation polymerization and their morphology*. Journal of applied polymer science, 2007. **104**(2): p. 842-850.
- [48] **Yang, L., J.S. Chu, and J.A. Fix**, *Colon-specific drug delivery: new approaches and in vitro/in vivo evaluation*. International journal of pharmaceutics, 2002. **235**(1-2): p. 1-15.
- [49] **Myung, D., et al.**, *Progress in the development of interpenetrating polymer network hydrogels*. Polymers for advanced technologies, 2008. **19**(6): p. 647-657.
- [50] **Sperling, L.H.**, *Interpenetrating polymer networks and related materials*. 2012: Springer Science & Business Media.
- [51] **Maolin, Z., et al.**, *The swelling behavior of radiation prepared semi-interpenetrating polymer networks composed of polyNIPAAm and hydrophilic polymers*. Radiation Physics and Chemistry, 2000. **58**(4): p. 397-400.
- [52] **Wang, J.J. and F. Liu**, *Enhanced adsorption of heavy metal ions onto simultaneous interpenetrating polymer network hydrogels synthesized by UV irradiation*. Polymer bulletin, 2013. **70**: p. 1415-1430.
- [53] **Chivukula, P., et al.**, *Synthesis and characterization of novel aromatic azo bond-containing pH-sensitive and hydrolytically cleavable IPN hydrogels*. Biomaterials, 2006. **27**(7): p. 1140-1151.

- [54] **Hoare, T.R. and D.S. Kohane**, *Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges*. *polymer*, 2008. **49**(8): p. 1993-2007.
- [55] **Dragan, E.S.**, *Design and applications of interpenetrating polymer network hydrogels. A review*. *Chemical Engineering Journal*, 2014. **243**: p. 572-590.
- [56] **Hoffman, A.S., F.J. Schoen, and J.E. Lemons**, *Biomaterials science: An introduction to materials in medicine*. 2004: Academic Press.
- [57] **Baker, J.P., et al.**, *Swelling equilibria for acrylamide-based polyampholyte hydrogels*. *Macromolecules*, 1992. **25**(7): p. 1955-1958.
- [58] **Huglin, M. and J. Rego**, *Thermodynamic properties of copolymeric hydrogels based on 2-hydroxyethyl methacrylate and a zwitterionic methacrylate*. *Colloid and Polymer Science*, 1992. **270**: p. 234-242.
- [59] **Lee, W.F. and P.L. Yeh**, *Thermoreversible hydrogels. VIII. Effect of a zwitterionic monomer on swelling behaviors of thermosensitive hydrogels copolymerized by N-isopropylacrylamide with N, N' -dimethyl (acrylamidopropyl) ammonium propane sulfonate*. *Journal of applied polymer science*, 1999. **74**(9): p. 2170-2180.
- [60] **Madduma-Bandarage, U.S.K. and S.V. Madihally**, *Synthetic hydrogels: Synthesis, novel trends, and applications*. *Journal of Applied Polymer Science*, 2021. **138**(19): p. 50376.
- [61] **Cascone, S. and G. Lamberti**, *Hydrogel-based commercial products for biomedical applications: A review*. *International journal of pharmaceutics*, 2020. **573**: p. 118803.
- [62] **Thakur, V.K. and M.K. Thakur**, *Polymer gels: science and fundamentals*. 2018: Springer.
- [63] **Maitra, J. and V.K. Shukla**, *Cross-linking in hydrogels-a review*. *Am. J. Polym. Sci*, 2014. **4**(2): p. 25-31.
- [64] **Eagland, D., N. Crowther, and C. Butler**, *Complexation between polyoxyethylene and polymethacrylic acid—the importance of the molar mass of polyoxyethylene*. *European polymer journal*, 1994. **30**(7): p. 767-773.
- [65] **Bezemer, J., et al.**, *A controlled release system for proteins based on poly (ether ester) block-copolymers: polymer network characterization*. *Journal of controlled release*, 1999. **62**(3): p. 393-405.
- [66] **Yokoyama, F., et al.**, *Morphology and structure of highly elastic poly (vinyl alcohol) hydrogel prepared by repeated freezing-and-melting*. *Colloid and Polymer Science*, 1986. **264**: p. 595-601.
- [67] **Hoffman, A.**, *Adv Drug Deliver Rev* **64**: 18-23. 2012.
- [68] **Satish, C., K. Satish, and H. Shivakumar**, *Hydrogels as controlled drug delivery systems: Synthesis, crosslinking, water and drug transport mechanism*. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, 2006. **68**(2).
- [69] **Chirila, T.V., et al.**, *Hydrophilic sponges based on 2-hydroxyethyl methacrylate. I. effect of monomer mixture composition on the pore size*. *Polymer International*, 1993. **32**(3): p. 221-232.
- [70] **Seidel, J.M. and S.M. Malmonge**, *Synthesis of polyHEMA hydrogels for using as biomaterials. Bulk and solution radical-initiated polymerization techniques*. *Materials Research*, 2000. **3**: p. 79-83.
- [71] **Peppas, N.A. and E.W. Merrill**, *Crosslinked poly (vinyl alcohol) hydrogels as swollen elastic networks*. *Journal of Applied Polymer Science*, 1977. **21**(7): p. 1763-1770.
- [72] **Kofinas, P., V. Athanassiou, and E.W. Merrill**, *Hydrogels prepared by electron irradiation of poly (ethylene oxide) in water solution: unexpected*

- dependence of cross-link density and protein diffusion coefficients on initial PEO molecular weight.* *Biomaterials*, 1996. **17**(15): p. 1547-1550.
- [73] **Jabbari, E. and S. Nozari**, *Swelling behavior of acrylic acid hydrogels prepared by γ -radiation crosslinking of polyacrylic acid in aqueous solution.* *European Polymer Journal*, 2000. **36**(12): p. 2685-2692.
- [74] **Kolb, H.C. and K.B. Sharpless**, *The growing impact of click chemistry on drug discovery.* *Drug discovery today*, 2003. **8**(24): p. 1128-1137.
- [75] **Kharkar, P.M., K.L. Kiick, and A.M. Kloxin**, *Designing degradable hydrogels for orthogonal control of cell microenvironments.* *Chemical Society Reviews*, 2013. **42**(17): p. 7335-7372.
- [76] **Hoffman, A. and B. Ratner**, *Hydrogels for Medical and Related Applications.* 1976, American Chemical Society, Washington, DC.
- [77] **Das, N.**, *Preparation methods and properties of hydrogel: A review.* *Int. J. Pharm. Pharm. Sci*, 2013. **5**(3): p. 112-117.
- [78] **Kobayashi, S. and K. Müllen**, *Encyclopedia of polymeric nanomaterials.* 2015: Springer Berlin Heidelberg Berlin Heidelberg.
- [79] **Aroca, A.S., M.M. Pradas, and J.G. Ribelles**, *Plasma-induced polymerisation of hydrophilic coatings onto macroporous hydrophobic scaffolds.* *Polymer*, 2007. **48**(7): p. 2071-2078.
- [80] **Aroca, A.S., et al.**, *Characterisation of macroporous poly (methyl methacrylate) coated with plasma-polymerised poly (2-hydroxyethyl acrylate).* *European Polymer Journal*, 2007. **43**(10): p. 4552-4564.
- [81] **Alam, A., et al.**, *Polymer composite hydrogels containing carbon nanomaterials—Morphology and mechanical and functional performance.* *Progress in Polymer Science*, 2018. **77**: p. 1-18.
- [82] **Ambrosio, L., R. De Santis, and L. Nicolais**, *Composite hydrogels for implants.* *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*, 1998. **212**(2): p. 93-99.
- [83] **Netti, P., et al.**, *Hydrogels as an interface between bone and an implant.* *Biomaterials*, 1993. **14**(14): p. 1098-1104.
- [84] **Cometa, S., et al.**, *Antibiotic-modified hydrogel coatings on titanium dental implants.* *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 2012. **26**(2 Suppl): p. 65-71.
- [85] **Bai, Y., et al.**, *Transparent hydrogel with enhanced water retention capacity by introducing highly hydratable salt.* *Applied Physics Letters*, 2014. **105**(15): p. 151903.
- [86] **Yuk, H., et al.**, *Skin-inspired hydrogel–elastomer hybrids with robust interfaces and functional microstructures.* *Nature communications*, 2016. **7**(1): p. 12028.
- [87] **Liu, T., et al.**, *Triboelectric-nanogenerator-based soft energy-harvesting skin enabled by toughly bonded elastomer/hydrogel hybrids.* *ACS nano*, 2018. **12**(3): p. 2818-2826.
- [88] **Mredha, M.T.I., et al.**, *Double-Hydrophobic-Coating through Quenching for Hydrogels with Strong Resistance to Both Drying and Swelling.* *Advanced Science*, 2020. **7**(6): p. 1903145.
- [89] **Williams, D.F.**, *On the mechanisms of biocompatibility.* *Biomaterials*, 2008. **29**(20): p. 2941-2953.
- [90] **Smetana Jr, K.**, *Cell biology of hydrogels.* *Biomaterials*, 1993. **14**(14): p. 1046-1050.

