T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

BİYOMÜHENDİSLİK VE MALZEME MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

KONTROLLÜ İLAÇ SALIM SÜRESİNİN UZATILMASI İÇİN ÇEŞİTLİ MODİFİYE SİLİKA NANOPARTİKÜLLER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BETÜL YILMAZ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. ÖZGÜR ÖZAY

ÇANAKKALE – 2021

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

BİYOMÜHENDİSLİK VE MALZEME MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

KONTROLLÜ İLAÇ SALIM SÜRESİNİN UZATILMASI İÇİN ÇEŞİTLİ MODİFİYE SİLİKA NANOPARTİKÜLLER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BETÜL YILMAZ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. ÖZGÜR ÖZAY

Bu çalışma, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi kurumu tarafından desteklenmiştir.
Proje No: FYL-2019-3106

ÇANAKKALE – 2021

ETİK BEYAN

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

Betül YILMAZ
11/08/2021

TEŞEKKÜR

Bu tezin gerçekleştirilmesinde, çalışma boyunca benden yardımlarının esirgemeyen saygı değer danışman hocam Doç. Dr. Özgür ÖZAY'a, bilgi birikimleriyle her zaman yolumu aydınlatan Prof. Dr. Hava ÖZAY ve Doç. Dr. Pınar ILGIN'a, emeklerini benden esirgemeyen ve her zaman motivasyonlarıyla bana güç veren Alper ÖNDER ve Zeynep Güngör'e, hayatımın her evresinde bana destek olan değerli aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Betül YILMAZ

Çanakkale, Ağustos 2021

ÖZET

KONTROLLÜ İLAÇ SALIM SÜRESİNİN UZATILMASI İÇİN ÇEŞİTLİ MODİFİYE SİLİKA NANOPARTİKÜLLER

Betül YILMAZ
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Biyomühendislik ve Malzeme Mühendisliği Anabilim Dalı Yüksek Lisans
Danışman: Doç. Dr. Özgür ÖZAY
11/08/2021, 80

Son zamanlarda ilaç taşıyıcı sistemler, ilaç tedavilerinde giderek daha önemli hale gelmektedir. İlaç taşıyıcı sistemler, klasik yollarla alınmakta olan ilaçların doz miktarını ve doz sıklığını azaltmayı, buna bağlı olarak da ilaçlarının sebep olduğu toksik özelliğinin azaltılmasını amaçlar.

Bu çalışmada silisyum içeren silika nanopartiküller sentezlendi. Silika nanopartiküllerin yüzey modifikasyonu çeşitli modifiye edici ajanlar gerçekleştirildi. İlaç salım çalışmaları için model ilaç olarak Rhodamin 6G kullanıldı ve salım ortamı olarak PBS ortamı kullanıldı. Bunun yanında modifiye edilmiş silika nanopartiküller çapraz bağlayıcı olarak p(HEMA) ve p(HEMA-co-APTMACl) hidrojel yapılarına katıldı. Hidrojellerin şişme çalışmaları yapıldı. İlaç olarak sodyum diklofenak kullanıldı ve PBS ortamında salım deneyleri yapıldı.

Sentezlenen bir diğer silisyum içerikli yapı olarak kopolimerik silika mikropartikülleri silisyum öncülü olan TEVS ve HEMA monomeri kullanılarak mikroemülsiyon yöntemi ile sentezlendi. Sentezlenen mikropartiküllere TMP ilacı yüklendi ve SGF ortamında ilaç salımları yapıldı. Sentezlenen silika temelli materyaller SEM, EDX, TEM, FTIR analizleri ile karakterize edildi. Ayrıca ilaç yüklü ve ilaç yüklü

olmayan materyallerin *S.aureus*, *B.subtilis* ve *E.coli* bakterilerine karşı antibakteriyel aktivitesi incelendi.

Anahtar Kelimeler: Silika Nanopartiküller, İlaç Salım Sistemleri, Kompozit Hidrojeller

ABSTRACT

MODIFIED SILICA NANOPARTICLES FOR EXTENDING CONTROLLED DRUG RELEASE TIME

Betül YILMAZ

Çanakkale Onsekiz Mart University

Institute of Graduate Education

Master of Science Thesis in Bioengineering and Material Engneering

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Özgür ÖZAY

11/08/2021, 80

Recently drug delivery systems are becoming more and more important in drug treatments. Drug delivery systems aim to reduce the dose amount and dose frequency of conventionally taken drugs, and correspondingly, to reduce the toxic properties of drugs.

In this study, silica nanoparticles containing silicon were synthesized. Surface modification of silica nanoparticles was achieved using various modifying agents. Rhodamine 6G used as the model drug for drug release studies, and PBS medium was used as the release medium. In addition, modified silica nanoparticles were added to p(HEMA) and p(HEMA-co-APTMACl) hydrogel structures as crosslinkers. Swelling studies of hydrogels were carried out. Sodium diclofenac was used as a drug, and release experiments were performed in PBS medium.

Copolymer silica microparticles as another silicon-containing structure was synthesized by microemulsion method using silicon precursor TEVS and HEMA monomer. TMP drug was loaded into synthesized microparticles and drug release experiments were performed in SGF medium. The synthesized silica-based materials were characterized by SEM, EDX, TEM, and FTIR analyses. In addition, antibcterial activity of drug-loaded and unloaded materials against *S.aureus, B.subtilis,* and *E.coli* bacteria was investigated.

Keywords: Silica Nanoparticles, Drug Delivery Systems, Composite Hydrogels

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ETİK BEYAN ii
TEŞEKKÜR iii
ÖZET iv
ABSTRACT vi
İÇİNDEKİLER viii
SİMGE ve KISALTMALAR xi
TABLOLAR DİZİNİ xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ xiv

BİRİNCİ BÖLÜM

GİRİŞ

1.1. Polimerler 2
1.2. Polimerlerin Sınıflandırılması 3
1.2.1. Polimerik Bileşenine Göre Polimerler 3
1.2.2. Çapraz Bağlanma Türlerine Göre Polimerler 4
1.2.3. Kaynağına Göre Polimerler 4
1.2.4. Sahip Olduğu Elektrik Yüküne Göre Polimerler 5
1.3. Polimerlerin Mekanizması 5
1.3.1. Katılma Polimerizasyonu (Zincir Büyüme Polimerizasyonu) 5
1.3.2. Basamaklı Polimerizasyon (Kondenzasyon Polimerizasyonu) 6
1.4. Polimerlerin Hazırlanması 6
1.4.1. Kütle Polimerizasyonu 6
1.4.2. Süspansiyon Polimerizasyonu 6
1.4.3. Emülsiyon Polimerizasyonu 7
1.4.4. Çözelti Polimerizasyonu 7
1.4.5. Dispersiyon Polimerizasyonu 8
1.5. Kontrollü İlaç Taşıyıcı Sistemler 8
1.6. Hidrojeller 10
1.7. Nanoteknoloji ve Nanopartiküller 14
1.8. İlaç Salımında Kullanılan Nano-Sistemler 15

1.8.1. Altın Nanopartiküller 15
1.8.2. Karbon Temelli Nanopartiküller 15
1.8.3. Gümüş Nanopartiküller 16
1.8.4. Lipozomlar 16
1.8.5. Dendrimerler 16
1.8.6. Silika Nanopartiküller 17
1.9. Silika Nanopartiküllerin Sentez Yöntemleri 18
1.9.1. Stöber Metodu 18
1.9.2. Ters Mikroemülsiyon Metodu 20
1.10. Silika Nanopartiküllerin Modifikasyonu 20

İKİNCİ BÖLÜM

ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Önceki Çalışmalar 23

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal 27
3.2. Yöntem 27
3.2.1. Silika Nanopartiküllerin Sentezi 27
3.2.2. Silika Nanopartiküllerin Modifikasyonu 28
3.2.3. Silika Nanopartiküllere İlaç Yüklemesi ve Salımı 29
3.2.4. Antibakteriyel Analiz 29
3.2.5. SiNP Temelli Çapraz Bağlayıcıların Sentezi 30
3.2.6. SiNP Temelli Çapraz Bağlayıcılar Kullanılarak Çapraz Bağlanmış p(HEMA) ve p(HEMA-co-APTAMCl) Hidrojellerinin Sentezi 30
3.2.7. Hidrojellerin Şişme Çalışması 31
3.2.8. İlaç Yükleme ve Salım Çalışması 31
3.2.9. Antibakteriyel Analiz 32
3.2.10. HEMA-co-TEVS Mikropartiküllerin Sentezi 32
3.2.11. HEMA-co-TEVS Mikropartiküllere İlaç Yükleme ve Salım Çalışması 33
3.2.12. Antibakteriyel Analiz 33

3.3. İlaç Salım Kinetikleri 33

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Modifiye Silika Nanopartiküller 35
4.1.1. Modifiye Silika Nanopartiküllerin Karakterizasyonları 35
4.1.2. İlaç Salım Çalışması 39
4.1.3. Antibakteriyel Analiz 41
4.2. SiNP Temelli Çapraz Bağlayıcılar ile Çapraz Bağlı p(HEMA) ve p(HEMA-co-APTMACl) Hidrojeller 42
4.2.1. SiNP Temelli Çapraz Bağlayıcılar ve Hidrojellerin Karakterizasyonları 42
4.2.2. Hidrojellerin Şişme Çalışması ve Şişme Kinetiği 48
4.2.3. İlaç Salım Çalışması 51
4.2.4. Antibakteriyel Analiz 54
4.3. HEMA-co-TEVS Mikropariküller 56
4.3.1. HEMA-co-TEVS Mikropartiküllerin Karakterizasyonları 56
4.3.2. İlaç Salım Çalışması 58
4.3.3. Antibakteriyel Analiz 60

BEŞİNCİ BÖLÜM

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç ve Öneriler 62
KAYNAKLAR 64

SİMGE VE KISALTMALAR

SiNP	Silika nanopartikül
SiNP-NH_2	Amin modifiyeli silika nanopartikül
SiNP-GMA	Glisidil metakrilat modifiyeli silika nanopartikül
SiNP-PNCl	Fosfazen modifiyeli silika nanopartikül
TMP	Trimetoprim
Rh6G	Rodamin 6G
TEOS	Tetraetil ortosilikat
HEMA	Hidroksietil metakrilat
APTMACl	(3-akrilamidopropil)trimetilamonyum klorür
APTES	3-aminopropiltrietoksisilan
GMA	Glisidil metaktilat
TEVS	Trietoksivinilsilan
SEM	Taramalı elektron mikroskobu
EDX	Enerji dağılımlı X-ışını spektometresis
FTIR	Fourier dönüşümlü kızılötesi spektrofotometre
TEM	Geçirimli elektron mikroskobu
PAMAM	Poliamidoamin
EGDMA	Etilen glikol dimekrilat
APS	Amonyum persülfat
TEMED	Tetremetiletilendiamin
CTAB	Setiltrimetilamonyum bromit
TEA	Trietilamin
SGF	Simüle edilmiş gastrit sıvısı
PBS	Fosfat tampon sıvısı
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
HCl	Hidroklorik asit
PEG	Polietilen glikol
MAA	Metakrilit asit
AA	Akrilik asit
DOX	Doksorubisin

NIPAM	N-izopropilakrilamid
NSAID	Steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar
GSH	Glutatyon
DMSO	Dimetil sülfoksit
SDS	Sodyum dodesil sülfat
MPTS	(3-Merkaptopropil)trimetoksisilan
THSC	Trihidroksisilil propil karboksilat
PNCl	Heksaklorosiklotrifosfazen
mL	Mililitre
µL	Mikrolitre
gr	Gram
nm	Nanometre
µg	Mikrogram
rpm	1 dakikada gerçekleştirilen devir sayısı
ºC	Santigrat derece
t	Zaman
cm	Santimetre
n	Difüzyon üsteli
K	İlaç salım hız sabiti
R^2	Regresyon sabiti
D	Difüzyon katsayısı
S_{max}	Teorik denge şişme oranı
k_s	Şişme hız sabiti
r_0	Başlangıç şişme hızı
pK_a	Asit ayrışma sabiti
dk	Dakika
$HAuCl_4$	Hidrojen tetrakloroaurat(III)

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo No	Tablo Adı	Sayfa No
Tablo 1	"n" değerine bağlı difüzyon mekanizmaları	13
Tablo 2	Modifiye silika nanopartiküllere ait ilaç salım kinetik parametreleri	41
Tablo 3	Örneklerin bakterilere karşı oluşturdukları inhibisyon çapları (cm)	41
Tablo 4	Hidrojellere ait şişme kinetiği parametreleri	51
Tablo 5	Hidrojellerin sodyum diklofenak ilacı için salım kinetiğine ait parametreleri	54
Tablo 6	İlaç yüklü ve ilaç yüklü olmayan hidrojellerin oluşturdukları inhibisyon çapları (cm)	54
Tablo 7	HEMA-co-TEVS mikropartiküllerin ilaç salım kinetiğine ait parametreleri	59
Tablo 8	Örneklerin bakterilere karşı oluşturdukları inhibisyon çapları (cm)	60

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Şekil Adı	Sayfa No
Şekil 1	Monomerlerin farklı şekilde dizilmesiyle oluşan polimer zincirleri	3
Şekil 2	Farklı formlardaki polimer zincirleri	4
Şekil 3	Çapraz bağlı hidrojel yapısı	10
Şekil 4	Hidrojellerin biyomedikal alanlarda kullanımı	11
Şekil 5	Stöber metodu reaksiyon süreci	19
Şekil 6	Silika nanopartiküllerin Stöber metodu ile sentezi	35
Şekil 7	Silika nanopartiküllerin modifikasyon şeması	36
Şekil 8	Modifiye silika nanopartiküllere ait FTIR spektrum analizi	37
Şekil 9	Silika ve modifiye silika nanopartiküllere ait SEM görüntüleri (a) saf silika (b) SiNP-NH2 (c) SiNP- PNCl (d) SiNP-TMP	38
Şekil 10	Silika ve modifiye silika nanopartiküllere ait EDX analizler (a) saf silika (b) SiNP-NH2 (c) SiNP-PNCl (d) SiNP-TMP	39
Şekil 11	Rh6G yüklü modifiye silika nanopartiküllerin PBS ortamında ilaç salım grafiği	40
Şekil 12	Silika nanopartiküllerin antibakteriyel test çalışması görüntüleri (a-c-e) TMP ile modifiye edilmiş silika nanopartiküller (b-d-f) Rh6G yüklü TMP modifiyeli silika nanopartiküller	42
Şekil 13	Silika temelli çapraz bağlayıcıların sentezi	43
Şekil 14	Silika temelli çapraz bağlayıcılar ile çapraz bağlanmış hidrojellerin sentez şeması (a) p(HEMA) (b) p(HEMA-co-	44

APTMACl)

Şekil 15	Silika temelli çapraz bağlayıcıların FTIR spektrumları	45
Şekil 16	Hidrojellere ait FTIR spektrum analizleri	45
Şekil 17	Silika nanopartiküllerin SEM görüntüleri (a) SiNP-NH2 (b) SiNP-GMA (çapraz bağlayıcı)	46
Şekil 18	Çapraz bağlayıcı modifiye silika nanopartiküllerin TEM görüntüleri (SiNP-GMA)	47
Şekil 19	Silika ile çapraz bağlanmış hidrojellerin SEM görüntüleri (a) p(HEMA-co-APTMACl) (b) p(HEMA)	47
Şekil 20	Hidrojellerin şişme çalışması (a) p(HEMA) (b) p(HEMA-co-APTMACl)	49
Şekil 21	Hidrojellerin distile su içerisinde şişmiş görüntüleri	50
Şekil 22	Hidrojellerin sodyum diklofenak ilacını tutma miktarları	51
Şekil 23	Sodyum diklofenak yüklü yüklü hidrojellerin PBS ortamı içerinde salımı (a) p(HEMA) (b) p(HEMA-co-APTMACl)	53
Şekil 24	Hidrojellerin antibakteriyel test görüntüleri (a) ilaç yüklü olmayan p(HEMA-co-APTMACl) (b) ilaç yüklü p(HEMA-co-APTMACl) (c) ilaç yüklü olmayan p(HEMA) (d) ilaç yüklü p(HEMA)	55
Şekil 25	HEMA-co-TEVS mikropartiküllerin sentez şeması	56
Şekil 26	HEMA-co-TEVS mikropartiküllerin FTIR spektrum analizleri	57
Şekil 27	HEMA-co-TEVS mikropartiküllere ait SEM görüntüleri	58
Şekil 28	TMP yüklü HEMA-co-TEVS mikropartiküllerin SGF içerisinde salımı	59

Şekil 29	Mikropartiküllerin antibakteriyel test çalışmalarına ait görüntüler (a-c-e) ilaç yüklü olmayan örnekler (b-d-f) TMP ilacı yüklü örnekler	61

BİRİNCİ BÖLÜM

GİRİŞ

Polimerik malzemeler kolay sentezi, uygun maliyeti, çeşitli fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip olmasından kaynaklı olarak günümüzde tarım, eczacılık, çevre uygulamaları, biyomedikal alanlar gibi birçok sektörde kullanım alanı bulmaktadır (Romero vd., 2020). Hidrojeller suyu seven hidrofilik yapısıyla oldukça dikkat çeken polimerik bir materyaller grubudur. Polimer yapısındaki fonsiyonel gruplar hidrojellere hidrofilik özellik katar ve bu sayede yüksek miktarda su tutma kapasitesine sahiptir. Zincirler arasında bulunan çapraz bağlar ise su içerisinde şişerken çözünmeye karşı direnç verir. Ayrıca biyouyumlu, esnek yapıdadırlar. Literatürde hidrojellerle ilgili farklı alanlarda birçok çalışma mevcuttur ve araştırılmaya da devam edilmektedir (Baigorria vd., 2021).

Mikro/nano boyutlardaki materyaller ise yüksek yüzey alanına sahiptir. Bu nedenle makro materyallere göre çok daha fazla etken maddeyi hapsedebilme potansiyelleri vardır. Bu sebeple çevre uygulamalarında, sensör, biyogörüntüleme, ilaç/gen taşınmasında kullanılabilir. Terapötik ajanların, biyomoleküllerin istenilen bölgeye hedeflendirilmesi ve salınması için mikro/nano taşıyıcı sistemler tasarlanabilir. Terapötik ajanların materyal üzerinde adsorbe edilmesi, konjuge veya enkapsüle edilmesi gibi çeşitli yollar ile hedef bölgeye taşınması sağlanabilir. Taşıyıcı sistemler olarak lipitler, polimerik materyaller, metal ve organik/inorganik materyaller kullanılabilir (Brancho-Sanchez vd., 2014).

Silika nanopartiküller biyouyumlulukları, düşük toksisiteleri, ayarlanabilir boyutları sebebiyle ilaç taşıyıcı sistemler gibi biyomedikal alanlarda kullanımı oldukça dikkat çekicidir. Yüzeylerinde var olan silanol grupları sayesinde yüzey modifikasyonlarına izin verir (Acharya vd., 2017). Yüzey modifikasyonları nanopartiküllerin istenilmeyen kimyasal veya fiziksel özelliklerini iyileştirmek ya da ilaç taşıyıcı sistemleri hedeflendirme/uyarıcı duyarlı özelliklerde tasarlamak için ihtiyaç duyulmaktadır. Böylece ilaç hedeflendirme özellikleri katılarak dozaj miktarına bağlı toksik özellikleri en aza

indirebilir, ilaçların kan dolaşımında kalış sürelerini uzatılabilir. Bu şekilde etkin bir ilaç tedavisi sağlanır (Liberman vd., 2014).

Bu tez çalışmasında silisyum içeren monomerler kullanılarak çeşitli silika temelli nanopartiküller ve mikropartiküller sentezlendi. Silika nanopartiküllerin sentezi için sıklıkla kullanılan yöntemlerden biri olan Stöber metodu kullanıldı. Stöber metodu geniş boyut aralığında ve monodispers özellikte partiküller sunar. Sentezlenen silika nanopartiküller APTES, fosfazen, TMP ile modifiye edilerek ilaç salım sistemlerinde kullanımı araştırıldı. Bunun yanında epoksit grubu bulunan GMA ile silika nanopartiküllerin yüzey modifikasyonu gerçekleştirilerek yeni tür silika temelli çapraz bağlayıcılar elde edildi. HEMA, APTMACl monomerlerinin nanopartiküler çapraz bağlayıcılar kullanılarak hidrojel sentezleri gerçekleştirildi. Hidrojellerin şişme karakterizasyonları yapıldı. Mikro boyutlarda sentezlenen silika temelli kopolimerik mikropartiküller ise mikroemülsiyon metodu kullanılarak sentezlendi. Burada HEMA monomeri ile birlikte silisyum kaynağı olarak vinil grubu içeren TEVS monomeri kullanıldı. Elde edilen yapılar FTIR, SEM-EDX, TEM analizleri yapılarak yapı bileşenleri ve morfolojileri incelendi. Sentezlenen materyallerin ilaç salım çalışmaları fizyolojik sıcaklıkta ve çeşitli simüle edilmiş vücut sıvılarında yapıldı. Bunun yanında sentezlenen mikro-/nano- silika partiküllerin ve modifiye silikaların çapraz bağlayıcı olarak kullanıldığı hidrojellerin *S.aureus, B.subtilis* ve *E.coli* bakterilerine karşı antibakteriyel özellikleri incelendi.

1.1. Polimerler

Yunancadan dilimize gelen polimer kelimesi “poli-meros, çok-parçalı” anlamını taşımaktadır. Basit bir ifadeyle makromoleküller olarak da bilinen polimerler, monomer olarak isimlendirilen çok sayıda moleküler birimlerin bir araya gelerek tekrarlı şekilde devam eden, birbirine kovalent olarak bağlandığı uzun zincirli yapılardır (Fried, 2014). Polimerler yaşamın başladığı andan itibaren her yerde var olan yapılardır. DNA, RNA, proteinler gibi doğal formda olan yapılar canlıların yaşamında önemli rol oynarken (Young

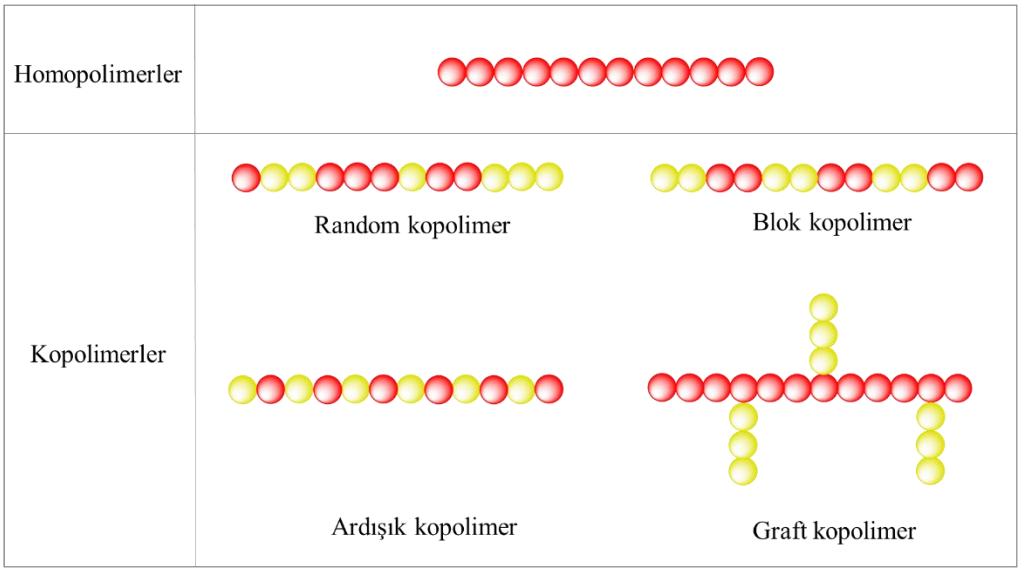
ve Lovell, 2011), plastik olarak kullanılan polipropilen tüm dünyada günlük yaşamda yaygın olarak kullanılmaktadır (Fried, 2014).

1.2. Polimerlerin Sınıflandırılması

Polimerleri birçok farklı özellikleri göre sınıflandırmak mümkündür.

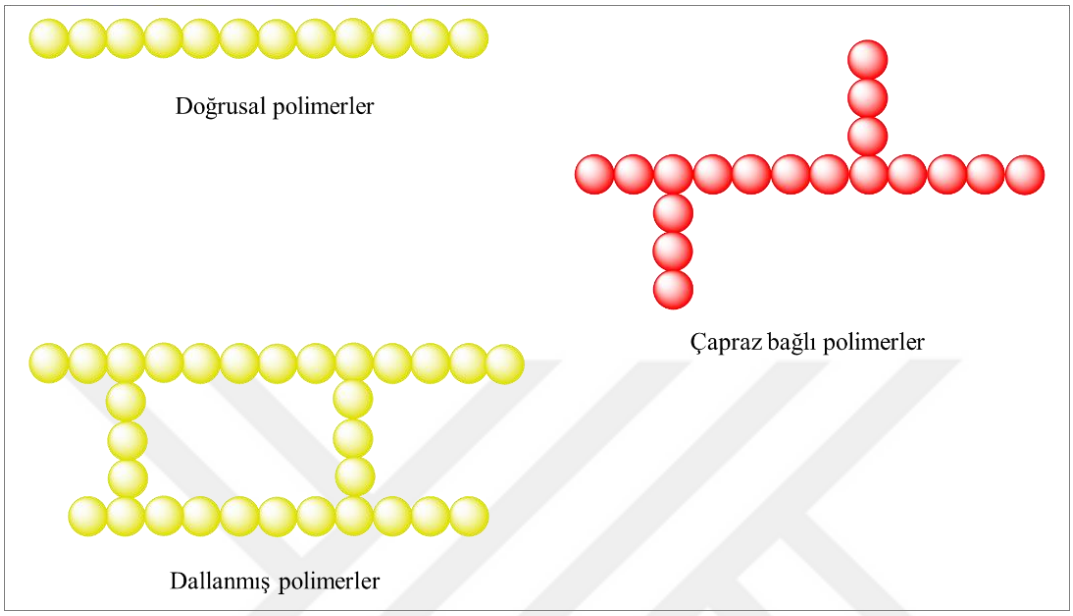
1.2.1. Polimerik Bileşimine Göre Polimerler

Homo-polimerler, polimer zincirin tek bir monomer türünden meydana geldiği yapılardır. Kopolimerler ise polimer zincirinin en az iki farklı monomerden oluştuğu polimerlerdir. Monomerlerin farklı şekillerde dizilmesiyle kopolimeler çeşitlere ayrılırlar. Ardışık kopolimerler iki farklı monomerin sıralı bir şekilde dizilmesiyle oluşur. Blok kopolimerler, monomerlerin sıralı kümeler şekilde yer aldığı polimer zincirleridir. Rastgele kopolimerler, farklı monomerlerin gelişigüzel şekilde dizilimiyle gerçekleşir. Graft polimerler ise homopolimer ana zincire farklı monomerlerin dallanması şeklide oluşan yapılardır (Şekil 1) (Saldívar-Guerra ve Vivaldo-Lima, 2013).



Şekil 1. Monomerlerin farklı şekilde dizilmesiyle oluşan polimer zincirleri

Polimerik zincirler homopolimer ya da kopolimer fark etmeksizin 3 farklı formda bulunabilirler ve Şekil 2'de görülmektedir (Dubé vd., 2013).



Şekil 2. Farklı formlardaki polimer zincirleri

1.2.2. Çapraz Bağlanma Türlerine Göre

Çapraz bağlanma türlerine göre polimerler ikiye ayrılmaktadır: fiziksel çapraz bağlı polimerler ve kimyasal çapraz bağlı polimerler. Kimyasal çapraz bağ ile oluşan polimerler daha kalıcı bağlantılı, stabil yapılardır. Fiziksel çapraz bağlı polimerler ise iyonik etkileşimler, hidrojen bağları gibi fiziksel etkileşimlerde oluşan geçici bağlantılarla oluşur (Ahmed, 2015).

