

1. GİRİŞ

Hidrojeller, çok miktarda su absorplayabilme yeteneğine sahip homo veya kopolimerlerden oluşan çapraz bağlı çözünmeyen polimerik ağ yapılar olarak tanımlanabilir (1). Eczacılık, tıp, veterinerlik, ziraat biyomühendislik gibi pek çok sahada giderek vazgeçilmez bir yere sahip olan hidrojellerin gelecekte daha pek çok kullanım alanında yer alacağı görülmektedir.

Hidrojel hazırlanmasında çeşitli teknikler kullanılmaktadır. Bu tekniklerden en sık kullanılanı polimerleşmenin iyonlaştırıcı radyasyonla başlatılması tekniğidir (2). Bunun yanı sıra son zamanlarda çeşitli başlatıcıların kullanıldığı kimyasal yolla polimerleştirme tekniği de hidrojel üretiminde öne çıkmaktadır (3,4). İyonlaştırıcı radyasyonun temiz ve yüksek verimde ürün verme avantajına karşın, kimyasal yolla hidrojel üretimi daha ucuz ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir.

Akrilamid (AAm), akrilik asit (AA) ve itakonik asit (IA) monomerleri hidrojel üretiminde sık kullanılan monomerlerdir (5-7). Kolayca polimerleşebilmeleri, kopolimer oluşturabilmeleri, biyouyumlulukları bu monomerlerin tercih edilmesine yol açmaktadır. AA ve IA yapısındaki karboksil grubu hidrofilik ve iyonik hidrojel üretiminde kullanılmalarını sağlamaktadır.

Kontrollü salım, etken maddenin bir sistem içerisinde istenilen sürede, belirlenmiş bir hızda ve gereken miktarda salınacak şekilde tasarımının yapıldığı bir yöntemdir (8). Bu yöntem kullanılarak etken maddenin tek bir uygulama ile uzun süre etkin düzeyde kalması sağlanır. Hidrojellerin son zamanlardaki en önemli uygulamalarından biri kontrollü salım sistemleridir. Bu sistemler için gerekli olan şişme-büzüşme, mekanik, morfolojik, kimyasal vb. pek çok özelliğin aynı hidrojel yapı içinde bir araya gelmesini önemlidir. Bu özellikler çok farklı polimerlerin bir araya gelerek hidrojel oluşturması sayesinde sağlanabilmektedir.

Flukonazol, *Candida Albicans* (*C.Albicans*) mantarının oluşturduğu enfeksiyonlara karşı kullanılan triazol sınıfı antifungal bir ajandır (9). Etki mekanizması mantarların hücresel membranında bulunan ve büyüme için gerekli olan ergosterolün sentezini inhibe etmek şeklindedir. Flukonazol içeren pek çok ticari ilaç oral tablet, oral suspansiyon ve enjeksiyon olarak yaygın bir biçimde kullanılmaktadır.

Biyomalzeme olarak önerilecek formülasyonların biyouyumluluğunu incelemek için mikrobiyal çalışmaların yapılması gereklidir. Bu çalışmalarda genellikle in-vitro ortamda biyomalzeme ile çeşitli mikroorganizmalar temas ettirilir ve malzemenin mikroorganizma üremesine etkisinin incelenir (10). Mikroorganizma seçimi malzemenin vücutta kullanılması önerilen yere uygun olması gerekmektedir.

Sunulan çalışmada farklı bileşimlerde AAm, AA ve IA içeren kopolimerik yapıdaki hidrojellerinin kimyasal başlatıcı kullanarak serbest radikal polimerleşmesi ile sentezlenmesi ve bu hidrojellerin değişen süre, pH ve sıcaklığa karşı şişme davranışlarının incelenmesi amaçlandı. Şişme davranışı vajinal ortama uygun olan hidrojellerden Flukonazol salımı ve bu hidrojellerin *C.Albicans* ile etkileşiminin in-vitro ortamda incelenmesi araştırmanın diğer bir hedefi olarak belirlendi.

2. GENEL BİLGİLER

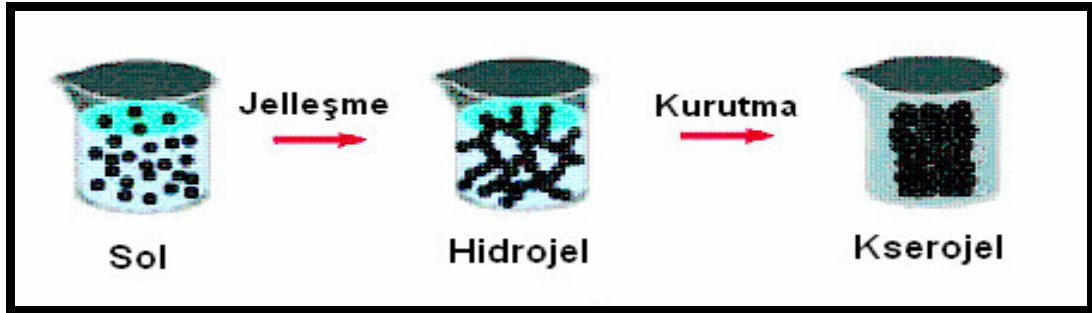
Bu bölümde çalışma konumuzla ilgili genel bilgiler alt başlıklar halinde sunulmuştur.

2.1. Hidrojeller

Bazı maddeler, su içerisine konulduklarında hızlı bir şekilde şişebilme becerisi gösterirler ve şişmiş olan bu yapılarında büyük hacimlerde suyu tutabilirler. Bu malzemeler çapraz bağlanmalarla üç boyutlu ağ yapısındadırlar ve su içerisinde çözünmeden şişebilme özelliğine sahiptirler (11). Hidrojeller, çok miktarda su absorplayabilme yeteneğine sahip homo veya kopolimerlerden oluşan çapraz bağlı çözünmeyen polimerik ağ yapılarıdır (1).

Hidrojeller genellikle hidrofilik polimer moleküllerinden oluşurlar. Kopolimerden oluşan hidrojellerin en azından bir bileşenlerinin hidrofilik özelliğe sahip olması gereklidir. Bu hidrofilik polimer moleküllerinin çapraz bağlanmaları ya kimyasal bağlarla ya da iyonik etkileşme, hidrojen bağı veya hidrofobik etkileşme gibi diğer kohezyon kuvvetleri ile sağlanmıştır.

Hidrojel terimi suda şişmiş olan madde anlamına gelir. Kurutulmuş olan hidrojel kserojel veya kuru jel olarak adlandırılır. Kurutma işlemi sırasında su jel yapı içerisinde buharlaşır ve yüzey gerilimi jelin büzülmesine sebep olur. Bir kserojel kendi kütlesinin en az % 20 si kadar su alabildiğinde hidrojele dönüşmüş olur (11).



Şekil 2.1. Jel ve kserojelin şematik gösterimi (12)

2.1.1. Hidrojellerin sınıflandırılmaları

Hidrojeller çapraz bağlanma durumlarına, içerdikleri yan gruplara, hazırlama yöntemlerine ve fiziksel yapılarına göre sınıflandırılabilirler. Bu sınıflandırmaların ayrıntıları şöyledir :

- ⊙ Çapraz bağlanma durumlarına göre
 - ▣ Fiziksel hidrojeller
 - ▣ Kimyasal hidrojeller
- ⊙ İçerdikleri yan gruplara göre
 - ▣ İyonik hidrojeller
 - Anyonik
 - Katyonik
 - Poliamfolitik
 - ▣ İyonik olmayan hidrojeller
- ⊙ Hazırlama yöntemlerine göre
 - ▣ Homopolimer hidrojeller
 - ▣ Kopolimer hidrojeller
 - ▣ Çoklu polimer hidrojeller
 - ▣ IPN (interpenetrating networks) hidrojeller

⦿ Fiziksel yapılarına göre

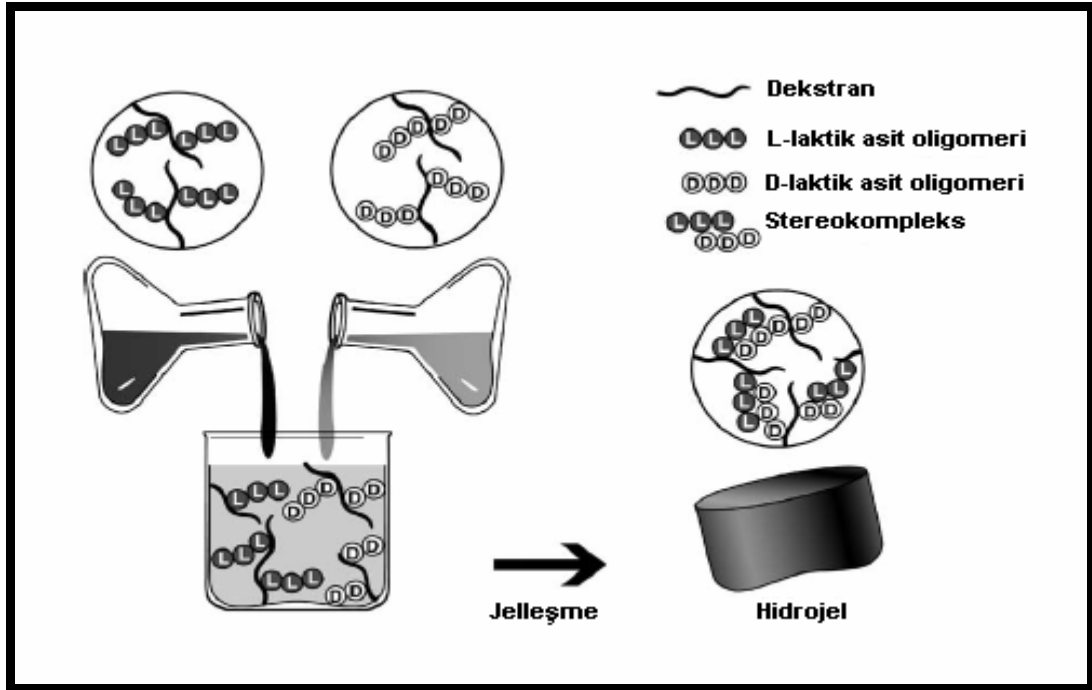
- ▣ Amorf
- ▣ Yarı kristalin
- ▣ Hidrojen bağlı

Bu sınıflandırmada yer alan hidrojel tipleri kısaca aşağıdaki paragraflar boyunca açıklanmıştır :

Fiziksel hidrojeller, fiziksel ağ yapılar, birleşmiş ağ yapılar veya psödo jeller olarak da adlandırılırlar. Bu yapılarda çapraz bağlanma kovalent karakterde değildir. Bu tür hidrojellerde zincir-zincir etkileşimleri söz konusudur. Bu etkileşimler hidrojen bağı, iyonik çekimler, hidrofobik etkileşimler, stereo-kompleks oluşumu, çözücü kompleksleşmesi gibi ikincil kuvvetler olabilir (11). Fiziksel hidrojellerde kovalent çapraz bağlanmalar olmadığından sadece kısa süreler için ağ yapılı biçiminde davranırlar.

Fiziksel hidrojellere örnek olarak verilebilen aljinat, iyonik etkileşimlerle çapraz bağlanan polimerlerin en iyi bilinenidir. Aljinat, glukoranik ve mannuronik asit kalıntıları içeren bir polisakkarittir ve kalsiyum iyonlarıyla çapraz bağlanmıştır (13). Çapraz bağlanma oda sıcaklığında ve fizyolojik pH da gerçekleştirilmiştir. Bu nedenle aljinat jelleri hücre kapsüllenmesi için matris olarak sıkça kullanılır (14).

Stereo-kompleks oluşumuyla fiziksel hidrojel elde edilmesine yönelik çalışmalar literatürde mevcuttur. Bu yöntemle eczacılıkta kullanılan proteinlerin kontrollü serbestleşmesini sağlayan biyobozunur dekstran hidrojelleri elde edilmiştir. Burada önemli olan hidrojinin tamamen sulu bir çevrede oluşturulmasıdır. Organik çözücü kullanımından kaçınılır. Çapraz bağlanma, dekstrana aşıl原因an enantiyomerik laktik asit oligomerleri arasındaki stereo-kompleks oluşumuyla gerçekleşir. Stereo-kompleks oluşumuyla fiziksel hidrojel üretimine örnek Şekil 2.2' de şematik olarak gösterilmektedir (15).



Şekil 2.2. Stereo-kompleks oluşumuyla fiziksel hidrojel üretimi (15)

Kimyasal hidrojeller, kovalent bağlarla çapraz bağlanmış jellerdir. Böylece kovalent bağları birbirinden ayrılmadıkça kimyasal hidrojeller suda veya herhangi bir organik çözücünde çözünmezler. Kimyasal hidrojel oluşturmak için kullanılan en az iki farklı yöntem vardır. Birincisi iki veya çok fonksiyonlu çapraz bağlayıcı madde varlığında suda çözünen monomerlerin polimerleştirilmesi yöntemidir. İkincisi ise suda çözünen polimerlerin fonksiyonel grupları üzerinden tipik organik kimyasal tepkimeler aracılığıyla çapraz bağlanmaları yöntemidir (11). Bu gruplar genellikle $-OH$, $-COOH$ ve $-NH_2$ dir.

İyonik olmayan hidrojeller (nötral hidrojeller) yapılarında iyonik grup içermediklerinden yüksüzdürler. Akrilamid bazlı hidrojellerin son 15 yıl içinde pek çok uygulama alanı oluşturulmuştur. Kopecek ve arkadaşları akrilamid bazlı sistemler üzerinde çalışmış ve örneğin, fotodinamik çapraz bağlamada kullanmak için hidroksipropil metakrilat bazlı kopolimerler ve hidrojeller geliştirmişlerdir (16). Bu tür polimerler tümörlerin fotodinamik tedavisinde kullanılabilme potansiyeline sahiptirler.

Poli(etilen oksit) (PEO) hidrojenleri, belirli biyolojik ilaç serbestleşme uygulamalarında son birkaç yıldan beri önemli derecede dikkat çeken malzemelerdir. Radyasyonla apraz bağlanan PEO hidrojenleri hazırlanmış; bunların gözenek boyutları ve ilaç difüzyon davranışları ayrıntılarıyla analiz edilmiştir (17). Poli(vinil alkol) (PVA) de son zamanlarda yapılan çalışmalarda dikkat çeken bir başka polimerdir. PVA hidrojenleri iyi karakterize edilmiş olup, değişik çalışmalarda bu yapılardan etken madde nakli incelenmiştir (18).

İyonik hidrojenler anyonik, katyonik ve amfolitik hidrojenler olarak üçe ayrılırlar. pH a bağlı şişme davranışı gösteren hidrojenler yapılarında bulunan iyonik ağ yapılardan dolayı şişerler. Bu iyonik ağ yapılar hem asidik hem de bazik gruplar içerirler. Uygun pH ve iyonik şiddetteki sulu ortamda bu gruplar iyonize olur ve jelde sabit yükler meydana getirirler. Elektrostatik itme kuvvetlerinin sonucu olarak ağ yapı içerisindeki çözücü alımı artar (19).

Anyonik hidrojenler, karboksilik veya sülfonik asit gibi gruplar içeren negatif yüklü hidrojenlerdir. Bunlar dış ortam pH sına bağlı olarak dinamik ve denge şişme davranışlarında ani veya kademe kademe değişimler gösteren şişmiş polimerik ağ yapılardır. Bu jellerde iyonlaşma, ortam pH sı iyonlaşacak grubun pK_a değerinin üzerinde olduğu zaman meydana gelir. İyonlaşma derecesi arttığında (artan sistem pH sında) sabit yüklerin sayısı artar ve buna bağlı olarak zincirler arasındaki elektrostatik itme kuvvetleri büyür. Bu da ağ yapının artan hidrofilik özelliğe sahip olmasına neden olur ve yüksek şişme oranları elde edilir (20).

Katyonik hidrojenler, amin gibi bazik gruplar içeren pozitif yüklü hidrojenlerdir. Bu gruplar, iyonlaşacak grupların pK_b değerinin altındaki pH larda iyonlaşırlar. Böylece düşük pH ortamında iyonlaşma artar ve bu da elektrostatik itme kuvvetlerinin artmasına neden olur. Hidrojel giderek hidrofilik hale gelir ve yüksek seviyelere kadar şişer (20). Literatürde katyonik hidrojenlerle ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan biri de immobilize edilmiş glikoz oksidaz ve katalaz içeren poli(etilen glikol) (PEG)

aşılannış katyonik hidrojel­lerle yapılmıştır. Dietilaminoetil metakrilat (DEAEM) ın katyonik komonomer olarak kullanıldığı hidrojel­ler hazırlandıktan sonra karakterize edilmiş ve daha sonra değişik pH şartlarında bunların denge ve dinamik şişmeleri çalışılmıştır (21).

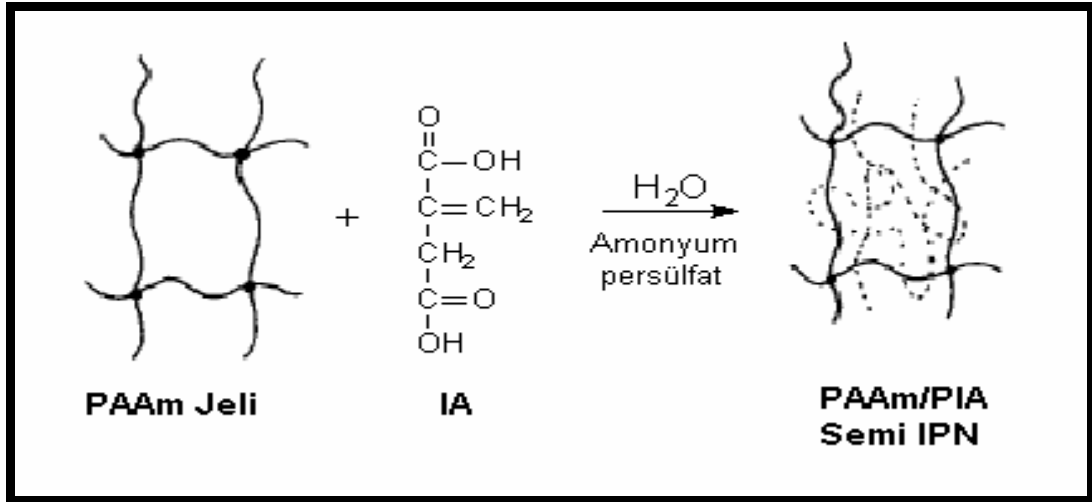
Poliamfolitik hidrojel­ler, hem pozitif hem negatif monomer gruplarından oluşun çapraz bağlı polimerik ağ yapılarıdır (22).

Homopolimer hidrojel­ler, tek tip hidrofilik monomer birimlerinden oluşun çapraz bağlı ağ yapılarıdır. Poli(2-hidroksi etil metakrilat) (PHEMA) ,poli hidroksi alkil metakrilatlar arasında sıklıkla çalışılan ve birçok uygulama alanı bulunan homopolimer bir hidrojeldir (23,24).

Kopolimer hidrojel­ler, içlerinden en az bir tanesi hidrofilik olacak şekilde iki komonomerin çapraz bağlanmasından oluşun yapılarıdır. Bu tür hidrojel­lere, poli(AAm-ko-IA) ve poli(AA-ko-IA) ile yapılan çalışmalar örnek olarak verilebilir (25,26).

Çoklu polimer hidrojel­ler ise üç veya daha fazla monomerdan oluşun yapılarıdır (27).

Interpenetrating network (IPN) yani iç içe geçmiş polimerik ağ yapılı hidrojel­ler, her biri ağ yapısı biçiminde olan iki polimerin birleştirilmesi olarak tanımlanır. Bu yapılardan en az biri diğerinin varlığında sentezlenir ve/veya çapraz bağlanır. PAAm ve poli(itakonik asit) (PIA) in amonyum persülfat (APS) başlatıcısı eşliğinde oluşturduğu IPN nin şematik tepkimesi Şekil 2.3 de sunulmuştur (28).



Şekil 2.3. PAAm ve IA dan oluşan IPN nin şematik oluşumu (28)

Amorf hidrojellerde makromolekül zincirleri gelişigüzel yerleşmiştir.

Yarı-kristalin hidrojellerde yapı içerisinde makromolekül zincirlerinin düzenli yerleştiği kristalin kısımlar mevcuttur.

Hidrojen bağlı yapılarda üç boyutlu yapı, hidrojen bağlarıyla oluşmuştur.

2.1.2. Hidrojellerin hazırlanması

Hidrojellerin hazırlanmasında aşağıdaki teknikler izlenebilir (29):

- ④ Katı veya çözünmüş haldeki polimerlerin çapraz bağlanması ve sonradan su veya uygun bir biyolojik çözücüde şişmeye bırakılır;
- ④ Bir ya da daha çok tek veya çok fonksiyonlu monomerler çapraz bağlayıcı eşliğinde birlikte kopolimerleştirilip uygun bir çözücü ortamında şişmeye bırakılır.

Hidrojel hazırlanması kimyasal veya iyonlaştırıcı radyasyonla başlatma yöntemlerinden birinin kullanılması ile gerçekleştirilebilir.

Kimyasal yollarla hidrojellerin hazırlanmasında monomer veya polimer ile birlikte bir miktar çapraz bağlayıcı da kullanılmaktadır. Çapraz bağlayıcı olarak kullanılabilecek maddeler, üzerinde hidroksil grupları ile birlikte iki veya daha çok fonksiyonlu gruplar içeren maddelerdir. Formaldehit, asetaldehit ve glutraldehit gibi aldehytler, maleik asit (MA), okzalik asit, dimetilüre, poliakrolein, etilenglikoldimetakrilat (EGDMA), etilenbisakrilamid, diizosiyanatlar, divinilsülfat ve seryum içeren redoks sistemleri çapraz bağlayıcı olarak kullanılabilmektedir (30).

Kimyasal yolla hidrojel oluşumunda kopolimerleşme/çapraz bağlanma tepkimeleri başlatıcı bir madde ile başlatılır. Bu tür tepkimelerde anyonik ve radikalik başlatıcıların her ikisi de kullanılabilir. En çok kullanılan başlatıcılar, azobisisobutironitril (AIBN) ile benzoil, kümil peroksit gibi peroksitlerdir (31).

İyonlaştırıcı radyasyon, suda ve havada basit molekülleri iyonlaştıracak kadar yeterli enerji taşıyan elektromanyetik yayınımdır. Elektron yayınlı ışınım ile γ yayınlı ışınım, hidrojellerin eldesinde kullanılmaktadır (32).

İyonlaştırıcı radyasyonun çözeltiler üzerine etkisi iki şekilde değerlendirilir. Çözünen madde, radyasyonla doğrudan etkileşerek aktifleşebilir (direct effect, dolaysız etki) veya çözücünün radyoliz ürünlerinin ikincil etkisi ile aktifleşebilir (indirect effect, dolaylı etki).

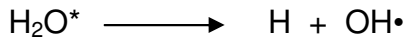
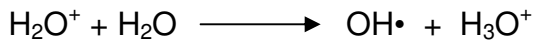
Radyasyonun dolaysız etkisinde, ışın enerjisinin absorpsiyonu ve bu yolla oluşan iyonlaşma/uyarılma, ışınlanan maddenin kendisinde olur. Bu etki ya saf sistemlerde ya da yüksek derişimlerdeki çözeltilerde takip edilir.

Dolaylı etkide, ışınların enerjisi çözücü örneğin biyolojik sistemlerde su tarafından absorbe edilir. Bunun sonucu ortamda radyoliz ürünleri oluşur ve bunlar aynı ortamdaki çözünmüş maddelerle tepkimeye girerek kimyasal değişikliklere neden olurlar. Sulu sistemleri ışınlamada meydana gelen reaksiyonlar, çok detaylı olarak çalışılmıştır (33). Suyun γ ışınları ile

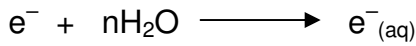
ışınlanması sırasında iyonlaşma yoluyla su radikal katyonları (H_2O^+), elektronlar ve elektronik uyarılmış su molekülleri (H_2O^*) oluşur.



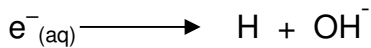
Su radikal katyonu kendisini çevreleyen su molekülleriyle çok hızlı reaksiyona girerek (yaklaşık 10^{-13} saniyede) bir $\text{OH}^\bullet$ radikali ve bir hidronyum iyonu oluşturur (34). Uyarılmış su molekülü ise bir H atomu ve bir $\text{OH}^\bullet$ radikale bozunur.



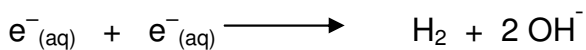
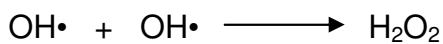
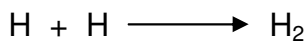
Oluşan elektronların hızı yavaşlar ve hidrate olurlar.

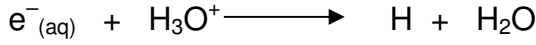
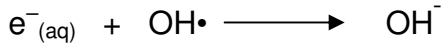
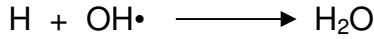


Hidrate olma zamanının çok kısa olması gerekir, çünkü hidrate olmamış elektronların su içindeki reaksiyonları bugüne kadar gözlenmiştir. Hidrate olmuş elektron oldukça kararlı bir taneciktir ve kendisini çevreleyen su molekülleri ile reaksiyona girerek H atomları ve OH^- iyonları oluşturur.



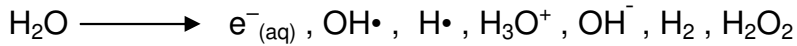
Oluşan tanecikler birbirleriyle reaksiyona girerler (35).





Birbiriyle reaksiyona girmeyen tanecikler ve yukarıdaki reaksiyonlarda oluşan ürünler difüzyon yoluyla yayılarak ortamda çözünmüş olan maddeler ile reaksiyona girebilirler.

Sonuçta, suyun γ radyolizi aşağıdaki şekilde özetlenebilir:



Suyun belirtilen radyoliz ürünleri içinde özellikle radikalik türler kendileri ile temasta bulunan çözünmüş maddelerle kolayca etkileşirler.

Radyasyonun makro moleküller tarafından soğurulması ile polimerlerde de uyarılma ve iyonlaşma oluşur. Eğer radyasyonun taşıdığı enerji iyonlaşma potansiyelinden fazla ise iyonlaşmadan sonra serbest radikaller oluşur. Daha önce oluşan radikaller polimer radikalleri ile etkileşebilirler. Bu basamak birleşme olarak adlandırılır. Ancak oluşan serbest radikaller, polimer zincirleri ve ağ yapıyı oluşturabilirken, aynı zamanda polimer zincirlerine de zarar vererek küçük zincirler oluşmasına yol açar ve zincir kesilmesi oluşturur. Bu bir anlamda da bozunmadır.

Radyasyon polimerleşmesi ile hidrojel üretimi son yıllarda sıklıkla başvurulan yöntemdir ve başarılı sonuçlar vermektedir (36).

2.1.3. Hidrojellerde suyun konumu

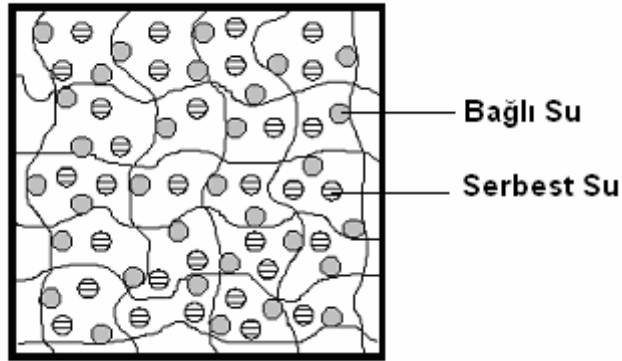
Çapraz bağlı homo veya kopolimerik yapıların hidrojel olarak tanımlanabilmesi için daha önce de belirtildiği gibi yapısında $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}$ v.b. gibi hidrofilik fonksiyonel grupların bulunması gerekir

(30). Bu gruplar su ile etkileşerek hidrojen bağları oluştururlar. Bağlı duruma geçen su ile çevrilen hidrofilik gruplardan dolayı jelin hacmi ve kütlesi artar, jel şişmeye başlar. Bir jeldeki hidrofilik grupların fazlalığı şişmeyi daha da çok artırır.

Şişmiş bir hidrojelde üç tür su bulunmaktadır (37,38):

- Ⓐ Bağlı su; polimerin polar grupları ile hidrojen bağları yapan sudur.
- Ⓑ Ara yüzey suyu; polimerin hidrofobik grubu çevresinde toplanan sudur. Bağlı su gibi sıkıca bağlı değildir.
- Ⓒ Serbest ya da kütle suyu; çapraz bağlı polimerlerin gözeneklerini dolduran bu su, normal su gibi davranır. Yani bir bağ söz konusu olmadan su molekülleri fiziksel olarak gözenekler içinde yer alırlar.

Hidrojellerdeki suyun konumunun şematik gösterimi Şekil 2.4 de sunulmuştur.



Şekil 2.4. Hidrojellerde suyun konumu

2.1.4. Hidrojellerin şişmesini etkileyen faktörler

Hidrojellerin şişme özelliğini etkileyen en önemli faktörlerden biri çapraz bağlanma oranıdır. Çapraz bağlanma oranı, çapraz bağlayıcının mol sayısının, polimerin tekrarlanan biriminin mol sayısına oranı olarak tanımlanır. Çapraz bağlanma oranının yüksek olması daha çok çapraz

bağlayıcının hidrojel yapının içine girmesi demektir. Yüksek çapraz bağlı hidrojellerin yapıları daha sıkidır ve bunlar düşük çapraz bağ oranlarına sahip olanlara nazaran daha az şişerler. Çapraz bağlanma polimer zincirinin hareketini engellemekte ve bunun sonucunda da hidrojin şişme oranı azalmaktadır.

Polimerin kimyasal yapısı hidrojellerin şişme oranını etkileyen bir başka etkidir. Hidrofilik gruplara sahip olan hidrojeller, hidrofobik grup içerenlerle kıyaslandığında daha yüksek derecede şişerler. Hidrofobik gruplar, suyun bulunduğu ortamlarda kendi içlerine kapanarak su moleküllerinin yapıya nüfuz etmesine engel olurlar.

Çevreye duyarlı hidrojellerin şişme özellikleri spesifik uyarılardan etkilenebilir. Sıcaklığa duyarlı hidrojeller şişme ortamında olabilecek sıcaklık değişimlerinden etkilenirler. Ortamın iyonik şiddet ve pH sındaki değişiklikler ise iyonik şiddet ve pH ya duyarlı hidrojellerin şişme özelliklerini etkiler. Daha bir çok spesifik uyarı, diğer çevreye duyarlı hidrojellerin şişme davranışlarını etkileyebilir (20).

2.1.5. Hidrojellerin şişme dinamiği

Hidrojellerin şişme kinetikleri difüzyon kontrollü şişme (Fick tipi) ve relaksasyon kontrollü şişme (Fick olmayan tip) olmak üzere sınıflandırılabilir. (20).

Muhtelif araştırmacılar şişebilen sistemlerde çözücü ve çözünen madde transportu ile ilgili modeller geliştirmiştir (39-41). Bu modeller tek başlarına tüm deney koşulları hakkında bilgi vermemekte, ancak bir arada ilgili mekanizmanın açıklanmasını sağlamaktadır.

Kontrollü serbestleşme ile ilgili temel eşitlik şöyle verilmektedir (40,42) :

$$M_t/M_\infty = k \cdot t^n \quad [2.1]$$

$$dM_t/Ad_t = n \cdot C_d \cdot k \cdot t^{n-1} \quad [2.2]$$

Bu eşitliklerde M_t , t anında serbestleşen etken madde miktarını ; M_∞ , sonsuz zamanda serbestleşen madde miktarını ; t , serbestleşme zamanını ; k, ilaç/polimer sisteminin yapısal ve geometrik karakteristiklerini içeren kinetik sabiti ; A örneğin serbestleşme yüzey alanını ; C_d madde derişimini ve n etken madde serbestleşme mekanizmasını karakterize eden üstel sayıyı gösterir.

Çizelge 2.1. Difüzyon ile serbestleşme mekanizmasının analizi

n	Çözünen maddenin difüzyon mekanizması	Çözünen madde serbestleşme hızının zamana bağıllılığı (dM_t/d_t)
0.5	Fick difüzyonu	$t^{-0.5}$
$0.5 < n < 1.0$	Fick kanununa uymayan difüzyon (Non-Fickian)	t^{n-1}
1.0	Durum II	Sıfırıncı derece serbestleşme (zamandan bağımsız)
$n > 1.0$	Süper Durum II	t^{n-1}

Camsı polimerlerde geçiş, termodinamik aktivite ve sistem sıcaklığı göz önünde tutularak Fick, Fick olmayan , Durum II veya Süper Durum II geçişi olarak sınıflandırılabilir. Molekül ağırlığı, çapraz bağlanma derecesi, polimerin

dallanma derecesi, termal genleşme katsayıları gibi yapısal pek çok parametre geçiş mekanizmasını etkiler [19,43,44].

