





**GÜMÜŞ NANOPARÇACIKLARLA VE  
OKSİTETRASİKLINLE MODİFİYE EDİLMİŞ SÜPER  
EMİCİ ANTİBAKTERİYEL HİDROJELLERİN SENTEZİ**

**SYNTHESIS OF SUPERABSORBENT ANTIBACTERIAL  
HYDROGELS MODIFIED WITH SILVER  
NANOPARTICLES AND OXYTETRACYCLINE**

**MEHRDAD NIKANFARD**

**PROF. DR. MURAT BARSBAY**

**Tez Danışmanı**

Hacettepe Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin

Polimer Bilim ve Teknolojisi Anabilim Dalı için Öngördüğü

YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak hazırlanmıştır.

En büyük destekçilerim annem, babam, kardeşim ve sevgili hayat arkadaşım...

# ÖZET

## Gümüş Nanoparçacıklarla ve Oksitetrasiklinle Modifiye Edilmiş Süper Emici Antibakteriyel Hidrojellerin Sentezi

Mehrdad NIKANFARD

### YÜKSEK LİSANS TEZİ, POLİMER BİLİMİ VE TEKNOLOJİSİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Murat BARSBAY

TEMMUZ 2024

Yüksek ilaç taşıma kapasitesine sahip yeni ve etkin antibakteriyel hidrojeller, biyomedikal alandaki çalışmalar arasında dikkat çekici bir konumda yer almaktadır. Bu tez çalışmasında, antimikrobiyal aktivite gösteren gümüş nanoparçacıklar (Ag NP'ler) ile dekore edilmiş yeni bir hidrojel yapısının sentezi ve karakterizasyonu incelenmiştir. Bu kapsamda, poli(vinil alkol) (PVA) hidrojelleri, radyasyon ile başlatılan çapraz bağlama yöntemiyle sentezlenmiş, ardından hidrojellerin yüzeyleri, Atom Transfer Radikal Polimerizasyonu (ATRP) kullanılarak poli(vinil pirolidon) (PVP) ile aşılansmıştır. PVP ile aşılansmış PVA hidrojeller (PVP@PVA), herhangi bir indirgeme ajanı kullanmadan yapılarına absorbe edilen Ag<sup>+</sup> iyonlarının ısı indirgenmesi yoluyla Ag NP'ler ile modifiye edilmiştir (AgNP@PVP@PVA). PVA hidrojeli yapısındaki polimer zincirlerinin hareketlilikleri, çapraz bağlı yapıları nedeniyle kısıtlıdır. Oysa aşılansan PVP zincirleri, PVA'nın tersine daha kolay hareket edebilir ve karakteristik kararlı kılıcı özelliklerine bağlı olarak yapıya eklene Ag nanoparçacıklarını yüksek düzeyde kararlı halde etme potansiyeli sergiler. Yüzeye aşılansan PVP katmanı, hidrojel yapısı içindeki Ag NP'lerin kararlılığı için bir matris görevi üstlenmiştir.

Sentezlenen hidrojelleri şişme davranışları ve gözenek yapıları şişme testleri ve SEM analizi ile tespit edildi. Jellerin ilk ağırlıklarının yaklaşık 30 katına kadar su emerek süper emici

hidrojel olarak davrandığı görüldü. PVA jellerin OH grupları bir ATRP başlatıcısıyla modifiye edildi ve bromlanan OH gruplarının miktarı (modifikasyon derecesi), FTIR spektrometresi ile yaklaşık %50 olarak hesaplandı. PVA jellerinin PVP ile modifikasyon derecesinin tespiti için üç farklı yöntem (FTIR ile pik alanlarının hesaplanması, kütle artışı ve Termogravimetrik analizi) kullanılmaktadır. Her üç yöntemden alınan sonuçlar birbiri ile yakın sonuçlar vererek yaklaşık %20 PVP modifikasyon derecesini elde edildiğini gösterdi. Hazırlanan PVP@PVA hidrojeli, gümüş nanoparçacıkların termal indirgenmesi sonrasında SEM analizi ile karakterize edildi ve ortalama boyutları 80 nm olan Ag nanoparçacıkların hidrojel yüzeyi boyunca homojen olarak dağılmış oldukları tespit edildi. XRD spektrometresi de gümüş nanoparçacıkların boyut dağılımını tespit etmek için kullanıldı. XRD deseninde, metalik Ag NP'lerin (111), (200) ve (220) kristal düzlemlerine karşılık gelen  $2\theta = 38.0^\circ$ ,  $44.1^\circ$  ve  $65.1^\circ$ 'de üç belirgin kırınım zirvesi görüldü.

Ag NP'ler içeren hidrojellerin antimikrobiyal etkinliği, *Proteus mirabilis* (gram-negatif bakteri), *Staphylococcus epidermidis* (gram-pozitif bakteri) ve *Candida tropicalis* (maya) hücre hatlarına karşı incelendi. Tez kapsamında sentezlenen PVP@PVA hidrojelleri, karşılaştırmalı bir değerlendirme yapmak amacıyla, yaygın olarak kullanılan bir antimikrobiyal ajan oksitetrasiklin (OTC) ile de yüklenmiştir. Antibiyotikler pek çok uygulamada yaygın kullanılsalar bakteriye neden olduğu ilaca direnç gelişimi ciddi bir sorundur. Bu nedenle, yeni antibiyotikler keşfetmek yerine geleneksel antibiyotiklerin dozajını en aza indirmek daha doğru bir yaklaşımdır. Sistemik toksisite düzeyini aşmadan yeterli bakterisidal dozda antibiyotiği doğrudan enfekte bölgeye mümkün olan en düşük ilaç dozajında iletmek oldukça önemlidir. OTC'nin bakterisidal dozunu azaltmak için Ag nanoparçacıklarla eşzamanlı kullanımının araştırılması tez kapsamında araştırılan temel odaklardan biridir. Bu bağlamda, OTC 'nin hidrojel yapısına tek başına (PVP@PVA@OTC) veya Ag NP'ler ile birlikte (Ag@PVP@PVA@OTC) yüklenmesi ile elde edilen hidrojellerin de antimikrobiyal özellikleri araştırılmıştır. Bulgularımız, hem Ag@PVP@PVA hem de Ag@PVP@PVA@OTC'nin bu çalışmada test edilen tüm mikroorganizmaların büyümesini inhibe ettiğini gösterdi. Ancak, sentezlenen hidrojeller arasında 3 klinik izolatin tamamına karşı hem inhibitör hem de mikrobisidal etkiye neden olan tek biyomateryalin Ag@PVP@PVA olduğu görülmüştür.

Bu sonuçlar, Ag NP yüklü hidrojelin yüksek antibakteriyel işlevsellik gerektiren uygulamalarda, geleneksel antimikrobiyal ajanlara kıyasla daha yüksek aktivite sergileyen bir biyomateryal olabileceğine dair umut vermektedir. Ayrıca Ag nanoparçacıkların bir

antibiyotikle eşzamanlı kullanımları, bakteriyel direncin azaltılması amacıyla antibiyotik dozajının düşürülmesi için uygulanabilecek bir strateji olabilir. Yüksek oksijen geçirgenliği ve su emme kapasitesine ek olarak yüksek biyouyumluluk özelliği sergileyen PVA hidrojellerine tez kapsamında eklenen antibakteriyel özellik, bu malzemenin biyomedikal alanda kullanım potansiyelini arttırmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Antibakteriyel Hidrojel, Polimerizasyon, Modifikasyon, Nanoparçacık, Super kapasitör.

# **ABSTRACT**

## **Synthesis of Superabsorbent Antibacterial Hydrogels Modified with Silver Nanoparticles and Oxytetracycline**

**Mehrdad NIKANFARD**

**MASTER OF SCIENCE, POLYMER SCIENCE AND TECHNOLOGY**

**Supervisor: Prof. Dr. Murat BARSBAY**

**2024**

New and effective antibacterial hydrogels with high drug carrying capacity occupy a remarkable position among the studies conducted in the biomedical field. In this thesis, the synthesis and characterization of a novel hydrogel structure decorated with antimicrobial silver nanoparticles (Ag NPs) were investigated. In this context, poly (vinyl alcohol) (PVA) hydrogels were synthesized by a radiation-initiated crosslinking method, and then the surfaces of the hydrogels were grafted with poly (vinyl pyrrolidone) (PVP) using Atom Transfer Radical Polymerization (ATRP). PVA hydrogels grafted with PVP (PVP@PVA) were modified with Ag NPs via thermal reduction of absorbed Ag<sup>+</sup> ions without using any reducing agent (AgNP@PVP@PVA). The mobility of the polymer chains in the PVA hydrogel structure is restricted due to its crosslinked nature. In contrast, grafted PVP chains exhibit higher mobility and, due to their characteristic stabilizing properties, show a high potential to stabilize Ag nanoparticles added later. The PVP layer grafted onto the surface serves as a matrix for the stability of Ag NPs within the hydrogel structure.

The swelling behaviors and pore structures of the synthesized hydrogels were determined by swelling tests and SEM analysis. It was observed that the gels behaved as super absorbent hydrogels by absorbing up to approximately 30 times their initial weight in water. The OH groups of PVA gels were modified with an ATRP initiator, and the amount of brominated OH groups (modification degree) was calculated as approximately 50% using FTIR



spectroscopy. Three different methods (calculation of peak areas with FTIR, mass increase, and Thermogravimetric analyzes) were used to determine the degree of modification of PVA gels with PVP. The results obtained from all three methods were close to each other, showing that an approximately 20% PVP modification degree was achieved. The prepared PVP@PVA hydrogel was characterized by SEM analysis after the thermal reduction of silver nanoparticles, and it was found that Ag nanoparticles with an average size of 80 nm were homogeneously distributed along the hydrogel surface. XRD spectroscopy was also used to determine the size distribution of silver nanoparticles. In the XRD pattern, three distinct diffraction peaks corresponding to the (111), (200), and (220) crystal planes of metallic Ag NPs were observed at  $2\theta = 38.0^\circ$ ,  $44.1^\circ$ , and  $65.1^\circ$ .

The antimicrobial efficacy of hydrogels containing Ag NPs was investigated against cell lines of *Proteus mirabilis* (Gram-negative bacterium), *Staphylococcus epidermidis* (Gram-positive bacterium), and *Candida tropicalis* (yeast). The PVP@PVA hydrogels synthesized within the scope of this thesis were also loaded with oxytetracycline (OTC), a commonly used antimicrobial agent, for a comparative evaluation. Although antibiotics are widely used in many applications, the development of drug resistance in bacteria is a serious issue. Therefore, instead of discovering new antibiotics, it is more appropriate to minimize the dosage of traditional antibiotics. It is crucial to deliver a sufficient bactericidal dose of the antibiotic directly to the infected area at the lowest possible drug dosage without exceeding systemic toxicity levels. One of the main focuses of this thesis is to investigate the simultaneous use of Ag nanoparticles to reduce the bactericidal dose of OTC. In this context, the antimicrobial properties of hydrogels obtained by loading OTC alone (PVP@PVA@OTC) or with Ag NPs (Ag@PVP@PVA@OTC) into the hydrogel structure were also investigated. Our findings showed that both Ag@PVP@PVA and Ag@PVP@PVA@OTC inhibited the growth of all microorganisms tested in this study. However, among the synthesized hydrogels, Ag@PVP@PVA was the only biomaterial that caused both inhibitory and microbicidal effects against all three clinical isolates.

These results are promising, indicating that the Ag NP-loaded hydrogel could be a biomaterial exhibiting higher activity compared to traditional antimicrobial agents in applications requiring high antibacterial functionality. Additionally, the simultaneous use of Ag nanoparticles with an antibiotic may be a strategy to reduce antibiotic dosage to combat bacterial resistance. The antibacterial property added to the PVA hydrogels within the scope

of this thesis, which exhibit high oxygen permeability, water absorption capacity, and high biocompatibility, increases the potential of this material for biomedical applications.

**Keywords:** Antibacterial hydrogels, Surface Modification, ATRP Polymerization, Nano Particles, Super Capacitor.

## TEŞEKKÜR

Çalışmam boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, desteğini esirgemeyen, her zaman ulaşılabilir ve yanımda olan değerli danışmanım Sayın Prof. Dr. Murat BARSBAY'a

Tez çalışmam da her konuda desteğini hissettiren, bilgi ve tecrübelerini her zaman içten ve samimi bir tavır ile aktaran, meslek sevgisi ve sabrı ile bana örnek olan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Semiha Duygu Sütekin'e

Çalışmam sırasında biyolojik testlerin yapılmasına verdiği katkıyla tez çalışmama büyük destek sağlayan değerli hocam Arş. Gör. Dr. Gülcan ŞAHAL'a

Çalışmam sırasında gerekli olduğunda bana yol gösteren, desteğini esirgemeyen, özverili görüşleri ile beni yönlendiren değerli hocam sayın Prof. Dr. Murat ŞEN'e

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, her zaman yanımda olan başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme,

Ve hayat zorluklarının her anında yanımda olan, başarılarımın tek nedeni, hayat arkadaşım Ezgi TOPUZ'a

Teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	i
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xii
SİMGELER .....	xiii
KISALTMALAR .....	xv
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Hidrojeller .....	4
1.2. Hidrojellerin Sınıflandırılması.....	7
1.2.1. Kaynağa Göre Sınıflandırma .....	7
1.2.2. Polimerik Bileşime ve Zincir Yapılarına Göre Sınıflandırma .....	10
1.2.3. Çapraz Bağlanma Türüne Göre Sınıflandırma .....	11
1.2.3.1. Fiziksel Çapraz Bağlanma ile Hidrojel Elde Edilmesi .....	11
1.2.3.2. Kimyasal Çapraz Bağlanma ile Hidrojel Elde Edilmesi .....	13
1.3. Gama Işınlarıyla Radyasyon Çapraz Bağlama Tekniği .....	14
1.4. Antibakteriyel Hidrojeller .....	15
1.4.1. İnorganik Antibakteriyel Ajan İçeren Hidrojeller .....	15
1.4.2. Antibiyotik Yüklü Hidrojeller .....	18
1.5. Süper Emici Hidrojeller .....	19
1.6. Poli(vinil alkol) Hidrojelleri ve Poli(vinil piroolidon).....	20
1.7. Kontrollü Polimerizasyon Teknikleri .....	21
2. DENEYSEL.....	25
2.1 Malzemeler .....	25

2.2 Gama Işınlaması ile PVA Hidrojellerinin Hazırlanması .....	25
2.3 PVA'nın $\alpha$ -bromoizobütiril Bromür ile Modifikasyonu: Br@PVA Sentezi .....	25
2.4. PVA Hidrojellerinin PVP ile Aşılması: PVP@PVA Sentezi .....	27
2.5. PVP@PVA'nın Termal İndirgeme Yoluyla Gümüş Nanoparçacıklarla Dekorasyonu: AgNPs@PVP@PVA Sentezi .....	28
2.6. Sentezlenen Hidrojellere Oksitetrasiklin (OTC) Yüklemeesi .....	29
3. KARAKTERİZASYONLAR .....	30
3.1. PVA, PVP@PVA ve AgNPs@PVP@PVA Hidrojellerinin Şişme Davranışı.....	30
3.2. Antimikrobiyal Testler .....	31
3.3. Antimikrobiyal Testler.....	32
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA .....	34
4.1. Yapısal Karakterizasyonlar .....	34
4.2. Hidrojellerin Şişme Davranışları .....	45
4.3. Hidrojellere OTC Yüklemeesi ve Salım Sonuçları .....	46
4.4. Test Edilen Biyomalzemelerin Antimikrobiyal Etkileri .....	47
5. TOPLU SONUÇLAR .....	51
6. KAYNAKÇA .....	53
ÖZGEÇMİŞ.....	69

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. ATRP Reaksiyon Mekanizması .....	23
Şekil 2. PVA Polimerinin Gama Radyasyonu Kullanılarak Çapraz Bağlı Hidrojellerin Sentezi ve Sonrasında OH Gruplarını BİBB ile Modifikasyonu .....	26
Şekil 3. PVA Hidrojellerinin Hidroksil Gruplarının BİBB ile Modifikasyonu .....	27
Şekil 4. Br@PVA Hidrojellerinin Yüzey ATRP Yapılarak PVP Zincirlerinin PVA Omurgasına Aşılacak Reaksiyonu.....	27
Şekil 5. PVP'nin, Br@PVA Hidrojellerinin Yüzeyine ATRP Yöntemi ile Reaksiyonu....	28
Şekil 6. PVP@PVA'nın Termal İndirgeme Yoluyla Ag NP'lerle Dekorasyonu .....	29
Şekil 7. OTC Çözeltisinin Absorbans Değeri, OTC Derişimi Bilinen Çözeltiye Karşı Kalibrasyon Eğrisi .....	31
Şekil 8. a) Saf PVA, Br@PVA ve PVP@PVA Hidrojellerinin FTIR Spektrumları. b) Karbonil Piklerinin Detaylı Gösterimi.....	35
Şekil 9. Aşılama Yüzdesini Zamana Karşı Artışının İki Farklı Yöntemle Kıyaslanması... 36	
Şekil 10. Farklı Reaksiyon Sürelerinde Sentezlenen PVP@PVA Hidrojellerinin FTIR Spektrumları .....	37
Şekil 11. PVP, PVA Hidrojeli ve PVP@PVA Hidrojelinin TGA ve DTA Termogram Eğrileri .....	38
Şekil 12. 24 Saatlik Sürede Sentezlenmiş PVP@PVA Hidrojellerinin TGA Eğrisinden Aşılama Yüzdesi Hesaplanmasına Dair Örnek Bir Gösterim.....	38
Şekil 13. PVA, PVP@PVA, Ag@PVP@PVA Hidrojellerinin XRD Desenleri .....	40
Şekil 14. Sentezlenen Hidrojellerin SEM Görüntüleri. ....	41
Şekil 15. Sentezlenen Hidrojellerin SEM-EDX Görüntüleri .....	42
Şekil 16. PVA, Br@PVA, PVP@PVA ve Ag@PVP@PVA Hidrojellerinin SEM-EDX Spektrometreleri. ....	43
Şekil 17. Sentezlenen Hidrojellerin XPS Spektrumları .....	44

Şekil 18. PVA, PVP@PVA ve Ag@PVP@PVA Hidrojellerinin Suda Şişme Kinetiği.....	45
Şekil 19. PVA, PVP@PVA ve Ag@PVP@PVA Hidrojelinin İlaç Salımına Dair UV-Vis Spektrumları .....	46
Şekil 20. PVA@PVP ve Ag@ PVP@ PVA Hidrojellerinden Kümülatif OTC Salınımı....	47
Şekil 21. Sentezlenen Hidrojellerin Bakterilere Karşı ZOI Çapı .....	50
Şekil 22. Sentezlenen Hidrojellerin Bakterilere Karşı ZOI Görüntüsü .....	50

## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Polimerik Malzemelerin Biyomedikal Alanında Başlıca Kullanım Alanları.....	3
<b>Tablo 2.</b> Hidrojellerin Biyomedikal Alanında Kullanılan Örnek Uygulamaları .....	6
<b>Tablo 3.</b> PVP@PVA (-) Ag@PVP@PVA, Ag@PVP@PVA@OTC ve PVA@OTC'nin C. Tropicalis T26, P. Mirabilis U15 ve S. Epidermidis W17 Suşlarının İnhibisyon Etkisi.....	48
<b>Tablo 4.</b> PVP@PVA (-), Ag@PVP@PVA, Ag@PVP@PVA@OTC ve PVA@OTC'nin C. Tropicalis T26, P. Mirabilis U15 ve S. Epidermidis W17 Suşları Üzerindeki Mikrobisidal Etkisi.....	49



## SİMGELER

Cu	Bakır
Ag	Gümüş
ZnO	Çinko Oksit
TiO <sub>2</sub>	Titanyum Dioksit
Au	Altın
Ag <sup>+</sup>	Gümüş İyonu
Ca <sup>2+</sup>	Kalsiyum İyonu
CuBr	Bakır Bromür
AgNO <sub>3</sub>	Gümüş Nitrat
N	Azot
O	Oksijen
Br	Brom
C	Karbon
OH	Hidroksil
G <sup>-</sup>	Gram Negatif
G <sup>+</sup>	Gram Pozitif
M <sub>w</sub>	Molekül Ağırlığı
M <sub>d</sub>	Hidrojel kuru halindeki ağırlığı
M <sub>t</sub>	Hidrojel bir t anında su absorplamış ağırlığı
M <sub>eq</sub>	Hidrojel absorpsiyon dengesinde olan ağırlığı

## KISALTMALAR

AgNPs	Gümüş Nano Parçacıklar
PVA	Poli(vinilalkol)
PVP	Poli(vinilpirolidon)
PEG	Poli(etilen glikol)
CS	Kitosan
CT	Kitin
PAAm	Poli(akrilamid)
PAA	Poli(akrilik asit)
PVAc	Poli(vinilasetat)
DMF	Dimetilformamid
DMSO	Dimetil sülfoksit
TEA	Tirietilamin
BİBB	$\alpha$ -bromoizobütiril bromür
Bpy	2,2'-bipiridin
DMAP	4-(Dimetilamino)piridin
VP	1-Vinil-2-pirolidinon
OTC	Oksitetrasiklin
ATRP	Atom Transfer Radikal Polimerizasyonu
RAFT	Reversible addition – fragmentation chain transfer / tersinir eklenme-parçalanma zincir transferi
NMP	Nitroksit aracılı polimerizasyon
FTIR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
XRD	X-Işını Difraksiyon spektroskopisi

TGA	Termogravimetrik analiz
DTA	Diferansiyel Termal Analiz
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
SEM-EDX	Tarama Elektron Mikroskobu / Enerji Dağıtıcı X-ışını Spektroskopisi
XPS	X-Ray Fotoelektron Spektroskopisi
UV-Vis	Ultraviyole ve Görünür Işık Absorpsiyon Spektroskopisi
IPN	İç içe-geçmiş Polimer Ağ Yapı
AIBN	Azobisizobütironitril
ROS	Anti-reaktif Oksijen Türleri
CCN	Selüloz Nanokristalleri
DI	Deiyonize Su
DLC	İlaç Yükleme Kapasitesi
DLE	İlaç Yükleme Verimliliği
ZOI	İnhibisyon Bölgeleri
DH	Hidroliz Derecesi

# 1. GİRİŞ

İnsan yaşam kalitesini artırmaya yönelik gelişmeler, önemli bir zorluk arz etmektedir ve biyomedikal teknoloji, son yıllarda halk sağlığının ve yaşam kalitesinin ilerlemesinde doğrudan bir rol oynayarak önemli ölçüde katkı sağlamıştır. Antibiyotikler, 1928'den beri çeşitli bulaşıcı hastalıkları önlemek ve hatta tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak antibiyotiklerin etkinliği çoklu ilaca dirençli mikroorganizmaların yaygınlığındaki artış nedeniyle azalmıştır. Bu durum dünya genelinde yılda 13 milyondan fazla ölüme yol açan bulaşıcı hastalıkların yayılmasını kolaylaştırmıştır[1,2]. Bu nedenle, enfeksiyonlarla etkin bir şekilde mücadele etmek için alternatif stratejilere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu doğrultuda, antibiyotik kullanımını azaltmak için enfeksiyonların tedavisinde geleneksel antimikrobiyal ajanları dışlayan yeni yöntemler öne çıkmaktadır. Bu yöntemler, enfeksiyon riskini azaltırken antibiyotik direncinin artmasını önlemeye yardımcı olabilir.

İnsan derisi, deri altı dokuyu mikrobiyal penetrasyondan koruyan etkili bir bariyerdir. Cilt bariyerinin aşıldığı durumlarda, örneğin bir kaza ya da ameliyat neticesinde, vücut ciddi bir enfeksiyon riski ile karşı karşıya kalır. Böyle bir durumda açılan cilde uygulanacak pansuman, tıbbi tekstillerin geçici bir cilt bariyeri işlevi görmesini sağlar. Ayrıca damar ya da oral yolla alınabilecek antimikrobiyal ajanlar, olası enfeksiyon riskini azaltmayı amaçlar. Cilt travması, mikroorganizmaların vücuda girişine sebep olmanın yanı sıra, bazı metabolik değişiklikler, vücut sıcaklığının düşmesi, aşırı sıvı ve protein kaybı, endokrin dengesizlikleri ve bağışıklık sistemi reaksiyonları gibi birçok yanıtı tetikleyebilir. Yaranın oluşumu, farklı nedenlere bağlı olarak süre, boyut, şekil ve drenaj miktarı gibi özellikler açısından farklılık gösterir; bu nedenle yara pansumanı gereksinimleri de hastadan hastaya değişir. Geleneksel tekstil pansumanları, uygun maliyetli olmalarına rağmen etkin bir enfeksiyon önleme işlevine sahip değildir, kurur ve yaraya yapışabilir, enfeksiyon riskini artırabilir ve özellikle düzenli değiştirilmediklerinde iyileşmeyi teşvik etmeyebilirler. Ayrıca, geleneksel pansumanlar genellikle yalnızca belirli bir biyolojik etkiye sahiptir ve bu, farklı yara türlerinin hızlı ve etkili bir şekilde tedavi edilmesini engelleyebilir. Yaralar akut veya kronik olabilir. Akut yaralar, ani ve genellikle hızlı iyileşen yaralardır; kronik yaralar ise beklenenden daha uzun süre iyileşmez ve genellikle birkaç ay veya daha uzun bir sürede iyileşir. Kronik yaraların yavaş iyileşmesinin temel nedeni, yara yatağında mikroorganizma

birikimidir. Kronik yara enfeksiyonları, amputasyon, sepsis ve hatta ölüm gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir [3].

Yarada, başlıca *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas* ve anaerobik bakteriler olmak üzere, 3 ila 10 arası baskın mikroorganizma bulunmaktadır. Bunun yanı sıra, biyofilmin hücre dışı matrisine yapışmış ve çeşitli türlerden yüzlerce gömülü mikroorganizma mevcuttur. İdeal bir pansuman, toksik olmayan, yan etkisi olmayan, nemlendirici ve emici özelliklere sahip olmalıdır; ayrıca sadece koruyucu bir bariyer olmanın ötesinde, ikincil yaralanmaya neden olmadan iyileşmeyi desteklemelidir. Bu nedenle, yeni tıbbi pansumanların geliştirilmesi giderek daha popüler hale gelmektedir. Kauçuk, poliyonik sıvı membranlar, elektrostatik olarak eğrilmiş nanofiberler ve hidrojel gibi çeşitli yara pansumanları üzerinde çalışılmıştır. Bu pansumanlar arasında, insanların ideal pansuman ihtiyaçlarını en iyi karşılayan malzemenin hidrojeller olduğu gözlemlenmektedir. Aslında, hidrojellerin biyomedikal uygulamaları yara örtüleri ile sınırlı değildir. İlk kez 1960 yılında Wichterle ve Lim tarafından, metil-2-hidroksietil metakrilatın polimerleştirilmesiyle başarılı bir hidrojel hazırlanmış ve tarihteki ilk kontakt lens üretilmiştir. Bu çalışma, hidrojellerin biyomedikal alanında geniş kapsamlı araştırmaların başlamasına öncülük etmiştir [4]. Yüzeysel yaralar gibi birçok enfeksiyonun tedavisinde hidrojellerin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Ayrıca, antibiyotiklerin hedeflenen organlara nüfuz etmelerini sağlamak veya kolaylaştırmak için polimerik malzemelerle birlikte kullanımları da yaygın bir şekilde tercih edilmektedir [5]. Farklı polimerler, geniş bir uygulama alanına sahip olup sağlık sektöründe çeşitli amaçlarla kullanılmaktadırlar. Bu alanların başlıcaları Tablo 1'de özetlenmiştir.

**Tablo 1.** Polimerik Malzemelerin Biyomedikal Alanında Başlıca Kullanım Alanları

<b>Kullanılan Alan</b>	<b>Açıklama</b>	<b>Kaynak</b>
Polimerik Protezler ve İmplantlar alanında	Polimerik kemik, eklem veya diş implantları gibi vücuda yerleştirilen protezlerde kullanılabilir. Bu malzemeler genellikle biyouyumludur (yani vücutta kabul edilebilir ve reaksiyona neden olmazlar).	[6]
Tıbbi Cihazlarda	Kanüller, kateterler, tıbbi torbalar, cerrahi eldivenler gibi birçok tıbbi cihaz ve ekipman polimerik malzemelerden üretilebilir.	[7]
Doku Mühendisliği	Polimerik malzemeler, yapay doku ve organların oluşturulması için kullanılabilir. Hücre kültürleri ve biyomateryaller ile birleştirilerek doku yenilenmesi veya rejenerasyonu için kullanılabilirler.	[8]
İlaç Taşıyıcıları	Polimerik malzemeler, ilaçların vücuda kontrollü salınımını sağlamak için kullanılabilir. Mikroküreler, hidrojel veya polimerik kaplamalar gibi farklı formlarda ilaç taşıyıcıları geliştirilebilir.	[9 - 11]

Polimerik malzemeler genellikle biyouyumlu, esnek, dayanıklı, sterilize edilebilir ve istenilen özelliklere uygun olarak tasarlanabilirler. Her uygulama için farklı gereksinimler olduğundan, malzeme seçimi, biyolojik uyumluluk, mekanik özellikler, kimyasal dayanıklılık gibi bir dizi faktöre dayanır ve titiz bir tasarım süreci gerektirir. Polimer kimyası, biyomedikal teknolojide ilaç salımı, yara örtüsü malzemeleri gibi birçok uygulamada hidrojel bazlı malzemelerin kullanımını öne çıkarmıştır. Hidrojellerin hidrofilik

yapısı, doku benzeri su teması, esnekliği ve fizyolojik ortama uyumu, araştırmacılar tarafından büyük ilgi görmektedir [3-5].

