T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

BİYOBOZUNUR POLİMERDEN İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLERİN HAZIRLANMASI, KARAKTERİZASYONU VE BİYOTEKNOLOJİK UYGULAMALARI

Güler SAYILI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ayşe Zehra AROĞUZ

Kimya Anabilim Dalı

Fiziksel Kimya Programı

İSTANBUL-2020

Bu çalışma, 25.12.2020 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı, Fiziksel Kimya Programında Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Prof. Dr. Ayşe Zehra AROĞUZ(Danışman)
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi

Prof. Dr. Bahire Filiz ŞENKAL
İstanbul Tenik Üniversitesi
Fen Edebiyat Fakültesi

Prof. Dr. Cemal ÖZEROĞLU
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi

Prof. Dr. Zehra Tuba ŞİŞMANOĞLU
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi

Prof. Dr. Özlem CANKURTARAN
Yıldız Teknik Üniversitesi
Fen Edebiyat Fakültesi

20.04.2016 tarihli Resmi Gazete'de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa'nın abonesi olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Lisansüstü Eğitim Enstitüsü'nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.

Bu tez, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğinin 38661 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Doktora çalışmalarım boyunca yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren tez danışmanım Prof. Dr. Ayşe Zehra AROĞUZ'a sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Değerli aileme çalışmalarım sırasında bana gösterdikleri destekleri için teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

Aralık 2020 Güler SAYILI

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ ..... **iv**
İÇİNDEKİLER ..... **v**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **ix**
TABLO LİSTESİ ..... **xiii**
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ ..... **xiv**
ÖZET ..... **xv**
SUMMARY ..... **xvii**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL KISIMLAR **5**
2.1. POLİMER 5
2.2. İLAÇ SALIM SİSTEMLERİ 6
2.2.1. Kontrollü Salım Sistemleri 6
2.2.1.1. Hız Programlı Salım Sistemleri *7*
2.2.1.2. Aktivasyon Kontrollü Salım Sistemleri *7*
2.2.1.3. Geri Besleme Kontrollü İlaç Taşıyıcı Sistemler *7*
2.2.2. Polimerik Kontrollü Salım Sistemleri 7
2.3. HİDROJEL 9
2.3.1. Uyarıya Duyarlı Hidrojeller 10
2.3.2. Hidrojellerde Suyun Konumu 10
2.3.3. Hidrojellerin Şişmesi 11
2.3.3.1. Hidrojellerin Şişme Karakterizasyonu *11*
2.3.4. Hidrojelden İlaç Salım Kinetiği 12
2.3.4.1. Sıfırıncı Derece Kinetik Model *12*
2.3.4.2. Birinci Derece Kinetik Model *13*
2.3.4.3. Higuchi Kinetik Model *14*
2.3.4.4. Korsmeyer-Peppas Kinetik Model *14*
2.3.4.5. Hixson Crowell Kinetik Model *16*
2.3.4.6. Baker–Lonsdale Kinetik Model *16*
2.3.4.7. Hopfenberg Kinetik Model *17*
2.3.5. Hidrojellerin Biyomedikal Uygulamaları 17

2.3.6. Yara Kapatıcı Sistemler 18
2.3.6.1. Yara Kapatıcı Hidrojel Sistemler 19
2.4. ÇALIŞMADA KULLANILAN KİMYASALLARIN İNCELENMESİ 21
2.4.1. Akrilik Asit 21
2.4.2. Sodyum Aljinat 24
2.4.3. Polivinil Pirolidon 25
2.4.4. N,N'-Metilenbisakrilamit 26
2.4.5. Silver Sülfadiazin 27
2.5. HAZIRLANAN HİDROJELLERİN KARAKTERİZASYON YÖNTEMLERİ 28
2.5.1. Fourier Transform Infrared (FTIR) Spektroskopi ile Yapı Analizleri 28
2.5.2. Taramalı Elekron Mikroskop (SEM) Spektroskopi ile Morfolojik Analizler 30
2.5.3. Termal Analiz Cihazları ile Yapı Kompozisyonu Analizi 31
2.5.3.1. Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC) Analizi ve Yorumlanması(Camsı Geçişi ve Erime Noktası Belirlenmesi) 35
2.5.4. Mekanik Çekme Cihazları ile Hidrojellerin Mekanik Davranış Analizi 36
2.5.5. Yara Kapatıcı Hidrojellerin Antimikrobiyal Aktivite Analizi 40
2.5.5.1. Agar Disk İnhibisyon Yöntemi 40
2.5.6. Hücre Kültürü Analizi 41
2.5.7. In-vitro Salım Özelliklerinin İncelenmesi 41
3. MALZEME VE YÖNTEM 43
3.1. KULLANILAN KİMYASALLAR 43
3.2. KULLANILAN CİHAZLAR 43
3.3. KULLANILAN YÖNTEMLER 45
3.3.1. AA (akrilik asit-ko-sodyum akrilat) Hidrojelin Hazırlanması 45
3.3.2. AA-NaAlg ((akrilik asit-ko-sodyum akrilat)-g-sodyum aljinat) Hidrojelin Hazırlanması 47
3.3.3. AA-NaAlg-PVP ((akrilik asit-ko-sodyum akrilat)-g-sodyum aljinat-polivinilpirolidon) Hidrojelin Hazırlanması 49
3.3.4. İlaç Yüklü SSD-AA Hidrojelin Hazırlanması 50
3.3.5. İlaç Yüklü SSD-AA-NaAlg Hidrojelin Hazırlanması 50
3.3.6. İlaç Yüklü SSD-AA-NaAlg-PVP Hidrojelin Hazırlanması 50
3.3.7. Tampon Çözeltilerin Hazırlanması 51
3.3.7.1. pH 2 Tampon Çözelti Hazırlanması 51
3.3.7.2. pH 4 Tampon Çözelti Hazırlanması 51

3.3.7.3. pH 6 Tampon Çözelti Hazırlanması 51
3.3.7.4. pH 7,5 Tampon Çözelti Hazırlanması 51
3.3.7.5. pH 8,5 Tampon Çözelti Hazırlanması 51
3.3.7.6. pH 10 Tampon Çözelti Hazırlanması 51
3.3.7.7. pH 13 Tampon Çözelti Hazırlanması 51
3.4. HİDROJELLERİN KARAKTERİZASYON YÖNTEMLERİ 52
3.4.1. Yara Kapatıcı Hidrojelerin Morfolojik Analizi (SEM) 52
3.4.2. Yara Kapatıcı Hidrojelerin Yapısal Analizi (FTIR) 52
3.4.3. Yara Kapatıcı Hidrojelerin Termal Analizi (DSC) 52
3.4.4. Yara Kapatıcı Hidrojellerin Mekanik Davranışının Araştırması (Mekanik Çekme Analizi) 53
3.4.5. Yara Kapatıcı Hidrojelerin Antimikrobiyal Davranışının Araştırması, Agar Disk İnhibisyon Yöntemi 54
3.4.6. Yara Kapatıcı Hidrojel Üzerinde Hücre Çoğalma Etkisinin Araştırılması, L929 Mouse Fibroblast Hücre Kültürü 56
3.5. HİDROJELLERDE ŞİŞME DAVRANIŞI ARAŞTIRILMASI 57
3.5.1. Hidrojellerdeki Çapraz Bağlayıcı Miktarının Şişme Davranışına Etkisinin Araştırılması 57
3.5.2. Yara Kapatıcı Hidrojellerin Farklı pH'da Şişme Davranışının Araştırılması 57
4. BULGULAR 59
4.1. HİDROJELLERİN KARAKTERİZASYONU 59
4.1.1. Hazırlanan Hidrojellerin Görünümleri 59
4.1.2. Hidrojellerin Optik Mikroskopla İncelenmesi 61
4.1.3. Hidrojelerin Taramalı Elekron Mikroskop (SEM) ile Morfolojik Analizi 62
4.2. HİDROJELLERİN YAPISAL ANALİZİ 63
4.2.1. Fourier Transform Infrared (FTIR) Spektroskopi Analizleri 63
4.3. HİDROJELERİN TERMAL ANALİZİ 66
4.3.1. SSD-AA-NaAlg-PVP Hidrojel DSC Analizi 66
4.4. HİDROJELERİN MEKANİK ANALİZİ 67
4.4.1. Hidrojellerin Mekanik Dayanımı Analizi 67
4.4.2. Hidrojeldeki MBA Miktarı ve Mekanik Dayanım Arasındaki İlişkinin Analizi 68
4.4.3. Hidrojeldeki Sodyum Aljinat Miktarı ve Mekanik Dayanım Arasındaki İlişkinin Analizi 69
4.5. YARA KAPATICI HİDROJELERİN ANTİMİKROBİYAL ANALİZİ 69

4.6. YARA KAPATICI HİDROJELERİN HÜCRE KÜLTÜRÜ DEĞERLENDİRİLMESİ....70
4.7. HİDROJELLERİN SIVI TUTMA KAPASİTESİNİN BELİRLENMESİ....71
4.7.1. Hidrojellerdeki Çapraz Bağlayıcı Miktarının Sıvı Tutma Kapasitesine Etkisinin Araştırılması....71
4.8. HİDROJELLERİN İLAÇ SALIM ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ....76
4.8.1. Hidrojellerin İlaç Salım Verilerinin Matematiksel Kinetik Modellere Uygulanması....77
4.8.1.1. Sıfırıncı Derece Kinetik Model....78
4.8.1.2. Birinci Derece Kinetik Model....78
4.8.1.3. Higuchi Kinetik Model....79
4.8.1.4. Korsmeyer-Peppas Model....79
5. TARTIŞMA VE SONUÇ....80
Kaynaklar....89
ÖZGEÇMİŞ....103

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2-1 Monomerlerden çapraz bağlı hidrojel ağı oluşumu 9

Şekil 2-2 Vücutta ilaç aktif madde içeren hidrojelin kullanım benzetimi 20

Şekil 2-3 Poli akrilik asit sentezinin şematik gösterimi 22

Şekil 2-4 Poli sodyum akrilat sentezinin şematik gösterimi 22

Şekil 2-5 Poli (akrilik asit-ko-sodyum akrilat) sentezinin şematik gösterimi 23

Şekil 2-6 Aljinik asit yapısı 24

Şekil 2-7 Polivinil pirolidon yapısı.....26

Şekil 2-8 N,N'-Metilenbisakrilamit yapısı.....26

Şekil 2-9 Silver Sülfadiazin yapısı 28

Şekil 2-10 FTIR spektroskopi cihazı 28

Şekil 2-11 FTIR spektroskopi cihazı spektrumunda fonksiyonel grup-dalga boyları.....29

Şekil 2-12 Elektroliz Kaplama Cihazı 30

Şekil 2-13 Termal Analiz Cihazı Çalışma Diyagramı.....31

Şekil 2-14 Isı Akışlı DSC cihazı ve termogramı 34

Şekil 2-15 Güç Dengelemeli DSC cihazı ve termogramı.....34

Şekil 2-16 Gerilme-Uzama cihazı 37

Şekil 2-17 a) Hidrojelin boyutlarının ölçülmesi ve b) çekme testi uygulanmış hidrojelin H yüksekliği.....38

Şekil 2-18 Gerilim Gerinim Grafiği 39

Şekil 2-19 Agar disk yöntemi ile antimikrobiyal aktivite testi simülasyonu 40

Şekil 2-20 (a) sağlıklı deri ve (b) asidik dengesi bozulmuş deri resimleri 42

Şekil 3-1 PG Instruments T80 model UV/VIS spektrofotometre 43

Şekil 3-2 Titan¹⁰ Universa çift kolonlu üniversal kuvvet test cihazı 44

Şekil 3-3 AA hidrojellerin elde edilmesinde oluşan kimyasal reaksiyonlar 46

Şekil 3-4 AA hidrojellerin elde edilişi.....47

Şekil 3-5 AA-NaAlg hidrojellerin üretiminde oluşan kimyasal reaksiyonlar 48

Şekil 3-6 AA-NaAlg hidrojellerin hazırlanışı 48

Şekil 3-7 AA-NaAlg-PVP hidrojellerin üretiminde oluşan kimyasal reaksiyonlar 49

Şekil 3-8 AA-NaAlg-PVP hidrojellerin hazırlanması.....50

Şekil 3-9 Hidrojelin çekme testi fotoğrafları.....54

Şekil 3-10 Sırasıyla ilaçsız ve ilaçlı AA, AA-NaAlg ve AA-NaAlg-PVP hidrojelerin Escherichia coli ve staphylococcus aureus bakteri kültürü ekilmiş petrilere hidrojel eklenmesi resmi 55

Şekil 3-11 İnkübasyon süreci 55

Şekil 3-12 Bakteri kültürüne karşı (a) ilaçsız ve (b) ilaçlı AA, AA-NaAlg ve AA-NaAlg-PVP hidrojelerin antimikrobiyal analizi süreci 55

Şekil 3-13 Silver sülfadiazin ilaç aktif maddesinin standart grafiği ve denklemi. 58

Şekil 4-1 (a) AA, (b) AA-NaAlg ve (c) AA-NaAlg-PVP hidrojellerin fotoğrafları 59

Şekil 4-2 (a) 1% NaAlg ve (b) 2% NaAlg içeren AA-NaAlg hidrojellerin fotoğrafları 59

Şekil 4-3 %1 SSD içeren (a) SSD-AA, (b) SSD-AA-NaAlg ve (c) SSD-AA-NaAlg-PVP hidrojel fotoğrafları 60

Şekil 4-4 %2 SSD içeren SSD-AA hidrojel fotoğrafları 60

Şekil 4-5 (a) 0. dk. (b) 5. dk, (c) 45. dk, (d) 60. dk, (e) 90. dk, (f) 190. dk 'da AA hidrojelin su absopsiyon görüntüleri 60

Şekil 4-6 AA hidrojelin 4X mikroskop görüntüsü (a) kuru (b) 5.dk sıvı yüklemesi (c) dengede absorpsiyon 61

Şekil 4-7 AA-NaAlg hidrojelin 4X mikroskop görüntüsü (a) kuru (b) 5.dk sıvı yüklemesi (c) dengede absorpsiyon.....61

Şekil 4-8 AA-NaAlg-PVP hidrojelin 4X mikroskop görüntüsü (a) kuru (b) 5.dk sıvı yüklemesi (c) dengede absorpsiyon.....61

Şekil 4-9 (a) AA, (b) AA-NaAlg, (c) AA-NaAlg-PVP hidrojellerin yüzeyi sırasıyla × 100, × 1.000 ve × 10.000 büyütme SEM mikrografları 62

Şekil 4-10 SSD-AA Hidrojel 50X büyütmede yatay SEM mikrografları. 63

Şekil 4-11 SSD-AA Hidrojel (a) kesit, (b) x50, (c) x100, (d) x100 büyütmede SEM mikrografları. 63

Şekil 4-12 AA, AA-NaAlg ve AA-NaAlg-PVP hidrojellerin FTIR spektrumları 64

Şekil 4-13 SSD, SSD-AA, SSD-AA-NaAlg ve SSD-AA-NaAlg-PVP hidrojelinin FTIR spektrumları 65

Şekil 4-14 AA, AA-NaAlg ve AA-NaAlg-PVP hidrojelin DSC termogramları karşılaştırma grafiği 66

Şekil 4-15 SSD-AA-NaAlg-PVP hidrojelin DSC termogramı 66

Şekil 4-16 Çeşitli hidrojellerin gerilme mekanik özellikleri: (a) tipik gerilim-gerinim eğrileri, (b) young modülü, (c) gerilme kuvvetleri. 67

Şekil 4-17 Çeşitli MBA miktarına sahip hidrojellerin gerilme mekanik özellikleri: (a) tipik gerilim-gerinim eğrileri, (b) young modülü, (c) çekme dayanımı. 68

Şekil 4-18 Çeşitli sodyum aljinat miktarlı hidrojellerin gerilme mekanik özellikleri: (a) tipik gerilim-gerinim eğrileri, (b) young modülü, (c) gerilme kuvvetleri. 69

Şekil 4-19 E.coli karşı AA (a), AA-NaAlg (b) ve AA-NaAlg-PVP (c) hidrojellerin berrak bakteri üremesi inhibisyon bölgesi fotoğrafları. 70

Şekil 4-20 (a) E.coli ve (b) S.aureusa karşı SSD-AA-NaAlg-PVP hidrojelin berrak bakteri üremesi inhibisyon bölgesi fotoğrafları 70

Şekil 4-21 (a) % 0,1 MBA; (b) % 0,2 MBA; (c) % 0,4 MBA; (d) % 0,6 MBA ve (e) % 0,8 MBA içerikli AA hidrojellerin 22 °C'de saf su absorpsiyon-desorpsiyon grafikleri 71

Şekil 4-22 Ağırlıkça 0,1 %; 0,2 %; 0,4 %; 0,6 % ve 0,8 % MBA içeren AA hidrojellerin zamana karşı % saf su absorpsiyon grafikleri 72

Şekil 4-23 (a) AA, (b)AA-NaAlg ve (c) AA-NaAlg-PVP hidrojellerin denge absorpsiyon resimleri 73

Şekil 4-24 Farklı pH'a sahip tampon çözetilerde (2; 4; 6; 7,5; 8,5; 10; 13) ağırlıkça 0,4 % MBA içeren AA hidrojellerin zamana karşı % sıvı absorpsiyon grafikleri 73

Şekil 4-25 Farklı pH'a sahip tampon çözetilerde (2; 4; 6; 7,5; 8,5; 10; 13) ağırlıkça 0,4 % MBA içeren AA- NaAlg hidrojellerin zamana karşı % sıvı absorpsiyon grafikleri 74

Şekil 4-26 Farklı pH'a sahip tampon çözetilerde (2; 4; 6; 7,5; 8,5; 10; 13) ağırlıkça 0,4 % MBA içeren AA-NaAlg-PVP hidrojellerin zamana karşı % sıvı absorpsiyon grafikleri 74

Şekil 4-27 SSD-AA hidrojelin zamana karşı sıvı absorpsiyon özelliği 75

Şekil 4-28 SSD-AA-NaAlg hidrojelin zamana karşı sıvı absorpsiyon özelliği 75

Şekil 4-29 SSD-AA-NaAlg-PVP hidrojelin zamana karşı sıvı absorpsiyon özelliği.....75

Şekil 4-30 SSD-AA, SSD-AA-NaAlg ve SSD-AA-NaAlg-PVP hidrojellerin zamana karşı % saf su absorpsiyon grafikleri.....76

Şekil 4-31 SSD-AA, SSD-AA-NaAlg ve SSD-AA-NaAlg-PVP hidrojellerden zamana karşı % SSD desorpsiyon grafikleri 76

Şekil 4-32 SSD-AA, SSD-AA-NaAlg ve SSD-AA-NaAlg-PVP hidrojellerin zamana karşı çözeltideki SSD konsantrasyonu grafiği.....78

Şekil 4-33 SSD-AA, SSD-AA-NaAlg ve SSD-AA-NaAlg-PVP hidrojellerin zamana karşı log çözeltideki SSD konsantrasyonu grafiği.....78

Şekil 4-34 SSD-AA, SSD-AA-NaAlg ve SSD-AA-NaAlg-PVP hidrojellerin zamanın kareköküne karşı çözeltideki SSD konsantrasyonu grafiği 79

Şekil 4-35 SSD-AA, SSD-AA-NaAlg ve SSD-AA-NaAlg-PVP hidrojellerin log zamana karşı log çözeltideki SSD konsantrasyonu grafiği 79

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2-1 Uyarıya duyarlı hidrojeller için dış etki çeşitleri 10

Tablo 2-2 Hidrojelin difüzyon mekanizması ile "n" değeri arasındaki ilişki tablosu 15

Tablo 2-3 Termal analiz teknikleri karşılaştırması tablosu 32

Tablo 2-4 Termal analiz teknikleriyle numunenin ölçülebilen fiziksel özellikler tablosu 32

Tablo 3-1 DSC analizi sıcaklık programı 53

Tablo 4-1 AA, AA-NaAlg ve AA-NaAlg-PVP hidrojelinin FTIR spektrumlarında ana bantların ilişki tablosu 64

Tablo 4-2 SSD, SSD-AA, SSD-AA-NaAlg ve SSD-AA-NaAlg-PVP hidrojelinin FTIR spektrumlarında ana bantların ilişki tablosu.....65

Tablo 4-3 Hazırlanan hidrojellerin Escherichiacoli ve staphylococcusaureus üremesi inhibisyon bölgesi tablosu 70

Tablo 4-4 Hazırlanan Hidrojeller için Kinetik Salım Parametreleri.....77

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler	Açıklama
A_0	: Kesit alanı
E	: Young Modülü
F	: Kuvvet
G	: Kayma Modülü
ε	: Gerinim
σ	: Gerilim
Tg	: Camsı geçiş sıcaklığı

Kısaltmalar	Açıklama
AA	**:** Akrilik asit-ko-sodyum akrilat
AA-NaAlg	**:** (Akrilik asit-ko-sodyum akrilat)-g-sodyum aljinat
AA-NaAlg-PVP	**:** (Akrilik asit-ko-sodyum akrilat)-g-sodyum aljinat- polivinilpirolidon
FTIR	**:** Fourier transform infrared spektroskopi
DTA	: Diferensiyal termal analiz
DSC	**:** Diferansiyel taramalı kalorimetre
IPN	**:** İç içe geçmiş ağ yapılı
MBA	**:** N, N-metilen-bis-akrilamid
NaAlg	**:** Sodyum aljinat
pAA	**:** Poliakrilik asit
PPS	**:** Potasyum persülfat
PVP	**:** Polivinilpirolidon
SEM	**:** Taramalı elektron mikroskobu
SD	**:** Sülfadiazin
SSD	**:** Silver sülfadiazin
Tg	**:** Camsı Geçiş Sıcaklığı
TGA	: Termogravimetrik Analiz
TMA	: Termo Mekanik Analiz
TYBÜKS	: Türk Yara Bakım Ürünleri Kodlama Sistemi
Yarı-IPN	**:** Yarı-iç içe geçmiş polimer ağı

ÖZET

DOKTORA TEZİ

BİYOBOZUNUR POLİMERDEN İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLERİN HAZIRLANMASI, KARAKTERİZASYONU VE BİYOTEKNOLOJİK UYGULAMALARI

Güler SAYILI

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman : Prof. Dr. Ayşe Zehra AROĞUZ

Bu doktora çalışmasında, biyopolimerlerden yarı içiçe geçmiş ağ yapılı hidrojeller hazırlanarak dekübitus ülserlerinde meydana gelen yaraların tıbbi tedavisine rehberlik etmek amacıyla yara kapatma sistemlerinde kullanılması hedeflenmiştir.

Yeni bir ilaç aktif maddesinin piyasaya çıkıncaya kadar geçen süre tıp alanındaki ilerlemelere kıyasla oldukça uzundur ve araştırmaların getirdiği maliyet çok yüksektir. Bu nedenle yeni bir ilaç yapmak yerine jenerik ilaç tasarımı yoluna gidilmiştir. Benzer şekilde kontrollü salım sistemleri mevcut ilaç aktif maddesini daha etkin hale getirmek amacıyla tasarlanmış sistemlerdir.

Bu çalışmada kullanılan hidrojeller, akrilik asitten kısmen nötralize edilmiş sodyum akrilat, sodyum aljinat (NaAlg) ve polivinilpirolidon (PVP) ile reaksiyon başlatıcısı potasyum persülfat (PPS) ve çapraz bağlayıcı olarak N',N-metilen-bis-akrilamid (MBA) varlığında radikal polimerizasyonu ile hazırlandı. Bu çalışmada silver sülfadiazin (SSD) antimikrobiyal uygulamalar için model ilaç olarak kullanılmıştır. Akrilik asit-ko-sodyum akrilat (AA), (akrilik asit-ko-sodyum akrilat)-g-sodyum aljinat (AA-NaAlg), (akrilik asit-ko-sodyum akrilat)-g-sodyum aljinat- polivinilpirolidon (AA-NaAlg-PVP) ve SSD katılmış hidrojeller hazırlandı.

Hazırlanan örneklerin yapısal karakterizasyonu fourier transform infrared (FTIR) spektroskopi ile, termal karakterizasyonu ise diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) kullanılarak yapıldı. Hidrojellerin yüzey morfolojisi optik mikroskop ve taramalı elektron mikroskop (SEM) cihazları ile incelendi. Hidrojellerin gerilme, şekil değiştirme ve deformasyon gibi mekanik davranışı şerit ekstensometrisi ile araştırıldı.

Gram-negatif escherichia coli ve gram-pozitif staphylococcus aureusa karşı antibakteriyel aktiviteleri agar disk inhibisyon testi ile analiz edildi. Ayrıca hidrojellerin üzerinde hücrelerin tutunmasını ve büyümesini incelemek için hücre kültürü değerlendirmesi L929 mouse fibroblast kültürü tohumlanarak ölçüldü.

Hidrojeller üzerinde in vitro ilaç salım çalışmaları yapıldı. Hidrojellerin ilaç salım kinetiği sıfırıncı derece, birinci derece, Higuchi ve Korsmeyer-Peppas kinetik modeller kullanarak araştırıldı ve hazırlanan hidrojellerin ilaç salım mekanizması incelendi.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, çalışmada hazırlanan hidrojellerin, dekübitus ülserlerinde meydana gelen yaraların tıbbi tedavisinde ve silver sülfadiazin uygulamasında, yara kapatıcı hidrojel olarak potansiyel kullanım özelliğine sahip olduğunu gösterdi.

Aralık 2020, 121 sayfa.

Anahtar kelimeler: İlaç Salım Kinetiği, Silver Sülfadiazin, Korsmeyer-Peppas Kinetik Model, Higuchi Kinetik Model, Yara Kapatıcı Hidrojel

SUMMARY

Ph.D. THESIS

THE PREPARATION OF DRUG CARRIER SCAFFOLDS FROM BIODEGRADABLE POLYMERS, CHARACTERIZATION AND BIOTECHNOLOJICAL APPLICATIONS

Güler SAYILI

Istanbul University-Cerrahpasa

Institute of Graduate Studies

Department of Chemistry

Supervisor : Prof. Dr. Ayşe Zehra AROĞUZ

In this PhD study, superabsorbent hydrogels from semi-interpenetrating polymer network (semi-IPN) were prepared using biodegradable polymers.to guide the medical treatment of wounds occurring in decubitus ulcers for wound closure systems

The time it takes to launch a new drug and its active substance is considerably longer compared to advances in medicine and the cost of research is very high. Therefore, the generic drug design was preferred, instead of producing a new drug. Similarly, controlled release systems are the systems designed to make more effective the current drug active compounds.

The hydrogels used in this study were prepared by sodium acrylate partially neutralized from acrylic acid, sodium alginate (NaAlg) and polyvinylpyrrolidone (PVP) using radical polymerization in the presence of potassium persulfate (PPS) as initiator and N,N-methylene-bis-acrylamide (MBA) as crosslinker. In this work silver sulfadiazine is used as a model drug for antimicrobial applications. Acrylic acid-co-sodium acrylate (AA), (acrylic acid-co-sodium

acrylate)-g-sodium alginate (AA-NaAlg), AA-NaAlg-PVP (acrylic acid-co-sodium acrylate)-g-sodium alginate- polyvinylpyrrolidone and SSD-added hydrogels were prepared.

The structural and thermal characterization of the hydrogels was performed by using fourier transform infrared (FTIR) and differential scaning calorimeter (DSC), respectively. The surface morphology of the hydrogels was examined by optic microscope, scaning electron microscope (SEM). The mechanical behavior as stress, strain and deformation of the hydrogels was investigated by strip extensometry.
Antibacterial activities against gram-negative escherichia and gram-positive staphylococcus aureus were determined by agar disk dilution method. In addition, cell culture assessment was measured by seeding the L929 mouse fibroblast culture to examine the adherence and growth of cells on hydrogels.

In vitro drug release studies were performed out using hydrogels. Drug release kinetics of hydrogels were investigated using zero order, first order, Higuchi and Korsmeyer-Peppas kinetic models and the drug release mechanism of the prepared hydrogels was investigated. The results that the hydrogels prepared in the work have potential use as wound closure hydrogel in the medical treatment of wounds in decubitus ulcers and in the application of silver sulfadiazine.

This study was funded by Scientific Research Projects Coordination Unit of Istanbul University-Cerrahpasa Project number:38661

December 2020, 121. pages.

Keywords: Drug release kinetics, Silver Sulfadiazine, Korsmeyer-Peppas Kinetic Model, Higuchi Kinetic Model, Wound Cover Hydrogel

1. GİRİŞ

Uzun süre aynı pozisyonda yatan ya da oturan insanlarda ortaya çıkan yaralara bası yarası veya dekübitüs ülseri adı verilir. Dekübitüs ülseri sebebiyle ortaya çıkan yaraların tedavisi sağlıkçılar için zor bir süreçtir. Doğal deri, ciltte yaraların kapanması için benzersiz özelliklere sahiptir. Yara kabuğu oluşuncaya kadar yaranın dış etkilere maruz kalmaması için doğal deri özelliği verebilen yara kapatıcı sistemler kullanılır. Geçmişte, yara kapatıcı sistemler olarak gazlı bez, pamuk vb. pasif koruyucu malzemeler kullanılırdı. Son yıllarda pasif koruyucu malzemelerin dezavantajları sebebiyle yara tedavisini yönlendirmek için doğal polimerlerden oluşan hidrojel yara kapatıcı sistemlerin hazırlanmasında ilerlemeler kaydedilmiştir.

Hidrojeller, yüksek hidrofilik özellikte monomerlerden oluşan hidrojen bağı, van der Waals etkileşimi, fiziksel çekimler, elektrostatik veya kovalent çapraz bağlanmaya sahip üçboyutlu hidrofilik ağ yapıya sahip polimerlerdir. Fonksiyonel gruplara sahip hidrojeller sıcaklık, basınç, pH gibi fiziksel ve kimyasal etkilere yanıt verirler. Bu özellikleri sayesinde yara tedavisinde değerli bir araç olmaktadır. Hidrojeller, dermal doku onarımı için destek olarak kullanılmasının yanı sıra yara yatağına dokunmadan, hasarlı dokudan ayrılan ölü hücreleri ve yaradan kaynaklanan yabancı maddeleri yara ortamından uzaklaştırabilmektedir. Ayrıca nem-oksijen dengesi, gaz değişimi, ısı yalıtımı, koku kontrolü sağlaması ve mikroorganizmalar için bariyer görevi görmesi sebebiyle biyomedikal yara kapatıcı malzeme olarak kullanılabilmektedir (Folttmann H. ve Quadir A., 2008); (Daunton C. ve diğ., 2012) (Mogoşanu G.D. ve Grumezescu A.M., 2014);(Woo K. ve Heil J., 2017); (Koehler J. ve diğ., 2018); (Brown M.S. ve diğ., 2018); (Pragłowska J.R. ve diğ., 2020).

Vücuda uyumluluğu, toksit özellik göstermemesi sebebiyle doğal biyobozunur polimerler yara kapatıcı hidrojelleri oluşturmak için kullanılmaktadır. Doğal biyobozunur polimerler, hasarlı dokuların onarımında ve cilt yenilenmesinde önemli rol oynamaktadır.

Aljinat, çeşitli mikro organizmalar ve deniz yosunları tarafından üretilen doğal biyobozunur polimerlerdir (Baysal K. ve diğ., 2013). Aljinat yapısındaki çok değerlikli iyonlar ile yara sıvısında bulunan Na^+ iyonları yer değiştirerek yaranın iyileşmesine katkıda bulunması nedeniyle yara kapatıcı olarak kullanılmaktadır (Aderibigbe B.A. ve Buyana B., 2018). Ayrıca

aljinat, akrilik asitte de bulunan hidrofilik vinil monomerler (−CH=CH_2) ile aşılama kopolimerizasyonu gibi kimyasal veya fiziksel işlemlerle kolayca modifiye edilebilir.

Bu şekilde hazırlanmış polimer ağları sulu çözeltilerde çözünmez. Böylece aljinatın yara kapatıcı olarak kullanılması amacıyla özellikleri iyileştirilebilir.

Polivinil prolidone (PVP) suda çözünen bir polimerdir. PVP, işlenebilirlik kolaylığı, biyouyumlu olması, yüksek oksijen-su geçirgenliği, mekanik, termal ve kimyasal dirençlere sahip olması sayesinde hidrofilik biyobozunur polimer olarak biyomedikal uygulamalarda kullanılmaktadır (Folttmann H. ve Quadir A., 2008); (Bigliardi P.L. ve diğ. , 2017). PVP'nin en önemli özelliği NO salımını kontrol ederek yara kabuğu oluşumunu hızlandırır. Bakteriyel, viral ve mantar içeren enfeksiyonal hastalıkları da önlemektedir (Liang H. ve diğ., 2015).

Yarı-IPN (yarı-içiçe geçmiş polimer ağ yapılı); iki polimer karışımında çapraz bağlanma ve başka bir polimerle kovalent olmayan etkileşimle iç içe geçmiş polimer yapıdan oluşur. Böylece makromolekül ağını oluşturan farklı yapıdaki polimerler kendine özgü bileşenlerinden farklı fiziko-kimyasal özellikler göstermesinin yanı sıra polimerlerin kendine özgü kimyasal özelliğini de gösterir. Yarı-IPN malzemelerin üstün özellikleri nedeniyle birçok medikal alanda kullanılmaktadır (Wahid F. ve diğ., 2019). PVP, yarı-IPN olmaya uygun bir polimerdir. PVP, aljinat ile etkili bir yarı-IPN bileşimi oluşturmaya elverişlidir (Wang A.Q., 2018).

Poli(akrilik asit), süper emici polimerdir. Yara kapatıcı sistemlerde yaradan kaynaklanan maddeleri yara ortamından uzaklaştırılması amacıyla absorban olarak akrilik asit kullanılmaktadır. Ancak akrilik asit düşük pH'larda yüksek hidrofilik aktiviteye sahip olduğundan kendi kendine reaksiyona girmektedir. Bu özelliğe sahip olduğu için hidrojel oluşum prosesinden önce akrilik asit sodyum hidroksitle kısmen nötralize edilmelidir (Liu Z. ve diğ., 2009).

Yaralarda daha fazla hasara neden olabilecek ve iyileşme sürecini geciktirebilecek bakterilerden yaralı bölgenin korunması çok önemlidir. Bu amaçla antimikrobiyal ilaçlar (antibiyotik, antimantar vb.) hidrojel yara kapatıcı sistemlere yüklenerek kronik yaradaki mikrobiyal enfeksiyon oluşumu önlemesi veya durdurması için kullanılabilir. Polivinil pirolidon, silver sülfadiazin ve metilen mavisi genel olarak kullanılan antimikrobiyal ilaçlardır (Preethi G.U. ve diğ., 2020); (Koehler J. ve diğ., 2018); (Mogoşanu G.D. ve Grumezescu A.M., 2014).

Geçmişten günümüze gümüş iyonları bakteri, virüs ve mantarların tedavisinde kullanılmıştır (Preethi G.U. ve diğ., 2020); (Kim J.S. ve diğ., 2007). Bu çalışmada model ilaç olarak kullanılan gümüş iyonlarını içeren silver sülfadiazin, 1968 yılında yara ve yanıkların tedavisinde kullanılmak üzere üretilmiştir. Yapılan son çalışmalarda silver sülfadiazinin yaranın iyileşmesini hızlandırdığı ortaya konmuştur (Nímia H.H. ve diğ., 2019); (Mehta M.A. ve diğ., 2019); (Munhoz D.R. ve diğ., 2019). Silver sülfadiazin antimikrobiyal etkisi üzerine yapılan bilimsel çalışmalarda, denatürasyona neden olan bakteriyel DNA'daki hidrojen bağlanmasını bozduğu, enzimler gibi biyolojik moleküllerin yüzeylerinde bulunan tiyol gruplarına (-SH) bağlanarak bunları etkisiz hale getirdiği ortaya konmuştur. Bu etkiler hücrenin ölümüne sebep olur (Mcdonnell G. ve Russell A.D., 1999).

Escherichia coli ve staphylococcus aureus antibakteriyel aktivite belirlemek için kullanılan mikroorganizmalardır. Bu bakteriler sağlıklı insan derisinde hastalığa neden olmadan yaşayabilir. Ancak kişinin bağışıklık sistemi doku hasarı veya yaralanma nedeniyle zayıflarsa, enfeksiyona neden olabilirler (Li P. ve diğ., 2021); (Yang K. ve diğ., 2018); (Tong S.Y.C. ve diğ., 2015); (Petkovsek Z. ve diğ., 2010).

Geleneksel olarak üretilen sentetik hidrojeller yüksek şişme oranlarına karşı (10-100), düşük young modülü (0-0,01 MPa), düşük gerilme ve sıkıştırma mukavemetine (0-0,01 MPa) sahiptir (Naficy, S. ve diğ., 2013). Hidrojellerin düşük mekanik güce sahip olması biyomalzeme olarak kullanımını sınırlamaktadır. Dekübitis ülserlerin oluşumundaki riskli bölgelerde; supin (sırt üstü) pozisyonda sakrum, kalça, topuklar, oksipitin 40-60 mmHg (~ 0,005-0,008 MPa), prone (yüz üstü) pozisyonda dizler ve göğüs duvarının 50 mmHg (~ 0,007 MPa) civarında basıya uğradığı saptanmıştır (Değer T., 2004). Sonuç olarak bası yarası için hazırlanan bir yara kapatıcı hidrojelin minimum 0,01 MPa basınca dayanıklı olması beklenir.

Çalışmanın temel amacı, kontrollü ilaç salım sürecinde dış uyaranlardan etkilenebilen biyomedikal yara kapatma sistemi olarak tasarlanmış hidrojeller hazırlamak ve hedeflenen ortama yanıt olarak etkin özelliklere sahip salım profilleri sağlamaktır. Bu çalışmada hazırlanan hidrojellerdeki MBA çapraz bağlayıcı miktarının ve ortam pH'ın şişme davranışına etkisi araştırılarak yara sıvısının pH'ına uygun (7,5-8,5) ortamda şişme özelliklerinin artırılması hedeflenerek çalışmalar yapılmıştır. Silver sülfadiazin antimikrobiyal uygulamalar için model ilaç olarak kullanılmış olup, ilaç aktif maddenin hidrojellerden salım özelliklerinin incelenmesi kapsamında salım kinetik modeli araştırılmıştır.

Yara kapatıcı hidrojel sistemde istenen özelliklerin başında sağlamlığı ve mekanik özelliklerini koruyabilmesi gelmektedir. Son zamanlarda bilimsel çalışmalarda çapraz bağlanma yoğunluğunun mekanik özelliklere etkisi incelenmeye başlamıştır (Muchová M. ve diğ., 2020); (Mredha T.I. ve diğ., 2019); (Naficy, S. ve diğ., 2013).

Hidrojellerin bası yarası kapatıcı sistem olarak tasarlandığından bir insanın ağırlığının yapacağı basınca (0,01 MPa) dayanacak kapasitede mekanik güce sahip olması hedeflenerek uygun hale getirilmesi amacıyla farklı MBA miktarlarında ve NaAlg miktarlarında mekanik dayanım çalışmaları yapılmıştır.

Hidrojellerin gram-negatif escherichiacoli ve gram-pozitif staphylococcusaureusa karşı antibakteriyel aktiviteleri agar disk inhibisyon testi ile analiz edildi. Ayrıca hidrojellerin üzerinde hücrelerin tutunmasını ve büyümesini incelemek için hücre kültürü değerlendirmesi L929 mouse fibroblast kültürü tohumlanarak ölçülmüştür.

Çalışmalar sırasında üretilen hidrojellerin yapısındaki değişiklikleri incelemek için yapısal karakterizasyonu fourier transform infrared (FTIR) ve termal karakterizasyonu diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) kullanılarak yapıldı. Hidrojellerin yüzey morfolojisi optik mikroskop ve elektron mikroskobu (SEM) ile karakter analizleri yapıldı.

Bu çalışmada silver sülfadiazinin topikal uygulamasında kullanılabilecek, yara iyileşmesine katkıda bulunabilecek, yara sıvısını absorplayabilecek, yarayı nemli tutabilecek antimikrobiyal özelliğe ve yeterli mekanik güce sahip biyobozunur polimerlerden oluşan hidrojellerin üretimi hedeflenmiştir.

2. GENEL KISIMLAR

2.1. POLİMER

Polimer, monomer adı verilen tekrar eden birimin kovalent bağlar ile bağlanması sonucunda oluşan uzun zincirli moleküllerdir. Doğal olarak tabiatta canlı varlıkların bünyesinden oluşan polimerler, aynı zamanda yapay olarakta endüstriyel ölçekte sentezlenerek her alanda kullanılmaktadır. Polimerler kendini oluşturan maddelerin kimyasal yapısına göre doğal polimerler, yarı sentetik polimerler, sentetik polimerler olarak ayrılırlar. Doğal polimerler biyopolimer olarakta adlandırılır ve kimyasal yapısı bozulduğunda çevreye karşı toksit etki göstermezler. Aljinat, nişasta, selüloz, kitin, kitosan gibi polimerler doğal polimer sınıfındandır. Yarı sentetik polimerler doğal polimerlerin kimyasal yapısı değiştirilerek elde edilir. Sentetik polimerler ise kendisini oluşturan monomerden başlayarak son haline gelene kadar laboratuvar ortamında sentezlenirler (Cho D. ve ark., 2015).

Genel olarak polimerler termal ve mekanik özelliklerine göre termoplastik, termoset, elastomer olarak sınıflandırılır.

