



**TENDON VE KIKIRDAK DOKU TEDAVİSİ İÇİN BİYOUYUMLU
HİDROJEL ÜRETİMİ VE KARAKTERİZASYONU**

Evrin SEVER

**DOKTORA TEZİ
KİMYA ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

TEMMUZ 2024

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Evrin SEVER

08/07/2024

TENDON VE KIKIRDAK DOKU TEDAVİSİ İÇİN BİYOUYUMLU HİDROJEL ÜRETİMİ VE KARAKTERİZASYONU

(Doktora Tezi)

Evrin SEVER

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Temmuz 2024

ÖZET

Sunulan çalışmada, tendon ve kıkırdak doku tedavilerine yönelik olarak doğal ve yapay polimerler ile farklı birleşim oranlarında iç içe geçmiş ağ yapıda (IPN) hidrojeller hazırlandı. Tendon doku tedavisine yönelik olarak Na-Aljinat ve jelatin doğal polimerlerinin farklı hacimsel oranlarda bir araya getirilmesiyle ve Gluteraldehit (GA) varlığında çapraz bağlanarak yarı-IPN tipi hidrojeller elde edildi. Bu hidrojeller sentez aşamasında Montmorillonit (MMT) kil minerali ilavesiyle MMT içeren hidrojeller olarak çeşitlendirildi. Kıkırdak doku tedavisi için ise 2-hidroksietilmetakrilat (HEMA) monomeri amonyum persülfat ve sodyum meta-bisülfat ($(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) redoks başlatıcı çifti varlığında polimerleştirilirken eş zamanlı etilenglikoldimetakrilat (EGDMA) ile çapraz bağlandı. PHEMA oluşumu sırasında ortama farklı hacimsel oranlarda jelatin çözeltisi eklenerek yarı-IPN tipi, jelatin çözeltisi ile GA de eklenerek tam-IPN tipi hidrojeller sentezlendi. Elde edilen ürünlerin şişme-bozunma testleri, taramalı elektron mikroskobu (SEM), Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR) ve X-ışını kırınım (XRD) analizleri ile karakterizasyonları yapıldı. Karakterizasyon sonuçları değerlendirilerek etken madde yüklemek üzere uygun nitelikteki hidrojellere karar verildi. Ardından, tendon ve kıkırdak doku tedavilerinde hasar görmüş bölgelere etken madde salımı yapmak üzere hidrojellere ağrı kesici, anti-inflamatuar etki için Naproksen Sodyum ve antibiyotik olarak Sefazolin Sodyum yüklendi. Bunlarla birlikte iyileşmeye destek olması amacıyla hidrojellere B₆ vitamini Pridoksin ile kofaktör Mg^{2+} iyonu tuzu Magnezyum asetat tetrahidrat da yüklendi. Hidrojellerden bu etken maddelerin kontrollü salım davranışları UV Spektrofotometresi ve Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi (AAS) ile takip edildi. Son olarak, etken madde salımlarında sistemin difüzyon tipini belirlemek için hidrojellerin salım kinetiği incelendi.

Bilim Kodu : 20107
Anahtar Kelimeler : Hidrojel, IPN, kontrollü salım, naproksen, sefazolin, pridoksin, magnezyum, salım kinetiği
Sayfa Adedi : 152
Danışman : Prof. Dr. Mehlika PULAT

THE SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF BIOCOMPATIBLE HYDROGEL FOR TENDON AND CARTILAGE TISSUE TREATMENT

(Ph. D. Thesis)

Evrin SEVER

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

July 2024

ABSTRACT

In the presented study, Interpenetrating Polymer Network (IPN) hydrogels were prepared with natural and synthetic polymers in various combination ratios for tendon and cartilage tissue treatments. Semi-IPN type hydrogels for tendon tissue treatment were obtained by combining Na-Alginate and gelatin natural polymers in different volumetric ratios and cross-linking in the presence of Glutaraldehyde (GA). These hydrogels were diversified into MMT-containing hydrogels by adding Montmorillonite (MMT) clay mineral during the synthesis stage. 2-hydroxyethylmethacrylate (HEMA) monomer was polymerized in the presence of ammonium persulfate and sodium meta-bisulfite ((NH₄)₂S₂O₈/Na₂S₂O₅) redox initiator pair and simultaneously crosslinked with ethyleneglycoldimethacrylate (EGDMA) for cartilage tissue treatment. During the formation of PHEMA, semi-IPN type hydrogels were synthesized by adding gelatin solution in different volumetric ratios to the medium, and full-IPN type hydrogels were synthesized by adding both gelatin solution and GA. The obtained products were characterized by swelling-degradation test, scanning electron microscope SEM, Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR) and X-ray diffraction (XRD) analyses. By evaluating the characterization results, proper hydrogels were decided to load the active ingredient. Then, Naproxen Sodium for analgesic and anti-inflammatory effects and Cefazolin Sodium as an antibiotic were loaded into the hydrogels to release the active ingredient into the damaged areas on tendon and cartilage tissue treatments. In addition, vitamin B₆ Pyridoxine and cofactor Mg²⁺ ion salt Magnesium acetate tetrahydrate were also loaded into the hydrogels to support healing. The controlled release behavior of these active ingredients through the hydrogels was monitored by UV Spectrophotometry and Atomic Absorption Spectroscopy (AAS). Finally, the release kinetics of the hydrogels were investigated to determine the diffusion type of system at active ingredient release.

Science Code : 20107

Key Words : Hydrogel, IPN, controlled release, naproxen, cefazolin, pyridoxin,
Number magnesium, release kinetic

Page Number : 152

Supervisor : Asst. Prof. Dr. Mehlika PULAT

TEŞEKKÜR

İlk teşekkürümü bütün hayatım boyunca desteklerini, inançlarını ve sevgilerini hep hissettiğim canım annem ve babama sunmak isterim. İyi ki varsınız.

Doktora çalışma sürecimde hem hayat hem akademik tecrübesiyle desteğini benden esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mehlika PULAT'a sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Sunulan doktora çalışması, Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenerek yürütülmüştür. FDK-2021-6920 nolu projemize verdikleri katkıdan dolayı Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne teşekkür ederim.

Yollarımızın önce sınavlarla sonrasında kurullarla kesiştiği ve iyi ki de kesiştiği saygıdeğer hocam Prof. Dr. Meral KARAKIŞLA'ya beni sabırla dinlediği ve yol gösterdiği için teşekkür ederim.

Yıllardır öğrencisi olduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. Hayrettin TÜMTÜRK'e bana olan anlayışı ve sabrı için teşekkür ederim.

En umutsuz ve sıkıntılı anlarımda her zaman bir ağabey gibi yol gösteren, yardımcı olan, motivasyon sağlayan saygıdeğer hocam Doç. Dr. Ertan YILDIRIM'a teşekkür ederim.

Yıllar önce bir FT-IR analizinin bizi tanıştırdığı kıymetli abim, kardeşim Doç. Dr. Yunus ÖZEN'e dostluğu ve bütün destekleri için teşekkür ederim.

Yine bir Fotonik Lab. kazanımım abim, kardeşim Öğr. Gör. Dr. Halil İbrahim EFKERE'ye dostluğu ve yardımları için teşekkür ederim.

SEM analizleri konusunda öngörüsü ve katkıları için Prof. Dr. Zekiye SULUDERE'ye de teşekkürü bir borç bilirim.

Laboratuvarıda tanışıp birbirimize çok şey kattığımız, kahve muhabbetlerimizin hiç bitmediği arkadaşım Ezgi Ece DOĞAN'a destekleri ve dostluğu için teşekkür ederim.

Lab. 116'yı ve doktora sürecimde her türlü telaşı paylaştığım arkadaşlarım Dr. Öğr. Üyesi Gökçe ÇALIŞ İSMETOĞLU ve Araş. Gör. Özge BAYRAK LAÇİN'e teşekkür ederim.

Yardımlarını esirgemeyen, güler yüzleri ve kahveleriyle motivasyonumu arttıran arkadaşlarım Dr. Öğretim Üyesi Kübra ÖZKAN HÜKÜM, Araş. Gör. Görkem LİMAN ve Emrecaan YILDIZ'a teşekkür ederim.

Şimdi farklı yerlerde doktora sürecimize devam ettiğimiz arkadaşlarım Ayşenur ARSLAN ve Selinay ÖZEL'e tüm destekleri ve dostlukları için teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	xiv
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xv
RESİMLERİN LİSTESİ	xix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xx
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Hidrojeller	5
2.1.1. Hidrojellerde suyun konumu.....	6
2.1.2. Hidrojellerin sınıflandırılması.....	7
2.1.3. Fiziksel ve kimyasal çapraz bağlı hidrojeller.....	8
2.1.4. İyonik hidrojeller.....	9
2.1.5. İç içe geçmiş ağ yapılı (IPN) hidrojeller	11
2.1.6. Hidrojellerde şişmeyi etkileyen faktörler.....	13
2.1.7. Hidrojellerin avantajları	14
2.2. Kontrollü Salım.....	15
2.3. Kontrollü Salım Mekanizmaları.....	18
2.3.1. Difüzyon kontrollü salım sistemleri.....	18
2.3.2. Kimyasal kontrollü salım sistemleri	20
2.3.3. Çözücünün harekete geçirdiği salım sistemleri.....	22
2.4. Salım Kinetiği	24

	Sayfa
2.5. Tendon ve Kıkırdak Doku.....	28
2.6. Hidrojellerin Sentezinde Kullanılan Önemli Kimyasallar	30
2.6.1. Sodyum Aljinat	30
2.6.2. Na-CMC.....	31
2.6.4. HEMA	34
2.6.5. MMT	34
2.7. Hidrojellerden Salımı Gerçekleştirilen Etken Maddeler.....	36
2.7.1. Naproksen Sodyum	36
2.7.3. Pridoksin (B ₆ Vitamini).....	37
2.7.4. Magnezyum asetat tetrahidrat	38
3. DENEYSEL KISIM.....	39
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Cihazlar	39
3.2. Hidrojellerin Hazırlanması.....	40
3.2.1. Tendon doku tedavisine yönelik hidrojellerin hazırlanması	40
3.2.2. Kıkırdak doku tedavisine yönelik hidrojellerin hazırlanması	45
3.3. Hidrojel Oluşum Verimlerinin Gravimetrik Olarak İncelenmesi	49
3.4. Hidrojellerin Şişme Davranışlarının İncelenmesi	50
3.4.1. Hidrojellerin zamana bağlı şişme davranışlarının incelenmesi.....	50
3.4.2. Hidrojellerin sıcaklığa bağlı şişme davranışlarının incelenmesi.....	50
3.4.3. Hidrojellerin pH'a bağlı şişme davranışlarının incelenmesi	50
3.5. Hidrojellerin Bozunma Davranışlarının İncelenmesi.....	51
3.6. FT-IR Analizi	51
3.7. SEM Analizi.....	51
3.8. XRD Analizi.....	52
3.9. Etken Madde Yüklü Hidrojellerin Hazırlanması	52
3.10. Hidrojellerden Etken Madde Salım Davranışlarının İncelenmesi.....	53

Sayfa

3.10.1. Naproxen Sodyum, Sefazolin ve Pridoksin salımlarının UV-spektrofotometresi ile incelenmesi.....	53
3.10.2. Mg asetat tetrahidrat salımının AAS ile incelenmesi.....	57
4. DENEYSEL BULGULAR VE YORUM	59
4.1. Tendon Doku Tedavisine Yönelik Hidrojellerin Hazırlanması ve Karakterizasyonu.....	59
4.1.1. Tendon doku tedavisine yönelik hidrojellerin oluşumlarının incelenmesi.....	59
4.1.2. Tendon doku tedavisine yönelik hidrojellerin oluşum verimlerinin değerlendirilmesi.....	61
4.1.3. Tendon doku tedavisine yönelik hidrojellerin şişme davranışlarının incelenmesi.....	63
4.1.4. Tendon doku tedavisine yönelik hidrojellerin bozunma davranışlarının incelenmesi.....	71
4.1.5. Tendon doku tedavisine yönelik hidrojellerin FT-IR analizi	72
4.1.6. Tendon doku tedavisine yönelik hidrojellerin SEM analizi.....	74
4.1.7. Tendon doku tedavisine yönelik hidrojellerin XRD analizi	74
4.2. Kıkırdak Doku Tedavisine Yönelik Hidrojellerin Hazırlanması ve Karakterizasyonu.....	76
4.2.1. Kıkırdak doku tedavisine yönelik hidrojellerin oluşumlarının incelenmesi.....	77
4.2.2. Kıkırdak doku tedavisine yönelik hidrojellerin oluşum verimlerinin değerlendirilmesi.....	79
4.2.3. Kıkırdak doku tedavisine yönelik hidrojellerin şişme davranışlarının incelenmesi.....	81
4.2.4. Kıkırdak doku tedavisine yönelik hidrojellerin bozunma davranışlarının incelenmesi.....	90
4.2.5. Kıkırdak doku tedavisine yönelik hidrojellerin FT-IR analizi	91
4.2.6. Kıkırdak doku tedavisine yönelik hidrojellerin SEM analizi.....	92
4.3. Tendon ve Kıkırdak Doku Tedavisine Yönelik Hidrojellere Etken Madde Yüklenmesi	93

Sayfa

4.4. Tendon ve Kıkırdak Doku Tedavisine Yönelik Hidrojellerden Etken Maddelerin Salımlarının İncelenmesi	94
4.4.1. Naproksen Sodyum	94
4.4.2. Sefazolin Sodyum	99
4.4.3. Pridoksin	102
4.4.4. Magnezyum Asetat Tetrahidrat.....	106
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	111
KAYNAKLAR	115
EKLER.....	133
EK-1. BRT Çözeltilerinin Hazırlanması.....	134
EK-2. (AJ) ₂ , (CJ), (AC) ve (AJ) ₂ -MMT, (CJ)-MMT, (AC)-MMT Hidrojellerinin Şişme Değerlerinin Zamanla Değişimi	134
EK-3. Na-Aljinat, Jelatin ve (AJ) Serisi Şerit Hidrojellerin Şişme Değerlerinin Zamanla Değişimi	135
EK-4. MMT Katkılı Şerit Hidrojellerin Şişme Değerlerinin Zamanla Değişimi	135
EK-5. (AJ) ₂ , (CJ), (AC) ve (AJ) ₂ -MMT, (CJ)-MMT, (AC)-MMT Hidrojellerinin Şişme Değerlerinin Sıcaklıkla Değişimi	136
EK-6. (AJ) ₂ , (CJ), (AC) ve (AJ) ₂ -MMT, (CJ)-MMT, (AC)-MMT Hidrojellerinin Şişme Değerlerinin pH'la Değişimi	136
EK-7. (AJ) ₂ ve (AJ) ₂ -MMT Şerit Hidrojellerine Ait Bozunma Sonuçları	136
EK-8. (H3A) Serisi Hidrojellerinin Şişme Değerlerinin Zamanla Değişimi	137
EK-9. (H5A) Serisi, Aljinat ve PHEMA Hidrojellerinin Şişme Değerlerinin Zamanla Değişimi	138
EK-10. (H5J) _Y ve PHEMA Hidrojellerinin Şişme Değerlerinin Zamana Bağlı Değişimi	139
EK-11. (H5J) _T ve Jelatin Hidrojellerinin Şişme Değerlerinin Zamana Bağlı Değişimi	140
EK-12. (H3A) _Y /(H5A) _Y , (H3A) _T /(H5A) _T ve PHEMA Hidrojellerinin Şişme Değerlerinin Sıcaklığa Bağlı Değişimi	141
EK-13. (H5J) _Y ve PHEMA Hidrojellerinin Şişme Değerlerinin Sıcaklığa Bağlı Değişimi	141

Sayfa

EK-14. (H ₅ J) _T ve Jelatin Hidrojellerinin Şişme Değerlerinin Sıcaklığa Bağlı Değişimi	142
EK-15. (H ₃ A) _Y /(H ₅ A) _Y ve (H ₃ A) _T /(H ₅ A) _T Hidrojellerinin Şişme Değerlerinin pH'a Bağlı Değişimi	142
EK-16. (H ₅ J) _Y ve (H ₅ J) _T Hidrojellerinin Şişme Değerlerinin pH'a Bağlı Değişimi	143
EK-17. (H ₅ J) _Y ve PHEMA Disk Hidrojellerine Ait Bozunma Sonuçları	143
EK-18. (H ₅ J) _T ve Jelatin Disk Hidrojellerine Ait Bozunma Sonuçları	144
EK-19. (AJ) ₂ ve (AJ) ₂ -MMT Hidrojellerine Ait Naproksen Sodyum Toplam Salım Sonuçları	144
EK-20. (H ₅ J) _Y -3 ve (H ₅ J) _T -3 Hidrojellerine Ait Naproksen Sodyum Toplam Salım Sonuçları	145
EK-21. (AJ) ₂ ve (AJ) ₂ -MMT Hidrojellerinin Naproksen Sodyum Salım Kinetiği Sonuçları	145
EK-22. (H ₅ J) _Y -3 ve (H ₅ J) _T -3 Hidrojellerinin Naproksen Sodyum Salım Kinetiği Sonuçları	146
EK-23. (AJ) ₂ ve (AJ) ₂ -MMT Hidrojellerine Ait Sefazolin Sodyum Toplam Salım Sonuçları	146
EK-24. (H ₅ J) _Y -3 ve (H ₅ J) _T -3 Hidrojellerine Ait Sefazolin Sodyum Toplam Salım Sonuçları	146
EK-25. (AJ) ₂ ve (AJ) ₂ -MMT Hidrojellerinin Sefazolin Sodyum Salım Kinetiği Sonuçları	147
EK-26. (H ₅ J) _Y -3 ve (H ₅ J) _T -3 Hidrojellerinin Sefazolin Sodyum Salım Kinetiği Sonuçları	147
EK-27. (AJ) ₂ ve (AJ) ₂ -MMT Hidrojellerine Ait Pridoksin Toplam Salım Sonuçları	147
EK-28. (H ₅ J) _Y -3 ve (H ₅ J) _T -3 Hidrojellerine Ait Pridoksin Toplam Salım Sonuçları	148
EK-29. (AJ) ₂ ve (AJ) ₂ -MMT Hidrojellerinin Pridoksin Salım Kinetiği Sonuçları	148
EK-30. (H ₅ J) _Y -3 ve (H ₅ J) _T -3 Hidrojellerinin Pridoksin Salım Kinetiği Sonuçları	148
EK-31. (AJ) ₂ ve (AJ) ₂ -MMT Hidrojellerine Ait Mg Toplam Salım Sonuçları	149
EK-32. (H ₅ J) _Y -3 ve (H ₅ J) _T -3 Hidrojellerine Ait Mg Toplam Salım Sonuçları	149
EK-33. (AJ) ₂ ve (AJ) ₂ -MMT Hidrojellerinin Mg Salım Kinetiği Sonuçları	150

Sayfa

EK-34. (H ₅ J) _Y -3 ve (H ₅ J) _T -3 Hidrojellerinin Mg Salım Kinetiği Sonuçları.....	150
ÖZGEÇMİŞ	151

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Salım mekanizmasına bağlı n değerleri	28
Çizelge 3.1. Üretilen hidrojellerin kodları ve hazırlanma koşulları.....	43
Çizelge 3.2. (AJ) serisi hidrojellerin kodları ve hazırlanma koşulları	45
Çizelge 3.3. Yarı-IPN ve tam-IPN tipi HEMA-Aljinat disk hidrojellerin adlandırılması ve hazırlanma koşulları	48
Çizelge 3.4. Yarı-IPN ve tam-IPN tipi HEMA-Jelatin disk hidrojellerin adlandırılması ve hazırlanma koşulları	49
Çizelge 3.5. Hidrojellere yüklenen etken maddeler ve yükleme miktarları	53
Çizelge 3.6. AAS analiz koşulları.....	57
Çizelge 4.1. Tendon doku tedavisine yönelik hazırlanan hidrojellere ait oluşum verimleri	62
Çizelge 4.2. Kıkırdak doku tedavisine yönelik hazırlanan (H ₃ A) ve (H ₅ A) disk hidrojellerine ait oluşum verimleri.....	79
Çizelge 4.3. Kıkırdak doku tedavisine yönelik hazırlanan (H ₅ J) disk hidrojellerine ait oluşum verimleri	80
Çizelge 4.4. Hidrojellerden Naproksen Sodyum salımına ait kinetik parametreler	99
Çizelge 4.5. Hidrojellerden Sefazolin Sodyum salımına ait kinetik parametreler.....	102
Çizelge 4.6. Hidrojellerden Pridoksin salımına ait kinetik parametreler	106
Çizelge 4.7. Hidrojellerden Mg salımına ait kinetik parametreler.....	109

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Hidrojellerin şişme davranışının şematik gösterimi	5
Şekil 2.2. Hidrojel yapılarda suyun konumu	6
Şekil 2.3. Hidrojellerin sınıflandırılması	7
Şekil 2.4. Hidrojellerde çapraz bağlanma çeşitleri	8
Şekil 2.5. İyonik hidrojellerin farklı pH ortamlarındaki şişme-büzüşme davranışı.....	11
Şekil 2.6. IPN tipi hidrojel türleri	12
Şekil 2.7. Geleneksel doz a) ve kontrollü salım b) sistemleri için bir ilacın plazma derişiminin zamana karşı değişimleri.....	17
Şekil 2.8. Kontrollü salım mekanizmalarının şematik gösterimi.....	18
Şekil 2.9. Membran kontrollü salım sistemi	19
Şekil 2.10. Matriks kontrollü salım sistemi	20
Şekil 2.11. Salım sistemlerinin toplu erozyonu ve yüzey erozyonu	21
Şekil 2.12. Kimyasal kontrollü salım sistemleri	22
Şekil 2.13. Şişme kontrollü salım sistemi.....	23
Şekil 2.14. Salım ortamı ile matriks arasında gerçekleşen Fickian ve Fickian olmayan difüzyonun şematik gösterimi	26
Şekil 2.15. Kas-tendon ve kemik-tendon arayüzeyleri ve tendon yapı birimleri.....	29
Şekil 2.16. Kıkırdak doku yapı birimleri	30
Şekil 2.17. Na-Alj moleküler yapısı	31
Şekil 2.18. Na-CMC moleküler yapısı.....	32
Şekil 2.19. Jelatinin moleküler yapısı	33
Şekil 2.20. HEMA monomerinin polimerleşmesi.....	34
Şekil 2.21. MMT tabakalı yapısı.....	35
Şekil 2.22. Naproksen Sodyum'un kimyasal yapısı	36
Şekil 2.23. Sefazolin Sodyum'un kimyasal yapısı.....	37
Şekil 2.24. Pridoksin'in kimyasal yapısı.....	37

Şekil	Sayfa
Şekil 2.25. Mg asetat tetrahidrat'ın kimyasal yapısı.....	38
Şekil 3.1. Tendon doku tedavisine yönelik hidrojelilerin hazırlanmasının şematik gösterimi	44
Şekil 3.2. Kıkırdak doku tedavisine yönelik hidrojelilerin hazırlanmasının şematik gösterimi	47
Şekil 3.3. 100 ppm Naproksen Sodyum çözeltisinin 190–400 nm arasındaki tam spektrumu.....	54
Şekil 3.4. Naproksen Sodyum kalibrasyon doğrusu	54
Şekil 3.5. 50 ppm Sefazolin Sodyum çözeltisinin 190–400 nm arasındaki tam spektrumu.....	55
Şekil 3.6. Sefazolin Sodyum kalibrasyon doğrusu	55
Şekil 3.7. 25 ppm Pridoksin çözeltisinin 190–400 nm arasındaki tam spektrumu	56
Şekil 3.8. Pridoksin kalibrasyon doğrusu	56
Şekil 3.9. Mg asetat tetrahidrat kalibrasyon doğrusu.....	58
Şekil 4.1. (AJ) ve (CJ) hidrojellerine ait önerilen oluşum mekanizması	60
Şekil 4.2. (AC) hidrojellerine ait önerilen oluşum mekanizması.....	61
Şekil 4.3. (AJ) ₂ , (CJ), (AC) ve (AJ) ₂ -MMT, (CJ)-MMT, (AC)-MMT hidrojellerinin şişme değerlerinin zamanla değişimi	65
Şekil 4.4. Na-aljinat, jelatin ve (AJ) serisi şerit hidrojellerin şişme değerlerinin zamanla değişimi	67
Şekil 4.5. MMT katkılı şerit hidrojellerin şişme değerlerinin zamanla değişimi	67
Şekil 4.6. (AJ) ₂ , (CJ), (AC) ve (AJ) ₂ -MMT, (CJ)-MMT, (AC)-MMT hidrojellerinin şişme değerlerinin sıcaklığa bağlı değişimi	68
Şekil 4.7. (AJ) ₂ , (CJ), (AC) ve (AJ) ₂ -MMT, (CJ)-MMT, (AC)-MMT hidrojellerinin şişme değerlerinin pH'a bağlı değişimi	70
Şekil 4.8. (AJ) ₂ ve (AJ) ₂ -MMT şerit hidrojellerine ait bozunma grafiği	72
Şekil 4.9. a) MMT kili b) (AJ) ₂ c) (AJ) ₂ -MMT d) jelatin ve e) aljinat hidrojellerine ait FT-IR spektrumları.....	73
Şekil 4.10. a) (AJ) ₂ (x50) ve b) (AJ) ₂ -MMT (x50) hidrojel şeritlerinin SEM mikrografları	74

Şekil	Sayfa
Şekil 4.11. a) Aljinat hidrojel b) Jelatin hidrojel c) MMT kili (AJ) ₂ ve (AJ) ₂ -MMT hidrojellerine ait XRD desenleri	76
Şekil 4.12. (H ₃ A) _Y /(H ₅ A) _Y ve (H ₃ A) _T /(H ₅ A) _T hidrojellerine ait önerilen oluşum mekanizması	78
Şekil 4.13. (H ₅ J) _Y ve (H ₅ J) _T hidrojellerine ait önerilen oluşum mekanizması.....	78
Şekil 4.14. a) (H ₃ A) _Y /(H ₅ A) _Y ve b) (H ₃ A) _T /(H ₅ A) _T hidrojellerinin şişme değerlerinin zamana bağlı değişimi.....	82
Şekil 4.15. a) (H ₅ J) _Y b) (H ₅ J) _T hidrojellerinin şişme değerlerinin zamana bağlı değişimi.....	83
Şekil 4.16. (H ₃ A) _Y /(H ₅ A) _Y ve (H ₃ A) _T /(H ₅ A) _T hidrojellerinin şişme değerlerinin sıcaklığa bağlı değişimi.....	86
Şekil 4.17. (H ₅ J) _Y ve (H ₅ J) _T hidrojellerinin şişme değerlerinin sıcaklığa bağlı değişimi.....	87
Şekil 4.18. (H ₃ A) _Y /(H ₅ A) _Y ve (H ₃ A) _T /(H ₅ A) _T hidrojellerinin şişme değerlerinin pH'a bağlı değişimi.....	88
Şekil 4.19. (H ₅ J) _Y ve (H ₅ J) _T hidrojellerinin şişme değerlerinin pH'a bağlı değişimi	89
Şekil 4.20. Kıkırdak doku tedavisine yönelik (H ₅ J) _Y ve (H ₅ J) _T disk hidrojellerine ait bozunma grafiği	90
Şekil 4.21. a) PHEMA b) (H ₅ J) _Y -3 c) (H ₅ J) _T -3 d) jelatin hidrojellerine ait FT-IR spektrumları	91
Şekil 4.22. a) Jelatin (x100) b) jelatin (x500) c) PHEMA (x500), d) (H ₅ J) _Y -3 (x100) e) (H ₅ J) _Y -3 (x500) f) (H ₅ J) _Y -3 (x1000) g) (H ₅ J) _T -3 (x100) h) (H ₅ J) _T -3 (x500) ı) (H ₅ J) _T -3 (x1000) hidrojellerine ait SEM görüntüleri	93
Şekil 4.23. (AJ) ₂ ve (AJ) ₂ -MMT hidrojellerinden Naproksen Sodyum salım grafiği	95
Şekil 4.24. (H ₅ J) _Y -3 ve (H ₅ J) _T -3 hidrojellerinden Naproksen Sodyum salım grafiği.....	96
Şekil 4.25. (AJ) ₂ ve (AJ) ₂ -MMT hidrojellerinin Naproksen Sodyum salım kinetiği	98
Şekil 4.26. (H ₅ J) _Y -3 ve (H ₅ J) _T -3 hidrojellerinin Naproksen Sodyum salım kinetiği	98
Şekil 4.27. (AJ) ₂ ve (AJ) ₂ -MMT hidrojellerinden Sefazolin Sodyum salım grafiği	100
Şekil 4.28. (H ₅ J) _Y -3 ve (H ₅ J) _T -3 hidrojellerinden Sefazolin Sodyum salım grafiği	101
Şekil 4.29. (AJ) ₂ ve (AJ) ₂ -MMT hidrojellerinin Sefazolin Sodyum salım kinetiği.....	101
Şekil 4.30. (H ₅ J) _Y -3 ve (H ₅ J) _T -3 hidrojellerinin Sefazolin Sodyum salım kinetiği	102

Şekil	Sayfa
Şekil 4.31. (AJ) ₂ ve (AJ) ₂ -MMT hidrojellerinden Pridoksin salım grafiği.....	103
Şekil 4.32. (H ₅ J) _Y -3 ve (H ₅ J) _T -3 hidrojellerinden Pridoksin salım grafiği	104
Şekil 4.33. (AJ) ₂ ve (AJ) ₂ -MMT hidrojellerinin Pridoksin salım kinetiği.....	105
Şekil 4.34. (H ₅ J) _Y -3 ve (H ₅ J) _T -3 hidrojellerinin Pridoksin salım kinetiği	105
Şekil 4.35. (AJ) ₂ ve (AJ) ₂ -MMT hidrojellerinden Mg salım grafiği	107
Şekil 4.36. (H ₅ J) _Y -3 ve (H ₅ J) _T -3 hidrojellerinden Mg salım grafiği	108
Şekil 4.37. (AJ) ₂ ve (AJ) ₂ -MMT hidrojellerinden Mg salım kinetiği.....	108
Şekil 4.38. (H ₅ J) _Y -3 ve (H ₅ J) _T -3 hidrojellerinden Mg salım kinetiği	109

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 4.1. A, C ve J homopolimer hidrojenlerinin kuru ve şişmiş hallerine ait görüntüler.....	64
Resim 4.2. (AJ) ₂ ve (AJ) ₂ -MMT hidrojenlerinin kuru ve şişmiş hallerine ait görüntüler.....	66
Resim 4.3. PHEMA, J, (H ₅ J) _Y ve (H ₅ J) _T hidrojenlerinin kuru ve şişmiş hallerine ait görüntüler.....	85

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

k

Açıklamalar

Salım hız sabiti

n

Salım mekanizmasını karakterize eden üstel sayı

Kısaltmalar

BRT

Açıklamalar

Britton-Robinson Tamponu

EGDMA

Etilenglikoldimetakrilat

GA

Gluteraldehit

HEMA

2-Hidroksietilmetakrilat

IPN

İç içe geçmiş polimer ağ

MMT

Montmorilonit

Na-Aljinat

Sodyum Aljinat

Na-CMC

Sodyum CMC

1. GİRİŞ

Eklemler, biyolojik yapılarda kemik parçalarının birbirleri ile bağlantılı çalıştığı kısımlarıdır. Vücutta kemiklerin uyum içerisinde hareket etmesini sağlarlar. Eklemlerin etrafı kıkırdak, bağ, tendon ve kaslarla çevrilidir. Tendonlar, kasların kemiğe bağlandığı yerde, kasın uç kısmında oluşan sert şeritler halindeki fibröz bağ dokularıdır. Yüksek çekme-germe direncine sahip olup, sağlam, esnek ve dayanıklıdır. Bir başka tanımla; kasları kemiklere bağlayan ara yapılardır. Tendonlar ve kaslar birlikte çalışırlar ve vücudumuzdaki eklemleri açıp kapamaya yararlar [1]. Tendon sağlığı; iltihaplanma (tendinit), kopma veya ganglion kisti gibi rahatsızlıklarla bozulmaktadır. Tendon tedavisinde ilk aşama dinlenme ve soğuk uygulamalardır. Daha ciddi yaralanma veya hasarlarda fizik tedavi ve cerrahi işlemler uygulanmaktadır.

Kıkırdaklar eklemlerde, göğüs kafesinde, kulakta, burunda, boğazda ve omurlar arası disklerde bulunur. Kondrosit adı verilen kıkırdak hücreleri, yetişkin bireylerin kemik iliğinde bulunan mezenkimal kök hücrelerden oluşurlar. Embriyonik gelişim sırasında bu kök hücreler farklılaşarak kondrositleri oluşturur ve kıkırdağa özgü ekstraselüler matrisi salgırlar. Matris içerisinde yer alan esnek lifler ve kolajenler kıkırdak dokuya gerilime ve basınca karşı direnç katmaktadır. Bu yapılarda ağır yük taşıma, ani ters hareket veya darbe alımına bağlı olarak oluşabilecek hasarlar hastanın yaşantısını önemli ölçüde olumsuz etkiler. Kıkırdak sağlığı iltihaplanma (osteoartrit), kireçlenme (artroz) veya kıkırdak yumuşaması, aşınması gibi rahatsızlıklar ile bozulmaktadır. Kıkırdak dokunun yenilenebilirliği çok düşüktür; hasar gördüğünde öncelikle bağdoku gelişir ardından bu bağdoku kıkırdak dokuya dönüşür. Bu hasar uzun yıllar boyu giderilemez ve hareket halindeki vücutta dokudaki bozulmalar ilerler. Tedavisi; ortopedik ameliyatları, doku nakli, yapay protez vb. ile sağlanmaktadır.

Gerek kıkırdak gerekse tendon rahatsızlıkları tedavisinde bilimsel gelişmeler ile birlikte ilaçlı-ilaçsız biyomalzemeler ve doku mühendisliği çalışmaları öne çıkmıştır. Çok çeşitli ilaç, hücre, polimer ve destek malzemesi birleşimleriyle elde edilen sistemler geliştirilmiştir. Bu alanda üstün özellikleri ile hidrojeller de öne çıkmaktadır.

Hidrojeller suda çözünebilen polimerlerin zincirlerinin birbirlerine çapraz bağlanması ile oluşturulan, şişebilen ancak suda çözünmeyen üç boyutlu polimerik ağ yapılardır. Bu

polimerlerin çapraz bağlanmaları kimyasal, fiziksel ya da enzimatik olarak gerçekleşebilir [1]. Hidrojeller, suda çözünebilen maddeler için geçirgen olduklarından, etken madde moleküllerinin difüzyonuna imkân sağlarlar. Polimerik ağ yapıları sayesinde büyük moleküller, hücreler ve bakteriler için bir bariyer gibi davranmaktadırlar. Hidrojeller, vücut sıvılarına karşı ayarlanabilir ölçüde az ya da çok geçirgen olduklarından, besin ve oksijen gibi yararlı maddelerin geçişine de engel oluşturmazlar. Bu üç boyutlu ağ yapılar şişerken sadece hacimlerini arttırmazlar, aynı zamanda absorpladıkları su ile daha yumuşak ve uyumlu bir özelliğe sahip olurlar. Bu sayede, doku sürtünmesini azaltarak aşınmaların önüne geçilebilmesi imkânını sunarlar ve aşınmış tendon ve kıkırdak tedavileri için bir avantaj sağlarlar.

Hidrojellerin özel bir türü iç içe geçmiş polimerik ağlardır (Interpenetrating Polymer Network, IPN). Ağ yapıdaki polimerlerden sadece birisi çapraz bağlandıysa yarı-IPN, ikisi ya da tamamı çapraz bağlandıysa tam-IPN olarak adlandırılırlar. IPN tipi hidrojeller, yapılarında farklı özellikteki polimerlerin avantajlarını kapsadığından, gıda endüstrisi, tarım, su saflaştırma, boya giderme ve biyosensör, farmasötik, ilaç salım gibi biyomedikal uygulamalarda geniş bir kullanım alanı bulurlar [2].

Kontrollü serbestleşme, belirlenen etken maddelerin planlanan hız ve miktarlarda taşıyıcı malzemeden hedeflenen yere salımıdır. Hidrojeller, kimyasal ve morfolojik yapılarının çeşitliliği sayesinde kontrollü salım sistemlerinde sıklıkla kullanılırlar. Gözenek sıklığı/büyüklüğü, yapı yoğunluğu, şişme-büzülme kapasitelerinin ayarlanabilir olması salım kinetiğinin düzenlenmesini sağlar. Bu sayede tendon ve kıkırdak dokuya etkili bir tedavi veya tedavi destek yöntemi sağlanabilir.

Killer doğadaki bollukları, ulaşılabilirliği ve çok çeşitliliği nedeniyle birçok farklı kullanım alanına sahiptir. Geniş yüzey alanları, katyon değişim kapasiteleri, mikro/nano boşluklu yapıları ve güçlü fiziksel etkileşimleri killerin tercih edilme sebepleridir. Literatürde killerin dolgu/katkı maddesi, organik kirleticiler ile katyonik türler için adsorban olarak ve gözenek arttırma, mineral safsızlıkları ayırma gibi kullanımları rapor edilmiştir [2]. Killerin hidrojellerde kullanılması durumunda kuvvetli kil-polimer etkileşimi gerçekleşmekte ve tabakalı yapıları sayesinde su tutma kapasitesi, etken maddelerin salımı gibi davranışlar değişebilmektedir.

Yürütülen tez çalışmasının amacı, tendon ve kıkırdak doku tedavisine yönelik olarak bir seri kontrollü serbestleşme sisteminin geliştirilmesidir. Bu doğrultuda Sodyum Aljinat (Na-Alj), Sodyum karboksimetilselüloz (Na-CMC) ve Jelatin doğal polimerleri ile Poli(2-hidroksietilmetakrilat) (PHEMA) yapay polimeri kullanılarak yarı-IPN ve tam-IPN tipi hidrojeller hazırlanması ve bu hidrojellerden ilaç, vitamin, mikro besin elementi salımının takibi planlanmıştır. Bu bağlamda hidrojellere, hasarlı tendon ve kıkırdak dokularda gelişen ağrı ve yangıyı önlemek için ağrı kesici/yangı giderici olarak Naproksen sodyum, iltihaplanmayı baskılamak için antibiyotik Sefazolin Sodyum, destek olarak Pridoksin (B₆ vitamini) ve bir Magnezyum tuzu olarak Mg asetat tetrahidrat seçilmiştir. İlaveten tendon doku tedavisi için sentezlenen hidrojel yapılara Montmorilonit (MMT) kili eklenerek, morfolojik özelliklerin, şişme davranışlarının ve salım kinetiğinin ne şekilde etkileneceğinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

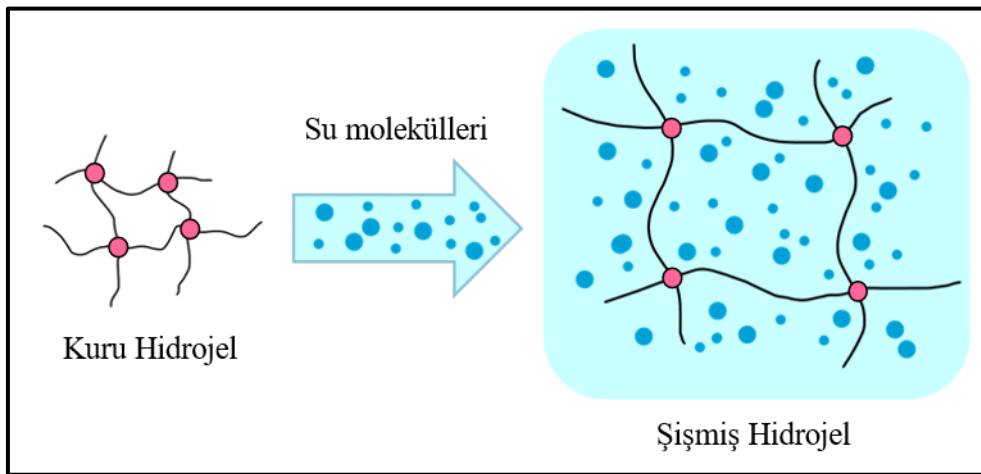
Bu bölümde çalışılan konuya dair genel bilgiler alt başlıklar halinde sunulmuştur.

2.1. Hidrojeller

Hidrojeller suyla etkileşerek çözünmeden şişebilen, çapraz bağlı ve üç boyutlu polimerik ağ yapılarıdır [3]. Yapısında su absorplama kapasitesi %20-50 arasında ise bu hidrojellere düşük şişme dereceli, %50-90 arasında ise orta şişme dereceli, %90-100 arasında ise yüksek şişme dereceli hidrojeller olarak adlandırılır. Bu değer %100'den fazla olduğunda yapılar süper-absorbant hidrojeller olarak adlandırılır.

Hidrojel ağ yapılarında yer alan polimerler birbirlerine çapraz bağlanmış oldukları için suda çözünmezler. Bu bağlanmalar fiziksel ve/veya kimyasal olarak gerçekleşmektedir. Fiziksel çapraz bağlanmalar iyonik etkileşimler, H-bağları, van der Waals kuvvetleri ve hidrofobik etkileşimlerdir. Kimyasal çapraz bağlanmalar ise kovalent bağlar etkindir. Bu durumda zincirler kendi aralarında çapraz bağlanabilirler ya da bir çapraz bağlayıcı ajan kullanılır [4].

Hidrojellerde çapraz bağlanma oranı ne kadar yüksekse şişme değeri o kadar düşüktür. Su moleküllerinin ağ yapısı içerisine difüzyonu şişmeyi gerçekleştiren olaydır. Hidrojellerin şişmesine ait genel bir şematik gösterim Şekil 2.1'de yer almaktadır.

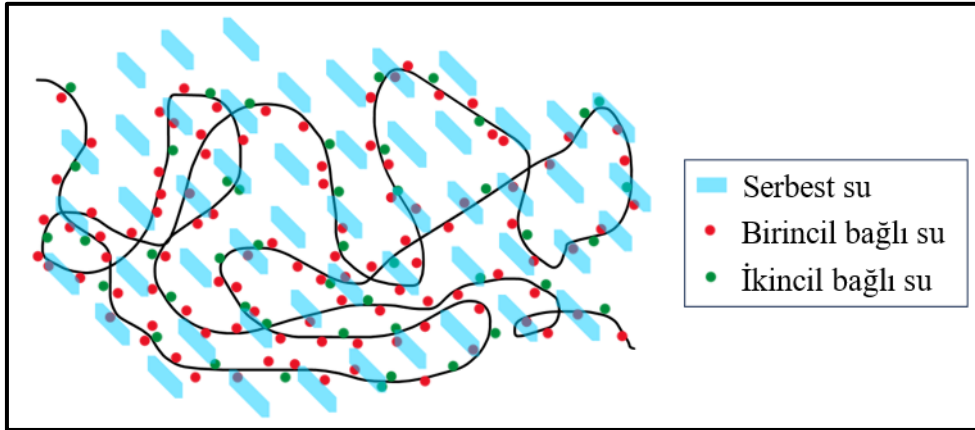


Şekil 2.1. Hidrojellerin şişme davranışının şematik gösterimi

Görüldüğü gibi kuru bir hidrojel içerisine su alarak, çözünmeksizin üç boyutlu olarak şişmektedir. Kurutulduğu durumda içerisindeki suyu kaybederek kendi kuru kütlelerine dönmektedir. Bu davranışa şişme-büzüşme süreçleri denmektedir.

2.1.1. Hidrojellerde suyun konumu

Bir polimerik ağın hidrojel niteliği kazanması için yapısında $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-COOR$, vb. gibi polar ve hidrofilik gruplar içermesi gerekir. Bu gruplar iyonlaşarak su molekülleri ile etkileşime girmekte ve Hidrojen bağı oluşturmaktadırlar. Bir hidrojeldeki suyun karakteri, etken maddelerin hidrojin içine ve hücresel ürünlerin hidrojin dışına giriş çıkışını belirleyebilir. Kuru bir hidrojel suyu emmeye başladığında, matrikse giren ilk su molekülleri en polar hidrofilik gruplar ile Hidrojen bağı yaparak 'birincil bağlı suyu' oluşturur. Bu polar gruplar su molekülleriyle Hidrojen bağı yaptıkça ağ şişer ve su molekülleriyle etkileşime girecek hidrofobik grupları açığa çıkarır ve böylece hidrofobik olarak bağlı su veya 'ikincil bağlı su' oluşur. Bu tür ara yüzey suyu olarak da adlandırılır ve bağlı su gibi yüzeye sıkıca bağlı halde bulunmaz. Birincil ve ikincil bağlı su sıklıkla birleştirilir ve basitçe 'toplam bağlı su' olarak adlandırılır. Şekil 2.2'de hidrojel yapılarda suyun konumuna dair şematik bir gösterim bulunmaktadır.



Şekil 2.2. Hidrojel yapılarda suyun konumu

Polar ve hidrofobik bölgeler su molekülleriyle etkileşime girip bağlandıktan sonra, ağ zincirlerinin sonsuz seyreltmeye yönelik ozmotik itici gücü nedeniyle ağ, ilave su emecektir. Bu ek şişme, kovalent veya fiziksel çapraz bağlarla karşılaşır ve elastik bir ağ geri çekilme kuvvetine yol açar. Böylece hidrojel, denge şişme seviyesine ulaşacaktır. İyonik, polar ve hidrofobik grupların bağlı suya doymun hale gelmesinden sonra emilen ilave su 'serbest su'

veya ‘yığın suyu’ oluşturmaktadır. Bu suyun ağ zincirleri arasındaki boşluğu ve/veya daha büyük gözeneklerin merkezini doldurduğu ve polimerle etkileşmediği varsayılır. Ağ genişledikçe, eğer ağ zincirleri veya çapraz bağlar bozulursa, hidrojel bileşimine de bağlı olarak belirli bir oranda parçalanma ve çözünme başlayacaktır [5].

2.1.2. Hidrojellerin sınıflandırılması

Hidrojeller çeşitli şekillerde sınıflandırılabilirler. Bu sınıflandırma Şekil 2.3’te özetlenmiştir.



Şekil 2.3. Hidrojellerin sınıflandırılması

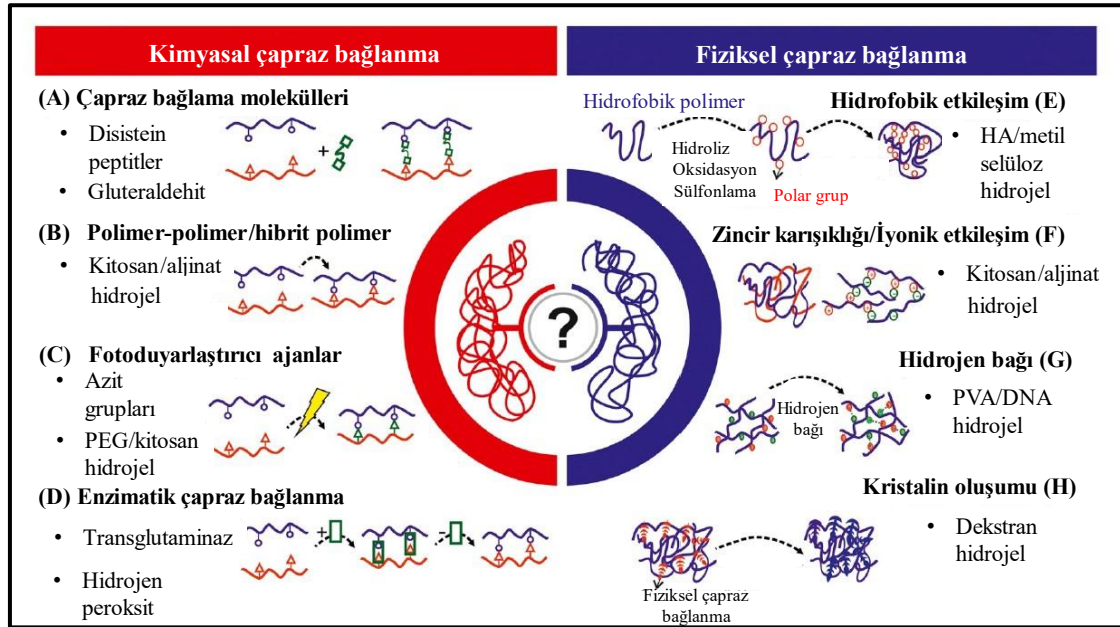
Hidrojeller kaynaklarına göre doğal ve sentetik polimerler olmak üzere iki gruba ayrılırlar [6, 7]. Yapılarındaki polimer zincirlerinin fonksiyonel gruplarının iyonik yüklerine göre nötral, anyonik, katyonik veya amfoterik hidrojeller olarak, hazırlanma yöntemlerine göre homopolimer, kopolimer, çoklu polimerler ve iç içe geçmiş ağı polimerler (interpenetrating polymer network, IPN) olarak gruplandırılırlar. Çapraz bağlanma yöntemlerine göre; fiziksel, kimyasal, enzimatik ya da radyasyonla çapraz bağlanmış hidrojeller, biyokimyasal kararlılıklarına göre ise biyobozunur ve biyobozunur olmayan hidrojeller olmak üzere sınıflandırılırlar. Fiziksel yapılarına göre amorf, yarı-kristalin ve Hidrojen bağlı hidrojeller olarak adlandırılırlar. Duyarlılıklarına göre ise; pH, sıcaklık, manyetik alan, elektrik alan ve ışığa duyarlı olmak üzere bir veya birden çok uyarana duyarlı hidrojeller mevcuttur [8].

Bunlarla birlikte enjekte edilebilir, yapışkan ya da iletken hidrojel de kullanım alanlarına göre gruplandırılabilir [9].

Sunulan tez çalışmasında hazırlanmış hidrojellerin özelliklerinin daha iyi açıklanabilmesi için, bazı hidrojel çeşitleri ayrıntılı olarak aşağıda başlıklar halinde sunulmuştur.

2.1.3. Fiziksel ve kimyasal çapraz bağlı hidrojeller

Hidrojellerde çapraz bağlanma mekanizması hidrojinin yapısı, özellikleri ve performansı için oldukça önemlidir. Hidrojellerde çapraz bağlanma fiziksel [10-12] ve kimyasal [13-15] yöntemlerle gerçekleştirilir. Bunun yanı sıra ısıtma/soğutma, pH değişimi, radyasyon ya da çözücü giderme gibi yöntemlerle de çapraz bağlanma işlemleri gerçekleştirilmektedir [16]. Çapraz bağlanma; hidrojinin esnekliği, viskozitesi, viskoelastik özelliği, kimyasal bileşimi, polimerin/polimer ağıın bozunurluğu, şişme davranışını ve adhezyon-kohezyon özelliklerini etkiler, dolayısıyla mekanik dayanımını da etkilemiş olur [17]. Şekil 2.4'te hidrojellerin çapraz bağlanma çeşitleri sunulmuştur [18].



Şekil 2.4. Hidrojellerde çapraz bağlanma çeşitleri

Kimyasal çapraz bağlı hidrojellerde yapı, zincirlerin birbirine kovalent bağlarla bağlanmasıyla oluşur. Genel olarak hidrojel oluşturmak için kullanılan dört tip kimyasal çapraz bağlama yöntemi vardır. Polimer zincirleri çapraz bağlanan moleküllerin kullanımı

yoluyla veya doğrudan birbirine bağlanabilir. Çapraz bağlamanın en basit şekli, hidrojelleşme için dialdehit çapraz bağlayıcıların (glioksal ve özellikle glutaraldehit gibi) kullanıldığı bir Schiff bazı oluşturmak için aldehit ve amino grupları arasında gerçekleşir. Polimer-polimer zincirleri oluşturmak için, reaktif fonksiyonel gruplarla önceden işlevselleştirilmiş polimerler uygun koşullar altında bir araya getirilebilir. Belirli ışık dalga boylarında, iyonlaştırıcı radyasyon ile foto-çapraz bağlamada polimerlerin ışığa duyarlı fonksiyonel grupları aracılığıyla hidrojel oluşumu sağlanır [15, 19]. Enzimatik çapraz bağlanma ise transglutaminaz ve peroksidaz gibi enzimler, polimer zincirleri arasındaki çapraz bağlanma reaksiyonlarını katalize ettiğinde meydana gelir [20].

Fiziksel çapraz bağlı hidrojellerde, bağlanma, Hidrojen bağları, hidrofobik ve elektrostatik etkileşimler ile sağlanır. Hidrojen bağları kurarak çapraz bağlanma en bilinen ve kolay yöntemdir. Hidrojen bağları dış enerjiyi dağıtarak yapıya kuvvet kazandırır. Ancak sulu ortamlarda dağılıp dayanıklılığı düşürebilir [21]. Hidrojen bağı etkileşimli hidrojeller, diğer fiziksel olarak çapraz bağlı hidrojellerle karşılaştırıldığında genellikle dayanıklıdır [22]. Hidrojeller ayrıca bir dolaşma süreci veya dolaylı iyonik etkileşimler yoluyla fiziksel olarak çapraz bağlanabilir. İyonik olarak çapraz bağlı hidrojellerin stabilitesi fizyolojik koşullarda iyon kaybı veya değişimi yoluyla etkilenebilir. Elektrostatik etkileşimler rastgele dağılmış anyonik ve katyonik yüklü fonksiyonel grupların zincir içi veya zincirler arası kompleksleşmesi yoluyla oluşur. Sulu ortamda kolaylıkla gelişen bu etkileşimler mekanik kuvveti ve viskoelastik özelliği geliştirir. Bu etkileşimler için elbette ki hidrojel içerisindeki türlerin iyonize olması ya da elektriksel yükü paylaşıyor olması gerekir. Elektrostatik etkileşimlerin sıcaklık ve pH gibi dış etkenlerden etkilenmesi diğer fiziksel etkileşimlerde olduğu gibi bir dezavantaj olabilir [23]. Kristalin oluşumu ile çapraz bağlanma ise polimer zincir mimarisine bağlıdır. Bazı polimer zincirleri bir kristal faz oluşturmak üzere uzamsal olarak yönlendirilebilir, mikrofibril yapıları oluşturabilir. Bu yapılarla birlikte kullanılan polimerik/metalik bileşimli tanecikler ile kristalliliği değiştirmek, elde edilen hidrojin mekanik özellikleri ve gözenekliliği ayarlanabilmektedir [24].

2.1.4. İyonik hidrojeller

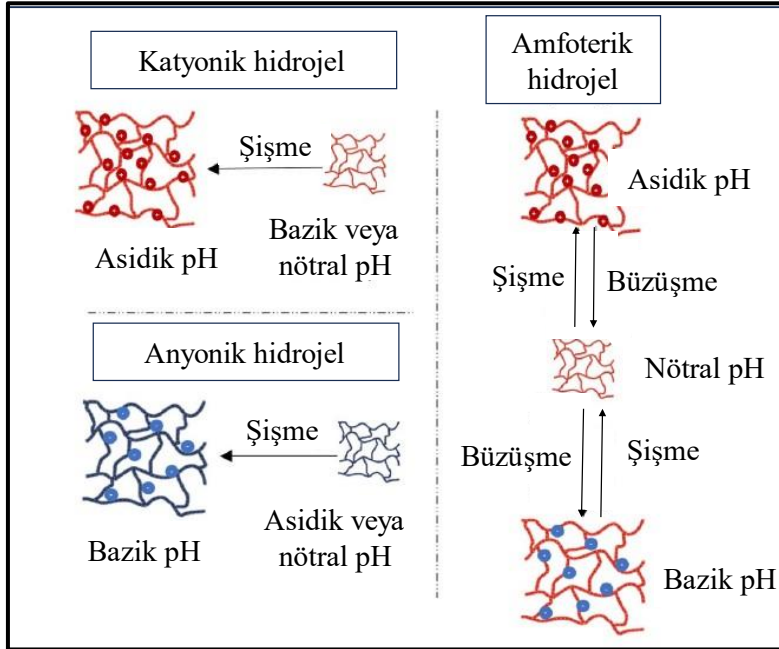
Hidrojeller yapılarında yer alan fonksiyonel gruplarına göre nötral, iyonik ve amfoterik hidrojeller olmak üzere gruplandırılmaktadır. Nötral hidrojellere örnek olarak poli(akrilamid), poli(vinil alkol) ve poli(etilen glikol) verilebilir [25]. İyonik hidrojeller,

polimer zincirlerinin yan gruplarındaki anyonik ve katyonik grupların varlığına göre adlandırılır. Bu hidrojeller bulundukları ortamın pH değerine göre şişme-büzülme davranışı sergilerler [26]. Anyonik hidrojeller ağ yapılarında asidik gruplar içerirler. Bu asidik gruplara sahip anyonik hidrojeller K_a (asit ayrışma sabiti) gibi asidik dağılma sabitleri arasındaki pH değerlerinde şişerler [27]. Literatürde en sık rastlanan anyonik hidrojeller poli(akrilik asit), poli(metakrilik asit), poli(etilakrilik asit), poli(propilakrilik asit), poli(N-izopropil akrilik amit) ve poliglikolik asit gibi karboksilik gruplar içeren polimerlerdir. Asidik koşullarda bu polimerlerin karboksilik uçları protonlanır ve polimer yapı nispeten hidrofobik hale gelir; nötr veya yüksek pH'larda ise protonu giderilir ve COO^- uçları sayesinde yapı hidrofilik hale gelir [28, 29]. Anyonik polimerlerin sülfonamit grupları içeren türleri ise bu grupların asidik protonlarının pH arttıkça kolayca iyonize olması sayesinde karboksilik asit içeren polimerlerden daha dar bir pH aralığında kontrol edilebilmesini sağlamaktadır [30]. Bunlarla birlikte Na-Alg, Na-CMC, karragenan gibi doğal polimerler de anyonik yapıdadır.

Katyonik hidrojeller, bazik gruplar içerdiği için K_b (baz ayrışma sabiti) gibi bazik dağılma sabitlerine göre daha düşük pH değerlerinde şişme davranışı gösterirler [31]. Bu polimer yapılarındaki üçüncül amin grupları, piridin veya imidazol grupları katyonik polimerlerin pH duyarlılığında önemli rol oynar. Poli(N,N'-dimetilaminoetil metakrilat) gibi amin grupları içeren polimerler, asidik pH'larda katyonik gruplar oluşturmak için protonları bağlar ve bazik koşullar altında protonları serbest bırakır. Poli(4-vinilpiridin) gibi piridin grubu içeren katyonik polimerler bu grubun protonlarının giderilmesi ile pH duyarlı yapılar haline gelirler [32]. Poli(L-histidin) gibi imidazol grupları içeren katyonik polimerler ise yapıdaki hidrofobik imidazol halkasının, ortam pH'ı 6'nın altına düştüğünde katyonik yük alabilen zayıf bir baz olması sayesinde pH duyarlı sistemlerde tercih edilmektedirler [33]. Ayrıca katyonik polimerlere doğal polimerlerden polisakkarit yapıdaki kitosan örnek verilebilir.

Amfoterik hidrojeller ise hem anyonik hem katyonik gruplar içerdiği için asidik ve bazik pH değerlerinde baskın gruba göre şişme davranışı gösterirler. Jelatin, Polisülfobetain, polikarboksibetain ve polifosfobetain amfoterik polimer türleridir. Bu amfoterik polimerlerden oluşan hidrojellerde saf suda polimer yan zincirleri arasında güçlü bir dipol-dipol etkileşimi gözlemlenir. Hidrojel ağı yalnızca çapraz bağlayıcılar tarafından değil aynı zamanda saf sudaki çok sayıda dipol-dipol etkileşimi tarafından da kontrol edilir [34].

İyonik hidrojellerin pH değişimi ile şişme-büzüşme davranışları Şekil 2.5'te şematik olarak gösterilmiştir [35].



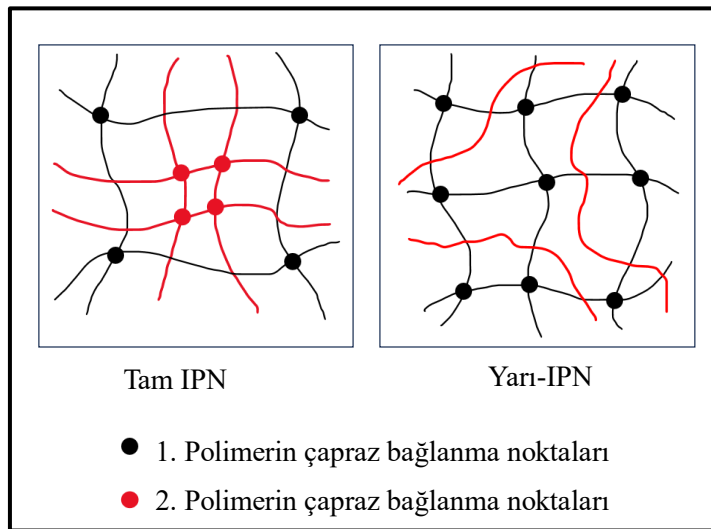
Şekil 2.5. İyonik hidrojellerin farklı pH ortamlarındaki şişme-büzüşme davranışı

Şekil 2.5'ten de görüleceği üzere katyonik hidrojellerin fonksiyonel grupları bazik ortamdaki OH^- iyonları ile nötrlenir ve hidrojel büzüşerek en düşük şişme değerine ulaşılır. Ortam pH'ı azaldıkça katyonik fonksiyonel gruplar ile H^+ iyonları arasında gelişen elektrostatik itme nedeniyle hidrojel en yüksek şişme değerine ulaşır. Anyonik hidrojellerdeki fonksiyonel gruplar ise asidik ortamda H^+ iyonları varlığında iyonlaşamaz ve nötrlenirler. Böylece hidrojel büzüşür ve en düşük şişme değeri görülür. Ortam pH'ı arttıkça anyonik fonksiyonel gruplardaki OH^- iyonları ile elektrostatik itme nedeniyle hidrojel şişer ve en yüksek şişme değerine ulaşır. Amfoterik hidrojeller ise yapılarında iki iyonik grubu da bulundurduğu için asidik ortamda yapısındaki anyonik grup, bazik ortamda da yapısındaki katyonik grup iyonlaşamaz, yapının sahip olduğu elektriksel yük nötr değere ulaşır. Bu durumdaki pH değeri izoelektrik nokta (pI) olarak adlandırılmaktadır. Hidrojeller pI'da iyonik olmayan yapılar gibi davranır ve en düşük şişme değerlerine nötr pH'larda ulaşılır.

