

T.C.
İstanbul
YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI



**GÜMÜŞ NANOPARTİKÜL KATKILI POLİVİNİL ALKOL YAPILI İLAÇ
SALIM SİSTEMLERİNİN HAZIRLANMASI VE KARAKTERİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

EZGİ ALTINAY

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Kadriye KIZILBEY

İSTANBUL
EYLÜL, 2023

T.C.
İstanbul
YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ
Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyomedikal Mühendisliği Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşğıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:

20/09/2023

Tez Danışmanı

Doç Dr. Kadriye KIZILBEY

Acıbadem Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Doç Dr. Kadriye KIZILBEY

Acıbadem Üniversitesi

Doç Dr. Sezen CANIM ATEŞ

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi

Prof. Dr. Serap ACAR DERMAN

Yıldız Teknik Üniversitesi

ETİK BEYAN

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

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

20/09/2023

Ezgi ALTINAY

ÖNSÖZ

Lisans ve yüksek lisans eğitimim süresince tez çalışmalarım boyunca bilgi birikimleriyle yolumu aydınlatan, gösterdiği her türlü destekten dolayı çok değerli Hocam Doç. Dr. Kadriye Kızılbey'e en içten dileklerimle teşekkür ederim. Bu çalışmada yeşil sentez deneylerindeki yardımlarından dolayı sevgili arkadaşım Hümeysra Berfin İLİM'e teşekkürü borç bilirim.

Bütün eğitim hayatım boyunca büyük emek veren, sevgisini esirgemeyen, bugünlere gelmemde sonsuz destekleri olan sevgili annem, babam, canım kardeşime sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Attığım her adımda yanımda olan sevgi ve desteğini her zaman hissettiğim sevgili eşim Mert ALTINAY'a tüm kalbimle teşekkür ederim.

EZGİ ALTINAY
İSTANBUL, 2023

İÇİNDEKİLER

Sayfa No.

ETİK BEYAN.....	ii
ÖNSÖZ.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER.....	4
2.1 İlaç Salım Yolları.....	7
2.1.1 Transdermal Yolla Salım.....	7
2.1.2 Oral Yolla Salım.....	8
2.1.3 Akciğerlere Salım.....	9
2.1.4 Parenteral Yolla Salım.....	9
2.1.5 Enjeksiyon Yolu ile Salım.....	9
2.1.6 Diğer Yollardan Salım.....	9
2.2 İlaç Salım Mekanizmaları.....	10
2.2.1 Difüzyon Kontrollü Sistemler.....	10
2.2.1.1 Membran (Rezervuar) Sistemler.....	10
2.2.1.2 Matriks Sistemler.....	12
2.2.2 Su-Geçiş Kontrollü Sistemler.....	12
2.2.3 Çözünme Kontrollü Sistemler.....	13
2.2.4 Kimyasal Kontrollü Sistemler.....	14
2.2.5 Ayarlanabilir Sistemler.....	14
2.3 İlaç Salımında Kullanılan Taşıyıcı Sistemler.....	15
2.3.1 Polimer Temelli Sistemler.....	16
2.3.2 Lipit Temelli Sistemler.....	18
2.4 İlaç Salım Sistemlerinin Avantajları ve Dezavantajları.....	19
3. YARA ÖRTÜ SİSTEMLERİ.....	21
3.1 Yara Örtü Sistemleri ile İlaç Salımı.....	22
3.2 Hidrojel Yapılı Yara Örtü Malzemeleri.....	23
3.3 Polivinil Alkol (PVA).....	25
3.2 Kontrollü Salım Sistemlerinde İlaç Seçimi.....	27
3.2.1 İlaç-Polimer Formülasyonlarında İbuprofen Etken Maddesinin Kullanımı.....	27

4. METARYAL VE METOD	32
4.1 Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar	32
4.1.1 Kullanılan malzemeler	32
4.1.2 Kullanılan Cihazlar	32
4.2 Kullanılan Çözeltiler ve PVA Filmlerinin Hazırlanması	33
4.2.1 Yeşil Sentez ile Gümüş Nanopartikül Sentezi	33
4.2.2 İbuprofen stok çözeltisinin hazırlanması	36
4.2.3 PVA çözeltisinin hazırlanması	37
4.2.4 Gümüş nanopartikül katkılı PVA çözeltilerinin hazırlanması	37
4.2.5 Hidrojel Filmlerinin Hazırlanması	37
4.3 Karakterizasyon Yöntemleri	38
4.3.1 Parçacık Boyutu Analizi	38
4.3.2 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR)	39
4.3.3 Şişme Testi	40
4.3.4 Mekanik Test	41
4.3.5 Ultraviyole ve Görünür (UV-Vis) Bölge Absorpsiyon Spektroskopisi	41
4.3.6 Salım Çalışmaları	42
4.3.7 Taramalı Elektron Mikroskopu (SEM)	43
4.3.8 Antibakteriyel Aktivitenin Ölçülmesi	44
4.3.9 <i>In vitro</i> Sitotoksosite Analizi	44
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	46
5.1 Parçacık Boyutu Analizi	46
5.2 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR)	47
5.3 Taramalı Elektron Mikroskopu (SEM) Sonuçları	53
5.4 Mekanik Test	55
5.5 Şişme Testi	58
5.6 Salım Sonuçları	60
5.6.1 İbuprofen İlaç Aktif Maddesinin Standart Grafiği	60
5.6.2 PVA Hidrojel Filmlerinden İbuprofen Etken Maddesinin Yüklenmesi	62
5.6.3 PVA Hidrojel Filmlerinden İbuprofen Etken Maddesinin Salımı	62
5.7 Antibakteriyel Etkinlik Testi	65
5.8. <i>In vitro</i> Sitotoksosite Analizi	66
5.9 Öneriler	69
KAYNAKÇA	70

ÖZGEÇMİŞ.....	77
---------------	----



TABLO LİSTESİ

Sayfa No.

Tablo 2.1 1950 yılı sonrası kontrollü salım sistemlerinin değerlendirilmesi	6
Tablo 2.2 İlaç Salımında kullanılan bazı doğal ve sentetik biyomalzemeler	16
Tablo 2.3 İlaç salım sistemlerinde kullanılan bazı polimerler	18
Tablo 3. 1 Polivinil alkolün fiziksel ve kimyasal özellikleri.....	26
Tablo 3. 2 İbuprofen içeren ticari preparatlar.....	29
Tablo 4. 1 Oluşturulan PVA hidrojel filmlerin kodlandırılması.....	38
Tablo 5. 1 SEM analizi gerçekleştirilen filmler.....	53
Tablo 5. 2 Kalibrasyon grafiği için ibuprofen ana stoktan oluşturulan çözeltiler	60

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No.

Şekil 2.1 İlaç derişiminin kandaki zamana bağılı değışimi	5
Şekil 2.2 Membran sistemlerin şematik gösterimi.....	11
Şekil 2.3 Matiks sistemlerin şematik gösterimi.....	12
Şekil 2.4 a)Oros'un şematik görünümü b) Lazerle açılmış bir delikten ilacın dışarı verildiğı ozmotik sistem.....	14
Şekil 3. 1 Hidrojel yapısı.....	24
Şekil 3. 2 PVA'nın açık formülü	26
Şekil 3. 3 İbuprofenin kimyasal yapısı	28
Şekil 4. 1 <i>E.telmateia</i> bitkisinin kuru ve rondodan geçirilmiş halleri.....	35
Şekil 4. 2 Bitki ekstraktı demlenme anı	35
Şekil 4. 3 Yeşil Sentez ile oluşturulan AgNp	36
Şekil 4. 4 Oluşturulan PVA hidrojel filmlerin görüntüsü.....	38
Şekil 4. 5 Shimadzu-IRAffinity-1 FT-IR cihazı	40
Şekil 4. 6 Mekanik test için kullanılan Shimadzu Universal Test Cihazı.....	41
Şekil 4. 7 SHIMADZU marka UV mini-1240 spektrofotometre cihazı.....	42
Şekil 4. 8 SEM cihazı (Zeiss/Evo 10).....	43
Şekil 4. 9 Hazırlanan hidrojel filmlerin yüzeyinin altın ile kaplanması	44
Şekil 5. 1 AgNp % şiddet grafiğı.....	47
Şekil 5. 2 Gümüş Nitrat (AgNO ₃) çözeltisine ait FTIR-ATR spektrumları	48
Şekil 5. 3 Gümüş Nanopartikülüne ait FTIR-ATR spektrumları.....	49
Şekil 5. 4 PVA hidrojel filmine ait FTIR-ATR spektrumları	50
Şekil 5. 5 AgNp/PVA hidrojel filmine ait FTIR-ATR spektrumları	51
Şekil 5. 6 İbuprofen etken maddesine ait FTIR-ATR spektrumları.....	51
Şekil 5. 7 AgNp/PVA/İBU hidrojel filmine ait FTIR-ATR spektrumları	52
Şekil 5. 8 B1 hidrojel filmine ait SEM görüntüsü	54
Şekil 5. 9 E1 hidrojeline ait SEM görüntüsü	54
Şekil 5. 10 E1 hidrojelinin şişmiş formdaki SEM görüntüsü	54
Şekil 5. 11 Hazırlanan hidrojellerin mekanik test cihazındaki çekme anı	56
Şekil 5. 12 Çekme testi yapılan hidrojellerin % kopma uzaması	56
Şekil 5. 13 Çekme testi yapılan hidrojellerin çekme dayanımı	57
Şekil 5. 14 Çekme testi yapılan hidrojeller ve sonuçları	57

Şekil 5. 15 E1 ve E2 hidrojellerine ait % şişme grafiği	58
Şekil 5. 16 B1 ve B2 hidrojellerine ait % şişme grafiği.....	59
Şekil 5. 17 İbuprofen konsantrasyona bağlı UV grafiği	61
Şekil 5. 18 İbuprofen kalibrasyon grafiği ($\lambda = 269$ nm)	61
Şekil 5. 19 Hidrojel yapılı B1 filminin kümülatif etken madde salım grafiği	63
Şekil 5. 20 Hidrojel yapılı E1 filminin kümülatif etken madde salım grafiği	63
Şekil 5. 21 AgNp/PVA (E1) filminin <i>E.Coli</i> (a) ve <i>S.Aureus</i> (b) bakterilerine karşı antibakteriyel aktiviteleri	65
Şekil 5. 22 PVA (E2) filminin <i>E.Coli</i> (a) ve <i>S.Aureus</i> (b) bakterilerine karşı antibakteriyel aktiviteleri	66
Şekil 5. 23 AgNp/PVA/İBU (İlaçlı E1) filminin <i>E.Coli</i> (a) ve <i>S.Aureus</i> (b) bakterilerine karşı antibakteriyel aktiviteleri	66
Şekil 5. 24 AgNp/PVA (E1) filmine ait MTT analizi sonucu	67
Şekil 5. 25 PVA (E2) filmine ait MTT analizi sonucu	68
Şekil 5. 26 AgNp/PVA/İBU (İlaçlı E1) filmine ait MTT analizi sonucu	68

KISALTMALAR LİSTESİ

Np:	Nanopartikül
NaOH:	Sodyum Hidroksit
nm:	Nanometre
μm :	Mikrometre
μL :	Mikrolitre
rpm:	Dakikadaki Devir
Ag:	Gümüş
AgNO_3 :	Gümüş Nitrat
MPa:	Megapaskal
PVA:	Polivinil Alkol
İBU:	İbuprofen
PBS:	Fosfat tamponu
% w/v:	Hacimde ağırlıkça yüzde
FTIR:	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi (Fourier Transform Infrared)
UV:	Ultraviyole ışını (ultraviolet ray)
SEM:	Taramalı elektron mikroskobu (scanning electron microscope)
g:	Gram
M:	Molarite
mg:	Miligram
ml:	Mililitre
$^{\circ}\text{C}$:	Santigrat derece

ÖZET

GÜMÜŞ NANOPARTİKÜL KATKILI POLİVİNİL ALKOL YAPILI İLAÇ SALIM SİSTEMLERİNİN HAZIRLANMASI VE KARAKTERİZASYONU

Ezgi ALTINAY

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü

Yüksek Lisans Tezi, Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Kadriye Kızılbey

Eylül 2023, 90 sayfa

İlaç, hastalığın tedavisinde kullanılması amaçlanan bir madde olarak bilinmektedir. İlaç dağıtımı, vücudun bazı bölgelerindeki ilaç konsantrasyonunu diğerlerine kıyasla özellikle artıracak şekilde ilacın hastaya verilmesi yöntemidir. Her doz miktarının formu, ilaç/aktif farmasötik bileşenler ile katkı maddeleri adı verilen ilaç dışı bileşenlerin bir kombinasyonudur. İlaç etken maddeleri hastalıkları tedavi etmek için kullanılan asıl kimyasal bileşenlerdir. Konvansiyonel sistemlere göre kontrollü ilaç sistemleri daha farklı bir sistematığe dayanmaktadır. Kontrollü ilaç salım sistemleri ilaç etken madde miktarını en aza indirerek canlı sistemde kalış süresini uzatır ve ilaç miktarına bağlı olarak hastada oluşabilecek zararlı yan etkileri azaltmayı hedefler. Bu tez çalışmasında, biyoyumlu bir polimer olan polivinil alkol (PVA) ve antimikrobiyal özellikli gümüş nanoparçacıklar (AgNp) kullanılarak hidrojel yapılı filmler hazırlanmış ve karakterize edilmiştir. Oluşturulan filmlerin ilaç salım kapasitelerini incelemek üzere hidrojellere ibuprofen etken maddesi yüklenmiştir. PVA hidrojelleri donma-çözme tekniği ile hazırlanmıştır. Hazırlanan filmlerin yapısal karakterizasyonu için FTIR spektrofotometre ve morfolojik özelliklerinin anlaşılması için SEM analizleri yapılmıştır. Ayrıca şişme testleri yapılmış olan filmlerin mekanik dayanımlarının belirlenmesi için çekme testi gerçekleştirilmiştir. İlaç yüklenen hidrojel yapılı filmlerin ilaç salım profilleri incelendikten sonra *in vitro* sitotoksite analizi MTT testi gerçekleştirilmiş ve antibakteriyel etkileri belirlenmiştir. Yeşil sentez ile elde edilen gümüş nanopartiküllerin parçacık boyutları yapılan analizler sonucunda 540.5 ± 27.72 nm ve 0,365PdI değerinde bulunmuştur. İlaç etken maddesi salım deneylerinde gümüş nanopartikül katkı %10'luk (w/v) (E1) ve %5'lik (w/v)'lik (B1) PVA filmleri kullanılmıştır. Salım deneyleri sonucunda E1 filminin 10. günde yüklenen ilacın kümülatif olarak %97'sini, B1 filminin ise 14. günde yüklenen ilacın kümülatif olarak %89'unu saldığı belirlenmiştir. Konvansiyonel yöntemlerden farklı olarak düşük maliyetli ve çevre dostu olarak hazırlanan nanopartikül katkı PVA hidrojel yapılı sistemleri içeren bu çalışma verilerinin literatüre katkı sağlayacağı ve planlanan ileriki çalışmalar için bir ön çalışma niteliğinde olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: İlaç salımı, Polivinil alkol, Gümüş nanopartikül, Hidrojel

ABSTRACT

PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF SILVER NANOPARTICLE ADDED POLYVINYL ALCOHOL BASED DRUG RELEASE SYSTEMS

İstanbul Yeni Yüzyıl University, Institute of Science

Master Thesis, Biomedical Engineering Department

Supervisor: Associate Professor Kadriye KIZILBEY

September 2023, 90 pages

A drug is known as a substance intended for use in the treatment of disease. Drug delivery is the method of administering medication to a patient in a manner that specifically increases the concentration of medication in some areas of the body compared to others. The form of each dosage amount is a combination of the drug/active pharmaceutical ingredients and non-drug ingredients called excipients. Pharmaceutical active ingredients are the actual chemical components used to treat diseases. Compared to conventional systems, controlled drug systems are based on a different systematic. Controlled drug release systems minimize the amount of drug active ingredient, prolong its stay in the living system, and aim to reduce harmful side effects that may occur in the patient depending on the amount of drug. In this thesis study, hydrogel-structured films were prepared and characterized using polyvinyl alcohol (PVA), a biocompatible polymer, and silver nanoparticles (AgNp) with antimicrobial properties. In order to examine the drug release capacity of the created films, the active ingredient ibuprophen was loaded into the hydrogels. PVA hydrogels were prepared by the freeze-thaw technique. FTIR spectrophotometry was used for structural characterization of the prepared films and SEM analyzes were performed to understand their morphological properties. In addition, tensile tests were performed to determine the mechanical strength of the films for which swelling tests were performed. After examining the drug release profiles of drug-loaded hydrogel films, *in vitro* cytotoxicity analysis MTT test was performed and antibacterial effects were determined. The particle sizes of silver nanoparticles obtained by green synthesis were found to be 540.5 ± 27.72 nm and 0.365PdI as a result of analyzes. In the drug release experiments, 10% (w/v) (E1) and 5% (w/v) (B1) PVA films containing silver nanoparticles were used. As a result of the release experiments, it was determined that the E1 film released cumulatively 97% of the loaded drug on the 10th day, and the B1 film released cumulatively 89% of the loaded drug on the 14th day. It is thought that the data of this study, which includes nanoparticle-added PVA hydrogel structured systems prepared in a low-cost and environmentally friendly manner, unlike conventional methods, will contribute to the literature and serve as a preliminary study for planned future studies.

Keywords: Drug release, Polyvinyl alcohol, Silver nanoparticle, Hydrogel

1. GİRİŞ

Günümüzde ilaçlar sık ve tekrarlanan dozlarda kullanılmaktadır. Bu klasik ilaç türlerinin sürekli kullanımıyla toksisite sınırı aşılabılır ve düşük doz alımı nedeniyle ise yeterli dozun altına düşebilir. Bu durum ilaç tedavisinde istenmeyen bir durumdur. Bu nedenle, kullanılan ilacın hedefe yönelik ve seçici bir şekilde uygulanmasının yanı sıra, alınan ilacın kontrollü ve uzun süreli salımı istenmektedir. Son zamanlarda biyomedikal alanın gelişmesiyle birlikte bu istenmeyen sorunları azaltacak ilaç taşıyıcı sistemler geliştirilmiştir [1]. İlaçların vücutta etkili oldukları doz aralığı farklıdır. Etkili miktardan daha fazla veya daha az kullanılması yan etkilere neden olabilir. Dolayısıyla klasik yöntemlerden farklı olarak ilaç salımının kontrol edilebilmesiyle vücuttaki ilaç miktarının bu aktif bölgede daha hassas bir şekilde muhafaza edilmesi sağlanarak tedavi ve ilaç tasarrufu olanağı artırılabilir [2]. Biyomalzemeler, ilaç taşıyıcı sistemlerde yaygın olarak tercih edilmektedir. Biyomalzemeler, canlı bir organizmada doku fonksiyonlarını gerçekleştirmek veya geliştirmek amacıyla kullanılan doğal veya sentetik malzemelerdir [3]. Pek çok malzeme arasında doğal biyolojik sistemlere benzerliklerinden dolayı polimer malzemelerin kullanımı yaygındır. Polimer teknolojisinin gelişmesiyle birlikte uygulama alanları da önemli ölçüde gelişme göstermektedir [1]. İlaç salımı yapan yara örtü sistemlerinde amaç, etken maddenin yaraya sürekli salımını sağlamak ve bu salımı gereken süre içerisinde gerçekleştirmektir. Polimer kullanılarak oluşturulan yara örtüleri ile lokal olarak ilaç salım uygulamasına yönelik çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. Bir yara örtüsünün uygun ortam yaratması için sahip olması gereken bazı özellikler mevcuttur. Bunlar, nemli bir ortam sağlanması, yaralı bölgenin mikroorganizmalara karşı korunması, esnek ve non-toksik olması, biyoyumlu olmasıdır [4]. Polimer tabanlı yara örtüsü çalışmalarında, kontrollü ilaç salımı için sıklıkla hidrojeller kullanılmaktadır. Hidrojeller; yara örtüleri, kontak lensler, kontrollü ilaç salımı, yapay kan damarları gibi kadar birçok alanda kullanılmaktadır. Özellikle belirli koşullar altında parçalanabilen ve bulunduğu ortama duyarlı olan hidrojeller ilaç salım alanında yaygın olarak kullanılmaktadır. Hidrojeller şartlara bağlı olarak yapılarını

değiştirerek şişme ve büzülme özelliği gösterebilmektedirler. Hidrofilik polimerlerden yapılmış üç boyutlu yapılar olan hidrojel ayni zamanda yüksek su emme kapasitesine sahiptir ve bu nedenle kurumayı önleyerek yara iyileşmesinde büyük avantajlar sunar. Hidrojel yara örtülerinin bir diğ er avantajı da kan, sıvılar ve vücut dokusuyla temas ettiğ inde biyouyumlu olmasıdır [5].

Antimikrobiyal aktivite, yara örtüsü olarak kullanılan malzemelerin sahip olması gereken en önemli özelliklerden biridir. Hidrojeller, bakterilere karşı yetersiz bariyer özelliğ ine sahiptirler. Bu bağ lamda, hidrojellere antimikrobiyal işlevsellik sağlamak gerekmektedir. Antimikrobiyal hidrojel elde etmek için çok çeşitli teknikler kullanılmaktadır. Bunlardan en yaygın olanı, nanopartiküllerin hidrojin yapıasına katılarak antimikrobiyal özelliğ inin arttırılmasıdır [6]. Nanopartiküllerin altın ve gümüş gibi metal elementlerle birleştirilmesiyle antibakteriyel/antiviral aktiviteye sahip hidrojeller hazırlanabilmektedir ve bu hidrojeller özellikle yara pansuman uygulamaları için önemlidir. Gümüş, çeşitli patojenik organizmaları öldürebilen güvenli bir antimikrobiyal maddedir. İstenilen özelliklere sahip nanopartiküller biyolojik, kimyasal ve fiziksel yöntemlerle sentezlenebilmektedir. Birçok fiziksel ve kimyasal yöntem vardır ancak bunların çoğ u pahalı ve toksiktir. Bu yöntemlere alternatif olarak bitki ve mikroorganizmaların kullanıldığ ı biyolojik yöntemle nanopartikül sentezi giderek yaygınlaşmaktadır [7].

Bu tez çalışmasında, ilaç salım sistemlerinde kullanılmak üzere gümüş nanopartikül ile katkılanırılmış polivinil alkol polimeri temelli hidrojel yara örtüsü modeli oluşturmak istenilmiştir. Filmlerde kullanılan gümüş nanopartiküller *Equisetum telmateia* bitkisinden yeşil sentez ile sentezlenmiştir. PVA hidrojel filmleri donma-çözme tekniğ i ile hazırlanmıştır. Hazırlanan filmlerin kimyasal ve yapısal analizleri için; FTIR spektrumları, morfolojik özelliklerinin anlaşılması amacıyla SEM analizleri yapılmıştır. Hazırlanan filmlere; şişme testi ve mekanik dayanımlarının belirlenmesi için çekme testi yapılmıştır. Hidrojel filmlere ilaç yüklemesi gerçekleştirilerek ilaç salım profilleri incelenmiştir. İlaç yüklenen hidrojel yapıllı filmlerin ilaç salım profilleri incelendikten sonra antibakteriyel etkileri ve sitotoksiste özellikleri belirlenerek yara örtüsü modeli olarak kullanılabilirliğ i gözlemlenmiştir.

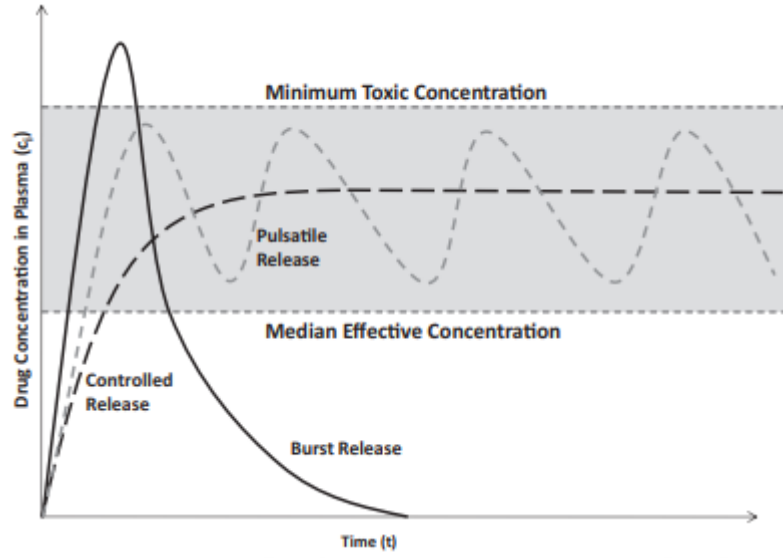
İlaç salım deneylerinde kullanılacak olan etken madde seçiminde, ilacın salım yapılacak bölgede istenen özellikleri göstermesi ve ilacın yarı ömrü dikkate alınmalıdır. İbuprofen, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar adı verilen bir grup ağrı kesiciye aittir. Antiinflamatuvar ilaçların kontrollü salımına yönelik çalışmalarda ilaçların yan etkilerini azaltabildiği rapor edilmiştir. İbuprofen, güvenliğini kanıtlayan ve pazarlama aşamasına giren ilk analjezik ilaçlardan biridir. Düşük dozlarda etkilidir. İbuprofen hasta uyumu yüksek bir ilaçtır ve hem çocuklarda hem de yetişkinlerde kullanılabilir [8]. Vücuttaki yarılanma süresinin 1.6-2.5 saat arasında olması kontrollü salım sistemlerinde kullanılmak üzere uyumluluğunu arttırmaktadır [9]. İbuprofenin ilaç salım uygulamalarında kullanılmaya uygun özellikler göstermesi sebebiyle etken madde olarak ibuprofen kullanılmış ve hazırlanan hidrojel filmlerin ilaç salım profili incelenmiştir.

2. İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER

Yaşayan organizmaların biyolojik ve fizyolojik fonksiyonlarını düzenlemek amacıyla kullanılan kimyasal bileşiklere ilaç (tıbbi farmasötik ürün) denilmektedir. İlaçların etkisiyle organizmada meydana gelen aksiyonlara ise ilacın etkisi denilmektedir. İlaçlar hastalıkları tedavi etmek amacıyla kullanılır. Genellikle yardımcı madde ile belirli dozlarda oluşturulur [10].