1.2.3. Kaynağına Göre Polimerler

Polimerler doğal ve sentetik olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Doğal polimerler, hayvan ya da bitki kaynaklı canlı organizmalardan elde edilen polimerlerdir (Calori vd., 2020). Bu nedenle çoğu doğal polimerler biyouyumlu, biyolojik olarak bozunmaları ve toksik olmayan özelliklerinden dolayı biyomedikal çalışmalarda oldukça ilgi görmektedir

(Liao ve Huang, 2020). Kitosan, aljinat, pektin, selüloz doğal polimerlere örnek verilebilir (Kulkarni vd., 2012).

Sentetik polimerler laboratuar koşullarında monomerlerin çeşitli polimerizasyon reaksiyonlarıyla oluşturulan polimerlerdir. Maliyeti düşüktür. Hidroksietil metakrilat, polvinil alkol, polikaprolaktonlar sentetik polimer sınıfına örnek verilebilir (Samadian vd., 2020).

1.2.4. Sahip Olduğu Elektrik Yüküne Göre Polimerler

Polimerler zincirlerinin sahip olduğu yükler bakımında nötral, iyonik ve amfolitik olarak ayrılırlar. Nötral polimerler yapılarında herhangi bir yük bulundurmayan polimerlerdir. İyonik polimerler kendi içlerinde anyonik ve katyonik olmak üzere iki ayrı gruba ayrılırlar. Anyonik/katyonik polimerler, homopolimerik olarak ya da nötr bir monomer ile reaksiyona girerek kopolimer şeklinde oluşabilirler. Anyonik polimerler karboksilik (-COOH), sülfonik ($-SO_3H$) gibi gruplar taşırken, katyonik polimerler protonlanmış aminler ($NH_3^+X^-$), kuarter amonyum bileşenleri ($NR_3^+X^-$) yapılarında bulundururlar (Thomson, 1968). Bir diğer grup olan amfolitik polimerler ise her iki yükü bünyesinde bulunduran polimerlerdir (Akkaya, 2009).

1.3. Polimerizasyon Mekanizmaları

1.3.1. Katılma Polimerizasyonu (Zincir Büyüme Polimerizasyonu)

Katılma polimerizsayonu, doymamış çift bağ içeren vinil monomerlerin polimerleştirildiği polimerizasyonlardır. Bu polimerizasyon türünün başlama, büyüme ve sonlanma olmak üzere üç ayrı basamağı vardır. Polimerizasyonun başlaması ortama ilave edilen radikal oluşturucular, pi-bağları ile etkileşime girerek aktif merkezler oluşturur. Bu aktif merkez bir başka monomere bağlanır. Monomerlerin bu şekilde birbirleri ile bağlanıp ilerlemesi ile polimer zincirinin uzaması gerçekleşir. Polimerizasyonun sonlanması ise radikallerin nötrlenmesi ile son bulur. Radikaller üzerinden gerçekleşen bu polimerizasyona serbest radikal polimerizasyonu adı verilir. Katılma polimerizasyonları

radikaller üzerinden olduğu gibi anyonik katılma ve katyonik katılma üzerinden de devam edebilir. (Saçak, 1998).

1.3.2. Basamaklı Polimerizasyon (Kondenzasyon Polimerizasyonu)

Basamaklı polimerizasyon, reaksiyonun monomerlerin fonksiyonel grupları üzerinden yürüdüğü polimerizasyon türüdür. Zincir büyüme polimerizasyonuna kıyasla reaksiyon daha yavaş ilerler ve burada başlama-büyüme-sonlanma gibi aşamalar söz konusu değildir. Tek bir mekanizma üzerinden ilerler. Basamaklı polimerizasyonda iki monomer birleşerek dimerleri, dimerler bir başka monomer ile birleşerek trimerleri oluşturur ve reaksiyon bu şekilde devam ederek polimer zincirini oluşturur. Reaksiyon sonucunda yüksek moleküler ağırlıklı polimerler elde edilir (Stille, 1981).

1.4. Polimerlerin Hazırlanması

1.4.1. Kütle Polimerizasyonu

Kütle polimerizasyonu ortamda sadece monomerin bulunduğu, herhangi bir çözücünün bulunmadığı reaksiyon sınıfıdır. Burada reaksiyon başlatıcılar monomer içerisinde çözülerek doğrudan polimerizasyon başlatılır. Bu yöntemin en belirin ve avantajlı yanı, ürünlerin oldukça saf elde ediliyor olmasıdır. Bunun yanında sentez işlemi kolay ve ekonomik yönden de avantajları vardır. Sıcaklık ve basınç gibi değişkenler, polimer ürünün moleküler özelliklerini kontrol etmek için kullanılır. Polimerizasyon çok hızlı gerçekleşir ve bununla birlikte viskozite artar. Polimerizasyon sırasında büyük miktarda ısı ortaya çıkar. Sıcaklık kontrolünün zor olmasından dolayı patlamalara dahi sebebiyet vermektedir (Beşergil, 2008).

1.4.2. Süspansiyon Polimerizasyonu

Tipik bir süspansiyon polimerizasyon sistemde, yağda çözünenilen, başlatıcı içeren bir veya daha fazla suda çözünmeyen monomer, güçlü bir karıştırma ortamı ve süspanse

edici ajanlar (stabilizatörler) bulunmaktadır. Monomer içeren fazın damlaları süreli bir şekilde sıvı fazda dağılır. Başlatıcılar çoğunlukla bu monomerde çözünürdür ve reaksiyon bu monomer damlacıkları içerisinde başlatılır. Bu monomer içerisinde başlayan polimerizasyon, kütle polimerizasyonuna benzemektedir (Brooks, 2010).

Polimerizasyon ortamında yer alan stabilizatör molekülleri monomer damlacıklarının dış yüzeyine adsorblanarak ara yüzey gerilimini ve bununla birlikte damla oluşumu için gerekli enerjiyi azaltır. Böylelikle fazda bulunan monomer damlacıklarının birleşmesini engeller. Sonrasında ise reaksiyonun ilerlemesiyle oluşan mikrojelllerin birbiri ile yapışarak topaklanma sorununu ortadan kaldırır (Beşergil, 2008).

1.4.3. Emülsiyon Polimerizasyonu

Emülsiyon polimerizasyonu, çeşitli koloidal ve fizikokimyasal özelliklere sahip materyallerin üretimi için yaygın olarak kullanılan metotlardan birisidir. Polimerizasyon ortamında dağıtıcı faz olarak genellikle su bulunur. Suda çözünmeyen hidrofobik monomer molekülleri ilk olarak sürekli şekilde sıvı fazda dağılarak emülsiyon ortamı oluşturur. Ardından ortama ilave edilen başlatıcı ile birlikte, dağılmış olan monomerlerde polimerizasyon başlatılır.

Emülsiyon polimerizasyonunda en önemli husus, ortamda bulunması gerekli olan emülsiyon yapıcı (stabilizatör) ajanlardır. Emülsiyon yapıcı ajanlar lateks adı denilen kararlı bir ortam oluşturarak monomerlerin miseller şeklinde kümelenip dağılma ortamını oluşturur. Aksi halde çekirdeklenmiş lateks partiküllerinin koagülasyonuna sebep olur (Chern, 2006).

1.4.4. Çözelti Polimerizasyonu

Çözelti polimerizasyon reaksiyonu, polimerlerin sentezinde önemli yöntemlerden biridir. Reaksiyon inert bir çözücü, monomer, başlatıcı ve katalizör içerir. Monomer, başlatıcı ve elde edilen polimerler, seçilen çözücü içerisinde çözünür olmalıdır. Kütle

polimerizasyonu ile kıyaslandığında ürünün sıcaklığını kontrol etmek daha kolay olmaktadır. Ürün verimliliği ise daha azdır (Argenta vd., 2019).

1.4.5. Dispersiyon Polimerizasyonu

Dispersiyon polimerizasyonu, mikron boyutunda monodispers polimer partiküllerini tek bir seferde üretmek için dikkat çekici bir yöntemdir. Bu polimerizasyon yönteminde hem monomer hem de başlatıcı reaksiyon ortamı içerisinde çözünebilir yapıdadır. Fakat reaksiyon sonucu oluşan polimerik partiküller çözücü içerisinde çözünmez ya da zayıf çözünürdür. Böylelikle reaksiyon homojen bir şekilde başlatılmış olur. Oluşan makro moleküllerde polimerizasyonun erken aşamasında faz ayrımı gerçekleşir, monomerler çekirdekleşmeye başlar ve birincil partiküller oluşur. Oluşan bu partiküller ortam içerisinde şişer ve bunun sonucunda polimerizasyon, (monodispers tek dağılımlı) parçacıklar şeklinde ilerler. Dispersiyon polimerizasyonu sonucunda oluşan partiküllerin boyut ve dağılımı etkileyen bazı faktörler vardır. Bunlar; kullanılan stabilizatörün ve başlatıcının yapısı ve konsantrasyonu, dispersiyon ortamının çözünürlüğü, karıştırma hızıdır. Dispersiyon polimerizasyonu sonucu elde edilen partiküllerin boyutu yaklaşık olarak 0,1 ile 10 μm aralığında değişim gösterir (Arshady, 1992).

1.5. Kontrollü İlaç Taşıyıcı Sistemler

Çeşitli hastalıklardan dolayı ilaçlar, yaşamımızda temel bileşenlerdir. Klasik olarak oral yolla alınan ilaçlar midede çözülür ve ince bağırsaklarda emilmesinin ardından dolaşım sistemine girmesiyle ilaç etkinliği başlar. Ancak bu kimi ilaçlar için uygun olsa dahi insülin gibi mide ortamına dayamayıp parçalanabilenler için pek de uygun bir yöntem değildir (Lavik vd., 2013). Bunun yanında oral yollarla alınan ilaçların alım sıklığı ve dozaj miktarı da tedavide oldukça önemlidir. Bu şeklide alınan ilaçların, ilacın sadece gerekli alana değil sağlıklı dokularla ya da hücrelerle istenmeyen etkileşimlere girerek zarar verir. İlacın bu yan etkilerini en aza indirmek, ilacın kontrollü, uzun süreli ve doğru zamanlamada salınmasını, ilacın verimliliğinin optimize edilmesini sağlamak ve daha az

dozajla verilerek ilacın toksik etkilerinin azaltılması için biyouyumlu ilaç taşıyıcı sistemler geliştirilmiştir ve bu nedenle özel bir öneme sahiptir (Kwon vd., 2013).

İlk olarak 1950'lerde tarımsal ürünler için, ilaçlar polimer matrisler içerisine yerleştirilerek kullanılmaya başlanmıştır. 1960'larda ise biyomedikal alanlarda kullanımı araştırılmıştır. İlk çalışmalarda silikon kauçuk tüpün iç lümenine ilaç molekülleri yerleştirildi (Judah Folkman vd., 1964). 1976 yılında ise Langer ve Folkman, büyük moleküllerin (soybean tripsin inhibitör) polimer matristen (etilen vinil asetat) yaklaşık 100 güne yakın bir salımın gerçekleşebileceğini gösterdiler (Langer ve Folkman, 1976b). Bu ise ilaç dağıtım dünyasında bir dönüm noktası olarak görülmektedir.

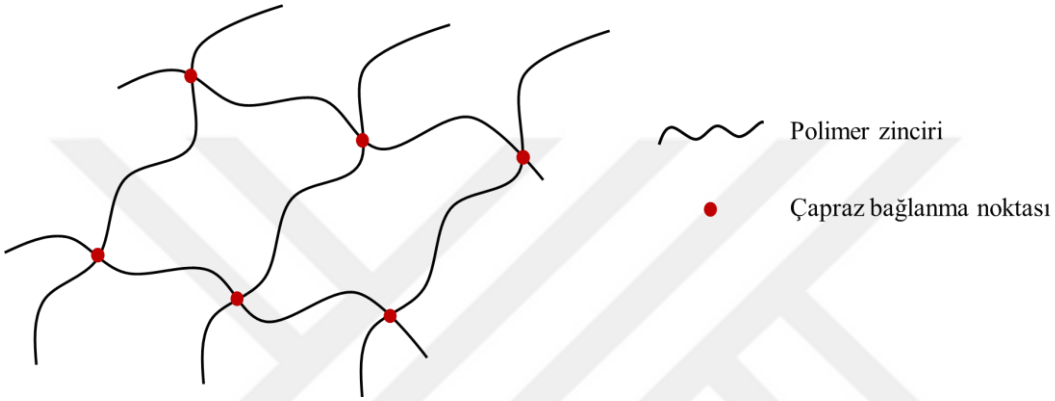
Bu yöntemler ile ilaçların kontrollü bir şekilde uzun süre salınmasına imkan vermektedir. Polimer temeli ilaç sistemlerinde, ilaç moleküllerinin salım hızı kullanılan taşıyıcının özelliklerine göre belirlenmekte ve farklılık göstermektedir. Bunun yanında, polimerik salım sistemleri yüksek tekrarlanabilirliği sayesinde ilaçları bir yıldan daha uzun süre salınmasına izin verir ve sürekli salımı sağlayabilen sistemler de geliştirilebilmektedir. Bu da ilaç moleküllerinin kan plazmasında belirli bir dozaj miktarının sabit kalmasını ve ilaç etkinliğini arttırmaktadır (Langer, 1980a).

Bu kapsamda ilk defa 1990 yılında FDA tarafından onaylanan ilaç taşıyıcı sistem olarak lipozomal amfoterisin B kullanılmıştır. Günümüzde ondan fazla ticari ilaç taşıyıcı sistemler bulunmakta ve kanser, enfeksiyon gibi çeşitli hastalıkların tedavilerinde kullanılmaktadır (Moghanjoughi vd., 2016).

Hastalıkların tedavisinde kullanılmak üzere ilaç salım sistemleri için her geçen gün büyük ilgi görmektedir. Bu sistemlerde geniş gözenekli yapılar içeren hidrojeller, yüksek yüzey alanlarına sahip nano/mikro-boyutlarda üretilen organik/inorganik partiküller kullanılabilmektedir.

1.6. Hidrojeller

Hidrojeller, kendi ağırlıklarının neredeyse bin katı kadar su absorblayabilme yeteneği olan, üç boyutlu ağ yapısı ve gözeneklere sahip polimerik bir malzeme sınıfıdır. Üç boyutlu ağ yapısı polimer zincirlerinin birbirleriyle kovalent bağlar, hidrojen bağları, van der Waals etkileşimleri ile çapraz bağlanmasıyla oluşmaktadır (Laffah vd., 2011).



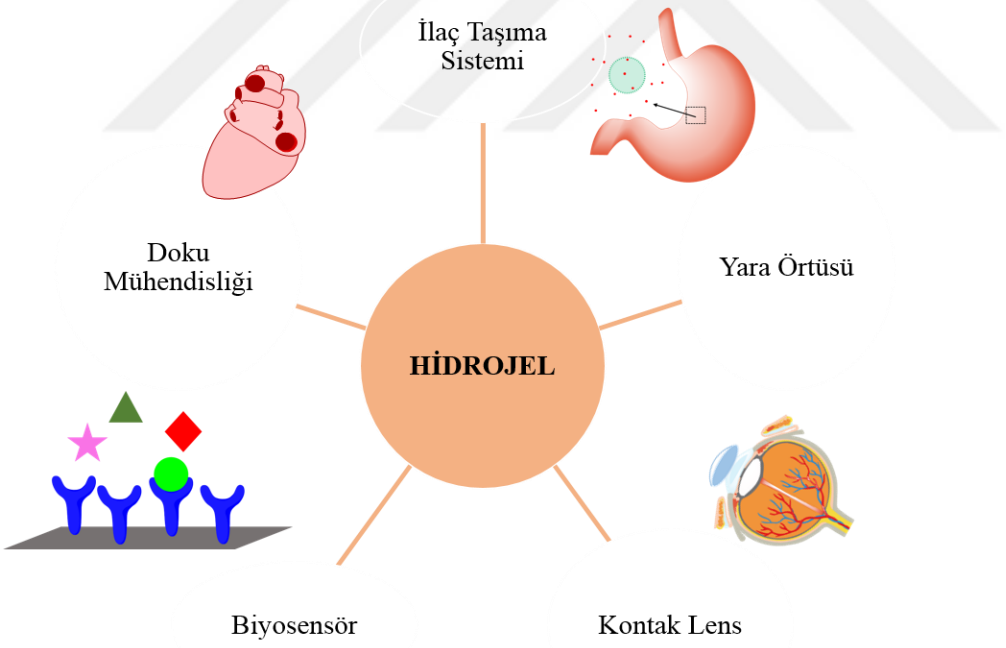
Şekil 3. Çapraz bağlı hidrojel yapısı

Hidrojellerin ortamda bulunan su veya vücut sıvılarını bünyelerinde tutma kabiliyetleri sayesinde geniş uygulama alanı bulmaktadır. Yapılarında bulundurdukları hidroksil (-OH), amin ($-NH_2$), karboksilik (-COOH), amid ($-CONH_2$) veya sülfon grupları ($-SO_3H$) gibi polar gruplar sayesindedir (Salehi vd., 2020). Hidrojeller bünyesinde su tutarken çözünmeyen yapılardır. Bunun sebebi ise bünyesinde var olan zincirler arası çapraz bağlardan kaynaklanmaktadır (Laffah vd., 2011).

Hidrojeller çevre ortamlarına bağlı olarak farklı özellikler de gösterebilmektedir. Duyarlı-hidrojeller olarak isimlendirilen bu tür hidrojeller pH, manyetik alan, sıcaklık, ışık, enzim, antikor, protein, biyomoleküller gibi dış çevre ya da biyolojik uyaranlara karşı tasarlamak mümkündür (Appavoo vd., 2020).

Hidrojellerin şişme, davranışsal özellikleri, biyouyumluluğu ve hidrofilik özellikleri sayesinde birçok alanda kullanıma yer bulmaktadır. Hidrojellerin biyomedikal alanlarda kullanımı ilk kez 1960'larda Wichterle ve Lim tarafından önerilmiştir. Glikolmetakrilat temelli hidrojellerin lens olarak kullanılabilirliği açısından incelenmiştir. İleri çalışmalar ise günümüzde de hala yaygın olarak kullanılmakta olan kontakt lensler için HEMA'nın gelişmesine öncül olmuştur (Nele vd., 2020).

Bunun haricinde ise ilaç dağıtımı, biyosensör, doku mühendisliği, immüno terapinin yer aldığı biyoteknoloji alanının yanı sıra ağır metallerin uzaklaştırılması, su arıtımı gibi çevre uygulamaları ve tekstil endüstrisinde kullanım alanı bulunmaktadır (Vázquez-González ve Willner, 2019; Laffah vd., 2011).



Şekil 4. Hidrojellerin biyomedikal alanlarda kullanımı

Hidrojeller, yapılarındaki gözeneklilik sayesinde fazla miktarda suyu bünyelerinde tutarak şişerler. Hidrojellerin bu şişme davranışlarını karakterize etmek önemlidir. Hidrojellerin şişmesi, çözücü ortamına hidrojellerin çapraz bağlı ağ yapısına difüzyonla girmesiyle başlar ve belirli bir süre sonunda durur. Çözücü ortamın ağ yapıya girme hızı ile hidrojelleden salım hızının eşitlendiği bu durum, hidrojellerin denge halinde maksimum şişme değerine ulaştığı noktadır (Li vd., 2020). Hidrojellerin ne kadar su tuttuğu Eşitlik 1.1 kullanılarak hesaplanabilir.

$$S = \frac{m_t - m_0}{m_0} \tag{1.1}$$

Eşitlikte yer alan S, hidrojellerin şişme oranını (g_{su}/g_{jel}) ifade eder. M_t ve M_0, t anındaki jel kütlesi (g) ve başlangıç anındaki jelin kuru kütlesidir (g) (Nahar vd., 2021).

Hidrojellerin şişme/salım gibi davranışlarının belirlenmesi için suyu hidrojele difüzyon türünün, hızının ve hidrojellerin şişmesindeki etkin kuvvetin anlaşılması gereklidir. Bu da genel olarak Fick difüzyon yasalarının uygulanması ile belirlenir.

$$F = kt^n \tag{1.2a}$$

$$F = \frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \tag{1.2b}$$

Burada M_t; t anındaki hidrojel içerisindeki su kütlesi (g), M_∞; denge haline ulaşmış hidrojelin absorpladığı maksimum su kütlesi, k; Fick sabiti ve n; difüzyon türünü karakterize eden üsteldir (Abbasnezhad vd., 2020).

Difüzyon üsteli ve k sabiti, şişmenin henüz dengeye gelmediğini zaman aralığındaki kütle verilerinin %60'ı alınarak oluşturulan lnF/lnt grafiğinin çizilmesi ile edilen doğrunun eğimi kullanılarak bulunur. Tablo 1'de "n" üstelinin aldığı değere karşılık gelen difüzyon mekanizmaları gösterilmiştir.

Tablo 1

"n" değerine bağlı difüzyon mekanizmaları

İnce film	**Silindirik örnek**	**Küresel örnek**	**Difüzyon mekanizması**
0,5	0,45	0,43	Fickian difüzyon
0,5 ‹ n ‹ 1,00	0,45 ‹ n ‹ 1,00	0,43 ‹ n ‹ 1,00	Fickian olmayan difüzyon
1,00	1,00	1,00	Süper Durum difüzyonu

Fickian difüzyon mekanizmasında suyun hidrojele difüzyon hızı, polimer zincirinin gevşeme (relaksasyon) hızından yavaştır. Dolayısıyla şişme davranışı şişme kontrollüdür. Fickian olmayan difüzyonda tam tersi bir durum vardır. Suyun hidrojele difüzyon hızı polimer zincirinin gevşeme hızından fazladır. Ve burada şişme hızını polimer zincirlerinin gevşeme hızı belirler. n değerinin 1 olduğu Süper durum difüzyon mekanizmasında ise şişme hızı üzerinde hem difüzyon hızı hem de polimer zincirlerinin gevşeme hızı aynı anda etkin olduğu durumdur.

Difüzyon üsteli ve k sabiti, difüzyon katsayısı hesaplanmasında da kullanılır.

$$D = \frac{k(\pi r^2)^n}{4} \tag{1.3}$$

Burada yer alan eşitlikte D; difüzyon katsayısı; r ise hidrojelin yarıçapıdır (cm) (Ekici ve Saraydın, 2004).

1.7. Nanoteknoloji ve Nanopartiküller

Nanoteknoloji kavramı, nanometre ölçeğinde, atomik ve moleküler seviyelerde kontrolü sağlanarak ve işlevsel özelliklerini kullanarak çalışılan bir bilim dalıdır (Roco, 2003).

Günümüzde nano-boyutlu malzemeler katalitik aktiviteleri, elektriksel ve termal iletkenliği gibi ayarlanabilir fizikokimyasal özelliklerinin sunduğu avantajlarıyla birlikte birçok sektörde kulanım alanı bulmaktadır. Nanopartikül denilen bu yapılar genel anlamda 1-100 nm aralığındadır (bir nanometre bir metrenin 10^{-9}'una eşittir) **(**Jeevanandam vd., 2018**).** Diğer makro yapılara kıyasla daha yüksek yüzey/hacim oranına sahiptir (McNamara ve Tofail, 2017). Bunlar yanında kimyasal olarak duyarlı olan nanopartiküllerin hem stabilizasyonu için hem de istenilen özelliklere sahip olması için yüzey modifikasyonlara da imkan tanırlar (Attar, 2020).

Nanoteknoloji kimya, mühendislik, biyoloji, tıp alanını içeren multi-disiplinler arası bir araştırma alanıdır. Nano ölçekli yapılar enzimler, reseptörler ve antikorlar gibi büyük biyolojik moleküllerin boyutlarıyla karşılaştırılabilir düzeydedir (Cai ve Chen, 2007a). İnsan hücresi ve organellerden ise daha küçük boyutlardadır. Kullanılan malzemeye göre ise 1-10 nm skalasında üretimleri de gerçekleştirilebilmektedir (McNeil, 2005).

Nanopartiküller, çeşitli hastalıkların erken teşhisi ve kişiselleştirilmiş tedavilerin geliştirilmesi için biyogörüntüleme ve biyosensör çalışmaları, terapötik ilaç dağıtımı ve gen taşınımı önemli biyomedikal uygulama alanlarıdır (Faraji ve Wipf, 2009). Nanopartiküller son zamanlarda ilaç taşıma sistemlerinde oldukça sık araştırılmaktadır. Nano boyutlarda oluşu hücre ve doku bariyerlerini geçebilme kabiliyeti kazandırır. Suda düşük çözünürlüğe sahip olan ilaçların daha iyi bir şekilde dağılımı sağlar. Ayrıyeten kemoterapide çoklu ilaç direnci gibi önemli problemleri tersine çevirme kapasitesine sahiptir (Sivasankar ve Kumar, 2010). Nanopartiküller belirli bir bölgeye spesifik olarak

istenilen miktarda kontrollü olarak ilaç salımında, enkapsülasyon yoluyla ilaçların yarı ömrünün iyileştirilmesi gibi avantajlarla ön plana çıkmaktadır (Sun vd., 2020).

1.8. İlaç Salımında Kullanılan Nano-Sistemler

1.8.1. Altın Nanopartiküller

Son zamanlarda altın nanopartiküller kolay sentezlenebilir özelliği ve tek dağılımlı yapısı, toksik olmayışı, inert oluşu gibi karakteristik özelliklerinden dolayı, ilaç taşıma sistemlerinde, gen terapilerinde, biyomedikal görüntülüme ve teşhislerde yaygın olarak kullanılmaktadır (Ghosh vd., 2008; Pan vd., 2007), Partikül boyutları yaklaşık olarak 2-100 nm arasındadır. Altın nanopartiküller boyut ve şekillerine göre birçok farklı şekilde sentezlenebilirler. Bunlar, küreler, nanorodlar, nano-kabuklar ve nanokajlardır. Tek dağılımlı bir altın nanopartikülün basit bir sentezi olarak $HAuCl_4$ çözeltisinin sodyum sitrat indirgeme ajanı ile indirgenmesiyle yapılabilmektedir. Sitrat oranı değiştirilerek farklı boyutlarda altın nanopartikül üretilebilmektedir (Cai vd., 2008b).

1.8.2. Karbon Temelli Nanopartiküller

Karbon temelli nano yapılar eşsiz kimyasal ve fiziksel özelliklere sahip olması nedeni ile çeşitli alanlarda önem kazanmıştır. Karbon atomlarının çeşitli şekillerde dizilimleriyle farklı geometrilerde bulunabilirler. Karbon nanotüpler, fullerenler, grafen oksitler bunlardan bazılarıdır (Cha vd., 2013). Karbon nanotüpler, hem saf hem de kimyasal ve yapısal olarak fonksiyonlandırılmış şekillerde kullanımının giderek artmasıyla araştırmacılar tarafından ilgi toplayan nano malzemelerdir (Bilal vd., 2020). Biyomedikal alanlarda çeşitli peptitlerin, proteinlerin, plazmid DNA ve siRNA'ların, ilaç moleküllerinin iletilmesinde nano taşıyıcı görevi görmektedir (Salemi vd., 2020). Biyo-uyumlu, düşük toksik özellik gösteren, iyi penetrasyon kapasitesine sahip olan karbon nanotüpler tek duvarlı ya da çok duvarlı formlarda olabilirler. Diğer karbon temelli nano-yapılara kıyasla yüksek geniş yüzey alanına sahiptir ve bundan dolayısıyla fazla miktarda biyomolekül/ilaçları taşıyabilirler ve hücre içi biyoyararlanım gösterirler. Karbon nanotüpler hidrofobik özellik gösterirler ancak bu sorun yüzey modifikasyonları yapılarak giderilebilir (Ravvi Kiran vd., 2020; Henna vd., 2020).

1.8.3. Gümüş Nanopartiküller

Gümüş nanopartiküller antibakteriyel özellikler gösteren ve benzersiz optik özelliği sayesinde özellikle hastalık tanısında kullanılmak üzere nanotıpta sıklıkla tercih edilmektedir (Kyriakides vd., 2021). Gümüş nanopartiküller diğer metal nanopartiküllere oranla memeli hücrelerde daha düşük toksik özellik gösterirler ve küçük boyutları sayesinde hücre membranından kolayca geçerek potansiyel antibakteriyel ajan görevi (Dawadi vd., 2021). Bu özeliği sayesinde biyomedikal alanlar haricinde su, gıda gibi günlük ihtiyaçların dezenfeksiyon işlemlerinde kullanılabilmektedir (Ravindran vd., 2013).

