



**EGE ÜNİVERSİTESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TERAPÖTİK BİYOMOLEKÜLLERİN FARKLI  
HİDROJELLERE ENKAPSÜLASYONU VE  
MEDİKAL KULLANIMININ ARAŞTIRILMASI**

**Pelin PEKER**

**Tez Danışmanı : Doç. Dr. Burcu OKUTUCU**

**Biyokimya Anabilim Dalı**

**Bilim Dalı Kodu : 405.05.01**

**Sunuş Tarihi : 03.09.2018**

**Bornova-İZMİR**

**2018**

**EGE ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**(YÜKSEK LİSANS TEZİ)**

**TERAPÖTİK BİYOMOLEKÜLLERİN FARKLI  
HİDROJELLERE ENKAPSULASYONU VE MEDİKAL  
KULLANIMININ ARAŞTIRILMASI**

**Pelin PEKER**

**Tez Danışmanı : Doç Dr. Burcu OKUTUCU**

**Biyokimya Anabilim Dalı**

**Bilim Dalı Kodu : 405.05.01**

**Sunuş Tarihi : 03.09.2018**

**Bornova-İZMİR**

**2018**



Pelin PEKER tarafından Yüksek Lisans tezi olarak sunulan “Terapötik Biyomoleküllerin Farklı Hidrojellere Enkapsülasyonu ve Medikal Kullanımının Araştırılması” başlıklı bu çalışma EÜ Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği ile EÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Eğitim ve Öğretim Yönergesi'nin ilgili hükümleri uyarınca tarafımızdan değerlendirilerek savunmaya değer bulunmuş ve 03.09.2018 tarihinde yapılan tez savunma sınavında aday oybirliği/oyçokluğu ile başarılı bulunmuştur.

**Jüri Üyeleri:**

**Jüri Başkanı : Doç.Dr.Burcu OKUTUCU**

**Raportör Üye : Doç.Dr.Serap EVRAN**

**Üye :Dr.Öğr.Üyesi Halil KOYU**

**İmza**

.....  


.....  


.....  




## ÖZET

# TERAPÖTİK BİYOMOLEKÜLLERİN FARKLI HİDROJELLERE ENKAPSÜLASYONU VE MEDİKAL KULLANIMININ ARAŞTIRILMASI

PEKER, Pelin

Yüksek Lisans Tezi, Biyokimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Burcu OKUTUCU

Eylül 2018, 84 sayfa

Hidrojeller, kimyasal ya da fiziksel bağ oluşturarak su ya da biyolojik sıvılarda çözünmeyen hidrofilik polimerlerdir. Doğal ya da sentetik monomerlerden hazırlanan bu yapılar biyoyumlu, biyodegrade olabilme, istenilen boyutta ve partikül çapında oluşturulabilme, şişme, hapsedilen biyomolekülü zamanla kontrollü dışarı verebilme özellikleri sayesinde son yılların gözde terapötik biyomateryalleri olmuştur. Ayrıca sıcaklık, pH, kimyasallar, ışık, elektrik alan gibi çevrelerinden gelen dış uyarılara cevap verebilecek şekilde tasarlandığında akıllı polimer olarak adlandırılırlar ve bu uyarılara bağlı salınım yapabilmeleri de birçok farklı biyomolekül, ilaç ve enzim çalışmalarında kullanılabilirliklerini artırmıştır.

Bu çalışmada farklı polisakkarit tabanlı, biyoyumlu (akrilamid, kitosan, chia tohumu) hidrojeller hazırlanarak insülinin oral kullanımı için uygulanabilirlikleri test edildi. Akrilamid tabanlı hidrojel CMC ile modifiye edilerek biyoyumlu hale getirildi. Kitosanın çapraz bağlayıcı olarak kullanıldığı akrilamid tabanlı ikinci bir hidrojel de sentezlendi. Yaygın kullanılan oral terapötik kitosan hidrojelinde çapraz bağlayıcı olarak glutaraldehidten faydalanıldı. Chia tohumu ile daha önce denenmemiş terapötik hidrojel hazırlanması da tez kapsamında yapılan çalışmalardandır. Hazırlanan hidrojellerin glukoz düşürme etkinliği *in vitro* olarak test edildi.

**Anahtar sözcükler:** Terapötik hidrojel, akrilamid, kitosan, chia tohumu, oral insülin.



**ABSTRACT****ENCAPSULATION OF THERAPEUTIC BIOMOLECULES INTO  
DIFFERENT HYDROGELS AND RESEARCHING OF MEDICAL  
USE**

PEKER, Pelin

MSc in Biochemistry.

Supervisor: Assoc. Prof. Burcu OKUTUCU

September 2018, 84 pages

Hydrogels are hydrophilic polymers that are insoluble in water or biological fluids by forming chemical or physical bonds. These structures, prepared from natural or synthetic monomers, have been the favorite therapeutic biomaterials of recent years thanks to their ability to be biocompatible, biodegradable, to be formed at the desired size and particle diameter, swelling, and biomolecules being trapped controlled over time. They are also called intelligent polymers when they are designed to respond to external stimuli from the environment, such as temperature, pH, chemicals, light, electric field, and their ability to release with stimuli has also increased their utility in a variety of biomolecule, drug, and enzyme studies.

In this study, different polysaccharide base, biocompatible (acrylamide, chitosan, chia seed) hydrogels were prepared and their applicability for oral use of insulin was tested. The acrylamide-based hydrogel was modified with the CMC to make it biocompatible. A second acrylamide-based hydrogel was also synthesized using chitosan as a cross-linker. Glutaraldehyde was used as a cross-linker in commonly used oral chitosan therapeutic hydrogel. The preparation of therapeutic hydrogels, which have not been tried before with Chia seeds, is also a work done within the scope of the thesis. The glucose-lowering activity of the prepared hydrogels was tested *in vitro*.

**Keywords:** Therapeutic hydrogel, acrylamide, chitosan, chia seed, oral insulin.



## TEŞEKKÜR

Tez alıőmam boyunca her konuda bilgisini, tahammülünü benden esirgemeyen ve bu süreçte bana her zaman yardımsever, hassas ve özverili yaklaşan sevgili danışman hocam Sayın Doç. Dr. Burcu OKUTUCU' ya teşekkürlerimi ve minnetlerimi sunarım.

Hayatım boyunca her adımında beni destekleyen, cesaretlendiren, her an beni çalıőmam için teşvik eden, sevgisini, şefkatini benden esirgemeyen canım annem Zennure YENİCE' ye, varlığıyla bana güç veren yeğenim Bade EMREMER' e ve bana her zaman destek olan ablam Yasemin EMREMER ve abim Çağdaş EMREMER' e çok teşekkür ederim.

Bu alıőma Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje Numarası: 17 FEN 008



**İÇİNDEKİLER**

	<u>Sayfa</u>
ÖZET.....	v
ABSTRACT ..	vii
TEŞEKKÜR .....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	xiv
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xvi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	xvii
1.GİRİŞ.....	1
2.HİDROJELLER.....	13
2.1 Hidrojellerin Sınıflandırılması.....	16
2.1.1 Polimerik bileşimine göre.....	16
2.1.2 Yan gruplarına göre .....	17
2.1.3 Çapraz bağlanmalarına göre .....	18
2.1.3.1 Fiziksel çapraz bağlı jeller .....	19
2.1.3.2 Kimyasal çapraz bağlı jeller .....	21
2.1.4 Kaynaklarına göre.....	25
2.2 Hazırlama Yöntemleri .....	26
2.2.1 Yığın polimerizasyonu.....	26

**İÇİNDEKİLER (devam)**

2.2.2 Süspansiyon polimerizasyonu.....	27
2.2.3 Çözelti polimerizasyonu .....	27
2.2.4 Emülsiyon polimerizasyonu.....	28
2.2.5 Radyasyon polimerizasyonu .....	30
2.3 Hidrojellerin Karakterizasyonu.....	30
2.3.1 Hidrojellerin su tutma özellikleri .....	30
2.3.2 Hidrojellerin şişme özellikleri.....	31
2.4 Hidrojellerin Kullanım Alanları.....	32
2.5 Terapötik Hidrojeller.....	34
2.6 Chia Tohumu Müsilajı .....	36
3. MATERYAL VE YÖNTEM .....	45
3.1 Kullanılan Malzemeler.....	45
3.2 Terapötik Amaçlı Hidrojellerin Sentezi.....	45
3.2.1 Terapötik amaçlı hidrojellerin pH stabilite çalışmaları.....	50
3.2.2 Su tutma çalışmaları.....	51
3.2.3 İnsülin hidrojellerinin hazırlanması .....	51
3.2.4 Chia tohumu müsilajı ekstraksiyonu.....	55

**İÇİNDEKİLER (devam)**

	<u>Sayfa</u>
4. SONUÇ VE TARTIŞMA .....	56
4.1 Terapötik Amaçlı Hidrojellerin Sentezi.....	56
4.1.1 pH stabilite çalışmaları .....	59
4.1.2 Su tutma çalışmaları .....	60
4.2 Akrilamid Tabanlı İnsülin Hidrojellerinin Hazırlanması .....	64
4.2.1 Zamana bağlı insülin hidrojellerinin glukoz etkinliği .....	64
5. GENEL DEĞERLENDİRME .....	66
KAYNAKLAR DİZİNİ.....	69
ÖZGEÇMİŞ.....	84

**ŞEKİLLER DİZİNİ**

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. Tip 2 diyabet .....	1
1.2 Diyabetik retinopati .....	2
1.3 Diyabetik nöropati .....	3
1.4 İnsülinin yapısı.....	4
1.5 Hidrojel bazlı sistemlerin oral verilmesini takiben bağırsaktan insülinin salınımını ve emilimini gösteren şematik diyagram.....	5
1.6 İnsan insülinlerinin etki süresi .....	6
1.7 Farklı yapıdaki ilaç taşıma sistemleri .....	7
2.1 Polimerik jel yapısı .....	13
2.2 Hidrojellerin polimer zincirleri arasında gerçekleşen dört temel moleküler etkileşimi .....	14
2.3 Anyonik ve katyonik hidrojellerin pH şişme davranışları .....	17
2.4 Çapraz bağlanma tiplerine göre hidrojeller.....	18
2.5 Hidrojel oluşumunun şematik gösterimi .....	19
2.6 Polimerdeki hidrojen bağı .....	20
2.7 Serbest radikal polimerizasyonu .....	22
2.8 Radyasyon polimerizasyonu .....	23
2.9 Kitosanın formaldehit ile çapraz bağlanma reaksiyonu .....	24

**ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)**

2.10	Aşı homopolimer ve kopolimerler.....	27
2.11	Emülsiyon polimerizasyonunun aşamaları.....	29
2.12	Emülsiyon polimerizasyonu ile C.I. Pigment enkapsülasyonu.....	30
2.13	Hidrojelde suyun konumu.....	31
2.14	İnsülin aspart yüklü aljinat / $\kappa$ -karragenan kompozit hidrojel boncuk oluşumunun şematik diyagramı.....	40
2.15	Kitinin alkali-katalizli çapraz bağlanması.....	41
2.16	Chia tohumu gam yapısı.....	41
2.17	Chia tohumu.....	42
3.1	İnsülin tutuklanmış hidrojeller.....	52
3.2	DNS Standart grafiği.....	54
4.1	Akrilamid/CMC hidrojelinin su tutma kapasitesi.....	60
4.2	Aa/kitosan hidrojelinin su tutma kapasitesi.....	62
4.3	Kitosam/glutaraldehit hidrojelinin su tutma kapasitesi.....	63
4.4	Aa tabanlı hidrojin pH 7’de Glc düşürme etkinliği.....	64
4.5	Aa tabanlı hidrojin pH 4,5’de Glc düşürme etkinliği.....	65
4.6	Aa tabanlı hidrojin HCl ortamında Glc düşürme etkinliği.....	65

**ÇİZELGELER DİZİNİ**

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
1.1 Diyabetes Mellitus komplikasyonları .....	2
2.1 Hidrojel sentezinde kullanılan doğal polimerler .....	25
2.2 Hidrojel sentezinde kullanılan sentetik polimerler .....	26
2.3 Gam ve müsilağların farklı kullanım alanları .....	38
3.1 Akrilamid tabanlı hidrojellerin sentez koşulları.....	47
3.2 Aa/Kitosan tabanlı hidrojellerin sentez koşulları.....	48
3.3 Kitosan/glutaraldehit tabanlı hidrojellerin sentez koşulları .....	50
3.4 DNS yöntemi.....	54
4.1 Hidrojellerin farklı pH ve çözeltilerdeki çözünürlükleri.....	59
5.1 İnsülin için doğal polimer bazlı taşıyıcılar.....	67

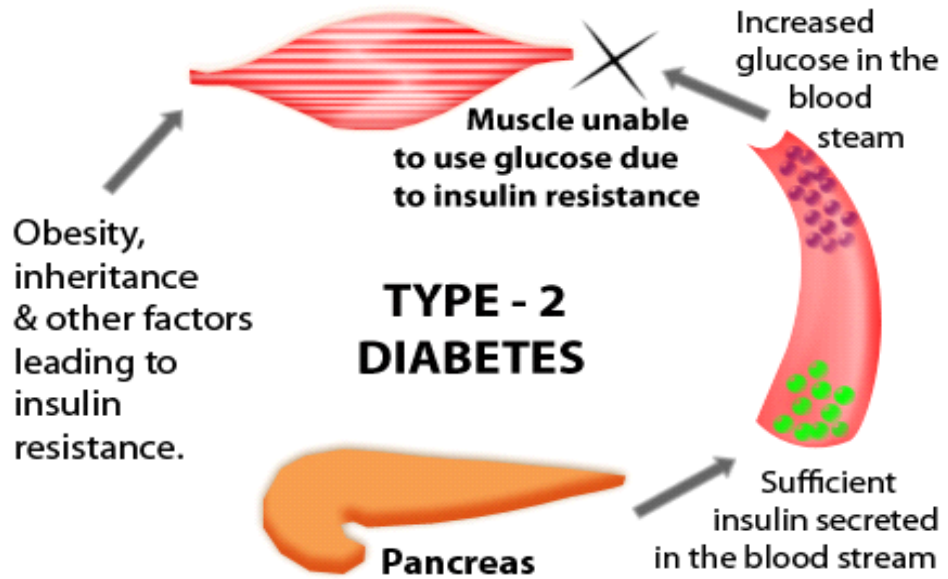
**SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ**

<u>Kısaltma</u>	<u>Açıklama</u>
Aa	Akrilamid
CMC	Karboksimetil selüloz
MBA	N,N-metilen bisakrilamid
TEMED	N,N,N,N-tetrametilendiamin
APS	Amonyum persülfat
Glc	Glukoz
CS	Kitosan
DM	Diabetes Mellitus



## 1. GİRİŞ

Diyabet tüm dünya için önemli bir sağlık problemidir.2030 yılına kadar yaklaşık 500 milyon kişinin bu hastalıktan muzdarip olacağı tahmin edilmektedir. Diyabet (DM) 2 tiptir; tip 1 diyabetli kişilerde genellikle insülin üretimi yoktur bu yüzden dışarıdan insülin takviyesi zorunludur. Tip 2 diyabetli kişilerde ise insülin üretimi vardır fakat hedef dokularda, üretilen insülin etkili olarak kullanılamaz. Tip 2 diyabetli kişilerin sayısı, tip 1'e kıyasla daha fazladır. Günümüzde DM tanısı alan hasta sayısının çok fazla olmasının yanı sıra bu sayının ilerleyen yıllarda artacağı düşünülmektedir (Aguiree et al,2013). Bu artışın sebepleri olarak obezite, yetersiz egzersiz, sağlıksız beslenmedeki artış, stres ve yaşlanan nüfusu sayılabilir. Bu sebepler arasından en yaygın olanı obezite ise son yıllarda çocuk ve genç nüfusunda yetersiz egzersiz ve yanlış beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak tip 2 diyabet sıklığının hızla arttığı görülmektedir (Green et al.,1996).



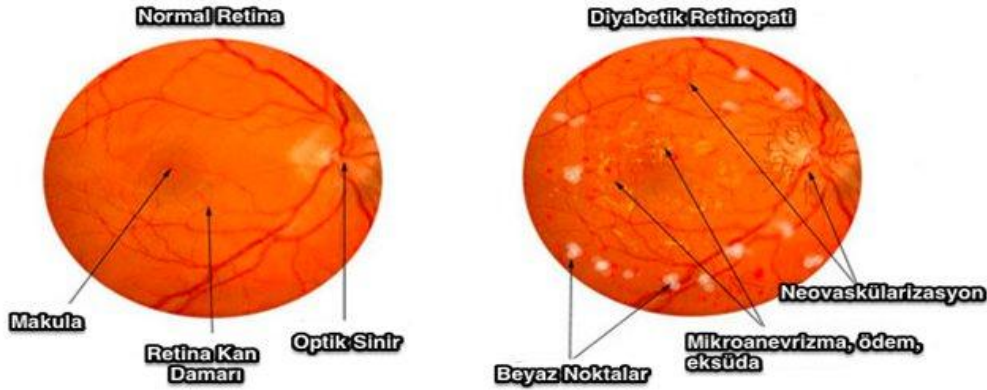
Şekil 1.1. Tip 2 diyabet.

Diyabet, dünyada ölüm nedenleri arasında sekizinci sıradadır (WHO, 2018). Dünyada yaklaşık beş milyon insan, 2013 yılında diyabet ve komplikasyonları nedeniyle hayatını kaybetmiştir (Aguiree et al,2013). Kontrolsüz diyabetin hiperglisemiye yol açarak başta kardiyovasküler sistem, göz, sinir ve üriner sistem olmak üzere zamanla vücudun tüm sistemlerini etkileyen komplikasyonlara ve enfeksiyon gelişmesine neden olur.

Çizelge 1.1 Diyabetes Mellitus Komplikasyonları (Esen, 2018).

<b>Mikrovasküler</b>	<b>Makrovasküler</b>
Diyabetik retinopati	Koroner arter hastalığı
Diyabetik nefropati	Serebrovasküler hastalık
Diyabetik nöropati	Periferik vasküler hastalık

Diyabetik retinopati en yaygın körlük nedenlerinden biridir. Retinopati retinayı besleyen damarların hasar görmesidir. Bu damarların hasarı hemorajiye neden olabilmektedir. Diyabetik retinopati, retina yüzeyinde yeni ve kanamaya meyilli damarların oluşmasına neden olur. Hiperglisemi veya hipertansiyon sorununun olması kan akışının artmasına neden olabilmektedir. Bu durum da sıvıların retinanın içine ve dışına girip çıkabilmesini sağlayan membranın kalınlaşmasına neden olur. Tedavi edilmezse, büyüyen kan damarları nedeniyle görüş engellenir. (Hewapathirana and Page, 2012).

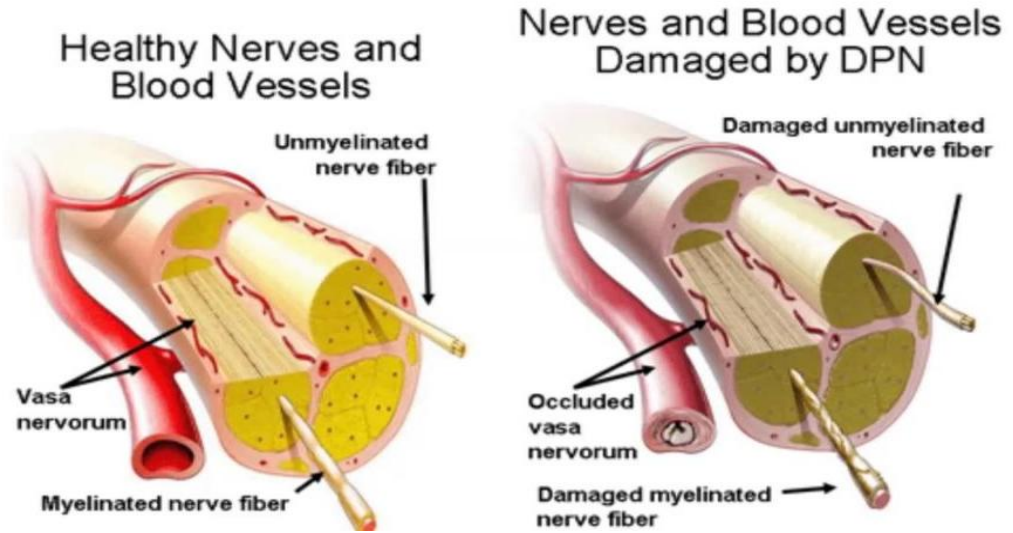


Şekil 1.2 Diyabetik Retinopati (Hewapathirana and Page, 2012).

Diabetik nefropati olarak adlandırılan klinik sendrom glomerül filtrasyon hızında (GFR) azalma, kan basıncında yükselme, albuminüri ve kardiyovasküler risk insidansında artış ile karakterizedir. Diabetik nefropati son dönem böbrek hastalığının (SDBH) esas nedenidir. DM'a bağlı nefropatinin her iki tipte görülme olasılığı birbirine yakındır. Tip 1 DM'lu

hastaların %4-17'sinde 20 yıl içerisinde SDBH gelişmektedir. Bu oran Tip 2 DM'de 20 yıl içinde %20 olmaktadır. (Turgut, 2014)

Nöropati; otonom ve periferik sinir siteminde meydana gelen hasarlarıdır. Bu komplikasyonlar, diyabette yüksek kan şekerinin etkisiyle ortaya çıkar. Kontrol altına alınamayan diyabet hastalarında nöropati sıklığı artmaktadır. Nöropati, diyabetik ayak komplikasyonlarının patofizyolojisindeki en önemli nedenlerinden biridir. Genellikle ayaklarda başlayan semptomlar ellere doğru yayılabilir. Halsizlik, ağrı, his kaybı ve uyuşma, kaslarda atrofi ile belli olur. Bu hasarlanmalar diyabette ilişkili morbidite ve mortalite oranını arttırmaktadır (Sümerli, 2012).

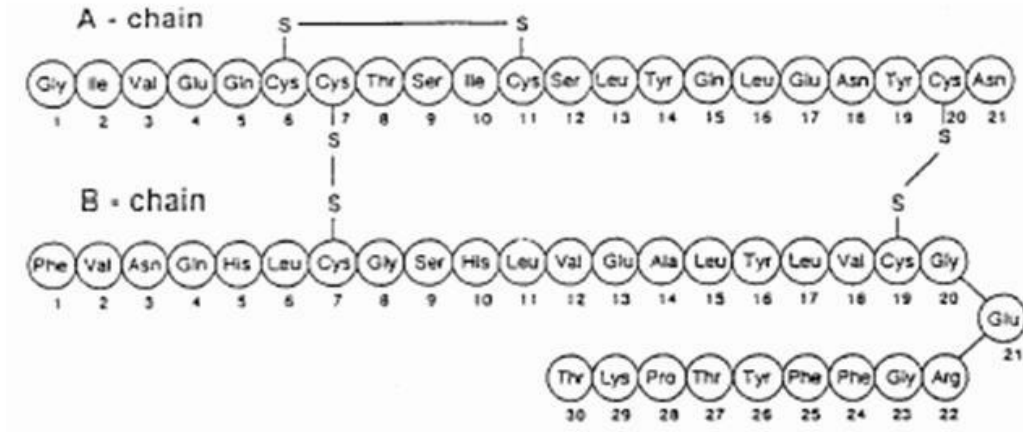


Şekil 1.3 Diyabetik nöropati ( Vinik, 2006).

Büyük damarlardaki değişiklikler, makrovasküler komplikasyonlara neden olur. Tip 2 diyabette mortalitenin en önemli sebebi kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklardır. Aynı yaşlardaki diyabeti olmayan bireylere kıyasla tip 2 diyabetlilerde kardiyovasküler hastalık ve ölüm riski daha fazladır (Özcan, 2018). İnsan sağlığını tehdit eden metabolik hastalık olan, diyabetin ülke sağlık sistemine maliyeti yüksektir. Diyabetten kaynaklanan yan komplikasyonlar nedeniyle bireyin iş verimliliği ve yaşam süresi kısalmaktadır (Satman et al., 2013).

İnsülin, vücuttaki karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesinde rol alan ve moleküler ağırlığı 5.8 kilodalton (kDa) olan, çift zincire sahip polipeptit yapılı bir hormondur (Şekil 1.8). Pankreasın hormonal salgı

birimleri olan Langerhans adacıklarından salgılanmaktadır. İnsülinin karbonhidrat metabolizması ile ilişki halinde bulunan protein ve yağ metabolizmaları üzerinde de etkisi vardır. Bu hormonun mutlak yokluğu tip 1 DM'a, azlığı veya insülin direncinin meydana gelmesi ya da her ikisinin birlikte varlığı ise tip 2 DM'a yol açmaktadır (Sözmen, 2008).



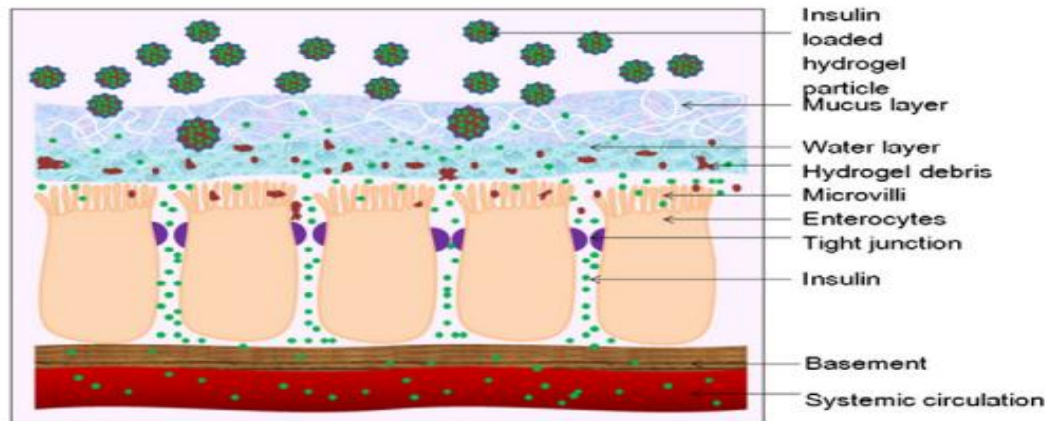
Şekil 1.4 İnsülinin yapısı (Maurer, and Perrett, 2018).

Günümüzde insülin uygulamak için geleneksel yöntem parenteral yol, özellikle subkutan enjeksiyonlardır. Ancak non parenteral uygulama yolları, tekrarlanan insülin enjeksiyonu yoluyla meydana gelebilecek sağlık tehlikelerini en aza indirmektedir. Bununla birlikte salınım profillerini kontrol etmek için daha uygun bir yol sağlayabilecektir (Lopes et al., 2015).

Parenteral yolun etkinlik açısından tatminkar olmasına rağmen, günlük enjeksiyonun gerginliği ve rahatsızlığı, ciddi endişeler doğurmuştur. Bu durum da insülin uygulaması için güvenli ve etkili invazif olmayan bir yol geliştirmeye yönelik çok sayıda girişime yol açmıştır. İnsülin uygulaması için potansiyel non-invaziv yollar oral, pulmoner, bukkal, rektal, transdermal, parenteral, nazal ve vajinaldır. Oral yol, kandaki insülinin normal fizyolojik yolunu taklit ettiğinden sıklıkla alternatif olarak en çok araştırılan yöntemlerden biridir. Bununla birlikte, oral yoldan verilen insülin; büyük boyutu, hidrofilitesi, enzimatik bozulmaya yatkınlığı ve bağırsak engeli boyunca zayıf emilim özelliklerine bağlı olarak düşük biyoyararlanıma sahiptir. İnsülinin oral biyoyararlanımını arttırmak ve kapsüllenmiş ilaca stabil ve biyoyumlu bir ortam sağlamak amacıyla polimerik materyallerin insülinin oral yoldan verilmesi için mükemmel adaylar olduğu öngörülmüştür

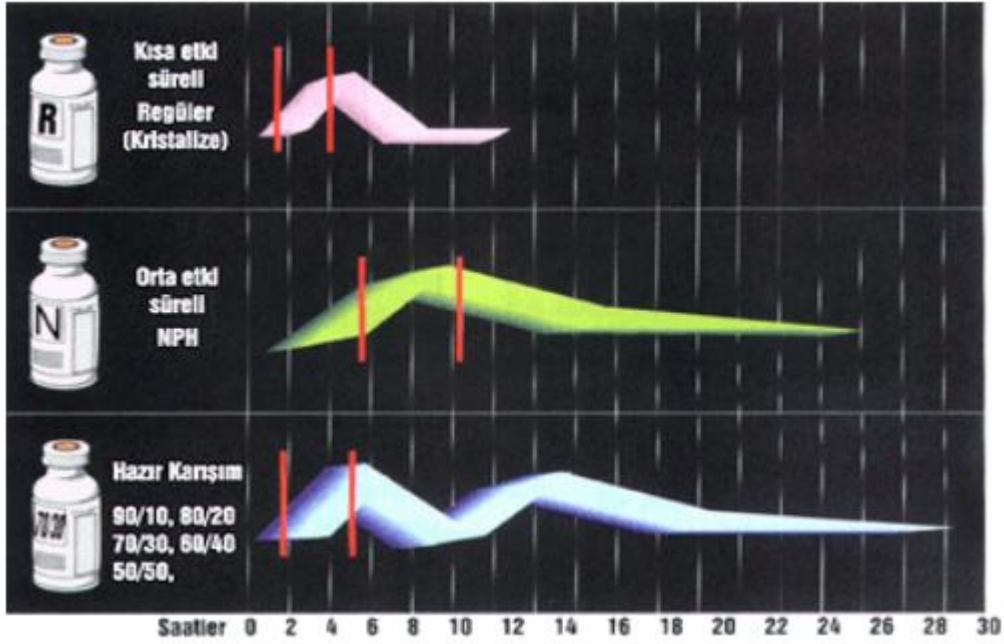
İnsülin içeren ilaç taşıyıcı maddenin sahip olması gereken özellikler başlıca şu şekilde sıralanabilir (Nur and Vasiljevic, 2017):

- Midede enzimlere ve pH değişimine karşı dirençli olmalı,
- İnsülinin, kapsülleme işleminden sonra biyolojik olarak hala aktif olmasını sağlamalı, partikül üretimi ve insülin salınımı sırasında aktivitesini korumalı ve stabilize etmek için biyoyumlu bir ortam sağlamalı,
- Enzimler tarafından bozunmayı azaltmalı veya önlemeli, bağırsak zarındaki insülinin geçirgenliğini arttırmalı,
- Hücre yüzey reseptörleri ile etkileşime giren parçacıklar bozulmadan kalmalı ve epitel hücre tabakasından emildikten sonra parçacık büyüklüğü belirli bir eşğin altında olmalı,
- Bağırsakta kalma süresini uzatmak, böylece mukozal epitelin insülini adsorbe etmek için geçirgenliğini arttırmak ve sistemik dolaşımda bozulmamış insülinin geçmesini sağlamak,
- Kandaki glukoz konsantrasyonunu kontrol etmek için yeterince hızlı insülin salınımı sağlamak ve bunu tekrarlayabilmek,
- Oral verildikten sonra zararlı olmamak.



