



T.C.

**ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

**BİYOMÜHENDİSLİK VE MALZEME MÜHENDİSLİĞİ
ANABİLİM DALI**

**BİRDEN FAZLA İLAÇ İÇİN TAŞIYICI SİSTEM OLARAK YENİ TÜR İYONİK
HİDROJELLERİN SENTEZİ VE İLAÇ SALIM ÖZELLİKLERİNİN
İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Seçil DURMUŞ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Özgür ÖZAY

ÇANAKKALE – 2022



T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

BİYOMÜHENDİSLİK VE MALZEME MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

**BİR DEN FAZLA İLAÇ İÇİN TAŞIYICI SİSTEM OLARAK YENİ TÜR İYONİK
HİDROJELLERİN SENTEZİ VE İLAÇ SALIM ÖZELLİKLERİNİN
İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SEÇİL DURMUŞ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Özgür ÖZAY

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

Proje No: FYL-2020-3417

ÇANAKKALE – 2022



T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



Seçil DURMUŞ tarafından Doç. Dr. Özgür ÖZAY yönetiminde hazırlanan ve 20/07/2022 tarihinde aşağıdaki jüri karşısında sunulan “**Birden Fazla İlaç İçin Taşıyıcı Sistem Olarak Yeni Tür İyonik Hidrojellerin Sentezi ve İlaç Sağm Özelliklerinin İncelenmesi**” 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

İmza

Doç. Dr. Özgür ÖZAY

(Danışman)

Doç. Dr. Pınar ILGIN

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Rıza KIVANÇ

.....

.....

.....

Tez No :

Tez Savunma Tarihi : 20/07/2022

.....
Doç. Dr. Yener PAZARCIK

Enstitü Müdürü

.././2022

ETİK BEYAN

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kuralları'na uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada; 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 çalışmada 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.

Seçil DURMUŞ

20/07/2022

TEŞEKKÜR

Bu tezin gerçekleŐtirilmesinde, çalıŐmam boyunca benden bir an olsun yardımlarını esirgemeyen, hoŐgörösü, bilgi ve tecrübesiyle, tez çalıŐmamın yönlendirilmesi ve yürütülmesinde her zaman öğretici ve yol gösterici olan saygı değer danışman hocam Doç. Dr. Özgür ÖZAY'a çalışma süresince bilgileriyle beni aydınlatan Prof. Dr. Hava ÖZAY'a , Doç. Dr. Pınar İLGİN'e ,Alper ÖNDER'e , her zaman motivasyonlarıyla bana güç veren Batuhan ÖZDİLEK'e , Elif ŐEREF'e, hayatımın her evresinde bana destek olan değerli aileme ve sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.”

Seçil DURMUŞ
anakkale, Temmuz 2022

ÖZET

BİRDEN FAZLA İLAÇ İÇİN TAŞIYICI SİSTEM OLARAK YENİ TÜR İYONİK HİDROJELLERİN SENTEZİ VE İLAÇ SALIM ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Seçil DURMUŞ

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Biyomühendislik ve Malzeme Mühendisliği Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Doç. Dr. Özgür ÖZAY

20/07/2022, 68

Günümüzde çeşitli sağlık sorunları ile birlikte ilaçların kullanım sıklığı artmıştır. İlaçların olası yan etkilerini en aza indirmek, istenilen dozajlarda hedeflenen doku ve organlara ulaşmasını sağlamak ve optimize etmek, daha etkili ve hızlı bir tedavi gerçekleştirmek, ilaçların toksik özelliklerinin azaltılmasını sağlamak amacıyla yeni ilaç taşıma sistemleri geliştirilmiştir.

Bu çalışmada metakrilik asit (MAA) monomeri ve (3-akrilamidpropil) trimetilamonyum klorür (APTMACl) ve [(2-(Akriloloksi)etil)trimetilamonyum klorür] (AETAC) monomerleri kullanarak anyonik ve katyonik gruplar içeren poli (metakrilik asit-co-(3-akrilamidpropil)trimetilamonyum) (p(MAA-co-APTAMACl) ve poli(metakrilik asit-co-[(2-Akriloloksi)etil] trimetilamonyum) (p(MAA-co-AETAC) hidrojenleri redox polimerizasyon yöntemiyle sentezlendi. Sentezlenen hidrojenlerin morfolojisi, kimyasal yapısı ve termal özellikleri SEM, FTIR ve TGA ile karakterize edildi.

Hidrojenlerin şişme çalışmaları farklı pH değerlerinde ve çeşitli biyolojik sıvılarda yapıldı. Yapılarında bulunan anyonik ve katyonik grupları sayesinde iki farklı hastalığın tedavisi amacıyla (MAA-co-APTMACl) hidrojenine ikili ilaç salımı için Rodamin 6G ve ceftriakson sodyum yüklendi. p(MAA-co-AETAC) hidrojenine ise Rodamin 6G ve sulfadiazin aynı anda yüklendi. İki ilaç yüklü hidrojenlerin SGF (pH: 2,2) ve PBS (pH: 7,0)

ortamlarında salım çalışmaları yapıldı. Salım mekanzimaları Korsmeyer–Peppas modeline göre araştırıldı.

p(MAA-co-APTMACl) ve p(MAA-co-AETAC) hidrojellerinin antibakteriyel aktivitesi difüzyon yöntemiyle gram negatif bakteriler olan *E.coli*, *P. Aeruginosa* ve gram pozitif bakteriler olan *S. Aureus* ve *B. subtilis* ‘e karşı incelendi.

Anahtar Kelimeler: İkili ilaç taşıma sistemi, Anyonik, Katyonik, Hidrojel, Polimer



ABSTRACT

SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF DRUG RELEASE PROPERTIES OF NEW TYPES OF IONIC HYDROGELS AS A CARRIER SYSTEM FOR MULTIPLE DRUGS

Seçil DURMUŞ

Çanakkale Onsekiz Mart University

School of Graduate Studies

Master of Science Thesis in Bioengineering and Material Engineering

Doç. Dr. Özgür ÖZAY

20/07/2022, 68

Today, the frequency of use of drugs has increased with various health problems. New drug delivery systems have been developed in order to minimize the possible side effects of drugs, to ensure that they reach the targeted tissues and organs in the desired dosage and to optimize them, to provide a more effective and faster treatment, and to reduce the toxic properties of drugs.

In this study, poly (methacrylic acid-*co*-(3-acrylamidopropyl)trimethylammonium) p(MAA-*co*-APTAMACl) and poly(methacrylic acid-*co*-[(2-Acryloyloxy)ethyl] trimethylammonium) (p(MAA-*co*-AETAC)) hydrogels containing anionic and cationic groups using methacrylic acid (MAA) monomer and (3-acrylamidopropyl)trimethylammonium chlorid (APTMACl), (2-Acryloyloxy)ethyl trimethylammonium chlorid (AETAC) monomers were synthesized by redox polymerization method. The morphology, chemical structure and thermal properties of the synthesized hydrogels were characterized by SEM, FTIR and TGA.

Swelling studies of hydrogels were performed at different pH values and in various biological fluids. Thanks to the anionic and cationic groups in their structures, Rhodamin 6G and ceftriaxone sodium were loaded into the hydrogel for dual drug release for the treatment of two different diseases (MAA-*co*-APTMACl). Rhodamin 6G and sulfadiazine were loaded simultaneously on the p(MAA-*co*-AETAC) hydrogel. Release studies of the two drug-

loaded hydrogels were performed in SGF(pH: 2,2) and PBS (pH: 7,0) environments. The oscillation mechanisms were investigated according to the Korsmeyer–Peppas model.

The antibacterial activity of (MAA-co-APTMACl) and p(MAA-co-AETAC) hydrogels was investigated against gram negative bacteria *E.coli*, *P. aeruginosa* and gram positive bacteria *S. Aureus* and *B. subtilis* by diffusion method.

Keywords: Dual drug delivery system, Anionic, Cationic, Hydrogel, Polymer



İÇİNDEKİLER

Sayfa No

JÜRİ ONAY SAYFASI.....	i
ETİK BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xiv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xv

BİRİNCİ BÖLÜM

GİRİŞ

1.1. Kontrollü İlaç Taşıma Sistemleri	2
1.2. Polimerler.....	4
1.2.1 Polimerlerin Sınıflandırılması.....	4
1.2.2. Kaynağına Göre Polimerler	4
1.2.3. Monomerik İçeriğine Göre Polimerler.....	5
1.2.4. Çapraz Bağlanmalarına Göre Polimerler.....	6
1.2.5. İyonik Yüklerine Göre Polimerler.....	7
1.3. Polimerizasyon Türleri.....	7
1.3.1. Kondenzasyon (Basamaklı) Polimerizasyonu.....	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.....	10
1.3.7 Halka Açılma Polimerizasyonu.....	10
1.4. Polimerlerin Hazırlanma Yöntemleri.....	11
1.4.1. Kütle Polimerizasyonu.....	11

1.4.2. Emülsiyon Polimerizasyonu.....	11
1.4.3. Süspansiyon Polimerizasyonu.....	12
1.4.4. Çözelti Polimerizasyonu.....	12
1.5. Hidrojeller.....	13
1.6. Hidrojellerin Kullanım Alanları.....	16
1.7. İlaç Taşıma Sistemlerinde Kullanılan Diğer Yapılar.....	18
1.7.1. Nanopartiküller.....	18
1.7.2. Gümüş ve Altın Nanopartiküller.....	19
1.7.3. Lipozomlar.....	20
1.7.4. Dendrimerler.....	21

İKİNCİ BÖLÜM

KURAMSAL ÇERÇEVE/ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Önceki Çalışmalar.....	22
------------------------	----

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

ARAŞTIRMA YÖNTEMİ/MATERYAL YÖNTEM

3.1. Materyal.....	26
3.2. Yöntem.....	26
3.2.1. p(MAA-co-APTMAcI) ve p(MAA-co-AETAC) Hidrojellerinin Sentezlenmesi.....	26
3.2.2. p(MAA-co-APTMAcI) ve p(MAA-co-AETAC) Hidrojellerinin Karakterizasyonu.....	27
3.2.3. p(MAA-co-APTMAcI) ve p(MAA-co-AETAC) Hidrojellerinin Şişme Karakterizasyonu ve Kinetikleri.....	28
3.2.4. p(MAA-co-APTMAcI) ve p(MAA-co-AETAC) Hidrojellerinin İlaç Yükleme ve Salım Çalışması.....	30
3.2.5. p(MAA-co-APTMAcI) ve p(MAA-co-AETAC) Hidrojellerinin İlaç Salım Kinetikleri.....	31
3.2.6. p(MAA-co-APTMAcI) ve p(MAA-co-AETAC) Hidrojellerinin Antibakteriyel Analizi.....	32

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM
ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1.	p(MAA-co-APTMAcI) ve p(MAA-co-AETAC) Hidrojellerinin Sentezlenmesi.....	33
4.2.	p(MAA-co-APTMAcI) ve p(MAA-co-AETAC) Hidrojellerinin Karekterizasyonları.....	34
4.3.	p(MAA-co-APTMAcI) ve p(MAA-co-AETAC) Hidrojellerinin Şişme Çalışmaları ve Kinetikleri.....	39
4.4.	p(MAA-co-APTMAcI) ve p(MAA-co-AETAC) Hidrojellerinin İlaç Salım Çalışmaları.....	45
4.5.	p(MAA-co-APTMAcI) ve p(MAA-co-AETAC) Hidrojellerinin Antibakteriyel Analizleri.....	52

BEŞİNCİ BÖLÜM
SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç ve Öneriler.....	56
KAYNAKÇA	58
ÖZGEÇMİŞ	I

SİMGELER VE KISALTMALAR

MAA	Metakrilik asit
APTMACl	(3-akrilamidpropil)trimetilamonyum klorür
AETAC	(2-(Akriloloksi)etil)trimetilamonyum klorür
p(MAA-co-APTMACl)	poli(metakrilik asit-co-(3-akrilamidpropil)trimetilamonyum)
p(MAA-co-AETAC)	poli(metakrilik asit-co-[(2-Akriloloksi)etil] trimetilamonyum)
FDA	ABD Gıda ve İlaç Dairesi
Doxil®	Lipozomal doksorubisin
FRP	Serbest radikal katılma
ROP	Halka açma polimerizasyonu
M_t	t anındaki hidrojel içerisindeki su kütlesi (g)
M_∞	Denge haline hidrojin absorpladığı maksimum su kütlesi
k	Fick sabiti
n	Difüzyon üsteli
cm	Santimetre
GAG	Glikozaminoglikan
PEG	Polietilen glikol
nm	Nanometre
AgNP	Gümüş nanopartikül
GI	Gastrointestinal
PHBV	poli(hidroksibutirat-co-hidroksivalerat)
PVA	poli(vinil alkol)
CS	Kitosan
DOX	Doksorubisin
Alg	Ajinat
CMC	Sodyum karboksimetil selüloz
MTX	Metotreksat
DDP	Sisplatin
MPEG-PCL	poli(etilen glikol)-poli(ϵ -kaprolakton)
TN	Tobramisin
BN	Borneol

PLA	Polilaktik asit
Heparin sodyum	HPS
PTX	Paklitaksel
GMA	Jelatin metakrilat
MAA	Metakrilik asit
GS	Gentamisin
Amp	Ampisilin
HEMA	Hidroksietil metakrilat
MMA	Metil metakrilat
MBA	Metilen bisakrilamid
TEMED	Tetrametiletilendiamin
APS	Amonyum persülfat
Rodamin 6G	Rh6G
CTX	ceftiriakson sodyum
SBF	simüle vücut sıvısı
PBS	Simüle bağırsak sıvısı
SSF	Simüle tükürük sıvısı
SGF	Simüle mide sıvı
NaCl	Sodyum Klorür CaCl ₂ (kalsiyum klorür)
KH ₂ PO ₄	Monopotasyum fosfat
NaHCO ₃	Sodyum bikarbonat
KCl	Potasyum klorür
Na ₂ HPO ₄	Disodyum fosfat
Tris	Hidroksimetil aminometan
Na ₂ SO ₄	Sodyum sülfat
CaCl ₂	Kalsiyum klorür
MgCl ₂ .2H ₂ O	Magnezyum diklorür dihidrat)
FTIR	Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi
TGA	Termogravimetrik analiz
SEM	Taramalı elektron mikroskobu
S _{max}	Denge şişme oranı
t	Zaman
ks	Şişme hız sabiti

r_0	Başlangıç şişme hızı
D	Difüzyon katsayısı
K	İlaç salım hız sabiti
R^2	Regresyon sabiti
L	Litre
mL	Mililitre
mg	Miligram
mm	Milimetre
μl	Mikrolitre
μm	Mikrometre



TABLULAR DİZİNİ

Tablo No	Tablo Adı	Sayfa No
Tablo 1	n üstel değerine göre difüzyon mekanizmaları	16
Tablo 2	p(MAA-co-APTMACl) ve p(MAA-co-AETAC) hidrojellerinin verim, jel fraksiyonu ve sol-jel fraksiyon miktarları	33
Tablo 3	p(MAA-co-APTMACl) hidrojelinin difüzyon parametleri	43
Tablo 4	p(MAA-co-AETAC)hidrojelinin difüzyon parametleri	45
Tablo 5	p(MAA-co-APTMACl) hidrojeline ait ilaç salım kinetik parametreleri	49
Tablo 6	p(MAA-co-AETAC) hidrojeline ait ilaç salım kinetik parametreleri	51
Tablo 7	p(MAA-co-APTMACl) hidrojelinin ilaç yüklü ve ilaçsız formlarının inhibisyon çapları (cm)	53
Tablo 8	p(MAA-co-AETAC) hidrojelinin ilaç yüklü ve ilaçsız formlarının inhibisyon çapları (cm)	55

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Şekil Adı	Sayfa No
Şekil 1	Monomerlerin dizilmesiyle oluşan polimer zincirler	5
Şekil 2	Polimerik zincir formları	6
Şekil 3	Katyonik polimerlerin sentez aşaması	10
Şekil 4	Çözelti polimerizasyon ile hidrojel hazırlama aşamaları	13
Şekil 5	Hidrojellerin yapısı	14
Şekil 6	İlaç taşıma sistemleri olarak kullanılabilen farklı nanopartikül çeşitleri	19
Şekil 7	p(MAA-co-APTMACl) ve p(MAA-co-AETAC) hidrojelleri sentezine ait şematik gösterim	34
Şekil 8	p(MAA-co-APTMACl) hidrojelinin FT-IR spektrum analizleri	35
Şekil 9	p(MAA-co-AETAC) hidrojelinin FT-IR spektrum analizleri	36
Şekil 10	p(MAA-co-APTMACl) hidrojelinin, (a) x 5000 ve (b) x 2500 farklı büyütme için SEM görüntüleri	37
Şekil 11	p(MAA-co-AETAC) hidrojelinin, (a) x 5000 ve (b) x 2500 farklı büyütme için SEM görüntüleri	37
Şekil 12	p(MAA-co-APTMACl) ve p(MAA-co-AETAC) hidrojellerine ait TGA mikrogramları	39
Şekil 13	(a) p(MAA-co-APTMACl), (b) p(MAA-co-AETAC) hidrojellerine ait dijital kamera görüntüleri	40
Şekil 14	(a) p(MAA-co-APTMACl), (b) p(MAA-co-AETAC) hidrojellerinin farklı pH ortamlarındaki maksimum şişme değerleri (%)	41
Şekil 15	p(MAA-co-APTMACl) hidrojelinin (a) deiyonize su, SBF, izotonik sıvı, SSF, (b) SGF ve PBS ortamlarında %S değerleri	42
Şekil 16	p(MAA-co-AETAC) hidrojelinin (a) deiyonize su, SBF, SSF, izotonik sıvı (b) SGF ve PBS ortamlarında %S değerler	44
Şekil 17	p(MAA-co-APTMACl) hidrojelinin (a) SGF ortamında ceftriakson sodyum ve Rodamin 6G salımı, (b) PBS ortamında ceftriakson sodyum ve Rodamin 6G salımı	47

Şekil 18	p(MAA-co-APTMAcI) hidrojelinden ceftraksom sodyum ve Rodamin 6G salımı için V-Vis spektrumları	48
Şekil 19	p(MAA-co-AETAC) hidrojelinin (a) SGF ortamında Rodamin 6G ve sülfadiazin salımı, (b) PBS ortamında Rodamin 6G ve sülfadiazin salımı	50
Şekil 20	p(MAA-co-AETAC) hidrojelinden sülfadiazin ve Rodamin 6G salımı için V-Vis spektrumları	51
Şekil 21	<i>E.coli</i> bakterisine karşı (a) ilaç yüklenmiş (Rh6G+CTX) (b) ilaç yüklenmemiş; <i>P. aeruginosa.</i> bakterisine karşı (c) ilaç yüklenmiş (Rh6G+CTX) , (d) ilaç yüklenmemiş p(MAA-co-APTMAcI) hidrojelinin gösterdiği antibakteriyal etkiye ait dijital kamera görüntüleri	52
Şekil 22	<i>S. aureus</i> bakterisine karşı (a) ilaç yüklenmiş (Rh6G+CTX) (b) ilaç yüklenmemiş; <i>B. subtilis</i> bakterisine karşı (c) ilaç yüklenmiş (Rh6G+CTX), (d) ilaç yüklenmemiş p(MAA-co-APTMAcI) hidrojelinin gösterdiği antibakteriyal etkiye ait dijital kamera görüntüleri	53
Şekil 23	<i>E.coli</i> bakterisine karşı (a) ilaç yüklenmiş (Rh6G+SD) (b) ilaç yüklenmemiş; <i>P. aeruginosa</i> bakterisine karşı (c) ilaç yüklenmiş (Rh6G+SD), (d) ilaç yüklenmemiş p(MAA-co-AETAC) hidrojelinin gösterdiği antibakteriyal etkiye ait dijital kamera görüntüleri	54
Şekil 24	<i>S. aureus</i> bakterisine karşı (a) ilaç yüklenmiş (Rh6G+SD) (b) ilaç yüklenmemiş; <i>B. subtilis</i> bakterisine karşı (c) ilaç yüklenmiş (Rh6G+SD), (d) ilaç yüklenmemiş p(MAA-co-AETAC) hidrojelinin gösterdiği antibakteriyal etkiye ait dijital kamera görüntüleri	55

BİRİNCİ BÖLÜM

GİRİŞ

Polimerler kimyasal ve fiziksel özellikleri, maliyetinin ucuz olması, mikro, makro ve nano yapıları sayesinde biyomedikal alanlarda, eczacılık, tarım ve çeşitli endüstriyel alanlardaki gelişmelere ve günlük yaşamımızda farklı yeni nesil polimer sistemlerinin gelişmesinde büyük oranda katkı sağlamıştır (Zarrintaj vd., 2019). Polimerik hidrojeller de bu alanlarda sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Polimer hidrojeller çapraz bağlı, yüksek miktarda su absorbe edebilen, sulu ortamda morfolojileri bozulmadan şişebilen üç boyutlu hidrofilik makro moleküler ağlardır. Hidrofilik özelliği su molekülündeki hidrojen bağımlı oluşturan polar gruplar ile polimerik hidrojelin kimyasal yapıları arasındaki ağ genişlemesinin bir sonucudur. Bu nedenle polimerik hidrojeller su absorbe etme, esneklik, biyoyumluluk gibi özelliklerinden dolayı çeşitli alanlara pek çok ilgi görmüştür (Pissis ve Kyritsis, 2013).

Doğal ve sentetik polimerler farklı alanlarda sıklıkla kullanılmaktadır. Doğal polimerler canlı doku ile olan biyoyumlulukları, aktif bileşene sahip olmaları, hücre-hücre etkileşimlerinin iyi olması nedeniyle geniş çapta araştırılmasına rağmen yapı stabilitesi ile ilgili sorunlar bazı sınırlamalara neden olmuştur (Song vd., 2018). Sentetik polimerlerde ise ayarlanabilir özellikleri geniş ölçüde avantaj sağlarken doğal polimerlere kıyasla biyoyumluluk, hücre etkileşimi gibi bazı özellikleri düşüktür ancak çeşitli modifikasyon işlemleri uygulanarak sağlanabilir (Hogan ve Mikos, 2020).

Katyonik polimerler yapılarında pozitif yük bulunduran makro molekülerdir. Katyonik polimerler kaynağına göre doğal ve sentetik polimer olmak üzere sınıflandırılırlar. Katyonik polimerin yapısında bulunan pozitif yükler protonlanabilen birincil, ikincil ve üçüncül amin gruplarının fonksiyonel sonucudur. Bu aktif yapıları sayesinde kolayca modifiye edilip fizikokimyasal özellikleri değiştirilebilir (Farshbaf vd., 2018). Bu sayede katyonik polimerler düşük toksisite, biyoyumlulukları, antibakteriyel aktiviteye sahip olmaları, düşük immünojeniklikler, biyobozunur olmaları nedeniyle, gen terapilerinde, doku

mühendisliğinde, kanser tedavilerinde, ilaç taşıma sistemlerinde sistemlerinde sıklıkla kullanılmaktadır (Olden vd., 2018).

Bu tez çalışmasında katyonik özelliklere sahip monomerler kullanarak farklı hidrojel sentezlendi. Hidrojellerin sentezi redox polimerizasyon yöntemiyle gerçekleştirildi. Polimerizasyon işlemi monomerler çapraz bağlayıcı olarak MBA, başlatıcı olarak APS ve hızlandırıcı TEMED kullanıldı. Polimerizasyon işleminin sonunda p(MAA-co-AETAC) ve p(MAA-co-APTMACl) hidrojel sentezlendi. Sentezlenen hidrojel verim, sol, jel hesaplamaları yapıldı. Hidrojellerin farklı pH değerlerinde ve simüle edilmiş vücut ortamlarında şişme karakterizasyon deneyleri yapıldı. Elde edilen hidrojel SEM, FTIR, TGA gibi analizleri yapılarak yapı bileşenleri ve morfolojileri incelendi. İlaç salımı için p(MAA-co-APTMACl) hidrojeline Rodamin 6G ve ceftriakson sodyum ilaçları yüklendi. p(MAA-co-AETAC) hidrojeline ise Rodamin 6G ve sülfadiazin ilaçları yüklendi. İlaç yüklü hidrojel salım çalışmaları 37 °C SGF ve PBS tamponlarında yapıldı. Sentezlenen p(MAA-co-APTMACl) ve p(MAA-co-AETAC) hidrojelinin gram negatif bakteriler olan *E.coli*, *P. Aeruginosa* ve gram pozitif bakteriler ise *S. Aureus* ve *B. subtilis* 'e karşı ilaç yüklü ve ilaç yüklü olmayan formlarının antibakteriyel özellikleri incelendi.