Termoplastik polimerler, ısıtma/soğutma/ısıtma işlemi sonrasında termal ve mekanik özellikleri değişmeyen polimerlerdir. Termoplastikler soğuturken katılaşan, ısıtırken yumuşayan amorf veya yarı kristal polimerlerdir.

Termoset ise ısıya maruz kaldıklarında yapısında geri dönüşümsüz şekilde kimyasal değişimler meydana gelir.

Elastomerler ısı, ışık, kimyasallar vb. etkilere maruz bırakıldıklarında çapraz bağlanarak tersinmez olarak vulkanize olabilirler, bu durum elastomerleri küçük deformasyona uğradıklarında tersinir yapar. Polimerlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri, bu polimerleri oluşturan monomerlerin kimyasal özelliklerine, reaksiyona eklenen kimyasallara ve üretim yöntemine bağlıdır.

2.2. İLAÇ SALIM SİSTEMLERİ

Tıbbi tedaviyi yönlendirmek amacıyla ilacın etki göstereceği hedef bölgeye taşınması gerekmektedir. Bu amaçla genel olarak belirli dozda ilaç aktif madde içeren kapsül veya sıkıştırılmış halde kullanılan ilaçlar tekrarlanan şekilde kullanılmaktadır. Kapsül veya sıkıştırılmış doz kullanımında, hedeflenen bölgeye gönderilen ilaç aktif maddenin tedavi için gönderildiği ilk zaman aralığında toksit miktarın üzerine çıkması, sonrasında ise yeterli miktarın altına düşmesi tedavinin amacına ulaşmasını engelleyen istenilmeyen durumlardır. Salım sistemleri ile hedeflenen sisteme belirli aralıklarla belirli miktarda ilaç aktif maddenin salımı gerçekleştirilebilmektedir. Bu sayede hedeflenen sistemde ilaç aktif maddenin konsantrasyonu istenilen seviyede istenilen sürede sabit tutularak tedavi istenilen şekilde yönetilir. Salım sistemleri hakkında çalışmalar, 1950'li yıllarda tarım ilaçları ile başlanmış, 1960'lı yıllarda tıp alanına da çalışmalarla devam etmiştir (Nikjoo D., 2015).

Salım sistemleri üretiminde kullanılacak polimerin hedeflenen bölgeye ilaç aktif madde salımı gerçekleştirmesi için hedeflenen bölgeye uygun uyarıya duyarlı olması önemlidir. Örneğin pH 7,5'de hedef bölgeye ilacı bıraksın ama pH 5,5'de bırakmasın isteniyorsa pH'a duyarlı polimer kullanılmalıdır. Hedef bölgeye uygun polimer kullanımıyla ilaç aktif madde miktarı terapötik aralıkta kalmasını, ilaç aktif maddeden kaynaklanan istenmeyen yan etkilerin azalmasını ve tedaviye yeterli farmakolojik yanıt elde edilmesini sağlanmaktadır.

2.2.1. Kontrollü Salım Sistemleri

Kontrollü salım sistemler, ilaç aktif maddenin belirli miktarda ve belirli süre boyunca belirlenen hedef bölgeye kontrollü salınmasını sağlayan sistemlerdir. Günümüzde polimerler üzerine yapılan çalışmalar sayesinde kontrollü salım sistemlerinde aranan özelliklere sahip yeni polimerler elde edilmiştir. Ayrıca vücutta görevini tamamladıktan sonra biyouyumlu bileşenlere ayrılabilen ve parçalanabilen polimerler kontrollü salım sistemlerinde tercih edilir. Kontrollü salım sistemleri teknik özelliklerine göre 3 bölümde incelenir; hız programlı salım sistemleri, aktivasyon kontrollü salım sistemler ve geri besleme kontrollü salım sistemleridir (Chien Y. W ve Lin S., 2007).

2.2.1.1.Hız Programlı Salım Sistemleri

Bu sistemlerde hidrofilik veya lipofilik ilaç aktif madde polimer içinde homojen olarak dağıtılır ve ilaç aktif madde salımı difüzyonu kontrollüdür. İlaç aktif maddenin difüzyon yoluyla salımı esnasında sıfır derece salım hareketleri elde edilir.

2.2.1.2.Aktivasyon Kontrollü Salım Sistemleri

Bu sistemlerde, ilaç aktif madde salımı fiziksel veya kimyasal iç veya dış etkilerle harakete geçirilir. Aktive edici etkiyi uygun şartlara getirerek salım hızı kontrol edilir. Mekanik pompaların sağladığı itici kuvvetle ilaç aktif madde salımı, fiziksel dışsal etki; hidrofilik polimere su eklenmesiyle ilaç aktif madde salımı kimyasal dışsal etki; polimere su eklenmesiyle hidroliz olan polimerin bozunması yoluyla ilaç aktif madde salımı kimyasal içsel etki ile aktif olan ilaç salım sistemlerine örnek verilebilir.

2.2.1.3.Geri Besleme Kontrollü İlaç Taşıyıcı Sistemler

İlaç aktif maddenin salım hızı, hedeflenen bölgedeki biyokimyasal madde gibi aktifleştirici maddenin konsantrasyonu tarafından belirlenir (Li G. ve diğ., 2013). Aktifleştirici madde sayesinde ilaç taşıyıcı sistem şişer, degradasyon uğrar veya salım gerçekleşir (Chien Y. W ve Lin S., 2007).

2.2.2. Polimerik Kontrollü Salım Sistemleri

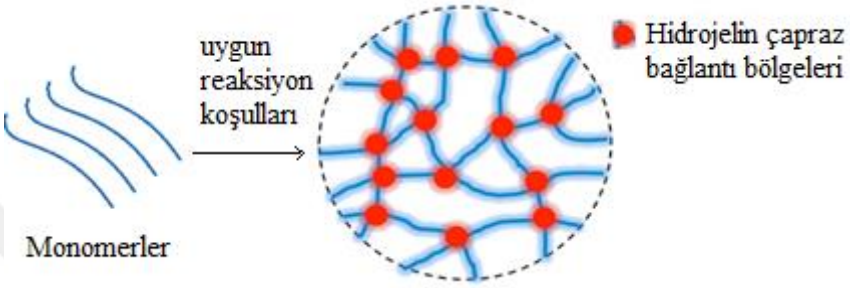
Polimerik salım sistemlerinde davranış modellemesi çalışmalarında, suyun polimere difüzyon türü, difüzyon hızı ve hidrojelin şişmesinde etkin olan kuvvetler incelenir. Fick yasaları, polimerik yapıların sıvı absorpsiyonu, salım kinetiği incelenmesinde ve difüzyon türünün açıklanmasında kullanılan en temel yasalardır. Genellikle polimerlerin sıvı absorpsiyonu, 1. Fick yasasının ağ yapılı şişebilen polimerlere uyarlanmış şekli olan “Fick difüzyon kanunu” ile açıklanmaktadır. Genellikle polimerlerin sıvı absorpsiyonu difüzyon kontrollü veya gevşeme kontrollüdür (Peppas N.A. ve Mikos A.G., 1986); (Peppas N.A. ve Khare A.R., 1993). İlaç yüklü polimerde çözücü madde absorpsiyonu ilaç salımını kontrol eder.

Polimerlerin difüzyon kontrollü çözücü madde absorpsiyonu, polimerik ağın yapısı ve polimer-çözücü etkileşimleri ile ilgilidir. Polimer ile çözücü madde (su, biyolojik sıvı vb.) temas etmesiyle polimer yüzeyine yakın porlu gözeneklere çözücü madde dolar ve dolu gözeneklerde ilaç çözünür. Böylece çözücü madde ile dolan gözenekler polimerlerin moleküler zincirlerin hareketliliğini değiştirir. Çözünme iç kısımda camsı, dış tarafta ise şişen kauçuğumsu faz olmak üzere iki farklı faz oluşturur. Kauçuğumsu bölgeden camsı bölgeyi ayıran bu yüzeye "şişme ara yüzeyi" denilmektedir. Hem camsı hem de kauçuğumsu ağlar karakteristik şişme kinetiğine sahiptir. Salım sistemlerinde ilaç polimerlerin kauçuğumsu bölgesinden dışarı difüzlenmektedir.

Salım sistemlerinde hidrojelden ilaç difüzyonu eşitliklerle ifade edilmektedir (Peppas N.A. ve Mikos A.G., 1986); (Peppas N.A. ve Khare A.R., 1993). Bu eşitlik kullanılarak, zamanla tampon çözeltideki ilacın miktarı (log (Mt/M∞)) ve log zaman (log t) değerleri arasında çizilen grafikten elde edilen doğrunun eğimi (n) bulunur (Korsmeyer R.W. ve diğ, 1983); (Singhvi G., ve Singh M., 2011). Hidrojelin difüzyon mekanizması ile "n" değeri arasındaki ilişki tablosu Tablo 2-2'de özetlenmiştir.

2.3. HİDROJEL

Hidrojeller, suda çözülme özelliği göstermeyen ve sıvıyı tutarak şişebilen polimerlerdir. Hidrojelin hidrofillik özellikleri, -OH, -COOH, -$CONH_2$, -SO_3H vb. gibi hidrofilik gruplarından ileri gelmektedir. Çözünmezlik ve şekil kararlılığı ise üç boyutlu ağ yapının varlığından dolayı mümkün olmaktadır (Uysal İ., 2001). Şekil 2-1 Monomerlerden çapraz bağlı hidrojel ağı oluşumu simülasyonu gösterilmiştir.



Şekil 2-1 Monomerlerden çapraz bağlı hidrojel ağı oluşumu

Geleneksel hidrojeller küçük moleküllerin çapraz bağlanmasıyla oluştuğundan çevresel koşullara yavaş tepki verir ve düşük esnekliğe sahiptir. (Xia R. ve diğ., 2013) Bu sınırlamanın üstesinden gelebilmek amacıyla polimer karışımları kullanılarak çift-ağ veya iç içe geçmiş ağ yapılı (IPN) hidrojeller hazırlanır. Bu hidrojeller fiziksel çapraz bağlı iki polimerik örgüden oluşurlar. IPN oluşumunu artırmak ve faz ayrımını engellemek için iki polimerik örgünün birbiriyle uyumlu olması gerekir. Çift-ağ içeren hidrojeller, yüksek esneme özelliğine sahiptirler, ancak polimerler arası etkileşimlerden kaynaklanan uyarıya duyarlıkları değişebilir. Örneğin sıvı absorpsiyonu yüksek polimerin, başka bir polimerle etkileşimi sonucu bu özelliği azalabilir.

Hidrojellerin üstün biyo uyumluluğa sahip olmalarının en önemli nedeni şişmiş halde yumuşak, elastiki yapıya sahip olmaları ve bu özelliklerinden dolayı canlı dokulara uyumluluk göstermesinden kaynaklanmaktadır. Bu malzemeler bu özellikleri sayesinde tıp, ilaç, biyoteknoloji ve tarım alanlarında kullanılır (Ahmad A.M. , 2015).

2.3.1. Uyarıya Duyarlı Hidrojeller

Uyarıya duyarlı hidrojellerin çapraz bağlı hidrofilik polimer zincire sahip üç boyutlu yapısı pH, çözücü kompozisyonu, sıcaklık, iyonik derişim ve elektrik alan değişimleri gibi fiziksel ve kimyasal uyarılara karşı tersinir hacim değişimi ile yanıt verirler. Uyarıya duyarlı hidrojeller için dış etkiler Tablo 2-1'de özetlenmiştir.

Tablo 2-1 Uyarıya duyarlı hidrojeller için dış etki çeşitleri

Fiziksel Dış Etkiler	Kimyasal Dış Etkiler
Sıcaklık	pH
Elektrik alan	İyonik etki
Manyetik alan	Çözücü kimyasal etkisi
Işık	Hidrojel kimyasal etkisi
Başınç	
Ses	

2.3.2. Hidrojellerde Suyun Konumu

Polimerlerin, hidrojel oluşturabilmesi için çapraz bağlı ve yapısında iyonik olmayan -OH, –O, $–NH_2$, –CONH–, –CHO ya da iyonik olan $–SO_3H$, –COOH, –COONa, $–COONH_4$, $–NR_2HX$ gibi hidrofilik fonksiyonel grupları taşımaları gerekir. Bu fonksiyonel gruplar su ile etkileşerek hidrojen bağları oluşmasını sağlar. Böylece, bağlı duruma geçen su ile çevrilen hidrofilik gruplar hidrojelin hacmini ve kütlesini artırır, hidrojel bu şekilde şişmeye baslar. Hidrofilik grupların fazlalığı hidrojelin şişme özelliğini arttırır (Bhuiyan A.Q. ve diğ., 2015).

Şişmiş hidrojeldeki suyun durumu üç şekildedir (Hoffman A.S., 2002); (Nikjoo D. , 2015).

1. Polimerin polar gruplarıyla hidrojen bağları yaparak tutunan sudur. Buna bağlı su denir.
2. Polimerin hidrofobik grubu çevresinde toplanan ve bağlı su gibi sıkıca tutunamayan ara yüzey su olarak tanımlanır.
3. Serbest ya da kütle suyu olarak isimlendirilen üçüncü ise; bir bağ söz konusu olmadan çapraz bağlı polimerlerin gözeneklerini fiziksel olarak doldurarak, normal su gibi davranmaktadır.

2.3.3. Hidrojellerin Şişmesi

Hidrojeller; ağ yapılı çapraz bağlı kafeslere sahiptir. Bu kafeslerin oluşumunda yer alan fonksiyonel grupların kimyasal yapısı sayesinde dış ortamdaki madde ile kimyasal, fiziksel veya elektriksel etkileşime girerek maddeyi kafeslere doğru çeker. Hidrojellerde çapraz bağlanma oranı yani kafes sayısı şişme özelliğini etkiler. Çapraz bağ oranı yükseldikçe daha az şişerler çünkü çapraz bağlanma, polimer zincirinin hareketini engellemektedir. Hidrojellerin şişme oranı polimerin kimyasal yapısı tarafından etkilenmektedir. Örneğin hidrojel kafeslerindeki hidrofilik grupların bulunması su absorpsiyonunu arttırırken, hidrofob grupların bulunması su absorpsiyonunu yani şişmeyi azaltır.

Bir hidrojelin denge şişme derecesi çeşitli parametrelere bağlıdır (Sop E.S., 2013).
Bunlar;

- Polimerin bileşimi,
- Hidrojelin geometrisi ve boyutu,
- Gözeneklilik,
- Çapraz bağlanma derecesi,
- İyonik güç veya şişme ortamının pH'ıdır.

Ağ yapı içinde derişiminin yüksek olması hidrojelin içindeki ve dışındaki çözücü miktarı farkına neden olur. Bu fark hidrojel içinde osmotik basıncın oluşumuna yol açar ve çözücü molekülleri ağ yapı içine doğru hareket eder. Böylece hidrojel içindeki çözücü derişimi azalır ve osmotik basınç düşer.

2.3.3.1.Hidrojellerin Şişme Karakterizasyonu

Şişme karakterizasyonu çalışmaları için, hidrojeller belli bir miktardaki sıvı içerisine daldırılırlar ve belli aralıklarla bu sıvıdan çıkarılıp, üzerindeki sıvı hafifçe silindikten sonra tartılırlar. Bu işleme hidrojeller sabit tartıma ulaşıncaya kadar devam edilir. Bu durumda, şişmiş hidrojel denge şişme değerine ulaşmış olur. Hidrojelin sıvı absorplama grafiği, zamana karşı (t), 1 gram hidrojeldeki suyun ağırlıkça yüzdesinin çizilmesiyle elde edilir.

Elde edilen polimer hidrojellerin su tutma hesaplamalarında kullanılan formül Eşitlik 2.1.'de belirtilmiştir.

$$\% Q_t = (m_t - m_0) \cdot 100 / m_0 \quad (2.1.)$$

Eşitlikteki;

m_0 : başlangıçtaki kuru hidrojel kütlesi,

m_t : t süre sonunda hidrojel kütlesi,

Q_t : t zamanda 1 gram hidrojeldeki suyun ağırlığı olarak tanımlanır.

2.3.4. Hidrojelden İlaç Salım Kinetiği

Hidrojellerdeki ilaç salım kinetiğinin tespitindeki temel amaç, kontrollü ilaç salım sürecinde hedeflenen ortama yanıt olarak özellikli salım profili sağlamaktır (Gouda R. ve diğ., 2017).

İlaç aktif maddenin hidrojelden salınması, esasen difüzyon ile gerçekleşir. Bu sistemler, başlangıçta kuru olan ilacın hidrojel içinde çözülmesi veya dağılmasıyla hazırlanır. Hidrojel suyla veya su içeriği olan biyolojik sıvılarla temas ettiğinde ilacın dağılabildiği ve sonra salınabildiği şişmiş hidrojel ağına dönüşür.

İlaç salım sistemlerinde, salım kineğini incelemek ve kinetik parametreleri belirlemek amacıyla çeşitli kinetik modeller kullanılmaktadır. Bunlar başlıca, sıfırıncı derece, birinci derece, Higuchi, Korsmeyer Peppas, Hixson Crowell, Baker–Lonsdale ve Hopfenberg kinetik modellerdir.

2.3.4.1.Sıfırıncı Derece Kinetik Model

Kontrollü ilaç dağıtımının ana hedeflerinden biri, sıfırıncı dereceden salım kinetiği, yani hidrojelden salınan ilacın kütle akış hızının, vücut tarafından tüketilen ilaç hızına eşit olacak şekilde tasarlandığı, ilacın sabit oranlı serbest salım sağlayan sistem oluşturmaktır.

Sıfır dereceli kinetik, ilacın salınım hızının çözeltideki ilaç konsantrasyonundan bağımsız olduğunu ve uzun süreli dayanacak farmakolojik aktiviteye ulaşmak için ideal bir ilaç salınım modelini temsil eder. Bu nedenle, sıfırıncı derece kinetik modele uyan ilaç sistemleri, ilaç verme sisteminden hedef bölgeye sürekli ilaç salınımı sürecini tanımlar. Bu sayede derideki ilaç seviyesi, uygulama boyunca sabit kalır. Ayrışma geçirmeyen ve zaman birimi başına aynı miktarda ilacı serbest bırakan farmasötik formlara uygulanır.

Bu model, hidrojel sistemleri gibi kontrollü salım dozaj formları ile ilaç salımını tarif etmek için en uygun modeldir. Çünkü ilaç ayrılma oranı, reseptör çözeltisindeki ilaç salım hızından daha küçüktür, böylece sürekli ilaç salımını sağlayan doymuş bir çözelti oluşturur.

Bu durum ideal bir durumu temsil etmektedir ve pratikte ortaya çıkma olasılığı yoktur. Bazı fizikokimyasal faktörleri göz önünde bulundurarak birçok sınırlamayı gerektirmektedir.

Sıfırıncı derece salım kinetiği, Eşitlik 2.2.'deki denklemle ifade edilmektedir.

$$C_t - C_0 = k_0 . t \qquad (2.2.)$$

k_0 : sıfırıncı dereceli kinetik modelin hız sabiti [derişim (mol/L)/zaman (saat)]
t : ilaç salım süresi
C_t : t zamanında tampon çözeltideki ilaç miktarı (mol/L)
C_0 : Başlangıçta çözeltide bulunan ilaç miktarı (mol/L), (genellikle, $C_0=0$)

İlaç salımının sıfırıncı derece kinetik modele uygunluğunu bulmak için in vitro çalışmalar yapılarak, t zamanında tampon çözeltiye salınan ilaç miktarı C_t (mol/L) ile t zaman (saat) arasında grafik çizilir.

2.3.4.2.Birinci Derece Kinetik Model

Birinci dereceden kinetik model ile tutarlı olan ilaç salımı, ilacın konsantrasyonu ile orantılı olduğunu göstermektedir (Caccavo D. , 2016). Birinci derece kinetik model, Eşitlik 2.3.'deki denklem ile ifade edilmektedir.

$$\log C_t = \log C_0 - k_1 . t \ / \ 2{,}303 \qquad (2.3.)$$

k_1 : birinci derece kinetik model hız sabiti (saat)
t : ilaç salım süresi
C_t : t zamanında tampon çözeltiye salınan ilaç miktarı (mol/L)
C_0 : Başlangıçta çözeltide bulunan ilaç miktarı (mol/L)

In-vitro ilaç salım çalışmasında birinci mertebeye uygunluğun belirlenmesi için t zamanında tampon çözeltiye salınan ilaç miktarının logoritması ($\log C_t$ (mol/L)) ile zaman (t) arasında kinetik grafiğin çizilmesi ile elde edilir.

2.3.4.3.Higuchi Kinetik Model

Higuchi kinetik modelinde hidrojelden ilacın salınması hem çözünmeyi hem de difüzyonu içerir. Hidrojel içindeki başlangıç ilaç konsatrasyonunun ilaç çözünürlüğünden çok yüksek olması, ilaç difüzyonunun tek boyutta gerçekleşmesi, hidrojelin şişmesi ve bozunmasının ihmal edilebilir olması, ilaç difüzyon katsayısının sabit olması, salım ortamı içerisine tam batırılmanın gerçekleşmiş olması hipotezlerine dayanmaktadır. Düzlemsel heterojen ve gözenekli matris sistemindeki çözünmeyi incelemek için kullanılır. Bu ilişki, dozaj formunda ilacın tamamen tükenmesi sağlanıncaya kadar geçerlidir.

Higuchi kinetik modelinde, ilaç salımı basit bir Fickian dağılımını takip ederse, salınan ilacın miktarı ile zamanın karekökü arasında doğrusal bir ilişki elde edilir (Machín R. ve diğ., 2013). Higuchi kinetik modeli, Eşitlik 2.4.'deki denklem ile ifade edilmektedir.

$$Q = k_H \cdot t^{0,5} \qquad (2.4.)$$

k_H : Higuchi kinetik modeli hız sabiti

t : ilaç salım süresi

Q : t zamanda tampon çözeltiye salınan ilaç miktarı (mol/L),

Tampon çözeltiye salınan ilaç miktarına karşı zamanın karekökünün kinetik grafiği çizilmesi ile elde edilir. Elde edilen kinetik grafiğinde korelasyon katsayısının (R^2 değeri) yüksek olması ilaç salım mekanizmasının difüzyon kontrollü olduğu şeklinde yorumlayabiliriz.

2.3.4.4.Korsmeyer-Peppas Kinetik Model

İlaç salım kinetiği Higuchi grafiğinde difüzyon kontrollü olduğu belirlendikten sonra hangi tür difüzyon kontrollü olduğunu tespit etmek gereklidir. Korsmeyer ve Peppas kinetik modeli, bir polimerik sistemden ilaç salınımını hangi tür bir çözünme izlediklerini tarif eden basit denklemdir (Korsmeyer R.W. ve diğ, 1983). Korsmeyer-Peppas kinetik modelinde, hidrojelden salınan ilacın % 60'ına karşılık gelen ilaç salım verileri kullanılır (Machín R. ve diğ., 2013); (Ritger P. L. ve Peppas N.A., 1987).

Korsmeyer-Peppas kinetik model, Eşitlik 2.5.'deki denklem ile ifade edilmektedir.

$$M_t/M_\infty = k_{kp}.t^n \qquad (2.5.)$$

$$\log (M_t/M_\infty) = \log k_{kp} + n \log t \qquad (2.6.)$$

M_t : tampon çözeltide t zamanında ilaç miktarı

M_∞ : Sürecin sonunda hidrojelden salınan toplam ilaç miktarı

k_{kp} : İlaç / hidrojel sisteminin (Fick sabiti) Korsmeyer hız sabiti

t : İlaç salım zamanı

n : difüzyon mekanizmasını karakterize eden difüzyon üsteli

Hidrojellerde difüzyon ve salım mekanizmalarını incelemek için Korsmeyer-Peppas kinetik modeli kullanılmaktadır. Bu eşitlik kullanılarak, zamanla tampon çözeltideki ilacın miktarı (log (Mt/M∞)) ve log zaman (log t) değerleri arasında çizilen grafikten elde edilen doğrunun eğimi (n) ve kesim noktasından (log k_{kp}) kinetik parametreler bulunur (Korsmeyer R.W. ve diğ, 1983); (Singhvi G. ve diğ., 2011).

Kinetik modeldeki n değeri farklı salım mekanizmalarının tespitinde kullanılır. Hidrojelin difüzyon mekanizması ile "n" değeri arasındaki ilişki tablosu Tablo 2-2'de özetlenmiştir.

Tablo 2-2 Hidrojelin difüzyon mekanizması ile "n" değeri arasındaki ilişki tablosu

Difüzyon Üsteli	**Difüzyon Mekanizması**	**Açıklama**
0,5	Fickian Difüzyon	İlaç molekülleri, dengeye ulaşılana kadar yüksek konsantrasyonlu bölgeden düşük konsantrasyonlu bölgeye yayılır. Fick tipi difüzyonda, hidrojelin şişme hızını, difüzyon hızı belirler. Denge şişme değerine kısa sürede ulaşıldığı diffüzyon türüdür.
0,5< n <1,0	Anormal (Fickian olmayan) Difüzyon	Sıvının hidrojele difüzyon hızı, polimer zincirlerinin gevşeme hızından daha büyüktür. Dolayısıyla Fick olmayan difüzyonda, hidrojelin şişme hızını, polimer zincirlerinin gevşeme (relaksasyon) hızı belirler. Anormal taşınım (karma difüzyon ve zincir gevşeme mekanizmaları)
1	II. Durum	Sıfırıncı Derece Salım (Zamana bağlı), (n = 1) ise çözücünün hareket kabiliyeti, gevşeme hızından daha büyüktür. II.Durum geçişi tamamen polimer yapının gevşemesine bağlıdır.
n > 1,0	Süper II. Durum	İlaç molekülleri, absorpsiyon başladıktan sonra yüksek konsantrasyonlu bölgeden düşük konsantrasyonlu bölgeye hızla yayılır. Şişme üzerinde hem suyun hidrojele difüzyon hızının hem de polimer zincirlerinin gevşeme hızının aynı anda etkisi olduğu durumdur.

2.3.4.5.Hixson Crowell Kinetik Model

Hixson Crowell'in küp kök denklemi, belirli ilaç dozundan ilaç çözülmesini veya ilaç salınımını tanımlamak için kullanılan matematiksel bir modeldir. Bu modelde belirli dozajda hazırlanan ilacın şekli küreseldir ve sürekli ilaç aktif madde salımı olan aşınabilen yapılar için uygundur. Küresel ilaç dozundan ilaç aktif madde salım hızı, ilaç difüzyonuna ve polimerin bozunmasını bağlıdır. Küresel ilaç dozundan aktif madde çözülmesi çok yavaşsa, ilaç salım hızı esas olarak küresel ilaç dozundan ilaç difüzyonu tarafından yönetilecektir. Bu durumda Higuchi kinetik model, Korsmeyer-Peppas gibi farklı modeller kullanmak daha uygun olabilir (Bruschi M.L., 2015). Hixson Crowell kinetik model, Eşitlik 2.7.'deki denklem ile ifade edilmektedir.

$$Q_0^{1/3} - Q_t^{1/3} = k_{HC} .t \qquad (2.7.)$$

k_{HC} : kinetik modeli hız sabiti,

t : ilaç salım süresi,

Q_0 : başlangıçta hidrojeldeki ilaç miktarı (mol/L),

Q_t : t zamanda tampon çözeltiye salınan ilaç miktarıdır (mol/L).

2.3.4.6.Baker–Lonsdale Kinetik Model

Bu model, Higuchi modelinden Baker ve Lonsdale tarafından geliştirilmiştir ve küresel matrislerden ilaç salınımını tanımlamıştır. Bu model, mikrokapsül formülasyonlarından ilaç salım verilerinin doğrusallaştırılması için uygulanır (Paarakh M.P. ve diğ., 2018). Baker-Lonsdale kinetik model, Eşitlik 2.8.'deki denklem ile ifade edilmektedir.

$$3/2.[1 - (1-Q)^{2/3}] - Q = k_3.t \qquad (2.8.)$$

k_3 : kinetik modeli hız sabiti,

t : ilaç salım süresi,

Q : t zamanda tampon çözeltiye salınan ilaç kesridir (M_t/M_∞).

2.3.4.7.Hopfenberg Kinetik Model

Hopfenberg, yüzey alanı bozunma işlemi sırasında sabit kaldığı sürece, yüzey aşınan polimerlerden ilaç salımını ilişkilendirmek için matematiksel bir model geliştirdi. Hopfenberg kinetik model, Eşitlik 2.9.'deki denklem ile ifade edilmektedir.

$$M_t/M_\infty = 1 - [1 - k_0 . t / C_L.a]_n \quad (2.9.)$$

k_0 : polimer bozunması sürecini tanımlayan sıfır derece hız sabiti,
C_L : sistem üzerinden yapılan ilk ilaç yüklemesi,
a : sistemin yarım kalınlığıdır (yani bir küre veya silindirin yarıçapı),
n : sırasıyla levha (yassı), silindirik ve küresel geometri için n = 1, 2 ve 3 geometrisiyle değişen bir üstü,
M_t/M_∞ : t zamanında salınan kümülatif ilaç kesridir.

2.3.5. Hidrojellerin Biyomedikal Uygulamaları

Biyomalzeme, tıbbi bir tedaviyi yönlendirmek amacıyla biyolojik sistemler ile etkileşim için tasarlanmış doğal ya da sentetik madde olarak tanımlanabilir. Hidrojelerin medikal araştırmaları 1960'larda başlamış ve modern tıpta ilerleme sağlamıştır (Rosiak J. M. ve Yoshii F., 1999).

Hidrojellerin yara kapatıcı ilaç salım sistemi olarak üretildiğinde vücuttaki işlevini tespit etmek amacıyla medikal uygulamalarından önce in-vivo ve in-vitro çalışmaları yapılmaktadır.

Medikal uygulamalarda kullanılacak hidrojelde dikkate alınacak özeliklerden başlıcaları;

- enflamasyon etki oluşturmamalı,
- işlevi ile örtüşen bozunma mekanizmasına sahip olmalı,
- toksit olmayan bozunma ürünlerine sahip olmalı,
- kullanıma uygun mekanik özelliklere sahip olmalıdır.

Bu özellikler hidrojelin kimyasal yapısı, molekül ağırlığı, hidrofobisitesi, yüzey yükü, su absorpsiyonu, bozunma ve yıkım mekanizması gibi özelliklerine bağlıdır.

Hidrojellerin kullanımlarındaki avantajları aşağıda sıralanmıştır (Ahmad A.M. , 2015) ;

- Hidrojeller suda çözünen maddeler için geçirgen olduklarından atık monomerler, başlatıcılar, katalizörler, stabilizatörler ve diğer safsızlıklar yapıdan kolaylıkla ayrılabilir.
- Hidrojeller, vücut sıvılarına karşı az ya da çok geçirgen olduklarından, besin ve oksijen gibi yararlı maddelerin geçişine engel oluşturmazlar.
- Yumuşaktırlar.
- Hidrojellerin çevredeki dokularla sürtünmesi azdır.
- Dokulara düşük oranda yapışma gösterirler.
- Kuru hidrojeller, sıvı absorplayabilirler. Bu özellik, aşırı miktardaki vücut sıvılarının atılmasında kullanılmaktadır.
- Şişmiş hidrojellerdeki suyun bir kısmı, polimer yapıda belli büyüklükteki moleküller (özellikle ilaçlar) için difüzyon yolları sağlar.
- Hidrojeller, sahip olduğu örgü yapı nedeniyle büyük moleküller, hücreler ve bakteriler için bariyer gibi davranmaktadır.

2.3.6. Yara Kapatıcı Sistemler

Vücudumuz çevresi ile karşılıklı etkileşim içindedir. Yaralanma meydana geldiğinde hasar görmüş hücrelerin dokuyu tekrar normal durumuna getirmeye başlamasıyla yarada iyileşme süreci oluşur. Primer iyileşme (temiz yara), belirgin bakteri oluşumunun ve doku kaybının olmadığı durumlarda yara kenarlarının direk yaklaştırılarak kapanması sonucu meydana gelen iyileşmedir. Sekonder iyileşme (doku kaybı), yara alanında granülasyon dokusunun gelişmesi, yara alanını doldurması beklenerek, spontan rejenerasyon ve reepitelizasyonun gelişmesi ile oluşan iyileşmedir. Yaralar akut ve kronik yaralar olarak incelenir. Akut yara; zamanında ve uygun şekilde onarım işleminin yapılıp anatomik ve fonksiyonel bütünlüğün sağlandığı yaralardır. Kronik yara; üç ay içinde iyileşmeyen yaradır. Genellikle kronik yaraların nedeni ilerlemiş yaş, bakteri kontaminasyonu, ödem, kötü beslenme, bağışıklık sisteminde baskılanmadır. En sık görülen kronik yaralar bası yarası ve diyabetik ayak yaralarıdır. Temizleme, debridman (kazıma), ödem kontrolü kronik yaraların iyileşme sürecini hızlandırmaktadır (Parsak ve diğ., 2007).

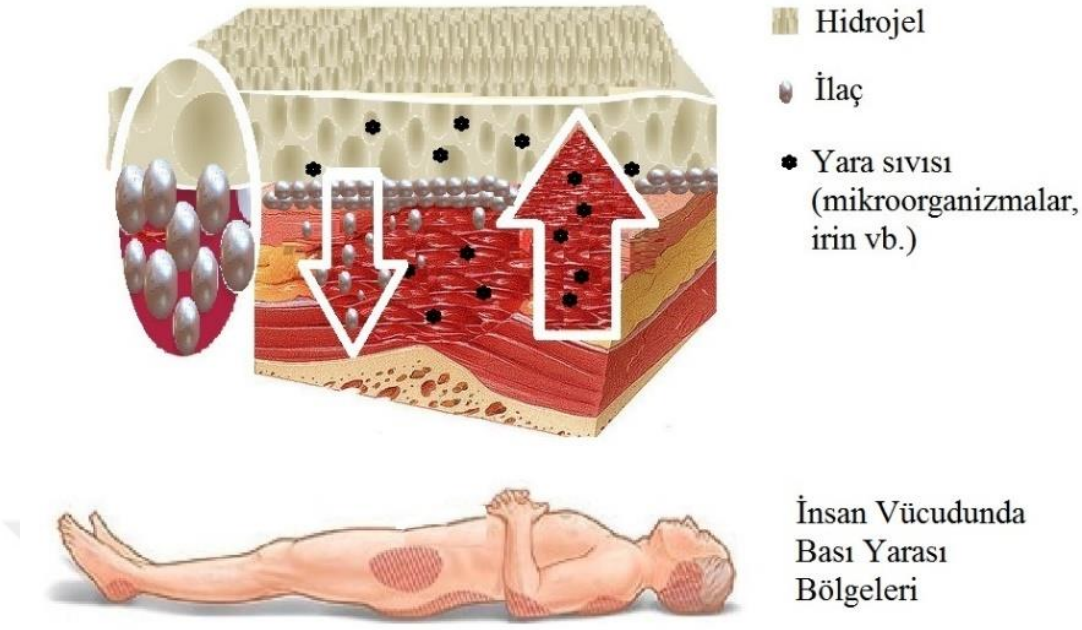
Yaraları tedavi etmek için kullanılan yara örtülerinin başlıca görevleri aşağıda özetlenmiştir (Uzun M. A., 2018).

1. Sıvı kontrolü: Yara örtüsü yara sıvısı absorplama ve nem dengesini sağlayabilmelidir.
2. Koku giderilmesi: Yaradaki enfeksiyon varlığı sebebiyle oluşan kokuyu kontrol altına alabilmelidir.
3. Mikrobiyal kontrol: Bakteri oluşumunu azaltmalıdır.
4. Fiziksel bariyer: Yara örtüsü, yara yüzeyinde fiziksel bariyer oluşturarak bakteri bulaşmasını ve dokunun zarar görmesini engellemelidir.
5. Kanama etkisi: Yara örtüleri kan pıhtılaşmasına yardımcı olmalıdır.
6. Düşük yapışkanlık: Yara örtüsü yara yüzeyine yapışması, yara örtüsünün çıkarılması esnasında travmaya neden olmaktadır.
7. Metal iyon metabolizması: Demir, çinko, bakır, magnezyum, selenyum gibi metal iyonları hücresel aktivitede önemli rol oynamaktadır.

2.3.6.1. Yara Kapatıcı Hidrojel Sistemler

Yara kapatıcı hidrojeller, geleneksel yara kapatıcılardan (pamuk, gazlı bez vb.) üstün özellikler sergilerler. Yüzeysel veya derin açık yaralarda sıvı emebilen hidrojeller kullanılabilir. Hidrojel nekrotik dokuyu tekrar nemlendirir, debritmanı hızlandırır ve yara tarafından salgılanan sıvıyı emerek iyileşmeyi kolaylaştırır. Yara salgısını absorbladıklarında, bütün kohezif (yapışkan) özelliklerini kaybedene kadar şişerler. Yara kapatıcı hidrojel ile yara arasındaki nemli ara yüzey hidrojelin yaraya yapışmasını önlemektedir. Ağrı dindirici özelliğe sahiptir ve yaranın ısısını düşürerek serinletici etki yaratır. Yara kapatıcı hidrojel sistemler çürük dokuların kollajenaz üretimini artırarak enfekte olmuş dokuların otoliz olmasını kolaylaştırırlar (Zhang A. ve diğ., 2020); (Shende P. ve Desal A., 2017); (Stashak T.S. ve diğ., 2004).

Yara kapatıcı hidrojel sistemlerde yara yüzeyine yüzeysel olarak ilaç uygulanabilmekte ve hidrojelin çapraz bağlanma derecesi kontrol edilerek ilacın yara bölgesine difüzyonu sağlanabilmektedir. Şekil 2-2'de bası yarası oluşmuş bir vücutta ilaç aktif madde içeren hidrojelin kullanım benzetimi gösterilmiştir. Bu şekilde içeriğinde ilaç aktif madde bulunan hidrojel yara üzerine kapatılır. Hidrojel içindeki ilaç aktif madde yaraya difüzlenirken, hidrojel yara içinde oluşan sıvıyı absorplar.



Şekil 2-2 Vücutta ilaç aktif madde içeren hidrojelin kullanım benzetimi

Yara iyileşmesi, çeşitli faktörlerden etkilenen karmaşık ve sürekli bir süreçtir ve hızlandırılmış iyileşme sağlamak için uygun çevreye ihtiyaç duyar. İlk yara kapatıcı hidrojel sistemde, yaranın fiziksel çevresinde yer alan yaranın iyileşmesini etkileyecek durumları hedef alması amaçlanmıştır. Bu amaçla yaradaki mikroorganizmalara etki eden ilaç ve yaranın kapanmasına destek olan maddeler eklenerek yaraya salım yapan yara kapatıcı hidrojel sistemler üretilmiştir (Guans S. ve diğ., 2020). Hidrojellerin biyomedikal uygulamalarda zayıf mekanik özellikleri, yetersiz yapışmaları ve yetersiz absorpsiyon kapasiteleri nedeniyle uygulamanın kapsamını genişletmek için bilim insanları yeni kimyasal ve fiziksel çapraz bağlama yöntemleri keşfettiler, yeni kompozit hidrojeller tasarladılar ve etkili enerji dağıtma mekanizmaları geliştirdiler (Xiang J. ve diğ., 2020). Ardından, uyarıya duyarlı yara kapatıcı hidrojeller üretimi için çalışmaları yapılmıştır (Ahovan Z.A. ve diğ., 2020).

Hidrojel yara kapatıcı sistemler artan yara iyileştirici etkisi açısından artan faydalı sonuçlar göstermiş, ancak karmaşık yaraları iyileştirmede zorluk ortaya çıkmıştır. Bu nedenle son yıllarda yara oluşumuna sebep olan içsel ve genetik sebepleri ortadan kaldıracak yara kapatıcı hidrojel sistemler üzerinde yapılan çalışmalar hız kazanmıştır.

Sabzevari ve arkadaşları, hidrojel yara kapatıcı sistemlere kök hücreler ve yara iyileşme sürecinde önemli işlevi olan genleri kodlayan DNA teknolojisinde meydana getirilen rekombinant yapılar eklenmişlerdir (Sabzevari R. ve diğ., 2020).

Zhao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise yaralarda oluşan bakteriyel enfeksiyon tarafından üretilen reaktif oksijen türlerinin (ROS) yara iyileşmesini engelleyebileceği sebebiyle polivinil alkol (PVA), ROS'a duyarlı çapraz bağlayıcıyla ROS temizleyici hidrojel üretmişlerdir (Zhao H. ve diğ., 2020).

2.4. ÇALIŞMADA KULLANILAN KİMYASALLARIN İNCELENMESİ

2.4.1. Akrilik Asit

Akrilik asit, tahriş edici asit kokusu olan renksiz bir sıvıdır. CH_2=CH-COOH formülü ile gösterilen organik asit olup propenoik asit de denir. Sanayide, asetilen ve karbon monoksitle suyun nikel katalizör eşliğinde tepkimesi veya akrilonitril bileşiklerinin hidrolizi ile elde edilir. Suda ve organik çözücülerde çözünür. Akrilik asit serbest radikallerle, elektrofilik, nükleofilik maddelerle kolayca reaksiyona girer. Akrilik asit, alaşımsız çelik, bakır ve pirinç gibi birçok metal için güçlü bir aşındırıcı maddedir. Asitler (sülfürik asit, klorosülfonik asit), alkaliler (amonyum hidroksit), aminler (etilendiamin, etilenimin, 2-aminoetanol), demir tuzları, peroksit, serbest radikalleri oluşturan diğer bileşikler, yüksek sıcaklık, ışık varlığında çok kolay polimerleşir. Bu bileşiklerin yüksek aktivitesi, konjuge pozisyonda bulunan iki doymamış merkezden kaynaklanır. Karbonil grubu tarafından polarize edilmiş karbon atomu elektrofil olarak işlev görür, vinil gruba çok çeşitli nükleofillerin ve aktif hidrojen bileşiklerinin eklenmesini sağlar. Ayrıca, karbon-karbon çift bağı, radikal başlatılıcılı reaksiyonlara, Diels-Alder reaksiyonlarına ve polimerizasyon reaksiyonlarına maruz kalır. Akrilik asit 13 °C'de donar. Uygun olmayan sıcaklık koşullarında donan akrilik asitin çözünmesi akrilik asit polimerizasyonuna sebep olabilir (Rife H. M. ve diğ., 1953).