Bu tez çalışmasında biyomedikal alanda sıklıkla kullanılan bir polimer olan poli(vinil alkol) (PVA), radyasyon ile yürütülen bir çapraz bağlanma süreciyle hazırlanmıştır. İyonlaştırıcı radyasyon ile çapraz bağlanma, kimyasal ajanlara ihtiyaç duyulmaması, daha çevreci ve kolay bir üretim süreci sunması nedeniyle tercih edilmiştir. PVA zincirleri çapraz bağlanma sonucunda sterik olarak engellenir ve hareketlilikleri kısıtlanır. Hidrojellerin üç boyutlu matrisleri yüksek bir ilaç taşıma kapasitesi sunsa da bu matrisin oluşumu nedeniyle zincirlerin sterik olarak engellenmiş olması, nanopartiküllerin oluşumu sırasında agregasyonlarının engellenmesi ve kararlılıklarının artırılması açısından sınırlayıcı bir unsur olarak ortaya çıkar. Polivinil pirolidon (PVP), biyomedikal uygulamalarda öne çıkan bir başka polimerdir [15]. PVP, metal nanopartiküllerin oluşumu ve özellikle agregasyona karşı kararlı kılınmalarında etkin bir polimer olarak bilinir. Bu tez çalışmasında, radyasyon kullanımı ile yeşil bir protokolle sentezlenen PVA hidrojelleri, PVP ile ATRP yöntemi uygulanarak aşılanmıştır. Bu aşılama işlemi neticesinde yüzeye eklenen PVP aşılarının hareketlilikleri, hidrojeli oluşturan PVA zincirlerine kıyasla çok daha az kısıtlanmış olduğundan, yüzeydeki PVP aşılar, Ag nanoparçacıkların oluşumu sırasında onları çevreleyip, agregasyonlarını engelleyerek iyi bir kararlılık elde edilmesini sağlar. PVA matrisinde ve özellikle aşılanan PVP tabakasında Ag<sup>+</sup> iyonlarının indirgenmesi ile oluşturulan Ag NP'lerin oluşumu ve antimikrobiyal kapasitelerinin incelenmesi, tezin temel odak noktasını oluşturmaktadır. Bu bağlamda, tezin ilerleyen kısımlarında teorik bilgiler sunulacak ve ardından deneysel çalışmalar ve sonuçlar ele alınacaktır.

## **1.1. Hidrojeller**

Hidrojeller, suyla şişen ve çapraz bağlı bir polimerik ağ olan özel polimerik yapıları ifade ederler. Bu yapılar, bir veya daha fazla monomer ya da polimerden yola çıkarak sentezlenirler ve biyomedikal uygulamalar ve absorpsiyon başta olmak üzere pek çok uygulamanın ihtiyaçlarına uygun olarak tasarlanabilirler. Hidrojellerin özellikleri, kullanılan polimerin türüne ve ağ yapısındaki çapraz bağ yoğunluğuna bağlı olarak değişir. Tez çalışmasındakine benzer yapıda radyasyon kullanımı ile hazırlanan hidrojellerin sentez ve karakterizasyonlarına yönelik literatürde pek çok çalışma mevcuttur [16- 19]. Bir hidrojelin en temel özelliklerinden biri, su emme kapasitesidir. Polimerik omurga üzerindeki hidrofilik

fonksiyonel gruplar sayesinde hidrojel, su moleküllerini etkili bir şekilde çeker ve yapılarında tutabilir. Bu özellikleri, hidrojel, birçok alanda kullanılmasını sağlar. Örneğin, tıbbi uygulamalarda yara iyileşmesini desteklemek için kullanılan yara pansumanlarında, hidrojel, yaranın nemlenmesini ve eşzamanlı olarak tedavi edici ajanlarla etkileşmesini sağlayarak daha hızlı iyileşmeyi teşvik edebilirler [20, 21]. Ayrıca, hidrojel, biyolojik dokularla benzerlik gösteren esnekliği, doku mühendisliği alanında yapay dokuların üretiminde kullanılmalarına olanak tanır [22]. Hidrojel, diğer önemli bir özelliği de çapraz bağlı yapılarının bir sonucu olarak sergiledikleri çözünmeme özellikleridir. Bu özellikleri, hidrojel, çözücü içeren ortamlarda stabil kalmasını sağlar ve çeşitli uygulamalarda tekrarlanan uygulamalarını kolaylaştırır. Örneğin, tarım alanında, hidrojel, toprakta su tutarak bitkilerin daha verimli bir şekilde sulanmasını sağlayabilirler.

Hidrojel, hem doğal hem de sentetik birçok polimerden sentezlenebilirler. Son yıllarda, sentetik hidrojel, geliştirilmesi ve kullanımı giderek artmıştır. Bu sentetik hidrojel, uzun kullanım ömrüne, yüksek su emme kapasitesine ve yüksek jel mukavemetine sahiptirler. Ayrıca, sentetik polimerler özel koşullarda parçalanabilirlik, akıllı şişme davranışı ve yüksek işlevsellik sağlayacak şekilde tasarlanabilirler. Bu özellikler, hidrojel, çeşitli uygulamalarda kullanılmasını ve farklı gereksinimlere uygun olarak özelleştirilmesini sağlar [23].

Hidrojel, kullanılan polimerin özelliklerine, ağ bağlantılarının doğasına ve yoğunluğuna bağlı olarak, dengedeki bu tür yapılar, çeşitli miktarlarda su içerebilir. Tipik olarak, şişmiş durumda, bir hidrojeldeki suyun kütle oranı, polimerin kütle oranından çok daha yüksektir. Bu özellik, hidrojel, suya olan büyük afinitesinden kaynaklanır ve hidrojel yapısının büyük ölçüde suyla dolu olmasına yol açar. Uygulamalarda yüksek derecede şişme elde etmek için, suda çözünebilir sentetik polimerlerin kullanılması yaygındır. Bu polimerler, hidrojel, yapısal bütünlüğünü korurken aynı zamanda su tutma kapasitesini artırır.

Hidrojel, çeşitli kimyasal ya da fiziksel sentez yöntemleri kullanılarak sentezlenebilirler. Bu yöntemler, hidrojel oluşturmak için polimerler zincirlerinin üç boyutlu bir ağ oluşturacak şekilde bir araya getirilmesini içerir ve sentezler genellikle kimyasal bir dizi prosedürle gerçekleştirilir. Bu prosedürler arasında en yaygın uygulananı, monomerlerin polimerizasyonu ve eşzamanlı çapraz bağlanmaları gibi tek adımlı işlemler bulunur. Ayrıca hâlihazırda sentezlenmiş polimer zincirleri, oluşumlarını müteakip çeşitli kimyasal ajanlar ya da yüksek enerjili iyonlaştırıcı ışınlar ile çok adımlı prosedürler yoluyla da çapraz bağlanabilirler. Uygulanacak sentez yöntemi, hidrojel, istenen özelliklerini elde etmek



için tasarlanıp ve farklı uygulamalara uyum sağlayacak şekilde özelleştirilebilir. Özetle, hidrojellerin sentezi, genellikle polimerlerin özelliklerine ve istenen hidrojel yapısına bağlı olarak değişen çeşitli kimyasal yöntemlerle gerçekleştirilebilir. Bu yöntemler, hidrojellerin çeşitli uygulamalarda kullanılmasını mümkün kılar ve onları birçok endüstriyel, tıbbi ve çevresel alanda değerli ve çok yönlü bir malzeme haline getirir [24]. Ancak kimyasal bu yöntemlerin yanı sıra, fiziksel bağlanmalar yoluyla da hidrojellerin sentezlenmesi mümkündür. Tablo 2’de Hidrojellerin biyomedikal alanında kullanıldaki yaygın örnek uygulamaları özetlenmektedir.

**Tablo 2.** Hidrojellerin Biyomedikal Alanında Kullanılan Örnek Uygulamaları

<b>Kullanılan Alan</b>	<b>Açıklama</b>	<b>Kaynak</b>
Yara Bakımı ve Yara İyileşmesi	Hidrojeller, yara bakımı için kullanılan özel bir malzeme olarak tasarlanabilir. Yara yüzeyini nemli tutarak iyileşmeyi destekler ve enfeksiyon riskini azaltabilir. Ayrıca, bazı hidrojeller antibakteriyel özelliklere sahip olabilir ve yara iyileşmesini hızlandırmak için kullanılabilir.	[20] [24- 25]
Kontrollü İlaç Salımı	Bazı hidrojeller, ilaçların kontrollü salınımı sağlamak için kullanılabilir. Özellikle lokal olarak etki göstermesi gereken ilaçların uzun süreli ve kontrollü bir şekilde salınımını gerçekleştirmek amacıyla kullanılabilirler. Bu, hastalarda ilacın daha düzenli bir şekilde alınmasını sağlayabilir ve tedavi etkinliğini artırabilir.	[27- 30]
Doku Mühendisliği	Hidrojeller, doku mühendisliği alanında yapay dokuların oluşturulmasında kullanılabilir. Biyouyumlu özellikleri sayesinde, hücrelerin büyümesini teşvik edebilir ve doku rejenerasyonu için uygun bir ortam sağlayabilir.	[31]

Lensler ve Kontakt Lensler	Bazı göz damlaları ve kontakt lenslerde hidrojel malzemeler kullanılır. Bu malzemeler, gözün doğal nemini korurken kullanıcının konforunu artırabilir.	[32]
Biyomalzemeler ve Protezler	Hidrojeller, protez organlar veya biyomalzemelerin yapımında kullanılabilir. Özellikle yumuşak ve esnek yapısı, vücutla uyumlu olmalarını sağlayabilir.	[33]

## 1.2. Hidrojellerin Sınıflandırılması

Hidrojellerin sınıflandırılması, içerdikleri bileşenlere, kullanılan üretim yöntemlerine, sahip oldukları yapısal özelliklere ve çeşitli kullanım alanlarına göre geniş bir yelpazede değişiklik gösterebilir. Örneğin, hidrojellerin sentezinde kullanılan polimerler doğal veya sentetik türlerden seçilebilir, ya da hidrojeller, kimyasal veya fiziksel yöntemlerle oluşturulabilir. Hidrojellerin farklı özellikleri ve yapıları, tıbbi, kozmetik, tarım, gıda endüstrisi ve diğer birçok alandaki çeşitli uygulamalarda kullanımlarında belirleyicidir. Bu nedenle, hidrojellerin sınıflandırılması, belirli bir kullanım amacına veya endüstriyel gereksinime yönelik optimize edilmiş çözümler geliştirmek için önemli bir adımdır. Aşağıdaki kısımda hidrojellerin sınıflandırılmasında dikkate alınacak bazı parametreler özetlenmiştir.

### 1.2.1. Kaynağa Göre Sınıflandırma

Hidrojeller, kökenlerine göre genellikle doğal ve sentetik olmak üzere iki ana gruba ayrılabilir. Doğal hidrojeller, genellikle bitkisel veya hayvansal kaynaklardan elde edilen çapraz bağlı malzemelerdir. Örneğin, selüloz, agaroz, alginat ve kollajen gibi doğal polimerler, doğal hidrojel yapılarında sıklıkla kullanılır. Bu tür hidrojeller, suyun emilmesini ve tutulmasını sağlarken çevre dostu ve biyoyumlu özelliklere sahip olmalarıyla dikkat çekerler [27- 29].

Bitkisel kaynaklardan elde edilen selüloz, doğal bir hidrofilik yapıya sahiptir ve bazı özellikleri elde edilen bitki kaynağına göre değişebilir. Yoti ve Radhika, 2023'deki yayınlarında farklı bitkisel kaynaklardan elde edilen selülozik hidrojelleri atık sulardan ağır metal ayırma sistemlerinde incelemişler. Bu araştırma sonucunda selüloz hidrojelleri, rekabetçi adsorpsiyon kapasitesi ve önemli adsorpsiyon kapasitesi kaybı olmadan rejenerasyon potansiyeli gösterir. Selüloz hidrojel bazlı adsorbanın aynı zamanda yeşil ve toksik olmadığı, çok çeşitli bitki bazlı kaynaklarla başarılı bir şekilde sentezlendiği kanıtlanmıştır [37]. Selülozik hidrojeller, su Emilimi ve tutulumu için kullanılabilir dolayısıyla selülozdan elde edilen hidrojeller, tarım, gıda ambalajı ve tıbbi uygulamalarda kullanılabilir.

Nişasta, doğal bir polimerdir ve su Emilimi için uygun bir yapıya sahiptir. 2016 yılındaki bir çalışmada antimikrobiyal aktiviteye sahip silika kaplı bakır nanopartikülleri içeren bir nişasta jeli geliştirildi[38]. Bu çalışmada sentezlenen hidrojel, bakır NPs'lerinin oksidasyonunu önleyerek iyi bir antibakteriyel özellik göstermiştir. Nişasta bazlı hidrojeller, çeşitli endüstriyel uygulamalarda su tutma, çevresel temizlik ve tarımsal sulama gibi alanlarda kullanılabilir [39]. Hidrojellerin elde edilmesinde sıklıkla kullanılan bir diğer doğal polimer yapısı alglerden elde edilen alginatlardır. Bu hidrojeller, özellikle yara bakımı, doku mühendisliği ve ilaç salımı gibi biyomedikal alanlarda kullanılırlar. Alginatlar, su tutma özelliği sayesinde yaraların nemli bir ortamda iyileşmesine yardımcı olabilirler [40]. Yeni yıllarda yapılan bir çalışmada, alginat/Aloevera hidrojeli bir film halinde yara iyileştirici ve ilaç salınım için iyi bir performans gösterdi [41]. Ksantan, bakterilerin fermente ettiği bir maddeden elde edilen bir diğer doğal polisakarittir. Ksantan, gıda endüstrisinde jel kıvamlandırıcı olarak, kozmetik ürünlerde ve diğer endüstriyel uygulamalarda su tutma amaçları için kullanılabilir [34].

Sentetik hidrojeller ise laboratuvar koşullarında sentezlenen polimerlerden oluşur. Örneğin, poliakrilamid [42], polietilen glikol [43], polivinil alkol [37- 39] gibi sentetik polimerler, sentetik hidrojellerin oluşturulmasında yaygın olarak kullanılan malzemelerdir. Sentetik polimerlerden hazırlanan hidrojeller, tasarım çeşitliliği, daha kararlı olma potansiyeli ve mekanik ya da ısı özellikleri açısından doğal hidrojellere kıyasla bazı önemli avantajlar taşımaları açısından dikkat çekmektedirler. Sentetik polimerler, geniş bir alternatif skalada istenilen özelliklere sahip hidrojellerin tasarlanması ve üretilmesi için birçok fırsat sunarlar.

Sentetik hidrojeller ayrıca daha kararlı olma eğilimindedir, yani kimyasal ve fiziksel koşullara daha dayanıklıdır. Bu durum, uzun süreli stabilite ve daha uzun raf ömrü

sağlayabilir ki bu, özellikle tıbbi ve endüstriyel uygulamalarda önemlidir. Mekanik özellikler açısından, sentetik hidrojel­ler genellikle daha güçlü ve esnek olabilirler, bu da daha çeşitli uygulamalar için daha uygun olmalarını sağlar. Örneğin, belirli mühendislik gereksinimlerine uyacak şekilde sentetik hidrojellerin sertlik, elastikiyet ve kopma mukavemeti gibi mekanik özellikleri önceden ayarlanabilir. Bu nedenle, sentetik hidrojellerin tasarım esnekliği ve iyileştirilmiş fiziksel özellikleri, belirli uygulama alanlarında doğal hidrojellerden daha üstün olmalarını sağlayabilir.

PVA hidrojelleri, kimyasal ve fiziksel stabiliteleri sayesinde kontrollü ilaç salım sistemleri, tarım uygulamaları, biyomedikal alanlar ve çeşitli tıbbi uygulamalarda tercih edilmektedir. PVA hidrojelleri, uzun süreli uygulamalarda ve ilaç salım sistemlerinde ideal özellikler sergiler. Ayrıca, biyoyumlu olmaları, tıbbi alandaki kullanımlarını artırır [47- 49].

Akrilik asit bazlı hidrojel­ler, genellikle süper emici polimerler (SAP'ler) olarak da bilinir ve akrilik asit ile diğer kimyasal bileşenlerin polimerizasyonu ile elde edilir. Literatürde mevcut bazı çalışmalarda, akrilik asit bazlı hidrojellerin kendi kendini onaran özellikler sergilediği de gösterilmiştir [50]. Bu hidrojel­ler, hijyenik ürünlerde, tarımda su tutma amaçlı ve tıbbi alanda yara pansumanlarında kullanılabilir [51]. Hidrojen yapılarında sıklıkla kullanılan bir diğer polimer, polietilen glikol (PEG), ilaç taşıyıcılar, doku mühendisliği ve biyomedikal alanlardaki bazı uygulamalarda kullanılır [43]. PEG/kitosan hidrojelleri, doku mühendisliğinde ve biyomedikal uygulamalarda sıkça kullanılır. 2022 yılında Jon ve arkadaşları, bu karışımdan kendi kendini iyileştirme ve yara iyileştirme özelliklerini taşıyan bir hidrojel hazırlamışlardır [52]. Selüloz türevleri, suda yüksek çözünürlük sergileyen ve suda çözünmeyen selüloza avantajlı bir alternatif sunan yarı sentetik biyopolimerlerdir. Bu biyopolimerler, biyoyumluluk, biyolojik olarak parçalanabilirlik, sürdürülebilirlik, toksik olmama, immünojen olmama, termo-jelleşme davranışı, mekanik dayanıklılık, antibakteriyel etki ve yüksek hidrofilitiklik gibi mükemmel özelliklere sahiptir. [53]. Selüloz türevleri aynı zamanda cilt dokusunun restorasyonu üzerinde faydalı terapötik etkilere sahip çeşitli biyoaktif ajanların dahil edilmesi için uygun bir yapı iskelesini temsil eder [37]. Sentetik hidrojel­ler, belirli özelliklerine göre tasarlanabilir ve farklı endüstrilerde su tutma, ilaç salımı, hijyen ürünleri üretimi, tarım ve biyomedikal alanlarda kullanılmaktadırlar. Hidrojel­ler gibi sentetik malzemelerin biyomedikal polimer olabilmesi için biyoyumlu ve toksik olmamaları önemlidir. Hidrojel­lerle ilgili toksisite problemleri, uygulama sırasında sızan reaksiyona girmemiş monomerler, oligomerler ve başlatıcılardan kaynaklanır. Bu nedenle, jelin imalatı için kullanılan tüm malzemelerin potansiyel toksisitesinin

değerlendirilmesi önemlidir. Gama ışınlanmanın kullanımı, başlatıcıların kullanımını ortadan kaldırır. Bu nedenle yeşil ve toksik yükü daha düşük hidrojenlerin sentezi için iyonlaştırıcı radyasyon kullanımını son derece yüksek potansiyele sahiptir.

### **1.2.2. Polimerik Bileşime ve Zincir Yapılarına Göre Sınıflandırma**

Homopolimerik hidrojenler, tek bir monomer türünden oluşan polimer ağına sahiptir. Bu hidrojenler, monomerin özelliğine ve polimerizasyon yöntemine bağlı olarak çeşitli çapraz bağlı iskelet yapılarına sahip olabilirler [54]. Örneğin, doğal bir polimer olan selüloz ya da bu tez kapsamında sentezlenen PVA homopolimerik bir hidrojen oluşturmak için kullanılabilir.

Kopolimerik hidrojenler ise en az bir hidrofilik bileşene sahip farklı monomer türlerinden oluşurlar. Bu hidrojenler, polimer ağ zinciri boyunca rastgele, blok veya alternatif konfigürasyonlarda düzenlenmiş monomer birimlerine sahiptir [55]. Örneğin, poli(maleik anhidrit-stiren) kopolimeri, hidrofilik maleik anhidrit monomerleri ile hidrofobik stiren monomerlerinin birleşiminden oluşur. Maleik anhidrit kopolimerleri, ilaç kontrollü salım sistemleri, biyomateryaller, hemodiyaliz membran işlevselleştirmesi, stomatoloji veya doku mühendisliğinde kullanılabilir [56].

İç içe-geçmiş polimer ağ yapılar (Interpenetrating Polymer Networks- IPNs), bağımsız çapraz bağlı iki veya daha fazla sentetik ve/veya doğal polimer bileşeninden oluşur [11,12]. Yarı içe-geçmiş polimer ağ yapısına sahip hidrojenlerde ise bir bileşen çapraz bağlıken diğer bileşen çapraz bağlı değildir. Bu tür hidrojenler genellikle farklı iki polimerin birleşimiyle oluşur ve her bir bileşenin özelliklerini birleştirir. Örneğin, Poli(vinil alkol) [59], poli(vinil metil eter-alt-maleik asit) ve poli(vinil metil eter) içeren iç-içe geçmiş polimer ağ yapısına sahip hidrojenler literatürde rapor edilmiştir. Bu yapılar, en az iki farklı polimer ağından oluşur ve her iki polimer yapısının özelliklerini de yansıtan şekilde emilim ve salım gerçekleşmesini sağlar [60, 61].

İç içe-geçmiş polimer ağ yapılar, doğaları gereği birçok avantajı bir arada barındırabildiklerinden büyük bir popülerite kazanmıştır. Belirli bir sıcaklıkta IPN hidrojenli olduğunda, jelin birbirine kenetlenen zincirleri arasında fiziksel bir faz ayrımı neredeyse imkansız olmaktadır. IPN yapıları, bileşenlerin ayrı ayrı özelliklerini ve avantajlarını yansıtır. Örneğin, hidrofilik bir polimer, kısmi hidrofobik bir polimer ile iç içe jelleştiğinde ortaya çıkan IPN yapısı, farklı türdeki ilaçların salım kinetiklerinin kontrol edilmesinde etkili

olabilir [62]. Diğer jel yapılarına benzer şekilde IPN yapılarında da esas olarak sistemde bulunan çapraz bağların sayısı ve türleri özelliklerin belirlenmesinde önemlidir [63]. İdeal bir IPN yapısının hem faz sürekliliğine sahip olması hem de mekanik, fiziksel ve kimyasal özellikler açısından beklentileri karşılaması istenir [64].

### **1.2.3. Çapraz Bağlanma Türüne Göre Sınıflandırma**

Hidrojellerde çapraz bağlanma, kimyasal ve fiziksel olarak iki temel kategoriye ayrılabilir. Kimyasal olarak çapraz bağlı ağlar, polimer zincirlerini kalıcı kovalent bağlarla birbirine bağlanması ile oluşur. Bu tür bağlantılar, hidrojin yapısal bütünlüğünü sağlar. Öte yandan, fiziksel ağlar, polimer zincirlerinin dolaşması veya geçici bağlantılar (örneğin iyonik etkileşimler, hidrojen bağları, hidrofobik etkileşimler) yoluyla oluşur. Bu geçici bağlantılar, hidrojin belirli koşullarda geri dönüşümlü şekilde değişmesine veya dağılmasına izin verir [57].

Kimyasal veya fiziksel çapraz bağlama yöntemlerinin her ikisi de geniş bir uygulama alanı sunar [65]. Örneğin, su arıtma işlemlerinde kullanılan hidrojel, suyun filtrelenmesi veya kirleticilerin giderilmesinde etkili bir şekilde kullanırken gerekli kararlılığın da sağlanabilmesi için genellikle kimyasal yolla elde edilmiştir [66]. Gözle temas halinde konfor ve görme netliği sağlamak için de kimyasal çapraz bağlı hidrojel malzemeler kullanılır [67]. İlaç salımı uygulamalarında ise belirli bir hızda ve sürede ilaçların salınmasını sağlamak için hem fiziksel hem de kimyasal çapraz bağlı pek çok hidrojel yapısı geliştirilmiştir [16, 17]. Yara bakımı gibi uygulamalarda ise antibakteriyel hidrojellerin mikrobiyal enfeksiyon riskini azaltmak amacıyla fiziksel ve kimyasal çapraz bağlı hidrojel üretilmiştir [18, 19].

#### **1.2.3.1. Fiziksel Çapraz Bağlanma ile Hidrojel Elde Edilmesi**

Fiziksel çapraz bağlanma, moleküller arasındaki fiziksel etkileşimlere dayanır ve kimyasal reaksiyonlardan ziyade hidrojel oluşturmak için çeşitli yöntemler sağlar. Örneğin, hidrojen bağları gibi hidrojel oluşumu için sıklıkla kullanılan fiziksel koşulları kullanır. Bu bağlar, polimer zincirleri arasında güçlü ve seçici etkileşimler sağlayarak hidrojel oluşumunu destekler [72]. Örneğin, poli(akrilik asit) ve poli(metakrilik asit) gibi polimerler, hidrojen bağları aracılığıyla poli(etilen glikol) ile kompleksler oluşturarak hidrojel yapıları verebilir

[73]. Hidrojen bağları, karboksilik asit grupları protonlandığında oluşur ve hidrojellerin pH'a bağlı olarak şişme özelliklerini etkiler [74]. Ayrıca, DNA hibridizasyonu prensibiyle hidrojel sistemleri geliştirilmiş ve oligodeoksiribonükleotitlerin suda çözünür polimerler ile hidrojelleri oluşturulmuştur [75].

Elektrostatik etkileşimler de hidrojel oluşumunda önemli bir rol oynar. Örneğin, kitosan ve gliserol fosfat disodyum tuzu hidrojelleri, elektrostatik etkileşimler aracılığıyla sentezlenmiş ve ilaç salım sistemlerinde kullanılmıştır [76]. Polimer zincirlerinin elektriksel olarak yüklü olması durumunda, elektrostatik etkileşimler hidrojel oluşumunu destekleyebilir.

Fiziksel çapraz bağlanmış hidrojellerin özelliklerinde van der Waals kuvvetleri ve dipol-dipol etkileşimleri gibi diğer fiziksel etkileşimler de önemlidir [77]. Bu tür etkileşimler, hidrojen bağlarından farklı olarak daha zayıf olabilir ancak hidrojel yapısının stabilitesi ve davranışı üzerinde belirleyici bir etkiye sahiptir.

İyonik etkileşimlerle çapraz bağlanma da yaygın bir yöntemdir. Örneğin, aljinatın kalsiyum iyonları ile çapraz bağlanması, hücre kapsülasyonu ve protein salınımı için kullanılan matrislerin oluşturulmasında kullanılır [78]. Benzer şekilde, kitosan ve potasyum iyonları ile çapraz bağlanan dekstran bazlı hidrojeller de iyonik etkileşimler yoluyla sentezlenir [79]. Bu yöntemler, hidrojellerin biyolojik uygulamalarda ve ilaç salım sistemlerinde kullanılmasını sağlar. Anyonik polimerlerin metalik iyonlarla çapraz bağlanmasına ek olarak, polianyonların ve polikasyonların kompleksleştirilmesiyle de hidrojeller elde edilebilir [80].

Kristalin bölgeler de fiziksel etkileşim yoluyla hidrojellerin elde edilmesinde etkili olabilir. Örneğin, donma-çözülme işlemine tabi tutulan sulu bir PVA çözeltisi, güçlü, oldukça elastik bir jel verir. Jel oluşumu, ağda fiziksel çapraz bağlanma bölgeleri olarak görev yapan PVA kristalitlerinin oluşumu yoluyla gerçekleşir. Jel özellikleri, değişen polimer konsantrasyonu, sıcaklık ve donma ve çözülme döngü süreleri ile değiştirilebilir. Bu jellerin ilaç salımı çalışmaları için yararlı olduğu gösterilmiştir [81].

Hidrojellerin geliştirilmesinde genetik mühendisliği, polimer zincirlerinin dizilimini ve dolayısıyla hidrojinin fiziksel ve kimyasal özelliklerini hassas bir şekilde kontrol etmek için kullanılabilir. Bu yaklaşımın en büyük avantajlarından biri, peptid dizilerinin ve diğer biyomoleküllerin sentetik DNA dizilerindeki genetik kod ile uygun tasarımıdır. Bu tasarım sayesinde, hidrojellerin istenen özelliklere sahip olması sağlanabilir [82]. Örneğin, Cappello ve meslektaşları, ipek benzeri ve elastin benzeri blokları içeren sıralı blok kopolimerler geliştirmişlerdir. Bu bloklar, hidrojen bağlı beta şeritleri veya tabakaları şeklinde

düzenlenmiş çözünmeyen ipek benzeri bölümlerle ilişkilendirilmiştir. Bu hidrojel, konsantrasyon, polimer bileşimi ve sıcaklıktan etkilenen ilaç salınımı gibi faktörlere bağlı olarak ilaç dağıtımını için kullanılabilirler [83]. Hidrojeller ayrıca antijen-antikor etkileşimi yoluyla da çapraz bağlanabilirler. Bu yöntemde, bir antijen (örneğin tavşan IgG), ek bir çapraz bağlayıcı varlığında kimyasal olarak çapraz bağlanmış poliakrilamid aşılır. Hem antijenin hem de antikorun birbirine nüfuz eden bir ağ polimer ağı formunda hareketsizleştirilmesiyle hidrojel hazırlanır. Bu yaklaşım, spesifik antijene yanıt olarak ilacın verilmesini sağlayabilir [84].