- [91] **Wichterle, O. and D. LÍM**, *Hydrophilic Gels for Biological Use*. Nature, 1960. **185**(4706): p. 117-118.
- [92] **Horbett, T.A. and M.B. Schway**, *Correlations between mouse 3T3 cell spreading and serum fibronectin adsorption on glass and hydroxyethylmethacrylate–ethylmethacrylate copolymers*. Journal of biomedical materials research, 1988. **22**(9): p. 763-793.
- [93] **Shin, H., S. Jo, and A.G. Mikos**, *Biomimetic materials for tissue engineering*. Biomaterials, 2003. **24**(24): p. 4353-4364.
- [94] **Hersel, U., C. Dahmen, and H. Kessler**, *RGD modified polymers: biomaterials for stimulated cell adhesion and beyond*. Biomaterials, 2003. **24**(24): p. 4385-4415.
- [95] **Chiang, E.N., et al.**, *Cellular responses to patterned poly (acrylic acid) brushes*. Langmuir, 2011. **27**(11): p. 7016-7023.
- [96] **Gates, B.D., et al.**, *New approaches to nanofabrication: molding, printing, and other techniques*. Chemical reviews, 2005. **105**(4): p. 1171-1196.
- [97] **Whitesides, G.M., et al.**, *Soft lithography in biology and biochemistry*. Annual review of biomedical engineering, 2001. **3**(1): p. 335-373.
- [98] **Jayasinghe, H.G., S.V. Madihally, and Y. Vasquez**, *Formation of stem cell aggregates and their differentiation on surface-patterned hydrogels based on poly (2-hydroxyethyl methacrylate)*. ACS Applied Bio Materials, 2019. **2**(11): p. 4911-4921.
- [99] **y Leon, C.A.L.**, *New perspectives in mercury porosimetry*. Advances in colloid and interface science, 1998. **76**: p. 341-372.
- [100] **Park, H., K. Park, and W.S. Shalaby**, *Biodegradable hydrogels for drug delivery*. 1993: CRC Press.
- [101] **Tibbitt, M.W. and K.S. Anseth**, *Hydrogels as extracellular matrix mimics for 3D cell culture*. Biotechnology and bioengineering, 2009. **103**(4): p. 655-663.
- [102] **Davison, N.L., et al.**, *Influence of surface microstructure and chemistry on osteoinduction and osteoclastogenesis by biphasic calcium phosphate discs*. Eur Cell Mater, 2015. **29**: p. 314-29.
- [103] **Ferreira, R.M.M.**, *Eus*. 2012.
- [104] **Peppas, N.A., et al.**, *Hydrogels in biology and medicine: from molecular principles to bionanotechnology*. Advanced materials, 2006. **18**(11): p. 1345-1360.
- [105] **Buwalda, S.J., et al.**, *Hydrogels in a historical perspective: From simple networks to smart materials*. Journal of controlled release, 2014. **190**: p. 254-273.
- [106] **Tang, W. and C. Chen**, *Hydrogel-based colloidal photonic crystal devices for glucose sensing*. Polymers, 2020. **12**(3): p. 625.
- [107] **Zhang, Y., et al.**, *Response of photonic crystal hydrogels to carbohydrate and polyhydroxy alcohols*. Reactive and Functional Polymers, 2020. **148**: p. 104504.
- [108] **Gaharwar, A.K., N.A. Peppas, and A. Khademhosseini**, *Nanocomposite hydrogels for biomedical applications*. Biotechnology and bioengineering, 2014. **111**(3): p. 441-453.
- [109] **Fenton, O.S., et al.**, *Injectable polymer–nanoparticle hydrogels for local immune cell recruitment*. Biomacromolecules, 2019. **20**(12): p. 4430-4436.
- [110] **Sujan, M.I., et al.**, *Bi-functional silica nanoparticles for simultaneous enhancement of mechanical strength and swelling capacity of hydrogels*. RSC advances, 2020. **10**(11): p. 6213-6222.

- [111] **Nurly, H., et al.**, *Effect of carbon nanotubes reinforcement on the polyvinyl alcohol–polyethylene glycol double-network hydrogel composites: a general approach to shape memory and printability*. *European Polymer Journal*, 2019. **110**: p. 114-122.
- [112] **Moneris, M., et al.**, *Highly effective antimicrobial nanocomposites based on hydrogel matrix and silver nanoparticles: Long-lasting bactericidal and bacteriostatic effects*. *Soft Matter*, 2019. **15**(40): p. 8059-8066.
- [113] **Ahamadian, Y., et al.**, *Synthesis of polyvinyl alcohol/CuO nanocomposite hydrogel and its application as drug delivery agent*. *Polymer Bulletin*, 2019. **76**.
- [114] **Dannert, C., B.T. Stokke, and R.S. Dias**, *Nanoparticle-hydrogel composites: from molecular interactions to macroscopic behavior*. *Polymers*, 2019. **11**(2): p. 275.
- [115] **Miotke, M., et al.**, *Transport of paracetamol in swellable and relaxing polyurethane nanocomposite hydrogels*. *Polymer Bulletin*, 2020. **77**: p. 483-499.
- [116] **Chen, H., et al.**, *An injectable self-healing coordinative hydrogel with antibacterial and angiogenic properties for diabetic skin wound repair*. *NPG Asia Materials*, 2019. **11**(1): p. 3.
- [117] **Distler, T. and A.R. Boccaccini**, *3D printing of electrically conductive hydrogels for tissue engineering and biosensors—A review*. *Acta biomaterialia*, 2020. **101**: p. 1-13.
- [118] **Pan, L., et al.**, *Hierarchical nanostructured conducting polymer hydrogel with high electrochemical activity*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012. **109**(24): p. 9287-92.
- [119] **Zou, Y., et al.**, *Hydrothermal direct synthesis of polyaniline, graphene/polyaniline and N-doped graphene/polyaniline hydrogels for high performance flexible supercapacitors*. *Journal of Materials Chemistry A*, 2018. **6**(19): p. 9245-9256.
- [120] **Guo, Y., et al.**, *Functional hydrogels for next-generation batteries and supercapacitors*. *Trends in Chemistry*, 2019. **1**(3): p. 335-348.
- [121] **Gao, F., C. Ruan, and W. Liu**, *High-strength hydrogel-based bioinks*. *Materials Chemistry Frontiers*, 2019. **3**(9): p. 1736-1746.
- [122] **Murphy, S.V. and A. Atala**, *3D bioprinting of tissues and organs*. *Nature biotechnology*, 2014. **32**(8): p. 773-785.
- [123] **Lee, A., et al.**, *3D bioprinting of collagen to rebuild components of the human heart*. *Science*, 2019. **365**(6452): p. 482-487.
- [124] **Lei, D., et al.**, *3D printing of biomimetic vasculature for tissue regeneration*. *Materials Horizons*, 2019. **6**(6): p. 1197-1206.
- [125] **Nahm, D., et al.**, *A versatile biomaterial ink platform for the melt electrowriting of chemically-crosslinked hydrogels*. *Materials Horizons*, 2020. **7**(3): p. 928-933.
- [126] **Xu, C., G. Dai, and Y. Hong**, *Recent advances in high-strength and elastic hydrogels for 3D printing in biomedical applications*. *Acta biomaterialia*, 2019. **95**: p. 50-59.
- [127] **Chao, Y., Q. Chen, and Z. Liu**, *Smart injectable hydrogels for cancer immunotherapy*. *Advanced Functional Materials*, 2020. **30**(2): p. 1902785.
- [128] **Lee, J.H.**, *Injectable hydrogels delivering therapeutic agents for disease treatment and tissue engineering*. *Biomaterials research*, 2018. **22**(1): p. 1-14.