İlaçların eldesi doğal kaynaklardan ya da sentetik bileşiklerden sağlanmaktadır. Doğal kaynaklardan elde edilen ilaçlar bitkisel, hayvansal ve mineral kaynaklı olabilir. Bitkiler kullanılarak oluşturulan ilaçlar; bitkilerin meyve, yaprak, çiçek, kabuk, kök gibi kısımlarından üretilirler. Antibiyotikler, bakteriler ve mantarlardan elde edilir ve bu gruba dahil edilebilirler. Hayvanlardan oluşturulan ilaçlar; serumlar, hormonlar, organlardan alınan preparatlar ve enzimler oluşturur. Sentetik bileşiklerden elde edilen ilaçlar günümüzde kullanılan ilaçların çoğunluğunu oluşturmaktadır ve en önemli kaynağı laboratuvarlardır. Laboratuvarlarda hazırlanan ilaçların sayısı her geçen gün artmaktadır. Sentetik ilaçların doğal kaynaklara göre daha fazla tercih edilmesinin sebepleri olarak; doğal kaynaklardan elde edilen ilaçların çoğunun laboratuvarlarda sentezlenebilmesi, teknik avantajlar, maliyet olarak sıralanabilir [11,12].

İlaç alınımında kullanılan klasik yöntemler, kapsül ve tabletlerin ağızdan alınması, transdermal (deri yoluyla), ya da enjeksiyon şeklindedir ve bu yöntemler tekrar doz alımını gerektirir. Klasik yöntemler ile ilaç uygulamasında, ilacın kan plazmasındaki konsantrasyonu toksik düzey ve etkin düzey arasında tutulmaya çalışılır ancak konsantrasyon etkin düzeyin altına düşebilir ya da toksik düzeyin üzerine çıkabilir. İlaç ile tedavinin başarılı olması kandaki ilaç konsantrasyonunun seviyesine bağlıdır ve kandaki ilaç konsantrasyonu minimum toksik düzey ile minimum etkin düzey arasında sabit tutulmalıdır (Şekil 2.1). Minimum etkin düzeyin altındaki ve toksik düzeyde olan bölgeler yararlanılmamış ilaç miktarını belirtir. Bu durum hastada istenmeyen yan etkilere sebep olur. [13,14].



Şekil 2. 1 İlaç derişiminin kandaki zamana bağılı değişimi

İlaç alanında yapılan çalışmaların öncelikli hedeflerinden biri; ilaç dozunun minimuma indirilerek dozlama aralığını uzatmak ve bunun yanı sıra hastada oluşabilecek zararlı yan etkileri azaltmaktır. Bu hedeflere en uygun olan sistemler kontrollü ilaç salım sistemleridir. İlaç salım sistemleri, etkin maddenin bir sistem içerisinde belirlenen miktarda ve istenen sürede salabilen uygulama şekilleridir. Canlı vücut için gerekli olan ilacın salım hızını kontrol ederek hedef hücreye ulaştıran sistemlerdir [11].

Kontrollü ilaç salım sistemleri son yıllarda bilim insanlarının oldukça ilgisini çekmekte ve büyük bir hızla gelişmektedir. Bu çalışmalar kapsamında, ilaç etken maddelerinin kontrollü salım sistemlerine entegre ederek salım sistemlerinin geliştirilmesi, ilaçların etkisinin istenilen bölgeye iletilmesi ve ilaçların etki sürelerinin arttırılması konusunda çalışmalar yapılmaktadır [9]. 1950'li yıllardan önce ilaçlar hap veya kapsül olarak üretiliyordu. İlk kontrollü salım formülü (dekstroamfetamin) Smith Kline&French tarafından 1952'de tanıtılmıştır. İlaç salım süreçlerine ilişkin ilk çalışmalar 1950 ile 1980 yılları arasında yapılmıştır. Bu dönem ilaç salım sistemlerinin ilk nesli olarak sınıflandırılır. 1970'lerin sonunda iyon, dissolüsyon, iyon değiştirme ve ozmoz gibi farklı ilaç salım mekanizmaları olduğu ortaya çıkmıştır. İkinci nesil 1980-2010 yılları arasını kapsamaktadır ve araştırma çalışmaları 0.derece kinetikte kontrollü ilaç salım sistemleri, polimerler ve hidrojellerin fiziksel ve çevresel

faktörlerdeki değişikliklerle tetiklenen salım sistemlerinin araştırmalarına yoğunluk verilmiştir. İkinci neslin son on yılında nanoteknoloji tabanlı ilaç salım sistemleri geliştirilmeye çalışılmıştır. Tablo 2.1’de 1950 yılı sonrası kontrollü salım sistemlerinin değerlendirilmesi verilmiştir. Üçüncü nesil için verilen çalışmalar ve teknolojiler sadece tahminlerdir [15].

Tablo 2. 1 1950 yılı sonrası kontrollü salım sistemlerinin değerlendirilmesi

Birinci jenerasyon: Temel Kontrollü Salım (1950-1980 yılları arası)	İkinci jenerasyon: Akıllı Salım Sistemleri (1980- 2010 yılları arası)	Üçüncü jenerasyon: Modüle Salım Sistemleri (2010- 2040 yılları arası)
Oral ilaç salımı (Günde 1 veya 2 defa)	Sıfır derece salım (Sıfır ve birinci derece salım)	Açık-kapalı insülin salımı (Glukoz duyarlı salım)
Transdermal sistemler (Günde 1 veya 2 defa)	Polimerler & hidrojeller (Çevreye duyarlı kendisi regüle salım)	Hedefli salım (antikanser ilaçlar, siRNA)
İlaç salım mekanizmaları (Dissolüsyon, difüzyon, ozmoz ve iyon değiştirme)	Peptit & protein salımı (Biyoparçalanabilir depo dozaj formları)	Uzun dönem salım sistemleri (Başlangıçta minimum patlama etkisiyle 6-12 ay salım)
	Nanopartiküller (Tümör ve gen hedefli salım sistemleri)	İn vitro salım çalışmaları ve farmakokinetik profillerinin İVİV korelasyon tahmini

İlaç salım sistemleri bazı genel özelliklerine göre; geciktirilmiş, sürekli ve hedeflendirilmiş kontrollü ilaç salım sistemleri olarak sınıflandırılabilir. Geciktirilmiş ilaç salım sistemlerinde, etken maddenin salımı geciktirilmiştir ve ilaç salımı için belirli bir bölgeyi hedef alırlar. Bu sistem genellikle mide sıvısı içinde oluşan salım sistemleri ve bağırsakta salıma bağlı olarak enterik kaplı ilaç sistemleri içinde gösterilmektedir. Sürekli ilaç salım sistemlerinde, etken maddenin salımı sürekli

olarak istenen bölge üzerinde devam ettirilir. Sistemin bulunduğu ortamın şartlarından dolayı, salım mekanizması etkileneceği ve farklılıklar görüleceğinden, sistem mekanizmalarını daha önden belirlemek güçtür. Hedeflendirilmiş kontrollü ilaç salım sistemlerinde ise, ilaç etken maddenin salım hızı ve salım süresi önceden planlanabilir durumdadır. İlaç salımında salım süresi ilacın sırasında veriliş formülasyonu ve uygulamasına bağlı olarak birkaç saat, birkaç ay veya yıl olabilir [16,17].

İlaç dağıtım sistemlerinin genel olarak aşağıdaki özelliklere sahip olması beklenir;

- Vücuttaki plazmadaki etkin madde miktarının sabit kalabilmesi ve dolayısıyla ilacın etkisinin kalıcı olabilmesi için, etkin maddenin sistemden önceden belirlenmiş bir hızda ve gerekli sürede salımı gerekmektedir.
- Bir ilacın etkinliğini arttırmak için hastalıklı doku, organ veya sisteme kontrollü salım sisteminin yerleştirilmesi gerekir.
- Uygun taşıyıcı malzemeler kullanılarak aktif içeriklerin hedef bölgeye ulaştırılması sağlanır.

Bir sistemin kontrollü salım sistemi olarak tanımlanabilmesi için bu üç özellikten en az birine sahip olması gerekmektedir [18].

2.1 İlaç Salım Yolları

Her ilacın aynı etken maddeyi içermemesi ve aynı hastalıkların tedavisinde kullanılmaması sebebiyle ilaçların hedef aldığı organlar farklıdır. Bu nedenle ilacın vücuda nasıl alındığı ilacın etkisinde önemli rol oynar. İlaç salım yolları; oral yolla salım, transdermal yolla salım (deri yoluyla), burna veya göze salım, akciğerlere salım ve vajinal salım olarak sıralanabilir. Bu salım yollarından kontrollü ilaç salımı için en fazla kullanılan çeşit oral ve transdermal yolla salımdır [19,20].

2.1.1 Transdermal Yolla Salım

Transdermal ilaç iletim sistemlerinde, tedavi edici ilaç maddesi içeren bir preparat, deri yüzeyine yerleştirilir ve bu preparat aracılığıyla ilacın salımı gerçekleşir. Bu yöntemin temel amacı, ilaç dağıtım hızını preparat tarafından kontrol etmektir [21].

Deri veya cilt yüzeyi, epidermis, dermis ve hipodermis gibi çeşitli tabakalardan oluşan karmaşık bir yapıya sahiptir. Deri yoluyla verilen ilaç maddeleri, bu tabakalarda ilerlerken farklı bariyer etkileriyle karşılaşılır. Deri yoluyla ilaç vermenin avantajları, ilaç etken maddesinin ilk geçiş etkisinden kaynaklanan karaciğer tarafından metabolize edilme riskinden kaçınmasını içerir. Ayrıca, ilaç maddesinin sindirim sistemi organlarına zarar verme olasılığını azaltır. Bu yöntemin kolay ve sorunsuz uygulanabilmesi ve uzun süre kontrollü ilaç salımını sağlama yeteneği gibi diğer avantajları da bulunmaktadır. Ancak her ilaç etken maddesi, deri tabakalarını geçemez ve bazen cilt tahrişine veya hassasiyetine neden olabilir, bu da transdermal ilaç uygulama yolunun bazı dezavantajlarından [22].

Transdermal yolla ilaç salım sistemleri, güvenli olması, hasta uyumunun yüksek olması ve tedavi etkisinin iyi olması sebebiyle diğer sistemlere göre daha avantajlıdır. Bu nedenle piyasada ilaç salım sistemlerinde kullanılan ilaçların birçoğu transdermal ilaç taşıma sistemleridir. İlk transdermal bantlar 1980'li yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Transdermal ilaç dağıtım sistemlerinin iki temel ilaç dağıtım sistemi vardır: birincisi ilacın cilde dağıtımını kontrol eden sistem, ikincisi ise ilacın cilde dağıtımını kontrol eden sistemdir. Transdermal uygulama, özellikle ağızdan alındığında karaciğer tarafından elimine edilen ilaçların salınmasına neden olabilir. Transdermal yolla ilaç salımındaki dezavantaj, derinin çoğu ilaçlar için geçirgen olmamasıdır. Cilt dokusunun yeterince geçirgen olmaması, bu uygulamanın gelişimindeki en önemli engeldir [23].

2.1.2 Oral Yolla Salım

Oral yolla ilaç salımı, mide bağırsak kanalında veya ağız boşluğunda gerçekleşir. Mide pH'ında çözünmeye uygun olmayan fakat ince bağırsak pH'ında çözünmeye uygun olan emülsiyonlar, süspansiyonlar ya da kaplamalar gibi ilaç çeşitleri geliştirilmiştir. Bu yöntem en çok tercih edilen ilaç salım şeklidir. Ancak oral yolla salım yönteminde bazı dezavantajlar vardır. Oral yol ile vücuda alınan bazı ilaçların tümünden vücut yararlanamayabilir. Bunun nedeni, etken maddenin bir kısmının bağırsakta veya karaciğerde parçalanması ve böylece ilacın etki edeceği bölgeye olması gereken konsantrasyonda ulaşamamasıdır. Bir diğer dezavantaj; alınması gereken ilaç,

besinlerle ya da farklı ilaçlarla beraber alındığında birtakım etkileşimler meydana gelebilir. Bu etkileşimler sonucunda beklenmeyen yan etkiler çıkabilir [24].

2.1.3 Akciğerlere Salım

Akciğerlere ilaç salımında, solunum hastalıklarının tedavisinde akciğerlere yerel salım gerçekleştirilmektedir. Akciğerlerdeki alveol, akciğerlerin geniş yüzey alanına sahip olması, ince doku tabakasının olması ve protein parçalayıcı enzim içermesi gibi avantajlar sebebiyle ilaç salımı için uygun bir bölgedir. Günümüzde kullanılan akciğerlere ilaç salım yönteminde ilaçlar kloroflorokarbon (CFC) taşıyıcılarla birlikte taşınmaktadır. CFC taşıyıcılar çevresel açıdan tehlikelidir, tekrarlanabilir şekilde ve etkili salım sağlayamazlar. İlacın %10'undan azı akciğerlere ulaşır ve ilacın birkaç saatte alınması gerekmektedir. Bu dezavantaj sebebiyle yeni ilaç salım sistemleri CFC taşıyıcı içermez [25].

2.1.4 Parenteral Yolla Salım

Parenteral yolla salım, ilaçların steril bir şırınga yoluyla bir damar veya doku içerisine enjektörü ile sağlanır. Bu yolla uygulanan ilaçların biyoyararlanımı genellikle %100'dür. Parenteral farmasötik preparatlar insan pH'ında veya buna yakın, steril ve tercihen izotonik ve pirojensiz olmalıdır [15].

2.1.5 Enjeksiyon Yolu ile Salım

Enjeksiyon yolu ile salımda ilaç; kas, damar, karın zarı içine iğne ile yapılarak gerçekleştirilir. Bu yöntemde hasta uyumu diğer yöntemlere göre daha düşüktür. Üretim teknolojisi karmaşık ve pahalı bir yoldur.

2.1.6 Diğer Yollardan Salım

Göz, burun, vajinal, beyin bölgelerine de ilaç salım sistemleri geliştirilmiştir. Gebelikten korunmak amacıyla vajinal yolla ilaç salan sistemler genelde altı ay kullanılır ve bir haftalık dönemlerde çıkarılır. Son yıllardaki çalışmalarda, vajinaya dolaysız olarak antikor salan polimerik salım sistemleri tasarlanmış, bu sistemler sayesinde hem gebeliğe karşı koruma hem de bulaşıcı hastalıklara karşı koruma

sağlanmıştır. Beyne ilaç salımı, beyindeki kan beyin bariyeri nedeniyle oldukça zordur. Bu bariyer sebebiyle, birkaç peptit ve besin dışında, genellikle düşük molekül ağırlıklı ya da yağda çözünebilen ilaçların salımları gerçekleşebilir [1,23].

2.2 İlaç Salım Mekanizmaları

Çoğu kontrollü ilaç salım sistemi, aktif maddelerin polimerlere farklı yöntemlerle yüklenmesiyle elde edilir. Polimer veya lipit sistemlerden ilaç salımına ilişkin dört genel mekanizma vardır. Bunlar;

- 1) ilacın sistem yoluyla difüzyonu,
- 2) sistemik bozunmaya yol açan kimyasal veya enzimatik reaksiyonlar nedeniyle ilacın sistemden salımı veya sistemden uzaklaştırılması,
- 3) sistemin genişletilmesi veya ozmoz yoluyla solvent mobilizasyonu,
- 4) fizyolojik ihtiyaçlara yanıt olarak salımın gerçekleşmesidir.

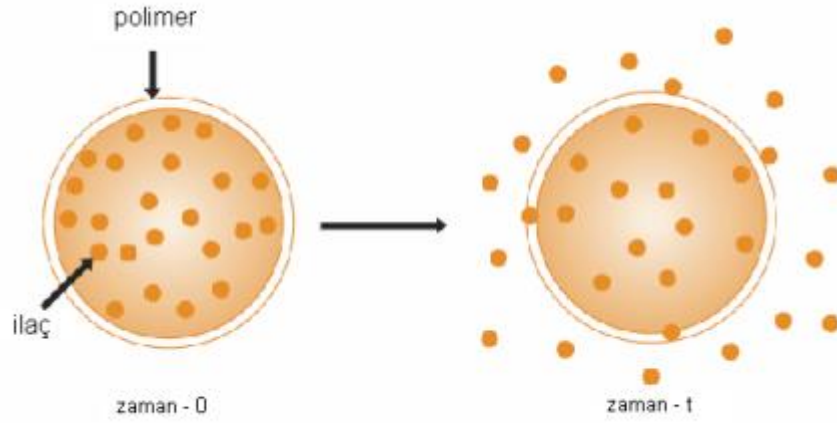
Bu mekanizmaların kombinasyonları da mümkündür [1].

2.2.1 Difüzyon Kontrollü Sistemler

Difüzyon, maddelerin yüksek konsantrasyonlu bölgeden düşük konsantrasyonlu bölgeye geçişine denir. Difüzyon kontrollü sistemlerde ilaç salımı, suda çözünmeyen polimerden difüzyon yolu ile sağlanmaktadır. Bu sistemler etken maddenin kapsül, film gibi şekillerde hazırlanabildiği sistemlerdir ve oluşturulan mekanizmalar zara benzer yapı ile çevrilir. Difüzyon kontrollü sistemler; matriks ve membran (rezervuar sistem) sistemler olarak ikiye ayrılmaktadır. Bu sistemler ticari ürün olarak piyasada mevcuttur [1].

2.2.1.1 Membran (Rezervuar) Sistemler

Membran (rezervuar) sistemlerde ilaç etken maddesi, toz veya çözelti polimerik membran ile çevrelenmiştir. Bu sistemde salım hızı, etken maddenin dağılma formu ve difüzyon katsayıları ile membran kalınlığı belirlenerek tahmin edilmektedir. Membran sistemlerin şematik gösterimi Şekil 2.2'de yer almaktadır.



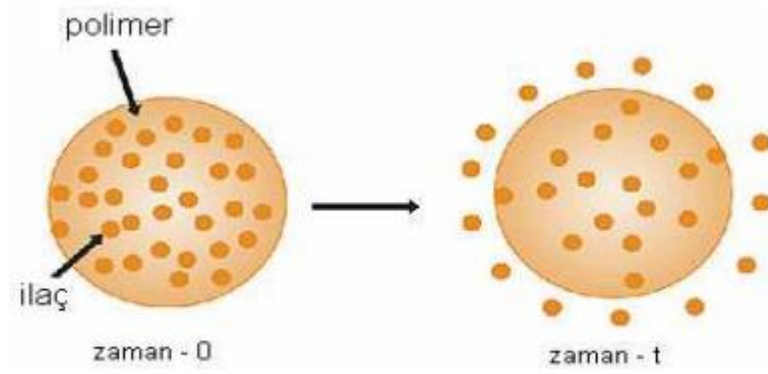
Şekil 2. 2 Membran sistemlerin şematik gösterimi

Membran sistemlerin en belirgin özelliği sabit salım hızına kolaylıkla ulaşılmasıdır. Bu amaçla doymuş ilaç çözeltisi sistemin ilacı taşıyan depo bölümüne konur. Bu fazladan toz ilaç çözeltide dağıtılır ve böylelikle ilaç derişimi aynı tutulur. İlacın depo bölümünde her zaman sabit doygunluk derişiminde kalması sağlanır. Moleküllerin karşılaştıkları dirence bağlı olarak difüzyon kolaylığı değışkenlik gösterir.

Membran temelli ilaç salım sistemlerinin bazı dezavantajları vardır. Bu dezavantajların biri, etken maddenin membran yüzeyinde birikirse etken maddenin uzaklaştırılması yavaş olabilir. Etken madde birikimi ile membran yüzeyinde konsantrasyon zamanla artmaktadır. Bir diğer dezavantaj ise, ani salım gerçekleşebilme olasılığıdır. Bir membran sisteminde suda çözünürlüğü düşük olan aktif maddelerin membran yüzeyindeki konsantrasyonu doygunluğa ulaştığında difüzyonu durmaktadır. Salım, difüzyon süreci sona erdiğinde membran yüzeyinde biriken türlerin uzaklaştırılması için çözünme ortamının hız kontrolü ile sağlanır. Bu olaya ani ilaç salımı denir [1]. Membran sistemlerin genellikle vücutta bozulmazlar. Bu nedenle ilacın vücuda salımı tamamlandıktan sonra cerrahi olarak çıkarılması gerekir. Membrandaki olası yırtıklar veya çatlaklar aşırı ilaç yüklenmesine yol açabilir [26,27].

2.2.1.2 Matriks Sistemler

Matriks sistemlerinde ilaç, polimer bir yapı içerisinde çözündürülmüş ve dağıtılmış durumdadır. Bu sistemde ilaç kristal yüzeyden matriksin içine geçerek difüze edilir. Matriksi çevreleyen sıvı gözeneklerden ve parçacıklar arası boşluklardan geçer ve matriks içindeki ilacı çözer. Çözünmüş ilaç difüzyonla dışarı çıkar. Salım hızı, membran sistemlerde olduğu gibi ilacın polimer matris içindeki difüzyonudur. Matriks sistemlerinde etkin madde konsantrasyonu doyma konsantrasyonunun altına düştükçe %60 tamamlandıktan sonra salım hızı azalmaya başlar. Bir matris sisteminin şematik diyagramı Şekil 2.3'te gösterilmektedir. Bu sistemlerde matris malzemesinin; hidrofilik, mumsu veya inert yapı gibi kimyasal özelliklere sahip olması gerekmektedir [28,29].



Şekil 2. 3 Matriks sistemlerin şematik gösterimi

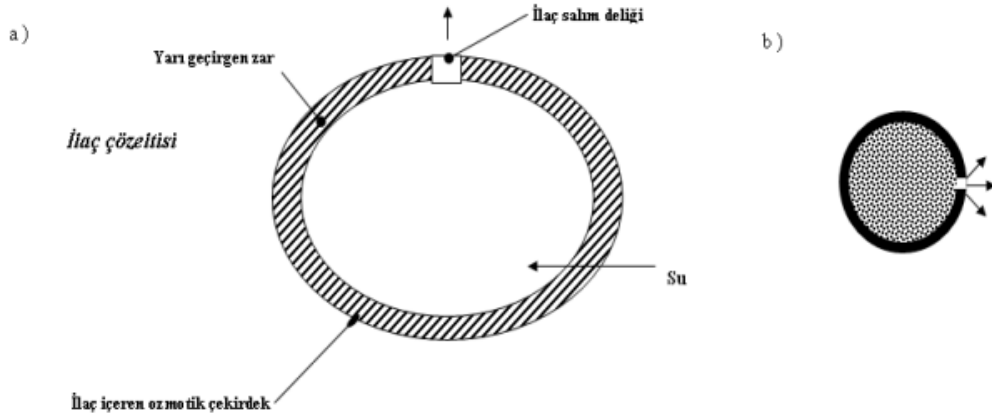
Matriks sistemlerin fabrikasyonu membran sistemlere göre daha kolay ve ucuzdur. Ancak ilacın polimer yapıda dağılımı nedeniyle genellikle sabit salım hızına ulaşamaz. Sabit bir salım hızı elde etmek için matrisin belirli bir geometriyle hazırlanması gerekmektedir [29].

2.2.2 Su-Geçiş Kontrollü Sistemler

İlaç salım hızını kontrol etmek için suyun cihaz içine girişini düzenleyen sistemlere genellikle "su geçiş-kontrollü sistemler" adı verilir. Bu tür cihazlar, ozmotik veya şişebilen sistemler olarak tasarlanabilirler. Ozmotik bir cihazda ilaç, lazerle delinmiş deliklerden pompalanır. Sistemin etrafındaki yarı geçirgen bir zar suyun girişine izin

verir ancak ilacın çıkmasını engeller. Su, ozmoz etkisi nedeniyle sistem içine taşınır ve içerideki hacmin artmasına neden olan basınç, ilacın dışarı atılmasını sağlar. Şişebilen cihazlarda ise ilaç, kuru bir haldeyken camsı görünümlü, hidrofilik (suyu çeken) bir polimer içinde dağıtılır. İlaç moleküllerinin difüzyonu, cam gibi sert bir yapıda olduğu için başlangıçta yavaş ilerler ve salım gerçekleşmez. Ancak, bu tür bir sistem sulu bir ortama yerleştirildiğinde, su matrisi şişer ve böylece ilaç kolayca polimerden dışarı çıkar.

2001 yılına kadar piyasaya sürülmüş Osmet® Oros® olarak bilinen iki tip ozmotik cihaz mevcuttur. Osmet®, hayvan dokusuna yerleştirilen ve seçilen ilacı kontrollü oranda salan, yaklaşık 2,5 cm uzunluğunda ve yaklaşık 0,6 cm çapında kapsül formundadır. Şekil 2.4a'da Oros'un şematik gösterimi verilmiştir. Cihaz, ilacın bir tablete sıkılması, tabletin yarı geçirgen bir zarla kaplanması ve bir lazerle bir çıkış deliği açılmasıyla yapılmaktadır. Şekil 2.4b, lazerle açılan deliklerden ilaç dağıtımına yönelik bir ozmotik sistemi göstermektedir. İkinci tip cihaz ise Oros® olarak adlandırılır ve ağızdan kullanılır [30,31].



Şekil 2. 4 a)Oros'un şematik görünümü b) Lazerle açılmış bir delikten ilacın dışarı verildiği ozmotik sistem

2.2.3 Çözünme Kontrollü Sistemler

Yavaş çözünen aktif maddeler, kendi kendini kontrol eden bir salım sistemi görevi görür. Prensip olarak kontrollü salım sistemleri, suda çözünürlüğü yüksek maddelerin çözünme hızının azaltılmasıyla hazırlanamaz. Bunun için suda çözünürlüğü yüksek

olan ve salımı yapılacak etken maddenin türevi kullanılarak suda daha az çözünen madde ile kaplanabilir. Aktif madde aynı zamanda suda az çözünen tablet yardımcı maddeleri kullanılarak da sıkıştırılabilir. Yüzey alanının sabit kalması sabit bir salım hızı elde etmek için önemlidir. Bu sistemde çözünme hızı, bir sıvı film tabakası tarafından kontrol edilir. Çözünme sistemleri; ilacın, yavaş çözünen polimerlerle farklı kalınlıklarda kaplanmasıyla ya da mikrokapsülasyonla hazırlanır. Kaplama materyali olarak hidrofilik madde tercih edilir. Kaplama materyalinin çözünmesi ile ilaç açığa çıkar ve absorbe olur. Kaplama materyalinin kalınlığına ve çözünme hızına göre ilaç salımı kontrol edilebilir [32].

2.2.4 Kimyasal Kontrollü Sistemler

Kimyasal kontrollü ilaç salım sistemleri, biyobozunur sistemler ve polimer yapıya etken maddelerin bağlı olduğu sistemler olmak üzere iki şekildedir [23]. Etkin maddenin polimer yapısına bağlı olduğu sistemlerde ilaç, polimer zincirine kovalent olarak bağlıdır. Sistem cilt altına yerleştirilerek veya damar içine enjekte edilerek vücudun belirli bölgeleri hedef alınarak kullanılır. İlaç salımı kimyasal veya enzimatik kovalent bağ bölünmesi nedeniyle meydana gelir. İlaçların suda çözünebilen polimerlere kimyasal bağlanması, ilaçlara "doku hedefleme" ve "bağışıklık yetersizliğini azaltma" gibi yeni özellikler kazandırır. Biyobozunur sistemler ise, kullanılan polimerler, bir kimyasal ya da biyolojik madde ile karşılaştığında bozunur ya da yıpranır. Polimer bozundukça salım gerçekleşir ya da salım bittikten sonra polimer bozunarak vücuttan uzaklaşır. Uygulama sonrasında polimerin vücuttan uzaklaştırmak için cerrahi bir müdahalenin gerekmemesi, bu sistemlerin en önemli avantajıdır. Ancak ilaç salımı sırasında, tedavide değişiklik yapılmak istenirse, vücuttaki polimerin uzaklaştırılması güçtür. Bu durum biyobozunur sistemlerin dezavantajıdır [33].