### **1.2.3.2. Kimyasal Çapraz Bağlanma ile Hidrojel Elde Edilmesi**

Kimyasal çapraz bağlanma, polimer zincirlerinin çeşitli kimyasal reaksiyonlar yoluyla kovalent bağlarla bir araya getirilmesini içeren bir süreçtir [85]. En yaygın kimyasal çapraz bağlanma yöntemlerinden biri, monomerlerin veya polimer zincirlerinin çapraz bağlanma ajanları olarak adlandırılan kimyasal maddelerle reaksiyona girmesiyle gerçekleşir. Örneğin, PVA ve poli(akrilik asit) hidrojelleri, glutaraldehit ve etilen glikol gibi çapraz bağlayıcı ajanlarla kimyasal olarak çapraz bağlanmış, üç boyutlu bir ağ yapısı oluşturabilir [86].

Kopolimerizasyon reaksiyonları, polimer jelleri üretmek için kullanılabilir. Örneğin, poli(hidroksialkil metilakrilatlar) gibi birçok hidrojel bu yöntemle üretilir [87]. Bu reaksiyonlarda kullanılan başlatıcılar genellikle radikal ve anyonik başlatıcılardır; azobisisobütironitril (AIBN), benzoil peroksit gibi çeşitli başlatıcılar bu amaçla kullanılır [88].

Gama ve elektron demeti gibi yüksek enerjili radyasyon türleri de çapraz bağların oluşturulmasında kullanılabilir [89- 91]. Monomerler ile başlatılan bir polimerizasyonun yanı sıra, hali hazırda var olan bir polimerlerin de radyasyon yoluyla çapraz bağlanabilmesi mümkündür. Bir polimer gama veya elektron demeti gibi bir radyasyonuna maruz kaldığında, polimer zincirleri üzerinde radikaller oluşturur (örneğin, C-H bağlarının homolitik kesilmesi yoluyla). Ayrıca su moleküllerinin radyolizi, polimer zincirlerine saldırabilen ve polimer zincirleri üzerinde radikal oluşumuna yol açabilen aktif türlerin oluşumunu sağlar. Bu radikallerin farklı zincirlerdeki radikallerle rekombinasyonu, kovalent bağların oluşumu ve son olarak çapraz bağlı bir yapı ile sonuçlanır [92]. Jelin çapraz bağ yoğunluğu, dolayısıyla da şişme ve geçirgenlik özellikleri, polimerizasyon derecesi, radyasyon dozu, radyasyon hızı, çözücü gibi parametrelere bağlıdır. Radyasyonun jel



oluşumu için kullanılmasının avantajı, çapraz bağlayıcı bir madde kullanılmadan daha yeşil koşullar altında jel oluşumunun sağlanabilmesidir. Bununla birlikte, bu yöntemi kullanmanın bazı dezavantajları vardır; ışınlama maddeye zarar verebileceğinden biyoaktif malzemenin jel oluşumundan sonra yüklenmesi gerekir. Ayrıca çapraz bağlar biyolojik olarak parçalanamayan C-C bağlarından oluşur [93].

Başka bir yaygın kimyasal çapraz bağlanma yöntemi, polimer zincirlerindeki reaktif grupların uygun koşullar altında kimyasal reaksiyonlara girerek hidrojel ağının oluşumunu sağlamasıdır. Kondenzasyon reaksiyonları olarak bilinen bu tip reaksiyonlar ile, örneğin, polimer zincirlerindeki karboksil gruplarının epoksi reçineleri ile reaksiyona girmesiyle çapraz bağlanma gerçekleşebilir. Chuanhui ve arkadaşları, karboksillenmiş selüloz nanokristalleri (CCN'ler) üzerinde yüzeyde bulunan karboksil grupları ile bisfenol A'nın diglisidil eteri arasındaki reaksiyon ile, çapraz bağlı yapılar elde etmiştir [94].

Kondensasyon reaksiyonlarına verilebilecek bir diğer örnek, hidroksil grupları veya aminler ile karboksilik asitler veya bunların türevleri arasındaki reaksiyonlardır. Bu tür reaksiyonlar uygun koşullar altında çapraz bağlı jel yapıların elde edilmesini sağlar [95]. Literatürde enzimlerin kullanımı ile de hidrojel yapılarının elde edilebileceği gösterilmiştir [96].

### **1.3. Radyasyon Çapraz Bağlama Tekniği**

Radyasyonla çapraz bağlanma, hidrojel üretiminde önemli bir yöntem olup, iyonlaştırıcı radyasyon (gama ışınları, X-ışınları gibi) veya elektromanyetik radyasyon (UV ışınları) kullanılarak gerçekleştirilebilir. Bu radyasyon türleri, polimer zincirlerinde serbest radikaller oluşturur. Oluşan bu radikaller, polimer zincirleri arasında kimyasal çapraz bağlar oluşturarak hidrojin ağ yapısını meydana getirir [97]. Radyasyonla çapraz bağlanma işlemi, hidrojellerin çeşitli endüstriyel ve tıbbi uygulamalarında önemli bir rol oynar. Örneğin, biyomedikal uygulamalarda, radyasyonla çapraz bağlanmış hidrojeller, yapıların biyolojik uyumluluklarını artırabilir veya belirli ilaç salım sistemlerinde daha kontrollü ve uzun süreli etki sağlayabilir [98].

Gama ışınları, hidrojel gibi polimerik yapıların çapraz bağlanması için yaygın olarak kullanılan bir radyasyon kaynağıdır. Gama ışınları, polimerlerin çapraz bağlanması dahil olmak üzere çeşitli endüstriyel ve bilimsel uygulamalarda kullanılır [99]. Gama ışınlarının, hidrojel yapılarının polimer zincirleri arasında çapraz bağlar oluşturmak için kullanılması sırasında, hidrojel yapısındaki polimerik zincirler üzerindeki kimyasal bağlar kırılır. Bu

mekanizmada, ortamda bulunabilecek su ya da alkoller gibi çözücü türlerin radyolizi ile açığa çıkan türler de oldukça etkilidirler. Radyoliz, polimer zincirleri üzerinde serbest radikallerin oluşmasına neden olur. Oluşan serbest radikaller, çapraz bağlar oluşturmak üzere polimer zincirleri arasında reaksiyona girerler [92]. Bu işlem ile elde edilen hidrojeller özellikle biyomedikal alanda implantlar [97], ilaç salım sistemleri [100], doku mühendisliği [101] gibi alanlarda sıklıkla kullanılır. Ancak, çapraz bağlanma işlemi sırasında radyasyon dozu gibi reaksiyon parametrelerinin hidrojel üzerindeki etkileri dikkate alınmalıdır. Aşırı radyasyon dozları, hidrojel yapısında istenmeyen değişikliklere veya bozulmalara neden olabilir, bu da hidrojelin istenilen özelliklerini olumsuz yönde etkileyebilir. Bu nedenle, çapraz bağlanma işlemleri dikkatlice kontrol edilmeli ve optimize edilmelidir [102].

Biyomedikal uygulamalar için hidrojel üretiminde gama ışınlanması gibi yöntemler, kimyasal çapraz bağlayıcılar gibi potansiyel olarak toksik maddeler kullanmadan hidrojellerin hazırlanmasında çevre dostu bir seçenek olarak öne çıkmaktadır [21, 22]. İyonlaştırıcı radyasyon kullanımı esnasında çapraz bağlayıcı kimyasalların kullanılmaması, çevresel etkileri azaltır ve özellikle biyomedikal uygulamalarda güvenliği artırır. Bu tez çalışmasında, jel oluşumu esnasında eşzamanlı sterilizasyon da sağlayan iyonlaştırıcı radyasyon ile çapraz bağlama yöntemi tercih edilmiştir.

#### **1.4. Antibakteriyel Hidrojeller**

Hidrojellerin antibakteriyel uygulamalar için alternatif bir malzeme olarak kullanımları kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Monomerlerin ve çapraz bağlayıcıların dikkatli bir şekilde seçilmesiyle hidrojellerin hidrofilitik ve gözeneklilik gibi istenen özellikleri antibakteriyel uygulamalar için geliştirilebilir. Ayrıca bazı hidrojel türleri doğal olarak antibakteriyel özelliğe de sahiptir [105]. Doğal olarak antimikrobiyal özellik sergilemeyen hidrojellerin yapılarına ise bu özellik aşağıda değinilen yöntemlerle kazandırılabilir.

##### **1.4.1. İnorganik Antibakteriyel Ajan İçeren Hidrojeller**

İnorganik antibakteriyel malzemeler esas olarak metal ve metalik oksit nanopartiküllerini içerir. Yaygın olarak kullanılan metal nano yapılar ya da iyonlar arasında, gümüş (Ag) [101-103], altın (Au) [104-106] ve bakır (Cu) bulunmaktadır [104, 105]. Sık kullanılan metalik oksit nanopartiküller arasında ise çinko oksit (ZnO) [107, 108], titanyum dioksit (TiO<sub>2</sub>) [109,

110] ve nikel oksit [111, 112] sayılabilir. Tüm bu örnekler içerisinde en yaygın kullanılan inorganik antibakteriyel malzeme gümüş nanopartiküllerdir.

İnorganik antibakteriyel malzeme yüklü hidrojeller, yalnızca antibakteriyel özelliğini arttırmakla kalmayıp, aynı zamanda antibakteriyel aktiviteyi uzun süre koruyabilmek ve ardından bakteriyel direncin ortaya çıkma olasılığını azaltmakta da etkilidir. İnorganik nanoparçacıkların bakteriyel hücre zarlarına zarar verdiği veya organelerde değişikliklere neden olduğu ve bu yolla antimikrobiyal etki oluşturdukları rapor edilmektedir. Ancak bu mekanizmalara ilişkin aydınlatılması gereken belirsizlikler de mevcuttur [118].

Binlerce yıl öncesinden, hatta “mikroorganizma” kelimesi henüz ortaya çıkmadan önce bile, gümüşün antibakteriyel özelliklerinden faydalanılmaktaydı. Ag tozunun tıp tarihinde ilk kez Hipokrat tarafından ülser tedavisinde yara iyileşmesinde kullanıldığı bilinmektedir. Ag, yara pansumanları ve kemik implantları gibi biyomedikal uygulamalarda günümüzde de önemli bir rol oynamaya devam etmektedir [119]. Nanobilim ve nanoteknolojinin gelişmesiyle birlikte Ag'nin güncel uygulamaları çoğunlukla nanopartiküller formundadır. Ag NP'ler etkili bir antibakteriyel madde olarak ortaya çıkmasına rağmen, etki mekanizmasına ilişkin halen belirsizlikler mevcuttur. En çok kabul edilen hipotez, gümüş iyonunun ( $Ag^+$ ), hücre zarındaki proteinlerin tiyol grupları ve  $Ag^+$  arasındaki etkileşim yoluyla bakteri hücre zarına bağlandığı ve böylece DNA replikasyonunu engelleyerek bakteri hücrelerinin yaşayabilirliğini etkilediğidir [120].

Ag NP'leri içeren hidrojeller iki tip matris içerir: (i) doğal polimerler veya modifiye edilmiş doğal polimerler ve (ii) sentetik polimerler. Polisakkaritler doğal hidrojel matrisinde önemli bir rol oynar. Aljinat,  $Ca^{2+}$  ile iyonik etkileşimler yoluyla hidrojeller oluşturabilen doğrusal doğal polisakkaritlerden biridir. Stojkovska ve arkadaşları [121] Ag NP'lerin, verimli bir şekilde elektrokimyasal prosedür yoluyla sodyum aljinat içine serbest bırakıldığını ve *S. Aureus*'a karşı antibakteriyel aktivite gösterdiğini kanıtladı. Diğer bir çalışmada Madhusudana Rao ve arkadaşları [122] Ag NP'lerin daha verimli olması için sodyum aljinat bazlı yarı-iç içe geçen polimer ağ hidrojelleri oluşturdu. Araştırma, Ag nanokompozit hidrojellerin yara pansumanları ve hatta su arıtma gibi uygulamalar için kullanılabileceğini gösterdi. Ayrıca Neibert ve arkadaşları [123] Ag NP'lerle yüklenen sodyum aljinat hidrojelinin mekanik gücünü arttırmak için bir yöntem tanımladı. Kalsiyum veya N,N metilenbisakrilamid ile çapraz bağlanmış ve Ag NP'lerle yüklenmiş sodyum aljinat lifleri, yara pansumanlarına uygulanabilen veya iyileştirme amacıyla kullanılabilen yapılar vermiştir. Ag NP'lerle yüklenen tüm hidrojeller, Gram-negatif ( $G^-$ ) bakteri *Escherichia Coli*

(*E. coli*)'a karşı iyi antibakteriyel aktivite göstermiştir. Doğal ve biyolojik olarak parçalanabilen sodyum aljinat nanokompozit hidrojellerin, etkin Ag salınımı ve uzun süreli antibakteriyel aktivite gösterdiği bir çok araştırmacı tarafından kanıtlanmıştır.

Kitosan (CS) ve kitin (CT), doğal antibakteriyel ve metal bağlama özelliklerine sahiptir. CS veya CT kullanılarak, gümüş nanopartiküllü hidrojellerin etkinliği artarak aynı anda toksisitenin azaldığı görülmüş ve bu birçok diğer çalışmaya yol açmıştır. Bu çalışmalar ardından, Reddy ve arkadaşları doğal ve toksik olmayan jelatini, Ag NP'lerin sabitlenmesi ve stabilize edilmesi için kullandılar. Böylece bakterilerin inaktivasyonu için poli(jelatin akrilamid) gümüş nanokompozit hidrojeller hazırladılar [124].

Poliakrilamid (PAAm) [125], poli (akrilik asit) (PAA) [126], PEG [43], PVA [37- 39], PVP [116 - 118] ve ayrıca kısa peptitler ve bunların türevleri, sentetik polimerler olarak diğer doğal ve doğal türevli polimerlere ek olarak Ag NP yüklü hidrojellerin üretilmesi için birçok araştırmada yer almıştır. Bu hidrojelleri matris olarak kullanmanın temel avantajı, hidrojel ağındaki çapraz bağlayıcıların ve monomerlerin miktarı değiştirilerek morfolojilerin ve boyutların kolayca kontrol edilebilmesidir [119, 120]. Örneğin, tek başına Ag NP'ler ve Ag<sup>+</sup> bağlı olanlarla karşılaştırıldığında Varaprasad ve arkadaşları tarafından üretilen Ag NP yüklü PAAm/PVA hidrojelleri, *E. Coli*'ye karşı daha yüksek bir antibakteriyel aktivite sergiledi. Bunun nedeni, hidrojellerdeki Ag NP'lerin hidrojel ağı boyunca iyi bir dağılım göstermesidir [132].

PAAm'nin itakonik asit (IA) [133] veya nişasta [134] ile karıştırılmasıyla oluşturulan Ag NP yüklü hidrojellerin, yeşil bir sentez süreci sağlarken iyi antibakteriyel özelliklere sahip olduğu da rapor edilmiştir. Boonkaew ve arkadaşları Ag NP'leri içeren 2-akrilamido-2 metilpropan sülfonik asit sodyum tuzu hidrojellerini sentezledi. Ag NP'li hidrojel, sitotoksizite olmaksızın yara enfeksiyonunun önlenmesinde en yüksek antimikrobiyal aktiviteyi sergiledi [135]. P(AA-co-PEGMA)/Ag NP kompozit hidrojeller Lee ve Tsao tarafından geliştirildi ve umut verici bir biyo-yapışkan yara pansuman malzemesi sundu [136]. Başka bir çalışmada Ag NPs kaplı CS levha yüklü PVA hidrojelleri sonikasyon tekniği ile formüle edildi ve daha sonra yara pansumanı olarak kullanıldı. Bu hidrojelleri, herhangi bir istenmeyen inflamatuvar yanıt olmaksızın yeniden epitelizasyonu iyileştirdi, anjiyogenezi arttırdı ve yara iyileşmesini arttırdı [137].

Ag iyonları  $\approx 0,001-0,05$  ppm kadar düşük konsantrasyonlarda etkili bakterisit olmasına rağmen, bunların doku toksisitesi ve sitotoksitesi tartışılmalıdır. İnsan kanındaki serum

albümini, Ag NP'ye gömülü hidrojellerin antibakteriyel etkisini de azaltabilir [138]. Ayrıca Ag NP'lerin genler üzerinde çeşitli olumsuz etkilere yol açtığı da bildirilmektedir. Anti-reaktif oksijen türleri (ROS) tepkisi ile DNA hasarı arasındaki denge ve mitoz inhibisyonu ile kromozom instabilitesi arasındaki denge, Ag kaynaklı toksisitede önemli roller oynayabilir [139]. Bu nedenle Ag NP bazlı hidrojeller tasarlanırken toksisitenin en aza indirilmesi ve serum albüminin etkisinin azaltılması tercih edilir. Ek olarak, Ag NP bazlı hidrojellerin daha toksik olmayan ve çevre dostu sentez stratejileri, örneğin Ag NP'lerin herhangi bir harici indirgeyici madde olmadan biyomediatör olarak tütün mozaik virüsü ile boyutu kontrol edilebilir sentezi geliştirilmelidir [140].

Ag NP bazlı hidrojellerin pek çok avantajı olmasına rağmen, uygulamaları yukarıdaki nedenlerden ötürü dikkat gerektirmektedir. Ayrıca, Ag NP'lerin, G<sup>+</sup> bakterilerinin hücre duvarlarındaki peptidoglikanın yüksek direnci nedeniyle G<sup>+</sup> bakterilerinde, G<sup>-</sup> bakterilerine göre daha az etkili oldukları gösterilmiştir [141]. Ayrıca, diğer benzer çalışmalara göre [142] bu tez çalışmasında, sentezlenen hidrojelin hem gümüş nano parçacıkların antibakteriyel davranışı ve hem antibiyotik yükleme etkisini aynı anda incelenmesi ve yanı sıra yapılan araştırmalardan, G<sup>+</sup> bakterilerine daha etkili ve kararlı Ag nanoparçacıkları içeren sistemlerin geliştirilmiş olması dikkat çekilmesi gereken bir husustur. Bu çalışmada, sentezlenen hidrojelin üç farklı tür bakterilere hem inhibisyon ve hem mikrobisidal etki göstermesi diğer benzer çalışmalara göre daha iyi sonuçlar göstermesi[143], hazırlanan hidrojelin yüksek antibakteriyel özelliğine sahip olduğu göstermektedir.

#### **1.4.2. Antibiyotik Yüklü Hidrojeller**

Her ne kadar antibakteriyel metal ajanlardan sonra keşfedilmiş olsa da antibiyotikler şüphesiz en yaygın ve etkili antibakteriyel yapılardır. Ancak antibiyotiklerin yaygın kullanımının, bakterilerde ilaca direnç geliştirdiği bilinen bir sorundur. Bu nedenle, yeni antibiyotikler keşfetmek yerine geleneksel antibiyotiklerin dozajını en aza indirmek daha umut verici ve doğrudur. Sistemik toksisite düzeyini önemli ölçüde aşmadan yeterli bakterisidal dozda antibiyotiği doğrudan enfekte bölgeye vererek lokal antibiyotik uygulaması, son yıllarda giderek daha fazla ilgi görmektedir. Biyomedikal araştırmalarda antibiyotik sağlamak için lifler, boncuklar, jeller ve diğer birçok malzeme kullanılmaktadır. Yerel uygulama matrisinin bir biçimi olan hidrojeller, yüksek bir yüzey alanı/hacim oranı ve doğal dokuları taklit edecek gözeneklilik gibi yapısal kontrol edilebilirlik sunar. Sonuç

olarak, hidrojenlerin yüksek su içeriğini ve biyoyumluluğu korurken yüklü ilaçlarını arzu edilen bölgelerde seçici olarak salması kolalaşır [71, 72].

Oksitetrasiklin (OTC), yaygın kullanılan bir antibiyotiktir ve tetrasisiklin grubuna aittir. Antibiyotikler, bakteri enfeksiyonlarını tedavi etmek veya önlemek için kullanılan ilaçlardır. Oksitetrasiklin, çeşitli bakteri türlerine karşı etkilidir ve genellikle solunum yolu, idrar yolu, cilt enfeksiyonları, cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve diğer çeşitli enfeksiyonları tedavi etmek için reçete edilir. Ayrıca, belirli durumlarda sivilce tedavisinde de kullanılabilir [145].

Oksitetrasiklin, bakterilerin büyümesini ve çoğalmasını engelleyen bir mekanizma olan protein sentezini inhibe ederek çalışır. Bu, bakterilerin enfeksiyonların yayılmasını durdurmasına yardımcı olur ve vücut bağışıklık sisteminin enfeksiyonla başa çıkmasına fırsat tanır. OTC'nin akademik çalışmalarda kullanımı son yıllarda artış göstermiştir. Örneğin, Li ve arkadaşları tarafından 2019 yılında çalışılan araştırmada OTC yüklü sodyum aljinat ve hidrojenlerinin hücre sitotoksitesi ve antimikrobiyal çalışmaları araştırılmıştır [146]. OTC'nin bir süper emici bir hidrojele yüklenmesi, salınım özelliklerinin incelenmesi ve aynı anda gümüş nanoparçacıklarıyla birlikte yaratacağı antimikrobiyal etkisinin araştırılması, bilhassa Ag nanoparçacıklarla birlikte kullanımında ilaç dozunun düşürülebilmesi açısından, bu tez çalışması incelenen önemli noktalar arasındadır.

### **1.5. Süper Emici Hidrojeller**

Esnek polimer zincirlerinin, çapraz bağlı ağlar oluşturmasıyla süper emici polimerler oluşturmaktadır. Geleneksel absorban olarak bilinen pamuk v.b. malzemelerde sıvı absorplanması akış veya iletim mekanizmaları üzerinden yürürken, süper emici malzemelerde sıvı absorplanması absorpsiyon–difüzyon mekanizması üzerinden gerçekleşir. Difüzyon, moleküllerin bir yapı içerisindeki hareketleri ile ilişkilidir. Sıcaklığın artmasıyla, moleküllerin hareket hızının artması sonucu aktivitenin daha az olduğu bölgeye doğru daha hızlı bir şekilde difüzyon gerçekleşir [147]. Süper emici polimerlerde, su molekülleri jel yapıların içine doğru yayıldıkça, polimer zincirleri genellikle su moleküllerine alan açmak amacıyla hareketlenir. Polimer moleküllerinin boyutları su moleküllerine kıyasla daha büyük olduğu için boyutlarıyla ters orantılı olarak hareketlilikleri daha kısıtlıdır. Bir hidrojel yapısındaki polimer molekülleri, birbirlerine çapraz bağlı olmalarından dolayı su molekülleri ile iyi etkileşimler bile, çözünmez ve polimerlerin içerisine difüzlenen su, zincir genişlemesine bağlı olarak malzeme hacminin artmasına sebep

olur. Difüzlener su oranı arttıkça şişme miktarında da artış gerçekleşir. Jel yapısının içindeki ve dışındaki su derişim farkından meydana gelen itici kuvvet, polimer zincirlerinin hacimlerinin artması sonucu oluşan kuvvet farkıyla dengelenir. Bu dengeye süper emici polimerin şişme dengesi adı verilir[148]. Şişme dengesi, polimer ve çözücü türü, polimerin ağ yapısı gibi çeşitli parametrelere bağlıdır[147, 148].

### **1.6. Poli(vinil alkol) Hidrojelleri ve Poli(vinil pirolidon)**

Hidrojeller, insan vücudunda kullanılmak üzere tasarlanan ilk biyomateryallerdir [151]. Mükemmel biyouyumluluğu nedeniyle PVA hidrojelleri, biyomedikal alanda, özellikle doku mühendisliği [152] ve ilaç salım [151, 152] uygulamalarında büyük ilgi görmüştür. PVA, hidrofilikliğe (yapılarındaki -OH gruplarına bağlı olarak), belirli düzeyde biyolojik olarak parçalanabilirliğe ve mükemmel biyouyumluluğa sahip sentetik bir polimerdir. PVA, vinil alkolün monomerik birimler halinde kararsız oluşundan dolayı (kolayca asetaldehite totomerleştirilir) iki aşamada hazırlanır: (a) vinil asetatın serbest radikal polimerizasyonu, (b) poli(vinil asetatın) PVA vermek üzere hidrolizi. Hidroliz aşaması kontrol edilerek, PVA polimerinin farklı dereceleri (hidroliz derecesi [DH]) hazırlanabilir ve PVA'nın çözünürlüğünü, kristalliğini gibi pek çok özelliği bu hidroliz derecesine bağlıdır [24- 27].

İlk kez Baum ve ark. 1924'te vinil asetat kullanarak PVA'yı sentezlemiştir. Bu tarihten itibaren PVA'nın endüstriyel ve biyomedikal uygulamalarda kullanımı büyük ilgi görmüştür. Düşük toksisite, film yönlendirme özellikleri, yüksek su emme, uygun mekanik özellikler, yüksek elastik modülü, oksijen geçirgenliği, yapışkanlık ve biyouyumluluk gibi olağanüstü özellikleri nedeniyle biyomedikal uygulamalarda büyük ilgi görmüştür [159].

Düşük hidroliz derecesine sahip PVA, yüksek olana kıyasla düşük sıcaklıkta suda daha yüksek çözünürlük gösterir. Bunun nedeni PVA'nın çok yüksek miktarda hidrojen bağı yapabilme potansiyelidir. Hidroliz olmadan kalan asetat grupları, -OH gruplarının molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağlarını zayıflatır. Yüksek hidroliz derecelerine sahip PVA'nın su sisteminde çözünmesi için sıcaklığın 70°C'nin üzerine yükseltilmesi gerekir. Artık asetat gruplarının varlığı, ısı işlem sonrasında PVA zincirlerinin kristalleşmesine yardımcı olur. Bu nedenle yüksek hidroliz derecesine sahip PVA'nın kristalleşmesi daha zordur. Bu nedenle, taktisite ve moleküler ağırlığa ek olarak hidroliz derecesi PVA'nın özelliklerinin belirlenmesinde önemli bir parametredir.

PVA ve poli(vinil pirolidon) (PVP) bazlı hidrojeller, biyoyumlu, suda şişebilen, kanserojen olmayan ve son derece düşük sitotoksositeye sahip sentetik polimerlerdir ve implantlar, yapay organlar, ilaç dağıtım cihazları ve yara pansumanları gibi çok sayıda biyomedikal uygulamada kullanılmıştır. Ayrıca, PVP, nanoparçacık (NP) stabilizasyonu için bir polimer olarak kapsamlı bir şekilde incelenmiştir ve NP'lerin dağılması ve kararlılığı üzerindeki dikkate değer olumlu etkisi çok sayıda araştırmada belgelenmiştir [160].

PVP'nin sterik engelleme etkisi, nanoparçacıkların etrafında koruyucu bir kabuk oluşturarak NP toplanmasını önlemede çok önemli bir rol oynar ve sterik engelleme etkisi olarak bilinen etkileşimlere karşı koyan itici kuvvetleri indükler. Bu stabilizasyon mekanizması, nanopartiküllerin solüsyonda dağılmasını ve stabilitesini sağlar [161]. Bununla birlikte, polimer zincirlerinin uzunluğu, NP'lerin boyutu ve stabilitesi üzerinde fark edilebilir bir etki gösterir. Spesifik olarak, daha kısa polimer zincirleri, düşük dağılım yoğunluğuna sahip daha büyük NP'lere yol açar [162].

Bu tez kapsamında hidrojel yapılarının içine hapsedilecek Ag nanoparçacıklarının kararlı kılınabilmesi için hidrojellerin yüzeyleri PVP ile açılmıştır. Hidrojel yapısındaki PVA zincirlerinin hareketlilikleri çapraz bağlar nedeniyle kısıtlı olacağından, bu zincirlerin nanoparçacıkları stabilize etme kapasitesi düşüktür. Oysa yüzeye aşılana PVP zincirleri hem kendi karakteristik özelliklerine bağlı olarak, hem de daha serbest hareket edebilecek olmalarından ötürü hidrojel yapısında indirgenecek nanoparçacıkların kararlı kılınmasında yüksek etki gösterme potansiyeline sahiptirler. Yüzeydeki PVP zincirleri Ag nanoparçacıkları hidrojellerin bilhassa yüzeylerinde biriktirecek olup, bu sonraki aşamada incelenecek antimikrobiyal özellikler açısından da potansiyeli arttırmaktadır. PVP'nin hidrojel yüzeyine aşılması kontrollü bir polimerizasyon tekniği olan ATRP ile sağlanmıştır. Bu nedenle aşağıdaki kısımda kontrollü polimerizasyon yöntemleri hakkında bilgi sunulmaktadır.

