

**PU BAZLI HİDROFOBİK VE HİDROFİLİK MEMBRANLARIN
DCF- Na GEÇİRGENLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Ayten AKDOĞAN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
(KİMYA)**

93678

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

EYLÜL, 2000

ANKARA

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

AYTEN AKDOĞAN tarafından hazırlanan PU BAZLI HİDROFOBİK VE HİDROFİLİK MEMRANLARIN DCF-Na GEÇİRGENLİKLERİNİN İNCELENMESİ adlı bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak uygun olduğunu onaylarım

Doç. Dr. MEHLİKA PULAT

Tez Yöneticisi

Mehlika Pulat

Bu çalışma ,jürimiz tarafından Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Serpil Aksoy *Serpil Aksoy*

Üye : Prof. Dr. Menemşe Gümüşderelioğlu *Menemşe Gümüşderelioğlu*

Üye : Doç. Dr. Mehlika Pulat *Mehlika Pulat*

Üye : _____

Üye : _____

Bu tez, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygundur.

Kpmm

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	iii
TEŞEKKÜR.....	v
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Polimerler ve Sınıflandırma.....	3
2.1.1. Molekül ağırlığına göre.....	3
2.1.2. Doğada bulunup bulunmamasına göre.....	3
2.1.3. Organik veya inorganik olmalarına göre.....	4
2.1.4. Zincirin kimyasal yapısına göre.....	4
2.1.5. Zincir yapısına göre.....	5
2.1.6. Isıcıya ve çözücüye karşı gösterdiği davranışa göre	5
2.1.7. Sentezlenme tepkimesine göre.....	5
2.2. Biyomateryaller.....	9
2.2.1. Biyomateryallerin genel özellikleri.....	9
2.2.2. Biyomateryallerin temel yapı malzemeleri.....	10
2.2.3. Biyomateryallerin kullanım alanları.....	10
2.2.4. Biyomateryallerin seçimi.....	11
2.3. Polimerik Membranlar.....	12
2.3.1. Polimerik membranların üretim teknikleri.....	13
2.3.2. Polimerik membranların kullanım alanları.....	14
2.3.3. Membranlarda difüzyon ve geçirgenlik.....	18
2.4. Kontrollü İlaç Salım Sistemleri.....	20
2.4.1. Sınıflandırılmaları.....	24
2.5. Poliüretanlar.....	28

2.5.1. Poliüretan kimyası.....	29
2.5.2. Poliüretanların özellikleri ve türleri.....	31
2.5.3. Poliüretanların genel kullanım alanları.....	32
2.5.4. Biyomateryal olarak PU.....	33
2.6. Akrilik Asit	35
2.7. Akrilamid.....	36
2.8. İtakonik Asit.....	36
2.9. Krotonik Asit.....	37
2.10. Diklofenak Sodyum.....	37
2.11. Mikrobiyal Özellikler.....	39
2.11.1. <i>Escherichia coli</i>	39
2.11.2. <i>Staphylococcus aureus</i>	40
3. DENEYSEL KISIM.....	41
3.1. Kullanılan Kimyasal Malzemeler ve Cihazlar.....	41
3.2. PU Membranların Hazırlanması.....	42
3.3. PU-PAA Membranların Hazırlanması.....	42
3.4. PU-PAAm Membranların Hazırlanması.....	42
3.5. PU-PIA Membranların Hazırlanması.....	43
3.6. PU-PCA Membranların Hazırlanması.....	43
3.7. Membranların Kalınlıkların Ölçülmesi.....	44
3.8. Membranların Şişme Deneyleri.....	44
3.9. DCF-Na Kalibrasyon Doğrusu Eldesi.....	44
3.10. Difüzyon Deneyleri.....	45
3.11. Membranların FTIR Analizleri.....	46
3.12. Membranların SEM İncelenmeleri.....	46
3.13. Mikrobiyal Çalışmalar.....	46
4. DENEYSEL VERİLER VE TARTIŞMA.....	48
4.1. Membranların Kalınlık Değerleri.....	48
4.2. Membranların Şişme Değerleri.....	49
4.3. DFC-Na'nın UV Spektrum Deney Sonuçları.....	49

4.4. Difüzyon Deney Sonuçları.....	52
4.5. FTIR Analizleri.....	57
4.6. SEM Analizleri.....	58
4.7. Mikrobiyal Deney Sonuçları.....	61
5.SONUÇLAR.....	63
KAYNAKLAR.....	65
ÖZGEÇMİŞ.....	69



**PU BAZLI HİDROFOBİK VE HİDROFİLİK MEMBRANLARIN DCF-Na
GEÇİRGENLİKLERİNİN İNCELENMESİ**
(Yüksek Lisans Tezi)

Ayten AKDOĞAN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Eylül 2000

ÖZET

Sunulan çalışmada çözücü döküm yöntemiyle 13 ayrı tip membran hazırlanmıştır. Hidrofobik özelliğe sahip olan poliüretan (PU) polimerine hidrofilik akrilik asit (AA), akrilamid (AAm), itakonik asit (IA) ve krotonik asit (CA) monomerlerin katılmasıyla membranların hidrofilik özelliğe sahip olması sağlanmıştır. Hazırlanan bu membranların ilaç difüzyonlarının yüzey ve yapı özelliklerine bağlı olarak nasıl değiştiğinin incelenmesi araştırmanın temel amacıdır.

Hazırlanan membranların diklofenak sodyum (DCF-Na) geçirgenliği 37 °C de 10 saat süreyle incelenmiş ve hidrofilik grupların artması ile geçirgenliğin arttığı saptanmıştır. En yüksek geçirgenlik değerine (CA)₃ membranı için ulaşılmıştır. Bu membranların şişme değerleri ölçülmüş, şişme değerlerinin geçirgenlik değerlerine etkisi araştırılmıştır. En yüksek şişme değeri (AA)₃ membranı için % 54.3 olarak belirlenmiştir. Yapısal özelliklerinin saptanması amacıyla FTIR spektrumları alınmış ve tüm spektrumlarda ortak olarak PU moleküllerine bağlı bandlar gözlemlenmiştir. Membranların SEM fotoğrafları yüzey özelliklerinin belirlenmesine yardımcı olmuştur. Bu fotoğraflardan, en yüksek şişme değerine sahip olan (AA)₃ membranın çok gözenekli bir yapıya

sahip olduğu gözlenmiştir. Üretilen membranların mikrobiyal özellikleri *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus* bakterilerinin yüzeye yapışmaları incelenerek araştırılmış, tüm membranlara bakteri yapışmasının kontrol ortamına göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

Bilim kodu : 405.04.02

Anahtar kelimeler : PU, AAm, AA, IA, CA, membran, ilaç difüzyonu, diklofenak sodyum, SEM.

Sayfa Adedi : 69

Tez Yöneticisi : Doç. Dr. Mehlika Pulat



**THE INVESTIGATION OF DCF-Na PERMEABILITIES THROUGH THE
HYDROPHILIC AND HYDROPHOBIC PU MEMBRANES**

(M.Sc. Thesis)

Ayten AKDOĞAN

GAZI UNIVERSITY

INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY

September 2000

ABSTRACT

In the study presented, 13 different type of membranes were prepared with the solving casting method. A series of hydrophilic membranes were obtained by adding hydrophilic acrylamid (AAm), acrylic acid (AA), itaconic acid (IA) and crotonic acid (CA) monomers into the polyurethane (PU) polymers which is in hydrophobic character. The basic aim of this research is to study the dependence of drug diffusion to the surface and structural characteristics of the membranes prepared.

The diclofenac sodium (DCF-Na) diffusion to the membranes prepared was examined at 37°C for a period of time of 10 hours and it was determined that when the hydrophilic groups increase the diffusion also increases. The highest permeation value was reached for the (CA)₃ membrane. The swelling values for these membranes were measured and the effect of swelling to the permeation were studied. The highest swelling value is determined as 54.3 % for (AA)₃ membrane. FTIR spectra are taken to determine the structural characteristics and the bonds related with PU molecules were observed in all spectra. The SEM photographs of membranes were also taken to determine

the surface characteristics from these photographs, the (AA)₃ membrane which has the highest swelling value was observed as having the most porous structure. The microbiological characteristics of the membranes were studied by adhesion of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* bacterias to the surface. It was determined that the adhesion of the bacterias were lower than the control media.

Science code : 405.04.02

Key Words : PU, AAm, AA, IA, CA, membrane, drug diffusion, diclofenac sodium, SEM.

Page number : 69

Adviser : Doç. Dr. Mehlika Pulat



TEŞEKKÜR

Çalışmalarımın her aşamasında bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, aydınlatıcı değerlendirmeleri ve yakın ilgisiyle beni sürekli destekleyen çok değerli hocam Dr. Doç. Mehlika PULAT'a Őükranlarımı sunarım.

Ayrıca her koşul ve ortamda olduğu gibi bu çalışmamda da hep yanımda olan sevgili annem ve babama içten teőekkürü bir borç bilirim.



ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Biyomateryal türleri ve tıbbi uygulamaları.....	10
Çizelge 2.2. Kontrollü salım yapan sistemlerin sınıflandırılması.....	25
Çizelge 2.3. PU sistemlerinde görülen farklı hidrojen bağlanma şekilleri.....	30
Çizelge 2.4. PU türleri.....	32
Çizelge 2.5. PU' ların bazı kullanım alanları.....	33
Çizelge 2.6. Ticari biyomedikal PU'lar.....	35
Çizelge 3.1. Membranların kodları ve hazırlanma yöntemleri.....	43
Çizelge 4.1. Membranların ortalama kalınlık ve şişme değerleri.....	48
Çizelge 4.2. Kalibrasyon doğrusu aracılığıyla her bir t için belirlenen C'' (µg/MI) değerleri.....	52
Çizelge 4.3. Membranların her bir t için hesaplanan C'' / C' değerleri.....	53
Çizelge 4.4. Membranların eğim, R, D, kalınlık ve P değerleri.....	56
Çizelge 4.5. Bir saat sonunda membranlar üzerine yapışmış olan <i>S.aureus</i> sayıları.....	62
Çizelge 4.6. Bir saat sonunda membranlar üzerine yapışmış olan <i>E.coli</i> sayıları.....	62