Akrilik asitin kendiliğinden polimerleşmesi ekzotermik ve aşırı derecede şiddetlidir. Akrilik asitin polimerizasyonu hidrokinon, hidrokinon monometil eter gibi stabilizatörlerle inhibe edilebilir. Bu fenolik inhibitörler sadece oksijen varlığında etkilidirler. Akrilik asit inert bir atmosferde kullanılmamalıdır.

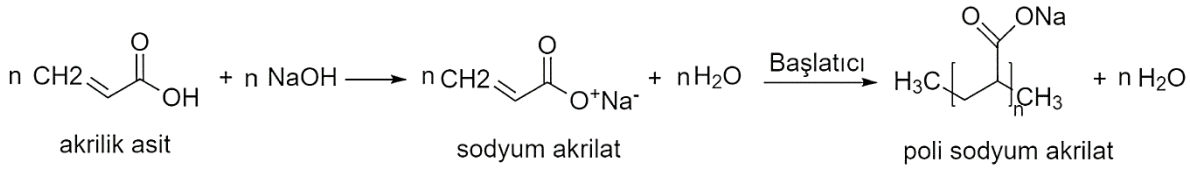
Poli (akrilik asit), pH ve iyonik kuvvet değişikliklerine yanıt verir. Örneğin, pH <4'te karboksilat gruplarının protonasyonu nedeniyle sulu çözeltilerde çökelti oluşur, bu da polimeri suda seyrek olarak çözünür hale getirir. Ayrıca akrilik asit düşük pH'larda yüksek hidrofilik aktiviteye sahip olduğundan kendi kendine reaksiyona girmektedir. Şekil 2-3'de poli akrilik asit sentezi şematik gösterilmiştir.



Şekil 2-3 Poli akrilik asit sentezinin şematik gösterimi

Bu özelliğe sahip olduğu için hidrojel oluşum prosesinden önce akrilik asit sodyum hidroksitle kısmen nötralize edilmelidir. Böylece oluşan negatif yüklü $–COO^-$ grupları sayesinde yüksek pH'larda akrilik asitin kendi kendine reaksiyona girmesi engellenir.

Yapılan araştırmalarda çözünmüş sodyum hidroksit ile akrilik asit monomeri nötrleştirme tepkimesi sonucu sodyum akrilat monomerine dönüşür (Khanları S. ve Dube M.A. , 2015). Şekil 2-4'de sodyum akrilat monomerine dönüşüm ve poli(sodyum akrilat) sentezi şematik gösterilmiştir. Kısmen nötralize edilmiş akrilik asit ise sentezlenen polimerlerin poli (akrilik asit) ve poli (sodyum akrilat) kopolimerleri olduğunu göstermiştir.

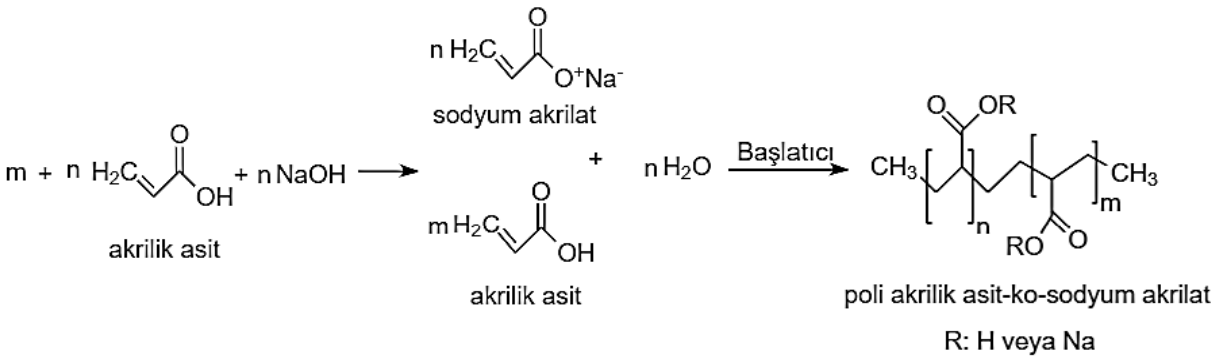


Şekil 2-4 Poli sodyum akrilat sentezinin şematik gösterimi

Şekil 2-5'de poli (akrilik asit-ko-sodyum akrilat) sentezi şematik gösterilmiştir. NaOH miktarı arttıkça oluşan polimerde sodyum akrilat miktarı artar (Khanları S. ve Dube M.A. , 2015). Artan nötralizasyon derecesi ile poli(akrilik asit-ko-sodyum akrilat) kopolimerinde sodyum akrilat bileşimleri arttığını göstermektedir.

Ayrıca, nötralizasyon derecesi artırarak, genel monomer dönüşümünün artırıldığı ve daha az artık monomerin polimer ürününde kaldığını göstermektedir. Artık monomer biyomedikal uygulamalar için arzu edilmez. Bu nedenle yüksek derecede nötralizasyon istenir.

Ancak nötralizasyon miktarı belli bir değerin üstüne çıktığında yani ortamın pH'sı yükseldiğinde sıvı absorpsiyon kapasitesini düşürür. Çünkü yüksek pH'larda hidrojel ağı içinde bulunan çok sayıda K^+ ve Na^+ iyonu negatif yüklü $–COO^-$ grupları ile reaksiyona girerek sıvı absorpsiyon kapasitesini düşürür (Liu Z. ve diğ., 2009). Şekil 2-5 poli (akrilik asit-ko-sodyum akrilat) sentezi şematik olarak gösterilmiştir.



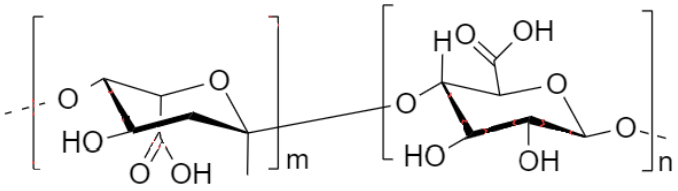
Şekil 2-5 Poli (akrilik asit-ko-sodyum akrilat) sentezinin şematik gösterimi

Poli(akrilik asit), karbomer olarak da bilinen süper emici bir polimerdir. Poli(akrilik asit), karboksilik asit aktif grubu içerdiğinden alifatik karbolik asitlerin/esterlerin ve doymamış asitlerin reaksiyon özelliklerine sahip olduğundan hayvansal dokularla temas ettiğinde çok yüksek yapışma kuvveti sağlar (Ohara T. ve diğ., 2003).

Düşük sıcaklıkda polimerizasyon reaksiyonunu başlatmak için redoks başlatıcı madde eklemek, serbest radikallerin üretilmesinde çok etkili bir yöntemdir. Çalışmamız, oda sıcaklığında ve açık havada, %70 nötralize edilmiş akrilik asidin serbest radikal redoks ile başlatılmış sulu çözelti polimerizasyonu ile başlamaktadır (Henton D.E., 1997); (Mortamet A.C. ve Pethrick R.A. , 2015).

2.4.2. Sodyum Aljinat

Aljinik asit, kahverengi deniz alglerin hücre çeperinden elde edilen anyonik hidrofilik polisakkarittir. β-1,4-D-mannuronik asit ve α-1,4-L-glukuronik asitten oluşmuş kopolimerdir. Ortamdaki çok değerlikli katyonlarla, yapısındaki sodyum iyonlarının yer değiştirmesi sonucu çapraz bağlanır. Yapısındaki çağraz bağlar sayesinde ağırlıklarının 20-30 katı kadar yara sıvısını absorblayabilmektedir.



Şekil 2-6 Aljinik asit yapısı

Yara kapatıcı olarak kullanıldığında yapısındaki çok değerlikli iyonlar ile yara sıvısında bulunan Na^+ yer değiştirerek yaranın iyileşmesine katkıda bulunarak ortamın nemli olmasını, homostetik dengeyi, irinli sıvıyı absorbe etmeyi ve dış etkilerden korumayı sağlar. Aljinat, biyolojik yapılara uygun ve düşük toksisitesi nedeniyle yara tedavisinde geniş uygulama alanı bulan doğal anyonik polisakarittir.

Aljinatın teknik özelliklerini geliştirmek için çeşitli yöntemlerle modifiye edilebilir. Örneğin aljinatın absorbsiyon kapasitesini artırmak için sodyum iyonları aljinatın yapısına eklenebilir. Bu işlemde, öncelikle kalsiyum aljinat hidroklorik asitle yıkanarak yapısındaki kalsiyum iyonları hidrojen iyonlarıyla yer değiştirilir. Daha sonra sodyum karbonat veya sodyum hidroksit ile yıkanır, böylece sodyum iyonları hidrojen iyonlarının yerine geçer. Aljinatın sodyum içeriğinin artırılması ile sıvı absorbsiyon kapasitesi artırdığından yara kapatıcı sistemlerde kullanılır. Aljinat esaslı yara kapatıcı sistem daha fazla yara sıvısını absorblayabilir. Sıvı absorbsiyon kapasitesi artan aljinat şişerek yara sıvısının sağlıklı deriye yayılması engeller. Aljinat yara kapatıcı sistemler; oyuk yaralarda, orta ve şiddetli sızıntılı yaralarda, enfeksiyonlu yaralarda kullanılabilir. Yapılan araştırmalarda, aljinat yara kapatıcı sistemlerin pıhtılaşmaya katkısı olduğu gözlenmiştir. Aljinat yara kapatıcı sistem tarafından serbest bırakılan iyonlar, pıhtılaşmayı sağlayan protrombin maddesinin aktivasyonuna yardımcı olmaktadır. Aljinatın lifli yapısının varlığı, kanın pıhtılaşmasında etkili olan materyalleri desteklemektedir.

Bazı aljinat içeren örtüler (kalsiyum aljinat, sodyum aljinat vb), kronik yaralarda makrofajları (dokularda bulunan patojenlerin, ölü dokuların ve hücresel kalıntıların yutulmasından sorumlu hücreler) aktifleştirme potansiyeline sahiptir. Aljinatlar, mast hücrelerinin (bağışılık sisteminde etkili hücreler) aktive olmasını sağlayarak histamin ve 5-hidroksitriptofanın (HT) (beyin hücreleri arasındaki iletişimi sağlayan "seratonin" nörotransmitterinin öncülüdür) salınımına neden olarak yara iyileşme sürecini başlatabilmektedir (Stashak T.S. ve diğ. , 2004); (Fonder M.A. , 2008). Aljinat katkılı yara kapatıcı hidrojeller bakterileri pasif olarak hidrojel içerisinde tutar ve yara örtüsünün değişimi ile yaradan bakterileri uzaklaştırır (Altay P. ve Başal G., 2010).

Aljinat anyonik polimer olduğundan, hidrojel oluşturmak için iyonik olarak çapraz bağlanabilir. Ayrıca aljinat, hidrofilik vinil monomerler ($-CH=CH_2$) ile aşılama kopolimerizasyonu gibi kimyasal veya fiziksel işlemlerle kolayca modifiye edilebilir. Bu şekilde hazırlanmış polimer ağları sulu çözeltilerde çözünmez. Bu çalışmada vinil monomer içeren akrilik asit kullanılmıştır.

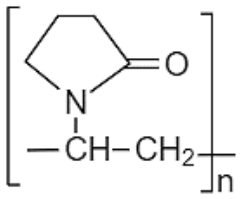
Aljinat miktarı çapraz bağlanmada aktif rol oynamaktadır. Son çalışmalarda mekanik özelliklerin çapraz bağlama yoğunluğuna bağlı olduğu bilimsel çalışmalarda kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (Naficy, S. ve diğ., 2013).

Bu çalışmamamızda absopsiyon kapasitesi ve yara iyileştirme özelliği sebebiyle sodyum aljinat kullanılmıştır ve aljinat miktarının hidrojellerin mekanik özelliğine etkisi incelenmiştir.

2.4.3. Polivinil Pirolidon

Polivinil pirolidon (PVP), BASF firması n-vinilpirolidon monomerinden elde edilen suda çözünen hidroskopik polimerdir. Suda çözünen sentetik polimer olan polivinil pirolidon, biyouyumlu, biyobozunur, düşük toksisite, kimyasal olarak inert, sıcaklığa dayanıklı, pH dengeli, non-iyonik ve iyi mekanik özellikleri nedeniyle yara tedavisi için yara kapatıcı sistemlerde sıklıkla kullanılmaktadır. 2. Dünya Savaşında plazma genişletici olarak kullanılmıştır. Polivinil pirolidon solüsyonu akıntılı enfekte yaralarda kullanılmaktadır. PVP'nin en önemli özelliği nitrik oksit (NO) salımını kontrol ederek yara kabuğu oluşumunu hızlandırmasıdır. Nitrik oksit, kan damarlarının genişlemesini sağlayarak damar duvarlarına karşı kanın basıncını azaltarak kanın damarlarda rahat akmasını sağlar. Ayrıca PVP ve kan bileşeni arasındaki arayüzde meydana gelen etkileşimle lif yüzeyindeki trombosit

absorpsiyonunu engellemektedir. Bakteri, virüs ve mantar içeren enfeksiyonal yaraları önlemektedir (Folttmann H. ve Quadir A., 2008); (Haaf F. ve diğ., 1985); (Kariduraganavar M.Y. ve diğ., 2014).

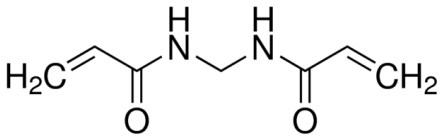


Şekil 2-7 Polivinil pirolidon yapısı

Rothschild tarafından yapılan çalışmada PVP /su sisteminde kızılötesi spektroskopisi yapılmış. Su molekülünün PVP yapısında bulunan karbonil grubu ve CN bağı yakınında bağlandığı görülmüştür (Rothschild W.G., 1972). Ayrıca, hidrojen bağları sadece su molekülleri arasında değil, su ve PVP arasında da oluştuğu görülmüştür (Shinyashiki N. ve diğ., 2007). Bu sayede PVP'nin hidrofilik sıvılarda çözünme özelliği yüksek olmaktadır.

2.4.4. N,N'-Metilenbisakrilamit

N,N'-metilenbisakrilamit (MBA) polimerlerin oluşumunda kullanılan çapraz bağlayıcı kimyasal maddedir. Çapraz bağlanmayı artırarak yapının ağ şekilde oluşmasını sağlar.



Şekil 2-8 N,N'-Metilenbisakrilamit yapısı

Çapraz bağlayıcı konsantrasyonu, hidrojelin çapraz bağlama yoğunluğu ile doğrudan ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bunun sebebi çapraz bağlanma yoğunluğu arttığında, hidrojel içindeki gözenek boyutu azalması, böylece daha fazla karboksilik asit monomer grubu hidrojen bağları oluşturmasıdır. Bu durum karboksil gruplarının iyonlaşma derecesini veya serbest karboksilat iyon (COO^-) bölgelerinin miktarını azaltır. Bunun sonucu olarak hidrojel çözeltisinde yüksek çapraz bağlayıcı konsantrasyonu, yüksek çapraz bağlama yoğunluğuna ve düşük şişme kapasitesine sebep olur.

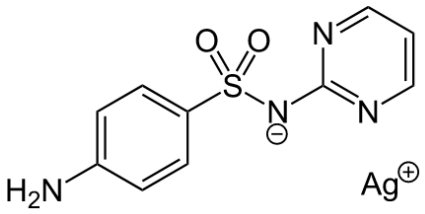
Bilimsel çalışmalarda çapraz bağlayıcı konsantrasyonu belli bir değerin üzerine çıktığında, daha yüksek dereceli çapraz bağlantı ve daha fazla gözenek oluşturmasına rağmen şişme kapasitesinde değişim gözlenmemektedir. Bunun sebebi çapraz bağlanma yapılacak poliakrilik asit gibi maddelerde bulunan karboksilik gruplarının asit ayrılma sabitinin (pKa), belirli MBA miktarında minimum değere ulaşmış olabileceği öngörülmektedir. Yüksek çapraz bağlama yoğunluğu ağdaki protonların kullanımını kısıtlayarak çapraz bağlantılardaki daha fazla artış, belirli MBA miktarından sonra ozmotik itici gücü azaltamamasıdır. Bu nedenle çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ve şişme derecesi, gerçek çapraz bağlantı yoğunluğu ile doğrudan ilişkili değildir (Arunbabu D. ve diğ., 2013).

2.4.5. Silver Sülfadiazin

1960 yılından itibaren silver sülfadiazin yara ve yanıklarda kullanılan antibakteriyel ilaç aktif madde olarak piyasada yaygın olarak kullanılmaktadır. SSD, gümüş (Ag^{+}) ve sülfadiazin (SD) olmak üzere iki antibakteriyel maddeden oluşur. Gümüş atomları SD pirimidin halkasının nitrojenlerine bağlanmasıyla altı SD molekülüne bağlanan altı gümüş atomdan oluşan SSD polimerik yapısı oluşur (Fox C.L. , 1983); (White R. J. ve Cooper R. , 2005).

Silver sülfadiazin antimikrobiyal etkisi için yapılan araştırmalarda, silver sülfadiazinin derideki protein yapısının bozulmasına neden olan bakterilerin DNA'sında bulunan hidrojen bağının bozması, enzimler gibi biyolojik moleküllerin yüzeylerinde bulunan tiyol gruplarını (-SH) bağlayarak inaktifleşmelerine yol açması gibi yetenekleri olduğu görüldü. Ayrıca mikroorganizmanın metabolik yoluna müdahale eden sülfonamid salımına sebep olur. Bu hücre ölümüne sebep olduğundan mikroorganizmaları yok ederek enfeksiyonu azaltmayı sağlar (Herndon D.E , 2012); (Arakawa H. ve diğ., 2001).

Bası yarasında oluşan deri enfeksiyonu tedavisi için ağırlıkça 1 % oranında silver sülfadiazin kullanımı yaygındır. Silver sülfadiazin, escherichia-coli, enterobacter, klebsiella ve pseudo-monasaeruginosa gibi gram negatif bakteriler; staphylococcus aureus gibi gram pozitif bakteriler ve candida albicans gibi mayalar dahil olmak üzere etkilidir (Jodar K.S. ve diğ., 2015).



Şekil 2-9 Silver Sülfadiazin yapısı

2.5. HAZIRLANAN HİDROJELLERİN KARAKTERİZASYON YÖNTEMLERİ

2.5.1. Fourier Transform Infrared (FTIR) Spektroskopi ile Yapı Analizleri

Fourier transform infrared spektroskopi (FTIR) analizi temel prensibi, madde içerisindeki moleküllerin bağlarına IR ışını gönderildiğinde bağlarda oluşan eğilme, bükülme, dönme, titreşim gibi hareketler sonucu oluşan frekanslarını ölçer ve elde edilen frekanslar sonucunda oluşan piklerin değerlendirilmesiyle molekküldeki fonksiyonel gruplar hakkında bilgi verir.



Şekil 2-10 FTIR spektroskopi cihazı

Karakterize edilecek kimyasal maddede yer alan farklı yapıdaki fonksiyonel gruplar, IR bölgesindeki karakteristik frekansta radyasyonu absorbe eder. Böylece karakterize edilen maddenin yapısının tespiti, yapısındaki bağların durumu ve bağlanma yerleri belirlenerek sentezlenen maddelerin planlanan kimyasal yapıda üretiminin gerçekleştirildiği hakkında bilgi verir. Fourier transform infrared spektroskopi (FTIR) cihazları, IR bölgesinde çalışır. IR bölgesi elektromanyetik spektrumun görünür bölgesi ile mikro dalga bölgesi arasında yer alır. Bu bölge 4000-450 cm^{-1} dalga sayısı arasıdır. Fonksiyonlu grup bölgesi: 4000-1500 cm^{-1}, Parmak izi bölgesi: 1500-400 cm^{-1} 'dir (Hsu S.L.ve diğ., 1989).

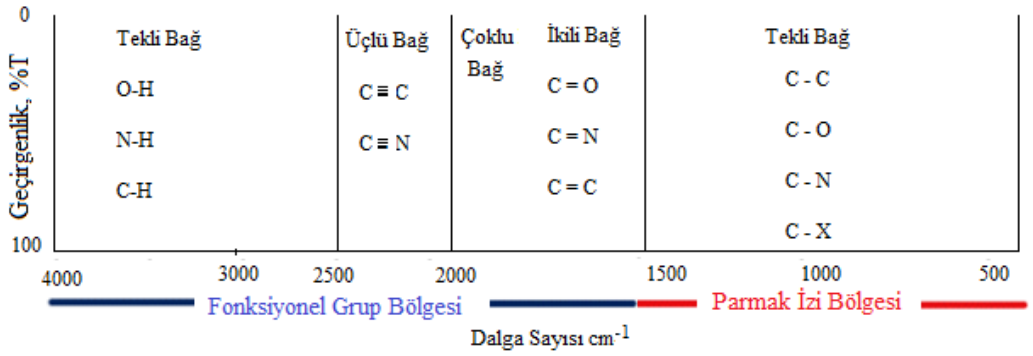
4000 cm^{-1} – 1500 cm^{-1} (Belirgin Fonksiyonel Grup Bölgesi)

IR spektrumlarında 4000 cm^{-1} – 1300 cm^{-1} arasında izlenen pikler molekülde bulunan çeşitli fonksiyonel gruplara ait piklerdir. Spektumun bu bölgesinin değerlendirilmesiyle o molekülde hangi fonksiyonel grupların olup olmadığı anlaşılabilir. Bu nedenle bu bölgeye belirgin fonksiyonel grup bölgesi denir. Bu bölgede gözlenen piklerin şiddetleri yüksektir ve kolaylıkla her bir pikin hangi fonksiyonel gruba ait olduğu belirlenebilir.

1500 cm^{-1} – 400 cm^{-1} (Parmak izi bölgesi)

1500 cm^{-1} – 400 cm^{-1} arasında gözlenen pikler ise molekülün yapısından çok etkilenir. Bu bölgede gözlenen piklerin tümü, incelenen moleküle özgüdür. Yani spektrumun bu bölgesi incelenen molekülün parmak izi gibidir. Bu nedenle spektrumun bu bölgesine parmak izi bölgesi denir ve bu bölgede gözlenen piklerin her birinin hangi titreşime ait olduğu kolaylıkla belirlenemeyebilir. FTIR spektroskopi ile fonksiyonel gruplarının analizi yoluyla hidrojele dahil edilen ilaç ile hidrojelin polimerik matrisi arasındaki muhtemel etkileşimler tespit edilebilmektedir.

Şekil 2-11'de Bir FTIR spektrumunda fonksiyonel grupların ortaya çıkacağı dalga sayıları özetlenmiştir (Sigma-Aldrich, 2020).



Şekil 2-11 FTIR spektroskopi cihazı spektrumunda fonksiyonel grup-dalga boyları

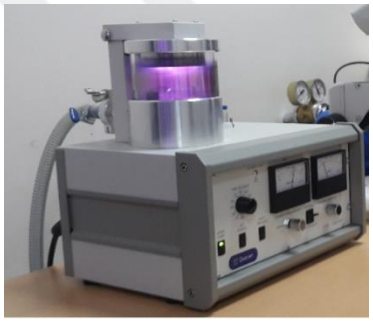
2.5.2. Taramalı Elekron Mikroskop (SEM) Spektroskopi ile Morfolojik Analizler

Taramalı Elekron Mikroskobu (Scanning Elektron Microscope- SEM), odaklanmış bir elektron demeti ile numune yüzeyini tarayarak görüntü elde eden bir elektron mikroskobu türüdür. SEM'de görüntü 1 nanometreden daha yüksek çözünürlüğe ulaşılabilir. Standart SEM cihazları yüksek vakumda, kuru ve iletken yüzeyleri incelemek için uygundur. Ancak düşük vakumda, nemli koşullarda, çok düşük sıcaklıklardan yüksek sıcaklıklara değişen koşullarda çalışabilen, çevresel taramalı elektron mikroskobu gibi özelleşmiş cihazlar da mevcuttur.

SEM hücresel tarama düzeneğinden çıkan elektron demeti numune yüzeyini tarar ve elektronlar tarafından uyarılan numunenin atomlarının dış yörüngesindeki elektronları arasında elastik olmayan girişim sonucunda oluşan Auger elektronları yaydığı ikincil elektronlar algılanan sinyalle eşleştirilerek görüntü oluşturulur.

Yörünge elektronları ile olan girişimleri sonucunda yörüngelerinden atılan veya enerjisini kaybeden demet elektronları ise ikincil (seconder) elektronları oluşturmaktadır. Bu ikincil elektronlar yüzeyin 10 nm altından geldikleri için numune hakkında daha ayrıntılı ve yüksek çözünürlüklü görüntüler elde edilmesini sağlamaktadır.

Numunenin farklı bölgelerinden kopan ikincil elektronların sayısındaki değişim öncelikle demetin yüzeyle buluşma açısına, yani yüzeyin topografisine bağlıdır. İkincil elektronların yanında geri saçılan elektronlar, karakteristik X-ışınları, ışık (katot ışını), numune akımı ve aktarılan elektronlarla da numuneden çeşitli sinyaller elde edilerek amaca uygun topografi ve kompozisyon analizleri yapılır.



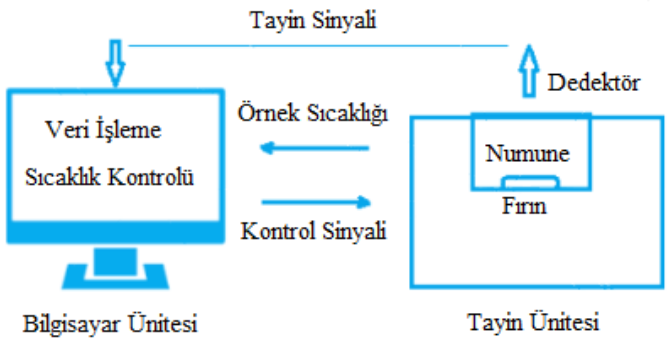
Şekil 2-12 Elektroliz Kaplama Cihazı

İletken olmayan numuneler elektron ışını tarafından taranırken şarj olmaya (yük birikmesi) eğilimli olduğundan bu tür numuneler Şekil 2-12'deki gibi elektroliz kaplama cihazları ile elektriksel olarak iletken malzeme ile kaplanırlar. Bu iletken malzeme altın ya da karbon olabilir. Çalışmamızdaki numunelere altınla kaplama yapılmıştır.

2.5.3. Termal Analiz Cihazları ile Yapı Kompozisyonu Analizi

Termal analiz saf polimer, polimer karışımları ve kopolimerlerin termal davranışını incelemek için kullanılan fiziksel karakterizasyon metodudur. Tüm termal analiz yöntemleri numune sıcaklığının kontrollü bir şekilde değiştirilmesi ile numunenin fiziksel özelliklerindeki (kütle, ısı, hacim, iletkenlik, magnetik özellik, absorplanan ya da açığa çıkan ısı vb) değişim ilişkisinin ölçer.

Termal analiz cihazı çalışma prensibi Şekil 2-13'de şematik bir şekilde gösterilmiştir. Termal analiz cihazları; tayin ünitesi (fırın, numune ve referans tutucu, sensör, fırın soğutucu ve ısıtıcı), bilgi kaydetme ünitesi (sensör sinyalleri kayıt birimi), sıcaklık kontrol ünitesinden (fırın sıcaklığı kontrol ünitesi) oluşur (Skoog D.A. ve diğ., 1971).



Şekil 2-13 Termal Analiz Cihazı Çalışma Diyagramı

DTA (diferensiyal termal analiz), DSC (diferansiyel taramalı kalorimetri), TGA (termogravimetrik analiz), TMA (termo mekanik analiz), STA (simultanes termal analiz), TAM (termoakustimetri), ETA (elektrotermal analiz) gibi termal analiz teknikleri bulunmaktadır. Tablo 2-3'de termal analiz ölçüm teknikleri ve sıcaklığa bağlı numunenin değişen fiziksel özelliği gösterilmiştir. Tablo 2-4 termal analiz teknikleriyle numunenin ölçülebilen fiziksel özellikler tablosu gösterilmiştir. Bu tabloda ölçülebilir özellik, cihazın tespit edebildiği özellikleri; ölçülmeyen özellik, cihazın tespit edemediği özellikleri; uyumlu, cihazın referans aldığı değişkenleri belirtmektedir.

Tablo 2-3 Termal analiz teknikleri karşılaştırması tablosu

Termal Analiz Ölçüm Tekniği	Kısaltması	Fiziksel Özellik	Birim
Diferansiyel Termal Analiz	DTA	Farklı Sıcaklık	°C veya µV*
Diferansiyel Taramalı Kalorimetri	DSC	Entalpi	W = J/dakika
Termogravimetrik Analiz	TG	Kütle	gram
Termomekanik Analiz	TMA	Bozulma	metre
Dinamik Mekanik Analiz	DMA	Elastiklik	Pa = N/m^2
* Termokupl elektromotor kuvveti			

Tablo 2-4 Termal analiz teknikleriyle numunenin ölçülebilen fiziksel özellikler tablosu

DSC	TGA	TMA	DMA	DSC
Erime	✓	-	✓	✓
Camsı Geçiş Sıcaklığı	✓	-	✓	✓
Kristalizasyon	✓	-	✓	✓
Reaksiyon (Polimerizasyon)	✓	✓	✓	✓
Sublimleşme/ Buharlaşma /Dehidrasyon	✓	✓	-	-
Termal Bozulma	✓	✓	-	-
Termal Genişleme/Termal Daralma	-	-	✓	-
Termal Tarihi	✓	-	✓	✓
Spesifik Isı Kapasitesi	✓	-	-	-

✓ : Ölçülebilen Özellik ✓ :Uyumlu -: Ölçülemeyen Özellik

TGA cihazı; termogravimetrik analiz cihazında, hassas analitik terazi, fırın, fırın sıcaklığı kontrol edici, programlayıcı bulunur. Kontrollü ısıtma programına tabi tutulan numunenin sıcaklığı çevre koşullarından başlayarak 1200 ºC'ye ısıtılırken, numune kütlesinin zaman veya sıcaklığa karşı grafiği çizilir. Kütlenin sıcaklığa karşı çizilen grafiğine "termogram" denir. Oksidasyon reaksiyonu, bozunma, dehidrasyon ve buharlaşma sonucu kütle değişimini ölçer.

TMA cihazı; termal genleşme, büzülme, camsı geçiş ve sertleştirme reaksiyonu da dahil olmak üzere deformasyon nedeniyle oluşan olguları ölçer. Erime ve kristallenmeyi de ölçebilmesine rağmen erime sonucu numune cihazın alıcısına yapışarak cihaza hasar verme durumundan dolayı kullanılmamaktadır.

DMA cihazı; gevşeme ve sertleşme reaksiyonu, kristallenme gibi moleküler hareket ve yapıdaki değişiklikleri ölçer. Ayrıca numunenin erime akışı meydana gelinceye kadar ilk evresindeki erimeyi ölçer.

DSC cihazı, numunenin erime noktası, camsı geçiş sıcaklığı, kristalizasyon sıcaklığı, spesifik ısı kapasitesi, termal geçmişini incelemektedir. Süblimasyon, buharlaşma ve termal bozunma da ölçülebilir olmasına rağmen, bozunmaya uğrayan maddeden çıkan gazın cihazı korozyona uğratmasından dolayı kullanılmaz. Saf polimerlerin safsızlık ve stabilitesine karar vermek amacıyla kullanılır.

Polimerin termal özellikleri, polimeri oluşturma prosesi ve üretim aşamasında eklenen kimyasallara bağlı olarak değişir. DSC cihazında numune analizi için az miktarda numune (maks.20 mg) tavaya eklenir. Tava olarak çoğunlukla alüminyum oksit, magnezyum oksit gibi verilen ısı ile sadece sıcaklığı yükselen başka hiçbir fiziksel ve kimyasal dönüşümü olmayan maddelerden oluşan kaplar kullanılır. Analize başlamadan önce cihaza, ön soğutma sıcaklığı, soğutma hızı, ısıtmadan önce durdurma zamanı, maksimum ısıtma sıcaklığı, ısıtma hızı, gaz adı, gaz akış hızı, gaz basıncını içeren sıcaklık programı tanımlanır. Numune içeren tava ve boş tavaya tanımlanmış sıcaklık programı uygulanır.

DSC cihazının çalışma prensibi, numuneye sıcaklık programı uygulanırken, numunede bir değişiklik olması halinde, numuneye veya referansa elektrik devre yardımıyla dışarıdan ısı eklenerek her ikisinin de aynı sıcaklıkta kalması sağlanmasına dayanır. DSC cihazı tarafından ısıtılan numunenin referans maddeye göre sıcaklık değişimini ortadan kaldırmak için verilen enerji miktarı, sıcaklık veya zamana karşı dQ/dt grafiği çizilir.

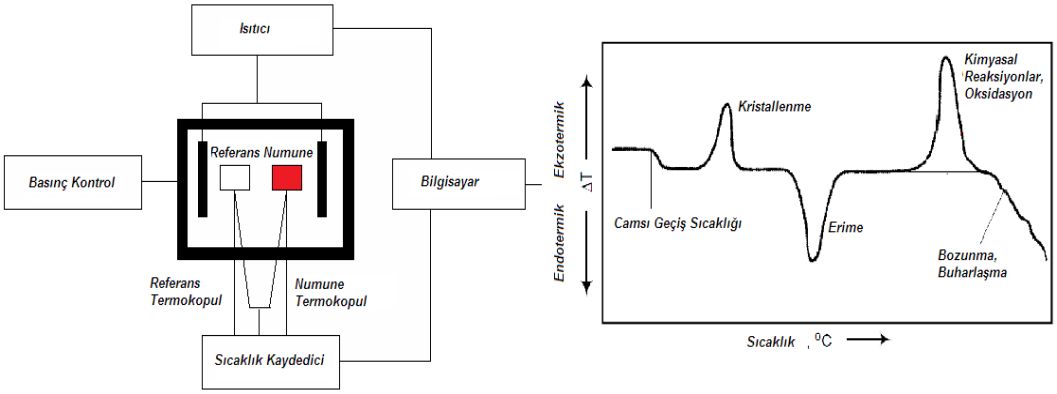
DSC termal analizinde 1. ısıtma döngüsünde erime sıcaklığı, 2. ısıtma döngüsünde camsı geçiş sıcaklığı tespit edilir. Genel olarak erime sıcaklığı polimerin üretim sürecindeki termal geçmişine bağımlı olduğundan 1. ısıtma döngüsünde gözlenirken, camsı geçiş sıcaklığı polimerin üretim sürecindeki termal geçmişinden bağımsız olduğundan 2. ısıtma döngüsünde de gözlenir. Bu sebeple 1. ısıtma döngüsü polimerin gerçek durumu ile ilgili bilgi verir. 1. soğutma döngüsü polimerin maruz kaldığı termal tarihini siler, bu nedenle polimerin termal analizi başlanırken soğutma döngüsü eklemek gerekir. Tg sıcaklığı polimerin moleküler

hareketin başlayarak yumuşamaya elastik ve esnek hale dönüştüğü sıcaklıktır. Her polimerin camsı geçiş sıcaklığı farklıdır. Böylece polimer karışımlarının kimyasal olarak bağlanıp yeni polimer elde edilip edilmediği anlaşılabilir.

İki tip DSC cihazı sistemi bulunmaktadır.

• Isı Akışlı DSC

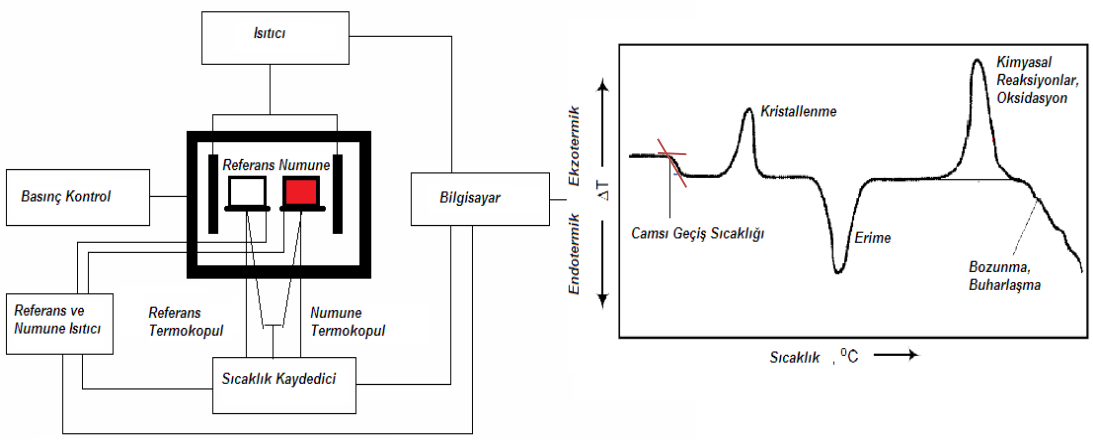
Numune ve referans kapları bir fırın bloğunda yer alır. Numune ve referans arasındaki ısı akışındaki fark, sıcaklığın fonksiyonu olarak ölçülür.



Şekil 2-14 Isı Akışlı DSC cihazı ve termogramı

• Güç Dengelemeli DSC

Numune ve referans kapları ayrı iki fırın bloğunda yer alır. Termal enerji farkına bağlı tekniktir. Numune ve referans sıcaklıkları eşitleninceye kadar sıcaklığın fonksiyonu olarak ölçülür.



Şekil 2-15 Güç Dengelemeli DSC cihazı ve termogramı

DSC Cihazında numuneye sıcaklık programı hazırlarken, kullanılan parametreler numunenin kimyasal ve fiziksel özelliklerine uygun seçilmelidir.

DSC cihazında numuneye ait termal analiz yaparken dikkat edilecek hususlar aşağıda listelenmiştir (Gregorova A., 2015).

- Cihazın kalibrasyonu, cihazdan kaynaklanan hataları sıfırlama (baseline),
- Uygun gaz seçimi (N_2, He, O_2),
- Uygun kap seçimi (Al, Pt, Ni, Cu, kuvarz, hava geçirmez/geçirimli),
- Numune ile numune tutucu arasındaki termal etkileşim uygunluğu,
- Sıcaklık programı (camsı geçiş sıcaklığı ölçülmek istenirse, ısıtma programı 50 °C altında başlanmalıdır, 10-20°C üzerinde bitirilmelidir.)
- Optimum tarama hızı (termal geçişi doğru şekilde tespit edebilmek)
- Yeterli saflıkta numune (polimer, polimer karışımı, kompozitte sentez öncesi veya sonrasında oluşan safsızlıklar uzaklaştırılması).

2.5.3.1. Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC) Analizi ve Yorumlanması(Camsı Geçişi ve Erime Noktası Belirlenmesi)

DSC ölçüm tekniği, örnek ve referans maddeye kontrollü biçimde aynı sıcaklık programı uygulanırken, örnek ile referans madde arasında birim zamandaki enerji girdisi (mJ/s) farkının (mW olarak güç farkı, ΔP) sıcaklığın fonksiyonu olarak ölçüldüğü bir tekniktir (ICTA, ASTM E 473-85).

Camsı geçiş sıcaklığı (Tg); ısı akışı (mW) ve sıcaklık (°C) arasındaki grafikte, tavan ve taban eğrisine düz birer çizilir ve bu çizgiler arasında çizilen teğet çizginin orta noktası Tg'yi gösterir, Şekil 2-15'de kırmızı ile belirtilen çizgilerdir.

Bir kopolimer hidrojelin camsı geçiş sıcaklığının (Tg) ölçümü, karışabilirliğini belirlemek için bir kriter olarak kullanılır. Grafikte;

- Karışabilir kopolimer hidrojellerde tek bir geçiş,
- Polimerlerde artan karışma kabiliyetiyle tek geçişin genişlemesi,
- Karışmayan uyumsuz polimer karışımından oluşan hidrojellerde ise içindeki polimer bileşenlerinin ayrı geçişleri gözlenir.

2.5.4. Mekanik Çekme Cihazları ile Hidrojellerin Mekanik Davranış Analizi

Hidrojellerin mekanik davranış analizi hidrojel zincirlerinin deformasyon kuvvetlerine karşı davranışlarının incelenmesine dayanır. Hidrojelde mekanik davranış terimi, hidrojele yük uygulandığında meydana gelen gerilme ve şekil değiştirme olarak ifade edilebilir. Yara kapatıcı hidrojel sistemde istenen özelliklerin başında sağlamlığı ve mekanik özelliklerini koruyabilmesi gelmektedir. Hidrojellerin mekanik özellikleri; hidrojel üretiminde kullanılan malzemeler, bu malzemelerin bileşim miktarları, çapraz bağlama yoğunluğu, polimerizasyon ortamı koşulları (sıcaklık, zaman vb.) ve şişme derecesinden etkilenir.