### **1.7. Kontrollü Polimerizasyon Teknikleri**

Kontrollü polimerizasyon teknikleri, polimer moleküllerin belirli bir boyut ve yapıya sahip olmalarını sağlayan bir dizi tekniktir. Kontrollü polimerizasyon, geleneksel serbest radikal polimerizasyonuna kıyasla daha hassas ve öngörülebilir bir şekilde polimer sentezleyebilmeyi amaçlar [78, 79]. Bu yöntemler, polimer moleküllerinin önceden hedeflenen belirli bir moleküler ağırlığa sahip olmasını sağlar. Bu durum, istenen fiziksel ve



kimyasal özelliklere sahip polimerlerin üretilmesine imkan tanır. Diğer bir avantaj olarak molekülerin ağırlık dağılımının daha dar olmasına olanak verir, böylece üretilen polimerlerin daha homojen ve istikrarlı olmasına yardımcı olur. Ayrıca, polimerin kimyasal yapısının hassas bir şekilde kontrol edilmesi de mümkün olabilir. Örneğin, blok kopolimer yapılarının sentezi ya da polimer zincir sonlarının kontrolü bu yöntemlerle mümkündür [165].

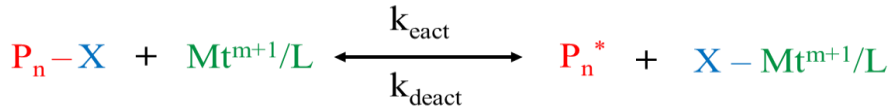
Kontrollü polimerizasyon yöntemleri, farklı mekanizma ve kimyasal reaksiyonlarla gerçekleştirilen çeşitli türlere ayrılır. Son yıllarda çok sık kullanılan Tersinir Eklenme-Parçalanma Zincir Transfer (RAFT) polimerizasyonu, reaktif zincir transfer ajanlarını kullanarak polimer zincirinin büyümesini kontrol etmek ve sonlandırmak için kullanılır. Bu yöntem, çeşitli monomerlerle uyumlu ve farklı polimerler mimarilerinin üretilmesi için uygundur [81, 82]. Örneğin, RAFT polimerizasyonu, akıllı hidrojellerin inşası için büyük bir yapı malzemeleri kütüphanesi sağlayan blok kopolimer, aşı kopolimeri, yıldız kopolimer gibi iyi tanımlanmış yapılara sahip hidrojel öncüllerinin üretimini verimli bir şekilde başarabilir. Ek olarak, zincir uçlarında bulunan RAFT ajanları çeşitli fonksiyonel gruplarla modifiye edilebilir ve bu da yapıyı daha da zenginleştirir [168].

Kontrollü polimerizasyon yöntemlerinden Nitroksit aracılı polimerizasyon (NMP), işlevsel ve karmaşık makromoleküler mimarilerin tasarlanmasını sağlayan bir diğer kontrollü/canlı bir radikal polimerizasyon tekniğidir. NMP, polimerizasyon süreci üzerinde hassas kontrol sunarak, dar moleküler ağırlık dağılımlarına, önceden belirlenmiş zincir uzunluklarına ve istenen uç grup işlevselliğine sahip polimerler elde edilmesini sağlar [169].

Yaygın bir şekilde biyoloji ve tıptaki çeşitli uygulamalar için çok işlevli, nanoyapılı malzemelerin tasarımı ve hazırlanmasına yönelik etkili bir teknik olarak kullanılan bir diğer kontrollü radikal polimerizasyon yöntemi ise Atom Transfer Radikal Polimerizasyonu (ATRP) olarak bilinmektedir [ 84 – 87]. Bu yöntem, polimer zincirlerinin uzunluğunu, moleküler ağırlığı dağılımını ve polimer mimarisini hassas bir şekilde kontrol etmek için etkin bir şekilde kullanılır.

ATRP mekanizması, Şekil 1'de gösterildiği gibi, ağırlıklı olarak başlatıcı alkil halojenürler/makromoleküler türler ( $P_nX$ ) formundaki bir denge tarafından kontrol edilir. Hareketsiz türler, düşük oksidasyon durumlarında geçiş metal kompleksleri ile periyodik olarak reaksiyona girer. Bu reaksiyonda,  $Mt^m/L$  ( $Mt^m$  oksidasyon durumunda geçiş metali türlerini temsil eder ve L bir ligandır), aralıklı olarak büyüyen radikalleri ( $P_n^*$ ) oluşturmak

üzere aktivatörler olarak görev yapar ve deaktivatörler daha yüksek oksidasyon durumlarında geçiş metali kompleksleri ( $X-Mt^{m+1}/L$ ) halojenür ligandları ile koordine edilir. Deaktivatör, hareketsiz türleri ve aktivatörü yeniden oluşturmak için ters reaksiyonda ( $k_{deact}$ ) yayılan radikalle reaksiyona girer [163, 164]. ATRP'de ile stirenler [176], (met)akrilatlar [177], (met)akrilamidler [178] ve akrilonitril [179] gibi pek çok monomerin polimerizasyonu başarılı bir şekilde gerçekleştirilebilir [171].



**Şekil 1.** ATRP reaksiyon mekanizması

Büyüyen polimer zincirlerinin sayısı başlatıcı tarafından belirlenir. Düşük bir dağılım ve kontrollü bir polimerizasyon sağlamak için, başlatma hızının radikallerin yayılma hızı kadar veya tercihen daha hızlı olması gerekir. İdeal olarak, tüm zincirler çok kısa bir süre içinde başlatılacak ve aynı anda büyüyecektir. Başlatıcılar tipik olarak, çerçeveleri alkil halojenürler olacak şekilde seçilir. Alkil bromürler gibi alkil halojenürler, alkil klorürlerden daha reaktiftirler. Her ikisi de iyi moleküler ağırlık kontrolü sunar. Başlatıcının şekli veya yapısı polimer mimarisini etkiler. Örneğin, tek bir çekirdek üzerinde birden fazla alkil halojenür grubuna sahip başlatıcılar, yıldız benzeri veya dendirimer bir polimer şekline yol açabilir.

ATRP polimerizasyonun önemli bileşenlerinden biri katalizördür çünkü aktif ve hareketsiz türler arasındaki denge sabitini, dolayısıyla polimerizasyon hızını belirler. Çok küçük bir denge sabiti polimerizasyonu engelleyebilir veya yavaşlatabilir, çok büyük bir denge sabiti ise zincir uzunluklarının geniş bir dağılımına yol açabilir. En çok çalışılan katalizörler, geniş bir monomer seçimi için başarılı polimerizasyonlarla en çok yönlülüğü gösteren bakır içeren katalizörlerdir [180].

ATRP reaksiyonundaki en önemli yönlerden biri, katalizör kompleksini oluşturmak için geleneksel olarak bakır halojenür katalizörüyle kombinasyon halinde kullanılan ligandın seçimidir. Ligandın ana işlevi, hangi çözücü seçilirse seçilsin, bakır halojenürü çözündürmek

ve bakırın redoks potansiyelini ayarlamaktır. Bu, halojen değişim reaksiyonunun aktivitesini ve dinamiklerini ve ardından polimerizasyon sırasında polimer zincirlerinin aktivasyonunu ve deaktivasyonunu değiştirir, dolayısıyla reaksiyonun kinetiğini ve polimerizasyon üzerindeki kontrol derecesini büyük ölçüde etkiler [181]. Monomerin aktivitesine ve katalizör için metal seçimine göre farklı ligandlar seçilmelidir. Bakır halojenürler öncelikle katalizör olarak kullanıldığından, en yaygın olarak amin bazlı ligandlar seçilir. Daha aktif bir katalizör kompleksi, reaksiyonda daha yüksek bir deaktivatör konsantrasyonuna yol açacağından, reaksiyondaki katalizör konsantrasyonunu potansiyel olarak azaltmanın yolları olarak daha yüksek aktivitelere sahip ligandlar araştırılmaktadır. Bununla birlikte, çok aktif bir katalizör, kontrol kaybına yol açabilir ve elde edilen polimerin çoklu dağılımını artırabilir [162 – 165]. Toluen, 1, 4-dioksan, ksilen, anisol, DMF, DMSO, su, metanol, asetonitril ve hatta monomerin kendisi, yaygın olarak çözücü ATRP yönteminde çözücü olarak kullanılır [163, 164]. ATRP, malzeme bilimi, biyoteknoloji, kaplamalar, ilaç dağıtım sistemleri ve daha birçok uygulama alanında kullanılır [29, 37]. Özel gereksinimler içeren endüstriyel uygulamalarda veya bilimsel araştırmalarda kullanılmak üzere iyi tasarlanmış polimerlerin üretimi için önemlidir [181].

## 2. DENEYSEL

### 2.1 Malzemeler

Bakır(I) bromür (CuBr) (%98, Aldrich), 2,2'-bipiridin (Bpy) (%99, Aldrich), poli(vinil alkol) (PVA) ( $M_w=125.000$  g/mol, hidroliz derecesi=%87-89, BDH), 1-Vinil-2-pirolidinon (VP) ( $\geq$ %99, Sigma-Aldrich), (3-Bromopropyl)trimethoxysilane ( $\geq$ %97, Sigma-Aldrich),  $\alpha$ -bromoizobütiril bromür (BİBB) ( $\geq$ %97, Sigma-Aldrich), 4-(Dimetilamino)piridin (DMAP) (%99, Aldrich), trietilamin (TEA) (%99,5, Sigma-Aldrich), gümüş nitrat ( $AgNO_3$ ,  $\geq$ 99,0%, Sigma-Aldrich), dimetil formamid (DMF) (HPLC derecesi, Sigma-Aldrich) ve etanol (HPLC derecesi, Sigma-Aldrich) alındığı gibi kullanıldı. Deneylerde, Millipore'un Milli Q-su arıtma sistemi (Bedford, MA, ABD) ile üretilen  $0.055 \mu S$  iletkenliğe sahip deiyonize su (DI) kullanılmıştır.

### 2.2 Gama Radyasyonu ile PVA Hidrojellerinin Hazırlanması

PVA, %5'lük (m/v) deiyonize su içinde  $80^\circ C$ 'de çözüldü ve 5 mm çapında plastik pipetlere aktarıldı. Daha sonra numuneler, ortam koşullarında toplam 10 kGy dozda gama ışınlamasına (doz hızı: 238 (G/h), Ob-Servo Sanguis Co-60) maruz bırakılarak çapraz bağlı PVA hidrojellerinin oluşması sağlandı. Sentez işleminden sonra, olası çapraz bağlanmayan zincirlerin uzaklaştırılması amacıyla, hidrojeller birkaç kez deiyonize su ile yıkandı.

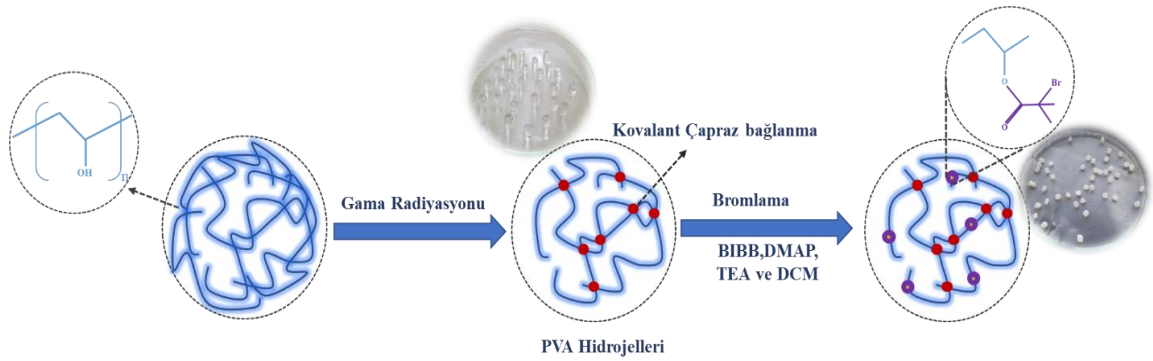
### 2.3 PVA'nın $\alpha$ -bromoizobütiril Bromür ile Modifikasyonu: Br@PVA Sentezi

PVA'nın ATRP başlatıcısı olarak işlev görmesi için yapısına katılması gereken brom (Br) grupları, iki farklı reaksiyon ile yapıya eklenmiştir. Tez kapsamında denenen ilk reaksiyonda, (3-Bromopropyl) trimethoxysilane kullanılarak yapıya brom katılması amaçlandı. Bu reaksiyonda, PVA başarıyla bromlandı ancak hidrojelin silanlanması, esnekliğinin azalmasına ve şişme özelliklerinin çok ciddi miktarda düşmesine neden oldu. Bu nedenle, PVA'nın özelliklerini bozmadan başka bir modifikasyon yöntemi tezde ikinci yöntem olarak denenmiştir. PVA'nın hidroksil gruplarının bir alkil halojenür molekülü ile kondenzasyonu ikinci yöntem olarak denendi. Bu amaçla, literatürde daha önce selüloz [185], grafen oksit [186] ve PVA gibi hidroksil grupları olan farklı malzemelerin modifikasyonunda yaygın olarak kullanılan bir ATRP başlatıcısı olan  $\alpha$ -bromoizobütiril

bromür (BIBB) kullanıldı. PVA'nın BIBB ile modifikasyonu için, hem çözücü (DCM) hem de hidrojenlerin nemsiz olması gerekmektedir. DCM, kullanılmadan önce, nemi uzaklaştırmak için 24 saat kalsiyum klorür ile işlem gördü ve sentezlenen hidrojenler, hem DCM ile difüzyonunu artırmak hem de nemsiz bir yapı elde etmek için reaksiyon öncesi liyofilize edildi.

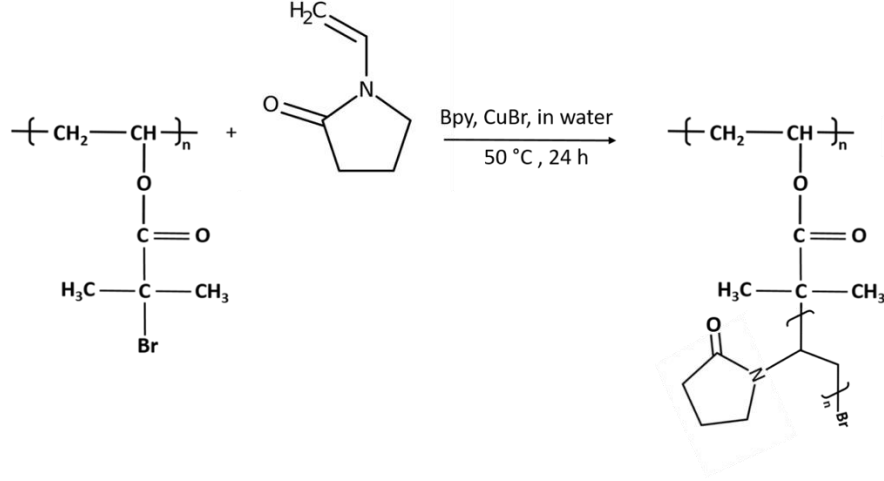
Liyofilizasyon işlemi için, hidrojenler BIBB ile reaksiyon öncesinde 24 saat suda şişirildi ve ardından 24 saat donduruldu. Donmuş hidrojenler, liyofilizatör cihazına aktarılmadan önce cihazın sıcaklığı  $-57^{\circ}\text{C}$ 'ye düşürüldü. Sonra hidrojenler cihaza aktarıldı ve 10 saat boyunca kurutuldu. Nem miktarı, modifikasyon verimini etkileyebileceğinden, liyofilize edilen hidrojenler ek olarak nemin tamamen giderilmesi için  $40^{\circ}\text{C}$ 'de vakum altında 1 saat kurutuldu.

Modifikasyon işlemi için, 0.16 g DMAP ve 2.9 mL TEA ile birlikte 0.22 g kurutulmuş PVA hidrojenli, 100 mL kuru DCM içinde birleştirildi. Karışım,  $0^{\circ}\text{C}$ 'ye soğutuldu ve 2.53 mL BIBB damla damla 2 dakika boyunca ortama eklendi. BIBB tamamen çözüldükten sonra, şişe bir silikon septum ile kapatıldı ve 15 dakika süreyle argon gazı ile oksijen uzaklaştırıldı. Kondenzasyon reaksiyonu oda sıcaklığında 24 saat devam etti. Nihai brom işlevli hidrojenler ( $\text{Br@PVA}$ ), DMF ve etanol ile art arda üç kez yıkandıktan sonra saflaştırılarak kurutuldu.



**Şekil 2.** PVA polimerinin gama radyasyonu kullanılarak çapraz bağlı hidrojenlerin sentezi ve daha sonra OH gruplarını BIBB ile modifikasyonu



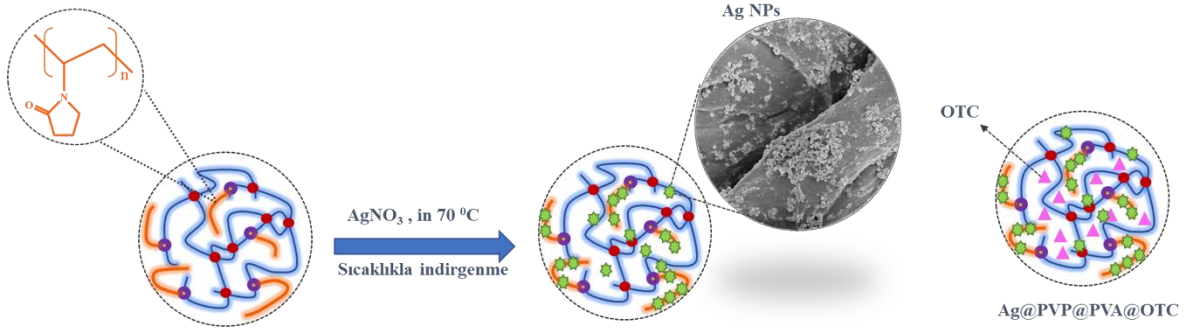


**Şekil 5.** PVP'nin, Br@PVA Hidrojellerinin Yüzeyine ATRP Yöntemi ile Aşılması: Kimyasal Gösterim

## 2.5. PVP@PVA'nın Termal İndirgeme Yoluyla Gümüş Nanoparçacıklarla Dekorasyonu: AgNPs@PVP@PVA Sentezi

Ag(I) iyonlarının metalik Ag NP'lere indirgenmesini sağlamak için, PVP@PVA hidrojelleri 50 mL AgNO<sub>3</sub> çözeltisine (1,0 mM) aktarıldı ve 24 saat boyunca tamamen şişmeye bırakılarak Ag(I) iyonlarının hidrojel yapısına en yüksek miktarda absorbe olması sağlandı. Ag(I) iyonlarının metalik Ag NP'lere indirgenmesini sağlamak için, PVP@PVA hidrojelleri 50 mL AgNO<sub>3</sub> çözeltisine (1,0 mM) aktarıldı ve 24 saat boyunca tamamen şişmeye bırakılarak Ag(I) iyonlarının hidrojel yapısına en yüksek miktarda absorbe olması sağlandı.

Çözelti daha sonra 70°C'ye ısıtıldı ve 5 saat boyunca karıştırıldı. Literatürde, PVP gibi polimerlerin sıcaklık yardımıyla metal iyonlarının indirgenmesini sağladığı belirtilmektedir. PVP'nin -N ve -O atomları bu mekanizmada gümüş iyonlarını koordine eder ve nanopartiküllerin agregasyonunu önler [187]. Bu yöntem, kimyasal kullanımı gerektirmeyen yeşil bir prosedür olduğundan tez kapsamında Ag NP'lerin elde edilmesi için tercih edildi. Ag(I) iyonlarının hidrojel yapısında indirgenmediği, jelin renginin kahverengiye dönmesiyle görsel olarak da takip edilebildi. İndirgeme işleminden sonra, Ag NP'leri yüklü hidrojel (AgNPs@PVP@PVA) reaksiyon karışımından ayrıldı ve suyla yıkanarak saflaştırıldı.



**Şekil 6.** PVP@PVA'nın termal indirgeme yoluyla Ag NP'lerle dekorasyonu (AgNPs@PVP@PVA) ve bir antimikrobiyal ajan olan OTC'nin hidrojel ağına yüklenmesinin şematik gösterimi.

## 2.6. Sentezlenen hidrojellere Oksitetrasiklin (OTC) yüklemesi

Tez kapsamında, yaygın olarak kullanılan bir antimikrobiyal ajan olan oksitetrasiklin (OTC), bir model molekül olarak kullanılmıştır. OTC, Ag NP'ler ile dekore edilmiş hidrojellere (Ag@PVP@PVA) ve PVP ile kaplanmış hidrojellere (PVP@PVA) yüklenerek, iki paralel set şeklinde yapıların antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. OTC yüklemesi için, kuru ağırlığı yaklaşık 8 mg olan hidrojeller, 10.0 mL sulu OTC solüsyonuna (5,0 mg/mL) eklenmiş ve hidrojellerin OTC ile 24 saat boyunca rotatörde döndürülmesi sağlanmıştır. Bu süreçte, hidrojellerin OTC'yi maksimum düzeyde emmesi için difüzyon dengesinin sağlanması amaçlanmıştır.

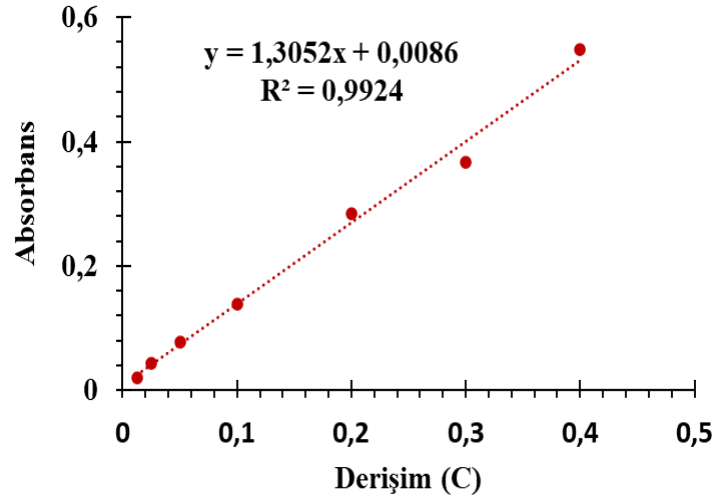


### 3. KARAKTERİZASYONLAR

Sentezlenen hidrojellerin FTIR karakterizasyonu, Perkin-Elmer Spectrum Two™ model spektrofotometre ile ATR modunda ölçüm alınarak gerçekleştirildi. Hidrojellerin termal davranışları, Pyris 1 Perkin Elmer termogravimetrik analiz cihazı kullanılarak N<sub>2</sub> atmosferi altında kaydedildi. Analizler, 25 ila 700 °C sıcaklık aralığında, 10 °C/dk sıcaklık artışı ile gerçekleştirildi. X-ışını kırınımı (XRD) ölçümleri, Cu Ka ( $\lambda = 1.54$  nm) ışınması kullanılarak 45 kV ve 40 mA'da çalıştırılan Bruker X-ışını difraktometresi ile  $2\theta$  5°–85° aralığında yapıldı. X-ışını fotoelektron spektroskopisi (XPS) ölçümleri, monokromatize bir Al Ka X-ışını kaynağına sahip Termo spektrometre kullanılarak gerçekleştirildi. X-ışını nokta boyutu 400  $\mu$ m'ye ayarlandı ve sırasıyla tarama ve çekirdek düzeyindeki ölçümler için 30 eV ve 200 eV geçiş enerjileri kullanıldı. Bağlanma enerjileri, 285 eV'de C1s zirvesine göre belirlendi ve yüzey element bileşimleri, enerjinin 0 ile 1000 eV arasında değiştirilmesiyle bulundu. Aşılama işleminden önce ve sonra PVA hidrojellerinin ve ayrıca PVP@PVA hidrojellerine gömülü Ag NP'lerin morfolojik özellikleri, 4.0 kV'da çalışan Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) (GAIA3+Oxford XMax 150 EDS) kullanılarak incelendi. SEM çalışmaları için numuneler suda şişirildi, ardından dondurularak liyofilizasyon ile kurutuldu. Numunelerin element bileşimlerinin tespit edilmesi amacıyla, numuneler ayrıca 15 kV hızlandırıcı voltajda çalışan bir enerji dağıtıcı X-ışını spektrometresi (EDX) ile donatılmış SEM ile analiz edildi.

#### 3.1. İlaç Salımı

Model ilacın (OTC) yüklenmesini takiben salımı, UV-Vis Varian Cary100 spektrofotometre kullanılarak oda sıcaklığında 250-800 nm'lik bir dalga boyu aralığında değerlendirildi. OTC'nin salım çalışmalarında ilacın 361 nm'deki maksimum dalga boyu kullanıldı. Çözeltilerde salınan OTC miktarı, derişimi bilinen OTC çözeltileri kullanılarak elde edilen kalibrasyon eğrisi (Şekil 7.) kullanılarak belirlenmiştir. İlaç Yükleme Verimliliği (Drug Loading Efficiency- DLE) ve İlaç Yükleme Kapasitesi (Drug Loading Capacity - DLC)[188], aşağıdaki denklemler kullanılarak hesaplandı:



Şekil 7. Standart OTC çözeltileri kullanılarak elde edilen kalibrasyon eğrisi.

$$DLE (\%) = \frac{\text{Toplam ilaç miktarı} - \text{Yüklenmeyen ilaç miktarı}}{\text{Toplam ilaç miktarı}} \times 100$$

$$DLC (\%) = \frac{\text{Toplam ilaç miktarı} - \text{Yüklenmeyen ilaç miktarı}}{\text{Hidrojel kütlesi}} \times 100$$

İlaç salım testi esnasında, her üç hidrojel için de 10 farklı zaman aralığında, 10 mL saf su içinde salınan OTC miktarı, UV-Vis cihazında yardımıyla tespit edildi. Ölçümler, 300-350 nm dalga boyu aralığında gerçekleştirildi. Belirli bir sürede yapılan ölçüm neticesinde, ilaç yüklü hidrojeller saf suya aktarılıp salımı kalan süre zarfında devam ettirildi. Yaklaşık 180 dakika sonra salınan ilaç derişiminin sifira yaklaşmasıyla, ilaç salımının tamamlandığı anlaşıldı.

### 3.2. PVA, PVP@PVA ve AgNPs@PVP@PVA Hidrojellerinin Şişme Davranışı

Hidrojellerin yüzde şişme miktarları, belirli bir miktar hidrojin (yaklaşık 20 mg) suya yerleştirilmesi ve çeşitli zaman aralıklarında tartılması yoluyla belirlenmiştir. Tartım işlemi, hidrojin kütlesinin daha fazla değişiklik göstermeden sabit bir ağırlığa ulaştığı dengeye kadar tekrarlandı. Her ağırlık ölçümünden önce yüzeysel suyun etkisini ortadan kaldırmak

amacıyla hidrojellerin yüzeyi hızlıca kurulanmıştır. Hidrojellerin şişme oranı (%S) ve maksimum su absorpsiyon kapasitesi (%M), aşağıdaki eşitlikler kullanılarak hesaplandı. Bu formüllerde,  $W_t$  hidrojelin bir t anında su absorplamış ağırlığı,  $W_d$  hidrojelin kuru halindeki ağırlığı ve  $W_{eq}$  hidrojelin absorpsiyon dengesinde olan ağırlığı olarak tanımlandı.

$$S\% = \left[ \frac{(W_t - W_d)}{W_d} \right] \times 100$$

$$M\% = \left[ \frac{(W_{eq} - W_d)}{W_d} \right] \times 100$$

### 3.3. Antimikrobiyal Testler

Antimikrobiyal aktivitelerin belirlenmesi amacıyla, üç klinik suş (*Candida Tropicalis T26*, *Proteus Mirabilis U15* ve *Staphylococcus Epidermidis W17*) kullanıldı. *C. Tropicalis* suşu, Ref Gen Biotechnology Co. Ltd., Ankara, Türkiye tarafından gerçekleştirilen 18S Ribozomal RNA Gen Dizi Analizi ile tanımlandı. *Proteus mirabilis U15* ve *Staphylococcus Epidermidis W17* suşları ise, Vitek-32 sistemi (BioMérieux, Fransa) kullanılarak tanımlanmıştır [40 - 42].

Kültürlerin hazırlanması için, test edilen mikroorganizmalar başlangıçta 24 saat boyunca 37°C'de Brain Heart Infusion (BHI) agar (Lab M Ltd, Lancashire, İngiltere) üzerinde yetiştirildi. Ön kültürler için, tek koloniler 10.0 mL BHI suyuna (Lab M Ltd, Lancashire, İngiltere) inoküle edildi ve 24 saat boyunca 37°C'de inkübe edildi. Daha sonra, ikinci bir kültür için 1.5 mL ön kültür, 30.0 mL BHI sıvı besiyerine aktarıldı ve bu kültür daha sonra 37°C'de 24 saat daha inkübe edildi. Mikrobiyal hücreleri toplamak için, Eppendorf 5810R santrifüj içinde Eppendorf Swing-bucket rotor A-4-62 (Hamburg, Almanya) kullanılarak 5°C'de 10 dakika boyunca 3,220 g'de santrifüj yapıldı. Hasat edilen hücreler daha sonra üç kez 10 mM potasyum fosfat tamponu (pH=7) ile yıkandı. Son olarak, mikrobiyal hücreler 2.0 McFarland (MF) optik yoğunluk standardına ayarlandı.

