



T.C.
KONYA TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



**BAŞLATICILI KİMYASAL BUHAR
BİRİKTİRME YÖNTEMİ İLE ETKİYE
DUYARLI İNCE FİLMLEİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

Emine SEVGİLİ MERCAN

DOKTORA TEZİ

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Mayıs-2023
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

TEZ KABUL VE ONAYI

Emine SEVGİLİ MERCAN tarafından hazırlanan “Başlatıcı Kimyasal Buhar Biriktirme Yöntemi ile Etkiye Duyarlı İnce Filmlerin Sentezi ve Karakterizasyonu” adlı tez çalışması 31/05/2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / ile Konya Teknik Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı’nda DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Başkan

Unvan Adı SOYADI

.....

Danışman

Prof. Dr. Mustafa KARAMAN

.....

Üye

Unvan Adı SOYADI

.....

Üye

Unvan Adı SOYADI

.....

Üye

Unvan Adı SOYADI

.....

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Saadettin Erhan KESEN
Enstitü Müdürü

Bu tez çalışması tarafından nolu proje ile desteklenmiştir.

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

İmza

Emine SEVGİLİ MERCAN

Tarih:

ÖZET

DOKTORA TEZİ

BAŞLATICILI KİMYASAL BUHAR BİRİKTİRME YÖNTEMİ İLE ETKİYE DUYARLI İNCE FİLMLEİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Emine SEVGİLİ MERCAN

**Konya Teknik Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı**

Danışman: Prof. Dr. Mustafa KARAMAN

2023, 165 Sayfa

Jüri

**Prof. Dr. Mustafa KARAMAN
Prof. Dr. Mustafa ERSÖZ
Prof. Dr. Gülşin ARSLAN
Doç.Dr. Özlem GÖKDOĞAN ŞAHİN
Doç.Dr. Mehmet GÜRİSOY**

Bu tez çalışmasında bir hidrojel olan poli (hidroksi propil metakrilat) (PHPMA) homopolimerini ve farklı monomerlerle elde edilen kopolimerlerini başlatıcılı kimyasal buhar biriktirme (iCVD) yöntemi ile sentezlemek ve etkiye duyarlılık özelliklerini araştırmak amaçlanmıştır. Çalışmalarda PHPMA, poli (hidroksi propil metakrilat-ko-etilen glikol dimetakrilat) p(HPMA-EGDMA) ve poli(N-izopropil metakrilat-ko-hidroksi propil metakrilat) p(NIPAAm-HPMA) polimerik ince filmleri çeşitli yüzeyler üzerine başarılı bir şekilde biriktirilmiştir. iCVD yöntemi ile elde edilen kaplamalarda başlatıcı ve monomerlerin reaktöre akış hızı, filament sıcaklığı, taban sıcaklığı ve basınç gibi pek çok parametredeki değişimin kaplamaların hızına ve yapısına etkisi incelenmiştir. PHPMA ince filmlerinin iCVD yöntemi ile monomer HPMA ve başlatıcı TBPO'nun reaktif bir karışımından biriktirilebileceği gösterilmiştir. Başlatıcı olmadan kaplama gerçekleşmemiş, ancak başlatıcı varlığında 83 nm/dk gibi yüksek kaplama hızları elde edilmiştir. Farklı taban sıcaklıklarında gerçekleştirilen çalışmalarda, kaplama hızı ile taban sıcaklığı arasında yüzey kinetiği sınırlı bir rejime işaret eden doğrudan bir ilişki gözlenmiştir. PHPMA filmlerin iCVD ile kaplama çalışmaları sırasında filament güç kaynağı kapatıldıktan sonra bir süre daha kaplamanın devam ettiği gözlemlenmiş ve yapılan kalınlık ölçüm analizi ile bu durum doğrulanmıştır. Böylece klasik iCVD den farklı olarak filament gücünün bir çalışma döngüsü içerisinde "açık-kapalı" olarak değiştirildiği atımlı-iCVD olarak adlandırılan yeni bir yöntem denenmiş ve bu yeni yöntemin uygun bir monomer ve bir başlatıcı besleyerek istenen işlevselliklere sahip polimerik ince filmler biriktirmek için kullanılabileceği gösterilmiştir. Atımlı iCVD koşullarında, filament gücünün sürekli açık olduğu klasik iCVD'de gözlemlenen oranlara kıyasla %70'e varan daha yüksek kaplama hızları elde edilebilmektedir. Öte yandan, biriktirilmiş filmlerin yapısı, gücün atımlı olmasından fazla etkilenmemiştir. Kaplama hızının yanı sıra film morfolojisi de çalışma döngüsünden (DC) etkilenmiş ve bu da filmin ıslanabilirliğini değiştirmiştir. iCVD pHPMA filmlerin kimyasal yapıları Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR) ve X-ışını fotoelektron spektroskopisi (XPS) analizleri ile açığa çıkarılmış ve kaplama sonrası monomere ait fonksiyonel grupların polimerde de korunduğu gözlemlenmiştir. Filmlerin yüzey morfolojilerini araştırmak için atomik kuvvet mikroskobu (AFM) analizi kullanılmış sonuçlar temas açısı analizi ile de desteklenmiştir.

HPMA hidrojelinin etkiye duyarlılık özelliklerini araştırmak amacıyla çapraz bağlayıcı EGDMA ile p(HPMA-EGDMA) kopolimeri kemoterapötik Karboplatin ilacı (CAR) yüklü cam lameller üzerine sentezlenmiştir. Çapraz bağlayıcı miktarının ilaç salımı üzerine etkisi EGDMA akış hızı değiştirilerek yapılan üç farklı çalışma ile araştırılmıştır. Karboplatin salımının en yüksek değerine (72 ng/g) pH 1,8'de

EGDMA akış hızı en yüksek olan kaplamada 48. saat sonunda ulaşıldığı görülmüştür. Meme kanseri hücrelerinin asidik doğası göz önüne alındığında, düşük pH'ta yüksek salınım eldesi önemli bir sonuçtur. Sitotoksitite çalışmalarına göre p(HPMA-EGDMA) hidrojellerinin MCF12A sağlıklı meme hücre hattına karşı 24 ve 48 saatlik etkisi incelendiğinde, kaplamaların sağlıklı hücelere karşı önemli bir sitotoksititeye sahip olmadığı sonucuna varılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre CAR, dozu ayarlanıp hücrelerin % 50'sini öldürecek şekilde verildiğinde kontrol grubundaki kanser hücrelerinin % 50'sini öldürmüştür. EGDMA akış hızı yüksek olan kopolimer kaplı ilaçta kanser hücrelerini öldürme oranı % 82'ye kadar çıkmıştır. Sağlıklı hücrelerde aynı parametreler incelendiğinde CAR sağlıklı hücrelerin % 76'sına doğrudan hasar verirken, kaplama yapılmış akıllı ilaç sisteminde sağlıklı MCF12A hücre hatlarında toksik etkinin EGDMA'sı yüksek kaplamada % 43'e düştüğü görülmüştür.

Değişen HPMA akış hızlarına sahip p(NIPAAm-HPMA) hidrojel ince filmlerin etkiye duyarlılıkları antibiyotik yüklü diskler üzerine kopolimer filmler biriktirilerek araştırılmıştır. Kopolimerin düşük kritik çözelti sıcaklığını (LCST) belirlemek için silikon alttaş yüzeyinden temas açısı analizi kullanılmıştır. Analiz sonuçlarına göre p(NIPAAm-HPMA) hidrojel filmlerin LCST değerleri 19 ile 23 derece arasında bulunmuştur. Bu değer literatürde bildirilen pNIPAAm LCST değerinden anlamlı derecede düşüktür. pH a bağlı kontrollü ilaç salım testleri sonuçlarına göre Kloramfenikol için pH 1.8'de daha fazla salım gerçekleşirken Ampisilin hem pH 1.8'de hem de pH 7'de yüksek salım göstermiştir. Kloramfenikol için en yüksek salım miktarına pH 1.8'de 48 saat sonunda ulaşılmıştır (92 ng/g). Ampisilin için en yüksek salım miktarına pH 7'de (99 ng/g) ulaşılmıştır. MCF 7A insan kanserli meme hücresi üzerinde gerçekleştirilen sitotoksitite test sonuçlarına göre p(NIPAAm-HPMA) kopolimer hidrojellerin MCF 7A kanser hücresi üzerinde toksik bir etkiye sahip olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: iCVD, Atımlı-iCVD, Etkiye duyarlı polimer, İnce film, Nanokaplama, pH-duyarlı polimer, Sıcaklık-duyarlı polimer

ABSTRACT

PhD THESIS

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF STIMULI-RESPONSIVE THIN FILMS BY INITIATED CHEMICAL VAPOR DEPOSITION METHOD

Emine SEVGİLİ MERCAN

**Konya Technical University
Institute of Graduate Studies
Department of Chemical Engineering**

Advisor: Prof. Dr. Mustafa KARAMAN

2023, 165 Pages

Jury

**Advisor Prof. Dr. Mustafa KARAMAN
Prof. Dr. Mustafa ERSÖZ
Prof. Dr. Gülşin ARSLAN
Assoc. Prof. Dr. Özlem GÖKDOĞAN ŞAHİN
Assoc. Prof. Dr. Mehmet GÜRSOY**

In this study, it was aimed to synthesize a hydrogel poly (hydroxy propyl methacrylate) (pHPMA) homopolymer and its copolymers obtained with different monomers by initiated chemical vapor deposition (iCVD) method and to investigate its stimuli-responsive properties. Polymeric thin films of pHPMA, poly (hydroxy propyl methacrylate-co-ethylene glycol dimethacrylate) p(HPMA-EGDMA), and poly(N-isopropyl methacrylate-co hydroxy propyl methacrylate) p(NIPAAm-HPMA) were successfully deposited on different substrates. In the deposited films obtained by the iCVD method, the effects of alterations in many parameters such as the flow rate of initiator and monomers into the reactor, filament temperature, substrate temperature, and pressure on the deposition rate and structure of the coatings were investigated. It has been shown that PHPMA thin films can be deposited by iCVD from a reactive mixture of monomer HPMA and initiator TBPO. No deposition was observed without the initiator, but high growth rates could be achieved in the presence of the initiator (~83 nm/min). In the kinetic studies performed at different substrate temperatures, a direct relationship was observed between the deposition rate and the substrate temperature, indicating a surface-kinetics limited regime. During the iCVD studies of pHPMA films, it was observed that the deposition continued for a while after the filament power supply was turned off, and the thickness measurement analysis confirmed this. Thus, a new method has been tried and shown that pulsed-iCVD can deposit polymeric thin films with desired functionalities in the presence of a suitable monomer and an initiator. Up to 70% higher deposition rates can be achieved under pulsed- iCVD conditions compared to the deposition rates observed in conventional continuous power iCVD. Also, the structure of the deposited films was not much affected by pulsed power. Besides the deposition rate, the film morphology was also affected by the duty cycle (DC), which changed the wettability of the film. Chemical structures of iCVD pHPMA films were investigated by Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) and X-ray photoelectron spectroscopy (XPS) analyzes and it was observed that functional groups were retention after the deposition. Atomic force microscopy (AFM) analysis was used to investigate the surface morphologies of the films, and the results were corroborated by contact angle analysis.

In order to investigate the responsive of HPMA hydrogel, crosslinker EGDMA and p(HPMA-EGDMA) copolymer were deposited on glass substrates loaded with the chemotherapeutic Carboplatin drug (CAR). The effect of the flow rate of crosslinker on drug release was investigated with three different studies performed by changing the EGDMA flow rate. It was observed that the highest value of carboplatin

release (72 ng/g) was reached at the end of 48th hour in the deposition with the highest EGDMA flow rate at pH 1.8. Considering the acidic nature of breast cancer cells, obtaining high release at low pH is an important result. According to cytotoxicity studies, when the effects of p(HPMA-EGDMA) hydrogels against MCF12A healthy breast cell line at 24 and 48 hours were examined, it was concluded that the coatings did not have significant cytotoxicity against healthy cells. According to the results obtained, CAR killed 50% of the cancer cells in the control group when the dose was adjusted and given to kill 50% of the cells. The rate of killing cancer cells in the copolymer-coated drug with high flow rate of EGDMA was up to 82%. When the same parameters were examined in healthy cells, it was observed that CAR directly damaged 76% of healthy cells, while in the coated smart drug system, the toxic effect in healthy MCF12A cell lines decreased to 43% in the coating with high EGDMA.

The responsive of p(NIPAAm-HPMA) hydrogel thin films with different HPMA flow rates was investigated by depositing copolymer films on antibiotic-loaded discs. Contact angle analysis from the silicon substrate surface was used to determine the low critical solution temperature (LCST) of the copolymer. According to the results of the analysis, the LCST values of the p(NIPAAm-HPMA) hydrogel films were found to be between 19 and 23 degrees. This value is significantly lower than the pNIPAAm LCST value reported in the literature. According to the results of pH-dependent controlled drug release tests, while more release occurred for Chloramphenicol at pH 1.8, Ampicillin showed higher release at both pH 1.8 and pH 7. The highest release amount for chloramphenicol was reached after 48 hours at pH 1.8 (92 ng/g). The highest release amount for ampicillin was reached at pH 7 (99 ng/g). According to the results of cytotoxicity test performed on MCF 7A human cancer breast cells, it was concluded that p(NIPAAm-HPMA) copolymer hydrogels had no toxic effect on MCF 7A cancer cells.

Keywords: Pulsed-iCVD, Stimuli-responsive polymer, iCVD, Thin film, Nanocoating, pH-responsive polymer, Temperature-responsive polymer

ÖNSÖZ

Bu doktora tezi Konya Teknik Üniversitesi Mühendislik ve doğa Bilimleri Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümü öğretim üyelerinden Prof.Dr. Mustafa Karaman danışmanlığında yürütülmüştür. Doktora tez çalışmalarım süresince beni yönlendiren, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, sabrı ve desteğiyle gelişmemde büyük emeği olan danışman hocam sayın Prof. Dr. Mustafa KARAMAN'a

Tez çalışmalarımda desteklerini esirgemeyen Kurtuluş Yılmaz'a, Dr. Gözde Kayadibi Koygun'a ve Doç.Dr. Mehmet Gürsoy'a

Belirli dönemlerde aynı çalışma ortamını paylaştığım Emre ÇITAK'a, Arş.Grv.Dr. Zahide TOSUN'a, Büşra ŞİMŞEK'e,

Finansal desteklerinden dolayı Konya Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Koordinatörlüğü'ne,

Beni özveri ile yetiştiren, her zaman yanımda olan hakkını asla ödeyemeyeceğim sevgili annem Fatma SEVGİLİ başta olmak üzere ailemin her bir ferdine,

Bu uzun ve zorlu süreçte beni sabırla destekleyen, maddi manevi desteğini esirgemeyen ve tezimin bitmesi için gün sayan sevgili eşim Berat MERCAN'a,

Dünyaya gelişi ile hayatıma renk katan, neredeyse son bir yıllık tez yazma sürecimde vaktinden çokça çaldığımı hissettiğim, en büyük şansım sevgili kızım Gökçe Bilge MERCAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Emine SEVGİLİ MERCAN
KONYA-2023

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-------------|
| ÖZET | iv |
| ABSTRACT..... | vi |
| ÖNSÖZ | viii |
| İÇİNDEKİLER | ix |
| SİMGELER VE KISALTMALAR | xii |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 1.1. Etkiye Duyarlı Polimerler | 7 |
| 1.1.1. pH-Duyarlı Polimerler | 11 |
| 1.1.2. Sıcaklık Duyarlı Polimerler | 14 |
| 1.1.3. Işık Duyarlı Polimerler | 19 |
| 1.1.4. Etkiye Duyarlı Polimer Hidrojeller..... | 21 |
| 1.1.5. Şekil Hafızalı Polimerler | 26 |
| 1.1.6. Enzim Duyarlı Polimerler | 29 |
| 1.2. Etkiye Duyarlı Polimerlerin Uygulamaları | 32 |
| 1.2.1. Etkiye Duyarlı İlaç Dağıtım Sistemleri | 32 |
| 1.2.2. Doku Mühendisliği | 38 |
| 1.2.3. Etkiye Duyarlı Polimerlerin Medikal Cihazlarda, Teşhis ve Diğer Cerrahi Uygulamalarda Kullanımı..... | 41 |
| 1.3. Etkiye Duyarlı Polimer Filmlerin Sentez Yöntemleri..... | 48 |
| 1.4. Sıvı Faz Kaplama Yöntemleri..... | 49 |
| 1.4.1. Nanoçökeltme Yöntemi | 49 |
| 1.4.2. Emülsiyon - Difüzyon Yöntemi..... | 51 |
| 1.4.3. Katman Katman Kaplama..... | 52 |
| 1.5. Gaz Fazı Kaplama Yöntemleri..... | 54 |
| 1.5.1. Kimyasal Buhar Biriktirme..... | 54 |
| 1.5.1.1. Başlatıcılı Kimyasal Buhar Biriktirme (iCVD) | 60 |
| 1.5.1.2. Başlatıcılı Kimyasal Buhar Biriktirme Prensipleri | 63 |
| 1.5.1.3. iCVD Polimerlerinin Özellikleri..... | 66 |
| 1.5.1.4. Kontrollü Salım için iCVD ile İlaç Kapsülleme | 68 |
| 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI | 72 |
| 2.1. Etkiye Duyarlı Polimerler ve Hidrojellerin Kullanım Alanlarına İlişkin Literatür Araştırması..... | 72 |
| 2.2. iCVD ile elde edilen etkiye duyarlı polimerlerin literatür araştırması | 75 |
| 2.3. Kontrollü Salım için iCVD ile Yapılan İlaç Kapsülleme Çalışmaları | 77 |
| 3. MATERYAL VE YÖNTEM..... | 81 |
| 3.1. iCVD Kaplamaları ve Kontrollü İlaç Salım Çalışmalarında Kullanılan Malzemeler | 81 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 3.2. | Başlatıcılı Kimyasal Buhar Biriktirme (iCVD) Sistemi..... | 83 |
| 3.3. | DeneySEL Yöntem..... | 86 |
| 3.4. | Başlatıcılı Kimyasal Buhar Biriktirme Yöntemi ile Poli (hidroksipropil metakrilat) İnce Filmlerin Sentezi | 89 |
| 3.4.1. | iCVD P(HPMA) İnce Filmlerin Karakterizasyon Yöntemleri | 90 |
| 3.5. | Hidrofilik Poli (hidroksipropil metakrilat) İnce Filmlerin Atımlı Başlatıcılı Kimyasal Buhar Biriktirme Yöntemi ile Sentezi..... | 91 |
| 3.5.1. | iCVD P(HPMA) İnce Filmlerin Karakterizasyon Yöntemleri | 92 |
| 3.6. | Karboplatin Yüklü iCVD p(HPMA-EGDMA) İnce Filmlerin Meme Kanseri Hücreleri Üzerinde Antikanser Etkinliğinin İn Vitro Araştırılması | 93 |
| 3.6.1. | Karboplatin İlaç Tabakalarının Hazırlanması..... | 93 |
| 3.6.2. | P(HPMA-EGDMA) Kopolimerik İnce Filmlerin iCVD Yöntemi ile Sentezi | 93 |
| 3.6.3. | pH Duyarlı İlaç Salım Çalışmaları..... | 95 |
| 3.6.4. | Sitotoksitite Testleri..... | 95 |
| 3.6.5. | Karboplatin Yüklü iCVD p(HPMA-co-EGDMA) İnce Filmlerin İn-vitro Etkinlik Testi..... | 95 |
| 3.6.6. | iCVD P(HPMA-EGDMA) Kopolimerik İnce Filmlerin Karakterizasyon Yöntemleri | 96 |
| 3.7. | pH ve Sıcaklık Duyarlı poli(hidroksipropil metakrilat-N-izopropil akrilamid) Kopolimer Hidrojel İnce Filmlerin iCVD ile Sentezi ve Duyarlılık Özelliklerinin Araştırılması..... | 96 |
| 3.7.1. | iCVD P(NIPAAm-HPMA) Kopolimerik İnce Filmlerin Sentezi..... | 96 |
| 3.7.2. | pH Duyarlı İlaç Salım Çalışmaları..... | 98 |
| 3.7.3. | Sitotoksitite Testleri..... | 98 |
| 3.7.4. | iCVD P(HPMA-EGDMA) Kopolimerik İnce Filmlerin Karakterizasyon Yöntemleri | 99 |
| 4. | ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA..... | 100 |
| 4.1. | Başlatıcılı Kimyasal Buhar Biriktirme Yöntemi ile Poli (hidroksipropil metakrilat) İnce Filmlerin Sentezi | 100 |
| 4.1.1. | Kaplama Kinetiği..... | 100 |
| 4.1.2. | iCVD PHPMA filmlerin yapısı ve morfolojisi | 102 |
| 4.2. | Hidrofilik Poli(hidroksipropil metakrilat) İnce Filmlerin Atımlı Başlatıcılı Kimyasal Buhar Biriktirme Yöntemi ile Sentezi | 109 |
| 4.2.1. | Kaplama Kinetiği..... | 109 |
| 4.2.2. | Atımlı-iCVD PHPMA filmlerin yapısı ve morfolojisi | 113 |
| 4.3. | Karboplatin Yüklü iCVD p(HPMA-EGDMA) İnce Filmlerin Meme Kanseri Hücreleri Üzerinde Antikanser Etkinliğinin İn Vitro Araştırılması | 117 |
| 4.3.1. | Yapısal ve morfolojik analizler..... | 118 |
| 4.3.2. | Sitotoksitite ve kontrollü ilaç salınım analizi sonuçları..... | 122 |
| 4.4. | Çift Duyarlı P(NIPAAm-HPMA) Kopolimer Hidrojel İnce Filmlerin iCVD ile Sentezi ve Duyarlılık Özelliklerinin Araştırılması | 125 |
| 4.4.1. | Kaplama kinetiği ve yapısal analiz sonuçları | 125 |
| 4.4.2. | Temas açısı analizi ile kopolimerlerin LCST değerlerinin belirlenmesi | 130 |
| 4.4.3. | Sitotoksitite ve kontrollü ilaç salınım analizi sonuçları..... | 132 |
| 5. | SONUÇLAR VE ÖNERİLER..... | 136 |
| 5.1. | Sonuçlar | 136 |

| | |
|------------------------|------------|
| 5.2. Öneriler | 138 |
| KAYNAKLAR | 140 |
| EKLER | 162 |



SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

| | |
|------------------|------------------------------------|
| °C | : Santigrat derece |
| DC | : Çalışma döngüsü |
| eV | : Elektrovolt |
| FR _M | : Monomer akış hızı |
| FR _I | : Başlatıcı akış hızı |
| mg | : Miligram |
| mL | : Mililitre |
| µL | : Mikrolitre |
| mNP | : Mikronanopartikül |
| mTorr | : Militor |
| ng | : Nanogram |
| ng/g | : Nanogram/gram |
| nm | : Nanometre |
| nm/dk | : Nanometre/dakika |
| P | : Basınç |
| Pa | : Pascal |
| PEQ | : Sisteme iletilen ortalama güç |
| scm | : Dakikada standart santimetre küp |
| sn | : Saniye |
| T _F | : Filament sıcaklığı |
| T _{Sub} | : Alttaş sıcaklığı |
| UV | : Ultraviyole |
| volts | : Potansiyel fark |

Kısaltmalar

| | |
|---------------|---|
| AAc | : Akrilik asit |
| ATRP | : Atom transfer radikal polimerizasyonu |
| CVD | : Kimyasal buhar biriktirme |
| DEGDVE | : Di(etilen glikol)-divinil eter |
| DMAEMA | : N,N-dimetilaminoetil metakrilat |
| EDM | : Enzim duyarlı malzeme |
| EGDMA | : Etilen glikol dimetakrilat |
| HEMA | : Hidroksietil metakrilat |
| HPMA | : Hidroksipropil metakrilat |
| HPMA-EGDMA | : Hidroksipropil metakrilat ko etilen glikol dimetilakrilat |
| iCVD | : Başlatıcılı kimyasal buhar biriktirme |
| LCST | : Düşük kritik çözelti sıcaklığı |
| MAA | : Metakrilik asit |
| MAH | : Metakrilik anhidrit |
| NIPAAm | : N-izopropil akrilamid |
| PAAc | : Poli(akrilik asit) |
| PCL | : Polikaprolaktom |
| PDMAEMA | : Poli(N,N-dimetilaminoetil metakrilat) |
| PEG | : Poli(etilen glikol) |
| PEI | : Poli(etilen imin) |
| PFDA | : Perflorodesil akrilat |
| PHEMA | : Poli(hidroksietil metakrilat) |
| P(HPMA-EGDMA) | : Hidroksipropil metakrilat ko etilen glikol dimetakrilat |
| P(MAA) | : Polimetakrilik asit |
| PNIPAAm | : Poli(N-izopropilakrilamid) |
| PVA | : Polivinil alkol |
| RAFT | : Tersinir ekleme fragmentasyon zincir transferi |
| SMP | : Şekil hafızalı polimer |
| TBPO | : Di tert bütül peroksit |
| UCST | : Üst kritik çözelti sıcaklığı |
| VCL | : N-vinil kaprolaktom |
| 4VP | : 4-vinil-pridin |

1. GİRİŞ

Canlı sistemler, karmaşık algılama mekanizmaları ile yapılarını ve işlevlerini geri besleme kontrol sistemlerini kullanarak doğal olarak değişen çevresel koşullara uyarlayıp bu değişikliklere yanıt verme yeteneğine sahiptir. Doğa, bir bilim insanının yeni malzemeler ve uygulamalar geliştirirken sahip olabileceği bütün imkanlara sahiptir. Genellikle amaç doğada meydana gelen aktif mikro ortam taklit edilerek, dinamik ve ayarlanabilir özelliklere sahip yeni malzemeler üretmektir. Bu amaçla polimerler en çok üretilen malzemelerden biridir ve günlük yaşamda kullanılan eşyalardan canlı yapılara kadar her yerde bulunur. Hatta DNA'nın nükleotit adı verilen monomerlerin birleşimi ile oluşan doğal bir polimer olduğu düşünüldüğünde, polimerler yaşamın kaynağından sorumludur denilebilir (Morris, 2005).

Birçok maddenin doğasının polimerlerden oluştuğu bilinmeden önce polimerik malzemeler çağlar boyunca yaşam kalitesini artırmak için kullanılmıştır (Dove, 1993). 19. ve 20. yüzyıllarda kauçuk endüstrisinin ekonomik dürtüsünden hareketle, polimerlerin davranışlarını araştırmak için daha fazla çaba sarf edilmeye başlanmıştır. Bu nedenle, polimerlerin doğası ve yapısı hakkında yoğun tartışmalar başlamış ve sonunda Staudinger'in (Staudinger, 1970; Mülhaupt, 2004) polimerleri kovalent olarak birbirine bağlanmış birçok temel birimden (monomer) oluşan makromoleküler teorisi olarak kabul edilmiştir. Bu teori, naylonu ilk sentezleyen Carothers'in (Loasby, 1951) deneyleriyle daha da desteklenmiştir. Bu öncü çalışmaların ardından, bir dizi başka araştırmacı da bu alanda çığır açan ilerlemeler kaydederek akla gelebilecek hemen hemen her uygulama için polimerlerin geliştirilmesine olanak sağlamış ve böylece polimerler, yaşam kalitesini arttıran öncü malzemeler haline gelmiştir. Aynı zamanda bu temel araştırmalar, fiziksel veya kimyasal özelliklerini değiştirerek çevrelerine yanıt veren yeni bir polimer sınıfının geliştirilmesine de yol açmıştır (Hoffman, 1995; Galaev ve Mattiasson, 2007).

Bu yeni sınıfta yer alan akıllı polimerler veya diğer adıyla etkiye duyarlı polimerler, çevresel farklılıkların bir sonucu olarak özellikleri fiziksel veya kimyasal olarak değişebilen polimerlerdir. Sıcaklık (Heskins ve Guillet, 1968), pH (Dai ve ark., 2008), elektrik veya manyetik alan (Tanaka ve ark., 1982; Thévenot ve ark., 2013), ışık yoğunluğu, biyolojik moleküller (örneğin; enzimler) (Colson ve Grinstaff, 2012) gibi zincirlerin fiziksel durumuna bağlı olarak malzemede şişme/çökme veya çözüldüden jele dönüşme gibi makroskobik tepkilere neden olan tek veya birden fazla uyarana yanıt verebilirler. Bu tür akıllı polimerler, biyoloji ve tıp alanlarında; sensörler ve biyosensörler

(Hu ve Liu, 2010), kontrollü ilaç dağılımı (Bawa ve ark., 2009), doku mühendisliği (Garty ve ark., 2010) gibi birçok uygulama alanlarında kullanılmaktadır.

Uyaranlara verilen tepkiler yönünden sıcaklığa karşı tepki veren polimerler daha çok ilgi çekmiştir. Sıcaklığa duyarlı polimerler ile olan çalışmalarda polimerin yapısında değişikliğin meydana geldiği sıcaklık olan düşük kritik çözelti sıcaklığı (LCST) oldukça önemlidir (Charlet ve Delmas, 1981). LCST'nin altında, polimer zincirleri ve solvent molekülleri tek bir homojen karışık fazda bulunurken LCST'nin üzerinde, faz ayrımı entropik olarak yürütülen bir süreçle gerçekleşir. Poli(N-izopropilakrilamid) P(NIPAAm), fizyolojik sıcaklığa yakın olan yaklaşık 32 °C'de bir LCST sergileyen, en kapsamlı şekilde incelenen sıcaklığa duyarlı polimerlerden biridir (Schild, 1992; Feil ve ark., 1993; Okada ve Tanaka, 2005). Çözelti sıcaklığı LCST'nin üzerine çıktıkça, pNIPAm zincirleri, rastgele uzatılmış bir bobinden kompakt küresel bir konformasyona geçiş yapar (Kujawa ve Winnik, 2001). LCST bir hidrofilik veya hidrofobik monomer ile kopolimerizasyon yoluyla polimer bileşimi ayarlanarak termodinamik olarak kontrol edilebilir (Crespy ve Rossi, 2007; Liu ve ark., 2009).

Sıcaklığa duyarlı polimerlerden sonra yaygın olarak çalışılan bir diğer grup pH'a duyarlı polimerlerdir. Bu polimerler çevresel pH değişiklikleri sonrası proton veren veya alan iyonlaşabilen fonksiyonel gruplara sahiptir. Bazı yaygın örnekleri, akrilik asit (AAc) ve N,N-dimetilaminoetil metakrilat (DMAEMA)tır (Connal ve ark., 2008; Liu ve Urban, 2008).

Işığa duyarlı monomerler, hem sıcaklık hem de ışık duyarlılığı sergileyen malzemeler üretmek için de kullanılabilir; yaygın bir örneği azobenzendir (Jochum ve Theato, 2013). Çoğu durumda bu polimerlerin tepkisi, polimere dahil edilen ışığa duyarlı moleküllerin ışıkla tetiklenen izomerizasyonunun bir sonucudur, ancak ışıkla tetiklenen iyonizasyon dahil olmak üzere başka mekanizmalar da mümkündür. Son olarak, doğal olarak bulunan uyaranlara yanıt verme yeteneğine sahip biyolojik olarak yanıt veren sistemler, örneğin enzime yanıt veren polimerler ve glukozaya yanıt veren polimerler de üretilir (Kazunori ve ark., 1998; Hu ve ark., 2012). Genel olarak, ağ çapraz bağlanması veya iyonizasyon ile sonuçlanan, hedefle etkileşime giren polimerde immobilize edilmiş biyomoleküllerin yakalanmasının bir sonucudur.

Son yıllarda, polimerik nanotaşıyıcılar umut verici araçlar olarak kabul edilmiş ilaçlar, proteinler, genler, nükleik asitler gibi farmasötik ve biyomedikal uygulamalarda oldukça geniş yer bulmuştur (Kowalczyk ve ark., 2014). Toksik olmama, suda çözünürlük, biyoyumluluk ve çoklu fonksiyonel grupların varlığı dahil olmak üzere

sahip oldukları benzersiz özellikler bu yapıları ilgi çekici kılmıştır. Nanotaşıyıcıların lipozomlar, miseller, hidrojeller, dendrimerler gibi çok işlevli, polimerik, nano boyutlu çeşitli formülasyonları bulunmaktadır (Iyisan ve Landfester, 2019).

Akıllı nanopolimer denilen sistemler, sıcaklık, pH, ışık yoğunluğu ve dalga boyu ile elektrik, manyetik ve ultrasonik alanlar gibi farklı uyaranlara yanıt verecek şekilde inşa edilen salım mekanizmaları ile belirli bölgelerde ilaçların veya genlerin etkili biyolojik dağılımı ve kontrollü salımı için kullanılmaktadır. Ayrıca görüntüleme ve aktif bileşiklerin iletilmesi için polimerik nanotaşıyıcıların kullanımı, çeşitli kanser tedavisi alanlarında büyük ilgi çekmiştir. Optik görüntüleme, manyetik rezonans görüntüleme, nükleer görüntüleme, ultrason, fotoakustik görüntüleme, tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi ve pozitron emisyon tomografisi polimerik nanotaşıyıcıların kullanıldığı görüntüleme tekniklerinden bazılarıdır (Das ve ark., 2020).

Kontrollü ilaç salımı daha etkin bir sonuç elde etmek için vücutta ilaç salım hızının ve yerinin kontrol edilme olarak tanımlanabilir (Lau ve Gleason, 2007; McInnes ve ark., 2012). İlaç salım hızının kontrol edilmesi uzun süre boyunca yavaş salım hızının istendiği bazı tedavi süreçlerinde oldukça önemli olmaktadır. Salım oranlarını sınırlamak toksik yan etkileri de en aza indirebilir. Bunun tersine daha akut koşullar, zaman içinde bir veya daha fazla noktada hedeflenen bir yere hızlı bir şekilde daha büyük dozların verilmesini de gerektirebilir. İlaçları kapsüllemek için polimerlerin kullanılması, kontrollü salım elde etmek için yaygın olarak kullanılan bir uygulama olmuştur. Bazı durumlarda, polimer tabakası, kapsüllenmiş ilacın kaplanmamış ilaçla karşılaştırılabilir bir hızda salınmasından önce bir zaman gecikmesine neden olarak aşınır veya erir (Shi ve ark., 2018). Diğer durumlarda, polimer tabakası kalır ve kapsüllenmiş ilaç rezervuarından terapötik moleküllerin difüzyonunu yavaşlatmak için bir geçirgenlik bariyeri sunar (Gleason, 2020a). Polimer tabakasının kalması durumunda, kapsüllenmiş rezervuarda bulunan ilaç moleküllerinin vücuda salımından önce polimer tabakası boyunca difüze olması gerekir. Salım hızı polimer tabakasının kalınlığına bağlıdır ve daha ince tabakalar daha yüksek salım hızı sağlar. Salım hızını arttıran bir diğer faktör de ilaç salımının gerçekleşeceği mevcut toplam yüzey alanının arttırılmasıdır. Toplam yüzey alanını arttırmak için düzlemsel olmayan arayüzler kullanılabilir.

Canlı dokulara implante edilen tıbbi cihazlara veya hasarlı dokuya yapışan bakteriler, kalıcı enfeksiyonların nedeni olabilmektedir. Bu bakteriler, kendilerini hidrathlı bir polisakkarit ve protein matrisi içinde kaplayarak biyofilm olarak bilinen bir tabaka oluştururlar. Üriner kateterler, protez kalp kapakçıkları ve ortopedik cihazlar gibi

biyomateryale yapışan biyofilmlerle ilgili çalışmalar mevcuttur (Morris ve ark., 1999). Bu enfeksiyonlar, mikrobiyal nedenler ve konak bölgeleri büyük ölçüde değişse bile bakterilerin konak savunmasından kaçması ve antimikrobiyal kemoterapiye dayanıklılık göstermesi nedeniyle iyileşme gösteremezler. Bu problemin çözümü için yapılan çalışmalar arasında implant cihazlarına yapılan polimer tabakalara yüklenen antibiyotigin sürekli ve kontrollü olarak verilmesi ve çoklu ilaç direncine karşı kombinasyon tedaviler geliştirilmesi bulunmaktadır (Stewart ve Costerton, 2001).

Meme kanseri dünya çapında kadınlar arasında en sık görülen kanserlerden biridir. Kadın meme kanseri, yaklaşık 2,3 milyon yeni vaka (%11,7) ile en sık teşhis edilen kanser olarak akciğer kanserini (%11,4) geride bırakmıştır (DeSantis ve ark., 2019). Meme kanseri metastatik kanserdir ve genellikle kemik, karaciğer, akciğer ve beyin gibi uzak organlara bulaşabilir ve bu durum tedaviyi zorlaştırır. Bunun yanı sıra meme kanserinin erken teşhisi ile hayatta kalma oranı yüksek olmaktadır. Bazı gelişmiş ülkelerde meme kanseri hastalarının ortalama beş yıllık erken korunma sayesinde hayatta kalma oranı %80 'in üzerindedir. Son yıllarda meme kanserinin anlaşılmasında ve koruyucu yöntemlerin geliştirilmesinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Meme kanserinin tedavisinde kemoterapi, radyasyonla tedavi ve cerrahi müdahaleler gibi yöntemler kullanılmaktadır.

Kemoterapi, kanserin ağızdan ve damardan uygulanabilen ilaçlar yardımıyla tedavi edilmesini ifade eder. Geleneksel kemoterapi, öncelikle DNA sentezine ve mitozla müdahale ederek hızla büyüyen ve bölünen kanser hücrelerinin ölümüne yol açar. Kemoterapötik ajanlar seçici değildir ve hem tümörü hem de sağlıklı hücreleri sistematik olarak yok eder ve mide bulantısı, ishal ve iştahsızlık gibi pek çok istenmeyen yan etkiye neden olur. Kemoterapötik ilaçların tümör dokularına biyo-erişilebilirliği nispeten zayıf olduğundan, normal hücrelerde aşırı toksisiteye ve çoklu ilaç direncinin artmasına neden olan yüksek dozlar gereklidir. Radyasyonla tedavi, kanser hücrelerinin içindeki DNA zincirlerine zarar verirken sağlıklı dokulara da zarar verebilir, ancak kanserli hücrelerin büyümesi çok hızlı olduğu ve herhangi bir hasarı hızlı bir şekilde onaramadığı için etkisi daha çok kanserli hücreler üzerindedir. Meme kanserinin cerrahi tedavisi, lokal tedavinin fonksiyonel sekellerini en aza indirmeye yönelik ilerlemelerle birlikte, son yıllarda önemli ölçüde gelişmiştir. Tedavide standart yaklaşımlar ya total mastektomi ya da eksizyon artı radyasyon şeklindedir fakat cerrahi her kanser türü ya da her hasta için uygun bir tedavi yöntemi değildir (Nounou ve ark., 2015).

Kanser tedavisinde kemoteröpatik ilaçların sebep olduğu yan etkileri ortadan kaldırmak için kontrollü ilaç salımı uygulamaları giderek önem kazanmaktadır. İlacın yalnızca kanserli hücrede salınması sağlıklı hücrelere olan hasarı ortadan kaldırmaktadır. İlaç kapsüllemek için kullanılan geleneksel çözücü temelli yöntemler ilacın agregasyonu, ilaç tabakasının homojen kaplanmaması, canlı dokulara uygulamak için yeterince saf olmaması gibi problemleri beraberinde getirmektedir. Bu nedenle kemoteröpatik ilaçları da kapsayan tüm kontrollü ilaç salım uygulamalarında buhar temelli yöntemler öne çıkmaktadır (Perrotta ve ark., 2018b).

Bir buhar fazı stratejisi olan başlatıcılı kimyasal buhar biriktirme (iCVD) polimerizasyonu karmaşık geometrili ilaçların ultra ince kapsüllemesini sağlamaktadır. Düşük kaplama sıcaklığı kullanarak ve solvent kullanımından kaçınarak, polimerlerin kırılğan alttaşlar üzerinde bozulmadan doğrudan kaplanmasını sağlamaktadır. Yapılan çalışmalarda farmasötiklerin iCVD katmanları ile kapsüllendikten sonra etkinliklerini koruduğu gösterilmiştir (Decandia ve ark., 2020).

iCVD yöntemi polimer ince film sentezine nano ölçekli kontrol getirmektedir. iCVD’de kaplama hızlarının kontrol edilebilir olması oldukça ince gözeneksiz filmlerin oluşmasına olanak tanımaktadır (Şakalak ve Karaman, 2019). iCVD kaplamalarında deney koşullarının ayarlanabilmesi ile 1000 nm veya daha fazla kalınlıktaki ince filmler kısa bir süre içerisinde biriktirilebilmektedir (Sevgili ve Karaman, 2019). Farklı yüzey geometrileri üzerinde ultra ince (<20 nm) ve ultra pürüzsüz (<1 nm rms pürüzlülük) CVD polimerleri elde edilebilmektedir. iCVD polimerlerinin her türlü yüzey üzerine kaplanabiliyor olması, karmaşık geometrilere sahip olabilen stentler, implantlar gibi biyomedikal malzemelerin tam olarak kapsüllemesini sağlamaktadır (Park ve ark., 2015). Düzlemsel olmayan geometrilerden kontrollü salımına örnek olarak, yara pansumanlarında kullanılan tekstiller (Ghasemi-Mobarakeh ve ark., 2019), ilaç kristalitleri (Lau ve Gleason, 2007) ve polimerik nanoyapılar (Ozaydin-Ince ve ark., 2011) gösterilebilir. iCVD yönteminde ince film sentezi tamamen kuru ortamda vakum altında yüksek saflıkta ve sistematik proses kontrolüyle gerçekleşmektedir (Yılmaz ve ark., 2019). Canlı hücreler ve dokularla doğrudan temas halinde olan yüzeyler, safsızlıklardan arındırılmış ve kullanım koşulları altında stabil olmalıdır (Franklin ve Yang, 2019). Yüzey modifikasyonuna yönelik bir buhar biriktirme yaklaşımı, herhangi bir artık çözücünün neden olduğu kirlenme olasılığını ortadan kaldırmaktadır. Ek olarak, küçük moleküller olan iCVD monomerlerinin saflaştırılması işlemi, makromoleküler polimer zincirlerinin saflaştırılmasından çok daha kolaydır.

Bu tezin amacı bir buhar fazı tekniği olan iCVD yöntemini kullanarak etkiye duyarlı polimerler sentezlemek ve duyarlılık özelliklerini araştırmaktır. iCVD yöntemi ile homopolimer ve kopolimer hidrojeller hem düz silikon alttaş yüzeylerine hem de ilaç kaplı yüzeylere yüksek hızlarda, çözücü kullanmadan düşük vakum altında yüksek saflıkta ve tek adımda kaplanabilmiştir. İlaç enkapsülasyonu gibi canlı dokular ile yürütülen çalışmalarda alttaşın yüksek sıcaklıklardan, çözücülerden ya da sert plazma koşullarından uzak kalması ve elde edilen kaplamaların yüksek saflıkta olması özellikle önemli olmaktadır.

Bu tez kapsamında yapılan çalışmalarda poli(hidroksi propil metakrilat) (pHPMA) hidrojel literatürde ilk kez iCVD yöntemi ile sentezlenmiştir. Bu çalışmada, iCVD'nin doku mühendisliği ve biyo-nano teknolojisi gibi birçok uygulama alanında kullanılabilen pHPMA hidrojel polimerlerini oluşturmak için etkili bir araç olduğunu gösterilmiştir. Devam eden çalışmada toplam sürenin sabit tutulduğu bir çalışma döngüsü içerisinde filament güç durumunun "açık-kapalı" olarak belirli aralıklarla değiştirildiği atımlı-iCVD olarak adlandırılan yeni bir yöntem denenmiş ve yöntemin uygun bir monomer ve bir başlatıcı ile istenen işlevselliklere sahip polimerik ince filmler biriktirmek için kullanılabileceği gösterilmiştir. Atımlı iCVD koşullarında, klasik sürekli güçlü iCVD'de gözlemlenen oranlara kıyasla daha yüksek kaplama hızları elde edilebilmiştir. Atımlı güç nedeniyle hız artışı, atımlı-iCVD sırasında biriktirme mekanizmasındaki değişikliklerle birlikte film morfolojisini ve ıslanabilirliğini de değiştirmiştir.

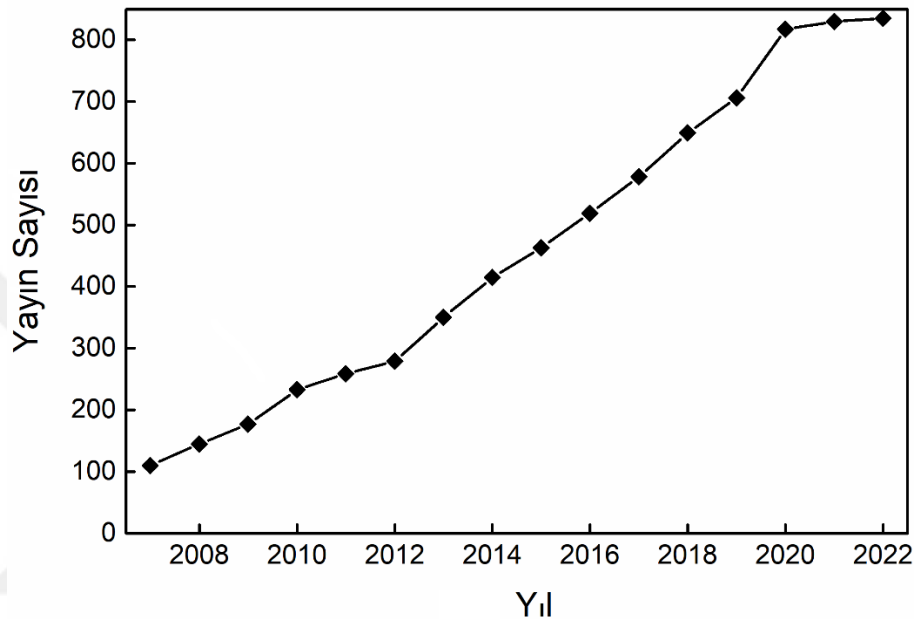
PHPMA hidrojelinin etkiye duyarlılık özelliklerini araştırmak için farklı monomerlerle kopolimerleri elde edilmiştir. Poli (hidroksi propil metakrilat-ko-etilen glikol dimetakrilat) P(HPMA-EGDMA) kopolimeri çapraz bağlayıcı olarak EGDMA kullanılarak kemoterapötik Karboplatin ilacı (CAR) yüklü cam lameller üzerine biriktirilmiştir. Sitotoksitite çalışmalarına göre P(HPMA-EGDMA) hidrojellerinin MCF12A sağlıklı meme hücre hattına karşı 24 ve 48 saatlik etkisi incelendiğinde, kaplamaların sağlıklı hücrelere karşı önemli bir sitotoksiteye sahip olmadığı sonucuna varılmıştır. Aynı çalışmalar MCF7 kanserli meme hücre hattı, farklı EGDMA akış hızlarına sahip kaplamalar ve kontrol grubu olarak hazırlanan numuneler için tekrarlanmıştır. Elde edilen sonuçlara göre CAR'ın kopolimer kaplı ilaçta kanser hücrelerini öldürme oranı oldukça yüksek bulunmuştur. Sağlıklı hücrelerde aynı parametreler incelendiğinde CAR tek başına sağlıklı hücrelere hasar verirken, kaplama yapılmış akıllı ilaç sisteminde sağlıklı MCF12A hücre hatlarında toksik etkinin düşük

olduğu görülmüştür. Karboplatin salımının en yüksek değerine düşük pH değerinde EGDMA akış hızı en yüksek olan kaplamada ulaşıldığı görülmüştür. Meme kanseri hücrelerinin asidik doğası göz önüne alındığında, düşük pH'ta yüksek salınım eldesi önemli bir sonuçtur. Diğer bir çalışmada, değişen HPMA akış hızlarına sahip P(NIPAAm-HPMA) hidrojel ince filmler iCVD yöntemiyle elde edilmiştir. LCST'yi belirlemek için yapılan temas açısı ölçüm sonuçlarına göre P (NIPAAm-HPMA) hidrojel filmlerin LCST değerleri literatürde bildirilen PNIPAAm LCST değerinden anlamlı derecede düşük bulunmuştur. pH a bağlı kontrollü ilaç salım çalışmaları için kopolimerler Kloramfenikol ve Ampisilin antibiyotik yüklü diskler üzerine yine değişen HPMA akış hızlarında kaplanmıştır. Bu sonuçlara göre Kloramfenikol düşük pH'da daha fazla salım gösterirken Ampisilin hem düşük hem de yüksek pH'da etki göstermiştir. MCF 7A insan kanserli meme hücresi üzerinde gerçekleştirilen sitotoksitite test sonuçlarına göre P(NIPAAm-HPMA) kopolimer hidrojel MCF 7A kanser hücresi üzerinde toksik bir etkiye sahip olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Bu sonuçlara göre, ayarlanabilir ilaç salım verimliliğine sahip p(HPMA-EGDMA) ve P(NIPAAm-HPMA) ince filmler, kontrollü ilaç dağıtım sistemlerinde çevreye duyarlı hidrojel uygulamalarına izin vermiştir.

1.1. Etkiye Duyarlı Polimerler

Günümüzün polimerleri akıllı malzemeler haline getirilerek çevresel değişikliklere bağlı olarak büzülebilir veya genişleyebilir, optik özellikleri veya elektriksel özellikleri değiştirilebilir. Bu gelişmenin nedeni, toplumun malzeme bilimi anlayışındaki değişikliktir ve bu noktada polimerin çevresel bir değişikliğe uyum sağlaması veya gerçek zamanlı olarak bunlara yanıt vermesi beklenir. Etkiye duyarlı polimerlere olan ihtiyaç veya istek, çalışma alanlarına yansımakta ve akıllı polimerlerin hayatın önemli bir parçası olduğu gerçeğinde kendini göstermektedir. Şekil 1.1 son on beş yılda etkiye duyarlı polimerler ile ilgili yapılan yayın sayısını göstermektedir. Sonuçlara bakıldığında etkiye duyarlı polimerler ile ilgili yapılan yayınlar son on beş yılda yaklaşık on kat artmıştır. Bu veriler akıllı polimerlere olan ilginin ve dolayısıyla çalışmaların her geçen yıl daha da arttığını göstermektedir. Etkiye duyarlı polimerler, esas olarak bir polimer zinciri içinde veya üzerinde bulunan fonksiyonel gruplar tarafından dikte edilen, uyarılara duyarlı davranışları ile karakterize edilir. Farklı işlevler, farklı uyarılara yanıt verir ve en sık kullanılan uyarılar sıcaklık, pH, ışık, iyonik kuvvet ve elektron transferi (redoks) olarak sıralanabilir. Ayrıca son zamanlarda polimer

içerisindeki farklı işlevsel parçaların kombinasyonu ile birden fazla uyarana yanıt veren polimerler de sıklıkla çalışılmaktadır. Sonuç olarak, yanıt verebilirliğe getirilen değişkenlik nedeniyle daha karmaşık uygulamaların başlangıç noktası olan ikili veya çoklu uyarana yanıt veren polimerler elde edilir (Guragain ve ark., 2015). İki veya daha fazla uyarana yanıt veren grubun kombinatoryal etkisi paralel, seri veya nedensel olabilir. Paralel, bir grubun tepkisinin diğerinin tepkisini etkilememesi anlamına gelir.



Şekil 1.1. Son on beş yılda etkiye duyarlı polimerler ile yapılan yayın sayılarının yıllara göre dağılımı (veriler Scopustan alınmıştır,2023)

Sıcaklık değişimlerine tepki veren ve daha spesifik olarak sulu çözeltide faz geçişine uğrayan polimerler, diğerlerine göre su geri kazanım stratejileri gibi potansiyel uygulamaları nedeniyle, biyomalzemeler alanında veya mimaride özel ilgi görmektedir (Kim ve Matsunaga, 2017). Sıcaklığa duyarlı polimerler, sıcaklık yükseldiğinde monofazikten bifaziye geçiş davranışlarına bağlı olarak sırasıyla LCST veya UCST veya bunun tersine, sıcaklık yükseldiğinde bifazikten monofaziye geçiş davranışları sergiler. LCST polimerleri geniş çapta araştırılırken, UCST polimerleri ile ilgili çalışmalar daha azdır. En yaygın LCST polimerleri, poli(N-izopropil akrilamid), poli(vinil amid) ve poli(oligoetilen glikol (met)akrilat) ve türevleridir (Ryskulova ve ark., 2021). Bununla birlikte, LCST gösteren bir polimerin sahip olması gereken hidrofilik ve hidrofobik grupları yapısında bir arada bulundurma durumu yani hidrofilik-hidrofobik denge mevcutsa, diğer birçok polimer LCST davranışı sergileyebilir.

pH'a duyarlı polimerler poli(akrilik asitler) gibi zayıf poliasidikler, pH'ın bir fonksiyonu olarak protonlanan, deprotone olan poli(metakrilik asitler) ya da polibazik (poli(N-dimetilaminoetil metakrilat), poli(N-dietilaminoetil metakrilat), poli(etil pirolidin metakrilat)) gruplar içeren polimerlerdir. İlaç dağıtım sistemleri, gen taşıyıcıları (Pezzoli ve Candiani, 2013) veya glikoz sensörleri (Fei ve ark., 2016), bu tür pH duyarlı polimerlerin uygulama alanlarındandır.

Işığa duyarlı polimerler, bir ışık uyarısına yanıt olarak konformasyon, polarite, amfifiliklik, yük, optik kiralite, konjugasyon vb. açılarından tersinir veya tersinmez bir değişikliğe uğrar. Tersinir kromoforlar veya tersinir moleküler anahtarlar (örn. azobenzenler, spiropiran, diaril etan veya kumarin) ışık ışınlaması üzerine tersinir bir izomerizasyona maruz kalırken, tersinmez kromoforlar ise ışığa maruz kaldığında polimer zincirinden ayrılır (Wang ve Wang, 2013).

Polimer hidrojeller, yüksek düzeyde su tutma kapasitesi ve doğal dokulara benzeyen üç boyutlu yapıları ile yeni biyomalzemelerin geliştirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte, hidrojellerin üstün performansına rağmen, esas olarak zayıf kontrol edilebilirlikleri ve harekete geçirmedeki gecikmeleri nedeniyle çeşitli sınırlamalar sunarlar. Akıllı polimerlerin hidrojellerin hazırlanmasında kullanılmasıyla bu anlamda birçok ilerleme kaydedilmiştir (Bhaladhare ve Bhattacharjee, 2022). Örneğin, manyetik olarak duyarlı polimer jeller ve elastomerler, yüksek elastik bir polimerik matris içinde dağılmış manyetik nanopartiküllere dayalı kompozitlerdir. Manyetik alan, polimer matrisi gürültü, ısı oluşumu olmaksızın hızla deforme eder; bu da bu malzemeleri sensörlerin, mikromakinelerin, enerji ileten cihazların, kontrollü dağıtım sistemlerinin ve hatta yapay kasların hazırlanması için ideal hale getirir (Li ve ark., 2013).

Makroskopik geçişler, biyo-etkileşimli polimerlerdeki biyolojik etkileşimlerle de tetiklenebilir. Bu malzemeler, uyarıldıklarında malzeme özelliklerinde lokalize veya toplu değişikliklere neden olan biyomoleküller için reseptörler içerir. Seçici enzim katalizine yanıt veren bu polimerler, enzime yanıt veren polimerler olarak bilinir. Bu malzemeler, polimer özelliklerini, enzim ekspresyon seviyelerini düzenleyerek veya kofaktörlerin mevcudiyetiyle doğal olarak kontrol edilen spesifik biyolojik süreçlerle birbirine bağladıkları için, yapay materyallerin biyolojik yapılarla entegrasyonunda önemli bir yer tutmaktadır (Hu ve ark., 2012).

Şekil hafızalı polimerler, şekil hafızalı metaller veya seramiklerle karşılaştırıldığında daha kolay işlenebilirlikleri ve daha düşük maliyetleri nedeniyle malzeme bilimindeki en aktif alanlardan birini temsil etmektedir. Bu tür akıllı polimerler,

harici bir uyararla uyarıldıklarında önceden tanımlanmış şekillerini geri kazanma yeteneğine sahiptir. Kararlı bir ağ ve polimerin tersine çevrilebilir bir anahtarlama geçişi, şekil hafızası etkisi için iki ön koşuldur. Kararlı ağ, orijinal şekilden sorumludur ve tersinir anahtarlama geçişi ise kristalleşme/erime geçişi, sıvı kristal anizotropik/izotropik geçiş olabilen geçici şekli sabitler. Bahsedilen tersine çevrilebilir anahtarlara ek olarak, ışık, pH, nem, elektrik alanı, manyetik alan, basınç vb. gibi zincir hareketliliğini değiştiren diğer uyarılar da şekil hafıza etkisini tetikleyebilir (Pretsch, 2010). Şekil hafızalı polimerler tıp, havacılık, tekstil, mühendislik, mikroakışkanlar, litografi ve ev ürünlerinde çok sayıda gerçek ve potansiyel uygulama sunmaktadır (Meng ve Li, 2013).

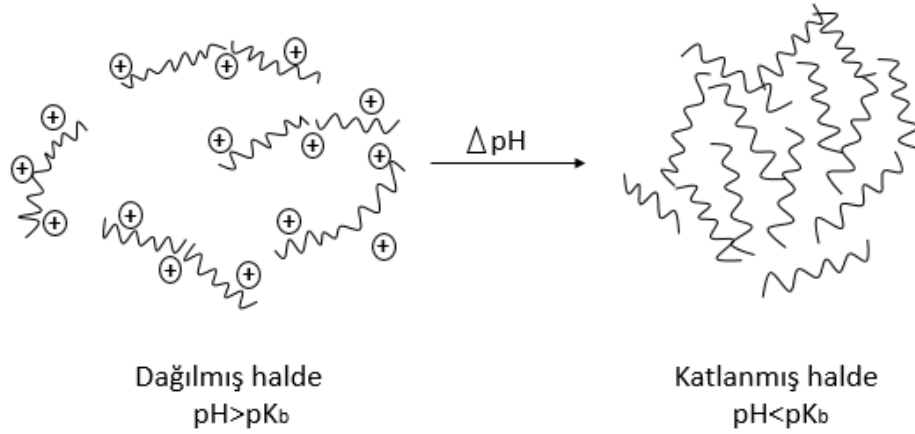
Uyarılara duyarlı polimerik malzemeler, dış etkenlere yanıt olarak hücre davranışını düzenler ve doku mühendisliği uygulamalarında önemli bir öneme sahiptir (Perez ve ark., 2013). Sertlik ve ıslanabilirlik gibi ayarlanabilir yüzey özellikleri ile bu polimerler, biyoaktif moleküllerle yüzey işlevselleştirme veya hidrojellerde mikro veya nano ölçekte 3 boyutlu modellerin tasarımı, hücre tabakası mühendisliği (Pu ve ark., 2022), akıllı biyomineralizasyon (Huang ve ark., 2008b), kalp kapağı ve vasküler greft doku mühendisliği (Fioretta ve ark., 2012) gibi doku mühendisliği uygulamaları için veya yeni ve daha etkili tıbbi yöntemlerin geliştirilmesi için kullanılmaktadır. Sıcaklığa duyarlı polimerler ve daha spesifik olarak şekil hafızalı polimerler minimal invaziv cerrahi tıbbi cihazların hazırlanmasında kullanılmıştır (Guo ve ark., 2019). Bu tür polimerin en yaygın kullanıldığı uygulamalardan biri, vasküler veya ürolojik prosedürler için stentlerin geliştirilmesidir. Polimerik stentler, geleneksel metalik stentlerle karşılaştırıldığında, yalnızca mekanik özelliklerinden dolayı değil, aynı zamanda fonksiyonel bölgeye taşınacak bir ilacı dahil etme olasılığından dolayı ümit vadeci bir opsiyon olarak düşünülür (örn. vasküler stentler veya üriner stentlerdeki enfeksiyonları en aza indirmek için) (Zhao ve ark., 2022).

İlaç dağıtım uygulamaları için akıllı polimer nanotaşıyıcılar, ilacın doğru zamanda doğru yere kontrollü bir şekilde aktarılmasına izin verdiği için oldukça aktif ve seçici tedavilerin geliştirilmesinde önemli bir rol oynar (Varalakshmi ve ark., 2022). Uyarıcıya duyarlı kısımlara sahip yeni polimerlerin moleküler biyolojisi ve sentezi hakkında daha fazla bilgi, özellikle lokalize ve kişiselleştirilmiş terapilerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Uyarana duyarlı polimerler, kanser teşhisi ve tedavisi için yeni tıbbi cihazların üretiminde önemli bir rol oynamıştır. Bu anlamda manyetik nanopartiküller, hipertermi tedavilerinin geliştirilmesinde, manyetik ayırma, bağışıklık tahlilleri, hücresel etiketleme ve manyetik rezonans görüntüleme tanısında kullanılmıştır (Liu ve ark., 2021b). Akıllı

polimerlere dayalı biyosensörler, belirli analitlerin konsantrasyonundaki değişim ile (örn. diyabette glikoz), ya da sıcaklık veya pH (örn. gastrointestinal iskeminin teşhisi için midedeki kısmi CO₂ basıncı ölçülerek pH sensörü) (Herber ve ark., 2005) değişimi ile çeşitli hastalıkların teşhisinde kullanılmaktadır.

1.1.1. pH-Duyarlı Polimerler

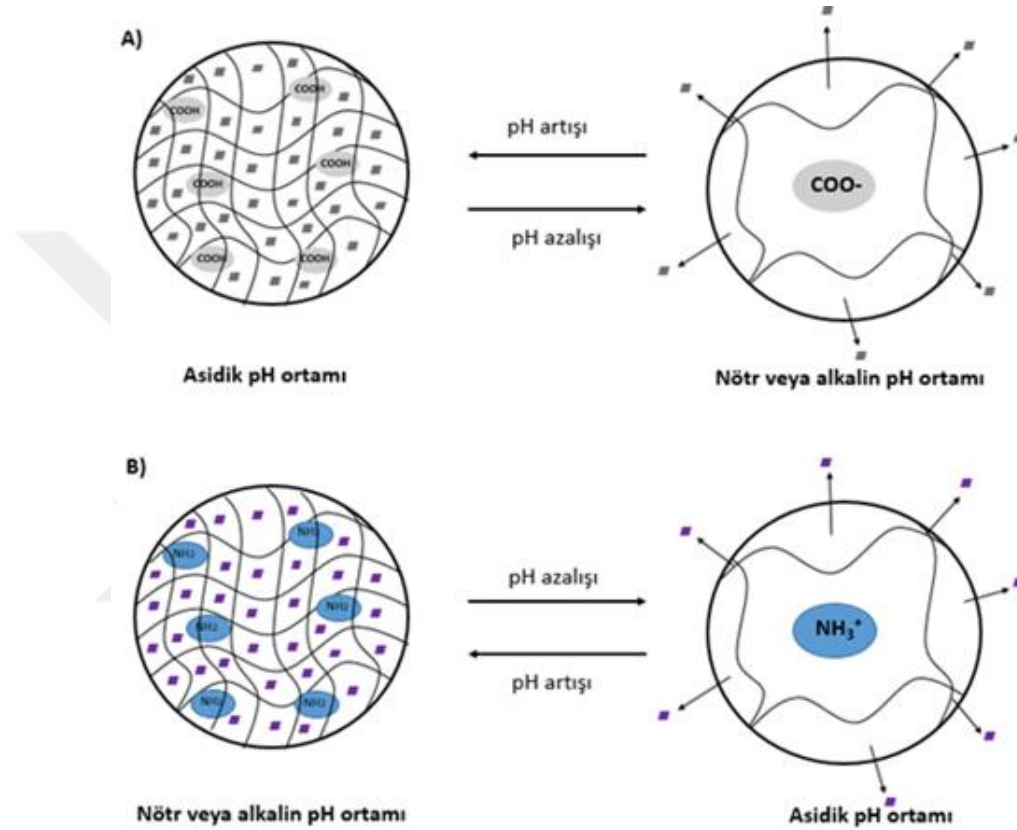
Malzeme bilimindeki ilerleme, biyolojik uyaranlara yanıt verebilen yeni polimerik sistemlerin geliştirilmesinde kullanılan çeşitli hassas malzemelerin tasarımına yol açmıştır. pH duyarlı polimerler, yapılarında çevresel pH'daki bir değişikliğe yanıt olarak protonları kabul eden veya salan zayıf asidik veya bazik grupları içeren polielektrolitler olarak tanımlanabilir. Bir polielektrolit, suda veya diğer iyonlaştırıcı çözücülerde çözüldüğünde polimerik iyonlar vermek üzere ayrışabilen bir makromoleküldür. Polimer zincirindeki yükler arasındaki itme nedeniyle, sistem uygun bir çözücü içinde iyonize edildiğinde genişir. Bununla birlikte, çözücü polielektrolitin iyonlaşmasını engellerse, çözülmüş zincir kompakt, katlanmış bir durumda kalır (Şekil 1.2). Polielektrolit zincirleri, hidrofobik iseler zayıf bir çözücü içinde kümelendiklerinde kürecikler halinde çökerler ve çözüldükten çökelirler. Hidrofobik yüzey enerjisi ile yükler arasındaki elektrostatik itme arasındaki etkileşim, polielektrolitin davranışını belirler. Zayıf bir polielektrolitin iyonlaşma derecesi, pH ve sulu ortamın iyonik bileşimi tarafından kontrol edildiğinden, pH'a duyarlı polimerler, sulu ortamın pH'ındaki küçük değişikliklere yanıt olarak önemli ölçüde konformasyonu değiştirir. pH'a duyarlı polimerlerin zincir yapısı, konfigürasyonu, çözünürlüğü ve hacmi gibi fiziksel özellikleri, polimerin hidrodinamik hacminde bir artış yaratan elektrostatik itme kuvvetleriyle sonuçlanan polimer omurgası veya elektrolit konsantrasyonları boyunca yüklerin uyarılmasıyla ayarlanabilir (Dai ve ark., 2008).



Şekil 1.2. pH duyarlı polimerin iyonik zincir gruplarının iyonlaşmasına bağlı olarak polibazik durumu

Tersinir faz geçişinin meydana geldiği pH aralığı genellikle iki şekilde ayarlanabilir: istenen pH aralığına uyan bir pKa ile iyonlaşabilen polimerin seçilmesi yani poliasit veya polibaz arasında seçim yapılması ve polimer omurgasına hidrofobik kısımların dahil edilmesi (Na ve ark., 2004). İyonlaşabilen gruplar nötr hale geldiğinde ve polimer ağı içinde elektrostatik itme kuvvetleri ortadan kalktığında, hidrofobik etkileşimler hâkim olur. Daha hidrofobik bir parçanın eklenmesi, yüksüz durumda daha kompakt bir konformasyon ve daha yoğun bir faz geçişi sunabilir. Poliasitler, asidik grupların protonlanıp kümeleşmesi nedeniyle düşük pH'ta şişme göstermezler. Anyonik gruplara sahip pH'a duyarlı polimerlerin tipik örnekleri, poli(akrilik asit) (PAAc) veya poli(metakrilik asit) (PMA) olarak poli(karboksilik asitler) ve polisülfonamidlerdir. Düşük pH'ta, karboksil grupları protonlanır ve hidrofobik etkileşimler hakimdir, bu da karboksil gruplarını içeren polimerin hacminin geri çekilmesine yol açar. Yüksek pH'ta, karboksil grupları karboksilat iyonlarına ayrışır ve polimerde yüksek yük yoğunluğuna neden olarak şişmesine neden olur. Polibazik polimerlerde bunun tersi davranış bulunur, çünkü pH düşürülürken bazik grupların iyonlaşması artacaktır. Katyonik polielektrolitler poli(N,N-dimetilaminoetil metakrilat) (PDMAEMA), poli(N,N-dialkil aminoetil metakrilatlar), poli(L-lizin) (PLL), poli(etilenimin) (PEI) ve kitosan gibi düşük pH değerlerinde iyonize davranış gösterirler. Bu polielektrolitler, alkali ile şişebilen karboksil grubunun aksine asitlerle şişen gruplardır. Düşük pH'lı ortamda polibazik gruplar protonlanır ve komşu protonlanmış polibazik gruplar ile arasındaki yük itmeleri artar. Yükün itilmesi, polibazik grupları içeren polimerin genel boyutlarında bir genişlemeye yol açar. Daha yüksek pH değerlerinde, gruplar daha az iyonize olur, yük itme azalır ve polimer-polimer etkileşimleri artar, bu da polimerin genel hidrodinamik

çapının azalmasına yol açar. Serra ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada insülin yüklü poli(metakrilik asit-g-etilen glikol) P(MAAG-EG) hidrojellerini hazırlamışlardır. Sonuç olarak, jelden insülin salımı, asidik ortamda önemli ölçüde gecikirken, nötr/bazik koşullar altında hızlı salım meydana gelmiştir (Serra ve ark., 2006). Şekil 1.3 belirli bir ilacı taşıyan poliasidik ve polibazik polimerlerin davranışını şematik olarak göstermektedir.



Şekil 1.3. A) Belirli bir ilacı taşıyan poli(akrilik asit) polimerinin çizimi (asidik ortamda ilacı tutarken bazik ortamda salar) B) belirli bir ilaç ile polimer poli(vinil amin) çizimi (bazik ortamda ilacı tutarken asidik ortamda ilacı salar)

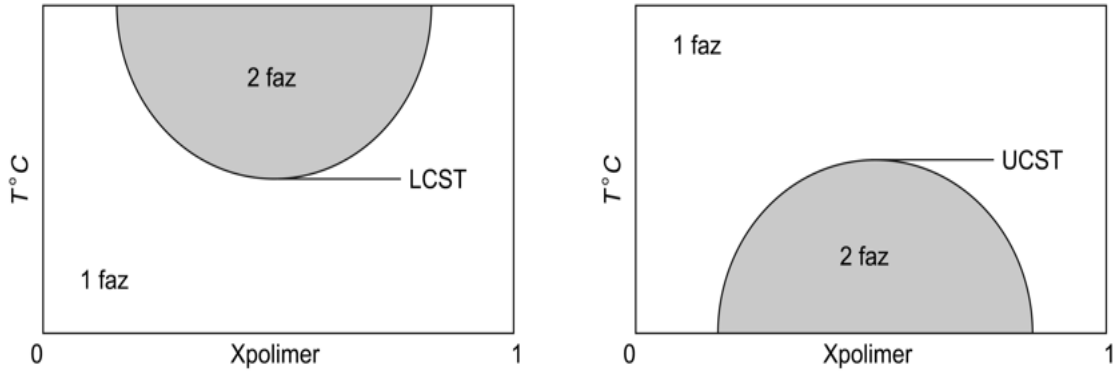
pH'a duyarlı polimerler, geleneksel veya kontrollü radikal polimerizasyon teknikleriyle sentezlenebilir. Bu yöntemlerden bazıları emülsiyon polimerizasyonu (mikro ve mini emülsiyon), atom transfer radikal polimerizasyonu (ATRP), tersinir ekleme fragmentasyon zincir transferi (RAFT), grup transfer polimerizasyonu (GTP) ve iyonik polimerizasyondur (Liu ve ark., 2021a). Emülsiyon polimerizasyonu, vinil bazlı, pH'a duyarlı parçacık sistemleri, özellikle mikrojel sistemleri hazırlamak için en popüler sentetik yollardan biridir (Chuang ve ark., 2009). Bu tekniklerle hazırlanan pH'a duyarlı polimerler, kullanılan metodolojiye bağlı olarak, homo veya kopolimerler, miseller,

mikrojeller, amfifilik blok kopolimerler nanopartiküller, dendritik polimerler ve polimer fırçalar olabilir. Emülsiyon polimerizasyon sistemleri genellikle monomer(ler), su, suda çözünür başlatıcı ve yüzey aktif maddeden (emülgatör) oluşur. Grup transfer polimerizasyonu, metakrilatlar için en uygun polimerizasyon yöntemlerindedir. GTP'nun, geleneksel radikal polimerizasyon ile sentezlenen dallanmış vinil polimerlere kıyasla hem birincil zincir uzunluğu hem de moleküler ağırlık dağılımı üzerinde iyi kontrol sağladığı yapılan çalışmalar ile bildirilmiştir (Bütün ve ark., 2008). RAFT radikal polimerizasyonu, nispeten düşük polidispersite indeksi ile iyi tanımlanmış makromoleküler mimarilerin sentezine izin verir (Lu ve ark., 2017). Kimyasal buhar biriktirme (CVD) yönteminde solvent kullanılmadan tek adımda yüksek saflıkta pH duyarlı polimerik ince filmler sentezlenebilmektedir (Karaman ve Çabuk, 2012).