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Biyomateryallerin su etkileşim ve mekanik özelliklerinin değişimi.....	12
Şekil 2.2. Membranlarda difüzyon sırasındaki derişim profili.....	19
Şekil 2.3. İlaç-plazma konsantrasyonun zamanla değişimi.....	21
Şekil 2.4. Difüzyon kontrollu membran sistemlerin şematik görünümü.....	26
Şekil 2.5. Difüzyon kontrollu matriks sistemlerin şematik görünümü.....	28
Şekil 3.1. Difüzyon deney düzeneği.....	45
Şekil 4.1. DFC-Na'nın UV/Visible spektrumu.....	50
Şekil 4.2. DFC-Na'nın kalibrasyon doğrusu.....	51
Şekil 4.3. $C''/ C' - t$ değişimi.....	54
Şekil 4.4. PU membranın FTIR spektrumu.....	57
Şekil 4.5. PU membranın SEM fotoğrafı.....	59
Şekil 4.6. (AA) ₃ membranın SEM fotoğrafı.....	59
Şekil 4.7. (AAm) ₃ membranın SEM fotoğrafı.....	60
Şekil 4.8. (IA) ₃ membranın SEM fotoğrafı.....	60
Şekil 4.9. (CA) ₃ membranın SEM fotoğrafı.....	61

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler ve Kısaltmalar	Açıklama
AAm	Akrilamid
AA	Akrilik asit
CA	Krotonik asit
DFC-Na	Sodyum diklo fenak
<i>E.coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
IA	İtakonik asit
PU	Poliüretan
<i>S.aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
PVC	Polivinilklorür
PE	Polietilen
k_d	Parçalanma hız sabiti
k_i	Başlama tepkimesi hız sabiti
k_{tc}	Kombinasyonla sonlanma hız sabiti
k_{td}	Disproporsiyonasyonla sonlanma hız sabiti
J	Madde akısı
D	Difüzlener madde difüzyon katsayısı
C	Madde derişimi
X	Boyut, membran kalınlığı
t	Difüzyon süresi
P	Geçirgenlik katsayısı
C'	Başlangıç derişimi
C''	Belli bir t süresi sonunda sağ bölmedeki ilaç derişimi

A	Membran yüzey alanı
V	Yarı bölmede sıvı hacmi
MHB	Müller Hinton Broth
MHA	Müller Hinton Agar
UV	Görünür spektrofotometre
W ₀	Şişirilmemiş membran kütlesi
W	Şişirilmiş membran kütlesi



1. GİRİŞ

Biyolojik çevreyle temas halinde kullanılan materyaller “biyomateryaller” olarak adlandırılır. Yapı malzemeleri çok çeşitli olan biyomateryaller, başlıca, polimerler, metaller, seramikler, karbonlar ve doğal dokulardan üretilirler.

Biyomateryallerin en önemli grubu, polimerlerden üretilen “polimerik biyomateryaller”dir. Tıpta çok geniş bir kullanım alanına sahip olan polimerik biyomateryallerin uygulamalarına, birkaç çarpıcı örnek olarak protezler, kontrollü ilaç salım sistemleri ve çeşitli implantlar verilebilir.

Bu çalışma kontrollü ilaç salım sistemleriyle ilgilidir. Alışlagelmiş ilaç şekillerinin ortaya çıkardığı bazı sorunları çözümlenmek ve yetersizliklerini gidermek amacıyla yapılan araştırmaların ürünü olan bu sistemler yaklaşık 20 yıllık bir geçmişe sahiptir. Bugüne kadar bir çok üretim patenti alınmış olmasına karşın kontrollü ilaç salım sistemler alanındaki çalışmalar henüz gelişme sürecini tamamlamış değildir ve ilaç teknolojisiyle ileriye yönelik bir çok beklentiye yanıt verebilecek potansiyel bir umut kaynağıdır.

Genelde ilaçlar günde belirli aralıklarla hasta tarafından tablet şeklinde ağızdan alınma (oral kullanım) veya enjeksiyon şeklinde kullanılır. Başlangıçta oluşan yüksek plazma konsantrasyonları, sistemin hedeflenen kısmında ya da çevresinde istenmeyen yan etkilere neden olur. Zamanla bozunma, eliminasyon gibi doğal prosesler sonucu, konsantrasyon etkin düzeyin altına düşer. Oysa ideal kontrollü ilaç salım sistemlerinde, ilacın kandaki konsantrasyonu belli bir zaman periyodunda sabit kalarak büyük bir kısmının etkin olarak kullanımı mümkün olmaktadır.

Bu çalışmada hidrofobik karakterli poliüretan (PU) ve hidrofilik karakterli itakonik asit (IA), krotonik asit (CA), akrilik asit (AA), akrilamid (AAm) karışımlarından membranlar hazırlanarak; bu membranların salım davranışlarının, model ilaç olarak seçilen diklofenak sodyum (DFC-Na) etken

maddesi ile incelenmesi amaçlanmıştır. Salım davranışlarını membranların bulk ve yüzey özellikleri ile açıklayabilmek için taramalı elektron mikroskobu (SEM) kullanılarak yüzey özellikleri incelenmiş, ayrıca kalınlık, % şişme ve FTIR spektrum yorumları ile karakterizasyonları gerçekleştirilmiştir. Araştırmanın en son bölümünde ise seçilen *Escherichia coli* (*E.coli*) ve *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) mikroorganizmaları ile membranların mikrobiyal özellikleri incelenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

Bu bölümde yapılan çalışma ile ilgili teorik bilgiler alt başlıklar halinde sunulmuştur.

2.1. Polimer ve Sınıflandırılmaları

Polimerler uygun şartlarda farklı birimlerle birleşerek, büyük moleküller oluşturulmasına yatkın fonksiyonel grupları bulunan basit moleküllerin reaksiyonu ile oluşan bileşikler olarak tanımlanırlar [1]. Bir polimerin çok sayıda tekrarlanan en basit molekülüne "monomer" denilir. Bir bileşiğin monomer olabilmesi için iki veya daha fazla fonksiyonlu grup içermesi gerekir [2]. Polimerlerin sınıflandırılmaları çeşitli özelliklere göre yapılabilir[3].

2.1.1. Molekül ağırlığına göre

Polimer moleküllerinde yer alan monomer sayısı, iki ile sonsuz arasında değişebilmektedir. Bu sayının az olduğu çok küçük molekül ağırlıklı polimerlere " oligomerler", çok fazla olduğu büyük molekül ağırlıklı polimerlere ise "makromoleküller" denilir. Bir polimerin yeterli fiziksel özelliklere sahip olabilmesi için, molekül ağırlığının 10^4 den daha fazla olması istenir.

2.1.2. Doğada bulunup bulunmamasına göre

Doğada bulunan polimerlere " doğal polimerler", sentetik olarak elde edilen polimerlere "yapay polimerler" denilir. Doğal polimerlere selüloz, nişasta, protein, ipek, yün, yapay polimerlere ise endüstride üretilen polivinilklorür (PVC), polietilen (PE) gibi binlerce örnek verilebilir. Yapay ve doğal polimerler arasındaki fark, doğal polimerlerde polimer zincirlerinin hepsinin aynı uzunlukta olmasıdır. Yapay polimerlerde ise, zincir büyüklükleri birbirlerinden farklıdır.

2.1.3. Organik veya inorganik olmalarına göre

Organik polimerlerde ana zincirde karbon atomu bulunur. İnorganik polimerlerde ise C atomu yerine silisyum, germanyum, bor, fosfor gibi IIIA-VIA grubu elementleri yer alır. Son yıllarda ana zincirde silisyum kullanılan silikon polimerlerinin çeşitli biyotıp uygulamalarda kullanıldığı bilinmektedir.

2.1.4. Zincirin kimyasal yapısına göre

Tek bir monomerden oluşan polimerlere "homopolimer", iki tür monomerden (A,B) oluşan polimerlere "kopolimerler" denilir. Kopolimerler kendi aralarında:

1. Ardışık (sıralı)	-A-B-A-B-A-B-A-B-
2. Blok	-A-A-A-A-B-B-B-B-B-B-
3. Gelişigüzel	-A-B-A-A-B-B-B-A-A-B-A
4. Aşı (graft)	-A-A-A-A-A-A-A-A- B B B B

olarak dörde ayrılırlar.

2.1.5. Zincir yapısına göre

Polimerler zincir yapısına göre

- | | |
|---------------------------|--|
| 1. Düz (doğrusal, lineer) | -A-A-A-A-A-A-A- |
| 2. Dallanmış | -A-A-A-A-A-A-A-

A A |
| 3. Çapraz bağlı | -A-A-A-A-A-A-A-A-

B B

-A-A-A-A-A-A-A-A- |

olmak üzere üçe ayrılır.

2.1.6. Isıya ve çözücüye karşı gösterdiği davranışa göre

"Termoplastikler " ısı ve basınç altında yumuşayan, akabilen, tekrar tekrar eritilip şekillendirilebilen polimerlerdir. "Termosetler " ise çapraz bağlı, çözünmeyen ve erimeyen polimerlerdir. Bir kere şekillendirildikten sonra tekrar çözünmek veya eritmekle şekillendirilemezler.

2.1.7. Sentezleme tepkimesine göre

Polimerler sentezleme tepkimesine göre kondenzasyon (basamaklı) ve zincir (katılma) polimerleri olmak üzere ikiye ayrılırlar.

A) Kondenzasyon polimerleşmesi

Benzer ya da farklı yapıdaki polifonksiyonel monomerlerin, genellikle küçük bir molekül çıkararak tepkimeye girmesinden kondenzasyon polimerleri elde edilir. Bu polimerleşmede önce iki monomer birleşerek dimerleri oluşturur. Sonra diğer bir monomer, dimer ile birleşerek trimeri oluşturur. Zincir boyu bu şekilde adım adım uzar. Bu özellik, basamaklı polimerleşmenin zincir polimerleşmesinden en önemli farkıdır. Bu tür polimerleşmenin genel kinetik ifadesi aşağıdaki eşitlikte verilmiştir.



Burada M, monomeri; M_n n merli polimeri; A ise ayrılan molekülü gösterir.

B) Zincir polimerleşmesi

En önemli özelliği, 0,1 saniye gibi kısa bir sürede 10^5 - 10^7 gibi yüksek molekül ağırlıklı polimerlerin elde edilmesi olan bu polimerleşme türünde monomerler, zincir reaksiyonu ile doğrudan doğruya polimer molekülüne katılırlar. Zincir taşıyıcı bir iyon (anyon veya katyon) olabildiği gibi çiftleşmemiş bir elektronu bulunan ve serbest radikal denilen etkin bir madde de olabilir. Zincir polimerleşmesinin basamakları aşağıdaki şekilde genelleştirilir:

1. Başlama Tepkimesi

Monomer bir serbest radikal (R^*) ile birleşir ve radikalik uçlu bir zincir tepkimesi başlar. Bir tek monomer taşıyan M^* radikali termal veya fotokimyasal yollar ile üretilebildiği gibi, serbest radikallerin monomerlere katılmasıyla da oluşabilir.