Test edilen biyomalzemelerin üç farklı klinik suşa karşı inhibe edici etkisinin değerlendirilmesi, 96 oyuklu mikrotiter plakalarda gerçekleştirildi. Öncelikle, steril biyomalzemeler, 200 µL steril BHI çözeltisi ile önceden doldurulmuş olan 96 oyuklu

plakaların oyuklarına yerleştirildi. Daha sonra, her bir kuyucuğa test edilen mikroorganizmadan 20 µL eklenerek aşılama yapıldı. Plakalar, mikroorganizmaların büyümesinin görsel olarak gözlemlenebilmesi için 24 saat boyunca 37 °C'de inkübe edildi. Üreme gözlenmeyen kuyular, mikrobiyal üreme açısından (-) olarak sınıflandırıldı; bu da o kuyunun içindeki biyomateryalin test edilen suşa karşı inhibisyon gösterdiğini ifade eder. Negatif kontroller, mikrobiyal aşılama yapılmayan kuyulardır; pozitif kontroller ise mikrobiyal aşılama yapılmış ancak herhangi bir biyomalzeme içermeyen kuyulardır. Test edilen biyomateryallerin mikrobisidal etkisini belirlemek amacıyla gerçekleştirilen inhibisyon testlerinde, 96 oyuklu plakalardaki her bir kuyucuğa 10.0 µL BHI agar aktarıldı ve 37 °C'de 24 saat inkübe edildi. Eğer BHI agarda üreme gözlenmediyse (-), biyomateryallerin mikrobisidal etkiye sahip olduğu kabul edildi. Test edilen hidrojellerin mikrobiyal inhibe edici ve mikrobisidal etkisinin değerlendirilmesi, ayrı ayrı büyütülmüş mikrobiyal hücreler kullanılarak üç kopya halinde gerçekleştirildi.

Yukarıdaki şekilde kültürlenmiş numunelerin disk difüzyon testleri, Kirby Bauer Disk Difüzyon Metodu kullanılarak gerçekleştirildi [192]. Kısaca, steril biyomateryaller, önceden 2.0 McFarland optik yoğunluk standardına ayarlanmış *Candida Tropicalis T26*, *Proteus Mirabilis U15* ve *Staphylococcus Epidermidis W17* suşları ile aşılama yapılmış olan BHI agar plakalarının yüzeyine yerleştirildi. BHI plakaları daha sonra 24 saat boyunca 37°C'de inkübe edildi ve inhibisyon bölgelerinin (ZOI) çapları bir cetvel kullanılarak ölçüldü. Disk difüzyon testleri, ayrı ayrı büyütülmüş mikrobiyal hücreler kullanılarak üç kopya halinde gerçekleştirildi ve sonuçlar ortalama değerler olarak rapor edildi.

## 4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

### 4.1. Yapısal Karakterizasyonlar

Sentezlenen farklı hidrojel formülasyonlarının karakterizasyonu için öncelikle FTIR spektroskopisi kullanıldı. Saf PVA'nın FTIR spektrumunda tespit edilen yaklaşık  $3249\text{ cm}^{-1}$ 'deki O-H gerilme piki ve sırasıyla  $2936\text{ cm}^{-1}$  ve  $2906\text{ cm}^{-1}$ 'deki tepe noktalarıyla  $\text{CH}_2$ 'nin asimetrik ve simetrik gerilme pikleri yapının karakteristik bantlarına karşılık gelir.  $1643\text{ cm}^{-1}$ 'deki pik, polivinil asetatın tamamlanmamış hidrolizinden kaynaklanan C=O gerilmelerine işaret eder. Ayrıca,  $1416\text{ cm}^{-1}$  ve  $1138\text{ cm}^{-1}$ 'deki pikler, sırasıyla C-O ve  $\text{CH}_2$  titreşimlerine karşılık gelir ve kristallin sekans/omuz esnemesini temsil ederken,  $1083\text{ cm}^{-1}$ 'deki pik, PVA'nın amorf sekansını yansıtır. Son olarak,  $822\text{ cm}^{-1}$ 'deki pik, PVA yapısındaki C-C gerilmelerine karşılık gelir [97, 98].

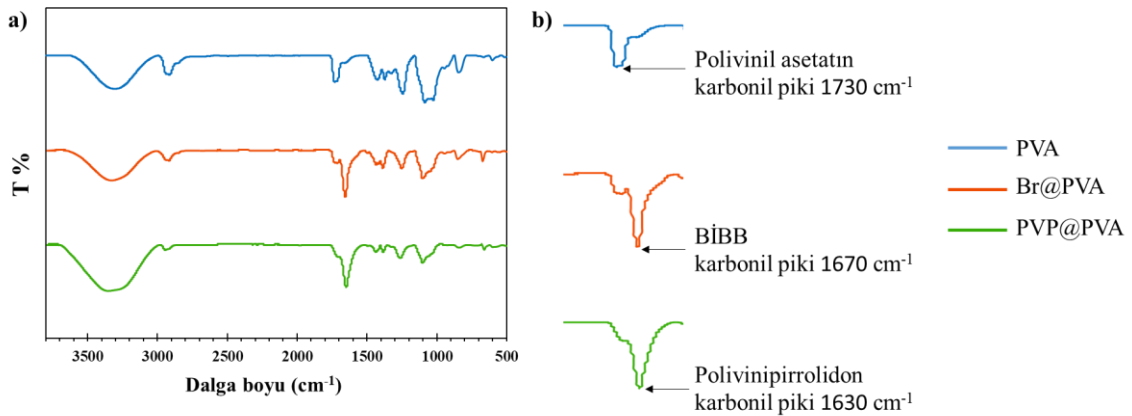
Bromlama reaksiyonu, PVA'nın bir ATRP makro başlatıcı olarak işlev görmesi ve PVP'nin yapıya aşılabilmesi için kritik öneme sahiptir. Bromlama neticesinde yapıya katılan Br grupları, CuBr (bakır bromür) ve Bpy (2, 2'-bipiridin) varlığında ATRP mekanizmasının başlatılabilmesi için gereklidir ve bu gruplar aşılacak PVP zincirlerinin büyümelerini başlattığı noktaları oluşturur. Bromlama reaksiyonu sonrası gerçekleştirilecek polimerizasyonda, PVA'nın -Br grupları ile CuBr/Bpy ve monomer arasındaki stokiyometrik oran önemli bir faktördür. Bu nedenle, PVA'nın bromlanma derecesini belirlemek kritik bir öneme sahiptir. Bu önemli bilginin elde edilmesinde hem FTIR hem de XPS analizi sonuçlarından faydalanılmıştır.

PVA'nın tedarikçi firma tarafından verilen hidroliz derecesi %88'dir. Buna göre PVA, yapısında %12 oranında polivinil asetat (PVAc) içerir. PVAc'a ait karbonil piki modifikasyon öncesi PVA'nın FTIR spektrumunda  $1643\text{ cm}^{-1}$ 'de görünmektedir (Şekil 8. a). Bromlama reaksiyonunun miktarını hesaplamak için, PVAc'a ait bu karbonil piki sabit bir referans olarak kullanıldı. Reaksiyon sonrasında yapıya eklenen BIBB moleküllerine ait karbonil piki, Şekil 8.b görülebileceği gibi, poli(vinil asetat)'a ait karbonil pikinden daha yüksek dalga boylarında ( $1670\text{ cm}^{-1}$ ) çıkar. PVA'nın tüm OH gruplarının bromlanması durumunda (yani modifikasyon yüzdesinin %100 olduğu durumda), BIBB moleküllerine ait karbonil pikinin alanı ile PVAc gruplarına ait karbonil pikinin alanlarının oranı 7.33 olmalıdır. Bu oranın sentezlenen numunelerdeki değeri bulunarak, bromlama yüzdesi tespit

edilebilir. Bromlanmış PVA örneğine ait FTIR spektrumundan, BIBB ve PVAc'ın karbonil piklerinin alanlarının oranı 3.71 olarak tespit edilmiştir. Bu hesaplamalar neticesinde, %100 modifikasyon durumunda tespit edilmesi beklenen 7.33 oranından 3.71'e düşüş, bromlama yüzdesinin %50.7 olduğunu gösterir.

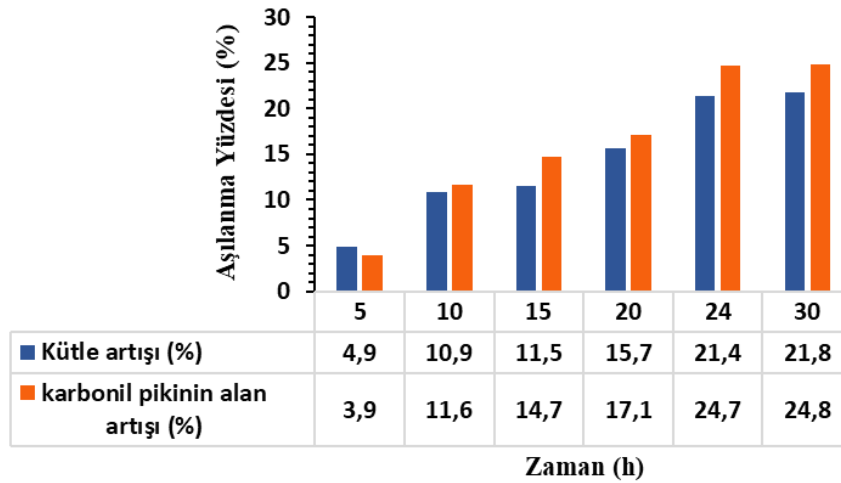
BIBB ile modifiye edilmiş PVA'nın FTIR spektrumunda, Şekil 8. a'de görüldüğü gibi,  $-C=O$  titreşim bandına karşılık gelen  $1670\text{ cm}^{-1}$ 'de yeni bir tepe noktası ortaya çıktı. Bu, PVA'nın başarılı bir şekilde bromlandığını doğrular. Ayrıca,  $1760\text{--}1800\text{ cm}^{-1}$  aralığında bir pik olmaması, reaksiyona girmemiş BIBB'nin modifiye edilen PVA örneğinden etkili bir şekilde uzaklaştırıldığını gösterir [195].

Aşı kopolimerizasyonu, yeni polimer zincirlerinin bir birincil polimer omurgasına kovalent olarak bağlandığı çok yönlü bir polimerizasyon tekniğidir. Şekil 8.a'da gösterildiği gibi, PVP'nin hidrojel yapısına ATRP yöntemi ile aşılmasını takiben PVP'nin karakteristik bağları FTIR spektrumunda tespit edilmiştir. PVP'ye ait C-N esneme titreşimi  $1286\text{ cm}^{-1}$ 'de ortaya çıkarken, C-H esneme ve eğilme pikleri sırasıyla  $2930\text{ cm}^{-1}$  ve  $1436\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlemlendi [196]. Ayrıca, Şekil 8.b'den görülebileceği gibi, PVP'ye ait karbonil piki BIBB ve PVAc'dan farklı olarak,  $1630\text{ cm}^{-1}$  dalga boyunda daha yüksek yoğunluklu bir tepe noktası olarak gözlemlendi.



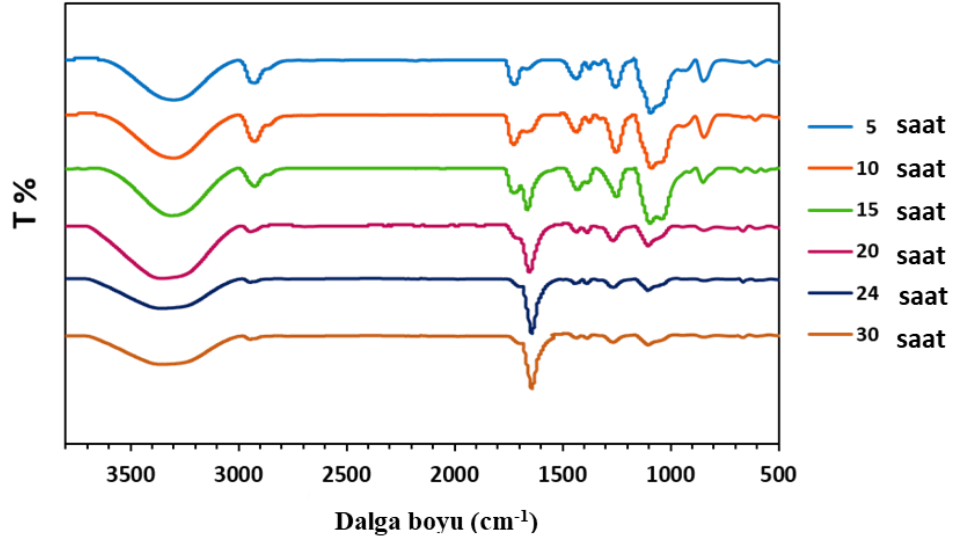
**Şekil 8.** a) Saf PVA, Br@PVA ve PVP@PVA hidrojjellerinin FTIR spektrumları. b) karbonil piklerinin detaylı gösterimi.

PVP'nin PVA hidrojeline aşılama derecesi (%), modifikasyonun başarısını gösteren önemli bir ölçüttür. Aşılama derecesini hesaplamak için tez kapsamında üç farklı yöntem kullanıldı. İlk yöntem, aşılama öncesi ve sonrasında hidrojenlerin kuru ağırlıklarının karşılaştırılmasıyla izlenen gravimetrik yöntemdir. Şekil 9'da görüldüğü gibi, kütle ölçümüne dayalı olarak hesaplanan aşılama derecesi zamanla artmaktadır ve 24 saatlik reaksiyon sonunda yaklaşık %21.4'e ulaşmaktadır. Gravimetrik hesaplamaların yanı sıra, FTIR analizi sonuçlarıyla da PVP'nin aşılama derecesi hesaplanmıştır. PVP'nin karbonil pikinin alanındaki artış oranı diğer karbonil pikine göre hesaplanan aşı oranı, 24 saat sonra %24.7 olarak belirlenmiştir. Bu değer, gravimetrik hesaplama ile elde edilen aşılama derecesi ile uyumludur ve diğer reaksiyon sürelerinde de benzer bir uyum gözlenmiştir. Son olarak, TGA ölçümleri sonucunda yapılan hesaplamalarla da aşılama dereceleri belirlenmiş ve örneğin 24 saatlik reaksiyon süresi sonrasında aşı derecesi %16,2 olarak tespit edilmiştir. Tezin ilerleyen kısımlarında detaylı bir şekilde bahsedilecek TGA'ya dayalı hesaplamaların, genel olarak diğer iki yöntemle uyumlu sonuçlar verdiği söylenebilir.



**Şekil 9.** Aşılama yüzdesini zamana karşı artışının iki farklı yöntemle kıyaslanması.

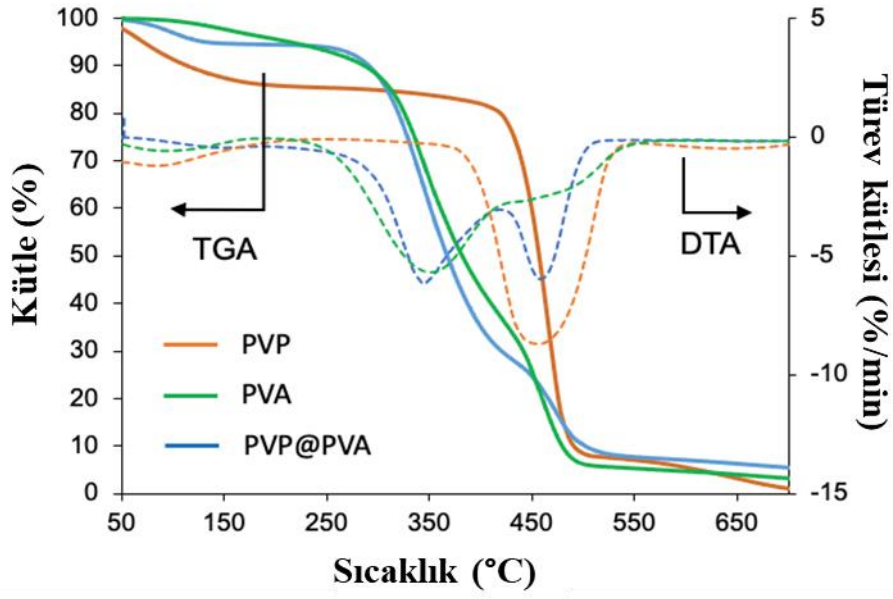
Polimerizasyon süresinin aşılama yüzdesi üzerindeki etkisini incelemek amacıyla farklı süreler boyunca yürütülen deneyler sonucunda elde edilen örneklerin FTIR analizleri gerçekleştirildi. Şekil 10'de zamanla 1630  $\text{cm}^{-1}$ 'deki karbonil tepe noktasının artan şiddetinden görülebildiği gibi, aşılama yüzdesi, polimerizasyon süresiyle artan bir eğilim sergiledi. Reaksiyon süresinin 24 saatten daha uzun olduğu durumlarda, spektrumda önemli bir değişiklik gözlenmedi. Bu nedenle, uygun aşılama süresi olarak 24 saat belirlenmiştir.



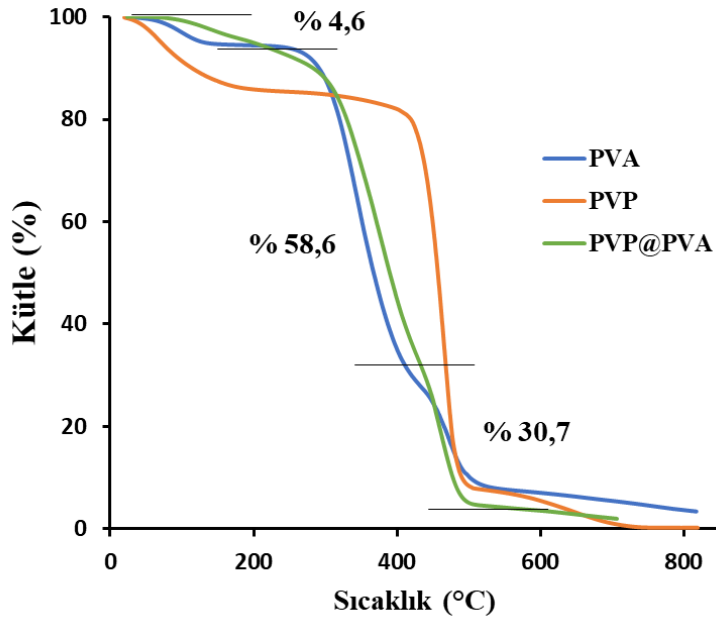
**Şekil 10.** Farklı reaksiyon sürelerinde sentezlenen PVP@PVA hidrojenlerinin (PVP@PVA) FTIR spektrumları.

Termogravimetrik analiz (TGA), polimerik malzemelerde ısıl özelliklerin incelenmesi ve aşılama işleminin doğrulanması amacıyla kullanılacak önemli bir yöntemdir. Şekil 11.'de, PVP@PVA örneğinin TGA eğrisi ve türevi, saf PVA ve PVP ile birlikte gösterilmektedir. Her üç numunenin bozunma profili, yaklaşık 100 °C'ye kadar olan kısımda suyun buharlaşmasına atfedilen ağırlık kaybını sergiler. PVA'ya ait termogram yaklaşık 260 °C'den 438 °C'ye kadar devam eden kütle kaybına karşılık gelen bozunma profili literatür ile uyumludur [197]. Bu bozunma, yan grubun (-OH) 'polien' verecek şekilde bozunması ve ayrıca PVA'nın ana zincirinin (C-C) karbokasyon oluşturarak bölünmesi nedeniyle belirgin bir ağırlık kaybı olarak ortaya çıkmaktadır. Saf PVP'nin termogramında yaklaşık 452,4 °C'de maksimuma ulaşan ve 405,8 °C ile 496,3 °C arasında gözlemlenen kütle kaybı ise, bu polimerin rapor edilen ısıl davranışı ile uyumludur [197]. PVP@PVA hidrojenine ait termogramda, her iki polimere ait de karakteristik ısıl davranışlar tespit edilmiştir. Bu durum PVP'nin başarılı bir şekilde PVA'ya aşıldığını doğrular.





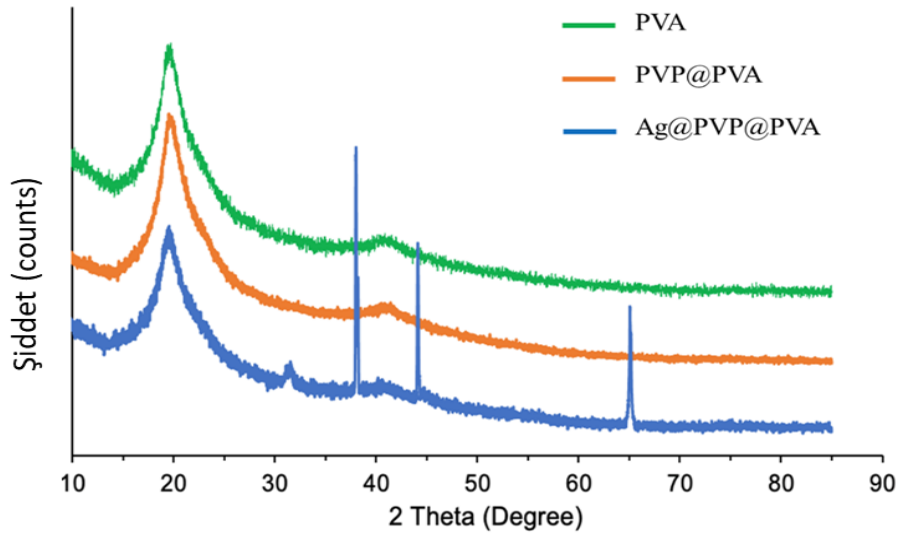
Şekil 11. PVP, PVA hidrojel ve PVP@PVA hidrojelinin TGA ve DTA termogram eğrileri



Şekil 12. 24 saatlik sürede sentezlenmiş PVP@PVA hidrojellerinin TGA eğrisinden aşılama yüzdesi hesaplanmasına dair örnek bir gösterim.

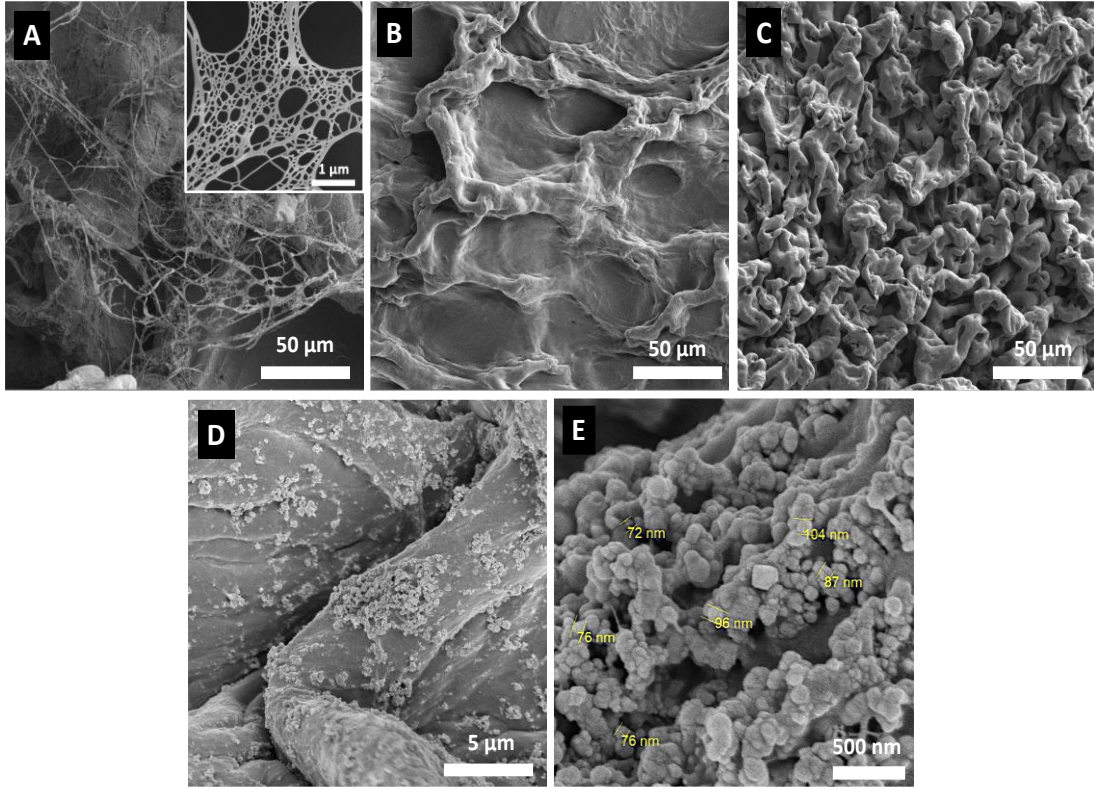
Aşılınmış hidrojel örneklerine ait DTA eğrilerinde hem PVA hem de PVP'ye ait karakteristik bozunma pikleri ayrı ayrı tespit edilebildiğinden, TGA analizi aşılama yüzdesi hakkında önemli bilgiler sunar. Şekil 12.'de görüldüğü gibi, PVP@PVA hidrojelinin yapısında yaklaşık 200 °C'ye kadar görülen %4,6'lık kütle kaybı hem saf PVA hem de saf PVP'de benzeri görülen bir davranış olup, yapılarda bulunabilecek safsızlık ya da su gibi uçucu yapıların uzaklaşmasına karşılık gelmektedir. Ardından, en büyük kütle kaybı %58,6 olarak yaklaşık 220-438 °C aralığında PVA'nın yapısındaki OH gruplarının bozunmasına karşılık gelmektedir. Diğer taraftan, üçüncü bir bozunma davranışı olarak, yaklaşık 438-497 °C aralığında tespit edilen %30,7'lik kütle kaybı, hem PVA'nın ana zincirinde (C-C) gerçekleşen bozunmalara, hem de saf PVP'nin bozunma eğrisiyle uyumlu bir şekilde aşılamanın termal degradasyonuna ithaf edilir. Aşılama yüzdesini belirlemek için, PVP@PVA ve PVA hidrojellerinin TGA eğrilerinin türevleri alınmış ve PVA'nın 220-438 °C aralığında tek başına sergilediği bozunma pikinin ve 438-497 °C aralığındaki PVA ve PVP'nin sergilediği örtüşen bozunma pikinin alanları, saf PVA örneğindeki bu piklerin alanları ile kıyaslanarak, aşılınmış örneklerdeki PVP miktarı tespit edilmiştir. Buna göre, örneğin 24 saat aşılınmış örneğin yukarıda bahsedilen iki pikin birbirine oranının, saf PVA'ya kıyasla değişiminden elde edilen PVP aşılama yüzdesi, %16,2 olarak hesaplanmıştır. Farklı yöntemlerle hesaplanan aşılama oranları birbiri ile kıyaslandığında, örneğin 24 saatlik sürede sentezlenmiş PVP@PVA hidrojelinin gravimetrik, FTIR ve TGA yöntemleriyle hesaplanan aşılama yüzdesi sırasıyla %21,36, %24,74 ve %16,2 olarak tespit edilmiştir. Bu durumda, 24 saatlik reaksiyon süresi neticesinde, kütlece yaklaşık %20 civarında PVP aşılmasının gerçekleştiğini söylemek mümkün olabilir.

X-ışını kırınımı (XRD), bir malzemenin kristal yapısını ve kristallik derecesini belirlemek için yaygın olarak kullanılan bir karakterizasyon tekniğidir. Saf PVA hidrojelinin, PVP aşılınmış PVA hidrojelinin (PVP@PVA) ve Ag NP'ler ile dekore edilmiş hidrojel (Ag@PVP@PVA) XRD desenleri Şekil 13'de sunulmaktadır. Her üç hidrojel yapısı da amorf karakterlerini doğrulayan yaklaşık 20° merkezli geniş bir XRD piki sergiler. Ag@PVP@PVA numunesine ait XRD deseninde, metalik Ag NP'lerin (111), (200) ve (220) kristal düzlemlerine karşılık gelen üç karakteristik kırınım zirvesi sırasıyla,  $2\theta = 38.0^\circ$ ,  $44.1^\circ$  ve  $65.1^\circ$ 'de gözlemlenmiştir. [101, 102]. Bu durum, Ag(I) iyonlarının ısı indirgenmesi ile hidrojel yapısında metalik AgNP'lerin başarılı şekilde oluştuğunu göstermektedir.