1.8.4. Lipozomlar

Lipozomlar, en az bir çift fosfolipid tabakadan oluşan küresel veziküllerdir. Çapları 400 nm ile 2,5 μm arasında değişir (Malam vd., 2009). Lipozomlar sulu ortamda amfipatik özellik gösterirler. Bu sayede hem hidrofobik hem de hidrofilik ilaçların taşınmasında avantajlara sahiptir. Bunun yanında biyolojik membrana benzer bir yapıdadır ve biyouyumludurlar (Akbarzadeh vd., 2013). Lipozomlar bu özelliklerinden dolayı ilk defa 1980'lerde ilaç tasıma sistemlerinde kullanılmaya başlanmıştır (Gregoriadis, 1995). Lipozomlar ilaç taşıma sistemlerinde vücut içerisindeki biyolojik engellerden geçerek, ilaç moleküllerini yıkıma karşı koruyarak hedef dokuya taşınmasını ve orada salınmasını sağlar (Akbari vd., 2020).

1.8.5. Dendrimerler

Dendrimerler ağaç şekline benzeyen dallanmış yapıya sahip, homojen ve tek dağılımlı, radyal olarak simetrik, üç boyutlu makromoleküllerdir (Abbasi vd., 2014). Bu aşırı dallanmış yapılardan oluşan makromolekülleri ilk olarak 1978 yılında Fritz Vögtle tarafından keşfedilmiştir. Ardından gelen süreçte ise eş zamanlarda Donald Tomalia tarafından sentezlenen PAMAM dendrimerleri ve George R. Newkome'un ise arborol sistemleri olarak yaygın olarak ilgi görmüştür. Frenchet ise 1991 yılında dendrimerlerin yakınsak yöntemle sentezini bildirmiştir (Bosman vd., 1999). Bu yöntemle dendrimerler, partikül yüzeyinde son uç noktadaki moleküllerle başlayarak içe doğru gelişen bir

reaksiyon gerçekleşir ve çekirdekte birleşirler. Diğer bir sentez yöntemi ise ıraksak yöntemdir. Bu yöntem yakınsak yöntemin zıt şeklinde ilerler. Çekirdekten başlayarak moleküller birbirlerinin uçlarına bağlanıp dallanarak dışa doğru büyüme gösterirler (Vögtle vd., 2000).

Dendrimerlerin yüzeylerinde fazlaca bulunan bu fonksiyonel gruplar sayesinde ilaç ve gen taşınımında birden fazla bağlantı yeri sunarak ilaçların konjugasyonuna, iç bölgelerde enkapsüle edilmesine ve hedeflendirilmesine imkan sağlamaktadır (Dufès vd., 2005).

1.8.6. Silika Nanopartiküller

Silisyum elementi yer kabuğunda en çok bulunan (%25,7) elementlerden bir tanesidir. Fakat doğada hiçbir zaman hammadde olarak bulunamaz, bunun yerine çeşitli silikalar, silikatlar, kum formları elde etmek için oksijenle kombinasyon halindedir. Oksijenle bileşikleri halinde en çok bulunan element haline gelir (Lane ve Burns, 1996). Farklı formlardaki silisyum temelli materyaller gıda, elektronik, sensör uygulamaları, biyomedikal alanlar gibi çeşitli sektörlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu formlardan birisi de nano boyutlarda sentezlenen silika nanopartiküllerdir.

Silika nanopartiküller fizikokimyasal olarak kararlı oluşu, uzun süre dolaşımını destekleyen hidrofilik yüzeyi, düşük toksisite özelliklerinin yanı sıra şekil özellikleri, geniş yüzey alanı, istenen seviyede ayarlanabilir olan partikül ve gözenek boyutu gibi fiziksel özellik parametrelerinin ayarlanmasını mümkün kılmasından dolayı biyomedikal alanlarda diğer nanopartiküllere kıyasla daha dikkat çekicidir (Anselmo vd., 2015; Liberman vd., 2014; Watermann ve Brieger, 2017). Silika nanopartiküllerin kolay modifiye edilebilir olması ilaç, gen ya da biyomoleküllerin yüklenmesiyle birlikte hedefe özgü salımları da mümkündür (Liberman vd., 2014). 2011 yılında kanserin hedeflenen moleküler görüntülenmesi ve tedavinin izlenebilmesinde kullanılmaya yönelik gözeneksiz silika nanopartiküller, insanda ilk klinik denemeler için ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onayı almıştır (Benezra vd., 2011).

Silika nanopartiküller gözenekli ve gözeneksiz olmak üzere sınıflandırılabilir. Gözenekli silika nanopartiküller CTAB gibi çeşitli sürfaktanların reaksiyona eklenmesiyle oluşturulabilir. Sürfaktanların yanında polimerik matrislerin katılmasıyla da gözenekli yapı sağlanabilir (Özçelik, 2016). Gözenek boyutları kullanılan sürfaktanlara ve konsantrasyonlarına bağlı olmakla birlikte 2 ila 50 nm aralığında değişebilmektedir. Biyomoleküllerin ya da ilaç etken maddelerinin taşınımı gözenekli partiküllerden iki şekilde gerçekleşebilir. İlk durumda taşınacak maddelerin bağlanma afinitesi kontrol edilerek yapılır (Tang ve Cheng, 2013). İkinci durum ise taşınacak maddelerin gözeneklere hapsedilip çeşitli uyaranlara duyarlı kapı bekçileri ile salımının kontrol edilmesidir (Taleghani vd., 2021).

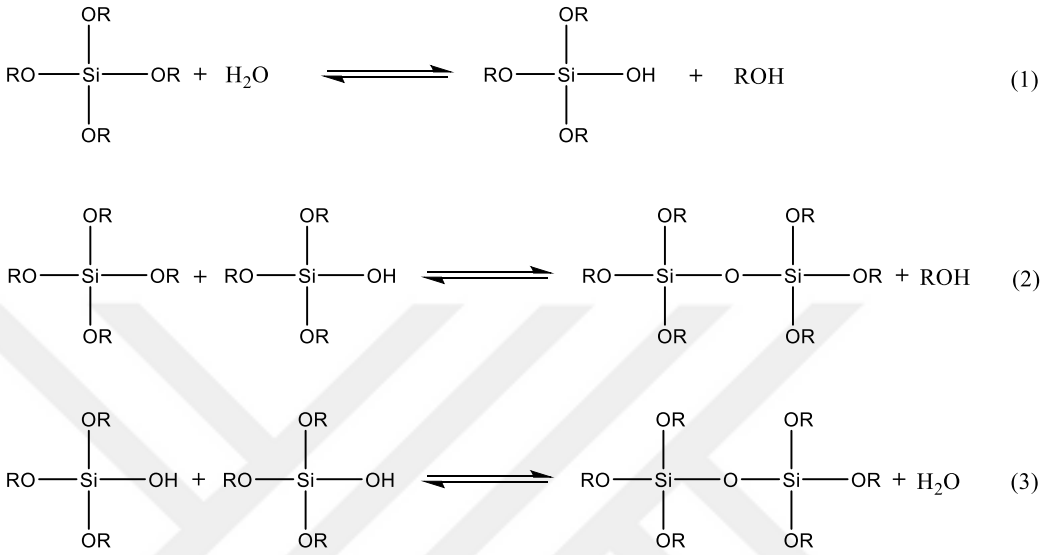
1.9. Silika Nanopartiküllerin Sentez Yöntemleri

Silika nanopartiküller biyosensörden katalize, çevre uygulamalarına kadar birçok alanda kullanıldığı bilinmektedir. Bu nedenle bilim insanları tarafından uzun yıllardır araştırılmakta ve sentez yöntemleri geliştirilmektedir. Sentezlerde genellikle sol-jel metodu kullanılır. Fakat geleneksel sol-jel metodu ile silika nanopartiküllerin düzenli bir morfolojisi sağlanamaz. Boyutları, şekilleri kontrol edilebilir yapılar ilde edebilmek için iki farklı yöntem yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bunlar Stöber metodu ve ters mikroemülsiyon metodudur (Jeelani vd., 2020).

1.9.1. Stöber Metodu

Silika nanopartiküllerin sentezlenmesinde yaygın olarak kullanılan yöntem, Stöber metodudur (Stöber vd., 1968). Stöber metodu ilk defa 1968 yılında Werner Stöber ve arkadaşları tarafından önerilmiştir. Nanopartikül büyüklüğü 50-2000 nm arasında değişen, geniş bir aralıkta sentez imkanı sunan Stöber metodu ile tek ebat dağılımlı (monodisperse), küresel nanopartiküller sentezlemek mümkündür. Uygulaması kolay ve maliyet açısından da uygun olduğundan tercih edilmektedir. Temelde su, alkol, öncül monomer ve bir katalizör varlığında gerçekleşen basit bir sistemi içerir.

Stöber metodu öncül olarak silisyum alkoksiti olan TEOS'un su ve alkol solüsyonu içerisinde, amonyum katalizörü varlığında hidrolizi ve devamında kondenzasyonu ile gerçekleşir. Şekil 5'de Stöber metot süreci gösterilmektedir.



Şekil 5. Stöber metodu reaksiyon süreci

Burada yer alan -R, C_2H_5 molekülünü temsil etmektedir. TEOS hidrolize uğrayarak ara ürün olan siloksan molekülünü ve etanolü oluşturur (Basamak 1). Kondenzasyon polimerizasyonu basamağında ise siloksan molekülü ya TEOS monomeri ile ya da kendisiyle birleşerek polimerizasyon gerçekleşir (Basamak 2-3). Birbirini takip eden bu reaksiyon sonucunda Si-O-Si denilen siloksan ağ yapısı oluşur (Ren vd., 2020; Barrera vd., 2016).

Stöber metodunda yer alan bileşenlerin oranları değiştirilerek partikül büyüklüğü, gözenek boyutu ve yapısı, kullanılacak olan alana ve istenilen özelliklerine göre belirlenebilir (Korzeniowska vd., 2013). Silika nanopartiküllerin boyutlarını belirlenmesinde TEOS/NH_3 molar oranlarının etkisi en fazladır. Bu oranın artması ile birlikte sentezlenen silika nanopartiküllerin boyutları küçülmektedir. Bir çalışmada 0,06 molde sabit tutulan NH_3 konsantrasyonu ile birlikte TEOS miktarının 0,04 molden 0,02 mole düşürülmesi sonucunda ortalama partikül boyutunun 140 nm'den 252 nm'ye arttığı

görülmüştür. (Arantes vd., 2012). Diğer yandan reaksiyon sisteminde su miktarının artışı ise partiküllerin boyutunun artmasına yol açmaktadır (Liv d., 2012).

1.9.2. Ters Mikroemülsiyon Metodu

Silika sentezinde ters mikroemülsiyon yöntemi de sıklıkla kullanılmaktadır. Ters mikroemülsyon yöntemi kullanılarak sentezi gerçekleştirilen silika nanopatiküller ilk defa 1986 yılında yapılmıştır (Wang vd., 2014). Ters mikroemülsiyon metodu bir ya da daha fazla fazda, birbirine karışmayan termodinamik olarak stabil dispersiyonlarıdır. Su, yağ ve yüzey aktif madde olmak üzere üç temel bileşen içerir. Ters mikroemülsiyon metodu (W/O; yağ içinde su), normal mikroemülsiyon metodundan (O/W; su içinde yağ) farklıdır (Asgari vd., 2019; Tan vd., 2004).

Sürfaktanlar, organik bir çözücüde çözülerek ters miselleri oluşturur. Polar baş kısmı iç kısma yönelir ve su ile dolu bir boşluk oluşturur. Buradaki su, partiküllerin büyüklüğünü etkilerken, sistemde su olmaması durumunda daha küçük yapılar oluşur (Malik vd., 2012; Chattopadhyay ve Gupta, 2003). Reaksiyon ortamına giren TEOS, su moleküllerine doğru nüfuz ederek misel ara yüzeyinde hidroliz ve kondenzasyon oluşarak silika nanopartiküller elde edilir. Ters mikroemülsiyon metoduyla 20 ile 500 nm aralık boyutunda monodisperse nanopartiküller sentezlenebilir. Stöber metoduna kıyasla daha dar bir boyut aralığına sahiptir. Katalizör olarak amonyom konsantrasyonları ayarlanarak nanopartiküllerin boyutları istenilen büyüklükte ayarlanabilmektedir (Singh vd., 2019).

1.10. Silika Nanopartiküllerin Modifikasyonu

Kontrollü ilaç salım sistemleri ilaç tedavilerinde zamanla daha önemli hale gelmektedir. İstenilen seviyede ilaç salımı, ilacın yan etkilerinin en aza indirilmesi, ilacın verimlilik süresinin uzatılması gibi birçok avantajları vardır (Qu vd., 2006).

İlaç taşınım sistemleri için nanopartiküller araştırılmaya ve çalışılmaya başlandıkça istenilen tüm özelliklerin tek bir sistem üzerinde birleştirmekte zorluklar yaşanmaya başlanmıştır. Bu sorun ise nanopartiküllerin hem ilaç salım sistemlerinde hem de diğer biyomedikal alanlarda çalışmaları kısıtlamaktadır. Bu sorunu ortadan kaldırmak, nanopartiküllerin verimli bir şekilde kullanılabilirliğini iyileştirmek için yüzey modifikasyonlarına ihtiyaç duyulmaktadır (Jin vd., 2020). Yüzey modifikasyonları ile nanopartiküllerin istenilmeyen kimyasal veya fiziksel özelliklerini iyileştirmek, ilaç taşıma sistemlerine hedeflendirme/uyarıcı duyarlı özellik, floresans özellik gibi karakterler kazandırma kullanılır.

Yüzey modifikasyonları ile yüzey modifikasyonları genellikle uygun tipte ilaç moleküllerini yüzeye bağlamak için ihtiyaç duyulur ve ilaç molekülünün kimyasal yapısına bağlıdır (Botella vd., 2011). İlaç taşıyıcı sistemlerinin, yüzey modifikasyonlarıyla;

- Kan dolaşımında kalış sürelerinin uzatılması
- İlaç hedeflendirme yeteneklerinin kazandırılması
- pH, ısı, ışık gibi uyarıcılarına karşı duyarlılık

sağlamasında etkilidir (Sayıner ve Çomoğlu, 2016).

Silika nanopatiküllerin yüzeylerinde silanol (Si-OH) adı verilen gruplar yer alır. Bu gruplar sayesinde yüzey modifikasyonları kolaylıkla yapılabilmektedir. Çeşitli organik fonksiyonel grupların, nanopartikül yüzeyine kovalent bağlanma ya da elektrostatik etkileşimler sayesinde modifiye edilebilirler (Liv vd., 2012). Silika nanopartiküllerin modifikasyonları iki farklı yolla yapılabilmektedir. Bunlar sentez sonrası aşılama (post-synthesis grafting) ve birlikte yoğunlaştırma (co-condensation) yoludur. Ancak birlikte yoğunlaştırma metodu ile fonksiyonel grupların nanopartikül yüzeyinde düzgün dağılımını sağlasa da, yüzey modifikasyonlarında silika nanopartiküllerin boyut dağılımını ve morfolojisini korumak amacıyla sentez sonrası aşılama metodu çoğunlukla tercih edilmektedir (Biju, 2014).

Yüzey modifikasyonunda polietilen glikol (PEG), amin, karboksil ve fosfat grupları ile silika nanopartiküllerin yüzeyindeki -OH grupları ile reaksiyona girerek birleşirler (Wu vd., 2014). Genellikle yüzey modifikasyonlarında sıklıkla 3-aminopropil trietoksisilan (APTES), 3-merkaptopropil trimetoksisilan (MPTS) (Liberman vd., 2014) ve trihidroksisilil propil karboksilat (THSC) ajanları kullanılır (Botella vd., 2011).

İKİNCİ BÖLÜM

ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

İlaç etken maddelerinin tedavilerde etkinliğini artırmak ve olası yan etkileri azaltmak için hastalıklı dokulara spesifik olarak ve gerekli dozlarda birikimi sağlanmalıdır. İlaçların istenen terapötik seviyeye ulaşması, gerekli alana iletimi ilaç taşıma sistemleri ile mümkün olmaktadır. Nano boyutlardaki nanomalzemeler hastalıklı dokularda kolayca birikebilir ve kontrollü ilaç salımlarını gerçekleştirebilir. Sahip olduğu geniş yüzey alanı ile de yüksek ilaç yükleme kapasitesine sahiptirler. Bu nedenle ilaç salım sistemlerinde silikalar, dendrimerler, lipozomlar gibi çeşitli nanopartiküller son zamanlarda oldukça araştırılmış ve araştırılmaya da devam etmektedir (Mandal vd., 2010).

Gounden ve arkadaşları kitosan ile modifiye edilmiş gümüş nanopartiküller (CS-AgNPs) sentezleyerek bir antikanser ilacı olan cisplatin için pH duyarlı bir ilaç taşıyıcı sistem geliştirmişlerdir. Nanopartiküllerden salınan ilaç miktarı nötr pH olan PBS ortamında, pH değeri 4,5-5,5 olan tümör mikro ortamına göre çok daha az miktarda ve yavaş bir salım göstermiş ve ilacın sağlıklı hücreler için sitotoksik etkisi azalırken meme kanseri hücrelerinde ise serbest ilaca göre daha etkin hücre ölümüne sebep olduğu in vivo çalışmalarında görülmüştür (Gounden vd., 2021).

Bir çalışmada PEG'lenmiş soy lesitin lipozomların oksaliplatin için taşıyıcı sistemler olarak etkinliği araştırılmış ve 24 saatlik zaman diliminde serbest ilaçlar neredeyse tamamını salım ortamına bırakırken PEG'lenmiş lipozomal yapılarda bünyesindeki oksaliplatin ilacının %34'ünü ortama bıraktığı görülmüştür (Le vd., 2021). Vu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da meme kanserinde kullanılan paklitaksel ve anastrozol ilaçlarını lipozomlara yükleyerek in vitro salımı ve meme kanseri hücrelerinde sitotoksisite çalışmalarını yürütmüşlerdir. Çalışmalar sonucunda normal ilaç salım sürelerine kıyasla lipozomlardan daha yavaş bir hızda salım profili sergilediği sonucuna varılmıştır (Vu vd., 2020).

Altın nanopartiküller ile modifiye edilen p(MAA-co-AA) nanotaşıyıcılar ile ışığa ve pH'a duyarlı sistemler geliştirilmiştir (Theodosiou vd., 2019). Yousef ve arkadaşlarını β-siklodekstrinden dendrimerik yapıda nanoyapılar elde ederek DOX ilacını enkapsüle etmişlerdir. Yaptıkları çalışmalar neticesinde sitotoksik etki göstermeyen, kontrollü ilaç salımını sağlayan uygun bir nano-taşıyıcı ilaç sistemleri geliştirmişlerdir (Yousef ve Hassan, 2016).

İlaç salım sistemlerinde kullanılan taşıyıcı materyaller bir uyarana karşı gösterdiği tepki sonucunda taşıdıkları ilaç etken maddelerini ortama bırakabilirler. Bu sistemler uyaranlara duyarlı-ilaç salım sistemleri olarak adlandırılır. Örneğin yapılan bir çalışmada Polietilenoksit hibrit dendrimerlerin çevresine siklik asetaller birleştirilerek pH duyarlı hidrofobik dendrimerler geliştirilmiştir. Bu hidrofobik asetal gruplara sahip olan dendrimerler nötr pH ortamında stabil kalabilirken asidik bir pH ortamında asetal hidroliziyle hidrofobik gruplar ayrılır ve miseller bozulmaya başlar. Bu sayede enkapsüle edilmiş ilaç moleküllerinin salınması gerçekleşir (Gillies vd., 2004).

İlaç salım sistemleri tek bir uyarana duyarlı olmasının yanı sıra çoklu uyarana duyarlı sistemler tasarlamak da mümkündür. Poli(N-isopropilakrilami) (PNIPAM) düşük kritik çözelti sıcaklığının (LCST: 32°C) üstündeki bir sıcaklık ortamına maruz bırakıldığında büzülürler. Dutta ve arkadaşları sıcaklığa duyarlı NIPAM ile pH'a duyarlılık gösteren akrilik asiti kullanarak gentamisin antikanser ilacı için polimerik nanokonjugatları tasarlamışlardır (Dutta vd., 2020). Chen ve arkadaşları çalışmalarında aside duyarlı açilhidrazon ve glutatyon (GSH) duyarlı disülfür bağları içeren bağlayıcılar ile nano boyutlarda β-siklodekstrin (β-CD) yapılar oluşturarak DOX ilacı için uygun bir kontrollü ilaç taşıyıcı sistemler olduğunu göstermişlerdir (Chen vd., 2021).

Silika nanopartiküller, kolay sentezlenebilen, kontrol edilebilir boyut yapısı ile birlikte geniş bir kullanım alanıyla oldukça dikkat çekmektedir. Seramikler, katalizörler, elektik ve termal yalıtkanlar, nem sensörleri, fotoğrafik emülsiyonlar olarak kullanılmaktadır (Altın, 2009). Ayrıca silika nanopartiküller biyogörüntüleme, ilaç ve gen

taşıyıcı sistemlerin yer aldığı biyomedikal uygulama alanlarında oldukça ilgi görmektedir.

Silika nanopartiküller biyouyumludur ve düşük toksik özellikler gösterir. Silika nanopartiküllerin yüzeylerinde bol miktarda yer alan –OH gruplarının varlığı, silika nanopartiküllere kolay modifikasyon özelliği kazandırır. Duyarlı işlevsel gruplar ya da polimerler kullanılarak işlevselleştirilen silika nanopartiküller sıcaklık, pH gibi dış uyaranlara cevap verebilir. Böylelikle kontrol edilebilir bir ilaç salımı sağlanabilir. Xu ve arkadaşları silika nanopartiküllerin yüzeyini pH'a duyarlı bir polimer olan PDEAME ile fonksiyonelleştirmişlerdir. Kuarsetin yüklenen PDEAME aşılı silika nanopartiküllerin ilaç salım miktarının, salım ortamının pH değerinin 7,4'ten 5,5'e düşmesiyle arttığı gözlemlemişlerdir (Xu vd., 2019).

Wang ve arkadaşları silika nanopartikülleri amino grupları ile modifiye ederek hem ilaç tutma kapasitesi hem de salım üzerine etkisi araştırılmıştır. Amino grupları içeren silika nanopartikülleri daha fazla miktarda ilaç tutarken salım hızı ise daha yavaştır. Daha yavaş bir salım göstermesi ise, amino grupları ile ilaç molekülleri arasındaki güçlü hidrojen bağlarından kaynaklanmasıdır (Wang vd., 2017).

Lin ve arkadaşları kanser tedavisi için DOX ilacı ve p53 geni için nano taşıyıcı sistemler geliştirmişlerdir. Burada silika nanopartiküller disülfid bağları aracılığıyla kitosanla modifiye edilmiştir. GSH ortamında buradaki disülfid bağları ayrılır ve silika nanopartiküllerden DOX ilacı ve p53 geni ortama geçer (Lin vd., 2017).

Zúñiga ve arkadaşları, model ilaç olarak Rodamin B için saf silika nanopartiküller, Rodamin B yükleniş silika nanopartiküller ile NIPAM kompozit sistemi ve boş NIPAM polimerleri kullanarak salım üzerine etkisini inceledikleri bir çalışma yürütmüşlerdir. Kompozit sistemin sıcaklık kontrolüyle birlikte daha uzun bir salım gerçekleşmiştir. Bunun sebebi ise kompozit içerisindeki silika nanopartiküllerden salınan etken maddenin NIPAM bariyerinden difüzyon süresiyle ilgilidir (Zúñiga vd., 2017).

Dou ve arkadaşlarının yaptıklarını bir çalışmada silika öncülü TEVS monomeri kullanılarak silika nanopartiküller sentezlemişlerdir. TEVS monomeri yapısında vinil grupları vardır. Silika nanopartiküllerin yüzeylerinde yer alan vinil grupları sayesinde poliakrilik asit hidrojel fiberlerinin sentezinde çapraz bağlayıcılar olarak kullanmışlardır (Dou vd., 2019).

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

Monomer olarak kullanılan tetraetil ortosilikat (%99), trietoksivinilsilan (%97) ve (3-akriloamidopropil)trimetil amonyum klorür (%75) Sigma-Aldrich'ten; 2-hidroksietil metkarilat (%97) ise Acros organics'ten temin edildi. Modifikasyon işlemlerinde kullanılan (3-Aminopropil)trietoksisilan (%99), heksaklorosiklotrifosfazen (%99), glisidil metakrilat (%97) ve polimerizasyonda kullanılan amonyum persülfat, katalizör olan tetrametiletilendiamin ve çapraz bağlayıcı olarak etilen glikol dimetakrilat Sigma Aldrich'ten temin edildi. Çalışmalarda model ilaç olarak kullanılan diklofenak sodyum Acros Organics'ten, trimetoprim ve rodamin 6G (%95) Sigma Aldrich'ten temin edildi. Dimetil sülfoksit (≥ %99,7), toluen, etanol, amonyum hidroksit solüsyonu, sodyum dodesil sülfat, trietilamin (TEA) Sigma-Aldrich'ten temin edildi.

Şişme ve ilaç salım ortamları dahil tüm çalışmalarda distile su kullanıldı. Fosfat tampon sıvısı (PBS; pH:7.0), 500 mL su içerisinde 2,5 gr $KH_2PO_4.H_2O$, 4,29 gr $Na_2HPO_4.2H_2O$ kullanılarak hazırlandı. Simüle edilmiş gastrit sıvısı (SGF; pH:1,2) için yine 500 mL distile su içerisinde 1 gr NaCl, 3,3 mL HCl kullanılarak hazırlandı. Simüle vücut sıvılarının pH değerini ayarlamak için 0,1 M HCl ve 0,1 M NaOH kullanıldı.

3.2. Yöntem

3.2.1. Silika Nanopartiküllerin Sentezi

Nanopartiküllerin sentezi Stöber metoduyla gerçekleştirildi. Bunun için oda sıcaklığında reaksiyon balonu içerisinde sırasıyla 30 mL saf su, 4 mL amonyum hidroksit ve 50 mL etil alkol ilave edilip 1000 rpm de karıştırılmaya başlandı. Bir beher içerisinde ise 25 mL etil alkolde 1 mL TEOS çözündürüldükten sonra reaksiyon balonu içerisine ilave edilerek reaksiyon başlatıldı. Aynı şartlar korunarak 24 saat reaksiyon devam ettirildi.

Reaksiyon sonunda elde edilen karışım 6000 rpm hızda santrifüj edildi. Santrifüj ile elde edilen ürün birkaç kez saf su ve ardından etil alkolle yıkandı. Ardından etüvde 110°C'de 6 saat kurutuldu.

3.2.2. Silika Nanopartiküllerin Modifikasyonu

Silika nanopartiküller 3 basamaktan oluşan modifikasyon işlemine tabii tutuldu. Silika nanopartiküllerin amino grupları ile modifikasyonu birinci basamağı oluşturmaktadır. Bunun için bir reaksiyon balonu içerisine 0,2 gr saf silika nanopartikül alınıp üzerine 5 mL toluen ilave edildi. Ultrasonikasyon cihazında süspanse edildi. Ardından 0,25 mL 3-(triethoxysilyl-propylamine (APTES) eklendi ve 700 rpm'de karıştırıldı. Reaksiyon argon atmosferi altında 280ºC'de geri soğutucuda yapıldı. Reaksiyon işlemi iki gün boyunca devam etti. Reaksiyon bitiminin ardından elde edilen ürün 6000 rpm, 25 dk santrifüjle toplandı. İki kez diklorometan ile yıkaması yapıldı (Bhar vd., 2020). Yıkanan nanopartiküler 80°C'de etüvde kurumaya alındı.

Amin ile modifikasyonun ardından silika nanopartiküllerin ikinci modifikasyon basamağı olan fosfazen ile modifikasyon aşamasına geçildi. 0,110 gr amin-silika nanopartiküller 5 mL toluen içerisinde süspanse edildi. Sonrasında 3,6 mmol, 0,5 mL trietilenamin (TEA) ilave edildi. Bir beher içeride 0,104 gr fosfazen 5 mL tolüen içerisinde çözülerek reaksiyon karışımına ilave edildikten sonra reaksiyon başlatıldı. Reaksiyon 270°C, 700 rpm'de karıştırılarak 2 gün boyunca argon azı altında geri soğutuldu. 2 günün sonunda reaksiyonu biten partiküller santrifüj edilerek (6000 rpm, 20 dk) ortam uzaklaştırıldı ve yıkama işlemine geçildi. Yıkama için sırasıyla diklorometan, etanol, saf su ve etanol kullanıldı. Elde edilen nanopartiküller 45°C'de kurutuldu.