- [129] **Piantanida, E., et al.**, *Design of nanocomposite injectable hydrogels for minimally invasive surgery*. *Accounts of chemical research*, 2019. **52**(8): p. 2101-2112.
- [130] **Kim, Y.-M., et al.**, *Temperature responsive chemical crosslinkable UV pretreated hydrogel for application to injectable tissue regeneration system via differentiations of encapsulated hMSCs*. *Biomaterials*, 2017. **112**: p. 248-256.
- [131] **Nagahama, K., et al.**, *Nanocomposite injectable gels capable of self-replenishing regenerative extracellular microenvironments for in vivo tissue engineering*. *Biomaterials science*, 2018. **6**(3): p. 550-561.
- [132] **Chai, M.H.H., et al.** *Characterization and colloidal stability of surface modified zinc oxide nanoparticle*. in *Journal of Physics: Conference Series*. 2018. IOP Publishing.
- [133] **Slepička, P., et al.**, *Methods of Gold and Silver Nanoparticles Preparation*. *Materials*, 2020. **13**(1): p. 1.
- [134] **Faraday, M.**, *The Bakerian Lecture: Experimental Relations of Gold (and Other Metals) to Light*. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 1857. **147**: p. 145-181.
- [135] **Mellor, R.D. and I.F. Uchegbu**, *Ultrasmall-in-Nano: Why Size Matters*. *Nanomaterials*, 2022. **12**(14): p. 2476.
- [136] **Polte, J.**, *Fundamental growth principles of colloidal metal nanoparticles – a new perspective*. *CrystEngComm*, 2015. **17**(36): p. 6809-6830.
- [137] **Song, J.H., Y.-J. Kim, and J.-S. Kim**, *Synthesis of gold nanoparticles using N, N-dimethylacetoacetamide: size and shape control by the reaction temperature*. *Current Applied Physics*, 2006. **6**(2): p. 216-218.
- [138] **Newman, J. and G. Blanchard**, *Formation of gold nanoparticles using amine reducing agents*. *Langmuir*, 2006. **22**(13): p. 5882-5887.
- [139] **Tatarchuk, V., et al.**, *Facile synthesis of gold nanoparticles in aqueous acrylamide solution*. *Russian Journal of Inorganic Chemistry*, 2016. **61**: p. 535-543.
- [140] **Kundu, S., et al.**, *A new route to obtain shape-controlled gold nanoparticles from Au (III)- β -diketonates*. *Inorganic chemistry*, 2004. **43**(18): p. 5489-5491.
- [141] **Turkevich, J., P.C. Stevenson, and J. Hillier**, *A study of the nucleation and growth processes in the synthesis of colloidal gold*. *Discussions of the Faraday Society*, 1951. **11**: p. 55-75.
- [142] **Brown, K.R., A.P. Fox, and M.J. Natan**, *Morphology-dependent electrochemistry of cytochrome c at Au colloid-modified SnO₂ electrodes*. *Journal of the American Chemical Society*, 1996. **118**(5): p. 1154-1157.
- [143] **Altuna, F.I., et al.**, *Photothermal triggering of self-healing processes applied to the reparation of bio-based polymer networks*. *Materials Research Express*, 2016. **3**(4): p. 045003.
- [144] **Amendola, V., et al.**, *Surface plasmon resonance in gold nanoparticles: a review*. *Journal of Physics: Condensed Matter*, 2017. **29**(20): p. 203002.
- [145] **Saha, K., et al.**, *Gold nanoparticles in chemical and biological sensing*. *Chemical reviews*, 2012. **112**(5): p. 2739-2779.
- [146] **Shi, Q., et al.**, *Photothermal Surface Plasmon Resonance and Interband Transition-Enhanced Nanocomposite Hydrogel Actuators with Hand-Like Dynamic Manipulation*. *Advanced Optical Materials*, 2017. **5**(22): p. 1700442.
- [147] **Huang, X. and M.A. El-Sayed**, *Gold nanoparticles: Optical properties and implementations in cancer diagnosis and photothermal therapy*. *Journal of advanced research*, 2010. **1**(1): p. 13-28.

- [148] **Yang, M., et al.**, *Zero \rightarrow Two-Dimensional Metal Nanostructures: An Overview on Methods of Preparation, Characterization, Properties, and Applications*. *Nanomaterials*, 2021. **11**(8): p. 1895.
- [149] **Daniel, M.-C. and D. Astruc**, *Gold nanoparticles: assembly, supramolecular chemistry, quantum-size-related properties, and applications toward biology, catalysis, and nanotechnology*. *Chemical reviews*, 2004. **104**(1): p. 293-346.
- [150] **Templeton, A.C., et al.**, *Solvent refractive index and core charge influences on the surface plasmon absorbance of alkanethiolate monolayer-protected gold clusters*. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2000. **104**(3): p. 564-570.
- [151] **Link, S. and M.A. El-Sayed**, *Size and temperature dependence of the plasmon absorption of colloidal gold nanoparticles*. *The Journal of Physical Chemistry B*, 1999. **103**(21): p. 4212-4217.
- [152] **Kelly, K.L., et al.**, *The optical properties of metal nanoparticles: the influence of size, shape, and dielectric environment*. 2003, ACS Publications. p. 668-677.
- [153] **Nasrollahzadeh, M., et al.**, *An introduction to nanotechnology*, in *Interface science and technology*. 2019, Elsevier. p. 1-27.
- [154] **Wu, D., et al.**, *Phenolic-enabled nanotechnology: versatile particle engineering for biomedicine*. *Chemical Society Reviews*, 2021. **50**(7): p. 4432-4483.
- [155] **Ahmad, U., et al.**, *Strategies in development and delivery of nanotechnology based cosmetic products*. *Drug research*, 2018. **68**(10): p. 545-552.
- [156] **Enescu, D., et al.**, *Recent advances and challenges on applications of nanotechnology in food packaging. A literature review*. *Food and Chemical Toxicology*, 2019. **134**: p. 110814.
- [157] **Vasantharaj, S., et al.**, *Synthesis of ecofriendly copper oxide nanoparticles for fabrication over textile fabrics: characterization of antibacterial activity and dye degradation potential*. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2019. **191**: p. 143-149.
- [158] **Asif, A. and M.Z. Hasan**, *Application of nanotechnology in modern textiles: A review*. *International Journal of Current Engineering and Technology*, 2018. **8**(2): p. 227-231.
- [159] **Rose, J.C., et al.**, *Biofunctionalized aligned microgels provide 3D cell guidance to mimic complex tissue matrices*. *Biomaterials*, 2018. **163**: p. 128-141.
- [160] **Xia, L.-W., et al.**, *Nano-structured smart hydrogels with rapid response and high elasticity*. *Nature communications*, 2013. **4**(1): p. 2226.
- [161] **Jain, P.K., et al.**, *Calculated Absorption and Scattering Properties of Gold Nanoparticles of Different Size, Shape, and Composition: Applications in Biological Imaging and Biomedicine*. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2006. **110**(14): p. 7238-7248.
- [162] **Mie, G.** *Contributions to the optics of turbid media, particularly of colloidal metal solutions*. 1976.
- [163] **Jain, P.K., et al.**, *Calculated absorption and scattering properties of gold nanoparticles of different size, shape, and composition: applications in biological imaging and biomedicine*. *The journal of physical chemistry B*, 2006. **110**(14): p. 7238-7248.
- [164] **Lee, K.-S. and M.A. El-Sayed**, *Dependence of the Enhanced Optical Scattering Efficiency Relative to That of Absorption for Gold Metal Nanorods*