Başlangıçta kuru halde bulunan polimer matriksten suda çözünen etken maddenin salımı, su absorpsiyonunu ve sonra etken maddenin şişme kontrollü mekanizma ile desorpsiyonunu içerir. Böylece etken madde içeren camsı polimer matriks içerisine su nüfuz ederek polimeri şişirir ve camsı geçiş sıcaklığını düşürür. Bir çok durumda polimer matrikse girmekte olan çözücü, camsı faz ile kauçuğumsu faz arasında bir sınır oluştururken şişme olayı da devam eder. Etken madde dağılımı açısından bu çözücü sınırı, çözünmemiş kısım ile hidrate olmuş kısmı ayırır. Matriks yapının içerisine giren çözücünün oluşturduğu bu sınırdaki polimer yapının gevşeme hızı ile çözünen etken maddenin difüzyon hızına bağlı olarak, serbestleşme Fick kanununa uyan ve uymayan difüzyon olarak değişir. Fick difüzyonunda, suyun hareket kabiliyeti segmental relaksasyon hızından çok düşüktür.

Polimer yapılar için, genellikle Fick difüzyonu zamanın kare köküne bağlı olarak karakterize edilir. Ayrıca düzlemsel geometride difüzyon hızının zamanla sürekli olarak azalmasından dolayı yürütücü olan derişim gradientinde de sürekli bir düşüş görülmektedir. Durum II geçişinde, suyun hareket kabiliyeti, segmental relaksasyon hızından daha büyüktür. Relaksasyon şişmiş ve plastikleşmemiş olan polimer arasında keskin bir sınırdadır ve bu da hız belirleyen basamaktır. Durum II geçişi tamamen polimer yapının gevşemesine bağlıdır ve zaman ile doğru orantılıdır. Bir çok durumda Fick kanununa uymayan (non-Fickian), anormal difüzyon da denilen orta hal geçerlidir. Bu durumda Fick difüzyonu ile polimer yapı gevşemesi mekanizmaları birlikte bulunur.

Suyun geçiş mekanizması çeşitli deneysel tekniklerle belirlenebilir. Bu tekniklerden en basiti gravimetri tekniğidir. Gravimetrik çalışmalarda Eş. 2.15 e bağlı kalınarak polimere absorblanan su miktarı zamana karşı grafiğe geçirilir. Burada n üsteli 0.5 ise (düzlemsel sistemler için) difüzyon Fick tipidir.

Fick olmayan davranışta $0.5 < n < 1.0$ gözlenmiştir. Birçok uygulamada arzu edilen mekanizma $n=1$ olan sıfırıncı dereceden serbestleşmedir. Çizelge 2.1 de n sayısı ile difüzyon mekanizması arasındaki ilişki gösterilmiştir.

İlaç serbestleşmesini kontrol etmek için Durum II difüzyon mekanizmasını kullanan araştırmacıların çalışmalarında, ilaç şişmemiş matrikste bulunmakta, şişme hududu ilerledikçe ve polimer şiştikçe ilaç serbestleşme hızı artmaktadır. Böylece ilaç serbestleşmesi matriksin şişme hızına uymakta, polimer yapı sıfırıncı dereceden serbestleşme göstermektedir.

2.1.6. Hidrojellerin mekanik özellikleri

Eczacılık uygulamalarında hidrojellerin mekanik özellikleri çok önemlidir. Örneğin, protein gibi hassas bir terapötik ajan içeren bir ilaç serbestleştirme sistemi, sistem dışına çıkana kadar proteinin bütünlüğünü muhafaza etmelidir.

Çapraz bağlanma derecesini değiştirmek hidrojele istenilen mekanik özellikleri kazandırmak için kullanılır. Sistemin çapraz bağlanma derecesini arttırarak sağlam bir jel elde edilebilir. Fakat yüksek derecede çapraz bağlanma daha kırılgan bir yapı meydana getirir. Bundan dolayı oldukça kuvvetli ve bununla beraber elastik bir hidrojel elde etmek için optimum çapraz bağlanma derecesinin belirlenmesi gerekir. Ayrıca kopolimerleşme işlemi ile hidrojin istenilen mekanik özellikleri kazanması sağlanabilir. Hidrojen bağına katkı sağlayacak bir komonomerin yapıya girmesi de hidrojin sağlamlığını arttırabilir (20).

2.1.7. Hidrojellerin sitotoksosite ve in-vivo toksisitesi

Hücre kültürü metotları aynı zamanda hücre içi toksisite testleri olarak bilinirler. Bunlar hidrojellerin toksisitelerini değerlendirmek için kullanılabilirler. Hidrojellerin toksisitelerini değerlendirmek için üç temel test vardır: Bunlar

ekstrakt seyreltme, direkt etkileşim ve agar difüzyonudur. Hidrojel taşıyıcılarla birlikte oluşan toksisite problemlerinin çoğu tepkimeye girmemiş monomerler, oligomerler ve başlatıcılardan meydana gelir. Bundan dolayı hidrojel blokların yapımı için kullanılan çeşitli monomerlerin toksisitelerini anlamak çok önemlidir.

Akrilat ve metakrilat monomerlerinin kimyasal yapılarının ortaya çıkardığı hücre içi toksisite problemini aşmak için yoğun çalışmalar yapılmaktadır (45). Çözüm önerileri daha yüksek polimerleşme verimleri elde etmek veya üretilen hidrojel aşıırı bir şekilde yıkayarak monomerden kaynaklanan toksik etkiyi gidermektir. Herhangi bir başlatıcı olmadan hidrojel oluşturmak da artık başlatıcı sorununu gidermeye yönelik çarelerdendir. Bu problemi ortadan kaldıran en uygun teknik gama ışıması ile polimerleştirmedir (17,46-49)

2.1.8. Hidrojellerin kullanım yerleri

Hidrojeller, teknolojik uygulamalarda yaygın bir kullanım alanına sahiptirler. Yüksek su absorplama kapasitesine sahip oluşları nedeniyle peçete, çocuk bezi, toz bezi, gibi temizlik ürünlerinin yapımında kullanılırlar (50). Jel elektroforezis ve jel kromatografisi gibi moleküler ayırma işlemlerinde “moleküler elek” görevini üstlenmişlerdir.

Hidrojellerin endüstriyel kullanım alanlarına ait genel bazı örnekler Çizelge 2.2 de sunulmuştur (51).

Çizelge 2.2 Jellerin teknolojik uygulamaları

Kullanım alanı	Örnek
Mekanik-kimyasal sistemler	Robotlar; Yapay kas ve kas sistemleri
Sensörler	Sıcaklık duyarlı sensörler; pH duyarlı sensörler; Çözücü bileşimine duyarlı sensörler; Elektriksel alana duyarlı sensörler
Seçimli pompalar	Yağ geri kazanımı; Biyolojik ürünlerin yoğunlaşması
Kontrol düğmeleri	Akış hızını ayarlayan; Işık kapayan
Hafızalar ve 3-boyutlu display üniteleri	
Kontrollü biyoreaktörler	İlaç salım sistemleri

Hidrojeller, Çizelge 2.2 de gösterilen teknolojik uygulamaların yanında, çevre kirliliğinde kirlilik yaratıcı iyonların ortamdaki uzaklaştırılmasında, ekonomik değeri fazla olan ağır metal iyonlarının çeşitli ortamlardan geri kazanılmasında, dehidrate yağ ve yakıtlarda üste çıkan maddelerin pıhtılaşma ve koyulaştırılmasında ve analitik yöntemlerle tayin edilebilme sınırının altındaki eser miktardaki iyonların ön deriştirme işlemi amacı ile de kullanılmaktadır. AAm ve N,N-dimetilakrilamidin divinilbenzenle olan çapraz bağlı kopolimerleri ile bir takım doğal polimerlerin bazı monomerlerle olan çapraz bağlı, suda çözünmeyen kopolimerlerinin ağır metal iyonlarının uzaklaştırılmasında kullanıldığı bilinmektedir (52).

Son yıllarda çevre kimyasının önemli bir problemi olan su kirliliğine çözüm amacı ile AAm-MA ve AAm-IA hidrojellerinin UO_2^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{3+} iyonlarının ve boyarmaddelerinin tutulmasında kullanımı araştırılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir (53,54).

Hidrojellerin diğer bir kullanım alanı suni kar üretimidir. Kayak bölgelerinde donmuş yüzeyleri oluşturabilmek için kullanılan suni kar; su, doğal kar (veya saf yüzey buzunun) bir süper absorban hidrojel ile karıştırılmasıyla ve karışımın dondurulmasıyla elde edilir. Karışım dondurulmadan önce hava ile temas ettirilir. Kar, bir kar tabancası ile direkt olarak kayak alanına yayılır. Sert kar akrilik asit ile akrilamidin çapraz bağlayıcı içeren ortamda polimerleşmesiyle elde edilirken, yumuşak kar az oranda çapraz bağlı poliakrilatlardan elde edilir (55).

2.1.9. Biyomalzeme olarak hidrojeller

Hidrojeller günümüzde biyotıp (yapay organ yapımı, kornea, doğuştan gelen kemik hastalıklarının tedavisinde, homojen materyal olarak kulak zarı tıkacı, sentetik kıkırdak, safra ve yemek borusu yapımı) (56), biyomühendislik, eczacılık, veterinerlik, gıda endüstrisi (son kullanma tarihi geldiğinde renk değiştiren gıda ambalajlarının üretimi) (57) ve tarımsal savaşım alanlarında başarı ile kullanılmaktadır.

Hidrojellerin biyomalzeme olarak kullanımındaki avantajları aşağıdaki gibi verilebilir:

- Hidrojeller suda çözünen maddeler için geçirgen olduklarından atık monomerler, başlatıcılar, katalizörler, stabilizörler ve diğer safsızlıklar yapıdan kolaylıkla ayrılabilir.
- Hidrojeller, vücut sıvılarına karşı az ya da çok geçirgen olduklarından besin ve oksijen gibi yararlı maddelerin geçişine engel oluşturmazlar.

- Hidrojeller yumuşaktır. Hidrojel implant etrafında oluşan doku kapsül (tabaka) ince ve yeteli sağlamlıkta olduğundan kalınlaşma eğilimi göstermez.
- Hidrojellerin çevredeki dokularla sürtünmesi azdır. Bu, özellikle fazla miktarda su geçiren hidrojeller için geçerlidir.
- Hidrojeller, mukoza zarı ve dokulara düşük yapışma gösterirler.
- Kurutulmuş hidrojeller fazla miktarda su absorplayabildikleri için, aşırı miktardaki vücut sıvısının atılmasında kullanılabilirler.
- Hidrojeller şişerken sadece hacimlerini arttırmazlar, aynı zamanda absorpladıkları su plastikleştirici bir madde gibi davrandığından daha yumuşak bir özelliğe sahip olurlar.
- Şişmiş hidrojeldeki suyun bir kısmı, jel yapıda belli büyüklükteki moleküller (özellikle ilaçlar) için difüzyon yolları sağlar. Polimerik ağ yapı ise, sahip olduğu örgü nedeniyle büyük moleküller, hücreler ve bakteriler için bir bariyer gibi davranmaktadır.

Hidrojeller gözenekli süngerimsi yapıda, gözeneksiz jeller halinde, optikçe geçirgen filmler şeklinde yada sıvı olarak çeşitli biyomalzemelerin yüzeyini kaplama işinde kullanılabilirler (58).

Hidrojeller yüksek oranda su tutucu olmaları nedeniyle tarımsal alanda gübrelerin denetimli salımlarında (59), tarımsal ilaçların denetimli salımlarında (60,61), endüstride yağ ve petrol içerikli sulu atıklardan saflaştırma işlemlerinde kullanılabilmektedir. Ayrıca suyun uzaklaştırılması işlemlerinde su tutucu olarak (62,63) ve hastane atıklarından suda çözünebilen yada hidrojel ile uyumlu olarak soğurabileceği bazı fizyolojik (kan, üre vb.) sıvıların soğurulması (64,65) gibi çok yararlı uygulamaları bulunmaktadır.

Sentetik hidrojeller içinde kullanım alanı en geniş olanı Poli(hidroksi alkil metakrilat) tipindeki polimerlerlerdir. Bu sınıfa giren polimerler PHEMA, Poli(gliseril metakrilat) (PGMA), Poli(3-hidroksi propil metakrilat) (PHPMA) dır.

PHEMA hidrojelleri ilk defa 1936 yılında Dupont firmasında çalışan bilim adamları tarafından elde edilmiştir (66). Fakat PHEMA nın çapraz bağlayıcılar varlığında ve sulu çözeltilerde monomerlerden elde edilmesi ilk defa Wichterle ve Lim tarafından 1960 yılında gerçekleştirilmiştir (67).

Wichterle ve Chromecek 1965 yılında yaptıkları çalışmalarda, HEMA nın çapraz bağlayıcılarla ve oluşan polimer için iyi çözücülerin varlığında polimerleştirildiğinde optikçe geçirgen (homojen) jellerin elde edildiğini; eğer monomer ve polimer için zayıf çözücü kullanılacak olursa opak ve beyaz görünümlü (heterojen) jellerin elde edilebileceğini gözlemişlerdir (68). Yine Wichterle ve Chromecek yaptıkları çalışmalarda HEMA nın sulu çözeltilerde polimerleştirildiğinde su miktarının hacimce %43 ve altında tutulduğunda elde edilen hidrojellerin homojen özellik gösterirken, su miktarında bu değerin üzerine çıktığında heterojen jellerin elde edilebileceğini göstermişlerdir.

Ticari olarak üretilen PHEMA hidrojelleri antibiyotik (69) ve anti tümör ilaçlarının kontrollü salımı için özel sistemlerin hazırlanmasında, yumuşak kontak lens yapımında (70), üreter protezlerinde (71), hemodiyaliz ve hemoperfüzyon kolonlarının yapımında (72) vb. birçok alanda yaygın olarak kullanılmaktadır.

PHEMA hidrojelleri gibi biyotıp alanında özellikle kan ile sürekli bir arada bulunabilen yüzeylerin hazırlanmasında yaygın olarak kullanılan polimerlerden birisi de PAAm ve PAAm nin N-sübstitiye türevleridir.

PAAm ve N-sübstitiye hidrojelleri genellikle düşük oranlarda çapraz bağlayıcı kullanılarak AAm nin sulu çözeltilerinde serbest radikal polimerizasyonuyla

elde edilmektedir. Elde edilen jeller optikçe geçirgen ve şişme özellikleri çok yüksektir (%95). PAAm hidrojellerinde ağ yapısının oluşumuna suyun etkisi çapraz bağlayıcının katkısından daha fazladır (58).

N-süstitiye PAAm hidrojellerinin hidroliz kararlılığının PAAm hidrojellerine oranla daha yüksek olmasından dolayı N-süstitiye PAAm hidrojelleri daha fazla kullanılmaktadır. Poli(N, N-dietilen akrilamid), Poli(N-akril morfolin), Poli(N-etil akrilamid) ve Poli(n-(2-hidroksi propil) metakrilamid) hidrojellerinin denek hayvanları üzerinde deri altından yapılan çalışmalar sonucunda bu polimerlerin canlı ortam ile çok iyi uyum sağlayabildiği ve dokuyu tahriş edici özelliğinin olmadığı bulunmuştur (73).

Son yıllarda farmasötik, tekstil ve tıp alanında en fazla kullanılan polimerlerden birisi de Poli(vinilprolidon) (PVP) dur. Suda ve birçok polar veya apolar çözücülerde çözünebilen PVP kana verildiğinde toksik ve trombojenik olmayan etkisinden, ayrıca kan ile uyumluluğunun yüksek olmasından dolayı plazma genişletici olarak da kullanılabilmektedir.

Biyouyumluluğu bu kadar yüksek olan PVP nin çapraz bağlı yapılarının da kan ve dokularla olan uyumluluğu oldukça yüksektir. Bu yüzden PVP hidrojelleri yumuşak kontak lens (74), yapay kalp parçaları (75), deri altından kullanılan ilaç serbestleşme sistemlerinin hazırlanmasında (76) ve hemodiyaliz membranlarının yapımında kullanılabilmektedir.

Hızlı şişme gösteren gözenekli hidrojeller, gastrit önleyici aletlerin dizaynında oldukça yararlıdır (77). Gastrit önlenmesi için; bir dahaki kuvvetli gastrit tutulmasına karşı hidrojeller şişmek zorundadır (78).

Hidrojellerin ileri uygulamalarından biri de yapay kasların geliştirilmesidir. Elektro kimyasal uyarıları mekanik işe çeviren hidrojeller insan kas dokusu işlevi görebilir. Bu özellikten yararlanarak yapay kaslar yapılmaktadır (79).

Biyoteknolojik uygulamalarda da, özellikle biyoaktif proteinlerin ayrılmasında hidrojellerden faydalanılmaktadır.

2.2. Akıllı Hidrojeller (Uyarı-Cevap Polimerleri)

Uyarı-cevap polimerleri, çevresel koşullarda meydana gelen küçük dış değişimler karşılığında oldukça büyük ve ani, fiziksel ve kimyasal değişimler gösterebilen polimerler olarak tanımlanırlar (80). Uyarı-cevap polimerleri, akıllı veya çevreye duyarlı polimerler olarak da adlandırılırlar. Bu tür polimer sistemleri, uyarıyı bir sinyal olarak kabul eder, bu sinyalin büyüklüğüne karar verir ve karşılığında zincir konformasyonlarını değiştirirler.

Hidrojel sistemlerinin değişik cevaplar vermesine neden olan uyarılar; fiziksel (sıcaklık, elektrik alan, ışık, basınç, ses, manyetik alan), kimyasal (pH, iyonlar) veya biyolojik/biyokimyasal (biyomolekül) olmak üzere sınıflandırılabilirler. Hidrojeller de bu uyarılara bağlı olarak şu şekilde adlandırılırlar :

- ④ Sıcaklık duyarlı hidrojeller
- ④ pH ya duyarlı hidrojeller
- ④ Elektrik ve manyetik alana duyarlı hidrojeller
- ④ Işığa duyarlı hidrojeller

2.2.1. Sıcaklık duyarlı hidrojeller

İlaç serbestleşme araştırmalarında uyarı-cevap polimer sistemlerinin en fazla çalışılan sınıfı sıcaklığa duyarlı hidrojellerdir (81). Bu tür hidrojellerde, polimer sistemini oluşturan bileşenlerden en az biri çözücü ortamında (bu çözücü birkaç istisna hariç sudur) sıcaklığa bağlı bir çözünürlüğe sahip olmalıdır. Sudaki şişme derecesinde belirgin bir değişiklik gösteren sıcaklığa duyarlı bir hidrojel elde etmek için, bu jeli oluşturan bileşenlerin belli bir sıcaklığın altında veya üstünde çözünmez olmaları gerekir. Bu sıcaklıklara sırasıyla alt

kritik çözünme sıcaklığı (AKÇS) (lower critical solution temperature, LCST) ve üst kritik çözünme sıcaklığı (ÜKÇS) (upper critical solution temperature, UCST) denir (82). İlaç serbestleşme uygulamaları için AKÇS sistemleri daha uygundur.

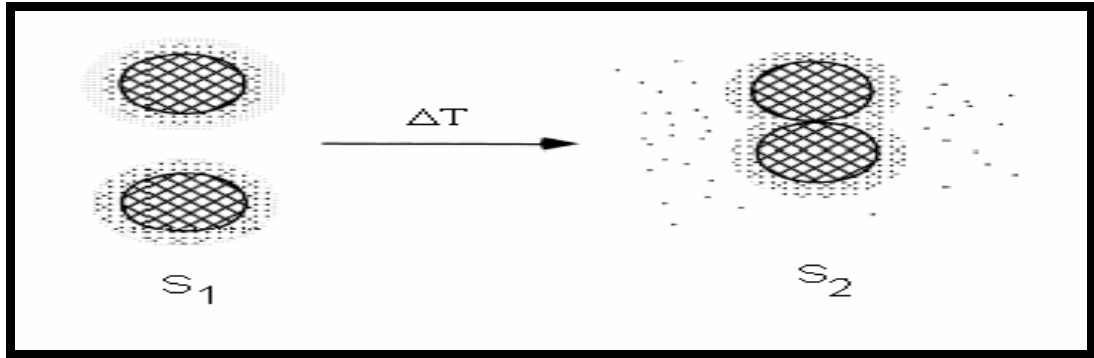
Sıcaklığa duyarlı hidrojeller;

- Ⓐ negatif olarak sıcaklığa duyarlı (negatively thermosensitive),
 - Ⓑ pozitif olarak sıcaklığa duyarlı (positively thermosensitive)
 - Ⓒ sıcaklıkla tersinir jeller (thermally reversible gels, TRG)
- olarak sınıflandırılabilirler (20,83).

Negatif olarak sıcaklığa duyarlı hidrojeller, AKÇS ye sahiptirler. AKÇS, sıcaklık yükseltildiğinde polimer çözeltisinin çözünür halden çözünmez hale dönüştüğü kritik sıcaklıktır. Bu sıcaklıkta polimer çözeltisi tersinir bir faz geçişi gösterir. Böyle bir faz geçişine polimer zincirlerinin hidrofilik/hidrofobik dengesindeki değişiklikler eşlik eder. Polimer AKÇS nin altında hidrofilik karakterdedir fakat bu sıcaklığın üzerine çıkıldığında hidrofobik duruma gelir. Bu tür hidrojeller AKÇS nin üzerine ısıtıldıklarında büzüşürler. Bunun sebebi, AKÇS nin altındaki sıcaklıklarda, polimerin polar grupları ile su molekülleri arasındaki hidrojen bağına katkı sağlayan entalpi terimidir ve bu da polimer zincirlerinin birbirinden ayrışmasını sağlar. AKÇS nin üzerindeki sıcaklıklarda ise entropi terimi (hidrofobik etkileşimler) baskındır ve polimer zincirlerinin yapının içine çökmesine yol açar.

İki fazlı polimer-su sisteminde polimer moleküllerinin bir araya toparlanmasını sağlayan yürütücü kuvvet entropidir (S) ve polimer çözeltilerinin entropisi iki fazlı sistemlerden daha büyüktür. Pozitif ΔS değeri polimerin bir araya toplanma eğilimini sağlayana kadar sisteme sıcaklığın artmasına yol açar. Bu sırada entalpi terimi (ΔH) pozitifdir ve entropi teriminden daha küçüktür. Bu şartlarda birleşmenin serbest enerjisi ($\Delta G = \Delta H - T\Delta S$) negatif olur ve böylece bu sistemde moleküller birleşmeyi tercih ederler. Hidrofobik

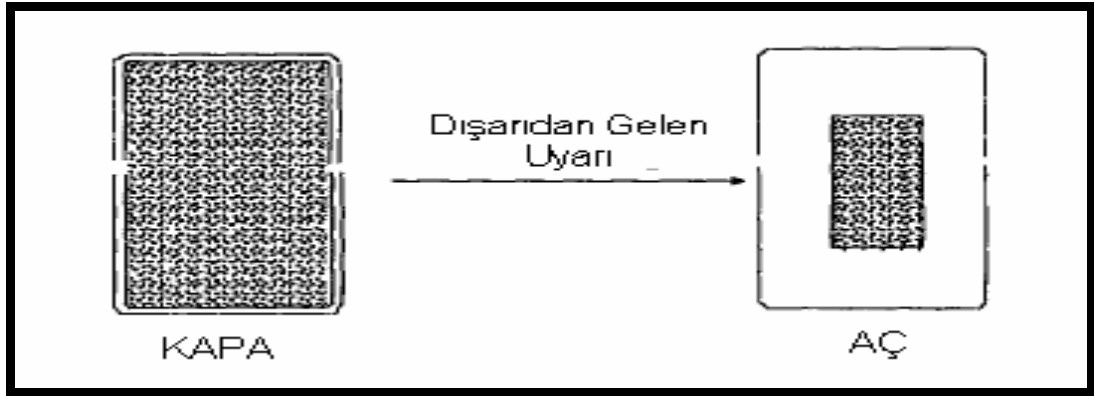
etkileşimin şematik diyagramı Şekil 2.5. de verilmiştir. 1. durumda yapısal su tabakası içeren iki adet asosiye olmamış molekül; 2. durumda ise bir miktar suyun yapısal su tabakasını terk etmesi ile agregate olmuş moleküller şematik olarak gösterilmiştir. Her iki durum için entropiler $S_2 > S_1$ şeklindedir (82).



Şekil 2.5. Hidrofobik etkileşimin şematik gösterimi

Bir kere AKÇS ye ulaşıldığında her bir polimer zinciri önce içlerine kapanır, bir araya toparlanır, çözeltideki ışık saçılımını arttırır ve bulutlanmaya neden olurlar. Bulutlanma noktasına gelindiğinde iki fazın oluşumu gözlenir. Bu fazlardan biri yapısındaki suyun çoğunu bünyesinden uzaklaştırmış olan büzüşmüş jel ve diğeri de suyun kendisidir. Bu şişme-büzüşme özelliği, sıcaklık duyarlı hidrojellerin ilaç serbestleşmesinde kullanılabilmelerine temel oluşturmaktadır (82).

AKÇS sistemleri, ilaçların ve özellikle proteinlerin kontrollü serbestleşmeleri için uygundur. Bu hidrojeller “aç-kapa” ilaç serbestleşmesi (on-off drug release) gösterirler ve düşük sıcaklıklarda açılıp yüksek sıcaklıklarda kapanarak nabız gibi düzenli bir şekilde ilacın serbestleşmesine izin verir (pulsatile delivery) (Şekil 2.6.) (84).

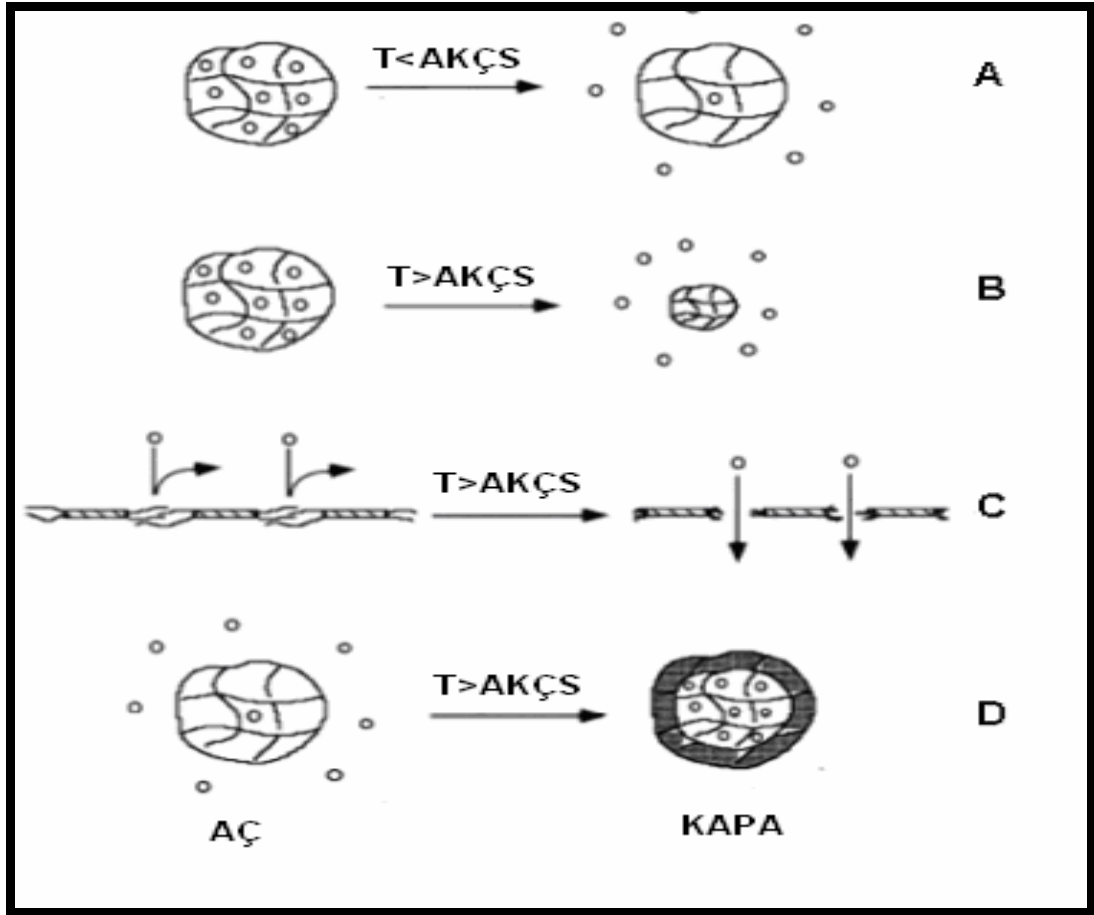


Şekil 2.6. Sıkıştırılmış hidrojelden aç-kapa serbestleşmesinin şematik gösterimi

Sıcaklığa duyarlı hidrojelleri kullanarak ilaç serbestleştirmek için çeşitli yapılar tasarlanmıştır. AKÇS ye dayanarak hazırlanan sıcaklığa duyarlı hidrojellerden ilaç serbestleşme şekilleri Şekil 2.7 de gösterilmiştir (82).

Şekil 2.7.A da görüldüğü gibi içinde hidrofilik bir ilaç bulunan şişmiş bir hidrojel, AKÇS nin altında Fick tipi bir serbestleşme gösterir (85,86).

Buna karşın eğer ilaç hidrofobik karakterde ise, büzülmüş olan jel üzerinden AKÇS nin üstünde Fick tipi bir difüzyonla serbestleşir. Hoffman ve arkadaşları, jelde sıcaklıkla tetiklenen bir büzüşme olduğunda, miyoglobinin ve düşük molekül ağırlıklı çözünenlerin serbestleşme hızlarında değişiklik olabileceğini göstermişlerdir (Şekil 2.7.b) (87,88).



Şekil 2.7. AKÇS ye dayanarak hazırlanan sıcaklığa duyarlı hidrojellerden ilaç serbestleşme tipleri

Eğer bir ilaç hidrojinin AKÇS nin altında yükleniyorsa bu ilaç AKÇS nin üzerinde hidrojinin büzüşmesiyle ortaya çıkan basınçtan dolayı jel yapısında sıkışabilir. Buna benzer bir düşünce gözenekli membranlar içine immobilize edilmiş jellerle gerçekleştirilmiştir (89-91). Burada şişmiş olan hidrojel hem difüzyonu hem de gözeneklerden konveksiyon akışını engeller. Jel büzüştüğü zaman ise geçişe izin verir (Şekil 2.7.c).

Eğer jel heterojen yapıda ise iç kısımdaki çekirdek kısım şişmiş halde bulunurken etrafında yoğun bir başka tabaka oluşabilir ve bu tabaka sanki iç kısmı saran bir kabuk gibi davranır (Şekil 2.7.d). Bu türde bir jel yapısı Okano ve arkadaşları tarafından glikoz-insulin sisteminde kullanılmıştır (92).

N-izopropilakrilamid kopolimerleri P(NIPAAm) genellikle negatif sıcaklık serbestleşmesi için kullanılan polimerlerdir. Sulu bir P(NIPAAm) çözeltisinin alt kritik çözelti sıcaklığı 32,0°C dir ve bu sıcaklığın üzerinde polimer büzüşür (93). Biyomedikal alanında P(NIPAAm) ın bu kadar dikkat çekmesinin nedeni AKÇS sinin uygun olmasıdır. Bu sıcaklık oda sıcaklığı ve vücut sıcaklığı arasında kaldığından P(NIPAAm) ın bu alanda çok fazla uygulaması vardır (94).

Pozitif olarak sıcaklığa duyarlı hidrojeller, ÜKÇS ye sahiptirler. Bu tür hidrojeller ÜKÇS nin altına soğutulduklarında büzüşürler (20). IPN biçiminde oluşturulan bazı hidrojeller pozitif sıcaklık duyarlılığı gösterir yani yüksek sıcaklıklarda şişer, düşük sıcaklıklarda büzüşürler. Poli(akrilik asit) (PAA) ve poliakrilamid (PAAm) in IPN lerinin veya P(AAm-ko-butilmetakrilat) ın şişmesi sıcaklığa pozitif olarak bağlılık gösterir (95). Butilmetakrilat içeriğinin artırılması geçiş sıcaklığını daha yüksek sıcaklıklara taşır. Bu tür hidrojellerin şişmeleri düzenli sıcaklık değişikliklerine karşı tersinirdir. Bu duruma örnek olarak ketoprofenin monolitik bir cihazdan serbestleşmesi verilebilir.

