



T.C.

**ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

**BİYOMÜHENDİSLİK VE MALZEME MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM
DALI**

**HİDROKSİETİL NİŞASTA İÇEREN KATYONİK
HİDROJELLERİN HAZIRLANMASI VE BİYOMEDİKAL
UYGULAMA ALANLARININ ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Merve İLKİNER

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Özgür ÖZAY**

ÇANAKKALE – 2023



T.C.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

BİYOMÜHENDİSLİK VE MALZEME MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

**HİDROKSİETİL NİŞASTA İÇEREN KATYONİK HİDROJELLERİN
HAZIRLANMASI VE BİYOMEDİKAL UYGULAMA ALANLARININ
ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Merve İLKİNER

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Özgür ÖZAY

Bu çalışma, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinasyon Birimi kurumu tarafından desteklenmiştir.

Proje No: FYL-2021-3854

ÇANAKKALE – 2023



T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



Merve İLKİNER tarafından Prof. Dr. Özgür ÖZAY yönetiminde hazırlanan ve/20.. tarihinde aşağıdaki jüri karşısında sunulan “**Hidroksietil Nişasta İçeren Katyonik Hidrojellerin Hazırlanması Ve Biyomedikal Uygulama Alanlarının Araştırılması**” başlıklı çalışma, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü **Biyomühendislik ve Malzeme Mühendisliği Anabilim Dalı**’nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Özgür ÖZAY

(Danışman)

Doç. Dr. Pınar İLGIN

Doç. Dr. Mehmet Rıza KIVANÇ

İmza

.....

.....

.....

Tez No :

Tez Savunma Tarihi : 04/08/2023

.....
Prof. Dr. Ahmet Evren ERGİNAL
Enstitü Müdürü

..../20..

ETİK BEYAN

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kuralları'na uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında; tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı, bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi taahhüt ve beyan ederim.

Merve ILKINER

04/08/2023

TEŞEKKÜR

Tezi gerçekleŐtirme surecimde bana her daim yardımcı olan saygı değer danışman hocam Prof. Dr. Özgür ÖZAY'a, bilgi ve birikimleriyle bana ışık tutan hocalarım Prof. Dr. Hava ÖZAY ve Doç. Dr. Pınar ILGIN'a, hayatımın her evresinde maddi ve manevi destek olan değerli aileme, çalışma surecim boyunca yanımda olduklarını her zaman hissettiğim ekip arkadaşlarıma, her birini tanıdığım günden beri moral ve motivasyon kaynağım olan çok değerli arkadaşlarım Aklima ALDIRAN, Pınar AYDIN, Selin KAYA, Deniz SRENSOY, Yusuf AVCİ, BaŐak NURALP, Orçun TORUN, Samet Zeynel ABİDİN ve Őeyma ŐENTÜRK'e sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.”

Merve ILKINER
anakkale, Ağustos 2023

ÖZET

HİDROKSİETİL NİŞASTA İÇEREN KATYONİK HİDROJELLERİN HAZIRLANMASI VE BİYOMEDİKAL UYGULAMA ALANLARININ ARAŞTIRILMASI

Merve ILKINER

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Biyomühendislik ve Malzeme Mühendisliği Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Özgür ÖZAY

04/08/2023, 64

Bu çalışmada, yapısında hem katyonik hem de anyonik gruplar içeren amfoterik özellikli Hidroksietil nişasta/poli((2-(Akriloloksi)etil)trimetilamonyum klorür-co- İtakonik asit) hidrojelleri redox polimerizasyon yöntemi ile sentezlendi. Sentezlenen hidrojeller altın nanopartikülleri ile modifiye edilerek nanokompozit hidrojeller elde edildi. Biyomedikal uygulamalar için hazırlanmış nanokompozit HES/p(AETAC-co-IA)@Au hidrojellerinin karakterizasyonları simüle biyolojik ortamlarda şişme testleri, SEM, TEM, FT-IR, TGA ve XRD teknikleri ile gerçekleştirildi. İlaç taşıyıcı kargo materyal olarak dizayn edilen hidrojellere sodyum diklofenak (NaDcF) ve ibuprofen ilaçları yüklendi ve salım özellikleri incelendi. Her iki ilacın da salım mekanizmaları ve salım kinetik modelleri araştırıldı. NaDcF ilacı için belirlenen salım kinetiği Higuchi modeli ile uyumlu iken ibuprofen için belirlenen salım kinetiği First Order modelidir. Bunun yanında hidrojellerin antibakteriyel ve antifungal özellikleri test edildi. HES/p(AETAC-co-IA)@Au hidrojelinin gram pozitif *Staphylococcus Aureus*, gram negatif *Pseudomonas Aeruginosa* ve bir mantar türü olan *Candida Albicans* üzerinde etkili olduğu belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Hidrojel, ilaç taşıma, nanokompozit, altın nanopartikül, antibakteriyel materyal

ABSTRACT

**PREPARATION OF CATIONIC HYDROGELS CONTAINING HYDROXYETHYL
STARCH AND INVESTIGATION OF BIOMEDICAL APPLICATIONS**

Merve ILKINER

Çanakkale Onsekiz Mart University

School of Graduate Studies

Master of Science Thesis in Bioengineering and Material Engineering

Supervisor: Prof. Dr. Özgür ÖZAY

04/08/2023, 64

In this work, hydrogels which are Hydroxyethyl starch/p([2-(acryloyloxy)ethyl]trimethylammonium chloride-*co*-Itaconic Acid (HES/p(AETAC-*co*-IA) that contains cationic and anionic groups, have been synthesized with using redox polymerization method. Synthesized hydrogels have been modified with their gold nanoparticles then nanocomposite hydrogels were made. Nanocomposite (HES/p(AETAC-*co*-IA)@Au hydrogels which have already been prepared for biological applications of characterization have been made in simulated biological fluids using swelling tests, SEM, TEM, FT-IR, TGA ve XRD techniques. Hydrogels, sodium diclofenac and ibuprofen drugs that have been designed as drug carrier cargo materials were uploaded and their release properties were examined. For both of the drugs, their release mechanisms and release kinetic models were investigated. The release kinetic determined for NaDcF drug is coherent with the Higuchi model on the other hand the release kinetic determined for Ibuprofen is the First Order model. At that time, the antibacterial and antifungal properties of the hydrogels were tested. It has been determined that HES/p(AETAC-*co*-IA)@Au hydrogels affect gram-positive *Staphylococcus Aureus*, gram-negative *Pseudomonas Aeruginosa*, and *Candida Albicans* which is a species of fungus.

Keywords: Hydrogel, Drug Delivery, Nanocomposite, Gold Nanoparticle, Antibacterial Material

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

JÜRİ ONAY SAYFASI.....	i
ETİK BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii

BİRİNCİ BÖLÜM

GİRİŞ

1.1. Polimerler.....	2
1.2. Polimerlerin Sınıflandırılması.....	3
1.2.1. Elde Edilişlerine Göre Polimerler.....	4
1.2.2. Yapılarına Göre Polimerler.....	4
1.2.3. Kimyasal Birleşimlerine Göre Polimerler.....	5
1.2.4. Zincir Yapılarına Göre Polimerler.....	5
1.2.5. Fiziksel Yapılarına Göre Polimerler.....	6
1.2.6. Isıya Verdikleri Cevaba Göre Polimerler.....	6
1.3. Polimerizasyon Türleri.....	7
1.3.1. Kondenzasyon (Basamaklı) Polimerizasyon.....	7
1.3.2. Katılma Polimerizasyonu.....	8
1.3.3. Serbest Radikal Polimerizasyon.....	8
1.3.4. İyonik Polimerizasyon.....	8
1.3.5. Katyonik Polimerizasyon.....	9
1.3.6. Anyonik Polimerizasyon.....	9
1.4. Polimerlerin Hazırlanma Yöntemleri.....	9
1.4.1. Kütle Polimerizasyonu.....	10

1.4.2. Çözelti Polimerizasyonu.....	10
1.4.3. Süspansiyon Polimerizasyonu.....	10
1.4.4. Emülsiyon Polimerizasyonu.....	11
1.5. Polimerlerin Kullanım Alanları.....	11
1.6. Kontrollü İlaç Taşıma Sistemleri.....	13
1.7. Hidrojeller.....	15
1.7.1. pH'a Duyarlı Akıllı Hidrojeller.....	18
1.7.2. Hidrojel Kompozit Yapılar.....	18
1.7.3. Hidrojel – Metal Kompozit Yapılar.....	18
1.7.4. Hidrojellerin Kullanım Alanları.....	19
1.8. İlaç Taşıma Sistemlerinde Nanotaşıyıcılar.....	20
1.8.1. Nanopartiküller.....	21
1.8.2. Miseller.....	22
1.8.3. Lipozomlar.....	23
1.8.4. Dendrimerler.....	23

İKİNCİ BÖLÜM ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Önceki Çalışmalar.....	25
------------------------	----

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal	31
3.2. Yöntem	31
3.2.1 HES/p(AETAC-co-IA) Hidrojellerinin ve Kompozitlerinin Sentezi.....	31
3.2.2. HES/p(AETAC-co-IA) Hidrojellerinin Karakterizasyonu.....	33
3.2.3. HES/p(AETAC-co-IA) Hidrojellerinin Şişme Karakterizasyonu ve Kinetikleri.....	33
3.2.4. HES/p(AETAC-co-IA) Hidrojellerinin İlaç Yükleme ve Salım Çalışmaları.....	34
3.2.5. HES/p(AETAC-co-IA) Hidrojellerinin İlaç Salım Kinetikleri.....	35
3.2.6. HES/p(AETAC-co-IA) Hidrojellerinin Antibakteriyel Analizi.....	36

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM
ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. HES/p(AETAC-co-IA) Hidrojellerinin Sentezlenmesi.....	37
4.2. HES/p(AETAC-co-IA) Hidrojellerinin Karakterizasyonları.....	39
4.3. HES/p(AETAC-co-IA) Hidrojellerinin Şişme Karakterizasyonları ve Kinetikleri.....	43
4.4. HES/p(AETAC-co-IA) Hidrojellerinin İlaç Salım Karakterizasyonları ve Kinetikleri.....	47
4.5. HES/p(AETAC-co-IA) Hidrojellerinin Antibakteriyel Çalışmaları.....	50

BEŞİNCİ BÖLÜM
SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç ve Öneriler.....	52
KAYNAKÇA	54
ÖZGEÇMİŞ	I

SİMGELER VE KISALTMALAR

AETAC	(2-(Akriloiloksi)etil)trimetilamonyum klorür
IA	İtakonik asit
HES	Hidroksietil nişasta
Au	Altın
HES/p(AETAC-co-IA)	Hidroksietil nişasta/poli((2-(Akriloiloksi)etil)trimetilamonyum klorür-co- İtakonik asit)
HES/p(AETAC-co-IA)@Au	Altın nanokompozit Hidroksietil nişasta/poli((2-(Akriloiloksi)etil)trimetilamonyum klorür-co- İtakonik asit)
NaDcF	Sodyum diklofenak
PVC	Polivinil klorür
PE	Polietilen
OH	Hidroksit
COOH	Karboksilik asit
NH ₂	Amin
H ₂ SO ₄	Sülfürik asit
H ₃ PO ₄	Fosforik asit
AlCl ₃	Alüminyum klorür
BF ₃	Bor triflorür
TiCl ₄	Titanyum tetraklorür
SnCl ₄	Kalay (IV) klorür
GI	Gastrointestinal
PEG	Poli (etilen glikol)
AuNP	Altın nanopartikül
AgNP	Gümüş nanopartikül
MNP	Metal nanopartikül
t	Zaman
k	Fick sabiti
M _t	t zamanında hidrojel içerisindeki su kütlesi (g)
M _∞	Denge halinde hidrojin adsorpladığı maksimum su kütlesi
n	Difüzyon mekanizmasını belirleyen üstel
D	Difüzyon katsayısı

ks	Şişme hız sabiti
r ₀	Başlangıç şişme hızı
r	Hidrojel yarıçapı (cm)
PHEMA	Poli(2-hidroksietil metakrilat)
SPR	Yüzey plazmon rezonansı
MAPTAC	3(metakriloilamino)propil-trimetilamonyum klorür
HEMA	2-hidroksietil metasilat
MAA	Metakrilik asit
MOEP	2-metakriloksietil asit fosfat
TOCN	TEMPO ile oksitlenmiş selüloz nanolifler
CGG	Katyonik guar sakızı
BSA	Sığır serum albümin
TEGDMA	Tetraetilenglikol dimetakrilat
PGE	Propinil glisidileter
DMAET	2-dimetilamino etantiyol
TEVS	Trietoksivinilsilan
GNH	Altın nanokompozit hidrojel
EDX	Enerji dağılımı x-ışını analizi
AFM	Atomik kuvvet mikroskobu
TPP	Trifenilfosfin
HA	Hyaluronik asit
Cs	Kitosan
AAm	Akrilamid
AMPS	2-akrilamido-2-metil-1-propansülfonik asit
VI	Vinil imidazol
MBA	N, N'- metilen bisakrilamid
TEMED	N, N, N', N'- tetrametiletildiamin
APS	Amonyum persülfat
TSA	Triptik soya agar
TSB	Triptik soya suyu
SBF	Simüle vücut sıvısı
SSF	Simüle tükürük sıvısı

PBS	Simüle bağırsak sıvısı
SGF	Simüle mide suyu
NaCl	Sodyum klorür
W_c	Total monomer ağırlığı
W_i	Etüvde çözücünün uzaklaştırılmasının ardından ölçülen ağırlık
W_d	Safsızlıkların uzaklaştırılmasının ardından ölçülen ağırlık
M_0	Hidrojellerin kuru kütlesi
M_t	Hidrojellerin şişmiş kütlesi
St	Kütlece sıvı adsorblama miktarı
HCl	Hidroklorik asit
NaOH	Sodyum hidroksit
S_{max}	Denge şişme oranı
A	Hidrojin başlangıçtaki şişme hızının tersiniri
B	Hidrojin ulaştığı maksimum şişme oranının tersiniri
q_t	t zamanındaki ilaç miktarları (mg/g)
C_0	Başlangıçtaki ilaç konsantrasyonu
C_{eq}	t zamanında ilaç solüsyonu içerisinde kalan denge ilaç konsantrasyonu
C_t	İlaç solüsyonunun kalibrasyon eğrisinden hesaplanan t zamanındaki ilaç salma konsantrasyonu
V	Ortam hacmi (L)
m	Kuru hidrojel miktarı (g)
Q_t	t zamanında salınan ilaç konsantrasyonu
Q_∞	Dengedeki salım ortamının konsantrasyonu
K	İlaç salım hız sabiti
R^2	Regresyon sabiti
mL	Mililitre
L	Litre
g	Gram
mg	Miligram
μ l	Mikrolitre
nm	Nanometre
°C	Santigrat derece

TABLULAR DİZİNİ

Tablo No	Tablo Adı	Sayfa No
Tablo 1	Bazı polimerlerin uygulama alanları, avantajları ve dezavantajları	12
Tablo 2	“n” değerlerine göre difüzyon mekanizmaları	17
Tablo 3	HES/p(AETAC-co-IA) hidrojelinin difüzyon parametreleri	47
Tablo 4	HES/p(AETAC-co-IA) ve HES/p(AETAC-co-IA)@Au hidrojellerinin NaDcF ve ibuprofen ilaçları için salım kinetik parametreleri	49
Tablo 5	HES/p(AETAC-co-IA) ve HES/p(AETAC-co-IA)@Au hidrojellerinin inhibisyon çapları (cm)	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Şekil Adı	Sayfa No
Şekil 1	Polimerlerin sınıflandırılması	3
Şekil 2	Polivinil klorür (PVC) homopolimeri	5
Şekil 3	Poli(etilenglikol tereftalat) kopolimeri	5
Şekil 4	Zincir yapılarına göre polimerler	6
Şekil 5	Kondenzasyon polimerizasyonu ile polifenol formaldehit eldesi	7
Şekil 6	Kontrollü ilaç salım sistemi	13
Şekil 7	Hidrojel şişme davranışı	16
Şekil 8	Lipozom ve misel nanotaşıyıcıların yapıları	23
Şekil 9	HES/p(AETAC-co-IA) hidrojel sentezinin şematik gösterimi	37
Şekil 10	HES/p(AETAC-co-IA)@Au kompozit hidrojel sentezinin dijital kamera görüntüleri	38
Şekil 11	HES/p(AETAC-co-IA) hidrojelinin FT-IR spektrumu	39
Şekil 12	HES/p(AETAC-co-IA) hidrojelinin SEM görüntüleri	40
Şekil 13	HES/p(AETAC-co-IA)@Au hidrojelinin XRD spektrumu	41
Şekil 14	HES/p(AETAC-co-IA)@Au hidrojelinin TGA mikrogramları	42
Şekil 15	(a, b) HES/p(AETAC-co-IA)@Au hidrojelinin farklı büyütmelelerdeki TEM görüntüleri, (c) HES/p(AETAC-co-IA)@Au hidrojelindeki altın nanopartiküllerin partikül boyut dağılım grafiği.	43
Şekil 16	HES/p(AETAC-co-IA) hidrojelinin kuru ve şişmiş hallerinin dijital kamera görüntüleri	44
Şekil 17	HES/p(AETAC-co-IA) hidrojelinin farklı pH değerlerinde maksimum şişme değerleri	45
Şekil 18	HES/p(AETAC-co-IA) hidrojelinin ultra deiyonize su, PBS, SBF, SSF, SGF, izotonik sıvı ortamlarında yüzde şişme değerleri	46
Şekil 19	(a) HES/p(AETAC-co-IA) hidrojelinin NaDcF ve ibuprofen salımları, (b) HES/p(AETAC-co-IA)@Au hidrojelinin NaDcF ve ibuprofen salımları	48

Şekil 20

Staphylococcus Aureus, *Pseudomonas Aeruginosa* ve *Candida Albicans* için hidrojellerin ve hidrojel@Au nanokompozitlerinin antibakteriyel aktivite testlerinin dijital kamera görüntüleri (a) boş (ilaç yüklü olmayan) hidrojel (b) hidrojel@Au nanokompozit (c) NaDcF ilacı yüklü hidrojel (d) ibuprofen ilacı yüklü hidrojel

50



BİRİNCİ BÖLÜM

GİRİŞ

Günümüzde kontrollü ilaç taşıma sistemlerinde, polimerik biyomalzemelerin kullanılmasına yoğunluk verilmektedir. Bunun sebebi polimer yapılı biyomalzemelerin, ilacı hedef bölgeye etkili bir şekilde taşıyabilmeleridir. Bu özellikleri sayesinde ilacın getirebileceği zararlı yan etkileri en aza indirirken terapötik faydayı arttırmaları. Bunun yanı sıra, biyobozunur özellikleri, belirli organ ve dokuları hedefleme yetenekleri, gen terapisinde DNA taşıyıcı olarak görev alabilmeleri, protein, peptit ve gen aktarımı sağlayabilmeleri gibi avantajları sayesinde ilaç taşıma sistemlerindeki popülerliğini devam ettirmekte ve arttırmaktadırlar (Langer, 2000).

Kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılan polimerik biyomalzemelerin başında hidrojeller gelmektedir. Hidrojeller dışında dendrimerler, nanopartiküller, metalik nanopartiküller, nano küreler, mikro jeller vb. örnek verilebilir (Soares vd., 2020). Hidrojeller, çapraz bağlı ağ yapıya sahip hidrofilik yapılı kovalent bağlı polimerlerdir (Lee ve Chen, 2005). Hidrojeller çözeltiye daldırıldıklarında çözelti moleküllerini hapsederek şişme, kırılma veya deformasyona uğrama gibi davranışlar gösterebilirler. Şişme davranışları üzerinde etkili olan durumlara; sıcaklık, pH değeri, elektrik alanı ve hatta ultraviyole ışık gibi çeşitli uyaranlar örnek gösterilebilir. Bu şekilde uyaranlara tepki gösteren jeller 'akıllı jel' olarak adlandırılmaktadır (Tokarev ve Minko, 2009).

Çevreleyen sulu çözeltinin pH değerindeki değişikliğe tepki verebilen hidrojel, pH'a duyarlı hidrojel olarak adlandırılmaktadır. pH'a duyarlı hidrojel, yaygın kullanımı nedeniyle tüm dünyadaki araştırmacıların ilgisini çekmektedir ve yapısal modeli uzun yıllardan beri araştırmalara konu olmuştur (Drozdov, 2015). pH'a duyarlı hidrojellerin, şeker hastalarının tedavisinde kullanılan insülin salınımında, bitkiler tarafından mikroskobik akışı kontrol etmek amacıyla, sağlık hizmetlerinde ve kişisel hijyende kullanılmaları pH'a duyarlı hidrojellerin kullanım alanlarına örnek olarak verilebilmektedir (Hendi vd., 2020).

İyonik karakterli ilaçların vücut içi dokulara taşınması için kullanılacak katyonik hidrojel katyonik özelliğe sahip monomerler kullanılarak sentezlenmektedir. Bu hidrojel çok miktarda suyu adsorbe edebilirler ve esnek bir yapıya sahiptirler. Amin gibi pozitif yüke sahip bazı katyonik hidrojel, düşük pH'ta artan iyonlaşma ile elektrostatik itme ve buna bağlı olarak da şişme davranışı sergilerler. Bu hidrojel dış etkenlere karşı tepki verebilir ve antibakteriyel özellik gösterebilirler (Cao vd., 2013). Antibakteriyel hidrojel mikroorganizmaların hücre zarını hedef alarak onları yok ederler. Bu sayede olası bir yan etkiye veya toksisiteye sebep olmazlar. Bu avantajları insan vücuduna zarar veren antibiyotik ilaçların yerine kullanılmasına olanak sağlamaktadır (Kundu ve Payal, 2020). Negatif yüklü anyonik hidrojel, şişme davranışları dış ortamın pH'ına bağlıdır. Amfoterik hidrojel ise yapısında hem katyonik hem de anyonik grup bulunduran hidrojeldir. Bu hidrojel, şişme davranışları, anyonik ve katyonik grup içerme oranlarına bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Ulusoy ve Dikmen, 2020).

Bu çalışmada AETAC katyonik monomeri, IA anyonik monomeri ve HES doğal polimeri kullanılarak pH'a duyarlı, amfoterik ve hidrofilik HES/p(AETAC-co-IA) hidrojel sistemi sentezlendi. Sentezlenen hidrojel ağ yapıları altın nanopartikülleri ile modifiye edilerek bir biyokompozit malzeme üretildi. Elde edilen amfoterik özelliğe sahip hidrojel kompozitler, enflamasyonu azaltmak ve ağrıyı dindirmek için kullanılan NaDcF ilacı ve ağrı kesici ve grip semptomlarını azaltmak amacıyla kullanılan ibuprofen ilaçlarının kontrollü salımları için kullanıldı. Elde edilen ilaç salım yüzdelerine göre HES/p(AETAC-co-IA) hidrojel, NaDcF ve ibuprofen ilaçlarını sırasıyla %98 ve %100 salmıştır. HES/p(AETAC-co-IA)@Au hidrojel, NaDcF ve ibuprofen ilaçları için kümülatif salım değerleri sırasıyla %33,85 ve %95 olarak belirlendi. Bunun yanında ilaç yüklenen hidrojel, *Pseudomonas Aeruginosa*, *Staphylococcus Aureus* ve *Candida Albicans* bakterileri ve mantarına karşı antibakteriyel özellikleri incelendi.