İnsan vücudu, gastrointestinal yol boyunca farklı bölgelerde değişen pH'lara sahiptir. Ayrıca tümörlü dokulara sahip dokular da pH'ta farklılıklar göstermektedir. Örneğin mide pH'ı 2 iken bağırsak pH'ı 7 dir ve vücuttaki enfeksiyon ya da kanser gibi bazı patolojik durumlarda asidite artmaktadır. Polimer-polimer ve polimer-çözücü etkileşimleri değişen pH aralıklarında ani bir tepki gösterir ve bu tepki, uzatılmış ve sıkıştırılmış sarmal halleri arasında bir zincir geçişi davranışına sebep olur. pH duyarlı polimerlerin sahip oldukları bu özellikler nedeniyle ilaç dağıtım ve gen sistemleri ile sensör uygulamaları gibi biomedikal alanlarda kullanımı oldukça yaygındır. Bobde ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada en yaygın kullanılan kemoterapi ilaçlarından Doxorubicin'i (DOX) pH'a duyarlı bir hidrazon bağı ile poli etilenglikol-hidroksipropil metakrilamite (PEG-HPMA) sistemine bağlamışlardır. İlaç salım çalışmasında, polimer kaplı nanopartiküllerden DOX salımı pH 6.5'te daha hızlı olurken sitotoksitite çalışmasında normal ilaca kıyasla polimerik sistemin sitotoksitite değerini oldukça düşük olduğunu bildirmişlerdir (Bobde ve ark., 2020). pH duyarlı polimerlerin yaygın uygulamalarından biri de şeker hastalarının tedavisi için insülin dağıtım sistemleridir. İnsülin, tam ihtiyaç anında ve tam dozunda verilmesi gereken bir ilaç olduğu için oral yoldan alınan ilaçlara kıyasla miktarını ve zamanını ayarlamak daha zordur. Yemek sonrası gibi kan akışının glikozdan zengin olduğu zamanlarda glikozun, glikoz oksidaz tarafından katalize edilen glukonik asite oksidasyonu pH'ı 5.8' e düşürür. Glikoz duyarlı polimer sistemleri insülinin kontrollü salımı ile kandaki glikoz konsantrasyonunun normal aralıklarda kalmasını sağlayabilmektedir (Mohanty ve ark., 2022).

1.1.2. Sıcaklık Duyarlı Polimerler

Sıcaklık duyarlı polimerler ve hidrojeller belirli bir sıcaklıkta hacim faz geçişi gösteren yapılardır. Sıcaklık duyarlı polimerlerin şekil hafızalı malzemeler, sıvı kristal malzemeler gibi farklı türleri bulunmasına karşın en yaygın kullanılan türü sıcaklık değişimi ile sıvı-sıvı faz geçişinin olduğu etkiye duyarlı polimer çözeltileridir. Bu faz geçişinde sıklıkla düşük konsantrasyonlu polimer çözeltilisinden yüksek konsantrasyonlu polimer çözeltilisine geçiş sonrasında kırılma indeksi farkından kaynaklanan berrak bir çözeltiden bulutumsu bir çözeltiye geçiş gözlemlenmektedir. Homopolimerlerin sulu çözeltilerinde meydana gelebilecek farklı tipte polimer faz geçişleri, Şekil 1.4'te şematik olarak gösterilmektedir. Bu şematik olarak çizilmiş binodal eğrileri, faz ayrılmış durumdaki iki fazın denge konsantrasyonunu temsil eder. LCST, bu binodal eğrinin en düşük sıcaklığı olarak tanımlanırken (Şekil 1.4a), UCST ise bu binodal eğrinin en yüksek sıcaklığı olarak tanımlanır (Şekil 1.4b). Belirli bir ısıtmanın üzerinde bu faz geçişinin olduğu sıcaklık LCST ya da bulutlanma noktası (T_{cp}) olarak adlandırılırken bunun tersi faz davranışının görüldüğü nokta UCST olarak bilinmektedir. Su içerisinde bir LCST faz geçişine uğrayan polimerler, düşük sıcaklıklarda suda çözünürler ve sıcaklık arttıkça faz ayrımı gerçekleşir. Polimer zincirleri bu noktada sarmaldan küreye ve agregaya geçiş gösterir. Termodinamik açıdan bu, suda çözünen polimerin Gibbs serbest enerjisinin ($\Delta G = \Delta H - T\Delta S$) düşük sıcaklıklarda negatif olduğu ve sıcaklığın artmasıyla pozitif olmaya başladığı anlamına gelmektedir. Böyle bir davranış ancak çözünme entalpisi (ΔH) negatif ise mümkündür; su molekülleri ile polimer zincirleri arasındaki hidrojen bağı (hidrasyon) ve entropi katkısı (ΔS) da negatiftir, yani su, polimer zincirlerine hidratlandığında entropisini kaybeder. Sıcaklık arttıkça, entalpik hidrojen bağı etkileşimi azalacak, ancak daha da önemlisi entropi terimi ($-T\Delta S$) baskın hale gelecek ve bu da karışımın Gibbs serbest enerjisinin pozitif olmasına yol açacak ve böylece faz ayrımı gerçekleşecektir. LCST faz geçişi sırasında polimerin hiçbir zaman tam bir dehidrasyonu yoktur ve polimer zincirlerinin dehidrasyon derecesi polimerin hidrofiliği ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır. Polimer ne kadar hidrofilik olursa, çökmüş polimer küreciklerinde o kadar fazla su tutulmaktadır (Saeki ve ark., 1976).

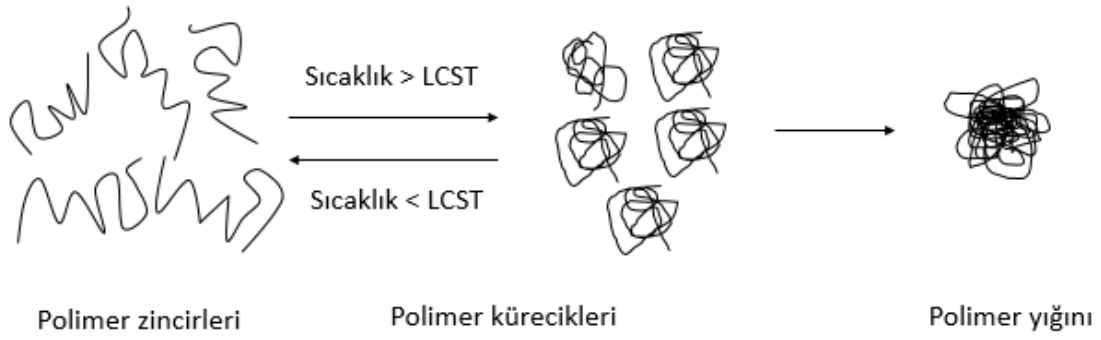


Şekil 1.4. a) LCST davranışı b) UCST davranışı sergileyen polimerler için polimer faz diyagramlarının şematik gösterimi

N-izopropilakrilamid (NIPAAm) ve AAc gibi ısıya duyarlı hidrojeller, ısıyla büzülme veya LCST davranışı gösterebilir. LCST'nin altındaki sıcaklıklarda hidrofilik ve şişmiş bir durum ve LCST'nin üzerindeki sıcaklıkta ise hidrofobik ve çökmüş durum sergilerler. Şekil 1.5 sıcaklığa duyarlı polimer zincirlerinde sıcaklığa bağlı faz geçişlerini göstermektedir. LCST'nin altında polimer zincirleri açık haldeyken sıcaklık LCST'nin üzerine çıktıkça zincirler polimer kürecikleri şeklinde çökmüş ve büzüşmüş vaziyette görünmektedir. Silikon alttaş gibi katı bir destek üzerinde ince filmler biçimindeki ısıya büzüşen polimerlerin biriktirilmesi, yalnızca alt tabakaya normal yönde genişmeye ve büzülmeye izin vermektedir. Ortaya çıkan sıcaklığa duyarlı hidrojel yapısı, biyoteknoloji ve tıpta sensör ve aktüatör uygulamaları ve akıllı yüzeyler için potansiyel sunmaktadır (Muralter ve ark., 2019).

En kapsamlı şekilde incelenen ve en yaygın çalışılan ısıya duyarlı polimer Poli(N-izopropilakrilamid)'dir (PNIPAAm). PNIPAAm'ın termal faz geçiş davranışı ilk olarak 1967 yılında Heskins ve Guillet tarafından rapor edilmiştir. 1992'de H. G. Schild, kimya, teori ve uygulamalarla ilgili olarak PNIPAAm'ın kapsamlı bir incelemesini sunmuştur (Schild, 1992). PNIPAAm'ın popüleritesi, hem biyomedikal uygulamalar için uygun olan vücut ve oda sıcaklığı arasında yer alan LCST (LCST ~32 °C) ye hem de sahip olduğu keskin faz geçişine dayanmaktadır. Ayrıca, polimer konsantrasyonundaki ve çözelti pH'ındaki küçük değişikliklerin geçiş sıcaklığında güçlü değişikliklere neden olmaması da önemli avantajlarındandır. Bu nedenle, doku mühendisliği ve ilaç salımı ile ilgili alanlarda ilgi çeken ve ayrıca ısıya duyarlı polimer ile ilgili alanlarda incelemeler olmak üzere çok sayıda çalışmayı teşvik eden bir polimer olmuştur. PNIPAAm'ın LCST davranışına ilişkin Schild tarafından yayınlanan rapordan bir süre sonra, yine biyoyumlu bir polimer olan poli(N-vinil kaprolaktam)'ın (PVCL) LCST sıcaklığının ~31 °C olduğu

bildirilmiştir (Lozinsky ve ark., 2000). Oldukça yaygın kullanılan polimerler olmasına rağmen hem PNIPAAm hem de PVCL, sahip oldukları çok yüksek camsı geçiş sıcaklıklarından dolayı ($T_g \sim 140\text{--}150\text{ }^\circ\text{C}$) ısıtma ve soğutma geçişleri arasında gecikmeye sebep olurlar ve bu durumun biyomedikal uygulamalarda kullanımı için bir dezavantaj oluşturmaktadır (Sousa ve ark., 1998). PNIPAAm'ın yaygın olarak çalışılmasını sağlayan yararlı özelliklerine karşın özellikle camsı geçiş sıcaklığının (T_g) düşürülmesi ve geçişler arasındaki gecikmenin bastırılması için daha fazla geliştirilmiş özelliklere sahip alternatif LCST polimerleri ile ilgili araştırmalar yapılmıştır. Son yıllarda PNIPAAm'a göre en çok çalışılan alternatif sınıf, oligo etilen glikol yan zincirlerine sahip bir poli(met)akrilat omurgadan oluşan poli(oligo etilen glikol [met]akrilat)'lardır (POEGMA) (Vancoillie ve ark., 2014). Diğer bir ısıya duyarlı LCST polimer sınıfı, polimetakrilat polimer omurganın bir poliakrilat omurga ile değiştirildiği poli(oligo etilen glikol akrilat) POEGA'lardır. İkinci grup daha esnektir ve daha az hidrofobiktir, bu da oligo etilen glikol yan zincir uzunluğu ve zincir ucu işlevselliği aynı tutulduğunda $\sim 20^\circ\text{C}$ daha yüksek bir T_{cp} ile sonuçlanmaktadır. Örneğin, poli(dietilen glikol metil eter metakrilat)'ın ($PmDEGMA$) T_{cp} 'si $\sim 25^\circ\text{C}$ iken poli(dietilen glikol metil eter akrilat) ($PmDEGA$)'nın T_{cp} 'si $\sim 45^\circ\text{C}$ olarak bildirilmiştir. Poli(metil vinil eter)'in ($PMVE$) LCST davranışı 1971'de 34°C 'lik bir T_{cp} ile bildirilmiştir (Horne ve ark., 1971). Bu çalışma PNIPAAm'ın LCST davranışına ilişkin ilk çalışmadan kısa bir süre sonra yapılmıştır. $PMVE$ 'ye ek olarak, T_{cp} yi ayarlayabilmek için etilen glikol uzunluğunun ve uç grubunun değiştirilmesiyle ilgili modifiye edilmiş farklı poli(vinil eter)lerin sıcaklığa duyarlı davranışları da incelenmiştir (Aoshima ve ark., 1992). Son zamanlarda ortaya çıkan bir diğer sıcaklığa duyarlı polimer sınıfı, tekrar biriminde bir üçüncül amid grubu ve değişken bir yan zincir içeren sentetik poli(amid)ler olan poli(2-oksazolin)lerdir (Hoogenboom ve Schlaad, 2011). Metil yan zincirlere sahip poli(2-oksazolin)ler çok hidrofilik olup su da bir LCST faz geçişi göstermezken hidrofobik yan zincir uzunluğunun etil veya propil'e uzatılması ile sıcaklığa duyarlı LCST davranışı sergilerler. Yapılan bir çalışmada poli(2-etil-2-oksazolin)'in LCST'sinin $\sim 60^\circ\text{C}$ olduğu bildirilmiş geçiş sıcaklığının molekül ağırlığına ve konsantrasyona güçlü bir şekilde bağlı olduğu da gösterilmiştir (Christova ve ark., 2003). 2-etil-2-oksazolin ($EtOx$) ve 2-n-propil-2-oksazolin ($nPropOx$) kopolimerlerinin çökmüş durumda molekül içi hidrojen bağının olmamasına atfedilen geçiş sırasında önemli bir gecikmeye neden olmaması ve PNIPAAm ile karşılaştırıldığında daha düşük T_g 'ye sahip olmaları oksazolinleri PNIPAAm'a umut verici alternatifler olarak öne çıkarmaktadır.



Şekil 1.5. Sıcaklığa duyarlı polimer zincirlerinde sıcaklığa bağlı faz geçişleri. (Uzatılmış zincirlerden küreciklere ve agregaya geçiş gösterilmektedir)

Sıcaklık duyarlı polimerler farklı yöntemler ile sentezlenebilmektedir. Bazı sentez yöntemleri, ATRP, RAFT, redoks polimerizasyonu, serbest radikal polimerizasyon, tekli elektron transfer canlı radikal polimerizasyonu (SET-LRP) ve CVD'dir (Alf ve ark., 2010). Hem N-izopropilakrilamid (NIPAM) hem de N-vinilkaprolaktam (VCL) monomerleri, azobisizobutironitril gibi ortak bir radikal başlatıcı kullanılarak vinil grubunun serbest radikal polimerizasyonu ile elde edilebilmektedir. NIPAAm'ın RAFT polimerizasyonu en iyi şekilde ditiobenzoat veya tritiyokarbonat grupları içeren RAFT maddeleriyle gerçekleştirilebilmektedir. Anyonik polimerizasyon yöntemleri de NIPAAm türevlerinin polimerizasyonunun yanı sıra VCL'nin doğrudan polimerizasyonu için kullanılmıştır (Ishizone ve Ito, 2002). Poli(akrilamid)lere ve poli(vinil amidlere) benzer şekilde, POEGMA serbest radikal polimerizasyonu, kontrollü radikal polimerizasyon (CRP) ve anyonik polimerizasyon ile hazırlanabilir (Kasprów ve ark., 2019). Vinil eterler, serbest radikal polimerizasyonu ile polimerize edilebilse de, bu genellikle, eter parçası tarafından vinil grubunun yetersiz aktivasyonu nedeniyle yavaş polimerizasyon ve düşük polimerizasyon dereceleri ile sonuçlanır. Bu nedenle, poli(vinil eter)lerin hazırlanması genellikle, eter grubu tarafından katyonik çoğalan türlerin stabilizasyonu ile sağlanan canlı katyonik vinil polimerizasyonu ile gerçekleştirilir (Ciftci ve ark., 2017).

Kontrollü ilaç salınımı, sıcaklığa duyarlı polimerler için en çok araştırılan uygulamalardan biridir. İlk olarak 1970'lerde Ringsdorf, bir polimer-ilaç dağıtım sistemi tasarlamak için genel bir model önerdi (Ringsdorf, 1975). Polimer konjugasyon sistemine dayanan bu çalışmalar halihazırda oldukça ilerlemiş olmasına rağmen, değişen koşullar altında biyolojik sistemlerde bu moleküllerin spesifik fonksiyonlarını kontrol etmek zor olmaktadır. Daha fazla kontrol edilebilirlik sağlayan nano ölçekli bir yapı oluşturmak için

sıcaklığa duyarlı polimerleri ilaçlara bağlama ya da kapsülleme çalışmaları önem kazanmıştır (Falsafi ve ark., 2023). Ramkisson-Ganorkar ve ark. (1999), insan kalsitonininin bağırsağa iletimi için NIPAAm, bütül metakrilat (BMA) ve AAc'nin pH/sıcaklığa duyarlı terpolimerlerini kullanarak (P(NIPAAm-co-BMA-co-AAc)) bir polimerik kontrollü ilaç dağıtım sistemi tasarlamışlardır. Kim ve ark. (1995) aynı polimerik yapının insülinin kontrollü dağıtımını üzerindeki etkisini araştırmışlardır. pH ile kontrollü salımın aynı zamanda sıcaklığa da bağlı olduğu belirtilmiş ve böylece PNIPAAm ile birlikte midede çözünmeden 37 derece sıcaklıkta ve yüksek pH da bağırsakta çözünen ilaçlar elde edilmiştir. Sıcaklık duyarlı polimerlerin LCST davranışlarından yararlanılarak sıcaklık sensörleri geliştirilmiştir. Polimer yan zincirine bir solvatokromik boya molekülünün dahil edilmesi ile boyanın mikro ortamının polaritesindeki değişiklikten kaynaklanan renk veya flüoresanstaki bir değişiklikle polimerin sıcaklık geçişinin doğrudan okunmasını sağlamıştır (Pietsch ve ark., 2011). Bu tür polimerik termometreler yakın zamanda, canlı hücreler içinde doğru sıcaklığın belirlenmesi için de geliştirilmiştir (Okabe ve ark., 2012). Polimer zincir konformasyonundaki değişikliğe dayalı uygulamalara ek olarak, polimer konsantrasyonundaki değişiklik, bir polimer çözeltisinin ozmotik mukavemetini kontrol etmek ve suyun tersinir hareketini başlatmak için membran uygulamasında kullanılmıştır (Noh ve ark., 2012). Açılabilir dallı poli(etilen imin)ler, 20°C ile 54°C arasında ayarlanabilir T_{cp} sergileyen sıcaklık duyarlı polimerler olarak kullanılmıştır. Sistemin 55 °C'ye ısıtılmasının ardından polimer, LCST geçişine girerek topaklaşmaya ve dolayısıyla daha düşük bir etkili polimer konsantrasyonuna girerek ters ozmotik akıya neden olmuştur. Bu işlemin tamamen tersine çevrilebilir olduğu gösterilmiş ve böyle bir sistemin deniz suyunun tuzdan arındırılması için potansiyel kullanım bulabileceği bildirilmiştir.

1.1.3. Işık Duyarlı Polimerler

Işığa duyarlı polimerler, bir ışık uyarısına yanıt olarak özelliklerinde birtakım değişiklikler meydana gelen malzemelerdir. Konformasyon, polarite, amfifiliklik, yük, konjugasyon gibi farklı moleküler özellikler ışıkla düzenlenebilir (Shinkai ve ark., 1982; Zakhidov ve Yoshino, 1995). Işığın neden olduğu moleküler değişiklik, şekil, ıslanabilirlik, çözünürlük, optik özellikler, iletkenlik, yapışma gibi malzeme özelliklerinin bir makroskopik değişikliği olarak yansıtılır. Işık kontrolü, sıcaklık, pH,

elektrik ve manyetik uyarılara kıyasla, temassız ve uzaktan uygulanabilmesi, tepkinin gücünü ayarlamak için kolayca dozlanabilmesi, yanıt için doğru zamanlamanın ayarlanabilmesi gibi avantajlara sahiptir (Bertrand ve Gohy, 2017). Böyle bir polimerin işlevselliği ve nihai olarak uygulama potansiyeli temel olarak üç parametre tarafından belirlenir: ışık tetikleme hızı ve sürecin tersine çevrilebilirliği. Genel olarak, ideal bir ışık duyarlı polimer, ışığa maruz kaldığında ani ve şiddetli özellik değişimi sergilemektedir.

Işık duyarlı polimerleri elde etmek için, bir ışık-yanıt fonksiyonel grubun (kromofor) polimer zincirine dahil edilmesi gerekir. Kullanılan kromofor tipine bağlı olarak, yanıt geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz olabilir (Irie, 1990). Bilgi depolama, yapay kas ve aktüatörler gibi birçok uygulamada tersine çevrilebilirlik önemlidir (Gelebart ve ark., 2017; Vitale ve ark., 2022). Geri dönüşümsüz kromoforlar esas olarak ışıkla bozunabilen malzemelere uygulanır ve ilaç dağıtım sistemlerinde kullanılır. Bu, ilaçların etkili bir şekilde salınmasına veya bozunma gerektiren uygulamalarda moleküler ağırlığın şiddetli bir şekilde azalmasına yol açmaktadır (Atta ve ark., 2015).

Polimerler ışık duyarlı grupları ana zincirde, yan zincirde ya da polimerin sonlanma grubunda barındırabilirler. Ana zincirde konjuge ve konjuge olmayan bir yapı arasında geçiş yapabilen ışığa duyarlı gruplar (örneğin, diariletlenenler ve spiropiranlar), bir konjuge polimer zincirinin omurgasına dahil edilebilir ve malzemenin optoelektronik özelliklerini değiştirmek için uygulanabilir (Alvarez - Rodríguez ve ark., 2010).

Işık duyarlı polimerler ile sıcaklık duyarlı polimerlerin birleştirilmesi ve kritik çözelti sıcaklığının değiştirilmesi üzerine çok sayıda çalışma mevcuttur. Yapılan bir çalışmada, polimer, başlatıcı olarak bir 2-kloropropionil grubu ile çevrili bir azobenzen türevi kullanılarak N-izopropilakrilamid (NIPAAm) ATRP ile hazırlanmıştır. Cis ve trans izomerler arasındaki hidrofilitik farklılıkları nedeniyle, 365 nm dalga boyunda ışığa maruz bırakıldıktan sonra trans izomerinden cis izomerine geçilerek 32'den 34°C'ye bir bulutlanma noktası kayması indüklenmiştir (Akiyama ve Tamaoki, 2007). Benzer bir etki, tek bir azobenzen uç grubu ile poli(oligo(etilen glikol) metil eter metakrilat)'ta gözlenmiştir. Azobenzen ile her iki ucu modifiye edilmiş benzer polimerler, ışınlanmış ve ışınlanmamış çözeltiler arasında 4.3°C'ye kadar bir LCST farkı göstermiştir (Jochum ve ark., 2009). Yan zincirlere dahil edilmiş ışık duyarlı gruplara sahip polimerler ile yapılan çalışmada bir dimetilaminoetil metakrilat zinciri, kumarin bazlı metilakrilik monomer ile kopolimerleştirilmiştir. Kopolimer seyreltilmiş çözeltisinin LCST'si, 310

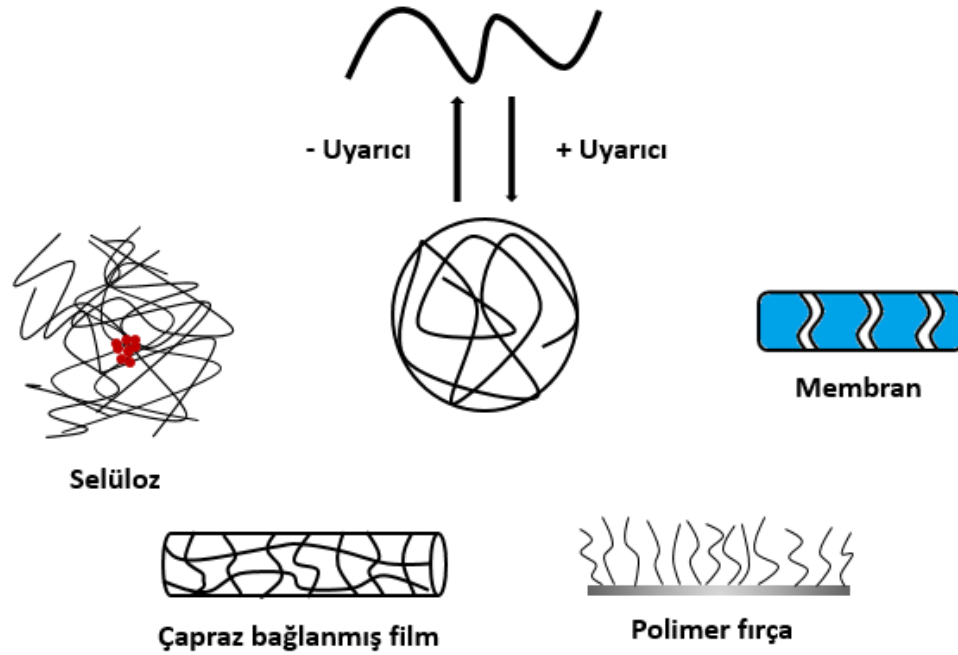
nm dalga boyunda ışığa maruz bırakıldıktan sonra kumarin birimlerinin ışık kontrollü molekül içi dimerizasyonu ile 35 ila 65°C arasında ayarlanabilmiştir. Zincir halkalarının ışıkla tetiklenen oluşumu, zincirler arası karışıklığı azaltmış ve bulutlanma noktasında bir artışa neden olmuştur (Zhao ve ark., 2011b).

Işığa duyarlı polimerler, ilaç salımı, nanofabrikasyon ve sensör uygulamaları için geniş ölçüde kullanılmaktadır. Bu tür polimerler özelliklerini değiştirme yeteneği sayesinde yüzey desenleme, yüzey ıslanabilirliğinin kontrolü (kendi kendini temizleyen yüzeyler) ve yapışmayan yüzeyler gibi uygulama alanları için ilgi çekici olmuştur (Kaner ve ark., 2017). Bu bağlamda yapılan çalışmalarda o-nitrobenzil, p metoksifenasil, spiropiran ve azobenzen gibi ışığa duyarlı kısımlar polimer fırçalara dahil edilmiş ve bunların ışık uyarımına karşı tepkileri incelenmiştir (Florea ve ark., 2012). Işığa duyarlı polimerler çözeltide misellerin ve polimer fırçaların oluşumuna ek olarak, ince filmlerin oluşumu için de kullanılmıştır. Bir çalışmada altıgen molibden diselenid (MoSe_2) çoklu katmanları, CVD ile büyütülmüştür. CVD ile büyütülmüş çok katmanlı MoSe_2 ince film transistörler ışık aydınlatması altında yüksek bir foto-tepki ve hızlı bir foto-tepki süresi sergilemiştir (Jung ve ark., 2015). Bunlara ek olarak jellerin ve hidrojellerin oluşumu için polimerik malzemelere ışığa duyarlı gruplar da eklenmiştir. 1967'de Lovrien, fotokromik boyalarla ışık duyarlı hidrojelleri hazırlamak için bir strateji önermiş ve bu ilk olarak 1971'de Van der Veen ve Prins tarafından deneysel olarak gerçekleştirilmiştir (Van der Veen ve Prins, 1971). Bir poli(2-hidroksietil metakrilat) hidrojel, sülfonatlı bisazostilben boyası ile karıştırılmış, bu da polimer zincirinin hidrofilikliğini fiziksel bağlanma yoluyla azaltmıştır. Irie ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ışıkla indüklenen iyonizasyonu nedeniyle kromofor trifenilmetanı, ışıkla düzenlenen tersinir bir şişme ve büzülme elde etmek için poli(N izopropilakrilamid) (PNIPAAm) hidrojellerine dahil etmişlerdir (Irie, 2005).

1.1.4. Etkiye Duyarlı Polimer Hidrojeller

Hidrojeller, yapılarında yüksek miktarda suyu tutabilen canlı dokularla benzerlik gösteren üç boyutlu mikro yapılar sergileyen polimerik ağlardır (Koetting ve ark., 2015). Bu hidrofilik polimer ağların çoğu, suya karşı yüksek bir afiniteye sahiptir, ancak kimyasal veya fiziksel olarak çapraz bağlı ağları nedeniyle çözünmeleri önlenir. Su, polimer ağının polimer zincirleri arasına girerek şişmeye ve hidrojel oluşumuna neden olabilir (Kopeček, 2002). Hidrojeller, yüksek su içerikleri ve biyouyumlulukları

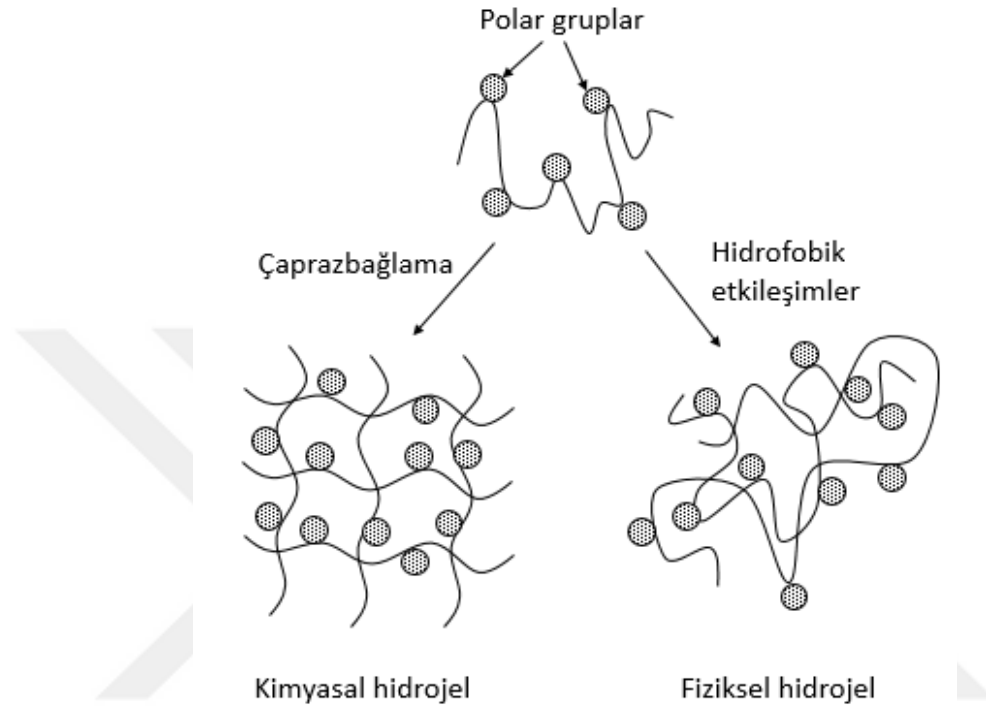
nedeniyle biyolojik uygulamalar için caziptir. Uyarılara duyarlı hidrojel, pH, sıcaklık, elektrik alanları, ışık, basınç, iyonik güç, çözücü gibi dış uyarılara geri dönüşümlü olarak yanıt verebilmektedir (Chauhan ve ark., 2022). Bazı uyarılara yanıt veren monomerlerin ağın omurgasına dahil edilmesi ile çeşitli uyarılara yanıt verebilen akıllı hidrojel hazırlanabilmektedir. Geleneksel hidrojel genel olarak düşük tepki oranları gösterdiğinden, akıllı hidrojelleri içeren uygulamalar için dinamik bir yanıt çok önemli olmaktadır. Bu tür 'algılama' özelliklerine sahip hidrojel, çevre koşullarındaki değişiklikler üzerine tersinir hacimsel faz geçişlerine veya sol-jel faz geçişlerine maruz kalmaktadır. Şekil 1.6 etkiye duyarlı hidrojellerin farklı yüzeylerde kullanımını göstermektedir. Uyarılara duyarlı özellikler, kontrollü ilaç salımı, doku mühendisliği, biyosensörler dahil olmak üzere çok sayıda uygulamada kullanılmaktadır (Sun ve ark., 2019; Tang ve ark., 2019) Akıllı hidrojellerin tepki verdiği uyarılar genellikle üç kategoride sınıflandırılır: fiziksel, kimyasal veya biyolojik (Peppas ve ark., 2006). Fiziksel uyarılar; ışık, sıcaklık, ultrason, manyetik, mekanik veya elektrik alanlar; kimyasal uyarılar; çözücü, iyonik kuvvet, elektrokimyasal alanlar ve pH; biyolojik uyarılar; enzimatik reaksiyonlar ve moleküllerin reseptör tanınması gibi moleküllerin gerçek işleyişi ile ilgilidir. Hidrojel aynı anda birden fazla uyarıya yanıt verecek şekilde tasarlanabilir (Wei ve ark., 2015). Çapraz bağ oluşumuna göre hidrojel fiziksel ve kimyasal olmak üzere iki grupta sınıflandırılabilir. Fiziksel hidrojel zincirler arası hidrofobik etkileşimlerin neden olduğu çapraz bağlanmalar sonucu oluşurlar. Bu tür yumak oluşumu ya da polimer zincirlerin arasındaki fiziksel dolaşıklıklarla oluşan jeller sıcaklık, pH ya da çözücü bileşiminin değişmesine bağlı olarak homojen bir çözelti oluştururlar ve başlangıç koşullarına döndüğünde yeniden jel haline dönüşürler. Kimyasal hidrojel zincirler arası çapraz bağlanmanın kuvvetli kimyasal bağlarla meydana geldiği jellerdir. Bu jeller pH, çözücü bileşimi ve sıcaklığa bağlı olarak tekrar çözünmedikleri için tersinmez olarak adlandırılırlar. Şekil 1.7 çapraz bağ oluşumuna göre fiziksel ve kimyasal hidrojellerin davranışını göstermektedir.



Şekil 1.6. Etkiye duyarlı hidrojellerin farklı uygulamalarda kullanımı

Sıcaklığa duyarlı akıllı hidrojeller, ortamlarının sıcaklığına tepki olarak yapısal özelliklerini değiştirirler. Çeşitli biyomedikal uygulamalar için büyük potansiyele sahip en yaygın olarak çalışılan yanıt veren sistemleri içerirler. Sıcaklığa duyarlı hidrojeller, negatif ısıya duyarlı LCST ve pozitif ısıya duyarlı UCST polimerleri olarak sınıflandırılabilir (Ishida ve ark., 2012). Negatif olarak, sıcaklığa duyarlı hidrojeller bir LCST'ye sahiptir ve LCST'nin üzerinde ısıtıldığında büzülür. Bu tip şişme davranışı, ters (veya negatif) sıcaklık bağımlılığı olarak bilinmektedir. Ters sıcaklığa bağlı hidrojeller, orta derecede hidrofobik gruplara veya hidrofilik ve hidrofobik bölümlerin bir karışımına sahip olan polimer zincirlerinden oluşur. Çok fazla hidrofobik polimer zincirlerinin mevcut olması durumunda, suda herhangi bir çözünme meydana gelmez. Daha düşük sıcaklıklarda, polimer zincirindeki hidrofilik segmentler ile su molekülleri arasında hidrojen bağı oluşumu hakimdir ve bu da çözünmenin artmasına neden olur. Artan sıcaklık ile hidrofobik segmentler arasındaki etkileşimler önem kazanırken, hidrojen bağı oluşumu azalır. Sonuç olarak hidrojel, hidrofobik etkileşimlere karşılık gelen interpolimer zincir birleşmeleri nedeniyle küçülür. Polimer omurgasında bulunan hidrofobik bileşenlerin artan miktarları ile LCST azalmaktadır (Huber ve ark., 2008). Genel olarak, LCST sistemleri kontrollü ilaç salımı hedeflendiğinde ve özellikle protein salımı ile ilgili çalışmalarda kullanılmaktadır (Bromberg ve Ron, 1998). N-izopropilakrilamid (PNIPAAm) ve kopolimerleri genellikle LCST polimerleri olarak kullanılır. PNIPAAm bazlı hidrojeller, ilaç salımı göstermeye başladığı düşük sıcaklık

(açık) ve en son salım gösterdiği yüksek sıcaklık (kapalı) arasında açık/kapalı ilaç salımı göstererek pulsatil ilaç salımı çalışmalarında kullanılmıştır (Gan ve ark., 2016). Pozitif sıcaklığa duyarlı bir hidrojel, bir UCST ile karakterize edilir ve bu hidrojeller, UCST'nin altına soğuma üzerine büzülür. PAAc ve poliakrilamidden (PAAm) oluşan polimer ağları, bu tür pozitif sıcaklığa bağlı şişme göstermektedir (Ward ve Georgiou, 2011).



Şekil 1.7. Fiziksel ve kimyasal hidrojellerin şematik gösterimi

pH'a duyarlı hidrojeller, çevresel pH'daki değişikliklere yanıt olarak protonları kabul eden veya salan iyonize edilebilir fonksiyonel gruplara sahip pH'a duyarlı polimerlerden sentezlenmektedir (Gupta ve ark., 2002). Bu hidrojel türlerinin yapısal özellikleri, önceden belirlenmiş bir pH'ın üstünde ve altında önemli ölçüde değiştirilir. Anyonik pH'a duyarlı polimerlerin çoğu, PAAc , poli(metakrilik asit) (PMAA) ve poli(diethylaminoetil metakrilat) (PDEAEMA) dahil olmak üzere akrilat grubu türevlerine dayanmaktadır (González-Henríquez ve ark., 2018). Ayrıca fosforik asit türevleri içeren bazı polimerler ile de çalışmalar yapılmıştır (Nakamae ve ark., 1992). Çok sayıda iyonlaşabilen fonksiyonel grup içeren bu polimerler, genellikle polielektrolitler olarak adlandırılır. Polielektrolit hidrojellerin şişmesi esas olarak polimer omurgasında bulunan yükler arasında meydana gelen elektrostatik itme nedeniyle olduğundan, şişme derecesi, pH, iyonik güç ve mevcut karşı iyonların türü gibi faktörlerden etkilenir. Kitosan, PEI, PDMAEMA ve PAA gibi polimerler, pH düştükçe iyonize olan birincil, ikincil ve üçüncül aminler dahil olmak üzere temel fonksiyonel parçalara sahiptir. Jain ve ark.

(2007), omurgaya asetal veya ketal bağlantılarının dahil edilmesinden sonra PAA'nın pH'a yanıt verebilirliğini araştırmışlardır. Geliştirilen polimerler, lizozomlarda yaygın olarak bulunan pH değeri olan 7.4'ten 5.0'a düşürüldüğünde, hidroliz hızında önemli bir artışla birlikte pH'a bağlı bir bozunma profili sergilemiştir.

Işığa duyarlı akıllı hidrojeller, fotokromik parçalar gibi hafif reaktif gruplara sahip bir polimerik ağdan oluşur. Hafif ışınlama üzerine bu hidrojeller, esneklik, viskozite, şekil ve şişme derecesi dahil olmak üzere fiziksel ve/veya kimyasal özelliklerini değiştirirler. Fotokromik kısımları hidrojellere dahil etmek için fiziksel çapraz bağlı, kimyasal çapraz bağlı dahil olmak üzere çeşitli yaklaşımlar geliştirilmiştir (Yan ve ark., 2012). Optik anahtarlar, görüntüleme üniteleri ve oftalmik ilaç salım cihazları ışığa duyarlı hidrojellerin potansiyel uygulama alanlarındandır. Işığa duyarlı hidrojeller, UV'ye duyarlı ve görünür ışığa duyarlı hidrojeller olarak sınıflandırılabilir. Zhu ve ark. (2012), sulu bir N-izopropilakrilamid ve grafen oksit (GO) çözeltisinin yerinde ışınlama destekli polimerizasyonu ile PNIPAAm/GO nanokompozit hidrojellerin hazırlanması için kolay ve doğrudan bir yöntem göstermişlerdir. GO'nun PNIPAM ile kombinasyonu, hidrojelin tersinir faz geçişinin lazere maruz kalma veya maruz kalmama ile uzaktan kontrol edildiği fototermal özelliklerle sonuçlanmıştır. Mükemmel fototermal hassasiyet gösteren ışıkla aktive olan nanokompozit hidrojeller, uygulama alanı potansiyelini yalnızca biyomalzemeler alanında değil, aynı zamanda mikro cihazlar için de genişletebilir.

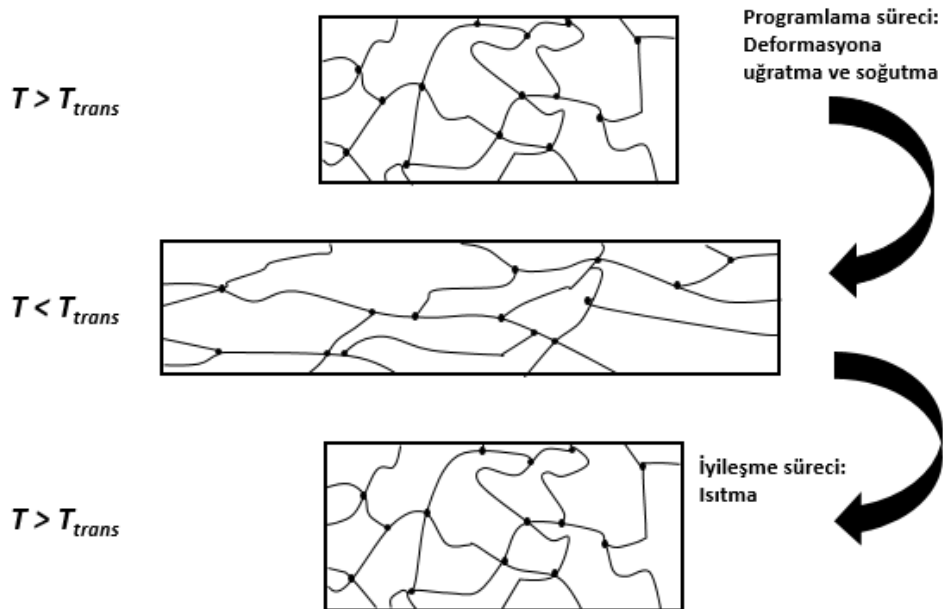
Uyaranlara duyarlı hidrojeller, çok çeşitli kontrollü ilaç salım uygulamalarında uygulanmıştır. Bu sistemlerin akıllı tepkisi, çevre koşulları tarafından kontrol edilen salıma izin vermektedir. Sıcaklığa duyarlı hidrojeller, sıcaklık değişikliklerine yanıt olarak belirli bir sıcaklık aralığında (pulsatil) bir salım sergileyen ilaç verme sistemleri oluşturmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ek olarak, pH'a duyarlı hidrojeller, çok sayıda kontrollü salım uygulamasında uygulanmıştır. Örneğin, PEG içeren iyonik ağlardan oluşan pH'a duyarlı hidrojeller, insülin ve kalsitonin gibi proteinlerin ağızdan verilmesi için uygulanmıştır (Xie ve ark., 2017). İnsülin salımı ile ilgili yapılan bir çalışmada, glikoz oksidaz molekülleri bir temel polimerik taşıyıcı üzerine uygulanmıştır. Glikozu glukonik aside dönüştüren ve böylece pH'ı geçici olarak düşüren enzim reaksiyonunu takiben, polimer üzerindeki bazik gruplar protonlanarak şişmeye neden olmuş ve insülinin salım profili artmıştır. Bir geri bildirim döngüsü ile çalışan sistemde insülinin salınması üzerine şeker seviyelerinin düştüğü ve durumun daha fazla insülin salımını durduran bir pH artışıyla sonuçlandığı bildirilmiştir (Traitel ve ark., 2000).

Hidrojeller doku mühendisliği uygulamalarında da oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu uygulamalardan bir tanesi olan mikro cihazlar da yaygın kullanımına ilişkin çalışmalar mevcuttur (Chung ve ark., 2012). Bunun nedeni, hidrojellerin fotolitografik, kalıplama veya diğer yaklaşımlar kullanılarak mikro cihazlara dahil edilebilmesidir. Etkiye duyarlı hidrojeller, biyosensörler ve valfler dahil olmak üzere mikro cihazların fonksiyonel bileşenleri olarak kullanılmıştır (Liu ve ark., 2002). Bir diğer uygulama alanı olan biyosensörler, biyoyanıt veren hidrojellerin giderek daha önemli hale gelen uygulamalarındandır (Lin ve ark., 2022). Bu sistemlerde, bir biyolojik tanıma olayı, hidrojel özelliklerinde makroskopik olarak gözlemlenebilir bir değişikliklerle birleştirilir. Hidrojel bazlı biyosensör yüzeyleri sıklıkla, biyomoleküllerin spesifik olmayan adsorpsiyonunu önleyen PEG'ye dayalıdır. Hücreye duyarlı sensörlerde bu yaklaşım, yanıtın adsorbe edilmiş bir protein tabakası yerine yüzey kimyası tarafından yönetilmesini sağlar. Doku mühendisliğinde, dokunun mekanik ve hücresel yenilenmesini kolaylaştıran biyomalzemelerin geliştirilmesi, başarısı için çok önemlidir. Mevcut stratejiler, hücrelerin kolonize olması için gözenekli iskelelerinin üretimini içerir. İdeal iskeleler, hücreleri doğal bağlamlarında çevreleyen hücre dışı matrisleri (ECM) taklit eden yapılardır. Kitosan-PNIPAAm kopolimer jelleri, doku mühendisliği için yapı iskelesi işlevi gören ısıya duyarlı enjekte edilebilir nanojeller olarak kullanılmıştır (Chen ve Cheng, 2006).

1.1.5. Şekil Hafızalı Polimerler

Şekil hafızalı malzemeler (SMM), harici bir uyarının uygulanmasının ardından şeklini değiştirebilen akıllı malzemeler sınıfındandır. Şekil hafızası davranışı ile incelenen ilk malzemeler yirminci yüzyılın ortalarında geliştirilmiştir. O zamandan beri, artan endüstriyel talepler nedeniyle, bu malzemelere yönelik araştırmalar ve talep artmıştır. Şekil hafızalı malzemeler kendi yapılarını değiştiren bir dış uyarana cevap verebilirler. Şekil hafızası etkilerini tetiklemek için kullanılan yaygın dış uyarılar sıcaklık (Prasad ve ark., 2021), ışık (Habault ve ark., 2013), pH (Han ve ark., 2012), manyetik uygulama (van Vilsteren ve ark., 2021), elektrik alanları (Mather ve ark., 2009) ve bazı çözücülerle temas (Lv ve ark., 2008) olarak sıralanabilir. Şekil hafızalı malzemelerin potansiyel kullanımı, havacılık endüstrisi, mekatronik mühendisliği ve biyomedikal sektörü gibi farklı alanları kapsamaktadır (Song ve ark., 2010; Ramaraju ve ark., 2020).

Şekil hafızalı malzemeler metal alaşımları, seramikler ve polimerler olarak sınıflandırılabilir (Wei ve ark., 1998; Chau ve ark., 2006). Bu malzemelerin farklı yapılarından dolayı şekil hafıza mekanizması her durumda farklı olmaktadır. Genellikle 'şekil hafızası', 'tek yönlü şekil hafıza etkisi' davranışına sahip malzemeleri ifade etmektedir. Bu süreç, programlama ve kurtarma olarak bilinen iki aşamadan oluşur. 'Programlamada', sabit şekilden bir geçici şekil sabitlenir. Bu mekanizma metal alaşımlarında, seramiklerde veya polimerlerde farklıdır. İkinci aşamada, geçici şekilden sabit şekil kurtarılır. Örneğin, dış uyaran sıcaklık ise, geri kazanım, malzemenin geçiş sıcaklığının (T_g) üzerinde ısıtılmasından oluşur. Şekil 1.8 polimerlerdeki şekil hafıza etkisini göstermektedir. Bildirilen diğer şekil hafızası tepkisi türleri, "iki yönlü şekil hafızası etkisi" ve "çoklu şekil hafızası etkisi"dir (Chen ve ark., 2010; Xie, 2010). İlki, malzemenin iki farklı şekli arasında tersine çevrilebilir bir geçiştir; bunlardan biri, sıcaklık T_g 'nin altındayken meydana gelirken, diğer şekil, sıcaklığı T_g 'nin üzerine çıkararak elde edilir. "Çoklu şekil hafıza etkisine" sahip malzemeler, birden fazla geçiş sıcaklığının oluşmasından yararlanarak birden fazla geçici şekli "hatırlama" yeteneğine sahiptir. Programlama aşamasında, geçici şekiller her bir geçiş sıcaklığına göre tasarlanabilirken, geri kazanma sürecinde malzemeler, sabitlik şekline ulaşılan kadar aşamalı olarak geçici şekillerini geri kazanır.



Şekil 1.8. Polimerlerde şekil hafıza etkisi

Polimerlerde ilk şekil hafıza etkisi 1941'de metakrilik asit ester reçinesinden yapılan ve "elastik hafızaya" sahip olan bir diş materyali ile bildirilmesine karşın şekil hafızalı polimerlerin önemi 1960'da çapraz bağlı polietilenin şekil hafıza etkisinin gösterilmesi ile anlaşılmaya başlanmıştır (Vernon ve Vernon, 1941; Liu ve ark., 2007). Şekil hafıza etkisi, termosetler, termoplastikler, elastomerler, hidrojel ve sıvı kristaller gibi farklı polimer türlerinde rapor edilmiştir. Polimerlerdeki şekil hafızası etkisi, normalde sıcaklıktaki değişiklikler nedeniyle polimerik zincirlerin gevşemesiyle elde edilir. Şekil hafıza etkisindeki programlama ve kurtarma aşamaları sıcaklıktaki değişikliklerle üretildiğinde, etkinin termal olarak indüklendiği söylenir.

Biyomedikal sektöründe polimerlerin kullanımı yirminci yüzyılın ortalarında başlamış ve o zamandan beri sürekli olarak artmıştır. Biyomedikal uygulamalar için şekil hafızalı polimerlerin kullanılmasında belirli gereksinimler ve sınırlamalar olduğunu vurgulamak önemlidir. Şekil hafızalı polimerler, kısa geri kazanım sürelerine sahip olmalı, biyouyumlu olmalı ve özel uygulamalarına bağlı olarak aynı zamanda biyolojik olarak parçalanabilir olmalıdır. Poli laktik asit (PLA), veya polidioksanon (PDO) gibi alifatik poliesterler hem biyouyumlu hem de biyolojik olarak parçalanabilir oldukları için tıpta yaygın olarak kullanılmaktadır. PLA homopolimerinin kendisi şekil hafızasına sahiptir (Lu ve ark., 2007). Şekil hafızalı davranışını geliştirmek için PLA bazlı kopolimerler, poliüretanlar ve kompozitler geliştirilmiştir. Polikaprolakton (PCL) yarı kristal bir polimerdir ve erime noktası vücut sıcaklığına yakındır. Lendlein ve Langer (2002), biyolojik olarak parçalanabilirliklerinden yararlanarak polyester PCL ve PDO'dan doku onarımı için dikiş telleri geliştirmişlerdir. Şekil hafızalı polimerler ile üzerinde en çok çalışılan uygulamalardan biri damar tıkanıklığını önlemek için vasküler stentlerdir (Peng ve ark., 1996). Tamai ve ark.(2000), insan vücudunda altı ay boyunca implante edilen bu stentlerin etkilerine ilişkin ilk çalışmayı bildirmişlerdir. Felci önlemek için şekil hafızalı polimerlere dayalı mikro aktüatörler de geliştirilmiştir (Maitland ve ark., 2002). Bütün bunların yanı sıra, şekil hafızalı polimerler diğer biyomedikal uygulamalar arasında doku mühendisliği için yapı iskeleleri, oftalmolojik malzemeler, kendi kendini iyileştiren malzemeler, biyomimetik cihazlar ve ilaç dağıtım sistemleri yer almaktadır (Zhang ve ark., 2021). Biyomedikal uygulamaların yanı sıra, diğer teknolojik sektörlerde de şekil hafızalı polimerlerin (SMP) birçok uygulaması vardır. Havacılık endüstrisindeki uygulamalar da incelenmiştir ancak özellikle metalik malzemelerle karşılaştırıldığında polimerlerin zayıf mekanik özelliklerinden dolayı yüksek teknoloji endüstrilerindeki kapsamlı uygulamalar sınırlıdır. Bu özellikleri geliştirmek amacıyla karbon nanotüplerle

güçlendirilmiş şekil hafızalı polimer kompozitler üzerine çalışmalar bildirmiştir (Meng ve Hu, 2009).

1.1.6. Enzim Duyarlı Polimerler

Enzime duyarlı polimerler, doğal malzemelerin işlevini düzenlemek için biyolojik bir moleküle yanıt verme yetenekleriyle diğer uyarılara duyarlı polimerlerden ayrılmaktadır. Bu bağlamda enzimlerden yararlanmanın, katalizledikleri reaksiyonlarda oldukça seçici olmaları, ortalama koşullar altında çalışmaları (pH 5-8, 37°C) gibi birtakım avantajları bulunmaktadır. Enzim yanıtına sahip biyomedikal malzemeler, doğal biyolojik malzemelerin dinamiklerine benzer şekilde, biyolojik ortam ile malzeme arasında iki yönlü iletişime izin vermektedir (De La Rica ve ark., 2012). Enzime duyarlı malzemeler, seçici enzim kataliziyle tetiklenen geri dönüşümlü makroskopik geçişlere maruz kalmaktadırlar. Bu nedenle tüm enzim duyarlı malzemeler (EDM) iki bileşenden oluşur: bir biyomolekül (bir peptit, bir lipid veya bir polinükleotid gibi) bazlı substrat ve makroskopik geçişlere neden olan (non-)kovalent etkileşimlerdeki değişiklikleri yöneten ve kontrol eden bir bileşen. Moleküler etkileşimler, elektrostatik etkileşimler, hidrojen bağı, hidrofobik etkileşimler, van der Waals kuvvetleri, sterik etkileşimler veya $\pi - \pi$ etkileşimleri ve genellikle bunların kombinasyonları olabilir. Bu malzemelerdeki geçişler prensip olarak tersine çevrilebilir.

EDM'lerin ilk tanımı 2006 yılında R. V. Ulijn tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada, EDM'ler "seçici enzim katalizi tarafından tetiklenen geri dönüşümlü makroskopik geçişlerden geçen malzemeler" olarak tanımlanmıştır (Ulijn, 2006). Bununla birlikte son yıllarda, enzimatik bir uyarana yanıt veren ancak 'makroskopik bir geçiş' geçirmeyen (örneğin, enzime yanıt veren kendi kendini yakan polimerler veya kuantum noktaları) çeşitli malzemeler tasarlanmıştır. Bu nedenle tanım daha sonra genişletilmiş ve Zelzer ve ark. (2013) EDM'leri enzimin doğrudan etkisinden sonra yapısı veya işlevselliği değişen malzemeler olarak tanımlamıştır. Bu, enzimlerin basitçe immobilize edildiği materyallerin yanı sıra, materyalin enzimatik oluşumunun kendi içinde bir hidrojel oluşumu gibi bir işlevi yerine getirmediği sürece, enzimlerin sadece bir materyal oluşturmak için kullanıldığı sistemleri hariç tutmaktadır. Diğer uyarılara duyarlı malzemelerle karşılaştırıldığında, EDM'ler nispeten yeni bir malzeme sınıfıdır. Bir malzemenin özelliklerini değiştirmek için enzimlerin kullanımına ilişkin ilk çalışmalar, jelatini çapraz bağlamak için transglutaminazın kullanıldığı 1970'lere (Folk

ve Finlayson, 1977) kadar uzanmasına rağmen EDM'ler üzerine araştırmalar ancak geçtiğimiz yuzyılın sonlarında kendisini önemli bir disiplin olarak göstermeye başlamıştır. Yukarıdaki transglutaminaz örneğinin dışında, EDM araştırmasının ilk odak noktası, jelatin ve dekstran hidrojelleri gibi doğal olarak türetilen malzemelerin enzimatik bozunmasıdır (Kurisawa ve ark., 1997). Doğal olarak türetilmiş polimerler bu nedenle geliştirilen ilk EDM'ler arasında yer almaktadır. Kısa bir süre sonra, yapay polimerler EDM olarak keşfedilmiş ve enzim duyarlı işlevler olarak kısa peptit dizilerine sahip polimerleri çapraz bağlamak için yöntemler geliştirilmiştir (West ve Hubbell, 1999). Kısa peptit çapraz bağlarının bir polimer hidrojele dahil edilmesi, polimerin kendi içinde enzime duyarlı olmasını gerektirmediğinden; enzime duyarlı işlevsellik, malzemeye ayrı olarak dahil edilmiş ve polimer hidrojel parçalamak için çeşitli farklı enzimler kullanma potansiyeli ortaya çıkmıştır. EDM'ler için bir sonraki büyük atılım, 2003 yılında Hubbell ve arkadaşlarının deri hücreleri tarafından sağlanan doğal enzimlerin yapay bir polimer hidrojel paralayabildiğini göstermesi olmuştur (Lutolf ve ark., 2003). EDM'ler yalnızca malzeme özelliklerini kontrol etmenin farklı bir yolunu sunmakla kalmamış, canlı organizmalardaki biyolojik süreçlerle malzeme özelliklerini değiştirme imkânı sunmuştur. EDM'ler, polimer bazlı malzemelerden supramoleküler malzemeleri (Zhang ve ark., 2020), yüzeyleri (Wang ve ark., 2018) ve çeşitli partikülleri (Nguyen ve ark., 2015) içerecek şekilde genişletilmiştir. Polimerik EDM'ler üzerine araştırmalar da çeşitlenmiş, polimer hidrojel bazlı malzemelerden polimer misellere, kapsüllere ve partiküllere genişletilmiştir (Amir ve ark., 2009). Mevcut durumda, enzime duyarlı polimerler dört sınıftan birine yerleştirilebilir: enzime duyarlı polimer hidrojeller, enzime duyarlı supramoleküler polimerler, enzime duyarlı parçacıklar ve enzime tepki veren kendi kendini yakan polimerler. Bu ilk EDM'ler çoğunlukla bir enzime geri döndürülemez bir şekilde yanıt verecek şekilde tasarlanmıştır. Bununla birlikte, doğada enzimatik olarak düzenlenen süreçler genellikle tersine çevrilebilir ve dinamikdir EDM'lerin tasarımındaki son gelişmeler, malzemeye birden fazla enzime yanıt vermenin yanı sıra tersine çevrilebilirlik ve dinamik süreçler oluşturmaya çalışarak bu davranışı taklit etmeye çalışır.

Enzime duyarlı hidrojeller için kullanılan polimerler arasında doğal türevler bir enzimin varlığında ya oluşacak ya da bozunacak şekilde tasarlanmıştır. Doğal polimerlere dayalı polimer hidrojeller genellikle doğrudan bozunabilir. Yapay polimerler, yapıya kısa peptit dizileri gibi enzimle parçalanabilen çapraz bağlayıcılar biçiminde enzime duyarlı parçaların dahil edilmesini gerektirir. Bu şekilde matris metalloproteinazlar, elastaz ve

diğer enzimlerle parçalanabilen polimer hidrojel­ler hazırlanmıştır (Yang ve ark., 2010). Peptidlerin çapraz bağlayıcılar olarak kullanılması, peptit dizisinin seçilen hedef enzimle eşleştirilebilmesi avantajına sahipken, doğal olarak bozunabilen polimerlerin tepkisi sadece bir enzimle sınırlıdır. Doğal olarak türetilmiş polimer hidrojellerin bozunması üzerinde daha fazla kontrol, çift duyarlı sistemlerle elde edilebilir. Bu durumda, enzimin enzime duyarlı işlevselliğe erişimi, ikinci bir uyarı ile (pH, sıcaklık vb.) hidrojellerin yapısını değiştirene kadar bloke edilir (Sanborn ve ark., 2002). Aynı şekilde, ikili olarak enzime duyarlı polimer hidrojel­ler hazırlanabilir. Bu malzemeler önce hidrojel­i oluşturmak için bir enzimle çapraz bağlanabilir ve ardından hidrojel­i tekrar yok etmek için enzimatik olarak parçalanabilir (Ehrbar ve ark., 2007).

Enzime duyarlı bir işlevselliği polimerik bir malzeme ile entegre etmek için kullanılabilir farklı yöntemler mevcuttur. Bu yöntemler üç gruba ayrılabilir. İlk yöntem, enzimatik olarak bozunabilen polimerlerin hazırlanmasıyla ilgilenirken, ikincisi, enzime duyarlı bağlayıcıları polimere dahil etmek için stratejiler sunmakta ve üçüncüsü de enzime duyarlı polimerleri enzimatik olarak hazırlamanın yollarını araştırmaktadır. PEG gibi enzime duyarlı olmayan bir polimere enzime duyarlı çapraz bağların dahil edilmesi enzime duyarlı polimer hidrojel­leri ve polimer partiküllerini hazırlamak için sıklıkla kullanılmaktadır. Çok yönlülükleri ve enzim alttaşları olarak doğal yatkınlıkları nedeniyle kısa peptit dizileri yalnızca çapraz bağlayıcılar olarak kullanılır (Ehrbar ve ark., 2007). Çoğu durumda, peptitlerin, polimer ile reaksiyona girebilen reaktif grupları dahil etmek için modifiye edilmesi gerekmektedir. Kendi kendine birleşen polimer amfifiller, iki polimer bloğu arasında enzimatik olarak parçalanabilen bir bağlayıcının dahil edilmesiyle enzime duyarlı hale getirilir. Esterler, esteraz duyarlı malzemeler için polimer blokları arasında bağlayıcılar olarak kolaylıkla kullanılabilir. Oluştuktan sonra polimer bloklarını işlevsel hale getirmek yerine, polimerler ayrıca doğrudan bağlayıcıdan sentezlenebilmektedir. Enzime duyarlı birimlerin polimer yan zincirine dahil edilmesi, ya ana polimer sentezlendikten sonra yapılabilir ya da enzime duyarlı işlevsellik, polimerizasyondan önce monomerde mevcut olabilir.

Enzim duyarlı polimerlerin farklı uygulama alanları vardır. Biyoaktif moleküllerin polimer bazlı bir malzemedeki enzimle tetiklenen salımı, enzime duyarlı polimerler için en çok araştırılan uygulamalardan biridir. Bu tür dağıtım sistemleri tipik olarak bir ilacı içermek ve korumak ve onu doğrudan hastalıklı dokuya enjeksiyon yoluyla veya kan akışı yoluyla dolaşım yoluyla etki bölgesine iletmek için miseller, katı parçacıklar ve kapsüller gibi araçlar kullanılmaktadır. Enzim etki yerinde polimeri

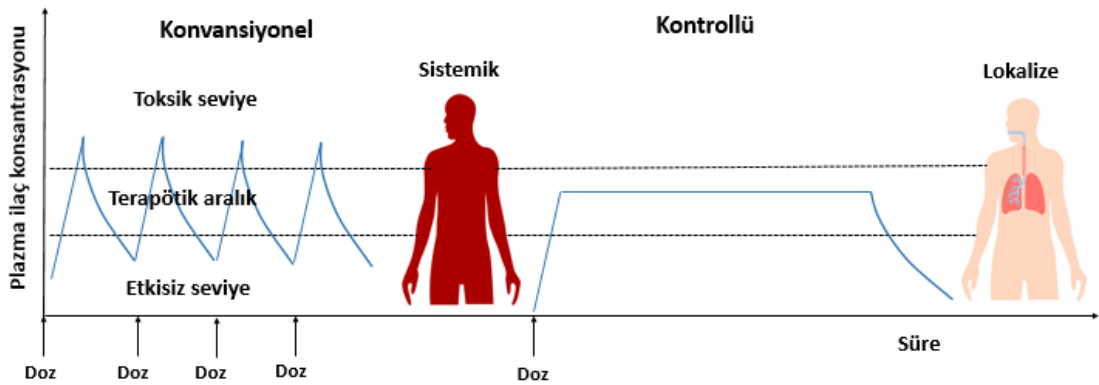
bozacak, miselin dağılmasına neden olacak veya parçacığı şişirecek ve böylece ilacın çevreye salınmasına neden olacaktır. Bu konuda yapılmış bir çalışmada küçük biyoaktif moleküller ve proteinler, polimerik misellere yüklenmiş ve kendi kendine birleşen bir yapının enzim kaynaklı parçalanmasından sonra serbest bırakılmıştır (Ge ve ark., 2011). Bir diğer çalışmada yine proteinler doğrudan bir polimer içinde kapsüllenmiştir. Polimer, her bir proteinin etrafında yakın bir kabuk oluşturur; bu kabuk, proteinin aktivitesini eski haline getirmek için enzimatik olarak parçalanabilir (Gu ve ark., 2009). Enzim duyarlı hidrojel ile yapılan bir çalışmada polimer hidrojel partikülleri, tetikleyici enzimlere maruz kalarak partikülün şişmesine neden olacak şekilde tasarlanmıştır. Polimer hidrojin ağ boyutunda ortaya çıkan artış, kapsüllenmiş proteinlerin parçacıktan dışarı dağılmasına izin vermektedir (McDonald ve ark., 2009). Birden fazla etkiye duyarlı polimer bazlı ilaç verme araçları daha fazla çok yönlülük sunmaktadır. Böyle bir çalışmada blok polimerlerden hem sıcaklığa hem de enzime duyarlı miseller oluşturulmuştur (Garripelli ve ark., 2011).

1.2. Etkiye Duyarlı Polimerlerin Uygulamaları

1.2.1. Etkiye Duyarlı İlaç Dağıtım Sistemleri

Bir ilaç taşıyıcı sistem, terapötik bir maddenin vücuda verilmesini sağlayan ve ilacın vücuttaki salım hızını, zamanını ve yerini kontrol ederek etkinliğini ve güvenliğini artıran bir formülasyon veya cihaz olarak tanımlanabilir. Bu süreç, terapötik ürünün uygulanmasını, aktif bileşenlerin ürün tarafından salınmasını ve ardından aktif bileşenlerin biyolojik zarlardan etki bölgesine taşınmasını içermektedir. Mevcut farmasötik araştırmalar yeni ilaçların tanımlanmasının yanı sıra, mevcut ilaçların biyolojik aktivitelerini ve özgünlüklerini artırarak terapötik yeteneklerini geliştirebilen yapılara odaklanmıştır (Tibbitt ve ark., 2016). Bir biyoaktif ajanın tam terapötik potansiyelini gerçekleştirebilmesi için hedef bir uygulama gerekmektedir. Terapötikleri hastalıklı hücreye lokalize etmek ve bir kez orada olduklarında, gerekli hücre içi bölme ve verimli bir şekilde dağıtımlarını teşvik etmek, istenilen süre boyunca hazır olmalarını sağlamak önem teşkil etmektedir. Geleneksel ilaç dağıtım sistemleri, genellikle öngörülemeyen biyolojik dağılım ve ilaçların kontrol edilemeyen salım davranışının neden olduğu sistemik yan etkilerden kaynaklanan ciddi sınırlamalar ve zorluklar ortaya koymuştur. Geleneksel ilaç uygulaması, terapötik bir etkiyi uyarmak için genellikle

yüksek dozlar veya tekrarlanan uygulama gerektirir; bu, genel etkinliği ve hasta uyumunu azaltabilmekte ve ciddi yan etkilere ve hatta toksisiteye neden olmaktadır (Langer, 1998; Liechty ve ark., 2010). Ayrıca terapötiklerin artan dozları birçok hastalığa karşı anti-ilaç direncine yol açmaktadır (Yin ve ark., 2013). Kontrollü ve hedefe özel ilaç dağıtım sistemlerinin geliştirilmesi, geleneksel ilaç dağıtım sistemlerinin zorluklarını aşmak için zorunlu hale gelmiştir. Şekil 1.9 geleneksel ve kontrollü ilaç salımının plazma ilaç konsantrasyonu açısından bir karşılaştırmasını vermektedir.



Şekil 1.9. Geleneksel ve kontrollü ilaç salımında plazma ilaç konsantrasyonunun zamanla değişimi

Yıllar geçtikçe, nanomalzemelere dayalı nanoteknoloji, biyomedikal uygulamalarda, özellikle nanotıp ve ilaç dağıtım sistemlerinde büyük potansiyel göstermiştir. Parçacık boyutu 200 nm ve altı olan nanomalzemeler, boyutlarının küçük olması, yüzey alanının geniş olması, diğer fonksiyonel gruplarla yüzey modifikasyonunu kolaylaştırması gibi bazı dikkate değer fizikokimyasal ve anti-bakteriyel, antiviral olma gibi biyolojik özellikler taşımaktadır (Lee ve Yeo, 2015). Bu nedenle, benzersiz fonksiyonel özelliklere sahip ilaç salım sistemleri için nanotaşıyıcılar olarak nanomalzemelerin tasarlanması ve geliştirilmesi, kontrollü ve hedefli ilaç salımını sağlamaktadır. Hedefe özgü nanotaşıyıcı sistemler, ilaçların taşınması için en tipik nanotaşıyıcı sistemler arasındadır. Nanotaşıyıcıya özgü hedeflenen ilaç dağıtım sistemleri, gömülü moleküllerin terapötik etkinliğini, onları tam olarak hastalıklı hücrelere, dokuya veya organlara hedefleyerek önemli ölçüde artırır, böylece gömülü kısımların ilk geçiş metabolizmasına uğramasını önler ve etkinliklerini artırır (Wang ve ark., 2012). Ayrıca, bu sistemler bir uyarının (dahili veya harici) varlığında önemli tepkiler vermekte ve özelliklerinde değişiklikler göstermektedir. Hedeflenen dağıtım için ilaç yüklü nanotaşıyıcı sistemlerin moleküler veya hücresel düzeyindeki

mekanizmaların çok önemli roller oynadığı ve etkili teşhis ve hastalık yönetimi için eş zamanlı olarak hareket ettiği gözlemlenmiştir. Bu sistemler potansiyel olarak yaygın olarak kullanılmış olsa da klinik ve biyomedikal uygulamalarını sınırlayan çeşitli yan etkiler sergilemişlerdir. Etkili farmakoterapi elde etmek için, nanotaşıyıcı-ilaç dağıtım sistemlerinin ilaçları veya aktif kısımları seçici olarak vücuttaki hedeflenen bölgelere salması çok önemlidir. Böylece terapötik etki artarken kapalı ilaçların veya aktif kısımların yan etkileri azalmaktadır. Örneğin, kemoterapi için kullanılan kemoterapötik ajanlar, hedeflenen kanserojen hücreleri yok etme yeteneği gösterirken sahip oldukları sitotoksiteleri nedeniyle normal sağlıklı hücreleri de öldürerek olumsuz etkilere yol açmaktadırlar. Bununla birlikte, nanotaşıyıcı bazlı ilaç dağıtım sistemleri, minimum yan etkilerle hedeflenen bölgelerde dahil edilen ilacın veya genin terapötik etkinliğini, ilaç kalıtımını ve hücresel alımını önemli ölçüde artırmaktadır (Vieira ve Gamarra, 2016). Kontrollü ilaç salımı elde etmek için farklı tipte polimerik yapılar kullanılmaktadır. Polimerlerin en etkileyici özellikleri, çok yönlülüklerinden ve kullanım alanına göre istenilen özellikte ayarlanabilir olmasından kaynaklanmaktadır. Her bir monomer, yalnızca bir sinyale yanıt veren bir homopolimere ve ayrıca birden fazla uyarana yanıt veren kopolimerlere ayarlanabilmektedir. Polimer kaynaklarının çok yönlülüğü ve bunların kombinasyon yöntemleri, belirli bir uyarana yanıt veren polimer duyarlılığını dar bir aralıkta ayarlamayı mümkün kılmaktadır. Bu polimer bazlı yeni ilaç sistemleri “polimer terapötikler” veya “makromoleküler ilaçlar” olarak adlandırılmaktadır (Langer, 1998). Bununla birlikte, bu polimerik sistemlerin çoğu, karaciğer, dalak ve kemik iliğinde fagositik hücreler tarafından tanınma yoluyla yabancı ürünler olarak algılanır ve kan dolaşımından hızla uzaklaştırılır. Bu etkiyi azaltmak ve uzun kan dolaşım süreleri elde etmek için taşıyıcıların yüzey özelliklerini değiştirmeye yönelik çeşitli girişimlerde bulunulmuştur. Bu değişiklik, etkileşimi azaltacak veya en aza indirecek olan taşıyıcının yüzeyine uygun hidrofilik ve nötr polimerleri adsorbe ederek veya kimyasal olarak bağlayarak gerçekleştirilmiştir (Blume ve Cevc, 1990).

Farmasötikleri dağıtmak için en yaygın yaklaşım olan oral uygulama, genellikle zayıf hedefleme ve kısa dolaşım süreleri (<12 saat) ile sınırlı olmaktadır (Florence ve Jani, 1994). Peptid ve protein ilaçlarının genellikle dakikalar ile saatler arasında değişen kısa serum yarı ömürleri vardır (Ashley ve ark., 2013). Bu sorunu ele almak ve belirli dokulara hedefleme sağlamak amacıyla son yıllardaki araştırmalar membranlar, lipozomlar, emülsiyonlar, miseller, nanopartiküller, karbon nanotüpler, hidrojeller gibi kontrollü ilaç dağıtım sistemlerine odaklanmıştır (Tiwari ve ark., 2012). Bahsedilen

sistemlerin, dozajı ve vücutta kalma süresini arttırırken, sürekli ve ayarlanabilir bir salım sunduğu, bir taşıyıcıda birden fazla ilacı verme kabiliyetine sahip olduğu ve yan etkileri başarılı bir şekilde azalttığı görülmüştür. Ayrıca, geleneksel nanomalzeme formülasyonları, pasif dağıtım yöntemleri ve amaçlanan bölgede hızlı ilaç salımının olmaması nedeniyle şimdiye kadar yüksek oranda etkili terapötik formülasyonlar üretememiştir.