2.2.5 Ayarlanabilir Sistemler

Ayarlanabilir salım sistemleri, açık ve kapalı çevrim olmak üzere iki ana kategoriye ayrılmaktadır. Açık çevrim sistemleri, sistemin içinde bulunduğu çevresel koşullardan bağımsızdır. Bu tür sistemlere mekanik pompalar iyi bir örnek teşkil eder. Özellikle şeker hastalarında, kandaki glikoz seviyesine bağlı olarak insülin salımını kontrol eden

sistemler, bu tür bir uygulamanın önemli bir örneğidir. İlaç salım hızı, manyetizma ve ses üstü dış uyarıcılar gibi faktörlerle de kontrol edilebilir ve optimize edilebilir. Örneğin, ilaçların polimer matris içine yerleştirildiği bir sistem, dışarıdan uygulanan bir manyetik alan ile ilacın difüzyon yoluyla salımını sağlayabilir. Aynı şekilde, ses üstü biyobozunur polimerler kullanılarak yapılan bir çalışmada, bozunma hızının ve ilaç salımının belirgin bir şekilde arttığı görülmüştür.

Kapalı çevrim sistemlerinde ise dış ortam koşulları, örneğin sıcaklık veya pH, değiştirildiğinde ilaç salımını etkiler. Isıya duyarlı polimerlerden bir örnek, Poli(N-izopropilakrilamid)dir ve sıcaklığa duyarlıdır. PH'a duyarlı polimerler, mide için zararlı ilaçların bağırsakta salımı amacıyla kullanılır. Bu polimerler, mide pH'ında şişerek ilacı serbest bırakır. Düşük pH'da şişebilen polimerler ise salım yapılacak sistemin durumuna göre ilaç seçimi yapılarak etken madde salımında kullanılabilirler. [33].

2.3 İlaç Salımında Kullanılan Taşıyıcı Sistemler

İlaç salım sistemlerinde yaygın olarak biyomalzemeler tercih edilmektedir. Biyomalzemeler doğal ve sentetik olarak sınıflandırılabilir. Biyomalzemelerin yapay olanları ise kendi aralarında biyoparçalanabilir ve biyoparçalanmaz olarak ikiye ayrılmaktadır. Tablo 2.2'de ilaç salımında kullanılan bazı doğal ve sentetik biyomalzemelere örnekler verilmiştir [34].

Tablo 2. 2 İlaç salımında kullanılan bazı doğal ve sentetik biyomalzemeler

Doğal Biyomalzemeler	Sentetik Biyomalzemeler	
	Biyoparçalanabilir	Biyoparçalanmaz
Protein yapılı: albumin, jelatin, kollajen, gluten, kazein, fibrinojen, fibronektin, antikorlar	poli(alkilsiyanoakrilatlar) (PACA), poli (laktik asit) (PLA), poli (glikolik asit) (PGA), poli (laktik –ko-glikolik asit) (PLGA), poli (ortoesterler), poli (üretan)	p(HEMA), poli(vinilasetat) (PVA), poli(metoksietilmetakrilat), poli (vinilalkol) (PVA), poli(etilenoksit) (PEO), (PEG), silikonlara; poli(dimetilsiloksan) (PDMS), Etilen-vinil asetat kopolimeri (PEVA)
Şeker yapılı: aljinat, dekstran, kitin, kitosan, nişasta, selüloz, pektin		
Lipid yapılı: stearik asit, etil stearat, tristearin, hidrojenlenmiş bitkisel yağlar		
Nükleotid yapılı: plazmit DNA ve diğerleri kalsiyum fosfat örnek olarak verilebilir.		

2.3.1 Polimer Temelli Sistemler

İnsan vücudunun büyük bölümünün su olması ve dokuların esnek yapıda olmasından dolayı, polimerler biyomalzeme olarak kullanılması son yıllarda büyük önem kazanmıştır. Polimerler; basit, küçük ve tekrarlanan birimlerden oluşan büyük moleküllerdir. Polimerlerin değişik formlarda hazırlanabilmesi (film, jel, lif, nanopartikül, boncuk) ve yoğunluklarının dokuların yoğunluk değerlerine çok yakın olması sebebiyle polimerler biyomalzeme olarak geniş kullanım alanına sahiptirler. İlaç salım sisteminde polimer seçimi sistemin mekanik, biyolojik, fizikokimyasal özelliklerini belirlemeye yardımcı olduğundan büyük önem taşımaktadır. Polimerler, esneklik, kararlılık, biyouyumluluk gibi özelliklerinden dolayı kontrollü ilaç salımında yaygın olarak tercih edilmektedirler.

Polimer temelli ilaç taşıyıcılar doğal veya sentetik kökenli polimerlerden oluşturulabilmektedir. Doğal polimerler, biyomalzeme alanının en önemli kaynaklarıdır. Doğal polimerler, biyolojik ortamdaki moleküllerin aynısı veya benzeri olduklarından, canlı vücuduyla etkileşim sağladıklarında istenmeyen reaksiyonlar vermezler. Sentetik polimerler, doğal polimerlere göre daha iyi mekanik özelliklere sahiptir. İyi bir salım sağlarlar [17,35,36].

Kontrollü salım sistemlerinde, polimer seçimi oldukça titizlikle yapılmalıdır. Bu sistemlerin başarılı olabilmesi için kullanılacak polimer aşınma direncini minimumda tutmalı, kimyasal olarak inert, işlenmesi kolay ve tamamen saf olmalıdır. İlaç taşıyan polimerik sistemlerde aranması gereken en önemli özellik biyouyumluluktur. Polimer, vücutta uzun süre kaldığında olumsuz etkilere neden olmamalıdır [37]. İlaç salım sistemlerinde kullanılan polimerlerin kanserojen etkiler göstermemesi ve toksik olmaması sahip olması gereken özelliklerdendir. Sistemde kullanılacak olan polimerin biyolojik özellikleri ile beraber mekanik ve fiziksel özelliklerinin nasıl olduğu da büyük bir öneme sahiptir. Polimerin fiziksel ve mekanik özellikleri olarak; şişme davranışı, çekme, sıkıştırma, geometrik yapı, elastik özellik, kopma ve yırtılma dayanıklılığı gibi özelliklerden bahsedilebilir [38].

Polimer seçimi sırasında, içindeki etkin maddeyi salabilme yeteneği de dikkate alınmalıdır. Polimerin etkin bir şekilde etkin maddeyi salabilmesi, yapısına ve camsı geçiş sıcaklığı (T_g) değerine bağlıdır. T_g, polimerin sert ve camsı bir yapıdan elastik ve kauçuksu bir yapıya geçtiği sıcaklığı temsil eder. Kauçuksu bir durumda, polimerin içindeki ilaç moleküllerinin daha kolay difüzyon yapmasına olanak tanır [9]. Polimer seçerken, polimerin biyolojik ve fiziksel özelliklerinin yanı sıra ilacın cinsi, dozu, salım süresi ve uygulama yöntemi gibi faktörleri göz önünde bulundurmak önemlidir [16]. Kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılan bazı doğal ve sentetik polimer Tablo 2.3'te verilmiştir.

Tablo 2. 3 İlaç salım sistemlerinde kullanılan bazı polimerler

Doğal Polimerler	Sentetik Polimerler
Karboksi metil selüloz	Polivinil alkol
Jelatin	Polistiren
Selüloz asetat ftalat	Polivinil pirolidon
Nişasta	Polivinil klorür
Etil selüloz	Poliakrilamid
Doğal kauçuk	Poliakrilat
Propil hidroksi selüloz	Polihidroksimetil metakrilat
Metil selüloz	Poliakrilonitril

2.3.2 Lipit Temelli Sistemler

Lipit temelli sistemlerde, on binlerce molekülü taşıyabilme kapasitesine sahip olduklarından lipozomlar tercih edilmektedir. Lipozomlar, lipid tabakaları arasında sulu faz bulunan küre şeklindeki mikroskobik yapılardır. Lipozomların sulu kısımlarına hidrofilik madde, iki çift tabaka arasına da lipofilik madde yüklenebilme özelliğiyle birçok etken maddenin enkapsülasyonu kolaylaşmaktadır [39,40]. Lipozomlar, enkapsülenmiş ilacın güvenlik profillerini, biyoyararlılığını ve biyoyumumluluğunu geliştirir. Bu avantajların yanı sıra, lipofilik etkin maddeler için düşük enkapsülasyon etkinliği, organik çözücülerini içeren hazırlama prosedürleri, raf ömrünün kısa olması, stabilitesinin düşük olması ve veziküllerin kandaki dolaşım ömrünün kısa olması gibi dezavantajlara sahiptirler.

Araştırmacılar, lipozom ve polimerik nanopartikül gibi yaygın olarak kullanılan nanotaşıyıcılarda görülen bu sorunları çözmek için lipit bazlı nanotaşıyıcılara odaklanmışlardır. Katı lipid nanopartiküller (SLN), lipit-etkin madde konjugatları, lipit-polimer hibrit nanopartiküller (LPHN), nanoyapılı lipid taşıyıcılar (NLC) ve lipit-polimer hibrit nanopartiküller (LPHN) lipid bazlı nanoboyutlu ilaç taşıyıcı sistemlerin başlıca örnekleridir. Lipit temelli nanotaşıyıcılarda en sık kullanılan çeşidi katı lipid nanopartiküllerdir. Bu nanopartiküllerin boyutları 50-100 nm arasında değişen lipid

temelli nanoyapılardır. Diğer sistemlere göre belirli üstünlükleri vardır. Bunlar; gelişmiş fiziki stabilitesi olması, lipofilik ve hidrofilik ilaçları yapısına kolaylıkla dahil edebilmesi, kontrollü ilaç ve gen salımı sağlaması, biyouyumluluk, bölgeye özel ilaç etkinliği, enkapsüle ettikleri etkin maddeleri dış etkilerden ve kimyasal parçalanmadan koruma ve kolay hedeflendirilebilmesi gibi birçok üstünlükleri bulunmaktadır [41].

2.4 İlaç Salım Sistemlerinin Avantajları ve Dezavantajları

Kontrollü ilaç salımı yapan sistemler geliştirilirken ilaç taşıyan malzemelerin toksisitesi, hızlı ilaç salımındaki güvenlik konuları, sistemin vücut içerisine yerleşmesinden dolayı gerçekleşen rahatsızlık veya üretim esnasındaki süreçten kaynaklı maliyetin artışı gibi durumlar göz önüne alınmalıdır. Kontrollü ilaç salımı yapan sistemleri, klasik ilaç sistemleri ile kıyasladığımız zaman kontrollü ilaç salımı yapan sistemlerin avantajları görülmektedir. Bu avantajlar aşağıdaki gibi sıralanabilir:

-Kontrollü ilaç salımı yapan sistemler, vücut içerisinde istenilen yere hedeflendirilebilir. Bu sayede tedavisi yapılmak istenen bölgeye direk yönlendirme yapılabilir.

-İlacın düşük dozlarla tedavi sağlayabilmesi ile yan etki ve toksik etkiler azalır veya ortadan kalkar.

-İlacın etkinliğini gösterdiği derişim aralığına terapötik etki alanı denir. Bu derişim aralığının üstünde ilaç etken maddesi toksik etki gösterirken altında kaldığında ise ilaç etkinliğini gösterememektedir. Kontrollü salım sistemlerinde ise etkin maddenin plazma seviyesi istenilen sürede sabit kalır. Bu sayede sık sık ilaç alınmasına ihtiyaç kalmaz. Plazmanın etken madde seviyesi değişmediğinden tedavilerde az dozla başarı sağlanmış olur.

-Kontrollü salım sistemlerinde etken madde kapalı sistem içerisinde vücuda verilir. Yani etken maddenin parçalanması önlenir ve yarılanma ömrü uzamış olur. Etken madde kapalı sistem içerisinde verildiği zaman istenen hızda salım gerçekleşir ve ortamın şartlarından etkilenmez.

-Tedavi esnasında devamlı ilaç alınmasına gerek olmadığından hasta için kolaylık sağlanmış olur. Etken maddenin yan etki ve toksik etkileri azalacağından hastaların hayat kaliteleri artar.

-Etken madde kontrollü şekilde salındığı için mide ve bağırsığı tahriş edebilecek düzeydeki derişimlerin zararlı etkilerinin azaltılması veya önlenmesi önemli avantajlardan birisidir.

Sistemler geliştirilirken ilaç taşıyan malzemelerin toksisitesi, hızlı ilaç salımındaki güvenlik konuları, sistemin vücut içerisine yerleşmesinden dolayı gerçekleşen rahatsızlık veya üretim esnasındaki süreçten kaynaklı maliyetin artışı gibi durumlar göz önüne alınmalıdır. Bu sistemlerin avantajlarının yanında dezavantajları da vardır. Bunlar;

-Etken maddenin vücut içerisine alınmasından sonra istendiği zamanda salımın durdurulamaması. Herhangi bir sebepten dolayı yüzeyinde oluşabilecek çatlaklardan dolayı hızlı salım olacağından etken madde miktarı toksik düzeylere çıkabilir.

-Kontrollü ilaç salım sistemlerinde doz seçimi limitlidir. Kırılıp toz haline getirilemez ve suda çözünmezler. Bundan dolayı belirli dozda hazırlanan ilaç formunun diğer konvaksiyonel ilaçlardaki gibi özel dozlara bölünmesi mümkün olmayabilir.

-Tedavi esnasında beklenenden daha yavaş ya da daha hızlı salım olması tedavinin istenen şekilde gerçekleşmesini engelleyebilir.

-Polimerler kontrollü salım sistemlerinin çoğunun yapıtaşıdır. Polimerlerin parçalanma ürünleri; yan etki, toksik etki veya vücutta biyolojik uyumsuzluk gösterebilirler.

-Kontrollü salım sistemlerindeki üretim için gereken harcamalar diğer ilaç sistemlerine oranla daha pahalıdır [11,15,38,42].

3. YARA ÖRTÜ SİSTEMLERİ

İnsan vücudundaki en büyük organ deridir. Derinin bütünlüğü ve fonksiyonlarının fiziksel veya fizyolojik sebeplerle bozulması yara olarak adlandırılır. Yaralar, kronik ve akut olarak ikiye ayrılır. Akut yaralar genellikle mekanik yaralanmalar sonucunda oluşup, 8-12 hafta arasında iyileşme süreci gösterirler. Büyük ve derin yaralar daha uzun sürede iyileşirken, küçük ve yüzeysel yaralar daha kısa sürede iyileşirler. Kronik yaralar ise geç veya hiç iyileşmeyen yaralar olarak tanımlanabilir. Kronik yaralar mikroorganizmalar tarafından kontamine olmuş ve doku kaybına sebep olan 12 haftayı geçen bir iyileşme süresi içeren yaralardır. Bu yaralar genellikle tekrar ederler. Yara iyileşmesi karmaşık bir süreç olup birçok aşaması vardır. Akut yaraya sahip bir hastanın yarası iyileşme süresinde bazı nedenlerden dolayı kronik yaraya dönüşebilir. Eğer hasta şeker hastası ise, damar tıkanıklığı, beslenme bozukluğu varsa ve aşırı yaşlı ise akut yara kronikleşebilir. Yara bölgesinde yabancı nesne olması, yaranın aşırı kuru veya akıntı olması, yara yerinde ölü derilerin bulunması akut yaranın yara bölgesine bağlı sebeplerle kronikleşme nedenleri arasındadır [43].

Yara bakımı, kısa sürede doku onarımını sağlamak, bozulan deri yapısını düzeltmek, enfeksiyonları önlemek, akıntıyı, ödemi ve ağrıyı azaltmak ve en iyi estetik sonuçları elde etmek için yapılır. Yara bakımının tarihi çok eskidir. Yara mekanizmaları ile ilgili çalışmalar son zamanlarda arttıkça, yara bakımında birçok farklı tedavi seçeneği sunulmaktadır [44].

Yara örtü malzemesinin seçilmesi yaranın tipine ve patolojik durumuna bağlı olarak değişir. Yara örtü malzemelerinde, yara iyileşme süresi içerisinde nemli ortam sağlamalı ve bu süre boyunca korumalıdır. 1964'te Winter tarafından yapılan çalışmalarda, nemli tutulan yaraların daha hızlı iyileştiği sonucuna varılmıştır. Ayrıca bir yara örtü malzemesi, yaradan sızan fazla sıvıyı tutmalı, gaz alışverişine izin vermemeli, toksik olmamalı, yaraya mekanik destek sağlamalı, mikroorganizmaların geçişine izin vermemeli ve örtü değişimi sırasında ağrıya neden olmamalıdır. Geleneksel yara-yanık örtüleri, yaraya ihtiyacı olan nemli ortamı sağlayamamaktadır. Buna bağlı olarak daha farklı formülasyonlarla gelişmiş modern yara örtüleri

geliştirilmiştir. Ticari olarak satılan farklı yara örtü malzemeleri de bulunmaktadır [43,45].

Yara örtülerinin oluşturulmasında, doğal ve sentetik polimerler kullanılmaktadır. Doğal ve sentetik polimerler biyouyumlu ve biyoparçalanabilir yapıdadır. Yara örtü malzemelerinde kullanılan doğal polimerlere örnek olarak; selüloz, hyaluronik asit, kitozan, kitin, keratin, sığır serum albümini; sentetik polimerlere örnek olarak polivinil alkol, polietilen glikol, polietilen oksit, poliüretan, poliakrilamid, poliakrilik asit ve polilaktik asit verilebilir [46]. İlaç salımı yapan yara örtü sistemlerinde, hidrofilik polimerlerin kullanım sıklığı, sağladıkları pek çok avantaj nedeniyle göze çarpmaktadır [47].

Her yara için aynı yara örtüsü kullanımı söz konusu değildir. Bir yara örtüsünün yaraya uygunluğu incelenirken, yaranın durumuna, fiziksel özelliklerine ve büyüklüğüne dikkat edilmelidir. Yara örtüleri pasif, interaktif ve biyoaktif olarak üç farklı grupta toplanırlar. Pasif yara örtülerine örnek olarak gazlı bez, tülgras verilebilir. Pasif yara örtüleri bir örtü görevi görür ve yaranın tedavi olabilmesi için yarayı travmalardan ve bakterilerden korurlar. Pasif yara örtülerinin bazı dezavantajları vardır. Bunlar; yaranın sahip olması gereken nem dengesini sağlayamamaları ve çıkartılmaları sırasında yara ile temas ettiği için ağrıya veya tahrişe sebep olmalarıdır. İnteraktif yara örtülerine örnek olarak yarı geçirgen film, yarı geçirgen köpük, amorf hidrojel verilebilir. İnteraktif yara örtüleri bakterilere karşı yarayı korur. Biyoaktif yara örtüleri ilaç taşıyıcı sistem veya deri bileşenleri içeren sistemlerdir. Hidrokolloidler, aljinatlar, kolojenler, hidrofiberler, kitosan bu yara örtülerine örnek olarak verilebilir. Biyoaktif yara örtüleri kronik yara iyileşmesinde etkili bir sistem oluşturmakta ve yara iyileşmesinde hücre sel yanıtı aktive ederek doku iyileşmesinde aktif rol alırlar [48].

3.1 Yara Örtü Sistemleri ile İlaç Salımı

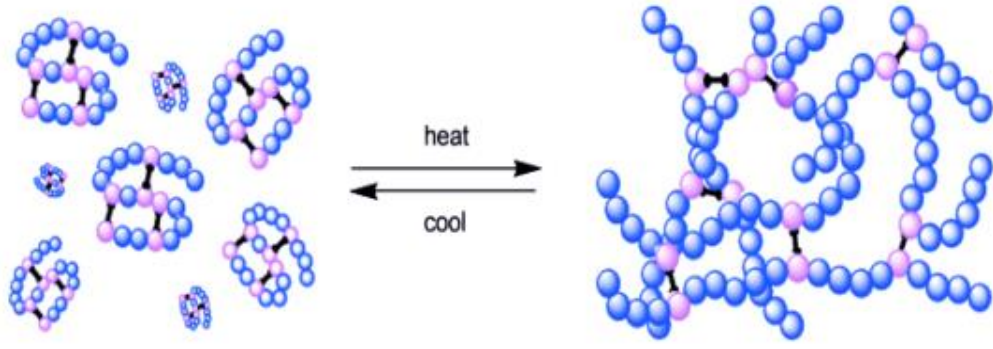
Bir yaraya ilaç salımı gerçekleştirmenin nedeni, yaraya etken maddenin sürekli olarak salımını sağlayarak istenilen sürede bu salımı gerçekleştirmektir. Polimer kullanılarak oluşturulan yara örtüleri ile kontrollü salıma ilişkin çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. Polimer kullanılarak oluşturulan yara örtüleri, yara enfeksiyonlarının

düşük dozlarla lokal olarak tedavi edilmesini sağlarlar. İlaç ile tedavi amaçlarından birinin ilaç etken maddenin toksik düzey üzerine çıkmaması gerektiği olduğu göz önünde bulundurulduğunda, yara örtüleri ile yara bölgesinin ihtiyacından fazla ilaç kullanılmasının önüne geçilmiş olur. Kontrollü salım yapan yara örtüleri, yara bölgesinde etken maddenin salımını uzun ve sürekli şekilde gerçekleştirirler [4]. Etken maddeyi yara bölgesine kontrollü şekilde örneğin bir hafta boyunca salabilen bir yara örtüsünün, sık sık yara bakım malzemesi değişimi gerektirmedikinden, yara tedavisinde ortaya çıkan sorunları çözmeye yardımcı olurlar. Ayrıca kontrollü salım yapan yara örtüleri hasta uyumunu ve konforunu arttırlar.

Pek çok modern yara örtüsü etken maddenin yaraya salımı için polimerlerden üretilmiştir. Etken madde taşıyan yara örtüleri genellikle film, köpük, jel şeklinde üretilmektedir. Son teknoloji polimerik yara örtüleri; wafer sistemler, filmler, süngerler veya doku mühendisliği ile geliştirilmiş polimerik sistemler olarak karşımıza çıkmaktadır [47]. Kontrollü ilaç salımı için polimer tabanlı yara örtüsü çalışmalarında sıklıkla hidrojeller kullanılmaktadır [2].

3.2 Hidrojel Yapılı Yara Örtü Malzemeleri

Hidrojeller; yara örtüleri, kontak lensler, kontrollü ilaç salımı yapay kan damarları gibi birçok alanda kullanılmaktadır. Hidrojellerin mekanik kararlılığı yüksektir ve üç boyutlu ve çapraz bağlı yapıları vardır. Şekil 3.1’de hidrojinin yapısı gösterilmiştir. Hidrojinin yapısında gösterilen mavi kürecikler hidrojeni oluşturan monomerleri göstermektedir. Pembe kürecikler, monomerlerin aralarında yapmış oldukları çapraz bağları göstermektedir. Hidrojeller yüksek su tutma kapasitesine sahiptirler ve buna rağmen suda çözünmezler. Kendi kuru kütlelerinin en az %20’den fazlası kadar su absorplayebilirler [49].



Şekil 3. 1 Hidrojel yapısı

Hidrojeller bulundukları şartlara göre yapılarında değişiklik göstermektedirler ve şişme-büzüşme davranışı gösterebilirler. Hidrojellerin bulundukları ortamlardaki sıcaklık, pH, çözücü bileşimi, elektromanyetik radyasyon değişimleri ve iyonik şiddet, hidrojeller üzerinde etki gösteren fiziksel şartlardır. Bu etkiler sonucunda en fazla değişim şişme oranlarında görülür [50].

Yara örtüsü yapısı ile ilaç salımı yapabilen hidrojeller, yaraya serinletici bir etki yaratırlar. Hidrojel örtüler, yara yüzeyine yerleştirildiklerinde kuru yarayı nemlendirir ve yaranın iyileşmesi için gerekli olan nemli yara ortamı sağlarlar. Hidrojel yara örtüleri bir miktar yara sıvısını emebilmektedir [43].

Hidrojeller, sentetik veya doğal polimerlerden elde edilebilirler. Dekstran, nişasta, kollojen doğal hidrojellere örnek olarak gösterilirken; polivinil alkol, poliakrilamid, polietilen oksit sentetik hidrojel olarak örnek verileilir. Hidrojeller elastik yaprak, amorf jel ya da film yapısında, yaraya uygun olarak kesilip hazırlanabilmektedir. [47].

Hidrojellerde ilaçların yüklenme yöntemi, etken madde salımını etkilemektedir. Bu sebeple ilaç yükleme yöntemi olarak çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. İlacın hidrojel sentezlenmesi sırasında eklenmesi, hidrojellerin içerisine kapsüllenmiş halde ilaç dahil edilmesi ve hidrojel formundaki polimere kovalent bağlanma gibi yöntemler bunlardan bazılarıdır. Hidrojellere etken madde yüklemesinin ardından ilaç salımı; difüzyon, şişme, kimyasal ve çevresel kontrollü salımlar olmak üzere çeşitli şekillerde gerçekleşir. Hidrojeller ile ilaç salımı daha fazla parametre ile kontrol edildiği için diğer yöntemlere göre daha çok tercih edilen bir salım sistemidir [17,51].

Hidrojeller genellikle "çözelti polimerizasyon" yöntemiyle hazırlanmaktadır. Bu yöntemde, monomer, başlatıcı ve uygun çözücü (genellikle su) karışımı polimerize edilir. Kontrollü ilaç salım sistemleri hazırlanırken, etken madde hidrojele polimerizasyon sırasında ya da sonrasında eklenebilir. Polimerizasyon sırasında hidrojele ilaç eklenmesi yapılırsa ilaç ile monomer arasında yan reaksiyonlar oluşabilir. Bu nedenle polimerizasyon sonrası hidrojele eklenen ilacın güvenilirliği daha fazladır [52].

Antimikrobiyal aktivite, yara örtüsü olarak kullanılan malzemelerin sahip olması gereken en önemli özelliklerden biridir. Hidrojeller, protein ve hücre gibi biyolojik bileşenleri zayıf absorbe etme eğilimi gösterirler. Bundan dolayı bakterilere karşı yetersiz bariyer özelliğine sahiptirler. Bu bağlamda, hidrojellere antimikrobiyal işlevsellik sağlamak gerekmektedir. Antimikrobiyal hidrojel elde etmek için çok çeşitli teknikler kullanılmaktadır. Bu tekniklerden biri hidrojellerin yapısına antimikrobiyal özelliğe sahip metalik nanopartikül eklenmesidir [6,7].