1.1. Polimerler

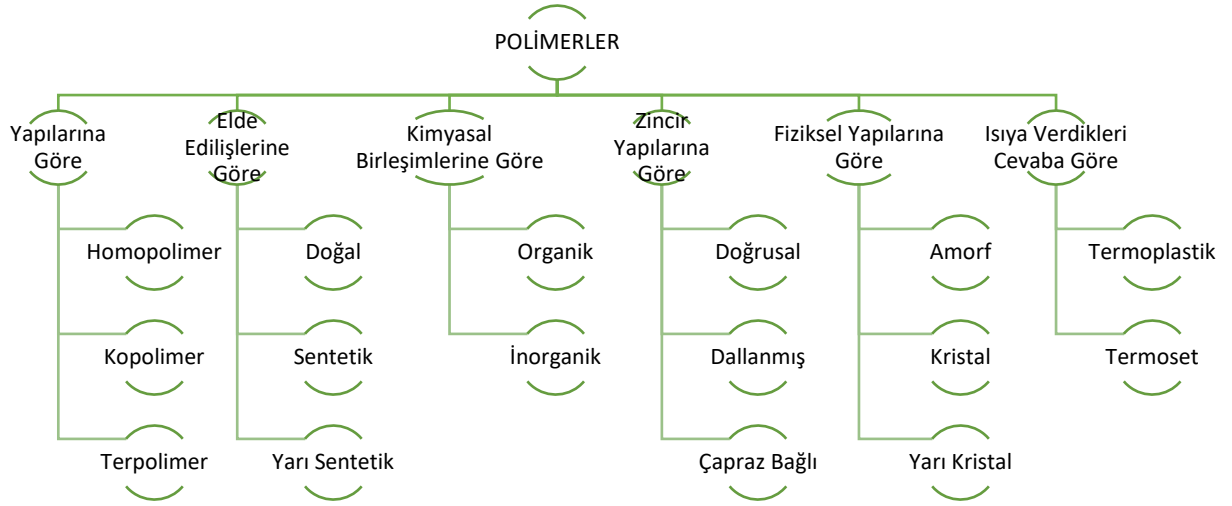
Polimerler, çok sayıda monomerin bir araya gelmesiyle oluşan makromoleküler yapılardır. Polimerlerin kullanımı son yıllarda oldukça yaygınlaşmıştır. Kimyasallara ve

korozyona dayanıklılık, uygun fiyat, hafiflik, kolay işlenebilirlik gibi sağladığı avantajlar polimerleri ön plana çıkarmaktadır (Chen vd., 2016).

Polimerler hayatın başlangıcından beri doğal formda var olmuştur. En eski çağlardan beri insanlar doğal polimerleri giyim, barınak, alet, yazı gereçleri ve diğer ihtiyaçlar için malzeme olarak kullanmışlardır. Ancak günümüz polimer endüstrisi temellerinin, bazı doğal polimerlerin modifikasyonu ile ilgili önemli keşiflerin yapıldığı 19. yüzyıla kadar uzandığı düşünülmektedir (Beşergil, 2008).

1.2. Polimerlerin Sınıflandırılması

Polimerler taşıdıkları özelliklere göre genel olarak 6 gruba ayrılmaktadır. Bu 6 ana grup Şekil 1’de verilmiştir.



Şekil 1. Polimerlerin sınıflandırılması

1.2.1. Elde Edilişlerine Göre Polimerler

Polimerler elde edilişlerine göre doğal, sentetik ve yarı sentetik olmak üzere 3'e ayrılmaktadır. Biyopolimerler olarak da bilinen doğal polimerler, canlı organizmalarda halihazırda mevcuttur veya canlı organizmalar tarafından sentezlenmektedir. Bu polimerler, özellikle canlı ortamında kullanıldıklarında sentetik polimerlere göre önemli avantajlara sahiptirler. Birincisi, biyoyumlulukları nedeniyle vücut tarafından bir tehdit olarak algılanmadıklarından yabancı maddelere karşı oluşturulan immün tepki doğal polimerlere karşı oluşmamaktadır. İkincisi, bu polimerlerin çoğu hidrofildir ve suda çözünerek vücut sıvılarında kolayca dolaşabilmelerini sağlamaktadırlar. Bu, özellikle hedefli ilaç dağıtım sistemleri için çok kullanışlı bir özelliktir (Dinu ve Dragan, 2010). Biyopolimerlerin en çok rastlanan örnekleri: nişasta, selüloz, kitin, kolajen ve protein olarak verilebilmektedir (Tong vd., 2020).

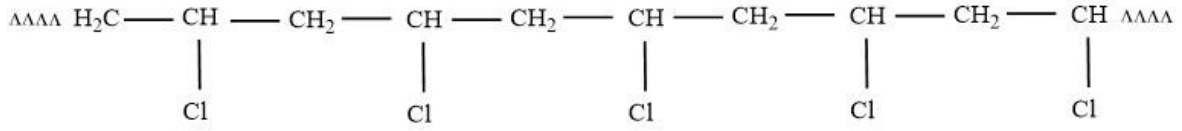
Yapay polimerler olarak da adlandırılan sentetik polimerler, çeşitli kimyasal yöntemler kullanılarak monomer birimlerinin birleştirilmesiyle yapay olarak elde edilmektedir. Sentetik polimerlerin en çok rastlanan örnekleri: polietilen, polivinilklorür ve poliester olarak verilebilmektedir (Maitz, 2015).

Yarı sentetik polimerler ise doğal polimerlerin modifikasyonu ile meydana gelmektedir. Selüloz asetat, etil selüloz ve metakrilik asit türevleri en yaygın örnekler olarak verilebilmektedir (Tong vd., 2020).

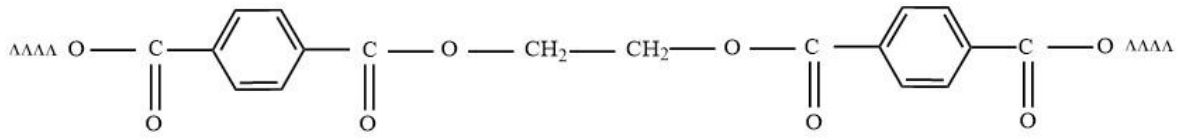
1.2.2. Yapılarına Göre Polimerler

Polimerler, yapılarına göre homopolimer, kopolimer ve terpolimer olmak üzere 3'e ayrılmaktadır. Polimerler monomer birimlerinin bir araya gelmesiyle oluştuğu gibi, bu birimler sadece bir atomdan veya kimyasal olarak bağlı atom gruplarından oluşabilir. Bir polimeri oluşturan monomerler aynı olduğunda ortaya çıkan polimere homopolimer, iki farklı monomerden meydana gelen polimere kopolimer ve son olarak da üç farklı

monomerin birleşimiyle oluşan polimere terpolimer denilmektedir (Gutierrez Cisneros vd., 2021). Şekil 2 ve Şekil 3'te polimer türleri örneklendirilmiştir:



Şekil 2. Polivinil klorür (PVC) homopolimeri



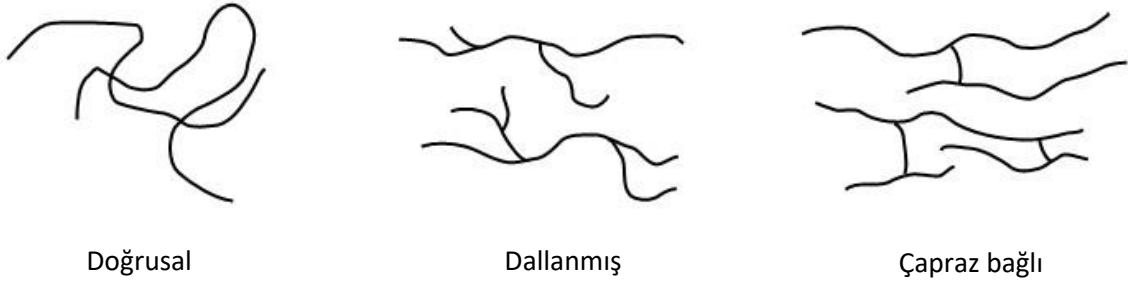
Şekil 3. Poli (etilenglikol tereftalat) kopolimeri

1.2.3. Kimyasal Birleşimlerine Göre Polimerler

Polimerler kimyasal birleşimlerine göre organik ve inorganik olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır. Polietilen, poliester, poliamid, polipropilen ve doğal kauçuk gibi ana zincirinde karbon atomları bulunan polimerlere organik polimerler denir. Ana zincirlerinde silisyum, fosfor, kükürt gibi atomlar içeren polimerlere inorganik polimerler denir. Silikon, yan gruplarda C atomları içeren inorganik bir polimer örneğidir (Caminade vd., 2016).

1.2.4. Zincir Yapılarına Göre Polimerler

Polimerler zincir yapılarına göre doğrusal, dallanmış ve çapraz bağlı olmak üzere 3'e ayrılmaktadır. Aynı cins atomların birbirine bağlanmasıyla meydana gelen yapılar doğrusal polimer olarak adlandırılmaktadır. Dallanmış polimerde tek bir ana zincire bağlı olarak doğrusal polimerdeki atomlar aynı cins atomlarla dal yapısına benzer bir şekilde zincir yapıları oluşturmaktadırlar. Çapraz bağlı polimer yapılarında ise dallanmış polimerin aksine tek bir ana zincir değil birden fazla ana zincir bulunmaktadır ve bu zincirler birbirlerine bağlı durumdadır (Graessley, 1982).



Şekil 4. Zincir yapılarına göre polimerler

1.2.5. Fiziksel Yapılarına Göre Polimerler

Polimerlerin fiziksel yapıları amorf, kristal ve yarı kristal olarak 3 grupta değerlendirilmektedir. Kristal ve amorf terimleri, sırasıyla düzenli ve düzensiz polimer kısımlarını belirtmek için kullanılmaktadır. Farklı polimerler, farklı kristal davranış derecelerine sahiptir. Yarı kristal ise, bir kısmı kristal olan polimerleri ifade ederken kullanılan bir terimdir. Kristal polimerler, amorf polimerlere göre çeşitli avantajlara sahiptir. Kristallik, polimeri daha sert, sıcaklık değişimlerine karşı daha az hassas ve kimyasallara karşı daha dirençli hale getirmektedir. Bu sebeple, genellikle polimerde yüksek oranda kristal bulunması arzu edilmektedir. Kristallik, polimerlere bu avantajları verdiği gibi aynı zamanda polimerleri daha kırılğan bir hale de getirmektedir (Mandelkern, 1985).

1.2.6. Isıya Verdikleri Cevaba Göre Polimerler

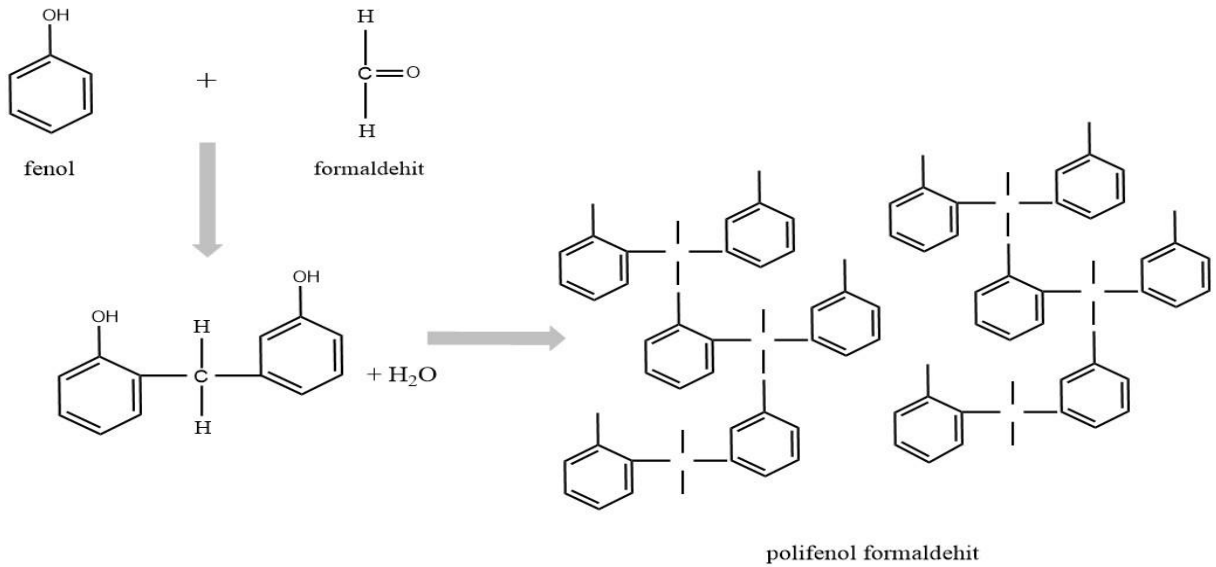
Polimerler, ısıya maruz kaldıklarında farklı şekillerde tepki vermektedirler. Verdikleri tepki veya cevaplara göre termoplastik ve termoset olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadırlar. Termoplastik polimerler, özelliklerinde önemli bir değişiklik olmaksızın tekrarlanan ısıtma ile yeniden şekillendirilebilirler. Bu plastiklerin çoğu, çok uzun kovalent bağlı karbon atomları zincirlerine sahiptir. Termoset polimerler ise bir kez kalıcı olarak şekillendirilip sertleştirildiğinde veya kimyasal reaksiyonla sertleştirildiğinde, ısıtılarak tekrar yumuşatılamaz veya yeniden biçimlendirilemezler. Ancak çok yüksek sıcaklıklarda ısıtıldıklarında bozunurlar. Bu nedenle termosetler yeniden işleme döngüsüne girmedikleri

için geri dönüştürülemezler. Termoplastiklere polietilen (PE), polipropilen ve polivinilklorür (PVC); termosetlere epoksi, poliüretan ve poliester örnek olarak verilebilmektedir (Halawani vd., 2021).

1.3. Polimerizasyon Türleri

1.3.1. Kondenzasyon (Basamaklı) Polimerizasyon

Kondenzasyon polimerleri, benzer veya farklı yapılarıdaki polifonksiyonel monomerlerin çoğunlukla küçük moleküller oluşturmak üzere reaksiyona girmesiyle elde edilmektedir. OH, COOH ve NH₂ gibi en az iki fonksiyonel gruba sahip monomerler, esterleşme, amitleşme, gibi tepkimeler yoluyla küçük moleküller oluşturarak, kondenzasyon polimerlerini meydana getirmektedirler. Bu tepkimelerde, iki veya daha fazla fonksiyonel gruba sahip moleküller, kondenzasyon tepkimeleri yoluyla daha büyük moleküller oluşturmak için birleşmektedir (Di Cosimo vd., 2000). Şekil 5’de verilen polifenol formaldehit eldesi kondenzasyon polimerizasyonuna örnektir.



Şekil 5. Kondenzasyon polimerizasyonu ile polifenol formaldehit eldesi

1.3.2. Katılma Polimerizasyonu

Yapısında ikili veya üçlü bağ içeren (doymamış) monomerlerin bağlarının açılması sonucunda monomerlerin zincirleme olarak birbirine bağlanmasıyla meydana gelen tepkime katılma polimerizasyonu olarak adlandırılmaktadır. Katılma polimerizasyonları, serbest radikal polimerizasyon ve iyonik polimerizasyon olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır (Tsang vd., 2003).

1.3.3. Serbest Radikal Polimerizasyon

Bu tip polimerizasyonda, birçok doymamış molekül birleşerek büyük bir molekül oluşturur. Serbest radikaller, bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron içeren atomlar veya gruplardır. Radikallerin pozitif veya negatif yükleri yoktur, ancak eşlenmemiş elektronları ve tamamlanmamış oktetleri nedeniyle oldukça aktif taneciklerdir. Radikaller, yüksek enerjili, oldukça aktif, kısa ömürlü ara maddelerdir. Bu süreçte, her bir makromolekülün oluşumu birkaç aşamada gerçekleşir. İlk olarak polimerizasyon tepkimesinde kullanılan katalizör uygun koşullar altında (ısı veya ışık yardımıyla) serbest radikallere ayrıştırılır. Bunlar monomer molekülleriyle bağlanır ve onları aktive eder. Aktif monomer molekülleri, polimer zincirlerini büyütmek için yeni monomer molekülleri ile birleşir. Makromoleküler büyümenin her aşamasında, zincirlerin uçlarında serbest radikal uçlar oluşur. Bu nedenle, yüksek moleküler ağırlıklı bağ oluşumundaki son adım, büyüyen polimer zincirinin tamamlanmasıdır (Colombani vd., 1997).

1.3.4. İyonik Polimerizasyon

İyonik polimerizasyon, polimer zinciri içindeki anyonların, katyonların veya aktif merkezlerin varlığından kaynaklanan bir polimerizasyondur. İyonik polimerizasyonda sonlanma basamağı, özel olarak eklenen reaktiflerin tepkimeye girmesiyle meydana gelmektedir. Serbest radikal polimerizasyonundaki gibi bu basamak doğrudan gerçekleşmez. İyonik polimerizasyon çok hızlıdır ve çeşitli kopolimerler polimer zincirleri oluşturur. Reaksiyon o kadar hızlı gerçekleşir ki oluşan polimer zincirleri doğrusal yapıdadır (Beşergil, 2008).

1.3.5. Katyonik Polimerizasyon

Katyonik polimerizasyonda başlatıcı olarak H_2SO_4 ve H_3PO_4 olmak üzere mineral asitler ve $AlCl_3$, BF_3 , $TiCl_4$ ve $SnCl_4$ gibi Lewis asitleri kullanılmaktadır. Lewis asitleri, polimerizasyonu başlatmak için elektrofilik türleri oluşturan eser miktarda suyun (proton veya katyon kaynağı) varlığına da ihtiyaç duymaktadır. Katyonik polimerizasyon, başlatma, yayılma ve sonlanma olmak üzere üç adım içeren bir zincir polimerizasyondur. Polimerizasyonun uygulanabilirliği, monomere katyon oluşumunun kolaylığına bağlıdır. Reaksiyon, elektrofilin (karbokasyon) monomere eklenmesiyle meydana gelebilmekte ve daha kararlı ara ürün oluşturabilmektedir (Saçak, 1998).

1.3.6. Anyonik Polimerizasyon

Anyonik polimerizasyonda, polimer zincirinde karboniyonik oluşumu temel alınmaktadır. Anyonik polimerizasyonda da katyonik polimerizasyonda olduğu gibi başlatma, yayılma ve sonlanma olmak üzere üç adım içermektedir. Başlatıcı olarak alkali metaller ve alkali metallerin aromatik hidrokarbon bileşikleri ve alkil lityum gibi maddeler kullanılmaktadır. Polimerizasyon, monomere anyonların veya grupların eklenmesiyle veya başlatıcıdan monomere elektronların radikal iyonlar oluşturmak üzere aktarılmasıyla başlatılmaktadır (Saçak, 1998).

1.4. Polimerlerin Hazırlanma Yöntemleri

Polimerler hazırlanma yöntemlerine göre 4 gruba ayrılmaktadır. Polimerizasyon yöntemleri aşağıda listelenmiştir:

- Kütle Polimerizasyonu
- Çözelti Polimerizasyonu
- Süspansiyon Polimerizasyonu
- Emülsiyon Polimerizasyonu

Bu yöntemler genel olarak homojen ve heterojen yöntemler olarak ikiye ayrılmaktadır. Homojen polimerizasyonda monomer, başlatıcı, çözücü, zincir transfer ajanı ve diğer katkı maddeleri aynı fazda bulunurken, heterojen polimerizasyonda aralarından biri farklı fazda bulunmaktadır. Süspansiyon ve emülsiyon polimerizasyonları heterojen polimerizasyon teknikleri iken kütle ve çözelti polimerizasyonu homojen polimerizasyonlardır (Beşergil, 2008).

1.4.1. Kütle Polimerizasyonu

Kütle polimerizasyonu, yalnızca monomerlerin mevcut olduğu ve hiçbir çözücünün bulunmadığı bir tepkime türüdür. Başlatıcı, monomer içinde çözünür ve doğrudan polimerizasyonu başlatır. Bu yöntemin en belirgin faydası, üretilen ürünün yüksek saflığıdır. Ayrıca sentez işlemi basittir ve ekonomik avantajlara sahiptir. Polimerleşme oldukça hızlı gerçekleşir ve viskozitede bir artışa neden olur. Polimerleşme esnasında çok fazla ısı üretilmektedir. Zor sıcaklık kontrolü nedeniyle patlamalar da meydana gelebilmektedir (Beşergil, 2008).

1.4.2. Çözelti Polimerizasyonu

Bu polimerizasyon, ortamda monomerlere ek olarak bir çözücünün ve ihtiyaç varsa bir başlatıcının bulunduğu bir polimerizasyon tekniğidir. Isı transferini kolaylaştırması, viskoziteyi düşürmesi ve dönüşümü arttırması çözücünün bulunmasının sağladığı faydalardandır. Bu polimerizasyon sisteminin dezavantajlarından biri, üretim sonunda çözücünün üründen ayrılması gerektiğinde ortaya çıkacak ek maliyetlerdir (Scott ve Peppas, 1997).

1.4.3. Süspansiyon Polimerizasyonu

Süspansiyon polimerizasyonu, monomerlerin monomerlerle karışmayan bir sıvı içinde dağılması ve asılı tutulması şeklinde gerçekleşmektedir. Bu işlemde en çok kullanılan sıvı sudur ve monomer suyun içerisinde damlacıklar halinde yayılmaktadır.

Süspansiyon polimerizasyonu, pürüzsüz küresel parçacıklar meydana getirdiği için "boncuk" veya "inci polimerizasyonu" olarak da adlandırılmaktadır (Yuan vd., 1991).

Süspansiyon polimerizasyonunun avantajları, polimerizasyon ortamının viskozitesinin düşük olmasıdır, bu da ısı transferini ve sıcaklık kontrolünü kolaylaştırır. Bunun yanı sıra bu polimerizasyonda, reaksiyon alanı küçük damlacıklara bölüdüğü için ısının orantısızca artması önlenilmekte ve kontrolü sağlanabilmektedir (Huang ve Brittain, 2001).

1.4.4. Emülsiyon Polimerizasyonu

Süspansiyon polimerizasyonu gibi bu yöntem de polimerizasyonu genellikle sulu bir ortamda gerçekleştirir. Monomer, taşıyıcı ortamda çok küçük damlacıklar halinde dağılır. Bu polimerizasyonu, süspansiyon polimerizasyonundan ayırt eden özellikleri şunlardır: Başlatıcı sulu fazdadır ve elde edilen polimer partiküllerinin boyutu süspansiyon polimerizasyonuna göre oldukça küçüktür. Emülsiyon polimerizasyonunda, polimerizasyon, yüzey aktif maddelerin varlığında oluşan misellerde meydana gelir. Bu nedenle, polimerizasyon kinetiği süspansiyon polimerizasyonundan farklıdır. Ayrıca, emülsiyon polimerizasyonunda ürün, sulu bir ortamda polimer parçacıklarının stabil bir emülsiyonu olan bir lateks formundadır. Fazla miktarda katkı maddesi içermesi ürün kontaminasyonuna yol açar. Kirliliği gidermek için ek ekipmana ihtiyaç duyulmakta ve bu da ek maliyetlere neden olmaktadır (Wang vd., 1994).

