

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

**KONTROLLÜ İLAÇ SALIM UYGULAMALARI İÇİN POLİ (AGAR-
KO-GLİSEROL-KO-KEKİK YAĞI) BAZLI ORGANO-HİDROJELLER
GELİŞTİRMEK**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Tulu OLAK
DANIŞMAN: Doç. Dr. Duygu ALPASLAN

VAN-2022

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

**KONTROLLÜ İLAÇ SALIM UYGULAMALARI İÇİN POLİ (AGAR-KO-
GLİSEROL-KO-KEKİK YAĞI) BAZLI ORGANO-HİDROJELLER
GELİŞTİRMEK**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Tulu OLAK

Bu çalışma YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından FYL-2021-9468
No'lu proje olarak desteklenmiştir.

VAN-2022

KABUL VE ONAY SAYFASI

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı'nda Doç. Dr. Duygu ALPASLAN danışmanlığında, Tülü OLAK tarafından sunulan “Kontrollü ilaç salım uygulamaları için poli(agar-ko-gliserol-ko-kekik yağı) bazlı organo-hidrojel­ler geliştirmek” isimli bu çalışma Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili hükümleri gereğince 14/01/2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile başarılı bulunmuş ve yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Doç. Dr. Duygu ALPASLAN

İmza:

Üye: Dr. Öğr. Üyesi: Şeyda TAŞAR

İmza:

Üye: Dr. Öğr. Üyesi: Tuba ERŞEN DUDU

İmza:

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 11/01/2022 tarih ve 2022/3-24 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

İmza

Prof. Dr. Harun AKKUŞ

Enstitü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

İmza

Tülü OLAK



ÖZET

KONTROLLÜ İLAÇ SALIM UYGULAMALARI İÇİN POLİ (AGAR-KO-GLİSEROL-KO-KEKİK YAĞI) BAZLI ORGANO-HİDROJELLER GELİŞTİRMEK

OLAK, Tülü

Yüksek Lisans Tezi, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Duygu ALPASLAN

Ocak 2022, 61 Sayfa

Son yıllarda bitki özlü malzemeler kullanılarak yeni ürünler sentezlenmektedir. Bu ürünler yapısal ve morfolojik özellikler kazandırılarak farklı amaçlar için kullanılmaktadır. Özellikle tıp alanında ilaç salınımı için yapılan araştırmalar önem kazanmıştır. Sunulan tezde gluteraldehit (GA) ve metilenbisakrilamid (MBA) çapraz bağlayıcıları kullanılarak sentezlenen jel, hidrojel ve organo-hidrojellerin biyomedikal alanlarda kullanılabilirliği araştırıldı. Bu çalışmada Agar(A), Gliserol(G) ve Kekik Yağı (KY) bazlı organo-hidrojeller emülsiyon ortamında serbest radikal polimerizasyon tekniği kullanarak hazırlandı. Yapısal karakterizasyonları Fourier Transform Infrared Spektrofotometre (FT-IR) ve Termogravimetrik analiz (TGA) cihazları kullanılarak gerçekleştirildi. Kullanım amaçlarına uygun olarak; su, etanol, etanol/su (1:1), aseton, aseton/su (1:1), benzin ve farklı pH ortamlarında şişme davranışları incelendi. Ayrıca sentezlenen organo-hidrojellerin; kan pıhtılaşması, hemoliz ve antioksidan özellikleri incelendi. İlaç taşıyıcı özelliklerini araştırmak için poli(AG-ko-KY) bazlı organo-hidrojellere sentez aşamasında 5-Flourouracil ve Parasetamol ilaçları ayrı ayrı eklendi. İlaç yüklü organo-hidrojellerin 5-Flourouracil (pH 7.4'te) ve parasetamol (pH 2, pH 5.4, pH 7.4 ve pH 8'de) salınım mekanizması ve salınım kinetikleri incelendi. Yapılan analizler sonucunda 5-Flourouracil ve Parasetamol yüklü jel, hidrojel, organo-hidrojellerin ilaç salınım veriminin yapıya eklenen kekik yağı ile arttığı tespit edildi.

Anahtar kelimeler: 5-Flourouracil, Kekik yağı, Organo-hidrojel, Parasetamol, Salınım

ABSTRACT

DEVELOPING POLY (AGAR-co-GLYCEROL-co-THYME OIL) BASED ORGANO-HYDROGELS FOR THE CONTROLLED DRUG RELEASE APPLICATIONS

OLAK, Tülü

MSc, Chemical Engineering

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Duygu ALPASLAN

January 2022, 61 Pages

In recent years, new products have been synthesized using plant-based materials. These products are used for different purposes by gaining structural and morphological features. Especially in the field of medicine, research on drug release has gained importance. In the presented thesis, the usability of gels, hydrogels and organo-hydrogels synthesized using glutaraldehyde (GA) and methylenebisacrylamide (MBA) crosslinkers in biomedical fields was investigated. In this study, organo-hydrogels based on Agar(A), Glycerol (G) and Thyme Oil (TO) were prepared using free radical polymerization technique in emulsion medium. Structural characterizations were performed using Fourier Transform Infrared Spectrophotometer (FT-IR) and Thermogravimetric analysis (TGA) devices. In accordance with the purposes of use; Swelling behaviors in water, ethanol, ethanol/water (1:1), acetone, acetone/water (1:1), gasoline and different pH environments were investigated. In addition, the synthesized organo-hydrogels; blood coagulation, hemolysis and antioxidant properties were examined. In order to investigate the drug carrier properties, 5-Fluorouracil and Paracetamol drugs were added separately to poly(AG-co-TO) based organo-hydrogels at the synthesis stage. The release mechanism and release kinetics of 5-Fluorouracil (at pH 2, pH 5.4, pH 7.4 and pH 8) drug-loaded organo-hydrogels were investigated. As a result of the analysis, it was determined that the drug release efficiency of 5-Fluorouracil and Paracetamol loaded gels, hydrogels and organo-hydrogels increased with the addition of thyme oil to the structure.

Keywords: 5-Fluorouracil, Thyme oil, Organo-hydrogel, Paracetamol, Release



ÖNSÖZ

Yüksek Lisans öğrenimim sırasında ve tez çalışmalarımın her aşamasında bilgi ve deneyimi ile bana yol gösteren ve sabırla yardımcı olan sayın hocam Doç. Dr. Duygu ALPASLAN'a gösterdiği her türlü destek ve yardımdan dolayı en içten dileklerle teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında göstermiş olduğu destek ve anlayış için Prof. Dr. Nahit AKTAŞ'a ve Dr. Öğr. Üyesi Tuba ERŞEN DUDU'ya teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında büyük bir özen ile desteklerini esirgemeyen kıymetli arkadaşlarım Abdullah TURAN ve Kemal ALTIN'a teşekkür ederim.

Çalışmalarımı FYL-2021-9468 No'lu proje ile destekleyen Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı'na teşekkür ederim.

Öğrenim hayatım boyunca bana destek olan ve güvenen canım aileme teşekkür ederim.

Son olarak, kalben hala yanımda hissettiğim rahmetli babam Tahir OLAK'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

2022

Tülü OLAK



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	i
ÖNSÖZ	v
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELER LİSTESİ	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xv
1. GİRİŞ	1
1.1. Hidrojeller	2
1.2. Hidrojellerin Sınıflandırılması	3
1.3. Hidrojellerin Hazırlanmasında Kullanılan Yöntemler	4
1.3.1. Kütle (bulk) polimerizasyonu	4
1.3.2. Çözelti polimerizasyonu	4
1.3.3. Süspansiyon polimerizasyonu	5
1.3.4. Emülsiyon polimerizasyonu	5
1.4. Hidrojellerin Kontrollü Salınım Sistemleri	5
1.5. Hidrojel Sistemlerinde Kontrollü Salınım Mekanizmaları	6
1.5.1. Difüzyon kontrollü sistemler	6
1.5.2. Kimyasal kontrollü sistemler	7
1.5.2.1. Çözücünün harekete geçirdiği sistemler	7
1.6. Organojeller	8
1.6.1. Organojellerin sınıflandırılması	8
1.6.2. Polimerizasyon yöntemleri	8
1.6.2.1. Kondenzasyon polimerizasyonu	9
1.6.2.1.1. Katılma polimerizasyonu	9
1.6.2.1.2. Serbest radikal polimerizasyonu	9
1.6.2.1.3. Koordinasyon polimerizasyonu	10

	Sayfa
1.6.2.1.4. İyonik polimerizasyonu	10
1.6.3. Organojellerin kontrollü salınım sistemleri	11
1.7. Organo-Hidrojeller.....	11
1.8. Çalışmada Kullanılan Monomerler.....	12
1.8.1. Kekik yağı	12
1.8.2. Agar.....	12
1.8.3. Gliserol.....	13
1.9. Çalışmada Kullanılan İlaçlar	13
1.9.1. 5-Fluorouracil.....	13
1.9.2. Parasetamol	13
2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ	15
3. MATERYAL YÖNTEM	19
3.1. Materyal	19
3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler	19
3.1.2. Kullanılan cihazlar	19
3.1.2.1. Fourier transform infrared spektrofotometre (FT-IR).....	19
3.1.2.1.1. UV-VİS spektrofotometresi (UV-VİS).....	20
3.1.2.1.2. pH metre.....	20
3.1.2.1.3. Isıtıcı manyetik karıştırıcı	20
3.1.2.2. Etüv	20
3.1.2.3. Hassas terazi.....	20
3.1.3. Organo-hidrojellerin sentezi	20
3.1.4. Organo-hidrojellerin karakterizasyonu	24
3.1.5. Fourier transform infrared spektrofotometre (FT-IR) analizi	24
3.1.5.1. Şişme denge değerlerinin belirlenmesi	24
3.1.5.2. Kan uyumluluk testi	25
3.1.5.3. Hemoliz testi	25

	Sayfa
3.1.5.4. Toplam Fenolik Madde Miktarı Tayini	26
3.1.5.5. 5-Fluorouracil ve Parasetamol salınımı	26
3.1.5.6. 5-Fluorouracil ve Parasetamol salım kinetiği	27
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	31
4.1. p(AG), p(AG-m), p(AG-g), p(AG-m-KY), p(AG-g-KY) Jel, Hidrojel ve Organo-hidrojelleri	31
4.2. Jel, Hidrojel ve Organo-hidrojellerin Karakterizasyonu.....	33
4.2.1. Şişme analizi	35
4.2.2. Kan pıhtılaşma indeksini.....	39
4.2.3. Hemoliz testi	41
4.2.4. Antioksidan analizi	42
4.2.5. 5-Flu ve parol salınımı	42
4.2.6. 5-Flu ve parol salınım kinetiği	47
5. SONUÇLAR.....	53
KAYNAKLAR.....	55
ÖZGEÇMİŞ.....	61

ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 3.1. Jel, hidrojel ve organo-hidrojellerin kodları.....	21
Çizelge 3.2. Organo-hidrojellerin kodları.....	23
Çizelge 4.1. Toplam Fenol içerik değerleri	42
Çizelge 4-2 pH 7.4'te organo-hidrojellerin 5-Fu % salınım değerleri	45
Çizelge 4.3. İlaç salınımının matematiksel modelleri	48
Çizelge 4.4. 5-Flu salınım kinetiği ve mekanizması.....	49



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 4-1 Hidrojel ve organo-hidrojel sentez aşaması	32
Şekil 4-2. Organo-hidrojellerin dijital görüntüsü	33
Şekil 4-3. p(AG), p(AG-m) ve p(AG-m-TO) ² jel, hidrojel ve organo-hidrojellerin FT-IR spektrumu	34
Şekil 4-4. p(AG), p(AG-g) ve p(AG-g-KY) ² jel, hidrojel ve organo-hidrojellerin FT-IR spektrumu	35
Şekil 4-5. Jel ve hidrojellerin saf su, musluk suyu, aseton, etanol, aseton-saf su, etanol-saf su ve benzin içinde zamana bağlı şişme davranışları (Hacim: 50 mL, Komposit hidrojel miktarı: 0.05 g)	36
Şekil 4-6 Organo-hidrojellerin saf su, musluk suyu, aseton, etanol, aseton-saf su, etanol-saf su ve benzin içinde zamana bağlı şişme davranışları (Hacim: 50 mL, Komposit hidrojel miktarı: 0.05 g).	37
Şekil 4-7 Jel ve hidrojellerin pH'ın bir fonksiyonu olarak şişme davranışları (0.1 M HCl ve 0.1 M NaOH ilavesi) (Hacim: 50 mL, Organo-hidrojel miktarı: 0.05 g) 38	
Şekil 4-8 Organo-hidrojellerin pH'ın bir fonksiyonu olarak şişme davranışları (0.1 M HCl ve 0.1 M NaOH ilavesi) (Hacim: 50 mL, Organo-hidrojel miktarı: 0.05 g) 39	
Şekil 4-9 Jel, hidrojel ve organo-hidrojellerin kan uyumluluk analizleri.....	40
Şekil 4-10 Jel, hidrojel ve organo-hidrojellerin hemoliz analizleri	41
Şekil 4-11 5-Flu yüklü Organo-hidrojellerden pH 7.4'de ilaç salım davranışları.....	43
Şekil 4-12 5-Flu yüklü Organo-hidrojellerden pH 7.4'de ilaç salım davranışları.....	44
Şekil 4-13 Organo-hidrojellerin pH 2 ortamındaki parasetamol salınım davranışları ...	45
Şekil 4-14 Organo-hidrojellerin pH 5.4 ortamındaki parasetamol salınım davranışları	46
Şekil 4-15 Organo-hidrojellerin pH 7.4 parasetamol salınım davranışları.....	46
Şekil 4-16 Organo-hidrojellerin pH 8 parasetamol salınım davranışları.....	47



SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler	Kısaltmalar
cm	Santimetre
mm	Milimetre
dak	Dakika
M	Molarite
g	Gram
mg	Miligram
L	Litre
mL	Mililitre
μ L	Mikrolitre
$^{\circ}$ C	Snatigrat Derece
K	Kelvin
J	Joule
kJ	Kilo Joule
rpm	Rotation Per Minute (Dakikada Dönme)
ppm	Part Per Million
ko	Kopolimer
p	Poli
%	Yüzde
R^2	Regresyon kararlılık indeksi

Kısaltmalar	Açıklama
APS	Amonyumpersülfat
EC	Elektriksel İletkenlik (Electrical Conductivity)
FT-IR	Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektrofotometre

GA	Gluteraldehit
HCl	Hidroklorik Asit
MBA	N,N'-Metilenbisakrilamit
NaOH	Sodyum Hidroksit
P(AG)	p(Agar-ko-Gliserol)
P(AG-m-KY)	p(Agar-ko-Gliserol- N,N'-Metilenbisakrilamit-Kekik Yağı)
P(AG-g-KY)	p(Agar-ko-Gliserol-Gluteraldehit-Kekik Yağı)
TGA	Termogravimetrik Analiz
UV-VİS	Ultraviyole Görünür Bölge Spektroskopisi



1. GİRİŞ

Kanser, günümüzün en tehlikeli ve en yaygın hastalıklardan biridir. Bilgi eksikliği, yoksulluk ve ilaçlara ulaşamama gibi nedenlerden dolayı ölüm yüksek boyutlara ulaşmaktadır (Wolff, 1994). Kanser tedavisinde son 50 yılda önemli gelişmeler sağlanmış olsa da hastalık, önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Bu nedenle yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesi için büyük çaba harcanmaktadır (Shewach ve Kuchta, 2009). Bu çerçevede bitkisel kaynaklı bileşikler kanser tedavisinde önemli bir kaynak olarak görülmektedir. Kanser tedavisi için kullanılan ilaçların yaklaşık olarak %75'i doğal kaynaklardan ya da doğal kaynaklardan ilham alınarak geliştirilmiştir (Newman ve Cragg, 2012). Doğal terapötikleri kanserin tüm evrelerinde tedaviye destek olmaları, toksik olmamaları, çok hedefli olmaları ve genellikle ilaçlarla sinerjik etki göstermelerinden dolayı çok önemlidirler. (Wani ve ark., 2016). Güvenilir ve kolay elde edilebilir kaynaklar olan bitkilerin aromatik ve tıbbi özelliklerinden asırlardır yararlanılmaktadır. Dünya nüfusunun dörtte üçünden fazlası hastalıklara karşı geleneksel tedavim yöntemi bitkilere güvenmektedir. Ancak tüm bitki türlerinin sadece %30'u tıbbi amaçlar için kullanılmaktadır (Pathania ve ark., 2013). Tıbbi bitkiler kanserin de dahil olduğu birçok hastalığın tedavisinde toksisiteye neden olmadıkları için kullanılmaktadır.

Makromoleküler kimyanın yeni bir konusu olan akıllı malzemeler, monomer ve polimer türlerinin istenilen üstyapılara düzenlenmesi sonucu oluşmaktadır. Hidrojeller ve organojeller bu tip malzemeler olup kovalent bağların veya fiziksel (hidrojen bağı, hidrofobik, yük transferi ve van der Waals) etkileşimlerin oluşturduğu çapraz bağlar sayesinde farklı uzunluk ve ölçülerde sentezlenebilir. Jeller apolar (organojeller) veya polar (hidrojeller) olmak üzere üç boyutlu ağ yapısı içerisinde yer alan, immobilize olmuş dış bir solvent faza sahip, yarı-katı formülasyon olarak da tanımlanabilir. Jeller, günlük yaşamda tıp, gıda, biyomateryal, kozmetik ve diğer teknolojilerde uygulamaya sahip eşsiz malzemelerdir. Malzemenin çoğunluğu sıvı çözücünden oluşur ve yalnızca çok az katı matris mevcuttur. Klasik jel tipik olarak %10'dan daha az çapraz bağlı polimerden veya %1'den daha az düşük moleküler ağırlıklı jelatörden oluşur. Sonuç olarak, jel içinde katı bileşen tarafından oluşturulan gözeneklerde çözünen maddelerin tutulabileceği büyük bir katı-sıvı arayüzey alanı oluşur (Shapiro, 2011). Tez kapsamında gıda, tıp ve farmakoloji

alanında kullanılan kekik yağından farklı çapraz bağlayıcılar kullanılarak yeni organo-hidrojeller sentezlenmesi ve sentezlenen bu sentezlenen jel, hidrojel ve organo-hidrojellerin ilaç destek materyali olarak kullanılabilirliğinin araştırılması hedeflenmiştir. Tez kapmasında bu sentezlenen jel, hidrojel ve organo-hidrojellerin şişme davranışlarının farklı ortamlarda (saf su, musluk suyu, aseton, etanol, benzin) ve farklı pH'larda (ağız, deri, mide ve ince bağırsak) incelenmiş ve FT-IR ve TGA analizleri ile yapısal olarak karakterize edilmiştir. Sentezlenen organo-hidrojellerin antioksidan ve kan uyumluluğu özellikleri incelenmiştir. Ayrıca sentezlenen jel, hidrojel ve organo-hidrojellerin 5-Fluorouracil (5-Flu) kanser ve Parasetamol (P) ilacının salınım mekanizmaları incelenmiştir. Sentezlenen organo-hidrojellerin biyomedikal alanlarında kullanım etkinliğinin incelenmesi ve ülkemizde kekik bitkisinin ekonomiye katkısının artırılması hedeflenmiştir.

1.1. Hidrojeller

Yapılan çalışmalarda hidrojellerin birçok şekilde tanımı yapılmıştır. Genel olarak hidrojeller, çapraz bağlı, üç boyutlu, ağ yapılı, su içerisinde şişebilen, hidrofilik özelliği yüksek polimerler olarak tanımlanır (Erşen Dudu, 2018). Diğer bir tanım ise yapısında suyun önemli bir kısmını tutma yeteneğine sahip, fakat suda çözünmeyen polimerik bir malzeme olmasıdır (Ahmed, 2013). Biyolojik bir bakış açısı ile bu immünotolerant bir yüzey ve matris (protein adsorpsiyonu veya hücre yapışması ile ilgili olarak) elde etmek için gerekli bir özelliktir. Hidrojeller yapısında su tutabilmelerinden dolayı, doğal dokuya çok benzer bir esneklik derecesine ve ayrıca zar ve dokularda olası tahrişi en aza indirebilme özelliğine sahiptirler. Bir jel taşıyıcı destek malzemesinin hidrofilik ve hidrofobik dengesi, ve farklı çözücü içerisindeki difüzyon özelliklerinin değiştirilebilmesi jelin ağ yapısı içinde bulunan ilacın difüzyon ile salınımını etkiler (Byrne ve ark., 2002). Farmakolojide kontrollü ilaç salınım uygulamalarında, hijenik bakım ürünleri veya eczacılık gibi birçok uygulama alanı bulunmaktadır.

1.2. Hidrojellerin Sınıflandırılması

Hidrojeller fiziksel yapılarına, kaynaklarına, hazırlanma yöntemlerine, çapraz bağlanma durumlarına, iyonik yüklerine ve kimyasal kararlılıklarına göre sınıflandırılabilirler (Peppas ve ark., 2000). Bu sınıflandırma yöntemleri aşağıda belirtilmiştir.

1. Fiziksel yapılarına göre
 - Amorf hidrojeller
 - Yarı kristalin hidrojeller
 - Hidrojen bağlı hidrojeller
2. Kaynaklarına göre
 - Doğal hidrojeller
 - Sentetik hidrojeller
3. Hazırlama yöntemlerine göre
 - Homopolimer hidrojeller
 - Kopolimer hidrojeller
 - Çoklu polimer hidrojeller
 - IPN (interpenetrating networks) hidrojeller
4. Çapraz bağlanma durumlarına göre
 - Fiziksel hidrojeller
 - Kimyasal hidrojeller
5. İçerdikleri yan gruplara göre
 - Nötral (iyonik olmayan) hidrojeller
 - İyonik hidrojeller
 1. Anyonik hidrojeller
 2. Katyonik hidrojeller
 3. Poliamfolitik hidrojeller
6. Kimyasal kararlılıklarına göre
 - Biyobozunur hidrojeller
 - Biyobozunmayan hidrojeller

1.3. Hidrojellerin Hazırlanmasında Kullanılan Yöntemler

Hidrojellerin hazırlanmasında başlatıcı, çapraz bağlayıcı ve monomer olmak üzere üç ana bileşen kullanılmaktadır. Hidrojel hazırlamak için kullanılan 4 yöntem aşağıda sıralanmıştır (Erşen Dudu, 2018).

1. Kütle (bulk) polimerizasyonu
2. Çözelti polimerizasyonu
3. Süspansiyon polimerizasyonu
4. Emülsiyon polimerizasyonu

1.3.1. Kütle (bulk) polimerizasyonu

Kütle polimerizasyonunda aynı veya farklı tür monomerler kullanılmaktadır. Monomer ve çapraz bağlayıcıların belli bir sıcaklık veya basınçta büyük molekül kütleli polimere dönüştüğü bir polimerizasyon yöntemidir. Polimerizasyonu başlatmak için ultraviyole ortam, kimyasal katalizörler ya da radyasyon kullanılabilir. Bu polimerizasyon yöntemi ile oldukça saf polimerler elde edilebilir. Ayrıca polimer sentezlendikten sonra saflaştırma ve ayırma gibi işlemlerin uygulanabilir olması önemli avantajlardandır (Kiatkamjornwong, 2007).

