



AKILLI POLİMERLER

"Uyarı-cevap polimerleri" ya da "akıllı polimerler" olarak adlandırılan uzun zincirli moleküllerin yumuşak formları dış ortamdan gelen çeşitli uyarılara karşı şişerek ya da büzüşerek cevap veriyorlar. Bu davranış, yeni tür sistemlerin geliştirilmesi amacıyla araştırmacılar tarafından değerlendiriliyor. Akıllı polimerler teknolojik uygulamalar açısından büyük bir gelecek vaat ediyor.

Endüstriyel malzemeler genellikle metal, seramik ya da polimerlerden yapılırlar. Ancak sahip oldukları üstün özellikler nedeniyle son yıllarda polimerlerin kullanımı giderek artmakta. Polimerler, "monomer" adı verilen küçük moleküllerin ardarda dizilmesiyle oluşan uzun zincirli yapılar. Bir polimer zincirinde binlerce ya da milyonlarca monomer bulunur. İki monomer birbirine bağlandığında oluşan yapı "dimer" olarak adlandırılır. Bu dimere bir monomer daha eklendiğinde "tri-

mer" oluşur. Çok sayıda monomer bir araya geldiğinde ise "polimer" zinciri elde edilir. Genellikle monomerler karbon ve hidrojen atomlarından oluşurlar ve bu durumda polimer yapısı uzun bir hidrokarbon zincirine sahip olur. Bu tür monomerlerin en basiti "etilen" dir ($H_2C=CH_2$) ve oluşturduğu polimer de "polietilen" olarak adlandırılır. Çok sayıda etilen molekülü yapılarındaki çift bağın açılması sonucu kovalent bağlarla (moleküllerde paylaşılan elektronların oluşturduğu bağ-

lar) bağlanarak polietilen zincirini oluştururlar. Genellikle "polimer" denildiğinde akla gelen bu hidrokarbon zincirine sahip "organik polimerler" dir. Ancak, hidrojen ve karbon atomlarından başka atomlardan meydana gelen polimerler de vardır. Örneğin silisyum (Si), azot (N), ya da fosfor (P) atomlarından oluşan polimer zincirleri de mevcuttur ve bu tür polimerler "inorganik polimerler" olarak adlandırılır. Polimer zincirleri doğrusal yapıda yani düz bir çizgi halinde olabilece-

Sıcaklığa Duyarlı Jeller ve Uygulamaları

Son zamanlarda üzerinde en çok durulan akıllı polimerlerden ikisi poli(N-izopropilakrilamid), kısaca PNIPAM ve poli(vinilmetileter), kısaca PVME'dir. Her iki polimer de sıcaklık artışıyla büzüşür. Aslında materyallerin pek çoğu ısıtıldıklarında enerjilerindeki artışın sonucu olarak genişlerler, çözünürlükleri de sıcaklıkla artar. Ancak, bu iki polimer tam ters bir davranış gösterirler ve sıcaklık belli bir değerin üzerine çıktığında faz ayrımı meydana gelerek polimer büzülür. Bu sıcaklık, "en düşük kritik çözelti sıcaklığı" (lower critical solution temperature, LCST) olarak ifade edilir. LCST'nin altında polimer zincirleri genişler ve polimer suda çözünür. LCST'nin üzerinde ise polimer çözünmez. PNIPAM ve PVME'in sıcaklık değişimine karşı gösterdikleri şişme-büzüşme davranışı geri dönüşlüdür. Bu nedenle yukarıda sözü edilen iki polimer, "sıcaklığa-duyarlı polimerler" olarak malzeme bilimi alanında ilgi odağı olmuş durumdur.

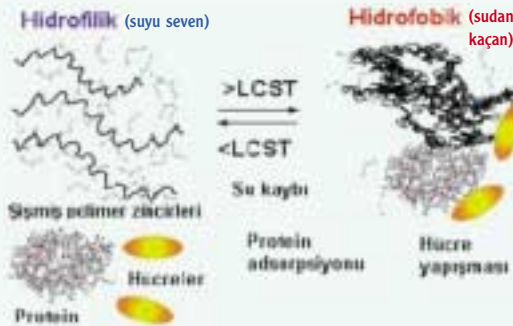
PNIPAM'dan oluşan bir jel, kritik sıcaklığın üzerine ısıtıldığında orijinal hacminin %30'una kadar büzüşebilmekte. Benzeri bir diğer jel ise, PVME'in sulu çözeltisinin çapraz-