2.1.5. İç içe geçmiş ağ yapılı (IPN) hidrojeller

IPN tipi hidrojeller, iki veya daha fazla polimer zincirinin fiziksel olarak bir araya gelmesiyle oluşur. Hidrojeli oluşturan polimer zincirlerinden en az birinin hidrojel oluşum ortamında

polimerleştirildiği ve/veya çapraz bağlandığı üç boyutlu ağı yapılarıdır [36, 37]. IPN hidrojeller, kendisini oluşturan ağların en az bir özelliğini iyileştirmek amacıyla geliştirilmiştir. IPN yapıyı oluşturan polimer zincirleri arasında kimyasal bağ bulunmadığı için polimerler kendi özelliklerini korur. IPN yapılar temelde iki türde elde edilirler: Tam IPN'leri oluşturan polimerler kendi içinde birbirlerine çapraz bağlarla bağlıdır. Yarı-IPN türlerinde ise polimerlerden birinin zincirleri birbirine çapraz bağlarla bağlanmıştır ve bu polimer “ev sahibi” polimer olarak adlandırılır. Diğer polimer ise, bu çapraz bağlı yapı içerisine dağılmış, gömülmüş durumdadır. Bu polimer ise “misafir” polimer olarak adlandırılır. Şekil 2.6'da tam-IPN ve yarı-IPN oluşumlarının şematik gösterimi yer almaktadır. Tam-IPN yapıda iki polimer zincirinin de kendi içinde çapraz bağlı olduğu görülmektedir. İkinci yapıda polimer zincirlerinden yalnızca biri çapraz bağlanmış iken diğer polimer zincirlerinin onun zincirleri arasında serbest halde bulunduğu görülmektedir.



Şekil 2.6. IPN tipi hidrojel türleri

Bu üç boyutlu ağı yapılar, ilaç kapsüllemeye [38], mekanik güçlendirme [39], biyobozunma kinetikleri [40], steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlardan, protein ve peptitlere ve ilaç taşıma/dağıtım sistemlerine kadar değişebilen moleküller için biyouyumluluk ve kararlılık sağlayan yeni nanoyapılara [41] sahiptir. İlaç salımının oral, gastrointestinal, rektal, deri altı ve topikal yollarla kontrollü olarak gerçekleştirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadırlar. Yine gen ve enzim, protein salımlarında yer almaktadırlar [42]. IPN hidrojeller, mekanik uyum gerektiren kemik/kıkırdak doku onarımında, reaktif oksijen türlerine duyarlı hidrojeller ile artrit tedavilerinde, elektroaktif hidrojeller ile sinir onarımında, pH'a duyarlı hidrojeller ile antibakteriyel çalışmalar ve miyokardiyal bozuklukların onarımında vb. geniş bir yelpazede

kullanılmaktadırlar [43]. Bununla birlikte gıda endüstrisi, su saflaştırma, boya giderme, tarım, kozmetik ve biyosensör, yara örtüsü, kontakt lens, dolgu, protez gibi biyomedikal uygulamalarda sıklıkla kullanılmaktadırlar [44].

2.1.6. Hidrojellerde şişmeyi etkileyen faktörler

Hidrojellerde şişme ya da büzülme davranışı, hidrojel yapıyı oluşturan polimerleri hacminin değişimidir. Şişme, hidrojin içerisine bırakıldığı ortamda yer alan sıvı moleküllerinin hidrojel yapısında bir değişim yaratırken aynı zamanda bu sıvının polimer ağ tarafından absorpsiyonudur. Sıvının genellikle su, elektrolit çözelti veya biyolojik sıvılar olduğu düşünülürse, bu absorpsiyon sırasında su molekülleri ağ yapı içerisindeki boşluklara girerken yapıyı oluşturan birimlerin arasını da açar. Böylece hidrojel içerisinde su içeriği artar ve polimerik ağ birbirinden uzaklaşmaya başladığı için daha gevşek bir ağ oluşur. Şişme davranışı hidrojellerin tanımlanmasında karakteristik bir özellik olarak yer alır. Hidrojellerin şişmelerine etki eden parametreler aşağıda maddeler halinde sunulmuştur:

- Hidrojin kimyasal yapısı: Hidrojelleri oluşturan polimerlerin fonksiyonel gruplarının birbirleri ve içinde bulundukları sıvı ile etkileşimleri, molekül içi ve moleküller arası elektrostatik itme-çekme kuvvetleri, Hidrojen bağları ve van der Waals kuvvetleri tarafından yönetilir. Bu durum da hidrojellerin şişme davranışını doğrudan etkilemektedir [45].
- Hidrojin hidrofilik özellikleri: Hidrojel yapıyı oluşturan polimerlerin kimyasal özellikleri hidrojin kimyasal özelliğini oluşturmaktadır. Ağ yapıyı oluşturan polimerlerin hidrofilik özelliklerine göre hidrojin şişmesi değişmektedir.
- Çapraz bağlanma miktarı: Hidrojeller çapraz bağlanma miktarına bağlı olarak çözünmeden çok yüksek miktarda sıvı absorplayabilirler. Çapraz bağlanma oranı, çapraz bağlayıcı mol sayısının, polimerin tekrarlanan biriminin mol sayısına oranı olarak tanımlanır. Bu oranın yüksek olması çapraz bağlayıcı miktarının hidrojel içerisinde daha fazla bulunması demektir. Çapraz bağlanma oranı arttıkça yapı daha sıkı ve sert bir hal alır. Bu da istenilen mekanik özellikleri sağlamada oldukça etkili olur. Ancak bu mekanik dayanım yapının kırılgan olmasına da etki edecektir. Bu yüzden dayanıklı ve elastik bir hidrojel için en uygun çapraz bağlanma oranı belirlenmelidir.
- Ortamın iyonik şiddeti ve pH: Hidrojel yapısındaki polimerlerin ana zincirinde yer alan ve iyonlaşabilen gruplar sulu sistemlerde polielektrolit oluştururlar. Bu durumda

polimerik ağ ortam pH'ına duyarlı hale gelir. Diğer yandan, ortamın iyonik şiddeti de polimer zincirindeki grupların iyonlaşmasını değiştirerek şişme değerleri üzerinde etkili olmaktadır.

- Polimerlerdeki izoelektrik nokta varlığı: Hidrojeli oluşturan polimerlerden biri veya birden fazlasının izoelektrik noktasının olması pH değişimi etkisiyle hidrojelin şişmesinde etkili olacaktır. İzelektrik noktada polimer zincirindeki katyonik ve anyonik yüklerin sayısı eşit olacağından hidrojel yapı içerisindeki polimerin baskın olma durumuna göre şişme durumu etkilenir.
- Ortam sıcaklığı
- Çözücü türü ve derişimi
- Basınç
- Elektrik alan, manyetik alan, ılık vb. de şişmeyi etkileyen diğer etkenlerdir.

2.1.7. Hidrojellerin avantajları

Pek çok önemli özelliğe sahip olan hidrojellerin avantajları aşağıda maddeler halinde sunulmuştur [46-48].

- Hidrojellerin çapraz bağlı olması suda çözünmeden, su ile yaptıkları iyonik veya H-bağı etkileşimleri sayesinde şişmelerine ve yapıları içerisine hedeflenen etken maddelerin yüklenmesini-salımını sağlar. Böylece hidrojellerin bu çapraz bağlı yapısı mekanik dayanımı ve fiziksel bütünlüğü sağlarken sürtünmeyi azaltır.
- Kendi ağırlıklarının 10-20 katı kadar büyük miktarlarda su veya biyolojik sıvılar absorplayabilme kapasitesine sahiptirler. Bu durum onların tampon, yara örtüsü veya aşınma önleyici olarak canlı vücutlarında kullanılmalarını sağlar.
- pH, sıcaklık veya metabolit derişimine duyarlıdırlar ve değişimler söz konusu olduğunda hidrojeller yapısına yüklenmiş olan maddelerin salımını gerçekleştirirler.
- Biyouyumludurlar.
- Hedeflenen doğrultuda doğal ve yapay monomer/polimerler kullanılarak biyobozunur özellikleri değiştirilebilir.
- Enjekte edilebilirler.

- Düşük toksisite avantajı sayesinde uygun doku gelişimini sağlamak üzere büyüme faktörleri ve diğer yapı maddelerinin salımında, protein, peptit ve diğer biyolojik bileşenlerin immobilizasyonunda ve ilaç salımında kullanılmaktadırlar.
- Doğal kaynaklı hidrojeller doku mühendisliğinde kullanılmaktadır.
- Yüksek su içeriği, yumuşaklığı, kauçuğumsu yapısı ve su, biyolojik sıvılar arasındaki düşük yüzeyler arası gerilim özellikleriyle yaşayan dokularla benzerlik gösterirler. Böylelikle organ veya uzuvların yerine ya da yanında kullanılabilirler.
- Bileşimlerine göre doğadaki bitkilerin işlevsel özelliklerini taklit ederek kullanım bulabilirler.
- Hedefe göre modifiye edilebilir oldukları için yangın söndürme, tarım ve sensör uygulamaları, atık su işleme, su depolama, implant kaplama, korozyon inhibitörü, yara iyileştirme, kontak lensler, biyosensör, uyarıcı, gıda endüstrisi ve üç boyutlu baskılama gibi çok fazla alanda kullanım bulmaktadırlar.

2.2. Kontrollü Salım

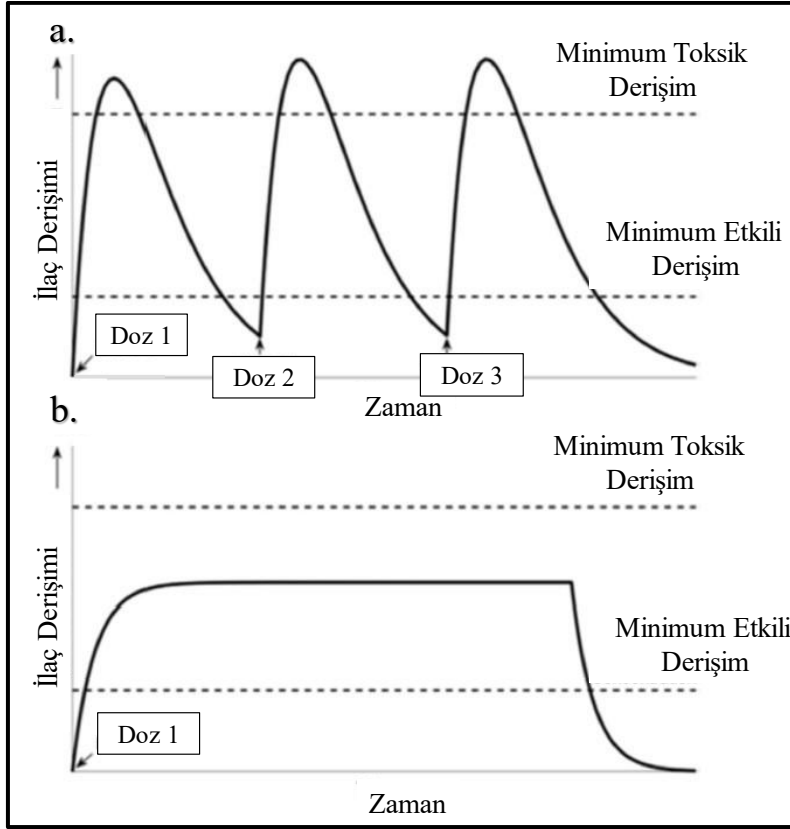
Kontrollü salım; belirli bir etken maddenin hedeflenen bölgeye, belirli bir süreyle, kontrol edilebilir bir hız ve derişimde salımıdır. Kontrollü salım, toprakta gübreleme ve ilaçlama, kozmetikte nemlendirme ve renklendirme, oda kokusu, gıda ambalajlama ve en geniş kapsamlı sektör olarak tıpta ilaç salımında kullanılmaktadır. Sunulan bu tez çalışması kapsamında hidrojellerden ilaç etken maddeleri, vitamin ve kofaktör salımı yapıldığı için aşağıda ilaç salım sistemleri hakkında genel bilgilere yer verilmiştir.

Geleneksel ilaç salım sistemlerinde (tabletler, kapsüller, şuruplar vb.) tek bir doz alındıktan sonra ilaç vücutta çok hızlı bir şekilde ayrıştırılır metabolize olur ve ilaç seviyesi artar, hemen ardından üstel bir azalma olur. Bu süreç önemli bir terapötik etki oluşturacak kadar uzun olmayabilir veya terapötik düzeyin altında bir yanıtla sonuçlanabilir. Geleneksel ilaç salım sistemlerinde ilacın plazmadaki miktarı dalgalanmalar gösterir. Bu nedenle, plazma ilaç derişimini minimum etkili derişimin üzerinde ve toksik derişimin altında tutmak için birçok yaklaşım aranmıştır. Düzenli aralıklarla birden fazla dozun uygulanması, tek doza alternatif gibi görünebilir, ancak ilki, plazma ilaç seviyelerinde dalgalanmalara neden olur ve sıklıkla etkili seviyelerin altına ve toksik seviyelerin üzerine çıkar. Diğer bir yaklaşım ise önerilenden daha fazla tek bir dozun uygulanmasıdır. Bu durum ilacın amaçlandığı etkiler

dışında başka ya da olumsuz etkilere yol açabilir. Bu nedenle, plazma ilaç seviyelerini terapötik aralıkta sabit bir oranda tutmak ve daha uzun bir süre boyunca istenen terapötik etkiyi sunmak için kontrollü salım sağlayan ilaç salım sistemlerine gerek duyulur [49].

Kontrollü ilaç salım sistemleri ise ilacın kanda ve dokuda uzun süre sabit bir seviyede tutulduğu ilaç dağıtım sistemidir. Geleneksel salım sisteminde, ilaç seviyesinin dalgalandığı oral tabletler veya enjeksiyonlarla çoklu dozlama için minimum etkili derişimin üstünde ve altında tipik bir doz vardır. Kontrollü salım sistemi ise belirli bir formülasyon veya cihazdan yalnızca tek bir dozda kontrollü ilaç dağıtımıyla sıfır dereceli farmakokinetik gösterir. İlaç seviyeleri terapötik aralık içinde sürekli olarak korunur [50]. Bu sistemler, önceden belirlenmiş bir süre boyunca her bir zaman noktasında ilacın belirli dozunu serbest bırakarak ilaç plazma seviyelerini sürekli olarak korur. Bu, dozun ve dozaj sıklığının azaltılmasına yardımcı olur ve hasta uyumunu artırır. Biyolojik çevrenin ilaca daha az maruz kalması, ilaç toksisitesini ve olumsuz etkilerini azaltır. Böylelikle dozaj formunun genel etkinliği arttırılmış olur [49]. Geleneksel ve kontrollü salım sistemleri için bir ilacın plazma derişiminin zamana karşı değışimleri Şekil 2.7'de gösterilmektedir [51].

Geleneksel salım sistemlerinin; uygulamada kolaylık, doğru ve ölçülü birim dozaj formu, daha uzun raf ömrü, doz ayarlaması konusunda esneklik ve düşük maliyet gibi avantajları yanında uygulama bölgesinde zayıf emilim yani düşük hedef seçiciliğı, ilacın erken metabolizması, vücuttan erken atılım ve dolayısıyla zayıf biyoyararlanım, tekrarlanan dozlama gibi dezavantajları bulunmaktadır. Kontrollü salım sistemlerinin ise; hedef spesifikliğı, uzun süre vücutta kalması, geliştirilmiş biyoyararlanım, düşük dozlama sıklığı gibi avantajları yanında kullanılan malzemelerin olası toksisitesi, sistemi implante etmek/çıkarmak için istilacı prosedür ve daha yüksek üretim maliyeti gibi dezavantajları bulunmaktadır.



Şekil 2.7. Geleneksel doz a) ve kontrollü salım b) sistemleri için bir ilacın plazma derişiminin zamana karşı değışimleri

İlaç uygulama yöntemleri tedavideki amaca yönelik olarak oral (tablet, kapsül, pastil veya sıvı), bukkal (yanağın içinde tutularak), dilaltı, enteral (doğrudan mide/bağırsağa iletilerek), solunabilir, nazal (sprey veya pompa), oftalmik (damla, jel veya merhem), otik (kulağa damlatılarak), rektal, vajinal, topikal, transdermal, kas içi, intravenöz ve deri altı şeklinde çeşitlendirilmiştir. Bu yöntemlerde ilaç salımı hızlı, sürekli, geciktirilmiş, genişletilmiş ve uzatılmış kontrollü salımlarla gerçekleştirilmektedir [52].

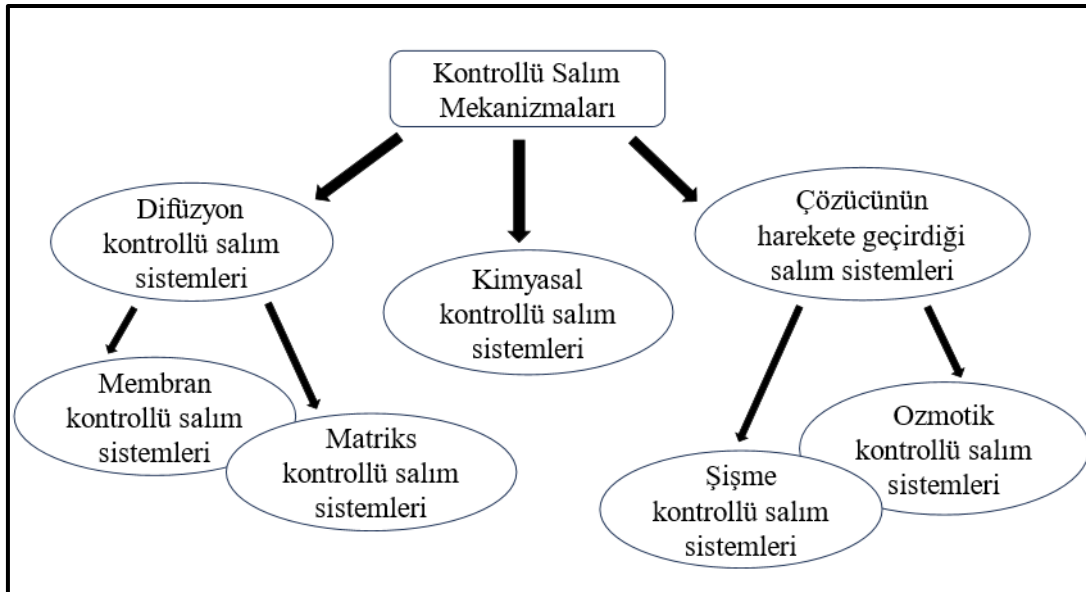
İlacın metabolizmaya yayılımı kısaca absorpsiyon, dağılım, metabolizmaya katılma ve boşaltım olmak üzere dört aşamalıdır. İlacın absorpsiyonunda ilacın uygulama yerinden sistemik dolaşıma geçişi, dağılımında kan akışı boyunca hedef hücre ve moleküllere ulaşması, metabolizmaya katılma aşamasında ilacı etkisiz hale getiren karaciğer enzimleri tarafından yapılan ilaç modifikasyonu ve boşaltımda ise ilacın ya da metabolitin idrar ya da dışkı yoluyla dışarı atımı söz konusudur.

Hidrojeller; yapılarında tuttıkları yüksek su miktarı ile canlı hücrelerine benzeşim gösterirler. Şişme-büzülme hareketleri sırasında etken madde, enzim ve diğer biyolojik

moleküllerin geçişine de izin verirler. Bu özellikleri kontrollü salım sistemlerinde kullanılmalarının başlıca nedenidir. Hidrojellerin vücutta hedeflenen tedavi bölgelerine göre çapraz bağ yoğunluğu, sertliği ve gözenekliliğinin düzenlenebilmesi, tepki vermesi planlanan parametrelere (pH, sıcaklık, manyetizma, elektrik alan, çözücü vb.) göre ilaç salımı yapabilmesi de bu kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanım nedenlerindendir.

2.3. Kontrollü Salım Mekanizmaları

Hidrojellerin kontrollü salım sistemlerinde birçok salım mekanizması öngörülmektedir. Bunlar; kimyasal kontrollü, çözücünün harekete geçirdiği, difüzyon kontrollü, iyon değişim kontrollü, manyetik kontrollü, mekanik kontrollü salım sistemleri ve nanotanecik bazlı (lipozomlar, dendrimerler, nanokapsüller, katı-yag nanotanecikler, nanolifler vb.) sistemlerdir [53]. Bunlardan en temel salım mekanizmaları hakkında genel bilgiler aşağıda sunulmuştur. Şekil 2.8’de ise şematik olarak yer almaktadır.



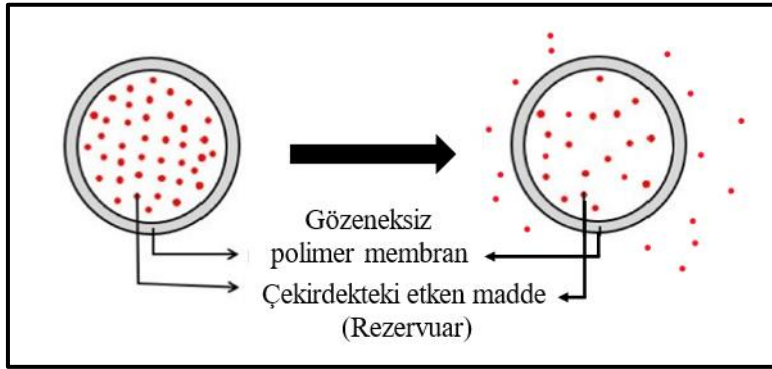
Şekil 2.8. Kontrollü salım mekanizmalarının şematik gösterimi

2.3.1. Difüzyon kontrollü salım sistemleri

Difüzyon kontrollü salım sistemlerinde etken maddeler, inert suda çözünmeyen polimerik membranlarda (rezervuar sistemleri) veya matrikslerde difüzyon yoluyla tutulur ve salınır. Bunlar membran kontrollü rezervuar sistemleri ve matriks sistemleri olarak sınıflandırılır.

Etken maddelerin salımı Fick Difüzyon yasasına uyar. Difüzyon kontrollü sistemlerde hız sınırlayıcı adım etken maddelerin difüzyonudur.

Membran kontrollü sistemlerde etken madde çekirdekte bulunur, çekirdek rezervuar görevi görür ve etken madde ince bir polimerik zarla kaplıdır. Membran gözenekli veya gözeneksiz olabilir. Etken madde salımı membrandan difüzyon yoluyla gerçekleşir. Salımın hızı membran kalınlığı, gözenekliliği, kimyasal yapısı, şişme davranışları ve etken maddelerin fizikokimyasal özelliklerine göre değişir. Bu sistemler, kapsülleme ve tabletlerin presle kaplanması gibi yöntemlerle oluşturulur [54]. Membran kontrollü salım sisteminin şematik gösterimi Şekil 2.9'da yer almaktadır.

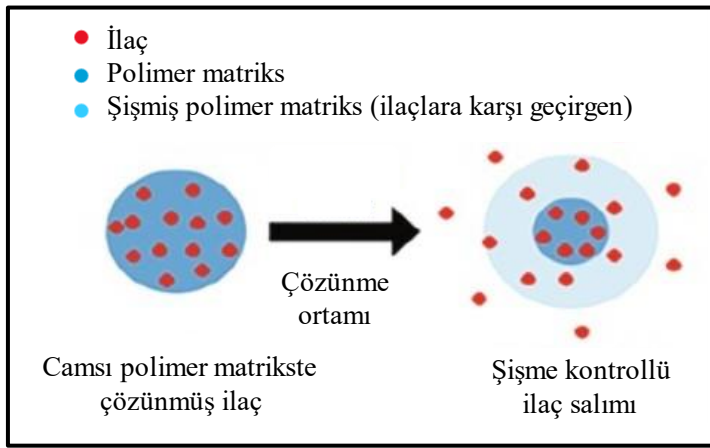


Şekil 2.9. Membran kontrollü salım sistemi

Membran sistemlerin farmasötik açıdan en önemli avantajı, salımlarının sıfırıncı dereceden kinetiğe kolaylıkla ulaşabilmesidir. Bu sistemlerin dezavantajları da vardır. Örneğin bu sistemler genellikle vücutta parçalanmaz, dolayısıyla deri altı implantasyon şeklinde kullanımdan sonra cerrahi işlemle uzaklaştırılmaları gerekir. Membranda oluşabilecek bir çatlak veya yırtılmalar, etken maddenin yerel olarak aşırı yüklenmesine neden olabilir.

Matriks kontrollü salım sistemlerde etken madde polimer matriks içinde çözülür veya homojen bir şekilde dağılır. Membran sistemlerde olduğu gibi burada da salım hızını kontrol eden basamak etken maddenin polimer matris içindeki difüzyonudur. Çözeltiyle temas halindeki dış katman çözündüğünde etken maddenin salımı difüzyon yoluyla gerçekleşir ve etken madde matristen dışarı yayılmaya başlar. Bir etken maddenin çözündüğü bu matriks sistemlerde etken madde matrikste önce yüzeye yakın bölgelerden salınır. Daha sonra matriksin derinlerindeki, gitmesi gereken yolu uzun olan moleküller difüze olur. Difüzyon hızı sabit olduğundan, derinlerdeki moleküllerin matristen çıkması çok daha uzun zaman

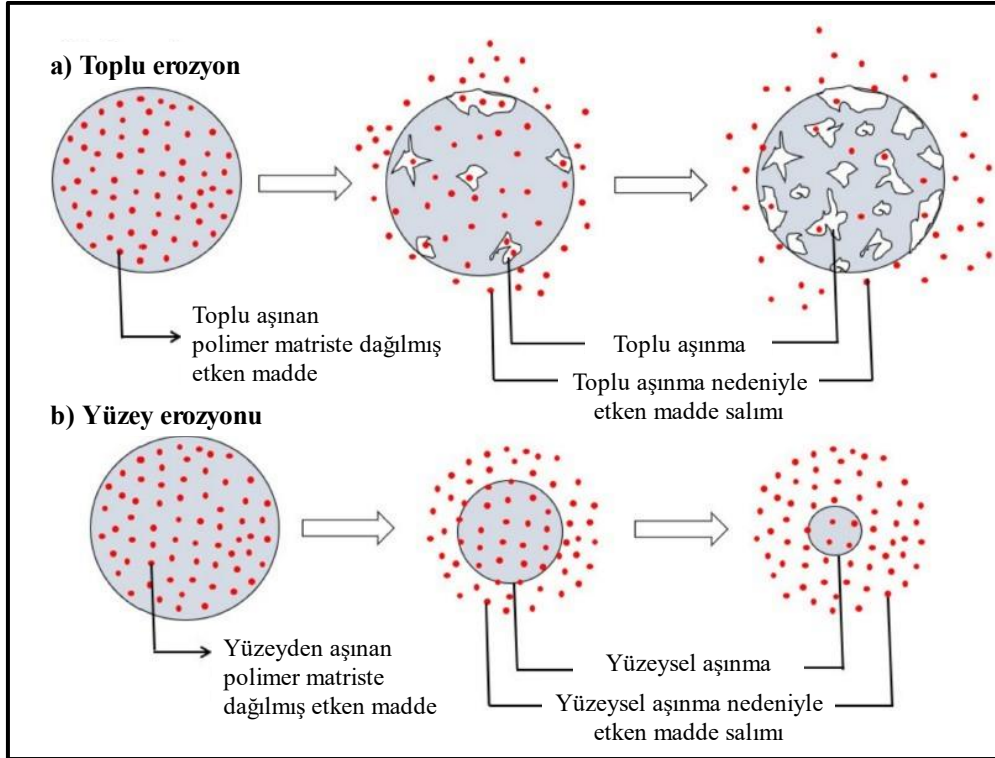
alır, dolayısıyla salım hızı düşer. Matriks sistemlerde sıfırıncı dereceden kinetiğe, dolayısıyla sabit salım hızına ulaşılması için matrisin özel geometrik şekillerde hazırlanması düşünülmüştür. Difüzyon uzaklığının artmasıyla salım hızındaki azalmanın, uzaklıkla salım yüzeyinin arttırılarak giderilebileceği düşüncesinden hareketle değişik geometrik şekillerde matriksler hazırlanmaktadır. Membran sistemlerde olduğu gibi burada da salım hızını matriks şekli, gözenekliliği, kimyasal yapısı, şişme davranışları, matriks bozunma kinetiğinin kontrolü ve etken maddelerin fizikokimyasal özellikleri etkiler. Şekil 2.10'da matriks kontrollü salım sisteminin şematik gösterimi yer almaktadır.



Şekil 2.10. Matriks kontrollü salım sistemi

2.3.2. Kimyasal kontrollü salım sistemleri

Kimyasal kontrollü salım sistemler aşınmaya dayalı sistemler ve zincire takılı sistemler olarak ikiye ayrılabilir. Aşınmaya dayalı sistemlerde hidrojel bulunduğu ortama maruz kaldıkça kimyasal yapısı değişir. Bu salım sistemleri biyolojik olarak parçalanabilen polimerlerden yapılmış, vücutta bozunan ve salım yaptıktan sonra vücuttan salım sisteminin çıkarılması gereği duyulmayan sistemler olabildiği gibi kullanım amacına göre toprakta aşınarak da salımı gerçekleştirebilir. Bu bozunmalar, polimerlerin yığın halinde parçalanması yoluyla oluşan toplu erozyon ve polimerlerin yüzeyden parçalanması ya da çözünmesi ile gerçekleşen yüzey erozyonudur. Şekil 2.11'de bu toplu ve yüzeysel erozyona ait şematik gösterim yer almaktadır.



Şekil 2.11. Salım sistemlerinin toplu erozyonu ve yüzey erozyonu

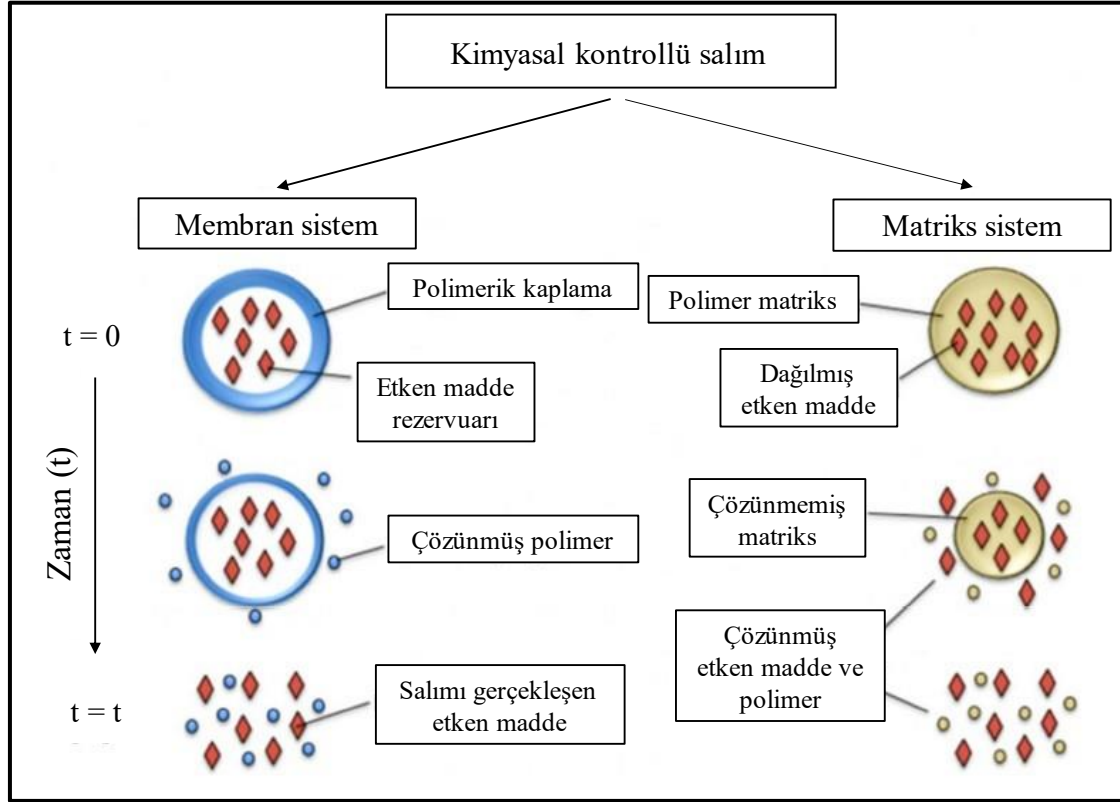
Bu salım sistemlerinin bozunmasını sistemin kimyasal yapısı ve bileşenleri, beklenmeyen birimlerin veya zincir kusurlarının varlığı, konfigürasyonu ve moleküler ağırlığı etkiler [55]. Bu sistemde aşınma olayı üç temel mekanizma üzerinden yürür:

- Suda çözünen polimerler, polimer matrikste ana zincirleri birbirlerine bağlayan çapraz bağların kopması ile çözünür hale geçerler.
- Suda çözünmeyen polimerler, hidroliz, iyonizasyon veya ana zincirlere bağlı yan grupların protonlanması ile çözünür.
- Suda çözünmeyen polimerler ana zincirin kopması ile suda çözünen küçük moleküllere dönüşür.

Kimyasal kontrollü salım sistemleri polimer-ilâç dispersiyon sistemi ve polimer-ilâç konjugat sistemleri ya da zincire takılı sistemler olmak üzere ikiye ayrılır. Polimer-ilâç dispersiyon sistemlerinde etken madde, biyobozunur bir polimer içerisinde eşit şekilde dağılır veya çözülür ve fizyolojik koşullar altında polimerlerin parçalanması yoluyla salımı gerçekleşir. Polimer-ilâç konjuge sistemlerinde ise ilâç bir polimer zincirine kovalent bağlanma veya aşılama yoluyla polimerle kimyasal olarak bağlıdır ve bağın hidrolitik veya

enzimatik olarak kopması ile serbestleşir. Polimer, çözünen veya çözünmeyen, biyobozunur veya biyobozunur olmayan türde olabilir.

Membran (rezervuar) ve matriks yapıların aşınma yoluyla salımına dair kimyasal kontrollü salım sistemleri Şekil 2.12’de yer almaktadır [56].



Şekil 2.12. Kimyasal kontrollü salım sistemleri

2.3.3. Çözücünün harekete geçirdiği salım sistemleri

Çözücünün harekete geçirdiği sistemler şişme kontrollü ve osmotik kontrollü salım sistemleri olarak sınıflandırılabilir. Çabuk salınan tabletlerin, hapların ve efervesan tabletlerin çoğu bu bu kontrollü sistemlerin üyesidir. Burada hız sınırlayıcı basamak çözünmedir.

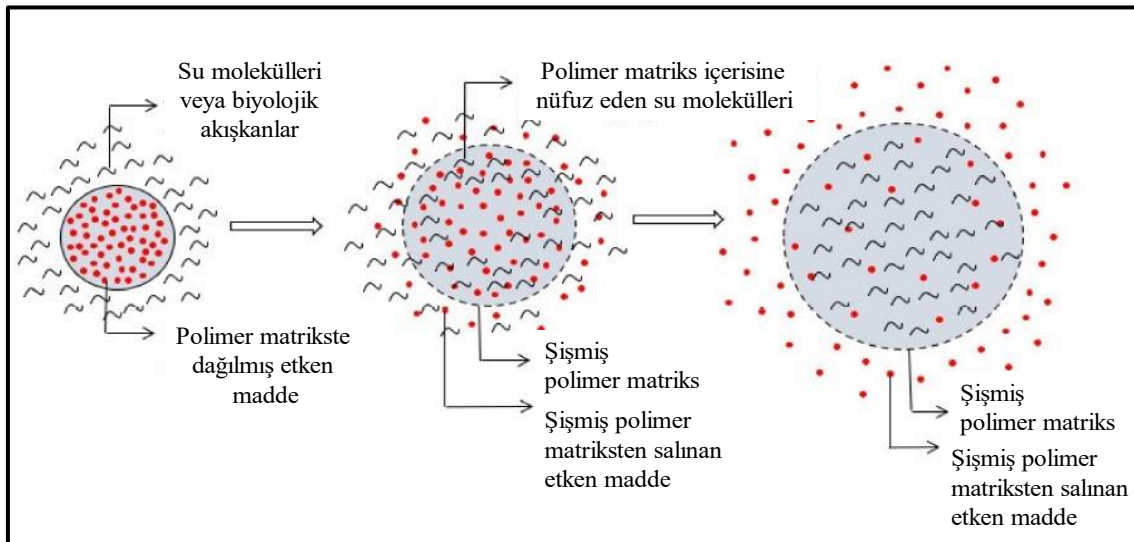
Osmotik kontrollü salım sistemleri

Ozmoz, çözücünün yarı geçirgen zar boyunca daha düşük bir çözünen madde derişiminden daha yüksek bir çözünen madde derişimine doğru hareket etme sürecini ifade eder. Osmotik

basınç, farklı derişimlerde çözünen madde içeren iki çözeltiyi ayıran yarı geçirgen bir zardan suyun akışının uyguladığı basınçtır. Bir ozmotik sistemde, etken maddenin dışarı çıkmasına izin vermeyen, dışardan içeriye su girmesine izin veren bir membran sistemi tasarlanır. Salım ise membranda açılan bir delikten sağlanır [57]. Ozmotik sistem su veya biyolojik sıvı ile temas ettiğinde, su yarı geçirgen membranın gözeneklerinden içeri girer ve ilacı çözmeye başlar. İlaç gözeneklerden difüze olamayacağı için tek çıkış yeri olarak sistemin uygun bir yerinde açılmış olan delikten serbestleşir. Bu sistemde difüzyon genellikle sıfırıncı derecedendir. Ozmotik salım sistemlerinde selüloz asetat, selüloz triasetat ve etil selülozlar gibi polimerler yaygın olarak kullanılmaktadır [58].

Şişme kontrollü salım sistemleri

Şişme kontrollü salım sistemlerinde etken madde, hidrojel camsı durumdayken hidrofilik polimer içinde dağılır veya çözülür. Sulu bir çözeltide su matrise nüfuz eder ve polimerin camsı geçiş sıcaklığı ortam sıcaklığının altına düşürülür. Bu, matrissi şişmiş ve kauçuğumsu hale getirir, bu da şişmiş kauçuğumsu polimer matrisinden etken maddenin yavaş difüzyonunu sağlar. Serbestleşme sırasında şişme de devam ettiği için sistem dengeye ulaşamaz ve bu nedenle serbestleşme Fick yasasına uymayabilir. Bu salım mekanizmasına ait şematik gösterim Şekil 2.13'te yer almaktadır.



Şekil 2.13. Şişme kontrollü salım sistemi

2.4. Salım Kinetiği

Etken madde salım sistemlerinde salım profilleri, çeşitli matematiksel fonksiyonları kullanarak salımın belirli modellerle açıklanmasını sağlar. Salım sistemlerindeki kinetik etkileşimler, su ya da bulunulan ortam difüzyonu, taşıma olayları vb. parametreler salım mekanizmasının matematiksel olarak anlaşılmasında önemli rol oynar. Salım kinetiğinde, zaman eğrilerini derişime karşı değerlendirmek için belirlenen bir salım zamanından sonra salım yüzdesine vurgu yapılarak değerlendirme yapılır. Kısmen matematiksel modeller ve diğer ek veriler kullanılarak salım kinetiğine dair modeller elde edilir. Bunlar ampirik (veya yarı ampirik) ve mekanik matematiksel modellerdir. Salımla ilgili çeşitli açıklamalar ve terimler vardır. Salım, ilaçların bir dağıtım mekanizması içerisinde başlangıç durumlarından hareketini ifade eder.

Salım mekanizmaları Fick difüzyonu yasaları ile tanımlanmaktadır. Etken madde salımları şişme olayı ile doğrudan ilgili olduğu için salım da şişme davranışı gibi difüzyona bağlıdır. Bu davranışlar Fickian ve Fickian olmayan tip difüzyonlarla ifade edilir. Fickian difüzyonu; moleküllerin yüksek derişimden düşük derişime hareket sürecini anlatan bir modeldir ve 1855'te Adolf Fick tarafından tanımlanmıştır. Fick yasalarına uyan bir difüzyon sürecine normal difüzyon veya Fickian difüzyon denir. Fick yasalarına uymayan bir difüzyon süreci ise anormal difüzyon veya Fickian olmayan difüzyon olarak tanımlanır. Difüzyon katsayısı D 'yi çözmek için Fick'in Difüzyon Yasası kullanılır. Burada birbiriyle ilişkili iki yasa vardır. Fick'in birinci yasası difüzyon denkleminde benzer olan Fick'in ikinci yasasını türetmek için kullanılır. Fick'in yayılma yasasına göre: "Difüzyondan kaynaklanan molar akı, derişim gradyanı ile orantılıdır". Çözeltinin uzaydaki bir noktadaki derişiminin değişim hızı, derişimin uzaydaki ikinci türeviyle orantılıdır.

Fick'in birinci yasası: Çözünen maddenin bir derişim gradyanı boyunca yüksek derişimden düşük derişime doğru hareketini anlatır. Bu yasa Eşitlik 2.5 ile ifade edilmektedir:

$$J = - D \cdot \frac{dC}{dx} \quad (2.1)$$

- J : Difüzyon akısı
- D : Difüzyon katsayısı
- C : Derişim

- x : Difüzyon yolu

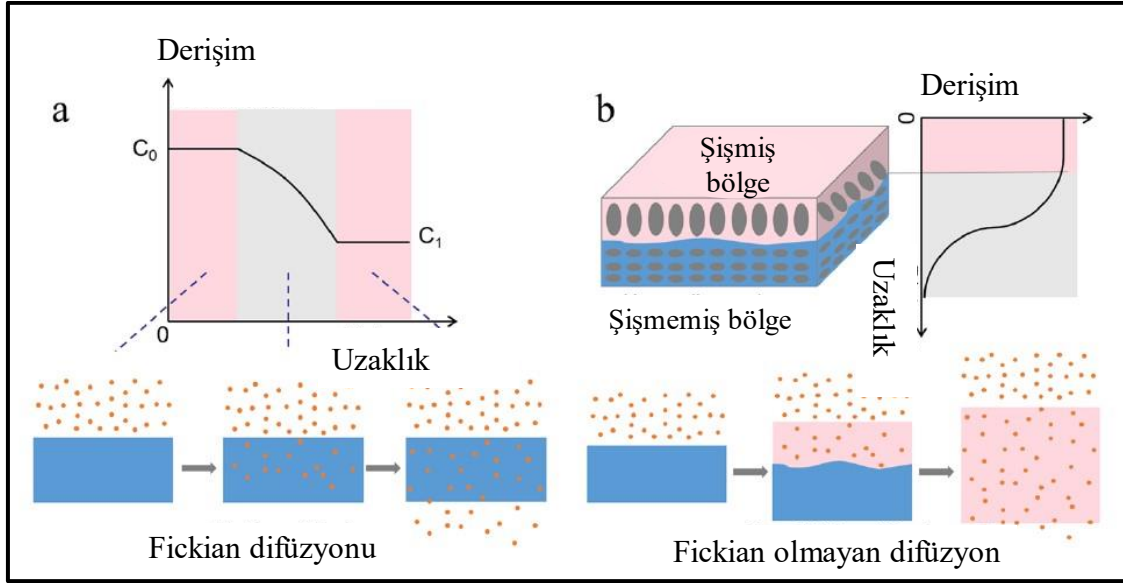
Fick'in ikinci yasası: Difüzyon nedeniyle zamanla birlikte derişimdeki değışimin tahminini anlatır. Bu yasa Eşitlik 2.6 ile ifade edilmektedir [59] :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \cdot \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \quad (2.2)$$

- D : Difüzyon katsayısı
- t : Zaman
- x : Pozisyon
- C : Derişim

Salımı yapılacak etken madde polimer matriks içerisinde dağılmış durumdadır. Çözücü, matriks içerisine girmeye başladığında polimerin başlangıçtaki camsı geçiş sıcaklığı deney sıcaklığının altına düşmeye başlar. Bu durumda matriks şişmeye başlar, matrikste çözücü difüzyonuyla eş zamanlı olarak ama zıt yönde etken madde salımı gerçekleşir [60, 61]. Matriksteki bu etken madde ve çözücü geçişleri sisteme ait termodinamik özellikler ve sıcaklığa bağlıdır. Yukarıda bahsedildiği üzere bu geçişler Fickian, Fickian olmayan, relaksasyon (Durum II) ve süper durum II olmak üzere ayrılabilir. Geçişler; polimer matriksin çapraz bağlanma ve dallanma yoğunluğu, molekül ağırlığı, hidrofilik özelliği, termal genleşme katsayısı ve çözücünün yapısı gibi özellikler tarafından etkilenir [62].

Polimer matriksteki zincirlerin gevşeme hızının çözücü difüzyonundan hızlı olduğu durumlarda Fickian difüzyonu etkindir. Bu durum polimer matriksin kauçuğumsu hale geldiği camsı sıcaklığın üzerinde görülür [63]. Salım ortamı ile polimer matriks içerisindeki derişim farkı azaldıkça çözücünün difüzyon hızı da azalacaktır. Matriks şiştikçe dış kısımda şişmiş kauçuğumsu faz iç kısımda ise camsı faz yer alır. Bu iki fazı birbirinden ayıran yüzey “şişme ara yüzeyi” olarak adlandırılır. Polimer matriks ile salım ortamı arasında termodinamik denge sağlandığında matriks kauçuğumsu hale gelir ve bu durum moleküler hareketliliğin artmasını sağlar. Böylece şişme artar ve hacim büyümesi gerçekleşmiş olur. Matriks içerisindeki etken madde salımı bu kauçuğumsu bölgeden difüzyonla sağlanır. Şekil 2.14'te salım ortamı ile matriks arasında gerçekleşen Fickian ve Fickian olmayan difüzyonun şematik gösterimi yer almaktadır [64].



Şekil 2.14. Salım ortamı ile matriks arasında gerçekleşen Fickian ve Fickian olmayan difüzyonun şematik gösterimi

Polimer matriksteki zincirlerin gevşeme hızının çözücü difüzyonundan yavaş olduğu durumlarda ise Fickian olmayan difüzyon, relaksasyon (Durum II) veya süper taşıma tipi (Süper Durum II) mekanizmaları etkindir. Bu durumda relaksasyon şişmiş ve kauçuğumsu hale gelmemiş matriks arasında bir sınırdadır. Bu, hızı belirleyen basamaktır. Durum II mekanizmasında, yukarıda belirtildiği üzere silindirik tablet, film ve küre yapılar için sırasıyla $n=0,89$, $n=1,0$ ve $n=0,85$ olduğu durumlarda salım hızı zamandan bağımsızdır ve yukarıda açıklandığı üzere sıfırıncı derece kinetiğine uyar [63]. Süper Durum II mekanizmasında ise çözücünün polimer matrikste oluşturduğu ozmotik basınç nedeniyle difüzyon hızı üstel olarak artar [65]. Bu mekanizmaların belirlenmesi etken madde salımının amaca yönelik hale gelmesinde önemli bir adımdır. Çözücü difüzyonunun hızı polimer matriksin gevşeme hızı ile düzenlenerek etken maddenin salımı ayarlanabilmektedir.

Salım mekanizmasını tanımlamada kullanılan birçok model bulunmaktadır. Sıfırıncı Derece Modeli bunlardan biridir. Yavaş ilaç salım hızına sahip ve ayrışmanın olmadığı farmasötik dozaj formları için sıfırıncı derece modeli uygulanabilir. Bu model dozaj alanının sabit kaldığını ve dengeye ulaşılmadığını varsaymaktadır. Zamanın salım hızı üzerine etkisi, derişim değişiklikleriyle değişir. Model grafiğini elde etmek için toplam salımı yapılan etken madde miktarının zamana karşı grafiği çizilir. Sıfırıncı derece modeli, düşük çözünürlüğe ya da ozmotik sistemlere sahip bir dizi farmasötik formülasyon aralığında ilacın çözünmesini temsil edebilir. Bu modele sahip sistemler terapötik aralık içindeki ilaç derişimlerini

genişletmek için salım kinetiğini hassas bir şekilde ayarlama potansiyeli sunar. Sonuç olarak bu sistemler ilacın etkinliğini iyileştirebilir ve yan etkileri azaltabilir. Sıfırıncı derece salım profili Eşitlik 2.1 ile ifade edilmektedir.

$$C_t = C_0 + k_0 \cdot T \quad (2.3)$$

- C_t : t anındaki toplam ilaç salım miktarı veya yüzdesi
- C_0 : başlangıçta salım ortamında bulunan ilaç miktarı (genellikle $C_0=0$)
- k_0 : sıfırıncı derece salım katsayısı

Ritger-Peppas ve Korsmeyer-Peppas yaklaşımları ise polimerik bir sistemden salınan aktif bileşenlerin salımı karakterize edilirken eş zamanlı olarak suyun matrikse difüzyonu, matriksin şişmesi ve matriksin çözünmesi gibi mekanizmaları açıklamaktadır. Çeşitli mikrokapsül ve mikroküre formülasyonlarının salım profilinden toplanan veriler, bu tür bir modelin yardımıyla doğrusallaştırılabilir. Fickian ve Fickian olmayan ilaç salım kinetikleri bu model ile açıklanmaktadır. Salım mekanizmasının bilinmediği veya birden fazla salım mekanizmasının kullanıldığı durumlarda bu model uygulanabilir. Söz konusu bu iki modele ait grafik salım sresinin logaritmasına karşı toplam % ilaç salımı miktarının logaritmasının çizilmesiyle elde edilir. Bu salım profili Eşitlik 2.4 ile ifade edilmektedir.

$$\log \frac{C_t}{C_\infty} = n \cdot \log t + \log k \quad (2.4)$$

- C_t : t anında salımı gerçekleşen toplam ilaç salım miktarı
- C_∞ : Sonsuz zamanda salımı gerçekleşen ilaç miktarı
- C_t/C_∞ : t anında salımı gerçekleşen ilaç miktarı kesri
- n : ilaç salım mekanizmasını ifade eden salım ss
- k : Yapısal ve geometrik dozaj form özelliklerini birleştiren salım sabiti

n değeri salım mekanizması hakkında bilgi verir. Ritger-Peppas ve Korsmeyer-Peppas Modellerine göre silindirik tabletler için n değeri; $0,45 \leq n$ ise Fickian difüzyonu, $0,45 < n < 0,89$ ise Fickian olmayan difüzyon, $n = 0,89$ ise relaksasyon ve $n > 0,89$ ise süper taşıma tipi salımı ifade eder. Filmler için n değeri; $0,5 \leq n$ ise Fickian difüzyonu, $0,5 < n < 1,0$ ise Fickian olmayan difüzyon, $n = 1$ ise relaksasyon ve $n > 1, 0$ ise süper taşıma tipi salımı ifade eder. Küre salım sistemleri için n değeri; $0,43 \leq n$ ise Fickian difüzyonu, $0,43 < n < 0,85$ ise

Fickian olmayan difüzyon, $n = 0,85$ ise relaksasyon ve $n > 0,85$ ise süper taşıma tipi salımı ifade eder. Bu değerler Çizelge 2.1’de sunulmaktadır.

Çizelge 2.1. Salım mekanizmasına bağlı n değerleri

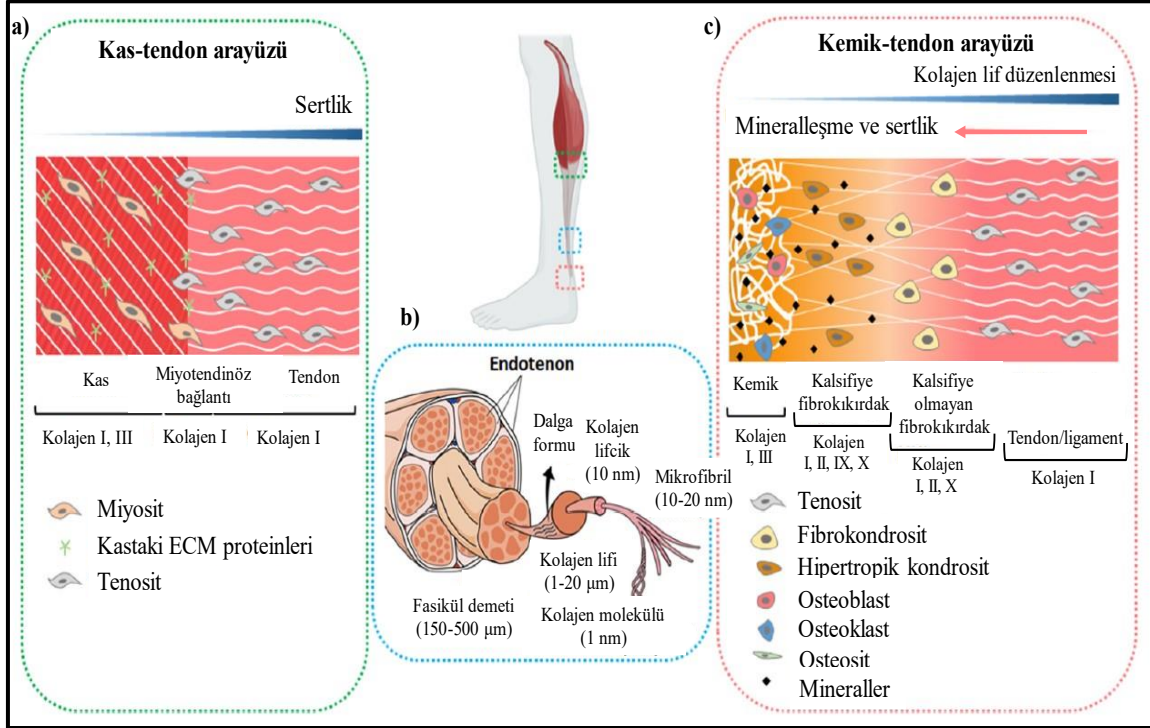
Salım Mekanizması	n değerleri		
	Küre	Silindir	Film
Fickian Difüzyonu	$0,43 \leq n$	$0,45 \leq n$	$0,5 \leq n$
Fickian Olmayan Difüzyon	$0,43 < n < 0,85$	$0,45 < n < 0,89$	$0,5 < n < 1,0$
Relaksasyon	$n = 0,85$	$n = 0,89$	$n = 1$
Süper Taşıma Tipi	$n > 0,85$	$n > 0,89$	$n > 1, 0$

2.5. Tendon ve Kıkırdak Doku

Tendonlar, kasların kemiklere bağlandığı yerde, kasın uç kısımlarında şerit şeklindeki fibröz dokulardır. Bu dokular kasları kemiğe bağlar ve kastaki hareketi kemiğe geçirmek için kuvveti iletir. Böylece kaslarda oluşan kuvvetler, esneme nedeniyle enerji kaybı olmadan aniden aktarılır [66]. Tendonlar günlük aktiviteler ve spor gibi yüksek mekanik işlemlere maruz kalmaktadır. Yüksek çekme-gerilme direncine sahip olup, çok sağlam, esnek ve dayanıklıdır. Ancak aşırı yükler ve hareket bu dokularda yırtılma ve yaralanmalara sebep olur [67]. Bu yaralanmaların kontrolü zordur, genellikle uzun süreli rahatsızlık ve ağrıya neden olur. Tendonların kendini yenileme kapasitesi nispeten düşük olduğundan, hasar görmüş doku iyileştikten sonra nadiren orijinal işlevsellik ve hareketliliğe ulaşır. Yaralı tendonun tedavisi için fizik tedavi, cerrahi müdahale, ilaç ile masaj vb. yöntemler uygulanır. Doku mühendisliği teknikleri ve yapay tendon kullanımı da hasarlı tendonlar için kullanılan tedavi yöntemlerindendir.

Şekil 2.15’te kas-tendon ve kemik tendon arayüzeylerine ait şematik bir gösterim yer almaktadır [7]. Burada 2.15.a’da yer alan yapılar tendondaki kolajen liflerinin kaslara eğik yönde hizalanmasını simgeler. Ara yüzeyde ve kas tarafında çeşitli ekstraselüler matriks (ECM) proteinleri bulunur. ECM; vücuttaki hücre ve dokuları çevreleyen, destekleyen ve onlara yapı kazandıran proteinler ve diğer moleküllerden oluşan geniş bir ağıdır. Hücre dışı bu matriks, hücrelerin yakındaki hücelere bağlanmasını ve onlarla iletişim kurmasını sağlar ve hücre büyümesinde, hareketinde ve diğer hücre işlevlerinde önemli bir rol oynar. 2.15.c’de ise tendon-kemik arayüzünün hücre çeşitliliğinin yanı sıra mineral içerikler, sertlik ve lif hizalanmaları içerdiğini simgeler. 2.15.b’de ise tendon dokuların çok birimli hiyerarşik

yapısı yer almaktadır. Tendon eksenî boyunca yönelen kolajen molekülleri, lifler ve lif demetleri tendon birimleridir.

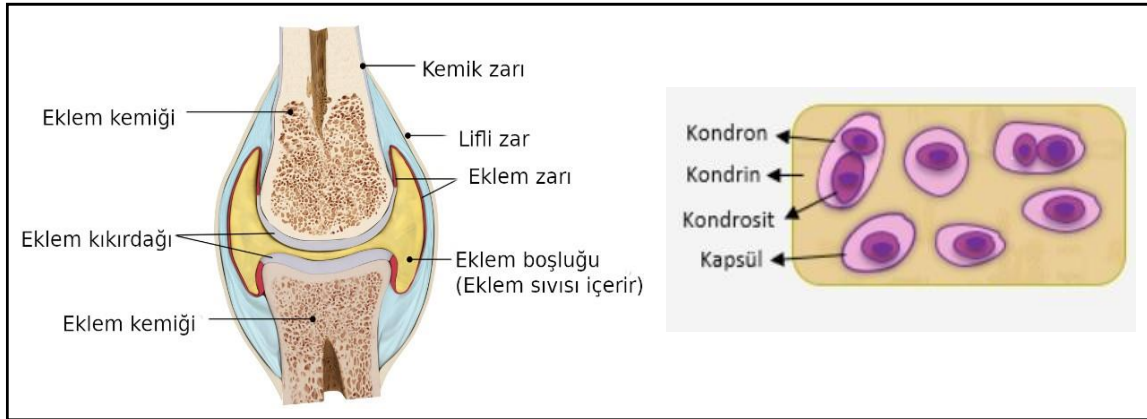


Şekil 2.15. Kas-tendon ve kemik-tendon arayüzeyleri ve tendon yapı birimleri

Hasar gören tendon dokulara hücre entegrasyonu ve terapötik maddelerin kontrollü salımının yanında, doğal tendonların bileşimlerine benzetilerek biyobozunur, doğal ve yapay polimerlerden oluşan doku iskeleleri tasarımları da çalışılmaktadır. Doğal biyopolimerler canlı ile yüksek uyumu ve ECM'yi taklit yeteneğine rağmen biyobozunur sentetik biyopolimerler sağladıkları mekanik dayanım ve kontrollü bozunma özellikleri nedeniyle oldukça ilgi görür [68].

Kıkırdak; kemik dokudan daha yumuşak ve esnek bir matrikse sahip olan hayvansal bir dokudur. Vücutta yarı taşıyıcı bir görev üstlenir, kemikleri koruyan dayanıklı ve esnek bir bağ dokusudur. Kıkırdak dokuda damar bulunmamaktadır. Kondrosit adı verilen kıkırdak hücreleri diğer hücreleri besleyen jel benzeri bir matriks içerisine yerleşmiş halde bulunurlar. Kondrositler kapsülle çevrilmiş durumdadır. Kapsül içerisinde birden fazla kondrosit bulunuyorsa buna kondron adı verilmektedir. Kondrositlerin içinde bulunduğu ara madde ise kondrin olarak adlandırılmıştır. Eklem yapısı ve kondrositlere ait görseller Şekil 2.16'da sunulmuştur [69]. Kıkırdak dokular güçlü ama esnek dokulardır. Vücutta hiyalin,

fibrokartilaj ve elastik kıkırdak olmak üzere üç çeşit kıkırdak bulunur. Eklem kıkırdağı adı verilen hiyalin genellikle kemiklerin uç kısımlarında bulunur. Eklemler ve kemiklerin uçları arasındaki sürtünmeyi azaltır [70]. Eklem kıkırdağı; hücre dışı matrisi (ECM), yavaş bölünen kondrositler, kolajenler, proteoglikanlar ve matris proteinlerinden oluşmaktadır [71].



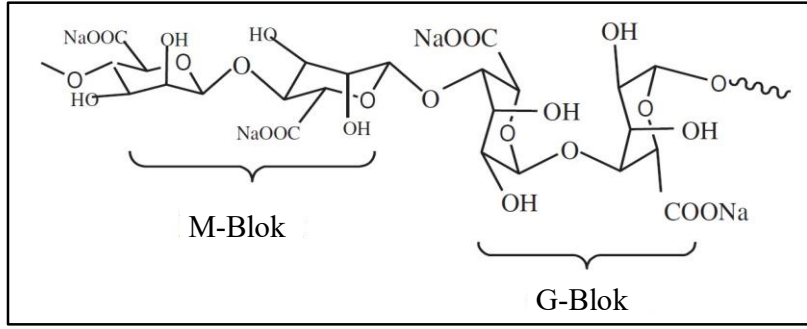
Şekil 2.16. Kıkırdak doku yapı birimleri

Yaşlanma ve yaralanma nedeniyle ECM'nin su tutma kapasitesi azalır [72]. Ağır yük, spor, ani hareketler ile de yıpranan kıkırdak doku fonksiyonlarını kaybetmeye başlar. Bu nedenle, osteoartrit (OA) ve romatoid artrit (RA) gibi bozukluklar ortaya çıkar [73]. Cerrahi işlemler, fizik tedavi ve ilaç tedavileri bu bozuklukları geciktirmeye, durdurmaya veya düzeltmeye yardımcı olabilir. Çeşitli takviyeleri, ilaçları, büyüme faktörlerini veya enzimleri içeren hidrojel, hasarlı kıkırdak tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır [74].