Hidrojeller, belirli bir miktarda suyu absorbe edebilen üç boyutlu yapıya sahip polimerik biyomalzemelerdir. Kolay hazırlama, biyolojik olarak parçalanabilirlik, biyoyumluluk, gelişmiş ilaç yükleme kapasitesi, toksik olmama, gelişmiş geçirgenlik, bölgeye özgü salım, gelişmiş ilaç konsantrasyonu ve uyaranlara yanıt verme yeteneği gibi özelliklerinden dolayı ilaç dağıtım sistemlerinde nano ilaç taşıyıcıları olarak kullanılmaktadır (Fan ve ark., 2021). Son yıllarda ilaç endüstrisi tarafından olumlu özelliklere sahip yeni bir farmasötik sistem olarak kabul edilmişlerdir (Mansoor ve ark., 2021). Hidrojeller, ilgi çekici bir ilaç verme sistemi türüdür ve kardiyoloji, onkoloji, immünoloji, yara iyileştirme ve ağrı yönetimi dahil olmak üzere tıbbın birçok dalında kullanılmaktadır. Hidrojeller, büyük miktarda su ve çapraz bağlı bir polimer ağdan oluşur. Yüksek su içeriği ile (tipik olarak %70-99) canlı dokulara fiziksel benzerlik sağlayan hidrojeller, mükemmel biyoyumluluğa ve hidrofilik ilaçları kolayca kapsülleme yeteneğine sahiptir. Çapraz bağlı polimer ağı, hidrojelleri katı benzeri yapar ve çok çeşitli mekanik özelliklere sahip olabilirler. Örneğin, sertlikleri 0,5 kPa'dan 5 MPa'ya ayarlanabilir ve bu da fiziksel özelliklerinin insan vücudundaki farklı yumuşak dokularla eşleşmesine olanak tanır (Calvert, 2009; Li ve ark., 2014). Çapraz bağlı ağ, çeşitli proteinlerin penetrasyonunu engelleyebilir ve bu nedenle biyoaktif terapötikleri, içeri doğru yayılan enzimler tarafından erken bozunmadan koruduğu düşünülmektedir (Su ve ark., 2010). Bu özellik, onaylanan yeni ilaçların artan bir yüzdesini oluşturan ve geliştirilmekte olan birçok başka ilaçla birlikte, yüksek ölçüde kararsız makromoleküler ilaçlar için özellikle kritiktir (Reichert, 2003). Hidrojeller boyut, yapı ve işlev bakımından farklılık gösterir ve bu özellikler birlikte hidrojellerin ilaç dağıtımını için nasıl kullanılacağını belirler. Makroskopik tasarım, büyük ölçüde hidrojellerin insan vücuduna iletilebileceği yolları belirler. Birkaç nanometre ölçeğinde, çapraz bağlı bir polimerik ağ, hidrojel ağında bulunan suyu çevreler. Bu tür ağlar, boyutu ağın ağ boyutu olarak adlandırılan açık alanlar içerir. Daha da önemlisi, ağ boyutu, ilaçların hidrojel ağı içinde nasıl yayıldığını yönetir. Son olarak, moleküler ve atomistik ölçekte, çeşitli kimyasal etkileşimler ilaçlar ve polimer zincirleri arasında gerçekleşir. Polimer zincirleri, ilaçlarla

bağlanma etkileşimleri için çok sayıda bölgeye sahip olabilir ve bunlar, çeşitli fiziksel ve kimyasal stratejiler kullanılarak önceden tasarlanabilir. Ağ ölçeğindeki moleküler ve atomistik ölçekteki özellikler, kontrollü ilaç salımı için gereklidir. Hidrojelin makroskopik özelliklerinden ayrıştırıldıkları için, her bir uzunluk ölçeğindeki arzu edilen özellikler genellikle diğerinden bağımsız olarak tasarlanabilir (Di ve ark., 2015). Bu çok ölçekli yapı, belirli uygulama tabanlı gereksinimleri karşılamak için çok yönlü bir platform olarak hizmet edebilen hidrojellerin modüler tasarımını kolaylaştırır. Dış ve iç uyarılara yanıt veren etkiye duyarlı nanojeller, kontrollü ve bölgeye özgü ilaç dağıtım sistemleri için geniş çapta araştırılan biyomateryallerdir. Nanojelleri tetikleyen uyarılar, pH, redoks gibi kimyasal uyarılar, sıcaklık, manyetik alan, ışık gibi fiziksel uyarılar ve enzimler gibi biyolojik uyarılardır (Koetting ve ark., 2015). Bu tür nanotaşıyıcılar veya biyomalzemeler, daha iyi tedavi etkinliği ve terapötik sonuçlar için ilaç salımını ve teşhisi düzenlemeye yardımcı olan farklı uyarılar altında şişme, büzülme, bağ parçalanması, ayrışma gibi fizikokimyasal değişiklikler yaşar. -COOH grupları, disülfid bağları, antikorlar, hidrofobik-hidrofilik kombinasyonlar, manyetik parçacıklar gibi reaktif parçaların nanojellere konjugasyonu farklı hücre içi niteliklere ve dış uyarılara duyarlılık sağlamaktadır (Xing ve ark., 2012; Mandal ve ark., 2020). Bu hassas kısımlar, nanojellerin bileşenlerine özgü olabilir veya ikincil kuvvetler veya kovalent bağlanma yoluyla nanojellere aşı/çapraz bağ oluşturabilir. Ayrıca, nanojelleri oluşturan polimerler üzerinde reaktif grupların mevcudiyeti, yüzeyde ilaç moleküllerini ve ligandları konjuge ederek nanoparçacıkların kimyasal modifikasyonuna izin verir ve bu da gelişmiş bir bölgeye özgü ilaç dağıtım sistemine yol açar.

İlaç salımı için akıllı nanotaşıyıcıların tasarımında kullanılan en önemli uyarılardan biri pH'dır. Tümörlerdeki ve yanı sıra iltihaplanma alanlarındaki pH, normal dokuların pH'ından daha düşük olduğundan, antikanser ilaçların seçici salımı için ideal bir tetikleyici olarak kabul edilmektedir (Gerweck ve Seetharaman, 1996). Tümörün damar yapısı, genişleyen tümör hücresi popülasyonu için gerekli beslenmeyi ve oksijeni sağlamak için genellikle yetersizdir (Ganta ve ark., 2008). Bu, anaerobik glikoliz sırasında karbonik anhidraz tarafından artan laktik asit üretimine yol açar ve bu da asidik mikro ortama katkıda bulunur. Endozomlar ve lizozomlar gibi hücre içi bileşenler de normalde hafif asidik bir pH'a (sırasıyla pH 6,5 ve 5,5) sahiptir (Manchun ve ark., 2012). İlaçların endositoz yoluyla hücreler tarafından alındığı bilindiğinden, pH farklılıkları makromoleküler ilaç dağıtım sistemleri için önemlidir (Mellman, 1996). İlaç salımı, polimer ana zincirinin bozulması ve/veya pH'a duyarlı polimer-ilaç bağlayıcıların

bozulması yoluyla tetiklenebilir. Bu nedenle, bu tür sistemlerin rasyonel tasarımı, fizyolojik pH'ta kararlı olan, ancak mikroçevrenin asitlenmesinin meydana geldiği tümörlerin veya diğer iltihaplı alanların asidik ortamlarında veya asidik hücresel organellerde bozunacak olan bir polimerik nanotaşıyıcının inşa edilmesini içermektedir.

pH'a duyarlı nanotaşıyıcıların tasarımı, iki temel stratejinin uygulanmasını içerir. Bunlardan ilkinde kullanılan polimer pH'a duyarlıdır; ya pH'a duyarlı bir şekilde bozularak ilaç salımına yol açar ya da özellikleri değiştirilir, bu da nanotaşıyıcının kararsız hale gelmesine ve birlikte salınmasına neden olur. İkinci stratejide ilaç, asitle parçalanabilen bir bağlayıcı aracılığıyla polimerik omurgaya bağlanır. pH'a duyarlı polimerler içeren polimerik sistemler üzerine öncü çalışma, Uhrich ve arkadaşları tarafından poli(anhidrit-ester) ile bağlantılı salisilik asit (aspirinin aktif bileşeni) bazlı biyolojik olarak parçalanabilir polimerik ön ilaçların sentezi ve karakterizasyonu ile yapılmıştır (Erdmann ve Uhrich, 2000). Bu ön ilacın asidik koşullar (pH 3) altında kararlı olduğu bulunmuş ancak salisilik asidi normal fizyolojik pH'ta (pH 7,4) yavaşça ve bazik koşullarda (pH 10) daha hızlı saldığı bildirilmiştir. Bu ön ilaç, alt bağırsağın temel ortamında salınmanın gerekli olduğu gastrointestinal hastalığın tedavisi gibi çeşitli uygulamalarda potansiyel olarak gösterilebilir. Farklı bir çalışmada, PAAc ve poli(metakrilik asit) (PMAc) bazlı misellerin sentezi, pH'daki değişikliklerle geri dönüşümlü olarak şişme yetenekleri sayesinde terapötik kullanım için rapor edilmiştir (Zelikin, 2010). Bu durumlarda, iyonlaşabilen monomer birimlerinin polimer omurgalarına dahil edilmesi, pH'a bağlı faz geçişlerine ve çözünürlük değişikliklerine yol açtığı bildirilmiştir (De las Heras Alarcón ve ark., 2005).

Kontrollü ilaç kapsülleme ve dağıtımını başarmak için farklı sentez yöntemleri kullanılsa da nano bileşenler, hiyerarşik yapılar ve çok katmanlı yapıların akıllı cihazlarda birleştirilmesi gerekir. Bu durumda, CVD ve gibi buhar fazı biriktirme yöntemleri cazip hale gelmektedir. Bunun nedeni, CVD'nin mühendislik ürünü yüzey özellikleri, işlevsellikleri ve yüksek düzgünlük ve ölçeklenebilirlikte topografyaya sahip polimer ince filmlerin sentezlenmesine olanak vermesidir. Bu tezin çalışmalarında kullanılan CVD'nin bir basamağı olan iCVD yöntemi ile yapılan çok sayıda kontrollü ilaç salımı çalışmaları mevcuttur (Shi ve ark., 2018; Werzer ve ark., 2019).

1.2.2. Doku Mühendisliği

Doku mühendisliği (DM), hasarlı bir doku veya organı değiştiren veya eski haline getiren ve milyonlarca hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirmek amacıyla ortaya çıkmıştır (Vacanti, 2006). DM'deki tipik stratejiler, tasarlanmış malzemeler (iskeleler) ile hasta hücrelerini ve sinyal moleküllerini birleştirmektedir. Günümüzde kullanımda olan DM tekniklerinin çoğu, ilk hücre bağlanmasını ve sonraki doku rejenerasyonunu destekleyen pasif yapı iskelelerinin kullanımına dayanmaktadır (Nair ve Laurencin, 2007). Bu alanda ortaya çıkan yönelim, hücre-materyal etkileşimlerinin harici kontrolüyle hücresel süreçlerin hassas şekilde yönetilmesine izin veren öğretici iskelelerin oluşturulmasıdır (Kim ve Hayward, 2012). İnsan vücudundaki dokuların çoğunun yüksek karmaşıklığı göz önüne alındığında, hücre davranışını düzenlemek ve doku rejenerasyonunu desteklemek için spesifik fiziksel ve biyokimyasal sinyaller sağlamak esastır. Biyolojik ipuçlarının bir biyomateryal içindeki dağılımı üzerindeki mekansal-zamansal kontrol, fonksiyonel dokuların gelişiminde özel bir ilgi alanıdır. Genel zorluk, in vivo olarak oluşan aktif mikro ortamı taklit eden dinamik ve ayarlanabilir özelliklere sahip biyomalzemeler yaratmaktır. Bu, malzemenin özelliklerinin büyük olasılıkla uzayda veya zamanda ayarlanamadığı geleneksel biyomalzeme yaklaşımlarından önemli ölçüde farklı bir kavramdır. Bu alanda yakın zamanda bildirilen çalışmaların çoğu, bir biyomalzemenin yığın özelliklerini ayarlamak için sıcaklık, pH, elektrik alanı veya ışık kullanmaktadır (Shi ve ark., 2019). Üç boyutlu yapılar içinde belirli hücresel tepkileri tetiklemek için biyoaktif ipuçlarının mekansal kontrolünü sağlayan yeni sistemler ortaya çıkmakta ve DM stratejileri için akıllı 3B yapıların geliştirilmesini sağlamaktadır (Delair, 2012).

Doku mühendisliği, Langer ve Vacanti tarafından (1993) belirtildiği gibi, mühendislik ve yaşam bilimlerinin ilkelerini, doku işlevini geri kazandıran, sürdüren veya iyileştiren biyolojik ikamelerin geliştirilmesine yönelik uygulayan disiplinler arası bir alandır. Doku mühendisliği paradigması, hücrelerin tohumlanacağı ve sonuç olarak dokunun olgunlaşacağı bir iskele/malzeme kullanımını içermektedir. Bu yapı yeterli mekanik destek sağlayacak ve hem besinleri hem de büyüme faktörlerini kapsüllenmiş hücrelere iletebilecek uygun bir üç boyutlu (3B) yapıya sahip, genellikle proteinler veya sentetik polimerler gibi doğal malzemelerden oluşan biyoyumlu bir malzemenin oluşmalıdır (Seunarine ve ark., 2006).

Doku mühendisliğinde sıcaklığa duyarlı polimerler, hücre bağlanmasını, büyümesini ve çoğalmasını etkileyen alttaşlar olarak kullanılmaktadır. Zhuang ve ark., ısıya duyarlı kopolimer fırçaları, yüzey başlatıcılı ATRP (SI-ATRP) tekniği aracılığıyla bir malzeme yüzeyine aşılama; burada polimer kaplama, harici bir termal uyarının aracılık ettiği bakteri öldürücü ve bakteri itici yüzey özellikleri arasında tersine çevrilebilir özellik göstermiştir (Zhuang ve ark., 2016). Bu tasarım, doku mühendisliğinde bakteriyel enfeksiyonu azaltmak için kullanılabilir.

Uygulamaya bağlı olarak, biyomateryal yüzeyi hücre yapışmasını (örneğin, bir implantta) veya hücre ayrılmasını (örneğin, hücre tabakası mühendisliğinde) desteklemelidir (Mokhtarinia ve Masaeli, 2020). Harici bir uyarana yanıt olarak değiştirilebilen hücre yapışkan özelliklerine sahip duyarlı yüzeyler, DM için akıllı sistemlerin tasarımında kapsamlı bir şekilde uygulanmaktadır. Değiştirilebilir alttaşların en popüler örnekleri, küçük sıcaklık değişimlerinde hidrofobik özellikten hidrofilik özelliğe geçiş yapan ısıya duyarlı yüzeylerdir. Su içerisinde vücut sıcaklığına yakın daha LCST sergileyen ısıya duyarlı polimerler, ayarlanabilir hücre ayırma özelliğine sahip yüzeyler üretmek için en çok kullanılan duyarlı malzemelerdir (Da Silva ve ark., 2007). LCST'si yaklaşık 32°C olan sıcaklığa duyarlı bir polimer olan PNIPAAm, ısıya duyarlı yüzeylerin üretiminde sıklıkla kullanılmıştır (Kubota ve ark., 1990). 30 yıl kadar önce Takei ve meslektaşları, PNIPAAm aşılama yüzeyleri kullanarak hücre kültürü için yenilikçi alttaşlar göstermişlerdir (Takei ve ark., 1994). Elektron ışını radyasyonu, cam, metaller ve plastikler dahil olmak üzere çeşitli malzemeleri PNIPAAm ile aşılama için kullanılmış ve lokalize sıcaklığa duyarlı yüzeyler elde edilmiştir. LCST'nin altında, yüzeyler hafif hidrofobiktir ve hücre yapışması ve çoğalması geleneksel kültür koşullarında olduğu gibi devam etmektedir. Kültürlü hücre tabakaları, polimer çözünmez hale geldiğinde ve çöktüğünde sıcaklığı düşürerek kendiliğinden ayrılır. Bu tür ısıya duyarlı alttaşlar üzerinde kültürlenmiş hücreler, hidrofiliklik değişikliğinin bir sonucu olarak sıcaklığın düşürülmesiyle yeni biriken hücre dışı matrisin bozulmamış halde tutulması sayesinde, birleşik hücre tabakaları olarak geri kazanılabilir. Hücre tabakalarının doğrudan nakli, kornea epiteline, mukozal epitellere, periodontal bağ hücrelerine başarıyla uygulanmıştır (Nishida ve ark., 2004; Takagi ve ark., 2010). Hücre tabakası mühendisliğine farklı bir yaklaşım, manyetit içeren katyonik lipozomlar kullanılarak hücre tabakalarının manyetik olarak toplanmasıdır (Akiyama ve ark., 2010). Kültürde kök hücreleri etiketlemek için manyetit katyonik lipozomlar kullanılır ve plakanın altına bir miknatıs yerleştirilir. Manyetik kuvvetle yüzeye çekilen hücreler, bir

hücre tabakası oluşturarak kültürlenir. Miknatısın çıkarılması üzerine, hücre tabakaları kültür yüzeyinden ayrılır ve enzimatik işlem olmaksızın toplanabilir. Bir yüzeye tutturulmuş ışığa duyarlı yapışkan ligandlar, hücre bağlanmasını tetiklemek ve ışık kullanarak yüzeylerden salınmak için de kullanılmıştır. Son çalışmalar, değiştirilebilir hücre yapışmasına sahip yüzeyler oluşturmak için fotolabil (ışığa karşı dayanıksız) bileşiklerin kullanıldığını bildirmektedir. Bu strateji, ışıkla tetiklenen hücre bağlanması için bir hücre yapışkan ligandına veya ışıkla tetiklenen hücre ayrılması için bir yüzey bağlayıcıya bağlı bir ışıkla parçalanabilen grubun kullanımına dayanmaktadır (Guo ve Ma, 2014). Işığın uyaran kaynağı olarak çeşitli avantajları vardır: tam olarak uzamsal ve zamansal olarak kontrol edilebilmekte ve ışınlama süresini veya yoğunluğunu ayarlayarak uyarının modülasyonuna izin vermektedir.

İmplant edilebilir bir cihazın yüzey özellikleri, organizma ile ilk temasa ara yüzeyde aracılık ettiği için kritik öneme sahiptir. Bu etkileşim, protein adsorpsiyonu, hücre adezyonu ve inflamatuvar yanıt dahil sonraki doku ve hücrel olayların yönlendirilmesini sağlamaktadır (Cole ve ark., 2009). Bu nedenle, öğretici biyo-arayüzler ilk olarak bağlanan hücre tipini belirleyecek ve sunulan motifler aracılığıyla hücre davranışını yönlendirecektir. İskele malzemeleri, hücre yapışmasını etkilemek ve hücre fonksiyonunu düzenlemek için, ya spesifik biyomoleküllerin fiziksel adsorpsiyonu ya da kimyasal immobilizasyon yoluyla biyoaktif moleküllerle işlevselleştirilebilir (Chen ve Lv, 2015). Kemik rejenerasyonunda, biyomateryal yüzeyinde kemik benzeri apatit üretimini teşvik etmek önemlidir (Kaushik ve ark., 2020). Doğada bulunan indüklenmiş biyomineralizasyon örnekleri, çok çeşitli biyomedikal ve teknolojik uygulamalar için gelişmiş materyallerin ve kaplamaların üretimine ilham vermiştir. Yüzey biyomimetik mineralizasyonunun sıcaklık veya pH tarafından tetiklenebileceği gösterilmiştir (Chen ve ark., 2019).

Duyarlı hidrojeller, rejenerasyon sürecinin etkinliğini büyük ölçüde artıran biyoaktif ajanların kontrollü dağıtımını için başarıyla kullanılmıştır (Suntornond ve ark., 2017). Sıcaklığa veya pH'a duyarlı sistemlerin şişmesi ve büzülmesi, belirli ilaçların içeriden kontrollü bir şekilde salınmasına izin verir. İn vivo pH varyasyonlarının yaygın örnekleri, gastrointestinal sistem veya kan akışında bulunur. Bu nedenle, pH'a duyarlı sistemler esas olarak oral uygulamaya veya intravenöz enjeksiyona izin veren taşıyıcı sistemler olarak geliştirilmiştir (Kulkarni ve ark., 2012). Garbern ve ark. (2011), pH ve sıcaklığa duyarlı enjekte edilebilir bir PNIPAAm-(ko-propilakrilik asit-ko-bütül akrilat) hidrojeli geliştirmişlerdir. Bu polimer, oda sıcaklığında ve pH 7.4'te sulu çözeltiler

oluştururken 37°C'de ve pH 6.8'de bir jele dönüşmektedir. Bu sistem, pH'ın yaklaşık 6-7 olduğu enfarktüsli kalplerde anjiyojenik büyüme faktörlerinin kontrollü salımı için araştırılmıştır. Uygulamadan 28 gün sonra anjiyogenezde ve infarkt bölgesinde kan akışında belirgin bir artış gözlenmiştir.

Enjekte edilebilir hidrojeller, tipik olarak bir sıcaklık değişikliği olan harici uyaranlara yanıt olarak bir sol-jel faz geçişine maruz kalır. Oda sıcaklığında polimer çözelti halindedir ve bir kusuru doldurmak için vücuda enjekte edilebilir. Malzeme vücut sıcaklığına ulaştığında şişme oranı düşer ve bir jel oluşur. Minimal invaziv cerrahideki yenilikler, geleneksel cerrahi tekniklere göre çeşitli potansiyel avantajlar sunmaktadır. Enjekte edilebilir hidrojeller, minimal cerrahi invazyon kullanarak bir kusuru doldurmak için kalıplanabilirlik sağlayarak doku rejeneratif materyal olarak önemli bir değer göstermektedir (Gholami ve ark., 2022). Çoğu insan dokusu, farklı hücre tiplerinden oluşan heterojen ve karmaşık organize yapılardır. Bu nedenle, DM uygulamaları için biyomalzemeler, bu heterojen ortamın yeniden inşasını destekleyebilmelidir. Hidrojeller tipik olarak inert sistemlerdir ve öğretici materyaller haline gelmek için belirli sinyal moleküllerinin dahil edilmesi gerekmektedir. Hücre peptidleri ve büyüme faktörleri, hücre bağlanmasını indükleyen ve dokuların rejenerasyonunu destekleyen hidrojelleri modifiye etmek için kullanılmıştır. Bununla birlikte, bu tek biçimli ve statik malzemelerin önemli bir dezavantajı, canlı dokularda bulunan karmaşıklığı basite indirgemek için gereken biyoaktif sinyallerin mekansal dağılımında kontrol eksikliğidir (Nelson ve Tien, 2006).

1.2.3. Etkiye Duyarlı Polimerlerin Medikal Cihazlarda, Teşhis ve Diğer Cerrahi Uygulamalarda Kullanımı

Tıbbi cihazlar, insan vücudunda kimyasal etkiye veya metabolizmaya ihtiyaç duymadan hastalıkların tanı veya tedavisinde kullanılmak üzere tasarlanmış alet, aparat, makine, implant veya diğer aksesuarlar olarak tanımlanabilir (Aronson ve ark., 2020). Bu sebeple insan vücudu ile uyumlu çalışmaları, çevre dokulara zarar vermemeleri ve bazı özelliklerinin ayarlanabilir olması önem teşkil etmektedir. Akıllı veya uyaranlara duyarlı polimerler özelliklerini kontrol etmek mümkün olduğundan dolayı minimal invaziv cerrahi (MİC), implantların, biyosensörlerin, biyoaktüatörlerin ve yapay kasların geliştirilmesinin yanı sıra yüksek biyouyumluluk, hassasiyet ve verimliliğe sahip in vitro teşhis ve mikroakışkan tabanlı sistemler gibi bazı biomedikal uygulamaların spesifik

kullanımı için oldukça ilgi çekici materyaller olmaya başlamıştır (Amukarimi ve ark., 2021). Tarih boyunca, uyaranlara duyarlı polimerler, farklı hastalıkların tedavisinde ve hastaların sağlık hizmetlerinin iyileştirilmesinde önemli bir rol oynamıştır. Uyaranlara tepki, doğada ve canlı sistemlerde temel bir süreçtir. Canlı hücrelerin bakımı da yerel ortamdaki değişikliklere yanıt veren makromoleküller tarafından düzenlenir. Bu örnekler, sıcaklık, pH, ışık veya iyonik güç gibi uyaranlara şekil, çözünürlük, yüzey özellikleri, hacim vb. değişikliklerle yanıt veren akıllı polimerlerin üretimine ilham vermiştir (Roy ve ark., 2010). Çok çeşitli hastalıklar için tıbbi tedavilerdeki ilerlemeler, toksik olmayan, biyolojik olarak uyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilir polimerlerin kullanımı yoluyla oldukça hassas ve verimli sistemlerin ve yaklaşımların geliştirilmesini gerektirmektedir. Günümüzde nanoteknoloji ve farklı yapısal özelliklere sahip malzemelerin tasarımı, bir dış sinyale yanıt olarak konformasyonel ve kimyasal değişikliklere uğrayabilen uyaranlara duyarlı yapılar sağlayarak bir dizi hastalıkla savaşmak için yeni yolları mümkün kılmaktadır. Ayrıca, mikro ve nano fabrikasyon sistemlerin akıllı polimerlerle kombinasyonu, daha iyi tanısal ve terapötik tıbbi cihazların geliştirilmesi için işlevsel bir yoldur (Cabane ve ark., 2012).

Medikal uygulamalarda kullanılan akıllı polimerlerin fiziksel, kimyasal, elektro, ışık, biyolojik konjugat gibi farklı etkilere duyarlı türleri bulunmaktadır. Fiziksel olarak bağımlı uyaranlar, diğerlerinin yanı sıra sıcaklık ve mekanik deformasyon gibi çok çeşitli değişkenleri içermektedir. Bununla birlikte, sıcaklığa duyarlı polimerler, muazzam çeşitlilikleri ve farklı biyomedikal uygulamalar için büyük potansiyelleri nedeniyle incelenen akıllı polimerlerin en yaygın kullanılan sınıfıdır (Jeong ve Gutowska, 2002). Genellikle bu polimerler hem hidrofilik hem de hidrofobik fazlara sahiptir ve sulu bir ortamda kritik bir çözelti sıcaklığında elektrostatik ve hidrofobik etkileşimlerinde ani değişikliklere uğrarlar. Literatürde yapılan çok sayıda uygulama ile yaklaşık 32 ° C'de ani bir geçiş sıcaklığı bildirilmiştir (Hoffman, 1987). Bu akıllı polimerin biyomedikal uygulamalar alanındaki önemi, LCST'sinin insan vücut sıcaklığına yakınlığından ve bu sıcaklığın diğer uygun monomerlerle kopolimerizasyon yoluyla değiştirilebilmesinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle PNIPAM, numune analitlerini termal agregasyon ve LCST'sinin üzerinde faz ayrımı yoluyla ayırarak ve konsantre ederek immüno diagnostik sistemlerin etkinliğini artırarak tahlil teknolojileri ve biyobelirteçlerin saptanması için bir tanı reaktif olarak kullanılmıştır (Nash ve ark., 2010). Bununla birlikte, PNIPAM için in vivo uygulamaların geliştirilmesi, biyobozunur olmaması ve biyoyuymuluğunu azaltan amid kısımlarının varlığı ile sınırlı olmaktadır. Bu nedenle, son yıllarda diğer ısıya duyarlı

polimerler araştırılmaktadır. Poli(N-vinilkaprolaktam) ümit verici bir alternatiftir (Mohammed ve ark., 2018). Bu polimer, 35 ila 38 °C arasında, yine insan vücudunun sıcaklığına yakın bir LCST'ye sahiptir ve yüksek biyouyumluluk ve düşük toksisite ile karakterize edilmektedir. Kimyasal uyarılar tipik olarak pH, çözücü, redoks ve iyonik kuvveti içermektedir. İnsan vücudundaki farklı hücresel bölmeler, dokular ve organlar pH'ta değişiklikler gösterdiği için tıbbi cihazlar alanında, pH'a duyarlı polimerler başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Örneğin, gastrointestinal sistemde, pH midede 1 ile 3 arasındaki değişirken bağırsaklarda 6'nın üzerindeki seviyelere çıkmaktadır. pH duyarlı polimerler, polimer yapısına bağlı iyonlaşabilen zayıf asidik (karboksilik asit, fosforik asit) veya bazik (aminler, amonyak) grupların varlığına dayanmaktadır. Bu kısımlar, polimerlerin çözünürlüğünde ve şişme özelliklerinde değişiklikler üreten çevresel pH'daki değişikliklere yanıt olarak protonları kabul edebilir veya salabilir. Tipik pH duyarlı polimerler arasında, poli(akrilik asit), poli(metakrilik asit)ler, poli(vinilpiridin), kitosan ve jelatin bulunmaktadır (Chan ve ark., 2013). Bu malzemeler, biyosensörlerin ve özellikle kan şekeri seviyelerinin izlenmesine yönelik sensörlerin geliştirilmesine katkı sağlamıştır. Elektro-duyarlı polimerler, bir elektrik alanına tepki olarak şişme, büzülme ve bükülme gibi özelliklerini düzenleyebilen malzemelerdir. Ayrıca, elektro-tepki veren polimerler elektrik enerjisini, akımın, elektrik darbesinin süresinin veya darbeler arasındaki aralığın düzenlenmesi yoluyla doğru bir şekilde kontrol edilen mekanik enerjiye dönüştürebilir. Bu özellikler, gelişmiş minyatür biyomedikal ve mikroakışkan sistemlerde iyileştirmelere izin veren yapay kasların, aktüatörlerin ve biyosensörlerin üretiminde kullanılmıştır (Manouras ve Vamvakaki, 2017). Bu alanda araştırılan en tipik malzemeler, hyaluronik asit, kitosan, poli(vinil alkol), poli(akrilik asit) ve poli(metakrilik asit) gibi hem doğal hem de sentetik polimerlere dayanan polielektrolit hidrojelldir (Murdan, 2003). Polielektrolit hidrojellerin avantajı, bir elektrik alanında anizotropik şişme veya büzülme nedeniyle yönlü bir tepkiye sahip olmalarıdır. Işık, uygun dalga boyunda ışınlandığında özelliklerini değiştirecek şekilde tasarlanabilen akıllı biyomateryallerin geliştirilmesi için bir başka çekici enerji kaynağıdır. Ayrıca dalga boyu ve yoğunluk, yüksek çözünürlüklü karmaşık özelliklere izin vermek için filtreler, foto maskeler veya lazerler kullanılarak kontrol edilebilmektedir (Katz ve Burdick, 2010). Foto-yanıt veren polimerler, proteinlerin fotomekanik aktivasyonu ve biyoaktivite değişimi gibi uygulamalarda araştırılmıştır. Işığın bir uyarıcı olarak kullanımı, tıbbi cihazlar alanında özellikle caziptir, çünkü tepkiyi indükleyen mekanizma invazif değildir, doku veya organlar tarafından minimum düzeyde ve materyal tarafından maksimum

düzeyde emilir. Tipik olarak, foto-yanıt veren polimerler, polimer omurgası boyunca azobenzen, spirobenzopiran, trifenilmetan veya tarçinil gibi fotoaktif grupların varlığı veya ışık ışıması altında geri dönüşümlü yapısal değişikliklere uğrayabilen yan zincirler ile karakterize edilmektedir (Sun ve ark., 2021). Bu fotoaktif gruplar, poli(akrilik asit) veya PNIPAM gibi çok çeşitli polimerlere dahil edilmiştir. Günümüzde, proteinler, glikoz ve DNA gibi spesifik kimyasal analitlere veya biyomoleküllere duyarlı değiştirilebilir polimerlerin geliştirilmesine artan bir ilgi vardır. Biyoteknoloji ve nanoteknoloji alanlarındaki son gelişmeler, genel olarak "polimer biyokonjugatları" olarak adlandırılan biyomoleküller ile hem doğal hem de sentetik kökenli polimerlerin kombinasyonuna önemli ölçüde odaklanmıştır (Meng ve Hu, 2009). Bu modern strateji, biyolojik sistemlerin karmaşıklığını ve işlevselliğini yapısal kimyasal tasarım olasılığıyla birleştirerek mükemmel özelliklere sahip hibrit polimerlerin hazırlanmasına olanak tanımaktadır. Ancak, bu malzemelerin gelişimi yeni değildir; protein ilaçları ile poli(etilen glikol) (PEG) konjugatlarının hazırlanmasına ilişkin ilk makale 1977'de yayınlanmıştır (Abuchowski ve ark., 1977). Bu konjugatlar, bağışıklık sisteminin vücuttaki proteini tanımasını engellemektedir.

Medikal cihazlarda kullanılan polimerler yapıları bakımından farklı türlerde sınıflandırılabilir. Bunlar, etkiye duyarlı hidrojeller, şekil hafızalı polimerler, etkiye duyarlı nanopartiküller, polimerik ince filmleri polimer fırçalar gibi türleri içeren akıllı yüzeylerdir. Hidrojellerin tasarımındaki yeni yaklaşımlar ve teknolojiler, tıbbi cihazlarda potansiyel uygulamaları olan, farklı yapı ve özelliklere sahip çok çeşitli malzemelerin geliştirilmesine yol açmıştır. pH ve sıcaklığa duyarlı hidrojeller, nanolitografi gibi nano desenleme teknolojileri kullanılarak mikro cihazlara entegre edilebildikleri için, biyosensörlerde ve aktüatörlerde kullanılmış, üzerinde en çok çalışılan duyarlı hidrojel sistemleridir (Davies ve ark., 2022). Ayrıca analite duyarlı jeller, biyolojik olarak çeşitli maddelerin konsantrasyonlarını belirleyebildikleri için tıbbi teşhis alanında iyi bir araçlardır. Nanoteknolojinin ortaya çıkışı, hidrojel ince filmlerin ve membranların geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Hidrojel ince filmler, ince filmlerin yüzeye birden fazla tutunma noktası nedeniyle, hızlı yanıt süreleri ve yüksek stabiliteye sahip çok işlevli ve minyatür cihazların imalatında aşılınmış polimerlere göre önemli avantajlar sunmaktadır (Tokarev ve Minko, 2009). Hidrojel ince filmler, şişme yeteneklerine bağlı olarak aktüatör olarak çalışmak üzere mikroakışkan kanalların veya mikro valflerin içine dahil edildikleri yeni "çip üzerinde laboratuvar" (LOC) cihazlarının oluşturulmasında kullanılabilir (Al-Arife ve ark., 2012). Bu bağlamda, bu filmlerin şişme

tepkisinin oldukça anizotropik olduğunun ve sonuç olarak ağın hacimsel genişlemesinin yalnızca alt tabaka düzlemine normal yönde mümkün olduğunu belirtmek önemlidir. Ek olarak, son araştırmalar, DNA veya proteinler gibi biyoreseptörlerin immobilizasyonu ve biyomoleküler bağlanma olaylarının izlenmesi için hidrojel ince filmleri kullanmıştır (Huang ve ark., 2008a). SMP sıcaklık, ışık, elektrik alan, manyetik alan veya pH gibi ilgili uyaranlar altında ciddi şekilde deforme olduktan sonra orijinal şekline dönebilen akıllı polimerlerdir (Meng ve Li, 2013). Bu malzemeler düşük yoğunluklu, düşük üretim maliyetine sahip, iyi kimyasal kararlılık ve biyouyumluluğun yanı sıra %100 oranında geri kazanılabilmektedir. Bu nedenlerden dolayı SMP'ler stentler, yapay kaslar, ortodonti ve mikro invaziv cerrahi (MİC) için iyi adaylardır. Şekil hafızası etkisi, cerrahi cihazların çok daha küçük bir boyuta küçülmesine izin vermektedir. Ayrıca şekil hafızalı stentler, doku içe büyümesini ve enfeksiyonu önledikleri ve polimerik ilaç salan stentlerle ilişkili tromboz riskini azaltabildikleri için mikrocerrahide kullanım alanına sahip malzemelerdir (Takashima ve ark., 2010). Kanser, yüksek hastalık ve ölüm oranları nedeniyle günümüzde toplumu etkileyen en endişe verici hastalık sınıflarından biridir. Akıllı polimerler, kanser tedavisinde erken teşhise olanak sağlayan yeni tekniklerin geliştirilmesine katkıda bulunabilir ve mevcut tedavilere alternatifler sunarak etkinliklerini artırabilir ve ciddi yan etkilerini azaltabilir. Hipertermi, kötü tümörlerin tedavisi için kemoterapi veya radyoterapiye toksik olmayan bir alternatif olarak önerilmiştir ve vücudun ameliyatın mümkün olmadığı hayati bölgelerinde bulunan bu tür tümörlerin tedavisine olanak tanımaktadır (Huang ve Juang, 2011). Mikronanopartiküller (mNP) , özellikle tümör hücrelerine iletilme ve orada bir kez harici bir manyetik alan tarafından uzaktan ısıtılma potansiyeline sahip olduklarından, hipertermi tedavileri için büyük ilgi çekmiştir (Shinkai, 2002) Ancak, istenmeyen ısınmanın önlenememesi, yanlış lokalizasyon nedeniyle çevredeki sağlıklı doku parçacıklarının hasar görmesi hala bu tekniğin önemli sınırlamalarındandır (Tasci ve ark., 2009). mNP'leri spesifik olarak tümörlerde hedeflemek (hedefli hipertermi) için ümit verici bir yaklaşım, onları akıllı polimerlerle kaplamaktır. Purushotham ve Ramanujan (2010), demir oksit (Fe_3O_4) mNP'lerin ısıya duyarlı bir polimer olan PNIPAM ile kaplandığı ve eşzamanlı manyetik hipertermi ve kontrollü kemoterapötik salım için kullanıldığı bir vaka çalışması sunmuşlar, sıcaklığı polimerin LCST'sinin üzerine çıkararak daha hızlı ilaç salımı sağlamışlardır. Farklı ilaç salım profilleri elde etmek için poli(d,l-laktid-ko-glikolit) veya poli((2 dimetilamino)etilmetakrilat) gibi diğer akıllı polimerik kaplamalardan da yararlanılmıştır. mNP'ler için akıllı polimerik kaplamalar, teşhis alanında, özellikle

tümörlerin saptanması için yüksek çözünürlüklü görüntüler elde etmek için çok yararlı, invazif olmayan bir teknik olan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) için bir ilgi kaynağı olmuştur. MRG'de sağlıklı ve kanserli doku arasındaki görüntü kontrastını iyileştirmek için mNP'ler yaygın olarak kontrast maddesi olarak kullanılmaktadır (Na ve ark., 2009).

Biyosensörler, biyolojik olayları tanıyabilen ve bunları ölçülebilir sinyallere dönüştürebilen cihazlardır (Naghdi ve ark., 2022). Akıllı polimerler, çeşitli nedenlerle biyosensör uygulamalarında özellikle yararlı bulunmaktadır. Farklı uyaranlara konformasyonel veya fizikokimyasal kaymalar yoluyla etkili bir geri dönüş sağlarlar (Cicha ve ark., 2022). Birçoğu biyolojik materyali veya biyomimikleri reseptör olarak kolayca dahil edebilir. Ayrıca, makromoleküler yapılar, tespit cihazlarına küçük molekülü muadillerine göre daha kolay entegrasyon sağlar (Hu ve Liu, 2010). Bir dizi hastalık, belirli analitlerin konsantrasyonundaki sıcaklık veya pH gibi parametrelerdeki değişikliklerle karakterize edildiğinden, biyosensörler klinik teşhis ve adli analizde önemli bir rol oynayabilir (Cabane ve ark., 2012). Biyosensörler vücuttaki spesifik kimyasalların veya biyobelirteçlerin erken tespiti ve seçilen biyolojik parametrelerdeki varyasyonların sürekli izlenmesini mümkün kılmaktadır. Bu nedenle, akıllı biyosensörlere dayalı tıbbi cihazlar, kromatografi, kütle spektroskopisi veya ELISA (Enzim-bağlı immüno sorbent test) immüno testleri gibi daha geleneksel teşhis araçlarının yerini alabilir (Vaddiraju ve ark., 2010). Potansiyel tıbbi uygulamalara sahip akıllı polimerlere dayalı çok sayıda biyosensör önerilmiştir. Bunlar, pH ve sıcaklık sensörlerini ve farklı analitlerin ve biyomoleküllerin tespiti için, karbondioksit, oksijen, amonyum, üre, laktat, alanin, piruvat, glutamat ve glutamin, 3-hidroksibütirat, kreatin ve kreatinin ve organo-fosfor bileşikler gibi biyosensörleri içermektedir (Kwan ve ark., 2006; Ponmozhi ve ark., 2012). Akıllı polimerlere dayanan glikoz biyosensörlerinin çoğu, ilk olarak Clark ve Lyons (1962), tarafından glikoz biyosensörleri için tasarlanan bir reaksiyon olan glukonik asit ve hidrojen peroksit elde etmek için glikozun oksijenle enzimatik reaksiyonunu kullanmaktadır. Bu nedenle, glukonik asit yan ürünü pH'ı düşürdüğü için, bu ürünlerden herhangi birine tepki veren polimerler, pH'a duyarlı polimerler dahil olmak üzere bir glikoz saptama cihazına dahil edilebilir. Örneğin, kitosan veya poli(dimetildiallil amonyum klorür) gibi çeşitli polielektrolitler glikoz biyosensörlerinde kullanılmıştır (Chaterji ve ark., 2007). Akıllı polimer bazlı biyosensörler sadece teşhis için değil tedavi için de kullanılmaktadır. Örneğin, sistemik konsantrasyonların belirli seviyeleri aşması durumunda oluşabilecek yan etkilerden

kaçınmak için ilaç takibi gerektiren bazı tıbbi tedavilere yanıtı artırmada yardımcı olabilirler. Terapötik ilaç izleme için standart yöntem, daha sonra sıklıkla analiz edilmesi gereken kan örnekleri gerektirdiğinden, gerçek zamanlı biyoalgılama zamandan tasarruf sağlayabilir ve böylece tedaviyi iyileştirebilir. Aktüatörler, çevresel uyarınları mekanik tepkilere dönüştürebilmektedir. Belirli moleküllerin varlığı, akıllı polimerlerde konformasyonel veya kimyasal bir değişikliği tetiklediğinden, bu malzemeler aktüatör olarak veya kombine sensör-harekete geçirici olarak kullanılabilir (Deligkaris ve ark., 2010). Bugüne kadar, aktüatörler için gereken otonom işlevselliği elde etmek için en çok kullanılan tepki, pH ve sıcaklığa duyarlı hidrojellerin hacim kaymaları olmuştur (Argentiore ve ark., 2012).

Yüzey bilimi ve polimer teknolojisindeki önemli ilerlemeler, yüzey özelliklerinin dış uyarınlara veya enzimler veya proteinler gibi biyoaktif maddeler tarafından kontrol edildiği çok çeşitli akıllı yüzeylerin üretilmesine olanak sağlamıştır. Nanoteknoloji süreçlerindeki gelişmeler ve biyomolekül aktivitesini, protein immobilizasyonunu ve biyolojik yüzeylerin diğer dinamik özelliklerini modüle etme olasılığı nedeniyle, bu akıllı sistemlerin uygulama sayısı, özellikle tıbbi cihazlar için artmıştır. Akıllı yüzeylerin en ilginç ve gelecek vaat eden uygulamalarından bazıları, tıbbi cihazlar için son derece hassas biyosensörler, kirlenme önleyici yüzeyler, mikro ve nanoakışkan cihazlar, aktüatörler ve nanovalfları içermektedir. En önemli akıllı yüzeyler, kendiliğinden birleşen tek tabakalar (SAM'ler) oluşturan uyarınlara duyarlı polimerlere ve polimer fırçalar ve membranların kullanımını içeren ince filmlere dayanmaktadır (Stuart ve ark., 2010). Akıllı yüzeylerin en büyük dezavantajı, bu sistemlerin tepki sürelerinin birçok uygulama için çok yavaş olmasıdır. Bu sorun, malzemelerin orijinal malzemenin mekanik özelliklerini koruyan ince polimerik filmlerle kaplanmasıyla çözülebilir. Polimer ince filmler, yanıt hızının saatlerden saniyelere modülasyonuna ve çok çeşitli uygulamalar için malzemelerin tasarımına izin veren, farklı karmaşıklıklara sahip çeşitli biriktirme teknikleri kullanılarak hazırlanabilmektedir. İnce polimer filmlerin üretiminde döndürerek kaplama, kimyasal buhar biriktirme (CVD), veya elektropolimerizasyon yaygın kullanılan yöntemlerdendir (Cho ve ark., 2021). CVD teknikleri, her türlü yüzeyin kuru buhar ortamında çözücü kullanılmadan elde edilebilmesi, istenilen kalınlıkta kaplamalar yapılabilmesi ve kurutma, saflaştırma gibi ekstra işlemlere ihtiyaç duyulmayan tek adım prosesi olması nedeniyle sıklıkla tercih edilen kaplama yöntemlerindedir. Biyo-arayüzde hassas algılama sağlamak için, biyosensörler genellikle yüzey-hacim oranlarını artıran yüzey mikro ve nano yapılarıyla üretilmektedir

(Alrifaiy ve ark., 2012). CVD teknikleri, fonksiyonel polimer ince filmlerle bu yüzey yapılarının uyumlu bir şekilde kaplanmasına izin vererek, alttaki yapıları değiştirmeden yüzey kimyasının modifikasyonunu mümkün kılmaktadır. İnce poli(hidroksietil metakrilat) pHEMA filmler, kirlenme dirençleri ve biyouyumlulukları nedeniyle genellikle biyoalgılama cihazlarında kullanılmaktadır (Ince ve ark., 2010). Yapılan çalışmalarda pHEMA'nın diğer polimerlere göre daha az iltihaplanma ve tromboza neden olduğu gösterilmiştir (Bajpai ve Kankane, 2008).

1.3. Etkiye Duyarlı Polimer Filmlerin Sentez Yöntemleri

Etkiye duyarlı polimer düzeneklerindeki gelişmeler, polimer sentezi ve makromoleküler tasarımdaki gelişmelere paralel olarak ilerlemektedir. Özellikle, kontrollü polimerizasyon tekniklerinin ortaya çıkışı ve optimizasyonu, iyi tanımlanmış mimarilere, tekrarlanabilir moleküler ağırlıklara, düşük polidispersitelere ve uç grupların korunumuna sahip yeni kopolimerlerin sentezine izin vermektedir. Kontrollü polimerizasyon ve konjugasyon yöntemlerinin kombinasyonu, polimer mimarilerine yanıt veren grupların (veya ilaçların eklenmesi) yoluyla iyi tanımlanmış ve ayarlanabilir nano yapıların tasarlanmasını ve üretilmesini sağlamaktadır. Nanometre uzunluk ölçeklerinde polimer morfolojisi üzerindeki mükemmel kontrol, terapötikleri kapsüllemek ve salmak için kullanılabilen kararlı ve duyarlı nano ölçekli yapıları güvenilir bir şekilde üretilmesine izin vermektedir. Kopolimer düzeneklerinde, yanıt mekanizmaları, tanımlanmış bir uyarana yanıt olarak bağ bölünmesine uğrayan veya bir konformasyonel/çözünürlük değişikliği sergileyen kimyasal grupların dahil edilmesiyle kolaylaştırılır. Kontrollü ilaç salımı, tıbbi teşhis ve görüntüleme, doku mühendisliği ve biyo-algılama uygulamaları için istenilen özellikte yüzeylerin kaplanması farklı sentez yöntemleri ile gerçekleştirilmektedir.

Farklı yüzeyler üzerine polimerik ince filmler kaplamak için kullanılan yöntemler sıvı fazı ve gaz fazı olmak üzere iki ana başlık halinde toplanabilir. Sıvı fazı kaplama yöntemleri özel bir ekipman gerektirmemesi ve kısmen uygulama kolaylığı sebebiyle sık kullanılan yöntemlerdendir. ATRP, daldırarak kaplama, sol-jel, katman katman kaplama sıvı fazı yöntemlere örnek olarak verilebilir. Ayrıca sıvı fazı ilaç kapsülleme yöntemleri olarak nanoçökeltme, emülsiyon-koaservasyon gibi sıvı temelli farklı yöntemler de kullanılmaktadır. Bu yöntemlerde solvent kullanımı ve ekstra saflaştırma kurutma gibi basamaklara ihtiyaç duyulması da enerji ve maliyet açısından yöntemin

dezavantajlarındandır. Ayrıca kullanılan alttaşın hassas olması ya da gözenekli veya üç boyutlu olması homojen bir kaplama yapılmasını zorlaştırmaktadır. Gaz fazı yöntemlerde, çözelti kullanılmadığından bu tür sorunlar en aza indirilmiştir. Bu durum, gaz fazı kaplama yöntemlerine, sıvı faz yöntemlere kıyasla bir takım önemli avantajlar sağlamaktadır. Gaz fazı kaplama yöntemleri ile, sıvı faz yöntemlerinde kaplanması güç olan karmaşık geometrilere sahip malzemeler de kaplanabilmektedir. Özellikle ilaç salım çalışmaları için yapılan kaplamalarda elde edilen malzemenin kalitesi önem arz etmektedir. Gaz fazı kaplamalar vakum altında gerçekleştirildiği için elde edilen kaplamalar oldukça saftır. Kontrollü ilaç salımı için etkiye duyarlı polimerlerin sentezinde sahip olduğu avantajlar nedeniyle CVD yöntemi sıklıkla kullanılmaktadır.

1.4. Sıvı Faz Kaplama Yöntemleri

Sıvı faz kaplama yöntemlerinde ince filmler sıvı fazdan biriktirme yoluyla elde edilir. Sıvı fazlardan bu filmlerin oluşumu fiziksel ya da kimyasal reaksiyonlara (elektrokimyasal ve kimyasal biriktirme prosesleri) dayanmaktadır.

Genel olarak, ilaç nanokapsüllerin hazırlanması için nanoçökeltme, emülsiyon-difüzyon, çift emülsifikasyon, emülsiyon-koaservasyon, polimer kaplama ve katman katman kaplama şeklinde bazı klasik yöntemler sıralanabilir. Bununla birlikte, emülsiyon-buharlaştırma ve polimer lipozomların hazırlanmasına yönelik metodolojiler gibi farklı yöntemler de kullanılmıştır.

1.4.1. Nanoçökeltme Yöntemi

Nanoçökeltme yöntemi ayrıca çözücü yer değiştirmesi veya arayüzey biriktirme olarak da adlandırılır. Fessi ve arkadaşlarına göre (1989), ilaç üzerine nanokapsül sentezi hem çözücü hem de çözücü olmayan fazlara ihtiyaç duymaktadır. Çözücü fazı, esas olarak bir çözücü içindeki bir çözültiden veya bir polimer (sentetik, yarı sentetik veya doğal olarak oluşan polimer) gibi film oluşturucu bir maddenin çözücülerinin bir karışımından (etanol, aseton, heksan, metilen klorür veya dioksan), etkin maddeden, yağdan, bir lipofilik tensiyoaktif maddeden ve bir etkin madde çözücüsünden veya gerekirse yağ çözücüsünden oluşmaktadır. Öte yandan, bir veya daha fazla doğal olarak oluşan veya sentetik yüzey aktif madde ile desteklenmiştir. Çoğu durumda, çözücü ve çözücü olmayan fazlara sırasıyla organik ve sulu faz denir. Genel bir eğilim olarak çözücü

organik bir ortamdır, çözücü olmayan ise çoğunlukla sudur. Bununla birlikte, çözünürlük, çözünmezlik ve karışabilirlik koşulları sağlandığı sürece iki organik faz veya iki sulu faz kullanmak mümkündür.

Nanoçökeltme yöntemi kullanılarak laboratuvar ölçeğinde nanokapsüller 150–200 nm'de hazırlanabilmektedir (Fessi ve ark., 1991). Yaygın olarak kullanılan polimerler, özellikle PCL, poli(laktid) (PLA) ve poli(laktid-ko-glikolit) (PLGA) gibi biyolojik olarak parçalanabilen poliesterlerdir. Sentetik polimerler, doğal polimerlere göre daha yüksek saflığa ve daha iyi yeniden üretilebilirliğe sahiptir (Khoee ve Yaghoobian, 2009).

Nanoçökeltme yönteminde nanokapsüller, sulu faza organik fazın yavaş yavaş ve orta derecede karıştırılarak eklenmesiyle oluşan koloidal bir süspansiyon olarak elde edilir. Prosedürün temel değişkenleri, organik faz enjeksiyon hızı, sulu faz ajitasyon hızı, organik faz ekleme yöntemi ve organik faz/sulu faz oranı gibi sulu faza organik fazın eklenmesi koşullarıyla ilişkili olanlardır. Benzer şekilde, nanokapsül özellikleri, bileşenlerinin doğasından ve konsantrasyonundan etkilenmektedir (Chorny ve ark., 2002; Lince ve ark., 2008).

Sugimoto'nun polimer çökmesi teorisine dayanarak (Sugimoto, 1987), Lince ve diğerleri (2008), nanoçökeltme yönteminde partikül oluşumu sürecinin üç aşamadan oluştuğunu belirtmiştir: çekirdeklenme, büyüme ve agregasyon. Her bir adımın hızı parçacık boyutunu belirler ve bu olguların itici gücü, polimer konsantrasyonunun polimerin solvent karışımındaki çözünürlüğüne oranı olarak tanımlanan süperdoymadır. Çekirdeklenme ve büyüme aşamaları arasındaki ayırım, düzgün parçacık oluşumu için anahtar faktördür. İdeal olarak, çalışma koşulları, aşırı doymunluğa ve düşük büyüme hızına güçlü bir şekilde bağlı olan yüksek bir çekirdeklenme hızına izin vermelidir.

Öte yandan Davies'in iki sıvı arasındaki kütle transferi ve Gibbs-Marangoni etkisi üzerine yaptığı araştırmalar doğrultusunda (Davies, 1975), Quintanar ve arkadaşları yüzey gerilimindeki farklılıklar nedeniyle hızlı nanopartikül oluşumunu bir süreç olarak açıklamışlardır. Yüksek yüzey gerilimine sahip bir sıvı (sulu faz), düşük yüzey gerilimine sahip bir sıvıdan (organik faz çözücü) çevreleyen sıvıyı daha güçlü çektiği için yüzey gerilimlerinde bir farklılık oluşmaktadır. Yüzey gerilimleri arasındaki bu fark, sistemde ara yüzey türbülansına ve termal eşitsizliklere neden olarak, her iki sıvının arayüzünde sürekli olarak çözücü girdaplarının oluşumuna yol açar. Sonuç olarak, çözücüler arasındaki karşılıklı karışma nedeniyle şiddetli yayılma gözlenir, çözücü düşük yüzey gerilimli bölgelerden uzaklaşır ve polimer yağ yüzeyinde toplanma eğilimi gösterir ve

nanokapsüller oluşturur. Bu açıklamaya göre, nanokapsül oluşumu, stabilize edilmiş emülsiyon damlacıklarında polimer agregasyonundan kaynaklanmaktadır.

1.4.2. Emülsiyon- Difüzyon Yöntemi

Emülsiyon-difüzyon yöntemi, polimeri içeren kısmen suyla karışabilen bir solventin, bir stabilizatör içeren sulu bir fazda emülsifikasyonunu içermektedir. Daha sonra sisteme su eklenmesi, çözücünün dış faza yayılmasına neden olur ve bu da polimerin nanopartiküllerde toplanmasını sağlar. Bu süreç, oldukça verimli, tekrarlanabilir ve ölçeklendirilmesi kolay olduğu için nanokapsül hazırlamada ilgi çekici olmuştur. Bununla birlikte, son dispersiyonda yüksek bir polimer konsantrasyonu elde etmek için çözücünün ve önemli miktarda suyun uzaklaştırılması gerekmektedir.

Quintanar ve arkadaşları (Quintanar-Guerrero ve ark., 1998), nanokapsülleri emülsiyon-difüzyon yöntemiyle hazırlamışlar ve hem lipofilik hem de hidrofilik aktif madde nanoenkapsülasyonu oluşumuna izin vermişlerdir. Bunu başarmak için gerçekleştirilen deneysel prosedür üç faz gerektirir: organik faz, sulu faz ve seyreltme fazı. Amaç bir lipofilik aktif maddenin nanoenkapsülasyonu olduğunda, organik faz polimeri, aktif maddeyi, yağı ve suyla kısmen karışabilen, suya doymuş olması gereken bir organik çözücüyü içerir. Bu organik ortam, organik fazın farklı bileşenleri için çözücü görevi görür. Gerekirse, organik faz ayrıca bir aktif madde çözücü veya yağ bazlı çözücü içerebilir. Sulu faz, seyreltme fazı genellikle su iken solventle doymuş su kullanılarak hazırlanan bir stabilize edici maddenin sulu dispersiyonunu içerir.

Emülsiyon-difüzyon yönteminde organik fazda yaygın olarak kullanılan polimerler, özellikle poli(kaprolaktom) (PCL), poli(laktik asit) (PLA) gibi biyolojik olarak parçalanabilen poliesterlerdir. Emülsiyon iki farklı sıvıdan oluştuğu için, aralarında ayırım yapmak önemlidir. Bu, küçük damlacıklar halinde bulunan sıvının dağılmış faz veya iç faz olarak belirlenmesiyle gerçekleştirilir. Çevreleyen ortam olarak mevcut olan sıvı, dış faz veya sürekli fazdır. İç faz, aktif madde ve çözücüye ek olarak yağı içerir. Solvent olarak, etil asetat ilk seçenektir, ancak propilen karbonat, benzil alkol ve diklorometan da seçilebilir. Dış faz ile ilgili olarak kullanılan solvent sudur ve stabilize edici ajan olarak poli(vinil alkol) (PVA) tercih edilir. Poloksamer ve iyonik emülgatörler gibi diğer stabilize edici maddeler kullanılmıştır. Seyreltme aşaması genellikle su olmakla birlikte, daha kararlı nanodağılım elde etmek için seyreltilmiş çözeltilerde dengeleyici maddeler de kullanılabilir.

Emülsiyon-difüzyon yöntemi kullanılarak nanokapsüllerin hazırlanması için, organik faz, sulu fazda kuvvetli çalkalama altında emülsifiye edilir. Daha sonra sisteme su eklenmesi, çözücünün dış faza difüzyonuna neden olarak nanokapsül oluşumunu sağlamaktadır. Bu, çözücünün kaynama noktasına bağlı olarak damıtma veya çapraz akış filtrasyonu ile ortadan kaldırılabilir. Nanokapsül boyutunun, emülsifikasyon sürecinde kullanılan kesme hızı, organik fazın kimyasal bileşimi, polimer konsantrasyonu, yağ-polimer oranı ve birincil emülsiyonun damla boyutu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Guinebretière ve ark., 2002; Moinard-Chécot ve ark., 2008).

Quintanar ve diğerleri (1998) tarafından önerilen nanokapsül oluşum mekanizması, her bir emülsiyon damlacığının birkaç nanokapsül ürettiği ve bunların solvent difüzyonu sırasında polimer çökmesi ve ara yüzey olaylarının kombinasyonu ile oluştuğu teorisine dayanmaktadır. Guinebretière ve ark. (2002), Quintanar tarafından önerilen difüzyon teorisi ile uyumlu olarak, ortalama nanokapsül boyutunun her zaman emülsiyon damlacıklarından daha küçük olduğunu göstermiştir. Bu anlamda nanokapsül oluşumu, emülsiyona su ilavesiyle solventin damlacıktan dış faza difüzyonu ile ilişkili ve her damlacığın daha küçük boyutlu bir parçacığa dönüşmesiyle sonuçlanan dinamik bir süreçtir.

Nanokapsül oluşumunu daha iyi anlamak için Hassou (2007) ve Moinard-Chécot ve ark. (2008), seyreltme aşamasında çözücü difüzyonu sırasında meydana gelen farklı ara durumları adım adım bir difüzyon çalışması ile modellemiş ve durmuş akış tekniğini kullanarak süresini belirlemiştir. Bu araştırmalara göre çözücünün damlacıklardan difüzyonu çok hızlı (süresi 20 ms'den az) ve sürekli bir süreç olarak gerçekleşmektedir. Homojen damlacıklardan heterojen nanokapsüllere geçişi ortaya çıkaran süreksizlikler yoktur.

1.4.3. Katman Katman Kaplama

Sukhorukov ve diğerleri (1998) tarafından geliştirilen katman katman kaplama işlemi, koloidal parçacık hazırlama için, polielektrolit kapsüller olarak adlandırılan, iyi tanımlanmış kimyasal ve yapısal özelliklere sahip veziküler parçacıkların elde edilmesini mümkün kılar. Özetlemek gerekirse, nanokapsül oluşum mekanizması, aşırı doymun polielektrolit konsantrasyonlarında polielektrolit adsorpsiyonuna yol açan tersinmez elektrostatik çekime dayanmaktadır. Bu yöntem, üzerine bir polimer tabakasının polimer solüsyonunda inkübasyon yoluyla adsorbe edildiği, daha sonra yıkandığı veya damla

damla karışabilir solvent ilavesiyle polimer çözünürlüğünün düşürüldüğü bir kolloidal şablon gerektirmektedir (Radtchenko ve ark., 2002). Bu prosedür daha sonra ikinci bir polimer ile tekrarlanır ve çoklu polimer katmanları sırayla, birbiri ardına biriktirilir.

Radtchenko ve arkadaşları (2002) tarafından yapılan bir deneyde “büyük makromoleküller polielektrolit çok katmanlarına nüfuz edemezken, iyonlar veya ilaç molekülleri gibi küçük çözünenler bunu kolayca yapabilir. Sonuç olarak, makromoleküllerin yalnızca kapsüllerin içinde bulunması, yığın ve kapsülün içi arasında fizikokimyasal özelliklerde bir farka yol açmaktadır. Bu yaklaşım doğrultusunda, içi boş polielektrolit çok katmanlı nanokapsüllerin pH'ın bir fonksiyonu olarak geçirgenlik özellikleri ve kapsül duvarının açık ve kapalı durumlarının tersine çevrilebilir davranışı gösterilmiştir (Antipov ve ark., 2002). Ayrıca, "açık" nanokapsülden "kapalı" nanokapsüle bu geçiş ve bunun tersi, sıcaklık veya organik çözücülerin varlığı gibi çevresel koşullardaki değişiklikler yoluyla gerçekleştirilebilir (Ai ve Gao, 2004). Farklı araştırma çalışmalarında bildirildiği üzere, katman katman yönteminde polilizin, kitosan, poli(allilamin) (PAA), PEI, aminidekstran ve protamin sülfat gibi polikasyonlar kullanılır. Polianyon olarak ise: poli(stiren sülfonat) (PSS), sodyum aljinat, poli(akrilik asit), dekstran sülfat, karboksimetil selüloz, hyaluronik asit, kondroitin ve heparin kullanılmaktadır (Agarwal ve ark., 2008).

Yöntemin dezavantajlarından biri yakın parçacık-parçacık karşılaşmaları, polielektrolit filmlerle olumsuz etkileşimlere neden olabilir ve muhtemelen film yıkımına ve küme oluşumuna yol açar (Sukhorukov ve ark., 1998). Ayrıca bir diğer zorluk da 500nm'den küçük partikül boyutlarının elde edilmesidir (Sukhorukov ve ark., 1998; Chen ve ark., 2009). Bu partikül boyutları mikron altı ölçekte olmasına rağmen, nanokapsüller için yaygın olarak kabul edilen boyuttan açıkça daha büyüktürler.

Sonuç olarak, bu stratejiyi kullanan araştırmalar tekniği büyük ölçüde geliştirmiş olsa da, özellikle kalın cidarlı polimer nanokapsüllerin sentezi için çok sayıda aşamanın oldukça karmaşık ve zaman alıcı olduğu kabul edilmektedir (Sablon, 2008). Katman katman kaplama yönteminin avantajı, ilaç kapsülleme için yeterli olmasa da ardışık adsorpsiyon adımlarının sayısı tarafından yönetilen ve ayarlanabilen biriktirme işlemi sırasında nanometre ölçekli kalınlık kontrolüdür. Çok katmanlı filmdeki çift katmanların sayısı, polielektrolit çok katmanlı zarın (PEMM) kalınlığını belirler ve bu nedenle seçicilik ve akı, kullanılan polielektrolitlerin kimyasal bileşiminin yanı sıra kaplama döngülerinin sayısı ile ince bir şekilde ayarlanabilir.

1.5. Gaz Fazı Kaplama Yöntemleri

Sıvı fazlı yöntemler, kontrollü salım uygulamalarında ilaçları kapsüllemek için yaygın olarak kullanılırken, son zamanlarda buhar fazı yöntemleri öne çıkmaktadır (Perrotta ve ark., 2018b; Yu ve ark., 2018). Geleneksel yüzey modifikasyon yöntemleri çoğunlukla atık kimyasallar, düşük dayanıklılık seviyeleri, yüzeylerde hasar ve zahmetli prosedürler gibi ciddi problemler yaratabilen çözelti temelli süreçleri içermektedir. Kaplanacak yüzeyin mekanik mukavemet, morfolojik boyutlar gibi temel özelliklerini değiştirmeden yüzey modifikasyonlarının başarılması özellikle önemlidir. Bu tür sınırlamaların üstesinden gelmek için araştırmalar, geleneksel polimerik yüzey modifikasyon yöntemlerinde önemli ilerlemelere yol açan CVD gibi solventsiz tek adım polimerizasyon yöntemlerini geliştirmeye odaklanmıştır.

Gaz fazı kaplama yöntemlerinde, bu tezde yapılan çalışmalarda kullanılan, özellikle çeşitli malzeme ve cihazların yüzey modifikasyonu için avantaj sağlayan, işlevsel polimer filmlerin elde edildiği bir kaplama yöntemi olan iCVD prosesine geniş yer verilmiştir.

1.5.1. Kimyasal Buhar Biriktirme

CVD, yüzey mühendisliği için güçlü bir teknolojidir. CVD, organik kimyanın zenginliği ile birleştiğinde, çözücüler olmadan polimerik kaplamaların yüzey üzerinde biriktirilmesini sağlar (Ozaydin-Ince ve ark., 2012; Coclite ve ark., 2013; Reeja-Jayan ve ark., 2014). Biyomedikal cihazların insanlara implantasyonu, baskılı devre kartlarının zorlu ortamlarda kararlı çalışması, endüstriyel parçalar üzerinde uzun ömürlü yüzeyler, CVD polimerlerinin kullanıldığı uygulamalardan sadece birkaçıdır. CVD polimerizasyonunda, gaz fazındaki monomerler doğrudan ince katı makromoleküler filmlere dönüştürülür. CVD, makromolekülleri çözme ihtiyacını ortadan kaldırarak, çözünmeyen polimerlerin ve yüksek oranda çapraz bağlı organik ağların sentezine izin verir. Ayrıca CVD, çözelti içinde istenmeyen yan reaksiyonlara giren monomer birimlerinin polimerizasyonunu ve ortak bir çözücüye sahip olmayan monomer çiftlerinin kopolimerizasyonunu sağlar.

CVD polimer filmler hemen hemen her alt tabakaya uygulanabilir. Aslında belirli polimerler ve belirli substratlar için CVD polimerizasyonu tek fabrikasyon seçeneği olabilir. Düşük yüzey sıcaklıkları, CVD polimerlerinin ince kâğıt ve gözenekli polimerik

membranlar gibi narin nesnelere üzerinde doğrudan büyütülmesine izin verir. CVD, şişen, çözünen veya çözücülerde başka bir şekilde bozulan yüksek sıcaklıklara dayanamayan alttaşlar için idealdir.

CVD polimerizasyonu sırasında eş zamanlı kalınlık takibi büyüme hızının yerinde belirlenmesine ve kesin bir kalınlığa ulaşıldığında film büyümesinin sona ermesine izin verir. CVD, ultra ince, deliksiz ve yüksek biriktirme hızlarında filmlerin elde edilmesine izin vermektedir. Bu tür ultra incelikte deliksiz filmlerin, ıslanmayı giderme, sıvı inceltme ve yüzey gerilimi etkilerinden dolayı çözelti temelli işlemler ile elde edilmesi zordur (Gleason, 2015).

CVD nin diğer kaplama tekniklerine göre birçok avantajı bulunmaktadır (Karaman ve Gürsoy, 2017):

- Çoğu CVD işleminde, kaplamalar alt tabaka yüzeyine kimyasal olarak bağlanır. Bu nedenle, alt tabaka yüzeyi ile kaplama arasında güçlü bir yapışma vardır.
- Biriktirme hızı yüksektir ve çok kalın kaplamalar kısa sürede biriktirilebilir. Bu nedenle CVD, yüksek verimli endüstriyel üretimler için uygundur.
- CVD süreçleri genellikle orta dereceli vakum koşullarında gerçekleşir. Çoğu durumda, atmosferik basınç CVD de mümkündür. Bu nedenle CVD, yüksek veya ultra yüksek vakum donanımı gerektirmez. PVD ile karşılaştırıldığında CVD'nin yatırım, işletme ve bakım maliyetleri düşüktür.
- CVD açı-korur bir süreçtir; yani karmaşık geometrilere sahip malzemeler yüksek homojenlikle kaplanabilir.
- CVD kaplama bileşimi, doğru işlem parametrelerinin seçilmesiyle, birikme hızı, film uyumluluğu ve diğer bazı önemli parametrelerin, kolaylıkla ayarlanabileceği kadar esneklerdir. Örneğin, çoğu durumda yüksek bir biriktirme hızı tercih edilse de, özellikle çok ince kaplamalar ve hassas kalınlık kontrolü için yavaş bir biriktirme hızı da istenebilir. Öncü akış hızları, alt tabaka sıcaklıkları, basınç, miktar ve sisteme sağlanan enerji türü değiştirilerek film biriktirme hızları etkin bir şekilde kontrol edilebilir.

Döndürerek kaplama, daldırarak kaplama ve mürekkep püskürtmeli baskı gibi çözültüye dayalı yöntemlerle bir yüzeye uygulanan polimerler için, genellikle yüzeyden çözücünün çıkarılması veya polimer filmlerin çapraz bağlanması için biriktirme sonrası kürleme adımı kullanılır. Bu durumda, çözücü temelli yaklaşımlarda genel prosesin

monomer(ler)inden yığın polimerin sentezi, ince film oluşumu ve çözeltiyi uzaklaştırmak için kurutma ya da kütleme gibi adımlardan oluştuğu söylenebilir. Buna karşılık, polimer zincirlerinin sentezi ve ince film oluşumu, CVD reaktöründe tek bir adımda gerçekleşir. Artık solvent olmadığından, biriktirmeden sonra herhangi bir kütleme aşamasına gerek yoktur. Ayrıca CVD, filmin alttaşa yerinde aşılmasına ve aynı tek adımda modellerin oluşturulmasına izin verebilir. Solüsyon bazlı teknikler, bir alttaşın solüsyon tarafından ıslatılmasını gerektirir. Bu nedenle, farklı yüzey hazırlama protokollerinin tipik olarak her alttaş türü için geliştirilmesi ve optimize edilmesi gerekir. Islatmayı giderme etkileri ortadan kaldırıldığı için bu özelleştirme ihtiyacı CVD'de yoktur. Kuru işleme koşullarının düşük yüzey sıcaklıklarıyla birleştirilmesi, CVD'yi substrattan bağımsız bir yöntem haline getirir. Diğer bir husus ise, çözelti işlemi ile çok katmanlı yığınların üretimi sırasında önceden uygulanmış katmanların çözünmesini önlemektir.

Başka yöntemlerle de film sentezlenebilecek olsa dahi yüksek kalitede polimer filmler üretmek için CVD tercih edilen yöntemdir. Kullanılan düşük moleküler ağırlıklı reaktanlar yüksek derecede saflaştırılabildiğinden, buharla çökeltilmiş filmler için düşük safsızlık seviyeleri mümkündür. Tersine, bir çözücü içinde çözülmüş polimerden ince bir film elde edildiğinde çeşitli istenmeyen safsızlıklar ve katkı maddeleri mevcuttur. Kurutma işleminden sonra bu türler geride kalarak polimer filmin safsızlığını arttırmaktadır. Ek olarak, solventin uzaklaştırılması genellikle tam olarak tamamlanmaz ve bu kalıntı solvent, plastikleştirme etkilerinden dolayı camsı geçiş sıcaklığının düşmesi gibi film özellikleri üzerinde önemli etkilere sahip olabilir (Gleason, 2015).

CVD süreçleri, kısmi basınçlar, sıcaklıklar ve elektrik alanları dahil olmak üzere reaktör içindeki koşulların yanı sıra akış hızları ve besleme gazlarının türleri tarafından kontrol edilir. Homopolimer CVD filmler, yalnızca bir monomerin beslenmesinden kaynaklanırken, CVD kopolimerleri, bir monomer karışımının reaktöre beslenmesinden kaynaklanır. İstenen kimyasal reaksiyonları teşvik etmek, istenmeyen reaksiyonları engellemek veya sadece inert bir seyreltici olarak işlev görmek için monomer(ler) ile birlikte ek türler de reaktöre beslenebilir. Gaz olmayan reaktanlar için buharlar, uçucu sıvı veya katı kaynaklardan üretilir. CVD odasında, bir veya daha fazla kimyasal reaksiyon, istenen reaksiyon ürünü olarak ince bir katı polimerik tabaka verir. Uçucu bir reaksiyonun herhangi bir yan ürünü, CVD bölmesinden dışarı pompalanır. CVD polimer işleminin çoğunluğu için, reaktör odası düşük vakum seviyelerinde çalıştırılır, ancak bazıları atmosferik basınçta çalışır (Gleason, 2015).

Kimyasal reaksiyonlar, CVD'yi buharlaştırma ve püskürtme gibi fiziksel buhar biriktirme işlemlerinden ayırır. Fiziksel buhar biriktirme, küçük organik moleküller ile uyumludur, ancak bir polimerin ayrışması genellikle buharlaşmasından önce geldiği için makromoleküller için zordur. CVD proseslerinde kimyasal reaksiyonlar hem gaz fazında hem de yüzeyde meydana gelebilir. Homojen gaz fazı reaksiyonları için reaksiyon kinetiği ve denge, reaktanların kısmi basınçlarına ve gaz fazı sıcaklığına bağlıdır. Benzer şekilde, heterojen reaksiyonlarla ilişkili oranlar ve denge konsantrasyonları, yüzey konsantrasyonları ve yüzey sıcaklığı tarafından belirlenir. Bir tepkenin yüzey konsantrasyonu, bir tek tabakaya yaklaşabilir ve hatta onu aşabilir. Bu yüksek yüzey konsantrasyonlarında, reaktantın gaz fazındaki kısmi basıncı oldukça düşük olsa bile, film biriktirme hızları oldukça hızlı hale gelebilir (Gleason, 2015).