bağlanmasıyla hazırlanır ve 37°C'ta hızlı ve tersinir bir şişme/büzüşme davranışı gösterir. Jel iplikçikleri 20°C'ta 400m uzunlukta iken 40°C'ta 200m'ye kadar büzüşürler. 1cm'ye yalnızca yarım volt'luk elektriksel alan uygulanmasıyla, aseton-su karışımına batırılmış poliakrilamid jelle de benzeri büzüşme gerçekleşir. Jel partikülleri, uygulanan akıma ve yüzey alanlarına bağlı olarak belli bir hızda şişer veya büzüşürler. Teorik olarak milimetreye uygulanan 5 volt'luk elektrik akımı jel partiküllerini büzer ve

1 mikron çapındaki partiküller 1 milisaniyede orijinal hacimlerinin %4'üne büzüşürler. Bu hızlı cevap, jellerin robotlar veya diğer mekanik aygıtlarda veya insan protezlerinde kas olarak kullanılmasına olanak verir.

Yakın bir zamanda geliştirilen "şekil-hafızalı jeller" ise farklı özellikteki jellerin (örneğin PNIPAM ve poli(akrilamid)-PAAM) içiçe yerleştiği şeritler şeklinde hazırlanmıştır. Jelin PNIPAM kısmı sıcaklığa hassasken, PAAM kısmıysa aseton derişimine hassastır. Sıcaklık ya da aseton derişiminin değişimiyle şerit halinde hazırlanan bu jellerden biri büzüşürken, diğeri değişmeden kalır ve sonuçta jel şerit bükülür. Sıcaklıktaki değişime bağlı olarak şekil-hafızalı jeller düzgün doğru, beşgen veya kare gibi geometrilere sahip olabilir.

PNIPAM-PAAM sisteminin bir diğer uygulamasıysa "Jel el" olarak adlandırılan ve sıcaklık değişimiyle çeşitli nesnelere tutulması amacıyla kullanılacak bir tür cımbızdır. Laboratuvar cımbızlarının yaklaşık milyonda biri boyutunda olan bu jel tutucular sulu çözeltilerden göremeyece-



Sıcaklığa-duyarlı polimerlerin doku kültüründe kullanımı.

Elektriksel Alana Duyarlı Jeller ve Uygulamaları

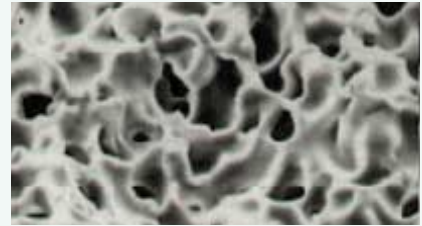
Elektriksel kontrol altında şişen ve büzüşen jeller "kimyasal vanaların" temelini oluşturuyorlar. Bu tür uygulamalar için jel, gözenekli zar (membran) şeklinde hazırlanır ve kenarlarından bir desteğe tutturulur. Jel büzüştüğünde, zardaki gözenekler zorunlu olarak genişleyerek sıvıların ve çözünmüş moleküllerin zardan geçişine izin verirler. Jel şiştiği zamansa, gözenekler büzüşür ve akış durur. Araştırmacılar akımı orta değerlerde tutarak gözenek boyutunu kontrol edebilmekte ve böylelikle hangi akım değerlerinde, hangi moleküllerin zardan geçebileceğinin tayini mümkün olmaktadır. Bu tür sistemler, değişik boyuttaki molekülleri içeren karışımların ayrılmasında kullanılıyor. Jeller seyreklik sulu çözeltilerden büyük moleküllerin ayrılmasında da kullanılabilirler ki bu işlem endüstriyel açıdan son derece yararlı. Minnesota Üniversitesi'nden Edward Cussler Jr. ve arkadaşları, şişmiş bir jelin suyu emerken, su içerisinde çözünmüş maddeleri dışarıda tuttuğunu göstermişlerdir. İşlem son derece basit olup, jel çözeltiye daldırılır, su emilirken, geride istenilen ürün kalır. Jel daha sonra büzüşerek suyun büyük bir kısmını dışarı atar ve şişmiş duruma dönerek ayırma işlemine devam edilir.

gi gibi, "dallanmış" yapıda da olabilirler. Bu yapılar, polimer anazincirine diğer zincirlerin yan dal olarak bağlanmasıyla oluşurlar. Bu yan dallar başka bir ana zincirle bağlandığında ise "çapraz-bağlı" polimerler oluşur. Dallanma, polimerlerin uygun çözücülerdeki çözünürlüğünü zorlaştırır, çapraz-bağlı yapılar ise çözünmeyip, sa-

"Smart Gel" adıyla 1996 yılında piyasaya sürülen ticari jel, oda sıcaklığında yumuşak ve esnek olup, vücut ısısına maruz bırakıldığında katılaştıran bir yapı. Bu jel, ayakkabıların (özellikle patenlerin) içine yerleştirilerek, ayağa gerekli desteği ve konforu sağlamak amacıyla kullanılmaktadır.