- on Aspect Ratio, Size, End-Cap Shape, and Medium Refractive Index*. The Journal of Physical Chemistry B, 2005. **109**(43): p. 20331-20338.
- [165] **Abadeer, N.S. and C.J. Murphy**, *Recent progress in cancer thermal therapy using gold nanoparticles*. The journal of physical chemistry C, 2016. **120**(9): p. 4691-4716.
- [166] **Amina, S.J. and B. Guo**, *A review on the synthesis and functionalization of gold nanoparticles as a drug delivery vehicle*. International journal of nanomedicine, 2020: p. 9823-9857.
- [167] **Wu, Y., et al.**, *Gold nanoparticles in biological optical imaging*. Nano Today, 2019. **24**: p. 120-140.
- [168] **Obare, S.O., R.E. Hollowell, and C.J. Murphy**, *Sensing strategy for lithium ion based on gold nanoparticles*. Langmuir, 2002. **18**(26): p. 10407-10410.
- [169] **Wang, X., O. Ramstrom, and M. Yan**, *Quantitative analysis of multivalent ligand presentation on gold glyconanoparticles and the impact on lectin binding*. Analytical chemistry, 2010. **82**(21): p. 9082-9089.
- [170] **You, C.-C., et al.**, *Detection and identification of proteins using nanoparticle–fluorescent polymer ‘chemical nose’ sensors*. Nature nanotechnology, 2007. **2**(5): p. 318-323.
- [171] **Guo, S. and E. Wang**, *Synthesis and electrochemical applications of gold nanoparticles*. Analytica chimica acta, 2007. **598**(2): p. 181-192.
- [172] **El-Sayed, I.H., X. Huang, and M.A. El-Sayed**, *Surface plasmon resonance scattering and absorption of anti-EGFR antibody conjugated gold nanoparticles in cancer diagnostics: applications in oral cancer*. Nano letters, 2005. **5**(5): p. 829-834.
- [173] **Qian, W., et al.**, *Dark-field light scattering imaging of living cancer cell component from birth through division using bioconjugated gold nanoprobe*. Journal of biomedical optics, 2010. **15**(4): p. 046025-046025-9.
- [174] **Yguerabide, J. and E.E. Yguerabide**, *Resonance light scattering particles as ultrasensitive labels for detection of analytes in a wide range of applications*. Journal of Cellular Biochemistry, 2001. **84**(S37): p. 71-81.
- [175] **Biswas, A., et al.**, *Advances in top–down and bottom–up surface nanofabrication: Techniques, applications & future prospects*. Advances in Colloid and Interface Science, 2012. **170**(1): p. 2-27.
- [176] **Kennedy, D.C., et al.**, *Carbohydrate functionalization of silver nanoparticles modulates cytotoxicity and cellular uptake*. Journal of nanobiotechnology, 2014. **12**(1): p. 1-8.
- [177] **Schauermann, S., et al.**, *Nanoparticles for heterogeneous catalysis: new mechanistic insights*. Accounts of chemical research, 2013. **46**(8): p. 1673-1681.
- [178] **Zhang, X.-F., et al.**, *Silver nanoparticles: synthesis, characterization, properties, applications, and therapeutic approaches*. International journal of molecular sciences, 2016. **17**(9): p. 1534.
- [179] **Desai, R., et al.**, *Size distribution of silver nanoparticles: UV-visible spectroscopic assessment*. Nanoscience and nanotechnology letters, 2012. **4**(1): p. 30-34.
- [180] **Blommaerts, N., et al.**, *Unraveling structural information of Turkevich synthesized plasmonic gold–silver bimetallic nanoparticles*. Small, 2019. **15**(42): p. 1902791.

- [181] **Polte, J., et al.**, *Formation mechanism of colloidal silver nanoparticles: analogies and differences to the growth of gold nanoparticles*. *ACS Nano*, 2012. **6**(7): p. 5791-5802.
- [182] **Bélteky, P., et al.**, *Silver nanoparticles: Aggregation behavior in biorelevant conditions and its impact on biological activity*. *International journal of nanomedicine*, 2019. **14**: p. 667.
- [183] **Yang, P., et al.**, *Encapsulated silver nanoparticles can be directly converted to silver nanoshell in the gas phase*. *Nano letters*, 2015. **15**(12): p. 8397-8401.
- [184] **Chen, Z., et al.**, *Revisiting the polyol synthesis of silver nanostructures: role of chloride in nanocube formation*. *ACS nano*, 2019. **13**(2): p. 1849-1860.
- [185] **Da Silva, R.R., et al.**, *Facile synthesis of sub-20 nm silver nanowires through a bromide-mediated polyol method*. *ACS nano*, 2016. **10**(8): p. 7892-7900.
- [186] **Pryshchepa, O., P. Pomastowski, and B. Buszewski**, *Silver nanoparticles: Synthesis, investigation techniques, and properties*. *Advances in Colloid and Interface Science*, 2020. **284**: p. 102246.
- [187] **Huang, T. and X.-H.N. Xu**, *Synthesis and characterization of tunable rainbow colored colloidal silver nanoparticles using single-nanoparticle plasmonic microscopy and spectroscopy*. *Journal of materials chemistry*, 2010. **20**(44): p. 9867-9876.
- [188] **Agnihotri, S., S. Mukherji, and S. Mukherji**, *Size-controlled silver nanoparticles synthesized over the range 5–100 nm using the same protocol and their antibacterial efficacy*. *Rsc Advances*, 2014. **4**(8): p. 3974-3983.
- [189] **Ben Moshe, A. and G. Markovich**, *Synthesis of single crystal hollow silver nanoparticles in a fast reaction-diffusion process*. *Chemistry of Materials*, 2011. **23**(5): p. 1239-1245.
- [190] **Sun, Y. and Y. Xia**, *Shape-Controlled Synthesis of Gold and Silver Nanoparticles*. *Science*, 2002. **298**(5601): p. 2176-2179.
- [191] **Im, S.H., et al.**, *Large-scale synthesis of silver nanocubes: the role of hcl in promoting cube perfection and monodispersity*. *Angewandte Chemie International Edition*, 2005. **44**(14): p. 2154-2157.
- [192] **Wiley, B., et al.**, *Polyol Synthesis of Silver Nanoparticles: Use of Chloride and Oxygen to Promote the Formation of Single-Crystal, Truncated Cubes and Tetrahedrons*. *Nano Letters*, 2004. **4**(9): p. 1733-1739.
- [193] **Lee, Y.T., et al.**, *Quick formation of single-crystal nanocubes of silver through dual functions of hydrogen gas in polyol synthesis*. *Chemical Physics Letters*, 2005. **411**(4): p. 479-483.
- [194] **Siekkinen, A.R., et al.**, *Rapid synthesis of small silver nanocubes by mediating polyol reduction with a trace amount of sodium sulfide or sodium hydrosulfide*. *Chemical Physics Letters*, 2006. **432**(4): p. 491-496.
- [195] **Yu, D. and V.W.-W. Yam**, *Controlled Synthesis of Monodisperse Silver Nanocubes in Water*. *Journal of the American Chemical Society*, 2004. **126**(41): p. 13200-13201.
- [196] **Kundu, S., et al.**, *Polyelectrolyte mediated scalable synthesis of highly stable silver nanocubes in less than a minute using microwave irradiation*. *Nanotechnology*, 2008. **19**(6): p. 065604.
- [197] **Zhou, J., et al.**, *Growth of tetrahedral silver nanocrystals in aqueous solution and their SERS enhancement*. *Langmuir*, 2008. **24**(18): p. 10407-10413.
- [198] **Wiley, B.J., et al.**, *Right bipyramids of silver: a new shape derived from single twinned seeds*. *Nano letters*, 2006. **6**(4): p. 765-768.