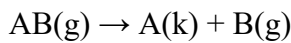
Genel olarak, CVD reaktörleri sıcak duvarlı reaktörler ve soğuk duvarlı reaktörler olmak üzere iki kategoriye ayrılır. Sıcak duvarlı CVD'de reaktör, ısıtma elemanları ile çevrilidir. Substratlar reaktöre yerleştirilir, reaktör istenen sıcaklığa ayarlanır ve ardından öncü gazlar beslenir. Bazen ön ısıtmaya, ısıtma sonucunda alt tabaka yüzeyindeki bazı yoğunlaşmış malzemelerin gaz çıkışından sonra sistemde oluşabilecek safsızlıkları gidermek için vakum altında inert bir temizleme gazı akışı eşlik eder. Biriktirme sıcaklıkları genellikle çok yüksektir. Sistemler genellikle birkaç yüz militor ile onlarca torr mertebesinde vakum altında çalışır. İndirgenmiş basınçlar altında çalışan bu tür termal CVD sistemlerine düşük basınçlı kimyasal buhar biriktirme (LPCVD) sistemleri denir. Çok sayıda alt tabaka, raflar veya alt tabaka tutucular yardımıyla bir sıcak duvar sistemine yerleştirilebilir. Sistem termal dengeye ulaştıktan sonra, üniform alt tabaka sıcaklıkları elde edilir ve böylece birçok alt tabaka üzerinde aynı anda üniform kaplama kalınlığı mümkündür (Kordina ve ark., 1996).

CVD reaktörlerinin diğer önemli sınıfı soğuk duvar reaktörleridir. Bu tür sistemlerde sadece alt tabakalar ısıtılır. Alt tabaka ısıtıcılarından dağıtılan ısı, hazne duvarlarında sıcaklık artışına neden olabilecek bir ısı transfer işlemiyle (radyasyon, iletim, konveksiyon veya bunların kombinasyonu) hazne duvarlarına da ulaşabilir. Duvarlarda sıcaklık artışını önlemek için, duvarlar genellikle çökeltme sırasında içinden bir soğutma sıvısının geçtiği sirkülasyon tüpleri veya ceketleri içerir (Sherman, 1987; Pierson, 1999). Soğuk duvar CVD sistemi kullanmanın en belirgin avantajı, reaktör duvarlarında daha az malzeme birikmesidir. Bu nedenle, sıcak duvarlı reaktörlere kıyasla daha az temizlik gerektirir. Birincil dezavantaj, altlık yüzeyindeki büyük sıcaklık değişimleridir, bu da biriktirilen filmlerin kalınlık ve yapısında düzensizliklere yol

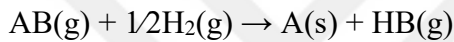
açabilir. Ayrıca, soğuk duvarlı bir CVD sistemi büyük ölçekli kaplamalar için uygun değildir.

Klasik bir CVD işleminde, ısıtılmış bir yüzey üzerinde veya yakınında kimyasal reaksiyonlar meydana gelir ve bu yüzeyde ince bir filmin birikmesiyle sonuçlanır. Kimyasal reaksiyonlar katı birikintilere neden olur ve reaksiyona girmemiş öncül maddelerle birlikte buhar fazı yan ürünleri reaktörden dışarı atılır. Bir CVD sisteminde meydana gelen tipik olarak dört tür reaksiyon vardır (Bunshah ve Weissmantel, 2001; Karaman ve Gürsoy, 2017);

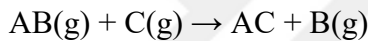
- Gaz halindeki bir öncülün termal bozunması.



- Gaz halindeki bir öncül maddenin indirgeyici bir madde ile kimyasal olarak indirgenmesi



- Değişim reaksiyonları



- Redoks reaksiyonları



Katı birikintiler veren reaksiyonlar çoğunlukla üç farklı yolla etkinleştirilebilir; termal aktivasyon, plazma aktivasyonu ve foton aktivasyonu. Genel olarak, CVD karmaşık bir süreçtir ve CVD sırasında meydana gelen süreci tam olarak anlamak için çeşitli disiplinlerden faydalanmak gerekmektedir. Temel olarak, bir CVD reaksiyonu termodinamik ve kinetik olmak üzere iki temel disiplin tarafından yönetilir: İlki bir CVD reaksiyonunun gerçekleşip gerçekleşmeyeceği hakkında bilgi verirken, ikincisi reaksiyonların meydana geldiği hız ile ilgilidir.

Herhangi bir kimyasal reaksiyon türünde olduğu gibi, CVD reaksiyonları, bir reaksiyonun yönünü tahmin etmek için termodinamiğin yasalarına tabidir. CVD reaksiyonlarının termodinamik analizinin amacı, sıcaklık ve basınç gibi belirli koşullar altında ürünlerin ne ölçüde tercih edildiğini belirlemektir. Termodinamik hesaplamalar yoluyla bir kimyasal reaksiyonun gerçekleşip gerçekleşmeyeceğini belirleyebiliriz.

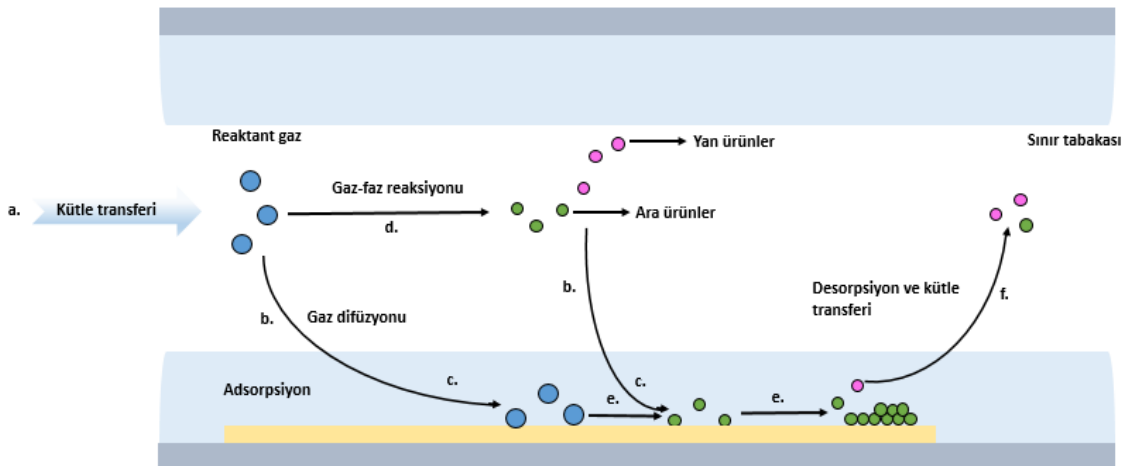
Ayrıca, termodinamik kurallara dayalı denge hesaplamaları yoluyla, yoğunlaştırılmış bir fazın bileşimi belirlenebilir. Bunun için bir sistemin Gibbs serbest enerjisi (G) analizi kullanılır. Bir kimyasal reaksiyon ancak termodinamik açıdan

uygunsa mümkündür; yani, reaksiyonun serbest enerji değişimi (ΔG) negatiftir. Sabit sıcaklık ve basınçta bir reaksiyon için kimyasal denge koşulu, G 'nin minimum olmasıdır (Cengel ve ark., 2011):

$$\left(\frac{\partial G}{\partial x}\right)_{T,P} = 0 \quad (1.1)$$

Kimyasal reaksiyonlar için termodinamik analiz kullanmanın amacı, belirli elementel bileşim, sıcaklık ve basınç verildiğinde hangi ürünlerin tercih edileceğini belirlemektir. Ancak termodinamik, bir reaksiyonun ne kadar hızlı ilerleyeceğiyle ilgilenmez. Bu soruyu cevaplamak için reaksiyon kinetiğini göz önünde bulundurmak gerekir. Şekil 1.10 CVD reaktöründe gerçekleşen adımları göstermektedir. Klasik bir CVD sürecinde meydana gelen olayların sırası şu şekildedir (Dobkin ve ark., 2003b):

- a. Reaktant gazlar, zorunlu akışla reaktöre beslenir
- b. Sınır tabakası boyunca gaz difüzyonu gerçekleşir
- c. Gazlar alt tabaka yüzeyiyle temas eder
- d. Gaz fazı reaksiyonu gerçekleşir
- e. Biriktirme reaksiyonları alt tabakanın yüzeyinde gerçekleşir
- f. Buhar fazındaki yan ürünler alt tabaka yüzeyinden uzaklaştırılır.



Şekil 1.10. Klasik bir CVD reaktöründe gerçekleşen adımlar

Bu aşamalar adım adım gerçekleşir ve en yavaş adım biriktirme hızını belirler. Proses parametreleri hız sınırlayıcı adımı belirler. CVD sürecindeki en önemli hız

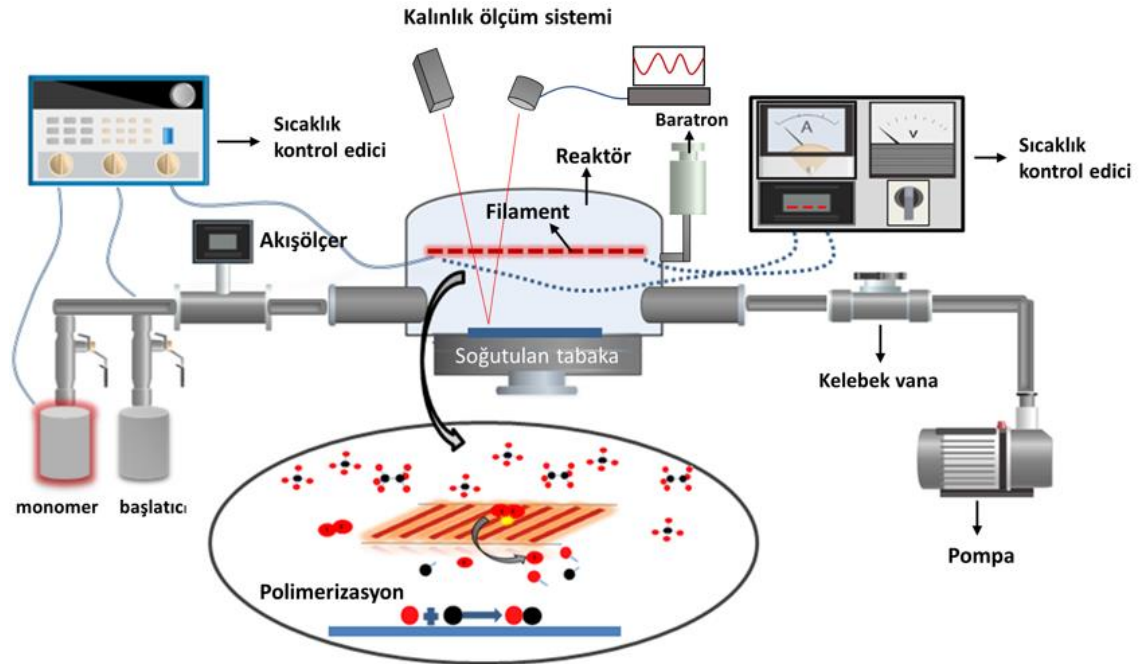
sınırlayıcı adımlar, kütle transferi kontrolü ve yüzey kinetiği kontrolüdür. Biriktirme mekanizması, aynı zamanda, biriktirme hızlarını ve depolanan malzemenin yapısını etkileyen ana faktör olan hız sınırlayıcı basamağa da bağlıdır.

Bir CVD reaksiyonu yüzey kinetiği tarafından kontrol ediliyorsa, biriktirme hızı reaktan gazların akış hızlarından büyük ölçüde etkilenir. Bu genellikle hem sıcaklık hem de basınç düşük olduğunda olur. Düşük basınçlarda, içinden difüzyonla kütle transferinin hızlı olduğu ince bir sınır tabakasıyla sonuçlanır. Ayrıca düşük sıcaklıkta yüzey reaksiyon hızı düşüktür. Bu nedenle, en yavaş adım yüzey reaksiyonudur. Basınç ve sıcaklık daha yüksek olduğunda, hızı kontrol eden faktör, reaktanların ve ürünlerin daha kalın sınır tabakasından difüzyon hızıdır. Yüzey reaksiyonları daha hızlı gerçekleşir çünkü sıcaklık yüksektir ve yüzeyle etkileşime giren herhangi bir molekül kolayca tüketilir. Difüzyon daha sonra hız kontrol faktörü haline gelir. Bu nedenle sıcaklık, basınç ve akış hızını değiştirerek hız sınırlayıcı adımı ayarlamak mümkündür (Dobkin ve ark., 2003a).

1.5.1.1. Başlatıcılı Kimyasal Buhar Biriktirme (iCVD)

iCVD, polimerik ince filmler üretirken reaktöre monomerin yanı sıra reaksiyonu başlatmak için gerekli ısı enerjisini düşüren başlatıcı bir türünde beslendiği bir prostestir. Polimerize edilebilir vinil bağlar içeren monomerler, iCVD işlemlerinde başarıyla kullanılmıştır (Reeja-Jayan ve ark., 2014). iCVD tekniği, genel kimyasal buhar biriktirme sınıfından sıcak filament destekli CVD (HWCVD) sisteminin grubunda yer alır. Hem iCVD hem de HWCVD tekniklerinde, reaksiyon için gereken enerji ısıtılmış filamentler tarafından sağlanır. iCVD'de başlatıcı kullanılması, iCVD ve HWCVD arasındaki en büyük farktır. Karmaşık geometrili alt tabakalar, alt tabaka yüzeyinde geleneksel ıslak işlemlerde gözlemlenen çözücü hasarları olmadan, düşük basınçlı iCVD ile zararsız bir şekilde kaplanabilir (Martin ve ark., 2007a). Şekil 1.11 tipik bir iCVD sisteminin şematik diyagramını göstermektedir. Bu sistem temel olarak, kaplamanın gerçekleştirildiği vakum altındaki reaktör, monomer ve başlatıcıları besleme hatları, kalınlık takip sistemi, akış ve sıcaklık ölçerler, basınç kontrol ediciler ve pompadan olmaktadır. Başlatıcı türlerinin kullanılması, polimerizasyonun düşük filament sıcaklıklarında gerçekleştirilmesine izin verir. Bu şekilde, kaplanacak alt tabaka yapısını bozabilecek yüksek sıcaklıklardan, plazmadan veya ışık kaynaklarından arınmış durumda kalır. Ayrıca, iki veya daha fazla monomerin aynı anda iCVD reaktörüne beslenmesi, kopolimer veya terpolimer ince filmler oluşturur. PECVD işlemi, yüksek düzeyde çapraz

bağlı polimerik filmler üretmesiyle bilinir. iCVD'de ise çapraz bağlanma derecesi, divinil veya trivinil monomerik türler kullanılarak kolayca kontrol edilebilir (Karaman ve Çabuk, 2012). Tablo 1 iCVD sisteminde kullanılan bazı monomerleri, çapraz bağlayıcıları ve elde edilen yüzeylerin karakteristiklerini göstermektedir.



Şekil 1.11. Tipik bir iCVD sisteminin şematik gösterimi

Tablo 1.1. iCVD sisteminde kullanılan monomerler, çaprazbağlayıcılar ve elde edilen filmlerin özellikleri

| iCVD monomer ismi | Fonksiyonel grup | Film özellikleri | Kaynak |
|-------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| Monovinil | | | |
| 4-vinil piridin | Piridin | pH duyarlı hidrojeller | (Ghasemi-Mobarakeh ve ark., 2019) |
| 1H,1H,2H,2H-perflorodesil akrilat | Perfloro | Hidrofobik bariyer | (Christian ve ark., 2016) |
| 2-hidroksietilmetakrilat | Hidroksil | Hidrofilik, hidrojel kalıp | (Yang ve ark., 2012) |
| 2-hidroksipropil metakrilat | Hidroksil | Hidrofilik, hidrojel kalıp | (Sevgili ve Karaman, 2019) |
| Glisidil metakrilat | Epoksi | Hidrofobik bariyer | (Bose ve ark., 2012) |
| Metakrilik asit | Karboksilik asit | Yüzey reaktivitesi, pH duyarlı | (Lau ve Gleason, 2007) |
| N-vinil kaprolaktam | Kaprolaktam | Termal duyarlı hidrojeller | (Yin ve ark., 2012) |
| Tert-bütül akrilat | Tert-bütül | Şekil hafızalı polimerler | (Ozaydin-Ince ve ark., 2011) |
| Multivinil (Çaprazbağlayıcı) | | | |
| Divinil benzen | Çaprazbağlayıcı, hidrofobik | Mekanik dayanım | (Oh ve ark., 2016) |

| | | | |
|----------------------------|-----------------------------|-----------------|---------------------------|
| Etilen glikol diakrilat | Çaprazbağlayıcı, akrilat | Mekanik dayanım | (Lau ve Gleason, 2007) |
| Etilen glikol dimetakrilat | Çaprazbağlayıcı, metakrilat | Mekanik dayanım | (Christian ve ark., 2016) |

iCVD'deki polimerizasyon mekanizmasının, çözelti fazı serbest radikal polimerizasyon mekanizmasının analogu olduğu düşünülmektedir. iCVD'de zincir büyüme monomerleri (akrilatlar, metakrilatlar, stirenler, vb.) önce buharlaştırılır ve buhar fazında soğuk duvarlı bir vakum odasına iletilir. Başlatıcı türler (örn. organik peroksitler), monomer buharlarıyla aynı anda beslenir. Üzerine alttaşların yerleştirildiği iCVD reaktör tabanının sıcaklığı soğutucu ile ayarlanmaktadır. Monomer buharları hazneye beslendikten sonra, monomer molekülleri alttaş yüzeyinde birikir ve adsorbe edilir. Başlatıcı moleküller ise yüksek buhar basınçlarına sahiptir ve herhangi bir yüzeyde adsorpsiyonu pek mümkün değildir. Polimerizasyon hızı, substrat yüzeyine adsorbe edilen monomer miktarına bağlıdır. Alttaş yüzeyindeki monomer konsantrasyonu substrat sıcaklığı, reaktör basıncı ve monomer/başlatıcı akış oranı gibi çeşitli parametrelere bağlıdır. Yüzey sıcaklığı yoğuşmaya neden olabilecek kadar düşük olmamalıdır. Genellikle, monomer kısmi basıncının (P_m) monomer doyma basıncına (P_{sat}) oranı, belirli bir sıcaklıkta monomerin yüzey konsantrasyonunu tanımlar. Tercih edilen P_m/P_{sat} oranı aralığı, çoğu iCVD işlemi için 0,3–0,7 arasında bir değerdir. Bu aralıkta çalışmak, istenmeyen sıvı faz yoğuşmasına yol açmadan üniform film büyümesini destekler. Diğer herhangi bir CVD işleminde olduğu gibi, film üniformluğu ile biriktirme hızları arasında bir değiş tokuş vardır ve iCVD'de, P_m/P_{sat} değeri, biriktirme hızlarını ve tekdüzeliği ayarlamak için değerli bir araçtır (Alf ve ark., 2010).

iCVD polimerlerinin biriktirme hızı, yapısı ve uyumluluğu üzerindeki kontrol, karmaşık reaksiyon mekanizmalarının net bir şekilde anlaşılmasını gerektirir. Klasik iCVD biriktirme mekanizması şu şekildedir: Monomer (M) ve başlatıcı (I_2) eş zamanlı olarak reaktöre beslenir. iCVD'de filament sıcaklığı genellikle 180 ile 350 °C arasında tutulur, bu monomeri aktive etmek için yeterince yüksek değildir. Bu nedenle, bir başlatıcı olmadan, bir substrat yüzeyinde makul miktarda malzeme biriktirmek mümkün değildir. Öte yandan başlatıcı tür, substrat yüzeyine yayılan ve adsorbe edilmiş monomer ile reaksiyona girerek polimerizasyonu başlatan serbest radikal türler oluşturmak için sıcak filamentler üzerinde veya yakınında reaksiyona girer. Burada polimerizasyon, çözelti fazında gerçekleşen polimerizasyona benzer bir şekilde ilerler ve ilerledikçe film; monomer ve başlatıcı reaktöre beslendikçe büyümeye devam edecektir. iCVD

polimerizasyonunda, monomerler substrat yüzeyine buhar fazı difüzyonu yoluyla ulaşır (Baxamusa ve Gleason, 2008).

Diğer birçok polimer biriktirme işlemi gibi, iCVD de yüksek ila orta dereceli vakum koşulları altında gerçekleştirilir. Bu tür düşük basınçlarda, çoğu monomer kolaylıkla buharlaştırılır ve bir taşıyıcı gaz akışına ihtiyaç olmaksızın reaktöre beslenir. Oda sıcaklığında nispeten düşük buhar basınçlarına sahip olan diğer bazı monomerler, buhar basınçlarını artırmak için uygun sıcaklıklara kadar ısıtılır. Bir monomerin (F_M) bir vakum odasına akış hızı, aşağıdaki denklem kullanılarak hesaplanabilir:

$$F_M = C_s(P_{sat} - P_d) \quad (1.2)$$

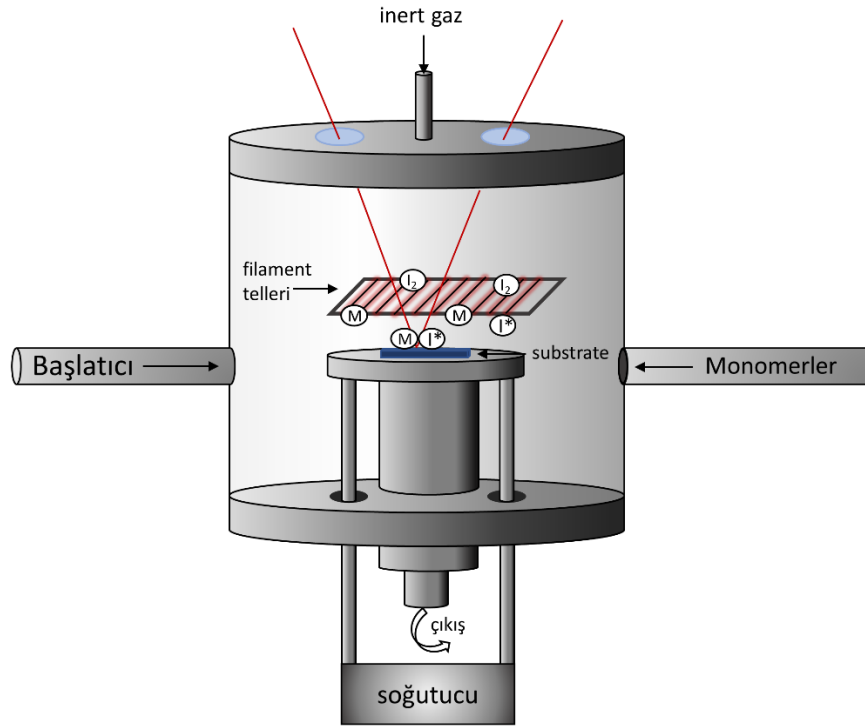
Burada C_s , P_{sat} ve P_d sırasıyla, boru veya valf iletkenliği, monomerin doymuş buhar basıncı ve aşağı akış (reaktör) basıncıdır. Yeterli akış hızına sahip olmak için P_{sat} ve P_d arasındaki fark yüksek olmalıdır. Bu da iki şekilde sağlanabilir; ya sıvı monomerin yerleştirildiği kapların sıcaklığını artırılmalıdır ya da reaktör basıncını düşürülmelidir. Ancak her ikisi de dikkatli yapılmalıdır çünkü bazı sınırlayıcı durumlar vardır. Örneğin, monomeri belirli bir sıcaklığın üzerine ısıtmak, kap içindeki monomerin kendi kendine polimerleşmesini başlatabilirken, reaktör basıncının çok fazla düşürülmesi P_m/P_{sat} oranını çok fazla düşürecektir ve bu durumda çökme fiziksel olarak mümkün olmayabilir (Hersee ve Ballingall, 1990). Monomerin çok düşük buhar basıncına sahip olduğu bazı durumlarda, monomer kabını doğrudan göndermek yüksek bir monomer akışı sağlayamaz. Bu gibi durumlarda, bir fiskeye içinden küçük bir taşıyıcı akışı çözüm olabilir.

1.5.1.2. Başlatıcılı Kimyasal Buhar Biriktirme Prensipleri

iCVD yönteminde homopolimer ve kopolimer sentezi için süreci yöneten prensiplerin iyi anlaşılması gerekmektedir (Matsumura ve ark., 2018). iCVD polimerizasyonunda, bir veya daha fazla monomer bir başlatıcı yardımıyla istenilen yüzey üzerinde polimerleşir. iCVD yönteminde, makromoleküler film tek bir adımda sentezlenebilmektedir. iCVD polimerizasyonu için yaygın bir şekilde termal olarak aktive edilmiş serbest radikal başlatıcılar kullanılır. iCVD polimerizasyonu ile film büyümesi katyonik başlatma (Bose ve ark., 2012; Gao ve ark., 2018), fotobaşlatma (Chan ve

Gleason, 2005b; Martin ve ark., 2007b) veya düşük güçlü plazma (Boscher ve ark., 2016; Loyer ve ark., 2018) başlatma ile de bildirilmiştir (Gleason, 2020b).

Tipik bir laboratuvar ölçekli iCVD reaktörü 0,1 ve 1,0 torr arasında orta dereceli vakum seviyelerinde tutulur. Bir veya daha fazla monomer türünün ve başlatıcının buharları reaktör içinde karışır. Haznenin içindeki dirençli bir şekilde ısıtılan bir dizi filament tel ile başlatıcı molekülleri termal olarak ayrıştırır ve serbest radikal türleri oluşur. Tipik olarak 200 ve 350 °C arasındaki nispeten düşük filament sıcaklıkları, monomerlerin çok az ayrışmasına neden olur (Hanak ve ark., 2018). Şekil 1.12 iCVD reaktörünü şematik olarak göstermektedir.



Şekil 1.12. iCVD reaktörünün şematik gösterimi

iCVD reaktör tabanı, genellikle ~25–65 °C aralığında olan nispeten düşük bir alttaş sıcaklığını korumak için soğutulur. Alttaşların yerleştirildiği reaktör tabanın soğutulması heterojen polimerizasyonda monomerlerin yüzeye adsorpsiyonunu kolaylaştırmaktadır. iCVD reaktöründe alt tabaka sıcaklığının düşük tutulması, ısıya dayanıklı olmayan narin yüzeylerin kolaylıkla kaplanabilmesine olanak tanımaktadır (Decandia ve ark., 2020).

Kontrollü ilaç salım uygulamaları için kullanılan iCVD filmlerinin çoğunluğu kopolimerlerden oluşmaktadır. Bir homopolimer üreten tek tip monomer buharını beslemek yerine, aynı anda iki veya daha fazla monomer tipi iCVD reaktörüne beslenerek kopolimerler oluşturulur. Buhar beslemesindeki monomer türlerinin akış hızlarındaki değişiklik, elde edilen iCVD kopolimerlerinde sistematik bileşimsel değişikliklere neden olur. Monomerler, büyüme yüzeyine adsorpsiyon kolaylıkları ve monomerlerin benzer ve farklı türleri ile reaktiviteleri açısından farklılık gösterdiğinden, buhar beslemesindeki monomerlerin akış hızlarının oranı tipik olarak oluşan iCVD filmde bulunan orandan farklıdır. iCVD kopolimer bileşiminin seçilen akış hızına bağlılığı, Fineman-Ross denklemi kullanılarak kantitatif olarak analiz edilebilir (Lau ve Gleason, 2007).

İki veya daha fazla vinil bağı olan monomerlerin eş zamanlı olarak reaktöre beslenmesi, çapraz bağı iCVD filmler üretir. Çözelti polimerizasyonunda, makromolekül büyümesi, film oluşumu ve çapraz bağlanma genellikle üç farklı adım olarak gerçekleşir. Buna karşılık iCVD yöntemi, monomerlerinden tek bir işlem adımıyla çapraz bağı filmler üretir. Çapraz bağlanan bir monomer, kovalent bir organik ağ oluşturmak için homopolimerize edilebilir (Gleason, 2021).

iCVD tarafından oluşturulan çapraz bağı hidrojel ağları, kontrollü ilaç salımı için büyük ilgi görmektedir (Lau ve Gleason, 2007; Ghasemi-Mobarakeh ve ark., 2019). Hidrojellerin örgü mimarisi, iCVD filmi aracılığıyla çeşitli boyut, şekil ve polariteye sahip farklı moleküler türler için geçirgenlik kolaylığını belirler. Sulu ortamda şişen çapraz bağı iCVD hidrojel polimer katmanlarının genişletilmiş ağ yapıları, ilaçlar ve zirai kimyasallar dahil olmak üzere geçirgen moleküllerin hazır geçişine izin verir. Kontrollü salım sürecinin kinetik çalışmaları bazen model bileşikler kullanır. Boyaların çözeltiye salınmasının optik ölçümlerle izlenmesi kolay olduğundan, boyalar model bileşikler olarak özellikle değerlidir.

iCVD sentez yöntemi, tamamı ortalama ağ boyutunu kontrol etmek için kritik olan polimer zincir oluşumu, çapraz bağlanma ve morfoloji üzerinde hassas mekanik kontrol sağlar. Karakteristik uzunluk ölçekleri, çapraz bağı iCVD hidrojellerinin ortalama ağ boyutları için 0,1 nm'nin altındaki hassasiyetlerle ayarlanabilir. Ağ açıklıkları, türlerin nüfuzunun serbest bırakılmasına izin verir. Daha büyük ağ boyutları serbest bırakma oranını artırır. Ağ boyutunun artması, çapraz bağlayıcı fraksiyonunun azaltılmasından ve çapraz bağlayıcı moleküldeki köprü oluşturan parçanın uzunluğunun arttırılmasından kaynaklanabilir. Ortalama ağ boyutu, Flory-Rehner teorisi kullanılarak şişme derecesinden hesaplanabilir (Unger ve Coclite, 2022).

1.5.1.3. iCVD Polimerlerinin Özellikleri

Herhangi bir yeni malzemenin veya sentez yönteminin ticari olarak tanıtılması, insan güvenliğini sağlamak ve çevreyi korumak için yasal onay gerektirir (Perrotta ve ark., 2018b). Çözelti uygulamalı polimer kaplamalar genellikle artık solvent, reaksiyona girmemiş monomer, bozunma ürünleri, kaplama kalitesini ve homojenliğini iyileştirmek için tasarlanmış katkı maddeleri şeklinde küçük molekülü safsızlıklar içerir. Genellikle makromoleküler zincirlerden ziyade bu safsızlıklar, biyoyumluluk testlerinde olumsuz yanıt vermektedir (Bhat, 2002). Hiçbir çözücü veya katkı maddesi kullanılmadığından, CVD polimerlerinde reaksiyona girmemiş başlatıcı veya monomer gibi birkaç tür hariç safsızlık yoktur.

iCVD sisteminde kaplanabilecek çok fazla polimer olanağı, yüzey modifikasyonu uygulamaları için çok sayıda seçenek sunmaktadır. Düşük kaplama sıcaklıkları ve bir çözücü olmadan ince filmlerin eldesi, iCVD sürecini kâğıt mendil gibi hassas alttaşılarla uyumlu hale getirir. Ek olarak, iCVD polimerlerinin konformal doğası sayesinde, karmaşık geometriye sahip alttaşılar bile üniform bir şekilde kaplanabilmektedir.

Çoğu iCVD filmleri, elektrik yalıtkanlarıdır ve dielektrik sabitleri, monomer seçimi yoluyla ayarlanabilir. iCVD filmlerin organik fonksiyonel grupları, ıslanabilirliği değiştirmek için yüzey enerjisinin ayarlanması gibi yüzey özelliklerinin optimizasyonuna izin verir. iCVD polimerlerinin fonksiyonel grupları ayrıca yüzey reaktivitesi üzerinde kontrol sağlar.

Esasen, tüm iCVD büyüme koşullarında fonksiyonel grupların korunumu büyük ölçüde elde edilir; bu, kontrollü bir şekilde ultra ince filmler (<10 nm) üretmek için yavaş biriktirme hızlarının mı yoksa >1 µm kalınlıkta kapsülleme katmanları üretmek için kullanılan yüksek hızların mı kullanıldığına bakılmaksızın sağlanır. Dış uyaranlara akıllı, duyarlı davranış sergileyen polimerler, bu yüksek derecede fonksiyonel grup korunumunu gerektirir.

Çapraz bağlı polimer filmler, iki veya daha fazla doymamış karbon-karbon bağı içeren en az bir iCVD monomeri kullanılarak sentezlenebilir. Çapraz bağlar, iCVD film büyümesiyle aynı adımda oluşur ve bu nedenle son işlem gerekli değildir. Karşılaştırıldığında, solüsyon yöntemi ile biriktirilen polimerlerin çapraz bağlanması, tipik olarak, biriktirme sonrası tavlama veya UV'ye maruz kalma şeklinde ikinci bir adım gerektirir. Çapraz bağlama, iCVD polimerlerinin dayanıklılığını artırır ve genellikle pürüzlülüğü nanometre altı seviyelere düşürür (Seok ve ark., 2018).

Mekanistik tabanlı iCVD yaklaşımı, bir monomerin organik fonksiyonel gruplarının tam olarak korunarak film özelliklerinin tasarlanması ve optimize edilmesine olanak sağlar. Organik fonksiyonel grupların iCVD polimerizasyonu ile tam olarak korunması, ışık, pH veya sıcaklıktaki değişikliklere yanıt olarak geçirgenlik davranışını değiştirebilen akıllı kaplamaların üretimi için esastır (Gleason, 2020a; Gleason, 2020b). Biyobozunur ve biyouyumlu iCVD polimerlerini sentezleme yeteneği, vücuda implante edilebilen sistemler gerektiren kontrollü salım uygulamaları için de arzu edilir (Peppas ve ark., 2006).

Nötr hidrojenlerin şişme derecesi tipik olarak sınırlı tepki harici pH ve sıcaklık değerleri gösterir. HEMA monomerinden sentezlenen nötr hidrojel tabakaları biyouyumluluk ve biyolojik kirlenmeye dirençlidir (Yang ve ark., 2012; Mao ve ark., 2018). Şişme davranışları, HEMA monomerik biriminin hidrofilik hidroksil (-OH) grubu tarafından yönlendirilir. HEMA bazlı hidrojenlerin iCVD ile kaplanması ve elde edilen kaplamaların özellikleri kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Diğer nötr hidrojenler gibi monomer hidroksiopropil metakrilat bazlı hidrojenler de iCVD yöntemi kullanılarak başarıyla sentezlenmiştir (Sevgili ve Karaman, 2019).

Metakrilik asit (MAA) monomer birimlerinin bir hidrojele dahil edilmesi, pH'a duyarlı şişme ve dolayısıyla pH'a duyarlı kontrollü salım davranışı verir. MAA'da bulunan karboksilik asit fonksiyonel (-COOH) grubu, pH'daki değişikliklere duyarlıdır. Düşük pH'ta -COOH protonlanmış halde kalır ve bu nedenle MAA içeren polimerler yüksüzdür ve suda sınırlı şişme gösterir. Yüksek pH'ta, karboksilik asit grubu -COO⁻'ya protonlaşır, böylece MAA içeren polimerleri suda daha kolay şişen anyonik formlarına dönüştürür (Lau ve Gleason, 2007; Ghasemi-Mobarakeh ve ark., 2019).

4-vinil-piridin (4VP) içeren hidrojel katmanları da pH'a duyarlıdır ancak davranışları enterik bir kaplamanın tersidir. 4VP bazlı hidrojel katmanları, asidik ortamda gelişmiş şişme gösterir, çünkü piridin fonksiyonel grubu, düşük pH'ta eşlenik asit formuna dönüşür (Ghasemi-Mobarakeh ve ark., 2019; Sayin ve ark., 2019). Düşük pH'ta 4VP içeren polimerlerin katyonik doğası şişmelerini artırır. Daha yüksek pH'ta, 4VP nötr formuna geri döner ve suda sınırlı şişme gösterir.

Kontrollü ilaç salımı için termal olarak duyarlı hidrojel kapsülleme, Nisopropilakrilamid (NIPAAm) monomeri kullanılarak elde edilmiştir (Werzer ve ark., 2019). NIPAAm içeren filmler tarafından sunulan ilaç difüzyonuna karşı bariyer, sıcaklıkla değişir. LCST üzerinde, film yoğundur ve ilaç salım hızı yavaştır. Sıcaklığın LCST'nin altına düşürülmesi filmin su ile şişmesine neden olur (Alf ve ark., 2010). Bu

şişme, ilacın iCVD tabakası boyunca difüzyonunu kolaylaştırır, böylece salım oranını artırır. LCST'deki geçiş, polimer ve su arasındaki hidrojen bağının düşük sıcaklıkta termodinamik olarak tercih edilmesinden, farklı polimer zincirleri arasındaki hidrojen bağının ise yüksek sıcaklıkta tercih edilmesinden ve suyun atılmasından kaynaklanır. NIPAAm içeren polimerler vücut sıcaklığına yakın LCST değerlerine sahiptir ve bu da onları tıbbi uygulamalar için özellikle ilgi çekici hale getirir.

İlaç salımına yönelik bir strateji, bir ilacın stabil bir geçirgen seçici polimerle kaplanmasını kullanır. Bu yaklaşım için salım hızı, ilacın polimer tabakasının kalınlığı boyunca difüzyonu ile kontrol edilir. iCVD kullanılarak, <10 nm ile >100µm arasında değişen kalınlıklarda polimer katmanları üretilebilir (Gleason, 2020a). Ek olarak, iCVD yöntemi, katmanları iğne deliği olmadan büyütme yeteneği sağlar. İğne deliği kusurları istenmeyen bir durumdur çünkü altta yatan ilacın hızlı ve kontrolsüz salınmasına izin verebilirler.

Kontrollü ilaç salımı için alternatif bir strateji, kontrol edilebilir bir şekilde aşınarak uzaklaşan bir polimerik kapsülleme tabakası kullanmaktır. Tam erozyon için gereken ilk gecikmeden sonra, sulu çözeltiye doğrudan maruz kalmanın bir sonucu olarak ilaç hızla salınır. Kontrollü salım elde etmek için bir iCVD katmanının aşınmasının sonuçları, bir iCVD monomeri olarak metakrilat anhidrit (MAH) kullanılarak gösterilmiştir (Shi ve ark., 2018). Polimerdeki MAA birimlerinin konsantrasyonu arttıkça, iCVD katmanı suda giderek daha fazla çözünür hale gelerek ve filmin aşınmasına neden olmuştur.

1.5.1.4. Kontrollü Salım için iCVD ile İlaç Kapsülleme

Kontrollü ilaç salımında temel ve en yaygın strateji, ilaçları organik (genellikle polimerler) veya inorganik malzemelerden yapılmış katmanlarla kapsüllemektir. Bu tür bir kapsülleyici kabuk, bir ilacın belirli koşullar sağlandığında vücutta belirli bölgelerde zamanlanmış salımını sağlamaktadır (Baxamusa ve Gleason, 2008). İlaçların, katı yüzeyler, nanoyapılı/mühendislik ürünü yüzeyler, parçacıklar gibi ilaç yüklü ortamların ve aynı zamanda amorf ilaç filmleri (Lau ve Gleason, 2007; Christian ve ark., 2016; Koenig ve ark., 2017) veya sıvı ince filmler (Haller ve Gupta, 2014) gibi hassas substratların üzerinde doğrudan kapsüllemesi için çeşitli buhar fazı teknikleri kullanılmaktadır.

Şişme davranışındaki farklılıklar, belirli pH ve sıcaklıklar gibi belirli koşullar meydana geldiğinde kapsüllenmiş bir ilacı seçici olarak salmak için sıklıkla kullanılabilir ve böylece insan vücudunda belirli bölgelerin veya organların hedeflenmesine olanak tanır (Baxamusa ve Gleason, 2008). Uyarılara duyarlı hidrojeller, iCVD ile başarılı bir şekilde biriktirilebilir. iCVD uyarılara yanıt verme gibi polimerin belirli işlevleri istendiğinde tercih edilen yöntemlerden olmaktadır. Islak kimyasal polimerizasyon yöntemleriyle karşılaştırıldığında, iCVD, ilaç dağıtım araçlarının işlevselleştirilmesi için avantajlıdır çünkü proses düşük sıcaklık, solventsiz, tek aşamalı bir film oluşturma işlemini kapsamaktadır. Bu, ilacın bozulmasına veya kaybına sebep olmadan ilaç yüklenmiş yüzeyin polimerle kaplanmasına izin verir. Böylece aktif bileşiğin bütünlüğü üzerindeki potansiyel etkiyi en aza indirir ve monomer yapısının kapsülleyici kaplamada tutulmasını sağlar. Sonuç olarak, ilaç yükleme işleminin doğruluğu ve etkinliği büyük ölçüde iyileştirilmiş olur (Im ve ark., 2009; Xu ve Gleason, 2010; Ozaydin-Ince ve ark., 2011; Moni ve ark., 2017). Tablo 2 iCVD ile elde edilen etkiye duyarlı kapsül polimerleri, alttaşları ve geçirgen olarak kullanılan ilaçları göstermektedir.

Tablo 1.2. iCVD ile elde edilen etkiye duyarlı kapsül polimerler, alttaşlar ve geçirgenler

| Polimer bileşimi | Alttaş | Geçirgen | Kaynak |
|--------------------------|--|--|-----------------------------------|
| Doğal hidrojeller | | | |
| P(HEMA-co-EGDA) | Gözenekli alüminyum membranlar | Floresan (boya) | (Ozaydin-Ince ve ark., 2011) |
| P(HEMA-co-EGDMA) | Gözenekli alüminyum membranlar | Floroglusinol (boya) | (Armagan ve Ince, 2015) |
| P(HEMA-co-EGDMA) | Düz yüzeyde katı ilaç tabakası | İndometasin (ağrı kesici) | (Christian ve ark., 2018) |
| P(HEMA-co-EGDMA) | PET, pamuk kumaş, polikaprolakton nanolif keçeleri | İndometasin (ağrı kesici) | (Ghasemi-Mobarakeh ve ark., 2019) |
| P(HEMA-co-EGDMA) | Düz yüzeyde katı ilaç tabakası | Klotimazol (antifungal) | (Christian ve ark., 2016) |
| P(HEMA-co-EGDMA) | Poliakrilik asit tabakasından salınan bağımsız filmler | floroglusinol; 4 fenildifenilamin (boya) | (Tufani ve Ince, 2015) |
| pH Duyarlı | | | |
| P(MAA-co-EA) | İbuprofen kristalleri | İbuprofen (ağrı kesici) | (Lau ve Gleason, 2007) |
| P(MAA-co-EGDMA) | İlaç yüklü gözenekli silikon | Kamptotesin (kanser tedavisi) | |
| P(MAA-co-EGDMA) | Düzlemsel bir alttaş üzerinde katı ilaç tabakası, ilaç yüklü selüloz membran | Gentamisin (antibiyotik) | (Decandia ve ark., 2020) |

| | | | |
|------------------------------|--|---------------------------------------|---------------------------|
| P(4VP-co-EGDMA) | RB'li polivinilalkol elektrospin nanolif keçe | Rose Bengal (RB) (Kemoterapötik ajan) | (Sayin ve ark., 2019) |
| Sıcaklık duyarlı | | | |
| P(NIPAAm-co-EGDMA) | AAO şablonu | floroglusinol (boya) | (Armagan ve Ince, 2015) |
| P(NIPAAm-co-DEGDVE) | İlaç yüklü gözenekli silikon | Kamptotesin (kanser tedavisi) | (McInnes ve ark., 2016) |
| P(NVCL-co-DEGDVE) | Düzlemsel Eudragit katmanı | na | (Muralter ve ark., 2019) |
| Hidrofobik Kapsülleme | | | |
| P(CHMA-co-EDGMA) | Bir agrokimyasalın katı mikropartikülleri | Bitki koruma bileşimi | (Bose ve ark., 2012) |
| PEGDMA | Düzlemsel bir alttaş üzerinde katı ilaç tabakası | İndometasin (ağrı kesici) | (Christian ve ark., 2018) |
| PPFDA | Düzlemsel bir substrat üzerinde katı ilaç tabakası | Klotimazol (mantar önleyici) | (Christian ve ark., 2016) |

iCVD prosesinde farklı yapılar üzerindeki ilaçları kapsüllemek mümkündür. Düz yüzeyler, partikül, fiber ve tekstil gibi pürüzlü yapılar, mikro ve nano yapılar iCVD ilaç çalışmaları kapsamında çalışılan malzemelerdendir. Düzlemsel geometrilerin kapsüllemesi, ilaç salımının temel kinetiğinin ölçülmesine olanak tanımaktadır (Coclite ve ark., 2013). Bu çalışmalarda cam slayt gibi düz bir alt tabaka kullanılır. İlacı içeren bir çözelti, substrat üzerine damlatılır veya döndürerek kaplama yöntemi ile kaplanır. Çözücü buharlaşarak arkasında bir katı ilaç tabakası bırakır. Kapsülleme adımı için, bir iCVD filmi doğrudan ilaç katmanı üzerinde büyütülerek iki katmanlı bir yapı oluşturulur. iCVD işlemi için düşük substrat sıcaklığı, tipik olarak oda sıcaklığı, ilaç moleküllerinin hasar görmesini veya süblimleşmesini önler. İlaç tabakası, substratı yalnızca kısmen kaplayacak şekilde uygulanırsa, iCVD tabakası tarafından substratın tamamen kaplanması, ilaç tabakasının üst ve yan yüzeylerinin tamamen kapsüllemesini sağlar. İlaç tabakasının yan kenarlarının kaplanması, ilacın kaplanmamış yüzeylerinden salınmasını önlemek için esastır. İlaç salım oranları genellikle kapsülmeden önce ve sonra ölçülür. Düşük hızlar tipik olarak iCVD kapsüllemesinden sonra görülür. İlaç salım hızı, iCVD katmanının kalınlığına ve bileşimine güçlü bir şekilde bağlıdır. Çapraz bağlayıcı kullanıldığında çapraz bağlayıcı yüzdesinin artmasıyla salım oranının düştüğü de yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Sulu ortamlarda, hidrofilik iCVD hidrojel katmanları önemli ölçüde şişebilir. Çapraz bağlanma yüzdesinin artırılması, filmin şişmesinden kaynaklanan kalınlık artışını azaltır. Bununla birlikte, filmin tamamen çözünmesini önlemek için hidrojin bir miktar çapraz bağlanması genellikle gereklidir. Şişme, bir polimerin ortalama ağ boyutunu artırarak difüzyonu kolaylaştırır. Ek olarak,

ilacın yayılma özelliği, ilaç ile hidrojel arasındaki hidrojen bağı ve hidrofobik etkileşimlerden de etkilenebilir (Gleason, 2015; Christian ve ark., 2016).

iCVD koşulları, karmaşık şekiller ve geometrik yüzeyler üzerinde üniform filmlerin oluşturulduğu kaplamalar yapılmasına izin vermektedir. iCVD'nin düşük sıcaklıkta ve yüksek saflıkta yüzeyler elde edilmesine izin veren yapısı hem mikro hem de nano ölçekli çalışmalarda gösterilmiştir. iCVD yöntemi, tek tek mikro ve nano ölçekli partikülleri topaklanma olmadan homojen bir şekilde kaplama özelliğine sahiptir. iCVD işlemi sırasında hiçbir sıvı faz bulunmadığından, agregasyon gibi yüzey gerilimi kaynaklı bir etki gerçekleşemez. Püskürterek kaplama gibi ıslak kapsülleme işlemleri için yüzey gerilimi etkileri, parçacıklar arasında sıvı köprülerin oluşumunu sağlar. Köprüler, kurutma sırasında parçacıkların kümeler halinde birbirine bağlanmasına neden olabilir. Parçacık boyutları 100 µm'nin altına düştüğünde agregasyon sorunu daha şiddetli hale gelir. Kontrollü salım katmanları için iCVD uygulamasının ilk örneği, iCVD yöntemi ile 25µm çapında ilaç mikro kristallerinin uygun şekilde kapsülendiği ibuprofen için gösterilmiştir (Lau ve Gleason, 2007).

iCVD yöntemi ile kapsülleme, her bir lifin bir tekstil içinde kapsüllemesiyle ilaç yüklü liflere de uygulanmıştır. Tekstilden kontrollü ilaç salımı, yara iyileşmesini hızlandıran pansumanlar ve transdermal ilaç dağıtımını dahil olmak üzere çok sayıda uygulama için önemli bir pratik ilgi alanıdır. Ek olarak, bölgeye özgü ilaç dağıtımını için kullanılan implante edilebilir yamaların üretilmesi için biyolojik olarak parçalanabilen fiber bazlı substratların kapsüllemesi istenmektedir. Elyaf bazlı substratlar, ilaç salımı için yüksek bir yüzey alanına sahiptir. Elektro eğirme ile üretilenler gibi nanofiber keçeler kullanılarak son derece yüksek yüzey alanı elde edilebilir (Gleason, 2021).

Fiber bazlı substratların yüksek yüzey alanları, kapsülleme konformal olduğunda korunabilir. iCVD polimerleri, lifler arasındaki gözenekleri bloke etmeden her bir lifin çevresinde homojen bir şekilde büyüyebilir. Buna karşılık, yüzey alanı uygun olmayan kapsülleme işlemleriyle azaltılabilir. Örneğin, farklı lifler arasındaki açık alanı köprüleyen bir film, bir kumaş içindeki gözenek yapısının tıkanmasına neden olur. iCVD ile kapsülleme işlemi, düşük altta sıcaklığında ve çözücüsüz gerçekleşir. iCVD işleminin bu iki özelliği, fiber bazlı substratların ve ilaçların büyük çoğunluğu ile uyumludur. Böylece iCVD filmleri, ilaca veya liflere zarar vermeden doğrudan ilaç yüklü liflerin üzerine biriktirilebilir (Gleason, 2021; Unger ve Coclite, 2022).

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Etkiye Duyarlı Polimerler ve Hidrojellerin Kullanım Alanlarına İlişkin Literatür Araştırması

Membran teknikleri atıksu arıtımında ve malzeme ayırma uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır (Zhang ve ark., 2018). Özellikle, nispeten büyük gözeneklere sahip ultra/mikrofiltrasyon (UF/MF) membranları yüksek su geçirgenliğine sahiptir ve proteinler, virüsler ve gıda atıkları gibi çeşitli materyal türlerini ayırabilir (Mohammad ve ark., 2019). Malzeme ayırma için membranların kullanımı giderek popüler hale gelmesine rağmen, çoğu malzeme ayırmada karışım çeşitli malzeme türlerini içermektedir ve böylece tek tip zarla ayırmanın uygulama alanları sınırlıdır. Bu nedenle membran ayırma proseslerinin kullanımını artırmak için, ayrılacak olan hedef malzemelerin ve safsızlıkların boyutuna göre kontrol edilebilen seçici geçirgen membranların geliştirilmesi gerekmektedir. Etkiye duyarlı membranlar, sıcaklık, pH, elektrolit, ışık ve manyetik alan gibi harici bir uyarana yanıt olarak özelliklerini değiştirebilen ve bu nedenle gözenek boyutlarını ve yüzey özelliklerini tepki olarak değiştirebilen membranlardır (Liu ve ark., 2016). Özellikle, zar gözenek boyutundaki uyarılara yanıt veren değişiklikler ile farklı boyutlardaki malzemelerin ayrılması için uygun yeni zar süreçleri geliştirmek ve yüzey özelliklerini değiştirerek kirliliği azaltacak çalışmalarda potansiyel olarak kullanılabilir (Zhao ve ark., 2011a). Choi ve ark. (2018), yapmış oldukları çalışmada iki farklı LCST davranışına sahip olan iki aşamalı ısıya duyarlı membranlar geliştirmişlerdir. Bunun için poli(2-dimetilaminoetil metakrilat)-blok-poli(N-izopropilakrilamid) (PDMAEMA-b-PNIPAM, PDN) blok kopolimerini bir polietersülfon (PES) ultrafiltrasyon membranına yerleştirmişlerdir. Hidrasyon kapasitesi değişiklikleri sayesinde eklenen PDN'li (PES/PDN) PES zarının sıcaklığa duyarlı olduğunu ve gözenek yapısının değiştiğini göstermişlerdir. Su akışı ve protein ayırma deneyleri ile PES/PDN zarının geçirgenlik özelliklerinin etkin bir şekilde değiştiğini ve sıcaklık değişikliklerine tepki olarak gözenek yapısı değişikliklerine ile protein ayrılmasının sağlandığını göstermişlerdir.

Etkiye duyarlı polimerlerin birçoğu biyoyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilir yapıdadır. Bu nedenle bu polimerlerin kontrollü ilaç dağıtımı, doku mühendisliği, robotik cerrahi, yapay kaslar gibi biyomedikal alanlarda kullanımı oldukça yaygındır (Malhotra ve ark., 2013). Bu polimerlerin nem (Ryabchun ve ark., 2017), sıcaklık, pH, iyonik güç

(Akar ve ark., 2012) gibi çevresel uyaranlar altında fizikokimyasal özelliklerini değiştirme yetenekleri son ürüne belirli bir dinamik ve gelişmiş bir işlev sağlamak için oldukça arzu edilen bir "akıllı" davranıştır. Özellikle, ısıya-duyarlı polimerler, bir sıcaklık değişimine tepki olarak süresiz bir faz geçişine veya morfolojik değişime maruz kalabilen malzemeler, en çok çalışılanlar arasındadır (Ward ve Georgiou, 2011).

Doku mühendisliği, vücudun yeni fonksiyonel doku geliştirmesini veya yeniden üretmesini sağlamak için hasarlı veya hastalıklı doku veya organların değiştirilmesini amaçlar. Bu genellikle canlı hücreler, üç boyutlu gözenekli bir matris veya yapı iskelesi ve biyoaktif moleküller içeren yapılar aracılığıyla elde edilir (Schmaljohann, 2005). Yapılar daha sonra hücrelere besin taşınması, hücre bağlanması, çoğalması ve farklılaşmasını destekleyecek aynı zamanda metabolik ürünlerin hücrelerden uzaklaştırılmasını da sağlayacağı için gözenek boyutu optimize edilmelidir. Doku mühendisliği ile, hastadan türetilen hücreler in vitro olarak kültürlenebilir ve basit kalıplama tekniği veya daha gelişmiş biyobaskı prosedürleri ile üretilen bir 3 boyutlu yapı iskelesi oluşturmak için hidrojel matrisi ile birleştirilebilir (Perez ve ark., 2013). Bunun yanı sıra sıcaklığa duyarlı polimerler ve daha spesifik olarak şekil hafızalı polimerler minimal cerrahi tıbbi cihazların hazırlanmasında da kullanılmaktadır (Kratz ve ark., 2012). Bu malzemelerin benzersiz özellikleri, tıbbi cihazın, minimal invaziv cerrahi prosedürler ile istenen yere yerleştirildikten sonra genişleyen sıkıştırılmış bir formda sunulmasına izin verir. Bu tür polimerin kullanıldığı uygulamalardan biri, vasküler veya ürolojik prosedürler için stentlerin geliştirilmesidir. Polimerik stentler, yalnızca mekanik özellikleri nedeniyle değil, aynı zamanda fonksiyonel yere ayrıştırılacak bir ilacı dahil etme olasılığı nedeniyle geleneksel metalik stentlere kıyasla umut verici bir seçenek olarak kabul edilir. Örneğin; vasküler stentlere implantasyondan sonra restenozu ve/veya trombozu azaltmak için veya üriner stentlerdeki enfeksiyonları en aza indirmek için polimerik stentler kullanılır (Schmaljohann, 2005). Akıllı polimerler, kanser teşhisi ve tedavisi için yeni tıbbi cihazların üretilmesinde önemli bir rol oynamıştır. Bu anlamda manyetik nanopartiküller, hipertermi tedavilerinin geliştirilmesinde, manyetik ayırmada, immünoassay, hücresel etiketleme ve manyetik rezonans görüntüleme teşhisinde kullanılmıştır (Karimi ve ark., 2013). Duyarlı polimer tabanlı sensörler, analitlerin varlığını kullanıcının bir sistemin durumuyla ilişkilendirebileceği fiziksel ve/veya kimyasal bir değişikliğe dönüştürme yetenekleri nedeniyle büyük ilgi görmüştür. Bir çalışmada, Toma ve ark., SPR sinyal ayarına izin vermek için gömülü indiyum kalay oksit mikro ısıtıcılarla bir yüzey plazmon rezonans (SPR) sensör yüzeyinde bir poli(N-

izopropilakrilamid)-ko-metakrilik asit (pNIPAm-co-MAAc) hidrojel üretmişlerdir (Toma ve ark., 2013). Akıllı polimerlere dayalı biyosensörler, belirli analitlerin konsantrasyonundaki değişiklikler (örneğin, diyabette glikoz) veya sıcaklık veya pH gibi fiziksel değişkenler nedeniyle klinik teşhis ve adli analizde kullanılmıştır (Thammakhet ve ark., 2011). Gastrointestinal iskeminin teşhisi amacıyla midede CO₂'nin kısmi basıncının ölçülmesi için sensörler (Herber ve ark., 2005) çeşitli hastalıklarda ortaya çıkmaktadır. Biyosensörler ve aktüatörler aynı zamanda glikoz algılama ve insülin verme tıbbi cihazlarında (Brahim ve ark., 2002) veya implantlarda (Laursen, 2006) birleştirilmiştir. Mikroakışkan tabanlı tıbbi cihazlar bu analitlerin aşırı veya yetersiz konsantrasyonlarına yanıt olarak biyoaktif bileşenleri serbest bırakmak için belirli analitlerin ve aktüatörlerin sistemik seviyelerini tespit etmek için biyosensörlerden yararlanır (Borisov ve Wolfbeis, 2008).

İlaç dağıtım sistemleri, terapötik bir maddenin vücuda girmesini sağlayan ve ilaçların vücuttaki salım hızını, zamanını ve yerini kontrol ederek etkinliğini ve güvenliğini artıran aktif ve seçici tedavilerin geliştirilmesinde önemli oynayan bir formülasyon veya cihaz olarak tanımlanır. Bu sistemler, polimerler, hidrojel (Aycan ve Alemdar, 2018) lipitler (lipozomlar, nanoemülsiyonlar ve katı-lipid nanopartiküller), amfifilik moleküller, dendrimerler (Zhu ve ark., 2019) ve inorganik nanopartiküller (Wang ve ark., 2012) olabilir. Geleneksel yöntemlerle uygulanan ilaçların terapötik etkinliği ve güvenliği kontrollü bir ilaç dağıtım sistemi kullanılarak geliştirilebilir. İdeal bir kontrollü ilaç dağıtım sistemi, ilacı belirli bir süre boyunca lokal veya sistemik olarak önceden belirlenmiş bir oranda veren sistemdir. İlaçların, proteinlerin ve diğer biyoaktif ajanların kontrollü dağıtımını, bunların çözülmüş veya dağılmış biçimde polimerlere dahil edilmesiyle sağlanabilir (Teare ve ark., 2005). Kontrollü ilaç salım sistemlerinin sıklıkla kullanıldığı alanlardan bir tanesi de kanser ilaçları ile olan çalışmalardır (Zhou ve ark., 2016; Manatunga ve ark., 2017). Kanser tedavi yöntemlerinden biri olan kemoterapide kullanılan ajanlar seçici değildir ve sağlıklı normal dokulara da zarar vererek istenmeyen yan etkilere neden olabilirler. Aslında, kemoterapötik ilaçlarının sağlıklı dokular ve organlar üzerinde neden olduğu ciddi yan etkiler, kanser hastalarının yüksek ölüm oranının arkasındaki ana nedendir. Ek olarak, bu ilaçların tümör dokularına biyoerişilebilirliği nispeten zayıf olduğundan, normal hücrelerde yüksek toksisiteye ve artan çoklu ilaç direnci insidansına yol açan daha yüksek dozlar gereklidir. Bu nedenle, kanserli hücreleri pasif veya aktif olarak hedefleyebilen, böylece terapötik etkinliği artırırken

olumsuz yan etkileri azaltabilen kemoterapötiklerin geliştirilmesi arzu edilir (Senapati ve ark., 2018).

2.2. iCVD ile elde edilen etkiye duyarlı polimerlerin literatür araştırması

Bacheller ve ark. yapmış oldukları çalışmada, yüksek yüzey alanı, yüksek gözenekliliği ve gözenek birbirine bağlanabilirliği nedeniyle son zamanlarda sıvı ayırma, katalitik reaksiyonlar, hücre kültürü ve ilaç dağıtım uygulamaları için ilgi çekici olan üç boyutlu gözenekli poli(metakrilik asit) (PMAA) polimer sünger kaplamalar bağımsız filmleri iCVD yöntemi ile üretmişlerdir. PMAA süngerindeki karboksilik asit fonksiyonel grubunun, biyomedikal uygulamalar ve ayırmalar için pH'a duyarlı bir davranış sağladığını bildirmişlerdir. Farklı pH ortamlarında sünger kaplamaların çözünmesini kontrol etmek için termal tavlama ve etilen glikol diakrilat (EGDA) ile çapraz bağlama yapılmıştır. Üretim sürecine epoksit içeren monomer glisidil metakrilat (GMA) ekleyerek kaplamaların alt tabakaya yapışmasını iyileştirmişlerdir. iCVD sisteminin deney parametrelerini ayarlayarak, sünger alt katman ve sütunlu bir üst katmandan oluşan iki katmanlı bir kaplama sentezlemişlerdir. Ek olarak sünger yapılar, kendi kendini temizleme özelliklerine sahip süperhidrofobik yapılar imal etmek için florlu bir polimer olan poli(1H,1H,2H,2H-perflorodesil akrilat) (pPFDA) ile kaplamışlardır. Üretim sürecinde, ilaç verme, sensör ve ayırma uygulamalarında bir dizi uygulama için farklı işlevlere sahip polimer süngerleri tamamen kuru buhar ortamında tek adımda iCVD yöntemi ile sentezlemişlerdir (Bacheller ve ark., 2021).

Mao ve ark. elektrokimyasal olarak aktif polimerlerin (EAP) performans kararlılığının iyileştirilmesi için yeni bir metot geliştirmişlerdir. Bunun için iCVD ile sentezlenen pHEMA filmler elektrolit solüsyonu ile temas ettirilmiş ve hidrojel elde edilmiştir. Elde edilen hidrojeller ile EAP mikro/nano yapıları kaplanmıştır. Hidrojel kaplamalar hızlı iyon geçişine olanak sağlarken, EAP nin yapısal tozlaşmasını ve substrattan ayrılmasını azaltmıştır. Diğer metotlarından oldukça farklı olan bu yöntemin substrattan bağımsız olduğu ve farklı kimyasal karakteristiklere ve morfolojilere sahip EAP lere uygulanabildiği bulunmuştur (Mao ve ark., 2018).

Cesnik ve ark. iCVD ile sentezlenmiş polimer filmler üzerinde ultra hızlı nanoimprint litografi (NIL) tekniği kullanarak nano yapılar elde etmişler ve geniş yüzey alanlı nano yapıların üretilmesinde iCVD polimerleri ve NIL kombinasyonunun benzersiz bir yöntem olduğunu göstermişlerdir. Çalışmalarında yüzey hacim oranını

değiştirerek tepki süresini düşürmeyi amaçlamışlardır. iCVD tekniği ile sentezledikleri poly(2-hidroksietil metakrilat) ince filmleri üzerinde NIL tekniği kullanarak nanoyapılar oluşturmuşlardır. Imprinting tekniği ile görünür bölgede kırınım ağı oluşturmuşlar ve nano yapıların optiksel ve fizikokimyasal davranışlarını modellemişlerdir. Çalışmalarının sonucunda ticari olarak kullanılan sensörleden en az üç kat daha hızlı tepki süresine sahip nem sensörleri elde etmişlerdir (Cesnik ve ark., 2022).

Unger ve ark. iCVD yöntemiyle sentezledikleri poli(N-vinilkaprolaktam) (PNVCL) polimer filmlerinin nem ile şişmesini incelemişlerdir. Filmler ile dedektörün aynı çember içinde bulunduğu yerinde elipsometri yöntemiyle filmlerin karakterizasyonlarını yapmışlardır. Dolayısıyla ölçümler malzeme ile nemli hava arasında termal denge olduğu durumda yapılmış ve termal dengenin olmadığı durumlarda yapılan ölçümler ile karşılaştırılmıştır. Ölçümlerin termal gradientlerin olduğu durumlarda düşük nem oranıyla sınırlandırıldığını, termal denge durumunda çemberin işlemsel limitleri ile sınırlandırıldığını bulmuşlardır. Neme ve sıcaklığa bağlı şişme ölçümü için ortaya koydukları yeni metoda ek olarak kalınlık değişimini yerinde ölçmek için interferometre tekniğini de kullanmışlardır. Kullanılan interferometre tekniği ile ulaşılamayan kısmi nem (RH)/sıcaklık değerlerinde film kalınlığının ölçümüne olanak sağlamaktadır (Unger ve ark., 2022a).

Muralter ve ark. ısıya duyarlı bir polimer olan di(etilen glikol)-divinil eter (DEGDVE) ile çapraz bağlı PNVCL polimerini iCVD metoduyla sentezlemişlerdir. Bu polimerin şişme ve büzüşme geçişlerini ve bu geçişe karşılık gelen LCST su ortamında spektroskopik elipsometre yöntemiyle araştırmışlar; su temas açısı ve nano-girinti deneyleri sonucu şişme ve büzüşme geçişinde ıslanabilirliğin değiştiğini ve elastisite modülünde de değişikliğin olduğunu bulmuşlardır. İnce filmlerin ısıya duyarlı davranışını ayarlamak için çapraz bağlayıcı miktarı değiştirilmiş ve düşük miktarda kullanılan çapraz bağlayıcının polimerde yüksek oranda şişme, LCST değerinde yükselme ve düşük sertliğe neden olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca iCVD deneylerinde filament sıcaklığını polimerin zincir uzunluğunu değiştirmek için kullanmışlar; sentezlenen polimerde kuru haline oranla % 250 ye kadar şişme ve geçiş sıcaklığında da 16' dan 40 °C ye kadar bir değişim gözlemişlerdir (Muralter ve ark., 2019).

Unger ve ark. poli(3,4-etilendioksitiyofen):polistiren sülfonat elektrotlarını ekran baskısı ile elde etmişler ve üzerini pH duyarlı bir hidrojel olan poli(metakrilik asit) ko di(etilen glikol)-divinil eter p(MAA-DEGDVE)'i iCVD yöntemiyle kaplayarak pH deri sensörü yapmışlardır. Deri sensörü deriye fonksiyonelliğini tamamiyle koruyarak

kolaylıkla transfer edilmiş ve epidermisin topografik yapısına mükemmel bir şekilde uyum sağlamıştır. Sensörü oluşturan tüm katmanların morfolojik yapı araştırmaları elektrotların genişliği, hidrojelin kalınlığının istenilen değerde olduğunu göstermiştir. Hidrojel katmanının şişme oranının kuru haldeki durumuna göre pH değeri 4 iken $24,7 \pm 0,3$; pH 6 iken ise 38 ± 1 olduğunu bulunmuştur. Ayrıca empedans spektroskopisi ile yapılan çalışmalarda 10 ile 1000 Hz de faz kaymalarının gözlenmesiyle sensörün çok iyi bir pH bağıllık özelliğine sahip olduğu bulunmuştur. Bu özellik ise hidrojelin sensörde varlığı sebebiyledir (Unger ve ark., 2022b).

2.3. Kontrollü Salım için iCVD ile Yapılan İlaç Kapsülleme Çalışmaları

Düzlemsel çift katmanlı geometrinin kullanıldığı bir çalışmada Christian ve ark. ilaç salımını modifiye etmek için ağrı kesici ince indometasin filmleri üzerine 200 nm kalınlığındaki buhar fazında biriktirilmiş polimer kaplamalar uygulamışlardır. 2-hidroksietil metakrilat ve etilen glikol dimetakrilat'ın P(HEMA-EGDMA) hidrojel kopolimerleri, iCVD ile doğrudan çözelti dökümlü indometasin ince filmlerinin üzerinde hazırlanmıştır. İlaç salım kinetiğini pH 5,8 fosfat tampon çözeltisinde 25, 37 ve 50°C'de ölçmüşlerdir. Veriler, salma kinetiklerinin, polimer kaplamada çapraz bağlayıcı fraksiyonu değiştikçe birkaç büyüklük sırasına göre ayarlanabileceğini göstermektedir. Kaplanmamış indometasin filmleri bir saat içinde tamamen salınırken, polimer kaplamaların birkaç saatten günlere kadar kademeli bir serbestleşme gösterdiğini bildirmişlerdir. Gözlemlenen oranların, önemli ölçüde iCVD geçirgenlik kontrol katmanının bileşimine bağlı olduğunu bildirmişlerdir. En düşük hız, 25°C'de çapraz bağlı homopolimer PEGDMA kullanılarak gözlenmiştir. PHEMA'nın salım kinetiğini, sulu çözeltiye daldırma ile bu çapraz bağlanmamış homopolimerin altta yatan ilaçtan ayrılmasına neden olduğu için elde edememişlerdir (Christian ve ark., 2018).

İlaç salımı üzerindeki kontrol, kalınlıklarını ve gözenek boyutunu sıcaklıkla değiştiren sıcaklığa duyarlı kapsülleyiciler kullanılarak elde edilebilir. Werzer ve ark. yapmış oldukları çalışmada düzlemsel geometride iCVD P(NIPAAm-DEGDVE) kopolimerleri ile kapsüllenmiş üç ilaç için salım kinetiklerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmanın amacının, iCVD ile kaplanan p(NIPAAm-DEGDVE) kopolimer hidrojel tabakası tarafından kapsüllenen farklı ilaçların sıcaklığa bağlı salımını hangi koşulların (pH, ilaç çözünürlüğü) etkilediğini göstermek olduğunu belirtmişlerdir. Fenitoin, klotrimazol ve indometasin ilaçlarının katmanlarını cam üzerine dökmüşler ve

P(NIPAAM-DEGDVE) katmanlarını daha sonra doğrudan bu ilaç katmanlarının üzerinde iCVD yoluyla sentezlemişlerdir. Salım hızları, ısıya duyarlı iCVD hidrojelinin LCST'sinin hem üzerindeki hem de altındaki sıcaklıklarda ölçülmüştür. LCST'nin altında, hidrojel genişlemiş durumdadır. LCST'nin üzerinde, ilaç salım hızını yavaşlatması beklenen hidrojel çöker. Beklenmedik bir şekilde, düşük pH'ta, polimer çökmüş durumdayken tüm model ilaçlar LCST'nin üzerinde daha hızlı salınmıştır. Bu şaşırtıcı sonuç, üç ilacın da salımı için gözlemlenmiştir. Bu, polimer ve ilaçlar arasında hidrojen bağlarının oluşumuna bağlanmıştır. Nötr pH'ta, indometazin için salım davranışı tersine dönmüştür. LCST'nin altında, yani polimer şişmiş durumdayken daha hızlı bir salım kaydetmişlerdir. Bu pH'ta indometasin protonu giderilmiş formundadır ve bu nedenle polimerle H-bağı oluşturmaya daha az eğilimlidir. Bu durumda, bu nedenle, daha fazla serbest hacim mevcut olduğunda, yani LCST'nin altında küçültülmüş durumdayken, yüksek oranda indometasin salımı sergilemiştir. Buradaki bulguların, moleküler türlerin yanı sıra polimerin kendisinin çözünme davranışı üzerinde büyük bir etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir (Werzer ve ark., 2019).

İlaç gibi pratik uygulamalarda amorf katıların kullanımı istenmeyen kristal geçişler nedeniyle zayıf stabilite meydana geldiğinden sınırlı olmaktadır. Christian ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada, model ilaç klotrimazolün amorf filmlerini stabilize etme ve termal olarak indüklenen geçişlere karşı koruma sağlama yetenekleri açısından üç farklı polimerik kaplamayı incelemişlerdir. Clotimiazol ilacını katı, şekilsiz bir ilaç tabakası oluşturacak şekilde cam üzerine damlatmışlar ve ardından PFDA, HEMA ve metakrilik asit (MAA) kullanarak iCVD ile kapsüllemişlerdir. Ortam koşullarında 48 saat sonra, kapsülmemiş ilaç tabakası ağırlıklı olarak kristalli hale gelir. Buna karşılık, ilaç, iCVD tarafından kapsüllendiğinde ağırlıklı olarak şekilsiz kalır ve mikroskopi ile yalnızca birkaç kristalit görünür. Optik mikroskop ve X-ışını kırınım verileri, yaklaşık 22 °C'lik ortam koşullarında, bu iCVD katmanlarından herhangi birinin amorf durumun ömrünü önemli ölçüde uzattığını ortaya koymaktadır. Daha yüksek sıcaklıklarda (50 veya 70 °C), P(PFDA) kaplama koruma sağlayamazken, PHEMA ve PMAA filmlerin kristalleşme oranını güçlü bir şekilde azalttığını belirtmişlerdir (Christian ve ark., 2016).