Yukarıdaki eşitliklerde görüldüğü gibi tepkime iki basamaklıdır. Burada I, bir başlatıcı moleküldür.

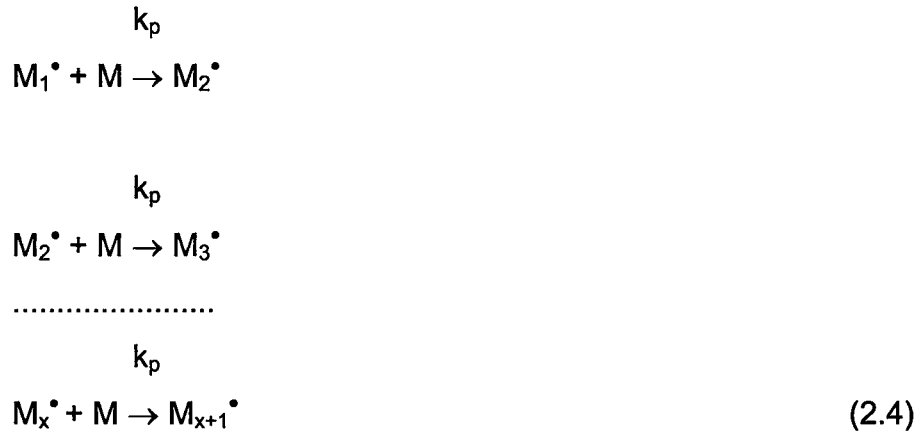
k_d : parçalanma tepkimesi hız sabiti

k_i : başlama tepkimesi hız sabiti

R^\bullet ise radikaldir.

2. Büyüme tepkimesi

Başlama basamağındaki ilk polimerik M_1^\bullet radikaline, başka bir monomer katılarak zincirin uzamasıdır. Bu mekanizma



şeklinde yürür. k_p yürüme basamağı hız sabitidir.

3. Sonlanma tepkimesi

Radikallerin radikalik karakterlerinin giderilmesi, ortaklanmamış elektronlarının başka bir elektronla ortaklanmasıyla sağlandığından bu tepkimeler bimolekülerdir. Bu olaya her iki aktif merkez (M_x^\bullet ve M_y^\bullet) de katılır.

Radikallerin sonlanması,

a) Kombinasyonla sonlanma



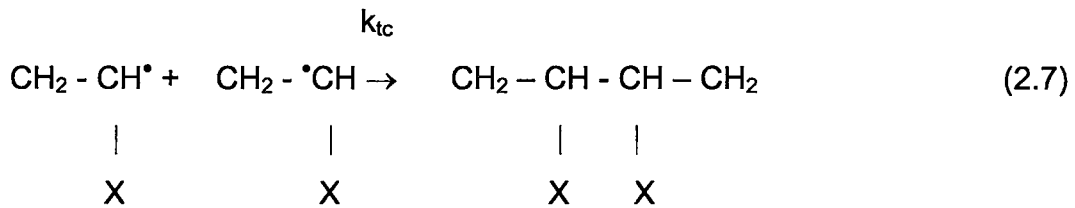
b) Disproporsiyonasyonla sonlanma



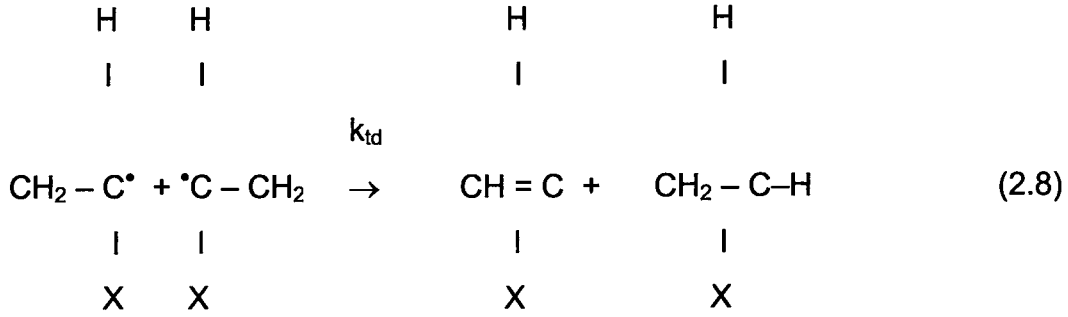
k_{tc} : kombinasyonla sonlanma hız sabiti

k_{td} : Disproporsiyonasyonla sonlanma hız sabiti

Kombinasyonla sonlanma mekanizması bir örnekle aşağıdaki denklemde sunulmuştur. Görüldüğü gibi iki aktif uç birleşerek uzun bir zincir oluşturmaktadır.



Disproporsiyonasyonla sonlanmada ise, bir hidrojen atomu bir zincirden diğerine geçmektedir. Böylece iki polimer zincirden birinin ucunda doymuş bir bağ diğerinin ucunda ise olefinik çift bağ oluşmaktadır.



2.2.Biyomateryaller

Biyolojik ortamlarla temas halinde olan materyallere “biyomateryaller” denir[4]. Pek çok türü olan biyomateryaller, klinik olarak geniş bir uygulama alanına sahiptir. Bu materyallerin bir kısmı kısa süreler için kullanılırken, diğer bir kısmı, daha uzun ve bazen de bir yaşam boyu uygulama alanı bulmaktadır.

2.2.1.Biyomateryallerin genel özellikleri

Çeşitli özelliklere sahip olan biyomateryallerden uygun olanını seçmek için materyalin iyi tanınması gereklidir. İdeal bir biyomateryalden beklenen özellikler şöyle sıralanabilir[5]:

1.Gerekli fiziksel özelliklere (dayanıklılık, esneklik, geçirgenlik, v.b.) sahip olmalıdır;

2.Kolaylıkla elde edilebilmeli, saflaştırılabilmeli, şekillendirilebilmeli ve sterillenebilmelidir;

3.Fizksel özelliklerini ve fonksiyonlarını in vivo ortamda istenilen süre gerektiği gibi koruyabilmelidir. (Bu süre ihtiyaca göre 1 saat, 1yıl veya bir yaşam boyu olabilir.);

4.Kan pıhtılaşması, doku nekrozu (çürüme), karsinogenez (kanserleşme), allerjik cevap, v.b. gibi yabancı cisim reaksiyonuna neden olmamalıdır.

2.2.2. Biyomateryallerin temel yapı malzemeleri

Halen kullanılmakta olan ve geliştirilmesine çalışılan biyomateryallerin temel yapı malzemeleri çok çeşitlidir. Yapılan çalışmalarda, farklı malzemeler denenerek optimum uygunluğa ulaşılmaya çalışılmaktadır. Biyomateryal olarak kullanılan materyaller ve uygulanma şekilleri çizelge 2.1'de verilmiştir[5].

Çizelge 2.1.Biyomateryal türleri ve tıbbi uygulamaları

<u>TÜRLERİ</u>	<u>TIBBİ UYGULAMALARI</u>
<u>Polimerler</u> (Fiberler, Kauçuklar,Plastikler)	Yumuşak ve Sert Doku İmplantları
<u>Metaller</u>	
<u>Seramikler</u>	Yapay Organlar
<u>Karbonlar</u>	Alet ve Araçlar (Teşhis ve /veya tedavi için)
<u>Doğal Dokular</u>	

2.2.3. Biyomateryallerin kullanım alanları

İçlerinde büyük oranda polimerik malzemelerin de yer aldığı biyomateryaller, pek çok tıbbi uygulama alanına sahiptirler.

Bu uygulama alanlarına örnekler şöyle verilebilir[5]:

1-İnvazif(vücut içi) enstrumantasyon
(Kataterler,...)

2-İmplant aletler
(Hidrocefal tüpler, kalp pili,...)

3-Kan akışlı ekstrakorporal cihazlar
(Yapay böbrek, kalp-akciğer kan oksijenatörü,...)

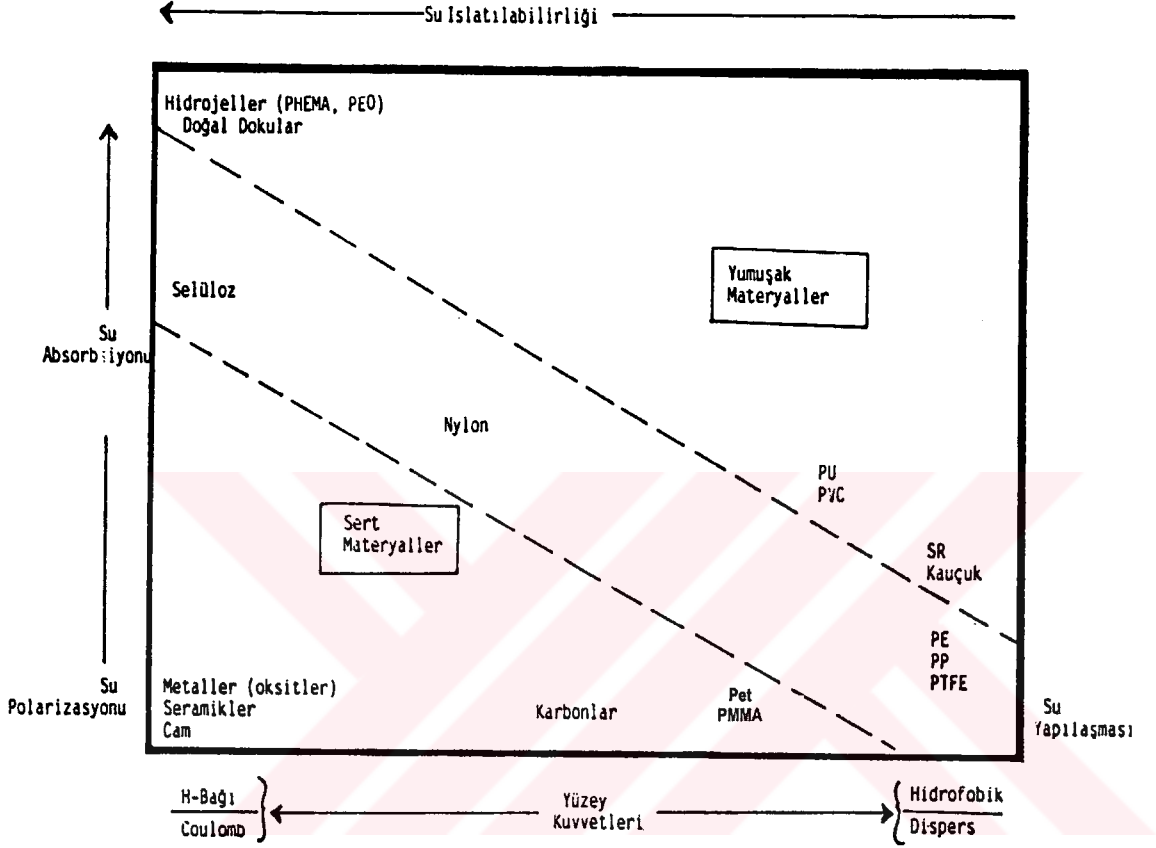
4-Tam veya kısmi sert yapı elemanları –Protezler
(Kalça eklemi, diş,..)