2.6. Hidrojellerin Sentezinde Kullanılan Önemli Kimyasallar

2.6.1. Sodyum Aljinat

Sodyum Aljinat (Na-Alj) kahverengi alglerin yapısal bileşenleri olan hücre duvarlarından çıkarılan aljinik asidin sodyum tuzudur. Aljinat, β -1,4-bağlı-D-mannuronik asit (M-blok) ve α -1,4-bağlı-L-guluronik asit (G-blok) kalıntılarından ve alternatif yapıdan (MG-bloklarından) oluşan doğrusal bir kopolimerdir [75, 76]. Şekil 2.17'de Na-Alj'a ait moleküler yapı yer almaktadır.



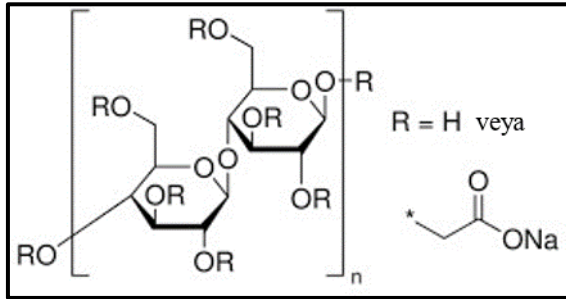
Şekil 2.17. Na-Alj moleküler yapısı

Ca^{2+} ve Ba^{2+} gibi iki değerlikli katyonlar, aljinatın G bloklarıyla oldukça koordine şekilde etkileşir ve bir jel oluştururlar [77, 78]. Çok çeşitli alanlarda yaygın olarak kullanılan aljinat, genel olarak kapsüller, boncuklar ve lifler halinde işlenmiştir [79, 80] ve sıklıkla biyolojik olarak aktif maddelerin kapsüllenmesi için kullanılmıştır [81]. Na-Alj toksik değildir, zararsızdır ve çok sayıda karboksil grubu içerir, bu da suda polianyonik davranışa yol açar [82]. Anyonik özelliğinden dolayı hemostaz ve enfekte yaraların kapatılması için potansiyel uygulamalar konusunda büyük ilgi görmüştür [83]. Na-Alj ile hazırlanan hidrojeller, sudaki kirleticilerin adsorpsiyonu için tatmin edici adsorpsiyon sonuçlarıyla adsorban olarak kullanılmıştır [84, 85]. Literatürde aljinatın yeni yeşil hidrojeller için lignin ile çapraz bağlanan akrilik asitin yerine kullanılabileceği önerilmiştir [86]. Na-Alj ayrıca üstün mekanik özellikleri dolayısıyla kemik ve sinir dokusu çalışmalarında [87-89] ve yara iyileştirmede [90-92] 3B hidrojel hücre kültürü ortamının bir bileşeni olarak yaygın şekilde kullanıldığı rapor edilmiştir. Ayrıca Na-Alj'ın jelleşmesi ve çapraz bağlanması, Na^+ katyonunun çok değerlikli katyonlarla (Ca^{2+} [93], Sr^{2+} [94], Fe^{3+} [95]) değişimi veya kovalent bağların yanında ikincil bir ağ oluşumu için iyonik çapraz bağlanma [96] ile kolayca tetiklenebilir.

2.6.2. Na-CMC

Na-CMC, selüloz anhidroglikoz birimlerinin hidroksil gruplarının kloroasetik asitle reaksiyona girmesiyle üretilen, suda çözünebilen bir selülozik malzemedir. Biyouyumluluk, biyobozunurluk, toksik etki göstermeme ve düşük maliyet gibi avantajları olan ve doğada bol miktarda bulunan bir polisakkarittir [97]. CMC genellikle sodyum tuzu halinde kullanılır [98, 99]. Karboksil gruplarından dolayı gösterdiği pH duyarlılığı onu pH'a duyarlı ilaç salım sistemleri için ideal bir aday haline getirir [100-102]. Na-CMC aşırı eksüdayı ve iltihabı kontrol edebilir ve azaltabilir özelliğiyle yara pansumanı, doku mühendisliği ve ilaç dağıtımı

dahil olmak üzere birçok uygulamada hidrojellerin sentezinde kullanılan doğal bir malzemedir [103]. Na-CMC'nin ayrıca mikroplara bağlanarak ve onları yaradan uzaklaştırarak yara iyileşmesini geliştirebileceği de rapor edilmiştir [104]. Kendi kendini onaran CMC içerikli bir hidrojel oluşturmak için, hidrojen bağları [105] veya iyonik etkileşimler [106] ile fiziksel olarak çapraz bağlı ve fenil boronat ester bağları [107] gibi kimyasal olarak çapraz bağlı sistemler rapor edilmiştir. Şekil 2. 18'de Na-CMC'nin moleküler yapısı yer almaktadır.



Şekil 2.18. Na-CMC moleküler yapısı

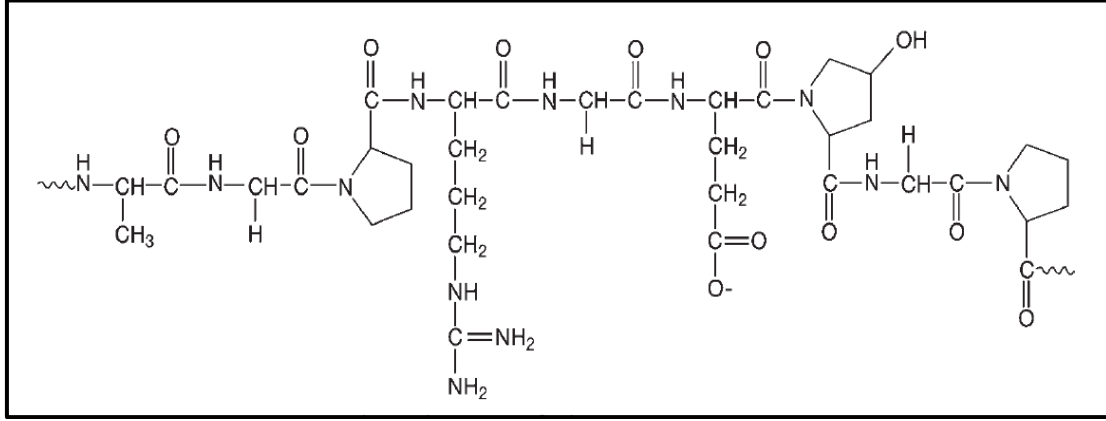
Na-CMC; antibiyotik salımı [108], kemopreventif ve kemoterapötik özelliklere sahip Kurkumin salımı [109], kendi kendini iyileştirme [110], kemik yenilenmesi [111] gibi tedavi amaçlı uygulamalar için rapor edilmiştir. Bununla birlikte kalınlık bütünlüğü, nem içeriği, yüzey morfolojisi, nem bariyeri özelliği, optik özellik ve mekanik özellikler gibi avantajları nedeniyle paketlenmede [112], çevre dostu olma, toksik olmama ve doğada bolluğu nedeniyle boya duyarlı güneş pili uygulamalarında [113], Talyum gibi yüksek toksisiteye sahip metallerin atık sudan giderilmesinde [114] de kullanım alanı bulmuştur.

Na-CMC; grafit, karbon nanotüpler ve grafen gibi karbon nanoparçacık dispersiyonları için bir dağıtıcı olarak başarıyla kullanılmıştır [115]. Ayrıca Na-CMC'nin tuz direnci ve asit direnci vardır [116, 117]. Bu nedenle Na-CMC korozyon ortamının ve su moleküllerinin adsorpsiyonunu önlemede korozyona karşı koruyucu bir film oluşturmak için önemli bir temel sağlar [118].

2.6.3. Jelatin

Jelatin, sarmal yapıda düzenlenmiş üç polipeptit zincirinden oluşan doğal bir polipeptittir. Gelişmiş hayvanların derisinde, kemiğinde ve diğer bağ dokularında yaygın olarak

bulunmakta ve sıcak suda çözülebilen kolajenden hidrolize edilmektedir [119]. Şekil 2.19'da jelatinin temel kimyasal yapısı yer almaktadır. Jelatin, 40°C'nin üzerinde başlayan denatürasyon sıcaklığına sahip, biyolojik olarak parçalanabilen bir proteindir. [120].

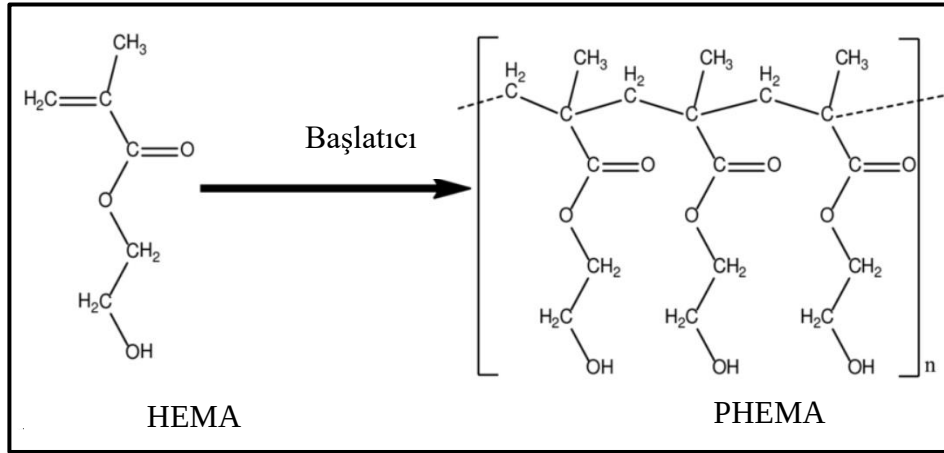


Şekil 2.19. Jelatinin moleküler yapısı

Jelatin, gıda ve gıda dışı endüstrilerde jelleşmeyi teşvik etmek, stabilize etmek, kalınlaştırmak, emülsifiye etmek ve film oluşturmak gibi birçok amaç için toksik olmayan özelliklere sahip en çok kullanılan bileşenlerden biridir. Jelatinin, yapı iskelelerinin hücre ve doku tutunmasını ve büyümesini desteklediği gözlemlenmiştir. Jelatinin, biyoyuumluluk, biyobozunurluk ve toksik olmama özelliklerinden dolayı birçok biyolojik uygulamada oldukça gelecek vaad eden bir malzeme olduğu bilinmektedir [121]. Ayrıca jelatin, doğal bir protein türevi olduğu için yukarıda bahsedilen üstün özelliklerinin yanı sıra, immünojen olmaması ve hücre yapışmasını artırma kapasitesi nedeniyle tıbbi hidrojellerin sentezinde kullanılmıştır [122]. Ancak biyolojik olarak hızlı bozunması ve düşük mekanik mukavemeti bu malzemenin yaygın kullanımını kısıtlamaktadır [123, 124]. Bu nedenle, hedeflenen jelatin veya kolajen bazlı hidrojelleri üretmek için diğer polimerler ya da katkıların harmanlanması söz konusudur. Jelatin, doğal ve yapay polimerler ile bir araya getirilerek doku mühendisliği [125, 126], ilaç salımı [127, 128], kontrollü vitamin salımı [129], yara iyileştirme [127], kardiyomiyopati tedavisi [130], kıkırdak doku mühendisliği [131] gibi birçok biyolojik çalışmalarda rapor edilmiştir. Bunlarla birlikte bu jelatin temelli hidrojeller Yellow 12 [132], 2,4-diklorofenol [133], biebrich kırmızısı, kristal menekşe [134] ve metil menekşe [135] gibi organik ve inorganik kirletici maddelerin iyileştirilmesinde ve atık sudan krom (Cr) ve kurşun (Pb) adsorpsiyonunda [136, 137] çalışmalar rapor edilmiştir.

2.6.4. HEMA

HEMA, kolayca polimerleşebilen renksiz viskoz sıvı bir monomerdır. HEMA monomeri serbest radikal polimerizasyonu [138] ve Tersinir Ekleme-Ayrırma Zincir Transferi (RAFT) polimerizasyonu [139] teknikleriyle polimerleştirilmektedir. Şekil 2.20’de HEMA moleküler yapısı ve polimerleşmesi yer almaktadır [140].



Şekil 2.20. HEMA monomerinin polimerleşmesi

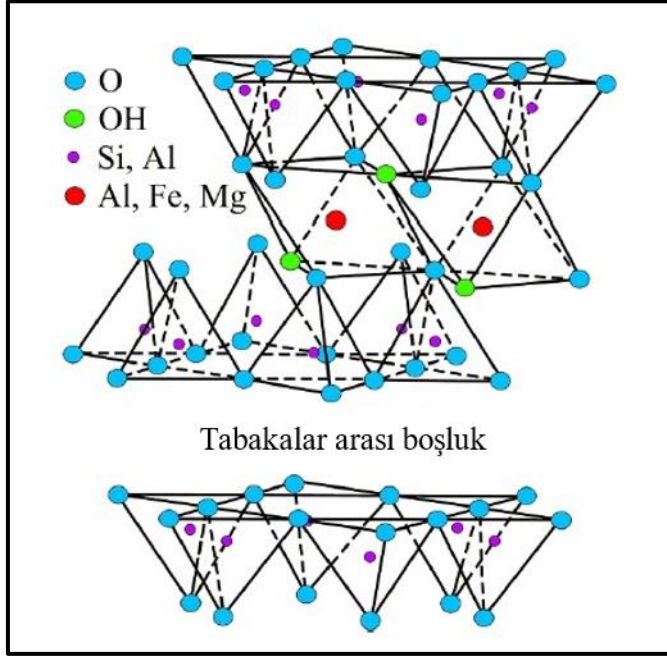
Poli(2-hidroksietil metakrilat) (PHEMA) sentezi sırasında N,N'-metilenbisakrilamid (MBAA), gluteraldehit, dimetil üre [141, 142], divinil benzen, etilenglikoldimetakrilat (EGDMA), tetraetilen glikoldiakrilat ve polietilen glikol diakrilat [143-145] ve L-sistin [146] ile çapraz bağlanmalar gerçekleştirilirken, foto-çapraz bağlama da [147, 148] diğer bir çapraz bağlama yöntemidir.

PHEMA hidrojenleri, biyouyumlulukları, ayarlanabilir hidrofilik özellikleri, sertlikleri, su içerikleri ve geçirgenlikleri nedeniyle kontakt lensler, implantlar, ilaç salım sistemleri ve doku iskeleleri gibi çok sayıda biyomedikal uygulamada kullanılmaktadır [149]. PHEMA hidrojeninin inert özelliği sayesinde biyolojik uygulamalarda etkisiz, ancak vücut metabolitlerine karşı geçirgendir. Ayrıca PHEMA düşük bozunma özelliğine sahiptir.

2.6.5. MMT

MMT, doğada bol miktarda bulunan, toksik olmayan ve kullanışlı bir takviye malzemesidir. Son otuz yılda en çok çalışılmış kil mineralidir. MMT smektit kil minerali grubundan, 2:1 oranında iki tetrahedral $[\text{SiO}_4]^{4-}$ tabakası ve bir oktahedral $[\text{AlO}_3(\text{OH})_3]^{6-}$ tabakasından

oluşan katmanlı bir alümino silikattır [150]. Şekil 2.21’de MMT tabakalı yapısı yer almaktadır [151].



Şekil 2.21. MMT tabakalı yapısı

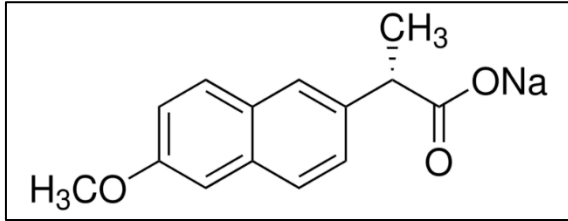
Yapısındaki (001) düzleminin ara katman boşluğuna katyonik moleküllerin girmesine imkân vermesi nedeniyle oldukça farklı alanlarda kullanılmaktadır. Ara katmanlardaki boşluklarda gerçekleşen bu araya girme işlemine interkalasyon adı verilmektedir. İnterkalasyon işlemi öncesi çeşitli modifikasyonlar yapılarak tabakaların arasının daha fazla açılması, hidrofilik özelliğinin düzenlenmesi, kullanılması hedeflenen organik moleküllerle benzeştirilmesi veya böylelikle tabakalı yapının dağılması (eksfoliasyon) sağlanabilmektedir [152]. MMT’nin katmanlar arası açıklıkları, bazı organik katyonlarla değiştirilebilen Na^+ , Ca^{2+} ve Mg^{2+} gibi katyonlar ile doldurulmuştur. Yapıdaki katyonların bu değişim kabiliyeti ve interkalasyon özelliği sayesinde elde edilen kompozitlerin termal ve mekanik özellikleri önemli ölçüde iyileştirilmekte ve şişme davranışları araştırılmaktadır [153, 154]. Bu kil minerali taneciklerinin birim kütlesi veya yüzeyi başına değiştirilebilen katyonların toplam sayısı olan katyon değişim kapasitesi (CEC), MMT için 80 ila 100 mEq/100 g arasında değişmektedir [155]. MMT; aljinat, jelatin, nişasta gibi doğal polimerlerle veya ksiloz gibi organik bileşiklerle bir araya getirilerek ilaç salım sistemleri [156], atık sudan boya giderme [157, 158], kendiliğinden iyileşme [159] gibi farklı alanlarda kullanılmıştır.

2.7. Hidrojellerden Salımı Gerçekleştirilen Etken Maddeler

Tendon ve kıkırdak doku tedavisine yönelik olarak iki farklı hidrojel serisinden hasarlı bölgeye salımı için ağrı kesici, anti-inflamatuar etken madde, antibiyotik etken madde, vücut içi metabolizmik tepkimelerde rol alan iki kofaktör ile çalışılmıştır. Salımı yapılan bu etken maddeler hakkında genel bilgiler aşağıda başlıklar halinde sunulmuştur.

2.7.1. Naproksen Sodyum

Naproksen ((+)-(S)-2-(6-metoksinaftalen-2-il) propanoik asit) tıp ve veterinerlikte sıklıkla kullanılan steroid olmayan yani kortizon içermeyen anti-inflamatuar (NSAID) bir ilaçtır. Aril asetik yapısından dolayı kas-iskelet sistemi bozukluklarında analjezik (ağrı kesici) ve antipiretik (ateş düşürücü) özellik gösterir ve yalnızca (+) enantiyomeri anti-inflamatuar özelliğe sahiptir [160, 161]. Naproksen sodyum; kokusuz, beyaz renkli, hafif nem tutan kristalin bir tozudur [162]. Serbest asidik haline kıyasla daha kolay işlenebilirliği açısından sodyum tuzu halinde kullanılmaktadır. Su ve metanolde iyi, alkolde az, asetonda oldukça zor çözünürlüğe sahiptir. Şekil 2.22’de Naproksen Sodyum’un kimyasal yapısı bulunmaktadır [163].



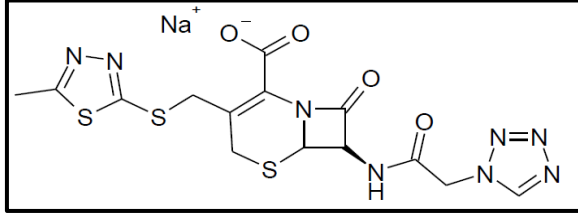
Şekil 2.22. Naproksen Sodyum’un kimyasal yapısı

Yarılanma ömrü 12-17 saat [164] ve terapötik aralığı 30-90 µg/mL olarak rapor edilmiştir [165]. Naproksen Sodyum’un genel olarak osteoartrit, romatoid artrit, migren, böbrek taşı, gut, tendinit, bursit, ankilozan spondilit ve adet krampları gibi durumlarda kullanımları yaygındır.

2.7.2. Sefazolin Sodyum

Sefalosporinler grubundan olan Sefazolin Sodyum, bakteri hücrelerini doğrudan yok eden bakterisid grubu geniş spektrumlu, düşük toksisiteli beta-laktam antibiyotiklerindendir

[166]. Penisilinlere alerjisi olan hastalara tedavi için benzer yolla kullanılan Sefazolin kemik dokusuna girişı iyi bir antibiyotiktir [167]. Şekil 2.23'te Sefazolin Sodyum'un kimyasal yapısı bulunmaktadır [168].

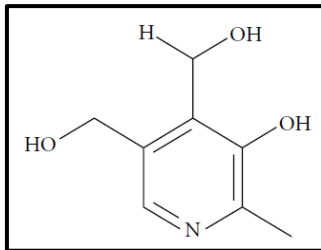


Şekil 2.23. Sefazolin Sodyum'un kimyasal yapısı

Yarılanma ömrü 2 saattir [169]. Operasyonel enfeksiyonların önlenmesi için operasyondan 30-60 dakika öncesi enjeksiyon ile 1-2 g dozda, enfektif endokardrit tedavisinde 8 saatte bir önerilmiştir [170, 171].

2.7.3. Pridoksin (B₆ Vitamini)

Pridoksinin biyolojik olarak aktif formu olan Pridoksal-5'-Fosfat (P5P) yüzden fazla biyokimyasal reaksiyon için önemli bir kofaktördür. Yapılan çalışmalarda, iltihaplanmaya karşı sitokinler ve diğer polipeptit araçların üretiminde P5P kullanımının vücutta B₆ vitamini seviyesini düşürdüğü bildirilmiştir [172]. Romatoid artrit gibi eklem iltihabı vb. durumlarda B₆ vitamini takviyesinin iltihaplanma öncesi müdahaleyi geliştirdiği de rapor edilmiştir [173]. Şekil 2.24'te Pridoksin'in kimyasal yapısı bulunmaktadır [174].



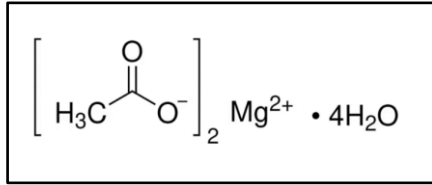
Şekil 2.24. Pridoksin'in kimyasal yapısı

Pridoksin gastrointestinal sistemden kolaylıkla emilir. Esas olarak jejunumda pasif difüzyonla ve özel olarak da sodyuma bağlı, taşıyıcı aracılı bir sistemle emilmektedir. Metabolize edildikten sonra karaciğer, kas ve beyinde Pridoksal 5-Fosfat olarak depolanır. Plazma yarı ömrü 1,7 saattir ve biyolojik yarı ömrü 15-20 gündür. Pridoksin, esas olarak

metabolitler ve özellikle 4-piridoksik asit olarak böbreklerden atılır. Aşırı miktarda piridoksin ise (günlük ihtiyaçların ötesinde) idrarla atılır [175].

2.7.4. Magnezyum asetat tetrahidrat

Salımı gerçekleştirilen bir diğer etken madde ise Magnezyumdur. Magnezyum; vücutta enerji metabolizması, protein sentezi, kas-sinir fonksiyonları, kan şekeri ve basıncının kontrolü de dahil olmak üzere çeşitli biyokimyasal reaksiyonları düzenleyen yüzlerce enzimatik sürecin aktivasyonunda etkili bir kofaktördür. Bu nedenle beyin, kalp ve iskelet kaslarının fizyolojik işlevlerinde önemli bir rol oynar ve öncelikli olarak kemikte, kasta ve yumuşak dokularda depolanır, %1'den azı da ekstraselüler sıvıda bulunur [176]. Tendon ve kıkırdak dokuların kemik ve kaslarla olan bağlantısı bu elementin önemi ve eksikliğinde ortaya çıkacak rahatsızlıkların giderilmesi için açısından önemlidir [177]. Çalışma kapsamında Magnezyum tuzu olarak Magnezyum asetat tetrahidrat (Mg asetat tetrahidrat) kullanılmıştır. Şekil 2.25'te Mg asetat tetrahidrat kimyasal yapısı bulunmaktadır.



Şekil 2.25. Mg asetat tetrahidrat'ın kimyasal yapısı

3. DENEYSEL KISIM

Bu bölümde yürütülen deneysel çalışmalar ayrıntıları ile açıklanmıştır.

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Cihazlar

Kimyasal Maddeler

- Jelatin (Fluka)
- HEMA (Sigma Aldrich)
- Na-aljinat (Sigma Aldrich)
- Na-CMC (VWR Chemicals)
- EGDMA (Sigma Aldrich)
- GA (%25, Sigma Aldrich)
- $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (Tekkim)
- $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (Carlo Erba)
- $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Sigma Aldrich)
- MMT (Sigma Aldrich)
- Borik asit (Merck)
- Asetik asit (Merck)
- Fosforik asit (Merck)
- Etanol (Isolab Chemicals)
- Sodyum Hidroksit (Merck)
- Naproksen Sodyum (Sigma Aldrich)
- Sefazolin Sodyum (BCM Analytical)
- Pridoksin (Sigma Aldrich)
- Magnezyum Asetat Tetrahidrat (Carlo Erba)

Cihazlar

- Etüv (Memmert)
- Terazî (Scaltec)
- Su banyosu (Memmert)

- Manyetik karıştırıcı (Şimşek Labortechnik)
- pH metre (Cyberscan 500)
- Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (Thermo Scientific Nicolet İS5)
- Freeze-dryer (Christ-Alfa 2–4 Model, Martin Christ GmbH)
- Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) (JEOL JSM 6060 LV)
- UV Spektrofotometresi (Unicam UV-2100 Haverhill, MA)
- Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi (Varian AA240FS, Avustralya)

3.2. Hidrojellerin Hazırlanması

Tez kapsamında, tendon ve kıkırdak doku tedavilerinde kullanılmak üzere MMT içeren ve içermeyen, yarı-IPN ve tam-IPN tipi biyobozunur hidrojeller sentezlendi. Bu sentezler tendon doku tedavisi ve kıkırdak doku tedavisine yönelik hazırlanan hidrojeller olmak üzere iki başlık altında incelendi.

3.2.1. Tendon doku tedavisine yönelik hidrojellerin hazırlanması

Tendon doku tedavisine yönelik hazırlanan hidrojeller; ilk aşamada Na-aljinat (A), Na-CMC (C) ve jelatin (J) doğal polimerlerinin ikili birleşimlerinin 1:1 hacimsel oranlarda bir araya getirilmesiyle elde edildi. Üretim aşamasında tendon dokuya benzeştirmek üzere tüm örneklerin şerit şeklinde üretilmesine karar verildi. Sentez sırasında MMT eklenmesiyle MMT içeren yarı-IPN tipi şerit hidrojeller de hazırlanmış oldu. Karşılaştırma yapmak üzere bu üç doğal polimerin MMT içeren ve içermeyen hidrojelleri de hazırlandı. Hidrojellerin hazırlanma süreçleri aşağıda maddeler halinde Çizelge 3.1’de yer almaktadır.

- Homopolimer (A) hidrojelleri: 20 mL %5’lik Na-aljinat çözeltisi %20’lik CaCl_2 çözelti banyosuna şerit şeklinde sıkılarak 15 dakika çapraz bağlanmaya bırakıldı. Sonrasında örnekler tepkimeye girmemiş bileşenlerinden arındırılmak için distile su ile defalarca yıkandı, önce oda sıcaklığında, sonra 37°C’de sabit tartıma ulaşana kadar kurutuldu.
- A-MMT hidrojelleri: 20 mL %5’lik Na-aljinat çözeltisi içerisine 0,2 g MMT eklenerek %20’lik CaCl_2 çözelti banyosuna şerit şeklinde sıkılarak 15 dakika çapraz bağlanmaya bırakıldı. Sonrasında örnekler tepkimeye girmemiş bileşenlerinden arındırılmak için distile su ile defalarca yıkandı, önce oda sıcaklığında, sonra 37°C’de sabit tartıma ulaşana kadar kurutuldu.

- Homopolimer (C) hidrojel­leri: 20 mL %5'lik Na-CMC çözeltisi %20'lik CaCl_2 çözelti banyosuna şerit şeklinde sıkılarak 15 dakika çapraz bağlanmaya bırakıldı. Sonrasında örnekler tepkimeye girmemiş bileşenlerinden arındırılmak için distile su ile defalarca yıkandı, önce oda sıcaklığında, sonra 37°C'de sabit tartıma ulaşana kadar kurutuldu.
- C-MMT hidrojel­leri: 20 mL %5'lik Na-CMC çözeltisi içerisine 0,2 g MMT eklenerek %20'lik CaCl_2 çözelti banyosuna şerit şeklinde sıkılarak 15 dakika çapraz bağlanmaya bırakıldı. Sonrasında örnekler tepkimeye girmemiş bileşenlerinden arındırılmak için distile su ile defalarca yıkandı, önce oda sıcaklığında, sonra 37°C'de sabit tartıma ulaşana kadar kurutuldu.
- Homopolimer (J) hidrojel­leri: 20 mL %10'luk jelatin çözeltisi içerisine jelatin çapraz bağlayıcısı %25'lik GA çözeltisinden 0,75 mL eklendi ve karışımlar hızlıca silikon kalıplara aktarıldı. Karışımlar 37°C etüvde 1 saat bekletildi. Kalıplardan çıkarılarak dilimlenen hidrojel yapılar tepkimeye girmemiş bileşenlerinden arındırılmak için distile su ile defalarca yıkandı, önce oda sıcaklığında, sonra 37°C'de sabit tartıma ulaşana kadar kurutuldu.
- J-MMT Hidrojel­leri: 20 mL %10'luk jelatin çözeltisi içerisine 0,2 g MMT eklenerek jelatin çapraz bağlayıcısı %25'lik GA çözeltisinden 0,75 mL eklendi ve karışımlar hızlıca silikon kalıplara aktarıldı. Karışımlar 37°C etüvde 1 saat bekletildi. Kalıplardan çıkarılarak dilimlenen hidrojel yapılar tepkimeye girmemiş bileşenlerinden arındırılmak için distile su ile defalarca yıkandı, önce oda sıcaklığında, sonra 37°C'de sabit tartıma ulaşana kadar kurutuldu.
- (AJ) hidrojel­leri: %5'lik Na-aljinat ve %10'luk jelatin çözeltilerinden 20'şer mL alınarak 1:1 hacimsel oranlarda karıştırıldı. Ardından jelatinin çapraz bağlayıcısı %25'lik GA çözeltisinden 1,5 mL eklendi ve karışımlar hızlıca silikon kalıplara aktarıldı. Karışımlar 37°C etüvde 1 saat bekletildi ve sadece jelatinin çapraz bağlandığı yarı-IPN tipi hidrojel­ler elde edildi. Yumuşak, taze hidrojel yapılar kalıplardan çıkarılarak dilimlendi ve ortalama 3,5x1,0 cm boyutlarında şerit şeklinde hidrojel parçalar elde edildi. Örnekler tepkimeye girmemiş bileşenlerinden arındırılmak için distile su ile defalarca yıkandı, önce oda sıcaklığında, sonra 37°C'de sabit tartıma ulaşana kadar kurutuldu.
- (AJ)-MMT hidrojel­leri: MMT içeren hidrojel­ler ise, yukarıda anlatılan sentez sürecine benzer şekilde hazırlandı. İlave olarak toplam 40 mL polimer çözeltisi ortamına 0,4 g MMT katıldı ve iyice karıştırıldı. Daha sonra 1,5 mL %25'lik GA çözeltisi eklenen

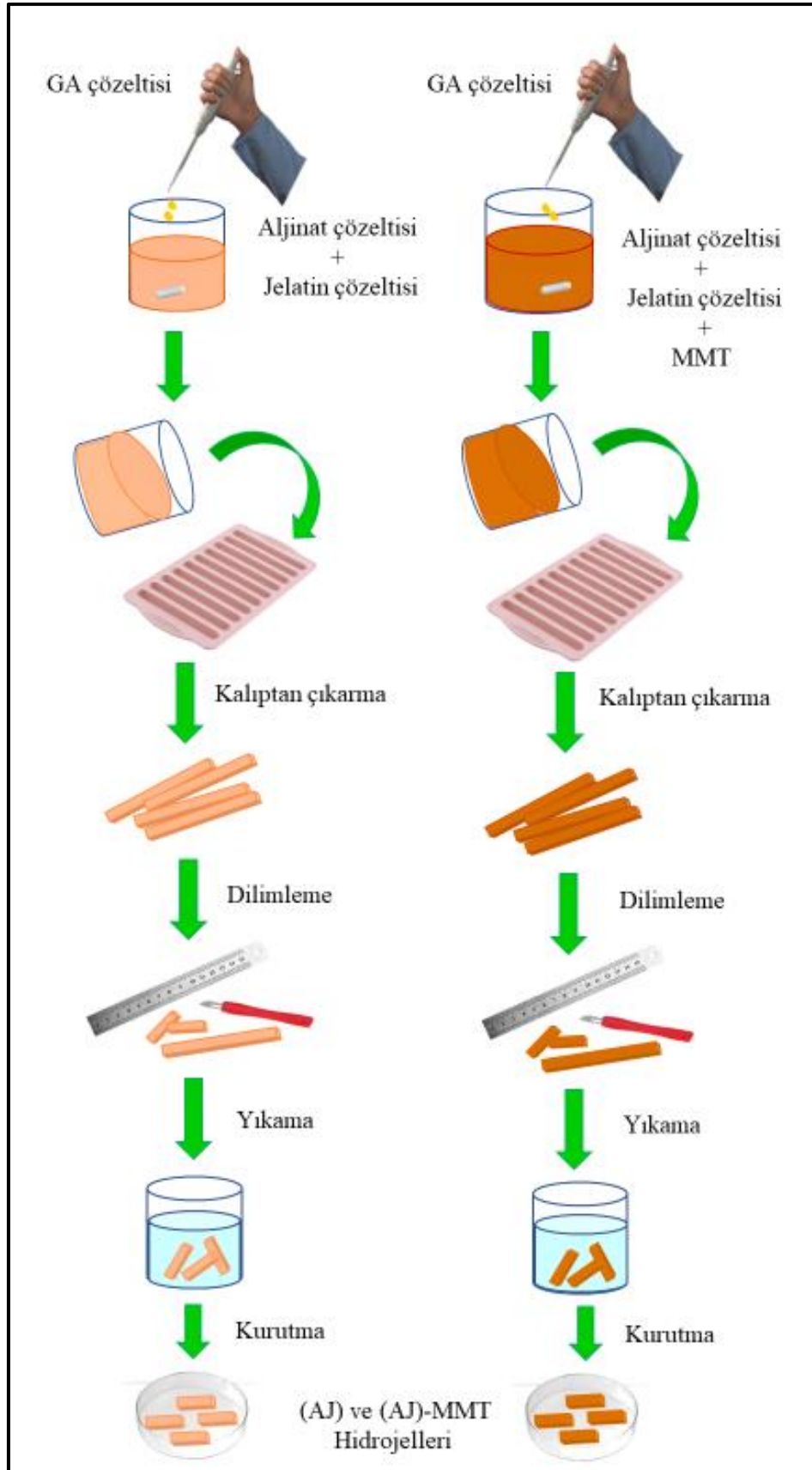
karışımlar hızlıca kalıplara döküldü. Ardından kesme, yıkama ve kurutma işlemleri yapılarak MMT içeren yarı-IPN tipi hidrojel örnekler elde edildi.

- (CJ) hidrojelleri: %3'lük Na-CMC ve %10'luk jelatin çözeltilerinden 20'şer mL alınarak 1:1 hacimsel oranlarda karıştırıldı. Ardından jelatinin çapraz bağlayıcısı %25'lik GA çözeltisinden 0,5 mL eklendi ve karışımlar hızlıca silikon kalıplara aktarıldı. Sonrasında (AJ) hidrojellerinin hazırlık aşamaları uygulanarak (CJ) hidrojelleri de elde edildi.
- (CJ)-MMT hidrojelleri: (CJ) hidrojellerinin hazırlanma aşamaları aynen takip edildi. Polimer çözeltilerini karıştırma aşamasında çözelti ortamına 0,4 g MMT katıldı ve iyice karıştırıldı. Daha sonra 0,5 mL %25'lik GA çözeltisi eklenen karışımlar hızlıca kalıplara döküldü. Ardından kesme, yıkama ve kurutma işlemleri yapılarak MMT içeren yarı-IPN tipi hidrojel örnekler elde edildi.
- (AC) hidrojelleri: %5'lik Na-aljinat ve Na-CMC çözeltilerinden 20'şer mL alınarak 1:1 hacimsel oranlarda karıştırıldı. Ardından iki polimerin de çapraz bağlayıcısı olan %20'lik CaCl_2 çözelti banyosuna şerit şeklinde sıkılarak 15 dakika çapraz bağlanmaya bırakıldı. Sonrasında örnekler tepkimeye girmemiş bileşenlerinden arındırılmak için distile su ile defalarca yıkandı, önce oda sıcaklığında, sonra 37°C'de sabit tartıma ulaşana kadar kurutuldu.
- (AC)-MMT hidrojelleri: (AC) hidrojellerinin hazırlık aşamaları aynen takip edildi. Polimer çözeltilerini karıştırma aşamasında çözelti ortamına 0,4 g MMT katıldı ve iyice karıştırıldı. Ardından polimer karışımı yine %20'lik CaCl_2 çözelti banyosuna şerit şeklinde sıkılarak 15 dakika çapraz bağlanmaya bırakıldı. Yıkama ve kurutma işlemleri yapılarak MMT içeren hidrojel örnekler elde edildi.

Çizelge 3.1. Üretilen hidrojellerin kodları ve hazırlanma koşulları

Hidrojel	Jelatin (%10, mL)	Na-Aljinat (%5, mL)	Na-CMC %, mL		GA (%25, mL)	CaCl ₂ (mL)	MMT (g)
A	-	20	-	-	-	50	-
A-MMT	-	20	-	-	-	50	0,2
C	-	-	5	20	-	50	-
C-MMT	-	-	5	20	-	50	0,2
J	20	-	-	-	0,75	-	-
J-MMT	20	-	-	-	0,75	-	0,2
(AJ)	20	20	-	-	1,5	-	-
(AJ)-MMT	20	20	-	-	1,5	-	0,4
(CJ)	20	-	3	20	0,5	-	-
(CJ)-MMT	20	-	3	20	0,5	-	0,4
(AC)	-	20	5	20	-	50	-
(AC)-MMT	-	20	5	20	-	50	0,4

Elde edilen hidrojellerin şişme testlerinin ön çalışmaları sonucunda, Na-aljinat ve jelatin birleşimi ile hazırlanan (AJ) hidrojelleriyle çalışmalara devam edilmesine karar verildi. Buna bağlı olarak Na-aljinat ve jelatin çözeltilerinin hacmen 1:1 oranda birleşiminin yanında 1:3 ve 3:1 oranlarda da karışımlar hazırlanarak bir seri (AJ) hidrojelleri elde edildi. Bunların yanında MMT içeren hidrojel çeşitleri hazırlandı. Elde edilen hidrojellerin hazırlanma aşamalarının şematik gösterimi Şekil 3.1’de verildi.



Şekil 3.1. Tendon doku tedavisine yönelik hidrojellerin hazırlanmasının şematik gösterimi

Tendon doku tedavisine yönelik olarak hazırlanan MMT içeren ve içermeyen yarı-IPN tipi (AJ) hidrojellerinin hazırlanma koşulları ise Çizelge 3.2’de sunuldu.

Çizelge 3.2. (AJ) serisi hidrojellerin kodları ve hazırlanma koşulları

Hidrojel	Aljinat (mL)	Jelatin (mL)	MMT (g)
(AJ) ₁	20	60	-
(AJ) ₂	40	40	-
(AJ) ₃	60	20	-
(AJ) ₁ -MMT	20	60	0,8
(AJ) ₂ -MMT	40	40	0,8
(AJ) ₃ -MMT	60	20	0,8

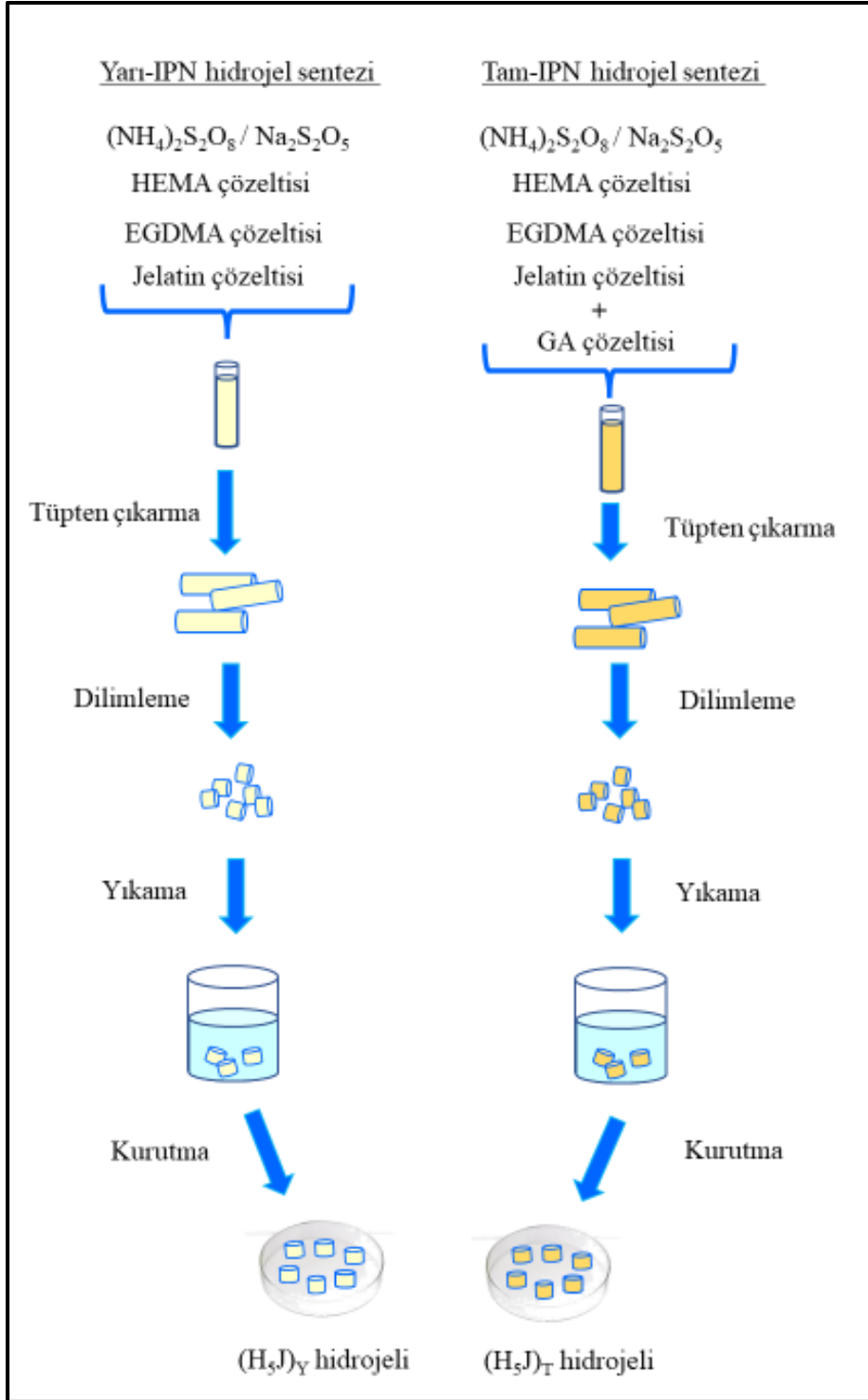
Hidrojellerin şişme testlerinin ön çalışmaları sonucunda, şişme değerlerinin yanı sıra sertlik-yumuşaklık ve şişme sürecindeki fiziksel halleri de göz önünde bulunduruldu. Buna göre 1:1 hacimsel oranda birleşim ile elde edilen (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT hidrojellerinin ilerleyen çalışmalar için en uygun yapı olduğuna karar verildi.

3.2.2. Kıkırdak doku tedavisine yönelik hidrojellerin hazırlanması

Kıkırdak doku tedavisine yönelik olarak PHEMA’nın aljinat veya jelatin birleşimi ile kısmen biyobozunur yarı-IPN ve tam-IPN tipi hidrojeller sentezlendi. İlk aşamada HEMA ve Na-aljinat birleşimi ile sonrasında HEMA ve jelatin birleşimi ile hidrojeller elde edildi. Yarı-IPN tipi HEMA-Aljinat hidrojellerinin sentezi şu şekildedir: cam tüplere, HEMA monomer çözeltisi, (NH₄)₂S₂O₈/Na₂S₂O₅ redoks başlatıcı çifti, Na-aljinat çözeltisi ve EGDMA çapraz bağlayıcı çözeltisi konularak hızlıca karıştırıldı. Polimerleşme ve çapraz bağlanma süreçleri aynı ortamda yürütüldü. Hidrojel oluşumları 24 saat süreyle oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Süre sonunda cam tüpler kırılarak çıkarılan silindir şeklindeki yumuşak hidrojeller, 1’er cm kalınlıklarda dilimlendi. Bu disklerdeki tepkimeye girmemiş monomer, polimer, başlatıcı gibi tüm bileşenler, distile suyla defalarca yıkanarak uzaklaştırıldı. Önce oda sıcaklığında sonrasında 37°C etüvde sabit tartıma ulaşınca kadar kurutulan diskler testlere hazır hale getirildi. Tam-IPN tipi HEMA-Aljinat hidrojeller ise aynı şekilde hazırlanan yarı-IPN tipi disk hidrojeller elde edildikten sonra yıkama sonrasında Na-aljinatın çapraz bağlayıcısı olan CaCl₂ çözeltisi içerisinde 15 dakika bekletilmesiyle

hazırlandı. Aynı yıkama ve kurutma işlemleri bu hidrojel diskler için de uygulanarak örnekler hazır hale getirildi.

HEMA-Aljinat hidrojellerin elde edilmesinden sonra yarı-IPN tipi HEMA-Jelatin hidrojeller hazırlanırken sadece 5M HEMA çözeltisi ile çalışıldı, işlemler şöyledir: cam tüplere, 5M HEMA monomeri, $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ redoks başlatıcı çifti, jelatin çözeltisi ve EGDMA çapraz bağlayıcı çözeltisi konularak hızlıca karıştırıldı. Polimerleşme ve çapraz bağlanma süreçleri aynı ortamda yürütüldü. Tam-IPN tipi HEMA-Jelatin hidrojeller de aynı şekilde fakat EGDMA ile birlikte jelatin çapraz bağlayıcısı GA çözeltisi ilavesiyle hazırlandı. Hidrojel oluşumları sonrası işlemler HEMA-Aljinat hidrojellerin yıkama ve kurutma aşamaları takip edilerek yürütüldü ve örnekler hazır hale getirildi. Kıkırdak doku tedavisine yönelik olarak hazırlanan yarı-IPN ve tam-IPN hidrojellerin hazırlanma süreçlerinin şematik gösterimi Şekil 3.2’de verildi. Bu hidrojellerin hazırlanmasındaki bileşenlerin miktarları Çizelge 3.3’te ve Çizelge 3.4’te sunuldu.



Şekil 3.2. Kıkırdak doku tedavisine yönelik hidrojellerin hazırlanmasının şematik gösterimi

Çizelge 3.3. Yarı-IPN ve tam-IPN tipi HEMA-Aljinat disk hidrojenlerin adlandırılması ve hazırlanma koşulları

Hidrojel	HEMA (5M, mL)	HEMA (3M, mL)	Aljinat (%5, mL)	EGDMA (μ L)	CaCl ₂ (%20)
(H ₃ A) _Y -9	-	9	1	96	-
(H ₅ A) _Y -9	9	-	1	96	-
(H ₃ A) _T -9	-	9	1	96	✓
(H ₅ A) _T -9	9	-	1	96	✓
(H ₃ A) _Y -7	-	7	3	96	-
(H ₅ A) _Y -7	7	-	3	96	-
(H ₃ A) _T -7	-	7	3	96	✓
(H ₅ A) _T -7	7	-	3	96	✓
(H ₃ A) _Y -5	-	5	5	96	-
(H ₅ A) _Y -5	5	-	5	96	-
(H ₃ A) _T -5	-	5	5	96	✓
(H ₅ A) _T -5	5	-	5	96	✓
(H ₃ A) _Y -3	-	3	7	96	-
(H ₅ A) _Y -3	3	-	7	96	-
(H ₃ A) _T -3	-	3	7	96	✓
(H ₅ A) _T -3	3	-	7	96	✓
(H ₃ A) _Y -1	-	1	9	96	-
(H ₅ A) _Y -1	1	-	9	96	-
(H ₃ A) _T -1	-	1	9	96	✓
(H ₅ A) _T -1	1	-	9	96	✓

Çizelge 3.4. Yarı-IPN ve tam-IPN tipi HEMA-Jelatin disk hidrojellerin adlandırılması ve hazırlanma koşulları

Hidrojel	HEMA (5M, mL)	Jelatin (%5, mL)	EGDMA (μ L)	GA (%25, μ L)
(H ₅ J) _Y -9	9	1	96	-
(H ₅ J) _T -9	9	1	96	50
(H ₅ J) _Y -7	7	3	96	-
(H ₅ J) _T -7	7	3	96	50
(H ₅ J) _Y -5	5	5	96	-
(H ₅ J) _T -5	5	5	96	50
(H ₅ J) _Y -3	3	7	96	-
(H ₅ J) _T -3	3	7	96	50
(H ₅ J) _Y -1	1	9	96	-
(H ₅ J) _T -1	1	9	96	50

3.3. Hidrojel Oluşum Verimlerinin Gravimetrik Olarak İncelenmesi

Bu çalışmada üretilen hidrojellerin oluşum verimleri, başlangıçta kullanılan tepkenlerin ne kadarının sonuç üründe yer aldıklarının hesaplanması fikrine dayandırıldı. Bu bağlamda, literatüre de dayanarak gravimetrik bir tayin yöntemi seçildi. Bölüm 3.2’de anlatıldığı şekilde hazırlanan hidrojeller, kesildikten sonra yıkanmadan sabit tartıma gelene kadar etüvde kurutuldu ve tartıldı. Ardından kuru hidrojeller 250 mL saf su içerisinde, belirli aralıklarla tazelenen suda 48 saat boyunca oda sıcaklığında yıkandı. Böylece hidrojel yapının içerisinde yer almayan tüm bileşenler ekstraksiyon yoluyla uzaklaştırılmış oldu. Daha sonra yıkama çözeltisinden çıkarılan hidrojeller, önce oda sıcaklığında sonra 37°C etüvde sabit tartıma ulaşıncaya kadar kurutuldu ve tartıldı. Hidrojellerin oluşum verimleri Eşitlik 3.1 kullanılarak hesaplandı. Ölçümler üçer örnek ile gerçekleştirildi [178, 179].

$$\text{Hidrojel Oluşumu (\%)} = \frac{M_s}{M_i} \times 100 \quad (3.1)$$

- M_i : Yıkanmadan kurutulmuş hidrojel kütlesi
- M_s : Yıkandıktan sonra kurutulmuş hidrojel kütlesi

3.4. Hidrojellerin Şişme Davranışlarının İncelenmesi

Bu kısımda hidrojellerin şişme davranışlarına zaman, sıcaklık ve pH parametrelerinin etkisi araştırıldı. Tüm şişme deneylerinde üçer örnek kullanıldı.

3.4.1. Hidrojellerin zamana bağlı şişme davranışlarının incelenmesi

Hidrojellerin şişme değerlerinin zamanla değişimi pH=7,4 tampon çözeltisinde 37°C’de incelendi. Kurutularak sabit tartıma gelmiş hidrojellerin ilk tartımı yapıldıktan sonra ağzı kapalı kaplarda 100 mL Britton-Robinson Tampon (BRT) (Bkz. Ek 1) çözeltisinde şişmeye bırakıldı. Hidrojeller belirli zaman aralıklarında şişme ortamından alınarak yüzeysel olarak kurulandı ve sonrasında tartılarak tekrar şişme ortamına bırakıldı. Bu işlemlere hidrojeller sabit tartıma ulaşana kadar devam edildi. Denge şişme değerine 24 saat sonunda erişildiği gözlemlendi. Her bir örneğin şişme değeri (%) Eşitlik 3.2 kullanılarak hesaplandı.

$$\text{Şişme (\%)} = \frac{M - M_0}{M_0} \times 100 \quad (3.2)$$

- M: Şişmiş hidrojel kütlesi
- M₀: Kuru hidrojel kütlesi

3.4.2. Hidrojellerin sıcaklığa bağlı şişme davranışlarının incelenmesi

Hidrojellerin şişme değerlerinin sıcaklıkla değişimi, 4-60°C arasında değişen sıcaklıklarda pH=7,4’de 24 saat için incelendi. Sabit tartıma gelmiş hidrojeller, ilk tartımı yapıldıktan sonra ağzı kapalı kaplarda 100 mL BRT çözeltisinde farklı sıcaklıklarda şişmeye bırakıldı. Her bir sıcaklık için 24 saat süre sonunda hidrojeller şişme ortamından alınarak yüzeysel olarak kurulandı ve tartıldı. Şişme değerleri (%) Eşitlik 3.2 kullanılarak hesaplandı.

3.4.3. Hidrojellerin pH’a bağlı şişme davranışlarının incelenmesi

Hidrojellerin şişme değerlerinin pH ile değişimi, pH=2-12 arasındaki farklı pH’larda 37°C’de 24 saat için incelendi. Sabit tartıma gelmiş hidrojellerin ilk tartımı yapıldıktan sonra ağzı kapalı kaplarda 100 mL BRT çözeltisi içinde farklı pH’larda şişmeye bırakıldı. Her bir pH için 24 saat süre sonunda hidrojeller şişme ortamından alınarak yüzeysel olarak kurulandı ve tartıldı. Şişme değerleri (%) Eşitlik 3.2 kullanılarak hesaplandı.

3.5. Hidrojellerin Bozunma Davranışlarının İncelenmesi

Hidrojellerin bozunma davranışı 37°C ve pH=7,4 BRT çözeltisinde takip edildi. Önce şişme ortamına bırakılan hidrojellerin 24 saat süreyle en yüksek şişme değerlerine ulaşması sağlandı. Ortamdan çıkarılarak yüzeysel olarak kurulanıp tartıldı ve tekrar şişme ortamına bırakıldı. Bundan sonraki 30 gün boyunca hidrojeller her gün aynı işlem tekrarlandı ve zamanla kütle kaybı takip edildi. Tüm ölçümler üçer örnek ile tekrarlandı. Bozunma değerleri (%) Eşitlik 3.3 kullanılarak hesaplandı.

$$\text{Bozunma (\%)} = \frac{M_m - M_t}{M_m} \times 100 \quad (3.3)$$

- M_m : Hidrojelin en yüksek şişme durumundaki kütlesi
- M_t : Hidrojelin t anındaki kütlesi

3.6. FT-IR Analizi

Tendon ve kıkırdak doku tedavilerine yönelik sentezlenen yarı-IPN ve tam-IPN tipi hidrojellerin kimyasal yapılarını incelemek üzere FT-IR spektroskopisi kullanıldı. Bu inceleme ile yapıya giren bileşenlerin ve bağlanma türlerinin aydınlatılması hedeflendi. Önce tüm örnekler yıkandı ve kurutuldu. Daha sonra öğütülerek toz haline getirildi ve doğrudan ölçümler alındı. FT-IR Spektrumları 128 tarama sonrası 4 cm⁻¹ çözünürlükte 400-4000 cm⁻¹ dalga boyu aralığında elde edilmiştir.

3.7. SEM Analizi

Tam ve yarı-IPN tipi hidrojellerin morfolojisi ve yapılarıdaki gözeneklilik hakkında bilgi sahibi olmak için taramalı elektron mikroskobu (SEM) kullanıldı. Yapının gözenekliliğini daha iyi gözlemek amacıyla, üretilmiş hidrojeller bistüri yardımıyla kesildi ve kesitler ortaya çıkarıldı. Daha sonra sabit tartım değerine kadar saf su içinde şişmeye bırakılan hidrojel örneklerin, en yüksek şişme haline ulaşarak tüm gözeneklerinin açılması sağlandı. Şişme ortamından alınarak yüzeysel olarak kurulandı. Ardından önce -20°C'deki derin dondurucuda, sonra -85°C'deki freeze-dryer'da 24 saat süreyle bekletildi. Böylece hidrojellerin açılmış gözenekli yapısı bozulmaksızın suyun uzaklaştırılması sağlandı. Örnekler 200 Å altın ile kaplanarak iletken hale getirildi ve SEM analizleri gerçekleştirildi.

3.8. XRD Analizi

Bölüm 3.2.1’de anlatıldığı gibi, MMT sadece tendon doku tedavisine yönelik olarak hazırlanan yarı-IPN tipi hidrojellere ilave edildi. MMT’nin polimer yapıya belirli oranda kristalin özellik katması beklendiğinden XRD analizi gerçekleştirildi. Bunun için kurutulmuş MMT katkılı ve katkısız hidrojel örnekler toz haline getirildi. $2\theta = 10-90^\circ$ arasında $\text{CuK}\alpha$ (40kV, 30mA) radyasyon kullanılarak örneklerin kırınım desenleri elde edildi.

3.9. Etken Madde Yüklü Hidrojellerin Hazırlanması

Etken madde yükleme çalışmaları için tendon doku tedavisine yönelik olarak $(\text{AJ})_2$ ve $(\text{AJ})_2$ -MMT hidrojelleri, kıkırdak doku tedavisine yönelik olarak ise $(\text{H}_5\text{J})_{\text{Y}-3}$ ve $(\text{H}_5\text{J})_{\text{T}-3}$ hidrojelleri seçildi. Bu seçimde hidrojellerin şişme durumundaki fiziksel özellikleri ve şişme değerleri göz önünde tutuldu. Sonrasında hasarlı tendon ve kıkırdak dokuların tedavisine yönelik olarak seçilen hidrojellere yüklenecek etken maddeler belirlendi. Tüm etken maddelerin özellikle suda iyi çözünür olmasına dikkat edildi. Bu hasarların tedavisinde dört farklı temel bileşen seçildi:

1. Ağrı kesici ve anti-inflamatuar grubundan en çok kullanılan Naproksen Sodyum
2. İltihap önleyici antibiyotik olan Sefazolin Sodyum
3. Vücuttaki biyokimyasal tepkimeler için önemli bir kofaktör olan Pridoksin (B_6 vitamini)
4. Enerji metabolizması, protein sentezi, kas-sinir fonksiyonları, kan şekeri ve basıncının kontrolü de dahil olmak üzere çeşitli biyokimyasal tepkimeleri düzenleyen yüzlerce enzimatik sürecin aktivasyonunda etkili bir kofaktör olan Magnezyum’un asetat tetrahidrat tuzu

Bu doğrultuda, etken maddelerin her biri için terapötik aralıkları göz önünde bulundurularak yükleme miktarları belirlendi. Etken maddeler, hazırlama sırasında doğrudan $(\text{AJ})_2$ ve $(\text{AJ})_2$ -MMT ile $(\text{H}_5\text{J})_{\text{Y}-3}$ ve $(\text{H}_5\text{J})_{\text{T}-3}$ hidrojelleri ortamına eklendi. Hidrojel oluşumu tamamlandıktan sonra cam tüp ve kalıplardan çıkarılan etken madde yüklü hidrojel yapılar dilimlendi ve önce oda sıcaklığında sonrasında ise 37°C ’de kurutuldu. Çizelge 3’te hidrojellere etken madde yüklemelerine ait ayrıntılar verildi.

Çizelge 3.5. Hidrojellere yüklenen etken maddeler ve yükleme miktarları

Etken Madde	İşlev	Yükleme Miktarı (mg/disk-şerit hidrojel)
Naproksen Sodyum	Ağrı kesici, anti-inflamatuar	10,0 mg
Sefazolin Sodyum	Antibiyotik	2,0 mg
Pridoksin	B ₆ Vitamini	2,5 mg
Mg Asetat Tetrahidrat	Kofaktör	5,0 mg

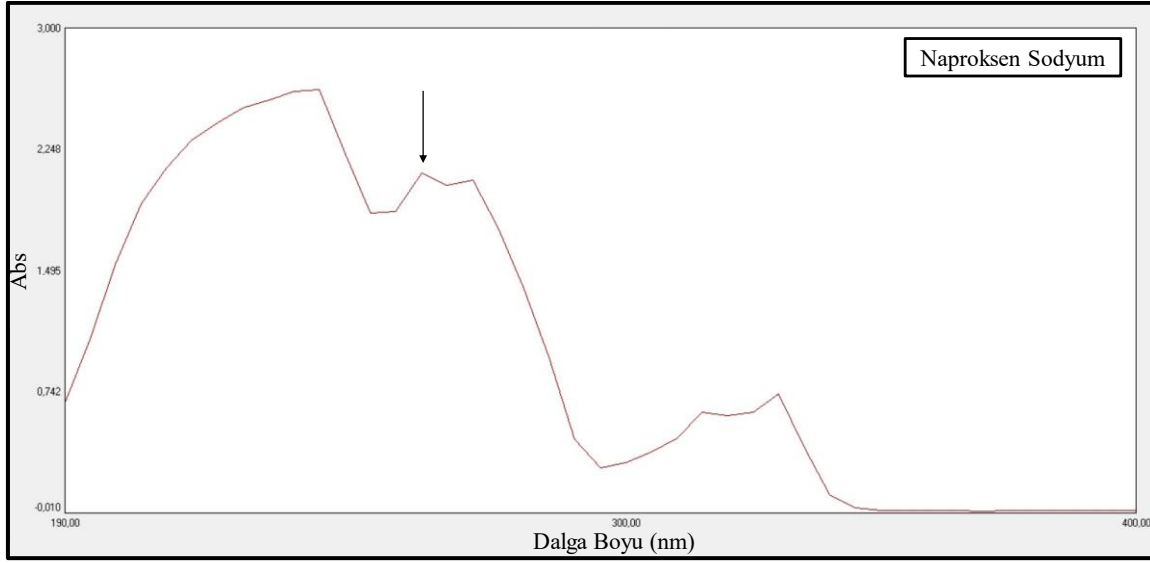
3.10. Hidrojellerden Etken Madde Salım Davranışlarının İncelenmesi

Tendon ve kıkırdak doku tedavisine yönelik sentezlenen MMT içeren/içermeyen veya yarı-IPN/tam-IPN tipi hidrojellere yüklenen etken maddelerin salımları UV-spektrofotometresi ve AAS ile incelendi. Bu etken maddelerden Naproksen sodyum, Sefazolin ve Pridoksin salımları UV-spektrofotometresi ile, Magnezyum asetat tetrahidrat salımı ise AAS ile takip edildi. Bu spektroskopik yöntemlerle yapılan analizler aşağıda iki başlık altında sunuldu.