Decandia ve ark. yapmış oldukları çalışmada farklı tekniklerle biriktirilen suda çözünen bir antibiyotik olan gentamisin tabakası üzerine bir iCVD polimerik filmi kaplayarak ilaç salım davranışlarını incelemişlerdir. iCVD kaplaması için, pH'a duyarlı bir hidrojel olan P(MAA-EGDMA) kopolimeri kullanılmıştır. Salım kinetiğinin büyük ölçüde iCVD polimerlerinin kimyasal bileşimine bağlı olduğunu bildirmişlerdir.

Özellikle, kaplamaların EGDMA akış oranı artırıldığında gentamisin salımının yavaşladığı göstermişlerdir. Bunun nedenini, bariyer kaplamanın şişme özelliklerini değiştiren EGDMA'nın varlığının bir sonucu olarak artan çapraz bağlanma olduğunu belirtmişlerdir. Ek olarak, gentamisin depolanma şeklinin ilaç tabakasının homojenliğini ve dolayısıyla iCVD polimerini ve antibiyotik salımını da etkilediğini göstermişlerdir. Döndürerek kaplama ve damla döküm yoluyla elde edilen numuneler %85 EGDMA içeren bir iCVD katmanı ile kaplanmış ve 40 dakika sonra yüklenen gentamisin'in sırasıyla %70 ve %90'ını suda salındığı bildirilmiştir. Suda çözünür antibiyotik gentamisin ilaç etkinliği, iCVD kapsülleme yoluyla difüzyonla salındıktan sonra test edilmiştir. Serbest kalan gentamisin'in iki bakteri suşuna, *Staphylococci aureus* DSM799 (gram-pozitif) ve *Pseudomonas aeruginosa* DSM939'a (gram-negatif) karşı antibiyotik aktivitesini koruduğu göstermişlerdi (Decandia ve ark., 2020).

Etkiye duyarlı nanolifler ile kontrollü ilaç salımı üzerine yapılan bir çalışma Sayın ve ark. tarafından yürütülmüştür. Bu çalışmada, kemoterapötik ajan Rose Bengal (RB) yüklü suda çözünür PVA nanolifleri elektroegirme yöntemi kullanılarak sentezlenmiştir. iCVD yoluyla PVA-RB nanolifler üzerinde ince bir poli(4-vinilpiridin-etilen glikol dimetakrilat) P(4VP-EGDMA) kopolimeri biriktirilmiş ve lif yüzeyleri kaplanmıştır. Kapsülleme katmanı, SEM, FTIR ve XPS analizleri ile karakterize edilmiştir. Kaplanmamış ve (P(4VP-EGDMA)-PVA) kaplı nanofiber keçeleri, bozunma ve ilaç salım profillerini analiz etmek için farklı pH değerlerinde incelemişlerdir. Kaplanmış PVA-RB nanolifler, 72 saatlik uzun inkübasyon süreleri için nötr ve bazik pH değerlerinde yüksek stabilite gösterirken, kaplanmamış nanolifler 2 saatten daha kısa sürede çözünmüştür. İlaç salım çalışmaları sonucunda, kaplanmış PVA-RB nanoliflerinden ilaç salımının nötr ve bazik pH değerlerinde daha yüksek olduğunu ve çözeltinin pH'ıyla orantılı olduğunu, kaplanmamış PVA-RB nanoliflerinden bozunma ve ilaç salım oranlarının önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Peppas modeli kullanılarak salım kinetiğinin daha ileri analizi ile kaplanmamış nanolifler için polimer şişmesi ve çözünmesinin baskın mekanizmalar olduğunu, kaplanmış nanolifler içinse Fickian difüzyonunun baskın salım mekanizması olduğu gösterilmiştir. Kaplanmış PVA-RB nano liflerinin beyin kanserine karşı biyouyumluluğu ve terapötik etkinliği, glioblastoma multiform kanser hücreleri (U87MG) üzerinde araştırmışlardır. Kaplanmış PVA nanoliflerinin yüksek oranda biyouyumlu olduğu gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar ile, kaplanmış PVA-RB nanoliflerinin beyin kanseri hücreleri üzerindeki terapötik aktivitesini doğrulamışlardır (Sayın ve ark., 2019).

Shi ve ark. yapmış oldukları çalışmada biyolojik olarak parçalanabilen poli(metakrilik anhidrit-metakrilik asit) P(MAH-MAA) kopolimerlerini mikro gözenekli bir zar içindeki model ilaç rifampisini kaplamak ve pH'a duyarlı ilaç salımını incelemek için kullanmışlardır. Ortaya çıkan kaplamalar, PMAA ürününün alkali çözeltilerde daha hızlı iyonlaşması ve çözünmesi nedeniyle pH'a bağlı bozunma performansı sergilemiştir. Bozulma oranı, sisteme farklı MAA içerikleri dahil edilerek de ayarlanmıştır. PMAH'ın pH 10 altındaki bozunma hızının, pH 1 altındakinden 15 kat daha hızlı olduğu bildirilmiştir. İlaç, kaplamanın çoğu bozunana kadar zarın içinde iyi bir şekilde saklanmıştır. Salım oranı, kaplamanın bozunma profiline uygun olarak alkali ve nötr çözeltilerde asidik çözeltiden çok daha hızlı olmuştur. Bu nedenle, ilaç kapsülleme ve pH'ye duyarlı ilaç salımının, iCVD ile ilk kez sentezlenen PMAH'ın ve bunun kopolimer kaplamalarının yüksek etkinlik alanına özgü ilaç tedavisinde potansiyel uygulama alanı olduğunu belirtmişlerdir (Shi ve ark., 2018).

Ghasemi-Mobarakeh ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada lif bazlı substratlardan kontrollü salım, liflerin ilaç klotrimazol ile yüklenmesi ve ardından iCVD kullanılarak PHEMA ve poli(metakrilik asit) P(MAA) hidrojelleri tarafından konformal kapsüllenmesi ile sağlanmıştır. Bu yöntemi, nazik, solventsiz ve en önemlisi üç boyutlu yapılar içindeki serbest alanları kaplayabilecek şekilde uygulama yapılabildiği için seçtiklerini belirtmişlerdir. Pamuklu gazlı bez, poli(etilen tereftalat) (PET) kumaş ve elektrospun PCL nanofiberler substrat olarak kullanılmıştır. Sonuçlar, bozulmamış substratların kimyasal yapısının ve yüzey alanı/hacim oranının ilaç salım profilini etkilediğini göstermiştir. Taramalı elektron mikroskobu sonuçları, PHEMA ve PMAA'nın alttaşların liflerini uyumlu bir şekilde kapladığını ortaya çıkarmıştır. Ayrıca, ilaç salım deneyleri, PHEMA ve PMAA kaplamalarının ani ilaç salımını önleyen bariyerler sağladığını göstermiştir. Salımdaki en büyük engel ve toplam ilaç salımının en düşük fraksiyonu PET kumaşta gözlenmiştir. Salım oranlarındaki en küçük fark ve salınan toplam ilacın en yüksek fraksiyonu pamuklu gazlı bez substratlarda meydana gelmiştir. Ek olarak, her üç substrat için HEMA bazlı nötr hidrojel kaplama, MAA bazlı pH'a duyarlı hidrojel kaplamadan daha hızlı salım sağlamıştır. HEMA bazlı kaplamalardan daha yüksek salım oranlarının gözlemlenmesi, kaplama kalınlığı, ağ boyutu ve ilaç-hidrojel etkileşimleri dahil olmak üzere birçok faktördeki farklılıkları yansıtmaktadır. Sonuç olarak, bu çalışma ile güçlü bir gözenekli yapı mevcut olsa bile çeşitli parametrelere bağlı olarak ayarlanabilir ilaç salım profiline sahip bir ilaç içeren kumaşların üretilme olasılığını göstermişlerdir (Ghasemi-Mobarakeh ve ark., 2019).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

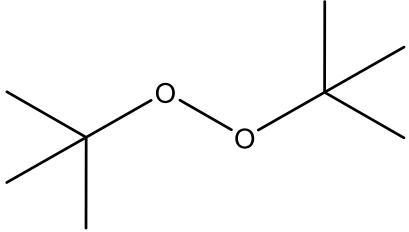
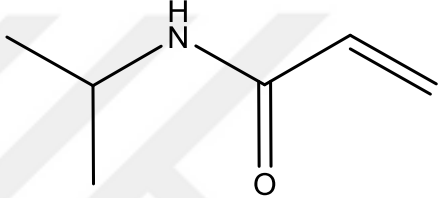
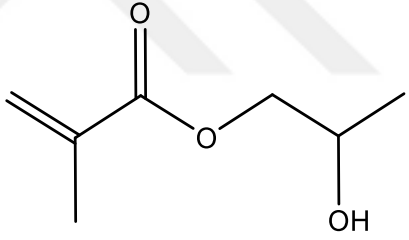
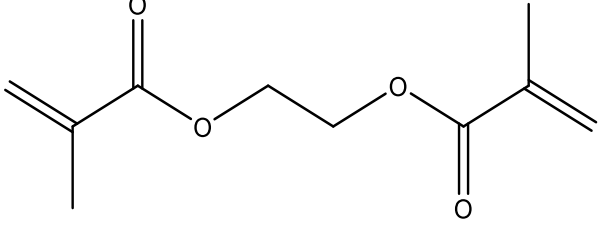
3.1. iCVD Kaplamaları ve Kontrollü İlaç Salım Çalışmalarında Kullanılan Malzemeler

Çalışmalarda kullanılan malzemeler ve bu malzemelerin kullanım amaçları Çizelge 3.1’de verilmiştir. Çizelge 3.2 iCVD yöntemi ile ince filmlerin sentezi için kullanılan başlatıcı ve monomerlerin kimyasal yapılarını göstermektedir.

Tablo 3.1. Deneylerde kullanılan kimyasal malzemeler

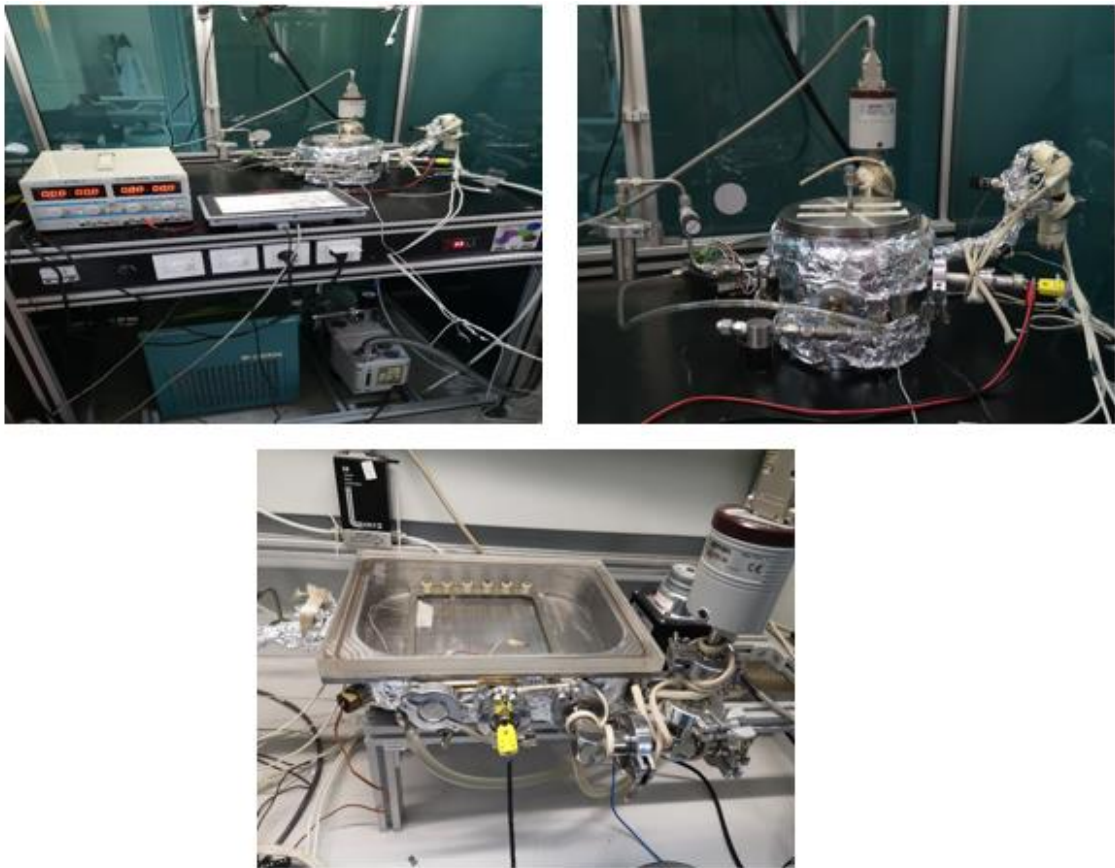
| Malzeme Adı | Kullanım Amaçları |
|---|--|
| Mikroskop Camı (KRUUSE, 24x50 mm) | İlaç ve kaplamalar için alttaş olarak kullanılmıştır |
| Silikon alttaş (100, p-tip) | Analizler için alttaş olarak kullanılmıştır |
| Di tert bütül peroksit (TBPO, Aldrich, %98) | Tüm polimer sentezlerinde başlatıcı olarak kullanılmıştır |
| 2-hidroksipropil metakrilat (HPMA, Aldrich, %97) | Monomer olarak kullanılmıştır |
| Etilen glikol dimetakrilat (EGDMA, Aldrich, %98) | Çapraz bağlayıcı olarak kullanılmıştır |
| N-izopropilakrilamit (NIPAAm, Aldrich, %97) | Monomer olarak kullanılmıştır |
| Carbodex Carboplatin çözeltisi (150mg/15 ml, DEVA ilaç) | Kontrollü salım deneylerinde ilaç olarak seçilmiştir |
| Ampisilin disk (Bioanalyse) | Kontrollü salım deneylerinde ilaç olarak seçilmiştir |
| Kloramfenikol disk (Bioanalyse) | Kontrollü salım deneylerinde ilaç olarak seçilmiştir |
| Antibiyogram disk (Bioanalyse) | Kontrollü salım deneylerinde kontrol grubu olarak kullanılmıştır |
| Gentamicin çözeltisi (MERCK) | Sitotoksitite testlerinde kullanılmıştır |
| Tripan mavisi (MERCK) | Sitotoksitite testlerinde kullanılmıştır |
| Tripsin EDTA çözeltisi (MERCK) | Sitotoksitite testlerinde kullanılmıştır |
| MTT hücre testleri (Aldrich) | Sitotoksitite testlerinde kullanılmıştır |
| EGF Epidermal Büyüme Faktörü (20 ng/ml, Aldrich) | Sitotoksitite testlerinde kullanılmıştır |
| İnsulin (0.01 mg/ml, Aldrich) | Sitotoksitite testlerinde kullanılmıştır |
| Aseton (TEKKİM, %99,5) | Reaktör temizliğinde kullanılmıştır |
| Propanol (TEKKİM, %99,5) | Reaktör temizliğinde kullanılmıştır |
| Ultra saf azot (Saflık, ≥99,999) | Pörj için kullanılmıştır |

Tablo 3.2. Kaplamalarda kullanılan başlatıcı ve monomerlerin kimyasal yapısı

| Kimyasal Malzeme Türü | Kimyasal yapısı |
|--|--|
| Başlatıcı Di tert bütül peroksit (TBPO) |  |
| Monomer N-izopropil akrilamid (NIPAAm) |  |
| Monomer 2-hidroksipropil metakrilat (HPMA) |  |
| Çapraz bağlayıcı Etilen glikol dimetakrilat (EGDMA) |  |

3.2. Başlatıcılı Kimyasal Buhar Biriktirme (iCVD) Sistemi

iCVD sistemi genel olarak kaplamaların gerçekleştiği reaktör, vakum kontrol sistemi elemanları, sıcaklık, basınç ve akış kontrol edici sistemler ile kalınlık kontrolüne izin veren lazer interferometre sisteminden oluşmaktadır. Tez kapsamında yapılan çalışmalarda iki farklı iCVD reaktörü kullanılmıştır. İlk yapılan çalışmalar dikdörtgen bir reaktörde gerçekleştirilirken, ilaç çalışmalarında kullanılan kaplamalar için daha küçük boyutta silindirik bir iCVD reaktörü kullanılmıştır. Kullanılan iki reaktör türü ve sisteme ait diğer ekipmanlar Şekil 3.1’de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. iCVD reaktörleri ve sisteme ait ekipmanlar

iCVD sisteminde yapılan çalışmalar vakum altındaki bir reaktör içerisinde gerçekleştirilmektedir. Bu sayede alttaş malzemeleri kirliliğe maruz bırakmadan yüksek saflıkta kaplamalar elde edilebilmektedir. Bu, kontrollü ilaç salımı gibi canlı yüzeyler ile uygulamaların gerçekleştirileceği çalışmalar için özellikle önem teşkil etmektedir. iCVD sisteminde reaktanların sürekli olarak beslendiği ve reaktör boyunca sürekli akışın olduğu açık reaktör kullanılmaktadır. Bu reaktörler kimyasallara karşı dayanıklı paslanmaz

çelikten yapılmıştır. Reaktöre başlatıcı ve monomerlerin girişini sağlayan hat ile reaktantların buharlaştırıldığı paslanmaz çelik kaplar paslanmaz çelik borular ile birbirine bağlanmıştır. Aynı kaplarda buharlaştırılan reaktantlar sisteme tek bir hattan veya ayrı ayrı hatlardan beslenebilmektedir. Sistemi temizlemek ve vakumu sonlandırmak için kullanılan azot gazı da ayrı bir hattan reaktöre beslenir. Reaktantlar reaktöre kontrollü bir şekilde taşınmalı ve ölçülmelidir. Gaz halindeki reaktantlar söz konusu olduğunda, bu herhangi bir özel problem teşkil etmez ve basınç kontrolörleri, göstergeler, akış ölçerler ve kütle akış kontrolörleri vasıtasıyla gerçekleştirilir. Reaktantların reaktöre beslenmesi aç-kapa vanalar (Swagelok) ile kontrol edilirken akış hızları iğne vanalar (Swagelok) ve kütle akış kontrol edici (MKS) ile kontrol edilir. iCVD sisteminde kaplamalar düşük basınç altında gerçekleştirilmektedir. Reaktörü ve ona bağlı besleme sistemini vakum koşullarında tutmak amacıyla vakum pompası kullanılmaktadır (Edwards 8). Sistemin reaktör basıncı MKS (Baratron) marka kapasitans tipi basınç sensörü ile ölçülür. Basınç kontrol sisteminde PID kontrol yapılmaktadır. Reaktör basıncı kaplama için uygun basınç değerine ayarlanır ve basınç kontrol ediciden gelen bilgilere göre kelebek vana açılıp kapanarak reaktör basıncını istenilen değerde tutar. Kaplama da kullanılacak alttaşların istenilen sıcaklıkta tutulabilmesi için reaktör tabanının sıcaklığı bir çevirmeli su banyosu (Thermo Neslab) ile ayarlanmaktadır. Reaktör tabanındaki sıcaklığın homojen olması elde edilen kaplamaların kinetik ve uygulama çalışmaları açısından oldukça önemlidir.

iCVD sisteminde sıcaklık kontrol ekipmanları oldukça geniş yer tutmaktadır. Reaktörün tabanı ve duvarı, monomer sıcaklıkları, filament tellerin sıcaklığı ve besleme hattının sıcaklığı kaplamalar öncesinde ayarlanan parametrelerdendir. Düşük buhar basıncına sahip monomerleri ideal buhar basıncına ulaştırmak için buldukları kaplar ısıtıcı bantlar vasıtasıyla ısıtılır ve sıcaklık bir ısı çifti ile ölçülerek PID kontrol sistemi ile kontrol edilir. Sıcaklık farkından kaynaklanabilecek yoğuşmaların önüne geçmek için reaktör besleme hattı da en yüksek monomer sıcaklığının üzerinde olacak şekilde ısıtıcı bantlar ile ısıtılarak sıcaklığı kontrol edilir. Reaktör duvar sıcaklığı da yine yoğuşmayı önlemek için ısıtıcı kablolar ile çevrilmiş ve kaplama harici durumlarda da genel olarak set edilen ortalama bir değere ayarlanarak sürekli ısıtılmıştır. iCVD sisteminde reaktöre beslenen monomer ve başlatıcı türlerini aktive etmek için gerekli olan enerji girdisi ısı enerjisidir ve bu enerji reaktör içine yerleştirilen içerisinde birbirine paralel tungsten tellerin (Alfa Aesar) bulunduğu ve bir ayarlı transformatör (VARSAN) ile istenilen sıcaklığa ayarlanan bir filament ızgarasından sağlanmaktadır. Sıcaklık değeri tellerle temas halinde olan K tipi ısı çifti (Omega) yardımıyla okunmaktadır.

iCVD sisteminin en avantajlı yanlarından biri kaplama süresince kalınlık kontrolünün eş zamanlı olarak ölçülebilmesidir. Bunun için 632 nm dalga boyunda bir He-Ne lazer kaynağı (JDSU Uniphase) ve reaktör tabanına yerleştirilen silikon alttaş üzerinden yansıyan ışığın düştüğü bir foto dedektörden (Thorlabs) oluşan bir lazer interferometre sistemi kullanılır. Elde edilen verilerin bilgisayar ekranına yansıtılmasıyla kalınlık anlık olarak takip edilir ve istenilen kalınlığa ulaşıldığında kaplama sonlandırılır. Film kalınlıklarını tayin etmek için Frensel Yansıma denklemleri ve Snell Yasası kullanılarak türetilen aşağıdaki denklem kullanılmıştır (Domingo Beltrán ve ark., 2015).

$$d = \frac{\lambda}{2(n_2^2 - n_1^2 \sin^2 \theta_1)^{1/2}} \quad 3.1$$

Bu denklemde,

λ : Gelen ışığın dalga boyu

d: Film kalınlığı

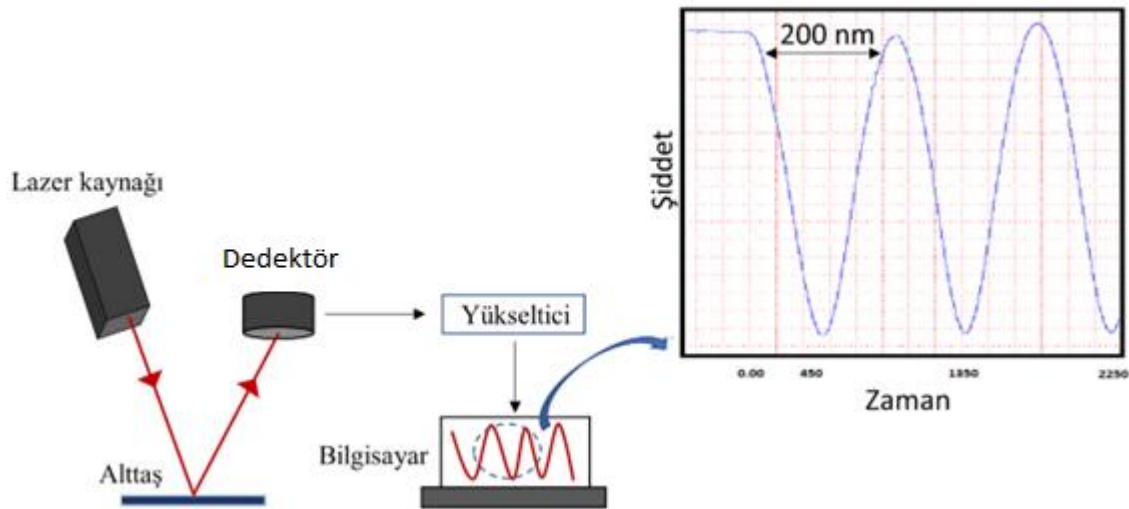
θ_1 : Gelen ışığın film yüzey normali ile yaptığı açı

θ_2 : Film içerisinde kırılan ışığın yüzey normali ile yaptığı açı

n_1 : Film üzerindeki ortamın kırılma indisi

n_2 : Kaplanan filmin kırılma indisini göstermektedir.

Bu denklemde gelen ışığın dalga boyu 632 nm, gelen lazer ışığının açısı 10 derece, CVD ile kaplanan polimer filmler için genel olarak kırılma indis değerleri 1.5 alınarak ekranda görülen zamana karşılık lazer şiddeti (volts) grafiğinde dalgalar şeklinde görünen birbirini takip eden tepe ve çukurlarda iki tepe ya da iki çukur arası 200 nm kalınlık olarak hesaplanır. Tüm bu hesaplanan değerler ışığı yansıtma özelliğine sahip olan silikon alttaş substrat yüzeyine göre hesaplanmıştır. Şekil 3.2. lazer interferometre sistemini ve tipik bir kalınlık ölçüm grafiğini göstermektedir.



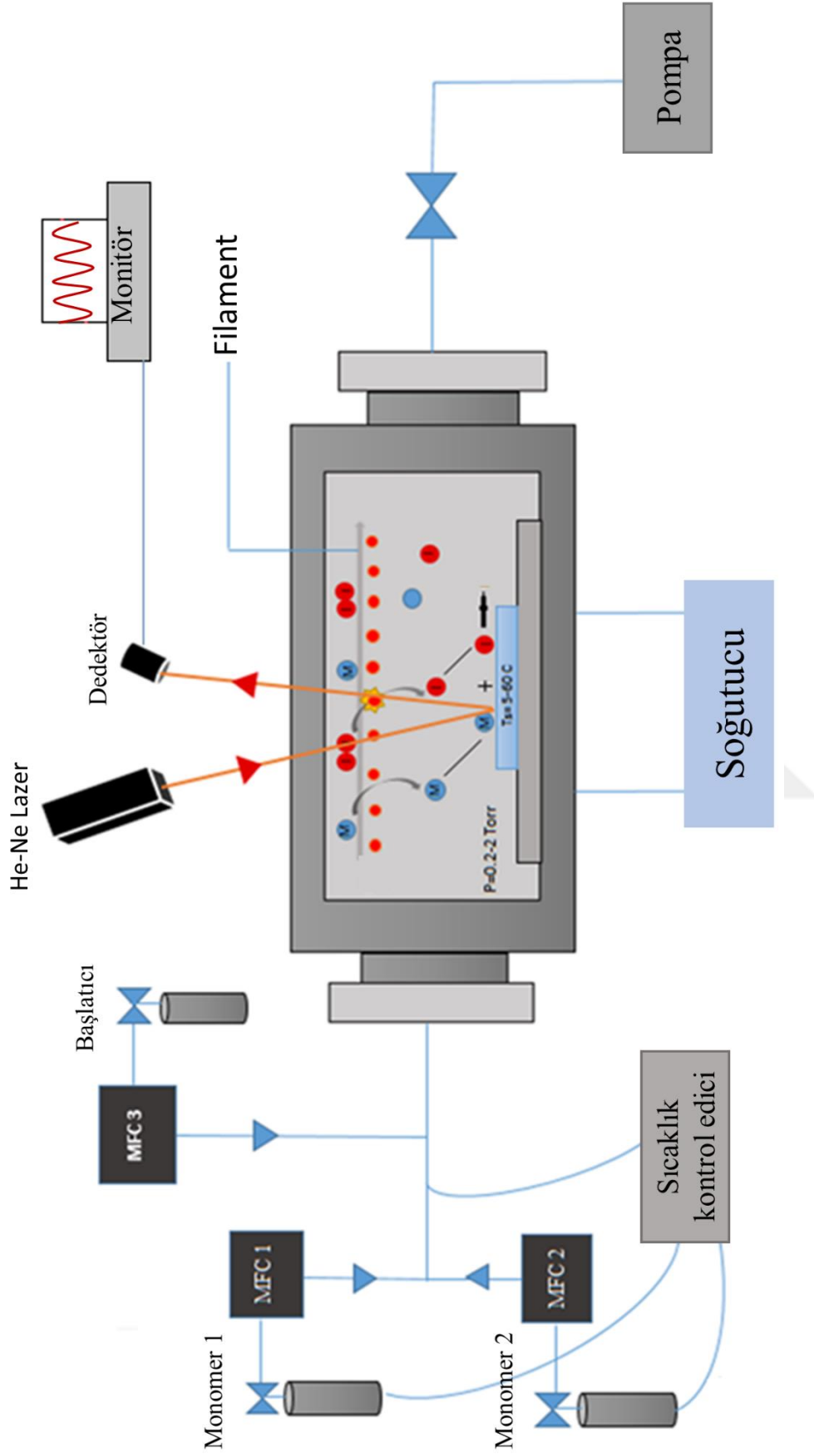
Şekil 3.2. Lazer interferometre sistemi ve kalınlık ölçüm grafiği

3.3. Deneysel Yöntem

iCVD sisteminde kaplamaları gerçekleştirebilmek için uygulanacak belli başlı adımlar vardır. Alttaş yüzeyinde kontrollü ve homojen bir şekilde filmler biriktirebilmek için bu adımları iyi bilmek ve sistem parametrelerini kontrol edebilmek önemlidir. Şekil 3.3’de iCVD sisteminin tüm ekipmaları ile şematik sunumu görülmektedir. iCVD sisteminde her kaplama için uygulanan prosedür maddeler halinde açıklanmıştır:

- Vakum altındaki reaktöre malzeme yerleştirebilmek için reaktör ile pompa arasındaki vana kapatılarak azot gazı beslenir ve vakum kırılınca reaktör açılır.
- Lazer interferometre sistemi açılır ve lazerden gelen ışının reaktör tabanına değdiği nokta üzerine gelecek şekilde silikon alttaş yerleştirilir. Kaplanacak diğer malzemeler de filament ızgarasının altında kalacak şekilde reaktör tabanına yerleştirilir.
- Malzemeler reaktör tabanına yerleştirildikten sonra filament ızgarasının bağlantısı yapılır. Filament sıcaklığının okunabilmesi için bir ısı çift filament tellerden birine kaplama sırasında hareket etmeyecek şekilde tutturulur.
- Bütün kontroller yapıldıktan sonra reaktör kapağı kapatılır ve pompa vanası açılarak sistem vakuma alınır. Reaktöre bir süre azot gazı gönderilir.
- Monomer(ler) ve başlatıcı türler paslanmaz çelik kaplara yeterli miktarda konularak besleme hattına bağlanır. Azot gazı ile safsızlıklardan arınmaları için kapların aç-kapa vanaları kısa bir süre açılıp kapatılır.

- Her bir kaba sıcaklık takibi için sırasıyla ısı çift tutturulur. Besleme kapları ısıtıcı bantlar ile sarılır ve istenilen sıcaklığa kademeli olarak ısıtılır. Besleme hattının sıcaklığı, sıcaklık değeri en yüksek olan monomerden 10-15 derece daha yüksek olacak şekilde ayarlanır.
- Monomer ve hat sıcaklıkları kararlı hale geldikten sonra akış hızlarını belirlemek için kalibrasyon yapılır. Kalibrasyon işleminden sonra sistemden azot geçirilerek temizlenir (Ek-1).
- Reaktör tabanını deneyin gerçekleştirileceği alttaş sıcaklığına getirmek için çevirmeli su banyosu açılarak sıcaklık ayarı yapılır. Tabanın homojen bir şekilde ayarlanan değere ulaşması için belirli bir süre beklenir.
- Kaplamayı başlatmak için önce azot akışı durdurulur sonra da belirlenen akış hızında monomer ve başlatıcı reaktöre beslenir ve basıncın sabit bir değere gelmesi beklenir. Kaplama yapılacak reaktör basıncı basınç ölçer yardımıyla ayarlanır.
- Basınç istenilen değere ulaştıktan sonra filament telleri yavaş yavaş ısıtılır. Filament telleri ayarlanan sıcaklığa ulaştığında kaplamanın başlaması beklenir.
- Kaplama kalınlığı anlık olarak dedektörden gelen sinyallerin bilgisayara aktarıldığı bir program vasıtasıyla takip edilir. İstenilen kalınlığa ulaşıldığı zaman kaplama sonlandırılır.
- Kaplama sonlandırılırken ilk olarak filament sıcaklığının ayarlandığı güç kaynağı olan varyak kapatılır. Daha sonra basınç set edilen değerden tam açık konuma getirilir ve monomer ve başlatıcı vanaları ile ısıtıcıları kapatılır. Çevirmeli su banyosu da kapatılır ve bir süre bekledikten sonra sisteme azot gazı verilir.
- Azot gazı ile sistem pörlü edildikten sonra pompa ve reaktör arasındaki vana kapatılarak sistemin vakumunun kırılması beklenir.
- Reaktör kapağı açılarak kaplanan alttaş ve varsa diğer malzemeler çıkarılır. Reaktör haznesi ve kapağı uygun çözücüler kullanılarak temizlenir. Temizlenen reaktör tekrar vakum altına alınır ve azot gazı beslenir.



Şekil 3.3. iCVD sistemi şematik diyagramı

3.4. Başlatıcılı Kimyasal Buhar Biriktirme Yöntemi ile Poli (hidroksipropil metakrilat) İnce Filmlerin Sentezi

PHPMA ince filmlerinin sentezi, monomer ve başlatıcı olarak sırasıyla hidroksipropil metakrilat (HPMA) ve di-tert bütül peroksit (TBPO) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. HPMA ve TBPO'nun kimyasal yapıları Çizelge 3.2'de gösterilmiştir. Öncül maddeler, herhangi bir saflaştırma veya modifikasyon işlemi olmadan kullanılmıştır. Filmler, silikon alttaş (100, p-tipi) üzerine biriktirilmiştir. Başlatıcı ve monomer ayrı paslanmaz çelik kaplardan buharlaştırılmıştır. HPMA monomeri, HPMA'nın buhar basıncını artırmak için 60 °C'ye ısıtılmış ve böylece hazneye buhar fazında doğrudan beslenebilmiştir. TBPO, oda sıcaklığında yeterince yüksek buhar basıncına sahip olduğu için ısıtılmadan reaktöre beslenmiştir. Deneyler farklı koşullarda üç set halinde yürütülmüştür. Başlatıcı akış hızı, alttaş sıcaklığı ve filament sıcaklığı değişimlerine karşılık kaplama hızının değişimi izlenmiştir. Monomer akış hızı 0,40 sccm'de sabit tutulurken, başlatıcı akış hızı 0,45 ile 1 sccm arasında değiştirilmiştir. Monomer ve başlatıcının akış hızları, sırasıyla bir iğne vana ve bir kütle akış kontrol edici ile kontrol edilmiştir. Reaktör basıncı, bir kapasitans manometresi ve bir PID basınç kontrol edici tarafından çalıştırılan bir kelebek vana tarafından ölçülen ve kontrol edilen 200 mtorr da sabit tutulmuştur. 12 paralel filament tel içeren bir tungsten filament ızgarası, alttaş yüzeyinin 20 mm yukarısına yerleştirilmiş ve 180 ila 250 °C arasında değişen sıcaklıklarda kontrollü bir şekilde ısıtılmıştır. Filament sıcaklığı (T_f), filamentlerden birine doğrudan bir K-tipi termokupl (Omega) takılarak ölçülmüştür. Substratlar, sıcaklığı çevirmeli su banyosu kullanılarak istenen ayar noktalarında tutulan reaktör tabanına yerleştirilmiştir. Alttaş sıcaklığını (T_s) ayarlamak için reaktör tabanından geçen soğutma suyu sıcaklıkları 20 ile 32 °C arasında değiştirilmiştir. Film kalınlıkları, deneysel çalışmalar sırasında bir 632 nm He-Ne lazer interferometre ile ölçülmüştür. Deneylerin gerçekleştirildiği koşullar Çizelge 3.3' de verilmiştir.

Çizelge 3.3. iCVD PHPMA filmlerin deney parametreleri

| Deney serileri | T _s (°C) | Monomer akış hızı (sccm) | Başlatıcı akış hızı (sccm) | T _f (°C) | Kaplama hızı (nm/dk) |
|----------------|---------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------|----------------------|
| Seri 1 | 20 | 0,4 | 1 | 250 | 37,7 |
| | 23 | 0,4 | 1 | 250 | 44,9 |
| | 26 | 0,4 | 1 | 250 | 46,5 |
| | 29 | 0,4 | 1 | 250 | 47,6 |
| | 32 | 0,4 | 1 | 250 | 50 |
| Seri 2 | 20 | 0,4 | 0,45 | 180 | 14 |
| | 23 | 0,4 | 0,45 | 180 | 15,6 |
| | 26 | 0,4 | 0,45 | 180 | 22,2 |
| | 29 | 0,4 | 0,45 | 180 | 23,8 |
| | 32 | 0,4 | 0,45 | 180 | 26,3 |
| Seri 3 | 20 | 0,4 | 0,5 | 250 | 40,8 |
| | 23 | 0,4 | 0,5 | 250 | 43,5 |
| | 26 | 0,4 | 0,5 | 250 | 58,8 |
| | 29 | 0,4 | 0,5 | 250 | 83,3 |
| | 32 | 0,4 | 0,5 | 250 | 25 |

3.4.1. iCVD P(HPMA) İnce Filmlerin Karakterizasyon Yöntemleri

Silikon alttaş üzerine biriktirilen pHPMA filmlerin kimyasal yapısının analizi için Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR) ve X-ışını fotoelektron spektroskopisi (XPS) teknikleri kullanılmıştır. FTIR ölçümleri, Bruker Vertex 70 FTIR spektrometresi kullanılarak 4000 ve 400 cm⁻¹ aralığında, 4 cm⁻¹ çözünürlükte, ortalama 32 tarama üzerinden gerçekleştirilmiştir. XPS analizi, monokromatize bir Al kaynağına sahip bir Specs spektrofotometre kullanılarak yapılmıştır. Biriktirilen filmlerin kimyasal yapısına zarar vermemek için Ar iyonu püskürtme kullanılan derinlik profili çıkarımı yapılmamıştır. Tepe uyum analizi için Shirley arka planı kullanılmıştır. Pik uydurma işleminde, her bileşenin 2 eV'de sınırlandırılmış yarı maksimumda tam genişliğe sahip 50/50 Gaussian/Lorentzian çizgi şekline sahip olduğu varsayılmıştır. Bir temas açısı gonyometresi (Kruss Easy Drop) kullanılarak pHPMA kaplanmış yüzeylerin ıslanabilirliğini belirlemek için su temas açısı ölçümleri yapılmıştır. Temas açıları ölçülürken, denge temas açısı değerlerinin elde edilmesi için bir süre (1 ila 5 dakika) beklendikten sonra elde edilen denge değerleri verilmiştir.

3.5. Hidrofilik Poli (hidroksipropil metakrilat) İnce Fimlerin Atımlı Başlatıcılı Kimyasal Buhar Biriktirme Yöntemi ile Sentezi

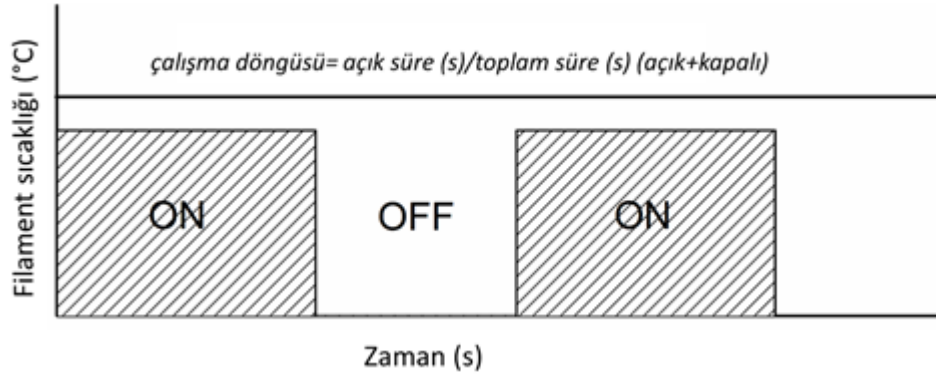
Bu çalışmada pHPMA ince filmler bir önceki çalışmada kullanılan iCVD sistemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma için sistem üzerinde bir revizeye gidilmemiş sadece filament güç modu manuel olarak değiştirilmiştir. Monomer ve başlatıcı olarak sırasıyla hidroksipropil metakrilat (HPMA) ve TBPO kullanılmış ve filmler düz silikon alttaş tabakalar üzerine biriktirilmiştir. Tüm çalışmalar için, monomer ve başlatıcının akış hızları sırasıyla 0,5 ve 1 sccm'de sabit tutulmuştur. Kaplamalar 170 ve 300 mtorr olmak üzere iki farklı basınçta gerçekleştirilmiştir. Alttaş sıcaklığı (T_s) 15 ve 30 derece olmak üzere iki farklı parametre olarak çalışılmıştır. Filamentlerin sürekli olarak ısıtıldığı klasik iCVD'den farklı olarak, atımlı-iCVD (pulsed-iCVD) olarak adlandırılan durumda filament tele güç girişi "açık" ve "kapalı" döngüler (sırasıyla $T_{açık}$ ve $T_{kapalı}$) arasında çevrilmiştir. Çalışma döngüleri esnasında filament sıcaklığının zamana karşı değişimi şematik olarak Şekil 3.4'de gösterilmiştir. Atımlı-iCVD deneyleri için, çalışma döngüsü (duty cycle-DC) ve sisteme iletilen ortalama güç (PEQ) aşağıdaki ifadeler kullanılarak hesaplanmıştır:

$$DC = \frac{t_{açık}}{t_{açık} + t_{kapalı}} PEQ = DC * P_{sürekli}$$

Filament çalışma modunun (sürekli veya atımlı) ve çalışma döngüsünün, kaplanan PHPMA ince filmlerin yapısı, morfolojisi ve biriktirme hızı üzerindeki etkileri, farklı reaktör basınçlarında ve substrat sıcaklıklarında araştırılmıştır. Deneysel çalışmaların ayrıntıları Çizelge 3.4' de gösterilmiştir.

Çizelge 3.4. Atımlı-iCVD pHPMA filmlerin deney parametreleri

| Deney serileri | T _{açık} -T _{kapalı} (s) | T _s (°C) | P _{reaktör} (mTorr) | DC (%) | Kaplama hızı (nm/dk) |
|----------------|--|---------------------|------------------------------|--------|----------------------|
| Seri 1 | 90-15 | 30 | 170 | 85,7 | 93,8 |
| | 75-30 | 30 | 170 | 71,4 | 83,33 |
| | 60-45 | 30 | 170 | 57,1 | 80 |
| | 45-60 | 30 | 170 | 42,8 | 78 |
| | 30-75 | 30 | 170 | 28,5 | 75,75 |
| | sürekli | 30 | 170 | 100 | 55 |
| Seri 2 | 90-15 | 30 | 300 | 85,7 | 40,81 |
| | 75-30 | 30 | 300 | 71,4 | 50 |
| | 60-45 | 30 | 300 | 57,1 | 51,28 |
| | 45-60 | 30 | 300 | 42,8 | 41,66 |
| | 30-75 | 30 | 300 | 28,5 | 32,96 |
| | sürekli | 30 | 300 | 100 | 21,05 |
| Seri 3 | 90-15 | 15 | 170 | 85,7 | 40 |
| | 75-30 | 15 | 170 | 71,4 | 38,8 |
| | 60-45 | 15 | 170 | 57,1 | 43,48 |
| | 45-60 | 15 | 170 | 42,8 | 54,05 |
| | 30-75 | 15 | 170 | 28,5 | 66,67 |
| | sürekli | 15 | 170 | 100 | 52,6 |



Şekil 3.4. Sürekli ve atımlı-iCVD deneyleri süresince filament sıcaklığının şematik gösterimi

3.5.1. iCVD P(HPMA) İnce Filmlerin Karakterizasyon Yöntemleri

Kaplamaların kimyasal yapısı, FTIR ve XPS analizleri ile incelenmiştir. PHPMA ince filmlerinin yüzey morfolojisini araştırmak için yarı temas modunda atomik kuvvet mikroskobu (AFM) (NT-MDT) kullanılmıştır. Temas açısı analizi ile silikon alttaş

üzerindeki pHPMA yüzeylerinin ıslanabilirliğini belirlemek için su temas açısı ölçümleri alınmıştır.

3.6. Karboplatin Yüklü iCVD p(HPMA-EGDMA) İnce Filmlerin Meme Kanseri Hücreleri Üzerinde Antikanser Etkinliğinin İn Vitro Araştırılması

Farmasötik Carbodex Karboplatin solüsyonu (150mg/15ml) iCVD ince filmlerden önce cam yüzeyleri ilaçla kaplamak için saflaştırılmadan kullanılmıştır. Başlatıcı olarak TBPO, monomer 2-hidroksipropil metakrilat (HPMA) ve çapraz bağlayıcı etilen glikol dimetakrilat (EGDMA) kullanılarak Karboplatin numuneleri üzerinde iCVD ile polimerik ince filmler sentezlenmiştir. Karakterizasyon analizleri için substrat olarak silikon alttaş kullanılırken kontrollü ilaç salım testleri için substrat olarak lamel cam slaytlar kullanılmıştır.

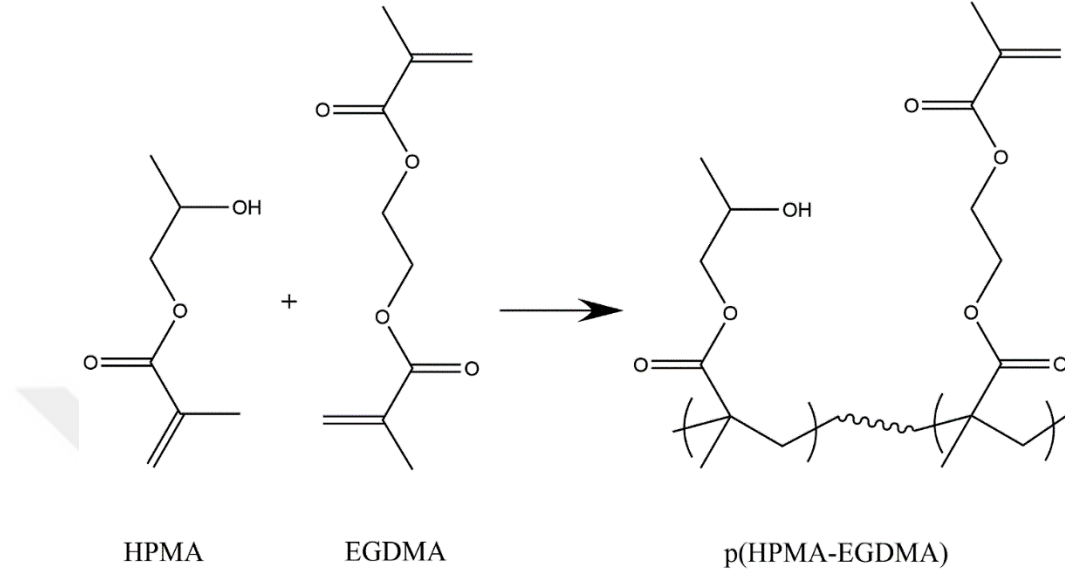
3.6.1. Karboplatin İlaç Tabakalarının Hazırlanması

Üzerine iCVD polimer sentezinin yapılacağı ilaç kaplamaları için alttaş olarak altı oyuklu plakalara göre kesilmiş geleneksel mikroskop cam lamelleri kullanılmıştır. Alttaşlar kullanımdan önce 10 dakika aseton ve propanol ile ultrasonik banyoda temizlenmiştir. Daha sonra cam lameller UV ışığı altında 45 dakika sterilize edilmiş ve etüvde kurutulmuştur. İlaçlar, 48 ve 24 saat boyunca MCF7 meme kanseri üzerinde tanımlanan hücrelerin yüzde ellisini öldüren toksik bir dozda uygulanmıştır. Karboplatin numuneleri, cam lameller üzerine damla döküm yoluyla hazırlanmıştır. Cam alttaşlar üzerine 48 ve 72 saat için 14 µL ve 24 saat için 7 µL Karboplatin solüsyonu (30 mg/5 mL) dökülerek katmanlar hazırlanmıştır. Çözücünün buharlaştırılmasından sonra homojen filmler elde edilmiştir.

3.6.2. P(HPMA-EGDMA) Kopolimerik İnce Filmlerin iCVD Yöntemi ile Sentezi

Kopolimer sentezi için önceki deneylerde belirtilen iCVD sistemi kullanılarak benzer adımlar takip edilmiştir. İlk olarak başlatıcı ve monomerlerin buharları ayrı hatlardan reaktörlere beslenmiştir. EGDMA monomeri 80°C'ye ısıtılırken HPMA monomeri, 60°C'ye ısıtılmış ve 95°C'de tutulan bir hat vasıtasıyla reaktöre beslenmiştir. TBPO, oda sıcaklığında buharlaştırılmıştır. Biriktirmeler, üç farklı EGDMA akış hızında

ve 200 nm kalınlığında yapılmıştır. Şekil 3.5, p(HPMA-EGDMA) kopolimer filmlerinin polimerizasyon yapısını göstermektedir. Çizelge 3.5 ayrıntılı deney koşullarını göstermektedir.



Şekil 3.5. P(HPMA-EGDMA) kopolimerinin polimerizasyon yapısı

Çizelge 3.5. iCVD P(HPMA-EGDMA) kopolimer ince filmlerin deney parametreleri

| | p(HPMA-EGDMA)-1 | p(HPMA-EGDMA)-2 | p(HPMA-EGDMA)-3 |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| TBPO akış hızı (sccm) | 1 | 1 | 1 |
| HPMA akış hızı (sccm) | 0,5 | 0,5 | 0,5 |
| EGDMA akış hızı (sccm) | 0,21 | 0,27 | 0,32 |
| Altaş sıcaklığı (°C) | 32 | 32 | 32 |
| Filament sıcaklığı (°C) | 220 | 220 | 220 |
| Reaktör basıncı (mtorr) | 200 | 200 | 200 |
| Kaplama hızı (nm/min) | 50 | 50 | 50 |

3.6.3. pH Duyarlı İlaç Salım Çalışmaları

P(HPMA-EGDMA) hidrojel ile kaplı karboplatin kemoterapötik ilacın salımını kontrol etmek için pH 7,4 ve pH 1,8'de 3 mL fosfat tampon çözeltilerine PBS ilave edilmiştir. Belirli zaman aralıklarında 3 mL salım ortamı gerçekleştirilmiştir. Kontrol grubu olarak hazırlanan örnekler için bu işlemler tekrarlanmıştır. Floresan spektrometre sinyali, kopolimer p(HPMA-EGDMA), boş karboplatin ve farklı EGDMA akış hızına sahip p(HPMA-EGDMA) kaplı karboplatin örneklerinden ölçülerek zamana bağlı salım oranları (300 nm'de uyarma ve 400 nm'de emisyon) hesaplanmıştır. İlaç salım çalışmaları, her numune için üçer kez tekrarlanmıştır.

3.6.4. Sitotoksitite Testleri

İlaç yüklü olmayan nanoparçacıkların güvenlik testi, MCF12 A insan meme fibroblast hücre hattı üzerinde yapılan hücre kültürü çalışmaları ile belirlenmiştir. Büyüme için MCF12 A hücreleri, 37°C'de %5 CO₂'li bir ortam varlığında etüvde 25 cm²'lik şişelerde inkübe edilmiştir. MCF12A hücreleri, 96 oyuklu doku kültürü plakalarına ekilmiş ve 24 ve 48 saat inkübe edilmiştir. Hücreler, 24-48 saatlik inkübasyondan sonra canlılık açısından test edilmiştir. Bu test, hücre mitokondrisindeki dehidrogenaz enzimleri tarafından boyadaki tetrazolyum halkasını kırarak boyanın canlı hücrelerin mitokondrileri ile reaksiyonunda renkli formazan kristallerinin oluşması esasına dayanan boyama yöntemi ile yapılmıştır. Boyamadan sonra hücre canlılığı hesaplanmıştır.

3.6.5. Karboplatin Yüklü iCVD p(HPMA-co-EGDMA) İnce Fimlerin In-vitro Etkinlik Testi

iCVD kaplı karboplatin nanoparçacıkları için in vitro etkinlik testi, MCF-7 insan meme kanseri hücre dizisi kullanılarak yapılan hücre kültürü çalışmaları ile belirlenmiştir. Büyümeleri için MCF-7 hücreleri 25 cm²'lik şişelerde RPMI 1640 medyumunu varlığında 37°C'de %5 CO₂'li etüvde inkübe edilmiştir. Yeterli sayıda hücre büyüdüğünde, şişedeki ortamdan çıkarılmış ve şişe PBS ile durulanmıştır. Daha sonra tripsin/EDTA solüsyonu eklenmiştir. Hücreler ayrılana kadar 37°C'de santrifüjleme yapılmıştır. Santrifüjlemeden sonra ortam çıkarılmış ve hücre topağı 1 ml PBS veya

serumsuz tam ortam içinde yeniden süspansiyon edilmiştir. Hücreleri saymak için 0,1 ml tripan mavisi ve 0,9 ml hücre süspansiyonu karıştırılmıştır. Karışımın oda sıcaklığında ~3 dakika inkübe olmasına izin verilmiştir. Toplam canlı hücre sayısını elde etmek için bir hemasitometreye bir damla tripan mavisi/hücre karışımı uygulanmış, toplam canlı hücre sayısını 2 ile çarpılmıştır (tripan mavisi için seyreltme faktörü). MCF-7 hücreleri, her bir oyukta 5×10^3 hücre/ml'de 96 oyuklu doku kültürü plakalarına ekilmiş ve 48 saat süreyle inkübe edilmiştir. iCVD ile kaplanacak Carboplatin Nanopartiküllerin formülasyonları, altı farklı konsantrasyonda ortam ile seyreltilmiştir. Aynı koşullar altında %1 DMSO içeren kültür ortamı ile inkübe edilen MCF-7 hücreleri kontrol olarak kullanılmıştır. 48 saatlik inkübasyonun ardından her bir oyuğa 20 µl MTT eklenmiştir. Hücreler, boyamadan sonra yaklaşık 4 saat süreyle inkübe edildikten sonra, % hücre canlılığı, 570 nm dalga boyunda bir ELISA okuyucusu aracılığıyla ölçülmüştür. Nanopartiküllerin pH'a duyarlı olarak belirlenen dozdaki ilaç salımları, MCF12A sağlıklı insan meme fibroblast hücrelerine karşı sitotoksikite ve MCF-7 meme kanseri hücrelerine karşı antikanser aktivite olarak değerlendirilmiştir.

3.6.6. iCVD P(HPMA-EGDMA) Kopolimerik İnce Filmlerin Karakterizasyon Yöntemleri

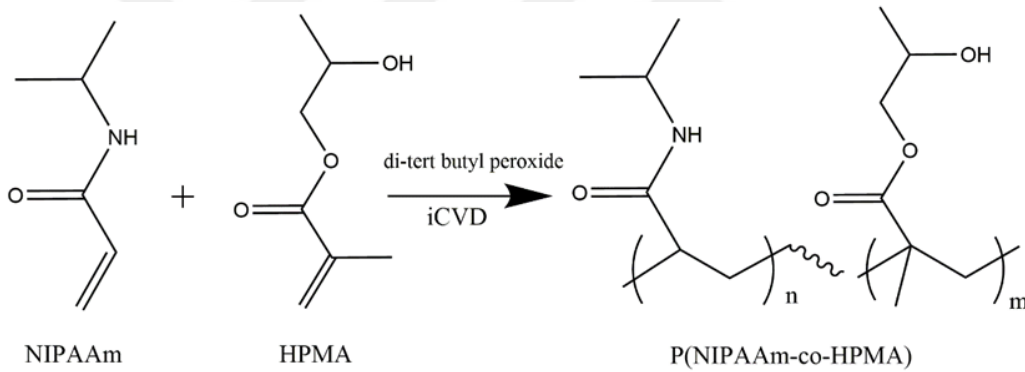
Biriktirilen filmlerin kimyasal yapısı FTIR ve XPS analizleri ile karakterize edilmiştir. FTIR ölçümlerinde yansıtıcı bir yüzey elde etmek için cam alt-tabakaların yüzeyleri üzerine 100 nm ince bir alüminyum tabaka kaplanmış ve ölçümler bu yüzey üzerine sentezlenen kaplamalardan alınmıştır.

3.7. pH ve Sıcaklık Duyarlı poli(hidroksipropil metakrilat-N-izopropil akrilamid) Kopolimer Hidrojel İnce Filmlerin iCVD ile Sentezi ve Duyarlılık Özelliklerinin Araştırılması

3.7.1. iCVD P(NIPAAm-HPMA) Kopolimerik İnce Filmlerin Sentezi

Kopolimerlerin sıcaklık duyarlı özellikleri geniş aralıkta temas açısı analizleri ile belirleneceği için deneylerde reaktöre yaklaşık 4×3 cm² boyutunda silikon alttaşlar yerleştirilmiştir. Ayrıca diğer analizler için küçük boyutlarda silikon alttaşlar kullanılmıştır. pH duyarlılık çalışmaları için Kloramfenikol ve Ampisilin antibiyotiği

emdirilmiş diskler ile boş diskler her kaplama için 6 şer tane olmak üzere reaktöre yerleştirilmiştir. Kaplamadan önce silikon altaşlar, aseton ve propanol karışımı içinde temizlenmiş ve azotla kurutulmuştur. p(NIPAAm-HPMA) kopolimer ince filmlerin sentezi, monomer olarak N-izopropil akrilamid (NIPAAm), hidroksipropil metakrilat (HPMA) ve başlatıcı olarak TBPO kullanılarak gerçekleştirilmiştir. P(NIPAAm-HPMA) kopolimer filmlerinin polimerizasyon yapısı Şekil 3.6'da gösterilmiştir. Başlatıcı ve monomer buharları reaktöre ayrı hatlardan beslenmiştir. NIPAAm monomeri 80°C'ye ısıtılırken HPMA monomeri 60°C'ye ısıtılmış ve 95°C'de tutulan bir hattan reaktöre beslenmiştir. Monomer ve başlatıcının akış hızları, iğne vanalar ile kontrol edilmiştir. Kaplamalar, üç farklı HPMA akış hızında ve 200 nm kalınlığında yapılmıştır. Vakum, sıvı-azot soğuk tuzağı olan bir kuru vakum pompası (Edwards XDS 10) ile sağlanmıştır. Altaş sıcaklığı bir çevirmeli su soğutucusu kullanılarak ayarlanmıştır. Çizelge 3.6 ayrıntılı deney koşullarını göstermektedir.



Şekil 3.6. P(NIPAAm-HPMA) kopolimerinin polimerizasyon yapısı

Çizelge 3.5. iCVD p(NIPAAm-HPMA) kopolimer ince filmlerin deney parametreleri

| | p(NIPAAm-HPMA) 1 | p(NIPAAm-HPMA) 2 | p(NIPAAm-HPMA) 3 |
|--------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| TBPO akış hızı (sccm) | 1 sccm | 1 sccm | 1 sccm |
| NIPAAm akış hızı (sccm) | 0,5 | 0,5 | 0,5 |
| HPMA akış hızı (sccm) | 0,19 | 0,27 | 0,36 |
| Altaş sıcaklığı (°C) | 30 | 30 | 30 |

| | | | |
|--------------------------------|-----|-----|-----|
| Filament sıcaklığı (°C) | 240 | 240 | 24 |
| Reaktör basıncı (mtorr) | 200 | 200 | 200 |
| Kaplama hızı (nm/min) | 9 | 30 | 50 |

3.7.2. pH Duyarlı İlaç Salım Çalışmaları

Bir önceki çalışmada pH kontrollü salınım için gerçekleştirilen prosedür bu çalışmada da kullanılmıştır. Bu çalışmada farklı olarak ilaçları cam yüzeylere kaplamak yerine hazır ilaç yüklü diskler kullanılmıştır. P(NIPAAm-HPMA) kopolimerleri ile kaplı Kloramfenikol ve Ampisilin antibiyotiklerinin salımını kontrol etmek için pH 7,0 ve pH 1,8'de 3 mL fosfat tampon çözeltilerine PBS ilave edilmiştir. Belirli zaman aralıklarında 3 mL salım ortamı gerçekleştirilmiştir. Kontrol grubu olarak hazırlanan örnekler için bu işlemler tekrarlanmıştır. Floresan spektrometre sinyali, boş disklere kaplanmış p(NIPAAm-HPMA) kopolimeri ve farklı HPMA akış hızına sahip p(NIPAAm-HPMA) kaplı antibiyotik yüklü disk örneklerinden ölçülerek zamana bağlı salım oranları 4, 8, 24 ve 48 saat sonunda hesaplanmıştır. İlaç salım çalışmaları, her numune için üçer kez tekrarlanmıştır.

3.7.3. Sitotoksitite Testleri

Kaplanmış ilaçların (C-AM), MCF7 meme kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisinin belirlenmesi için sitotoksitite testleri yapılmıştır. Kaplanan diskler UV ışığı altında 4 saat sterilize edilmiştir. Kaplanmış ilaçlar, boş diskler ve kaplanmamış kontrol grupları her numuneden 3 kontrol içeren 96 oyuklu bir plakaya yerleştirilmiştir. Kültür ortamında 1×10^6 hücre/ml konsantrasyonda MCF-7 hücreleri inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresinden sonra, her kuyucuğa 10 µl MTT etiketleme reaktifi (nihai konsantrasyon 0,5 mg/ml) eklenmiştir. Mor formazan kristallerinin tamamen çözülüp çözülmediğini kontrol edilmiş ve bir mikropilaka (ELISA) okuyucu kullanarak numunelerin absorbanları ölçülmüştür.

3.7.4. iCVD P(HPMA-EGDMA) Kopolimerik İnce Filmlerin Karakterizasyon Yöntemleri

Biriktirilen filmlerin kimyasal yapısı, FTIR ve XPS teknikleri ile karakterize edilmiştir. P(NIPAAm-HPMA)'nın su temas açılı, mikrolitre damla temas açısı analizi ile ölçülmüştür. Farklı taban sıcaklıklarında ölçümler alabilmek için ölçüm alınacak materyalin konulduğu tabana çevirmeli su banyosuna bağlı bir plaka yerleştirilmiştir.



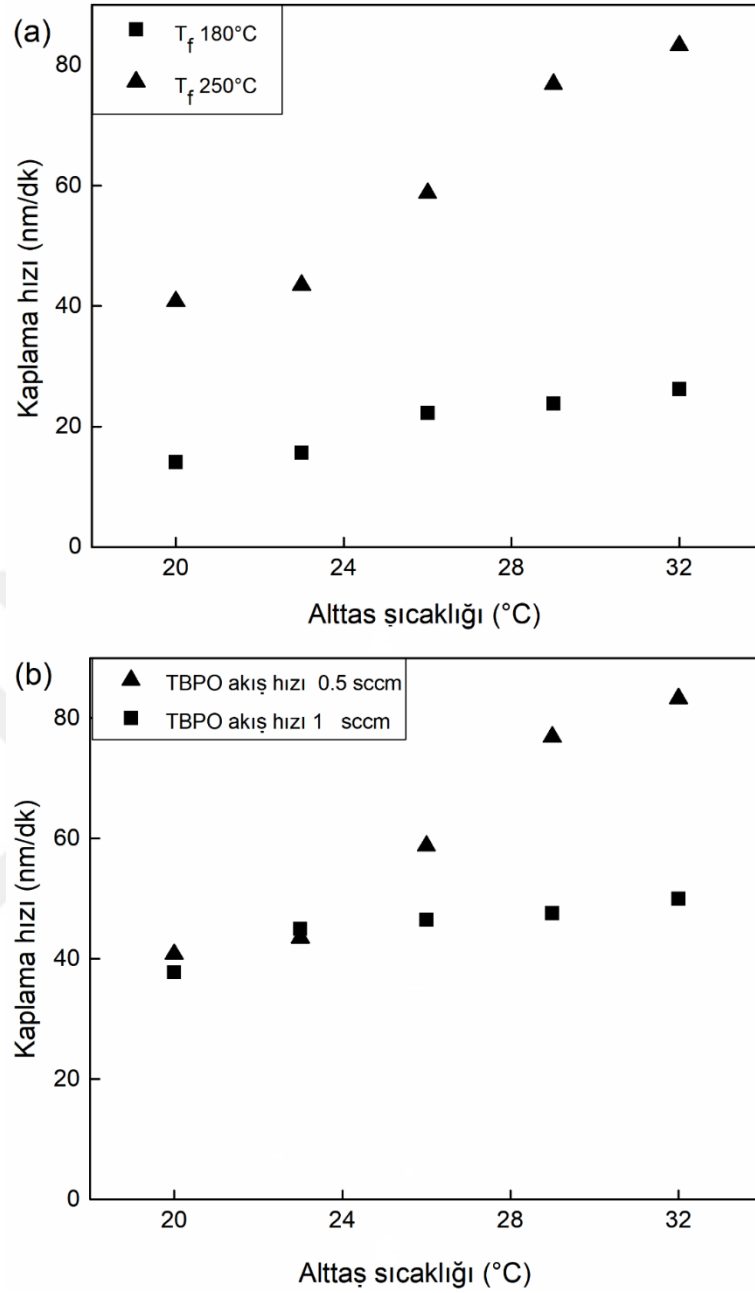
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

4.1. Başlatıcılı Kimyasal Buhar Biriktirme Yöntemi ile Poli (hidroksipropil metakrilat) İnce Filmlerin Sentezi

4.1.1. Kaplama Kinetiği

İlk deneyler başlatıcı olmadan film biriktirmenin mümkün olup olmadığını görmek için yapılmıştır. Başlatıcı olmadan pHPMA'nın biriktirilmesi, 150 ve 350 °C arasındaki filament sıcaklıklarında elde edilememiştir. Bununla birlikte reaktöre monomerin yanında bir başlatıcı tür olan TBPO buharının beslenmesiyle 180 °C'lik bir filament sıcaklığında hızlı bir kaplama gerçekleşmiştir. Şekil 4.1.a ve b, sırasıyla iki farklı filament sıcaklığında ve iki farklı akış hızında, alt tabaka sıcaklığının kaplama hızları üzerindeki etkilerini göstermektedir. Alt tabaka sıcaklığı; filament sıcaklığı, öncül akış hızları ve reaktör basıncı ile birlikte biriktirme mekanizmasını yöneten önemli bir parametredir. Bu çalışmada reaktör basıncı 46,7 Pa da sabit tutulmuştur. Reaktör içindeki basınçta yapılacak herhangi bir değişiklik, öncül gazların gerçek akış hızlarında dramatik değişikliklere neden olabilir ve bu da öncüllerin reaktörde kalma sürelerini değiştirir. iCVD'de, alt tabaka yüzeyinde adsorblanan monomer konsantrasyonu önemli bir hız belirleyici faktördür (Ozaydin-Ince ve Gleason, 2009). Yüzeyde fiziksel olarak adsorbe edilen monomer konsantrasyonu, monomer kısmi basıncı ile doyma basıncı arasındaki oran ile ilgilidir (Lau ve Gleason, 2006). Sabit reaktör basıncında, monomerin kısmi basıncı sadece monomer ve başlatıcının akış oranlarından etkilenir. Doyma basıncı ise Clapeyron denkleminde göre alt tabaka sıcaklığı ile ilişkilidir. Alt tabaka sıcaklığının artırılması, doymuş buhar basıncını artırır; bu da yüzey adsorpsiyonunu azaltır. Bu nedenle, en yavaş adımın yüzey adsorpsiyonu olduğu adsorpsiyon-sınırlı bir biriktirme rejiminde, alt tabaka sıcaklığı ve kaplama hızları ters orantılı olmalıdır. Bununla birlikte, Şekil 4.1 a ve b'de görülebileceği gibi, alt tabaka sıcaklığı ve kaplama hızları doğru orantılıdır; bahsedilenden farklı bir davranışa işaret etmektedir. Alt tabaka sıcaklığı arttıkça sadece monomer adsorpsiyonu değil aynı zamanda yüzey reaksiyonlarının hızı da artmıştır. Yüzey sıcaklığındaki herhangi bir artış, hız katsayılarının Arrhenius bağımlılığı nedeniyle polimerizasyon reaksiyonlarının ilerleme hızı sabitini artırmalıdır. Dolayısıyla, Şekil 4.1'den, iCVD pHPMA'nın monomerin yüzeyde adsorpsiyonundan ziyade yüzey kinetiği kontrollü olduğu sonucuna varılabilir. Genellikle, metakrilat için

zincir büyüme hızı yüksektir, bu da monomer adsorpsiyon oranını sınırlayıcı hale getirmektedir. Ancak pHPMA söz konusu olduğunda, vinil bağlar diğer metakrilat sistemlerindeki gibi daha az reaktif olabilir ve bu da monomerin yüzeyde adsorpsiyonundan ziyade vinil bağı reaksiyon hızını sınırlayan yavaş bir kinetik oluşturur (Buback ve Kurz, 1998). Literatürde HPMA'nın k_p 'si HEMA'dan yaklaşık 2,5 kat daha düşük bulunmuştur (Hutchinson ve ark., 1998). Düşük bir filament sıcaklığında, kaplama hızı da düşüktür; bu, film büyümesinin ayrıca 180 – 250 °C'lik filament sıcaklık aralığındaki başlatıcı ile sınırlı olduğu anlamına gelir, çünkü pHPMA bu aralıkta başlatıcı olmadan biriktirilemez. Yüksek filament sıcaklığı radyasyon nedeniyle alt tabaka yüzeyinde bir ısı yüküne de neden olur ki bu da kinetik kontrollü bu tür biriktirmede kaplama hızının artmasına katkıda bulunabilir. Daha yüksek bir başlatıcı akışında, 23 °C'nin üzerindeki substrat sıcaklıklarında kaplama hızları daha düşüktür (Şekil 4.1b). Başlatıcı akış hızı sınır değerlerden daha yüksek olduğunda, yüksek miktardaki radikaller yeni zincirleri başlatamaz, sadece mevcut olanları sonlandırır, bu da kaplama hızlarında düşüşe neden olabilir (Coclite ve ark., 2009). Yüksek başlatıcı akışı altında biriktirilen pHPMA'nın FTIR spektrumunda, C-H gerilme bandı bölgesindeki artış, bu gözlemle ilişkilendirilebilir, çünkü pHPMA'nın başlatıcı radikallerle uç uca bağlanması C-H pik yoğunluğunu arttırmalıdır.

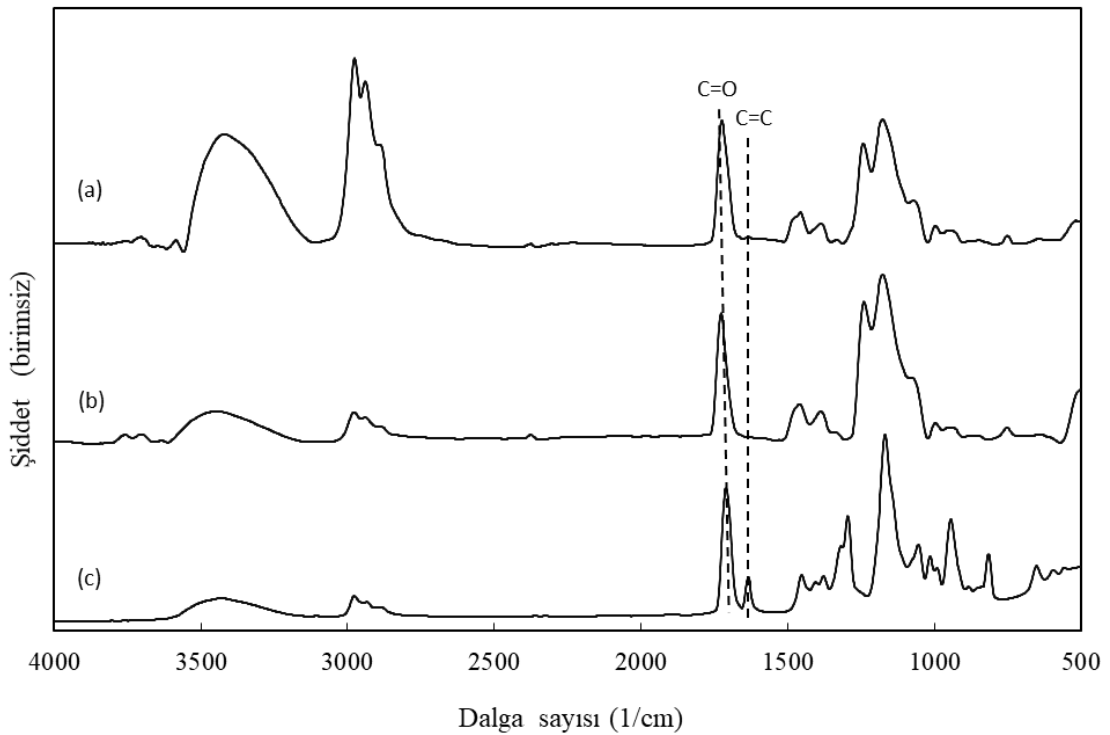


Şekil 4.1. Altaş sıcaklığının biriktirme hızlarına etkisi **a)** farklı filament sıcaklıklarında ($P=46.7$ Pa, $FR_M=0.4$ sccm, $FR_I=0.5$ sccm), **b)** farklı başlatıcı akış hızlarında ($P=46.7$ Pa, $T_f=250$ °C, $FR_M=0.4$ sccm)

4.1.2. iCVD PHPMA filmlerin yapısı ve morfolojisi

Şekil 4.2.'de iCVD'de biriktirilen bir pHPMA ince filmin FTIR spektrumu, HPMA monomerinin spektrumuyla karşılaştırmalı olarak verilmiştir. iCVD filmleri, sırasıyla 250 °C ve 20 °C'lik filament ve altaş sıcaklıkları altında, 46,7 Pa'lık bir basınçla biriktirilmiştir. Monomer ve polimer spektrumların her ikisinin de aynı dalga sayılarında benzer fonksiyonel gruba sahip olması, polimerik ince filmlerde yüksek derecede bir

yapısal korunuma işaret etmektedir. Tüm spektrumlarda temel olarak beş ana titreşim modu vardır: O-H gerilmesi ($3700\text{--}3050\text{ cm}^{-1}$), C-H gerilmesi ($3050\text{--}2800\text{ cm}^{-1}$), C=O gerilmesi ($1750\text{--}1690\text{ cm}^{-1}$), C-H bükülmesi ($1500\text{--}1350\text{ cm}^{-1}$) ve C-O gerilmesi ($1300\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$)'dir. Bu pikler, pHPMA ve pHEMA'nın FTIR analizine ilişkin literatür verilerine dayanmaktadır (Ali ve ark., 2007; Bose ve ark., 2009). Şekil 4.2 c'deki monomer spektrumu, C=C çift bağı için karakteristik soğurma bantları olan 1640, 1396, 1265, 940 ve 887 cm^{-1} 'de piklere sahiptir (Lin-Vien ve ark., 1991).