1.3.2. Çözelti polimerizasyonu

Çözelti polimerizasyonu/çapraz bağlanma ortamında monomer, çözücü ve gerekli görülürse başlatıcı bulunur. Çapraz bağlanma reaksiyonlarında, nötral veya iyonik monomerler çok fonksiyonlu çapraz bağlayıcı ile karıştırılıp reaksiyonun başlaması için bir redoks başlatıcı sistem veya UV-ışınları kullanılır. Çözelti polimerizasyonunda çözücünün varlığı kütle polimerizasyonuna göre önemli bir avantajdır. Hazırlanan hidrojeller; saflaştırma (oligomerler, reaksiyona girmemiş monomerler, başlatıcı, çapraz bağlanma maddesi ve diğer yabancı maddelerin ayrılması) işlemi için saf su ile yıkanır. Çözelti polimerizasyonunda; etanol, su, etanol-su karışımları ve benzil alkol gibi çözeltiler kullanılır (Ahmed, 2013).

1.3.3. Süspansiyon polimerizasyonu

Süspansiyon polimerizasyonunda ürünler toz ya da mikro-küre (kürecik) olarak elde edildiği için oldukça avantajlıdır. Süspansiyon polimerizasyonu, suda monomer damlacıklarının süspansiyon haline getirilmesiyle gerçekleştirilir. Polimerizasyon işlemi boyunca kuvvetli ve sürekli karıştırma ve süspansiyon stabilizatörlerin varlığı, oluşan polimer parçacıklarının bozulmadan üretimini sağlar, fakat dağılmış parçacıklar katı faz oluşturur. Kullanılan başlatıcılar sıvı monomer fazında çözünür olmalıdır. Süspansiyon ajanların kullanılması monomer damlacıklarının birleşmesini azaltmaktadır (Ahmed, 2013; Ibrahima ve ark., 2016; Erşen Dudu, 2018).

1.3.4. Emülsiyon polimerizasyonu

Bir emülsiyon birbirine karışmayan iki sıvı fazdan oluşmaktadır. Sıvı fazlardan biri diğerine disperse edilir ve dağılan faz disperse faz, diğeri ise sürekli faz olarak adlandırılır. Emülsiyon polimerizasyonunda genellikle monomer, başlatıcı, surfaktan ve çapraz bağlayıcı kullanılarak nano ve mikro boyutlarda polimerik partiküller sentezlenebilir (Alpaslan, 2014). Polimerizasyon üç ana aşamadan oluşur. İlk aşama çekirdeklenme olarak adlandırılan aşamadır ve bu aşamada misel oluşumu gerçekleşir. İkinci aşamada sulu fazdan oluşan miselin içine monomer molekülleri difüzyonla girer ve polimerizasyon işlemi başlar. Son basamakta ise misel yapısındaki monomerlerin tamamı kullanıldığında uzun zincirli radikaller birleşerek polimerizasyon sonlanır (Zuhal, 2008).

1.4. Hidrojellerin Kontrollü Salınım Sistemleri

İlaç salınım mekanizmalarında, hidrojellere ilaç yüklenmesi genel olarak iki farklı yöntem kullanılarak yapılmaktadır. İlk yöntem; hidrojelin sentezlendiği aşamada, monomer, çapraz bağlayıcı, başlatıcı ile birlikte ilacı karıştırmak ve polimerize olmasını sağlamaktır. Böylece ilaç hidrojel yapısına neredeyse tamamen gömülmüş olur (Song ve ark., 1981). İkinci yöntemde ise, sentezlenmiş hidrojelin istenilen ilaç çözeltisi içerisinde dengeye gelinceye kadar şişmeye bırakılması ve daha sonra ilaç yüklenmiş hidrojel kurutulmasıdır (Kim ve ark., 1992). Kontrollü salınım sistemi, ilaç yüklü hidrojellerin

zamanın fonksiyonu olarak çözünmüş maddenin salınımını kontrol edebilmesidir. Kontrollü salınım sistemlerinde kullanılan malzemeler arasında yer alan hidrojeller aktif moleküllerin difüzyonu kontrol edebilmesinden dolayı bu uygulama için uygun özelliklere sahiptir (Kışmir, 2011).

1.5. Hidrojel Sistemlerinde Kontrollü Salınım Mekanizmaları

Hidrojeller sahip oldukları benzersiz özelliklerden dolayı ilaç salınım uygulamaları için oldukça kullanışlıdır. Hidrojellerden ilacın salınımını tahmin etmek için hem karmaşık hem de basit birçok model geliştirilmiştir. Bu modeller, kontrollü salınım için hız sınırlayıcı basamağa dayanır. Hidrojellerin ilaç salınım mekanizmaları 3 bölüme ayrılabilir (Zuhal, 2008; Bajpai ve ark., 2008).

1. Difüzyon kontrollü sistemler
 - Membran sistemler
 - Matriks sistemler
2. Kimyasal kontrollü sistemler
 - Biyoparçalanabilir sistemler
 - Zincire takılı sistemler
3. Çözücünün harekete geçirdiği sistemler
 - Şişme kontrollü sistemler
 - Ozmotik kontrollü sistemler

1.5.1. Difüzyon kontrollü sistemler

Membran kontrollü sistemler; ilaç polimer membran içerisinde çözünmüş veya dağılmış şekilde bulunmaktadır. İlk önce ilaç rezervuardan membrana, sonra membranın diğer tarafına difüze olur ve son olarak alıcı ortam içine girer. Membranın kalınlığı ve geçirgenliği ilacın difüzyon hızını kontrol eder (Ranade, 1990). İlacın difüzyon hızı, konsantrasyon gradyanı ve temas yüzeyi ile doğru orantılı, iki bölge arasındaki mesafe ile ters orantılıdır (Brahima, 2016).

Matriks sistemlerde; ilaç polimer içinde membran sistemlerde olduğu gibi homojen olarak çözünmüş ya da dağılmıştır. İlk önce yüzeye yakın mesafedeki ilaç

salınır. Sonra derinlikteki ilaç matris boyunca daha uzun ve daha dolambaçlı bir yoldan geçmek zorunda olduğundan salım daha uzun zaman alabilir. Bu sebepten, bazen bu sistemlerde sürekli azalan salınım oranı ile birinci dereceden salınım davranışı görülür (Amsden, 1998; Peppas ve ark., 2000).

1.5.2. Kimyasal kontrollü sistemler

Biyoparçalanabilir sistemler; parçalanabilen ya da emilebilir bir salınım sistemi olarak da bilinirler. Membran veya matriks şeklinde olabilirler. Kütle ve yüzey bozulması olayları ile zamanla meydana gelir ve böylece ilaç difüzyonla dış çevreye salınır. Biyoparçalanabilir polimerlerin büyük bir avantajı, salınımdan sonra hidrojelini kaldırılması için ikinci bir işlem gerekli değildir (Ranade, 1990).

Zincire takılı sistemlerde; ilaç polimer zincirine kimyasal olarak bağlanır ve bağın hidrolitik olarak veya kopmasıyla ilaç salınır. Zincire takılı sistemlerin kontrollü salınım sistemlerine göre avantajı, sistemin ağırlıkça %80'inin etken madde olması ve aktif maddenin yüksek yük alma yeteneğinin olmasıdır (Langer ve Peppas, 1981).

1.5.2.1. Çözücünün harekete geçirdiği sistemler

Şişme kontrollü salınım; ilacın difüzyonu hidrojelini şişmesinden daha hızlı olan durumlarda gerçekleşir. Polimer yapısına çözücü girmeye başladığında camsı haldeki katı polimer şişer, geçiş sıcaklığı azalır ve polimer kauçuğumsu hale geçer. Dolayısıyla sistemin merkezine doğru gelişen katı jel sınır tabakası oluşur ve kauçuğumsu hale geçiş ile beraber ortaya çıkan makromoleküler gevşeme sonucu etken madde dışarı doğru difüze olur (Erşen Dudu, 2018).

Ozmotik kontrollü sistemlerde salınım; ilaç yarı geçirgen bir membran ve mikro deliğe sahip bir rezervuar sisteminin içerisinde. Yarı geçirgen membranın gözeneklerinden çözücü girer ve içerideki ilacın çözünmesiyle rezervuar şişer, içerisindeki bir pistonun baskısıyla mikro delikten ilaç difüze olur (Langer ve Peppas, 1981; Brahima, 2016).

1.6. Organojeller

Organojeller, jel yapıcı madde ve organik çözücünden oluşan yarı katı sistemlerdir. Organojeller düşük yoğunluklarda jel yapıcı madde moleküllerinin kendiliğinden birleşmesiyle oluşur ve bir araya gelen moleküller birbirine dolaşan genellikle uzun lifler halinde süper yapılar meydana getirir. Sıvı formlarına rağmen, katıların dış görünüşlerini ve reolojik özelliklerini gösterirler. Hem lipofilik hem de hidrofilik ilaçların hapsedilmesinde kullanılabilirler. Etkin madde içeren organojeller etkin maddenin lokal etki göstermesini sağlar. Ayrıca penetrasyon artırıcıların varlığında lipofilik özellikleri ve örtücü etkileri aktif hale getirildiği zaman transdermal adsorpsiyon yoluyla sistemik etki de sağlarlar (Sibel, 2009). Organojeller, lif şeklindeki makromoleküllerin iç içe geçmesiyle oluşur. Organojeller jelatör ağı içindeki mevcut molekülleri bir arada tutan bağlara göre sınıflandırılabilirler. Fiziksel organojeller, hidrojen bağları ve van der Wals etkileşimleri gibi zayıf fiziksel çekimlerle bir araya getirilirken, kimyasal organojeller kovalent bağlar ile bir arada tutulurlar. Son zamanlarda literatürde organojeller ilaç destek materyali olarak yaygın olarak araştırılmıştır (Vintiloiu ve Leroux, 2008).

1.6.1. Organojellerin sınıflandırılması

Organojeller, jelleştiricinin molekül kütlesine göre; düşük molekül kütleli ve polimerik organojeller olmak üzere iki grupta incelenir (Vintiloiu ve Leroux, 2008).

- Düşük Molekül Kütleli Organojeller
 - ✓ Katı-Fiber Matriks
 - ✓ Sıvı-Fiber Matriks
- Polimerik Organojeller
 - ✓ Çapraz Bağlı Matriks
 - ✓ Karışık Zincir Matriks

1.6.2. Polimerizasyon yöntemleri

Polimerizasyon yöntemleri; kondenzasyon polimerizasyonu ve katılma polimerizasyonu olmak üzere iki grupta incelenebilir (Göktaş, 2014).

1.6.2.1. Kondenzasyon polimerizasyonu

İki veya daha fazla fonksiyonel grup içeren moleküllerin birbirlerine kovalent bağlarla bağlanarak basit moleküllerin ayrılmasıyla gerçekleşen polimerizasyona kondenzasyon polimerizasyonu denir. Kondenzasyon polimerizasyonu ile polimer elde edebilmek için en az iki noktadan kondenzasyona girecek olan monomerler gereklidir. Kondenzasyon polimerizasyonunun bu noktalarda ard arda ilerlemesiyle polimer zincirleri oluşur.

Kondenzasyon polimerleşmesinde monomer olarak çok fonksiyonlu asitler, glikoller, asitanhidritleri, dikarboksili asitler ve laktonlar kullanılır. Verimli bir kondenzasyon polimerizasyonu için, monomerler eşit konsantrasyonda olmalı, saf olmalı ve kondenzasyon ürünleri ortamdan uzaklaştırılmış olmalıdır (Göktaş, 2014).

1.6.2.1.1. Katılma polimerizasyonu

Katılma polimerizasyonunda kullanılan başlıca monomerler diel ve vinil monomerleridir. Doymamış moleküller birleşerek büyük bir molekülü oluşturur. Bu polimerizasyon yönteminde aktif merkez oluşturmak amacıyla başlatıcı bir katalizör kullanılır. Işık ve ısı yardımıyla homolitik olarak ayrılan başlatıcı katalizör yardımıyla oluşan aktif merkez ile polimerleşme başlar (Göktaş, 2014).

Katılma polimerizasyonunda monomer birimleri büyüme basamağında zincire tek tek katılırlar ve yüksek molekül kütleli makromolekülleri oluştururlar. Polimerleşmenin süresinin uzun tutulması polimerin veriminin artmasını sağlar. Bu polimerleşme süresince monomerin konsantrasyonu giderek azalır ve polimer oluşumu artar (Mısra ve ark., 1982; Hazer, 1978).

1.6.2.1.2. Serbest radikal polimerizasyonu

Radikal ya da serbest radikal, bir ya da daha çok çiftleşmemiş elektron bulunduran atom ya da atom gruplarına denir. Radikaller negatif veya pozitif yük taşımamalarına karşın, ortaklanmamış elektron ve tamamlanmayan oktetten dolayı çok etkin taneciklerdir. Radikaller çok etkin, yüksek enerjili ve kısa ömürlü izole edilemeyen ara

ürünlerdir. Serbest radikal polimerizasyonu başlama, çoğalma ve sonlanma adımlarında oluşur (Şan, 2012; Göktaş, 2014).

Başlama basamağı; başlatıcı bozunma tepkimesi ve aktif monomerik merkezlerin oluştuğu adımdır.

Çoğalma basamağı; aktif radikalik merkezlerin hızlı bir şekilde monomer moleküllerini katarak zinciri büyüttükleri adımdır.

Sonlanma basamağı; aktif polimer zincirinin ortamda bulunan herhangi bir molekül ile etkileşerek aktifliklerini yitirdikleri ve ölü polimer zincirlerine dönüştükleri adımdır.

1.6.2.1.3. Koordinasyon polimerizasyonu

Polimer zincirindeki yan grupların zincir üzerindeki diziliş biçimine bağlı olarak; sindiyotaktik, izotaktik ve ataktik polimerler oluşur. Polimer, ataktik olduğunda, yan grup polimer zinciri boyunca üstte ve altta gelişi güzel düzenlenmiştir. İzotaktik durumunda yan grup hep aynı tarafta, üstte ya da altta dizilidir. Sindiyotaktik polimerlerde ise yan grup sırayla bir üstte bir altta dizilidir. Bu düzenlemeler taktisite olarak bilinir. Koordinasyon polimerizasyonu yöntemiyle taktisitesi belli polimerler sentezlenebilir (Göktaş, 2014).

1.6.2.1.4. İyonik polimerizasyonu

İyonik polimerizasyon da aktif merkezler birer iyondur. Monomer molekülünde bulunan n bağının heterolitik olarak kırılmasıyla bir iyon meydana gelir. Bağı kırılarak bir iyon vermesi için tepkime ortamında elektron verici ya da alıcı bir maddenin bulunması gerekir. Bu tür maddelere iyonik polimerizasyon katalizörleri denir (Göktaş, 2014).

Anyonik polimerizasyon; polimerleşme tepkimesini yürüten aktif merkezleri anyon olan polimerizasyondur.

Kasyonik polimerizasyon; polimerleşme tepkimesini yürüten aktif merkezleri kasyon olan polimerizasyondur.

1.6.3. Organojellerin kontrollü salınım sistemleri

Organojellerin biyo-uyumluluk, biyo-bozunabilirlik, kimyasal ve fiziksel özellikler göstermelerinin yanında, biyomedikal uygulamalarında, farklı ilaç tutma özelliklerinden dolayı büyük bir önem kazanmaktadır (Kiyonaka ve ark., 2002; Yang ve ark., 2007). Organojeller etken maddenin kararlılığını artıran kapsül şeklinde bir ortam sağlayabilir ve etken maddenin veriliş süresi boyunca enzimatik bozunmanın önlenmesine yardımcı olabilir (Kaya, 2018; Branko ve ark., 2009). Genel olarak bir ilacın kontrollü salınımında sürdürülebilirlik, optimizasyon, organojelin yapısı ve organik fazın doğasının etkili olduğu belirtilmiştir (Kaya, 2018).

1.7. Organo-Hidrojeller

Organo-hidrojeller düşük molekül kütleli malzemelerden veya polimerik malzemelerden oluşur. Fiziksel ve kimyasal organo-hidrojeller olarak sınıflandırılır. Kimyasal polimerik organo-hidrojeller üç boyutlu makromolekülerdir. Kimya, biyoteknoloji, tıp ve eczacılık dâhil olmak üzere çeşitli araştırmalarda kullanım için daha uygun olan suyu ve organik çözücülerini emen yapılardır (Alpaslan ve ark., 2021). Organo-hidrojeller, son yıllarda birçok farklı alanda kullanılmaktadır. İlaç endüstrisi, tıp, kozmetik ve çevre bu alanların başında yer almaktadır. Salınım sistemleri, aktif maddenin tercih edilen koşullarda, doğru zamanda ve hızda salınmasını sağlayan ve aynı zamanda, uygulama yeri ve amacına göre doğal veya sentetik polimerlerin kullanılabildiği sistemlerdir. Özellikle, gömme, fiziksel absorpsiyon, hidrojen bağı ve elektrostatik etkileşimler, salınacak etken madde ile destek materyali arasında aktif rol oynar (Pooresmaeil ve ark., 2018). Bu nedenle etkileşimin uygun polimerler ile seçilecek aktif maddeler ve bu maddelerin polimerik olan organo-hidrojellerden salınması son zamanlarda popüler konular arasında yer almaktadır.

Yeterli miktarda tedavi edici maddenin vücudun uygun bölgesine ve istenilen zamanda ileten sistemler ilaç salınım sistemleri olarak adlandırılır. Günümüzde kullanılan ilaç salınım sistemlerinde düşük çözünürlükleri ve biyolojik dağılım nedeniyle yeni salınım sistemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir (Nart, 2008).

1.8. Çalışmada Kullanılan Monomerler

1.8.1. Kekik yağı

Antioksidan etki gösteren birçok doğal bileşiğin hücrel bileşenleri koruduğu ve hastalıkları önlediği bilinmektedir (Oliveira ve ark., 2009; Gulcin ve ark., 2010). Bu bileşikler yalnızca antioksidan özelliklerinden dolayı değil, aynı zamanda antibakteriyel, anti-enflamatuar ve anti-tümör (Potter, 1997; Turan ve Celik, 2016) aktivitelerinden dolayı, gıda ve sağlık alanında kullanımları uzun yıllardır araştırılmaktadır (Nichita ve Stamatin, 2013). Türkiye’de de yaklaşık 12000 civarı bitki türünün yetişmekte olduğu, bunların birçoğunun ülkemize has ve uzun yıllardır tıbbi ilaç hammaddesi olarak kullanıldığı belirtilmiştir (Özhatay ve ark., 1994). Kekik bu bitkilerden biridir. Türkiye’de Lamiaceae familyasından olan ve “kekik” olarak bilinen çok sayıda hoş kokulu bitki türü olmasına rağmen, özellikle timol ve karvakrol uçucu yağını ihtiva eden türler kekik olarak kabul görmektedir. Bu türlerden hem ekonomik hem de yayılış olarak önemli olan cinsleri *Origanum*, *Thymus*, *Satureja*, *Coridothymus* ve *Coridothymus*’dır. Türkiye’de kekik bitkisinin *Origanum*, *Thymus*, *Thymbra* *Satureja*, cinslerine ait türlerinden faydalanılmaktadır (Baydar, 2007; Farklı ve Özgüven, 2012).

1.8.2. Agar

Agar'ın kökeni 1658 yıllarında Japonya'ya dayanmaktadır. İlk önce Uzak Doğu'da ve daha sonra agarofit deniz yosunu üreten diğer ülkelerde kullanıldı. 1859'da Avrupa'da kullanılmaya başlandı. 1882'de bakteriyolojik kültür ortamı olarak kullanıldı. Agarın kimyasal yapısında bulunan agarozlar ve agaropektinler gibi fraksiyonları bulunmaktadır. Bu fraksiyonlarının jelleşmesi ve erimesi, yalnızca hidrojen köprülerinin (fiziksel jeller) oluşumuna dayanır ve bu nedenle jelleşme olağanüstü şekilde tersine çevrilebilir (Armisen ve Gaiatas, 2009). Agar soğuk suda çözünmez ancak kaynar suda çözünür. %1.5'lik çözeltisi berraktır ve 85°C'nin altında erimeyen sert, 32-39°C'ye soğutulduğunda ise esnek bir jel oluşturur (Selby ve Whister, 1993). Agarın bu özelliklerinden dolayı geniş kullanım alanı bulmaktadır.

1.8.3. Gliserol

Gliserol (propantriol); renksiz, kokusuz, tatlı bir sıvı olan bitkisel ve hayvansal yağların yapısında bulunan kimyasaldır. Endüstriyel olarak ilaç, reçine, deterjan, sabun, kozmetik, gıda, kağıt ve boya gibi ürünlerin üretiminde yaygın bir şekilde kullanılır (Ünlü ve Takaç, 2018).

1.9. Çalışmada Kullanılan İlaçlar

1.9.1. 5-Fluorouracil

Antimetabolit ilaçlar, temel biyosentetik süreçleri, DNA ve RNA'nın da dahil olduğu makromoleküllerin normal fonksiyonlarını inhibe ederek etki gösterirler. 5-Fluorouracil (5-FU) fluoropirimidin formda olan bir antimetabolit kemoterapi ilacıdır. Fluoropirimidinler, 1950'lerde rat hepatomlarının urasil primidinlerini normal dokulardan daha hızlı kullanmasının gözlemlenmesi ve bunun sonucunda urasil metabolizmasının antimetabolit kemoterapi için potansiyel bir hedef olabileceği düşüncesiyle geliştirilmiştir (Longley ve ark., 2003). 5-Fluorouracil (5-FU) geniş spektrumlu bir aktiviteye sahiptir ve tek başına veya kemoterapötik ajanlarla birlikte kombine olarak pek çok kanser türüne karşı (kolon, pankreas, yumurtalık, karaciğer, beyin, meme vb.) yaygın olarak kullanılmaktadır.