Modifikasyon işlemlerinde üçüncü aşama ilaç ile modifikasyondur. Modifikasyon için amin fonksiyonel grupları içeren trimethoprim (TMP) kullanılmıştır. Fosfazen ile modifiye edilmiş 0,0530 gr silika nanopartiküller 10 mL absolute etanol ile süspanse edilmesinin ardından 0,025 gr TMP ilave edilerek 220°C, 700 rpm'de modifikasyon işlemi başlatıldı. Reaksiyon argon azı altında geri soğutularak 2 gün boyunca kaynatıldı.

Reaksiyon sonunda santrifüj edildi (6000 rpm; 20 dk) ve iki kez etanol ile yıkandı. 45°C'de kurutulmasının ardından ilaç salım çalışmaları için nem içermeyecek şekilde saklandı.

3.2.3. Silika Nanopartiküllere İlaç Yüklemesi ve Salımı

Model ilaç olarak kullanılan Rodamin 6G distile su içerisinde çözülerek 100 mg/L hazırlandı. 10 mL ilaç çözeltisi içerisine 30 mg modifiye silika nanopartiküller eklendi. Manyetik karıştırıcıda 700 rpm hızda 24 saat boyunca karıştırıldı. Sürenin sonunda Rodamin 6G yüklenmiş silika nanopartiküller santrifüj (6000 rpm; 20 dk) ile çöktürüldü ve kurumaya alındı.

İlaç salım çalışmaları PBS (7.0) ortamında ve 37°C'de yapıldı. 30 mg Rodamin 6G yüklü nanopartiküller üzerine 3 mL kadar PBS ortamı ilave edildi. Belirli zaman aralıklarında salım çözeltisi ortamdan uzaklaştırıldı ve yerine taze PBS ortamı eklendi. Alınan salım ortamları içerisindeki Rodamin 6G miktarını analiz etmek için UV-Vis spektrofotometre cihazı kullanıldı. Rodamin 6G için dalga boyu 526 nm'de çalışıldı.

3.2.4. Antibakteriyel Analiz

TMP modifiyeli nanopartiküller ve Rh6G yüklenmiş nanopartiküllerin antibakteriyel özellikleri disk difüzyon yöntemi ile incelendi. Antibakteriyel testler için *E.coli, B.subtilis* ve *S.aureus* bakterileri kullanıldı. Bakterilerin bir gün öncesinde broth agar içerisinde 37ºC'de üremesi gerçekleştirildi. Bakteri süspansiyonundan 20 µl alınarak agar plate üzerine yayılması sağlandı. Eş kütlelerde (0,5 mg) nanopartiküller tartıldı ve saf su kullanılarak bulamaç haline getirilen ve şekil verilen nanopartiküller petri dish üzerine yerleştirildi. 37ºC'de bir gece inkübe edildi. Ardından örnekler etrafında oluşan inhibisyon çapları ölçüldü.

3.2.5. SiNP Temelli Çapraz Bağlayıcıların Sentezi

Amin ile modifiye edilmiş silika nanopartiküller (bkz. Bölüm 3.2.2.), GMA ile reaksiyonu gerçekleştirilerek yeni çapraz bağlayıcı sentezi gerçekleştirildi. Ortam olarak 10 mL DMSO kullanıldı. DMSO içerisine 100 mg amin-silika nanopariküller ilave edilerek süspanse edildi. Daha sonra ortama 1,5 mL GMA ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında, 750 rpm karıştırma hızında 24 saat boyunca devam ettirildi. Reaksiyon gerçekleştikten sonra santrifüj yardımıyla (6000 rpm, 25 dk) örnekler çöktürüldü. Sonrasında safsızlıkların uzaklaştırılması amacıyla 2 defa 10 mL DMSO ile yıkandı ve son yıkaması ise 10 mL etil alkol ile yapıldı. Yıkama sonrasında sentezlenen çapraz bağlayıcı nanopartiküller vakum etüvünde 45°C'de kurutuldu. Kullanana kadar nem almayacak şekilde muhafaza edildi.

3.2.6. SiNP Temelli Çapraz Bağlayıcılar Kullanılarak Çapraz Bağlanmış p(HEMA) ve p(HEMA-co-APTMACl) Hidrojellerinin Sentezi

Hidrojellerin sentezi serbest radikal polimerizasyon yöntemi ile gerçekleştirildi. p(HEMA) için yeni sentezlenen çapraz bağlayıcıdan 2 mg alındı ve 16,45 mmol HEMA süspanse edildi. Karışıma hızlandırıcı olarak görev alan TEMED (40 µL) eklendi. Ayrı bir vial içerisinde monomerin molce yüzde 1'i oranında reaksiyon başlatıcı olan APS, 100 µL saf su ile çözüldü. Reaksiyon karışımına ilave edilerek reaksiyon başlatıldı. Karışım silindirik bir şekil vermek amacıyla enjektör yardımı ile plastik pipet içerisine aktarıldı.

p(HEMA-co-APTMACl) kopolimerik hidrojellerinin sentezi molce 1:1 oranlarında gerçekleştirildi. Bir vial içerisinde sentezlenen yeni tür silika içeren çapraz bağlayıcıdan 20 mg'ı alındı. Üzerine 16,45 mmol HEMA ve molce aynı miktarda APTMACl (%75'lik) eklendi. Homojen dağılımı sağlanana kadar karıştırıldı. Sonrasına reaksiyon karışımı içerisine 100 µL TEMED ilave edildi. Son olarak, sistemdeki toplam monomer oranına göre molce %1 oranında APS (100 µL saf suda) ilave edilerek reaksiyon başlatıldı. Reaksiyonu biten bütün hidrojeller, gün boyunca saf su ile yıkamaya alındı. Hidrojellerin

yıkanması reaksiyona girmeyen safsızlıklar ortamdan uzaklaştırmak içindir. Hidrojeller vakum etüvünde 45ºC'de kurutuldu.

3.2.7. Hidrojellerin Şişme Çalışması

Hidrojellerin şişme çalışmaları, deiyonize su, fosfat tampon sıvısı ve simüle edilmiş gastrit sıvısı içerisinde yapıldı. Kütlesi bilinen hidrojeller şişme ortamına bırakıldı. Belirli zaman aralıklarında şişen hidrojeller çözelti içerisinden çıkarıldı. Üzerinde bulunan fazla sıvı miktarı filtre kağıdı üzerinde alınarak kütleleri tartıldı. Şişme oranlarının hesaplanması için kaydedildi.

Şişme çalışması hidrojellerinin şişme profilini belirmek için yapılır. Bunun için çeşitli matematiksel modellemeler geliştirilmiştir. Yalancı-ikinci derecen kinetik modeli yaygın olarak kullanılan kinetik modellerden bir tanesidir. Matematiksel modeline Eşitlik 3.1'de yer verilmiştir.

$$\frac{t}{S} = A + Bt \tag{3.1}$$

Burada A ($1/S_{max}^2.k_s = 1/r_0$), hidrojelin başlangıçtaki şişme hızının tersinirdir. B ($1/S_{max}$) ise hidrojelin ulaştığı maksimum şişme oranının tersini ifade eder (Ekici ve Saraydın, 2004).

3.2.8. İlaç Yükleme ve Salım Çalışması

Model ilaç olarak bir NSAID ilacı olan sodyum diklofenak seçildi. 200 mg/L konsantrasyonunda ilaç çözeltisi hazırlandı. Hazırlanan 20 mL ilaç çözeltisi içerisine 0,11 gr hidrojel bir gün süreyle bırakıldı. Gün sonunda UV-vis spektrofotometrede 276 nm'de

absorbansına bakılarak ilaç tutma miktarı hesaplanmıştır. İlaç yüklü hidrojeller salım çalışmaları için kurumaya alındı.

Salım çalışmaları PBS ortamı içerisinde 37°C sıcaklıkta gerçekleştirildi. 20 mL PBS ortamı içerisine ilaç yüklü hidrojeller bırakıldı. Belirli zaman aralıklarında içerisinden 3 mL alınarak absorbans değeri ölçüldü. Salım ortamı doygunluk seviyesine ulaştığında taze PBS ortamı ile yenilendi.

3.2.9. Antibakteriyel Analiz

Hidrojelerin antibakteriyel özellikleri disk difüzyon yöntemi kullanılarak incelendi. Antibakteriyel testler için gram negatif bakteri olan *E.coli,* gram pozitif olan *B.subtilis* ve *S.aureus* bakterileri kullanıldı. Bakteriler broth agar içerisinde 37ºC'de üremesi gerçekleştirildi. Bakteri süspansiyonundan 30 µL alınarak agar plate üzerine alındı ve yayılması sağlandı. Kullanılan tüm örnekler önceden UV ile sterilize edildi. Ardından hidrojeller (ilaç yüklü ve ilaç yüklenmemiş hidrojeller) petri üzerine yerleştirildi. 37ºC'de bir gece inkübe edildi. İnhibisyon çapları ölçüldü.

3.2.10. HEMA-co-TEVS Mikropartiküllerin Sentezi

Silisyum temelli mikropartiküller, mikro emülsiyon polimerizasyonu yöntemine göre sentezlendi. Polimerizasyon yağ banyosunda 75°C'de, 700 rpm hızda karıştırılarak ve SDS çözeltisi kullanılarak gerçekleştirildi. 0,1 M 15 mL SDS içerisine 0,3 mL HEMA, eş molar TEVS ilave edildi ve homojen karışımı sağlandı. Ardından molce %10 EGDMA eklendi. 30 dakika sonra 1 mL saf su içerisinde çözülmüş molce %1 APS reaksiyon sistemine eklenerek polimerizasyon başlatıldı ve 6 saat devam ettirildi. Oluşan mikropartiküller santrifüj kullanılarak 6000 rpm hızda 15 dk çöktürüldü. Ardından 5-6 kez saf su ile yıkanarak reaksiyona girmeyen SDS, monomerler ve EGDMA ortamdan uzaklaştırıldı. Elde edilen mikropartiküller kurutularak kullanıma hazır hale getirildi, nemsiz ortamda saklandı.

3.2.11. HEMA-co-TEVS Mikropartiküllere İlaç Yükleme ve Salım Çalışması

Mikropartiküllere trimethoprim ilaç yüklemesi yapıldı. 50 mg/L ilaç çözeltisi deiyonize içerisinde hazırlandı. İçerisine 0,2 gr mikropartiküller ilave edildi. Manyetik karıştırıcıda, oda sıcaklığında 24 saat boyunca karıştırılması sağlandı. Ardında partiküller santrifüj yardımıyla çöktürüldü. 45ºC'de kurutuldu.

İlaç yüklü partiküllerin simüle edilmiş gastrit sıvında (SGF; pH:1.2) ilaç salımı yapıldı. Salım çalışmasında diyaliz membran kullanıldı. İlaç yüklü partiküller (50 mg) diyaliz membran içerisine yerleştirildi. 0,5 mL SGF çözeltisi membran içerisine ilave edildi. 9,5 mL SGF bulunan beher içerisine yerleştirilerek salım çalışması başlatıldı. Belirli zaman aralıklarında SGF ortamına salınan ilaç miktarını değerlendirmek için (λ: 270 nm) UV-vis spektrometre cihazı kullanıldı.

3.2.12. Antibakteriyel Analiz

HEMA-co-TEVS mikropartiküllerin antibakteriyel testleri gram negatif bakteri olan *E.coli*, gram pozitif olan *B.subtilis* ve *S.aureus* bakterileri kullanılarak yapıldı. Bakterilerin ilk önce broth agar içerisinde 37ºC'de üremesi gerçekleştirildi. Bakteri süspansiyonundan 40 μL alınarak agar plate üzerine alınıp yayıldı. Ardından aynı kütlelerde TMP yüklenmiş ve yüklenmemiş mikropartiküller saf su yardımıyla toplanarak petri dishs üzerine alındı. İnkübatörde bir gece, 37ºC'de bekletildi. Süre sonunda örneklerin etrafında oluşan inhibisyon bölgelerinin çapları ölçülüp kaydedildi.

3.2.13. İlaç salım kinetikleri

Yüklenen ilaç ve sistemden ortama salınan ilaç miktarı Eşitlik 3.2 ve Eşitlik 3.3 kullanılarak hesaplandı (Özay ve Özay, 2014a). Bu eşitliklerde yer alan q_t; t anındaki ilaç miktarı (mg/g), C_o; başlangıçtaki ilaç konsantrasyonu, C_{eq}; t anında ilaç çözeltisi içerisine kalan denge ilaç konsantrasyonu, V; çözelti hacmi (L) ; nanopartikül/hidrojelin kuru kütlesi (g), C_t; t anında taşıyıcı sistemden ortama salınan ilaç konsantrasyonudur.

$$q_t = \frac{(C_0 - C_{eq})V}{m} \quad (3.2)$$

$$q_t = \frac{(C_t)V}{m} \quad (3.3)$$

Taşıyıcı sistemlerden salınan ilaçları salım davranışları ve kinetiğini incelemek için çeşitli matematiksel formüller kullanılmaktadır. Burada bu çalışma için Korsmeyer-Peppas güç yasası uygulandı (Bruschi, 2015).

$$log\frac{C_t}{C_\infty} = logK + nlogt \quad (3.4)$$

Eşitlik 3.3'de yer alan C_t, t anında salınan ilaç konsantrasyonu; C_∞, denge halindeki salım ortamında bulunan ilaç konsantrasyonu; n, t zamanına bağlı olarak ilaç salım üssü; K, ilaç salım hızı sabitini ifade eder.

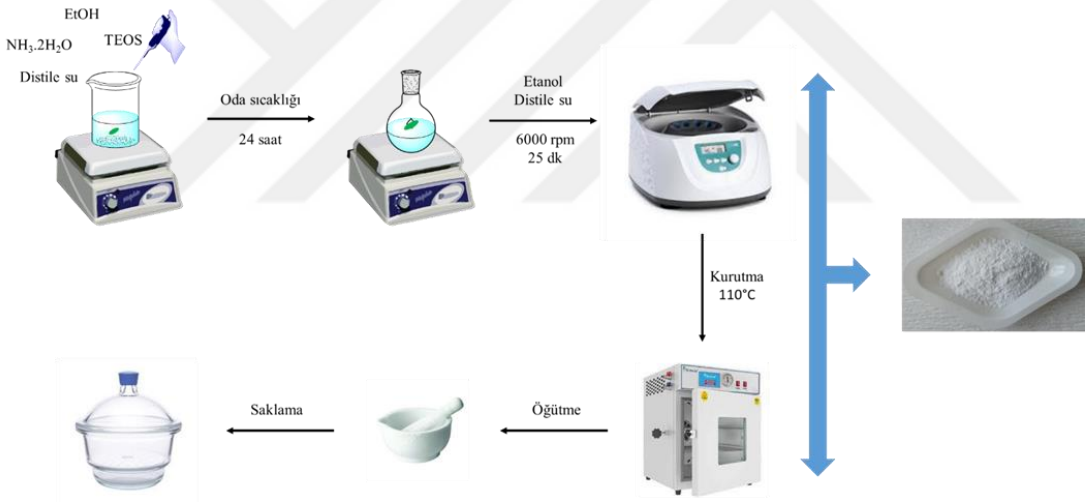
DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Modifiye Silika Nanopartiküller

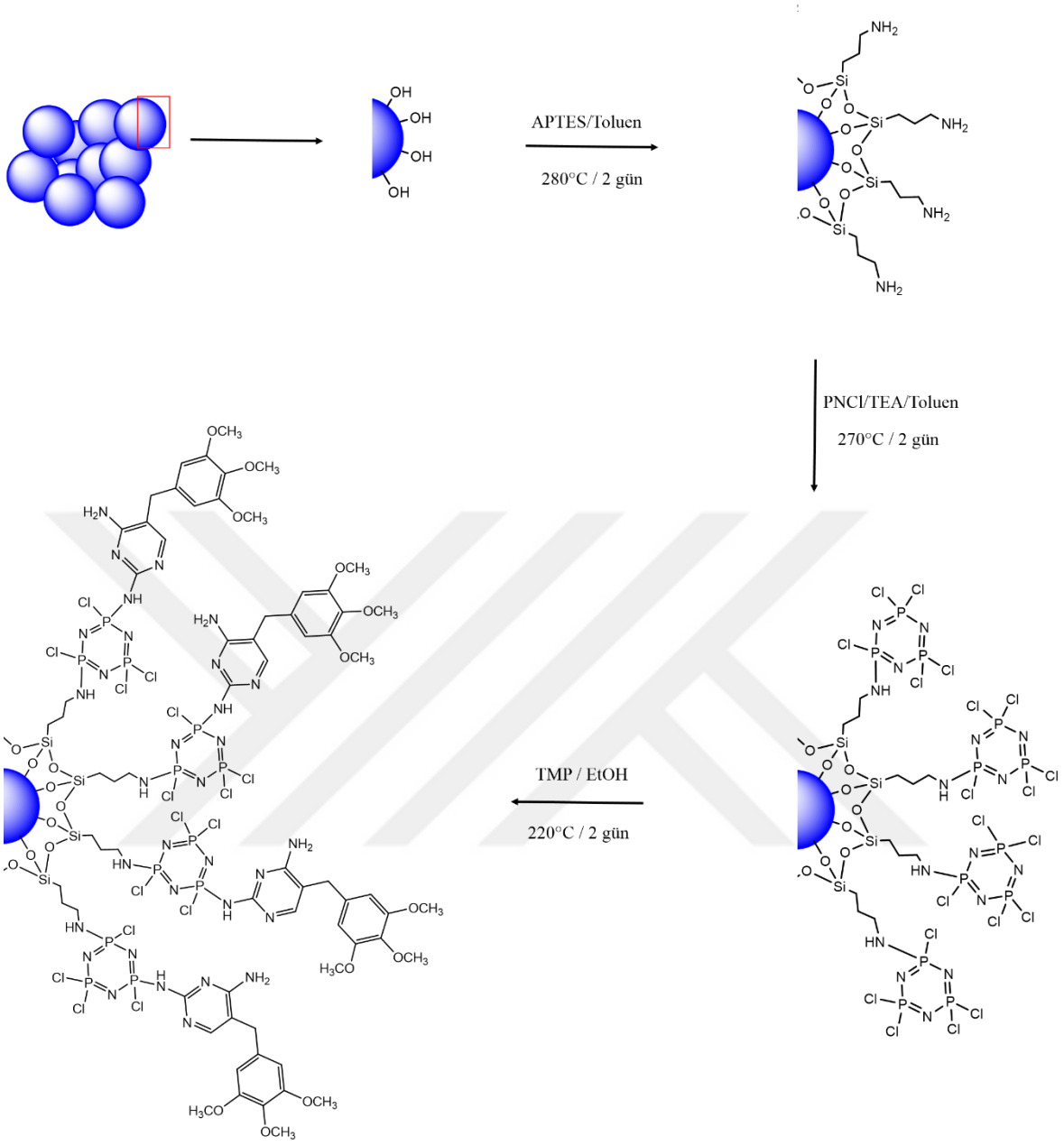
4.1.1. Modifiye Silika Nanopartiküllerin Karakterizasyonları

Stöber metodu TEOS monomerinin baz katalizörü olarak amonyum varlığında ve su ve etanol ortamında, hidrolizine ve kondenzasyonuna dayalı bir sentez yöntemidir. Çalışmanın bu bölümünde silika nanopartiküllerin sentezi bahsedilen yöntem ile sentezlendi (Şekil 6) ve %48'lik bir verim elde edildi.



Şekil 6. Silika nanopartiküllerin Stöber metodu ile sentezi

Sentezlenen silika nanopartiküllerin yüzeyinde sayısız miktarda silanol grupları mevcuttur. Bu gruplar sayesinde nanopartiküllerin yüzeyleri modifiye edilebilmektedir. Sentezlenen silika nanopartiküllerin modifikasyonu 3 farklı aşamadan oluşmaktadır. Şekil 7'de silika nanopartiküllerin modifikasyon şeması görülmektedir.

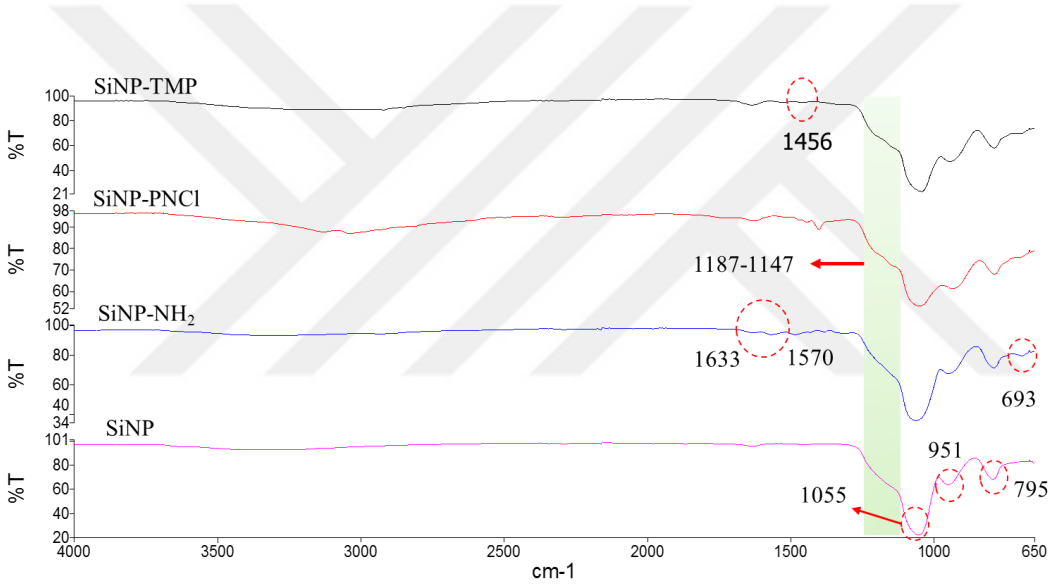


Şekil 7. Silika nanopartiküllerin modifikasyon şeması

İlk aşama amin gubu içeren APTES modifiye ajanı ile modifikasyondur. Modifikasyon sonrasında yüzeyinde amin grupları olan silika nanopartiküller elde edilir. İkinci aşama ise fosfazen ile modifikasyon kısmıdır. Silika yüzeyindeki amin grubundan bir hidrojen ve fosfazen yapısındaki klorun ayrılması ile fosfat ve amin arasında kovalent bağlanma gerçekleşir. Reaksiyon sırasında ortama ilave edilen trietilamin, açığa çıkan HCl ile birleşerek tuz olarak ortamda birikir. Bu şeklide reaksiyon ortamın pH dengesi

korunarak devam eder (Örüm ve Demircioğlu, 2018). Üçüncü ve son modifikasyon aşamasında silika nanopartiküllerin yüzeyi TMP ilacı ile modifiye edildi.

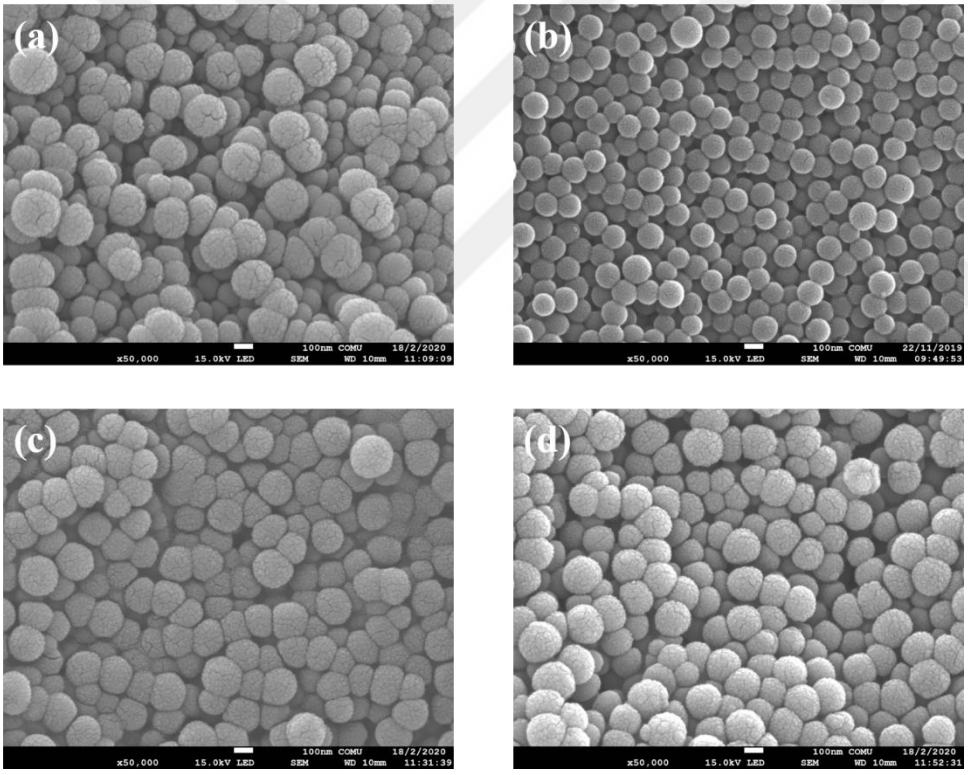
Şekil 8'da sentezlenen silika ve sırasıyla amin, fosfazen ve trimetoprim ile modifiye edilmiş silika nanopartiküllerine ait FTIR spektrumları yer almaktadır. Şekilde görülen 1055 cm^{-1} (Isasi vd., 2019) ve 795 cm-1'deki (Han vd., 2021) karakteristik pikler Si-O-Si bağlarına aittir ve sırasıyla asimetrik germe ve simetrik germe titreşimleridir. 951 cm^{-1} spektrum değeri ise Si-O bağının asimetrik gerilme titreşimlerine karşılık gelir. 3000-3500 cm^{-1} aralığında görülen geniş band, nanopartiküllerin yüzeylerinde bol miktarda bulunan –OH grubuna ait olup germe titreşimleridir (Gan vd., 2017).



Şekil 8. Modifiye silika nanopartiküllere ait FTIR spektrum analizi

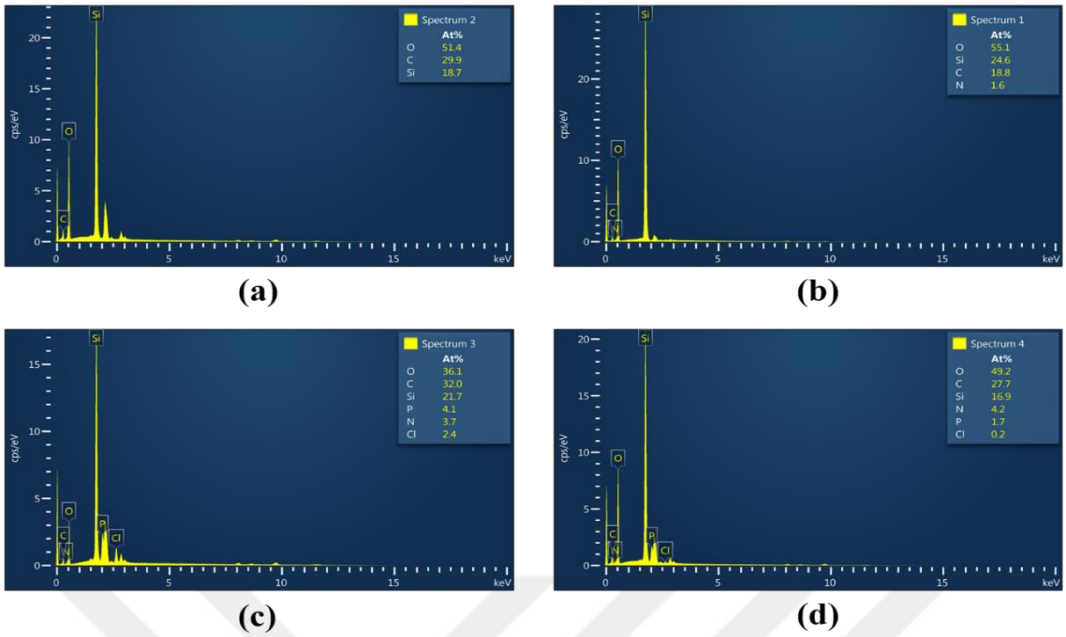
Şekilde amin modifikasyonu sonrasında yapıda yer alan N-H bağları IR spektrum alanında 693 cm^{-1}, 1570 cm^{-1} ve 1633 cm^{-1} pik bölgelerinde görülür (Dube vd., 2021). Siklotrifozfazen halkasına ait olan karakteristik P=N gerilme titreşimleri 1187-1147 cm^{-1} aralığındadır ve Si-O-Si spektrum bölgesiyle örtüşmektedir (Özay vd., 2020c). 1456 cm^{-1} denk gelen pik değerleri TMP'de yer alan -CH_3 grubuna denk gelmektedir (Adam vd., 2021). FTIR analizi sonuçlarında modifiye edilen grupların karakteristik pik değerlerinin varlığı görülmektedir. Bu ise modifikasyon işlemlerinin başarılı bir şeklide gerçekleştirildiğini gösterir.