1.1. Kontrollü İlaç Taşıma Sistemleri

Günümüzde çeşitli hastalıkların görülme sıklığının artmasıyla birlikte ilaçların kullanım oranları da artmıştır. Hastalıkların daha iyi anlaşılıp doğru ve daha etkili bir tedavi için yeni sentezler ve ilaçlar geliştirilmiştir. Tedavi süreci içerisinde ilaçların etkinliği hedef doku ya da organla etkileşimi yan etkilerinin olmaması hayati açıdan oldukça önemlidir (Puiggali-Jou vd., 2019). Son zamanlarda tedavi için pek çok ilaçların, enzimlerin, antikörlerin ve aşuların etkinliği geliştirilmiş olsa da kontrollü ilaç taşıma sistemlerine ihtiyaç duyulmaktadır (Yun vd., 2015).

Kontrollü ilaç taşıma sistemleri, daha hızlı ve daha etkili bir tedavi sağlamak amacıyla çeşitli taşıyıcı sistemler aracılığıyla hedeflenen doku ve organlara istenilen oranda kontrollü, daha uzun ve etkili bir ilaç salımı yapılması, olası yan etkilerini aza indirmek,

kimsayal stabiliteyi sağlamak, ilaçların etkinliğinin artmasını sağlamak temel amaçlarındandır (Li vd., 2019).

Polimerik malzemelerin ilaç taşıma sistemlerinde kullanımı ilk olarak 1950 yılında tarımsal ürünlere yönelik ilaçların katı polimerlere dahil edilmesiyle başlamıştır. 1960 yılların başlarında ise klinik ve tıbbi uygulama alanlarında kullanımı geliştirilmiştir. İlk çalışmalarda ilaçlar silikon kauçuk bir boruya ve diyalize yerleştirilmiş ve polietilen matris kullanarak eşit olarak dağıtılması sağlanmıştır. 1970 yılında ise katı polimer matris üzerinden büyük molekül ağırlığına sahip ilaçların salınabilmesi için gelişmeler yapılmıştır (Langer ve Folkman, 1976).

Yıllar içerisinde gelişen bu yöntemler sayesinde polimerik malzemeler kullanılarak ilaçların çok daha uzun süre salımlarının gerçekleşmesi mümkündür. Polimer kullanılarak yapılan ilaç salım sistemlerinde belirleyici faktör ilaç ve polimerin ayrılmasıdır. Böylelikle polimerik malzemeler kullanarak ya da farklı ilaç polimer sistemleri geliştirilerek daha etkili ve geniş bir salım sistemi geliştirmek mümkündür (Langer ve Peppas, 1981).

1952 yılında ilk kontrollü ilaç salım alışması Smith Kline ve French tarafından Dexedrine (dekstroamfetamin) ilacının 12 saatlik salımını yaparak gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmanın ardından kontrollü ilaç salım mekanizmaları ile ilgili kimyasal değişimler, ozmoz, difüzyon gibi mekanizmaların anlaşılmasına temel oluşurmuştur (Park, 2014).

Bu noktadan 1970'lerin sonuna kadar, znme, difüzyon, ozmoz ve iyon değişimine dayalı mekanizmalar dahil olmak üzere farklı ilaç salım mekanizmaları gibi kontrollü ilaç dağıtımının temel anlayışı oluşturulmuştur. Bu tür gelişmelerin ardından 1995 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan ilk ilaç olan Lipozomal doksorubisin (Doxil®), antikanser tedavisinde kullanılmaktadır (Barenholz, 2012). Aynı zamanda malzeme bilimi, farmakoloji, kimya, eczacılık, mehendislik gibi disiplinler arası bilimler ilaç salım sistemleri üzerinde önemli gelişmeler kaydetmiştir (Lee ve Li, 2010).

Polimerler, hastalıkların tedavi edilmesinde ilaç taşıma sistemlerinin yanı sıra doku mühendisliği uygulama alanlarında, biyosensörlerde, yara örtü metaryelinin geliştirilmesinde, rejenaratif tıp alanında, implante edilebilir cihazlarda, teşhislerde, ameliyat malzemesi gibi sağlık, tıp ve endüstriyel alanlarda geniş bir uygulama alanına sahiptir (Akhtar vd., 2018).

1.2. Polimerler

Polimerler, monomer olarak adlandırılan çok sayıda küçük moleküllerin tekrarlı bir şekilde bir araya gelerek ve birbirlerine kovalent olarak bağlanarak oluşturdukları uzun zincirli makromoleküler yapılardır. Polimer kelimesi aslında Yunanca kökenlidir ve “polus-çok, meros-parça ” anlamını taşımaktadır. Polimerler yaşamın başladığı andan itibaren var olmuştur. DNA, RNA ve proteinler gibi makromoleküller canlıların temel yaşamında önemli rol oynamaktadır (Sroan ve MacRitchie, 2008) .

1.2.1. Polimerlerin Sınıflandırılması

Polimerleri kaynağına göre, bileşime göre, çapraz bağlanma türü gibi çeşitli özelliklerine göre sınıflandırmak mümkündür.

1.2.2. Kaynağına Göre Polimerler





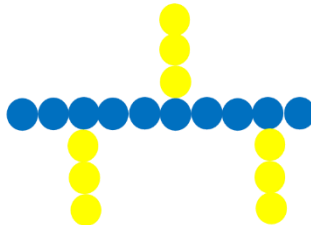

Kaynağına göre polimerler doğal ve sentetik olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Doğal polimerler bitkisel ya da hayvansal kaynaklardan elde edilen polimerlerdir. Doğal polimerlere biyobozunurlukları ve biyoyumlulukları nedeniyle pek çok alanda ilgi duyulmaktadır. Hayvanlardan elde edilen polimerlere keratin, kitin, kolajen, kitosan, ipek örnek verilebilir. Bitkisel kaynaklı polimerlere örnek verilecek olursa nişasta ve selüloz örnek verilebilir (Guo vd., 2021).

Sentetik polimerler yapay polimer olarak bilinirler ve laboratuvar ortamında çeşitli polimerizasyon yöntemleriyle üretilen polimerlerdir. Polimerizasyon işlemi bir katalizör

varlığında gerçekleşir. Katalizörün görevi reaksiyon işlemi başlatmaktır. Katalizör monomerleri birarada tutan kimyasal bağlarını değiştirerek yeniden birbirine bağlanmasını sağlar. Naylon, polivinil klorür, poliüretan, polietilen, epoksi günlük hayatımızda sıklıkla kullandığımız sentetik polimerlere örnektir (Shrivastava, 2018).

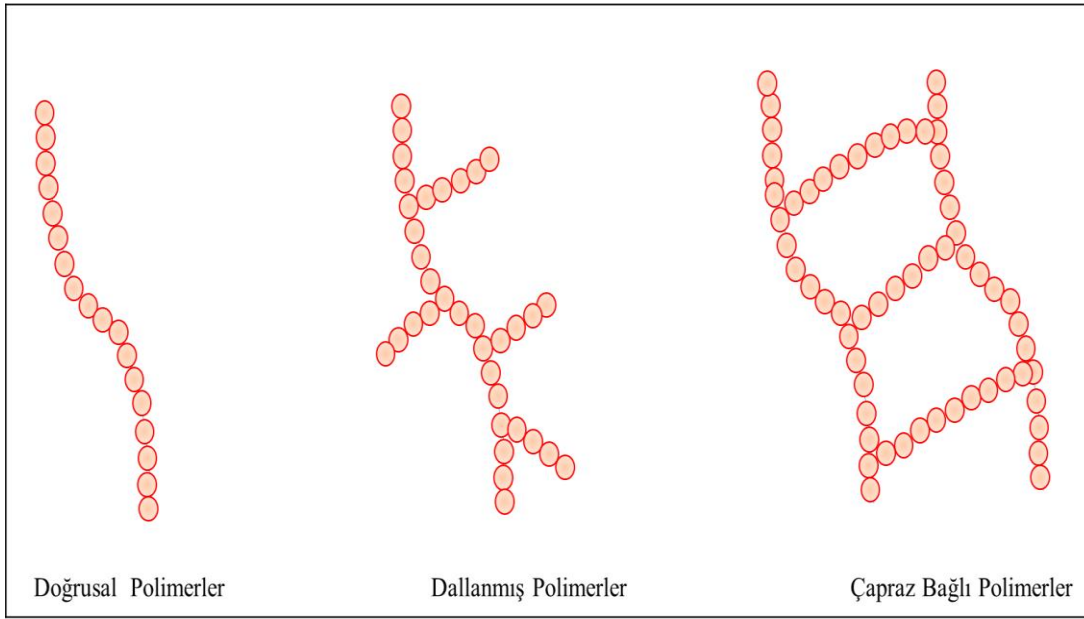
1.2.3. Monomerik İçeriğine Göre Polimerler

Polimerler zincirlerinde farklı kimyasal yapılar yer alır. Bunun nedeni polimer sentezinde bir ya da daha fazla monomerler kullanılmasıdır. Homopolimerler polimer zinciri boyunca tek bir monomerin kullandığı yapılardır. Kopolimerler polimer zincirinde iki farklı monomerin kullanılmasıyla oluşan yapılardır. Terpolimerler ise üç farklı monomerin kullanılmasıyla oluşan polimerik zincirlerdir. Kopolimer dizilim şekillerine göre farklı gruplara ayrılırlar. Rastgele kopolimerler polimer zincirini oluşturan monomerlerin gelişigüzel dizilmesiyle oluşur. Ardışık kopolimerler polimer zincirini oluşturan iki monomerin birbirine sıralı bir şekilde dizilmesiyle oluşur. Blok kopolimerler ise monomerlerin bloklar halinde zincir oluşturmalarıdır. Aşı kopolimer ise ana polimer zincirine farklı monomerlerin yanlardan bağlanmasıyla oluşur. Şekil 1’de polimerlerin dizilmesiyle oluşan yapılar verilmiştir (Saçak, 1998).

Homopolimer		
Kopolimer	Rastgele Polimer 	Ardışık Polimer 
	Blok Kopolimer 	Aşı Kopolimer 
Terpolimer		

Şekil 1. Monomerlerin dizilmesiyle oluşan polimer zincirler

Polimerik zincirler doğrusal, dallanmış ve çapraz bağlı olmak üzere üç farklı yapıda bulunurlar. Doğrusal polimerler birbirlerine bağlı monomerlerden oluşurlar. Dallanmış polimer ise tek bir doğrusal zincir üzerinden yan zincirlere ya da dallara sahiptir. Çapraz bağlı polimer zincirinde ise bir polimer zincirine diğer polimer zincirine bağlaması söz konusudur. Şekil 2’ de doğrusal, dallanmış ve çapraz bağlı polimerik zincir formları verilmiştir (Cummins, 2004).



Şekil 2. Polimerik zincir formları

1.2.4. Çapraz Bağlanmalarına Göre Polimerler

Çapraz bağlanmalarına göre polimerler fiziksel bağlanma ve kimyasal bağlanma olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Fiziksel çapraz bağlanmada iyonik etkileşimler, hidrojen bağı ya da hidrofobik etkileşimler söz konusudur. Fiziksel bağlanmada tersine çevrilebilir tam bozunma olmadan da ayrışabilirler. Kimyasal çapraz bağlanmada ise kovalent olarak bir bağ oluştururlar ve tam bozunma olmadan ayrışamazlar (Reddy ve Rao, 2016).

1.2.5. İyonik Yüklerine Göre Polimerler

Polimer zincirleri üzerinde bulunan iyonik grupların bulunup ya da bulunmamasına göre dört temel gruba ayrılırlar;

1. Noniyonik (iyonik olmayan, nötr)
2. İyonik grup (anyonik ya da katyonik)
3. Her asidik hem de bazik gruplar içeren amfoterik elektrolit (amfolitik) ve temel gruplar.
4. Zwitteriyon (yapısında hem pozitif hem de nehatif gruplar içeren molekül)

İyonik bir polimer ağının sentezinde kullanılan bir monomerin, iyonize olabilen ya da iyonize edilebilir bir gruba sahip olması veya polimerizasyon tepkimesi gerçekleştikten sonra iyonik grupları içermesi gerekmektedir. Sülfonik asit ve kuarterner anomyum gibi güçlü bir asidik ve bazik gruplar içeren polimerler, aminler gibi zayıf bazik gruplar içeren polimer zincirleri, karboksilik asit gibi zayıf asidik gruplar içeren polimer zincirleri iyonik yüklü polimerlere örnektir (Ahmed, 2015).

1.3. Polimerizasyon Türleri

1.3.1. Kondenzasyon (Basamaklı) Polimerizasyon

Kondenzasyon (basamaklı) polimerizasyon monomerlerin reaktif grupları üzerinden gerçekleşen bir polimerizasyon işlemidir. Basamaklı polimerizasyon genel olarak polimerleri oluşturmak amacıyla aynı ya da farklı monomerlerin en az iki fonksiyonel grubunun reaksiyona girmesiyle gerçekleşir. Basamaklı polimerizasyon başlatıcı içermez. Bu nedenle reaksiyonun başlarında moleküler ağırlık artışı çok yavaş olduğundan reaksiyon yavaş ilerler. Monomerler reaksiyona adım adım girer ve oligomer olarak adlandırılan ara moleküler ağırlıklı birimler oluşturarak bağlantılı bir polimerizasyon işlemi gerçekleşmiş olur. Zincir uzunluğu fonksiyonel grupların reaktivitesinden etkilenmez. Reaksiyona katılan monomerlerin fonksiyonel grupların türlerinden ve zincir üzerindeki moleküllerden etkilenir. Böylelikle basamaklı polimerizasyonda başlama, zincir uzaması ve sonlanma aşamaları çok dikkat edilmez (Yılmaz ve Yagci, 2020).

1.3.2. Katılma Polimerizasyonu

Katılma polimerizasyonu zincir uzama polimerizasyonu olarak da bilinir. Katılma polimerizasyonunda polimer zinciri üzerindeki monomerler ve reaktif bölgeler arasında zincir uzamasının gerçekleşmesi söz konusudur. Katılma polimerizasyonu başlama, zincir uzaması ve sonlanma olmak üzere üç aşamada gerçekleşmektedir. Reaksiyonun başlama kısmında reaktif bölgelere sahip olan bir katalizör başlatıcı olarak kullanılır. Başlatıcı olarak izobütülen gibi elektron alan katyonlar, akrilat, akrilonitril, stiren, bütadien gibi elektron veren anyonlar ya da metal içeren organik bileşikler başlatıcı olarak kullanılabilir. Zincir uzama aşamasında monomerlerin veya tekrar eden birimlerin zincire bağlanması gerçekleşir. Sonlanma aşamasında ise reaktif merkezlerin nötralleşmesiyle zincir uzaması sonlanır (McKeen, 2009).

1.3.3. Serbest Radikal Polimerizasyon

Serbest radikal katılma polimerizasyonu çok yönlü polimerizasyon mekanizmalarından bir tanesidir. Serbest radikal katılma (FRP) polimerizasyonunda monomerlerin radikal zincire sıra sıra eklenmesiyle oluşan zincir büyümesinin gerçekleştiği polimerizasyon türlerinden bir tanesidir. Serbest radikal katılma polimerizasyonu, başlama, zincir uzaması ve sonlanma olmak üzere üç adımda gerçekleşir. Başlatıcı olarak radikallerine ayrışabilen maddelerin kullanılması reaksiyonun daha kolay gerçekleşmesini sağlamaktadır. Serbest radikal katılma polimerizasyonu yüksek sıcaklık, basınç, emülsiyon, kütle ve çözelti ortamlarında da gerçekleşebilir bu nedenle serbest radikal katılma polimerizasyonu çok yönlüdür. Son zamanlarda endüstriye ve polimer bilimine serbest radikal katılma polimerizasyonu sayesinde önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Polimerlerin morfolojisinin anlaşılması reaksiyon hız katsayılarının belirlenmesini sağlamaktadır (Konstantinov ve Broadbelt, 2019).

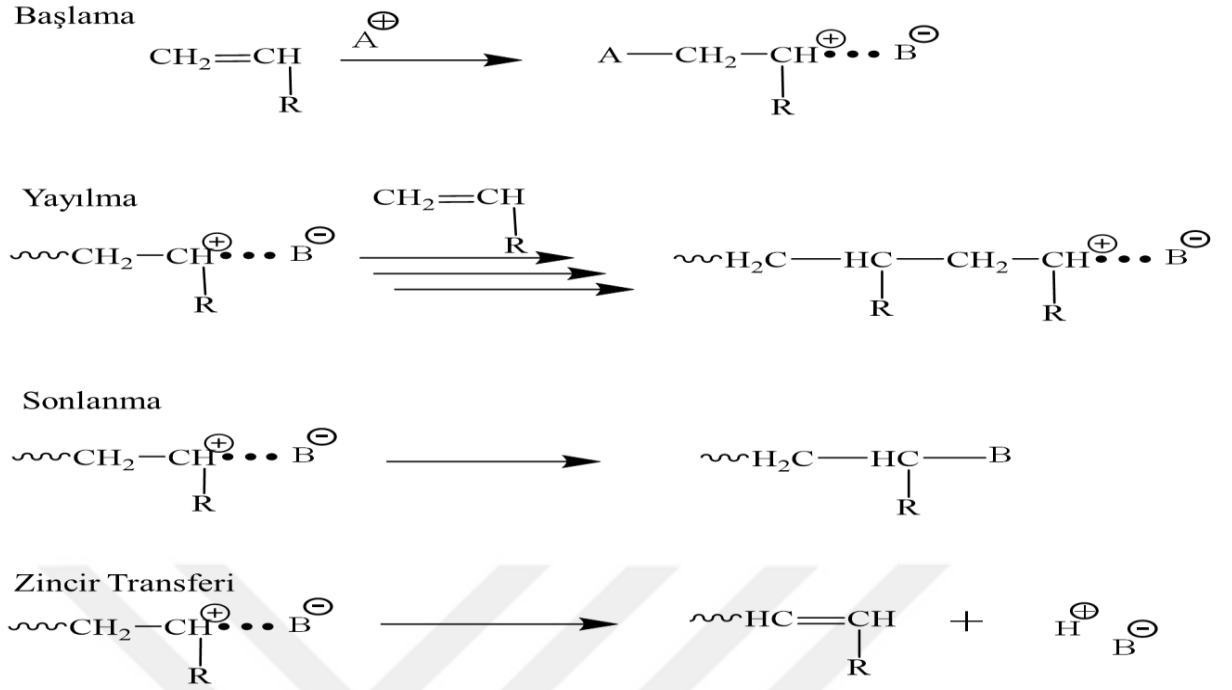
1.3.4. İyonik Polimerizasyon

İyonik polimerizasyon polimer zinciri üzerinde bir negatif iyon (anyon), bir pozitif iyon (katyon) ya da bir aktif merkezlerin bulunmasıyla oluşan iyonik polimerizasyon

türüdür. İyonik polimerizasyonda sonlanma serbest radikal katılma polimerizasyonundaki gibi doğrudan gerçekleşmez. Sonlanma işlemi zincirin ucundaki reaktiflerle başlatıcı ve hızlandırıcı gibi özel olarak eklenen reaktiflerin reaksiyona girmesiyle gerçekleşir. İyonik polimerizasyon çok hızlı gerçekleşir ve farklı kopolimerler, polimerler zinciri oluştururlar. Reaksiyonlar çok hızlı gerçekleştiği için oluşan polimer zincirleri lineerdir. Aynı zamanda polimerizasyonda başlatıcı ve hızlandırıcı gibi kullanılan reaktiflerini miktarlarının bilinmesi reaksiyon sonunda ortalama molekül ağırlığının bilinmesine olanak sağlar (Soni vd., 2014).

1.3.5. Katyonik Polimerizasyon

Katyonik polimerizasyon farklı fiziksel ve kimyasal yöntemlerle modifiye edildiği, başlatıcı olarak bir katyon ve eş başlatıcı olarak Lewis asit sisteminin kullanıldığı bir polimerizasyon türüdür. Genellikle hidrokarbon polimerleri oluşturmak için kullanılır. Kullanılan monomeler elektrofillere çok hızlı reaksiyona girdiğinden sentez çok hızlı gerçekleşmektedir. Başlama işleminden sonra polimer zincirini uzatmak için zincir ucundaki aktifleşmiş karbon serbest epoksit ile reaksiyona girer. Reaksiyon çok hızlı gerçekleşeceğinden tüm zincir uçları aynı ayna iyonize eder ve hızlı büyür böylelikle monomer hızlıca yok olur. Bu nedenle sonlanma işlemi transfer ile alakalıdır. Katyonik polimerizasyonda sıcaklık reaksiyon hızı açısından düşük tutulmalıdır. Şekil 3' de katyonik polimerlerin sentez aşaması verilmiştir (Aoshima ve Kanaoka, 2009).



Şekil 3. Katyonik polimerlerin sentez aşaması

1.3.6. Anyonik Polimerizasyon

Anyonik polimerizasyon temel olarak polimer zinciri üzerinde karbonyonik oluşumu ile ilerler. Bu polimerizasyonda kullanılan monomerler elektron çeken ya da negatif yükü stabilize eden oldukça güçlü elektronegatif monomerlerdir. Anyonik polimerizasyon başlama, zincir uzaması ve sonlanma olarak üç temel aşamada gerçekleşir. Anyonik polimerizasyon sonlanma işlemi kendiliğinden gerçekleşmediği için canlı bir polimerizasyon türüdür. Canlı polimerizasyon düşük sıcaklık ve hacimde, hacmi bilinen başlatıcıların kullanılması gibi belirli şartlar altında gerçekleşir (Ratkanthwar vd., 2015).

1.3.7. Halka Açılma Polimerizasyon

Halka açma polimerizasyonu (ROP) halkalı monomerik birimlerin polimer zincirini oluşturmak üzere zincirin terminal uçlarındaki halkalı yapıların art arda açılıp uzun polimerik zincir yapılarını oluşturmasıdır. Zincir büyüme polimerizasyonuna benzer bir sistemi vardır. Terminal uçlarındaki aktif yapılar radikal, iyonik ya da katyonik olabilir.

Halka açma polimerizasyonunda genellikle siklik monomerler kullanılır. Bu siklik monomerler genellikle alkan ve alken içerirler. Düşük moleküler ağırlığa sahip polimer zinciri oluşturmak için metal bir katalizör ile birleşirler. Kullanılan monomerin halka yapısı ve boyutu itici gücü etkiler dolayısıyla polimerizasyon hızını da etkilemektedir (Dhote vd., 2018).

1.4. Polimerlerin Hazırlanma Yöntemleri

1.4.1. Kütle Polimerizasyonu

Toplu polimerizasyon olarak adlandırılan bu polimerizasyonda monomer ve başlatıcı ana bileşendir. Genellikle bir çözücü olmadan gerçekleştiği için oldukça basittir. Monomerler ve polimerler karışabildiğinden dolayı polimerizasyon işlemi homojendir. Kütle polimerizasyonu genellikle zincir uzama (katılma) polimerizasyonunda sıklıkla kullanılır. Kütle polimerizasyonunda zincir uzama reaksiyonun gerçekleşiyorsa sadece monomer ve başlatıcı dışında zincir transferini sağlamak amacıyla çapraz bağlayıcı kullanılır. Genellikle ekzotermik olan zincir büyüme polimerizasyonlarında açığa çıkan ısı nedeniyle reaksiyon çok hızlı gerçekleşir ve viskozitesi artar. Bu nedenle kütle polimerizasyonu düşük tekrarlanabilir özelliğe sahiptir (Deng vd., 2018).