1.9.2. Parasetamol

Parasetamol (4-asetaminofen, N-asetil-para-aminofenol) tüm dünyada yaygın olarak kullanılan ilaçlardan biridir (Bhushan ve Apre, 2019). On dokuzuncu yüzyılda analjezik ve antipiretik özellikleri keşfedilen parasetamol, ilaç olarak soğuk algınlığı, öksürük, ateş düşürücü ve genellikle hafif ağrıyı azaltıcı olarak kullanılmaktadır (Calam, 2021 a; Nikles ve ark., 2005). Belirgin ateş düşürücü etkisi, gebelikte ve çocuklukta, hatta yenidoğanlarda bile nispeten güvenli kullanımı, yaygın kullanımının diğer nedenlerindendir (Chumello ve ark., 2017; Amundsen ve ark., 2015; Allegaert ve van den Anker, 2020). Gastrointestinal yan etkilere neden olmadığı için parasetamol, nonsteroid

antiinflamatuvar ilaçlara kıyasla ağrı tedavisinde genellikle ilk tercihtir (Bertolini ve ark., 2006). Ayrıca aspirin duyarlılığı olan hastalar tarafından parasetamol tercih edilmektedir (Calam, 2021 b; Wade, 1979). Klinik uygulamalarında parasetamol hem oral hem de intravenöz olarak kullanılmaktadır (Charlton ve ark., 2020). Oral parasetamolün %70 ila %90 arasında değişen sistemik biyoyararlanımı ile hızlı bir absorpsiyona sahip olduğu bilinmektedir (Forrest ve ark., 1982; Asci ve ark., 2021). Bu olumlu parametrelere rağmen, bilinç bozukluğu, bulantı, kusma ve gastrointestinal absorpsiyonu engelleyen gastrointestinal problemlerin olduğu durumlarda, intravenöz (IV) parasetamol uygulaması tercih edilir. Ancak IV uygulama sağlık profesyonelleri tarafından invaziv müdahale gerektirir. Bu nedenle özellikle pediatrik popölasyon için diğer alternatif yollar tercih edilebilir. 4-Aminofenol bileşiği, parasetamol'ün birincil hidrolitik bozunma ürünüdür. Bu nedenle 4-Aminofenol, farmasötik preparasyonlarda sentetik bir ara madde veya parasetamol'ün bir bozunma ürünü olarak mevcut olabilir (Yeşilada ve ark., 1991). Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri ve Çin Farmakopeleri farmasötik formölasyonlarda 50 ppm'de izin verilen maksimum 4-Aminofenol konsantrasyonunu %0.005 (w/w) olarak sınırlamıştır (Fan ve ark., 2011; ABD Farmakope Sözleşmesi, 2004; Fan ve ark., 2011; Yin ve ark., 2010).

2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ

Potansiyel yara örtüsü uygulamaları için kekik yağı ile birleştirilmiş kitosan filmleri solvent döküm yöntemi ile başarılı bir şekilde hazırlanmıştır. Filmlerin su buharı geçirgenliği, oksijen geçirgenliği ve mekanik özellikleri belirlenmiştir. Yüzey ve kesit morfolojileri ve film kalınlıkları Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ile belirlenmiştir. Kitosan ve kekik yağı arasındaki fonksiyonel grup etkileşimlerini belirlemek için Fourier transform kızılötesi (FT-IR) spektroskopisi yapılmıştır. Filmlerin termal davranışları, Termal Gravimetri (TGA) ve Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC) ile analiz edilmiştir. Ayrıca filmlerin antimikrobiyal ve antioksidan aktiviteleri araştırılmıştır. Antimikrobiyal test agar difüzyon yöntemi ile gerçekleştirilmiş ve farklı miktarlarda kekik yağı içeren filmlerin büyümeyi önleyici etkileri *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* gram negatif mikroorganizmalar ve *Staphylococcus aureus* gram pozitif mikroorganizma üzerinde test edilmiştir. Çalışmada kullanılan tüm mikroorganizmalar üzerinde antimikrobiyal aktivite gösteren kitosan filmlerinde minimum kekik yağı konsantrasyonu %1.2 olarak bulunmuştur. Ayrıca bu konsantrasyon, kekik yağındaki esas olarak karvakrol nedeniyle en yüksek antioksidan aktiviteyi göstermiştir. Kekik yağı ilavesi ile filmlerin su buharı geçirgenliği ve oksijen geçirgenliği biraz artmış, ancak mekanik özellikler azalmıştır. Sonuçlar, kekik yağının yara iyileştirme uygulamalarında antibakteriyel ve geçirgen filmler yapmada kitosan içine dahil edilmek için iyi bir potansiyele sahip olduğunu ortaya koymuştur (Altıok ve Tihminlioğlu, 2010).

Organo-hidrojel, jel ağı tarafından hareketsiz hale getirilen veya jeller tarafından saklanan ve korunan fonksiyonel organik bileşenler nedeniyle çeşitli alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Burada, selüloz asetoasetat (CAA), su içinde kekik yağı (O/W) emülsiyonlarını stabilize etmek için reaktif doğal polimer emülsiyonlaştırıcı olarak görev yapmıştır. Enamin bağları yoluyla organo-hidrojel elde etmek için emülsiyonlarda sürekli faza hidroksipropil kitosan (HPCS) ilave edilmiştir. Farklı iç faz yüklerine sahip kekik-CAA emülsiyonu (%50'ye kadar), düzgün damlacık dağılımı (3-5 µm) ve uygun stabilite sergilemiştir. Organo-hidrojel, Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi, optik mikroskop, reoloji analizleri ile sistematik olarak analiz edilmiştir.

Emülsiyon damlacıkları, üç boyutlu ağ içinde eşit olarak dağılmıştır. Elde edilen organo-hidrojel, *Escherichia coli*, ve *Staphylococcus aureus*'a karşı uygun antibakteriyel aktivite sergilemiştir. CAA, reaktif emülgatör ve çapraz bağlama maddesi olarak, bir dizi organo-hidrojel üretmek için umut verici alternatif bir aday olduğu belirtilmiştir (Rong ve ark., 2020).

Bitkilerde artan yağ miktarları, hücrelerde buzun büyümesini engelleyebilir ve böylece kış aylarında doku yapılarının zarar görmesini önleyebilir. Donma tolerans mekanizmasının yapısal birikimi göz önüne alındığında, artan mekanik stabilite ve enerji depolama kapasitesine sahip bağımsız organo-hidrojeller üretmek için O/W Pickering emülsiyonunu şablon olarak kullanılmıştır. Selüloz nanofibriller tarafından stabilize edilen yağ damlacıkları, Ca^{2+} ile çapraz bağlanan aljinat polimer ağında dağılarak homojen ve sıkı bir şekilde paketlenmiş mikro yapıları oluşturmaktadır. Hazırlanan organo-hidrojeller, donmuş koşullar altında orijinal jel yapısını koruyabilmiş ve olağanüstü mekanik performans göstermiştir. 35 KPa'a kadar (%50 gerilmede) sıkıştırma gerilimine dayanabildiği tespit edilmiş ve elastik modül yaklaşık 72 KPa iken, polisakkaritlerin katı içeriğinin yaklaşık %0.75 olduğu belirtilmiştir. Daha yüksek hacimli yağ fazına sahip organo-hidrojellerin gelişmiş bir soğuk depolama kapasitesine sahip olduğu gözlenmiştir. Aljinat hidrojel yapısı, sıcaklık 0°C'den 5°C'ye yükseldiğinde 8 dakika korunurken, yağ hacmi %30 olan organo-hidrojel için yaklaşık 24 dakika korunduğu tespit edilmiştir. Tamamlayıcı hetero ağı yapıya sahip bu tür jel malzemeler, yalnızca soğuk zincir lojistiğinde potansiyel uygulamalara sahip olmakla kalmayıp, aynı zamanda olağandışı işlevlere sahip diğer alanlarda da uygulanabileceği belirtilmiştir (Zhang ve ark., 2018)

Alpaslan ve ark. (2021) tarafından jel, hidrojel ve organo-hidrojel yeni polimerik malzemeler sentezlenmiş ve bunların ilaç salım sistemleri olarak kullanımlarını araştırılmıştır. Polimerleri sentezlemek için agar (A), gliserol (G), çapraz bağlayıcı olarak N, N, metilen bisakrilamid (MBA, m), glutaraldehit (GA, g) ve Nane yağı (NY) kullanılmış. AG jeli, p(AG-m) ve p(GA-g) hidrojel ve nane yağı miktarı değiştirilerek p(AG-m-NY) ve p(AG-g-NY) bazlı altı farklı organo-hidrojel sentezlenmiştir. İlaç salım uygulamalarında örnek ilaçlar olarak parasetamol ve carboplatin seçilmiştir. Sentezlenen jeller, hidrojeller ve organo-hidrojeller, FT-IR ve SEM analizi ile karakterize edilmiştir. Sentezlenen jel, hidrojel ve organo-hidrojellerin farklı ortamlarda (ID su, musluk suyu,

etanol, aseton, etanol/ID su (1:1), aseton/ID su (1:1) ve benzin) ve farklı pH'larda şişme davranışları incelenmiştir. Ayrıca hemoliz, kan pıhtılaşması ve antioksidan analizlere göre organo-hidrojellerin kanla uyumlu ve antioksidan özelliklere sahip olduğu belirlenmiştir. Sentezlenen jel, hidrojel ve organo-hidrojellerin parasetamol (Kovid-19 tedavisinde önerilen ve kullanılan bilinen bir ateş düşürücü-ağrı kesici) ve carboplatin (kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılan) salınımı araştırılmıştır. Nane yağı miktarı arttıkça organo-hidrojellerdeki ilaçların salınım miktarının arttırdığı belirtilmiştir (Alpaslan ve ark., 2021).

Potansiyel antimikrobiyal dağıtım sistemleri olarak kekik yağı-su nanoemülsiyonları Chang ve arkadaşları tarafından hazırlanmıştır. Fiziksel olarak stabil kekik yağı nanoemülsiyonları, aside dirençli *Zygosaccharomyces bailii*'ye (ZB) karşı antimikrobiyal aktiviteleri açısından incelenmiştir. Yağ fazı bileşimi kekik yağı nanoemülsiyonlarının antimikrobiyal aktivitesi üzerinde kayda değer bir etki göstermiştir. Genel olarak, lipid fazında olgunlaşma önleyici seviyelerinin artırılması, nanoemülsiyonların antimikrobiyal etkinliğini azaltmıştır. Örneğin, lipid fazında ağırlıkça %60 mısır yağı içeren nanoemülsiyonlar için, ZB büyümesini inhibe etmek için kekik yağının minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) 375 µg/mL iken, lipid fazında ağırlıkça %90 mısır yağı içeren nanoemülsiyonlar için, 6000 µg/mL kekik yağı ZB büyümesini engelleyememiştir. Bu etki aynı zamanda olgunlaşma önleyici tiplere de bağlıdır. Lipid fazında aynı konsantrasyonda kekik yağının antimikrobiyal etkinliğini mısır yağından daha fazla azaltmıştır. Örneğin, lipid fazındaki olgunlaşma inhibitörü seviyesi ağırlıkça %70 olduğunda, mısır yağı ve MKT içeren nanoemülsiyonlar için kekik yağının MİK'leri sırasıyla 750 ve 3000 µg/mL olmuştur. Bu çalışmanın sonuçları, gıda ve diğer endüstrilerde antimikrobiyal dağıtım sistemleri olarak nanoemülsiyonların tasarımı ve kullanımı için önemli çıkarımlara sahip olduğunu göstermiştir (Chang ve ark., 2012).



3. MATERYAL YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Bu çalışmada organo-hidrojellerin sentezinde çapraz bağlayıcı olarak gluteraldehit (GA) ve metilenbisakrilamit (MBA), başlatıcı olarak amonyumpersülfat (APS, Merck, %99) kullanılmıştır.

Kimyasal Adı

N,N'-Metilenbisakrilamit:

Amonyumpersülfat

Gluteraldehit

Etanol

Hidroklorik asit

Aseton

Benzin

Sodyum klorür

Potasyum klorür

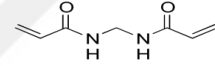
Disodyum hidrojen fosfat

Sodyum bicarbonat

Kalsiyum klorür

Sodyum hidroksit

Kimyasal Formülü



(NH₄)₂S₂O₈

C₅H₈O₂

C₂H₅OH

HCl

C₃H₆O

-

NaCl

KCl

Na₂HPO₄

NaHCO₃

CaCl₂

NaOH

3.1.2. Kullanılan cihazlar

3.1.2.1. Fourier transform infrared spektrofotometre (FT-IR)

Sentezlenen jel, hidrojel ve organo-hidrojellerin FT-IR analizleri Thermo Scientific marka Nicolet iS10 model (üretim yeri; Amerika) Fourier Transform Infrared Spektroskopisi cihazı ile gerçekleştirilmiştir.

3.1.2.1.1. UV-VİS spektrofotometresi (UV-VİS)

Jel, hidrojel ve organo-hidrojellerden 5-Flu ve parasetamol ilaçlarının salınım miktarlarının belirlenmesinde Thermo Scientific marka GENESYS 10S model (üretim yeri; Amerika) Ultraviyole Görünür Bölge Spektroskopi (UV/VİS) cihazı kullanılmıştır.

3.1.2.1.2. pH metre

Belirli pH'a sahip çözeltilerin pH'ları Thermo Scientific marka (üretim yeri; Amerika) pH metre ile ölçülmüştür.

3.1.2.1.3. Isıtıcı manyetik karıştırıcı

Jel, hidrojel ve organo-hidrojellerin sentezinde ve salınım deneylerinde, 0 ile 200°C aralığında sıcaklık kontrolü yapabilen, Daihan Scientific marka WiseStir model (üretim yeri; Kore) çoklu ısıtıcı manyetik karıştırıcı kullanılmıştır.

3.1.2.2. Etüv

Sentezlenen jel, hidrojel ve organo-hidrojellerin kurutulması için, 0-300°C aralığında çalışabilen Memmert marka UN55 model (üretim yeri; Almanya) etüv kullanılmıştır.

3.1.2.3. Hassas terazi

Hammadde, jel, hidrojel ve organo-hidrojellere ilişkin tüm tartımlar Shimadzu marka AUX220 model (üretim yeri; Japonya) hassas terazi ile alınmıştır.

3.1.3. Organo-hidrojellerin sentezi

Bu çalışmada, p(Agar-ko-Gliserol), (p(AG)) jeli, p(A-ko-G) (p(AG-m)), p(A-ko-G) (p(AG-g)) hidrojelleri ve p(A-ko-G-ko-Kekik Yağı) (p(AG-m-KY)), p(A-ko-G-ko-

Kekik Yağı) (p(AG-g-KY) organo-hidrojelleri serbest radikal katılma polimerizasyonu tepkimesi ile sentezlenmiştir (Olak ve ark., 2021; Alpaslan ve ark., 2021).

Çizelge 3.1. Jel, hidrojel ve organo-hidrojellerin kodları

Jel	Kod
Agar-Gliserol	AG
Hidrojel	Kod
poli(Agar-ko-Gliserol)/MBA	p(AG-m)
poli(Agar-ko-Gliserol)/GA	p(AG-g)
Organo-hidrojel	Kod
poli(Agar-ko-Gliserol-ko-Kekik Yağı)/MBA-1	p(AG-m-KY) ¹
poli(Agar-ko-Gliserol-ko-Kekik Yağı)/MBA-2	p(AG-m-KY) ²
poli(Agar-ko-Gliserol-ko-Kekik Yağı)/MBA-3	p(AG-m-KY) ³
poli(Agar-ko-Gliserol-ko-Kekik Yağı)/GA-1	p(AG-g-KY) ¹
poli(Agar-ko-Gliserol-ko-Kekik Yağı)/GA-2	p(AG-g-KY) ²
poli(Agar-ko-Gliserol-ko-Kekik Yağı)/GA-3	p(AG-g-KY) ³

p(AG) sentezi; Kütle/hacim oranı %2 olacak şekilde Agar tartıldı ve 80°C’de saf su içerisinde çözüldü. Hazırlanan bu çözeltiden 2 mL alınıp üzerine 0.04 mL Gliserol eklendi ve homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırıldı (2500 rpm). Homojen bir karışım elde edildikten sonra 5 mm kalınlığındaki plastik pipetlere aktarıldı. 4 saat sonra sentezlenen jeller plastik pipetlerden çıkartıldı, 6 mm uzunluğunda kesildi ve saf su ile yıkandı. Yıkanan jeller 40°C de etüvde kurutuldu ve poli(Agar-Gliserol) (p(AG)) jeli olarak adlandırıldı.

p(AG-m) sentezi; Hazırlanan AG çözeltisinden (%2 w/v) 2 mL alındı ve 20 mL’lik vial e aktarıldı. Sonra bu çözeltinin içerisine Metilenbisakrilamid (MBA) (0.01 g) çapraz bağlayıcısı eklendi ve homojen oluncaya kadar karıştırıldı. Daha sonra başlatıcı olarak Amonyumpersülfat (APS) (0.005 g) 100 µL saf suda çözülerek reaksiyon karışımına aktarıldı ve karıştırıldı. Son olarak yaklaşık 5 mm çapındaki pipetlere doldurularak oda sıcaklığında (25°C) jelleşmeye bırakıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra hidrojeller pipetlerden çıkarılarak 6 mm uzunluğunda kesildi, saf su ile yıkandı ve 40°C de etüvde kurutuldu. Hazırlanan polimer poli(Agar-ko-Gliserol) (p(AG-m)) hidrojel olarak adlandırıldı.

p(AG-g) sentezi; Hazırlanan AG çözeltisinden (%2 w/v) 2 mL alındı ve 20 mL'lik vial e aktarıldı. Sonra bu çözeltinin içine Gluteraldehit (g) (0.5 mL), Etanol (E) (0.5 mL) ve Hidroklorik Asit (HCl) (0.1 mL) içeren çapraz bağlayıcı ajan eklendi ve homojen oluncaya kadar karıştırıldı. Son olarak yaklaşık 5 mm çapındaki pipetlere doldurularak oda sıcaklığında (25°C) jelleşmeye bırakıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra hidrojenler pipetlerden çıkarılarak 6 mm uzunluğunda kesildi, saf su ile yıkandı ve 40°C de etüvde kurutuldu. Hazırlanan polimer poli(Agar-ko-Gliserol) (p(AG-g)) hidrojenli olarak adlandırıldı.

p(AG-m-KY) sentezi; Hazırlanan AG çözeltisinden (%2 w/v) 2 mL alındı ve 20 mL'lik vial e aktarıldı. Sonra bu çözeltinin içine Metilenbisakrilamid (MBA) (0.01 g) çapraz bağlayıcısı eklendi ve homojen oluncaya kadar karıştırıldı. Bu homojen karışıma farklı miktarlarda Kekik Yağı (0.1 mL, 0.2 mL ve 0.3 mL) ayrı ayrı eklenerek tamamen homojen bir karışım olması sağlandı. Daha sonra başlatıcı olarak Amonyumpersülfat (APS) (0.005 mg 100 µL saf suda çözöldü) çözeltisi bu karışıma eklendi ve karıştırıldı. Son olarak yaklaşık 5 mm çapındaki pipetlere doldurularak oda sıcaklığında (25°C) reaksiyonun başlaması sağlandı ve reaksiyon tamamlandıktan sonra organo-hidrojenler pipetlerden çıkarılarak 6 mm uzunluğunda kesildi, saf su ile yıkandı ve 40°C de etüvde kurutuldu. Hazırlanan polimer poli(Agar-ko-Gliserol-ko-Kekikyağı) (p(AG-m-KY)) organo-hidrojenli olarak adlandırıldı.

p(AG-g-KY) sentezi; Hazırlanan AG çözeltisinden (%2 w/v) 2 mL alındı ve 20 mL'lik vial e aktarıldı. Sonra bu çözeltinin içine Gluteraldehit (g) (0.5 mL), Etanol (E) (0.5 mL) ve Hidroklorik Asit (HCl) (0.1 mL) içeren çapraz bağlayıcı ajan eklendi ve homojen oluncaya kadar karıştırıldı. Bu homojen karışıma farklı miktarlarda Kekik Yağı (0.1 mL, 0.2 mL ve 0.3 mL) ayrı ayrı eklenerek tamamen homojen bir karışım olması sağlandı. Son olarak yaklaşık 5 mm çapındaki pipetlere doldurularak oda sıcaklığında (25°C) reaksiyon başlatılmıştır ve reaksiyon tamamlandıktan sonra organo-hidrojenler pipetlerden çıkarılarak 6 mm uzunluğunda kesildi, saf su ile yıkandı ve 40°C de etüvde kurutuldu. Hazırlanan polimer poli(Agar-ko-Gliserol-ko-Kekikyağı) (p(AG-g-KY)) organo-hidrojenli olarak adlandırıldı.

Çizelge 3.2. Organo-hidrojenlerin kodları

Agar	Gliserol	KY	Çapraz Bağlayıcı	Kod
%2 - 2 mL	0.04 mL	--	--	AG
%2 - 2 mL	0.04 mL	---	MBA	p(AG-m)
%2 - 2 mL	0.04 mL	---	GA	p(AG-g)
%2 - 2 mL	0.04 mL	0.1 mL	MBA	p(AG-m-KY) ¹
%2 - 2 mL	0.04 mL	0.2 mL	MBA	p(AG-m-KY) ²
%2 - 2 mL	0.04 mL	0.3 mL	MBA	p(AG-m-KY) ³
%2 - 2 mL	0.04 mL	0.1 mL	GA	p(AG-g-KY) ¹
%2 - 2 mL	0.04 mL	0.2 mL	GA	p(AG-g-KY) ²
%2 - 2 mL	0.04 mL	0.3 mL	GA	p(AG-g-KY) ³

p(AG-m-KY)/5-Flu ve p(AG-m-KY)/P ilaç yüklü organo-hidrojel sentezi;
 Hazırlanan AG çözeltisinden (%2 w/v) 2 mL alındı ve 20 mL'lik vial e aktarıldı. Sonra bu çözeltinin içine Metilenbisakrilamit (MBA) (0.01 g) çapraz bağlayıcısı eklendi ve homojen oluncaya kadar karıştırıldı. Bu homojen karışıma farklı miktarlarda Kekik Yağı (0.1 mL, 0.2 mL ve 0.3 mL) eklenerek tamamen homojen bir karışım olması sağlandı. Homojen bir karışım elde edildikten sonra 50 ppm olarak hazırlanan 5-Flu ve Parasetamol ilaçlarından ayrı ayrı 1 mL eklendi. Daha sonra başlatıcı olarak 0.005 g Amonyumpersülfat (APS) 100 µL saf suda çözüldü ve bu homojen karışıma eklendi. Reaksiyon karışımı iyice karıştırıldı ve yaklaşık 5 mm çapındaki pipetlere doldurularak oda sıcaklığında (25°C) jelleşmeye bırakıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra organo-hidrojenler pipetlerden çıkarılarak 6 mm uzunluğunda kesildi, saf su ile yıkandı ve 40°C de etüvde kurutuldu. Hazırlanan polimer poli(Agar-ko-Gliserol-ko-Kekikyağı)/5-Flu (p(AG-m-KY)/5-Flu) veya poli(Agar-ko-Gliserol-ko-Kekikyağı)/P (p(AG-m-KY)/P) organo-hidrojenli olarak adlandırıldı.

p(AG-g-KY)/5-Flu ve p(AG-g-KY)/P ilaç yüklü organo-hidrojel sentezi;
 Hazırlanan AG çözeltisinden (%2 w/v) 2 mL alındı ve 20 mL'lik vial e aktarıldı. Sonra bu çözeltinin içine Gluteraldehit (g) (0.5 mL), Etanol (E) (0.5 mL) ve Hidroklorik Asit (HCl) (0.1 mL) içeren çapraz bağlayıcı ajan eklendi ve homojen oluncaya kadar karıştırıldı. Bu homojen karışıma farklı miktarlarda Kekik Yağı (0.1 mL, 0.2 mL ve 0.3 mL) ayrı ayrı eklenerek tamamen homojen bir karışım olması sağlandı. Homojen bir karışım elde

edildikten sonra 50 ppm olarak hazırlanan 5-Flu ve Parasetamol ilaçlarından ayrı ayrı 1 mL eklendi. Reaksiyon karışımı iyice karıştırıldı ve yaklaşık 5 mm çapındaki pipetlere doldurularak oda sıcaklığında (25°C) jelleşmeye bırakıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra organo-hidrojeller pipetlerden çıkarılarak 6 mm uzunluğunda kesildi, saf su ile yıkandı ve 40°C de etüvde kurutuldu. Hazırlanan polimer poli(Agar-ko-Gliserol-ko-Kekikyağı)/5-Flu (p(AG-g-KY)/5-Flu) veya poli(Agar-ko-Gliserol-ko-Kekikyağı)/P (p(AG-g-KY)/P) organo-hidrojeli olarak adlandırıldı.