**Şekil 13.** PVA, PVP@PVA, Ag@PVP@PVA Hidrojellerinin XRD Desenleri

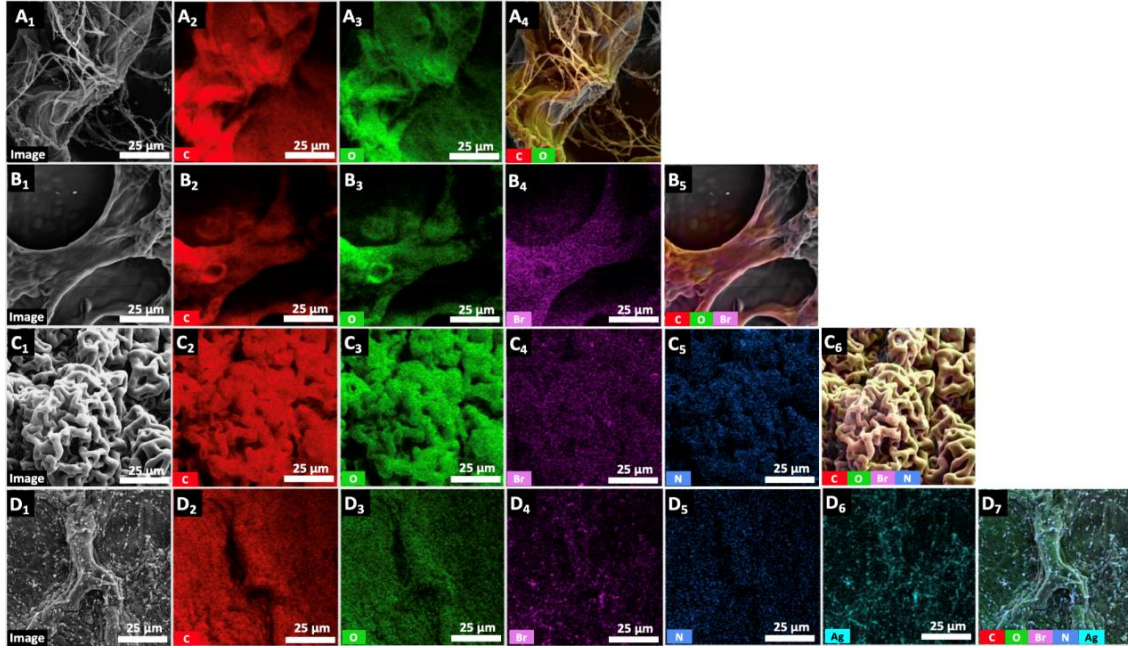
SEM (Taramalı Elektron Mikroskobu), hidrojellerin yüzeyinin yüksek çözünürlüklü görüntülerini oluşturarak, hidrojelin genel gözenek yapısını ve morfolojisini detaylı bir şekilde inceleyebilmeyi mümkün kılar. Ayrıca, Ag nanoparçacıklarının varlığı ve dağılımı da SEM aracılığıyla belirlenebilir, böylece hidrojellerin nanoparçacıklarla dekore edilme durumu hakkında kapsamlı bir değerlendirme yapma imkânı elde edilir. Şekil 14a'da sunulan saf PVA'ya ait SEM resmi incelendiğinde, liyofilizasyon işlemi sonrasında hidrojel gözeneklerinin büyük ölçüde kapanmadığı, hidrojelin gözenekli ve üç boyutlu bir ağ yapılarına sahip olduğu görülmektedir. Bu örneğin yapısında, yüzeyi boyunca hemen hemen eşit olarak dağılmış çok sayıda mikro gözenek bulunmaktadır. Bromlanma işlemi sonrasında (Şekil 14.b), PVA yapısındaki mikro gözenekliliğin azaldığı görülmektedir. PVP'nin PVA hidrojeline aşılmasıyla (Şekil.14.c), mikro gözeneklerin büyük ölçüde kapandığı, yüzey pürüzlülüğünün azaldığı anlaşılmaktadır. Şekil 14.d ve 14.e'de, Ag@PVP@PVA hidrojellerine ait SEM görüntüleri, yaklaşık 80 nm boyutlarında ve nispeten tek tip gümüş nanoparçacıklarının (Ag NP'ler) varlığını gösterir. Bu resimlerde, Ag NP'lerin hidrojel yüzeyinde iyi dağıldığı gözlenmektedir.



**Şekil 14.** (A) Saf PVA hidrojelinin, (b) Bromla modifiye edilmiş PVA hidrojelinin (Br@PVA), (c) PVP aşılı PVA hidrojelinin (PVP@PVA), (d) ve (e) Ag NP'lerle modifiye edilmiş PVA hidrojelinin (Ag@PVP@PVA) SEM görüntüleri.

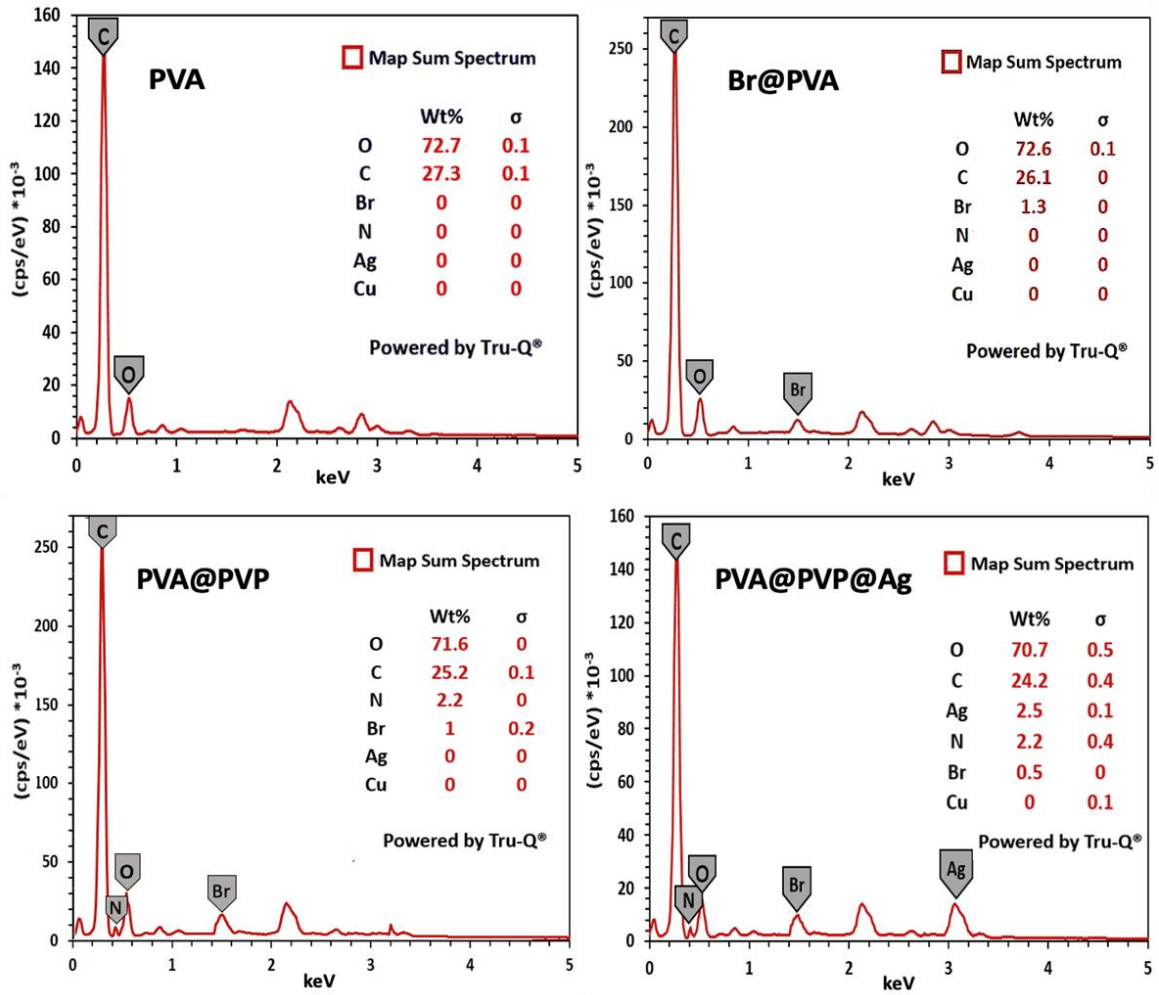
Şekil 15. hidrojellerin farklı sentez aşamalarında, SEM-EDX yöntemiyle tespit edilen elementleri ve bu elementlerin görüntüler boyunca dağılım haritalarını göstermektedir. PVA hidrojeline ait, Şekil.15-A<sub>2</sub> ve A<sub>3</sub>'teki görüntülerde, kırmızı ve yeşil noktalar, sırasıyla karbon ve oksijen elementlerinin homojen bir dağılımını göstermektedir. Bromlanmış hidrojele ait B kodlu görüntüler arasındaki B<sub>4</sub> şeklinde, mor noktalarla gösterilen dağılım, yapıda bromun varlığını ve bu elementin homojen bir şekilde tüm yüzeye eklendiğini gösterir. Şekil 16.'de, Br@PVA örneğine ait spektrumunda %1,3'lük bir oranda Br tespit edilmesi de bromlama işleminin başarısını gösterir. PVP'nin PVA hidrojeline aşılmasını takiben, %2.2'lik bir oranda azot (N) elementinin varlığını gösteren Şekil 16.'deki spektrum ve bu elementin hidrojel yapısındaki dağılımı gösteren C<sub>5</sub> görüntüsü, PVP'nin yapıya aşılındığına dair önemli kanıt sunar. Son olarak, Ag NP'ler ile modifiye edilen örneğe ait görüntülerden D<sub>6</sub> kodlu dağılım görüntüsünde, Ag NP'lerin varlığı ve tüm hidrojel

yüzeyindeki homojen dağılımı doğrulanır. Ag NP'lerin varlığı, Şekil 16.'de sunulan EDX spektrumunda 2,5 keV'de gözlenen metalik Ag NP'lere ait tipik pik ile de desteklenir. EDX spektrumlarında, hidrojellerde bakır iyonlarının olmaması, ATRP sentez adımı sonrasında bakırın tamamen yapıdan uzaklaştırıldığını gösterir.



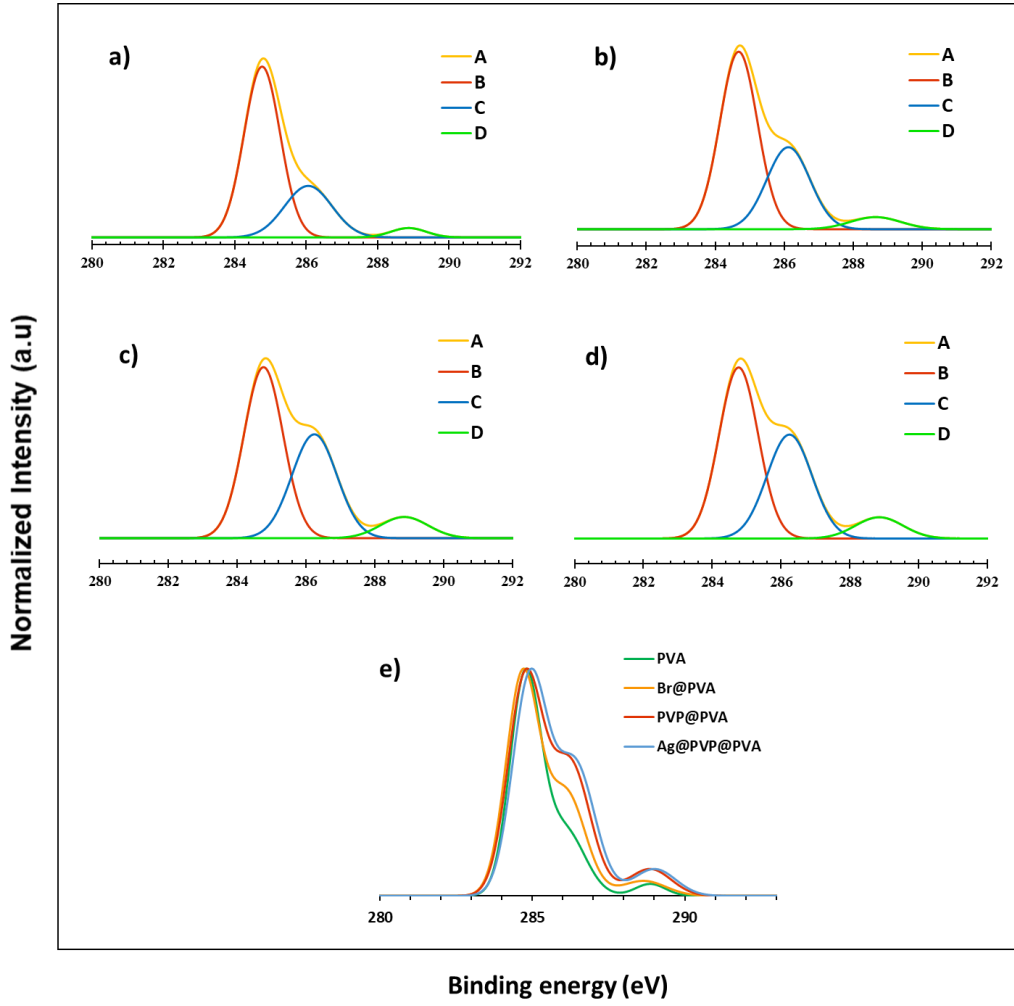
**Şekil 15.** PVA (A1), Br@PVA (B1), PVA@PVP (C1), Ag@PVA@PVP (D1) için Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) görüntüleri ve EDX element dağılımları. Spesifik elementler için SEM-EDX eşlemeleri farklı renk ve sayılarla gösterilmiştir: karbon (C, kırmızı, "2"), oksijen (O, yeşil, "3"), brom (Br, mor, "4"), nitrojen (N, mavi, "5") ve gümüş (Ag, turkuaz, "6").





**Şekil 16.** PVA, Br@PVA, PVP@PVA ve Ag@PVP@PVA hidrojenlerinin SEM-EDX Spektrumları.

Sentezlenen hidrojel yapılarının kimyasal bağ çevrelerini ve etkileşimlerini araştırmak için etkili bir yüzey karakterizasyon tekniği olan X-ışını fotoelektron spektroskopisi (XPS) analizi gerçekleştirilmiştir. Genel olarak nanopartiküllerin agrege olmadan stabilize edilmesi, Ag atomları ve iyonları için afiniteye sahip O, N veya S gibi elementleri içeren elektronca zengin fonksiyonel grupların varlığında meydana gelir. Bu atomlar, AgNP'lerin yüzeyinde polimer moleküllerinin adsorpsiyonuna yol açarak dipol-dipol, iyon-dipol veya koordinasyon etkileşimleri oluşturarak nanoparçacıkların topaklanmasını engeller [200].



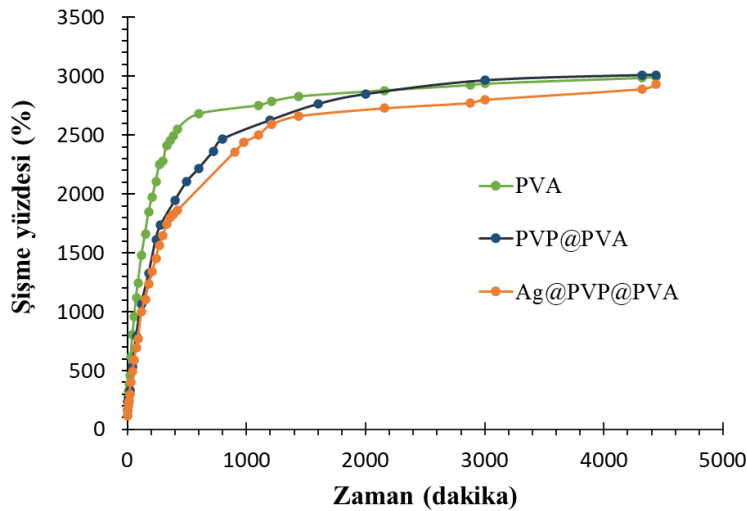
**Şekil 17.** a) PVA, b) Br@PVA, c) PVP@PVA ve d) Ag@PVP@PVA hidrojenlerinin C1s çekirdek seviyesi XPS spektrometreleri ve e) C1s spektrumlarının üst üste görüntüsü.

Sentezlenen hidrojenlerin XPS analizleri sentez aşamalarının tümü için yapıldı. Şekil 17.'de gösterildiği gibi tüm C1s pikleri, yaklaşık 284,7, 286,4 ve 289 eV bağlanma enerjilerinde 3 bileşene ayrılabilir. Bu bileşenler sırasıyla yapılarda bulunan, C-C, C-O ve C=O fonksiyonel gruplarını karşılıklı olarak temsil etmektedir. Şekil 17.a'da görülebileceği gibi saf PVA hidrojenli yapıda, C-C ve C-O grupları spektrumların ana bileşenleri olarak dikkat çekmektedir. PVA yapısında bulunan hidroliz olmamış asetat gruplarının varlığını gösteren 289 eV'deki küçük pik FTIR ile uyumlu bir şekilde PVA yapısını doğrulamaktadır. Bromlama aşaması neticesinde, Şekil 17.b'de görülebileceği gibi, C=O pikinin şiddeti

yapıya eklenen BİBB'in karbonil grupları nedeniyle belirgin bir artış göstermiştir. Bu durum, BİBB'in yapıya eklendiğini doğrular. Şekil 17.c ve d'de görüldüğü gibi PVP'nin yapıya aşılması C=O pikinin şiddetinin artmasına sebep olmuştur. Ayrıca, PVP yapısında bulunan C-N piki, yaklaşık 286,4 eV'daki mevcut C-O piki ile örtüşerek bu pikin de şiddetinde belirgin bir artışa sebep olmuştur. Bu değişimler, Şekil 17.e de üst üste sunulan C1s spektrumlarından net bir şekilde görülebilmekte ve yapılan kimyasal modifikasyonların gerçekleştiğini kanıtlamaktadır.

#### 4.2. Hidrojellerin Şişme Davranışları

Saf PVA, PVP aşılınmış PVA ve Ag ile modifiye edilmiş PVP@PVA hidrojellerinin şişme kinetiğini Şekil 18.'de gösterilmektedir. Saf PVA hidrojeli daha kısa sürede hızla denge durumuna ulaşmıştır. PVA hidrojeline PVP'nin aşılması, beklendiği gibi, PVA'nın omurgasına PVP'nin girmesi nedeniyle gözeneklerinin kısmen kapanmasına neden olarak, denge su absorpsiyon miktarında net bir değişikliğe sebep olmasa da jelin şişme kinetiğinde yavaşlamaya yol açmıştır. Ag@PVP@PVA örneğinde de denge şişme miktarı değişmese de, nanoparçacıkların gözeneklerde birikmesi, daha yavaş bir şişme kinetiği gözlenmesine neden olmuştur. Şekil 18'da sunulan sonuçlar, yapılan modifikasyonların, sentezlenen hidrojellerin süper emici hidrojel özelliklerinden ödün vermeden yapılarının değiştirilebildiğini göstermesi açısından önemlidir. PVA hidrojelleri çoklu modifikasyon adımının ardından, şişme kapasitelerini korumuş ve başlangıç ağırlıklarının yaklaşık 30 katına kadar şişme davranışı sergilemiştir.

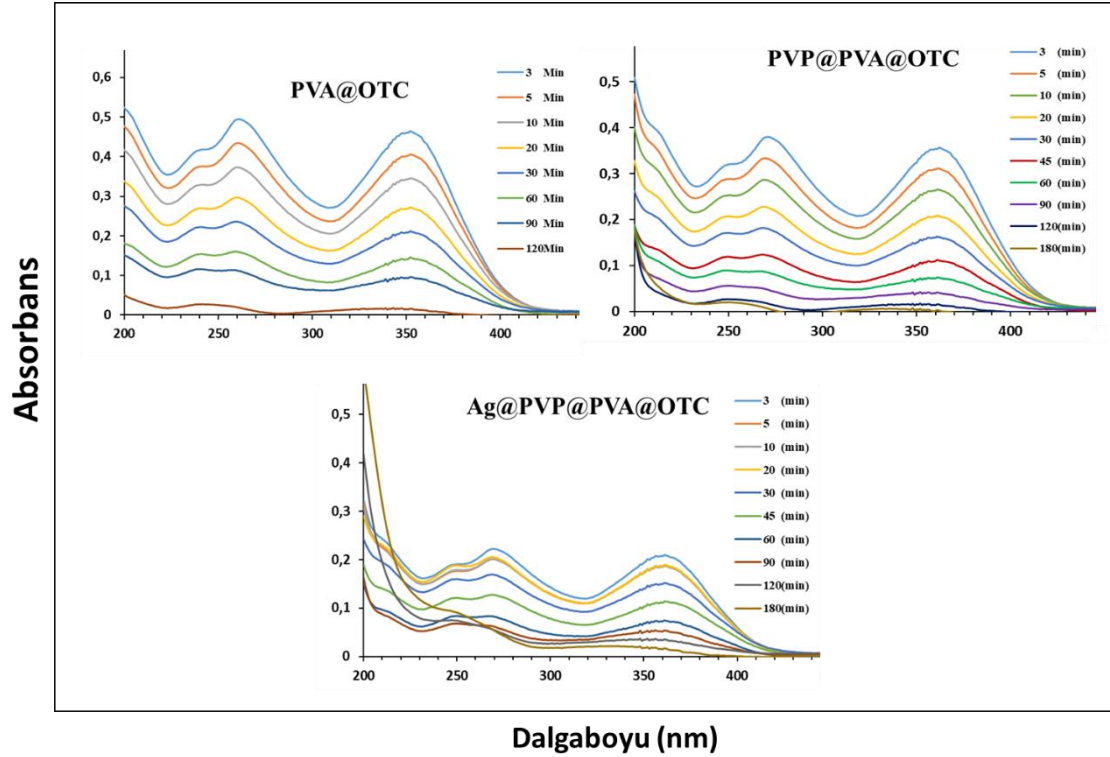


Şekil 18. PVA, PVP@PVA ve Ag@PVP@PVA Hidrojellerinin Suda Şişme Kinetiği.



### 4.3. Hidrojellere OTC Yüklmesi ve Salım Çalışması ve Sonuçları

PVA, PVP@PVA ve Ag@PVP@PVA hidrojellerinden kümülatif OTC salımına dair veriler, Şekil 19. ve 21.'de sunulmaktadır. Her üç hidrojelin salım davranışı, oda sıcaklığında 250–800 nm dalga boyu aralığında UV-Vis spektrofotometre tekniği ile incelenmiştir.

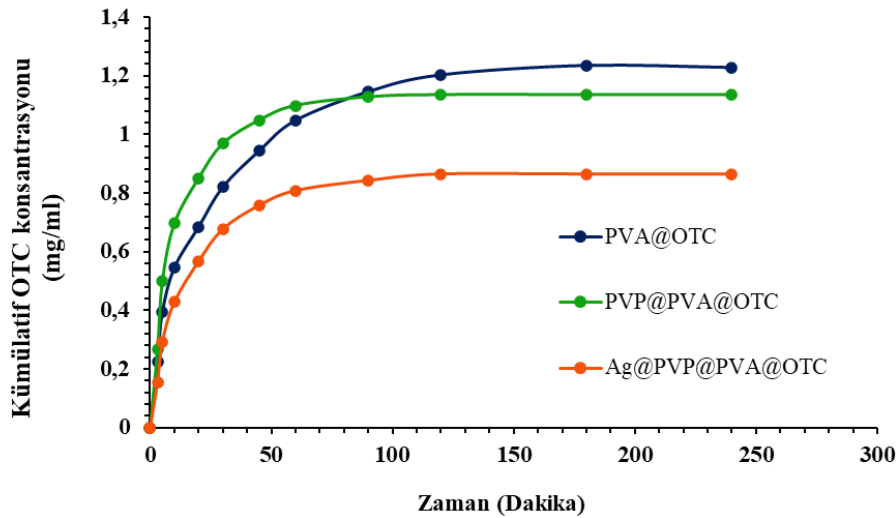


Şekil 19. PVA, PVP@PVA ve Ag@PVP@PVA hidrojellinin ilaç salımına dair UV-Vis spektrumları

Hidrojellere yüklenmeyen ilaç miktarı alınan salım konsantrasyon sonuçları aynı derecede olması, salımın başarılı bittiğini kanıtlamaktadır. Bu veriler her üç hidrojel için öncesinden elde edilen OTC'nin kalibrasyon eğrisinde tepe noktaları kullanılarak konsantrasyon miktarı elde edildi ve salım eğrisi Şekil 20'de gösteriliği gibi çizildi. PVA, büyük gözeneklere sahip olması nedeniyle PVP@PVA ve Ag@PVA@PVP numunelerinden daha iyi salım davranışı sergiler. PVP@PVA hidrojelinin salım kinetiği, PVA'ya kıyasla bir miktar yavaşlamıştır. Ag NP'lerin PVA@PVP omurgası üzerinde bulunması, hidrojelin açıklıklarını daraltarak yüklenen ilaç miktarında azalışa sebep olur. PVA, PVP@PVA ve Ag@PVP@PVA

numuneleri için DLE değerleri sırasıyla %24.74 ,%22,68 ve %17,27 olarak hesaplandı. Bu hidrojeller için DLC değerleri ise sırasıyla %15.62 ,%14.17 ve %10.79 olarak tespit edildi. Bu değerler, gerçekleştirilen modifikasyonlar neticesinde azalışlar olsa da, halen mevcut tatmin edici miktardaki bir ilaç yükleme verimliliği ve kapasitesine işaret eder.

Literatürdeki mevcut salım çalışmalarında, yaklaşık 43 °C üzerinde ve ayrıca alkalın pH koşullarında OTC bozunmasının gerçekleştiği rapor edilmiştir [45, 46]. Bu nedenle, mevcut tez çalışmasında ilaç salım çalışma koşulları fizyolojik ortam ile uyumlu olan 37 °C ve pH 7.2 olarak belirlenmiştir. Şekil 20’de sunulan hidrojellerinden kümülatif OTC salım eğrilerinden görülebileceği gibi, saf PVA için salım kinetiği daha yavaş gerçekleşmiştir. PVA hidrojelleri için OTC salımı yaklaşık 150 dakika sonunda dengeye ulaşırken, modifiye edilmiş hidrojel yapılarında birbiri ile benzer şekilde yaklaşık 50 dakika neticesinde ilaç salım dengesine ulaşılmıştır.



Şekil 20. PVA@PVP ve Ag@ PVP@ PVA Hidrojellerinden Kümülatif OTC Salınımı

#### 4.4. Test Edilen Biyomalzemelerin Antimikrobiyal Etkileri

Antibiyotik kullanımındaki artışa yanıt olarak çoklu ilaca dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkmasıyla birlikte, yenilikçi bakteriyostatik ve bakterisidal antimikrobiyal ajanların araştırılması ve geliştirilmesine yönelik acil ve küresel bir ihtiyaç söz konusudur [161]. Gümüş, yüzyıllardır yanık bakımında iyileştirici olarak kabul edilmiştir ve bu nedenle umut verici bir antimikrobiyal ajan olarak ortaya çıkmıştır [33, 34]. Gümüş nanoparçacıkların

antimikrobiyal etkinliklerinden, antimikrobiyal jel formülasyonları, yara örtüleri, diş hekimliği ve ortopedi uygulamaları gibi çeşitli alanlarda faydalanılmaktadır [34, 35].

Bu tez çalışmasında, AgNP'lere ek olarak güçlü mikrobiyal inhibe edici özeliği [28, 29] ile bilinen oldukça etkili bir antibiyotik olan oksitetrasiklin (OTC), hem ayrı ayrı hem de kombinasyon halinde hidrojellere entegre edildi. Bulgularımızın sonuçlarına göre, hem Ag@PVP@PVA hem de Ag@PVP@PVA@OTC, test edilen tüm mikroorganizmaların büyümesini inhibe ettiği görüldü. Bununla birlikte, Ag@PVP@PVA, Tablo 3 ve 4'de görülebileceği gibi, 3 klinik izolatin hepsine karşı hem inhibitör hem de mikrobisidal etkiye neden olan tek biyomateryal olarak dikkat çekmiştir. Ag@PVP@PVA, test edilen mikrobiyal grupların her birine karşı en yüksek engelleme potansiyelini sergilemiştir. Sonuçlarda, PVA@PVP numunesinin, test edilmiş üç klinik suça karşı da toksisite sergilememesi, ATRP polimerizasyonu ile sentezlenmiş hidrojeller yapılarında Cu<sup>+</sup> iyonu ya da ligantlar gibi toksik türlerin kalmadığını doğrulaması açısından önemlidir.

**Tablo 3.** PVP@PVA (-) Ag@PVP@PVA, Ag@PVP@PVA@OTC ve PVA@OTC'nin *C. Tropicalis* T26 (Maya), *P. Mirabilis* U15(g -) ve *S. Epidermidis* W17(g +) suşlarının büyümeleri üzerindeki inhibisyon etkisi.