5-Tam veya kısmi organ implantları
(Kalp kapakları, kalp yardımcı araçları, deri,...)

6-Yumuşak doku implantları
(Kan damarları, tendon, üreter,...)

2.2.4. Biyomateryallerin seçimi

Biyolojik çevre, esas olarak sudan oluştuğu için, su ıslatabildiği (water wettability) ve su absorpsiyonu (water sorption) biyomateryallerin en önemli iki özelliğidir. Bu materyallerin uygulamadaki yararlarını belirleyen diğer bir anahtar faktör ise mekanik özelliklerdir. Bu üç faktörün çeşitli biyomateryallerde nasıl değiştiği, Şekil 2.1.'de gösterilmiştir. Bu şekilde, kullanım amacı ve yerine göre uygun materyalin ön seçimini yapmak mümkündür.



Şekil 2.1. Biyomateryallerin su etkileşim ve mekanik özelliklerinin değişimi.

2.3. Polimerik Membranlar

Polimerik membranlar ince yarı geçirgen polimerik filmlerdir. Membranlara, canlı hücreleri çevreleyen hücre zarlarından, gaz ayırım cihazlarında kullanılan ve tamamiyle sentetik olan silikon polimerik filmlere kadar çok değişik örnekler vermek mümkündür.

2.3.1. Polimerik membranların üretim teknikleri

Sentetik membranlar, genellikle polimerler olmak üzere, çeşitli materyallerden değişik tekniklerle üretilirler[6]. Membrana yapısal özellikler kazandırmakta da etkin olan hazırlama yöntemleri aşağıda verilmiştir.

- Çözücü döküm (faz dönüşümü)
- Sinterleme
- Germe-uzatma
- Işınlama-aşındırma
- Plazma polimerizasyonu

Çözücü döküm (faz dönüşümü)

Bu yöntemde membranı oluşturacak polimer uygun bir çözücüde çözülür ve hazırlanan çözelti ince bir film halinde yayılır. Çözücü buharlaştırılarak veya başka bir çözücüyle ekstrakte edilerek uzaklaştırılır ve polimerik materyal, film halinde çöker. Oluşan membranın yapısı, hazırlama şartlarına bağlı olarak değişmektedir. Bu parametreler, polimer çözelti derişimi, çözücü türü,çöktürme ortamı ve bu ortamın derişimi, polimer çözeltisinin çökme ortamından çökme hızı, ortam nemliliği ve sıcaklığıdır. Bu parametrelerin etkisiyle, membran gözenekliliği, gözeneklerin tipi(parmaksı,süngerimsi), membranın seçiciliği, mekanik özellikleri ve geçirgenlik değerleri değişmektedir. Bu araştırmada kullanılan membranlar bu yöntem ile elde edilmiştir.

Sinterleme

Üretim için genellikle polimer, metal veya metaloksitleri kullanılır. Toz halinde öğütülmüş materyal düz bir yüzeye yayılır ve erime noktasının altında

ısıtılarak, basınç altında sıkıştırılır. Bu yöntemle hazırlanan membranların gözenekliliği düşük olup, düzensiz bir gözenek yapısı vardır.

Germe-uzatma

Bu teknik gözenekli simetrik membranların hazırlanmasında kullanılır. Önce polimer partiküllerin ekstrüzyonu ile homojen membranlar hazırlanır. Daha sonra bu membranlar ekstrüzyon yönüne dik yönde gerilerek gözenekli membranlar elde edilir. Hazırlanan membranların gözenekliliği çok yüksek olup, gözenek dağılımı oldukça homojendir.

Işınlama-aşındırma

Düzgün gözenekli membranların hazırlanmasında kullanılan yeni bir tekniktir [7]. Homojen membranlar ∞ - partikülleriyle ışınlanarak yapı zayıflatılır ve zayıflayan noktalar kimyasal yolla aşındırılarak heterojen simetrik membranlar elde edilir. Hazırlanan membranların bükümlülüğü 1 olup, gözenek boyut dağılımı mükemmeldir.

Plazma polimerizasyonu

Son yıllarda geliştirilmiş yeni bir teknik olup daha çok kompozit membranların üretiminde kullanılmaktadır. Plazma polimerizasyonu ile, diğer yöntemlerle hazırlanan polimerik membranların yüzey özelliklerinin geliştirilebilmesi de mümkündür.

2.3.2. Polimerik membranların kullanım alanları

Polimer bilimi ve membran teknolojisinin sağladığı olağanüstü avantajlardan yararlanılmasıyla, membran içeren pek çok alet ve cihazın geliştirilmesi mümkün olmuştur. Bu bölümde, membran içeren sistemlerin çarpıcı uygulamalarından bazıları, alt başlıklarda anlatılacaktır.

A-Kan Oksijenasyonu

Yaşayan tüm hücreler, CO₂ 'i atmak için O₂' ne gereksinim duyarlar. İnsanlarda, gerekli miktardaki O₂'ni dokulara sağlayıp, CO₂ gibi metabolik artıkları dışarı atmaktan kan dolaşımı ve solunum sistemleri sorumludur. Bu sistemlerin devre dışı olduğu açık kalp ameliyatları gibi cerrahi operasyonlarda, yapay oksijenatörlerin kullanımı zorunludur.

Yapay oksijenasyon kavramı, 1860'lara kadar dayanmakla beraber ,ticari boyutlarda kullanılabilir hale gelmesi, 100 yıldan daha fazla bir zaman almıştır[8,9].

Membran oksijenatörlerinde, yarı geçirgen bir membran, kan ve gaz fazı arasında yer alır. Kan yönünde O₂, ters yönde de CO₂ geçirilerek kanın oksijenlenmesi ve artık CO₂'nin uzaklaştırılması sağlanır. Membran oksijenatörlerinde Selofan, polietilen, etil selüloz membranlar denenmiştir. Bunların çoğu yetersiz gaz transferi nedeniyle başarısız olmuştur. Son yıllarda geliştirilen gözenekli polipropilen ve Teflon membranlar ile sorun çözülmüştür.

B-Yapay Böbrek

Böbrek, bir boşaltım organıdır. Vücutta biriken üre, ürik asit, kreatinin ve diğerleri gibi metabolizma artıklarını dışarı atarak, elektrolit ve su kaybını düzenler. Böbreğin fonksiyonlarını yürütemediği durumlarda , hasta hayatının devamını sağlamak için, bu fonksiyonları üstlenen çeşitli yapay böbrek sistemleri geliştirilmiştir. "Hemodiyaliz " bu yaklaşımların en önemlisidir.

Hemodiyaliz, hasta kanının, yarıgeçirgen bir membran içeren diyaliz ünitesinden pompalandığı ekstrakorporal sistemdir. Hemodiyalizin, hayvanlar üzerinde denendikten sonra ilk klinik başarı, Kolff tarafından, Selofan tüp kullanılarak elde edilmiştir [10]. Daha sonraları ise Teflon,

Kaprofan, polimetilmetakrilat, polietilen, polieter-üretan [11], poliaminoasit ve kollojen membranlar kullanıma sunulmuştur. Günümüzde, hemodiyaliz konusundaki çalışmalar ve gelişmeler devam etmektedir.

C- Biyolojik olarak aktif maddelerin taşıyıcılığı

Antibiyotik, amino asit, hormonlar v.b. çeşitli maddeleri üretebilen enzimler ve mikro organizmalar gibi biyoaktif ajanların, serbest haldeki kullanımlarında ortaya çıkabilecek sakıncalarından kaçınmak için, çeşitli immobilizasyon teknikleri geliştirilmiştir [12,13]. Bu tekniklerden bazılarında, çeşitli yarı geçirgen polimerik membranlar kullanılmaktadır.

Polimerik membranlar, kontrollü salım sistemlerinin en önemli parçasıdır. Bu sistemde, biyolojik olarak aktif maddeler, çevreye kontrol edilebilir bir hızla salınırlar. Kimyasalların veya ilaçların kontrollü salımları, tıpta ilaçla tedavi alanında kullanıldığı kadar, ziraat, gıda teknolojisi ve biyoteknolojide de çok kullanılmaktadır.

D-Yara tedavisi ve yapay deri

Yara tedavisinde gazlı beze alternatif olarak geliştirilen membranlar, yara yüzeyinde çeşitli süreler için kullanılmaktadır. Klinik olarak, etkin bir yapay deriden beklenen özellikler şöyle sıralanabilirler [14]:

- Antigenisitesi olmamalıdır;
- Doku kompatibilitesi yüksek olmalıdır;
- Lokal ve sistemik toksisite yaratmamalıdır;
- Su buharı geçirgenliği normal deriye benzemelidir;
- Vücut dışından gelecek enfeksiyon nedeni mikroorganizmaları geçirmemelidir;
- Yara yüzeyine hızla yapışmalı ve yapışkanlığı sürekli olmalıdır;
- İç yüzey yapısı fibrovascular dokunun üremesine izin vermelidir;

- Düzgün olmayan yara yüzeyine uyum sağlamak için esnek ve katlanabilir olmalıdır;
- Altta kalan vücut dokusunun hareketlerine izin verecek kadar elastik olmalıdır;
- Doğrusal ve çapraz gerilimlere dirençleri olmalıdır;
- Yara yüzeyinin florasının çoğalmasını önlemeli ve yaradaki bakteri yoğunluğunu azaltmalıdır;
- Gerilim direnci olmalıdır;
- Biyolojik olarak parçalanabilmelidir (kalıcı implantlar için önemli);
- Sterillenebilmelidir;
- Maliyeti düşük olmalıdır;
- Raf ömrü uzun olmalıdır;
- Minimum stoklama koşulları gerektirmelidir.

Yapay deriden beklenen en önemli özelliklerden biri, bakterilerin yara yüzeyinde üremelerini engellemesidir. Bunun için yaraya iyi ve düzgün yapışması ve istenildiğinde de yara yüzeyinden kolaylıkla alınabilmesi gerekmektedir. Yaraya iyi yapıştığı yerlerde, bakteri popülasyonu yoğunluğu düşer. Böylece mikrobiyal kontrole katkıda bulunur.