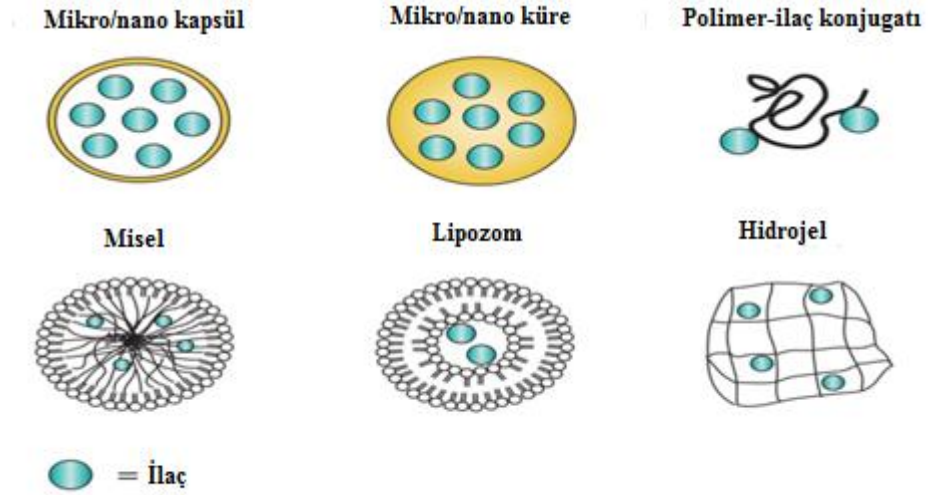
Şekil 1.5 Hidrojel bazlı sistemlerin oral verilmesini takiben bağırsaktan insülinin salınımını ve emilimini gösteren şematik diyagram (Chaturvedi et al., 2012).

İnsülinler domuz, sığır veya insan kaynaklı olabilmektedir. Etki sürelerine göre iki farklı insülin tipi mevcuttur. Kısa etkili insülin; (kristalize, regüler) berrak görünümlüdür ve subkutan verildikten 30 dakika sonra etkisi başlar. 2-4 saat sonra en iyi etki ortaya çıkmaktadır. Orta etkili insülin bulanık görünümdedir. Uygulamadan 1-2 saat sonra etki eder ve 6-8 saat sonra en etkin olduğu zamandır. Orta etkili insülinlerin etkileri daha geç ortaya çıkar ve daha uzun sürer. Kısa ve orta etkili insülinlerin 70/30, 80/20 gibi oranlarla karıştırılması ile oluşturulan mikst insülinler de mevcuttur (Sözmen, 2008).



Şekil 1.6 İnsan insülinlerinin etki süresi (Sözmen, 2008).

İlaç taşınım sistemleri sayesinde etken maddelerin kaybı minimize edilir. Yan etkileri önlemenin yanı sıra, biyoyararlanımı artırma çalışmaları gerçekleştirilir. Tüm bu araştırmalar sonucunda çeşitli etken madde taşınım sistemleri geliştirilmiştir. Polimerik ilaç taşıyıcı sistemler (Şekil 1.7); koloidal taşıyıcılar (mikro, nanopartiküller, miseller, mikro/nanojeller), implante edilebilir ağlar veya hidrojeller ve polimer ilaç konjugatları olarak sınıflandırılabilir. (Tüylek, 2007).



Şekil 1.7 Farklı yapıdaki ilaç taşınım sistemleri (Janssen et al., 2014).

Lipozomlar, fosfolipit yapıda olan amfipatik veziküllerdir ve hücre zarı ile yapı ve içerik bakımından benzerlik gösterirler. Yavaş ve uzun süreli ilaç salınımı, daha az yan etki, hedefe yönelik taşıma lipozomların ilaç taşıyıcı olarak kullanımının başlıca avantajlarıdır (Akman vd., 2010).

Nanopartiküller; boyutları 100 nm'den az olan, doğal ya da sentetik polimerlerle hazırlanan nanoküre veya nanokapsüllerdir. Etken madde partikül içerisinde çözünebilir, tutklanabilir veya yüzeye adsorbe edilebilir. Partikül boyutlarının küçük olması nedeniyle kapillerlerden geçerek hücrelere alınır ve bu sayede hedef bölgede etken maddenin etkili olmasını sağlarlar (Derman vd., 2013).

Miseller amfifilik blok kopolimerler ile sulu çözeltide kendiliğinden oluşan, kabuk-çekirdek şeklindeki nano yapılarıdır. Özellikle suda çözünürlüğü az olan ilaçların taşınımı için uygun olan sistemlerdir. Nano boyutta olmaları, hidrofobik ilaçların hedefe spesifik taşınımını gerçekleştirme yetenekleri sayesinde bu tür ilaçların istenen biyofarmasötik ve farmakokinetik özelliklerini elde etme ve biyoyararlanımını artırma misellerin ilaç taşınım sistemlerinde kullanımının başlıca avantajlarıdır (Xu et al., 2013).

Hidrojeller, kimyasal ya da fiziksel bağ oluşturarak su veya biyolojik sıvıların içinde çözünmeyen hidrofilik polimerlerdir. Kuru ağırlıklarının %10-20'sinden fazlasını absorbe edebilirler. Kimyasal olarak parçalanabilirler ya da çözünebilirler. Jel içindeki büyük moleküllü ilaçlar deri yüzeyinde lokal

etki gösterir ya da epidermise etki eder. Sistemik etki elde etmek için hidrojeller genelde kontrollü salım sistemleri ve bioadhesif sistemler için kullanılır. Dermal, transdermal, oküler, rektal, oral olarak ve deri altına enjekte edilerek kullanılabilirler (Ermiş, 2007).

Ne yazık ki, geniş terapötik maddelerin etkili bir şekilde uygulanması için “altın standart” yoktur. Bir ilaç taşınım sisteminin seçimi, ilacın niteliği ve ilaç taşınım sisteminin doğal özellikleri tarafından yönlendirilmelidir (Şekil 1). Kimya, çözünürlük, etki, etki alanı ve temizleme oranı gibi ilaç özelliklerinin her biri istenen sonuçlara ulaşabilecek sistemin uygun seçimini etkilemektedir. Ek olarak, ilaç taşınım sisteminin seçimi; ilaç yükleme kapasitesini, salınım ömrünün uzunluğunu ve uygulama için en uygun rotayı belirler. Ayrıca sisteminin özellikleri (boyut, yüzey yükü ve hidrofobiklik, şekil, esneklik, hedefleme kısımlarının dahil edilmesi), vücuttaki performansı ve dağılımı da etkileyecektir. Her ilaç taşınım sistemi belirli avantajlara ve sınırlamalara sahiptir.

Polimer bilimi alanındaki gelişmeler ve biyopolimerlerin omurga yapılarının modifikasyonları; kopolimerler, aşılınmış kopolimerler, birbirine geçen polimerik ağ (IPN) hidrojelleri, polimerik mikro/nano-cihazlar gibi oral insülin taşınımı için malzemelerin geliştirilmesine katkıda bulunmuştur. Bu sistemler gastrointestinal sistemin değişken pH ortamına dayanıklı olmalıdır. Ayrıca, insülin büyüme hormonu olarak hareket eder ve bu nedenle peroral yoldan alınan yüksek insülin dozları, uzun süreli kullanımda GI epitelyumunda mitojenik değişikliklere neden olabilir. Her durumda, GIS'de insülinin fizikokimyasal ve biyolojik stabilitesini korumak, ince bağırsakta uzun süreli tutulma bu sistemleri kullanırken öncelikle dikkat edilmesi gereken noktalardır (Chaturvedi et al., 2012).

İnsülinin oral yoldan verilmesi, formülasyon ve depolama koşullarında aktivite kaybı, mide asidik ortamı, enzimatik bozulma ve gastrointestinal sistemdeki düşük epitelyal geçirgenlik gibi engeller nedeniyle sınırlıdır. Günümüzde insülin enjeksiyonları diyabetik hastalar için en çok kullanılan seçenektir. Ne yazık ki, enjeksiyonlar genellikle ağrılı, enfeksiyon olasılığı yüksek, her hasta için uygun olmayabilen bir yöntemdir ve günde iki ila üç kez gereklidir. Diabetes mellitus tedavisi için oral, nazal, rektal ve transdermal gibi birçok farklı insülin uygulaması araştırılmıştır. Bu yollardan oral olarak uygulanan insülin, diyabetik olmayan bireylerde fizyolojik insülin

salgılanma yoluna benzer şekilde, ilk olarak karaciğere portal dolaşım yoluyla verilir. Ayrıca, bu yolun potansiyel faydaları arasında artırılmış hasta uyumu ve uzun süreli diyabet komplikasyonlarının azaltılması yer alır. İnsülin içeren poli-(PEGDMA:MAA) mikropartiküllerinin yüksek yükleme etkinliğine sahip olduğu ve asidik ortamda minimum insülin salgısını gösterdiği, ancak gastrointestinal sistemde gerekli olan bazik ortamda sürekli salınım yapabildiği gösterilmiştir. (Kumar et al., 2006).

Oral uygulama sistemlerinin amacı, terapötik molekülü, mide ve ince bağırsağın üst kısmındaki proteolitik enzimlerden korumaktır. Bununla birlikte, insülin için oral uygulama sistemlerinin geliştirilmesinde iki temel sorun vardır. En önemli problemlerden biri proteinlerin proteolitik enzimler ve midenin asidik ortamı tarafından bozulmasıdır. Diğer bir problem ise bağırsağın iç kısmından proteinlerin kana daha az geçmesidir. Bu sorun, ilacın GI sisteme, özellikle de kolonun daha elverişli bölgesine geçmeden önce insülini mide ortamından koruyabilecek taşıyıcılar tasarlayarak üstesinden gelinir. Kalın bağırsak, uzun kalma süresi ve düşük enzimatik aktivitesi nedeniyle ilaç verme için uygun olabilir. Kolonu hedef alan oral yolla uygulanan ilaçlar için strateji, pH duyarlı hidrojellere sahip ilaçların kaplanmasıdır. Genel olarak MAA bazlı hidrojeller, çevre pH'ına yanıt olarak polimer kompleksleri oluşturabilir. Midenin asidik ortamında, bu hidrojeller, hidrojelden difüze olmalarına izin vermeyerek proteinleri koruyabilen hidrojen bağı nedeniyle çökmüş bir halde bulunurlar. Bağırsakta, çevresel pH arttıkça, kompleksler ayrışır ve hidrojellerin gözenek boyutu, moleküllerin geçişine izin verir. İnsülin salınım özellikleri araştırılan MAA temelli hidrojellerin in situ çalışmasında yüksek oranda biyoadezyon gösterdiği ve bu sayede hazırlanan ağır insülin için taşıyıcı olarak tasarlanabileceği bildirilmiştir. Bu veriler ilaç hedefleme alanında umut verici bir sonuç ortaya koymasının yanında komonomer kompozisyonunu kontrol ederek salınım davranışlarının da kontrol edilebileceğini göstermiştir (Taleb, 2013).

İnsülin emilimi, bağırsak bölgeleri arasında farklılık göstermektedir çünkü proteaz içeriği, ince bağırsağın üst kısmında, alt kısmında olduğundan daha yüksektir. Ayrıca, makromoleküler ilaçların geçişi, ince bağırsağın farklı bölgelerine göre moleküler ağırlık bağımlıdır. İnsülin degradasyonu duodenum ve jejunumda ileumdan çok daha fazladır çünkü proteaz içeriği üst ince bağırsakta, inen ince bağırsaktan çok daha yüksektir. Buna karşılık, kolondaki proteolitik aktivite, ince bağırsakta bulunandan çok daha düşük olmasına rağmen, insülinin kolondan emilimi, muhtemelen mukus tabakalarının kalınlığından ve sıkı bağlantılardan (tight junction) dolayı düşüktür. Mukus tabakası, peptit ve protein ilaç absorpsiyonuna karşı bir geçiş bariyeridir. Tight junctionlar kalın bağırsakta, ince bağırsakta olduğundan daha serttir, bu da ince bağırsakla karşılaştırıldığında kalın bağırsaktan makromoleküler ilaçların daha az geçirgenliğine neden olur (Khafagy et al., 2015).

Ek olarak, insülin, asidik pH'ta, yüksek sıcaklıklarda, organik kimyasallarda ve titreşimde fibril oluşumuna eğilimlidir. Bu arada, ekzojen insülin, karaciğerde metabolizmaya uğramadan periferik dokudaki etkisini gösterir, dolayısıyla endojen insülinle aynı farmakokinetiği sunmaz. Subkutan insülin enjeksiyonunun aksine, oral insülin hepatik metabolizmaya uğrar. Böylece karaciğerde glukoneogenezi azaltır. Mikropartiküller, doğal biyolojik polimerleri, biyo-bozunabilirlikleri, biyo-uyumlulukları ve GI yolundaki stabiliteyi nedeniyle, insanlara çeşitli terapötik ilaçların verilmesi için kullanılmıştır. Kitosan, dekstran, aljinat, poli (D, L-laktit-ko-glikolid) (PLGA) gibi polimerik mikropartikül formülasyonu, insülini kimyasal ve enzimatik bozunmaya karşı koruyabilir, oral emilimi arttırabilir ve insülin serbest bırakma kinetiğini kontrol edebilir. Kitosan, geçici ve tersinir şekilde epitelyum sıkı bağlantılarını açarak paraselüler ilaç emilimini arttırabilir. İnsülin, kitosan içinde enkapsüleyken, kimyasalların kullanımı proteinler arasında çapraz bağlanmaya ve biyoaktivitelerinin kaybına yol açabilir (Wonga et al., 2018).

İnce bağırsak; kısa geçiş süresi, kana madde geçişi ve taşınması için özel hücreler, mikrovillus ve ilişkili mikrodamarlarla geniş bir yüzey alanına sahip olması nedeniyle en yaygın hedef bölgedir. Kolon ise, proteolitik enzimlerin alt ince bağırsaktan daha düşük aktivitesi nedeniyle araştırılmıştır. Kolonda iletim kolorektal kanser ve sistemik ilaç verme gibi lokal hastalık tedavisi için değerlendirilmiştir. Bununla birlikte kolon, bakteri aktivitesi,

daha uzun geçiş süreleri ve dışkının potansiyel girişimi gibi ek bariyerler oluşturur. Hidrojeller, küçük, hidrofilik moleküllerin ve makro moleküler ilaçların (~ 400 ila 30 kDa) oral yoldan verilmesi için çok uygundur. Katyonik hidrojeller, mide veya hücre içi ortamlarda ilaç salımı için uygundur. Katyonik polimerlerin amino asit grupları, asidik pH'da yüksek oranda çözünürlük ve nötr pH'da düşük çözünürlük sağlar. Oral bir uygulamada, katyonik polimerler ilacın ağız boşluğunda (pH 5.8 - 7.4) korunmasını sağlarken, ilacı midede serbest bırakır (pH 1 - 3.5). pH değişimine yanıt vermesinin bir sonucu olarak, kitosan mide ilaçları için taşıyıcı olarak sıklıkla çalışılmıştır. Polimer zinciri üzerindeki amino gruplarına bağlı olarak, düşük pH'da kitosan protonlanır ve kolayca çözünür, yüksek pH'da ise çözünme (Sharpe et al., 2014).

Alandaki uzmanlar tarafından, insülin, interferonlar, somon kalsitonin ve diğer birçok proteini kullanarak oral protein taşınım sistemleri kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. pH duyarlı (MAA, DMAEMA, EAA, PEGDMA), sıcaklık duyarlı (NIPAM, HMPMA, DEAAm, PF 127®, PEG), muko-adeziv (kitin, kitosan, tragacanth, hyaluronik asit, alginik asitler, metilselüloz) ve polielektrolit kompleksleri (Peglenmiş TMC) protein kompleksleri, katyonik beta-siklodekstrin/aljinat protein kompleksleri, dekstran sülfat protein kompleksleri), vb. monomerler ve polimerler, oral proteinlerin verilmesi için önemli ölçüde değerlendirilmiştir. TMC-PEGDMA-MAA'nın kopolimerik mikropartikülat sistemi, serbest radikal polimerizasyon reaksiyonu ile sentezlendiği çalışmada insülin yüklenmiş mikropartiküller, kan glukozunda (orijinal kan glukoz konsantrasyonundan) %74,6'lık bir düşüş sağlayan ticari SC insülin formülasyonuna kıyasla, kan şekerini 4 saat içinde (orijinal kan glukoz konsantrasyonundan)% 54.19 olacak şekilde önemli ölçüde azaltmıştır (Kondiah et al., 2017).

Sung et al., paraselüler yolla oral insülin iletimi için pH'ye duyarlı CS ve poli (g-glutamik asit) (g-PGA) bazlı NP'leri hazırladı. Sulu CS (pozitif yüklü) solüsyonda manyetik karıştırma ile insülinle karıştırıldıktan sonra sulu g-PGA'nın (negatif yüklü) eklenmesi, insülin yüklü NP'lerin kendiliğinden oluşmasına yol açarak %71.8 ± 1.1 oranında yükleme verimi sağladı. Streptozotosin ile indüklenen diyabetik sıçan modellerinde bu formülasyonların *in vivo* prelinik çalışmaları, uzun süreli hipoglisemik etki ile CS / g-PGA NP'lerden insülinin intestinal emilimini ve subkutan (sc)

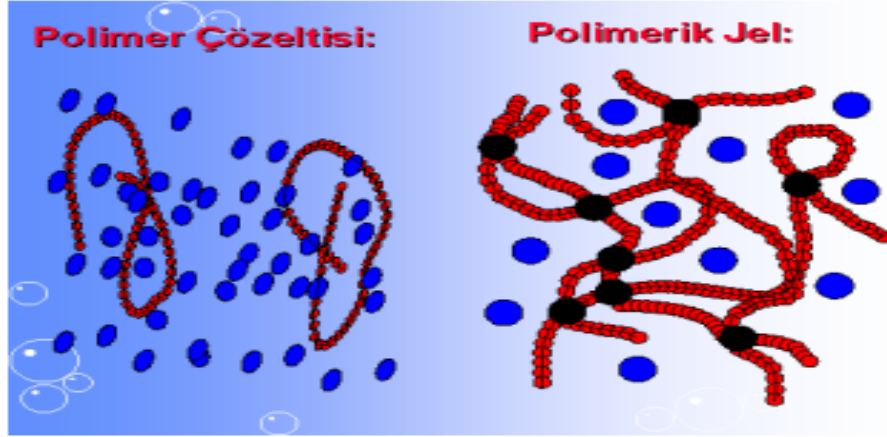
enjeksiyon ile karşılaştırıldığında % 15 biyoyararlanım göstermiştir (Chaturvedi et al., 2013).

Elsayed ve arkadaşlarının başka bir yaklaşımında, düşük molekül ağırlıklı CS'nin NP kompleksleri (LMWCS), insülinin *in vivo* olarak verilmesini test etmek için sulu ortamda jelleştirme tekniği ile sodyum lauril sülfat kullanılarak hazırlandı. LMWCS, daha yüksek su çözünürlüğü ve NP'leri kolayca oluşturma yeteneğinden dolayı kullanılmıştır. Bu NP'lerin bütünlüğü, kararlılığı ve biyoaktivitesi belirlenmiştir. Formülasyonlar, insülinin %10'unu simüle edilmiş mide sıvısı (SGF) içinde 1 saat içerisinde, pH 1.2'de serbest bıraktığı ve polielektrolit kompleksleşmesinden dolayı bütünlüklerini koruduğu gözlenmiştir. Bu NP'lerin hipoglisemik aktivitesi sc insülin (1 IU / kg) formülasyonlarına kıyasla daha azdır (doz 50 IU / kg). Bu nedenle, çözünürlüğünü, muko-yapışkanlığını ve bağırsak permeasyonunu geliştirmek için CS'nin kimyasal modifikasyonu gereklidir. Diğer bazı CS türevleri trimetillenmiş kitosan (TMCS), tiollenmiş kitosan ve  $\beta$ -siklodekstrin (CD) - konjuge kitosan, oral insülin verilisindeki potansiyelleri açısından değerlendirilmiştir, ancak sonuçlar en iyi ihtimalle orta düzeyde olduğu bulunmuştur (Chaturvedi et al., 2013).

TMCS ve g-PGA'ya dayanan pH duyarlı karaktere sahip kendiliğinde oluşan NP'ler, oral insülin verilmesi için Mi ve arkadaşları tarafından sentezlenmiştir. Ortalama parçacık büyüklüğü ~ 100 nm olan NP'ler, farklı derecelerde kuaternizasyon ile g-PGA ve TMCS'nin kendiliğinden birleşmesiyle üretildi. Yükleme verimliliği % 74 olarak hesaplandı ve insülin yükleme içeriği % 24 idi. Veriler karşılaştırıldığında; bu NP'lerin CS / g-PGA NP'lere kıyasla daha iyi stabilite sergilediği belirtilmiştir (Chaturvedi et al., 2013).

## 2. HİDROJELLER

Hidrojeller; üç boyutlu, suda şişebilen, yumuşak bir yapıya sahip polimer sınıfıdır. Biyouyumluluk, mekanik ve kimyasal özelliklerinin ayarlanabilir olması nedeniyle özellikle doku mühendisliği, ilaç taşıma sistemleri gibi alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Li et al., 2012).

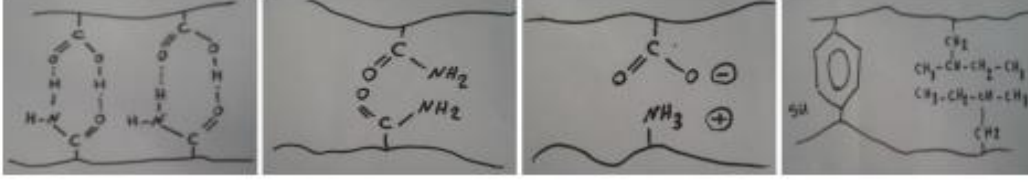


Şekil 2.1 Polimerik jel yapısı (Sezer, 2011).

Hidrojeller, son elli yılda, geniş uygulama alanlarındaki olağanüstü vaatlerinden dolayı büyük ilgi görmüştür. Araştırmacılar, yıllar içerisinde hidrojelleri birçok farklı şekilde tanımlamış olsalar da en yaygın olarak hidrojel terimi; bir veya birden fazla monomer içeren, suda şişme özelliğine sahip ve çapraz bağlı ağlar olup suda çözünmeyen polimerleri ifade etmektedir (Ahmed, 2015).

Hidrojellerin su tutma yetenekleri polimer iskeletine bağlı hidrofilik fonksiyonel grupların varlığından kaynaklanırken, çözünmeye karşı dirençleri kimyasal ya da fiziksel çapraz bağlardan kaynaklanmaktadır (Şekil 2.2). Şişmiş halde canlı dokulara benzer yapıları, su tutma kapasiteleri nedeni ile hidrojeller uzun yıllardır biyomalzeme için büyük öneme sahip olmuşlardır. (Kabiri and Zohuriaan, 2008)

Hidrojellerin fiziksel özellikleri ve üç boyutlu yapıları, moleküller arasındaki etkileşimlere bağlıdır. Bu etkileşimler Van der Waals kuvvetleri, hidrojen bağları, hidrofobik etkileşimler ve iyonik etkileşimlerdir. Bu etkileşimler yapıya suda çözünmez özellik kazandırmaktadır (Shahirdavarpanah, 2015)



Şekil 2.2 Hidrojellerin polimer zincirleri arasında gerçekleşen dört temel moleküler etkileşimi (Shahirdavarpanah, 2015).

Doğal polimerik ürünlerin fiziksel ve mekanik özelliklerinin yetersiz olması ve işlenmesindeki sorunlar doğal polimerlerin modifiye edilmesini gündeme getirmiştir. Bu nedenle doğal polimerlere, fiziksel özelliklerini değiştiren katkı maddesi ilave edilmesi ile modifiye edilmiş yarı sentetik polimerler gündeme gelmiştir (T.C. Millî Eğitim Bakanlığı, 2006).

Hidrojel, pH, sıcaklık, çözücü bileşimi, enzimler, elektrik alanı ve ışık dahil olmak üzere çok çeşitli dış uyaranlara tepki verirler. Ancak uyaranlar sadece bunlarla sınırlı değildir. Hacimsel genişleme veya daralma genellikle bir veya daha fazla uyarandan kaynaklanır. Hacim değişimi için geçen süre, stimülasyon yöntemlerine önemli ölçüde bağlıdır ve değeri, elektrik uyarımı ile milisaniye cinsinden ve görünür ışık aracılığıyla yaklaşık saatler olabilir. Tüm uyarmı yöntemlerinde uyarıcı, hidrojel yapısının hacim değişimini kolaylaştıracak olan kimyasal mekanizmayı başlatır (Mahinroosta et al., 2018).

Chen et al. (1999), üstün porlu yapıya sahip akrilamid tabanlı hidrojel, GI sistemdeki davranış özelliklerini incelemek amacıyla yaptığı çalışmada, hızlı şişme kabiliyetleri ve süper absorban özellikleri sayesinde ilaç taşınım sistemlerinde kullanılmak üzere uygun olduğunu gösterilmiştir.

Yüksek oranda su absorblama hidrojel, karakteristik özelliğidir. Bunun yanında poliakrilamid tabanlı hidrojel,de çapraz bağlayıcı konsantrasyonu kristalliği doğrudan etkilemektedir. Yapının kristalliği arttıkça denge durumundaki su içeriğinin daha düşük olmaktadır. Çapraz bağların yoğunluğu ise poliakrilamid hidrojel,lerin difüzyon özelliklerini etkilemektedir. Bu jeller, düşük maliyetleri, hazırlanışlarının basitliği ve difüzyon özelliklerinin kontrol edilebilmesi gibi avantajlara sahiptir (Ferreira et al., 2000).

Bakteriyostatik veya germisit olarak etkili sulfametoksazolün kullanıldığı çalışmada, monomer miktarı, çapraz bağlayıcı yoğunluğu, ilaç miktarı gibi çeşitli parametrelerin ilacın salınımına ve difüzyonuna etkisi incelenmiştir. Bu parametrelerin optimizasyonu ile akrilamid tabanlı hidrojelın başarılı bir kontrollü salınım gerçekleştirdiği görülmüştür (Bajpai and Rajpoot, 2001).

Biyoadezif ilaç uygulama sistemleri, belirli lokal ve sistemik hastalıkların tedavisi için yeni bir yaklaşım sunmaktadırlar. Bu tür sistemler rektal, gastrointestinal, vajinal, nazal, oküler ve bukkal ilaç salınımı için kullanılırlar (Peppas and Buri, 1985). Akrilamid tabanlı hidrojeliler hidrasyon, ilaç salımı ve adezyon özellikleri sayesinde mukoadezif ilaç salınım sistemi olarak kullanılabilirler (Singh et al., 2015).

Risbud et al. (2000), kontrollü ilaç salınım potansiyelini araştırmak için kitosan-poliakrilamid hidrojelini kullandılar. Polimerin akrilamid içeriğine bağlı olarak sahip olduğu gözenekli morfoloji sayesinde daha hızlı ve yoğun şişme gösterdiğini ve bu sayede amoksisilinin, tabletler gibi geleneksel ilaç formülasyonları ile karşılaştırıldığında kontrollü bir şekilde salındığını göstermişlerdir. Burada kitosan; biyobozunur ve biyouyumlu olmasının yanı sıra bir çok biyolojik aktiviteye sahiptir. Bununla birlikte şişme ve difüzyon kontrolünde etkili akrilamid tabanlı polimerlerin de biyouyumlu oldukları tespit edilmiştir (Saraydın vd., 1995).