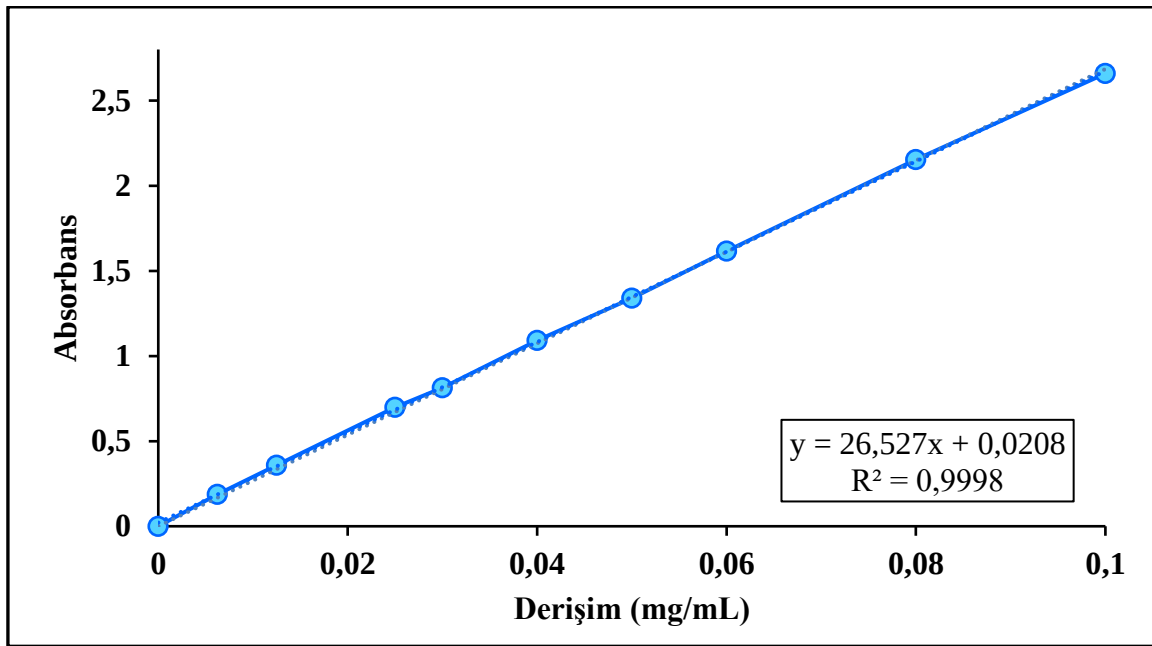
3.10.1. Naproxen Sodyum, Sefazolin ve Pridoksin salımlarının UV-spektrofotometresi ile incelenmesi

Öncelikle, UV spektrofotometresi ile 10 mg/100 mL Naproxen Sodyum, 2 mg/100 mL Sefazolin Sodyum ve 2,5 mg/100 mL Pridoksin çözeltilerinin $\lambda=190-400$ nm dalga boyları arasında tam spektrumları alındı (Şekil 3.3, Şekil 3.5 ve Şekil 3.7). Her bir madde için maksimum absorbans verdikleri dalga boyları belirlenerek, değerler literatürle karşılaştırıldı.

Naproxen Sodyum'a ait UV tam spektrumu Şekil 3.3'te sunuldu. Bu spektrumdan $\lambda_{\max} = 260$ nm olarak belirlendi. Bu dalga boyunda farklı derişimlerde hazırlanan çözeltilerin absorbansları ölçülerek kalibrasyon doğrusu çizildi ve Şekil 3.4 de sunuldu.

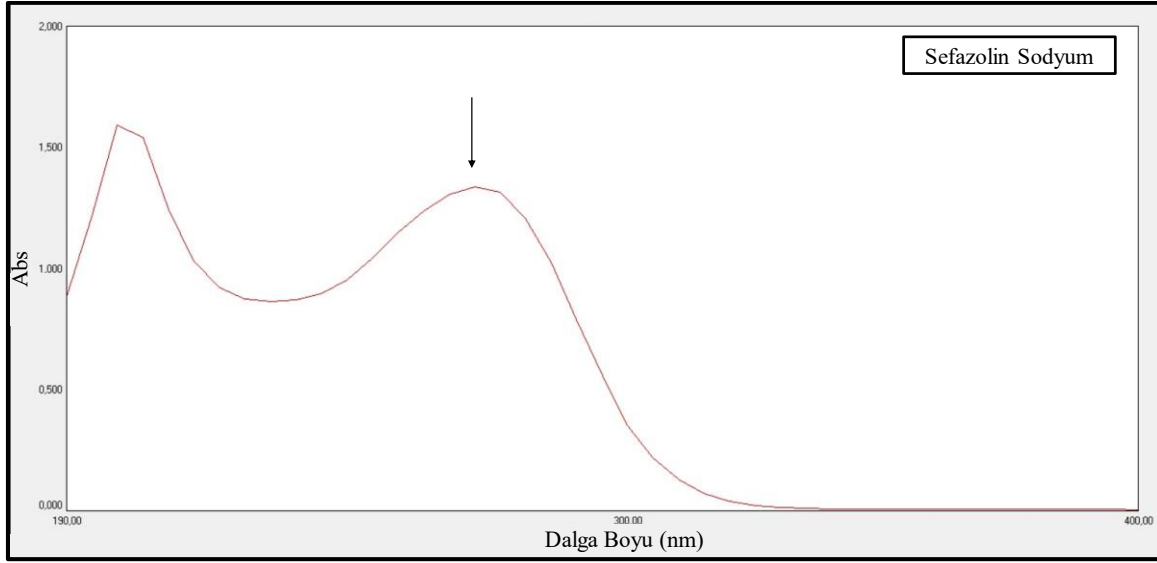


Şekil 3.3. 100 ppm Naproksen Sodyum çözeltisinin 190–400 nm arasındaki tam spektrumu

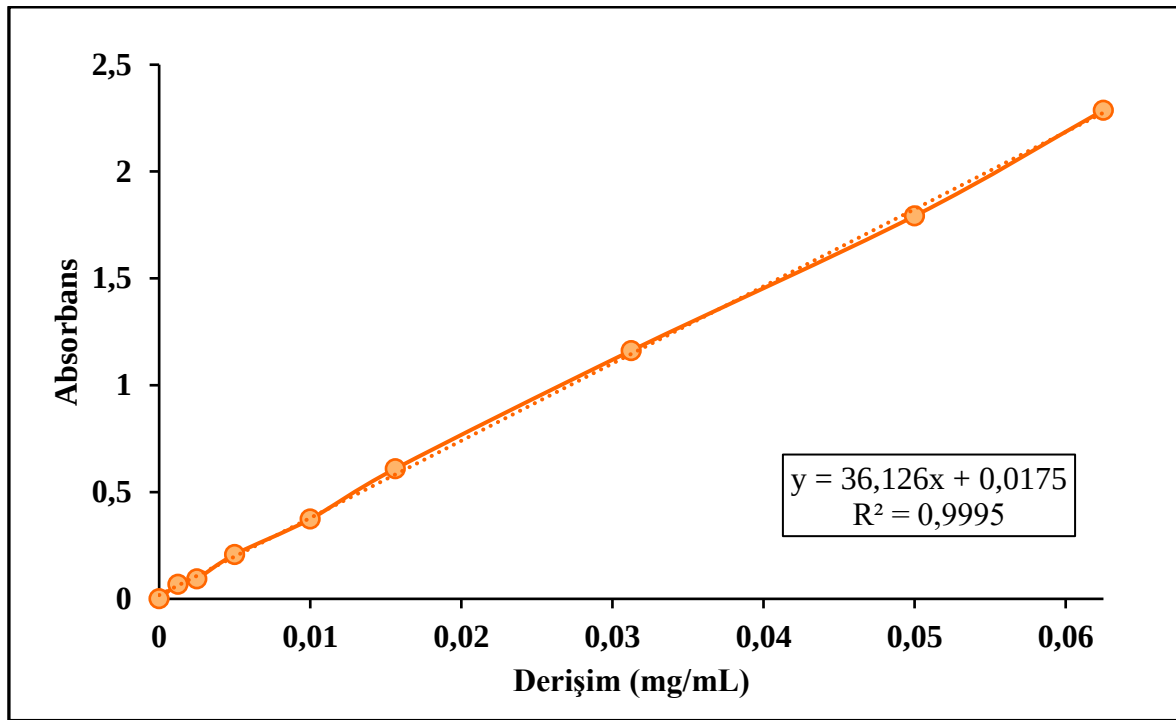


Şekil 3.4. Naproksen Sodyum kalibrasyon doğrusu ($\lambda_{\max}=260$ nm)

Sefazolin Sodyum'a ait UV tam spektrumu Şekil 3.5'te sunuldu. Bu spektrumdan $\lambda_{\max} = 270$ nm olarak belirlendi. Belirlenen dalga boyunun literatürle uyumlu olduğu görüldü [180]. Bu dalga boyunda farklı derişimlerde hazırlanan çözeltilerin absorbanları ölçülerek kalibrasyon doğrusu çizildi ve Şekil 3.6'da sunuldu.

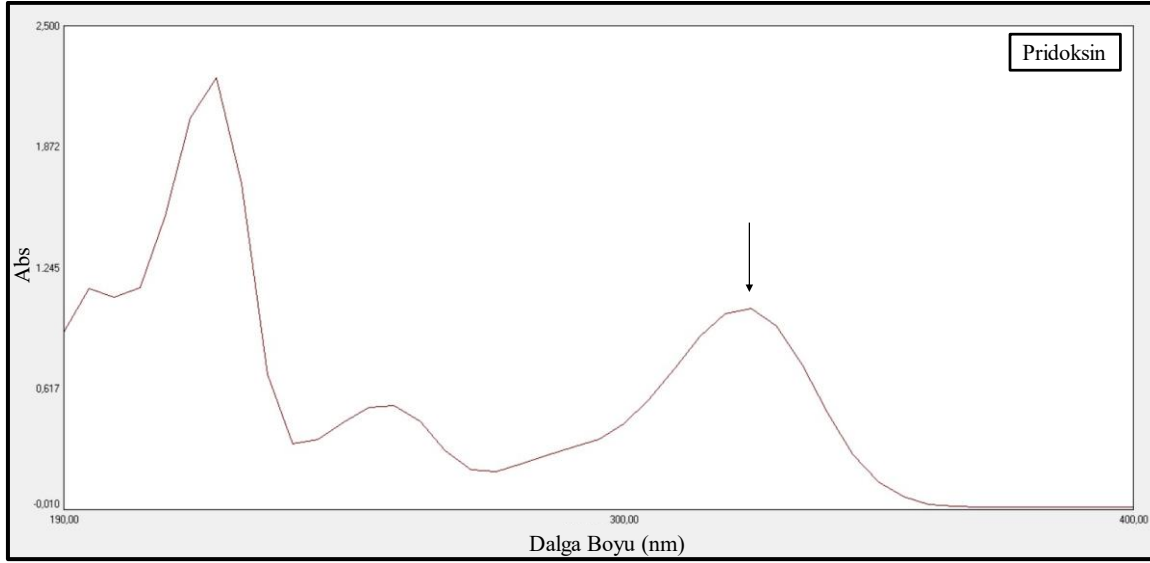


Şekil 3.5. 50 ppm Sefazolin Sodyum çözeltisinin 190–400 nm arasındaki tam spektrumu

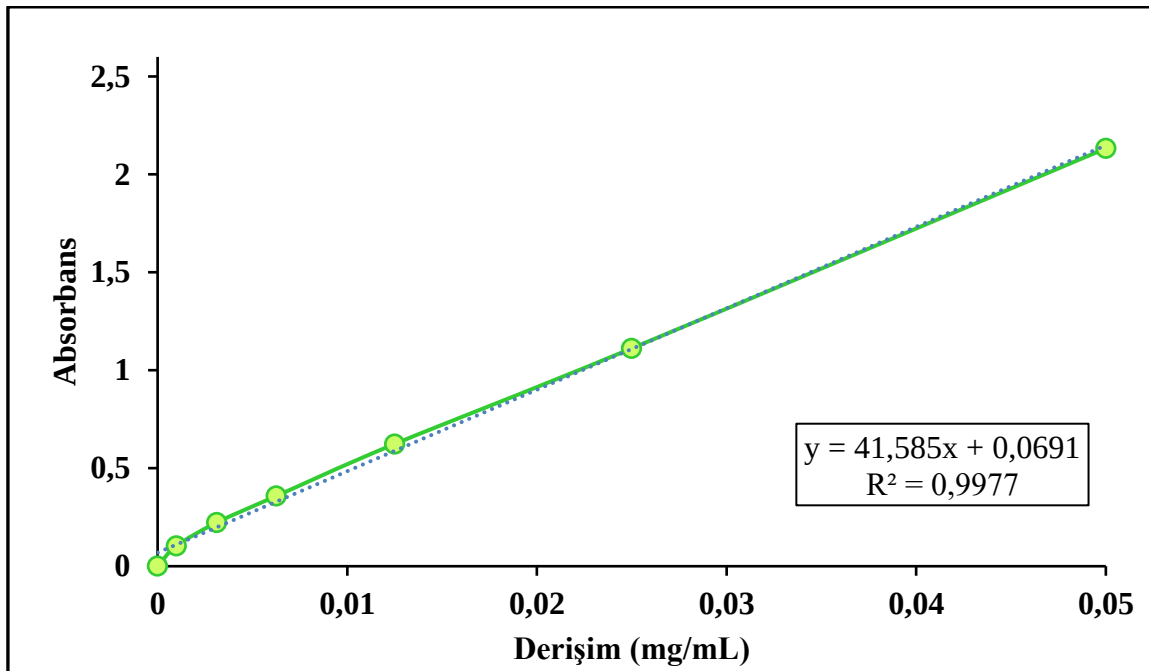


Şekil 3.6. Sefazolin Sodyum kalibrasyon doğrusu ($\lambda_{\max}=270$ nm)

Pridoksın'e ait UV tam spektrumu Şekil 3.7'de sunuldu. Bu spektrumdan $\lambda_{\max} = 325$ nm olarak belirlendi. Bu dalga boyunda farklı derişimlerde hazırlanan çözeltilerin absorbansları ölçülerek kalibrasyon doğrusu çizildi ve Şekil 3.8'de sunuldu.



Şekil 3.7. 25 ppm Pridoksin çözeltisinin 190–400 nm arasındaki tam spektrumu



Şekil 3.8. Pridoksin kalibrasyon doğrusu ($\lambda_{\max}$ =325 nm)

Naproxen Sodyum, Sefazolin ve Pridoksin salım çalışmaları, içerisinde 100 mL BRT çözeltisi bulunan ağız kapalı kaplarda 37°C’de çalkalamalı su banyosunda gerçekleştirildi. Etkin madde yüklü (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT ile (H₅J)_Y-3 ve (H₅J)_T-3 hidrojel­leri salım ortamına konuldu. Belirli zaman aralıklarında salım ortamından çekilen örneklerin UV spektroskopisinde $\lambda_{\max}$ dalga boylarındaki absorbansları okundu. Salım ortamında sulu fazdaki etken madde derişiminin doygunluğun çok altında (doygunluk çözünürlüğünün <%10’u) olmasına dikkat edilerek “Sink” koşullar sağlandı [181]. Hidrojellerden salınan

etken madde miktarları ilgili kalibrasyon doğrusu kullanılarak belirlendi. Salım değerleri sabit bir değere ulaşıncaya kadar deneyler sürdürüldü. Tüm ölçümler üç tekrar şeklinde yapıldı.

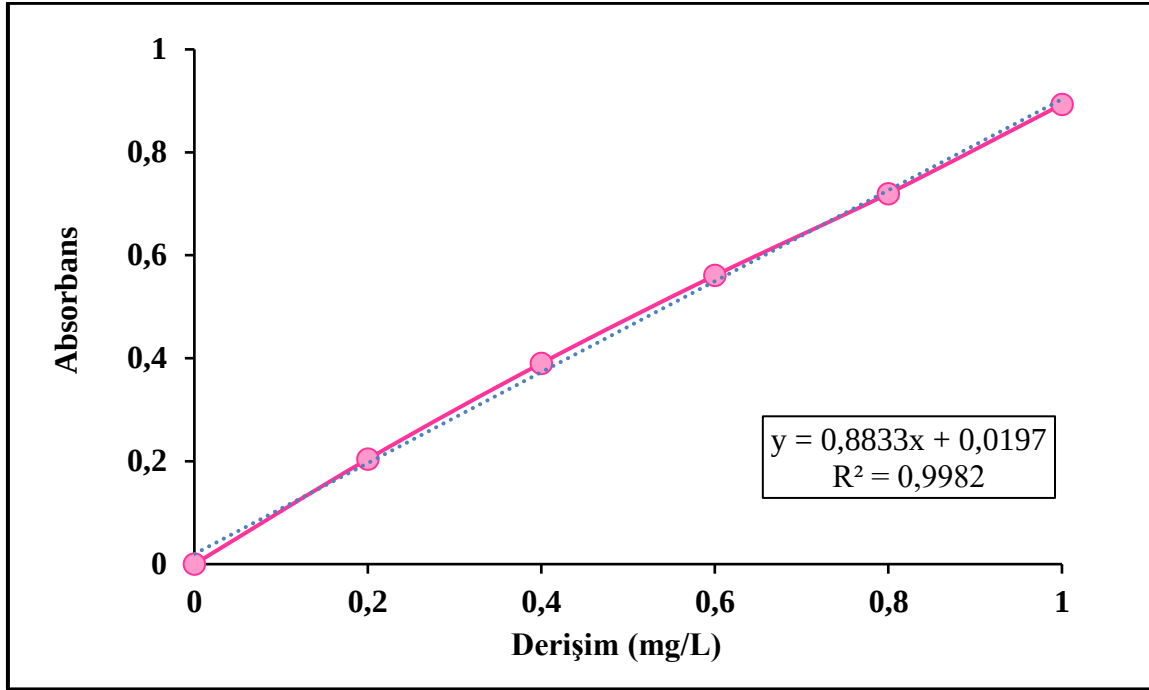
3.10.2. Mg asetat tetrahidrat salımının AAS ile incelenmesi

Mg asetat tetrahidrat salımı için öncelikle farklı derişimlerde Mg asetat tetrahidrat çözeltileri hazırlandı. Bu çözeltilerin Çizelge 3.6’da yer alan koşullarda absorpsiyon değerleri ölçüldü. Farklı derişimlerdeki bu absorpsiyon değerleri kullanılarak kalibrasyon doğrusu oluşturuldu ve Şekil 3.9’da verildi.

Çizelge 3.6. AAS analiz koşulları

Mg Kaynağı	Monokromatör Dalgaboyu (nm)	Lamba Akımı (mA)	Slit Aralığı (nm)	Asetilen (L/dakika)	Hava (L/dakika)
Magnezyum Asetat Tetrahidrat	285,2	4,0	0,5	2,00	13,50

Mg asetat tetrahidrat yüklü (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT ile (H₅J)_Y-3 ve (H₅J)_T-3 hidrojellerinden salım çalışmaları, UV spektroskopisi ile yapılan analizler gibi, içerisinde 100 mL BRT çözeltisi bulunan ağzı kapalı kaplarda 37°C’de çalkalamalı su banyosunda gerçekleştirildi. Mg asetat tetrahidrat yüklü hidrojeller salım ortamına konuldu, belirli zaman aralıklarında salım ortamından çekilen numunelerin AAS ile $\lambda=285,2$ nm’de absorbansları ölçüldü. Ölçüm yapılan dalga boyu literatürle uyumludur [182]. Hidrojellerden salınan Mg miktarları Şekil 3.9’da yer alan kalibrasyon doğrusu kullanılarak belirlendi. Salım değerleri sabit bir değere ulaşıncaya kadar deneyler sürdürüldü. Tüm ölçümler üç tekrar şeklinde yapıldı.



Şekil 3.9. Mg asetat tetrahidrat kalibrasyon doğrusu ($\lambda=285,2$ nm)

4. DENEYSEL BULGULAR VE YORUM

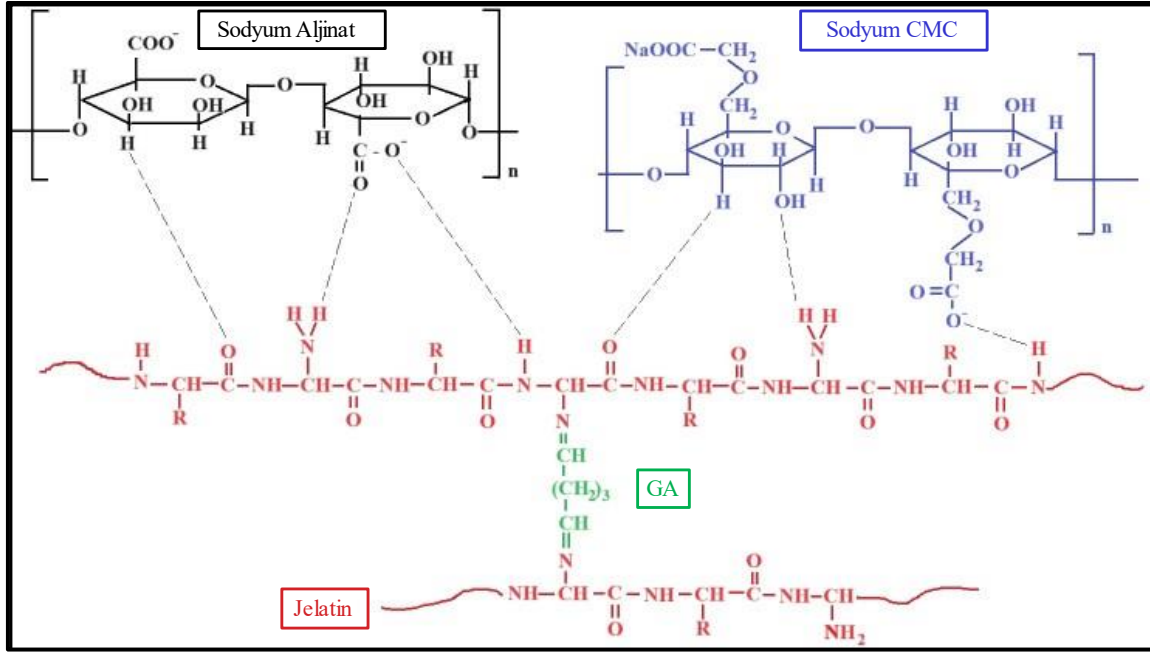
Tendon ve kıkırdak doku tedavisine yönelik olarak hazırlanan tüm hidrojellerin tüm deneysel çalışmalarının sonuçları ve yorumları bu bölümde ayrıntılı olarak sunulmuştur.

4.1. Tendon Doku Tedavisine Yönelik Hidrojellerin Hazırlanması ve Karakterizasyonu

Bu bölümde tendon doku tedavisine yönelik hidrojellerin üretim süreçleri ve karakterizasyon sonuçları alt başlıklar halinde değerlendirilmiştir.

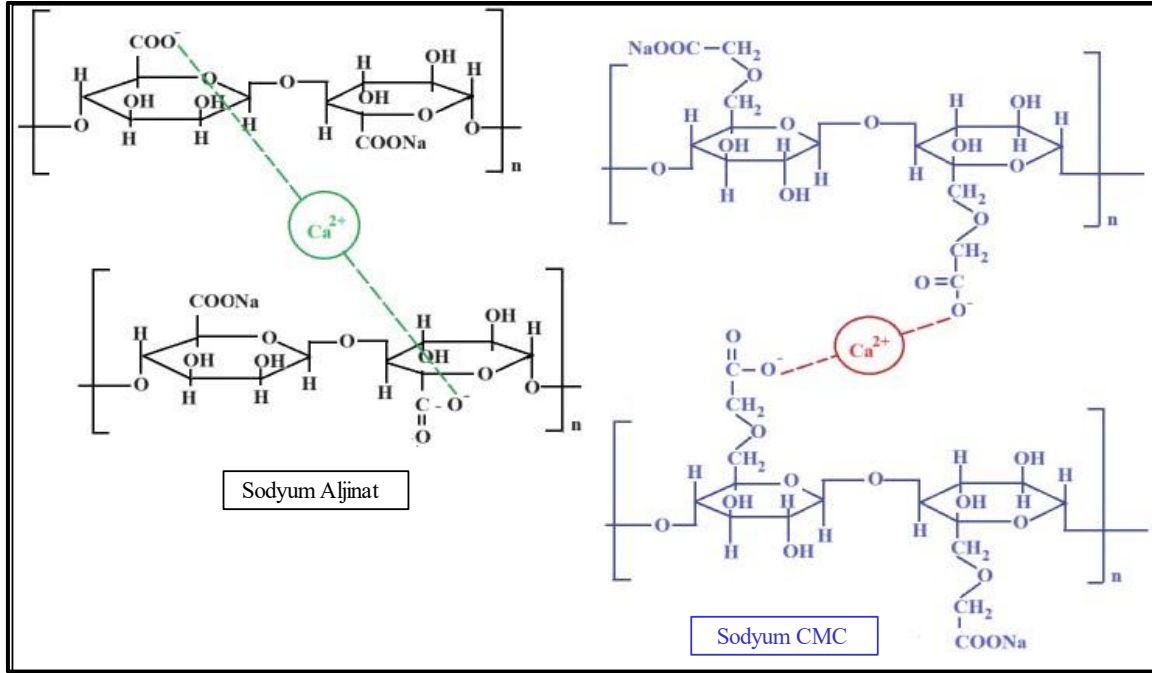
4.1.1. Tendon doku tedavisine yönelik hidrojellerin oluşumlarının incelenmesi

Hazırlanan hidrojellerin oluşumunda polimer zincirlerinin kendi arasında ya da birbirleri ile etkileşimlerini, çapraz bağlayıcının etkisini ve MMT'nin yapıya katkısı incelenmiştir. Bu hidrojeller Na-aljinat/Na-CMC ve Jelatin çözeltilerinin farklı birleşme oranlarına sahip, MMT katkılı ve katkısız, yarı-IPN tipinde üretilmiştir. Yarı-IPN tipi hidrojel yapıda jelatin zincirlerinin çapraz bağlanması GA ile sağlanmıştır. GA moleküllerindeki aldehit grupları ile jelatin zincirlerindeki amin grupları arasında Schiff bazı olduğu literatürde rapor edilmiştir [183]. Oluşan bu kovalent bağ ile hidrojel oluşumu sonrasında karışım rengi sarıdan turuncuya dönmüştür. Bu durum literatürde çapraz bağlanmanın gerçekleşmesine atfedilmiştir [184]. Hidrojellerde çapraz bağlanmadan serbest halde yer alan Na-aljinat ve Na-CMC doğal polimerlerinin yapılarındaki karboksil ve hidroksil gruplarından dolayı jelatin zincirleri ile etkileşimlerinin benzer olacağı düşünülmüştür. Protein esaslı Jelatin zincirlerindeki karbonil ve amin gibi aktif grupların varlığı dolayısıyla bu zincirlerin kendi arasında H-bağı etkileşimleri öngörülmektedir. Bununla birlikte jelatin zincirlerinin hidrojel ağ içerisinde yer alan Na-aljinat ya da Na-CMC zincirlerindeki hidroksil ve karbonil gruplarıyla yine H-bağı etkileşimleri kurduğu düşünülmektedir. Şekil 4.1'de bu hidrojel yapı için olası tepkime mekanizması sunulmuştur.



Şekil 4.1. (AJ) ve (CJ) hidrojellerine ait önerilen oluşum mekanizması

Jelatin içermeyen (AC) hidrojel­leri de ön denemeler için hazırlanmıştır. 1:1 hacimsel oranda karıştırılan bu polimer çözeltileri CaCl_2 çözeltisi ile iyonik olarak çapraz bağlanmıştır. Na-aljinate ve Na-CMC zincirlerinde tekrarlayan her birimdeki karboksil gruplarının iki tanesinin bir Ca^{2+} kationuyla etkileştiği varsayılmaktadır. Çapraz bağlayıcı çözeltisi içerisine şerit şeklinde sıkılan polimer karışımlar yalnızca dış yüzeyden çapraz bağlanmaktadır. Ca^{2+} kationları yapı içerisine kadar nüfuz edemediği için dış yüzeyde sağladığı çapraz bağlanma kabuk oluşturmuştur. Dolayısıyla dış yüzeyden çapraz bağlanan yapının içi yumuşak dışı ise kabuk varlığı ile serttir. Yıkama işlemleri sonucunda dış yüzeyden yani kabuktan giderilen Ca^{2+} kationları nedeniyle yapı daha dayanıksız bir hale gelmektedir. Yapıda benzer doğaya sahip iki polimer olduğu için olumlu katkıları ve zayıf özellikleri de benzerdir. Bu durum ilerleyen çalışmalar için bu hidrojel yapıların kullanımını elverişsiz kılmıştır. Şekil 4.2’de (AC) hidrojel­lerindeki Na-aljinate ve Na-CMC polimer zincirlerinin CaCl_2 ile olası çapraz bağlanma mekanizması sunulmuştur.



Şekil 4.2. (AC) hidrojellerine ait önerilen oluşum mekanizması

4.1.2. Tendon doku tedavisine yönelik hidrojellerin oluşum verimlerinin değerlendirilmesi

Tendon doku tedavisine yönelik hidrojeller Na-aljinat, Na-CMC ve jelatin doğal polimerlerinin farklı oranlarda bir araya getirilmesiyle hazırlanmıştır. Sabit tartıma gelene kadar kurutulan örneklerin, yapılan yıkama ile hidrojel oluşumu sırasında yapıya katılmayan polimer, başlatıcı ve çapraz bağlayıcı moleküllerinin matris içerisinde uzaklaştırılması sağlanmıştır. Yıkama sonrası tekrar sabit tartıma gelene kadar kurutulan örnekler tartıldığında tepkimede yer almayan veya fazla bileşenler giderildiği için ağırlığında bir azalma görülür. Bölüm 3.2’de ayrıntıları verilen tendon doku tedavisine yönelik tüm şerit hidrojellere ait oluşum verimleri Çizelge 4.1’de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Tendon doku tedavisine yönelik hazırlanan hidrojelere ait oluşum verimleri

Hidrojel	Hidrojel Oluşumu (%)	Hidrojel	Hidrojel Oluşumu (%)
A	99,7	A-MMT	99,8
C	84,3	C-MMT	88,1
J	95,1	J-MMT	96,6
(AJ) ₁	85,2	(AJ) ₁ -MMT	88,2
(AJ) ₂	90,5	(AJ) ₂ -MMT	92,9
(AJ) ₃	95,8	(AJ) ₃ -MMT	97,5
(CJ)	90,1	(CJ)-MMT	93,8
(AC)	88,9	(AC)-MMT	86,6

Değerler incelendiğinde Na-aljinat, Na-CMC ve jelatin hidrojellerin MMT içeren türlerine göre oluşum verimlerinin birbirine yakın olduğu görülmektedir. Burada Na-aljinat ve Na-CMC hidrojeller dış yüzeyden, jelatin hidrojel ise matris içinde çapraz bağlandıkları için yıkama aşamasında en çok kaybın görüldüğü Na-CMC ve jelatin hidrojellerde MMT'nin polimer zincirleri ile arasında oluşan H-bağlarının yapıyı daha sıkı bir hale getirdiği söylenebilir. Bu durum oluşum verimlerini olumlu etkilemiştir.

Polimer çözeltilerinin 1:1 oranda karşılaştırılmasıyla elde edilen yarı-IPN tipi (AJ)₂ ve (CJ) hidrojellerinin ve dış yüzeyden çapraz bağlanan (AC) hidrojelinin oluşum verimleri kendi içinde değerlendirildiğinde, değerler birbirine yakın olmakla birlikte en yüksek verim (AJ)₂ hidrojeline aittir. Homopolimer hidrojel verimleriyle karşılaştırıldığında öncelikle (AJ)₂ hidrojeli için, yapıda sadece jelatin zincirlerinin çapraz bağlanmış Na-aljinat zincirlerinin ise serbest halde olması verimi düşürmüştür. Yıkama sürecinde Na-aljinat zincirlerinin bir kısmının yapıdan ayrılması ve oluşum aşamasında çapraz bağlanacak jelatin zincirleri arasında Na-aljinat zincirlerinin varlığı ile çapraz bağlanmanın engellenmesi gibi durumlar söz konusu olduğundan verim ayrı ayrı homopolimerlerin veriminden düşüktür. (CJ) hidrojelin veriminin ise dış yüzeyden çapraz bağlanan Na-CMC hidrojelinden yüksek, jelatin hidrojelin veriminden düşük olduğu görülmüştür. Yarı-IPN (CJ) hidrojelde de yukarıda bahsedilen durum gibi çapraz bağlanacak jelatin zincirleri arasında serbest haldeki Na-CMC zincirlerinin dahil olması çapraz bağlanmayı azaltmıştır. Dolayısıyla oluşan bu daha az sıkı matristen yıkama sürecinde jelatin ve Na-CMC zincirlerinin uzaklaşması oluşum verimini düşürmüştür. Yarı-IPN (CJ) hidrojelde, dış yüzeyden çapraz bağlanan Na-

CMC hidrojele göre çapraz bağlanarak yapıya fiziksel dayanım kazandırmış jelatin zincirleri yer almaktadır. Bu da (CJ) hidrojinin veriminin yüksek olmasını açıklamaktadır.

MMT içeren (AJ)₂, (CJ) ve (AC) hidrojellerinin oluşum verimleri incelendiğinde, MMT içermeyen yarı-IPN tipi (AJ)₂ ve (CJ) hidrojellerinin değerlerine göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum (AC) hidrojelinde ise tam tersidir. Yarı-IPN tipi (AJ)₂ ve (CJ) hidrojellerinde jelatin zincirleri matris içerisinde çapraz bağlanmış durumda, Na-aljinat ve Na-CMC zincirleri ise serbest haldedir. Yapıya dahil edilen MMT kili güçlü H-bağı etkileşimleriyle jelatin-Na-aljinat ve jelatin-Na-CMC arasındaki etkileşimleri de arttırmıştır. Dolayısıyla hidrojel oluşum verimi artmıştır. Ancak dış yüzeyden çapraz bağlanan ve benzer yapılar olan Na-aljinat ve Na-CMC içeren (AC) hidrojelinde, yapıya dahil edilen MMT kili güçlü H-bağı etkileşimlerinin yanı sıra tabakalı yapısıyla yıkama sürecinde interkalasyona uğrayarak içinde bulunduğu yapının hacminin daha da artmasına neden olmuştur. Yalnızca dış yüzeyden çapraz bağlanarak elde edilen (AC) hidrojellerinde yıkama esnasında yapı içerisine su difüzyonu olmuştur. Bu nedenle kabuk yüzeyde çatlaklar oluşmuş ve yapı içerisinde çapraz bağlanmamış polimer zincirler yapı dışına ekstrakte olmuştur. Dolayısıyla MMT içeren (AC) hidrojinin oluşum verimi de (AC) hidrojeline göre düşmüştür.

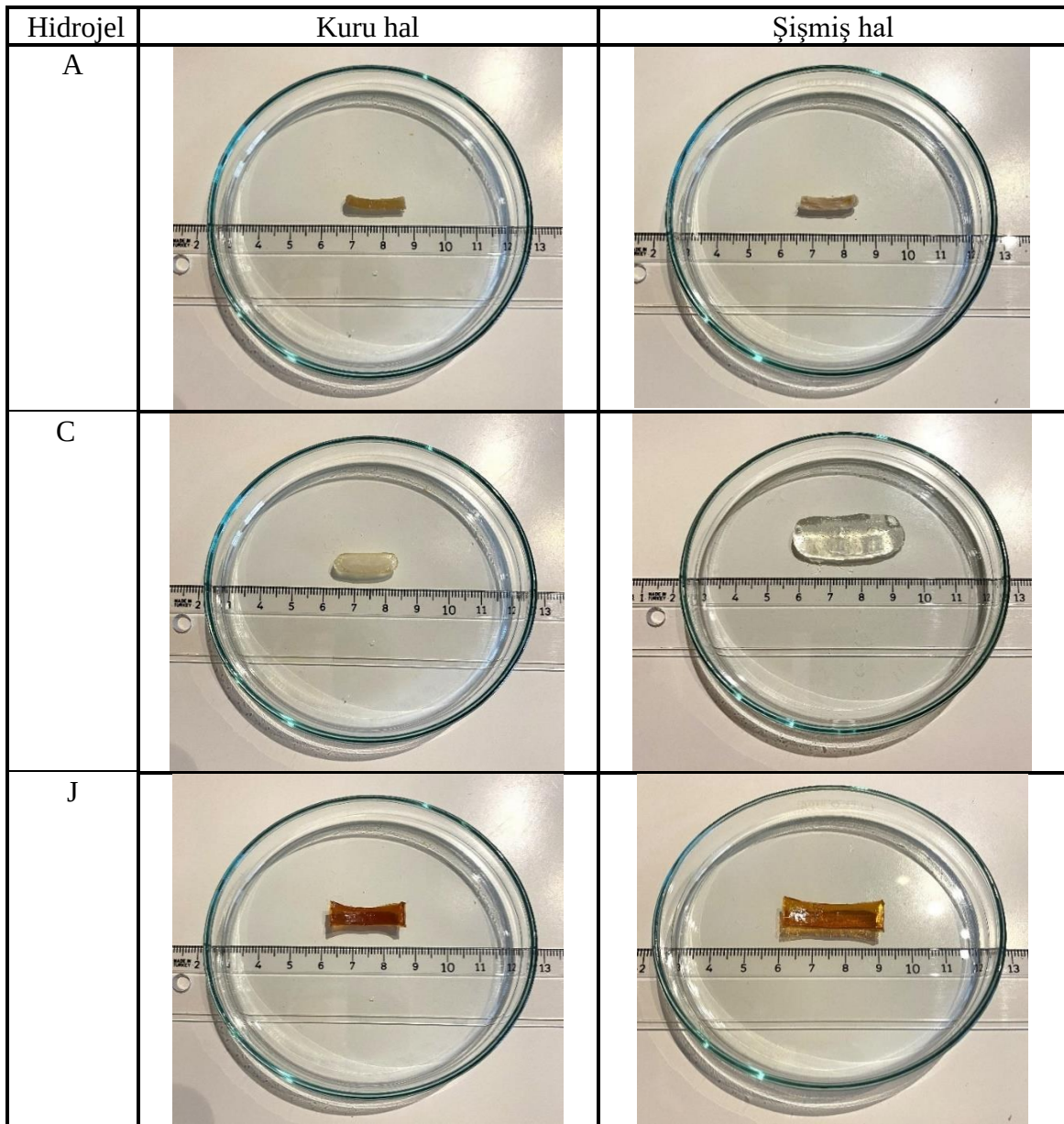
(AJ) serisi hidrojellere ait değerler incelendiğinde, çapraz bağlayıcı miktarı sabit olduğu için, hidrojel içerisindeki jelatin miktarı azaldıkça oluşum verimlerinin arttığı görülmektedir. Yapıdaki jelatin miktarı azaldığında çapraz bağlayıcı molekülleri daha fazla noktadan bağlanabilmekte ve yapıyı daha sıkı bir hale getirmektedir. MMT'nin hidrojel yapılarıdaki etkisi değerlendirildiğinde, (AJ)-MMT serisinin MMT katkısı olmayan (AJ) serisine göre biraz daha yüksek oluşum verimlerine sahip olduğu görülmektedir. Bu durum yine MMT'nin sahip olduğu güçlü H-bağı etkileşimlerinden kaynaklanmaktadır [185].

4.1.3. Tendon doku tedavisine yönelik hidrojellerin şişme davranışlarının incelenmesi

Hazırlanan hidrojeller arasından öncelikli olarak (AJ)₂, (CJ) ve (AC) ile birlikte bu hidrojellerin MMT içeren türleri şişme testlerine tabi tutulmuştur. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda sonraki çalışmalara (AJ) serisi hidrojelleri ile devam edilmiştir.

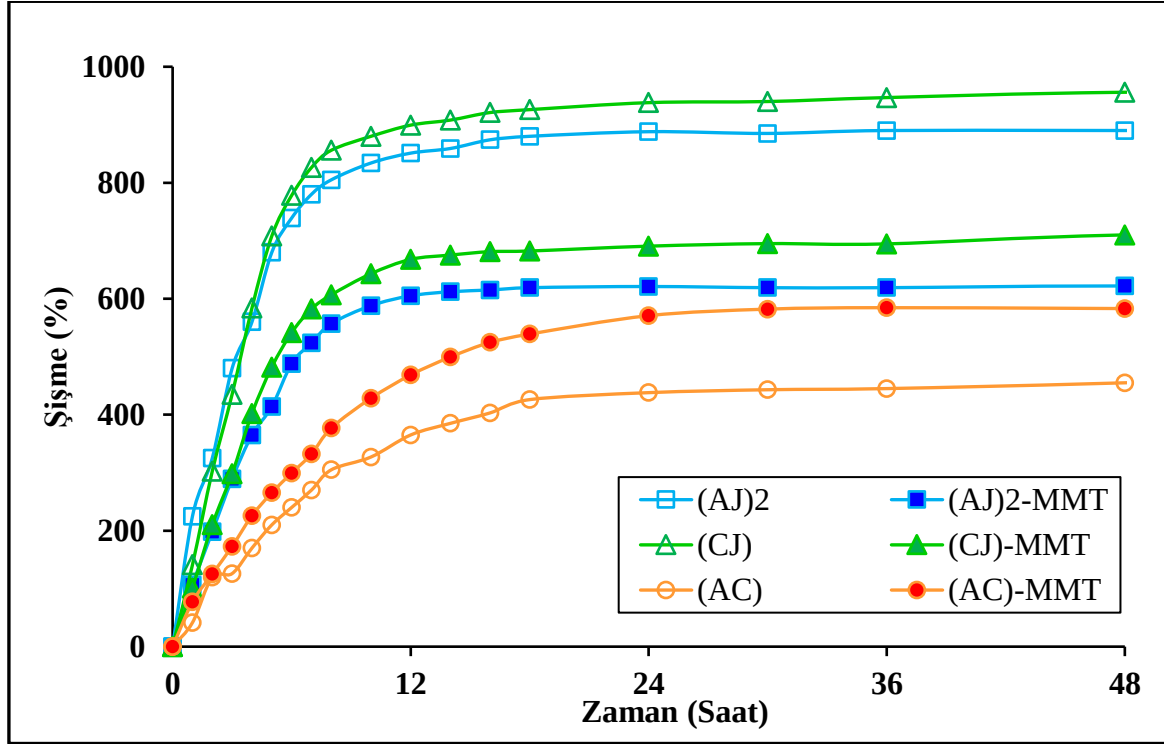
Hidrojellerin zamana bağılı şişme davranışlarının incelenmesi

Tendon doku tedavisine yönelik şerit hidrojellerin şişme testlerinin ilk aşaması, pH=7,4 BRT çözeltisinde ve 37°C’de zamana bağılı şişme davranışlarının incelenmesiyle gerçekleştirilmiştir. A, C ve J homopolimer hidrojellerinin kuru ve şişmiş hallerine ait görüntüler Resim 4.1’de sunulmuştur. Hidrojellerin şişmiş hallerinin kuru hallerine göre en-boy ölçülerinin değişimi dikkat çekmektedir.



Resim 4.1. A, C ve J homopolimer hidrojellerinin kuru ve şişmiş hallerine ait görüntüler

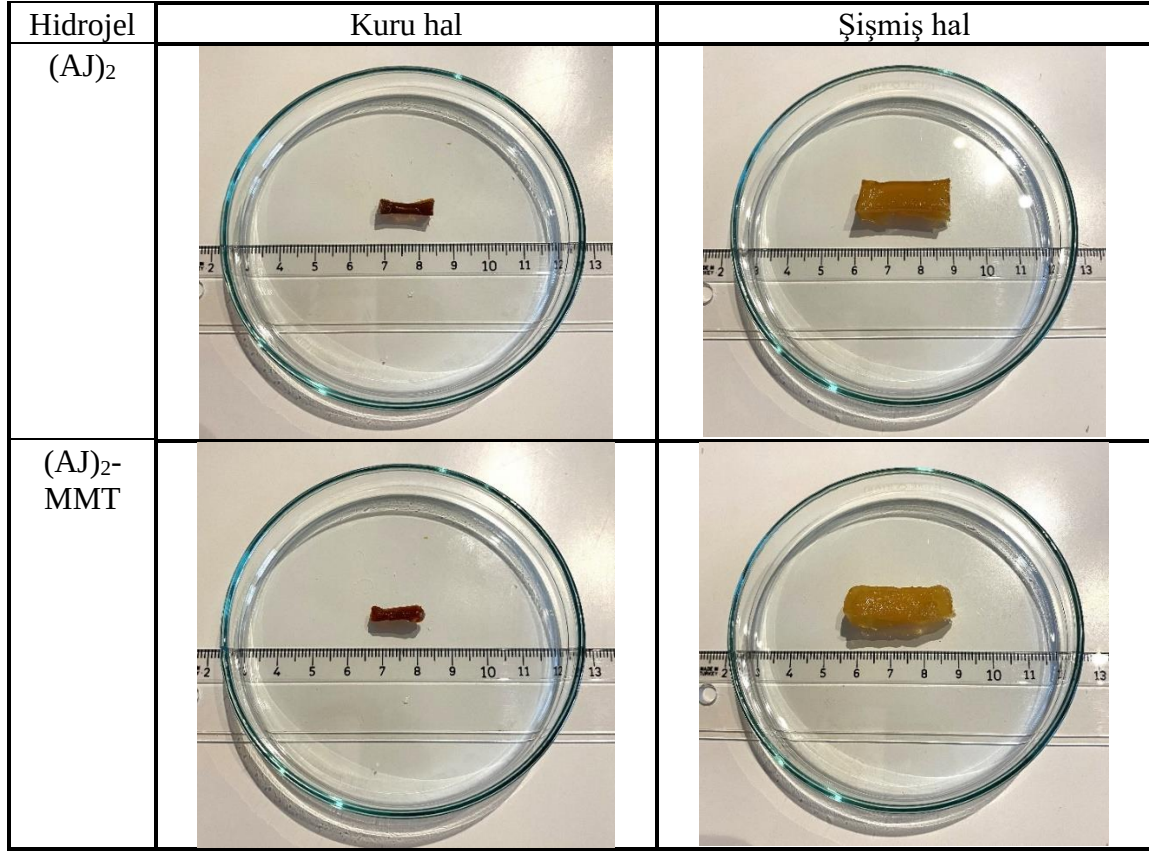
(AJ)₂, (CJ) ve (AC) hidrojelleri ile birlikte bu hidrojellerin MMT içeren türlerine ait şişme testi sonuçları Şekil 4.3'te yer almaktadır.



Şekil 4.3. (AJ)₂, (CJ), (AC) ve (AJ)₂-MMT, (CJ)-MMT, (AC)-MMT hidrojellerinin şişme değerlerinin zamanla değişimi

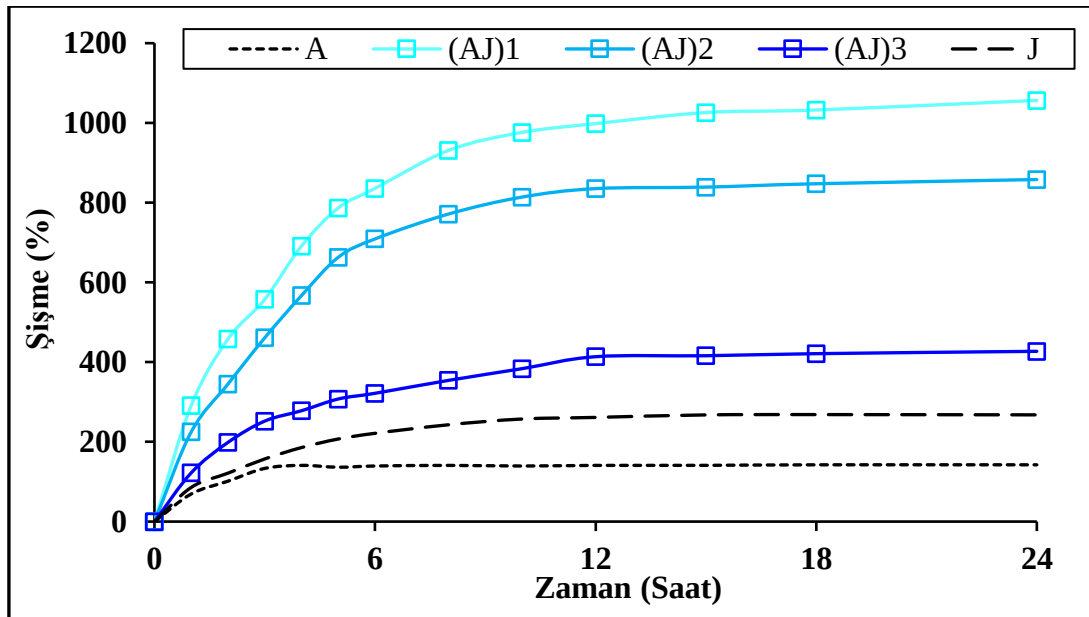
Hidrojellerin şişme değerlerinin ilk 8 saatte hızla artış gösterdiği 24 saat sonrasında ise sabit kaldığı gözlenmektedir. (AJ)₂, (CJ) ve (AC) hidrojellerine ait şişme değerlerinden görüldüğü üzere, %956 ile en yüksek şişme (CJ) hidrojeline aittir. Yine MMT içeren hidrojeller arasında da en yüksek şişme değeri (CJ)-MMT hidrojeline aittir. Şişme ölçümleri sırasında (CJ) hidrojellerinde CMC'nin hidrofilik yapısı nedeniyle aşırı şişmesinden kaynaklı parçalanmalar görülmüştür. En düşük şişme değerlerine sahip olan (AC) ve (AC)-MMT hidrojellerinde ise çapraz bağlanma ile dış yüzeyde oluşan kabukta çatlamlar sonucu şişme ortamına dağılan polimer zincirleri nedeniyle şişme değerleri düşüktür. Yarı-IPN tipi (AJ)₂ ve (CJ) hidrojelleri ile karşılaştırıldığında MMT içeren hidrojellerin şişme değerlerinin MMT'nin güçlü H-bağı etkileşimleri nedeniyle düştüğü görülmektedir. (AC) hidrojelinde ise MMT yapı içerisindeki polimer zincirlerine daha fazla serbest alan yaratacak boşluklar kazandırmıştır. Hacim arttıkça sert dış yüzeyde (kabukta) oluşan çatlaklar hidrojellerin yapısının dağılmasına neden olmuştur.

(AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT hidrojellerinin kuru ve şişmiş haline ait görüntüleri Resim 4.2’de sunulmuştur. Hidrojellerin boyutlarının kuru hallerine göre oldukça değiştiği görülmektedir.



Resim 4.2. (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT hidrojellerinin kuru ve şişmiş hallerine ait görüntüler

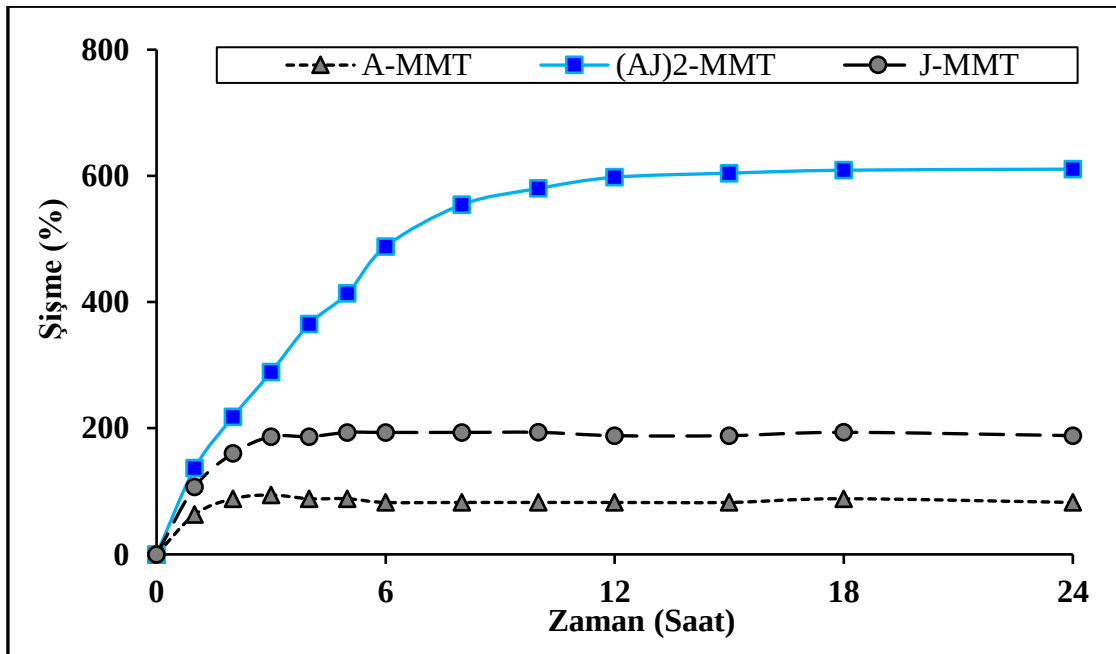
A, J ve (AJ) serisi hidrojellerine ait zamana bağlı şişme değerleri Şekil 4.4’te yer almaktadır.



Şekil 4.4. Na-aljinat, jelatin ve (AJ) serisi şerit hidrojenlerin şişme değerlerinin zamanla değişimi

Hidrojenlerin şişme değerlerinin ilk 6 saatte hızla artış gösterdiği 24 saat sonrasında ise sabit kaldığı gözlenmektedir. 48 saat sürdürülen testlerde iki grafikte yer alan hidrojenlerin de 24 saat sonunda sabit tartıma ulaştığı görülmüş ve buna bağlı olarak sonraki sıcaklık ve pH-şişme testleri 24 saat süreyle gerçekleştirilmiştir. Aljinat hidrojele ait şişme değeri %142 iken jelatin hidrojele ait şişme değeri %267 olarak belirlenmiştir. (AJ) serisi yarı-IPN tipi hidrojenler hazırlanırken sadece jelatin zincirleri çapraz bağlanmıştır. Hidrojel matrisinde serbest olan aljinat zincirleri, jelatin zincirlerinin arasına dağılarak jelatin zincirlerindeki çapraz bağlanma noktalarını azaltmış olabilir. Şişme değerleri incelendiğinde ise matris içerisinde aljinat zincirlerinin de çapraz bağlı olmaması nedeniyle (AJ) serisi hidrojenlerinin şişme değerleri aljinat ve jelatin hidrojenlere göre daha yüksektir. (AJ) serisi hidrojenlerin şişme değerleri arasında bir karşılaştırma yapıldığında jelatin oranı arttıkça şişme değerlerinin arttığı görülmektedir.

MMT eklenen hidrojenlere ait zamana bağlı şişme değerleri Şekil 4.5'te yer almaktadır.



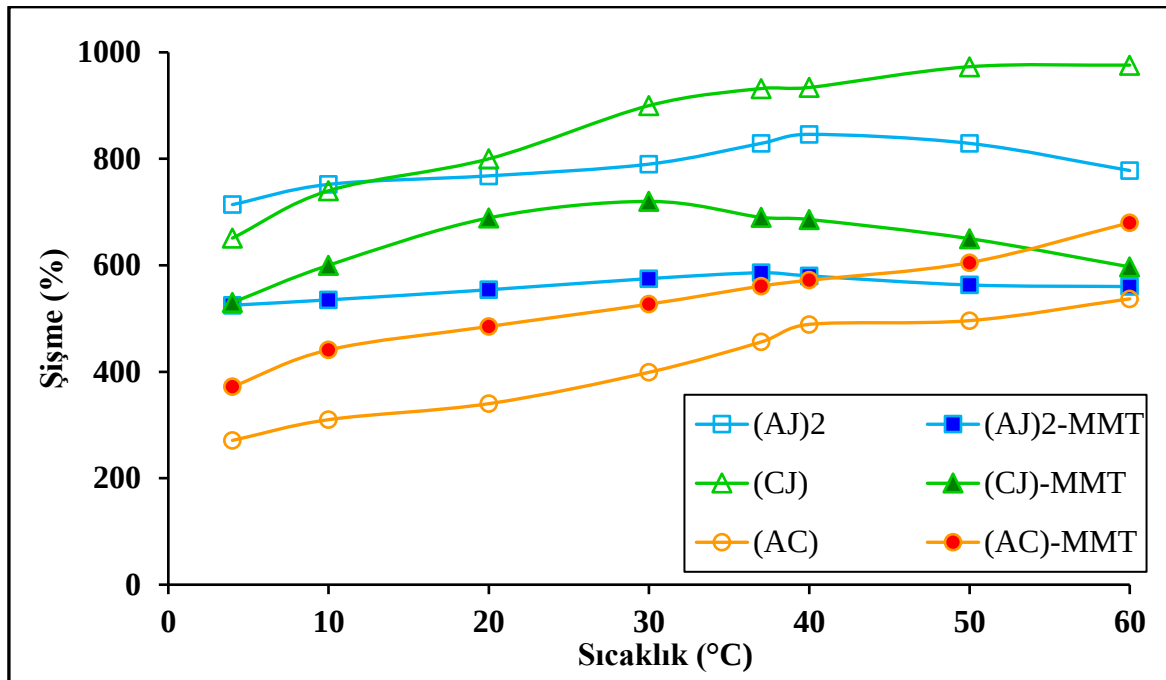
Şekil 4.5. MMT katkılı şerit hidrojenlerin şişme değerlerinin zamanla değişimi

MMT katkısı olmayan hidrojenlerin şişme değerleriyle karşılaştırıldığında bu hidrojenlerin daha az şiştiği görülmektedir. Literatürde MMT'nin polimer matriste güçlü H-bağı

etkileşimleri nedeniyle bir çapraz bağlayıcı görevi gördüğü rapor edilmiştir [186]. Bu durumda MMT katkılı hidrojeller yarı-IPN tipi MMT içermeyen hidrojellerden daha sıkı yapıya sahip olarak daha az şişme göstermişlerdir.

Hidrojellerin sıcaklığa bağlı şişme davranışlarının incelenmesi

Tendon doku tedavisine yönelik şerit hidrojellerin şişme testlerinin ikinci aşamasında 10-60°C arasındaki farklı sıcaklıklarda pH=7,4 BRT çözeltisi içerisinde 24 saat süreyle şişme değişimleri incelenmiştir. (AJ)₂, (CJ), (AC) hidrojellerine ve bu hidrojellerin MMT katkılı türlerine ait sıcaklığa bağlı şişme değerleri Şekil 4.6’da yer almaktadır.



Şekil 4.6. (AJ)₂, (CJ), (AC) ve (AJ)₂-MMT, (CJ)-MMT, (AC)-MMT hidrojellerinin şişme değerlerinin sıcaklığa bağlı değişimi

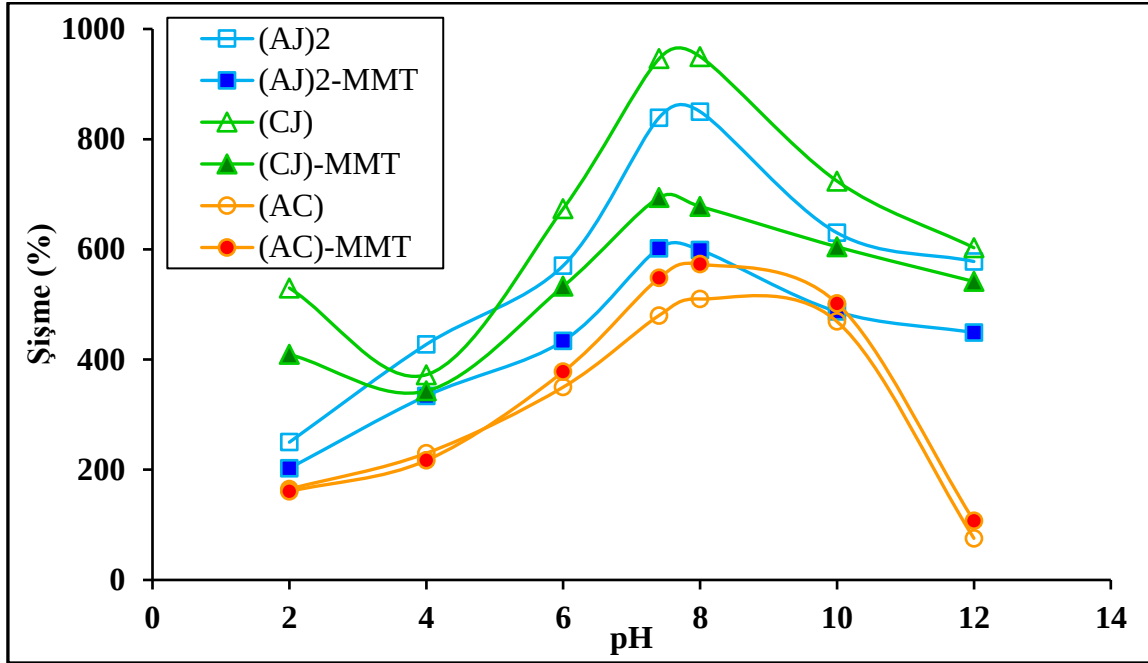
Öncelikle (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT hidrojellerinin şişme değerleri incelendiğinde değişen sıcaklığın şişme davranışlarını çok fazla etkilemediği görülmektedir. Aynı zamanda bu hidrojeller zamana bağlı şişme değerlerine de yakın değerlere sahiptir. (AJ)₂-MMT hidrojelinin şişme değerinin MMT içermeyen (AJ)₂ hidrojelden daha düşük şişme değerine sahip olması ve değerlerinde neredeyse herhangi bir dalgalanma olmaması MMT'nin sağladığı ikincil etkileşimlerle daha sıkı bir ağ yapının gelişmesinden kaynaklanmış olabilir.