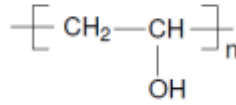
3.3 Polivinil Alkol (PVA)

Polivinil alkol (PVA); biyouyumlu, suda çözünebilen, biyolojik olarak parçalanabilen, kokusuz, toksik olmayan, yüksek gerilme mukavemeti ve esnekliği olan, işlenmesi kolay ve kristalin yapıda sentetik bir polimerdir. Ayrıca yapısında bulunan hidroksil gruplarıyla çapraz bağlanabilme yeteneğine sahip olan PVA, elastikiyeti, sulu çözeltilerde yüksek derecede şişmesi, yapışkanlığı ve en önemlisi iyi film oluşturma kapasitesi gibi fiziksel özelliklere de sahiptir. Polivinil alkolün fiziksel ve kimyasal özellikleri Tablo 3.1’de verilmiştir [53].

Tablo 3. 1 Polivinil alkolün fiziksel ve kimyasal özellikleri

PVA Özellikleri	Değer
Kimyasal formülü	(C ₂ H ₄ O) _x
Sinonim	PVOH, Poli(Etanol), Etanol, homopolimer PVA
Renk	Renksiz
Koku	Kokusuz
Yoğunluk	1,11-1,31 g/cm ³
Erime noktası	200 °C
Moleküler ağırlık	44.05 g/mol
Çözünürlük	Çözünür

Polivinil alkol (PVA), hidroksil gruplarının (-OH) varlığından dolayı polar alkol olarak tanımlanır. PVA, hidroksil gruplarına sahip olması ile birlikte basit bir kimyasal yapıya sahiptir [54]. PVA'nın kimyasal yapısı Şekil 3.2'de verilmiştir.



Şekil 3. 2 PVA'nın açık formülü

PVA, tıbbi alanda yaygın olarak kullanılmaktadır. Yara örtü sistemleri, ilaç taşıyıcı sistemler ve yapay organlar dahil olmak üzere çok sayıda ileri biyomedikal uygulamada kullanılmaktadır. Polivinil alkol (PVA) hidrojenleri, biyoyumlulukları ve fiziksel özellikleri nedeniyle ilaç endüstrisinde çok popülerdir. PVA hidrojenleri genellikle donma çözünme yöntemi, çözelti döküm yöntemi kullanılarak ve çapraz bağlayıcılar kullanılarak kimyasal çapraz bağlama ile hazırlanır. PVA'nın hidrojel haline dönüştürülmesi, esnek ve yumuşak olması, diğer birçok hidrojele göre kan hücreleri ve proteinlerle daha az etkileşime girmesi, düşük yüzey gerilimi olumlu özellikleridir [55].

3.2 Kontrollü Salım Sistemlerinde İlaç Seçimi

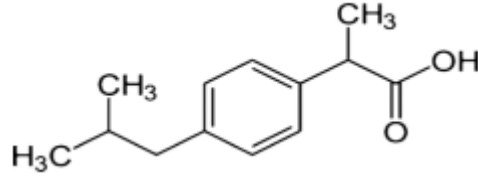
Kontrollü salım sistemlerinin kullanılacak olan ilaca göre farklı yöntemlerle hazırlanması mümkündür. Bir ilacın birden fazla hazırlanma yöntemi de olabilmektedir. Hazırlanma yöntemi seçilirken etken maddenin yapı ve özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır. Bazı yüksek dozlu etken maddelerin kontrollü salım sistemi hazırlanamaz. Bunun sebebi ilave maddelerin yüksek seviyede sistem boyutunu artırmasından kaynaklanmaktadır. Yarılanma ömrü çok kısa veya çok uzun olan ilaçların da kontrollü salım sistemlerinin hazırlanması uygun değildir. Örneğin yarılanma ömrü bir saatten kısa süren ya da 12 saatten uzun süren ilaçların kontrollü salım uygulamalarında kullanılması mümkün değildir. Eğer bir ilacın yarılanma ömrü kısa ama etkisi uzun sürüyorsa kontrollü salım için uygun değildir [9].

3.2.1 İlaç-Polimer Formülasyonlarında İbuprofen Etken Maddesinin Kullanımı

İbuprofen Dünya Sağlık Örgütü'ne göre temel bir ilaçtır. İbuprofen dünya genelinde en yaygın kullanılan NSAİ ilaçlardan biridir. NSAİ ilaçlara; antienflamatuvar, antipiretik ve analjezik etki gösteren ilaçlar dahildir. İbuprofen'in molekül ağırlığı 206.28 g/mol ve kapalı formülü $C_{13}H_{18}O_2$ şeklindedir. Kimyasal okunuşu ise 2-(p-izobutil) fenil propanoik asittir. Günlük önerilen dozu 200, 400 mg ve kullanım aralıkları 4-6 saat arasında değişkenlik gösterebilir. İbuprofen hem çocuklarda hem de yetişkinlerde kullanılabilen hasta uyumu yüksek bir ilaçtır. Akut ve kronik tüm ağrılarda etki göstermesi ve bunun yanı sıra ateş düşürücü etkisi de güçlü olduğundan sıkça tercih edilen preparatlar arasındadır. Antienflamatuvar ilaçların kontrollü salım çalışmalarında, ilacın yan etkilerini azalttığı ve bölgesel zararlı etkilerini azalttığı rapor edilmiştir. İbuprofen kontrollü ilaç salım sistemlerinde sıklıkla tercih edilmektedir [8,38,56].

İbuprofen güvenli bir molekül olduğunu kanıtlayan ve pazarlama aşamasına ilk geçen analjezik ilaçlardan biridir. Düşük dozda etkinlik göstermesi olumlu bir yöndür. İlaç polimer formülasyonlarında büyük hacimlerde çalışmanın zorluğu bu sayede ortadan kaldırılmış olur. Vücuttaki eliminasyon süresi incelendiğinde de 1.6-2.5 saat arasında olması sayesinde kontrollü salım için uyumu artırır. İbuprofen uygulamasının hemen ardından emilim başlar ve hızla absorbe olur. Gastrointestinal yan etkileri en aza

indirilmesi için gıdalarla birlikte kullanılması uygundur. Düşük oranda ise trombositopeni, deri döküntüsü, görmede bozukluklar, sıvı tutulumu ve ödem görülebilir [57]. Şekil 3.3'de ibuprofenin yapısı görülmektedir [30].



Şekil 3. 3 İbuprofenin kimyasal yapısı

İbuprofen içerikli ticari ürünler Tablo 3.2'de sunulmuştur. Tablodan da görüldüğü gibi ibuprofen farklı yaş gruplarında kullanılabilmektedir ve farklı farmasötik şekillerde piyasada mevcuttur [58].

Tablo 3. 2 İbuprofen içeren ticari preparatlar

Preparat İsmi	Firma İsmi	Farmasötik Şekli	Kullanım Amacı
Advil®	GlaxoSmithKline aTüketici Sağlığı A.Ş.	Liqui-gel kapsul	Eklemlerdeki romatizmal apseli hastalıkların (osteoartrit, romatoid artrit, ve ankilozan spondilit) belirtileri ve oluşturduğu zararların tedavisi, gut hastalığında görülen eklemde oluşan irini, akut kas-iskelet ağrılarının hafifletilmesi, cerrahi operasyon sonrası yaranabilecek ağrı, adet döneminde görülen ağrılarının tedavisi (primer dismenore)
Apireks®	Bilim İlaç San. Ve Tic. A.Ş.	200 mg İBU içeren tablet	Nezle ve grip zamanı oluşan burun tıkanıklığı, ateş, baş ağrısı, vücut ağrıları ve akciğerde oluşan ağrılar
Apireks®	Bilim İlaç San. Ve Tic. A.Ş.	100 mg/5ml İBU içeren süspansiyon	Yaşı 6 aydan büyük çocuklarda çıkan ateşin düşürülmesi, hafif ağrıların giderilmesi, çocuklukta oluşan romatizmal eklem hastalığı (juvenil artrit) belirtilerinin tedavisi.
Artril®	Sanofi Aventis	% 5 İBU içeren jel	Eklemlerdeki romatizmal apseli hastalıkların (osteoartrit, romatoid artrit, ve ankilozan spondilit) belirtileri ve oluşturduğu zararların tedavisi
Artril®	Sanofi Aventis	400 mg İBU içeren tablet 600 mg İBU içeren tablet	Eklemlerdeki romatizmal apseli hastalıkların (osteoartrit, romatoid artrit, ve ankilozan spondilit) belirtileri ve oluşturduğu zararların tedavisi, gut hastalığında görülen eklemde oluşan irini, akut kas-iskelet ağrılarının hafifletilmesi, cerrahi operasyon sonrası yaranabilecek ağrı, adet döneminde görülen ağrılarının tedavisi (primer dismenore)
Balafen®	Adeka İlaç San. ve Tic. A.Ş.	100 mg/5ml İBU içeren süspansiyon	Yaşı 6 aydan büyük çocuklarda çıkan ateşin düşürülmesi, hafif ağrıların giderilmesi, çocuklukta oluşan romatizmal eklem

Tablo 3.2 (devamı)

Preparat İsmi	Firma İsmi	Farmasötik Şekli	Kullanım Amacı
Berkofen®	Berko İlaç ve Kimya San. A.Ş.	400 mg İBU içeren saşe	Eklemlerdeki romatizmal apseli hastalıkların (osteoartrit, romatoid artrit, ve ankilozan spondilit) belirtileri ve oluşturduğu zararların tedavisi, gut hastalığında görülen eklemden oluşan irini, akut kas-iskelet ağrılarının hafifletilmesi, cerrahi operasyon sonrası yaranabilecek ağrı, adet döneminde görülen ağrılarının tedavisi (primer dismenore)
Bikaramin®	Bikar İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.	100 mg/5ml İBU içeren şurup	Nezle ve grip zamanı oluşan burun tıkanıklığı, ateş, burun akıntısı, baş ağrısı, vücut ağrılarının tedavisinde kullanılır.
Brufen®	Liva İlaç San. ve Tic. A.Ş.	200 mg İBU içeren tablet	Grip, soğuk algınlığı ve sinüzit zamanı oluşan burun tıkanıklığı, baş ağrısı, ateş, vücut ağrıları ve akciğer ağrıları
Brufen®	Abbott Laboratuvarları İhr.İth. ve Tic. Şti.	600 mg İBU içeren tablet.	Eklemlerdeki romatizmal apseli hastalıkların (osteoartrit, romatoid artrit, ve ankilozan spondilit) belirtileri ve oluşturduğu zararların tedavisi, gut hastalığında görülen eklemden oluşan irini, akut kas-iskelet ağrılarının hafifletilmesi, cerrahi operasyon sonrası yaranabilecek ağrı, adet döneminde görülen ağrılarının tedavisi (primer dismenore)
Brufen®	Abbott Laboratuvarları İhr.İth. ve Tic. Şti.	400 mg İBU içeren draje	Eklemlerdeki romatizmal apseli hastalıkların (osteoartrit, romatoid artrit, ve ankilozan spondilit) belirtileri ve oluşturduğu zararların tedavisi, gut hastalığında görülen eklemden oluşan irini, akut kas-iskelet ağrılarının hafifletilmesi, cerrahi operasyon sonrası yaranabilecek ağrı, adet döneminde görülen ağrılarının tedavisi (primer dismenore)

Tablo 3.2 (devamı)

Preparat İsmi	Firma İsmi	Farmasötik Şekli	Kullanım Amacı
Brufen Retard®	Abbott Laboratuvarları İhr.İth. ve Tic. Şti.	800 mg İBU içeren yavaş salımlı tablet	Eklemdeki romatizmal apseli hastalıkların (osteoartrit, romatoid artrit, ve ankilozan spondilit) belirtileri ve oluşturduğu zararların tedavisi, gut hastalığında görülen eklemde oluşan irini, akut kas-iskelet ağrılarının hafifletilmesi, cerrahi operasyon sonrası yaranabilecek ağrı, adet döneminde görülen ağrılarının tedavisi (primer dismenore)
Bruprex®	Generica İlaç San. ve Tic. A.Ş.	200 mg/5ml İBU içeren süspansiyon	Yaşı 6 aydan büyük çocuklarda çıkan ateşin düşürülmesi, hafif ağrılarının giderilmesi, çocuklukta oluşan romatizmal eklem hastalığı (juvenil artrit) belirtilerinin tedavisi.
Brus®	RDC İlaç Araştırma ve Geliştirme San. A.Ş.	100 mg/5ml İBU içeren süspansiyon	Yaşı 6 aydan büyük çocuklarda çıkan ateşin düşürülmesi, hafif ağrılarının giderilmesi, çocuklukta oluşan romatizmal eklem hastalığı (juvenil artrit) belirtilerinin tedavisi.
Corelar®	Vem İlaç San. Ve Tic. Ltd. Şti.	10 mg/2 ml İBU içeren İ.V. infüzyonluk çözelti	Duktus arteriozus'un açık kalmasına neden olan vücuttaki doğal kimyasalların (prostaglandinlerin) üretimini önleyerek, duktus arteriozus'un kapanmasını sağlar.
İbu-Baby®	Berko İlaç ve Kimya San. A.Ş.	60 mg İBU içeren supozituar	Vücutta orta ve hafif derecede oluşan ağrılarının tedavisi (diş, boğaz ve kulakta görülen ağrılar, diş çıkarken oluşan ağrılar, burkulmalar zamanı oluşan ağrılar vb.) ve vücutta çıkan ateşin düşürülmesi.
Sonfex®	Centurion Pharma İlaç ve San.Tic. Ltd. Şti.	400 mg/4 ml İBU içeren İ.V. infüzyonluk çözelti	Vücutta orta ve hafif derecede oluşan ağrılarının tedavisinde, opioid analjeziklerle birlikte ileri ve orta dereceli ağrılarının tedavisinde, vücutta çıkan ateşin tedavisinde.

4. METARYAL VE METOD

Bu tez çalışmasında; ilaç salım çalışmalarında sıklıkla tercih edilen Polivinil alkol (PVA) polimeri kullanılmıştır. Antimikrobiyal özelliğini geliştirmek için yeşil sentez ile sentezlenmiş AgNp ile katkılandırılarak ilaç taşıyıcı sistem olarak tasarlanmıştır. İbuprofenin sıklıkla kullanılması (Tablo 3.1) ve kontrollü ilaç salımı için uygun özellikler göstermesi sebebiyle yapılan deneylerde ilaç etken maddesi olarak ibuprofen kullanılmıştır. Yapılan deneylerde farklı oranlarda PVA kullanılarak oluşturulan AgNp/PVA filmlere ilaç yüklenmiştir. Oluşturulan yara örtüsü modeli için karakterizasyon çalışmaları yapılmış ve ilaç salım profili incelenmiştir. İlaç salım deneyleri 37°C’de fosfat tampon çözeltisi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu bölümde, bu tez çalışmasında yapılan deneylerin aşamaları, kullanılan malzemeler ve cihazlar hakkında bilgiler yer almaktadır.

4.1 Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar

4.1.1 Kullanılan malzemeler

- Polivinil Alkol (PVA) (Sigma Aldrich)
- Fosfat Tamponu (PBS) (pH=7,2) (Sigma-Aldrich, ABD)
- İbuprofen (Bilim İlaç)
- *Equisetum telmateia* bitkisi (kurtulmuş)
- Gümüş Nitrat
- Etanol
- Distile su

4.1.2 Kullanılan Cihazlar

- Manyetik Karıştırıcı
- Vortex mixer (Velp scientifica)
- Etüv (Wiseven)
- Hassas Terazî
- FT-IR (Fourier dönüşümlü kızılötesi) (Shimadzu-IRAffinity-1)

- UV mini (Shimadzu UVmini-1240)
- SEM (Evo 10)
- Kaplama ve kurutma cihazı (Quorum Q150 RES)
- Ultrasonik sonikasyon
- Mekanik test cihazı (Shimadzu)
- Çalkalamalı inkübatör (MSC 55)
- Mekanik karıştırıcı
- Rondo
- Zeta Sizer Nano ZS cihazı (Z-Ave- Malvern)
- Otomatik Pipet

4.2 Kullanılan Çözeltiler ve PVA Filmlerinin Hazırlanması

Bu tez çalışmasında, ilaç salımı ve karakterizasyon çalışmaları için hazırlanan hidrojel filmler, PVA polimeri kullanılarak gümüş nanopartiküller ile katkılandırılarak hazırlanmıştır. Deney çalışmalarında ilk olarak yeşil sentez ile AgNp sentezi gerçekleştirilmiştir. Daha sonra PVA çözeltisi ve ilaç etken madde çözeltisi hazırlanmıştır. Farklı oranlarda PVA içeren gümüş nanopartikül katkılı filmler hazırlanmıştır.

4.2.1 Yeşil Sentez ile Gümüş Nanopartikül Sentezi

Metalik nanopartiküller inorganik tabanlı malzemelerdir. Eşsiz ve geniş fizikokimyasal özelliklere sahip olmalarına ek olarak gelişmiş kimyasal, elektrik, optik, termal, mekanik, elektromanyetik ve yüzey özelliklerine de sahiptirler. Sahip oldukları geniş yüzey alanları, kontrol edilebilir boyut ve morfolojileri ile yüzey modifikasyonları mümkündür.

Gümüş nanopartiküllerin üretimi için birçok yol önerilmiştir. Bu yöntemlere alternatif olarak bitki ve mikroorganizmaların kullanıldığı biyolojik yöntemle nanopartikül sentezi giderek yaygınlaşmaktadır. Gümüş nanoyapıların üretimi için kimyasal teknikler arasında kimyasal indirgeme, elektrokimyasal teknikler, ışınlama ile desteklenen kimyasal yöntemler bulunmaktadır. Fiziksel yöntemde ise metal (Ag, Au, Pb) nanopartiküller buharlaşma yöntemi ve lazer ablasyon yöntemi kullanılarak

sentezlenebilir. Birçok fiziksel ve kimyasal yöntem vardır ancak bunların çoğu pahalı ve toksiktir. Biyolojik yöntemde ise, gümüş nanopartiküller (AgNP'ler) bitkiler gibi toksik olmayan moleküller kullanılarak sentezlenir. Yeşil sentez olarak da bilinen biyolojik sentez; yüksek basınç, sıcaklık, enerji ve zehirli kimyasalların kullanılmasına gerek olmadan nanopartiküllerin kolay ve çevre dostu olarak elde edilmesi için kullanılan ve en pratik yöntemdir. Genel olarak, bitki ekstraktları kullanarak elde edilen nanopartikül sentezi diğer yöntemlere göre daha kolay ve daha ucuzdur [59,60].

***Equisetum telmateia* (*E.telmateia*) Bitkisi Ekstraktı Hazırlanması:** *E.telmateia*, atkuyruğu ya da kırkkilit olarak bilinen *Equisetaceae* familyasının tek cinsidir. Üriner sistem hastalıkları, mide ağrısı, egzama ve ağız enfeksiyonlarını tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir [61]. *E.telmateia* biyolojik olarak aktif bileşikler açısından zengin bir bitkidir. *E.telmateia* bitkisinin antioksidan ve antimikrobiyal etkisi ve biyolojik aktivitesi hakkında literatürde çalışmalar mevcuttur. D.Stajner ve ark. yaptıkları çalışmada *E.telmateia*'nın temizleyici ve antioksidan özelliklerini araştırmışlar ve *E.telmateia*'nın büyük temizleme kabiliyetine sahip yararlı bir antioksidan kaynağı olabileceğini açıklamışlar ve *E.telmateia*'nın polar ekstratlarının antimikrobiyal ve güçlü antioksidan etkilerini bildirmişlerdir [62,63].

Ekstrakt (özüt), bitkilerin belirli bölgelerinden hazırlanan katı bir karışımdan damıtma, çözücü etkisi veya mekanik ayrılma gibi kimyasal veya fiziksel bir işlemle elde edilmektedir. *E.telmateia* bitkisi özüt hazırlamak için kullanılmıştır. Kurutulmuş halde olan bitki, rondo ile toz haline getirilip 20 g olarak tartılmıştır. Bitki beher içerisinde 300 ml distile suda 4 saat boyunca manyetik karıştırıcıda 70-80°C'de kaynama işlemi yapılmadan karıştırılmıştır. Demlenen karışım filtre kağıdı kullanılarak süzölmüş ve ekstrakt elde edilmiştir [60,64,65].



Şekil 4. 1 *E.telmateia* bitkisinin kuru ve rondodan geçirilmiş halleri

Bu araştırmada, İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesinden temin edilen, *E.telmateia* bitkisi kuru halde (Şekil 4.1) kullanılmıştır.



Şekil 4. 2 Bitki ekstraktı demlenme anı

Gümüş Nitrat Çözeltisinin Hazırlanması: 4 g gümüş nitrat 40 ml distile su ile manyetik karıştırıcıda oda sıcaklığında karıştırılarak hazırlanmıştır.

Gümüş Nanopartiküllerin (AgNp) Eldesi: 250 ml bitki ekstraktı oda sıcaklığında 80 rpm’de mekanik karıştırıcıda karışırken gümüş nitrat çözeltisi otomatik pipet ile azar azar eklenmiştir. Karışımın pH’ı oda sıcaklığında 1M NaOH ile 11 olarak ayarlanmıştır. Elde edilen karışım 15 dakika 4100 rpm’de santrifüj edilmiştir. Sıvı bitki kalıntılardan uzaklaştırılan çökelti 1 defa %97’lik etil alkolle yıkanmış ve sonrasında 3 defa da distile su ile yıkanmıştır. 60 °C etüvde 48 saat toz haline gelene kadar kurutulmuştur. Kuruyan nanopartikül materyali temiz bir havanda dövülüp karakterizasyon için hazır hale getirilmiştir (Şekil 4.3) [60,65].



Şekil 4. 3 Yeşil Sentez ile oluşturulan AgNp

4.2.2 İbuprofen stok çözeltisinin hazırlanması

Bu tez çalışmasında, İbuprofen (IBU) etken maddesi kullanılmıştır. Yapılan deneylerde, PVA hidrojel filmlerine ilaç yüklemesi amacıyla ibuprofen stok çözeltisi kullanılmıştır. Etken madde ana stok çözeltisi için, 10 mg olarak tartılan toz haldeki ibuprofen 10 ml PBS’te manyetik karıştırıcıda 2,5 saat çözdürülerek hazırlanmıştır. Çözelti pH’ı 6,12 olarak ölçülmüştür. Deneylerde stok çözelti kullanılmıştır [66].

4.2.3 PVA çözeltisinin hazırlanması

PVA'nın tercih edilmesinin nedeni suda çözünebilme özelliği, toksik olmaması ve kullanım kolaylığı olan bir polimer olmasıdır. Biyouyumlu ve nanolif üretiminde iyi bir destek elemanıdır [53]. Bu tez çalışmasında kullanılan PVA ticari olarak temin edilmiştir. Polivinil alkol (PVA) (Mw: 146000-186000 g/mol; %99) Sigma Aldrich firmasından temin edilmiştir.

PVA çözeltileri %10'luk (w/v) PVA ve %5'lik (w/v) PVA olmak üzere iki oranda hazırlanmıştır.

%10'luk (w/v) PVA çözeltisi; 1 g olarak tartılan toz PVA numunesi ve 10 ml PBS, beher içerisinde magnetik karıştırıcı yardımıyla 30 dk ısı verilmeden, 90 dk boyunca ise 50-60 °C'de çözülerek hazırlanmıştır. Oluşturulan PVA çözeltisinin homojen yapıda olması için 90 dk ultrasonik su banyosunda 40 °C'de bekletilmiştir. Çözelti pH'sı 7 olarak ölçülmüştür.

%5'lik (w/v) PVA çözeltisi; 0,5 g olarak tartılan toz PVA numunesi ve 10 ml PBS beher içerisinde magnetik karıştırıcı yardımıyla 30 dk ısı verilmeden, 90 dk boyunca ise 50-60 °C'de çözülerek hazırlanmıştır. Oluşturulan PVA çözeltisinin pürüzsüz yapıda olması için 90 dk ultrasonik su banyosunda 40 °C'de bekletilmiştir. Çözelti pH'sı 7 olarak ölçülmüştür [67–69]

4.2.4 Gümüş nanopartikül katkılı PVA çözeltilerinin hazırlanması

Bölüm 4.2.3'de anlatılan %10'luk ve %5'lik (w/v) PVA çözeltisi hazırlanma aşaması sırasında, çözeltiler manyetik karıştırıcı içerisinde çözünme sırasında 45. dakikada 1 mg AgNp eklenmiştir. Oluşturulan AgNp katkılı PVA çözeltisinin homojen yapıda olması için 90 dk ultrasonik su banyosunda 40 °C'de bekletilmiştir.

4.2.5 Hidrojel Filmlerinin Hazırlanması

Oluşturulan PVA ve AgNp katkılı PVA çözeltileri petri kaplarına dökülmüştür. PVA çözeltileri 4 saat 50 °C'de etüvde kurutulmuştur. Etüvden çıkarılan PVA çözeltileri - 4 °C de buzdolabında dondurulmuş ve 1 gün bekletilmiştir. Farklı oranlarda PVA içeren

gümüş nanopartikül katkılı hidrojel filmler elde edilmiştir [68,69]. Tablo 4.1 ‘de oluşturulan filmlerin kodlaması verilmiştir.

Tablo 4. 1 Oluşturulan PVA hidrojel filmlerin kodlandırılması

Kod	PVA miktarı (g)	PBS (ml)	AgNp
B1	0,5 g	10 ml	1 mg
B2	0,5 g	10 ml	×
E1	1 g	10 ml	1 mg
E2	1 g	10 ml	×



Şekil 4. 4 Oluşturulan PVA hidrojel filmlerin görüntüsü

4.3 Karakterizasyon Yöntemleri

4.3.1 Parçacık Boyutu Analizi

Yeşil sentez yöntemi ile *E.telmateia* bitkisinden AgNp sentezi yapılmıştır. Bu nanopartiküllerin parçacık boyutları (Z-Ave) Malvern marka Zeta Sizer Nano ZS cihazı ile dinamik ışık saçılması yöntemi ile tayin edilmiştir. Dinamik Işık Saçıcısı (DLS) Np’leri ve diğer kolloidal çözeltileri karakterize etmek için önemli bir araçtır. DLS, kolloidal çözeltiden geçirilen bir lazerden saçılan ışığı ölçer. Saçılmış ışık

yoğunluğunun modülasyonunu zamanın bir fonksiyonu olarak analiz ederek, çözeltideki parçacığın büyüklüğü hakkında bilgi edinilebilir. DLS, seyreltik çözelti içerisindeki Np'lerden saçılan ışığın şiddetinin ve değişiminin ölçülmesi temeline dayanır. Saçılan ışığın şiddetindeki değişim, parçacığın hareketine, büyüklüğüne, ortamın vizkozitesine, sıcaklığa ve tuzluluk gibi faktörlere bağlıdır. Sıvı ortamdaki Np'lerin karakteristik özellikleri açısından DLS analizlerin yapılması önemlidir [70].