3.1.4. Organo-hidrojellerin karakterizasyonu

3.1.5. Fourier transform infrared spektrofotometre (FT-IR) analizi

Sentezlenen jel, hidrojel ve organo-hidrojellerin yapısal karakterizasyonlarının yapılabilmesi için örnekler iyice kurutulduktan sonra öğütülerek toz haline getirilmiş ve 4000-650 1/cm dalga boyu aralığında spektrumları elde edilmiştir.

3.1.5.1. Şişme denge değerlerinin belirlenmesi

Kütle-yığın/çözelti polimerizasyonu ile sentezlenen jel, hidrojel ve organo-hidrojellerin şişme davranışları hem farklı çözeltilerde (saf su, aseton, etanol, aseton-saf su (1:1), etanol-saf su (1:1) ve benzinde) hem de farklı pH değerlerinde gravimetrik yöntemle belirlenmiştir. Bu amaç ile kütlesi bilinen yaklaşık 50 mg kuru jel, hidrojel ve organo-hidrojel örnekleri hacimleri 50 mL olan farklı su türleri bulunan beherler içerisine ayrı ayrı atılmıştır. Belirli zaman aralıklarında su içindeki şişmiş jel, hidrojel ve organo-hidrojeller alınmış ve yüzeyindeki fazla su bir süzgeç kağıdı ile uzaklaştırıldıktan sonra tartılmıştır. Bu işleme şişme denge değerine ulaşınca kadar devam edilmiştir. Deneyler üç tekrarlı yapılmıştır. Jel, hidrojel ve organo-hidrojellerin şişme değerlerinin pH'a bağlı olarak değişimi ise yukarıda anlatıldığı şekilde farklı pH değerlerinde (2-12), pH ayarlanması 0.1 M HCl ve 0.1 M NaOH ilavesi ile yapılmıştır. Şişme deneyleri oda sıcaklığında ve 24 saat sonunda incelenmiştir. Şişmiş jel, hidrojel ve organo-hidrojellerin yüzde denge şişme değerleri (%S), aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanmıştır. (Saraydın ve ark., 1995; Evmenenko ve ark., 1999; Saraydın ve Karadağ, 2000).

$$\% \text{ Şişme} = \frac{M_t - M_o}{M_o} * 100$$

M_o : Başlangıçtaki kuru jel, hidrojel ve organo-hidrojel kütlesi (g)

M_t : t anında şişmiş jel, hidrojel ve organo-hidrojel kütlesi (g)

3.1.5.2. Kan uyumluluk testi

Bu çalışmada kullanılması için temin edilen kan EDTA içeren tüplere alındı. Daha sonra 2.2 g CaCl_2 100 mL saf su içinde çözüldü. Tüpten 3 mL kan alınarak üzerine 0.2 M CaCl_2 'den 0.24 mL eklendi. Sentezlenen jel, hidrojel ve organo-hidrojellerin her birinden üçer tekrarlı olacak şekilde yaklaşık 20 mg tartılıp santrifüj tüplerine alındı. Bu tüplerin üzerine 27 μL CaCl_2 çözeltiye yavaşça eklendi. 10 dk 37°C 'de bekletildikten sonra tüplerin her birine 10'ar mL saf su eklendi. 540 rpm karıştırma hızında 1 dk santrifüj edildi. Santrifüj sonrası çözelti başka bir tüpe aktarılıp hacmi 50 mL'ye tamamlandı. Bu yeni çözelti 37°C 'de 1 saat bekletildi. 1 saatin sonunda 542 nm'de UV-VIS spektrofotometrede ölçüldü. Ölçülen değerlerin hesaplanması aşağıda verildi (Alpaslan ve ark., 2021).

$$\text{Kan Pıhtılaşma \%} = \frac{A_{\text{örnek}} + A_{\text{kan}}}{A_{\text{kan}}} * 100$$

3.1.5.3. Hemoliz testi

Bu çalışmada kullanılması için temin edilen kan EDTA içeren tüplere alındı. Tüpten 2 mL kan alındı ve üzerine 2.5 mL %0.9'luk fizyolojik su eklenerek seyreltildi. Sentezlenen jel, hidrojel ve organo-hidrojellerin her birinden üçer tekrarlı olacak şekilde 20 mg tartılarak deney tüplerine konuldu ve üzerine 10 mL %0.9'luk fizyolojik su eklendi. Hazırlanan tüpler 37.5°C 'de yaklaşık 20 dk bekletildikten sonra tüplere seyreltilen kan çözeltisinden 0.2 mL eklendi. Oluşan yeni karışım 37.5°C 'de çalkalamalı su banyosunda 1 saat bekletildi. Karışım 1 saatin sonunda 5 dk santrifüj edildikten sonra UV-VIS spektrofotometrede 542 nm dalga boyunda absorbans değerleri alındı. Ölçülen değerlerin hesaplanması aşağıda verildi (Alpaslan ve ark., 2021).

$$\text{Hemoliz \%} = \frac{A_{\text{örnek}} - A_{\text{negatif}}}{A_{\text{pozitif}} - A_{\text{negatif}}} * 100$$

A_{negatif} : 0.2 mL seyreltilmiş kan (Saf su ile)

A_{pozitif} : 0.2 mL seyreltilmiş kan (Fizyolojik su ile)

3.1.5.4. Toplam Fenolik Madde Miktarı Tayini

Folin-Ciocalteu (FC) reaktifi çözeltisinden 1 mL başka kaba alınarak üzerine 9 mL saf su eklenilecektir. Seyreltilmiş FC çözeltisinden 1.25 mL ışık geçirmeyen bir kaba alınacaktır. Üzerine 10 mL saf suda süspanse edilmiş nanopartikül çözeltisinden 0.1 mL eklenilecektir. Oluşan karışım vortekslendikten sonra 4 dak oda sıcaklığında bekletilecek ve süre sonunda üzerine 1 mL sodyum karbonat (7.5 g Na_2CO_3 100 mL saf) çözeltisi örneğe ilave edilecektir. Karışım vortekslendikten sonra oda sıcaklığında 2 saat karanlıkta bekletilecektir. Bekleme süresi sonunda UV spektrofotometrisinde, 760 nm dalga boyunda okunan absorbans değerleri alınacaktır. Standart olarak galik asit kullanılacaktır. Her bir örnek için üç tekrarlı deneyler yapılacaktır (Sagbas ve ark., 2015).

3.1.5.5. 5-Fluorouracil ve Parasetamol salınımı

5-Fluorouracil (5-Flu) ve parasetamol (P) kullanarak sentezlenen jel, hidrojel ve organo-hidrojellerin salınım deneyleri, jel, hidrojel ve organo-hidrojel/çözelti oranı (m/V); 50mg/50mL olarak çalışıldı. Deneyler sıcaklık kontrollü manyetik karıştırıcı ile gerçekleştirildi. Salınım deneyleri, 5-Flu ve P kullanarak sentezlenen jel, hidrojel ve organo-hidrojeller için ayrı ayrı ve aynı zamanda deneyler kendi içlerinde üç tekrarlı olarak gerçekleştirildi. Salınım deneylerinde uygulanan yöntemler aşağıda ayrıntılı olarak verildi.

Salınım davranışlarının incelenmesi için; NaCl (8 g), KCl (0.2 g), Na_2HPO_4 (1.44 g) ve KH_2PO_4 (0.24 g) 1 litre saf içerisinde çözünerek PBS çözeltisi hazırlandı. 5-Flu yüklü jel, hidrojel ve organo-hidrojellerin salınım davranışları; kanın pH seviyesinde hazırlanan PBS ortamında zamanın bir fonksiyonu olarak ayrı ayrı incelenmiştir. P yüklü jel, hidrojel ve organo-hidrojellerin salınım davranışları; mide pH 2, kan pH 7.4 (PBS), cilt pH 5 ve bağırsak pH 8 ortamlarında zamanın bir fonksiyonu olarak ayrı ayrı incelenmiştir. Kütlesi bilinen kuru haldeki ilaç yüklü jel, hidrojel ve organo-hidrojeller

farklı pH çözeltilerinin 50'şer mL'sine bırakılarak etken madde salınımları izlendi. Tüm salınım davranışları vücut sıcaklığında (37°C), 150 rpm karıştırma hızında gerçekleştirildi. Etken madde salınım davranışları UV-VIS spektrofotometre kullanarak izlendi. Belirli zaman aralıklarında etken madde salınan çözeltilerden alınan 2 mL'lik örneklerin absorbensları 268 nm (5-Flu) ve 200 nm (P) dalga boyunda ölçüldü. Salınım deneyleri süresince çözeltinin toplam derişimlerinin değişmesini önlemek için ölçümden sonra 2 mL'lik örnekler tekrar aynı çözeltiliye eklendi. Kümülatif olarak % salınım değerleri aşağıdaki eşitliğe göre belirlendi.

$$\% \text{ Kümülatif Salınım} = \frac{Q_t}{Q_0} * 100$$

Q_t : t zamanda çözelti ortamına salınan etken madde konsantrasyonu (mg/L)

Q_0 : Jel, hidrojel ve organo-hidrojel tarafından absorplanan madde konsantrasyonu (mg/L)

3.1.5.6. 5-Fluorouracil ve Parasetamol salım kinetiği

Salım sistemlerinden çözünür madde salımı ile ilgili bir çok teori ve kinetik model geliştirilmiştir. Teorik olarak üretilen salınım kinetik modelleriyle deneysel olarak elde edilen salınım verilerinin değerlendirilmesi sonucunda, polimerden çözünür maddenin salınım hızı ve difüzyon davranışı önceden belirlenebilir. (Yolcu, 2009; Hixson ve Crowell, 1931; Korsmeyer ve Peppas, 1984; Kışmir, 2011) Kontrollü salınım sistemlerinde salım mekanizmasının aydınlatılmasında; Sıfırıncı Derece Kinetik Model (Varelas ve ark., 1995; Costa ve Sousa lobo, 2001), Birinci Derece Kinetik Model (Varelas ve ark., 1995; Costa ve Sousa lobo, 2001), Higuchi Modeli (Higuchi, 1961; Higuchi, 1963), Korsemeyer-Peppas Modeli (Korsmeyer ve ark., 1983; Ritger ve Peppas, 1987), HixsonCrowell Modeli (Hixson ve Crowell, 1931), Weibull Modeli (Langenbucher, 1972), Baker-Lonsdale Modeli (Baker ve Lonsdale, 1974) ve Hopfenberg Modeli (Hopfenberg, 1976) gibi pek çok salım kinetiği modeli geliştirilmiştir. Bu çalışma kapsamında gerçekleştirilen salınım çalışmalarında Sıfırıncı Derece Kinetik Model, Birinci Derece Kinetik Model, Higuchi Modeli ve Korsemeyer-Peppas Modeli incelendi.

Sıfırıncı Derece Kinetik Model; Parçalanmayan ve salınımın yavaş olduğu sistemler için uygulanır ve aşağıdaki eşitlik ile gösterilmektedir. (Varelas ve ark., 1995; Costa ve Sousa lobo, 2001; Dash ve ark., 2010)

$$C_r = C_0 - k_0 \cdot t$$

C_r : t zamanda salınan madde konsantrasyonu (mg/L)

C_0 : Maddenin çözelti ortamındaki başlangıç konsantrasyonu (mg/L) ($C_0=0$ 'dır).

t: Zaman (dak)

Sıfır derece kinetikte zamana karşı C_r değerleri grafiğe geçirildiği zaman eğim k_0 ve kayma değeri C_0 'ı verir. Bu model transdermal sistemler, oral kontrollü salım, süspansiyonlar, çözünürlüğü düşük ilaç taşıyan matriks tabletler, ağızdan ozmotik basınç ile alınan ilaç uygulamalarında kullanılabilir.

Birinci Derece Kinetik Model; Bazı ilaçların formlarının absorpsiyonunu veya giderimini tanımlamak için kullanılır. Sıvı ortamında katı partiküllerin salınımı bir yüzey alanı olarak düşünülmektedir. Bu kinetiğe göre hız ifadesi aşağıdaki eşitlik ile verildi (Varelas ve ark., 1995; Costa ve Sousa lobo, 2001).

$$\ln C_r = \ln C_0 - k_1 \cdot t$$

k_1 : Birinci derece salınım sabiti (1/dak)

$\ln C_r$ 'ye karşı zaman değerleri grafiğe geçirildiği zaman eğim k_1 ve kayma değeri $\ln C_0$ 'ı verir. Birinci derece kinetikte zamana bağlı olarak çözünen etken madde miktarı üstel şekilde azalmaktadır. Bu model matriks çözünme/dağılma matriks difüzyon kontrollü salınım yapan sistemler, kontrollü salınım yapan sistemler, geciktirilmiş kontrollü salınım yapan sistemlerde uygulanabilir.

Higuchi Modeli; Suda çözünen veya suda az çözünen ilaçların katı ya da yarı katı matrikslerden salınımı ile ilgili birçok model geliştirilmiştir. Matematiksel ifadeler homojen matriks sistemlerde etken maddenin matriksin içinden yüzeyine difüze olarak çözünme ortamına geçtiği varsayılarak elde edilmiştir. Bu sistemlerde çıkışın olduğu yüzey alanı sabit kabul edilmektedir. Homojen matriks sistemlerin uyum gösterdiği Higuchi modeli aşağıdaki eşitlik ile gösterildi (Higuchi, 1961; Higuchi, 1963).

$$\frac{C_r}{C_\infty} = k_H \cdot \sqrt{t}$$

C_∞ : Dengede salınan madde konsantrasyonu (mg/L)

k_H : Higuchi salınım sabiti ($1/\sqrt{\text{dak}}$)

C_r/C_∞ oranı ile zamanın karekökü arasında çizilen grafiğin eğimi k_H sabitini verir. Bu model ilk olarak düzlemsel sistemler için önerilmiş olsa da daha sonra farklı geometriler ve gözenekli sistemlerde de kullanılmıştır (Siepmann ve Peppas 2001; Costa ve Sousa Lobo, 2001).

Korsmeyer-Peppas Modeli; Korsmeyer ve arkadaşlarının geliştirdiği sisteme göre bir polimer sisteminden ilaç salınımı basit bir bağıntı ile tanımlanabilir. Korsmeyer ve Peppas'ın geliştirdiği modelde absorban maddenin salınım mekanizmasını göstermek için $M_t/M_0 < 0.6$ olmalıdır. Geliştirdikleri model aşağıda verildi (Korsmeyer ve ark., 1983; Ritger ve Peppas, 1987).

$$\ln \frac{C_r}{C_\infty} = \ln k_{KP} + n \cdot \ln t$$

k_{KP} : Korsmeyer-Peppas salınım sabiti

n : salınım mekanizmasını gösteren difüzyonal sabit

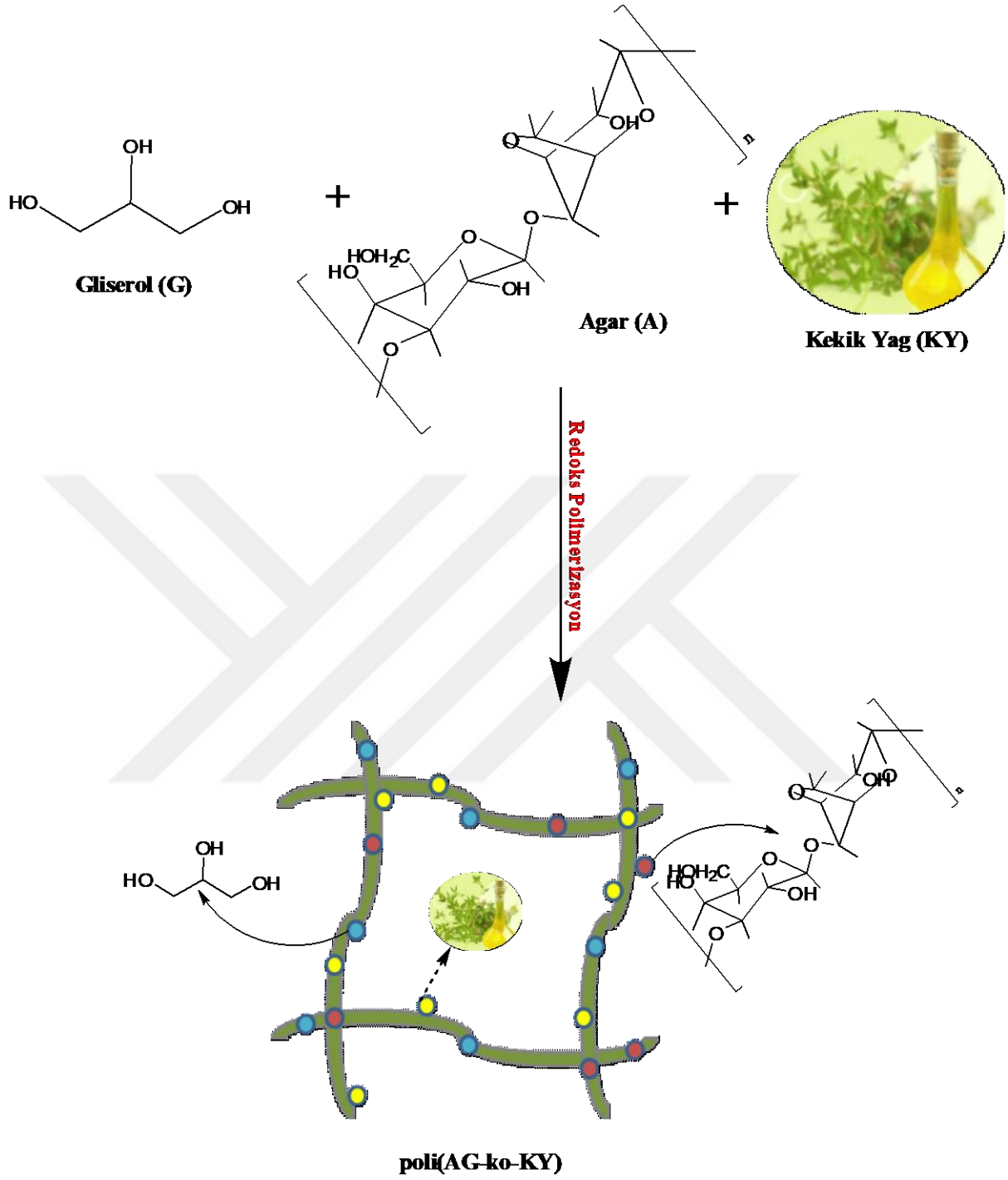
$\ln(C_r/C_\infty)$ 'a karşı $\ln t$ 'nin grafiğe geçirilmesiyle elde edilen doğrunun eğimin değerini ve kayma değeri ise k_{KP} sabitini verir. Eşitlik genellikle, kontrollü salınımı çalışılacak etken madde yüklü malzemenin geometrik şeklinden bağımsız olmak üzere, salının t_n ile doğrusal bir şekilde değiştiği salım eğrilerinin analizi için kullanılır. Kontrollü salınım sistemlerinden elde edilen deneysel verilerin verilen eşitlikte uygulanması ile elde edilen “n” salınım parametresinin değeri salınım mekanizması hakkında bilgi vermektedir. Bu modele göre “n” parametresinin 0.45'e eşit veya küçük olması durumunda salınım mekanizmasının Fick'in difüzyon mekanizmasına uyduğunu (Durum I), $0.45 < n < 0.89$ aralığındaki değerlere sahip olması Fick olmayan (anormal geçiş) difüzyon mekanizmasına uyduğunu, 0.89'a eşit veya büyük olması halinde ise sıfırıncı- derece (Durum II) ve difüzyon mekanizmasına uyduğunu gösterir (Siepmann ve Peppas, 2001; Shi ve ark., 2014).