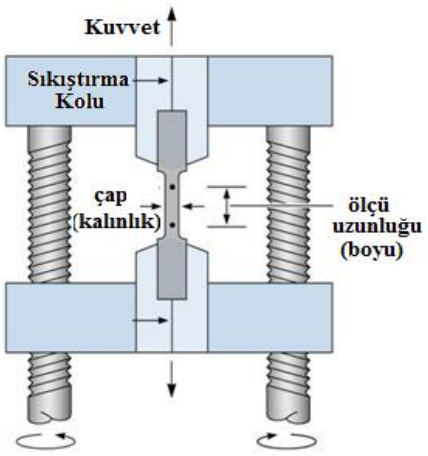
Geleneksel hidrojeller düşük mekanik güce sahiptir. Bu sebeple enerjiyi etkin bir şekilde dağıtabilen mekanik gücü yüksek hidrojel üretimi için iç içe geçmiş polimer zincir içeren veya nanokompozit oluşturan hidrojeller geliştirilmiştir (Naficy, S. ve diğ., 2013); (Chen K. ve diğ. , 2018).

Mekanik özelliklerin çapraz bağlantı yoğunluğuna bağımlılığı birçok araştırmacı tarafından yoğun bir şekilde incelenmiştir. Çapraz bağlama yoğunluğu değiştirildiğinde mukavemet dışındaki özelliklerde değişebilir. Çapraz bağlayıcı konsantrasyonu arttırılması, polimer zincirlerinin yaklaşmasına ve mukavemetin azalmasına sebep olur.

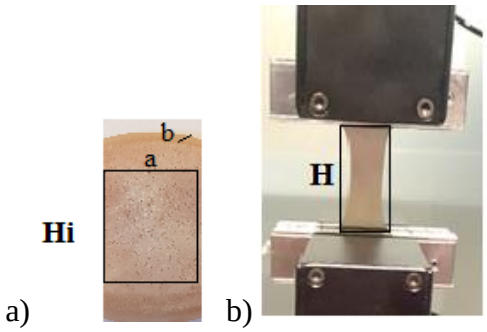
Hidrojellerin mekanik davranışı esneklik teorisi ile açıklanır. Bu teori, sırasıyla polimer zinciri yönlenmesi ve yapının tekrar zamandan bağımsız olarak geri kazanılmasını temel alır. Esneklik teorisi, hidrojele bir gerilim (germe haraketi) uygulandığında, gerilme tepkisinin anlık olduğunu varsayar. Ancak birçok hidrojel için bu geçerli bir varsayım değildir. Örneğin, çekme çeneleri arasına hidrojel numunesi askıya alınmışsa, hidrojel numunesi yük sabit olsa bile uzamayı sürdürür. Benzer şekilde, eğer hidrojel sabit bir uzunluğa uzatılırsa, yük zamanla sürekli düşer. Bu sırasıyla sünme ve gerilme gevşemesinden kaynaklanır ve bunlar hidrojeldeki viskoz akışın bir sonucudur. Bu sıvı benzeri davranışa rağmen, hidrojeller fonksiyonel olarak katıdır ve bu nedenle bu çalışma için tamamen esnek olduğu varsayılmaktadır. Bir malzemeyi deforme eden kuvvet ortadan kaldırıldığında malzemenin orijinal şekline dönmesi esneklik özelliğini gösterir ve esneklik malzemenin fiziksel özelliğidir. Malzemenin birim kesit alanı başına etki eden kuvvete gerilme denir. Elastik özellik, gerilme ve gerinme arasındaki doğrusal bir ilişki ile karakterize edilir (Ahearne M. ve Liu I.K., 2008).

Gerinimin gerilime oranı belirli malzeme için sabittir ve malzemenin tanımlayıcı mekanik özelliğidir. Eksenel gerinimin eksenel gerilime oranı için elde edilen orantı sabiti Young modülü olarak adlandırılır (E ile temsil edilir). Kayma gerilmesinin kayma gerilimine oranı, kayma modülü olarak adlandırılır (G ile temsil edilir). Doğrusal olarak, izotropik ve homojen bir malzeme için E ve G, malzemenin mekanik özelliklerini tamamen karakterize etmek için yeterlidir.

Günümüzde hidrojellerin mekanik özelliklerini belirlemek için en yaygın kullanılan yöntem çekme testi veya şerit ekstensiyometrisidir. Şekil 2-16'da gösterilen gerilme-uzama cihazına yerleştirilen malzemenin çekme testinde hareket edebilen başlıklar aracılığı ile numuneye tek yönlü kuvvetler uygulanır. Numune kopuncaya kadar çekme kuvvetine maruz bırakılır. Şekil 2-17-a'da gösterildiği gibi mekanik özellikleri incelenecek hidrojelin çekme testine başlamadan önce hidrojelin boyutlarının (en, boy ve kalınlık) ölçülmesi gerekir. Şekil 2-17-b'de gösterildiği gibi çekme testi boyunca kuvvet uygulanan hidrojelin H yüksekliği ölçülür. Hidrojelin boyundaki uzama miktarı kuvvetin uygulanma süresi boyunca uygulanan kuvvete karşılık olarak kaydedilir. Şekil 2-18'deki gibi gerinim (ε) karşı gerilim (σ) grafiği çizilir. Çekme testi sonucu elde edilen grafikten malzemenin young katsayısı, poisson oranı ve akma mukavemeti gibi karakteristiklerine ulaşılabilir.



Şekil 2-16 Gerilme-Uzama cihazı



a) b)

Şekil 2-17 a) Hidrojelin boyutlarının ölçülmesi ve b) çekme testi uygulanmış hidrojelin H yüksekliği

$$\sigma = F/A_0 \quad (2.10.)$$

$$A_0 = a.b \quad (2.11.)$$

σ : Birim alana uygulanan kuvvet (Gerilme) N/mm^2

F : Hidrojele uygulanan kuvvet N

A_0 : Hidrojelin kesit alanı (mm^2)

a : Hidrojelin yatay yüksekliği (mm)

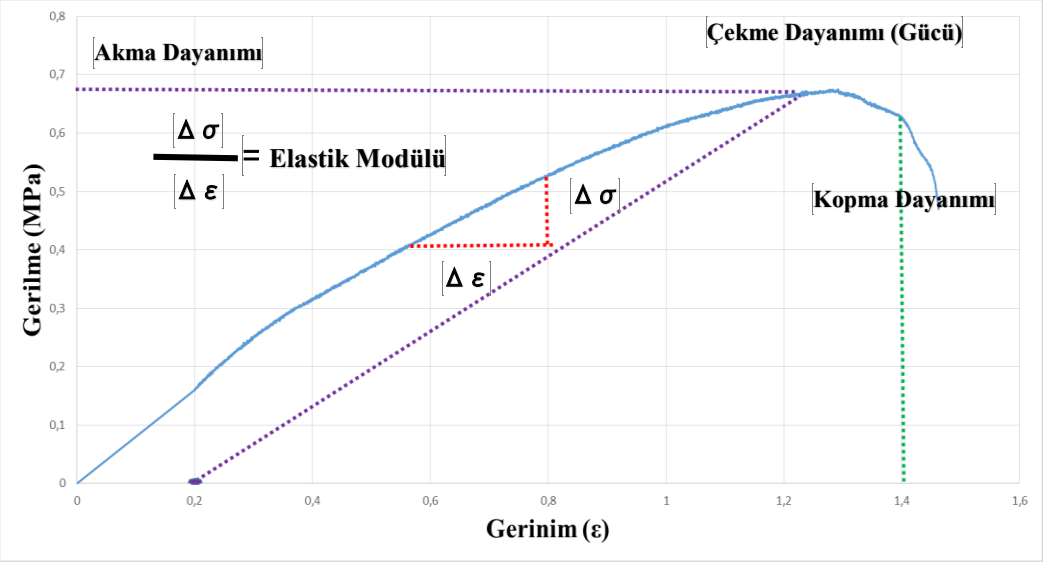
b : Hidrojelin kesit yüksekliği (mm)

$$\text{Gerinim} = \varepsilon = (H-H_i)/H_i \quad (2.12.)$$

H_i : Hidrojelin başlangıç yüksekliği (mm)

H : Kuvvet uygulanan hidrojelin son yüksekliği (mm)

Kuvvet kesite dik ise ve boy değişimlerine (uzama veya kısalma) yol açıyorsa “normal gerilme” adı verilir. Kuvvet kesit içinde ise ve açı değişimine neden oluyorsa, “kayma gerilmesi” adı verilir. Bir parçaya etki eden kuvvet ve momentler, parçada hem normal hem de kayma gerilmesi oluşturabilir. Gerilmelerin boyutu N/mm^2 veya MPa dır (Dizdar H. ve diğ., 2018).



Şekil 2-18 Gerilim Gerinim Grafiği

Akma Dayanımı

Polimerin akma mukavemetini elastik bölgeden hemen sonraki maksimum nokta belirler. Malzemelerde elastik davranıştan plastik davranışa geçiş gerilmesi kolaylıkla tespit edilemediğinde akma gerilmesi, orijinden 0,2 gerinim gibi küçük kalıcı bir şekil değiştirmenin, parçanın performansında hasar sergilemediği kabul edilir, gerilme-gerinim eğrisinin başlangıç kısmına paralel bir çizgi çizilmesiyle bulunur.

Çekme Dayanımı (Gücü)

Uygulanan en yüksek kuvvetle elde edilen gerilmedir. Gerilme-gerinim eğrisi üzerindeki maksimum gerilmedir. Çekme dayanımı boyun vermenin başladığı gerilmedir.

Elastisite (Young) Modülü (E)

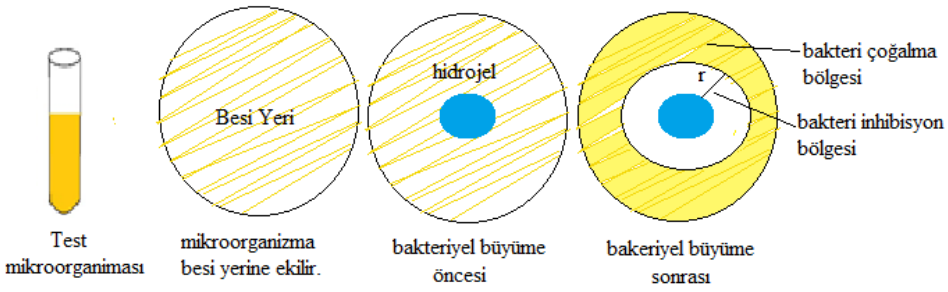
Elastik bölgedeki gerilme-gerinim eğrisinin eğimidir. Birim kesit alanına sahip bir malzemede (genellikle 1 mm^2) birim boyu bir kat arttırmak için uygulanması gerekli kuvveti gösterir. Malzemenin rijitlik ölçüsüdür. Yüksek E değerine sahip malzeme elastik yükleme altında boyut ve şeklini korur.

2.5.5. Yara Kapatıcı Hidrojellerin Antimikrobiyal Aktivite Analizi

Yaralı derinin iyileşme sürecini geciktiren ve yaralı deride daha fazla doku hasarına sebep olan bakterilerden korumak çok önemlidir. Özellikle kronik, büyük boyutlu deri yaralanmaları ve ciddi yanıklar bakteriyel risk altındadır. Escherichia coli ve staphylococcus aureus yara kapatıcı hidrojellerin antibakteriyel aktivitesinin tespitinde kullanılan mikroorganizmalardır. Staphylococcus aureus, sağlıklı insan derisinde hastalığa neden olmadan yaşayabilir. Ancak doku hasarıyla yaralanma, kesilmeyle yaralanma (doku kaybı) gibi durumlarda kişinin bağışıklık sistemi de zayıfladığından staphylococcus aureus enfeksiyona neden olabilir (Moyano A.J. ve diğ., 2020).

2.5.5.1.Agar Disk İnhibisyon Yöntemi

Antibiyotik duyarlılığının saptanmasında en sık olarak kullanılan yöntem disk difüzyon testleridir. Ucuz ve uygulaması basit antimikrobiyal analiz yöntemi KirbyBauer tarafından geliştirilmiştir. Hazırlanan hidrojellerin gram-negatif escherichia coli ve gram-pozitif staphylococcus aureusa karşı antimikrobiyal aktivitesini kalitatif olarak değerlendirmek için, Türk Gıda Kodeksinde önerilen mikrobiyoloji test metodları standartlarına uyan agar disk inhibisyon bölgesi metodu ile belirlenmiştir. Metod hidrojele emdirilen antibiyotiğin, duyarlılığı araştırılan organizmanın besiyerine difüze olması temeline dayanmaktadır. Belirli bir inkübasyon süresinden sonra ilacın inhibisyon sağladığı diskin çevresinde üreme görülmez. Mikroorganizma ilaca ne kadar duyarlı ise, diskin etrafında oluşan inhibisyon zonu o kadar geniş olacaktır. İnhibisyon zonunun çapı mm şeklinde ölçülerek, standart zon tablolarına göre değerlendirmeler yapılır ve mikroorganizmanın kullanılan antimikrobik ajanlara karşı duyarlılık durumu belirlenir (Hudzicki J., 2016).



Şekil 2-19 Agar disk yöntemi ile antimikrobiyal aktivite testi simülasyonu

2.5.6. Hücre Kültürü Analizi

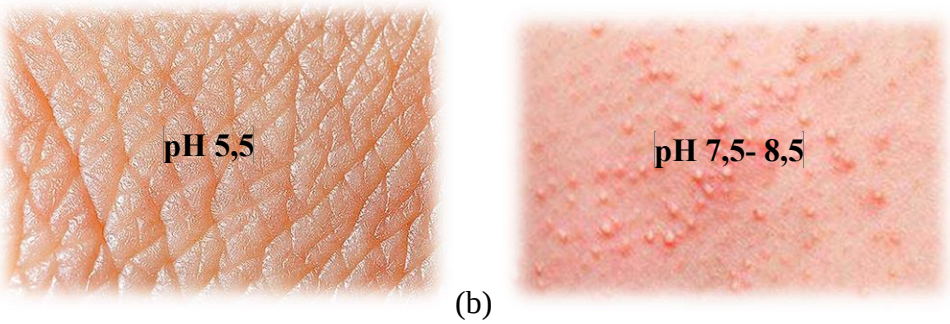
Hücre kültürü, insan da dâhil olmak üzere herhangi bir canlıdan alınan hücre örneklerinin laboratuvar ortamında özel olarak tasarlanmış kaplarda, ısı, nem, besin gibi ortam şartlarının kontrol edilerek, hedef hücrenin canlılığını sürdürmek için tasarlanan yaşam alanında hücrenin yaşatılmasıdır. Yara kapatıcı sistemler için hücre kültürünün değerlendirilmesi in vitro sitotoksisite testi, hücre çoğalması (hücre yenileme) gibi amaçlara ışık tutması için kullanılır.

Hücre canlılığı testleri; Hazırlanan yara kapatıcı sistemler üzerinde uygun hücre kültürü ortamında ekilen hücreler kullanılarak hücre büyüme sırası veya hücre ölümü esas alınarak değerlendirme yapan in vitro test yöntemleridir.

Hücre kültürü değerlendirilmesi; hidrojellerin üzerinde hücrelerin tutunmasını ve büyümesini incelemek için L929 mouse fibroblast kültürü tohumlanarak ölçülmüştür (Adıguzel Z. ve diğ., 2017).

2.5.7. In-vitro Salım Özelliklerinin İncelenmesi

Cilt vücudumuzu saran ve çevresel faktörlerin etkisini dengeleyen bir organdır. Cildin dış tabakası ter, yağ asidi ve amino asitlerden oluşan bir tabakadır; bu tabaka vücudu bir manto gibi sarmaktadır. Bu mantonun fonksiyonel önemi asidik olmasıdır. Asiditesi pH değeri ile ölçülmektedir. Normal pH değerleri 4-6 arasındadır. Şekil 2-20 (a)'da görüldüğü gibi sağlıklı ciltte pH değeri 5,5'dir. Ciltte pH değeri, normal pH değerinden fazla olduğu durumlarda asit manto tabakasının koruyuculuğu azaldığı ve deriden su ve nem kaybının arttığı bilinmektedir. Normal pH değerinin yükselmesi, asitten baz seviyesine geçiş anlamına gelmektedir. Bir başka ifadeyle yaranın enfeksiyon kapma ihtimali artmaktadır. Bu durumda Şekil 2-20 (b)'deki gibi kuru, kızarık, nemsiz, kaşınan ve yanan bir cilt oluşmaktadır.



(a) (b)

Şekil 2-20 (a) sağlıklı deri ve (b) asidik dengesi bozulmuş deri resimleri

Hazırlanan hidrojellerin yarayı iyileştirmesi amacıyla ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılması planlanmaktadır. Sağlıklı deri (pH 5,5) ile enfekte olmuş deri (7,5-8,5) arasındaki pH farkı sebebiyle üretilen hidrojellerin enfekte olmuş deri üzerinde etkin olması beklendiğinden en fazla absorpsiyon pH 7,5-8,5 yapması beklenir. Bu amaçla bu çalışmada farklı pH'larda tampon çözeltiler hazırlanmıştır. Hidrojellerin belirlenen pH'larda sıvı absorpsiyon özelliği incelenmiştir.

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1. KULLANILAN KİMYASALLAR

Bu çalışmada yarı iç içe geçmiş (semi-IPN) hidrojel sentezinde, akrilik asit (pAA, Merck), sodyum aljinat (NaAlg, Aldrich, viskozite 20.000-40.000 cps) ve polivinil pirolidon (PVP, Sigma wt 10.000) kullanılmıştır. N, N'-metilenbis (akrilamid) (MBA, Merck) çapraz bağlayıcı, potasyum persülfat (PPS, Merck) başlatıcı ve sodyum hidroksit (Merk) nötralizatör olarak kullanılmıştır. Silver sülfadiazin (SSD, JPN Pharma), 98% saflıkta ilaç aktif madde olarak kullanılmıştır.

Tampon çözeltilerin hazırlanmasında potasyum klorür (KCl, 74,55 g/mol, Merck), hidroklorik asit (HCl, 36,46 g/mol, Merck), potasyum hidrojen ftalat ($C_8H_5KO_4$, 204,22 g/mol, Merck), sodyum tetraborat dekahidrat ($Na_2[B_4O_5(OH)_4]\cdot 10H_2O$, 381,37 g/mol, Sigma-Aldrich), sodyum hidroksit (NaOH, 40 g/mol), potasyum dihidrojenfosfat (KH_2PO_4, 136,086 g/mol, Merck), sodyum klorür (NaCl, 58,44 g/mol, Sigma-Aldrich) kullanılmıştır.

Tamponların hazırlanması ve hidrojellerin polimerizasyonunda demineralize su kullanıldı.

3.2. KULLANILAN CİHAZLAR

UV/VIS spektrofotometre: İlaç salımı deneylerinde, ilaç konsantrasyon analizleri Şekil 3-1'de PG Instruments T80 model UV/VIS spektrofotometre ile oda sıcaklığında 254 nm'de (ilacın maksimum absorpsiyonu) gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3-1 PG Instruments T80 model UV/VIS spektrofotometre

Fourier transform infrared spektroskopisi (FTIR) cihazı: Çalışmada kullanılan kimyasalların ve hidrojellerin FTIR analizleri, İstanbul Üniversitesi İleri Analizler Laboratuvarında bulunan Şekil 2-10'da verilmiş Jasco FTIR-4700 Model fourier transform infrared spektroskopisi ile gerçekleştirilmiştir.

Diferansiyel tarama kalorimetresi (DSC): Diferansiyel taramalı kalorimetre (Perkin Elmer DSC 4000) çalışmada hazırlanan örneklerin AA, AA-NaAlg, AA-NaAlg-PVP ve SSD ilave edilen hidrojellerin camsı geçiş sıcaklıklarını (Tg) tespit ederek termal özelliklerini incelemek için kullanıldı.

Taramalı elektron mikroskobu (SEM): Çalışmada hazırlanan örneklerin morfolojik özelliklerini incelemek için Zeiss Evo LS10 model SEM cihazı kullanılmıştır. Hidrojeller argon gazı altında altın ile Şekil 2-12'de verilen Quorum SC7620 model elektrolizör ile kaplandı.

Mukavemet test cihazı: Germe testi susuz hidrojeller üzerinde Titan¹⁰ Universa çift kolonlu üniversal kuvvet test cihazında (James Heal, Birleşik Krallık) üzerinde TechSmart ™ Yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Şekil 3-2).



Şekil 3-2 Titan¹⁰ Universa çift kolonlu üniversal kuvvet test cihazı

Manyetik karıştırıcı: Deneysel çalışmalarda, ilaç molekülü içeren ve içermeyen hidrojellerinin hazırlanmasında, Wisestir MSH-20A stirrer manyetik ısıtıcılı karıştırıcılar kullanılmıştır.

Hassas terazi: Deneysel çalışma sırasında örneklerin hazırlanmasında ve şişme özelliklerinin tayininde Precise 205 A 5 CS hassas terazi kullanılmıştır.

Destile su cihazı: Denemelerde kullanılan destile su, Nüve NS103 cihazı ile elde edilmiştir.
Su banyosu: Hidrojellerin sentezinde $\pm 0{,}1^{o}C$ hassasiyetli Daihan wclp8 marka ultra soğutmalı sirkülasyonlu su banyosu kullanılmıştır.
pH metre: Tampon çözeltilerin pH'larının ölçümünde Chebios T 620 pH metre kullanılmıştır.

3.3. KULLANILAN YÖNTEMLER

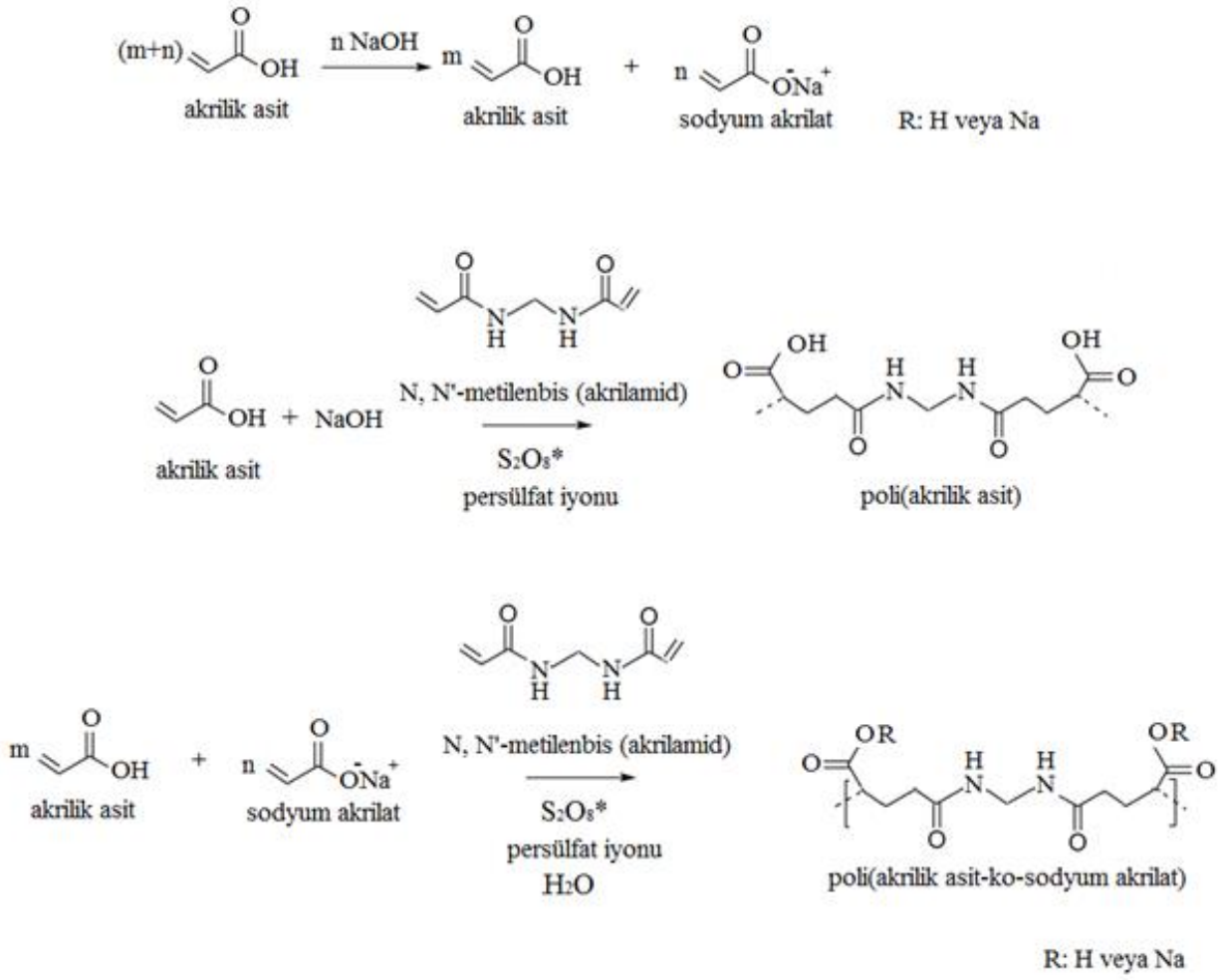
AA (akrilik asit-ko-sodyum akrilat), AA-NaAlg (akrilik asit-ko-sodyum akrilat)-g-sodyum aljinat, AA-NaAlg-PVP ((akrilik asit-ko-sodyum akrilat)-g-sodyum aljinat-polivinilpirolidon) ve SSD ilave hidrojeller hazırlandı.

3.3.1. AA (akrilik asit-ko-sodyum akrilat) Hidrojelin Hazırlanması

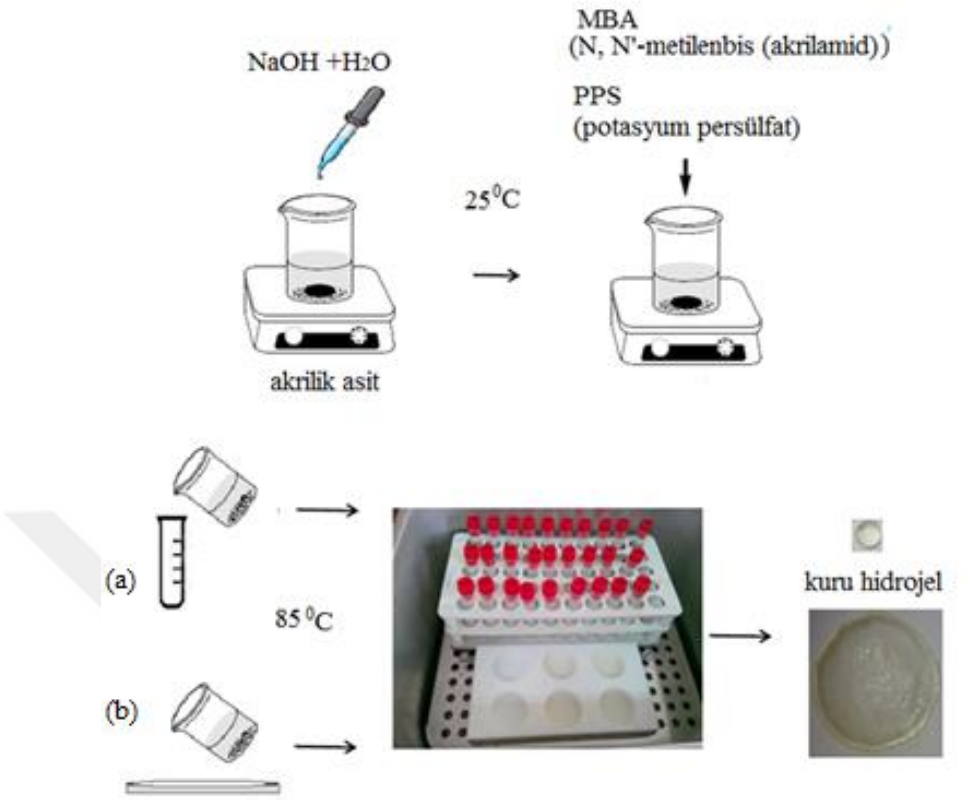
AA hidrojel sentezi için, toplam hidrojel çözeltisinin ağırlıkça % 20'si akrilik asit (0,0147 mol) olacak şekilde ayarlandı. Polimerizasyon, sulu çözeltide kısmen nötr akrilik asidin serbest radikal redoks reaksiyonu ile oda sıcaklığında ve açık atmosferde gerçekleştirildi.

Sodyum hidroksit (0,01 mol) 3,75 mL saf su içinde çözüldü. Hazırlanan sodyum hidroksit çözeltisi belirlenen miktarda akrilik asite damla damla eklenerek akrilik asit nötralize edildi ve akrilik asidin 70 %'i sodyum akrilata dönüşmesi sağlandı. Bu olay ekzotermik olup reaksiyon kabındaki ısınma bittiğinde nötralizasyon bitmiştir. Nötralizasyon işlemi tamamlandıktan sonra MBA ($1{,}37.10^{-4}$ mol) çapraz bağlayıcı olarak toplam çözelti ağırlığının % 0,4 kadar mekanik karıştırma ile reaksiyon kabına eklendi. Çözelti homojen hale geldiğinde, toplam çözelti ağırlığının % 0,1 kadar başlatıcı olarak PPS (potasyum persulfat) (2.10^{-5} mol) reaksiyona eklendi.

Elde edilen karışım 0,25 cm yarıçapında tüplere (Şekil 3-4 (a)), ayrıca 3 cm yarıçapında teflon kaba konuldu (Şekil 3-4(b)) ve termostatlı su banyosunda 1 saat 85 ^{o}C'de tutuldu. Tamamen polimerleşen hidrojel reaksiyon kabından çıkarıldı. Sonuçta aynı kimyasal yapıda, ancak farklı boyutlarda ve fiziksel görünümlü hidrojeller hazırlandı. Şekil 3-3'de AA hidrojellerin eldesi sırasında gerçekleşen kimyasal reaksiyonlar belirtilmiştir. Şekil 3-4'de AA hidrojellerin hazırlanışı şematik olarak gösterilmiştir.



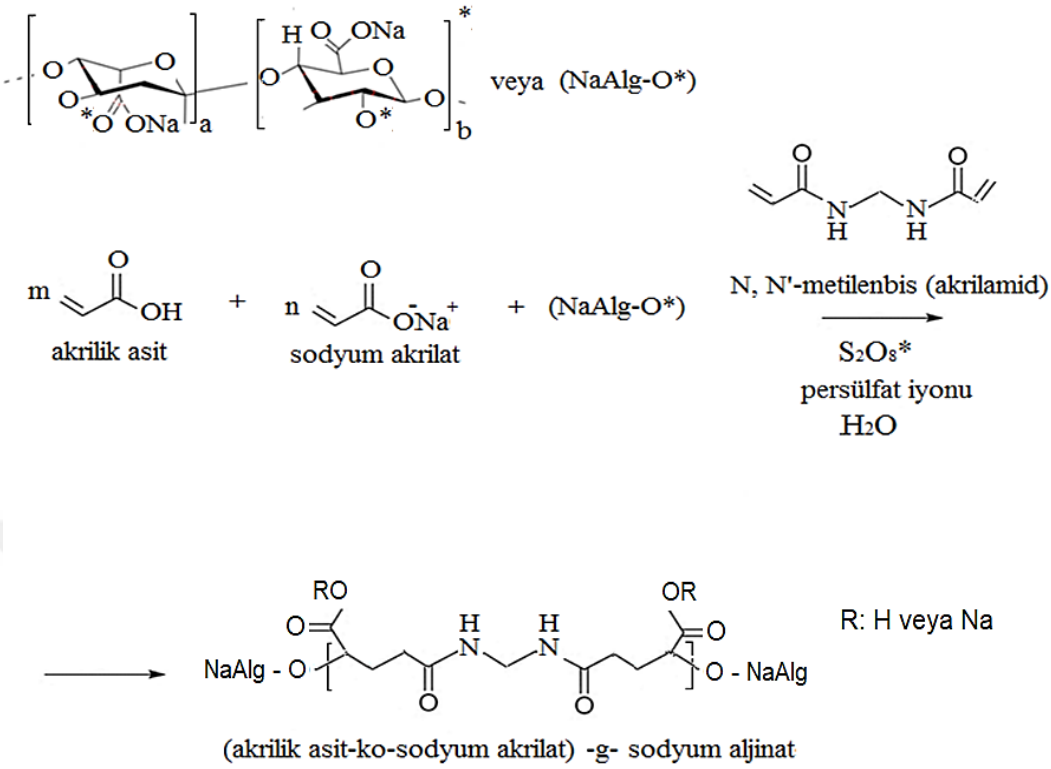
Şekil 3-3 AA hidrojellerin elde edilmesinde oluşan kimyasal reaksiyonlar



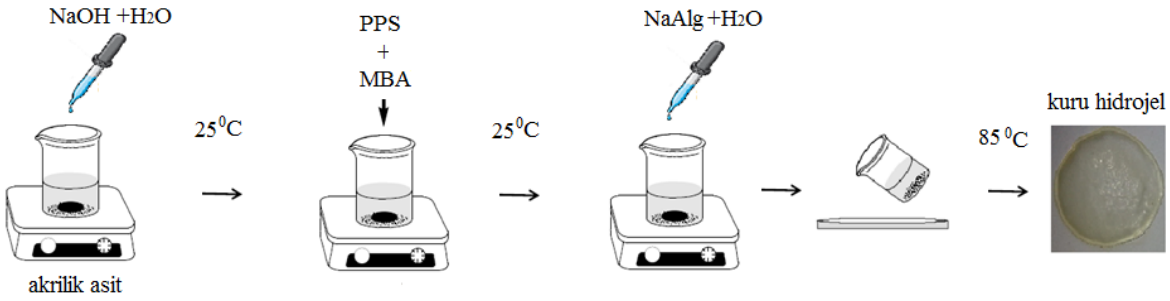
Şekil 3-4 AA hidrojellerin elde edilişi

3.3.2. AA-NaAlg ((akrilik asit-ko-sodyum akrilat)-g-sodyum aljinat) Hidrojelin Hazırlanması

AA-NaAlg hidrojelin sentezi için 0,1067 g NaAlg (toplam hidrojel çözeltisinin ağırlıkça % 2'si) manyetik karıştırma altında ayrı bir kapta 2 ml distile su içinde çözüldü, 3.3.1.'de hazırlanan AA hidrojel çözeltisine (akrilik asit-ko-sodyum akrilat) eklendi. Elde edilen homojen çözelti bir teflon petri kabına aktarılarak termostatlı su banyosunda 85 ^{o}C'de 1 saat tutuldu. Şekil 3-5'de AA-NaAlg hidrojellerin üretiminde oluşan kimyasal reaksiyonlar belirtilmiştir. Şekil 3-6'de AA-NaAlg hidrojellerin hazırlanışı şematik olarak gösterilmiştir.



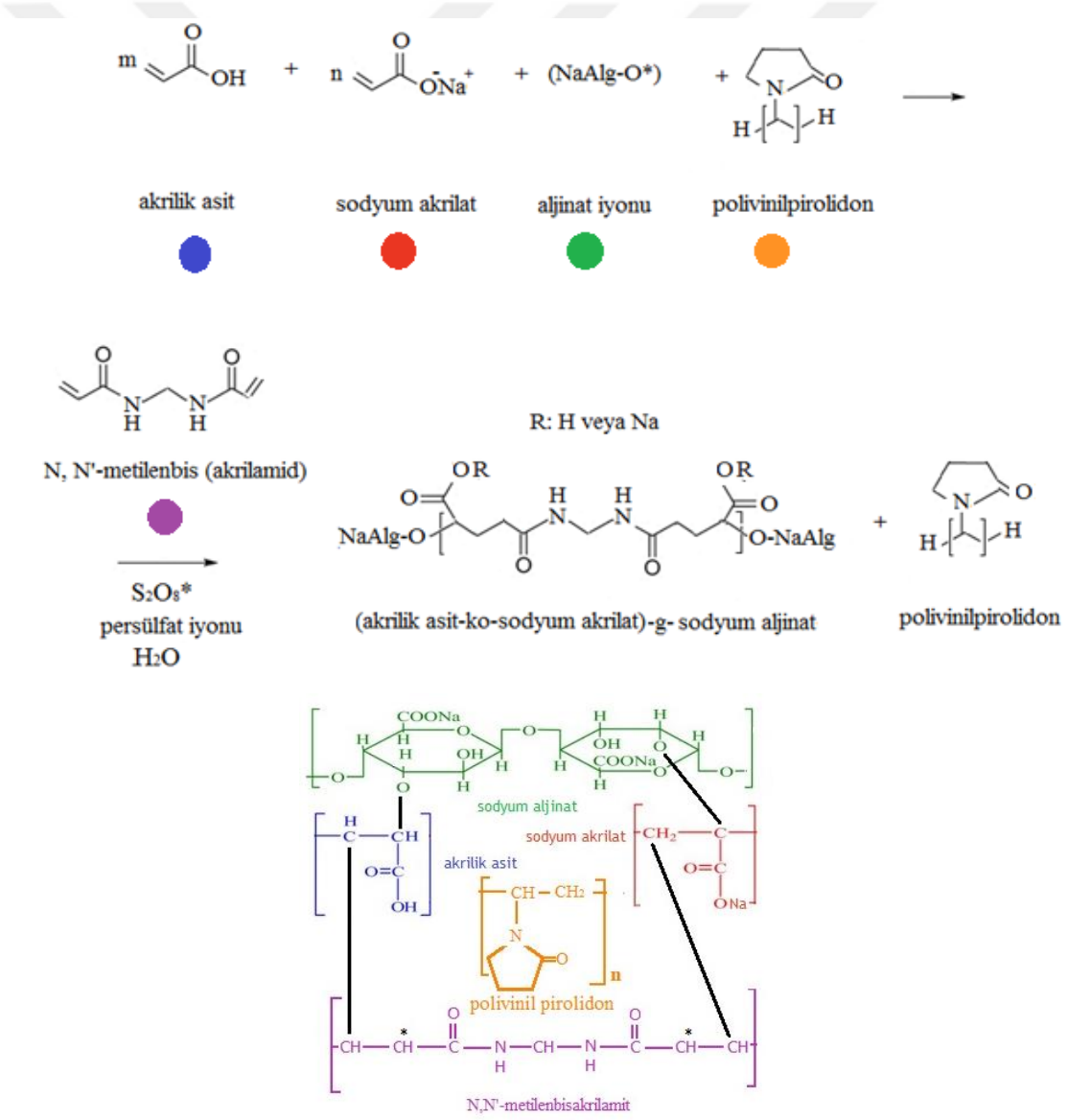
Şekil 3-5 AA-NaAlg hidrojellerin üretiminde oluşan kimyasal reaksiyonlar



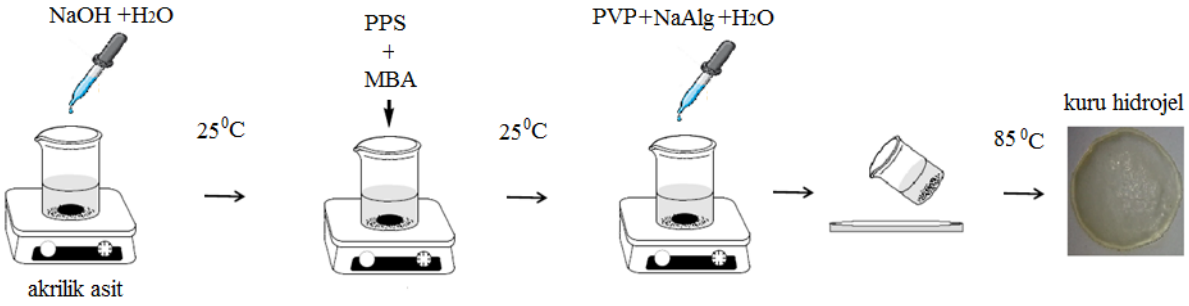
Şekil 3-6 AA-NaAlg hidrojellerin hazırlanışı

3.3.3. AA-NaAlg-PVP ((akrilik asit-ko-sodyum akrilat)-g-sodyum aljinat-polivinilpirolidon) Hidrojelin Hazırlanması

AA-NaAlg-PVP hidrojelin sentezi için, 0,1067 g PVP (toplam hidrojel çözeltisinin ağırlığının % 2'si) manyetik karıştırma altında ayrı bir kapta 2 ml distile su içinde çözündü ve 3.3.2.'de hazırlanan AA-NaAlg hidrojel çözeltisine ((akrilik asit-ko-sodyum akrilat)-g-sodyum aljinat) eklendi. Elde edilen homojen çözelti bir teflon petri kabına aktarılarak termostatlı su banyosunda 85 ºC'de 1 saat tutuldu. Şekil 3-7'de AA-NaAlg-PVP hidrojellerin üretiminde oluşan kimyasal reaksiyonlar belirtilmiştir. Şekil 3-8'de AA-NaAlg-PVP hidrojellerin hazırlanışı şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 3-7 AA-NaAlg-PVP hidrojellerin üretiminde oluşan kimyasal reaksiyonlar



Şekil 3-8 AA-NaAlg-PVP hidrojellerin hazırlanması

İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Hazırlanması

3.3.4. İlaç Yüklü SSD-AA Hidrojelin Hazırlanması

3.3.1'de belirtildiği şekilde AA hidrojel çözeltisi hazırlanarak elde edilen çözeltiye ağırlıkça %1 silver sülfadiazin eklenmiştir. Elde edilen karışım daha sonra teflon petri kabına aktarıldı ve karıştırma olmadan su banyosunda 1 saat 85 °C'de tutuldu. AA hidrojel örneğine kıyaslamak amacıyla ağırlıkça %2'lik silver sülfadiazin eklenerek aynı yöntemle hidrojel hazırlanmıştır. Ancak SSD miktarındaki artış ilacın fazlasının yüzeyde toplandığını göstermiştir. %1 ve %2 SSD içeren hidrojeller sırasıyla Şekil 4-3 ve Şekil 4-4'de gösterilmiştir. Medikal uygulamalarda 12 saatlik uygulama için % 1 SSD kullanılmaktadır (Arslan K. ve diğ., 2012). Bu nedenle %1 SSD örneklerine devam edilmiştir.