1.4.2. Emülsiyon Polimerizasyonu

Emülsiyon polimerizasyon işlemi genellikle heterojen ortamlarda gerçekleşir. Polimerizasyon işlemi sırasında sürekli faz olarak genellikle su kullanılmaktadır. Seçilen monomerin su fazında çözünmemesi gerekmektedir. Daha sonra suda çözünmeyen monomer sıvı ortamda dağılarak miseller oluştururlar. Ardından su fazında dağılmış halde bulunan monomerlere başlatıcı eklenir. Başlatıcının serbest radikalleri ve monomer arasında oluşan reaksiyon sonucunda polimerleşme işlemi gerçekleşir.

Emülsiyon polimerizasyon yöntemi, heterojen bir ortamın sağladığı avantajlara ek olarak yüksek polimerizasyon oranıyla ve farklı boyutlarda latekslerin üretilmesi gibi temel

özellikleri içerir. Emülsiyon polimerizasyonu düşük reaktiviteye sahip monomerlerin polimerleştirilmesi sağlamaktadır. Aynı zamanda polimerlerin farmasötik ve tıbbi alanda kullanılması, reçinelere, boyalara, termosetlere, nanokompozitlere, termoplastiklere odaklanan endüstriyel sistemlerde sıklıkla kullanılmaktadır (Jensen vd., 2017).

1.4.3. Süspansiyon Polimerizasyonu

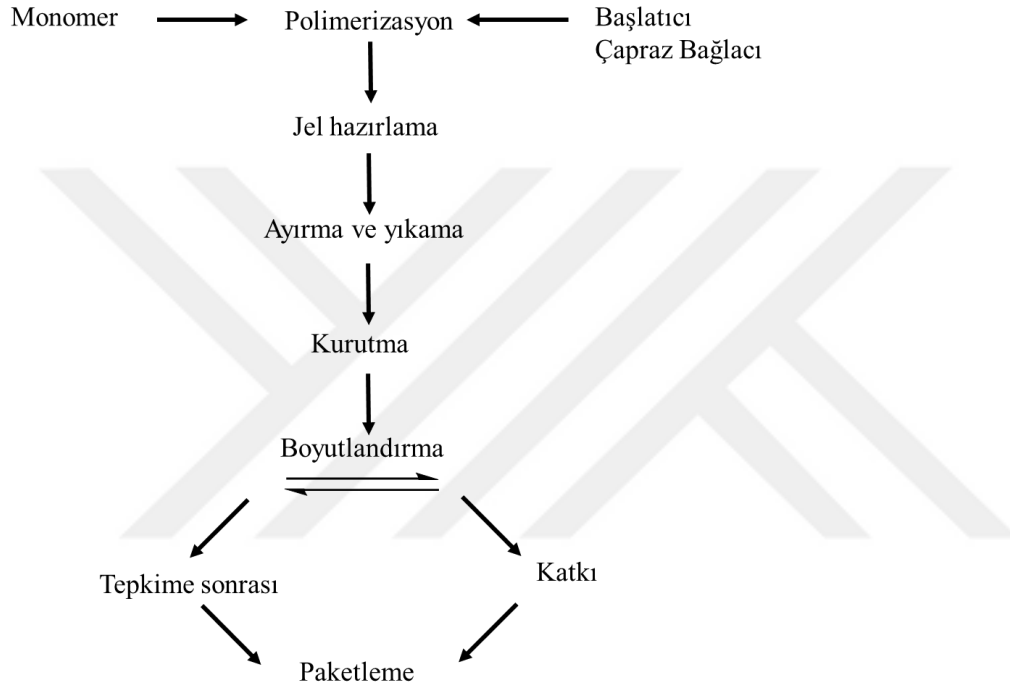
Süspansiyon polimerizasyonu genellikle heterojen polimer sentezlemek için kullanılan bir yöntemdir. Süspansiyon polimerizasyonunda genellikle suda çözünmeyen bir monomer ya da başlatıcı kullanılır. Süspansiyon polimerizasyonunda başlatıcı dispersiyon ortamında damlacıklar oluşturmak için monomer fazında çözülür. Elde edilen polimerin çözünürlüğü düşüktür. Süspansiyon polimerizasyonu genellikle serbet radikal katılma mekanizması ile damalcık fazında gerçekleşir (Dowding ve Vincent, 2000).

Süspansiyon polimerizasyonunda çökelmeyi ve damlacıkların parçalanmasını ve birleşmesini engellemek amacıyla stabilizatör kullanılır. Stabilizatör monomer damlalarının stabitesini koruduğu ve birleşmesini önlediği için büyük bir öneme sahiptir. Bu nedenle süspansiyon polimerizasyonunda stabilizatör, monomerin hacmini, karıştırıcı hızını kontrol etmeyi kolaylaştırır. Aynı zamanda polimer zincirindeki parçacıklar ve boyutlarına önemli bir katkısı vardır (Jahanzad vd., 2005).

1.4.4. Çözelti Polimerizasyonu

Çözelti polimerizasyonu polimerlerin sentezinde sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemde iyonik ya da nötr özelliğe sahip olan monomerler bir çapraz bağlayıcı ile başlatıcı varlığında birbirine bağlanır. Çözelti polimerizasyonun en önemli özelliği reaksiyon işlemi sırasında bir çözücünün kullanılmasıdır. Kullanılan başlatıcının ve monomerlerin bir çözücü varlığında çözünmesi gerekmektedir. Bu yöntemde çözücü olarak etanol, su, metanol, benzil alkol gibi çözücüler sıklıkla kullanılmaktadır. Kütle polimerizasyonuna kıyasla ısı alıcı olatacak bir çözücünün kullanılması büyük bir avantaj sağlamaktadır. Aynı zamanda basit ve hızlı olması, maliyetinin uygun olması, uygun şişme

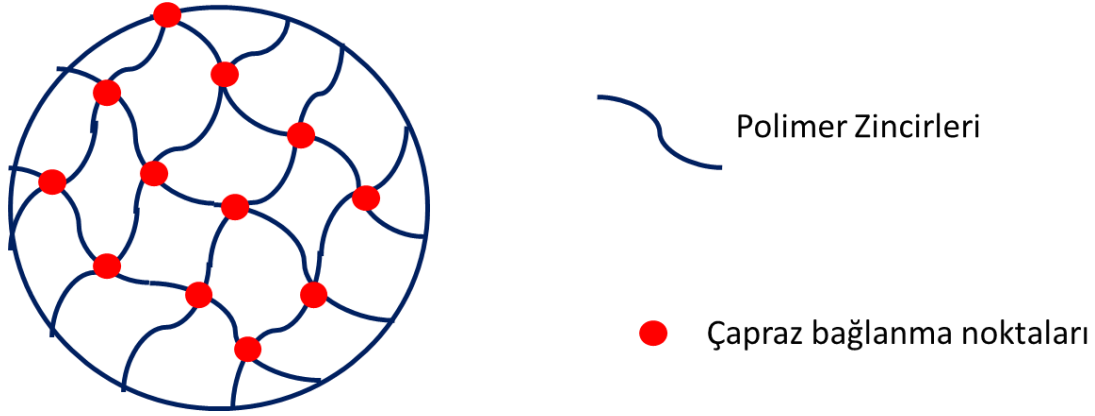
özelliklerine sahip polimerlerin sentezlenmesi gibi nedenlerden dolayı laboratuvar ve endüstriyel ölçeklerde sıklıkla kullanılmaktadır. Şekil 4 'de laboratuvar ortamında çözelti polimerizasyon ile hidrojel hazırlama aşamaları verilmiştir (Ullah vd., 2021).



Şekil 4. Çözelti polimerizasyon ile hidrojel hazırlama aşamaları

1.5. Hidrojeller

Biyolojik moleküller, su veya lipid ortamda çözünebilirliklerine göre hidrofilik ve lipofilik maddeler olarak sınıflandırılmaktadır. Hidrojeller çeşitli doğal ve sentetik polimerlerin bir kombinasyonu olan, çapraz bağlı üç boyutlu hidrofilik yapılardır. Üç boyutlu hidrofilik çapraz bağlı polimer yapıları ile büyük miktarda su tutabilmeleri nedeniyle; endüstriyel, tıbbi ve çevresel alanda yaygın olarak kullanılmaktadır. Şekil 5'de hidrojellerin yapısı verilmiştir (Kesharwani vd., 2021).



Şekil 5 Hidrojellerin yapısı

Hidrojellerin polimerik yapılarını oluşturan çeşitli kimyasal bağlar bulunur:

1. Kovalent çapraz bağ
2. İyonik bağ
3. Hidrojen bağları
4. Biyo-tanım (afinite) bağları: avidin biyotin afinitesinden yararlanır.
5. Hidrofobik etkileşimler
6. Polimer kristalitler
7. Fiziksel etkileşimli polimer zincirleri

Sentez yöntemlerine bağlı olarak hidrojeller şu şekilde sınıflandırılabilir:

1. Homopolimer hidrojeller; aynı tek hidrofilik monomer biriminin çapraz bağlanmaları ile oluşur.
2. Kopolimer hidrojeller; en az biri hidrofilik iki farklı monomerin çapraz bağlanmaları ile oluşur.
3. Multipolimer hidrojeller, en az bir tanesi hidrofilik en az üç farklı monomer tipinin bir araya gelmesiyle oluşur.
4. İç içe geçen ağ (IPN) hidrojeller; bir monomerin bir polimere bağlanması veya iki yarı polimerin bağlanması sonucu oluşur (Gandini ve Lacerda, 2015; Schacht, 2004).

Hidrojeller su ve çeşitli biyolojik sıvı ortamlarında yüksek oranda şişme kapasitesi gösterirler. Hidrojellerin şişme kapasitesi polimer zincirlerinin yapısında bulunan hidroksil (–OH), amid (–CONH₂–), sülfon grupları (–SO₃H–), ve amin (–NH₂–) gibi hidrofobik gruplar sayesinde (Neamtu vd., 2017). Hidrojellerin şişmesi üç aşamada gerçekleşir. İlk aşamada su hidrofobik gruba bağlanır, ikinci aşamada su hidrofobik gruplarla etkileşimi, 3. aşamada ise denge şişmesine gelme durumu söz konusudur. Hidrojellerin şişme hızı çapraz bağ yoğunluğu ve polimer konsantrasyonuna bağlıdır. Çapraz bağ yoğunluğu ile şişme hızı ters orantılıdır. Çapraz bağlanma yoğunluğu yüksek ise şişme hızı azalır ve hidrojellerde kırılabilirliği artırır (Aswathy vd., 2020).

Hidrojellerin şişme olayının modellenmesi için, suyun hidrojele difüzyon türü, difüzyon hızı ve hidrojinin şişmesinde etkin olan diğer kuvvetlerin anlaşılması gerekmektedir. Genellikle su moleküllerinin emilimi (absorpsiyonu), 1. Fick yasasının hidrojel polimerlere uyarlanmış şekli olan “Fick difüzyon kanunu” ile açıklanır. Jellerin şişme davranışları “difüzyon kontrollü” veya “relaksasyon (gevşeme) kontrollü” olabilmektedir. Genel olarak, suyun jelle difüzyonu aşağıdaki Eşitlik 1.1 ile ifade edilmektedir.

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

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

Burada M_t; t anındaki hidrojel içerisindeki su kütlesi (g), M_∞; denge haline hidrojinin absorpladığı maksimum su kütlesi, k; Fick sabiti ve n; kinetik modu belirlemek için difüzyon parametresidir (Jasso-Gastinel, 2017).

Kinetik modu belirlemek için difüzyon parametresi n, denge şişmesinin % 60 kadar olan kütle verilerinin lnF/ln t grafiğinin çizilmesi ile edilen doğrunun eğimi kullanılarak bulunur. Tablo 1.’de “n” değerine göre difüzyon mekanizmaları gösterilmiştir.

Tablo 1

n üstel değerine göre difüzyon mekanizmaları

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

Fickian difüzyon mekanizmasında hidrojele nüfuz eden su moleküllerinin difüzyon hızı, makromoleküler polimer zincirinin gevşeme hızından daha yavaş olduğu durumdur. Fickian olmayan difüzyonda polimer zincirleri suyun nüfuz etmesine izin vermez yani difüzyon hızı polimer zincirinin gevşeme hızından fazladır. Süper durum difüzyonunda ise difüzyon hızı hem de polimer zincirlerinin gevşeme hızı aynı anda olduğu durumdur (Bajpai ve Giri, 2002).

Difüzyon katsayısı hesaplanmasında da difüzyon üsteli ve k sabiti önemli parametrelerdir ve Eşitlik 1.2 göre hesaplanır.

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

Denkleme göre k; Fick sabiti ve n; difüzyon türünü karakterize eden üstel, r(cm) ise hidrojin yarıçapıdır (Katime vd., 2001).

1.6. Hidrojellerin Kullanım Alanları

Hidrojeller çok sayıda ilaç için ilaç dağıtım sistemi, sentetik doku üretimi ve rejeneratif tıpta doku iyileşmesi ve doku tamiri amacıyla kullanılırlar. Ayrıca gıda endüstrisi ve kozmetik endüstrisinde eşsiz fizikokimyasal etkileri nedeniyle, biyomedikal cihazlarda

ve implantlar gibi biyomateryallerde hücrelere yapışma özelliğinden faydalanmak amacıyla kullanılırlar (Sharma ve Tiwari, 2020).

Doğal hidrojel polimeri olarak kullanılan hyalüronik asit, heparin sülfat ve kondroitin sülfat, glikozaminoglikan (GAG) olarak bilinen biyomoleküllerdir. GAG'lar yapıları gereği yüksek miktarda su tutarak eklem sıvısı, kıkırdak ve kemik dokudaki mukozal sıvıyı oluştururlar. GAG içeren hidrojeller kozmetik ürünlerde, cerrahi implantlarda ve medikal cihaz yüzeylerinde biyouyumlulukları nedeniyle kullanılırlar. Kollajen, derinin önemli bir yapısal bileşenidir (Anjum vd., 2016).

Hidrojeller doğal polimerlerden elde edilebilir veya sentetik olarak da sentezlenebilirler. Kollajen, jelatin, fibrin, hyaluronik asit, kondroitin sülfat, heparin, aljinatlar, pektinler, kitosan, dekstran, peptitler gibi birçok doğal polimer ile hidrojeller oluşturularak çok çeşitli biyomedikal uygulamalarda kullanılmaktadır. Kollajen bazlı hidrojeller bu sebeple yara bakımında, dermokozmetik ürünlerde cilt iyileştirici etkisi nedeniyle kullanılırlar (Wang vd., 2021).

Sentetik hidrojellerde, hidrojel sentezinde akrilat, vinil alkol, polietilen glikol (PEG), kitosan en çok kullanılan polimerlerdir. Akrilik hidrojeller, polivinil hidrojeller, PEG hidrojeller diş ve kemik implant yüzeylerinde ve biyomedikal cihazlarda ayrıca yüksek su emme yetenekleri nedeniyle yara örtülerinde kullanılırlar. Metakrilat bazlı hidrojel, bebek bezlerinde kullanılır ve çok yüksek sıvı emiş gücüne sahiptir. Peptit içeren hidrojeller besleyici olarak kullanılır (Madduma-Bandarage ve Madihally, 2021).

Dendrimer hidrojeller, birçok farklı fonksiyonel grup formülasyonuna sahip hidrojeller olup taşıdığı fonksiyonel grubun fizikokimyasal özelliklerine göre ağrı kesici ilaçlardan, kanser ilaçlarına kadar çok sayıda farklı ilaç grubu için ilaç taşıyıcı özellik gösterirler (J. Wang vd., 2017).

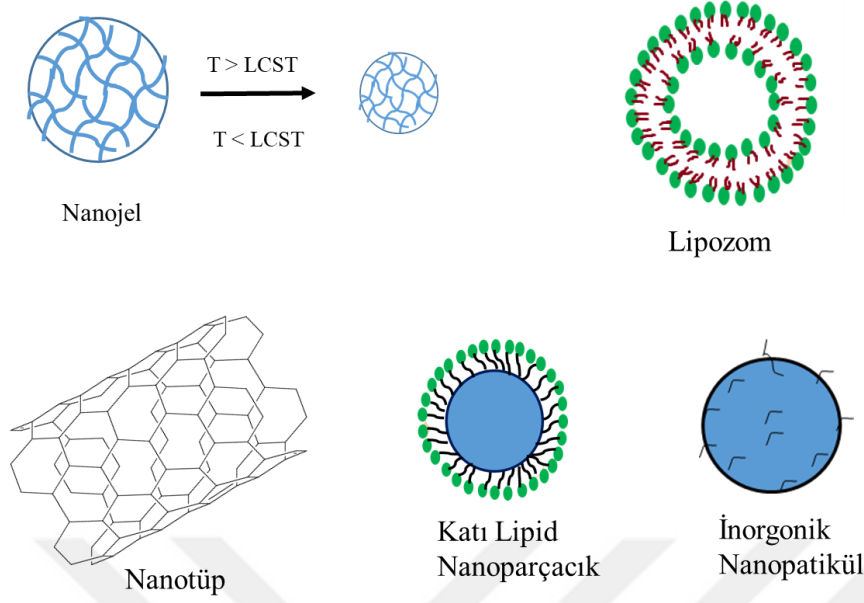
1.7. İlaç Taşıma Sistemlerinde Kullanılan Diğer Yapılar

1.7.1. Nanopartiküller

21.yüzyılın çığır açan yeni bilimi nanoteknoloji, metrenin milyarda birine nanometreye (nm) karşılık gelen boyutlarda maddenin özellikleri ve davranışlarını değiştirmektedir. Nanoteknoloji ile atom ve molekül seviyesinde yeni fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklere sahip olan yapılar ve cihazlar elde edilmiştir.

Nanoteknoloji terimini ilk olarak 1974'te Japon bilim insanı Prof. Dr. Norio Taniguchi "Nanoteknoloji genel olarak maddelerin bir atomla veya bir molekülle birleştirilme, şekil değiştirme ve sağlamlaştırılma işlemidir" şeklinde tarif etmiştir. Platin normal şartlarda inert bir metal iken platin nanopartiküller katalitik özellik gösterir. Altın, nanopartikül formunda aşırı reaktiftir. Silikon da nano boyutta iletken bir maddeye dönüşür (Hulla et al., 2015).

Nanoteknolojik mimari sayesinde bir maddenin nano formları, o maddeye normal yapısında sahip olmadığı birçok eşsiz fiziksel ve kimyasal özellikler kazandırabilir. Nanoteknoloji ile üretilen nanomalzemeler günümüzde kanser tedavisinde etken ilacı sadece kanser hücresinde bulunan antijene özgül antikora bağlanmış nanopartikül içerisinde hedef kanser hücrelerine taşır. İlaç taşıma sistemleri sadece bir ilacı hedefe taşımakla kalmaz ilacın toksik etkilerini de minimize eder. Bu ilaç taşıma sistemlerinin tıbbi hastalıkların tedavisinde kullanılmasına 'hedefe yönelik tedavi' adı verilir (Manzari vd., 2021). Şekil 6' da ilaç taşıma sistemleri olarak kullanılabilen farklı nanopartikül çeşitleri verilmiştir (Qasim vd., 2014).



Şekil 6. İlaç taşıma sistemleri olarak kullanılabilen farklı nanopartikül çeşitleri

1.7.2. Gümüş ve Altın Nanopartiküller

Altın ve gümüş gibi soy metallerden geliştirilen metal nanopartiküller; antiinflamatuar, antiseptik, antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri gibi önemli özelliklere sahiptir. Gümüş nanopartiküllerin, geniş bir spektrumda antimikrobiyal etkilere, ayrıca eşsiz fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip olması bilimsel çalışmalarda bu nanopartikülleri büyük bir ilgi odağı haline getirmiştir. Yara bakımında gümüş çok uzun yıllardır kullanılmaktaydı. Nanopartikül gümüş ise yara iyileşmesi üzerinde çok daha etkili ve yan etki potansiyeli gümüşten çok daha azdır (Beyene et al., 2017)

Çeşitli moleküllere ve ilaçlara bağlanarak taşıyabilme yetenekleri ile nanotaşıyıcılar olarak da adlandırılan bazı nanoparçacıklar; zayıf ilaç çözünürlüğü, ilaç metabolizması ve kısa sistemik yarı ömür gibi kanser ilaçlarına bağlı tedaviyi olumsuz etkileyen faktörlere karşı çözüm olanağı olmuşlardır. Metalik nanoparçacıklar arasında gümüş nanoparçacıklar (AgNP'ler) geniş uygulama alanları ve benzersiz fiziko-kimyasal özellikleri optik, termal ve elektriksel ve ayrıca bakterilere, mantarlara ve hatta virüslere karşı geniş spektrumlu antimikrobiyal etkileri nedeni ile öne çıkmaktadır. Birçok bilimsel araştırma sonucunda

AgNP'lerin nano taşıyıcılar olarak kanser tanı ve tedavisinde kullanım potansiyelleri olduğu bildirilmiştir (Miranda vd., 2022).

Altın nanopartiküller, kozmetik endüstrisinde yaygın bir kullanıma sahiptir. Altın nanopartikül formülasyonu içere; yaşlanma önleyici, kırışıklık giderici, nemlendirici, cilt besleyici, UV hasar önleyici güneş kremleri gibi kozmesötik formülasyonların klinik etkinlikleri kanıtlanmıştır (Aziz vd., 2019).

1.7.3. Lipozomlar

Lipozomlar ilk olarak 1961'de İngiliz hematolog Alec D Bangham tarafından tanımlanmıştır. Lipozomlar biyolojik olarak parçalanabilir ve doğaları gereği toksik etkileri olmayan biyolojik olarak uyumlu nanomoleküller olup farmasötik preparasyonlar için yaygın olarak kullanılan birkaç nanometreden 20 nm'ye varan boyutları olan nanomalzemelerdir. Bitkisel fosfolipidler ve soya fosfolipidleri, yüzey aktivitelerinin yanı sıra lipozom oluşturma yetenekleri nedeniyle yaygın olarak sentetik lipozom oluşturmakta kullanılırlar (Akbarzadeh vd., 2013).

Lipozomlar en az bir lipid çift katmanına ve sulu bir veziküler çekirdeğe sahip olmaları nedeniyle hem hidrofilik hem de lipofilik tabaka içeren amfofilik yapılardır. İnsan hücre zarının çift katmanlı lipid tabakasına benzer moleküler yapıları sayesinde hücre zarının hücre içi komponentleri bir arada tutan bir kapsül görevi görmesi gibi serbest halde bir arada bulunamayan farmasötikleri hapsederek ayrışmasını önler. Hücre zarı ile birleşerek içeriklerini hücre içine transfer eden taşıyıcı moleküller olarak davranmaları lipozomları çok uygun bir hedefe yönelik tedavi ajanı yapar. Hedef etki bölgesi hücre içi olan aktif bileşenleri hücre dışı ortama temas etmeden hücre içine ulaştırırlar. Lipozomlar, kolay bozunabilir aktif maddeleri metabolik bozulmadan korumak için kapsül işlevi görürler. Hedef etki bölgesine ulaşarak aktif bileşenleri kontrollü bir şekilde serbest bırakırlar. Hem hidrofobik hem de hidrofilik bileşikler lipozom içinde uygun şekilde tutulur (Guimarães et al., 2021).

1.7.4. Dendrimerler

İyi tanımlanmış boyut ve şekillerde partikül sistemlerinin oluşumu, ilaç dağıtımı, gen transfeksiyonu ve görüntüleme gibi bazı tıbbi uygulamalarda büyük ilgi görmektedir. Dendrimerlerin mimari tasarımı üzerinde mümkün olan yüksek düzeyde kontrol; boyutları, şekli, dallanma uzunluğu/yoğunluğu ve yüzey işlevselliği, bu yapıları bu uygulamalarda benzersiz ve optimum taşıyıcılar olarak açıkça ayırt eder. İlaçlar da dahil olmak üzere çeşitli biyoaktif ajanlar, dendrimerlerin içine kapsüllenebilir, dendrimer yüzeyine kimyasal olarak eklenebilir veya fiziksel olarak adsorbe edilebilir, taşıyıcıyı aktif malzemenin özel ihtiyaçlarına ve terapötik uygulamalarına göre uyarlama seçeneği ile istenen etkiye yönelik olarak tasarlanabilirler (Svenson ve Tomalia, 2012).