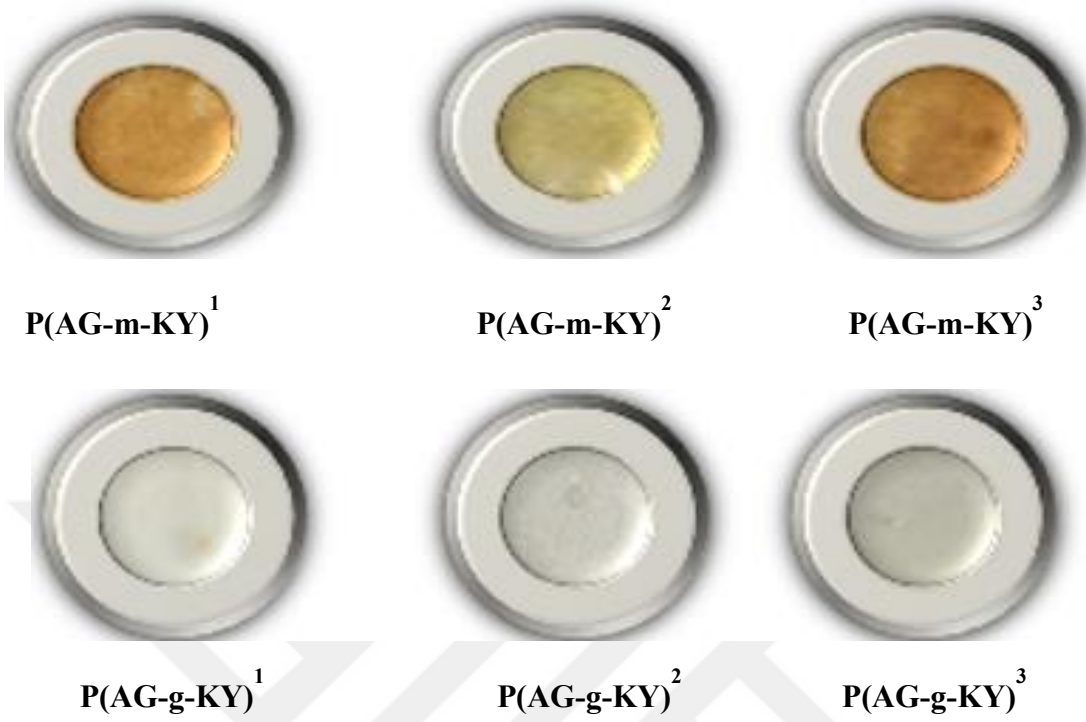
4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. p(AG), p(AG-m), p(AG-g), p(AG-m-KY), p(AG-g-KY) Jel, Hidrojel ve Organo-hidrojelleri

Bu çalışmada sentezlenen jel, hidrojel ve organo-hidrojellerin sentez aşaması Şekil 4.1. de verildi. Agar molekülündeki –NH ve –OH grupları arasındaki güçlü hidrojen bağları ile gliserolün yapısında bulunan –OH grupları arasındaki etkileşim sonucunda p(AG) jeli sentezlendi. Sentez mekanizmasının ikinci aşamasında çapraz bağlayıcı eklenerek elde edilen yapı hidrojel (p(AG-m), p(AG-g)) olarak adlandırıldı. Sentez mekanizmasının son aşamasında ise kekik yağı ve gliserolün yapısında bulunan –OH grupları, agarın yapısındaki –OH grupları ile bağlandı. Aynı zamanda çapraz bağlayıcı ajan eklenerek kekik yağı, agar ve gliserol moleküllerinin çapraz bağlanması sağlandı. Böylece hem hidrojen bağlarını içeren hem de çapraz bağlayıcı içeren bu yapı organo-hidrojel olarak adlandırıldı. Yapıya eklenen kekik yağının miktarı artırılarak hem fiziksel hem de kimyasal bağlar güçlendirildi. İlaç yüklü organo-hidrojellerin sentezinde ise ilaç polimerizasyon karışımına son anda eklendi ve polimerizasyon başlatıldı. Bu ilaçlar organo-hidrojellerin yapısına fiziksel bağlarla bağlandı. Sentezlenen jel, hidrojel ve organo-hidrojellerin yapısal karakterizasyonları şişme testleri, FT-IR analizleri ve biyoyumluluk analizleri ile ayrıca incelendi.



Şekil 4-1 Hidrojel ve organo-hidrojel sentez aşaması

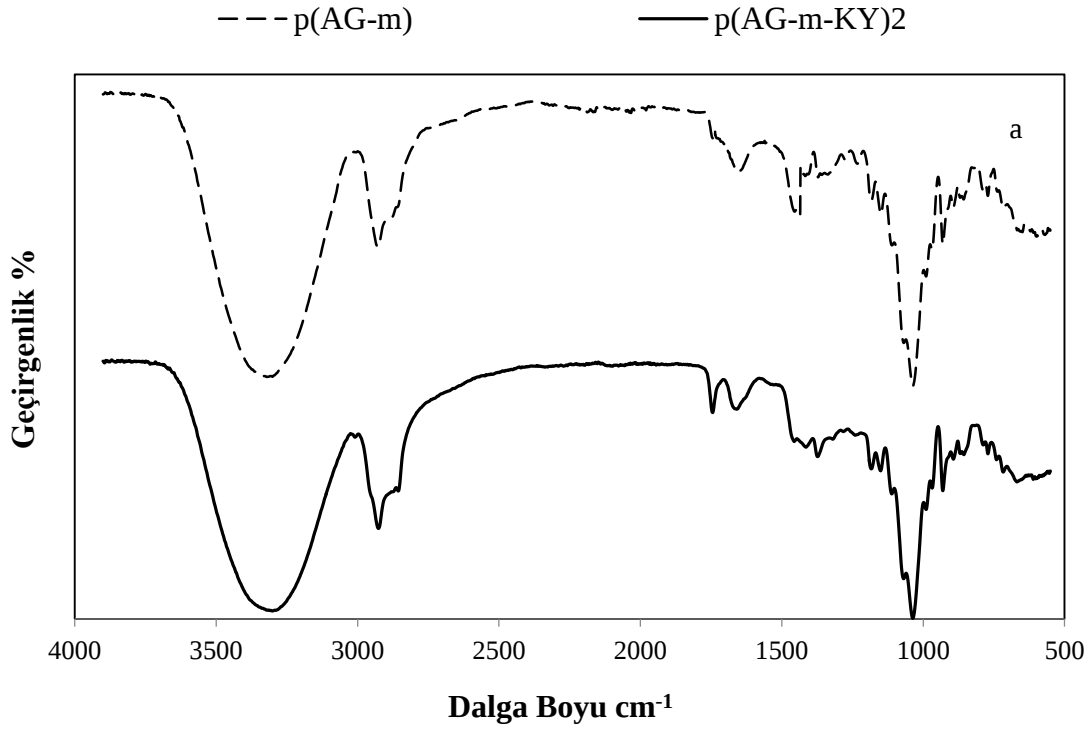


Şekil 4-2. Organo-hidrojellerin dijital görüntüsü

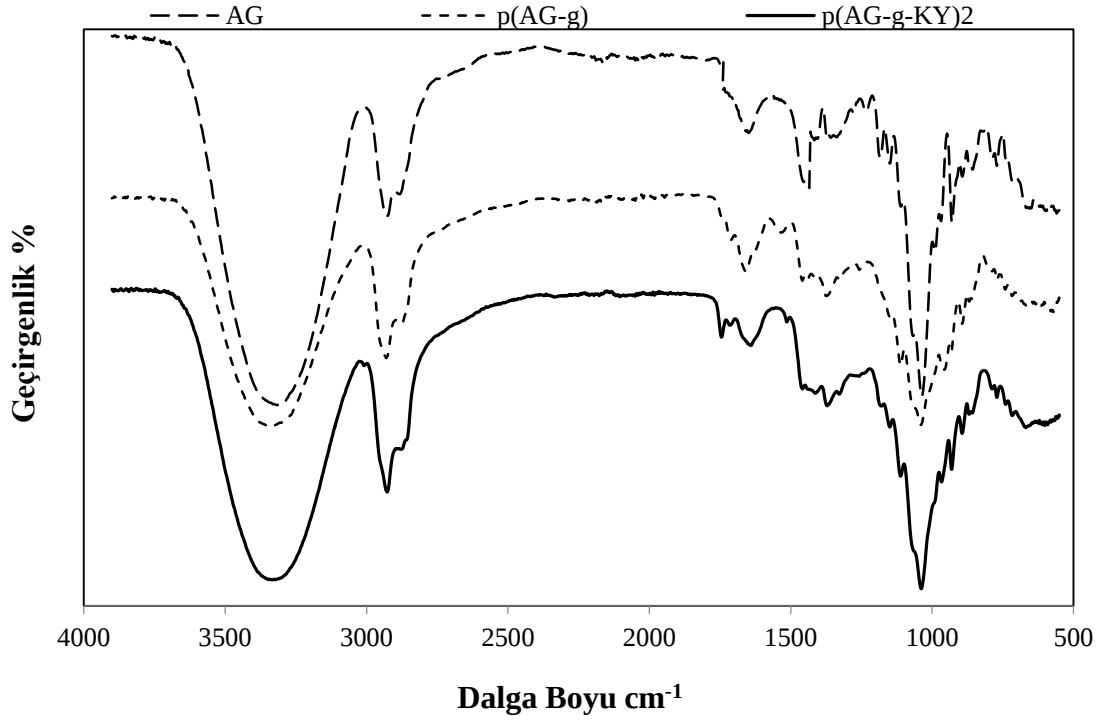
4.2. Jel, Hidrojel ve Organo-hidrojellerin Karakterizasyonu

AG, p(AG-m), p(AG-g) ve organo-hidrojeller emülsiyon ortamında serbest radikal polimerizasyonu ile hazırlandı ve FT-IR spektrumları Şekil 4.3 ve Şekil 4.4'de gösterildi. Elde edilen spektrumlar incelendiğinde 3400 cm^{-1} , 2900 cm^{-1} , 1643 cm^{-1} , 1370 cm^{-1} ve $1070 - 930\text{ cm}^{-1}$ 'de oluşan pikler agar monomerine aittir ve sırasıyla $-\text{OH}$, metoksi grubu, $-\text{NH}$, ester sülfat ve susuz-galaktoz bağlarına karşılık gelir (Samadi ve ark., 2018). Gliserol'e ait karakteristik pikler $3600-3000\text{ cm}^{-1}$, $2923 - 2853\text{ cm}^{-1}$, 1657 cm^{-1} , 1372 cm^{-1} ve 1032 cm^{-1} dalga boylarında gözlemlendi ve bu pikler sırasıyla $-\text{OH}$, $-\text{C-H}$, $-\text{C-C}$, CH ve C-O bağlarına aittir (Danish ve ark., 2016). $2850-3000\text{ cm}^{-1}$, 2958 cm^{-1} , ve 1620 cm^{-1} de gözlenen pikler kekik yağına aittir ve sırasıyla CH gerilme titreşim bantlarına, CH_3 asimetrik stres bandına ve C=C bandı olarak sunulan benzen halkasına bağlı C, H veya O yapılarına karşılık gelir. Organo-hidrojellere ait spektrumlar incelendiğinde yeni bağlar oluştuğu, yapısal çeşitliliğin meydana geldiği ve hidrojen-bağ etkileşiminin arttığı gözlemlendi. Kekik yağı organo-hidrojelin yapısına bağlandıktan sonra, karakteristik

aromatik bileşiklerden ($2922 - 2853 \text{ cm}^{-1}$ ve 1660 cm^{-1} gibi) gelen bağların yüksek yoğunluk sergilediği, tepe noktalarının derinleştiği ve genişlediği tespit edildi. 1742 cm^{-1} , 1381 cm^{-1} , 1051 cm^{-1} dalga boylarında oluşan organo-hidrojellere ait pikler sırasıyla C–O, CH_3 , C–O–C bağlarına karşılık gelir. Organo-hidrojeldeki pikler dikkate alındığında $2922\text{-}2853 \text{ cm}^{-1}$ ve 1653 cm^{-1} 'deki pikin genişlediği ve 1035 cm^{-1} 'deki pik derinliğinin arttığı görüldü. Bu piklerdeki değişiklik kekik yağlının organo-hidrojelin yapısına girdiğini göstermektedir.



Şekil 4-3. p(AG), p(AG-m) ve p(AG-m-TO)² jel, hidrojel ve organo-hidrojellerin FT-IR spektrumu

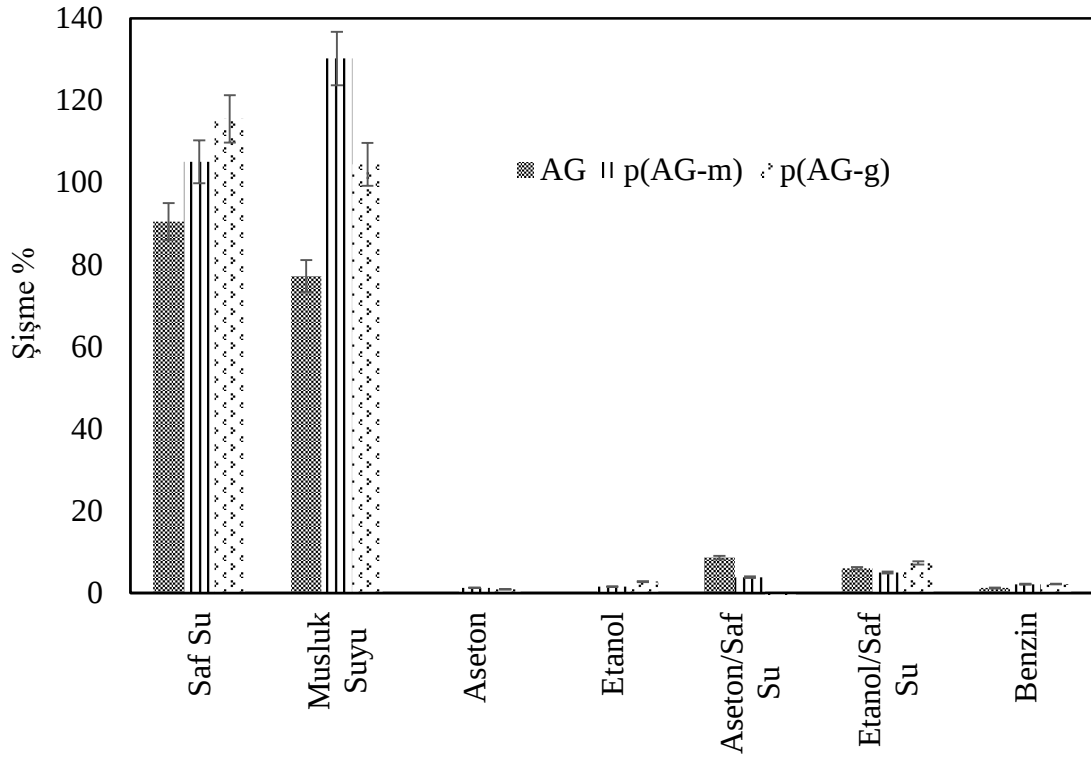


Şekil 4-4. p(AG), p(AG-g) ve p(AG-g-KY)² jel, hidrojel ve organo-hidrojellerin FT-IR spektrumu

4.2.1. Şişme analizi

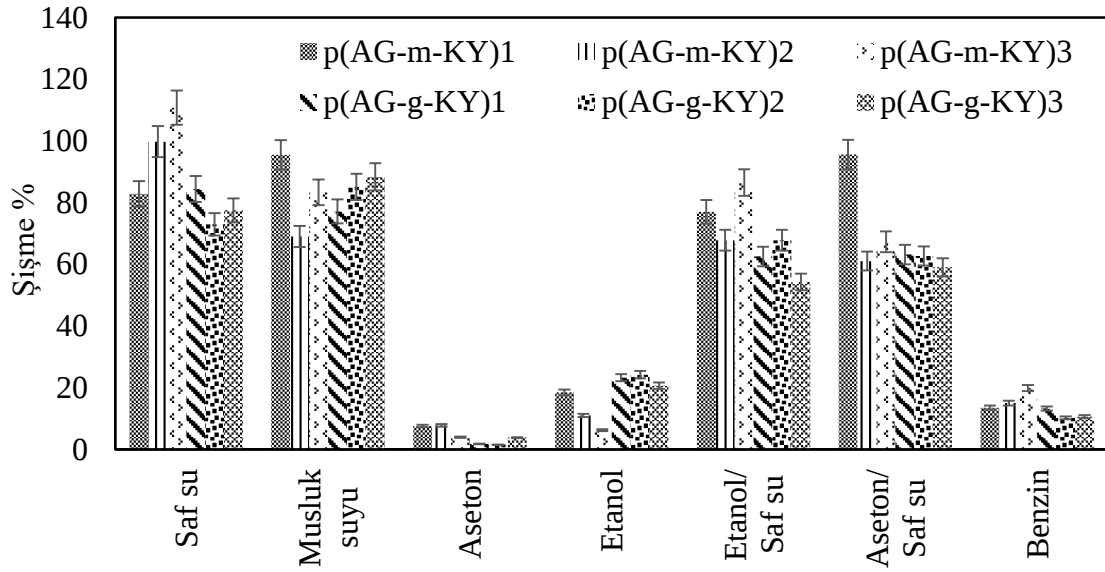
Organo-hidrojellerin yapısal karakterizasyonlarını belirlemek için şişme davranışları en temel yöntemlerden biridir. Farklı çözücü ve farklı pH çözeltilerinde denge şişme değerleri kullanım alanları için önemlidir. Şişme bir polimerin (jel, hidrojel, organojel, organo-hidrojel vs.) ağ yapısının karakteristik bir özelliğidir. Bir organo-hidrojelin şişme kapasitesi; yapısındaki ve çözücüdeki fonksiyonel gruplar arasındaki etkileşim ile belirlenir.

Jel, hidrojel ve organo-hidrojellerin şişme yüzdelerindeki değişiklikler; su-organik çözücü karışımlarında zamanın bir fonksiyonu olarak ölçüldü ve Şekil 4.5- Şekil 4.6'da gösterildi.



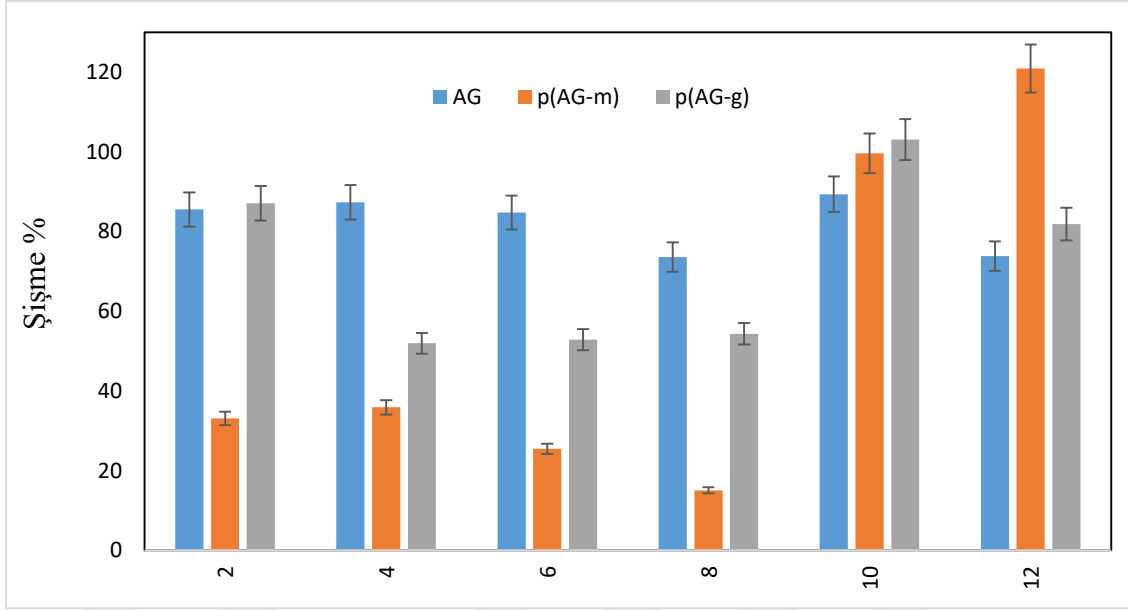
Şekil 4-5. Jel ve hidrojellerin saf su, musluk suyu, aseton, etanol, aseton-saf su, etanol-saf su ve benzin içinde zamana bağlı şişme davranışları (Hacim: 50 mL, Komposit hidrojel miktarı: 0.05 g)

Şekil 4-5 incelendiğinde, jel (AG) ve hidrojellerin (p(AG-m) ve p(AG-g)) aseton, etanol, aseton-saf su, etanol-saf su ve benzin içerisinde benzer şişme davranışları sergiledikleri tespit edildi. Ayrıca Aseton ortamındaki şişme kapasitesinin diğer ortamlardan daha düşük olduğu gözlemlendi. Bu düşüş asetonun hidrofobik özellikte olması ve asetonun molekül yapısındaki alkil gruplarının sayısı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. AG jeli ve p(AG-m) ile p(AG-g) hidrojelleri kendi içlerinde karşılaştırıldığında p(AG-m) hidrojelinin en yüksek şişme kapasitesine sahip olduğu ve musluk suyu ortamında %130 denge şişme değerine ulaştığı görüldü. Zamanın bir fonksiyonu olarak ulaşılan denge şişme değerleri tek tek incelendiğinde en yüksek denge şişme değerine saf su ve musluk suyu ortamlarında ulaşıldığı ve saf su ortamında AG, p(AG-m) ve p(AG-g) için sırasıyla %90, %105 ve %115 olduğu, musluk suyu ortamında AG, p(AG-m) ve p(AG-g) için sırasıyla %77, %130 ve %104 olduğu sonucuna varıldı.



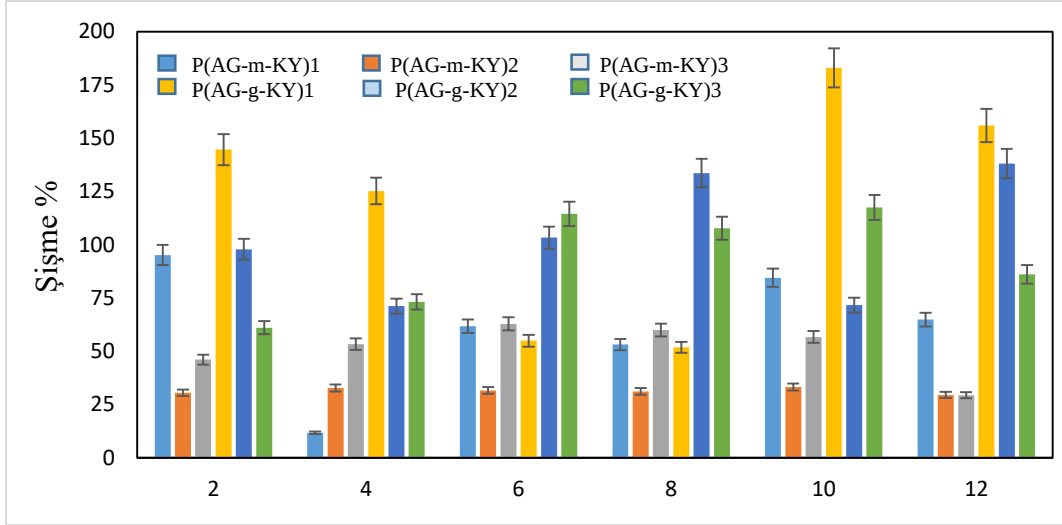
Şekil 4-6 Organo-hidrojellerin saf su, musluk suyu, aseton, etanol, aseton-saf su, etanol-saf su ve benzin içinde zamana bağlı şişme davranışları (Hacim: 50 mL, Komposit hidrojel miktarı: 0.05 g).

Organo-hidrojeller kendi aralarında kıyaslandığında en yüksek şişme kapasitesi %111 ile $p(\text{AG-m-KY})^3$ organo-hidrojelinin saf sudaki şişme değeri iken, en düşük şişme kapasitesi ise %2 ile $p(\text{AG-g-KY})^2$ organo-hidrojelinin aseton ortamındaki şişme değeri olduğu tespit edildi. Organo-hidrojeller yapılarındaki çapraz bağlayıcılar açısından kıyaslandığında tüm şişme ortamlarında benzer davranış sergiledikleri görüldü. Ayrıca yapıya kekik yağı eklendikten sonra denge şişme değerinin saf su, musluk suyu, aseton, etanol, aseton-saf su, etanol-saf su ve benzin ortamlarında dikkate değer bir artış olduğu gözlemlendi. Denge şişme deneyleri sonucunda organo-hidrojellerin hem saf su ve musluk suyunda hemde diğer organik çözücüler içerisinde şişme kabiliyeti sergiledikleri görüldü.