1.5. Polimerlerin Kullanım Alanları

Endüstride ve insanların hayatında önemli bir rol oynayan polimer malzemeler çok farklı yapı ve özelliklere sahip olabilmektedirler. Bazı polimerler, elektriksel özelliklerinden dolayı dikkat çekmektedirler. Bu tür polimerler elektrik yalıtkanları, dielektrik kapasitörler veya mikrodalga cihazlarının bileşenleri olarak kullanılabilirler. Bazı polimerlerin ise iyi optik özelliklere sahip olmaları önemlidir. Bu polimerler, cam

üretiminde sıkça kullanılabilir. Polimer malzemeler termal özellikleri sayesinde yapıtım malzemeleri olarak da kendisine kullanım alanı yaratmıştır (Romero vd., 2020).

Polimerlerin, özellikle bir biyomalzeme olarak da kullanımına dikkat çekilmesiyle biyomedikal alanda kullanımları son yıllarda son derece araştırılan bir konu haline gelmiştir. Bir malzemeyi biyomalzeme olarak nitelendirmenin temel ön koşulu, bir materyalin belirli bir uygulamada uygun bir konak tepkisi ile performans gösterme yeteneği olan biyoyumluluktur (Nair ve Laurencin, 2007).

Biyoyumluluk, biyobozunurluk (biyolojik olarak parçalanabilme) gibi özellikleriyle polimer malzemeler biyomedikal alanda, protezler, doku mühendisliği için iskele olarak üç boyutlu gözenekli yapılar ve ilaç taşıma (hem lokalize hem de hedefleme sistemleri) gibi farmakolojik uygulamalar için araştırılmaktadır. Polimerik malzemelerin mevcut biyomedikal uygulamalarından bazıları şunlardır (Vert, 2005):

- Kemik vidaları, kemik plakaları ve kontraseptif rezervuarlar gibi büyük implantlar,
- Dikişler ve nano veya mikro boyutlu ilaç verme araçları gibi küçük implantlar,
- Doku rejenerasyonu için düz zarlar,
- Çok filamentli ağlar ve gözenekli yapılar.

Tablo 1

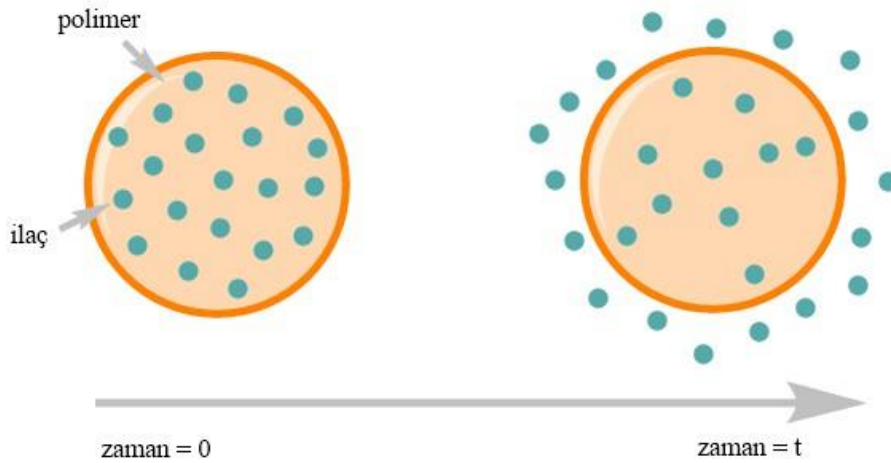
Bazı polimerlerin uygulama alanları, avantajları ve dezavantajları

Polimer	Uygulama alanı	Avantajı	Dezavantajı
Poliüretan	Protezler, Doku mühendisliği	Mekanik güç	Sınırlı biyobozunurluk, Diğer polimerlerle kopolimerizasyon oluşumu gerektirmesi
Poliamid	İlaç taşıma sistemleri	Eşlenebilir yan gruplar	Düşük molekül ağırlığı, Zayıf mekanik özellikler
Polifosfazen	Doku mühendisliği, Aşı çalışmaları (adjuvan)	Esneklik, Kontrol edilebilen mekanik özellikler	Kompleks sentez
Polianhidrit	İlaç taşıma sistemleri, Doku mühendisliği	Kontrol edilebilen bozunma oranları	Düşük molekül ağırlığı, Zayıf mekanik özellikler

Bu alanlar arasından, etkili ilaç verme cihazları olarak biyobozunur polimerler biyomalzemelerin geliştirilmesine büyük bir ilgi oluşmuştur. Kontrollü ilaç salım araştırmalarında, ilacı etkili bir şekilde hedef bölgeye taşıyabildikleri ve böylece yan etkileri en aza indirirken terapötik faydayı artırabildikleri için çeşitli polimerler kullanılmıştır (Kreuter, 1994).

1.6. Kontrollü İlaç Taşıma Sistemleri

Hastalıkların iyileştirilmesinde doğru zamanda ve doğru dozda ilaç verilmesi çok önemli bir rol oynamaktadır. Geleneksel yöntemlerde, yüksek dozda ilaç kullanımı ve tekrar eden bir döngü söz konusudur. Kontrollü ilaç salım sistemlerinde ise ilaç, gerekli dozda ve daha önce belirlenen hızda verilmektedir. Bu da ilaç toksisitesini önlemekte ve aynı zamanda da tedavi edici etkiyi arttırmaktadır. Kontrollü ilaç taşıma sistemleri sahip olduğu avantajlarla son zamanlarda kullanımını oldukça arttırmış ve etkinliğini ispatlamıştır. Artan bu ilgi sonucu ilaç taşıma sistemi olarak kullanılacak biyomalzemelerin araştırılması ve geliştirilmesi ön plana çıkmıştır (Lee vd., 2020). Şekil 6'da kontrollü ilaç salım sistemi, görsel olarak özetlenmiştir.



Şekil 6. Kontrollü ilaç salım sistemi

Modern ilaç dağıtım teknolojisi, 1952'de, bir ilacı oral uygulamadan sonra 12 saat boyunca ilk anında doz ve ardından kademeli olarak salınan geri kalan dozla salabilen Spansule sürekli salımlı kapsül teknolojisinin ortaya çıkmasıyla başlamıştır. Spansule teknolojisi, gastrointestinal (GI) sıvılara erişimi sınırlayan bir kaplama bariyeri yoluyla ilaç çekirdeğinin çözünmesini ve dolayısıyla çözünme kontrollü mekanizmayı kontrol etmeye dayanmaktadır (Hoffman, 2008).

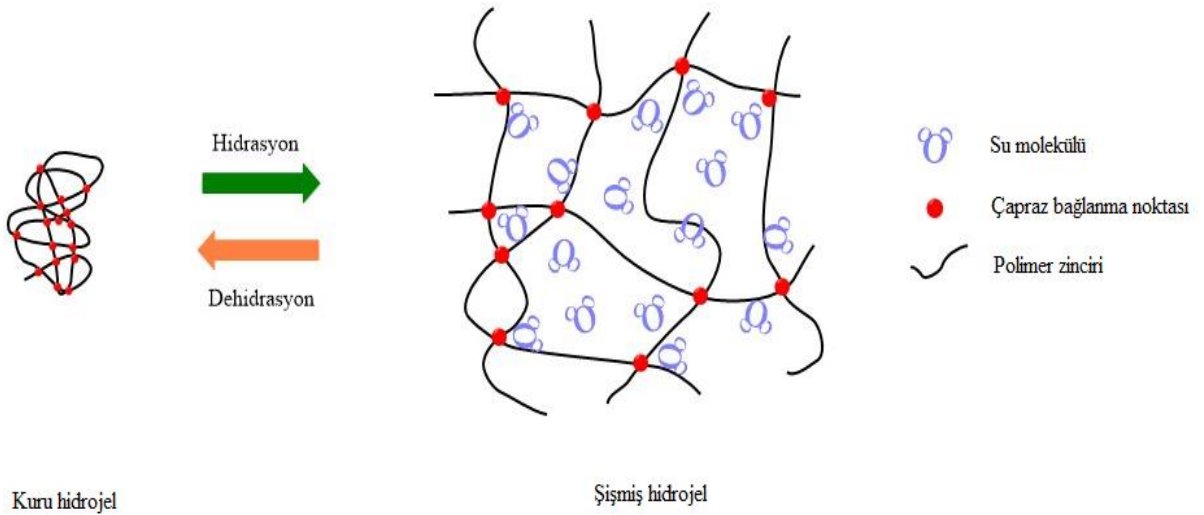
1980'lere kadar, küçük moleküller için 24 saate kadar terapötik süreler sağlayan oral ve transdermal formülasyonlar, ilaç taşıma alanında hâkimiyet sürmekteydi. 1989'da Lupron Depot'un piyasaya sürülmesi, uzun etkili enjekte edilebilir ve implante edilebilir ilaçlar için kapıyı açarak, ilaç dağıtım süresini günlerden aylara ve hatta yıllara çıkarmayı başarmıştır. Yeni teknolojiler, özellikle peptit ve proteinin uzun vadeli taşınımına izin vermiştir. 1990'da ilk PEG'lenmiş protein olan Adagen'in piyasaya sürülmesi, PEGilasyonun yeni çağını işaret etmiştir, PEGilasyon, poli(etilen glikol)'ün (PEG) protein moleküllerine bağlanması işlemidir. Böylece proteinler, önemli ölçüde azaltılmış immünojenik tepkilerle kanda daha uzun süre dolaşabilmektedir. PEGilasyon teknolojisi ile birlikte nanotıp üzerindeki kapsamlı çalışmalar, nihayetinde 2020'de COVID-19 aşısı dağıtımı için lipid nanopartikül formülasyonlarının geliştirilmesiyle sonuçlanmıştır (Park vd., 2021).

Son yıllardaki gelişmeler fazlasıyla umut verici olsa da henüz onaylanmış bir formülasyonda kullanılmamış ve hatta keşfedilmemiş teknolojiler buzdağının sadece görünen kısmıdır. Yaşam isteği ve beklentisi artmaya devam ettikçe, daha fazla insan çeşitli hastalıklar için uzun süreli bakıma ihtiyaç duymaktadır. Mevcut ve gelecekteki karşılanmamış ihtiyaçların karşılanması, az çözünür ilaçların suda çözünürlüğünün iyileştirilmesi, biyolojik engellerin aşılması ve daha verimli uzun etkili depo formülasyonlarının geliştirilmesi gibi asırlık bilinen engellerin üstesinden gelmek için yenilikçi ilaç verme teknolojileri gerekmektedir. COVID-19 aşılarının geliştirilmesinin gösterdiği gibi, belirsiz geleceğin öngörülemez kriziyle başa çıkmak, başarısızlıkların, bilgi ve teknolojilerin sürekli olarak tecrübe edilmesini gerektirmektedir (Park vd., 2021).

1.7. Hidrojeller

Hidrojeller çapraz bağlı ağ yapıya sahip hidrofilik yapılı kovalent bağlı polimerlerdir. Ana zincirleri arasındaki hidrojen bağları ve Van der Waals etkileşimleri sayesinde suda çözünmezler. Büyük miktarda suyu adsorbe edebilirler. Bunun yanı sıra yüksek depolama kapasitesine de sahiptirler. Makromoleküler zincirlerin çözücü molekülleriyle etkileşmesi sonucu şişme davranışı gösterirler. Bu şişme davranışı sonucunda kendi ağırlıklarının birkaç yüz katı ağırlığa kadar ulaşabilmektedirler (Wang ve Heilshorn, 2015).

Hidrojeller suda ve çeşitli biyolojik sıvı ortamlarda yüksek şişme kapasitesine sahip malzemelerdir. Hidrojellerin şişme özelliği, polimer zincirlerinin yapısında bulunan hidroksil (-OH), amid (-CONH₂-), sülfon grupları (-SO₃H-) ve amin (-NH₂-) gibi hidrofilik gruplara bağlı olarak gerçekleşmektedir. Hidrojellerin şişmesi üç adımda tamamlanmaktadır. Birinci adım, suyun hidrofilik gruplara bağlanmasıdır, ikinci adım, suyun hidrofobik gruplarla etkileşime girmesi ve son olarak üçüncü adım, denge şişmesinin gerçekleşmesidir (Neamtu vd., 2017).



Şekil 7. Hidrojelin şişme davranışı

Hidrojel şişme hızı, çapraz bağ yoğunluğuna ve polimer konsantrasyonuna bağlı bir kavramdır. Şişme hızı, çapraz bağ yoğunluğu ile ters orantılı olarak seyretmektedir. Daha yüksek bir çapraz bağlanma yoğunluğu, şişme oranını azaltmakta ve hidrojin kırılabilirliğini arttırmaktadır (Maitra ve Shukla, 2014).

Zamanın bir fonksiyonu olarak hidrojel cihazlarından ilaç salımını tahmin etmek için daha önce bazı modeller geliştirilmiştir. Bu modeller, kontrollü salım için hız sınırlama adımına dayalıdır ve bu nedenle aşağıdaki şekilde kategorize edilmektedir (Lin ve Metters, 2006):

1. Difüzyon kontrollü
2. Şişme kontrollü
3. Kimyasal kontrollü

Hidrojellerden ilaç salımını açıklama amacıyla en sık kullanılan model, difüzyon kontrollü modeldir. Fick difüzyon yasası, difüzyon kontrollü salım modellemesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Lin ve Metters, 2006). Difüzyon denklemi Eşitlik 1.1'de verilmektedir.

$$F = kt^n \quad (1.1a)$$

$$F = \frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (1.1b)$$

Eşitlik (1.1)'de, M_t : t zamanında hidrojel içerisindeki su kütlesi (g), M_∞ : denge halinde hidrojin absorpladığı maksimum su kütlesi, k: Fick sabiti ve n: difüzyon mekanizmasını belirleyen üstel olarak tanımlanmaktadır (Ferrero vd., 2010).

Şişmenin devam ettiği zaman aralığındaki kütle verilerinin %60'ı alınarak $\ln F/\ln t$ grafiği çizilmektedir. Bu grafikten elde edilen doğrunun eğimi ile difüzyon üsteli ve k sabiti belirlenmektedir. Tablo 2'de "n" değerlerine göre difüzyon mekanizmaları verilmiştir.

Tablo 2

“n” değerlerine göre difüzyon mekanizmaları

Silindirik	Küresel	İnce film	Difüzyon mekanizması
<0,45	<0,43	<0,5	Fickian difüzyonu
0,45<n<0,89	0,43<n<0,85	0,5<n<1,0	Fickian olmayan difüzyon
0,89	0,85	1,0	Süper durum difüzyonu

Fickian difüzyon mekanizmasında suyun hidrojele difüzyon hızı, polimer zincirinin gevşeme hızından yavaştır. Fickian olmayan difüzyon mekanizmasında ise durum tam zıttıdır. Polimer zincirinin gevşeme hızı, suyun hidrojele difüzyonun hızından daha yavaştır. Süper durum difüzyon mekanizmasında ise n=1'dir. Bu mekanizmada, polimer zincirinin gevşeme hızı ve suyun hidrojele difüzyon hızı aynı anda etkindir (Siepmann, 2001).

Difüzyon katsayısının hesaplanması Eşitlik 1.2 ile gerçekleştirilmektedir.

$$D = \frac{k(\pi r^2)^n}{4} \quad (1.2)$$

Bu denklemde n: difüzyon mekanizmasını karakterize eden üstel, k: Fick sabiti ve r: hidrojin yarıçapı (cm) olarak verilmiştir (Siepmann, 2001).

1.7.1. pH'a Duyarlı Akıllı Hidrojeller

Akıllı hidrojeller veya uyarana duyarlı hidrojeller, pH, basınç, ışık ve sıcaklık gibi çevresel özelliklerdeki değişiklikleri hissedebilmeleri ve şişme derecelerini artırarak veya azaltarak yanıt verebilmeleri açısından diğer hidrojellerden çok farklıdır. Bu algılama yetenekleri, birçok biyomedikal uygulamada dikkat çekmektedir ve bu alanda birçok makale yayınlanmıştır (Qiu ve Park, 2001). pH duyarlılığına sahip hidrojeller, oral peptid iletimi, mikroakışkan cihazlar için kapakçıklar ve yapay kaslar gibi birçok alanda kullanılabilirler gibi bu hidrojellerin hacim değiştirme davranışı, çevresel değişikliklere bağlı olarak ilaç salımı tetiklenebildiğinden, ilaç salım sistemlerinde kullanım için özellikle avantaj sağlamaktadır (Bromberg, 1998).

1.7.2. Hidrojel Kompozit Yapılar

Rejeneratif tıp, doku mühendisliği ve hücre kültürü tekniklerindeki uygulamaları genişletmek için hidrojellere yönelik artan bir talep vardır. Bu tür üç boyutlu yapılar için malzeme gereksinimleri, uygulamaların kendisi kadar çeşitlidir. Bu gereksinimlerin üstesinden gelmek ve beklenen biyolojik yanıt için son yıllarda çok çeşitli malzemeler araştırılmıştır. En umut verici malzeme sınıfları arasında rejeneratif tıp için inorganik/organik hidrojel kompozitler bulunmaktadır. Hidrojel kompozit sistemleri, sinerjik etkilerin oluşturulması, biyolojik performans, sertlik, in vitro ve in vivo bozunma davranışı dahil olmak üzere üstün özelliklere sahip malzemelerin tasarlanmasını sağlamaktadır (Utech ve Boccaccini, 2015).

1.7.3. Hidrojel – Metal Kompozit Yapılar

Nanometre ölçeğindeki partiküllere yönelik yeni sentetik yolların geliştirilmesi, benzersiz optik özellikler sunulan potansiyel uygulamalar tarafından ilgi çekici hale getirilmiştir. Kontrollü ilaç dağıtımında, yeni nano ölçekli malzemeler ve cihazlar geliştirmek için nanopartikül üretimine odaklanan araştırmaların gün geçtikçe önem kazanacağı düşünülmektedir (Alivisatos, 1996). Özellikle ilgi çekici olan, metal

nanopartiküllerin ışığı absorbe etme veya dağıtma yeteneğidir. Bu alandaki araştırmalar, imalat kolaylıkları ve güçlü optik absorbansları nedeniyle büyük ölçüde metal nanopartiküllere (örneğin, gümüş, bakır ve altın) odaklanılmasını sağlamıştır. Altın nanopartiküller, biyoyumlulukları, toksik olmamaları ve inertlikleri sayesinde metal nanopartiküller arasında özel bir dikkat çekmektedir. Bu da onları nano ölçekli biyomalzemeler olarak in vivo kullanım için çekici kılmaktadır (O'Neal vd., 2004).

1.7.4. Hidrojellerin Kullanım Alanları

Sentetik hidrojeller ilk kez 1954 yılında Wichterle ve Lim tarafından sentezlenmiştir (Wichterle ve Lím, 1960). Bununla birlikte hidrojel teknolojileri, tarım, ilaç salım sistemleri, gıda katkı maddeleri, farmasötik, biyomedikal uygulamalar, doku mühendisliği, teşhis ve yara örtüsü gibi birçok kullanım alanına sahip olmuştur (Caló ve Khutoryanskiy, 2015).

Hidrojellerin biyomedikal alanda kullanımları özellikle incelenecek olduğunda; karşımıza yaygın olarak kontakt lensler çıkmaktadır. Bunun sebebi hidrojellerin en eski biyomedikal uygulamalarından biri olarak kontakt lenslerde PHEMA hidrojellerinin kullanılmasıdır (Wichterle ve Lím, 1960). Hidrojeller, nispeten iyi mekanik stabilite ve elverişli kırılma indeksleri nedeniyle kontakt lensler olarak oldukça dikkat çekmiştir (Tighe, 1976).

Hidrojeller kullanılarak kemoterapötik ajanların verilmesi için umut verici yeni yöntemler yakın zamanda bildirilmiştir. Antikanser ilaçların hedefe yönelik olarak verilmesinde kullanım için yeni biyo-tanınabilir şeker içeren kopolimerler araştırılmıştır. Örneğin, yumurtalık kanserinin tedavisi için poli(N2-hidroksipropil metakrilamid) taşıyıcıları araştırılmış ve kullanılmıştır (Peterson vd., 1996).

Hidrojellerin literatürde belirtilen diğer potansiyel biyomedikal uygulamaları arasında yapay tendon malzemeleri, yara örtüleri, yapay böbrek zarları, eklem kıkırdağı,

yapay deri, çene-yüz rekonstrüksiyon ve ses teli değiştirme malzemeleri de ayrıca yer almaktadır (Caló ve Khutoryanskiy, 2015).

1.8. İlaç Taşıma Sistemlerinde Nanotaşıyıcılar

Nanomalzemelerin teşhis ve tedavi amaçlı kullanımı, nanoelektronik biyosensörler ve moleküler nanoteknoloji alanlarını ortaya çıkarmış ve bireysel tıbbi uygulamalara olanak sağlamıştır. Bunun sonucunda da nanoteknoloji tıp alanında uygulanmaya başlanmıştır. Araştırmalar sayesinde vasküler dolaşım potansiyeline sahip küçük, biyolojik olarak parçalanabilen ve düşük toksisiteli bir sistem geliştirilmiştir. Bu özelliklere sahip yapılar nanotaşıyıcılar olarak adlandırılmaktadır. Tıbbi araştırma ve geliştirme faaliyetleri sayesinde birçok hastalığın tanı ve tedavisinde nanotaşıyıcılar giderek daha fazla kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde nanotıp olarak adlandırılan bu çalışmalar, erken teşhise olanak sağlayan yüksek hassasiyete ve doku hedefleme özelliklerine sahip nanopartiküllerin geliştirilmesine olanak sağlamıştır (Chowdhury vd., 2017).

Nanotaşıyıcı ve hidrojellerin tek başlarına kullanıldıklarında sağladıkları avantajların yanı sıra geliştirilmesi gereken özelliklerinin olduğu da göz ardı edilememektedir. Birleştirildiklerinde sinerjistik etkileri nedeniyle, nanotaşıyıcılar, ilaç salımı üzerinde hem mekânsal hem de zamansal kontrol sağlamak için hidrojel ilaç dağıtım sistemlerine dahil edilmektedir. Bu nanotaşıyıcı-hidrojel kompozit sistemler, ilaç yükleme çalışmalarında çok yönlülük sergilemektedir. Ayrıca, nanotaşıyıcı hidrojeller, taşıyıcılar ve hidrojel polimer zincirleri arasındaki çapraz bağlanma nedeniyle artan mekanik güçlendirme ve tek dağıtım sisteminde ikili ilaç kapsülleme gibi fonksiyonel avantajlar sunabilmektedir. Bu kompozit yapı iskeleleri, benzersiz malzeme özellikleri ve ilaç dağıtım yetenekleri sunarak tek başına geleneksel nanotaşıyıcı veya hidrojel sistemleri kullanılarak karşılaşılan zorlukların üstesinden gelebilmektedir (Kass ve Nguyen, 2022).