İKİNCİ BÖLÜM

ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Oral yolla alınan ilaçların kullanımını en kolay ve en çok tercih edilen ilaç kullanma yöntemlerinden bir tanesir. Ancak oral yolla ilaç kullanımında ilaçların terapötik etkinliğine ulaşılması, gastrointestinal (GI) sistemin zorlu koşulları ve birçok ilacın zayıf çözünürlüğünün düşük olması gibi nedenlerden dolayı etkili bir tedavi yöntemi izlemek zorlaşmaktadır. İlaçların gastrointestinal sistemde bozulmadan, hedeflenen bölgeye iletilmesini gerekmektedir. Bu amaçla yüksek ilaç yükleme kapasitesi ve karmaşık hastalıkların tedavisinde terapötik etkinliklerini sinerjistik olarak geliştirmek için farklı fizikokimyasal özelliklere sahip birden fazla ilacı yükleme olasılığı olmalıdır. Bu amaçla ilaç taşıma sistemlerinde polimerler, polimer matrisler, nanopartiküller sıklıkla kullanılmaktadır (W. Li vd., 2017).

Pettinelli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yara iyileşme tedavilerinde kullanmak amacıyla poli(hidroksibutirat-co-hidroksivalerat) (PHBV) mikropartikülleri, çapraz bağlı bir k-karagenan/keçi boynuzu zankı hidrojeline yüklemişlerdir. Sentezledikleri biyoyumlu sisteme ilaç olarak ketoprofen ve mupirosin yüklemişlerdir. 25 °C ve 37°C'de PBS ortamında ketoprofen ve mupirosin salımları 7 gün boyunca gözlemlemişler ve salım kinetiklerinin Higuchi kinetik modeline göre hesaplamışlardır. Sentezledikleri kompozit hidrojelin biyoyumluluk ve sitotoksikite deneyleri in vitro olarak değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda kompozit hidrojelin, ikili ilaç dağıtımını ve yara iyileşmesinde bir biyomateryal olarak kullanabileceğini göstermişlerdir (Pettinelli vd., 2020).

Bir çalışmada ise hidrojel/ ve misel kompozitlerin ikili ilaç dağıtım sistemlerini sunmuşlardır. Hidrojelin sentezlenmesinde poli(vinil alkol) (PVA) ve pH duyarlılığını arttırmak için kitosan (CS) kullanmışlardır. Sentezledikleri hidrojele aspirin (ASP) yüklemişlerdir. Doksorubisin (DOX) yüklü, poli(1-glutamik asit)-b-poli(propilen oksit)-b-poli(1-glutamik asit) (GPG) miseller hazırlamışlardır ve bu ikisini karıştırmışlardır. PVA hidrojel/misel ve CS/PVA/misellerin farklı pH değerlerinde salım davranışlarını

incelemişlerdir. Çalışma sonucunda DOX daha uzun süreli salım gerçekleştiren, Asp'nin daha kısa salım gerçekleştirdiğini gözlemlemişlerdir (Wei vd., 2009).

Sheng ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kolorektal kanser tedavisi için $CaCO_3$ mikro küreleri bulunan aljinat (Alg) ve sodyum karboksimetil selüloz (CMC) bazlı hidrojeller sentezlemişlerdir ve metotreksat (MTX) ve aspirin ilaçlarını yüklemiş ikili ilaç salımlarını inlemişlerdir. In vitro salım çalışmaları sonucunda ikili ilaç dağıtma sisteminin MTX ilacının kolorektumun hedef bölgesinde, mide ve ince bağırsakta emiliminin etkinliğinin arttığını bulmuşlardır (Sheng vd ., 2021).

Wu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise akciğer kanseri tedavisi paklitaksel (PTX) miseller ve sisplatin (DDP) yüklü termosensitif hidrojelden ikili ilaç taşıma sistemi geliştirmişlerdir. Polimerlerin sentezinde poli(etilen glikol)-poli(ϵ -kaprolakton) (MPEG-PCL) kullanarak amfifilik kopolimer sentezlemişlerdir. İlaç salımları PBS ortamında gerçekleştirmişlerdir. Çalışmaların sonucunda akciğer kanserinin in situ tedavisinde DDP + PTX yüklü kompozit hidrojellerin tümör büyümesini önemli ölçüde azalttığı, hücre proliferasyonu ve anjiyogenezi inhibe ettiğini göstermişlerdir (Wu vd., 2014).

Yara tedavileri ve pansumanları için Fan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada dialdehit karboksimetil selüloz, tobramisin (TN), β -siklodekstrin türevli pH duyarlı hidrojeller sentezlemişlerdir. Antibiyotik ilaç olan TN çapraz bağlayıcı olarak kullanılmışlardır. Yaranın iyileşmesinin hızlı bir şekilde sağlamak amacıyla hidrojele ikinci bir ilaç olan borneol (BN) eklenmişlerdir. İn-vivo ve in-vitro deneyleri sonucunda hidrojellerin yara iyileşmesi için nemli bir ortam sağladığı, kendi kendini parçalama özelliğine sahip olduğu ve yara örtüsünün bütünlüğünü koruduğunu ortaya koymuşlardır (Fan vd., 2019).

Hu ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise ikili ilaçların salım ve farmakolojik mekanizmasını incelemek için supramoleküler hidrojeller sentezlemişlerdir. Hidrojelleri sentezlenmesinde polilaktik asit (PLA) ve kitosan (CS) kullanmışlardır. İlaç metabolizmasının önemli bir parçası olan sığır serum albümini (BSA) β -siklodekstrin

çözünürleştirmişlerdir. Daha sonrasında PLA/ CS kopolimeri ile birleştirmişlerdir. İkinci ilaç olarak heparin sodyum (HPS) kullanmışlardır.Çalışmaları sonucunda supramoleküler hidrojelin ikili ilaç verme potansiyeline sahip olduğunu UV spektrumları ile gözlemlemişlerdir (Hu vd., 2018).

Anirudhan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise çoklu ilaç dağıtım sisteminin etkinliğini değerlendirmek için hidrojeller sentezlemişlerdir. Hidrojellerin sentezlenmesinde jelatin metakrilat (GMA) ve metakrilik asit (MAA) kullanarak GMA/MAA kopolimerini sentezlemişlerdir. Gentamisin (GS) ve ampisilin (Amp) ilaçlarını sentezledikleri kopolimere yüklemişlerdir. Çalışmalarının sonucunda ikili ilaç taşıma sisteminin GS'nin yan etkisini azalttığını ve bakterilere karşı tedavisi için uygun olduğunu kanıtlamışlardır (Anirudhan ve Mohan, 2018).

Katarakt gibi göz ameliyatlarından sonra genellikle gözde kızarma, ağrı, görmede azalma ve bakterilerin neden olduğu kistoid makula ödemi (CME) gibi sorunlar oluşmaktadır. Göz damlalarının kullanılması göz hastalıklarının tedavi en çok kullanılan bir yöntemdir. Yapılan bir çalışmada intraoküler lens üretimi için kullanılabilecek hidrojeller sentezlemişlerdir. Hidrojellerin sentezlenmesinde hidroksietilmetakrilat (HEMA) ve metil metakrilat (MMA) kullanmışlardır.İlaç olarak nonsteroidal antiinflatuar ilaç olan diklofenak ve bir antibiyotik olan moksifloksasin kullanmışlardır.İkili ilacın salım profillerini ve hidrojellerin in vivo etkinliğini değerlendirmişlerdir. Çalışmalar sonucunda iki ilaç yüklü HEMA/MMA kopolimerinin katarakt giderme için etkili bir kontrollü ilaç dağıtım sistemi olduğunu göstermişlerdir (Pimenta vd., 2019).

Murata ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise farklı ilaç salma özelliklerine sahip polimerik miseller içeren hidrojelle sentezlemişlerdir. Polimerik miseller, farklı bileşimlere sahip blok kopolimer hidrojeller hazırlamışlardır. İlaç olarak Rodamin B ve auramin O kullanmışlardır ve jellerden ve polimerik misellerden salımını ayrı ayrı değerlendirmişlerdir.Çalışmalar sonucunda polimerik miseller içeren kovalent olarak hidrojellerin rodamin B ve auramin O'nun başarılı bir şekilde salım sergilediğini göstermişlerdir (Murata vd., 2017).

Glokomun, geri dönüşü olmayan körlüğe neden olan optik nöropatidir ve göz iç basıncının (GİP) yükselmesiyle artar. Yapılan bir çalışmada glokumun ilerleminin durdurmak amacıyla kurkumin yüklü nanopartiküller (CUR-NP) sentezlemişlerdir. Daha sonra bu CUR-NP'leri latanoprost içeren ısıya duyarlı kitosan/jelatin hidrojeline modifiye etmişlerdir. PBS ortamında bu iki ilacın salım profillerini incelemişlerdir. Araştırmaları sonucunda sentezlenen ikili ilaç dağıtım sisteminin sisteminin glokom tedavisi için, trabeküler ve uveoskleral çıkışı artırabileceğini bulmuşlardır (Cheng vd., 2019).



ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

Hidrojellerin sentezlenmesinde monomer olarak metakrilik asit (MAA, % 99), (3-Akrilamidopropil)trimetilamonyum klorür (APTMACl, %75) ve (2-(Akriloloksi)etil)trimetilamonyum klorür (AETAC,%80), çapraz bağlayıcı olarak kullanılan N,N'- Metilen bisakrilamid (MBA, % 99) katalizör olarak kullanılan tetrametiletilendiamin (TEMED, % 99), başlatıcı olarak kullanılan amonyum persülfat (APS,%99,9) , Sigma-Aldrich firmasından satın alınmıştır. İlaç olarak kullanılan Rodamin 6G (Rh6G, %99,9), ceftriakson sodyum(CTX, %99) ve sülfadiazin (SD, %99) Sigma-Aldrich firmasından satın alınmıştır. Antibakteriyal çalışmaları için kullanılan triptik soya agar (TSA) ve triptik soya suyu (TSB) Sigma-Aldrich firmasından satın alınmıştır.

Hidrojellerin şişme karakterizasyonları için kullanılan deiyonize su, simüle vücut sıvısı (SBF pH: 7,4), simüle bağırsak sıvısı (PBS, pH:7,0), simüle tükürük sıvısı (SSF, pH: 7,4), izotonik NaCl (% 0,9, pH:7,0) ve simüle mide sıvı (SGF; pH: 2,2) tampon çözeltileri kullanıldı. Tampon çözeltiler dışında hidrojellerin şişme çalışmaları pH: 2, pH:4, pH: 6, pH: 8, pH: 10, pH: 12 maksimum şişmelerine bakıldı. Tüm ortamların hazırlanmasında deiyonize su kullanıldı. pH değerini ayarlamak için 0,1 M HCl ve 0,1 M NaOH kullanıldı.

3.2.Yöntem

3.2.1. p(MAA-co-APTMACl) ve p(MAA-co-AETAC) Hidrojellerinin Sentezlenmesi

p(MAA-co-APTMACl) ve p(MAA-co-AETAC) hidrojelieri redox polimerizasyon yöntemiyle molce (1:1) sentezlenmiştir. Sentez işlemi için önce bir vial içerisine toplam mol sayısının % 0,5 oranında çapraz bağlayıcı olan MBA (0,059 mmol) tartıldı ardından ve üzerine 700 µl saf su eklenip çözüldü. Daha sonra önce belirlenen 5,89 mmol MAA ve APTMACl eklendi. Sonra karışımın üzerine 0.01 M 1 mL NaOH çözeltisi ilave edildi.

Homojen bir şekilde karışmasını sağlamak amacıyla vortekleme işlemi yapıldı. Ardından hızlandırıcı 25 µL TEMED eklendi ve tekrar vorteksleme işlemi yapıldı. Reaksiyonun başlaması için son olarak, reaksiyon ortamındaki toplam monomer mol miktarına göre molce %1 oranında APS (0,1178 mmol), 100 µL saf suda çözüldü ve ilave edilerek reaksiyon başlatıldı. p(MAA-co-AETAC) hidrojel için bir vial içerisinde önce toplam monomer mol miktarına göre % 0,5 oranında çapraz bağlayıcı olan MBA (0,059 mmol) ve 700 µl saf su eklenip çözüldü. Daha sonra 5,89 mmol MAA ve 5,89 mmol AETAC monomerleri eklendi. Sonra karışımın üzerine 0.01 M 1 mL NaOH çözeltisi ilave edildi. Ardından reaksiyon ortamına 25 µL TEMED eklendi. Homojen olması için vorteksleme işlemi yapıldı. Son olarak toplam monomer mol miktarına göre % 1 APS (0,1178 mmol) 100 µL saf suda çözüldü ve reaksiyon karışımına eklendi. p(MAA-co-APTMAcI) ve p(MAA-co-AETAC) hidrojellerine şekil vermek amacıyla hazırlanan monomer karışımları iç çapı 3 mm olan pipetlere döküldü. Hidrojellerin oluşmasının ardından hidrojeller silindir şeklinde kesildi ve safsızlıkların uzaklaştırılması için bir gün boyunca 5-6 kez saf su ile yıkandı. Yıkanan hidrojeller 40°C 24 saat boyunca kurutuldu. Sentezlenen p(MAA-co-APTMAcI) ve p(MAA-co-AETAC) çapraz bağlanmamış polimerlerin miktarı olarak sol-jel fraksiyonu gravimetrik yöntemle Eşitlik 3.1 kullanılarak hesaplandı.

$$\text{Verim (\%)} = (M_c / M_i) \times 100 \quad (3.1a)$$

$$\text{Jel fraksiyonu (\%)} = M_d / M_c \times 100 \quad (3.1b)$$

$$\text{Sol-jel fraksiyonu} = 100 - \text{Gel fraction} \quad (3.1c)$$

Burada, M_i hidrojel sentezinde kullanılan tüm bileşenlerin kütlesi, M_c sentez sonrasında kurutulmuş hidrojinin kütlesi, M_d sentez sonrasında safsızlıkları uzaklaştırılmış yıkılmış ve kurutulmuş hidrojinin kütlesidir (İlgin vd., 2019).

3.2.2. p(MAA-co-APTMAcI) ve p(MAA-co-AETAC) Hidrojellerinin Karakterizasyonu

p(MAA-co-APTMAcI) ve p(MAA-co-AETAC), hidrojel ve monomer numunelerinin kimyasal yapısını ve karakteristik fonksiyonel gruplarını belirlemek için 650-4000 cm^{-1} dalga boyunda (4 cm^{-1} çözünürlük) belirlemek için Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR) analizi, (Perkin Elmer) ile yapılmıştır.

p(MAA-co-APTMACl) ve p(MAA-co-AETAC) hidrojjlerinin yüzey morfolojisi taramalı elektron mikroskobu (SEM) EVO® LS 10 cihazı ile incelendi. SEM görüntüleme işleminden önce hidrojjeller deiyonize su içerisinde şişirildi ve küçük kesitler alındı. Sonras freze dryer ile dondurarak kurutma işlemi yapıldı.

p(MAA-co-APTMACl) ve p(MAA-co-AETAC) hidrojjellerinin termal özelliklerini belirlemek için bir termogravimetrik analiz (TGA) Perkin Elmer TGA 8000 cihazı kullanıldı. Analiz koşulları, 30 °C ile 900 °C aralığını, azot gazı akışını ve 10 °C/dk ısıtma hızını kullanıldı.

3.2.3. p(MAA-co-APTMACl) ve p(MAA-co-AETAC) Hidrojellerinin Şişme Karakterizasyonu ve Kinetikleri

Hidrojjellerin şişme çalışmaları pH: 2, pH: 4, pH: 6, pH: 8, pH: 10, pH:12 maksimum şişmelerine deiyonize su, simüle vücut sıvısı, simüle bağırsak sıvısı, simüle tükürük sıvısı, izotonik NaCl ve simüle mide sıvı tampon çözeltilerinde zamana bağlı şişmeleri gerçekleştirildi. Tampon çözeltiler deiyonize su içerisinde 500 mL hacimde hazırlandı. Tampon çözeltiler;

1. Simüle vücut sıvısı tamponu (pH:7,4): 4,018 g NaCl (sodyum klorür), 0,115 g KH_2PO_4 (monopotasyum fosfat) 0,176 g NaHCO_3 (sodyum bikarbonat), 0,1125 g KCl(potasyum klorür), 1,19 g Na_2HPO_4 (disodyum fosfat), 0,1555 g $\text{MgCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (magnezyum diklorür dihidrat), 0,1465 g CaCl_2 (kalsiyum klorür), 0,036 g Na_2SO_4 (sodyum sülfat), 3,0315 g Tris (hidroksimetil aminometan) kullanıldı.
2. İzotonik sıvı (pH:7,0): 4,5 g NaCl kullanıldı.
3. Simüle bağırsak sıvısı tamponu (pH:7,0): 2,59 g KH_2PO_4 , 4,3 gr Na_2HPO_4 Tris kullanıldı.
4. Simüle tükürük sıvısı tamponu (pH:7,4): 0,4 g NaCl, 0,115 g KH_2PO_4 Tris kullanıldı.
5. Simüle mide sıvı(pH:2,2.): 0,1 M HCl çözeltisi kullanılarak pH değeri ayarlandı.

Bütün tampon çözeltilerin pH değerini ayarlamak için 0,1 M HCl ve 0,1 M NaOH kullanıldı.

Kütlesi bilinen hidrojeller şişme ortamına bırakıldı. Belirli zaman aralıklarında şişen hidrojeller çözelti içerisinden çıkarıldı. Üzerinde bulunan fazla sıvı nemli süzgeç kağıdıyla alınarak kütleleri terazi ile tartıldı ve şişme miktarlarının hesaplanması için kaydedildi.

Hidrojeller yapılarında bulunan gözenekleri sayesinde yüksek miktarda su absorbe ederler. Hidrojellerin şişme davranışlarını ve kinetiklerini belirlemek biyomedikal uygulamalar için önemlidir. Hidrojeller bir sıvı ya da çözücü ortamında polimer ağının boşluklarını boşluklarına girmeye başlar ve böylelikle polimer zincirleri gevşer. Sıvının hidrojele girme hızı ile hidrojellenden salım hızının eşit olduğu durumda dengeye gelmiş olur (Panpinit vd, 2020). Şişme oranı Eşitlik 3.2 göre hesaplandı.

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

Eşitlikte yer alan S şişme oranı (%), M_t belirli zamanlarda kütle artışı (g), M_0 hidrojelin başlangıçtaki kuru kütleleridir (g) (Zhu vd., 2021).

Başlangıçta suyu alınmış hidrojel matrislerinden suda çözünür ilaçların salınması genellikle, şişme kontrollü bir difüzyon mekanizması yoluyla suyun aynı anda absorpsiyonunu ve ilacın desorpsiyonunu içerir. Böylece su, dağılmış ilaç içeren camsı bir hidrojel matrisine nüfuz ettiğinde, polimer şişer ve camsı bölge geçiş sıcaklığı düşer. Aynı zamanda, çözülmüş ilaç bu şişmiş kauçuksu bölgeden harici salıverme ortamına yayılır. Bu tür difüzyon ve şişme genellikle Fickian difüzyon mekanizmasını izlemez (Chen vd., 2021).

Hidrojellerinin şişme profilini belirlemek için önemlidir. Bunun için farklı matematiksel modeller geliştirilmiştir. Sözde-ikinci derecen kinetik modeli yaygın olarak kullanılan kinetik modellerden bir tanesidir ve bu çalışmada kullanılan matematiksel modeline Eşitlik 3.3'de yer verilmiştir.

$$t/S = A + Bt \quad (3.3)$$

Eşitlik 3.3 yer alan Burada A ($1/S_{\max}^2 \cdot ks = 1/r_0$), hidrojelın başlangıçtaki şişme hızının tersinirdir, B ise ($1/S_{\max}$) ise hidrojelın ulaştığı maksimum şişme oranının tersini ifade eder (Ekici ve Saraydin, 2004).

3.2.4. p(MAA-co-APTMACI) ve p(MAA-co-AETAC) Hidrojelerinin İlaç Yükleme ve Salım Çalışması

p(MAA-co-APTMACI) hidrojelının ilaç absorbe etme ve salım çalışmaları için Rodamin 6G ve ceftriakson sodyum ilaçları kullanıldı. Rodamin 6G çözeltisi 100 mg/L konsantrasyonlarında hazırlandı. Ceftriakson sodyum çözeltisi 100 mg/L konsantrasyonlarında hazırlandı. Daha sonra hazırlanan ilaç çözeltileri homojen bir şekilde karıştırıldı. Homejen bir şekilde karışmış 50 mg/L ilaç çözeltisinden 50 mL alındı ve içerisine 0,1 gr hidrojel üç gün süreyle bırakıldı. Üç günün sonunda UV-vis spektrofotometrede Rodamin 6G $\lambda_{\max}=526$ nm'de, ceftriakson sodyumu $\lambda_{\max}=240$ nm'de absorbans değerlerine bakılarak ilaç tutma miktarı hesaplanmıştır. Daha sonrasında ilaç yüklü p(MAA-co-APTMACI) hidrojelleri salım çalışmaları için kurumaya alındı.

p(MAA-co-AETAC) hidrojeline ilaç absorbe etme ve salım çalışmaları için Rodamin 6G ve sülfadiazin ilaçları seçildi. Rodamin 6G çözeltisi 100 mg/L konsantrasyonlarında hazırlandı. Sülfadiazin çözeltisi 100 mg/L konsantrasyonlarında hazırlandı. Daha sonra hazırlanan ilaç çözeltileri homojen bir şekilde karıştırıldı. Homejen bir şekilde karışmış 50 mg/L ilaç çözeltisinden 50 mL alındı ve içerisine 0,1 gr p(MAA-co-AETAC) hidrojelü üç gün süreyle bırakıldı. Üç günün sonunda UV-vis spektrofotometrede Rodamin 6G $\lambda_{\max}=526$ nm'de, sülfadiazine $\lambda_{\max}=246$ nm'de absorbans değerlerine bakılarak ilaç tutma miktarı hesaplanmıştır. İlaç yüklü p(MAA-co-AETAC) hidrojelleri salım çalışmaları için kurumaya alındı

p(MAA-co-APTMACI) ve p(MAA-co-AETAC) hidrojellerinin salım çalışmaları 37°C sıcaklıkta SGF ve PBS ortamı içerisinde gerçekleştirildi. 20 mL SGF ve PBS ortamı

içerisine ilaç yüklü hidrojeller bırakıldı. Belirli zaman aralıklarında içerisinden 3 mL alınarak absorbans değeri ölçüldü. Salım ortamı doygunluk seviyesine ulaştığında SGF ve PBS ortamları yenilendi.

3.2.5. p(MAA-co-APTMACl) ve p(MAA-co-AETAC) Hidrojellerinin İlaç Salım Kinetikleri

p(MAA-co-APTMACl) ve p(MAA-co-AETAC) hidrojellerinin ilaç salım özellikleri Eşitlik 3.4 ve Eşitlik 3.5 kullanılarak hesaplandı.

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

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

Denklemden yer alan C_0 başlangıç ilaç çözeltisinin konsantrasyonu, C_e denge zamanında ilaç çözeltisinin konsantrasyonudur, V ilaç çözeltisinin hacmidir (L) ve m (mg) kuru hidrojel miktarıdır. C_t ise herhangi bir zamanda ilaç yüklü hidrojelden çözültiye salınan ilaç miktarıdır (İlgin ve Ozay, 2017).

Taşıyıcı sistemlerden salınan ilaçları salım davranışları ve kinetiğini incelemek için farklı matematiksel formüller kullanılmaktadır. p(MAA-co-APTMACl) ve p(MAA-co-AETAC) hidrojellerden salınan ilaç salım mekanizmalarının difüzyonu Eşitlik 3.6 verilen Korsmeyer–Peppas denklemi kullanılarak değerlendirildi.