- [199] **Taguchi, A., et al.**, *Oxygen-assisted shape control in polyol synthesis of silver nanocrystals*. Chemical Physics Letters, 2008. **462**(1-3): p. 92-95.
- [200] **Zhang, J., et al.**, *Plasmon-mediated synthesis of silver triangular bipyramids*. Angewandte Chemie, 2009. **121**(42): p. 7927-7931.
- [201] **Pietrobon, B. and V. Kitaev**, *Photochemical synthesis of monodisperse size-controlled silver decahedral nanoparticles and their remarkable optical properties*. Chemistry of Materials, 2008. **20**(16): p. 5186-5190.
- [202] **Zheng, X., et al.**, *Photochemical formation of silver nanodecahedra: structural selection by the excitation wavelength*. Langmuir, 2009. **25**(6): p. 3802-3807.
- [203] **Gao, Y., et al.**, *Studies on silver nanodecahedrons synthesized by PVP-assisted N, N-dimethylformamide (DMF) reduction*. Journal of Crystal Growth, 2006. **289**(1): p. 376-380.
- [204] **Tsuji, M., et al.**, *Stepwise growth of decahedral and icosahedral silver nanocrystals in DMF*. Crystal growth & design, 2010. **10**(1): p. 296-301.
- [205] **Huang, Z., et al.**, *Controllable synthesis and biomedical applications of silver nanomaterials*. Journal of nanoscience and nanotechnology, 2011. **11**(11): p. 9395-9408.
- [206] **El-Sayed, M.A.**, *Small is different: shape-, size-, and composition-dependent properties of some colloidal semiconductor nanocrystals*. Accounts of chemical research, 2004. **37**(5): p. 326-333.
- [207] **El-Sayed, M.A.**, *Some interesting properties of metals confined in time and nanometer space of different shapes*. Accounts of chemical research, 2001. **34**(4): p. 257-264.
- [208] **Nie, S., et al.**, *Nanotechnology applications in cancer*. Annu. Rev. Biomed. Eng., 2007. **9**: p. 257-288.
- [209] **Yguerabide, J. and E.E. Yguerabide**, *Light-scattering submicroscopic particles as highly fluorescent analogs and their use as tracer labels in clinical and biological applications: II. Experimental characterization*. Analytical biochemistry, 1998. **262**(2): p. 157-176.
- [210] **Liu, L., et al.**, *Mechanism of shape evolution in Ag nanoprisms stabilized by thiol-terminated poly (ethylene glycol): an in situ kinetic study*. Chemistry of Materials, 2013. **25**(21): p. 4206-4214.
- [211] **Rycenga, M., et al.**, *Generation of hot spots with silver nanocubes for single-molecule detection by surface-enhanced Raman scattering*. Angew Chem Int Ed Engl, 2011. **50**(24): p. 5473-7.
- [212] **Haggui, M., et al.**, *Spatial confinement of electromagnetic hot and cold spots in gold nanocubes*. Acs Nano, 2012. **6**(2): p. 1299-1307.
- [213] **Thrithamarassery Gangadharan, D., et al.**, *Recent advancements in plasmon-enhanced promising third-generation solar cells*. Nanophotonics, 2016. **6**.
- [214] **Akin, H.**, *Plasmon-enhanced dye sensitized solar cells*, in *Chemistry*. 2016, Istanbul University: Istanbul.
- [215] **Zijlstra, P., P.M. Paulo, and M. Orrit**, *Optical detection of single non-absorbing molecules using the surface plasmon resonance of a gold nanorod*. Nature nanotechnology, 2012. **7**(6): p. 379-382.
- [216] **Berciaud, S., et al.**, *Photothermal heterodyne imaging of individual metallic nanoparticles: Theory versus experiment*. Physical Review B, 2006. **73**(4): p. 045424.

- [217] **Molina, M., et al.**, *Stimuli-responsive nanogel composites and their application in nanomedicine*. Chemical Society Reviews, 2015. **44**(17): p. 6161-6186.
- [218] **Jaque, D., et al.**, *Nanoparticles for photothermal therapies*. nanoscale, 2014. **6**(16): p. 9494-9530.
- [219] **Neumann, O., et al.**, *Solar vapor generation enabled by nanoparticles*. ACS nano, 2013. **7**(1): p. 42-49.
- [220] **Kim, M., J.-H. Lee, and J.-M. Nam**, *Plasmonic Photothermal Nanoparticles for Biomedical Applications*. Advanced Science, 2019. **6**(17): p. 1900471.
- [221] **Atwater, H.A.**, *The Promise of PLASMONICS*. Scientific American, APRIL 2007. Vol. **296**: p. 56-63.
- [222] **Brennan, S.A., et al.**, *Silver nanoparticles and their orthopaedic applications*. The bone & joint journal, 2015. **97**(5): p. 582-589.
- [223] **Thoniyot, P., et al.**, *Nanoparticle-Hydrogel Composites: Concept, Design, and Applications of These Promising, Multi-Functional Materials*. Adv Sci (Weinh), 2015. **2**(1-2): p. 1400010.
- [224] **Kelly, K.L., et al.**, *The optical properties of metal nanoparticles: the influence of size, shape, and dielectric environment*. 2003, ACS Publications.
- [225] **Liz-Marzán, L.M.**, *Tailoring Surface Plasmons through the Morphology and Assembly of Metal Nanoparticles*. Langmuir, 2006. **22**(1): p. 32-41.
- [226] **Mulvaney, P.**, *Surface plasmon spectroscopy of nanosized metal particles*. Langmuir, 1996. **12**(3): p. 788-800.
- [227] **Mahmoud, M. and M. El-Sayed**, *Comparative study of the assemblies and the resulting plasmon fields of Langmuir–Blodgett assembled monolayers of silver nanocubes and gold nanocages*. The Journal of Physical Chemistry C, 2008. **112**(37): p. 14618-14625.
- [228] **Jin, Y., D. Zhao, and Y. Huang**, *Study of extrudability and standoff distance effect during nanoclay-enabled direct printing*. Bio-Design and Manufacturing, 2018. **1**: p. 123-134.
- [229] **Zhao, T., et al.**, *Superstretchable and processable silicone elastomers by digital light processing 3D printing*. ACS applied materials & interfaces, 2019. **11**(15): p. 14391-14398.
- [230] **Huang, K., et al.**, *On the near-infrared light-responsive and mechanical properties of PNIPAM-based nanocomposite hydrogels*. Polymer Degradation and Stability, 2018. **156**: p. 228-233.
- [231] **Fang, X. and J. Sun**, *One-step synthesis of healable weak-polyelectrolyte-based hydrogels with high mechanical strength, toughness, and excellent self-recovery*. ACS Macro Letters, 2019. **8**(5): p. 500-505.
- [232] **Wang, D., et al.**, *Photoswitchable Azobenzene/Cyclodextrin Host-Guest Complexes: From UV-to Visible/Near-IR-Light-Responsive Systems*. ChemPhotoChem, 2018. **2**(5): p. 403-415.
- [233] **Li, L., J.M. Scheiger, and P.A. Levkin**, *Design and applications of photoresponsive hydrogels*. Advanced Materials, 2019. **31**(26): p. 1807333.
- [234] **De France, K.J., T. Hoare, and E.D. Cranston**, *Review of hydrogels and aerogels containing nanocellulose*. Chemistry of Materials, 2017. **29**(11): p. 4609-4631.
- [235] **Tan, H.-L., S.-Y. Teow, and J. Pushpamalar**, *Application of metal nanoparticle–hydrogel composites in tissue regeneration*. Bioengineering, 2019. **6**(1): p. 17.