4.3.2 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR)

FT-IR, elektromanyetik radyasyonun absorpsiyonunun orta kızılötesi bölgedeki ($4000-400\text{ cm}^{-1}$) dalga sayısının ile ölçülmesine dayanmaktadır [71]. FTIR spektroskopisi, moleküllerin fonksiyonel gruplarının tespit edilmesine olanak sağlamaktadır. Bu cihazlar ile elde edilen spektrumlar, maddenin parmak izini gösteren pikler ile maddeyi oluşturan atomlar arasındaki bağların titreşimiyle oluşan frekanslara karşılık gelir. Elde edilen spektrumlardan malzemenin kimyasal kompozisyonu ve içeriğinde yer alan fonksiyonel gruplar gibi pek çok kalitatif ve kantitatif bilgiye ulaşılabilir [72].

Bu tez çalışmasında hidrojellerin tanımlanabilmesi, PVA, ibuprofen ve AgNp'lerin fonksiyonel gruplarını doğrulamak için İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi'nde bulunan FT-IR (Shimadzu-IRAffinity-1) cihazı (Şekil 4.5) kullanılmıştır. FTIR spektroskopisi için, $1 \times 1\text{ cm}^2$ olacak şekilde kesilen film örnekleri kullanılarak, sonuçlar $400-4000\text{ cm}^{-1}$ dalga sayısı aralığında kaydedilmiştir. Elde edilen veriler grafik hale dönüştürülüp değerlendirilmiştir.



Şekil 4. 5 Shimadzu-IRAffinity-1 FT-IR cihazı

4.3.3 Şişme Testi

Hidrojelin şişme etkinliği, mikroyapısı ve gözenekliliği ile doğrudan ilişkilidir. PVA polimerik zincir ağının çapraz bağlanma yoğunluğu ve düzeni, gözenek boyutunun, gözenek hacmi fraksiyonunun ve bunların birbirine bağlanabilirliğinin kontrolünde çok önemli bir rol oynar [69]. Şişme testi için, hazırlanan filmlerden kesitler alınarak kuru haldeki tartımları W_k olarak kaydedilmiştir. Daha sonra kesilen hidrojel filmlerin her biri ayrı ayrı 5 ml PBS tampon çözeltisi içine eklenmiştir. Şişmeye bırakılan filmler oda sıcaklığında 48 saat şişme analizine tabi tutulmuştur. Şişmiş hidrojellerin 1., 2., 3., 4., 5., 12., 24. ve 48. saat zaman aralıklarında ağırlık ölçümleri alınarak kütleleri W_s olarak kaydedilmiştir. Farklı oranlarda PVA içeren hidrojellerin şişme davranışları belirlenerek şişme oranı eşitlikleri Denklem 1 ile hesaplanmıştır [53].

$$\text{Yüzde Şişme (\%Ş)} = \frac{W_s - W_k}{W_k} \times 100 \quad (\text{Denklem 1})$$

W_s : şişmiş hidrojelin ağırlığı (mg)

W_k : kuru hidrojelin ağırlığı (mg)

4.3.4 Mekanik Test

Numunelerin mekanik özelliklerini görmek üzere gerçekleştirilen çekme- uzama testi Acıbadem Üniversitesi'nde oda sıcaklığında Shimadzu marka Universal Test Cihazı kullanılarak (Şekil 4.6) incelenmiştir. Film örnekleri dikdörtgen ince filmler olarak 1 cm-3 cm boyutlarında kesilerek cihazın çeneleri arasına tutturulmuştur. Çekme hızı 1 mm/dakika olarak belirlenmiştir. Filmlerin çekme-uzama eğrileri, kopma anındaki uzama miktarları ve kopma anındaki gerilim değerleri belirlenmiştir.



Şekil 4. 6 Mekanik test için kullanılan Shimadzu Universal Test Cihazı

4.3.5 Ultraviyole ve Görünür (UV-Vis) Bölge Absorpsiyon Spektroskopisi

UV-Vis absorpsiyon spektrumu, bu bölgedeki elektromanyetik radyasyonun moleküller, iyonlar veya komplekslerle etkileşiminden kaynaklanır. UV-Vis Spektrofotometreleri esas olarak sıvılarda ve katılarda iletimi veya absorpsiyonu ölçmek için kullanılır. İnorganik, organik ve biyomoleküller gibi farklı maddelerin analizinin temelini oluşturur. Bu belirlemeler araştırma, endüstri, klinik laboratuvarlarda ve çevresel örneklerin kimyasal analizinde uygulama bulur. UV-Vis absorpsiyon spektroskopisi, dalga boyları 100 ile 800 nm arasında değişen ışın ile

tarayarak bir ışık huzmesinin bir numuneden geçtikten sonra veya bir numune yüzeyinden yansımından sonra zayıflamasının ölçümüdür. Görünür spektrum 400 nm ile yaklaşık 800 nm arasındadır [73].

İbuprofenin kalibrasyon eğrisini oluşturabilmek için farklı konsantrasyonlarda bir seri olarak hazırlanan İBU çözeltilerinin UV-Vis spektrumları, İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Laboratuvarında bulunan SHIMADZU marka UV mini-1240 spektrofotometre cihazı (Şekil 4.7) ile oda sıcaklığında 200-800 nm arasında dalga boyunda spektrumları alınmıştır.



Şekil 4. 7 SHIMADZU marka UV mini-1240 spektrofotometre cihazı

4.3.6 Salım Çalışmaları

Salım çalışmaları; ibuprofen yüklenmiş gümüş nanoparçacık katkılı PVA filmlerden 3x3 cm² olacak şekilde kesitler alınarak, 3 ml hacimde, PBS içerisinde çalkalamalı inkübatörde yapılmıştır. Çalkalamalı inkübatör 37 °C’de ve 60 rpm karıştırma hızında çalıştırılmıştır. Salım çalışmasının devamlılığı için, ilaç yüklü hidrojelin salım ortamından alınan her 2 ml’lik örnek için, taze 2 ml fosfat tampon çözeltisi ortama ilave edilmiştir. Belirli zaman aralıklarında alınan tampon çözeltideki numuneler UV spektrofotometre analizlerinin değerlendirilmesiyle yapılmıştır [67]. Etken madde olan ibuprofenin konsantrasyonlarını belirlemek için Bölüm 5.6.1’deki kalibrasyon grafiği kullanılmıştır. 269 nm [74] dalga boyunda ilaç salım absorbans değeri ölçülmüştür. İbuprofenin kalibrasyon doğru denklemi kullanılarak ibuprofen ilaç etken maddesinin konsantrasyonları hesaplanmıştır.

4.3.7 Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)

SEM cihazı, optik kolon, numune bölgesi ve görüntüleme sistemi adı verilen üç bölümden meydana gelmektedir. Optik kolon kısmında, elektron tabancası yer almaktadır. Bu tabanca, elektron demetinin kaynağıdır ve anot plakası, elektronları örneğe doğru göndermek için kullanılmaktadır. Yoğunlaştırıcı mercekler, ince elektron demeti elde etmek amacıyla kullanılmaktadır. Yüzey taraması için ise bobinler kullanılmaktadır. Sistem, belirli bir vakum altında çalışmaktadır ve dedektör yardımıyla görüntüleme sağlanmaktadır. Elektronların yüzeyle farklı etkileşimleri sonucu görüntü oluşmaktadır.

Hazırlanan PVA hidrojellerinin morfolojisini belirlemek için taramalı elektron mikroskobu (Zeiss/Evo 10) kullanılmıştır (Şekil 4.8). Hidrojel filmlerin yüzeyi elektrik iletkenliğini sağlayabilmek için, örnekler önce altın kaplama ünitesinde kaplanmış (Şekil 4.9) ve SEM görüntüleri elde edilmiştir [75].



Şekil 4. 8 SEM cihazı (Zeiss/Evo 10)



Şekil 4. 9 Hazırlanan hidrojel filmlerin yüzeyinin altın ile kaplanması

4.3.8 Antibakteriyel Aktivitenin Ölçülmesi

Yaradaki enfeksiyonun önlenmesinde antibakteriyel aktivite oldukça önemlidir. Hazırlanan hidrojel filmlerin gram-negatif *Escherichia coli* (*E. coli*) ve gram-pozitif *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), bakterilerine karşı aktiviteleri incelenmiştir. Bu bakteriler, yumuşak doku enfeksiyonuna neden olarak yaraların iyileşme sürecini geciktirebilir. Çoğunlukla klinik enfeksiyona *S. aureus* bakterisinin, yanık yaralarına ise *E. coli* bakterisinin neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle bu bakteriler diğerlerine göre daha fazla önem taşımaktadır [76].

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında hazırlanmış stoklardan alınan bakteri kolonilerinden bir öze dokusu alındıktan sonra 5 mL Mueller Hinton Broth sıvı besiyeri içerisine aktarılmıştır. Daha sonra 18 saat 37 °C çalkalamalı etüvde inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonucunda elde edilen bakteri kültürü spektrofotometre ile OD 600 değeri 0.1-0.2 olacak şekilde seyreltilerek ayarlanmıştır. *S.aerus* ve *E.coli* bakterileri 100 µL olacak şekilde daha önceden hazırlanan Mueller Hinton Agarların üstüne drigalski spatülü yardımıyla eşit ve boşluk kalmayacak şekilde iyice yayılmıştır. Petrilere sırasıyla PVA (E1) ve AgNp/PVA (E2) ve ibuprofen etken madde yüklenmiş AgNp/PVA (İlaç yüklü E1) hidrojel filmleri yerleştirilmiştir. 37 °C etüvde 24 saat inkübe edilerek antibakteriyel etkinlikleri gözlemlenmiştir.

4.3.9 *In vitro* Sitotoksisite Analizi

Sitotoksisite testi İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Yaşam Bilimleri laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Deneyde fare fibroblast hücreleri (L929) kullanılmıştır. PVA,

AgNp/PVA ve AgNp/İBU/PVA filmlerinin biyouyumluluk özellikleri ISO-10993- 5 standardına göre gerçekleştirilmiştir. Hücre metabolik aktivitesini değerlendirmek amacıyla MTT (3-(4,5-dimetiltriazol-2-il)-2,5- difeniltetrazolium bromid) testi kullanılarak indirekt hücre canlılığı analizi yapılmıştır. MTT yöntemi indirekt olarak hücre çoğalması ve/veya hücre ölümünü değerlendirmeyi amaçlayan bir yöntemdir. MTT yöntemi ile bir hücre topluluğunda ki canlı hücrelerin oranı kolorimetrik yöntemle saptanabilmektedir [77].

MTT, hücrelere aktif olarak absorbe olan ve mitokondriye bağlı bir reaksiyon ile renkli, suda çözünmeyen formazana indirgenen bir maddedir. Tetrazolium halkasının parçalanması sonucu soluk sarı renkli MTT boyası koyu mavi-mor formazan ürününe dönüşmektedir. Hücrelerin MTT indirgeme özelliği hücre canlılığının ölçütü olarak alınır ve MTT analizi sonucunda elde edilen boya yoğunluğu canlı hücre sayısı ile korelasyon gösterir. Sonuç olarak canlı ve mitokondriyal fonksiyonu bozulmamış hücreler mor renk oluşturmakta, ölü ya da mitokondriyal fonksiyonu bozulmuş hücreler mor renk oluşturmamaktadır [78].



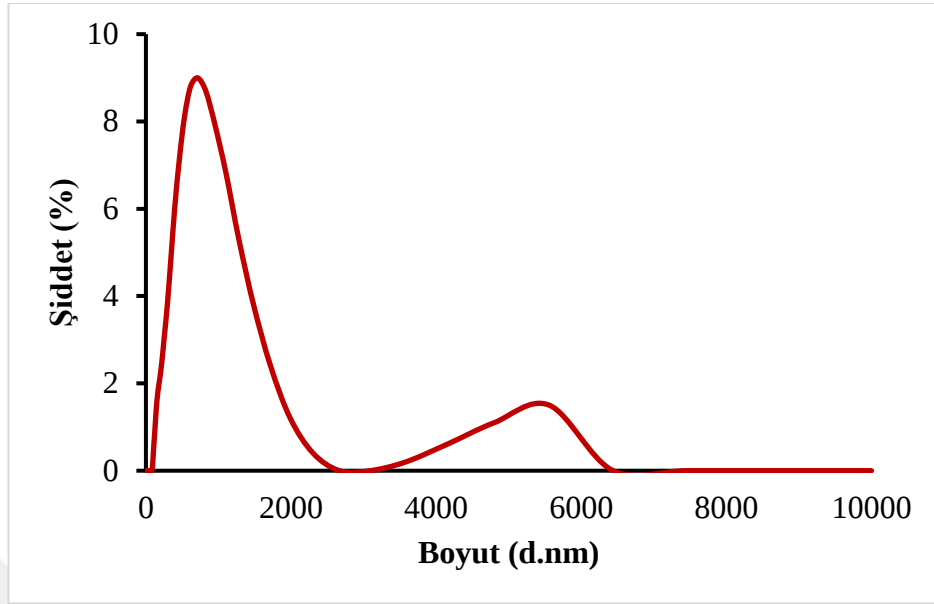
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, PVA polimeri ve *E.telmateia* bitkisinden yeşil sentez ile sentezlenen AgNp kullanılarak hidrojel filmler hazırlanmıştır. Çalışma kapsamında oluşturulmak istenen hidrojel filmler yara örtüsü modeli olarak karakterize edilmiştir. Uzun süre nemli ve steril bir ortam sağlamak ve toksisiteyi azaltmak için hidrojel hazırlanırken herhangi bir kimyasal çapraz bağlayıcı kullanmadan PVA polimeri kullanılarak hidrojel bazlı bir yara örtüsü modeli hazırlanmıştır. PVA hidrojeli, donma-çözme tekniği ile hazırlanmıştır. Hidrojellerin antibakteriyel özelliğini arttırmak amacıyla gümüş nanopartikül sentezi gerçekleştirilmiş ve hidrojele eklenmiştir. Oluşturulan gümüş nanopartiküllerin parçacık boyut tayini yapılmıştır.

Hazırlanan filmlerin yapısal karakterizasyonu için FTIR spektrofotometre ve morfolojik özelliklerinin anlaşılması için SEM analizleri yapılmıştır. Ayrıca şişme testleri yapılmış olan filmlerin mekanik dayanımlarının belirlenmesi için çekme testi gerçekleştirilmiştir. İlaç yüklenen hidrojel yapıları filmlerin ilaç salım profilleri incelendikten sonra sitotoksikite özellikleri ve antibakteriyel etkileri belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarda ilaç etken maddesi olarak ibuprofen kullanılmıştır. İlaç yüklenen filmlerden ilaç salımı için, pH 7,2 olan tampon çözeltilerde çalkalamalı inkübatörde 60 rpm hızında gerçekleştirilmiştir. Sıcaklık için vücut sıcaklığı referans alınarak 37°C olarak belirlenmiştir. Etken madde konsantrasyonları UV-vis spektrofotometre ile ölçülmüş ve kümülatif salım yüzdeleri hesaplanmıştır.

5.1 Parçacık Boyutu Analizi

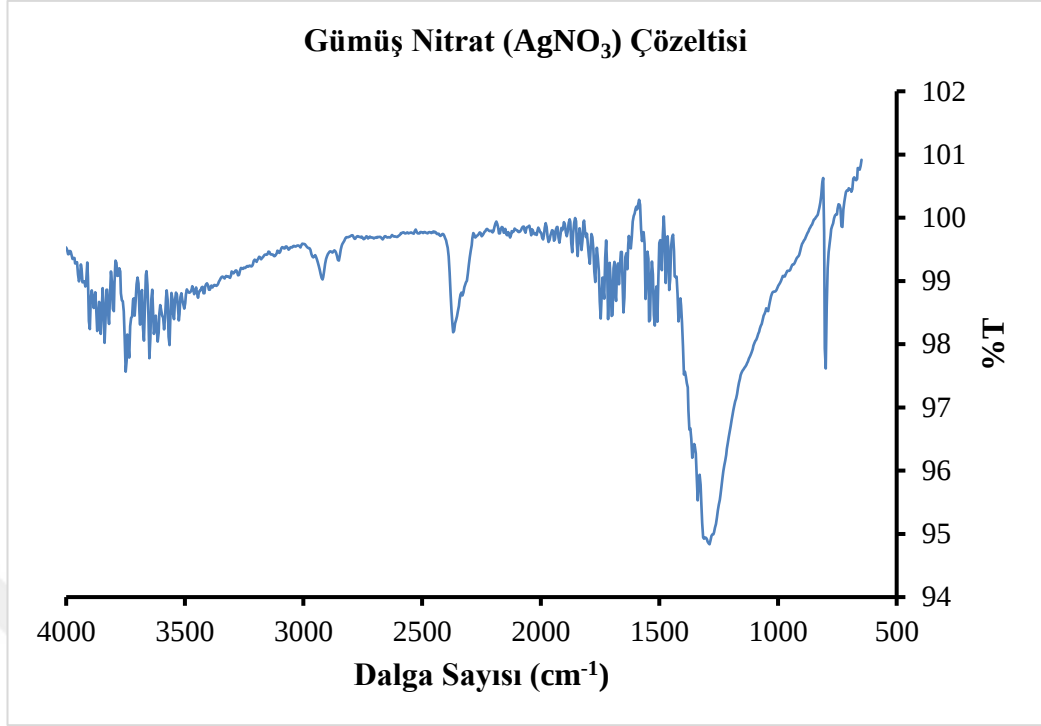
E.telmateia bitkisinden yeşil sentez yöntemi ile hazırlanan gümüş nanopartiküllerin % şiddet grafiği Şekil 5.1’de verilmiştir. Analiz üç tekrar olarak yapılmış ve sonuçlar elde edilen değerlerin ortalaması olacak şekilde ele alınmıştır. Nanopartiküllerin boyutları 540.5 ± 27.72 nm, PDI değerleri ise 0,365 bulunmuştur. Nanopartiküllerin PDI değerleri literatürde belirtilen 0,7 değerinin altında olduğu için nanopartiküller deneylerde kullanılmıştır [79].



Şekil 5. 1 AgNp % şiddet grafiği

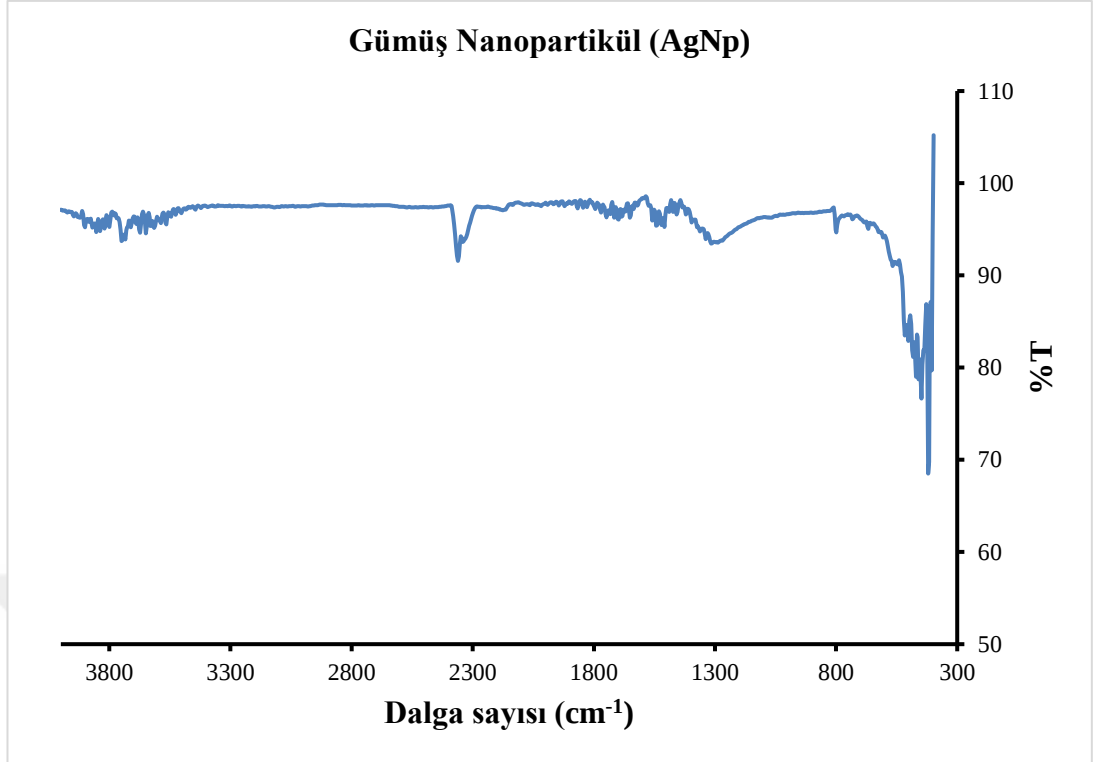
5.2 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR)

Çalışma kapsamında; yeşil sentez yöntemiyle gümüş nitrat (AgNO_3) çözeltisi kullanılarak gümüş nanopartiküller sentezlenmiştir. Bu nedenle FT-IR (ATR) ölçümlerinde, gümüş nitrat (AgNO_3) çözeltisinden başlayarak, AgNp, AgNp/PVA hidrojel filmler, etken madde ibuprofen ve ibuprofen yüklü AgNp/PVA hidrojel filmlerin kimyasal yapıları analiz edilmiştir. Analizler İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.



Şekil 5. 2 Gümüş Nitrat (AgNO_3) çözeltisine ait FTIR-ATR spektrumları

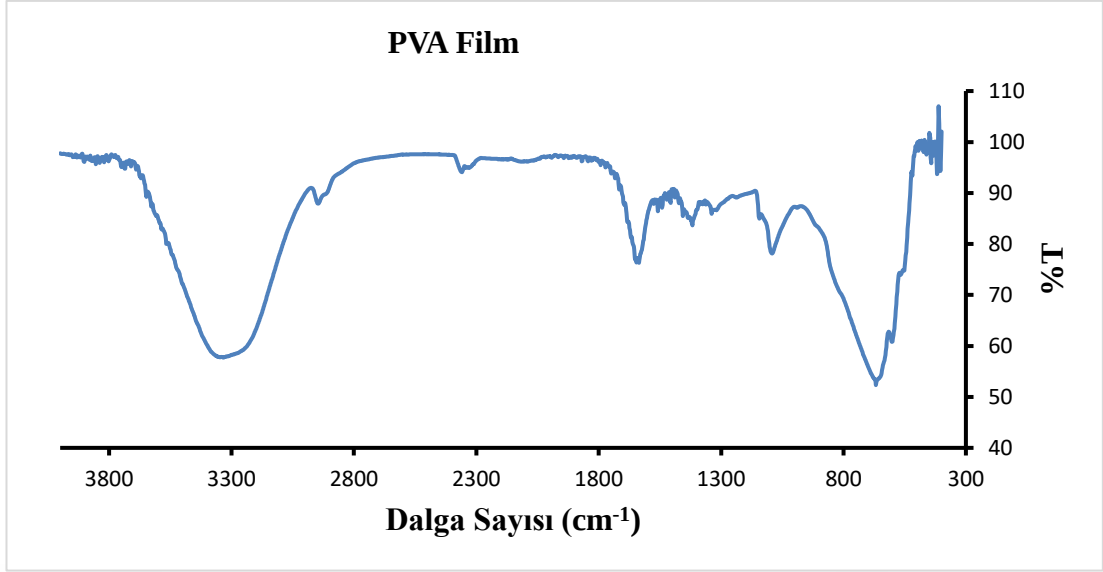
AgNO_3 çözeltisinin FTIR spektroskopisi Şekil 5.2, sentezlenen AgNp'ler Şekil 5.3'de gösterilmektedir. Şekil 5.2'de 3749.61 cm^{-1} , 2364.72 cm^{-1} , 1651.06 cm^{-1} , 1519.9 cm^{-1} , 1288.44 cm^{-1} ve 798.52 cm^{-1} gibi çeşitli piklere sahip olan AgNO_3 çözeltisinin spektrumları gösterilmektedir. Ancak gümüşün indirgenmesinden sonra AgNp'lerin oluşmasıyla birlikte AgNO_3 spektrumundaki belirgin pikler küçülürken 730 cm^{-1} bandından sonra 667.37 cm^{-1} , 567.07 cm^{-1} ve 447.48 cm^{-1} yeni pikler oluşmaya başlamıştır. C=C esneme ($1620\text{--}1680$) tepe yoğunluğu Alken varlığı değişkenleri, $2364,72 \text{ cm}^{-1}$ aromatik C-H gerilmesi, $630,42 \text{ cm}^{-1}$ civarındaki zirve alkinlerin -C-C-H grubuna atanmıştır. AgNp'lerde mevcut olmayan piklerin ise, bitki ekstraktı yapısında bulunan fonksiyonel gruplardan kaynaklandığı düşünülmektedir [80].



Şekil 5. 3 Gümüş Nanopartikülüne ait FTIR-ATR spektrumları

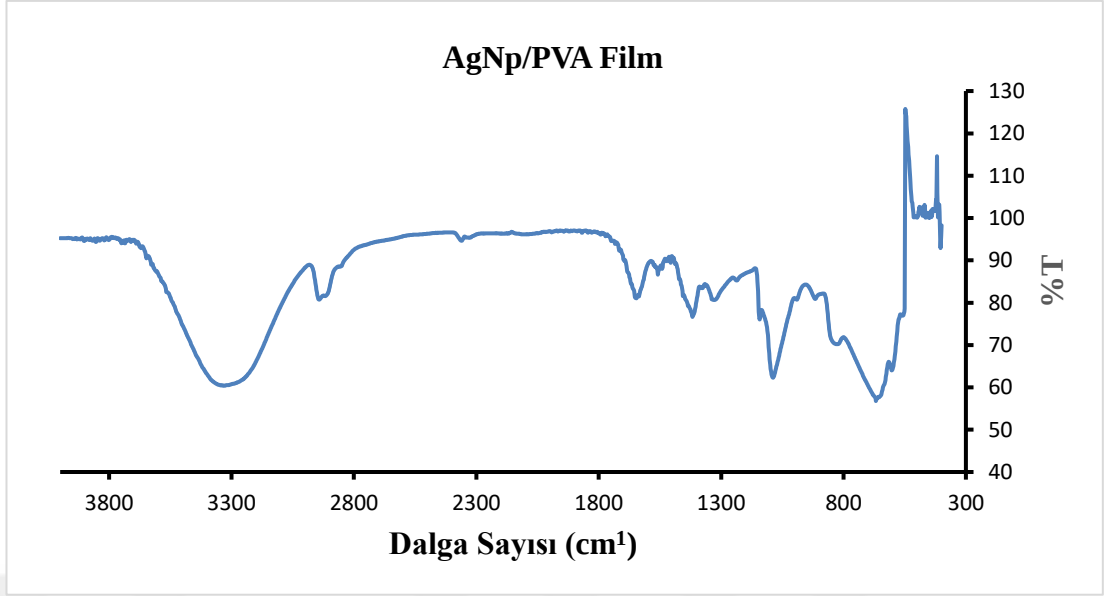
AgNp'ye ait belirgin pikler $450\text{-}500\text{ cm}^{-1}$ bant aralığında 405 cm^{-1} ve 420 cm^{-1} bantlarında görülmektedir.