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

Denkleme göre Q_t/Q_∞ t zamanında salınan ilaç fraksiyonu, K_p salım hızı sabitini, n ise difüzyon üssünü tanımlar. $\log Q_t/Q_\infty$ karşı $\log t$ eğrisi ilaç salım verilerinin % 60'ı

kullanılarak çizildi. n değeri ise bu eğrinin eğiminden hesaplandı. Burada, $n= 0,5$ değeri Fickian difüzyon mekanizmasını gösterir. $n<0,5$ durumu ise yarı-Fickian difüzyonunu ifade eder. $0,5<n<1,0$ ise Fickian olmayan difüzyon mekanizmasını göstermektedir (Ozay vd., 2020).

3.2.6 p(MAA-co-APTMACl) ve p(MAA-co-AETAC) Hidrojellerinin Antibakteriyel Analizi

p(MAA-co-APTMACl) ve p(MAA-co-AETAC) testleri gram negatif bakteri olan *E.coli* ve *P. aeruginosa*, gram pozitif olan *S.aureus* *B.subtilis* ve bakterileri kullanılarak yapıldı. Bakterilerin ilk önce broth agar içerisinde 37 °C'de üremesi gerçekleştirildi. Bakteriler üremeleri için 15 mL TSB ortamında süspanse edildi ve bir gece boyunca 37 °C'de 100 rpm'de karıştırıldı. Bakteri süspanسیونundan 25 µL alınarak TSA ile hazırlanan agar plate üzerine alınıp yayıldı. Daha sonra p(MAA-co-APTMACl) ve p(MAA-co-AETAC) hidrojellerinin ilaçlı ve ilaçsız formları 1 cm çapında ve 4.0 mm kalınlığında diskler şeklinde kesildi ve bakteri ile süspanse edilmiş besiyerinin yüzeyine yerleştirildi. Petri kapları 15 saat boyunca 37 °C'de inkübe edildi. 15 saat sonunda jellerin petrielerde oluşturduğu inhibisyon çapı ve bir cetvel yardımıyla ölçüldü.

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. p(MAA-co-APTMAcI) ve p(MAA-co-AETAC) Hidrojellerinin Sentezlenmesi

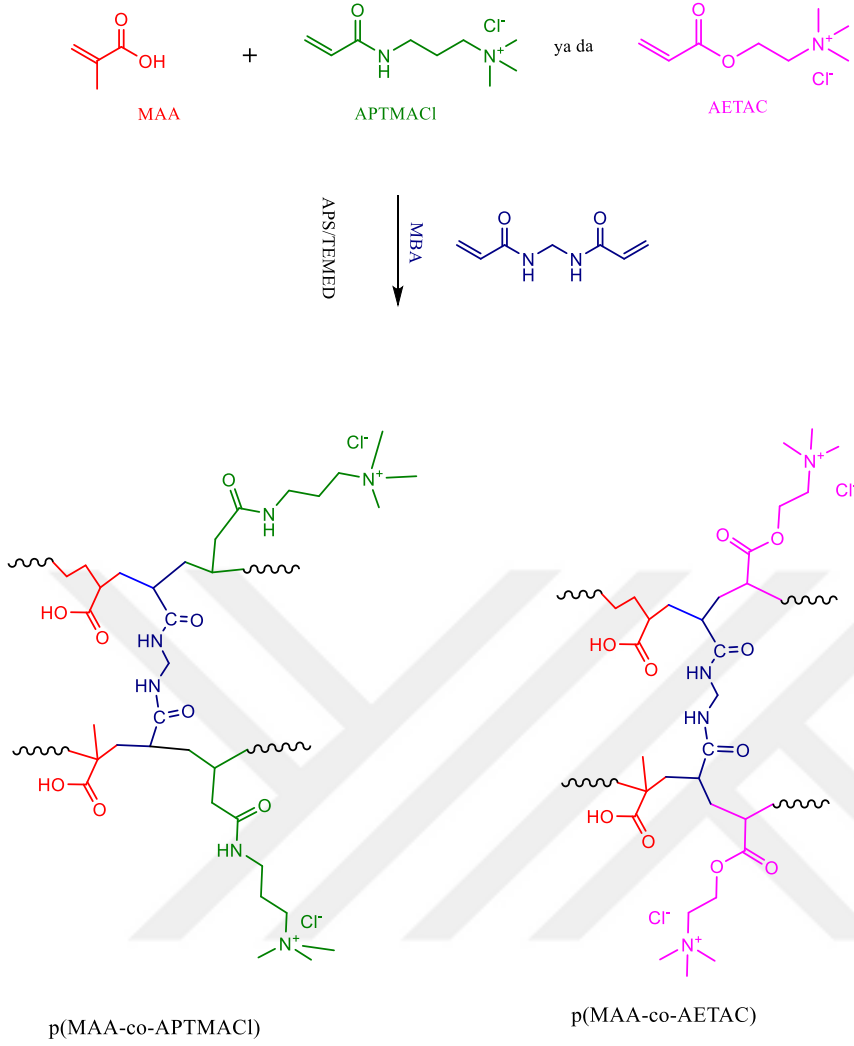
p(MAA-co-APTMAcI) ve p(MAA-co-AETAC) hidrojelleri redox polimerizasyon yöntemiyle katalizör olan TEMED varlığında ve başlatıcı olan APS varlığında başarılı bir başarı bir şekilde sentezlendi. Sentez sonunda p(MAA-co-APTMAcI) hidrojeli % 91,24 verimle, p(MAA-co-AETAC) hidrojeli ise % 85,90 verim ile elde edilmiştir. Tablo 2’de p(MAA-co-APTMAcI) ve p(MAA-co-AETAC) hidrojellerin sentezine ait verim, jel fraksiyonu ve sol-jel fraksiyonu değerleri verilmiştir.

Tablo 2

p(MAA-co-APTMAcI) ve p(MAA-co-AETAC) hidrojellerinin verim, jel fraksiyonu ve sol-jel fraksiyon miktarları

Hidrojeller	Verim (%)	Jel fraksiyonu (%)	Sol-jel fraksiyonu (%)
p(MAA-co-APTMAcI)	91,24	79,00	20,99
p(MAA-co-AETAC)	85,90	77,66	22,33

Redox polimerizasyonda genel olarak kovalent bağların ayrışması ve eşleşmemiş elektronlar arasında elektron transferi ve ardından alıcı molekülde bağ ayrışması söz konusudur. Aynı serbest radikal içeren monomerlerin kendiliğinden birleşme eğilimi göstermezler bu nedenle reaksiyonun başlaması için bir reaktan eklenmelidir (S. F. Li vd, 2005). Şekil 7’de p(MAA-co-APTMAcI) ve p(MAA-co-AETAC) hidrojelinin tahmini sentezi verilmiştir.

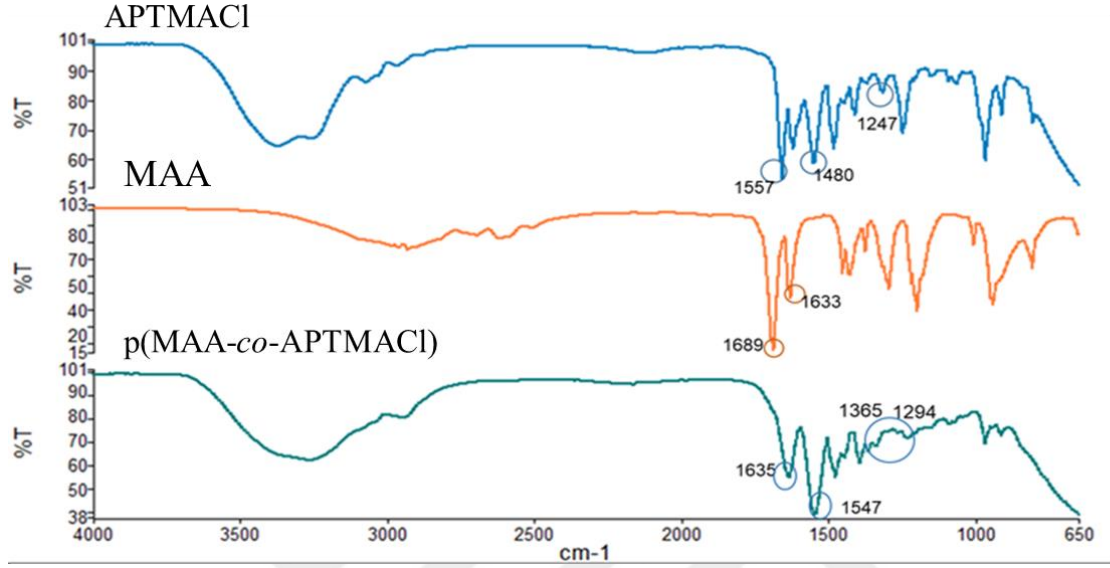


Şekil 7. p(MAA-co-APTMACl) ve p(MAA-co-AETAC) hidrojenleri sentezine ait şematik gösterim

4.2. p(MAA-co-APTMACl) ve p(MAA-co-AETAC) Hidrojellerinin Karakterizasyonları

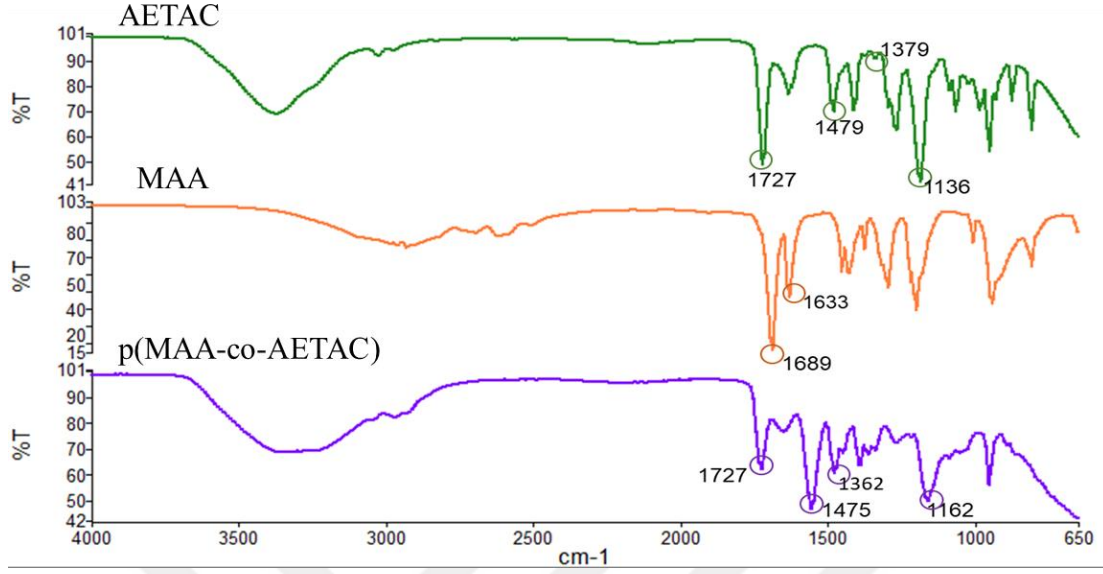
Sentezlenen p(MAA-co-APTMACl) ve p(MAA-co-AETAC) hidrojenlerini kimyasal karakterizasyonları FT-IR analizi ile gerçekleştirildi. Yapısında hem anyonik hemde kationik gruplar içeren hidrojenlerin yapısında amonyum, hidroksil ve amid grupları bulunmaktadır. Şekil 8’de p(MAA-co-APTMACl) hidrojeninin FT-IR spektrumları yer almaktadır. Şekilde yer alan 1557 cm^{-1} ve 1480 cm^{-1} pik değerleri amonyum grubundaki N-H bükülmesine karşılık gelmektedir. 1247 cm^{-1} pik değeri ise C-N gerilme titreşimlerini vermektedir (Sahiner vd., 2015). MAA monomerindeki 1689 cm^{-1} ve 1633 cm^{-1} pik değerleri C=C gerilmesidir (Surikumaran et al., 2016). p(MAA-co-APTMACl) kopolimerindeki 1635

cm^{-1} ve 1547 cm^{-1} pik değerleri ise sekonder amid grubuna ait N-H ve C=O germe titreşimlerinden kaynaklandığı görülmektedir (Patel ve Patel 2013).



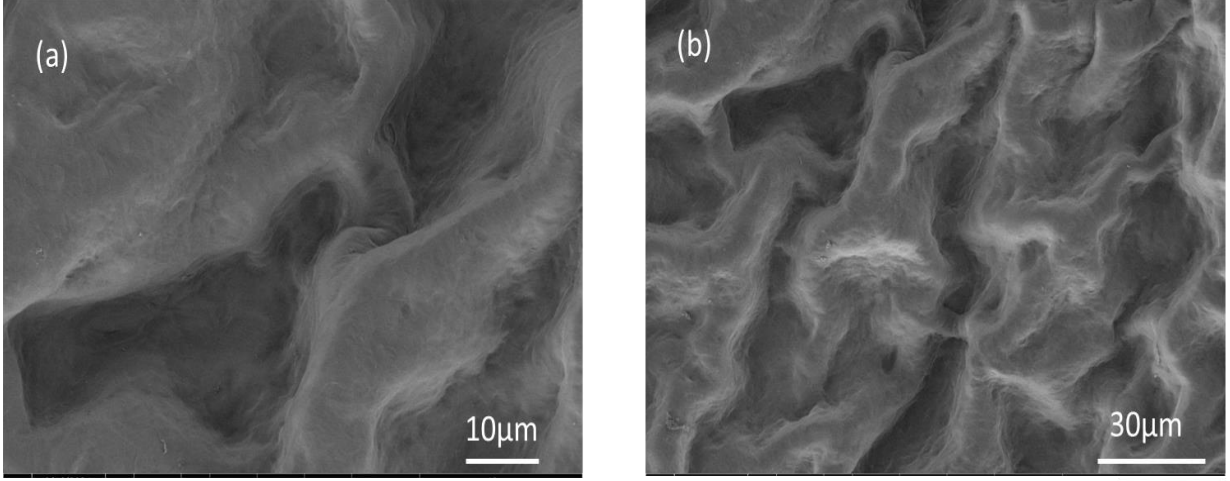
Şekil 8. p(MAA-co-APTMACI) hidrojelinin FT-IR spektrum analizleri

p(MAA-co-AETAC) hidrojellerini FT-IR analizi Şekil 9’da verilmiştir. Hidrojel in yapısında bulunan monomere ait karakteristik pikler göz önüne alındığında p(MAA-co-AETAC) hidrojeline ait FT-IR spektrumunda görülen AETAC monomerindeki 1727 cm^{-1} deki pik in varlığı ester grubunun C=O gerilme titreşimlerine aittir. Bunun yanında 1479 cm^{-1} ve 1379 cm^{-1} ’ye karşılık gelen karakteristik pik ise amonyum grubundaki N-H bükülmesinden kaynaklanmaktadır. 1136 cm^{-1} pik değeri ise C-N gerilme titreşimlerini vermektedir (Onder vd., 2020). MAA monomerindeki 1689 cm^{-1} ve 1633 cm^{-1} pik değerleri C=C gerilmesidir. p(MAA-co-AETAC) kopolimerindeki FT-IR analizinde görülen 1727 cm^{-1} deki pik değeri AETAC’da bulunan ester grubun C=O germe titreşimleri, 1475 cm^{-1} ve 1362 cm^{-1} ’de yer alan değerler ise N-H ve C=O germe titreşimlerden kaynaklandığı görülmektedir. 1162 cm^{-1} pik değeri ise C-N gerilme titreşimlerini vermektedir. Her iki hidrojele ait FT-IR spektrumlarının değerlendirilmesi sonucu hidrojellerin başarı ile sentezlendiği söylenebilir (Hasani, Mohamadnia ve Kazemi 2021).



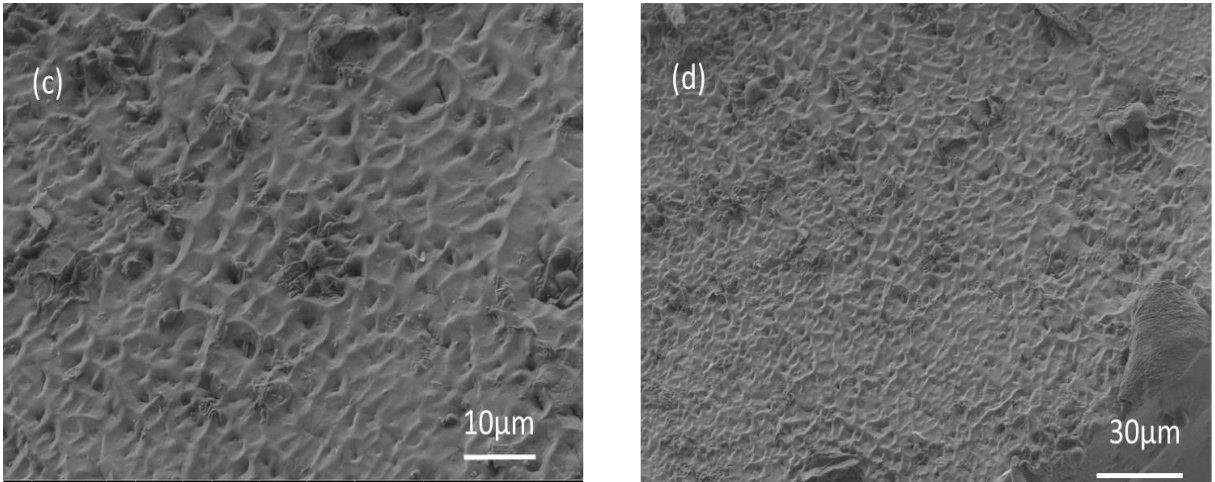
Şekil 9. p(MAA-co-AETAC) hidrojinin FT-IR spektrum analizleri

p(MAA-co-APTMACl) ve p(MAA-co-AETAC) hidrojinlerinin yüzey morfolojisi ve gözenek yapısını SEM analizi ile incelendi. SEM analizinden önce hidrojinlerdeki gözeneklerin açılmasını sağlamak amacıyla maksimum misu absorbe etmesi sağlandı. Daha sonra dondurarak kurutma işlemi yapıldı. Hidrojinlerdeki açılmış gözenek yapısı kurutulurken bozulmaya uğramadan sabit kalır. Bu şekilde hidrojinlerin gözenekli yapısı daha iyi incelenir. Şekil 10'da p(MAA-co-APTMACl) farklı büyütmelelerdeki SEM analizleri verilmiştir. p(MAA-co-APTMACl) hidrojinlerine ait gözenek boyutunun yaklaşık 10 µm olduğu ve hidrojin yüzeylerinin neredeyse pürüzsüz bir yakın bir ve homojen özellikte olduğu görülmektedir.



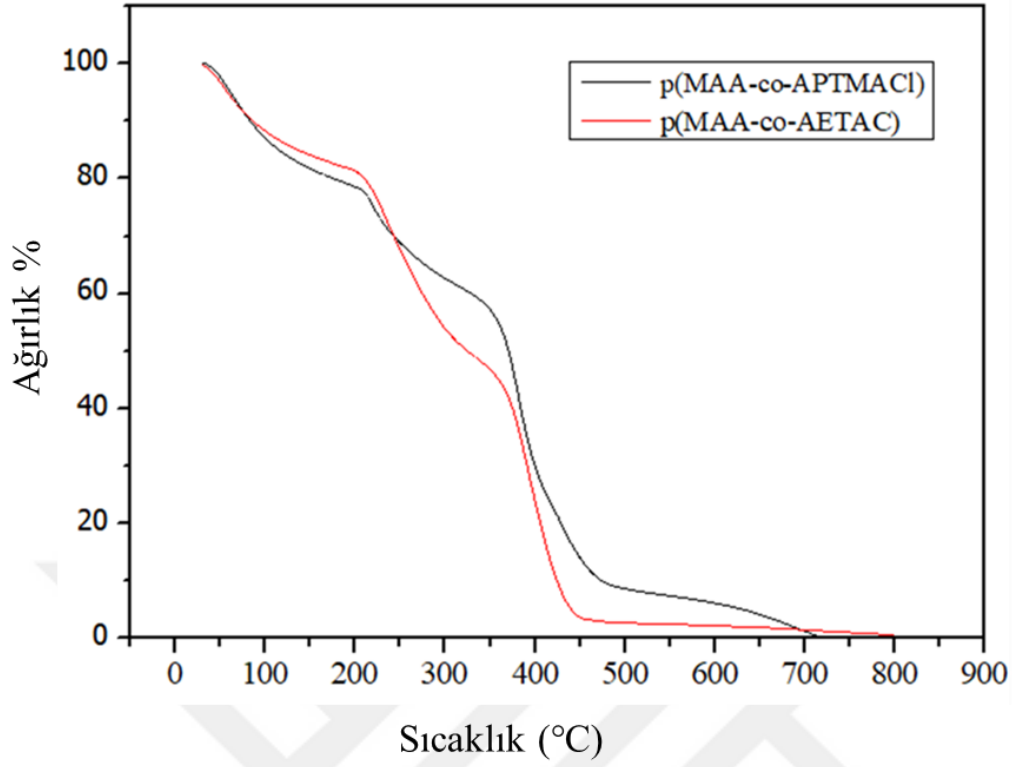
Şekil 10. p(MAA-co-APTMACl) hidrojelinin, (a) x 5000 ve (b) x 2500 farklı büyütme için SEM görüntüleri

Şekil 11’de p(MAA-co-AETAC) hidrojelinin SEM görüntüleri verilmiştir. Hidrojellerinin yüzey morfolojilerinin homojen özellikler içerdiği ve yüzeyde gözenek boyutunun yaklaşık 3 µm olduğu görülmektedir. Katyonik monomerler hidrojeldeki gözenek boyutunda ve miktarında artışa sebep olduğu açıkça görülmektedir. Gözenekli yapılar hidrojel ve ilaç çözelti arasında daha iyi bir etkileşim sağlar monomerinin sahip olduğu katyonik monomerdeki gruplar ile su içerisindeki iyonlar arasında gerçekleşen elektrostatik itme gücünden kaynaklanır.



Şekil 11. p(MAA-co-AETAC) hidrojelinin, (a) x 5000 ve (b) x 2500 farklı büyütme için SEM görüntüleri

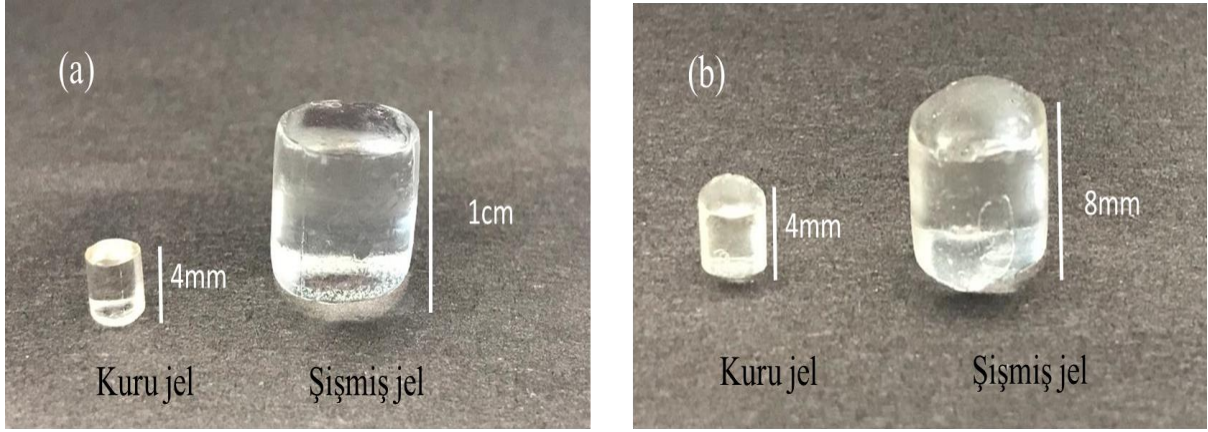
p(MAA-co-APTMACl) ve p(MAA-co-AETAC) hidrojellerinin termal özelliklerindeki değişiklikler, 30°C ve 900 °C arasında nitrojen atmosferi altında bir termogravimetrik analizör kullanılarak araştırıldı. Şekil 12'de p(MAA-co-APTMACl) ve p(MAA-co-AETAC) hidrojellerinin TGA termogramları verilmiştir. p(MAA-co-APTMACl) hidrojeli dört ana aşamada bozunma göstermiştir. İlk aşamada 30°C 'den 210°C ye kadar % 22,3 bir ağırlık kaybı gerçekleşmiştir. İkinci aşamada ağ yapısının 220°C ve 340°C arasında % 43,6 bir ağırlık kaybı tespit edildi. 315°C ve 490°C arasında % 47,9 ağırlık kaybı meydana gelmiştir. Sonuncu aşamada ise hidrojel ısısının 700°C'ye ulaşması ile toplamda yaklaşık % 99,9 luk kütle kaybı gözlemlendi. p(MAA-co-AETAC) hidrojeli dört ana aşamada bozunma davranışı göstermiştir. İlk hidrojelde bulunan su kaybından 30°C ve 200°C arasında % 18,3 kütle kaybı gerçekleşmiştir. İkinci aşamada bozulması polimer zincirindeki C-C bağlarının kırılmasıyla 210°C ve 355°C arasında % 34,9 ağırlık kaybı gerçekleşmiştir. Yine ana zircire bağlı diğer fonksiyonel gruplarında kopması 360°C ve 455 °C arasında % 42,9 ağırlık kaybı meydana gelmiştir. Son aşamada sıcaklığın 800 °C'ye ulaşması ile hidrojelin toplam bozunması başlangıç kütesine oranla % 99,9 olarak gerçekleşti.