Üçüncü tür sıcaklığa duyarlı hidrojel türü sıcaklıkla tersinir jellerdir (thermally reversible gels, TRG). Eğer hidrojeldeki polimer zincirleri kovalent olarak çapraz bağlanmamışsa, sıcaklığa duyarlı hidrojeller şişme-büzüşme geçişi yerine sol-jel faz geçişine uğrayabilirler. Şöyle ki, bir polimer çözeltisi ortam sıcaklığında serbestçe akan bir sıvı ve vücut sıcaklığında jel halinde bulunabiliyorsa böyle bir sistem istenilen vücut boşluğuna kolayca yerleştirilebilir. Üstelik bu tür bir sistemi ilaç ile birlikte yüklemek istiyorsak ilacı, önceden hazırlanmış olan zararsız bir polimer ile karıştırmamız yeterli olacaktır (82).

TRG ler “ampifilik dengeye dayanan polimerler” olarak da bilinirler. Ampifilik blok kopolimer serilerinin sıcaklığa duyarlı miselleşme davranışı gösterdikleri ve bunların kritik jelleşme sıcaklığının (critical gelation temperature, CGT) üzerinde hidrojel oluşturdukları bilinmektedir. En çok kullanılan TRG,

Pluronics® ve Tetronics® dir ve bunlar poli(etilenoksit)-*b*-poli(propilenoksit)-*b*-poli(etilenoksit) triblok kopolimerinden hazırlanırlar. Oldukça yüksek derişim aralığında bu kopolimer vücut sıcaklığının altında sol-jel faz geçişine ve 50,0°C civarında da jel-sol faz geçişine sahiptirler. Sıcaklıkla tersinir jellerin parenteral uygulamaları için en fazla istenilen özellik biyobozunur olmasıdır. Biyobozunur kapasite eklemek için kopolimer veya terpolimer yapılara biyobozunur poli(L-laktik asit) segmentleri ilave edilir (96).

2.2.2. pH ya duyarlı hidroojeller

Ana zincirde (backbone) iyonlaşabilen gruplar içeren polimerler sulu sistemlerde polielektrolit oluştururlar. pH değıştikçe farklı konformasyonlar sergilemek, biyopolimerlerde görülen genel bir davranıştır (96). pH ya duyarlı tüm polimerler asidik (karboksilik ve sülfonik asit) veya bazik (amonyum tuzları) gruplar içerirler. Bunlar iyonlaşabilen gruplar olup ortam pH sında olan değışiklikler karşısında ya ortamdan proton alırlar ya da ortama proton verirler (83). Zayıf iyonize grupları taşıyan bir polimerde iyonlaşma derecesi, pK_a denilen spesifik bir pH ya gelindiğinde belirgin olarak değışir. Ana zincire asılı grupların net yükündeki bu hızlı değışim polimer zincirlerin hidrodinamik hacimlerinde de bir değışime sebep olur. Büzüşmüş halden genişlemiş hale geçiş, ağ yapının yükünü nötralize eden hareketli karşıt iyonların ortaya koymaları ozmotik basınçla açıklanır (97).

Zayıf polielektrolitlerden oluşan çapraz bağı homopolimerlerin bir çoğu pH ya duyarlı bir davranış gösterirler. Bir kısmına da pH duyarlılığı göstermesi için fonksiyonel gruplar ilave edilir. Hidrofobik olacak şekilde modifiye edilen pH ya duyarlı polimerlerde, yüklü itme kuvvetleri ile hidrofobik etkileşimler arasında hassas bir denge vardır. İyonlaşabilen gruplar protonlandığında polimer ağ yapısı içinde elektrostatik itme kuvvetleri ortadan kalktığından hidrofobik özellikler baskın gelir ve sulu ortamdan polimer zincirlerinin toplanmasına sebep olan hidrofobik etkileşimler için içine katılır (98). Asılı gruplar yüksüz olduğunda pH ya duyarlı polimer sistemlerinde başka bir

büzüşme mekanizması görülür. Bu mekanizmada protonlanan gruptaki hidrojen ile diğer fonksiyonel gruptaki elektron verici atom (oksijen veya azot gibi) arasındaki hidrojen bağı söz konusudur (99).

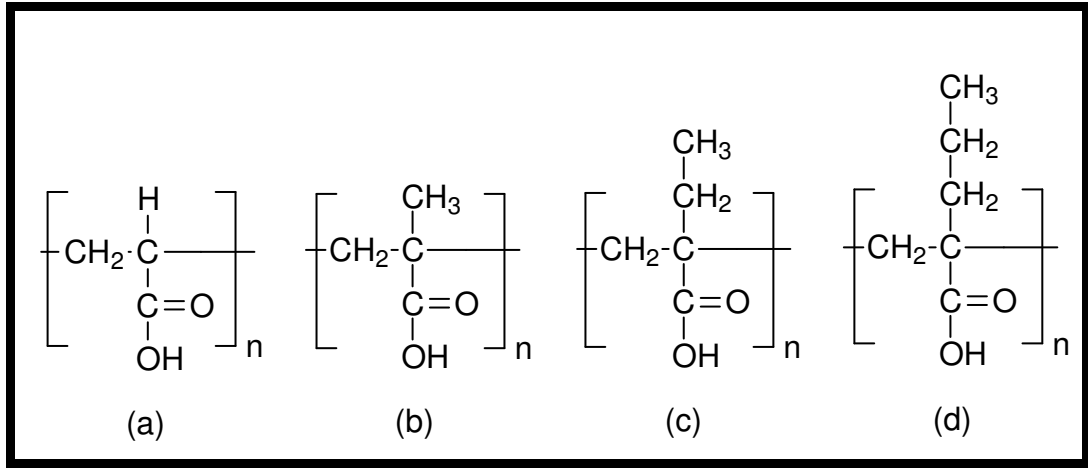
pH ya duyarlı polielektrolitler iki türdür : Zayıf poliasitler ve zayıf polibazlar.

Poliasitler

Zayıf poliasitlerin asidik özellik sergileyen asılı grupları karboksilli asitlerdir. PAA gibi zayıf poliasitler düşük pH larda proton alırken , yüksek ve nötral pH larda ortama proton salarlar (98).

pH 4~8 arasında iyonlaşma/deiyonlaşma gösteren zayıf poliasitlerden pH ya duyarlı polimerler olarak yararlanılır. En çok kullanılan zayıf poliasitler, pK_a değeri 5-6 civarındaki karboksilli asit gruplarını taşıyan poliasitlerdir (98).

pH ya en duyarlı poliasitler arasında en çok PAA ve poli(metakrilik asit) (PMAA) rapor edilmektedir (Şekil 2.8). Bunların karboksilik yan grupları yüksek pH larda protonlarını verirken düşük pH larda proton alırlar. Bundan dolayı yüksek pH larda molekül zincirleri arasındaki elektrostatik itme kuvvetleri ile polielektrolite dönüşürler. Bu olay, zincirlerinin çökme/çözünme, hidrojellerin büzüşme/şişme veya yüzeyin hidrofobik/hidrofilik karakterini doğrudan etkiler. Birbirleriyle karşılaştırıldığında PMAA ani bir faz geçişi gösterirken PAA oldukça sürekli bir faz geçişi gösterir. PMAA kritik yük yoğunluğuna erişmeden önce sağlam bir konformasyona sahiptir (98).

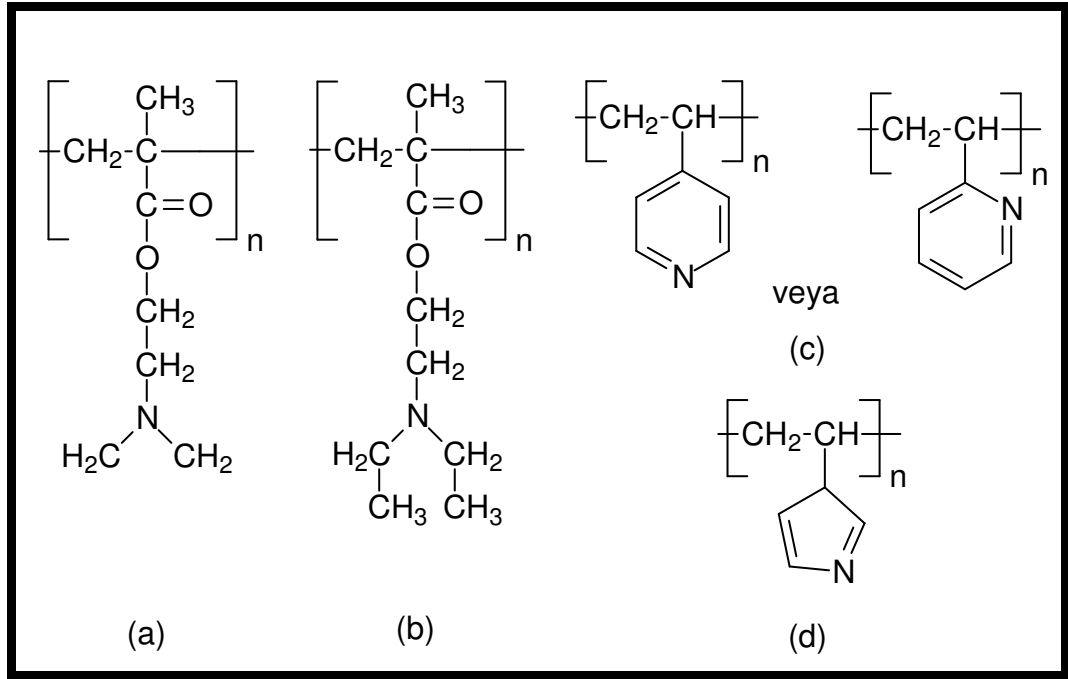


Şekil 2.8. pH duyarlı poliasitlere örnekler a) PAA b) PMAA
c) poli(2-etil akrilik asit) (PEAA) d) poli(2-propil akrilik asit) (PPAA)

Polibazlar

Polibazlar yüksek pH larda protonlanırlar, nötral ve düşük pH larda pozitif olarak iyonlaşırlar (100). PVP, poli (N,N'-dimetilaminoetilmetakrilat) (PDMAEMA) ve poli (N,N'-dietilaminoetilmetakrilat) (PDEAEMA) pH ya duyarlı polibazlara örneklerdir. Bunlar yan zincirlerinde amin gruplarını taşırlar. Amin grupları asidik koşullarda proton kazanırken bazik koşullarda protonlarını salarlar (96).

PVP de pH duyarlılığı gösterir. Bu polimer pH=5 in altında piridin gruplarının deprotonlanmasına bağlı olan bir faz geçişi gösterir (100,101). Poli(vinil imidazol) (PVI) ise imidazol grubu taşıyan başka bir pH duyarlı polibazdır (102). pH duyarlı polibazlara bazı örnekler Şekil 2.9. da sunulmuştur.



Şekil 2.9. pH duyarlı polibazlara örnekler
a) PDMAEMA, b) PDEAEMA, c) PVP, d) PVI

2.2.2. Elektrik ve manyetik alana duyarlı hidrojeller

Elektrik veya manyetik alana duyarlı polimerler, daha çok, dış alandan gelen uyarılara cevap verebilen hidrojellerden üretilirler. Elektrik veya manyetik alana duyarlılık, ilaç serbestleşme sistemleri ve yapay kas gibi biyolojik alanla ilgili uygulamalar için önemlidir (103).

Elektrik akımına duyarlı olan hidrojeller genellikle polielektrolitlerden yapılırlar ki bunlar pH ya duyarlı hidrojeller olarak bilinirler. Elektrik akımına duyarlı hidrojeller uygulanan elektrik alanının varlığında şişme veya büzüşmeye uğrarlar. Bazen, söz konusu hidrojelin bir tarafı şişme davranışı gösterirken diğer tarafı büzüşme davranışı gösterir ve bu da hidrojelin bükülmesine yol açar. Hidrojelin şekil değiştirmesi (şişme, büzüşme ve bükülmesi dahil) bir takım koşullara bağlıdır. Hidrojel yüzeyi elektrot ile temasta ise uygulanan elektrik akımının etkisi, hidrojelin elektrotla temas etmediği (su veya aseton-su karışımının içinde elektrottan bağımsız bir şekilde yerleştirildiği)

sistemlerden farklı olabilir. Eğer sulu faz elektrolit içerirse sonuç daha da farklı olabilmektedir (83).

Anot ve katot elektrotlarının her ikisiyle de temasta olan kısmen hidrolize olmuş PAAm hidrojenleri, jel üzerindeki elektrik potansiyelinde yapılan çok küçük bir değişimle hacim küçülmesine uğrarlar. Burada hidrojenlerin herhangi bir tuz içermediğine dikkat edilmelidir. Potansiyel uygulandığında hidratize olmuş H^+ iyonları katoda doğru göç ederler ve bunun sonucunda anot tarafında bir su kaybı meydana gelir. Bu durumla eş zamanda, anot yüzeyine doğru giden negatif yüklü akrilik asit gruplarının elektrostatik çekim kuvvetleri, jel ekseninin çoğunlukla anot tarafında, tek eksenli bir gerilme meydana getirir. Bu iki eş zamanlı olay hidrojenin anot tarafının büzülmesine sebep olur (104,105).

Elektrik alanı altında sodyum akrilik asit-AAm kopolimerinden hazırlanan bir hidrojel, elektrotlara temas ettirilmeksizin sulu bir çözeltiye (aseton-su karışımı) yerleştirildiğinde, bu türdeki hidrojel deformasyonu elektrolitin derişimine bağlı olur. Elektrolitin yokluğunda veya çok düşük derişimlerde bulunması durumunda, elektrik alanı uygulaması hidrojenin büzülmesine neden olur. Bu Na^+ nın katoda göçünden kaynaklanır ve polimer zincirlerinin karboksil gruplarının $-COO^-Na^+$ durumundan $-COOH$ durumuna dönüşmesiyle sonuçlanır. Çözeltide elektrolit derişimi ne kadar yüksek olursa, hidrojelden katoda doğru göç edenden daha fazla Na^+ iyonu hidrojenin içine girecektir (106). Şişme hidrojenin anot görünümünde olan tarafında daha belirgindir ve bu durum hidrojenin bükülmesiyle sonlanır. Eğer sulu çözeltiye n-dodesilpiridinyum klorür gibi katyonik bir sürfaktant eklenseydi, şişme hidrojenin katot tarafında meydana gelecekti (107). Bu olay, pozitif yüklü sürfaktant moleküllerinin hareketi sayesinde olur. Sürfaktant molekülleri, hidrojenin anot görünümündeki kısmında bulunan negatif yüklü polimer zincirleri ile kompleks oluşturmak için katoda doğru hareket ederler (83).

Mikroküre biçimindeki hidrojel parçacıkları herhangi bir tuzun bulunmadığı suyun içerisine yerleştirildiğinde elektrik alan uygulaması, hidrojelden katoda elektroozmoz (su göçü) ve elektroforez (iyon göçü) den dolayı hidrojelde bir büzüşme ile sonuçlanır (108). Bu özellik elektrik alanını aç-kapa yaparak ayarlanan ilaç serbestleşmesinde kullanılmaktadır.

Manyetik alan etkisiyle de şişip büzüşen jeller geliştirilmiştir. Ferromanyetik partiküllerin jel içerisine gömülmesi ile hazırlanan bu tür malzemeler vücut içine yerleştirilmekte ve manyetik alan sağlamak üzere kullanılan bir cihaz aracılığı ile manyetik alan harekete geçmekte ve jel içindeki ilaç serbestleşmektedir (109).

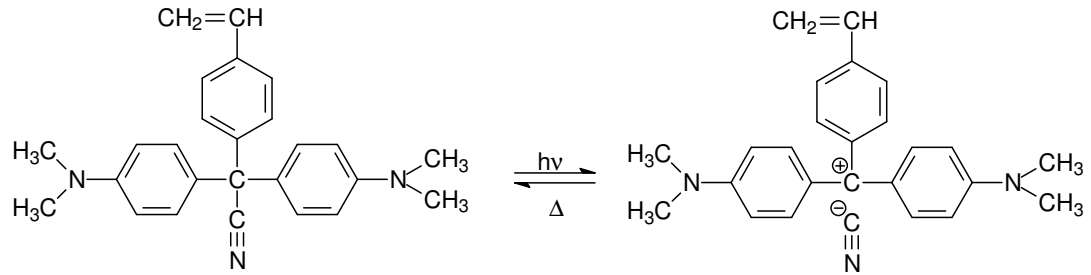
Manyetik alana duyarlı hidrojeller, çapraz bağlanmış PNIPAAm-ko-PVA hidrojelleri içine kolloidal manyetik parçacıklar yerleştirilmesiyle elde edilmiştir (110). Jel tanecikleri düzenli bir manyetik alanda düz bir zincire benzer yapıdayken, homojen olmayan bir manyetik alanda agrege olmuş biçimdedir. Bu jellerin vücut içerisine yerleştirilebilen ilaç salım sistemlerinde, yapay kas gibi uygulamalarda, kimyasal tepkimeler için kimyasalları salan ve karıştıran sistemlerde kullanılması beklenmektedir.

2.2.4. Işığa duyarlı hidrojeller (light-sensitive hydrogels)

Işığa duyarlı hidrojellerin optik anahtarlar, görüntü birimleri ve gözle ilgili ilaç serbestleşme cihazlarında potansiyel uygulamaları vardır. Işığa duyarlı hidrojeller, ışık uyarıcısına karşı anında cevap verebildiklerinden çok küçük miktarlarda serbestleşmeyi yüksek doğruluk ve hassasiyette gerçekleştirebilirler. Örneğin, sıcaklık duyarlı hidrojellerin hassasiyetini termal difüzyon ; pH duyarlı hidrojellerin hassasiyetini ise hidrojen iyonu difüzyonu sınırlandırmaktadır ve bu durum ışığa duyarlı hidrojelleri hassasiyet bakımından avantajlı kılmaktadır.

Işığa duyarlı hidrojeller UV-duyarlı ve görünür ışığa duyarlı hidrojeller olarak ikiye ayrılabilirler. UV ışığının tersine görünür ışık kolayca elde edilebilir, ucuz, güvenilir ve temizdir (83).

UV-duyarlı bir hidrojel, bis(4-dimetilamino)fenilmetil lökosiyanür adlı löko türevli bir molekülün polimer ağ yapısı içine konulmasıyla sentezlenmiştir. Trifenilmetan löko türevleri, genelde nötral yapıdadırlar fakat ultraviyole radyasyonu altında iyon çiftlerine ayrılırlar ve trifenilmetil katyonları oluştururlar. Şekil 2.10 da gösterildiği üzere löko türevi içeren molekül ultraviyole radyasyonu aracılığıyla iyonlaşabilir. Sabit bir sıcaklıkta, hidrojeller UV radyasyonuna cevap olarak süresiz bir şişme gösterirler ama UV ışığı ortadan kaldırıldığı zaman büzüşürler. UV ile harekete geçirilen süresiz hacim faz geçişi, UV ışığının yokluğunda olan sürekli hacim faz geçişinden farklıdır. UV ışığı ile harekete geçirilen şişme, UV radyasyonu ile oluşturulan siyanür iyonları yüzünden jel içerisindeki ozmotik basıncın artmasından ileri gelmektedir (111).



Şekil 2.10. Löko türevi molekülün yapısı bis[4-(dimetilamino)fenil] (4-vinilfenil)metil lökosiyanür

Görünür ışığa duyarlı hidrojele örnek olarak içinde ışığa duyarlı bir kromofor (bakır klorofilinin trisodyum tuzu) bulunan PNIPAAm hidrojelidir. Hidrojele ışık (488 nm) uygulandığında, kromofor ışığı absorbe eder ve bu süre içinde radyasyonsuz geçişlerle ışığı ısı olarak belli bir yere dağıtır, hidrojin belli bölgelerinde sıcaklığı artırır. Sıcaklıktaki bu değişiklik, sıcaklık duyarlı hidrojel olarak bilinen PNIPAAm ın şişme davranışın etkiler. Sıcaklık artışı,

ışık şiddeti ve kromofor konsantrasyonu ile orantılıdır (112). Eğer PAA gibi iyonlaşabilen bir grup yapıya eklenirse ışığa duyarlı olan hidrojel aynı zamanda pH değişimine duyarlı bir duruma da gelir. Bu tür bir hidrojel görünür ışıkla aktive ve pH'nın arttırılmasıyla deaktive edilebilir (113).

ışığa duyarlı hidrojellerin kullanım avantajları olduğu kadar, henüz bazı sıkıntıları da vardır. Örneğin, uyarıcının (ışık) hareketi aniden olabilirken, hidrojellerin bu harekete verdikleri cevap hala çok yavaştır. Ayrıca kromoforların polimerin ana zincirine kovalent olarak bağlanmadıkça, şişme-büzüşme döngüsü sırasında yok olmaları da önemli bir sorundur (83).

ışığa duyarlı hidrojeller foto duyarlı yapay kaslar, anahtarlar ve bellek cihazlarının geliştirilmesinde kullanılabilirler (112). Geçici ilaç serbestleşmeleri için görünür ışığa duyarlı hidrojellerin potansiyel uygulamaları tasarlanmıştır (114).

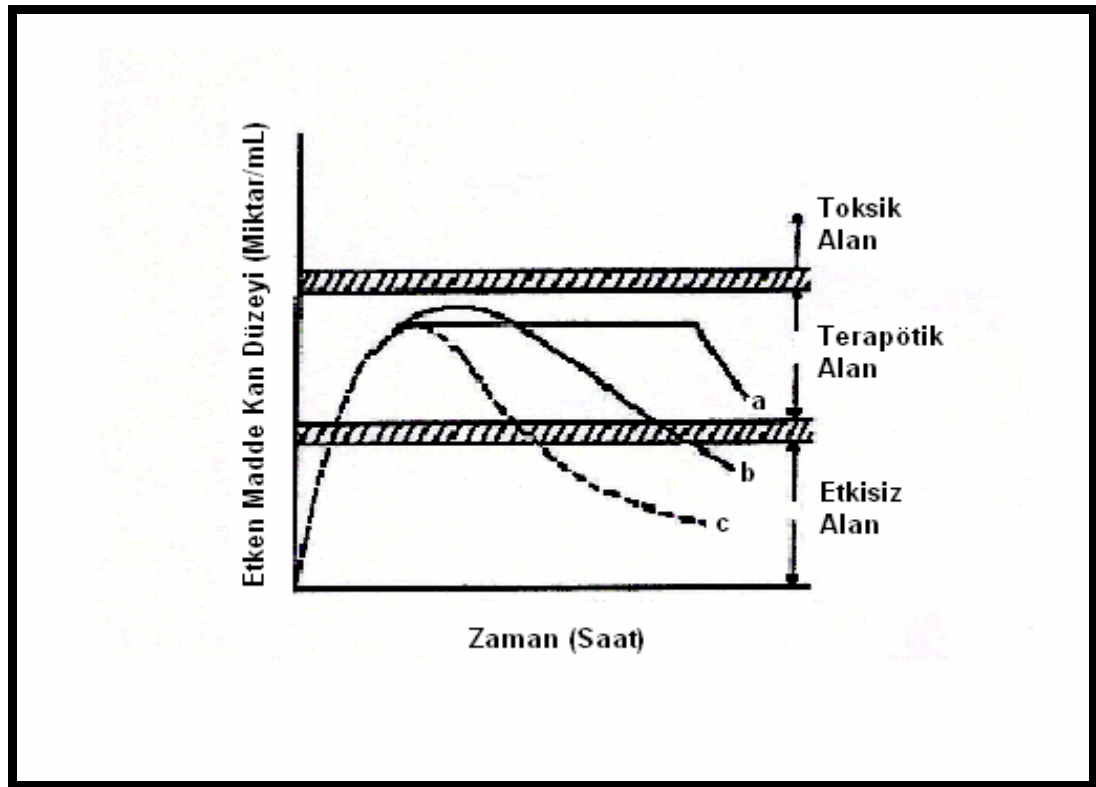
2.3. Kontrollü Salım Sistemleri

Yıllarca süren çalışmalar sonucunda klasik ilaç verme şekillerinin kullanımı ile görülen bazı aksaklıkların giderilmesi için yeni arayışlara girilmiş, hastaya daha az miktarda etken maddeyi daha uzun aralıklarla vermeyi sağlayan tedavilerin gerçekleştirilmesine çalışılmış ve bu alanda çok önemli adımlar atılmıştır.

Her ilacın kan serumundaki tedavi edici derişiminin alt ve üst sınırları vardır. Bu iki derişim değerin arasındaki değer “ terapötik aralık ” olarak tanımlanır. İlaç maksimum serum derişimi üzerinde toksik etki gösterirken, minimum serum derişimi altında ise etkisiz kalmaktadır. Geleneksel ilaç verme şekilleri, etken maddeyi aniden salıveren sistemlerdir. Düzenli bir dozlama aralığı ile, ilacın uygulanması sırasında sürekli olarak terapötik aralıkta kalması sağlanmaya çalışılır. Ancak geleneksel ilaç verme şekillerinde her doz uygulaması ile serum derişiminde dalgalanmalar olmaktadır. Bu

dalgalanmaların giderilmesi için etken maddenin salım hızının yavaşlatılmasına çalışılmıştır (115).

Klasik ilaç verme yönteminde ilacın serumdaki derişiminin zamana karşı değişimi Şekil 2.11 de sunulmuştur. Görüldüğü gibi derişim başlangıçta bir süre artar. Bu süreyi etken maddenin sisteme yararlı hale gelme hızı belirler. Bunu derişimin düştüğü bir süre izler. Bu süre ise etken maddenin metabolize edilme, parçalama veya etki alanından uzaklaşma gibi yollarla sisteme yararsız hale gelme hızına bağlıdır. Şekilde görüldüğü gibi ilaç serum derişimi etkin düzeyin altına düşebilir veya güvenilir düzeyin (toksik sınır) üstüne çıkabilir. Etkili düzeyin altındaki ve güvenilir düzeyin üstündeki bölgeler boşa harcanmış etken madde miktarlarını ifade eder. Ayrıca ilaç derişiminin etkili düzeyin altına düşmesi veya toksik düzeyin üstüne çıkması hasta için istenmeyen durumlar yaratabilir (116).



Şekil 2.11. Etken madde kan düzeyi-zaman eğrileri a) kontrollü salım yapan, b) uzatılmış etkili, c) geleneksel salım yapan sistemler

İdeal kontrollü salım sistemini diğer yöntemlerle mukayeseli olarak gösteren Şekil 2.11 incelendiğinde ilaç serum derişiminin düzenli olarak terapötik aralıkta kaldığı görölmektedir.

İlaçların, etken maddeyi salış şeklini izah edebilmek için, geciktirilmiş etkili (delayed release, repeat action), uzatılmış etkili (prolonged release, extended release, long action), sürekli etkili (sustained release), kontrollü salım yapan (controlled release), modifiye/değiştirilmiş salım yapan (modified release) ilaç şekilleri gibi tanımlamalarla karşılaşmak mümkündür. Tüm bu tanımların birbirlerine göre durumları Şekil 2.12 deki grafikte sunulmuştur.

Uzatılmış etkili preparatlar etken maddeyi uzun bir sürede yavaş yavaş salıveren sistemlerdir. Ancak salım hızı giderek düşer.

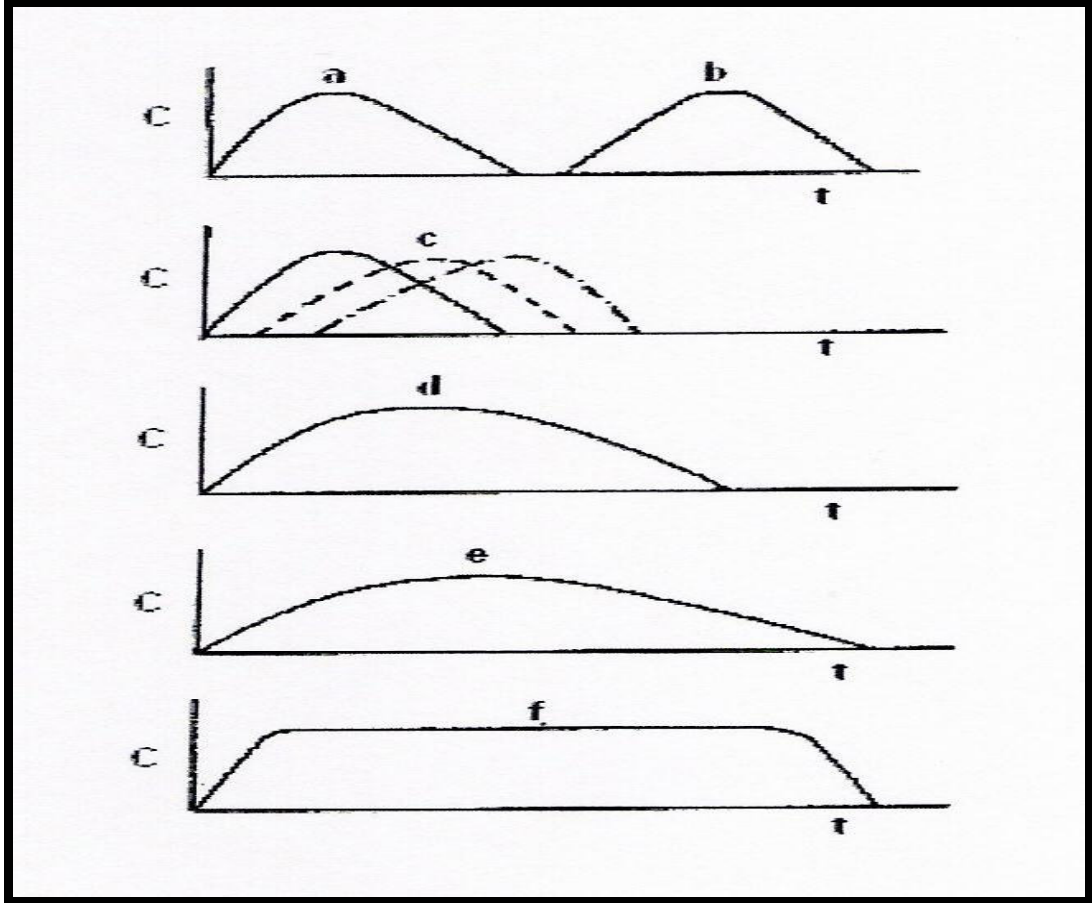
Sürekli etkili preparatlarda salım belli süre sabit hızla devam eder.

Geciktirilmiş etkili preparatlar ilacı hemen değil bağırsakta dağılan tabletlerde olduğu gibi belli koşullarda verecek şekilde hazırlanmıştır.

Kontrollü salım yapan ilaç sistemlerinin farkı; vücutta etken maddenin salım yerini ve hızını kontrol eden sistemler olmasıdır. Genelde kontrollü salım yapan sistemlerde şu özelliklerin bulunması gereklidir :

- ④ Etken madde düzeyinin sabit ve buna bağılı olarak ilacın etkisinin sürekli olabilmesi için; önceden belirlenen hızda, istenilen süre kadar etken madde salımını gerçekleştirebilmelidir.
- ④ İlacın etkisini lokalize etmek için; kontrollü salımı sağlayan sistemin hastalıklı dokuya cerrahi işlemlerle yerleştirilebilir olmalıdır.
- ④ Etken maddenin uygun taşıyıcıların kullanımı ile hedef bölgelere ulaştırılması söz konusu olabilmelidir.

Bir ilacın kontrollü salım sağlayan bir sistem olduğunu söyleyebilmemiz için bu üç özellikten en az birini taşıması gerekmektedir.



Şekil 2.12. Çeşitli ilaç salım biçimleri a) anında salım(immediate release), b) geciktirilmiş salım (delayed release), c) tekrarlanan salım (repeated release), d) uzatılmış etkili (prolonged release), e) uzatılmış etkili (extended release), f) kontrollü salım (controlled release) (117)

Bu özellikler de göz önüne alınarak kontrollü salım yapan sistemler ; “sistemik dolaşım ya da hedef bölgede, planlanan terapötik derişime ve etken maddenin farmokinetik özelliklerine göre önceden tasarlanan hızda etken madde serbestleştiren sistemlerdir” şeklinde tanımlanabilir. Tanımdan da anlaşıldığı gibi kontrollü salım yapan sistemleri sürekli etkili diğer sistemlerden ayıran özelliği etken madde salımının önceden planlanmasıdır (115).

2.3.1. Kontrollü salım yapan sistemlerin avantaj ve dezavantajları

Kontrollü salım sistemleri, her sistemde olduğu gibi kullanımlarında bazı avantaj ve dezavantajlar sergilerler. Kullanım yerine uygun olarak seçim yapıldığında sakıncaları avantaja döndürülebilir.