Nanotaşıyıcıların ilaç dağıtım sistemlerinde kullanılması birçok avantaj sunmaktadır. İlaç toksisitesinin azaltılması ve çoklu ilaç direncinin önlenmesi, tedavi amaçlı ilaç salımlarına sağlanan başlıca avantajlardandır. Bu amaçla da lipidler, polimerler

ve inorganiklere dayalı çeşitli nanotaşıyıcı sistemler üretilmektedir. Polimer nanopartiküller, polimer miselleri, polimer kompleksleri, dendrimerler, lipozomlar, karbon nanotüpler ve altın nanopartiküller şu anda üzerinde en çok çalışılan nanotaşıyıcı türlerine örnek gösterilebilmektedir (Suri vd., 2007).

1.8.1. Nanopartiküller

Nanopartiküller, genellikle polimerlerden yapılmış ve mikrometre altı bir boyut sergileyen, tercihen 500 nm'den küçük, ultra dağılmış katı süper moleküler yapılar olarak tanımlanmaktadır (Couvreur, 2013). Nanopartiküller, küçük parçacık boyutu, yüksek kararlılık, ayarlanabilir hidrofilik-hidrofobik denge ve diğerleri arasında hedefe özel lokalizasyon için özellikleri gibi benzersiz fonksiyonel karakterleri nedeniyle dünya çapında büyük ilgi çekmektedir. Bu nedenle, nanoparçacıklar, ilaç toksisitesinin modülasyonu kadar ilaç dağıtım sistemi için çok yönlü fırsatlar sunmaktadır (Kroubi vd., 2011).

Nanobiyoteknoloji alanında, metal nanopartiküllerin (MNP) sentezi, görüntüleme ve ilaç dağıtımına büyük önem veren, bilimsel araştırmaları çeken ilerici bir alan olarak kabul edilmektedir. MNP'ler, yüzey plazmon rezonansı (SPR) gibi optik özellikleri ve onları biyomedikal uygulamalar için potansiyel adaylar yapan optik alanı kontrol etme yeteneği nedeniyle büyük ilgi görmektedir. MNP'lerin küçük boyutları, genellikle diğer makromoleküller için mümkün olmayan biyolojik veya fizyolojik zardan sızmayı kolaylaştırır. Farmakokinetik özelliklerini değiştirmek için MNP'lerin yüzeyi buna göre ayarlanabilmektedir (Parveen vd., 2012).

Son yıllarda, MNP'lerin tümör hücrelerinin tedavisi için ilaç taşıyıcı taşıyıcılar olarak kullanımında hızlı bir gelişme olmuştur. Radyasyon uygulamak veya tümörü cerrahi olarak çıkarmak, kanserin en yaygın tedavisidir. Terapötik ajanların kullanılması non-invaziv bir süreçtir ve diğer tedavilerle karşılaştırıldığında umut verici sonuçlar verir, ancak uygulamada hala tedavilerin seçiciliği hedef bölgeye ulaşamaması, tümör hücreleri tamamen öldürülememesi ve yan etkilerin kontrol edilememesi gibi sorunlar mevcuttur

(Narayanan ve Sakthivel, 2010). Bu sorunların üstesinden gelmek için, ajanların doğrudan hedef bölgeye saldırmalarını sağlamak için akıllı ilaç dağıtım sistemlerini sentezlemek üzere MNP'ler seçilmektedir. MNP'lerin geniş yüzey alanları, ayarlanabilir delik boyutları ve yüksek gözenek hacimleri nedeniyle etkili avantajlarını göz önünde bulundurarak, bu inceleme, çeşitli metal bazlı nanomalzemelerin özellikle ilaç dağıtım sistemlerindeki potansiyel uygulamalarını ön plana çıkarmaktadır (Chandrakala vd., 2022).

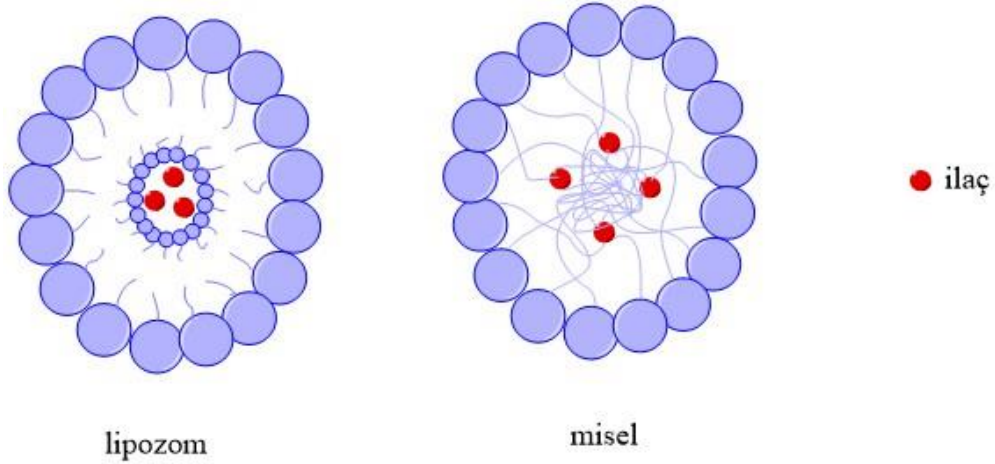
MNP'ler arasında altın nanopartiküller kendisine geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Altın nanopartiküller 1 nm'den 8 µm'ye kadar çeşitli boyutlar ve küresel, çoklu sarmal, tetrahedral, nanoüçgenler, nanoprizmalar ve nanoçubuklar gibi farklı şekiller sergileyebilmektedirler (Khan vd., 2014). Altın nanopartiküller, radyasyon tıbbi alanında radyasyon arttırıcı olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır ve ayrıca tümör bölgesine verimli ve hedefli ilaç iletimi nedeniyle radyasyon terapisinde terapötik iyileştirme sağlar. Altın nanopartiküller, biyomoleküler ultra hassas saptama, hipertermal tedavi ile kanser hücrelerini öldürme, hücreler ve proteinler için etiketleme ve hücreler içinde terapötik ajanlar iletmeye için platform nanomateryalleri olarak çeşitli uygulamalara sahiptir. Altın nanopartiküllerin sitotoksik olmamaları da bir diğer avantajlarına örnek olarak verilebilmektedir (Ganeshkumar vd., 2012).

1.8.2. Miseller

Nanoboyutta olmalarına rağmen misellerin ilaç yükleme kapasiteleri yüksektir. Küresel bir çekirdek ve bir dış kabuktan oluşmaktadır. Kabuğa hidrofilik bir madde, çekirdeğe ise hidrofobik bir madde yüklenmektedir. Hidrofilik kabuk, fiziksel bir bariyer görevi görmektedir. Yüzey modifikasyonları ve dolaşım sisteminde uzun süre kalabilmeleri nedeniyle miseller, önem taşıyan ilaç taşıyıcı sistemlerdir (Groneberg vd., 2006).

1.8.3. Lipozomlar

Lipozomlar, fosfolipid bazlı bir nanoveziküler yapıya sahiptir. Bunlar, katmanları arasında ve iç kısmında sulu fazlar içeren yapılardır. Lipozomlar, eşmerkezli lipid katmanlarının küresel yapılarından oluşur. Bunlar yapay olarak veya çift lipid katmanlarından biyolojik zarların yardımıyla oluşturulan küresel yapılardır. Hücre zarı ile aynı malzemeden yapılmış küçük bir kesecikten oluşmaktadır. Bu kesecikler ilaçla doldurulmakta ve hastalığı yok etmek için kullanılmaktadır. Bir veya birden fazla sıvı madde içirme özelliğinden dolayı ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanılabilirler. Biyobozunurluğu, biyoyumluluğu ve immünolojik özellikleri nedeniyle çok yönlü bir ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılmaktadırlar (Edwards ve Baeumner, 2006).



Şekil 8. Lipozom ve misel nanotaşıyıcıların yapıları

Şekil 8'de de gösterildiği gibi lipozomlar, ilacın kapsülendiği sulu iç kısmı çevreleyen bir veya daha fazla lipid çift tabakalı yapılardan oluşurken; miseller lipofilik ilaçları taşımak için hidrofilik bir kabuk ve hidrofobik bir çekirdek içermektedir.

1.8.4. Dendrimerler

Dendrimerler, üç boyutlu, son derece dallanmış, iyi organize olmuş nanoskopik makromoleküllerdir ve gelişmekte olan nanotıp alanında önemli bir rol

sergilemişlerdir. Adı aslında, benzersiz ağaç benzeri dallanma mimarisini gösteren "ağaç" anlamına gelen Yunanca "dendron" kelimesinden türetilmiştir (Dufes vd., 2005).

Dendrimerler, tanımlanmış yapıları, ilaç salımındaki çok yönlülüğü ve özellikleri biyomoleküllere benzeyen yüksek fonksiyonelliği ile tanınan polimerik mimarilerdir. Bu nanoyapılı makromoleküller, sırasıyla konakçı-konuk etkileşimleri ve kovalent bağlanma ile yüksek moleküler ağırlıklı hidrofilik/hidrofobik varlıkları yakalama ve/veya konjuge etme potansiyel yeteneklerini göstermektedirler. Ayrıca, yüzey gruplarının moleküler hacme oranının yüksek olması, onları gen iletimi için umut verici bir sentetik vektör haline getirmiştir. Bu özelliklerinden dolayı dendrimerler, yeni ilaç taşıyıcılarının geliştirilmesinde araştırmacıları büyülemiş ve birçok terapötik ve biyomedikal uygulamada yer almıştır (Pandita vd., 2014).

İKİNCİ BÖLÜM

ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Geleneksel ilaç formlarında sıklıkla tekrar tekrar kullanılan dozlar söz konusudur. Kullanılan doz, sisteme salınan etkin madde konsantrasyonu için yeterli olan toksik seviyelerin altında veya üzerinde olduğunda istenmeyen durumlar ortaya çıkabilmektedir. Bu öngörülemeyen durumların önüne geçebilmek için ilaç taşıyıcı sistemler, etkin maddenin dozunun azaltılmasını, doz aralığının uzatılmasını, yan etkilerin ve toksisitenin ortadan kaldırılmasını ve etkin maddenin hedef bölgeye ulaştırılmasını mümkün kılmaktadır (Danckwerts ve Fassihi, 1991). Kandaki etkin madde konsantrasyonu uzun süre istenilen terapötik düzeyde sabit kalarak etkin maddenin vücuttan atılımını azaltmaktadır. Sonuç olarak etkin maddeden yararlanılmış ve ilacın etkisi artırılmıştır. Bununla birlikte, en yaygın uygulama biçimlerinden biri olan oral ilaç kullanımı ile bunu başarmak zordur. Bu sebeple kontrollü ilaç taşıma sistemleri sağladığı avantajlar sebebiyle kendisine geniş bir araştırma alanı bulmuştur. Bu sistemlerde, etkin madde çıkışının kontrol edilmesini sağlayan polimer yapılı malzemenin özelliklerini belirlemek oldukça önemlidir. Polimer yapılı malzemenin hidrojel olarak belirlendiği çalışmalarda, bu hidrojellerin katyonik, anyonik veya amfoterik özellikte olmaları önem arz etmektedir. Bunun dışında, sentezlenen hidrojelde doğal polimer kullanılması veya hidrojinin nanokompozit hale getirilmesi gibi durumlar sağlayacağı avantajlar sebebiyle ayrıca önem taşımaktadır (Zhang vd., 2007).

Wei ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, son yıllarda araştırılan biyolojik makromoleküler ve biyouyumlu bir polisakkarit olan Salecan zincirleri üzerine, 3(metakriloilamino)propil-trimetilamonyum klorür (MAPTAC) aşılı-polimerize ederek yeni bir katyonik hidrojel üretmişlerdir. Elde edilen hidrojellerin şeffaf, katı-elastik, makro-gözenekli, iyona duyarlı ve sitotoksik olmadıklarını saptamışlardır. Salecan ile şişme miktarı arasında doğru bir orantı olduğunu gözlemlemişlerdir. Ayrıca model ilaç olarak sodyum diklofenak (NaDcF) ve insülin seçerek ilaç taşıma sistemleri üzerinde çalışmışlardır. NaDcF'nin katyonik hidrojellere, insüline oranla daha yüksek afinite gösterdiği ve daha sürekli bir salım gerçekleştirdiğini tespit etmişlerdir. Elde edilen

sonuçlarla, Salecan-g-PMAPTAC hidrojelinin anyonik ilaç yükleme ve verme için iyi bir aday olabileceğini göstermişlerdir (Wei vd., 2017).

İlaç taşıma sistemi ile donatılmış bir kontakt lens geliştiren Uchida ve arkadaşları, bunun için öncelikle yan zincirinde katyonik fonksiyonel grup içeren ve 2-hidroksietil metasilat (HEMA) ve 3(metakriloilamino)propil-trimetilamonyum klorür (MAPTAC) ile hazırlanan hidrojel geliştirmişlerdir. Elde edilen hidrojel, iyon değiştirme reaksiyonuna dayalı olarak azulen gibi anyonik bir ilacı depolayabildiğini görmüşlerdir. Hidrojel boyut değişikliği, ilaç salımından önce ve sonra meydana gelebilirken, sentezlenen bu bileşime metakrilik asit (MAA) ve 2-metakriloksietil asit fosfat (MOEP) gibi bir anyonik monomer ekleyerek boyut değişikliğinin önlenildiğini keşfetmişlerdir. Bu sebeplerle de sentezlenen hidrojel, önemli bir ilaç taşıma sistemi olarak kullanılma olasılığına sahip olduğunu göstermişlerdir (Uchida vd., 2003).

Lin ve arkadaşları, katyonik selüloz nanokristallerinden ve anyonik aljinattan çift zar yapısına sahip biyoyumlu bir hidrojel geliştirmişlerdir. Hidrojel farklı zarlarına iki ilaç verip kompleks oluşturan ilaçların birlikte salımını ve çeşitli ilaçların iki zardan salma davranışlarını (dış hidrojel hızı ilaç salımı ve iç hidrojel uzun süreli ilaç salımı) incelemiştir. Doğal polisakkaritlerden (selüloz ve aljinat) türetilen bu çalışmada geliştirilen yeni çift zar yapıları hidrojel materyalinin biyoyumlu olduğu ve ilk ilacın hızlı salımını ve diğer ilacın art arda yavaş salımı ile kompleks oluşturan ilaç salımının gerçekleştirilebildiğini kanıtlamışlardır (Lin vd., 2016).

Dai ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, biyomedikal uygulamaların talep ettiği, potansiyel olarak toksik veya denatüre edici çapraz bağlama maddelerin kullanmadığı biyobazlı malzemelerden yapılan hidrojel yapıları önermişlerdir. Bu çalışmada, anyonik TEMPO ile oksitlenmiş selüloz nanolifler (TOCN'ler) ve katyonik guar sakızı (CGG) içeren yeni bir tamamı polisakkarit olan ve kendi kendine birleşen hidrojel sistemi geliştirmişlerdir. Hidrojeldeki etkileşimleri, Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi (FTIR) sonuçlarıyla desteklemişlerdir. Hazırlanan hidrojel, iyi enjekte edilebilirlik, kendi kendini iyileştirme performansı ve uygun mekanik özellikler sergilediğini

gözlemlemişlerdir. Ayrıca, TOCN/CGG hidrojel sistemini, gastrointestinal sistem koşullarını simüle ederek pH 2.0 veya 7.4'teki tamponlarda ilaç salım performansını gözlemek için model ilaç olarak sığır serum albümininin (BSA) kullanıldığı protein ilaç salımı için incelemişlerdir. Sonuçlar, sentezlenen bu hidrojin sürekli ilaç salma kabiliyetinin olduğunu göstermiştir (Dai vd., 2019).

pH ve sıcaklığa duyarlı yeni bir tür hidrojel hazırlamayı amaçlayan Bera ve arkadaşları, başlatıcı olarak amonyum persülfat ve farklı komonomer oranları kullanarak serbest radikal polimerizasyonu ile poli(akrilamid-co-itakonik asit) hidrojinini sentezlemişlerdir. Ardından hidrojinleri, kimyasal bileşim, şişme davranışı, yüzey morfolojisi, kristalografik davranış ve ilaç salım özellikleri açısından karakterize etmişlerdir. Tüm hidrojinler, sulu çözeltilerde yüksek şişme kabiliyeti göstermiştir. Fakat maksimum şişme pH 7'de gerçekleşmiştir. Ayrıca şişmenin sıcaklık artışıyla da arttığını tespit etmişlerdir. Hidrojinlerin suda şişmesinin, Fickian olmayan tipte difüzyon prensibini takip ettiği sonucuna varmışlardır. poli(akrilamid-co-itakonik asit) hidrojininin, akıllı özelliklerini kullanarak iyi bir kontrollü ilaç salım aracı olabildiğini kanıtlamışlardır (Bera vd., 2014).

Sood ve arkadaşları, karboksimetil selüloz-cl-poli(laktik asit-co-itakonik asit) (CMC-cl-P(LA-co-IA)) hidrojinini kolay aşılı kopolimerizasyonu yoluyla hazırlamışlardır. Amoksisilin ilacının %98'lik maksimum ilaç salımını, 7 saat sonra 2,2 pH'ta kaydetmişlerdir. Yapılan kinetik çalışmalarla, ilacın Fickian olmayan difüzyon mekanizmasına uygun olduğu sonucuna varmışlardır. Sentezlenen hidrojinin, *Staphylococcus Aureus* ve *Escherichia Coil* bakterilerini 24 saatin sonunda %95 oranında öldürerek yüksek bir antibakteriyel aktiviteye sahip olduğunu göstermişlerdir (Sood vd., 2017).

Serbest radikal polimerizasyon tekniği ile pH'a duyarlı yeni bir polimerik hidrojel üretmeyi hedefleyen Suhail ve arkadaşları, beta-siklodekstrin-poli(akrilik asit/itakonik asit) hidrojinini sentezlemişlerdir. Bu hidrojele model ilaç olarak teofilin ilacını yüklemişlerdir. Çalışmaları sırasıyla, pH 1,2, 4,6 ve 7,4 olan üç farklı tampon solüsyonda

gerçekleştirmişlerdir. Düşük pH değerine kıyasla daha yüksek pH değerlerinde maksimum şişme ve ilaç salımı gözlemlenmiştir. Böylece, bu hidrojel pH'a duyarlı bir doğaya sahip olduğunu kanıtlamışlardır (Suhail vd., 2022).

Ali ve arkadaşları, bir anti-depresan ilaç için yeni tip kopolimerik hidrojel elde etmek amacıyla bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmada, itakonik asit, hidroksietil metakrilat (HEMA) ve tetraetilenglikol dimetakrilat (TEGDMA)'ın kopolimerizasyonunu gerçekleştirmişlerdir. Hidrojelleri, oral uygulamadan sonra tavşanlarda şişme, difüzyon katsayısı, ilaç inkorporasyonu, in vitro çözünme ve in vivo performans açılarından değerlendirmişlerdir. Parametreleri, eşdeğer miktarda venlafaksin ilacı içeren oral solüsyona kıyasla hidrojeller için hesaplamışlardır. Venlafaksin hem şişme hem de salım hızının, yüksek pH'ta yani 6,5 ve 7,5 aralığında daha hızlı olduğunu gözlemlenmiştir. Gerçekleştirilen deneyler ve kıyaslamalar sonucu, sentezlenen hidrojel kompozitlerin hem in vitro hem de in vivo venlafaksin sürekli salımı için umut verici olduğunu göstermişlerdir (Ali vd., 2019).

Jong ve arkadaşları, yeni bir sıcaklık-pH çift duyarlı amfifilik hidrojelini, hidroksietil nişasta (HES), propinil glisidileter (PGE), 2-dimetilamino etantiyol (DMAET) ve trietoksivinilsilan (TEVS) kullanarak sentezlemiş ve karakterize etmişlerdir. Sentezlenen hidrojel yüksek şişme-büzüşme oranına sahip olduğunu ve sürekli ilaç salım özelliği gösterdiğini tespit etmişlerdir (Jong vd., 2023).

Bir çalışmada Bertz ve arkadaşları, Polietilen glikol metakrilat ile modifiye edilmiş hidroksietil nişasta bazlı yeni (HES-P(EG)(6)MA) hidrojelleri sentezlemişlerdir. Bu hidrojelleri, proteinlerin kontrollü salınımı için dağıtım sistemi olarak geliştirmişlerdir. İlaç salım davranışının hidrojel ağının gözenek yapısıyla ilgili olmasından dolayı, gözenek boyutlarını nanometre (nm) ölçeğinde görüntülemek amacıyla kriyo-SEM yöntemi ile karakterizasyonu gerçekleştirmişlerdir. İlaç salım davranışının hidrojel ağının gözenek yapısıyla ilişkili olması gerektiğinden, gözenek boyutlarını nanometre ölçeğinde görüntüleyebilmek için hafif bir teknik olan kriyo-SEM kullanmışlardır. Böylece, artan polimer konsantrasyonu ile azalan bir gözenek boyutu meydana geldiği sonucunu elde

etmişlerdir. Hidrojelin salım özelliklerini de inceleyerek, kontrollü bir ilaç salım aracı olarak kullanılabildiğini göstermişlerdir (Bertz vd., 2013).

Bardajee ve arkadaşları, biyouyumlu bir polimer olarak salep üzerine aşılınmış poli(akrilik asit) bazlı bir altın nanokompozit hidrojelin (GNH) sentezini, karakterizasyonunu, şişme davranışını ve ilaç verme performansını incelemişlerdir. Adı geçen GNH'nin sulu çözeltide hazırlanmasında, nanometre bazı olarak altın nanopartiküller (AuNP'ler) ve pH'a duyarlı monomer olarak akrilik asit kullanmışlardır. Sentezlenen GNH'leri, FTIR spektroskopisi, termogravimetrik analiz, EDX spektrumu, SEM, TEM ve AFM görüntülerini kullanarak karakterize etmişlerdir. Sentezlenen GNH'nin, pH tepkisi ve salım özellikleri sayesinde kontrollü bir ilaç dağıtım sistemi aracı olabileceğini kanıtlamışlardır (Bardajee vd., 2017).

Bir çalışmada, doksorubisin yüklü ve trifenilfosfin (TPP) ile modifiye edilmiş çekirdek-kabuk altın mezogözenekli silika nanopartikülleri ile kovalent olarak gömülmüş bir hyaluronik asit (HA) hidrojeli, sürekli mide kanseri tedavisi için bir ilaç taşıma sistemi olarak Zhou ve arkadaşları tarafından sentezlenmiştir. TPP ve HA ile konjuge edilmiş çekirdek-kabuk altın mezogözenekli silika nanopartiküllerinin salımına yol açmışlardır. Bu partiküller seçici olarak kanser hücrelerine saldırıp ardından mitokondriye girebilmektedir. Kemofototermal kombinasyon hidrojelinin, in vitro ve in vivo deneyler yoluyla mide tümörü üzerinde mükemmel bir terapötik etkiye sahip olduğunu doğrulamışlardır. Ayrıca bu hidrojelin, kanser tedavisi için çok aşamalı kontrollü ilaç taşıma sistemi olarak hizmet etme potansiyeli olduğuna dikkat çekmişlerdir (Zhou vd., 2020).