Şekil 4.2. Farklı başlatıcı akış hızlarında biriktirilen PHPMA ince filmlerinin FTIR spektrumları a) 1 sccm b) 0.5 sccm c) monomer HPMA ($T_f=250\text{ }^\circ\text{C}$, $T_s=20\text{ }^\circ\text{C}$, $P=46.7\text{ Pa}$).

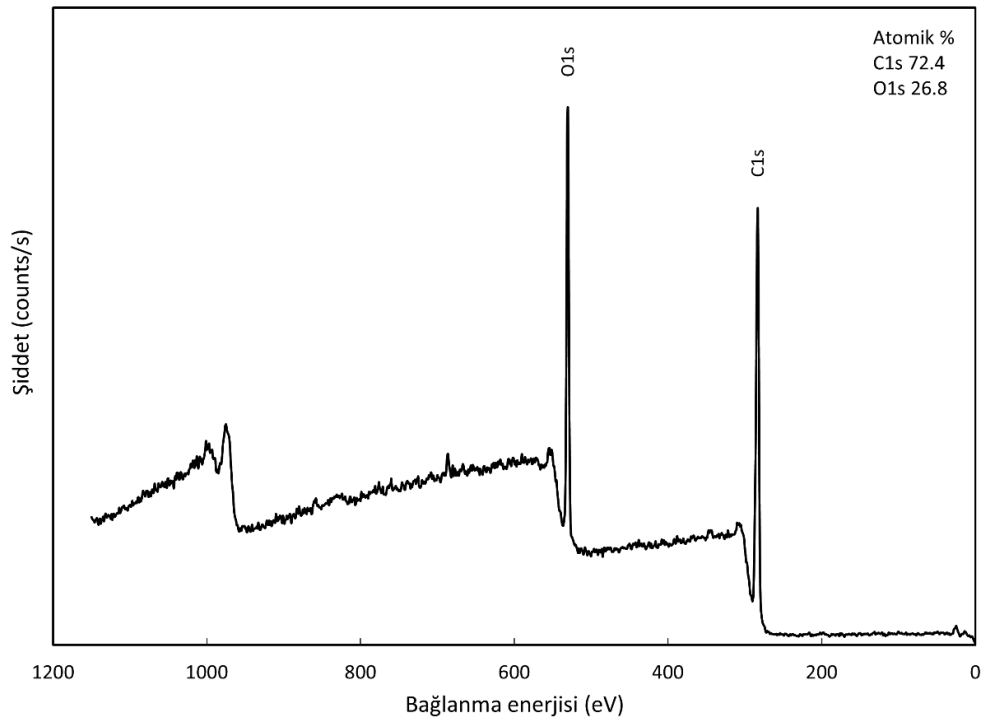
iCVD polimerlerinin FTIR spektrumlarında bu piklerin olmaması, polimerizasyonun akrilat C=C çift bağlarının aktivasyonu yoluyla ilerlediğini göstermektedir. iCVD PHPMA filmlerinin spektrumunda, 3450 cm^{-1} merkezli geniş pik ve 1725 cm^{-1} merkezli güçlü pik, sırasıyla hidroksil ve karbonil işlevselliklerinin korunduğunu açıkça göstermektedir. İki spektrum arasındaki birincil fark, C-H germe bandı bölgesi olan $3050\text{--}2800\text{ cm}^{-1}$ aralığında tepe yoğunluğu tarafından belirtilen karbon miktarıdır. Bu sonuç, başlatıcı TBPO'dan gelen tert-bütül radikallerinin miktarı fazla olduğunda pHPMA polimer zincirini sonlandırması ve C-H pik yoğunluğunu artırma eğiliminde olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Şekil 4.3. iCVD ile kaplanmış pHPMA'nın X-ışını fotoelektron spektroskopisi (XPS) genel tarama spektrumunu göstermektedir. HPMA ($C_7H_{12}O_3$) monomerinin kimyasal formülünden beklendiği gibi, spektrumda sadece karbon ve oksijen pikleri gözlemlenmiştir. PHPMA için, yüzeydeki karbon/oksijen oranı 2,7 dir ve bu, pHPMA'nın stokiyometrisinden hesaplanan teorik değer olan 2,3 ile uyumlu bir değerdir. Karbondaki nispi artış, yüzey karbonundan veya C/O oranının 4 olduğu tertbutoksi uç kapaklarının varlığından kaynaklanıyor olabilir. Filmlerin kimyasal bağlanma durumlarını araştırmak için yüksek çözünürlüklü C1s'ler ve O1s'lerin, XPS taramaları da elde edilmiştir (Şekil 4.4). C1s spektrumu, beş ana pik bileşenle eğriye oturtulabilir;

- ($-C-C^*H_2-C-$) 284,49 eV,
- ($-C^*(CH_3)-CO-$) 285,02eV,
- ($-CH_2-C^*H_2-OH,$) 286,5 eV,
- ($-O-C^*H_2-CH_2-$) 286,3 eV ve
- ($-C^*=O$) 288,69 eV

O1s spektrumuna ait üç ana pik mevcuttur;

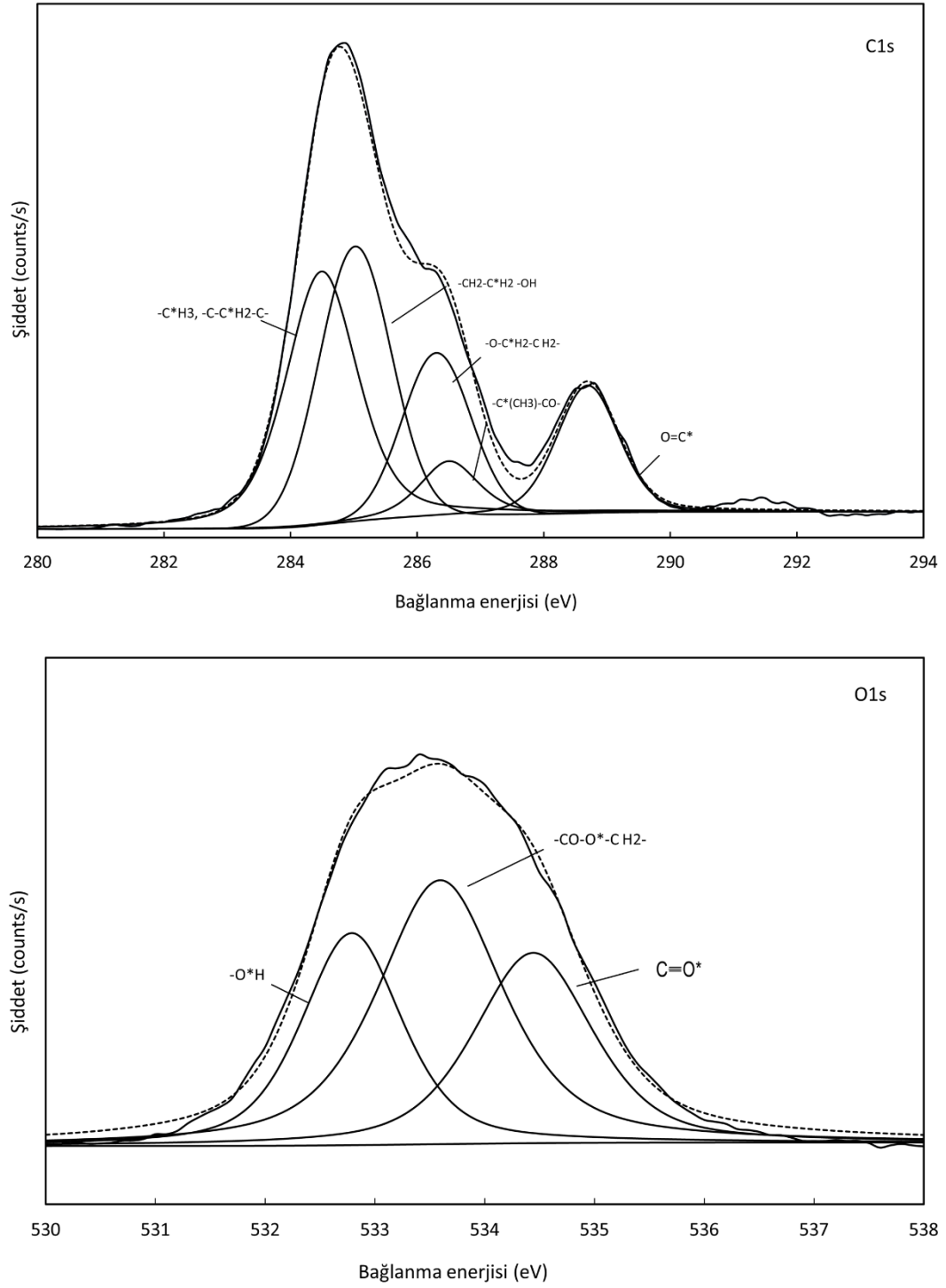
- ($-C=O^*$) 532,79 eV,
- ($-O^*H$) 533,59 eV ve
- ($-CO-O^*-CH_2-$) 534,44 eV



Şekil 4.3. PHMA için XPS genel tarama spektrumu ($T_f = 250$ °C, $P = 46,7$ Pa, $T_s = 20$ °C, $FR_M = 0.4$ sccm, $FR_I = 0.5$ sccm)

Tablo 4.1. iCVD' de biriktirilen ince filmlerin bağlanma enerjilerinin daha önce iCVD' de polimerize edilmiş pHEMA ince filmleri ile uyumunu göstermektedir (Chan ve Gleason, 2005a). XPS sonuçları; FTIR sonuçları ile uyumludur ve aynı zamanda iCVD'nin, geleneksel olarak polimerize edilmiş pHPMA ile aynı lineer yapıya sahip olan ve neredeyse tüm işlevselliklere sahip olan pHPMA ince filmler ürettiği hipotezini desteklemektedir.

iCVD ile biriktirilen pHPMA ince filmlerin yüzey morfolojisi AFM kullanılarak incelenmiştir. Şekil 4.5. 250 °C'lik bir filament sıcaklığında biriktirilen filmler üzerinde alt tabaka sıcaklığının etkisini göstermektedir. 20 °C, 32 °C ve 50 °C substrat sıcaklıklarında biriktirilen pHPMA filmleri, sırasıyla 10,1, 14,2 ve 1,0 nm'lik pürüzlülük değerlerine sahiptir. Üç film yaklaşık olarak aynı kalınlığa sahiptir (~100 nm). Düşük alt tabaka sıcaklığında biriktirilen filmde nodüler morfoloji gözlemlenirken, yüksek sıcaklıklarda çok düzgün kaplamalar gözlemlenmiştir. iCVD sırasında, yüzeydeki yayılma ve çekirdeklenme oranları arasındaki rekabet film morfolojisini büyük ölçüde etkiler. Bu nedenle, yüzey pürüzlülüğüne, daha yüksek alt tabaka sıcaklıklarında başlama yerine ilerleme basamağı hakim olmalıdır (Pryce Lewis ve ark., 2001).

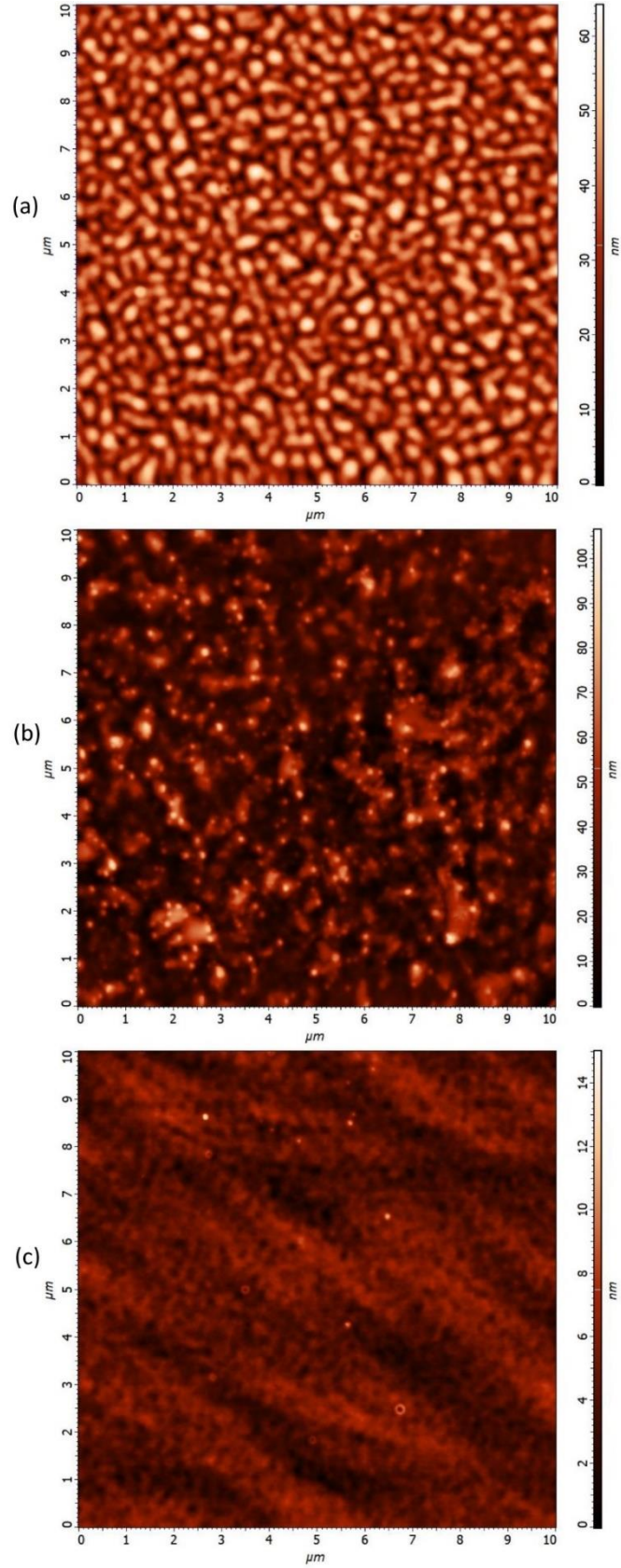


Şekil 4.4. iCVD 'de biriktirilen PHPMA filminin yüksek çözünürlüklü C1_s ve O1_s XPS spektrumları (T_f = 250 °C, P = 46,7 Pa, T_s = 20 °C, FR_M = 0,4 sccm, FR_I = 0,5 sccm)

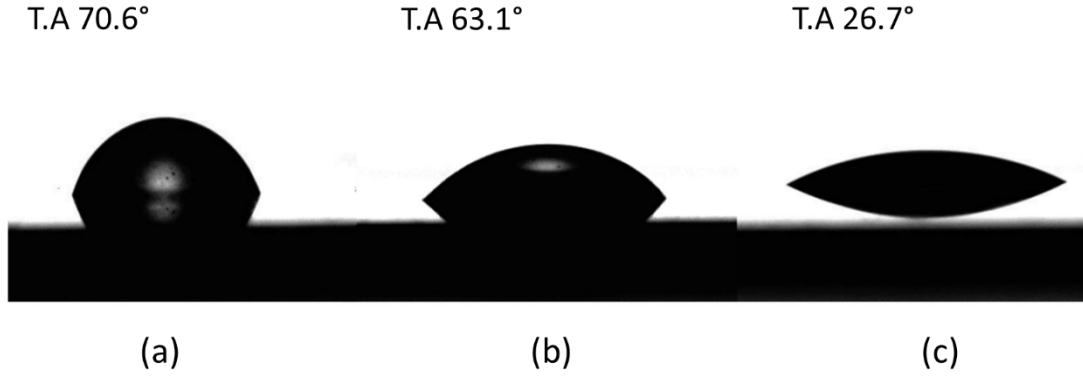
Tablo 4.1. iCVD pHPMA Filminin Yüksek Çözünürlüklü XPS Tarama Verileri

| Temel değer | Pik | Origin | pHPMA film | p(HEMA)(Chan ve Gleason, 2005a) |
|-------------|-----|---|------------------------|---------------------------------|
| | | | Bağlanma enerjisi (eV) | Bağlanma enerjisi (eV) |
| C1s | 1 | -C*H ₃ , -C-C*H ₂ - | 284.49 | 285.00 |
| | 2 | -C*(CH ₃)-CO- | 285.02 | 285.73 |
| | 3 | -CH ₂ -C*H ₂ -OH | 286.5 | 286.53 |
| | 4 | -O-C*H ₂ -CH ₂ - | 286.3 | 286.89 |
| | 5 | -C*=O | 288.69 | 289.10 |
| O1s | 1 | -C=O* | 532.79 | 532.32 |
| | 2 | -O*H | 533.59 | 533.09 |
| | 3 | -CO-O*-CH ₂ - | 534.44 | 533.86 |

Şekil 4.6, farklı alt tabaka sıcaklıklarında biriktirilmiş ince filmlerin su temas açılarını karşılaştırmalı olarak göstermektedir. Şekilden, filmlerin su temas açılarının alt tabaka sıcaklığına büyük ölçüde bağlı olduğu açıktır. Alt tabaka sıcaklığı ile yüzey morfolojisindeki değişiklik, iCVD pHPMA film yüzeylerindeki su temas açısı değerlerini etkilemiştir. En yüksek temas açısı 70,6 derece ile 20 °C'de biriktirilen filmlerde gözlenirken, 50 °C'de biriktirilen filmlerin su temas açısı 26,7 derece'dir.



Şekil 4.5. Farklı substrat sıcaklıklarında biriktirilen PHEMA ince filmlerin AFM görüntüleri **a)** 20 °C **b)** 32 °C **c)** 50 °C ($T_f = 250$ °C, $P = 46,7$ Pa, $FR_M = 0,4$ sccm, $FR_I = 0,5$ sccm, 100 nm)

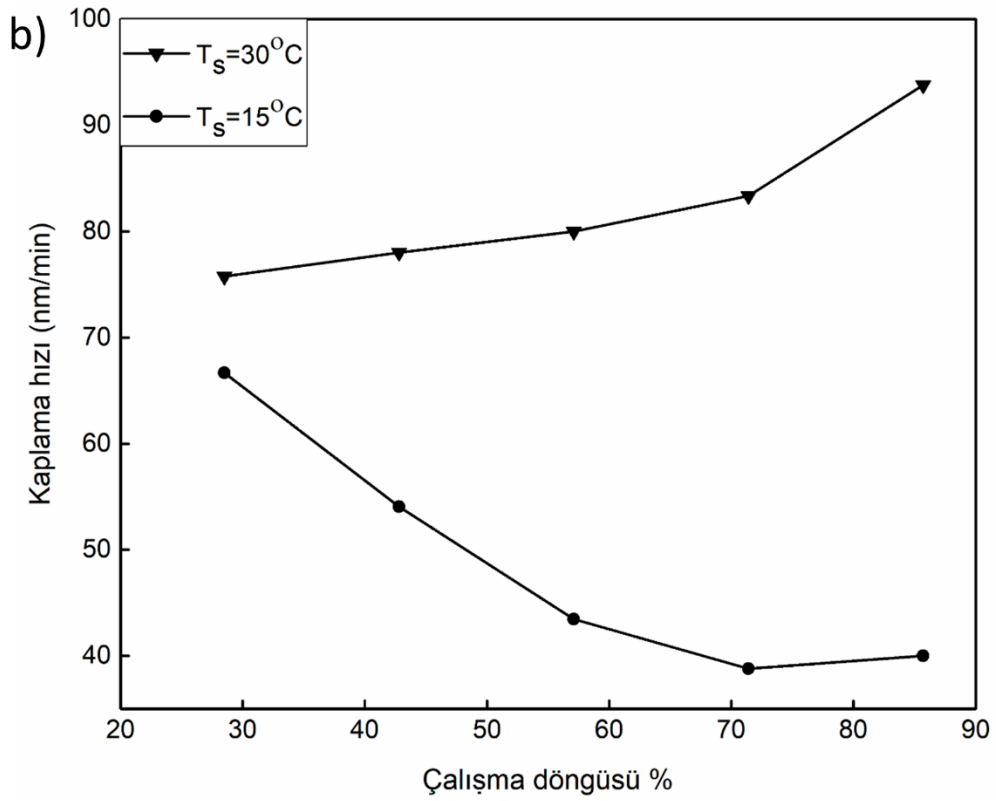
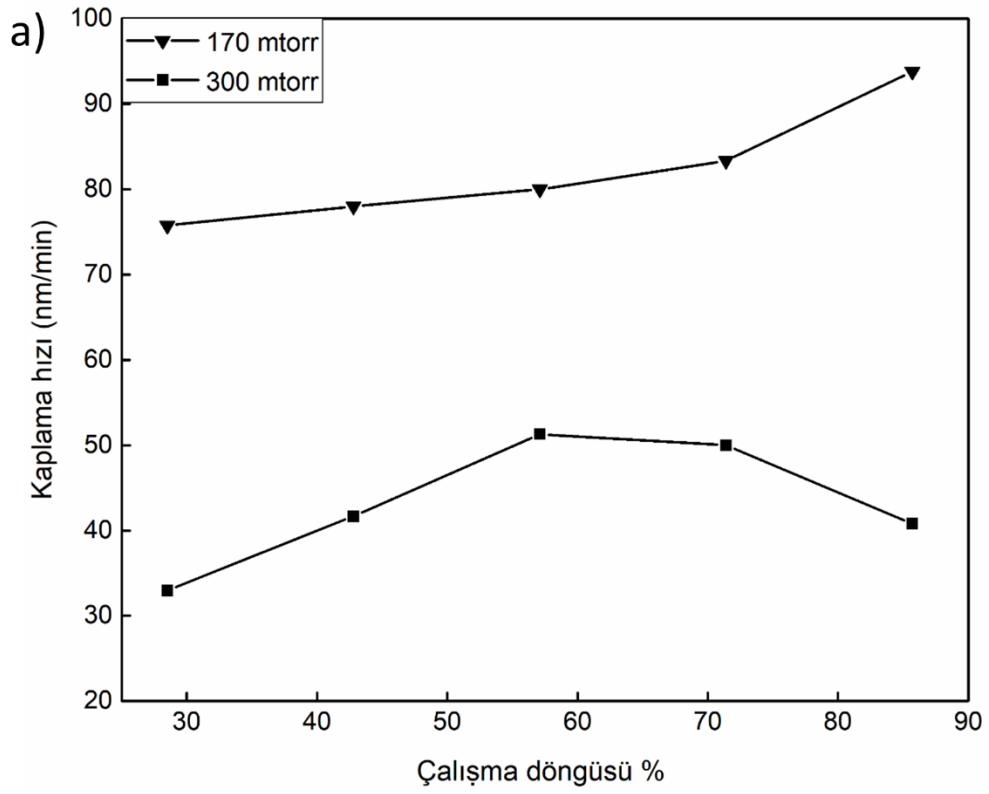


Şekil 4.6. PHEMA ince filmlerin farklı yüzey sıcaklıklarında su temas açısı ölçüm görüntüleri a) 20 °C b) 32 °C c) 50 °C ($T_f = 250$ °C, $P = 46,7$ Pa, $FR_M = 0,4$ sccm, $FR_I = 0,5$ sccm)

4.2. Hidrofilik Poli(hidroksipropil metakrilat) İnce Filmlerin Atımlı Başlatıcı Kimyasal Buhar Biriktirme Yöntemi ile Sentezi

4.2.1. Kaplama Kinetiği

Bu bölümde, filament gücünün atımlandırılmasının (pulsed-iCVD), varsa biriktirme hızları üzerindeki etkisinin ortaya çıkarılması amaçlanmaktadır. Çalışma döngüsünün (DC), diğer tüm biriktirme parametrelerini sabit tutarken bağımsız bir değişken olarak ayarlandığı iki dizi deney gerçekleştirilmiştir. % 28,5 ile % 85,7 arasında değişen DC'nin iki farklı kaplama basıncında ve iki farklı alt tabaka sıcaklığında kaplama hızları üzerindeki etkisi sırasıyla Şekil 4.7. a ve b'de verilmiştir. Düşük basınçta gerçekleştirilen biriktirme için (Şekil 4.7.a), artan DC ile kaplama hızının arttığı bulunmuştur. Burada, biriktirme çalışmaları sırasında filament gücünün sürekli açık olduğu sürekli modda gözlemlenen kaplama hızları, atımlı güç koşullarında gözlemlenen kaplama hızlarından daha düşüktür. iCVD'de, filamentlerin dirençli ısıtılması için elektrik gücü kullanılır. Sürekli güç modunda, filamentin sıcaklığı, biriktirme işlemleri boyunca aynı değerde tutulur. Filament dizisine sağlanan gücün atımlı olarak verilmesi, filament gücü her kapatıldığında filament sıcaklığında bir düşüşe neden olmuştur.



Şekil 4.7. a. Farklı basınçlarda görev döngüsünün kaplama hızları üzerindeki etkisi ($FR_{HPMA}=0.5$ sccm, $FR_{TBPO}=1$ sccm, $T_s=30^\circ\text{C}$) **b.** Farklı yüzey sıcaklıklarında görev döngüsünün kaplama hızları üzerindeki etkisi ($FR_{HPMA}=0.5$ sccm, $FR_{TBPO}=1$ sccm, $P=170$ mtorr)

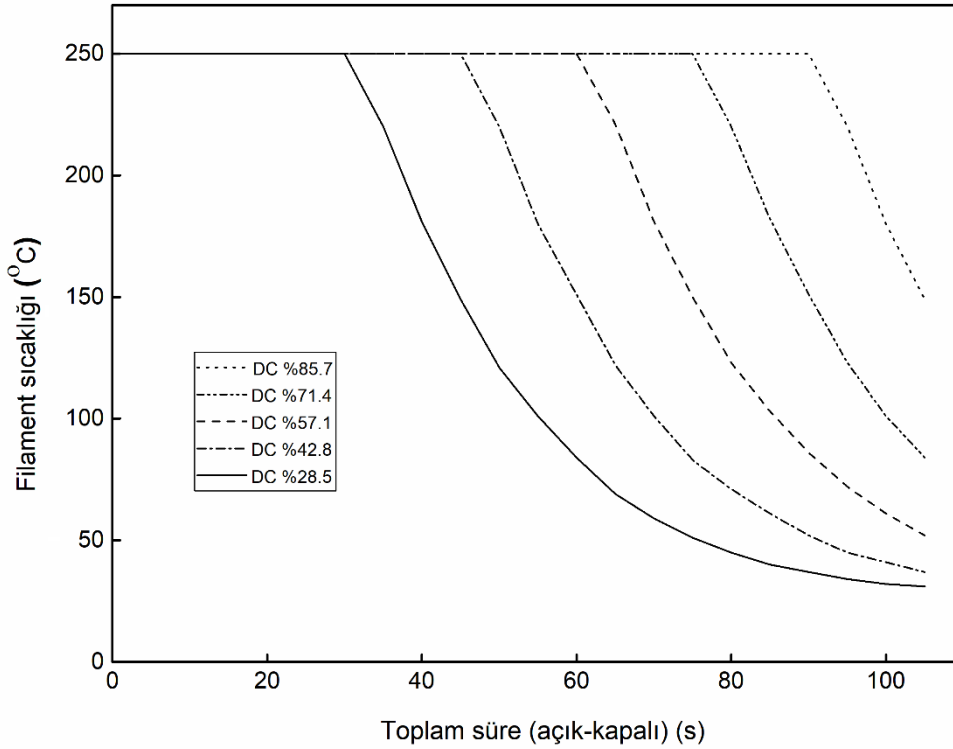
Şekil 4.8, filament dizisinin farklı çalışma döngülerindeki sıcaklık profilini göstermektedir ve düşük çalışma döngüsü yzkdelerinde beklendiği gibi minimum ve ortalama filament sıcaklıklarının düşük olduğu gdrvlmektedir. Tablo 4.2'de verilen ortalama filament sıcaklık değerleri, her çalışma sırasında olcđlen filament sıcaklıklarının integral zaman ortalaması alınarak hesaplanmıştır. Guc aacıldığında, maksimum sıcaklığa cđk kısa sreedde ulaşılmıştır. Bu hesaplama yapılırken bir çalışma ddingdsu suresince zamana karşılık filament sıcaklığı değişiminin grafiği oluşturulmuş grafiğin altında kalan alan hesaplanarak T_{ort} değerleri bulunmuştur. Burada kullanılan ortalama değer teoremi matematiksel olarak; srekli bir eğrinin uzerinde seçilen herhangi bir bdlum uzerinde, turevi (eğimi) bu bdlumun "ortalama" turevine eşit olan en az bir noktanın bulunduğunu belirtmektedir ve aşağıdaki denklem ile hesaplanır:

$$k = \frac{1}{b-a} \int_a^b f(x) dx \quad (\text{Denklem 4.1})$$

k : f fonksiyonunun $[a, b]$ aralığındaki ortalama değer

Maksimum filament sıcaklığının gdlendiği aacık periyotta, başlatıcı molekullerin serbest radikallere parçalanma reaksiyonu en yuakse seviyededir. iCVD reaksiyon mekanizması, literatdrde kapsamlı bir şekilde incelendiği şekliyle başlatıcının ısıtılmış filament dizisinin yakınında ayrışmasını, başlatıcının termal ayrışmasından sonra oluşan birincil radikallerin adsorpsiyonunu ve adsorbe edilmiş başlatıcı ile monomer molekullerinin arasındaki yuzey reaksiyonunu iğerden adımlardan oluşmaktadır (Ozaydin-Ince ve Gleason, 2009; Xu ve Gleason, 2011). Atımlı biriktirmede filament sıcaklığındaki azalma, esas olarak başlatıcının ayrışma hızını azaltır, ancak aynı zamanda, alt tabaka yuzeyinde azalan radyasyon ısı yuiku nedeniyle gercek yuzey sıcaklığını da dduşmektedir. Onceki cđlıřmada, pHPMA'nın iCVD'sinin yuzey kinetiği kontrollu olduğu gosterilmışti; yani yuzey sıcaklığı ve kaplama hızları doğru orantılıydı (Sevgili ve Karaman, 2019). Bu nedenle, artan ortalama filament ve dolayısıyla yuzey sıcaklıkları nedeniyle şekil 4.7 a'da gosterilen daha yuakse çalışma ddingdelerinde kaplama hızlarındaki artış beklenmiştir. Bu koşullar altında, yuzey reaksiyon hızı buyuk olasılıkla yuzey adsorpsiyonundan daha yavaştır ve bu nedenle kaplama hızlarında artışa neden olmuştur.

En çarpıcı ve çelişkili gözlem ise, sürekli güç altında kaplama hızınının, %85,7 çalışma döngüsünde gerçekleştirilen kaplama hızından yaklaşık % 41 daha düşük olmasıdır. Atımlı-PECVD yönteminde, kaplama hızları genellikle atımlı deşarj üzerine düşer (Gürsoy ve Karaman, 2016; 2018). Atımlı güç koşulları altında kaplama hızındaki artış, her bir açma-kapama döngüsü sırasında artan konsantrasyonlar nedeniyle, alt tabaka yüzeyini hedefleyen artan birincil radikal sayısına bağlanabilir. Güç atımlı olduğunda, ısıtılmış filamentin etrafındaki sınır tabakasındaki termal denge bozulur ve sınır tabakasına daha fazla başlatıcı molekülün girmesi teşvik edilir. Filament sıcaklığında keskin bir artışın eşlik ettiği güç açıldığında, yüksek oranda yeni radikaller oluşur. Bu önerilen tesbit elbette CVD reaktöründeki koşullara bağlıdır. Örneğin, daha yüksek basınçlarda, artan çalışma döngüsü ile kaplama hızlarındaki başlatıcı artışı, belirli bir çalışma döngüsü değerinden sonra kaplama hızında azalmaya sebep olmuştur. Daha yüksek basınçta kaplama hızındaki azalma, reaktanların reaktörde kalma süresindeki bir artışa atfedilebilir, bu da sonlandırma hızının artmasına neden olabilir veya düşük bir ortalama serbest yolda bazı gaz fazı reaksiyonlarının başlaması gibi, biriktirme mekanizmasında bir değişikliğe sebep olabilir.



Şekil 4.8. Bir döngü boyunca farklı görev döngüsü yüzdelerinde filament sıcaklığının değişimi (FR_{HPMA}=0,5 sccm, FR_{TBPO}=1 sccm, T_s=30 °C, P=170 mtorr)

Çalışma döngüsünün düşük alt tabaka sıcaklığında kaplama hızları üzerindeki etkisi Şekil 4.7 b'de gösterilmiştir. Daha önce belirtildiği gibi pHPMA biriktirme mekanizması yüzey kinetiği sınırlı olduğundan, düşük alt tabaka sıcaklıklarında kaplama hızlarında bir azalma beklenir. Bu durumda, en yüksek kaplama hızları, ortalama filament sıcaklığının sadece 136 °C olduğu en düşük çalışma döngüsünde gözlemlenmiştir. Alt tabaka sıcaklığının düşürülmesi ile reaktör basıncının artırılması arasında yakın bir ilişki vardır; her ikisi de doygunluk oranını artırır. Bu çalışmada gerçekleştirilen düşük sıcaklık deneylerinde bire yakın artan bir doyma oranı değerinde, hızlı çökeltme reaksiyonlarını başlatmak için başlatıcı moleküllerden gerekli birincil radikalleri oluşturmak için çok kısa sürelerin yeterli olduğu söylenebilir.

Tablo 4.2. Farklı çalışma döngüsü yüzdelerinde ortalama ve minimum filament sıcaklık değerleri ($FR_{HPMA}=0,5$ sccm, $FR_{TBPO}=1$ sccm, $T_s=30$ °C, $P=170$ mtorr)

| Çalışma Döngüsü (%) | T_{min} (°C) | T_{ort} (°C) |
|---------------------|----------------|----------------|
| 85,7 | 149 | 242,83 |
| 71,4 | 84 | 223,52 |
| 57,1 | 52 | 197,52 |
| 42,8 | 37 | 167,64 |
| 28,5 | 31 | 136,35 |

4.2.2. Atımlı-iCVD PHPMA filmlerin yapısı ve morfolojisi

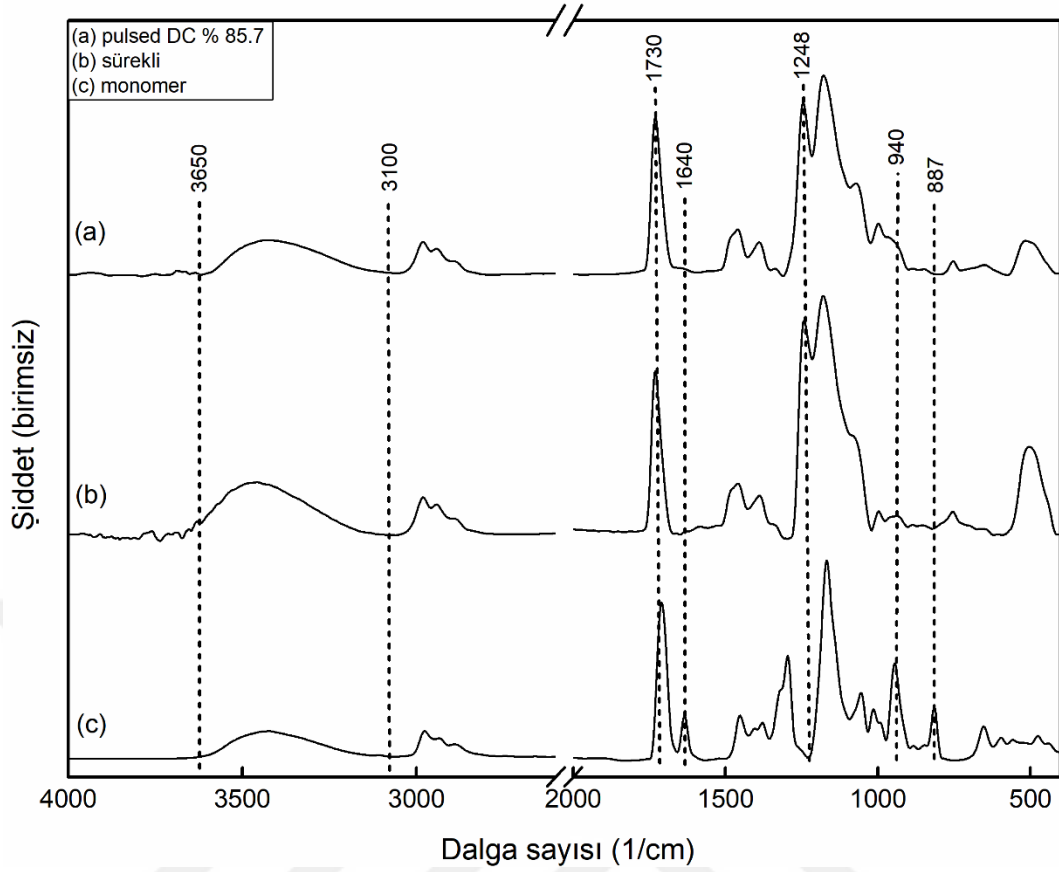
Şekil 4.9, HEMA monomerinin spektrumu ile karşılaştırmalı olarak atımlı ve sürekli modlar altında iCVD'de biriktirilen pHPMA'nın tipik FTIR spektrumunu göstermektedir. iCVD filmler, sırasıyla 250 °C ve 30 °C filament ve alt tabaka sıcaklıkları altında, 170 mTorr basınçta biriktirilmiştir. Şekilden, monomer ve polimer spektrumlarının, her ikisinin de aynı dalga sayısında benzer fonksiyonel gruplara sahip oldukları görülebilir; bu, biriktirilen ince filmlerde yüksek derecede bir yapısal korunuma işaret eder. Tüm spektrumlarda temel olarak beş ana titreşim modu vardır: O–H gerilme ($3700-3050$ cm^{-1}), C–H gerilme ($3050-2800$ cm^{-1}), C=O gerilme ($1750-1690$ cm^{-1}), C–H bükülme ($1500-1350$ cm^{-1}) ve C–O gerilme ($1300-1200$ cm^{-1}). Bu pik atamaları, PHPMA'nın FTIR analizine ilişkin literatür verilerine dayanmaktadır (Sevgili ve Karaman, 2019). Şekil 4.9 c'deki monomer spektrumu, C=C çift bağı için karakteristik

soğurma bantları olan 1640, 1396, 1265, 940 ve 887 cm^{-1} 'deki piklere sahiptir. iCVD polimerlerinin FTIR spektrumlarında bu piklerin olmaması, polimerizasyonun akrilat C=C çift bağlarının aktivasyonu yoluyla ilerlediğini göstermektedir. iCVD PHPMA filmlerinin spektrumlarında, 3450 cm^{-1} merkezli geniş pik ve 1725 cm^{-1} merkezli güçlü pik, sırasıyla hidroksil ve karbonil işlevselliklerinin korunduğunu açıkça göstermektedir. Atımlı ve sürekli güç koşulları altında biriktirilen filmlerin spektrumları arasındaki güçlü benzerlik (Şekil 4.9a ve b), atımlı gücün, klasik sürekli güç iCVD kullanılarak sentezlenene yapısal olarak çok benzeyen ince PHPMA filmleri ürettiğini göstermektedir.

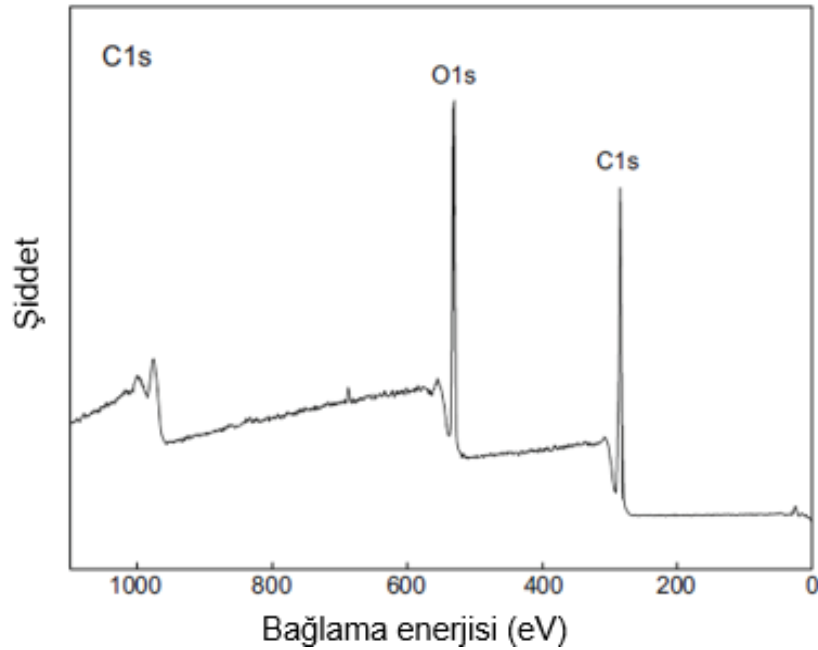
Atımlı modda biriktirilen ince filmlerin kimyasal yapılarının karakterizasyonu için XPS analizi yapılmıştır. Şekil 4.10, %87,5 çalışma döngüsü ile atımlı modda biriktirilen pHPMA'nın XPS genel tarama spektrumunu göstermektedir. Karşılık gelen monomer HPMA'nın kimyasal formülünden beklendiği gibi, spektrumda yalnızca karbon ve oksijen pikleri gözlemlenmiştir. Genel tarama spektrumundan, karbon/oksijen atomik konsantrasyonunun oranı 70,4/29,6'dır; bu, pHPMA'nın kimyasal formülünden hesaplanan 70/30'luk teorik oranla neredeyse aynıdır. Hem FTIR hem de XPS analizleri, atımlı CVD sırasında fonksiyonel grupların büyük ölçüde korunduğunu göstermektedir.

Şekil 4.11, farklı sıcaklıklarda ve çalışma döngülerinde biriktirilen pHPMA filmlerinin yüzey morfolojilerini göstermektedir. %28,5'lük düşük bir çalışma döngüsünde biriktirilen filmlerin, 0,50 nm (b) ve 0,28 nm (d) gibi çok düşük RMS değerlerine sahip olduğu gözlemlenmiştir. Öte yandan, %85,7'lik yüksek bir çalışma döngüsünde biriktirilen filmler daha pürüzlü morfolojiye sahiptir. Böylesine yüksek bir çalışma döngüsü değerinde, 15 ve 30 $^{\circ}\text{C}$ 'de biriktirilen filmler sırasıyla 5,3 ve 4,1 nm RMS pürüzlülük değerlerine sahiptir. Yüksek çalışma döngüsünde, kaplama hızlarının yukarıda tartışıldığı gibi yüksek oranda yüzey sıcaklığına bağlı olduğu bulunmuştur. Kaplama hızlarındaki önemli değişiklik, büyük olasılıkla film morfolojisindeki değişiklik üzerinde etkisi olan biriktirme mekanizmasında bir değişiklik anlamına gelir.

Literatürde (Perrotta ve ark., 2018a) iCVD ile büyütülen diğer bazı filmler için gözlemlenen solucan benzeri yapılar, yüksek alt tabaka sıcaklıklarında, başlatma yoluyla film büyümesinin hakimiyetinin bir sonucu olabilir. Alt tabaka sıcaklığının azalmasıyla, özellik boyutu artar ve bu tür düşük alt tabaka sıcaklıklarında çekirdeklenme bölgelerindeki azalmayı göstermektedir. Yüzey morfolojisinin alt tabaka sıcaklığına benzer bir bağımlılığı, sürekli iCVD koşulları altında biriktirilen pHPMA filmleri için de gözlemlenmiştir (Sevgili ve Karaman, 2019).

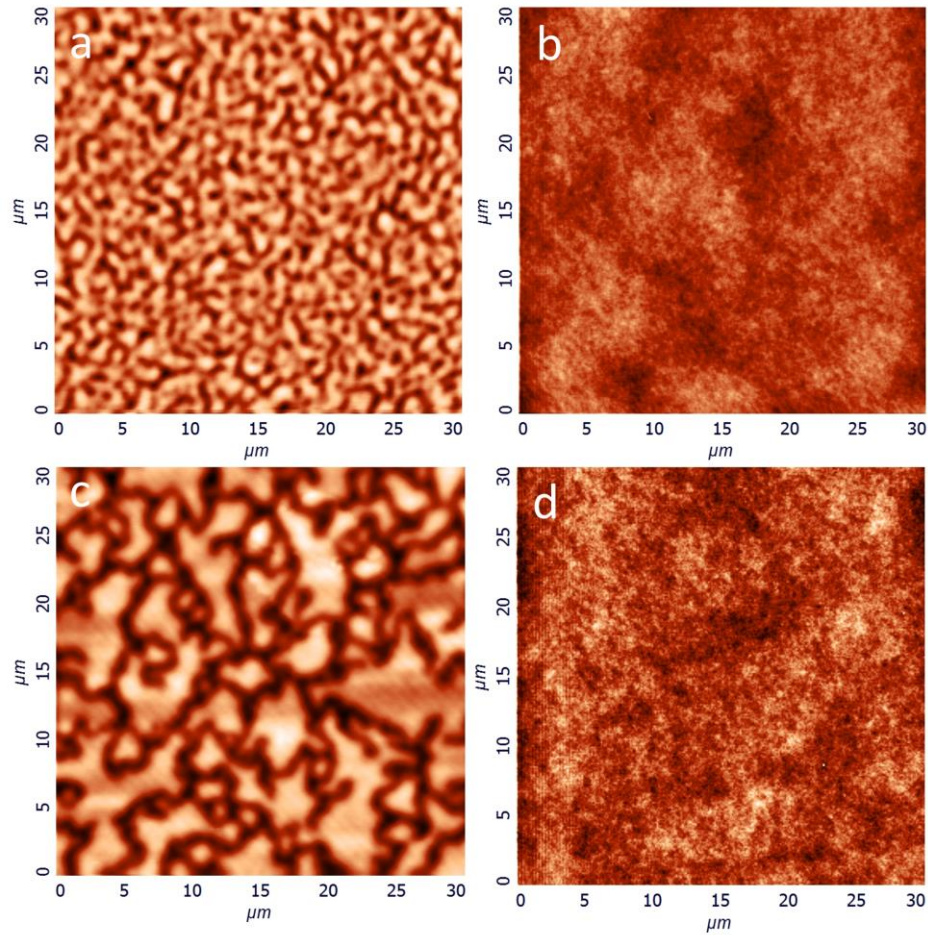


Şekil 4.9. Farklı şartlarda biriktirilen pHPMA ince filmlerinin FTIR spektrumları **a.** %85,7 çalışma döngüsü modunda, **b.** sürekli modda, **c.** HPMA monomeri ($P=170$ mTorr, $T_S=30$ °C, $FR_{HPMA}=0,55$ sccm, $FR_{TBPO}=1$ sccm)

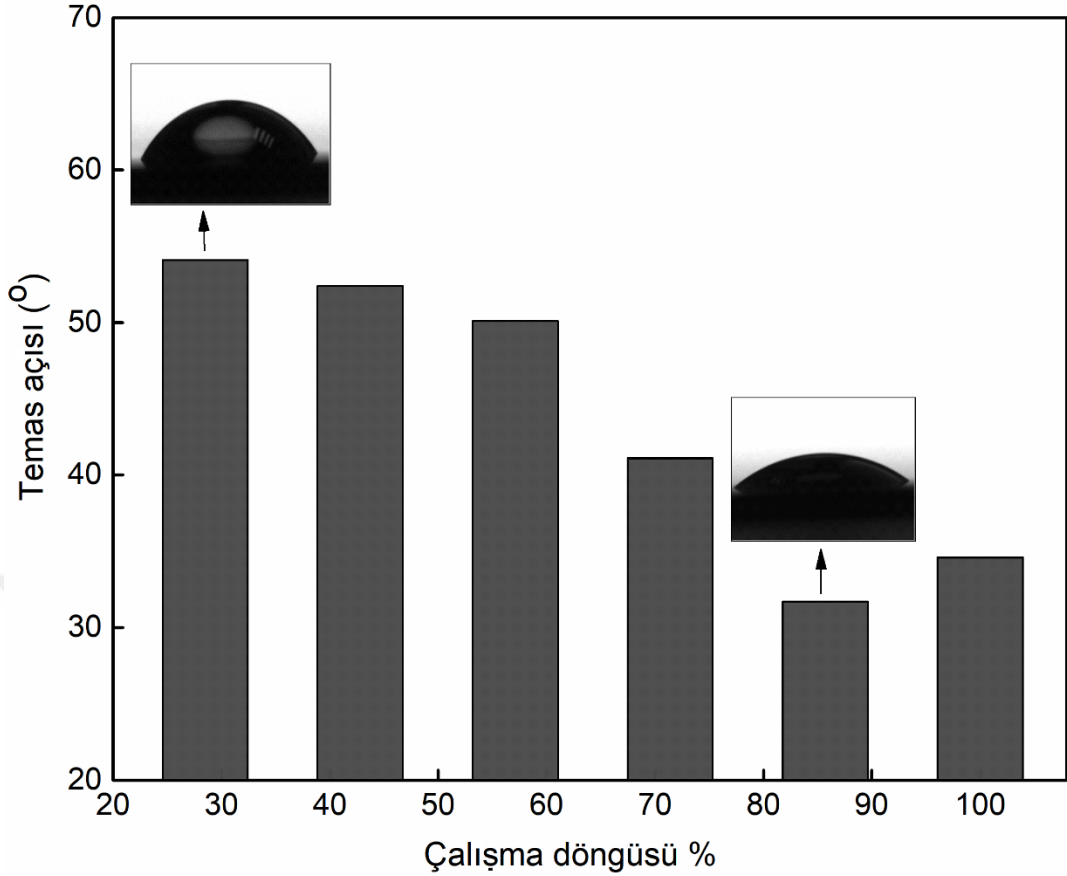


Şekil 4.10. %85,7 çalışma döngüsünde biriktirilen pHPMA ince filmin XPS genel tarama spektrumu ($P=170$ mTorr, $T_S=30$ °C, $FR_{HPMA}=0,55$ sccm, $FR_{TBPO}=1$ sccm)

Şekil 4.12, çalışma döngüsüne göre iCVD-pHPMA yüzeylerinde su temas açısının değişimini göstermektedir. Birikmiş polimerlerin su temas açısı değerlerinin, çalışma döngüsünün dikkatli bir şekilde ayarlanmasıyla ayarlanabileceği gözlemlenmiştir. Film yüzey morfolojisindeki değişiklik, su temas açısı değerlerindeki değişikliklerin arkasındaki en olası nedendir. Düşen çalışma döngüsü ile filmler daha pürüzsüz hale gelir ve buna su temas açısında bir artış eşlik eder. Bu gözlem, bu çalışmada biriktirilen pHPMA örneğinde olduğu gibi, hidrofilik yüzeyler için pürüzlülük ve hidrofobikliğin ters orantılı olduğunu öne süren Wenzel modeliyle tutarlıdır. Bu çalışmada özetlenen biriktirme stratejisi atımlı-iCVD, yani iCVD kaplamaları sırasında filament gücünün atımlı modda olması, çeşitli buhar fazlı kaplama stratejileri tarafından halihazırda biriktirilmiş olan fonksiyonel polimerler için uygulanabilir (Carletto ve Badyal, 2019; Yartaşı ve Karaman, 2020).



Şekil 4.11. Farklı Ts/Çalışma döngüsü çiftlerinde biriktirilen PHPMA ince filmlerin AFM görüntüleri: **a.** 30 °C / % 85,7, **b.** 30 °C / % 28,5, **c.** 15 °C / % 85,7, **d.** 15 °C / % 28,5 (P=170 mTorr)



Şekil 4.12. Çalışma döngüsünün su temas açısı üzerindeki etkisi (Ts=15 °C, P=170 mtorr)

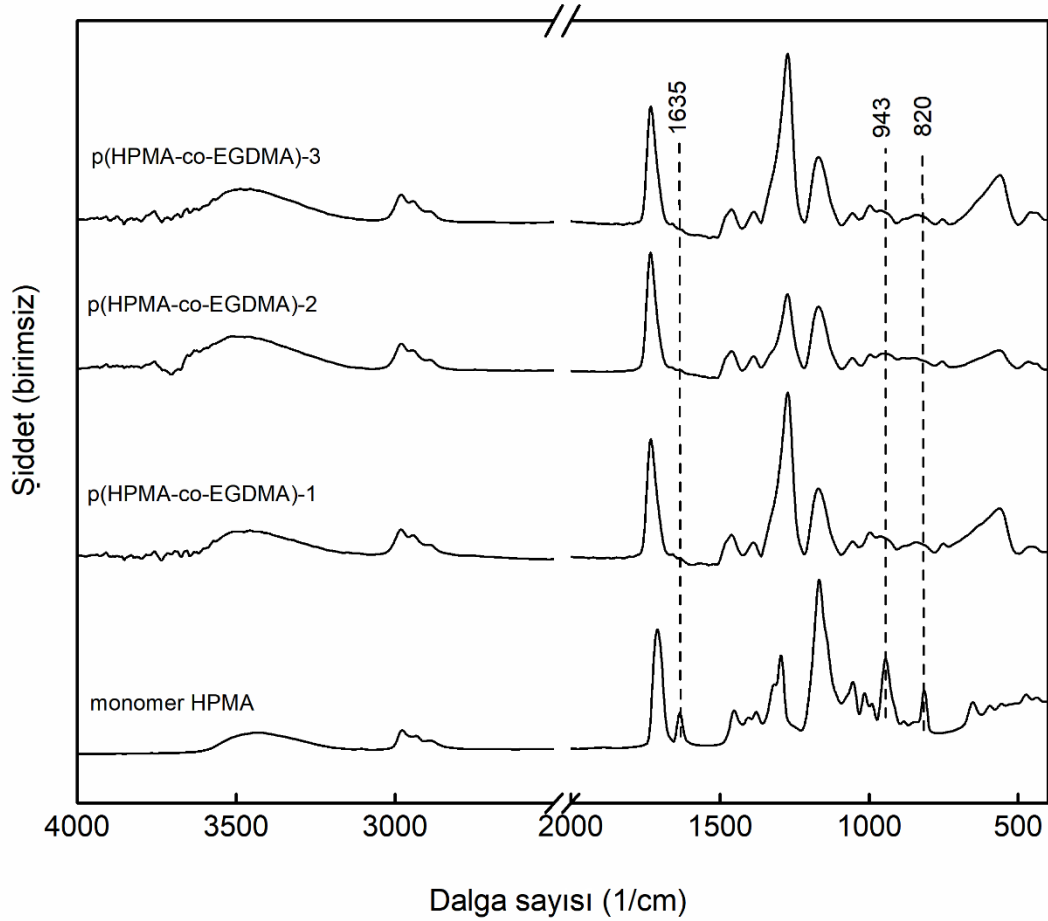
4.3. Karboplatin Yüklü iCVD p(HPMA-EGDMA) İnce Filmlerin Meme Kanseri Hücreleri Üzerinde Antikanser Etkinliğinin İn Vitro Araştırılması

Meme kanseri dünya çapında kadınlarda en sık görülen kanserlerden biridir. Bu kadar sıklıkla görülmesine rağmen erken teşhis edilirse yüksek bir hayatta kalma oranına ulaşılmaktadır. Meme kanseri tedavisinde kullanılan yöntemlerden biri olan geleneksel kemoterapi, hızla büyüyen ve bölünen kanser hücrelerinin ölümüne yol açmaktadır. Fakat bu ajanlar seçici değildir ve tümörlü hücreleri öldürürken sağlıklı hücrelere de zarar vererek istenmeyen yan etkilerin yaşanmasına yol açmaktadır (Odle, 2014). Kemoterapötik ilaçların tümör dokularına biyo-erişilebilirliği nispeten zayıf olduğundan, normal hücrelerde aşırı toksisiteye ve çoklu ilaç direncinin artmasına neden olan yüksek dozlar gereklidir. Bu nedenle kemoterapötik ilaçlar için lokal olarak etki edebilecek ve çevre dokulara hasarı en aza indirecek uygulamalar gerekli olmuştur. Kontrollü ilaç salım uygulamaları kanser tedavisinde giderek artan bir uygulama alanına ulaşmıştır (Senapati ve ark., 2018).

Kontrollü salım uygulamaları için tedavide kullanılacak ilacı etkiye duyarlı bir polimer ile kaplamak sıklıkla yapılmaktadır. Bunu yaparken çözelti temelli yöntemler ya da gaz fazı yöntemlerinden yararlanılabilir. Ancak sıvı temelli yöntemlerde karşılaşılan ara yüzey türbülansına ve termal eşitsizliklere neden olan yüzey gerilimlerindeki farklılıklar, kaplama kalınlığının kontrolündeki zorluklar ve ilacın agregasyonu gibi durumlar buhar fazı yöntemlerine olan ilgiyi arttırmıştır. Bu çalışmada p(HPMA-EGDMA) kopolimer ince filmler kemoterapötik Karboplatin ilacı yüklü cam lameller üzerine düşük vakum altındaki iCVD reaktöründe kuru buhar ortamında tek adımda homojen bir şekilde biriktirilmiştir. Kopolimer kaplı ilacın pH duyarlılık testleri farklı pH larda değerlendirilmiştir. Biriktirilen filmlerin MCF7A meme kanseri hücresi ve MCF12A sağlıklı meme hücresi üzerinde toksik etkisi araştırılmıştır.

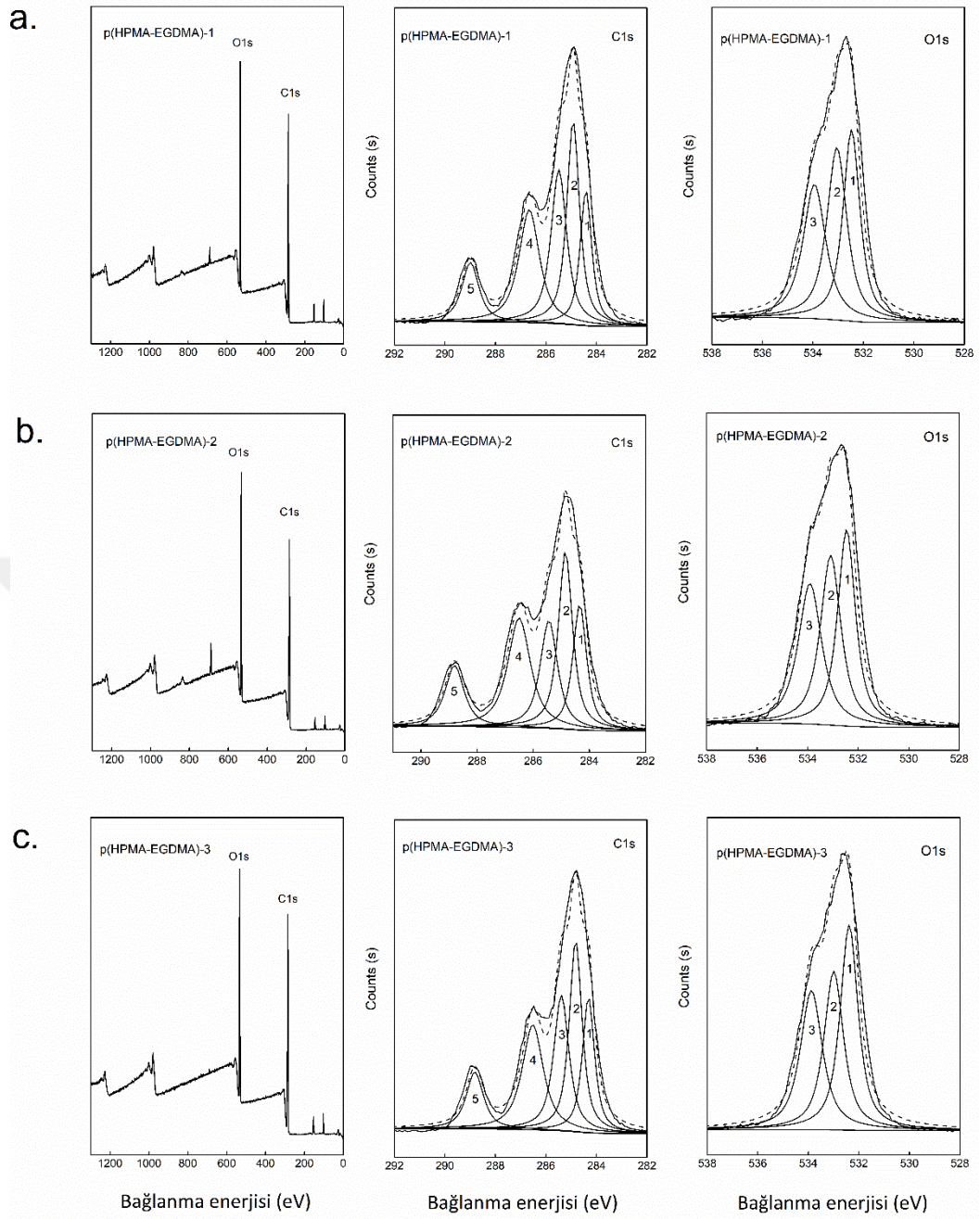
4.3.1. Yapısal ve morfolojik analizler

Şekil 4.13, monomer HPMA ve p(HPMA-EGDMA) kopolimer filmlerin FTIR spektrumunu göstermektedir. Tüm spektrumlarda temel olarak beş titreşim modu vardır: O-H esneme ($3700-3050\text{ cm}^{-1}$), C-H esneme ($3050-2800\text{ cm}^{-1}$), C-O esneme ($1750-1690\text{ cm}^{-1}$), C-H esneme ($1500-1350\text{ cm}^{-1}$) ve C-O germe ($1300-1200\text{ cm}^{-1}$) (Mercan ve Karaman, 2021). P(HPMA-EGDMA) filmlerinin spektrumunda, 3283 cm^{-1} merkezli geniş pik ve 1730 cm^{-1} merkezli güçlü pik, hidroksil ve karbonil işlevselliklerinin korunduğunu açıkça göstermektedir. Kopolimerler ve homopolimerler için CH_2 bağına ait simetrik ve asimetrik gerilme C-H titreşim pikleri 3050 ile 2800 cm^{-1} arasında gözlenmiştir. Her üç kopolimer spektrumu arasında FTIR analizleri açısından kayda değer bir farklılık görülmemiştir. HPMA akış hızının tüm kopolimerlerde sabit olması nedeniyle böyle bir sonuca ulaşıldığı tahmini yürütülebilir. Monomer spektrumu, C=C çift bağı için karakteristik soğurma bantları olan 1635 , 943 ve 820 cm^{-1} 'de piklere sahiptir. iCVD polimerlerinin FTIR spektrumlarında bu piklerin olmaması, polimerizasyonun akrilat C=C çift bağlarının aktivasyonu yoluyla ilerlediğini göstermektedir.



Şekil 4.13: monomer HPMA ve p(HPMA-EGDMA) filmlerinin FTIR spektrumu

iCVD kopolimer filmlerin yüzey atomik konsantrasyonlarını ortaya çıkarmak için kaplanan filmlerin XPS analizi gerçekleştirilmiştir. Tüm spektrumlarda, beklenildiği gibi yalnızca karbon ve oksijen atomları tespit edilmiştir. Şekil 4.14. farklı EGDMA akış hızına sahip p(HPMA-EGDMA) kopolimer filmlerin XPS genel tarama spektrumu ile kimyasal bağlanma durumlarını araştırmak için yapılan yüksek çözünürlüklü C1s ve O1s taramalarını göstermektedir. Genel tarama sonucu atom oranlarını gösteren Tablo 4.3 e bakıldığında düşük EGDMA akış hızına sahip kopolimerdeki C ve O atom oranları HPMA teorik değerlerine daha yakınken EGDMA akış hızı arttıkça bu oran EGDMA teorik değerlerine yaklaşmaktadır. C1s spektrumları, beş ana pik bileşenine sahipken; O1s spektrumunun eğri uyumunda üç ana pik bileşeni görülmektedir. Tablo 4.4’de C1s ve O1s spektrumlarında bağlanma enerjilerine karşılık bağlanma durumları teorik ve deneysel sonuçlar karşılaştırılarak detaylı bir şekilde verilmiştir.



Şekil 4.14. iCVD ile kaplanmış p(HPMA-EGDMA) kopolimer filmlerin genel tarama ve yüksek çözünürlüklü C1_s ve O1_s XPS spektrumları **a)** p(HPMA-EGDMA)-1 **b)** p(HPMA-EGDMA)-2 **c)** p(HPMA-EGDMA)-3

Tablo 4.3. HPMA ve EGDMA monomerleri ile kopolimerlerin C ve O atom oranları

| | Karbon (%) | Oksijen (%) |
|-----------------|------------|-------------|
| HPMA teorik | 70 | 30 |
| EGDMA teorik | 71,5 | 28,5 |
| p(HPMA-EGDMA)-1 | 69,45 | 30,54 |
| p(HPMA-EGDMA)-2 | 69,87 | 30,13 |
| p(HPMA-EGDMA)-3 | 71,36 | 28,64 |

Tablo 4.4. iCVD P(HPMA-EGDMA) filmlerinin yüksek çözünürlüklü XPS tarama verileri

| | Temel değer | Pik | Origin | Deneysel | Teorik(Mercan ve Karaman, 2021) | |
|-----------------|-----------------|------|---|---|---------------------------------|--------|
| | | | | Bağlanma enerjisi (eV) | Bağlanma enerjisi (eV) | |
| p(HPMA-EGDMA)-1 | C 1s | 1 | -C*H ₃ , -C-C*H ₂ -C- | 284.40 | 284.49 | |
| | | 2 | -C*CH ₃ -CO- | 284.92 | 285.02 | |
| | | 3 | -CH ₂ -C*H-OH | 285.50 | 286.50 | |
| | | 4 | -O-C*H ₂ -CH, O-CH-CH ₃ | 286.65 | 286.30 | |
| | | 5 | -C*=O | 288.80 | 288.69 | |
| | O 1s | 1 | -C=O* | 532.56 | 532.79 | |
| | | 2 | -O*H | 533.04 | 533.59 | |
| | | 3 | -CO-O*-CH ₂ - | 533.63 | 533.44 | |
| | p(HPMA-EGDMA)-2 | C 1s | 1 | -C*H ₃ , -C-C*H ₂ -C- | 284.33 | 284.49 |
| | | | 2 | -C*CH ₃ -CO- | 284.90 | 285.02 |
| 3 | | | -CH ₂ -C*H-OH | 285.50 | 286.50 | |
| 4 | | | -O-C*H ₂ -CH, O-CH-CH ₃ | 286.45 | 286.30 | |
| 5 | | | -C*=O | 288.80 | 288.69 | |

| | | | | | |
|------------------------|------|---|---|--------|--------|
| | O1s | 1 | -C=O* | 532.79 | 532.79 |
| | | 2 | -O*H | 533.59 | 533.59 |
| | | 3 | -CO-O*-CH ₂ - | 534.44 | 533.44 |
| p(HPMA-EGDMA)-3 | C 1s | 1 | -C*H ₃ , -C-C*H ₂ -C- | 284.30 | 284.49 |
| | | 2 | -C*CH ₃ -CO- | 284.82 | 285.02 |
| | | 3 | -CH ₂ -C*H-OH | 285.45 | 286.50 |
| | | 4 | -O-C*H ₂ -CH, O-CH- CH ₃ | 286.50 | 286.30 |
| | | 5 | -C*=O | 288.80 | 288.69 |
| | O1s | 1 | -C=O* | 532.38 | 532.79 |
| | | 2 | -O*H | 533.00 | 533.59 |
| | | 3 | -CO-O*-CH ₂ - | 533.70 | 533.44 |

4.3.2. Sitotoksitite ve kontrollü ilaç salınım analizi sonuçları

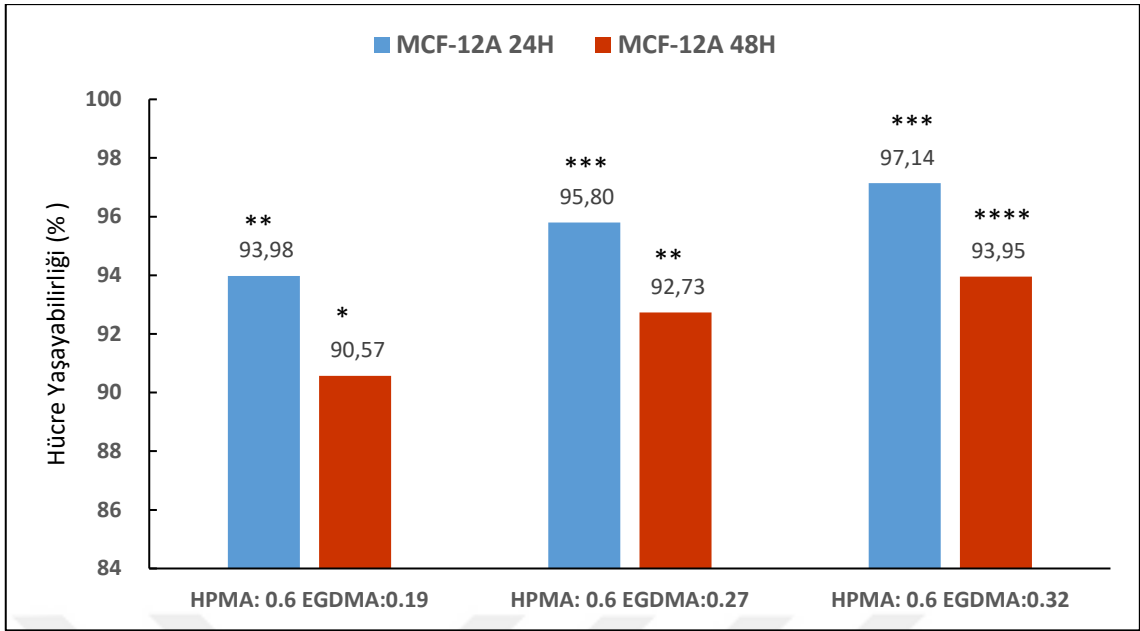
Tablo 4.5 farklı EGDMA akış hızına sahip kopolimerlerden Karboplatin ilacının pH duyarlı olarak salım miktarlarını göstermektedir. İlaç kaplı olmayan kopolimer filmlerde salım gözlemlenmezken Karboplatin yüklü filmlerden değişen miktarlarda salım gerçekleşmiştir. Bu sonuçlara göre pH 1,8'de 24 ve 48 saat sonunda ilaç salım değerleri pH 7,4'deki değerlerden oldukça fazladır. Kanser hücrelerinin pH'ının sağlıklı hücrelere göre daha düşük olduğu bilinmektedir. Bu nedenle kopolimer kaplı kemoterapik ilacın düşük pH'da yüksek salım göstermesi bu çalışma için arzu edilen bir sonuçtur. Ayrıca yüksek pH'da salımın az gerçekleşmesi sitotoksitite sonuçlarını da olumlu etkilemiştir. Çalışmanın sonuçları özetlenecek olursa göre deneylerde çapraz bağlayıcı akış hızı arttıkça ilaç salım miktarı artmıştır. Yine zaman geçtikçe ilaç salım miktarında artış gözlemlenmiştir. En iyi salım sonucuna 72 ng/g ile pH 1,8'de 48 saat sonunda ulaşılmıştır.