Membranların yaraya kendiliğinden yapışması, yapışma için başka bir yapıştırıcının kullanılmaması tercih edilir.

Yapay deri olarak yara tedavisinde kullanılan bu tip membranların mikroorganizmalara bir engel oluşturması, gözenek boyutları ile sağlanmaktadır. Bu amaçla gözenek çapı en fazla 80 mikron olmalıdır.

Yara yüzeyini kapatan bir membran, yaradan dışarıya ısı ve su kaybını önlemelidir. Ayrıca fiziksel bir koruma da sağlayarak yeni oluşan dokunun zarar görmesini engellemelidir. Şeffaf olması yaranın gidişatını izlemek açısından tercih edilmektedir.

2.3.3 Membranlarda difüzyon ve geçirgenlik

Membranlarda difüzyon membranın yapısı ile doğrudan ilişkilidir. Gözenekli membranlarda madde transferi, moleküllerinin gözenekleri dolduran sıvı faz içinden difüzenmesi ile gerçekleşir. Gözeneksiz yapılarda ise, makromoleküller zincirler arasındaki boşlukların kullanılması ile madde difüzyonu yürür.

Gözenekli ve gözeneksiz membranlarda difüzyon genel olarak Fick Kanunu ile tanımlanır.

$$J = -D(dC/dX) \quad (2.9)$$

$$(\partial C/\partial t) = D(\partial^2 C/\partial X^2) \quad (2.10)$$

Bu eşitliklerde D: difüzenen madde difüzyon katsayısını (cm^2/s .); C: madde derişimini (mol/cm^3 veya g/cm^3); J: madde akısını ($\text{mol}/\text{cm}^2.\text{s}$); x: boyut, membran kalınlığı (cm) ve t: difüzyon süresidir(s.)

Membran sistemlerde membranın iki tarafındaki derişim farkı oldukça fazla olduğundan, difüzyon süresince J ve D sabit varsayılarak eşitlik 2.9 kalınlığa göre integre edilirse şu ifade elde edilir:

$$J = D.K_d.\Delta C/X \quad (2.11)$$

Bu eşitlikte ΔC : membranın iki tarafındaki etken madde derişim farkı; K_d : çözünürlükle ilgili bir katsayıdır. Bu katsayı etken madde dağılım katsayısı olarak bilinir ve eşitlik 2.12 ile tanımlanır.

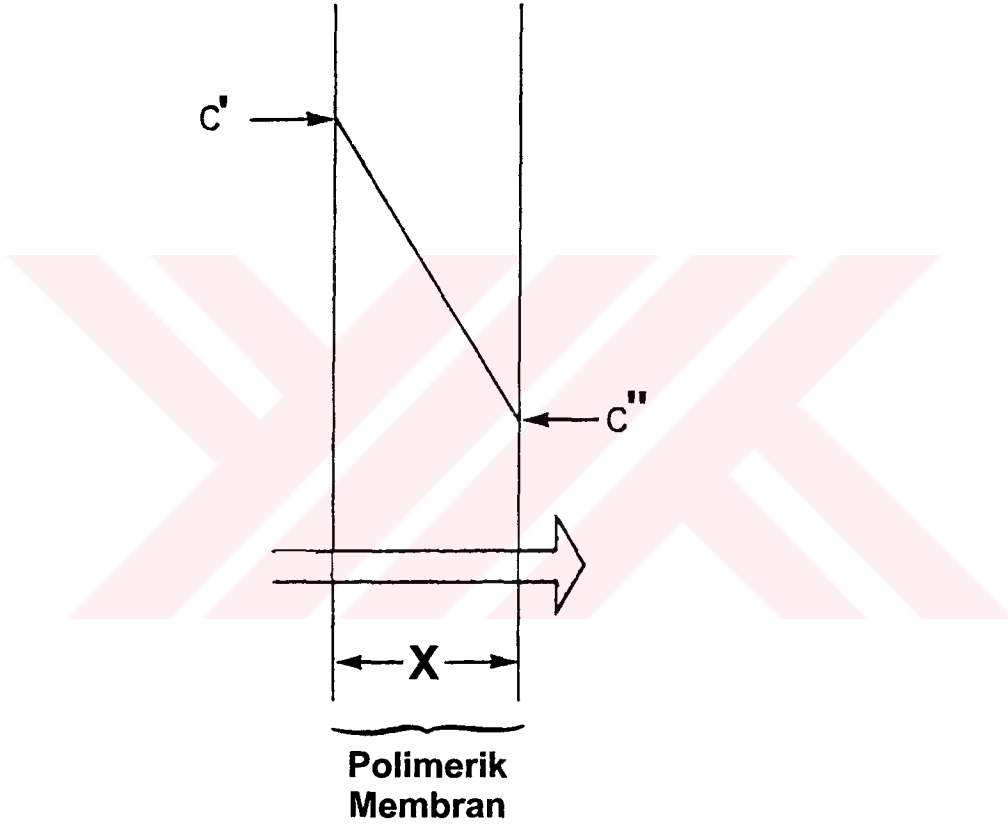
$$K_d = C_{(\text{membranda})} / C_{(\text{çözültide})} \quad (2.12)$$

Membranlardan etken madde transportu izlenirken, difüzyon katsayısının yanısıra, geçirgenlik katsayısı (P, cm/s .) olarak adlandırılan bir diğer büyüklük de önem kazanır.

$$P = D.K_d./ X \quad (2.13)$$

Geçirgenlik katsayısının belirlenmesi, farklı kalınlıklardaki membranların difüzyonlarının kıyaslanmasını kolaylaştırmaktadır[15-17].

Polimerik bir membran aracılığı ile difüzyon sırasında derişim profilinin nasıl olduğu şekil 2.2 de sunulmuştur[17].



Şekil 2.2. Membranlarda difüzyon sırasındaki derişim profili

Sunulan çalışmada ilaç difüzyon katsayılarının bulunabilmesi için aşağıda verilen eşitlikler kullanıldı[18].

C' ($\mu\text{g/mL}$) ilaç çözeltisinin başlangıç derişimi (sol bölmede) ve C'' ($\mu\text{g/mL}$) belli bir t süresi sonunda sağ bölmedeki ilaç derişimi; J ilaç akısı ($\text{mol/cm}^2.\text{s}$); X membran kalınlığı (cm) ve D difüzyon katsayısı (cm^2/s) olarak alındığında

$$J = \frac{D(C' - C'')}{X} \quad (2.14)$$

Eşitliği kullanılabilir. C' değerinin difüzyon süresince fazla değişmediği düşünülecek olursa, eşitlik 2.14

$$\frac{C''}{C'} = \frac{D.A.t}{V.X} \quad (2.15)$$

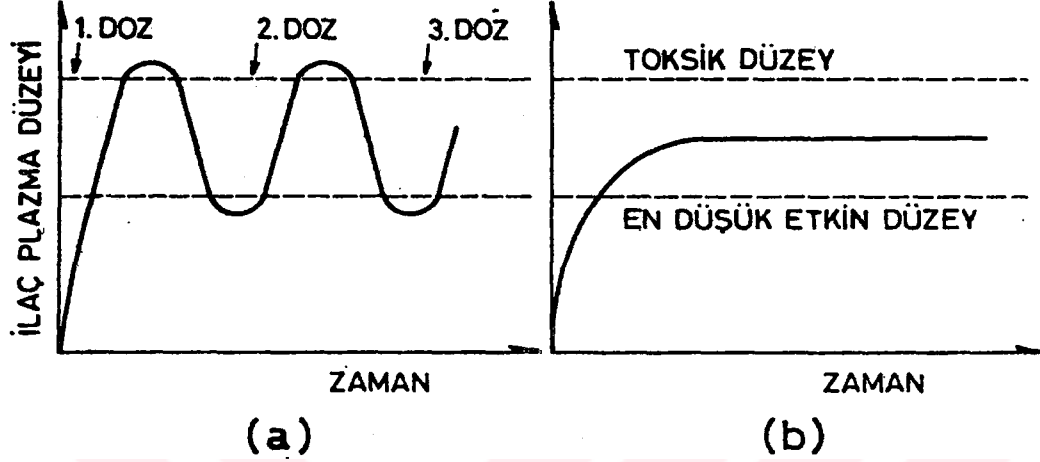
Haline gelir. Burada A , membran yüzey alanı (cm^2) ve V yarı bölmedeki sıvı hacmidir (cm^3).

Eşitlik 2.15 e göre, C''/C' -t grafiği çizilerek eğimden D değeri belirlenebilir. Ayrıca, C'' nün t ile değişimi, etken madde difüzyon hızı hakkında bilgi verir.

2.4. Kontrollü İlaç Salım Sistemleri

Yeni biyolojik etkilere sahip ilaçların sentezi veya keşfedilmesi, uzun yıllar ilaç ile ilgili araştırmaların odak noktasını oluşturmuştur. Bu araştırma alanı halen önemini koruyor olmasına karşın, dikkatler daha çok ilaçların verilmiş şekillerine yönelmiştir. İlaçların verilmiş şekillerini değiştirmek için geliştirilen sistemlerin başında genellikle polimerlerin kullanıldığı "kontrollü ilaç serbestleştirici (salın) sistemler" gelmektedir.

Klasik ilaç kullanım şekillerinde ortaya çıkan sorunlar göz önüne alındığında, kontrollü ilaç salın polimerlere ilginin son yıllarda önemli ölçüde artmasının nedeni kolayca anlaşılabilir. Halen, etkin maddelerin verilmesinde kullanılan klasik yöntemlerin çoğunda sık ve tekrarlanan dozlar gerekmektedir. Bu tür uygulamalarda plazmadaki ilaç düzeyinin zamanla değişimini gösteren grafik şekil 2.3. 'de verilmiştir [15].



Şekil 2.3. İlaç-plazma konsantrasyonunun zamanla değişimi;
 (a) Standart dozaj şekli; (b) Kontrollü serbestleştirilen dozaj şekli

Görüldüğü gibi derişim başlangıçta bir süre artar. Bu süreyi, etken maddenin sisteme yararlı hale gelme hızı belirler. Bunu, derişimin düştüğü bir periyot izler. Bu süre ise etken maddenin metabolize edilme, parçalanma veya etki alanından uzaklaşma gibi yollarla sisteme yararsız hale gelme hızına bağlıdır. Şekilde görüldüğü gibi, ilaç plazma derişimi etkin düzeyin altındaki ve güvenilir düzeyin üstündeki bölgeler boşa harcanmış etken madde miktarını ifade eder. Ayrıca, ilaç derişiminin etkin düzeyin altına düşmesi veya toksik düzeyin üstüne çıkması hasta için istenmeyen durumlar yaratabilir.