İlaçların hidrojelere yüklenmesinde genellikle iki yöntem kullanılır. Birincisi, monomer ve ilaç başlatıcı ve/veya çapraz bağlayıcı varlığında karıştırılır ve polimerizasyon gerçekleştirilir. İkinci yaklaşım ise çözünebilir ilacı içeren çözelti içerisinde hidrojelın şişmesi bu sayede ilacın jele yüklenmesidir (Kim et.al, 1992).

Bir ilacın oral yoldan verilmesi için, vücudun bazı fizyolojik koşulları ve daha spesifik olarak gastrointestinal sistemin göz önüne alınması gerekir.

## 2.1 Hidrojellerin Sınıflandırılması

Polimerik hidrojeller sahip oldukları özellikler göz önüne alındığında farklı kriterlere göre sınıflandırılmışlardır. Temel olarak içerdikleri yan gruplar, hazırlama yöntemleri, çapraz bağlanma tipleri, kaynaklarına göre gruplara ayrılmaktadırlar.

### 2.1.1 Polimerik bileşimine göre

Polimerik bileşimine dayanarak, hidrojeller homopolimerler, kopolimerler ve interpenetran (iç içe geçmiş, IPN) ağlar olarak sınıflandırılabilir. Homopolimer hidrojeller, tek bir hidrofilik monomer biriminin çapraz bağlanması ile oluşan ağlardır. Buna karşılık kopolimer hidrojelleri, iki komonomer biriminin çapraz bağlanmasıyla sentezlenir ve bu monomerlerden en az birinin, polimerin şişebilir hale gelmesi için hidrofilik olması gerekir (Das, 2013). Son olarak, IPN hidrojeller, iki veya daha fazla polimerin fiziksel olarak birleşmesiyle oluşan ağsı yapılar olarak tanımlanmaktadır (Ullah et al., 2015).

IPN tipi hidrojellerin medikal alanda dolgu bileşikleri, yapay diş yapımı, seçici geçirgen zarların üretimi gibi kullanımları mevcuttur. Bunun yanı sıra endüstride kauçuk ve plastik malzeme yapımı, basınca duyarlı yapıştırıcılar ve kaplamalar ve otomotiv sektöründe boyanabilir araba parçaları gibi önemli kullanım alanları bulunmaktadır. (Tan, 2008)

Kontrollü ilaç salınım sistemlerinde çoğunlukla kitosan ile hazırlanan IPN tipi hidrojeller kullanılmaktadır. Bu amaçla yapılan bir çalışmada glutaraldehit ile çığraz bağlı kitosan ve PEO-g-PAAm gibi biyoyumlu polimerler ile hazırlanan mikrokürelerden ilaç salımının daha yüksek olduğu ve böylece hazırlanan yarı-IPN hidrojel matrikslerin ilaç salımı için uygunluğu kanıtlanmıştır (Agnihotri et al., 2006).

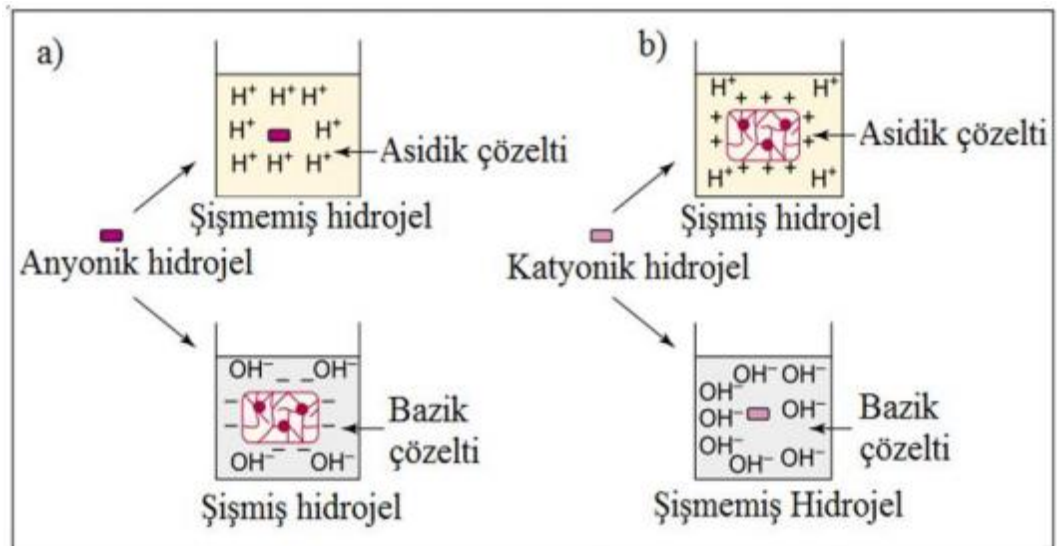
İnterpenetran polimer ağlar, yan yana sentezlenen iki polimerin bir kombinasyonu olarak tanımlanır. IPN hidrojeller; biyobozunurluk ve moleküllerin difüzyonunun kontrol edilmesi gibi mekanik özelliklerin iyileştirilmesi için geliştirilmiştir. IPN ağların oluşumu sırasında fiziksel bağların etkili olması nedeniyle her bir ağ yapısı karakteristik özelliklerini koruyabilmektedir (Cui et al., 2014).

Hidrojelleri sentezlemek için çok çeşitli hidrofilik polimerler veya öncüleri kullanılmıştır. Doğal polimerler ve bunların türevleri (polisakkaritler ve proteinler) ve  $-COOH$ ,  $-OH$ ,  $-CONH_2$ ,  $SO_3H$ , aminler,  $R_4N^+$ , eter gibi hidrofilik fonksiyonel gruplar içeren sentetik polimerler en yaygın kullanılanlardır. Bu iki gruptan seçilen polimerler çeşitli farklı yöntemlerle bir araya getirilerek IPN sentezinde kullanılırlar (Dragan, 2014).

### 2.1.2 Yan gruplarına göre

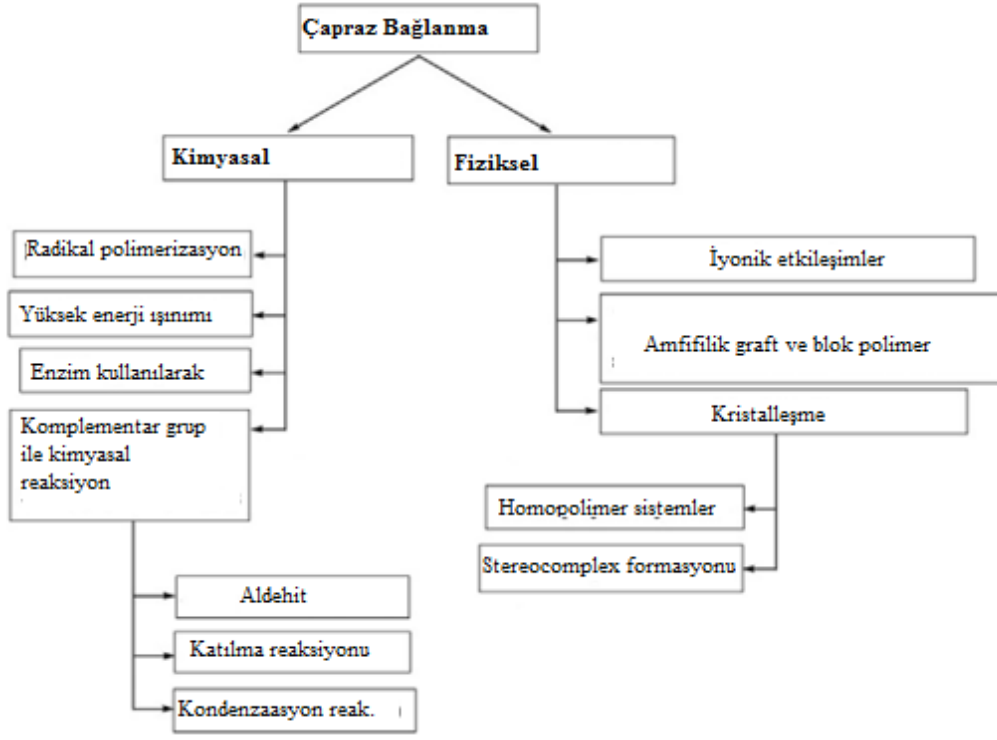
Hidrojellerin içerdiği yan grupların sahip olduğu iyonik yükler göz önünde bulundurulduğunda nötral, anyonik, katyonik ve her iki yükü de barındıran amfolitik hidrojeller olarak sınıflandırılmaktadır (Borzacchiello and Ambrosio, 2009).

Çevreye duyarlı materyaller iyonik güç, sıcaklık, pH, manyetik veya elektriksel uyarılara, şişme derecelerini belirgin bir şekilde değiştirerek yanıt verirler. Anyonik hidrojeller ortam pH değeri, pKa değerlerinin üzerine çıktığında iyonlaşabilen yan gruplar içerdiğinden hızlı bir şekilde şişer. Bu davranış akıllı ilaç taşınım sistemleride kullanılabilir (Kim ve Shin, 2007). Katyonik hidrojeller ise amino gruplarının düşük pH'da protonlanması sebebiyle kendi pKa'sından daha düşük pH'da şişerler ve bu sayede yapı hidrofilik özellik kazanır (Varshosaz ve Falamarzian, 2001).



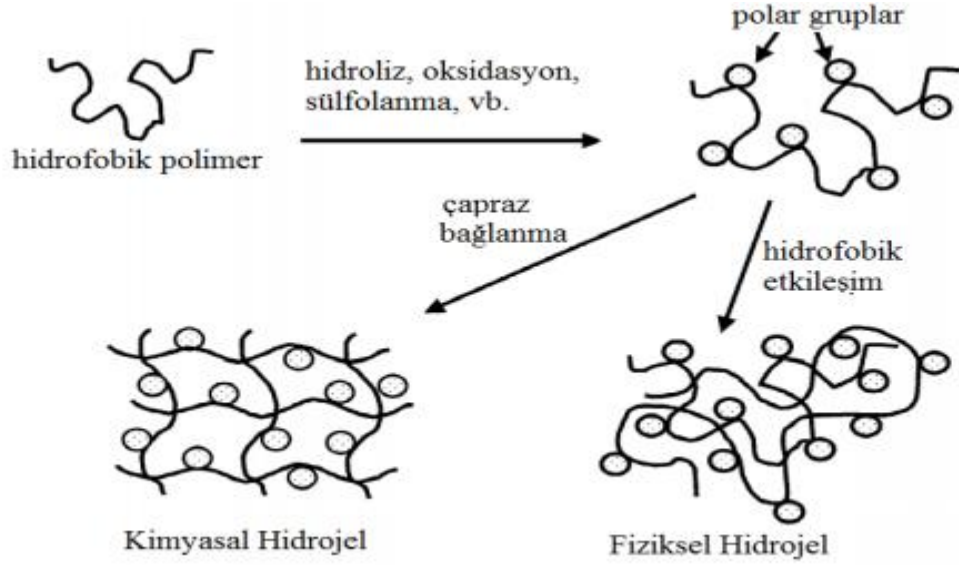
Şekil 2.3 Katyonik ve anyonik hidrojellerin pH ve su tutma davranışları (Akar, 2012).

### 2.1.3 Çapraz bağlanmalarına göre



Şekil 2.4 Çapraz bağlanma tiplerine göre hidrojel (Sadeghi, 2016).

Hidrojel, çapraz bağlanma mekanizmalarına dayanarak fiziksel ve kimyasal olarak (Şekil 2.4) sınıflandırılabilir. Fiziksel çapraz bağlar, hidrojen bağı, hidrofobik etkileşim ve kristal oluşumunu içerir. Bu fiziksel çapraz bağlar doğada kalıcı olmayabilir, ancak bunlar sulu bir ortamda çözünmeyen hidrojel sentezlemek için yeterlidir. Polimerlerin kovalent çapraz bağlanmasıyla kimyasal veya kalıcı hidrojel oluşur (Maitra and Shukla, 2014). Hidrojel, polimerin doğasına bağlı olarak, fiziksel ve kimyasal çapraz bağlama yöntemi ile hazırlanmıştır.



Şekil 2.5 Hidrojel oluşumunun şematik gösterimi (Hoffman, 2002).

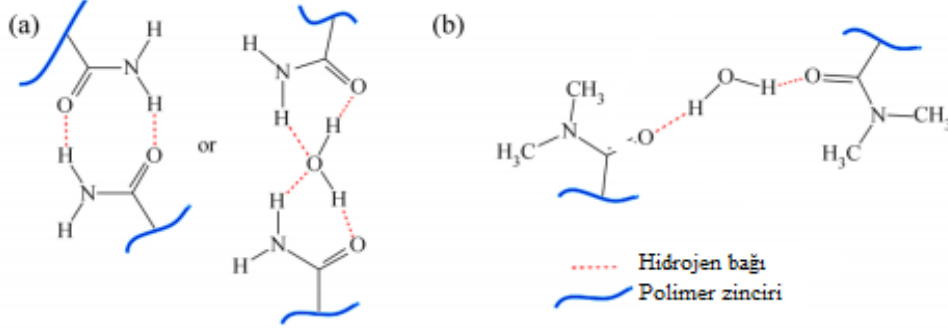
### 2.1.3.1 Fiziksel çapraz bağlı hidrojeller

Mevcut dönemde fiziksel olarak çapraz bağlı hidrojellere artan ilgi, sentez için kullanılan çapraz bağlayıcıların bulunmamasından kaynaklanmaktadır. Fiziksel olarak çapraz bağlı hidrojelleri sentezlemek için farklı yöntemler aşağıdadır.

#### Hidrojen Bağları

H-bağlı hidrojeller, karboksil grupları taşıyan polimerlerin sulu çözeltisinin pH'ının düşürülmesiyle elde edilebilir. Örneğin; poliakrilik asit ve polimetakrilik asit, polietilen glikol ile kompleksler oluşturur. Bu kompleksler, polietilen glikolün oksijeni ile poliakrilik asit / polimetakrilik asitin karboksilik grubu arasında hidrojen bağına sahiptir (Akhtar et al., 2016).

Kitosandaki amino grubunun ve itakonik asit ve metakrilik asidindeki karboksilik grubun varlığı nedeniyle kitosan, itakonik asit ve metakrilik asit gibi polimerlerin harmanları, asidik ortamlarda hidrojen bağı içeren ağlar oluşturur. Bu bağ pH'a duyarlıdır ve karboksilik grubun protonlarının uzaklaştırılmasıyla deaktive edilir (Pakdel and Peighamardoust, 2018).



Şekil 2.6 Polimerdeki hidrojen bağı (Shi et al, 2017).

### Amfifilik Graft ve Blok Polimer

Amfifilik blok ve graft kopolimerleri polimerik miseller ve hidrojeller gibi organize edilmiş yapıları oluşturmak için su içinde kendiliğinden toplanabilir ve burada polimerlerin hidrofobik bölümleri bir araya gelir. Amfifilik diblok kopolimerleri tipik olarak miseller, lamellar fazlar, vb. oluştururlar. Fiziksel olarak çapraz bağlanmış hidrojeller genellikle çok bloklü kopolimerlerden veya graft kopolimerlerinden elde edilir (Hennink and Nostrum, 2002).

### Kristalleşme

Bir polimerik hidrojel oluşturmak için fiziksel çapraz bağlanma, donma-çözülme döngülerini kullanılarak da elde edilebilir. Mekanizma, donma-çözülme nedeniyle yapıda mikro kristallerin oluşumunu içerir. Bu tip jelleşmenin örnekleri, dondurularak çözülen polivinil alkol ve ksantan jelleridir (Gulrez et al., 2011).

### İyonik Etkileşimler

Fiziksel hidrojeller çeşitli tersinir bağlar tarafından oluşturulur. Bunlar iyonik olarak çapraz bağlanmış hidrojellerde olduğu gibi iyonik etkileşimler olabilir. İyonik etkileşimlerde hidrojeller, hafif koşullar altında, oda sıcaklığında ve fizyolojik pH'da çapraz bağlanabilir. Bu çapraz bağlama

işlemi, polimerde iyonik grupların varlığını gerektirmez. Metalik iyonların kullanımı daha güçlü hidrojel üretir (Maitra and Shukla, 2014).

İyonik polimerizasyon sırasında çifte bağın etrafındaki yan grupların etkisi ile elektiriksel yüke sahip bir yapı oluşmaktadır. Bu tür polimerizasyon katyonik veya anyonik olarak ortaya çıkmaktadır. Bu polimerizasyonun çok hızlı bir şekilde ilerlemesinden dolayı, ortamda düşük miktarda bulunan katalizör, sistemdeki safsızlıklardan çok fazla etkilenmektedir (Shahirdavarpanah, 2015).

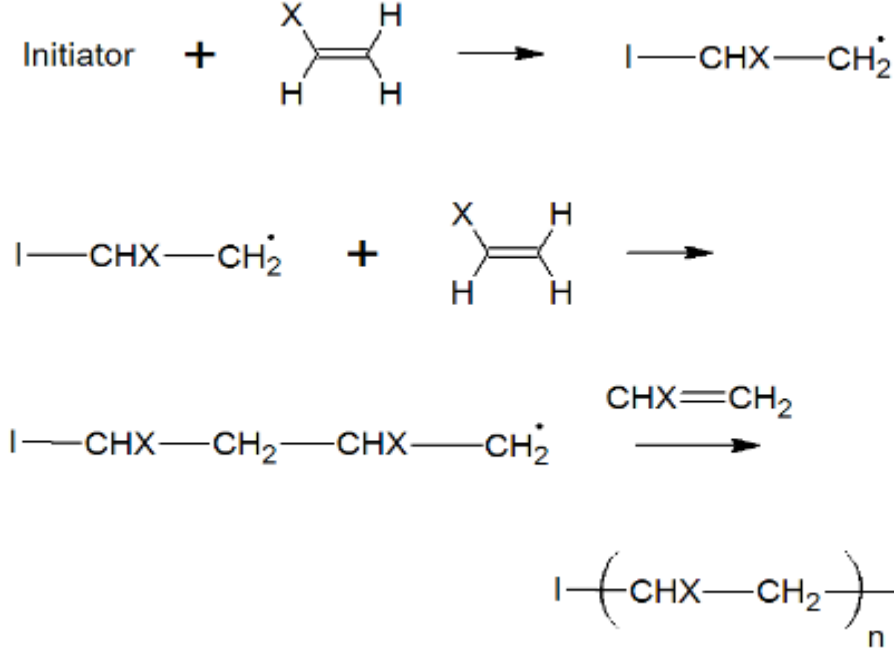
Aljinat tanecikleri; istenen biyomolekülü içeren bir sodyum aljinat çözeltisini damlacıklar halinde Ca, Sr veya Ba gibi iki değerlikli bir çapraz bağlama çözeltisine ekleyerek hazırlanabilirler. Monovalent katyonlar ve Mg iyonları jelasyona neden olmazken, Ba ve Sr iyonları Ca'dan daha güçlü aljinat jelleri üretir. Pb, Cu, Cd, Co, Ni, Zn ve Mn gibi diğer iki değerlikli katyonlar ayrıca aljinat jellerini de çapraz bağlamaktadır. Ancak bunların toksisiteleri nedeniyle kullanımı sınırlıdır (Gombotz and Wee, 1998).

### **2.1.3.2 Kimyasal çapraz bağlı jeller**

Günümüzde kimyasal olarak çapraz bağlı hidrojellere artan ilgi, kimyasal olarak çapraz bağlı hidrojellerin mekanik dayanıklılığına bağlıdır. Kimyasal olarak çapraz bağlı hidrojelleri sentezlemek için farklı yöntemler aşağıdadır.

#### **Serbest Radikal Polimerizasyonu**

Serbest radikal polimerizasyonu ile hidrojel hazırlanması için en yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biri, inisiyatör olarak amonyum persülfat (APS) ve polimerizasyon katalizörü olarak N, N, N,N-tetrametiletildiamin (TEMED) kullanılarak gerçekleştirilen redoks polimerizasyonudur. TEMED, persülfattan serbest radikallerin oluşum hızını hızlandırır ve bunlar da, polimerizasyonu katalize eder. Persülfat serbest radikalleri, monomerleri, polimerizasyon zinciri reaksiyonunu başlatmak üzere aktive edilmemiş monomerler ile reaksiyona giren serbest radikallere dönüştürür (Pakdel and Peighamardoust, 2018).

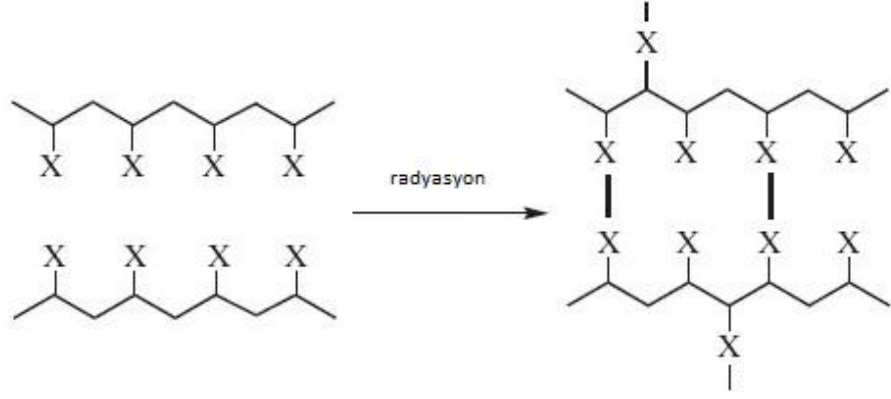


Şekil 2.7 Serbest radikal polimerizasyonu (Polymer Database, 2018).

Uzatici polimer zincirleri bir çapraz bağlayıcı ile rastgele çapraz bağlanır, bu da polimerizasyon koşulları ve monomer / çapraz bağlayıcı konsantrasyonları gibi parametrelere bağlı olan karakteristik formülasyona sahip bir jel ile sonuçlanır. Bu yöntem, hafif koşullar altında bile jelin hızlı oluşumuna yol açan çok verimli bir sistemdir (Ebara et al., 2014).

### Yüksek Enerji Işınımı

İyonlaştırıcı radyasyona maruz kaldığında selüloz ve türevleri gibi polisakkaritler, uzun süre boyunca parçalanabilir bir polimer türü olarak kabul edilmiştir. Sistemdeki suyun varlığı, ışının başlattığı kimyasal reaksiyonların suyun radyolizindeki ara ürünlerin etkisiyle hızlanmasını sağlar. Su moleküllerinin ayrışması, hidroksil radikalleri, hidrojen atomları, hidratlı elektronlar gibi dengesiz türlerin oluşumuyla sonuçlanır. Bu türlerden esas olarak hidroksil radikalleri ve hidrojen atomları, sudan polimer zincirlerine karşı reaktivite transferinden sorumludur (Wach et al., 2002).



Şekil 2.8 Radyasyon polimerizasyonu.

İyonlaştırıcı radyasyon kullanarak yeni bir çapraz bağlama metodu önerilmiştir. Başlıca avantajları, diğer yöntemlere kıyasla, prosesi başlatmak için herhangi bir katkı maddesi olmamasıdır. Bu nedenle nihai ürün, yapısında sadece polimer içerir. Nihai ürünün daha fazla saflaştırılma gerektirmemesi yöntemin en büyük avantajıdır (Woods and Pikaev, 1994). Dahası, iyonlaştırıcı radyasyon genellikle polimerik malzemelerin sentez ve sterilizasyonunun tek bir teknolojik aşamada birleştirilmesine imkan verir, böylece maliyetleri ve üretim süresini azaltır. Bu nedenle, iyonlaştırıcı radyasyon yöntemi biyomedikal uygulamalar için malzemelerin üretiminde eşsiz bir sistemdir (Wasikiewicz et al., 2006).

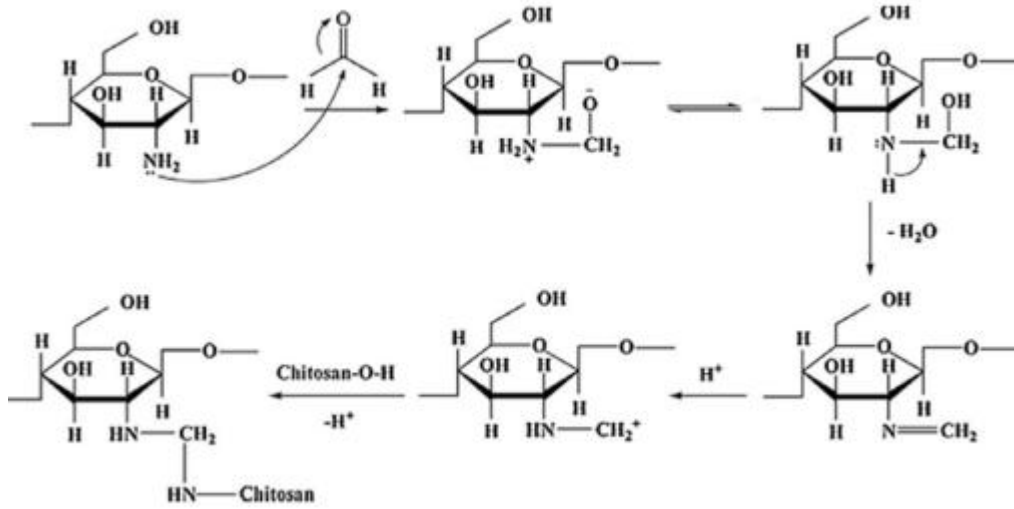
### Enzim Kullanılarak Çapraz Bağlama

Son zamanlarda, bu türdeki reaksiyonların kolaylığına bağlı olarak, enzimatik çapraz bağlı hidrojellere ilgi artmıştır. Çapraz bağlamada yer alan enzimlerin çoğu, vücudumuzda doğal olarak meydana gelen reaksiyonları katalize eden enzimlerdir. Enzimatik reaksiyonlar çoğu enzim tarafından nötr pH'ta, sulu bir ortamda ve orta sıcaklıklarda katalizlenir ve bu da in situ hidrojelleri oluşturmak için kullanılabileceğini ima eder (Davis et al., 2010). Ek olarak, bu tür reaksiyonların en önemli özelliklerinden biri, enzimdeki substrat spesifikliğinden dolayı, foto-başlatıcılar veya organik çözücüler aracılı reaksiyonlar ile ortaya çıkan istenmeyen yan reaksiyonlar veya toksisite önlenmesidir. Polimerizasyon reaksiyonu, enzim aktivitesinin modülasyonu ile doğrudan kontrol edilebilmektedir (Teixeira et al., 2012).

Susan J. Sofia ve ark jel oluşumu ve özelliklerinin aromatik fonksiyonel gruplarının tipi, bu grupların yer değiştirme derecesi, polimerin molekül ağırlığı ve konsantrasyonu ile enzim tipinin dahil olduğu bir çok faktöre bağlı olduğunu göstermişlerdir. Bu faktörler vasıtasıyla şişme ve mekanik dayanıklılık gibi özelliklerin kontrol edilebileceğini rapor etmişlerdir. Bu kontrol işlemi başta medikal olmak üzere birçok alanda kullanılmak üzere üretilen akıllı jellerin sentezinde büyük önem taşımaktadır (Sofia, 2007).

### Aldehitler ile Çapraz Bağlama

Formaldehit, asetaldehit ve glutaraldehit gibi aldehitler, düşük maliyet ve elverişlilikleri nedeniyle hidrojellerin çapraz bağlanması için kullanılır. Hidroksil gruplarına sahip olan polimerler, aldehitlerle çapraz bağlanma için mutlak koşullar (düşük pH, yüksek sıcaklık, vb.) gerektirirken, yapılarında amin grubu bulunan polimerler, geleneksel şartlarda bu çapraz bağlayıcılarla bağlanır (Pakdel and Peighamardoust, 2018).



Şekil 2.9 Kitosanın formaldehit ile çapraz bağlanma reaksiyonu (Sadeghi, 2016).

### 2.1.4 Kaynaklarına göre

Hidrojeller kaynaklarına göre temelde doğal ve sentetik olmak üzere sınıflandırılırlar (Pande, 2017). Doğal hidrojeller çoğunlukla biyoyumludur ve vücudun enflamatuvar veya immünolojik tepkilerinde minimal stimülasyona yol açar. Buna rağmen, çoğu doğal polimerin mekanik dayanıklılığının zayıf olması nedeniyle klinik gereklilikleri karşılamamaktadır. Bu nedenle bazı kimyasal ve / veya fiziksel modifikasyonlar, spesifik etkileşimler (hidrojen bağları, elektrostatik etkileşimler, vb.) hidrojellerin biyoaktivitesini ve dayanıklılığını iyileştirmek için kullanılır (Zhao et al., 2012).