Jellerin şişme ve büzüşme davranışı özellikle tıp ve biyoteknoloji alanlarında önemli yararlar sağlama adına karşı, araştırmacılar son 40 yıldır jellerin güç üretiminde kullanılması fikri üzerinde ısrarla duruyorlar. Bu konudaki ilk çalışma, İsrail Weizman Enstitüsü'nden Werner Kuhn tarafından 1950 yılında gerçekleştirilmiş bulunuyor. Jelin bulunduğu asidik ortamın pH'ı değiştirilerek genleşme veya büzüşme olayı sağlanmış ve böylelikle ilk "kemomekanik sistem" geliştirilmiş durumda. Günümüzde akademik ve endüstriyel laboratuvarlarda hem büyüklüğünü hem de şeklini değiştirebilen jellerin hazırlanmasıyla, kimyasal enerjinin doğrudan mekanik iş çevrimi (kemomekanik sistem) mümkün olmaktadır. Bu tür sistemler, güç elde etmek için kullanılan sıradan cihazların kullanımının sınırlı veya zor olduğu yerlerde, örneğin denizaltıda, uzayda veya insan vücudunda kullanılabilirler. Araştırmacılar, me-

tallerin ve diğer sert malzemelerin kullanıldığı günümüz teknolojisinin yerini alacak olan, geleceğin, "yumuşak-ıslak" (soft-wet) teknolojisinin temelini "akıllı jeller" in oluşturacağına inanıyorlar.



Polimerik jel yapısı: a) Çapraz-bağlı yapı, b) Taraflı Elektron Mikroskopuyla çekilmiş jel fotoğrafı.

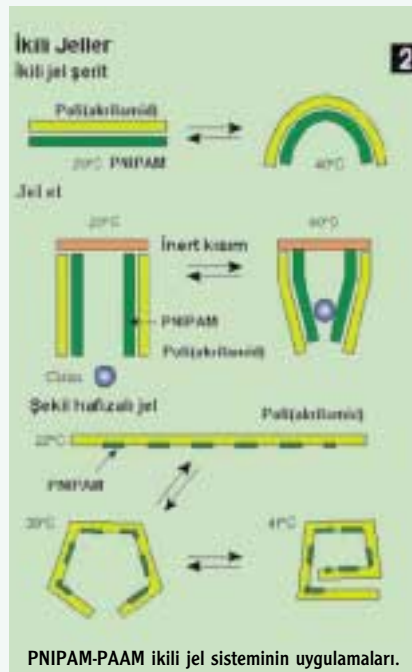
dece çözücü emerek şişerler. Sıvı ortamda (genellikle su) şişebilen çapraz-bağlı polimerler "jel" ya da "hidrojel" olarak adlandırılırlar.

Mühendislik uygulamalarında genellikle sert, dayanıklı ve kuru malzemeler tercih edilir, sıvı ve jel gibi ıslak bileşiklerden kaçınılır. Çünkü sıvılar şekillerini koruyamazlar, jellerse me-

kanik açıdan zayıftırlar ve küçük yüklemeler sonucunda bile başarısızlığa uğrarlar. Buna karşılık, biyolojik sistemlerin çoğunluğu yumuşak ve ıslak maddelerden oluşur. Örneğin deniz anası, içerisinde basit organların yer aldığı suda şişmiş bir jelden oluşmuştur. Buna karşın beslenebilir, çoğalır ve dışarıdan gelen ataklara karşı ken-

gimiz kadar küçük nesnelere almada son derece uygun aletlerdir. Kullanım sırasında yapılacak şey, jeli nesneye yaklaştırmak ve sıcaklığı artırmaktır (örneğin 20°C'tan 40°C'a çıkarmak). Böylece PNIPAM tabakası büzüşerek tutucu uçları birbirine yaklaştırır ve hedeflenen nesne yakalanır. İki jel arasındaki ısı genleşme katsayısı farkı, iki metal arasındakinden daha fazladır. Dolayısıyla, ikili jeller, ikili metal sistemlerden daha duyarlıdır. PNIPAM jelle, görünür ışığa hassas bir kromofor, örneğin klorofilin yerleştirilerek hazırlanan jel ise ışığın ısıtma etkisine bağlı olarak büzüşürler. Araştırmacılar 1 mikron çapındaki jelin cevap süresinin 5 milisaniye olduğunu ve bu jelin foto-duyarlı yapay kaslar ve hafıza cihazlarında kullanılabilirliğini belirtiyorlar.