Silika nanopartiküller Stöber metodu ile sentezlendi. Stöber metodu ile tek dağılımlı nanopartiküller elde edebilmek mümkündür. Şekil 9(a)'da Stöber metodu ile sentezlenmiş silika nanopartiküller görülmektedir. Nanopartiküller yaklaşık olarak 100 nm çapındadır ve tek dağılımlı, küresel yapılardadır. Silika nanopartiküllerin yüzeyinde bol miktarda –OH grupları vardır ve bu gruplar sayesinde modifiye edilebilme imkanı sunar. Şekil 9(b), Şekil 9(c) ve Şekil 9(d) sırasıyla amin, fosfazen ve TMP ile modifiye edilmiş silika nanopartiküllere ait SEM görüntüleridir. Yapılan modifikasyonlar sonucunda nanopartiküllerin morfolojik yapılarında herhangi bir değişikliğe sebep olmadı.



Şekil 9. Silika ve modifiye silika nanopartiküllere ait SEM görüntüleri (a) saf silika (b) SiNP-NH_2 (c) SiNP- PNCl (d) SiNP-TMP

Sentezlenen silika nanopartiküllerin EDX analizlerine bakıldığında amin modifikasyonu sonucunda yapıda azot atomlarının var olduğu görülmektedir (Şekil 10).

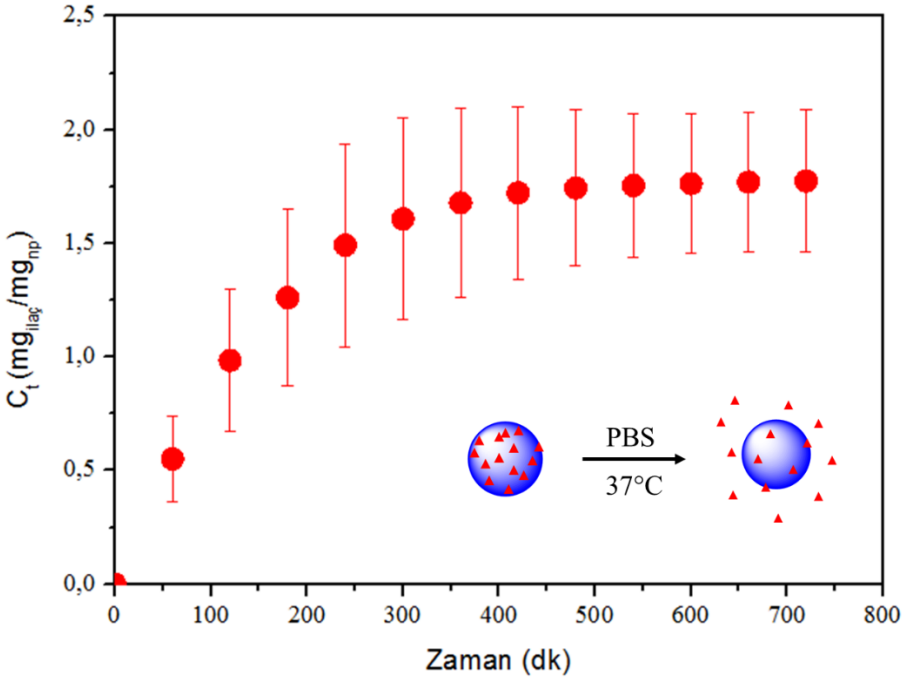


Şekil 10. Silika ve modifiye silika nanopartiküllere ait EDX analizler (a) saf silika (b) SiNP-NH_2 (c) SiNP-PNCl (d) SiNP-TMP

Fosfazen modifikasyonu sonrasında fosfazen yapısındaki Cl atomları görülmektedir fakat TMP modifikasyonu sonucunda yüzdelik değerinde düşüş görüldü. Bu durum, reaksiyon sırasında fosfazenin uç kısımlarında bulunan Cl atomlarının ayrılarak fosforun TMP'deki amin grupları ile bağ yapmasıyla açıklanabilir. Ayrıca TMP ile modifikasyon sonrasında yüzde azot miktarı artmıştır. Tüm bu değerler modifikasyonun gerçekleştiğini doğrular niteliktedir.

4.1.2. İlaç Salım Çalışması

Modifiye edilmiş silika nanopartiküllerin de ilaç taşıyıcı ilaç sistemlerde kullanılabilirliğini araştırmak için nanopartiküllere model ilaç olarak Rodamine 6G yüklendi. Rodamine 6G için yüklenen ve nanopartiküllerden salınan miktarlarını tespit edebilmek için UV-vis spektrofotometrede 526 nm dalga boyunda çalışıldı. Nanopartiküllere yüklenen ilaç miktarı 2.33 mg/g olarak hesaplandı.



Şekil 11. Rh6G yüklü modifiye silika nanopartiküllerin PBS ortamında ilaç salım grafiği

Rodamin 6G yüklü silika nanopartiküllerin in vitro salım çalışmaları PBS (pH 7,0) ortamında yapıldı. Belirli zaman aralıklarında ölçülen absorbans değerlerinden yola çıkarak hesaplanan salım miktarları Şekil 11'de görülmektedir. Silika nanopartiküllerin yüzeyinde yer alan TMP modifikasyonu sonucunda yapısında olan amin grupları ile Rodamin 6G arasında oluşan hidrojen bağları ile yüzeye bağlanır. PBS ortamında oluşan bu zayıf bağlar kopar ve salım ortamına bırakılır. Şekil 11'te yer alan zamana bağlı ilaç salım grafiğinde 12 saatlik bir süreçte nanopartiküllerden 1,77 $mg_{ilaç}/g_{np}$ ilaç salındığı (%70) görülmektedir. İlaç etken maddesinin nanopartiküler sistemlerden salım mekanizmasını anlamak için Korsmeyer-Peppas güç yasası denklemi uygulandı. lnt'ye karşı çizilen lnQ_t/Q_∞ grafiği çizilerek difüzyon üsteli (n), ilaç salım hız sabiti (K) ve regresyon değerleri (R^2) hesaplandı. Tablo 2'de hesaplanan değerler görülmektedir. n değeri 0,52 olup ilaç salımı Fickian olmayan profil sergilemektedir.

Tablo 2

Modifiye silika nanopartiküllere ait ilaç salım kinetik parametreleri

	n	**K**	**R^2**
SiNP-TMP	0,52	0,044	0,927

4.1.3. Antibakteriyel Analiz

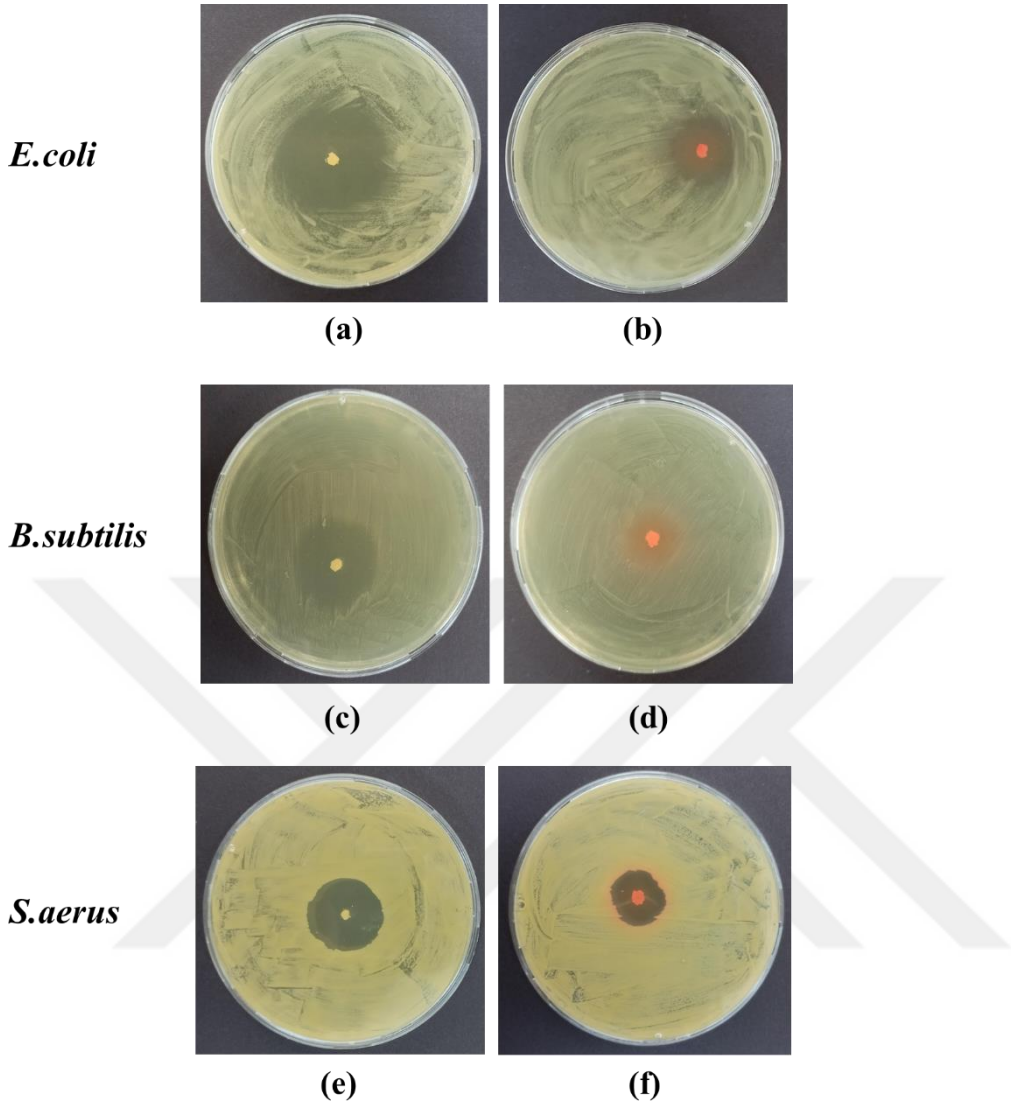
Modifiye edilmiş silika nanopartiküller ile ilaç yüklü nanopartiküllerin *E.coli, B.subtilis* ve *S.aureus* bakterilerine karşı antibakteriyel aktiviteleri incelendi. Şekil 12'te yapılan antibakteriyel analizler; Tablo 3'te yapılan test sonucunda nanopartiküllerin bakterilere karşı oluşturduğu inhibisyon etkileri yer almaktadır. Verilere bakıldığında TMP modifiyeli silika nanopartiküller en fazla etkiyi *E.coli* bakterilerine karşı gösterirken en az etkiyi *B.subtilis* bakterisine karşı oluşturur. Rh6G yüklü nanopartiküllerde ise yine en fazla etkiyi *E.coli* bakterilerine karşı gösterdi.

Tablo 3

Örneklerin bakterilere karşı oluşturdukları inhibisyon çapları (cm)

	İlaç Yüklü Olmayan Örnekler	**İlaç Yüklü Örnekler**
S.aureus	2,9	1,8
E.coli	3,5	2,8
B.subtilis	2,7	1

Ancak oluşturdukları inhibisyon çaplarına bakıldığında Rh6G yüklenmemiş nanopartiküllerin oluşturduğu zone bölgelerine kıyasla daha az bir etki gösterdi. Bunun sebebi olarak ise silika nanopartiküllerinin yüzeyindeki TMP moleküllerine hidrojen bağlarıyla tutulmuş olan Rh6G, TMP'nin antibakteriyel etkisini kısıtlamış olduğu söylenebilir.



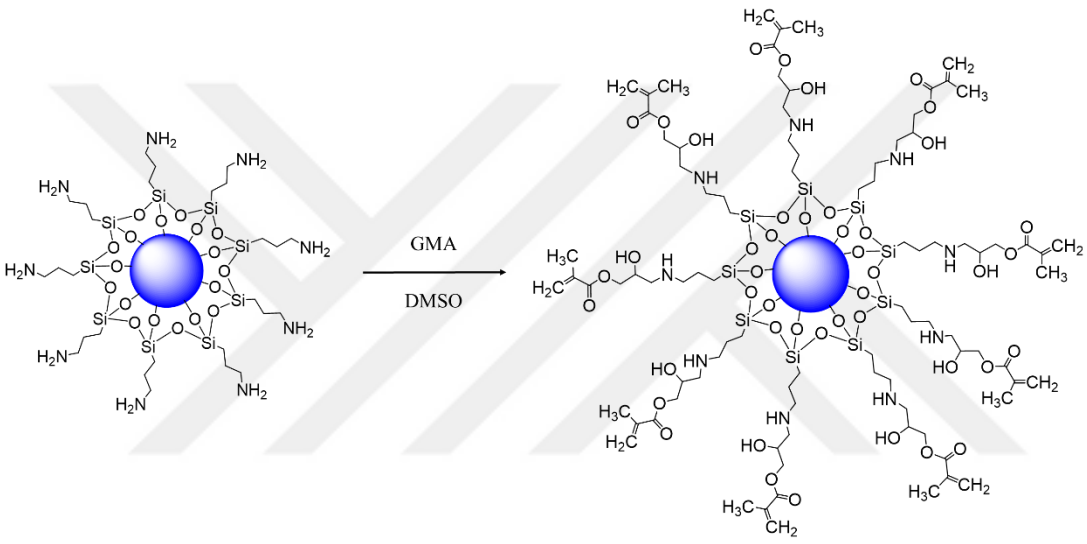
Şekil 12. Silika nanopartiküllerin antibakteriyel test çalışması görüntüleri (a-c-e) TMP ile modifiye edilmiş silika nanopartiküller (b-d-f) Rh6G yüklü TMP modifiyeli silika nanopartiküller

4.2. SiNP Temeli Çapraz Bağlayıcılar ile Çapraz Bağlı p(HEMA) ve p(HEMA-co-APTMACl) Hidrojeller

4.2.1. SiNP Temelli Çapraz Bağlayıcılar ve Hidrojellerin Karakterizasyonları

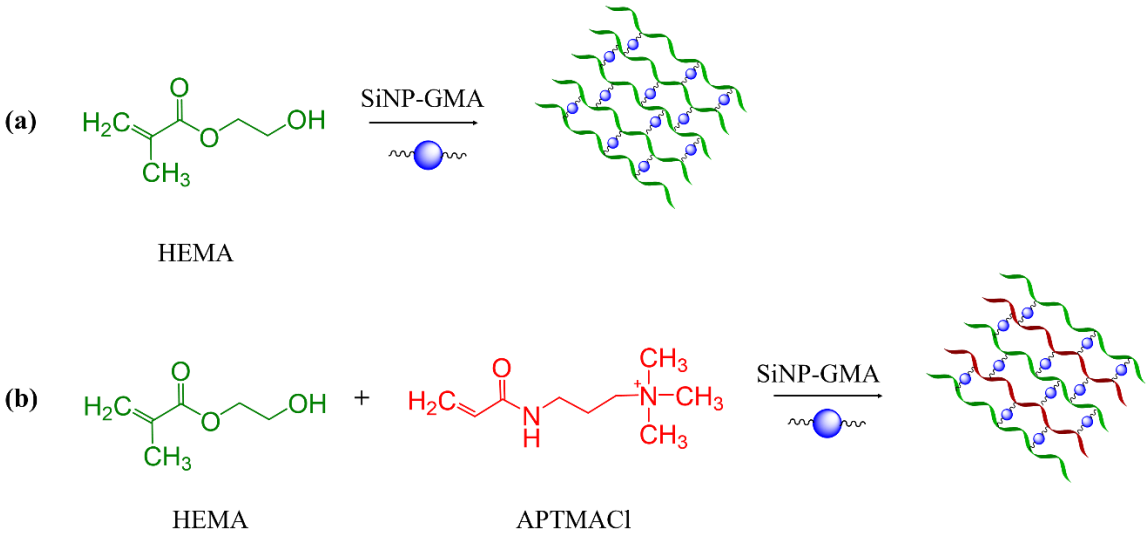
Silika nanopartiküllerin kolay modifiye edilebilir olması sayesinde istenilen özellikler kazandırılabilir. Bu özelliğinden faydalanılarak yeni silika temelli çapraz bağlayıcılar sentezlendi. Bu çapraz bağlayıcılar sayesinde de üç boyutlu hidrojeller

sentezlendi. Amin gruplar içeren silika nanopartiküller, vinil grupları içeren GMA ile modifiye edilerek yeni çapraz bağlayıcılar sentezi gerçekleştirildi. GMA moleküllerinin bir ucunda epoksit halkası ve bir diğer ucunda vinil gruplar bulunur. Reaksiyon sırasında epoksit halkası açılır ve silika nanopartiküllerin yüzeyinde bulunan amin grupları ile bağ oluşturur (Kimmins vd., 2014)**.** Böylelikle de yüzeyinde sayısız miktarda vinil grupları taşıyan silika nanopartiküller elde edilir. Şekil 13'de çapraz bağlayıcının sentezi ve yapısı yer almaktadır.



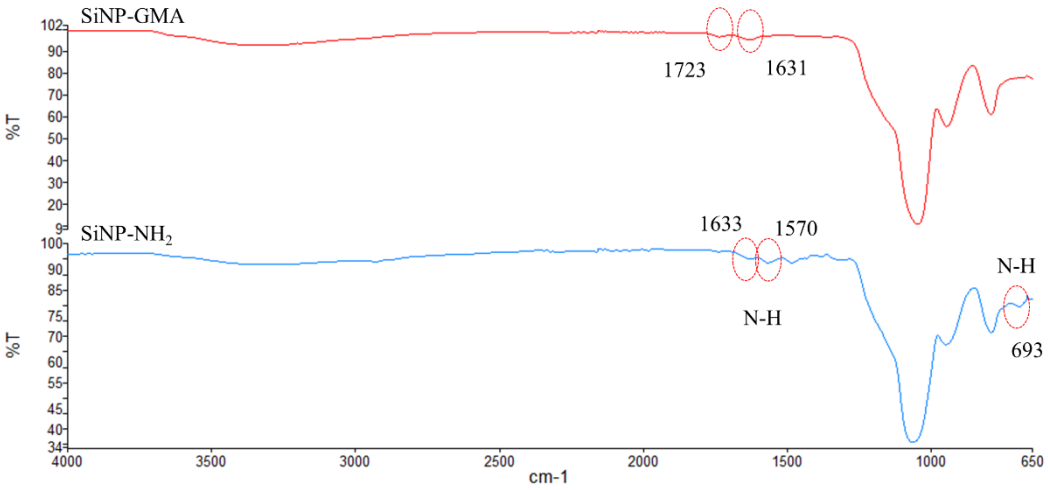
Şekil 13. Silika temelli çapraz bağlayıcıların sentezi

Vinil grupları içeren silika nanopartiküller, hidrojel sentezlerinde çapraz bağlayıcı madde olarak kullanılabilmektedir. Sentezlenen çapraz bağlayıcılar kullanılarak çapraz bağlı p(HEMA) ve katyonik özellik gösteren p(HEMA-co-APTMACl) hidrojelleri sentezlendi (Şekil 14). Sentez verimleri ise sırasıyla %96,8 ve %94,9'dur.



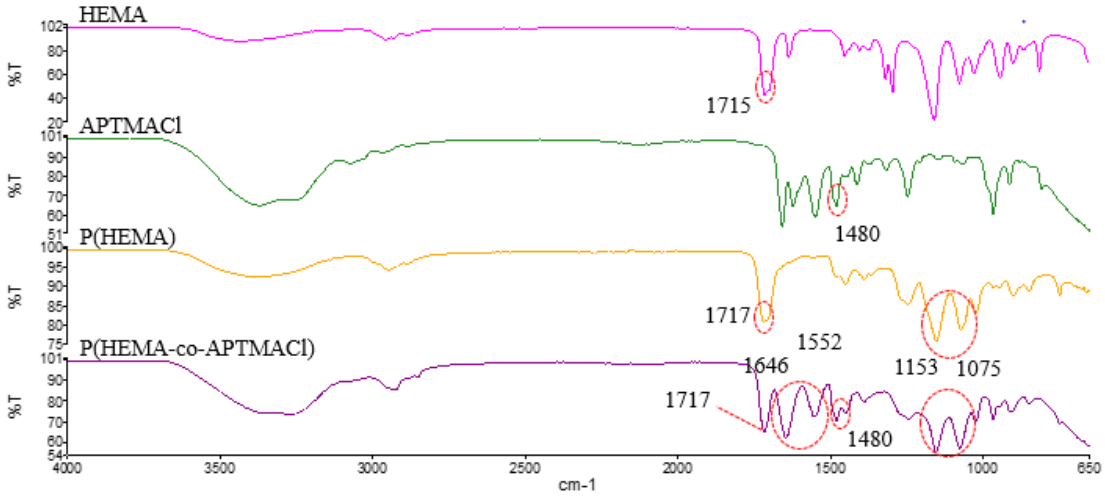
Şekil 14. Silika temelli çapraz bağlayıcılar ile çapraz bağlanmış hidrojellerin sentez şeması (a) p(HEMA) (b) p(HEMA-co-APTMACl)

Silika temelli çapraz bağlayıcılarının FTIR analizleri yapıldı ve Şekil 15'de yer almaktadır. Çapraz bağlayıcı sentezi için amin ile modifiye edilen silika nanopartiküller GMA ile reaksiyona alındı. Şekil üzerinde amin modifiyeli silika nanopartiküllere ait N-H spektrum bölgeleri görülmektedir (Ayrıca Bkz. Şekil 8). 1631 cm^{-1} (Kunita vd., 2006) ve 1723 cm^{-1} (Juntuek vd., 2011) pikleri sırasıyla C=C gerilmesi, C=O karbonil grubunun gerilmesidir. Amin modifiyeli silika nanopartiküllerde 693 cm^{-1}'de görülen pik, GMA modifiyeli silika nanopartiküllerde görülmedi. Bu pik N-H gerilmeleridir. Bu spesifik pik değerleri GMA modifikasyonunun oluştuğunu gösterir.



Şekil 15. Silika temelli çapraz bağlayıcıların FTIR spektrumları

Silika temelli yeni çapraz bağlayıcılar ile çapraz bağlı hidrojellerin FTIR spektrumları Şekil 16'de yer almaktadır.

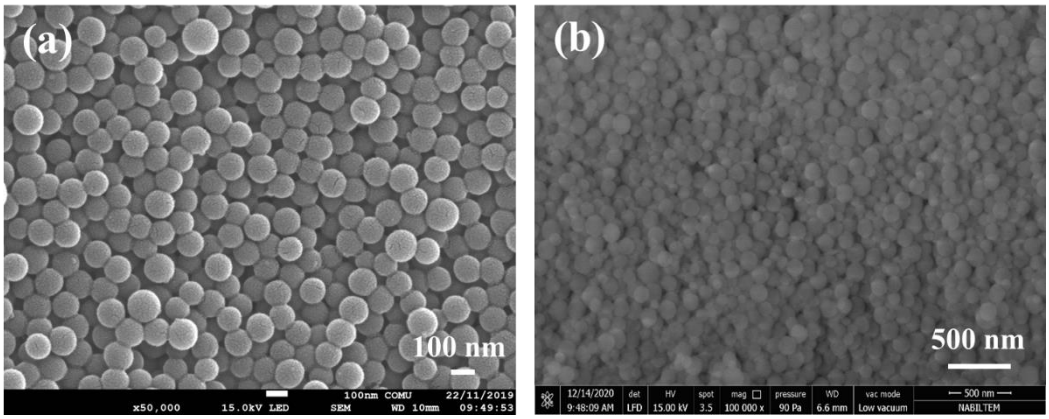


Şekil 16. Hidrojellere ait FTIR spektrum analizleri

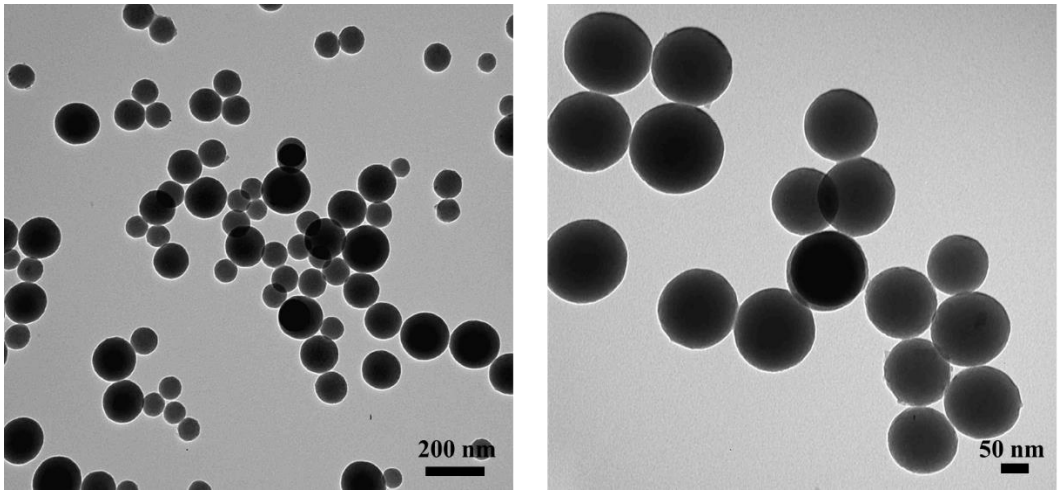
HEMA monomerinde yer alan 1715 cm^{-1} karakteristik pik değeri yapısında yer alan C=O ester germe titreşimlerine karşılık gelir (Özay vd., 2020). APTMACl monomerindeki 1480 cm^{-1}'ye karşılık gelen karakteristik pik ise amonyum grubundaki N-H bükülmesine atfedilir (Şahiner vd., 2015). Her iki hidrojelin FTIR analizinde görülen 1717 cm^{-1}deki

keskin pik değeri HEMA'da bulunan ester grubun C=O germe titreşimleri, 1153 cm^{-1} ve 1075 cm^{-1}'de yer alan değerler ise C-O germe titreşimleridir (Firozjah vd., 2020; Senol ve Akyol, 2018). p(HEMA-co-APTMACl) kopolimerindeki 1552 cm^{-1} ve 1646 cm^{-1} pik değerleri ise sekonder amid grubuna ait N-H ve C=O germe titreşimlerden kaynaklandığı görülmektedir (Constantin vd., 2011). FTIR analizi sonucunda monomerlere ait olan spesifik pik değerleri hidrojellerin başarılı bir şekilde sentezlendiğini gösterir niteliktedir.

Silika nanopartiküllerin ve hidrojellerin yüzey morfolojisi ve gözenek yapısını incelemek için SEM analizleri yapıldı. Şekil 17'de silika nanopartiküllerin SEM görüntüleri görülmektedir. Şekil 17(a)'da Stöber metodu ile sentezi sonrasında amin ile modifiye edilmiş silika nanopartiküllerine aittir. Şekil 17(b) ise GMA modifiyeli silika nanopartiküllere ait SEM görüntüleridir. Modifikasyon sonucunda nanopartiküllerin küresel yapısını ve tek dağılımlı özelliğini koruduğunu ve değişmediğini göstermektedir. Şekil 18'da ise GMA modifiyeli çapraz bağlayıcı silika nanopartiküllere ait TEM görüntüleri yer almaktadır. Görüntülerde nanopartiküllerin yüzeyleri temiz ve herhangi bir gözenek gözlenmedi. Ayrıca yüksek oranda tek dağılımlı formlardadır.