3.3.5. İlaç Yüklü SSD-AA-NaAlg Hidrojelin Hazırlanması

3.3.2'de belirtildiği şekilde AA-NaAlg hidrojel çözeltisi hazırlanarak elde edilen çözeltiye ağırlıkça %1 silver sülfadiazin eklenmiştir. Elde edilen karışım daha sonra teflon petri kabına aktarıldı ve karıştırma olmadan su banyosunda 1 saat 85 °C'de tutuldu.

3.3.6. İlaç Yüklü SSD-AA-NaAlg-PVP Hidrojelin Hazırlanması

3.3.3'de belirtildiği şekilde AA-NaAlg-PVP hidrojel çözeltisi hazırlanarak elde edilen çözeltiye ağırlıkça %1 silver sülfadiazin eklenmiştir. Elde edilen karışım daha sonra teflon petri kabına aktarıldı ve karıştırma olmadan su banyosunda 1 saat 85 °C'de tutuldu.

3.3.7. Tampon Çözeltilerin Hazırlanması

In-vitro çalışmaları için hidrojellerin belirlenen pH ortamında sıvı absorpsiyon özelliği incelendi (Robinson, R. A. ve Stokes R. H., 1968).

3.3.7.1.pH 2 Tampon Çözelti Hazırlanması

50 ml 0,2 M KCl çözeltisi ile 13 ml 0,2 M HCl çözeltisi karıştırıldı. Demineralize su ile balon jojede 200 ml'ye tamamlandı.

3.3.7.2.pH 4 Tampon Çözelti Hazırlanması

100 ml 0,1 M $C_8H_5KO_4$ çözeltisi ile 0.2 ml 0,1 M HCl çözeltisi karıştırıldı. Demineralize su ile balon jojede 200 ml'ye tamamlandı.

3.3.7.3.pH 6 Tampon Çözelti Hazırlanması

100 ml 0,1 M KH_2PO_4 çözeltisi ile 11,2 ml 0,1 M NaOH çözeltisi karıştırıldı. Demineralize su ile balon jojede 200 ml'ye tamamlandı.

3.3.7.4. pH 7,5 Tampon Çözelti Hazırlanması

100 ml 0,1 M KH_2PO_4 çözeltisi ile 82,2 ml 0,1 M NaOH çözeltisi karıştırıldı. Demineralize su ile balon jojede 200 ml'ye tamamlandı.

3.3.7.5.pH 8,5 Tampon Çözelti Hazırlanması

100 ml 0,025 M $Na_2[B_4O_5(OH)_4]\cdot 8H_2O$ çözeltisi ile 30,4 ml 0,1 M HCl çözeltisi karıştırıldı. Demineralize su ile balon jojede 200 ml'ye tamamlandı.

3.3.7.6.pH 10 Tampon Çözelti Hazırlanması

100 ml 0,025 M $Na_2[B_4O_5(OH)_4]\cdot 10H_2O$ çözeltisi ile 36,6 ml 0,1 M NaOH çözeltisi karıştırıldı. Demineralize su ile balon jojede 200 ml'ye tamamlandı.

3.3.7.7. pH 13 Tampon Çözelti Hazırlanması

50 ml 0,2 M KCl çözeltisi ile 132 ml 0,2 M NaOH çözeltisi karıştırıldı. Demineralize su ile balon jojede 200 ml'ye tamamlandı.

3.4. HİDROJELLERİN KARAKTERİZASYON YÖNTEMLERİ

3.4.1. Yara Kapatıcı Hidrojelerin Morfolojik Analizi (SEM)

Bu çalışmada ilaç aktif madde içermeyen ve ilaç aktif madde içeren farklı kimyasal yapıdaki hidrojellerin, Zeıss Evo LS10 model taramalı elektron mikroskobu kullanılarak morfolojik incelemesi yapılmıştır. Hidrojeller yalıtkan olduğundan argon gazı kullanarak Quorum SC7620 model elektroliz cihazı ile altınla kaplanmıştır. Morfolojik analiz mikrograftları 5 kV enerjiyle elde edilmiştir.

3.4.2. Yara Kapatıcı Hidrojelerin Yapısal Analizi (FTIR)

Bu çalışmada, hazırlanan örneklerin yapısal analizleri fourier transform infrared (FTIR) spektroskopisi ile incelenmiştir. Farklı yapıda hazırlanan hidrojellerin, silver sülfadiazin katkılı hidrojellerin ve saf halde silver sülfadiazinin infrared spektrumları 4 cm^{-1} çözünürlük ve 4000 ila 400 cm^{-1} dalga sayısı aralığında ATR ve KBr yöntemi ile FTIR spektrofotometre (Model Jasco FT-IR-4700) kullanılarak yapılmıştır.

FTIR analizler, hazırlanan farklı yapıdaki hidrojellerin fonksiyonel gruplarını tespit etmek amacıyla kullanıldı.

3.4.3. Yara Kapatıcı Hidrojelerin Termal Analizi (DSC)

Hidrojellerin termal özelliklerini ölçmek için diferansiyel tarama kalorimetresi (Perkin Elmer DSC 4000) kullanılmıştır. Referans olarak boş alüminyum tava kullanıldı. 15-20 mg hidrojel numuneleri alüminyum tavanın üzerine yerleştirildi. Termal taramalar, 20 °C ısıtma hızında -60 ila 300 °C sıcaklık aralığında iki ısıtma / soğutma aşaması çevrimi ile gerçekleştirildi. Artık suyu gidermek için akış hızı 20 $mL.min^{-1}$ azot atmosferi kullanıldı. Kullanılan parametreler Tablo 3-2'de listelenmiştir.

Tablo 3-1 DSC analizi sıcaklık programı

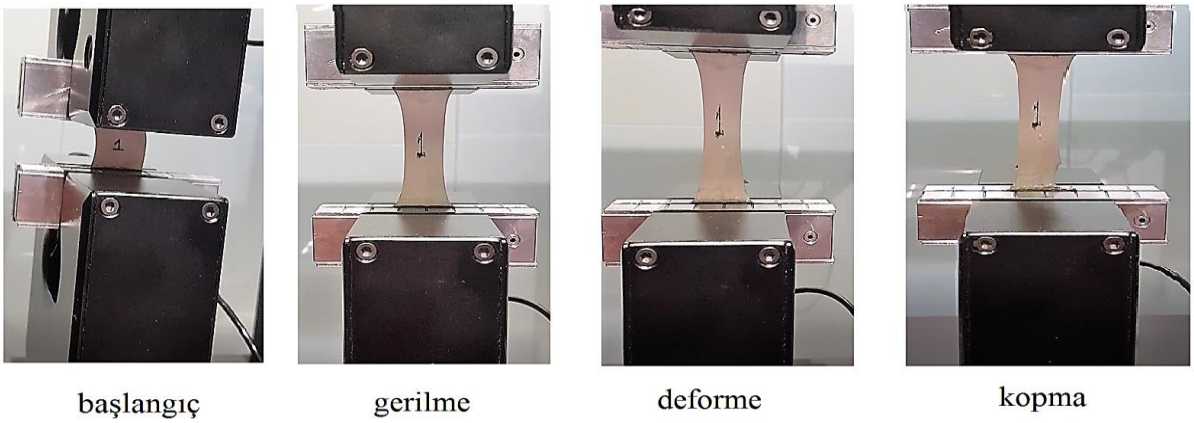
Parametreler	**Miktar**	**Birim**
Kuru azot akış hızı	20	$ml.min^{-1}$
Numune ağırlığı	15-20	mg
Ön soğutma	-60	°C
Soğutma hızı	40	$°C.\ min^{-1}$
Isıtmadan önce bekleme süresi	5	dak
Isıtma Hızı	20	$°C.\ min^{-1}$
Maksimum ısıtma sıcaklığı	300	°C
Gaz Basıncı	2	bar

3.4.4. Yara Kapatıcı Hidrojellerin Mekanik Davranışının Araştırması (Mekanik Çekme Analizi)

Çalışmamızda yara kapatıcı sistem olarak hazırlanan hidrojellerin mekanik performansının değerlendirilmesi yapılmıştır. Hidrojelin çekme testinde uygulanacak kuvvet amaca yönelik olmalıdır, ayrıca çekme testi uygulama standardı belirlenmelidir. Hazırlanan hidrojel bası yarası için kullanılacağından 100 kg ağırlığında bir kişi için 1 kN çekme kuvveti yeterli olacaktır. Ayrıca analizi yapılacak hidrojeller arası çekme hızıda kullanılan ürünün boyutuna, kesit alanına ve uygulanan kuvvete uygun olmalıdır. Çalışmamızda dakikada 10 mm çekme hızı uygulandı.

Susuz hidrojeller 55 mm x 25 mm x 1 mm şeritler halinde kesilerek çekme numuneleri hazırlandı. Uygulanan yöntemde cihazın kafa hızı 10 mm /dak, kafalar arasında başlangıç mesafesi 25 mm ve tüm ölçümlerde 1 kN'lik bir yük hücresi kullanıldı. Kopma algılaması kuvvette 30 % düşüş olarak belirlendi. Tüm deneyler oda sıcaklığında iki kez gerçekleştirildi.

Şerit metodunda kafalar arasında tutulan hidrojel (25 mm x 25 mm x 1 mm) şeritlerine çekme kuvveti uygulandı ve maksimum uzama, maksimum çekme kuvveti tayin edildi. Şekil 3-9'de hidrojelin çekme testi fotoğrafları gösterilmiştir.



Şekil 3-9 Hidrojelin çekme testi fotoğrafları

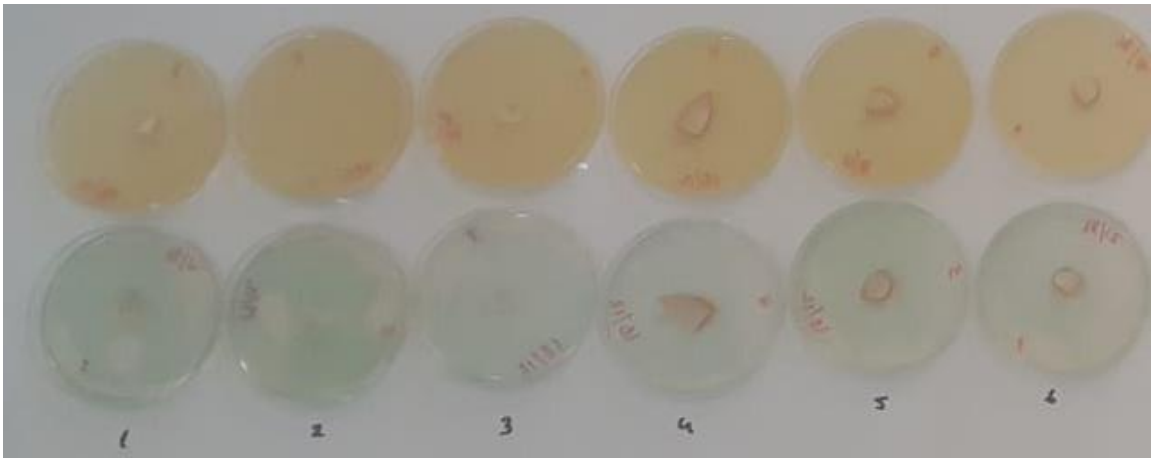
3.4.5. Yara Kapatıcı Hidrojelerin Antimikrobiyal Davranışının Araştırması, Agar Disk İnhibisyon Yöntemi

Besin agarı, üreticinin talimatlarına göre hazırlandı ve otoklavla 15 dakika 121 °C'de sterilize edildi. Escherichia coli ve staphylococcus aureus besin besiyerinde bir gece boyunca 200 rpm'de döner çalkalama ile 37 °C büyütüldü.

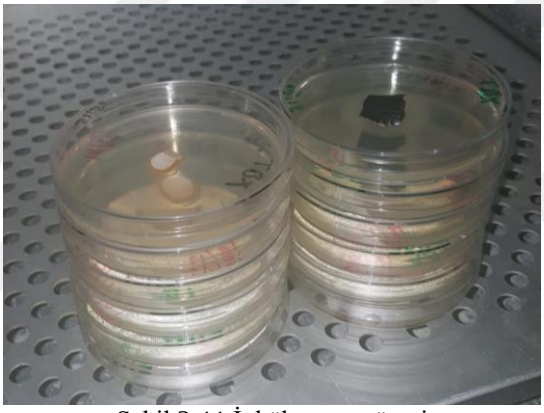
12 ml Tryptone Bile X glucuronide agar içeren petri kabı (90 mm) üzerine 200 µl escherichia coli bakteri kültürü ekildi. 12 ml Baird Parker agar içeren petri kabı üzerine ise 200 µl staphylococcus aureus ekildi. Hidrojel numuneleri (∼1 cm çapında) kesildi ve her mikroorganizma için hazırlanmış olan petri kabındaki agar yüzeyine yerleştirildi ve 37 ° C'de 72 saat süreyle inkübe edildi.

Antibakteriyel maddeden kaynaklanan petri kabındaki agar üzerinde oluşan eliptik inhibisyon büyüme bölgesi çapı, agar plakası üzerine yansıyan ışık kullanılarak belirlenen bölgenin mesafesi bir cetvelle ölçülerek ve en yakın milimetreye yuvarlanarak tespit edilmiştir.

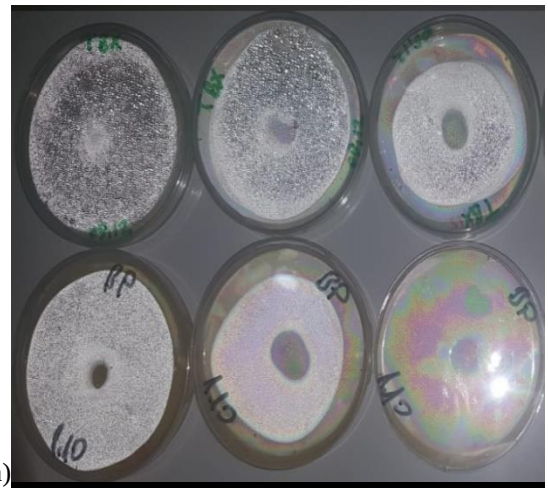
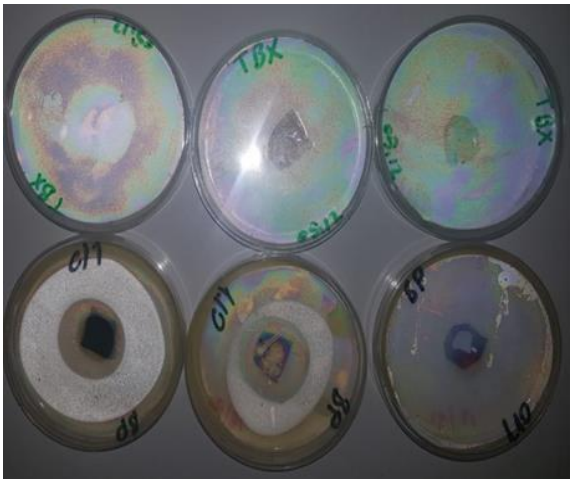
Şekil 3-10'de escherichia coli ve staphylococcus aureus bakteri kültürü ekilmiş petrilere hidrojel eklenmesi resmi, Şekil 3-11'da bakteri kültürünün inkübasyon süreci ve Şekil 3-12'da bakteri kültürüne karşı (a) ilaçsız ve (b) ilaçlı hidrojelerin antimikrobiyal analizi süreci gösterilmiştir.



Şekil 3-10 Sırasıyla ilaçsız ve ilaçlı AA, AA-NaAlg ve AA-NaAlg-PVP hidrojelerin Escherichia coli ve staphylococcus aureus bakteri kültürü ekilmiş petrilere hidrojel eklenmesi resmi



Şekil 3-11 İnkübasyon süreci

(a)  (b) 

Şekil 3-12 Bakteri kültürüne karşı (a) ilaçsız ve (b) ilaçlı AA, AA-NaAlg ve AA-NaAlg-PVP hidrojelerin antimikrobiyal analizi süreci

3.4.6. Yara Kapatıcı Hidrojel Üzerinde Hücre Çoğalma Etkisinin Araştırılması, L929 Mouse Fibroblast Hücre Kültürü

Hücre kültürü değerlendirilmesi; hidrojellerin üzerinde hücrelerin tutunmasını ve büyümesini incelemek için L929 mouse fibroblast kültürü tohumlanarak çalışma yapılmıştır. L929 mouse fibroblast hücre sayısı nötral kırmızı alım testleriyle incelenmiştir. Hücre kültür ortamı,% 10 fetal dana serumu içeren DMEM / F12, 100 IU / ml penisilin ve 0,1 mg / ml streptomisin (Biochrom AG, Almanya) 'den oluşturuldu. Hücreler % 5'lik bir CO_2 inkübatöründe 37 ˚C'de 60 cm^2 hücre kültürü plakaları üzerinde büyütülmüş ve konfluense ulaşıldıktan sonra 1:6 oranında alt kültürlenmiştir (Adıguzel Z. ve diğ., 2017).

Hidrojel numuneleri 10 mm çapında ve 1 mm kalınlığında olacak şekilde daireler halinde kesildi dondurularak kurutuldu. Liyofilizasyon işlemi, Christ, Alpha 1-4 LSC Liyofilizatör kullanılarak yapılmıştır. Önce -80 ºC'de bekletilen hidrojeller daha sonra liyafilizatörde -50 ºC'de 6 saat liyofilize edilerek gözenekli yapıda hidrojeller elde edilmiştir. Liyofilize edilen hidrojeller desikatörde saklanmıştır. Hidrojeller, deneylerden önce sterilizasyon için 1 saat boyunca laminer akışlı steril bir kabin içinde UV ışığına maruz bırakıldı. Hücre kültürü polistiren plaka üzerine tohumlanmadan hemen önce, hidrojeller 6-çukurlu doku kültürlü polistiren plakalarına yerleştirildi. Ardından 0,5 ml hücre kültür ortamı ile 45 dakika inkübe edildi.

Başlangıçta 100 µl 250.000 hücre içeren hücre süspansiyonu ile hazırlanmış hücre kültürü plakaları üzerinde çoğalan hücreler, tripsin-EDTA çözeltisi kullanılarak plakalardan alındı ve hemasitometre kullanılarak sayıldı. Hücreler 2 saat inkübasyona bırakıldıktan sonra, içinde hidrojeller bulunan her bir oyuğa 2 ml kültür ortamı ilave edildi ve hücreler 72 saat daha bir CO_2 inkübatöründe büyütüldü (Aroguz A.Z. ve diğ. , 2014).

3.5. HİDROJELLERDE ŞİŞME DAVRANIŞI ARAŞTIRILMASI

3.5.1. Hidrojellerdeki Çapraz Bağlayıcı Miktarının Şişme Davranışına Etkisinin Araştırılması

Çapraz bağlayıcı (MBA) miktarının hidrojelin şişme davranışı üzerinde etkisini incelemek için 3.3.1.'deki yöntemle hazırlanan AA hidrojeldeki MBA çapraz bağlayıcı miktarı hidrojel çözeltisinin ağırlığının % 0,1; 0,2; 0,4; 0,6; 0,8 katı olacak şekilde eklenmiştir. Reaksiyon başlatıcısı olan PPS çözelti ağırlığının % 0,1 katı olacak şekilde reaksiyona ilave edilmiştir. Kurutulan hidrojellerin önce kuru haldeki tartımları alındı. Daha sonra farklı miktarlarda çapraz bağlayıcıya sahip hidrojellerin, 10 saat boyunca oda sıcaklığında 100 ml destile sudaki şişme davranışı incelendi. Hidrojellerin absorpladığı su miktarı 2.3.3.1.'de belirtilen eşitlik 2.1 ile hesaplanmıştır.

3.5.2. Yara Kapatıcı Hidrojellerin Farklı pH'da Şişme Davranışının Araştırılması

3.3.1, 3.3.2 ve 3.3.3'deki yöntemlere göre hazırlanıp kurutulan hidrojellerin analiz öncesi tartımları alındı. 3.3.7.'deki yöntemlere göre hazırlanan farklı pH'lardaki (2; 4; 6; 7,5; 8,5; 10 ve 13) tampon çözeltilerde oda sıcaklığında hidrojellerin şişme davranışları incelendi. Şişmiş örneklerin kütleleri sabit tartıma gelene kadar belirli bir zaman aralıklarında ölçüldü. Hidrojellerin absorpladığı su miktarı 2.3.3.1.'de belirtilen eşitlik 2.1 ile hesaplanmıştır.

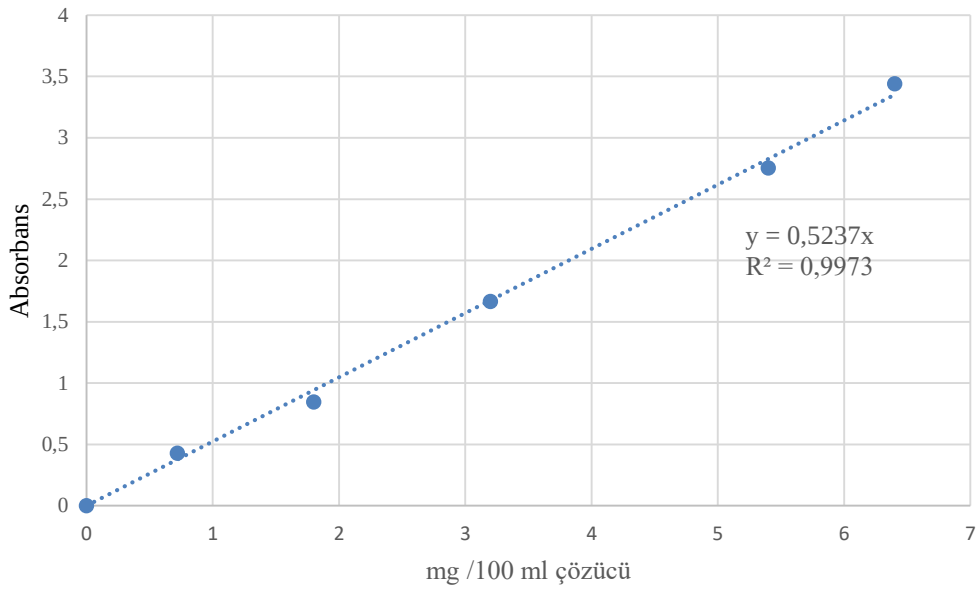
3.5.3. Hidrojellerin İlaç Salım Özelliklerinin İncelenmesi

Sentezlenen hidrojellerin ilaç salım özelliğinin incelenmesinde model ilaç olarak silver sülfadiazin kullanılmıştır. Salım kinetiğinin belirlenmesinde kullanılmak üzere silver sülfadiazin salım çalışmaları için tampon çözelti, Amerika Birleşik Devletleri Farmakopesinde tarif edilen yönteme göre hazırlandı (FDA (Food and Drug Administration), 2012); (Zepon K.M. ve diğ., 2014).

Tampon Çözelti: 3 ml (%32) lik amonyum hidroksit (NH_4OH), 7 ml methanol (3:7 V/V) 90 ml pH 7,5 tampon çözeltisiyle (3.3.7.4'de belirtilen) tamamlandı.

190-900 nm arasında UV/VIS spektrofotometre ile tarama yapılarak SSD'nin maksimum absorbans değerini verdiği dalga sayısı belirlenmiştir (λmax= 254 nm). İlaç salım kinetiğinin belirlenebilmesi için yapılan çalışmalar termostatlı su banyosunda (Nüve S 400) pH 7,5 ve 37 ^{o}C sabit sıcaklık ortamında yürütülmüştür.

SSD standart eğri grafiğinin oluşturulması : 10 ml amonyum hidroksit: metanol (3:7) çözeltisi içinde 6,4 mg silver sülfadiazin çözülerek oluşan çözelti pH 7,5 tampon çözeltisiyle seyretilerek farklı derişimlerde 20 ml çözeltiler hazırlandı. UV/VIS spektrofotometresinde 254 nm dalga sayısında absorbans değerleri tespit edilerek Şekil 3-13'deki standart grafiği çizildi. Hidrojellerin ilaç salım kapasitesi silver sülfadiazin standart grafiği referans alınarak hesaplanmıştır.



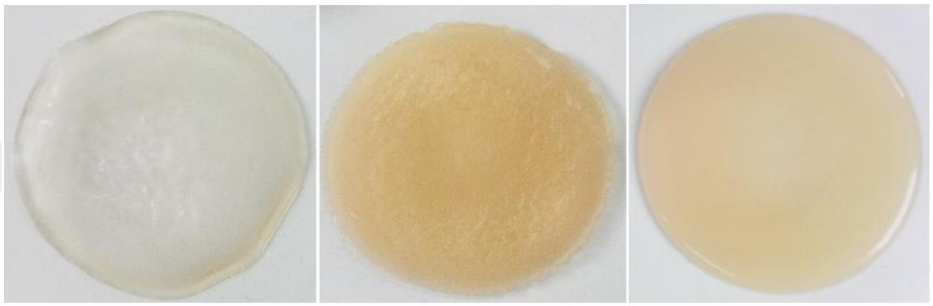
Şekil 3-13 Silver sülfadiazin ilaç aktif maddesinin standart grafiği ve denklemi.

4. BULGULAR

4.1. HİDROJELLERİN KARAKTERİZASYONU

4.1.1. Hazırlanan Hidrojellerin Görünümleri

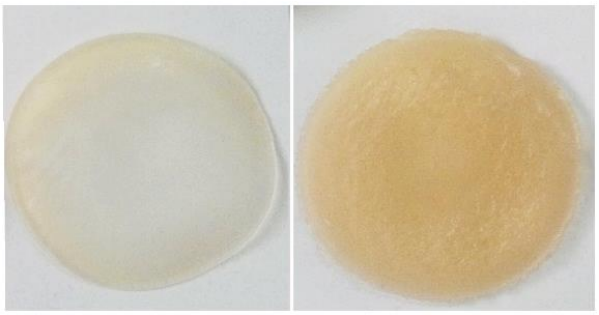
Bu çalışmada farklı yapıda, çeşitli özellikte hidrojeller hazırlanmıştır. Şekil 4-1 (a)'da gösterilen 3.3.1. de hazırlanan AA hidrojeli görülmektedir. Şekil 4-1 (b) ve Şekil 4-1 (c)'de ise sırasıyla 3.3.2. ve 3.3.3. 'de belirtilen yöneme hazırlanan hidrojellerin fotoğrafları verilmiştir.



(a) (b) (c)

Şekil 4-1 (a) AA, (b) AA-NaAlg ve (c) AA-NaAlg-PVP hidrojellerin fotoğrafları

Şekil 4-2 (a)'da %1 NaAlg içeren ve Şekil 4-2 (b)'de %2 NaAlg içeren ve şekil 3.3.2'deki yönteme göre hazırlanan örnekler görülmektedir.



(a) (b)

Şekil 4-2 (a) 1% NaAlg ve (b) 2% NaAlg içeren AA-NaAlg hidrojellerin fotoğrafları

3.3.4., 3.3.5. ve 3.3.6.'da hazırlanan ağırlıkça % 1 SSD içeren hidrojellerin fotoğrafları Şekil 4-3'te verilmiştir. 3.3.4.'de hazırlanan ağırlıkça % 2 SSD içeren hidrojelin fotoğrafı Şekil 4-4'da verilmiştir.



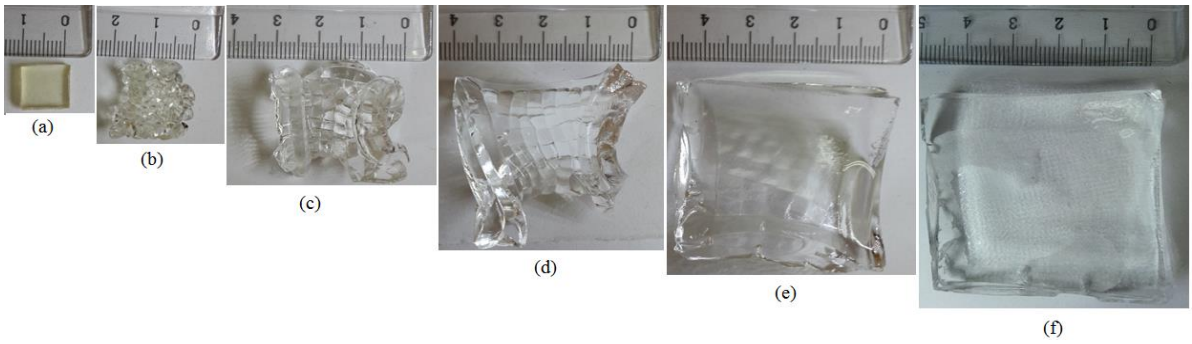
(a) (b) (c)

Şekil 4-3 %1 SSD içeren (a) SSD-AA, (b) SSD-AA-NaAlg ve (c) SSD-AA-NaAlg-PVP hidrojel fotoğrafları



Şekil 4-4 %2 SSD içeren SSD-AA hidrojel fotoğrafları

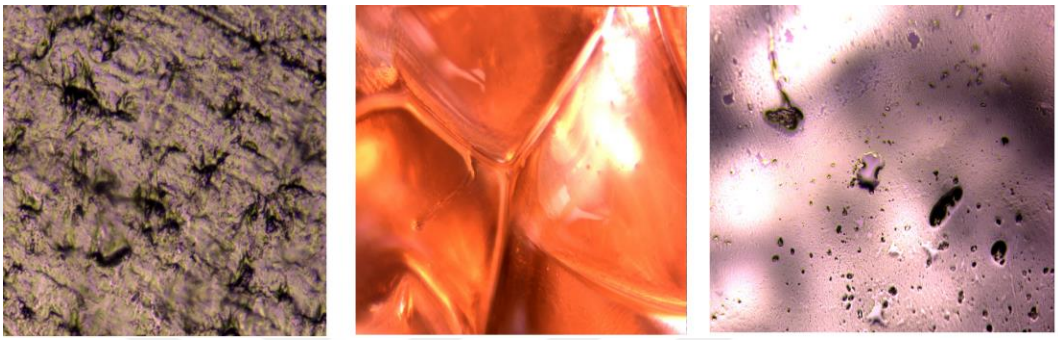
Hazırlanan tüm hidrojeller kuru halde serbest gözle bakıldığında sürekli ve homojen bir yapı göstermektedir. Ancak hidrojeller suyla şişmeye başladığında dıştan içe doğru çapraz bağlı kısımlar su alarak şişmeye başlar ve başlangıçta dağınık boncuksu yapı görülür. Şekil 4.5 (b)'de şişme olayı devam ettikçe, alınan su kanallar boyunca ilerleyerek boncuksu yapı daha düzenli hale geçer. Şekil 4-5'de 1 cm^2 yüzey alanı, 1 mm kalınlığa sahip AA hidrojelin (a) 0. dk. (b) 5. dk, (c) 45. dk, (d) 60. dk, (e) 90. dk, (f) 190. dk'da saf suda 21 ^0C 'de şişme görüntüleri verilmiştir. Şekilde görüldüğü gibi şişme devam etikçe hidrojel düzenli yapı gösterir. 1 x 1 cm boyutlarında olan hidrojel yaklaşık 3 saat sonra boyutları 5 x 5 cm boyutlarına ulaşır.



Şekil 4-5 (a) 0. dk. (b) 5. dk, (c) 45. dk, (d) 60. dk, (e) 90. dk, (f) 190. dk 'da AA hidrojelin su absopsiyon görüntüleri

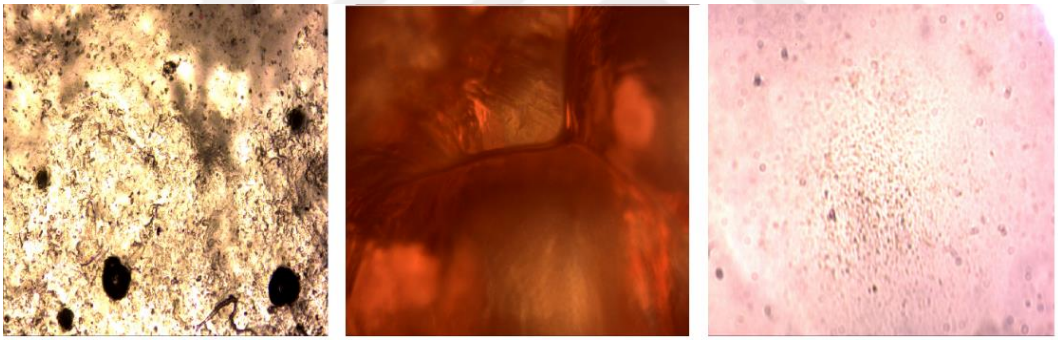
4.1.2. Hidrojellerin Optik Mikroskopla İncelenmesi

Hidrojellerin su absorpsiyonu sırasında Soif Marka Trioküler mikroskopla 4X optik görüntüleri çekilmiştir. Şekil 4-6 (a)'da AA hidrojelin kuru haldeki fotoğrafı, Şekil 4-6 (b)'de 5. dakikada su absorpsiyonu sırasında oluşan yapının fotoğrafı görülmektedir. Şekil 4-6 (c)'de ise dengeye gelmiş yani maksimum miktarda su absorpsiyonu yapmış hidrojelin fotoğrafları gösterilmektedir.



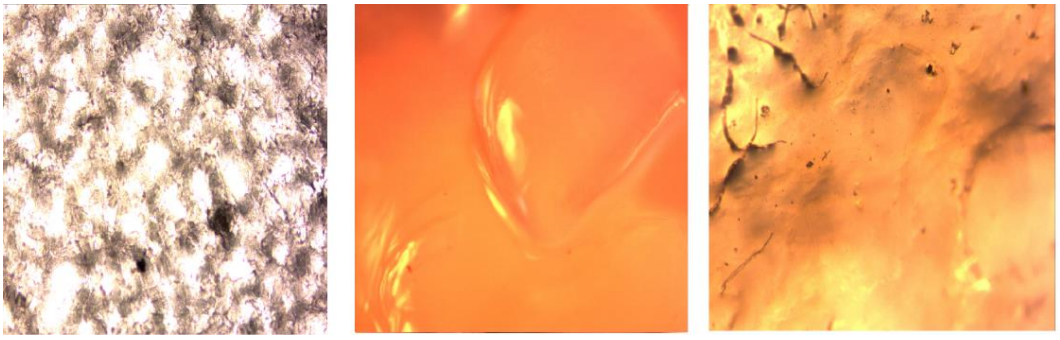
(a) (b) (c)

Şekil 4-6 AA hidrojelin 4X mikroskop görüntüsü (a) kuru (b) 5.dk sıvı yüklemesi (c) dengede absorpsiyon



(a) (b) (c)

Şekil 4-7 AA-NaAlg hidrojelin 4X mikroskop görüntüsü (a) kuru (b) 5.dk sıvı yüklemesi (c) dengede absorpsiyon



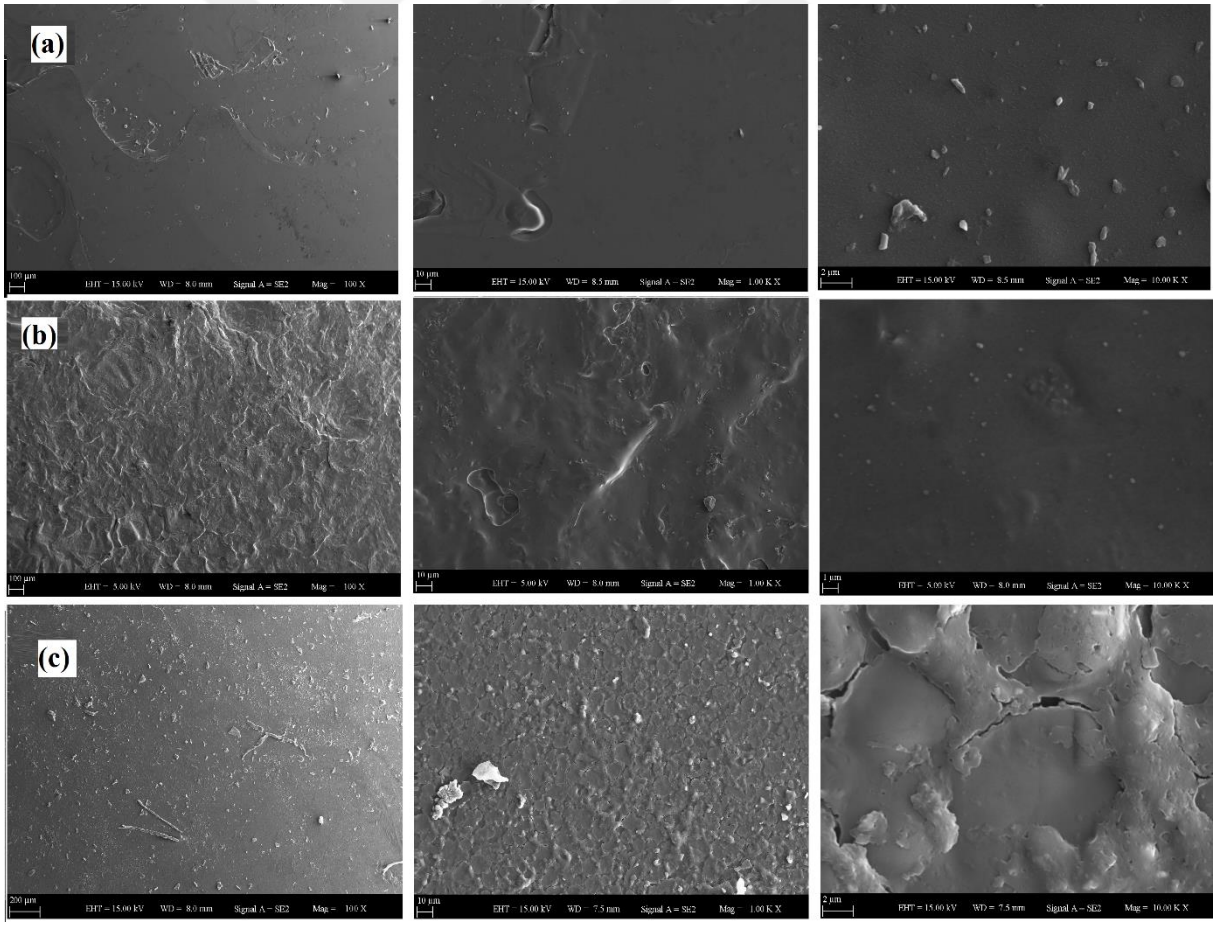
(a) (b) (c)

Şekil 4-8 AA-NaAlg-PVP hidrojelin 4X mikroskop görüntüsü (a) kuru (b) 5.dk sıvı yüklemesi (c) dengede absorpsiyon

Benzer şekilde AA-NaAlg hidrojelin optik mikroskop görüntüleri Şekil 4-7'de verilmiştir. Sırasıyla, başlangıçtaki hidrojelin kuru haldeki fotoğrafı, Şekil 4-7 (b)'de 5 dakika sonra suda şişmiş halinin ve Şekil 4-7 (c)'de ise maksimum miktarda şişmiş halinin fotoğrafları görülmektedir. Aynı şekilde Şekil 4-8 (a), 4-8 (b) ve 4-8 (c)'de AA-NaAlg-PVP hidrojellerine ait başlangıçta, 5 dakika sonra ve maksimum şişme sonucu elde edilen optik mikroskop görüntüleri bulunmaktadır.

4.1.3. Hidrojelerin Taramalı Elekron Mikroskop (SEM) ile Morfolojik Analizi

Hazırlanan hidrojellerin morfolojik yapılarını incelemek amacıyla taramalı elektron mikroskopu ile mikrograftları elde edilmiştir. Şekil 4-9'da AA, AA-NaAlg ve AA-NaAlg-PVP hidrojellerin SEM ile çekilmiş mikrograftları sırasıyla ×100, ×1.000 ve ×10.000 büyütmede gösterilmiştir.

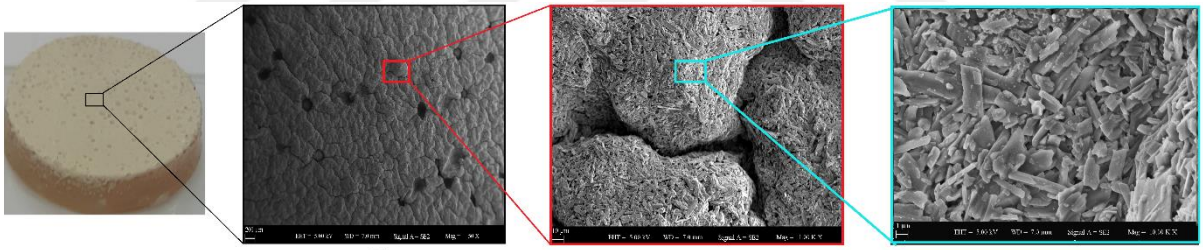


Şekil 4-9 (a) AA, (b) AA-NaAlg, (c) AA-NaAlg-PVP hidrojellerin yüzeyi sırasıyla × 100, × 1.000 ve × 10.000 büyütme SEM mikrografları

Şekil 4-10'de SSD-AA hidrojelin kesit alanı x50 büyütmedeki SEM mikrografı ve Şekil 4-11'de SSD-AA hidrojelin yüzeyinden alınan ×50, ×100 ve ×2000 büyütmedeki SEM mikrografı gösterilmiştir.



Şekil 4-10 SSD-AA Hidrojel 50X büyütmede yatay SEM mikrografları.