Tablo 4.5. Farklı EGDMA akış hızlarına sahip kopolimerlerden pH 1,8 ve 7,4’de salınan Karboplatin miktarları (ng/g)

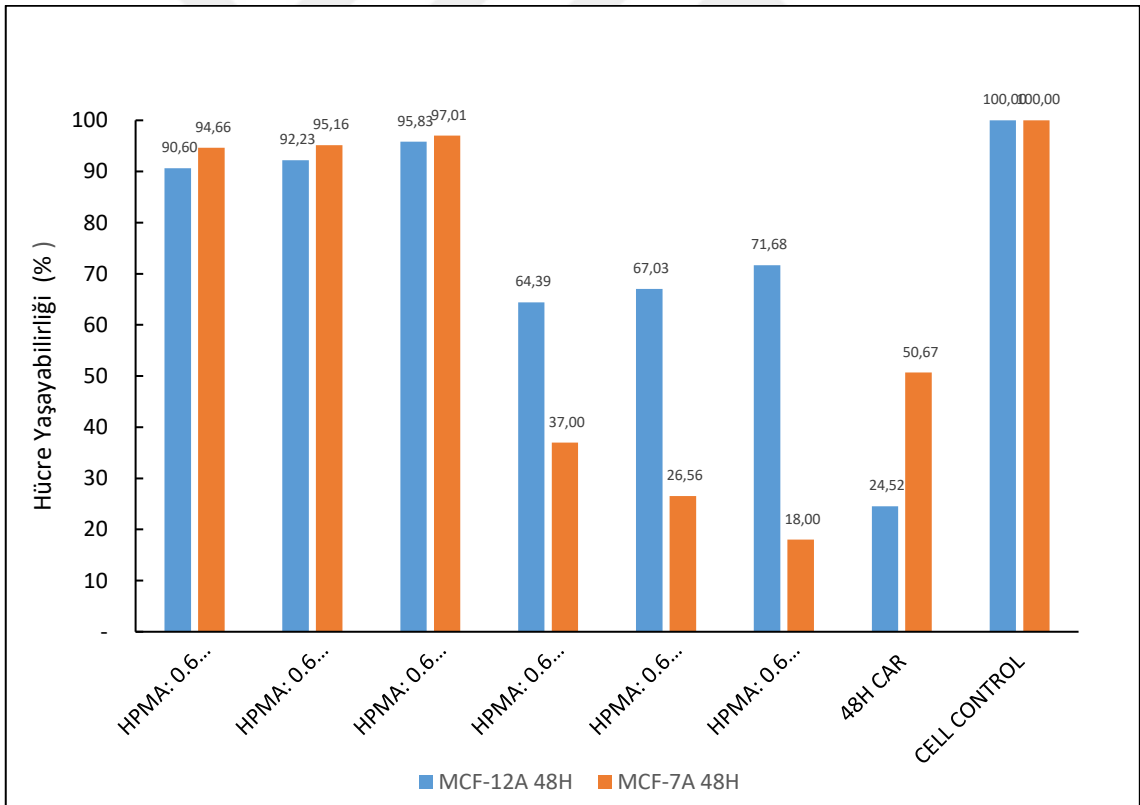
| | PH 1,8 24 H (ng/g) | PH 1,8 48 H (ng/g) | PH 7,4 24 H (ng/g) | PH 7,4 48 H (ng/g) |
|-------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| p(HPMA-EGDMA) 0.6/0.19 | 30 | 42 | 12,4 | 17 |
| p(HPMA-EGDMA) 0.6/0.27 | 43 | 57 | 17 | 23 |
| p(HPMA-EGDMA) 0.6/0.32 | 65 | 72 | 27 | 30 |

Şekil 4.15, p(HPMA-EGDMA) kopolimer filmlerinin MCF12A insan sağlıklı meme hücresi üzerindeki sitotoksitite sonuçlarını göstermektedir. Her iki durum için de yaşayan hücre sayısı %90 ın üzerinde olduğu için kaplamaların toksik olmadığı sonucuna varılabilir. En az toksik etki %97,14 ile 24 saat sonunda ve EGDMA akış hızı en yüksek olan kopolimer filmde görülmüştür. 24 saat sitotoksitite sonuçlarına göre yaşayan hücre sayısı 48 saat sonuçlarından daha yüksek bulunmuştur.

iCVD p(HPMA-co-EGDMA) karboplatin nanopartiküllerinin in-vitro etkinlik testi sonuçları Şekil 4.16’da görülmektedir. Sonuçlar hem sağlıklı (MCF 12A) hem de kanserli (MCF 7A) insan meme hücresi üzerinde 48 saat süre sonunda hesaplanmıştır. Testler ilaçlı ve ilaçsız kopolimer hidrojeller ile kopolimer filmsiz ilaç ve kontrol hücreleri için ayrı ayrı yürütülmüştür. Elde edilen sonuçlara göre Karboplatin, kanser hücrelerinin kontrol grubunda yüzde ellisini öldürecek şekilde doz ayarlaması yapıp verildiğinde yüzde ellisini öldürmüş EGDMA oranı yüksek olan kopolimer kaplı ilaçta kanser hücrelerini öldürme oranı %82’ye kadar çıkmıştır. Aynı parametrelere sağlıklı hücrelerde bakıldığında, EGDMA oranı yüksek olan kaplama da pH faktörü ile ilaç salınımı daha geç gerçekleştiği için kaplama yapılmış akıllı ilaç sisteminde sağlıklı MCF12A hücre hatlarındaki toksik etkinin yüzde %29’a düştüğü görülmüştür. Özetlenecek olursa istenildiği gibi kopolimer hidrojeller ile kaplı Karboplatin ilacı kanserli hücreleri yüksek oranda öldürürken bu oran sağlıklı hücrelerde daha düşük olmuştur. Hatta tüm p(HPMA-EGDMA) kaplamalarında tek başına Karboplatin ilacının öldürdüğü kanserli hücre yüzdesinden daha yükseğine ulaşılmıştır. Karboplatin ilacı tek başına sağlıklı hücrelere verildiğinde hücrelerin %76’sına zarar vermiştir.



Şekil 4.15: Farklı EGDMA akış oranlarına sahip kopolimer hidrojelilerin sağlıklı meme hücresi hattı 24 ve 48 saat için gerçekleştirilen sitotoksitite testi sonuçları



Şekil 4.16: Farklı EGDMA akış oranlarına sahip ilaçlı ve ilaçsız kopolimer hidrojel ile sadece CAR ve kontrol grubunun hücre canlılık oranı testi sonuçları

4.4. Çift Duyarlı P(NIPAAm-HPMA) Kopolimer Hidrojel İnce Filmlerin iCVD ile Sentezi ve Duyarlılık Özelliklerinin Araştırılması

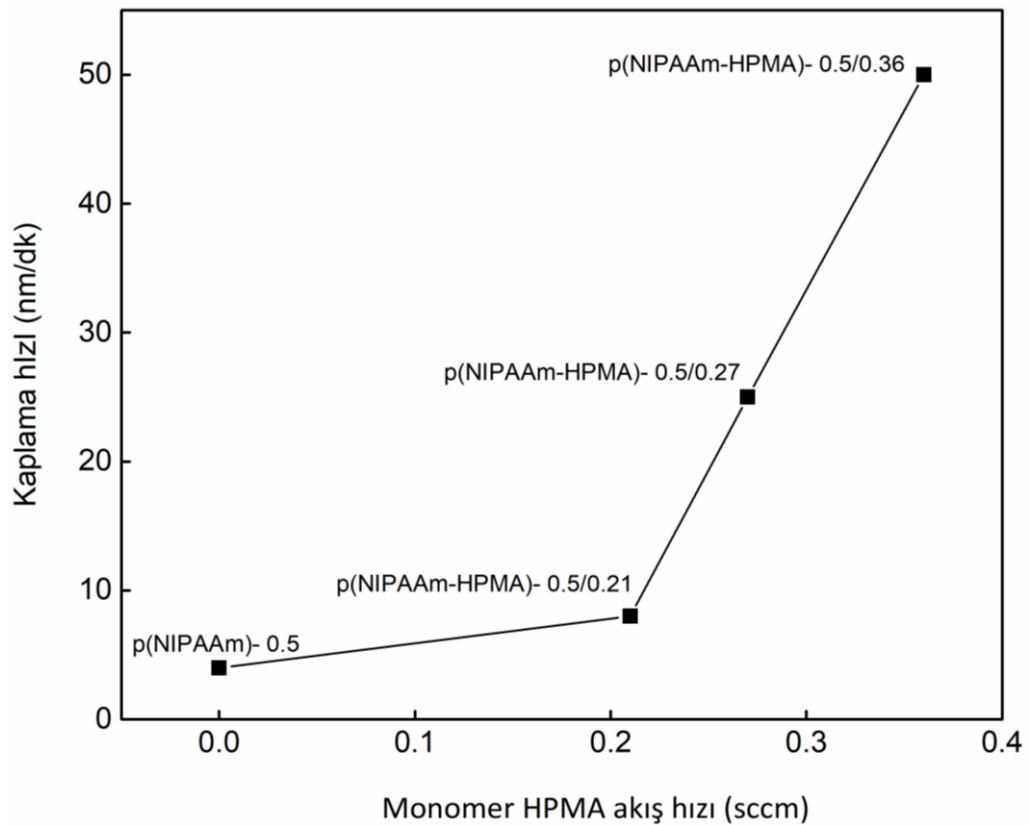
Vücuda implante edilebilen polimerik malzeme kaplı cihazların neden olduğu enfeksiyon, artan tıbbi öneme sahiptir. Tedavi çoğu zaman, mikroorganizmaların yok edilmesi, enfekte olmuş cihazların çıkarılması, ardından uzun süreli kemoterapi ve yeni bir sistemin implantasyonu ile mümkün olmaktadır. Yaraya ve polimere antibiyotiklerin önleyici topikal uygulaması bakteriyel kolonizasyonu yalnızca en aza indirebilmekte ancak önleyememektedir. Bu nedenle, yabancı cisim enfeksiyonlarının önlenmesi için alternatif stratejiler gereklidir. İlaç yüklü etkiye duyarlı polimerler ile implantları kaplamak alternatif bir tedavi yöntemi olabilmektedir. Salınan antibiyotik miktarı, alım anında yüksekken zamanla azalabilir. Bu nedenle ilaçların dağıtımını kontrol etmek önemlidir. Yeterli dozda antibiyotiklerin sürekli olarak verilmesi bu anlamda çok umut verici bir yaklaşım gibi görünmektedir. Bunun yanı sıra antibiyotiklerde ilaca dirençli bakterilerin gelişimi ve en yaygın kullanılan ilaçların etkinliğini kaybetmesi ile kombinasyon tedavisi bir gereklilik haline gelmiştir. Son zamanlarda hidrojeller, iki veya daha fazla ilacın birlikte verilmesi için kullanılmaktadır. Hastalıkların karmaşıklığı, yetersiz tedavi teknikleri ve çoklu ilaca dirençli bakterilerin güçlenmesi “kombinasyon tedavisi”nin önünü açmaktadır. Antibakteriyel ilaç kombinasyonları, çoklu ilaca dirençli bakterilerin aktif işlev bozukluğu için uygundur.

Bu çalışmada ilaca dirençli bakterilerin kombinasyon ilaç tedavisi uygulamalarında kullanılabilecek ya da implant cihazlara uygulanan polimerlerle kombine edilebilecek Kloramfenikol ve Ampisilin antibiyotik yüklü diskler üzerine değişen HPMA akış hızlarında p(NIPAAm-HPMA) kopolimerleri iCVD yöntemi ile kaplanmıştır. Kopolimerdeki HPMA akış hızının pH ile ilaç salımı üzerindeki etkisi her iki antibiyotik için araştırılmıştır. Kopolimerin MCF 7A insan kanserli meme hücresi üzerinde toksik etkisi olup olmadığı incelenmiştir.

4.4.1. Kaplama kinetiği ve yapısal analiz sonuçları

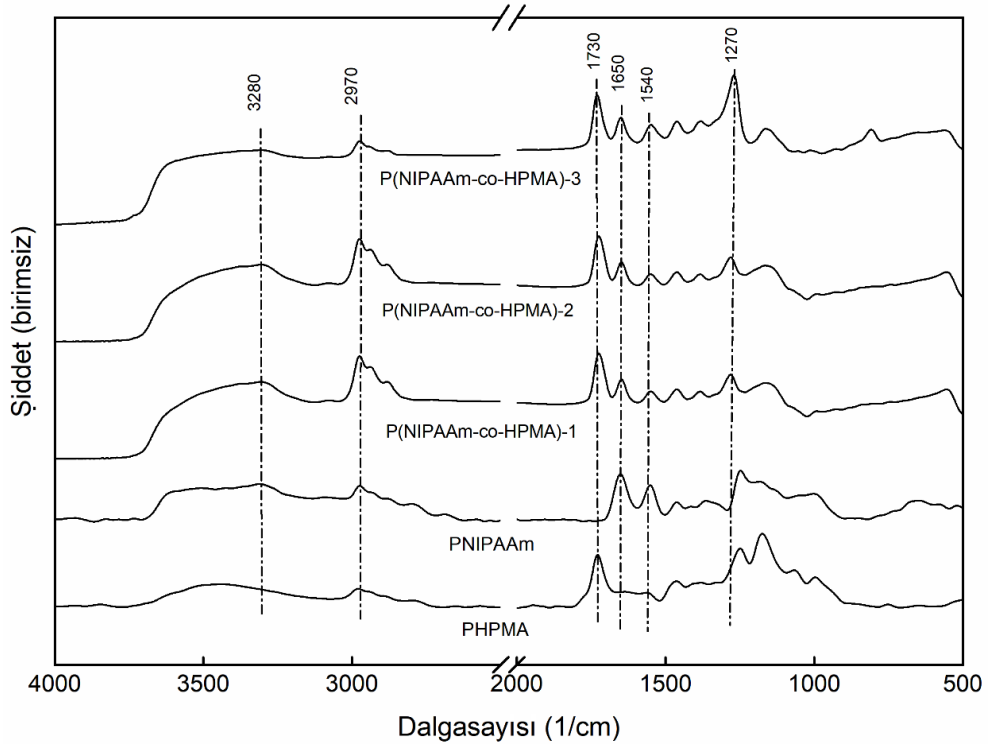
Çalışmada ilk olarak p(NIPAAm-HPMA) kopolimerlerinde değişen HPMA akış hızının kaplama hızı üzerindeki etkisi incelenmiştir. PNIPAAm literatürde oldukça sık çalışılan vücut sıcaklığına yakın değerlerde bir LCST gösteren sıcaklık duyarlı

polimerlerdendir. pNIPAAm için iCVD koşullarında kaplama hızı oldukça düşüktür ve hız ile ilgili sınırlı veriler mevcuttur. iCVD sistemi ile gerçekleştirilen kaplamalarda pNIPAAm, oldukça yüksek bir kaplama hızına sahip pHPMA ile birlikte sentezlendiğinde kaplama hızında kayda değer bir artış görülmüştür. İlk olarak pNIPAAm tek başına kaplanmış ve kaplama hızı 4 nm/dk ölçülmüştür. Daha sonra HPMA akış hızının en düşük olduğu p(NIPAAm-HPMA)-1 kopolimerinde kaplama hızı 8 nm/dk bulunmuş takip eden deneylerde p(NIPAAm-HPMA)-2 ve p(NIPAAm-HPMA)-3 için hızlar sırasıyla 25 nm/dk ve 50 nm/dk olmuştur. Şekil 4.17 kopolimerdeki monomer HPMA akış hızına karşılık kaplama hızındaki değişimi göstermektedir. Ulaşılan en yüksek kaplama hızı pNIPAAm için ulaşılması zor olan değerlerden olup aynı zamanda birçok iCVD polimeri için bile yüksek bir değerdir. Önceki çalışmalarda gösterilen iCVD PHPMA için elde edilen 82 nm/dk kaplama hızı bu monomer ile kopolimer elde edilerek yüksek kaplama hızına ulaşılmasında oldukça etkili olmuştur (Sevgili ve Karaman, 2019). Bu sayede sentezi oldukça zor ve yavaş olan sıcaklık duyarlı pNIPAAm polimeri farklı çalışmalarda kullanılmak üzere kolaylıkla elde edilebilir.



Şekil 4.17: Kopolimerlerde değişen HPMA akış hızına karşılık kaplama hızındaki değişim grafiği

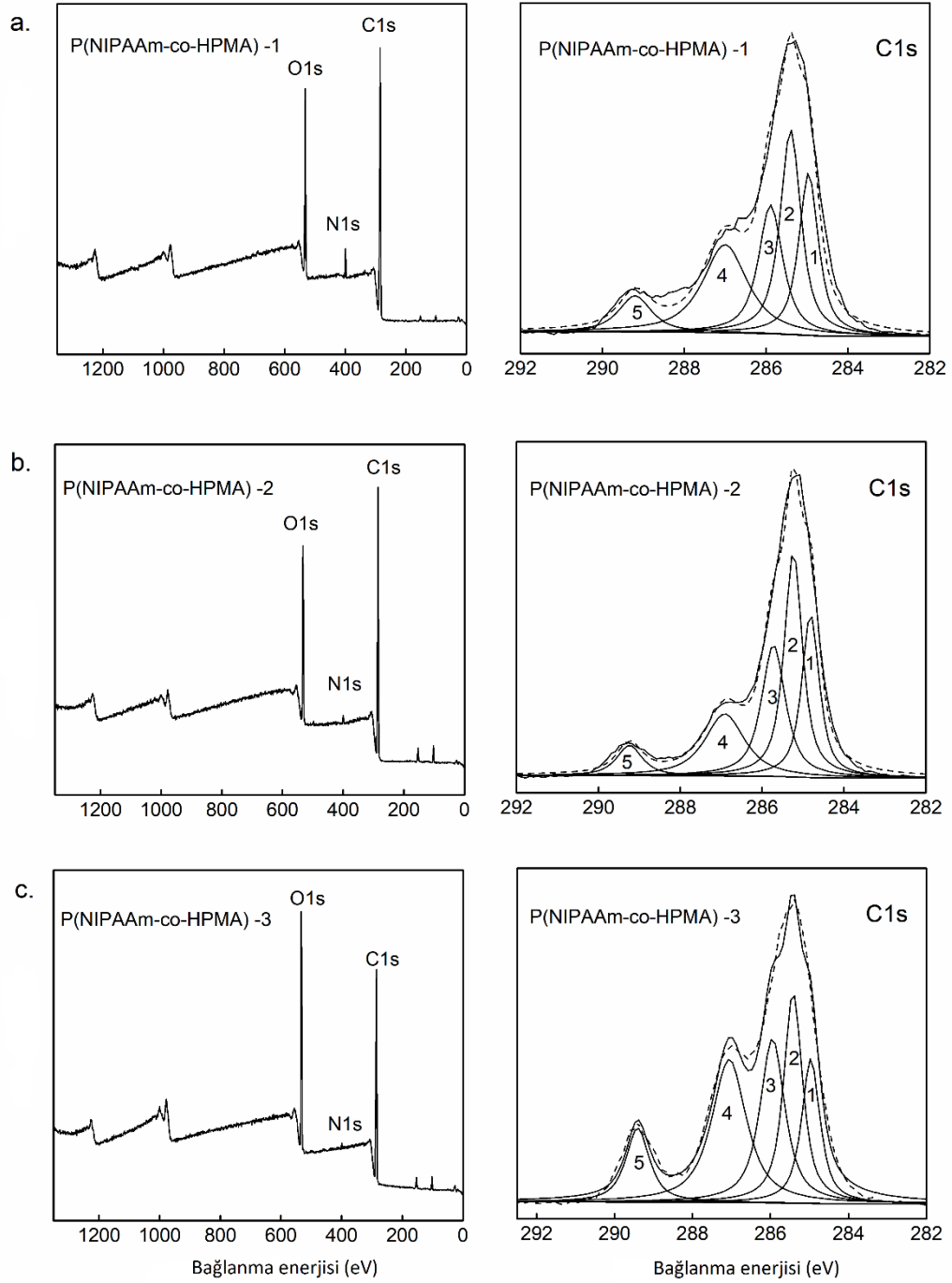
Homopolimerler p(NIPAAm), p(HPMA) ve kopolimer filmlerin kimyasal yapısını doğrulamak için yapılan FTIR analizi sonuçları Şekil 4.18'de gösterilmiştir. FTIR spektrumlarından, pNIPAAm ve pHPMA'nın sahip olduğu karakteristik absorpsiyon piklerinin p(NIPAAm-HPMA) kopolimer filmlerinde mevcut olduğu görülmektedir. Sadece pNIPAAm ve kopolimerlerde görülen 3280 cm^{-1} ve 1650 cm^{-1} deki pikler sırasıyla ikincil amid N-H gerilme ve birincil amid C=O gerilme pikleridir. PHPMA ve kopolimerlerde görülen 1730 cm^{-1} deki pik karbonil gruplarının gerilme (C=O) pikini göstermektedir (Kurečić ve ark., 2012; Sevgili ve Karaman, 2019). Polimerler içindeki bağlı su moleküllerini gösteren pNIPAAm için karakteristik pik olan 3280 cm^{-1} 'deki NH bağı, artan HPMA akış hızıyla beklenildiği gibi daha az belirgin hale gelmiştir. Ayrıca 1270 cm^{-1} 'deki C-O gerilme bağının NIPAAm ve HPMA'nın kimyasal yapıları göz önüne alındığında artan HPMA akış hızı ile kopolimerde daha belirgin olduğu görülmektedir.



Şekil 4.18: PNIPAAm, PHPMA ve P(NIPAAm-co-HPMA) filmlerinin FTIR spektrumları

P (NIPAAm-HPMA) kopolimer filmlerin bileşiminin ayrıntılı bir incelemesi için XPS analizi yapılmıştır. Şekil 4.19, filmlerin XPS genel taramasını ve yüksek

çözünürlüklü C1s spektrumlarını göstermektedir. Elde edilen sonuçlara göre tüm filmlerin yüzey taramalarında karbon, oksijen ve azot atomları tespit edilmiştir. Filmlerin element bileşimleri tablo 4.5’de verilmiştir. Tablodaki sonuçlara göre artan HPMA akış hızı ile yapıdaki azot yüzdesi azalırken oksijen yüzdesi artmaktadır. pNIPAAm ve pHPMA nın kimyasal bileşimleri göz önüne alındığında bu durum beklenen bir durumdur. p(NIPAAm-HPMA) polimer filmleri için daha ayrıntılı bir kimyasal araştırma, yüksek çözünürlüklü C1s spektrumu analiz edilerek gerçekleştirilmiştir. C1s spektrumu, sırasıyla -C*H₃, -C*H₂-C-, -C*H₂-N-, -O-C*H₂-, -O-C* C=O*'ya atfedilen beş ana tepe bileşeniyle eğriye uydurulabilir (Beamson ve Briggs, 1992). Tablo 4.6, filmlerin yüksek çözünürlüklü C1s spektrumlarında görülen bağlanma enerjisi değerlerini göstermektedir. Artan HPMA akış hızı ile birlikte -O-C* pikinin şiddetinde bir artış meydana gelmiştir.



Şekil 4.19: P(NIPAAm-HPMA) filmlerinin XPS genel tarama ve yüksek çözünürlüklü C1s spektrumları
a) P(NIPAAm-HPMA)-1 b) P(NIPAAm-HPMA)-2 c) P(NIPAAm-HPMA)- 3

Tablo 4.5. P(NIPAAm-HPMA) kopolimer filmlerin atom oranları

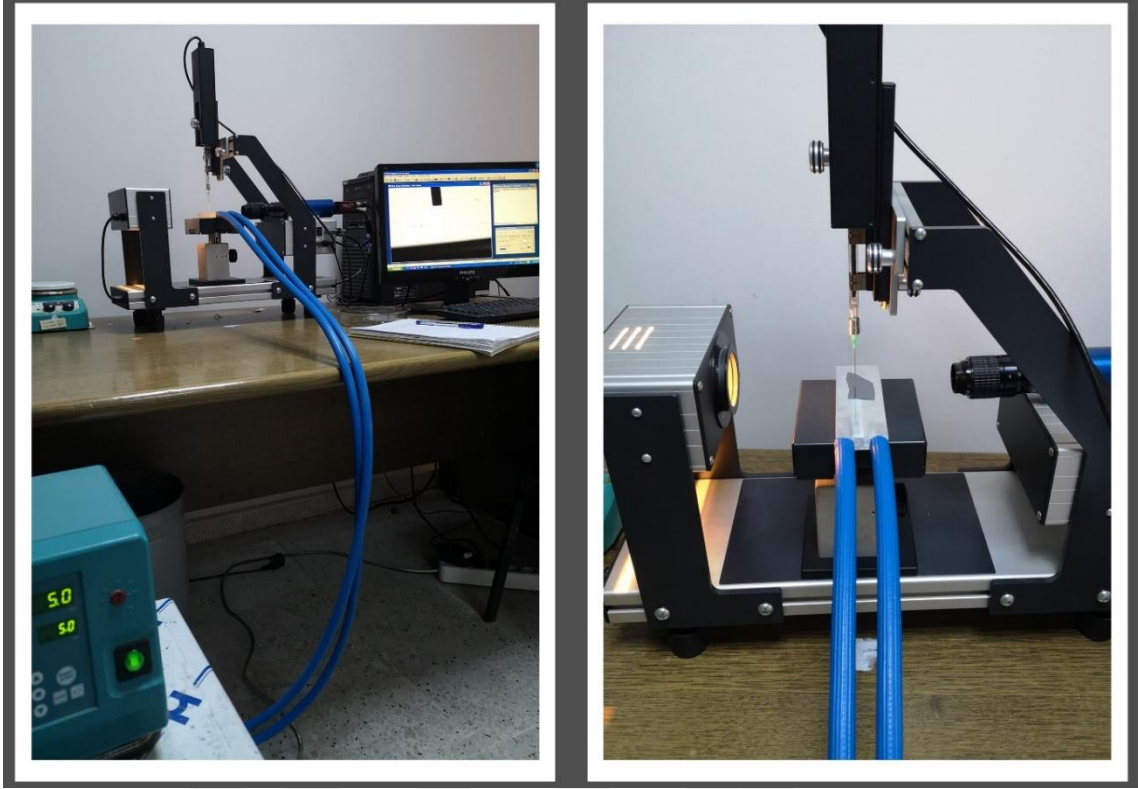
| | Karbon (%) | Oksijen (%) | Azot (%) |
|------------------|------------|-------------|----------|
| p(NIPAAm-HPMA)-1 | 72,25 | 21,06 | 5,10 |
| p(NIPAAm-HPMA)-2 | 73,64 | 20,01 | 1,61 |
| p(NIPAAm-HPMA)-3 | 64,72 | 30,03 | 1,15 |

Tablo 4.6. iCVD p(NIPAAm-HPMA) filmlerinin yüksek çözünürlüklü XPS tarama verileri

| | | | | iCVD filmler | Referans (Beamson ve Briggs, 1992) |
|-------------------------|----------------|-----|--|------------------------------|---|
| | Temel değer | Pik | Origin | Bağlanma enerjisi (eV) | Bağlanma enerjisi (eV) |
| p(NIPAAm-HPMA)-1 | C 1s | 1 | -C*H ₃ , -C*H ₂ -C | 284.96 | 285.00 |
| | | 2 | -C*H ₂ -N | 285.40 | 285.75 |
| | | 3 | -O-C*H ₂ - | 286.00 | 286.50 |
| | | 4 | -O-C* | 287.03 | 287.00 |
| | | 5 | C=O* | 289.10 | 289.15 |
| p(NIPAAm-HPMA)-2 | C 1s | 1 | -C*H ₃ , -C*H ₂ -C | 284.82 | 285.00 |
| | | 2 | -C*H ₂ -N | 285.24 | 285.75 |
| | | 3 | -O-C*H ₂ - | 285.95 | 286.50 |
| | | 4 | -O-C* | 286.91 | 287.00 |
| | | 5 | C=O* | 289.24 | 289.15 |
| p(NIPAAm-HPMA)-3 | C 1s | 1 | -C*H ₃ , -C*H ₂ -C | 284.97 | 285.00 |
| | | 2 | -C*H ₂ -N | 285.42 | 285.75 |
| | | 3 | -O-C*H ₂ - | 286.30 | 286.50 |
| | | 4 | -O-C* | 287.06 | 287.00 |
| | | 5 | C=O* | 289.21 | 289.15 |

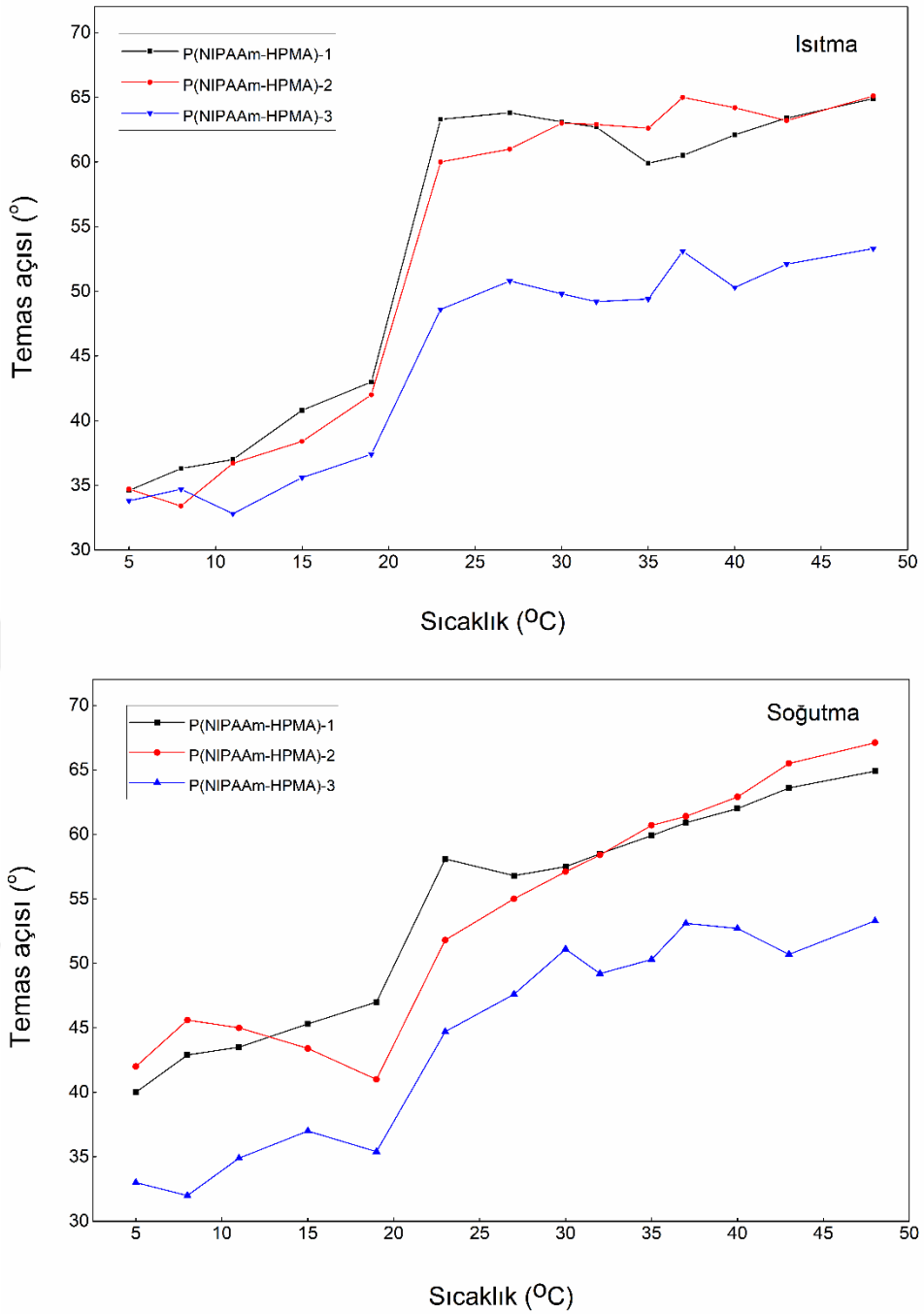
4.4.2. Temas açısı analizi ile kopolimerlerin LCST değerlerinin belirlenmesi

Farklı HPMA akış hızlarında biriktirilen iCVD pNIPAAm filmlerinin LCST değeri, temas açısı ölçümleri kullanılarak incelenmiştir. Literatür araştırmasına göre, temas açısı ile LCST değerinin belirlenmesi için sıcaklığın geniş bir aralıkta değiştirilmesi gerekmektedir (Tamirisa ve ark., 2006). Bunun için temas açısı ölçüm cihazı üzerine su giriş çıkışlı soğutma plakası monte edilmiştir. Bu plaka su devridaim yapan soğutucuya bağlıdır. Temas açısı ölçüm düzeneği kurulumu Şekil 4.20'de gösterilmiştir.



Şekil 4.20: Temas açısı ölçüm düzeneği

P (NIPAAm-HPMA) biriktirilen silikon alttaşlar soğutma plakasına yerleştirilmiş ve sıcaklık düzenli aralıklarla 5 dereceden 48 dereceye değiştirilmiştir. Plaka set değerine ulaştıktan sonra en az 20 dakika beklenmiş ve her sıcaklıkta en az üç ölçüm alınmıştır. Her kaplanan yüzey için önce ısıtma ardından soğutma yapılmış ve elde edilen sonuçlar Şekil 4.21'de verilmiştir. Sonuçlara göre p(NIPAAm-HPMA) filmlerin LCST değerleri 19 ile 23 derece arasında keskin bir değişimle LCST göstermiştir. Bu aralık, pNIPAAm'ın literatürdeki LCST değerinden (32°) oldukça düşüktür. Daha düşük sıcaklıklarda ısıya duyarlı özellik göstermesi istenilen yüzey uygulamaları için -örneğin; vücut içine entegre edilen ve elektrik ya da kimyasal enerjiyi mekanik enerjiye dönüştüren hidrojel aktüatörler- bu sonuç umut vaat edici olmaktadır.



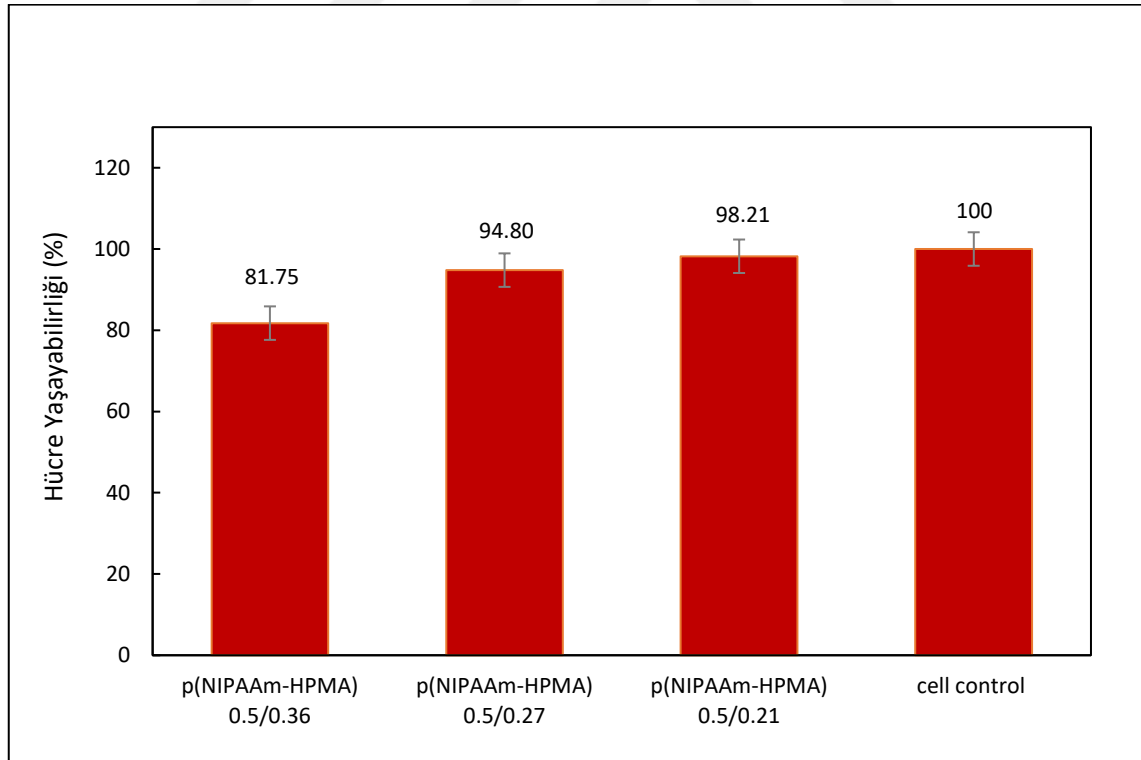
Şekil 4.21: P(NIPAAm-HPMA) kopolimer filmlerinde sıcaklığa bağlı olarak temas açılarının değişimi

4.4.3. Sitotoksitite ve kontrollü ilaç salınım analizi sonuçları

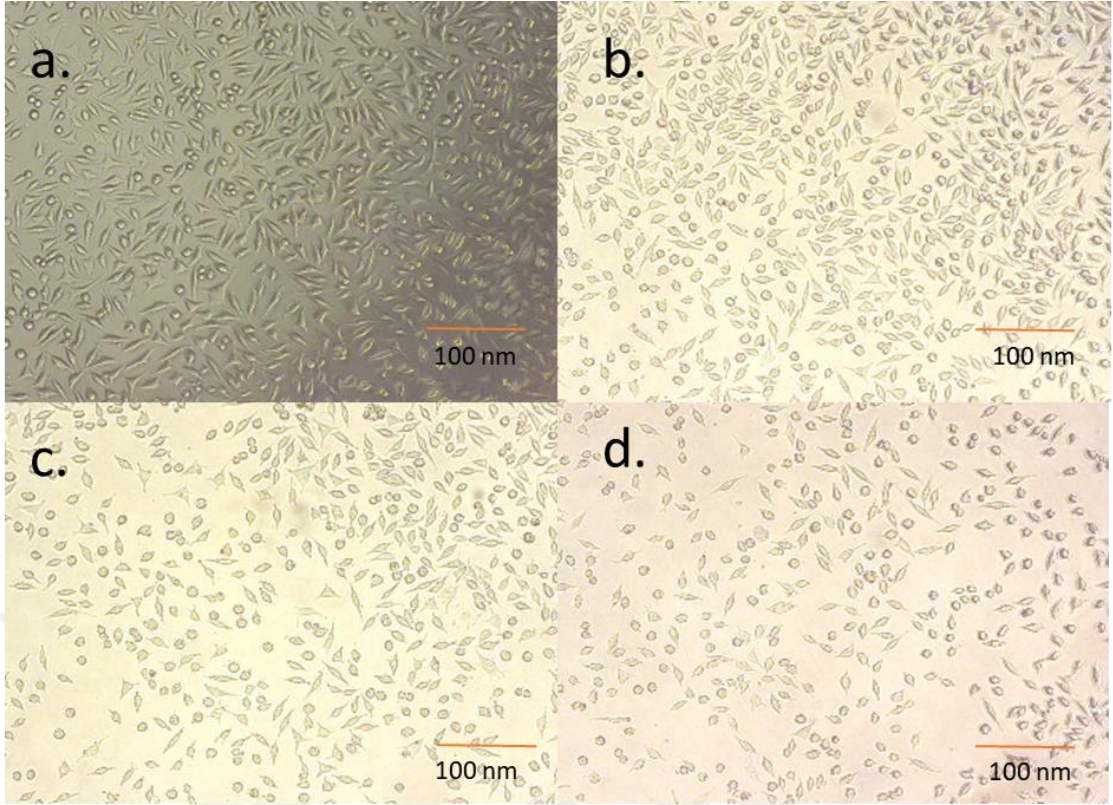
Şekil 4.22 kontrol hücresi ve farklı HPMA akış hızına sahip üç farklı kopolimer ile MCF 7A insan kanserli meme hücresi üzerinde gerçekleştirilen sitotoksitite test sonuçlarını göstermektedir. Bütün kaplamalar için hücre yaşayabilirliğini kabul edilebilir sınırlar içerisinde olsa da HPMA akış hızının en düşük olduğu p(NIPAAm-HPMA)-3 kopolimeri %98,21 ile en düşük toksik etkiye sahiptir polimerdir. Test sonuçlarına göre

p(NIPAAm-HPMA) kopolimer hidrojenlerin MCF 7A kanser hücresi üzerinde toksik bir etkiye sahip olmadığı sonucuna ulaşılmaktadır. Şekil 4.23 sitotoksitite sonrası yaşayan hücre sayısını gösteren ters mikroskop görüntülerini içermektedir. Hücre yoğunluğu grafik verilerini destekler niteliktedir. Şekil 4.23 a’da kontrol hücresinde yaşayan hücre yoğunluğu oldukça yüksek görünürken en fazla toksik etkiye sahip kopolimer 3’ün mikroskop görüntüsünde (4.23 d) hücre yoğunluğu daha az görünmektedir.

Tablo 4.6 farklı HPMA akış hızına sahip kopolimerlerden Kloramfenikol antibiyotikinin belirli aralıklarla pH duyarlı olarak salım miktarlarını göstermektedir. Bu sonuçlara göre pH 1,8 de pH 7,0 ‘a kıyasla daha fazla salım gerçekleştiği görülmektedir. En yüksek salım miktarına p(NIPAAm-HPMA)-3 kopolimerinde pH 1,8’de 48 saat sonunda ulaşılmıştır (93 ng/g). Tablo 4.7 farklı HPMA akış hızına sahip kopolimerlerden Ampisilin antibiyotikinin belirli aralıklarla pH duyarlı olarak salım miktarlarını göstermektedir. Hem pH 1,8 de hem de pH 7,0 yüksek miktarlarda salım gerçekleştiği görülmektedir. En yüksek salım miktarına p(NIPAAm-HPMA)-3 kopolimerinde pH 1,8’de 48 saat sonunda ulaşılmıştır (99 ng/g).



Şekil 4.22: Farklı HPMA akış hızına sahip P(NIPAAm-HPMA) kopolimer hidrojenlerin MCF7A meme kanseri hücresi üzerindeki sitotoksitite testi sonuçları



Şekil 4.23: Ters mikroskop görüntüleri **a)** kontrol hücresi **b)** p(NIPAAm-HPMA)-1 **c)** p(NIPAAm-HPMA)- 2 **d)** p(NIPAAm-HPMA)- 3

Tablo 4.6: P(NIPAAm-HPMA) kopolimerlerinden farklı pH larda değişen saat aralıklarında salınan Kloramfenikol miktarları

| ANTİBİYOTİK KLORAMFENİKOL | 4 H | 8 H | 24 H | 48 H |
|--------------------------------|-----|-----|------|------|
| p(NIPAMm-HPMA) 0,5/0,36 | 0 | 7 | 17 | 23 |
| p(NIPAMm-HPMA) 0,5/0,27 | 0 | 4 | 14 | 18 |
| p(NIPAMm-HPMA) 0,5/0,21 | 0 | 3 | 11 | 16 |
| p(NIPAMm-HPMA) 0,5/0,36 pH 1,8 | 24 | 47 | 72 | 93 |
| p(NIPAMm-HPMA) 0,5/0,27 pH 1,8 | 18 | 26 | 66 | 91 |
| p(NIPAMm-HPMA) 0,5/0,21 pH 1,8 | 19 | 24 | 51 | 82 |
| p(NIPAMm-HPMA) 0,5/0,36 pH 7,0 | 6 | 11 | 21 | 54 |
| p(NIPAMm-HPMA) 0,5/0,27 pH 7,0 | 4 | 8 | 17 | 33 |
| p(NIPAMm-HPMA) 0,5/0,21 pH 7,0 | 4 | 6 | 14 | 30 |

Tablo 4.7: P(NIPAAm-HPMA) kopolimerlerinden farklı pH larda değişen saat aralıklarında salınan Ampisilin miktarları

| ANTİBİYOTİK AMPİSİLİN | 4 H | 8 H | 24 H | 48 H |
|--------------------------------|------------|------------|-------------|-------------|
| p(NIPAMm-HPMA) 0,5/0,36 | 0 | 5 | 11 | 17 |
| p(NIPAMm-HPMA) 0,5/0,27 | 0 | 3 | 9 | 13 |
| p(NIPAMm-HPMA) 0,5/0,21 | 0 | 3 | 7 | 11 |
| p(NIPAMm-HPMA) 0,5/0,36 pH 1,8 | 38 | 46 | 81 | 97 |
| p(NIPAMm-HPMA) 0,5/0,27 pH 1,8 | 27 | 38 | 76 | 93 |
| p(NIPAMm-HPMA) 0,5/0,21 pH 1,8 | 23 | 29 | 64 | 83 |
| p(NIPAMm-HPMA) 0,5/0,36 pH 7,0 | 35 | 64 | 82 | 99 |
| p(NIPAMm-HPMA) 0,5/0,27 pH 7,0 | 29 | 51 | 76 | 94 |
| p(NIPAMm-HPMA) 0,5/0,21 pH 7,0 | 25 | 48 | 72 | 90 |

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

5.1. Sonuçlar

Bu tez çalışmasında etkiye duyarlı hidrojel homopolimer ve kopolimer filmler iCVD ile farklı yüzeyler üzerine başarılı bir şekilde biriktirilmiştir. Ayrıca farklı filament tellere güç girişinin “açık-kapalı” olarak değiştirildiği atımlı-iCVD modunda ince filmler elde edilmiştir. İlerleyen aşamalarda iCVD yönteminin hassas yüzeyler üzerinde başarılı bir şekilde uygulanabilmesi sayesinde etkiye duyarlı kopolimer filmle kaplanan ilaç yüzeyleri aracılığıyla elde edilen kopolimerlerin etkiye duyarlılık özellikleri araştırılmıştır. Deneyler sonrasında ince filmlerin kimyasal yapısal FTIR ve XPS analizleri ile ortaya çıkarılırken morfolojik özellikleri AFM analizi ile incelenmiştir. Kopolimerlerin sıcaklık duyarlılıkları temas açısı yöntemi ile LCST değerinin belirlenmesi yoluyla araştırılırken pH duyarlılıkları için farklı pH'larda zamana karşı kontrollü ilaç salım ölçümleri yapılmıştır. Kontrollü ilaç salım uygulamalarında kopolimerlerin canlı dokulara karşı sitotoksitite testleri gerçekleştirilmiştir.

İlk çalışmada, pHPMA ince filmlerinin iCVD tarafından monomer HPMA ve başlatıcı TBPO'nun reaktif bir karışımından biriktirilebileceği gösterilmiştir. iCVD yöntemi solvent kullanımını ortadan kaldırır ve istenmeyen monomer parçalanmasını engeller. iCVD pHPMA'nın yapısal korunumu, FTIR ve XPS sonuçları tarafından açıkça gösterilmiştir. Başlatıcı olmadan kaplama gerçekleşmemiş, ancak başlatıcı varlığında yüksek kaplama hızları elde edilmiştir (~83 nm/dk). Başlatıcının eklenmesi üzerine birikmenin başlaması, bir serbest radikal mekanizması hipotezini desteklemektedir. Farklı alt tabaka sıcaklıklarında gerçekleştirilen kinetik çalışmalarda, biriktirme hızı ile alt tabaka sıcaklığı arasında yüzey kinetiği sınırlı bir rejime işaret eden doğrudan bir ilişki gözlenmiştir. Bu çalışmada, kuru bir proses olan iCVD'nin, doku mühendisliği ve biyo-nano teknolojisi gibi birçok uygulama alanında kullanılabilen pHPMA hidrojel polimerlerini oluşturmak için etkili bir araç olduğunu gösterilmiştir.

pHPMA filmlerin ilk çalışmasında filament kapatıldıktan sonra bir süre daha kaplamanın devam ettiği gözlemlenmiş ve yapılan kalınlık ölçüm analizi ile bu durum doğrulanmıştır. Böylece yeni bir yöntem denenmiş ve atımlı-iCVD' nin uygun bir monomer ve bir başlatıcı besleyerek istenen işlevselliklere sahip polimerik ince filmler biriktirmek için kullanılabileceği gösterilmiştir. Atımlı iCVD koşullarında, klasik sürekli güçlü iCVD'de gözlemlenen oranlara kıyasla %70'e varan daha yüksek kaplama hızları

elde edilebilmektedir. Öte yandan, biriktirilmiş filmlerin kimyasal yapısı, gücün atımlı olmasından fazla etkilenmemiştir. Atımlı güç nedeniyle hız artışı, atımlı-iCVD sırasında biriktirme mekanizmasındaki değişikliğe bağlanmıştır. Sadece kaplama hızları değil, aynı zamanda film morfolojisi de çalışma döngüsünden (DC) etkilenmiş ve bu da filmin ıslanabilirliğini değiştirmiştir.

Yapılan bir diğer çalışmada pHPMA polimeri etkiye duyarlılık özelliklerini incelemek için çapraz bağlayıcı EGDMA ile birlikte kopolimer olarak sentezlenmiştir. İlk olarak karboplatin (CAR) kemoterapötik ilaçlar, 24 ve 48 saat boyunca tespit edilen meme kanseri hücrelerinin %50'sini öldüren toksik dozda cam lamellere dökülmüştür. Daha sonra p(HPMA-EGDMA) kopolimer filmleri iCVD yöntemi ile ilaç yüzeylerine değişen EGDMA çapraz bağlayıcı akış hızları ile kaplanmıştır. Kaplama sonrası kopolimerin kimyasal özelliklerini belirlemek için XPS ve FTIR analizleri yapılmıştır. Analiz sonuçları, ilaç yüzeyinde kaplamanın varlığını doğrulamıştır. pH duyarlı salım kontrol çalışmaları için pH 7,4 ve pH 1,8'de 3 mL fosfat tampon çözeltilerine PBS ilave edilmiş ve 24 ve 48 saatlik aralıklarla ölçümler alınmıştır. Karboplatin salımının en yüksek değerine (72 ng/g) pH 1,8'de EGDMA akış hızı en yüksek olan kaplamada 48. saat sonunda ulaşıldığı görülmüştür. Meme kanseri hücrelerinin asidik doğası göz önüne alındığında, düşük pH'ta yüksek salınım eldesi önemli bir sonuçtur. MTT çalışmalarına göre p(HPMA-EGDMA) hidrojellerinin MCF12A sağlıklı meme hücre hattına karşı 24 ve 48 saatlik etkisi incelendiğinde, kaplamaların sağlıklı hücrelere karşı önemli bir sitotoksositeye sahip olmadığı sonucuna varılmıştır. Aynı çalışmalar MCF7 kanserli meme hücre hattı, farklı EGDMA akış hızlarına sahip kaplamalar ve kontrol grubu olarak hazırlanan numuneler için tekrarlanmıştır. Elde edilen sonuçlara göre CAR, dozu ayarlanıp hücrelerin yüzde 50'sini öldürecek şekilde verildiğinde kontrol grubundaki kanser hücrelerinin yüzde 50'sini öldürmüştür. EGDMA akış hızı yüksek olan kopolimer kaplı ilaçta kanser hücrelerini öldürme oranı % 82'ye kadar çıkmıştır. Sağlıklı hücrelerde aynı parametreler incelendiğinde CAR sağlıklı hücrelerin yüzde 76'sına doğrudan hasar verirken, kaplama yapılmış akıllı ilaç sisteminde sağlıklı MCF12A hücre hatlarında toksik etkinin EGDMA'sı yüksek kaplamada % 43'e düştüğü görülmüştür. Bu sonuçlara göre, ayarlanabilir ilaç salım verimliliğine sahip p(HPMA-EGDMA) hidrojel filmler, ilaç dağıtım sistemlerine bağlı olarak çevreye duyarlı hidrojellerin uygulanmasına izin vermiştir.

Son çalışmada, değişen HPMA akış hızlarına sahip p(NIPAAm-HPMA) hidrojel ince filmler iCVD yöntemiyle elde edilmiştir. Filmler elde edildikten sonra FTIR ve XPS

analizleri yapılarak kimyasal yapı ortaya çıkarılmıştır. FTIR analiz sonuçlarına göre kopolimer filmlerin hem pNIPAAm hem de pHPMA'nın karakteristik piklerini içerdiği görülmüştür. LCST'yi belirlemek için yapılan temas açısı ölçümlerinde, sıcaklık belirli aralıklarla 5 dereceden 48 dereceye değiştirilmiştir. Her sıcaklıkta en az üç ölçüm yapılmıştır. İlk analiz sonuçlarına göre p(NIPAAm-HPMA) hidrojel filmlerin LCST değerleri 19 ile 23 derece arasında bulunmuştur. Bu değer literatürde bildirilen pNIPAAm değerinden anlamlı derecede düşüktür. pH a bağlı kontrollü ilaç salım çalışmaları için kopolimerler antibiyotik yüklü diskler üzerine yine değişen HPMA akış hızlarında kaplanmıştır. Bu sonuçlara göre pH 1,8 de pH 7,0 'a kıyasla daha fazla salım gerçekleştiği görülmektedir. En yüksek salım miktarına pH 1,8'de 48 saat sonunda ulaşılmıştır (92 ng/g). MCF 7A insan kanserli meme hücresi üzerinde gerçekleştirilen sitotoksitite test sonuçlarına göre p(NIPAAm-HPMA) kopolimer hidrojellerin MCF 7A kanser hücresi üzerinde toksik bir etkiye sahip olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

5.2. Öneriler

iCVD yöntemi ile elde edilen pHPMA ince film hidrojeller ve farklı monomerler ile sentezlenen kopolimerleri bu tezde gösterilen kontrollü ilaç salım uygulamalarının yanı sıra, vücuda entegre edilen implantlar, aktüatörler, stentler gibi doku mühendisliği uygulamalarında yaygın olarak kullanılabilir. iCVD sisteminin sahip olduğu avantajlar ile yapılan çalışmalarda mevcut uygulamalardan farklı olarak ilaçlar kaplama esnasında herhangi bir safsızlığa maruz kalmamış ya da ekstra işlemler nedeniyle aşınmamış ultra ince, yüksek saflıkta ve tek adımda elde edilmiştir. Özellikle canlı dokular ile çalışılan cerrahi cihazlarda enfeksiyon ve çoklu ilaç direnci gibi durumlara karşı yapılabilecek kaplamalar ile elde edilecek aletler ticari olarak geliştirilebilir. Ayrıca ağır metal ayırımı ve saflaştırma gibi uygulamalarda hidrojeller ile kaplanan membranlar kullanılabilir. Bahsedilen alanlarda literatürde yapılan çalışmalara ek olarak malzemelere başka hangi polimerler ile ne gibi özelliklerin kazandırılacağı ve ne tür yenilikler katabileceği araştırılabilir.

iCVD yöntemi ile farklı yüzeyler üzerine etkiye duyarlı polimerler sentezlenebilir. Bu çalışmalar kapsamında laboratuvar ölçekli bir iCVD sistemi kullanılmıştır. Kontrollü ilaç salım uygulamaları için hem boş hem de ilaç yüklü disklere kaplama yapılmıştır. Kullanılan iCVD sistemi laboratuvar ölçekli olduğu için kaplanacak malzemenin yerleştirildiği reaktör tabanı oldukça küçüktür. Üç farklı kopolimer yapılan kaplamalarda

reaktör boyutu nedeniyle çok sayıda deney tekrarı yapılmıştır. Bu durum kalınlıklarda ufak tefek sapmalar ya da kalibrasyonun manuel ayarlanması nedeniyle akış hızında oluşabilecek değişiklikler gibi hem her seferinde aynı sonucu alamama riskini hem de sistemin fazla kullanımına bağlı olarak özellikle ilaç kaplamaları gibi canlı dokularla çalışılan malzemelerde kirlilik faktörünü doğurmaktadır. Bu nedenle daha büyük bir reaktör tasarımı ile bu sorunların üstesinden gelinebilir.

Bu tez çalışmalarının bir kısmında kullanılan NIPAAm monomeri oldukça kirlenici bir monomerdır. Eğer pompa ile reaktör arasına bir soğuk tuzak bağlanmazsa doğrudan pompaya ulaşan monomerler pompa içerisine yapışarak kirlilik oluşturmakta bu da pompanın sağlıklı çalışmasını engelleyerek reaktör basıncını istenilen seviyeye düşürülmesini engellemektedir. Daha pratik kullanıma sahip sabit bir soğuk tuzak sisteme entegre edilebilir.

iCVD ile ince film sentezinde başlatıcı ve monomerlerin akış hızlarını ayarlamak için her kaplama öncesi manuel olarak kalibrasyon yapılmaktadır. Kontrollü dağıtım uygulamaları gibi alanlarda kalibrasyonun her deneyde hassas olarak ayarlanması gerekmektedir. Bu nedenle iCVD'ye otomasyon sistemleri entegre edilerek yapılacak kalibrasyonlarda daha hassas bir akış hızı ayarı yapılabilir.

Elde edilen p(NIPAAm-HPMA) kopolimer hidrojelin kontrollü ilaç salınımı uygulamaları açısından pH ve sıcaklık duyarlılık özellikleri araştırılmıştır. LCST'nin düşük olması, düşük sıcaklıkta daha etkin çalışan vücuda entegre edilen bio aktüatör uygulamaları açısından değerlendirilebilir.

LCST sıcaklığını belirlemek için temas açısı analizi kullanılmıştır. Analiz cihazının ölçüm tablosunun üzerine bir tabaka koyulmuş ve çevirmeli su banyosuna bağlanmıştır. Açıkta bulunan soğutucu tabakadan radyasyonla ısı kaybı nedeniyle istenilen sıcaklığa ulaşmak zaman almaktadır. Bunun önüne geçmek için kendi ısıtıcı tablasına sahip temas açısı analiz cihazı kullanılabilir.

KAYNAKLAR

- Abuchowski, A., McCoy, J. R., Palczuk, N. C., van Es, T. ve Davis, F. F., 1977, Effect of covalent attachment of polyethylene glycol on immunogenicity and circulating life of bovine liver catalase, *Journal of Biological Chemistry*, 252 (11), 3582-3586.
- Agarwal, A., Lvov, Y., Sawant, R. ve Torchilin, V., 2008, Stable nanocolloids of poorly soluble drugs with high drug content prepared using the combination of sonication and layer-by-layer technology, *Journal of Controlled Release*, 128 (3), 255-260.
- Ai, H. ve Gao, J., 2004, Size-controlled polyelectrolyte nanocapsules via layer-by-layer self-assembly, *Journal of materials science*, 39 (4), 1429-1432.
- Akar, E., Altınışık, A. ve Seki, Y., 2012, Preparation of pH-and ionic-strength responsive biodegradable fumaric acid crosslinked carboxymethyl cellulose, *Carbohydrate polymers*, 90 (4), 1634-1641.
- Akiyama, H. ve Tamaoki, N., 2007, Synthesis and photoinduced phase transitions of poly (N-isopropylacrylamide) derivative functionalized with terminal azobenzene units, *Macromolecules*, 40 (14), 5129-5132.
- Akiyama, H., Ito, A., Kawabe, Y. ve Kamihira, M., 2010, Genetically engineered angiogenic cell sheets using magnetic force-based gene delivery and tissue fabrication techniques, *Biomaterials*, 31 (6), 1251-1259.
- Al-Arife, K. M., Knopf, G. K. ve Bassi, A. S., 2012, Light-driven hydrogel microvalve based on BR proton pumps, *IECON 2012-38th Annual Conference on IEEE Industrial Electronics Society*, 3970-3975.
- Alf, M. E., Asatekin, A., Barr, M. C., Baxamusa, S. H., Chelawat, H., Ozaydin-Ince, G., Petruczok, C. D., Sreenivasan, R., Tenhaeff, W. E. ve Trujillo, N. J., 2010, Chemical vapor deposition of conformal, functional, and responsive polymer films, *Advanced Materials*, 22 (18), 1993-2027.
- Ali, A., Pareek, P., Sewell, L., Schmid, A., Fujii, S., Armes, S. ve Shirley, I., 2007, Synthesis of poly (2-hydroxypropyl methacrylate) latex particles via aqueous dispersion polymerization, *Soft Matter*, 3 (8), 1003-1013.
- Alrifaiy, A., Lindahl, O. A. ve Ramser, K., 2012, Polymer-based microfluidic devices for pharmacy, biology and tissue engineering, *Polymers*, 4 (3), 1349-1398.
- Alvarez-Rodríguez, R., Arias, F. J., Santos, M., Testera, A. M. ve Rodríguez-Cabello, J. C., 2010, Gold Tailored Photosensitive Elastin-like Polymer: Synthesis of Temperature, pH and UV-vis Sensitive Probes, *Macromolecular rapid communications*, 31 (6), 568-573.
- Amir, R. J., Zhong, S., Pochan, D. J. ve Hawker, C. J., 2009, Enzymatically triggered self-assembly of block copolymers, *Journal of the American Chemical Society*, 131 (39), 13949-13951.
- Amukarimi, S., Ramakrishna, S. ve Mozafari, M., 2021, Smart biomaterials—a proposed definition and overview of the field, *Current Opinion in Biomedical Engineering*, 19, 100311.
- Antipov, A. A., Sukhorukov, G. B., Leporatti, S., Radtchenko, I. L., Donath, E. ve Möhwald, H., 2002, Polyelectrolyte multilayer capsule permeability control, *Colloids and Surfaces A: physicochemical and engineering aspects*, 198, 535-541.
- Aoshima, S., Oda, H. ve Kobayashi, E., 1992, Synthesis of thermally-induced phase separating polymer with well-defined polymer structure by living cationic polymerization. I. Synthesis of poly (vinyl ether) s with oxyethylene units in the

- pendant and its phase separation behavior in aqueous solution, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 30 (11), 2407-2413.
- Argentiere, S., Gigli, G., Gerges, M. M. I. ve Blasi, L., 2012, Smart microfluidics: The role of stimuli-responsive polymers in microfluidic devices, In: *Advances in Microfluidics*, Eds: IntechOpen, p.
- Armagan, E. ve Ince, G. O., 2015, Coaxial nanotubes of stimuli responsive polymers with tunable release kinetics, *Soft Matter*, 11 (41), 8069-8075.
- Aronson, J. K., Heneghan, C. ve Ferner, R. E., 2020, Medical devices: definition, classification, and regulatory implications, *Drug safety*, 43, 83-93.
- Ashley, G. W., Henise, J., Reid, R. ve Santi, D. V., 2013, Hydrogel drug delivery system with predictable and tunable drug release and degradation rates, *Proceedings of the national academy of sciences*, 110 (6), 2318-2323.
- Atta, S., Paul, A., Banerjee, R., Bera, M., Ikbal, M., Dhara, D. ve Singh, N. P., 2015, Photoresponsive polymers based on a coumarin moiety for the controlled release of pesticide 2, 4-D, *RSC advances*, 5 (121), 99968-99975.
- Aycan, D. ve Alemdar, N., 2018, Development of pH-responsive chitosan-based hydrogel modified with bone ash for controlled release of amoxicillin, *Carbohydrate polymers*, 184, 401-407.
- Bacheller, S., Dianat, G. ve Gupta, M., 2021, Synthesis of pH-responsive polymer sponge coatings and freestanding films via vapor-phase deposition, *ACS applied polymer materials*, 3 (12), 6366-6374.
- Bajpai, A. ve Kankane, S., 2008, Evaluation of water sorption property and in vitro blood compatibility of poly (2-hydroxyethyl methacrylate)(PHEMA) based semi interpenetrating polymer networks (IPNs), *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 19, 1921-1933.
- Bawa, P., Pillay, V., Choonara, Y. E. ve Du Toit, L. C., 2009, Stimuli-responsive polymers and their applications in drug delivery, *Biomedical materials*, 4 (2), 022001.
- Baxamusa, S. H. ve Gleason, K. K., 2008, Thin polymer films with high step coverage in microtrenches by initiated CVD, *Chemical Vapor Deposition*, 14 (9-10), 313-318.
- Beamson, G. ve Briggs, D., 1992, High resolution monochromated X-ray photoelectron spectroscopy of organic polymers: A comparison between solid state data for organic polymers and gas phase data for small molecules, *Molecular Physics*, 76 (4), 919-936.
- Bertrand, O. ve Gohy, J.-F., 2017, Photo-responsive polymers: synthesis and applications, *Polymer Chemistry*, 8 (1), 52-73.
- Bhaladhare, S. ve Bhattacharjee, S., 2022, Chemical, physical, and biological stimuli-responsive nanogels for biomedical applications (mechanisms, concepts, and advancements): A review, *International Journal of Biological Macromolecules*.
- Bhat, S. V., 2002, Cardiovascular implants and extracorporeal devices, *Biomaterials*, 130-162.
- Blume, G. ve Cevc, G., 1990, Liposomes for the sustained drug release in vivo, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1029 (1), 91-97.
- Bobde, Y., Biswas, S. ve Ghosh, B., 2020, PEGylated N-(2 hydroxypropyl) methacrylamide-doxorubicin conjugate as pH-responsive polymeric nanoparticles for cancer therapy, *Reactive and Functional Polymers*, 151, 104561.
- Borisov, S. M. ve Wolfbeis, O. S., 2008, Optical biosensors, *Chemical reviews*, 108 (2), 423-461.

- Boscher, N. D., Wang, M., Perrotta, A., Heinze, K., Creatore, M. ve Gleason, K. K., 2016, Metal-organic covalent network chemical vapor deposition for gas separation, *Advanced Materials*, 28 (34), 7479-7485.
- Bose, R., Nejati, S. ve Lau, K. K., 2009, Initiated chemical vapor deposition (iCVD) of hydrogel polymers, *ECS Transactions*, 25 (8), 1229.
- Bose, R. K., Nejati, S., Stuffle, D. R. ve Lau, K. K., 2012, Graft polymerization of anti-fouling PEO surfaces by liquid-free initiated chemical vapor deposition, *Macromolecules*, 45 (17), 6915-6922.
- Brahim, S., Narinesingh, D. ve Guiseppi-Elie, A., 2002, Kinetics of glucose oxidase immobilized in p (HEMA)-hydrogel microspheres in a packed-bed bioreactor, *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 18 (1-3), 69-80.
- Bromberg, L. E. ve Ron, E. S., 1998, Temperature-responsive gels and thermogelling polymer matrices for protein and peptide delivery, *Advanced drug delivery reviews*, 31 (3), 197-221.
- Buback, M. ve Kurz, C. H., 1998, Free-radical propagation rate coefficients for cyclohexyl methacrylate, glycidyl methacrylate and 2-hydroxyethyl methacrylate homopolymerizations, *Macromolecular Chemistry and Physics*, 199 (10), 2301-2310.
- Bunshah, R. F. ve Weissmantel, C., 2001, Handbook of hard coatings, Noyes Publications Park Ridge, NJ, p.
- Bütün, V., Sönmez, Ş., Yarlğan, S., Taktak, F. F., Atay, A. ve Bütün, S., 2008, Micelles and 'reverse micelles' with a novel water-soluble diblock copolymer, *Polymer*, 49 (19), 4057-4065.
- Cabane, E., Zhang, X., Langowska, K., Palivan, C. G. ve Meier, W., 2012, Stimuli-responsive polymers and their applications in nanomedicine, *Biointerphases*, 7 (1), 9.
- Calvert, P., 2009, Hydrogels for soft machines, *Advanced Materials*, 21 (7), 743-756.
- Carletto, A. ve Badyal, J. P. S., 2019, Ultra-high selectivity pulsed plasmachemical deposition reaction pathways, *Physical Chemistry Chemical Physics*, 21 (30), 16468-16476.
- Cengel, Y. A., Boles, M. A. ve Kanoğlu, M., 2011, Thermodynamics: an engineering approach, McGraw-hill New York, p.
- Cesnik, S., Perrotta, A., Cian, A., Tormen, M., Bergmann, A. ve Coclite, A. M., 2022, Humidity Responsive Reflection Grating Made by Ultrafast Nanoimprinting of a Hydrogel Thin Film, *Macromolecular rapid communications*, 43 (19), 2200150.
- Chan, A., Orme, R. P., Fricker, R. A. ve Roach, P., 2013, Remote and local control of stimuli responsive materials for therapeutic applications, *Advanced drug delivery reviews*, 65 (4), 497-514.
- Chan, K. ve Gleason, K. K., 2005a, Initiated chemical vapor deposition of linear and cross-linked poly (2-hydroxyethyl methacrylate) for use as thin-film hydrogels, *Langmuir*, 21 (19), 8930-8939.
- Chan, K. ve Gleason, K. K., 2005b, Photoinitiated chemical vapor deposition of polymeric thin films using a volatile photoinitiator, *Langmuir*, 21 (25), 11773-11779.
- Charlet, G. ve Delmas, G., 1981, Thermodynamic properties of polyolefin solutions at high temperature: 1. Lower critical solubility temperatures of polyethylene, polypropylene and ethylene-propylene copolymers in hydrocarbon solvents, *Polymer*, 22 (9), 1181-1189.
- Chaterji, S., Kwon, I. K. ve Park, K., 2007, Smart polymeric gels: Redefining the limits of biomedical devices, *Progress in polymer science*, 32 (8-9), 1083-1122.

- Chau, E., Friend, C., Allen, D., Hora, J. ve Webster, J., 2006, A technical and economic appraisal of shape memory alloys for aerospace applications, *Materials Science and Engineering: A*, 438, 589-592.
- Chauhan, N., Saxena, K. ve Jain, U., 2022, Hydrogel based materials: A progressive approach towards advancement in biomedical applications, *Materials Today Communications*, 104369.
- Chen, G. ve Lv, Y., 2015, Immobilization and application of electrospun nanofiber scaffold-based growth factor in bone tissue engineering, *Current pharmaceutical design*, 21 (15), 1967-1978.
- Chen, J. P. ve Cheng, T. H., 2006, Thermo-responsive chitosan-graft-poly (N-isopropylacrylamide) injectable hydrogel for cultivation of chondrocytes and meniscus cells, *Macromolecular bioscience*, 6 (12), 1026-1039.
- Chen, S., Hu, J. ve Zhuo, H., 2010, Properties and mechanism of two-way shape memory polyurethane composites, *Composites Science and Technology*, 70 (10), 1437-1443.
- Chen, Y., Lin, X., Park, H. ve Greever, R., 2009, Study of artemisinin nanocapsules as anticancer drug delivery systems, *Nanomedicine: nanotechnology, biology and medicine*, 5 (3), 316-322.
- Chen, Y., Feng, Y., Deveaux, J. G., Masoud, M. A., Chandra, F. S., Chen, H., Zhang, D. ve Feng, L., 2019, Biomineralization forming process and bio-inspired nanomaterials for biomedical application: a review, *Minerals*, 9 (2), 68.
- Cho, Y., Lee, M., Park, S., Kim, Y., Lee, E. ve Im, S. G., 2021, A versatile surface modification method via vapor-phase deposited functional polymer films for biomedical device applications, *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, 26, 165-178.
- Choi, J.-Y., Yun, T. ve Kwak, S.-Y., 2018, Two-step thermoresponsive membrane with tunable separation properties and improved cleaning efficiency, *Journal of membrane science*, 554, 117-124.
- Chorny, M., Fishbein, I., Danenberg, H. D. ve Golomb, G., 2002, Lipophilic drug loaded nanospheres prepared by nanoprecipitation: effect of formulation variables on size, drug recovery and release kinetics, *Journal of Controlled Release*, 83 (3), 389-400.
- Christian, P., Ehmman, H. M., Coclite, A. M. ve Werzer, O., 2016, Polymer encapsulation of an amorphous pharmaceutical by initiated chemical vapor deposition for enhanced stability, *ACS applied materials & interfaces*, 8 (33), 21177-21184.
- Christian, P., Tumphart, S., Ehmman, H., Riegler, H., Coclite, A. M. ve Werzer, O., 2018, Controlling indomethacin release through vapor-phase deposited hydrogel films by adjusting the cross-linker density, *Scientific reports*, 8 (1), 1-12.
- Christova, D., Velichkova, R., Loos, W., Goethals, E. J. ve Du Prez, F., 2003, New thermo-responsive polymer materials based on poly (2-ethyl-2-oxazoline) segments, *Polymer*, 44 (8), 2255-2261.
- Chuang, C. Y., Don, T. M. ve Chiu, W. Y., 2009, Synthesis and properties of chitosan-based thermo-and pH-responsive nanoparticles and application in drug release, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 47 (11), 2798-2810.
- Chung, B. G., Lee, K.-H., Khademhosseini, A. ve Lee, S.-H., 2012, Microfluidic fabrication of microengineered hydrogels and their application in tissue engineering, *Lab on a Chip*, 12 (1), 45-59.
- Cicha, I., Priefer, R., Severino, P., Souto, E. B. ve Jain, S., 2022, Biosensor-Integrated Drug Delivery Systems as New Materials for Biomedical Applications, *Biomolecules*, 12 (9), 1198.