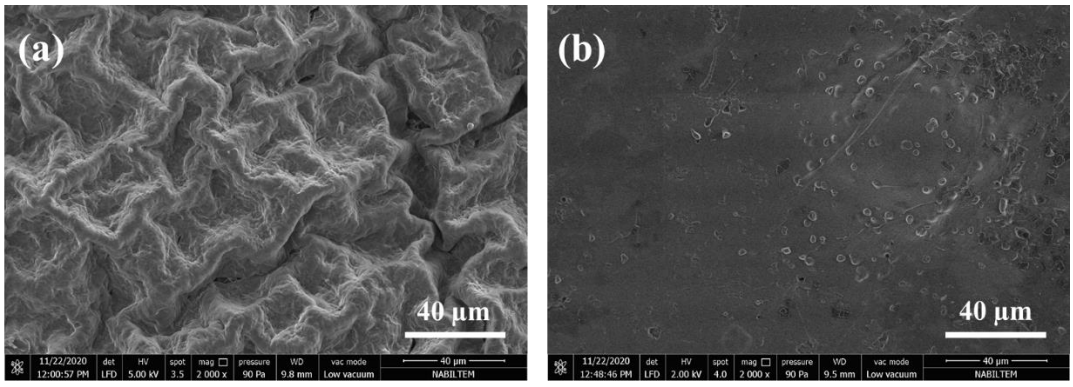


Şekil 17. Silika nanopartiküllerin SEM görüntüleri (a) SiNP-NH_2 (b) SiNP-GMA (çapraz bağlayıcı)



Şekil 18. Çapraz bağlayıcı modifiye silika nanopartiküllerin TEM görüntüleri (SiNP-GMA)

Hidrojeller SEM görüntüleme öncesinde distile su içerinde şişirildi ve sonrasında ise dondurarak kurutma işlemi yapıldı. Hidrojellerin SEM görüntüleri için yapılan bu ön işlemin gerekçesi şu şekilde açıklanabilir. Hidrojellerdeki gözenekler su içerisinde şişer ve dondurarak kurutma işlemiyle kurutulur. Hidrojellerdeki açılmış gözenek yapısı kurutulurken bozulmaya uğramadan sabit kalır. Bu şeklide hidrojellerin gözeneklilik yapısı daha iyi incelenir. Şekil 19'da hidrojellerin SEM görüntüleri yer almaktadır.



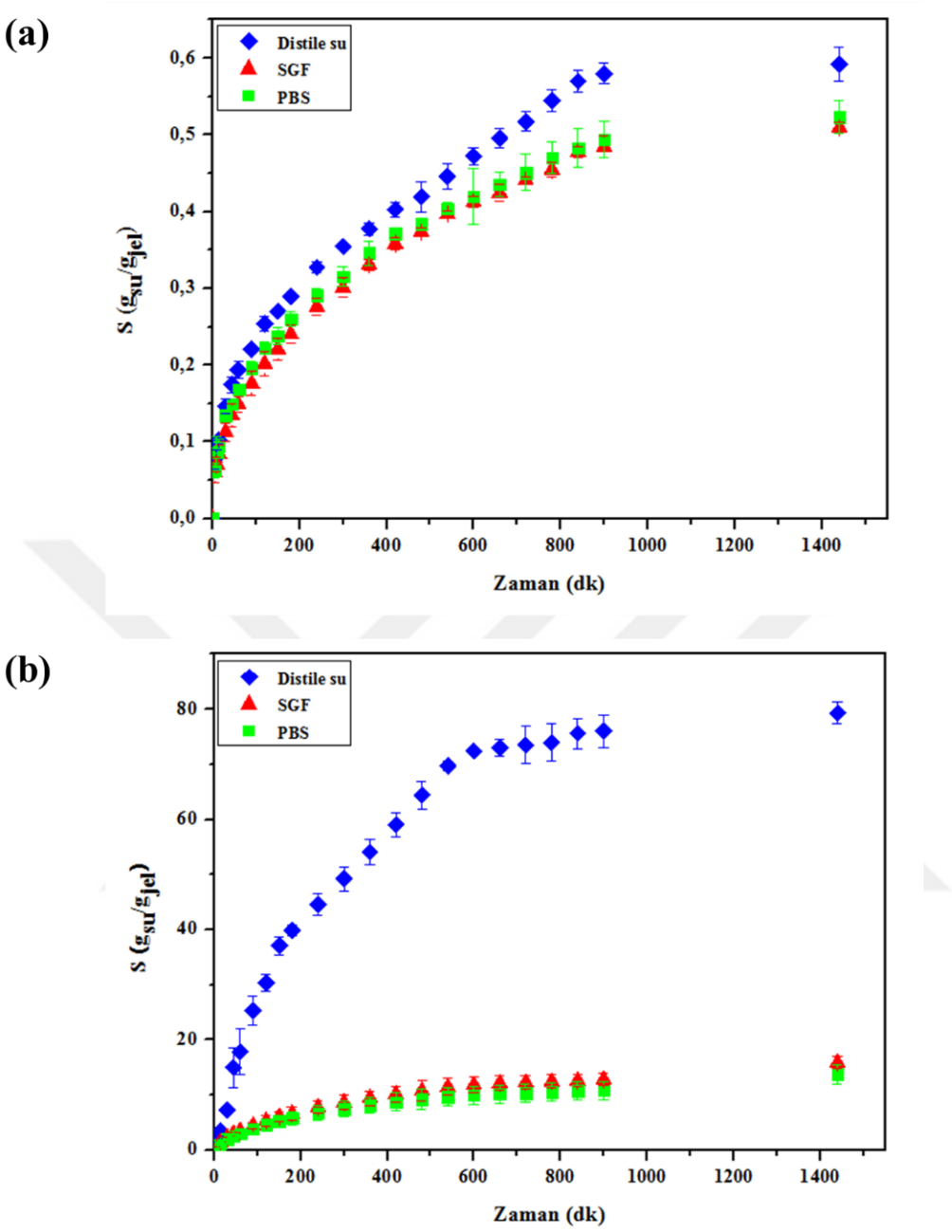
Şekil 19. Silika ile çapraz bağlanmış hidrojellerin SEM görüntüleri (a) p(HEMA-co-APTMACl) (b) p(HEMA)

p(HEMA) hidrojellerinin yapısında az miktarda gözenekli yapı olduğu görülmektedir. Ve bu gözeneklerin boyutları da oldukça küçüktür (Şekil 19(b)). Gözenekler haricinde neredeyse pürüzsüze yakın bir yüzeye sahiptir (Li vd., 2020). p(HEMA-co-APTMACl) hidrojellerinin ise gözenek boyutu daha geniştir (Şekil 19(a)). Bu geniş gözenekli yapı APTMACl monomerinin sahip olduğu katyonik gruplar ile su içerisindeki iyonlar arasında gerçekleşen elektrostatik itme gücünden kaynaklanır. Geniş gözenekli yapılar hidrojellerin yüzey alanı, gözeneklerin boyutu ve miktarı ile doğru oranda artar. Artan yüzey alanı ise ilaç etken maddesi gibi bileşenlerin hidrojellere daha fazla adsorbe edilmesini sağlar. Katyonik monomerin hidrojel ağı yapısına katılması, hidrojeldeki gözenek boyutunda ve miktarında artışa sebep olduğu açıkça görülmektedir. Hidrojellerin görüntülerine bakıldığı zaman yapılarında küçük küresel şekiller görülmektedir. Bunlar, yeni sentezlenen silika-temelli çapraz bağlayıcılardır.

4.2.2. Hidrojellerin Şişme Çalışması ve Şişme Kinetiği

Hidrojellerin karakteristik yapılarıyla ilgili önemli veriler şişme çalışmalarıyla elde edilir. İlaç salım sistemleri için kullanılacak hidrojel materyallerin şişme oranları, ilaç salım miktarlarının ayarlanabilmesi için de önemli bir parametredir.

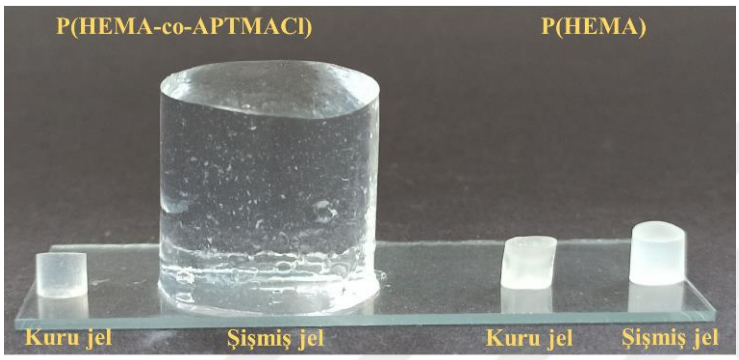
Hidrojellerin şişme davranışlarının incelenmesi için çeşitli biyolojik ortamlarda zamana bağlı şişme deneyleri yapıldı. Şekil 20'de hidrojellerin şişme profillerini ve Şekil 21'de distile su içerisinde şişmiş görüntüleri görülmektedir. P(HEMA) hidrojelleri nötr bir yapıdadır. Dolayısıyla pH'a karşı duyarlı değillerdir. Hidrojellerin şişme oranları SGF, dH_2O ve PBS ortamları için sırasıyla 0,51, 0,59 ve 0,52 g_{su}/g_{jel}'dır.



Şekil 20. Hidrojellerin şişme çalışması (a) p(HEMA) (b) p(HEMA-co-APTMACl)

p(HEMA-co-APTMACl) hidrojelerinin SGF, dH_2O ve PBS ortamlarında şişme oranları ise sırasıyla 15,84, 79,30 ve 13,75 g_{water}/g_{gel}'dır. SGF ortamındaki hidrojellerin, PBS ortamındaki hidrojellerine göre daha fazla şişme kapasitesine sahip olduğu görülmektedir. Bunun sebebi daha düşük pH derecesine sahip olan SGF ortamında fazla miktarda H^+ iyonlarının olmasıdır. APTMACl yapısında yer alan amonyum iyonları ile H^+ iyonları arasında elektrostatik itme gerçekleşir. Buna bağlı olarak hidrojellerin ağ yapısını

genişler. Genişleyen bu ağ yapılar sayesinde ise hidrojellerin su absorblama kapasitesi de artar (Ilgın vd., 2020). Kopolimer hidrojeldeki katyonik özellikte olan APTMACl monomerinin varlığı ile hidrojellerin şişme oranlarında artış görülmektedir. Distile su içerisindeki hidrojeller, SGF ve PBS ortamlarındaki hidrojellerden çok daha fazla şişmiştir. Bunun nedeni olarak ise simüle edilmiş biyolojik ortamlarda var olan tuz miktarına bağlı olarak, hidrojel yapısındaki hareketli iyonlar ile ortam arasında artan konsantrasyon farkından kaynaklandığı söylenebilir (Erdem, 2019).



Şekil 21. Hidrojellerin distile su içerisinde şişmiş görüntüleri

Hidrojellerin şişme davranışları çoğunlukla yalancı-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 4'e bakıldığında kopolimerik hidrojellerin başlangıçtaki şişme hızları beklenildiği gibi, p(HEMA) hidrojellerinin başlangıç şişme hızlarından oldukça fazladır. Regresyon değerleriyle yalancı-ikinci dereceden kinetik modelinin uygun olduğu sonucuna varılabilir.

Tablo 4

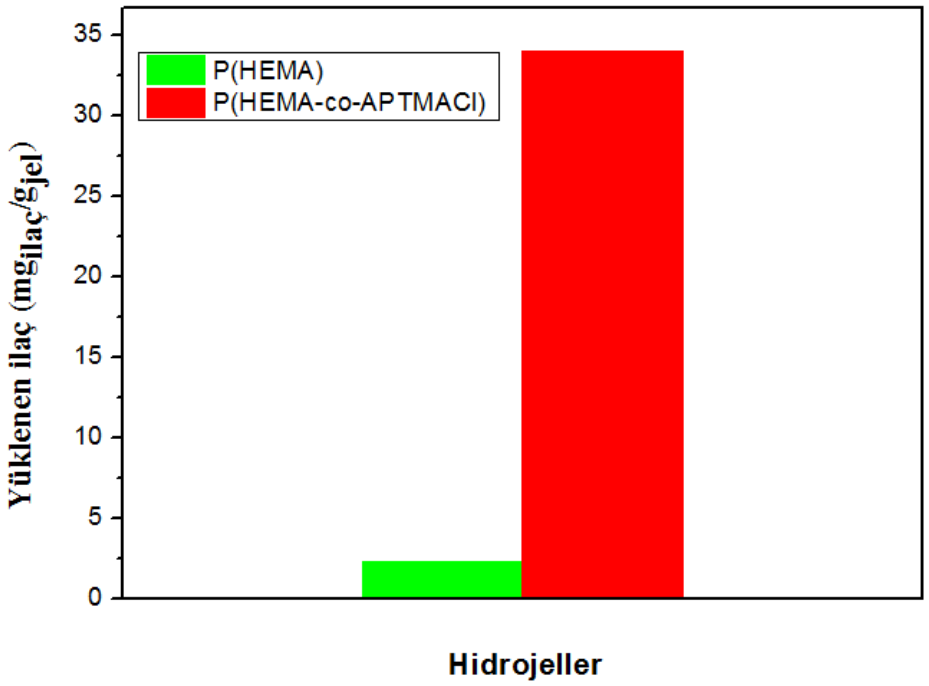
Hidrojellere ait şişme kinetiği parametreleri

P(HEMA-co-APTMACl)	n	K	D	S_{max}	k_s	r_0
Distile su	1,00	0,00317	$1{,}038 \times 10^{-4}$	104,16	$3{,}126 \times 10^{-5}$	0,339
SGF	0,61	0,0177	$1{,}84 \times 10^{-5}$	14,79	$4{,}086 \times 10^{-4}$	0,089
PBS	0,64	0,016	$2{,}09 \times 10^{-5}$	12,44	$5{,}06 \times 10^{-4}$	0,078
P(HEMA)	**n**	**K**	**D**	S_{max}	k_s	r_0
Distile su	0,39	0,0659	$4{,}85 \times 10^{-6}$	0,597	0,0132	$4{,}69 \times 10^{-3}$
SGF	0,41	0,056	$5{,}87 \times 10^{-6}$	0,516	0,0143	$3{,}8 \times 10^{-4}$
PBS	0,39	0,0642	$5{,}46 \times 10^{-6}$	0,517	0,0164	$4{,}38 \times 10^{-4}$

P(HEMA) hidrojellerinin SGF, distile su ve PBS ortamları için n değerleri 0,41, 0,39 ve 0,39'dır ve Fickian difüzyon tipine uymaktadır. p(HEMA-co-APTMACl) hidrojellerinin SGF ve PBS ortamları için n değerleri 0,61 ve 0,64'dır. Difüzyon tipini belirleyen n değerleri, her iki ortam içinde 0,45'ten büyük olduğu görülmektedir. Bu da difüzyon tipinin Fick olmayan bir difüzyon profili sergiler. Distile su ortamı için ise n değeri 1,00 olup süper durum difüzyon mekanizmasıdır.

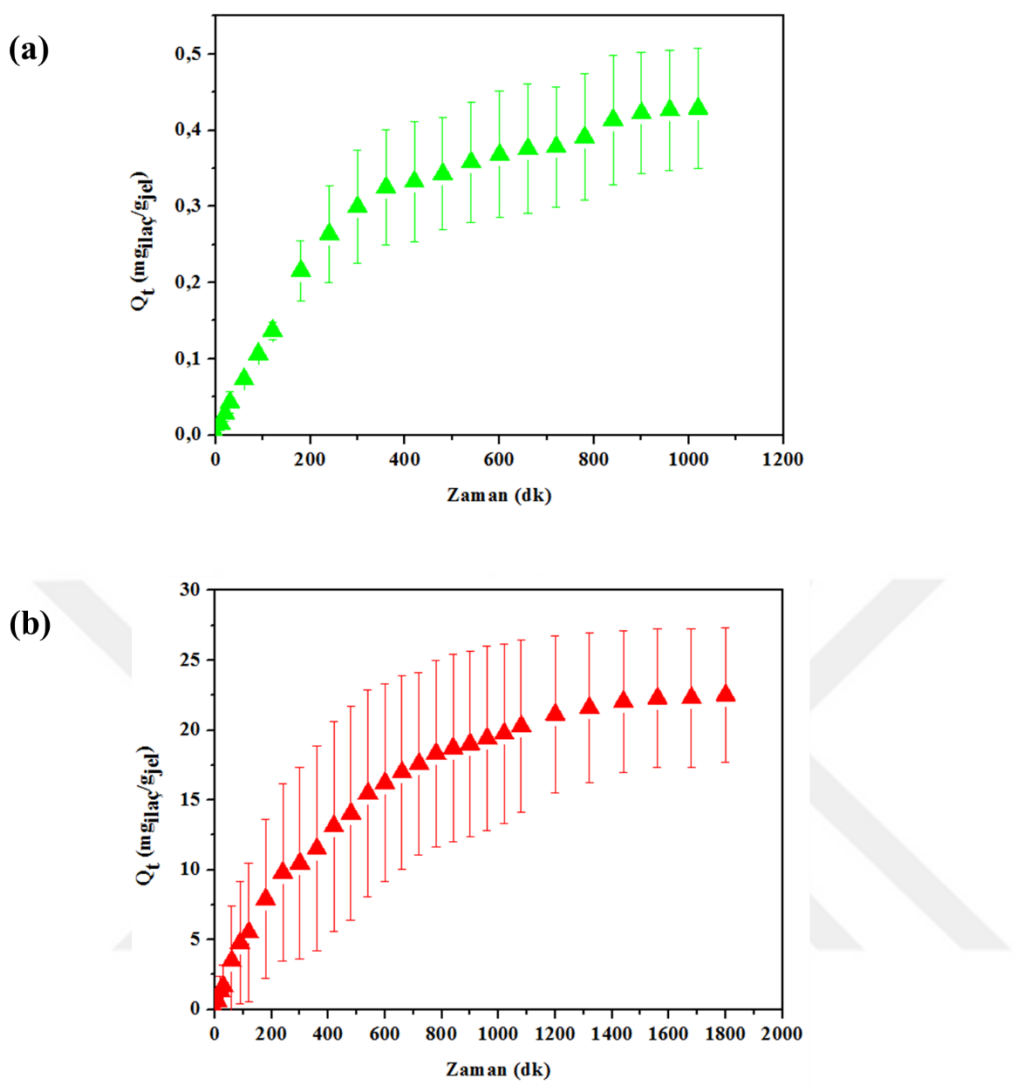
4.2.3. İlaç Salım Çalışması

Silika-temelli çapraz bağlayıcı kullanılarak sentezlenen p(HEMA) ve p(HEMA-co-APTMACl) polimer hidrojellerinin potansiyel ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanılabilirliği incelendi. Model ilaç olarak sodyum diklofenak kullanıldı. Sodyum diklofenak ilacı NSAID özellikte bir ilaçtır (Lv vd., 2021). Sodyum diklofenak ilacı hidrojellere yüklendi. p(HEMA) hidrojellerine yüklenen ilaç miktarı 2,3 $mg_{ilaç}/g_{jel}$'dır. p(HEMA-co-APTMACl) hidrojellerinde bu oran 34 $mg_{ilaç}/g_{jel}$'dır (Şekil 22). Sodyum diklofenak ilacı, p(HEMA) hidrojellerine hidrojen bağlarıyla tutunur. p(HEMA-co-APTMACl) hidrojellerinin yapısında kuarter amonyum grupları bulunur ve sodyum diklofenak ilacının yapısında bulunan anyonik gruplara (COO^-) karşı yüksek afinite gösterir. İlaç molekülleri elektrostatik etkileşimler yoluyla hidrojellere yüklenir. Bu sebeple katyonik hidrojellere yüklenen ilaç miktarı çok daha fazladır.



Şekil 22. Hidrojellerin sodyum diklofenak ilacını tutma miktarları

İlaç yüklü hidrojellerin salım çalışmaları ise 37ºC'de ve PBS ortamında gerçekleştirildi. Hidrojellerden zamana bağlı salınan ilaç miktarları Şekil 23'de yer almaktadır. Salınan maksimum ilaç miktarlarına bakıldığında p(HEMA) hidrojelleri (Şekil 23(a)) 17 saatin sonunda yüklenen ilacın sadece 0,43 $mg_{ilaç}/g_{jel}$'ını saldı ve bu da yaklaşık %18'lik bir salım oranına denk gelir. p(HEMA-co-APTAMCl) hidrojelleri (Şekil 23(b)) ise 30 saatte 22,5 $mg_{ilaç}/g_{jel}$ (%62) oranında salım gerçekleştirdi.



Şekil 23. Sodyum diklofenak yüklü yüklü hidrojellerin PBS ortamı içerinde salımı (a) p(HEMA) (b) p(HEMA-co-APTMACl)

Sodyum diklofenak ilacının asitlik sabiti olan pK_a değeri yaklaşık olarak 4'tür (Boonsongrit vd., 2006). Zayıf asit olan etken maddelerin pH artışıyla birlikte çözünürlüklerinin de arttığı bilinmektedir. PBS ortamının pH değeri 7,0'dır ve ortamda bulunan iyonlar ve ilacın iyonlaşma derecesindeki artış, ilaç-hidrojel arasındaki etkileşimleri ortadan kaldırır. İlaç maddesi serbest kalır. Bu da katyonik hidrojellerden salınan ilaç miktarlarının p(HEMA) hidrojellerinden salınan ilaç miktarlarından daha fazla olmasını ve sürekli olarak salınmasını sağlar.

İlacın hidrojellerden salım mekanizmasını anlamak için, Korsmeyer-Peppas güç yasası denklemi uygulandı.

Tablo 5

Hidrojellerin sodyum diklofenak ilacı için salım kinetiğine ait parametreleri

	n	**K**	**R^2**
P(HEMA)	0,84	$4,99x10^{-3}$	0,991
P(HEMA-co-APTMACl)	0,76	$6,02x10^{-3}$	0,987

Hesaplanan değerler Tablo 5'de yer almaktadır. n değerleri p(HEMA) hidrojellerin için 0,84; p(HEMA-co-APTMACl) hidrojelleri için 0,76'dır. İlaç salım mekanizması her iki hidrojel için de Fickian olmayan durumu gösterir.

4.2.4. Antibakteriyel Analiz

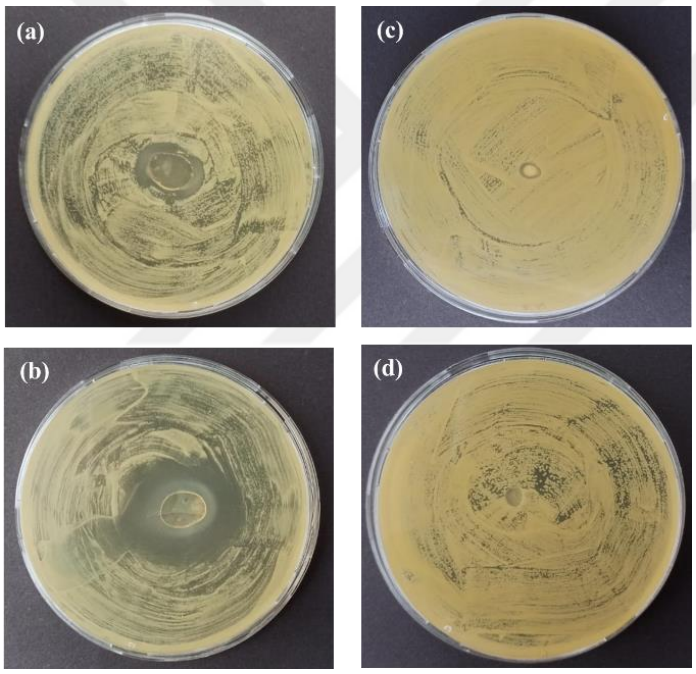
Yeni sentezlenen silika-temelli çapraz bağlayıcılar ile çapraz bağlanarak oluşturulan p(HEMA) ve p(HEMA-co-APTMACl) hidrojellerinin antibakteriyel testleri yapıldı. Antibakteriyel testlerde *B.subtilis, E.coli* ve *S.aureus* bakterileri kullanıldı. Tablo 6'da hidrojellerin bakterilere karşı gösterdiği inhibisyon etkileri yer almaktadır.

Tablo 6

İlaç yüklü ve ilaç yüklü olmayan hidrojellerin oluşturdukları inhibisyon çapları (cm)

	P(HEMA)		**P(HEMA-co-APTMACl)**	
	İlaç Yüklü Olmayan Örnekler	**İlaç Yüklü Örnekler**	**İlaç Yüklü Olmayan Örnekler**	**İlaç Yüklü Örnekler**
S.aureus	−	−	2,1	3,8
E.coli	−	−	1,7	1,8
B.subtilis	−	−	1,9	2,3

Verilere bakıldığında ilaç yüklü ve ilaç yüklü olmayan p(HEMA) hidrojelleri bakterilere karşı antibakteriyel özellik göstermedi. Katyonik monomer antibakteriyel özelliğe sahiptir. APTMACl monomerinin yapısında bulunan pozitif yüklü kuarter amonyum tuzları, bakterilerin hücre membranına nüfüz eder, membran bütünlüğü bozarak bakterileri öldürür (Wang vd., 2019). Katyonik monomerin yer aldığı p(HEMA-co-APTMACl) kopolimer hidrojellerinin sodyum diklofenak ilacı yüklü ve yüklü olmayan örneklerinin oluşturduğu inhibisyon bölgelerine bakıldığında bakterilerin tamamında geniş çaplarda zone oluşturduğu görüldü. En büyük etki *S.aureus* bakterilerine karşı olduğu görülmektedir (Şekil 24).



Şekil 24. Hidrojellerin antibakteriyel test görüntüleri (a) ilaç yüklü olmayan p(HEMA-co-APTMACl) (b) ilaç yüklü p(HEMA-co-APTMACl) (c) ilaç yüklü olmayan p(HEMA) (d) ilaç yüklü p(HEMA)

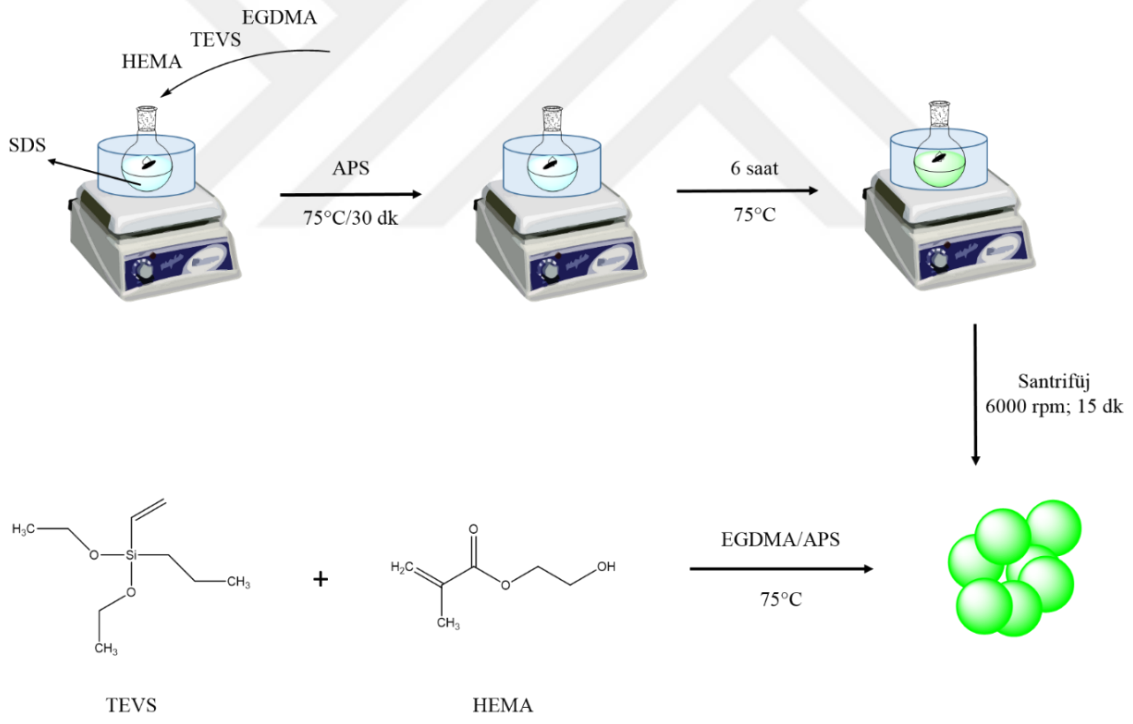
Tablo 6'de yer alan inhibisyon verileri ele alındığında, ilaç yüklü olmayan p(HEMA-co-APTMACl) hidrojellerin kendisinin de antibakteriyel özelliğe sahip olduğu görülmektedir. Katyonik hidrojellerin antibakteriyel etkisinin ilaç ile bir araya gelerek

arttığı görülür. Bu dolaylı olarak ilaç yüklü hidrojellerden ilaç moleküllerinin salımını da doğrular.