Ortam sıcaklığının artması moleküler hareketliliği arttırdığı için su difüzyonunu kolaylaştırarak şişmeyi artırır [187]. Bu durum (CJ) hidrojelinde gözlenmektedir. (CJ)-MMT hidrojelinde ise MMT killeri sıcaklık arttıkça moleküler hareketlilik ile birlikte H-bağı etkileşimlerinin yetersiz kalmasıyla gözenekli yapıdan uzaklaşmış olabilir. Bu durumu örneklerin içerisinde bulunduğu şişme ortamlarının bulanıklaşması da destekler. Bununla birlikte matris içerisinde serbest halde bulunan CMC zincirleri de mevcut boşluklara daha fazla dağılabilmektedir. Bu durum su molekülleriyle daha çok etkileşime girebilen CMC zincirlerinin sıcaklık artmasıyla birlikte yapıdan uzaklaşarak şişme değerlerini düşürmüş olabileceği şeklinde yorumlanabilir.

(AC) ve (AC)-MMT hidrojellerinin sıcaklığa bağlı şişme değerleri incelendiğinde en düşük değerlere sahip oldukları ve paralel şişme davranışları sergiledikleri görülmektedir. Hidrojellerde düşük sıcaklıkta en düşük şişme gözlenirken, sıcaklık artışıyla birlikte şişme değerleri de artmıştır. Bu durum daha önce de bahsedildiği gibi, sadece dış yüzeyden çapraz bağlanarak kabuk oluşumu görülen bu hidrojellerde kabuğun şişmeye bağlı olarak çatlaması ve yapı içerisine su difüzyonu ile Na-aljinat ve Na-CMC zincirlerinin daha fazla su molekülü ile etkileşmesinden kaynaklanmış olabilir. MMT katkılı (AC) hidrojelin daha yüksek şişme değerlerine sahip olması ise yapı içerisindeki MMT'nin su molekülleriyle etkileşimi sonucu MMT tabakalarının açılması ve yapı hacminin artmasından ileri gelmiş olabilir. Açılan tabakalar arasına serbest halde bulunan polimer zincirlerinin girmesi ve su molekülleriyle etkileşmesi sonucu şişme MMT katkısı olmayan (AC) hidrojellerden fazladır.

Hidrojellerin pH'a bağlı şişme davranışlarının incelenmesi

Tendon doku tedavisine yönelik şerit hidrojellerin şişme testlerinin son aşamasında 37°C'de farklı pH'larda BRT çözeltisi içerisinde 24 saat süreyle şişme değişimleri incelenmiştir. Şekil 4.7'de yer alan pH'a bağlı şişme değişimleri incelendiğinde aynı tür MMT içeren ve içermeyen hidrojellerin benzer şişme davranışları sergilediği görülmektedir.



Şekil 4.7. (AJ)₂, (CJ), (AC) ve (AJ)₂-MMT, (CJ)-MMT, (AC)-MMT hidrojellerinin şişme değerlerinin pH'a bağlı değişimi

Şişme değerlerinde MMT etkisi, zamana ve sıcaklığa bağlı şişme testlerindeki gibidir. (AJ)₂ hidrojelinde serbest anyonik aljinat ve çapraz bağlı amfoterik jelatin zincirleri içerir. Aljinat zincirleri alkali ortamda parçalanırken asidik ortamda parçalanmaz [188]. Aljinatın mannuronik ve guluronik asit kalıntıları pKa değerleri sırasıyla 3,38 ve 3,65 olarak ölçülmüştür [189]. Üronik asidin pKa'sının altındaki bir pH değeri ile aljinat jelleri, moleküller arası bir hidrojen bağlama ağı ile stabilize edilir [190]. Bu nedenle, aljinat zincirleri alkali ortamda kolayca parçalanır, ancak asidik ortamda stabildir. Aljinat parçacıklarının şişme oranının bağırsakta mideye göre daha yüksek olduğu simüle edilmiş enterik ortamda mide ortamına göre daha yüksek bir şişme derecesi ile rapor edilmiştir [191, 192]. Daha yüksek şişme değerleri, daha yüksek pH değerinde aljinatın anyonik karboksilat gruplarından dolayı zincir genişlemesine bağlanabilir [190]. Aljinatın anyonik karboksilat uçları ($-\text{COO}^-$) ve jelatinin amin uçları ($-\text{NH}_2$), asidik pH değerlerinde nötr karboksilik asit gruplarına ($-\text{COOH}$) ve amonyuma ($-\text{NH}_3^+$) dönüşür. Bu durum, polimer ağın bu pH değerlerinde şişmesini önler. Alkali pH değerlerinde şişmede karboksilat grupları baskın olur ve şişme bu durumdan olumlu etkilenir. Jelatinin izoelektrik noktası (pI) değeri 4,68–5,26 arasındadır [193]. pI'da jelatin gibi amino asit yapıların karboksilik asit ve amin gruplarının iyonlaşması eşittir. Bu nedenle şişme en düşük düzeydedir. Şişme değerlerinin pH=4-8 arasında artmasının ve en çok şişmenin bu aralıkta görülmesinin, matristeki serbest aljinat zincirlerine ait karboksilat gruplarından kaynaklandığı söylenebilir. Bu durum,

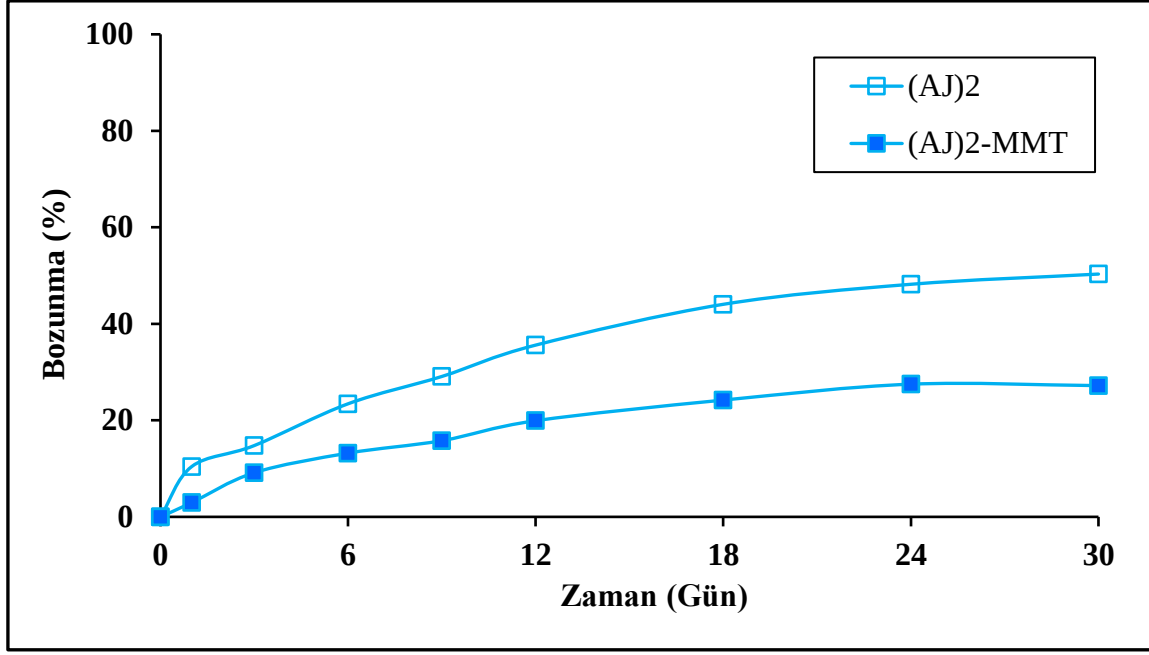
anyonik aljinatın hidrojel yapısında amfoterik jelatine göre daha baskın olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Şişme değerlerinin pH'a bağlı değişimine dair benzer yorumlar (CJ) hidrojelleri için de yapılabilmektedir. Ancak asidik pH değerlerinde (AJ)₂ hidrojellerinin şişme davranışından farklı bir eğilim görülmektedir. Bu durum (CJ) hidrojellerin yapısında jelatin karakterinin Na-CMC karakterine baskın gelmesiyle açıklanabilir. Na-aljinat gibi Na-CMC de anyonik karboksilat uçlarına ($-\text{COO}^-$) sahiptir. pH=2'de bu karboksilat uçlar protonlanarak karboksilik asit gruplarına ($-\text{COOH}$) dönüşür. Bu durum şişmeyi engeller. Ancak baskın jelatin zincirlerindeki amin uçlar ($-\text{NH}_2$) protonlanarak amonyumlara ($-\text{NH}_3^+$) dönüşür ve şişmeyi destekler. Jelatinin 4,68–5,26 arasındaki pI değeri (CJ) hidrojellerinin en düşük şişme değerlerinin gözlemlendiği pH=4'te görülmüştür. Bu durum da bu hidrojel türünde jelatin karakterinin baskın olduğunu kanıtlar niteliktedir.

(AC) hidrojellerinin şişme değerlerinin pH'a bağlı değişimi incelendiğinde, asidik ve bazik pH'larda oldukça düşük, nötr pH'ta ve civarı değerlerde yüksek olduğu görülmektedir. Hidrojel yapıdaki iki polimer zincirinin de karboksilat uçları ($-\text{COO}^-$) ve hidroksil grupları ($-\text{OH}$) bulunmaktadır. Asidik pH'larda karboksilat uçların karboksilik asit gruplarına dönüşmesi diğer hidrojel yapılarda da olduğu gibi şişmeyi engeller. Bazik pH'larda karboksilat uçlar, hem Na-aljinat ve Na-CMC zincirlerindeki hem de ortamdaki hidroksil iyonu yoğunluğunda yetersiz kalır. Bu durum da şişmeyi baskılamaktadır. Nötr pH ve civarı değerlerde ise bu iki polimer zincirinin karboksilat uçları baskın hale gelir ve bu durum şişmeyi artırır.

4.1.4. Tendon doku tedavisine yönelik hidrojellerin bozunma davranışlarının incelenmesi

Tendon doku tedavisine yönelik şerit hidrojellerin bozunma davranışları 37°C'de BRT çözeltisi içerisinde 30 gün süreyle incelenmiştir. Bölüm 3.5'te anlatıldığı üzere Eşitlik 3.3 kullanılarak elde edilen bozunma değerleri Şekil 4.8'de yer almaktadır.

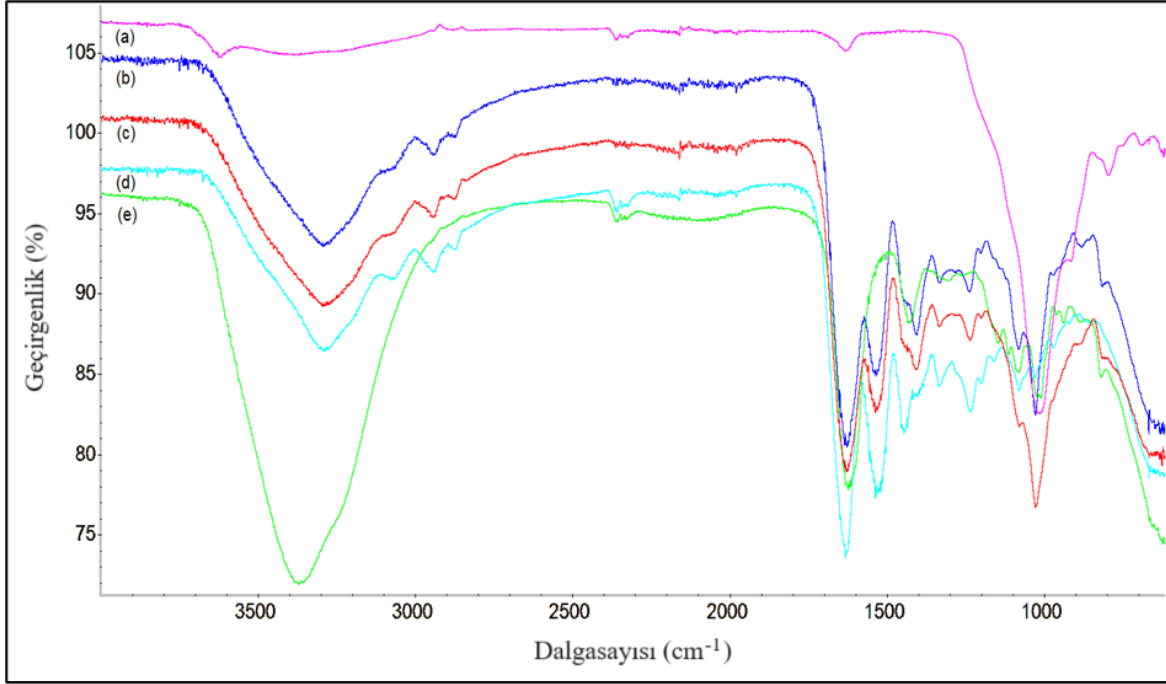


Şekil 4.8. (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT şerit hidrojellerine ait bozunma grafiği (t=37°C, pH=7,4)

Yapılan şişme testleri sonrasında diğer karakterizasyon ve etken madde yükleme-salım çalışmalarında kullanmak üzere (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT şerit hidrojelleri seçilmiştir. Bu hidrojellerin 30 gün süre sonunda sırasıyla %50 ve %27 bozunduğu belirlenmiştir. (AJ)₂ hidrojelinin matrisi içerisindeki jelatin zincirleri çapraz bağlı, aljinat zincirleri ise serbest haldedir. Zamana bağlı şişme değerleri göz önünde bulundurularak, hidrojel şiştikçe yapı içerisindeki çapraz bağlanmamış jelatin ve serbest halde bulunan aljinat zincirleri matris içerisinden uzaklaşmış olabilir. Bu durum, (AJ)₂-MMT şerit hidrojellerinde yapıda MMT bulunmasıyla sınırlandırılmış olabilir. MMT'nin güçlü H-bağı etkileşimleri nedeniyle yapıya dayanıklılık kazandırdığı yorumu yapılabilir.

4.1.5. Tendon doku tedavisine yönelik hidrojellerin FT-IR analizi

Tendon doku tedavisine yönelik olarak sentezlenen MMT içeren ve içermeyen şerit hidrojellerin kimyasal yapılarını karşılaştırmak üzere MMT'nin ve aljinat, jelatin şerit hidrojellerinin FT-IR spektrumları alınmıştır. Şekil 4.9'da MMT kili, (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT, jelatin ve aljinat şerit hidrojellerin spektrumları yer almaktadır.



Şekil 4.9. a) MMT kili b) (AJ)₂ c) (AJ)₂-MMT d) jelatin ve e) aljinat hidrojellerine ait FT-IR spektrumları

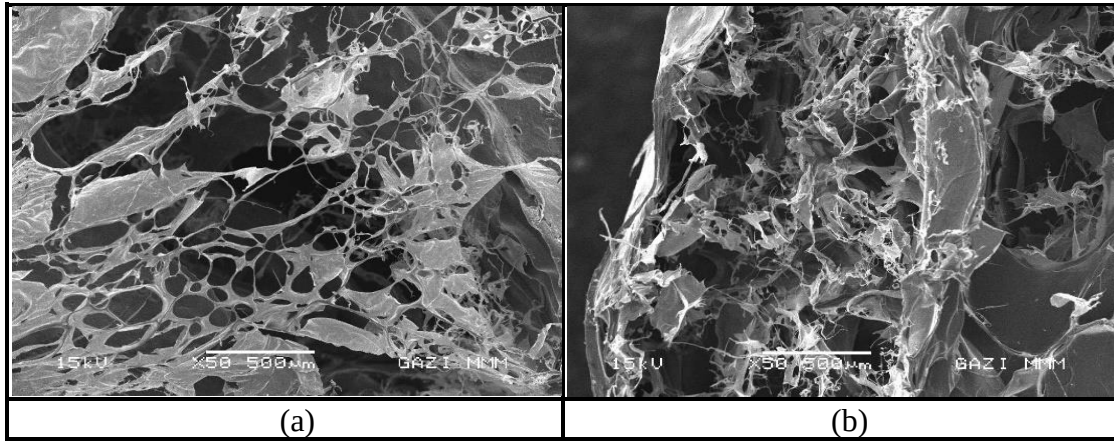
Şekil 4.9 (a)'da verilen eğri, MMT kiline ait 3624 cm⁻¹'de Al-OH gerilmesini, 1636 cm⁻¹'de hidroksil gruplarının deformasyon titreşimini ve 1013 cm⁻¹'de Si-O gerilme titreşimini gösteren üç piki göstermektedir [194]. 1632 cm⁻¹, 1533 cm⁻¹ ve 1234 cm⁻¹'deki bantlar Şekil 4.9 (d)'deki jelatinin amit I, II ve III bantlarını göstermektedir. Ayrıca (d) eğrisindeki 3291 cm⁻¹, 3074 cm⁻¹, 2935 cm⁻¹ ve 1446 cm⁻¹'deki geniş pik sırasıyla N-H gerilmesini, alifatik C-H gerilmesini ve bükülme titreşimlerini gösterir [195]. Şekil 4.9 (e)'deki egride, 3368 cm⁻¹'deki geniş bant, aljinat hidrojin hidroksil gruplarının gerilme titreşimine atfedilmiştir. Ayrıca 1619 cm⁻¹ ve 1429 cm⁻¹'deki pikler asimetrik ve simetrik karboksil gruplarına ait olup, 1016 cm⁻¹'deki pikler aljinatın siklik eter köprüsüne atfedilmektedir [196]. 822 cm⁻¹ ve 942 cm⁻¹'deki spesifik piklerin aljinatın Gluronik (G) ve Manuronik (M) asit fonksiyonel gruplarını işaret ettiği görülmektedir.

Genel olarak, jelatinin karakteristik pikleri Şekil 4.9 (b) ve (c)'de verilen yarı-IPN (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT hidrojel şeritlerin her ikisinde de gözlenmektedir. Bu durum hidrojel şeritlerde polimerik karışımdaki jelatin miktarının fazla olması, jelatin karakterinin baskın olduğu şeklinde yorumlanabilir. (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT hidrojellerinin eğrileri arasındaki fark 1028 cm⁻¹'deki pik yoğunluğudur. MMT katkılı (AJ)₂ hidrojel şeridine ait Şekil 4.9 (c) eğrisinde

1028 cm^{-1} 'deki pik şiddeti daha yüksektir. Fark, $(\text{AJ})_2$ -MMT hidrojel matrisindeki MMT kilinden kaynaklanmaktadır.

4.1.6. Tendon doku tedavisine yönelik hidrojellerin SEM analizi

Tendon doku tedavisine yönelik olarak hazırlanan $(\text{AJ})_2$ ve $(\text{AJ})_2$ -MMT şerit hidrojellerinin morfolojileri ve yapılarındaki gözeneklilik SEM ile analiz edilmiştir. Elde edilen SEM görüntüleri Şekil 4.10'da yer almaktadır.



Şekil 4.10. a) $(\text{AJ})_2$ (x50) ve b) $(\text{AJ})_2$ -MMT (x50) hidrojel şeritlerinin SEM mikrografları

Hidrojel matrislerdeki gözeneklilik su absorpsiyonunu düzenler. Matris içerisinde absorplanmış su molekülleri hidrofilik gruplarla etkileşir ve şişmeyi destekler. Böylece ilaç salımı da etkilenmiş olur [196]. SEM görüntüleri incelendiğinde Şekil 4.10.b'de hidrojel matristeki MMT'nin varlığının ikinci bir çapraz bağlayıcı etkisi oluşturduğu düşünülebilir. $(\text{AJ})_2$ -MMT şerit hidrojelinin yapısının daha küçük gözeneklere sahip olduğu görülmektedir. Literatürde benzer SEM sonuçları hidrojel matristeki MMT etkisini doğrulamaktadır [197]. Bu durum, MMT içeren şerit hidrojelin yarı-IPN tipinden tam-IPN tipi hidrojel haline geldiği şeklinde yorumlanabilir.

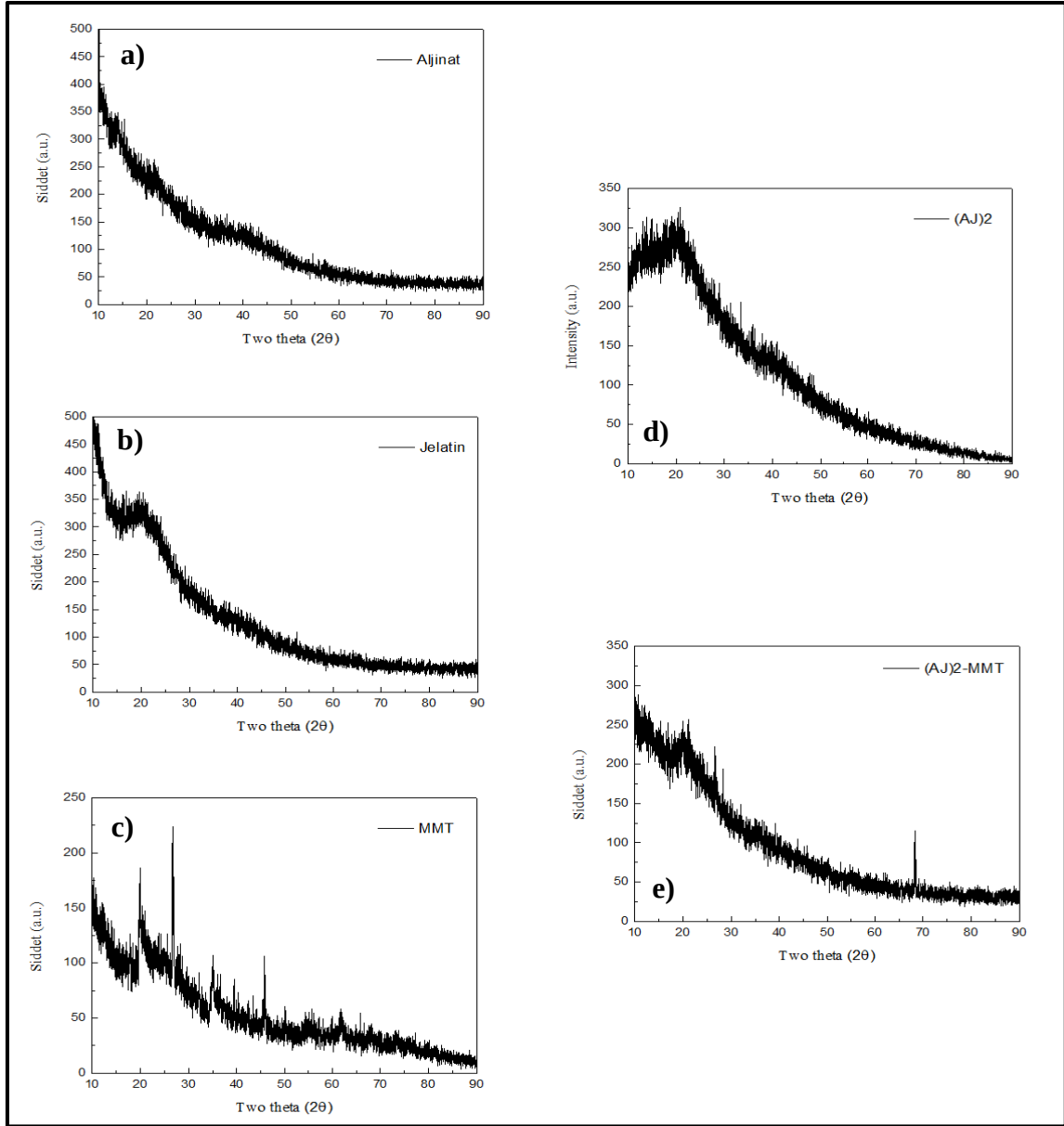
4.1.7. Tendon doku tedavisine yönelik hidrojellerin XRD analizi

Şekil 4.11'de sırayla aljinat ve jelatin şerit hidrojellerine, MMT kiline, $(\text{AJ})_2$ ve $(\text{AJ})_2$ -MMT şerit hidrojellerine ait XRD desenleri yer almaktadır. Literatürde aljinata dair $2\theta=13^\circ$, 22° ve 39° 'lerde üç kırınım piki rapor edilmiştir. Bunlar sırasıyla aljinatın poliguluronat (G) biriminin (110) düzlemine, polimannuronat (M) biriminin (200) düzlemine ve amorf

halonun (ışık halkası) varlığına atfedilir [198, 199]. XRD desenlerindeki amorf halo görünümü, düşük saçılma açılarında yer alan geniş, özelliiksiz piklerle karakterize edilir. Bu durum atomik veya moleküler yapılarında düzen olmayan camlar veya bazı polimerler gibi malzemelerde sıklıkla gözlenir. Atomik düzende düzensizliğin ve küçük kristal bölgelerin varlığı ve diğer faktörler bu davranışa katkı sağlar. Özetle amorf halo, bu tür malzemelerde iyi tanımlanmış kristal düzeninin bulunmadığının bir göstergesi olarak var olur.

Şekil 4.11 (a)'da aljinata ait kırınım deseninde yukarıda bahsedilen $2\theta=13^\circ$ ve 22° 'deki kırınım desenleri belirgin olmamakla birlikte $2\theta=40^\circ$ civarında amorf halo piki yer almaktadır. Sodyum aljinat, MG bloklarının arasında rastgele yer alan MM veya GG blokları ile düzenlenmiş, çeşitli oranlarda mannuronik asit (M) ve guluronik asit (G) birimlerinden oluşan doğrusal bir polisakkarittir. Aljinat, bu molekülleri arasındaki güçlü hidrojen bağı etkileşimleri nedeniyle kristalin özellik gösterir [200]. Kırınım deseninde, literatürde rapor edilmiş diğer iki pikin belirgin olmaması, MG bloklarının arasında rastgele yer alan MM veya GG bloklarının sayıca az ve dolayısıyla yapının oldukça amorf halde bulunmasından kaynaklanıyor olabilir.

Jelatine ait (b) kırınım deseninde ise $2\theta=20,88^\circ$ civarındaki geniş pik jelatinin amorf yapısına atfedilir [201]. MMT'ye ait (c) kırınım deseninde $2\theta=19,88^\circ$, $28,33^\circ$, $35,15^\circ$ ve $61,76^\circ$ sırasıyla (100), (005), (110) ve (300) kristal düzlemlerini gösterir. (AJ)₂ hidrojeline ait (d) kırınım deseninde, piklerin $2\theta=20^\circ$ civarında yükseldiği ve aljinattaki gibi amorf değil de jelatindeki gibi daha keskin kristalin pikler görülmüştür. Bu durum hidrojel yapıdaki jelatin karakterinin aljinata baskın geldiği şeklinde yorumlanabilir. (AJ)₂ hidrojelinde çapraz bağlanan jelatin zincirlerinin aljinat zincirleri ile etkileşimleri sonucu yapının amorf özelliği artmıştır. (AJ)₂-MMT hidrojeline ait (e) deseninde ise $2\theta=19,88^\circ$, $28,33^\circ$ ve $35,15^\circ$ 'lerdeki keskin piklerin belirginliği aljinat ve jelatin amorf karakterinden dolayı azalmıştır. Bu durum tabakalı MMT kilinin eksfoliasyon ile dağılması olarak yorumlanabilir [156, 202].



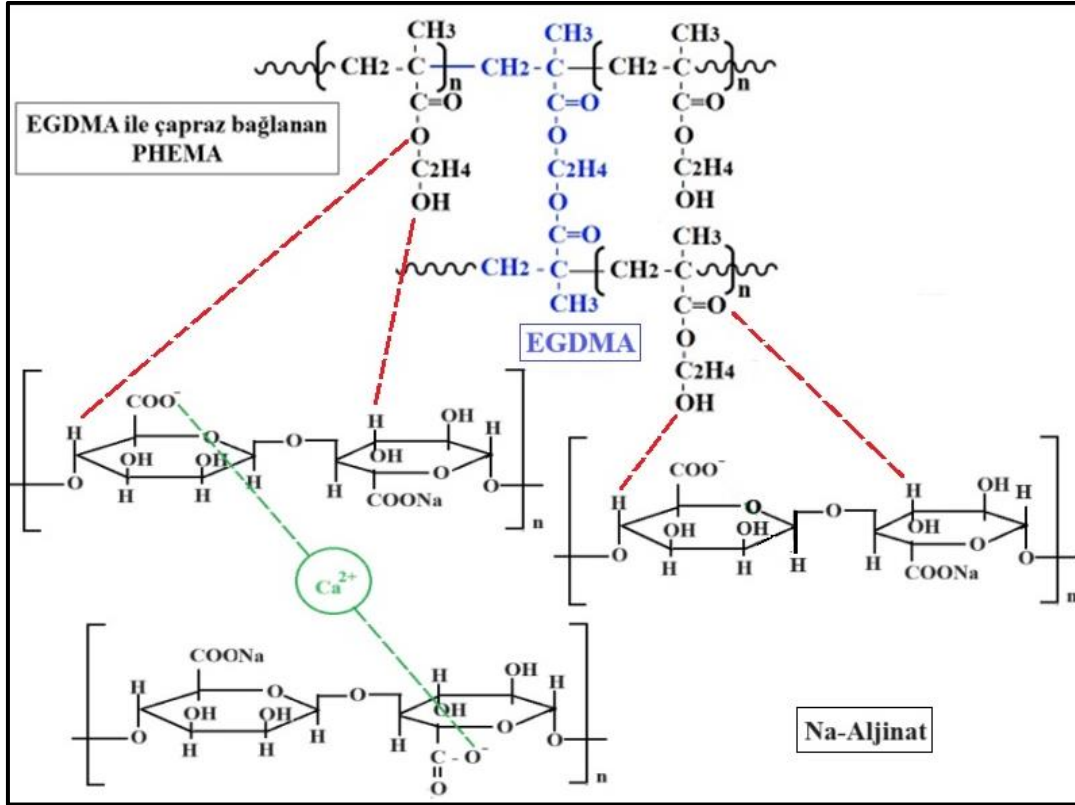
Şekil 4.11. a) Aljinat hidrojel b) Jelatin hidrojel c) MMT kili (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT hidrojellerine ait XRD desenleri

4.2. Kıkırdak Doku Tedavisine Yönelik Hidrojellerin Hazırlanması ve Karakterizasyonu

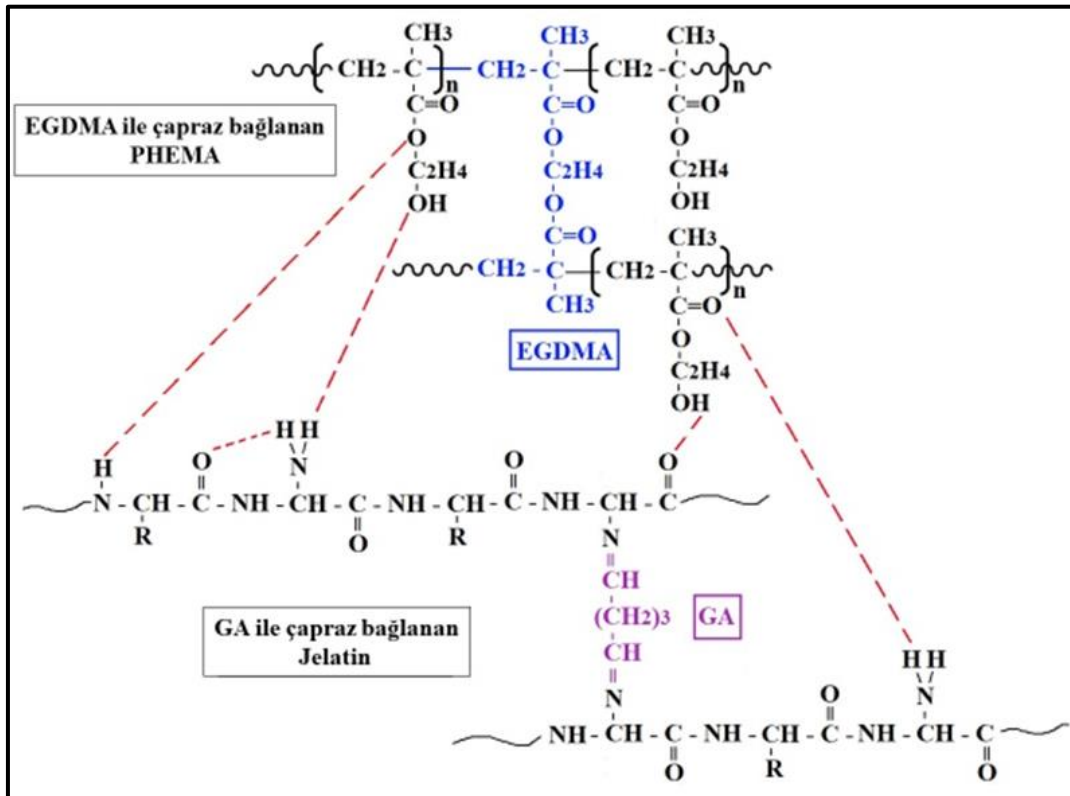
Bu bölümde kıkırdak doku tedavisine yönelik hidrojellerin üretim süreçleri ve karakterizasyon sonuçları alt başlıklar halinde değerlendirilmiştir.

4.2.1. Kıkırdak doku tedavisine yönelik hidrojellerin oluşumlarının incelenmesi

Kıkırdak doku tedavisine yönelik olarak yarı-IPN ve tam-IPN hidrojeller HEMA çözeltisinin Na-aljinat ve jelatin çözeltilerinin ikili birleşimlerinin belirli hacimsel oranlarda bir araya getirilmesiyle sentezlenmiştir. İki seri hidrojelde de HEMA monomerleri kovalent olarak EGDMA ile çapraz bağlanmıştır. Bununla birlikte elde edilen bu yarı-IPN yapılarda PHEMA zincirleri ile anyonik Na-aljinat ve amfoterik jelatin zincirleri arasında ikincil etkileşimler bulunmaktadır [203]. $(H_5A)_T$ hidrojellerin sentezinde, bir önceki aşamada elde edilen $(H_5A)_Y$ hidrojellerin dilimlenme ve yıkama aşamalarından sonra yapıdaki anyonik Na-Aljinat zincirleri iyonik olarak $CaCl_2$ ile çapraz bağlanmıştır. Böylelikle molekül/zincirler arasında kovalent ve iyonik bağlar yanında ikincil etkileşimler bulunan bir hidrojel yapı elde edilmiştir. $(H_5J)_Y$ hidrojellerin sentezinde HEMA monomerleri polimerleşirken EGDMA ile çapraz bağlanmıştır. Hidrojel yapıda jelatin zincirleri serbest haldedir. $(H_5J)_T$ hidrojellerin sentezinde ise HEMA monomerlerinin yanında, jelatin zincirleri GA ile çapraz bağlanmıştır. Hidrojellerde jelatin oranı arttıkça GA ile çapraz bağlanma sonucu tam-IPN'lerin rengi PHEMA nedeniyle beyazken sarıya dönmeye başlamıştır. GA ile çapraz bağlanan jelatin zincirleri ile birlikte, PHEMA ve jelatin zincirleri arasındaki olası ikincil etkileşimlerle birlikte molekülleri/zincirleri kovalent bağlı hidrojel bir yapı elde edilmiştir. $(H_5A)_Y$, $(H_5A)_T$, $(H_5J)_Y$ ve $(H_5J)_T$ disk hidrojellerine ait önerilen oluşum mekanizmaları sırayla Şekil 4.12 ve Şekil 4.13'te yer almaktadır.



Şekil 4.12. $(\text{H}_3\text{A})_Y/(\text{H}_5\text{A})_Y$ ve $(\text{H}_3\text{A})_T/(\text{H}_5\text{A})_T$ hidrojellerine ait önerilen oluşum mekanizması



Şekil 4.13. $(\text{H}_5\text{J})_Y$ ve $(\text{H}_5\text{J})_T$ hidrojellerine ait önerilen oluşum mekanizması

4.2.2. Kıkırdak doku tedavisine yönelik hidrojellerin oluşum verimlerinin değerlendirilmesi

Kıkırdak doku tedavisine yönelik hidrojeller HEMA monomerinin polimerleşme-çapraz bağlanma aşamasında Na-aljinat ve jelatin doğal polimerleriyle farklı oranlarda bir araya getirilmesiyle hazırlanmıştır. Sentez sonrası sabit tartıma gelene kadar kurutulan örneklerin, yapılan yıkama ile hidrojel oluşumu sırasında yapıya katılmayan polimer, başlatıcı ve çapraz bağlayıcı moleküllerinin matris içerisinden uzaklaştırılması sağlanmıştır. Yıkama sonrası tekrar sabit tartıma gelene kadar kurutulan örnekler tartıldığında tepkimede yer almayan veya fazla bileşenler giderildiği için ağırlığında bir azalma görülür. Bölüm 3.2’de ayrıntıları verilen kıkırdak doku tedavisine yönelik tüm disk hidrojellere ait oluşum verimleri Çizelge 4.2 ve Çizelge 4.3’te verilmiştir.

Çizelge 4.2. Kıkırdak doku tedavisine yönelik hazırlanan (H₃A) ve (H₅A) disk hidrojellerine ait oluşum verimleri

Hidrojel	Oluşum Verimi (%)	Hidrojel	Oluşum Verimi (%)
(H ₃ A) _Y -9	94,45	(H ₅ A) _Y -9	-
(H ₃ A) _T -9	96,90	(H ₅ A) _T -9	-
(H ₃ A) _Y -7	93,66	(H ₅ A) _Y -7	-
(H ₃ A) _T -7	95,14	(H ₅ A) _T -7	-
(H ₃ A) _Y -5	91,38	(H ₅ A) _Y -5	94,82
(H ₃ A) _T -5	93,85	(H ₅ A) _T -5	95,26
(H ₃ A) _Y -3	-	(H ₅ A) _Y -3	91,44
(H ₃ A) _T -3	-	(H ₅ A) _T -3	92,70
(H ₃ A) _Y -1	-	(H ₅ A) _Y -1	-
(H ₃ A) _T -1	-	(H ₅ A) _T -1	89,61
A	99,7	PHEMA	100,00

Çizelge 4.3. Kıkırdak doku tedavisine yönelik hazırlanan (H₅J) disk hidrojellerine ait oluşum verimleri

Hidrojel	Oluşum Verimi (%)
(H ₅ J) _Y -9	96,40
(H ₅ J) _T -9	96,77
(H ₅ J) _Y -7	95,84
(H ₅ J) _T -7	97,15
(H ₅ J) _Y -5	91,24
(H ₅ J) _T -5	97,92
(H ₅ J) _Y -3	86,95
(H ₅ J) _T -3	98,06
(H ₅ J) _Y -1	82,18
(H ₅ J) _T -1	99,30
J	95,1
PHEMA	100,00

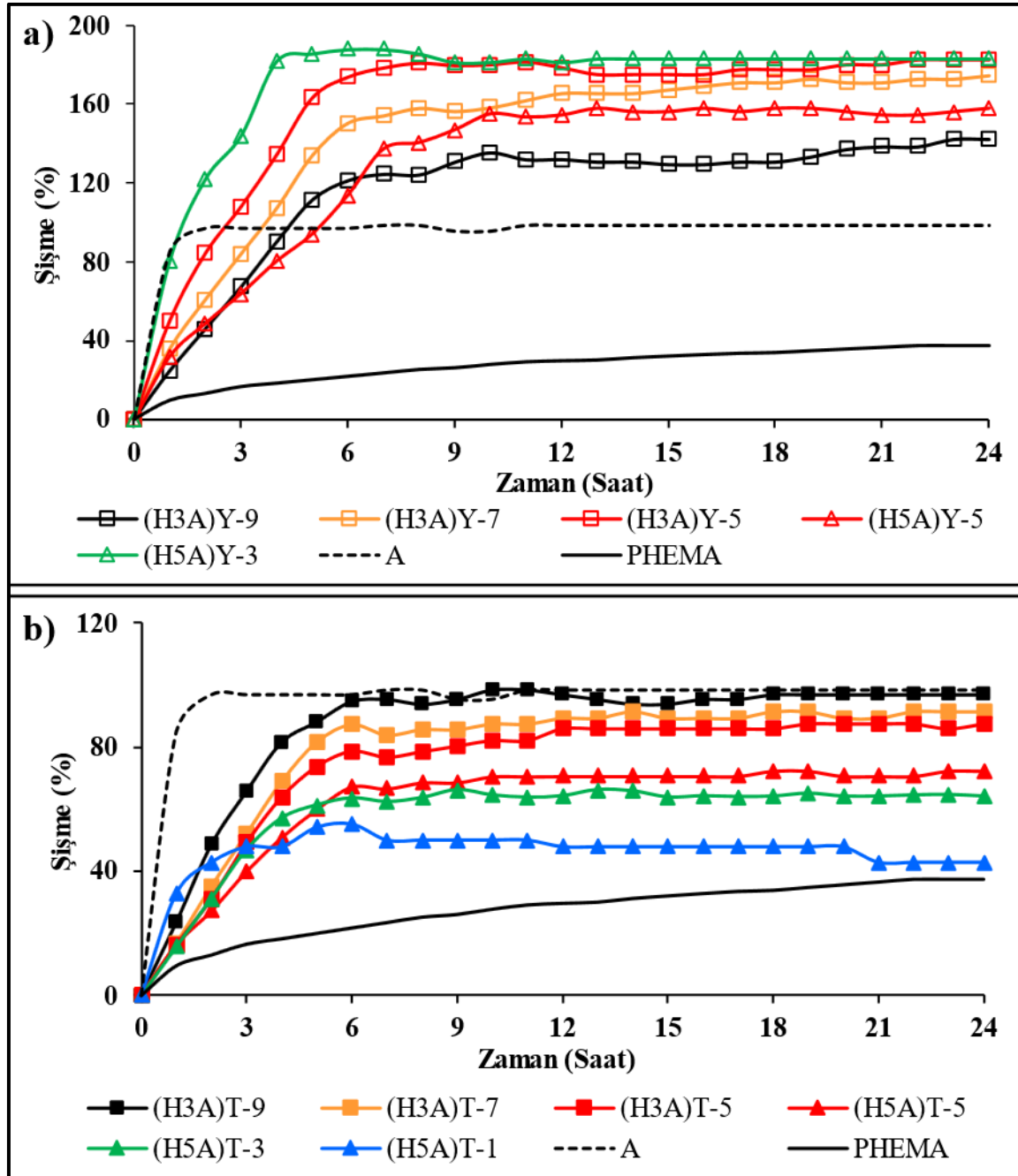
Öncelikle (H₃A) ve (H₅A) serisi için, oluşum verimi %100 olan 5M HEMA çözeltisinden elde edilen PHEMA ile %99,7 olan Na-aljinat polimerlerinden oluşan bu hidrojellerin değerleri yüksektir. Burada yarı-IPN ve tam-IPN hidrojeller arasında bir karşılaştırma yapıldığında iyonik olarak çapraz bağlanan aljinat zincirlerinin yapıyı daha sıkı bir hale getirdiği söylenebilir. Tam-IPN yapıların oluşum değerlerinin daha yüksek olması bu daha sıkı yapı içerisinde yıkama ortamına difüzlenebilen polimer zincirlerinin sayıca azlığının bir kanıtıdır denilebilir. Ancak (H₃A) serisinde, PHEMA'nın yanında aljinat polimerlerinin miktarı arttıkça hidrojellerin ufalanır şekilde parçalanması söz konusudur. 3M HEMA çözeltisi ile sentezlenen hidrojel yapılarda daha hidrofilik aljinat zincirlerinin sıkışması yapıyı yıkama aşamasında su molekülleriyle etkileşmesi sonucu dağıtmıştır. Aynı durum, 5M HEMA çözeltisi ile daha sıkı ve dolayısıyla sert yapıda olan (H₅A) serisinde PHEMA miktarı fazla olan hidrojellerde görülmüştür. Burada da oldukça yoğun HEMA monomer çözeltisi ile hazırlanan hidrojellerin aljinat miktarının azlığıyla birlikte PHEMA'nın sert ve kırılabilir yapısı etkilidir. Elde edilen sentez ürünleri ilerleyen karakterizasyon çalışmalarında değerlendirilmiştir.

(H₅J) serisi için ise yarı-IPN ve tam-IPN hidrojel­ler karşılaştırıldığında tam-IPN hidrojel­lerin oluşum verimlerinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Yapı içerisindeki jelatin zincirlerinin kovalent olarak çapraz bağlanması oluşum verimlerini arttırmıştır. Hidrojel içerisinde jelatin miktarının artması yarı-IPN hidrojel­lerde oluşum verimini düşürürken, tam-IPN hidrojel­lerde arttırmıştır. Bu etkiyi jelatinin çapraz bağlanması sağlamıştır. Yapılardaki jelatin oranının artması şişmiş hidrojel­lerin esneklik ve yumuşaklık gibi fiziksel özelliklerini geliştirmiştir.

4.2.3. Kıkırdak doku tedavisine yönelik hidrojel­lerin şişme davranışlarının incelenmesi

Hidrojel­lerin zamana bağlı şişme davranışlarının incelenmesi

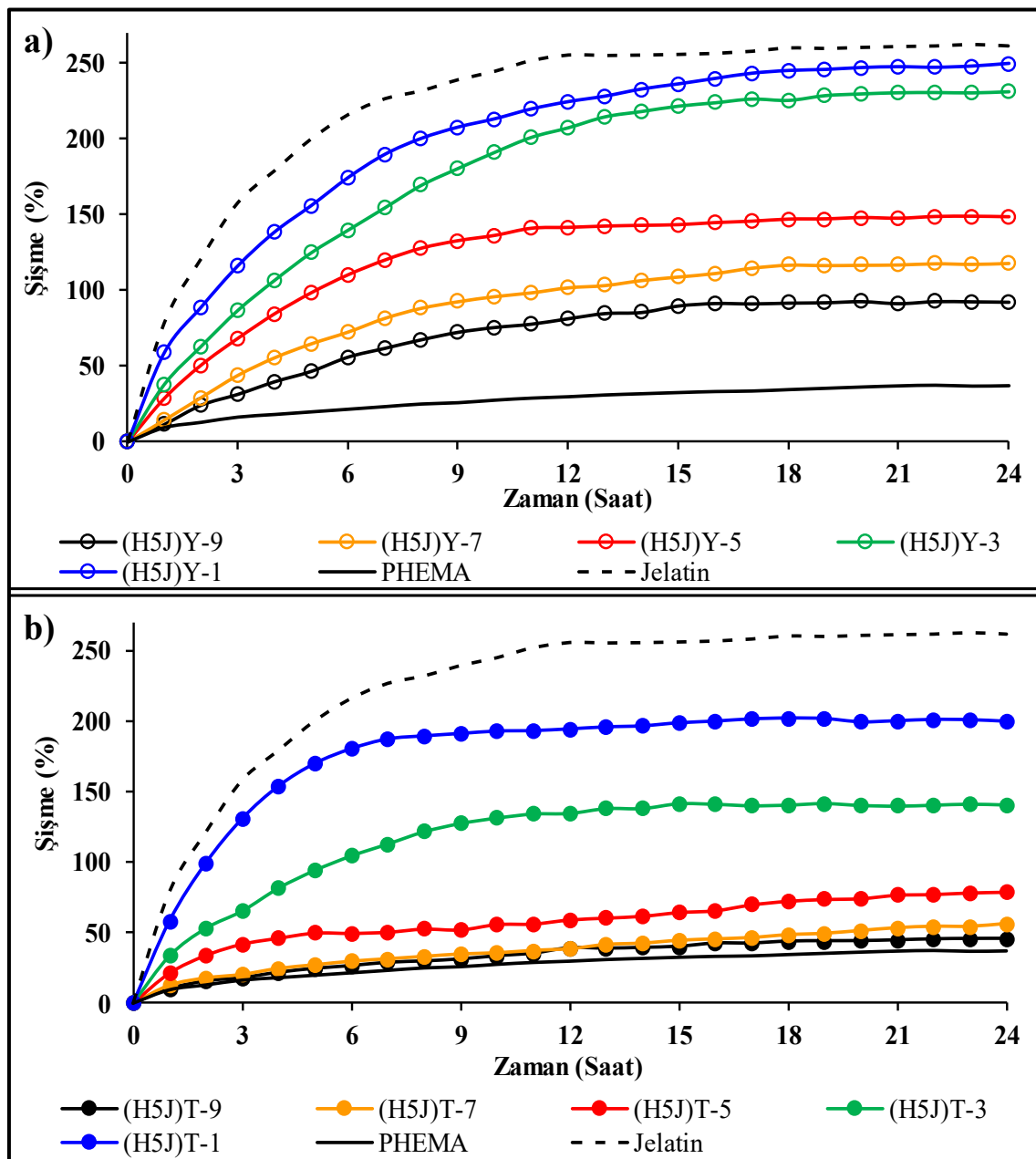
Şekil 4.14'te a) (H₃A)_Y/(H₅A)_Y ve b) (H₃A)_T/(H₅A)_T hidrojel­lerinin ve Şekil 4.15'te a) (H₅J)_Y ve b) (H₅J)_T hidrojel­lerinin 37°C'de ve pH=7,4'te şişme değerlerinin zamanla değişimi yer almaktadır.



Şekil 4.14. a) (H₃A)_Y/(H₅A)_Y ve b) (H₃A)_T/(H₅A)_T hidrojellerinin şişme değerlerinin zamana bağlı değişimi (t=37°C, pH=7,4)

Değerler incelendiğinde genel olarak hidrojellerin şişme değerlerinin ilk 6 saatte arttığı, sonrasında ise sabit kaldığı görülmektedir. En yüksek şişme değerine %183 ile (H₅A)_Y-3 hidrojel ve en az şişme değerine %43 ile (H₅A)_T-1 hidrojel sahiptir. Yarı-IPN hidrojellerin şişme değerleri beklenildiği üzere tam-IPN hidrojellerden yüksektir. Aljinat ve PHEMA hidrojellerin şişme değerleri göz önünde bulundurulduğunda, aljinat hidrojel hidrofilik özelliğinin PHEMA'ninkinden fazla olduğu görülmektedir. (H₃A)_Y hidrojellerinin şişme

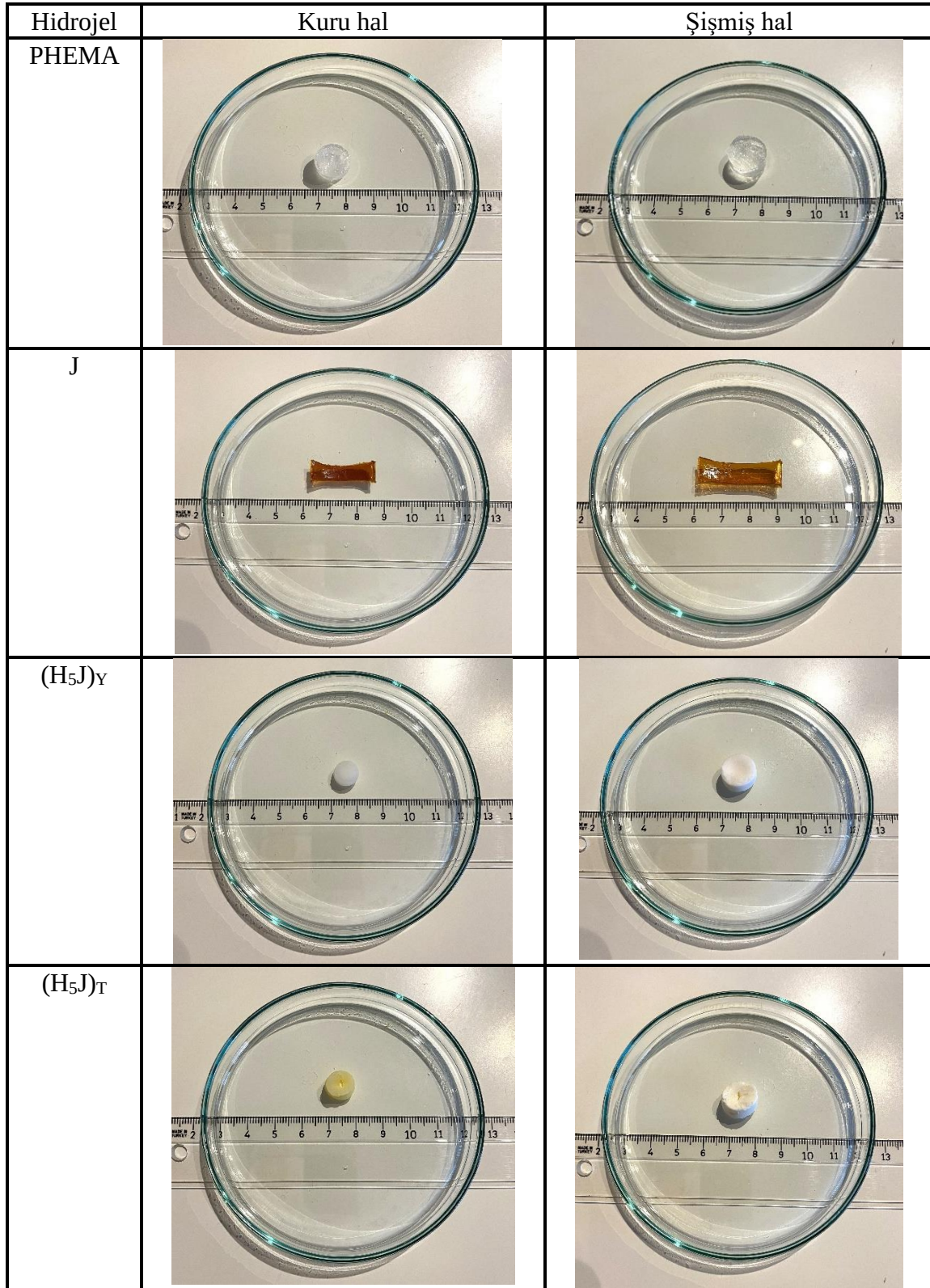
değerleri yapıdaki aljinat miktarı arttıkça artmıştır. $(H_3A)_T$ hidrojellerinin şişme değerlerinde ise bu durumun tam tersi görülmüştür. Çünkü yapıdaki aljinat zincirleri $CaCl_2$ banyosunda dış yüzeyden iyonik olarak çapraz bağlanmıştır. Hidrojin kabuk yapısının su difüzyonunu zorlaştırması sebebiyle şişme değerleri düşüktür. $(H_5A)_Y$ ve $(H_5A)_T$ hidrojelleri de kendi içinde (H_3A) serisi ile aynı şişme davranışı görülmektedir. (H_3A) ve (H_5A) serilerinden şişme testi sürdürülebilir hidrojel ürünlerin şişme değerleri karşılaştırıldığında yarı-IPN tipi $(H_3A)_Y-5$ ile $(H_5A)_Y-5$ ve tam-IPN tipi $(H_3A)_T-5$ ile $(H_5A)_T-5$ hidrojellerinde HEMA yoğunluğu daha az olan (H_3A) hidrojellerinin daha çok şiştiği görülmektedir.



Şekil 4.15. a) $(H_5J)_Y$ b) $(H_5J)_T$ hidrojellerinin şişme değerlerinin zamana bağlı değişimi ($t=37^\circ C$, $pH=7,4$)

(H₅J)_Y ve (H₅J)_T hidrojellerinin şişme değerleri incelendiğinde ise ilk 6-9 saatte arttığı, sonrasında ise sabit kaldığı görülmektedir. En yüksek şişme değerine %250 ile (H₅J)_Y-1 hidrojel ve en az şişme değerine %46 ile (H₅J)_T-9 hidrojel sahiptir. Yarı-IPN hidrojeller, EGDMA ve GA ile çapraz bağlanan tam-IPN hidrojellerden daha fazla şişmiştir. Daha sıkı ağ yapıya sahip olan tam-IPN hidrojellerde polimer zincirlerinin hareketliliği kısıtlanır ve yapı içerisine daha az su molekülü nüfuz edebilir. Bu durum da şişmeyi baskılamaktadır [204]. Hidrojellerde HEMA/jelatin oranları şişme değerleri ile ters orantılıdır. Jelatinin hidrofilik özelliği HEMA'ninkinden daha fazla olduğu için hidrojel yapılarda HEMA miktarı arttıkça şişme değerleri düşmüştür.

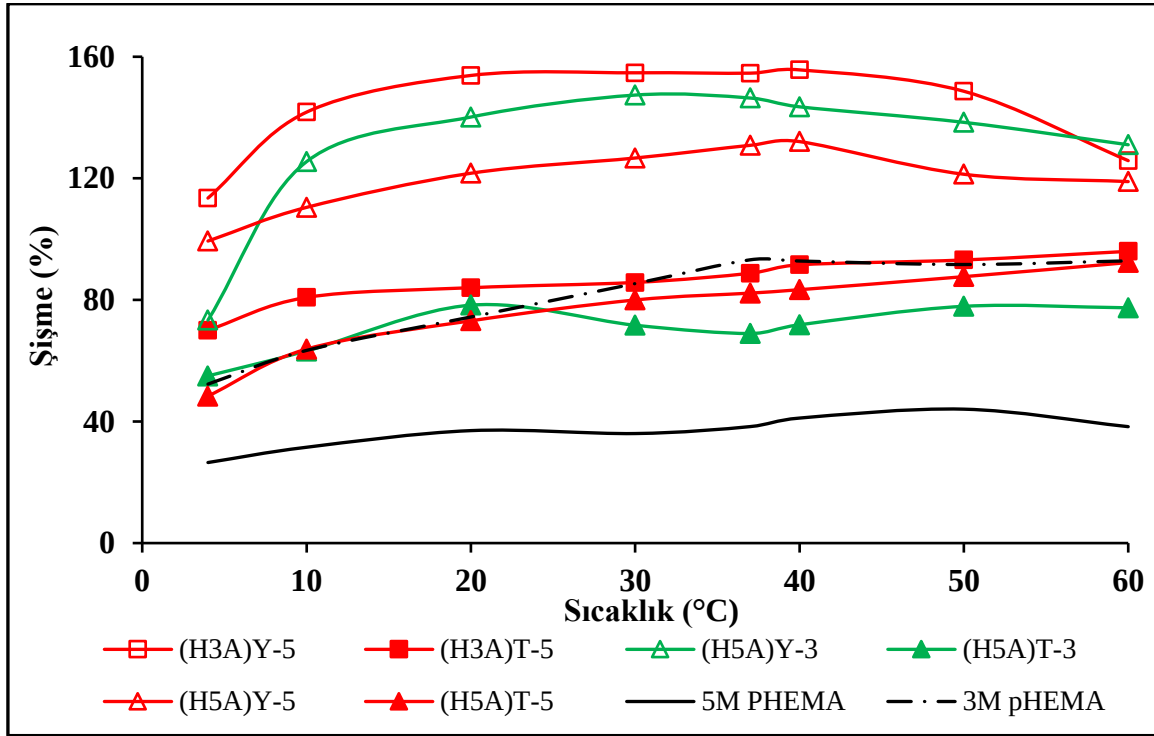
Şişme testlerindeki ilk gözlemlere göre sonraki çalışmalarda kullanmaya uygun olabileceği düşünülen (H₅J)_Y ve (H₅J)_T hidrojellerinin ve PHEMA ile J temel hidrojellerin kuru ve şişmiş hallerine ait görüntüler Resim 4.3'te sunulmuştur.