- Ciftci, M., Yoshikawa, Y. ve Yagci, Y., 2017, Living cationic polymerization of vinyl ethers through a photoinduced radical oxidation/addition/deactivation sequence, *Angewandte Chemie*, 129 (2), 534-538.
- Clark Jr, L. C. ve Lyons, C., 1962, Electrode systems for continuous monitoring in cardiovascular surgery, *Annals of the New York Academy of sciences*, 102 (1), 29-45.
- Coclite, A. M., Ozaydin-Ince, G., d'Agostino, R. ve Gleason, K. K., 2009, Flexible cross-linked organosilicon thin films by initiated chemical vapor deposition, *Macromolecules*, 42 (21), 8138-8145.
- Coclite, A. M., Howden, R. M., Borrelli, D. C., Petruczok, C. D., Yang, R., Yagüe, J. L., Ugur, A., Chen, N., Lee, S. ve Jo, W. J., 2013, 25th anniversary article: CVD polymers: a new paradigm for surface modification and device fabrication, *Advanced Materials*, 25 (38), 5392-5423.
- Cohen, S., Baño, M. C., Cima, L. G., Allcock, H. R., Vacanti, J. P., Vacanti, C. A. ve Langer, R., 1993, Design of synthetic polymeric structures for cell transplantation and tissue engineering, *Clinical materials*, 13 (1-4), 3-10.
- Cole, M. A., Voelcker, N. H., Thissen, H. ve Griesser, H. J., 2009, Stimuli-responsive interfaces and systems for the control of protein-surface and cell-surface interactions, *Biomaterials*, 30 (9), 1827-1850.
- Colson, Y. L. ve Grinstaff, M. W., 2012, Biologically responsive polymeric nanoparticles for drug delivery, *Advanced Materials*, 24 (28), 3878-3886.
- Connal, L. A., Li, Q., Quinn, J. F., Tjipto, E., Caruso, F. ve Qiao, G. G., 2008, pH-responsive poly (acrylic acid) core cross-linked star polymers: morphology transitions in solution and multilayer thin films, *Macromolecules*, 41 (7), 2620-2626.
- Crespy, D. ve Rossi, R. M., 2007, Temperature-responsive polymers with LCST in the physiological range and their applications in textiles, *Polymer International*, 56 (12), 1461-1468.
- Da Silva, R. M., Mano, J. F. ve Reis, R. L., 2007, Smart thermoresponsive coatings and surfaces for tissue engineering: switching cell-material boundaries, *TRENDS in Biotechnology*, 25 (12), 577-583.
- Dai, S., Ravi, P. ve Tam, K. C., 2008, pH-Responsive polymers: synthesis, properties and applications, *Soft Matter*, 4 (3), 435-449.
- Das, S. S., Bharadwaj, P., Bilal, M., Barani, M., Rahdar, A., Taboada, P., Bungau, S. ve Kyzas, G. Z., 2020, Stimuli-Responsive Polymeric Nanocarriers for Drug Delivery, Imaging, and Theragnosis, *Polymers*, 12 (6), 1397.
- Davies, J., 1975, Local eddy diffusivities related to "bursts" of fluid near solid walls, *Chemical engineering science*, 30 (8), 996-997.
- Davies, S., Hu, Y., Jiang, N., Montelongo, Y., Richardson, A., Blyth, J. ve Yetisen, A. K., 2022, Reversible photonic hydrogel sensors via holographic interference lithography, *Biosensors and Bioelectronics*, 207, 114206.
- De La Rica, R., Aili, D. ve Stevens, M. M., 2012, Enzyme-responsive nanoparticles for drug release and diagnostics, *Advanced drug delivery reviews*, 64 (11), 967-978.
- De las Heras Alarcón, C., Pennadam, S. ve Alexander, C., 2005, Stimuli responsive polymers for biomedical applications, *Chemical Society Reviews*, 34 (3), 276-285.
- Decandia, G., Palumbo, F., Treglia, A., Armenise, V., Favia, P., Baruzzi, F., Unger, K., Perrotta, A. ve Coclite, A. M., 2020, Initiated chemical vapor deposition of crosslinked organic coatings for controlling gentamicin delivery, *Pharmaceutics*, 12 (3), 213.

- Delair, T., 2012, In situ forming polysaccharide-based 3D-hydrogels for cell delivery in regenerative medicine, *Carbohydrate polymers*, 87 (2), 1013-1019.
- Deligkaris, K., Tadele, T. S., Olthuis, W. ve van den Berg, A., 2010, Hydrogel-based devices for biomedical applications, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 147 (2), 765-774.
- DeSantis, C. E., Ma, J., Gaudet, M. M., Newman, L. A., Miller, K. D., Goding Sauer, A., Jemal, A. ve Siegel, R. L., 2019, Breast cancer statistics, 2019, *CA: a cancer journal for clinicians*, 69 (6), 438-451.
- Di, J., Yao, S., Ye, Y., Cui, Z., Yu, J., Ghosh, T. K., Zhu, Y. ve Gu, Z., 2015, Stretch-triggered drug delivery from wearable elastomer films containing therapeutic depots, *ACS nano*, 9 (9), 9407-9415.
- Dobkin, D. M., Zuraw, M. K., Dobkin, D. M. ve Zuraw, M. K., 2003a, Chemistry for CVD, *Principles of Chemical Vapor Deposition*, 95-148.
- Dobkin, D. M., Zuraw, M. K., Dobkin, D. M. ve Zuraw, M. K., 2003b, CVD Reactors, *Principles of Chemical Vapor Deposition*, 247-268.
- Domingo Beltrán, M., Luna Molina, R., Satorre Aznar, M. Á., Santonja Moltó, C. ve Millán Verdú, C., 2015, Double Laser for Depth Measurement of Thin Films of Ice, *Sensors*, 15 (10), 25123-25138.
- Dove, M. R., 1993, A revisionist view of tropical deforestation and development, *Environmental conservation*, 20 (1), 17-24.
- Ehrbar, M., Rizzi, S. C., Schoenmakers, R. G., San Miguel, B., Hubbell, J. A., Weber, F. E. ve Lutolf, M. P., 2007, Biomolecular hydrogels formed and degraded via site-specific enzymatic reactions, *Biomacromolecules*, 8 (10), 3000-3007.
- Erdmann, L. ve Urich, K., 2000, Synthesis and degradation characteristics of salicylic acid-derived poly (anhydride-esters), *Biomaterials*, 21 (19), 1941-1946.
- Falsafi, S. R., Wang, Y., Ashaolu, T. J., Sharma, M., Rawal, S., Patel, K., Askari, G., Javanmard, S. H. ve Rostamabadi, H., 2023, Biopolymer Nanovehicles for Oral Delivery of Natural Anticancer Agents, *Advanced Functional Materials*, 33 (4), 2209419.
- Fan, Y., Lüchow, M., Zhang, Y., Lin, J., Fortuin, L., Mohanty, S., Brauner, A. ve Malkoch, M., 2021, Nanogel encapsulated hydrogels as advanced wound dressings for the controlled delivery of antibiotics, *Advanced Functional Materials*, 31 (7), 2006453.
- Fei, R., Means, A. K., Abraham, A. A., Locke, A. K., Coté, G. L. ve Grunlan, M. A., 2016, Self-Cleaning, Thermoresponsive P (NIPAAm-co-AMPS) Double Network Membranes for Implanted Glucose Biosensors, *Macromolecular materials and engineering*, 301 (8), 935-943.
- Feil, H., Bae, Y. H., Feijen, J. ve Kim, S. W., 1993, Effect of comonomer hydrophilicity and ionization on the lower critical solution temperature of N-isopropylacrylamide copolymers, *Macromolecules*, 26 (10), 2496-2500.
- Fessi, H., Puisieux, F., Devissaguet, J. P., Ammoury, N. ve Benita, S., 1989, Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement, *International journal of pharmaceuticals*, 55 (1), R1-R4.
- Fessi, H., Devissaguet, J.-P. ve Puisieux, F., 1991, Process for the preparation of dispersible colloidal systems of a substance in the form of nanocapsules, Google Patents.
- Fioretta, E. S., Fledderus, J. O., Burakowska-Meise, E. A., Baaijens, F. P., Verhaar, M. C. ve Bouten, C. V., 2012, Polymer-based scaffold designs for in situ vascular tissue engineering: controlling recruitment and differentiation behavior of endothelial colony forming cells, *Macromolecular bioscience*, 12 (5), 577-590.

- Florea, L., Diamond, D. ve Benito-Lopez, F., 2012, Photo-responsive polymeric structures based on spiropyran, *Macromolecular materials and engineering*, 297 (12), 1148-1159.
- Florence, A. T. ve Jani, P. U., 1994, Novel oral drug formulations: their potential in modulating adverse effects, *Drug safety*, 10, 233-266.
- Folk, J. ve Finlayson, J., 1977, The ϵ -(γ -glutamyl) lysine crosslink and the catalytic role of transglutaminases, *Advances in protein chemistry*, 31, 1-133.
- Franklin, T. ve Yang, R., 2019, Vapor-deposited biointerfaces and bacteria: an evolving conversation, *ACS biomaterials science & engineering*, 6 (1), 182-197.
- Galaev, I. ve Mattiasson, B., 2007, Smart polymers: applications in biotechnology and biomedicine, CRC Press, p.
- Gan, J., Guan, X., Zheng, J., Guo, H., Wu, K., Liang, L. ve Lu, M., 2016, Biodegradable, thermoresponsive PNIPAM-based hydrogel scaffolds for the sustained release of levofloxacin, *RSC advances*, 6 (39), 32967-32978.
- Ganta, S., Devalapally, H., Shahiwala, A. ve Amiji, M., 2008, A review of stimuli-responsive nanocarriers for drug and gene delivery, *Journal of Controlled Release*, 126 (3), 187-204.
- Gao, Y., Cole, B. ve Tenhaeff, W. E., 2018, Chemical vapor deposition of polymer thin films using cationic initiation, *Macromolecular materials and engineering*, 303 (2), 1700425.
- Garbern, J. C., Minami, E., Stayton, P. S. ve Murry, C. E., 2011, Delivery of basic fibroblast growth factor with a pH-responsive, injectable hydrogel to improve angiogenesis in infarcted myocardium, *Biomaterials*, 32 (9), 2407-2416.
- Garripelli, V. K., Kim, J.-K., Son, S., Kim, W. J., Repka, M. A. ve Jo, S., 2011, Matrix metalloproteinase-sensitive thermogelling polymer for bioresponsive local drug delivery, *Acta biomaterialia*, 7 (5), 1984-1992.
- Garty, S., Kimelman-Bleich, N., Hayouka, Z., Cohn, D., Friedler, A., Pelled, G. ve Gazit, D., 2010, Peptide-modified "smart" hydrogels and genetically engineered stem cells for skeletal tissue engineering, *Biomacromolecules*, 11 (6), 1516-1526.
- Ge, J., Lu, D., Yang, C. ve Liu, Z., 2011, A lipase-responsive vehicle using amphipathic polymer synthesized with the lipase as catalyst, *Macromolecular rapid communications*, 32 (6), 546-550.
- Gelebart, A. H., Mulder, D. J., Vantomme, G., Schenning, A. P. ve Broer, D. J., 2017, A rewritable, reprogrammable, dual light-responsive polymer actuator, *Angewandte Chemie*, 129 (43), 13621-13624.
- Gerweck, L. E. ve Seetharaman, K., 1996, Cellular pH gradient in tumor versus normal tissue: potential exploitation for the treatment of cancer, *Cancer research*, 56 (6), 1194-1198.
- Ghasemi-Mobarakeh, L., Werzer, O., Keimel, R., Kolahreez, D., Hadley, P. ve Coclite, A. M., 2019, Manipulating drug release from tridimensional porous substrates coated by initiated chemical vapor deposition, *Journal of Applied Polymer Science*, 136 (33), 47858.
- Gholami, M., Tajabadi, M., Khavandi, A. ve Azarpira, N., 2022, Synthesis, optimization, and cell response investigations of natural-based, thermoresponsive, injectable hydrogel: An attitude for 3D hepatocyte encapsulation and cell therapy, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 10.
- Gleason, K. K., 2015, CVD_Polymers, Wiley-VCH, p.
- Gleason, K. K., 2020a, Chemically vapor deposited polymer nanolayers for rapid and controlled permeation of molecules and ions, *Journal of Vacuum Science & Technology A: Vacuum, Surfaces, and Films*, 38 (2), 020801.

- Gleason, K. K., 2020b, Nanoscale control by chemically vapour-deposited polymers, *Nature Reviews Physics*, 2 (7), 347-364.
- Gleason, K. K., 2021, Controlled Release Utilizing Initiated Chemical Vapor Deposited (iCVD) of Polymeric Nanolayers, *Front Bioeng Biotechnol*, 9, 632753.
- González-Henríquez, C. M., Alfaro-Cerda, P. A., Veliz-Silva, D. F., Sarabia-Vallejos, M. A., Terraza, C. A. ve Rodriguez-Hernandez, J., 2018, Micro-wrinkled hydrogel patterned surfaces using pH-sensitive monomers, *Applied Surface Science*, 457, 902-913.
- Gu, Z., Yan, M., Hu, B., Joo, K.-I., Biswas, A., Huang, Y., Lu, Y., Wang, P. ve Tang, Y., 2009, Protein nanocapsule weaved with enzymatically degradable polymeric network, *Nano letters*, 9 (12), 4533-4538.
- Guinebretière, S., Briançon, S., Fessi, H., Teodorescu, V. ve Blanchin, M., 2002, Nanocapsules of biodegradable polymers: preparation and characterization by direct high resolution electron microscopy, *Materials Science and Engineering: C*, 21 (1-2), 137-142.
- Guo, B. ve Ma, P. X., 2014, Synthetic biodegradable functional polymers for tissue engineering: a brief review, *Science China Chemistry*, 57, 490-500.
- Guo, Y., Lv, Z., Huo, Y., Sun, L., Chen, S., Liu, Z., He, C., Bi, X., Fan, X. ve You, Z., 2019, A biodegradable functional water-responsive shape memory polymer for biomedical applications, *Journal of Materials Chemistry B*, 7 (1), 123-132.
- Gupta, P., Vermani, K. ve Garg, S., 2002, Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery, *Drug discovery today*, 7 (10), 569-579.
- Guragain, S., Bastakoti, B. P., Malgras, V., Nakashima, K. ve Yamauchi, Y., 2015, Multi-stimuli-responsive polymeric materials, *Chemistry—A European Journal*, 21 (38), 13164-13174.
- Gürsoy, M. ve Karaman, M., 2016, Hydrophobic coating of expanded perlite particles by plasma polymerization, *Chemical engineering journal*, 284, 343-350.
- Gürsoy, M. ve Karaman, M., 2018, Improvement of wetting properties of expanded perlite particles by an organic conformal coating, *Progress in Organic Coatings*, 120, 190-197.
- Habault, D., Zhang, H. ve Zhao, Y., 2013, Light-triggered self-healing and shape-memory polymers, *Chemical Society Reviews*, 42 (17), 7244-7256.
- Haller, P. D. ve Gupta, M., 2014, Synthesis of polymer nanoparticles via vapor phase deposition onto liquid substrates, *Macromolecular rapid communications*, 35 (23), 2000-2004.
- Han, X. J., Dong, Z. Q., Fan, M. M., Liu, Y., li, J. H., Wang, Y. F., Yuan, Q. J., Li, B. J. ve Zhang, S., 2012, pH-induced shape-memory polymers, *Macromolecular rapid communications*, 33 (12), 1055-1060.
- Hanak, B. W., Hsieh, C. Y., Donaldson, W., Browd, S. R., Lau, K. K. ve Shain, W., 2018, Reduced cell attachment to poly (2-hydroxyethyl methacrylate)-coated ventricular catheters in vitro, *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 106 (3), 1268-1279.
- Hassou, M., 2007, Modélisation et simulation de la Formation des Nanocapsules polymériques par la méthode d'émulsion-diffusion, *Université Claude Bernard-Lyon I*.
- Herber, S., Bomer, J., Olthuis, W., Bergveld, P. ve Berg, A. v. d., 2005, A miniaturized carbon dioxide gas sensor based on sensing of pH-sensitive hydrogel swelling with a pressure sensor, *Biomedical microdevices*, 7, 197-204.

- Hersee, S. ve Ballingall, J., 1990, The operation of metalorganic bubblers at reduced pressure, *Journal of Vacuum Science & Technology A: Vacuum, Surfaces, and Films*, 8 (2), 800-804.
- Heskins, M. ve Guillet, J. E., 1968, Solution properties of poly (N-isopropylacrylamide), *Journal of Macromolecular Science—Chemistry*, 2 (8), 1441-1455.
- Hoffman, A. S., 1987, Applications of thermally reversible polymers and hydrogels in therapeutics and diagnostics, *Journal of Controlled Release*, 6 (1), 297-305.
- Hoffman, A. S., 1995, “Intelligent” polymers in medicine and biotechnology, *Artificial organs*, 19 (5), 458-467.
- Hoogenboom, R. ve Schlaad, H., 2011, Bioinspired poly (2-oxazoline) s, *Polymers*, 3 (1), 467-488.
- Horne, R., Almeida, J., Day, A. ve Yu, N., 1971, Macromolecule hydration and the effect of solutes on the cloud point of aqueous solutions of polyvinyl methyl ether: a possible model for protein denaturation and temperature control in homeothermic animals, *Journal of Colloid and Interface Science*, 35 (1), 77-84.
- Hu, J. ve Liu, S., 2010, Responsive polymers for detection and sensing applications: current status and future developments, *Macromolecules*, 43 (20), 8315-8330.
- Hu, J., Zhang, G. ve Liu, S., 2012, Enzyme-responsive polymeric assemblies, nanoparticles and hydrogels, *Chemical Society Reviews*, 41 (18), 5933-5949.
- Huang, H., Pierstorff, E., Osawa, E. ve Ho, D., 2008a, Protein-mediated assembly of nanodiamond hydrogels into a biocompatible and biofunctional multilayer nanofilm, *ACS nano*, 2 (2), 203-212.
- Huang, S.-H. ve Juang, R.-S., 2011, Biochemical and biomedical applications of multifunctional magnetic nanoparticles: a review, *Journal of nanoparticle research*, 13, 4411-4430.
- Huang, Z., Sargeant, T. D., Hulvat, J. F., Mata, A., Bringas Jr, P., Koh, C. Y., Stupp, S. I. ve Snead, M. L., 2008b, Bioactive nanofibers instruct cells to proliferate and differentiate during enamel regeneration, *Journal of Bone and Mineral Research*, 23 (12), 1995-2006.
- Huber, S., Hutter, N. ve Jordan, R., 2008, Effect of end group polarity upon the lower critical solution temperature of poly (2-isopropyl-2-oxazoline), *Colloid and Polymer Science*, 286, 1653-1661.
- Hutchinson, R., Beuermann, S., Paquet, D., McMinn, J. ve Jackson, C., 1998, Determination of free-radical propagation rate coefficients for cycloalkyl and functional methacrylates by pulsed-laser polymerization, *Macromolecules*, 31 (5), 1542-1547.
- Im, S. G., Bong, K. W., Lee, C.-H., Doyle, P. S. ve Gleason, K. K., 2009, A conformal nano-adhesive via initiated chemical vapor deposition for microfluidic devices, *Lab on a Chip*, 9 (3), 411-416.
- Ince, G. O., Demirel, G., Gleason, K. K. ve Demirel, M. C., 2010, Highly swellable free-standing hydrogel nanotube forests, *Soft Matter*, 6 (8), 1635-1639.
- Irie, M., 1990, Properties and applications of photoresponsive polymers, *Pure and applied chemistry*, 62 (8), 1495-1502.
- Irie, M., 2005, Stimuli-responsive poly (N-isopropylacrylamide). Photo-and chemical-induced phase transitions, *Responsive gels: Volume transitions II*, 49-65.
- Ishida, K., Uno, T., Itoh, T. ve Kubo, M., 2012, Synthesis and property of temperature-responsive hydrogel with movable cross-linking points, *Macromolecules*, 45 (15), 6136-6142.

- Ishizone, T. ve Ito, M., 2002, Synthesis of well-defined poly (N-isopropylacrylamide) by the anionic polymerization of N-methoxymethyl-N-isopropylacrylamide, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 40 (23), 4328-4332.
- Iyisan, B. ve Landfester, K., 2019, Polymeric nanocarriers, *Biological Responses to Nanoscale Particles: Molecular and Cellular Aspects and Methodological Approaches*, 53-84.
- Jain, R., Standley, S. M. ve Frechet, J. M., 2007, Synthesis and degradation of pH-sensitive linear poly (amidoamine) s, *Macromolecules*, 40 (3), 452-457.
- Jeong, B. ve Gutowska, A., 2002, Lessons from nature: stimuli-responsive polymers and their biomedical applications, *TRENDS in Biotechnology*, 20 (7), 305-311.
- Jochum, F. D., Zur Borg, L., Roth, P. J. ve Theato, P., 2009, Thermo-and light-responsive polymers containing photoswitchable azobenzene end groups, *Macromolecules*, 42 (20), 7854-7862.
- Jochum, F. D. ve Theato, P., 2013, Temperature-and light-responsive smart polymer materials, *Chemical Society Reviews*, 42 (17), 7468-7483.
- Jung, C., Kim, S. M., Moon, H., Han, G., Kwon, J., Hong, Y. K., Omkaram, I., Yoon, Y., Kim, S. ve Park, J., 2015, Highly crystalline CVD-grown multilayer MoSe₂ thin film transistor for fast photodetector, *Scientific reports*, 5 (1), 15313.
- Kaner, P., Hu, X., Thomas III, S. W. ve Asatekin, A., 2017, Self-cleaning membranes from comb-shaped copolymers with photoresponsive side groups, *ACS applied materials & interfaces*, 9 (15), 13619-13631.
- Karaman, M. ve Çabuk, N., 2012, Initiated chemical vapor deposition of pH responsive poly (2-diisopropylamino) ethyl methacrylate thin films, *Thin Solid Films*, 520 (21), 6484-6488.
- Karaman, M. ve Gürsoy, M., 2017, Surface Treatments for Biological, Chemical, and Physical Applications, Wiley-VCH, p.
- Karimi, Z., Karimi, L. ve Shokrollahi, H., 2013, Nano-magnetic particles used in biomedicine: Core and coating materials, *Materials Science and Engineering: C*, 33 (5), 2465-2475.
- Kasprów, M., Machnik, J., Otulakowski, Ł., Dworak, A. ve Trzebicka, B., 2019, Thermoresponsive P (HEMA-co-OEGMA) copolymers: Synthesis, characteristics and solution behavior, *RSC advances*, 9 (70), 40966-40974.
- Katz, J. S. ve Burdick, J. A., 2010, Light-responsive biomaterials: development and applications, *Macromolecular bioscience*, 10 (4), 339-348.
- Kaushik, N., Nhat Nguyen, L., Kim, J. H., Choi, E. H. ve Kumar Kaushik, N., 2020, Strategies for using polydopamine to induce biomineralization of hydroxyapatite on implant materials for bone tissue engineering, *International Journal of Molecular Sciences*, 21 (18), 6544.
- Kazunori, K., Hiroaki, M., Masayuki, B., Teruo, O. ve Yasuhisa, S., 1998, Totally synthetic polymer gels responding to external glucose concentration: their preparation and application to on-off regulation of insulin release, *Journal of the American Chemical Society*, 120 (48), 12694-12695.
- Khoe, S. ve Yaghoobian, M., 2009, An investigation into the role of surfactants in controlling particle size of polymeric nanocapsules containing penicillin-G in double emulsion, *European journal of medicinal chemistry*, 44 (6), 2392-2399.
- Kim, J. ve Hayward, R. C., 2012, Mimicking dynamic in vivo environments with stimuli-responsive materials for cell culture, *TRENDS in Biotechnology*, 30 (8), 426-439.
- Kim, Y.-H., Kwon, I. C., Bae, Y. H. ve Kim, S. W., 1995, Saccharide effect on the lower critical solution temperature of thermosensitive polymers, *Macromolecules*, 28 (4), 939-944.

- Kim, Y.-J. ve Matsunaga, Y. T., 2017, Thermo-responsive polymers and their application as smart biomaterials, *Journal of Materials Chemistry B*, 5 (23), 4307-4321.
- Koenig, M., Kumar, R., Hussal, C., Trouillet, V., Barner, L. ve Lahann, J., 2017, pH-Responsive Aminomethyl Functionalized Poly (p-xylylene) Coatings by Chemical Vapor Deposition Polymerization, *Macromolecular Chemistry and Physics*, 218 (9), 1600521.
- Koetting, M. C., Peters, J. T., Steichen, S. D. ve Peppas, N. A., 2015, Stimulus-responsive hydrogels: Theory, modern advances, and applications, *Materials Science and Engineering: R: Reports*, 93, 1-49.
- Kopeček, J., 2002, Swell gels, *Nature*, 417 (6887), 389-391.
- Kordina, O., Hallin, C., Ellison, A., Bakin, A., Ivanov, I., Henry, A., Yakimova, R., Touminen, M., Vehanen, A. ve Janzén, E., 1996, High temperature chemical vapor deposition of SiC, *Applied physics letters*, 69 (10), 1456-1458.
- Kowalczyk, A., Trzcinska, R., Trzebicka, B., Müller, A. H., Dworak, A. ve Tsvetanov, C. B., 2014, Loading of polymer nanocarriers: Factors, mechanisms and applications, *Progress in polymer science*, 39 (1), 43-86.
- Kratz, K., Voigt, U. ve Lendlein, A., 2012, Temperature-Memory Effect of Copolyesterurethanes and their Application Potential in Minimally Invasive Medical Technologies, *Advanced Functional Materials*, 22 (14), 3057-3065.
- Kubota, K., Hamano, K., Kuwahara, N., Fujishige, S. ve Ando, I., 1990, Characterization of poly (N-isopropylmethacrylamide) in water, *Polymer journal*, 22 (12), 1051-1057.
- Kujawa, P. ve Winnik, F. M., 2001, Volumetric studies of aqueous polymer solutions using pressure perturbation calorimetry: a new look at the temperature-induced phase transition of poly (N-isopropylacrylamide) in water and D₂O, *Macromolecules*, 34 (12), 4130-4135.
- Kulkarni, R. V., Boppana, R., Mohan, G. K., Mutalik, S. ve Kalyane, N. V., 2012, pH-responsive interpenetrating network hydrogel beads of poly (acrylamide)-g-carrageenan and sodium alginate for intestinal targeted drug delivery: Synthesis, in vitro and in vivo evaluation, *Journal of Colloid and Interface Science*, 367 (1), 509-517.
- Kurečić, M., Sfiligoj-Smole, M. ve Stana-Kleinschek, K., 2012, UV polymerization of poly (N-isopropylacrylamide) hydrogel, *Materiali in tehnologije*, 46 (1), 87-91.
- Kurisawa, M., Terano, M. ve Yui, N., 1997, Double-stimuli-responsive degradation of hydrogels consisting of oligopeptide-terminated poly (ethylene glycol) and dextran with an interpenetrating polymer network, *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 8 (9), 691-708.
- Kwan, R. C., Hon, P. Y., Mak, W., Law, L., Hu, J. ve Renneberg, R., 2006, Biosensor for rapid determination of 3-hydroxybutyrate using bienzyme system, *Biosensors and Bioelectronics*, 21 (7), 1101-1106.
- Langer, R., 1998, Drug delivery and targeting, *Nature*, 392 (6679 Suppl), 5-10.
- Lau, K. K. ve Gleason, K. K., 2006, Initiated chemical vapor deposition (iCVD) of poly (alkyl acrylates): a kinetic model, *Macromolecules*, 39 (10), 3695-3703.
- Lau, K. K. ve Gleason, K. K., 2007, All-dry synthesis and coating of methacrylic acid copolymers for controlled release, *Macromolecular bioscience*, 7 (4), 429-434.
- Laursen, W., 2006, Breaking the sound barrier [cochlear implants], *Engineering & Technology*, 1 (3), 38-41.
- Lee, J. H. ve Yeo, Y., 2015, Controlled drug release from pharmaceutical nanocarriers, *Chemical engineering science*, 125, 75-84.

- Lendlein, A. ve Langer, R., 2002, Biodegradable, elastic shape-memory polymers for potential biomedical applications, *Science*, 296 (5573), 1673-1676.
- Li, J., Illeperuma, W. R., Suo, Z. ve Vlassak, J. J., 2014, Hybrid hydrogels with extremely high stiffness and toughness, *ACS Macro Letters*, 3 (6), 520-523.
- Li, Y., Huang, G., Zhang, X., Li, B., Chen, Y., Lu, T., Lu, T. J. ve Xu, F., 2013, Magnetic hydrogels and their potential biomedical applications, *Advanced Functional Materials*, 23 (6), 660-672.
- Liechty, W. B., Kryscio, D. R., Slaughter, B. V. ve Peppas, N. A., 2010, Polymers for drug delivery systems, *Annual review of chemical and biomolecular engineering*, 1, 149-173.
- Lin-Vien, D., Colthup, N. B., Fateley, W. G. ve Grasselli, J. G., 1991, The handbook of infrared and Raman characteristic frequencies of organic molecules, Elsevier, p.
- Lin, X., Wang, Z., Jia, X., Chen, R., Qin, Y., Bian, Y., Sheng, W., Li, S. ve Gao, Z., 2022, Stimulus-responsive hydrogels: A potent tool for biosensing in food safety, *Trends in Food Science & Technology*.
- Lince, F., Marchisio, D. L. ve Barresi, A. A., 2008, Strategies to control the particle size distribution of poly- ϵ -caprolactone nanoparticles for pharmaceutical applications, *Journal of Colloid and Interface Science*, 322 (2), 505-515.
- Liu, C., Qin, H. ve Mather, P., 2007, Review of progress in shape-memory polymers, *Journal of Materials Chemistry*, 17 (16), 1543-1558.
- Liu, F. ve Urban, M. W., 2008, Dual temperature and pH responsiveness of poly (2-(N, N-dimethylamino) ethyl methacrylate-co-n-butyl acrylate) colloidal dispersions and their films, *Macromolecules*, 41 (17), 6531-6539.
- Liu, P., Li, X., Zhang, H., Li, W., Li, S., Ren, Y., Shi, H. ve Li, X., 2021a, PH-responsive spiropyran-based copolymers and their application in monitoring and antibacterial Coatings, *Progress in Organic Coatings*, 156, 106259.
- Liu, R., Fraylich, M. ve Saunders, B. R., 2009, Thermoresponsive copolymers: from fundamental studies to applications, *Colloid and Polymer Science*, 287, 627-643.
- Liu, R. H., Yu, Q. ve Beebe, D. J., 2002, Fabrication and characterization of hydrogel-based microvalves, *Journal of microelectromechanical systems*, 11 (1), 45-53.
- Liu, X., Zhang, H., Zhang, T., Wang, Y., Jiao, W., Lu, X., Gao, X., Xie, M., Shan, Q. ve Wen, N., 2021b, Magnetic nanomaterials-mediated cancer diagnosis and therapy, *Progress in Biomedical Engineering*, 4 (1), 012005.
- Liu, Z., Wang, W., Xie, R., Ju, X.-J. ve Chu, L.-Y., 2016, Stimuli-responsive smart gating membranes, *Chemical Society Reviews*, 45 (3), 460-475.
- Loasby, G., 1951, The development of the synthetic fibres, *Journal of the Textile Institute Proceedings*, 42 (8), P411-P441.
- Loyer, F., Bulou, S., Choquet, P. ve Boscher, N. D., 2018, Pulsed plasma initiated chemical vapor deposition (PiCVD) of polymer layers– A kinetic model for the description of gas phase to surface interactions in pulsed plasma discharges, *Plasma Processes and Polymers*, 15 (12), 1800121.
- Lozinsky, V., Simenel, I., Kurskaya, E., Kulakova, V., Galaev, I. Y., Mattiasson, B., Grinberg, V. Y., Grinberg, N. ve Khokhlov, A., 2000, Synthesis of N-vinylcaprolactam polymers in water-containing media, *Polymer*, 41 (17), 6507-6518.
- Lu, B.-b., Wei, L.-l., Meng, G.-h., Hou, J., Liu, Z.-y. ve Guo, X.-h., 2017, Synthesis of self-assemble pH-responsive cyclodextrin block copolymer for sustained anticancer drug delivery, *Chinese Journal of Polymer Science*, 35 (8), 924-938.

- Lu, X. L., Cai, W., Gao, Z. ve Tang, W. J., 2007, Shape memory effects of poly (L-lactide) and its copolymer with poly (ϵ -caprolactone), *Polymer Bulletin*, 58, 381-391.
- Lutolf, M. P., Raeber, G. P., Zisch, A. H., Tirelli, N. ve Hubbell, J. A., 2003, Cell-responsive synthetic hydrogels, *Advanced Materials*, 15 (11), 888-892.
- Lv, H., Leng, J., Liu, Y. ve Du, S., 2008, Shape-memory polymer in response to solution, *Advanced Engineering Materials*, 10 (6), 592-595.
- Maitland, D. J., Metzger, M. F., Schumann, D., Lee, A. ve Wilson, T. S., 2002, Photothermal properties of shape memory polymer micro-actuators for treating stroke, *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*, 30 (1), 1-11.
- Malhotra, A., McInnis, M., Anderson, J. ve Zhai, L., 2013, Stimuli-Responsive Conjugated Polymers: From Electronic Noses to Artificial Muscles, *Intelligent Stimuli-Responsive Materials: From Well-Defined Nanostructures to Applications*, 423-470.
- Manatunga, D. C., de Silva, R. M., de Silva, K. N., de Silva, N., Bhandari, S., Yap, Y. K. ve Costha, N. P., 2017, pH responsive controlled release of anti-cancer hydrophobic drugs from sodium alginate and hydroxyapatite bi-coated iron oxide nanoparticles, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 117, 29-38.
- Manchun, S., Dass, C. R. ve Sriamornsak, P., 2012, Targeted therapy for cancer using pH-responsive nanocarrier systems, *Life sciences*, 90 (11-12), 381-387.
- Mandal, P., Panja, S., Banerjee, S. L., Ghorai, S. K., Maji, S., Maiti, T. K. ve Chattopadhyay, S., 2020, Magnetic particle anchored reduction and pH responsive nanogel for enhanced intracellular drug delivery, *European Polymer Journal*, 129, 109638.
- Manouras, T. ve Vamvakaki, M., 2017, Field responsive materials: photo-, electro-, magnetic-and ultrasound-sensitive polymers, *Polymer Chemistry*, 8 (1), 74-96.
- Mansoor, S., Kondiah, P. P. ve Choonara, Y. E., 2021, Advanced hydrogels for the controlled delivery of insulin, *Pharmaceutics*, 13 (12), 2113.
- Mao, X., Liu, A., Tian, W., Wang, X., Gleason, K. K. ve Hatton, T. A., 2018, Enhancing Performance Stability of Electrochemically Active Polymers by Vapor-Deposited Organic Networks, *Advanced Functional Materials*, 28 (10), 1706028.
- Martin, T. P., Lau, K. K., Chan, K., Mao, Y., Gupta, M., O'Shaughnessy, W. S. ve Gleason, K. K., 2007a, Initiated chemical vapor deposition (iCVD) of polymeric nanocoatings, *Surface and Coatings Technology*, 201 (22-23), 9400-9405.
- Martin, T. P., Sedransk, K. L., Chan, K., Baxamusa, S. H. ve Gleason, K. K., 2007b, Solventless surface photoinitiated polymerization: grafting chemical vapor deposition (gCVD), *Macromolecules*, 40 (13), 4586-4591.
- Mather, P. T., Luo, X. ve Rousseau, I. A., 2009, Shape memory polymer research, *Annual Review of Materials Research*, 39, 445-471.
- Matsumura, H., Umemoto, H., Gleason, K. K. ve Schropp, R. E. I., 2018, Organic Polymer Synthesis by Cat-CVD Related Technology—initiated CVD (iCVD), Wiley, p.
- McDonald, T. O., Qu, H., Saunders, B. R. ve Ulijn, R. V., 2009, Branched peptide actuators for enzyme responsive hydrogel particles, *Soft Matter*, 5 (8), 1728-1734.
- McInnes, S. J., Szili, E. J., Al-Bataineh, S. A., Xu, J., Alf, M. E., Gleason, K. K., Short, R. D. ve Voelcker, N. H., 2012, Combination of iCVD and porous silicon for the development of a controlled drug delivery system, *ACS applied materials & interfaces*, 4 (7), 3566-3574.

- McInnes, S. J., Szili, E. J., Al-Bataineh, S. A., Vasani, R. B., Xu, J., Alf, M. E., Gleason, K. K., Short, R. D. ve Voelcker, N. H., 2016, Fabrication and characterization of a porous silicon drug delivery system with an initiated chemical vapor deposition temperature-responsive coating, *Langmuir*, 32 (1), 301-308.
- Mellman, I., 1996, Endocytosis and molecular sorting, *Annual review of cell and developmental biology*, 12 (1), 575-625.
- Meng, H. ve Li, G., 2013, A review of stimuli-responsive shape memory polymer composites, *Polymer*, 54 (9), 2199-2221.
- Meng, Q. ve Hu, J., 2009, A review of shape memory polymer composites and blends, *Composites Part A: Applied Science and Manufacturing*, 40 (11), 1661-1672.
- Mercan, E. S. ve Karaman, M., 2021, Coating of hydrophilic poly(hydroxypropyl methacrylate) thin films via pulsed-initiated chemical vapor deposition method, *Journal of Coatings Technology and Research*, 18 (5), 1261-1268.
- Mohammad, A., Teow, Y., Ho, K. ve Rosnan, N., 2019, Recent developments in nanofiltration for food applications, *Nanomaterials for Food Applications*, 101-120.
- Mohammed, M. N., Yusoh, K. B. ve Shariffuddin, J. H. B. H., 2018, Poly (N-vinyl caprolactam) thermoresponsive polymer in novel drug delivery systems: A review, *Materials Express*, 8 (1), 21-34.
- Mohanty, A. R., Ravikumar, A. ve Peppas, N. A., 2022, Recent advances in glucose-responsive insulin delivery systems: novel hydrogels and future applications, *Regenerative biomaterials*, 9.
- Moinard-Chécot, D., Chevalier, Y., Briançon, S., Beney, L. ve Fessi, H., 2008, Mechanism of nanocapsules formation by the emulsion-diffusion process, *Journal of Colloid and Interface Science*, 317 (2), 458-468.
- Mokhtarinia, K. ve Masaeli, E., 2020, Transiently thermally responsive surfaces: Concepts for cell sheet engineering, *European Polymer Journal*, 141, 110076.
- Moni, P., Al-Obeidi, A. ve Gleason, K. K., 2017, Vapor deposition routes to conformal polymer thin films, *Beilstein journal of nanotechnology*, 8 (1), 723-735.
- Morris, N., Stickler, D. ve McLean, R., 1999, The development of bacterial biofilms on indwelling urethral catheters, *World journal of urology*, 17, 345-350.
- Morris, P. J., 2005, Polymer pioneers: a popular history of the science and technology of large molecules, 5, Chemical Heritage Foundation, p.
- Muralter, F., Greco, F. ve Coclite, A. M., 2019, Applicability of vapor-deposited thermoresponsive hydrogel thin films in ultrafast humidity sensors/actuators, *ACS applied polymer materials*, 2 (3), 1160-1168.
- Murdan, S., 2003, Electro-responsive drug delivery from hydrogels, *Journal of Controlled Release*, 92 (1-2), 1-17.
- Mülhaupt, R., 2004, Hermann Staudinger and the origin of macromolecular chemistry, *Angewandte Chemie International Edition*, 43 (9), 1054-1063.
- Na, H. B., Song, I. C. ve Hyeon, T., 2009, Inorganic nanoparticles for MRI contrast agents, *Advanced Materials*, 21 (21), 2133-2148.
- Na, K., Lee, K. H. ve Bae, Y. H., 2004, pH-sensitivity and pH-dependent interior structural change of self-assembled hydrogel nanoparticles of pullulan acetate/oligo-sulfonamide conjugate, *Journal of Controlled Release*, 97 (3), 513-525.
- Naghdi, T., Ardalan, S., Adib, Z. A., Sharifi, A. R. ve Golmohammadi, H., 2022, Moving toward smart biomedical sensing, *Biosensors and Bioelectronics*, 115009.
- Nair, L. S. ve Laurencin, C. T., 2007, Biodegradable polymers as biomaterials, *Progress in polymer science*, 32 (8-9), 762-798.

- Nakamae, K., Miyata, T. ve Hoffman, A. S., 1992, Swelling behavior of hydrogels containing phosphate groups, *Die Makromolekulare Chemie: Macromolecular Chemistry and Physics*, 193 (4), 983-990.
- Nash, M. A., Yager, P., Hoffman, A. S. ve Stayton, P. S., 2010, Mixed stimuli-responsive magnetic and gold nanoparticle system for rapid purification, enrichment, and detection of biomarkers, *Bioconjugate chemistry*, 21 (12), 2197-2204.
- Nelson, C. M. ve Tien, J., 2006, Microstructured extracellular matrices in tissue engineering and development, *Current opinion in biotechnology*, 17 (5), 518-523.
- Nguyen, M. M., Carlini, A. S., Chien, M. P., Sonnenberg, S., Luo, C., Braden, R. L., Osborn, K. G., Li, Y., Gianneschi, N. C. ve Christman, K. L., 2015, Enzyme-responsive nanoparticles for targeted accumulation and prolonged retention in heart tissue after myocardial infarction, *Advanced Materials*, 27 (37), 5547-5552.
- Nishida, K., Yamato, M., Hayashida, Y., Watanabe, K., Maeda, N., Watanabe, H., Yamamoto, K., Nagai, S., Kikuchi, A. ve Tano, Y., 2004, Functional bioengineered corneal epithelial sheet grafts from corneal stem cells expanded ex vivo on a temperature-responsive cell culture surface, *Transplantation*, 77 (3), 379-385.
- Noh, M., Mok, Y., Lee, S., Kim, H., Lee, S. H., Jin, G.-w., Seo, J.-H., Koo, H., Park, T. H. ve Lee, Y., 2012, Novel lower critical solution temperature phase transition materials effectively control osmosis by mild temperature changes, *Chemical Communications*, 48 (32), 3845-3847.
- Nounou, M. I., ElAmrawy, F., Ahmed, N., Abdelraouf, K., Goda, S. ve Syed-Sha-Qhattal, H., 2015, Breast cancer: conventional diagnosis and treatment modalities and recent patents and technologies, *Breast cancer: basic and clinical research*, 9, BCBCR. S29420.
- Odle, T. G., 2014, Adverse effects of breast cancer treatment, *Radiologic technology*, 85 (3), 297M-319M.
- Oh, M. S., Song, Y. S., Kim, C., Kim, J., You, J. B., Kim, T.-S., Lee, C.-S. ve Im, S. G., 2016, Control of reversible self-bending behavior in responsive Janus microstrips, *ACS applied materials & interfaces*, 8 (13), 8782-8788.
- Okabe, K., Inada, N., Gota, C., Harada, Y., Funatsu, T. ve Uchiyama, S., 2012, Intracellular temperature mapping with a fluorescent polymeric thermometer and fluorescence lifetime imaging microscopy, *Nature communications*, 3 (1), 705.
- Okada, Y. ve Tanaka, F., 2005, Cooperative hydration, chain collapse, and flat LCST behavior in aqueous poly (N-isopropylacrylamide) solutions, *Macromolecules*, 38 (10), 4465-4471.
- Ozaydin-Ince, G. ve Gleason, K. K., 2009, Transition between kinetic and mass transfer regimes in the initiated chemical vapor deposition from ethylene glycol diacrylate, *Journal of Vacuum Science & Technology A: Vacuum, Surfaces, and Films*, 27 (5), 1135-1143.
- Ozaydin-Ince, G., Gleason, K. K. ve Demirel, M. C., 2011, A stimuli-responsive coaxial nanofilm for burst release, *Soft Matter*, 7 (2), 638-643.
- Ozaydin-Ince, G., Coclite, A. M. ve Gleason, K. K., 2012, CVD of polymeric thin films: applications in sensors, biotechnology, microelectronics/organic electronics, microfluidics, MEMS, composites and membranes, *Reports on Progress in Physics*, 75 (1), 016501.
- Park, S. W., Lee, D., Lee, H. R., Moon, H.-J., Lee, B. R., Ko, W.-K., Song, S.-J., Lee, S. J., Shin, K. ve Jang, W., 2015, Generation of functionalized polymer nanolayer on implant surface via initiated chemical vapor deposition (iCVD), *Journal of Colloid and Interface Science*, 439, 34-41.

- Peng, T., Gibula, P. ve Goosen, M. F., 1996, Role of polymers in improving the results of stenting in coronary arteries, *Biomaterials*, 17 (7), 685-694.
- Peppas, N. A., Hilt, J. Z., Khademhosseini, A. ve Langer, R., 2006, Hydrogels in biology and medicine: from molecular principles to bionanotechnology, *Advanced Materials*, 18 (11), 1345-1360.
- Perez, R. A., Won, J.-E., Knowles, J. C. ve Kim, H.-W., 2013, Naturally and synthetic smart composite biomaterials for tissue regeneration, *Advanced drug delivery reviews*, 65 (4), 471-496.
- Perrotta, A., Christian, P., Jones, A. O., Muralter, F. ve Coclite, A. M., 2018a, Growth regimes of poly (perfluorodecyl acrylate) thin films by initiated chemical vapor deposition, *Macromolecules*, 51 (15), 5694-5703.
- Perrotta, A., Werzer, O. ve Coclite, A. M., 2018b, Strategies for Drug Encapsulation and Controlled Delivery Based on Vapor-Phase Deposited Thin Films, *Advanced Engineering Materials*, 20 (3), 1700639.
- Pezzoli, D. ve Candiani, G., 2013, Non-viral gene delivery strategies for gene therapy: A “ménage à trois” among nucleic acids, materials, and the biological environment: Stimuli-responsive gene delivery vectors, *Journal of nanoparticle research*, 15 (3), 1523.
- Pierson, H. O., 1999, Handbook of chemical vapor deposition: principles, technology and applications, William Andrew, p.
- Pietsch, C., Schubert, U. S. ve Hoogenboom, R., 2011, Aqueous polymeric sensors based on temperature-induced polymer phase transitions and solvatochromic dyes, *Chemical Communications*, 47 (31), 8750-8765.
- Ponmozhi, J., Frias, C., Marques, T. ve Frazão, O., 2012, Smart sensors/actuators for biomedical applications, *Measurement*, 45 (7), 1675-1688.
- Prasad, A., Moon, S. ve Rao, I. J., 2021, Thermo-mechanical modeling of viscoelastic crystallizable shape memory polymers, *International Journal of Engineering Science*, 167, 103524.
- Pretsch, T., 2010, Review on the functional determinants and durability of shape memory polymers, *Polymers*, 2 (3), 120-158.
- Pryce Lewis, H. G., Caulfield, J. A. ve Gleason, K. K., 2001, Perfluorooctane sulfonyl fluoride as an initiator in hot-filament chemical vapor deposition of fluorocarbon thin films, *Langmuir*, 17 (24), 7652-7655.
- Pu, C., Lin, R., Liang, S., Qiu, X. ve Hou, H., 2022, Smart surface-based cell sheet engineering for regenerative medicine, *Trends in Chemistry*.
- Purushotham, S. ve Ramanujan, R., 2010, Thermoresponsive magnetic composite nanomaterials for multimodal cancer therapy, *Acta biomaterialia*, 6 (2), 502-510.
- Quintanar-Guerrero, D., Allémann, E., Fessi, H. ve Doelker, E., 1998, Preparation techniques and mechanisms of formation of biodegradable nanoparticles from preformed polymers, *Drug development and industrial pharmacy*, 24 (12), 1113-1128.
- Radtchenko, I. L., Sukhorukov, G. B. ve Möhwald, H., 2002, Incorporation of macromolecules into polyelectrolyte micro- and nanocapsules via surface controlled precipitation on colloidal particles, *Colloids and Surfaces A: physicochemical and engineering aspects*, 202 (2-3), 127-133.
- Ramaraju, H., Akman, R. E., Safranski, D. L. ve Hollister, S. J., 2020, Designing biodegradable shape memory polymers for tissue repair, *Advanced Functional Materials*, 30 (44), 2002014.
- Ramkisson-Ganorkar, C., Liu, F., Baudys, M. ve Kim, S. W., 1999, Effect of molecular weight and polydispersity on kinetics of dissolution and release from

- pH/temperature-sensitive polymers, *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 10 (10), 1149-1161.
- Reeja-Jayan, B., Kovacik, P., Yang, R., Sojoudi, H., Ugur, A., Kim, D. H., Petruczok, C. D., Wang, X., Liu, A. ve Gleason, K. K., 2014, A route towards sustainability through engineered polymeric interfaces, *Advanced Materials Interfaces*, 1 (4), 1400117.
- Reichert, J. M., 2003, Trends in development and approval times for new therapeutics in the United States, *Nature reviews Drug discovery*, 2 (9), 695-702.
- Ringsdorf, H., 1975, Structure and properties of pharmacologically active polymers, *Journal of Polymer Science: Polymer Symposia*, 135-153.
- Roy, D., Cambre, J. N. ve Sumerlin, B. S., 2010, Future perspectives and recent advances in stimuli-responsive materials, *Progress in polymer science*, 35 (1-2), 278-301.
- Ryabchun, A., Lancia, F., Nguindjel, A.-D. ve Katsonis, N., 2017, Humidity-responsive actuators from integrating liquid crystal networks in an orienting scaffold, *Soft Matter*, 13 (44), 8070-8075.
- Ryskulova, K., Hou, Z., Woisel, P. ve Hoogenboom, R., 2021, Effect of Host–Guest Complexation on the Thermoresponsive Behavior of Poly (oligo ethylene glycol acrylate) s Functionalized with Dialkoxynaphthalene Guest Side Chains, *Macromolecular rapid communications*, 42 (18), 2100068.
- Sablon, K., 2008, Single-component polymer nanocapsules for drug delivery application, *Nanoscale Research Letters*, 3 (7), 265-267.
- Saeki, S., Kuwahara, N., Nakata, M. ve Kaneko, M., 1976, Upper and lower critical solution temperatures in poly (ethylene glycol) solutions, *Polymer*, 17 (8), 685-689.
- Sanborn, T. J., Messersmith, P. B. ve Barron, A. E., 2002, In situ crosslinking of a biomimetic peptide-PEG hydrogel via thermally triggered activation of factor XIII, *Biomaterials*, 23 (13), 2703-2710.
- Sayin, S., Tufani, A., Emanet, M., Genchi, G. G., Sen, O., Shemshad, S., Ozdemir, E., Ciofani, G. ve Ozaydin Ince, G., 2019, Electrospun nanofibers with pH-responsive coatings for control of release kinetics, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 7, 309.
- Schild, H. G., 1992, Poly (N-isopropylacrylamide): experiment, theory and application, *Progress in polymer science*, 17 (2), 163-249.
- Schmaljohann, D., 2005, Thermo-responsive polymers and hydrogels in tissue engineering, *e-Polymers*, 5 (1).
- Senapati, S., Mahanta, A. K., Kumar, S. ve Maiti, P., 2018, Controlled drug delivery vehicles for cancer treatment and their performance, *Signal transduction and targeted therapy*, 3 (1), 7.
- Seok, J.-H., Kim, S. H., Cho, S. M., Yi, G.-R. ve Lee, J. Y., 2018, Crosslinked organosilicon-acrylate copolymer moisture barrier thin film fabricated by initiated chemical vapor deposition (iCVD), *Macromolecular Research*, 26 (13), 1257-1264.
- Serra, L., Doménech, J. ve Peppas, N. A., 2006, Drug transport mechanisms and release kinetics from molecularly designed poly (acrylic acid-g-ethylene glycol) hydrogels, *Biomaterials*, 27 (31), 5440-5451.
- Seunarine, K., Gadegaard, N., Tormen, M., Meredith, D., Riehle, M. ve Wilkinson, C., 2006, 3D polymer scaffolds for tissue engineering.
- Sevgili, E. ve Karaman, M., 2019, Initiated chemical vapor deposition of poly (Hydroxypropyl methacrylate) thin films, *Thin Solid Films*, 687, 137446.

- Sherman, A., 1987, Chemical vapor deposition for microelectronics: principles, technology, and applications.
- Shi, Q., Liu, H., Tang, D., Li, Y., Li, X. ve Xu, F., 2019, Bioactuators based on stimulus-responsive hydrogels and their emerging biomedical applications, *NPG Asia Materials*, 11 (1), 64.
- Shi, X., Ye, Y., Wang, H., Liu, F. ve Wang, Z., 2018, Designing pH-responsive biodegradable polymer coatings for controlled drug release via vapor-based route, *ACS applied materials & interfaces*, 10 (44), 38449-38458.
- Shinkai, M., 2002, Functional magnetic particles for medical application, *Journal of bioscience and bioengineering*, 94 (6), 606-613.
- Shinkai, S., Kinda, H. ve Manabe, O., 1982, Photoresponsive complexation of metal cations with an azobenzene-crown-azobenzene bridge immobilized in polymer supports, *Journal of the American Chemical Society*, 104 (10), 2933-2934.
- Song, L., Hu, W., Wang, G., Niu, G., Zhang, H., Cao, H., Wang, K., Yang, H. ve Zhu, S., 2010, Tailored (Meth) Acrylate Shape-Memory Polymer Networks for Ophthalmic Applications, *Macromolecular bioscience*, 10 (10), 1194-1202.
- Sousa, R. G., Magalhães, W. F. ve Freitas, R. F., 1998, Glass transition and thermal stability of poly (N-isopropylacrylamide) gels and some of their copolymers with acrylamide, *Polymer degradation and stability*, 61 (2), 275-281.
- Staudinger, H., 1970, From organic chemistry to macromolecules.
- Stewart, P. S. ve Costerton, J. W., 2001, Antibiotic resistance of bacteria in biofilms, *The lancet*, 358 (9276), 135-138.
- Stuart, M. A. C., Huck, W. T., Genzer, J., Müller, M., Ober, C., Stamm, M., Sukhorukov, G. B., Szleifer, I., Tsukruk, V. V. ve Urban, M., 2010, Emerging applications of stimuli-responsive polymer materials, *Nature materials*, 9 (2), 101-113.
- Su, J., Hu, B.-H., Lowe Jr, W. L., Kaufman, D. B. ve Messersmith, P. B., 2010, Anti-inflammatory peptide-functionalized hydrogels for insulin-secreting cell encapsulation, *Biomaterials*, 31 (2), 308-314.
- Sugimoto, T., 1987, Preparation of monodispersed colloidal particles, *Advances in Colloid and Interface Science*, 28, 65-108.
- Sukhorukov, G. B., Donath, E., Lichtenfeld, H., Knippel, E., Knippel, M., Budde, A. ve Möhwald, H., 1998, Layer-by-layer self assembly of polyelectrolytes on colloidal particles, *Colloids and Surfaces A: physicochemical and engineering aspects*, 137 (1-3), 253-266.
- Sun, J., Wang, F., Zhang, H. ve Liu, K., 2021, Azobenzene-Based Photomechanical Biomaterials, *Advanced NanoBiomed Research*, 1 (9), 2100020.
- Sun, Z., Song, C., Wang, C., Hu, Y. ve Wu, J., 2019, Hydrogel-based controlled drug delivery for cancer treatment: a review, *Molecular pharmaceuticals*, 17 (2), 373-391.
- Suntornnond, R., An, J. ve Chua, C. K., 2017, Bioprinting of thermoresponsive hydrogels for next generation tissue engineering: a review, *Macromolecular materials and engineering*, 302 (1), 1600266.
- Şakalak, H. ve Karaman, M., 2019, All-dry synthesis of poly (2-ethylhexyl acrylate) nanocoatings using initiated chemical vapor deposition method, *Progress in Organic Coatings*, 132, 283-287.
- Takagi, R., Murakami, D., Kondo, M., Ohki, T., Sasaki, R., Mizutani, M., Yamato, M., Nishida, K., Namiki, H. ve Yamamoto, M., 2010, Fabrication of human oral mucosal epithelial cell sheets for treatment of esophageal ulceration by endoscopic submucosal dissection, *Gastrointestinal endoscopy*, 72 (6), 1253-1259.

- Takashima, K., Rossiter, J. ve Mukai, T., 2010, McKibben artificial muscle using shape-memory polymer, *Sensors and Actuators A: Physical*, 164 (1-2), 116-124.
- Takei, Y. G., Aoki, T., Sanui, K., Ogata, N., Sakurai, Y. ve Okano, T., 1994, Dynamic contact angle measurement of temperature-responsive surface properties for poly (N-isopropylacrylamide) grafted surfaces, *Macromolecules*, 27 (21), 6163-6166.
- Tamai, H., Igaki, K., Kyo, E., Kosuga, K., Kawashima, A., Matsui, S., Komori, H., Tsuji, T., Motohara, S. ve Uehata, H., 2000, Initial and 6-month results of biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents in humans, *Circulation*, 102 (4), 399-404.
- Tamirisa, P. A., Koskinen, J. ve Hess, D. W., 2006, Plasma polymerized hydrogel thin films, *Thin Solid Films*, 515 (4), 2618-2624.
- Tanaka, T., Nishio, I., Sun, S.-T. ve Ueno-Nishio, S., 1982, Collapse of gels in an electric field, *Science*, 218 (4571), 467-469.
- Tang, J. D., Mura, C. ve Lampe, K. J., 2019, Stimuli-responsive, pentapeptide, nanofiber hydrogel for tissue engineering, *Journal of the American Chemical Society*, 141 (12), 4886-4899.
- Tasci, T. O., Vargel, I., Arat, A., Guzel, E., Korkusuz, P. ve Atalar, E., 2009, Focused RF hyperthermia using magnetic fluids, *Medical physics*, 36 (5), 1906-1912.
- Teare, D., Barwick, D., Schofield, W., Garrod, R., Beeby, A. ve Badyal, J., 2005, Functionalization of solid surfaces with thermoresponsive protein-resistant films, *The Journal of Physical Chemistry B*, 109 (47), 22407-22412.
- Thammakhet, C., Thavarungkul, P. ve Kanatharana, P., 2011, Development of an on-column affinity smart polymer gel glucose sensor, *Analytica chimica acta*, 695 (1-2), 105-112.
- Thévenot, J., Oliveira, H., Sandre, O. ve Lecommandoux, S., 2013, Magnetic responsive polymer composite materials, *Chemical Society Reviews*, 42 (17), 7099-7116.
- Tibbitt, M. W., Dahlman, J. E. ve Langer, R., 2016, Emerging frontiers in drug delivery, *Journal of the American Chemical Society*, 138 (3), 704-717.
- Tiwari, G., Tiwari, R., Sriwastawa, B., Bhati, L., Pandey, S., Pandey, P. ve Bannerjee, S. K., 2012, Drug delivery systems: An updated review, *International journal of pharmaceutical investigation*, 2 (1), 2.
- Tokarev, I. ve Minko, S., 2009, Stimuli-responsive hydrogel thin films, *Soft Matter*, 5 (3), 511-524.
- Toma, M., Jonas, U., Mateescu, A., Knoll, W. ve Dostalek, J., 2013, Active control of SPR by thermoresponsive hydrogels for biosensor applications, *The Journal of Physical Chemistry C*, 117 (22), 11705-11712.
- Traitel, T., Cohen, Y. ve Kost, J., 2000, Characterization of glucose-sensitive insulin release systems in simulated in vivo conditions, *Biomaterials*, 21 (16), 1679-1687.
- Tufani, A. ve Ince, G. O., 2015, Permeability of small molecules through vapor deposited polymer membranes, *Journal of Applied Polymer Science*, 132 (34).
- Ulijn, R. V., 2006, Enzyme-responsive materials: a new class of smart biomaterials, *Journal of Materials Chemistry*, 16 (23), 2217-2225.
- Unger, K., Anzengruber, M. ve Coclite, A. M., 2022a, Measurements of Temperature and Humidity Responsive Swelling of Thin Hydrogel Films by Interferometry in an Environmental Chamber, *Polymers*, 14 (19), 3987.
- Unger, K. ve Coclite, A. M., 2022, Glucose-responsive boronic acid hydrogel thin films obtained via initiated chemical vapor deposition, *Biomacromolecules*, 23 (10), 4289-4295.
- Unger, K., Greco, F. ve Coclite, A. M., 2022b, Temporary Tattoo pH Sensor with pH-Responsive Hydrogel via Initiated Chemical Vapor Deposition, *Advanced Materials Technologies*, 7 (5), 2100717.

- Vacanti, C. A., 2006, The history of tissue engineering, *Journal of cellular and molecular medicine*.
- Vaddiraju, S., Tomazos, I., Burgess, D. J., Jain, F. C. ve Papadimitrakopoulos, F., 2010, Emerging synergy between nanotechnology and implantable biosensors: a review, *Biosensors and Bioelectronics*, 25 (7), 1553-1565.
- Van der Veen, G. ve Prins, W., 1971, Photomechanical energy conversion in a polymer membrane, *Nature Physical Science*, 230 (11), 70-72.
- van Vilsteren, S. J., Yarmand, H. ve Ghodrat, S., 2021, Review of magnetic shape memory polymers and magnetic soft materials, *Magnetochemistry*, 7 (9), 123.
- Vancoillie, G., Frank, D. ve Hoogenboom, R., 2014, Thermoresponsive poly (oligo ethylene glycol acrylates), *Progress in polymer science*, 39 (6), 1074-1095.
- Varalakshmi, B., Karpagam, T., Anand, A. V. ve Balamuralikrishnan, B., 2022, Nanoscale Smart Drug Delivery Systems and Techniques of Drug Loading to Nanoarchitectures, In: *Emerging Nanomaterials for Advanced Technologies*, Eds: Springer, p. 29-82.
- Vernon, L. ve Vernon, H., 1941, Process of manufacturing articles of thermoplastic synthetic resins, *US patent*, 2234993.
- Vieira, D. B. ve Gamarra, L. F., 2016, Advances in the use of nanocarriers for cancer diagnosis and treatment, *Einstein (Sao Paulo)*, 14, 99-103.
- Vitale, G., Grandinetti, B., Querceto, S., Martella, D., Tesi, C., Poggesi, C., Cerbai, E., Wiersma, D. S., Parmeggiani, C. ve Ferrantini, C., 2022, Photoresponsive Polymer-Based Biomimetic Contractile Units as Building Block for Artificial Muscles, *Macromolecular materials and engineering*, 307 (9), 2200187.
- Wang, A. Z., Langer, R. ve Farokhzad, O. C., 2012, Nanoparticle delivery of cancer drugs, *Annual review of medicine*, 63, 185-198.
- Wang, D. ve Wang, X., 2013, Amphiphilic azo polymers: Molecular engineering, self-assembly and photoresponsive properties, *Progress in polymer science*, 38 (2), 271-301.
- Wang, X., Song, L., Zhao, J., Zhou, R., Luan, S., Huang, Y., Yin, J. ve Khan, A., 2018, Bacterial adaptability of enzyme and pH dual-responsive surface for infection resistance, *Journal of Materials Chemistry B*, 6 (46), 7710-7718.
- Ward, M. A. ve Georgiou, T. K., 2011, Thermoresponsive polymers for biomedical applications, *Polymers*, 3 (3), 1215-1242.
- Wei, W., Qi, X., Liu, Y., Li, J., Hu, X., Zuo, G., Zhang, J. ve Dong, W., 2015, Synthesis and characterization of a novel pH-thermo dual responsive hydrogel based on salean and poly (N, N-diethylacrylamide-co-methacrylic acid), *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 136, 1182-1192.
- Wei, Z., Sandström, R. ve Miyazaki, S., 1998, Shape-memory materials and hybrid composites for smart systems: Part I Shape-memory materials, *Journal of materials science*, 33, 3743-3762.
- Werzer, O., Tumphart, S., Keimel, R., Christian, P. ve Coclite, A. M., 2019, Drug release from thin films encapsulated by a temperature-responsive hydrogel, *Soft Matter*, 15 (8), 1853-1859.
- West, J. L. ve Hubbell, J. A., 1999, Polymeric biomaterials with degradation sites for proteases involved in cell migration, *Macromolecules*, 32 (1), 241-244.
- Xie, J., Li, A. ve Li, J., 2017, Advances in pH-sensitive polymers for smart insulin delivery, *Macromolecular rapid communications*, 38 (23), 1700413.
- Xie, T., 2010, Tunable polymer multi-shape memory effect, *Nature*, 464 (7286), 267-270.

- Xing, T., Mao, C., Lai, B. ve Yan, L., 2012, Synthesis of disulfide-cross-linked polypeptide nanogel conjugated with a near-infrared fluorescence probe for direct imaging of reduction-induced drug release, *ACS applied materials & interfaces*, 4 (10), 5662-5672.
- Xu, J. ve Gleason, K. K., 2010, Conformal, amine-functionalized thin films by initiated chemical vapor deposition (iCVD) for hydrolytically stable microfluidic devices, *Chemistry of Materials*, 22 (5), 1732-1738.
- Xu, J. ve Gleason, K. K., 2011, Conformal polymeric thin films by low-temperature rapid initiated chemical vapor deposition (iCVD) using tert-butyl peroxybenzoate as an initiator, *ACS applied materials & interfaces*, 3 (7), 2410-2416.
- Yan, B., Boyer, J.-C., Habault, D., Branda, N. R. ve Zhao, Y., 2012, Near infrared light triggered release of biomacromolecules from hydrogels loaded with upconversion nanoparticles, *Journal of the American Chemical Society*, 134 (40), 16558-16561.
- Yang, J., Jacobsen, M. T., Pan, H. ve Kopeček, J., 2010, Synthesis and characterization of enzymatically degradable PEG-based peptide-containing hydrogels, *Macromolecular bioscience*, 10 (4), 445-454.
- Yang, R., Asatekin, A. ve Gleason, K. K., 2012, Design of conformal, substrate-independent surface modification for controlled protein adsorption by chemical vapor deposition (CVD), *Soft Matter*, 8 (1), 31-43.
- Yartaşı, Y. ve Karaman, M., 2020, Plasma enhanced chemical vapor deposition of poly (Cyclohexyl Methacrylate) as a sacrificial thin film, *Plasma Chemistry and Plasma Processing*, 40, 357-369.
- Yılmaz, K., Sakalak, H., Gursoy, M. ve Karaman, M., 2019, Initiated chemical vapor deposition of poly (ethylhexyl acrylate) films in a large-scale batch reactor, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 58 (32), 14795-14801.
- Yin, J., Yagüe, J. L., Eggenpieler, D., Gleason, K. K. ve Boyce, M. C., 2012, Deterministic order in surface micro-topologies through sequential wrinkling, *Advanced Materials*, 24 (40), 5441-5446.
- Yin, Q., Shen, J., Zhang, Z., Yu, H. ve Li, Y., 2013, Reversal of multidrug resistance by stimuli-responsive drug delivery systems for therapy of tumor, *Advanced drug delivery reviews*, 65 (13-14), 1699-1715.
- Yu, S. J., Pak, K., Kwak, M. J., Joo, M., Kim, B. J., Oh, M. S., Baek, J., Park, H., Choi, G. ve Kim, D. H., 2018, Initiated chemical vapor deposition: a versatile tool for various device applications, *Advanced Engineering Materials*, 20 (3), 1700622.
- Zakhidov, A. ve Yoshino, K., 1995, Photogeneration of charge carriers in organic superlattices with polarization double barriers, *Synthetic Metals*, 71 (1-3), 1875-1876.
- Zelikin, A. N., 2010, Drug releasing polymer thin films: new era of surface-mediated drug delivery, *ACS nano*, 4 (5), 2494-2509.
- Zelzer, M., Todd, S. J., Hirst, A. R., McDonald, T. O. ve Ulijn, R. V., 2013, Enzyme responsive materials: design strategies and future developments, *Biomaterials science*, 1 (1), 11-39.
- Zhang, C., Cai, D., Liao, P., Su, J.-W., Deng, H., Vardhanabhuti, B., Ulery, B. D., Chen, S.-Y. ve Lin, J., 2021, 4D Printing of shape-memory polymeric scaffolds for adaptive biomedical implantation, *Acta biomaterialia*, 122, 101-110.
- Zhang, Y., Wei, S., Hu, Y. ve Sun, S., 2018, Membrane technology in wastewater treatment enhanced by functional nanomaterials, *Journal of Cleaner Production*, 197, 339-348.

- Zhang, Y. M., Liu, Y. H. ve Liu, Y., 2020, Cyclodextrin-based multistimuli-responsive supramolecular assemblies and their biological functions, *Advanced Materials*, 32 (3), 1806158.
- Zhao, W., Huang, Z., Liu, L., Wang, W., Leng, J. ve Liu, Y., 2022, Bionic design and performance research of tracheal stent based on shape memory polycaprolactone, *Composites Science and Technology*, 229, 109671.
- Zhao, X., Su, Y., Chen, W., Peng, J. ve Jiang, Z., 2011a, pH-responsive and fouling-release properties of PES ultrafiltration membranes modified by multi-functional block-like copolymers, *Journal of membrane science*, 382 (1-2), 222-230.
- Zhao, Y., Tremblay, L. ve Zhao, Y., 2011b, Phototunable LCST of water-soluble polymers: exploring a topological effect, *Macromolecules*, 44 (10), 4007-4011.
- Zhou, D., Gao, Y., Xu, Q., Meng, Z., Greiser, U. ve Wang, W., 2016, Anticancer drug disulfiram for in situ RAFT polymerization: controlled polymerization, multifacet self-assembly, and efficient drug delivery, *ACS Macro Letters*, 5 (11), 1266-1272.
- Zhu, C. H., Lu, Y., Peng, J., Chen, J. F. ve Yu, S. H., 2012, Photothermally sensitive poly (N-isopropylacrylamide)/graphene oxide nanocomposite hydrogels as remote light-controlled liquid microvalves, *Advanced Functional Materials*, 22 (19), 4017-4022.
- Zhu, Y., Liu, C. ve Pang, Z., 2019, Dendrimer-based drug delivery systems for brain targeting, *Biomolecules*, 9 (12), 790.
- Zhuang, P., Dirani, A., Glinel, K. ve Jonas, A. M., 2016, Temperature dependence of the surface and volume hydrophilicity of hydrophilic polymer brushes, *Langmuir*, 32 (14), 3433-3444.

EKLER

EK-1 iCVD Reaktöründe Akış Hızı Tayini İçin Kalibrasyon Prosedürü

iCVD sisteminde kalibrasyonun amacı reaktöre gönderilmesi gereken monomer, başlatıcı ya da inert gaz miktarını tayin etmektir. Kaplanacak malzeme yüzeyinde ince filmleri konformal olarak biriktirmek ve değişen monomer, başlatıcı ya da çapraz bağlanma miktarlarında farklı kompozisyonlara sahip kopolimerler elde etmek için bu işlem gereklidir. Değişen kompozisyonlarda filmler sentezlemek yüzey özelliklerinin de değişiklik göstermesine sebep olmaktadır. İstenilen akış hızlarında deneyler gerçekleştirmek için iCVD sisteminde kullanılan her bir monomer, başlatıcı ya da azot gibi inert gazlar için kalibrasyon işlemi gerçekleştirilir. Bunun için ilk olarak kalibrasyonu yapılacak monomer eğer ısıtılacaksa uygun sıcaklığa getirilip o sıcaklıkta kararlı hale gelmesi için belirli bir süre bekletilir. Monomerler ve başlatıcı için kalibrasyonu yapılacak maddenin akış hızı iğne vanalar ile ayarlanır. Vakum pompası kapalı konuma getirilip monomer ya da başlatıcı besleme vanası açılarak reaktörün akış hızı belirlenecek reaktantın buharı ile dolması sağlanır. Reaktördeki basınç değişimi belirli aralıklarla okunarak kaydedilir. Elde edilen verilerden basınç ve zaman değerleri kullanılarak zamana karşı basınç grafiği çizilir. Bu grafiğin eğimi uygun formüllerde (Denklem Ek 1.1) kullanılarak akış değeri sccm (cm³/s) cinsinden hesaplanır.

$$F_r = \left(\frac{dP}{dT} \right) * V * \left(\frac{T_s}{T} \right) * \left(\frac{1 \text{ atm}}{P_0} \right) \quad (\text{Denklem Ek 1.1})$$

Bu denklemde ;

Fr: Akış hızı

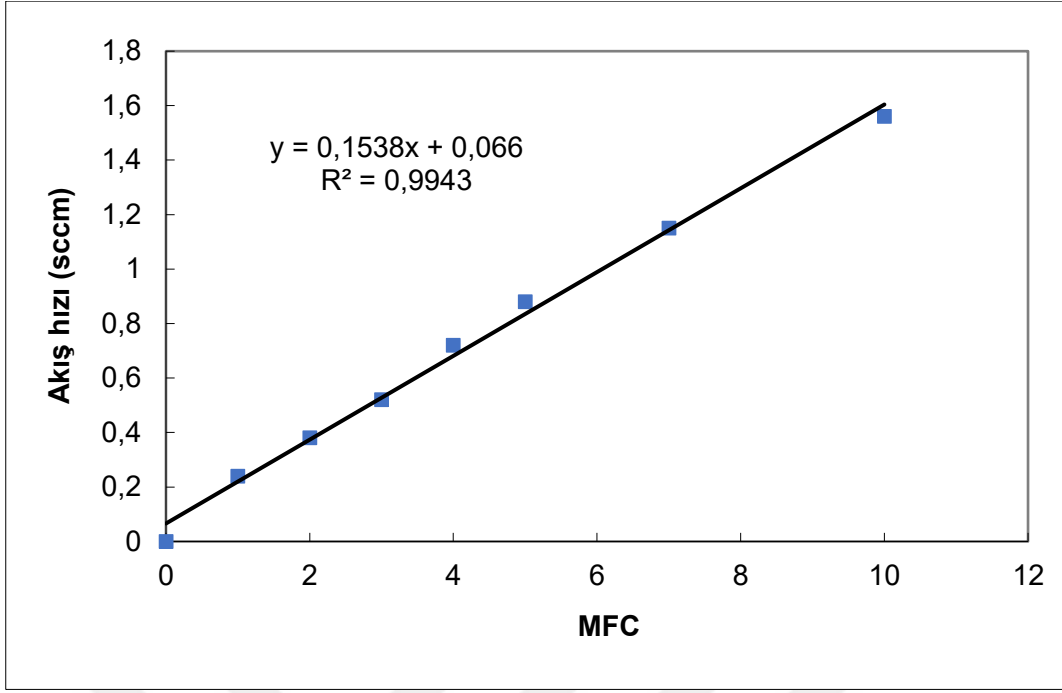
dP/dT: Basınç-zaman grafiğinin eğimi

V: Reaktör hacmi

Ts/T: Substrat sıcaklığının mutlak sıcaklığa (273,15°C) oranı

P₀: Mutlak basınç' tır.

Bu tez kapsamında deneylerde kullanılan monomerler HPMa, NIPAAm, EGDMA ve başlatıcı TBPO için her deney öncesi kalibrasyonlar yapılmıştır. TBPO kalibrasyonu için akış hızına karşılık MFC grafiği Şekil Ek 1.1 'de verilmiştir.



Şekil Ek.1.1. TBPO için akış hızı-MFC grafiği