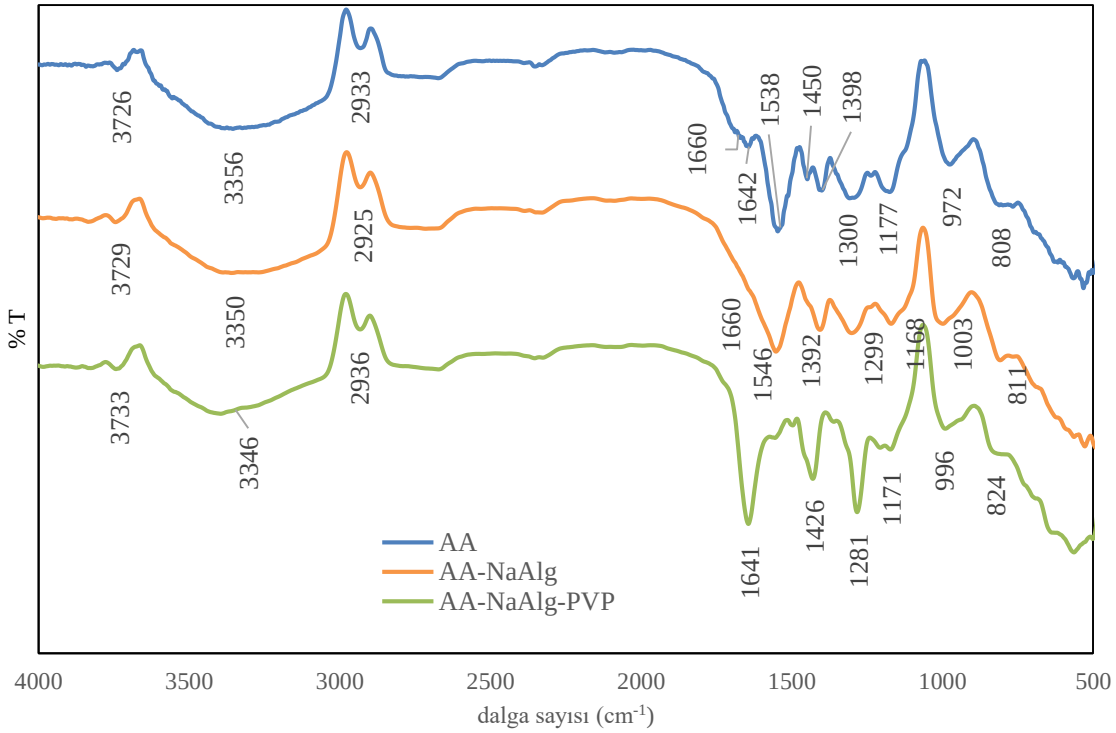
Şekil 4-11 SSD-AA Hidrojel (a) kesit, (b) x50, (c) x100, (d) x100 büyütmede SEM mikrografları.

4.2. HİDROJELLERİN YAPISAL ANALİZİ

4.2.1. Fourier Transform Infrared (FTIR) Spektroskopi Analizleri

Şekil 4-12'de sırasıyla 3.3.1. de hazırlanan AA hidrojel, 3.3.2. de hazırlanan AA-NaAlg hidrojel ve 3.3.3. de hazırlanan AA-NaAlg-PVP hidrojelinin FTIR spektrumları gösterilmiştir. Tablo 4-1'de AA, AA-NaAlg ve AA-NaAlg-PVP hidrojellerinin FTIR spektrumlarında ana bantların fonksiyonel gupların ilişki tablosu gösterilmiştir (Silverstein R. M. ve Webster F. X., 1998); (Magalhães A. S. ve diğ., 2011).

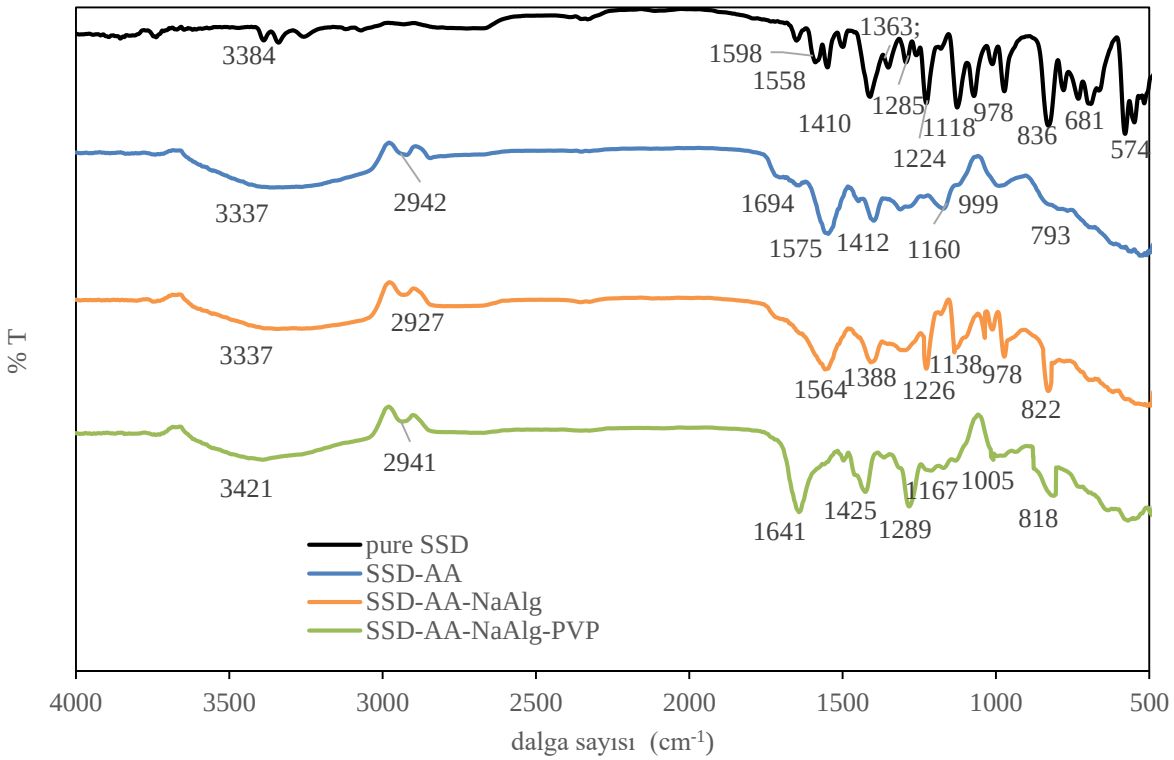
Şekil 4-13 SSD ve ilaç yüklü hidrojellerin FTIR spektrumları görülmektedir. Tablo 4-2'de ise SSD, SSD-AA, SSD-AA-NaAlg ve SSD-AA-NaAlg-PVP hidrojelinin FTIR spektrumlarında ana bantların dalga sayısı ilişki tablosu gösterilmiştir.



Şekil 4-12 AA, AA-NaAlg ve AA-NaAlg-PVP hidrojellerin FTIR spektrumları

Tablo 4-1 AA, AA-NaAlg ve AA-NaAlg-PVP hidrojelinin FTIR spektrumlarında ana bantların ilişki tablosu

Hidrojel			Etkileşim bandları
AA	AA-NaAlg	AA-NaAlg-PVP	
3700-3000 cm^{-1}	3700-3000 cm^{-1}	3700-3000 cm^{-1}	Adsorbe edilmiş su OH piki ve karboksilik asit O-H gerilmesi
2933 cm^{-1}	2925 cm^{-1}	2936 cm^{-1}	νC-H gerilmesi
1660 cm^{-1}			$\nu_{as}COO^-$ asimetrik gerilme titreşimi
1642 cm^{-1}		1641 cm^{-1}	νC=O ve δ sudaki OH gerilmesi
1538 cm^{-1}	1546 cm^{-1}		$\nu_{as}COO^-$ sodyum akrilattaki asimetrik gerilme titreşimi
1450 cm^{-1}		1426 cm^{-1}	ʒ(CH2) simetrik gerilme titreşimi veya (COO^- gruplarının simetrik gerilme titreşimi)
1398 cm^{-1}	1392 cm^{-1}		C–C–H ve O–C–H deformasyonu
1300 cm^{-1}	1299 cm^{-1}	1281 cm^{-1}	-C-O gerilme, -OH eğilme titreşimi veya –C–N– gerilmesi
1177 cm^{-1} 972 cm^{-1}	1168 cm^{-1} 1003 cm^{-1}	1171 cm^{-1} 996 cm^{-1}	C–O gerilme titreşimi



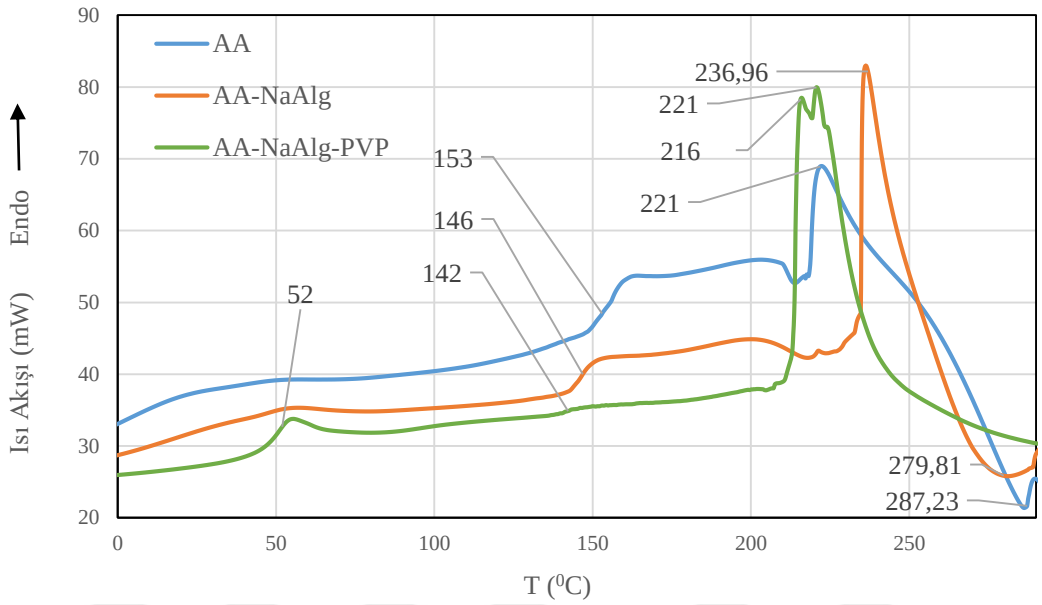
Şekil 4-13 SSD, SSD-AA, SSD-AA-NaAlg ve SSD-AA-NaAlg-PVP hidrojelinin FTIR spektrumları

Tablo 4-2 SSD, SSD-AA, SSD-AA-NaAlg ve SSD-AA-NaAlg-PVP hidrojelinin FTIR spektrumlarında ana bantların ilişki tablosu

Hidrojel				Etkileşim bandları
SSD	SSD-AA	SSD-AA-NaAlg	SSD-AA-NaAlg-PVP	
	3700-3000 cm^{-1}	3700-3000 cm^{-1}	3700-3000 cm^{-1}	Adsorbe edilmiş su OH piki ve karboksilik asit O-H gerilmesi
3384 cm^{-1}				-N-H gerilme titreşimi
	2942 cm^{-1}	2927 cm^{-1}	2941 cm^{-1}	vC-H gerilmesi
	1694 cm^{-1}			$\nu_{as}COO^-$ asimetrik gerilme titreşimi
			1641 cm^{-1}	vC=O ve δ sudaki OH gerilmesi
1598 cm^{-1} 1558 cm^{-1}				NH_2 eğilmesi veya C=C gerilmesi
	1575 cm^{-1}	1564 cm^{-1}		$\nu_{as}COO^-$ sodyum akrilattaki asimetrik gerilme titreşimi
	1412 cm^{-1}		1425 cm^{-1}	ʒ(CH2) simetrik gerilme titreşimi veya (COO^- gruplarının simetrik gerilme titreşimi)
1410 cm^{-1}				C-H eğilmesi metil grup
		1388 cm^{-1}		C–C–H ve O–C–H deformasyonu
1363, 1285, 1118 cm^{-1}				S=O gerilmesi ve C-N gerilmesi
		1226 cm^{-1}	1289 cm^{-1}	-C-O gerilme, -OH eğilme titreşimi veya –C–N– gerilmesi
	1160 cm^{-1} 999 cm^{-1}	1138 cm^{-1} 978 cm^{-1}	1167cm^{-1} 1005 cm^{-1}	C–O gerilme titreşimi

4.3. HİDROJELERİN TERMAL ANALİZİ

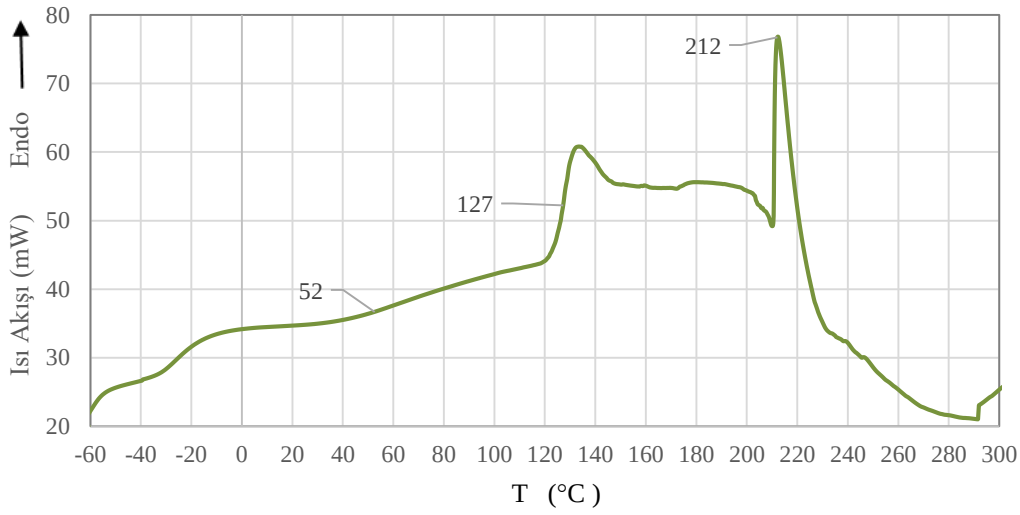
Bu çalışmada hazırlanan hidrojellerin termal analizi için diferansiyel Taramalı Kalorimetre kullanılmıştır. Şekil 4-14'de AA, AA-NaAlg ve AA-NaAlg-PVP hidrojellerinin termal analiz spektrumları gösterilmiştir.



Şekil 4-14 AA, AA-NaAlg ve AA-NaAlg-PVP hidrojelin DSC termogramları karşılaştırma grafiği

4.3.1. SSD-AA-NaAlg-PVP Hidrojel DSC Analizi

Şekil 4-15'de SSD-AA-NaAlg-PVP hidrojelin DSC termogramı gösterilmiştir.

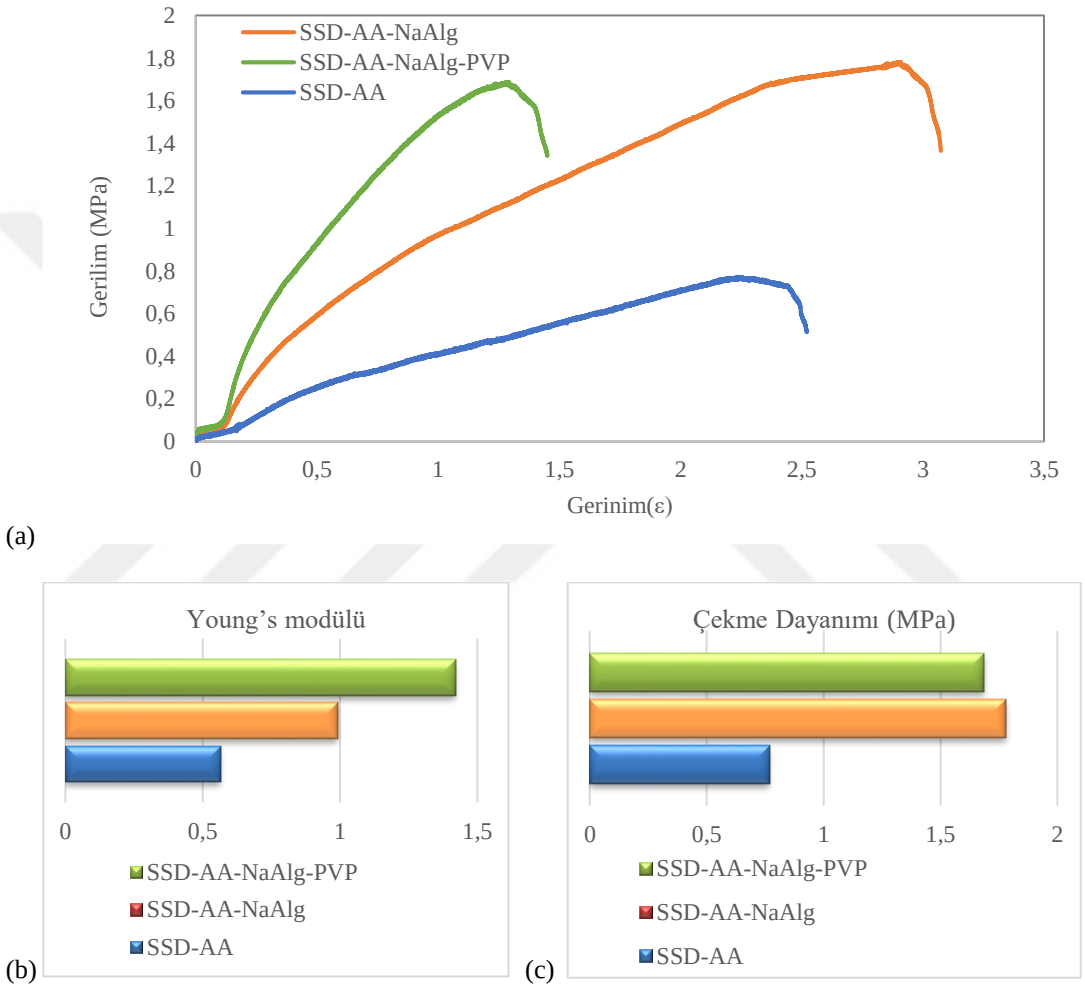


Şekil 4-15 SSD-AA-NaAlg-PVP hidrojelin DSC termogramı

4.4. HİDROJELERİN MEKANİK ANALİZİ

4.4.1. Hidrojellerin Mekanik Dayanımı Analizi

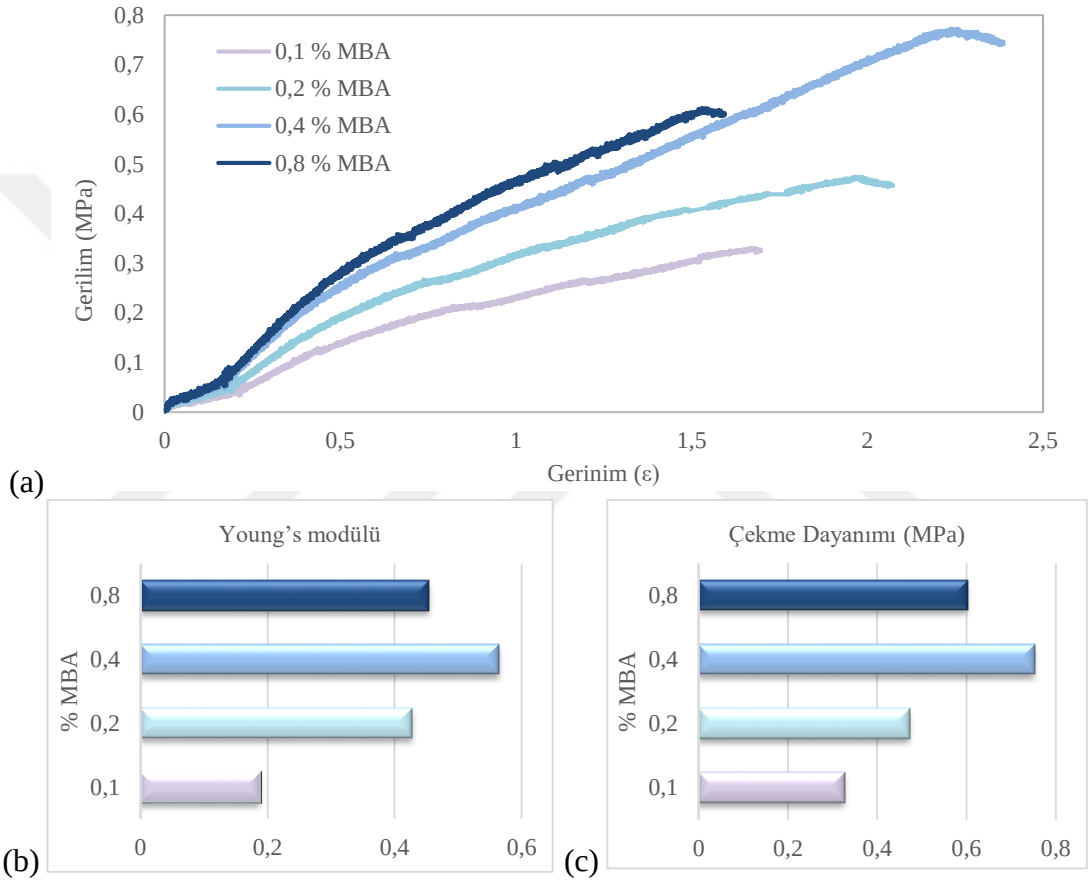
Sentezlenen SSD-AA, SSD-AA-NaAlg ve SSD-AA-NaAlg-PVP hidrojelinin mekanik çekme testlerinden elde edilen grafikler Şekil 4-16'da gösterilmiştir.



Şekil 4-16 Çeşitli hidrojellerin gerilme mekanik özellikleri: (a) tipik gerilim-gerinim eğrileri, (b) young modülü, (c) gerilme kuvvetleri.

4.4.2. Hidrojeldeki MBA Miktarı ve Mekanik Dayanım Arasındaki İlişkinin Analizi

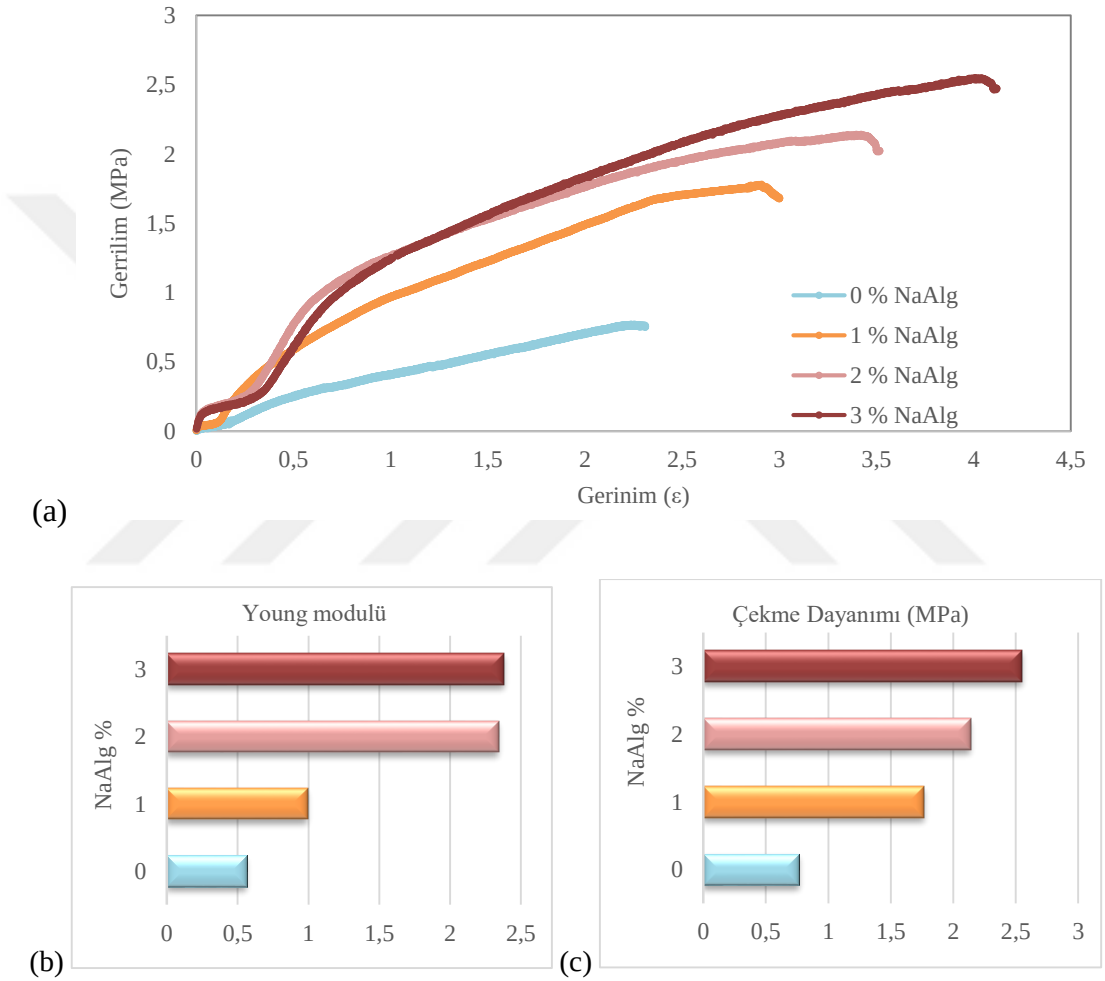
Kimyasal çapraz bağlamanın hidrojellerin mekanik özellikleri üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla 3.3.1. deki yöntemle AA hidrojel çözeltisinin % 0,1; 0,2; 0,4; 0,8 katı kadar MBA çapraz bağlayıcı içeriğiyle hazırlanan hidrojelin mekanik çekme testlerinden elde edilen grafikler Şekil 4-17'de gösterilmiştir.



Şekil 4-17 Çeşitli MBA miktarına sahip hidrojellerin gerilme mekanik özellikleri: (a) tipik gerilim-gerinim eğrileri, (b) young modülü, (c) çekme dayanımı.

4.4.3. Hidrojeldeki Sodyum Aljinat Miktarı ve Mekanik Dayanım Arasındaki İlişkinin Analizi

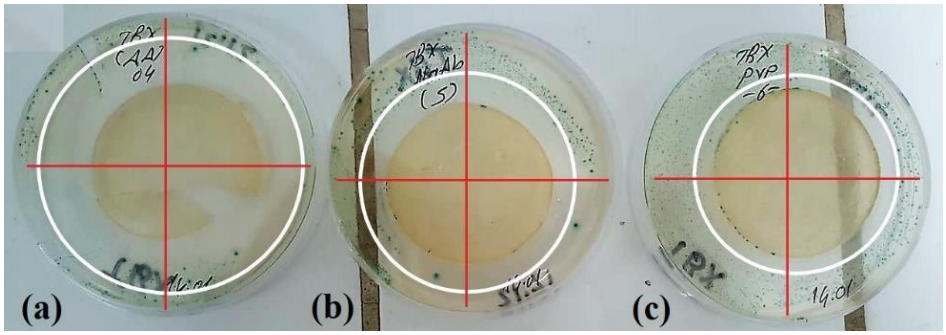
Aljinat miktarının hidrojelin mekanik özellikleri üzerindeki etkisi araştırıldı. 3.3.1.'deki yöntemle AA hidrojel çözeltisinin ağırlığı % 0, 1, 2, 3 NaAlg içeriğiyle hazırlanan hidrojelin mekanik çekme testlerinden elde edilen grafikler Şekil 4-18'de gösterilmiştir.



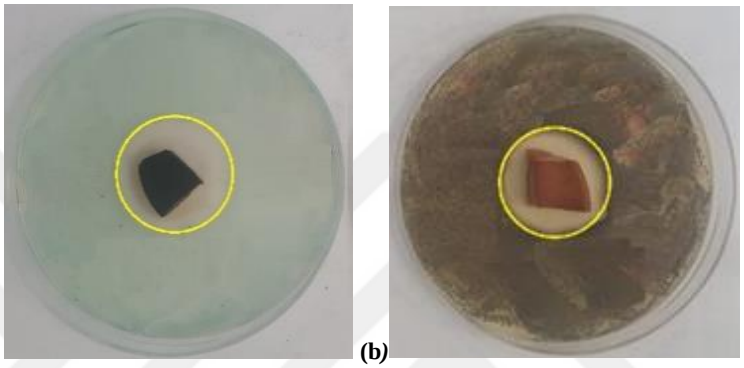
Şekil 4-18 Çeşitli sodyum aljinat miktarlı hidrojellerin gerilme mekanik özellikleri: (a) tipik gerilim-gerinim eğrileri, (b) young modülü, (c) gerilme kuvvetleri.

4.5. YARA KAPATICI HİDROJELERİN ANTİMİKROBİYAL ANALİZİ

Şekil 4-19'da e.coli karşı AA (a), AA-NaAlg (b) ve AA-NaAlg-PVP (c) hidrojellerin berrak bakteri üremesi inhibisyon bölgesi fotoğrafları ve Şekil 4-20'de (a) e.coli ve (b) s.aureusa karşı SSD-AA-NaAlg-PVP hidrojelin berrak bakteri üremesi inhibisyon bölgesi fotoğrafları gösterilmiştir. Tablo 4-3'de hazırlanan hidrojellerin e.coli ve s.aureus üremesi inhibisyon bölgesi karşılaştırma tablosu gösterilmiştir.



Şekil 4-19 E.coli karşı AA (a), AA-NaAlg (b) ve AA-NaAlg-PVP (c) hidrojellerin berrak bakteri üremesi inhibisyon bölgesi fotoğrafları.



Şekil 4-20 (a) E.coli ve (b) S.aureusa karşı SSD-AA-NaAlg-PVP hidrojelin berrak bakteri üremesi inhibisyon bölgesi fotoğrafları

Tablo 4-3 Hazırlanan hidrojellerin Escherichiacoli ve staphylococcusaureus üremesi inhibisyon bölgesi tablosu

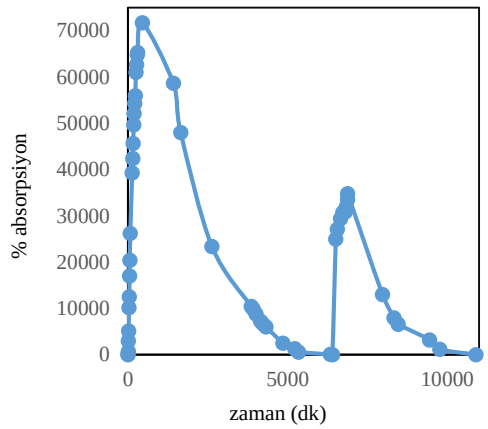
Hidrojel	*inhibisyon zon çapı (mm) ± 1*	
	E.coli	**S.aureus.**
AA	16 ± 1	15 ± 1
AA-NaAlg	12 ± 1	12 ± 1
AA-NaAlg-PVP	10 ± 1	9 ± 1
SSD-AA	19 ± 1	18 ± 1
SSD-AA-NaAlg	14 ± 1	15 ± 1
SSD-AA -NaAlg-PVP	12 ± 1	11 ± 1

4.6. YARA KAPATICI HİDROJELERİN HÜCRE KÜLTÜRÜ DEĞERLENDİRİLMESİ

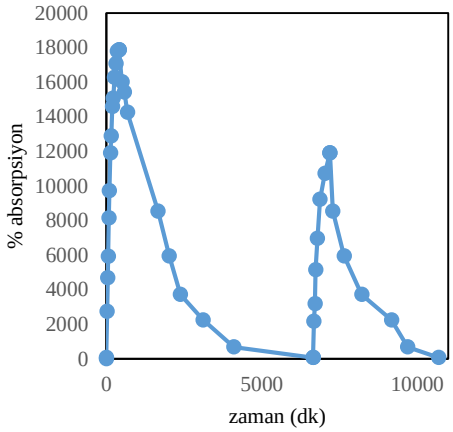
Hazırlanan hidrojeller L929 mouse fibroblastları ile tohumlandı ve hücre sayısı ölçüldü. Yapılan çalışmalar sonucu hücre çoğalmasının gerçekleşmediği görülmüştür.

4.7. HİDROJELLERİN SIVI TUTMA KAPASİTESİNİN BELİRLENMESİ

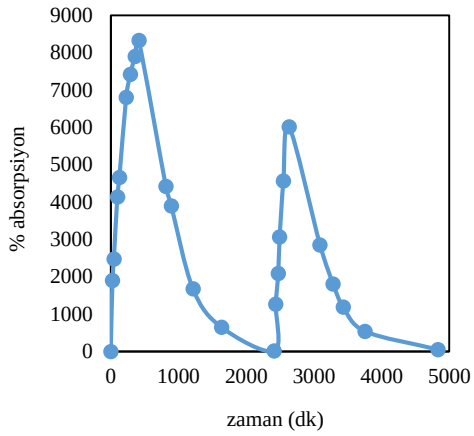
4.7.1. Hidrojellerdeki Çapraz Bağlayıcı Miktarının Sıvı Tutma Kapasitesine Etkisinin Araştırılması



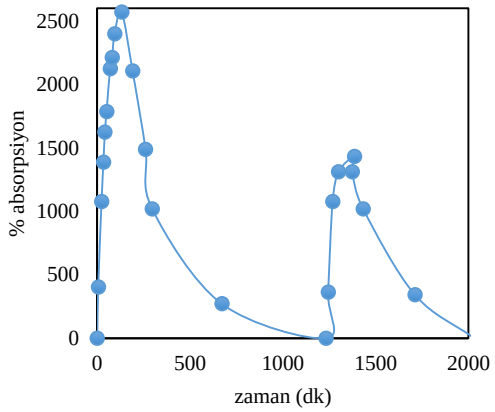
(a)



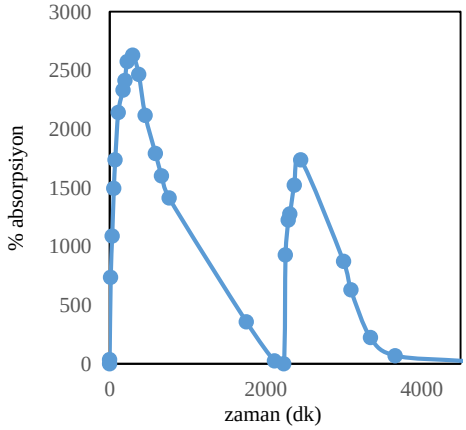
(b)



(c)



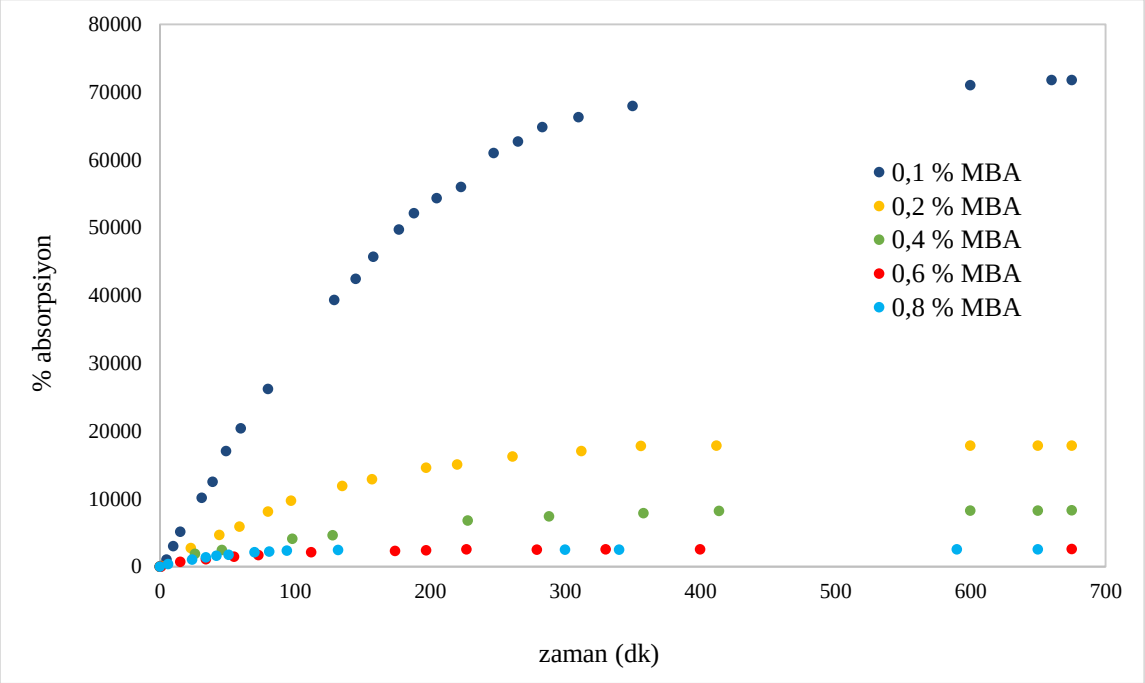
(d)



(e)

Şekil 4-21 (a) % 0,1 MBA; (b) % 0,2 MBA; (c) % 0,4 MBA; (d) % 0,6 MBA ve (e) % 0,8 MBA içerikli AA hidrojellerin 22 °C'de saf su absorpsiyon-desorpsiyon grafikleri

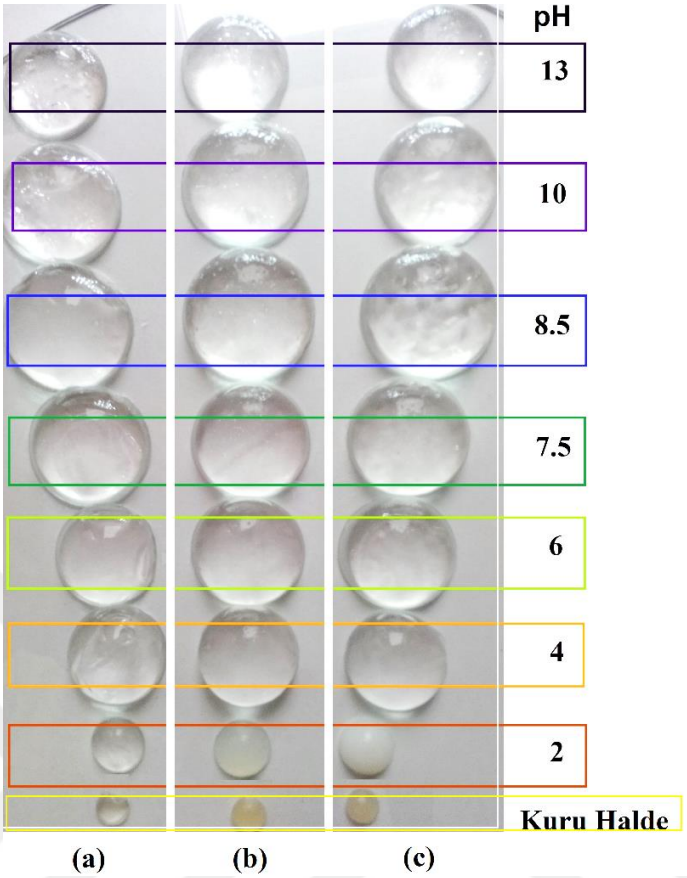
3.5.1.'de açıklanan yöntem ile hidrojellerin tekrarlanan şekilde kullanılabilirliğini incelemek amacıyla 22 °C'de saf su ile absorpsiyon ve desorpsiyon işlemleri yapıldı. Elde edilen sonuçlardan Şekil 4-21'de hidrojellerin absorpsiyon-desorpsiyon grafikleri çizildi. Hidrojellerdeki çapraz bağlayıcı miktarının şişme davranışına etkisi karşılaştırma grafiği Şekil 4-22'de gösterilmiştir.