- [236] **Kaniewska, K., M. Karbarz, and E. Katz**, *Nanocomposite hydrogel films and coatings – Features and applications*. Applied Materials Today, 2020. **20**: p. 100776.
- [237] **Varaprasad, K., et al.**, *Synthesis and characterization of hydrogel-silver nanoparticle-curcumin composites for wound dressing and antibacterial application*. Journal of Applied Polymer Science, 2011. **121**: p. 784-796.
- [238] **Khampieng, T., P. Brikshavana, and P. Supaphol**, *Silver nanoparticle-embedded poly (vinyl pyrrolidone) hydrogel dressing: gamma-ray synthesis and biological evaluation*. Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition, 2014. **25**(8): p. 826-842.
- [239] **Kumaraswamy, S. and S.H. Mallaiah**, *Swelling and mechanical properties of radiation crosslinked Au/PVA hydrogel nanocomposites*. Radiation Effects and Defects in Solids, 2016. **171**(11-12): p. 869-878.
- [240] **Ahadian, S., et al.**, *Hybrid hydrogels containing vertically aligned carbon nanotubes with anisotropic electrical conductivity for muscle myofiber fabrication*. Scientific reports, 2014. **4**(1): p. 4271.
- [241] **Qin, H., et al.**, *Dynamic Au-thiolate interaction induced rapid self-healing nanocomposite hydrogels with remarkable mechanical behaviors*. Chem, 2017. **3**(4): p. 691-705.
- [242] **Muddineti, O.S., B. Ghosh, and S. Biswas**, *Current trends in using polymer coated gold nanoparticles for cancer therapy*. International Journal of Pharmaceutics, 2015. **484**(1): p. 252-267.
- [243] **Li, X., et al.**, *PEGylated PAMAM dendrimer-doxorubicin conjugate-hybridized gold nanorod for combined photothermal-chemotherapy*. Biomaterials, 2014. **35**(24): p. 6576-6584.
- [244] **Chen, X., et al.**, *Green Synthesis of Gold Nanoparticles Using Carrageenan Oligosaccharide and Their In Vitro Antitumor Activity*. Marine Drugs, 2018. **16**(8): p. 277.
- [245] **Ziai, Y., et al.**, *Chameleon-inspired multifunctional plasmonic nanoplatfoms for biosensing applications*. NPG Asia Materials, 2022. **14**(1): p. 18.
- [246] **Xu, J., et al.**, *Enhanced Antibacterial and Anti-Biofilm Activities of Antimicrobial Peptides Modified Silver Nanoparticles*. Int J Nanomedicine, 2021. **16**: p. 4831-4846.
- [247] **Tu, Y., et al.**, *Advances in injectable self-healing biomedical hydrogels*. Acta Biomaterialia, 2019. **90**: p. 1-20.
- [248] **Han, X., et al.**, *Dynamic imine bond cross-linked self-healing thermosensitive hydrogels for sustained anticancer therapy via intratumoral injection*. Materials Science and Engineering: C, 2018. **93**: p. 1064-1072.
- [249] **Yu, H., et al.**, *Injectable self-healing hydrogels formed via thiol/disulfide exchange of thiol functionalized F127 and dithiolane modified PEG*. Journal of Materials Chemistry B, 2017. **5**(22): p. 4121-4127.
- [250] **Amamoto, Y., et al.**, *Repeatable photoinduced self-healing of covalently cross-linked polymers through reshuffling of trithiocarbonate units*. Angewandte Chemie International Edition, 2011. **50**(7): p. 1660-1663.
- [251] **Sugane, K., et al.**, *Self-healing 8-armed star-shaped ϵ -caprolactone oligomers dually crosslinked by the Diels-Alder and urethanization reactions*. Polymer, 2018. **144**: p. 92-102.
- [252] **Sun, C., et al.**, *Self-healing hydrogels with stimuli responsiveness based on acylhydrazone bonds*. Polymer, 2019. **160**: p. 246-253.

- [253] **Taylor, D.L. and M. in het Panhuis**, *Self-Healing Hydrogels*. Advanced Materials, 2016. **28**(41): p. 9060-9093.
- [254] **Maly, K.E., C. Dauphin, and J.D. Wuest**, *Self-assembly of columnar mesophases from diaminotriazines*. Journal of Materials Chemistry, 2006. **16**(48): p. 4695-4700.
- [255] **Guo, M., et al.**, *Tough stimuli-responsive supramolecular hydrogels with hydrogen-bonding network junctions*. Journal of the American Chemical Society, 2014. **136**(19): p. 6969-6977.
- [256] **Oğuz, O.**, *Self-Healing and Shape-Memory Hydrogels*. Hacettepe Journal of Biology and Chemistry. **48**(5): p. 507-525.
- [257] **Okay, O.**, *Self-healing hydrogels formed via hydrophobic interactions*. Supramolecular Polymer Networks and Gels, 2015: p. 101-142.
- [258] **Okay, O.**, *Semicrystalline physical hydrogels with shape-memory and self-healing properties*. Journal of Materials Chemistry B, 2019. **7**(10): p. 1581-1596.
- [259] **Algi, M. and O. Okay**, *Highly stretchable self-healing poly(N,N-dimethylacrylamide) hydrogels*. European Polymer Journal, 2014. **59**: p. 113–121.
- [260] **Sahoo, N.G., Y.C. Jung, and J.W. Cho**, *Electroactive shape memory effect of polyurethane composites filled with carbon nanotubes and conducting polymer*. Materials and manufacturing processes, 2007. **22**(4): p. 419-423.
- [261] **Koerner, H., et al.**, *Remotely actuated polymer nanocomposites—stress-recovery of carbon-nanotube-filled thermoplastic elastomers*. Nature materials, 2004. **3**(2): p. 115-120.
- [262] **Vaia, R.**, *Remote-controlled actuators*. Nature Materials, 2005. **4**(6): p. 429-430.
- [263] **Gong, X.-L., et al.**, *pH-and thermal-responsive multishape memory hydrogel*. ACS applied materials & interfaces, 2016. **8**(41): p. 27432-27437.
- [264] **Schmidt, A.M.**, *Electromagnetic activation of shape memory polymer networks containing magnetic nanoparticles*. Macromolecular rapid communications, 2006. **27**(14): p. 1168-1172.
- [265] **Li, G., et al.**, *Therapeutic-ultrasound-triggered shape memory of a melamine-enhanced poly (vinyl alcohol) physical hydrogel*. ACS applied materials & interfaces, 2015. **7**(22): p. 12067-12073.
- [266] **Zhang, X., et al.**, *UV light induced plasticization and light activated shape memory of spiropyran doped ethylene-vinyl acetate copolymers*. Soft Matter, 2014. **10**(21): p. 3748-3754.
- [267] **Lendlein, A., et al.**, *Light-induced shape-memory polymers*. Nature, 2005. **434**(7035): p. 879-882.
- [268] **Liu, C., H. Qin, and P.T. Mather**, *Review of progress in shape-memory polymers*. Journal of Materials Chemistry, 2007. **17**(16): p. 1543-1558.
- [269] **Osada, Y., H. Okuzaki, and H. Hori**, *A polymer gel with electrically driven motility*. Nature, 1992. **355**(6357): p. 242-244.
- [270] **Forterre, Y., et al.**, *How the Venus flytrap snaps*. Nature, 2005. **433**(7024): p. 421-425.
- [271] **Chan, B.Q.Y., et al.**, *Recent Advances in Shape Memory Soft Materials for Biomedical Applications*. ACS Applied Materials & Interfaces, 2016. **8**(16): p. 10070-10087.