Sıcaklığa-duyarlı jellerin doku mühendisliğinde hücre çoğaltmak amacıyla kullanımı konusunda da yoğun çalışmalar yapılıyor. Genellikle doku hücreleri petri kaplarında (polimerik esaslı doku kültür kapları) üretilir ve üreyen hücrelerin petri kabının yüzeyinden geri alınması için proteolitik bir enzim (protein yapısını parçalayan bir enzim), örneğin tripsin kullanılır. Ancak, bu enzimler hücrelere zarar verir. Bu nedenle hücreleri bu tür bir enzim kullanmadan petri kabından alabilmek için PNIPAM'ın sıcaklığa-duyarlı özelliğinden faydalanılması düşünülmüştür. PNIPAM'ın LCST değeri 32°C olduğundan



37°C'taki hücre kültür ortamında bu polimer "hidrofobik (sudan korkan)" özelliktedir ve hücreler

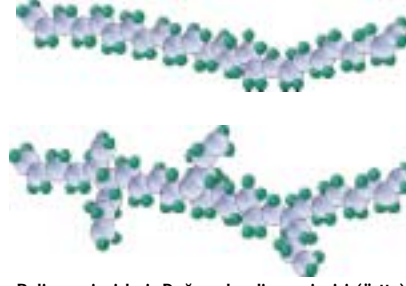
hidrofobik polimer yüzeyine yapışarak ürerler. Üreme tamamlandıktan sonra sıcaklık 32°C'nin altına (örneğin 10°C'a) düşürülür ve hidrofilik (suyu seven) özellik kazanan PNIPAM yüzeyinden hücreler kopar. Bu yöntem basit ve ucuzdur, ayrıca hücre verimi yüksektir.

Tıp alanındaki önemli problemlerden biri, ilaçların gerekli organlara istenilen dozlarda ve belli sürede verilmesi (kontrollü ilaç salım teknolojisi). Son yıllarda ilaç üreticileri, ilaçları sabit hızda salmak için polimerik yapıları kullanıyorlar. "Akıllı jeller" e dayalı aygıtlar bu sistemlerin geliştirilmesinde önemli rol oynuyorlar. Jel, vücut içerisindeki şartlara duyarlı olduğundan, salım hızını değiştirerek kandaki ilaç seviyesini uygun düzeyde tutabileceklerdir. Sıcaklığa-duyarlı polimerlerin kullanımıyla ilaç molekülleri jel örgüsünde hapsedilebilir ve sıcaklıkteki değişime cevap olarak dış ortama salınır. Örneğin PNIPAM kullanıldığında, suda çözünen ilaçlar oda sıcaklığında (yaklaşık 25°C) jel yapısı içerisinde dağılırlar. Bu sistem yani ilaç yüklü PNIPAM jel vücut sıcaklığına (37°C) maruz kaldığıdaysa ilaçla birlikte yapıdaki su jelden ayrılır ve jel büzüşür. Suda çözünmeyen yani hidrofobik yapıdaki ilaçlar tam tersi olarak LCST'nin üzerinde jel yapısına hapsedilirler ve LCST'nin altındaki sıcaklıklarda da dış ortama salınırlar.

Manyetik Alana Duyarlı Jeller

Steven B. Leeb ve grubu tarafından manyetik alan etkisiyle şişip büzüşen jeller geliştirilmiş bulunuyor. Araştırmacılar, bir ferromanyetik (yüksek mıknatıs gücü olan) malzemeyi jel içerisine gömmüşler ve jeli manyetik alana maruz bırakarak ısınmasını sağlamışlar. Manyetik alan kaldırıldığında jel soğuyarak başlangıç haline dönmüş. Bu tür jellerin, vücut içerisine yerleştirilebilen ilaç salım sistemlerinde, yapay kas gibi uygulamalarda, kimyasal tepkimeler için kimyasalları salan ve karıştırıcı sistemlerde kullanılabilirliği belirtilmekte. İlaç salımı için, bir güç desteği ve manyetik alan sağlamak üzere kullanılan bobinden oluşan bir cihaz tasarlanıyor. Hasta, bu cihazı, vücuda yerleştirilmiş jel üzerine getirip, düğmeye basarak manyetik alanı hareket ettirecek ve jelin ilacı salmasını sağlayabilecek.