Şekil 12. p(MAA-co-APTMACl) ve p(MAA-co-AETAC) hidrojellerinin TGA mikrogramları

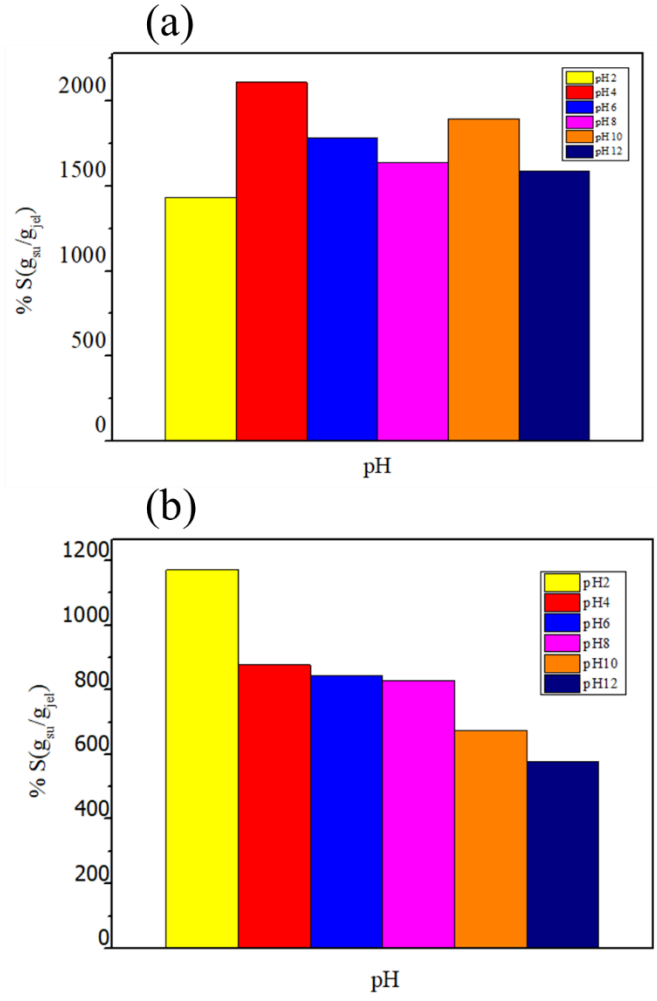
4.3. p(MAA-co-APTMACl) ve p(MAA-co-AETAC) Hidrojellerinin Şişme Karakterizasyonu ve Kinetikleri

Hidrojellerin şişme davranışlarının belirlenmesi ilaç taşıma sistemlerinde ve uygulama alanlarının belirlenmesinde önemli bir yere sahiptir. İlaç salım sistemleri için kullanılacak hidrojel şişme oranları, ilaç salım miktarlarının ve süresinin belirlenmesi için önemli bir parametredir. Şekil 13 (a)'da p(MAA-co-APTMACl), Şekil 13 (b)'de p(MAA-co-AETAC) hidrojellerinin kuru ve deiyonize suda şişmiş hallerine ait dijital kamera görüntüleri yer almaktadır.



Şekil 13. (a) p(MAA-co-APTMACl) ,(b) p(MAA-co-AETAC) hidrojellerine ait dijital kamera görüntüleri

p(MAA-co-APTMACl), p(MAA-co-AETAC) hidrojellerin yapısında anyonik ve kationik grupların olmasında dolayı pH'a karşı duyarlıdır. Bu nedenle hidrojellerin şişme davranışları pH: 2, pH: 4, pH: 6, pH: 8, pH: 10 ve pH: 12 değerlerinde incelendi. Şekil 14'de p(MAA-co-APTMACl) hidrojelinin, Şekil 14(a)'da p(MAA-co-AETAC) hidrojelinin, Şekil 14(b)'de p(MAA-co-AETAC) hidrojelinin farklı pH değerlerinde maksimum şişme değerleri verilmiştir. p(MAA-co-APTMACl) hidrojelinin pH: 2, 4, 6, 8, 10, 12 değerlerinde sırasıyla % 1432,8, % 2110,6, % 1784,3, % 1638,5, % 1894,7 ve % 1587,4 su tutma kapasitesi gözlemlenmiştir. En fazla şişme pH: 4 ortamında gözlemlenmiştir. pH: 4'de yüksek olmasının nedeni H^+ iyonlarının daha yüksek konsantrasyonundan kaynaklıdır. Bu pH değerinde hidrojeldeki karboksil grupları iyonize olur ve hidrojen bağlarını kırar. Hidrojen bağlarının kırılmasıyla elektrostatik itmeler hidrojelin içindeki ozmotik basıncın artmasına dolayısıyla şişmede artışa neden olur (Farooq vd., 2022).

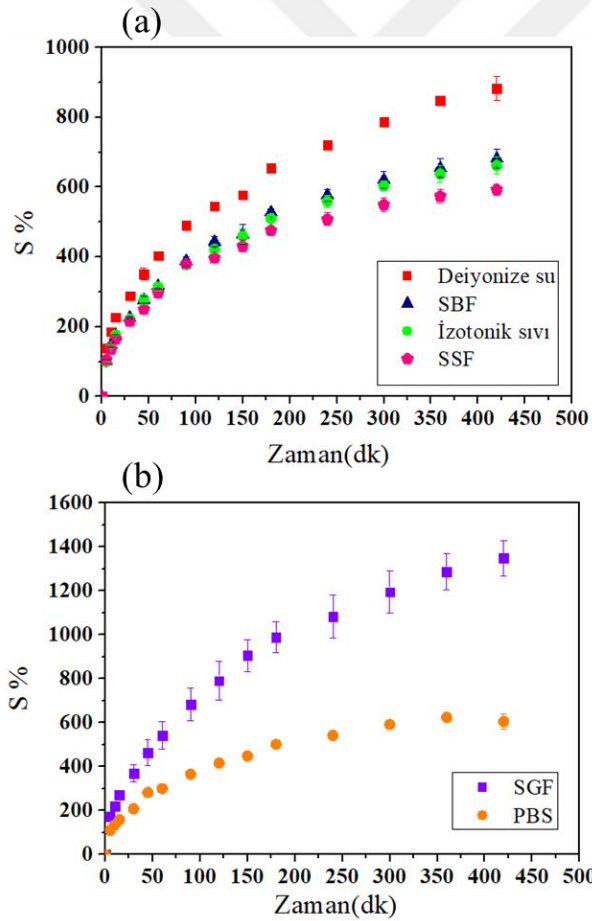


Şekil 14.(a) p(MAA-co-APTMACl) ;(b) p(MAA-co-AETAC) hidrojellerinin farklı pH ortamlarındaki maksimum şişme değerleri (%)

p(MAA-co-AETAC) hidrojelinin pH: 2, 4, 6, 8, 10, 12' deki % şişme değerleri sırasıyla %1170,8, %877,7, %843,6, %827,4, %673,3 ve %578,2' dir. Sonuçlara bakıldığında en fazla şişme asidik ortam olan pH: 2 'de, az şişme ise pH:12 ortamında görülmüştür. Bunun nedeni hidrojelin yapısında buluna katyonik grupların bazik ortamda tamamen ayrışır ve iyon konsantrasyonu çözeltiden da hızlı artar. Sonuç olarak ozmotik basınçta bir düşmeye neden olur ve şişme azalır (Huang vd., 2007).

Sentezlenen p(MAA-co-APTMACl) hidrojelinin farklı pH değerlerinde yapılan şişme çalışmalarının yanı sıra zamana bağlı olarak deiyonize ve simüle edilmiş fizyolojik sıvılar içerisinde şişme davranışları incelenmiştir. Simüle edilmiş fizyolojik sıvı olarak;

simüle edilmiş vücut sıvısı (SBF: pH: 1,2), simüle edilmiş tükürük sıvısı (SSF: pH: 7,4) simüle edilmiş mide sıvısı (SGF: pH: 1,2), fosfat tamponlu serum (PBS: pH: 7,0) ve izotonik ortam (pH: 7,0) kullanılmıştır. Şekil 15 (a) (MAA-co-APTMACl) hidrojelinin, deiyonize su, SBF, izotonik sıvı ,SSF ,(b) SGF ve PBS ortamlarında %S değerleri verilmiştir. p(MAA-co-APTMACl) hidrojelinin deiyonize su, SBF, izotonik ortamda ve SSF otamında zamana bağlı % S deiyonize suda % 887,7 SBF’de % 681,6 , izotonik ortamda % 661,SSF ‘de % 592,8’dir.Şekil 15 (b)’ de SGF ve PBS ortamlarında şişme değerleri sırasıyla % 1348,1 ve % 604,82’ dir. Tüm ortamlar kıyaslandığında en fazla SGF ortamında olmuştur. Bunun nedeni hidrojelin yapısında bulunan amonyum ve karboksil gruplarının SGF ortamındaki H⁺ iyonları ile arasında elektrostatik itmenin gerçekleşmesidir (de Oliveira vd., 2021).



Şekil 15. p(MAA-co-APTMACl) hidrojelinin (a), deiyonize su ,SBF, izotonik sıvı ,SSF ,(b) SGF ve PBS ortamlarında %S değerleri

Hidrojellerin şişme davranışları çoğunlukla sözde ikinci dereceden kinetik modeli ile modellenir. Şişme hızını belirleyen şişme hız sabiti k_s , başlangıç şişme hızı r_0 ve teorik denge şişme oranı S_{max} , t/S 'ye karşılık gelen t grafikleri çizilerek elde edilir. Tablo 3'de p(MAA-co-APTMACI) hidrojelinin kinetik değerleri verilmiştir.

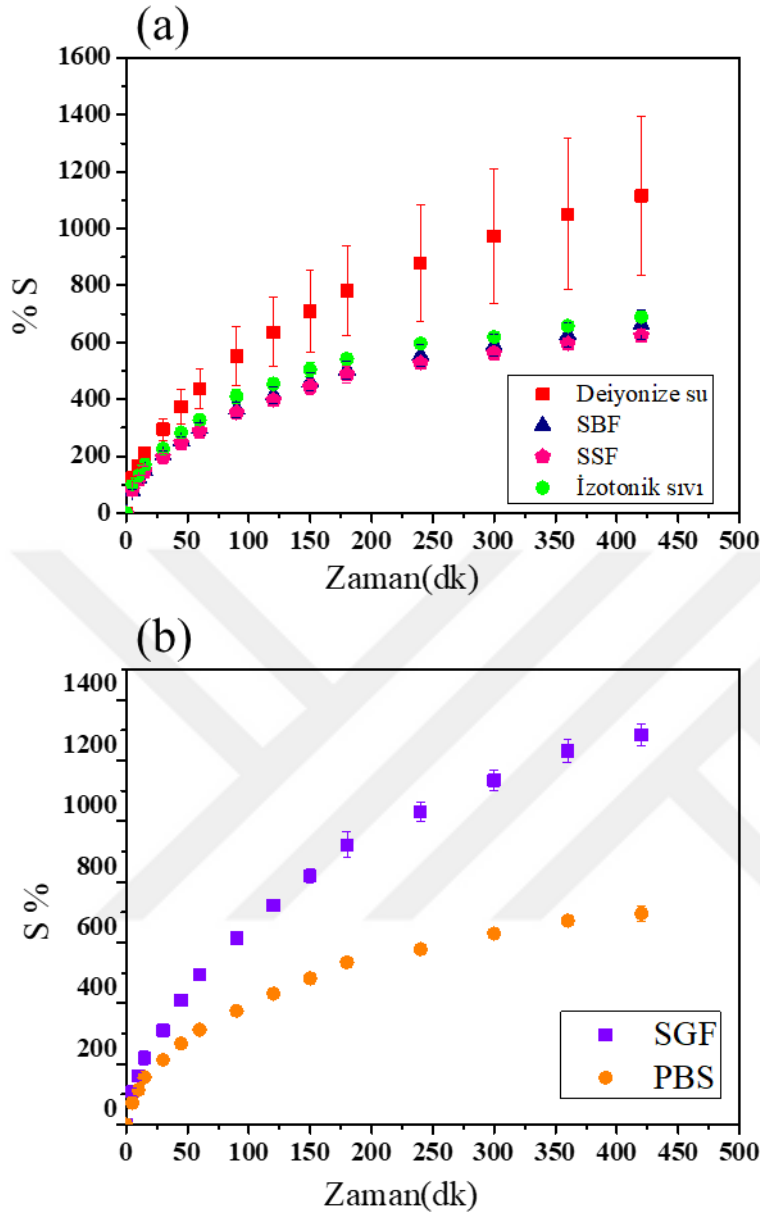
Tablo 3

p(MAA-co-APTMACI)hidrojelinin difüzyon parametleri

Ortamlar	S_{max}	k_s	r_0	n	K	D
Deiyonize su	158,73	$1,05 \times 10^{-4}$	2,64	0,473	0,075	$2,48 \times 10^{-3}$
PBS	117,64	$3,28 \times 10^{-5}$	2,20	0,273	0,224	$3,97 \times 10^{-4}$
SBF	6,169	$6,95 \times 10^{-5}$	0,26	1,00	1,128	0,0617
SSF	117,64	$1,70 \times 10^{-4}$	2,34	1,00	0,009	0,0392
SGF	6,169	$6,95 \times 10^{-3}$	0,26	0,277	0,202	$4,56 \times 10^{-6}$
İzotonik sıvı	120,48	$1,45 \times 10^{-4}$	2,11	0,455	0,071	$2,04 \times 10^{-3}$

p(MAA-co-APTMACI) hidrojelinin kinetik parametlerine bakıldığında deiyonize su ve izotonik sıvıda difüzyon üsteli n değerleri 0,473 ve 0,456'dır. Difüzyon tipin n değerleri 0,45'ten büyük olduğu için Fickian olmayan bir profile sahip olduğunu gösterir. PBS ve SGF ortamında ise n değeri sırasıyla 0,273 ve 0,277 'dir ve Fickian difüzyon tipine uygundur. SBF ve SSF ortamlarında n değeri 1'dir, bu da süper durum difüzyon mekanizmasını gösterir.

p(MAA-co-AETAC) hidrojellerin şişme davranışların biyolojik ortamlarda zamana bağlı olarak gerçekleştirildi. Şekil 16 (a) (MAA-co-APTMACI) hidrojelinin, deiyonize su, SBF, SSF, izotonik sıvı , Şekil 16 (b) SGF ve PBS ortamlarında %S değerleri verilmiştir. p(MAA-co-AETAC) hidrojelinin deiyonize su, SBF, SSF, izotonik sıvıda % S değerleri sırasıyla % 1115, % 663,1, % 623,8, % 690,3'dür. Şekil 16 (b)' de SGF ve PBS ortamlarında şişme değerleri sırasıyla % 1283,7 ve % 695,1' dir. Tüm ortamlar kıyaslandığında en fazla SGF ortamında olmuştur. p(MAA-co-AETAC) hidrojelini SGF ortamında iyonize olur ve hidrojellerin ağ yapısını genişler. Böylelikle hidrojelinin şişme oranı artar.



Şekil 16. p(MAA-co-AETAC) hidrojelinin (a) ,deiyonize su ,SBF, SSF, izotonik sıvı (b) SGF ve PBS ortamlarında %S değerleri

Tablo 4’de p(MAA-co-AETAC) hidrojelinin kinetik hesaplamaları verilmiştir. Tablo 4’deki (MAA-co-AETAC) hidrojelinin kinetik hesaplamalarına bakıldığında SGF ortamında S_{max} değeri daha yüksektir. Deiyonize su, PBS, SBF, SSF, SGF ve izotonik sıvı ortamlarında n değeri sırasıyla 0,537; 1; 0,528; 0,294; 1 ve 1 dir. p(MAA-co-AETAC) hidrojel için deiyonize su ve SBF ortamında difüzyon üsteli n değerinin ortam için de 0,45’ten büyük olduğu görülmektedir. Bu, difüzyon tipinin Fickian olmayan bir profile sahip olduğunu

gösterir. SSF ortamında ise n değeri 0,294' dür ve Fickian difüzyon tipine uygundur. SGF ve izotonik sıvıda n değeri 1'dir, bu da süper durum difüzyon mekanizmasını gösterir.

Tablo 4

p(MAA-co-AETAC)hidrojelinin difüzyon parametleri

ORTAMLAR	S_{max}	k_s	r_0	n	K	D
Deiyonize su	181,80	$6,25 \times 10^{-5}$	2,15	0,537	0,043	$3,1 \times 10^{-3}$
PBS	111,10	$3,28 \times 10^{-5}$	1,57	1,00	$1,03 \times 10^{-7}$	$7,83 \times 10^{-6}$
SBF	111,10	$1,35 \times 10^{-4}$	1,67	0,528	0,049	$2,1 \times 10^{-3}$
SSF	107,52	$1,50 \times 10^{-4}$	1,73	0,294	0,012	$2,9810^{-8}$
SGF	217,39	$4,80 \times 10^{-5}$	2,27	1,00	0,005	0,0214
İzotonik sıvı	107,52	$1,62 \times 10^{-4}$	1,86	1,00	0,010	0,0274

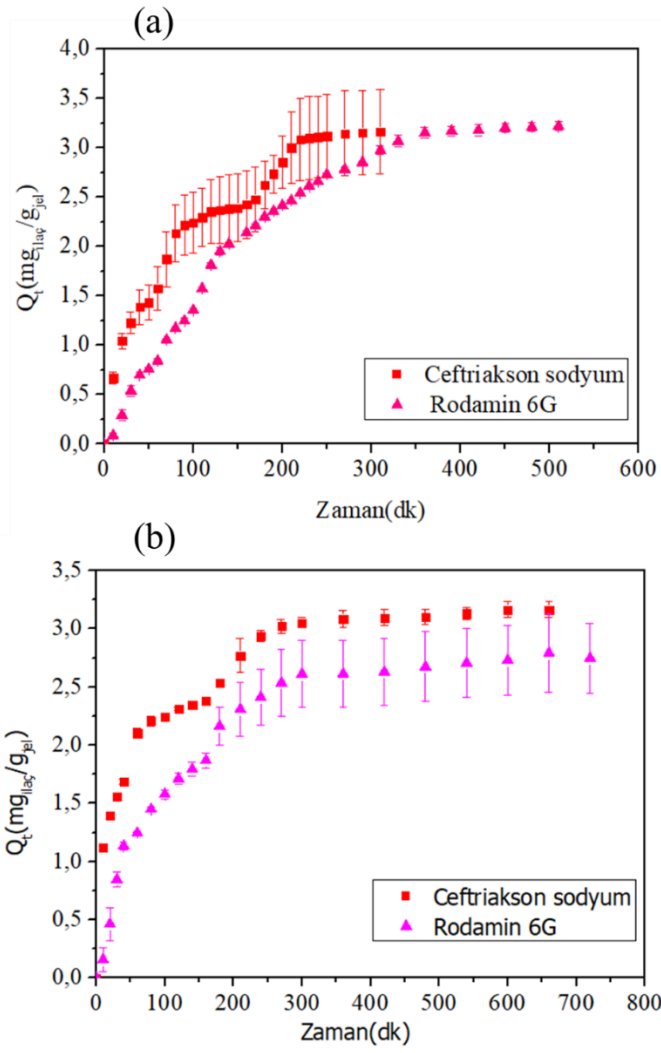
4.4. p(MAA-co-APTMACl) ve p(MAA-co-AETAC) Hidrojellerinin İlaç Salım Çalışmaları

p(MAA-co-APTMACl) hidrojelinin ilaç absorblama ve salım çalışmaları için model ilaç olan Rodamin 6G ve ceftriakson sodyum ilaçları kullanıldı. Ceftriakson sodyum solunum yolu enfeksiyonları, karın içi enfeksiyonları, böbrek ve idrar yolu enfeksiyonları, eklem deri ve yara enfeksiyonları, kan zehirlenmesi gibi durumlarda kullanılan sefalosporinler sınıfı bir antibiyotiktir (da Trindade ve Salgado, 2018). p(MAA-co-APTMACl) hidrojeline 4.1 mg/g Rodamin 6G ve 3.35 mg/g ceftriakson sodyum absorbe etmiştir. p(MAA-co-APTMACl) hidrojellerinin yapısında anyonik ve katyonik gruplar Rodamin 6G yapısında bulunan amonyum grupları ve ceftriakson sodyum ilacının yapısında bulunan anyonik gruplarla (COO^-) elektrostatik etkileşimler etkileşimler oluşturur ve hidrojellere yüklenir.