- [272] **Zhao, Q., H.J. Qi, and T. Xie**, *Recent progress in shape memory polymer: New behavior, enabling materials, and mechanistic understanding*. Progress in Polymer Science, 2015. **49-50**: p. 79-120.
- [273] **Feng, W., et al.**, *UV-controlled shape memory hydrogels triggered by photoacid generator*. RSC Advances, 2015. **5**(100): p. 81784-81789.
- [274] **Zhang, H. and Y. Zhao**, *Polymers with Dual Light-Triggered Functions of Shape Memory and Healing Using Gold Nanoparticles*. ACS Applied Materials & Interfaces, 2013. **5**(24): p. 13069-13075.
- [275] **Wang, C., et al.**, *DNA-Based Hydrogels Loaded with Au Nanoparticles or Au Nanorods: Thermoresponsive Plasmonic Matrices for Shape-Memory, Self-Healing, Controlled Release, and Mechanical Applications*. ACS Nano, 2019. **13**(3): p. 3424-3433.
- [276] **Kirmic Cosgun, S.N. and D. Ceylan Tuncaboylu**, *Cyclodextrin-linked PVP/PEG supramolecular hydrogels*. Carbohydrate Polymers, 2021. **269**: p. 118278.
- [277] **Nguyen, D.T., D.-J. Kim, and K.-S. Kim**, *Controlled synthesis and biomolecular probe application of gold nanoparticles*. Micron, 2011. **42**(3): p. 207-227.
- [278] **Kimling, J., et al.**, *Turkevich Method for Gold Nanoparticle Synthesis Revisited*. The Journal of Physical Chemistry B, 2006. **110**(32): p. 15700-15707.
- [279] **Tejamaya, M., et al.**, *Stability of citrate, PVP, and PEG coated silver nanoparticles in ecotoxicology media*. Environmental science & technology, 2012. **46**(13): p. 7011-7017.
- [280] **Ledin, A., et al.**, *Measurements in situ of concentration and size distribution of colloidal matter in deep groundwaters by photon correlation spectroscopy*. Water Research, 1994. **28**(7): p. 1539-1545.
- [281] **Palchoudhury, S., M. Baalousha, and J.R. Lead**, *Methods for measuring concentration (mass, surface area and number) of nanomaterials*, in *Frontiers of Nanoscience*. 2015, Elsevier. p. 153-181.
- [282] **Behl, M., Q. Zhao, and A. Lendlein**, *Glucose-responsive shape-memory cryogels*. Journal of Materials Research, 2020. **35**(18): p. 2396-2404.
- [283] **Standardization, I.O.f.**, *ISO 10993-5: 2009-Biological evaluation of medical devices-Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity*. 2009, ISO Geneva.
- [284] **Franco, R.A., et al.**, *Fabrication and biocompatibility of novel bilayer scaffold for skin tissue engineering applications*. Journal of Biomaterials Applications, 2013. **27**(5): p. 605-615.
- [285] **Cemiyeti, T.M. and A.Ç. Grubu**, *Antibiyotik duyarlılık testleri, EUCAST: uygulama, yorum ve uzman kurallar*. Turk Mikrobiyol Cem Derg, 2016. **46**.
- [286] **Testing, E.C.o.A.S.**, *EUCAST disk diffusion method for antimicrobial susceptibility testing*. 2017, Version.
- [287] **Bisht, H.S., P.P. Pande, and A.K. Chatterjee**, *Docosyl acrylate modified polyacrylic acid: synthesis and crystallinity*. European Polymer Journal, 2002. **38**(12): p. 2355-2358.
- [288] **Mogri, Z. and D. Paul**, *Gas sorption and transport in side-chain crystalline and molten poly (octadecyl acrylate)*. Polymer, 2001. **42**(6): p. 2531-2542.
- [289] **Bilici, C., et al.**, *Melt-Processable Shape-Memory Hydrogels with Self-Healing Ability of High Mechanical Strength*. Macromolecules, 2016. **49**(19): p. 7442-7449.

- [290] **Habibi, A., et al.**, *Monomer reactivity ratios for lauryl methacrylate–isobutyl methacrylate in bulk free radical copolymerization*. *Polymer International*, 2003. **52**(9): p. 1434-1443.
- [291] **Mitsoni, E., N. Roka, and M. Pitsikalis**, *Statistical copolymerization of N-vinyl-pyrrolidone and alkyl methacrylates via RAFT: reactivity ratios and thermal analysis*. *Journal of Polymer Research*, 2019. **26**(5): p. 118.
- [292] **Faragalla, M.M., D.J.T. Hill, and A.K. Whittaker**, *The copolymerization of N-vinyl-2-pyrrolidone with 2-hydroxyethyl methacrylate*. *Polymer Bulletin*, 2002. **47**(5): p. 421-427.
- [293] **Kim, M.H. and W.H. Park**, *Chemically cross-linked silk fibroin hydrogel with enhanced elastic properties, biodegradability, and biocompatibility*. *International journal of nanomedicine*, 2016. **11**: p. 2967.
- [294] **Flory, P.J. and J. Rehner, Jr.**, *Statistical Mechanics of Cross-Linked Polymer Networks II. Swelling*. *The Journal of Chemical Physics*, 2004. **11**(11): p. 521-526.
- [295] **Flory, P.J. and J. Rehner, Jr.**, *Statistical Mechanics of Cross-Linked Polymer Networks I. Rubberlike Elasticity*. *The Journal of Chemical Physics*, 2004. **11**(11): p. 512-520.
- [296] **Yin, H., et al.**, *Double network hydrogels from polyzwitterions: high mechanical strength and excellent anti-biofouling properties*. *Journal of Materials Chemistry B*, 2013. **1**(30): p. 3685-3693.
- [297] **Cuomo, F., M. Cofelice, and F. Lopez**, *Rheological Characterization of Hydrogels from Alginate-Based Nanodispersion*. *Polymers*, 2019. **11**(2): p. 259.
- [298] **Jaishankar, A. and G.H. McKinley**, *Power-law rheology in the bulk and at the interface: quasi-properties and fractional constitutive equations*. *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 2013. **469**(2149): p. 20120284.
- [299] **Abdurrahmanoglu, S., V. Can, and O. Okay**, *Design of high-toughness polyacrylamide hydrogels by hydrophobic modification*. *Polymer*, 2009. **50**(23): p. 5449-5455.
- [300] **Ross-Murphy, S.B., V.J. Morris, and E.R. Morris**, *Molecular viscoelasticity of xanthan polysaccharide*. *Faraday Symposia of the Chemical Society*, 1983. **18**(0): p. 115-129.
- [301] **Matsuda, A., et al.**, *Order-Disorder Transition of a Hydrogel Containing an n-Alkyl Acrylate*. *Macromolecules*, 1994. **27**(26): p. 7695-7698.
- [302] **Platé, N.A., et al.**, *Structure of crystalline polymers with unbranched long side chains*. *Journal of Polymer Science Part A-1: Polymer Chemistry*, 1971. **9**(8): p. 2291-2298.
- [303] **Bilici, C., S. Ide, and O. Okay**, *Yielding Behavior of Tough Semicrystalline Hydrogels*. *Macromolecules*, 2017. **50**(9): p. 3647-3654.
- [304] **Jagodzinski, H.**, *H. P. Klug und L. E. Alexander: X-ray Diffraction Procedures for Polycrystalline and Amorphous Materials, 2. Auflage. John Wiley & Sons, New York-Sydney-Toronto 1974, 966 Seiten, Preis: £ 18.55. Berichte der Bunsengesellschaft für physikalische Chemie*, 1975. **79**(6): p. 553-553.
- [305] **Ricciardi, R., et al.**, *X-ray Diffraction Analysis of Poly(vinyl alcohol) Hydrogels, Obtained by Freezing and Thawing Techniques*. *Macromolecules*, 2004. **37**(5): p. 1921-1927.