Sentetik hidrojeller, farmasötik ve biyomedikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu hidrojeller, istenen uygulamaya bağlı olarak fiziksel veya kimyasal olarak çapraz bağlanabilir. Akıllı hidrojeller, pH, sıcaklık, elektrik sinyali, ışık veya glukoz gibi çevresel koşullardaki değişikliklere cevap verme yeteneğine sahiptir. Sentetik hidrojeller ayrıca biyolojik olarak parçalanabilirler. Bu sayede çeşitli uygulamalar için spesifik özelliklere sahip olacak şekilde tasarlanabilirler (Garner and Park, 2017).

Çizelge 2.1 Hidrojel sentezinde kullanılan doğal polimerler.

Anyonik polimerler	Hiyaluronik asit, alginik asit, karrajenan, Kondriatin sülfat, dekstran sülfat, pektin
Kasyonik polimerler	Kitosan, polilizin
Amfipatik polimerler	Kollajen( jelatin), Karboksimetil kitin, fibrin
Doğal polimerler	Dekstran, agaroz

Çizelge 2.2 Hidrojel sentezinde kullanılan sentetik polimerler.

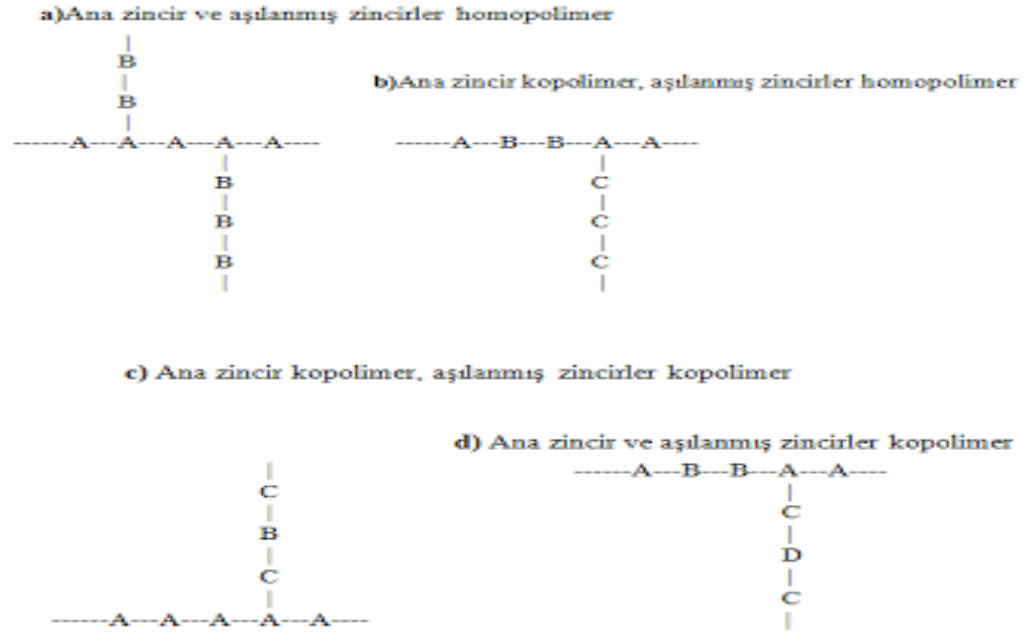
Poliesterler	PLGA-PEG-PLGA, P(PF-co-EG), PLA-PEG-PLA, P(PEG/PBO terefitaleyt), PHB, PEG-PLA-PEG
Diğer polimerler	P(GEMA-sülfat),PEGbis-(PLA-akrilat), P(MMA-co-HEMA),PNVP, P(biskarboksi, fenoksi, fosfazen) P(AN-co-alil sülfonat),PEG-g-P(AAm-co-Vamin), P(NIPAAm-co-AAc), PVAc/PVA,PEG+/-CDs PAAm

## 2.2 Hazırlanış Yöntemleri

### 2.2.1 Yığın polimerizasyonu

Yığın hidrojeller, bir veya daha fazla tipte monomer ile sentezlenebilir. Genellikle, hidrojel formülasyonuna az miktarda çapraz bağlayıcı eklenir. Polimerizasyon reaksiyonu radyasyon, ultraviyole veya kimyasal katalizörler ile başlatılır. Homojen bir hidrojel sentezlemek için yığın polimerizasyonu ile çok sert olan camsı, saydam bir polimer matrisi üretilir. Suyu yerleştirildiğinde, camsı matris yumuşak ve esnek hale gelir (Shetye et al., 2015). Sentezlenen bu hidrojeller yumuşak kontak lensler ve ilaç taşınım sistemlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Genel olarak, yığın polimerizasyonu ile hazırlanan hidrojellerin zayıf yapısı vardır. Bir hidrojin mekanik özelliklerini geliştirmek için, daha güçlü bir destek üzerine kaplanmış yüzeye aşılabilir. Bu destek yüzeyi üzerinde serbest radikallerin üretilmesini ve daha sonra monomerlerin doğrudan üzerinde polimerize edilmesini içeren bu teknik, monomer zincirinin desteğe kovalent olarak bağlanmasıyla sonuçlanır (Ahmed, 2015).



Şekil 2.10 Aşı homopolimer ve kopolimerler (T.C. Millî Eğitim Bakanlığı, 2012).

### 2.2.2 Süspansiyon polimerizasyonu

Bu metod genellikle toz veya boncuk polimerlerin sentezinde kullanılır. Süspansiyon polimerizasyonunda birbiri ile karışmayan su ve monomer olmak üzere iki ayrı faz meydana gelir. Sürekli karıştırma ile monomer suda asılı halde kalır (Vivaldo-Lima et al., 1997).

Bu sistem, monomerin kendisiyle karışmayan bir sıvı içerisinde (genellikle su) askıda kalması şeklinde gerçekleşir. Monomer su içerisinde dağılır ve bu sayede suda, monomerin süspansiyonu oluşur. Süspansiyon polimerizasyonu, iyon değiştirme reçineleri, poli(vinil klorür), poli(metakrilat), polistiren gibi endüstriyel polimerlerin üretiminde yaygın olarak kullanılan bir tekniktir. (Gezgin, 2012).

### 2.2.3 Çözelti polimerizasyonu

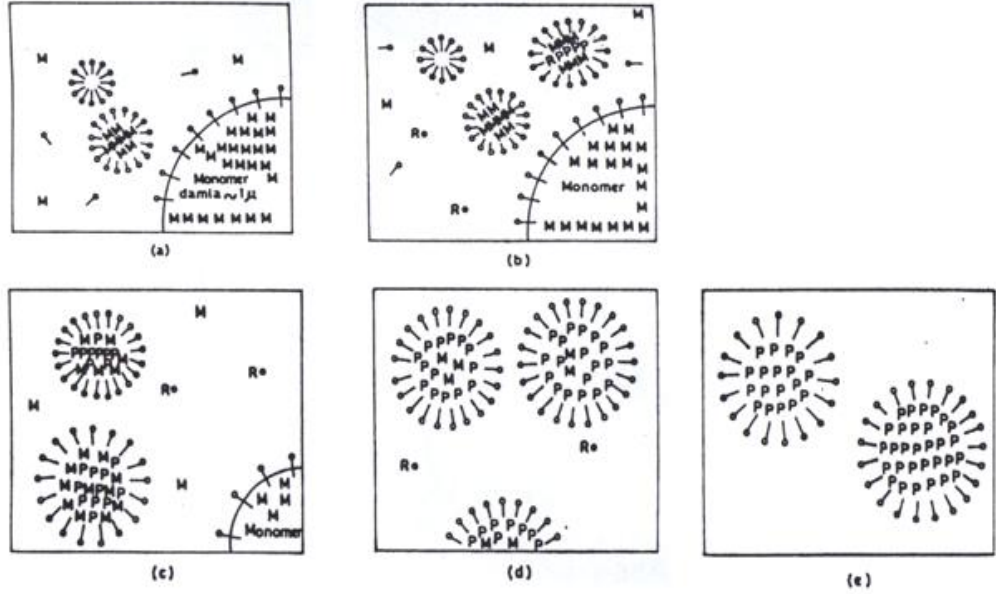
Çözelti polimerizasyonunda, monomer, başlatıcı ve sonuçtaki polimerin hepsi, çözücü veya çözücü karışımında çözülebilir. Monomer ve başlatıcı konsantrasyonunun ayarlanması önemlidir çünkü polimerizasyonun sonuna doğru monomerin seyrelme derecesi oldukça yüksektir ve bu nedenle başlatıcının verimi çok düşük olmaktadır (Polymer Database). Su absorplama, başlatıcı içeriğin artmasıyla lineer olarak artar (Chen and Zhao, 2000).

Çözelti polimerizasyonunun en önemli avantajı, çözücü etkisiyle ortamın viskozitesinin düşmesinden dolayı sıcaklık kontrolünün kolaylıkla yapılabilmesidir. Poliakrilonitril (PAN), Polivinilasetat (PVAc), Poliakrilikasit (PAA) ve Polivinilpirolidon (PVP) üretimleri çözelti polimerizasyonuna tipik örneklerdir. Örneğin, PAN eldesi için akrilonitril suda çözülür ve persülfat gibi başlatıcılar ilave edilir. Karışım yaklaşık 80°C'ye ısıtılır ve oluşan polimer çöker. İşlem sonunda polimer kolaylıkla ortamdan uzaklaştırılır (Tıgıcı, 2008).

#### **2.2.4 Emülsiyon polimerizasyonu**

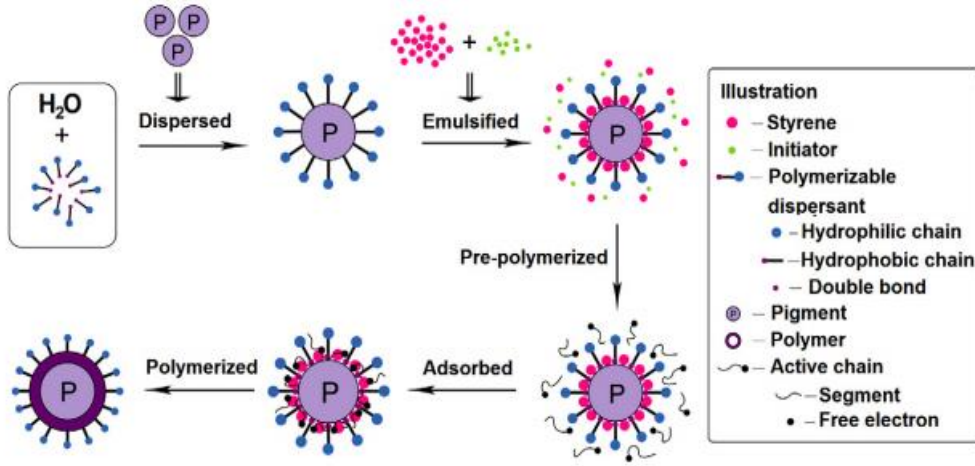
Emülsiyon polimerizasyonu, vinil asetat, vinil klorür, kloropren, akrilamid, akrilatlar ve metakrilatlar gibi çok sayıda monomerin polimerizasyonu için en önemli yöntemlerden biridir. Akrilonitril-butadien-stiren (ABS) gibi çeşitli kopolimerlerin üretiminde de kullanılır.

Tipik bir emülsiyon polimerizasyon formülasyonu, monomer, su, yüzey aktif madde ve suda çözünebilir bir başlatıcı içerir. Reaksiyon sistemi, polimerizasyonun başlangıcında bir suda-su yüzey aktif maddesinin yardımıyla sürekli sulu fazda dispersiyon haline getirilmiş emülsifiye edilmiş monomer damlacıkları ile karakterize edilir. Polimerizasyon başlatıcı ilavesi ile başlatılır (Chern, 2006).



Şekil 2.11 Emülsiyon polimerizasyonunun aşamaları (a) polimerizasyondan önce; (b) başlama; (c) polimerizasyon aşaması; (d) tükenmiş monomer damlaları; (e) sonlanma (o: emülsiyon yapıcı, M: monomer, P: polimer, R: serbest radikal).

Emülsiyon polimerizasyonu radikal zincir polimerizasyonları için önemli bir yöntemdir. Suda çözünmeyen bir monomer emülsiyon halinde dağılması gerekir. Dağılan monomer taneciklerinin çok daha küçük olması ve polimerizasyon mekanizmasının farklı olmasıyla süspansiyon polimerizasyonundan ayrılır. Emülsiyon ortamı olarak genellikle su kullanılır. Monomerler, yüzey aktif bir madde olan , molekül yapısında hidrofilik ve hidrofobik grupları içeren emülsiyon yapıcı bir madde yardımı ile ortamda dağılır. Polimerizasyon başlatıcısı suda çözünebilir. Sistemde bu temel bileşenlerin dışında çeşitli maddeler bulunur. Genellikle ürün olarak sentetik lateks elde edilir ve lateks köpük, yapıştırıcılar, yüzey kaplama, boya, vb. uygulamalarda kullanılır (Kahraman, 2007).



Şekil 2.12 Emülsiyon polimerizasyonu ile C.I. Pigment blue 15:3 enkapsülasyonu (Fu et al., 2011).

## 2.2.5 Radyasyon polimerizasyonu

Hidrojel elde etme yöntemlerinden biri, radyasyon teknikleri kullanılarak hidrofilik monomerlerin polimerizasyonudur. Bu yöntem, başlatıcı ve ürünü kirletebilen çapraz bağlama bileşikleri gibi katkı maddelerinin kullanımını gerektirmez. Işınım jeli oluşumu, katı halde ve çözelti içinde doğrusal polimerin çapraz bağlanmasıyla gerçekleşebilir. Sulu çözelti içinde meydana gelen işlem, yüksek bir ışınlama verimi ile karakterize edilir (Darwis et al., 1993).

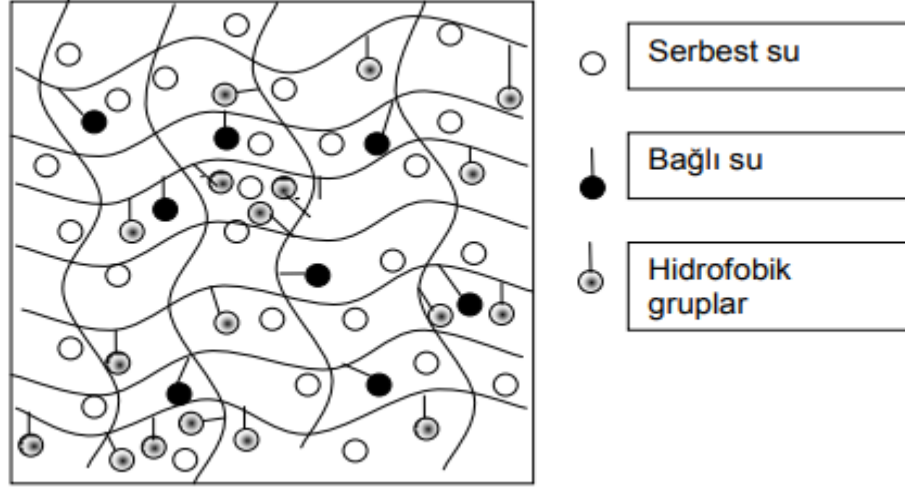
## 2.3 Hidrojellerin Karakterizasyonu

### 2.3.1 Hidrojellerin su tutma özellikleri

Bir jelin hidrojel olarak ifade edilmesi için -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -COOR, vb. gibi hidrofilik ve polar grupları bulundurması şarttır (Peppas and Khare, 1993). Jelin yapısındaki hidrofilik ve polar gruplar ne kadar fazlaysa şişme oranı da o derece artmaktadır. Su molekülleri bu hidrofilik gruplara bağlanma eğilimindedir ve bu yan gruplar suyla etkileşerek hidrojen bağlarını oluşturur. Böylece jelin hacmi ve kütlesi artar böylece jel şişmeye başlar (Kara, 2008).

Hidrojellerin yapısında bağlı, ara yüzey ve serbest su olmak üzere üç tür su molekülü bulunmaktadır. Polimerdeki polar gruplar ile etkileşerek hidrojen bağlarını yapan bağlı sudur. Ara yüzey suyu ise hidrofobik gruplar çevresinde

bulunan suyu ifade eder. Polimerde gözenekleri dolduran fakat polimerle etkileşmeyen suya ise serbest veya kütle suyu denir (Wang and Gunasekaran, 2006).



Şekil 2.13 Hidrojelde suyun konumu (Kara, 2008).

Kuru bir hidrojel suyla temas ettiği anda ilk olarak polar gruplar hidrate olur ve birincil bağlı su oluşur. Polimerik ağın şişmeye bağlamasıyla hidrofobik gruplar su ile etkileşerek ikinci bağlı suyun oluşumuna neden olur. Toplam bağlı su; birinci ve ikinci bağlı suyun toplamını ifade eder. Bu sürecin devamında polimerik ağ zincirinin ozmotik itici kuvvetinden dolayı polimer fazladan su çeker. Kovalent veya fiziksel çapraz bağlar fazla şişmeye direnç gösterirler. Böylece hidrojel denge şişme seviyesine ulaşır. Toplam bağlı suyun dışında emilen fazla su ise serbest su olarak isimlendirilir (Sop, 2013).

### 2.3.2 Hidrojellerin şişme özellikleri

Çapraz bağlı hidrojeller, su veya çözücü içinde şişer ancak çözünmezler. Genellikle hidrojelleri tanımlamak için kullanılan su tutma özellikleri, ağ yoğunluğu, çözücünün doğası, polimer çözücü etkileşimi gibi birçok faktöre bağlıdır (Yang, 2012). Uygun çözeltilere konulduğundaki üstün şişme yetenekleri polimerik ağ yapılarının karakteristik bir özelliğidir. Polimerik ağlar çözünmeden çok yüksek miktarda sıvıyı, çapraz bağlanma miktarına bağlı olarak absorblayabilirler (Tanaka, 1985). Polimerin su tutma özelliğini yapısındaki fonksiyonel grupların birbiriyle ve çözücü ortamıyla etkileşimi belirler. Hidrofobik etkileşimler; zincirler arası itme ve çekmeden sorumludur ve bu kuvvetler jelin şişme davranışını etkilemektedir. Denge

sıcaklığının altında jelin yapısındaki hidrofilik gruplar suyla etkileşir ve hidrojen bağlarını oluştururlar. Bu bağlar hidrofobik grupların etrafında kararlı bir yapı oluşturarak jelin yüksek oranda su tutmasına öncülük ederler (Kim et al., 2003).

Hidrojel su absorblama derecesi partikül boyutu küçüldükçe artmaktadır. Bu durum parçacık boyutundaki küçülmenin yüzey alanındaki artışa bağlı olmasıyla açıklanmaktadır (Sadeghi and Yarahmadi, 2011).

Şişme ortamındaki farklı iyonların varlığı da şişme davranışı üzerinde önemli etkiye sahiptir. Hidrojel ağ yapısı ile ortam arasındaki hareketli iyonların konsantrasyon farkından kaynaklanan ve hidrojellerin şişmesini sağlayan itici güç ozmotik basınç olarak bilinir. İyonik konsantrasyon artışı, hidrojel ve şişme ortamı arasındaki hareketli iyon konsantrasyonu farkını azaltır. Bu durum da jelin büzüşmesine ve şişme kapasitesinin azalmasına neden olmaktadır (Bajpai and Giri, 2003).

Şüphesiz ki, hidrojel hidrofilik içeriği difüzyon ve şişmeden sorumlu moleküller arası kuvvetleri etkilemektedir. Hidrojel hidrofilikliği arttıkça, su ve hidrojel arasındaki etkileşim de artacağından suyun difüzyonu kolaylaşır ve daha fazla şişmeye yol açar (Omidian and Park, 2008).

## **2.4 Hidrojellerin Kullanım Alanları**

Biyoyumluluk, biyomalzemenin en önemli özelliği olan ve vücut ile uyuşabilirliği ifade eden bir terimdir. Bir biyomalzemenin biyoyumlu olarak ifade edilmesi için, bulunduğu dokuya zarar vermemesi, pıhtı oluşumu, iltihap gibi istenmeyen tepkiler oluşturmaması gerekmektedir. Hidrojeller; canlı dokulara benzer yapıları sayesinde sahip oldukları yüksek biyoyumlulukları ve hidrofilik karakterleri nedeni ile biyomalzeme için büyük öneme sahip olmuşlardır.

Medikal alanda kullanılmak üzere tipik hidrojel özelliği olarak yüksek su afinitesi ile tarif edilen çapraz bağlı polimerik ağ yapısı, 1960'ta ilk kez Wichterle ve Lim tarafından tanımlanmıştır (Wichterle and Lim, 1960).

Lim ve Sun'ın 1980'deki önemli ve etkili çalışması, kalsiyum aljinat mikrokapsülleri ile hücre enkapsülasyonun başarılı bir şekilde uygulanmasını göstermiştir. Daha sonra, 1980'lerde Yannas ve arkadaşları yapay yanık örtüleri olarak kollajen ve köpek kıkırdağı gibi doğal polimerler hidrojellerden başarılı uygulamalar geliştirmişlerdir (Yahia et al., 2015).

Hidrojellerin medikal alanda tanı, tedavi ve medikal cihaz olarak kullanımından, çevre alanında atık suların temizlenmesine kadar geniş bir uygulama alanı vardır.

Hidrojeller, moleküler ayırma işlemlerinde "moleküler elek" görevini üstlenirler. 2-D jel elektroforezi için kullanılan malzemeler arasında, çapraz bağlı poliakrilamid hidrojellerin ayarlanabilir gözenek boyutu sayesinde proteinleri ve DNA örneklerini ayırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır (Rabilloud et al., 2009).

Yüksek oranda su absorplama ile beraber hızlı şişme özellikleri nedeniyle hidrojeller, bebek bezleri, sağlıkla ilgili peçeteler, cerrahi tamponlar, hijyenik cihazlar gibi tek kullanımlık emici ürünlerinin yapımında kullanılırlar (Assarsson et al., 1975).

Küresel ısınmanın bir sonucu olarak karşımıza çıkan kuraklık sorunu nedeniyle suyun etkin kullanımının önemi göz önüne alındığında su kaybını en aza indiren tarım araçlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Su kaybını önleyen ve kontrollü salınımını sağlayan süper absorban polimerlerin tarımsal uygulamalarda kullanımı büyük önem taşımaktadır. Tarımsal uygulamalarda kullanılan absorbanların çoğu poliakrilat temelli hidrojellerdir. Bu polimerlerin en büyük dezavantajı tuzlu suda absorplama yeteneklerinin düşük olmasıdır (Bahar, 2015). Çevre kimyasının önemli bir problemi olan atık suların uranil, demir ve bakır gibi ağır metal iyonlarından temizlenmesinde Aam / MA hidrojelleri absorban maddeler olarak kullanılmaktadır (Saraydın et al., 2006).

Enzim immobilize edilmiş poliakrilamid hidrojeller, glukoz tespiti için bir amperometrik biyosensörlerde biyolojik bileşen olarak kullanılabilir (Fernandez et al., 2005).

Hidrojeller benzersiz fiziksel özellikleri sayesinde özellikle ilaç taşınım sistemlerinde kullanılmaktadır. Oldukça gözenekli yapıları, jeldeki çapraz bağların yoğunluğu ile kolaylıkla ayarlanabilir. Hidrojelin sahip olduğu gözenekler ilaçların jele yüklenmesine ve molekülün difüzyon katsayısına bağlı olarak serbest bırakılmasına olanak sağlamaktadır (Hoare and Kohane, 2008).

## 2.5 Terapötik Hidrojeller

İlaç taşınım sistemleri, terapötik bir maddenin vücutta etkili bir biçimde kullanılmasını sağlayan ve ilaçların vücutta salınım hızını, zamanını ve yerini kontrol ederek etkinliğini ve güvenilirliğini arttırmak için geliştirilen uygulamaları ifade etmektedir (Lavik and Humayun, 2012). Bu sistemler; biyomolekülün erken degradasyonun önlenmesi, etkinliğinin artırılması ve yan etkilerinin en aza indirgenmesini hedeflemektedir. Kontrollü salınım sistemleri, dozajı ve uygulama sıklığını en aza indiren ve uzun bir süre, terapötik pencerede ilaç konsantrasyonunu koruyarak bu kriterleri sağlarlar (Sharpe et al., 2014). Özellikle yarı ömrü kısa olan ve oral kullanıldıklarında gastrointestinal sistemdeki enzimler tarafından hızlı bir şekilde inaktive edilen terapötikler için biyoyararlanımı artırmak amacıyla alternatif taşıma sistemleri üzerinde çalışmalar yapılmaktadır.

Hidrojeller, kullanılan farklı salınım sistemleri arasında, potansiyel olarak gelecekteki kontrollü salınım sistemlerinden biri olarak kabul edilmelerini sağlayan özelliklere sahiptir. Hidrojel bazlı salınım sistemleri; zaman kontrollü sistemler ve uyarının neden olduğu salınım sistemleri olmak üzere iki ana kategoriye ayrılırlar (Hamidi et al., 2008).

Doğada yaygın olarak bulunan ve kitinin deasetillenme ürünü olan kitosan ile hazırlanan boncukların bir antibiyotik olan ampisilin salınımında kullanılma potansiyelinin araştırıldığı çalışmada kitosanın biyoyumlu olması ve ilacın salınımı için uygun fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip olmasından dolayı taşınım sistemlerinde kullanılabileceği rapor edilmiştir (Chandy and Sharma, 1993).

Hidrojeller, çevrelerinden gelen dış uyaranlara cevap verebilecek şekilde tasarlandığında akıllı polimer olarak nitelendirilirler. Sıcaklık, pH,

kimyasallar, ışık ve elektrik alan gibi bir çok uyarana bağılı olarak salınım yapabildikleri yapılan çalışmalar ile desteklenmektedir.

Vajinal yoldan polimiksin B'nin kontrollü salınımı için pH duyarlı kalsiyum aljinat hidrojelinin tasarımının amaçlandığı bir çalışmada; pH 4.5'te hidrojelden polimiksin B altı gün boyunca kontrollü bir salınım göstermiştir. Bu çalışma ile vajinal ortamda katyonik ilaçların kontrollü salınımını sağlamak için kalsiyum aljinat hidrojellerinin kullanımının ümit vaat ettiği gösterilmiştir (Ferreira et al., 2017).

Tipik bir termo-duyarlı akrilamid tabanlı hidrojel olan PNIPAAm (poly(N-isopropylacrylamide), ilaç salınım sistemleri için iyi bir adaydır ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Patojenlerin varlığından kaynaklanan vücut sıcaklığı değişimi, hiperpiretik ilaçların salınımı için önemli bir uyarandır ve ilacın etkinliği PNIPAAm hidrojelinde sıcaklığa duyarlı şişme özellikleri ile kontrol edilebilmektedir (Lim et al., 1998).

Sanal Payyappilly ve ark. oda sıcaklığında enjekte edilebilir bir çözelti oluşturan ve vücut sıcaklığında jel haline dönüşen biyobozunur PECE polimerini, başarılı bir şekilde sentezlemişlerdir. Sonuçlara göre; 34 ila 40 ° C arasında değişen sıcaklığa göre insülinin pulsatil salınımı PECE hidrojelinden elde edilmiştir. Bu sayede PECE hidrojelinin diyabetli hastaların tedavisinde, sıcaklığa duyarlı pulsatil insülin salınım sistemi olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (Payyappilly et al., 2013).

Glukoz duyarlı insülin salınım sistemi; glukozu glukozik asite dönüştüren ve daha sonra lokal pH'ı değiştirebilen enzimlerden, pH'a duyarlı peptid hidrojel ve enkapsüle insülininden oluşur. pH seviyesi lizin/ornitin yan zincirlerinin pKa'sının altında olduğunda, elektrostatik itme nedeniyle hidrojelinde yapıda değişiklik meydana gelmektedir. Bu sayede ilaç serbest kalmaktadır. *In vivo* çalışmalar, bu hidrojelinde enjekte edilebilir, biyolojik olarak uyumlu ve uzun süre kan glukoz seviyelerini düzenlemede etkili olduğunu göstermektedir (Li et al., 2017).

## 2.6 Chia Tohumu Müsilajı

Polisakkaritler, bitkilerde ve mikroorganizmalarda depolama malzemeleri, hücre duvarı bileşenleri, eksüdalar ve hücre dışı maddeler olarak bulunurlar. Gamlar, çeşitli bitkilerin tohumlarında, köklerinde veya yüzey hücrelerinde bulunan polisakkaritlerdir ve suya olan yüksek afiniteleri nedeniyle kolayca ekstrakte edilebilirler (Timilsena et al., 2016).

Diyet lifinin fizyokimyasal özelliklerine bağlı olarak çözünürlük, şişme, su tutma ve jelleşme, yüzey özelliklerine bağlı olarak ise gözeneklilik ve organik molekül adsorpsiyonu gibi bir çok avantajı bulunmaktadır. Serbest polar gruplara sahip karbonhidratların varlığı ve yapıdaki hidrofilik etkileşimler su ile temas ettiğinde şişme özelliği kazandırır (Alfredo et al., 2009). Lif genellikle suda çözünen veya çözünmeyen çözünen olarak sınıflandırılır. Çözünür lif, jel benzeri bir materyal oluşturmak için suda çözünür.

Diyet lifi; selüloz, hemiselüloz, lignin, pektinler, gamlar, müsilaj ve bitkilerle ilişkili diğer polisakkaritler ve oligosakkaritleri içerir. İnsan ince bağırsağındaki sindirim ve emilmeye karşı dirençlidir (Capitani et al., 2012).