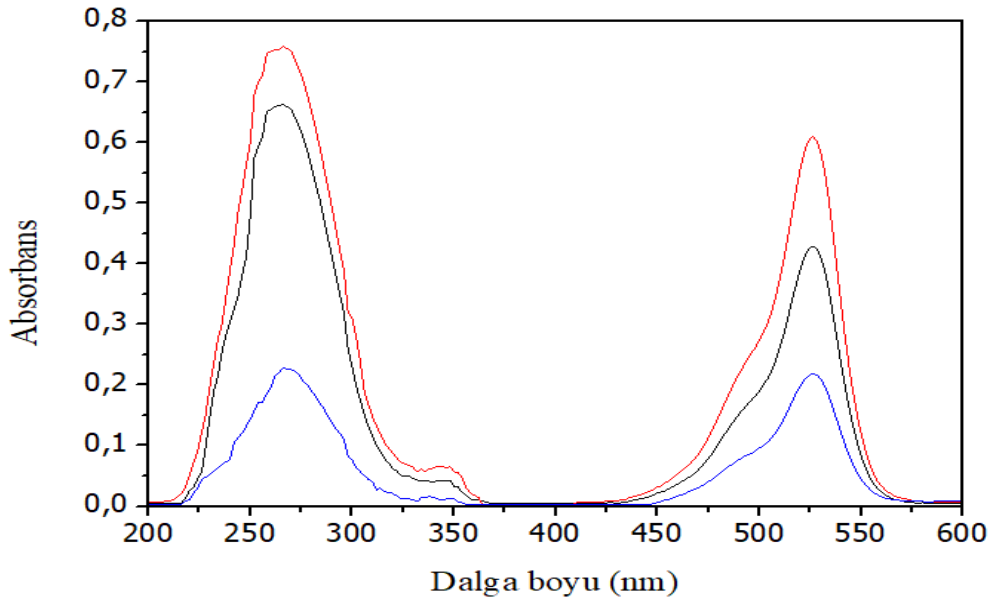
İlaç yüklü p(MAA-co-APTMACl) hidrojelinin salım çalışmaları ise 37 °C'de SGF ve PBS ortamında gerçekleştirildi. Hidrojellerden zamana bağlı salınan ilaç miktarları Şekil

17'de verilmiştir. Şekil 17(a)'da ise ceftriakson sodyum ve Rodamin 6G ve yüklenmiş p(MAA-co-APTMACI) hidrojelinin SGF ortamında zamana bağlı ilaç salım miktarları verilmiştir. 37°C sıcaklıkta SGF ortamında 13 saatlik süre sonunda Rodamin 6G için 3.24 mg_{ilaç/gjel} (% 76,9) ve ceftriakson sodyum ilacının 9 saatlik bir salım süresi sonunda 3,1 mg_{ilaç/gjel} (% 92,5) ilaç salımı gerçekleşti. Ceftriakson sodyum ilacının pKa değeri yaklaşık 3,19'dur. pH değerinin artmasıyla çözünürlük artar. Ceftriakson sodyum ilacı yüksek pH değerlerinde negatif, düşük pH değerlerinde ise pozitif yüklenir (Abbasa vd., 2014). SGF ve PBS ortamının pH değeri sırasıyla 2,2 ve 7,0'dır. Bu ortamlarda ilaç ve çözelti arasında olan iyonik etkileşimler artar ve hidrojelden ilaç serbest bırakılır.

p(MAA-co-APTMACI) hidrojelinin PBS ortamında zamana bağlı ilaç salım grafiği Şekil 17(b)'de verilmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde p(MAA-co-APTMACI) hidrojeli 11 saatlik bir süre sonunda ceftriakson sodyum ilacının 3,1 mg_{ilaç/gjel} (% 92,5) saldı, 13 saatlik bir süre sonunda ise model ilaç olan Rodamin 6G için 2,7 mg_{ilaç/gjel} (% 65,8) salım değeri gözlemlendi. İki ilacın aynı anda başarılı bir şekilde saldıgını gözlemlemek için belirli zaman aralıklarındaki UV-Vis spektrumu Şekil 18'de verilmiştir.



Şekil 17. p(MAA-co-APTMACl) hidrojelinin (a) SGF ortamında ceftriakson sodyum ve Rodamin 6G salımı, (b) PBS ortamında ceftriakson sodyum ve Rodamin 6G salımı



Şekil 18. p(MAA-co-APTMACl) hidrojelinden ceftriakson sodyum ve Rodamin 6G salımı için UV-Vis spektrumları

p(MAA-co-APTMACl) hidrojelinden salınan ilaçların etken maddesinin salım mekanizmasını anlamak için Korsmeyer-Peppas güç yasası denklemi uygulandı. $\ln t/Q_{\infty}$ grafiği çizilerek difüzyon üsteli (n), ilaç salım hız sabiti (K) ve regresyon değerleri (R^2) hesaplandı. Tablo 5 'de hesaplanan değerler görülmektedir. Rodamin 6G ilacının PBS ve SGF ortamındaki n değeri sırasıyla 0,364 ve 1 dir. PBS ortamında n değeri 0,45 küçüktür ve Fickian difüzyon profil sergilemektedir. SGF ortamında ise n değeri 1'dir buda süper durum difüzyon mekanizmasını gösterir. Ceftriakson sodyum ilacının ise PBS ortamındaki n değeri 0,335 'dir ve Fickian difüzyon profili sergilemektedir. SGF'de ise n değeri 0,316'dir ve Fickian difüzyon profili gösterir.

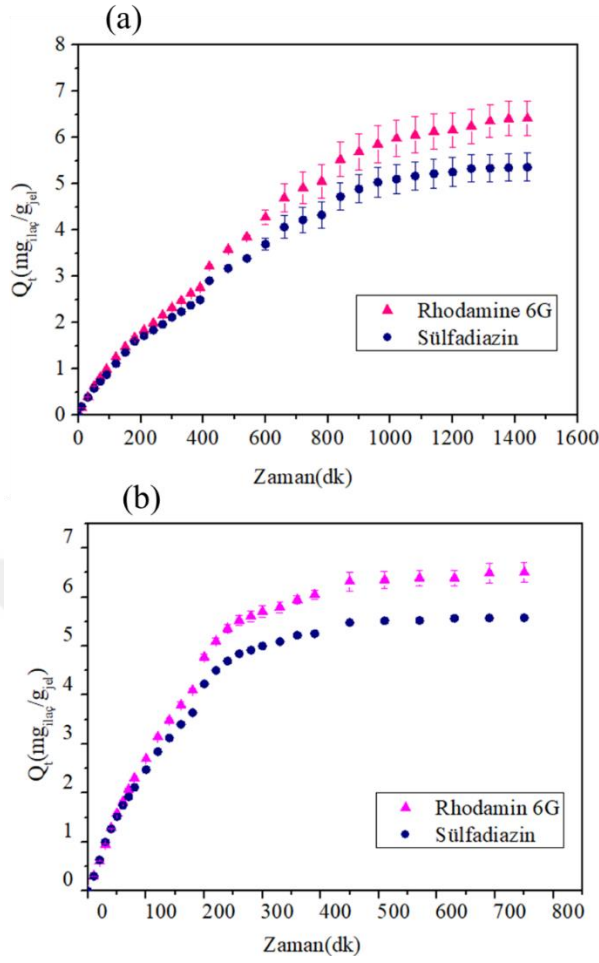
Tablo 5

p(MAA-co-APTMACl) hidrojeline ait ilaç salım kinetik parametreleri

İlaçlar	Salım Ortamı	n	K	R ²
Rodamin 6G	PBS	0,364	1,00	1,00
	SGF	1,00	1,00	1,00
Ceftriakson sodyum	PBS	0,335	0,161	0,987
	SGF	0,316	1,00	1,00

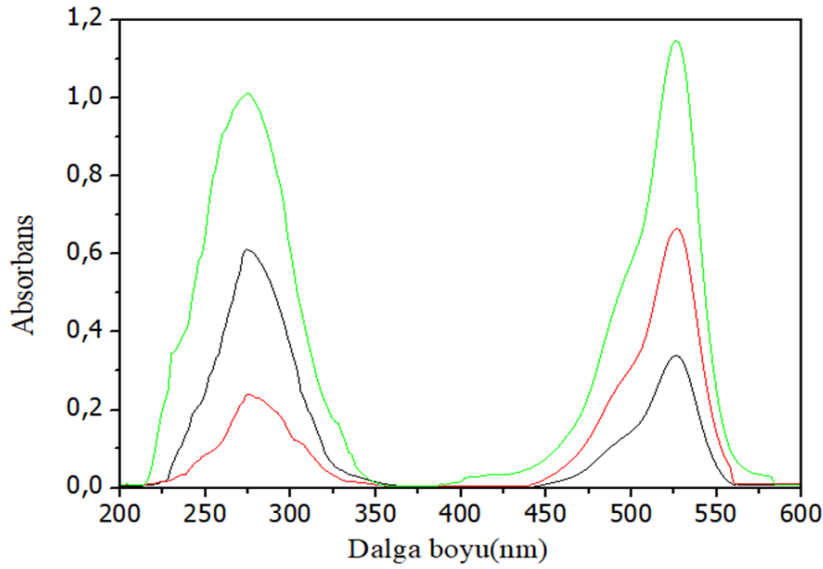
p(MAA-co-AETAC) hidrojelinin ilaç tutturma ve salım çalışmaları için model ilaç olan Rodamin 6G(Rh 6G) ve sülfadiazin (SD) ilaçları kullanıldı. Sülfadiazin sülfonamid sınıfı, zatüre , karaciğer yırtılması, bağırsak,solunum yolu, idrar yolu enfeksiyonlarında kullanılan bir antibiyotiktir (Bhuvaneswari vd.,2021).

p(MAA-co-AETAC) hidrojeline 7.35 mg/g Rodamin 6G ve 5.8 mg/g sülfadiazin yüklendiği belirlendi. İlaç salım çalışmaları 37 °C'de zamana bağlı olarak yapıldı. Şekil 19 (a)'da p(MAA-co-AETAC) hidrojelinin SGF için elde edilen ilaç salım değerleri verilmiştir. 37°C' de 24 saat sonunda p(MAA-co-AETAC) hidrojellerinden gerçekleştirilen Rodamin 6G ve sülfadiazin ait salım miktarları ise sırasıyla 6,4 mg_{ilaç/gjel} (%87,1) ve 5,3 mg_{ilaç/gjel} (% 84,1) olarak belirlendi. Şekil 19 (b)'de p(MAA-co-AETAC) hidrojelinin PBS ortamında zamana bağlı ilaç salım miktarları verilmiştir. Salım sonuçları incelendiğinde 37°C'de 13 saatlik süre sonunda Rodamin 6G ilacının salımı 6,3 mg_{ilaç/gjel} (% 85,7), sülfadiazin ilacının ise 5,5 mg_{ilaç/gjel} (% 94,8) salımı gerçekleştirildi.



Şekil 19. p(MAA-co-AETAC) hidrojelinin (a) SGF ortamında Rodamin 6G ve sülfadiazin salımı, (b) PBS ortamında Rodamin 6G ve sülfadiazin salımı

Sülfadiazin ilacı amfolitik yapıdadır. Farklı pH ortamlarında anyonik, katyonik ya da nötr formda bulunabilir. Dolayısıyla $pK_{a1} = 1,57$, $pK_{a2} = 6,5$ iyonizasyon dengesine sahiptir (Sadeghi ve Motaharian, 2013). PBS ve SGF ortamlarında ilaç ve çözelti arasındaki iyonik etkileşimler artar ve hidrojelden ilaç serbest bırakılır. İki ilacın aynı anda başarılı bir şekilde salındığını gözlemlemek için belirli zaman aralıklarındaki UV-Vis spektrumu Şekil 20’de verilmiştir.



Şekil 20. p(MAA-co-AETAC) hidrojelinden sülfadiazin ve Rodamin 6G salımı için UV-Vis spektrumları

p(MAA-co-AETAC) hidrojelinden salınan ilaçların salım mekanizmasını anlamak için, Korsmeyer-Peppas güç yasası denklemi uygulandı. Tablo 6’da hesaplanan değerler verilmiştir.

Tablo 6

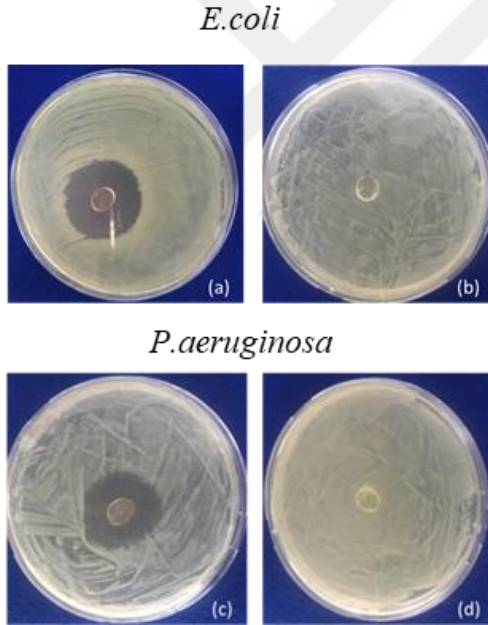
p(MAA-co-AETAC) hidrojeline ait ilaç salım kinetik parametreleri

İlaçlar	Salım Ortamı	n	K	R ²
Rodamin 6G	PBS	1	0,156	1,00
	SGF	1,00	0,556	1,00
Sülfadiazin	PBS	1,00	0.176	1,00
	SGF	1,00	0,186	1,00

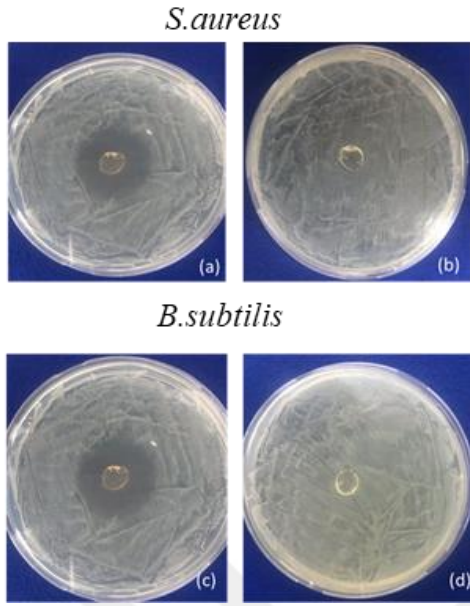
Rodamin 6G ilacının PBS, SGF ortamındaki n değeri 1 ‘dir buda süper durum difüzyon mekanizmasını gösterir. Sülfadiazine ilacının ise PBS ve SGF ortamındaki n değeri 1‘dir buda süper durum difüzyon mekanizmasını gösterir.

4.5. p(MAA-co-APTMACl) ve p(MAA-co-AETAC) Hidrojellerinin Antibakteriyel Analizleri

Anyonik MAA monomeri ve APTMACl, AETAC katyonik monomeri kullanılarak sentezlenen p(MAA-co-APTMACl) ve p(MAA-co-AETAC) kopolimerleri sentezlendi. Sentezlenen p(MAA-co-APTMACl) hidrojeline Rodamin 6G ve ceftriakson sodyum ilaçları, p(MAA-co-AETAC) hidrojeline ise Rodamin 6G ve sülfadiazin ilaçları yüklendi. İlaç yüklü ve ilaç yüklü olmayan hidrojellerin antibakteriyel aktivitesi gram negatif bakteriler olan *E.coli*, *P. aeruginosa* ve gram pozitif bakteriler ise *S. aureus* ve *B. subtilis* bakterilerine karşı araştırıldı. Antibakteriyel etkisi disk difüzyon yöntemi ile incelendi. Şekil 21’de p(MAA-co-APTMACl) hidrojelinin *E.coli*, *P. aeruginosa*’a karşı antibakteriyel aktivitesi, Şekil 22’de de ise *S. Aureus* ve *B. subtilis*’a karşı antibakteriyel aktivitesi verilmiştir.



Şekil 21. *E.coli* bakterisine karşı (a) ilaç yüklenmiş (Rh6G+CTX) (b) ilaç yüklenmemiş; *P. aeruginosa*. bakterisine karşı (c) ilaç yüklenmiş (Rh6G+CTX) , (d) ilaç yüklenmemiş p(MAA-co-APTMACl) hidrojelinin gösterdiği antibakteriyel etkiye ait dijital kamera görüntüleri



Şekil 22. *S. aureus* bakterisine karşı (a) ilaç yüklenmiş (Rh6G+CTX) (b) ilaç yüklenmemiş; *B. subtilis* bakterisine karşı (c) ilaç yüklenmiş (Rh6G+CTX), (d) ilaç yüklenmemiş p(MAA-co-APTMACl) hidrojelinin gösterdiği antibakteriyal etkiye ait dijital kamera görüntüleri

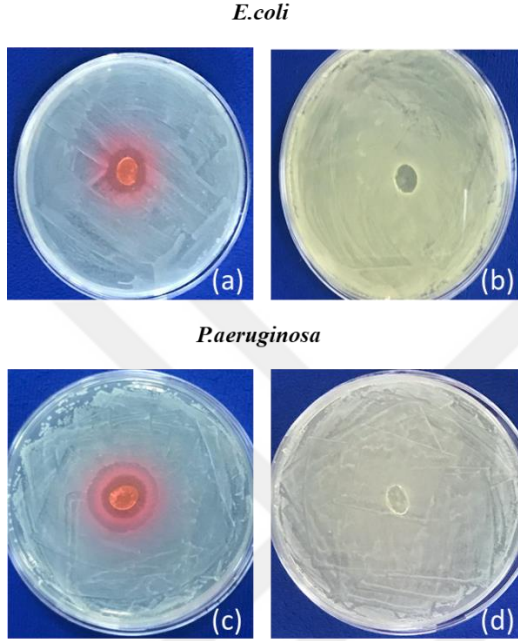
Tablo 7’de p(MAA-co-APTMACl) hidrojelinin bakterilere karşı gösterdiği inhibisyon etkileri yer almaktadır. *E.coli*, *P. Aeruginosa*, *S. Aureus* ve *B. Subtilis* bakterilerine karşı sırasıyla zone çapları 3,2 mm, 3,1 mm, 2,7 mm, ve 3,1mm çaplarında zone oluşmuştur. En büyük zone *E.coli* bakterilerine karşı olmuştur. İlaç yüklü olmayan p(MAA-co-APTMACl) hidrojeli *E.coli*, *P. Aeruginosa*, *S. Aureus* ve *B. Subtilis* bakterilerine karşı antibakteriyel etki göstermemiştir.

Tablo 7

p(MAA-co-APTMACl) İlaç yüklü ve ilaçsız formlarının inhibisyon çapları (cm)

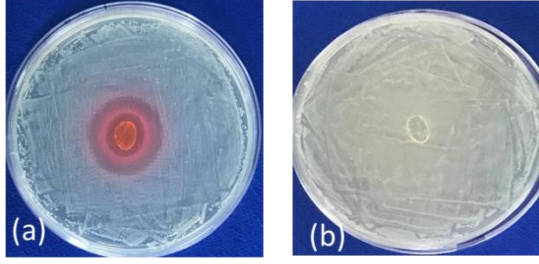
	İlaç Yüklü Olmayan Örnekler	İlaç Yüklü Örnekler
<i>E.coli</i>	-	3,2
<i>P.aeruginosa</i>	-	3,1
<i>B.subtilis</i>	-	3,1
<i>S.aureus</i>	-	2,7

Rodamin 6G ve sülfadiazin ilaçları yüklü p(MAA-co-AETAC) kopolimerlerinin *E.coli*, *P. Aeruginosa*'a karşı antibakteriyel aktivitesi Şekil 23'de, Şekil 24'de ise *S. Aureus* ve *B. subtilis*'a karşı antibakteriyel aktivitesi verilmiştir.

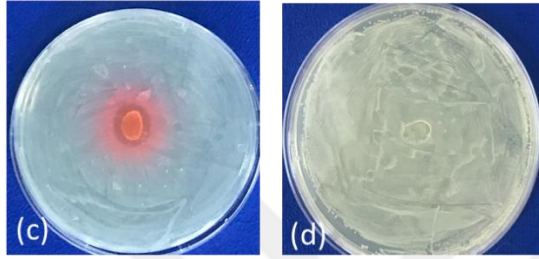


Şekil 23. *E.coli* bakterisine karşı (a) ilaç yüklenmiş (Rh6G+SD) (b) ilaç yüklenmemiş; *P. aeruginosa* bakterisine karşı (c) ilaç yüklenmiş (Rh6G+SD), (d) ilaç yüklenmemiş p(MAA-co-AETAC) hidrojelinin gösterdiği antibakteriyel etkiye ait dijital kamera görüntüleri

S.aureus



B.subtilis



Şekil 24. *S. aureus* bakterisine karşı (a) ilaç yüklenmiş (Rh6G+SD) (b) ilaç yüklenmemiş; *B. subtilis* bakterisine karşı (c) ilaç yüklenmiş (Rh6G+SD), (d) ilaç yüklenmemiş p(MAA-co-AETAC) hidrojelinin gösterdiği antibakteriyal etkiye ait dijital kamera görüntüleri

Tablo 8’de p(MAA-co-AETAC) hidrojelinin bakterilere karşı gösterdiği inhibisyon etkileri yer almaktadır. Sonuçlara bakıldığında *E.coli*, *P. Aeruginosa*, *S. Aureus* ve *B. Subtilis* bakterilerine karşı sırasıyla zone çapları 1,7 mm, 1,6 mm, 1,5 mm, ve 1,8 mm çaplarında zone oluşmuştur. En büyük zone *B. subtilis* bakterilerine karşı olmuştur.İlaç yüksüz formları zone oluşturmamıştır.

Tablo 8

p(MAA-co-AETAC) hidrojelinin ilaç yüklü ve ilaçsız formlarının inhibisyon çapları (cm)

	İlaç Yüklü Olmayan Örnekler	İlaç Yüklü Örnekler
<i>E.coli</i>	-	1,7
<i>P.aeruginosa</i>	-	1,6
<i>B.subtilis</i>	-	1,8
<i>S.aureus</i>	-	1,5

BEŞİNCİ BÖLÜM

SONUÇ VE ÖNERİLER

Son zamanlarda artan sağlık problemlerinden dolayı oral ya da enjeksiyon yoluyla ilaçların kullanım sıklığı artmıştır. İlaçlar biyolojik bir organizmada absorpsiyon, dağılım, emilim ve metabolizma gibi bir dizi biyokimyasal süreçten geçer. Tedavi sürecinde ilaçların sık kullanılması durumunda ilaçlar terapötik etki göstermezler. Bunun sonucunda hücre- hücre etkileşimlerinin azalması, doku hasarı, toksik etkinin artması, alerjik reaksiyon gösterme gibi olası yan etkilerin artmasıyla tedavi süreci uzar. Daha etkili bir tedavi sağlamak amacıyla biyoteknolojik ya da nanoteknolojik uygulama yöntemi olan ilaç taşıma sistemleri geliştirilmiştir. İlaç taşıma sistemlerinde amaç daha etkili ve hızlı bir tedavi sağlamak için ilaçların belirlenen dozajlarda, hedeflenen doku ve organa, kontrollü ve uzun bir şekilde stabilitesini koruyarak salım yapmasını sağlamaktır. Kontrollü ilaç taşıma sistemlerinde alerjik ve sitotoksik özellik göstermemesi, antibakteriyel olması biyobozunurluk, biyoyumluluk gibi çeşitli özelliklerinden dolayı polimer ve hidrojeller kontrollü ilaç dağıtım sistemlerinde sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır.

Bu tez çalışmasında anyonik ve katyonik gruplar içeren iyonik hidrojellerin ikili ilaç taşıma materyali olarak kullanılması araştırılmıştır. Bu amaçla MAA asit bazlı p(MAA-co-APTMACl) ve p(MAA-coAETAC) iyonik hidrojelleri redox polimerizasyon yöntemiyle sentezlenmiştir. Sentez sonunda p(MAA-coAPTMACl) % 91,24 verimle, p(MAA-co-AETAC) hidrojeli ise % 85,90 verim ile elde edilmiştir. FT-IR analizindeki spektrumlar hidrojellerin başarılı bir şekilde sentezlendiğini doğruladı. Sentezlenen hidrojellerin yüzeyinin neredeyse pürüzsüz olması ve gözenek boyutunun 3 µm olması SEM analizi ile doğrulandı. Sentezlenen hidrojellerin farklı pH değerlerinde ve deiyonize su, izotonik ortam, SBF, SSF, PBS ve SGF ortamlarında şişme değerlerine bakıldı. SGF ortamında diğer ortamlara kıyasla en fazla şişme göstermiştir. p(MAA-co-APTMACl) ve p(MAA-co-AETAC) hidrojelleri SGF ortamında sırasıyla % 1348,1, % 1283,7 şişme göstermiştir.

p(MAA-co-APTMACl) ve p(MAA-coAETAC) iyonik hidrojellerine birden fazla ilaç yüklemesi yapılmıştır. p(MAA-co-APTMACl) hidrojeline model ilaç olan Rodamin 6G ve solunum yolu enfeksiyonları, böbrek ve idrar yolu enfeksiyonları, yara enfeksiyonları gibi durumlarda kullanılan bir antibiyotik olan ceftriakson sodyum ilacı aynı çözeltiden yüklendi. SGF ve PBS ortamlarında salım davranışları incelendi. SGF ortamında 13 saatlik süre sonunda Rodamin % 76,9 ve ceftriakson sodyum ilacının 9 saatlik bir salım süresi % 92,5 salmıştır. PBS ortamında 13 saatlik bir sürede Rodamin 6G ilacının % 65,8, 11 saatlik bir süre sonunda ceftriaksan sodyum ilacının % 92,5 salmıştır. p(MAA-coAETAC) hidrojeline ise Rodamin 6G ve enfeksiyon tedavilerinde kullanılan bir antibiyotik olan sülfadiazin ilacı kullanılmıştır. p(MAA-co-AETAC) hidrojelinin SGF ortamında Rodamin 6G ve sülfadiazin ait salımları sırasıyla %87,1 %84,1 olarak belirlendi. PBS ortamında 13 saatlik süre sonunda Rodamin 6G ve sülfadiazin salımları sırasıyla % 85,7 % 94,8'dir. Hidrojellerden iki ilaç başarılı bir şekilde saldıgını UV-vis spektrum görüntüleri doğrulamaktadır.