Genellikle mevcut fonksiyonel grubu bilmek için yapılan FTIR spektroskopisi, bileşiklerin fonksiyonel gruplarının araştırılmasında önemlidir. Burada bitki ekstraktının ve ekstraktan sentezlenen nanopartiküllerin karakterizasyonu için kullanılır. Alkaloidler, amino asitler, flavonoidler, saponinler, steroidler, glikozitler, karbonhidratlar, tanenler ve fenolik bileşikler gibi çeşitli fitokimyasal bileşenlerin nanopartiküllerin oluşumunda ve stabilizasyonunda rol oynadığı hipotezimizi güçlü bir şekilde desteklemektedir. Yoğunlukta değişiklik olduğu ve nanopartiküllerin spektrumunda küçük bir kayma gözlenmiştir. Bunun nedeninin fitokimyasalların metal yüzeyle koordinasyonu olduğu düşünülmektedir [80].

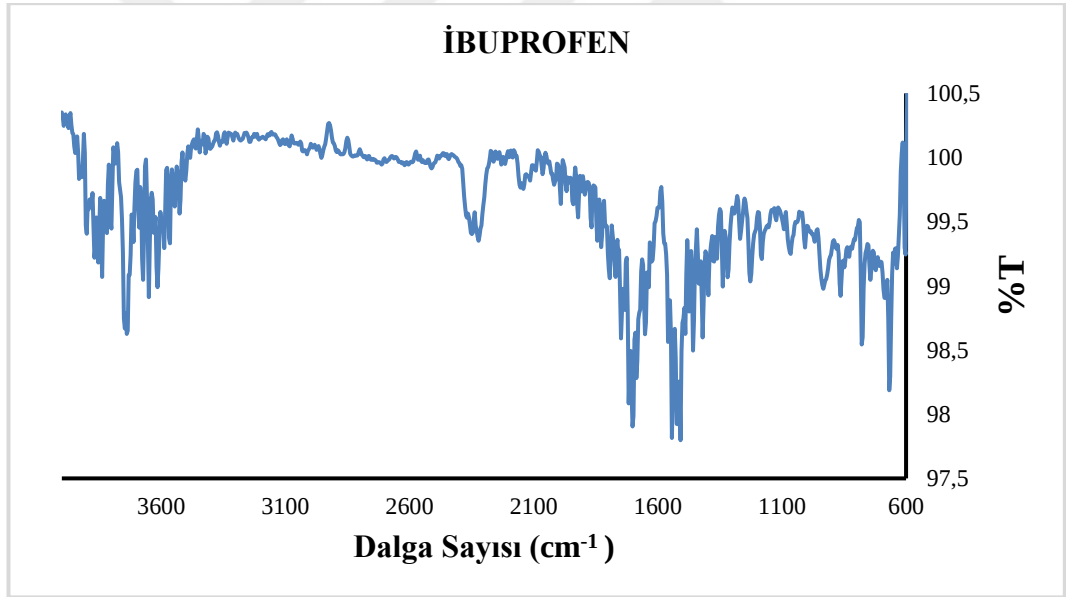


Şekil 5. 4 PVA hidrojel filmine ait FTIR-ATR spektrumları

Hazırlanan PVA hidrojel filmi Şekil 5.4’de, AgNp katkıli hidrojel filmine ait FTIR-ATR spektrumları Şekil 5.5’de verilmiştir. PVA için karakteristik absorpsiyon tepe noktaları 3309 cm^{-1} (O-H gerilmesi), 2939 cm^{-1} (CH_2 'nin asimetrik gerilmesi), 2914 cm^{-1} 'dir. (CH_2 'nin simetrik esnemesi), 1647 cm^{-1} (su emme nedeniyle), 1417 cm^{-1} (CH_2 bükülmesi), 1325 cm^{-1} (δ (OH), CH sallanmasıyla sallanma), 1141 cm^{-1} (omuz esnemesi) C-O (PVA'nın kristal dizisi), 1085 cm^{-1} (C-O'nun gerilmesi ve OH'nin bükülmesi) (PVA'nın amorf dizisi), 914 cm^{-1} (CH_2 sallanması), 817 cm^{-1} (C-C germe) bantlarında belirgin olarak görülmektedir.



Şekil 5. 5 AgNp/PVA hidrojel filmine ait FTIR-ATR spektrumları

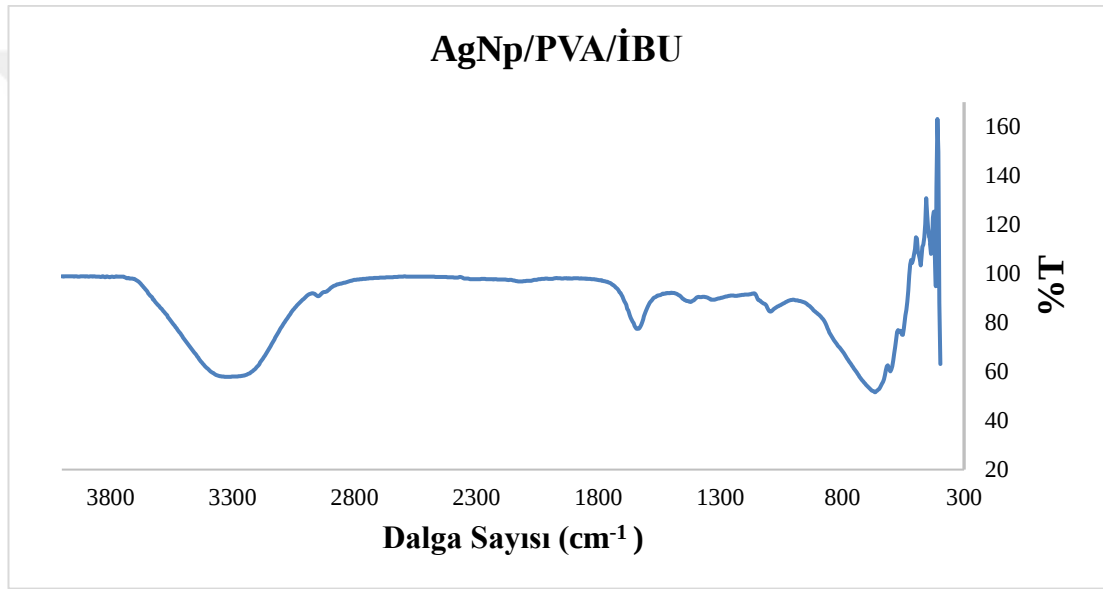


Şekil 5. 6 İbuprofen etken maddesine ait FTIR-ATR spektrumları

FT-IR analizinde (Şekil 5.6), ibuprofenin spektrumu, 1500-1720 cm^{-1} dalga boyu aralığında belirgin bantlar göstermiştir. Özellikle 1720 cm^{-1} dalga boyunda izopropiyonik asit grubunun karbonil gerilmesi kaynaklı ibuprofene özgü yoğun ve iyi tanımlanmış bant görülmektedir [81].

Alınan spektrumda, ibuprofende bulunan karboksil asit (COOH)'e karşılık gelen 1720 cm^{-1} 'de keskin karakteristik pikler göstermiştir. Bölgedeki diğer daha küçük pikler ($1200 - 1000\text{ cm}^{-1}$) benzen halkasının göstergesidir [82].

İbuprofen yüklenmiş AgNp katkılı hidrojel filmlere ait (AgNp/PVA/İBU) FTIR-ATR spektrumları Şekil 5.7’de verilmiştir. İbuprofenin FTIR spektrumunun analizi önemli bantların varlığını ortaya koymaktadır. Asit O–H gerilmesinin karakteristik geniş bandı $3200\text{--}2500\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde görülür. Aynı grubun O–H bükülmesi $935,82\text{ cm}^{-1}$ 'de görülmektedir. Karbonil gerilme titreşimi (C=O) $1720,63\text{ cm}^{-1}$ 'de, C–O gerilme titreşimi ise $1230,88\text{ cm}^{-1}$ 'de görülmektedir.



Şekil 5. 7 AgNp/PVA/İBU hidrojel filmine ait FTIR-ATR spektrumları

FT-IR spektrumlarından elde edilen PVA ve AgNp/PVA filmlerin grafiksel sonuçları değerlendirildiğinde; hidrojel filmlerin biyopolimerik özelliklerinde herhangi bir değişime uğramadığı görülmüştür. Etken madde bulunmayan filmlerin FT-IR spektrumları ile etken madde bulunan filmlerin FTIR spektrumları arasında karşılaştırma yapıldığında grafikler arasında büyük bir pik değişikliği görülmemektedir. Bu durum etken madde içerikli filmlere bakıldığında filmin kimyasal özelliklerini koruduğu görülmektedir. PVA, AgNp/PVA ve AgNp/PVA İBU filmlerin grafiksel sonuçları değerlendirildiğinde; AgNp ve İBU’nun polimerin yüzeyinde toplanmadığı ve polimerin içine hapsedildiği kanısına varılmıştır. Çünkü

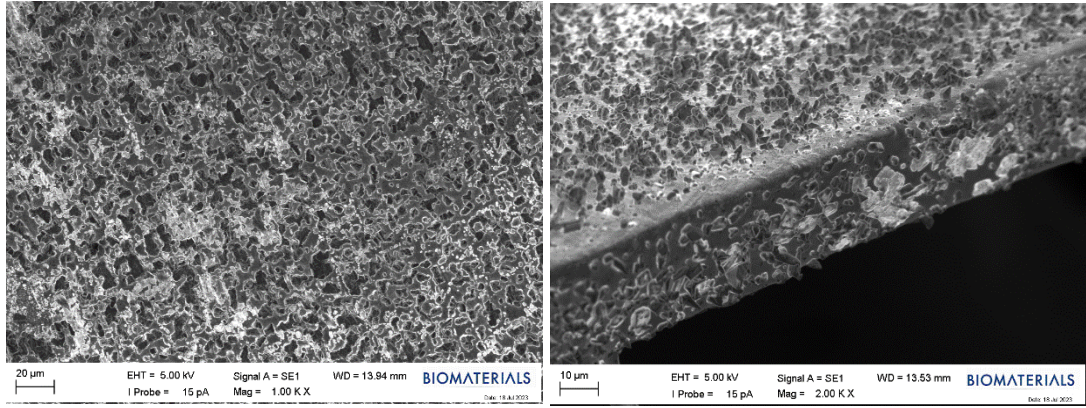
ibuprofenin keskin, karakteristik zirvelerinin film içerisine yüklendikten sonra mevcut spektrumunda görülmemektedir. Ayrıca elde edilen spektrumlar incelendiğinde ibuprofenin polimer ve metal nanoparçacıklar ile olası bir etkileşime girmediği düşünülmektedir. Bunun nedeni olarak da yeni etkileşimlerin varlığını gösteren pik oluşumlarının görülmemesidir.

5.3 Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Sonuçları

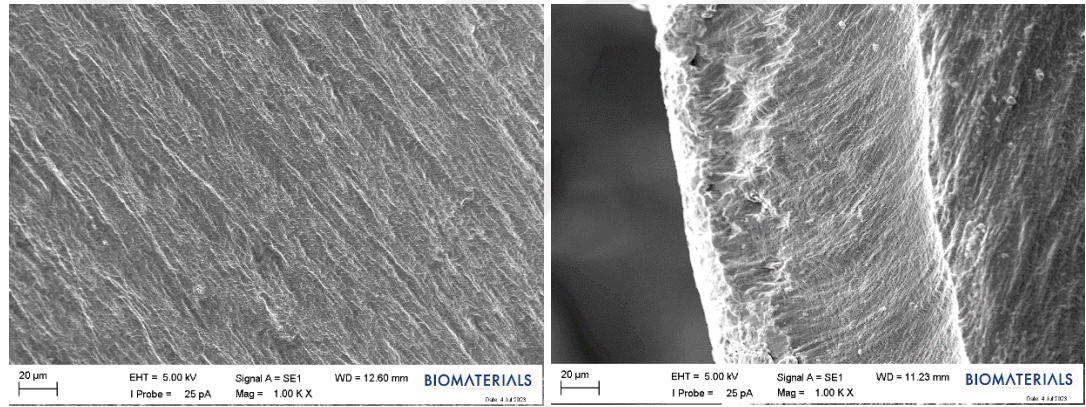
Bu çalışma için hazırlanan filmlerin SEM görüntüleri Acıbadem Üniversitesi'nde Zeiss/Evo 10 SEM cihazı kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışma kapsamında hazırlanan %10'luk (w/v) PVA ve %5'lik (w/v) PVA oranlarına sahip AgNp/PVA hidrojenlerinin SEM analizi gerçekleştirilerek morfolojik yapıları hakkında bilgi edinilmeye çalışılmıştır. Tablo 5.1'de SEM analizi gerçekleştirilen filmler gösterilmiştir.

Tablo 5. 1 SEM analizi gerçekleştirilen filmler

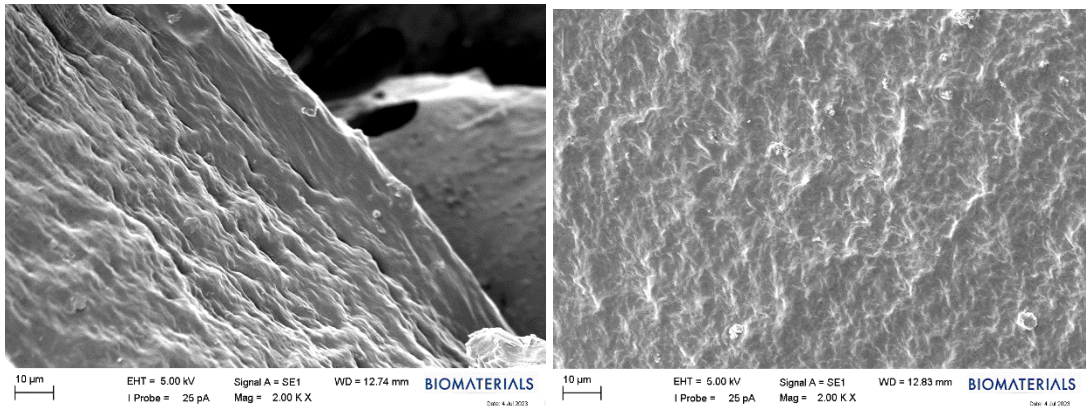
Kod	PVA miktarı (g)	AgNp
B1	0,5 g	1 mg
E1	1 g	1 mg
E1 (şişmiş)	1 g	×



Şekil 5. 8 B1 hidrojel filmine ait SEM görüntüsü



Şekil 5. 9 E1 hidrojeline ait SEM görüntüsü

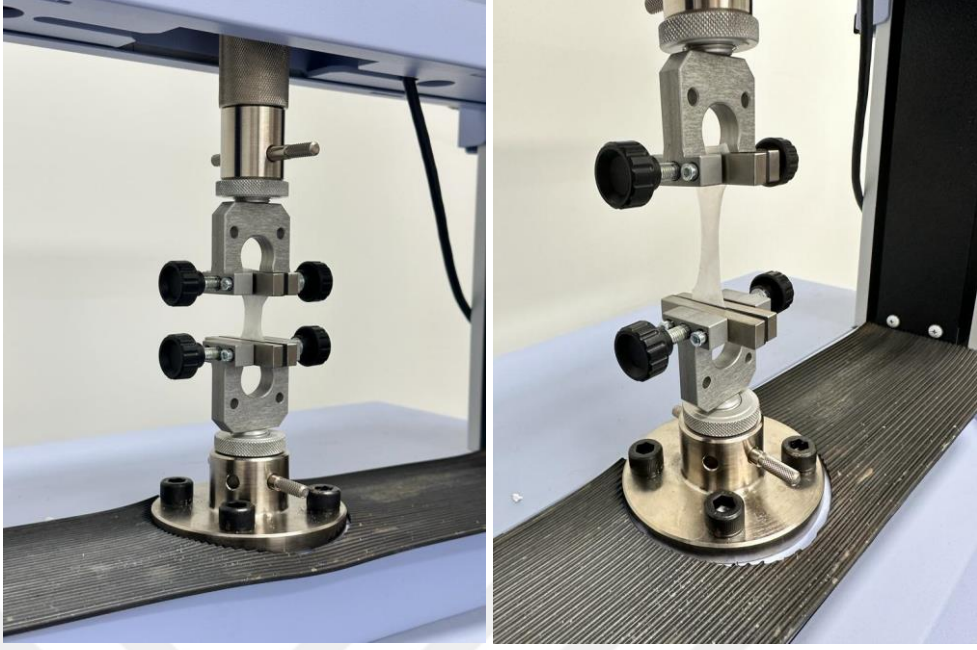


Şekil 5. 10 E1 hidrojelinin şişmiş formdaki SEM görüntüsü

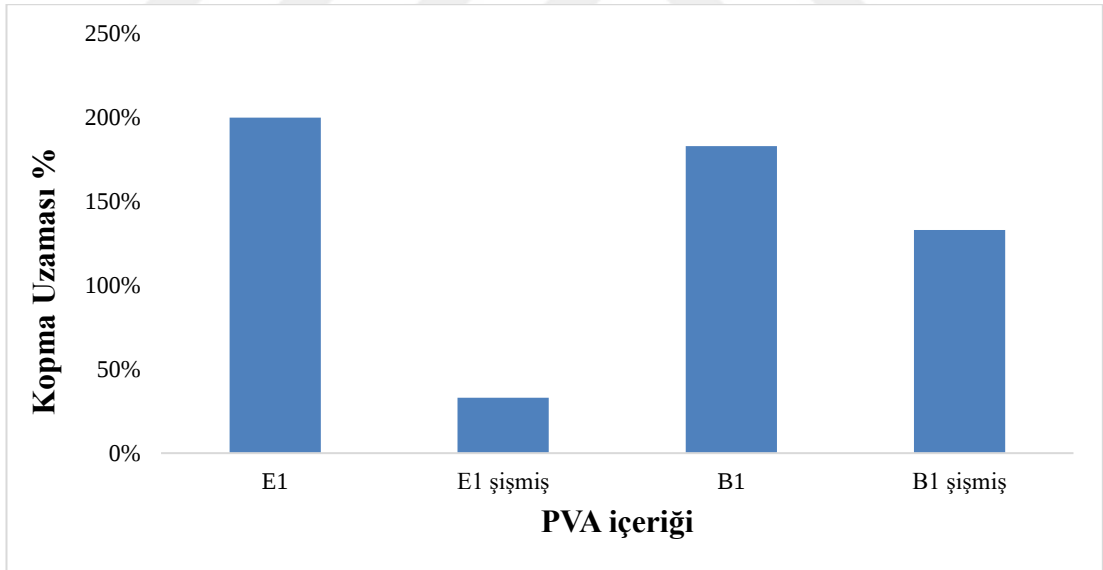
SEM görüntüleri incelendiğinde, B1 (Şekil 5.8) ve E1 (Şekil 5.9) hidrojel filmleri karşılaştırıldığında; E1 hidrojel filminin B1 filmine göre daha homojen ve bütünleşmiş bir yapı sergilediği görülmüştür. PVA miktarının artması ile ortalama gözenek boyutunda azalma olduğu görülmüştür. PVA miktarının artması dolayısıyla PVA-PVA arasındaki çapraz bağlanma reaksiyonu ilerledikçe, filmler daha pürüzsüz bir yapıya sahip oldukları düşünülmektedir [83]. PVA konsantrasyonu arttıkça aglomera eğilimi göstermediği ve PVA'nın film yüzeyinde homojen dağıldığı görülmüştür [84]. Benzer bir çalışmada Lozinsky ve ark., farklı konsantrasyonlarda PVA çözeltilerini dondurma/çözdürme tekniği ile çapraz bağlamışlardır. SEM görüntülerinde, artan PVA oranı ile birlikte gözeneklerin küçüldüğü ve gözenek duvarlarının kalınlaştığı belirtilmiştir [85]. %10'luk (w/v) PVA içeren E1 (Şekil 5.10) hidrojelinin PBS içerisinde bekletilerek şişmiş halinin SEM görüntüsü gösterilmiştir. E1 filmi ve şişmiş haldeki E1 filminin SEM görüntüleri karşılaştırıldığında, sıkı ağ yapısına sahip E1 filminin şişmesi ile birlikte fiziksel görüntüsünün değiştiği, su molekülleri ile bağlanma gerçekleştirdiği gözlemlenmiştir. Bu fark hidrojellerinin şişme ve jel gücünün varlığını gösterdiği düşünülmektedir [86].

5.4 Mekanik Test

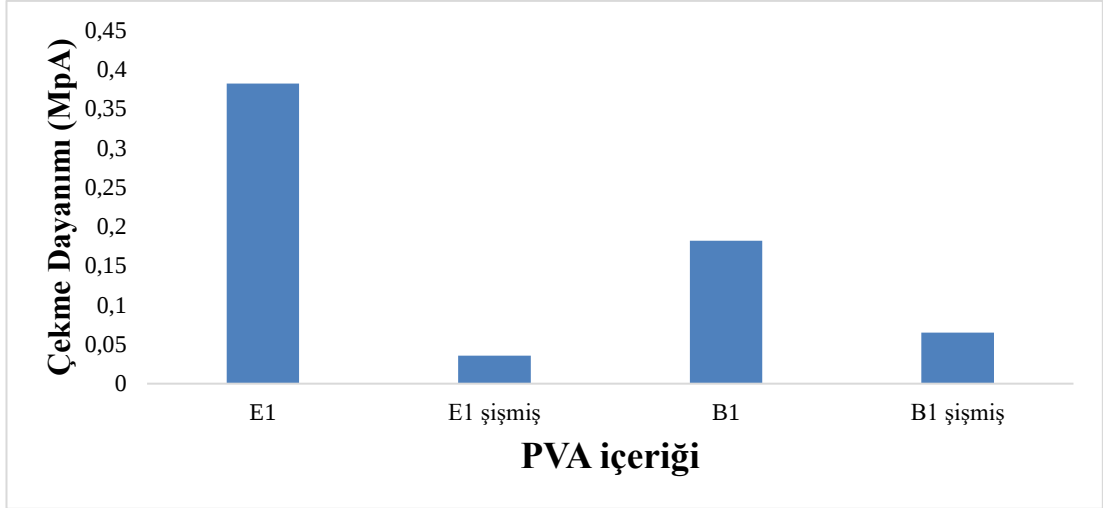
Hidrojellerin mekanik özellikleri gerilme mukavemeti için film örnekleri dikdörtgen ince filmler olarak 10 mm-30 mm boyutlarında kesilerek cihazın çeneleri arasına tutturulmuş (Şekil 5.11) ve 1 mm/dakika hız ile çekilmiştir.



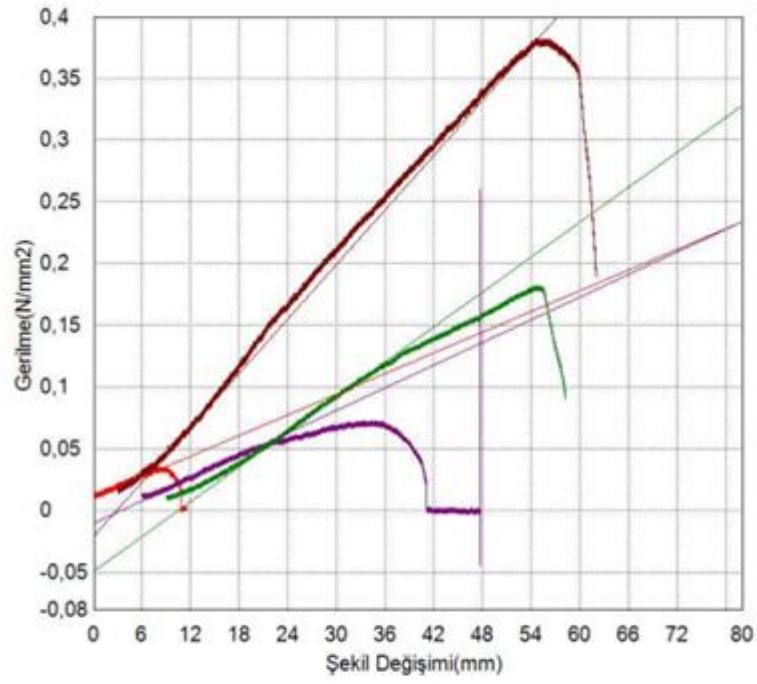
Şekil 5. 11 Hazırlanan hidrojellerin mekanik test cihazındaki çekme anı



Şekil 5. 12 Çekme testi yapılan hidrojellerin % kopma uzaması



Şekil 5. 13 Çekme testi yapılan hidrojellerin çekme dayanımı



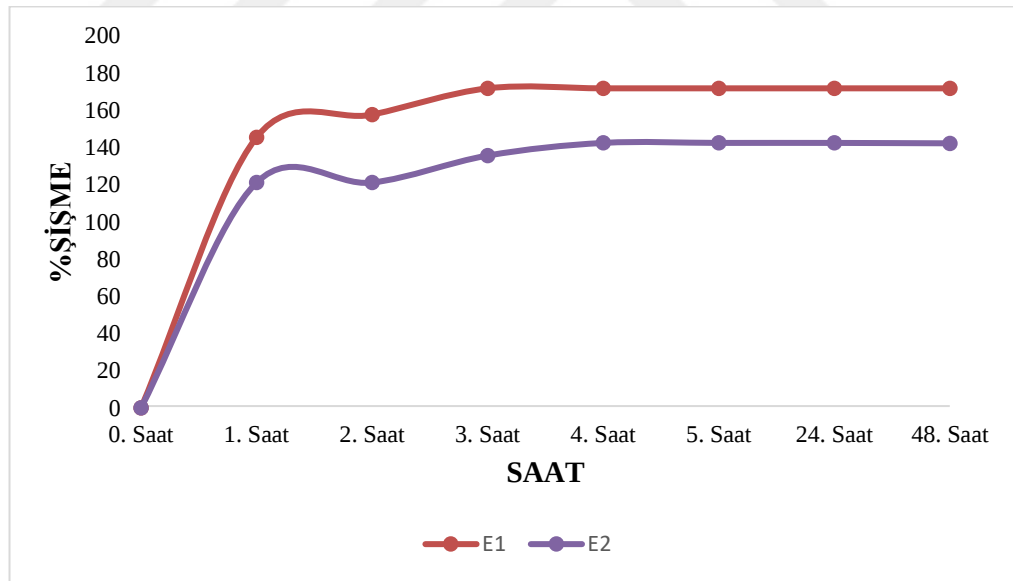
KOD	Maksimum Gerilme (N/mm2)
E1	0,38228
E1 şişmiş	0,03581
B2	0,18208
B2 şişmiş	0,065

Şekil 5. 14 Çekme testi yapılan hidrojeller ve sonuçları

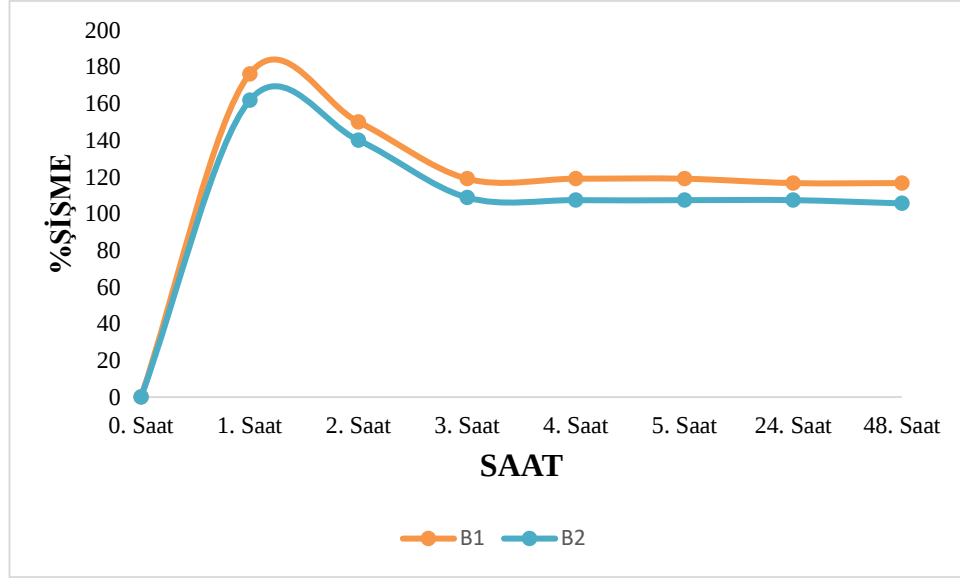
Çekme testi gerçekleştirilen filmler ve sonuçları Şekil 5.14’de verilmiştir. Hidrojellerin % kopma anındaki uzaması Şekil 5.12’de, çekme dayanımı (MpA) Şekil 5.13’de verilmiştir. %10’luk (w/v) oranında hazırlanan PVA hidrojelinin, %5’lik (w/v) oranında hazırlanan PVA hidrojeline göre nispeten daha yüksek gerilme mukavemeti gösterdiği görülmüştür. Maksimum kuvvet ve kopma uzaması da aynı tür davranışı göstermiştir [69].