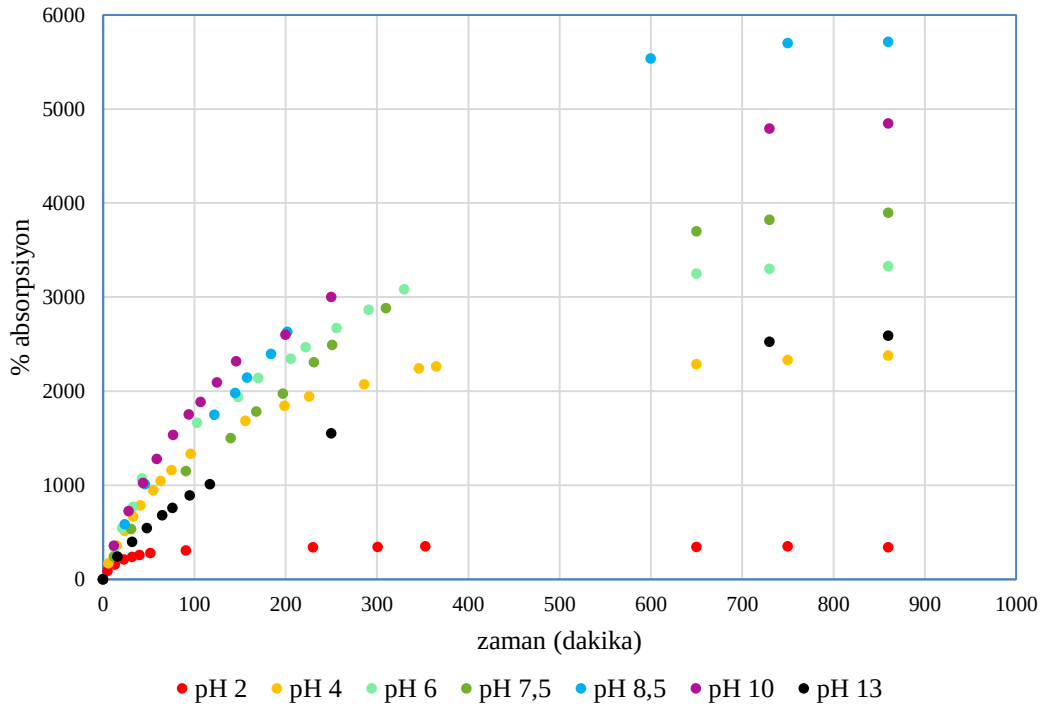
Şekil 4-22 Ağırlıkça 0,1 %; 0,2 %; 0,4 %; 0,6 % ve 0,8 % MBA içeren AA hidrojellerin zamana karşı % saf su absorpsiyon grafikleri

4.7.2. Hidrojellerin Sıvı Tutma Kapasitesinin Farklı pH'a Sahip Tampon Çözetilerde İncelenmesi

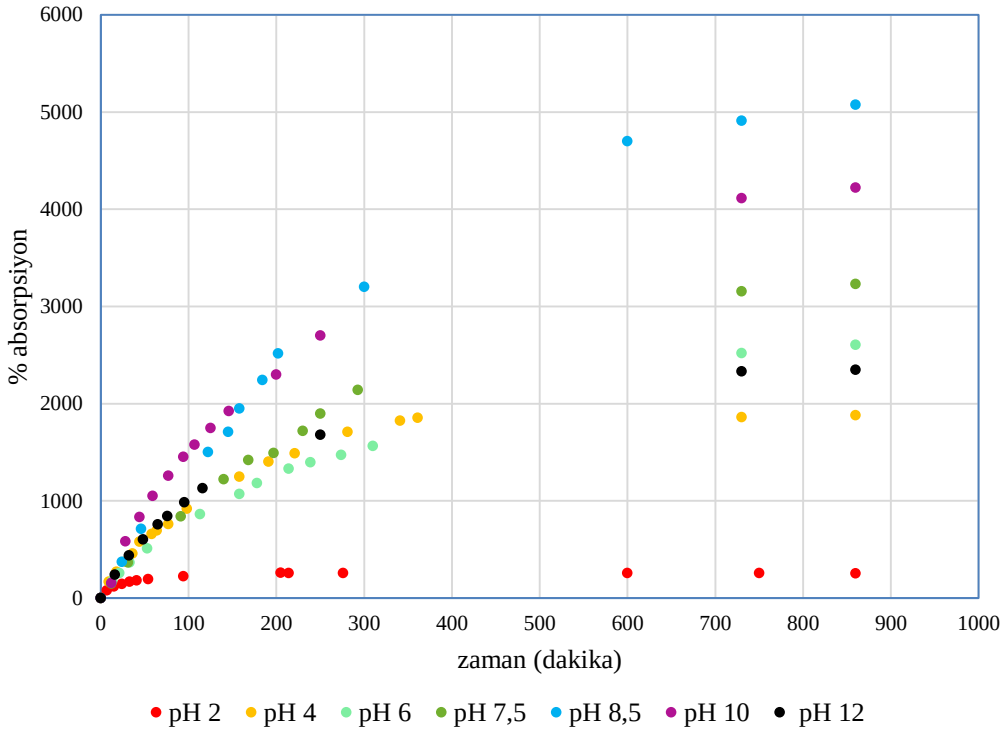
3.5.2.'de açıklanan yöntemle hidrojellerin sıvı absorpsiyon kapasitesi farklı pH'a sahip tampon çözetilerde incelenmiştir. AA, AA-NaAlg ve AA-NaAlg-PVP hidrojellerin dengedeki absorpsiyon resimleri Şekil 4-23'de gösterilmiştir. 22 °C'de, farklı pH'larda hidrojellerin şişme davranışına etkisi grafikleri Şekil 4-24, Şekil 4-25 ve Şekil 4-26'da gösterilmiştir.



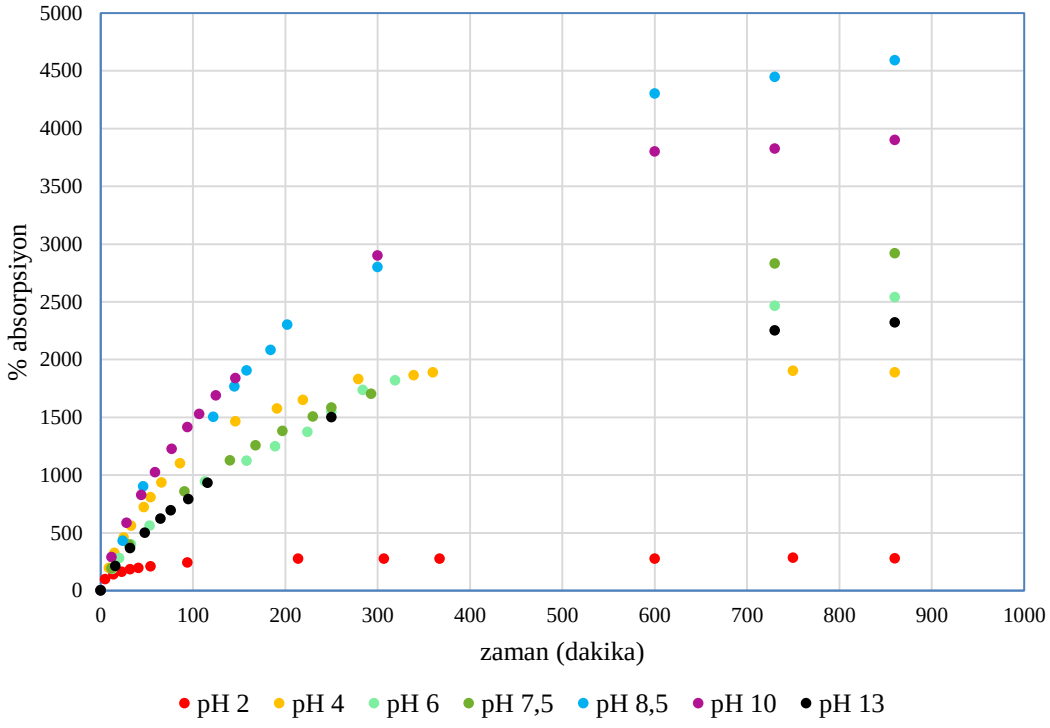
Şekil 4-23 (a) AA, (b)AA-NaAlg ve (c) AA-NaAlg-PVP hidrojellerin denge absorpsiyon resimleri



Şekil 4-24 Farklı pH'a sahip tampon çözetilerde (2; 4; 6; 7,5; 8,5; 10; 13) ağırlıkça 0,4 % MBA içeren AA hidrojellerin zamana karşı % sıvı absorpsiyon grafikleri



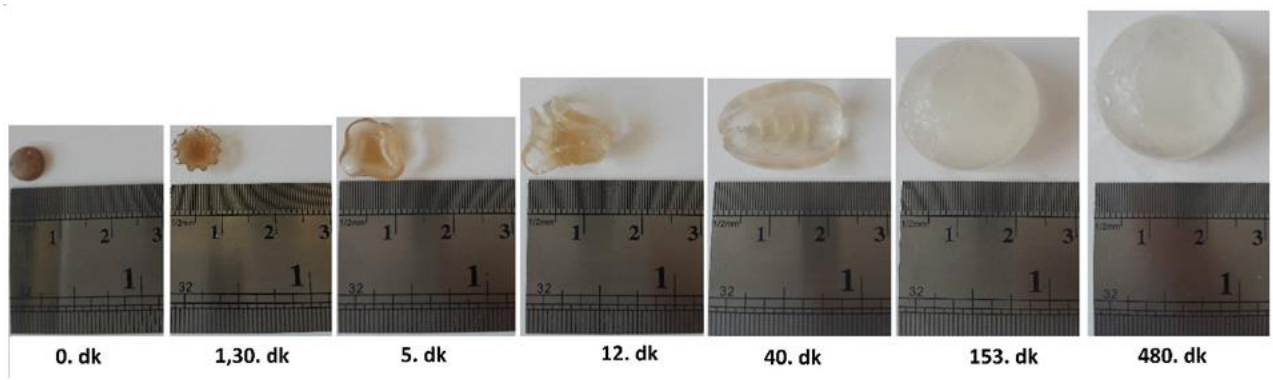
Şekil 4-25 Farklı pH'a sahip tampon çözetilerde (2; 4; 6; 7,5; 8,5; 10; 13) ağırlıkça 0,4 % MBA içeren AA-NaAlg hidrojellerin zamana karşı % sıvı absorpsiyon grafikleri



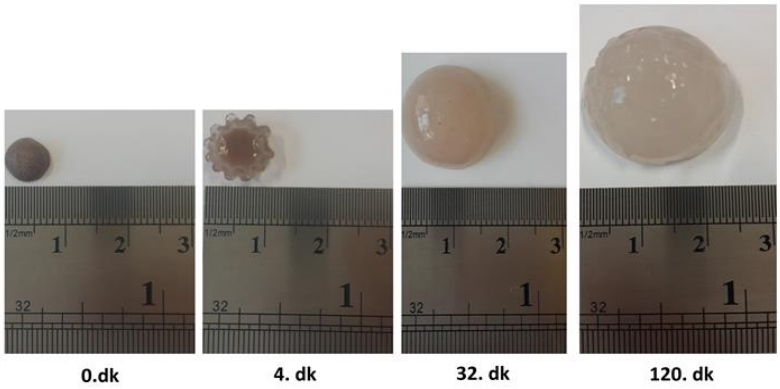
Şekil 4-26 Farklı pH'a sahip tampon çözetilerde (2; 4; 6; 7,5; 8,5; 10; 13) ağırlıkça 0,4 % MBA içeren AA-NaAlg-PVP hidrojellerin zamana karşı % sıvı absorpsiyon grafikleri

4.7.3. İlaç Katkılı Hidrojellerin Su Tutma Kapasitesinin İncelenmesi

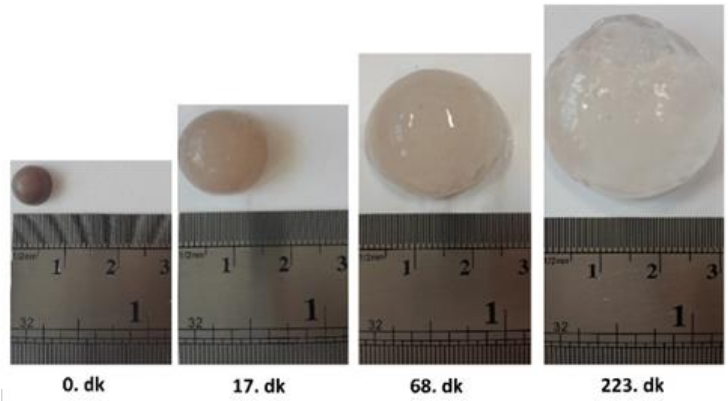
3.3.4., 3.3.5. ve 3.3.6.'de belirtilen yöntemlerle hazırlanan ilaç katkılı hidrojellerin su tutma kapasitesi incelendi ve sırasıyla 0,5 cm çaplı yarım küre şeklinde hazırlanan hidrojellerin oda sıcaklığında saf suda zamana bağlı şişme davraşını gösteren resimler Şekil 4-27, Şekil 4-28 ve Şekil 4-29'da gösterilmiştir. Şekil 4-30'da ise SSD katkılı hidrojellerin su tutma kapasitesi karşılaştırma grafiği çizilmiştir.



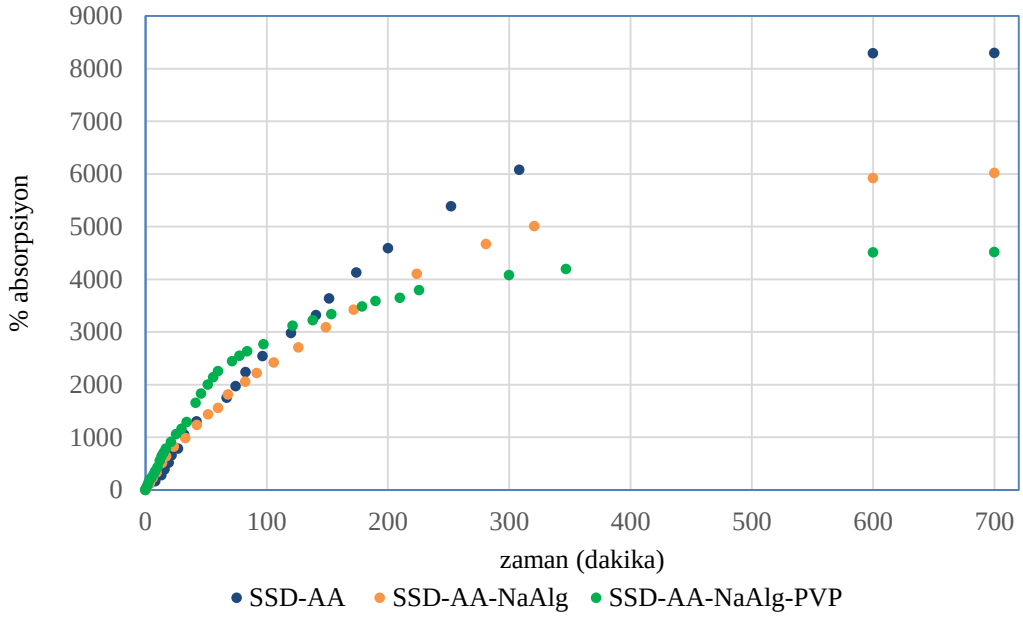
Şekil 4-27 SSD-AA hidrojelin zamana karşı sıvı absorpsiyon özelliği



Şekil 4-28 SSD-AA-NaAlg hidrojelin zamana karşı sıvı absorpsiyon özelliği



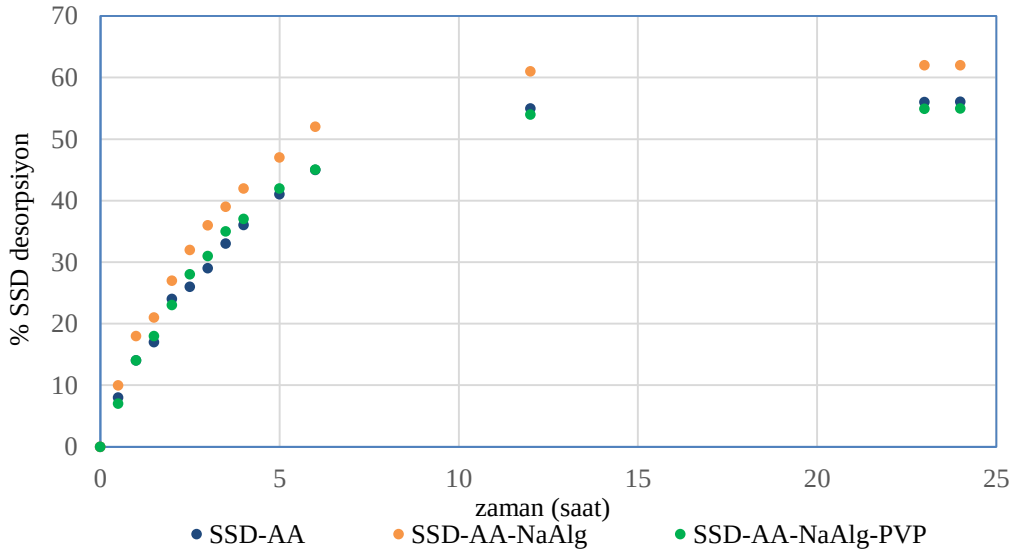
Şekil 4-29 SSD-AA-NaAlg-PVP hidrojelin zamana karşı sıvı absorpsiyon özelliği



Şekil 4-30 SSD-AA, SSD-AA-NaAlg ve SSD-AA-NaAlg-PVP hidrojellerin zamana karşı % saf su absorpsiyon grafikleri

4.8. HİDROJELLERİN İLAÇ SALIM ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

3.3.4., 3.3.5. ve 3.3.6.'de belirtilen yöntemlerle hazırlanan hidrojellerin 3.5.3.'de açıklanan şekilde hazırlanan pH 7,5 tampon çözeltide 2,5 mg SSD/250 mg hidrojelin (% 1 SSD) ilaç salım özellikleri UV pektrofotometrede 254 nm dalga sayısında incelendi. Ölçüm için belirli zaman aralığında 3 ml örnek alınıp yerine koyulmuştur. Hidrojellerden salınan ilaç miktarları % salım değerleri kümülatif olarak hesaplanmıştır. İlaç salım profilinin sonucu Şekil 4-31'de verilmiştir.



Şekil 4-31 SSD-AA, SSD-AA-NaAlg ve SSD-AA-NaAlg-PVP hidrojellerden zamana karşı % SSD desorpsiyon grafikleri

4.8.1. Hidrojellerin İlaç Salım Verilerinin Matematiksel Kinetik Modellere Uygulanması

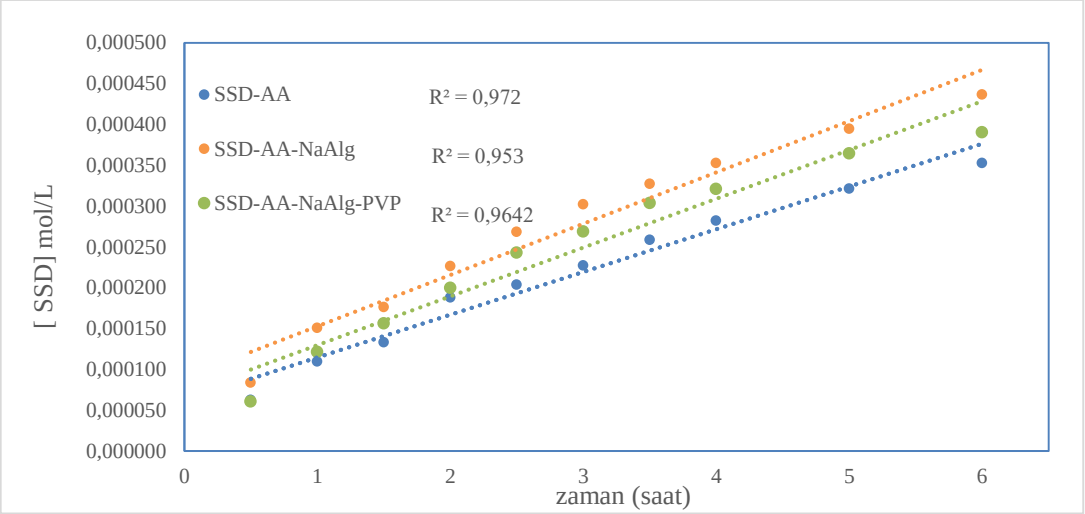
Hidrojellerdeki ilaç salım kinetik parametreleri ve baskın olan ilaç salım mekanizmasının belirlenmesi için elde edilen sonuçlar farklı kinetik modellerle karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada elde edilen deneysel veriler kinetik parametreleri belirlemek için sıfırıncı derece model, birinci derece model, Higuchi model ve Korsmeyer-Peppas model gibi matematiksel modellere uygulanmıştır. Uygulanan modellere ait kinetik parametreler Tablo 4-4'de verilmiştir.

Tablo 4-4 Hazırlanan Hidrojeller için Kinetik Salım Parametreleri

Model Adı	***Eşitlik***	***Parametre***	***SSD-AA***	***SSD-AA-NaAlg***	***SSD-AA-NaAlg-PVP***
Sıfırıncı Derece Kinetik	$C_t - C_0 = k_0 . t$	k_0	5.10^{-5}	6.10^{-5}	6.10^{-5}
		R^2	0,972	0,953	0,964
Birinci Derece Kinetik	$\log C_t = \log C_0 - k_1 . t / 2.304$	k_1	0,281	0,264	0,294
		R^2	0,846	0,837	0,803
Higuchi	$Q = k_H . t^{0.5}$	k_H	1.10^{-4}	2.10^{-4}	2.10^{-4}
		R^2	0,95	0,967	0,945
Korsmeyer -Peppas	$\log (Mt/M\infty) = \log k_{kp} + n \log t$	k_{kp}	13,51	13,15	16,78
		R^2	0,993	0,987	0,993
		n	0,70	0,75	0,66

4.8.1.1.Sıfırıncı Derece Kinetik Model

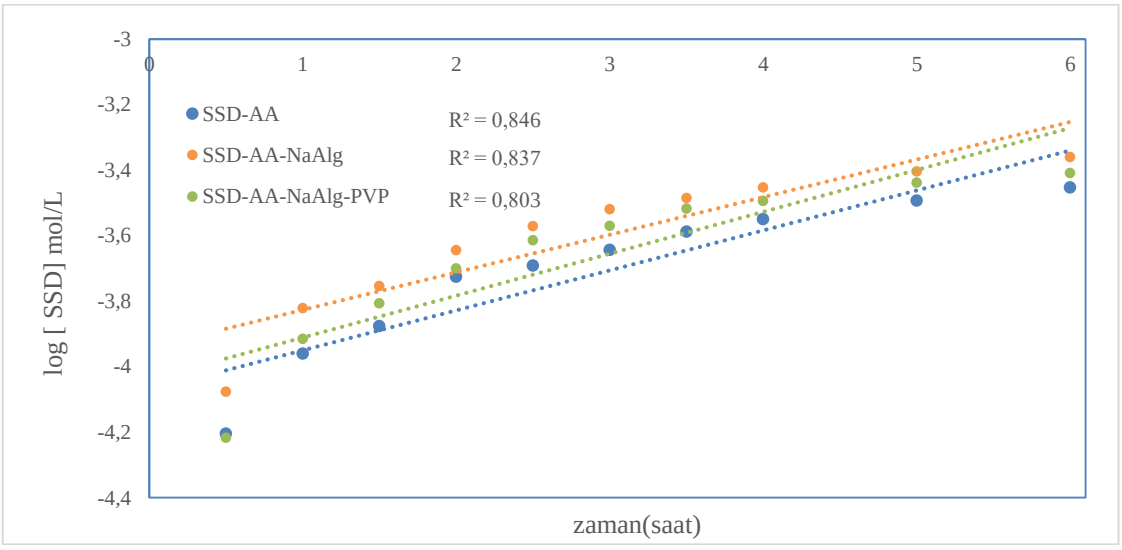
Sıfırıncı derece kinetik model grafiği, tampon çözeltideki ilaç konsantasyonu [SSD] (mol/L) ile zaman (saat) arasında çizilerek elde edildi.



Şekil 4-32 SSD-AA, SSD-AA-NaAlg ve SSD-AA-NaAlg-PVP hidrojellerin zamana karşı çözeltideki SSD konsantrasyonu grafiği

4.8.1.2.Birinci Derece Kinetik Model

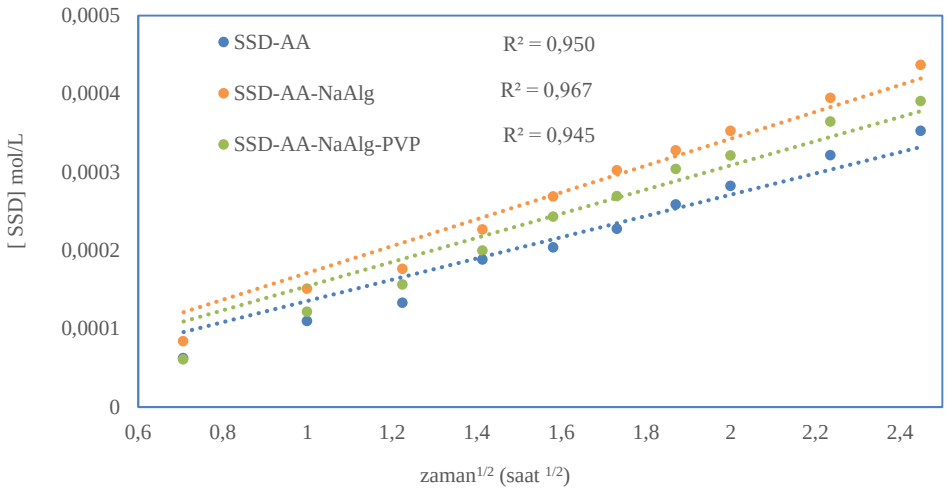
Birinci derece kinetik model grafiği, tampon çözeltiye salınan ilaç miktarının (mol/L) logoritması ile zaman (saat) arasında çizilerek elde edildi.



Şekil 4-33 SSD-AA, SSD-AA-NaAlg ve SSD-AA-NaAlg-PVP hidrojellerin zamana karşı log çözeltideki SSD konsantrasyonu grafiği

4.8.1.3.Higuchi Kinetik Model

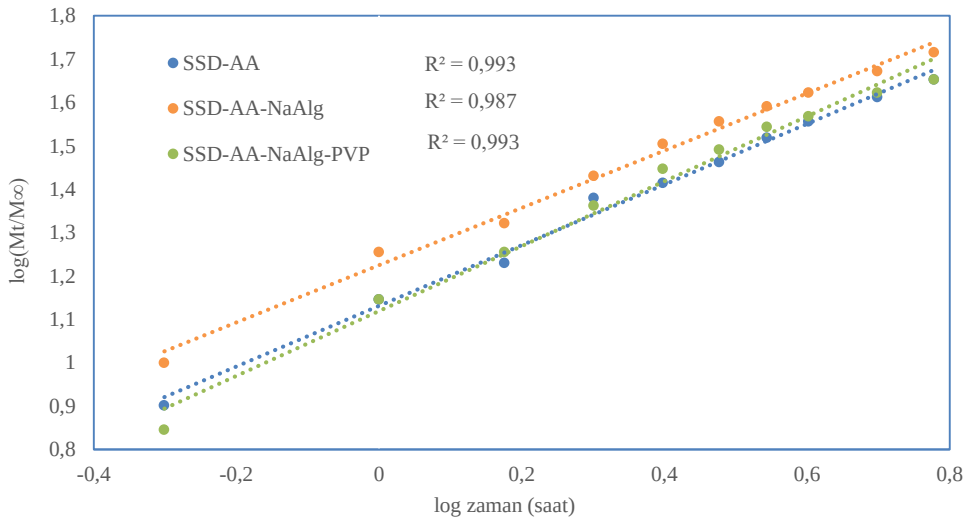
Higuchi kinetik model grafiği, tampon çözeltideki ilaç konsantasyonu (mol/L) ile zamanın karekökü (saat $^{1/2}$) arasında çizilerek elde edildi.



Şekil 4-34 SSD-AA, SSD-AA-NaAlg ve SSD-AA-NaAlg-PVP hidrojellerin zamanın kareköküne karşı çözeltideki SSD konsantrasyonu grafiği

4.8.1.4.Korsmeyer-Peppas Model

Korsmeyer-Peppas kinetik model grafiği, tampon çözeltideki ilaç konsantasyonu (mol/L) logoritması (log(Mt/M∞)) ile zamanın (saat) logoritması arasında çizilerek elde edildi.



Şekil 4-35 SSD-AA, SSD-AA-NaAlg ve SSD-AA-NaAlg-PVP hidrojellerin log zamana karşı log çözeltideki SSD konsantrasyonu grafiği

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu doktora çalışmasında; yara iyileşmesine katkıda bulunan, yara sıvısını absorplayan, yarayı nemli tutan; antimikrobiyal özelliğe ve yeterli mekanik güce sahip pH'a duyarlı biyobozunur polimerlerden oluşan hidrojeller üretilmiştir. Hidrojeller, dekübitus ülserlerinde meydana gelen yaraların tıbbi tedavisinde ve silver sülfadiazin uygulamasında yara kapatıcı olarak kullanılması amacıyla tasarlandı ve optimum koşullar incelendi.

Çalışmada ilaç aktif madde içermeyen ve ilaç aktif madde içeren farklı kimyasal yapıda hazırlanan hidrojeller petri kabında kurutularak önce görsel olarak karşılaştırılmıştır. Şekil 4-1'de görüldüğü gibi her 3 hidrojel homojen ve kırılgan olmayan bir yapıda elde edilmiştir. AA-NaAlg örneğindeki NaAlg miktarı ağırlıkça %1'den %2'ye artırıldığında daha yoğun ve koyu renkli bir hidrojel oluşmuştur. Hazırlanan hidrojellere SSD katılmasıyla oluşan yapı görsel olarak incelendiğinde SSD'in hidrojelin her tarafına dağıldığı gözlenmiştir. SSD miktarı 2 katına çıkarıldığında ise Şekil 4-4'de görüldüğü gibi SSD'in fazlasının yüzeyde daha çok dağıldığı anlaşılmaktadır. Hazırlanan tüm hidrojellerde sürekli yapı gözlenmiştir. Hidrojellerin hem sudaki hemde farklı pH'lardaki tampon çözeltilerde şişme davranışları ayrıntılı ve sistematik olarak incelenmiştir.

Şekil 4.5'de AA hidrojelin 1x1x0,1 (cm) boyutlarındaki örneğinin sudaki şişmesinin zamanla değişimi incelendiğinde şişmenin üç boyutta gerçekleştiği görülmüştür. Şişme devam ettikçe yapıda önce düzensiz büyüme gözlenmiştir. Daha sonra hidrojel düzenli bir şekilde şişerek yaklaşık 3 saatte dengeye gelmiştir. Hidrojelin boyutları 5x5x0,5 (cm), hacimce yaklaşık 125 kat, olarak artış gözlenmiştir. Hazırlanan hidrojellerin optik mikroskop görüntüleri incelendiğinde (Şekil 4-6, Şekil 4-7 ve Şekil 4-8) ilk 5 dakika içinde yapısına su alarak şişmeye başladığı, dengeye geldiğinde ise düzenli bir yüzey oluşturduğu görülmüştür.

Çalışmada ilaç aktif madde içermeyen ve ilaç aktif madde içeren farklı kimyasal yapıda hazırlanan hidrojeller, taramalı elektron mikroskobu kullanılarak morfolojik incelemesi yapılmıştır. Şekil 4-9 (a) ve 4-9 (b)'de sırasıyla AA ve AA-NaAlg hidrojelin sürekli, homojen yapıda oluştuğu açıkça görülmüştür. Şekil 4-9 (c)'de ise AA-NaAlg-PVP hidrojel heterojen bir yapıya sahiptir. Bu da polivinilpirolidon polimerinin, yarı içiçe geçen bir polimer ağı oluşturmak için AA-NaAlg içeren homojen polimere dağıldığının göstergesi olarak düşünülebilir. Böylece hazırladığımız yara kapatıcı hidrojel sistemde, polivinilpirolidon

polimerinin antiseptik özelliği devam edeceği öngörülmüştür. Ayrıca Şekil 4-10 ve Şekil 4-11'deki SEM mikrografları hidrojel yüzeydeki silver sülfadiazin mikro parçacıklarının varlığını göstermektedir. SSD ilaç aktif maddesi üretilen hidrojel polimerleri ile etkileşime girmeyerek Şekil 4-11 (a)'dan da görüldüğü gibi hidrojel yüzeyi üzerinde toplanmıştır. Bu sayede yara üzerine uygulanan SSD içeren hidrojel yaranın iyileşmesini sağlayacaktır.

FTIR analizi ile hazırlanan hidrojellerin fonksiyonel gruplarını incelemek amacıyla örneklerin FTIR spektrumu araştırılmıştır. Ayrıca ilaç aktif madde ile hidrojelin polimerik matrisi arasındaki olası etkileşimler incelenmiştir. Şekil 4-12'de AA, AA-NaAlg ve AA-NaAlg-PVP hidrojelinin FTIR spektrumları gösterilmiştir.

AA hidrojel IR spektrumunda geniş karboksilik asit -OH gerilme titreşimi bandı, 3700-3000 cm^{-1} aralığında ortaya çıkmıştır. Aynı bölgedeki -NH gerilme bandı ile üstüste çakışmıştır. Alifatik C-H gerilme titreşimleri piki 2933 cm^{-1}'de gözlenmiştir. 1660 cm^{-1}'de gözlemlenen pik, karboksilat iyonunun asimetrik gerilme titreşimleri ile bağlantılıdır. Akrilik asitte yer alan karboksilat grubundaki azalmayı 1660 cm^{-l} 'de gözlenen zayıf pik göstermektedir (Daemi H. ve Barikani M., 2012). Karbonil (C = O) grubunun piki 1642 cm^{-1} dalga sayısında görülmektedir. Bu pik, karboksilik grupların baz tarafından nötrleştirildiği fikrini ortaya koymaktadır (Todica M. ve diğ., 2015).

AA-NaAlg hidrojel IR spektrumunda 1660 cm^{-1}'deki karboksilat iyonunun (COO^{-}) karakteristik asimetrik gerilme titreşimlerinin reaksiyondan sonra zayıflaması AA hidrojelindeki COO^{-} zincirlerinin NaAlg yapısına bağlandığını göstermektedir. 1546 ve 1392 cm^{-1}'de yeni bantlar ortaya çıkmıştır. 1392 cm^{-1}'deki zayıf bant C – C – H ve O – C – H deformasyonu olduğunu göstermektedir (Fertah M. ve diğ., 2017). 1546 cm^{-1} güçlü karboksilat grubu gerilmesi pikidir (Wang W. ve Wang A., 2010). 1168 ve 1003 cm^{-1}'deki bantlar, piranosil halkasının C–O gerilme titreşimine atfedilmektedir (Mathlouthi M. ve Koenig J.L., 1986); (Silverstein R. M. ve Webster F. X., 1998); (Daemi H. ve Barikani M., 2012).

AA-NaAlg hidrojel IR spektrumunda 1546 cm^{-1}'deki -COOH bandı, AA-NaAlg-PVP hidrojel oluşumundan sonra 1641 cm^{-1}'de C=O 'dan kaynaklanan geniş band ile örtüşmüştür. AA-NaAlg-PVP hidrojel IR spektrumunda, PVP'nin fonksiyonel grubu olan C=O (1641 cm^{-1}) ve C–N (1281 cm^{-1}) pikleri görülmektedir. PVP'nin karakteristik C-N bantları 1426 ve 1281 cm^{-1}'de güçlenmiştir. Bu, doğrusal PVP zincirlerinin, iç içe geçen bir polimer ağ yapısı

oluşturmak için AA-NaAlg polimeri ile etkileşime girdiğini gösterir (Dhumale V. ve diğeri, 2012); (Wang W. ve Wang A., 2010).

Şekil 4-13'de SSD, SSD-AA, SSD-AA-NaAlg ve SSD-AA-NaAlg-PVP hidrojellerinin FTIR spektrumları karşılaştırılmıştır. Saf silver sülfadiazin FTIR spektrumu, 3384 cm^{-1}'de amin (NH_2) gerilme bantları sergilemiştir. SSD'ye ait sülfon bantları 1363,1285 ve 1118 cm^{-1}'de görülmüştür. NH_2 grubuna konjüge edilmiş fenil yapısına atfedilen titreşim gerilimi ile ilişkili pik 1558 cm^{-1}'de gözlenmiştir (Prieto M.J. ve diğ., 2006). SSD içeren hidrojellerin spektrumunda silver sülfadiazinin karakteristik pikleri 1300-1100 cm^{-1} bölgesinde açıkça görülmüştür.

Çalışmamızda hidrojellerde kullanılan ilaç (SSD) ve hazırladığımız hidrojellerin termal davranışını araştırmak için differansiyel termal analiz kullanılarak hidrojelerde yer alan polimer-polimer ve polimer-ilaç aktif madde arasındaki termal etkileşimler incelenmiştir. Şekil 4-14'de AA, AA-NaAlg ve AA-NaAlg-PVP hidrojelin DSC termogramları karşılaştırma grafiği gösterilmiştir.

Akrilik asit, sodyum aljinat, polivinilpirolidon ve sodyum akrilat olarak polimerlerin Tg değeri sırasıyla 106 °C, 76,3 °C, 60,1 °C ve 230 °C'dir. Silver sülfadiazin erime noktası 290 °C'dir (Khanları S. ve Dube M.A. , 2015); (Martínez-Gómez F. ve diğ., 2017).

AA hidrojel üretiminde akrilik asitin %70'i sodyum hidroksit ile nötrleştirilmesi, akrilik asidin sodyum akrilat'a dönüşmesine neden olmuştur. Akrilik asit % 70 nötralize edilmesi ile oluşan (akrilik asit-ko-sodyum akrilat) içindeki akrilik asit miktarı sodyum akrilat miktarından daha azdır. 3.3.1. de hazırlanan AA hidrojel termogramı, literatür ile benzerlik göstermektedir (Khanları S. ve Dube M.A. , 2015). Akrilik asit nötralizasyonundan dolayı sodyum akrilata dönüştürülmesi polimer bileşiminde değişikliklere neden olduğundan Tg değeri saf akrilik asit ile sodyum akrilat arasında bulundu. DSC grafiğinde 153 °C'de gözlemlenen tek Tg, saf akrilik asit (106 °C) ile saf sodyum akrilat (230 °C) arasındadır. Bu durum akrilik asit ve sodyum akrilattan oluşan uyumlu bir kopolimer elde edildiğini göstermektedir. Camsı geçiş sıcaklığındaki değişiklik, polimer yapısındaki akrilik asit miktarının azalması sebebiyle -O-H gruplarının azalması ve sodyum akrilat nedeniyle daha hacimli -O-Na gruplarının artması dolayısıyla polimer ağının hareketindeki kısıtlamalardan kaynaklanmaktadır (Khanları S. ve Dube M.A. , 2015).

Kovalent olarak bağlanmış 3.3.2.'de hazırlanan AA-NaAlg hidrojel termogramında polisakkaritlerin 200-230 °C'de parçalanma işlemine ilişkin ekzotermik pikler görülmüştür. Soares ve arkadaşlarının belirttiği gibi 280 °C'nin üstünde ise karbon moleküllerinin ayrıştığı gözlenmektedir (Soares, J.P. ve diğ., 2004). Polimerdeki sodyum aljinat miktarından dolayı 153 °C'de camsı geçiş sıcaklığı sola kayarak 146 °C'de oluşmuştur.

Martínez ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda, saf PVP polimeri termogramında erime sıcaklığı 230,7 °C'de bir endotermik tepe vermektedir (Martínez-Gómez F. ve diğeri, 2017). 3.3.3.'de hazırlanan AA-NaAlg-PVP hidrojel termogramında 216 ve 221 °C'da iki erime piki ortaya çıktı. AA-NaAlg-PVP hidrojelinin erime sıcaklığı (Tm), PVP'nin AA-NaAlg ko-polimerine dahil edilmesiyle ilgili saf PVP'nin erime sıcaklığından daha düşüktür. AA-NaAlg-PVP hidrojel termogramında, AA-NaAlg hidrojel termogramında gözlenen 146 °C'de ortaya çıkan camsı sıcaklık geçişi sola kayarak 142 °C'de gözlenmektedir. PVP camsı geçiş sıcaklığı ise 52 °C'de görülmüştür. Bu durumda, PVP'nin ortam koşullarını (sulu ortamda) değiştirerek hidrojelden ayrılabileceği söylenebilir. PVP yara kabuğu oluşturma kabiliyetine sahip olduğu için hidrojelden yara yüzeyine ilerlemesi arzu edilir (Folttmann H. ve Quadir A., 2008).

Şekil 4-15'de SSD-AA-NaAlg-PVP hidrojelin DSC termogramında polisakkaritlerin 200-230 °C'de parçalanma işlemine ilişkin ekzotermik pikler görülmüştür. SSD'nin erime piki 290 °C'de olduğu bilinmektedir (Yassue-Cordeiro P.H. ve diğ., 2019). Elde edilen termogramdan 127 °C'de ortaya çıkan güçlü endotermik pik SSD karakteristik pikidir (Jodar K.S.P. ve diğ., 2015), (Yassue-Cordeiro P.H. ve diğ., 2019). SSD-AA ve SSD-AA-NaAlg hidrojellerde de benzer pikler elde edildi. İlaç katkılı hidrojellerin DSC termogramları, hidrojelleri oluşturmak için kullanılan bileşenlerin hidrojellerin termal davranışını fazla etkilemediği ve silver sülfadiazin ilavesi hidrojelin stabilitesini bozmadığını gösterdi.

Hidrojellerin kullanım amacına uygun mekanik güce sahip olması gerekir. Bası yarasında riskli bölgelerde; supin (sırt üstü) pozisyonda sakrum, kalça, topuklar, oksipitin 40-60 mmHg (~ 0,005-0,008 MPa), prone (yüz üstü) pozisyonda dizler ve göğüs duvarının 50 mmHg (~ 0,007 MPa), civarında basınca uğradığı saptanmıştır (Değer T., 2004). Bu nedenle bası yarası uygulaması için hazırlanan yara kapatıcı hidrojellerde minimum 0,01 MPa basınca dayanıklı olması beklenir.

Sentezlenen SSD-AA, SSD-AA-NaAlg ve SSD-AA-NaAlg-PVP hidrojelinin mekanik çekme testlerinden elde edilen grafikler Şekil 4-16'da gösterilmiştir. SSD-AA, SSD-AA-NaAlg ve SSD-AA-NaAlg-PVP hidrojellerinin mekanik çekme testi karşılaştırıldığında en yüksek çekme dayanımı SSD-AA-NaAlg, en düşük çekme dayanımı SSD-AA hidrojelde görülmüştür. AA-NaAlg hidrojele PVP eklendiğinde young modülü yani esneklik artmasına rağmen mekanik mukavemette çok az azalma meydana gelmiştir. Bununla birlikte, SSD-AA-NaAlg-PVP hidrojelin zincirler arası hidrojen bağı sebebiyle SSD-AA hidrojelden daha iyi mekanik özelliğe sahip ve karakteristik viskoelastik davranışla hareket ederler (Ma R. ve diğ., 2009). Elde edilen sonuçlardan bası yarası için yara kapatıcı olarak kullanılmaya uygun mekanik mukavemete sahip hidrojeller üretildiği görüldü.