Yukarıda açıklanan sorunların giderilmesi için ilacın salım hızının yavaşlatılması yönünde çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda geliştirilen "sürekli etkili" sistemler genellikle oral yolla kullanılan prepatlar şeklindedir. Bu sistemlerin bazı parenteral şekilleri de geliştirilmiştir. İlacın salımını yavaşlatmak için kullanılan bu tekniklerde etken madde selüloz, vb. gibi maddelerle kapsüllenmekte; sıkıştırılmış tabletler, emülsiyon veya

süspansiyonlar kullanılmaktadır. Ancak, bu sistemlerde salımı yapılan ilaç miktarı hastadan hastaya değiştiği ve diğer ortam koşullarından önemli oranda etkilendiği için ilacın tekrar tekrar verilmesi ve bunun yarattığı sorunlar ortadan kaldırılamamıştır.

Etken maddelerin katı polimer taşıyıcılarla birlikte kullanılması çalışmalarına 1950'lerde tarım ilaçları ile başlamıştır. 1960'ların ortalarında bu denemeler tıp alanına da girmiştir. İlk çalışmalarda etken madde diyaliz tüpü veya silikon kauçuk tüp içine konmuş veya bir polietilen matriks içinde homojen olarak dağıtılmıştır. 1970'lerde çalışmalar büyük molekülü (M.A.>600) ilaçların katı polimerlerden sürekli salımı yönünde olmuştur. Etilen-vinil asetat kopolimeri ve değişik hidrojenlerin kullanıldığı çalışmalar bu konudaki başarılı çalışmalarıdır.

Polimerlerin taşıyıcı olarak kullanıldığı çalışmalarda ilaçların, çok uzun süreler (bazı durumlarda bir yıldan fazla) sürekli salımın gerçekleştirebileceği gösterilmiştir [19,20]. Bu sistemlerde salım hızı polimerik taşıyıcı tarafından kontrol edildiği için ilaç kullanımında hastalar arasında görülen farklılıklar azaltılmıştır. Değişik polimer sistemler kullanarak veya polimer-ilaç sistemini hazırlama yöntemi değiştirilerek, çok farklı salım hızları elde edilebilmiştir.

Polimerlerin ilaç verilmesini kontrol etme aracı olarak kullanıldığı serbestleşme sistemlerini içeren teknoloji dalına "Kontrollü Serbestleşme Teknolojisi" adı verilmiştir. Sürekli etkili sistemlerde, ilaç bir polimer yapıdan belli bir süre serbestleşir. Kontrollü serbestleştiren sistemlerde ise, polimer taşıyıcı ilacın serbestleşme mekanizmasını ve hızını uzun bir süre kontrol eder. Polimerin yapısı değiştirilerek serbestleşme mekanizması ve hızı ayarlanabilir. Kontrollü serbestleştiren sistemler, serbestleşme hızına göre değişik gruplar altında incelenebilir.

Sıfırıncı derece serbestleşme hızında, aşağıdaki eşitlikte görüldüğü gibi hız zamana bağlı değildir.

$$\frac{dM}{dt} = k \quad (2.16)$$

Burada: dM/dt :Serbestleşme hızı(g/san): M : İlaç serbestleşme miktarı(g): t :Zaman(san) ve k : Bir sabittir.

Birinci dereceden kontrollü serbestleşmede hız zamana bağlıdır. Kontrollü serbestleşmede hız belirli bir süre sabit kalır, bunu hızın daha düşük veya yüksek olduğu bir süre izler.

Bunların dışında başka şekiller de vardır. Örneğin programlanabilen serbestleşmede önceden belirlenmiş bir süre içinde kontrollü serbestleşme gerçekleşir.

2.4.1. Kontrollü ilaç salım sistemlerinin avantaj ve dezavantajları

Kontrollü serbestleştirilen sistemlerin uygulanması artık bir çok alana yayılmıştır[21]. Örnek olarak tıp, tarım, besin ve temizlik malzeme alanları verilebilir. Bu sistemlerin tıp uygulamalarında klinik açıdan önemli yararları şunlardır:

- İlacın plazma düzeyi istenilen süre ve terapötik değerde sabit kalır.
- İlacın sistemik yolla verilmesinin neden olacağı zararlı yan etkiler bir polimer-ilaç sisteminin yerel uygulaması ile azaltılabilir veya ortadan kaldırılabilir.
- In vivoyarılanma ömrü kısa olan ilaçların parçalanması önlenir.
- Büyük dozda ilacın parenteral yolla bir çok kerede verilmesi yerine, kontrollü serbestleştirilen sistemler ile sürekli, az miktarlarda verilmesi hastanın uygulamalarından doğacak sıkıntılarını ortadan kaldırır.
- Hasta daha kolay uyum sağlayabilir.
- Bu yöntem ile ilaç verilmesi daha ucuz ve ilaç kaybını önleyici olabilir.
- İyi bir tıbbi kontrolün bulunmadığı az gelişmiş bölgelerde ilaç kullanımını düzenlenebilir ve kolaylaştırılabilir.

İlaç serbestleşme sorununun ideal çözümü, toksik düzeye çıkmadan istenilen süre etkili düzeyde uygulanan dozaj şeklidir. Ancak, bir özel klinik uygulamada kontrollü serbestleşme sistemlerinin yararları yanısıra doğabilecek zararları da göz önüne alınmalıdır. Sakıncalar arasında şunlar sayılabilir.

- Kullanılan polimer maddenin toksikliği veya biyolojik açıdan uyumsuzluğu;
- Vücutta aşınan tip polimerden zararlı yan ürünlerinin oluşması;
- Polimeri uygun bir bölgeye yerleştirmek için cerrahi işlem gerekmesi;
- Yerleştirilen sistemin olduğu ağrı;
- Polimer fiyatı veya üretim yöntemi nedeniyle belirli bir polimer ilaç formülasyonu için gereken harcama;
- Kontrolün bozulmasına yol açan çatlaklar veya başka faktörler nedeniyle sistemin güvenilirliğinin garanti edilememesi;
- Sistem yerleştirildikten sonra istendiği an ilacın serbestleşmesini durdurmanın güç olmasıdır.

Günümüzde klinik tedavide de kullanılan çeşitli kontrollü serbestleştirme sistemleri geliştirilmiştir. Bir gün ile bir yıl veya daha uzun süreler etki gösterebilen bu sistemler göz hastalıkları tedavisi, doğum kontrolü, şeker hastalığı, pıhtılaşmayı önleme, vb. gibi bir çok uygulamada başarıyla kullanılmaktadır.

2.4.2. Kontrollü ilaç salım sistemlerinin sınıflandırılmaları

Polimerik kontrollü salım yapan sistemler, ilaç salımını kontrol eden mekanizma ve uygulama alanları göz önüne alınarak iki grup altında sınıflandırılabilir (çizelge 2.2.) Salım işlemi hız sınırlayıcı basamak, ilacın Fick kanunu ile ifade edilen difüzyonu (difüzyon kontrollü sistemler), polimer ile çözünme ortamı ara yüzeyinde katı fazın parçalanmasına yol açan

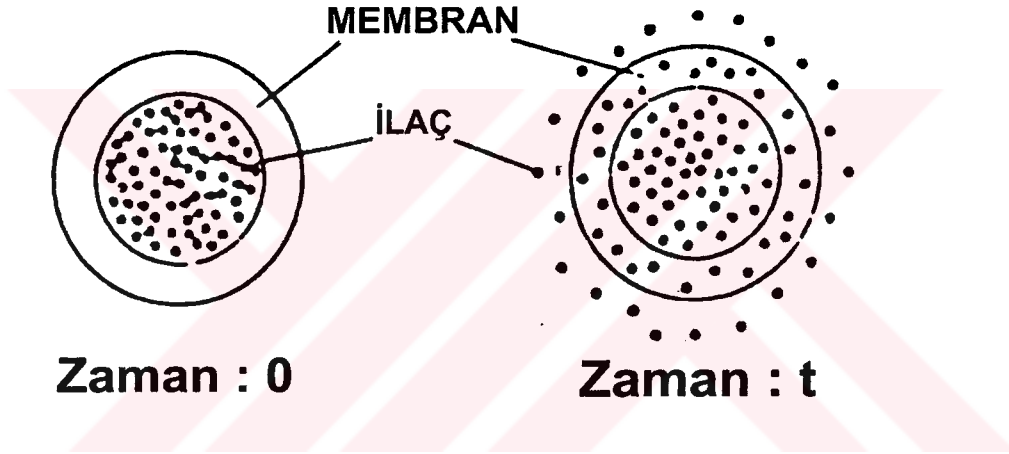
kimyasal reaksiyon(kimyasal kontrollu sistemler) polimer içine çözünme ortamının girmesiyle yapının şişmesi ve ters yönde ilaç difüzyonu (şişme kontrollu sistemler) olabilir. Manyetik kontrollu sistemlerde olduğu gibi serbestleşme dışarıdan da kontrol edilebilir [15]. Aşağıdaki bölümde konumuzla ilgili olan membran ve matriks sistemler kısaca anlatılmıştır[22].

Çizelge 2.2. Kontrollu salım yapan sistemlerin sınıflandırılması

A) Salım Mekanizmasına Göre	
Difüzyon Kontrollü Sistemler	Matriks Sistemler
	Memran Sistemler
Kimyasal Kontrollü Sistemler	Vücutta Aşınan Sistemler
	Zincire Takılı Sistemler
Çözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler	Şişme Kontrollü Sistemler
	Ozmotik Kontrollü Sistemler
Diğer Sistemler	
B) Uygulama Yerine Göre	
Oküler Sistemler	
Oral Sistemler	
Nazal Sistemler	
Transdermal Sistemler	
İmplant Sistemler	
Vajinal, Servikal, İntrauterin Sistemler	
Rektal Sistemler	

A)Membran sistemler (Rezervuar Sistemler): Şekil 2.4.'de bu sistemler ilaç, şişen veya şişmeyen polimer filmle çevrili bir depo içine konur. İlacın polimer film difüzyonu bu sistemde salım hızını kontrol eden basamaktır. Membran sistemler film, kapsül, mikrokapsül vb. gibi çeşitli şekillerde hazırlanabilir.

Ocusert® , Progestasert® [23] ve transdermal ilaç taşıyıcı sistemler (Nitrodur®,vb. gibi) membranların kullanıldığı kontrollu salım yapan sistemlere örneklerdir.