5.5 Şişme Testi

Şişme testleri; %10’luk (w/v) PVA ve %5’lik (w/v) PVA oranlarına sahip AgNp/PVA hidrojellerinin oda sıcaklığında fosfat tamponlu salin (PBS) (0.1 M, pH 7.4) çözeltisi içinde gerçekleştirilmiştir. %5’lik (w/v) PVA oranına sahip AgNp/PVA hidrojellerinin şişme testi sonuçları Şekil 5.15’de, %10’luk (w/v) PVA oranına sahip AgNp/PVA hidrojellerinin şişme testi sonuçları Şekil 5.16’da gösterilmiştir.



Şekil 5. 15 E1 ve E2 hidrojellerine ait % şişme grafiği



Şekil 5. 16 B1 ve B2 hidrojellerine ait % şişme grafiği

Hidrojellerin şişme davranışı, filmlerin PVA oranlarındaki değişimlerle ve AgNp eklenmesi ile birlikte değiştiği görülmüştür. %10'luk ve %5'lik (w/v) PVA ve PVA/AgNp içeren filmlerin maksimum şişme yüzdeleri karşılaştırıldığında; PVA oranı arttıkça şişme derecesinin azaldığı görülmektedir. Bu sonuç literatür ile uyumludur. Bunun nedeni, PVA miktarının fazlalaşmasıyla PVA-PVA bağ sayısının artmasıyla ilgilidir.

%10'luk PVA içeren hidrojin şişme derecesinin zaman artışı ile artmakta olduğu, 3. saatte denge şişme durumuna geldiği plato evresinin başladığı nokta olarak belirlenmiştir. %5'lik (w/v) PVA içeren hidrojin maksimum şişme yüzdesi fazla olsa da şişme derecesi artan zamanla azalmaktadır. Ancak 1. saatte maksimum seviyeye ulaştığı, daha sonra azaldığı ve 4. Saatte denge şişme durumuna geldiği görülmektedir. Bunun nedeni PVA'nın suda çözünür olması ve şişme derecesinin, serbest hidroksil grupları (OH) grupları nedeniyle yükselmesidir.

PVA ve AgNp eklenmiş PVA hidrojellerinin şişme dereceleri karşılaştırıldığında; hidrojellerdeki AgNp miktarının artırılması şişme oranını arttırdığı gözlemlenmiştir. Şişme, hidrojel ağlarının gözenekliliği ile doğru orantılıdır. Hidrojel yapısındaki nanoparçacıkların içeriğindeki artış, hidrojel ağının genişlemesine ve hidrojel ağında gözeneklerin ve boşlukların oluşmasına yol açtığından, hidrojel yapısındaki su emilimi arttırmaktadır [87,88].

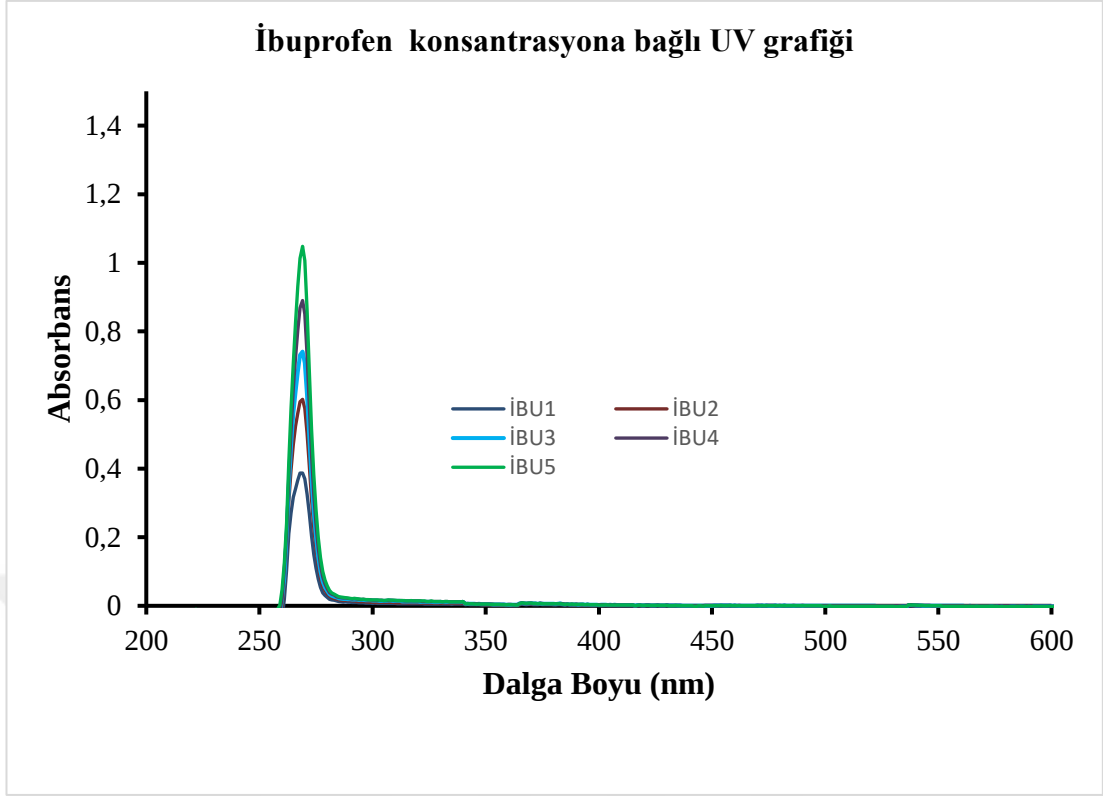
5.6 Salım Sonuçları

5.6.1 İbuprofen İlaç Aktif Maddesinin Standart Grafiği

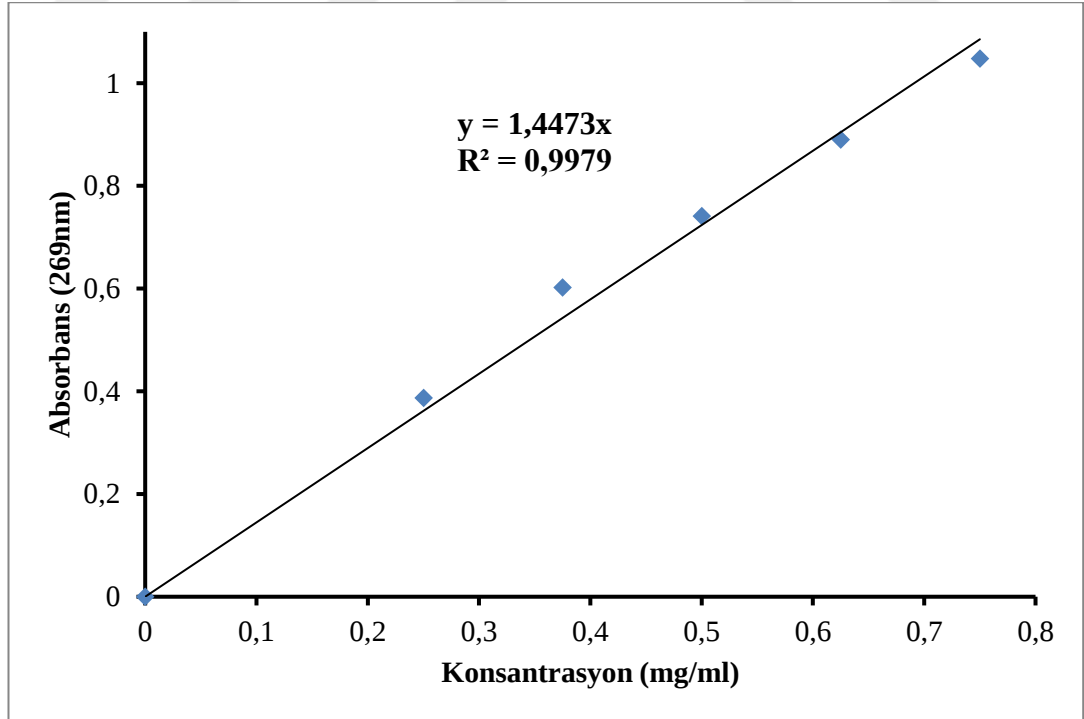
İbuprofenin kalibrasyon eğrisini oluşturabilmek için, 2 ml'lik ephendorf tüplere ibuprofen ana stok çözeltisinden seyreltilerek bir seri çözelti hazırlanmıştır. Kalibrasyon eğrisi çizmek için hazırlanan seri İBU çözeltilerine ait UV görünür bölge spektrumları Şekil 5.17'de gösterilmiştir. Seyreltilerek hazırlanan farklı derişimlerdeki çözeltilerin absorbans değerleri (Tablo 5.2) ibuprofen çözeltilerinin spektrumları kullanılarak belirlenmiştir. İbuprofen çözeltisi karakteristik pikini 269 nm'de [74] vermektedir ve bu dalga boyunda elde edilen değerler ile kalibrasyon eğrisi çizilmiştir. İbuprofen'in kalibrasyon eğrisi Şekil 5.18'de gösterilmiştir. Kalibrasyon eğrisinin doğru denklemi; $y = 1,4473x$ ve $R^2 = 0,9979$ olarak bulunmuştur.

Tablo 5. 2 Kalibrasyon grafiği için ibuprofen ana stoktan oluşturulan çözeltiler

Kod	Konsantrasyon mg/ml
İBU 1	0,25
İBU 2	0,375
İBU 3	0,5
İBU 4	0,625
İBU 5	0,75



Şekil 5. 17 İbuprofen konsantrasyona bağlı UV grafiği



Şekil 5. 18 İbuprofen kalibrasyon grafiği ($\lambda = 269 \text{ nm}$)

5.6.2 PVA Hidrojel Filmlerinden İbuprofen Etken Maddesinin Yüklenmesi

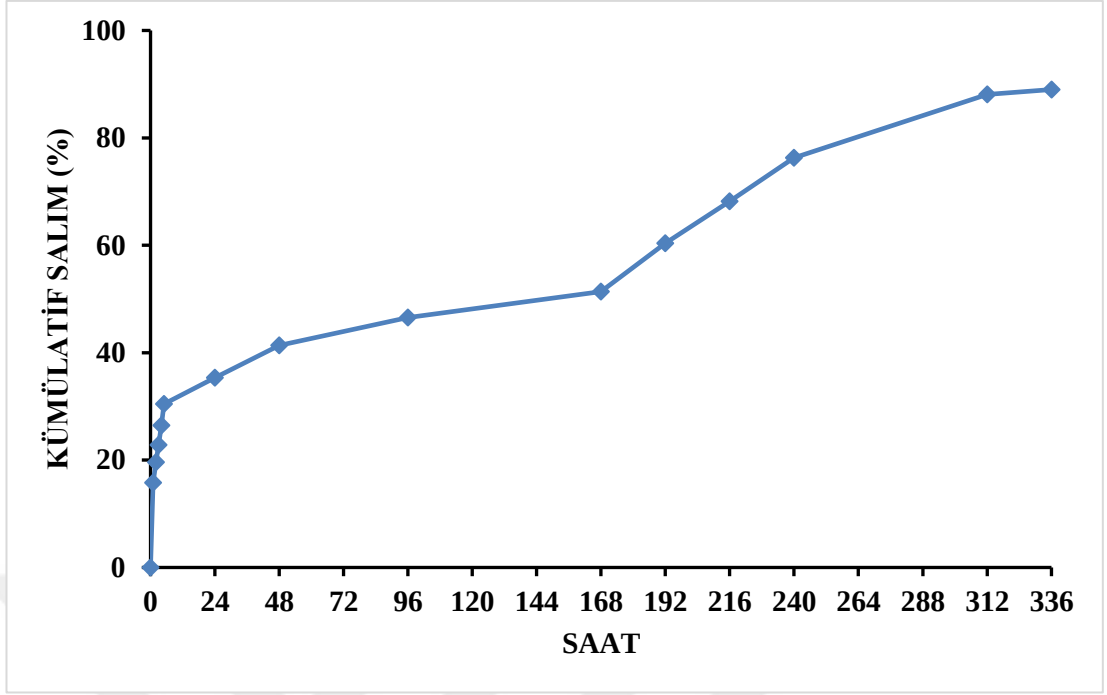
Karakterizasyon çalışmaları sonrasında salım çalışmalarına %10'luk ve %5'lik (w/v) PVA içeren ve AgNp eklenmiş hidrojelleri ile devam edilmiştir. Filmlere ibuprofen etken maddesi yüklenmiştir. Kalan ilaç çözeltisinin konsantrasyonu ve hacmi kaydedilerek yüklenen ilaç miktarı hesaplanmıştır.

Yapılan şişme testinden yola çıkılarak ilaç yüklemesi için B1 ve E1 filmleri 3 saat boyunca konsantrasyonu 1mg/ml olan 2 ml'lik ibuprofen çözeltileri içerisinde bekletilmiştir. Hidrojel filmlerin ilaç yükleme verimliliği, Denklem 2 [89] ile hesaplanmıştır. Filmlerin ilaç yüklenme kapasiteleri B1 filmi için %65 ve E1 filmi için %67,5 olarak bulunmuştur.

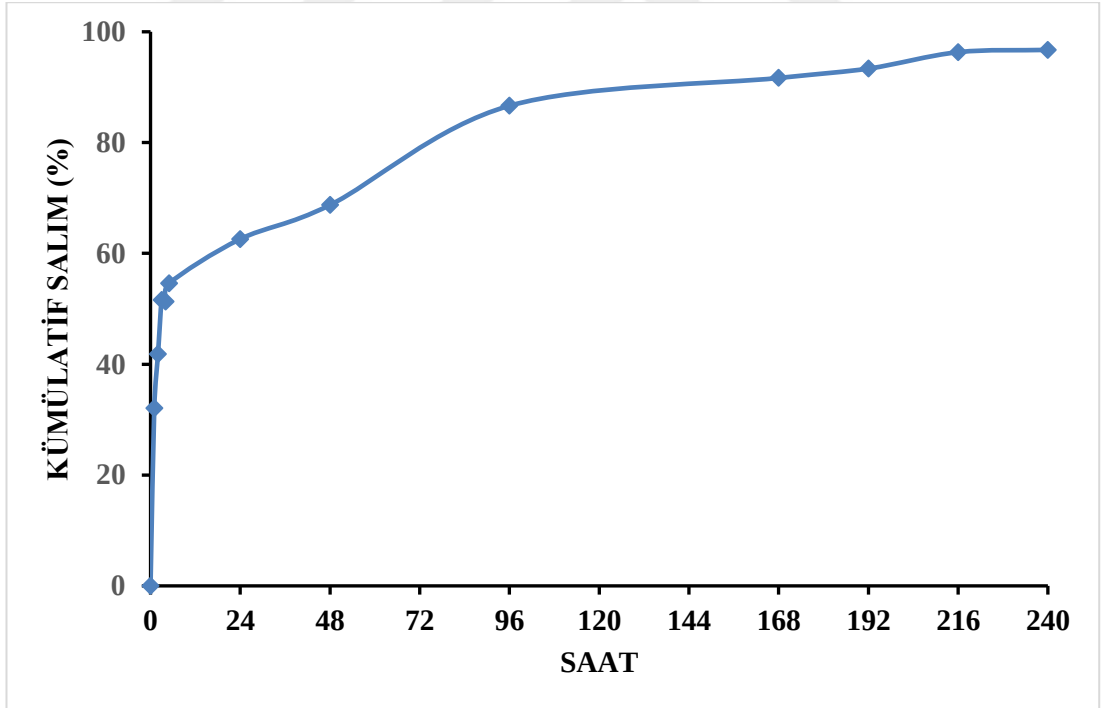
$$\% \text{ İlaç yükleme verimliliği: } \frac{\text{Toplam ilaç miktarı} - \text{Kalan ilaç miktarı}}{\text{Toplam ilaç miktarı}} \times 100 \quad (\text{Denklem 2})$$

5.6.3 PVA Hidrojel Filmlerinden İbuprofen Etken Maddesinin Salımı

İlaç yüklü hidrojellerin salım çalışmaları çalkalamalı inkübatörde 37°C'de, 60 rpm hızında ve 336 saat gözlemlenerek gerçekleştirildi. B1 ve E1 kodlu ilaç yüklü hidrojellerden ilk 5 saat boyunca saatte bir ölçüm alınmıştır. Ardından 24 saatte bir ölçüm alınmaya devam edilmiştir. Hazırlanan iki farklı filmin ilaç salım deneylerinde bu yöntem uygulanmıştır. Şekil 5.19'da B1 filmine ait, Şekil 5.20'de E1 filmine ait kümülatif etken madde salım grafikleri gösterilmiştir.



Şekil 5. 19 Hidrojel yapı B1 filminin kümülatif etken madde salım grafiği



Şekil 5. 20 Hidrojel yapı E1 filminin kümülatif etken madde salım grafiği

Salım grafiklerinden de görüldüğü üzere, PVA oranının artması kümülatif ilaç salım yüzde miktarına farklı etkiler göstermiştir. 5.saatin sonunda B1 hidrojel filminin %30

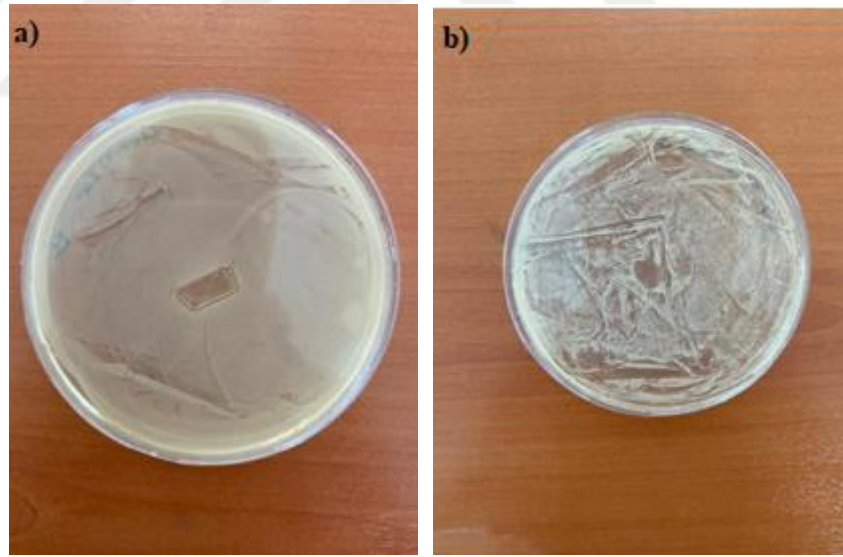
oranında, E1 hidrojel filminin ise %55 oranında ilaç saldığı gör÷lmektedir. E1 hidrojel filminin 10. g÷nde yüklenen ilacın küm÷latif olarak %97'sini, B1 hidrojel filmi ise 14. g÷nde yüklenen ilacın küm÷latif olarak %89'unu salmıştır. Bu salım sonuçlarına göre, PVA miktarının artması ile zamana bağlı ilaç salım miktarının arttığı anlaşılmıştır.

Elde edilen karřılařtırılmalđ sonuçlar doğrultusunda, kullanım amacına ve kullanılan süreye göre daha hızlı bir salım isteniyor ise E1 filmi, daha yavaş bir salım hedefleniyor ise B1 filminin tercih edilebileceği düşün÷lmektedir. Bu sonuca göre, belirlenen zaman aralığında ve ilacın istenilen salım miktarına göre hidrojel yapılı film tasarımınnın gerçekleştirilebileceği düşün÷lmektedir.

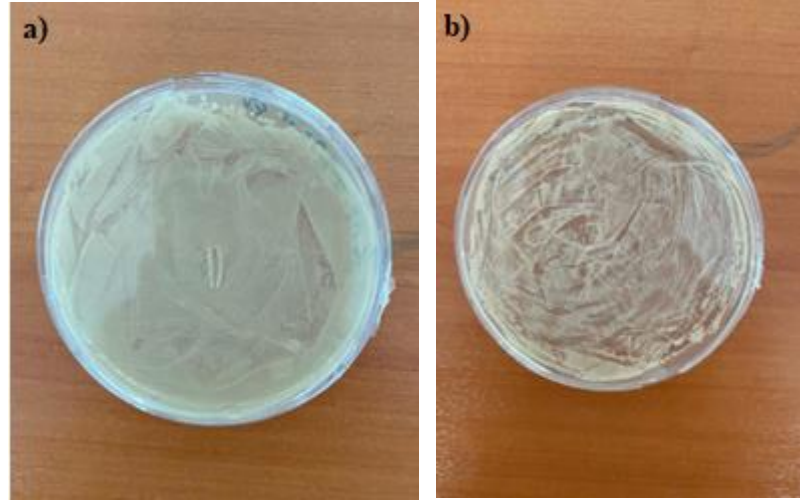


5.7 Antibakteriyel Etkinlik Testi

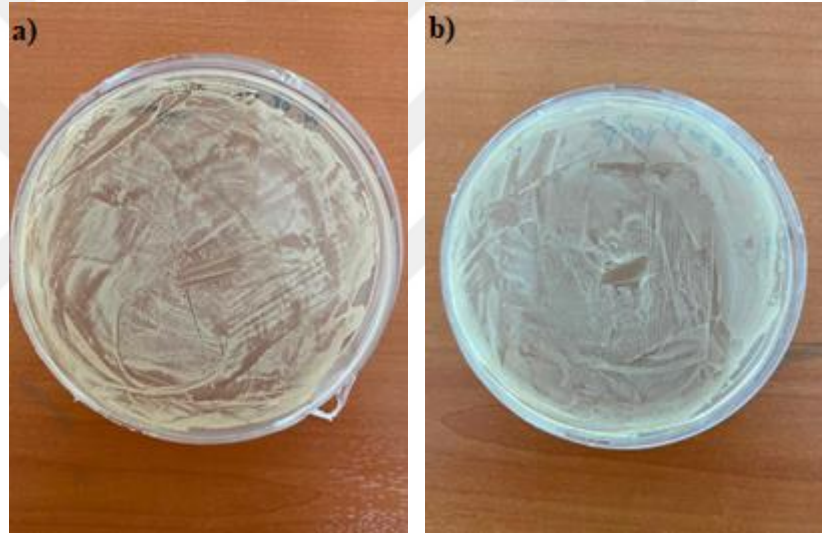
Hazırlanan AgNp/PVA (E1), PVA (E2) ve AgNp/PVA/İBU (İlaçlı E1) filmlerinin gram-negatif *E.Coli* ve gram-pozitif *S.Aureus* bakterilerine karşı aktiviteleri incelenmiştir. E1 ve E2 filminin bu bakterilere karşı az da olsa antibakteriyel aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir (Şekil 5.21 ve Şekil 5.22). İlaç yüklü E1 filminin ise (Şekil 5.23), gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı E1 ve E2 filmine kıyasla daha etkili antibakteriyel özellik gösterdiği deney sonucunda görülmüştür. Gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı filmlerin gösterdiği antibakteriyel etki arasında karşılaştırma yapılırsa; *S.aureus* bakterisine olan antibakteriyel etkinin daha az olduğu görülmektedir. Bunun nedeni, *S.aureus* bakterilerdeki hücre duvarı yapısındaki fark dolayısıyla olduğu düşünülmektedir [90]. Sonuç olarak, filmlere AgNp eklenmesiyle AgNp'lerin sahip olduğu antibakteriyel özelliği filmlere kazandırdığı ve filme ibuprofen etken maddesi yüklenmesiyle antibakteriyel etkinliğin arttığı gözlemlenmiştir.