4.3. HEMA-co-TEVS Mikropartikülleri

4.3.1. HEMA-co-TEVS Mikropartiküllerin Karakterizasyonları

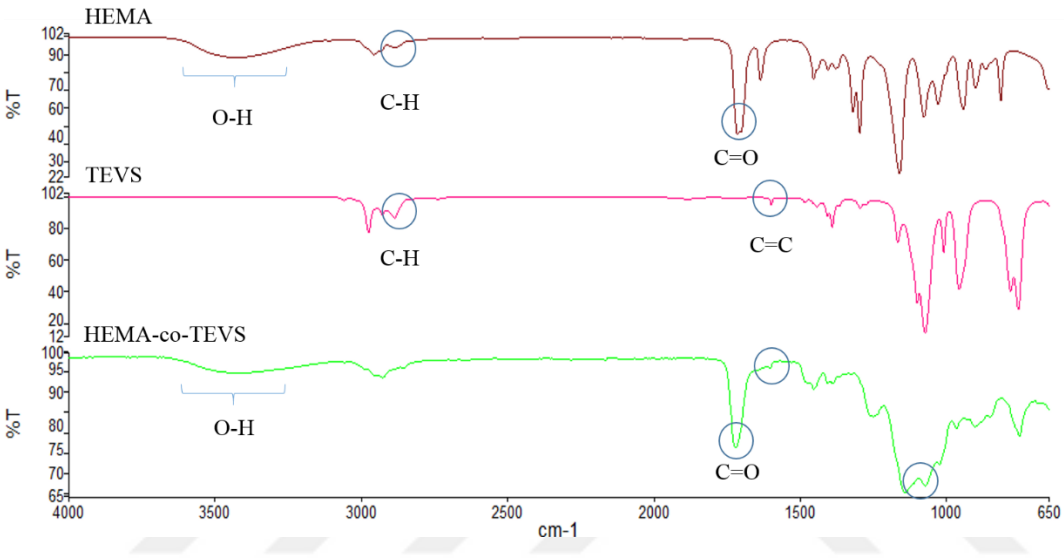
TEVS, vinil grubu içeren silika öncüsü bir monomerdir. Vinil grubundaki çift bağlar açılır ve polimerizasyona girebilir. Bu çalışmada bir diğer monomer olan HEMA ile birlikte silisyum temelli polimerik mikropartiküller, EGDMA çapraz bağlayıcı varlığında mikroemülsiyon yöntemi ile sentezlendi (Şekil 25). Sentez %86,54 verimle gerçekleşti.



Şekil 25. HEMA-co-TEVS mikropartiküllerin sentez şeması

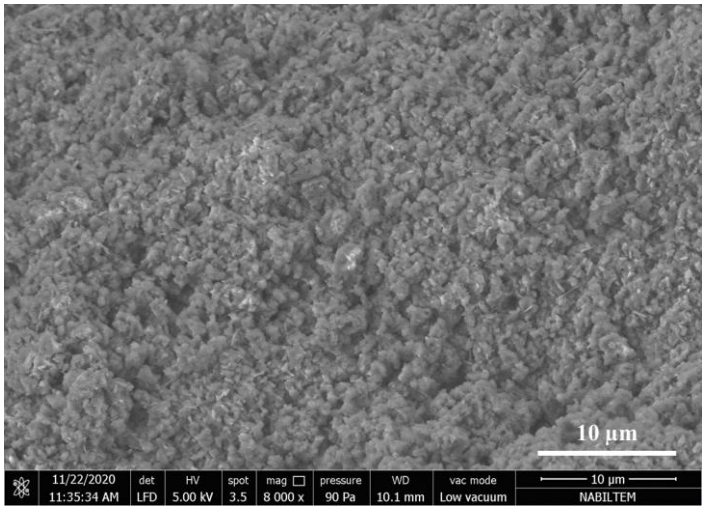
Şekil 26'de polimerik mikropartiküllerin FTIR spektrum analizleri yer almaktadır. 1720 cm^{-1}'deki pik HEMA ve EGDMA da bulunan ester gruba ait germe titreşimlerine atfedilirken, 2878 cm^{-1}'deki pik değeri C-H bağına aittir (Tran vd., 2020). 3625-3223 cm^{-}

^{1}'de yer alan geniş band ise –OH grubuna aittir. TEVS ve HEMA-co-TEVS'de yer alan 1601 cm^{-1}'deki pik C=C gerilme titreşimleridir (Wang vd., 2019). 754 cm^{-1} Si-C simetrik germe bandına ait iken (Zimmermann vd,, 2015), 1069 cm^{-1}'deki pik ise Si-O-C asimetrik gerilme (Costa vd., 2016); 1167 cm^{-1} ve 1102 cm^{-1}'deki pikler Si-O-C simetrik gerilmelerine aittir. 1391 cm^{-1} TEVS'deki etil grubuna (C_2H_5) aittir (Kehrle vd., 2018).



Şekil 26. HEMA-co-TEVS mikropartiküllerin FTIR spektrum analizleri

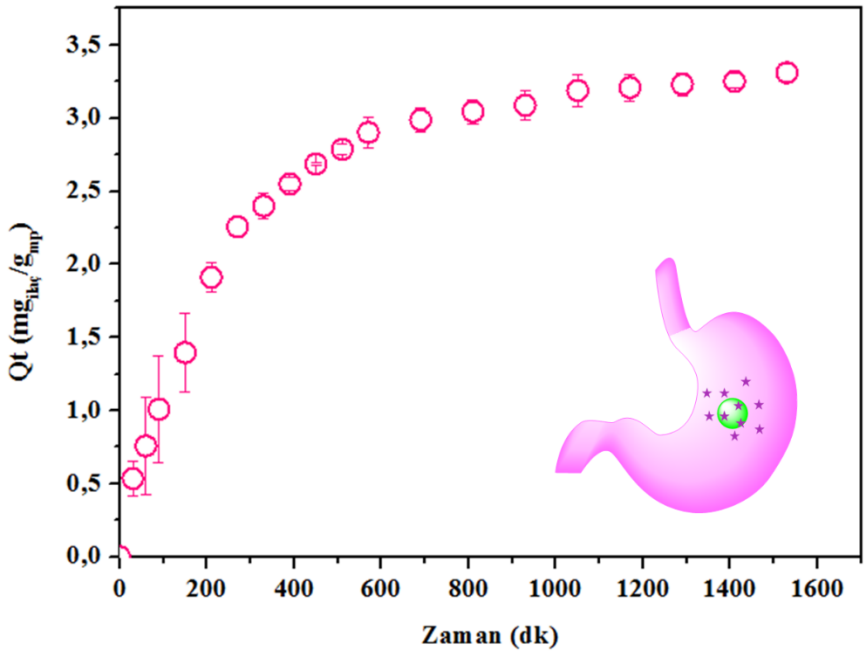
Silika öncülü olan TEVS monomeri ile HEMA ve çapraz bağlayıcı olarak EGDMA kullanılarak HEMA-co-TEVS partikülleri sentezlendi. Sentez metodu olarak mikroemülsiyon metodu kullanıldı. Sentezi gerçekleştirilen partiküllerin SEM görüntüleri Şekil 27'de yer almaktadır. SEM görüntülerine bakıldığında partiküllerin homojen bir dağılımda olduğu görülmektedir.



Şekil 27. HEMA-co-TEVS mikropartiküllere ait SEM görüntüleri

4.3.2. İlaç Salım Çalışması

HEMA-co-TEVS mikropartiküllerin ilaç salım sistemlerinde kullanılabilirliği incelendi. Model ilaç olarak seçilen trimetoprim esas olarak idrar yolu enfeksiyonlarında kullanılan antibakteriyel bir ilaçtır. Çalışmada trimetoprim ilacı 50 mg/L olmak üzere distile su kullanılarak hazırlandı ve mikropartiküllere yüklendi. Yüklenen ve salınan ilaç miktarları UV-vis spektrofotometrede ve dalga boyu 270 nm'de çalışarak belirlendi.



Şekil 28. TMP yüklü HEMA-co-TEVS mikropartiküllerin SGF içerisinde salımı

Hesaplamalar sonucunda gram mikropartikül başına 3,92 mg ilaç yüklendiği belirlendi. İlaç yüklenen mikropartiküllerin in vitro salım deneyleri için simüle edilmiş gastrit sıvısı (SGF; pH:1.2) kullanıldı. Salım ortamı sıcaklığı ise fizyolojik sıcaklık olan 37ºC'ye ayarlandı. Zamana bağlı olarak salınan ilaç miktarları Şekil 28'de yer almaktadır. TMP ilacının pK_a değeri 6,6'dır (Özay vd., 2020b). Ve pH 1,2 gibi bir asidik ortamda çözünürlüğü yüksektir. Şekil 28'de gösterilen salım grafiğine göre 25,5 saatin sonunda salınan ilaç miktarı 3,31 $mg_{ilaç}/g_{jel}$ dir. Bu miktarda yaklaşık olarak %84,3'e denk gelmektedir.

Tablo 7

HEMA-co-TEVS mikropartiküllerin ilaç salım kinetiğine ait parametreleri

	n	**K**	**R^2**
HEMA-co-TEVS	0,61	0,02045	0,9879

Tablo 7’de, polimerik mikropartiküllerin salım kinetiğine dair hesaplanan parametreler yer almaktadır. Hesaplamalar sonucunda n değeri 0,61 olarak hesaplandı ve ilaç salımı Fickian olmayan profil sergilemektedir.

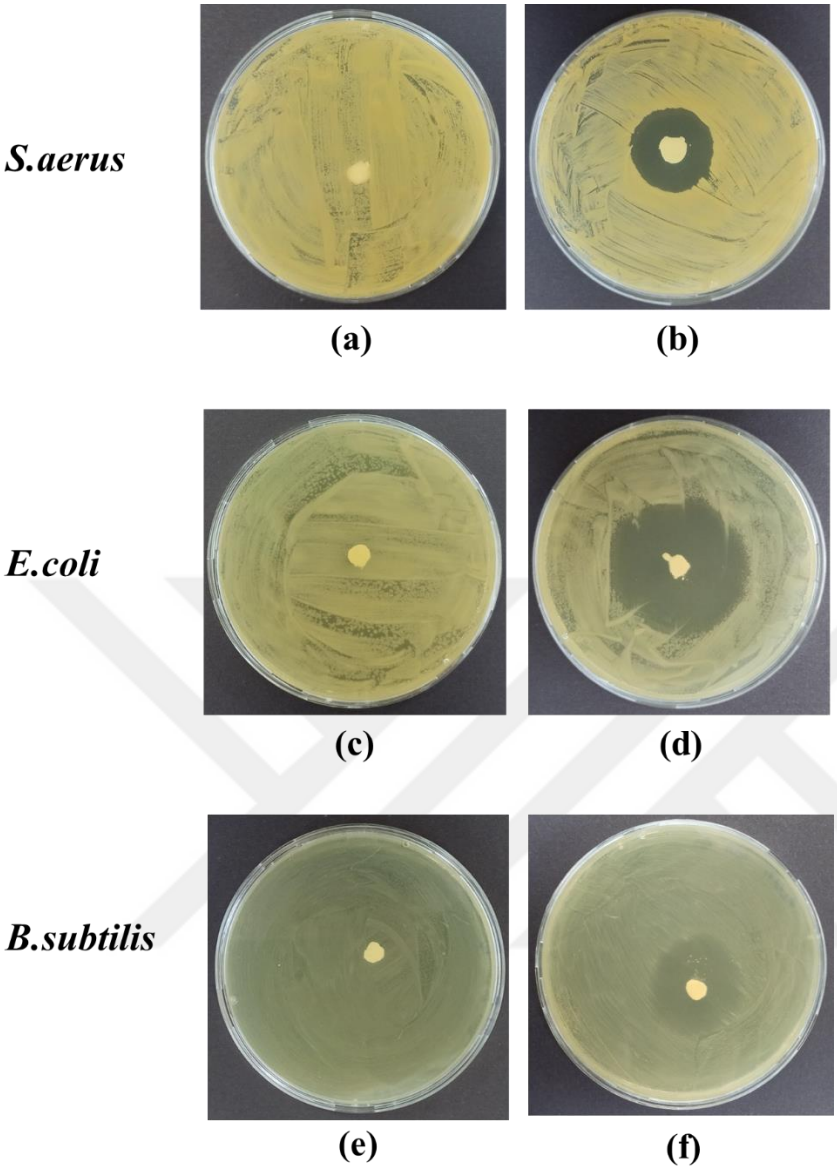
4.3.3. Antibakteriyel Analiz

HEMA ve TEVS monomerleri kullanılarak sentezlenen silisyum temelli mikropartiküllere TMP ilacı yüklendi. İlaç yüklü ve ilaç yüklü olmayan mikropartiküllerin antibakteriyel etkisi disk difüzyon yöntemi ile incelendi. Bakteri kültürleri olarak *B.subtilis*, *E.coli* ve *S.aureus* kullanıldı. Şekil 29’da çalışma görüntüleri, Tablo 8’de ise çalışmaya ait veriler yer almaktadır.

Tablo 8

Örneklerin bakterilere karşı oluşturdukları inhibisyon çapları (cm)

	İlaç Yüklü Olmayan Örnekler	**İlaç Yüklü Örnekler**
S.aureus	−	2,6
E.coli	−	4,2
B.subtilis	−	3,2



Şekil 29. Mikropartiküllerin antibakteriyel test çalışmalarına ait görüntüler (a-c-e) ilaç yüklü olmayan örnekler (b-d-f) TMP ilacı yüklü örnekler

İlaç yüklü olmayan mikropartiküller hiçbir bakteriye karşı antibakteriyel özellik sergilemedi. Ancak TMP yüklü mikropartiküller *E.coli* başta olmak üzere tüm bakterilere karşı geniş çapta antibakteriyel etki gösterdiği görülmektedir.

BEŞİNCİ BÖLÜM

SONUÇ VE ÖNERİLER

İlaç tedavilerinde klasik ilaç formlarının sık ve tekrarlanan dozlarla alımı sonucunda kullanılan doz yeterli miktarın altına düşer ya da toksik sınırların üstüne çıkar. Bunun yanında ilacın hastalıklı dokuya ya da tümör hücrelerine ulaşımı sırasında diğer sağlıklı dokulara zarar verir. Bunlar ise ilaç tedavilerinde istenmeyen bir durumdur. Son zamanlarda biyoteknoloji alanında gelişmeler ile birlikte bu istenmeyen problemleri azaltmak için ilaç taşıyıcı sistemleri geliştirilmiştir. İlaç taşıyıcı sistemler, kullanılacak ilacın belirli bir bölgeye hedeflendirilerek ulaştırılması, alınan ilacın kontrollü, uzun süreli şekilde salınması ve buna bağlı olarak daha az sıklıkla ilaç alımı, dolaşımda ilaç konsantrasyonlarının dalgalanmasının giderilmesi ile daha etkili bir ilaç tedavisi sunar. Bu amaçla günümüzde ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanılmak üzere hidrojeller, polimerik mikro/nanopartiküller, dendrimerler, karbon nanotüpler, silika nanopartiküller en yaygın şekilde araştırılmaktadır.

Bu tez çalışmasında çeşitli modifiye silika nanopartiküller sentezlenerek ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanılması ve hedef olarak uzun süreli ilaç salımların gerçekleştirilmesi araştırılmıştır. Sentezlenen modifiye silika mikro/nano partiküllerin ve silika temelli hibrit hidrojellerin şişme karakterizasyonları, SEM, TEM, EDX analizleri, FTIR analizleri yapılmıştır.

Yapılan ilk çalışmada silika nanopartiküllerin modifikasyon işlemi üç aşamada (sırasıyla amin, PNCl ve TMP) ve morfolojisini koruyarak başarıyla gerçekleştirildi. Yapılan ilaç salımı çalışması işleminden sonra model ilacın salım süresi 12 saati bulmuştur. Ayrıca *E.coli*, *S.aureus* ve *B.subtilis* bakterilerine karşı yapılan antibakteriyel test çalışmalarında modifiye silika nanopartiküller her üç bakteri kültürü için antibakteriyel özellikler sergilemiştir. Böylece nanopartiküller bir antibakteriyel ilaç özelliği niteliğindedir.

Diğer bir modifikasyon işlemi amin gruplu silika nanopartiküllerin GMA ile modifikasyonudur. GMA, bir ucunda epoksit halkası diğer ucunda vinil grubu bulunan bir yapıya sahiptir. Modifikasyon sonrasında vinil gruplar silika nanopartiküllerin yüzeyinde kalır ve bu silika nanopartiküllere çapraz bağlayıcı özelliği katar. Bu özelliği sahip olan silika nanopartiküller kullanılarak hibrit p(HEMA) ve p(HEMA-co-APTMACl) hidrojelleri sentezlendi ve sodyum diklofenak ilacı için salım davranışları incelendi. p(HEMA) hidrojelleri gram hidrojel başına 2,3 mg ilacı tutabildi. Salım çalışmalarında her ne kadar 17 saatlik uzayan bir salım özelliği gösterse de ilaç salım oranı %18'dir. Hidrojel yapısına katyonik bir monomerin katılması ile sentezlenen p(HEMA-co-APTMACl) hidrojelleri, sodyum diklofenak ilacına karşı yüksek ilgi göstererek daha fazla miktarda ilacı (34 $mg_{ilaç}/g_{jel}$) hapsedebildi. Salım yüzdesi ise %70 olup 30 saate varan kontrollü ve sürekli bir ilaç salım profili gösterdiği görülmektedir.

Bir diğer silika temelli partiküller ise biyouyumlu özellikler sergileyen HEMA ve silisyum kaynağı olan TEVS ile gerçekleştirilen polimerik mikropartiküllerdir. %86,54'lük bir verimle sentezi gerçekleştirilen silika temelli polimerik mikropartiküllerin TMP ilacı için salımı gerçekleştirildi. İlaç salım çalışması sonucunda polimerik miikropartiküller %84,4'lük bir ilaç salımını 25,5 saatlik bir zamanda sürekli olarak gerçekleştirdi. Polimerik partiküllerin kendisi bakterilere karşı herhangi bir etki göstermez iken TMP ilacının yüklenmesiyle birlikte antibakteriyel özellikler gösterdi. Yapılan çalışmalar neticesinde çeşitli modifiye silika nanopartiküllerin ilaç salım sürelerinin uzatılmasında etkinliği görüldü. Bu şekilde uzayan ilaç salım süreleri ile daha etkili bir ilaç tedavisi sağlanabilir. Ayrıca klinikte kullanılabilirliğinin sağlanabilmesi için *in vivo,* sitotoksisite çalışmaları yapılablir. Modifikasyona tabi tutularak çok yönlü sentezlenebilen silika nanopartiküller, ilaç taşıyıcı sistemlerin yanında gen taşınımı, görüntüleme ajanları ile kombinasyonlarıyla biyomedikal alanlarda teşhis ve tedavilerde daha etkili bir şeklide kullanılabilir.

KAYNAKLAR

Abbasi, E., Aval, S.F., Akbarzadeh, A., Milani, M., Nasrabadi, T.H., Joo, S.W., Hanifehpour, Y., Nejati-Koshki, K., Pashaei-Asl, R. (2014). " Dendrimers: synthesis, applications, and properties". *Nanoscale Research Letters*, 9, 247.

Abbasnezhad, N., Zirak, N., Shirinbayan, M., Kouidri, S., Salahineejad, E., Tcharkhchi, A., Bakir, F. (2020). "Controlled release from polyurethane films: Drug release mechanisms". *Natural Sciences*, 138(12), 50083. https://doi.org/10.1002/app.50083

Acharya, G., Mitra, A.K., Cholkar, K. (2017). "Nanosystems for Diagnostic Imaging, Biodetectors, and Biosensors". A.K. Mitra, K. Cholkar, A.Mandal (Eds.). *in: Emerging Nanotechnologies for Diagnostics, Drug Delivery and Medical Devices*. (s. 217-248). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-42978-8.00010-3

Adam, A.M.A., Hegab, M.S., Refat, M.S., Eldaroti, H.H. (2021). "Proton-transfer and charge-transfer interactions between the antibiotic trimethoprim and several σ− and π−acceptors: A spectroscopic study". *Journal of Molecular Structure*, 1231, 129687. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129687

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

Akbari, A., Akbarzadeh, A., Tehrani, M.R., Cohan, R.A., Mozafffari, A., Memarzadeh, M. (2020). "Preparation and Evaluation of a Liposome Drug Delivery System in Cancer Treatment in vitro". *Journal of Nanostructures*, 10(1), 140-147. https://doi.org/10.22052/JNS.2020.01.015

Akbarzadeh, A., Rezaei-Sadabady, R., Davaran S., Joo, S.W., Zarghami, N., Hanifehpour, Y., Samiei, M., Kouhi, M., Nejati-Koshki, K. (2013). "Liposome: classification, preparation, and applications". *Nanoscale Research Letters*, 8, 102.

Akkaya, M.Ç. (2009). Çapraz bağlı akrilik asit/2-akrilamido 2-metilpropan sülfonik asit hidrojellerinin sentezi ve uygulamaları. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi.

İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimyasal Teknolojiler Anabilim Dalı, İstanbul.

Altın, B. (2009). Synthesis and characterization of monodisperse silica based functional nanoparticles for multi-purpose applications. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, İzmir.

Anselmo, A.C., Mitragotri, S. (2015). "A Review of Clinical Translation of Inorganic Nanoparticles". *The AAPS Journal*, 17(5), 1041-1054. https://doi.org/10.1208/s12248-015-9780-2

Appavoo, D., Park, S.Y., Zhai, L. (2020). "Responsive polymers for medical diagnostics". *Journal of Materials Chemistry B*, 8, 6217-6232. https://doi.org/10.1039/d0tb00366b

Arantes, T.M., Pinto, A.H., Leite, E.R., Longo, E., Camargo, E.R. (2012). "Synthesis and optimization of colloidal silica nanoparticles and their functionalization with methacrylic acid". *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 415, 209-217. https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2012.09.041

Argenta, D.F., dos Santos, T.C., Campos, A.M., Caon, T. (2019). "Hydrogel Nanocomposite Systems: Physico-Chemical Characterization and Application for Drug-Delivery Systems". S.S. Mohapatra, S. Ranjay, N. Dasgupta, R.K. Mishra, S. Thomas (Eds.). *in: Nanocarriers for Drug Delivery: Nanocarriers for Drug Delivery Nanoscience and Nanotechnology in Drug Delivery (Micro and Nano Technologies)* (s. 81-131). Elsevier. https://doi.org/10.1016/C2017-0-00199-4

Arshady, R. (1992). "Suspension, emulsion, and dispersion polymerization: A methodological survey". *Colloid and Polymer Science*, 270, 717-732.

Asgari, M., Soleymani, M., Miri, T., Barati, A. (2019). "A robust method for fabrication of monodisperse magnetic mesoporous silica nanoparticles with core-shell structure as anticancer drug carriers". *Journal of Molecular Liquids*, 292, 111367. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111367

Attar, H. (2020). Yeni akıllı silika nanotaşıyıcı sentezi ve ilaç salım uygulamaları. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Konya.

Baigorria, E., Galhardi J.A., Fraceto, L.F. (2021). "Trends in polymers networks applied to the removal of aqueous pollutants: A review". *Journal of Cleaner Production*, 295, 126451. https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2021.126451

Barrera, E.G., Livotto, P.R., dos Santos, J.H.Z. (2016). "Hybrid silica bearing different organosilanes produced by the modified Stöber method". *Powder Technology*, 301, 486-492. https://doi.org/10.1016/j.powtec.2016.04.025

Benezra, M., Penate-Medina, O., Zanzonico, P.B., Schaer, D., Ow, H., Burns, A., DeStanchina, E., Longo, V., Herz, E., Iyer, S., Wolchok, J., Larson, S.M., Wiesner, U., Bradbury, M.S. (2011). "Multimodal silica nanoparticles are effective cancer-targeted probes in a model of human melanoma". *The Journal of Clinical Investigation*, 121(7), 2768-2780. https://doi.org/10.1172/JCI45600

Bhar, R., Kanwar, R., Mehta, S.K. (2020). "Surface engineering of nanoparticles anchored meso-macroporous silica heterostructure: An efficient adsorbent for DNA". *Materials Chemistry and Physics*, 255, 123541. https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2020.123541

Biju, V. (2014). "Chemical modifications and bioconjugate reactions of nanomaterials for sensing, imaging, drug delivery and therapy". *Chemical Society Reviews*, 43, 744-764. https://doi.org/10.1039/C3CS60273G

Bilal, M., Nguyen, T.A., Iqbal, H.M.N. (2020). "Multifunctional carbon nanotubes and their derived nano-constructs for enzyme immobilization-A paradigm shift in biocatalyst design". *Coordination Chemistry Reviews*, 422, 213475. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.213475

Beşergil, B. (Ed.). (2008). "Genel Kavramlar". İçinde *Polimer Kimyası* (s. 31-103). Gazi Kitabevi: Ankara.