dini korur. Dokunmaya karşı, esnek olan vücudunu sertleştirerek cevap verir ve eğer dışarıdan gelen etki devam ederse, vücut duvarını özlü (viskoz) bir sıvı kütlesi haline getirerek kendisini korur. Bundan başka doğada çok sayıda jel yapısı mevcuttur. Bunlar arasında en iyi bilineni; gıda maddesi olarak kullanılan "jöle" olup,



Polimer zincirleri: Doğrusal polimer zinciri (üstte), Dallanmış polimer zinciri (altta).

katı kısmı hayvansal bir protein olan jelatinden, geri kalanıysa sudan oluşan bir tatlıdır. Jölenin ancak %3'ü katıdır, %97'si ise sudan oluşur. Jöle dışında, biyolojik sistemlerdeki çözelti-lerin soğutulmasıyla oluşan tipik jeller; jelatin, pektin, agaroz ve agar jelleridir. Yine, göz boşluğunu dolduran sıvı, kan damarlarının duvarları, bağ dokusu ve iskeletteki eklemlere hareket olanağı sağlayan akışkan da jel yapısındadır. Kan pıhtısı da fibrinojen monomerinin enzimlerin yol açtığı bir seri tepkimeyle polimerleşmesi sonucu oluşan tipik biyolojik jellerdendir. Mide, bağırsaklar ve akciğerlerin yüzeyi de benzeri jellerle kaplıdır. Midedeki epitel hücreleri son derece asidik olan mide öz suyundan bu jeller saye-

sinde korunurlar. Bazı bitkilerin kökleri de, bakteriler tarafından oluşturulan ve bitkinin metabolik işlevlerini düzenleyen jellerle kaplıdır.

Günümüzde araştırmacılar benzeri biyolojik sistemleri oluşturmak amacıyla yukarıda sözü edilen "polimerik jeller" ile çalışmaya başlamış bulunuyorlar. Özellikle, çeşitli çevresel uyarılara (örneğin sıcaklık, pH, çözelti derişimi, çözücüler, ışık, UV-radyasyonu, elektriksel alan değişimi) şişerek ya da büzüşerek cevap veren "akıllı jeller" üzerinde, aralarında fizikçi, kimyacı, kimya mühendisi, biyolog ve tıp araştırmacılarının bulunduğu değişik disiplinlerden bilim adamları yoğun bir biçimde çalışmalar yürütüyorlar.

Prof. Dr. Menemşe Gümüşderelioğlu
Didehan Kesgin
HÜ Kimya Müh. ve Biyomüh. Anabilim Dalları

Kaynaklar

Basan, H., İmren, D., Gümüşderelioğlu, M., "pH'ya Duyarlı Hidrojeller ve Kontrollü İlaç Salım Sistemlerindeki Uygulamaları", FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences, 2001.

Dagani, R., "Intelligent Gels", C&E, 9 Haziran, 1997.

Gümüşderelioğlu, M., "Biyomateryaller" ders notları, HÜ, 2001.

Gümüşderelioğlu, M., İmren, D., "Kontrollü İlaç Salımı", Bilim ve Teknik, 403, 50-53, 2001.

www.devicelink.com

http://userwww.port.ac.uk/alexandc/bioadhesion.html

www.calpoly.edu/~drjones/smartpoly/polymers2.html

www.eng.auburn.edu

pH'ya Duyarlı Jeller ve Uygulamaları

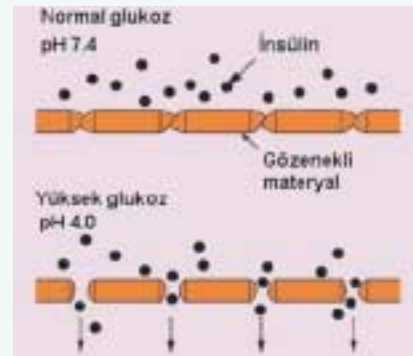
Yukarıdaki örnekler sıcaklığa-duyarlı jellerin teknolojik açıdan önemini vurguluyor. Akıllı jellerin diğer çarpıcı bir grubunu da pH'ya-duyarlı jeller oluşturur. Bunlar, pH değişimiyle jelin özelliklerinin değiştiği ve pH'ya bağlı şişme davranışının gözlemlendiği iyonik ağ yapılar. Bu iyonik ağ şeklindeki yapılar, zincirlerine takılı hem asidik, hem de bazik gruplar içerirler. Uygun pH ve iyonik güce sahip sulu ortamda bu gruplar iyonlaşarak jelde sabit elektriksel yük (pozitif ya da negatif) oluştururlar, ve bu elektrostatik kuvvetlerin birbirini itmesi sonucunda ağ yapısı çözücü (örneğin su) girişi artarak yapı şişer.