Lee ve arkadaşları gerçekleştirdikleri bir çalışmada, altın iyonları ve disülfid gruplarının yerinde redox reaksiyonları ile çapraz bağlanan yeni bir dinamik hidrojel sınıfı geliştirmişlerdir. Spesifik olarak, altın iyonlarının, hidrojeli enjekte edilebilir bir hidrojelden mekanik olarak kararlı ve sağlam bir hidrojele dönüştürerek, altın-tiol çapraz bağlanması yoluyla hidrojel oluşumunu başlattığını gözlemlemişlerdir. Ardından, çapraz bağlı hidrojel ağları içerisinde altın nanopartiküllerin yerinde çekirdeklenmesi ve büyümesinin, elektrik iletkenliğini daha da arttırdığının altını çizmişlerdir. Çalışmanın

sonucunda, sentezlenen bu dinamik hidrojellerin 3D baskı ve ilaç dağıtımı için faydalı olabileceğini ispatlamışlardır (Lee vd., 2022).

Nasef ve arkadaşları, gama radyasyonu kullanarak (kitosan/poliakrilamid) (Cs/AAm) hidrojeli ve (kitosan/poliakrilamid/altın) (Cs/AAm/Au) nanokompozit hidrojeli sentezlemişlerdir. Model ilaç olarak sisplatin kanser ilacını kullanmışlardır. FTIR, SEM, XRD ve TEM yöntemleri ile hidrojelleri karakterize etmişlerdir. Sisplatin ilaç yüklü numunelerden (Cs/AAm) hidrojelin, kanser hücrelerinin %76,4'ünü öldürdüğünü fakat (Cs/AAm/Au) nanokompozit hidrojelin, kanser hücrelerinin %84,9'unu öldürdüğünü tespit etmişlerdir. Bu sonuçlar doğrultusunda, altın nanopartiküllerin kanser tedavisinde başarılı bir ilaç taşıma sistemi olarak kullanılabilirdiğini göstermişlerdir (Nasef vd., 2018).

Serbest radikal polimerizasyonu ile akrilik asit, 2-akrilamido-2-metil-1-propansülfonik asit (AMPS) ve vinil imidazol (VI) monomerlerini içeren bir dizi akrilamid (AAm) bazlı hidrojel Boztepe ve arkadaşları tarafından hazırlanmıştır. Hidrojel-gümüş kompozitin karakterizasyonlarını gerçekleştirmiş ve antimikrobiyal aktivitesini test etmişlerdir. Mevcut çalışma ile elde edilen sonuçlar, hidrojel-gümüş kompozitin, klinik uygulama ve endüstriyel işlemede kullanım için daha fazla araştırmayı hak eden önemli antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir (Boztepe vd., 2017).

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

Hidrojel sentezi için, monomer olarak kullanılan [2-(akriloiloksi)etil]trimetilamonyum klorür (AETAC, %80), itakonik asit (IA, %99) ve hidroksietil nişasta (HES), çapraz bağlayıcı olarak kullanılan N, N'- metilen bisakrilamid (MBA, %99), hızlandırıcı olarak kullanılan N, N, N', N'- tetrametiletilendiamin (TEMED, %99) ve başlatıcı olarak kullanılan amonyum persülfat (APS, %99,9) Sigma-Aldrich den satın alındı. Hidrojel kompozitlerin hazırlanması için kullanılan potasyum altın (III) klorür (%99), denetimli ilaç salım çalışmalarında kullanılan sodyum diklofenak (%99) ve ibuprofen (%98) ilaçları Sigma-Aldrich den satın alındı. Triptik soya agar (TSA) ve triptik soya suyu (TSB), antimikrobiyal çalışmalar için Merck'ten satın alındı.

Tampon çözeltileri olarak kullanılan ultra deiyonize su, simüle vücut sıvısı (SBF pH = 7,4), simüle tükürük sıvısı (SSF, pH = 7,4), simüle bağırsak sıvısı (PBS, pH = 7,4), izotonik NaCl (%0,9, pH = 7,0) ve simüle mide suyu (SGF, pH = 2,2) hazırlandı (Ozay, 2013). Çalışma kapsamında gerçekleştirilen tüm deneyler 3 tekrar halinde yapıldı.

3.2. Yöntem

3.2.1. HES/p(AETAC-co-IA) Hidrojellerinin ve Kompozitlerinin Sentezi

Hidrojellerin sentezi ve polimerik zincirlerin çapraz bağlanma reaksiyonu aynı anda redox polimerizasyon yöntemi ile gerçekleştirildi (Ilgin vd., 2019). HES/p(AETAC-co-IA) hidrojelinin sentezi için molce %95 AETAC ve %5 IA monomerleri kullanıldı. Sentez için 4,75 mmol AETAC ve 0,25 mmol IA alınarak homojen olarak karıştırıldı. Monomer karışımına 25 mg/mL konsantrasyonunda hazırlanmış HES çözeltisinden 0,5 mL ilave edildi. Oluşan homojen karışıma çapraz bağlayıcı olarak kullanılacak MBA (toplam monomer miktarının %2'si (0,01 mmol)) ilave edildi. Ardından reaksiyon ortamına

hızlandırıcı olarak 40 µL TEMED eklenerek homojen reaksiyon karışımı elde edildi. Elde edilen karışımın içerisine 0,5 mL ultra deiyonize suda çözünmüş APS (molce toplam monomer miktarının %1'i (0,05 mmol)) ilave edilerek reaksiyon başlatıldı. Elde edilen reaksiyon karışımı şekil vermek için 0,3 cm çapındaki plastik pipetlere aktararak reaksiyonun sonlanması için 12 saat beklendi. Süre sonunda hidrojel pipetten alınıp ortalama 0,3 cm x 0,5 cm boyutlarında olacak şekilde kesildi. Elde edilen hidrojel reaksiyona girmemiş reaktiflerin ortamdan uzaklaşması için bir gün boyunca 6 x 50 mL'lik ultra deiyonize su ile yıkandı ve 50 °C'de vakum etüvünde kurutuldu. Daha sonra karakterizasyon ve ilaç salım çalışmalarında kullanılmak için nem alması önlenerek desikatörde saklandı.

Sentezlenen hidrojellerin verim, jel ve sol hesaplamalarında kullanılan formüller sırasıyla Eşitlik 3.1a, 3.1b ve 3.1c'de verilmiştir.

$$\% Verim = \frac{w_c}{w_i} \times 100 \quad (3.1a)$$

$$Jel = \frac{w_d}{w_c} \times 100 \quad (3.1b)$$

$$Sol - Jel = 100 - Jel \quad (3.1c)$$

Burada w_c : Total monomer ağırlığı, w_i : Etüvde çözücünün uzaklaştırılmasının ardından ölçülen ağırlığı, w_d : Safsızlıkların uzaklaştırılmasının ardından ölçülen ağırlığı ifade etmektedir (Ganguly ve Das, 2015).

HES/p(AETAC-co-IA) hidrojel ağ yapılarında stabilize edilmiş altın nanopartiküllerinin sentezi için 250 mg/L (25 mL) konsantrasyonunda hazırlanmış altın iyon çözeltisine 50 mg hidrojel eklendi. Adsorbsiyonun tamamlanması için 24 saat beklendi. Süre sonunda çözeltiden uzaklaştırılan ve deiyonize saf su ile yıkanan hidrojel indirgenme için 0,5 M Askorbik asit çözeltisine (100 mL) transfer edilerek 6 saatlik bir süre boyunca indirgenme işleminin tamamlanması beklendi. Renklerinde siyahlaşma

gözlenen hidrojeller, sürenin sonunda çözeltilerden çıkartıldı. Daha sonra deiyonize saf su ile yıkanan hidrojeller denetimli ilaç salımı ve antibakteriyel testler için kullanıldı.

3.2.2. HES/p(AETAC-co-IA) Hidrojellerinin Karakterizasyonu

Hidrojellerin kimyasal içerikleri Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR) analizleri ATR aparatı ile 650-4000 cm^{-1} dalga boyu aralığında Perkin Elmer, Spectrum 100 cihazı ile gerçekleştirildi. HES/p(AETAC-co-IA) hidrojelinin yüzey morfolojileri Taramalı Elektron Mikroskopu (SEM) QUANTA FEG 250 model cihaz kullanılarak incelendi. Hidrojel ağ yapılarında sentezlenen Au nanopartiküllerinin karakterizasyonu için Geçirimli Elektron Mikroskopu (TEM) (JEOL JEM-1400 PLUS (Tokyo, Japonya)) ve XRD (PANalytical Empyrean) cihazları kullanıldı. Hidrojel ve hidrojel-metal kompozit yapılarının termogravimetrik analizleri Perkin ELMER TGA 8000 (ABD) cihazında 10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ısıtma hızında gerçekleştirildi. Denetimli ilaç salım çalışmalarında ise ilaç konsantrasyonlarının belirlenmesi için T80+ UV-vis Spektrofotometre (UK) (NaDcF: $\lambda_{\text{max}} = 276 \text{ nm}$, ibuprofen $\lambda_{\text{max}}=264 \text{ nm}$) cihazı kullanıldı.

3.2.3. HES/p(AETAC-co-IA) Hidrojellerinin Şişme Karakterizasyonu ve Kinetikleri

HES/p(AETAC-co-IA) hidrojelleri şişme karakterizasyonları simüle vücut sıvısı (pH = 7,4), simüle tükürük sıvısı (pH = 7,4), simüle bağırsak sıvısı (pH = 7,4), izotonik NaCl (pH = 7,0), simüle mide suyu (pH = 2,2) ve ultra deiyonize su (50 mL) içerisinde gerçekleştirildi. Kuru kütlesi bilinen hidrojeller çözelti içerisinde ilave edilerek spesifik zamanlarda kütlelerindeki artış gravimetrik olarak ölçüldü. Denge şişme miktarı bu hidrojel kütlelerinin kaydedilmesiyle hesaplandı (Ilgin vd., 2019).

Denge şişme miktarının hesaplanmasında kullanılan formül Eşitlik (3.2)'de verilmiştir. Burada M_0 : Hidrojellerin kuru kütlesini, M_t : Hidrojellerin şişmiş kütlesi, %St: Kütlece % sıvı adsorblama miktarını ifade eder (Ozay vd., 2020).

$$\%St = \frac{(M_t)-(M_0)}{M_0} \times 100 \quad (3.2)$$

Yapılarında iyonlaşabilen gruplar içeren hidrojenlerin farklı pH ortamlarındaki şişme miktarları pH=2,4,6,8,10 ve 12 için belirlendi. Çözeltilerin pH'ı 0,1 M HCl ve 0,1 M NaOH kullanılarak ayarlandı. Kuru kütlesi bilinen hidrojel bu çözeltilere ilave edilerek 24 saat beklendi. Denge şişme değerine ulaşmış hidrojel için maksimum şişme değeri Eşitlik 3.2 ile hesaplandı.

Hidrojenlerin şişme profillerinin belirlenebilmesi için şişme çalışmaları kapsamında çeşitli matematiksel modeller üzerinde çalışılmıştır. En yaygın kinetik modellerden biri olan yalancı-ikinci dereceden kinetik modeli de bu amaç için geliştirilmiştir. Bu matematiksel model Eşitlik 3.3'te verilmiştir.

$$\frac{t}{s} = A + Bt \quad (3.3)$$

Eşitlik 3.3'te verilmiş olan A, $(1/S_{max} \cdot ks = 1/r_0)$, hidrojenin başlangıçtaki şişme hızının tersidir. B $(1/S_{max})$ ise hidrojenin ulaştığı maksimum şişme oranının tersini ifade etmektedir (Ekici ve Saraydin, 2004).

3.2.4. HES/p(AETAC-co-IA) Hidrojenlerinin İlaç Yükleme ve Salım Çalışmaları

Hidrojel ve hidrojel@Au kompozitlere ilaç yükleme ve ilaç salım çalışmalarında model ilaç olarak NaDcF ve Ibuprofen kullanıldı. İlaçlar ultra diyonize suda çözdürüldü ve 250 mg/L (50 mL) konsantrasyonunda bir ilaç çözeltisi hazırlandı. Hazırlanan çözeltilere kütlesi ortalama 50 mg olan bir hidrojel ya da hidrojel@Au kompozit ilave edildi. Hidrojellere ilaç yüklemesinin tamamlanması için 18 saat beklendi. Ardından ilaç yüklü hidrojenler PBS salım ortamına (30 mL) alındı. Salım süreci tamamlanana kadar belirli zaman aralıklarında ortamın ilaç absorbans değerleri UV-vis Spektrofotometre cihazı

kullanılarak ölçüldü ve salım miktarı hesaplandı. Her bir ilaç salımı 3 defa tekrarlanarak sonuçların ortalaması alındı.

3.2.5. HES/p(AETAC-co-IA) Hidrojellerinin İlaç Salım Kinetikleri

HES/p(AETAC-co-IA) hidrojellerinin ilaç adsorpsiyon miktarları ve ilaç salım miktarları ($mg_{ilaç} / g_{hidrojel}$) sırasıyla Eşitlik 3.4 ve 3.5 kullanılarak hesaplandı.

$$q_t = \frac{(C_0 - C_{eq})V}{m} \quad (3.4)$$

$$q_t = \frac{C_t V}{m} \quad (3.5)$$

Bu denklemlerde, q_t : t zamanındaki ilaç miktarları (mg/g), C_0 : başlangıçtaki ilaç konsantrasyonu, C_{eq} : t zamanında ilaç solüsyonu içerisinde kalan denge ilaç konsantrasyonu, C_t : ilaç solüsyonunun kalibrasyon eğrisinden hesaplanan t zamanındaki ilaç salma konsantrasyonu, V: ortam hacmi (L) ve m: kuru hidrojel miktarı (g) olarak verilmiştir (Bayram vd., 2020).

İlaç salım davranışları ve kinetiklerinin incelenmesi amacıyla birden fazla matematiksel formül kullanılabilir. HES/p(AETAC-co-IA) hidrojelleri üzerinde gerçekleştirilen bu çalışma için Korsmeyer-Peppas eşitliği kullanıldı.

$$\log \frac{Q_t}{Q_\infty} = \log K + n \log t \quad (3.6)$$

Eşitlik 3.6'da verilen denklemde Q_t : t zamanında salınan ilaç konsantrasyonu, Q_∞ : dengedeki salım ortamının konsantrasyonu, K: ilaç salım hız sabiti ve n: ilaç salım üssü olarak verilmiştir (Ozay vd., 2020).

3.2.6. HES/p(AETAC-co-IA) Hidrojellerinin Antibakteriyel Analizi

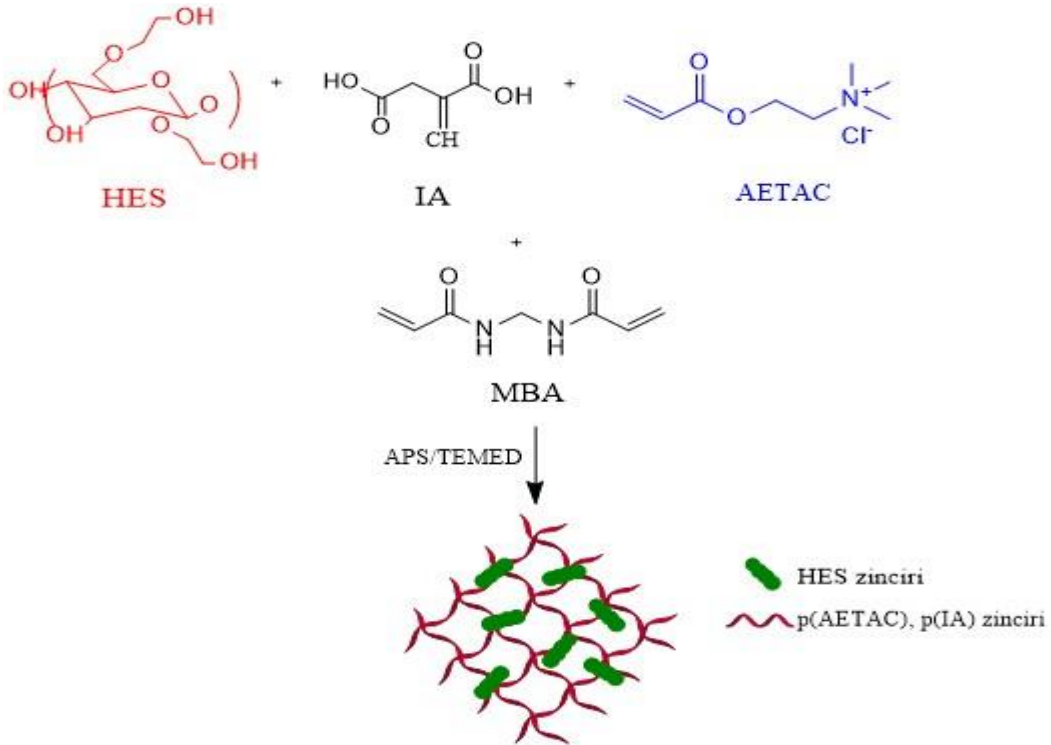
HES/p(AETAC-co-IA) ve HES/p(AETAC-co-IA)@Au kompozit hidrojellerinin antibakteriyel etkinliğinin incelenmesi amacıyla mantar, gram negatif ve gram pozitif bakteriler kullanıldı. Antibakteriyel testlerde disk difüzyon yöntemi kullanıldı (İlgin vd., 2017). Bunun için gram negatif bakteri olarak *Pseudomonas Aeruginosa* (ATCC 27853), gram pozitif bakteri olarak *Staphylococcus Aureus* (ATCC 29213) ve mantar olarak da *Candida Albicans* (ATCC 90028) kullanıldı. Bakterileri çoğaltmak için kültür ortamında bulunan koloniler TSB ortamında süspansiyon edildi. Ortam 37 °C'de 100 rpm'de 15 saat boyunca karıştırıldı. Triptik soya agar ile hazırlanmış petri kaplarına 25 µL bakteri süspansiyonu homojen olarak dağıtıldı. Hidrojellerin ve kompozitlerin ilaç taşımayan, NaDcF ilacı yüklenmiş, İbuprofen ilacı yüklenmiş formları 10 mm çapında ve 0,5 cm eninde diskler halinde kesildi. Diskler bakteri süspansiyonlu besiyeri yüzeyine karşılıklı olarak yerleştirildi. Hazırlanan petri kapları 37 °C'de 15 saat boyunca inkübe edildi. Bu sürenin sonunda hidrojellerin antibakteriyel etkinliklerinin belirlenmesi için inhibisyon çapları ölçüldü.

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

ARAŞTIRMA BULGULARI

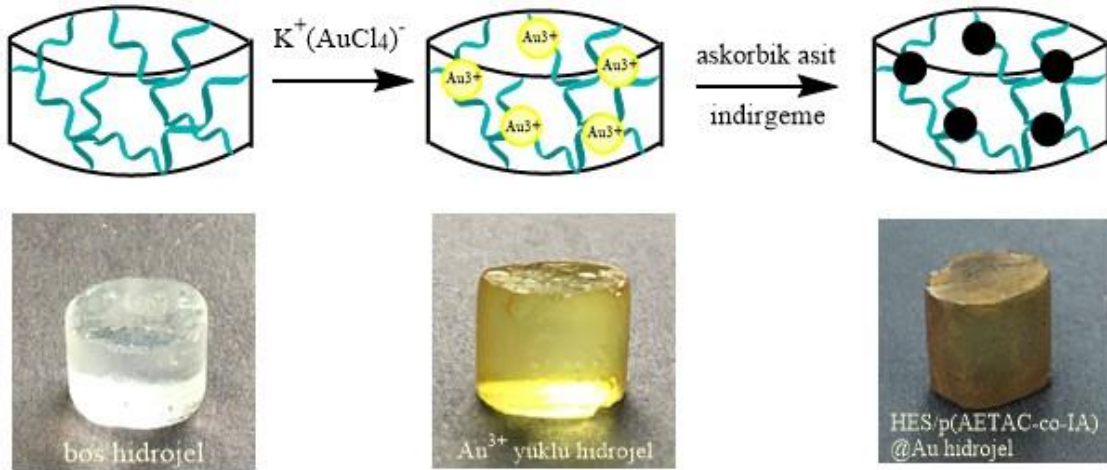
4.1. HES/p(AETAC-co-IA) Hidrojellerinin Sentezlenmesi

Bu çalışmada yapısında hem anyonik hem de katyonik gruplara sahip amfoterik özellikli HES/p(AETAC-co-IA) hidrojelini redox polimerizasyon yöntemiyle sentezlendi. Hidrojelin sentezine ait şema Şekil 9’da verilmiştir. Biyomedikal uygulamalar için tasarlanmış hidrojelini yapısındaki IA hidrojele anyonik karakter, AETAC ise hidrojel ağ yapısına katyonik karakter kazandırmak için kullanıldı. Hidrojellerini sentezinde çapraz bağlayıcı olarak MBA, başlatıcı olarak ise APS kullanıldı. Yapıya biyoyumlu ve biyobozunur özellikler kazandırmak için kullanılan HES ise doğal bir polimerdir. Hidrojeller ilaç taşıma potansiyeli için silindirik diskler halinde hazırlandı. Toplam monomer mol miktarına göre %2 oranında çapraz bağlı hidrojelini sentezine ait verim, jel ve sol- jel değerleri sırasıyla %89,99, %82,03 ve %17,97 olarak elde edildi.