Boonsongrit, Y., Mitrevej, A., Mueller, B.W. (2006). "Chitosan drug binding by ionic interaction". *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 62(3), 267-274. https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2005.09.002

Bosman, A.W., Janssen, H.M., Meijer, E.W. (1999). "About Dendrimers: Structure, Physical Properties, and Applications". *Chemical Reviews*, 99(7), 1665-1688. https://doi.org/10.1021/cr970069y

Botella, P., Abasolo, I., Fernández, Y., Muniesa, C., Miranda, S., Quesada, M., Ruiz, J., Schwartz, Jr S., Corma, A. (2011). "Surface-modified silica nanoparticles for tumor-targeted delivery of camptothecin and its biological evaluation". *Journal of Controlled Release*, 156(2), 246-257. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.06.039

Brancho-Sanchez, E., Xia C.Q., Clare-Salzler, M.J., Keselowsky, B.G. (2016). "Micro and Nano Material Carriers for Immunomodulation". *American Journal of Transplantation* 16(12), 3362-3370. https://doi.org/10.1111/ajt.13878

Brooks, B.W. (2010). "Suspension Polymerization Processes". *Chemical Engineering Technology*, 33(11), 1737-1744. https://doi.org/10.1002/ceat.201000210

Bruschi, M.L. (2015). "Mathematical models of drug release". in *Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems* (s. 63-68). Woodhead Publishing: UK. https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100092-2.00005-9

Cai, W., Chen, X. (2007a). "Nanoplatforms for Targeted Molecular Imaging in Living Subjects". *Small*, 3(11), 1840-1854. https://doi.org/10.1002/smll.200700351

Cai, W., Gao, T., Hong H., Sun, J. (2008b). "Applications of gold nanoparticles in cancer nanotechnology". *Nanotechnology, Science and Applications*, 1, 17-32. https://doi.org/10.2147/NSA.S3788

Calori, I.R., Braga, G., de Jesus, P.C.C., Bi, H., Tedesco, A.C. (2020). "Polymer scaffolds as drug delivery systems". *European Polymer Journal*, 129, 109621. https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2020.109621

Cha, C., Shin, S.R., Annabi, N., Dokmeci, R., Khademhosseini, A. (2013). "Carbon-Based Nanomaterials: Multifunctional Materials for Biomedical Engineering". *ACS Nano*, 7(4), 2891-2897. https://doi.org/10.1021/nn401196a

Chattopadhyay, P., Gupta, R.B. (2003). "Supercritical CO_2-Based Formation of Silica Nanoparticles Using Water-in-Oil Microemulsions". *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 42(3), 465-472. https://doi.org/10.1021/ie020261c

Chen, J., Liu, H., Li, X., Li, J., Tang, R., Deng, Z., Yang, Y., Zhong, S. (2021). "Dually acid- and GSH-triggered bis(β-cyclodextrin) as drugs delivery nanoplatform for effective anticancer monotherapy". *Nanotechnology*, 32(14), 145714. https://doi.org/10.1088/1361-6528/abd7b1

Chern, C.S. (2006). "Emulsion polymerization mechanisms and kinetics". *Progress in Polymer Science*, 31(5), 443-486. https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2006.02.001

Chern, C.S. (Ed.). (2008). "Introduction". in: *Principles and Applications of Emulsion Polymerisation* (s. 1-22). Wiley. https://doi.org/10.1002/9780470377949

Constantin, M., Mihalcea, I., Oanea, I., Harabagiu, V., Fundueanu, G. (2011). "Studies on graft copolymerization of 3-acrylamidopropyl trimethylammonium chloride on pullulan". *Carbohydrate Polymers*, 84, 926-932. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2010.12.043

Costa, R.O.R., Lameiras, .S., Nunes, E.H.M., Vasconcelos, D.C.L., Vasconcelos, W.L. (2016). "Preparation of silica-poly(2-hydroxyethyl methacrylate) hybrids modified with 3-methacryloxypropyltrimethoxysilane". *Ceramics International, 42(2-Part B)*, 3645-3472. https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2015.10.145

Chattopadhyay, P., Gupta, R.B. (2003). "Supercritical COBased formation of silica nanoparticles using water-in-oil microemulsions". *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 42(3), 465-472. https://doi.org/10.1021/ie020261c

Dou, Y., Wang, Z.P., He, W., Jia, T., Liu, Z., Sun, P., Wen, K., Gao, E., Zhou, X., Hu, X., Li, J., Fang, S., Qian, D., Liu, Z. (2019). "Artificial spider silk from ion-doped and twisted core-sheath hydrogel fibres". *Nature Communications*, 10, 5293. https://doi.org/10.1038/s41467-019-13257-4

Dubé, M.A., Salvidar-Guerra, E., Zapata-González, I. (2013). "Copolymerization". E. Saldívar-Guerra, E. Vivaldo-Lima (Eds.). in: *Handbook of Polymer Synthesis,*

Characterization, and Processing (s. 105-125). Wiley. https://doi.org/10.1002/9781118480793

Dufès, C., Uchegbu, I.F., Schätzlein, A.G. (2005). "Dendrimers in gene delivery". *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57(15), 2177-2202. https://doi.org/10.1016/j.addr.2005.09.017

Dutta, D.D., Nath, L.K., Chakraborty, P., Dutta, D. (2020). "Targeting Gemcitabine hydrochloride to tumor microenvironment through stimule-responsive nano-conjugate: Synthesis, characterization, and in vitro assessment". *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 60, 101981. https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101981

Ekici, S., Saraydın, D. (2004). "Synthesis, characterization abd Evaluation of IPN Hyrdogels for Antibiotic Release". *Drug Delivery*, 11(6), 381-388. https://doi.org/10.1080/10717540490884804

Erdem, M. (2019). "Novel N-vinilimidazol based copolymeric hydrogels: Synthesis, characterization and swelling properties". *Journal of the Faculty of Engineering and Architecture of Gazi University*, 34, 1469-1481. https://doi.org/10.17341/gazimmfd.460546

Faraji, A.H., Wipf, P. (2009). "Nanoparticles in cellular drug delivery". *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 17(8), 2950-2962. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.02.043

Firozjah, R.G., Sadeghi, A., Khoee, S. (2020). "Ultrasonic De-cross-linking of the pH- and Magneto-Responsive PHEMA/PMMA Microgel to Janus Nanoparticles: A New Synthesis Based on "Grafting from"/"Grafting to" Polymerization". *ACS Omega*, 5, 27119-27132. https://doi.org/10.1021/acsomega.0c02710

Fried, J.R. (2014). "Introduction to Polymer Science". in: *Polymer Science and Technology*. Pearson: UK.

Gan, Q., Huang, D., Kou, X., Cao, W., Li, L., Ge, L., Li, J. (2017). "Synthesis of disperse amorphous SiO2 nanoparticles via sol–gel process Synthesis of disperse amorphous SiO_2 nanoparticles via sol–gel process". *Ceramics International*, 43, (1-A), 192-196. https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2016.09.133

Ghosh, P., Han, G., De, M., Kim, C.K., Rotello, V.M. (2008). "Gold nanoparticles in delivery applications". *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60, 1307-1315. https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.03.016

Gillies, E.R., Jonsson, T.B., Fréchet, J.M.J. (2004). "Stimuli-Responsive Supramolecular Assemblies of Linear-Dendritic Copolymers". *Journal of the American Chemical Society*, 126(38), 11936-11943. https://doi.org/10.1021/ja0463738

Gounden, S., Daniels, A., Singh, M. (2021). "Chitosan-Modified Silver Nanoparticles Enhance Cisplatin Activity in Breast Cancer Cells". *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 11(3), 10572-10584. https://doi.org/10.33263/BRIAC113.1057210584

Gregoriadis, G. (1995). "Engineering liposomes for drug delivery: progress and problems". *Trends in Biotechnology*, 13(12), 527-537. https://doi.org/10.1016/S0167-7799(00)89017-4

Han, X., Wang, Y., Zhang, N., Meng, J., Li, Y., Liang, J. (2021). "A Facile synthesis of mesoporous silica derived from iron ore tailings for efficient adsorption of methylene blue" *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 617, 126391. https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2021.126391

Henna, T.K., Raphey, V.R., Sankar, R. (2020). "Carbon nanostructures: The drug and the delivery system for brain disorders". *International Journal of Pharmaceutics*, 587, 119701. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119701

Ilgın, P., Özay, H., Özay, Ö. (2020). "The efficient removal of anionic and cationic dyes from aqueous media using hydroxyethyl starch-based hydrogels". *Cellulose*, 27, 4787-4802. https://doi.org/10.1007/s10570-020-03074-0

Isasi, J., Arévalo, P., Martin, E., Martín-Hernández, F. (2019). "Preparation and study of silica and APTES–silica-modified $NiFe_2O_4$ nanocomposites for removal of Cu^{2+} and Zn^{2+} ions from aqueous solutions". *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, 91(3), 596-610. https://doi.org/10.1007/s10971-019-05067-3

Jeelani, P.G., Mulay, P., Venkat, R., Ramalingam, C. (2020). "Multifaced Application of Silica Nanoparticles. A Review". *Silicon*, 12, 1337-1354. https://doi.org/10.1007/s12633-019-00229-y

Jeevanandam, J., Barhoum, A., Chan, Y.S., Dufresne, A., Danquah, M.K. (2018). "Review on nanoparticles and nanostructured materials: history, sources, toxicity and regulations". *Beilstein Journal of Nanotechnology*, 9, 1050-1074. https://doi.org/10.3762/bjnano.9.98

Jin, A., Wang, Y., Lin, K., Jiang, L. (2020). "Nanoparticles modified by polydopamine: Working as "drug" carriers". *Bioactive Materials*, 5(3), 522-541. https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.04.003

Judah Folkman, M.D., USNR David M.Long, LCDR.MC. (1964). "The Use Carrier of Silicone Rubber as a for Prolonged Drug Therapy". *Journal of Surgical Research*, 4(3), 139-142. https://doi.org/10.1016/S0022-4804(64)80040-8

Juntuek, P., Ruksakulpiwat, C., Chumsamrong, P., Ruksakulpiwat, Y. (2011). "Glycidyl methacrylate grafted natural rubber: Synthesis, characterization, and mechanical property". *Journal of Applied Polymer Science*, 122(5), 3152-3159. https://doi.org/10.1002/app.34324

Kehrle, J., Purkait, T.K., Kaiser, S., Raftopoulos, K.N., Winnacker, M., Ludwig, T., Aghajamali, M., Hanzlik, M., Rodewald, K., Helbick, T., Papadakis, C.M., Veinot, J.G.C., Rieger, B. (2018). "Superhydrophobic Silicon Nanocrystal–Silica Aerogel Hybrid Materials: Synthesis, Properties, and Sensing Application". *Langmuir*, 34(16), 4888-4896. https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.7b03746

Kimmins, S.D., Wyman, P., Cameron, N.R. (2014). "Amine-functionalization of glycidyl methacrylate-containing emulsion-templated porous polymers and immobilization of proteinase K for biocatalysis". *Polymer*, 55, 416-425. https://doi.org/10.1016/j.polymer.2013.09.019

Korzeniowska, B., Nooney, R., Wencel, D., McDonagh, C. (2013). "Silica nanoparticles for cell imaging and intracellular sensing". *Nanotechnology*, 24(44), 442002. https://doi.org/10.1088/0957-4484/24/44/442002

Kulkarni, V., Butte, K., Rathod, S. (2012). "Natural Polymers- A comprehensive Review". *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 3(4), 1597-1613.

Kunita, M.H., Girotto, E.M., Muniz, E.C., Rubira, A.F. (2006). "Polypropylene grafted with glycidyl methacrylate using supercritical CO_2 medium". *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, 23(2), 267-271. https://doi.org/10.1590/S0104-66322006000200015

Kwon, S., Singh R.K., Perez R.A., Abou Neel A., Kim H.W., Chrzanowski W. (2013). "Silica-based mesoporous nanoparticles for controlled drug delivery". *Journal of Tissue Engineering*, 4, 2041731413503357. https://doi.org/10.1177/2041731413503357

Kyriakides, T.R., Raj, A., Tseng, T.H., Xiao, H., Nguyen R., Mohammed, S., Halder, S., Xu, M., Wu, M.J., Bao, S. (2021). "Biocompatibility of nanomaterials and their immunological properties". *Biomedical Materials*, 16(4), 042005. https://doi.org/10.1088/1748-605X/abe5fa

Laffah, W.A., Hashim, S., İbrahim A.N. (2011). "Polymer Hydrogels A Review". *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 50(14), 1475-1486. https://doi.org/10.1080/03602559.2011.593082

Lane, T.H., Burns, S.A. (1996). "Immunology of Silicones. Silica, Silicons: Chemistry and Degradation". M. Potter, N.R. Rose (Eds.). in: *Immunology of Silicones* (s. 3-12). Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-85226-8

Langer, R. (1980a). "Invited Review Polymeric Delivery Systems For Controlled Drug Release". *Chemical Engineering Communications*, 6(1-3), 1-48. https://doi.org/10.1080/00986448008912519

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

Lavik, E.B., Kuppermann, B.D., Humayun, M.S. (2013). "Drug Delivery". S.J. Ryan, S.R. Sadda, D.R. Hinton, A.P. Schachat, C.P. Wilkinson, P. Wiedemann (Eds.). in:

Retina (s. 734-745). Saunders: US. https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-0737-9.00038-2

Le, N.T.T., Vu, M.T., Nguyen, N.H., Nguyen-Huu, A.M., Nguyen, D.H. (2021). "Preparation and in vitro evaluation of PEGylated liposomes as effective nanocarrier for delivery of oxaliplatin". *Journal of Materials Research*, 36, 475-486. https://doi.org/10.1557/s43578-021-00105-9

Li, J., Chen, L., Zhang Z., Jiao, C. (2012). "Synthesis and size control of monodisperse silica sol nanospheres via a modified Stöber method". *Advanced Materials Research*, 560-561, 462-468. https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMR.560-561.462

Li, R., Guan, X., Lin, X., Guan, P., Zhang, X., Rao, Z., Du, L., Zhao, J., Rong, J., Zhao, J. (2020). "Poly(2-hydroxyethyl methacrylate)/β-cyclodextrin-hyaluronan contact lens with tear protein adsorption resistance and sustained drug delivery for ophthalmic diseases". *Acta Biomaterialia*, 110, 105-118. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.04.002

Li, Z., Barnes, J.B., Bosoy, A., Stoddart, J., Zink, J.I. (2012). "Mesoporous silica nanoparticles in biomedical applications". *Chemical Society Reviews*, 41, 2590-2605. https://doi.org/10.1039/C1CS15246G

Liao, J., Huang, H. (2020). "Review on Magnetic Natural Polymer Constructed Hydrogels as Vehicles for Drug Delivery". *Biomacromolecules*, 21(7), 2574-2594. https://doi.org/10.1021/acs.biomac.0c00566

Liberman, A., Mendez, M., Trogler, W.C., Kummel, A.C. (2014). "Synthesis and surface functionalization of silica nanoparticles for nanomedicine". *Surface Science Reports*, 69(2-3), 132-158. https://doi.org/10.1016/j.surfrep.2014.07.001

Lin, J.T., Liu, Z.K., Zhu, Q.L., Rong, X.H., Liang, C.L., Wang, J., Ma, D., Sun, J., Wang, G.H. (2017). "Redox-responsive nanocarriers for drug and gene co-delivery based on chitosan derivatives modified mesoporous silica nanoparticles". *Colloids and Surface: B, Biointerfaces*, 155, 41-50. https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.04.002

Lv, Y., Liang, Z., Li, Y., Chen, Y., Liu, K., Yang, G., Liu, Y., Lin, C., Ye, X., Shi, Y., Liu, M. (2021). "Efficient adsorption of diclofenac sodium in water by a novel functionalized cellulose aerogel". *Environmental Research*, 194, 110652. https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110652

Malam, Y., Loizidou, M., Seifalian, A. (2009). "Liposomes and nanoparticles: nanosized vehicles for drug delivery in cancer". *Trends is Pharmacological Sciences*, 30(11), 592-599. https://doi.org/10.1016/j.tips.2009.08.004

Malik, M.A., Wani, M.Y., Hashim, M.A. (2012). "Microemulsion method: A novel route to synthesize organic and inorganic nanomaterials: 1st Nano Update". *Arabian Journal of Chemistry*, 5(4), 397-417. https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2010.09.027

Mandal, A.S., Biswas, N., Karim, K.M., Guha, A., Chatterjee, S., Behera, M., Kuotsu, K. (2010). "Drug delivery system based on chronobiology-A review". *Journal of Controlled Release*, 147(3), 314-25. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.07.122

McNamara, K., Tofail, S.A.M. (2017). "Nanoparticles in biomedical applications". *Advances in Physics: X*, 2(1), 54-88. https://doi.org/10.1080/23746149.2016.1254570

McNeil, S.E. (2005). "Nanotechnology for the biologist". *Journal of Leukocyte Biology*, 78(3), 584-594. https://doi.org/10.1189/jlb.0205074

Moghanjoughi, A.A., Khoshnevis, D., Zarrabi, A. (2016). "A concise review on smart polymers for controlled drug release". *Drug Delivery and Translational Research*, 6, 333–340. https://doi.org/10.1007/s13346-015-0274-7

Munhoz, A.M., di Pompeo, F.S., Mezerville, R.D. (2017). "Nanotechnology, nanosurfaces and silicone gel breast implants: current aspects". *Case Reports in Plastic Surgery Hand Surgery*, 4(1), 99-113. https://doi.org/10.1080/23320885.2017.1407658

Nahar, Y., Horne, J., Truong, V., Bissemmber, A.C., Thickettt, S.C. (2021). "Preparation of thermoresponsive hydrogels via polymerizable deep eutectic monomer solvents". *Polymer Chemistry*, 12, 254-264. https://doi.org/10.1039/D0PY01159B

Narayan, R., Gadag, S., Cheruku, S.P., Raichur, A.M., Day, C.M., Garg, S., Manandhar, S., Pai, K.S.R., Suresh, A., Mehta, C.H., Nayak, Y., Kumar, N., Nayak, U.Y.

(2021). “Chitosan-glucuronic acid conjugate coated mesoporous silica nanoparticles: A smart pH-responsive and receptor-targeted system for colorectal cancer therapy”. *Carbohydrate Polymers*, 261, 117893. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.117893

Nele, V., Wojciechowski, J.P. Armstrong, J.P.K., Stevens M.M. (2020). “Tailoring Gelation Mechanisms for Advanced Hydrogel Applications”. *Advanced Functional Materials*, 30, 2002759. https://doi.org/10.1002/adfm.202002759.

Örüm, S.M., Demircioğlu, Y.S. (2018). “Crosslinked Polyphosphazene Nanospheres with Anticancer Quercetin: Synthesis, Spectroscopic, Thermal Properties, and Controlled Drug Release”. *Macromolecular Research,* 26(8), 671-679. https://doi.org/10.1007/s13233-018-6092-2

Özay, H., Özay, Ö. (2014a). “Synthesis and characterization of drug microspheres containing phosphazene for biomedical applications”. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 450, 99-105. https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2014.03.022

Özay, H., Ilgın, P., Özyurt, C., Özay, Ö. (2020c). “The single-step synthesis of thiol-functionalized phosphazene-based polymeric microspheres as drug carrier”. *Polymer-Plastics Technology and Materials*, 59(17), 1944-1955. https://doi.org/10.1080/25740881.2020.1784212

Özay, Ö., Ilgın, P., Özay, H., Güngör, Z., Yılmaz, B., Kıvanç M.R. (2020b). “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, 379-387. https://doi.org/10.1080/10601325.2019.1700803

Özçelik, N. (2016). İlaç salınımında silika yapıları ve carvedilolun süperkritik karbondioksit depozisyonu yöntemi ile yüklenmesi. Yayınlanmamaış Yüksek Lisans Tezi. Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Nanobilim ve Nanomühendislik Anabilim Dalı Nanomalzeme Bilim Dalı, Erzurum.

Pan, Y., Neuss, S., Leifert, A., Fischler, M., Wen, F., Simon, U., Schmid, G., Brandau, W., Jahnen-Dechent, W. (2007). "Size Dependent Cytotoxicity of Gold Nanoparticles". *Small*, 3(11), 1941-1949. https://doi.org/10.1002/smll.200700378

Qu, F., Zhu, G., Lin, H., Zhang, W., Sun, J., Li, S., Qiu, S. (2006). "A controlled release of ibuprofen by systematically tailoring the morphology of mesoporous silica materials". *Journal of Solid State Chemistry*, 179(7), 2027-2035. https://doi.org/10.1016/j.jssc.2006.04.002

Ravi Kiran, A.V.V.V., Kusuma Kumari, G., Krishnamurthy, P.T. (2020). "Carbon nanotubes in drug delivery: Focus on anticancer therapies". *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 59, 101892. https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101892

Ravindran, A., Chandran, P., Khan, S.S. (2013). "Biofunctionalized silver nanoparticles: Advances and prospects". *Colloids and Surface B: Biointerfaces*, 1(105), 342-352. https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2012.07.036

Ren, G., Su, H., Wang, S. (2020). "The combined method to synthesis silica nanoparticle by Stöber process". *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, 96, 108-120. https://doi.org/10.1007/s10971-020-05322-y

Roco, M.C. (2003). "Nanotechnology: convergence with modern biology and medicine". *Current Opinion in Biotechnology*, 14(3), 337-346. https://doi.org/10.1016/S0958-1669(03)00068-5

Romero, M., Macchione, M.A., Mattea, F., Strumia, M. (2020). "The role of polymers in analytical medical applications. A review". *Microchemical Journal*, 159, 105366. https://doi.org/10.1016/j.microc.2020.105366

Saçak, M. (Ed.). (1998). "Giriş". İçinde *Polimer Kimyasına Giriş* (s. 1-28). A.Ü.F.F. Döner Sermaye işletmesi Yayınları: Ankara.

Saldívar-Guerra, E., Vivaldo-Lima, E. (2013). "Introduction to Polymers and Polymer Types". E. Saldívar-Guerra, E. Vivaldo-Lima (Eds.). in: *Handbook of Polymer Synthesis, Characterization, and Processing* (s. 1-14). Wiley. https://doi.org/10.1002/9781118480793

Salehi, A.A., Ghannadi-Maragheh, M., Torab-Mostaedi, M., Torkaman, R., Asadollahzadeh, M. (2020). "Hydrogel materials as an emerging platform for desalination and the production of purified water". *Separation and Purification Reviews*. https://doi.org/10.1080/15422119.2020.1789659

Salemi, M.A., Kong, Y.L., Yong, P.V.C., Wong, E.H. (2020). "An overview of recent development in therapeutic drug carrier system using carbon nanotubes". *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 59, 101855. https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101855

Samadian, H., Maleki, H., Allahyari, Z., Jaymand, M. (2020). "Natural polymers-based light-induced hydrogels: Promising biomaterials for biomedical applications". *Coordination Chemistry Reviews*, 420, 213432. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.213432

Sayıner, Ö., Çomoğlu, T. (2016). "Targeting with nanocarrier systems". *Journal of Ankara University Faculty of Pharmacy*, 40(3), 62-79.

Singh, P., Srivastava, S., Singh, S.K. (2019). "Nanosilica: Recent Progress in Synthesis, Functionalization, Biocompatibility, and Biomedical Applications". *ACS Biomaterials Science and Engineering*, 5(10), 4882-4898. https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.9b00464

Sivasankar, M., Kumar, B.P. (2010). "Role of Nanoparticles in Drug Delivery System". *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 1(2), 41-66.

Stille, J.K. (1981). "Step-Growth Polymerization". Journal of Chemical Education, 58(11), 862-866. https://doi.org/10.1021/ed058p862

Stöber, W., Fink, A., Bohn, E. (1968). "Controlled growth of monodisperse silica spheres in the micron size range". *Journal of Colloid and Interface Science*, 26, 62-69. https://doi.org/10.1016/0021-9797(68)90272-5

Sun, M., Lee, J., Chen, Y., Hoshino, K. (2020). "Studies of nanoparticle delivery with in vitro bio-engineered microtissues". *Bioactive Materials*, 5(4), 924-937. https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.06.016

Şahiner, N., Demirci, S., Şahiner, M., Yılmaz, 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. http://dx.doi.org/10.1016/j.jenvman.2015.01.023

Şenol, S., Akyol, E. (2018). "Synthesis and characterization of hydrogels based on poly(2-hydroxyethyl methacrylate) for drug delivery under UV irradiation". *Journal of Materials Science*, 53, 14953-14963. https://doi.org/10.1007/s10853-018-2713-6

Taleghani, A.S., Nakhjiri A.T., Khakzad, M.J., Rezayat, S.M., Ebrahimnejad, P., Heydarinasab, A., Akbarzadeh, A., Marjani, A. (2021). "Mesoporous silica nanoparticles as a versatile nanocarrier for cancer treatment: A review". *Journal of Molecular Liquids*, 328, 115417. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.115417

Tan, W., Wang, K., He, X., Zhao, X.J., Drake, T., Wang, L., Bagwe, R.P. (2004). "Bionanotechnology Based on Silica Nanoparticles". *Medicinal Research Reviews*, 24(5), 621-638. https://doi.org/10.1002/med.20003

Tang, L., Cheng, J. (2013). "Nonporous silica nanoparticles for nanomedicine application". *Nanotoday*, 8(3), 290-312. https://doi.org/10.1016/j.nantod.2013.04.007

Theodosiou, M., Boukos, N., Sakellis, E., Zachariadis, M., Efthimiadou, E.K. (2019). "Gold nanoparticle decorated pH-sensitive polymeric nanocontainers as a potential theranostic agent". *Colloids and Surface: B, Biointerfaces*, 183, 110420. https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.110420

Thomson, R.A.M. (1986). "Preparation of Ionic Polymers". A.D. Wilson, Prosser (Eds.). in: *Developments in Ionic Polymers-2* (1-76). Springer Netherlands. https://doi.org/10.1007/978-94-009-4187-8

Tran, N.P.D., Ting, C.C., Lin, C.H., Yang, M.C. (2020). "A Novel Approach to Increase the Oxygen Permeability of Soft Contact Lenses by Incorporating Silica Sol". *Polymers*, 12(9), 2087. https://doi.org/10.3390/polym12092087

Vázquez-González, M., Willner, I. (2019). "Stimuli-Responsive Biomolecule-Based Hydrogels and Their Applications". *Angewandte Chemie International Edition*, 59(36), 15342-15377. https://doi.org/10.1002/anie.201907670

Vögtle, F., Gestermann, S., Hesse, R., Schwierz, H., Windisch, B. (2000). "Functional dendrimers". *Progress in Polymer Science*, 25(7), 987-1041. https://doi.org/10.1016/S0079-6700(00)00017-4

Vu, M.T., Nguyen, D.T.D., Nguyen, N.H., Le, V.T., Dao, T.N., Nguyen, T.H., Cong, T.D., Pham, T.L.B., Lam, T.D., Le, N.T.T. (2020). "Development, Characterization and In Vitro Evaluation of Paclitaxel and Anastrozole Co-Loaded Liposome". *Processes*, 8(9), 1110. https://doi.org/10.3390/pr8091110

Wang, J., Shah, Z.H., Zhang, S., Lu, R. (2014). "Silica-based nanocomposites via reverse microemulsions: classifications, preparations, and applications". *Nanoscale*, 6(4), 4418-4437. https://doi.org/10.1039/c3nr06025j

Wang, X., Li, C., Fan, N., Li, J., He, Z., Sun, J. (2017). "Multimodal nanoporous silica nanoparticles functionalized with aminopropyl groups for improving loading and controlled release of doxorubicin hydrochloride". *Materials Science and engineering:C*, 78, 370-375. https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.04.060

Wang, Y., Yin, M., Lin, X., Li, L., Li, Z., Ren, X., Sun, Y. (2019). "Tailored synthesis of polymer-brush-grafted mesoporous silicas with N-halamine and quaternary ammonium groups for antimicrobial applications". *Journal of Colloid and Interface Science*, 533, 604-611. https://doi.org/10.1016/j.jcis.2018.08.080

Wang, Z., Yang, W., Sun, F., Zhang, P., He, Y., Wang, X., Luo, D., Ma, W., Sergio, G.C. (2019). "Construction of a superhydrophobic coating using triethoxyvinylsilane-modified silica nanoparticles". *Surface Engineering*, 35(5), 418-425. https://doi.org/10.1080/02670844.2018.1446575

Watermann, A., Brieger, J., (2017). Mesoporous silica nanoparticles as drug delivery vehicles in cancer. *Nanomaterials*, 7(7), 189. https://doi.org/10.3390/nano7070189

Wei, W., Qi, X., Li, J., Zhong, Y., Gancheng, Z., Pan, X., Su, T., Zhang, J., Dong W. (2017). "Synthesis and characterization of a novel cationic hydrogel based on salecan-g-PMAPTAC*". International Journal of Biological Macromolecules*, 101, 474-480. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.03.106

Wu, X., Wu, M., Zhao, J.X. (2014). "Recent development of silica nanoparticles as delivery vectors for cancer imaging and therapy". *Nanomedicine*, 10(2), 297-312. https://doi.org/10.1016/j.nano.2013.08.008

Xu, L., Li, H.L., Wang, L.P. (2019). "PH-Sensitive, Polymer Functionalized, Nonporous Silica Nanoparticles for Quercetin Controlled Release". *Polymers*, 11(12), 2026. https://doi.org/10.3390/polym11122026

Young, R.J., Lovell, P.A. (Eds.). (2011). "Concept and Nomenclature". in: *Introduction to Polymers* (3rd ed.). CRC Press: Boca Raton, Florida. https://doi.org/10.1201/9781439894156

Yousef, T., Hassan, N. (2016). "Supramolecular encapsulation of doxorubicin with β-cyclodextrin dendrimer: in vitro evaluation of controlled release and cytotoxicity". *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 87, 105-115. https://doi.org/10.1007/s10847-016-0682-4

Zimmermann, M.V.G., de Macedo, V., Zattera, A.J., Santana, R.M.C. (2015). "Influence of chemical treatments on cellulose fibers for use as reinforcements in poly(ethylene-co-vinyl acetate) composites". *Polymer Composites*, 37(7), 1991-2000. https://doi.org/10.1002/pc.23377

Zúñiga, E., Belmar, L., Toledo, L., Torres, C., Rivas, B.L., Sánchez, S.A., Urbano, B.F. (2017). "Rhodamine-loaded surface modified mesoporous silica particles embedded into a thermoresponsive composite hydrogel for prolonged release". *European Polymer Journal*, 95, 358-367. https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2017.08.018