Avantajları

- ④ Etken maddenin sabit ve önceden planlanan hızda salımı sağlanarak etken maddenin kandaki derişim seviyesi sabit tutulmaktadır. Sürekli olarak terapötik aralıkta kalan ve bu bölgedeki iniş/çıkışları minimize edilen bir madde salımı sağlanmaktadır.
- ④ Hastada uzun süreli sabit terapötik kan düzeyi sağlanabildiğinden farmakolojik cevap da uzun ve düzenli olmaktadır.
- ④ Hemen salım yapan geleneksel sistemlerde ortaya çıkabilen pik derişimlerinin sebep olduğu yan etkilerin şiddeti ve sıklığı azaltılabilmektedir.
- ④ Etken madde salımı kontrollü olduğu için, mide-barsak mukozasında yüksek derişimlerde tahriş yapabilecek maddelerin bu zararlı etkileri azaltılabilmekte veya önlenebilmektedir.
- ④ Kullanılan toplam etken madde miktarı azalmaktadır.
- ④ Uzun süreli uygulamalarda etken madde birikimine bağlı toksik etkiler minimuma indirilmektedir.
- ④ Hasta uyumu, geleneksel ilaç verme şekillerine göre daha iyidir. Günde birkaç kez ilaç alma gereksinimi ortadan kalkmakta, dozların sayısı ve sıklığı azalmakta, hastanın gece ilaç alımı ya da ilaç almayı unutması gibi durumların önüne geçilebilmektedir.
- ④ Hastaneler açısından ilaç dağıtımı ve süresini minimuma indirmekte, reçete hazırlama işlemleri azalmakta ve dolayısıyla ekonomik avantajlar sağlanmaktadır.

- Ⓐ Hastanın doku ve organlarına hedeflemenin yapılabildiği sistemlerdir. Bu sayede kullanılan etken maddenin sistemik yan etkileri azalmış olup sistemik verişe göre de doz azalmış olmaktadır (115).

Dezavantajları

- Ⓐ Tedavi sırasında herhangi bir etki görüldüğünde veya başka bir sebeple tedavinin kesilmesi düşünüldüğünde geleneksel ilaç verme şekillerinde olduğu gibi bu tedaviyi hemen kesmek mümkün olmamaktadır (Özellikle implantlar ancak ikinci bir cerrahi işlemle çıkartılabilmektedir, oral olarak alınanlarda bile ilacın salım süresi uzun olduğu için tedavinin kesilmesi zaman almaktadır).
- Ⓐ Doz seçimi sınırlıdır. Genelde bu sistemler; kırılmazlar, toz hale getirilemezler ve suda çözünmezler. Bu nedenle de belirli bir dozda hazırlanan tek bir ilaç şeklinin diğer bazı geleneksel ilaç verme şekillerinde olduğu gibi kişiye göre daha alt birimdeki dozlara bölünmesi mümkün olmayabilir.
- Ⓐ Formülasyonlarda kullanılan etken madde dozu yüksek olduğundan kullanım sırasında herhangi bir sebeple (ilacın mekanik mukavemetsizliği, ilacın çiğnenmesi, ezilmesi, alkolle alınması vb.) hızlı bir salım olduğunda etken madde miktarı vücutta toksik düzeylere ulaşabilir.
- Ⓐ İlacın hasta tarafından alınmasının unutulması, tedavi sırasında ilacın etkisinde olabilecek azalma riskinin diğer ilaç verme şekillerine göre daha fazla olmasına neden olmaktadır.
- Ⓐ Karmaşık formülasyon yapıları nedeniyle, bazı stabilite sorunlarıyla karşılaşılabilir. Bu sorunlar etken maddenin planlanandan daha yavaş ya da daha hızlı salımına neden olabilmektedir.
- Ⓐ Formülasyonların geliştirilmesi ve üretimi, diğer ilaç verme şekillerine göre daha pahalıdır.

Yukarıda izah edilen faktörler nedeniyle her maddenin kontrollü salım yapan sistemlerinin hazırlanması güçtür ve üretilebilen kontrollü salım sistemi diğer ilaç verme şekillerine göre daha sınırlı kalmaktadır (115).

2.3.2. Kontrollü salım sistemlerinde salım mekanizmaları

Kontrollü salım yapan sistemler çok çeşitli uygulama yolları ile tedaviye sunulmaktadır. Oral, intravenöz, intramuskuler, bukkal, sublingual, nazal, rektal, vajinal, pulmonar, intrauterin, oküler, transdermal, implant sistemleri gibi pek çok yolla kontrollü salım sağlayan sistemlerin uygulanması mümkündür.

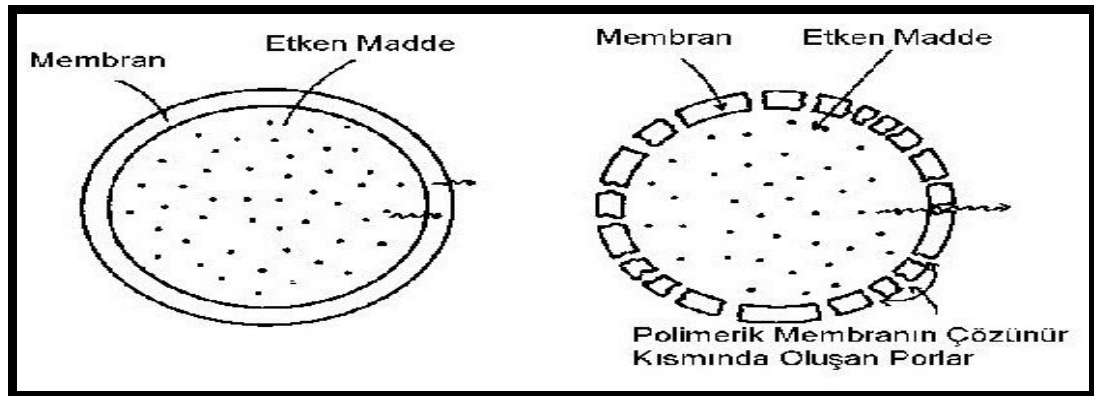
Bu sistemlerin tümünde etken maddenin salımı için uygulanan çeşitli mekanizmalar vardır (116). Bu mekanizmalara göre de kontrollü salım yapan sistemler genel olarak aşağıdaki şekilde sınıflandırılmaktadır:

- a) Difüzyon kontrollü sistemler
 - Membran sistemler
 - Matriks sistemler
- b) Kimyasal kontrollü sistemler
 - Vücutta aşınan sistemler
 - Zincire takılı sistemler
- c) Çözücünün harekete geçirdiği sistemler
 - Şişme kontrollü sistemler
 - Ozmotik kontrollü sistemler

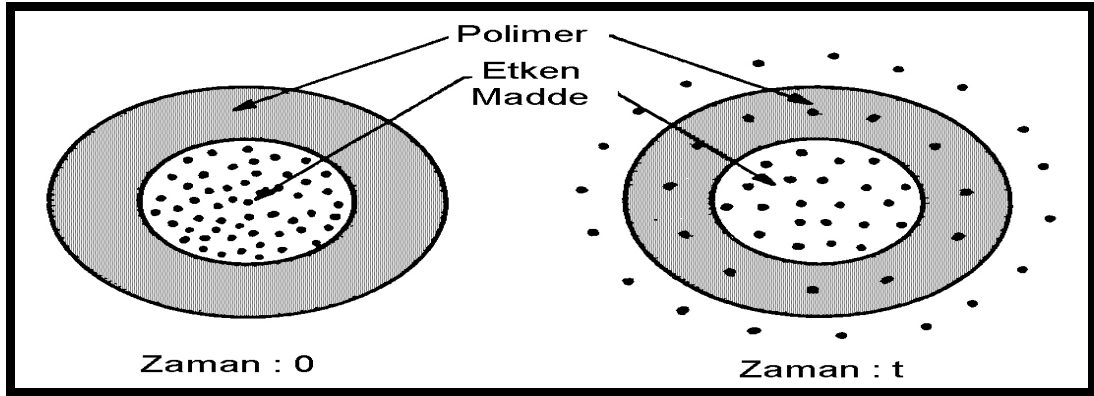
Difüzyon kontrollü sistemler

Membran kontrollü sistemler

Şekil 2.13. de görüldüğü üzere bu tür sistemlerle etken madde, şişen veya şişmeyen polimer filmle çevrili depo içerisine konur. Bu sistemlerde etken maddenin polimerden difüzyonu hız sınırlayıcı basamak olup; belli bir miktar etken madde sistemde bulunduğu sürece (denge durumu) membranlardan etken madde salımı Fick difüzyon eşitliği ile tayin edilmektedir. 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. Ayrıca bu membranlar genellikle insülin vb. gibi büyük moleküllü ilaçların uzun süreli serbestleşmesi için uygun değildir. Membranda oluşabilecek bir çatlak veya yırtılmalar, etken maddenin yerel olarak aşırı yüklenmesine neden olur (115,116)



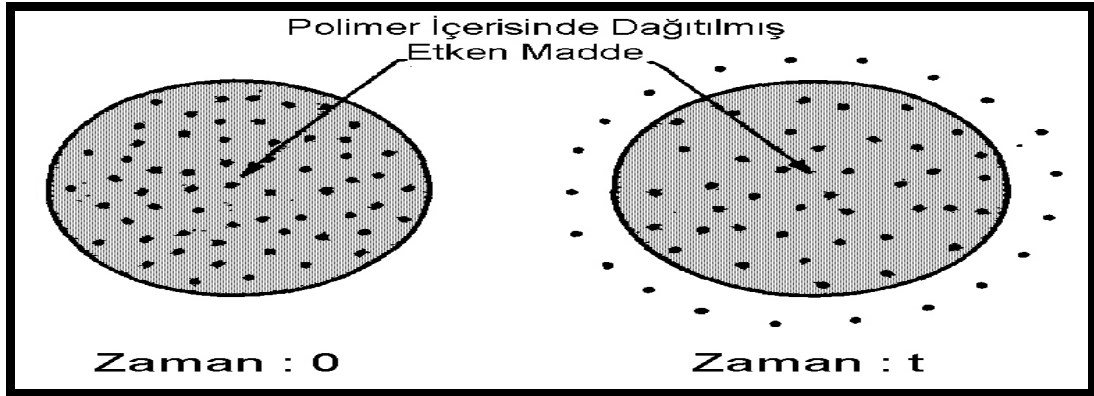
Şekil 2.13. a) Suda çözünmeyen membranla, b) suda kısmen çözünür bir membran yardımıyla etken maddenin salımının difüzyonla kontrolü



Şekil 2.14. Difüzyon kontrollü membran sistemlerin şematik görünümü

Matriks sistemler

Bu tip sistemlerde etken madde polimer içinde çözünmüş ya da dağılmıştır (Şekil 2.15). Membran sistemlerde olduğu gibi burada da salım hızını kontrol eden basamak etken maddenin polimer matriks içindeki difüzyonudur. Membran sistemlere göre matriks sistemlerin fabrikasyonu kolay ve ucuzdur. Ancak etken maddenin polimer yapıda dağılımı nedeniyle genellikle sıfırıncı dereceden serbestleşme kinetiğine ulaşamaz. Dikdörtgen kesitli bir polimer matriksten etken maddenin salım hızı zamanla azalır. Böyle bir matriksten önce yüzeye yakın, dolayısıyla serbestleşmesi için gitmesi gereken yolu kısa olan etken madde molekülleri serbestleşir. Daha sonra matriksin derinlerindeki, gitmesi gereken yolu uzun olan moleküller difüze olur. Difüzyon hızı sabit olduğundan, derinlerdeki moleküllerin matriksten çıkması çok daha uzun zaman alır, dolayısıyla salım hızı düşer. Matriks sistemlerde sıfırıncı dereceden kinetiğe, dolayısıyla sabit salım hızına ulaşılması için matriksin özel geometrik şekillerde hazırlanması düşünülmüştür. Difüzyon uzaklığının artmasıyla salım hızındaki azalmanın, uzaklıkla salım yüzeyinin artırılarak giderilebileceği düşüncesinden hareketle değişik geometrik şekillerde matriksler hazırlanmıştır. En iyi sonuçlar, yalnızca iç yüzeyinden salımın gerçekleştiği silindirik bir elemanda ve yalnız merkezinde küçük bir bölümü salım için bırakılmış, diğer yüzeyleri etken maddeyi geçirmeyecek şekilde kaplanmış bir yarı küre ile elde edilmiştir (115,116).

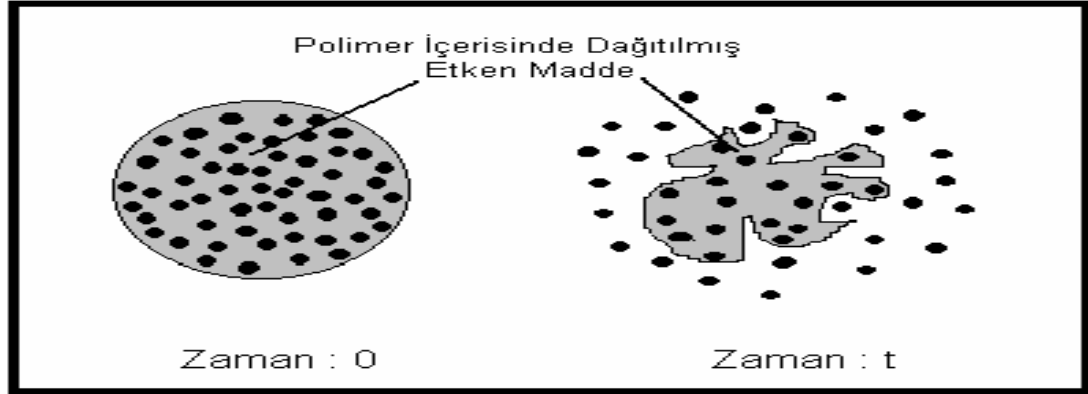


Şekil 2.15. Difüzyon kontrollü matris sistemlerin şematik görünümü

Kimyasal kontrollü sistemler

Vücutta aşınan sistemler

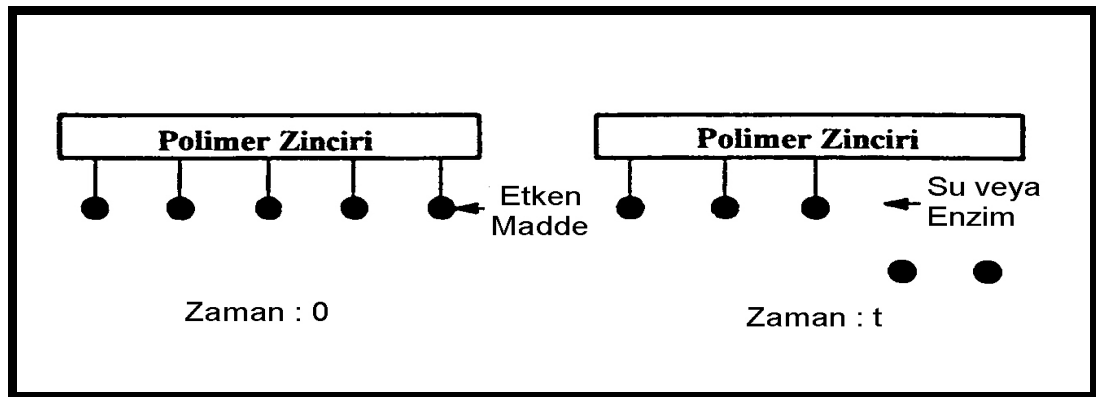
Bu sistemde etken madde, matriks sistemde olduğu gibi polimer içinde dağıtılır. Ancak matriks sistemde salım süresince polimer faz değişmeden kalıp etken madde difüzyon ile serbestleşirken, bu sistemde polimer matris aşınmaya uğradıkça etken madde serbestleşir (Şekil 2.16). Bu özellik diğerlerine göre avantaj getirebilir. Vücutta aşınan sistemlerde polimer faz zamanla vücut tarafından absorplanıp atıldığı için cerrahi bir müdahale ile çıkarılması gerekmez. Ancak parçalanma ürünleri toksik, immünojenik veya kanserojen olmamalıdır. İdeal durumda etken maddenin salımını kontrol eden aşama yalnızca yüzey aşınmasıdır. Polimerin vücuttaki aşınma kinetiği biliniyorsa bu sistemler matematiksel olarak tanımlanabilir. Ancak pratikte ideal duruma ulaşmak oldukça zordur. Polimerin aşınması yanı sıra etken maddenin difüzyon ile salımı da söz konusu olunca salımın yorumlanması güçleşmektedir (115,116).



Şekil 2.16. Vücutta aşınan sistemlerin şematik gösterimi

Zincire takılı sistemler

Bu sistemlerde etken madde, polimer zincirine kimyasal olarak bağlanmıştır. Bu bağın hidrolitik veya enzimatik olarak kopması ile etken madde salınmaktadır (Şekil 2.17.). Bu tür polimer-etken madde bileşimleri zehirlenmeyi azaltmak, tedavi etkinliğini arttırmak veya etken maddeyi belirli bir hücre ya da organa hedeflemek amacıyla kısa süreli uygulamalarda kullanılmaktadır. Zincire takılı sistemlerin diğer kontrollü salım sistemlerine göre bir üstünlüğü, sistemin ağırlıkça %80'inin etken madde olmasıdır. Geleneksel bir çok taşıyıcı sistemde yapının ağırlıkça %70-90'ının polimer faz olduğu göz önünde tutulursa bunun ekonomik yönden önemli bir üstünlüğü olduğu söylenebilir (115,116).

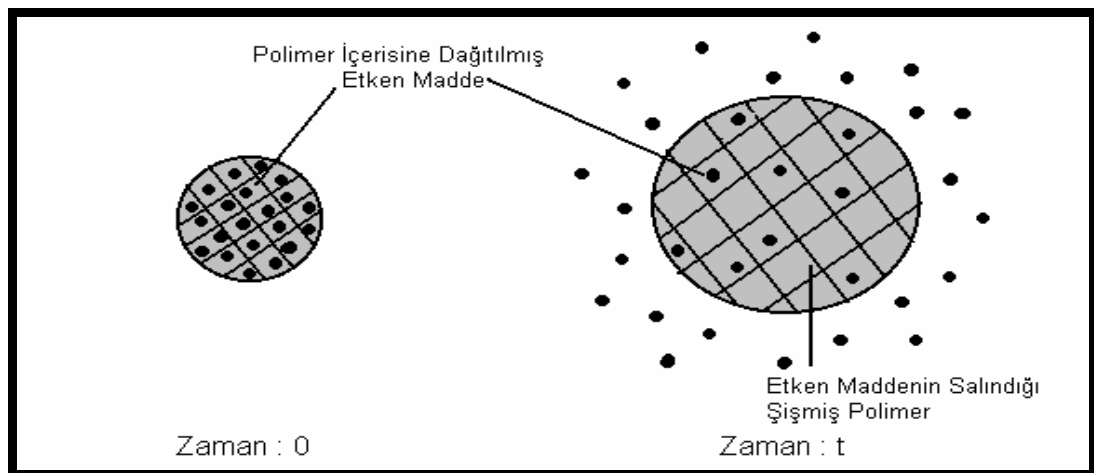


Şekil 2.17. Zincire takılı sistemlerin şematik görünümü

Çözücünün harekete geçirdiği sistemler

Şişme kontrollü sistemler

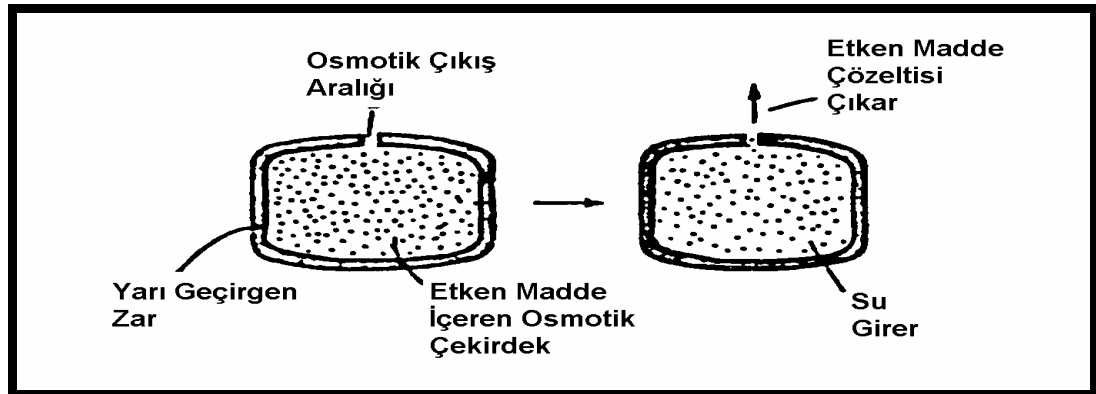
Bu sistemlerde etken maddenin salımı; polimerin bir çözücü varlığında camsı durumdan kauçuğumsu duruma geçişi ve bu durumda ortaya çıkan makro moleküler gevşeme sonucu gerçekleşir (Şekil 2.18.). Etken madde polimer çözeltisi içinde çözünmüş ya da dağıtılmış olabilir. Çözücünün uzaklaştırılmasıyla çözücüsüz camsı polimer matriks elde edilir. Bu katı fazda etken maddenin difüzyonu göz önüne alınmayacak boyutlardadır. Ancak çözünme ortamında çözücünün matriks içine girişi ile polimer şişer ve camsı geçiş sıcaklığı ortam sıcaklığının altına düşer. Bu durumda şişmiş polimer, kauçuğumsu halde olup, etken maddenin difüzyonuna imkan sağlamış durumdadır. Denge durumundaki kauçuğumsu sistemde difüzyon Fick kanununa uyar. Ancak şişme kontrollü sistemlerde serbestleşme sırasında bir yandan da şişme devam ettiğinden difüzyon Fick kanununa uymayabilir. Şişmenin neden olduğu camsı ve kauçuğumsu bölgeleri ayıran hareketli yüzeyin yakınındaki jelimsi bölgede görülen makro moleküler gevşeme ve serbestleşme ortamının polimer içindeki derişimi bu tür sistemlerde salım hızını kontrol eder (115,116).



Şekil 2.18. Şişme kontrollü salım sistemlerinin şematik görünümü

Ozmotik kontrollü sistemler

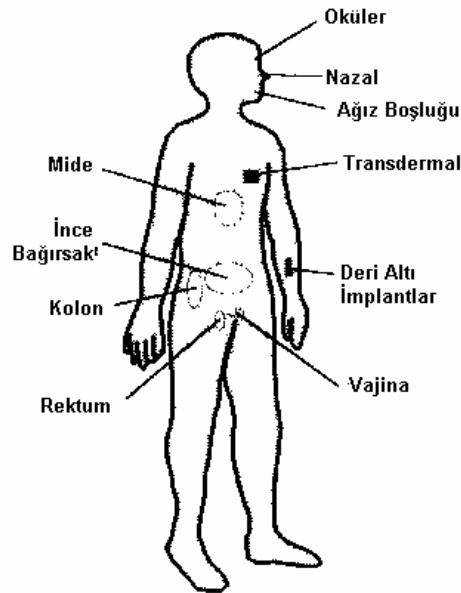
Bu tip sistemlerde etken madde yarı geçirgen bir membran içerisindedir. Genellikle etken madde konsantrasyonu doygunluk sınırı üstündedir. Sisteme ozmotik işlemi yürütmek için bir tuz da ilave edilebilir. Ozmotik sistem su veya biyolojik sıvı ile temas ettiğinde, su yarı geçirgen membranın gözeneklerinden içeriye girmekte, etken maddeyi çözmemektedir. Bu sistemde etken madde membrandan difüze olamamakta, sistem yüzeyinin uygun bir yerinde lazer ile açılan delikten serbestleşmektedir (Şekil 2.19.). Ozmotik kontrollü sistemlerde etken madde salımı genellikle sıfırıncı dereceden kinetikle gerçekleşmektedir ve yalnızca ozmoz olayı ile kontrol edilmektedir (115,116).



Şekil 2.19. Ozmotik kontrollü sistemin şematik görünümü

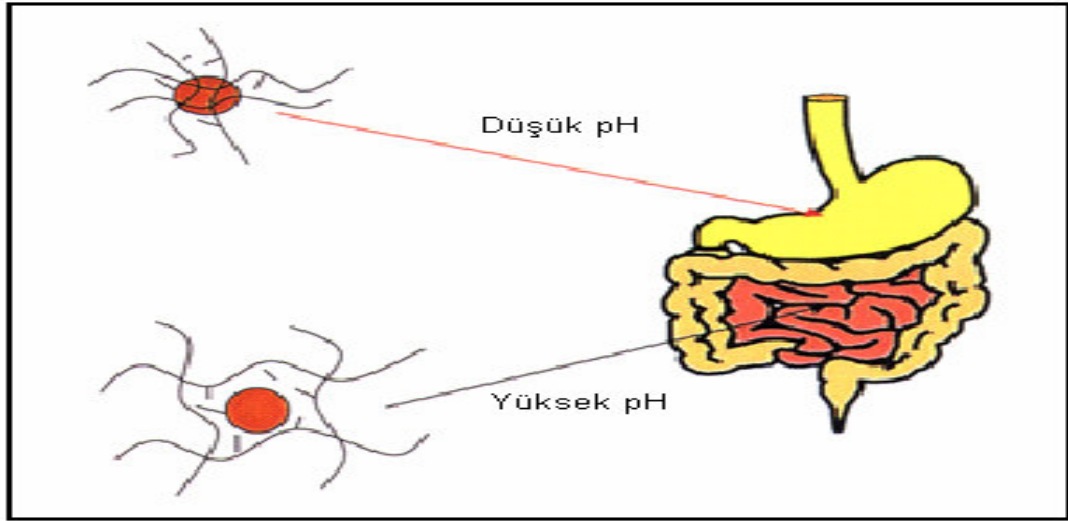
2.4. Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Vücutta Uygulanması ve Hidrojellerin Kullanımı

Etkin bir tedavi sağlayacak ilaç salım sistemi oluşturmak için birçok strateji önerilmiştir. Bunların arasında hidrojeller en fazla dikkat çeken konudur. Hidrojel bazlı salım sistemleri, oral, rektal, transdermal, deri altı vb. uygulamaları için kullanılabilirler. Hidrojellerin ilaç salımında kullanımına uygun olan alanlar Şekil 2.20 de gösterilmektedir (20).



Şekil 2.20. Hidrojellerin ilaç salımında kullanımına uygun alanlar (20)

Gastrointestinal (GI) yol ilaç serbestleşmesinde en fazla kullanılan yoldur. Bunun nedeni, istenilen tedavi için ilaç uygulamasının kolay ve sistemik absorpsiyon için yüzey alanının büyük olmasıdır (20). GI yolunun spesifik bölgelerinde kullanılacak ilaçların alana özgü (site-specific) salımında pH ya duyarlı hidrojellerin önemli uygulamaları vardır (118).



Şekil 2.21. GI yolda kullanılan pH ya duyarlı hidrojellerin şişme davranışları (118)

Rektal yol bir çok türde ilacın serbestleşmesinde kullanılabilir. Fakat ilacın verilme şeklinde ortaya çıkan rahatsızlık nedeniyle hastanın bu tür bir tedaviyi kabul etmesi zordur. Bu uygulama genellikle hemoroid gibi rektumla ilgili hastalıkların bölgesel tedavileri için kullanılır (20).

Transdermal salımda ilacın kan dolaşımına geçmesi için deri üzerine yapıştırılması söz konusudur. Uygulanan bu sistemde ilaç, edilgen difüzyonla, iyontoforez denilen elektrik uygulamasıyla veya ultrasonla deriden emilir. Transdermal ilaç salımının en önemli avantajı ilacın uzun süre sabit bir hızda serbestleşmesi ve ilaç salımının istenilen zamanda kolayca kesilebilmesidir. Yüksek su içerikleri sayesinde hidrojellerin, merhemler ve bantlarla (patch) kıyaslandığında deri için daha keyifli bir temas duygusu sağladığı görülmüştür (20).

Oküler salım gözün korneası üzerine veya kenar boşluklarına sürme veya yerleştirme şeklinde uygulanır.

Deri altına (subcutaneous) yerleştirilen malzemeler vücutta istenmeyen tepkilere neden olabilirler. Bu nedenle implant olarak kullanılacak

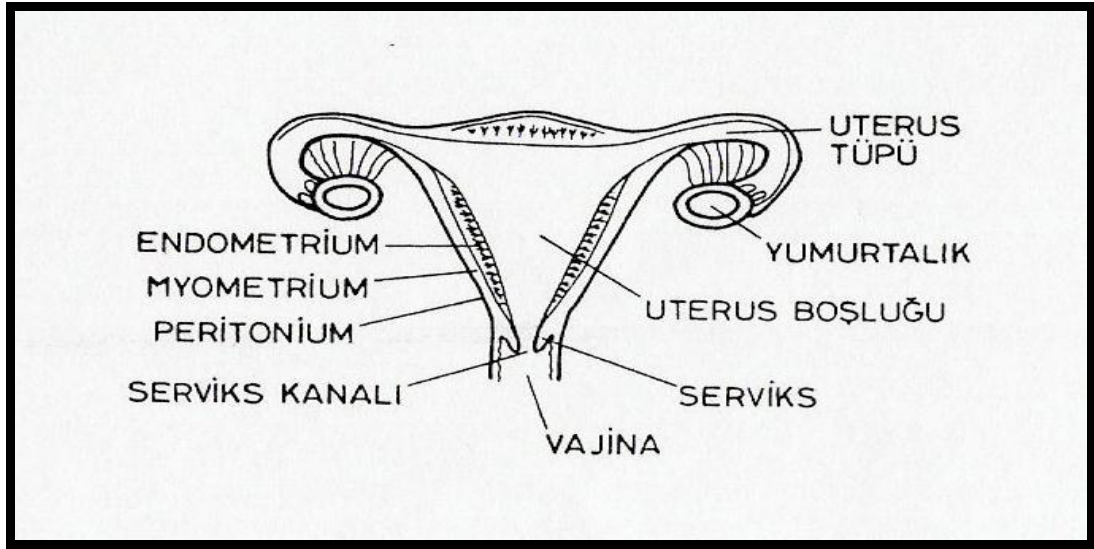
malzemenin biyouyumluluğu önceden belirlenmelidir. Hidrojeller, aşağıda sıralanan özellikleri nedeni ile derialtı uygulamalarında tercih edilebilirler (119,120).

- ④ Yüksek su içerikleri sebebiyle biyouyumlu malzemeler olarak bilinirler
- ④ Yumuşak ve elastik özellikleri sayesinde in-vivo implantasyonda çok düşük tahriş (irritasyon) göstermektedirler.
- ④ Su ile hidrojel arasında düşük ara yüzey geriliminden ortaya çıkan hücre yapışmasına (cell adhesion) ve protein adsorpsiyona (protein adsorption) engel olurlar.
- ④ Çok çeşitli molekül boyutlarında ve hidrofilitikteki ilaçlar için geniş bir kullanım imkanı sağlarlar.
- ④ İçeriğinde bulunan ilacın serbestleşmesini kontrol etmek için birçok olanak (çapraz bağ yoğunluğu ve şişme gibi) sunar.

2.5. Vajinal Yoldan Tedavi Sistemleri

Şekil 2.22 de anatomik yapısı sunulan vajina, 8-15 cm uzunluğunda, uterusla sonlanan tüp şeklinde bir kanaldır (121,122). İç yüzeyi zar yapısındadır. Vajinal membran, epitel tabakası, kas tabakası ve tunica adventitia olmak üzere üç tabakadan oluşmuştur ve seröz bir sıvı (servikal sekresyon) ile örtülüdür. Vajina duvarındaki kas tabakasının kasılma ve gevşeme yeteneği çok fazladır. Normal durumda duvarlar birbirine yapışık durumdadır (122,123).

Vajina yüzeyi nemli bir filmle (vajinal sıvı) örtülüdür. Bu sıvı Bartholin's bezlerinden salgılanır. Vajinal sıvı karbonhidrat, aminoasit, alifatik asitler ve proteinlerden oluşmaktadır (123, 124).



Şekil 2.22. Kadın üreme sistemi (116)

Vajina pH sı asidiktir ($\text{pH}=4\text{-}5$) (124,125). Mukozanın epitel hücreleri yüksek derişimde glikojen depolar. Glikojen, normal florada bulunan Doderlein's basillerinin (laktobasil) etkisiyle laktik aside dönüşür. Bu da vajinal kanalın pH sınırın sabit tutulmasını sağlar. Gebelikte hücre içi glikojen arttığı için $\text{pH}=3,8\text{-}4,4$ olur, menopoş sonrasında ise $\text{pH}=4,5\text{-}7,4$ olur. Kayganlaştırma etkisi olan vajinal sekresyonun pH seviyesi sekresyon süresine ve miktarına bağlıdır (123,124).

Vajinal yolda ilaç uygulamalarının kullanılması çok eskilere dayanmaktadır. Önceleri jinekolojik hastalıklarda, istenmeyen gebelikleri sonlandırılmasında ve doğum kontrolünde, daha sonraları ise steroid ve diğer etken maddelerin uygulanmasında vajinal yol kullanılmıştır (125).

Klasik vajinal sistemler, tablet, kapsül, suppozituar (ovul), köpük, krem veya pomatlardır. Bilinen bu sistemlerden sonra 1970 li yıllarda elastik halka biçiminde hazırlanan ilaçların vajinaya uygulanması başlamıştır (126). Kontrasepsiyon (doğum kontrolünü) sağlamak amacıyla medroksiprogesteron asetat içeren preparat, vajinadan kontrollü ilaç salan ilk sistemdir (123).