Şekil 9. HES/p(AETAC-co-IA) hidrojel sentezinin şematik gösterimi

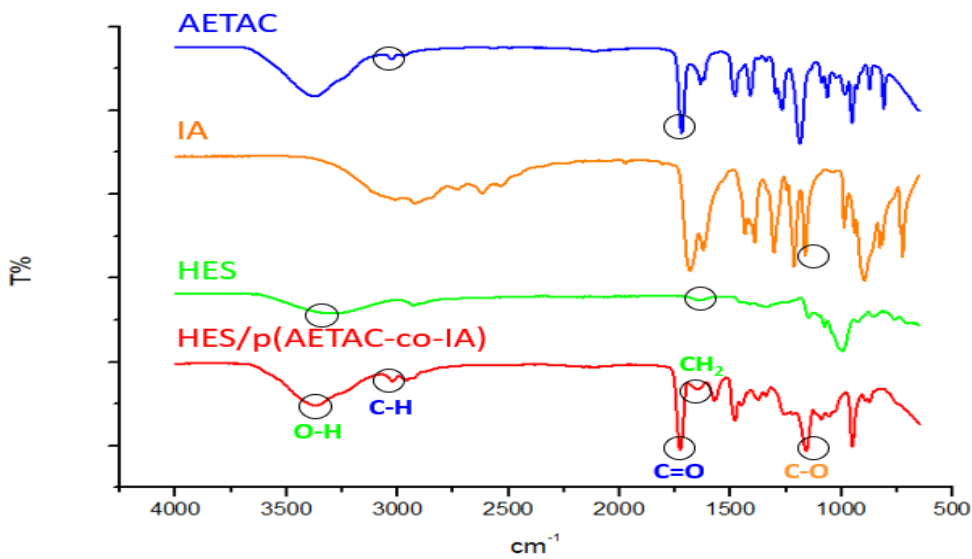
Altın uzun zamanlardır, bakteri ve virüsler karşı etkili aynı zamanda da biyoyoumlu ve biyobozunur özellikleri ile biyomedikal uygulamalar için sıklıkla tercih edilen bir metaldir. Aynı zamanda nanoboyutlu hazırlanmış metalik nanopartiküllerin yüksek yüzey alanları sayesinde daha aktif olduğu bilinmektedir. Ancak nanoboyutlu metalleri hazırlamadaki en büyük güçlük nano metallerin yüksek yüzey enerjileridir. Bu yüzden nano metalik partiküller topaklanma eğilimindedirler (İlgin vd, 2019). Bu çalışmada amfoterik bir hidrojel ağ yapı ile kombine edilmiş hidrojel-Au nanopartikülleri *in-situ* indirgeme yöntemi ile hazırlandı. Hidrojel ağ yapıları sayesinde altın nanopartikülleri stabilize edilirken aynı zamanda hidrojele ekstra biyoyoumluluk ve antibakteriyel özellik kazandırılmış oldu (Chitra vd., 2018). Şekil 10'da hidrojel ağ yapılarında sentezlenmiş Au nanopartiküllerine ait sentez şeması verilmiştir. Şekil 10'a göre hidrojel altın çözeltisine ilave edildi. Hidrojel yapısındaki katyonik gruplar sayesinde Au iyonlarını elektrostatik etkileşimler ile tutan hidrojeller ağ yapılarıdaki Au iyonları askorbik asit ile indirgendi. Böylece HES/p(AETAC-co-IA)@Au kompozitleri elde edildi. Elde edilen hidrojel kompozit ağ yapısında bulunan Au nanopartikülleri, çapraz bağlar sayesinde topaklanma eğiliminden uzak ve stabil halde kalabildiler.



Şekil 10. HES/p(AETAC-co-IA)@Au kompozit hidrojel sentezinin dijital kamera görüntüleri

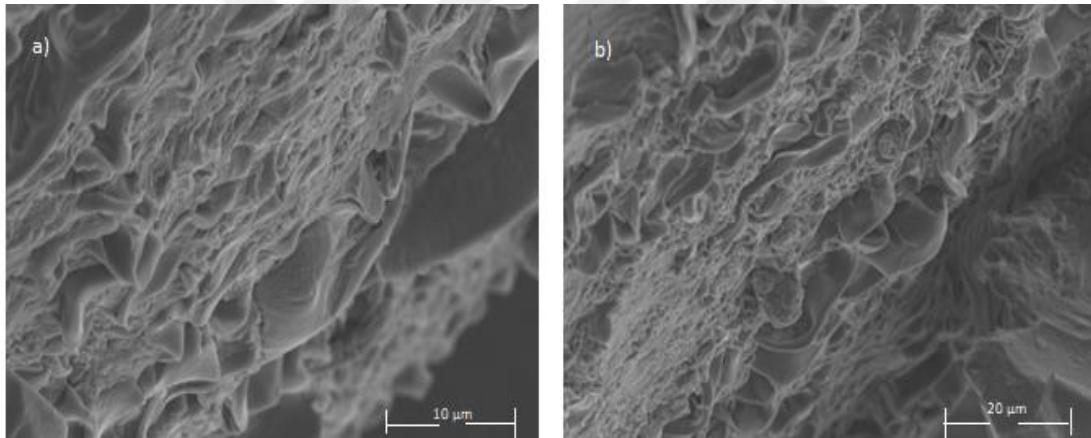
4.2. HES/p(AETAC-co-IA) Hidrojellerinin Karakterizasyonları

Hidrojel ağ yapısındaki HES, IA ve AETAC moleküllerinin varlığının belirlenebilmesi için yapılmış FT-IR analizi Şekil 11’de verilmiştir. Hidrojelin ve her bir bileşenin FT-IR spektrumları incelendiğinde 952 cm^{-1} piki AETAC monomerinin amonyum gruplarının C-N gerilme titreşimlerini, 1720 cm^{-1} piki ester grubunun C=O gerilmesini, 2960 ve 3025 cm^{-1} pikleri metilen gruplarının C-H simetrik ve asimetrik gerilme titreşimlerini göstermektedir (Onder vd., 2023). IA’ya ait FT-IR spektrumunda 1683 cm^{-1} ’de gözlemlenen pik C=O gerilmesini gösterirken, 1154 cm^{-1} pik C-O gerilme titreşimini göstermektedir (Erbil ve Uyanık, 2001). HES’in spektrumunda 3294 cm^{-1} ’de gözlemlenen geniş pik yapıda bulunan hidroksil gruplarının O-H gerilme titreşim sinyalini ve 1645 cm^{-1} ’de görülen sinyal ise metilen gruplarının (CH_2) C-H eğilme titreşim sinyalini göstermektedir (Ozay vd., 2020). HES/p(AETAC-co-IA) hidrojellerine ait FT-IR spektrumunda 3371 cm^{-1} ’de merkezlenmiş geniş sinyal yapıda bulunan hidroksil ve karboksilik asit gruplarına ait O-H gerilmesini göstermektedir. IA ve AETAC’tan kaynaklı karboksilik asit ve ester fonksiyonel gruplarına ait sinyal 1727 cm^{-1} ’de çakışık tek bir şiddetli pik olarak gözlenmiştir. Hidrojelin yapısındaki bileşenlere ait karakteristik piklerin tümünün FT-IR spektrumunda gözlenmiş olması hidrojelin başarılı şekilde sentezlendiğini göstermektedir.



Şekil 11. HES/p(AETAC-co-IA) hidrojelinin FT-IR spektrumu

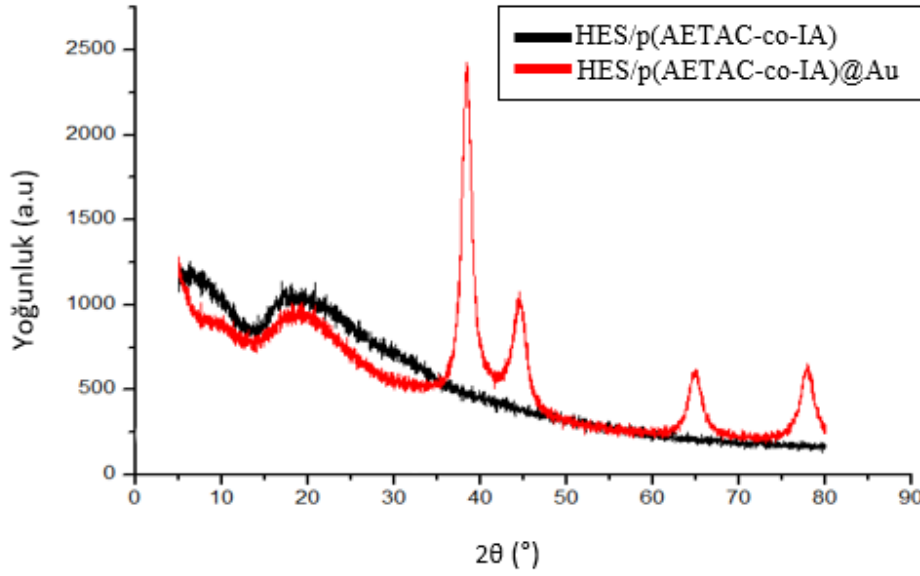
Bir hidrojinin adsorplama yeteneğinin yüksek olması fonksiyonel gruplarının hidrofilikliği ve ağ yapısının gözenekli olmasıyla doğrudan bağlantılıdır. Su ve suda çözünmüş ilaç molekülleri bu gözenekler sayesinde kolaylıkla hidrojel içerisine difzlenebilir. Yine salım ortamında hidrojel ağ yapısı içerisine giren çözücü molekülleri kolaylıkla ilacı dokulara taşıyabilir (Kim vd., 2003). HES/p(AETAC-co-IA) hidrojellemi morfolojik yapısının incelenebilmesi için maksimum kapasitede şişme denge değerine ulaşana kadar deiyonize suda bekletildi. Daha sonra -20°C de derin dondurucuda dondurulan hidrojel liyofilizatör ile adsorbladığı suyu uzaklaştırılarak hidrojel ağ yapısının çökmesi nlendi. Hidrojeller Au ile kaplandıktan sonra SEM ile analiz edildi. Hidrojele ait SEM grntlleri Şekil 12’de verilmiştir. Şekil 12 incelendiğinde hidrojinin ağ yapısı ve gözenekli yapısı görülmektedir. Gözenekler ortalama olarak 1-5 µm boyutlarındadır. Hidrojel yüzeyinin neredeyse tamamının gözenekli yapıda olduğu görülmektedir.



Şekil 12. HES/p(AETAC-co-IA) hidrojinin SEM grntlleri

Herhangi bir matris ile stabilize edilen Ag, Au gibi metalik nanopartiküller topaklanmadıkları için genellikle kristal fazda hazırlanabilirler. Şekil 13’te, Hidrojel yapıya ekstra antibakteriyel özellikler kazandırmak için sentezlenmiş HES/p(AETAC-co-IA)@Au kompozitlerinin XRD kırınım deseni verilmiştir. Şekil 13’e incelendiğinde HES/p(AETAC-co-IA) hidrojinin amorf bir yapıya sahip olduğu görülebilmektedir. Bu durum, 10-30° aralığında meydana gelen 2θ aılı geniş tepe noktasından anlaşılabilmektedir. HES/p(AETAC-co-IA)@Au kompozit hidrojinin XRD deseninde de aynı aralıkta görülen pik hidrojelden kaynaklanmaktadır. Ancak HES/p(AETAC-co-

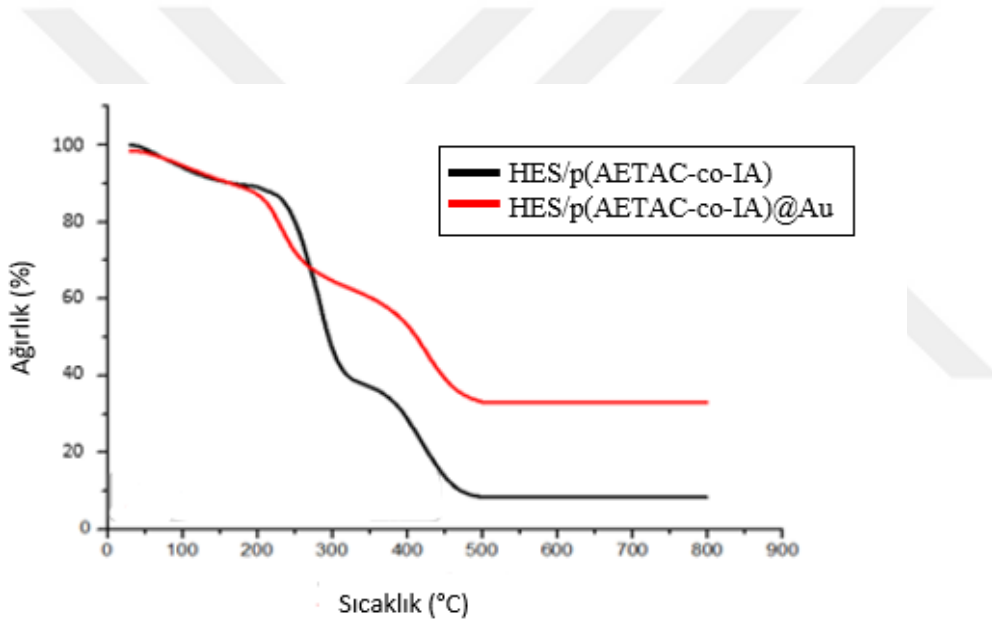
IA)@Au kompozit hidrojinin XRD spektrumunda bu tepe noktasına ilaveten gözlemlenen 38,5°, 44,9°, 65,1° ve 77,9°'lik pikler yüzey merkezli kübik (FCC) altının (111), (200), (220) ve (311) kristal düzlüklerine karşılık gelir (Ozay vd., 2020). Elde edilen bu sonuçlara göre HES/p(AETAC-co-IA) hidrojinin ağ yapısında biyoyumluluğu ile bilinen kristal yapıda altın nanopartiküllerinin varlığını desteklemektedir.



Şekil 13. HES/p(AETAC-co-IA)@Au hidrojinin XRD spektrumu

Metalik nanopartiküller içeren nanokompozit hidrojinler kompozit olmayan hidrojinlere göre daha farklı bir bozunma eğrisi gösterir. Yapılarında Au nanopartiküller içeren hidrojinler, boş olanlara göre sıcaklığa karşı daha dayanım gösterir. Burada hem hidrojinlere hem de hidrojin@Au kompozitlerine ait TGA spektrumları Şekil 14'te verilmiştir. HES/p(AETAC-co-IA) ve HES/p(AETAC-co-IA)@Au hidrojinlerinin termal özellikleri, nitrojen atmosferi altında 30 ile 900°C sıcaklık aralığında (10 °C/dk) incelendi. HES/p(AETAC-co-IA) hidrojin için TGA eğrisi incelendiğinde 4 farklı bozunma sıcaklığına sahip olduğu görülür. İlk bozunma 0-250°C aralığında serbest ve bağlı nem dolayısıyla gerçekleşmiş ve kütlece %13'lük bir kütle kaybı yaşanmıştır. 2. Bozunma adımı ise 250-325°C aralığında kütlece %48'lik, 3. Bozunmada adımı 325-500°C aralığında gerçekleşmiş ve 29%'lik bir kütle kaybı belirlenmiştir. HES/p(AETAC-co-IA)

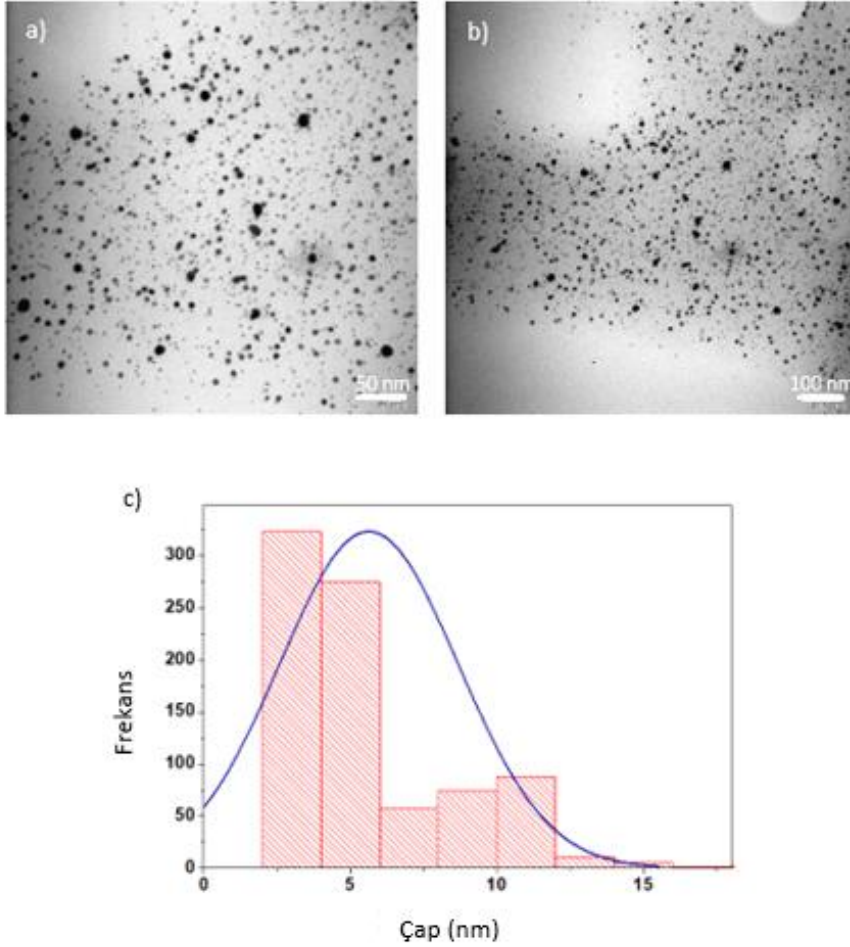
hidrojeline ait 4. bozunmada adımı 500-800°C aralığında %10 lük kütle kaybı görülmektedir. Bununla birlikte HES/p(AETAC-co-IA)@Au hidrojel için TGA eğrisi incelendiğinde yine 4 farklı bozunma sıcaklığına sahip olduğu görülür. İlk bozunma adımı benzer şekilde 0-200°C aralığında serbest ve bağlı nem sebebiyle gerçekleşmiş ve %13'lük bir kütle kaybı yaşanmıştır. 2. Bozunma adımı kompozit olmayan hidrojele oranla daha dar sıcaklık aralığı olan 200-260°C aralığında kütlece %18'lik bozunmaya işaret etmektedir. 3. bozunmada adımı 260-500°C aralığında %37'lik bir kütle kaybına sebep olmuştur. HES/p(AETAC-co-IA)@Au kompozit hidrojelinin son bozunma adımı ise bozunmada 500-800°C aralığında kütlece %32 lik bozunmayı işaret eder. Her iki spektrum arasındaki kütlece %27,3 lük fark ise hidrojel ağ yapısı içerisinde sentezlenmiş Au miktarıdır.



Şekil 14. HES/p(AETAC-co-IA)@Au hidrojelinin TGA mikrogramları

Hidrojel ağ yapısı içerisinde sentezlenmiş Au nanopartiküllerin TEM fotoğrafları Şekil 15'te verilmiştir. Buna göre hidrojel ağ yapıları iyi bir stabilize edici bariyer görevi görmüştür. Şekil 15'te görüldüğü gibi Au nanopartiküller HES/p(AETAC-co-IA)@Au nanokompozit hidrojel içerisinde neredeyse homojen olarak dağılmıştır. Bu aynı zamanda Au iyonlarını elektrostatik etkileşimlerle adsorblayan AETAC monomerinin de hidrojel içinde homojen dağıldığının bir kanıtı olmaktadır. Yine Şekil 15(c)'de verilen nanopartiküllere ait partikül boyut dağılımı grafiği Image J programı ile elde edilmiştir.

Burada Au nanopartiküllerin aynı zamanda monodisperse yakın bir boyut dağılımına sahiptir ve ortalama çaplarının 7 nm olduğu görülebilir.

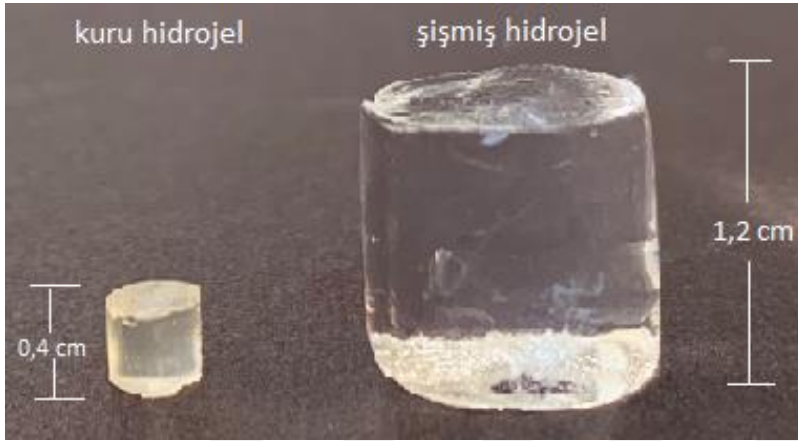


Şekil 15. (a, b) HES/p(AETAC-co-IA)@Au hidrojelinin farklı büyütmelelerdeki TEM görüntüleri, (c) HES/p(AETAC-co-IA)@Au hidrojelindeki altın nanopartiküllerin partikül boyut dağılım grafiği.

4.3. HES/p(AETAC-co-IA) Hidrojellerinin Şişme Karakterizasyonları ve Kinetikleri

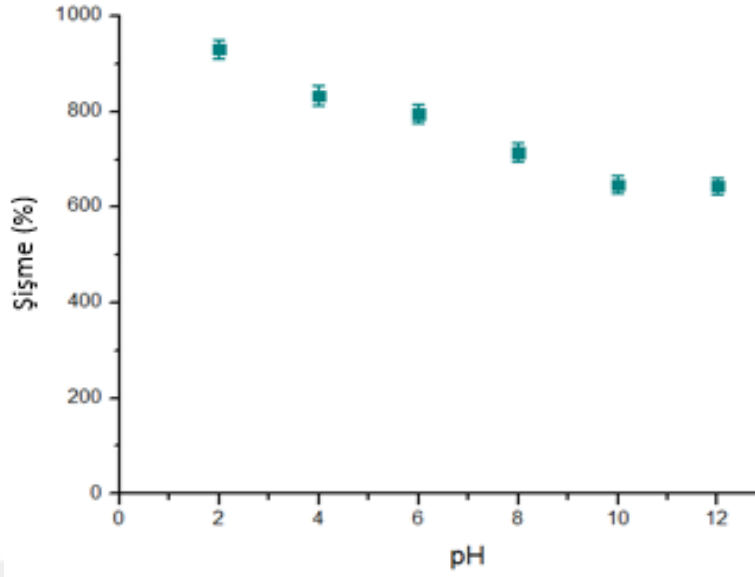
Hidrojeller, biyolojik ortamlarda dahil farklı çözelti ortamlarında çözünmüş moleküller sebebiyle farklı şişme davranışları gösterirler. Şişme davranışları aynı zamanda çapraz bağlayıcı oranı, gözenek boyutu, kimyasal yapı ile de yakından ilişkilidir. Özellikle

hidrojellerdeki fonksiyonel gruplar sayesinde elektrostatik etkileşimle tutulmuş ilaç moleküllerin desorbe olması için biyolojik sıvıların hidrojelin içlerine kadar ilerlemesi gerekir. Buda ozmotik basınç sonucu hidrojelin sıvı ile dolması ile mümkündür. Böylece şişme davranışlarına bağlı olarak hidrojellerin uygulama alanları çeşitlendirilebilir (İlgin vd., 2019). Şekil 16’da HES/p(AETAC-co-IA) hidrojellerine ait, kuru ve maksimum şişme halindeki dijital kamera fotoğrafları verilmiştir.