Şekil 4-7 Jel ve hidrojellerin pH'ın bir fonksiyonu olarak şişme davranışları (0.1 M HCl ve 0.1 M NaOH ilavesi) (Hacim: 50 mL, Organo-hidrojel miktarı: 0.05 g)

Jel, hidrojel ve organo-hidrojellerin şişme davranışları pH'ın bir fonksiyonu olarak oda sıcaklığında pH 2 ile pH 12 arasında hazırlanan farklı sıvı ortamlarında ayrıca incelendi. Elde edilen veriler Şekil 4-7 ve Şekil 4-8 de sunuldu. Şekil 4-7 incelendiğinde AG jeli yapısında iyonlaşabilen grup bulunmadığı için ortamın pH değişiminden etkilenmediği görüldü. AG jeli MBA ve GA çapraz bağlayıcıları ile sentezlendikten sonra farklı pH değerlerine karşı duyarlı hale geldiği görüldü. Çapraz bağlanmadan sonra p(AG-m) ve p(AG-g) hidrojellerinin pH 2 ile pH 12 arasında farklı şişme davranışları sergiledikleri ve en yüksek denge şişme değerinin sırasıyla pH 12'de %121'e ve pH 10'da %103'e ulaştığı görüldü.



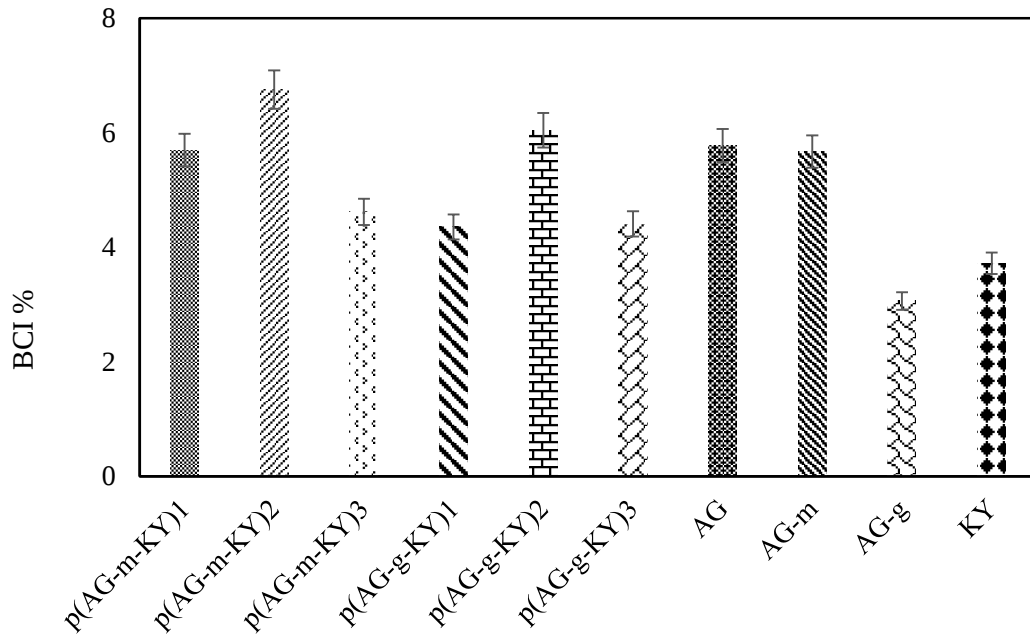
Şekil 4-8 Organo-hidrojellerin pH'ın bir fonksiyonu olarak şişme davranışları (0.1 M HCl ve 0.1 M NaOH ilavesi) (Hacim: 50 mL, Organo-hidrojel miktarı: 0.05 g)

Hidrojellerin yapısına farklı miktarlarda Kekik Yağı eklendiğinde organo-hidrojellerin yapısındaki iyonlaşabilen grupların sayısı arttığı ve dolayısıyla organo-hidrojellerin farklı pH seviyelerine karşı duyarlılıklarının da arttığı tespit edildi. Organo-hidrojeller kendi içlerinde kıyaslandığı zaman MBA ile çapraz bağlı organo-hidrojellerin GA ile çapraz bağlanan organo-hidrojellerden daha düşük denge şişme kapasitesine sahip oldukları görüldü. En yüksek denge şişme değerine %183 ile p(AG-g-KY)¹ organo-hidrojelinin ulaştığı bulundu. Aynı zamanda en düşük denge şişme değerine %12 ile p(AG-m-KY)¹ organo-hidrojelinin ulaştığı bulundu.

4.2.2. Kan pıhtılaşma indeksini

AG ve kekik yağı ile hazırlanan organo-hidrojel hemouyumluluk sonuçları Şekil 4.8'de verilmiştir. AG toksik olmayan bir jeldir. Ortama ilave edilmesi polimerin bu özelliğine herhangi bir zarar vermemiştir ve hemoliz değerleri incelendiğinde hidrojel gibi organo-hidrojellerin de uyumlu olduğu görülmüştür. Bu durum sentezlenen organo-hidrojellerin vücutta kolaylıkla kullanılabileceğini gösterdi (Liu ve ark., 2014) AG, AG-m, AG-g, kekik yağı ve organo-hidrojellerin hemoliz testleri 5 mg/mL jel konsantrasyonunda hesaplandı ve 4.9'de %6 (p(AG-m-KY)¹), %7 (p(AG-m-KY)²), %4 (p(AG-m-KY)³), %4 (p(AG-g-KY)¹), %6 (p(AG-g-KY)²), %4 (p(AG-g-KY)³) olarak gösterildi. 4.9'de (jel, hidrojel, organo-hidrojellere ait şekiller) incelendiğinde

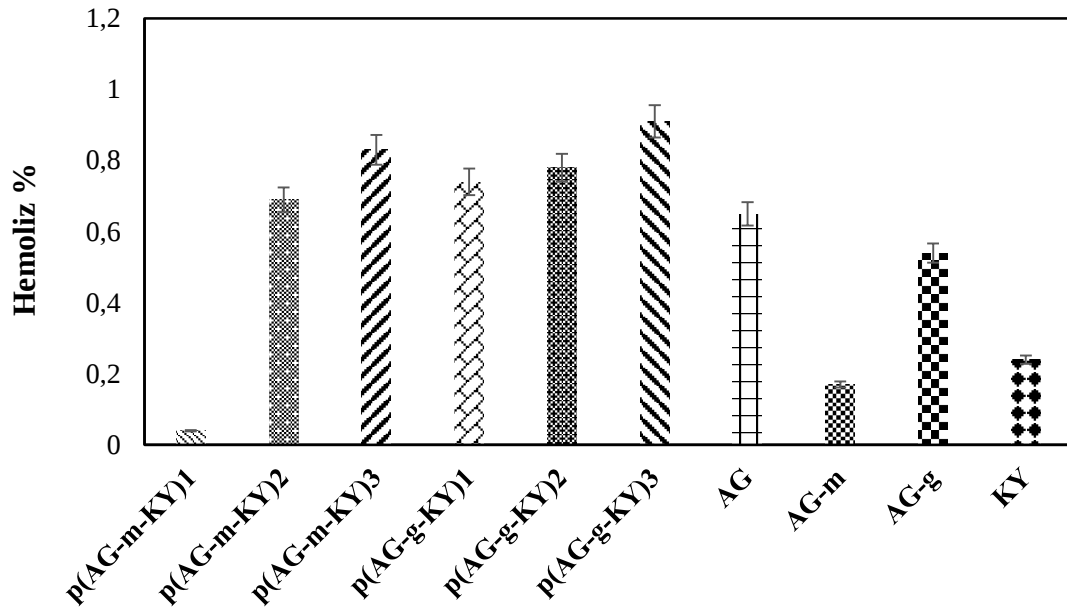
hemoliz yüzdelerinin %5'in altında olduğu görülmektedir. Literatürden elde edilen bilgilere göre hemoliz yüzdesi %10'un altında olan örnekler biyouyumlu, %5'in altında olan örnekler ise hemouyumlu olarak kabul edilir (Liu ve ark., 2014; Belanger ve marois, 2001). Organo-hidrojel kan uyumluluğunu değerlendirmenin başka bir yöntemi, organo-hidrojel kan pıhtılaşma indeksini (BCI) belirlemektir. Kan pıhtılaşma indeksi (BCI), anti-trombojenik aktivitesi olarak da bilinir. Düşük bir BCI değeri, organo-hidrojinin hemostatik özelliğinin arttığını gösterdi. Hemouyumluluk testinin amacı, organo-hidrojinin kanla teması sonucunda kanda hemoliz oluşup oluşmayacağını belirlemektir. Organo-hidrojellerin kan uyumluluğu analiz sonuçları 4.8'de özetlenmiştir. BCI değerlerinin %4 ile %7 arasında değiştiği görülmüştür. Bu değerler, organo hidrojellerin kanla uyumlu olduğu anlamına geliyordu. Bu bilgiler ışığında sentezlenen tüm organo-hidrojeller hemouyumluydu ve vücut içinde kullanılabilirdi.



Şekil 4-9 Jel, hidrojel ve organo-hidrojellerin kan uyumluluk analizleri

4.2.3. Hemoliz testi

Yapılan çalışmalardan elde edilen bilgilere göre hemoliz değerleri %10'dan daha az olan örnekler biyoyoumlu, %5'ten daha az olan örnekler ise hemouyoumludur. (Liu ve ark., 2014; Belanger ve Marois, 2001). Jel, hidrojel ve organo-hidrojellerin hemoliz analiz sonuçları Şekil 4.10'da verildi. Hemoliz değerleri incelendiğinde polimerin ortama eklendiği zaman kan hücrelerine herhangi bir zararı olmadığı gözlemlendi. Bu durum organo-hidrojellerin vücutta kullanımını kolaylaştırabilir. AG, AG-m, AG-g, KY ve organo-hidrojellerin hemoliz testleri 5mg/mL jel, hidrojel ve organo-hidrojellerin konsantrasyonunda hesaplandı ve Şekil 4.10 incelendiğinde %0.04 ($p(\text{AG-m-KY})^1$) %0.69 ($p(\text{AG-m-KY})^2$), %0.83 ($p(\text{AG-m-KY})^3$), %0.74 ($p(\text{AG-g-KY})^1$), %0.78 ($p(\text{AG-g-KY})^2$), %0.91 ($p(\text{AG-g-KY})^3$) olduğu gösterildi. Dolayısıyla hemoliz değerlerinin %5'in altında olduğu gözlemlenmiştir. Bu veriler sentezlene organo-hidrojellerin biyoyoumlu olduğunu göstermektedir.



Şekil 4-10 Jel, hidrojel ve organo-hidrojellerin hemoliz analizleri

4.2.4. Antioksidan analizi

Doğal antioksidanlar bitkiler tarafından doğal olarak üretilir. Vitaminler, fenoller, glutatyon, flavonoidler ve karotenoidler doğal antioksidanların örnekleridir. Bu antioksidanlar bitkisel kökenlidir ve serbest radikal inhibitörleri, peroksit parçalanmaları, enzim inhibitörleri ve singlet ve triplet oksijen gidericiler olarak davranırlar. Uçucu yağ bileşenleri arasında yer alan timol ve karvakrol taşıyan kekik türleri yaygın olarak kullanılır. Karvakrol ve timol ile ilgili çalışmalarda her iki maddenin de güçlü antioksidan, anti bakteriyel ve anti bakteriyel özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir. Bu özelliklerin yanı sıra ayrıca antifungal, anti mikrobiyal ve böcek öldürücü aktivitelere de sahip olduğu bilinir.

Çizelge 4.1. Toplam Fenol içerik değerleri

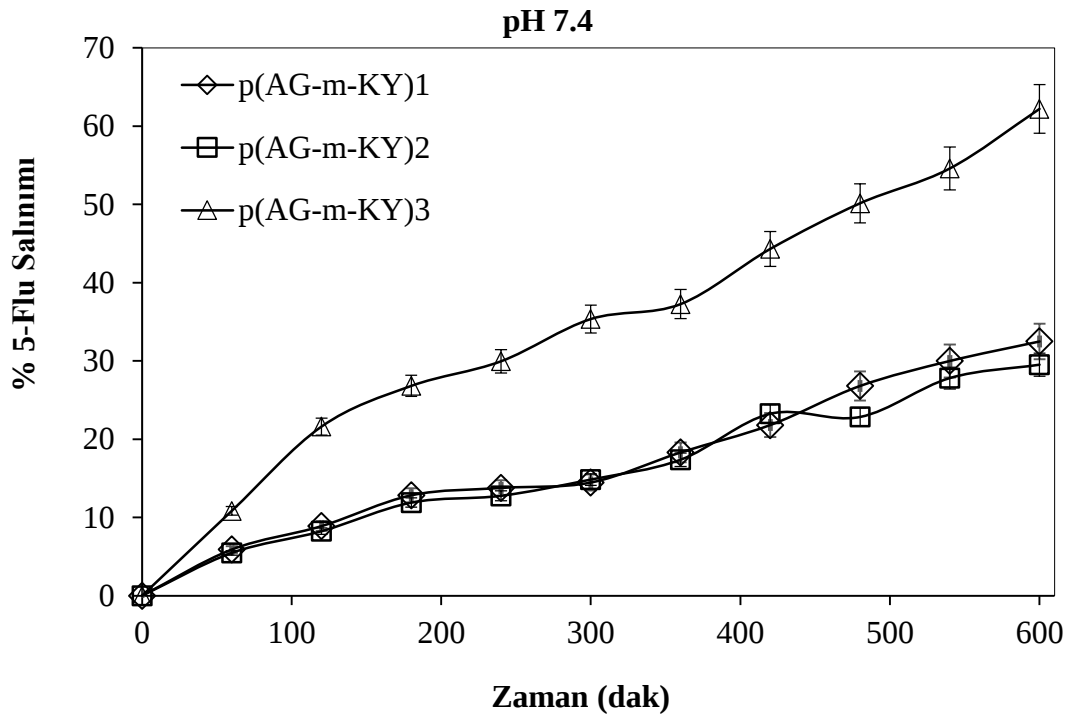
Substance	Toplam fenol (mg)
Organo-hidrojel	
p(AG-m-KY) ¹	2596
p(AG-m-KY) ²	2485
p(AG-m-KY) ³	2957
p(AG-g-KY) ¹	2641
p(AG-g-KY) ²	1707
p(AG-g-KY) ³	3333
Yağ	
Kekik Yağı	6918

Jellerin ve hidrojellerin antioksidan testleri incelendiğinde herhangi bir anti oksidan aktiviteye sahip olmadıkları görülmüştür. Çizelge 4.3'te görüldüğü gibi organo-hidrojellerin yapısına kekik yağı eklendiğinde, organo-hidrojellerin anti oksidan özelliklerinin arttığı gözlemlenmiştir.

4.2.5. 5-Flu ve parol salınımı

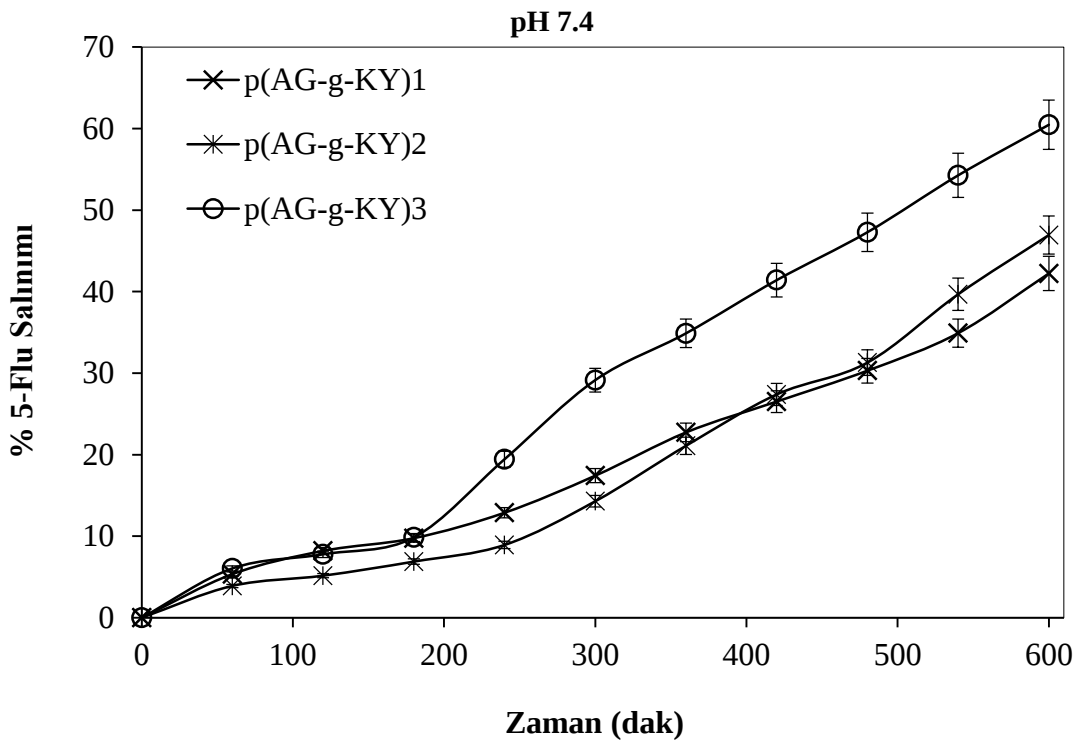
İlaç yüklü jel, hidrojel ve organo-hidrojellerin salım deneyleri vücut sıcaklığında (37.5°C), 5-Fu için pH 7.4'de ve parasetamol için farklı pH değerlerinde (2, 5, 7.4, 8) ayrı

ayrı yapıldı. Sentezlenen jel, hidrojel ve organo-hidrojellerin ilaç salınım destek materyali olarak kullanılabilirliğini araştırmak için; kanser tedavisinde kullanılan 5-Flu ve ağrı kesici özelliği olan parasetamol model ilaç olarak seçildi. Şekil 4.11 ve Şekil 4.12’de zamanın bir fonksiyonu olarak 37.5°C sıcaklıkta pH 7.4’de organo-hidrojellerden salınan 5-Flu miktarlarının eğrileri verilmiştir. Şekil 4.11 ve Şekil 4.12 incelendiğinde konsantrasyon farkından dolayı tüm organo-hidrojellerden 5-Flu ilaç salınım hızlarının başlangıçta hızlı gerçekleştiği ve yaklaşık 600 dakikadan sonra yavaşladığı görüldü. $p(AG-m-KY)^1$, $p(AG-m-KY)^2$, $p(AG-m-KY)^3$, $p(AG-g-KY)^1$, $p(AG-g-KY)^2$ ve $p(AG-g-KY)^3$ organo-hidrojellerinin en yüksek kümülatif 5-Flu ilaç salınım miktarlarına sırasıyla 4320, 5760, 5760, 2880, 5760 ve 2880’inci dakikada ulaştığı ve bu değerlerin sırasıyla % 51.4, % 47.4, %84.3, %49.4, %58.6 ve %73.3 olduğu bulundu (Çizelge 4.3). İlaç yüklü AG jeli, $p(AG-m)$ ve $p(AG-g)$ hidrojellerinin en yüksek kümülatif 5-Flu ilaç salınım miktarlarına ise sırasıyla 480, 2100 ve 1440’inci dakikada ulaştığı ve sırasıyla %0.7, %0.7 ve %0.8 olduğu bulundu. Elde edilen sonuçlar incelendiğinde yapıya kekik yağı eklendikten sonra ilaç salınım miktarının arttığı görüldü. Bu durum kekik yağı eklendikten sonra yapıya yeni fonksiyonel grupların katılması ve salınım davranışını olumlu yönde etkileyerek salınımın artmasına neden olduğu ile açıklanabilir.



Şekil 4-11 5-Flu yüklü Organo-hidrojellerden pH 7.4’de ilaç salım davranışları

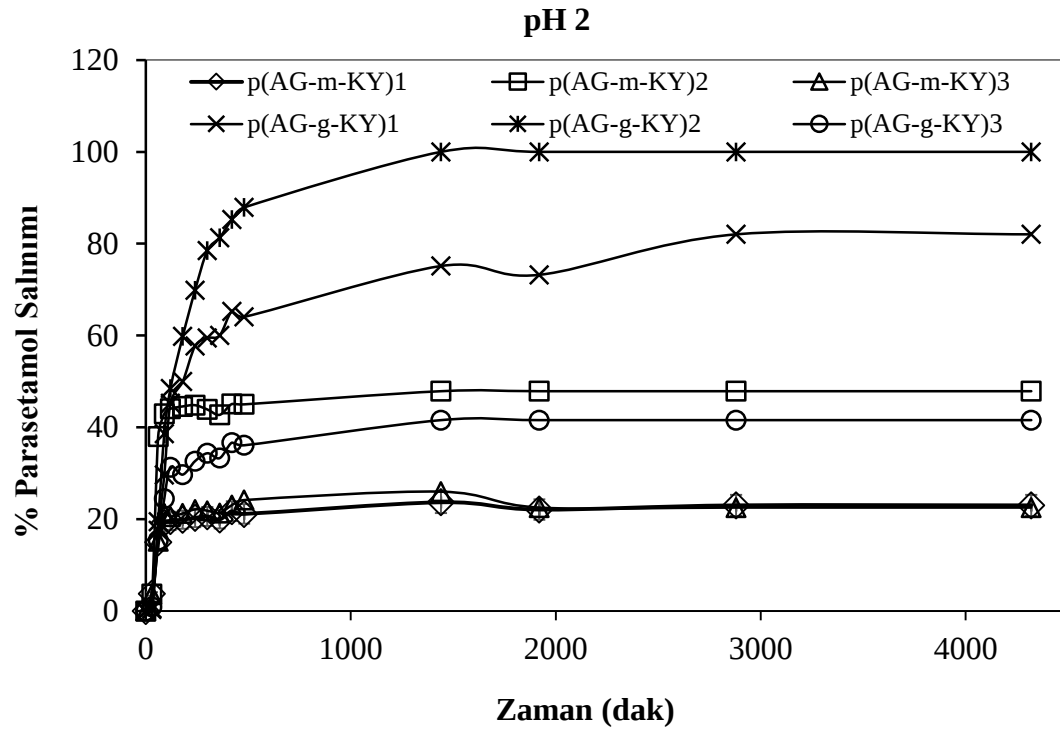
Şekil 4-13-Şekil 4-16'da zamanın bir fonksiyonu olarak 37.5°C sıcaklıkta farklı pH ((2, 5, 7.4, 8) değerlerinde organo-hidrojellerden salınan Parasetamol miktarlarının eğrileri verilmiştir. Şekil 4-12 konsantrasyon farkından dolayı tüm organo-hidrojellerden Parasetamol ilaç salınım hızlarının başlangıçta hızlı gerçekleştiği ve yaklaşık 600 dakikadan sonra yavaşladığı görüldü. $p(AG-m-KY)^1$, $p(AG-m-KY)^2$, $p(AG-m-KY)^3$, $p(AG-g-KY)^1$, $p(AG-g-KY)^2$ ve $p(AG-g-KY)^3$ organo-hidrojellerinin en yüksek kümülatif Parasetamol ilaç salınım miktarlarına sırasıyla, 1920, 2880, 1920, 2880, 1440 ve 2880'inci dakikada ulaştığı ve bu değerlerin sırasıyla pH 7.4'de % 34.2, pH 7.4'de % 70.8, pH 8'de %46.5, pH 7.4'de %89.8, pH 2'de %100 ve pH 7.4'de %89.8 olduğu bulundu. İlaç yüklü AG jeli, $p(AG-m)$ ve $p(AG-g)$ hidrojellerinin en yüksek kümülatif Parasetamol ilaç salınım miktarlarına ise sırasıyla 2880, 2100 ve 1080'inci dakikada ulaştığı ve sırasıyla pH 8'de %8.1, pH 5'de %4.4 ve pH 2'de %8.2 olduğu bulundu. Elde edilen sonuçlar incelendiğinde yapıya kekik yağı eklendikten sonra parasetamol ilaç salınım miktarının arttığı görüldü. Kekik yağı miktarı açısından ilaç salınım miktarları karşılaştırıldığında 0.2 mL ekelenen kekik yağı ile hazırlanan organo-hidrojellerin en yüksek salınım değerlerine sahip olduğu tespit edildi.