Vajinal yolla tedavinin avantajları ve dezavantajları aşağıda belirtildiği şekildedir (122,124,125,127):

Avantajları

- Vajinanın yüzey alanı geniştir.
- Vajinal bölgedeki damarlaşma fazladır.
- Pek çok etken madde için geçirgenlik oldukça yüksektir.
- Uygulanan dozu tutma kapasitesi fazladır.
- Etken madde karaciğerdeki ilk geçiş etkisinden korunmuş olur.
- Vajinal ilaç verme şekillerini hasta kendisi uygulayabilir ve gerektiğinde çıkararak uygulamaya hemen son verebilir (böylece endikasyon veya yan etkiyi sonlandırır).

Dezavantajları

- Uygulama cinsle bağımlıdır ve bu yüzden sadece kadınlarda uygulanabilir.
- Vajinanın doku ve çevresel değişiklikleri hormonlara bağımlıdır.
- Periyodik değişiklikler önemlidir.

Sistemik ve/veya lokal etki sağlamak için vajinal mukozaya uygulanan etken madde grupları ve kullanılma alanları şöyle sıralanabilir (121,125,128):

- Steroid hormonlar: kontraseptif ilaç şekillerinde, kontrasepsiyon amacıyla ve steroid hormonların eksiklerinin tedavisinde
- Antibakteriyel, antifungal, antiparazitler, antiviral ajanlar: Bakteri, mantar, virüslerin neden oldukları vulvo-vajinal enfeksiyonların tedavisinde

- Prosteglandinler: serviksin olgunlaşmasının gerekli olduğu durumlarda örneğin, doğuma hazırlık evresinde ve gebeliğin erken sonlandırılması gerektiğinde abortusu sağlamak için
- Bazı aşı ve serumlar: Aktif ve pasif immünizasyonu sağlamak için
- Spermidler: Spermli yok ederek kontrasepsiyonu sağlamak için

2.6. Çalışmada Kullanılan Temel Kimyasal Maddeler ve Mikroorganizmalar Hakkında Genel Bilgiler

2.6.1. Akrilik asit

AA oda şartlarında renksiz ve kokulu bir sıvıdır. Su ve birçok organik çözücü ile karışabilir. AA ticari olarak iki sınıfta incelenir: esterleşme reaksiyonları için olan teknik sınıf (%94 lük) ve suda çözünen reçine üretimi için olan derişik sınıf (kütlege %98,0-99,5 ve kütlege maksimum %0,3 ü su) tır. AA ısıya, ışığa veya metallerle maruz bırakıldığında çok kolay polimerleşir. Bu yüzden kuvvetli bir ekzotermik polimerleşmeden korunmak için ticari AA içerisine polimerleşme inhibitörü eklenir (129).

AA nın kimyasal yapısı ve bazı özellikleri Çizelge 2.3. de sunulmuştur.

Çizelge 2.3. AA nın kimyasal yapısı ve bazı özellikleri

Kimyasal yapısı	$\text{CH}_2=\text{CHCOOH}$
Molekül ağırlığı (g/mol)	72,0
Donma noktası (°C)	13,5
Yoğunluk (g/mL)	1,045 (25,0 °C)
Normal kaynama noktası (°C)	141,0
Refraktif indeksi	1,4185 (25,0 °C)
Kinematik viskozitesi (cks)	1,1 (25,0 °C)

AA, birkaç yöntemle elde edilebilir. Bu yöntemler kısaca şöyle sıralanabilir:

- ④ Etilen oksidin hidrosiyanik asitle yoğunlaştırılmasından sonra sülfürik asitle tepkimeye sokulması;
- ④ Nikel katalizör eşliğinde asetilen, karbon monoksitin ve suyun tepkimeye sokulması
- ④ Molibden/vanadyum katalizörleri eşliğinde propilenin AA ya yükseltgenmesidir.

AA'nın kimyasal özellikleri incelenecek olursa bu asidin hem doymamış asitler, hem alifatik karboksilik asitler ve hem de esterlerle reaksiyona girebildiği görülecektir. Bu bileşiğin yüksek reaktivite göstermesi konjuge durumda yerleşmiş olan iki doymamış merkezden ileri gelir. β durumunda bulunan karbon atomu, karbonil grubu tarafından polarize edilir ve elektrofil gibi davranır. Bu da çeşitli nükleofillerin ve aktif hidrojen bileşiklerinin vinil grubuna katılmasına olanak verir. Bundan başka karbon-karbon çift bağı, radikalle başlatılan katılma reaksiyonlarına, dienlerle Diels-Alder reaksiyonlarına ve polimerleşme reaksiyonlarına girebilir (129).

Kolayca polimerleşebilmesi ve hidrofilik özelliğinden ötürü pek çok uygulama alanına sahiptir. AA'nın kullanım alanları şunlardır:

- ④ Tekstil materyallerinin modifiye edilmesinde (130,131)
- ④ Plastiklerde,
- ④ Kağıt imalatında ve kaplamada,
- ④ Ahşap ve duvarcılık işleri için dış cephe boyalarında,
- ④ Matbaa mürekkeplerinde,
- ④ İç duvar boyalarında,
- ④ Zemin cilalarında, zemin ve duvar kaplamalarında,
- ④ Makine ve gaz yağı katkısında,
- ④ Otomobil, araç-gereç ve mobilya verniklemede,
- ④ Sıcak metal kaplamalarında (129)

📌 Eczacılıkta kontrollü ilaç salım sistemlerinde (132)

2.6.2. Akrilamid

Renksiz ve kokusuz bir madde olan AAm oda sıcaklığında kristal yapıdadır. Su, metanol, etanol, dimetil eter ve aseton içerisinde çözünebilirken benzende ve heptanda çözünmez. Monomeri erime noktasında veya UV ışığı altında anında polimerleşir. Katı akrilamid oda sıcaklığında kararlı haldeyken, eridiğinde veya yükseltgen ajanlarla etkileştirildiğinde şiddetle polimerleşir. Ayırıştırmak için ısıtıldığı zaman akrilamid, zehirli bir gaz, keskin duman ve çeşitli NO gazları yayar. Eğer yüksek sıcaklıklara kadar ısıtılırsa patlayabilir (133).

AAm in kimyasal yapısı ve bazı özellikleri Çizelge 2.4. de sunulmuştur.

Çizelge 2.4. AAm in kimyasal yapısı ve bazı özellikleri

Kimyasal yapısı	$\text{CH}_2=\text{CHCONH}_2$
Molekül ağırlığı (g/mol)	71,1
Erime noktası (°C)	85,0
Yoğunluk (g/mL)	1,13 (25,0°C)
Normal kaynama noktası (°C)	125,0
Sudaki çözünürlüğü (g/100mL)	216,0

AAm akrilonitrilin sülfürik asitle reaksiyonundan elde edilir.

AAm banyo üretiminde, yapıştırıcılarda, kağıt ve tekstil sanayinde, atık arıtma işlemlerinde, cevher işlemede, çeşitli reaksiyonlarda çapraz bağlayıcı olarak kullanılır (134). Çeşitli polimerlerin modifikasyonlarında aşı kopolimer olarak yer almaktadır (135,136). Ayrıca kontrollü ilaç salım sistemlerinde çok geniş bir uygulama alanına sahiptir (137).

2.6.3. İtakonik asit

Kokusuz ve beyaz kristalin bir madde olan IA nın diğer ismi metilen süksinik asittir. Oda sıcaklığında katı olup suda, etanolde ve asetonda rahatlıkla çözünür. IA, küf ya da çeşitli karbonhidratların fermantasyonundan elde edilir (138). Reaktif özellikleri nedeniyle polimerleşme için son derece önemli ajanlardan biridir.

IA nın kimyasal yapısı ve bazı özellikleri Çizelge 2.5. de sunulmuştur.

Çizelge 2.5. IA nın kimyasal yapısı ve bazı özellikleri

Kimyasal yapısı	$\begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{C}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{COOH} \end{array}$
Molekül ağırlığı (g/mol)	130,1
Erime noktası (°C)	165,0-168,0
Yoğunluk (g/mL)	1,5-1,6
Normal kaynama noktası (°C)	125,0
Sudaki çözünürlüğü (%)	8,0-9,5

IA nın sıklıkla kullanıldığı alanlar şunlardır (139):

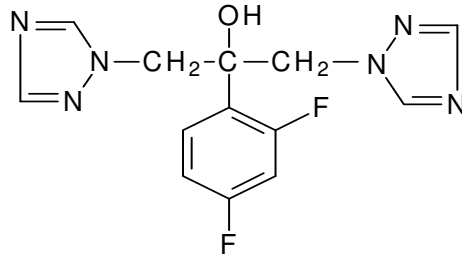
- ④ IA akrilik elyafların üretiminde üçüncü monomer olarak kullanıldığında elyafa kolay boyanabilme ve iyi temas edilebilme gibi özellikler katar. Akrilik elyafların üretiminde uluslararası standart miktar bellidir (%1,3-1,8).
- ④ IA, dolgu maddesi olarak kullanılabilir. Plastiklerin ve paltoluk kumaşların üretiminde IA %1-5 arasında kullanıldığında ürüne kolay boyanabilme, izolasyon, su geçirmezlik ve korozyon önleyici özellikler katar. Kağıt

yüzeylerinde, halıların döşemesinde bulunduğu gibi yüksek dayanıklılıkta plastik ve cam elyafın yapımında kullanılır.

- ④ Tutkal materyali olarak kullanılır. IA dan yapılan akrilik asit emülsiyonu dokuma olmayan elyaflar için kusursuz bir yapıştırıcıdır. IA içeren monomerik poli (vinil klorür) (PVC) tutkalı, kağıt ve selüloid için en iyi yapıştırıcıdır.
- ④ Dişçiliğe ait yapışkanların üretiminde de IA kullanılabilir. Çok değerlikli metal oksitlere sahip olan ve AA-IA nın çapraz bağlanmasından oluşan dişçiliğe ait yapışkanlar basınca dayanıklı ve fizyolojik uyartılabilir özelliktedir.
- ④ IA içeren polimerler parlak ve saydam özellikteki özel lenslerle ve yapay kıymetli taşların yapımı için uygundur.
- ④ Lekelerin çıkarılmasında ajan olarak kullanılabilir. IA-AA polimeri bir çeşit yüksek moleküllü şelatlaştırıcıdır. Bu polimer buhar kazanında veya temizleme işlerinde kullanılan aletlerin soğutulmasında, sudaki alkali magnezyum ve alkali kalsiyum kirlerinin oluşumuna karşı özel bir etkiye sahiptir.
- ④ Çeşitli kopolimerleşme tepkimelerinde, reçine eldesinde kullanılır.
- ④ Plastikleştirici ve yağ üretiminde katkı maddesi olarak da uygulama alanına sahiptir (134).
- ④ Eczacılıkta ise kontrollü ilaç salım sistemlerinde denenmektedir (5,140)

2.6.4. Flukonazol

Beyaz kristalin toz halinde bulunan Flukonazol (306,27 g/mol) triazol grubu içerisinde yer alan sentetik antifungal bir ajandır (9). Diğer azol grubu antifungal ajanlarla kıyaslandığında Flukonazolün daha az lipofilik ve daha hidrofilik olduğu görülmüştür. Şekil 2.23 deki kimyasal formülünden de görülebileceği gibi, İki triazol halkasının varlığı yapıyı daha az lipofilik ve protein bağlı yapar. Ayrıca halojenlenmiş fenil halkası da Flukonazolün antifungal aktivitesini arttırmaktadır. Flukonazolün mantar içerisinde bulunan Sitokrom P-450 14- α -dimetilazı inhibe ettiği bilinmektedir. C-14 metillenmiş sterol birikimine neden olur ve ergosterol derişimini düşürür.



Şekil 2.23. Flukonazolün kimyasal formülü

Flukonazol vücutun her yerinde oluşabilecek mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. Ağız veya boğazda oluşan oral kandidiyazda, vajinal kandidiyazda, üriner sistem Candida enfeksiyonlarında, peritonit (karın içi organları saran zarın enfeksiyonu) ve zatürree (akciğer dokusunun iltihabı) tedavisinde kullanılır.

Flukonazol, kemik iliği nakli yapılan bazı hastalarda kandidiyazdan korunmak için tavsiye edilmektedir. Ayrıca başka bir tür mantarın sebep olduğu menenjit hastalığının tedavisinde de kullanılmaktadır. Bununla birlikte böbrek, karaciğer nakli yapılan hastalarda ve AIDS hastalarında mantar enfeksiyonları için önerilmektedir.

Flukonazolün üç farklı doz şekli vardır (141) :

- Ⓐ Tabletler (50, 100 ve 200 mg)
- Ⓑ Süspansiyonlar (50mg/5mL ve 200mg/5mL)
- Ⓒ Parenteraller (2mg/mL, %0,9 saline de veya %5,6 dekstroz da)

2.6.5. Candida Albicans

Bir maya hücresi, insan vücudunu zehirleyen 75 den fazla toksik madde üretir. Bu toksinler dokuları zehirler, bağışıklık sistemini, dalak, böbrek, mesane, akciğer, karaciğer ve özellikle beyin ile sinir sistemini zayıflatır. *C.Albicans* da güçlü ve istilacı patojenik bir maya türüdür. Türlü mikrobiyolojik ve bakteriyel büyüme ortamlarında 24 saatte veya daha kısa sürede üreyebilmektedir (142).

GI sistem duvarını mukus kısmının içine yerleşen candida uzun ve kök şeklindedir. Bu kısma yerleştiğinde, intestinal yol ile kan dolaşımı arasındaki koruma duvarını parçalayarak birçok yabancı ve toksik maddenin vücuda girmesini sağlar. Candidanın sindirim sisteminde başlattığı enfeksiyon yavaş yavaş vücudun diğer bölgelerine yayılır.

Candida türleri normalde insan deri ve mukoza florasında bulunan organizmalardır. Doğum sırasında veya doğumdan kısa bir süre sonra yenidoğana bulaşarak söz konusu flora içinde yerlerini alırlar. Normal bireylerin %30-50 sinin ağızında ve GI sistem kanalında bulunurlar. Bazı hazırlayıcı faktörlerin varlığında kandidoz olarak tanımlanan yüzeysel ve/veya derin akut/kronik enfeksiyonlara neden olurlar. Florada bulunmaları nedeniyle enfeksiyonların çoğu endojendir. Sistemik mikozlar arasında en sık görülen kandidozdur. Genellikle enfeksiyondan önce florada bulunan mantar sayıca bir artış gösterir (kolonizasyon) ve kolonizasyonu enfeksiyon izler.

Klinik örneklerde ve kültürlerinde Candida türleri 3-6µm büyüklüğünde oval veya yuvarlağımsı, tomurcuklanan hücreler (blastokonidiyum veya

blastosporlar) olarak görülürler. Ayrıca yalancı hif (psödohif) de oluşturular. Yalancı hif, arka arkaya tomurcuklanan blastokonidyumların birbirinden ayrılmayıp uzayarak ve aralarında boğumlar oluşturarak yaptıkları bir hücreler zinciridir. Candida türleri arasında *C. Albicans* blastokonidyum+yalancı hif yanında gerçek hifler de oluşturarak dimorfik özellik gösterir.

Candida türleri Sabouraud-dekstroza-agar (SDA) gibi rutin besi yerlerinde hem oda sıcaklığında hem de 37,0°C de 24 saat içinde üreyip genellikle kirli beyaz veya krem renkli, yumuşak kıvamlı , tipik mayamsı kokulu koloniler oluştururlar. Koloninin besi yeri yüzeyinde kalan bölümü blastokonidyumlardan oluşmuştur; besi yeri yüzeyinin altında ise yalancı hifler bulunur.

Çok sayıda olan Candida türlerinden ancak bazıları insanda enfeksiyon etkenidir. En sık görülen kandidoz etkeni *C.albicans* tır.

Kandidozlar yüzeysel ve derin enfeksiyonlar olarak iki grupta incelenebilirler. Yüzeysel kandidozlar deri ve mukozaların, derin kandidozlar ise iç organ ve sistemlerin enfeksiyonlarıdır. Yüzeysel kandidozlarda Candida deri veya mukozadaki bir çatlaktan yalancı hifleri ile doku içine girer; yalancı hifler ve tomurcuklanma ile oluşan blastokonidyumları ile dokuya yayılır. Derin veya sistemik kandidozlarda çoğu kez önce gastrointestinal kanalda bir kolonizasyon vardır. Gastrointestinal mukozayı geçerek veya başka yolla kana bulaşan mantar, fagositik etkinliği yetersiz olan hastalarda kanda çoğalıp hemen hemen her organ veya sisteme yerleşebilir.

Yüzeyel kandidozlar

Ağız kandidozu

Dudaklar, dil, damak, dişetleri, yanak mukozası olmak üzere ağzın her yerinde gelişebilir. Genellikle lezyonlar ayrı ayrı küçük veya katman oluşturmuş pamukçuk şeklindedir. Daha çok antibiyotik ve kortikosteroid kullanan hastalar, diyabetikler veya hüresel bağışıklık bozukluğu gösteren hastalarda gelişir. AIDS hastalarının büyük bölümünde görülür. Yenidoğanda görülen ağız kandidozunda enfeksiyon kaynağı genellikle enfekte anne vajinasıdır.

Genital kandidozlar

Vulvovajinitlerin en sık etkenlerinden biri Candidadır. Vulvovajinal kandidoz daha çok doğurganlık çağındaki kadınlarda görülür. Geniş etki alanlı antibiyotik kullanımı, doğum kontrol hapı kullanımı, Diabetes mellitus ve gebelik önemli predispozan faktörlerdir. Hastalarda irritasyon, kaşıntı ve beyaz bir vajinal akıntı vardır. Genital kandidoz bazen cinsel ilişki ile de bulaşabilir. İnfekte cinsel eşlerin birlikte tedavi görmeleri önemlidir.

Deri kandidozu

Derinin daha çok aksilla, memealtı, anus çevresi, el ve ayak parmak araları gibi sıcak ve nemli kat yerlerinde görülür. Şişmanlık, Diabetes mellitus, travma veya maserasyon predispozan faktörlerdir. Lezyonlar, yüzeyel erozyonlar şeklinde kızarıklık ve nemli olup bazılarında veziküller gelişebilir. El parmak aralarında görülen kandidoz daha çok bir meslek hastalığıdır. Elleri sürekli nemli kalan evkadınları, bulaşık yıkayıcılar, çamaşırhane işçileri, aşçılar, konserve işçileri ve balıkçılarda sık görülür.

Onikomikoz

Candidaya bağlı tırnak enfeksiyonu ellerde daha sık görölür. Tırnak ile birlikte tırnak çevresindeki yumuşak dokunun da enfekte olması karakteristiktir. Yumuşak doku kızarık, ödemli olup piyojenik bir enfeksiyon görünümü verir. Harabolan tırnak zamanla düşebilir. Tırnak kandidozunda da nem önemli bir predispozan faktördür.

Kronik muko-kütanöz kandidoz

Genellikle erken çocukluk döneminde başlayan hücresel immun yetmezlik ve endokrinopatilerle ilişkili bir hastalıktır. Deri ve/veya mukozaların bir bölgesinde veya her yerinde süregelen yüzeysel kandidoz lezyonları ile karakterizedir. Antifungal tedavi etkisizdir.

Derin/Sistemik Kandidozlar

Derin/sistemik kandidoz kandidemiye izler. Kandidemiye neden olan faktörler; santral damar kataterleri, cerrahi girişimler, aspirasyon, deri veya gastrointestinal mukozadaki harabiyet ve damar içi narkotik madde kullanımıdır. Konak savunmasının normal olduğu durumlarda, kandidemi geçici olup vücut kısa sürede mantarı uzaklaştırır. Buna karşılık yetersiz fagositik etkinlik durumlarında Candida kandan uzaklaştırılmaz; mantar kanda çoğalıp herhangi bir organ veya sisteme yerleşerek enfeksiyon odakları oluşturur. En sık tutulan organlar; böbrekler, deri, göz, kalp, akciğer, dalak ve beyin zarlarıdır (143).

3. DENEYSEL ÇALIŞMA

Bu bölümde sürdürülen deneysel çalışmalar ayrıntıları ile açıklanmıştır.

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Cihazlar

- Akrilamid (AAm), (Aldrich)
- Akrilik Asit (AA), (Aldrich)
- İtakonik asit (IA), (Sigma)
- Etilen glikol dimetakrilat (EGDMA), (Aldrich)
- Amonyum persülfat (APS), (BDH Laboratory Reagents)
- Sodyum bisülfat, (Merck)
- Sodyum hidroksit (NaOH), (BDH Laboratory Reagents)
- Borik Asit, (BDH Laboratory Reagents)
- Fosforik Asit, (Riedel deHaën)
- Asetik Asit, (Riedel deHaën)
- Flukonazol (PlantaFarma, Düzce)
- FTIR (Shimadzu, FTIR-8101)
- Etüv (Memmert)
- Terazî (Gec Avery)
- UV/Visible Spektrofotometre (UNICAM UV2-100)
- SEM (JEOL,JSM-840 A)
- Çalkalayıcı Banyo (Memmert)
- Sabouraud Liquid Medium (Merck) (30 g/ 1 L distile su)
- Sabouraud Dextrose Agar (Merck)
- *C. Albicans* (ATCC 10231)
- Freeze-dryer (Christ-Alfa 2-4 Model)
- Çeşitli Cam Malzeme

3.2. Hidrojellerin Hazırlanması

Sunulan çalışmada kullanılan PAAmIA ve PAAIA hidrojellerinin hazırlanması aşağıda sunulan alt başlıklarda ayrıntıları ile anlatıldı.

3.2.1. PAAmIA hidrojellerinin hazırlanması

Çizelge 3.1 de sunulan mol oranlarında tartılan AAm ve IA monomerleri, toplam hacim 7,5 mL olacak şekilde suda çözülüp karıştırıldıktan sonra içerlerine 0,1 mL EGDMA ilave edildi. Daha sonra bu çözeltiler, içerisinde $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (0,05 g/0,05 g) redoks başlatıcı çiftlerinin bulunduğu 1 cm çaplı cam tüpler içerisine konuldu ve çapraz bağlanma tepkimesinin tamamlanması için 24 saat oda şartlarında bekletildi. Tepkime sonunda silindirik bloklar şeklinde elde edilen PAAm, PAAmIA-1 ve PAAmIA-2 hidrojelleri, cam tüpler içerisinden çıkarıldı ve 0,5 cm kalınlığında diskler halinde kesilerek önce havada, daha sonra 37,0 °C de etüvde 48 saat kurutuldu.

Çizelge 3.1. Hidrojellerin üretildiği monomer çözeltilerindeki AAm, AA ve IA (mol/L) miktarları

Monomer Hidrojel	AAm	AA	IA
PAAm	6	-	-
PAAmIA-1	5	-	1
PAAmIA-2	4	-	2
PAA	6	-	-
PAAIA-1	-	5	1
PAAIA-2	-	4	2

3.2.2. PAAIA hidrojellerinin hazırlanması

Çizelge 3.1 de sunulan mol oranlarında tartılan AA ve IA monomerleri, toplam hacim 7,5 mL olacak şekilde suda çözülüp karıştırıldıktan sonra içerlerine 0,1 er mL EGDMA ilave edildi. Daha sonra bu çözeltiler, içerisinde $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (0,05 g/0,05 g) redoks başlatıcı çiftlerinin bulunduğu 1 cm çaplı cam tüpler içerisine konuldu ve çapraz bağlanma tepkimesinin tamamlanması için 24 saat oda şartlarında bekletildi. Tepkime sonunda silindir bloklar şeklinde elde edilen PAA, PAAIA-1 ve PAAIA-2 hidrojelleri, cam tüpler içerisinden çıkarıldı ve 0,5 cm kalınlığında diskler halinde kesilerek önce havada, daha sonra 37,0 °C de etüvde 48 saat kurutuldu.

3.3. Hidrojellerin Jelleşme Yüzdelерinin Tayini

Hidrojellerin jelleşme yüzdeleri iki farklı yöntemle belirlendi: Gravimetrik ve spektrofotometrik yöntem.

Gravimetrik yöntemin ayrıntıları şöyledir : Üretilen her bir jel disk 37,0 °C da 1 hafta kurutulup tartıldı (m_i). Ardından saf suya atıldı ve jel yapıya girmemiş olan grupların suya ekstraksiyonu sağlandı. Bu ortamdan alınan jeller tekrar aynı şartlarda kurutulup tartıldı (m_s). Aşağıdaki eşitlik kullanılarak jelleşme yüzdeleri hesaplandı (144).

$$\text{Jelleşme yüzdesi} = \frac{m_s}{m_i} \times 100 \quad [3.1]$$

Spektrofotometrik yöntemin ayrıntıları şöyledir : AA, AAm ve IA nın 190-600 nm dalga boyları arasında spektrumları alındı ve maksimum absorbans verdiği dalga boyu değerleri sırası ile $\lambda_{\text{mak}}(\text{AA})= 206,0$ nm, $\lambda_{\text{mak}}(\text{AAm})= 206,0$ nm ve $\lambda_{\text{mak}}(\text{IA})= 205,0$ nm olarak bulundu. Bu değerler birbirlerine çok yakın

olduğu için 206,0 nm deki derişim-absorbans kalibrasyon doğrusunun kullanılmasına karar verildi. Daha sonra jel diskler saf suya atıldı ve 48 saat süreyle jelleşmeye girmeyen grupların ekstraksiyonu sağlandı. Bu ortamdan alınan örneklerin $\lambda_{\text{mak}}=206,0$ nm de absorbansları okunarak derişim değerleri elde edildi. Bu derişim jelleşmeye girmeyen madde miktarını (n) vermektedir. Jel üretiminde kullanılan başlangıç monomer miktarı (n_i) bilindiğinden aşağıda önerilen eşitlik yardımı ile yüzde jelleşme değerleri hesaplandı.

$$\text{Jelleşme yüzdesi} = \frac{n_i - n}{n_i} \times 100 \quad [3.2]$$

3.4. Hidrojellerin Şişme Deneyleri

Üretilen hidrojellerin şişme deneyleri aşağıda sunulan alt başlıklarda ayrıntıları ile açıklandı. Tüm şişme deneyleri 3 paralel seri şeklinde yürütüldü.

3.4.1. Hidrojellerin şişme değerlerinin zamanla değişimi

Hidrojellerin şişme değerlerinin zamanla değişimi 37,0 °C de incelendi. Etüvde sabit tartıma getirilen kuru hidrojeller, 30,0 mL Britton-Robinson tamponu (BRT) (Bkz. Ek 1) (pH=7,4) içeren ağzı kapalı şişelere konuldu. Belirli zaman aralıklarında ortamdan uzaklaştırılan hidrojeller, yüzeyleri hafif bir şekilde kağıtla kurularak tartıldı ve tekrar şişme ortamına konuldu. Bu işleme hidrojel denge şişme değerine ulaşincaya kadar devam edildi ve disklerin kütlelerindeki değişimler kaydedildi. Her bir hidrojin % şişme (%Ş) değeri Eş. 3.3 kullanılarak hesaplandı:

$$\% \text{Şişme} = \frac{w - w_0}{w_0} \times 100 \quad [3.3]$$

w = Şişirilmiş disk kütlesi

w_0 = Kuru disk kütlesi

3.4.2. Hidrojellerin şişme değerlerinin sıcaklıkla değişimi

Hidrojellerin şişme değerlerine sıcaklığın etkisi incelemek amacıyla +4,0; 20,0; 30,0; 37,0; 40,0; 50,0 ve 60,0 °C sıcaklıklarında çalışıldı. Etüvde sabit tartıma getirilen kuru hidrojeller, 30,0 mL BRT (pH=7,4) içeren ağzı kapalı şişelere konuldu. Her bir sıcaklıkta, denge şişme süresi olan 20 saat bekletilen örnekler bulundukları ortamdan uzaklaştırıldı ve yüzey sularının fazlası bir kağıtla alındıktan sonra tartıldı. %Ş değerleri Eş. 3.3 kullanılarak hesaplandı.

3.4.3. Hidrojellerin şişme değerlerinin pH ile değişimi

Hidrojellerin pH'ya karşı duyarlılığını araştırmak amacıyla BRT ile hazırlanan pH 2,0; 4,0; 6,0; 7,4; 8,0 ve 10,0 çözeltilerinden 30 ar mL ağzı kapalı cam şişelere alındı ve içlerine hidrojeller bırakıldı. 37,0 °C da 20 saat bekletilen jel örneklerin yüzey suları bir kağıt ile alındıktan sonra tartıldı ve %Ş değerleri Eş. 3.3 kullanılarak hesaplandı.

3.5. FTIR Analizi

PAAm, PAAmIA-2, PAA and PAAIA-2 hidrojel disklerin kimyasal yapı analizleri, FTIR spektrumları alınarak yapıldı. Bu amaçla bir gece etüvde kurutulan örnekler havanda dövülerek toz haline getirildi ve KBr ile karıştırılarak numune diskleri hazırlandı. Disklerin spektrumları 400 – 4000 cm^{-1} dalga boyu aralığında alınarak yorumlandı.

3.6. Hidrojellerin SEM (Scanning Electron Microscope) İncelemeleri

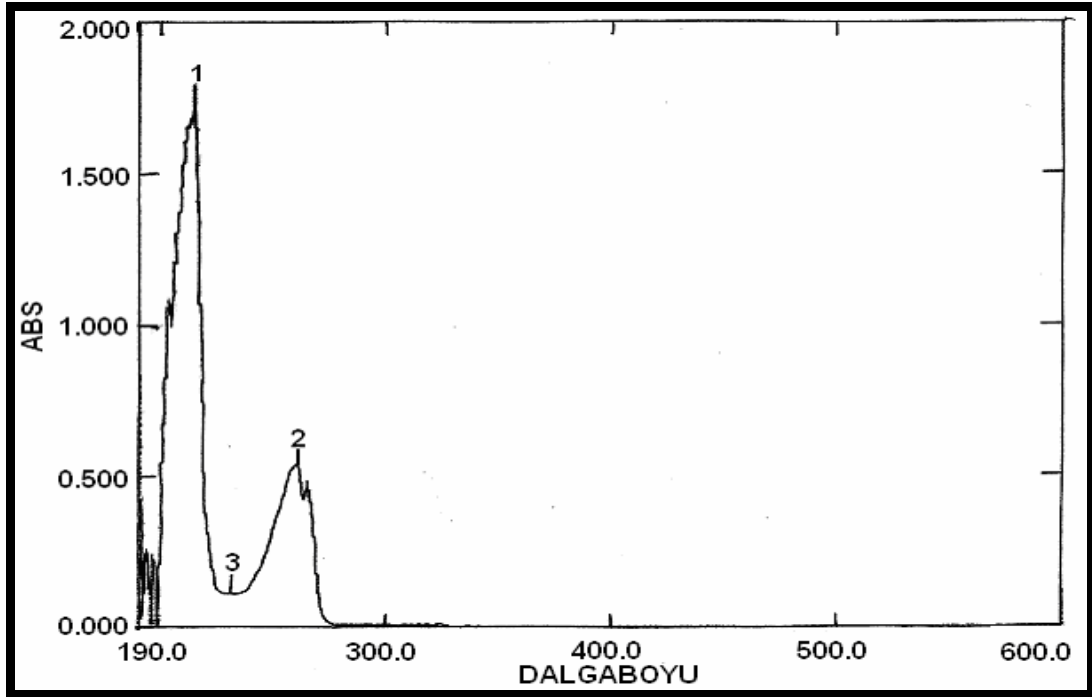
PAAm, PAAmIA-1, PAA and PAAIA-1 hidrojellerinin kuru ve şişmiş hallerinin morfolojik özellikleri, SEM ile çekilen yüzey ve kesit fotoğraflarından belirlendi. Şişmiş hidrojellerin gözenek yapısının gözlenebilmesi örnekler önce -20°C deki bir derin dondurucuda 24 saat bekletildi ve daha sonra -85°C daki bir freeze-dryer da (Christ-Alfa 2-4 Model) 1 hafta tutuldu. Tüm örnekler yüzeylerinin iletken hale getirilmesi için $200 \text{ \AA}$ kalınlığında altın ile kaplandı ve SEM incelemeleri gerçekleştirildi.