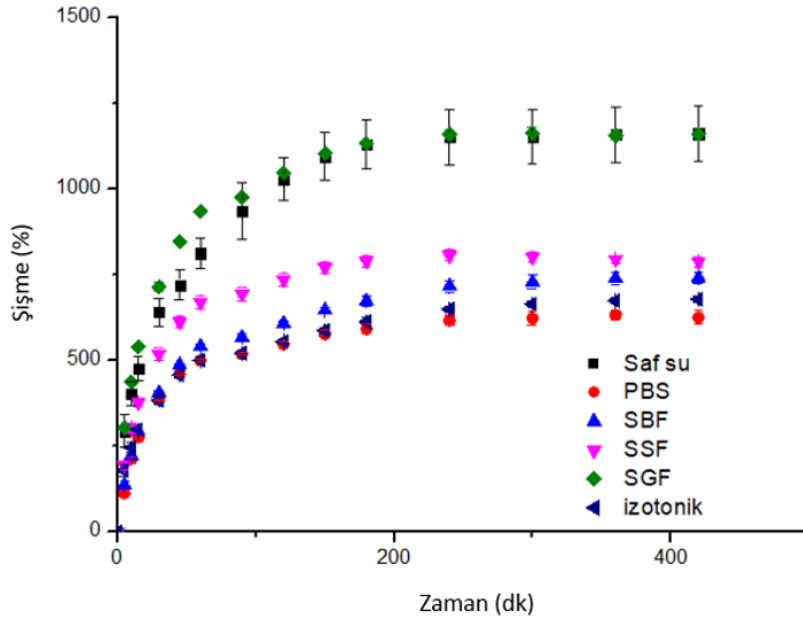
Şekil 16. HES/p(AETAC-co-IA) hidrojelinin kuru ve şişmiş hallerinin dijital kamera görüntüleri

Yapısında biyopolimer içeren ve pH’a duyarlı akıllı materyal olarak sentezlenen HES/p(AETAC-co-IA) hidrojelinin çeşitli pH değerlerinde maksimum su tutma kapasiteleri belirlendi. Bunun için 2, 4, 6, 8, 10 ve 12 pH değerlerinde 6 farklı çözelti kullanıldı. Elde edilen maksimum şişme değerleri Şekil 17’de verilmiştir. pH=2-12 aralığında hidrojellere ait maksimum şişme değerleri sırasıyla %930,7, %833,3, %795,2, %714,5, %646,7 ve %644,2 olarak belirlendi. Hidrojellerin molce %95 AETAC ve %5 AI içermesi ile asidik ortamda daha yüksek miktarda su tutması uyumludur. Bu durumda hidrojel yapısında daha yoğun olarak bulunan pozitif yükler birbirini itmesi ile en yüksek şişme oranı elde edilir. Aynı zamanda bazik ortamda itakonik aside ait asit gruplarının sodyum tuzlarının oluşması hidrojelin minimum kütlece %644,2 oranda şişmesini açıklar.



Şekil 17. HES/p(AETAC-co-IA) hidrojelinin farklı pH değerlerinde maksimum şişme değerleri

HES/p(AETAC-co-IA) hidrojelini ultra deiyonize su, PBS, SBF, SSF, SGF ve izotonik sıvı ortamlarında yaklaşık 420 dakika bekletildi. Bu süre belirli zaman aralıklarında hidrojel kütleleri ölçüldü. Elde edilen şişme değerleri Şekil 18’de verilmiştir. HES/p(AETAC-co-IA) hidrojelini için kütlece maksimum % şişme oranları; ultra deiyonize suda 1161,9%, PBS’de %633,1, SBF’de %741,4, SSF’de %806,6, SGF’de %1162,2 ve izotonik ortamda ise %678,5’tir. Hidrojelini ultra deiyonize su ve SGF ortamlarında diğer ortamlara oranla daha fazla miktarda şiştiği görülmektedir. Ultra deiyonize suda yüksek şişme davranışı gösterme sebebi, içerisinde iyon bulundurmamasıdır. SGF ortamında yüksek şişme davranışı gösterme sebebi ise, HES/p(AETAC-co-IA) hidrojelini içerisindeki pozitif yüklü amonyum grupları (C-N) ile SGF ortamındaki H⁺ iyonları arasında elektrostatik etkileşimlerin meydana gelmesidir. Bunun sonucunda hidrojel yüksek şişme davranışı gösterir (Shaghaleh vd., 2021).



Şekil 18. HES/p(AETAC-co-IA) hidrojelinin ultra deiyonize su, PBS, SBF, SSF, SGF, izotonik sıvı ortamlarında yüzde şişme değerleri.

HES/p(AETAC-co-IA) hidrojelinin şişme kinetikleri için Korsmeyer-Peppas modeli kullanıldı. Tablo 3'te hidrojele ait elde edilen kinetik parametre değerleri verilmiştir. Tablo 3'te, t_0 ilk şişme hızını, k_0 hız sabitini belirleyen şişme hızını, S_{max} denge şişme hızını temsil etmektedir. Bu veriler t/s 'nin t' 'ye karşı grafik çizdirilmesiyle elde edildi. n değerleri ortamlarda gerçekleşen şişmelerin Fickian difüzyon tipine uyup uymadığını göstermektedir. 0,45'ten daha büyük n değerleri Fickian olmayan difüzyon tipi olarak adlandırılırken 0,45'ten daha küçük değerler ise Fickian difüzyon tipi olarak adlandırılmaktadır. n değerleri ultra deiyonize su, PBS, SBF, SSF, SGF ve izotonik sıvı ortamları için sırasıyla 0,434, 0,682, 0,608, 0,615, 0,479, 0,430 olarak bulundu. Bu veriler ele alındığında ultra deiyonize su ve izotonik sıvı ortamları için Fickian difüzyon tipine uygun oldukları görülmektedir. PBS, SBF, SSF ve SGF ortamları için ise Fickian olmayan difüzyon tipine uydukları görülmektedir (Ferrero vd., 2010).

Tablo 3

HES/p(AETAC-co-IA) hidrojelinin difüzyon parametreleri

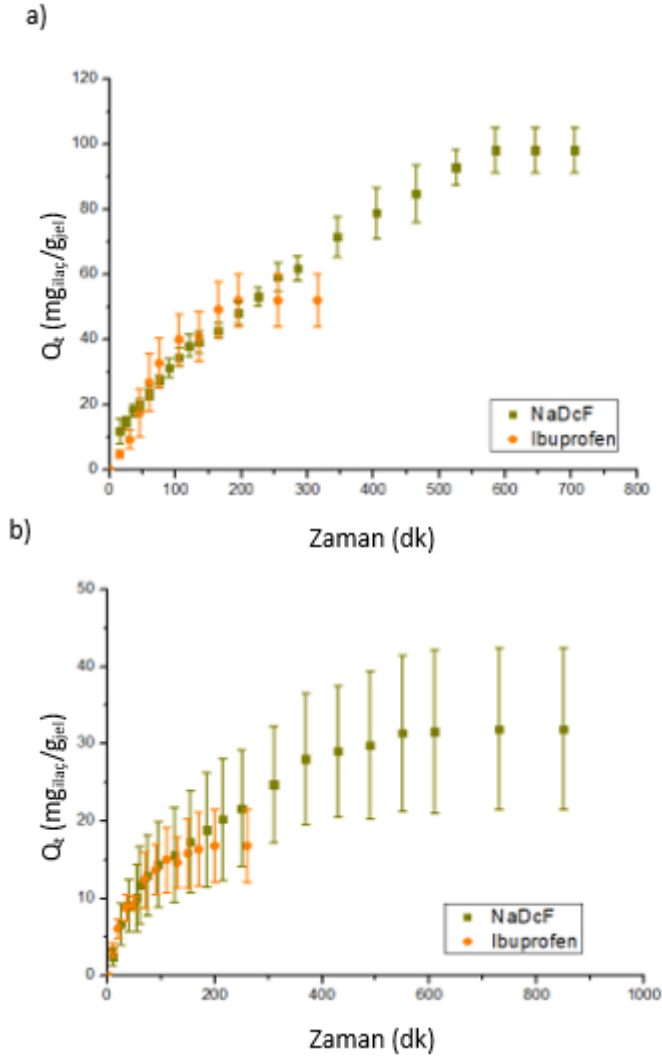
Şişme Ortamı	S_{max}	k_0	r_0	n	k	D
Ultra Deiyonize Su	1250	$1,9 \times 10^{-7}$	3,3	0,434	0,2902	2,670
PBS	666,6	$4,5 \times 10^{-3}$	2,0	0,682	0,0599	602,5
SBF	769,2	$3,4 \times 10^{-3}$	2,0	0,608	0,1385	0,003
SSF	833,3	$4,8 \times 10^{-3}$	3,3	0,615	0,1269	349,1
SGF	1250	$3,2 \times 10^{-3}$	5,0	0,479	0,1297	1620
İzotonik Sıvı	714,3	$3,9 \times 10^{-3}$	2,0	0,430	0,2513	797,9

4.4. HES/p(AETAC-co-IA) Hidrojellerinin İlaç Salım Karakterizasyonları ve Kinetikleri

HES/p(AETAC-co-IA) hidrojel ve hidrojel@Au kompozitleri için gerçekleştirilen karakterizasyonlar sonucu hidrojellerin denetimli ilaç salım çalışmaları için uygun olduğu sonucuna varıldı. HES/p(AETAC-co-IA) hidrojel ve hidrojel@Au kompozitlerine denetimli ilaç salım çalışmaları için NaDcF ve ibuprofen ilaçları yüklendi. Daha sonrasında ise PBS ortamında kontrollü ilaç salım çalışmaları yapıldı. HES/p(AETAC-co-IA) hidrojeli için elde edilen salım grafikleri Şekil 19(a)'da ve HES/p(AETAC-co-IA)@Au hidrojeli için elde edilmiş salım grafikleri Şekil 19(b)'de verilmiştir. NaDcF ilacı tutmuş hidrojelin, kontrollü ilaç salımı için yaklaşık 700 dakika boyunca zamana bağlı olarak salım değerleri UV-Vis Spektrofotometre cihazı kullanılarak ölçüldü. HES/p(AETAC-co-IA) hidrojelinin NaDcF ilacı için maksimum adsorpsiyon miktarı $91,13 \text{ mg}_{ilac}/\text{g}_{jel}$ (kümülatif salım %98) olarak belirlendi. Ibuprofen ilacı taşıyan hidrojel ise 200 dakika boyunca tuttuğu $52,07 \text{ mg}_{ilac}/\text{g}_{jel}$ ilacın tamamını (kümülatif salım %100) salmıştır.

HES/p(AETAC-co-IA)@Au nanokompozit hidrojeli ise NaDcF ve ibuprofen ilaçlarını sırasıyla $31,95 \text{ mg}_{ilac}/\text{g}_{jel}$ ve $16,85 \text{ mg}_{ilac}/\text{g}_{jel}$ adsorblamıştır. Burada kompozit hidrojellerin boş hidrojellere göre daha az ilaç taşımamasının sebebi yapılarında bulunan Au nanopartiküllerinin hidrojeldeki ilaç adsorblayan aktif grupların sayısını azaltmasıdır.

Şöyle ki kompozit hidrojeller kütlece %27,3 oranında Au nanopartikülü içermektedir. PBS ortamında gerçekleştirilmiş salım denemeleri sonucu elde edilen kümülatif salım değerleri ise NaDcF ilacı için 730 dakikada %33,85 iken ibuprofen ilacı için 200 dakikada %95'tir.



Şekil 19. (a) HES/p(AETAC-co-IA) hidrojelinin NaDcF ve ibuprofen salımları, (b) HES/p(AETAC-co-IA)@Au hidrojelinin NaDcF ve ibuprofen salımları

Salım kinetiklerine ilişkin parametreler ve ilaç salımlarının hangi model ile uyumlu olduğunun belirlenebilmesi için her bir taşıyıcı hidrojel ilaç için modeller ayrı ayrı incelendi (Rizzello ve Pompa, 2014). Hidrojellerinin NaDcF ilacında salım kinetik parametrelerinin belirlenmesi için uyumlu olduğu Higuchi model denklemi uygulandı.

Yine HES/p(AETAC-co-IA) ve HES/p(AETAC-co-IA)@Au hidrojellerinden ibuprofen ilacı salımları için ise uyumlu olan First Order model denklemi uygulandı. Denklemlerden elde edilen salım hız sabiti (k) ve regresyon (r^2) değerleri Tablo 4'te verilmiştir. Her iki hidrojel için de NaDcF ilacında gerçekleştirilen salım kinetiklerinin Higuchi modeline uyarken ibuprofen ilacında gerçekleştirilen salım kinetiklerinin ise First Order modeline uyduğu sonucuna varıldı.

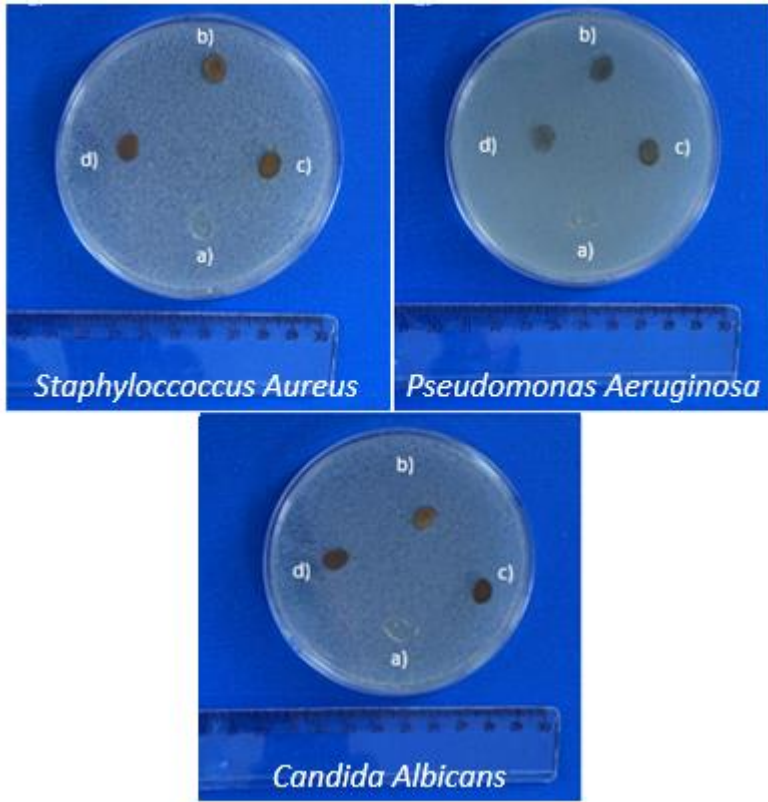
Tablo 4

HES/p(AETAC-co-IA) ve HES/p(AETAC-co-IA)@Au hidrojellerinin NaDcF ve ibuprofen ilaçları için salım kinetik parametreleri

Hidrojel	İlaç	Model İsmi	k	r^2
HES/p(AETAC-co-IA)	NaDcF	Kor's Peppas	0,7158	0,9804
		Zero Order	8,9118	0,9482
		Higuchi	0,2335	0,9926
		First Order	-0,1488	0,9486
		Hixson	0,3109	0,9903
	İbuprofen	Kor's Peppas	0,8896	0,9632
		Zero Order	15,912	0,8719
		Higuchi	0,1772	0,9858
		First Order	-0,2493	0,9869
		Hixson	0,5409	0,9840
HES/p(AETAC-co-IA)@Au	NaDcF	Kor's Peppas	0,6056	0,9735
		Zero Order	2,7224	0,8727
		Higuchi	0,7078	0,9810
		First Order	-0,015	0,9030
		Hixson	0,0493	0,8934
	İbuprofen	Kor's Peppas	1,1699	0,9897
		Zero Order	35,021	0,8496
		Higuchi	0,1169	0,9751
		First Order	-0,5419	0,9960
		Hixson	1,1883	0,9754

4.5. HES/p(AETAC-co-IA) Hidrojellerinin Antibakteriyel Çalışmaları

Katyonik monomer içeren HES/p(AETAC-co-IA) hidrojelinin antibakteriyel etkinliği, bir mantar türü olan *Candida Albicans*, gram pozitif *Staphylococcus Aureus* ve gram negatif *Pseudomonas Aeruginosa* bakterilerine karşı test edildi. HES/p(AETAC-co-IA) hidrojelinin gram pozitif *Staphylococcus Aureus*, gram negatif *Pseudomonas Aeruginosa* ve *Candida Albicans* bakterilerine karşı gösterdiği antibakteriyel etkinlikler Şekil 20’de verilmiştir.



Şekil 20. *Staphylococcus Aureus*, *Pseudomonas Aeruginosa* ve *Candida Albicans* için hidrojellerin ve hidrojel@Au nanokompozitlerinin antibakteriyel aktivite testlerinin dijital kamera görüntüleri (a) boş (ilaç yüklü olmayan) hidrojel (b) hidrojel@Au nanokompozit (c) NaDcF ilacı yüklü hidrojel (d) ibuprofen ilacı yüklü hidrojel

İlaçsız, ilaç yüklü ve altın nanokompozit hale getirilen HES/p(AETAC-co-IA) hidrojelinin bakterilere karşı gösterdikleri inhibisyon çapları Tablo 5'te verilmiştir. Tablo 5 incelendiğinde her durum için HES/p(AETAC-co-IA) hidrojelinin antibakteriyel etkinlik gösterdiği belirlendi. Ancak ilaçsız, İbuprofen ve NaDcF taşıyan hidrojellerin gösterdikleri inhibisyon çapları 1,1 cm olarak ölçülürken altın nanokompozit haldeki hidrojelin gösterdiği inhibisyon çapı 1,2 cm olarak belirlendi.

Tablo 5

HES/p(AETAC-co-IA) ve HES/p(AETAC-co-IA)@Au hidrojellerinin inhibisyon çapları (cm)

	Boş (ilaç yüklü olmayan) hidrojel	NaDcF ilacı yüklü hidrojel	Ibuprofen ilacı yüklü hidrojel	Hidrojel@Au kompozit
<i>S. Aureus</i>	1,1	1,1	1,1	1,2
<i>P. Aeruginosa</i>	1,1	1,1	1,1	1,2
<i>C. Albicans</i>	1,1	1,1	1,1	1,2

BEŞİNCİ BÖLÜM

SONUÇ VE ÖNERİLER

Geleneksel yöntemlerin aksine kontrollü ilaç taşıma sistemleri, son zamanlarda oldukça ilgi çekici bir konuma gelmiştir. Bu sistemlerde polimerler ve özellikle de hidrojeller, güvenli implantasyon, salım ve bozunmaya uygun olma ve üretim sırasında özelliklerinin ayarlanabilmesi gibi avantajları sayesinde yaygın bir kullanıma sahip olmuşlardır. Bu durum, hidrojellerin ve polimerik malzemelerin kontrollü ilaç taşıma sistemleri için araştırılmasına sebep olmuş ve bu alanda birçok çalışmanın yürütülmesini sağlamıştır.

Bu çalışmada yapısında hem anyonik hem de katyonik monomer içeren amfoterik yapıdaki HES/p(AETAC-co-IA) hidrojeli redox polimerizasyon yöntemi ile sentezlendi. Sentezlenen amfoterik hidrojel daha sonra Au nanopartikülleri ile kompozit hale dönüştürüldü. Sentezlenen hidrojel ve hidrojel@Au kompozitleri şişme kinetiklerinin belirlenmesi, FT-IR, SEM, XRD, TGA ve TEM yöntemleriyle karakterize edildi. Sentez sonucunda HES/p(AETAC-co-IA) hidrojelinin %89,99 verimle elde edildiği belirlendi.

FT-IR spektrumunda, hidrojel yapısındaki bileşenlere ait karakteristik piklerin tümünün spektrumda gözlenmiş olması hidrojelin başarılı şekilde sentezlendiğini gösterdi. SEM analizi ile gözenek boyutunun ortalama 1-5 µm olduğu ve hidrojel yüzeyinin neredeyse tamamının gözenekli yapıda olması sebebiyle çözücü difüzyonunun ve dolayısıyla da ilaç yükleme ve salım aşamaları için ek avantajlar sağladığı saptandı. HES/p(AETAC-co-IA) hidrojelinin çeşitli pH değerlerinde ve ultra deiyonize su, PBS, SBF, SSF, SGF ve izotonik sıvı ortamlarında maksimum su tutma kapasiteleri belirlendi. En fazla şişmenin SGF ortamında %1162,2 oranı ile gerçekleştiği görüldü.

Sentezlenen ve karakterize edilen hidrojel yapılar NaDcF ve ibuprofen model ilaçları için kargo materyal olarak test edildi. HES/p(AETAC-co-IA) hidrojellerine NaDcF ve ibuprofen ilaçları yüklendi ve PBS ortamında salım davranışları incelendi. Hidrojeller

NaDcF ilacını 730 dakikada %33,85 oranında salarken, ibuprofen ilacını ise 200 dakikada %95 oranında saldı. Bunun yanında ilaç salım kinetikleri belirlenmiş hidrojellerin NaDcF ilacının salımı Higuchi modeli ile uyumluyken, ibuprofen ilacının salımının ise First Order modeli ile uyumlu olduğu görüldü.

Hidrojel ve Hidrojel@Au kompozitlerinin ilaç taşıyan ve taşımayan formları için gerçekleştirilen antibakteriyel testler sonucu hidrojellerin *Staphylococcus Aureus*, *Pseudomonas Aeruginosa* ve *Candida Albicans*'e karşı antibakteriyel etki gösterdikleri belirlendi. Burada hidrojel ağ yapısında sentezlenmiş Au nanopartiküllerin hidrojelin antibakteriyel özelliğini arttırdığı belirlendi. Gerçekleştirilen bu çalışmayla birlikte AETAC katyonik monomeri, IA anyonik monomeri ve HES doğal polimeri kullanılarak pH'a duyarlı ve amfoterik özelliklere sahip HES/p(AETAC-co-IA) hidrojel sistemi sentezlenebildiği, sentezlenen hidrojellerin metal nanopartiküller kullanılarak kompozit bir malzemeye dönüştürülebildiği, bunun yanı sıra bu hidrojellerin antibakteriyel özellik taşıdıkları başarıyla gösterildi.