California Üniversitesi'nden Ronald A. Siegel ve grubu, asit-duyarlı ilaçları mide ortamından korumak için basit bir jel geliştirdiler. Bu jel düşük pH'lara (örneğin mide pH'ı 1-2 arasında değiştirir) maruz kaldığında büzüşmekte, fakat bazik ortamda yani bağırsaklarda (pH>7) şişerek geçirmeye hale gelmekte ve böylece içerisindeki ilacın uygun koşullarda salımına izin vermektedir. pH'ya duyarlı jellerin bir diğer ilginç uygulaması da şeker hastalığının tedavisi amacıyla insülin salımı. Bu amaca yönelik olarak hazırlanan jel sistem, insülin içeren bir rezervuar ve bunun etrafını çevreleyen poli(metakrilik asit-poli-etilenglikol) zardan oluşur. Bu kopolimer zarın içerisinde de glukoz oksidaz enzimi hapsedilmiş durumdadır. Zar gözenekli bir yapıya sahiptir ve üzerinde açıklıklar (moleküler kapılar) vardır. Yüksek pH değerlerinde (örneğin normal vücut

pH'ı olan 7,4'de) jel genişler ve kapılar kapanır. Kandaki glukoz seviyesi yükseldiğinde (şeker hastalığı) ise zarda hapsedilmiş glukoz oksidaz enzimi glukoz ile reaksiyona girerek pH'ın 4,0'e düşmesine neden olur. Bu düşük pH'da jel büzüşerek kapılar açılır ve hastalığın ilacı olan insülin salımı gerçekleşir.

Araştırmacılar, ilaçları ya da diğer biyomolekülleri elektriksel alandaki değişime bağlı olarak salacak jelleri de geliştiriyorlar. Örneğin, zayıf çaprazbağlı polielektrolit jelden oluşan sisteme elektrik akımı verildiğinde; jel, insülinin dışarı sızmasına izin veriyor, fakat akım kesildiğinde akışı derhal duruyor. Bu jel şeker hastalığı tedavisinde kullanılmak üzere hazırlanan, vücuda implante edilebilen ve hareketli kısmı olmayan insülin pompasının temelini oluşturmakta. Norveç'teki Trondheim Üniversitesi ve Los Angeles'deki İlet Transplantasyon Merkezi'nden bir grup, insülin üreten hücreleri (b-islet hücreleri) aljinat jel içerisine hapsederek bir pompa mekanizması geliştirmişler. Bu sistemin önümüzdeki günlerde insan denemelerinde kullanılmaya başlanması umuluyor.

Ticari olarak geliştirilen "Smart Hydrogel" isimli jelin de ilaç salımı ve cilt bakımında kullanılması düşünülmüyor. Bu jel, sıcaklığa duyarlı olmasının yanı sıra, biyolojik dokulara yapışma ve kayma kuvvetlerine karşı hassas olabileceği özelliklerine de sahip. Yaygın olarak kullanılan tedavi amaçlı göz damlala-



Şeker hastalığının tedavisinde kullanılmak üzere tasarlanan insülin salım sistemi.

rı, gözyaşı tarafından seyreltilerek kısa sürede akar. Yukarıda sözü edilen jel ürün ise, göze sıvı ürün olarak düşmesine rağmen, gözdeki sıcaklığa maruz kaldığında daha özlü (viskoz) bir hale gelir. Kaymaya olan hassaslığından dolayı da göz her kırılışında sıvı hale gelip, jelin bütün göze eşit miktarda yayılmasını sağlar. Böylelikle, içerisine yüklenen ilacı uzun bir sürede yavaş yavaş göze salar. Bu jel, benzer şekilde burun spreyleri için de kullanılabilir. Özellikle insülin gibi ilaçların bu tür sistemden burun yoluyla salımı konusunda çalışmalar yapılmakta ve başarı sağlandığı taktirde enjeksiyon yönteminin yerini alabileceği düşünülmekte.