Kimyasal çapraz bağlamanın hidrojellerin mekanik özellikleri üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla 3.3.1. deki yöntemle AA hidrojel çözeltisinin % 0,1; 0,2; 0,4; 0,8 katı kadar MBA çapraz bağlayıcı içeriğiyle hazırlanan hidrojelin mekanik çekme testlerinden elde edilen grafikler Şekil 4-17'de gösterilmiştir. Arunbabu ve arkadaşları tarafından yapılan araştırma sonucuna benzerlik göstererek, çapraz bağlayıcı miktarı artırıldığında mekanik özellikler önce arttı sonra polimer zincirlerinin yaklaşmasına bağlı olarak azalmasına neden oldu. Çalışmamızda hidrojeldeki MBA çapraz bağlayıcı miktarı artırıldıkça, yüksek çapraz bağlama yoğunluğu oluşurken yüksek bir kararlı durum değerine ulaştığı için bu durumdaki çapraz bağlanmış hidrojellerin young modülünde ve gerilme kuvvetinde sabit bir artış gözlendi. Çapraz bağlayıcı (MBA) konsantrasyonunun 0,4 %'den fazla artmasıyla azalmış ve yüksek çapraz bağlama yoğunluklarında rijitlik artırıldığından daha düşük bir kuvvete ulaşmıştır. En iyi mekanik özellikler 0,4 % MBA oranında görülmüştür (Arunbabu D. ve diğ., 2013).

Aljinat miktarının hidrojelin mekanik özellikleri üzerindeki etkisi araştırıldı. 3.3.2.'deki yöntemle AA hidrojel çözeltisinin ağırlığı % 0, 1, 2, 3 NaAlg içeriğiyle hazırlanan hidrojelin mekanik çekme testlerinden elde edilen grafikler Şekil 4-18'de gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlardan aljinat miktarı arttıkça mekanik özelliklerin iyileştiği görüldü. Bunun sebebi ise akrilik asit ve sodyum akrilatta bulunan karboksil grupların aljinatta bulunan katyonik gruplarla iyonik bağlanma sergilemesidir. Aljinat konsantrasyonu arttıkça, iyonik çapraz bağlanmada artış young modülü ve gerilme mukavemeti arttırmıştır. Sonuçlar, hidrojele iyonik bağlanma gibi bir bileşimin dahil edilmesinin mekanik dayanımına önemli ölçüde katkıda bulunabileceğini göstermiştir. Sonuç olarak, aljinat moleküllerinin hareketliliği zincir ağında

daha kısıtlıdır, bu da düşük deformasyonla yüksek tokluğa neden olur. Dış kuvvetlere karşı dirençli olmaya katkıda olduğu bulunmuştur.

Tablo 4-3 Hazırlanan hidrojellerin escherichiacoli ve staphylococcusaureus üremesi inhibisyon bölgesi tablosu özetlenmiştir. Escherichiacoli ve staphylococcusaureus büyüme inhibisyon zon çapları ($P < 0.05$) farklı hidrojeller için farklı sonuçlar göstermiştir. SSD içermeyen hidrojeller, önemli bir antibakteriyel aktivite gösterdi, çünkü bakteri üremesini önleme bölgesi, elde edilen SSD hidrojeller değerlerine yakındı. Bununla birlikte, SSD içeren hidrojeller, SSD içmeyen hidrojellerden daha yüksek aktivite gösterdi ve AA-NaAlg, AA-NaAlg-PVP'den biraz daha büyük antibakteriyel aktivite gösterdi. SSD-AA, SSD-AA-NaAlg ve SSD-AA-NaAlg-PVP hidrojelleri (0,1 mg silver sülfadiazin içeren 10 mg hidrojel) mikrobiyal büyüme inhibisyonu zon çapları; pozitif inhibisyon standardından (ağırlıkça %1 silver sülfadiazin içeren merhemin 0,94 cm mikrobiyal büyüme inhibisyonu zon çapı) yüksek oranda ortaya çıkmıştır (Jodar K.S. ve diğ., 2015). Yapılan antimikrobiyal analiz sonucunda, tüm hidrojel numunelerinde oluşan berrak bakteri üremesi inhibisyon bölgesi, hem gram pozitif hem de gram negatif bakteriler üzerinde önemli inhibe edici etkiye sahip olduğunu kanıtlamıştır. Sonuçlar, yaraların tedavisinde hidrojellerin kullanılabileceğini gösterdi.

Hazırlanan üç farklı hidrojelde ve bunların silver sülfadiazin ilaç aktif madde eklenmiş halleri üzerinde hücre büyütme çalışmaları yapılmıştır. Bu amaçla hücre çoğalmasının derecesini ölçmek için, hidrojeller L929 mouse fibroblastları ile tohumlandı ve hücre sayısı ölçüldü. Yapılan çalışmalar sonucu hücre çoğalmasının gerçekleşmediği görülmüştür. Yapılan bilimsel çalışmalarda SSD'nin hücre ölümüne sebep olduğundan bilinmektedir (Herndon D.E , 2012); (Arakawa H. ve diğ., 2001), (Faedmaleki F. ve diğ., 2014). Sonuçlar tahmin edilen düzeyde bulunmuştur.

Hidrojellerin tekrar kullanılabilirliğini ölçmek amacıyla farklı MBA miktarlarında AA hidrojellerin 22 °C'de saf su absorpsiyon-desorpsiyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Şekil 4.21'den görüldüğü gibi hidrojellerin tekrar kullanabilir olduğu tespit edilmiştir. AA hidrojellerin 1. su absorpsiyonu, 2. su absorpsiyonundan yüksekdir. 1. su absorpsiyonunun yüksek çıkmasının sebebi hidrojelin hidrofilik yapısına ek olarak hidrojel içindeki çözünmemiş madde miktarının fazla olmasından kaynaklanmaktadır. Böylece su çok yoğun olduğu ortamdan (hipotonik) az yoğun olduğu ortama (hipertonik), hidrojel yapısına, geçerek daha fazla su absorplamaktadır.

Farklı MBA miktarında (% 0,1; 0,2; 0,4; 0,6; 0,8) hazırlanan AA hidrojellerin sıvı tutma kapasitesine MBA miktarı etkisi incelendi. Şekil 4.22 % 0,1 MBA miktarından az MBA kullanıldığında oluşan hidrojeller jöle kıvamında olup kendi ağırlığının % 70.000 sıvı absorpladığı gözlenmiştir. Çözeltinin %0,6'dan fazla MBA kullanıldığında su absorpsiyonunda değişme gözlenmemektedir. En iyi mekanik özellikler 0,4 % MBA oranında görüldüğü için şişme ve ilaç salım çalışmalarına 0,4 % MBA oranı ile devam edilmiştir.

Hazırlanan hidrojellerin, yara iyileşmesinde ilaç verme sistemi olarak kullanılması planlanmaktadır. Sağlıklı cildin pH değeri 5.5'tir. Bu değerdeki artış, asitten baz seviyeye geçiş anlamına gelmektedir. Başka bir deyişle, yaranın enfekte olması daha olasıdır. pH 6.5 ile 8.5 arasındaysa yaranın enfekte olduğunu gösterir (Metcalf D.G. ve diğ. , 2019). Bu sebeple farklı pH'a sahip tampon çözetilerde hidrojellerin sıvı tutma kapasitesi incelendi. Şekil 4-23'de karşılaştırmalı olarak farklı pH değerlerinde hazırlanan hidrojellerin sıvı tutma özelliği görülmektedir. Çalışmada kullanılan hidrojeller akrilik asit esaslı olduğundan farklı pH ortamlarına karşı yanıt verir. Tüm örneklerde en fazla absorpsiyonun pH 8,5'de olduğu, hidrojellerin sıvı tutma kapasitesi sonuçlarından görülmüştür. Hazırlanan hidrojeller, deride oluşan enfeksiyonu pH 6.5 ile 8.5 arasında absorplayacağı öngörülmektedir.

İlaç katkılı hidrojellerin sıvı absorpsiyon kapasitesi incelenmiştir. İlaç katkılı hidrojellerin su tutma kapasitesi sonuçlarından tüm örneklerde en fazla absorpsiyon kapasitesi SSD-AA içerikli hidrojelde olduğu görülmüştür. Şekil 4-27, 4-28 ve 4-29'da hidrojeller şişme sonucu dengeye ulaştığında orijinal şeklinin korunduğunu gösterdi. İlaç aktif maddenin sıvı absorpsiyon kapasitesi üzerinde belirgin etkisi bulunmamıştır.

İlaç aktif maddenin hidrojellerden salım özelliklerinin incelenmesi kapsamında salım kinetik modeli araştırıldı. pH 7,5'da 37 ºC'de SSD-AA-NaAlg hidrojelinden tampon çözeltiye yaklaşık % 65 SSD salımı ile en fazla salım yüzdesi tespit edilmiştir. SSD-AA ve SSD-AA-NaAlg-PVP hidrojellerin ilaç salım profilinde benzerlik bulunmuştur.

Hidrojellerdeki ilaç salım kinetik parametreleri ve baskın olan ilaç salım mekanizmasının belirlenmesi için elde edilen sonuçlar sıfırıncı derece kinetik model, birinci derece kinetik model, Higuchi kinetik model ve Korsmeyer-Peppas kinetik modellerle karşılaştırılmıştır. Hidrojellerin ilaç salım kinetiğinden elde edilen kinetik parametreleri (korelasyon katsayısı

(R^2), salım hızı sabiti (k) ve salım üssü (n)) Tablo 4-4'de gösterilmiştir. Elde edilen veriler incelendiğinde Higuchi kinetik model ve Korsmeyer-Peppas kinetik modelin korelasyon katsayısı değerlerinin yüksek olmasına rağmen Korsmeyer-Peppas kinetik modeli daha çok izlediği gözlenmiştir.

Higuchi kinetik modelinde, hidrojelden ilaç difüzyonunun tek boyutta gerçekleştiği ve hidrojelin şişmesi ihmal edilebilir boyutta olduğu kabul edilerek; düzlemsel heterojen ve gözenekli yapı sistemindeki çözünmeyi incelemek için kullanılır. Ancak elde edilen SSD-AA, SSD-AA-NaAlg, SSD-AA-NaAlg-PVP hidrojeller üç boyutlu olup, ilaç salımı boyunca kendi ağırlığının sırasıyla 8.500, 6.000, 4.400 katı sıvı absorplaması sebebiyle ihmal edilebilecek boyutta değildir. Higuchi kinetik model grafiğinde korelasyon katsayı değerinin yüksek olması, ilaç salımının hidrojel yapı boyunca difüzyonla gerçekleştiği yani difüzyon kontrollü olduğu göstermektedir.

Higuchi kinetik modeli, polimerik sistemden ilacın salınmasını tanımlarken; Korsmeyer-Peppas modeli, polimer engelinin aşılması gereken polimerik sistemden ilaç salımı için tasarlanmıştır (Korsmeyer R.W. ve diğ., 1986). Korsmeyer-Peppas kinetik modeli, polimerik sistemden ilaç salımının hangi tür mekanizma izlediğini tespit eder. Hidrojellerden ilaç salımın Korsmeyer-Peppas model kinetik modele uyduğu, n değeri $0,5 < n < 1,0$ arasında çıktığından, ilaç difüzyonu anormal (Fickian olmayan) difüzyon uyduğu gözlendi. Bu durum sıvının hidrojele difüzyon hızı, polimer zincirlerinin gevşeme hızından daha büyük olduğunu gösterir. Dolayısıyla Fick olmayan difüzyonda, hidrojelin şişme hızını, polimer zincirlerinin gevşeme (relaksasyon) hızı belirler. Anormal taşınım (karma difüzyon ve zincir gevşeme mekanizmaları) olduğunu gösterir. Yani ilaç difüzyonu ve hidrojel zincirleri gevşeme mekanizması birlikte kontrol edildiğini gösterir.

AA, AA-NaAlg, AA-NaAlg-PVP ve SSD ilave hidrojeller, antimikrobiyal uygulamaları için yeni yara sargı hidrojelleri olarak hazırlandı ve optimizasyonu gerçekleştirildi. Hazırlanan hidrojellerin tamamı beklendiği gibi antimikrobiyal aktivite sundu. En iyi mekanik özellikler 0,4 % MBA oranında görüldü. Bu sebeple sıvı absorpsiyon ve desorpsiyon çalışmaları 0,4 % MBA oranında yapıldı. Ayrıca pH'a duyarlı ve tersine çevrilebilen açma-kapama özelliğine sahip sıvı tutma özelliği gösterdi. İlaç salım çalışmasında ise silver sülfadiazini "beklendiği gibi" uzun sürede serbest bırakıldığı görüldü. Hidrojellerin şişme ve salım testleri yeterli özellik

sundu. Silver sülfadiazinli hidrojellerin FTIR ve DSC analizlerinden ilacın hidrojelin polimerik yapısı ile herhangi etkileşime girmediği görüldü.

Çalışmamızda üretilen 6 farklı hidrojel 2.2.1'de belirtilen biyomedikal uygulamada kullanmak için dikkate alınacak özelliklere uyum sağlamaktadır. Hazırlanan hidrojeller içindeki aktif ilaç SSD yarayı iyileştirme, yara sıvısı ile çözünebilen PVP'nin salımıyla yara kabuğu oluşumuna destek verme ve pH 'a duyarlı yüksek miktarda sıvı tutma kabiliyeti nedeniyle yaradaki atık dökünülerini / iltihaplarını absorbe etme özellikleri sebebiyle biyobozunur yara kapatıcı sistem olarak kullanılabileceği öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

Aderibigbe B.A., Buyana B., Alginate in Wound Dressings. *Pharmaceutics*, 2018, 10(2), 42. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10020042

Adiguzel Z., Sagnic S. A., Aroguz A. Z., Preparation and characterization of polymers based on PDMS and PEG-DMA as potential scaffold for cell growth, *Materials Science and Engineering: C*, 2017, 78(1), 942-948. https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.04.077

Ahearne M., Liu I.K., Yang Y., Mechanical Characterisation of Hydrogels for Tissue Engineering Applications. *Topics in Tissue Engineering, 2008, 4,* 1-16.

Ahmad A.M., Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. *Journal of Advanced Research, 2015, 6*(2), 105-121. https://doi.org/10.1016/j.jare.2013.07.006

Ahovan Z.A., Khosravimelal S., Eftekhari B.S., Mehrabi S., Hashemi A., Eftekhari S., Milan P.B., Mobaraki M., Seifalian A.M., Gholipourmalekabadi M., Thermo-responsive chitosan hydrogel for healing of full-thickness wounds infected with XDR bacteria isolated from burn patients: In vitro and in vivo animal model, International Journal of Biological Macromolecules, 239, 2020. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.08.239

Altay P. ve Başal G. (2010). Yara Örtüleri. *Electronic Journal of Textile Technologies, 4*(1), 109-121.

Arakawa H., Neault J. F., Tajmir-Riahi H. A., Silver(I) Complexes with DNA and RNA Studied by Fourier TransformInfrared Spectroscopy and Capillary Electrophoresis. *Biophysical Journal, 2001,81*, 580–1587. https://doi.org/10.1016/S0006-3495(01)75812-2

Aroguz A.Z., Baysal K., Adiguzel Z., Baysal B.M., Alginate/Polyoxyethylene and Alginate/Gelatin Hydrogels: Preparation, Characterization, and Application in Tissue Engineering . *Appl Biochem Biotechnol, 2014, 173,* 433–448. https://doi.org/10.1007/s12010-014-0851-0

Arslan K., Karahan Ö., Okuş A., Ünlü Y., Eryılmaz M.A., Ay S., Sevinç B., Comparison of topical zinc oxide and silver sulfadiazine in burn wounds: an experimental study, Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery, 2012, 18 (5):376-383. https://doi.org/10.5505/tjtes.2012.45381

Arunbabu D., Shahsavan H., Zhang W., Zhao B., Poly(AAc-co-MBA) Hydrogel Films: Adhesive and Mechanical Properties in Aqueous Medium. *The Journal of Physical Chemistry B, 2013, 117*, 441−449. https://doi.org/10.1021/jp3101688

Baysal K., Aroguz A.Z., Adiguzel Z., Baysal B.M., Chitosan/alginate crosslinked hydrogels: Preparation,characterization and application for cell growth purposes, *International Journal of Biological Macromolecules*, 2013, 59, 342–348. http://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2013.04.073

Bhuiyan A.Q., Rahman S., Rahaman M.S., Shajahan M., Dafader N., Improvement of Swelling Behaviour of Poly (Vinyl Pyrrolidone) and Acrylic Acid Blend Hydrogel Prepared By the Application of Gamma Radiation. *Organic Chemistry Current Research*, 2015, 4(2), 1-8, https://doi.org/10.4172/2161-0401.1000138.

Bigliardi P.L., Alsagoff S.A.L., El-Kafrawi H.Y., Pyon J.K., Wa C.T.C., Villa M.A., Povidone iodine in wound healing: A review of current concepts andpractices. *International Journal of Surgery, 2017, 44*, 260-268.

Brown M.S., Ashley B., Koh A., Wearable Technology for Chronic Wound Monitoring: Current Dressings, Advancements, and Future Prospects, Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 2018, 6(47). https://doi: 10.3389/fbioe.2018.00047

Bruschi M.L., 5-Mathematical models of drug release, Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems, Woodhead Publishing, 2015, 63-86. https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100092-2.00005-9

Caccavo D., Cascone S., Lamberti G., Barba A.A., Larsson A., Swellable Hydrogel-based Systems for Controlled Drug Delivery . *Smart Drug Delivery Systems*, 2016, 237-303. https://doi.org/10.5772/61792

Chalal S., Haddadine N., Bouslah N., Benaboura A., Preparation of Poly(acrylic acid)/silver nanocomposite by simultaneous polymerization-reduction approach for antimicrobial application, *Journal of Polymer Research*, 2012, 19-24. https://doi.org/10.1007/s10965-012-0024-1

Chen K., Chen G., Wei S., Yang X., Zhang D., Xu L., Preparation and property of high strength and low friction PVA-HA/PAA composite hydrogel using annealing treatment, *Materials Science and Engineering: C*, 2018, 91, 579-588. https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.05.080

Chien Y. W, Lin S., Drug Delivery: Controlled Release, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Vol. I, Ed.: J. Swarbrick, New York: Informa Healthcare USA, Inc, 2007, 1082-1103.

Cho D.W., Lee J. S., Jang J., Jung J. W., Park J. H., Pati F., Natural, synthetic and semi-synthetic polymers, *Organ Printing*, Morgan & Claypool Publishers, 2015, 7, 7-10.

Daemi H., Barikani M., Synthesis and characterization of calcium alginate nanoparticles, Scientia Iranica F, 2012, 19(6), 2023–2028. https://doi.org/10.1016/j.scient.2012.10.005

Daunton C., Kothari, S., Smith L.E., David S., A history of materials and practices for wound management, *Wound Practice and Research*, 2012, 20 (4), 174-186. https://www.researchgate.net/publication/256492792_A_history_of_materials_and_practices_for_wound_management

Değer T., Yoğun Bakımda Dekübit Ülserleri: Risk Faktörleri ve Önlenmesi. *Yoğun Bakım Dergisi, 2004, 4*(4), 244-253.

Dhumale V.A., Gangwar R.K., Datar S.S., Sharma R.B., Reversible Aggregation Control of Polyvinylpyrrolidone Capped Gold Nanoparticles as a Function of pH, Materials Express, 2012, 2(4):311-318. https://doi.org/10.1166/mex.2012.1082

Dizdar H., Aydemir B., Vatan C., *ISO 6892-1 ve ASTM E8 Çekme Deney Standartları Arasındaki Farklılıklar, 2018*. https://metaldunyasi.com.tr: https://metaldunyasi.com.tr/tr/guncel/88/iso-6892-1-ve-astm-e8-cekme-deney-standartlari-arasindaki-farkliliklar.html adresinden alındı.

Faedmaleki F., Shirazi F.H., Salarian A.A., Ashtianid H.A., Rastegar H., Toxicity Effect of Silver Nanoparticles on Mice Liver Primary Cell Culture and HepG2 Cell Line, Iranian Journal of Pharmaceutical Research, 2014, 13 (1): 235-242.

FDA (Food and Drug Administration), Sulfadiazine / Official Monographs. *The United States Pharmacopeial Convention*, 2012, 4707-4708. United States Pharmacopeial Convention: https://www.drugfuture.com/Pharmacopoeia/usp35/PDF/4707-4708%20Silver%20Sulfadiazine.pdf adresinden alındı.

Fertah M., Belfkira A., Dahmane E., Taourirte M, Brouillette F., Extraction and characterization of sodium alginate from Moroccan Laminaria digitata brown seaweed, *Arabian Journal of Chemistry, 2017, 10(2),* 3707–3714. https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.05.003

Folttmann H., Quadir A., Polyvinylpyrrolidone (PVP) – One of the Most Widely Used Excipients in Pharmaceuticals: An Overview. *Drug Delivery Technology, 2008, 8*, 6.

Fonder M.A., Treating the chronic wound: a practical approach to the care of nonhealing wounds and wound care dressings. *J Am Acad Dermatol, 2008, 58*, 185-206. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.08.048

Fox C.L., Topical therapy and the development of silver sulfadiazine. *Surgery, Gynecology & Obstetrics, 1983, 157*, 82–88.

Guans S., Li Y., Cheng C., Gao X., Gu X., Han X., Ye H., Manufacture of pH- and HAase-responsive hydrogels with on-demand and continuous antibacterial activity for full-thickness wound healing, International Journal of Biological Macromolecules, 2020, 164, 2418-2431. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.08.108

Gouda R., Baishya H., Qing Z., Application of Mathematical Models in Drug Release Kinetics of Carbidopa and Levodopa ER Tablets. *Journal of Developing Drugs, 2017, 6*(2), 171. https://doi.org/10.4172/2329-6631.1000171

Gregorova A.,Application of Differential Scanning Calorimetry to the Characterization of Biopolymers. *Intect*, 2015, 1-16. https://doi.org/10.5772/53822

Haaf F., Sanner A., Straub F., Polymers of N-Vinylpyrrolidone: Synthesis, Characterization and Uses. *Polymer Journal, 1985, 17*(1), 143-152.

Henton D.E., Powell C., Reim R.E., The Decomposition of Sodium Persulfate in the Presenceof Acrylic Acid . *Journal of Applied Polymer Science , 1997, 64*, 591–600. https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4628(19970418)64:3<591::AID-APP15>3.0.CO;2-0

Herndon D.N., Silver Sulfadiazine. *Total Burn Care*, Elsevier Health Sciences, 2012, 153-154.

Hoffman A.S., Hydrogels for Biomedical Applications. *Advanced Drug Delivery Reviews, 2002, 43*, 3-12. https://doi.org/10.1016/s0169-409x(01)00239-3

Hsu S.L., 20 - IR Spectroscopy, Editor(s): Geoffrey Allen, John C. Bevington, Comprehensive Polymer Science and Supplements, Pergamon, 1989, 429-468, ISBN 9780080967011,https://doi.org/10.1016/B978-0-08-096701-1.00020-3

Hudzicki J., Kirby-Bauer Disk Diffusion Susceptibility Test Protocol. American Society for Microbiology, 2016.

Jodar K.S.P., Balcão V.M., Chaud M.V., Tubino M., YoshidaV.M.H., Oliveira J., Vila M., Development and Characterization of a Hydrogel Containing Silver Sulfadiazine for Antimicrobial Topical Applications. *Journal of Pharmaceutical Sciences, 2015, 104*(7), 2241 – 2254. https://doi.org/10.1002/jps.24475

Kariduraganavar M.Y., Kittur A.A., . Kamble R.R., Chapter 1 - Polymer Synthesis and Processing, Natural and Synthetic Biomedical Polymers. Polymer Synthesis and Processing, Elsevier, 2014, 1-31.https://doi.org/10.1016/B978-0-12-396983-5.00001-6

Khanları S. ve Dube M.A., Effect of pH on Poly(acrylic acid) Solution Polymerization. *Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry, 2015, 52*, 587–592. https://doi.org/10.1080/10601325.2015.1050628

Kim J.S., Kuk E., Yu K.N., Kim J.H., Park S.J., Lee H.J., Antimicrobial Effects Of Silver Nanoparticles, Nanomed.: Nanotechnol. Biol. Med., 2007, 3, 95-101.

Koehler J., Brandl F.P., Goepferich A.M., Hydrogel wound dressings for bioactive treatment of acute and chronic wounds. *European Polymer Journal, 2018, 100*, 1-11. https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2017.12.046

Korsmeyer R.W., Lustig S.R., Peppas N.A., Solute and penetrant diffusion in swellable polymers. I. Mathematical modeling, the *Journal of Polymer Science*, Part B: Polym. Phys., 1986, 24, 395–408. https://doi.org/10.1002/polb.1986.090240214

Korsmeyer R.W, Gurny R., Doelker E., Buri P., Peppas N.A., Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers, *International Journal of Pharmaceutics, 1983, 15*(1), 25-35. https://doi.org/10.1016/0378-5173(83)90064-9

Li G., Wang S, Xue X, Qu X.J, Liu H.P., Monoclonal antibody-related drugs for cancer therapy, Drug Discov Ther., 2013, 7(5):178-84.

Li P., Liu S., Yang X., Du S., Tang W., Cao W., Zhou J., Gong X., Xing X., Low-drug resistance carbon quantum dots decorated injectable self-healing hydrogel with potent antibiofilm property and cutaneous wound healing, Chemical Engineering Journal, 2021, 403, 126387. https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.126387

Liang H, Nacharaju P, Friedman A, Friedman JM., Nitric oxide generating/releasing materials, *Future Science OA,2015, 1*, 1. https://doi.org/10.4155/fso.15.54

Liu Z., Miao Y., Wang Z.,Yin G., Synthesis and characterization of a novel super-absorbent based on chemically modified pulverized wheat straw and acrylic acid, *Carbohydrate Polymers, 2009, 77*(1), 131-135. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2008.12.019

Ma R., Xiong D., Miao F., Zhang J., Peng Y., Novel PVP/PVA hydrogels for articular cartilage replacement, *Materials Science and Engineering: C, 2009, 29*(6), 1979-1983. https://doi.org/10.1016/j.msec.2009.03.010

Machín R., Isasi J.R., Vélaz I., Hydrogel matrices containing single and mixed naturalcyclodextrins Mechanisms of drug release. *European Polymer Journal*, 2013, 49, 3912–3920. https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2013.08.020

Magalhães A.S., Neto M., Bezerra M., Ricardo N., Feitosa J., Application of ftir in the determination of acrylate content in poly(sodium acrylate-CO-acrylamide) superabsorbent hydrogels. *Química Nova, 2011, 35*(7), 1464-1467. https://doi.org/10.1590/S0100-40422012000700030

Martínez-Gómez F., Guerrero J., Matsuhiro B., Pavez J., In vitro release of metformin hydrochloride from sodium alginate/polyvinyl alcohol hydrogels, *Carbohydrate Polymers, 2017, 155*, 182-193. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.08.079

Bruschi M.L., 5-Mathematical models of drug release, Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems, Woodhead Publishing, 63-86, 2015. https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100092-2.00005-9

Mathlouthi M. ve Koenig J.L., Vibrational Spectra of Carbohydrates. *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry, 1986, 44*, 7-89. https://doi.org/10.1016/S0065-2318(08)60077-3

Mcdonnell G. ve Russell A.D., Antiseptics and Disinfectants: Activity, Action, and Resistance -Silver sulfadiazine . *Clinical Microbiology Reviews-American Society for Microbiology, 1999, 12*(1), 147–179.

Mehta M.A., Shah S., Ranjan V., Sarwade P., Philipose A., Comparative study of silver-sulfadiazine-impregnated collagen dressing versus conventional burn dressings in second-degree burns. *J Family Med Prim Care, 2019, 8*, 215-219. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_291_18

Metcalf D.G., Haalboom M., Bowler P., Gamerith C., Elevated wound fluid pH correlates with increased risk of wound infection, *Burn Wound Medicine, 2019, 26*, 1001662. https://doi.org/10.1016/j.wndm.2019.100166

Milne T., Brennan A.H., Glenn B.H., Source book of Methods of Analysis for Biomass and Biomass Conversion Processes, Elsevier Applied Science, London, ICTA, ASTM E 473-85, 1990, ISBN 1-85166-527-7.

Mogoşanu G.D., Grumezescu A.M., Natural and synthetic polymers for wounds and burns dressing, *International Journal of Pharmaceutics*, 2014, 463(2), 127-136. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.12.015

Mortamet A.C., Pethrick R.A., Redox initiated free radical polymerization of 4-methylstyrene, *Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry, 2015,* 52, 587–592. https://doi.org/10.1002/app.34455

Moyano A.J., Mas C.R., Colque C.A., Smania A.M., Dealing with biofilms of Pseudomonas aeruginosaand Staphylococcus aureus: In vitro evaluation of anovel aerosol formulation of silver sulfadiazine, *Burn, 2020, 46*, 128-135. https://doi.org/10.1016/j.burns.2019.07.027

Mredha T.I., Pathak S.K., Tran V.T., Cui J., Jeon I., Hydrogels with superior mechanical properties from the synergistic effectin hydrophobic–hydrophilic copolymers. *Chemical Engineering Journal, 2019, 362* , 325-338. https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.12.023

Muchová M., Münster L., Capáková Z., MikulcováIvo V., Kuřitka I., Vícha J., Design of dialdehyde cellulose crosslinked poly(vinyl alcohol) hydrogels for transdermal drug delivery and wound dressings, Materials Science and Engineering: C, 2020, 111242, 116. https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111242

Munhoz D.R., Bernardo M.P., Malafatti J.O.D., Moreira F.K.V., Mattoso L.H.C., Alginate films functionalized with silver sulfadiazine-loaded [Mg-Al] layered double hydroxide as antimicrobial wound dressing. *International Journal of Biological Macromolecules, 2019, 141*, 504-510. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.09.019

Naficy S., Kawakami S., Sadegholvaad S., Wakisaka M., Spinks G.M., Mechanical properties of interpenetrating polymer network hydrogels based on hybrid ionically and covalently crosslinked networks. *Journal of Applied Polymer Science, 2013, 130* (4), 2504-2513. http://doi.org/10.1002/APP.39417

Nikjoo D., Polimer Karışımları Kullanılarak Nanokompozit Jellerin Hazırlanması, Karakterizasyonu ve Biomedikal Uygulamaları. İstanbul : İstanbul Üniversitesi, 2015.

Nímia H.H., Carvalho V.F., Isaac C., Souza F.Á., Gemperli R., Paggiaro A.O., Comparative study of Silver Sulfadiazine with other materials for healing and infection prevention in burns: A systematic review and meta-analysis. *Burns, 2019, 45*, 282-292. https://doi.org/10.1016/j.burns.2018.05.014

Ohara T., Sato T., Shimizu N., Prescher G., Acrylic Acid and Derivatives. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, New York: Wiley, 2020, 161. https://doi.org/10.1002/14356007.a01_161.pub4

Paarakh M.P., Jose P.A., Setty C., Christoper G.V.P., Release Kınetics – Concepts And Applıcations, International Journal of Pharmacy Research & Technology, 2018, 8,12-20.

Peppas N.A., Khare A.R., Preparation, structure and diffusional behavior of hydrogels in controlled release, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1993, 11, 1-35.

Peppas N.A., Mikos A.G., Preparation methods and structure of hydrogels, *Hydrogels in Medicine and Pharmacy,1986, 1*.

Parsak C. K., Sakman G., Çelik Ü., Yara İyileşmesi, Yara Bakımı ve Komplikasyonları, Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 2007, 16, 2(145-159).

Petkovsek Z. ve diğ. (2010). Petkovsek Z., Elersic K., Gubina M., Zgur-Bertok D., Starcic Erjavec M., Virulence potential of Escherichia coli isolates from skin and soft tissue infections . *Journal of Clinical Microbiology, 48*(9), 3462-3463. https://doi.org/10.1128/JCM.01421-08

Pragłowska J.R., Janus Ł., Piątkowski M., Sierakowska A., Matysek D., ZnO nanorods functionalized with chitosan hydrogels crosslinked with azelaic acid for transdermal drug delivery, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2020, 194, 111170. https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111170

Preethi G.U., Unnikrishnan B.S., Sreekutty J., Archana M.G., Anupama M.S., Shiji R., Pillai K. R., Joseph M. M., Syama H.P., Sreelekha T.T., Semi-interpenetrating nanosilver doped polysaccharide hydrogel scaffolds for cutaneous wound healing, International Journal of Biological Macromolecules, 2020, 142, 712-723. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.10.012

Prieto M.J., Bacigalupe D., Pardini O., Amalvy J.I., Venturini C., Morilla M.J., Romero E.L., Nanomolar cationic dendrimeric sulfadiazine as potential antitoxoplasmic agent, *International Journal of Pharmaceutics*, 2006, 326(1–2), 160-168. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.05.068

Rife H. M., Walker C., Walker A.H., Polymerization of Acrylic Acid Aqueous Solution, Union Carbide and Carbon Corporation, United States Patent Office, 1953, Serial No. 378,687, 9 Claims (C. 260-296).

Ritger P. L., Peppas N.A., A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs. *Journal of Controlled Release, 1987, 5*(1), 23-36.

Robinson, R. A. ve Stokes R. H., *Electrolyte solutions* (Cilt 2). London: Butterworths, 1968.

Rothschild W.G., Binding of hydrogen donors by peptide groups of lactams. Identity of the interaction sites. *J. Am. Chem. Soc., 1972, 94,* 8676–8683. https://doi.org/10.1021/ja00780a005

Rosiak J. M, Yoshii F., Hydrogels and their medical applications, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms, 1999, 151 (1–4), 56-64. https://doi.org/10.1016/S0168-583X(99)00118-4

Sabzevari R., Roushandeh A.M., Mehdipour A., Alini M., Roudkenar M.H., SA/G hydrogel containing hCAP-18/LL-37-engineered WJ-MSCs-derived conditioned medium promoted wound healing in rat model of excision injury, Life Sciences, 2020, 261, 118381. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118381

Shende P., Desal A., Impact and Scope of İntelligent Textiles in Health Care. *Journal of Bioequivalence & Bioavailability, 2017, 9*(6), 577-584. https://doi.org/10.4172/jbb.1000364

Shinyashiki N., Imoto D., Yagihara S., Broadband dielectric study of dynamics of polymer and solvents in poly(vinyl pyrrolidone)/normal alcohol mixtures. *J. Phys. Chem. B, 2007, 111*, 2181–2187. https://doi.org/10.1021/jp065414e

Sigma-Aldrich, IR Spectrum Table & Chart, 2020. https://www.sigmaaldrich.com/technical-documents/articles/biology/ir-spectrum-table.html#ir-spectrum-table-by-range

Silverstein R. M., Webster F. X., Spectrometric Identification of Organic Compounds. K. R. Jennings içinde, *Organic Mass Spectrometry*, New York: Wiley, 1998, 6.

Singhvi G., Singh M., Revıew: In-Vıtro Drug Release Characterızatıon Models. *International Journal of Pharmaceutical Studies and Research*, 2011, 2(1), 77-84, ISSN 2229-4619.

Skoog D., West D., *Principles of Instrumental Analysis.* New York, Holt Rinehart and Winston, 1971.

Soares, J.P., Santos J.E., Chierice G.O., Cavalheiro E.T.G., Thermal behavior of alginic acid and its sodium salt. *Eclética Química, 2004*, *29*(2), 1. https://doi.org/10.1590/S0100-46702004000200009

Sop E.S., Doku Genişletme Amaçlı Hidrojel Sentezi, Karakterizasyonu ve Şişme Kinetiği, 2013, *16(1)*, Ankara: Hacettepe Üniversitesi.

Stashak T.S., Farstvedt E., Othic A., Update on Wound Dressing: Indications and Best Use. *Clinical Techniques in Equine Practice*, 2004, 148-163. https://doi.org/10.1053/j.ctep.2004.08.006

Storm-Versloot M.N., Vos C.G., Ubbink D.T., Vermeulen H., Topical silver for preventing wound infection, *Cochrane database of systematic reviews*, *2010*, 3. https://doi.org/10.1002/14651858.CD006478.pub2. PMID 20

Todica M., Stefan R., Pop C.V., Olar L., IR and Raman Investigation of Some Poly(acrylic) Acid Gels in Aqueous and Neutralized State. *Acta Physıca Polonıca A*, 2015, 125. https://doi.org/10.12693/APhysPolA.128.128

Tong S.Y.C., Davis J.S., Eichenberger E., Holland T..L., Fowler V.G. Jr., Staphylococcus aureus Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. *Clinical Microbiology Reviews, 2015, 28*(3), 603-661. https://doi.org/10.1128/CMR.00134-14

Uysal İ., Poli(vinil eter) bazlı ampifilik hidrojellerin sentezi ve kontrollü ilaç salım uygulamaları, Yüksek Mühendislik Tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2001.

Uzun M.A., Review of wound management materials. Journal of Textile Engineering & Fashion Technology, 2018, 4(1), 53-59. https://doi.org/10.15406/jteft.2018.04.00121

Wahid F., Hu X., Chu L., Jia S., Xie Y., Zhong C., Development of bacterial cellulose/chitosan based semi-interpenetrating hydrogels with improved mechanical and antibacterial properties, *International Journal of Biological Macromolecules, 2019, 122*, 380-387. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.10.105

Wang, A.Q., Superabsorbent nanocomposite based on sodium alginate, *Carbohydrate Polymers 2018, 190, 295-306.* https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.02.088

Wang W. ve Wang A., Synthesis and swelling properties of pH-sensitive semi-IPN superabsorbent hydrogels based on sodium alginate-g-poly(sodium acrylate) and polyvinylpyrrolidone. *Carbohyydrate polymers, 2010, 80 (4), 1028-1036.* https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2010.01.020

Wang, H., Qiao X., Chen J., Ding S., Preparation of Silver Nanoparticles by Chemical Reduction Method. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2002, 256, 111-115. https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2004.12.058

Winter G.D., *Nature, 1962, 193*, 293-294.

White R. J., Cooper R., Silver sulphadiazine: A review of the evidence . *Wounds UK* , 2005, 51-61.

Woo K., Heil J., A prospective evaluation of methylene blue and gentian violet dressing for management of chronic wounds with local infection. *International Wound Journal*, 2017, 14, 6. https://doi.org/10.1111/iwj.12753

Xia, L., Xie, R., Ju, X., Wang W., Chen Q., Chu L., Nano-structured smart hydrogels with rapid response and high elasticity. *Nature Communications*, 2013, 4, 2226. https://doi.org/10.1038/ncomms3226

Xiang J., Shen L., Hong Y., Status and future scope of hydrogels in wound healing: Synthesis, materials and evaluation, European Polymer Journal, 2020, 130, 109609. https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2020.109609

Yang K., Han Q., Chen B., Zheng Y., Zhang K., Li Q., Wang J., 2018, Antimicrobial hydrogels: promising materials for medical application. *International Journal of Nanomedicine*, 2018, 13, 2217–2263. https://doi.org/10.2147/IJN.S154748

Yassue-Cordeiro H., Zandonai C.H., Genesi B.P., Lopes P.S., Sanchez-Lopez E., Garcia L.M., Fernandes-Machado R.C.N., Severino P., Souto, E. B., Silva F.C., Development of Chitosan/Silver Sulfadiazine/Zeolite Composite Films for Wound Dressing, *Pharmaceutics*, *2019, 11*, 535. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11100535

Zhao H., Huang J., Li Y., Lv X., Zhou H., Wang H., Xu Y., Wang C., Wang J., Liu Z., ROS-scavenging hydrogel to promote healing of bacteria infected diabetic wounds, Biomaterials, 2020, 258, 120286. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.120286

Zhang A., Liu Y., Qin D., Sun M., Wang T., Chen X., Research status of self-healing hydrogel for wound management: A review, International Journal of Biological Macromolecules, 2020, 164, 2108-2123. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.08.109

Zepon M.K., Petronilho F., SoldiV., Salmoria G.V., Kanis L.A., Production and characterization of cornstarch/cellulose acetate/silver sulfadiazine extrudate matrices. Materials Science and Engineering: C, 2014, 44, 225-233. https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.08.011

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Güler SAYILI
Doğum Yeri	Devrekani-Kastamonu
Doğum Tarihi	05.09.1984
Uyruğu	☑ T.C. ❒ Diğer:
Telefon	05375690545
E-Posta Adresi	gulersayili@gmail.com
Web Adresi	-



Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	Dicle Üniversitesi
Fakülte	Ziya Gökalp Eğitim Fakültesi
Bölümü	Matematik ve Fen Bilimleri Eğitimi Bölümü
Mezuniyet Yılı	2008

Yüksek Lisans	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Enstitü Adı	Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Anabilim Dalı	Kimya Anabilim Dalı
Programı	Fiziksel Kimya

Makale ve Bildiriler
1) IUPAC-2015 45 th World Chemistry Congress, Busan, Güney Kore, 9-14 Ağustos 2015, pp.34-34; “The Preparation, Characterization and Swelling of Crosslinked Hydrogel as Sodium alginate-g-poly (Sodium acrylate)/Polyvinylpyrrolidone for Controlled Growth of Cells” adı ile sözel sunum sunulmuştur.
2) Internatıonal Conference on Environmental Science And Technology, Antalya, Türkiye, 14-17 Mayıs 2014, pp.197-197, "Preparation And Characterization Of The Super-Adsorbent Hydrogel For Wastewater Treatment " adı ile poster sunum olarak sunulmuştur.