3.7. Kontrollü İlaç Salım Çalışmaları

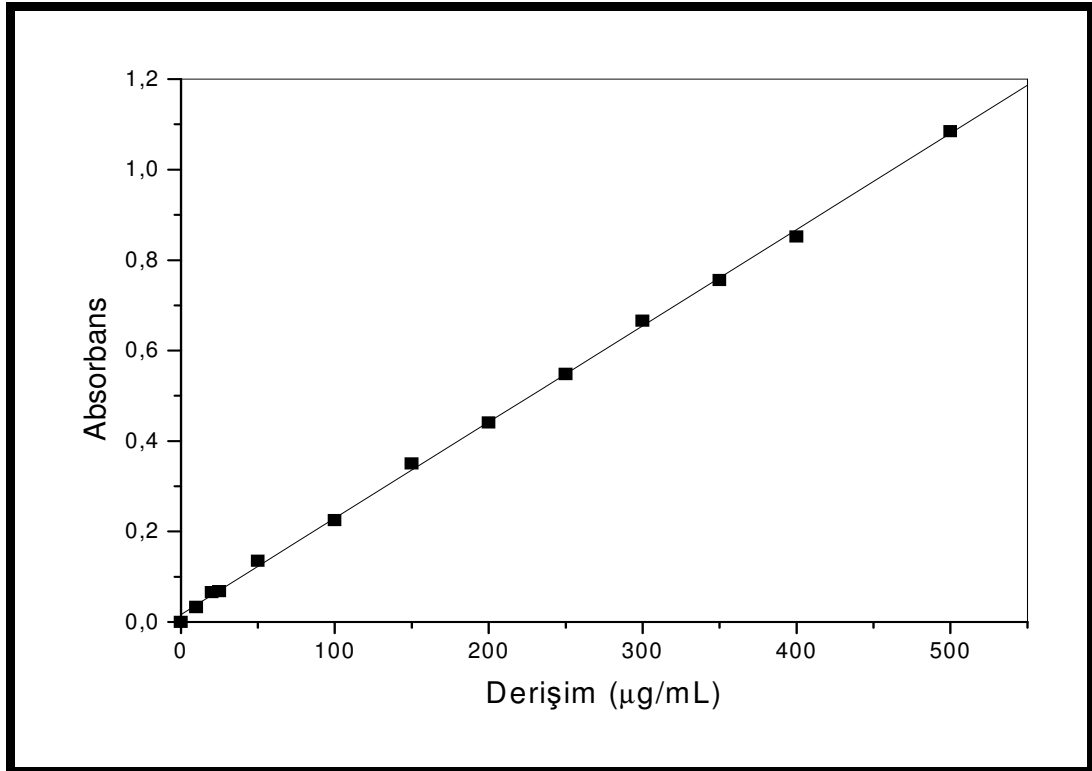
Sunulan çalışmada üretilen PAAmIA-1 ve PAAIA-1 hidrojellerinden kontrollü ilaç salımı, model ilaç olarak Flukonazol seçilerek incelendi. Deneylerin ayrıntıları aşağıdaki alt başlıklarda verildi.

3.7.1. Flukonazolün UV-spektrofotometrik analizi

Flukonazol salımının takip edilmesi için önce $0,2 \text{ mg/mL}$ BRT-etken madde çözeltisinin UV spektrofotometresinde $190\text{-}600 \text{ nm}$ dalga boyları arasında spektrumu alındı ve maksimum absorbans verdiği dalga boyu $\lambda_{\text{mak}} = 261,0 \text{ nm}$ olarak belirlendi (9). Daha sonra farklı derişimlerdeki Flukonazol çözeltilerinin $\lambda_{\text{mak}} = 261,0 \text{ nm}$ de absorbansları ölçülerek Flukonazol için kalibrasyon doğrusu hazırlandı. Çizilen bu doğru deney süresince serbestleşen Flukonazol derişimini belirlemekte kullanıldı. Flukonazolün dalga boyu-absorbans spektrumu ve kalibrasyon doğrusu Şekil 3.1 ve Şekil 3.2 de gösterildi.



Şekil 3.1. Flukonazolün 190-600 nm arasındaki UV spektrumu (pH=4,0)



Şekil 3.2. Flukonazolün kalibrasyon doğrusu ($\lambda_{\text{mak}} = 261,0 \text{ nm}$, pH =4,0)

3.7.2. PAAmlA-1 ve PAAIA-1 hidrojellerine Flukonazol tutuklanması

Flukonazolün salımı vajinal ortamın pH sına yakın olan pH=4,0 de en çok şişen hidrojel, PAAmlA-1 ve PAAIA-1 kullanılarak takip edildi.

Bölüm 3.2 de anlatıldığı şekilde hazırlanan monomer-çapraz bağlayıcı çözeltilerine başlatıcının ilave edilmesinden hemen önce Flukonazol (50 mg/jel disk) katıldı ve 24 saat süren jelleşme sonunda ilaç tutuklu hidrojel üretilmiş oldu. Cam tüpler içerisinden çıkarılan silindir blok şeklindeki hidrojel 1 er cm lik diskler halinde kesilerek havada kurutulmaya bırakıldı.

3.7.3. Flukonazol serbestleşmesinin UV spektrofotometresi ile tayini

Kapaklı cam şişelerde bulunan 100 er mL BR tampon (pH=4,0) çözeltilerine Flukonazol tutuklu jel diskler konuldu. Bu ortamdan belirli saatlerde alınan 0,1 er mL örneklerin $\lambda_{\text{mak}} = 261,0$ nm deki absorbans değerleri ölçüldü. Çalışma 37,0 °C de 50 saat süreyle yürütüldü ve hidrojellerden Flukonazol salımı absorbans–derişim grafiği yardımıyla belirlendi. Tüm deneyler 3 paralel seri şeklinde yürütüldü.

3.8. Mikrobiyolojik Çalışma

Flukonazol tutuklu hidrojellerin *C. Albicans* üremesini önleyip önlemediğinin belirlenmesi deneyleri şu basamakları takip edilerek yürütüldü :

- ④ *C. Albicans* ın 24 saatlik taze kültürü hazırlandı. Süspansiyonunun ilk yoğunluğunu saptamak amacıyla, 10 katlı dilüsyonları yapılarak her bir dilüsyondan petrillerdeki katı besi yerine 0,1 mL inokulasyonları yapıldı. Petrilere 20 saat 37,0 °C de inkube edildi. Üreme sonuçlarından süspansiyonun başlangıça içerdiği *C. Albicans* derişimi belirlendi.

- ④ UV ışını altında steril edilmiş boş ve 50 mg Flukonazol ihtiva eden PAAIA-1 ve PAAmIA-1 örnekleri ayrı ayrı 100 mL *C. Albicans* süspansiyonu içeren balonlara bırakıldı. Etken maddenin hidrojellerden salınabilmesi için 37,0 °C lik etüvde 24 saat beklendi.
- ④ Sürenin sonunda, her diskin bulunduğu süspansiyondan 10 katlı dilüsyonlar yapılarak, petrilerdeki katı besi yeri yüzeyine 0,1 mL inokulasyonlar yapıldı. 20 saat 37,0 °C de inkubasyon sonunda besi yerindeki sayımlar sonucu süspansiyon ortamında üremiş olan *C. Albicans* miktarları hesaplandı.
- ④ Çalışma 3 paralel seride yürütüldü.

4. DENEYSEL VERİLER VE YORUM

Bölüm 3 de anlatıldığı şekilde yürütülen deneysel çalışmalardan elde edilen veriler yorumları ile birlikte aşağıdaki alt başlıklarda ayrıntılı olarak sunulmuştur.

4.1. Hidrojellerin Jelleşme Yüzdeleri Sonuçları

Hidrojellerin Bölüm 3.3 de anlatıldığı şekilde yürütülen jelleşme yüzde deneylerinden elde edilen sonuçlar Çizelge 4.1 de şişme yüzdeleri ile mukayeseli olarak sunulmuştur.

Çizelgeden görülen sonuçlar şunlardır:

Her iki yöntemle elde edilen %jelleşme değerlerindeki değişim birbirine benzerdir. Yani IA miktarı arttıkça jelleşme yüzdelerinde belli miktarlarda düşüşler olmuştur. Bu nedenle PAAm hidrojeli en düşük şişme değerine sahipken içine IA girdikçe şişme değeri önce yükselmiş fakat IA miktarı daha da arttıkça beklenen yüksek şişme değerine ulaşamamıştır. Çünkü PAAmIA-2 hidrojelinin jelleşme yüzdesi PAAmIA-1 hidrojeline göre daha düşük bulunmuştur.

Benzer şekilde AA içerisine IA ilave etmemiz daha düşük jelleşme değerleri ile sonuçlanmış ve bu nedenle de göreceli düşük şişme yüzdeleri elde edilmişti.

Genel olarak spektrofotometrik yöntemde jelleşme yüzdeleri gravimetrik yöntemle göre yüksek çıkmıştır. Bunun sebebi jelleşme yüzdesinin sadece monomer derişimi üzerinden hesaplanmış olmasıdır. Bu yöntemde jel yapıya girmeyen homopolimer miktarları göz önüne alınmamıştır. Spektrofotometrik yöntemin jelleşen bir seri monomerin jelleşme oranlarının kendi içerisinde kıyaslanabilmesi için güvenilir bir yöntem olduğu söylenebilir.

Çizelge 4.1. Hidrojellerin jelleşme yüzdeleri a) Gravimetrik yoldan hesaplanan, b) Spektrofotometrik yoldan hesaplanan

Jel türü	Jelleşme yüzdesi ^a	Jelleşme yüzdesi ^b	Şişme yüzdesi
PAAm	84,0	99,6	700,4± 3,0
PAAmIA-1	85,7	98,0	1765,6± 3,4
PAAmIA-2	72,0	78,1	1394,3± 2,8
PAA	86,2	98,3	1860,3± 3,0
PAAIA-1	82,3	96,2	1577,0± 3,0
PAAIA-2	70,9	76,3	1239,9± 2,6

4.2. Hidrojellerin % Şişme Deneyleri Sonuçları

PAAm , PAAmIA-1 , PAAmIA-2 , PAA , PAAIA-1 ve PAAIA-2 hidrojellerinin şişme deneyleri Bölüm 3.2 de anlatıldığı şekilde yürütülmüş ve sonuçlar alt başlıklar halinde sunulmuştur.

4.2.1. Hidrojellerin % şişme değerlerinin zamanla değişimi

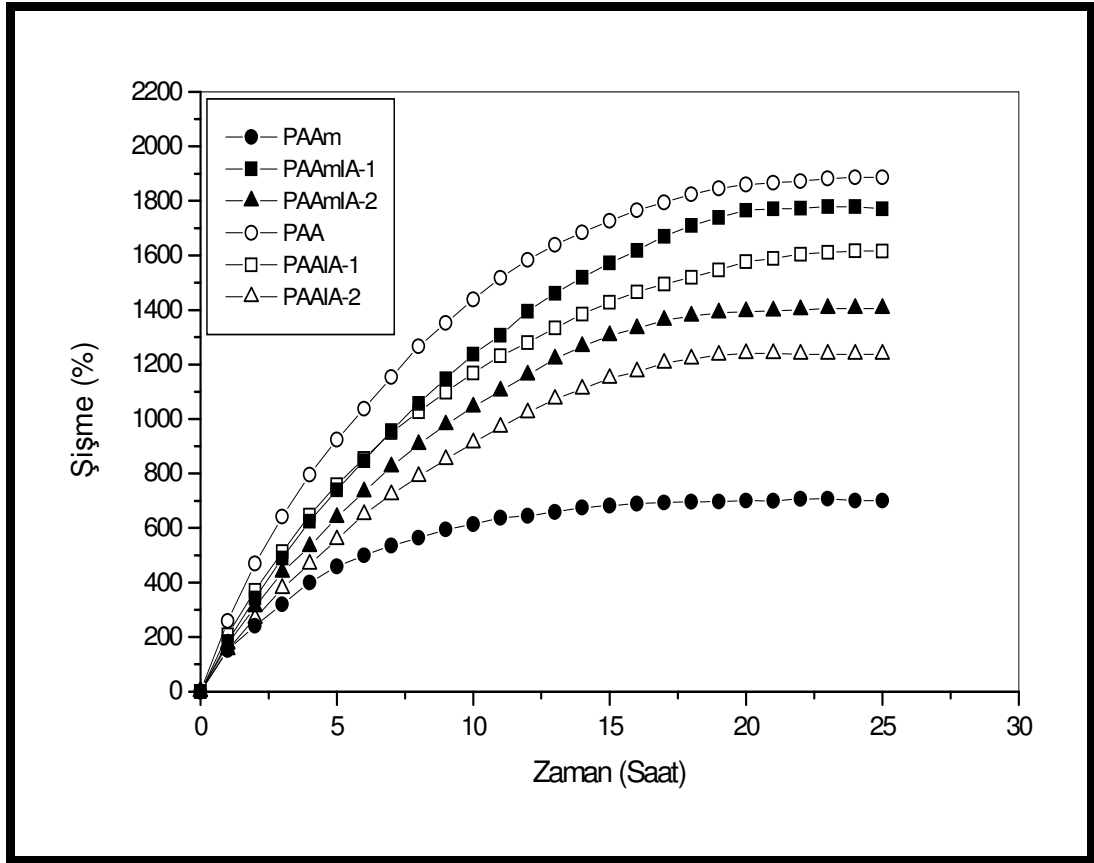
Hidrojellerin % şişme değerlerinin zamanla değişim sonuçları Çizelge 4.2 de verilmiş, ayrıca sonuçlar grafiğe alınarak Şekil 4.1 de sunulmuştur.

Şekil 4.1 den de görüleceği gibi, tüm hidrojellerin %Ş değerleri zamanla artmış ve yaklaşık 20 saat civarında dengeye ulaşmıştır. Bu durum hidrojeller için genel bir davranış tarzıdır. Saf PAA hidrojelinin saf PAAm hidrojeline göre daha fazla şiştiği gözlenmiştir. Bu sonuç AA monomerinin AAm monomerine göre daha hidrofilik karakterde olması ile açıklanabilir. IA in monomer karışımına ilave edilmesi AA hidrojellerinin %Ş değerlerini

Çizelge 4.2. Hidrojellerin % şişme değerlerinin zamanla değişim sonuçları

Zaman (Saat)	PAAm	PAAmIA-1	PAAmIA-2	PAA	PAAIA-1	PAAIA-2
0	0	0	0	0	0	0
1	152,7± 1,1	183,8± 1,3	175,0± 1,5	259,3± 1,4	207,4± 1,6	153,9± 1,2
2	241,3± 1,4	343,2± 1,5	311,0± 1,5	469,5± 1,6	371,3± 1,4	268,8± 1,6
3	319,8± 1,5	489,4± 1,4	438,3± 1,3	641,7± 1,6	513,4± 1,8	378,2± 1,8
4	400,0± 1,7	625,0± 1,4	531,8± 1,6	796,1± 1,8	647,7± 1,3	467,7± 1,7
5	459,0± 1,9	739,6± 1,5	638,4± 1,4	924,5± 1,9	758,9± 1,9	557,1± 1,9
6	500,0± 1,8	847,1± 1,3	733,0± 1,8	1037,5± 2,2	855,6± 1,5	650,0± 1,3
7	535,1± 1,9	957,1± 1,7	825,0± 1,6	1154,0± 2,1	949,8± 2,0	722,6± 1,5
8	564,5± 1,8	1057,4± 1,9	907,1± 1,3	1266,3± 2,5	1027,2± 2,3	789,1± 1,7
9	594,9± 2,1	1147,4± 2,1	978,8± 1,7	1352,5± 2,4	1098,5± 2,1	852,0± 1,8
10	614,5± 2,4	1237,5± 2,3	1044,1± 1,9	1438,6± 2,5	1168,6± 2,4	912,4± 2,1
11	637,5± 2,3	1307,6± 2,3	1102,8± 2,1	1517,7± 2,3	1231,4± 2,4	970,4± 2,1
12	645,0± 2,3	1394,9± 2,6	1161,6± 2,2	1583,4± 2,8	1279,8± 2,5	1023,6± 2,3
13	659,1± 2,5	1461,2± 2,4	1220,3± 2,6	1638,5± 2,8	1334,1± 2,3	1073,1± 2,2
14	675,4± 2,7	1519,2± 2,5	1266,0± 2,5	1684,4± 2,7	1384,9± 2,4	1109,4± 2,6
15	681,9± 2,8	1572,1± 3,1	1306,2± 2,7	1726,8± 3,0	1428,4± 2,7	1149,2± 2,6
16	689,5± 2,6	1618,0± 2,9	1332,3± 2,4	1765,6± 3,4	1465,9± 2,6	1173,4± 2,5
17	693,9± 2,6	1670,3± 3,0	1362,5± 2,3	1794,6± 3,3	1494,9± 2,4	1205,0± 2,7
18	696,1± 2,5	1709,8± 3,2	1376,9± 2,7	1824,3± 3,3	1520,2± 2,7	1220,5± 2,5
19	697,2± 2,3	1739,5± 3,2	1388,9± 2,7	1846,2± 3,4	1546,8± 2,6	1233,8± 2,7
20	700,4± 3,0	1765,6± 3,4	1394,3± 2,8	1860,3± 3,0	1577,0± 3,0	1239,9± 2,6
21	700,0± 3,0	1771,3± 3,5	1396,5± 2,7	1866,6± 3,5	1589,1± 2,9	1239,9± 2,9
22	706,9± 3,2	1772,7± 3,3	1400,8± 2,4	1872,3± 3,1	1604,8± 3,4	1237,5± 2,8
23	708,0± 3,1	1779,1± 3,4	1405,2± 2,9	1882,2± 3,2	1610,9± 3,3	1237,5± 3,0
24	700,4± 3,1	1779,1± 3,5	1405,2± 3,0	1886,4± 3,3	1616,9± 3,6	1237,5± 3,1
25	700,3± 3,3	1770,6± 3,5	1405,2± 3,0	1886,4± 3,5	1615,7± 3,4	1237,6± 2,9

düşürmüştür. Bunun sebebi IA in AA e göre yüksek molekül kütlesine sahip olması ve bu nedenle jelleşme yüzdesinin tedricen azaltması olabilir . Sözü edilen yorum Çizelge 4.1 deki sonuçlarla ele alındığında daha anlam kazanmaktadır. IA in monomer karışımına ilave edilmesi AAm hidrojellerinin %Ş değerlerini önce arttırmış daha sonra düşürmüştür. Bu durum yine Çizelge 4.1 de sunulan jelleşme yüzdeleri ile açıklanabilir. PAAmlA-1 hidrojelinin jelleşme yüzdesi PAAmlA-2 hidrojeline göre daha yüksektir ve bu nedenle daha sağlam, daha çok şişen bir jel yapı oluşmuştur.



Şekil 4.1. Hidrojellerin % şişme değerlerinin zamanla değişim grafiği

4.2.2. Hidrojellerin % şişme değerlerinin sıcaklıkla değişimi

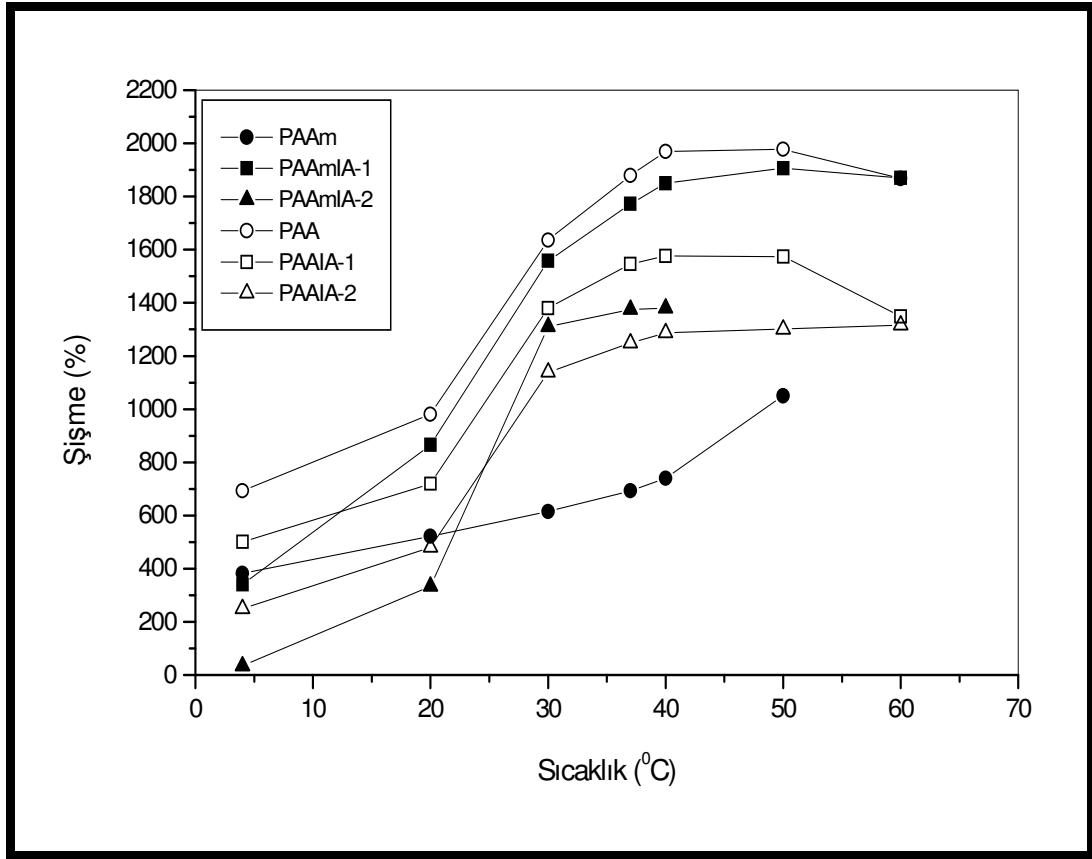
Hidrojellerin % şişme değerlerinin sıcaklıkla değişim sonuçları Çizelge 4.3 de verilmiş, ayrıca sonuçlar grafiğe alınarak Şekil 4.2 de sunulmuştur.

Şekil 4.2 den de görüleceği gibi, tüm hidrojeller yüksek sıcaklıklarda düşük sıcaklıklara göre daha fazla şişmişlerdir. %Ş değerleri sıcaklıkla önce artmış, bir maksimumundan sonra düşmeye başlamıştır. PAAm hidrojeli için 50,0 °C dan sonra ve PAAmIA-2 hidrojeli için ise 40,0 °C dan sonra jel yapı parçalandığı için ölçüm alınamamıştır. Tüm hidrojeller için en düşük şişme değerleri 4,0°C de elde edilmiştir. 37,0 °C da en çok şişen hidrojelin PAA olduğu saptanmıştır.

Bütün hidrojellerin şişme değerleri incelendiğinde 4,0°C ile 50,0°C arasında çok büyük şişme farklılıklarının olduğu gözlenmektedir. Bu da hidrojellerin sıcaklık yükseldikçe şişme özelliklerinin artırılabilceğini göstermektedir.

Çizelge 4.3. Hidrojellerin % şişme değerlerinin sıcaklıkla değişim sonuçları

Sıcaklık (°C)	PAAm	PAAmIA-1	PAAmIA-2	PAA	PAAIA-1	PAAIA-2
4,0	382,9±1,7	340,5±2,2	34,5±1,3	692,8±1,8	500,9±2,1	250,0±1,9
20,0	521,7±2,1	866,0±2,6	333,9±2,3	980,7±2,0	719,9±2,5	480,0±2,1
30,0	615,2±2,2	1557,8±2,8	1310,2±2,5	1635,6±2,8	1380,0±2,8	1139,1±2,3
37,0	692,7±1,9	1772,1±2,8	1375,4±2,6	1878,8±2,7	1545,9±2,7	1248,6±2,4
40,0	740,0±2,4	1849,9±3,2	1380,2±2,5	1968,7±3,1	1576,3±2,6	1287,7±2,4
50,0	1050,0±2,5	1906,1±3,0	--	1977,5±3,2	1574,0±2,5	1300,8±2,6
60,0	--	1869,8±3,1	--	1867±3,2	1348,6±2,5	1316,7±2,5



Şekil 4.2. Hidrojellerin % şişme değerlerinin sıcaklıkla değişim grafiği

4.2.3. Hidrojellerin şişme değerlerinin pH ile değişimi

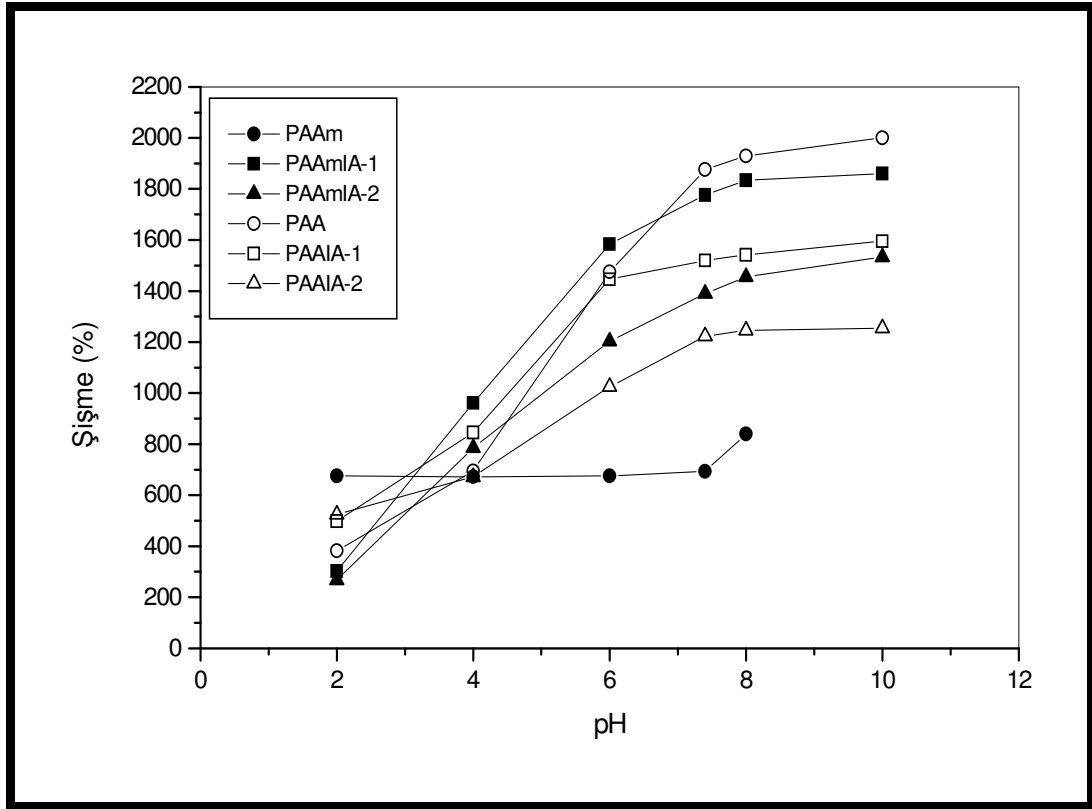
Şekil 4.3 den de görüleceği gibi, tüm hidrojellerin %Ş değerleri pH ile önce hızla artmış ve daha sonra fazla değişmemiştir. PAAm hidrojelinin pH=8,0 den sonra dağıldığı gözlenmiştir. Tüm hidrojellerin pH=2,0 de, diğer pH değerlerine göre çok daha düşük şişme yüzdeleri gösterdiği ve pH = 8,0 civarında yüksek şişme değerine ulaştığı belirlenmiştir.

En yüksek şişme değerleri PAA hidrojeli için elde edilmiştir. IA nın yapıya girmesi ile PAAIA jellerinin şişme değerleri jelleşme yüzdelerine bağlı olarak düşmüştür. En düşük şişme özelliği gösteren PAAm hidrojeli, yapısına IA girdikçe daha fazla şişme değeri göstermiş ancak IA in artması ile jelleşme yüzdesi ve şişme değeri düşüş göstermiştir. AAm monomerine IA eklenmesi yapıda iyonlaşabilen grup sayısını arttırmış (5) ve böylece ortam pH sıندان

daha fazla etkilenme söz konusu olmuştur (7). AA ve IA içeren tüm hidrojellerin pH-%Ş değişimleri asitlik sabitleri ile açıklanabilir. AA'nın asitlik sabiti değeri $pK_a = 4,25$ ve IA'nın 1. ve 2. asitlik sabiti değerleri sırasıyla $pK_{a1} = 3,85$ ve $pK_{a2} = 5,44$ dir. Bu nedenle tüm iyonlaşmalar yüksek pH değerlerinde daha fazla olmaktadır. Tüm asitlik sabiti değerleri birbirlerine yakın olduğundan tek basamaklı şişme eğrileri elde edilmektedir (7).

Çizelge 4.4. Hidrojellerin % şişme değerlerinin pH ile değişim sonuçları

pH	PAAm	PAAmIA-1	PAAmIA-2	PAA	PAAIA-1	PAAIA-2
2,0	675,2±2,3	302,5±1,9	267,3±1,3	382,0±1,6	497,7±1,5	524,0±1,9
4,0	672,5±2,5	961,2±2,7	785,6±2,4	695,0±2,4	845,2±2,5	671,8±1,8
6,0	676,2±2,4	1584,1±2,9	1203,0±2,3	1475,4±2,8	1445,6±2,8	1025,0±2,3
7,4	692,7±2,3	1776,2±3,2	1389,9±2,7	1875,8±3,1	1519,6±2,6	1222,2±2,5
8,0	840,0±3,3	1834,1±3,5	1455,6±2,9	1929,5±3,5	1542,0±2,5	1246,1±2,7
10,0	--	1860,0±3,3	1533,3±2,5	2000,1±3,5	1595,6±2,9	1254,0±2,7

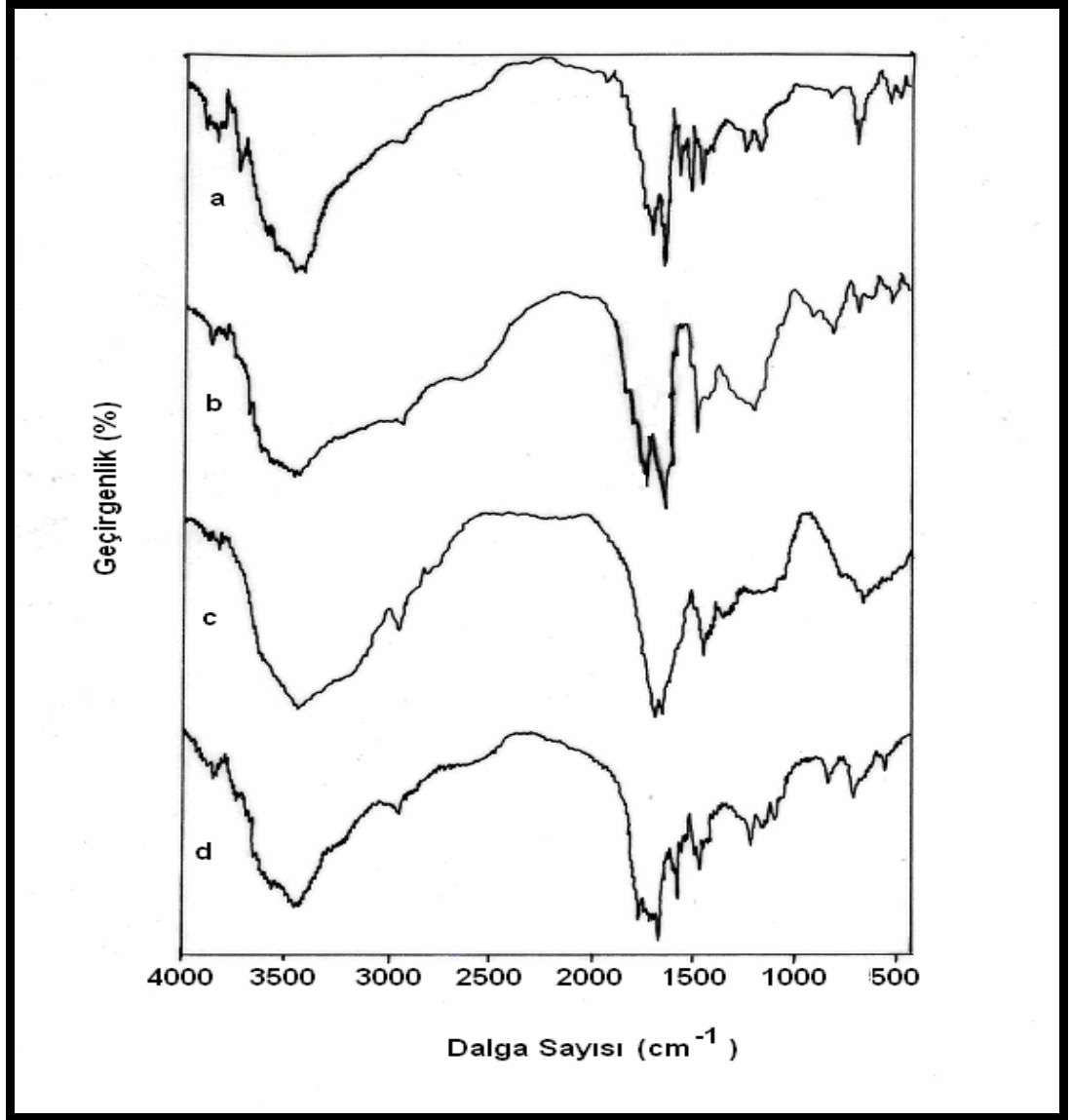


Şekil 4.3. Hidrojellerin % şişme değerlerinin pH ile değişim grafiği

4.3. Hidrojellerin FTIR analizi

PAAm , PAAmlA-2 , PAA ve PAAIA-2 örneklerinin FTIR spektrumları Şekil 4.4 a,b,c,d de sunulmuştur. Her dört spektrumda da bu hidrojellerin ortak gruplarına ait olan 1725 cm^{-1} (C = O) gerilme ve $3100\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$ (C-H) gerilme bantları gözlenmiştir.