Şekil 2.4. Difüzyon kontrollu membran sistemlerin şematik görünümü

Membran sistemlerde membran hazırlanmasında çeşitli sentetik ve doğal polimerler kullanılmıştır. Bunlardan ticari olarak üretilen ve klinik olarak uygulananların başında silikon kauçuğu, polihidroksietil metakrilat(PHEMA) gibi çeşitli hidrojeller ve etilen-vinil asetat (EVA) [24] kopolimerleri gelmektedir. Bu polimerler oldukça inerttir, biyolojik olarak parçalanmazlar, doku uyuşabilirlikleri iyidir. Genellikle düşük molekül ağırlıklı (M.A.<600) maddeleri geçirirler ve çeşitli biyolojik uygulamalarda kullanılmak üzere ilgili kuruluşlardan (Food and Drug Administration, FDA) kullanım izni almıştır.

Membran sistemlerin farmasötik açıdan en önemli üstünlükleri sıfırıncı dereceden kinetiğe, başka bir ifadeyle sabit salım hızına kolaylıkla ulaşabilmesidir. Bunun için sistemin ilaç taşıyan depo bölümünde ilaç konsantrasyonunun sabit tutulması yeterlidir. Bu amaçla, depo bölümüne

doymuş ilaç çözeltisi konur ve fazladan toz ilaç bu çözeltide dağıtılır. Böylece , ilacın depo bölümünde her zaman sabit, doygunluk konsantrasyonunda kalması sağlanır ve bunun sonucu olarak da sistemden sıfıncı dereceden salım gözlenir.

Membran sistemlerin şüphesiz sakıncaları da vardır. Örneğin bu sistemler genellikle vücutta parçalanmazlar. Dolayısıyla deri altı implantasyon şeklinde kullanımdan sonra cerrahi işlemle uzaklaştırılmaları gerekir. Bu membranlar genellikle insülin, vb. gibi büyük molekülü ilaçların uzun süreli serbestleşmesi için uygun değildir. Membranda oluşabilecek çatlak ve yırtılmalar, ilacın yerel olarak aşırı yüklenmesine neden olur, bu da çoğu kez önemli bir tehlikedir.

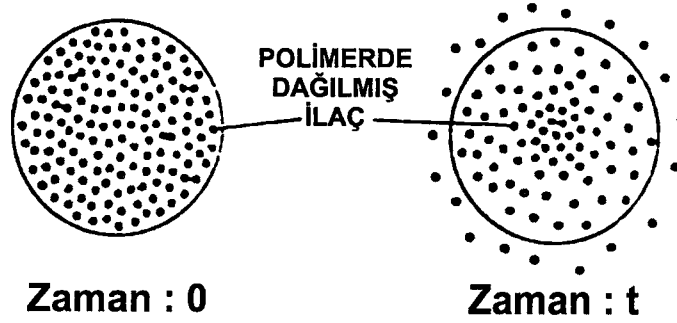
Membranlar yapılarına göre, genellikle iki gruba ayrılırlar:

Gözeneksiz(homojen) membranlar

Gözenekli (heterojen) membranlar

Moleküllerin homojen membranlardan transferi " çözünme-difüzyon" veya "dağılım" mekanizmasına göre olur. Membranlı salım sisteminde ,ilaç önce membran yapısında çözünür, daha sonra konsantrasyonun yüksek olduğu bölümden düşük olduğu yöne doğru, polimer molekülleri arasından difüze olur,membranın diğer yüzeyinden dışa doğru salım gerçekleşir. Gözenekli membranlarda transfer tamamen farklıdır. İlaç genellikle polimer matriksle etkileşmez, yapıdaki gözenek içinden difüze olarak membranı geçer.

B)Matriks sistemler: İlaçların homojen olarak dağılımını içeren bu tür sistemler, salım mekanizmalarına göre, suyla dolu gözeneklerden veya doğrudan matriksten difüzlenmeleri göz önüne alınarak sınıflandırılabilirler. Şekil 2.5. 'de görüldüğü gibi bu sistemlerde ilaç katı polimer içinde çözülür veya dağıtılır.



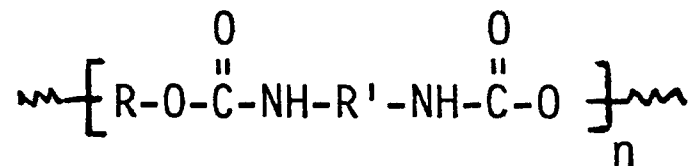
Şekil 2.5. Difüzyon kontrollü matriks sistemlerin şematik görünümü

Maliyetlerinin düşük olmasına karşılık sıfırıncı dereceden salım hızı elde edilememesi matriks sistemlerin dezavantajıdır. Zamanla salım hızının azalmasının nedeni ise öncelikle membran yüzeyine yakın kısımdaki ilaç moleküllerinin kolayca dışarı difüzyon olması, bunlar bittikten sonra iç taraftaki moleküllerin daha uzun bir yol katederek dışarı difüzyon olmak zorunda kalmalarıyla açıklanabilir. Salım süresince difüzyon yolunun artması sonucu sabit salım hızı elde edilemez.

Gözenekli matriksten salım ise, ilacın sıvı dolu gözeneklere difüzyonu ile gerçekleşir. Gözenekler şişen hidrojellere benzer olarak matriks yapısından kaynaklanacağı gibi, polimerik granüllerin sıkıştırılması veya ilaç içeren polimer çözücüsünün buharlaştırılması sonucunda da oluşabilir.

2.5. Poliüretanlar

Poliüretanlar (PU), ilk kez 1937 yılında Bayer ve arkadaşları tarafından, diizosiyanatın katılma polimerizasyonu kullanılarak hazırlanmıştır [25,26]. Poliüretanlar, yalnızca tek bir belirli üretan grubu değil, pek çok farklı üretan grubu içeren polimerlerdir. Poliizosiyanatlar ile polieter, poliester, hint yağı ve glikoller gibi polihidroksi bileşiklerin tepkimelerinden elde edilen poliüretanlara ait genel bir yapı

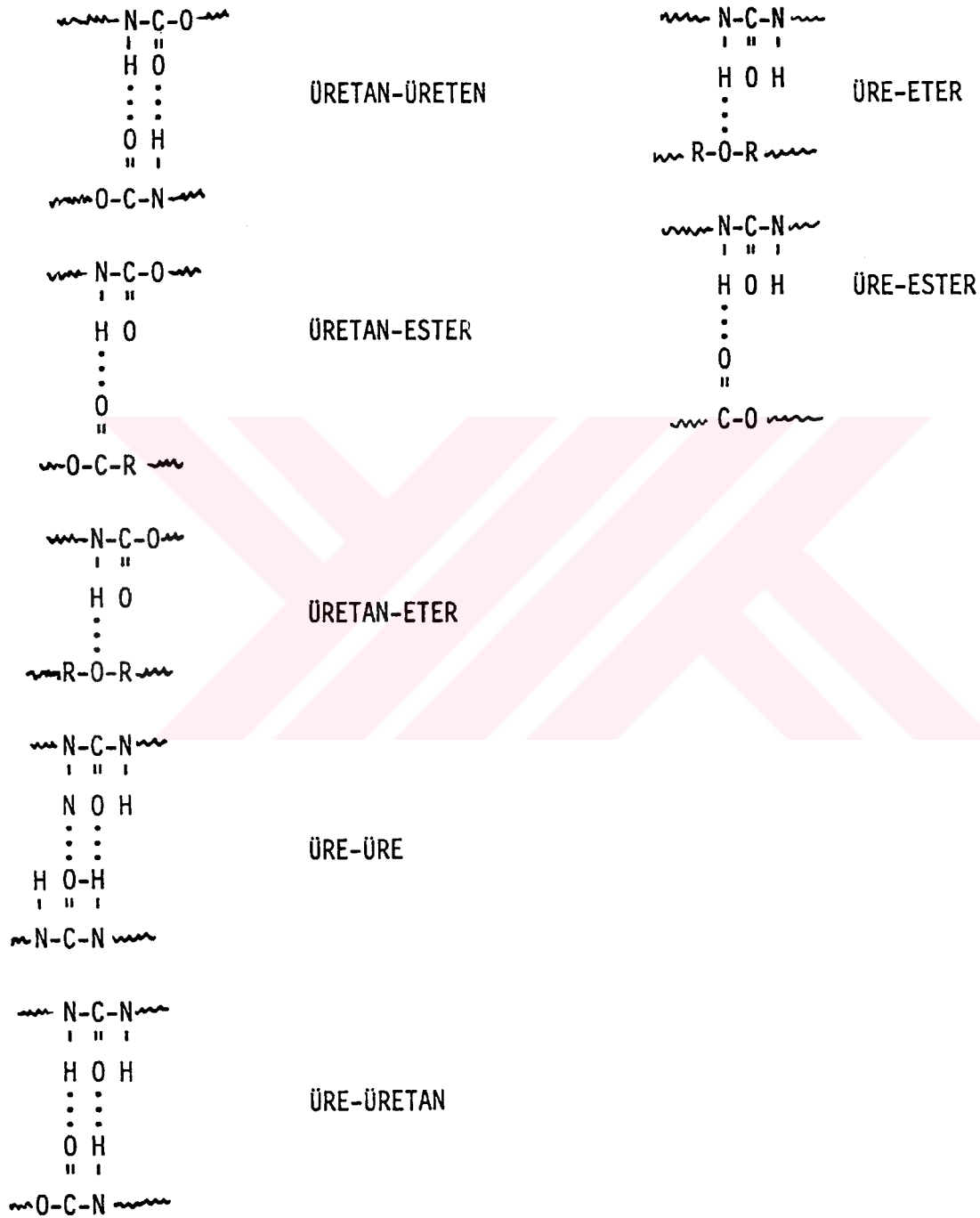


şeklinde verilebilir.