Son yıllarda, bitki türevli polimerler çeşitli farmasötik uygulamalarda yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu gamlar ve musilajlar, kimyasal olarak inert, ucuz ve kolay temin edilebilir, toksik olmayan, biyolojik olarak parçalanabilen ve tahriş edici olmadıkları için sentetiklere göre avantajlıdır. Gamlar bitkinin zarar görmesiyle veya kuraklık gibi olumsuz koşullara bağlı olarak hücre duvarlarının (hücre dışı) parçalanmasıyla oluşur. Musilajlar ise metabolizmanın normal fizyolojik ürünleridir (hücre içi) ve bitkilere zarar vermeden üretilirler . Bu nedenle gamlar patolojik ürünler olarak kabul edilirken, zamklar fizyolojik ürünlerdir (Laxmi et al., 2012).

Farklı polimerler, hidrofiliklik, hidrofobiklik ve ayrıca ilacın doğasına bağlı olarak farklı salım kinetiğine sahiptir. Hidrofilik polimerler sulu bir ortama maruz kaldığında dağılmazlar, bunun yerine matris sisteminden ilaç salımını kontrol eden oldukça viskoz bir jelatinimsi tabaka oluştururlar (Bhosale et al., 2014).

Akasya tragakant ve karaya gibi doğal zamklar, maliyet etkinliği, kolay bulunabilirlik ve toksisite olmamaları nedeniyle kontrollü ilaç verme için sentetik materyallere göre daha fazla tercih edilir. Benzer şekilde, agar sakızı, guar sakızı ve gellan sakızı gibi doğal gamların sürekli ilaç dağıtımını için polimer olarak kullanılabilmesi keşfedilmiştir. Hem hidrofilik hem de hidrofobik doğal polimerlerin salım davranışı, farklı oranlarda kullanıldığında ayrı bir mekanizma sergiler. Dolayısıyla, bu davranış bir ilaç formülasyonunun sürekli, kontrollü veya başka herhangi bir etkiyi vermek üzere hazırlanabilir (Singh et al., 2011).

Gamlar ve musilajların sahip olduğu bir çok ortak özellikleri vardır. Her iki materyal bitki hidrokoloitleridir ve biyobozunurluk, biyoyumluluk ve toksik olmamaları, düşük maliyetli ve çevre dostu üretim prosesleri gibi özellikleri farmasötik alanda kullanımları için büyük avantaj sağlamaktadır. Bununla birlikte mikrobiyal kontaminasyona açık olmaları, hidrasyon özelliklerinin kontrol edilememesi, kompleks doğası nedeniyle depolamadan sonra viskozitede azalma ve farklı çevre koşullarında stabilitelerini koruyamamaları bir çok alanda kullanımlarını sınırlandırmaktadır. Bu nedenle mevcut gamlar ve müsilaajlar üzerinde detaylı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır (Jani et al., 2009).

Gamlar ve musilajlar adezyon özelliklerine bağlı olarak farmasötik alanda tablet formülasyonlarının geliştirilmesinde bağlayıcı olarak kullanılmaktadır. *Abelmoschus esculents* içeren granüller ile sentezlenen polimerin iyi akış özelliklerine sahip olması ve sık olarak kullanılan diğer bağlayıcılara (nişasta ve jelatin) kıyasla daha yüksek bağlama kapasitesinden ötürü tablet formülasyonlarının hazırlanmasında kullanılmaktadır (Ofoefule et al.,2011).

Bağlayıcı maddeler, tabletlerin işlenmesi, taşınması ve paketlenmesi sırasında gerekli olan yapısal dayanıklılığı vermek için kullanılır. Bu amaçla toksik olmadığı ve yaygın olarak bulunabildiği için bir çok bitki gam ve musilajı kullanılmıştır. Örneğin; *Albizia* gamının kullanıldığı tabletlerin daha güçlü mekanik özelliklere sahip olduğu ve jelatine kıyasla daha uzun parçalanma ve çözünme sürelerine sahip olduğu bildirilmiştir (Odeku, 2005).

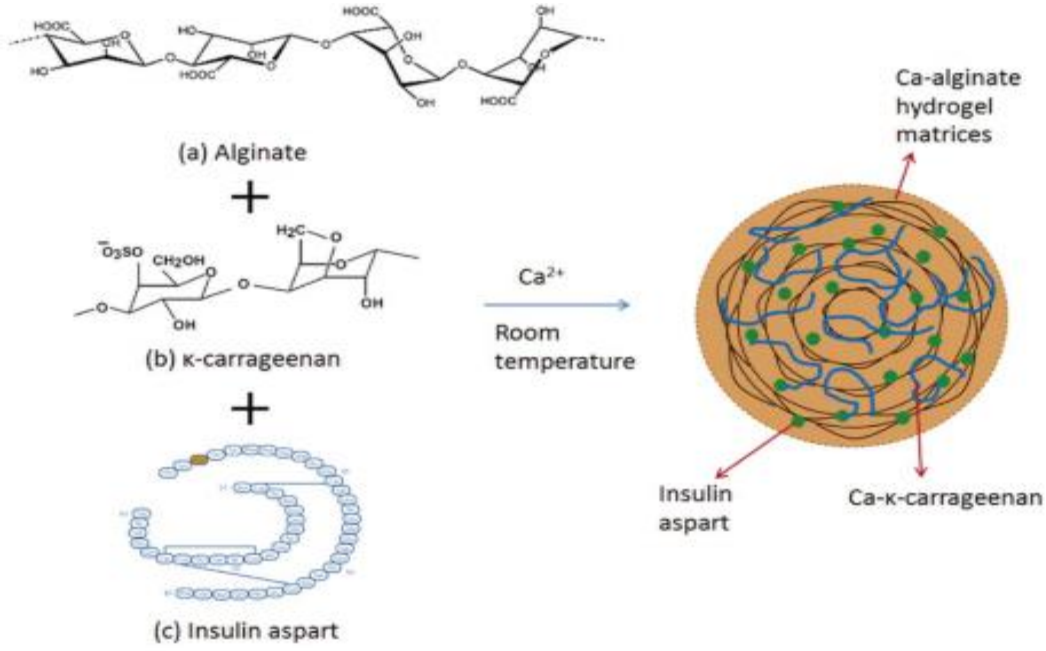
Çizelge 2.3 Gam ve müsilağların farklı kullanım alanları.

Bağlayıcı	<i>Abelmoschus</i> (Ofoefule et al., 2011)	Mucilage
	<i>Albizia</i> Gum (Odeku, 2005)	
	<i>Cassia tora L.</i> (Harshal, 2004)	
	Gum Ghatti	
	<i>Plantago ovata</i> (Kulkarni et al., 2002)	
	<i>Trigonella foenum gracecum</i> Mucilage (Kulkarni, 2005)	
Jelleştirici Ajan	a-carrageenan (Bonferoni, 1993)	
	<i>Fenugreek</i> (Kuppusamy)	Mucilage
	<i>Sesbania grandiflora</i> (Patel, 2009)	
Kontrollü Salınım Sis.	<i>Asario</i> Mucilage (Avachat et al., 2002)	
	Bhara Gum (Nayak et al., 2008)	
	Gellan Gum (Coviello et al., 1998)	
	Pectin (Sunghongjeen et al.,	

	1999)
	Tamarind (Kulkarni et al., 2005)
Sürekli Salınım Sis.	Agar (Nakano et al., 1980)
	<i>Hibiscus</i> Mucilage (Baveja et al., 1998)
	Aloe (Jani et al, 2007)
	Carragennan (Bani-Jaber et al., 2005)
	Guar Gum (Khullar et al., 1998)
	Sodium Alginate (Seiyaku, 1989)
Kozmetik	Acacia, Tragacanth And Karaya Gum (Bahadur et al., 2017)
Tekstil	Starch, Dextrin, Cellulose, Pectins, And Tamarind Gum (Bahadur et al., 2017)
Boya	Pectins, Hemicellulose, And Resins (Bahadur et al., 2017)
Kağıt Sanayi	Tamarind and cellulose

Son yıllarda, genellikle hidrofilik olan doğal polimerler, düşük maliyet, yenilenebilirlik, biyo-bozunabilirlik, biyo-uyumluluk ve toksik olmama gibi

avantajlı özellikleri nedeniyle araştırmacılardan daha fazla ilgi görmüştür. Polimerlerin bazı örnekleri psilyum, jelatin ve aljinattır.

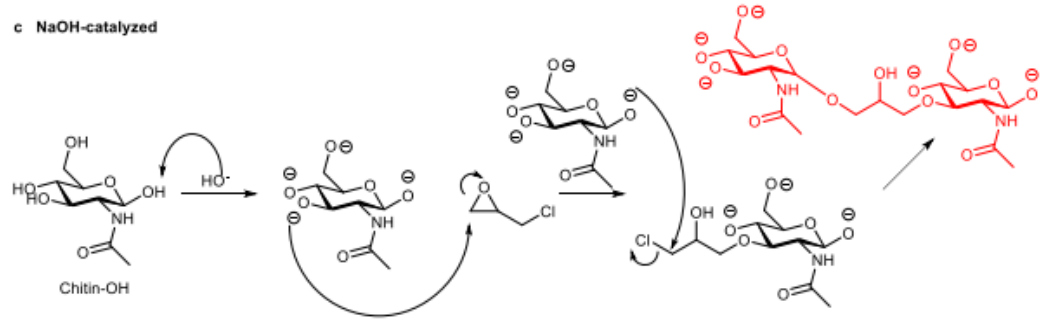


Şekil 2.14 İnsülin aspart yüklü aljinat /  $\kappa$ -karragenan kompozit hidrojel boncuk oluşumunun şematik diyagramı (Lima et al. 2017).

Kahverengi deniz yosundan elde edilen polianyonik doğal bir polimer olan aljinat,  $\alpha$ -L-guluronik (G) ve (1  $\rightarrow$  4) bağlı  $\beta$ -D-mannuronik (M) asit kalıntılarından oluşur. Aljinat polimer, iki değerli katyonların varlığında hidrojel oluşturmak için çapraz bağlanabilir. Aljinat polimerinin G blokları içindeki karboksil grupları, Ca<sup>2+</sup> gibi iki değerlikli katyonların eklenmesi üzerine "egg box" yapılarını oluşturur. Öte yandan, disakkarit tekrarlı birimi başına bir sülfat grubuna sahip olan  $\kappa$ -carrageenan, termo-tersinir jel oluşturabilir. Ayrıca,  $\kappa$ -karragenan, katyonların varlığında jel oluşturabilir. K<sup>+</sup>, sıkı ve kırılabilir bir jel oluşumuyla sonuçlanırken, Ca<sup>2+</sup>, zayıf ve kırılabilir bir jelin oluşumuyla sonuçlanır. pH 1.2'de, aljinat hidrojel boncukları, insülin aspartının yaklaşık% 50'sini serbest bırakmıştır. Karboksil grupları arasındaki hidrojen bağı etkileşimi, aljinat hidrojel boncuklarından suda çözünür insülin içeren çözeltiyi dışarı salan bir ağ yapısı (Şekil 2.14) meydana getirmiştir (Lima et al., 2017).

Kitosan, yüksek moleküler ağırlığa sahip heterojen, lineer, katyonik ve polisakkarit bir biyopolimerdir. Kitosan asetik asit solüsyonunda disperse edildiğinde, asetik asit ve NH<sub>2</sub> gruplarının kimyasal reaksiyonunun neden

olduğu bir çözünme fenomeni, amino gruplarının protonlanmasına yol açarak çözünür hale getirir. Hazırlanan kitosan jelinin NaOH çözeltisine damlatılması asetik asit ve NaOH arasında sıvı-sıvı faz ayrılmasının ortaya çıkmasına neden olur. Böylece NaOH, protonlanmış amino grupları ile reaksiyona girer ve kitosan jel gözenekli, küresel ve düzgün kitosan boncukları oluşturmak için koagüle olur (Vakili et al., 2016).



Şekil 2.15 Kitinin alkali-katalizli çapraz bağlanması (Shen et al., 2015).

Chia tohumu müsilajı, chia tohumundan (*Salvia hispanica L.*) ekstrakte edilen suda çözünebilir bir anyonik heteropolisakkarittir. Chia tohumunun kuru kütlelerinin % 4–6'sını oluşturur ve iyi bir çözünür lif kaynağıdır (Muñoz et al., 2013). Chia tohumu polisakkariti 2:1:1 oranında tekrarlayan 3-D-ksilopiranozil, a-D-glukopiranozil ve 4-O-metil-a-D-glukopiranozil üronik asit birimlerinden oluşur (Lin and Daniel, 1994). Chia tohumu polisakkaritinin reolojik davranışı, çözünebilir polimer solüsyonunda süspansiyon halinde bulunan düzensiz şekilli, gözenekli yumuşak mikrojel parçacıklarından oluşan bir sistemi temsil eder (Goh et al., 2016).



Şekil 2.16 Chia tohumu gam yapısı (Lin et al., 1994).

Ma. de la Paz Salgado-Cruz ve ark'nın chia tohumu polisakkaritinin salınım karakterini inceledikleri çalışmada; gamın sahip olduğu özellikler

sayesinde ilaç salınımı uygulamalarında veya liflerinin büyüklüğünün bir sonucu olarak nanokompozit üretiminde kullanılabilirliği öngörülmüştür (Salgado et al., 2013).



Şekil 2.17 Chia tohumu.

Gıdalarda ve özellikle tam tahıllarda bulunan diyet lifi, potansiyel sağlık yararı nedeniyle önemli bir bileşendir. Çok sayıda araştırma, koroner kalp hastalığı, diabetes mellitus tip 2 ve çeşitli kanser türleri için risklerin azalmasında lif tüketiminin etkisini göstermiştir. Öte yandan, diyet lifi tüketimi yemek sonrası doyunluğun artması ve doyunluk süresinin uzaması ile ilişkilendirilmiştir. Chia tohumu, yetişkin popülasyonu için günlük tavsiyelerin % 100'üne eşdeğerde, 100 g başına 34 ila 40 g diyet lifi içerir. Yağı uzaklaştırılmış ekstrakt % 40-50 oranında lif içerir, bunun% 5-10'u çözünür ve müsilajın bir parçasını oluşturur. Bu özelliği sayesinde chia tohumu bir çok kardiyovasküler hastalık ve diyabetin önlenmesinde kullanılabilirliği çok sayıda epidemiyolojik çalışma ile desteklenmiştir (Ullah et al., 2016).

Chia çözünebilir diyet lifi, su ile temas ettiğinde tohumdan kısmen çıkar ve sonuç olarak, çekirdek dış katmanlarına bağlanan berrak bir mukuslu jel ile sonuçlanır. Bu maddenin d-ksiloz, -d-glikoz ve 4-O-metil-d-glukronik asit bileşenlerinin sırasıyla 2:1:1 oranında oluşturulduğu bildirilmiştir (Salgado-Cruz et al., 2013).

Doymuş yağ asidi içeriği daha olan yiyeceklerin son yıllarda taleplerinde önemli artış gözlenmiştir. kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, obezite, diyabet gibi hastalıkların artışı daha yüksek oranda doymamış yağ asitleri içeren fonksiyonel gıdaların tüketiminin artmasına yol açmıştır. Doymuş yağ asitlerin hiperkolesterolemik etkisi ve buna karşın çoklu doymamış yağ asitlerinin insan sağlığına yararları iyi bilinmektedir. Omega-3 yağ asitleri üç esansiyel yağ asidinden oluşur; alfa-linolenik asit, eikosapentaenoik asit ve dokosaheksaenoik asit. Omega-6 ise linoleik asit ve araşidonik asit içerir. Chia tohumu önemli miktarda  $\omega$ -3 alfa-linolenik asit (ALA) ve  $\omega$ -6 linoleik asit içermektedir. Bilinen tüm gıda kaynaklarının arasından chia tohumu, bu yağ asitlerinin en yüksek konsantrasyonunu içerir (Ullah et al., 2016).

% 20 protein içeriği ile, chia protein enerji malnütriyonunu düzeltmek ve önlemek için büyük bir potansiyele sahiptir. Tohumun protein içeriği büyük ölçüde çevresel ve agronomik faktörlere bağlıdır. Chia tohumunun protein içeriği, tüm tahılların protein içeriğinden daha fazladır. Gluten içermemesi, bu sayede Çölyak hastalığından muzdarip kişiler tarafından sindirilebilmesi de eşsiz özelliklerinden biridir. Araştırmalar sonucunda kayda değer miktarda esansiyel amino asit varlığı gösterilmiştir. Protein bakımından zengin besinler, vücuttaki yağ kaybına bağlı olarak kilo kaybında etkili olduğu yapılan çalışmalarla desteklenmektedir. Chia tohumunun düzenli tüketimi ile aşırı kilolu bireylerin kilo vermesine yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

Chia tohumundaki ana protein, toplam proteinin yaklaşık% 52'sini oluşturan globulindir ve albumindir (Ullah et al., 2016). Bu proteinler kolayca sindirilebilir ve mükemmel su ve yağ tutma kapasitelerine sahiptir. Chia tohumu tüm esansiyel amino asitleri içerir ve glutamik asit, arjinin ve aspartik asit yüzdesi çok yüksektir (Timilsena et al., 2016).

Koaservat bir sıvı içerisinde ince, küresel ve organik moleküllerce zenginleştirilmiş hidrofobik kuvvetleri bir arada tutan damlacıktır. Koaservatlar 1-100 mikrometre arası olup, osmotik basınca sahiptir ve belirli organik solüsyonlardan rastgele oluşur. Koaservatlar 2 türdür. Pozitif ve negatif yüklerden oluşan sıvı solüsyon sıvı-sıvı faz ayrımı geçirmesiyle karmaşık koaservat oluşur. Karmaşık koaservatta zıt yüklü polielektrolitler arasında elektrostatik etkileşim gerçekleşir. Örnek olarak asidik jelatin ve gum Arabik arasında gerçekleşen ve DNA/Histon arasında gerçekleşen etkileşim örnek olarak verilebilir. Koaservatın diğer çeşidi basit koaservat olarak bilinir. Basit koaservat ise sıvı-sıvı faz ayrımından sonra tek polimer çeşitlerinin yoğunlaşmasıyla damlacık oluşmasıdır. Bu da sıcaklık ve çözücü gibi belirli değişkenlerle polimer-çözücü etkileşiminin değişmesine neden olur. Örneğin jelatine alkol eklenmesi jelatinin dehidrasyonuna neden olur. Bu da basit koaservatın oluşmasını sağlar. Karmaşık koaservasyon, belirli bir pH, sıcaklık ve iyonik kuvvet koşulunda iki karşıt yüklü biyopolimer arasındaki elektrostatik etkileşimi içerir. Kompleks koaservatlar arayüze hızlı bir şekilde taşınırlar ve çekirdek materyali çevreleyen polimerlerin homojen bir katmanını oluştururlar ve sonuçta yüksek yük ve kapsülleme verimliliği elde edilir. Polisakkarit gamları ve proteinleri, yük özellikleri nedeniyle kompleks koaservasyonda kullanılan iki temel biyopolimerdir. Genellikle polisakkarit gamları, geniş pH aralığında negatif yüklü halde bulunurken, proteinler pozitif olarak izoelektrik noktalarının pI'nin üzerinde negatif yüklenir. Chia tohum proteini, izoelektrik noktasının (pI = 3.0) altında pozitif bir şekilde yüklü iken, Chia tohum musilajı, pH 2.0-12.0 arasında negatif yüklü kalır ve anyonik bir polisakarittir. Uygun koşullar altında, sulu çözeltilerdeki bu karşıt yüklü polimerler birbirleriyle etkileşerek kompleks koaservatlar (Şekil 2.16) oluştururlar (Timilsena et al., 2016).

### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

#### 3.1 Kullanılan Malzemeler

Akrilamid (Aa), kitosan (CS), glutaraldehit, N,N-metilen bisakrilamid (MBA), amonyum persülfat (APS), N-N-N-N-tetrametilendiamin (TEMED), karboksimetil selüloz (CMC).

#### 3.2 Terapötik Amaçlı Hidrojellerin Hazırlaması

Hidrojeller kimyasal yada fiziksel bağ oluşturarak suda/ biyolojik sıvılarda çözünmeyen polimerik yapılardır. Bu polimer yapısı hidrofilik/hidrofobik olabilir. Hidrofilik bileşenler, hidrojelin şişmesine, hidrofobik bileşenler de şişme oranının ayarlanmasına imkan sağlayacak mekanik direnç geliştirmelerine olanak sağlarlar.

Hidrojel kompozisyonu, polimerizasyon monomerlerinin kompozisyonuna göre şekillenir. Giriş kısmında anlatıldığı üzere farklı polimerizasyon yöntemleri mevcuttur. Bu çalışmada radikalik polimerizasyon yöntemi ile akrilat tabanlı hidrojeller hazırlandı. Radikalik polimerizasyon tekniği, hidrojelin farklı kompozisyon, boyut, morfolojiyle hazırlanmasına olanak sağlar. Çapraz bağlayıcı, monomer etkileşimini kuvvetlendiren ve polimerizasyon süresini kısaltan fonksiyonel inisyatör kullanımı yapıda multivalent biyokonjugasyonu da kolaylaştırır (Mahinroosta et al., 2018).

#### *Akrilamid Tabanlı Hidrojellerin Sentezi*

Farklı çapraz bağlama yöntemleri ile akrilat tabanlı hidrojeller hazırlanabilir. Çünkü akrilatlar, anyonik polielektrolitler olduğu için kendi pKa değerlerinden düşük pH'larda iyonize olmazlar. Bu yüzden yapısal olarak akrilatlar ile hazırlanan polimerlerin çapraz bağlanması gerekir. Aldehitlerin (glutaraldehid, asetaldehid) hidrojellerde çapraz bağlayıcı olarak kullanımı yaygındır. Yapılarındaki –OH grubu nedeniyle düşük pH, yüksek sıcaklıkta amin grubu içeren hidrojellerin çapraz bağlanmasında etkilidirler.

Bir diğer çapraz bağlanma radikalik polimerizasyon ile olur. Burada kullanılan çapraz bağlayıcı genelde N,N metilen bisakrilamiddir. Radikalik polimerizasyon üç aşamalıdır: başlama, uzama ve sonlanma. İlk aşamada

kimyasal başlatıcı TEMED ile reaksiyon başlatılır. Serbest radikal polimerizasyonunda monomer ve çapraz bağlayıcı, inisiyatör varlığında bir polimerik ağ oluşturur. Sonlanma ile zincir uzaması durdurulur. İlimli koşullarda (oda sıcaklığında, pH:7) hızlı bir şekilde hidrojel hazırlama yöntemidir.

Farklı formülasyonlardaki hidrojellerin sentezi için kullanılan prosedür, M. Gulsonbi. ve arkadaşları tarafından tarif edilen yöntemin bir modifikasyonudur.

**Formül 1:** 1 g akrilamid (Aa) ve 10 mg karboksimetil selüloz (CMC) 5 ml distile suda çözüldü. Çapraz bağlayıcı olarak N’N-metilen bisakrilamidden 10 mg eklendi. Polimerizasyon başlatıcısı olarak 10 µl TEMED ve 100 µl APS (10 mg/ml) eklendi. Steril kaplara dökülen karışımın polimerizasyonu için 37 derecede 10 dakika bekletildi.

**Formül 2:** 100 mg akrilamid ve 10 mg karboksimetil selüloz 5 ml distile suda çözüldü. Çapraz bağlayıcı olarak N’N-metilen bisakrilamidden 10 mg eklendi. Polimerizasyon başlatıcısı olarak 10 µl litre TEMED ve 100 µl APS(10 mg/ml) eklendi. Steril kaplara dökülen karışımın polimerizasyonu için 37 derecede 10 dakika bekletildi.

**Formül 3:** 100 mg akrilamid ve 10 mg karboksimetil selüloz 5 ml distile suda çözüldü. Çapraz bağlayıcı olarak N’N-metilen bisakrilamidden 50 mg eklendi. Polimerizasyon başlatıcısı olarak 10 µl litre TEMED ve 100 µl APS(10 mg/ml) eklendi. Steril kaplara dökülen karışımın polimerizasyonu için 37 derecede 10 dakika bekletildi. Oluşan hidrojeller ileriki çalışmalarda kullanıldı.

**Formül 4:** 1 g akrilamid ve 20 mg karboksimetil selüloz 5 ml distile suda çözüldü. Çapraz bağlayıcı olarak N’N-metilen bisakrilamidden 10 mg eklendi. Polimerizasyon başlatıcısı olarak 10 µl litre TEMED ve 100 µl APS(10 mg/ml) eklendi. Steril kaplara dökülen karışımın polimerizasyonu için 37 derecede 10 dakika bekletildi. Oluşan hidrojeller ileriki çalışmalarda kullanıldı.

Çizelge 3.1 Akrilamid tabanlı hidrojenlerin sentez koşulları.

	F 1	F 2	F 3	F 4
Akrilamid (g)	1	0,1	0,1	1
N,N'- Metilenbisakrilamid (g)	0,01	0,01	0,05	0,01
CMC (g)	0,01	0,01	0,01	0,02
100 µl APS				
10 µl TEMED				
37 °C ' de 10 dk				

### *Akrilamid/Kitosan Hidrojellerinin Sentezi*

Poliakrilat tabanlı hidrojenlerin temel yapı taşı akrilamiddir. Akrilamidin çapraz bağlayıcı (MBA ile) radikalik polimerizasyonu sonucu oluşan yapı ısı ya da pH değişimi ile farklılıklar gösterebilir. Bu amaçla daha esnek ve hidrofilitesi fazla bir hidrojel hazırlamak için yapıya ikinci monomer olarak kitosan eklendi. Ayrıca yapı kitosanın çapraz bağlayıcı gb davranma etkinliği ile daha stabil bir hale getirildi. Bu amaçla farklı formülasyonlardaki hidrojenlerin sentezi için kullanılan prosedür, Makarand V. ve arkadaşları tarafından tarif edilen yöntemin bir modifikasyonudur.

**Formül 5 :** 1,5 g akrilamid 5 ml distile suda çözüldü. 2 ml asetik asit içerisinde 0,02 g (% 1'lik) kitosan çözeltisinden 1 ml eklendi. Çapraz bağlayıcı olarak N'N'-metilen bisakrilamidden 0,01 g eklendi. Polimerizasyon başlatıcısı olarak 10 µl litre TEMED ve 100 µl APS(10 mg/ml) eklendi. Steril kaplara dökülen karışımın polimerizasyonu için 40 derecede 10 dakika bekletildi.

**Formül 6 :** 1 g akrilamid 5 ml distile suda çözüldü. 2 ml asetik asit içerisinde 0,02 g (% 1'lik) kitosan çözeltisinden 1 ml eklendi. Çapraz

bağlayıcı olarak N’N-metilen bisakrilamidden 0,01 g eklendi. Polimerizasyon başlatıcısı olarak 10 µl litre TEMED ve 100 µl APS(10 mg/ml) eklendi. Steril kaplara dökülen karışımın polimerizasyonu için 40 derecede 10 dakika bekletildi.

**Formül 7 :** 0,1 g akrilamid 5 ml distile suda çözündü. 2 ml asetik asit içerisinde 0,02 g (% 1’lik) kitosan çözeltisinden 1 ml eklendi. Çapraz bağlayıcı olarak N’N-metilen bisakrilamidden 0,01 g eklendi. Polimerizasyon başlatıcısı olarak 10 µl litre TEMED ve 100 µl APS(10 mg/ml) eklendi. Steril kaplara dökülen karışımın polimerizasyonu için 40 derecede 10 dakika bekletildi.

**Formül 8 :** 1,5 g akrilamid 5 ml distile suda çözündü. 2 ml asetik asit içerisinde 0,02 g (% 1’lik) kitosan çözeltisinden 1 ml eklendi. Çapraz bağlayıcı olarak N’N-metilen bisakrilamidden 0,02 g eklendi. Polimerizasyon başlatıcısı olarak 10 µl litre TEMED ve 100 µl APS(10 mg/ml) eklendi. Steril kaplara dökülen karışımın polimerizasyonu için 40 derecede 10 dakika bekletildi.

**Formül 9 :** 1,5 g akrilamid 5 ml distile suda çözündü. 2 ml asetik asit içerisinde 0,02 g (% 1’lik) kitosan çözeltisinden 1 ml eklendi. Çapraz bağlayıcı olarak N’N-metilen bisakrilamidden 0,05 g eklendi. Polimerizasyon başlatıcısı olarak 10 µl litre TEMED ve 100 µl APS(10 mg/ml) eklendi. Steril kaplara dökülen karışımın polimerizasyonu için 40 derecede 10 dakika bekletildi.

Çizelge 3.2 Aa/kitosan tabanlı hidrojellerinin sentez koşulları.

	F 5	F 6	F 7	F 8	F 9
Kitosan (%1) ml	1	1	1	1	1
Akrilamid g	1,5	1	0,1	1,5	1,5
MBA g	0,01	0,01	0,01	0,02	0,05

APS (10mg/ml) µl	100	100	100	100	100
TEMED µl	10	10	10	10	10

### ***Kitosan/Glutaraldehit Hidrojelleri***

Kitosanın gevşek yapılı hidrojel formunu daha stabil hale getirmek için kimyasal çapraz bağlayıcı (glutaraldehit) ile hidrojeller hazırlandı. Farklı formülasyonlardaki hidrojellerin sentezi için kullanılan prosedür, Oyrton A.C. Monteiro Jr. ve arkadaşları tarafından tarif edilen yöntemin bir modifikasyonudur.