	<i>C. tropicalis</i> T26	<i>P. mirabilis</i> U15	<i>S. epidermidis</i> W17
<b>PVP@PVA</b>	+	+	+
<b>Ag@PVP@PVA</b>	-	-	-
<b>Ag@PVP@PVA@OTC</b>	-	-	-
<b>PVP@PVA@OTC</b>	+	-	-

- inhibisyon başarılı

+ inhibisyon başarısız

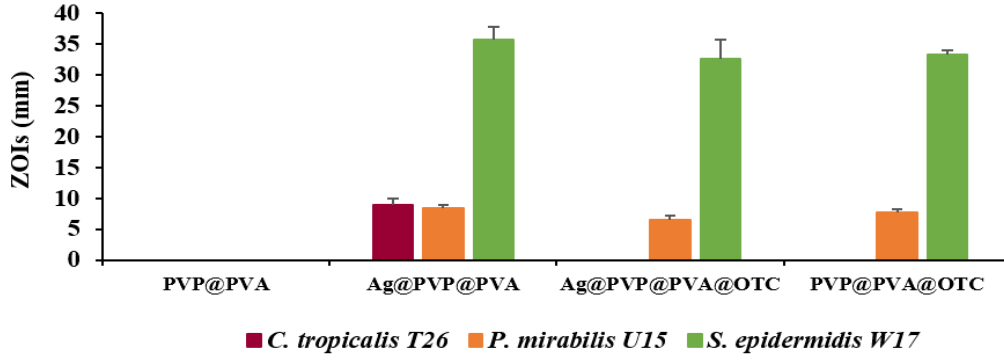
**Tablo 4.** PVP@PVA (-), Ag@PVP@PVA, Ag@PVP@PVA@OTC ve PVA@OTC'nin C. Tropicalis T26 (Maya), P. Mirabilis U15 (g<sup>-</sup>) ve S. Epidermidis W17(g<sup>+</sup>) suşları üzerindeki mikrobisidal etkisi.

	<b>C. tropicalis T26</b>	<b>P. mirabilis U15</b>	<b>S. epidermidis W17</b>
<b>PVP@PVA</b>	+	+	+
<b>Ag@PVP@PVA</b>	-	-	-
<b>Ag@PVP@PVA@OTC</b>	+	-	-
<b>PVP@PVA@OTC</b>	+	-	-

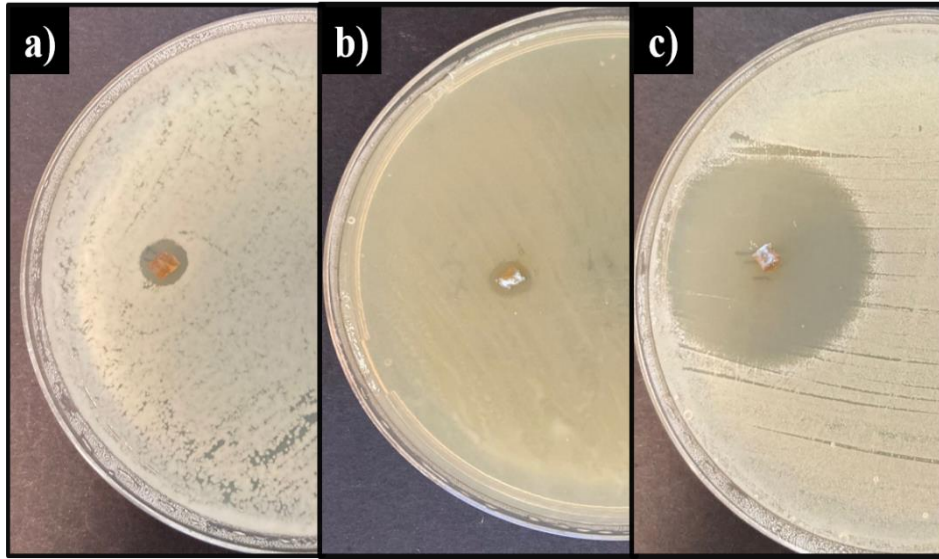
- inhibisyon başarılı

+ inhibisyon başarısız

Şekil 21. ve Şekil 22. 'de sunulan sonuçlar, test edilen tüm materyaller arasında Ag@PVP@PVA'nın, farklı mikrobiyal gruplara ait, test edilen üç klinik izolatan tümüne karşı inhibitör bölgeler sergilediğini göstermektedir. Buna karşılık, Ag@PVP@PVA@OTC ve PVP@PVA@OTC yalnızca P. Mirabilis U15 (g<sup>-</sup>) ve S. epidermidis W17 (g<sup>+</sup>) suşlarına karşı inhibisyon bölgelerine neden olmuş, C. Tropicalis T26 (Maya) üzerinde hiçbir etki göstermemişlerdir. Ayrıca, Ag@PVP@PVA'nın, test edilen her mikroorganizma için en yüksek inhibisyon bölgesi çapını göstermesi dikkat çekicidir; bu, diğer malzemelerle karşılaştırıldığında, bu hidrojelin üstün antimikrobiyal aktivitesini gösterir. Şaşırtıcı şekilde, Ag@PVP@PVA@OTC örneğinin, Ag@PVP@PVA hidrojeline kıyasla daha düşük performans sergilemesi, OTC'nin hidrojel ağındaki Ag NP'lerin yüzeyine fiziksel etkileşimlerle bağlanıp, bu nanoparçacıkların etkinliğini azaltması ile açıklanabilir. Bu örneğin, sadece AgNP'leri içeren hidrojele kıyasla düşük performans göstermesine rağmen, sadece OTC içeren örnekten kısmen daha yüksek antimikrobiyal etkinlik sergilemesi, ilaç dozajını azaltmak adına gümüş nanoparçacıklarla birlikte uygulanabilecek sinerjik ilaç tedavilerinin potansiyeline dair umut vermektedir.



**Şekil 21.** PVP@PVA (-), Ag@PVP@PVA, Ag@PVP@PVA@OTC ve PVA@OTC'nin *C. Tropicalis* T26 (Maya), *P. Mirabilis* U15 (g-) ve *S. Epidermidis* W17(g+) suşları üzerindeki ZOI'lerin milimetre bazından çap büyüklüğü.



**Şekil 22.** A) *C. Tropicalis* T26, B) *P. Mirabilis* U15 ve C) *S. Epidermidis* W17 suşlarına karşı Ag@PVP@PVA'nın neden olduğu ZOI'lerin görüntüleri. Resimde görüldüğü gibi en fazla etkiyi gösteren Ag@PVP@PVA hidrojel, üç farklı bakteriye inhibisyon davranışı sergilemiştir.

## 5. TOPLU SONUÇLAR

PVA hidrojelleri, gama ışınlarına maruz bırakılarak, herhangi bir kimyasal kullanılmadan, çevre dostu ve yeşil bir yöntemle, sterilize halde sentezlenmiştir. Bu hidrojellerinin yüzeyleri bir ATRP başlatıcısı olan BİBB ile modifiye edilmiş ve ATRP yöntemi uygulanarak PVP ile aşılansmıştır. BİBB'in, PVA'nın hidroksil gruplarına bağlanma modifikasyon derecesi %50,7, PVP'nin 24 saat sonundaki aşılansma derecesi ise yaklaşık %20 olarak tespit edilmiştir.

PVP aşılansmış hidrojeller, çevre dostlu bir yöntem olarak termal indirgeme tekniği ile gümüş nano parçacıklarla modifiye edilmiştir. Sentezlenen hidrojel yapıları FTIR, SEM, SEM-EDX, TGA, XPS ve XRD teknikleriyle karakterize edilmiştir. SEM analizinde, gümüş nano parçacıkların yaklaşık 60 nm boyutunda olduğu tespit edilmiştir.

PVP@PVA, Ag@PVP@PVA, PVP@PVA@OTC ve Ag@PVP@PVA@OTC örneklerinin antimikrobiyal özellikleri üç farklı bakteri suşu üzerinde incelenmiştir. Ag@PVP@PVA hidrojelinin test edilen her mikroorganizma için en yüksek inhibisyon bölgesi çapına sahip olduğu görülmüş, ayrıca OTC ve Ag NP'lerin birlikte kullanımının, OTC'nin tek başına kullanımına kıyasla daha yüksek antimikrobiyal etki elde edilmesine sebep olduğu anlaşılmıştır. Bu durum, antibiyotik olmadan sentezlenen Ag@PVP@PVA gibi nanoparçacık içeren yapıların ya da nanoparçacıkların ilaçlarla birlikte sinerjik kullanımının, bakterilere karşı önemli bir inhibisyon elde edilmesinde ve antibiyotik kullanım dozajının düşürülebilmesinde etkili bir strateji olabileceğini göstermesi açısından önemlidir. Ayrıca, literatürde gram (+) bakterilerin inhibisyonunun gram (-) bakterilere kıyasla daha zor olduğu bilinmektedir. Sentezlenen tüm malzemeler gram (+) bakterilere karşı daha yüksek bir inhibisyon davranışı sergilemiştir. Bu durum elde edilen örneklerin potansiyeli göstermesi açısından önemlidir.

Sonuç olarak, Ag NP'lerin yara iyileştirme uygulamalarına dahil edilmesi, farklı gruplara ait mikroorganizmaları etkili bir şekilde inhibe ederek, çeşitli klinik izolatlarla karşı dikkate değer geniş spektrumlu antimikrobiyal aktivite gösterdiğinden umut vaat etmektedir. Bulgularımız, literatürde bilinen bu davranışın, hidrojel formundaki bir biyomalzemeye, Ag@PVP@PVA yapısına, başarıyla dahil edilebileceğini göstermesi açısından önemlidir. Ayrıca tez kapsamında antibiyotik moleküller ile nanoparçacıkların sinerjik kullanımına dair

de önemli veriler elde edilmiştir. Tez kapsamında elde edilen sonuçlar, çoklu ilaca dirençli mikroorganizmaların oluşturduğu zorlukların üstesinden gelmek, bakteri kolonizasyonunu engellemek ve yara iyileşme çalışmalarını geliştirmek için değerli veriler sunmaktadır.

## 6. KAYNAKÇA

- [1] M. Frieri, K. Kumar, A. Boutin, Antibiotic resistance, *J Infect Public Health* 10 (2017) 369–378.
- [2] S. Li, S. Dong, W. Xu, S. Tu, L. Yan, C. Zhao, J. Ding, X. Chen, Antibacterial hydrogels, *Advanced Science* 5 (2018) 1700527.
- [3] S. Hou, Z. Xia, J. Pan, N. Wang, H. Gao, J. Ren, X. Xia, Bacterial cellulose applied in wound dressing materials: Production and functional modification—A review, *Macromol Biosci* 24 (2024) 2300333.
- [4] M. Kuddushi, A.A. Shah, C. Ayranci, X. Zhang, Recent advances in novel materials and techniques for developing transparent wound dressings, *J Mater Chem B* (2023).
- [5] B. Sheokand, M. Vats, A. Kumar, C.M. Srivastava, I. Bahadur, S.R. Pathak, Natural polymers used in the dressing materials for wound healing: Past, present and future, *Journal of Polymer Science* 61 (2023) 1389–1414.
- [6] L.M. Arrieta Payares, L.D.C. Gutiérrez Púa, L.A. Di Mare Pareja, S.C. Paredes Méndez, V.N. Paredes Méndez, Microalgae applications to bone repairing processes: A review, *ACS Biomater Sci Eng* 9 (2023) 2991–3009.
- [7] A. Negi, A. Chauhan, R. Kashyap, R.K. Sharma, G.R. Chaudhary, Recent Advances and Perspectives on Polymer-Based Materials for Biomedical Applications, *Advanced Materials for Biomedical Applications: Development and Processing* (2023) 71–84.
- [8] M.U.A. Khan, M.A. Aslam, M.F. Bin Abdullah, A. Hasan, S.A. Shah, G.M. Stojanović, Recent perspective of polymeric biomaterial in tissue engineering—a review, *Mater Today Chem* 34 (2023) 101818.
- [9] F. Tariq, M. Zaman, M.A. Waqar, M.A. Saeed, R.M. Sarfraz, Design, optimization & characterization of niosomal & polymeric nanoparticles, *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials* (2023) 1–14.
- [10] P. Ilayaperumal, P. Chelladurai, K. Vairan, P. Anilkumar, B. Balagurusamy, Polyphosphazenes—A promising candidate for Drug Delivery, Bioimaging, and tissue Engineering: a review, *Macromol Mater Eng* 308 (2023) 2200553.
- [11] N.H. Thang, T.B. Chien, D.X. Cuong, Polymer-based hydrogels applied in drug delivery: An overview, *Gels* 9 (2023) 523.
- [12] B. Kickhöfen, H. Wokalek, D. Scheel, H. Ruh, Chemical and physical properties of a hydrogel wound dressing, *Biomaterials* 7 (1986) 67–72.
- [13] Z. Fan, B. Liu, J. Wang, S. Zhang, Q. Lin, P. Gong, L. Ma, S. Yang, A novel wound dressing based on Ag/graphene polymer hydrogel: effectively kill bacteria and accelerate wound healing, *Adv Funct Mater* 24 (2014) 3933–3943.



- [14] Z. Ajji, I. Othman, J.M. Rosiak, Production of hydrogel wound dressings using gamma radiation, *Nucl Instrum Methods Phys Res B* 229 (2005) 375–380.
- [15] M.S.B. Husain, A. Gupta, B.Y. Alashwal, S. Sharma, Synthesis of PVA/PVP based hydrogel for biomedical applications: a review, *Energy Sources, Part A: Recovery, Utilization, and Environmental Effects* 40 (2018) 2388–2393.
- [16] N.H. Thang, T.B. Chien, D.X. Cuong, Polymer-based hydrogels applied in drug delivery: An overview, *Gels* 9 (2023) 523.
- [17] J. Maitra, V.K. Shukla, Cross-linking in hydrogels-a review, *Am. J. Polym. Sci* 4 (2014) 25–31.
- [18] H. Omidian, K. Park, Introduction to hydrogels, *Biomedical Applications of Hydrogels Handbook* (2010) 1–16.
- [19] A.M. Mathur, S.K. Moorjani, A.B. Scranton, Methods for synthesis of hydrogel networks: A review, *Journal of Macromolecular Science, Part C: Polymer Reviews* 36 (1996) 405–430.
- [20] M. Şen, E.N. Avcı, Radiation synthesis of poly (N-vinyl-2-pyrrolidone)- $\kappa$ -carrageenan hydrogels and their use in wound dressing applications. I. Preliminary laboratory tests, *Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials* 74 (2005) 187–196.
- [21] H. Bodugöz, N. Pekel, O. Güven, Preparation of poly (vinyl alcohol) hydrogels with radiation grafted citric and succinic acid groups, *Radiation Physics and Chemistry* 55 (1999) 667–671.
- [22] L. Brannon-Peppas, R.S. Harland, *Absorbent polymer technology*, Elsevier, 2012.
- [23] Y. Ai, Z. Lin, W. Zhao, M. Cui, W. Qi, R. Huang, R. Su, Nanocellulose-based hydrogels for drug delivery, *J Mater Chem B* (2023).
- [24] E.M. Ahmed, Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review, *J Adv Res* 6 (2015) 105–121.
- [25] J. Zhao, P. Qiu, Y. Wang, Y. Wang, J. Zhou, B. Zhang, L. Zhang, D. Gou, Chitosan-based hydrogel wound dressing: From mechanism to applications, a review, *Int J Biol Macromol* (2023) 125250.
- [26] B. Jia, G. Li, E. Cao, J. Luo, X. Zhao, H. Huang, Recent progress of antibacterial hydrogels in wound dressings, *Mater Today Bio* 19 (2023) 100582.
- [27] B. Taşdelen, N. Kayaman-Apohan, O. Güven, B.M. Baysal, Preparation of poly (N-isopropylacrylamide/itaconic acid) copolymeric hydrogels and their drug release behavior, *Int J Pharm* 278 (2004) 343–351.

- [28] M. Şen, C. Uzun, O. Güven, Controlled release of terbinafine hydrochloride from pH sensitive poly (acrylamide/maleic acid) hydrogels, *Int J Pharm* 203 (2000) 149–157.
- [29] M. Şen, C. Uzun, O. Güven, Controlled release of terbinafine hydrochloride from pH sensitive poly (acrylamide/maleic acid) hydrogels, *Int J Pharm* 203 (2000) 149–157.
- [30] M. Şen, A. Yakar, Controlled release of antifungal drug terbinafine hydrochloride from poly (N-vinyl 2-pyrrolidone/itaconic acid) hydrogels, *Int J Pharm* 228 (2001) 33–41.
- [31] M.U.A. Khan, G.M. Stojanović, M.F. Bin Abdullah, A. Dolatshahi-Pirouz, H.E. Marei, N. Ashammakhi, A. Hasan, Fundamental properties of smart hydrogels for tissue engineering applications: A review, *Int J Biol Macromol* (2023) 127882.
- [32] K. Ishihara, X. Shi, K. Fukazawa, T. Yamaoka, G. Yao, J.Y. Wu, Biomimetic-engineered silicone hydrogel contact lens materials, *ACS Appl Bio Mater* 6 (2023) 3600–3616.
- [33] Y. Zhang, Q. Tang, J. Zhou, C. Zhao, J. Li, H. Wang, Conductive and Eco-friendly Biomaterials-based Hydrogels for Noninvasive Epidermal Sensors: A Review, *ACS Biomater Sci Eng* 10 (2023) 191–218.
- [34] Z. Wang, H. Wei, Y. Huang, Y. Wei, J. Chen, Naturally sourced hydrogels: emerging fundamental materials for next-generation healthcare sensing, *Chem Soc Rev* 52 (2023) 2992–3034.
- [35] S. Wang, Y. Wei, Y. Wang, Y. Cheng, Cyclodextrin regulated natural polysaccharide hydrogels for biomedical applications-a review, *Carbohydr Polym* 313 (2023) 120760.
- [36] L. Zhao, Y. Zhou, J. Zhang, H. Liang, X. Chen, H. Tan, Natural Polymer-Based Hydrogels: From Polymer to Biomedical Applications, *Pharmaceutics* 15 (2023) 2514.
- [37] J. Kushwaha, R. Singh, Cellulose hydrogel and its derivatives: A review of application in heavy metal adsorption, *Inorg Chem Commun* (2023) 110721.
- [38] M.E. Villanueva, A.M. del R. Diez, J.A. González, C.J. Pérez, M. Orrego, L. Piehl, S. Teves, G.J. Copello, Antimicrobial activity of starch hydrogel incorporated with copper nanoparticles, *ACS Appl Mater Interfaces* 8 (2016) 16280–16288.
- [39] C.-S. Lee, H.S. Hwang, Starch-Based Hydrogels as a Drug Delivery System in Biomedical Applications, *Gels* 9 (2023) 951.
- [40] R.M. Jarrah, M.D.A. Potes, X. Vitija, S. Durrani, A.K. Ghaith, W. Mualem, C. Zamanian, A.R. Bhandarkar, M. Bydon, Alginate hydrogels: A potential tissue engineering intervention for intervertebral disc degeneration, *Journal of Clinical Neuroscience* 113 (2023) 32–37.
- [41] R. Pereira, A. Carvalho, D.C. Vaz, M.H. Gil, A. Mendes, P. Bártolo, Development of novel alginate based hydrogel films for wound healing applications, *Int J Biol Macromol* 52 (2013) 221–230.

- [42] A. Tangri, POLYACRYLAMIDE BASED HYDROGELS: SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND APPLICATIONS., *International Journal of Pharmaceutical, Chemical & Biological Sciences* 4 (2014).
- [43] S. Sun, Y. Cui, B. Yuan, M. Dou, G. Wang, H. Xu, J. Wang, W. Yin, D. Wu, C. Peng, Drug delivery systems based on polyethylene glycol hydrogels for enhanced bone regeneration, *Front Bioeng Biotechnol* 11 (2023) 1117647.
- [44] M. Yang, Z. Wang, M. Li, Z. Yin, H.A. Butt, The synthesis, mechanisms, and additives for bio-compatible polyvinyl alcohol hydrogels: A review on current advances, trends, and future outlook, *Journal of Vinyl and Additive Technology* 29 (2023) 939–959.
- [45] K. Zhang, Y. Liu, X. Shi, R. Zhang, Y. He, H. Zhang, W. Wang, Application of polyvinyl alcohol/chitosan copolymer hydrogels in biomedicine: A review, *Int J Biol Macromol* (2023) 125192.
- [46] E.A. Subagio, G.I. Permana, A.H. Bajamal, M. Faris, N.S. Suroto, A. Rasyida, B. Utomo, Biomechanical properties of polyvinyl alcohol hydrogel as a nucleus pulposus replacement in intervertebral disc herniation: A systematic review, *World Acad Sci J* 5 (2023) 1–6.
- [47] M.G. Cascone, M. Laus, D. Ricci, R. Sbarbati Del Guerra, Evaluation of poly (vinyl alcohol) hydrogels as a component of hybrid artificial tissues, *J Mater Sci Mater Med* 6 (1995) 71–75.
- [48] A. YAMAUCHI, Application of PVA-Gel for Optical Bio-medical Materials, *Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan* 39 (1981) 238–242.
- [49] C.M. Hassan, N.A. Peppas, Cellular PVA hydrogels produced by freeze/thawing, *J Appl Polym Sci* 76 (2000) 2075–2079.
- [50] U. Gulyuz, O. Okay, Self-healing poly (acrylic acid) hydrogels with shape memory behavior of high mechanical strength, *Macromolecules* 47 (2014) 6889–6899.
- [51] S. Farqarazi, M. Khorasani, The effects of synthetic and physical factors on the properties of poly (acrylic acid)-based hydrogels synthesized by precipitation polymerization technique: a review, *Reviews in Chemical Engineering* (2024).
- [52] J. Andrade del Olmo, J.M. Alonso, V. Sáez-Martínez, S. Benito-Cid, I. Moreno-Benítez, M. Bengoa-Larrauri, R. Pérez-González, J.L. Vilas-Vilela, L. Pérez-Álvarez, Self-healing, antibacterial and anti-inflammatory chitosan-PEG hydrogels for ulcerated skin wound healing and drug delivery, *Biomaterials Advances* 139 (2022) 212992.
- [53] E.-E. Tudoroiu, C.-E. Dinu-Pîrvu, M.G. Albu Kaya, L. Popa, V. Anuța, R.M. Prisada, M.V. Ghica, An overview of cellulose derivatives-based dressings for wound-healing management, *Pharmaceuticals* 14 (2021) 1215.

- [54] T. Iizawa, H. Taketa, M. Maruta, T. Ishido, T. Gotoh, S. Sakohara, Synthesis of porous poly (N-isopropylacrylamide) gel beads by sedimentation polymerization and their morphology, *J Appl Polym Sci* 104 (2007) 842–850.
- [55] L. Yang, J.S. Chu, J.A. Fix, Colon-specific drug delivery: new approaches and in vitro/in vivo evaluation, *Int J Pharm* 235 (2002) 1–15.
- [56] I. Popescu, D.M. Suflet, I.M. Pelin, G.C. Chitanu, Biomedical applications of maleic anhydride copolymers, *Rev. Roum. Chim* 56 (2011) 173–188.
- [57] L.R. Feksa, E.A. Troian, C.D. Muller, F. Viegas, A.B. Machado, V.C. Rech, Hydrogels for biomedical applications, in: *Nanostructures for the Engineering of Cells, Tissues and Organs*, Elsevier, 2018: pp. 403–438.
- [58] Z. Maolin, L. Jun, Y. Min, H. Hongfei, The swelling behavior of radiation prepared semi-interpenetrating polymer networks composed of polyNIPAAm and hydrophilic polymers, *Radiation Physics and Chemistry* 58 (2000) 397–400.
- [59] S.Y. Kim, H.S. Shin, Y.M. Lee, C.N. Jeong, Properties of electroresponsive poly (vinyl alcohol)/poly (acrylic acid) IPN hydrogels under an electric stimulus, *J Appl Polym Sci* 73 (1999) 1675–1683.
- [60] K. De Yao, T. Peng, H.B. Feng, Y.Y. He, Swelling kinetics and release characteristic of crosslinked chitosan: polyether polymer network (semi-IPN) hydrogels, *J Polym Sci A Polym Chem* 32 (1994) 1213–1223.
- [61] M. Wang, J. Qiang, Y.U. Fang, D. Hu, Y. Cui, X. Fu, Preparation and properties of chitosan-poly (N-isopropylacrylamide) semi-IPN hydrogels, *J Polym Sci A Polym Chem* 38 (2000) 474–481.
- [62] L.H. Sperling, *Interpenetrating polymer networks and related materials*, Springer Science & Business Media, 2012.
- [63] L.H. Sperling, *Interpenetrating polymer networks and related materials*, Springer Science & Business Media, 2012.
- [64] S.C. Kim, L.H. Sperling, *IPNs around the world: science and engineering*, (No Title) (1997).
- [65] E.A. Kamoun, E.-R.S. Kenawy, X. Chen, A review on polymeric hydrogel membranes for wound dressing applications: PVA-based hydrogel dressings, *J Adv Res* 8 (2017) 217–233.
- [66] S. Safapour, M. Mazhar, M. Nikanfard, F. Liaghat, Recent advancements on the functionalized cyclodextrin-based adsorbents for dye removal from aqueous solutions, *International Journal of Environmental Science and Technology* 19 (2022) 5753–5790.
- [67] S.-H. Hyon, W.-I. Cha, Y. Ikada, M. Kita, Y. Ogura, Y. Honda, Poly (vinyl alcohol) hydrogels as soft contact lens material, *J Biomater Sci Polym Ed* 5 (1994) 397–406.

- [68] K.R. Kamath, K. Park, Biodegradable hydrogels in drug delivery, *Adv Drug Deliv Rev* 11 (1993) 59–84.
- [69] J. Li, D.J. Mooney, Designing hydrogels for controlled drug delivery, *Nat Rev Mater* 1 (2016) 1–17.
- [70] X. Qing, G. He, Z. Liu, Y. Yin, W. Cai, L. Fan, P. Fardim, Preparation and properties of polyvinyl alcohol/N-succinyl chitosan/lincomycin composite antibacterial hydrogels for wound dressing, *Carbohydr Polym* 261 (2021) 117875.
- [71] W. Xu, S. Dong, Y. Han, S. Li, Y. Liu, Hydrogels as antibacterial biomaterials, *Curr Pharm Des* 24 (2018) 843–854.
- [72] G. Song, L. Zhang, C. He, D.-C. Fang, P.G. Whitten, H. Wang, Facile fabrication of tough hydrogels physically cross-linked by strong cooperative hydrogen bonding, *Macromolecules* 46 (2013) 7423–7435.
- [73] L. V Adamova, A.P. Safronov, Thermodynamics of interaction between water and lightly crosslinked hydrogels of acrylic and metacrylic acids, *Russian Journal of Physical Chemistry A* 94 (2020) 2510–2515.
- [74] R. Barbucci, A. Magnani, M. Consumi, Swelling behavior of carboxymethylcellulose hydrogels in relation to cross-linking, pH, and charge density, *Macromolecules* 33 (2000) 7475–7480.
- [75] S. Nagahara, T. Matsuda, Hydrogel formation via hybridization of oligonucleotides derivatized in water-soluble vinyl polymers, *Polymer Gels and Networks* 4 (1996) 111–127.
- [76] G.O. Kim, N. Kim, D.Y. Kim, J.S. Kwon, B.-H. Min, An electrostatically crosslinked chitosan hydrogel as a drug carrier, *Molecules* 17 (2012) 13704–13711.
- [77] T. Bai, P. Zhang, Y. Han, Y. Liu, W. Liu, X. Zhao, W. Lu, Construction of an ultrahigh strength hydrogel with excellent fatigue resistance based on strong dipole–dipole interaction, *Soft Matter* 7 (2011) 2825–2831.
- [78] A. Doderò, L. Pianella, S. Vicini, M. Alloisio, M. Ottonelli, M. Castellano, Alginate-based hydrogels prepared via ionic gelation: An experimental design approach to predict the crosslinking degree, *Eur Polym J* 118 (2019) 586–594.
- [79] M. Pieróg, M. Gierszewska-Drużyńska, J. Ostrowska-Czubenko, Effect of ionic crosslinking agents on swelling behavior of chitosan hydrogel membranes, *Progress on Chemistry and Application of Chitin and Its Derivatives*. Polish Chitin Society, Łódź 75 (2009) 3.
- [80] F. Zhu, X.Y. Lin, Z.L. Wu, L. Cheng, J. Yin, Y. Song, J. Qian, Q. Zheng, Processing tough supramolecular hydrogels with tunable strength of polyion complex, *Polymer (Guildf)* 95 (2016) 9–17.