Ayrıca AA ve IA içeren hidrojellerde $1765\text{-}1710\text{ cm}^{-1}$ (–COOH); $1410\text{-}1260\text{ cm}^{-1}$ (O-H) bükülme ; $3600\text{ - }3400\text{ cm}^{-1}$ (–OH) gerilme bantları mevcuttur. IA içeren hidrojelde 1455 cm^{-1} (–CH₂) bükülme bandı ve AAm içeren hidrojellerde ise $1650\text{-}1560\text{ cm}^{-1}$ primer amid grubuna ait (–NH₂) bükülme ve 2950 cm^{-1} (C-H gerilme) bantları saptanmıştır.



Şekil 4.4. Hidrojellerin FTIR spektrumları
a) PAA b) PAAIA-2 c) PAAm d) PAAmIA-2

4.4. Hidrojellerin SEM Analizleri

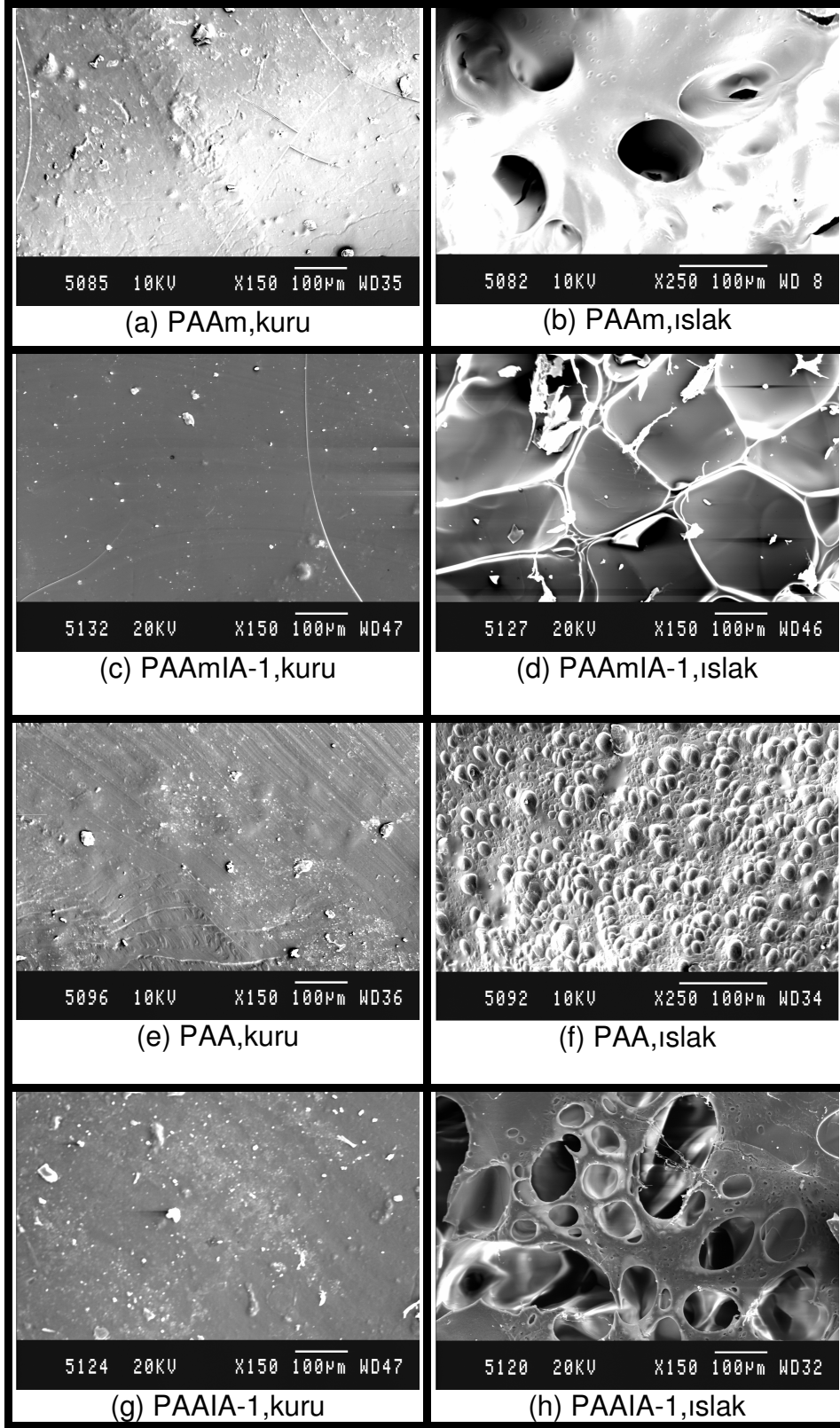
PAAm , PAAmIA-1 , PAA ve PAAIA-1 örneklerinin SEM fotoğrafları Bölüm 3.6 da anlatıldığı şekilde gerçekleştirilmiş ve elde edilen fotoğraflar Şekil 4.5 ve Şekil 4.6 de sunulmuştur.

Hidrojellerin SEM fotoğrafları incelendiğinde, ıslak ve kuru jeller arasındaki morfolojik yapı farklılıkları açıkça gözlenmektedir. Bu hidrojeller arasında en az şişen PAAm hidrojelinin ıslak halinin diğer hidrojellere göre daha az gözenekli olduğu fotoğraflardan ortaya çıkmaktadır.

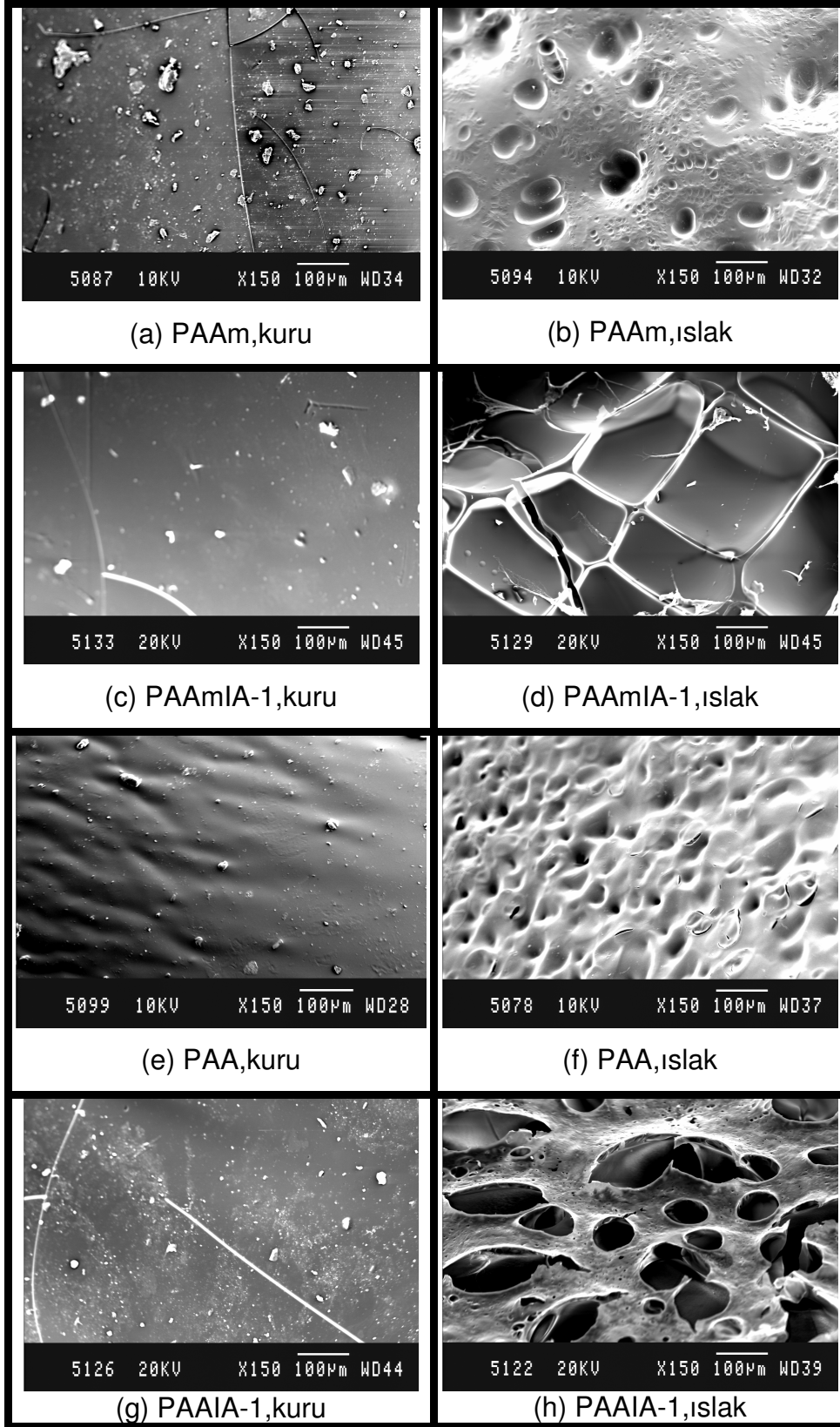
4.5. PAAmIA-1 ve PAAIA-1 Hidrojellerinden Flukonazol Salım Sonuçları

Hidrojellerin % salım değerlerinin zaman ile değişimleri Çizelge 4.5 de verilmiş, ayrıca sonuçlar grafiğe alınarak Şekil 4.7 de sunulmuştur.

Şekil 4.7 den de görüleceği gibi PAAmIA-1 ve PAAIA-1 hidrojellerinden Flukonazol salımı ilk 10 saat içerisinde hızlı bir artış göstermiş ve daha sonra yavaşlayarak sabit bir değere ulaşmıştır. Salım hızları kıyaslandığında PAAmIA-1 hidrojelinin Flukonazol'ü daha hızlı saldıgı görülmüştür. Bu sonuç Şekil 4.1 de verilen şişme değerlerine bakılarak yorumlanabilir. PAAmIA-1 hidrojelinin PAAIA-1 den daha fazla şişmesi salımın da daha hızlı gerçekleşmesine yol açmıştır. Her iki hidrojelin de ilk 10 saat içerisindeki serbestleşme kinetiklerinin 0. dereceye uyduğu söylenebilir (145). Uzun süreli salımın istendiği durumlarda PAAIA-1 jelinin daha uygun olduğu görülmektedir. Her iki hidrojelde de ilk bir saat içinde Flukonazolün terapötik değerine ($\sim 20 \mu\text{g/mL}$) ulaşıldığı saptanmıştır.



Resim 4.1. Hidrojellerinin kuru ve ıslak yüzey fotoğrafları



Resim 4.2. Hidrojellerinin kuru ve ıslak kesit fotoğrafları

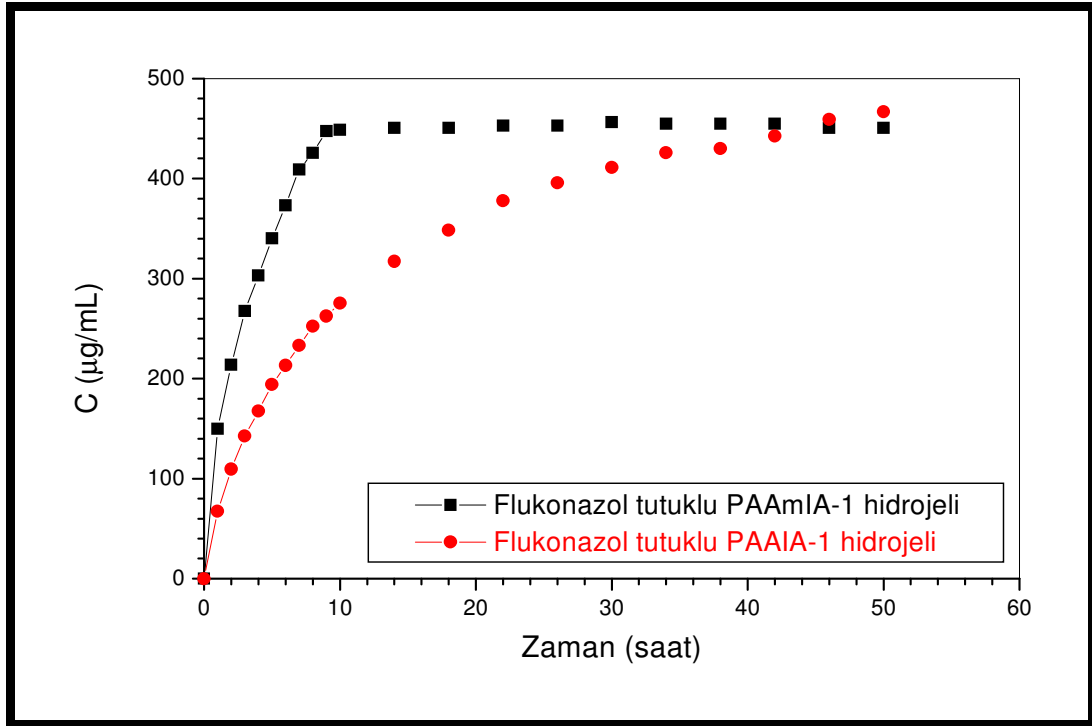
Çizelge 4.5. Flukonazolün PAAmIA-1 ve PAAIA-1 hidrojellerinden salımının ($\mu\text{g/mL}$) zamanla değişimi

Zaman (Saat)	PAAmIA-1 hidrojeli	PAAIA-1 hidrojeli
0	0	0
1	150,0 $\pm$ 0,6	67,4 $\pm$ 0,4
2	213,8 $\pm$ 0,8	109,5 $\pm$ 0,5
3	267,5 $\pm$ 0,5	142,5 $\pm$ 0,5
4	303,0 $\pm$ 0,7	167,5 $\pm$ 0,6
5	340,2 $\pm$ 0,8	194,0 $\pm$ 0,6
6	373,1 $\pm$ 0,6	213,2 $\pm$ 0,7
7	409,1 $\pm$ 0,9	233,1 $\pm$ 0,6
8	425,7 $\pm$ 0,5	252,3 $\pm$ 0,7
9	447,4 $\pm$ 0,6	262,5 $\pm$ 0,4
10	448,6 $\pm$ 0,6	275,4 $\pm$ 0,4
14	450,7 $\pm$ 0,7	317,2 $\pm$ 0,9
18	450,7 $\pm$ 0,6	348,5 $\pm$ 0,5
22	452,8 $\pm$ 0,5	377,7 $\pm$ 0,7
26	452,8 $\pm$ 0,4	395,9 $\pm$ 0,6
30	456,5 $\pm$ 0,9	411,1 $\pm$ 0,4
34	454,9 $\pm$ 0,7	425,7 $\pm$ 0,6
38	454,8 $\pm$ 0,7	429,8 $\pm$ 0,8
42	454,9 $\pm$ 0,5	442,4 $\pm$ 0,7
46	450,7 $\pm$ 0,5	459,1 $\pm$ 0,4
50	450,7 $\pm$ 0,6	466,8 $\pm$ 0,7

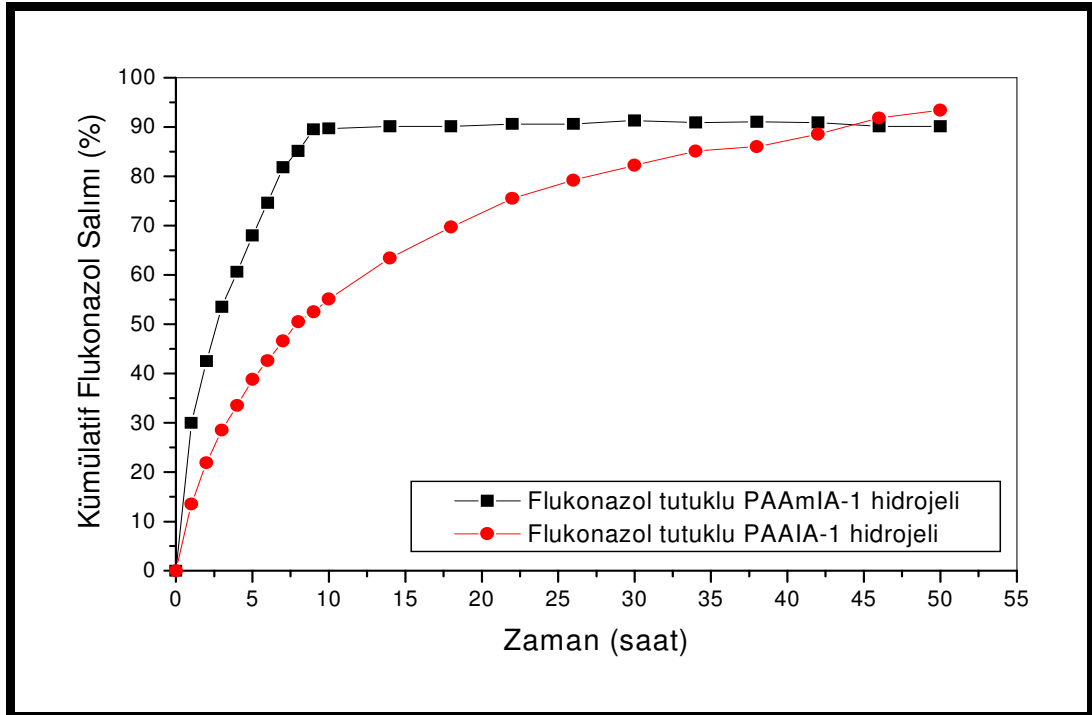
4.6. Flukonazol Tutuklu Hidrojellerin Mikrobiyal Ortamda Davranışları

Flukonazol tutuklu PAAmIA-1 ve PAAIA-1 hidrojel disklerin suspansiyon ortamında *C.Albicans* ile etkileşimi Bölüm 3.8 de anlatıldığı şekilde yürütülen deneylerle incelenmiş ve sonuçlar Şekil 4.8 deki grafikte sunulmuştur. Bu grafikten elde edilen sonuçlar şöyledir :

- ⊙ Hiçbir disk içermeyen kontrol ortamında *C.Albicans* üremesi en yüksek seviyededir.
- ⊙ Flukonazol içermeyen PAAmIA-1 ve PAAIA-1 jel diskleri *C.Albicans* üremesini bir miktar engellemiş ancak bu düşüş etkili bir düzeye inememiştir.

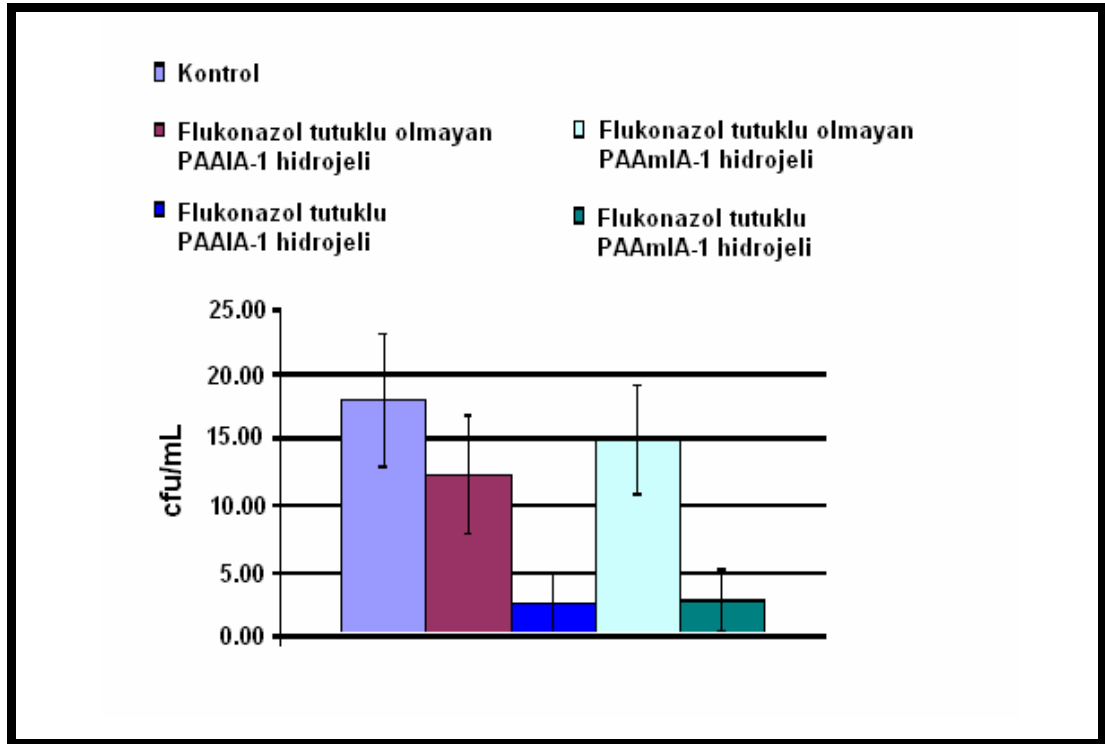


Şekil 4.5. Flukonazolün PAAmIA-1 ve PAAIA-1 hidrojellerinden salımının (µg/mL) zamanla değişimi



Şekil 4.6. PAAmIA-1 ve PAAIA-1 hidrojellerinden kümülatif Flukonazol salımının (%) zamanla değişimi

- Flukonazol tutuklu PAAmlA-1 ve PAAIA-1 hidrojelleri *C.Albicans* üremesini önemli düzeyde engellemiş hemen hemen sıfıra indirmiştir. Flukonazol tutuklu ve tutuklu olmayan jeller arasındaki üreme farkı istatistiki olarak anlamlıdır (Çizelge 4.6). Bu durumda üretilen Flukonazol tutuklu hidrojellerin amaca uygun işlev gördüğü hükmüne varılabilir.



Şekil 4.7 . Flukonazol tutuklu ve tutuklu olmayan PAAmlA-1 ve PAAIA-1 hidrojel disklerin *C.Albicans* üremesine etkileri

Çizelge 4.6. Flukonazol tutuklu ve tutuklu olmayan hidrojel disklerin *C.Albicans* ortamında üremeye etkisinin istatistiki sonuçları ve yorumu

Jel adı	p	Yorum
Kontrol ≈ Flukonazol tutuklu olmayan PAAIA-1	<0.05	Fark Anlamlı
Kontrol ≈ Flukonazol tutuklu PAAIA-1	<0.001	Fark Anlamlı
Kontrol ≈ Flukonazol tutuklu olmayan PAAmIA-1	>0.05	Fark Anlamsız
Kont ≈ Flukonazol tutuklu PAAmIA-1	<0.001	Fark Anlamlı
Flukonazol tutuklu olmayan PAAIA-1 ≈ Flukonazol tutuklu PAAIA-1	<0.001	Fark Anlamlı
Flukonazol tutuklu olmayan PAAIA-1 ≈ Flukonazol tutuklu olmayan PAAmIA-1	>0.05	Fark Anlamsız
Flukonazol tutuklu olmayan PAAIA-1 ≈ Flukonazol tutuklu PAAmIA-1	<0.001	Fark Anlamlı
Flukonazol tutuklu PAAmIA-1 ≈ Flukonazol tutuklu olmayan PAAmIA-1	<0.01	Fark Anlamlı
Flukonazol tutuklu PAAmIA-1 ≈ Flukonazol tutuklu PAAmIA-1	>0.05	Fark Anlamsız
Flukonazol tutuklu olmayan PAAmIA-1 ≈ Flukonazol tutuklu PAAmIA-1	<0.001	Fark Anlamlı

5. SONUÇLAR

1. Hazırlanan hidrojellerin jelleşme yüzdeleri, gravimetrik ve spektrofotometrik olmak üzere iki farklı yöntem kullanılarak belirlenmiş ve her iki yöntemle elde edilen % jelleşme değerlerindeki değişimin birbirine benzer olduğu görülmüştür.
2. Üretilen hidrojellere zamana karşı şişme testleri uygulanmış, en yüksek şişme değeri PAA hidrojel için ve en düşük şişme değeri PAAm için elde edilmiştir.
3. Üretilen hidrojellere sıcaklığa karşı şişme testleri uygulanmış ve tüm hidrojeller için en düşük şişme değerleri 4,0 °C de elde edilmiştir. 37,0 °C da en çok şişen hidrojelin PAA olduğu saptanmıştır.
4. Üretilen hidrojellere pH ya karşı şişme testleri uygulanmış ve tüm hidrojellerin %Ş değerlerinin pH ile önce hızla arttığı ve daha sonra fazla değişmediği görülmüştür. En yüksek şişme değerleri PAA hidrojel için elde edilmiştir.
5. Hidrojellerin FTIR spektrumları alınmıştır. Bu spektrumlarda AAm, AA ve IA monomerlerine ait pikler gözlenmiştir.
6. Hazırlanan hidrojellerin yüzey ve kesit SEM fotoğrafları çekilmiş ve bu hidrojeller arasında en az şişme değerine sahip olan PAAm hidrojelinin diğer hidrojellere göre daha az gözenekli olduğu saptanmıştır.
7. Şişme davranışı vajinal ortama uygun olan PAAmIA-1 ve PAAIA-1 hidrojellerine Flukonazol tutuklanmış ve bu hidrojellerden Flukonazol salımı UV spektrofotometresi ile takip edilmiştir. Her iki hidrojelde de Flukonazol salımı ilk 10 saat içerisinde hızlı bir artış göstermiş ve daha

sonra yavaşlayarak sabit bir değere ulaşmıştır. Salım hızları kıyaslandığında ise PAAmlA-1 hidrojelinin Flukonazol'ü daha hızlı saldığı görülmüştür.

8. Flukonazol tutuklu PAAmlA-1 ve PAAIA-1 hidrojellerinin *C.Albicans* ile etkileşimi in-vitro ortamda incelenmiş ve bu hidrojellerin, Flukonazol tutuklunmamış PAAmlA-1 ve PAAIA-1 hidrojellerine göre *C.Albicans* üremesini önemli düzeyde azalttığı, hemen hemen sıfıra indirdiğı gözlemlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Byrne M.E., Park K., Peppas N.A., "Molecular imprinting within hydrogels", **Advanced Drug Delivery Reviews**, 54:149-161 (2002).
2. Taşdelen, B., Kayaman-Apohan, N., Güven, O., Baysal, B.M., "Preparation of poly (N-isopropylacrylamide/itaconic acid) copolymeric hydrogels and their drug release behavior", **Int. J. Pharm.**, 278:343-351 (2004).
3. Karadağ, E., Saraydın, D., "Swelling of superabsorbent acrylamide/sodium acrylate hydrogels using multifunctional crosslinkers", **Turk. J. Chem.**, 26:863-875 (2002).
4. Rodriguez, E., Katime, I., "Some mechanical properties of poly (acrylic acid-co-itaconic acid) hydrogels", **Macromol. Mater. Eng.**, 288:607-612 (2003).
5. Karadağ, E., Saraydın, D., Güven, O., "Interaction of nicotine and its pharmaceutical derivatives with acrylamide/itaconic acid hydrogels", **J. App. Polym. Sci.**, 66:733-739 (1997).
6. Rodriguez, E., Katime, I., "Behavior of acrylic acid-itaconic acid hydrogels in swelling, shrinking and uptakes of some metal ions from aqueous solution", **J. App. Polym. Sci.**, 90:530-536 (2003).
7. Bajpai, S.K., Sonkusley, J., "Hydrogels for oral drug delivery of peptides: synthesis and characterization", **J. App. Polym. Sci.**, 83:1717-1729 (2002).
8. Sinko, P., Kohn, J., **Polymeric Drug Delivery Systems: An Overview, Polymeric Delivery Systems: Properties and Application**, **American Chemical Society**, Washington DC, 18-21 (1993).
9. Dash, A.K., Elmquist, W.F., "Fluconazole", **Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients**, 27, Brittain H.G., **Academic Press**, USA, 67-113 (2001).
10. Karadağ, E., Saraydın, D., Çetinkaya, S., Güven, O., "In vitro swelling studies and preliminary biocompatibility evaluation of acrylamide-based hydrogels", **Biomaterials**, 17:67-70 (1996).
11. Park, K., Shalaby, S.W. W., Park, H., "Biodegradable Hydrogels for Drug Delivery", **Technomic Publishing Co. Inc.**, 2-3 (1993).
12. Internet: Cyanogels Project <http://www.princeton.edu/~abbgroup/GelPage.html>

13. Gacesa, P., "Alginates", ***Carbonhydr. Polym.***, 8:161-182 (1988).
14. Goosen, M.F.A., O'Shea, G.M., Gharapetian, S., Chou, S., Sun, A.M., "Optimization of microcapsulation parameters: semipermeable microcapsules as a bioartificial pancreas", ***Biotechnol. Bioeng.***, 27:146-150 (1985).
15. Hennink, W.E., De Jong, S.J., Bos, G.W., Veldhuis, T.F.J., van Nostrum, C.F. , "Biodegradable dextran hydrogels crosslinked by stereocomplex formation for the controlled release of pharmaceutical proteins", ***Int. J. Pharm.***, 277:99-104 (2004).
16. Shen, H.R., Spikes, J.D., Kopeckova, P., Kopecek, J., "Photodynamic crosslinking of proteins. I. Model studies using histidine- and lysine-containing N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide copolymers", ***J. Photochem. Photob. B: Biology***, 34:203 (1996).
17. Stringer, J.L., Peppas, N.A., "Diffusion of small molecular weight drugs in radiation-crosslinked poly(ethylene oxide)hydrogels", ***J. Controlled Release***, 42:195 (1996).
18. Peppas, N.A., Mongia, N.K., "Ultrapure poly(vinyl alcohol)hydrogels with mucoadhesive drug delivery characteristics", ***Eur. J. Pharmac. Biopharmac.***, 43:51 (1997).
19. Peppas, N.A., Khare, A.R., "Preparation, structure and diffusional behavior of hydrogels in controlled release", ***Advanced Drug Delivery Reviews***, 11:1-35 (1993).
20. Peppas, N.A., Bures, P., Leobandung, W., Ichikawa, H., "Hydrogels in pharmaceutical formulations", ***Eur. J. Pharm. Biopharm.***, 50:27-46 (2000).
21. Podual, K., Doyle III, F.J., Peppas, N.A., "Preparation and dynamic response of cationic copolymer hydrogels containing glucose oxidase", ***Polymer***, 41:3975-3983 (2000).
22. English, A.E., Mafé, S., Manzanares, J.A., Yu, X., Grosberg, A.Y., Tanaka, T., "Equilibrium swelling properties of polyampholytic hydrogels", ***The Journal of Chemical Physics***, 104:8713-8720 (1996).
23. Netti, P.A., Shelton, J.C., Revell, P.A., Pirie, G., Smith, S., Ambrosio, L., Nicolais, L., Bonfield, W., "Hydrogels as an interface between bone and an implant", ***Biomaterials***, 14:1098-1104 (1993).

24. Ferreira, L., Vidal, M.M., Gil, M.H., "Evaluation of poly(2-hydroxyethyl methacrylate) gels as drug delivery systems at different pH values", **International Journal of Pharmaceutics**, 194:169-180 (2000).
25. Çaykara, T., Doğmuş, M., Kantoğlu, Ö., "Network structure and swelling-shrinking behaviour of pH-sensitive poly(acrylamide-co-itaconic acid) hydrogels", **J. Polym. Sci. Part B: Polym Phys**, 42:2586-2594 (2004).
26. Rodriguez, E., Katime, I., "Behavior of acrylic acid-itaconic acid hydrogels in swelling, shrinking and uptakes of some metal ions from aqueous solution", **Journal of Applied Polymer Science**, 90:530-536 (2003).
27. Bag, D.S., Alam, S., Mathur, G.N., "Terpolymer smart gels: synthesis and characterizations", **Smart Materials and Structures**, 13:1258-1262 (2004).
28. Kayaman, N., Hamurcu, E.E. G., Uyanık, N., Baysal, B.M., "Interpenetrating hydrogel networks based on polyacrylamide and poly(itaconic acid): synthesis and characterization", **Macromol.Chem.Phys.**, 200: 231-238 (1999).
29. Hennink, W.E., Van Nostrum, C.F., "Novel crosslinking methods to design hydrogels", **Advanced Drug Deliv. Rev.**, 54:13-36 (2002).
30. Peppas, N.A., Mikos, G.A., "Preparation methods and structure of hydrogels", **Hydrogels Med. and Pharm.**, 1:1-25, (1986).
31. Internet: Radikal Zincir (Katılma) Polimerizasyonu
http://tanrisever.balikesir.edu.tr/dersler/polimer_kimyasi/polimerizasyon/radikal_zincir_polimerizasyon.html
32. Rosiak, J.M., Ulanski, P., "Synthesis of hydrogels by irradiation of polymers in aqueous solution", **Radiation Physics and Chemistry**, 55:139-151 (1999).
33. Stein, G., Radiation Chemistry of Aqueous Systems, **Interscience**, New York (1968).
34. Lampe, F.W., Field, F.H., Franklin, J.L., "Cross sections for ionization by electrons", **J. Amer. Chem. Soc.**, 79:6129-6132 (1957).
35. Neta, P., Anbar, M., "A compilation of specific bimolecular rate constants for the reactions of hydrated electrons, hydrogen atoms

and hydroxyl radicals with inorganic and organic compounds in aqueous solution”, *Int. J. Appl. Radiat. Isotopes*, 18:493 (1967).