Resim 4.3. PHEMA, J, (H₅J)_Y ve (H₅J)_T hidrojellerinin kuru ve şişmiş hallerine ait görüntüler

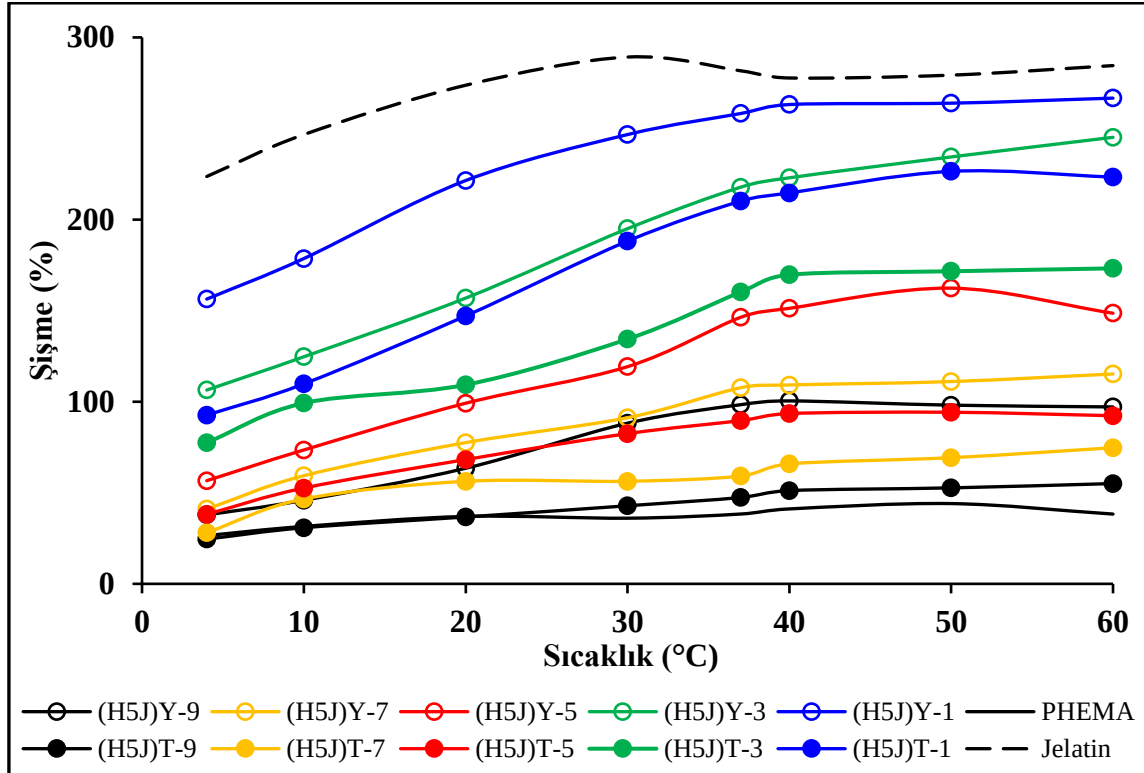
Hidrojellerin sıcaklığa bağlı şişme davranışlarının incelenmesi

Kıkırdak doku tedavisine yönelik disk hidrojellere ait sıcaklığa bağlı şişme değerleri değişimi $(H_3A)_Y/(H_5A)_Y$ ve $(H_3A)_T/(H_5A)_T$ hidrojelleri için Şekil 4.16’da ve $(H_5J)_Y$ ve $(H_5J)_T$ hidrojelleri için ise Şekil 4.17’de yer almaktadır.



Şekil 4.16. $(H_3A)_Y/(H_5A)_Y$ ve $(H_3A)_T/(H_5A)_T$ hidrojellerinin şişme değerlerinin sıcaklığa bağlı değişimi (pH=7,4)

Ölçümler pH=7,4'te 10-60°C aralığında 24 saat için yapılmıştır. Şekil 4.16'da şişme testi sürdürülebilir hidrojellere ait sonuçlar incelendiğinde genel olarak sıcaklık değişiminin şişme değerlerini etkilemediği söylenebilir. Yarı-IPN hidrojeller beklenildiği üzere tam-IPN hidrojellerden fazla şişmiştir. Yarı-IPN hidrojeller arasında en yüksek şişme değeri $(H_3A)_Y-5$ hidrojeline, en düşük ise $(H_5A)_Y-5$ hidrojeline aittir. Bu farkın sebebi yukarıda bahsedildiği gibi hidrojel ağ içerisinde yer alan HEMA monomer yoğunluğudur. Tam-IPN hidrojeller arasında ise en yüksek şişme değeri $(H_3A)_T-5$ hidrojeline, en düşük ise $(H_5A)_T-3$ hidrojeline aittir. Burada yarı-IPN hidrojellerde beklenen düzenli sonuç gözlenmemiştir. Şişme değerleri birbirine oldukça yakındır.



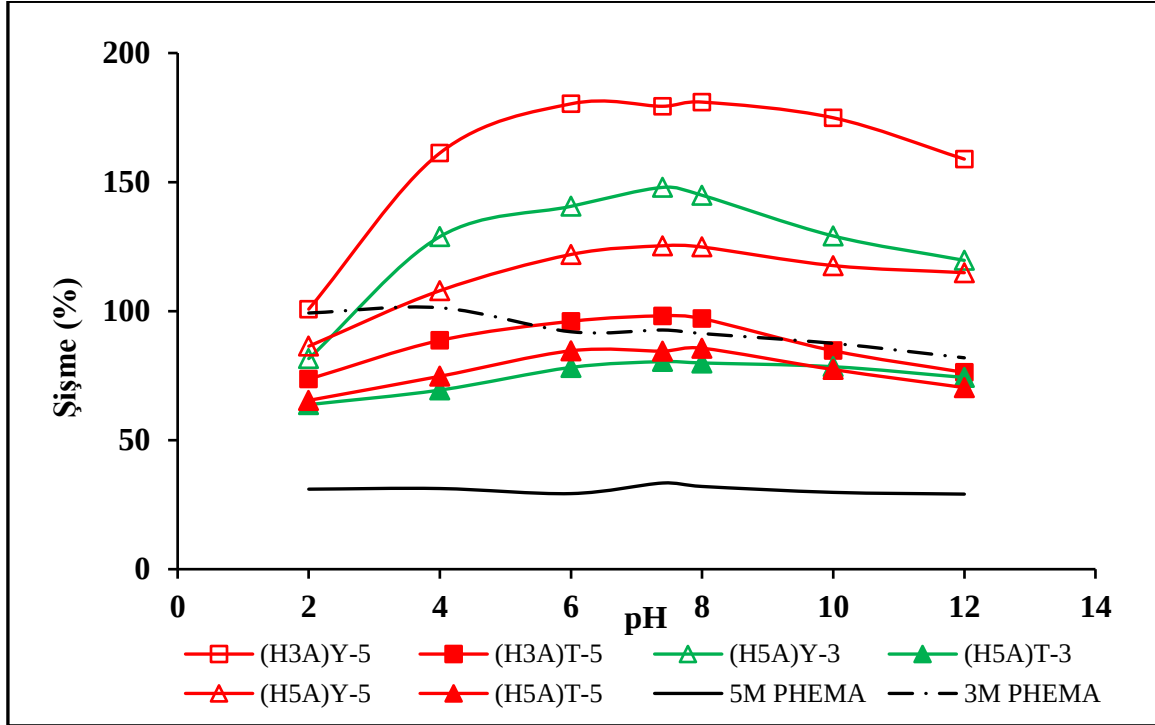
Şekil 4.17. (H₅J)_Y ve (H₅J)_T hidrojenlerinin şişme değerlerinin sıcaklığa bağlı değişimi (pH=7,4)

Şekil 4.17’de yer alan (H₅J)_Y ve (H₅J)_T hidrojenlerinin şişme değerleri incelendiğinde her bir hidrojenin yarı-IPN tipi tam-IPN tipinden daha yüksek şişme değerlerine sahiptir. Yapılardaki jelatinin GA ile kovalent olarak bağlanması daha sıkı hidrojel ağ oluşumu sağlamış ve bu sıkı yapılara su difüzyonu zorlaştığı için şişme azalmıştır. Bununla birlikte en düşük şişme değeri PHEMA hidrojele, en yüksek şişme değeri ise jelatin hidrojele aittir. Jelatin hidrojenin hidrofilik özelliğinin PHEMA hidrojelden fazla olduğu görülmektedir. Şişme değerlerinin sıcaklıkla değişimleri zamanla değişimlerine paralel olarak ilerlemiştir. Hidrojel yapıların içerisindeki jelatin oranı arttıkça şişme giderek artmıştır. Sıcaklığın artması hidrojel yapılar içerisinde moleküler hareketliliği arttırdığı için zincirler yer değiştirirken matris içerisine difüzlenen su miktarı da artmış ve hidrojenlerin şişmesi de artmıştır.

Hidrojenlerin pH’a bağlı şişme davranışlarının incelenmesi

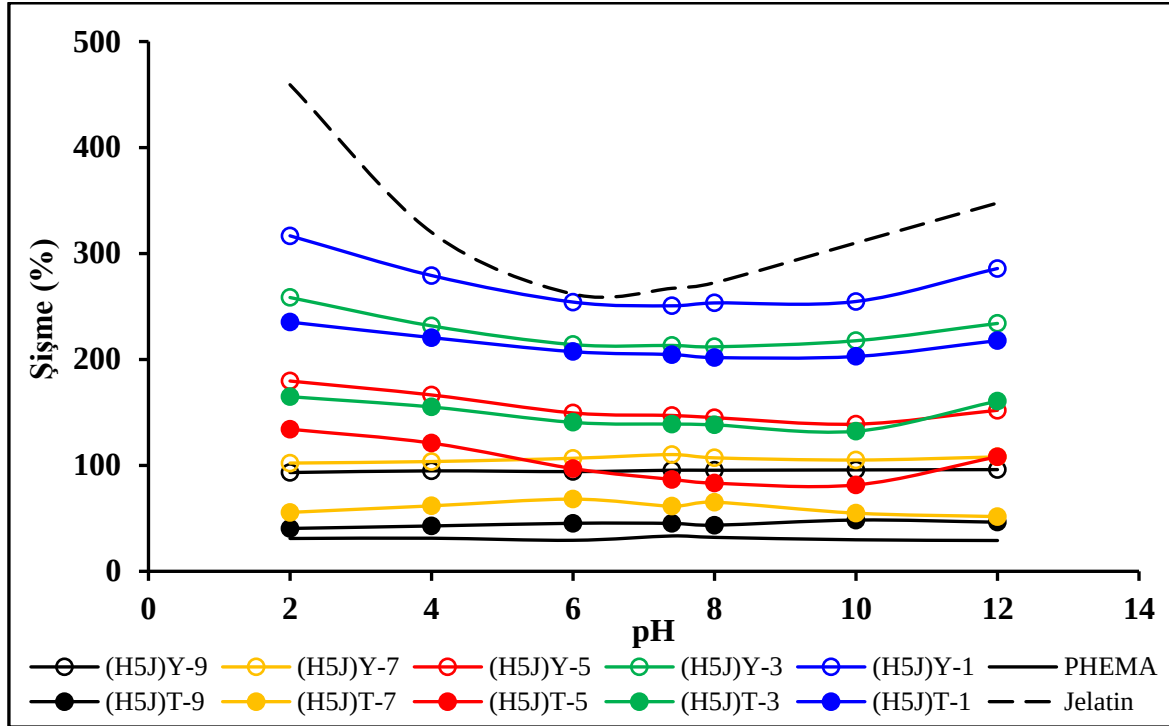
Kıkırdak doku tedavisine yönelik disk hidrojenlere ait pH’a bağlı şişme değerleri değişimi (H₃A)_Y/(H₅A)_Y ve (H₃A)_T/(H₅A)_T hidrojenleri için Şekil 4.18’de ve (H₅J)_Y ve (H₅J)_T hidrojenleri için Şekil 4.19’da yer almaktadır. Ölçümler pH=2-12 arasındaki farklı pH’larda

37°C’de 24 saat için yapılmıştır. pH’a bağlı şişme davranışlarının, sıcaklık ve zamana bağlı değişimlerle uyumlu olduğu görülmektedir.



Şekil 4.18. (H₃A)_Y/(H₅A)_Y ve (H₃A)_T/(H₅A)_T hidrojenlerinin şişme değerlerinin pH’a bağlı değişimi (t=37°C)

Şekil 4.18 incelendiğinde, hidrojenlerin şişme davranışında anyonik Na-aljinat karakterin baskın olduğu görülmektedir. 3M ve 5M PHEMA hidrojenler iyonik olmadıkları için şişme değerlerinde pH değişimiyle büyük farklar gözlenmemiştir. Anyonik Na-aljinat zincirlerindeki karboksilat uçlar (-COO⁻) asidik pH’larda karboksilli asit gruplarına (-COOH) dönüşebilmektedir. Bu da hidrojenlerin şişmesini azaltır. Asidik pH değerlerinden nötr pH’a doğru ortamdaki hidronyum ve hidroksil grupları sayıları eşitlenirken, aljinat zincirlerindeki karboksilat uçlar şişmede etkili olur. Bazik pH değerlerine yaklaştıkça ortamdaki hidroksil grupları artacağı için şişme bir miktar baskılanır. Yarı-IPN hidrojenlerin şişme değerleri incelendiğinde yine en yüksek değerin (H₃A)_Y-5 hidrojenine, en düşük değerin (H₅A)_Y-5 hidrojenine ait olduğu görülmektedir. Tam-IPN hidrojenlerin şişme değerleri ise birbirine oldukça yakındır. Bu hidrojenlerde bulunan Na-aljinat zincirlerindeki karboksilat grupları CaCl₂ ile çapraz bağlandığı için yukarıda bahsedilen etki burada gözlenmemiştir.



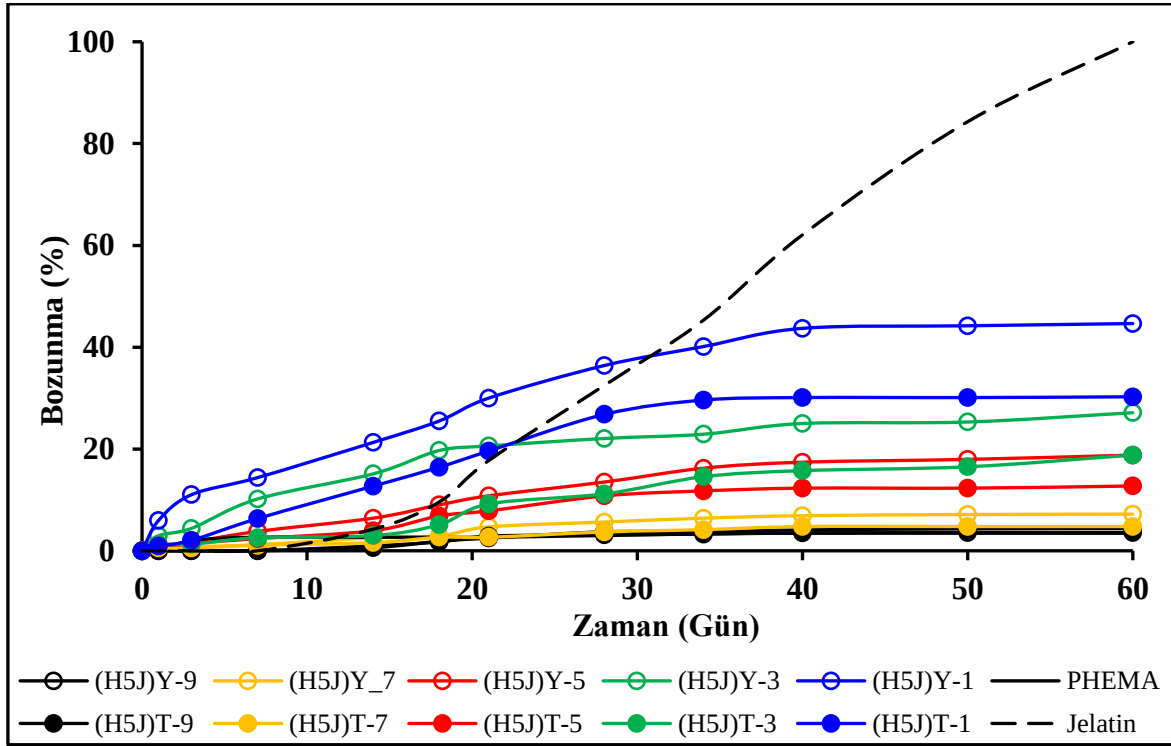
Şekil 4.19. (H₅J)_Y ve (H₅J)_T hidrojellerinin şişme değerlerinin pH'a bağlı değişimi (t=37°C)

Şekil 4.19 incelendiğinde ise yarı-IPN tipi hidrojel diskler, tam-IPN'lere göre daha yüksek şişme değerlerine sahiptir ve şişmeler HEMA/jelatin oranı düştükçe artmıştır. HEMA moleküllerinin iyonik olmayan yapısı nedeniyle HEMA oranı yüksek hidrojellerin şişme davranışı pH değişikliklerinden etkilenmemiştir. PHEMA'dan farklı olarak jelatin hidrojel, amfoterik gruplarından dolayı pH duyarlılığına sahiptir. Proteinlerin negatif ve pozitif yükleri izoelektrik nokta (pI) adı verilen belirli bir pH değerinde eşitlenir. Jelatinin pI değeri 4,68–5,26 arasındadır [205]. Grafikten görüldüğü gibi jelatin hidrojelin pH ile şişme profili, pI'sına bağlı olarak paraboliktir. Diğer protein yapıları gibi jelatinin karboksilik ve amino grupları da pH değişikliklerine duyarlıdır. pI'nın altında, jelatin zincirlerinin amino grupları (-NH₂) protonlanabilir ve amonyum grupları (-NH₃⁺) oluşturabilir. Jelatin ağının bu pozitif yüklü amonyum grupları arasında itici elektrostatik etkileşimler gelişir. Böylece IPN yapısının şişmesi artar. pI'nın üzerindeki pH'ta jelatin zincirlerinin karboksilik asit grupları (-COOH), karboksilat gruplarına (-COO⁻) iyonlaşabilir. Bu durumda negatif yüklü karboksilat grupları birbirini iter ve şişme tekrar desteklenerek artar. pI yakınında jelatine ait negatif ve pozitif yükler eşit hale gelir. Bu gruplar arasındaki çekici elektrostatik kuvvetler ağına çökmesine neden olmuştur [206]. Yani jelatin hidrojelin şişme değeri, pH değeri pI'a yakın olduğunda azalmakta, ardından pI'da minimuma inmekte ve pI'dan

uzaklaştıkça daha fazla su molekülünün etkileşime girmesi nedeniyle artmaktadır. Bu eşsiz özelliğe göre karışımdaki jelatin miktarı arttıkça $(H_5J)_Y$ ve $(H_5J)_T$ hidrojellerin şişme profilleri daha çok jelatin hidrojele benzer hale gelmiştir.

4.2.4. Kıkırdak doku tedavisine yönelik hidrojellerin bozunma davranışlarının incelenmesi

Kıkırdak doku tedavisine yönelik disk hidrojellerin bozunma davranışı testleri için $(H_5J)_Y$ ve $(H_5J)_T$ hidrojellerinin kullanılmasına karar verilmiştir. Bu hidrojellere ait bozunma grafiği Şekil 4.20’de yer almaktadır. Ölçümler 37°C ’de ve $\text{pH}=7,4$ ’te 60 gün için yapılmıştır.



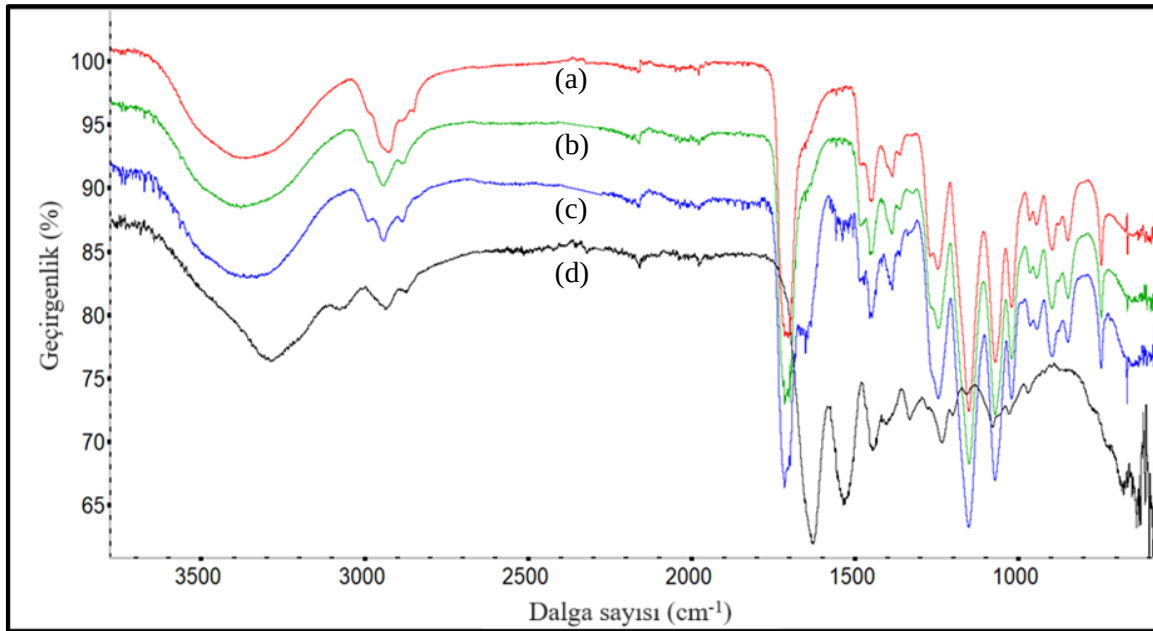
Şekil 4.20. Kıkırdak doku tedavisine yönelik $(H_5J)_Y$ ve $(H_5J)_T$ disk hidrojellerine ait bozunma grafiği ($t=37^\circ\text{C}$, $\text{pH}=7,4$)

- Genel olarak jelatin dışındaki tüm hidrojeller için hafif bir bozunma gözlenmiştir. En hızlı bozunan hidrojelin jelatin olduğu ve PHEMA hidrojelinin neredeyse kütesini hiç kaybetmediği görülmektedir. Hidrojellerde PHEMA varlığı arttıkça bozunmaya karşı dirençleri de artmıştır. Şişme davranışlarına benzer olarak, yarı-IPN hidrojeller daha kısa sürede bozunmaya başlamıştır. Bu hidrojel gruplarında jelatin çapraz bağlanmadan konuk polimer olarak yer almıştır. Dolayısıyla jelatin oranının artmasıyla birlikte şişen ağ yapıda, artan hacim ile jelatin zincirlerinin daha kolay hareket edebildiği

varsayılmıştır. Bunun sonucunda su difüzyonuyla jelatin zincirleri hidrojel yapıdan daha kolay ayrılabilir. Tam-IPN hidrojeller jelatin zincirlerinin GA ile kovalent bağlanması sonucunda daha sıkı bir yapı oluşmasıyla şişme davranışlarına paralel olarak daha az bozunmuşlardır.

4.2.5. Kıkırdak doku tedavisine yönelik hidrojellerin FT-IR analizi

Kıkırdak doku tedavisine yönelik sentezlenen PHEMA ve jelatin homopolimer hidrojellere ve salım çalışmalarında kullanılmak üzere seçilen (H₅J)_Y-3 ve (H₅J)_T-3 hidrojellerine ait FT-IR analizi Şekil 4.21'de yer almaktadır.



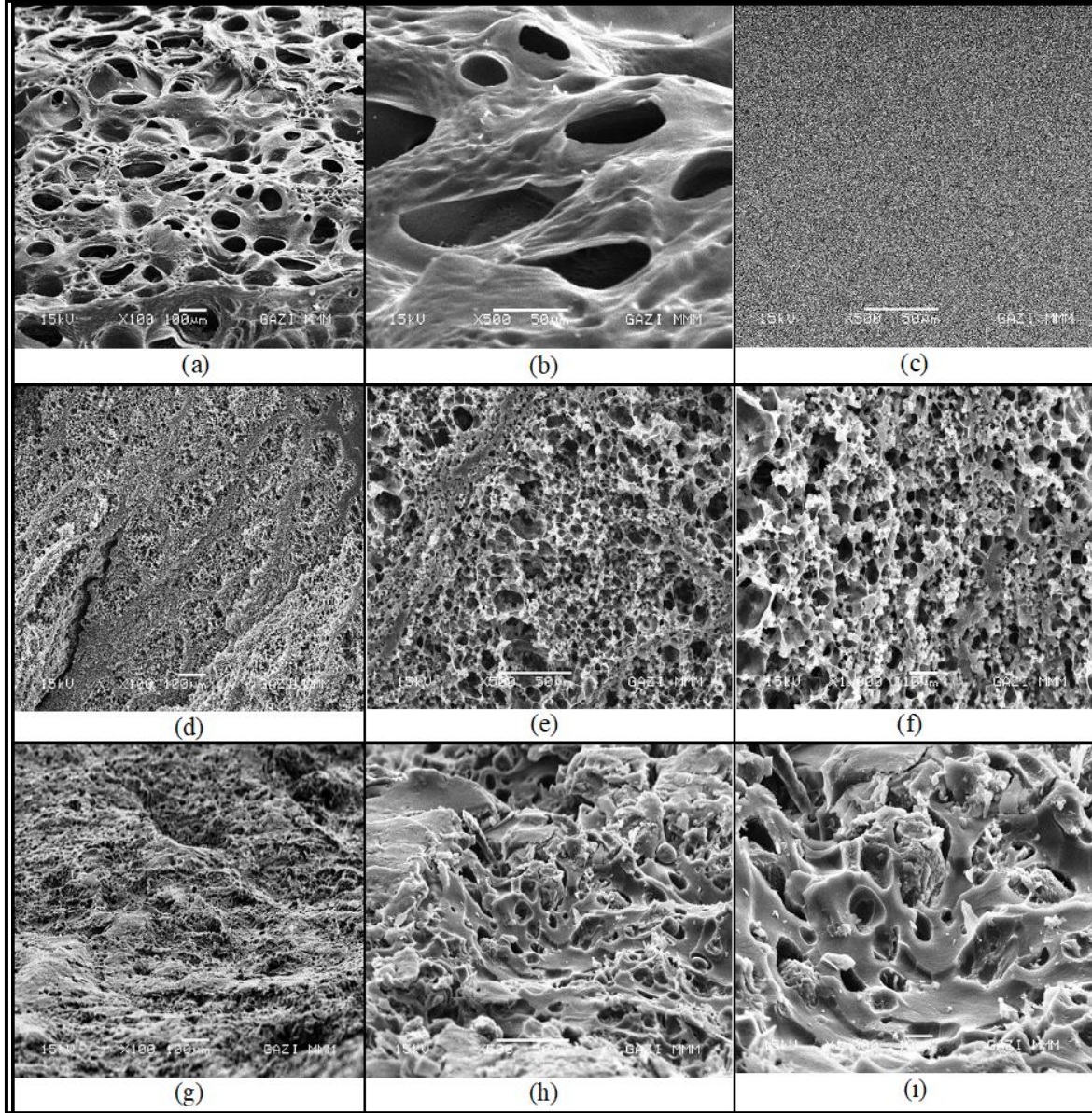
Şekil 4.21. a) PHEMA b) (H₅J)_Y-3 c) (H₅J)_T-3 d) jelatin hidrojellerine ait FT-IR spektrumları

Şekil 4.21 (a) eğrisinde $\sim 3300 \text{ cm}^{-1}$ ve 2926 cm^{-1} 'de PHEMA'ya ait iki geniş bant bulunmaktadır. Bunlar sırasıyla O-H ve alifatik -CH gerilme titreşimleridir. 1709 cm^{-1} 'deki bant PHEMA'nın C=O gerilme titreşim pikine atfedilmiştir. Ayrıca 1152 cm^{-1} (C-O-C köprüsünün asimetrik gerilmesi), 1070 cm^{-1} ve 1022 cm^{-1} 'deki (C-O gerilmesini içeren iskelet titreşimleri) piklerin gözlenmesi PHEMA'nın varlığına işaret etmektedir [203]. Benzer pikler PHEMA içeren hidrojellere ait (b) ve (c) eğrilerinde de tespit edilmiştir. Beklendiği gibi bu pikler jelatin hidrojele ait (d) eğrisinde bulunmamaktadır.

Jelatine hidrojele ait (d) eğrisinde ise 3292 cm^{-1} 'deki geniş pikler N-H gerilmesini işaret etmektedir. Ayrıca sırasıyla 3074 cm^{-1} , 2935 cm^{-1} ve 1446 cm^{-1} , 1404 cm^{-1} 'de alifatik C-H gerilme ve bükülme titreşimleri bulunmaktadır. 1627 cm^{-1} 'deki pik, N-H gerilmesinin amid I gruplarında olmasıyla ilişkilendirilir. Bu spesifik pik, saf PHEMA hidrojelinin eğrisinde mevcut değildir (Şekil 4.21 (a)). Jelatin içeren hidrojellerde, jelatinin amino grupları ile glutaraldehitin aldehit grupları arasında Schiff bazı bağlantısı olması beklenir. 1531 cm^{-1} 'deki spesifik pik, Schiff bazlarındaki amid II bandına atfedilen -HC=N gerilme titreşimlerini göstermektedir [207]. Aynı pik, $(\text{H}_5\text{J})_{\text{T-3}}$ hidrojeline ait olan (c) eğrisinde görülmektedir.

4.2.6. Kıkırdak doku tedavisine yönelik hidrojellerin SEM analizi

Kıkırdak doku tedavisine yönelik sentezlenen bir seri yarı ve tam-IPN hidrojellerden salım çalışmalarında kullanılmak üzere seçilen $(\text{H}_5\text{J})_{\text{Y-3}}$ ve $(\text{H}_5\text{J})_{\text{T-3}}$ hidrojellerine ve hidrojel yapılarını karşılaştırmak için homopolimer jelatin ve PHEMA hidrojellerine ait SEM görüntüleri Şekil 4.22'de sunulmaktadır. PHEMA dışındaki hidrojellerin tamamının oldukça gözenekli bir morfolojiye sahip olduğu görülmektedir. Bilindiği gibi gözenekli yapı hidrojellerin mekanik özelliklerini, şişme ve salım davranışlarını etkiler. Buna bağlı olarak en az şişen hidrojel olan PHEMA pürüzsüz ve gözeneksiz bir yapıya sahiptir. Tersine, en şişmiş hidrojel olan jelatin hidrojel en büyük gözenek boyutlarına sahiptir. Hem yarı-IPN hem de tam-IPN hidrojeller ise jelatin varlığının etkisiyle gözenekli yapılara sahiptirler. Ancak daha az şişen tam-IPN hidrojel $(\text{H}_5\text{J})_{\text{T-3}}$, yarı-IPN hidrojel $(\text{H}_5\text{J})_{\text{Y-3}}$ 'e göre daha az gözenek yoğunluğu gösterir. Daha önce de bahsedildiği üzere hidrojel yapı içerisindeki iki tür polimer zincirinin de çapraz bağlanmış olması daha sıkı bir yapı geliştirir. Bu nedenle en gözenekli görüntüler $(\text{H}_5\text{J})_{\text{Y-3}}$ hidrojeli için elde edilmiştir. SEM mikrograflarının şişme davranışlarıyla tutarlı sonuçlar sunduğu görülmüştür.



Şekil 4.22. a) Jelatin (x100) b) jelatin (x500) c) PHEMA (x500), d) (H₅J)_Y-3 (x100) e) (H₅J)_Y-3 (x500) f) (H₅J)_Y-3 (x1000) g) (H₅J)_T-3 (x100) h) (H₅J)_T-3 (x500) ı) (H₅J)_T-3 (x1000) hidrojellerine ait SEM görüntüleri

4.3. Tendon ve Kıkırdak Doku Tedavisine Yönelik Hidrojellere Etken Madde Yüklenmesi

Etken madde yükleme çalışmaları için tendon doku tedavisine yönelik hazırlanan hidrojellerden karakterizasyon çalışmaları sonrasında (AJ) serisinden (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT hidrojelleri seçilmiştir. Kıkırdak doku tedavisine yönelik hazırlanan hidrojellerden ise (H₅J)_Y-3 ve (H₅J)_T-3 hidrojelleri seçilmiştir. Etken madde yükleme işlemleri sentez sırasında ve etken maddelerin terapötik aralıkları göz önünde bulundurularak gerçekleştirilmiştir. Etken maddelerin tamamının suda çözünür olmasına dikkat edilmiştir. Sentez sırasında

ortama eklenen etken maddeler hidrojenlerin fiziksel özelliklerinde bir değişime sebep olmamıştır.

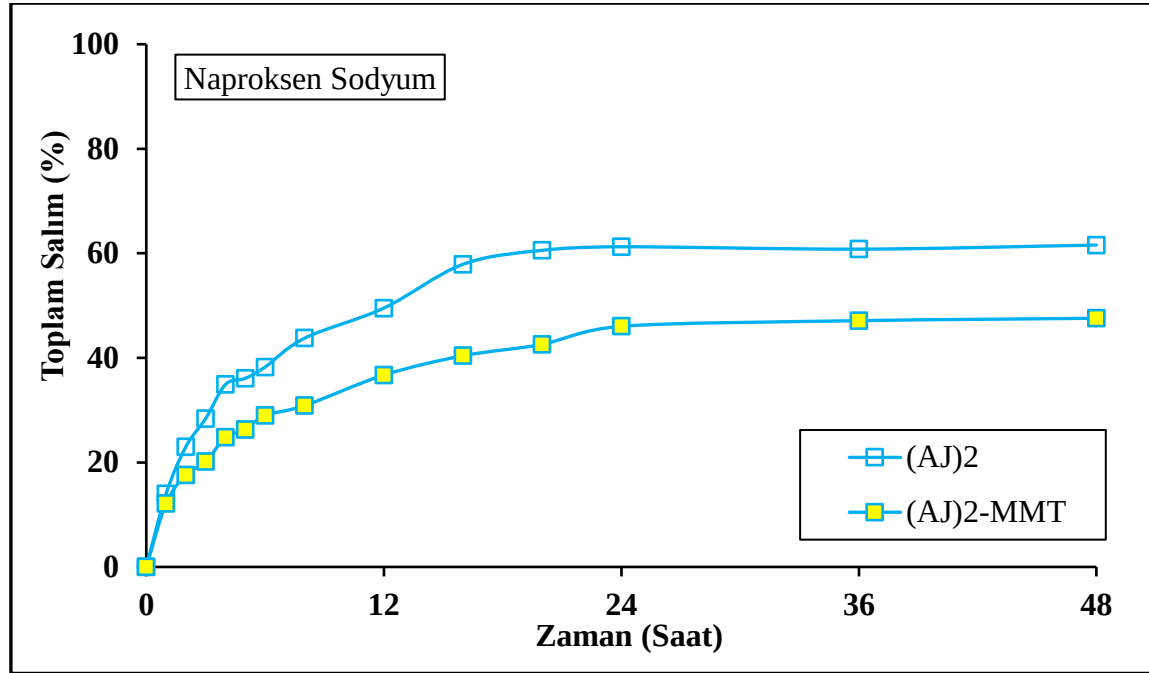
4.4. Tendon ve Kıkırdak Doku Tedavisine Yönelik Hidrojellerden Etken Maddelerin Salımlarının İncelenmesi

Tendon ve kıkırdak doku tedavilerine yönelik hazırlanan hidrojenlerden etken maddeler Naproksen Sodyum, Sefazolin Sodyum ve Pridoksin salımları UV spektrofotometresi ile, Mg asetat tetrahidrat salımı ise AAS ile takip edilmiştir. Bu salımlar Bölüm 3.10.1’de anlatıldığı üzere incelenmiş olup; salım ortamından belirli sürelerde alınan örneklerin absorbanslarından elde edilen derişim değerleri yüzde toplam salıma dönüştürülmüştür. Elde edilen salım grafiklerinden salım kinetikleri incelenmiştir. Etken maddelerin salım sonuçları tendon ve kıkırdak doku tedavisine yönelik hidrojenlerden her bir etken madde için ayrı başlık altında değerlendirilmiştir.

4.4.1. Naproksen Sodyum

Tendon doku tedavisine yönelik hazırlanan (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT hidrojenlerinden Naproksen Sodyum’un toplam salım davranışı Şekil 4.23’te verilmiştir. Grafik incelendiğinde, (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT hidrojenlerinden salımların sırasıyla %61 ve %47 olduğu belirlenmiştir. Sentez sırasında ortama doğrudan eklenen 10 mg Naproksen Sodyum’un toplam salım miktarlarının neredeyse yarısının ilk 6 saatte salındığı görülmektedir. İki örnek için de ilk 12 saatten sonra salım hızı düşmüş ve salım miktarı 24 saatte sabit bir değere ulaşmıştır. Literatürde Naproksen Sodyum’un terapötik aralığı 30-90 µg/mL olarak rapor edilmiştir [166]. Hidrojenlerden Naproksen Sodyum salımı ilk saatin sonunda sırasıyla 12,11 ve 13,97 µg/mL’ye ulaşmıştır. Terapötik aralığa 8. Saatte ulaşmıştır. Yüklenecek Naproksen Sodyum miktarı arttırılırsa, salım miktarı da istenen periyotlarda miktara ve kullanıma göre ayarlanabilir [183]. (AJ)₂ hidrojeninin (AJ)₂-MMT hidrojeninden daha yüksek salım değerlerine sahip olması SEM görüntülerinden de görüleceği gibi (AJ)₂ hidrojeninin daha büyük gözeneklere sahip olmasına bağlanabilir. Yapıdaki MMT, polimer matris içerisinde H-bağı etkileşimleri aracılığıyla ikincil bir çapraz bağlayıcı etkisi yapar. Böylece daha sıkı bir matrise sahip olan (AJ)₂-MMT hidrojeni daha düşük şişme ve etken madde salım değerlerine sahiptir. Bir çalışmada, atık sudan Naproksen sodyum giderme amacıyla jelatin bazlı, sepiyolit içeren adsorban arojellerde jelatin, sepiyolit ve Naproksen arasında

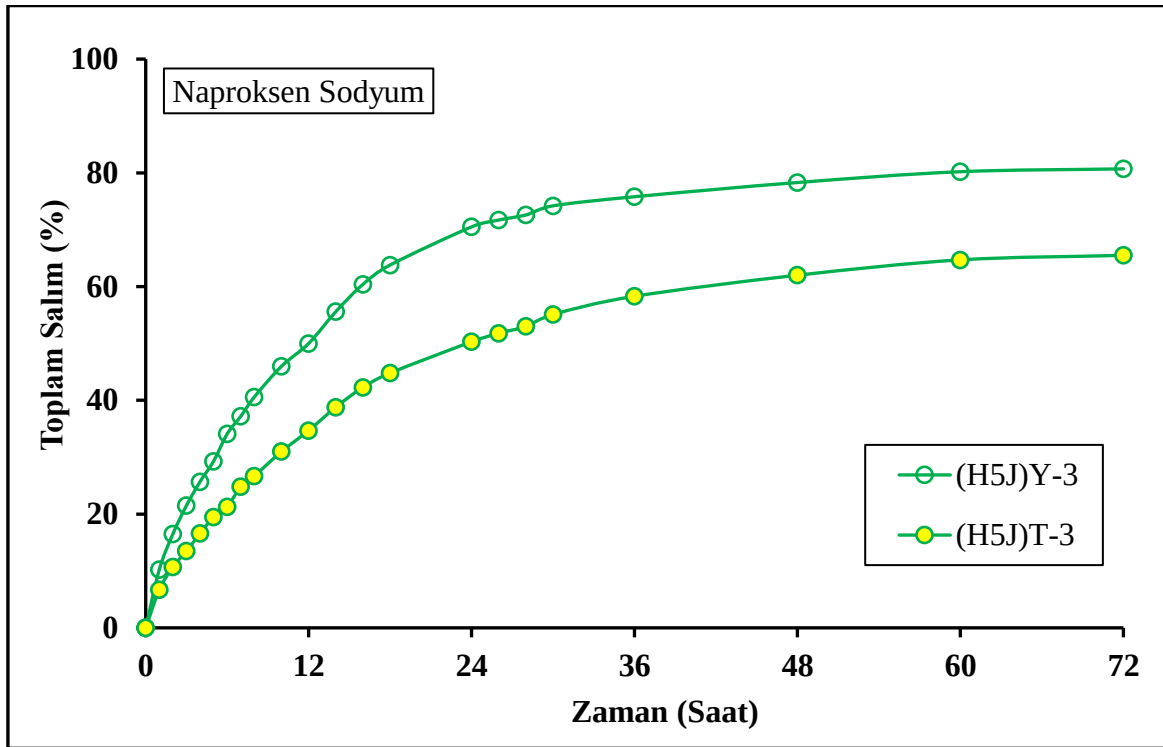
elektrostatik etkileşimler, π - π etkileşimleri ve H-bağı etkileşimlerinin varlığı önerilmiştir [208]. (AJ)₂-MMT hidrojellerinde de sepiyolit gibi kil minerali yapısında olan MMT ile jelatin zincirleri arasında bu olası etkileşimler bulunabilir ve bu durum Naproksen sodyum salımını etkileyebilmektedir. Ayrıca hidrojellerin salım profilleri şişme davranışlarıyla uyumludur. Çünkü şişme parametreleri salım davranışlarını doğrudan etkiler. Benzer sonuçlar MMT katkılı aljinat kompozit boncuklardan ilaç salımında rapor edilmiştir [209].



Şekil 4.23. (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT hidrojellerinden Naproksen Sodyum salım grafiği

Kıkırdak doku tedavisine yönelik hazırlanan (H₅J)_Y-3 ve (H₅J)_T-3 hidrojellerinden Naproksen Sodyum'un toplam salım davranışı Şekil 4.24'de verilmiştir. Grafik incelendiğinde, (H₅J)_Y-3 ve (H₅J)_T-3 hidrojellerinden salımların sırasıyla %80,7 ve %65,5 olduğu belirlenmiştir. Sentez sırasında ortama doğrudan eklenen 10 mg Naproksen Sodyum'un toplam salım miktarının (H₅J)_Y-3 hidrojeli için yarısının ilk 8 saatte, (H₅J)_T-3 hidrojeli için ise ilk 12 saatte salındığı görülmektedir. İki örnek için de 24 saatten sonra salım hızı düşmüş ve salım miktarı 48. saatten sonra sabitleşmeye başlamıştır. Literatürde Naproksen Sodyum'un terapötik aralığı 30-90 µg/mL olarak rapor edildiği yukarıda belirtilmiştir. (H₅J)_Y-3 ve (H₅J)_T-3 hidrojellerinden Naproksen Sodyum salımı 1. saatin sonunda sırasıyla 10,24 ve 6,70 µg/mL'dir. Terapötik aralığa ise sırasıyla 6. ve 10. saatlerde ulaşılmıştır. Yarı-IPN hidrojelden salınan miktarın daha fazla olması yapıdaki jelatin zincirlerinin GA ile kovalent bağlanmamış olmasından kaynaklanabilir. Matris içerisinde

serbest halde bulunan jelatin zincirleri etken madde salımı sırasında aktif olan su difüzyonu nedeniyle bulunduğu şişme ortamına dağılabilir. Bu durumda oluşan yeni boşluklardan etken madde salımı daha fazla gerçekleşmiş olabilir. Literatürde Naproksen Sodyum salımları %50 [210] ve %60 [211] olarak rapor edilmiştir. Bir başka çalışmada, Naproksen Sodyum yüklü PHEMA ve PHPMA ilaç taşıma sistemlerinden nötral pH'ta salımın en fazla %42'ye ulaştığı rapor edilmiştir. Naproksen salım davranışının sözde iki kararlı salım dinamiği bölgesi ile karakterize edildiği belirtilmiştir. Bunlardan ilkinin, hızlı ve kısa olan, ilk 4-7 saatte gözlenen, ortam pH'ına ve ilaç taşıma sisteminin doğasına bağlı olan bölge olduğu; diğerinin ise uzun ve yavaş olan, 65 saatten sonra gözlenen salım prosesi olduğu kaydedilmiştir. İlk bölge esas olarak yüzeyde biriken veya numune içine hafifçe gömülmüş olan Naproksen moleküllerinin bir kısmının ortama geçmesine atfedilir. İkinci bölgenin ise Naproksen'in ortama salınmasının bir materyal transfer mekanizması tarafından yönetildiği kararlı durumu karakterize ettiği belirtilmiştir [212].



Şekil 4.24. (H5J)Y-3 ve (H5J)T-3 hidrojellerinden Naproksen Sodyum salım grafiği

Etken madde salımlarında sistemin difüzyon tipini belirlemek için salımın kinetik parametrelerinin bilinmesi gerekmektedir. Etken maddelerin salım kinetiklerini ifade etmek üzere sıfırıncı dereceden salım modeli, birinci dereceden salım modeli, Higuchi modeli,

Weibull modeli ve Peppas modeli vb. gibi ampirik matematiksel modellerden Ritger-Peppas Modeli seçilmiştir [213].

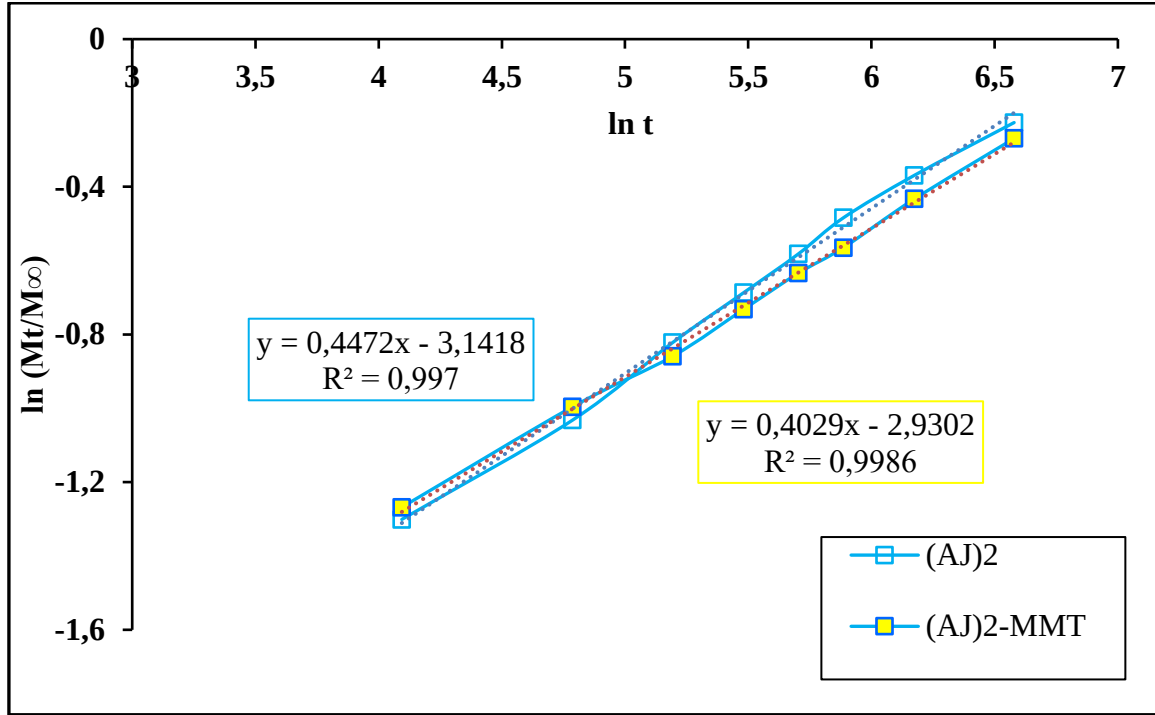
Kontrollü salım polimer sistemlerinin çözünen salım davranışlarını tanımlamak için basit üssel bir bağıntı aşağıda Eşitlik 4.1’de yer almaktadır.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k \cdot t^n \quad (4.1)$$

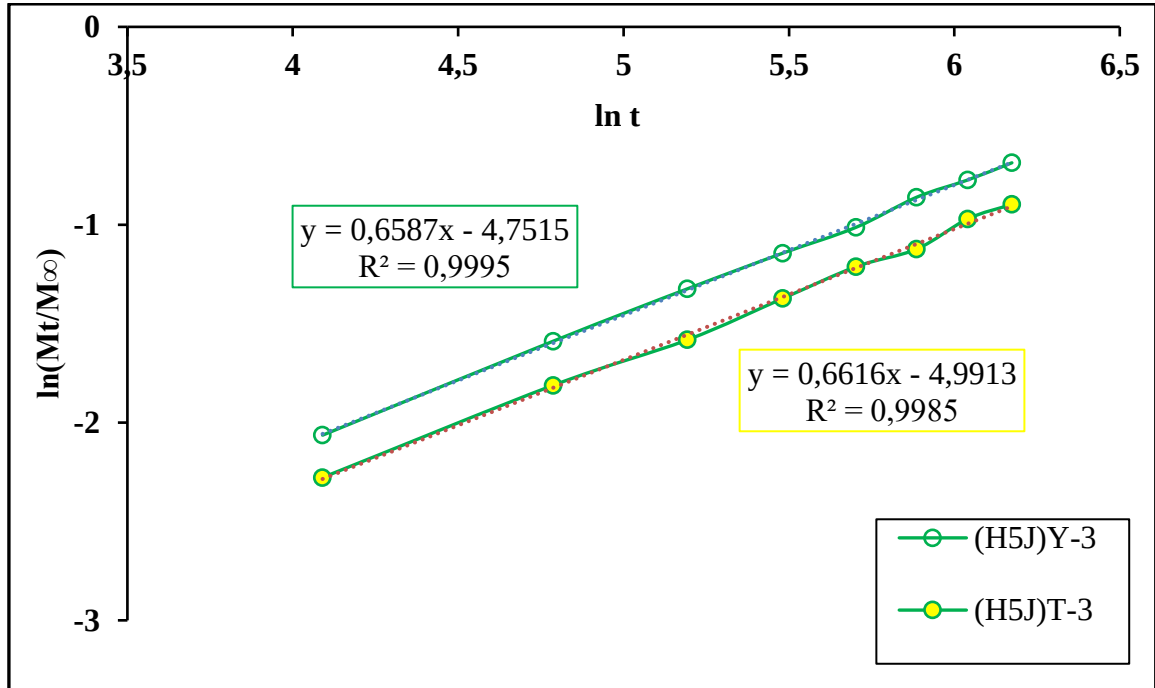
- M_t : Herhangi t zamanında salınan etken madde miktarı
- M_∞ : Salınan maksimum etken madde miktarı
- k : Matris yapısına bağlı karakteristik bir sabit
- n : Salım mekanizmasının difüzyonel üs karakteristiği

Ritger-Peppas modeline göre; eğer $n < 0,45$ ise ilaç salım mekanizması Fickian difüzyonuna uymaktadır. Eğer $0,45 < n < 1,00$ ise Fickian olmayan difüzyona uymaktadır. $n = 1,00$ ise bu da sıfıncı dereceden salım kinetiğine uymaktadır. Bölüm 2.4’te anlatıldığı üzere yapılan hesaplamalar ile n ve k parametreleri elde edilmiştir. Bununla birlikte grafiklerden R^2 değerleri belirlenmiştir ve tamamının 0,99’dan büyük olması bu verilerin güvenilirliğinin bir ölçüsüdür.

Şekil 4.25’te $(AJ)_2$ ve $(AJ)_2$ -MMT hidrojellerinin, Şekil 4.26’te $(H_5J)_Y-3$ ve $(H_5J)_T-3$ hidrojellerinin Naproksen Sodyum salımına ait kinetik grafikleri yer almaktadır. Grafikten elde edilen n , k ve R^2 salım parametreleri Çizelge 4.4’te verilmiştir.



Şekil 4.25. (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT hidrojenlerinin Naproksen Sodyum salım kinetiği



Şekil 4.26. (H5J)_Y-3 ve (H5J)_T-3 hidrojenlerinin Naproksen Sodyum salım kinetiği

Tendon ve kıkırdak doku tedavisine yönelik hazırlanan hidrojenlerden Naproksen Sodyum salımının kinetik parametreleri incelendiğinde (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT hidrojenlerinin $n < 0,45$

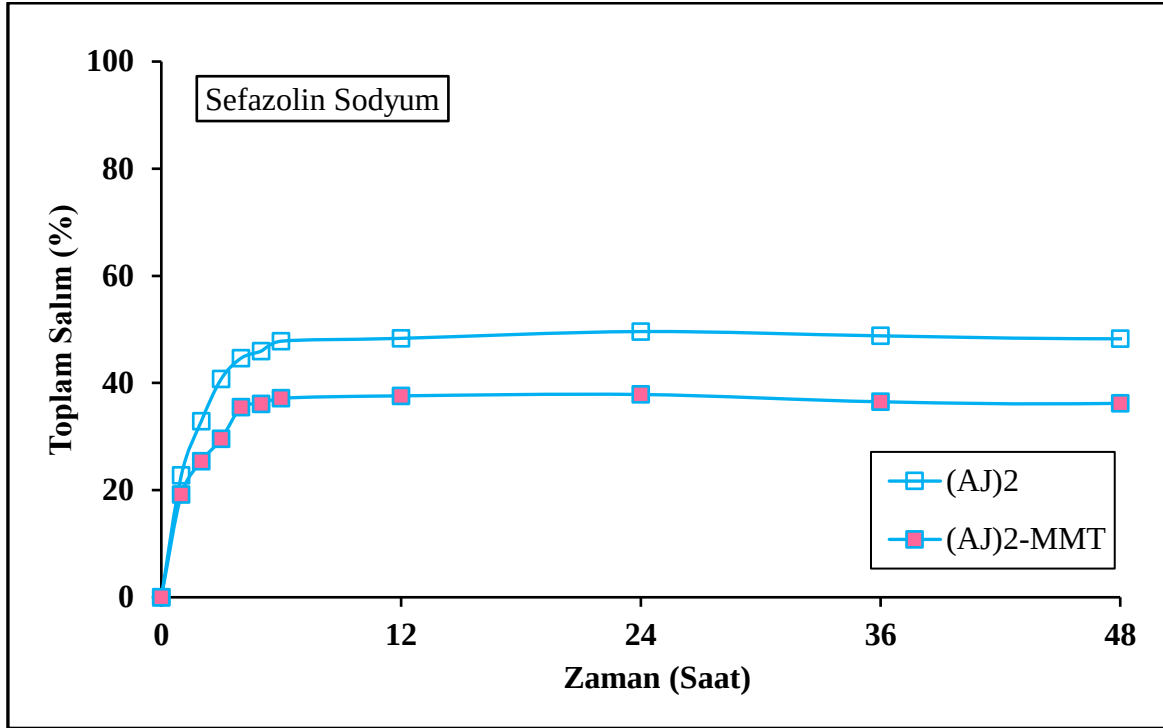
olması salımın Fickian difüzyonuna uyduğunu, (H₅J)_Y-3 ve (H₅J)_T-3 hidrojellerinin ise $0,45 < n < 1,00$ olması salımın Fickian olmayan difüzyon sistemine uyduğunu göstermektedir.

Çizelge 4.4. Hidrojellerden Naproksen Sodyum salımına ait kinetik parametreler (R²: Deterministik kofaktör)

Hidrojel	Naproksen Sodyum Salımı		
	n	k	R ²
(AJ) ₂	0,44	$7,21 \times 10^{-4}$	0,997
(AJ) ₂ -MMT	0,40	$1,17 \times 10^{-3}$	0,9986
(H ₅ J) _Y -3	0,65	$1,77 \times 10^{-5}$	0,9995
(H ₅ J) _T -3	0,66	$1,02 \times 10^{-5}$	0,9985

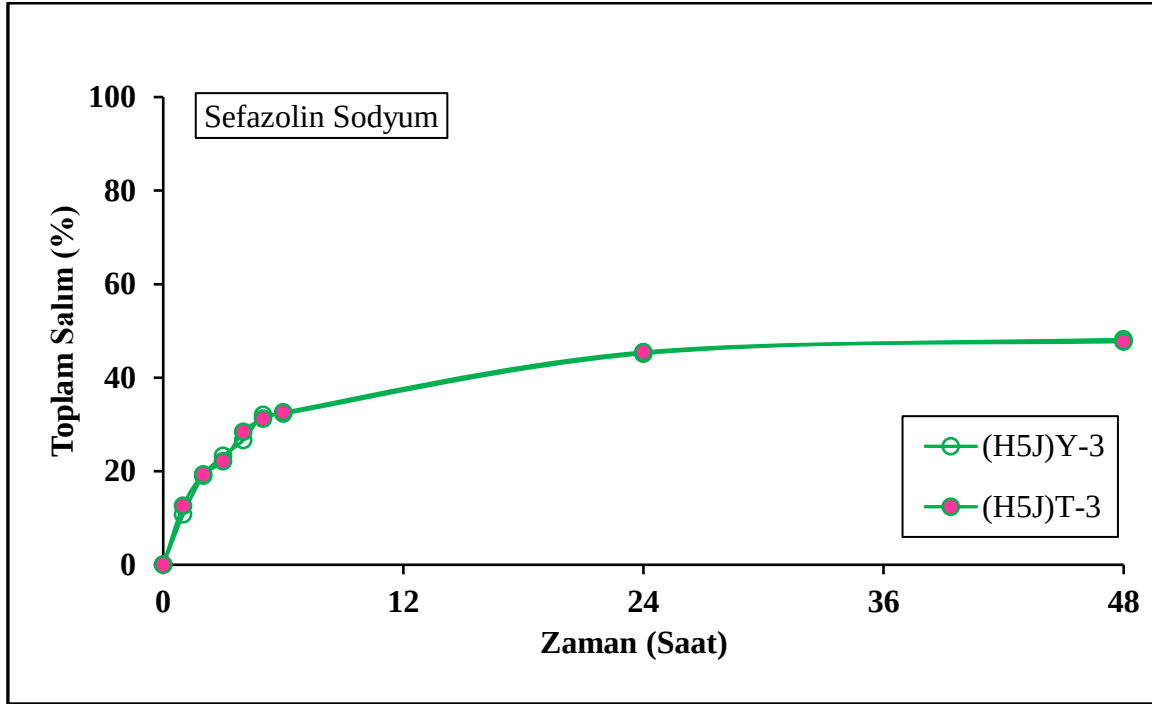
4.4.2. Sefazolin Sodyum

Tendon doku tedavisine yönelik hazırlanan (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT hidrojellerinden Sefazolin'in toplam salım davranışı Şekil 4.27'de verilmiştir. Grafik incelendiğinde, (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT hidrojellerinden salımların ilk 6 saatte tamamlandığı sonraki saatlerde değerlerin sabit kaldığı görülmektedir. Bu hidrojellerden salımların sırasıyla %48,25 ve %36,2 olduğu belirlenmiştir. Literatürde Sefazolin Sodyum'un MIC değeri 1 mg/L olarak rapor edilmiştir [214]. Sefazolin Sodyum için MIC değeri; bakterinin üremesini durduran en az antibiyotik miktarı olarak ifade edilmektedir. Bir başka çalışmada 250 veya 500 mg'lık tek doz Sefazolin Sodyum kaslar arasına verildiğinde, 1 saat sonrasında serum pik derişiminin 29,8 veya 44,6 µg/ml'ye ulaştığı belirtilmiştir [215]. Hidrojellerden Sefazolin Sodyum salımı 6 saatin sonunda sırasıyla 9,56 ve 7,43 µg/mL'ye ulaşmıştır. Bu değerler Sefazoli Sodyum'un MIC değerinin üzerinde olup, 250/500 mg'lık tek doz uygulandığındaki 1 saatlik serum pik derişiminin altındadır. Yüklenecek Sefazolin Sodyum miktarı arttırılırsa, salım miktarı da istenen periyotlarda miktara ve kullanıma göre ayarlanabilir. (AJ)₂-MMT hidrojelinin (AJ)₂ hidrojelinden daha düşük salım değerlerine sahip olması yine yapıda yer alan MMT'nin güçlü H-bağları nedeniyle ilacı matris içerisinde tutmasından kaynaklanmış olabilir. Bu durum şişme davranışlarıyla uyum içerisindedir.



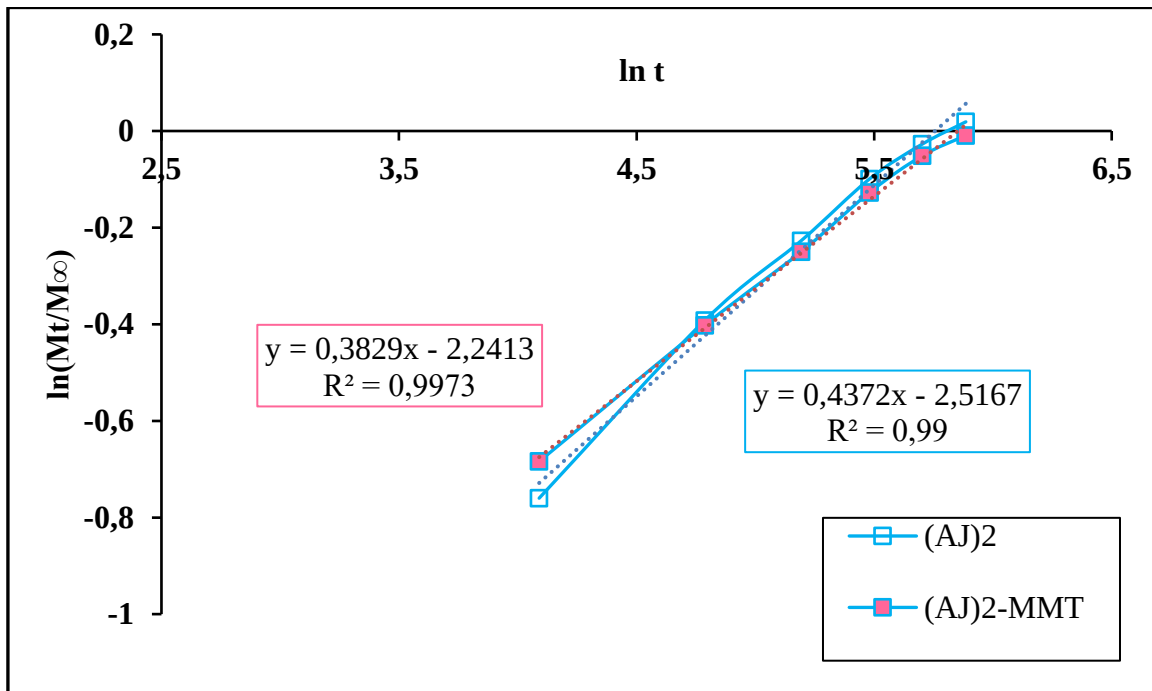
Şekil 4.27. (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT hidrojellerinden Sefazolin Sodyum salım grafiği

Kıkırdak doku tedavisine yönelik hazırlanan (H₅J)_Y-3 ve (H₅J)_T-3 disk hidrojellerinden Sefazolin Sodyum'un toplam salım davranışı Şekil 4.28'de verilmiştir. Grafik incelendiğinde, 48 saatin sonunda (H₅J)_Y-3 ve (H₅J)_T-3 disk hidrojellerinden salımlar sırasıyla %48,2 ve %47,7 olarak belirlenmiştir. Salımlar, tendon doku tedavisine yönelik hazırlanan hidrojellere göre daha geç tamamlanmıştır. Bu durum PHEMA'nın dallanmış uzun zincirli yapısından ve EGDMA ile oluşturduğu sıkı ağısı yapıdan kaynaklanıyor olabilir. (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT hidrojellerinde, (H₅J)_Y-3 ve (H₅J)_T-3 hidrojellerindeki PHEMA yerine çapraz bağlanmamış Na-aljinat zincirleri yer almaktadır. Bu da Sefazolin moleküllerinin matris içerisinde çok uzun süre tutulmak yerine hızla (6 saatte) salımına neden olmaktadır. Yine de (AJ)₂-MMT hidrojellerindeki MMT güçlü H-bağı etkileşimleri ile Sefazolin Sodyum'un matriste tutulumunu sağlamıştır diyebiliriz. (H₅J)_Y-3 ve (H₅J)_T-3 hidrojelleri için salım değerleri neredeyse aynıdır. Bu durum büyük bir molekül olan Sefazolin Sodyum'un yapısında yer alan bol azotlu halkalar ve karboniller gibi H-bağı yapabilen grupların varlığından kaynaklanıyor olabilir. Dolayısıyla tam-IPN hidrojellerdeki jelatin zincirlerinin GA ile çapraz bağlanmış olması fark oluşturmamıştır. İlaç moleküllerinin PHEMA, jelatin ve kendi molekülleri arasında H-bağı yaptığı düşünülebilir.