Şekil 5. 21 AgNp/PVA (E1) filminin *E.Coli* (a) ve *S.Aureus* (b) bakterilerine karşı antibakteriyel aktiviteleri



Şekil 5. 22 PVA (E2) filminin *E.Coli* (a) ve *S.Aureus* (b) bakterilerine karşı antibakteriyel aktiviteleri



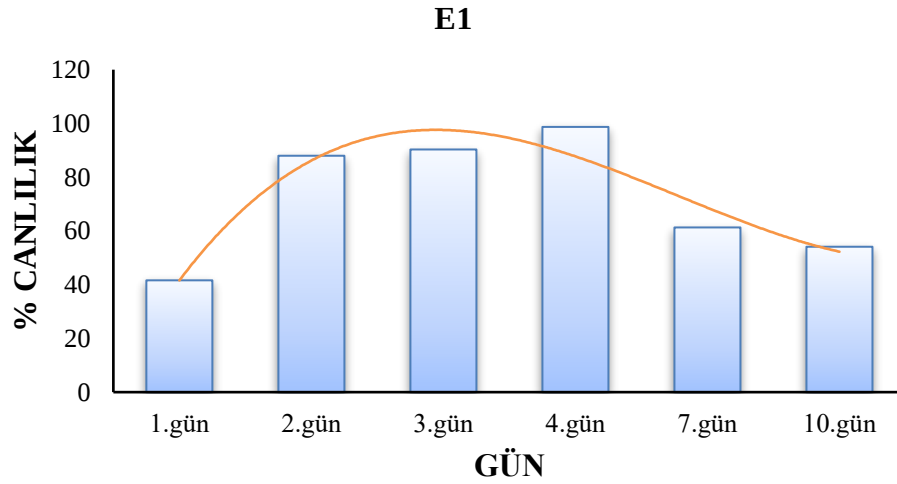
Şekil 5. 23 AgNp/PVA/İBU (İlaçlı E1) filminin *E.Coli* (a) ve *S.Aureus* (b) bakterilerine karşı antibakteriyel aktiviteleri

5.8. *In vitro* Sitotoksosite Analizi

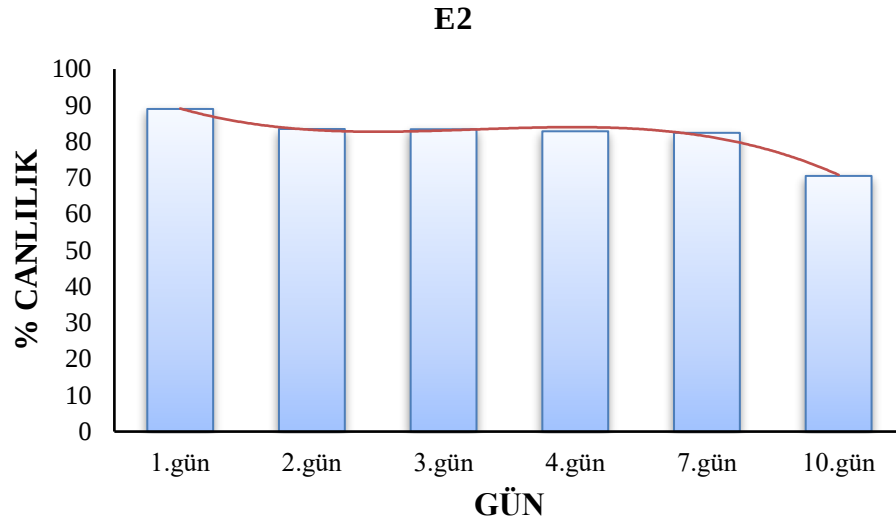
Hazırlanan AgNp/PVA (E1), PVA (E2) ve AgNp/PVA/İBU (İlaçlı E1) filmlerine ait MTT analizi sonuçları Şekil 5.24, Şekil 5.25 ve Şekil 5.26’da verilmiştir.

Hazırlanan filmlerin 10 günlük indirek örnekleri toplanmıştır. Bu örneklerin MTT analiz sonuçlarından günlere bağlı olarak; E2 filminin canlılık değerlerinin stabil etkinlik gösterdiği, ilaçlı E1 filminin ise hücre canlılığının önce artıp sonra azaldığı gözlenmiştir. Bunun nedeninin, ilaçlı E1 filminin salım deneyi ile benzerlik gösterdiği ve buna göre, 1. günde yüklü ilacın %40-50’sini salmasından kaynaklı olduğu

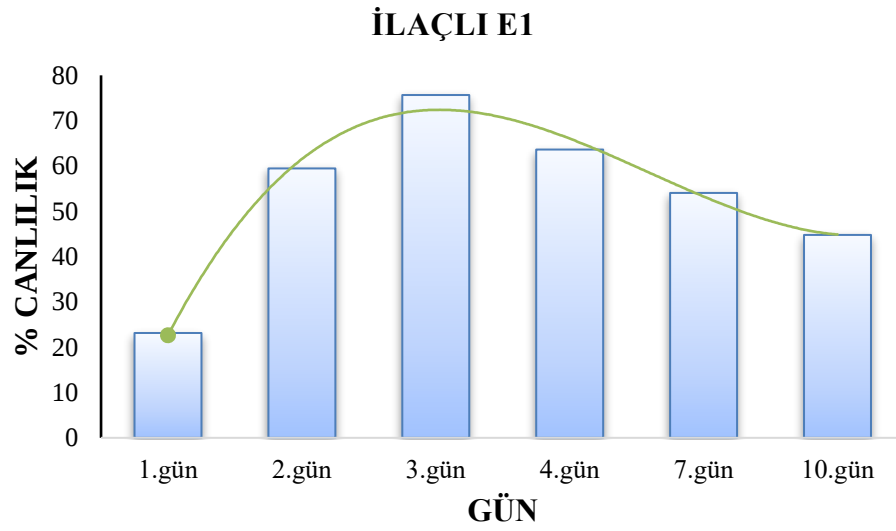
düşünülmektedir. E2 filminde hücre canlılığı değerlerinin yaklaşık %90-100'e yakın olduğu, biyolojik uyumluluğun yüksek bir değerde literatürle uyumlu olduğu ve stabil etkinlik gösterdiği görülmektedir [67,91]. Filme AgNp eklenmesiyle hücre canlılığı değerlerinin az da olsa azaldığı ancak hücre canlılığı değerlerinin genel olarak %60 ve üzerinde olduğu görülmektedir. İbuprofen yüklü olan İlaçlı E1 filminin sitotoksitesi değerlendirildiğinde ise hücre canlılığının E1 filmine göre daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. İlaçlı E1 filminin hücre canlılığı değerlerinin E1 filmine göre daha düşük olmasına rağmen filme ibuprofen yüklenmesiyle daha günlere göre stabil canlılık gösterdiği değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, hazırlanan filmlerin biyolojik olarak uyumlu olduğu ve ilaçlı E1 filminin günlere göre daha stabil etkinlik gösterdiği düşünülmektedir.



Şekil 5. 24 AgNp/PVA (E1) filmine ait MTT analizi sonucu



Şekil 5. 25 PVA (E2) filmine ait MTT analizi sonucu



Şekil 5. 26 AgNp/PVA/İBU (İlaçlı E1) filmine ait MTT analizi sonucu

5.9 Öneriler

İleri ki çalışmalar için öneriler:

- Kullanılan PVA oranı arttırılıp azaltılarak hidrojel filmlerin karakterizasyonları incelenebilir.
- Farklı miktarlarda (w) AgNp'leri kullanılarak filmlerdeki antibakteriyel seviyelerin değişimi incelenebilir.
- Farklı parçacık boyutlarında sentezlenen AgNp'ler kullanılarak yeni filmler oluşturulabilir.
- Hazırlanan hidrojel filmler farklı metalik nanopartiküller ile katkılandırılabilir.
- PVA polimerinden hidrojel film oluşturmak için dondurma-çözdürme işlemi sayısı arttırılarak filmlerin karakterleri ve ilaç salımları incelenebilir.
- PVA film oluşumunda dondurma-çözdürme yöntemi yerine farklı bir yöntem kullanılarak PVA filmleri oluşturulabilir.
- Çalışma kapsamında kullanılan ibuprofen etken maddesi yerine farklı etken maddelerin salım profilleri analiz edilebilir.
- İlaç etken maddesinin hidrojel filmlere yüklenme şekli değiştirilebilir.
- Filmlerin antibakteriyel özellikleri farklı suşlarda incelenebilir.

KAYNAKÇA

- [1] Öner, F., Kontrollü Salım Sistemlerinin Biyoyararlanımı, Kontrollü Salım Sistemleri dergisi, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayınları, 1, İstanbul.
- [2] Kurtoğlu, A., H., Karataş, A. 2009, Current Approaches to Wound Therapy: Modern Wound Dressings, *J. Fac. Pharm. Ank. Univ.* 38 211–32
- [3] Yapar, E., A., In situ oluşum yolu ile meydana gelen enjekte edilebilen implant formunda sürekli etkili ilaç salım sistemlerinin geliştirilmesi, Ankara Üniversitesi 2009; Ankara.
- [4] Lee J., W., Park, R.J.H. Bioadhesive-based dosage forms: The next generation” *J. Pharm. Sci.*, 89, 850-866 (2000).
- [5] Altay, P., Başal, G., Yara örtüleri, *Tekstil Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 4(1), 109-121 (2010).
- [6] Hanna, J., R., Giacomelli, J., A., A Review of Wound Healing and Wound Dressing Products, *The Journal of Foot and Ankle Surgery*, 36(1), 2-14 (1997).
- [7] Masood, N., Ahmed, R., Tariq, M., Ahmed, Z., Masoud, M. S., Ali, I., Asghar, R., Andleeb, A., ve Hasan, A., 2019, Silver nanoparticle impregnated chitosan-PEG hydrogel enhances wound healing in diabetes induced rabbits, *International Journal of Pharmaceutics*, 559, 23-36.
- [8] Karaman, S., İbuprofen ve metformin hidroklorür ile bu etken maddeleri içeren bazı ilaçların radyosterilizasyon işleminin elektron paramagnetik rezonans tekniğiyle incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, 2016, Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [9] Gürsoy, A., Kontrollü Salım Sistemleri, *Kontrollü Salım Sistemleri Dergisi*, 2002, İstanbul
- [10] Canay, O., 1996 İlaç Sözlüğü-İlaç İndeksi, 8. Baskı, İstanbul.
- [11] Tüylek, Z., İlaç Taşıyıcı Sistemler ve Nanoteknolojik Etkileşim *Bozok Tıp Derg.*, 2017, 7 89–98
- [12] David, J., Newman, Gordon, M., Cragg Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014.
- [13] Huynh, C., T., Lee, D., S., 2015 Controlled Release *Encyclopedia of Polymeric Nanomaterials* ed S Kobayashi and K Müllen (Berlin, Heidelberg: Springer) pp 439–49
- [14] Lee, J., H., Yeo, Y., 2015, Controlled Drug Release from Pharmaceutical Nanocarriers *Chem. Eng. Sci.* 125 75–84

- [15] Özçelik, E., Erdal, M., and Özsoy, Erginer, Y., 2022, Kontrollü İlaç Salımında Son Teknolojiler, *Sağlık Bilim. İleri Araştırmalar Derg.*, *J. Adv. Res. Health Sci.* 00–0
- [16] Peppas, N., A., Bures, W. Leabandung and H., Inhikawa, Hydrogels in pharmaceutical formulations.
- [17] Bhattarai, N., Gunn. J., Zhang, M., 2010, Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 62 83–99
- [18] Sevim, K., 2012, Süperkritik impregnasyon yöntemiyle ilaç yüklü polimer kompozit taneciklerin hazırlanması.
- [19] Çetin, M., 2006, Krotonik asit-akrilamid-akrilik asit içeren hidrojellerin şişme davranışları ve pantoprazol-na nin kontrollü salımında kullanılabilirliğinin incelenmesi, Yüksek lisans tezi, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [20] Başar, M., 2006, Organik Kökenli Doğal Adsorbanlarla Kontrollü İlaç Salımı, Yüksek Lisans Tezi, İTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [21] Gürsoy, A., Pişkin, E., Dortunç B., N.A. Peppas, Kontrollü İlaç Serbestleştiren Sistemler, Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, 1989, İstanbul *Nadir Kitap*
- [22] Özge, İ., Baykara, T., 2008, Modern transdermal terapötik sistemlerin tedavideki yeri, *Ank. Univ. Eczacılık Fak. Derg.* 37 145–70
- [23] Akan, A., (2008), Hidroksiapatit Kristallerinin Kontrollü İlaç Salımında Kullanımı, Yüksek Lisans Tezi, YTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [24] Reyhan, A., (2007), “Kontrollü İlaç Salımı ve Uygulama Alanları”, Yıldız Teknik Üniversitesi Lisans Tezi, İstanbul.
- [25] Ağabeyoğlu, İ., (2002), “Kontrollü Salımın Farmakokinetik Temelleri”, Ed: A. Gürsoy, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayınları, No:1, İstanbul.
- [26] Sözmen, N. N., (2008). Biyomedikal Uygulamalarında Akıllı Polimer Kullanılması ve Karakterizasyon Yönteminin Kuartz Kristal Mikro Dengeleyici Sistemler ile Geliştirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Başkent Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- [27] Dash, A. K. ve Cudworth II, G. C., (1998). “Therapeutic Applications of Implantable Drug Delivery Systems”, *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 40: 1–12.
- [28] Çapan, Y., (2002), Kontrollü Salım Sistemlerinin Salım Mekanizmaları ve Kullanış Yolları, Kontrollü Salım Sistemleri, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayınları, İstanbul.
- [29] Kartal, A., 1994. Jelatin Matriksten Vitamin B2’nin in-vivo Kontrollü Salımı ve Kan Plazma Seviyesine Etkisi, Yük. M. Tezi

- [30] Ekmen, M., 2009, Hidroksiapatit Kristallerini Kontrollü İlaç Salımında Kullanım *İstanbul Tek. Üniversitesi Yüksek Lisans Tezi*
- [31] Yetiz, E., (2007), “Kontrollü İlaç Salınımı”, Yıldız Teknik Üniversitesi Lisans Tezi, İstanbul.
- [32] Mathiowitz, E., (1999), “Controlled Drug Delivery Volumes 1 & 2”, John Wiley & Sons, Inc., Canada.
- [33] İmren, D., Gümüşderelioğlu M., (2001), “Kontrollü İlaç Salımı”, Bilim Teknik Dergisi Tübitak Yayınları, 403, Ankara.
- [34] Tunçay, M., 1999, İlaç Taşıyıcı Sistemlerde Kullanılan Biyoparçalanabilir Sentetik ve Doğal Polimerler.
- [35] Sharpe, L.A., Daily, A.M., Horava, S.D., Peppas, N.A. (2014) Therapeutic Applications of Hydrogels in Oral Drug Delivery. Expert Opinion on Drug Delivery, 11(6), 901-915.
- [36] Çelik, G., (2013) İlaç Yüklü Nanolif Sistemlerden Kontrollü İlaç Salınımı. Yüksek Lisans Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Isparta, Türkiye.
- [37] Anand, V.P., Biocompatibility Safety Assessment of Devices: FDA/ISO and Japanese Guide, Medical Devices& Diagnostic Industry Magazine, 22: 206-209.
- [38] İnal, M., (2007). Sodyum Aljinat ve Vinil Prolidon Aşılantı Sodyum Aljinat Kürelerden İndometasinin Kontrollü Salımı, Yüksek Lisans Tezi, Kırıkkale Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kırıkkale.
- [39] Cho, K., Wang, X., Nie, S., Chen, Z., Shin, D. M. (2008) Therapeutic Nanoparticles for Drug Delivery in Cancer. Clinical Cancer Research, 14(5), 1310-1316.
- [40] Allen, T.M., Drug Delivery Systems: Entering the Mainstream. Science, 2004, 303(5665), 1818-1822
- [41] Albayrak, A., Acartürk, F., 2020, Liposome Based Drug Delivery Systems for Control of Microbial Biofilms *J. Lit. Pharm. Sci.* 9 77–89
- [42] Tüylek, Z., 2019 İlaç Taşıyıcı Nanosistemler *Arşiv Kaynak Tarama Derg.* 28 184–92
- [43] Öktemer, F.A., Zerdeçal Ekstraktlı Gümüş Nanopartiküllü PLGA Elektro Egrime Nanofiber Yara Örtüsü, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Üniversitesi, Konya, 2021.
- [44] Rieger, K.A., Birch, N.P., & Schiffman, J. D. J. J. o. M. C. B. (2013). Designing electrospun nanofiber mats to promote wound healing—a review. 1(36), 4531- 4541.

- [45] Zhang, Y., Lim, C.T., Ramakrishna, S., & Huang, Z.-M. J. J. o. m. s. m. i. m. (2005). Recent development of polymer nanofibers for biomedical and biotechnological applications. 16(10), 933-946.
- [46] Hinman, C.D., Maibach, H. (1963). Effect of air exposure and occlusion on experimental human skin wounds [31]. In *Nature* (Vol. 200, Issue 4904).
- [47] Boateng, J.S., Boateng, J.S., Matthews, K.H., Stevens, H.N.E., Eccleston, G.M. "Wound Healing Dressings and Drug Delivery Systems: A Review" *J. Pharm. Sci.*, 97(8), 2892-2923 (2007).
- [48] Thomas, S., Alginate dressings in surgery and wound management--Part 1. In *Journal of wound care* (Vol. 9, Issue 2), 2000.
- [49] Bryn, M.E.K. Park, N.A. Peppas, 'Molecular imprinting within hydrogels' *ADV. Drug Deliver Rev.* 54,149 (2002).
- [50] Duran, Ş.D., Şolpan, O., Güven, Synthesis and characterization of arylamide-acrylic acid hydrogels and adsorption of some textile dyes, A Thesis of Science, The Institute for Graduated Studies in Pure and Applied Sciences of Hacettepe University, Ankara, 2000.
- [51] Ungaro, F., Biondi, M., d'Angelo, I., Indolfi, L., Quaglia, F., Netti, P.A., La Rotonda, M. I. (2006) Microsphere-Integrated Collagen Scaffolds for Tissue Engineering: Effect of Microsphere Formulation and Scaffold Properties on Protein Release Kinetics. *Journal of Controlled Release*, 113, 128-136.
- [52] Hennink, W E Van Nostrum, C.F., 2002, Novel crosslinking methods to design hydrogels, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54, 13–36.
- [53] Matar, G.H.M., 2020 Gümüş Nanopartikül Katkılı Keçiyoynuzu Gamı İçeren Hidrojellerin Sentezi ve Antibakteriyel Etkinliği, Yüksek Lisans Tezi, 2020, Ondokuz Mayıs Üniversitesi.
- [54] Moraes, I.C.F., Carvalho R. A., Bittante A. M. Q.B. , Solorza-Feria J., Sobral P. J. A., "Film forming solutions based on gelatin and poly(vinyl alcohol) blends:Thermal and rheological characterizations", *Journal of Food Engineering*, (95): 588-596, (2009).
- [55] Jiang, S., Liu, S., Feng, W., 2011 PVA hydrogel properties for biomedical application *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 4 1228–33
- [56] Alkan, G., (2019). Parasetamol ve ibuprofen içeren nanoliflerin antibiyofilm özelliklerinin değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [57] Akpolat, M., Alkolün Oluşturduğu Serbest Radikaller Üzerine Ibuprofen ve Erusik Asidin Etkileri, Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Edirne,2000

- [58] Namazov, K., İbuprofen Yüklü Polimerik Nanopartiküllerin Hazırlanması ve İn Vitro değerlendirilmesi
- [59] Baran, A., 2021 Gümüş nano malzemelerin çevre dostu, hızlı sentezi ve biomedikal uygulamaları *DÜMF Mühendis. Derg.*
- [60] Öztürk, Y. and Öztürk, D., 2020 Tilia rubra DC. ekstraktı kullanılarak gümüş nanopartikülün hücre dışı biyosentezi ve antifungal aktivitesi *Biol. Divers. Conserv.* 13 244–51
- [61] Taşkin, T, Yilmaz, B, and Doğan, A., 2020 Antioxidant, Enzyme Inhibitory and Calcium Oxalate Anti-crystallization Activities of Equisetum telmateia Ehrh. *Int. J. Second. Metab.* 7 181–91
- [62] Yeganegi, M, Tabatabaei Yazdi F, Mortazavi S A, Asili J, Alizadeh Behbahani B and Beighabaei A 2018 Equisetum telmateia extracts: Chemical compositions, antioxidant activity and antimicrobial effect on the growth of some pathogenic strain causing poisoning and infection *Microb. Pathog.* 116 62–7
- [63] Stajner, D., Popović B.M., Canadanović-Brunet J and Anackov G 2009 Exploring Equisetum arvense L., Equisetum ramosissimum L. and Equisetum telmateia L. as sources of natural antioxidants *Phytother. Res. PTR* 23 546–50
- [64] Tutar, K. and Edebalı S 2016 Yeşil Sentez Yöntemi İle Üretilmiş Gümüş Nanotanecik Yüklü Aktif Karbonun Cr(VI) Giderimindeki Performansın Değerlendirilmesi, Selcuk University Journal of Engineering ,Science and Technology,2016 *Selcuk Univ. J. Eng. Sci. Technol.* 4 208–208
- [65] Baran, M.F., Saydut A and Umaz A 2019 Gümüş nanomalzeme sentezi ve antimikrobiyal uygulamaları *DÜMF Mühendis. Derg.* 10 689–95
- [66] Morgado, P.I., Miguel S P, Correia I J and Aguiar-Ricardo A 2017 Ibuprofen loaded PVA/chitosan membranes: A highly efficient strategy towards an improved skin wound healing *Carbohydr. Polym.* 159 136–45
- [67] Öztürk, A.B. and Akgüner, Z.P., 2020, İpek Fibroin/Polivinil Alkol Esaslı İlaç Taşıyıcı Yara Örtüleri *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilim. Enstitüsü Derg.* 24 25–34
- [68] Bhowmick, S. and Koul, V., 2016, Assessment of PVA/silver nanocomposite hydrogel patch as antimicrobial dressing scaffold: Synthesis, characterization and biological evaluation *Mater. Sci. Eng. C* 59 109–19
- [69] Bhowmick, S, Mohanty, S. and Koul, V., 2016, Fabrication of transparent quaternized PVA/silver nanocomposite hydrogel and its evaluation as an antimicrobial patch for wound care systems *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 27 160
- [70] Ateş, M., 2018, Nanoparçacıkların Ölçme ve İnceleme Teknikleri.

- [71] Mourdikoudis, S.R.M. Pallares, and N.T. Thanh, Characterization techniques for nanoparticles: comparison and complementarity upon studying nanoparticle properties. *Nanoscale*, 2018. 10(27): p. 12871-12934
- [72] Ono, D. Bamba, T., Oku, Y., Yonetani, T., Fukusaki, E., 2011, Application of Fourier transform near-infrared spectroscopy to optimization of green tea steaming process conditions, *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 112(3), 247-251
- [73] Perkampus H -H., *UV-VIS Spectroscopy and its Applications*. 2013: Springer Science & Business Media.
- [74] Nagpal M, Maheshwari D K, Rakha P, Dureja H, Goyal S and Dhingra G 2012 Formulation Development and Evaluation of Alginate Microspheres of Ibuprofen *J. Young Pharm.* 4 13–6
- [75] Gottimukkala, K.R. Harika, and D. Zamare, Green synthesis of iron nanoparticles using green tea leaves extract. *J. Nanomed. Biother. Discov*, 2017. 7: p. 151.
- [76] Anon, GholipourK., A., Bahrami, S. H., & Nouri, M. (2009). Chitosan-poly(vinyl alcohol) blend nanofibers: Morphology, biological and antimicrobial properties. *EPolymers*, 133, 1–12.
- [77] Mossman, T 1983: Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Methods*, 65, 55-63
- [78] Tokur, O, and Aksoy A 2017 In Vitro Sitotoksisite Testleri *Harran Üniversitesi Vet. Fakültesi Derg.* 6 112–8
- [79] Mudalige, T, Qu H, Haute D, Ansar S, Paredes A and Ingle T 2019 Characterization of Nanomaterials *Nanomaterials for Food Applications* pp 313–53
- [80] Upadhyay, P, Mishra S K, Purohit S, Dubey G P, Singh Chauhan B and Srikrishna S 2019 Antioxidant, antimicrobial and cytotoxic potential of silver nanoparticles synthesized using flavonoid rich alcoholic leaves extract of *Reinwardtia indica* *Drug Chem. Toxicol.* 42
- [81] Elkordy, A.A. and Essa, E.A., 2010, Dissolution of ibuprofen from spray dried and spray chilled particles *Pak. J. Pharm. Sci.* 23 284–90
- [82] Wahab, A., Khan G.M., Akhlaq, M., Khan, N. and Hussain, A., 2011, Pre-formulation investigation and in vitro evaluation of directly compressed ibuprofen-ethocel oral controlled release matrix tablets: A kinetic approach *Afr. J. Pharm. Pharmacol.* 5 2118–27

- [83] Sun L, Wang J, Liang J and Li G 2020 Boric Acid Cross-linked 3D Polyvinyl Alcohol Gel Beads by NaOH-Titration Method as a Suitable Biomass Immobilization Matrix *J. Polym. Environ.* 28 532–41
- [84] Köse, Y., Tasarlanmış ZnO Tozların Kitosan/Polivinil Alkol Biyobozunur Polimerlerin Yapısına ve Özelliklerine Etkilerinin İncelenmesi, Eskişehir Teknik Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü,Doktora Tezi, 2022.
- [85] Ceylan, S., Polivinil Alkol (PVA) Temelli Kriyojel Doku İskelelerinin Üretilmesi, Yüksek Lisans Semineri, Mersin Üniversitesi, 2014
- [86] Trieu, H.H. and Qutubuddin, S., 1994 Polyvinyl alcohol hydrogels I. Microscopic structure by freeze-etching and critical point drying techniques *Colloid Polym. Sci.* 272 301–9
- [87] Chaturvedi, A. Bajpai, A. K., Bajpai, J., & Singh, S. K. (2016). Evaluation of poly (vinyl alcohol) based cryogel–zinc oxide nanocomposites for possible applications as wound dressing materials. *Materials Science and Engineering: C*, 65, 408-418.
- [88] Yadollahi, M., Gholamali, I., Namazi, H., & Aghazadeh, M. (2015). Synthesis and characterization of antibacterial carboxymethyl cellulose/ZnO nanocomposite hydrogels. *International journal of biological macromolecules*, 74, 136-141.
- [89] Dharmalingam, K, and Anandalakshmi R 2019 Fabrication, characterization and drug loading efficiency of citric acid crosslinked NaCMC-HPMC hydrogel films for wound healing drug delivery applications *Int. J. Biol. Macromol.* 134 815–29
- [90] Alavarse, A C., de Oliveira Silva, F. W., Colque, J. T., da Silva, V. M., Prieto, T., Venancio, E. C., & Bonvent, J. J. (2017). Tetracycline hydrochloride-loaded electrospun nanofibers mats based on PVA and chitosan for wound dressing. *Materials Science and Engineering: C*, 77, 271-281.
- [91] Abudabbus, M.M., Jevremović I, Janković A, Perić-Grujić A, Matić I, Vukašinović-Sekulić M, Hui D, Rhee K Y and Mišković-Stanković V 2016 Biological activity of electrochemically synthesized silver doped polyvinyl alcohol/graphene composite hydrogel discs for biomedical applications *Compos. Part B Eng.* 104 26–34

ÖZGEÇMİŞ

Adı – Soyadı : Ezgi Altınay

Mezun Olduğu Lisans Programı : İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği

Yabancı Dil ve Düzeyi : İngilizce-B2

Tezden Üretilmiş Yayın ve Bildiriler : Altınay E., Kızılbey K., “Ag₂O Np Katkılı PVA Yapılı İlaç Salım Sistemlerinin Hazırlanması Ve Karakterizasyonu”, 6. Uluslararası Avrasya Biyolojik Ve Kimya Bilimleri Konferansı (özet bildiri, sözlü sunum), EKİM 2023, İstanbul