**Formül 10 :** 0,05 g kitosan 5 ml distile suda (% 1'lik) çözüldü.% 2'lik glutaraldehit çözeltisinden 1 ml eklendi. Karışımın polimerizasyonu için 40 derecede 90 dakika bekletildi.

**Formül 11 :** 0,05 g kitosan 5 ml distile suda (% 1'lik) çözüldü.% 2,5'lik glutaraldehit çözeltisinden 1 ml eklendi. Karışımın polimerizasyonu için 40 derecede 90 dakika bekletildi.

**Formül 12 :** 0,05 g kitosan 5 ml distile suda (% 1'lik) çözüldü.% 5'lik glutaraldehit çözeltisinden 1 ml eklendi. Karışımın polimerizasyonu için 40 derecede 90 dakika bekletildi.

**Formül 13 :** 0,05 g kitosan 5 ml distile suda (% 1'lik) çözüldü.% 7,5'lik glutaraldehit çözeltisinden 1 ml eklendi. Karışımın polimerizasyonu için 40 derecede 90 dakika bekletildi.

**Formül 14 :** 0,05 g kitosan 5 ml distile suda (% 1'lik) çözüldü.% 10'luk glutaraldehit çözeltisinden 1 ml eklendi. Karışımın polimerizasyonu için 40 derecede 90 dakika bekletildi.

Çizelge 3.3 Kitosan/glutaraldehit tabanlı hidrojellerin sentez koşulları.

	F 10	F 11	F 12	F 13	F 14
Kitosan (%1) ml	5	5	5	5	5
Glutaraldehit (ml)	1	1	1	1	1
40 °C, 90 dk					

### 3.2.1. Terapötik amaçlı hidrojellerin pH stabilitesinin test edilmesi

Farklı pH'larda hidrojellerin davranışı ,onların farklı ortam dayanımlığı hakkında bilgi verecek parametredir. İnsan vücudu, normal olarak çalışırken farklı vücut kısımlarında önemli pH değişiklikleri sergiler. Mide asidik bir ortam iken (pH 1.0-3.0), kolonun pH değeri 7.0 ila 7.5 arasında değişir. Kan pH değeri 7.4-7.5 arasında iken bu değer bağırsakta 4.8-8.2 aralığındadır. Seçilen tampon pH'ları ve çözeltiler vücut sıvıları ile uyumludur . pH 4,5 0.1 M asetat tamponu; pH 1 0.1M HCl çözeltisi ve 0.1 M pH 7-7.5 fosfat tamponları hidrojellerin farklı pH stabilitelelerini örneklemek için kullanıldı. Bazik ortamdaki hidrojellerin stabilite çalışmasında 0.1 M NaOH çözeltisi kullanıldı.

Farklı formülasyonla hazırlanan akrilamid tabanlı hidrojeller ayrı ayrı steril petri kaplarına koyuldu. Hidrojellerin pH stabilitelelerini denemek için 3 farklı tampon ve 2 çözelti her hidrojel çeşidi için ayrı olmak üzere 2'şer ml etiketlenen cam tüplere kondu. Hidrojellerin karakterizasyonu için petri kaplarındaki hidrojellerden belirli oranlarda alınarak içlerinde 2'şer ml tampon ve çözelti bulunan cam tüplere konuldu. Hazırlanan cam tüpler oda sıcaklığında, belirli zaman aralıklarında (5dk.-10dk.-30dk.-1sa.-24sa.) kontrol edildi.

### 3.2.2. Terapötik amaçlı sentezlenen hidrojenlerin su tutma çalışmaları

Hidrojenlerin su tutma kapasiteleri gravimetrik yolla tayin edilmiştir. Tüm deneyler hazırlanan her bir formülasyondaki örnekler üzerinden gerçekleştirildi.

Hidrojenlerin su tutma özellikleri oda sıcaklığında 24 saat süreyle bekletildi. Hidrojenlerin ilk tartımları alındıktan sonra ( $w_0$ ), 1 mL distile su içeren ortama konuldu. Denge durumuna gelince ortamdaki hidrojenler, yüzeyleri hafifçe kurularak tartıldı ( $w$ ). Her bir hidrojen için yüzde su tutma değeri Eşitlik 3.1 (Karadağ et al., 1996) kullanılarak hesaplandı.

$$\% \text{ su tutma} = \frac{(w - w_0)}{w_0} \times 100 \quad (3.1)$$

$w$  = yaş hidrojen kütlesi,

$w_0$  = Kuru hidrojen kütlesi

### 3.2.3 İnsülin hidrojenlerinin hazırlanması

İnsülinin parenteral yoldan uygulaması en yaygın olarak kullanımdır. Parental uygulamanın ağrı, alerjik reaksiyonların meydana gelmesi, hipoglisemi gibi çeşitli dezavantajları bulunmaktadır (Chaturvedi et al., 2013). Oral insülin taşıma sistemleri arasında yer alan hidrojenler zamana bağlı salınım yapabilmeleri, farklı pH dayanıklılıkları ve vücutta birikim yapmayan bileşiklerden hazırlanabilmeleri gibi avantajları bulunmaktadır.

İnsülinin oral yoldan alımıyla önemli aşamalardan korunmuş olur. Ayrıca hidrojenlerin yapısal olarak gözeneklerinin fazla olması sayesinde bağırsak gibi geniş yüzey alanına sahip dokularda bile kullanılabilir. Farklı ortam pH'larına göre salınım davranışlarının ayarlanması, parenteral yoldaki yüksek insülin enjeksiyonuna bağlı sorunları da ortadan kaldıracaktır.

Bu bölümde daha önce sentezlenen şişme testi verileri diğerlerine göre daha uygulanabilir çıkan akrilamid tabanlı hidrojenlere insülin tutuklandı.

Sentezlenen hidrojellerin zamana bağlı salınım çalışmaları *in vitro* olarak Glc içeren ortamlarda tglukoz düşürme etkinliği üzerinden test edildi.

7,5 mM glukoz içeren 0.1 M lık 2 farklı tampon ve 0.1 M HCl içeren çözeltilerin içerisine (1 ml) 3 farklı formülasyonda hazırlanan insulin hidrojeller kesitleri eklendi. Orbital karıştırıcıya konuldu. Farklı zaman aralıkları çalışıldı (0''-1050'') ve belirli zaman aralıklarında tüpler alındı. Hiç beklemeden üst fazlar başka bir tüpe aktarıldı. Üst fazdaki değişen şeker miktarları DNS yöntemiyle analizlendi.

**Formül 1:** 1 g akrilamid ve 10 mg karboksimetil selüloz, 0,5 ml Humulin (orta etkili insülin) (1:4 oranında seyreltilen 5 ml'lik insülin çözeltisinden) ve 4,5 ml distile suda çözüldü. Çapraz bağlayıcı olarak N'N-metilen bisakrilamidden 10 mg eklendi. Polimerizasyon başlatıcısı olarak 10 l TEMED ve 100 l APS(10 mg/ml) eklendi. Steril kaplara dökülen karışımın polimerizasyonu için 37 derecede 10 dakika bekletildi. Oluşan hidrojel ileriki çalışmalarda kullanıldı.

**Formül 2:** 100 mg akrilamid ve 10 mg karboksimetil selüloz, 0,5 ml Humulin (orta etkili insülin) (1:4 oranında seyreltilen 5 ml'lik insülin çözeltisinden) ve 4,5 ml distile suda çözüldü. Çapraz bağlayıcı olarak N'N-metilen bisakrilamidden 10 mg eklendi. Polimerizasyon başlatıcısı olarak 10 l litre TEMED ve 100 l APS(10 mg/ml) eklendi. Steril kaplara dökülen karışımın polimerizasyonu için 37 derecede 10 dakika bekletildi. Hidrojel oluşmadı.

**Formül 3:** 100 mg akrilamid ve 10 mg karboksimetil selüloz, 0,5 ml Humulin (orta etkili insülin) (1:4 oranında seyreltilen 5 ml'lik insülin çözeltisinden) ve 4,5 ml distile suda çözüldü. Çapraz bağlayıcı olarak N'N-metilen bisakrilamidden 50 mg eklendi. Polimerizasyon başlatıcısı olarak 10 l litre TEMED ve 100 l APS(10 mg/ml) eklendi. Steril kaplara dökülen karışımın polimerizasyonu için 37 derecede 10 dakika bekletildi. Hidrojel oluşmadı.



Şekil 3.1 İnsülin tutuklanmış hidrojeller.

### ***DNS yöntemi (İndirgen şeker tayin yöntemi)***

Bu yöntem indirgen şekerlerde bulunan serbest karbonil grubunun tayininde kullanılır. Yöntem, glukoz ya da fruktoz gibi şekerlerin yapısında bulunan aldehid grubunun oksidasyonunu kapsar. Alkali koşullarda 3,5-dinitrosalisilik asit (DNS) 3-amino,5-nitrosalisilik asite indirgenerek renk oluşumu gözlenir. (Miller, G.L)

aldehid grup (yükseltgenme) -----> karboksil grup (indirgenme)

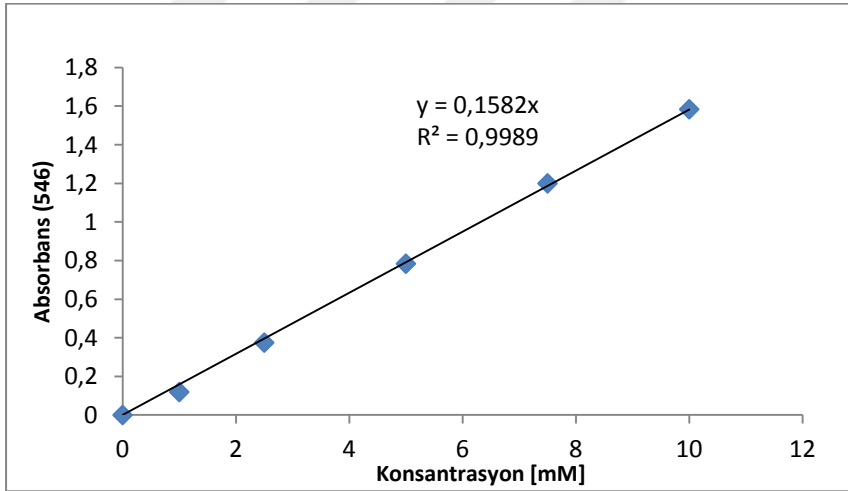
3,5-DNS(dinitrosalisilik asit) -----> 3-amino,5-nitrosalisilik asit

Çalışmadaki standart aralığı 1 mM-10 mM olarak belirlenmiştir.

DNS reaktifi: 1 gr DNS reaktif, 20 ml NaOH (2M) çözeltisi içerisinde çözüldü.,Kaynar suda 50 ml distile su ilave edilerek çözülmeye devam edildi. Çözünme tamamlandıktan sonra 30 gr K-Na- tartarat ilave edilip hacim 100 ml'ye tamamlandı.

Çizelge 3.4 DNS yöntemi.

1mM	2,5 mM	5mM	7,5mM	10mM
50µl glukoz çözeltisi	125 µl glukoz çözeltisi	250 µl glukoz çözeltisi	375 µl glukoz çözeltisi	500 µl glukoz çözeltisi
450 µl distile su	375 µl distile su	250 µl distile su	125 µl distile su	
<b>Her tüpe 0,5ml DNS eklenir.</b>				
<b>10dk kaynar suda bekletilir.</b>				
<b>Soğuduktan sonra her tüpe 5ml distile su eklenir.</b>				
<b>546nm'de absorbands okunur.</b>				



Şekil 3.2 DNS Standart grafiği.

Standart grafiğinden faydalanarak hidrojel çıkarıldıktan sonraki çözeltilerde glukoz miktarı bulundu.

### 3.2.4 Chia tohumu müsilağı

Chia tohumları (*S. hispanica L.*) lokal bir marketten satın alındı. Yabancı maddeler elle ayrıldı. Temizlenmiş tohumlar bir laboratuvar ortamında ile öğütüldü. Aseton ile yağsızlaştırma Soxhlet aparatında gerçekleştirildi (4 h). Elde edilen materyal ,bir gün boyunca kurumaya bırakıldı, öğütüldü ve sonraki analizlere kadar kuru ve serin ortamda saklandı.

Öğütülmüş ve yağı uzaklaştırılmış tohumlar, distile su oranı 1/20 olacak şekilde karıştırıldı ve 1saat boyunca oda sıcaklığında bekletildi. Ardından 9000 rpm'de 15 dk boyunca santrifüjlendi ve süpernatant denemelerde kullanılmak üzere ayrıldı.

Yağsızlaştırılmış örneklerden elde edilen süpernatant boncuk sentezinde kullanıldı. 1 ml gam örneğı %1'lik kitosan çözeltisi ile 1:1 oranında karıştırıldı. Karışım enjektör yardımıyla 5 M NaOH içerisine damlatıldı. Müsilaj oluşumu gözlemlendi.

## 4. SONUÇ VE TARTIŞMA

### 4.1 Terapötik Amaçlı Hidrojel Sentezi

Son yıllarda terapötik amaçlı hidrojellerin oral yolla kullanımı ilgi çeken bir alan haline gelmiştir. Terapötik hidrojeller; *in vitro/in vivo* degradasyona dayanıklı, stabil, zamana bağlı salınım yapabilen, GIS kanalından absorpsiyonu gerçekleştirilen, biyouyumlu ve yan etkileri minimize edilmiş olarak sentezlenebilirler. Oral yoldan hidrojeller ile uygulanabilecek biyomoleküllerden en önemlisi insülinidir. İnsülinin oral olarak vücuda verilmesinde; hapsedilen ilaç miktarı, zamana bağlı salınım ve oluşturulan yapının yüzey yük durumu önemlidir. Bu çalışmada insülin için farklı terapötik hidrojeller hazırlandı. Akrilamid tabanlı, kitosan tabanlı ve chia tohumundan hazırlanan hidrojellerin, insülinin oral yoldan taşınımı için uygun olup olmadığı su tutma testi, Glc düşürme etkinliği vb. parametreler ile incelendi.

#### *Akrilamid Tabanlı Hidrojeller*

Akrilamid (AAm), etilen glikol dimetakrilat (EGDMA), hidrosietilmetakrilat (HEMA), vinil alkol (VA), vinil asetat (VAc), metakrilik asit (MA), ve N-vinil pirolidon (NVP) gibi monomerler kullanılarak elde edilen sentetik polimerler biyomedikal alanda sıklıkla kullanılırlar. Kitosan karragenan, nişasta, jelatin, dekstran kolojen ve kitin ise doğal polimerlerin sentezinde yaygın olarak kullanılır. Hidrojeller şişebilen kararlı yapılardır. Bununla birlikte biyolojik ortamda parçalanabilen hidrojeller sentezlenebilir. Biyomedikal alanda ilaç taşınım sistemleri, yapay böbrek, diyaliz zarı yapımı, ve yapay idrar kesesi gibi çok çeşitli alanlarda bu tip hidrojeller yaygın olarak kullanılmaktadır (Hasgül, 2013).

Doğal polimerlerin, özellikle polisakkaritlerin, ilaç taşınım sistemlerinde biyobozunur olmaları nedeniyle biyomedikal ve biyoteknolojik uygulamaları mevcuttur. Bununla birlikte polisakkaritler, sulu ortamda ilacın erken bırakılmasına neden olan yüksek çözünürlükleri nedeniyle tek başına kullanılamaz. Dolayısıyla, polisakkaritlerin, farklı yöntemlerle kararlı hidrojellerin hazırlanmasında özellikle karboksimetil selüloz (CMC) kullanılmaktadır (Nizam El-Din et al., 2010).

CMC ile hidrojel hazırlanması, akrilat tabanlı selüloz hidrojelleri için iyi bir alternatiftir. Çünkü CMC'un iyonize olabilen karboksil grubu vardır. Diğer selüloz türevlerinin ise hidroksil grubu mevcuttur. Ayrıca CMC ile hazırlanan polimerlerin hidrofilikliğı diğerlerine oranla daha fazladır (Pakdel and Peighambardoust, 2018).

### ***Akrilamid/Kitosan Hidrojellerinin Hazırlanması***

Hidrojellerin önemli bir dezavantajı zayıf mekanik güce sahip olmalarıdır. Bu nedenle, mekanik dayanıklılıklarını arttırmak için, biyolojik olarak parçalanabilen çeşitli polimerler ile hidrojellerin sentezlenmesi girişimlerinde bulunulmuştur. Biyobozunur polimerler arasında kitosan, en iyi özelliklere sahip polimerlerden biridir. Kitosan, amino (-NH<sub>2</sub>) grubunun varlığı nedeniyle daha fazla çapraz bağlama kabiliyetine sahiptir (Varaprasad et al., 2010).

Biyolojik olarak uyumlu, biyobozunabilir hidrojeller, enzimatik bozunmaya yatkın doğal polimerler kullanılarak ya da hidrolize edilebilir kısımlara sahip sentetik polimerler kullanılarak dizayn edilmektedir. Bunlardan, doğal polimer olan kitosan ile sentezlenen hidrojeller, insan vücudundaki enzimler tarafından yüksek biyoyuyluluk, düşük toksisite ve parçalanabilirliklerinden dolayı büyük ilgi görmüştür (Bhattarai et al., 2010).

Kitosan, doğada en bol bulunan kitinden üretilen bir aminopolisakkarittir. Kitosan ise kitinin deasetillenmesi ile elde edilen bir poliamininosakkariddir (Saikia et al., 2015). Biyomedikal ve eczacılıktan su arıtmasına kadar çeşitli potansiyel uygulamalara sahiptir. Kitosan fiziksel ve kimyasal özelliklerini hafif koşullar altında değiştirmek için kullanılabilir reaktif amino ve hidroksil gruplarına sahiptir. Kitosan zayıf bir bazdır ve düşük pH'da jel oluşturma kabiliyeti olan bir biyoadsorbandır (Mahdavinia et al., 2004).

Polimerik hidrojeller, çeşitli ilaçların taşınım sistemlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu tür polimerlerin sentezinde doğal polimerlerin kullanılmasının başlıca avantajları, biyoyumlu ve biyobozunabilir olmaları, ayrıca sistemik toksisiteye yol açmamalarıdır. Polisakkarit sınıfına ait birkaç biyopolimerin, zayıf mekanik dayanıklılık, kontrolsüz su alımı ve mikrobiyal kontaminasyon gibi bazı doğal dezavantajları vardır. Bu problemlerin

üstesinden gelmek için, kimyasal olarak modifiye edilmiş matrisleri sentetik monomerlerle birleştirerek geliştirmek hedeflenmiştir (Sangamesh G et al., 2002). Bu amaçla çalışmamızda akrilamidi kitosan ile modifiye ederek biyouyumlu hale getirmeye çalıştık.

Biyobozunur ve biyouyumlu doğal bir polisakkarit olan ve üstün su tutma kapasitesine sahip kitosanın, yapıya üstün porlu özellik kazandıran akrilamid ile hazırlanan hidrojelleri başta ilaç taşıma sistemleri olmak üzere bir çok alanda yaygın olarak kullanılmaktadır.

### ***Kitosan/Glutaraldehit Hidrojellerinin Hazırlanması***

Kitosanın modifikasyonları, polimerlerin biyouyumluluk, kimyasal çok yönlülük, biyobozunabilirlik ve düşük toksisiteyi içeren doğal özelliklerini geliştirebilmektedir. Bu değişiklikler spesifik bir uygulama için uyarlanabilir. Örneğin, glutaraldehit gibi çapraz bağlama ajanları ile çapraz bağlama, pratik uygulamalar için kitosanın fiziksel ve kimyasal özelliklerini geliştirmek için en uygun yöntemdir (Akakuru and Isiuku, 2017). Pek çok çalışmada, kitosan, kontrollü salınım çalışmasında kullanılmak üzere sert bir polimer haline getirmek için glutaraldehit ile çapraz bağlanmıştır (Kumbar et al., 2002). Kitosan hidrojelleri zayıf asidik ortamlarda çözünürler. Bu yüzden kimyasal çapraz bağlanma ile stabiliteyi artırılır.

### 4.1.1 pH stabilite çalışması

İnsulin içeren hidrojellere geçmeden önce farklı pH ve çözeltilerde hidrojeller bekletildi. Çizelge 4.1’de bu ortamlardaki davranışları, çözünürlükleri ve karakterliklerindeki değişimler belirtildi.

Çizelge 4.1. Hidrojellerin farklı pH ve çözeltilerdeki çözünürlükleri.

Hidrojeller	Tampon/Çözelti	5 dk.	10 dk.	30 dk.	1 sa.	24 sa.
Formül 1	Asetat 4.5	+++	+++	+++	+++	+++
	Fosfat 7	+++	+++	+++	+++	+++
	Fosfat 7.5	+++	+++	++	++	++
	NaOH	+++	+++	+++	+++	+++
	HCl	+++	+++	+++	+++	+++
Formül 2	Asetat 4.5	+++	++	++	+	+
	Fosfat 7	+++	++	++	++	++
	Fosfat 7.5	+++	++	++	++	++
	NaOH	+++	++	++	++	++
	HCl	+++	+++	++	++	++
Formül 3	Asetat 4.5	+++	++	++	+	+
	Fosfat 7	+++	++	++	++	++
	Fosfat 7.5	+++	++	++	++	++
	NaOH	+++	++	++	++	++
	HCl	+++	+++	++	++	++
Formül 4	Asetat 4.5	+++	++	++	++	++
	Fosfat 7	+++	++	++	++	++
	Fosfat 7.5	+++	++	++	++	++
	NaOH	+++	++	++	++	++
	HCl	+++	+++	++	++	++

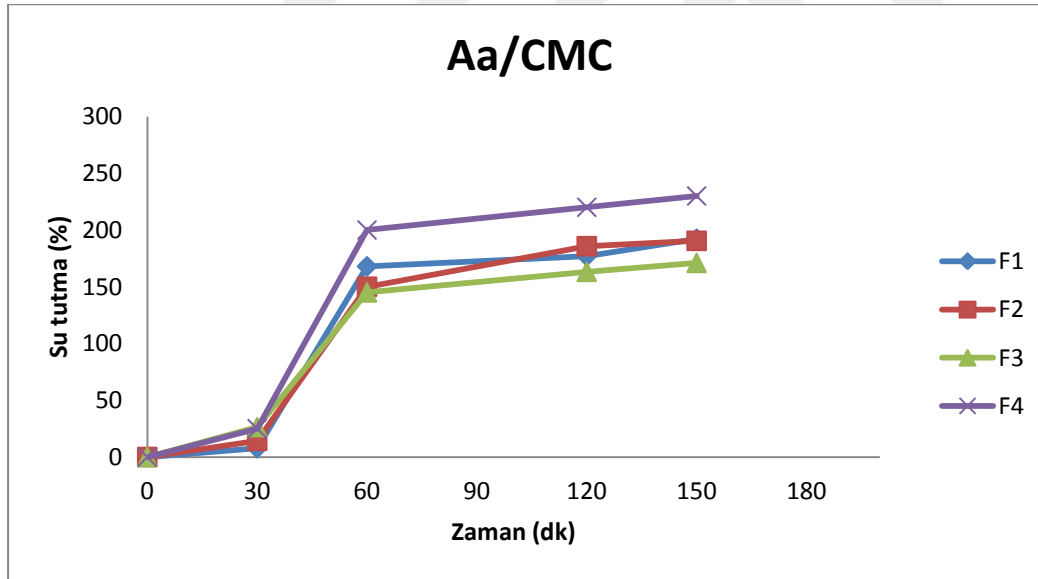
(+++ Çözünmedi; ++ kısmen çözüldü; + çözüldü)

Çizelge 4.1’de elde edilen verilere göre hazırlanan hidrojellerden bu tabloya göre birincisi ilk saatin sonunda pH 4,5’da 24 saat sonunda tüm ortamlarda tamamen yada kısmen bozuldu. Bu tabloya göre ikinci hidrojel 24 saat sonunda tamponlarda çözünürken, diğer iki çözeltide ise 24 saat sonunda bile çözünmemiştir. Bu tabloya göre birinci hidrojelin hiçbir pH da ve çözelti de 24 saat sonunda bile çözünmemesi bu hidrojelin dayanıklılığının en fazla olan yapı olduğunu gösterdi. CMC’un yapısındaki –COOH ve –OH grubu ile akrilatlardaki –COOH grubu arasındaki bağlanma ile yüksek mekanik güçte, yüksek adsorpsiyon hızında ve iyi su tutabilen yapılar hazırlanmış olur.

#### 4.1.2. Hidrojellerin su tutma çalışmaları

Su tutma kapasitesi hesaplanırken Eşitlik 3.1 formülü kullanıldı. Her bir hidrojel için su tutma kapasiteleri hesaplanarak denge şişme durumuna ulaşma süreleri ve denge şişme yüzdeleri verilen grafiklerde gösterildi.

##### *Akrilamid Tabanlı Hidrojellerin Su Tutma Çalışması*



Şekil 4.1 Aa/CMC hidrojelinin su tutma kapasitesi.

Selülozun karboksümetilasyonu ile elde edilen karboksümetil selüloz; kalınlaştırıcı, yapıştırıcı, bağlayıcı ve stabilizatör gibi özellikleri nedeniyle temizlik malzemeleri, boya, yapıştırıcı, kağıt endüstrisi, tekstil, gıda maddeleri, kozmetik ve medikal alanlarda kullanılmaktadır (Sönmez ve Özden, 2016). CMC’nin en önemli özellikleri viskozite oluşturma ve

flokülasyondur. Kolayca bulunabilir ve düşük maliyetlidir. (Biswal and Singh, 2004). CMC, hidroksil gruplarına bağlanan karboksümetil gruplarına sahip bir selüloz türevidir. Polar karboksümetil grupları selülozun çözünür ve kimyasal olarak reaktif olmasını sağlar. Ayrıca CMC yüksek su tutma kapasitesine sahiptir (Dadfar and Kavooosi, 2014).

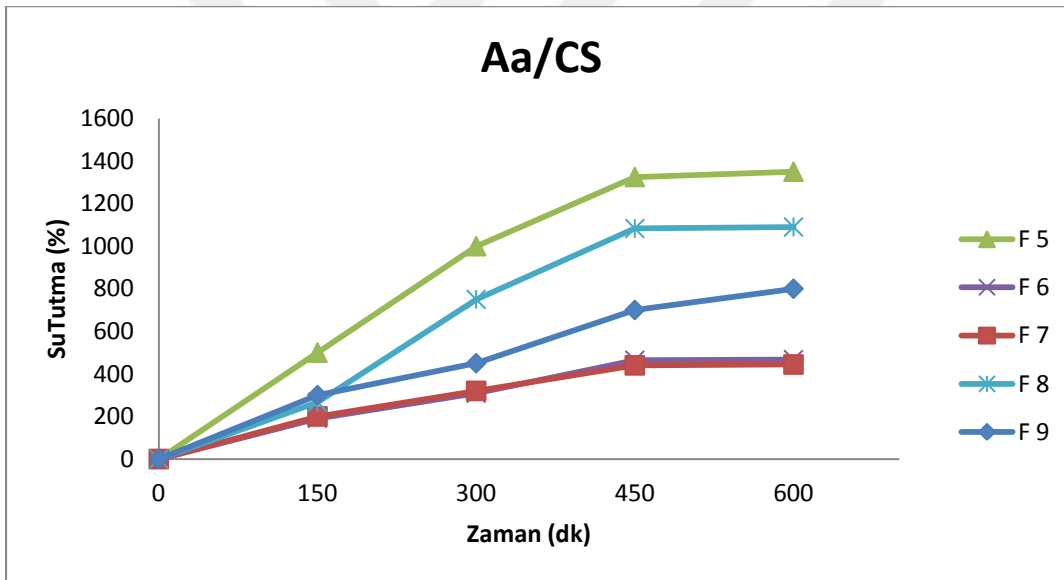
Su tutma analizinin sonucunda; hazırlanan hidrojellerin su tutma kapasiteleri, içerdiği CMC miktarlarının birbirilerine yakın olması nedeniyle benzer olduğu bulundu. Şekil 4.1'de Formül 4'ün CMC içeriğinin diğer hidrojelere kıyasla nispeten daha fazla olmasından dolayı su tutma yüzdesini az da olsa artırdığı gösterilmiştir. Bunun nedeni, hidrojellerde jel sistemlerin şişme özelliğini geliştirmeye yardımcı olan hidrofilik polimerik zincirlerin daha fazla tutulmasıdır. Akrilamid içeriğine bağlı olarak hidrojellerin şişme hızı ve morfolojisi farklıdır. Farklı miktarda Aa içeren hidrojel kiyaslandığında en yüksek miktarda Aa içeren Formül 1 ve formül 4 denge şişme duruma diğerlerine kıyasla daha hızlı bir şekilde ulaşmıştır. ( 60 dk) Düşük akrilamid konsantrasyonunda, hidrojel sistemi ve su molekülü arasında zayıf bir etkileşime neden olan az miktarda karboksilat iyonu bulunur. Bu etkileşim, hidrojel sistemi ve su molekülü arasındaki hidrojen bağının oluşumu ile desteklenmiştir. Güçlü hidrojen bağı oluştuğunda, hidrojel, sisteme yayılmak için daha fazla su çekebilir ve böylece suyu emme kabiliyetini artırır. Aksine, zayıf bir hidrojen bağı, düşük su alma kabiliyetine neden olur (Nur Raihan et al., 2013).