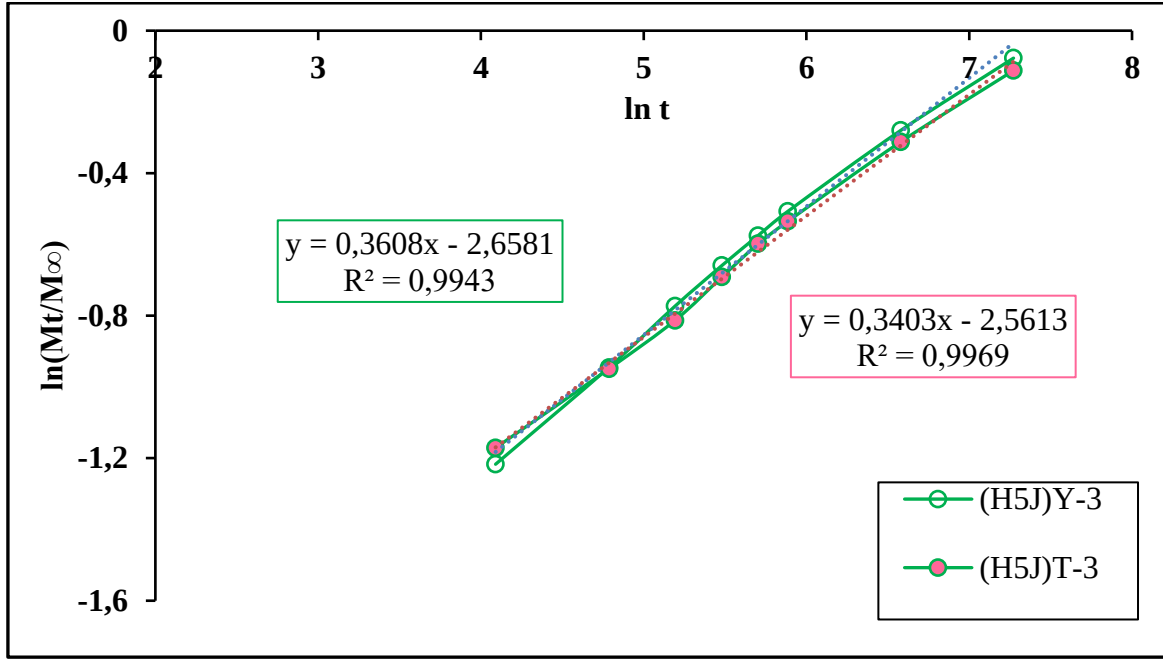


Şekil 4.28. (H₅J)_Y-3 ve (H₅J)_T-3 hidrojenlerinden Sefazolin Sodyum salım grafiği

Şekil 4.29'da (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT hidrojenlerinin, Şekil 4.30'da (H₅J)_Y-3 ve (H₅J)_T-3 hidrojenlerinin Sefazolin Sodyum salımına ait kinetik grafikleri yer almaktadır. Grafikten elde edilen n, k ve R² salım parametreleri Çizelge 4.5'te verilmiştir.



Şekil 4.29. (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT hidrojenlerinin Sefazolin Sodyum salım kinetiği



Şekil 4.30. (H5J)_Y-3 ve (H5J)_T-3 hidrojenlerinin Sefazolin Sodyum salım kinetiği

Tendon ve kıkırdak doku tedavisine yönelik hazırlanan hidrojenlerden Sefazolin Sodyum salımının kinetik parametreleri incelendiğinde (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT hidrojenlerinin de (H5J)_Y-3 ve (H5J)_T-3 hidrojenlerinin de $n < 0,45$ olması salımların Fickian difüzyonuna uyduğunu göstermektedir.

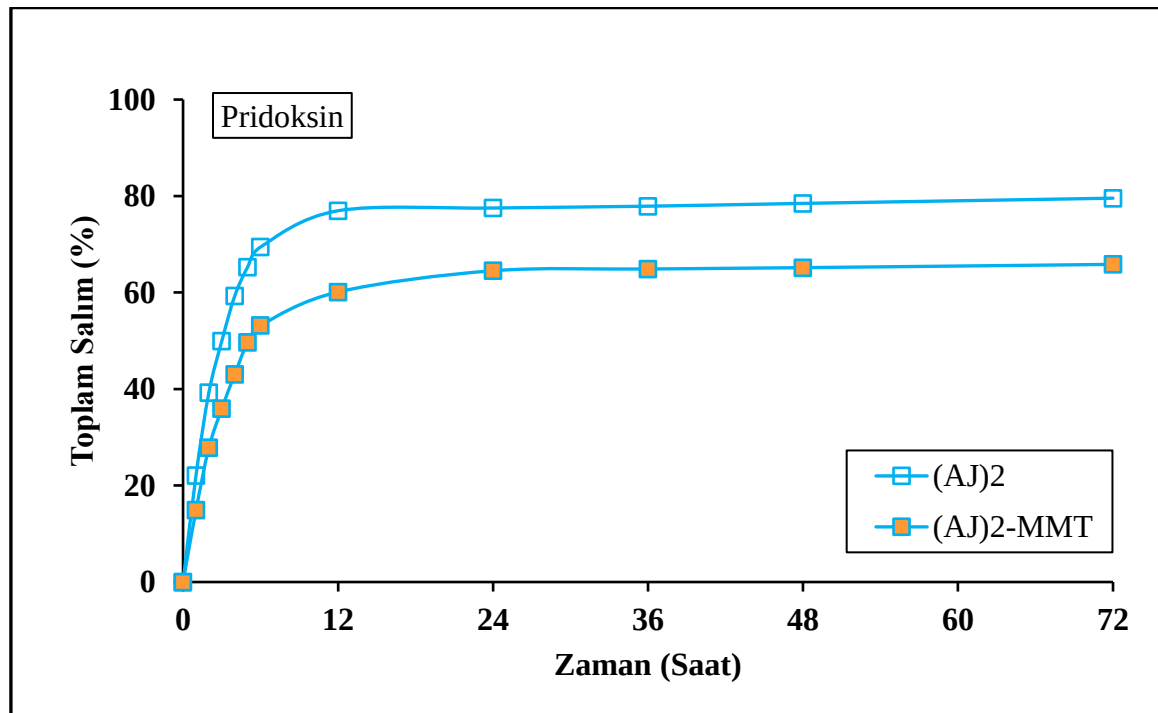
Çizelge 4.5. Hidrojenlerden Sefazolin Sodyum salımına ait kinetik parametreler (R^2 : Deterministik kofaktör)

Hidrojel	Sefazolin Sodyum Salımı		
	n	k	R^2
(AJ) ₂	0,43	$3,04 \times 10^{-3}$	0,99
(AJ) ₂ -MMT	0,38	$5,74 \times 10^{-3}$	0,9973
(H5J) _Y -3	0,36	$2,19 \times 10^{-3}$	0,9943
(H5J) _T -3	0,34	$2,75 \times 10^{-3}$	0,9969

4.4.3. Pridoksin

Tendon doku tedavisine yönelik hazırlanan (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT hidrojenlerinden Pridoksin'in toplam salım davranışı Şekil 4.31'de verilmiştir. Grafik incelendiğinde, (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT hidrojenlerinden salımların sırasıyla %79,56 ve %65,84 olduğu belirlenmiştir. Sentez sırasında ortama doğrudan eklenen 2,5 mg Pridoksin'in toplam salım

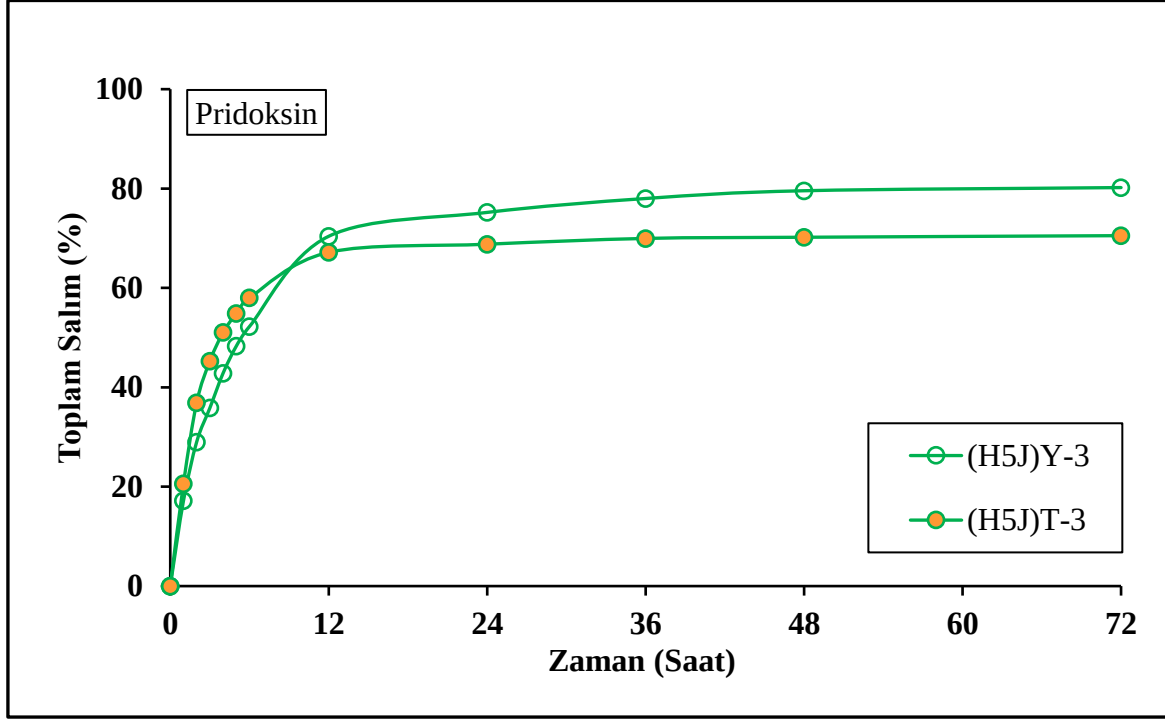
miktarının neredeyse tamamının ilk 12 saatte salındığı görülmektedir. İki örnek için de ilk 12 saatten sonra salım hızı düşmüş ve salım miktarı 24. Saatten sonra sabit bir değere ulaşmıştır. Literatürde Pridoksin'in her 6-12 saatte bir intravenöz olarak 50 mg uygulanmasının yaygın önerilerden olduğu belirtilmiştir [216, 217]. 2-6 g/kg gibi çok yüksek dozların ise ataksiye, koordinasyon bozukluğuna, nöbetlere neden olup ve hayvan modellerinde öldürücü olduğu bildirilmiştir [218]. 24 saat için 100 mg Pridoksin alındığında insan kanı ortalama miktarı olan 7 L'ye dağılacaktır ve $\sim 14,3 \mu\text{g/mL}$ 'lik bir derişime karşılık gelmektedir. Hidrojellerden Pridoksin salımı sırasıyla $19,90 \mu\text{g/mL}$ ve $16,5 \mu\text{g/mL}$ 'ye ulaşmıştır. Bu değer bir vitamin için toksik sınıra ulaşmadan oldukça yeterli bir miktardır. $(\text{AJ})_2$ ve $(\text{AJ})_2\text{-MMT}$ hidrojellerinin Pridoksin salımında, yine diğer etken maddelerin salımında olduğu gibi, $(\text{AJ})_2$ hidrojellerinden daha fazla salım gerçekleşmiştir. Bu durum yine $(\text{AJ})_2\text{-MMT}$ hidrojellerinde bulunan MMT'nin güçlü H-bağı etkileşimleriyle çapraz bağlayıcı etkisi yapıp ağ yapıyı daha sıkı hale getirmesi olarak yorumlanabilir.



Şekil 4.31. $(\text{AJ})_2$ ve $(\text{AJ})_2\text{-MMT}$ hidrojellerinden Pridoksin salım grafiği

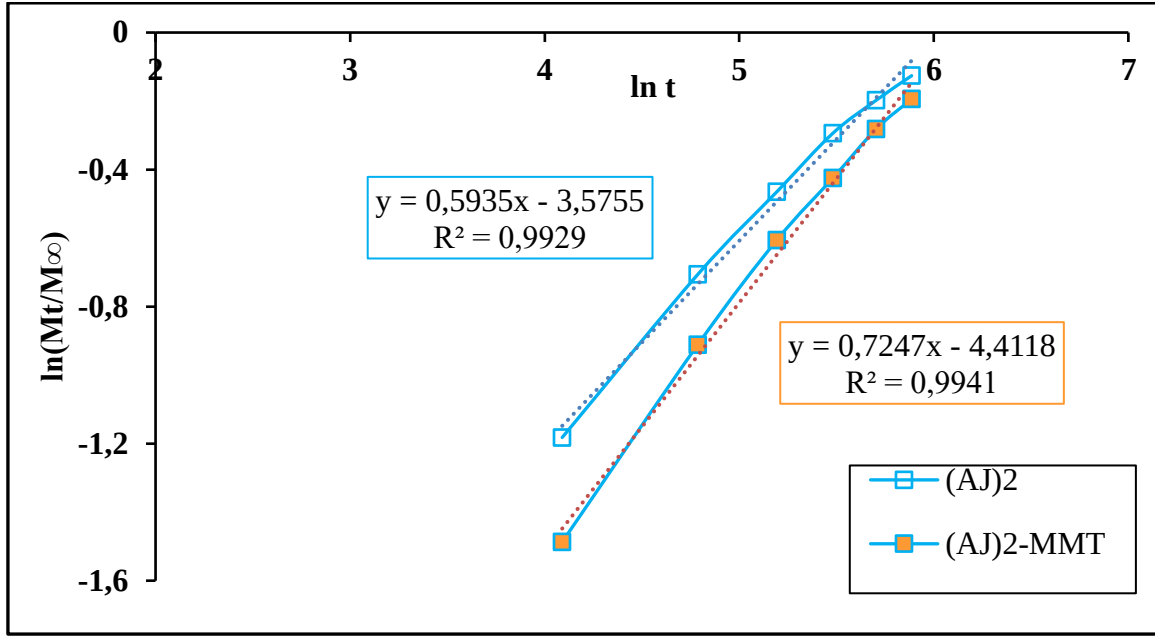
Kıkırdak doku tedavisine yönelik hazırlanan $(\text{H}_5\text{J})_{\text{Y-3}}$ ve $(\text{H}_5\text{J})_{\text{T-3}}$ disk hidrojellerinden Pridoksin'in toplam salım davranışı Şekil 4.32'de verilmiştir. 72 saatlik salımların sonuçları sırasıyla %80,2 ve %70,52 olarak belirlenmiştir. İki örnek için de toplam salım miktarının büyük çoğunluğu ilk 12 saatte salınmış, sonrasında salım hızı düşmüştür. Süre sonunda $(\text{H}_5\text{J})_{\text{Y-3}}$ ve $(\text{H}_5\text{J})_{\text{T-3}}$ hidrojellerinden Pridoksin salımı sırasıyla $20,10 \mu\text{g/mL}$ ve $17,6$

$\mu\text{g/mL}$ 'ye ulaşmıştır. Yarı-IPN $(\text{H}_5\text{J})_{\text{Y}-3}$ hidrojellerden tam-IPN $(\text{H}_5\text{J})_{\text{T}-3}$ hidrojellere göre %10'luk daha fazla salım gerçekleşmiş olması yapıdaki jelatin zincirlerinin GA ile çapraz bağlanarak daha sıkı bir ağ yapısı oluşturmuş olması olabilir.

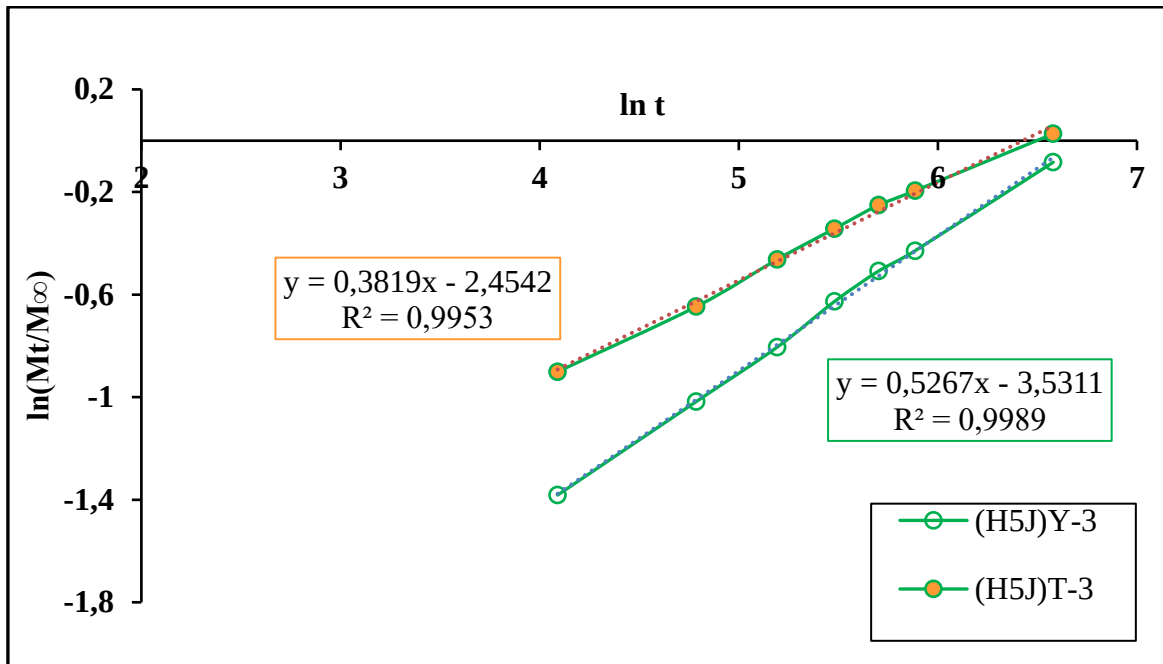


Şekil 4.32. $(\text{H}_5\text{J})_{\text{Y}-3}$ ve $(\text{H}_5\text{J})_{\text{T}-3}$ hidrojellerinden Pridoksin salım grafiği

Şekil 4.33'te $(\text{AJ})_2$ ve $(\text{AJ})_2\text{-MMT}$ hidrojellerinin, Şekil 4.34'te $(\text{H}_5\text{J})_{\text{Y}-3}$ ve $(\text{H}_5\text{J})_{\text{T}-3}$ hidrojellerinin Pridoksin salımına ait kinetik grafikleri yer almaktadır. Grafikten elde edilen n , k ve R^2 salım parametreleri Çizelge 4.6'da verilmiştir.



Şekil 4.33. (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT hidrojenlerinin Pridoksin salım kinetiği



Şekil 4.34. (H5J)_Y-3 ve (H5J)_T-3 hidrojenlerinin Pridoksin salım kinetiği

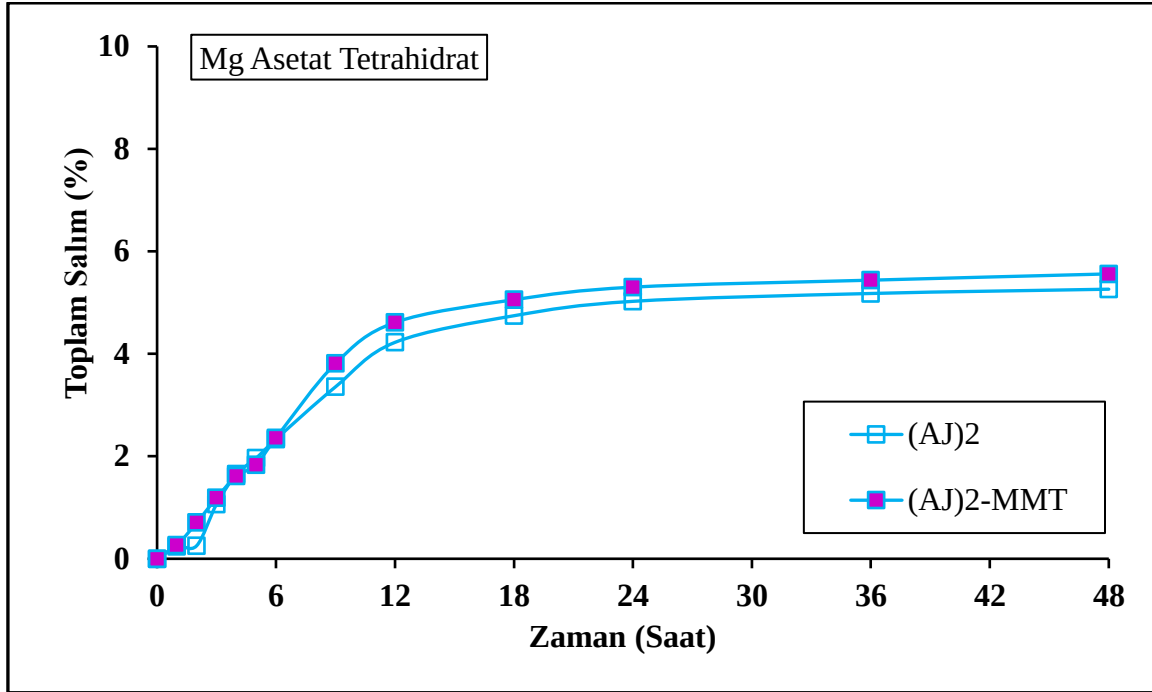
Tendon ve kıkırdak doku tedavisine yönelik hazırlanan hidrojenlerden Pridoksin salımının kinetik parametreleri incelendiğinde, (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT hidrojenlerinin ve (H5J)_Y-3 hidrojeninin $0,45 < n < 1,00$ olması salımların Fickian olmayan salım difüzyonuna uyduğunu göstermektedir. (H5J)_T-3 hidrojeninde ise $n < 0,45$ olduğu için salım Fickian difüzyonuna uymaktadır.

Çizelge 4.6. Hidrojellerden Pridoksin salımına ait kinetik parametreler (R^2 : Deterministik kofaktör)

Hidrojel	Pridoksin Salımı		
	n	k	R^2
(AJ) ₂	0,59	$2,66 \times 10^{-4}$	0,9929
(AJ) ₂ -MMT	0,72	$3,87 \times 10^{-5}$	0,9941
(H ₅ J) _Y -3	0,53	$2,94 \times 10^{-4}$	0,9940
(H ₅ J) _T -3	0,38	$3,51 \times 10^{-3}$	0,9943

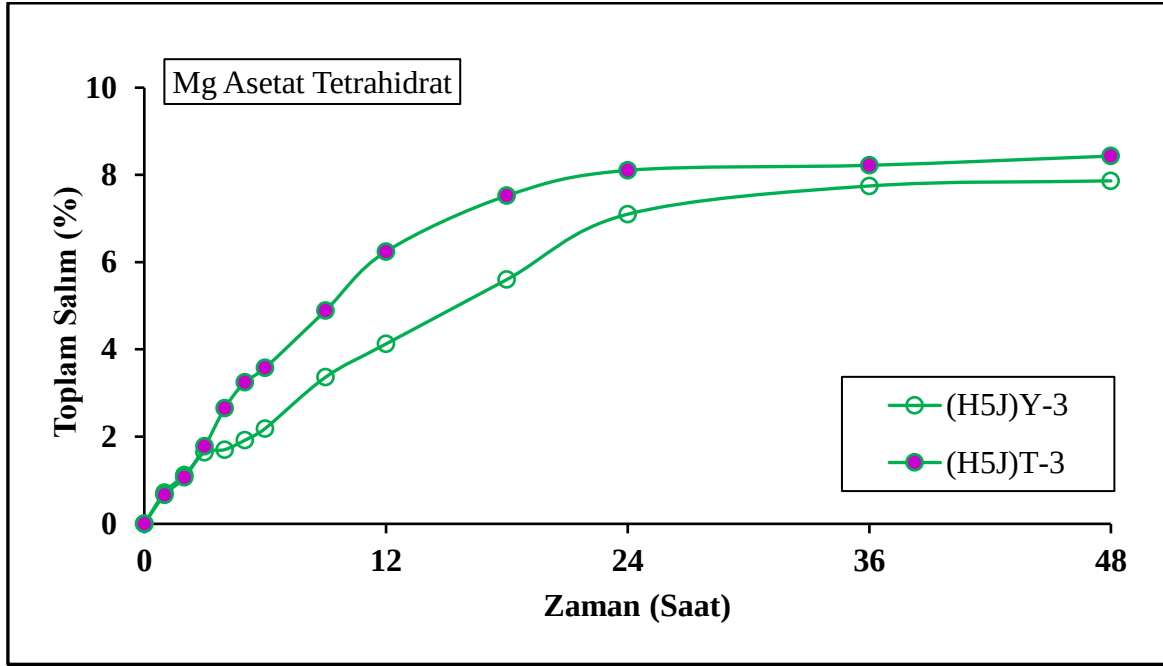
4.4.4. Magnezyum Asetat Tetrahidrat

Tendon doku tedavisine yönelik hazırlanan (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT hidrojellerinden Mg asetat tetrahidrat'ın toplam salım davranışı Şekil 4.35'te verilmiştir. Grafik incelendiğinde, (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT hidrojellerinden salımların sırasıyla %5,26 ve %5,56 olduğu belirlenmiştir. Sentez sırasında ortama doğrudan eklenen 5 mg Mg asetat tetrahidrat salım hızları ilk 6 saatten sonra düşmüş ve salım miktarları 24 saat sonunda sabit değerlere ulaşmıştır. MMT içeren ve içermeyen (AJ)₂ hidrojellerinin salım miktarları ve hızlarının birbirine oldukça yakın olduğu görülmüştür. Salım sonunda hidrojellerden Mg salımı sırasıyla 2,63 µg/mL ve 2,78 µg/mL'ye ulaşmıştır. Literatürde terapötik serum magnezyum seviyesinin 2,0–3,5 mmol/L olduğu rapor edilmiştir [219, 220]. Bu değerler 48-84 µg/mL derişime denk gelmektedir. Hidrojellerden Mg salımının bu aralığa ulaşamadığı görülmüştür. Sentez aşamasında Mg tuzunun yüklenmesiyle ortamda serbest halde bulunan Na-aljinat zincirleri, CaCl₂ ile çapraz bağlanmada olduğu gibi Mg²⁺ katyonuyla da iyonik olarak çapraz bağlanabilir. Bu durum matris içerisinde bu iyonik etkileşimlerle tutulan Mg²⁺ katyonunun salım miktarının düşük olmasını açıklayabilir.



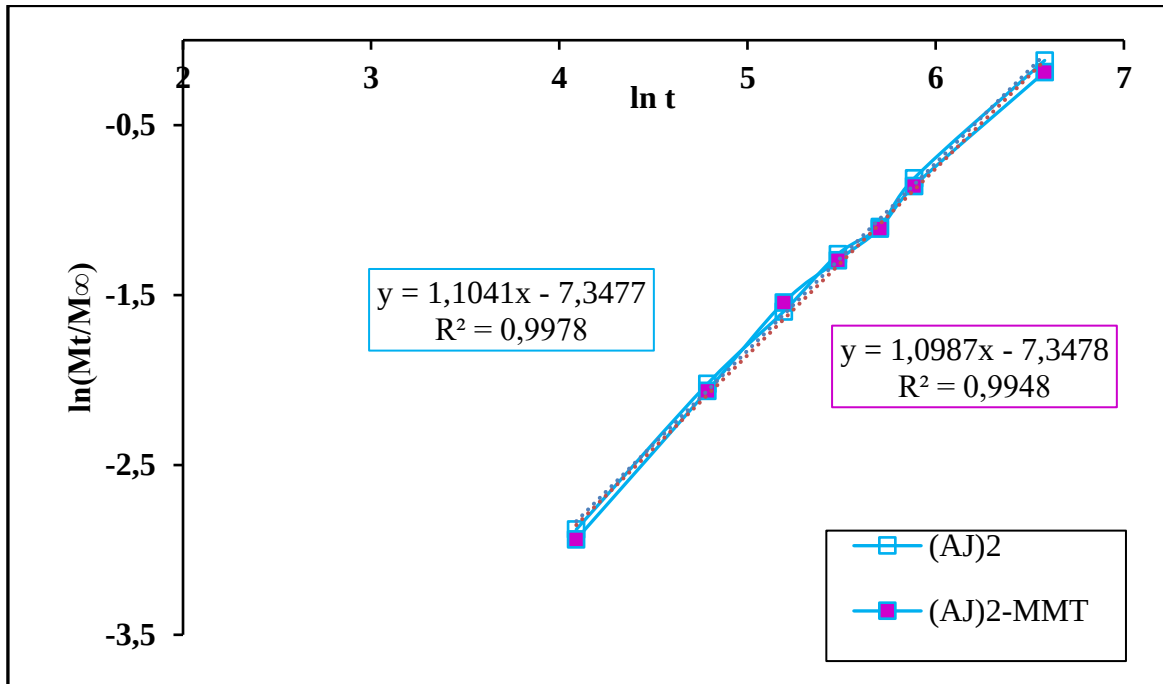
Şekil 4.35. (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT hidrojenlerinden Mg salım grafiği

Kıkırdak doku tedavisine yönelik hazırlanan (H₅J)_Y-3 ve (H₅J)_T-3 disk hidrojenlerinden Mg asetat tetrahidrat'ın toplam salım davranışı Şekil 4.36'da verilmiştir. 48 saatlik salımların sonuçları sırasıyla %7,86 ve %8,43 olarak belirlenmiştir. İki örnek için de toplam salım miktarının büyük çoğunluğu ilk 12 saatte salınmış, sonrasında salım hızı düşmüş ve 24 saat sonunda sabit değerlere ulaşmıştır. Süre sonunda (H₅J)_Y-3 ve (H₅J)_T-3 hidrojenlerinden Mg salımı sırasıyla 3,93 µg/mL ve 4,22 µg/mL'ye ulaşmıştır. Bu değerler de (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT hidrojenlerinden Mg salım değerleri gibi oldukça düşüktür.

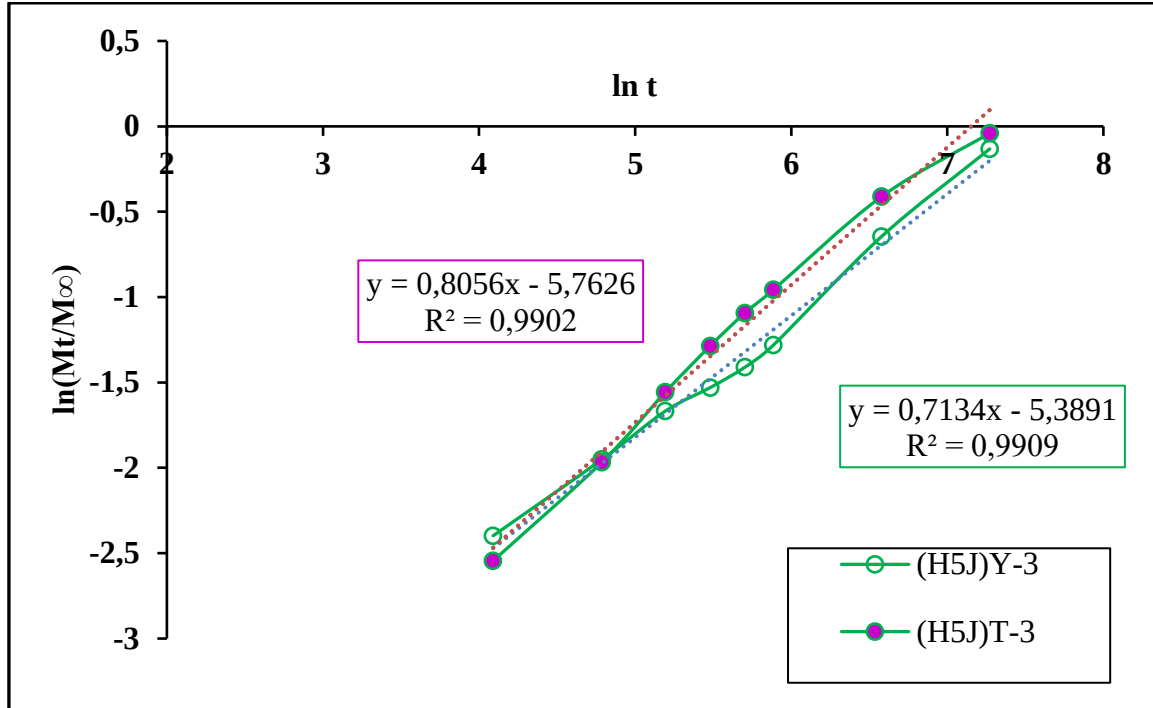


Şekil 4.36. (H5J)_Y-3 ve (H5J)_T-3 hidrojenlerinden Mg salım grafiği

Şekil 4.37'de (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT hidrojenlerinin, Şekil 4.38'de (H5J)_Y-3 ve (H5J)_T-3 hidrojenlerinin Mg salımına ait kinetik grafikleri yer almaktadır. Grafikten elde edilen n, k ve R² salım parametreleri Çizelge 4.7'de verilmiştir.



Şekil 4.37. (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT hidrojenlerinden Mg salım kinetiği



Şekil 4.38. (H₅J)_Y-3 ve (H₅J)_T-3 hidrojellerinden Mg salım kinetiği

Tendon ve kıkırdak doku tedavisine yönelik hazırlanan hidrojellerden Mg salımının kinetik parametreleri incelendiğinde, (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT hidrojellerinin $n \leq 1$ olması salım kinetiğinin Sıfırıncı Derece Salım Modeline uyduğunu göstermektedir. (H₅J)_Y-3 ve (H₅J)_T-3 hidrojellerinin ise $0,45 < n < 1,00$ olması salımların Fickian olmayan salım difüzyonuna uyduğunu göstermektedir.

Çizelge 4.7. Hidrojellerden Mg salımına ait kinetik parametreler (R^2 : Deterministik kofaktör)

Hidrojel	Mg Salımı		
	n	k	R^2
(AJ) ₂	1,10	$4,49 \times 10^{-8}$	0,9978
(AJ) ₂ -MMT	1,09	$4,48 \times 10^{-8}$	0,9948
(H ₅ J) _Y -3	0,71	$4,08 \times 10^{-6}$	0,9909
(H ₅ J) _T -3	0,80	$1,73 \times 10^{-6}$	0,9902

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Sunulan tez çalışmasında tendon ve kıkırdak doku tedavilerine yönelik farklı hidrojel serileri hazırlanmıştır. Tendon doku için Na-aljinat, Na-CMC ve jelatin doğal polimerlerinin ikili birleşimleri ile yarı-IPN hidrojeller hazırlanmıştır. Şişme-bozunma davranışlarına, fiziksel özelliklerinin geliştirilmesine ve etken madde salımına etkisini görmek üzere sentez sırasında ortama MMT eklenerek MMT içeren ve içermeyen yarı-IPN tipi (AJ), (CJ) ve (AC) şerit hidrojeller elde edilmiştir.
- Kıkırdak doku için ise HEMA monomeri amonyum persülfat/sodyum metabisülfat başlatıcı çifti varlığında polimerleştirilirken EGDMA ile çapraz bağlanma gerçekleştirilmiştir. Bu aşamada farklı hacimsel oranlarda jelatin veya Na-aljinat çözeltisi eklenmiştir. Doğal ve yapay polimerlerden oluşan bu yarı-IPN tipi disk hidrojellerin yanı sıra yapıdaki jelatin ve Na-aljinat zincirlerinin de çapraz bağlanmasıyla tam-IPN tipi disk hidrojeller elde edilmiştir.
- Elde edilen hidrojellerin oluşum değerleri gravimetrik yöntemle hesaplanmış ve fiziksel özellikleri de göz önünde bulundurularak değerlendirilmiştir. Tendon doku tedavisine yönelik biyobozunur yarı-IPN hidrojellerde jelatin miktarı arttıkça hidrojel oluşumu değerleri artmıştır. Ayrıca MMT içeren hidrojellerin (AC) serisi haricinde MMT içermeyenlere göre daha yüksek oluşum verimlerine sahip olduğu görülmüştür.
- Kıkırdak dokuya yönelik kısmen biyobozunur yarı-IPN ve tam-IPN tipi hidrojellerde ise (H₃A) ve (H₅A) hidrojellerde planlanan tüm ürünler elde edildiği halde yıkama aşamasında tüm örneklerle hidrojel oluşum testlerine devam edilememiştir. (H₅J) hidrojellerinde ise en yüksek oluşum verimi en fazla jelatin içeren ve jelatin zincirlerinin çapraz bağlandığı (H₅J)_T-1 hidrojelinde görülmüştür.
- Sonraki aşamada tüm hidrojellerin şişme davranışlarının zamana bağlı değişimi incelenmiş ve denge şişme değerlerine 24 saatte ulaştıkları belirlenmiştir. Tendon doku hidrojelleri arasında en yüksek ve en düşük şişme değerleri sırasıyla %940 ile (AJ)₁ hidrojeli ve %82,35 ile A-MMT hidrojelinde elde edilmiştir. Kıkırdak doku hidrojelleri arasında ise yine sırasıyla %249,6 ile (H₅J)_Y-1 hidrojeli ve %45,62 ile (H₅J)_T-9 hidrojelinde elde edilmiştir.
- Tüm hidrojellerin şişme davranışlarının sıcaklığa bağlı değişimi incelenmiştir. Tendon doku hidrojellerinin şişme değerleri sıcaklık arttıkça bir miktar artmakla birlikte, sıcaklık değişimine en dayanıklı hidrojellerin (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT oldukları belirlenmiştir.

Kıkırdak doku hidrojenleri arasında ise (H_3A) ve (H_5A) hidrojenlerinin sıcaklık değişiminden pek etkilenmediği, (H_5J) serisi hidrojenlerinde ise yapıdaki jelatin miktarı arttıkça şişme değerlerinin de genel olarak sıcaklık ile arttığđ tespit edilmiştir.

- Tüm hidrojenlerin şişme davranışlarının pH'a bağlı değişimi de incelenmiştir. Tendon doku hidrojenlerinin anyonik yapıda zincirlere sahip olması pH duyarlılığını yükseltmiştir. En yüksek şişme değerleri nötr pH ve yakınlarında görülmüştür. Kıkırdak doku hidrojenlerinde PHEMA iyonik bir polimer olmamakla birlikte anyonik Na-aljinat içeren (H_3A) ve (H_5A) hidrojenlerinin pH değişimlerinden pek etkilenmediği, (H_5J) hidrojenleri ise yapıdaki jelatin miktarı arttıkça homopolimer jelatin hidrojenine benzer şişme davranıřđ sergilemişlerdir.
- Hidrojenlerin bozunma davranışları sonuçları incelendiğinde genel olarak şişme davranışları ile uyumludur. Kısa sürede hızla şişen ve yüksek şişme değerlerine sahip hidrojenlerin hızla ve büyük oranda bozunduğu görülmüştür.
- Hidrojenlerin SEM analizlerinde şişme-bozunma davranışlarına uyan sonuçlar elde edilmiştir. Hızla şişen hidrojenlerin gözenek boyutunun daha büyük ve gözenek miktarının daha çok olduğu belirlenmiştir. Tendon doku hidrojenlerinde MMT'nin gözeneklere homojen daęıldıęđ, kıkırdak doku tam-IPN hidrojenlerinde ise jelatin zincirlerinin çapraz bağlı olmasının gözenekleri küçülttüğü doğrulanmıştır.
- Tüm karakterizasyon sonuçları değerlendirilmiş ve etken madde yükleme-salım çalışmaları için tendon doku hidrojenlerinden (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT, kıkırdak doku hidrojenlerinden (H_5J)_{Y-3} ve (H_5J)_{T-3} seçilmiştir.
- Tendon ve kıkırdak doku tedavilerine yönelik dört farklı etken madde yüklü (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT şerit ve (H_5J)_{Y-3} ve (H_5J)_{T-3} disk hidrojenleri hazırlanmıştır.
- Etken maddelerin hidrojenlerden salımları UV spektrofotometresi ve AAS ile takip edilmiştir. Bu analizlerde etken madde molekülünün büyüklüğünün, yapısındaki fonksiyonel grupların hidrojel yapısındaki fonksiyonel gruplarla etkileşimlerinin, hidrojenlerdeki kil minerali ya da çapraz bağlayıcı varlığının, hidrojel bileşimi ve gözenek yapısının salım sürecini etkilediği gözlenmiştir.
- Hidrojenlerden yapılan salımların türünü belirlemek için salım kinetiği çalışılmıştır. Yapılan hesaplamalar ile n ve k değerleri belirlenmiştir.
- Gerçekleştirilen analizler ve salım çalışmaları, geliştirilen farklı nitelikteki biyobozunur/kısmen biyobozunur hidrojenlerin, kontrollü ilaç salım sistemleri olarak potansiyel birer aday olabileceklerini göstermiştir.

- Bu çalışmada ilerleyen aşamalarda tendon ve kıkırdak doku gibi eklem kısımlarının mekanik dayanım gerektirmesi dolayısıyla sentezlenen hidrojellere mekanik testler yapılabilir. Bu testlerden elde edilen sonuçlara göre kuru halde daha yumuşak/esnek ya da sert/sıkı olabilmesi için bileşimi geliştirilebilir.
- Bununla birlikte hasarlı tendon ve kıkırdak dokulara hedeflenen etken maddelerin salım etkinliğinin incelenmesi için hücre çalışmaları ve hidrojellerin biyouyumluluğunun incelenmesi için sitotoksite testleri ile desteklenebilir.

KAYNAKLAR

1. Rinoldi, C., Kijenska-Gawronska, E., Khademhosseini, A., Tamayol, A. and Swieszkowski, W. (2021). Fibrous systems as potential solutions for tendon and ligament repair, healing, and regeneration. *Advanced Healthcare Materials*, 2001305.
2. Liu, C., Omer, A. M. and Ouyang, X. (2018). Adsorptive removal of cationic methylene blue dye using carboxymethyl cellulose/k-carrageenan/activated montmorillonite composite beads: Isotherm and kinetic studies. *International Journal of Biological Macromolecules*, 106, 823–833.
3. Shan, B. H. and Wu, F. G. (2023). Hydrogel-based growth factor delivery platforms: Strategies and recent advances. *Advanced Materials*, 36(5), 2210707.
4. Ahmed, E. M. (2015). Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. *Journal of Advanced Research*, 6, 105–121.
5. Hoffman, A. S. (2012). Hydrogels for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 18-23.
6. Islam, M. R., Rahman, M. M., Dhar, P. S., Nowrin, F. T., Sultana, N., Akter, M., Rauf, A., Khalil, A. A., Gianoncelli, A. and Ribaudo, G. (2023). The role of natural and semi-synthetic compounds in ovarian cancer: Updates on mechanisms of action, current trends and perspectives. *Molecules*, 28, 2070.
7. Heidari, B.S., Ruan, R., Vahabli, E., Chen, P., De-Juan-Pardo, E. M., Zheng, M. and Doyle, B. (2023). Natural, synthetic and commercially available biopolymers used to regenerate tendons and ligaments. *Bioactive Materials*, 19, 179–197.
8. Imran, A. B. (2020). *Design, development, characterization and application of smart polymeric hydrogel*. New York, Nova Science Publishers, 9.
9. He, Z., Luo, H., Wang, Z., Chen, D., Feng, Q. and Cao, X. (2023). Injectable and tissue adhesive EGCG-laden hyaluronic acid hydrogel depot for treating oxidative stress and inflammation. *Carbohydrate Polymers*, 299, 120180.
10. Xue, X., Hu, Y., Wang, S., Chen, X., Jiang, Y. and Su, J. (2022). Fabrication of physical and chemical crosslinked hydrogels for bone tissue engineering. *Bioactive Materials*, 12, 327–339.
11. Apartsin, E. and Caminade, A. M. (2023) Single-component physical hydrogels of dendritic molecules. *Journal of Composites Science*, 7(1), 26.
12. Yang, T., Wang, L., Wu, W. H., Wei, S. and Zhang, W. B. (2023). Orchestrating chemical and physical cross-linking in protein hydrogels to regulate embryonic stem cell growth. *ACS Macro Letters*, 12(2), 269–273.
13. Bashir, S., Hina, M., Iqbal, J., Rajpar, A. H., Mujtaba, M. A., Alghamdi, N. A. and Ramesh, S. (2020). Fundamental concepts of hydrogels: Synthesis, properties, and their applications. *Polymers*, 12(11), 2702.

14. Simic, R., Mandal, J., Zhang, K. and Spencer, N. D. (2021). Oxygen inhibition of freeradical polymerization is the dominant mechanism behind the “mold effect” on hydrogels. *Soft Matter*, 17(26), 6394–6403.
15. Afshar, M., Dini, G., Vaezifar, S., Mehdikhani, M. and Movahedi, B. (2020). Preparation and characterization of sodium alginate/polyvinyl alcohol hydrogel containing drugloaded chitosan nanoparticles as a drug delivery system. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 56, Part A, 101530.
16. Gadzinski, P., Froelich, A., Jadach, B., Wojtyłko, M., Tatarek, A., Białek, A., Krysztofiak, J., Gackowski, M., Otto, F. and Osmałek, T. (2023) Ionotropic gelation and chemical crosslinking as methods for fabrication of modified-release gellan gum-based drug delivery systems. *Pharmaceutics*, 15, 108.
17. Thang, N. H., Chien, T. B. and Cuong, D. X. (2023). Polymer-based hydrogels applied in drug delivery: An overview. *Gels*, 9, 523.
18. George, J., Hsu, C.-C., Nguyen, L. T. B., Ye, H., Cui, Z. (2019). Neural tissue engineering with structured hydrogels in CNS models and therapies. *Biotechnology Advances*, 42, 107370.
19. Maitra, J. and Shukla, V. K. (2014). Cross-linking in hydrogels-a review. *American Journal of Polymer Science*, 4(2), 25-31.
20. Ashjari, M., Garmroodi, M., Ahrari, F., Yousefi, M. and Mohammadi, M. (2020). Soluble enzyme cross-linking via multi-component reactions: A new generation of crosslinked enzymes. *Chemical Communications*, 56(67), 9683–9686.
21. Yu, H., Xiao, Q., Qi, G., Chen, F., Tu, B., Zhang, S., Li, Y., Chen, Y., Yu, H. and Duan, P. (2022). A hydrogen bonds-crosslinked hydrogels with self-healing and adhesive properties for hemostatic. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 10, 855013.
22. Song, G., Zhang, L., He, C., Fang, D. C., Whitten, P. G. and Wang, H. (2013). Facile fabrication of tough hydrogels physically cross-linked by strong cooperative hydrogen bonding. *Macromolecules*, 46, 7423-7435.
23. Liu, X., He, X., Yang, B., Lai, L., Chen, N., Hu, J., and Lu, Q. (2020). Dual physically crosslinked hydrogels incorporating hydrophobic interactions with promising repairability and ultrahigh elongation. *Advanced Functional Materials*, 31(3), 2008187.
24. Kim, D., Park, S., Jo, I., Kim, S. M., Kang, D. H., Cho, S. P., Park, J. B., Hong, B. H. and Yoon, M. H. (2017). Multiscale modulation of nanocrystalline cellulose hydrogel via nanocarbon hybridization for 3D neuronal bilayer formation. *Small*, 13(26), 1700331.
25. Singhal, R. and Gupta, K. (2016). A Review: Tailor-made hydrogel structures (classifications and synthesis parameters). *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 55, 54-70.

26. Tanaka, T., Fillmore, D. and Sun, S. T. (1980). Phase transitions in ionic gels. *Physical Review Letters*, 45(20), 1636-1640.
27. Marcombe, R., Cai, S. and Hong, W. (2010). A theory of constrained swelling of a pH-sensitive hydrogel. *Soft Matter*, 6(4), 784-793.
28. Bajaj, I. and Singhal, R. (2011). Poly (glutamic acid)-an emerging biopolymer of commercial interest. *Bioresource Technology*, 102, 5551–5561.
29. Yue, Y. M., Sheng, X. and Wang, P. X. (2009). Fabrication and characterization of microstructured and pH sensitive interpenetrating networks hydrogel films and application in drug delivery field. *European Polymer Journal*, 45, 309–315.
30. Kang, H. C. and Bae, Y. H. (2011). Co-delivery of small interfering RNA and plasmid DNA using a polymeric vector incorporating endosomolytic oligomeric sulfonamide. *Biomaterials*, 32, 4914–4924.
31. Kim, B, La Flamme, K. and Peppas, N. A. (2003) Dynamic swelling behavior of pH-sensitive anionic hydrogels used for protein delivery. *Journal of Applied Polymer Science*, 89(6), 1606–1613.
32. Risbud, M. V., Hardikar, A. A., Bhat, S. V. and Bhonde, R. R. (2000). pH-sensitive freeze-dried chitosanpolyvinyl pyrrolidone hydrogels as controlled release system for antibiotic delivery. *Journal of Control Release*, 68, 23-30.
33. Midoux, P., Pichon, C., Yaouanc, J. J. and Jaffres, P. A. (2009). Chemical vectors for gene delivery: a current review on polymers, peptides and lipids containing histidine or imidazole as nucleicacids carriers. *British Journal of Pharmacology*, 157, 166-178.
34. Liu, S., Tang, J., Ji, F., Lin, W. and Chen, S. (2022). Recent advances in zwitterionic hydrogels: Preparation, property, and biomedical application. *Gels*, 8(1), 46.
35. Leyva-Jimenez, F. J., Oliver-Simancas, R., Castangia, I., Rodríguez-García, A. M. and Alanon, M. E. (2023). Comprehensive review of natural based hydrogels as an upcoming trend for food packing. *Food Hydrocolloids*, 135, 108124.
36. Zou, Z., Zhang, B., Nie, X., Cheng, Y., Hu, Z., Liao, M. and Li, S. (2020). A sodium alginate-based sustained-release IPN hydrogel and its applications. *RSC Advances*, 10, 39722.
37. Klempner, D., Sperling, L. H. and Utracki, L. A. (1994). Interpenetrating polymer networks: An overview, advances in chemistry. *American Chemical Society*, 3–34, Washington.
38. Qiu, H., Guo, H., Li, D., Hou, Y., Kuang, T. and Ding, J. (2020). Intravesical hydrogels as drug reservoirs. *Trends in Biotechnology*, 38(6), 579–583.
39. Park, S., Edwards, S., Hou, S., Boudreau, R., Yeeb, R. and Jeong, K. J. (2019). A multi-interpenetrating network (IPN) hydrogel with gelatin and silk fibroin. *Biomaterials Science*, 7, 1276-1280.

40. Liao, J. and Huang, H. (2020). (N-isopropyl acrylamide) sequential IPN hydrogels. *Cellulose*, 27, 825–838.
41. Tominaga, T., Tirumala, V. R., Lin, E. K., Gong, J. P., Furukawa, H., Osada, Y. and Wu, W-li. (2007). The molecular origin of enhanced toughness in double-network hydrogels: A neutron scattering study. *Polymer*, 48(26), 7449-7454.
42. Mohite, P. B. and Adhav, S. S. (2017). A hydrogels: Methods of preparation and applications. *International Journal of Advances in Pharmaceutics*, 6(3), 79-85.
43. Xie, C., Xu, J., Wang, X., Jiang, S., Zheng, Y., Liu, Z., Jia, Z. and Lu, X. (2023). Smart hydrogels for tissue regeneration. *Macromolecular Bioscience*, 24(3), 2300339.
44. Varaprasad, K., Raghavendra, G. M., Jayaramudu, T., Yallapu, M. M. and Sadiku, R. (2017). A mini review on hydrogels classification and recent developments in miscellaneous applications. *Material Science and Engineering C*, 79, 958–971.
45. Kalhapure, A., Kumar, R., Singh, V. P. and Pandey, D. S. (2016). Hydrogels: a boon for increasing agricultural productivity in water-stressed environment. *Current Science*, 111(11), 1773-1779.
46. Pathan, S. and Bose, S. (2020). Intelligent hydrogels in diagnostics and therapeutics, chapter: Hydrogels and their fundamentals. *CRC Press*, 1, 8.
47. Tripathy, D. B. (2023). Hydrogels: multifunctional biomaterials with versatile applications. *Polymer-Plastics Technology and Materials*, 62(18), 2403-2433.
48. Kapusta, O., Jarosz, A., Stadnik, K., Giannakoudakis, D. A., Barczyński, B. and Barczak, M. (2023). *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 2191-2220.
49. Hardenia, A., Maheshwari, N., Hardenia, S. S., Dwivedi, S. K., Maheshwari, R. and Tekade, R. K. (2019). Scientific rationale for designing controlled drug delivery systems. In *Basic Fundamentals of Drug Delivery*, Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 1-28.
50. Park, K. (2014). Controlled drug delivery systems: Past forward and future back. *Journal of Controlled Release*, 190, 3–8.
51. Adepu, S. and Ramakrishna, S. (2021). Controlled drug delivery systems: current status and future directions. *Molecules*, 26(19), 5905.
52. Askarizadeh, M., Esfandiari, N., Honarvar, B., Sajadian, S. A. and Azdarpour, A. (2023). Kinetic modeling to explain the release of medicine from drug delivery systems. *Chemical&Biochemical Engineering Reviews*, 10, 1–45.
53. Gupta, B. P., Thakur, N., Jain, N. P., Banweer, J. and Jain, S. (2010). Osmotically controlled drug delivery system with associated drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13, 571-588.
54. Siepmann, J., Siegel, R. A. and Siepmann, F. (2012). Diffusion controlled drug delivery systems. In *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery*. Berlin/Heidelberg: Springer, 127–152.

55. Kopecek, J. (2013). Polymer–drug conjugates: Origins, progress to date and future directions. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65, 49–59.
56. Wang, Z. and Shmeis, R. A. (2006). Dissolution controlled drug delivery systems. *Des. Control. Release Drug Deliv. Systems*, 139–172.
57. Srikonda, S., Kotamraj, P. and Barclay, B. (2006). Osmotic controlled drug delivery systems. *Design of Controlled Release Drug Delivery Systems*, 1, 203.
58. Patil, P. B., Uphade, K. B., Saudagar, R. B. (2018). A review: Osmotic drug delivery system. *Pharma Science Monitor*, 9(2), 283.
59. Peppas, N. A. and Brannonpeppas, L. (1994). Water diffusion and sorption in amorphous macromolecular systems and foods. *Journal of Food Engineering*, 22, 189-210.
60. Peppas, N. A., Gurny, R., Doerler, E. and Buri, P. (1980). Modelling of diffusion through swellable polymeric systems. *Journal of Membrane Science*, 7, 241-253.
61. Peppas, N. A. (1985). Analysis of fickian and non-fickian drug release from polymers. *Pharmaceutical Acta Helvetica*, 60, 110-115.
62. Peppas, N. A. and Peppas, L. B. (1994). Water diffusion and sorption in amorphous macromolecular systems and foods. *Journal of Food Engineering*, 22, 189-210.
63. Peppas, N. A., Khare, A. R. (1993). Preparation, structure and diffusional behavior of hydrogels in controlled Release. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 11, 1-35.
64. Wang, Q., Chen, W., Zhu, W., McClements, D. J., Liu, X. and Liu, F. (2022). A review of multilayer and composite films and coatings for active biodegradable packaging. *Nature Partner Journal Science of Food*, 6, 18.
65. Bajpai, A. K., Bajpai, J. and Shukla, S. (2001). Water sorption through a semi-interpenetrating polymer network (IPN) with hydrophilic and hydrophobic chains. *Reactive and Functional Polymer*, 50, 9-21.
66. Fisher, J. N., Di Giancamillo, A., Roveda, E., Montaruli, A. and Peretti, G. M. (2017). Functional morphology of muscles and tendons. *Muscle and Tendon Injuries: Evaluation and Management*, 1–14.
67. Breidenbach, A. P., Gilday, S. D., Lalley, A. L., Dymment, N. A., Gooch, C., Shearn, J. T. and Butler, D. L. (2014). Functional tissue engineering of tendon: Establishing biological success criteria for improving tendon repair. *Journal of Biomechanics*, 47(9), 1941–1948.
68. Woodard, L. N. and Grunlan, M. A. (2018). Hydrolytic Degradation and Erosion of Polyester Biomaterials. *ACS Macro Letters*, 7(8), 976-982.
69. İnternet: Bilim genç. URL: <https://bilimgenc.tubitak.gov.tr/makale/kikirdak-benzeri-malzeme-gelistirildi>, Son ErişimTariih: 10.03.2024.

70. Abramoff, B. and Caldera, F. E. (2020). Osteoarthritis: pathology, diagnosis, and treatment options. *Medical Clinics of North America*, 104, 293-311.
71. Shaban, M. and Radzi, M. A. A. (2020). Scaffolds for cartilage regeneration: to use or not to use. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1249, 97-114.
72. Fox, A. J. S., Bedi, A. and Rodeo, S. A. (2009). The basic science of articular cartilage: structure, composition, and function. *Sports Health*, 1(6), 461-468.
73. Goldring, M. B. and Marcu, K. B. (2009). Cartilage homeostasis in health and rheumatic diseases. *Arthritis Research and Therapy*, 11, Article Number 224.
74. Looij, S. M., Jong, O. G., Vermonden, T. and Lorenowicz, M. J. (2023). Injectable hydrogels for sustained delivery of extracellular vesicles in cartilage regeneration. *Journal of Controlled Release*, 355, 685-708.
75. Haug, A. L., Larsen, B. and Smidsrod, O. (1966). A Study of the constitution of alginic acid by partial acid hydrolysis. *Acta Chemica Scandinavica*, 20, 183–190.
76. De’Nobili, M. D., Curto, L. M., Delfino, J. M., Soria, M., Fissore, E. N., and Rojas, A. M. (2013). Performance of alginate films for retention of L-(+)-ascorbic acid. *International Journal of Pharmaceutics*, 450(1-2), 95–103.
77. Mørch, Y. A., Donati, I., Strand, B. L. and Skjak-Bræk, G. (2006). Effect of Ca^{2+} , Ba^{2+} , and Sr^{2+} on alginate microbeads. *Biomacromolecules*, 7(5), 1471–1480.
78. Lee, K. Y. and Mooney, D. J. (2012). Alginate: properties and biomedical applications. *Progress in Polymer Science*, 37(1), 106-126.
79. Degen, P., Leick, S., Siedenbiedel, F., and Rehage, H. (2012). Magnetic switchable alginate beads. *Colloid and Polymer Science*, 290(2), 97–106.
80. Zhao, H., Ouyang, X. K. and Yang, L. Y. (2021). Adsorption of lead ions from aqueous solutions by porous cellulose nanofiber–sodium alginate hydrogel beads. *Journal of Molecular Liquids*, 324, 115122.
81. Capretto, L., Mazzitelli, S., Luca, G., and Nastruzzi, C. (2010). Preparation and characterization of polysaccharidic microbeads by a microfluidic technique: application to the encapsulation of Sertoli cells. *Acta Biomaterialia*, 6(2), 429–435.
82. Han, X., Liang, J., Fukuda, S., Zhu, L. and Wang, S. (2022). Sodium alginate–silica composite aerogels from rice husk ash for efficient absorption of organic pollutants. *Biomass Bioenergy*, 159, 106424.
83. Xie, M. M., Zeng, Y. B., Wu, H., Wang, S. G. and Zhao, J. L. (2022). Multifunctional carboxymethyl chitosan/oxidized dextran/sodium alginate hydrogels as dressing for hemostasis and closure of infected wounds. *International Journal of Biological Macromolecules*, 219, 1337–1350.