- [306] **Ebata, K., et al.**, *Nanophase Separation of Poly(N-alkyl acrylamides): The Dependence of the Formation of Lamellar Structures on Their Alkyl Side Chains*. *Macromolecules*, 2019. **52**(24): p. 9773-9780.
- [307] **Ahmed, M., et al.**, *A combinatorial approach towards the design of nanofibrous scaffolds for chondrogenesis*. *Scientific Reports*, 2015. **5**(1): p. 14804.
- [308] **Chen, J.**, *Thin film coatings and the biological interface*, in *Thin Film Coatings for Biomaterials and Biomedical Applications*. 2016, Elsevier. p. 143-164.
- [309] **Guo, C.Y., J.P. Matinlinna, and A.T.H. Tang**, *Effects of Surface Charges on Dental Implants: Past, Present, and Future*. *International Journal of Biomaterials*, 2012. **2012**: p. 381535.
- [310] **Hashmi, M.S.J.**, *Comprehensive materials processing*. 2014: Newnes.
- [311] **Han, I.K., et al.**, *Nanocomposite hydrogel actuators hybridized with various dimensional nanomaterials for stimuli responsiveness enhancement*. *Nano Convergence*, 2019. **6**(1).
- [312] **Ngo, V.K.T., et al.**, *A low cost technique for synthesis of gold nanoparticles using microwave heating and its application in signal amplification for detecting Escherichia Coli O157: H7 bacteria*. *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*, 2016. **7**(3): p. 035016.
- [313] **Bryaskova, R., et al.**, *Synthesis and comparative study on the antimicrobial activity of hybrid materials based on silver nanoparticles (AgNPs) stabilized by polyvinylpyrrolidone (PVP)*. *Journal of chemical biology*, 2011. **4**: p. 185-91.
- [314] **Pastoriza-Santos, I., et al.**, *Plasmonic polymer nanocomposites*. *Nature Reviews Materials*, 2018. **3**(10): p. 375-391.
- [315] **Mahmoud, M., B. Snyder, and M. El-Sayed**, *Surface plasmon fields and coupling in the hollow gold nanoparticles and surface-enhanced Raman spectroscopy. Theory and experiment*. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2010. **114**(16): p. 7436-7443.
- [316] **Mahmoud, M.A., P. Szymanski, and M.A. El-Sayed**, *Different methods of increasing the mechanical strength of gold nanocages*. *The journal of physical chemistry letters*, 2012. **3**(23): p. 3527-3531.
- [317] **Myroshnychenko, V., et al.**, *Modelling the optical response of gold nanoparticles*. *Chemical Society Reviews*, 2008. **37**(9): p. 1792-1805.
- [318] **Kılıç, H., et al.**, *Design of Biocompatible Multifunctional Hydrogels with Stearyl Methacrylate and Vinylpyrrolidone*. *ACS Applied Polymer Materials*, 2022. **4**(3): p. 1717-1727.
- [319] **Mortazavi, S.A. and J.D. Smart**, *An investigation of some factors influencing the in vitro assessment of mucoadhesion*. *International Journal of Pharmaceutics*, 1995. **116**(2): p. 223-230.
- [320] **Khutoryanskiy, V.V.**, *Advances in Mucoadhesion and Mucoadhesive Polymers*. *Macromolecular Bioscience*, 2011. **11**(6): p. 748-764.
- [321] **Alves, T.F.R., et al.**, *Bilayer Mucoadhesive Buccal Film for Mucosal Ulcers Treatment: Development, Characterization, and Single Study Case*. *Pharmaceutics*, 2020. **12**(7): p. 657.
- [322] **Vijayakumar, S. and S. Ganesan**, *In Vitro Cytotoxicity Assay on Gold Nanoparticles with Different Stabilizing Agents*. *Journal of Nanomaterials*, 2012. **2012**: p. 734398.

- [323] **Li, T., et al.**, *Thermosensitive Hydrogel Co-loaded with Gold Nanoparticles and Doxorubicin for Effective Chemoradiotherapy*. The AAPS Journal, 2015. **18**: p. 146 - 155.
- [324] **González-Sánchez, M.I., et al.**, *Silver nanoparticle based antibacterial methacrylate hydrogels potential for bone graft applications*. Materials Science and Engineering: C, 2015. **50**: p. 332-340.
- [325] **Xiu, Z.-m., et al.**, *Negligible Particle-Specific Antibacterial Activity of Silver Nanoparticles*. Nano Letters, 2012. **12**(8): p. 4271-4275.
- [326] **Jayaramudu, T., et al.**, *Development of novel biodegradable Au nanocomposite hydrogels based on wheat: For inactivation of bacteria*. Carbohydrate Polymers, 2013. **92**: p. 2193-2200.
- [327] **Mahajan, H., et al.**, *Well-Designed Au Nanorod-Doped Cu₂O Core-Shell Nanocube-Embedded Reduced Graphene Oxide Composite for Efficient Removal of a Water Pollutant Dye*. ACS Omega, 2020.



ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Hüsna KILIÇ
Doğum Tarihi ve Yeri :
E-posta :

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Yüksek Lisans** : 2016, İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya
- **Lisans** : 2014, Fatih Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya

DOKTORA TEZİNDEN TÜRETİLEN YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER:

- **Kılıç H, Ceylan Tuncaboşlu D.**, “Smart Hydrogels with Shape Memory and Self-Healing”, 2021, 6. İstanbul Uluslararası Buluş Fuarı, İstanbul, Türkiye, 21-26 Eylül (poster)
- **Kılıç, H, Ceylan Tuncaboşlu D., Argun, A. ve Öztürk Civelek, D.** “Şekil Hafızalı ve Kendini Onarabilen Hidrojeller”, 2021, 33.Ulusal Kimya Kongresi, Tekirdağ, Türkiye, 7-9 Ekim, ss.102 (sözlü)
- **Kılıç, H., Ceylan Tuncaboşlu D.** “Stearil Metakrilat ve Vinilpirolidon İçeren Çok Fonksiyonlu ve Biyouyumlu Plasmonik Nano-Kompozit Hidrojelleri”, 2022, 8. Polimer Bilim ve Teknoloji Kongresi, Malatya, Türkiye, 20-23 Haziran, ss.57 (sözlü)
- **Kılıç, H., Ceylan Tuncaboşlu, D. Argun, A. Ve Öztürk Civelek, D.** (2022) Design of Biocompatible Multifunctional Hydrogels with Stearyl Methacrylate and Vinylpyrrolidone. ACS Applied Polymer Materials, 4(3), 1717-1727.
- *T. C. Patent, Başvuru No:2021/016849, Kılıç H., Tuncaboşlu D.C.* "A New Shape Memory And Self-Healing Hydrogel" (Başvurusu yapılmıştır.)