Çapraz bağlayıcı konsantrasyonu, sıcaklık ve pH dahil olmak üzere birçok parametrenin hidrojinin şişmesi üzerinde etkisi vardır. Çapraz bağlayıcının miktarındaki artışın, polimer zincirlerinin gevşemesini kısıtladığını dolayısıyla şişme oranını azaltmaktadır (Mirzaei et al., 2013). Bunun nedeni, muhtemelen, hidroksil ve amid grupları arasındaki moleküller arası hidrojen bağı ve amid grupları arasındaki molekül içi hidrojen bağlarının hidrofilik grup sayıları azaltmasıdır (Işık, 1998). Bununla birlikte çapraz bağlayıcı konsantrasyonundaki artış, mekanik stabilite açısından avantajlıdır. Fakat aynı zamanda gözeneklilikteki azalma, difüzyon yoluyla ilaç salım hızında düşüşe neden olabilmektedir (Chavda and Patel, 2011). Bu nedenle çapraz bağlayıcı konsantrasyonunun optimizasyonu, ilaç taşıma sistemlerinde kullanılmak üzere sentezlenen hidrojel için büyük önem taşımaktadır. Çapraz bağlayıcı miktarının fazla olduğu Formül 3 hidrojeli

diğerlerine göre daha az oranda şişmesine rağmen mekanik olarak daha stabil ve sert bir yapıdadır.

### ***Akrilamid/Kitosan Hidrojellerinin Su Tutma Çalışması***

Yüksek su tutmalarına bağlı olarak, poliakrilamid hidrojeller, ilaç taşınım sistemleri gibi biyomedikal uygulamalarda biyomateryaller olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Kitosan, jel ve film oluşturma yeteneği, biyoadhezyon, biyo-bozunabilirlik ve biyouyumluluk gibi birkaç ilginç özelliği nedeniyle farmasötik alanında büyük ilgi görmektedir. Kitosan ve poliakrilamid sahip oldukları bu özellikler nedeniyle, birçok çalışmada poliakrilamid/kitosan karışımının uygulanabilirliği araştırılmıştır (Martinez-Ruvalcaba et al., 2009). Kitosan bazlı süper absorban hidrojeller, Aa kullanılarak serbest radikal polimerizasyonu ile hazırlanabilirler.

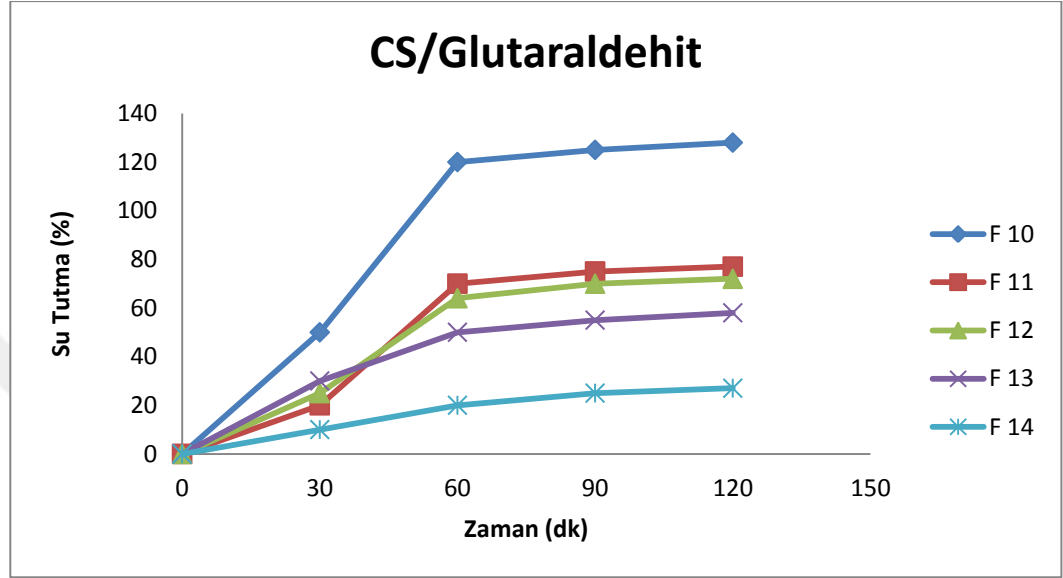


Şekil 4.2 Aa/kitosan hidrojelinin su tutma kapasitesi.

Akrilamid içeriğine bağlı olarak F5, F8 ve F9 hidrojelleri daha fazla Aa içerdiğinden su tutma yüzdeleri belirgin olarak fazla olduğu saptanmıştır. Farklı kitosan miktarları ile hidrojel sentezlerinin denendiği ön çalışmalarda %1'lik kitosan dışındaki diğer oranlar ile hidrojel oluşumu gözlenmemiştir. Bu nedenle her bir hidrojele aynı miktarda (%1'lik 1 ml) kitosan eklenmiştir. Akrilamidin yapıya yüksek porlu hale getirmiş, bu sayede daha hızlı ve daha fazla su tutma özelliği kazandırmıştır. Bunun yanı sıra kitosan eklenmesi, jellerin biyobozunur ve biyouyumlu olmasına katkı sağlamaktadır.

### *Kitosan/Glutaraldehit Hidrojelleri*

Kitosan hidrojellerinde glutaraldehit çapraz bağlayıcı olarak kullanılır. Glutaraldehit kitosanın yapısında bulunan amin gruplarına imin grubu üzerinden bağlanır ve ayrıca glutaraldehit gibi dialdehidler, herhangi bir katkı olmadan reaksiyon gerçekleştirebilirler (Demir ve Seventekin, 2009).



Şekil 4.3 Kitosan/glutaraldehit hidrojelinin su tutma kapasitesi.

Kitosanın glutaraldehit ile çapraz bağlanması, kitosanın amino gruplarında (-NH<sub>2</sub>) meydana gelir ve bu durum, amino gruplarının nitrojen atomları üzerindeki tek elektron çifti tarafından desteklenir. Amino gruplarındaki nitrojen atomları, glutaraldehidin karboksil karbonlarına nükleofilik saldırısı ile çapraz bağlı hidrojellerde su adsorblama bölgelerinde azalma olur. Bu nedenle çapraz bağlanmamış kitosan hidrojelinin, çapraz bağlanmış hidrojellerle karşılaştırıldığında zamanla daha fazla bir şişebildiğini; Akakuru ve Isiuku (2017) tarafından rapor edilmiştir. Bu bilgi ışığında; çapraz bağlayıcı miktarının artışı ile bu bölgelerin sayısı daha da azalacağından glutaraldehit miktarının artışı ile şişmenin azaltılması Şekil 4.3’de görülmektedir.

Kitosanın biyolojik sistemlerdeki birçok avantajına rağmen sadece düşük pH’larda hidrojellerin stabil kalmasından dolayı oral uygulamalardaki kullanımı yaygın değildir. Mutlaka kimyasal modifikasyon ile (konjugasyon, quaternizasyon vb.) bu sorunu çözmek gerekir. Çalışmada kimyasal olarak

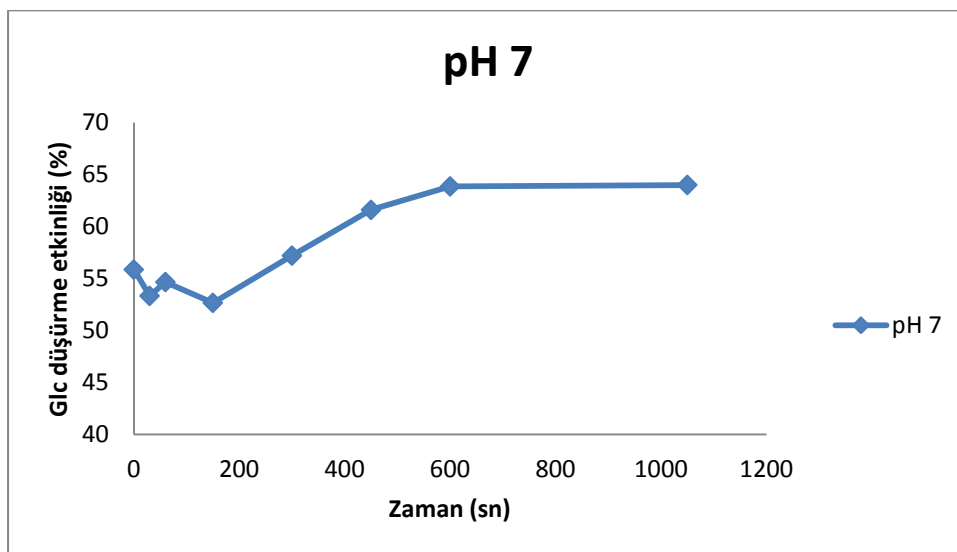
glutaraldehit ile hazırlanan hidrojellerin ilave bir yüzey kimyasal modifikasyonu olmadığı için kısa sürede parçalanarak tüm insülinin dışarı çıkmasına neden oldu. Bu durum da uygun bir hidrojel olmadığının deneysel kanıtıdır.

## 4.2. Akrilamid Tabanlı İnsulin Hidrojellerinin Hazırlanması Ve Karakterizasyonu

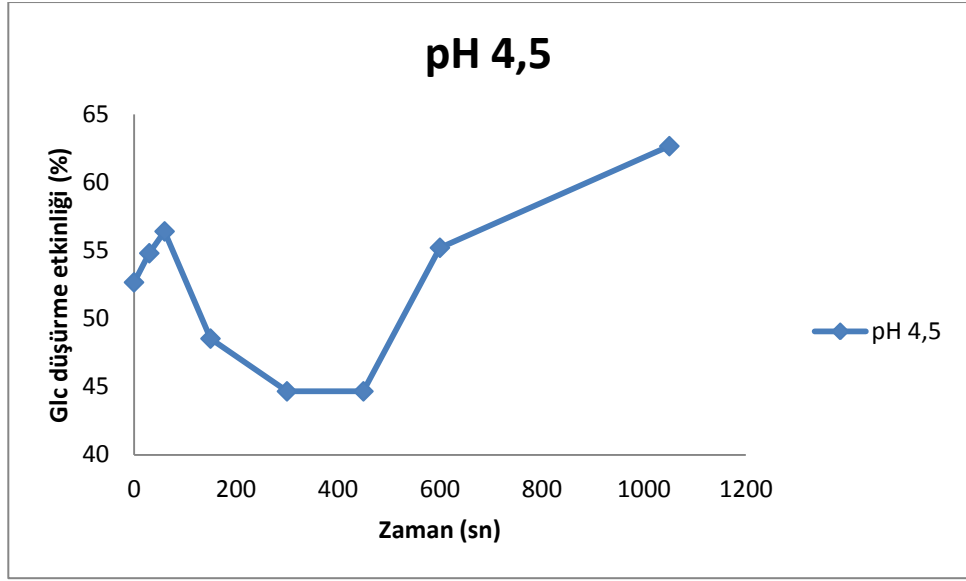
Üç farklı formülasyonda hazırlanan hidrojellere eş miktarda seyreltilmiş Humulin çözeltisinden eklendi. Humulin orta etkili insulin sınıfında bulunan sıvı formdaki ilaçtır. Seyreltilerek eklenen insulin çözeltisiyle hazırlanan hidrojellerden hazırlanma kısmında Formül 1 olarak ifade edilen 1g Aa + 10mg CMC + 10mg MBA hidrojel insulin ile birlikte hazırlandı. Yapılan çalışmalarda akrilat tabanlı hidrojellerde insulin varlığında hidrodinamik hacmin önemli olduğu bulunmuştur. Bu sebeple yüksek oranda insulin tutan hidrojinin kullanılabileceği Formül 1 yapısının insulin taşınımı için uygun olduğu literatür ile aynı yönde bulundu.

### 4.2.1. Zamana bağlı insulin hidrojinin glukoz etkinliğinin izlenmesi

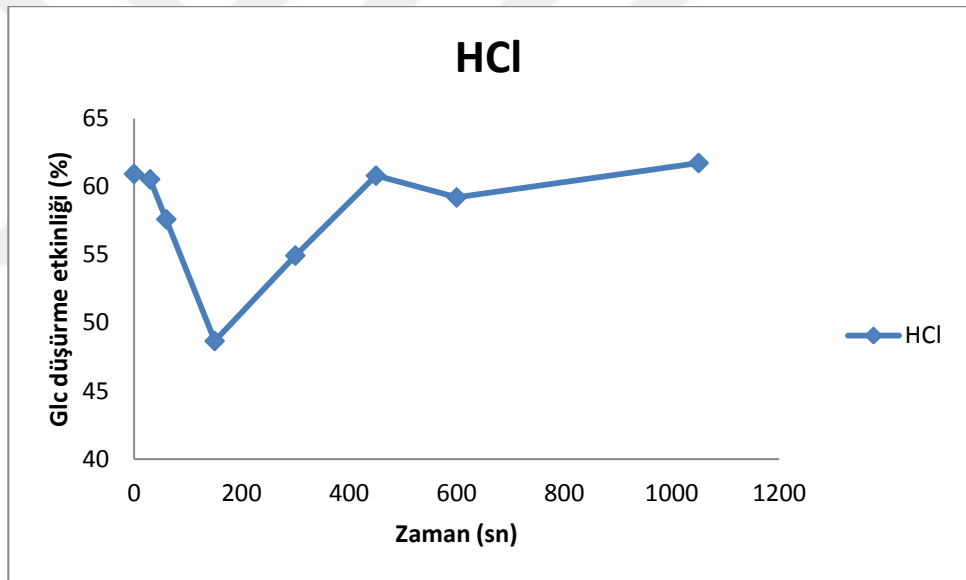
Glukoz düzeyini etkileyip etkilemediğini test etmek amacıyla insulin hidrojelleri glukoz içeren farklı pH ve derişik HCl ortamda farklı sürelerde (0''-1050'') bekletilerek test edildi.



Şekil 4.4 Aa tabanlı hidrojin pH 7'de Glc düşürme etkinliği



Şekil 4.5 Aa tabanlı hidrojelın pH 4,5’de Glc düşürme etkinliği.



Şekil 4.6 Aa tabanlı hidrojelın HCl ortamında Glc düşürme etkinliği.

Yapılan ölçüm sonuçları insülin hidrojelli ortamlarda olarak grafiğe aktarıldı. Her bir ortam için insülin hidrojelı içermeyen kontrol grubu ile çalışıldı. Yüzdeler başlangıçta ortamda bulunan 7,5 mM glukoz baz alınarak hesaplandı.

Bulunan sonuçlara göre hazırlanan insülin hidrojelleri tüm ortamlarda belli oranlarda insülin salınımı göstermiştir. HCl içeren ortamda insülinin fazla miktarda salınması, ince bağırsaktan dolaşıma geçen insülin miktarının

azalmasına neden olabilir. Bu nedenle asidik ortamda yüksek salınım gösteren hidrojellerin kan glukozunu düşürücü etkisi önemli ölçüde azalabilir.

## 5. GENEL DEĞERLENDİRME

Diyabet, gittikçe hasta sayısı artan ve ciddi yan komplikasyonları olan metabolik bir hastalıktır. Farklı tedavi yöntemleri (oral antidiyabetikler, inkretinmimetik ilaçlar, DPP-4 inhibitörleri, aerosol formda insülin ya da insülin enjeksiyonu vb.) mevcuttur. Her yöntemin kendi içinde avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. En yaygın kullanılan tedavi yöntemi insülin enjeksiyonudur. Ancak insülin enjeksiyonunun ağırlı olması, enfeksiyon olasılığının yüksek olması, her hasta için uygun olmaması ve alerjik reaksiyonların ortaya çıkması gibi yan etkileri bulunmaktadır. Bu sebeple yeni bir insülin uygulama tedavisinin geliştirilmesi gerekmektedir. Aerosol insülin uygulamasının öksürük, hipoglisemi, boğaz ağrısı gibi yan etkileri vardır.

Oral insülin terapileri son yıllarda yıldızı parlayan ve gelecek vaadeden bir yöntem olmuştur. Oral insülin uygulamalarında sıklıkla hidrojeller kullanılmaktadır. Hidrojeller doğal ya da sentetik monomerlerden hazırlanan, şişebilen, biyouyumlu, biyodegrade olan, istenilen boyutta ve partikül çapında oluşturulabilen ve hapsedilen biyomolekülü zamana bağlı kontrollü salma yeteneği olan biyomateryallerdir.

Daha önce yapılan oral hidrojel çalışmaları (Nur and Vasijevic, 2017) Çizelge 5.1'de vilmiştir. Bu tezin kapsamında farklı terapötik hidrojeller hazırlandı. Akrilamid tabanlı hazırlanan, CMC ile polimerize edilen hidrojinin, su tutma kapasitesi, farklı pH'larda dayanıklılığı ve farklı pH'larda insülin salınım etkinliği bakımından en iyi hidrojel olduğu görülmektedir. Alternatif olarak denenen akrilamid/CH hidrojinin her ne kadar su tutma kapasitesi yüksek bulunmuşsa da mekanik dayanıklılıklarının olmaması sebebiyle insülin ile hidrojel hazırlanamamıştır.

Çizelge 5.1 İnsülin için doğal polimer bazlı taşıyıcılar (Nur and Vasijevic, 2017).

Polimer	Doz (IU/kg)	Glc düşürme etkinliği (%)	Biyoyararlanım (%)
<b>Kitosan</b>	21	58	14,9
	50	29	NA
	100	33	NA
	50	44,9	4,4
	100	51,4	3,2
	100	40	3,5
<b>CH/dextran sülfat</b>	50	35	5,6
	100		3,4
<b>CH/aljinat</b>	50	40	6,8
	100		3,4
<b>Aljinat/dekstran poloksamer CH albumin</b>	50	40	13,2
<b>CH/HPMCP</b>	12,5	35	8,5
<b>Dekstran/Vit. B12</b>	20	70	29,4
<b>Hyaluronik asit</b>	50	40	NA

Kitosan /glutaraldehid hidrojelinde yapılan optimizasyon çalışmasıyla uygun karışım elde edildi ancak hidrojele insülin eklendiği anda polimerik jelde parçalanma gözlemlendi. Bu nedenle de oral kullanıma uygun olmadığı tespit edildi.

Hazırlanan chia tohumu/kitosan hidrojelinin su tutma kapasitesine bakıldığında, diğer hidrojellere kıyasla çok düşük olduğu bulundu. Bu nedenle insülin gibi (5,8 kDa ağırlığında, iki alt zincirli) yapının chia/kitosan yapısında hapsedilip kullanılmayacağı sonucuna varıldı.

Diyabet dünya için oldukça önemli bir sağlık problemidir. Farklı ilaç kombinasyonları ile tedavi mümkünse de yaygın tedavi yöntemi insülin enjeksiyonudur. İnsülin vcttaki karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesinde aktif rol oynayan polipeptit bir hormondur. Parenteral olarak kullanılır ve kullanım yöntemi hipoglisemi, bulantı, alerjik reaksiyonlar gibi hastanın yaşantısını olumsuz yönde etkileyen birçok duruma neden olmaktadır. Yeni geliştirilmeye çalışılan uygulamalardan biri de oral insülin kullanımıdır. Biyomateryallere hapsedilerin insülin GIS'de pH değişimine dirençli, zamana bağlı kontrollü salınan, bağırsakta kalma süresinin uzaması gibi özelliklere sahip olacaktır.

Bu tez çalışmasında biyoyumlu ve insülinin kontrollü salınımına olanak sağlayan hidrojelleri sentezlendi. Bu hidrojellerin su tutma ve salınım yapma özellikleri karşılaştırıldığında; çalışma kapsamında hazırlanan ve ilk kez yapılan akrilamid/CMC hidrojelinin, insülinin oral kullanımını için iyi bir alternatif olacağı bulundu.

## KAYNAKLAR

- Agnihotri, S.A. and Aminabhavi, T.M.**, 2006, Novel interpenetrating network chitosan-poly(ethylene oxide-g-acrylamide) hydrogel microspheres for the controlled release of capecitabine, *International Journal of Pharmaceutics*, 324(2):103-115pp.
- Aguiree, F., Brown, A., Cho, N.H., Dahlquist, G., Dodd, S., Dunning, T., Hirst, M., Hwang, C., Magliano, D., Patterson, C.**, 2013, *IDF Diabetes Atlas*, 6th Edition, <http://www.idf.org/diabetesatlas> (Erişim tarihi: 01 Temmuz 2018)
- Ahmed, E. M.**, 2015, Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review, *Journal of Advanced Research*, 6(2): 105-121pp.
- Akakuru, O.U. and Isiuku, B.O.**, 2017, Chitosan hydrogels and their glutaraldehyde-crosslinked counterparts as potential drug release and tissue engineering systems-synthesis, characterization, swelling kinetics and mechanism, *J Phys Chem Biophys*, 7(3): 256pp.
- Akar, E.**, 2012, Aktif Polimerlerin Hazırlanması Ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 65 s.
- Akhtar, M.F., Hanif M., Ranjha N. M.**, 2016, Methods of synthesis of hydrogels: A review, *Saudi Pharmaceutical Journal*, 24(5):554-559 pp.
- Akman, Ö., Altunay, F., Aşut, G., Bayraktar, T., Uçar, A. ve Toyran Al-Otaibi, N.**, 2010, Lipozomlar, Başkent Üniversitesi XII. Öğrenci Sempozyumu, Ankara.
- Alfredo, V., Gabriel, R., Luis, C., David, B.**, 2009, Physicochemical properties of a fibrous fraction from chia (*Salvia hispanica* L.), *LWT- Food Science and Technology*, 42(1):168-173pp.
- Assarsson, P.G., King, P.A., Yen, S.N.**, 1975, Disposable absorbent articles containing hydrogel composites having improved fluid absorption efficiencies and processes for preparation. US Patent 3901236A.
- Avachat, M.K., Dhamne, A.G.**, 2002, Oral controlled release drug delivery system with husk powder from *Lepidium Sativum* seeds, Patent No: WO 2002100438 A1 (English summary).
- Bahadur, S., Sahu, U.K., Sahu, D., Sahu, G., Roy, A.**, 2017, Review on natural gums and mucilage and their application as excipient, *Journal of Applied Pharmaceutical Research*, 5(4):13-21pp.

**KAYNAKLAR (devam)**

- Bahar, D.**, 2015, Süper Absorban Polimer Geliştirilmesi Ve Uygulamaları, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 69s.
- Bajpai, A. K. and Rajpoot, M.**, 2001, Release and diffusion of sulfamethoxazole through acrylamide-based hydrogel, *Journal of Applied Polymer Science*, 81(5): 1238-1247pp.
- Bajpai A.K., Giri, A.**, 2003, Water sorption behaviour of highly swelling (carboxy methylcellulose-g-polyacrylamide) hydrogels and release of potassium nitrate as agrochemical, *Carbohydrate Polymers*, 53(3): 271-279pp.
- Bani-Jaber, A. and Al-Ghazawi, M.**, 2005, Sustained release characteristics of tablets prepared with mixed matrix of sodium carragennan and chitosan: Effect of polymer weight ratio, dissolution media and drug type, *Drug Dev Ind Pharm.*, 31(3):241-247pp.
- Baveja, S.K., Ranga Rao, K.V. and Arora, J.**, 1988, Examination of natural gums and mucilages as sustaining materials in tablet dosage forms, , *Indian J. Pharm. Sci.*, 50:89–92 pp.
- Bhattarai, N., Gunn, J., Zhang, M.**, 2010, Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 62(1):83-99pp.
- Bhosale, R.R., Osmani, R.A.M., Moin, A.**, 2014, Natural gums and mucilages: A review on multifaceted excipients in pharmaceutical science and research, *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research* 6(4):2014-2015pp.
- Biswal, D.R., Singh, R.P.**, 2004, Characterisation of carboxymethyl cellulose and polyacrylamide graft copolymer, *Carbohydrate Polymers*, 57(4):379-387pp.
- Bonferoni, M.C., Rossi, S., Tamayob, M., Pedrazc, J.L., Dominguez-Gilb, A. and Caramella, C.**, 1993, On the employment of A-carrageenan in a matrix system. I. Sensitivity to dissolution medium and comparison with Na carboxymethylcellulose and xanthan gum, *Journal of Controlled Release*, 26(2):119-127pp.
- Borzacchiello, A., Ambrosio L.**, 2009, Structure-Property Relationships in Hydrogels, In: *Hydrogels*, Springer, Milano, 9-20pp

**KAYNAKLAR (devam)**

- Capitani, M.I., Spotorno, V., Nolasco, S.M., Tomás, M.C.,** Physicochemical and functional characterization of by-products from chia (*Salvia hispanica* L.) seeds of Argentina, *LWT- Food Science and Technology*, 45(1):94-102pp.
- Chandy, T. and Sharma C.P.,** 1993, Chitosan matrix for oral sustained delivery of ampicillin, *Biomaterials*, 14(12):939-944pp.
- Chaturvedi, K., Ganguly, K., Nadagouda, M.N., Aminabhavi, T.M.,** 2013, Polymeric hydrogels for oral insulin delivery, *Journal of Controlled Release*, 165:129–138pp.
- Chavda, H.V. and Patel, C.N.,** 2011, Effect of crosslinker concentration on characteristics of superporous hydrogel, 1(1):17-21pp.
- Chen, J. and Zhao Y.,** 2000, Relationship between water absorbency and reaction conditions in aqueous solution polymerization of polyacrylate superabsorbents, *Applied Polymer Science*, 75(6):808-814pp.
- Chen, J., Park, H., Park, K.,** 1999, Synthesis of superporous hydrogels: Hydrogels with fast swelling and superabsorbent properties, *Journal of Biomedical Materials Research*, 44(1): 53-62pp.
- Chern, C.S.,** 2006, Emulsion polymerization mechanisms and kinetics, *Polymer Science*, 31(5): 443-486pp.
- Coviello, T., Dentini, M., Rambone, G., et al.,** 1998, A novel co-crosslinked polysaccharide: studies for a controlled delivery matrix, *Controlled Release*, 55(1):57-66pp.
- Cui L., Jia, J., Guo, Y., Liu, Y., Zhu, P.,** 2014, Preparation and characterization of IPN hydrogels composed of chitosan and gelatin cross-linked by genipin, *Carbohydrate Polymers*, 99:31-38pp.
- Dadfar, S.M.M. and Kavooosi, G.,** 2014, Mechanical and water binding properties of carboxymethyl cellulose/multiwalled carbon nanotube nanocomposites, *Polymer Composites*, 36(1):145-152pp.
- Darwis, D., Hilmy, N., Hardiningsih, L., and Erlinda, T.,** 1993, poly (n-vinylpyrrolidone) hydrogels: 1 .Radiation polymerization and crosslinking Of N-vinylpyrrolidone, *Radiation Physics and Chemistry*, 42(4-6): 907-910pp.

**KAYNAKLAR (devam)**

- Das, N.**, 2013, Preparation methods and properties of hydrogel: a review, International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 5(3):112-117pp.
- Davis, N.E., Ding, S., Forster, R.E., Pinkas, D.M., Barron, A.E.**, 2010, Modular enzymatically crosslinked protein polymer hydrogels for in situ gelation, Biomaterials, 31(28):7288-7297pp.
- Demir, A. ve Seventekin, N.**, 2009, Kitin, kitosan ve genel kullanım alanları, Electronic Journal of Textile Technologies, 3(2):92-103 ss.
- Derman, S., Kızılbey, K., Mustafaeva Akdeste, Z.**, 2013, Polimerik nanopartiküller, Mühendislik ve Fen Bilimleri Dergisi, 31:107-120 s.
- Dragan, S.D.**, 2014, Design and applications of interpenetrating polymer network hydrogels. A review, Chemical Engineering Journal, 243:572-590pp.
- Ebara, M. et al.**, 2014, Smart Biomaterials, Springer Japan, 380 p.
- Ermiş, S.**, 2007, Terbinafinin Yarı Katı İlaç Şekilleri Üzerinde Çalışmalar, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Teknoloji Anabilimdalı, 183 s (yayımlanmamış).
- Esen, İ.**, Diyabetes Mellitus Komplikasyonları, <http://kisi.deu.edu.tr/ihsan.esen/diyabetes%20mellitus%20komplikasyonlar%20Copy.pdf> (Erişim tarihi: 8 Temmuz 2018).
- Fernandez, E., Lopez, D., Lopez-Cabarcos, E., Mijangosa, C.**, 2005, Viscoelastic and swelling properties of glucose oxidase loaded polyacrylamide hydrogels and the evaluation of their properties as glucose sensors, Polymer, 46(7):2211-2217 pp.
- Ferreira, L., Vidal, M. M. and Gila, M. H.**, 2000, Design of a drug-delivery system based on polyacrylamide hydrogels. evaluation of structural properties, Chem. Educator, 6, 100-103pp.
- Ferreira, N.N., Perez, T.A., Pedreiro, L.N., Prezotti, F.G., Boni, F.I., Cardoso, V.M.O., Venâncio, T., Gremião M.P.D.**, 2017, Novel pH-responsive hydrogel based on calcium alginate engineered by the previous formation of polyelectrolyte complexes (pecs) intended to vaginal administration, Drug Dev Ind Pharm., 43(10):1656-1668pp.