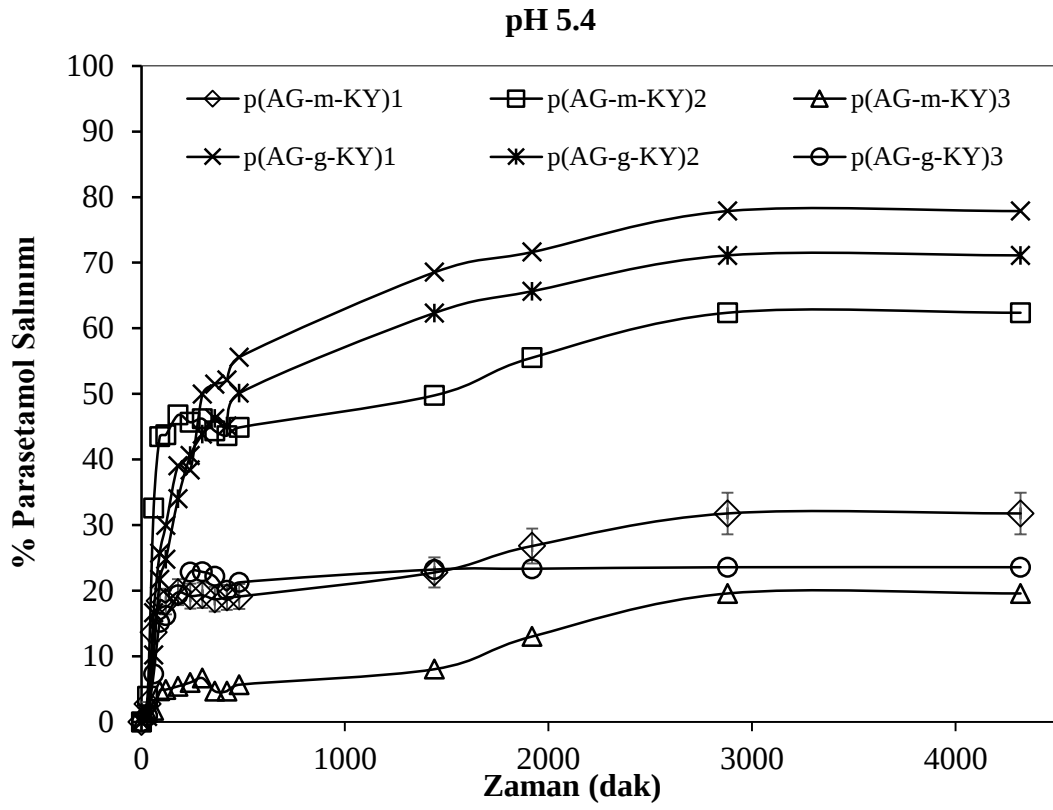
Şekil 4-12 5-Flu yüklü Organo-hidrojellerden pH 7.4'de ilaç salım davranışları

Çizelge 4-2 pH 7.4'te organo-hidrojelilerin 5-Fu % salınım değerleri

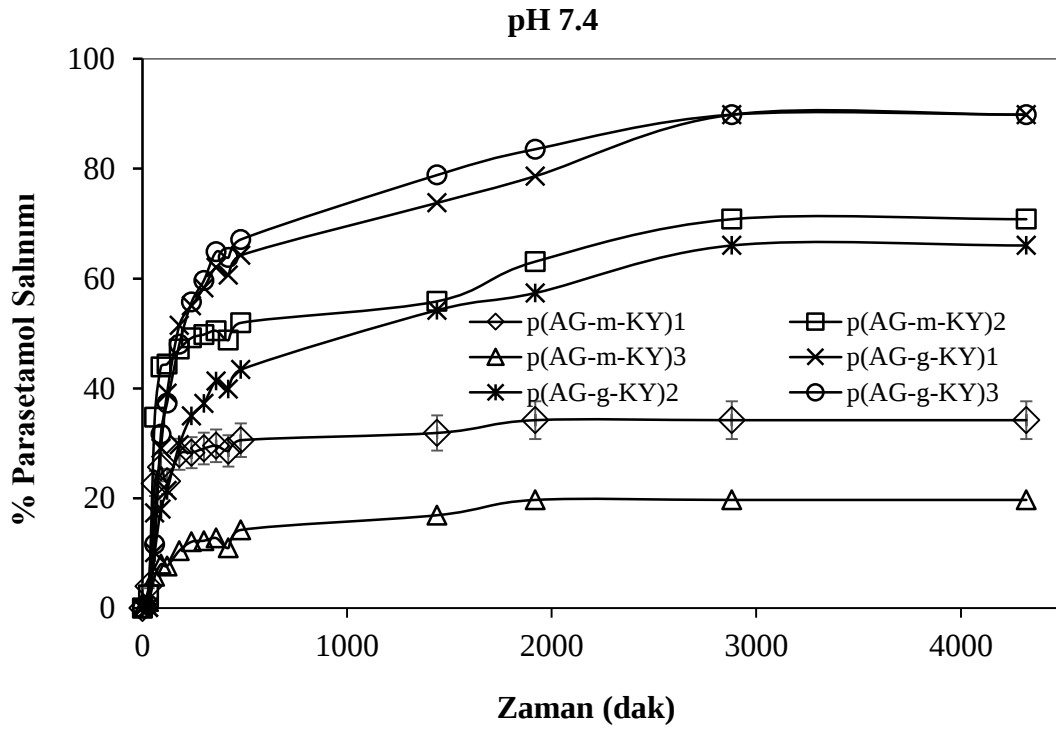
Organo-hidrojeller	pH 7.4 Salınım %
p(AG-m-KY) ¹	51.36
p(AG-m-KY) ²	47.38
p(AG-m-KY) ³	84.25
p(AG-g-KY) ¹	49.38
p(AG-g-KY) ²	58.60
p(AG-g-KY) ³	73.33



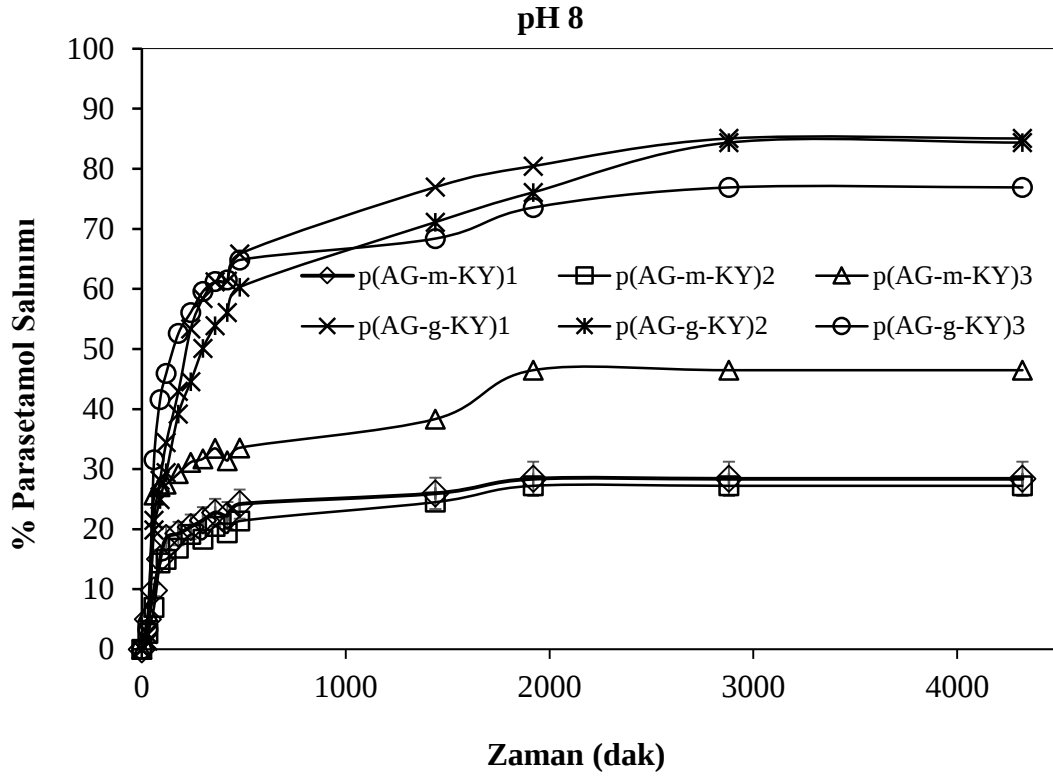
Şekil 4-13 Organo-hidrojellerin pH 2 ortamındaki parasetamol salınım davranışları



Şekil 4-14 Organo-hidrojellerin pH 5.4 ortamındaki parasetamol salınım davranışları



Şekil 4-15 Organo-hidrojellerin pH 7.4 parasetamol salınım davranışları



Şekil 4-16 Organo-hidrojellerin pH 8 parasetamol salınım davranışları

4.2.6. 5-Flu ve praol salınım kinetiği

Kontrollü ilaç salınım sistemleri karmaşık ve kompleks bir yapıya sahiptir. Bu yüzden ilaç salınımının tek matematiksel modelleme ile açıklanması beklenemez. Jel, hidrojel ve organo-hidrojellerden 5-Flu ve parasetamol ilaçlarının salınım mekanizmasının aydınlatılması amacı ile Sıfırıncı Derece Kinetik Model, Birinci Derece Kinetik Model, Higuchi Modeli ve Korsmeyer-Peppas Modeli deneysel verilere uygulandı

Çizelge 4.3. İlaç salınımının matematiksel modelleri

Model	Matematiksel İfade	Kod
Sıfırıncı Derece Kinetik Model	$C_r = C_0 - k_0 \cdot t$	SDM
Birinci derece Kinetik Model	$\ln C_r = \ln C_0 - k_1 \cdot t$	BDM
Higuchi Modeli	$\frac{C_r}{C_\infty} = k_H \cdot \sqrt{t}$	HM
Korsemeyer-Peppas Model	$\ln \frac{C_r}{C_\infty} = \ln k_{KP} + n \cdot \ln t$	KPM

C_r : t zamanda salınan madde konsantrasyonu (mg/L); C_0 : Maddenin çözelti ortamındaki başlangıç konsantrasyonu (mg/L) ($C_0 = 0$ 'dır); k_0 : Sıfırıncı derece salım sabiti (mg/(L*dak)); t: Zaman (dak), k_1 : Birinci derece salım sabiti (1/dak); C_∞ : Dengede salınan madde konsantrasyonu (mg/L); k_H : Higuchi salım sabiti (1/√dak); k_{KP} : Korsemeyer-Peppas salım sabiti; n: Salım mekanizmasını gösteren difüzyonal sabit

Sıfırıncı Derece Kinetik Model, Birinci Derece Kinetik Model, Higuchi Modeli ve Korsmeyer-Peppas Modellerinin matematiksel ifadeleri ve kodları Çizelge 4.2'de detaylı bir şekilde verildi. Verilen matematiksel ifadelere göre gerekli hesaplamalar yapıldı ve Çizelge 4.4'te ki veriler elde edildi.

pH 7.4'de elde edilen 5-Flu ilaç salınım verilerine uygulanan kinetik modellere ait salınım parametreleri Çizelge 4.2'de verildi. Çizelge incelendiğinde organo-hidrojellerin 5-Flu ilaç salınım davranışlarının Higuchi ve Korsemeyer-Peppas Modellerine uyduğu sonucuna varıldı. Çizelge incelendiğinde jel ve hidrojellerin 5-Flu ilaç salınım davranışlarının ise Higuchi Modeline uyduğu görüldü.

MBA ile çapraz bağlı organo-hidrojeller için Korsemeyer-Peppas Modelinin belirlediği salım mekanizmasını gösteren difüzyonal sabit (n) değerleri Çizelge 4.2'de gösterildiği gibi 0.6 ile 0.9 aralığında değiştiği tespit edildi. 0.45'den küçük n değerlerinde Fickian difüzyon mekanizmasının etkili olduğu ve suyun difüzyon süresinin hidrojinin gevşeme süresinden daha büyük olduğu ve salınımın şişme kontrollü olduğu sonucuna ulaşılabilir. Fickian (anormal) olmayan bir difüzyon mekanizmasında ise n değerleri 0.45 ile 0.89 arasında değişir ve bu değerler 5-Flu salınım mekanizmasının hem difüzyon hemde erozyon ile birlikte gerçekleştiğine işaret eder. GA ile çapraz bağlı organo-hidrojeller için Korsemeyer-Peppas Modelinin belirlediği salınım mekanizmasını gösteren difüzyonal sabit (n) değerleri Çizelge 4.2'de gösterildiği gibi 1.3 ile 1.7 aralığında değiştiği tespit edildi. n değerinin 0.89'a eşit veya büyük olması durumunda

ise 5-Flu ilaç salınımının sıfırıncı-derece (Durum II) ve difüzyon mekanizmasına uyduğunu gösterir (Erşen Dudu, 2018).

Çizelge 4.4. 5-Flu salınım kinetiği ve mekanizması

p(AG-m-KY)¹		pH 7.4	p(AG-g-KY)¹		pH 7.4
Sıfırıncı Derece Kinetik	Co	7.174	Sıfırıncı Derece Kinetik	Co	2.113
	k _o	-0.007		ko	-0.014
	R ²	0.716		R ²	0.658
Birinci Derece Kinetik	Co	3.160	Birinci Derece Kinetik	Co	1.668
	k ₁	-0.003		k ₁	-0.001
	R ²	0.957		R ²	0.597
Higuchi	kh	0.037	Higuchi	kh	0.416
	R ²	0.993		R ²	0.977
	n	0.768		N	8.578
Korsemeyer-Peppas	kkp	238.317	Korsemeyer-Peppas	kkp	-1.328
	R ²	0.941		R ²	0.993
p(AG-m-KY)²		pH 7.4	p(AG-g-KY)²		pH 7.4
Sıfırıncı Derece Kinetik	Co	5.110	Sıfırıncı Derece Kinetik	Co	2.143
	k _o	-0.013		ko	-0.004
	R ²	0.794		R ²	0.831
Birinci Derece Kinetik	Co	6.405	Birinci Derece Kinetik	Co	1.474
	k ₁	-0.001		k ₁	-0.002
	R ²	0.695		R ²	0.575
Higuchi	kh	0.048	Higuchi	kh	0.345
	R ²	0.998		R ²	0.987
	n	0.611		N	10.982
Korsemeyer-Peppas	kkp	93.065	Korsemeyer-Peppas	kkp	-1.668
	R ²	0.856		R ²	0.990
p(AG-m-KY)³		pH 7.4	p(AG-g-KY)³		pH 7.4
Sıfırıncı Derece Kinetik	Co	7.916	Sıfırıncı Derece Kinetik	Co	0.496
	k _o	-0.020		ko	-0.006
	R ²	0.742		R ²	0.953
Birinci Derece Kinetik	Co	9.705	Birinci Derece Kinetik	Co	1.132
	k ₁	-0.001		k ₁	-0.004
	R ²	0.574		R ²	0.882
Higuchi	kh	0.032	Higuchi	kh	0.327
	R ²	0.890		R ²	0.960
	n	0.874		n	9.229
Korsemeyer-Peppas	kkp	362.709	Korsemeyer-Peppas	kkp	-1.428
	R ²	0.949		R ²	0.965

Farklı pH değerlerinde elde edilen parasetamol ilaç salınım verilerine uygulanan kinetik modellere ait salınım parametreleri Çizelge 4.3’de verildi. Çizelge incelendiğinde organo-hidrojellerin parasetamol ilaç salınım davranışlarının Higuchi ve Korsemeyer-Peppas Modellerine uyduğu sonucuna varıldı. Çizelge incelendiğinde jel ve hidrojellerin Parasetamol ilaç salınım davranışlarının ise Higuchi Modeline uyduğu görüldü. MBA ile çapraz bağlı organo-hidrojeller için Korsemeyer-Peppas Modelinin belirlediği

parasetamol salınım mekanizmasını gösteren difüzyonal sabit (n) değerleri Çizelge 4.3’de gösterildiği gibi 0.034 ile 0.4 aralığında değiştiği tespit edildi.

Çizelge 4.5. Parasetamol salınım kinetiği ve mekanizması

p(AG-m-KY)1		pH 2	pH 5.4	pH 7.4	pH 8
Sıfırıncı Derece Kinetik	Co	0.001	0.001	0.002	0.002
	k_o	-2.000	-5.000	-7.400	-8.000
	R²	0.442	0.789	0.514	0.584
Birinci Derece Kinetik	Co	3.845	3.453	197.039	37.607
	k₁	0.000	0.000	-0.001	-0.001
	R²	0.394	0.836	0.660	0.582
Higuchi	kh	0.017	0.010	0.017	0.017
	R²	0.738	0.817	0.821	0.821
	n	0.132	0.135	0.114	0.255
Korsemeier-Peppas	k_{kp}	2.357	3.536	2.326	6.014
	R²	0.674	0.730	0.863	0.896
p(AG-m-KY)2		pH 2	pH 5.4	pH 7.4	pH 8
Sıfırıncı Derece Kinetik	Co	9.053	8.670	8.468	3.292
	k_o	-0.001	0.000	-0.001	-0.001
	R²	0.829	0.486	0.797	0.590
Birinci Derece Kinetik	Co	6501.577	8.307	8.510	19.502
	k₁	-0.002	0.000	0.000	-0.001
	R²	0.724	0.496	0.502	0.647
Higuchi	kh	0.015	0.007	0.013	0.017
	R²	0.709	0.793	0.901	0.821
	n	0.034	0.062	0.105	0.199
Korsemeier-Peppas	k_{kp}	1.305	1.938	2.615	4.529
	R²	0.666	0.636	0.930	0.939
p(AG-m-KY)3		pH 2	pH 5.4	pH 7.4	pH 8
Sıfırıncı Derece Kinetik	Co	0.523	0.549	2.946	0.703
	k_o	-0.007	-0.002	-0.010	-0.005
	R²	0.523	0.479	0.540	0.757
Birinci Derece Kinetik	Co	3.208	1.460	137.099	4.708
	k₁	0.000	-0.001	-0.002	-0.001
	R²	0.118	0.493	0.552	0.681
Higuchi	kh	0.017	0.015	0.011	0.014
	R²	0.807	0.843	0.795	0.885
	n	0.053	0.430	0.156	0.156
Korsemeier-Peppas	k_{kp}	1.372	41.087	1.494	9.642
	R²	0.535	0.768	0.954	0.919

Çizelge 4.6. Parasetamol salınım kinetiği ve mekanizması

p(AG-g-KY)1		pH 2	pH 5.4	pH 7.4	pH 8
Sıfırıncı Derece Kinetik	Co	3.436	2.480	3.196	2.911
	k _o	-0.024	-0.021	-0.024	-0.025
	R ²	0.755	0.853	0.775	0.856
Birinci Derece Kinetik	Co	7.681	6.031	793.46	1869.077
	k ₁	-0.001	-0.001	-0.001	-0.007
	R ²	0.358	0.496	0.458	0.599
Higuchi	kh	0.022	0.849	0.016	0.015
	R ²	0.824	0.018	0.822	0.806
	n	0.454	0.365	0.425	0.573
Korsemeyer-Peppas	kkp	18.324	14.127	17.224	36.318
	R ²	0.893	0.916	0.896	0.885
p(AG-g-KY)2		pH 2	pH 5.4	pH 7.4	pH 8
Sıfırıncı Derece Kinetik	Co	10.829	5.748	5.013	6.975
	k _o	-0.006	-0.005	-0.004	-0.005
	R ²	0.522	0.674	0.681	2.911
Birinci Derece Kinetik	Co	9.951	6.415	1940.692	150.4
	k ₁	-0.001	0.000	-0.005	0.000
	R ²	0.358	1.859	7.571	0.681
Higuchi	kh	0.018	0.829	0.019	0.019
	R ²	0.730	0.019	0.777	0.777
	n	0.307	0.348	0.357	0.280
Korsemeyer-Peppas	kkp	8.775	13.250	16.182	9.574
	R ²	0.889	0.899	0.891	0.926
p(AG-g-KY)3		pH 2	pH 5.4	pH 7.4	pH 8
Sıfırıncı Derece Kinetik	Co	2.220	2.303	1.316	3.808
	k _o	-0.134	-0.029	-0.008	-0.024
	R ²	0.662	0.846	0.642	0.716
Birinci Derece Kinetik	Co	6.041	3.781	150.415	41357.125
	k ₁	0.000	0.000	-9.351	-0.003
	R ²	0.622	0.309	0.681	0.743
Higuchi	kh	0.030	0.399	0.018	0.018
	R ²	0.985	0.006	0.749	0.749
	n	0.167	0.148	0.296	0.195
Korsemeyer-Peppas	kkp	3.245	2.013	2.349	1.257
	R ²	0.853	0.606	0.874	0.926

GA ile çapraz bağlı organo-hidrojeller için Korsemeyer-Peppas Modelinin belirlediği parasetamol salınım mekanizmasını gösteren difüzyonal sabit (n) değerleri Çizelge 4.3’de gösterildiği gibi 0.15 ile 0.58 aralığında değiştiği tespit edildi.



5. SONUÇLAR

Bu çalışmada agar ve gliserol kullanılarak AG jeli, AG jeline Gluteraldehit ve Metilenbisakrilamit çapraz bağlayıcıları eklenerek p(AG-g) ve p(AG-m) hidrojenleri sentezlendi. Sentezlenen hidrojenlere farklı miktarlarda Kekik Yağı eklenerek serbest radikal katılma polimerizasyonu yöntemi ile organo-hidrojenler sentezlendi. Organo-hidrojenler; p(AG-g-KY)¹, p(AG-g-KY)², p(AG-g-KY)³, p(AG-m-KY)¹, p(AG-m-KY)², p(AG-m-KY)³ olarak adlandırıldı. Hazırlanan jel, hidrojen ve bu altı organo-hidrojenin biyomedikal alanında kullanılabilirliği araştırıldı.