- [81] N.A. Peppas, E.W. Merrill, Poly (vinyl alcohol) hydrogels: Reinforcement of radiation-crosslinked networks by crystallization, *Journal of Polymer Science: Polymer Chemistry Edition* 14 (1976) 441–457.
- [82] H. Li, N. Kong, B. Laver, J. Liu, Hydrogels constructed from engineered proteins, *Small* 12 (2016) 973–987.
- [83] J. Cappello, G. Textor, B. Bauerle, Bioresorption of implanted protein polymer films controlled by adjustment of their silk/elastin block lengths, *Industrial Biotechnological Polymers*; Technomic Publishing Company: Lancaster, UK (1995) 249–256.
- [84] T. Miyata, N. Asami, T. Uragami, A reversibly antigen-responsive hydrogel, *Nature* 399 (1999) 766–769.
- [85] J. Maitra, V.K. Shukla, Cross-linking in hydrogels-a review, *Am. J. Polym. Sci* 4 (2014) 25–31.
- [86] E. Ruckenstein, L. Liang, Poly (acrylic acid)–poly (vinyl alcohol) semi-and interpenetrating polymer network pervaporation membranes, *J Appl Polym Sci* 62 (1996) 973–987.
- [87] A. Barnes, P.H. Corkhill, B.J. Tighe, Synthetic hydrogels: 3. Hydroxyalkyl acrylate and methacrylate copolymers: surface and mechanical properties, *Polymer (Guildf)* 29 (1988) 2191–2202.
- [88] Y. Peng, H. Yu, H. Chen, Z. Huang, H. Li, Cross-linking and de-cross-linking of triarylimidazole-based polymer, *Polymer (Guildf)* 99 (2016) 529–535.
- [89] S.D. Sütekin, O. Güven, N. Şahiner, Nanogel Synthesis by Irradiation of Aqueous Polymer Solutions, *Emerging Technologies for Nanoparticle Manufacturing* (2021) 167–202.
- [90] N. Pekel, O. Güven, Synthesis and characterization of poly (N-vinyl imidazole) hydrogels crosslinked by gamma irradiation, *Polym Int* 51 (2002) 1404–1410.
- [91] D. Şolpan, O. Güven, Adsorption of Uranyl Ions into Poly (Acrylamide-co-Acrylic Acid) Hydrogels Prepared by Gamma Irradiation, *Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry* 42 (2005) 485–494.
- [92] J. Maitra, V.K. Shukla, Cross-linking in hydrogels-a review, *Am. J. Polym. Sci* 4 (2014) 25–31.
- [93] M. Abu Ghalia, Y. Dahman, Radiation crosslinking polymerization of poly (vinyl alcohol) and poly (ethylene glycol) with controlled drug release, *Journal of Polymer Research* 22 (2015) 1–9.
- [94] C. Xu, Z. Zheng, W. Wu, L. Fu, B. Lin, Design of healable epoxy composite based on  $\beta$ -hydroxyl esters crosslinked networks by using carboxylated cellulose nanocrystals as crosslinker, *Compos Sci Technol* 181 (2019) 107677.

- [95] W.E. Hennink, C.F. van Nostrum, Novel crosslinking methods to design hydrogels, *Adv Drug Deliv Rev* 64 (2012) 223–236.
- [96] J.J. Sperinde, L.G. Griffith, Synthesis and characterization of enzymatically-cross-linked poly (ethylene glycol) hydrogels, *Macromolecules* 30 (1997) 5255–5264.
- [97] M. Bustamante-Torres, V.H. Pino-Ramos, D. Romero-Fierro, S.P. Hidalgo-Bonilla, H. Magaña, E. Bucio, Synthesis and antimicrobial properties of highly cross-linked pH-sensitive hydrogels through gamma radiation, *Polymers (Basel)* 13 (2021) 2223.
- [98] J.M. Rosiak, I. Janik, S. Kadlubowski, M. Kozicki, P. Kujawa, P. Stasica, P. Ulanski, Radiation formation of hydrogels for biomedical application, *Radiation Synthesis and Modification of Polymers for Biomedical Applications* 5 (2002).
- [99] L. Bonetti, L. De Nardo, S. Farè, Crosslinking strategies in modulating methylcellulose hydrogel properties, *Soft Matter* 19 (2023) 7869–7884.
- [100] M.A. Raza, J.-O. Jeong, S.H. Park, State-of-the-art irradiation technology for polymeric hydrogel fabrication and application in drug release system, *Front Mater* 8 (2021) 769436.
- [101] D.G. Miranda, S.M. Malmonge, D.M. Campos, N.G. Attik, B. Grosogeat, K. Gritsch, A chitosan-hyaluronic acid hydrogel scaffold for periodontal tissue engineering, *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 104 (2016) 1691–1702.
- [102] S. Wu, C. Xu, Y. Zhao, W. Shi, H. Li, J. Cai, F. Ding, P. Qu, Recent advances in chitosan-based hydrogels for flexible wearable sensors, *Chemosensors* 11 (2023) 39.
- [103] S. Francis, D. Mitra, B.R. Dhanawade, L. Varshney, S. Sabharwal, Gamma radiation synthesis of rapid swelling superporous polyacrylamide hydrogels, *Radiation Physics and Chemistry* 78 (2009) 951–953.
- [104] E.A. Kamoun, X. Chen, M.S.M. Eldin, E.-R.S. Kenawy, Crosslinked poly (vinyl alcohol) hydrogels for wound dressing applications: A review of remarkably blended polymers, *Arabian Journal of Chemistry* 8 (2015) 1–14.
- [105] B. Jia, G. Li, E. Cao, J. Luo, X. Zhao, H. Huang, Recent progress of antibacterial hydrogels in wound dressings, *Mater Today Bio* 19 (2023) 100582.
- [106] M. Monerri, M.F. Broglia, E.I. Yslas, C.A. Barbero, C.R. Rivarola, Highly effective antimicrobial nanocomposites based on hydrogel matrix and silver nanoparticles: Long-lasting bactericidal and bacteriostatic effects, *Soft Matter* 15 (2019) 8059–8066.
- [107] G.H. Matar, M. Andac, Antibacterial efficiency of silver nanoparticles-loaded locust bean gum/polyvinyl alcohol hydrogels, *Polymer Bulletin* 78 (2021) 6095–6113.
- [108] K.A. Juby, C. Dwivedi, M. Kumar, S. Kota, H.S. Misra, P.N. Bajaj, Silver nanoparticle-loaded PVA/gum acacia hydrogel: Synthesis, characterization and antibacterial study, *Carbohydr Polym* 89 (2012) 906–913.

- [109] T. Jayaramudu, G.M. Raghavendra, K. Varaprasad, R. Sadiku, K.M. Raju, Development of novel biodegradable Au nanocomposite hydrogels based on wheat: for inactivation of bacteria, *Carbohydr Polym* 92 (2013) 2193–2200.
- [110] M. Ribeiro, M.P. Ferraz, F.J. Monteiro, M.H. Fernandes, M.M. Beppu, D. Mantione, H. Sardon, Antibacterial silk fibroin/nanohydroxyapatite hydrogels with silver and gold nanoparticles for bone regeneration, *Nanomedicine* 13 (2017) 231–239.
- [111] G.M. Raghavendra, T. Jayaramudu, K. Varaprasad, G.S.M. Reddy, K.M. Raju, Antibacterial nanocomposite hydrogels for superior biomedical applications: a Facile eco-friendly approach, *RSC Adv* 5 (2015) 14351–14358.
- [112] T. Jayaramudu, K. Varaprasad, K.K. Reddy, R.D. Pyarasani, A. Akbari-Fakhrabadi, J. Amalraj, Chitosan-pluronic based Cu nanocomposite hydrogels for prototype antimicrobial applications, *Int J Biol Macromol* 143 (2020) 825–832.
- [113] F. Wahid, C. Zhong, H.-S. Wang, X.-H. Hu, L.-Q. Chu, Recent advances in antimicrobial hydrogels containing metal ions and metals/metal oxide nanoparticles, *Polymers (Basel)* 9 (2017) 636.
- [114] S.K. Bajpai, M. Jadaun, S. Tiwari, Synthesis, characterization and antimicrobial applications of zinc oxide nanoparticles loaded gum acacia/poly (SA) hydrogels, *Carbohydr Polym* 153 (2016) 60–65.
- [115] C.M. Cleetus, F. Alvarez Primo, G. Fregoso, N. Lalitha Raveendran, J.C. Noveron, C.T. Spencer, C. V Ramana, B. Joddar, Alginate hydrogels with embedded ZnO nanoparticles for wound healing therapy, *Int J Nanomedicine* (2020) 5097–5111.
- [116] A. Khalil, N. Ali, A.M. Asiri, T. Kamal, S.B. Khan, J. Ali, Synthesis and catalytic evaluation of silver@ nickel oxide and alginate biopolymer nanocomposite hydrogel beads, *Cellulose* 28 (2021) 11299–11313.
- [117] H.F. Etefa, D.J. Nemera, F.B. Dejene, Green synthesis of nickel oxide NPs incorporating carbon dots for antimicrobial activities, *ACS Omega* 8 (2023) 38418–38425.
- [118] Y. Tang, H. Xu, X. Wang, S. Dong, L. Guo, S. Zhang, X. Yang, C. Liu, X. Jiang, M. Kan, Advances in preparation and application of antibacterial hydrogels, *J Nanobiotechnology* 21 (2023) 300.
- [119] L. Deng, Y. Deng, K. Xie, AgNPs-decorated 3D printed PEEK implant for infection control and bone repair, *Colloids Surf B Biointerfaces* 160 (2017) 483–492.
- [120] Y. Lu, Y. Mei, M. Drechsler, M. Ballauff, Thermosensitive core–shell particles as carriers for Ag nanoparticles: modulating the catalytic activity by a phase transition in networks, *Angewandte Chemie International Edition* 45 (2006) 813–816.
- [121] J. Stojkowska, D. Kostić, Ž. Jovanović, M. Vukašinović-Sekulić, V. Mišković-Stanković, B. Obradović, A comprehensive approach to in vitro functional evaluation of Ag/alginate nanocomposite hydrogels, *Carbohydr Polym* 111 (2014) 305–314.



- [122] K. Madhusudana Rao, K.S. V Krishna Rao, G. Ramanjaneyulu, K. Chowdoji Rao, M.C.S. Subha, C. Ha, Biodegradable sodium alginate-based semi-interpenetrating polymer network hydrogels for antibacterial application, *J Biomed Mater Res A* 102 (2014) 3196–3206.
- [123] K. Neibert, V. Gopishetty, A. Grigoryev, I. Tokarev, N. Al-Hajaj, J. Vorstenbosch, A. Philip, S. Minko, D. Maysinger, Wound-healing with mechanically robust and biodegradable hydrogel fibers loaded with silver nanoparticles, *Adv Healthc Mater* 1 (2012) 621–630.
- [124] P.R. Reddy, K. Varaprasad, R. Sadiku, K. Ramam, G.V.S. Reddy, K.M. Raju, N.S. Reddy, Development of gelatin based inorganic nanocomposite hydrogels for inactivation of bacteria, *J Inorg Organomet Polym Mater* 23 (2013) 1054–1060.
- [125] C. Ferrag, S. Li, K. Jeon, N.M. Andoy, R.M.A. Sullan, S. Mikhaylichenko, K. Kerman, Polyacrylamide hydrogels doped with different shapes of silver nanoparticles: Antibacterial and mechanical properties, *Colloids Surf B Biointerfaces* 197 (2021) 111397.
- [126] D. Yiamsawas, K. Boonpavanitchakul, R. Sangsirimongkolying, W. Kangwansupamonkon, Polyacrylic acid based hydrogel-silver nanoparticles for antibacterial applications, in: 2008 International Conference on Nanoscience and Nanotechnology, IEEE, 2008: pp. 90–93.
- [127] Ž. Jovanović, A. Krklješ, S. Tomić, V. Mišković-Stanković, S. Popović, M. Dragašević, Z. Kačarević-Popović, Properties of Ag/PVP Hydrogel nanocomposite synthesized in situ by gamma irradiation, *Trends in Nanophysics: Theory, Experiment and Technology* (2010) 315–328.
- [128] M.T.S. Alcântara, N. Lincopan, P.M. dos Santos, P.A. Ramirez, A.J.C. Brant, H.G. Riella, A.B. Lugão, Simultaneous hydrogel crosslinking and silver nanoparticle formation by using ionizing radiation to obtain antimicrobial hydrogels, *Radiation Physics and Chemistry* 169 (2020) 108777.
- [129] N. Nikolić, J. Spasojević, A. Radosavljević, M. Milošević, T. Barudžija, L. Rakočević, Z. Kačarević-Popović, Influence of poly (vinyl alcohol)/poly (N-vinyl-2-pyrrolidone) polymer matrix composition on the bonding environment and characteristics of Ag nanoparticles produced by gamma irradiation, *Radiation Physics and Chemistry* 202 (2023) 110564.
- [130] Y.M. Mohan, K. Vimala, V. Thomas, K. Varaprasad, B. Sreedhar, S.K. Bajpai, K.M. Raju, Controlling of silver nanoparticles structure by hydrogel networks, *J Colloid Interface Sci* 342 (2010) 73–82.
- [131] P.R. Reddy, K. Varaprasad, R. Sadiku, K. Ramam, G.V.S. Reddy, K.M. Raju, N.S. Reddy, Development of gelatin based inorganic nanocomposite hydrogels for inactivation of bacteria, *J Inorg Organomet Polym Mater* 23 (2013) 1054–1060.

- [132] P.R. Reddy, K. Varaprasad, R. Sadiku, K. Ramam, G.V.S. Reddy, K.M. Raju, N.S. Reddy, Development of gelatin based inorganic nanocomposite hydrogels for inactivation of bacteria, *J Inorg Organomet Polym Mater* 23 (2013) 1054–1060.
- [133] M. Eid, E. Araby, Bactericidal effect of poly (acrylamide/itaconic acid)–silver nanoparticles synthesized by gamma irradiation against *Pseudomonas aeruginosa*, *Appl Biochem Biotechnol* 171 (2013) 469–487.
- [134] E.S. Abdel-Halim, S.S. Al-Deyab, Antimicrobial activity of silver/starch/polyacrylamide nanocomposite, *Int J Biol Macromol* 68 (2014) 33–38.
- [135] B. Boonkaew, P. Suwanpreuksa, L. Cuttle, P.M. Barber, P. Supaphol, Hydrogels containing silver nanoparticles for burn wounds show antimicrobial activity without cytotoxicity, *J Appl Polym Sci* 131 (2014).
- [136] W.-F. Lee, K.-T. Tsao, Effect of silver nanoparticles content on the various properties of nanocomposite hydrogels by in situ polymerization, *J Mater Sci* 45 (2010) 89–97.
- [137] M. Jaiswal, V. Koul, A.K. Dinda, In vitro and in vivo investigational studies of a nanocomposite-hydrogel-based dressing with a silver-coated chitosan wafer for full-thickness skin wounds, *J Appl Polym Sci* 133 (2016).
- [138] S. Grade, J. Eberhard, A. Neumeister, P. Wagener, A. Winkel, M. Stiesch, S. Barcikowski, Serum albumin reduces the antibacterial and cytotoxic effects of hydrogel-embedded colloidal silver nanoparticles, *RSC Adv* 2 (2012) 7190–7196.
- [139] L. Xu, X. Li, T. Takemura, N. Hanagata, G. Wu, L.L. Chou, Genotoxicity and molecular response of silver nanoparticle (NP)-based hydrogel, *J Nanobiotechnology* 10 (2012) 1–11.
- [140] C. Yang, S. Jung, H. Yi, A biofabrication approach for controlled synthesis of silver nanoparticles with high catalytic and antibacterial activities, *Biochem Eng J* 89 (2014) 10–20.
- [141] A. Taglietti, Y.A. Diaz Fernandez, E. Amato, L. Cucca, G. Dacarro, P. Grisoli, V. Necchi, P. Pallavicini, L. Pasotti, M. Patrini, Antibacterial activity of glutathione-coated silver nanoparticles against gram positive and gram negative bacteria, *Langmuir* 28 (2012) 8140–8148.
- [142] H. Yu, X. Xu, X. Chen, T. Lu, P. Zhang, X. Jing, Preparation and antibacterial effects of PVA-PVP hydrogels containing silver nanoparticles, *J Appl Polym Sci* 103 (2007) 125–133.
- [143] H. Sevim Akan, G. Şahal, T.D. Karaca, Ö.A. Gürpınar, M. Maraş, A. Doğan, Evaluation of glycyl-arginine and lysyl-aspartic acid dipeptides for their antimicrobial, antibiofilm, and anticancer potentials, *Arch Microbiol* 205 (2023) 365.
- [144] S. Hamidi, F. Monajjemzadeh, M. Siahi-Shadbad, S.A. Khatibi, A. Farjami, Antibacterial activity of natural polymer gels and potential applications without synthetic antibiotics, *Polym Eng Sci* 63 (2023) 5–21.

- [145] X. Lin, Q. Ma, J. Su, C. Wang, R.K. Kankala, M. Zeng, H. Lin, S.-F. Zhou, Dual-responsive alginate hydrogels for controlled release of therapeutics, *Molecules* 24 (2019) 2089.
- [146] X. Lin, Q. Ma, J. Su, C. Wang, R.K. Kankala, M. Zeng, H. Lin, S.-F. Zhou, Dual-responsive alginate hydrogels for controlled release of therapeutics, *Molecules* 24 (2019) 2089.
- [147] H. Peng, Y. Lv, G. Wei, J. Zhou, X. Gao, K. Sun, G. Ma, Z. Lei, A flexible and self-healing hydrogel electrolyte for smart supercapacitor, *J Power Sources* 431 (2019) 210–219.
- [148] H. Trieu, S. Qutubuddin, Poly (vinyl alcohol) hydrogels: 2. Effects of processing parameters on structure and properties, *Polymer (Guildf)* 36 (1995) 2531–2539.
- [149] U. Fumio, Y. Hiroshi, N. Kumiko, N. Sachihiko, S. Kenji, M. Yasunori, Swelling and mechanical properties of poly (vinyl alcohol) hydrogels, *Int J Pharm* 58 (1990) 135–142.
- [150] D. Şolpan, O. Güven, Adsorption of Uranyl Ions into Poly (Acrylamide-co-Acrylic Acid) Hydrogels Prepared by Gamma Irradiation, *Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry* 42 (2005) 485–494.
- [151] S. Francis, D. Mitra, B.R. Dhanawade, L. Varshney, S. Sabharwal, Gamma radiation synthesis of rapid swelling superporous polyacrylamide hydrogels, *Radiation Physics and Chemistry* 78 (2009) 951–953.
- [152] K.Y. Lee, D.J. Mooney, Hydrogels for tissue engineering, *Chem Rev* 101 (2001) 1869–1880.
- [153] Y. Suzuki, M. Tanihara, Y. Nishimura, K. Suzuki, Y. Kakimaru, Y. Shimizu, A new drug delivery system with controlled release of antibiotic only in the presence of infection, *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and the Australian Society for Biomaterials* 42 (1998) 112–116.
- [154] G. Rivera-Hernández, M. Antunes-Ricardo, P. Martínez-Morales, M.L. Sanchez, Polyvinyl alcohol based-drug delivery systems for cancer treatment, *Int J Pharm* 600 (2021) 120478.
- [155] S. Jiang, S. Liu, W. Feng, PVA hydrogel properties for biomedical application, *J Mech Behav Biomed Mater* 4 (2011) 1228–1233.
- [156] H. Adelnia, R. Ensandoost, S.S. Moonshi, J.N. Gavgani, E.I. Vasafi, H.T. Ta, Freeze/thawed polyvinyl alcohol hydrogels: Present, past and future, *Eur Polym J* 164 (2022) 110974.
- [157] M. Kobayashi, H.S. Hyu, Development and evaluation of polyvinyl alcohol-hydrogels as an artificial articular cartilage for orthopedic implants, *Materials* 3 (2010) 2753–2771.

- [158] A. Kumar, S.S. Han, PVA-based hydrogels for tissue engineering: A review, *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials* 66 (2017) 159–182.
- [159] M. Wang, J. Bai, K. Shao, W. Tang, X. Zhao, D. Lin, S. Huang, C. Chen, Z. Ding, J. Ye, Poly (vinyl alcohol) hydrogels: The old and new functional materials, *Int J Polym Sci* 2021 (2021) 1–16.
- [160] L. Kvítek, A. Panáček, J. Soukupová, M. Kolář, R. Večeřová, R. Prucek, M. Holecová, R. Zbořil, Effect of surfactants and polymers on stability and antibacterial activity of silver nanoparticles (NPs), *The Journal of Physical Chemistry C* 112 (2008) 5825–5834.
- [161] K.M. Koczkur, S. Mourdikoudis, L. Polavarapu, S.E. Skrabalak, Polyvinylpyrrolidone (PVP) in nanoparticle synthesis, *Dalton Transactions* 44 (2015) 17883–17905.
- [162] M. Barsbay, T.Ç. Özgür, S.D. Sütekin, O. Güven, Effect of brush length of stabilizing grafted matrix on size and catalytic activity of metal nanoparticles, *Eur Polym J* 134 (2020) 109811.
- [163] W. Zhao, J. He, Y. Zhang, Research progress in the living/controlled polymerization of (meth) acrylate monomers by Lewis pair, *Sci China Chem* 66 (2023) 2256–2266.
- [164] N.H. Thang, T.B. Chien, D.X. Cuong, Polymer-based hydrogels applied in drug delivery: An overview, *Gels* 9 (2023) 523.
- [165] M. Dong, D. Jiao, Q. Zheng, Z.L. Wu, Recent progress in fabrications and applications of functional hydrogel films, *Journal of Polymer Science* 61 (2023) 1026–1039.
- [166] Z. Wu, T. Zhang, X. Shi, N. Corrigan, G. Ng, C. Boyer, Photo-RAFT Polymerization for Hydrogel Synthesis through Barriers and Development of Light-Regulated Healable Hydrogels under NIR Irradiation, *Angewandte Chemie International Edition* 62 (2023) e202302451.
- [167] A.D.M. Rigby, A.R. Alipio, V. Chiaradia, M.C. Arno, Self-Healing Hydrogel Scaffolds through PET-RAFT Polymerization in Cellular Environment, *Biomacromolecules* 24 (2023) 3370–3379.
- [168] C. Xian, Q. Yuan, Z. Bao, G. Liu, J. Wu, Progress on intelligent hydrogels based on RAFT polymerization: Design strategy, fabrication and the applications for controlled drug delivery, *Chinese Chemical Letters* 31 (2020) 19–27.
- [169] A.R.S.S. Kumar, A. Padmakumar, U. Kalita, S. Samanta, A. Baral, N.K. Singha, M. Ashokkumar, G.G. Qiao, Ultrasonics in polymer science: applications and challenges, *Prog Mater Sci* 136 (2023) 101113.
- [170] D.J. Siegwart, J.K. Oh, K. Matyjaszewski, ATRP in the design of functional materials for biomedical applications, *Prog Polym Sci* 37 (2012) 18–37.

- [171] T. Peng, Q. Shi, M. Chen, W. Yu, T. Yang, Antibacterial-based hydrogel coatings and their application in the biomedical field—a review, *J Funct Biomater* 14 (2023) 243.
- [172] C. Hachimi Alaoui, G. Réthoré, P. Weiss, A. Fatimi, Sustainable Biomass Lignin-Based Hydrogels: A Review on Properties, Formulation, and Biomedical Applications, *Int J Mol Sci* 24 (2023) 13493.
- [173] C.N. Britten, Y. Leng, F. Tarannum, K.B. Walters, Synthesis of phosphate hydrogels with excellent swelling behavior prepared by ascorbic acid-mediated ARGET ATRP, *Mater Today Chem* 37 (2024) 101998.
- [174] V. Coessens, T. Pintauer, K. Matyjaszewski, Functional polymers by atom transfer radical polymerization, *Prog Polym Sci* 26 (2001) 337–377.
- [175] P. Krys, K. Matyjaszewski, Kinetics of atom transfer radical polymerization, *Eur Polym J* 89 (2017) 482–523.
- [176] W. Jakubowski, K. Min, K. Matyjaszewski, Activators regenerated by electron transfer for atom transfer radical polymerization of styrene, *Macromolecules* 39 (2006) 39–45.
- [177] M. Fantin, A.A. Isse, A. Venzo, A. Gennaro, K. Matyjaszewski, Atom transfer radical polymerization of methacrylic acid: a won challenge, *J Am Chem Soc* 138 (2016) 7216–7219.
- [178] M. Teodorescu, K. Matyjaszewski\*, Controlled polymerization of (meth) acrylamides by atom transfer radical polymerization, *Macromol Rapid Commun* 21 (2000) 190–194.
- [179] M. Al-Harhi, A. Sardashti, J.B.P. Soares, L.C. Simon, Atom transfer radical polymerization (ATRP) of styrene and acrylonitrile with monofunctional and bifunctional initiators, *Polymer (Guildf)* 48 (2007) 1954–1961.
- [180] K. Matyjaszewski, Current status and outlook for ATRP, *Eur Polym J* (2024) 113001.
- [181] K. Matyjaszewski, J. Xia, Atom transfer radical polymerization, *Chem Rev* 101 (2001) 2921–2990.
- [182] T.E. Patten, K. Matyjaszewski, Atom transfer radical polymerization and the synthesis of polymeric materials, *Advanced Materials* 10 (1998) 901–915.
- [183] V.R. Sinha, A.K. Singla, S. Wadhawan, R. Kaushik, R. Kumria, K. Bansal, S. Dhawan, Chitosan microspheres as a potential carrier for drugs, *Int J Pharm* 274 (2004) 1–33.
- [184] D. Jain, E. Carvalho, A.K. Banthia, R. Banerjee, Development of polyvinyl alcohol–gelatin membranes for antibiotic delivery in the eye, *Drug Dev Ind Pharm* 37 (2011) 167–177.
- [185] M. Le Gars, J. Bras, H. Salmi-Mani, M. Ji, D. Dragoe, H. Faraj, S. Domenek, N. Belgacem, P. Roger, Polymerization of glycidyl methacrylate from the surface of

cellulose nanocrystals for the elaboration of PLA-based nanocomposites, *Carbohydr Polym* 234 (2020) 115899.

- [186] M.S. Mohammadnia, S. Hemmati, M. Fasihi-Ramandi, M. Bahari, Synthesis of novel surface-modified nanohydroxyapatite containing chitosan-functionalized graphene oxide decorated with glycidyl methacrylate (GO-CS-GMA) via ATRP for biomedical application, *Polymer Bulletin* (2022) 1–26.
- [187] R. Bryaskova, D. Pencheva, S. Nikolov, T. Kantardjiev, Synthesis and comparative study on the antimicrobial activity of hybrid materials based on silver nanoparticles (AgNps) stabilized by polyvinylpyrrolidone (PVP), *J Chem Biol* 4 (2011) 185–191.
- [188] M. Ghaffarlou, S.D. Sütekin, E. Karacaoğlu, S.K. Turan, Ö.G. İnci, O. Güven, M. Barsbay, Folic acid-modified biocompatible pullulan/poly (acrylic acid) nanogels for targeted delivery to MCF-7 cancer cells, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 184 (2023) 189–201.
- [189] G. Sahal, I.S. Bilkay, Distribution of clinical isolates of *Candida* spp. and antifungal susceptibility of high biofilm-forming *Candida* isolates, *Rev Soc Bras Med Trop* 51 (2018) 644–650.
- [190] G. Sahal, I.S. Bilkay, Multidrug resistance by biofilm-forming clinical strains of, *Asian Biomedicine* 9 (2015) 535–541.
- [191] G. Sahal, I.S. Bilkay, Multi drug resistance in strong biofilm forming clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis*, *Brazilian Journal of Microbiology* 45 (2014) 539–544.
- [192] J. Hudzicki, Kirby-Bauer disk diffusion susceptibility test protocol, *American Society for Microbiology* 15 (2009) 1–23.
- [193] H.S. Mansur, R.L. Oréfice, A.A.P. Mansur, Characterization of poly (vinyl alcohol)/poly (ethylene glycol) hydrogels and PVA-derived hybrids by small-angle X-ray scattering and FTIR spectroscopy, *Polymer (Guildf)* 45 (2004) 7193–7202.
- [194] H.S. Mansur, C.M. Sadahira, A.N. Souza, A.A.P. Mansur, FTIR spectroscopy characterization of poly (vinyl alcohol) hydrogel with different hydrolysis degree and chemically crosslinked with glutaraldehyde, *Materials Science and Engineering: C* 28 (2008) 539–548.
- [195] N. Zhao, H. Al Bitar, Y. Zhu, Y. Xu, Z. Shi, Synthesis of polymer grafted starches and their flocculation properties in clay suspension, *Minerals* 10 (2020) 1054.
- [196] T. Franca, D. Goncalves, C. Cena, ATR-FTIR spectroscopy combined with machine learning for classification of PVA/PVP blends in low concentration, *Vib Spectrosc* 120 (2022) 103378.
- [197] N. Azeez Betti, Thermogravimetric analysis on PVA/PVP blend under air atmosphere, *Engineering and Technology Journal* 34 (2016) 2433–2442.

- [198] Y.H. Kim, D.K. Lee, Y.S. Kang, Synthesis and characterization of Ag and Ag-SiO<sub>2</sub> nanoparticles, *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp* 257 (2005) 273–276.
- [199] L. Sun, Z. Zhang, H. Dang, A novel method for preparation of silver nanoparticles, *Mater Lett* 57 (2003) 3874–3879.
- [200] A.L. Tolstov, E. V Lebedev, Features of the stabilization of silver nanoparticles by carbonyl-containing polymers, *Theoretical and Experimental Chemistry* 48 (2012) 213–226.
- [201] R. Xuan, L. Arisi, Q. Wang, S.R. Yates, K.C. Biswas, Hydrolysis and photolysis of oxytetracycline in aqueous solution, *Journal of Environmental Science and Health Part B* 45 (2009) 73–81.
- [202] A.M. Doi, M.K. Stoskopf, The kinetics of oxytetracycline degradation in deionized water under varying temperature, pH, light, substrate, and organic matter, *J Aquat Anim Health* 12 (2000) 246–253.