**KAYNAKLAR (devam)**

- Fua, S., Xub, C., Duc, C., Tiana, A., Zhanga, M.,** 2011, Encapsulation of C.I. Pigment blue 15:3 using a polymerizable dispersant via emulsion polymerization, *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, 384:68–74pp.
- Gacesa, P.,** 1988, Alginates, *Carbohydrate Polymers*, 8(3):161-182pp.
- Garner, C.M.,** 2000, The synthesis of a super absorbent polymer, *Modular Laboratory Program in Chemistry*, Baylor University, 739 p.
- Garner, J. and Park, K.,** 2016, *Types and Chemistry of Synthetic Hydrogels, Gels Handbook*, USA, 17-44pp.
- Gezgin, M.,** 2012, Vinilen Karbonat Homo Ve Kopolimerlerinin Kontrollü Polimerleşme Teknikleri İle Elde Edilmesi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, 57 s (yayımlanmamış).
- Goh, K.K., Matia-Merino, L., Chiang, J.H., Quek, R., Soh, S.J., Lentle, R.G.,** 2016, The physico-chemical properties of chia seed polysaccharide and its microgel dispersion rheology, 149:297-307pp.
- Gombotz, W.R., Wee, S.F.,** 1998, Protein release from alginate matrices, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 31(3): 267-285pp.
- Gowthamarajan, K., Kulkarni, G.T., Muthukumar, A., Mahadevan, N., Samanta, M.K., Suresh, B.,** 2002, Evaluation of fenugreek mucilage as gelling agent, *Int J Pharm Excip.*, 4(1): 16-19pp.
- Green, A., Sjolie, A.K., Eshoj, O.,** 1996, Trends in the epidemiology of IDDM during 1970-2020 in Fyn County, *Diabetes Care*, 19:801-806pp.
- Gulrez, S.K.H.; Al-Assaf, S.; Phillips, G.O.,** 2011, Hydrogels: Methods of Preparation, characterisation and application, *Progress in Molecular and Environmental Bioengineering—From Analysis and Modeling to Technology Applications*; InTech, Rijeka, Croatia, Chapter 5
- Hamidi, M., Azadi, A. and Rafiei, P.,** 2008, Hydrogel nanoparticles in drug delivery, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60(15): 1638-1649pp.
- Hasgöl, B.,** 2013, Karragenan katkılı yeni polimer/kil kompozit hidrojellerinin sentezi, karakterizasyonu ve potansiyel soğurum kapasitelerinin araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, 125 s (yayımlanmamış).

**KAYNAKLAR (devam)**

- Hennink, W.E., Nostrum, C.F. van**, 2002, Novel crosslinking methods to design hydrogels, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54(1):13-36pp.
- Hewapathirana N. and Page S.**, 2012, Diabetic microvascular complications – screening, diagnosis and prevention, *Clinical Focus Primary Care*, 6(3): 177–191pp.
- Hoare, T.R., Kohane, D.S.**, 2008, Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges, *Polymer*, 49 (8): 1993-2007pp.
- Işık, B.**, 2000, Swelling behavior of acrylamide-2-hydroxyethyl methacrylate hydrogels, *Turk J Chem*, 24:147–156pp.
- Shah, D.P.**, 2007, Evaluating mucilage from *Aloe barbadensis* Miller as a pharmaceutical excipient for sustained-release matrix tablets, *Pharmaceutical Technology* 31(11):90-98pp.
- Jani, G.K., Shah, D.P., Prajapatia, V.D., Jain, V.C.**, 2009, Gums and mucilages: Versatile excipients for pharmaceutical formulations, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4(5):308-322pp.
- Janssen, M., Mihov, G., Welting, T., Thies, J. and Emans, P.**, 2014, Drugs and polymers for delivery systems in oa joints: Clinical needs and opportunities, *Polymers*, 6(3):799-819pp.
- Kabiri, K., Zohuriaan-Mehr, M. J.**, 2008, Superabsorbent polymer materials: A review, *Iranian Polymer Journal*, 17(6): 451-477pp.
- Kahraman, A.**, 2007, Çeşitli Emülgatörler Kullanılarak Vinil Asetat-Ko-Bütül Akriolat Emülsiyon Kopolimerlerinin Sentezi, Karakterizasyonu, Koloidal Ve Termal Özelliklerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, 69 s.
- Kara, O.**, 2008, Kitosan, Akriolik Asit, Akrilamit, İtakonik Asit Ve Krotonik Asit Temelli Hidrojellerin Biyouyumluluklarının Belirlenmesi Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 90s (yayımlanmamış).
- Karadağ, E., Saraydın, D., Çetinkaya, S. and Güven, O.**, 1996, *In vitro* swelling studies and preliminary biocompatibility evaluation of acrylamide-based hydrogels, *Biomaterials*, 17(1):67-70pp.

**KAYNAKLAR (devam)**

- Khafagy, M.E., Iwamae, R. and Takeda-Morishita, M.,** 2015, Region-dependent role of cell-penetrating peptides in insulin absorption across the rat small intestinal, *AAPS J.*,17(6): 1427–1437pp.
- Khullar, P., Khar, R.K., Agrawal, S.R.,** 1998, Evaluation of guar gum in the preparation of sustained-release matrix tablets, *Drug Dev Ind Pharm.*, 24(11):1095-1099pp.
- Kim, S.J., Lee, C.K., Lee, Y.M., Kim S.I.,** 2003, Preparation and Characterization of Thermosensitive Poly(N-isopropylacrylamide)/Poly(ethylene oxide) SemiInterpenetrating Polymer Networks, *Applied Polymer Science*, 90: 3032–3036pp.
- Kondiah, P.P.D., Choonara, Y.E., Tomar, L.K., Tyagi, C., Kumar, P., Toit, L.C., Marimuthu, T., Modi, G. and Pillay, V.,** 2017, Development of a gastric absorptive, immediate responsive, oral protein-loaded versatile polymeric delivery system, *AAPS Pharm Sci Tech.*, 18(7):2479-2493pp.
- Kulkarni, G.T., Gowthamarajan, K., Dhobe, R.R., et al.,** 2005, Development of controlled release spheroids using natural polysaccharide as release modifier, *Drug Delivery*, 12(4):201-206pp.
- Kulkarni, G.T., Gowthamarajan, K., Rao, B.G., et al.,** 2002, Evaluation of binding property of *Plantago Ovata* & *Trigonella Foenum Gracecum* mucilage, *Indian Drugs*, 39(8): 422-425pp.
- Kumar, A., Lahiri, S.S., Singh, H.,** 2006, Development of PEGDMA: MAA based hydrogel microparticles for oral insulin delivery, *International Journal of Pharmaceutics*, 323:117–124pp.
- Kumbar, S.G., Kulkarni, A.R. and Aminabhavi, T.M.,** 2002, Crosslinked chitosan microspheres for encapsulation of diclofenac sodium: effect of crosslinking agent, *Microencapsulation*, 19(2):173-180pp.
- Lavik, E.B., Humayun, M.S.,** 2012, Drug delivery, *Retina*, 12: 734-745pp.
- Laxmi, R.J., Karthikeyan, R., Babu, P.S. and Babu N.R.V.V.,** 2012, Natural excipients a biocompatible drug delivery carriers - overview, *The Pharma Review*, 118-125pp.
- Li, W., Sun, B. and Wu, P.,** 2009, Study on hydrogen bonds of carboxymethyl cellulose sodium film with two-dimensional correlation infrared spectroscopy, *Carbohydrate Polymers*, 78(3):454-461pp.

**KAYNAKLAR (devam)**

- Li, X., Fu, M., Wu, J., Zhang, C., Deng, X., Dhinakar, A., Huang, W., Qian, H., Ge, L.**, 2017, pH-sensitive peptide hydrogel for glucose-responsive insulin delivery, *Acta Biomater.*, 51:294-303pp.
- Li, Y., Huang G., Zhang X., Li B., Chen, Y., Lu, T., Lu, T.J. and Xu, F.**, 2012, Magnetic Hydrogels and Their Potential Biomedical Applications, *Adv. Funct. Mater.*, 23(6): 660-672pp.
- Lim, Y.H., Kim, D., Lee, D.S.**, 1998, Drug releasing characteristics of thermo and pH-sensitive interpenetrating polymer networks based on poly(n-isopropylacrylamide), *Applied Polymer Science*, 64(13):2647-2655pp.
- Lim, H., Ooi, C.W., Tey, B.T., Chan, E.S.**, 2017, Controlled delivery of oral insulin aspart using pH-responsive alginate/kcarrageenan composite hydrogel beads, *Reactive and Functional Polymers*, 120:20–29pp.
- Lin, K. and Daniel, J.R.**, Structure of chia seed polysaccharide exudate, *Carbohydrate Polymers*, 23(1):13-18pp.
- Lopes, M., Simões, S., Veiga, F., Seiça, R., Ribeiro, A.**, 2015, Why most oral insulin formulations do not reach clinical trials, *Ther Deliv.*, 6(8):973-87pp,
- Mahinroosta, M., Farsangi, Z.J., Allahverdi, A., Shakoori, Z.**, 2018, Hydrogels a intelligent materials: A brief review of synthesis, properties and applications *Materials Today Chemistry* 8:42-55pp.
- Maitra, J., Shukla, V.K.**, 2014, Cross-linking in Hydrogels - A Review, *American Journal of Polymer Science*, 4(2): 25-31pp.
- Martínez-Ruvalcaba, A., Sánchez-Díaz, J.C., Becerra, F., Cruz-Barba, L.E., González-Álvarez, A.**, 2009, Swelling characterization and drug delivery kinetics of polyacrylamide-co-itaconic acid/chitosan hydrogels, *Polymer Letters*, 3(1): 25–32pp.
- Maurer, T. and Perrett, M.**, Insulin Interactions with the Insulin Receptor, <http://biology.kenyon.edu/BMB/jsmol2015/TMMPInsulinR/indexMP314.html>, (erişim tarihi: 18 Haziran 2018)
- Mirzaei B., E., Ramazani S.A., A., Shafiee, M. and Danaei, M.**, 2013, Studies on glutaraldehyde crosslinked chitosan hydrogel properties for drug delivery systems, *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 62(11):605-611pp.

### KAYNAKLAR (devam)

- Muñoz, L.A., Cobos, A., Diaz, O. and Aguilera, J.M.,** 2012, Chia seeds: Microstructure, mucilage extraction and hydration, *Journal of Food Engineering*, 108(1):216-224pp.
- Muñoz, L.A., Cobos, A., Diaz, O. And Aguilera, J.M.,** 2013, Chia seed (*Salvia hispanica*): An ancient grain and a new functional food, *Food Reviews International*, 29(4):394-408pp.
- Nakano, M., Nakamura, Y., Juni, K., et al.,** 1980, Sustained release of sulfamethizole from agar beads after oral administration to humans, *Chem Pharm Bull*, 28(10):2905-2908pp.
- Nayak, B.S., Nayak, U.K., Patro, Rout, K.B., et al.,** 2008, Design and evaluation of controlled release Bhara gum microcapsules of famotidine for oral use, *Research J. Pharm. and Tech.* 1(4): 433-437 pp.
- Nizam El-Din, H.M., Abd Alla, S.G., El-Naggar, A.W.M.,** 2010, Swelling and drug release properties of acrylamide/carboxymethyl cellulose networks formed by gamma irradiation, *Radiation Physics and Chemistry*, 79(6): 725-730 pp.
- Nur Raihan, M., Nadras, O., Zulkifl, A., Fauzi, R.,** 2013, The effects of acrylamide loading on the swelling capacity of superabsorbent polymer in different aqueous medium, *Advanced Materials Research*, 812:20-29 pp.
- Nur, M., Vasiljevic, T.,** 2017, Can natural polymers assist in delivering insulin orally?, *International Journal of Biological Macromolecules*, 103:889–901 pp.
- Odeku, O.A.,** 2005, Assessment of *Albizia zygia* gum as a binding agent in tablet formulations, *Acta. Pharm.*, 55(3):263-276 pp.
- Ofoefule, S.I., Chukwu, A., Anyakoha, N., Ebebe, I.M.,** 2001, Application of *abelmoschus esculentus* in solid dosage formulation 1 : Use as a binder for a poorly water soluble drug, *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 63(3):234-238 pp.
- Omidian, H. and Park K.,** 2008, Swelling agents and devices in oral drug delivery, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 18(2): 83-93pp.
- Özcan, Ş.** "Kronik Komplikasyonlar",  
[http://www.tdhd.org/dhd\\_kitap/13blm.pdf](http://www.tdhd.org/dhd_kitap/13blm.pdf) ( erişim tarihi: 15 Mayıs 2018).

**KAYNAKLAR (devam)**

- Pakdel, P.M., Peighambardoust, S.J.**, 2018, A review on acrylic based hydrogels and their applications in wastewater treatment, *Journal of Environmental Management*, 217:123-143 pp.
- Pande, P.P.**, 2017, Polymer Hydrogels and Their Applications, *International Journal of Materials Science*, 12(1):11-14 pp.
- Patel, G.C., Patel, M.M.**, 2009, Preliminary evaluation of sesbania seed gum mucilage as gelling agent, *International Journal of PharmTech Research*, 1(3):840-843 pp.
- Pawar, H.A.**, 2004, Isolation of seed gum from Cassia Tora and preliminary studies of its application as a binder for tablets, *Indian Drugs*, 41(8):465-468 pp.
- Payyappilly, S., Dhara, S., Chattopadhyay, S.**, 2013, Thermoresponsive biodegradable PEG-PCL-PEG based injectable hydrogel for pulsatile insulin delivery, *J Biomed Mater Res A*, 102(5):1500-1509 pp.
- Peppas, N. A. and Buri, A. P.**, Surface, interfacial and molecular aspects of polymer bioadhesion on soft tissues, 1985, *Journal of Controlled Release*, 2: 257-275pp.
- Peppas, N.A., Buri, P.A.**, 1985, Surface, interfacial and molecular aspects of polymer bioadhesion on soft tissues, *Journal of Controlled Release*, 2:257-275 pp.
- Peppas, N.A., Khare, A.R.**, 1993, Preparation, structure and diffusional behavior of hydrogels in controlled release, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 11(1-2): 1-35pp.
- Polymer Properties Database**, 2005, Solution Polymerization, <http://polymerdatabase.com/polymer%20chemistry/Solution%20Polymerization.html>, (Erişim tarihi: 14 Temmuz 2018).
- Rabilloud, T., Vaezzadeh, A.R., Potier, N., Lelong, C., Leize-Wagner, E., Chevallet, M.**, 2009, Power and limitations of electrophoretic separations in proteomics strategies, *Mass Spectrom Rev.*, 28(5): 816-43pp.
- Risbud, M.V. and Bhonde, R.R.**, 2000, Polyacrylamide-chitosan hydrogels: *in vitro* biocompatibility and sustained antibiotic release studies, *Drug Delivery*, 7(2): 69-75pp.

**KAYNAKLAR (devam)**

- Sadeghi, M. and Yarahmadi, M.**, 2011, Swelling kinetics study of hydrolyzed starch-poly acrylonitrile superabsorbent hydrogel with salt-sensitivity properties, *Asian Journal of Chemistry*, 23(12): 5225-5228pp.
- Sadeghi, M., Hanifpour, F., Taheri, R., Javadiand, H., Ghasemi, M.**, 2016, Comparison of using formaldehyde and carboxy methyl chitosan in preparation of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> superparamagnetic nanoparticles-chitosan hydrogel network: Sorption behavior toward bovine serum albumin, *Process Safety and Environmental Protection*, 102:119–128 pp.
- Saikia, C., Gogoi, P. and Maji, T.K.**, 2015, Chitosan: a promising biopolymer in drug delivery applications, *J Mol Genet Med*, 4:10 p.
- Salgado-Cruz, M., Calderón-Domínguez, G., Chanona-Pérez, J., Farrera-Rebollo, R.R., Méndez-Méndez, J.V., Díaz-Ramírez, M.**, 2013, Chia (*Salvia hispanica* L.) seed mucilage release characterisation. A microstructural and image analysis study, *Industrial Crops and Products*, 51:453-462 pp.
- Saraydin, D., Karadağ, E., Çetinkaya, S., Güven, O.**, 1995, Preparation of acrylamide/maleic acid hydrogels and their biocompatibility with some biochemical parameters of human serum, *Radiation Physics and Chemistry*, 46(4-6):1049-1052 pp.
- Saraydin, D., Karadağ, E., Güven O.**, 2006, Adsorptions of Some Heavy Metal Ions in Aqueous Solutions by Acrylamide/Maleic Acid Hydrogels, *Journal Separation Science and Technology*, 30 (17): 3287-3298pp.
- Satman, I., Ömer, B., Tütüncü, Y., Kalaca, S., Gedik, S., Dinççağ, N., Karşıdağ, K., Genç, S., Telci, A., Canbaz, B., Türker, F., Yılmaz, T., Çakir, B., Tuomilehto, J.**, 2013, TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults, *Eur J Epidemiol*, 28(2):169-180 pp.
- Seiyaku, F.**, 1989, Sustained-release dilazep hydrochloride tablets containing sodium alginate, Japanese Patent 01025721 (English summary).
- Sezer, S.**, 2011, Peg İle Stabilize Edilmiş Kollajen-Kitosan Hidrojellerin Biyomalzeme Olarak Geliştirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya ABD, 79 s.

**KAYNAKLAR (devam)**

- Sezgin, Z., Yüksel, N., Baykara, T.,** 2003, İlaç taşıyıcı sistemler olarak polimerik misellerin hazırlanması ve karakterizasyonu, Ecz. Fak. Derg., 32(2):125-142 s.
- Shahirdavarpanah, S.,** Antimikrobiyal Ajan Salan Hidrojel Bazlı Doku Geniştiricilerin Geliştirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Biyomühendislik Anabilim Dalı, Ankara, 93s (yayımlanmamış).
- Sharpe, L.A, Daily, A.M., Horava, S.D. and Peppas, N.A.,** 2014, Therapeutic applications of hydrogels in oral drug delivery, Expert Opin Drug Deliv., 11(6): 901–915 pp.
- Shen, X., Shamshina, J.L., Berton, P., Gurau, G., Rogers, R.D.,** 2015, Hydrogels based on cellulose and chitin: fabrication, properties, and applications, Green Chem., 18:53-75 pp.
- Shetye, S.P., Godbole, A., 2015, Bhilegaokar, S., Gajare, P.,** Hydrogels: Introduction, Preparation, Characterization and Applications, International Journal of Research Methodology, 1(1): 47-71pp.
- Shi, F., Zhong, M., Zhang, L., Liu, X. and Xie, X.,** 2017, Toughening mechanism of nanocomposite physical hydrogels fabricated by a single gel network with dual crosslinking-The roles of the dual crosslinking points, Chinese Journal of Polymer Science, 35(1):25-35pp.
- Singh, A., Sharma, P.K., Malviya, R.,** 2011, Release behavior of drugs from various natural gums and polymers, Polymers in Medicine, 41(4):73-80 pp.
- Singh, B., Sharma, A., Dhiman, A., Kumar, S.,** 2015, Mechanical, Mucoadhesive and Biocompatibility Behavior of Hydrogel Films: A Slow Anticancer Drug Delivery System, American Journal of Polymer Science and Technology, 1(1): 1-8pp.
- Sofia, S.J., Singh, A., Kaplan, D.L.,** 2007, Peroxidase-catalyzed crosslinking of functionalized polyaspartic acid polymers, Macromolecular Science, 39(10):1151-1181 pp.
- Sop, E.S.,** 2013, Doku Geniştirme Amaçlı Hidrojel Sentezi, Karakterizasyonu Ve Şişme Kinetiği, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı, 110 s.
- Sönmez, S., Özden, Ö.,** 2016, Karboksi Metil Selüloz (CMC) Kullanılarak Kaplanmış Kartonların Baskılarında Ultraviyole (UV) Mürekkep Kullanımı, Basım Akademi Dergisi, 1(1):39-46 s.

**KAYNAKLAR (devam)**

- Sözmen, N.N.**, 2008, Biyomedikal Uygulamalarında Akıllı Polimer Kullanılması Ve Karakterizasyon Yönteminin Kuartz Kristal Mikro Dengeleyici Sistemler İle Geliştirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Başkent Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 94 s (yayımlanmamış).
- Sunghongjeen, S., Pitaksuteepong, T., Somsiri, A., et al.**, 1999, Studies on pectins as potential hydrogel matrices for controlled release drug delivery, *Drug Dev Ind Pharm.* 25(12):1271-1276 pp.
- Sümerli, K.**, 2012, Diyabet Tedavisi Gören Hastaların Hastalık Ve Tedavileri Hakkındaki Bilgi Düzeylerinin Değerlendirilmesi, Bitirme Ödevi, Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, 76 s (yayımlanmamış).
- T.C. Millî Eğitim Bakanlığı**, 2006, Polimerlerin Fiziksel Özellikleri 2, Meslekî Eğitim Ve Öğretim Sisteminin Güçlendirilmesi Projesi, Ankara, 77s.
- T.C. Millî Eğitim Bakanlığı**, 2012, Kimya Teknolojisi Kimyasal Reaksiyonlarla Polimer Sentezi Ankara, 24 s.
- Taleb, M.F. A.**, 2013, Radiation synthesis of multifunctional polymeric hydrogels for oral delivery of insulin, *International Journal of Biological Macromolecules*, 62:341–347 pp.
- Tan, N.**, 2008, Kitosan-Poli(Akrilik Asit)-Poli(Akrilamit) İçeren IPN Tipi Hidrojellerin Şişme Davranışları ve Yara İyileşmesine Etkisinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 17s (yayımlanmamış).
- Tanaka, T.**, 1985, Phase transition in polymer gels, *Sci. Am.*, 7: 110-112pp.
- Teixeira, L.S., Feijen, J., van Blitterswijk, C.A., Dijkstra, P.J., Karperien, M.**, 2012, Enzyme-catalyzed crosslinkable hydrogels: Emerging strategies for tissue engineering, *Biomaterials*, 33(5):1281-1290 pp.
- Tığcı Y.**, 2008, Laminasyon Amaçlı Kullanılan Emülsiyon Polimerlerinin Sentezi Ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, 103 s (yayımlanmamış).
- Timilsena, Y.P., Adhikari, R., Kasapis, S., Adhikari, B.**, 2016, Molecular and functional characteristics of purified gum from Australian chia seeds, *Carbohydrate Polymers*, 136: 128-136 pp.

**KAYNAKLAR (devam)**

- Timilsena, Y.P., Wang, B., Adhikari, R., Adhikari, B.,** 2016, Preparation and characterization of chia seed protein isolate–chia seed gum complex coacervates, *Food Hydrocolloids*, 52:554-563 pp.
- Turgut, F.,** 2014, Diyabetik Nefropati: Patogenezde Yeni Görüşler Ve Tedavide Yeni Hedefler, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji BD, Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi.
- Tüylek, Z.,** 2017, İlaç Taşıyıcı Sistemler ve Nanoteknolojik Etkileşim, *Bozok Tıp Derg*, 7(3):89-98 ss.
- Ullah, F., Othman, M.B.H., Javed, F., Ahmad, Z., Akil, H. Md.,** Classification, processing and application of hydrogels: A review, 2015, *Materials Sciences and Engineering: C*, 57:414-443pp.
- Ullah, R., Nadeem, M., Khalique, A., Imran, M., Mehmood, S., Javid, A., Hussain, J.,** 2016, Nutritional and therapeutic perspectives of Chia (*Salvia hispanica L.*): a review, *J Food Sci Technol.*, 53(4):1750-1758 pp.
- Vakili, M., Rafatullah, M., Ibrahim, M.H., Abdullah, A.Z., Salamatinia, B. and Gholami, Z.,** 2016, Preparation of chitosan beads for the adsorption of reactive blue 4 from aqueous solutions, *Iranica Journal of Energy and Environment*, 7(2): 124-128 pp.
- Varaprasad, K., Narayana Reddy, N., Mithil Kumar, N., Vimala, K., Ravindra, S., and Mohana Raju, K.,** 2010, Poly(acrylamide-chitosan) Hydrogels: Interaction with Surfactants, *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 59(12):981-993 pp.
- Varshosaz, J. and Falamarzian, M.,** 2001, Drug diffusion mechanism through pH-sensitive hydrophobic/polyelectrolyte hydrogel membranes, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 51(3):235-240 pp.
- Vazquez-Ovando, A., Rosado-Rubio, G., Chel-Guerrero, L., Betancur-Ancona, D.,** 2009, Physicochemical properties of a fibrous fraction from chia (*Salvia hispanica L.*), *LWT- Food Science and Technology*, 42(1):168-173 pp.
- Vinik, A.,** 2006, Diabetic neuropathies: New treatment modalities, *Diabetic Microvasc Compl Today*, 3:23-26 pp.
- Vivaldo-Lima, E., Wood, P.E. and Hamielec, A.E.,** 1997, An updated review on suspension polymerization, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 36(4): 939–965 pp.

**KAYNAKLAR (devam)**

- Wach, R.A., Mitomo, H., Yoshii, F., Kume, T.,** 2002, Hydrogel of radiation-induced cross-linked hydroxypropylcellulose, *Macromolecular Materials and Engineering*, 287(4):285-295 pp.
- Wan, K.S, Bae, Y.H., Okano, T.,** 1992, Hydrogels: Swelling, drug loading, and release, *Pharmaceutical Research*, 9(3):283-290 pp.
- Wang, T. and Gunasekaran S.,** 2006, State of water in chitosan–PVA hydrogel, *Applied Polymer Science*, 101(5): 3227-3232 pp.
- Wasikiewicz, J.M., Mitomo, H., Nagasawa, N., Yagi, T., Tamada, M., Yoshii, F.,** 2006, Radiation Crosslinking of Biodegradable Carboxymethylchitin and Carboxymethylchitosan, *Applied Polymer Science*, 102(1):758-767 pp.
- Wichterle, O. and Lim, D.,** 1960, Hydrophilic gels for biological use, *Nature*, 185: 117-118pp.
- Wonga, C.Y., Al-Salamia, H., Dassa, C.R.,** 2018, Microparticles, microcapsules and microspheres: A review of recent developments and prospects for oral delivery of insulin, *International Journal of Pharmaceutics*, 537:223–244 pp.
- Woods, R.J. and Pikaev, A.K.,** 1994, *Applied Radiation Chemistry: Radiation Processing*; Wiley, New York, 535 p.
- World Health Organization,** The top ten causes of death <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/#> (Erişim tarihi: 01.07.2018).
- Xu, W., Ling, P. and Zhang, T.,** 2013, Polymeric micelles, a promising drug delivery system to enhance bioavailability of poorly water-soluble drugs, *Journal of Drug Delivery*, 2013:15 pp.
- Yahia, L.H., Chirani, N., Gritsch, L., et al.,** 2015, History and applications of hydrogels, *J Biomedical Sci.*, 4: 2p.
- Yang, T.,** 2012, Mechanical and swelling properties of hydrogels Doctoral thesis, KTH Royal Institute of Technology, Stockholm, 67p.
- Zhao, W., Jin, X., Cong, Y., Liud, Y. and Fue, J.,** 2012, Degradable natural polymer hydrogels for articular cartilage tissue engineering, *Chemical Technology and Biotechnology*, 88(3):327-339 pp.

## ÖZGEÇMİŞ

### KİŞİSEL BİLGİLER

---

- **İsim:** Pelin PEKER
- **Doğum Yeri:** Bilecik
- **Doğum Tarihi:** 05.02.1991
- **Uyruğu:** TC
- **Medeni Durumu:** Bekar
- **Sürücü Belgesi:** B
- **E-posta:** [plnpkrr@gmail.com](mailto:plnpkrr@gmail.com)
- **Telefon:** 05053107953

### ÖĞRENİM DURUMU

---

- Bilecik Anadolu Lisesi - 2005
- Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyokimya Bölümü – 2009
- Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyokimya ABD – 2015

### YABANCI DİL VE DÜZEYİ

---

- İngilizce - İleri
- Almanca - Başlangıç

### BİLGİSAYAR BECERİLERİ

---

- Microsoft Office
- OpenOffice
- Minitab

### KURS VE SERTİFİKALAR

---

- Kanser Biyolojisi ve Genetiği Sempozyumu
- 2. Kök Hücre Sempozyumu

### YETKİNLİKLER

---

- Ar-Ge Çalışmaları
- Enzim izolasyonu ve karakterizasyonu
- Biyoteknolojik ürün üretimi ve kontrolü
- İlaç taşıma sistemleri hazırlaması
- GC/MS, HPLC, Spektrofotometre
- TÜBİTAK Ulusal Bilim Proje Yarışması Biyoloji Dalında Proje Danışmanı (2016) - Farklı pH Dayanıklılığında Akrilamid Tabanlı İnsulin Hidrojellerinin Hazırlanması, Karakterizasyonu ve Kullanımının Test Edilmesi