Zamanın bir fonksiyonu olarak şişme deneyleri saf su, musluk suyu, aseton, etanol, aseton-saf su, etanol-saf su ve benzin gibi yedi farklı ortamda gerçekleştirildi. AG jeli ve p(AG-m) ile p(AG-g) hidrojenleri kendi içlerinde karşılaştırıldığında p(AG-m) hidrojeninin en yüksek şişme kapasitesine sahip olduğu ve musluk suyu ortamında %130 denge şişme değerine ulaştığı görüldü. Organo-hidrojenler kendi aralarında kıyaslandığında en yüksek şişme kapasitesi %111 ile p(AG-m-KY)³ organo-hidrojeninin saf sudaki şişme değeri iken, en düşük şişme kapasitesi ise %2 ile p(AG-g-KY)² organo-hidrojeninin aseton ortamındaki şişme değeri olduğu tespit edildi.

Farklı pH değerlerindeki şişme deneylerinde, AG jelinin non-iyonik özelliğinden dolayı pH değişiminden etkilenmediği ancak yapısına çapraz bağlayıcılar ve Kekik Yağı eklendikten sonra iyonlaşabilen grup sayısı arttığından farklı pH değerlerine karşı duyarlı hale geldiği gözlemlendi. Çapraz bağlanmadan sonra p(AG-m) ve p(AG-g) hidrojenlerinin pH 2 ile pH 12 arasında farklı şişme davranışları sergiledikleri ve en yüksek denge şişme değerinin sırasıyla pH 12’de %121’e ve pH 10’da %103’e ulaştığı görüldü. Organo-hidrojenler kendi içlerinde kıyaslandığı zaman MBA ile çapraz bağlı organo-hidrojenlerin GA ile çapraz bağlanan organo-hidrojenlerden daha düşük denge şişme kapasitesine sahip oldukları görüldü. En yüksek denge şişme değerine %183 ile p(AG-g-KY)¹ organo-hidrojeninin ulaştığı bulundu. Aynı zamanda en düşük denge şişme değerine %12 ile p(AG-m-KY)¹ organo-hidrojeninin ulaştığı bulundu.

Hemoliz, kan pıhtılaşması ve antioksidan analizleri sonucunda, organo-hidrojenlerin kan uyumluluğuna ve antioksidan özelliklere sahip olduğu belirlendi.

5-Flu ve Parasetamol yüklü jel, hidrojel ve organo-hidrojellerin salınım çalışmaları farklı pH değerlerinde gerçekleştirildi ve salınım kinetikleri incelendi. Salınımın önce zamanla arttığı ve her bir farklı jel, hidrojel ve organo-hidrojellerin için 6 ile 170 saat arasında dengeye ulaştığı gözlemlendi. Jel, hidrojel ve organo-hidrojellerin kümülatif ilaç salınım miktarlarının %0.7 ile %100 arasında değiştiği tespit edildi. Salınım verilerine dayanarak, sentezlenen jel, hidrojel ve organo-hidrojeller yavaş salınım malzemesi olarak düşünülebilir. 5-Flu ve parasetamol ilaç salınım davranışları Sıfırıncı Derece Kinetik Model, Birinci Derece Kinetik Model, Higuchi Modeli, Korsemeyer-Peppas Modeli ile incelendi ve salınım davranışlarının Higuchi ve Korsemeyer-Peppas Modelleri'ne uyduğu belirlendi.

Sunulan tez çalışması kapsamında elde edilen tüm bu bulguların ışığında, AG, p(AG-m), p(AG-g), p(AG-m-KY)¹, p(AG-m-KY)², p(AG-m-KY)³, p(AG-g-KY)¹, p(AG-g-KY)² ve p(AG-g-KY)³'nin halen tıp, farmakoloji ve biyomedikal alanlarda kullanılmakta olan mevcut ilaç salım destek malzemelerine alternatif olabileceği ve sahip oldukları antioksidan ve kan uyumluluk özellikleri ile yavaş salınımlı ilaç destek materyali olarak kullanılabilecekleri öngörüldü. Özellikle doğal ve biyouyumlu malzemelerden sentezlenen organo-hidrojellerin biyomedikal uygulamalarda öne çıkacağı öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

- Ahmed, M.E., 2015. Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. *Journal of Advanced Research*, **6** (2): 105-121.
- Allegaert, K., van den Anker, J. N., 2017. Perinatal and neonatal use of paracetamol for pain relief. *In Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, **22** (5): 308-313.
- Alpaslan, D., 2014. *Hidrojel ve Kompozitlerin Sentezi, Karakterizasyonu ve Bazı Radyonükleitlerin Sulu Ortamda Kazanımı*. (Doktora Tezi). Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Van.
- Alpaslan, D., Dudu, T. E., Aktaş, N., 2021. Synthesis and characterization of novel organo-hydrogel based agar, glycerol and peppermint oil as a natural drug carrier/release material. *Materials Science and Engineering, C*, **118**, 111534.
- Altıok, D., Altıok, E., Tihminlioglu, F., 2010. Physical, antibacterial and antioxidant properties of chitosan films incorporated with thyme oil for potential wound healing applications. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, **21** (7): 2227-2236.
- Amsden, B., 1998. **Solute diffusion within hydrogels**. Mechanisms and models. *Macromolecules*, **31** (23): 8382-8395.
- Amundsen, S., Nordeng, H., Nezvalová-Henriksen, K., Stovner, L. J., Spigset, O., 2015. Pharmacological treatment of migraine during pregnancy and breastfeeding. *Nature Reviews Neurology*, **11** (4): 209-219.
- Armisen, R., Gaiatas, F., 2009. Agar. *In Handbook of hydrocolloids*. 82-107. Woodhead Publishing.
- Asci, H., Savran, M., Callıoglu, F. C., Sahin, S., Hasseyid, N., Kaynak, M., Guler, H. K., 2021. Supralingual administration of paracetamol embedded in polyvinyl alcohol nanofibers: A pharmacokinetic study. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 102948.
- Bajpai, A. K., Shukla, S. K., Bhanu, S., Kankane, S., 2008. Responsive polymers in controlled drug delivery. *Progress in Polymer Science*, **33**: 1088-1118.
- Baker, R. W., Lonsdale, H. K., 1974. In AC, *Controlled Release of Biologically Active Agents* (Editor: Tanquary and RE Lacey) New York, 15-71.
- Baydar, H., 2007. Tibbi, Aromatik Ve Keyf Bitkileri Bilimi Ve Teknolojisi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Ziraat Fakültesi, S.D.Ü. Yayın*, **51**: 216s.
- Bélangier, M. C., Marois, Y., 2001. Hemocompatibility, biocompatibility, inflammatory and in vivo studies of primary reference materials low-density polyethylene and polydimethylsiloxane: A review. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, **58** (5): 467-477.
- Bertolini, A., Ferrari, A., Ottani, A., Guerzoni, S., Tacchi, R., Leone, S., 2006. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS drug reviews*, **12** (3-4): 250-275.
- Bhushan, B., Apte, U., 2019. Liver regeneration after acetaminophen hepatotoxicity: mechanisms and therapeutic opportunities. *The American journal of pathology*, **189**(4): 719-729.

- Brahima, S., 2016. **pH ve Sıcaklığa Duyarlı Hidrojellerin Sentezlenmesi ve İlaç Salım Davranışlarının Modellenmesi** (Yüksek Lisans Tezi). İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Malatya.
- Branco, M. C., Pochan, D. J., Wagner, N. J., Schneider, J. P., 2009. Macromolecular diffusion and release from self-assembled β -hairpin peptide hydrogels. *Biomaterials*, **30** (7): 1339-1347.
- Byrne, M. E., Park, K., Peppas, N. A., 2002. Molecular imprinting within hydrogels. *Advanced drug delivery reviews*, **54** (1): 149-161.
- Calam, T. T., 2021. A modified pencil graphite electrode with 2-thiobarbituric acid for the efficient and cheap voltammetric sensing of 4-aminophenol in water samples and child syrup sample. *Journal of Food Composition and Analysis*, **98**, 103809
- Calam, T.T., 2021. Selective and sensitive determination of paracetamol and levodopa with using electropolymerized 3, 5-diamino-1, 2, 4-triazole film on glassy carbon electrode. *Electroanalysis*.
- Chang, Y., McLandsborough, L., McClements, D. J., 2012. Physical properties and antimicrobial efficacy of thyme oil nanoemulsions: influence of ripening inhibitors. *Journal of agricultural and food chemistry*, **60** (48): 12056-12063.
- Charlton, K., Limmer, M., Moore, H., 2020. Intravenous versus oral paracetamol in a UK ambulance service: a case control study. *British Paramedic Journal*, **5**(1): 1.
- Chiumello, D., Gotti, M., Vergani, G., 2017. Paracetamol in fever in critically ill patients an update. *Journal of critical care*, **38**: 245-252.
- Costa, P., Sousa Lobo, J. M., 2001. Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **13**: 123-133.
- Danish, M., Mumtaz, M. W., Fakhar, M., & Rashid, U., 2017. Response surface methodology based optimized purification of the residual glycerol from biodiesel production process. *Chiang Mai Journal of Science*, **44** (4): 1570-1582
- Dash, S., Murthy, P. N., Nath, L., Chowdhury, P., 2010. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*, **67** (3): 217-223.
- Erşen Dudu, T., (2018). **Tarımsal Alanlarda Kullanılmak Amacıyla Hidrojel Komposit Malzemelerinin Hazırlanması** (Doktora Tezi). Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü. Van.
- Evmenenko, G., Alexev, V., Budtova, T., Buyanov, A., Frenkel, S., 1999. Swellinginduced changes of polyelectrolyte gels. *Polymer*, **40**: 2975-2979.
- Fan, Y., Liu, J. H., Yang, C. P., Yu, M., Liu, P., 2011. Graphene–polyaniline composite film modified electrode for voltammetric determination of 4-aminophenol. *Sensors and Actuators B: Chemical*, **157** (2): 669-674. a
- Farklı, O., Özgüven, M., 2012. Inventory of researches on Thyme (*Thymus vulgaris* L.) in Turkey. *Ç.Ü Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, **27** (3):54-66.
- Forrest, J. A., Clements, J. A., Prescott, L. F. 1982. Clinical pharmacokinetics of paracetamol. *Clinical pharmacokinetics*, **7** (2), 93-107.
- Göktaş, M., 2014. **İki Fonksiyonel Gurup İhtiva Eden Polietilen Glikol Bazlı Yeni Bir Makro Raft-Rop Başlatıcı Kullanılarak Tersinir Katımlı /Ayrışılabilir Zincir Transfer Polimerizasyonu ve Halka Açılma Polimerizasyonu ile Aynı Anda Tek Basamakta Triblok Kopolimerlerin Sentezi** (Doktora Tezi). Kafkas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars.

- Gulcin, I., Bursal, E., Sehitoglu, M. H., Bilsel, M., Gören, A. C., 2010. Polyphenol contents and antioxidant activity of lyophilized aqueous extract of propolis from Erzurum. *Turkey Food. Chem. Toxicol.*, **48**: 2227–2238.
- Hazer, B., 1978. *Yeni Bir Yöntemle Blok Kopolimer Sentezi*, (Doktora Tezi). Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tabii Bilimler Fakültesi, Trabzon.
- Higuchi, T., 1961. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **50**: 874-875.
- Higuchi, T., 1963. Mechanisms of sustained action medication: theoretical analysis of the rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **52**: 1145-1149.
- Hixson, A. W., Crowell, J. H., 1931. Dependence of reaction velocity upon surface and agitation. *Industrial Engineering Chemistry*, **23**: 923-931.
- Hopfenberg, H. B., 1976. Controlled release polymeric formulations, *171st Meeting of the American Chemical Society*, 7-9 Nisan 1976, Washington, 33.
- Ibrahima, S., Nawwarb, G. A. M., Sultana, M., 2016. Development of bio-based polymeric hydrogel: green, sustainable and low cost plant fertilizer packaging material. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, **4**: 203-210.
- Kaya, G., 2018. *İlaç Taşıyıcısı Olarak Lizin Bazlı Yeni Organojelatörlerin Tasarım Ve Sentezi* (Doktora Tezi). Dicle Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Diyarbakır.
- Kiatkamjornwong, S. 2007. Superabsorbent polymers and superabsorbent polymer composites. *ScienceAsia*, **33** (1): 39-43.
- Kim, S. W., Bae, Y. H., Okano, T., 1992. Hydrogels: swelling, drug loading and release. *Pharmaceutical Research*, **9**: 283-290.
- Kişmir, Y., 2011. *Bazı Polimer Jellerin Hazırlanması ve İlaç Aktif Madde Salınımında Kullanılması* (Doktora Tezi). İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Kiyonaka, S., Sugiyasu, K., Shinkai, S., & Hamachi, I., 2002. First thermally responsive supramolecular polymer based on glycosylated amino acid. *Journal of the American Chemical Society*, **124** (37): 10954-10955.
- Korsmeyer, R. W., Gurny, R., Doelker, E. M., Buri, P., Peppas, N. A., 1983. Mechanism of solute release from porous hydrophilic polymers. *International Journal of Pharmaceutics*, **15**: 25-35.
- Korsmeyer, R. W., Peppas, N. A., 1984. Solute and penetrant diffusion in swellable polymers III. drug release from glassy poly(HEMA-co-NVP) copolymers. *Journal of Controlled Release*, **1**: 89-98.
- Langenbucher, F., 1972. Linearization of dissolution rate curves by the weibull distribution. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **24**: 979-981.
- Langer, R., Peppas, N. A., 1981. Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems. *Biomaterials*, **2**: 201-214.
- Liu, Y., Cai, D., Yang, J., Wang, Y., Zhang, X., Yin, S., 2014. In vitro hemocompatibility evaluation of poly (4-hydroxybutyrate) scaffold. *International journal of clinical and experimental medicine*, **7** (5): 1233.
- Longley, D. B., Harkin, D. P., Johnston, P. G., 2003. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nature Reviews Cancer*, **3** (5): 330-338.
- Misra, G. S., Bajpai, U. D. N., 1982. Redox polymerization. *Progress in Polymer Science*, **8** (1-2): 61-131.

- Nart, Z. (2008). **Invers-Süspansiyon Polimerizasyon Yöntemiyle Hazırlanan Mikrokürelerin Karakterizasyonu ve İlaç Salınımı Çalışmaları** (Yüksek Lisans Tezi). Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Newman, D. J. and Cragg, G. M., 2012. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. *Journal of natural products*, **75** (3): 311-335.
- Nichita, C., Stamatin, I., 2013. The antioxidant activity of the biohybrides based on carboxylated/hydroxylated carbon nanotubes-flavonoid compounds. *Dig. J. Nanomater. Bios.*, **8**: 445-455.
- Nikles, C. J., Yelland, M., Del Mar, C., Wilkinson, D., 2005. The role of paracetamol in chronic pain: an evidence-based approach. *American journal of therapeutics*, **12** (1): 80-91.
- Oliveira, A. P., Valentão, P., Pereira, J. A., Silva, B .M., Tavares, F., Andrade, P. B., 2009. Ficus carica L.: Metabolic and biological screening. *Food.Chem. Toxicol.*, **47**: 2841-2846.
- Özhatay, N., Kültür, Ş., Aksoy, N., 1994. Check-list of additional taxa to the Supplement Flora of Turkey. *Turk J Bot.*, **18**: 497-514.
- Pathania, A. S., Guru, S. K., Verma, M. K., Sharma, C., Abdullah, S. T., Malik, F., Chandra, S., Katoch, M., Bhushan, S., 2013. Disruption of the PI3K/AKT/mTOR signaling cascade and induction of apoptosis in HL-60 cells by an essential oil from *Monarda citriodora*. *Food and chemical toxicology*, **62**: 246-254.
- Peppas, N. A., Bures, P., Leobandung, W. S., Ichikawa, H., 2000. Hydrogels in pharmaceutical formulations. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, **50** (1): 27-46.
- Pooresmaeil, M., ve Namazi, H., 2018. β -Cyclodextrin grafted magnetic graphene oxide applicable as cancer drug delivery agent: synthesis and characterization. *Materials Chemistry and Physics*, **218**: 62-69.
- Potter, J. D., 1997. Cancer prevention: Epidemiology and experiment. *Cancer Lett.*, **114**: 7-9.
- Ranade, V. V., 1990. Drug delivery systems 4. Implants in drug delivery. *The Journal of Clinical Pharmacology*, **30** (10): 871-889.
- Ritger, P. L., Peppas, N. A., 1987. A simple equation for description of solute release II. fickian and anomalous release from swellable devices. *Journal of Controlled Release*, **5**: 37-42.
- Rong, L., Shen, X., Wang, B., Mao, Z., Feng, X., Sui, X., 2020. Antibacterial thyme oil-loaded organo-hydrogels utilizing cellulose acetoacetate as reactive polymer emulsifier. *International journal of biological macromolecules*, **147**: 18-23.
- Samadi, N., Sabzi, M., Babaahmadi, M., 2018. Self-healing and tough hydrogels with physically cross-linked triple networks based on Agar/PVA/Graphene. *International journal of biological macromolecules*, **107**: 2291-2297.
- Saraydin, D., Karadağ, E., 2000. Binding of some dyes onto crosslinked poly(Nvinylpyrrolidone). *Polymer Bulletin*, **44** (5-6): 501-508.
- Saraydin, D., Karadag, E., Guven, O., 1995. Acrylamide/maleic acid hydrogels. *Advanced Polymer Technology*, **6**: 719-726.
- Selby, H. H., Whistler, R. L., 1993. Agar. In *Industrial gums*, 87-103. Academic Press.
- Shapiro, Y. E., 2011. Structure and dynamics of hydrogels and organogels: An NMR spectroscopy approach. *Progress in Polymer Science*, **36** (9): 1184-1253.
- Shewach, D. S., Kuchta, R. D., 2009. Introduction to cancer chemotherapeutics. *Chemical reviews*, **109** (7): 2859-2861.

- Shi, X., Zheng, Y., Wang, G., Lin, Q., Fan, J., 2014. pH- and electro-responsive characteristics of bacterial cellulose nanofiber/ sodium alginate hybrid hydrogels for the dual controlled drug delivery. *RSC Advances*, **4** (87):47056-47065 doi: 10.1039/C4RA09640A.
- Siepmann, J., Peppas, N. A., 2001. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews*, **48**: 139-157.
- Song, S. Z., Kim, S. H., Cardinal, J. R., Kim, S. W., 1981. Progestin permeation through polymer membranes, V. progesterone release from monolithic hydrogel devices. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **70**: 216-219.
- The United States Pharmacopeial Convention, 2004. USP (The United States Pharmacopoeia) 27-NF (The national formulary). *US Pharmacopeia* 27 (3), 2494.
- Turan, A., Celik, I., 2016. Antioxidant and hepatoprotective properties of dried fig against oxidative stress and hepatotoxicity in rats. *International journal of biological macromolecules*, **91**: 554-559.
- Unlu, A. E., Takac, S., 2018. The kinetics of *Rhodotorula glutinis* growth and the enhancement of catalase activity in glycerol containing media. *Journal of the Faculty of Engineering and Architecture of Gazi University*, **33** (2): 493-501.
- Varelas, C. G., Dixon, D. G., Steiner, C., 1995. Zero-order release from biphasic polymer hydrogels. *Journal of Controlled Release*, **34**: 185-192.
- Vintiloiu, A., ve Leroux, J. C., 2008. Organogels and their use in drug delivery a review. *Journal of controlled release*, **125** (3): 179-192.
- Wade, A., 1977. Martindale. The Extra Pharmacopoeia London.
- Wani, Z. A., Guru, S. K., Rao, A. S., Sharma, S., Mahajan, G., Behl, A., Kumar, A., Sharma, P. R., Kamal, A., Bhushan, S., Mondhe, D. M., 2016. A novel quinazolinone chalcone derivative induces mitochondrial dependent apoptosis and inhibits PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in human colon cancer HCT-116 cells. *Food and Chemical Toxicology*, **87**: 1-11.
- Wolff, M.E., 1994. Burger Medicinal Chemistry and Drug Discovery. *American Journal of Therapeutics*, **3** (8): 608.
- Yang, H., Yi, T., Zhou, Z., Zhou, Y., Wu, J., Xu, M., Huang, C., 2007). Switchable fluorescent organogels and mesomorphic superstructure based on naphthalene derivatives. *Langmuir*, **23**(15): 8224-8230.
- Yesilada, A., Erdogan, H., Ertan, M., 1991. Second derivative spectrophotometric determination of p-aminophenol in the presence of paracetamol. *Anal. Lett.* **24** (1):
- Yin, H., Ma, Q., Zhou, Y., Ai, S., Zhu, L., 2010. Electrochemical behavior and voltammetric determination of 4-aminophenol based on graphene–chitosan composite film modified glassy carbon electrode. *Electrochimica Acta*, **55**(23), 7102-7108.
- Yolcu, F., 2009. *Biyoaktif Molekülün Kontrollü Salımında Kullanılmak Üzere Biyouyumlu Taşıyıcı İmplantların Sentezlenmesi ve Kontrollü Salım Mekanizmasının Belirlenmesi* (Yüksek Lisans Tezi). Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Zhang, X., Wang, Y., Luo, X., Lu, A., Li, Y., Li, B., Liu, S., 2018. O/W Pickering emulsion templated organo-hydrogel+s with enhanced mechanical strength and energy storage capacity. *ACS Applied Bio Materials*, **2** (1): 480-487.



ÖZGEÇMİŞ

İlk, orta ve lise öğrenimini Beytüşşebap'ta tamamladı. 2012 yılında girdiği Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Kimya Mühendisliği Bölümü'nden, 2018 yılında mezun oldu. 2019 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Kimya Mühendisliği Bölümü, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı'nda yüksek lisansa başladı.



VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU

Tarih: 25/01/2022

Tez Başlığı / Konusu: “Poli (agar-ko-gliserol-ko-kekik yağı) bazlı organohidrojellerin geliştirilmesi ve kontrollü ilaç salım uygulamaları”

Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 61 sayfalık kısmına ilişkin, 25/01/2022 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 18 (yüzde onsekiz) dir.

Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:

- Materyal ve yöntem hariç,
- Kaynaklar hariç,
- Tezden çıkan yayınlar hariç,
- 7 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit inatch size to 7 words)

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Tarih ve İmza

Adı Soyadı: Tülü Olak

Öğrenci No: 189101008

Anabilim Dalı: Kimya Mühendisliği

Programı: Kimya Mühendisliği

Statüsü: ☒ Yüksek Lisans ☐ Doktora

DANIŞMAN ONAYI
Doç. Dr. Duygu Alpaslan
UYGUNDUR

ENSTİTÜ ONAY
UYGUNDUR