36. Rosiak, J.M., Janik, I., Kadlubowski, S., Kozicki, M., Kujawa, P., Stasica, P., Ulanski, P., “Nano-, micro- and macroscopic hydrogels synthesized by radiation technique”, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 208:325-330 (2003).
37. Ratner, B.D., *Hydrogels in medicine and pharmacy*, ed. Peppas, N.A., *Hydrogels surfaces*, **CRC Press**, Florida, 1:85-93 (1986).
38. Cardinal, J.R., Kim, S.W., Song, S.Z., Lee, E.S., Kim, S.H., Controlled Release Systems, Chandrasekaran, S.K., “Controlled Release Drug Delivery Systems from Hydrogels”, *AIChE. Sym. Ser.*, **AIChE Publ.**, New York, 77:52-61 (1981).
39. Ranga Rao, K.V., Patmalatha, D.K., “Swelling controlled release systems: Recent developments and applications”, *Int. J. Pharm.*, 48:1-13 (1998).
40. Korsmeyer, R.W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, E., Peppas, N.A., “Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers”, *Int. J. Pharm.*, 15:25-35 (1983).
41. Bamba, M., Puisieux, F., Marty, J.P., Carstensen, J.T., “Physical model for release of drug from gel forming sustained release preparations”, *Int. J. Pharm.*, 3:87-92 (1979).
42. Ritger, P.L., Peppas, N.A., “A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices”, *J. Controlled Release*, 5:37-42 (1987).
43. Brazel, C.S., Peppas, N.A., “Modeling of drug release from swellable polymers”, *Eur. J. Pharm. Biopharm*, 49:47-58 (2000).
44. Peppas, N.A., Peppas, L.B., “Water diffusion and sorption in amorphous macromolecular systems and foods”, *Journal of Food Engineering*, 22:189-210 (1994).
45. Yoshi, E., “Cytotoxic effects of acrylates and methacrylates: relationships of monomer structures and cytotoxicity”, *J. Biomed. Mater. Res.*, 37:517-524 (1997).
46. Nedkov, E., Tsvetkova, S., “Structure of poly(ethylene glycol)hydrogels obtained by gamma irradiation”, *Radiat. Phys. Chem.*, 44:71-87 (1994).

47. Peppas, N.A., Keys, K.B., Torres-Lugo, M., Lowman, A.M., "Poly(ethylene glycol)containing hydrogels in drug delivery", **J. Control. Release**, 62:81-87 (1999).
48. Allcock, H.A., Ambrosio, A.M.A., "Synthesis and characterization of pH sensitive poly(organophosphazene)hydrogels", **Biomaterials**, 17:2295-2302 (1996).
49. Akkas, P., Sari, M., Sen, M., Guven, O., "The effect of external stimuli on bovine serum albumin adsorption capacity of poly(acrylamide/maleic acid)hydrogels prepared by gamma rays", **Radiat. Phys. Chem.**, 55:717-721 (1999).
50. Wu, S.X., Hoffmann, S.A. and Yager, P., "Synthesis and characterization of thermally reversible macroporus poly (N-isopropylacrylamide) hydrogels", **Journal of Polymer Science Part A, Polymer Chemistry**, 30:2121-2129 (1992).
51. Bronsted, H., Kopecek, J., "Hydrogels for site-specific oral drug delivery:synthesis and characterization", **Biomaterials**, 12:584-592 (1991).
52. Karadağ, E., Saraydın, D., Güven, O., *Fen Bilimleri Dergisi, Cumhuriyet Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi*, 17: 63-74 (1994).
53. Saraydın, D., Karadağ, E., Güven, O., "Adsorption of some heavy metal ions in aqueous solutions by acrylamide/maleic acid hydrogels", **Sep.Sci. and Tech.**, 30(17):3291-3302 (1995).
54. Karadağ, E., Saraydın, D., Güven O., "Behaviors of acrylamide itaconic acid hydrogels in uptake of uranyl ions from aqueous solutions", **Sep.Sci. and Tech.**, 30(20):3747-3760 (1995).
55. Sarıışık, S.B., "Akrilamid ve 2-akrilamido-2-metil propan sülfonik asit anyonik hidrojellerinin suda ve tuz çözeltilerinde şişme özelliklerinin incelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, **Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Kocaeli, 1-3, 26-28 (1997).
56. Langer, R. S, Peppas, N.A, "Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems", **Biomaterials**, 2:201-214 (1981).
57. Özdoğan, A., "Effect of charge density on spatial inhomogeneity in poly(acrylamide) and poly(N-isopropylacrylamide) gels", Yüksek Lisans Tezi, **İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, İstanbul, 25-26 (2004).

58. Andrade, D.J., "Hydrogels for Medical and Related Applications" **American Chemical Society**, American Ceramic Society Symposium, Washington, DC, 31 (1976).
59. Ohara, N., Sakai, N., "Water-solvent polymer gels as controlled release agrochemical camers", **Chemical Abstracts**, 103: 214P26q, 801 (1985).
60. Carderilli, N. F., "Monolithic elastomeric materials", Controlled Release Technologies, **CRC Press**, Florida, 1:55-127 (1980).
61. Roseman, T. J. and Cardarelli, N. F., "Monolithic polymer devices", Controlled Release Technologies, **CRC Press**, Florida 11: 46-49, (1980).
62. Okamoto, T., Saito, K, Toyama, S., "Treatment of fabric product", **Chemical Abstract**, 106: 68691p, 74 (1987).
63. Tokuyama, T, Murata, M., Senba, K., "Studies on the purification of waste oils with highly water-absorbent polymers", **Chemical Abstract**, 102:169314r, 153 (1985).
64. Shibana, K., "Highly water-absorbing polymer", **Chemical Abstract**, 106:33625t, 11 (1987).
65. Chemelir, M., Dahmen, K., Hoffman, G., Werner, G., "Absorbents for blood and serous body fluids", **Chemical Abstract**, 98:11379r, 391 (1983).
66. Du Pont de Nemours, E.I. "Methacrylate resins", **Industrial and Engineering Chemistry**, 28:1160-1163 (1936).
67. Wichterle, O., Lim, D., "Hydrophilic gels for biological use", **Nature**, 185:117 (1960).
68. Wichterle, O., Chromecek, R., "Polymerization of ethylene glycol monomethacrylate in the presence of solvents", **J. Polym. Sci. Part C**, 16:4677 (1966).
69. Drobnik, J., Spacek, P., Wichterle, O., "Diffusion of anti-tumor drugs through membranes from hydrophilic methacrylate gels", **J. Biomed. Mater. Res.**, 8:45-51 (1974).
70. Refojo, M. F., "A critical review of properties and applications of soft hydrogel contact lenses", **Survey of Ophthalmology**, 16:223-246 (1972).

71. Kočvera, S., Kliment, Ch., Kubat, J., Štol, M., Ott, Z., Dvořák, J., "Gel-fabric prostheses of the ureter", **J. Biomed. Mater. Res.**, 1(3):325-336 (1967).
72. Rather, D., Miller, I. F., "Transport through crosslinked poly(2-hydroxyl methacrylate) hydrogel membrans", **J. Biomed. Mater. Res.**, 7:353-357 (1973).
73. Kopecek, J., Sprinel, L., Bazilova, H., Vacik, J., "Biological tolerance of poly (N-substituted acrylamides)", **J. Biomed. Mater. Res.**, 7:111-21 (1973).
74. Kočvera, S., Kliment, Ch., Kubat, J., Štol, M., Ott, Z., Dvořák, J., "Gel-fabric prostheses of the ureter", **J. Biomed. Mater. Res.**, 1(3):325-336 (1967).
75. Refojo, M. F., "Artificial membranes for corneal surgery", **J. Biomed. Mater. Res.**, 3:333-347 (1969).
76. Williams, K. E., Kinston, E. M., Beck, F., Lloyd, J.B., "Quantitative studies of pinocytosis . I.Kinetics of uptake of (125I) polyvinylpyrrolidone by rat yolk sac cultured in vitro", **J. Cell Biol.**, 64(1):112-122 (1975).
77. Shalaby, W.S.W., Blevins, W. E. and Park, K., "In vitro and in vivo studies of enzyme digestible hydrogels for oral drug delivery", **Journal of Controlled Release**, 19:131-144 (1992).
78. Chen, J. and Park, K., "Superporous hydrogels fast responsive hydrogel systems", **Pure Apply Chemical**, 36:917-930 (1999).
79. Patil, N.S., Dordick, J.S., Rethwisch, D.G., "Macroporous poly(sucrose acrylate)hydrogel for controlled release of macromolecules", **Biomaterials**, 17:2343-2350 (1996).
80. Gupta, P., Vermani, K., Garg, S., "Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery", **Drug Delivery Today**, 7:569-578 (2002).
81. Masteiková, R., Chalupová, Z., Šklubalová, Z., "Stimuli-sensitive hydrogels in controlled and sustained drug delivery", **Medicina**, 39(2):19-24 (2003).
82. Bromberg, L.E., Ron, E.S., "Temperature-responsive gels and thermogelling polymer matrices for protein and peptide delivery", **Advanced Drug Delivery Reviews**, 31:197-221 (1998).

83. Qui, Y., Park, K., "Environment-sensitive hydrogels for drug delivery", **Adv. Drug Deliv. Rev.**, 53:321-339 (2001).
84. Gutowska, A., Bark, J.S., Kwon, I.C., Bae, Y.H., Cha, Y., Kim, S.W., "Squeezing hydrogels for controlled oral drug delivery", **J. Controlled Release**, 48:141-148 (1997).
85. Hoffman, A.S., "Application of thermally reversible polymers and hydrogels in therapeutics and diagnostics", **J. Controlled Release**, 6:297-305 (1987).
86. Schild, H.G., "Poly(N-isopropylacrylamide): Experiment, theory and application", **Prog. Polym. Sci.**, 17:163-249 (1992).
87. Hoffman, A.S., Afrassiabi, A., Dong, L.C. "Thermally reversible hydrogels: II. Delivery and selective removal of substances from aqueous solutions", **J. Control. Release**, 4:213-222 (1986).
88. Afrassiabi, A., Hoffman, A.S., Caldwell, L.A., "Effect of temperature on the release rate of biomolecules from thermally reversible hydrogels", **J. Membr. Sci.**, 33:191-200 (1987).
89. Idol, W.K., Anderson, J.L., "Effects of adsorbed polyelectrolytes on convective flow and diffusion in porous membranes", **J. Membr. Sci.**, 28:269-286, (1986).
90. Bromberg, L.E., "Transport of monocharged ions through environment-sensitive composite membranes based on polyelectrolyte complexes", **J. Membr. Sci.**, 62:117-130 (1991).
91. Feil, H., Bae, Y.H., Feijen, J., Kim, S.W., "Molecular separation by thermosensitive hydrogel membranes", **J. Membr. Sci.**, 64:283-294 (1991).
92. Okano, T., Yoshida, R., Sakai, K., Sakurai, Y., "Thermo-responsive polymeric hydrogels and their application to pulsatile drug release, in: DeRossi, D., Kajiwar, K., Osada, Y., Yamauchi, A. (Eds), Polymer Gels. Fundamental and Biomedical Applications, **Plenum Press**, New York, 299-308 (1991).
93. Hirotsu, S., Hirokawa, Y., Tanaka, T., "Volume-phase transitions of ionized N-isopropylacrylamide", **J. Chem. Phys.**, 87:1392-1395 (1987).
94. Jeong, B., Kim, S.W., Bae, Y.H., "Thermosensitive sol-gel reversible hydrogels", **Adv. Drug Deliv. Rev.**, 54:37-51 (2002).

95. Katona, H., Maruyama, K., Sanui, K., Okano, T., Sakurai, Y., "Thermo-responsive swelling and drug release switching of interpenetrating polymer networks composed of poly(acrylamide-co-butyl methacrylate) and poly(acrylic acid)", **J. Controlled Release**, 16:215-227 (1991).
96. Gil, E.S., Hudson, S.M., "Stimuli-responsive polymers and their bioconjugates", **Prog. Polym. Sci.**, 29:1173-1222 (2004).
97. Tonge, S.R., Tighe, B.J., "Responsive hydrophobically associating polymers: a review of structure and properties", **Adv. Drug. Deliv. Rev.**, 53:109-122 (2001).
98. Philippova, O.E., Hourdet, D., Audebert, R., Khokhlov, A.R., "pH-responsive gels of hydrophobically modified poly(acrylic acid)", **Macromolecules**, 30:8278-8285 (1997).
99. Aoki, T., Kawashima, M., Katono, H., Sanui, K., Ogata, N., Okano, T., Sakurai, Y., "Temperature-responsive interpenetrating networks constructed with poly(acrylic acid) and poly (N,N-dimethylacrylamide)", **Macromolecules**, 27:947-952 (1994).
100. Pinkrah, V.T., Snowden, M.J., Mitchell, J.C., Seidel, J., Chowdhry, B.Z., Fern, G.R., "Physicochemical properties of poly(N-isopropylacrylamide-co-4-vinylpyridine) cationic polyelectrolyte microgels", **Langmuir**, 19:585-590 (2003).
101. Gohy, J., Lohmeijer, B.G.G., Varshney, S.K., Decamps, B., Leroy, E., Boileau, S., Schubert, U.S., "Stimuli-responsive aqueous micelles from an ABC metallo-supramolecular triblock copolymer", **Macromolecules**, 35:9748-9755 (2002).
102. Sutton, R.C., Thai, L., Hewitt, J.M., Voycheckand, C.L., Tan, J.S., "Microdomain characterization of styrene-imidazole copolymers", **Macromolecules**, 21:2732-2439 (1988).
103. Shiga, T., "Deformation and viscoelastic behavior of polymer gels in electric fields", **Adv. Polym. Sci.**, 134:131-163 (1997).
104. Tanaka, T., Nishio, I., Sun, S.T., Ueno-Nishio, S., "Collapse of gels in an electric field", **Science**, 218:467-469 (1982).
105. Gong, J.P., Nitta, T., Osada, Y., "Electrokinetic modeling of the contractile phenomena of polyelectrolyte gels: One dimensional capillary model", **J. Phys. Chem.**, 98:9583-9587 (1994).

106. Shiga, T., Hirose, Y., Okada, A., Kurauchi, T., "Electric field-associated deformation of polyelectrolyte gel near a phase transition point", **J. Appl. Poly. Sci.**, 46:635-640 (1992).
107. Osada, Y., Okuzaki, H., Hori, H., "A polymer gel with electrically driven motility", **Nature**, 355:242-244 (1992).
108. Sawahata, K., Hara, M., Yasunaga, H., Osada, Y., "Electrically controlled drug delivery system using polyelectrolyte gels", **J. Controlled Release**, 14:253-262 (1990).
109. Zrínyi, M., Barsi, L., Büki, A., "Ferrogel: a new magneto-controlled elastic medium", **Polymer Gels and Networks**, 5:415-427 (1997).
110. Zrínyi, M., "Intelligent polymer gels controlled by magnetic fields", **Colloid Polym. Sci.**, 278:98-103 (2000).
111. Mamada, A., Tanaka, T., Kungwachakun, D., Irie, M., "Photoinduced phase transition of gels", **Macromolecules**, 23:1517-1519 (1990).
112. Suzuki, A., Tanaka, T., "Phase transition in polymer gels induced by visible light", **Nature**, 346:345-347 (1990).
113. Suzuki, A., Ishii, T., Maruyama, Y., "Optical switching in polymer gels", **J. Appl. Phys.**, 80:131-136 (1996).
114. Yui, N., Okano, T., Skurai, Y., "Photo-responsive degradation of heterogeneous hydrogels comprising crosslinked hyaluronic acid and lipid microspheres for temporal drug delivery", **J. Controlled Release**, 26:141-145 (1993).
115. Kılıçarslan, M., "Verapamil HCl in kontrollü salım yapan çok birimli oral ilaç şeklinin hazırlanması", Doktora Tezi, **Ankara Üniversitesi Sağlık Birimleri Enstitüsü**, Ankara, 1-13 (1999).
116. Pişkin, E., Gürsoy, A., Dortunç, B., Peppas, N.A., "Kontrollü İlaç Serbestleştirilen Sistemler", **Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları**, İstanbul, 75-86 (1989).
117. Krówczyński, L., "Extended-Release Dosage Forms", **CRC. Pres Inc.**, USA, 5 (1987).
118. Langer, R., Peppas, N.A., "Advances in biomaterials, drug delivery and bionanotechnology", **AIChE Journal**, 49:2990-3006 (2003).

119. Patel, V.R., Amiji, M.M., "Preparation and characterization of freeze-dried chitosan-poly(ethylene oxide) hydrogels for site-specific antibiotic delivery in the stomach", **Pharm. Res.**, 13:588-593 (1996).
120. Sinha, V.R., Khosla, L., "Bioabsorbable polymers for implantable therapeutic systems", **Drug Deliv. Ind. Pharm.**, 24:1129-1138 (1998).
121. Desphande, A.A., Rhodes, C.T., Danish, M., "Intravaginal drug delivery", **Drug Dev.Ind.Pharm.**, 18:1225-1279 (1992).
122. Richardson, J., Illum, L., "Routes of Delivery: Case Studies (8) The Vaginal Route of Peptide and Protein Drug Delivery", **Adv. Drug. Delivery Rev.**, 8:341-366 (1992).
123. Peppas, L.B., "Novel vaginal drug release applications, **Adv.Drug Delivery Rev.**, 11:169-177 (1993).
124. Knuth, K.B., Amiji, M., Robinson, J., "Hydrogel Delivery Systems for Vaginal and Oral Applications Formulation and Biological Considerations", **Adv. Drug Delivery Rev.**, 11:137-167 (1993).
125. Okada, H., "Vaginal Route of Peptide and Protein Drug Delivery in "Peptide and Protein Drug Delivery" , Lee, V.H.L., **Marcel Dekker, Inc.**, New York, 633-666 (1991).
126. Robinson, J.R., Bologna, W.J., "Vaginal and Reproductive System Treatments Using a Bioadhesive Polymer", **J. Cont. Rel.**, 28:87-94, (1994).
127. Acartürk, F., "Sürekli etkili ve kontrollü salım yapan ilaç şekilleri", Meslek içi eğitim programı, TEB, 2.Bölge Ankara Eczacı Odası, **Şafak Matbaası**, 185-199 (1991).
128. Benziger, D.P., Edelson, J., "Absorption from the vagina", **Drug Met. Rev.**, 14:137-168 (1983).
129. Internet: International Programme on Chemical Safety.
<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc191.htm>
130. Hebeish, A., Shalaby, S., Bayazeed, A., "H₂O₂-induced graft polymerization of AA-Styrene mixtures on PET", **J.AApI.Poly.Sci.**, 27:197 (1982).
131. Lam, P.K., George, M., Barrie, J., "Unsaturated PU bu bulk polymerization and their free radical grafting with AA, **Polym.**, 30: 1332 (1989).

132. Shin, H.S., Kim, S.Y., Lee, Y., "Indomethacin release behaviours from pH thermoresponsive PVA acid PAA IPN hydrogels for site-specific drug delivery", **J.Appl.Polym.Sci.**, 65:685 (1997).
133. Internet: Acrylamide. <http://www.nsc.org/ehc/chemical/Acrylami.htm>
134. Hawley, G.G., "The condensed chemical dictionary", Van Nostrand Reinhold, USA (1977).
135. Şanlı, O., Pulat, E., "Solvent- assisted graft copolymerization of acrylamide on PET films using benzoyl peroxide initiator, **J.AApI.Polym.Sci.**, 47:1-6 (1993).
136. Ghosh, P., Dev, D., Samanta, A.K., "Graft copolymerization of AAm on cotton cellulose in a limited aqueous system following pretreatment technique", **J. Appl. Polym. Sci.**, 58:1727 (1995).
137. Lim, Y., Kim, D., Lee, D.S., "Drug releasing characteristics of thermo- and pH- sensitive IPN based on poly(N-isopropylacrylamide), **J.Appl.Polym.Sci.**, 64:2647 (1997).
138. Internet: Production of itaconic acid in an airlift bioreactor. <http://paniit.iitd.ac.in/~chemcon/Production%20of%20itaconic%20acid%20in%20an%20airlift%20bioreactor.pdf>
139. Internet: Itaconic Acid. <http://www.atchem.net>
140. Dolores Blanco, M., Garcia, O., Trigo, R.M., Teijon, R.M., Katime,I., "5-Fluorouracil release from copoymeric hydrogels of itaconic aacid monoester", **Biomaterials**, 17: 683 (1996).
141. Internet: Diflucan. www.pfizer.com/pfizer/download/uspi_diflucan.pdf
142. John, E., Ph.D., Edwin, H., Lennette, M.D., Joseph, P., Truant, Ph.D., Manuel of Clinical Microbiology, **American Society for Microbiology**, 176:352 (1979).
143. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, **Güneş Kitabevi**, Ankara, 1081-1086 (1999).
144. Chen, K.S., Ku, Y.A., Lin, H.R., Yan, T.R., Sheu, D.C., Chen, T.M., Lin, F.H., "Preparation and characterization of pH sensitive poly(N-vinly-2-pyrrolidone/itaconic acid) copolymer hydrogels," **Materials Chemistry and Physics**, 91:484-489 (2005).
145. Pulat, M., "The comparison of theophylline permeabilities from hydrophilic polyhydroxyethylmethacrylate and hydrophobic

polyurethane, polyvinylchloride membranes", ***Reactive Polymers***, 24:59 (1994).

146. Otto, H.M., The Polarographic Method of Analysis, ***Chem. Education Publ.***, Pennsylvania, 194 (1951).

EKLER

EK-1 pH= 2,0; 4,0; 6,0; 7,4; 8,0 ve 10,0 BRITTON-ROBINSON TAMPON (BRT) ÇÖZELTİLERİNİN HAZIRLANMASI

pH=2,0 BRT Çözeltisinin Hazırlanması

2,3 mL asetik asit, 2,7 mL %85' lik fosforik asit ve 2,5 g borik asit karıştırılıp saf su ile 1L' ye tamamlandı. Bu işlem ile pH yaklaşık 2,5 olan tampon çözelti hazırlandı. Hazırlanan bu çözeltide pH=2,0 olabilmesi için ayarlama derişik HCl ile yapıldı [146].

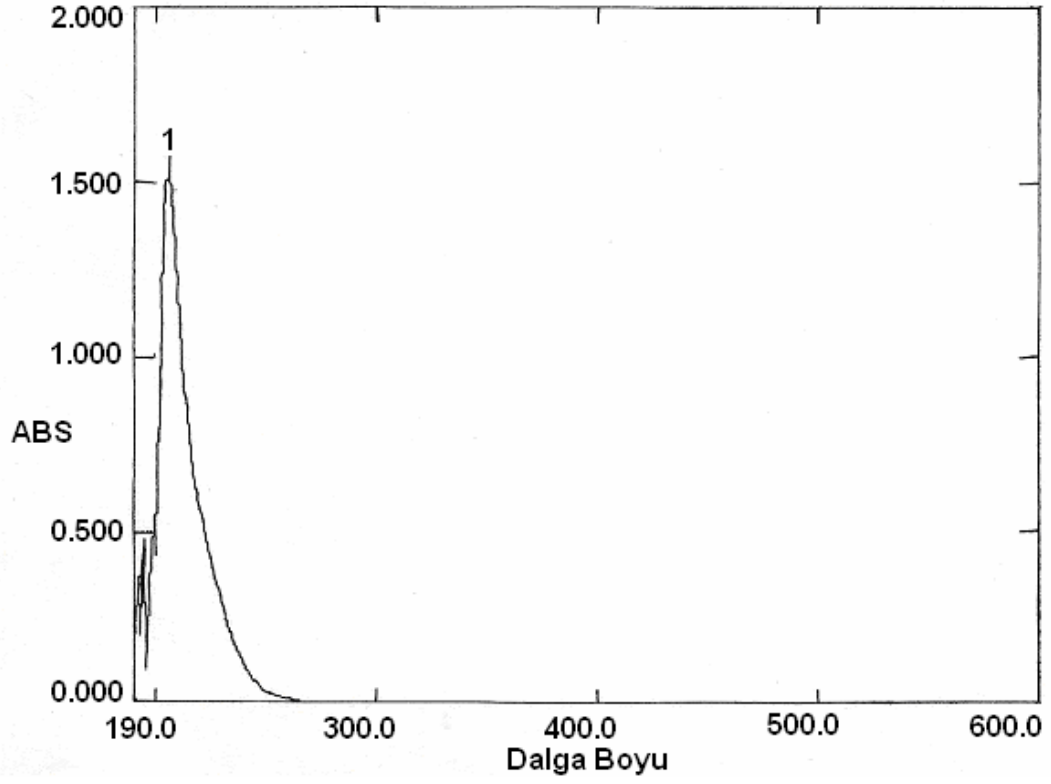
pH=4,0, pH=6,0, pH=7,4, pH=8,0 ve pH=10,0 BRT Çözeltilerinin Hazırlanması

2,3 mL asetik asit, 2,7 mL %85' lik fosforik asit ve 2,5 g borik asit karıştırılıp saf su ile 1L ye tamamlandı ve yaklaşık pH sı 2,5 olan tampon çözelti hazırlandı. Hazırlanan bu çözeltilerde pH=4,0, pH=6,0, pH=7,4, pH=8,0, pH=10,0 ve pH=12,0 olabilmesi için ayarlama 2,0 M NaOH çözeltisiyle yapıldı [146].

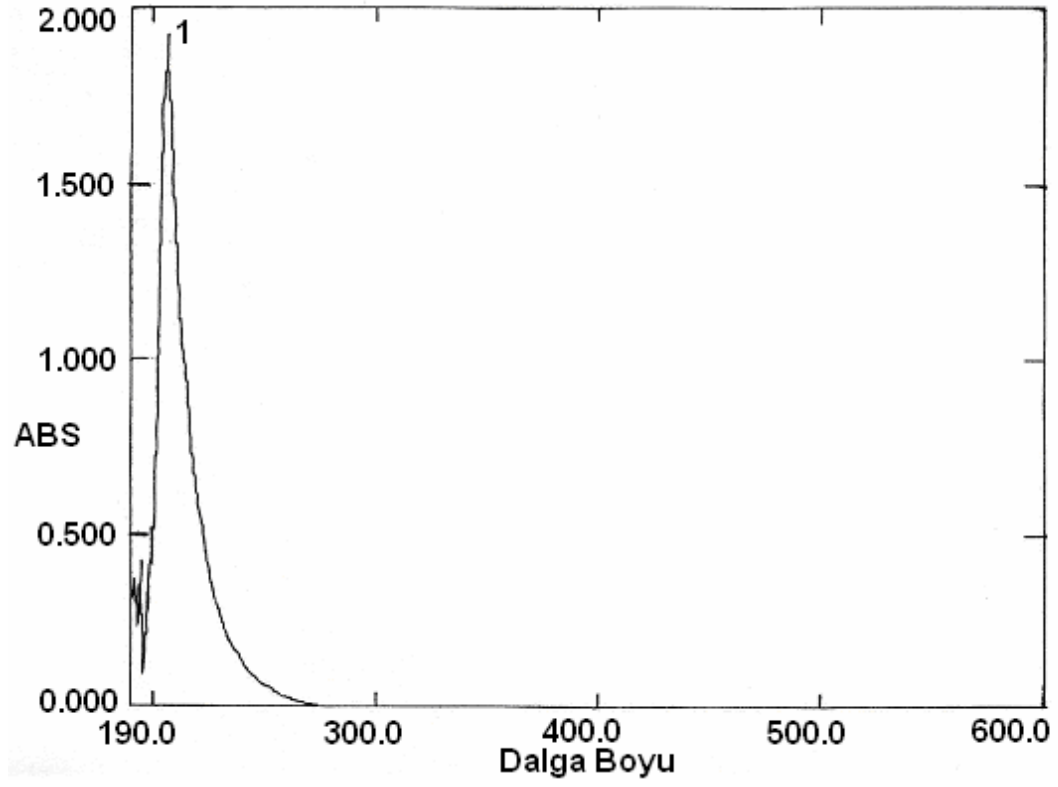
EK-2 KOLONİ SAYIM SONUÇLARI

Çizelge EK-2 Koloni Sayım Sonuçları

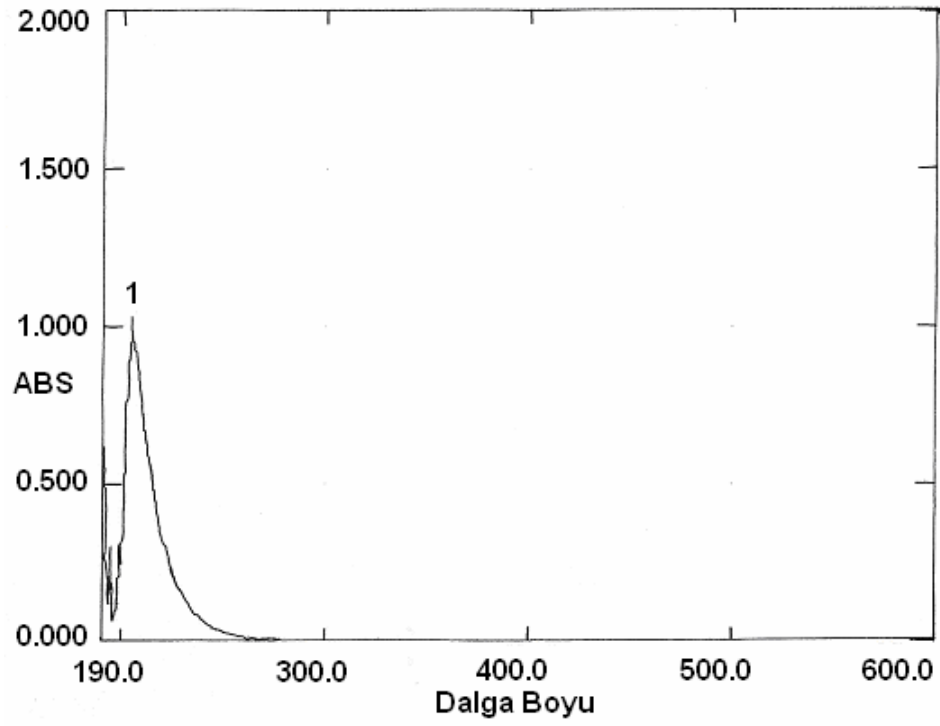
	Koloni sayım sonuçları				
	Kontrol	Flukonazol tutuklu olmayan PAAIA-1 hidrojeni	Flukonazol tutuklu PAAIA-1 hidrojeni	Flukonazol tutuklu olmayan PAAIA-1 hidrojeni	Flukonazol tutuklu PAAIA-1 hidrojeni
	20,00	9,00	1,00	21,00	8,00
	21,00	7,00	1,00	20,00	5,00
	25,00	13,00	1,00	16,00	6,00
	18,00	10,00	1,00	10,00	2,00
	10,00	12,00	2,00	12,00	0,00
	15,00	15,00	1,00	9,00	0,00
		5,00	3,00	20,00	4,00
		8,00	2,00	21,00	6,00
		7,00	1,00	15,00	4,00
		18,00	3,00	21,00	1,00
		10,00	0,00	15,00	1,00
		9,00	0,00	18,00	2,00
		18,00	5,00	11,00	3,00
		16,00	7,00	11,00	4,00
		20,00	10,00	10,00	1,00
		11,00	2,00	10,00	2,00
		16,00	3,00	15,00	1,00
		19,00	1,00	17,00	0,00
Ort	18,17	12,39	2,44	15,11	2,78
STD	5,19	4,51	2,50	4,24	2,30

EK-3 AAM MONOMERİNİN 190-600 NM ARASINDAKİ UV SPEKTRUMU

Şekil EK-3. AAm monomeri için $\lambda=206,0$ nm

EK-4 AA MONOMERİNİN 190-600 NM ARASINDAKİ UV SPEKTRUMU

Şekil EK-4. AA monomeri için $\lambda=206,0$ nm

EK-5 IA MONOMERİNİN 190-600 NM ARASINDAKİ UV SPEKTRUMU

Şekil EK-5. IA monomeri için $\lambda = 205,0$ nm

ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Ankara'da doğdu. 2003'de Gazi Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya bölümünden mezun oldu. Aynı yıl Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde Yüksek Lisans çalışmalarına başladı.