Sentezlenen p(MAA-co-APTMACl) ve p(MAA-coAETAC) hidrojellerinin ilaç yüklenmiş ve ilaç yüklenmemiş hallerinin *E.coli*, *P. Aeruginosa*, *S. Aureus* ve *B. subtilis* bakterilerine karşı antibakteriyel etkisi araştırıldı. İlaç yüklenmiş hallerinde zone oluşumu gözlemlenirken ilaç yüklenmemiş hallerinde zone oluşmamıştır. Yapılan çalışma neticesinde bazlı anyonik ve katyonik gruplar içeren hidrojellerin birden fazla ilaç taşıma materyali olarak kullanılabilir. Böylelikle tedavi sürecinde birden fazla ilaç kullanmak yerine tek bir taşıyıcı sistem kullanılarak tedavi süreci kısalabilir. İlaç taşıma sistemlerinin yanı sıra yara örtü materyalinin geliştirmede, gen tedavilerinde, endüstriyel alanlar gibi farklı biyomedikal alanlardada kullanılabilir.

KAYNAKÇA

- Abbasa K.K., AbdulkadhimiAl-Ghabana AM.H., Rdewi E.H. (2022). “Synthesis of a novel ZnO/TiO₂-nanorod MXene heterostructured nanophotocatalyst for the removal pharmaceutical ceftriaxone sodium from aqueous solution under simulated sunlight”. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 5(3),1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2022.108111>
- Ahmed, E. M. (2015).“ Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review”. *Journal of Advanced Research*, 6(2), 105–121 <https://doi.org/10.1016/j.jare.2013.07.006>
- Akbarzadeh, A., Rezaei-sadabady, R., Davaran, S., Joo, S. W., Zarghami, N. (2013). “Liposome :classification, prepNew aspects of liposomesaration, and applications”. *Nanoscale Research Letters*, 8(102), 1-9. <http://www.nanoscalereslett.com/content/8/1/102>
- Akhtar, S., Saad, M., Pandey, P. (2018). “Overview of Current Advances in the Development of Polymer Composite in Biomedical Applications”. *Materials Today: Proceedings*, 5(9), 20217–20223. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2018.06.392>
- Anirudhan, T. S.,Mohan, A. M. (2018). “Novel pH sensitive dual drug loaded-gelatin methacrylate/methacrylic acid hydrogel for the controlled release of antibiotics”. *International Journal of Biological Macromolecules*, 110, 167–178. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.01.220>
- Anjum, F., Lienemann, P. S., Metzger, S., Biernaskie, J., Kallos, M. S., Ehrbar, M. (2016). “Enzyme responsive GAG-based natural-synthetic hybrid hydrogel for tunable growth factor delivery and stem cell differentiation”. *Biomaterials*, 87, 104–117. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.01.050>
- Aoshima, S., Kanaoka, S. (2009). “A renaissance in living cationic polymerization”. *Chemical Reviews*, 109(11), 5245–5287. <https://doi.org/10.1021/cr900225g>
- Aswathy, S. H., Narendrakumar, U., Manjubala, I. (2020). “Commercial hydrogels for biomedical applications”. *Heliyon*, 6(4), e03719. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03719>

Aziz, Z. A. A., Mohd-Nasir, H., Ahmad, A., Siti, S. H., Peng, W. L., Chuo, S. C., Khatoon, A., Umar, K., Yaqoob, A. A., Mohamad Ibrahim, M. N. (2019). "Role of Nanotechnology for Design and Development of Cosmeceutical: Application in Makeup and Skin Care". *Frontiers in Chemistry*, 7. <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00739>

Bajpai, A. K., Giri, A. (2002). "Swelling dynamics of a macromolecular hydrophilic network and evaluation of its potential for controlled release of agrochemicals". *Reactive and Functional Polymers*, 53(2–3), 125–141. [https://doi.org/10.1016/S1381-5148\(02\)00168-2](https://doi.org/10.1016/S1381-5148(02)00168-2)

Barenholz, Y. (2012). "Doxil® - The first FDA-approved nano-drug: Lessons learned". *Journal of Controlled Release*, 160(2), 117–134. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.03.020>

Beyene, H. D., Werkneh, A. A., Bezabh, H. K., Ambaye, T. G. (2017). "Synthesis paradigm and applications of silver nanoparticles (AgNPs), a review". *Sustainable Materials and Technologies*, 13(August), 18–23. <https://doi.org/10.1016/j.susmat.2017.08.001>

Bhuvaneshwari R., Nagarajan V., Chandiramouli R.(2021). "Red tricycle phosphorene nanoribbon as a removing medium of sulfadiazine and sulfamethoxazole molecules based on first-principles studies". *Journal of Molecular Liquids*, 336, 116294. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.116294>

journal homepage: www.elsevier.com/locate/molliq

Chen, Z., Li, Y., Li, Q. M. (2021). "Hydrogel-driven origami metamaterials for tunable swelling behavior". *Materials and Design*, 207. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2021.109819>

Cheng, Y. H., Ko, Y. C., Chang, Y. F., Huang, S. H., Liu, C. J. ling. (2019). "Thermosensitive chitosan-gelatin-based hydrogel containing curcumin-loaded nanoparticles and latanoprost as a dual-drug delivery system for glaucoma treatment". *Experimental Eye Research*, 179(201), 179–187. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2018.11.017>

Cummins, L. (2004). "Feature Articles". *Childhood Education*, 80(5), 254–257. <https://doi.org/10.1080/00094056.2004.10522809>

- de Oliveira, A. C., de Lima, G. R. F., Klein, R. S., Souza, P. R., Vilsinski, B. H., Garcia, F. P., Nakamura, C. V., Martins, A. F. (2021). “Thermo-and pH-responsive chitosan/gellan gum hydrogels incorporated with the β -cyclodextrin/curcumin inclusion complex for efficient curcumin delivery”. *Reactive and Functional Polymers*, 165(June), 104955. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2021.104955>
- Deng, F., Luo, X. B., Ding, L., Luo, S. L. (2018). “Application of Nanomaterials and Nanotechnology in the Reutilization of Metal Ion From Wastewater”. In *Nanomaterials for the Removal of Pollutants and Resource Reutilization*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814837-2.00005-6>
- Dhote, V. K., Dhote, K., Pandey, S. P., Shukla, T., Maheshwari, R., Mishra, D. K., Tekade, R. K. (2018). “Fundamentals of polymers science applied in pharmaceutical product development”. In *Basic Fundamentals of Drug Delivery*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817909-3.00003-0>
- Dowding, P. J., Vincent, B. (2000). “Suspension polymerisation to form polymer beads”. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 161(2), 259–269. [https://doi.org/10.1016/S0927-7757\(99\)00375-1](https://doi.org/10.1016/S0927-7757(99)00375-1)
- Ekici, S., Saraydin, D. (2004). “Synthesis, characterization and evaluation of IPN hydrogels for antibiotic release”. *Drug Delivery: Journal of Delivery and Targeting of Therapeutic Agents*, 11(6), 381–388. <https://doi.org/10.1080/10717540490884804>
- Fan, X., Yang, L., Wang, T., Sun, T., Lu, S. (2019). “pH-responsive cellulose-based dual drug-loaded hydrogel for wound dressing”. *European Polymer Journal*, 121(October), 109290. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.109290>
- Farooq, A., Farooq, A., Jabeen, S., Islam, A., Gull, N., Khan, R. U., Shifa ul Haq, H. M., Mehmood, A., Hussain, N., Bilal, M. (2022). “Designing Kappa-carrageenan/guar gum/polyvinyl alcohol-based pH-responsive silane-crosslinked hydrogels for controlled release of cephadrine”. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 67(November 2021), 102969. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102969>
- Farshbaf, M., Davaran, S., Zarebkohan, A., Annabi, N., Akbarzadeh, A., Salehi, R. (2018). “Significant role of cationic polymers in drug delivery systems”. *Artificial Cells*,

- Nanomedicine and Biotechnology*, 46(8), 1872–1891.
<https://doi.org/10.1080/21691401.2017.1395344>
- Gandini, A., Lacerda, T. M. (2015). “From monomers to polymers from renewable resources: Recent advances”. *Progress in Polymer Science*, 48, 1–39.
<https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2014.11.002>
- Guimarães, D., Cavaco-Paulo, A., Nogueira, E. (2021). “Design of liposomes as drug delivery system for therapeutic applications”. *International Journal of Pharmaceutics*, 601(March). <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120571>
- Guo, L., Liang, Z., Yang, L., Du, W., Yu, T., Tang, H., Li, C., Qiu, H. (2021). “The role of natural polymers in bone tissue engineering”. *Journal of Controlled Release*, 338(August), 571–582. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.08.055>
- Hasani, S., Mohamadnia Z., Kazemi F. 2021. “Preparation of Microbeads Grafted with Poly(2-(Acryloyloxy)Ethyl]Trimethylammonium Chloride) Cationic Polyelectrolyte as Recyclable and Effective Adsorbents for Organic Dyes.” *Reactive and Functional Polymers* 169(October): 105087.
<https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2021.105087>.
- Hogan, K. J., Mikos, A. G. (2020). “Biodegradable thermoresponsive polymers: Applications in drug delivery and tissue engineering”. *Polymer*, 211(September), 123063. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2020.123063>
- Hu, Y., Wu, X. Y., JinRui, X. (2018). “Self-assembled supramolecular hydrogels formed by biodegradable PLA/CS diblock copolymers and β -cyclodextrin for controlled dual drug delivery”. *International Journal of Biological Macromolecules*, 108, 18–23.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.11.104>
- Huang, Y., Yu, H., Xiao, C. (2007). “pH-sensitive cationic guar gum/poly (acrylic acid) polyelectrolyte hydrogels: Swelling and in vitro drug release”. *Carbohydrate Polymers*, 69(4), 774–783. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2007.02.016>
- Hulla, J., Sahu, S.C., Hayes, A.W. (2015). “Nanotechnology: History and future”. *Human and Experimental Toxicology*, 34(12) 1318-1321.
<https://doi.org/10.1177/0960327115603588>
- Ilgin, P., Ozay, O. (2017). “Novel stimuli-responsive hydrogels derived from morpholine:

- synthesis, characterization and absorption uptake of textile azo dye”. *Iranian Polymer Journal (English Edition)*, 26(6), 391–404. <https://doi.org/10.1007/s13726-017-0528-y>
- 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(April 2018), 415–423. <https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2018.09.066>
- Jahanzad, F., Sajjadi, S., Brooks, B. W. (2005). “Characteristic intervals in suspension polymerisation reactors: An experimental and modelling study”. *Chemical Engineering Science*, 60(20), 5574–5589. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2005.04.063>
- Jasso-Gastinel, C. F. (2017). “Gradients in Homopolymers, Blends, and Copolymers”. In *Modification of Polymer Properties*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-44353-1.00008-7>
- Jensen, A. T., Neto, W. S., Ferreira, G. R., Glenn, A. F., Gambetta, R., Gonçalves, S. B., Valadares, L. F., Machado, F. (2017). “Synthesis of polymer/inorganic hybrids through heterophase polymerizations”. In *Recent Developments in Polymer Macro, Micro and Nano Blends: Preparation and Characterisation*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100408-1.00008-X>
- Katime, I., Valderruten, N., Quintana, J. R. (2001). “Controlled release of aminophylline from poly (N-isopropylacrylamide-co-itaconic acid) hydrogels”. *Polymer International*, 50(8), 869–879. <https://doi.org/10.1002/pi.707>
- Kesharwani, P., Bisht, A., Alexander, A., Dave, V., Sharma, S. (2021). “Biomedical applications of hydrogels in drug delivery system: An update”. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 66(June), 102914. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102914>
- Khutoryanskiy, V.V., Nurkeevaa, Z. S., Mun. G. S., Sergaziyev, A. D., Ryskalieva, Z., Rosiak, J.M.,(2003). “Polyelectrolyte Complexes of Soluble Poly-2-[(Methacryloyloxy)Ethyl]Trimethylammonium Chloride and Its Hydrogels with Poly(Acrylic Acid)”. *European Polymer Journal* 39(4): 761–66. [https://doi.org/10.1016/S0014-3057\(02\)00293-8](https://doi.org/10.1016/S0014-3057(02)00293-8)

- Konstantinov, I. A., Broadbelt, L. J. (2019). “A Quantum Mechanical Approach for Accurate Rate Parameters of Free-Radical Polymerization Reactions”. In *Computational Quantum Chemistry*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-815983-5.00002-7>
- Langer, R., Folkman, J. (1976b). “Polymers for the sustained release of proteins and other macromolecules”. *Nature*, 263, 797-800. <https://doi.org/10.1038/263797a0>
- Langer, R. S., Peppas, N. A. (1981). “Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems”. *Biomaterials*, 2(4), 201–214. [https://doi.org/10.1016/0142-9612\(81\)90059-4](https://doi.org/10.1016/0142-9612(81)90059-4)
- Lee, P. I., Li, J. X. (2010). “Evolution of oral controlled release dosage forms”. *Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery: Theory to Practice*, 21–31. <https://doi.org/10.1002/9780470640487.ch2>
- Li, C., Wang, J., Wang, Y., Gao, H., Wei, G., Huang, Y., Yu, H., Gan, Y., Wang, Y., Mei, L., Chen, H., Hu, H., Zhang, Z., and Jin, Y. (2019). “Recent progress in drug delivery”. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 9(6), 1145–1162. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.08.003>
- Li, S. F., Yang, X. L., Huang, W. Q. (2005). “Preparation of monodisperse crosslinked polymer microspheres having chloromethyl group by distillation-precipitation polymerization”. *Chinese Journal of Polymer Science (English Edition)*, 23(2), 197–202. <https://doi.org/10.1142/S0256767905000278>
- Li, W., Liu, D., Zhang, H., Correia, A., Mäkilä, E., Salonen, J., Hirvonen, J., Santos, H. A. (2017). “Microfluidic assembly of a nano-in-micro dual drug delivery platform composed of halloysite nanotubes and a pH-responsive polymer for colon cancer therapy”. *Acta Biomaterialia*, 48, 238–246. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2016.10.042>
- Madduma-Bandarage, U. S. K., Madihally, S. V. (2021). “Synthetic hydrogels: Synthesis, novel trends, and applications”. *Journal of Applied Polymer Science*, 138(19), 1–23. <https://doi.org/10.1002/app.50376>
- Manzari, M. T., Shamay, Y., Kiguchi, H., Rosen, N., Scaltriti, M., Heller, D. A. (2021).

- “Targeted drug delivery strategies for precision medicines”. *Nature Reviews Materials*, 6(4), 351–370. <https://doi.org/10.1038/s41578-020-00269-6>
- McKeen, L. W. (2009). “Introduction to Plastics and Elastomers”. *The Effect of Creep and Other Time Related Factors on Plastics and Elastomers*, 1-31. <https://doi.org/10.1016/b978-0-8155-1585-2.50003-0>
- Miranda, R. R., Sampaio, I., Zucolotto, V. (2022). “Exploring silver nanoparticles for cancer therapy and diagnosis”. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 210 (November 2021), 112254. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.112254>
- Murata, M., Uchida, Y., Takami, T., Ito, T., Anzai, R., Sonotaki, S., Murakami, Y. (2017). “Dual drug release from hydrogels covalently containing polymeric micelles that possess different drug release properties”. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 153, 19–26. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.02.008>
- 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(1), 539–557. <https://doi.org/10.1080/10717544.2016.1276232>
- Olden, B. R., Cheng, Y., Yu, J. L., and Pun, S. H. (2018). “Cationic polymers for non-viral gene delivery to human T cells”. *Journal of Controlled Release*, 282(December 2017), 140–147. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.02.043>
- Onder, A., Ilgin, P., Ozay, H., Ozay, O. (2020). “Removal of dye from aqueous medium with pH-sensitive poly[(2-(acryloyloxy)ethyl)trimethylammonium chloride-co-1-vinyl-2-pyrrolidone] cationic hydrogel”. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 8(5), 104436. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2020.104436>
- Ozay, O., Ilgin, P., Ozay, H., Gungor, Z., Yilmaz, B., Kırvaç, 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>
- Park, K. (2014). “Controlled drug delivery systems: Past forward and future back”. *Journal of Controlled Release*, 190, 3–8. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.03.054>
- Patel, Yatin N., and Manish P. Patel. (2013). “Adsorption of Azo Dyes from Water by New

- Poly (3-Acrylamidopropyl)- Trimethylammonium Chloride-Co-N,N-Dimethylacrylamide Superabsorbent Hydrogel - Equilibrium and Kinetic Studies”. *Journal of Environmental Chemical Engineering* 1 (4): 1368–74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jece.2013.09.024>.
- Pettinelli, N., Rodríguez-Llamazares, S., Farrag, Y., Bouza, R., Barral, L., Feijoo-Bandín, S., Lago, F. (2020). “Poly(hydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate) microparticles embedded in κ -carrageenan/locust bean gum hydrogel as a dual drug delivery carrier”. *International Journal of Biological Macromolecules*, 146, 110-118. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.12.193>
- Pimenta, A. F. R., Serro, A. P., Colaço, R., Chauhan, A. (2019). “Optimization of intraocular lens hydrogels for dual drug release: Experimentation and modelling”. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 141(January), 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.05.016>
- Pissis, P., Kyritsis, A. (2013). “Hydration studies in polymer hydrogels”. *Journal of Polymer Science, Part B: Polymer Physics*, 51(3), 159–175. <https://doi.org/10.1002/polb.23220>
- Puiggali-Jou, A., del Valle, L. J., Alemán, C. (2019). “Drug delivery systems based on intrinsically conducting polymers”. *Journal of Controlled Release*, 309, 244–264. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.07.035>
- Qasim, M., Lim, D. J., Park, H., Na, D. (2014). “Nanotechnology for diagnosis and treatment of infectious diseases”. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 14(10), 7374–7387. <https://doi.org/10.1166/jnn.2014.9578>
- Ratkanthwar, K., Hadjichristidis, N., Mays, J. W. (2015). “In an anionic polymerization, water and carbon dioxide must be rigorously excluded from the system. The solvent used is determined by the reactivity of both the initiator and the carbanion of the propagating chain. The reactivity of the anionic active site”. *Anionic Polymerization: Principles, Practice, Strength, Consequences and Applications*, 38(September 1992), 19–59. https://doi.org/10.1007/978-4-431-54186-8_2
- Reddy, N., Rao, K. (2016). “Polymeric Hydrogels: Recent Advances in Toxic Metal Ion Removal and Anticancer Drug Delivery Applications”. *Indian Journal of Advances in Chemical Science*, 4(2), 214–234.

- Sadeghi, S., Motaharian, A. (2013). “Voltammetric sensor based on carbon paste electrode modified with molecular imprinted polymer for determination of sulfadiazine in milk and human serum”. *Materials Science and Engineering C*, 33(8), 4884–4891. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2013.08.001>
- Sahiner, N., Demirci, S., Sahiner, M., Yilmaz, S., Al-Lohedan, H. (2015). “The use of superporous p(3-acrylamidopropyl)trimethyl ammonium chloride cryogels for removal of toxic arsenate anions”. *Journal of Environmental Management*, 152, 66–74. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2015.01.023>
- Saçak, M. (Ed.). (1998). “Giriş”. İçinde Polimer Kimyasına Giriş (s. 1-28). A.Ü.F.F. Döner Sermaye işletmesi Yayınları: Ankara.
- Schacht, E. H. (2004). “Polymer chemistry and hydrogel systems”. *Journal of Physics: Conference Series*, 3, 22–28. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/3/1/004>
- Sharma, S., Tiwari, S. (2020). “A review on biomacromolecular hydrogel classification and its applications”. *International Journal of Biological Macromolecules*, 162, 737–747. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.06.110>
- Sheng, Y., Gao, J., Yin, Z. Z., Kang, J., Kong, Y. (2021). “Dual-drug delivery system based on the hydrogels of alginate and sodium carboxymethyl cellulose for colorectal cancer treatment”. *Carbohydrate Polymers*, 269(June), 118325. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118325>
- Shrivastava, A. (2018). “Introduction to Plastics Engineering”. *Introduction to Plastics Engineering*, 1–16. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-39500-7.00001-0>
- Song, R., Murphy, M., Li, C., Ting, K., Soo, C., Zheng, Z. (2018). “Current development of biodegradable polymeric materials for biomedical applications”. *Drug Design, Development and Therapy*, 12, 3117–3145. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S165440>
- Sroan, B. S., and MacRitchie, F. (2008). “Mechanism of Gas Cell Stability in Breadmaking”. In *Bubbles in Food 2: Novelty, Health and Luxury*. <https://doi.org/10.1016/B978-1-891127-59-5.50033-X>
- Surikumaran, H., Mohamad, S., Sarih, N. M. (2016). “Synthesis and evaluation of methacrylic acid functionalized β -cyclodextrin based molecular imprinted polymer for 2,4-dichlorophenol in water samples”. *Desalination and Water Treatment*, 57(1),

254–267. <https://doi.org/10.1080/19443994.2015.1012333>

- Svenson, S., Tomalia, D. A. (2012). “Dendrimers in biomedical applications”. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(SUPPL.), 102–115. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.030>
- Ullah F., Javed F., İbrar M., Han A., Nurul E.A., Md Akil H.M., (2021). “ Processing strategies of chitosan-built nano-hydrogel as smart drug carriers”. *Nanoscale Processing*, 467-490. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820569-3.00017-7>
- Wang, J., Williamson, G. S., Lancina, M. G., Yang, H. (2017). “Mildly cross-linked dendrimer hydrogel prepared via aza-michael addition reaction for topical brimonidine delivery”. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 13(9), 1089–1096. <https://doi.org/10.1166/jbn.2017.2436>
- Wang, Y., Zhang, S., Wang, J. (2021). “Photo-crosslinkable hydrogel and its biological applications”. *Chinese Chemical Letters*, 32(5), 1603-1614. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2020.11.073>
- Wei, L., Cai, C., Lin, J., Chen, T. (2009). “Dual-drug delivery system based on hydrogel/micelle composites”. *Biomaterials*, 30(13), 2606-2613. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.01.006>
- Wu, Z. X., Zou, X. Y., Yang, L. L., Lin, S., Fan, J., Yang, B., Sun, X. Y., Wan, Q., Chen, Y., Fu, S. Z. (2014). “Thermosensitive hydrogel used in dual drug delivery system with paclitaxel-loaded micelles for in situ treatment of lung cancer”. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 122, 90–98. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2014.06.052>
- Yilmaz, G., Yagci, Y. (2020). “Light-induced step-growth polymerization”. *Progress in Polymer Science*, 100, 101178. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2019.101178>
- Yun, Y. H., Lee, B. K., Park, K. (2015). “Controlled Drug Delivery: Historical perspective for the next generation”. *Journal of Controlled Release*, 219, 2–7. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.10.005>
- Zarrintaj, P., Jouyandeh, M., Ganjali, M. R., Hadavand, B. S., Mozafari, M., Sheiko, S. S., Vatankhah-Varnoosfaderani, M., Gutiérrez, T. J., Saeb, M. R. (2019). “Thermo-

sensitive polymers in medicine: A review”. *European Polymer Journal*, 117(February), 402–423. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.05.024>

Zhu, C., Tang, N., Gan, J., Zhang, X., Li, Y., Jia, X., and Cheng, Y. (2021). “A pH-sensitive semi-interpenetrating polymer network hydrogels constructed by konjac glucomannan and poly (γ -glutamic acid): Synthesis, characterization and swelling behavior”. *International Journal of Biological Macromolecules*, 185(May), 229–239. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.06.04>