84. Ma, M., Liu, Z., Hui, L., Shang, Z., Yuan, S., Dai, L., Liu, P., Liu, X. and Ni, Y. (2019). Lignin-containing cellulose nanocrystals/sodium alginate beads as highly effective adsorbents for cationic organic dyes. *International Journal of Biological Macromolecules*, 139, 640–646.
85. Flores Cespedes, F., Villafranca Sanchez, M. and Fernandez Perez, M. (2020). Alginate-based hydrogels modified with olive pomace and lignin to removal organic pollutants from aqueous solutions. *International Journal of Biological Macromolecules*, 153, 883–891.
86. Wang, C., Feng, X., Shang, S., Liu, H., Song, Z. and Zhang, H. (2023). Lignin/sodium alginate hydrogel for efficient removal of methylene blue. *International Journal of Biological Macromolecules*, 237, 124200.
87. Moshaverinia, A., Ansari, S., Chen, C., Xu, X., Akiyama, K., Snead, M. L., Zadeh, H. H. and Shi, S. (2013). Co-encapsulation of anti-BMP2 monoclonal antibody and mesenchymal stem cells in alginate microspheres for bone tissue engineering. *Biomaterials*, 34, 6572–6579.
88. Mao, D., Li, Q., Li, D., Tan, Y. and Che, Q. (2018). 3D porous porous poly(epsilon-caprolactone)/58S bioactive glass-sodium alginate/gelatin hybrid scaffolds prepared by a modified melt molding method for bone tissue engineering. *Materials & Design*, 160, 1–8.
89. Chen, Y., Long, X., Lin, W., Du, B., Yin, H., Lan, W., Zhao, D., Li, Z., Li, J. and Luo, F. (2021). Bioactive 3D porous cobalt-doped alginate/waterborne polyurethane scaffolds with a coral reef-like rough surface for nerve tissue engineering application. *Journal of Materials Chemistry*, 9, 322–335.
90. Yao, H., Wu, M., Lin, L., Wu, Z., Bae, M., Park, S., Wang, S., Zhang, W., Gao, J. and Wang, D. (2022). Design strategies for adhesive hydrogels with natural antibacterial agents as wound dressings: Status and trends. *Materials Today Bio*, 16, 100429.
91. Yao, H., Yuan, X., Wu, Z., Park, S., Zhang, W., Chong, H., Lin, L. and Piao, Y. (2023). Fabrication and performance evaluation of gelatin/sodium alginate hydrogel-based macrophage and msc cell-encapsulated paracrine system with potential application in wound healing. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(2), 1240.
92. Wang, T., Yi, W., Zhang, Y., Wu, H., Fan, H., Zhao, J. and Wang, S. (2023). Sodium alginate hydrogel containing platelet-rich plasma for wound healing. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 222, 113096.
93. Ngece, K., Aderibigbe, B. A., Ndinteh, D. T., Fonkui, Y. T. and Kumar, P. (2021). Alginate-gum acacia based sponges as potential wound dressings for exuding and bleeding wounds. *Carbohydrate Polymers*, 172, 350–359.
94. Zhou, Q., Kang, H., Bielec, M., Wu, X., Cheng, Q., Wei, W. and Dai H. (2018). Influence of different divalent ions cross-linking sodium alginate-polyacrylamide hydrogels on antibacterial properties and wound healing. *Carbohydrate Polymers*, 197, 292–304.

95. Zhao, J., Zhou, C., Wu, C., Wu, H., Zhu, C., Ye, C., Wang, S. and Zou, D. (2018). Fe³⁺-induced synchronous formation of composite hydrogels for effective synergistic tumor therapy in NIR-I/II biowindows. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 10 (49), 41947–41955.
96. Zhang, M., Qian, T., Deng, Z. and Hang, F. (2021). 3D printed double-network alginate hydrogels containing polyphosphate for bioenergetics and bone regeneration. *International Journal of Biological Macromolecules*, 188, 639–648.
97. Tarrés, Q., Oliver-Ortega, H., Alcalá, M., Merayo, N., Balea, A. and Blanco, A. (2018). Combined effect of sodium carboxymethyl cellulose, cellulose nanofibers and drainage aids in recycled paper production process. *Carbohydrate Polymers*, 183, 201–206.
98. Hollabaugh, C., Burt, L. H. and Walsh, A. P. (1945). Carboxymethylcellulose. Uses and applications. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 37(10), 943–947.
99. Lopez, C. G., Rogers, S. E., Colby, R. H., Graham, P. and Cabral, J. T. (2015). Structure of sodium carboxymethyl cellulose aqueous solutions: a SANS and rheology study. *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, 53(7) 492–501.
100. Guo, X., Xue, L., Lv, W., Liu, Q., Li, R., Li, Z. and Wang, J. (2015). Facile synthesis of magnetic carboxymethylcellulose nanocarriers for pH-responsive delivery of doxorubicin. *New Journal of Chemistry*, 39(9) 7340–7347.
101. Wang, S., Zhang, Q., Tan, B., Liu, L. and Shi, L. (2011). pH-sensitive poly (vinyl alcohol)/sodium carboxymethylcellulose hydrogel beads for drug delivery. *Journal of Macromolecular Science Part B*, 50(12), 2307–2317.
102. Park, S. H., Shin, H. S. and Park, S. N. (2018). A novel pH-responsive hydrogel based on carboxymethyl cellulose/2-hydroxyethyl acrylate for transdermal delivery of naringenin. *Carbohydrate Polymers*, 200, 341–352.
103. Rahman, M. S., Hasan, M. S., Nitai, A. S., Nam, S., Karmakar, A. K., Ahsan, M. S., Shiddiky, M. J. A. and Ahmed, M. B. (2021). Recent developments of carboxymethyl cellulose. *Polymers*, 13(8), 1345.
104. Kanikireddy, V., Varaprasad, K., Jayaramudu, T., Karthikeyan, C. and Sadiku, R. (2020). Carboxymethyl cellulose-based materials for infection control and wound healing: a review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 164, 963–975.
105. Zheng, W. J., Gao, J., Wei, Z., Zhou, J. and Chen, Y. M. (2015). Facile fabrication of self-healing carboxymethyl cellulose hydrogels. *European Polymer Journal*, 72, 514–522.
106. Chen, Y. M., Sun, L., Yang, S. A., Shi, L., Zheng, W. J., Wei, Z. and Hu, C. (2017). Self-healing and photoluminescent carboxymethyl cellulose-based hydrogels. *European Polymer Journal*, 94, 501–510.

107. Tarus, D., Hachet, E., Messenger, L., Catargi, B., Ravaine, V. and Auzély-Velty, R. (2014). Readily prepared dynamic hydrogels by combining phenyl boronic acid- and maltose-modified anionic polysaccharides at neutral pH. *Macromolecular Rapid Communications*, 35, 2089-2095.
108. Karimi, T., Mottaghitalab, F., Keshvari, H. and Farokhi, M. (2023). Carboxymethyl chitosan/sodium carboxymethyl cellulose/agarose hydrogel dressings containing silk fibroin/polydopamine nanoparticles for antibiotic delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 80, 104134.
109. Gunathilake, T. M. S. U., Ching, Y. C., Chuah, C. H., Rahman, N. A. and Nai-Shange, L. (2020). pH-responsive poly(lactic acid)/sodium carboxymethyl cellulose film for enhanced delivery of curcumin in vitro. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 58, 101787.
110. Weerawan, N., Chalitangkoon, J. and Monvisade, P. (2022). Self-healing hydrogels based on sodium carboxymethyl cellulose/poly(vinyl alcohol) reinforced with montmorillonite. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 12(4), 4770-4779.
111. Bakhiet, E., Johari, N. F. I. M., Hussain, F. S. J. and Zulkifli, F. H. (2023). Biomineralization of carboxymethyl cellulose-sodium alginate infused with cellulose nanocrystals for bone regeneration. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, 38(5), 400-414.
112. Ramakrishnan, R. and Kulandhaivelu, S. V. (2021). Preparation and properties of sodium alginate/carboxymethyl cellulose films for packaging application. *Chiang Mai Journal of Science*, 48(6), 1634-1644.
113. Rudhziah, S., Rani, M. S. A., Subban, R. H. Y., Ahmad, A., Mohamed, N. S. and Huzaifah, M. R. M. (2022). Hybrid carboxymethyl kappa-carrageenan/carboxymethyl cellulose- based biopolymer electrolytes for dye-sensitized solar cell application. *International Journal of Electrochemical Science*, 17, 220143.
114. Huang, X., Huang, Q., Luo, D., Wu, Q., Arulmani, S. R. B., Xiao, T., Zhang, H. and Huang, L. (2022). Sodium carboxymethyl cellulose and Fe-modified nano-FeS for enhancing sorption of thallium from water. *Water Air Soil Pollut*, 233(8), 298.
115. Yang, Q, Pan, X. J. and Huang, F. (2010). Fabrication of high-concentration and stable aqueous suspensions of graphene nanosheets by noncovalent functionalization with lignin and cellulose derivatives. *The Journal of Physical Chemistry C*, 114(9), 3811–3816.
116. Mousavi, S. M., Afra, E., Tajvidi, M., Bousfield, D. and Dehghani-Firouzabadi, M. (2017). Cellulose nanofiber/carboxymethyl cellulose blends as an efficient coating to improve the structure and barrier properties of paperboard. *Cellulose*, 24, 3001–3014.
117. Rao, Z., Ge, H., Liu, L., Zhu, C., Min, L., Liu, M., Fan, L. and Li, D. (2018). Carboxymethyl cellulose modified graphene oxide as pH sensitive drug delivery system. *International Journal of Biological Macromolecules*, 107, 1184–1192.

118. Wang, R. and Yi, H. (2023). Mechanical-induced functionalization of graphene with sodium carboxymethyl cellulose toward enhancing anticorrosion performance of waterborne epoxy coatings. *Journal of Coatings Technology and Research*, 20(6) 2069–2080.
119. Liu, Y., Zhu, M., Liu, M., Zhang, W., Sun, B. and Chen, Y. (2006). High clay content nanocomposite hydrogels with surprising mechanical strength and interesting deswelling kinetics. *Polymer*, 47, 1–5.
120. Hayashi, A. and Oh, S.C. (1983). Gelation of gelatin solution. *Agricultural and Biological Chemistry*, 47, 1711-1716.
121. Chen, H., Wu, D., Ma, W., Wu, C., Tian, Y., Wang, S. and Du, M. (2021). Strong fish gelatin hydrogels enhanced by carrageenan and potassium sulfate. *Food Hydrocolloids*, 119, 106841.
122. Han, K., Bai, Q., Wu, W., Sun, N., Cui, N. and Lu, T. (2021). Gelatin-based adhesive hydrogel with self-healing, hemostasis, and electrical conductivity. *International Journal of Biological Macromolecules*, 183, 2142-2151.
123. Rathna, G. V. N. (2008). Gelatin hydrogels: Enhanced biocompatibility, drug release and cell viability. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 19, 2351–2358.
124. Chiou, B. S., Avena-Bustillos, R. J., Bechtel, P. J., Jafri, H., Narayan, R., Imam, S. H., Glenn, G. M. and Orts, W. J. (2008). Cold water fish gelatin films: Effects of cross-linking on thermal, mechanical, barrier and biodegradation properties. *European Polymer Journal*, 44, 3748–3753.
125. Bertsch, P., Andrée, L., Besheli, N. H. and Leeuwenburgh, S. C. G. (2022). Colloidal hydrogels made of gelatin nanoparticles exhibit fast stress relaxation at strains relevant for cell activity. *Acta Biomaterialia*, 138, 124–132.
126. Monavari, M., Homaeigohar, S., Fuentes-Chandía, M., Nawaz, Q., Monavari, M., Venkatraman, A. and Boccaccini, A. R. (2021). 3D printing of alginate dialdehyde-gelatin (ADA-GEL) hydrogels incorporating phytotherapeutic icariin loaded mesoporous SiO₂-CaO nanoparticles for bone tissue engineering. *Materials Science and Engineering*, 131, 112470.
127. Khamrai, M., Banerjee, S. L., Paul, S., Samanta, S. and Kundu, P. P. (2019). Curcumin entrapped gelatin/ionically modified bacterial cellulose based self-healable hydrogel film: An eco-friendly sustainable synthesis method of wound healing patch. *International Journal of Biological Macromolecules*, 122, 940–953.
128. Omer, A. M., Sadik, W. A. A., El-Demerdash, A. G. M. and Hassan, H. S. (2021). Formulation of pH-sensitive aminated chitosan-gelatin crosslinked hydrogel for oral drug delivery. *Journal of Saudi Chemical Society*, 25, 101384.
129. Kaur, K., Jindal, R. and Jindal, D. (2020). Controlled release of vitamin B1 and evaluation of biodegradation studies of chitosan and gelatin based hydrogels. *International Journal of Biological Macromolecules*, 146, 987–999.

130. Cheng, Y. H., Cheng, S. J., Chen, H. H. and Hsu, W. C. (2022). Development of injectable graphene oxide/laponite/gelatin hydrogel containing wharton's jelly mesenchymal stem cells for treatment of oxidative stress-damaged cardiomyocytes. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 209, 112150.
131. Kreller, T., Distler, T., Heid, S., Gerth, S., Detsch, R. and Boccaccini, A. R. (2021). Physico-chemical modification of gelatine for the improvement of 3D printability of oxidized alginate-gelatine hydrogels towards cartilage tissue engineering. *Materials & Design*, 208, 109877.
132. Mir, A. A., Amooey, A. A. and Ghasemi, S. (2018). Adsorption of direct yellow 12 from aqueous solutions by an iron oxide-gelatin nanoadsorbent: Kinetic, isotherm and mechanism analysis. *Journal of Cleaner Production*, 170, 570–580.
133. Alsohaimi, I. H., El-Aassar, M. R., Elzain, A. A., Alshammari, M. S. and Ali, A. S. M. (2020). Development of activated carbon-impregnated alginate-cyclodextrin/gelatin beads for highly performance sorption of 2,4-dichlorophenol from wastewater. *Journal of Materials Research and Technology*, 9, 5144–5153.
134. Priya, Sharma, A. K., Kaith, B. S., Tanwar, V., Bhatia, J. K., Sharma, N., Bajaj, S. and Panchal, S. (2019). RSM-CCD optimized sodium alginate/gelatin based ZnS-nanocomposite hydrogel for the effective removal of biebrich scarlet and crystal violet dyes. *International Journal of Biological Macromolecules*, 129, 214–226.
135. Chaudhary, J., Thakur, S., Mamba, G., Prateek Gupta, R. K. and Thakur, V. K. (2021). Hydrogel of gelatin in the presence of graphite for the adsorption of dye: Towards the concept for water purification. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 9, 104762.
136. Marciano, J. S., Ferreira, R. R., de Souza, A. G., Barbosa, R. F. S., de Moura Junior, A. J. and Rosa, D. S. (2021). Biodegradable gelatin composite hydrogels filled with cellulose for chromium (VI) adsorption from contaminated water. *International Journal of Biological Macromolecules*, 181, 112–124.
137. Yang, W., Wang, J., Han, Y., Luo, X., Tang, W., Yue, T. and Li, Z. (2021). Robust MOF film of self-rearranged UiO-66-NO₂ anchored on gelatin hydrogel via simple thermal-treatment for efficient Pb(II) removal in water and apple juice. *Food Control*, 130, 108409.
138. Tu, W., Maksym, P., Kaminski, K., Chat, K. and Adrjanowicz, K. (2022) Free-radical polymerization of 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA) supported by a high electric field. *Polymer Chemistry*, 13, 2850.
139. Yıldırım, E. (2020). Synthesis and characterization of poly (2-hydroxyethyl methacrylate) homopolymer at room temperature via reversible addition–fragmentation chain transfer (RAFT) polymerization technique. *Gazi University Journal of Science*, 33(1), 22-29.
140. Degeratu, C. (2013). *Cellular biology, universite d'angers. Biopolymer based structures for biological tissue reconstruction*. PhD Thesis, Universty of Angers, France, 12-45.

141. Paljevac, M., Jerabek, K. and Krajnc, P. (2012). Crosslinked poly (2-hydroxyethyl methacrylate) by emulsion templating: Influence of crosslinker on microcellular structure. *Journal of Polymers and the Environment*, 20, 1095–1102.
142. Tuancharoensri, N., Sonjan, S., Promkrainit, S., Daengmankhong, J., Phimnuan, P., Mahasaranon, S., Jongjitwimol, J., Charoensit, P., Ross, G. M., Viennet, C., Viyoch, J. and Ross, S. (2023). Porous poly (2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogel scaffolds for tissue engineering: Influence of crosslinking systems and silk sericin concentration on scaffold properties. *Polymers*, 15, 4052.
143. Mabillean, G., Stancu, I. C., Honoré, T., Legeay, G., Cincu, C., Baslé, M. F. and Chappard, D. (2005). Effects of the length of crosslink chain on poly (2-hydroxyethyl methacrylate) (pHEMA) swelling and biomechanical properties. *Journal of Biomedical Material Research*, 77A(1), 35-42.
144. Peppas, N. A., Moynihan, H. J. and Lucht, L. M. (1985). The structure of highly crosslinked poly (2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels. *Journal of Biomedical Materials Research*, 19(4), 397-411.
145. Nita, L. E., Nistor, M. T., Chiriac, A. P. and Neamtu, I. (2012). Cross-linking structural effect of hydrogel based on 2-HydroxyethylMethacrylate. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 51, 7769–7776.
146. Sirajuddin, N. A., Jamil, M. S. and Lazim, M. A. S. M. (2014). Effect of cross-link density and the healing efficiency of self-healing poly (2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogel. *e-Polymers*, 14(4), 289–294.
147. Quinn, C. P., Pathak, C. P., Heller, A. and Hubbell, J. A. (1995). Photo-crosslinked copolymers of 2-hydroxyethyl methacrylate, poly (ethylene glycol) tetra-acrylate and ethylene dimethacrylate for improving biocompatibility of biosensors. *Biomaterials*, 16, 389-396.
148. Yano, S., Iwase, T., Shibata, M., Miyamoto, Y., Shimasaki, T., & Teramoto, N. (2020). Synthesis of photocrosslinkable copolymers of cinnamoyl group-modified methacrylate and 2-hydroxyethyl methacrylate, and fibroblast cell growth on their thin films. *Journal of photopolymer science and technology*, 32(6), 823-833.
149. Cretu, A., Gattin, R., Brachais, L. and Barbier-Baudry, D. (2004). Synthesis and degradation of poly (2-hydroxyethyl methacrylate)- graft-poly (ϵ -caprolactone) copolymers. *Polymer Degradation and Stability*, 83, 399.
150. Jayrajsinh, S., Shankar, G., Agrawal, Y. K. and Bakre, L. (2017). Montmorillonite nanoclay as a multifaceted drug-delivery carrier: a review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 39, 200-209.
151. Steinmetz, D. R. (2007). *Texture Evolution in Processing of Polystyrene-Clay Nanocomposites*, MSc Thesis, Drexel University, Philadelphia, 14-45.
152. Müller, K., Bugnicourt, E., Latorre, M., Jorda, M., Echegoyen Sanz, Y. and Lagaron, J. M. (2017). Review on the processing and properties of polymer nanocomposites and nanocoatings and their applications in the packaging, automotive and solar energy fields. *Nanomaterials*, 7(4), 74.

153. Zheng, J. P., Li, P., Ma, Y. L. and Yao, K. D. J. (2002). Gelatin/montmorillonite hybrid nanocomposite. I. preparation and properties. *Journal of Applied Polymer Science*, 86, 1189-1194.
154. Li, P., Zheng, J. P., Ma, Y. L. and Yao, K. D. (2003). Gelatin/montmorillonite hybrid nanocomposite. II. Swelling behavior. *Journal of Applied Polymer Science*, 88, 322-326.
155. Reible, D. D. (1998). *Fundamentals of environmental engineering*. New York: Taylor & Francis, 112-145.
156. Kevadiya, B. D., Patel, H. A., Joshi, G. V., Abdi, S. H. R. and Bajaj, H. C. (2010). Montmorillonite-alginate composites as a drug delivery system: intercalation and in vitro release of diclofenac sodium. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 72(6), 732-737.
157. Akin, K., Ugraskan, V., Isik, B. and Cakar, F. (2022). Adsorptive removal of crystal violet from wastewater using sodium alginate-gelatin-montmorillonite ternary composite microbeads. *International Journal of Biological Macromolecules*, 223, 543-554.
158. Lawchoochaisakul, S., Monvisade, P. and Siriphannon, P. (2021). Cationic starch intercalated montmorillonite nanocomposites as natural based adsorbent for dye removal. *Carbohydrate Polymers*, 253, 117230.
159. Qi, X., Guan, Y., Chen, G., Zhang, B., Ren, J., Peng, F. and Sun, R. (2015). A non-covalent strategy for montmorillonite/xylose self-healing hydrogels. *RSC Advances*, 5, 41006-41012.
160. Alizadeh, N. and Eyhanian, F. (2015). Simple, sensitive and selective spectrophotometric assay of naproxen in pure, pharmaceutical preparation and human serum samples. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*, 72(5), 867-875.
161. Parolini, M. (2020). Toxicity of the Non-Steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) acetylsalicylic acid, paracetamol, diclofenac, ibuprofen and naproxen towards freshwater invertebrates: A review. *Science of the Total Environment*, 740, 140043.
162. Moyer, S. (1986). Pharmacokinetics of naproxen sodium. *Cephalalgia*, 6, 77-80.
163. Miotke, M., Strankowska, J., Kwela, J., Strankowski, M., Piszczyk, L., Jozefowicz, M. and Gazda, M. (2017). Nanosize effect of clay mineral nanoparticles on the drug diffusion processes in polyurethane nanocomposite hydrogels. *The European Physical Journal Plus*, 132, 401.
164. Brutzkus, J. C., Shahrokhi, M. and Varacallo, M. (2024). *Naproxen*. London: StatPearls Publishing, 120-125.
165. Paulus, D. F. H. and Dromgoole, S. H. (1987). *Drugs for rheumatic disease*. New York: Churchill Livingstone, 232-245.

166. Chan, C. Y., Chan, K. and French, G. L. (1986). Rapid high performance liquid chromatographic assay of cephalosporins in biological fluids. *Journal Antimicrobial Chemotherapy*, 18(4), 537–545.
167. Parka, E. S., Maniar, M. and Shah, J. C. (1998). Biodegradable polyanhydride devices of cefazolin sodium, bupivacaine, and taxol for local drug delivery: preparation, and kinetics and mechanism of in vitro release. *Journal of Controlled Release*, 52, 179-189.
168. Badr, I. H. A., Saleh, G. A., Sayed, S. M. and Nour El-Deen, D. A. M. (2014). A novel membrane sensor for batch and flow injection potentiometric determination of cefazolin sodium in pharmaceutical preparations. *International Journal of Electrochemical Science*, 9, 1621-1636.
169. Craig, W. A. (2000). Pharmacokinetics of antibiotics with special emphasis on cephalosporins. *Clinical Microbiology and Infection*, 6, 46-49.
170. Winston, L. G., Deck, D. and Bolger, A. F. (2009). Chapter 81-endocarditis. *Pharmacology and Therapeutics*, 1121-1140.
171. Stevens, C. W. (2020). *The drug expert*. London: Elsevier, 75-82.
172. Friso, S., Jacques, P. F., Wilson, P. W. F., Rosenberg, I. H. and Selhub, J. (2001). Low circulating vitamin B6 is associated with elevation of the inflammation marker C-reactive protein independently of plasma homocysteine levels. *Circulation*, 103(23), 2788-2791.
173. Huang, S-C., Wei, J C-C., Wu, D. J. and Huang, Y-C. (2010). Vitamin B6 supplementation improves pro-inflammatory responses in patients with rheumatoid arthritis. *European Journal of Clinical Nutrition*, 64, 1007–1013.
174. Kronenberger, T., Lindner, J., Meissner, K. A., Zimbres, F. M., Coronado, M. A., Sauer, F. M., Schetter, I. and Wrenger, C. (2014). Vitamin B6-dependent enzymes in the human malaria parasite plasmodium falciparum: A druggable target? *BioMed Research International*, 2014(1), 108516.
175. McCormick, D.B. (2014). *Pyridoxine*. *Encyclopedia of Toxicology* (Third Edition). Maryland: Bethesda Softworks, 583-584.
176. Swaminathan, R. (2003) Magnesium metabolism and its disorders. *The Clinical Biochemist Reviews*, 24(2), 47–66.
177. Blancquaert, L., Vervaet, C. and Derave, V. (2019). Predicting and Testing Bioavailability of Magnesium Supplements. *Nutrients*, 11, 1663.
178. Abd El-Rehim, H. A. (2005). Swelling of radiation crosslinked acrylamide-based microgels and their potential applications. *Radiation Physics and Chemistry*, 74, 111-117.

179. Chen, K. S., Ku, Y. A., Lin, H. R., Yan, T. R., Sheu, D. C., Chen, T. M. and Lin, F. H. (2005). Preparation and characterization of sensitive poly (N-vinyl-2-pyrrolidone/itaconic acid) copolymer hydrogels. *Materials Chemistry and Physics*, 91 (1-2), 484-489.
180. Arici, M. K., Sumer, Z. and Guler, C. (1999). In vitro potency and stability of fortified ophthalmic antibiotics. *Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology*, 27, 426-430.
181. Song, S. Z., Cardinal, J. R., Kim, S. H. and Kim, S. W. (1981). Progestin permeation through polymer membranes V: progesterone release from monolithic hydrogel devices. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 70(2), 216-219.
182. Nerdy (2018). Determination of sodium, potassium, magnesium, and calcium minerals level in fresh and boiled broccoli and cauliflower by atomic absorption spectrometry. *IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering*, 288, 012113.
183. Bartyzel, A. (2017). Synthesis, thermal study and some properties of N₂O₄-donor Schiff base and its Mn (III), Co (II), Ni (II), Cu (II) and Zn (II) complexes. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 127, 2133-2147.
184. Pal, A., Bajpai, J. and Bajpai, A. K. (2018). Easy fabrication and characterization of gelatin nanocarriers and in vitro investigation of swelling controlled release dynamics of paclitaxel. *Polymer Bulletin*, 75, 4691–4711.
185. Niua, J., Wang, J., Daia, X., Shaoa, Z. and Huang, X. (2018). Dual physically crosslinked healable polyacrylamide/cellulose nanofibers nanocomposite hydrogels with excellent mechanical properties. *Carbohydrate Polymers*, 193, 73-81.
186. Weerawan, N., Chalitangkoon, J. and Monvisade, P. (2022). Self-healing hydrogels based on sodium carboxymethyl cellulose/poly (vinyl alcohol) reinforced with montmorillonite. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 12(4), 4770-4779.
187. Rasel, M. A. T. and Hasan, M. (2012). Formulation and evaluation of floating alginate beads of diclofenac sodium. *Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences*, 11(1), 29-35.
188. Francis, N. L., Hunger, P. M., Donius, A. E., Riblett, B. W., Zavaliangos, A., Wegst, U. G. K. and Wheatley, M. A. (2013). An icetemplated, linearly aligned chitosan-alginate scaffold for neural tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 101(12), 3493–3503.
189. Pawar, S. N. and Edgar, K. J. (2012). Alginate derivatization: a review of chemistry, properties and applications. *Biomaterials*, 33(11), 3279–3305.
190. Chuang, J. J., Huang, Y. Y., Lo, S. H., Hsu, T. F., Huang, W. Y., Huang, S. L. and Lin, Y. S. (2017). Effects of pH on the shape of alginate particles and its release behavior. *International Journal of Polymer Science*, 20174(1), 3902704.
191. Lucinda-Silva, R. M., Salgado, H. R. N. and Evangelista, R. C. (2010). Alginate-chitosan systems: in vitro controlled release of triamcinolone and in vivo gastrointestinal transit. *Carbohydrate Polymers*, 81(2), 260–268.

192. Rathna, G. V. N., Rao D. V. M. and Chatterji P. R. (1996). Hydrogels of gelatin-sodium carboxymethyl cellulose: Synthesis and swelling kinetics. *Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry*, 33(9), 1199-1207.
193. Johlin, J. M. (1930). The isoelectric point of gelatin and its relation to the minimum physical properties of gelatin. *Journal of Biological Chemistry*, 86(1), 231-243.
194. Xu, S. W., Zheng, J. P., Tong, L. and Yao, K. D. (2006). Interaction of functional groups of gelatin and montmorillonite in nanocomposite. *Journal of Applied Polymer Science*, 101, 1556–1561.
195. Kim, S., Kang, Y., Krueger, C. A., Sen, M., Holcomb, J. B., Chen, D., Wenke, J. C. and Yang, Y. (2012). Sequential delivery of BMP-2 and IGF-1 using a chitosan gel with gelatin microspheres enhances early osteoblastic differentiation. *Acta Biomaterialia*, 8, 1768-1777.
196. Dai, Y. N., Li, P., Zhang, J. P., Wang, A. Q. and Wei, Q. (2008). A novel pH sensitive N-succinyl chitosan/alginate hydrogel bead for nifedipine delivery. *Biopharmaceutics and Drug Disposition*, 29, 173-184.
197. Kenawy, E. R., Azaam, M. M. and El-nshar, E. M. (2019). Sodium alginate-g-poly (acrylic acid-co-2-hydroxyethyl methacrylate) / montmorillonite superabsorbent composite: Preparation, swelling investigation and its application as a slow-release fertilizer. *Arabian Journal of Chemistry*, 12(6), 847-856.
198. Sundarrajan, P., Eswaran, P., Marimuthu, A., Subhadra, L. B. and Kannaiyan, P. (2012). One pot synthesis and characterization of alginate stabilized semiconductor nanoparticles. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 33(10), 3218-3224.
199. Larosa, C., Salerno, M., Silva de Lima, J., Meri, R. M., Fernandes da Silva, M., Bezerra de Carvalho, L. and Converti, A. (2018). Characterisation of bare and tannase-loaded calcium alginate beads by microscopic, thermogravimetric, FTIR and XRD analyses. *International Journal of Biological Macromolecules*, 115, 900–906.
200. Fang, D., Liu, Y., Jiang, S., Nie, J. and Ma, G. (2011). Effect of intermolecular interaction on electrospinning of sodium alginate. *Carbohydrate Polymers*, 85, 276-279.
201. Wen-Bo, W., Da-Jian, H., Yu-Ru, K. and Ai-Qin, W. (2013). One-step in situ fabrication of a granular semi-IPN hydrogel based on chitosan and gelatin for fast and efficient adsorption of Cu²⁺ ion. *Colloids Surfaces B: Biointerfaces*, 106, 51–59.
202. Ma, Q., Wang, W., Ge, W., Xia, L., Li, H. and Song, S. (2021). Preparation of carboxymethyl cellulose-based hydrogel supported by two-dimensional montmorillonite nanosheets for methylene blue removal. *Journal of Polymers and the Environment*, 29, 3918–3931.
203. Vukovic, J. S., Filipovic, V. V., Babic Radic, M. M., Vukomanovic, M., Milivojevic, D., Ilic-Tomic, T., Nikodinovic-Runic, J. and Tomic, S. Lj. (2022). In vitro and in vivo biocompatible and controlled resveratrol release performances of HEMA/Alginate and HEMA/Gelatin IPN hydrogel scaffolds. *Polymers*, 14, 4459.

204. Ramaraj, B. and Radhakrishnan, G. (1994). Modification of the dynamic swelling behavior of poly (2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels in water through interpenetrating polymer network (IPNs). *Polymer*, 35, 2167–2173.
205. Johlin, J. M. (1930). The isoelectric point of gelatin and its relation to the minimum physical properties of gelatin. *Journal of Biological Chemistry*, 86(1), 231-243.
206. Siangsano, C., Ummartyotin, S., Sathirakul, K., Rojanapanthu, P. and Treesuppharat, W. (2018). Fabrication and characterization of triple-responsive composite hydrogel for targeted and controlled drug delivery system. *Journal of Molecular Liquids*, 256, 90-99.
207. Razzaq, A. and Qureshi, I. Z. (2022). Naproxen sodium nanoparticles are less toxic and gastroprotective agents than the conventional NSAID drug naproxen sodium in Balb/c mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 452, 116192.
208. Njaramba, L. K., Kim, M., Yea, Y., Yoon, Y. and Park, C. M. (2023). Efficient adsorption of naproxen and ibuprofen by gelatin/zirconium-based metal–organic framework/sepiolite aerogels via synergistic mechanisms. *Chemical Engineering Journal*, 452, 139426.
209. Shabanpour, S., Shariati, F. P. and Khatibani, A. B. (2022). Potential Alendronate Sodium drug carrier by preparation and characterization of sodium alginate cross-linked Montmorillonite. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Science*, 58, 20243.
210. Jiang, K., Zhou, X. and He, T. (2022). The synthesis of bacterial cellulose-chitosan zwitterionic hydrogels with pH responsiveness for drug release mechanism of the Naproxen. *International Journal of Biological Macromolecules*, 209, 814–824.
211. Ahmad, H., Chohan, T. A., Mudassir, J., Mehta, P., Yousef, B., Zaman, A., Ali, A., Qutachi, O., Chang, M-W., Fatouros, D., Arshad, M. S. and Ahmad, Z. (2022). Evaluation of sustained-release in-situ injectable gels, containing Naproxen sodium, using in vitro, in silico and in vivo analysis. *International Journal of Pharmaceutics*, 616, 121512.
212. Aljubailah, A., Alqahtani, S. M. S., Al-Garni, T. S., Saeed, W. S., Semlali, A. and Aouak, T. (2022). Naproxen-loaded poly (2-hydroxyalkyl methacrylates): Preparation and drug release dynamics. *Polymers*, 14, 450.
213. Ritger, P. L. and Peppas, N. A. (1987). 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*, 5(1), 23-36.
214. Heffernan, A., Alawie, J., Wallis, S. C., Naicker, S., Adiraju, S., Roberts, J. A. and Sime, F. B. (2021). Pharmacodynamic evaluation of a single dose versus a 24-hour course of multiple doses of cefazolin for surgical prophylaxis. *Antibiotics*, 10, 602.
215. Kusaba, T. (2009). Safety and efficacy of cefazolin sodium in the management of bacterial infection and in surgical prophylaxis. *Clinical Medicine: Therapeutics*, 1, 1607–1615.

216. Ellenhorn, M. J. and Barceloux, D. G. (1988). Medical toxicology. Diagnosis and treatment of human poisoning. New York: Elsevier, 127-136.
217. Olson, K. R. (1990). *Poisoning and drug overdose*. East Norwalk: Appleton and Lange, 21-132.
218. Unna, J. C. (1940). Studies of the toxicity and pharmacology of vitamin B6 (2-methyl-3-hydroxy-4,5-bis-[hydroxymethyl]-pyridine). *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 70, 400–407.
219. Pritchard, J. A. (1955) The use of the magnesium ion in the Management of Eclampsia. *Obstetrics Gynecology*, 100(2), 131–40.
220. Pascoal Ana, C. F., Katz, L., Pinto, M. H., Santos, C. A, Braga, Luana C. O., Maia, S. B. and Amorim Melania, M. R. (2019). Serum magnesium levels during magnesium sulfate infusion at 1 gram/hour versus 2 grams/hour as a maintenance dose to prevent Eclampsia in women with severe preeclampsia: a randomized clinical trial. *Medicine Baltimore*, 98(32), e16779.

EKLER

EK-1. BRT Çözeltilerinin Hazırlanması

pH=2,0; 4,0; 6,0; 7,4, 8,0, 10,0 ve 12,0 Britton-Robinson Tampon çözeltilerinin hazırlanması şu şekildedir:

2,3 mL asetik asit	}	1 L'lik balon jojede saf su ile tamamlandı.
2,7 mL %85'lik fosforik asit ve		
2,5 g borik asit		

Elde edilen tampon çözeltinin pH'ı ölçüldü ve yaklaşık olarak pH=2,5 olduğu belirlendi.

Sonrasında pHmetre eşliğinde çözeltinin pH'ı derişik HCl kullanılarak pH=2 'ye ayarlandı. Bu çözeltiden gereken miktar ayrılarak, 2,0 M'lık NaOH ile yine pHmetre eşliğinde pH=4,0, pH=6,0, pH=7,4, pH=8,0, pH=10,0, pH=12,0 tampon çözeltileri hazırlandı.

EK-2. (AJ)₂, (CJ), (AC) ve (AJ)₂-MMT, (CJ)-MMT, (AC)-MMT Hidrojellerinin Şişme Değerlerinin Zamanla Değişimi

Saat	(AJ) ₂	(AJ) ₂ -MMT	(CJ)	(CJ)-MMT	(AC)	(AC)-MMT
0	0	0	0	0	0	0
1	224,9	106,65	141,1	101,19	41,457	77,27
2	325	198	302,6	210,21	120	125,43
3	480	289	435,16	298,3	126	172,89
4	560	365	584,043	402,01	170	225,75
5	680,11	413,7	708,13	482	210,04	265,49
6	739	488	778	541,52	240	299,24
7	780	524	826,2	582,223	270	332,21
8	805	557	856	606,667	305	377,15
10	834	588	880	643,11	327	428,33
12	851	605	899,3	667,777	365	468,47
14	859	612	908	675,2	385	499,4
16	874	615	921	681,16	403	524,66
18	880	619	926	682,25	426	539
24	888	621	938,07	690,6	438	570,76
30	885	619	940	695	443	582
36	890	619	946,81	694,5	445	584,52
48	890	622	956	710	455	583

EK-3. Na-Aljinat, Jelatin ve (AJ) Serisi Şerit Hidrojellerin Şişme Değerlerinin Zamanla Değişimi

Saat	A	(AJ)1	(AJ)2	(AJ)3	J
0	0	0	0	0	0
1	69,3	291,2	224,9	122,3	85,71
2	101,4	458	345	198,6	121,43
3	133,4	557,4	461	252,1	157,14
4	140,91	691,2	567	278	185,71
5	136,36	786,5	663	307,5	207,14
6	139,4	835,8	709	321,8	221,43
8	140,91	931	771,5	354,2	242,86
10	139,39	976,3	814	383,6	257,29
12	140,91	998,2	835,2	413,6	261,3
15	141,1	1026	839	416	267,6
18	142,42	1032,4	847,4	421,2	268,4
24	142,42	1056,5	858	427,1	267,7

EK-4. MMT Katkılı Şerit Hidrojellerin Şişme Değerlerinin Zamanla Değişimi

Saat	A-MMT	(AJ)2-MMT	J-MMT
0	0	0	0
1	63,2	136,65	106,67
2	88,24	218	160
3	94,12	289	186,67
4	88,24	365	186,67
5	88,24	413,7	193,33
6	82,35	488	193,33
8	82,35	554,4	193,33
10	82,35	580	193,47
12	82,35	597,8	188,21
15	82,35	604,3	188,21
18	88,24	609	193,47
24	82,35	610,6	188,21

EK-5. (AJ)₂, (CJ), (AC) ve (AJ)₂-MMT, (CJ)-MMT, (AC)-MMT Hidrojellerinin Şişme Değerlerinin Sıcaklıkla Değişimi

Sıcaklık	(AJ) ₂	(AJ) ₂ -MMT	(CJ)	(CJ)-MMT	(AC)	(AC)-MMT
4	714	525	651	530	271	372
10	752	535	740	600	310	441
20	768	554	800	689	340	485
30	790	575	900	720	399	527
37	829	586	932	690	456	561
40	846	580	934	686	489	572
50	829	563	973	650	496	605
60	778	560	976	597	537	680

EK-6. (AJ)₂, (CJ), (AC) ve (AJ)₂-MMT, (CJ)-MMT, (AC)-MMT Hidrojellerinin Şişme Değerlerinin pH'la Değişimi

pH	2	4	6	7,4	8	10	12
(AJ) ₂	250	427,48	570,5	839	850	630	578
(AJ) ₂ -MMT	202,73	334	433,8	602	599	487	449
(CJ)	529,84	372,43	673,9	946	950	724	603
(CJ)-MMT	409,4	342,94	533	694	678	604,7	541,7
(AC)	165	230	350	480	510	469	75,6
(AC)-MMT	160,7	217	378	548	573	502	107,2

EK-7. (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT Şerit Hidrojellerine Ait Bozunma Sonuçları

Süre (Gün)	(AJ) ₂	(AJ) ₂ -MMT
0	0	0
1	10,43	2,96
3	14,78	9,16
6	23,44	13,21
9	29,1	15,8
12	35,6	19,93
18	44,05	24,2
24	48,2	27,5
30	50,32	27,2

EK-8. (H3A) Serisi Hidrojellerinin Şişme Değerlerinin Zamanla Değişimi

Saat	(H3A)Y-9	(H3A)Y-7	(H3A)Y-5	(H3A)T-9	(H3A)T-7	(H3A)T-5
0	0	0	0	0	0	0
1	24,59	35,71	50	23,68	16,9	16,39
2	45,9	60,71	84,21	48,68	35,21	31,15
3	67,21	83,93	107,89	65,79	52,11	49,18
4	90,16	107,14	134,21	81,58	69,01	63,93
5	111,48	133,93	163,16	88,16	81,69	73,77
6	121,31	150,36	173,68	94,74	87,32	78,69
7	124,52	154,04	178,38	95,39	83,93	76,79
8	124,19	157,89	180,78	93,85	85,71	78,57
9	130,65	156,29	179,59	95,39	85,71	80,36
10	135,48	158,15	180	98,46	87,5	82,14
11	131,94	161,85	181,41	98,46	87,5	82,14
12	132,05	165,45	178,5	96,92	89,36	85,94
13	130,77	165,45	175	95,39	89,36	85,94
14	130,77	165,45	175	93,85	91,49	85,94
15	129,49	167,27	175	93,85	89,36	85,94
16	129,49	169,09	175	95,39	89,36	85,94
17	130,77	170,91	177,5	95,39	89,36	85,94
18	130,77	170,91	177,5	96,92	91,49	85,94
19	133,33	172,73	177,5	96,92	91,49	87,5
20	137,18	170,91	180	96,92	89,36	87,5
21	138,46	170,91	180	96,92	89,36	87,5
22	138,46	172,73	182,5	96,92	91,49	87,5
23	142,31	172,73	182,5	96,92	91,49	85,94
24	142,31	174,55	182,5	96,92	91,49	87,5

EK-9. (H5A) Serisi, Aljinat ve PHEMA Hidrojellerinin Şişme Değerlerinin Zamanla Değişimi

Saat	(H5A)Y-3	(H5A)T-5	(H5A)T-3	(H5A)T-1	A	PHEMA
0	0	0	0	0	0	0
1	80,49	16,36	15,63	32,86	85,07	9,57
2	121,95	27,27	31,25	42,86	97,01	13,04
3	143,9	40	46,88	47,86	97,01	16,52
4	181,8	50,91	57,06	47,86	97,01	18,26
5	185,61	60	61,25	54,14	97,01	20
6	187,8	67,27	63,5	55,14	97,01	21,74
7	187,8	66,67	62,31	50	98,51	23,48
8	185,61	68,63	63,59	50	98,51	25,22
9	181,25	68,63	66,15	50	95,52	26,09
10	181,25	70,59	64,44	50	95,52	27,78
11	183,05	70,59	63,72	50	98,51	29,14
12	181,25	70,69	64,18	47,86	98,51	29,67
13	183,05	70,69	66,18	47,86	98,51	30,05
14	183,05	70,69	65,78	47,86	98,51	31,23
15	183,05	70,69	63,78	47,86	98,51	32,04
16	183,05	70,69	64,18	47,86	98,51	32,83
17	183,05	70,69	63,9	47,86	98,51	33,5
18	183,05	72,41	64,06	47,86	98,51	33,84
19	183,05	72,41	65	47,86	98,51	34,78
20	183,05	70,69	64,06	47,86	98,51	35,65
21	183,05	70,69	64,06	42,86	98,51	36,52
22	183,05	70,69	64,44	42,86	98,51	37,39
23	183,05	72,41	64,6	42,86	98,51	37,39
24	183,05	72,41	64,06	42,86	98,51	37,39

EK-10. (H₅J)_Y ve PHEMA Hidrojellerinin Şişme Değerlerinin Zamana Bağlı Değişimi

Saat	(H ₅ J) _{Y-9}	(H ₅ J) _{Y-7}	(H ₅ J) _{Y-5}	(H ₅ J) _{Y-3}	(H ₅ J) _{Y-1}	PHEMA
0	0	0	0	0	0	0
1	11,6	14,48	28,82	38,11	59,05	9,57
2	24,29	29,35	50,69	63,11	88,9	13,04
3	31,5	44,04	68,33	86,89	116,17	16,52
4	39,81	55,65	84,51	106,7	138,47	18,26
5	46,7	64,87	98,38	124,89	155,89	20
6	56,1	72,65	110,2	139,78	174,3	21,74
7	61,89	81,7	119,9	154,5	189,62	23,48
8	67,6	88,39	127,77	169,44	200,2	25,22
9	72,52	92,7	132,72	180,56	207,61	26,09
10	75,7	96,08	136,19	191,22	213,1	27,78
11	77,91	98,6	140,89	201,11	219,6	29,14
12	81,5	101,91	141,46	207,4	224,38	30,05
13	84,9	103,4	142,31	214,62	228,03	31,23
14	85,62	106,72	142,8	218,14	232,72	32,04
15	89,9	109,05	143,24	221,67	236,08	32,83
16	91,55	111,37	144,6	223,89	239,69	33,5
17	91,3	114,86	145,54	226,33	243,11	33,84
18	91,8	116,86	146,91	225,48	244,93	34,78
19	92,06	116,6	147,08	228,62	245,6	35,65
20	92,77	116,81	147,92	229,76	246,88	36,52
21	91,45	117,02	147,5	230,52	247,4	37,27
22	92,8	117,8	148,62	230,67	247,03	37,7
23	92,67	117,42	148,8	230,43	247,85	37,12
24	92,4	118,02	148,46	231,19	249,6	37,39

EK-11. $(H_5J)_T$ ve Jelatin Hidrojellerinin Şişme Değerlerinin Zamana Bağlı Değişimi

Saat	$(H_5J)_{T-9}$	$(H_5J)_{T-7}$	$(H_5J)_{T-5}$	$(H_5J)_{T-3}$	$(H_5J)_{T-1}$	Jelatin
0	0	0	0	0	0	0
1	10,23	12,71	21,31	33,5	58,26	78,95
2	15,71	17,8	33,94	53,14	99,35	121,05
3	18,06	20,34	41,98	65,43	130,78	157,89
4	21,8	24,58	46,21	81,71	153,87	178,95
5	24,55	27,12	49,85	94,3	169,91	200
6	26,49	29,66	49,66	104,57	180,3	215,79
7	28,8	31,36	50,48	113	187,2	226,32
8	29,76	33,05	52,7	121,71	189,35	231,58
9	31,17	34,75	52,11	127,57	191,04	238,89
10	33,4	35,59	55,93	131,43	192,74	244,44
11	35,26	37,29	56,34	134,29	193,09	251,56
12	39,03	38,48	59,21	134,72	194,3	255,15
13	38,72	41,45	60,53	138,17	195,7	254,8
14	39,28	42,44	61,84	138,17	196,45	255,06
15	40,09	44,42	64,47	141,62	198,62	255,56
16	42,3	45,41	65,79	141,2	199,8	256,2
17	42,38	46,4	69,92	140,17	201,4	257,61
18	43,7	48,38	72,5	140,65	202	259,8
19	43,97	49,37	73,74	141,73	201,62	259,43
20	44,04	51,35	74,37	140,4	199,3	260,18
21	44,6	53,33	76,8	139,9	200,1	260,7
22	45,3	54,32	77,32	140,58	201	261,11
23	45,57	54,32	78,44	141,3	200,8	262,09
24	45,62	56,3	78,95	140,72	199,7	261,11

EK-12. $(H_3A)_Y/(H_5A)_Y$, $(H_3A)_T/(H_5A)_T$ ve PHEMA Hidrojellerinin Şişme Değerlerinin Sıcaklığa Bağlı Değişimi

Sıcaklık	$(H_3A)_Y-5$	$(H_3A)_T-5$	$(H_5A)_Y-3$	$(H_5A)_T-3$	$(H_5A)_Y-5$	$(H_5A)_T-5$	5M PHEMA	3M PHEMA
4	113,49	70,04	73,33	55	99,36	48,37	26,5	52,3
10	141,75	80,823	125,48	63,197	110,45	63,817	31,53	63,38
20	153,85	84,01	140,165	78,287	121,67	73,127	37	74,39
30	154,727	85,75	147,403	71,665	126,693	79,99	36,04	85,37
37	154,6	88,76	146,41	68,95	130,87	82,23	38,33	93,2
40	155,68	91,56	143,53	71,813	132,087	83,36	41,13	92,8
50	148,67	93,143	138,42	77,9	121,34	87,65	44,06	91,65
60	125,82	95,98	131,053	77,467	118,93	92,296	38,3	92,86

EK-13. $(H_5J)_Y$ ve PHEMA Hidrojellerinin Şişme Değerlerinin Sıcaklığa Bağlı Değişimi

Sıcaklık	$(H_5J)_Y-9$	$(H_5J)_Y-7$	$(H_5J)_Y-5$	$(H_5J)_Y-3$	$(H_5J)_Y-1$	PHEMA
4	37,87	41,04	56,63	106,39	156,32	26,5
10	45,9	59,38	73,49	124,68	178,6	31,53
20	63,46	77,52	99,17	156,88	221,43	37
30	88,2	91,2	119,23	195	246,67	36,04
37	98,36	107,7	146,35	217,79	258,24	38,33
40	100,43	109,18	151,27	222,93	263,16	41,13
50	98,1	111,06	162,35	234,38	263,9	44,06
60	97,13	115,22	148,58	245,16	266,67	38,3

EK-14. $(H_5J)_T$ ve Jelatin Hidrojellerinin Şişme Değerlerinin Sıcaklığa Bağlı Değişimi

Sıcaklık	$(H_5J)_T-9$	$(H_5J)_T-7$	$(H_5J)_T-5$	$(H_5J)_T-3$	$(H_5J)_T-1$	Jelatin
4	24,55	28,13	38,19	77,55	92,63	223,64
10	30,8	46,6	52,59	99,26	109,8	246,67
20	36,71	56,29	68,22	109,29	147,1	273,75
30	42,86	56,3	82,48	134,35	188,18	289,23
37	47,4	59,16	89,61	160,23	210,13	281,67
40	51,19	65,85	93,5	169,67	214,6	277,73
50	52,69	69,27	94,2	171,6	226,47	279,3
60	55,06	74,71	92,32	173,21	223,33	284,54

EK-15. $(H_3A)_Y/(H_5A)_Y$ ve $(H_3A)_T/(H_5A)_T$ Hidrojellerinin Şişme Değerlerinin pH'a Bağlı Değişimi

pH	2	4	6	7,4	8	10	12
$(H_3A)_Y-5$	100,76	161,25	180,33	179,37	180,99	174,92	158,93
$(H_3A)_T-5$	73,637	88,63	96,05	98,16	97,07	84,66	76,24
$(H_5A)_Y-3$	81,6	128,87	140,6	147,95	144,88	129,1	119,7
$(H_5A)_T-3$	63,75	69,43	78,19	80,43	79,9	78,46	74,29
$(H_5A)_Y-5$	86,39	107,91	121,95	125,32	124,83	117,63	114,83
$(H_5A)_T-5$	65,41	74,74	84,63	84,5	85,63	77,36	70,37
3M PHEMA	99,27	101,29	92	92,68	91,3	87,5	81,91
5M PHEMA	31,01	31,25	29,29	33,39	32,06	29,77	29,09

EK-16. (H₅J)_Y ve (H₅J)_T Hidrojellerinin Şişme Değerlerinin pH'a Bağlı Değişimi

pH	2	4	6	7,4	8	10	12
(H ₅ J) _Y -9	93,24	94,83	94,11	95,43	95,4	95,72	96
(H ₅ J) _Y -7	102,17	103,6	106,7	110,2	107,11	105,03	107,98
(H ₅ J) _Y -5	179,61	166,46	149,5	147,14	145,06	138,9	152,01
(H ₅ J) _Y -3	258,43	231,67	214	213,23	211,88	217,64	234
(H ₅ J) _Y -1	316,67	279,2	254,12	250,6	253,33	254,67	285,83
PHEMA	31,01	31,25	29,29	33,39	32,06	29,77	29,09
(H ₅ J) _T -9	40,48	42,8	45,35	45,21	43,51	48,4	46,36
(H ₅ J) _T -7	55,63	61,8	68,13	61,5	65,24	54,9	51,65
(H ₅ J) _T -5	134,13	121	97	86,73	83,21	81,56	108,13
(H ₅ J) _T -3	164,833	155,1	140,57	138,98	138,26	132,24	160,67
(H ₅ J) _T -1	235,23	220,6	207,33	204,6	201,75	202,8	217,77
Jelatin	459,26	320	261,74	267,11	272,4	310	347,62

EK-17. (H₅J)_Y ve PHEMA Disk Hidrojellerine Ait Bozunma Sonuçları

Gün	(H ₅ J) _Y -9	(H ₅ J) _Y _7	(H ₅ J) _Y -5	(H ₅ J) _Y -3	(H ₅ J) _Y -1	PHEMA
0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	2,94	5,96	0
3	0	0,74	1,6	4,41	11,02	2
7	0	1,2	3,8	10,18	14,37	2,66
14	0,62	2,56	6,4	15,11	21,29	2,66
18	1,87	2,9	9,02	19,7	25,5	2,66
21	2,48	4,7	10,8	20,6	30	2,66
28	3,73	5,64	13,5	22,06	36,4	3
34	3,73	6,4	16,22	22,9	40,12	3,33
40	4,1	6,89	17,4	25	43,7	3,45
50	4,3	7,12	17,95	25,3	44,2	3,45
60	4,35	7,2	18,8	27,12	44,64	3,45

EK-18. (H₅J)_T ve Jelatin Disk Hidrojellerine Ait Bozunma Sonuçları

Gün	(H ₅ J) _{T-9}	(H ₅ J) _{T-7}	(H ₅ J) _{T-5}	(H ₅ J) _{T-3}	(H ₅ J) _{T-1}	Jelatin
0	0	0	0	0	0	0
1	0	0,53	0,96	1,28	0,89	0
3	0	0,53	1,46	1,28	2,04	0
7	0	1,06	2,39	2,56	6,33	0
14	0,96	1,59	3,94	2,99	12,7	4,23
18	1,74	2,65	6,86	5,13	16,42	9,6
21	2,88	2,65	7,84	9,2	19,6	17,74
28	3,12	3,7	10,78	11,18	26,8	32,5
34	3,27	4,15	11,76	14,55	29,6	45,3
40	3,5	4,76	12,3	15,75	30,1	62,08
50	3,55	4,76	12,3	16,5	30,1	84,3
60	3,55	4,76	12,73	18,8	30,25	100

EK-19. (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT Hidrojellerine Ait Naproksen Sodyum Toplam Salım Sonuçları

Saat	(AJ) ₂	(AJ) ₂ -MMT
0	0	0
1	13,97	12,11
2	23	17,61
3	28,39	20,14
4	34,89	24,8
5	36,08	26,27
6	38,23	28,99
8	43,77	30,86
12	49,52	36,7
16	57,9	40,4
20	60,57	42,58
24	61,26	46,04
36	60,8	47,11
48	61,58	47,58

EK-20. (H₅J)_Y-3 ve (H₅J)_T-3 Hidrojellerine Ait Naproksen Sodyum Toplam Salım Sonuçları

Süre	(H ₅ J) _Y -3	(H ₅ J) _T -3
0	0	0
1	10,24	6,7
2	16,5	10,7
3	21,5	13,5
4	25,7	16,6
5	29,3	19,5
6	34,1	21,3
7	37,2	24,8
8	40,6	26,7
10	46	31
12	50	34,7
14	55,6	38,8
16	60,4	42,3
18	63,8	44,8
24	70,5	50,3
26	71,7	51,8
28	72,6	53
30	74,2	55,1
36	75,8	58,3
48	78,3	62
60	80,2	64,7
72	80,7	65,5

EK-21. (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT Hidrojellerinin Naproksen Sodyum Salım Kinetiği Sonuçları

ln t	(AJ) ₂	(AJ) ₂ -MMT
4,094	-1,301	-1,268
4,787	-1,032	-0,996
5,193	-0,822	-0,859
5,481	-0,687	-0,732
5,703	-0,582	-0,634
5,886	-0,484	-0,565
6,174	-0,369	-0,433
6,579	-0,226	-0,269

EK-22. (H₅J)_{Y-3} ve (H₅J)_{T-3} Hidrojellerinin Naproksen Sodyum Salım Kinetiği Sonuçları

ln(t)	(H ₅ J) _{Y-3}	(H ₅ J) _{T-3}
4,09	-2,064	-2,278
4,787	-1,589	-1,812
5,193	-1,324	-1,582
5,481	-1,144	-1,373
5,703	-1,013	-1,212
5,886	-0,861	-1,123
6,04	-0,774	-0,971
6,174	-0,687	-0,897

EK-23. (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT Hidrojellerine Ait Sefazolin Sodyum Toplam Salım Sonuçları

Saat	(AJ) ₂	(AJ) ₂ -MMT
0	0	0
1	22,75	19,15
2	32,85	25,4
3	40,75	29,55
4	44,65	35,5
5	45,95	36,05
6	47,8	37,15
12	48,33	37,6
24	49,6	37,85
36	48,8	36,49
48	48,25	36,2

EK-24. (H₅J)_{Y-3} ve (H₅J)_{T-3} Hidrojellerine Ait Sefazolin Sodyum Toplam Salım Sonuçları

Saat	(H ₅ J) _{Y-3}	(H ₅ J) _{T-3}
0	0	0
1	10,75	12,65
2	19,05	19,3
3	23,3	22,1
4	26,65	28,45
5	32,05	31,2
6	32,3	32,6
24	45,15	45,49
48	48,2	47,7

EK-25. (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT Hidrojellerinin Sefazolin Sodyum Salım Kinetiği Sonuçları

ln(t)	(AJ) ₂	(AJ) ₂ -MMT
4,09	-0,76	-0,684
4,787	-0,392	-0,402
5,193	-0,227	-0,25
5,481	-0,099	-0,127
5,703	-0,027	-0,051
5,886	0,019	-0,009

EK-26. (H₅J)_Y-3 ve (H₅J)_T-3 Hidrojellerinin Sefazolin Sodyum Salım Kinetiği Sonuçları

ln(t)	(H ₅ J) _Y -3	(H ₅ J) _T -3
4,09	-1,217	-1,171
4,787	-0,945	-0,949
5,193	-0,773	-0,813
5,481	-0,659	-0,691
5,703	-0,575	-0,598
5,886	-0,507	-0,535
6,579	-0,28	-0,312
7,272	-0,077	-0,112

EK-27. (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT Hidrojellerine Ait Pridoksin Toplam Salım Sonuçları

Saat	(AJ) ₂	(AJ) ₂ -MMT
0	0	0
1	22,08	14,88
2	39,28	27,84
3	49,96	35,92
4	59,28	43,04
5	65,28	49,68
6	69,44	53,16
12	76,96	60,12
24	77,52	64,52
36	77,9	64,88
48	78,48	65,16
72	79,56	65,84

EK-28. (H₅J)_Y-3 ve (H₅J)_T-3 Hidrojellerine Ait Pridoksin Toplam Salım Sonuçları

Saat	(H ₅ J) _Y -3	(H ₅ J) _T -3
0	0	0
1	17,16	20,6
2	29	36,92
3	35,84	45,28
4	42,84	51,04
5	48,28	54,88
6	52,24	58
12	70,4	67,16
24	75,2	68,8
36	78	69,96
48	79,56	70,2
72	80,2	70,52

EK-29. (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT Hidrojellerinin Pridoksin Salım Kinetiği Sonuçları

ln(t)	(AJ) ₂	(AJ) ₂ -MMT
4,09	-1,182	-1,487
4,787	-0,706	-0,911
5,193	-0,465	-0,606
5,481	-0,294	-0,425
5,703	-0,198	-0,282
5,886	-0,126	-0,194

EK-30. (H₅J)_Y-3 ve (H₅J)_T-3 Hidrojellerinin Pridoksin Salım Kinetiği Sonuçları

ln(t)	(H ₅ J) _Y -3	(H ₅ J) _T -3
4,09	-1,382	-0,901
4,787	-1,017	-0,647
5,193	-0,805	-0,463
5,481	-0,627	-0,343
5,703	-0,508	-0,251
5,886	-0,429	-0,195
6,579	-0,084	0,0268

EK-31. (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT Hidrojellerine Ait Mg Toplam Salım Sonuçları

Saat	(AJ) ₂	(AJ) ₂ -MMT
0	0	0
1	0,2418	0,2666
2	0,256	0,7068
3	1,0666	1,1878
4	1,6504	1,6168
5	1,9652	1,8328
6	2,3352	2,3608
9	3,356	3,8116
12	4,224	4,613
18	4,7438	5,056
24	5,025	5,302
36	5,178	5,438
48	5,262	5,56

EK-32. (H₅J)_Y-3 ve (H₅J)_T-3 Hidrojellerine Ait Mg Toplam Salım Sonuçları

Saat	(H ₅ J) _Y -3	(H ₅ J) _T -3
0	0	0
1	0,715	0,6614
2	1,1174	1,0668
3	1,6382	1,7764
4	1,7022	2,6548
5	1,9184	3,2504
6	2,1848	3,5768
9	3,362	4,89
12	4,124	6,2414
18	5,6	7,522
24	7,098	8,104
36	7,746	8,22
48	7,864	8,432

EK-33. (AJ)₂ ve (AJ)₂-MMT Hidrojellerinin Mg Salım Kinetiği Sonuçları

ln(t)	(AJ) ₂	(AJ) ₂ -MMT
4,09	-2,88	-2,938
4,787	-2,023	-2,063
5,193	-1,596	-1,543
5,481	-1,259	-1,295
5,703	-1,099	-1,109
5,886	-0,812	-0,857
6,579	-0,119	-0,187

EK-34. (H₅J)_Y-3 ve (H₅J)_T-3 Hidrojellerinin Mg Salım Kinetiği Sonuçları

ln(t)	(H ₅ J) _Y -3	(H ₅ J) _T -3
4,09	-2,398	-2,545
4,787	-1,951	-1,967
5,193	-1,668	-1,557
5,481	-1,53	-1,286
5,703	-1,411	-1,093
5,886	-1,281	-0,957
6,579	-0,645	-0,411
7,272	-0,132	-0,0396



Gazili olmak ayrıcalıktır