KAYNAKÇA

- Ali, L., Ahmad, M., Aamir, M. N., Minhas, M. U., Rasul, A., Yousuf, M., Hussain, H., Han, J. A., Suhail, M. (2019). "Venlafaxine-loaded sustained-release poly(hydroxyethyl methacrylate-co-itaconic acid) hydrogel composites: Their synthesis and in vitro/in vivo attributes". *Iranian Polymer Journal*, 28(3), 251-258. <https://doi.org/10.1007/s13726-019-00697-4>
- Alivisatos, A. P. (1996). "Semiconductor clusters, nanocrystals, and quantum dots". *Science*, 271(5251), 933–937. <https://doi.org/10.1126/science.271.5251.933>
- Bardajee, G. R., Mizani, F., Hosseini, S. S. (2017). "pH sensitive release of doxorubicin anticancer drug from gold nanocomposite hydrogel based on poly(acrylic acid) grafted onto salep biopolymer". *Journal of Polymer Research*, 24(3), 48. <https://doi.org/10.1007/s10965-017-1197-4>
- Bayram, T., Bucak, S., Ozturk, D. (2020). "BR13 dye removal using sodium dodecyl sulfate modified montmorillonite: Equilibrium, thermodynamic, kinetic and reusability studies". *Chemical Engineering and Processing- Process Intensification*, 158, 108186. <https://doi.org/10.1016/j.cep.2020.108186>
- Bera, R., Dey, A., Chakrabarty, D. (2014). "Synthesis, characterization, and drug release study of acrylamide-co-itaconic acid based smart hydrogel". *Polymer Engineering & Science*, 55, 113–122. <https://doi.org/10.1002/pen.23874>
- Bertz, A., Wöhl-Bruhn, S., Miethe, S., Tiersch, B., Koetz, J., Hust, M., Bunjes, H., Menzel, H. (2013). "Encapsulation of proteins in hydrogel carrier systems for controlled drug delivery: Influence of network structure and drug size on release rate". *Journal of Biotechnology*, 163(2), 243–249. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2012.06.036>
- Beşergil, B. (Ed.). (2008). "Genel Kavramlar". *İçinde Polimer Kimyası* (s. 31-103). Gazi Kitabevi: Ankara.
- Boztepe, C., Tosun, E., Bilenler, T., Sislioglu, K. (2017). "Synthesis and characterization of acrylamide-based copolymeric hydrogel–silver composites: Antimicrobial activities and inhibition kinetics against E. coli". *International Journal of*

Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials, 66(18), 934–942.
<https://doi.org/10.1080/00914037.2017.1291513>

Bromberg, L. (1998). “Temperature-responsive gels and thermogelling polymer matrices for protein and peptide delivery”. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 31(3), 197–221. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(97\)00121-X](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(97)00121-X)

Caló, E., Khutoryanskiy, V. V. (2015). “Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products”. *European Polymer Journal*, 65, 252–267. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2014.11.024>

Caminade, A. M., Hawkins, E. H., Manners, I. (2016). “Smart inorganic polymers”. *Chemical Society Reviews*, 45(19), 5144–5146. <https://doi.org/10.1039/C6CS90086K>

Cao, B., Tang, C., Li, L., Mutevazi, J., Wu, H., Liu, L., Ceng, C. (2013). “Switchable antimicrobial and antifouling hydrogels with enhanced mechanical properties”. *Advanced Healthcare Materials*, 2(8), 1096–1102. <https://doi.org/10.1002/adhm.201200359>

Chandrakala, V., Aruna, V., Angajala, G. (2022). “Review on metal nanoparticles as nanocarriers: Current challenges and perspectives in drug delivery systems”. *Emergent Mater*, 5, 1593–1615. <https://doi.org/10.1007/s42247-021-00335-x>

Chen, H., Ginzburg, V. V., Yang, J., Yang, Y., Liu, W., Huang, Y., Du, L., Chen, B. (2016). “Thermal conductivity of polymer-based composites: Fundamentals and applications”. *Progress in Polymer Science*, 59, 41–85. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2016.03.001>

Chitra, G., Franklin, D. S., Sudarsan, S., Sakthivel, M., Guhanathan, S. (2018). “Noncytotoxic silver and gold nanocomposite hydrogels with enhanced antibacterial and wound healing applications”. *Polymer Engineering and Science*, 58(12), 2133–2142. <https://doi.org/10.1002/pen.24824>.

Chowdhury, A., Kunjiappan, S., Panneerselvam, T., Somasundaram, B., Bhattacharjee, C. (2017). “Nanotechnology and nanocarrier-based approaches on treatment of

- degenerative diseases”. *International Nano Letters*, 7(2), 91–122. <https://doi.org/10.1007/s40089-017-0208-0>
- Colombani, D. (1997). “Chain-growth control in free radical polymerization”. *Progress in Polymer Science*, 22(8), 1649–1720. [https://doi.org/10.1016/s0079-6700\(97\)00022-1](https://doi.org/10.1016/s0079-6700(97)00022-1)
- Couvreur, P. (2013). “Nanoparticles in drug delivery: Past, present and future”. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65, 21–23. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.04.010>
- Dai, L., Cheng, T., Wang, Y., Lu, H., Nie, S., He, H., Duan, C., Ni, Y. (2019). “Injectable all-polysaccharide self-assembling hydrogel: A promising scaffold for localized therapeutic proteins”. *Cellulose*, 26, 6891–6901. <https://doi.org/10.1007/s10570-019-02579-7>
- Danckwerts, M., Fassihi, A. (1991). “Implantable controlled release drug delivery systems: A review”. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 17(11), 1465–1502. <https://doi.org/10.3109/03639049109026629>
- Di Cosimo, J. I., Apesteguia, C. R., Ginés, M. J. L., Iglesia, E. (2000). “Structural requirements and reaction pathways in condensation reactions of alcohols on Mg₂AlO_x catalysts”. *Journal of Catalysis*, 190(2), 261–275. <https://doi.org/10.1006/jcat.1999.2734>
- Dinu, M. V., Dragan, E. S. (2010). “Evaluation of Cu²⁺, Co²⁺ and Ni²⁺ ions removal from aqueous solution using a novel chitosan/clinoptilolite composite: Kinetics and isotherms”. *Chemical Engineering Journal*, 160, 157–163. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2010.03.029>
- Dufes, C., Uchegbu, I., Schatzlein, A. (2005). “Dendrimers in gene delivery”. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57(15), 2177–2202. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2005.09.017>
- Drozdov, A. D. (2015). “Swelling of pH-responsive cationic gels: Constitutive modeling and structure–property relations”. *International Journal of Solids and Structures*, 64–65, 176–190. <https://doi.org/10.1016/j.ijsolstr.2015.03.023>

- Edwards, K., Baeumner, A. (2006). "Analysis of liposomes". *Talanta*, 68(5), 1432–1441. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2005.08.031>
- Ekici, S., Saraydın, D. (2004). "Synthesis, characterization and Evaluation of IPN hydrogels for antibiotic release". *Drug Delivery*, 11(6), 381-388. <https://doi.org/10.1080/10717540490884804>
- Erbil, C., Uyanik, N. (2001). "Interactions between poly(acrylamide)-poly(itaconic acid) and cerium(IV)-nitrilotriacetic acid redox pair in the synthesis of acrylamide and itaconic acid homo- and copolymers". *Polymer International*, 50(7), 792–795. <https://doi.org/10.1002/pi.697>
- Ferrero, C., Massuelle, D., Doelker, E. (2010). "Towards elucidation of the drug release mechanism from compressed hydrophilic matrices made of cellulose ethers. II. Evaluation of a possible swelling-controlled drug release mechanism using dimensionless analysis". *Journal of Controlled Release*, 141(2), 223–233. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2009.09.011>
- Ganeshkumar, M., Sastry, T. P., Sathish Kumar, M., Dinesh, M. G., Kannappan, S., Suguna, L. (2012). "Sun light mediated synthesis of gold nanoparticles as carrier for 6-mercaptopurine: Preparation, characterization and toxicity studies in zebrafish embryo model". *Materials Research Bulletin*, 47(9), 2113–2119. <https://doi.org/10.1016/j.materresbull.2012.06.015>
- Ganguly, S., Das, N. C. (2015). "Synthesis of a novel pH responsive phyllosilicate loaded polymeric hydrogel based on poly(acrylic acid-co-N-vinylpyrrolidone) and polyethylene glycol for drug delivery: Modelling and kinetics study for the sustained release of an antibiotic drug". *RSC Advances*, 5(24), 18312–18327. <https://doi.org/10.1039/C4RA16119J>
- Graessley, W. W. (1982). "Entangled linear, branched and network polymer systems: Molecular theories". *Advances in Polymer Science*, 47, 67–117. <https://doi.org/10.1007/BFb0038532>
- Gutierrez Cisneros, C., Bloemen, V., Mignon, A. (2021). "Synthetic, natural, and semisynthetic polymer carriers for controlled nitric oxide release in dermal

- applications: A review”. *Polymers*, 13(5), 760. <https://doi.org/10.3390/polym13050760>
- Groneberg, D., Giersig, M., Welte, T., Pison, U. (2006). “Nanoparticle-based diagnosis and therapy”. *Current Drug Targets*, 7(6), 643–648. <https://doi.org/10.2174/138945006777435245>
- Halawani, N., Donato, R., Benes, H., Brus, J., Kobera, L., Pruvost, S., Duchet-Rumeau, J., Gerard, J. F., Livi, S. (2021). “Thermoset-thermoplastic-ionic liquid ternary hybrids as novel functional polymer materials”. *Polymer*, 218, 123507. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2021.123507>
- Hendi, A., Umair Hassan, M., Elsherif, M., Algattan, B., Park, S., Yetisen, A. K., Butt, H. (2020). “Healthcare Applications of pH-Sensitive Hydrogel-Based Devices: A Review”. *International Journal of Nanomedicine*, 15, 3887-3901. <https://doi.org/10.2147/ijn.s245743>
- Hoffman, A. S. (2008). “The origins and evolution of “controlled” drug delivery systems”. *Journal of Controlled Release*, 132(3), 153–163. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2008.08.012>
- Huang, X., Brittain, W. J. (2001). “Synthesis and characterization of PMMA nanocomposites by suspension and emulsion polymerization”. *Macromolecules*, 34(10), 3255-3260. <https://doi.org/10.1021/ma001670s>
- Ilgin, P., Zorer, O. S., Ozay, O., Boran, G. (2017). “Synthesis and characterization of 2-hydroxyethylmethacrylate/2-(3-indol-yl)ethylmethacrylamide-based novel hydrogels as drug carrier with in vitro antibacterial properties”. *Journal of Applied Polymer Science*, 134(47), 45550. <https://doi.org/10.1002/app.45550>
- Ilgin, P., Ozay, O., Ozay, H. (2019). “A novel hydrogel containing thioether group as selective support material for preparation of gold nanoparticles: Synthesis and catalytic applications”. *Applied Catalysis B: Environmental*, 241, 415–423. <https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2018.09.066>
- Jong, K., Ju, B., Kim, G., Kim K. (2023). “Preparation of temperature-pH dual-responsive hydrogel from hydroxyethyl starch for drug delivery”. *Colloid and Polymer Science*, 301, 455–464. <https://doi.org/10.1007/s00396-023-05055-8>

- Kass, L. E., Nguyen, J. (2022). “Nanocarrier-hydrogel composite delivery systems for precision drug release”. *WIREs Nanomedicine and nanobiotechnology*, 14(2), e1756. <https://doi.org/10.1002/wnan.1756>
- Khan, A., Rashid, R., Murtaza, G., Zahra, A. (2014). “Gold nanoparticles: Synthesis and applications in drug delivery”. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 13(7), 1169. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v13i7.23>
- Kim, S. J., Lee, C. K., Lee, Y. M., Kim, I. Y., Kim, S. I. (2003). “Electrical/pH-sensitive swelling behavior of polyelectrolyte hydrogels prepared with hyaluronic acid–poly(vinyl alcohol) interpenetrating polymer networks”. *Reactive and Functional Polymers*, 55(3), 291–298. [https://doi.org/10.1016/S1381-5148\(03\)00019-1](https://doi.org/10.1016/S1381-5148(03)00019-1)
- Kundu, R., Payal, P. (2020). “Antimicrobial hydrogels: Promising soft biomaterials”. *ChemistrySelect*, 5(46), 14800–14810. <https://doi.org/10.1002/slct.202003666>
- Kreuter, J. (1994). “Drug targeting with nanoparticles”. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 19, 253–256. <https://doi.org/10.1007/BF03188928>
- Kroubi, M., Karembe, H., Betbeder, D. (2011). “Drug delivery systems in the treatment of African trypanosomiasis infections”. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 8(6), 735–747. <https://doi.org/10.1517/17425247.2011.574122>
- Langer, R. (2000). “Biomaterials in drug delivery and tissue engineering: One laboratory’s experience”. *Accounts of Chemical Research*, 33(2), 94–101. <https://doi.org/10.1021/ar9800993>
- Lee, H. P., Deo, K. O., Jeong, J., Namkoong, M., Kuan, K. Y., Tian, L., Gaharwar, A. K. (2022). “Injectable, self-healing, and 3d printable dynamic hydrogels”. *Advanced Materials Interfaces*, 9(23), 2201186. <https://doi.org/10.1002/admi.202201186>
- Lee, J. S., Nah, H., Moon, H. J., Lee, S. J., Heo, D. N., Kwon, I. K. (2020). “Controllable delivery system: A temperature and pH-responsive injectable hydrogel from succinylated chitosan”. *Applied Surface Science*, 528, 146812. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2020.146812>

- Lee, W. F., Chen, Y. C. (2005). “Effect of intercalated reactive mica on water absorbency for poly(sodium acrylate) composite superabsorbents”. *European Polymer Journal*, 41, 1605–1612. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2005.02.011>
- Lin, C.-C., Metters, A. T. (2006). “Hydrogels in controlled release formulations: Network design and mathematical modeling”. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58(12-13), 1379–1408. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2006.09.004>
- Lin, N., Gèze, A., Wouessidjewe, D., Huang, J., Dufresne, A. (2016). “Biocompatible double-membrane hydrogels from cationic cellulose nanocrystals and anionic alginate as complexing drugs codelivery”. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 8(11), 6880–6889. <https://doi.org/10.1021/acsami.6b00555>
- Maitra, J., Shukla, V. K. (2014). “Cross-linking in hydrogels- a review”. *American Journal of Polymer Science*, 4(2), 25-31. <https://doi.org/10.1016/j.jmrt.2020.12.012>
- Maitz, M. F. (2015). “Applications of synthetic polymers in clinical medicine”. *Biosurface and Biotribology*, 1(3), 161–176. <https://doi.org/10.1016/j.bsbt.2015.08.002>
- Mandelkern, L. (1985). “The Relation between Structure and Properties of Crystalline Polymers”. *Polymer Journal*, 17, 337–350. <https://doi.org/10.1295/polymj.17.337>
- Nair, L. S., Laurencin, C. T. (2007). “Biodegradable polymers as biomaterials”. *Progress in Polymer Science*, 32(8-9), 762–798. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2007.05.017>
- Narayanan, K. B., Sakthivel, N. (2010). “Biological synthesis of metal nanoparticles by microbes”. *Advances in Colloid and Interface Science*, 156(1-2), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2010.02.001>
- Nasef, S. M., Khozemy, E. E., Mahmoud, G. A. (2018). “Characterization and in vitro drug release properties of chitosan/acrylamide/gold nanocomposite prepared by gamma irradiation”. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 68(12), 723-732. <https://doi.org/10.1080/00914037.2018.1493685>
- Neamtu, I., Rusu, A. G., Diaconu, A., Nita, L. E., Chiriac, A. P. (2017). “Basic concepts and recent advances in nanogels as carriers for medical applications”. *Drug Delivery*, 24, 539–557. <https://doi.org/10.1080/10717544.2016.1276232>

- Onder, A., Kivanc, M. R., Ilgin, P., Ozay, H., Ozay, O. (2023). "Synthesis of p(HEMA-co-AETAC) nanocomposite hydrogel with vinyl-function montmorillonite nanoparticles and effective removal of methyl orange from aqueous solution". *Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry*, 60(2), 108–123. <https://doi.org/10.1080/10601325.2023.2169155>
- O'Neal, D. P., Hirsch, L. R., Halas, N. J., Payne, J. D., West, J. L. (2004). "Photo-thermal tumor ablation in mice using near infrared-absorbing nanoparticles". *Cancer Letters*, 209(2), 171–176. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2004.02.004>
- Ozay, H., Tarimeri, N., Gungor, Z., Demirbakan, B., Ozcan, B., Sezginturk, M. K., Ozay, O. (2020). "A new approach to synthesis of highly dispersed gold nanoparticles via glucose oxidase-immobilized hydrogel and usage in the reduction of 4-nitrophenol". *ChemistrySelect*, 5(29), 9143–9152. <https://doi.org/10.1002/slct.202002327>
- Ozay, O. (2013). "Synthesis and Swelling Behavior of Novel pH Responsive Hydrogels for Environmental Applications". *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 53(2), 130-140. <https://doi.org/10.1080/03602559.2013.843697>
- Ozay, O., Ilgin, P., Ozay, H., Gungor, Z., Yilmaz, B., Kivanc, M. R. (2020). "The preparation of various shapes and porosities of hydroxyethyl starch/p(HEMA-co-NVP) IPN hydrogels as programmable carrier for drug delivery". *Journal of Macromolecular Science Part A-Pure and Applied Chemistry*, 57(5), 379-387. <https://doi.org/10.1080/10601325.2019.1700803>
- Pandita, D., Poonia, N., Kumar, S., Lather, V., Madaan, K. (2014). "Dendrimers in drug delivery and targeting: Drug-dendrimer interactions and toxicity issues". *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 6(3), 139. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.130965>
- Park, H., Otte, A., Park, K. (2021). "Evolution of drug delivery systems: From 1950 to 2020 and beyond". *Journal of Controlled Release*, 342, 53-65. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.12.030>

- Parveen, S., Misra, R., Sahoo, S. K. (2012). “Nanoparticles: A boon to drug delivery, therapeutics, diagnostics and imaging”. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 8(2), 147–166. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2011.05.016>
- Peterson, C. M., Lu, J. M., Sun, Y., Peterson, C. A., Shiah, J. G., Straight, R. C., Kopecek, J. (1996). “Combination chemotherapy and photodynamic therapy with N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide copolymer-bound anticancer drugs inhibit human ovarian carcinoma hetero-transplanted in nude mice”. *Cancer Research*, 56, 3980–3985. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8752167/>
- Qiu, Y., Park, K. (2001). “Environment-sensitive hydrogels for drug delivery”. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 53(3), 321–339. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00203-4](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00203-4)
- Rizzello, L., Pompa, P. P. (2014). “Nanosilver-based antibacterial drugs and devices: Mechanisms, methodological drawbacks and guidelines”. *Chemical Society Reviews*, 43, 1501–1518. <https://doi.org/10.1039/c3cs60218d>
- Romero, M., Macchione, M. A., Mattea, F., Strumia, M. (2020). “The role of polymers in analytical medical applications a review”. *Microchemical Journal*, 159, 105366. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2020.105366>
- Saçak, M. (Ed.). (1998). “Giriş”. *İçinde Polimer Kimyasına Giriş* (s. 1-28). A.Ü.F.F. Döner Sermaye İşletmesi Yayınları: Ankara. (Saçak, 1998)
- Scott, R. A., Peppas, N. A. (1997). “Kinetic study of acrylic acid solution polymerization”. *AIChE Journal*, 43, 135–144. <https://doi.org/10.1002/aic.690430116>
- Shaghaleh, H., Hamoud, Y. A., Xu, X., Liu, H., Wang, S., Sheteiwiy, M., Dong, F., Guo, L., Qian, Y., Li, P., Zhang, S. (2021). “Thermo-/pH-responsive preservative delivery based on TEMPO cellulose nanofiber/cationic copolymer hydrogel film in fruit packaging”. *International Journal of Biological Macromolecules*, 183, 1911–1924. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.05.208>
- Siepmann, J. (2001). “Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)”. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 48(2-3), 139–157. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00112-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00112-0)

- Soares, D. C. F., Domingues, S. C., Viana, D. B. (2020). “Polymer-hybrid nanoparticles: Current advances in biomedical applications”. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 131, 110695. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110695>
- Sood, S., Gupta, V. K., Agarwal, S., Dev, K., Pathania, D. (2017). “Controlled release of antibiotic amoxicillin drug using carboxymethyl cellulose-cl-poly(lactic acid-co-itaconic acid) hydrogel”. *International Journal of Biological Macromolecules*, 101, 612–620. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.03.103>
- Suhail, M., Vu, Q. L., Wu, P. C. (2022). “Formulation, characterization, and in vitro drug release study of β -cyclodextrin-based smart hydrogels”. *Gels*, 8(4), 207. <https://doi.org/10.3390/gels8040207>
- Suri, S., Fenniri, H., Singh, B. (2007). “Nanotechnology-based drug delivery systems”. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 2, 16. <https://doi.org/10.1186/1745-6673-2-16>
- Tighe, B. J. (1976). “The design of polymers for contact lens applications”. *British Polymer Journal*, 8(3), 71–77. <https://doi.org/10.1002/pi.4980080302>
- Tokarev, I., Minko, S. (2009). “Stimuli-responsive hydrogel thin films”. *Soft Matter*, 5(3), 511–524. <https://doi.org/10.1039/b813827c>
- Tong, X., Pan, W., Su, T., Zhang, M., Dong, W., Qi, X. (2020). “Recent advances in natural polymer-based drug delivery systems”. *Reactive and Functional Polymers*, 148, 104501. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2020.104501>
- Tsang, C. W., Yam, M., Gates, D. P. (2003). “The addition polymerization of a PC bond: A route to new phosphine polymers”. *Journal of the American Chemical Society*, 125(6), 1480–1481. <https://doi.org/10.1021/ja029120s>
- Uchida, R., Sato, T., Tanigawa, H., Uno, K. (2003). “Azulene incorporation and release by hydrogel containing methacrylamide propyltrimethylammonium chloride, and its application to soft contact lens”. *Journal of Controlled Release*, 92(3), 259–264. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(03\)00368-7](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(03)00368-7)
- Ulusoy, A., Dikmen, N. (2020). “Applications of hydrogel in medicine”. *Archives Medical Review Journal*, 29(2), 129-137. <https://doi.org/10.17827/aktd.603432>

- Utech, S., Boccaccini, A. R. (2015). “A review of hydrogel-based composites for biomedical applications: Enhancement of hydrogel properties by addition of rigid inorganic fillers”. *Journal of Materials Science*, 51(1), 271–310. <https://doi.org/10.1007/s10853-015-9382-5>
- Vert, M. (2005). “Aliphatic polyesters: Great degradable polymers that cannot do everything”. *Biomacromolecules*, 6(2), 538–546. <https://doi.org/10.1021/bm0494702>
- Wang, H. Y., Heilshorn, S. C. (2015). “Adaptable hydrogel networks with reversible linkages for tissue engineering”. *Advanced Materials*, 27, 3717–3736. <https://doi.org/10.1002/adma.201501558>
- Wang, Q., Fu, S., Yu, T. (1994). “Emulsion polymerization”. *Progress in Polymer Science*, 19(4), 703–753. [https://doi.org/10.1016/0079-6700\(94\)90031-0](https://doi.org/10.1016/0079-6700(94)90031-0)
- Wei, W., Qi, X., Li, J., Zhong, Y., Zuo, G., Pan, X., Su, T., Zhang, J., Dong, W. (2017). “Synthesis and characterization of a novel cationic hydrogel base on salean-g-PMAPTAC”. *International Journal of Biological Macromolecules*, 101, 474–480. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.03.106>
- Wichterle, O., Lím, D. (1960). “Hydrophilic gels for biological use”. *Nature*, 185(4706), 117–118. <https://doi.org/10.1038/185117a0>
- Yuan, H. G., Kalfas, G., Ray, W. H. (1991). “Suspension polymerization”. *Journal of Macromolecular Science. Part C: Polymer Reviews*, 31(2-3), 215–299. <https://doi.org/10.1080/15321799108021924>
- Zhang, L., Gu, F., Chan, J., Wang, A., Langer, R., Farokhzad, O. (2007). “Nanoparticles in medicine: Therapeutic applications and developments”. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 83(5), 761–769. <https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100400>
- Zhou, J., Wang, M., Han, Y., Lai, J. Chen, J. (2020). “Multistage-targeted gold/mesoporous silica nanocomposite hydrogel as in situ injectable drug release system for chemophotothermal synergistic cancer therapy”. *ACS Applied Bio Materials*, 3, 421–431. <https://doi.org/10.1021/acsabm.9b00895>