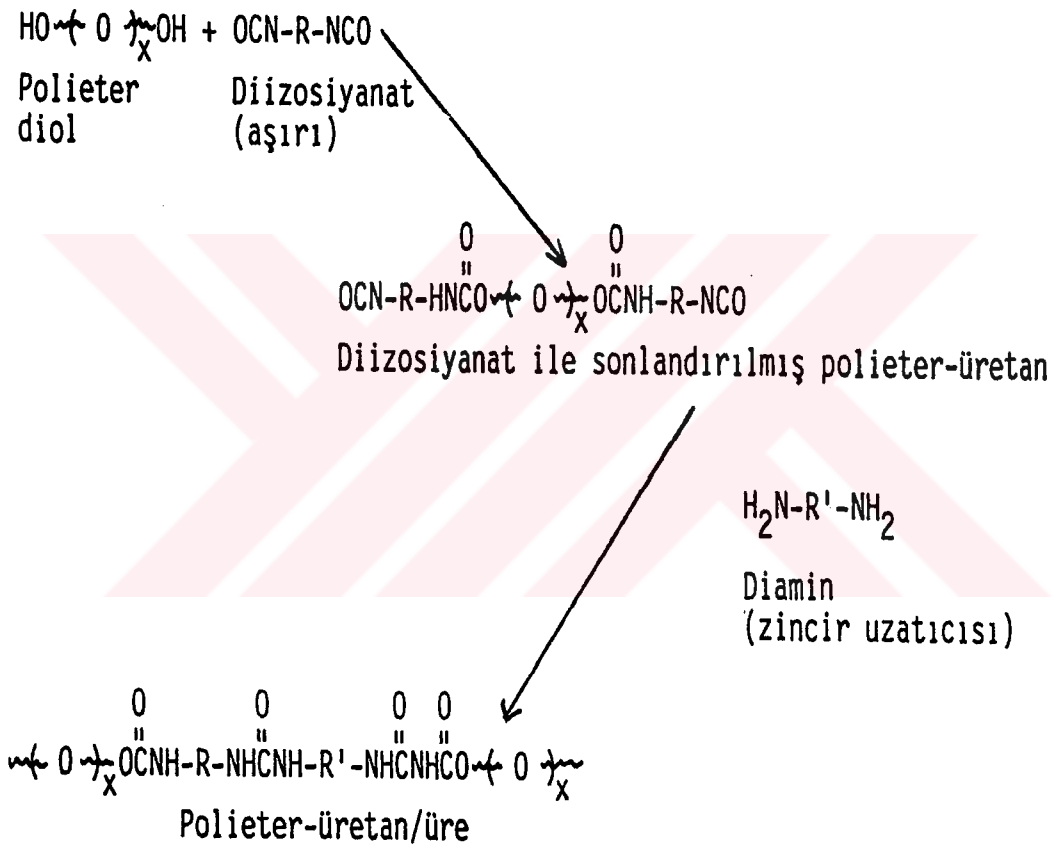
2.5.1. Poliüretan kimyası

Genel olarak, üretan kimyası, izosiyanat kimyasının bir bölümüdür. Kullanılan monomer grubuna göre farklı tipte poliüretan üretilmektedir. Bu tiplerde, birbirinden farklı hidrojen bağlarının varlığı söz konusudur. Çizelge 2.3.'de, poliüretan sistemlerindeki olası hidrojen bağlanma türleri verilmektedir.

Çizelge 2.3. PU sistemlerinde görülen farklı hidrojen bağlanma şekilleri



Biyomateryal olarak kullanılan blok kopolimer yapısındaki PU'lar, çeşitli düzenleyici moleküllerin bulunduğu ortamda, genellikle polieter kökenli bir diol ile tepkimeye giren fazla miktardaki izosiyanattan üretilirler. Örnek bir tepkime şu şekilde verilebilir[5].



2.5.2. Poliüretanların özellikleri ve türleri

PU'nın belli başlı dört ürün tipi vardır.

- Köpükler
- Fiberler
- Elastomerler
- Kaplama Malzemeleri

PU köpükler çapraz bağ içerirler. Polimerin yapısına ve elde edilen çapraz bağın tipine bağlı olarak, istenilen yumuşaklıkta veya sertlikte PU köpük üretilir.

PU fiberler çok esnek bir malzemedirler ve bu nedenle yaygın bir kullanıma sahiptirler.

PU elastomerler, izosiyanat grubunun glikol, diamin, diasit veya amino alkollerle reaksiyona girmesiyle vulkanize olabilirler. Çok uzun ömürlüdürler.

PU kaplama malzemeleri, pek çok metal yüzeye çok iyi yapışma özelliği gösterip fırçayla veya püskürtmeyle uygulanabilmektedir [27].

Farklı monomerlerden çıkarak değişik özelliklere sahip PU'lar elde edilebilir. Çizelge 2.4.'de bellibaşlı PU türleri ve kullanılan monomer ve kimyasallar verilmiştir.

Çizelge 2.4. PU türleri.

Monomer ve kimyasallar	PU Ürün Türü
Polimerik metilen difenil izosiyanat (PMDI) Polieter polioller	Sert PU köpük
Metilen difenil izosiyonat (MDI) Polieter veya Polyester makroglikol	PU elastomerler
Toluen diizosiyanat (TDI) Köpük Polieter polioller Su	Yumuşak PU

2.5.3. Poliüretanların genel kullanım alanları

PU'lar sahip oldukları özelliklerinden dolayı çok geniş bir kullanım alanına sahiptirler. PU'ların, özelliklerine bağlı olarak, kullanım alanlarının bazıları Çizelge 2.5.'de özetlenmiştir [27].

Çizelge 2.5. PU'ların bazı kullanım alanları

Özellikleri	Ürün Tipi	Kullanım Yerleri
Sağlam; dayanıklı; düşük yoğunlukta; kolay üretilebilir.	Yumuşak PU köpük	Otomobil ve mobilya koltuk minderleri
Sıkışmaya dirençli; ısı iletkenliği düşük; petrol ve benzine dirençli; su absorblamayan	Sert PU köpük	İçi boş sistemleri, minimum ağırlıkta destekleyip kuvvetlendirmek; prefabrik inşaat endüstrisi; soğutucularda termal yalıtım malzemesi.
Esnek	PU fiber	Çok hafif giysiler ; mayo ve deniz giysileri.
Aşınmaya dirençli; çok esnek; yağa, petrole ve çözücülere dirençli.	PU elastomerler	Yüksek ayakkabı topukları; küçük endüstriyel tekerlekler.
Aşınmaya ve çarpmaya dirençli; esnek	PU kaplama malzemeleri.	Jimnastik ve dans salonları taban kaplaması; denizcilik malzemeleri ve açık havada kullanılan malzemelerin kaplanması.

2.5.4. Biyomateryal olarak PU

1-Yapıları ve özellikleri

PU'lar en çok kullanılan biyomateryallerden biridir. Yeterli kan uyusabilirlikleri ve yüksek mekanik özelliklere sahip olmaları, bu tercihe neden olmaktadır. Ayrıca, fabrikasyon ve son şekillendirme kolaylıkları, sterilize edilebilmeleri ve toksin gruplar içermemeleri, biyolojik amaçlı kullanım alanlarını genişletmektedir.

PU'lar blok kopolimerler olup, camsı veya yarı kristalin sert faz üreten grupları, viskoz veya jelimsi yumuşak makroglikol yapı içinde dağılmış

durumdadır. Sert ve yumuşak fazlara yapısındaki bu uyumlu dağılımı, PU'lara üstün fiziksel ve mekanik özellikler kazandırmıştır.

PU'lara biyolojik parçalanabilirlik açısından bakıldığında, yapılan çalışmalardan çıkarılan sonuçlar, bir miktar enzimatik ve oksidatif parçalanmanın söz konusu olduğu, ancak bu parçalanmanın minimum düzeyde kaldığı şeklindedir[28]. Dolayısıyla PU, uzun süreli implant olarak kullanımlar için çok uygun bir malzemedir.

2-Kullanım alanları

Yukarıda sözü edilen üstün özellikleri ile PU'lar biyolojik uygulamalarda çeşitli kullanım olanakları bulmuşlardır. Özellikle laboratuvar ve klinik amaçlı uygulamalarda, yapay damar, yapay kalp, kalp pili kaplama maddeleri gibi özel üretim alanlarında, vazgeçilmez bir ana madde konumuna erişmişlerdir. [29,30].

Üretanlardan yararlanarak elde edilen materyallerin kullanım alanları şu şekilde sıralanabilir:

- Endotrakeal tüpler
- Aortik Greft
- Arteriyal venöz, vasküler tüpler
- Kalp yardımcı ve by-pass araçları
- Diyaliz membranları
- Kalp kapakları
- Kemik yapıştırıcıları
- Koruyucu ve onarıcı dişçilik
- Yapay kalp ve kan pompa türleri

Piyasada bulunan çeşitli biyo medikal PU'ların ticari adları ve kaynakları Çizelge 2.6.'da verilmiştir.

Çizelge 2.6. Ticari biyomedikal PU'lar

Ticari Adı	Kaynak
S.R.I. Biomer Renathane Avcothane Erythrothone Pellethane Estane Texin Bellco	STANFORD RESEARCH INSTITUTE ETHICON RENAL SYSTEMS AVCO-EVERETT BIOSEARCH UPJOHN GOODRICH MOBAY BELLCO

2.6. Akrilik Asit

Renksiz ve kokulu bir sıvı olan akrilik asit (AA), suyla, eterle ve alkolle karışabilir. Kaynama noktası 141 °C olup yanıcı bir maddedir.



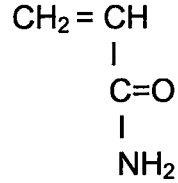
formülünde olan AA kolaylıkla polimerleşebilir:

Birkaç yöntemle elde edilebilirler. Bu yöntemler kısaca öyle sıralanabilir: (a) etilen oksidin hidrosiyanik asitle yoğunlaştırılmasından sonra sülfürik asitle tepkimeye sokulması (b) nikel katalizör eşliğinde asetilen, karbonmonoksitin ve suyun tepkimeye sokulması (c) molibden / vanadyum katalizörleri eşliğinde propilenin AA'e yükseltgenmesi.

Kolayca polimerleşebilmesi ve hidrofilik özelliğinden ötürü pek çok uygulama alanına sahiptir. Tekstil materyellerinin modifiye edilmesi [31-33] ve kontrollü ilaç salım sistemleri [34] kullanım alanlarına verilebilecek örneklerdendir.

2.7. Akrilamid

Renksiz ve kokusuz kristallerden oluşan akrilamid (AAm) su, alkol ve aseton içerisinde çözünebilir. Erime noktası 84.5 °C dendir.



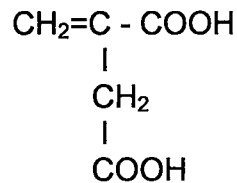
formülünde olan AAm oda sıcaklığında kararlı olup erimiş haldeyken şiddetle polimerleşebilir.

AAm akrilo nitrilin sülfürik asitle reaksiyonundan elde edilir.

Banyo üretiminde, yapıştırıcılarda, kağıt ve tekstil sanayinde, atık arıtma işlemlerinde, cevher işlemede, çeşitli reaksiyonlarda çapraz bağlayıcı olarak kullanılır [1]. Çeşitli polimerlerin modifikasyonlarında aşırı kopolimer olarak kullanılmaktadır [35, 36]. Ayrıca kontrollü ilaç salım sistemlerinde çok geniş bir uygulama alanına sahiptir [37].

2.8. İtakonik Asit

Beyaz, kokusuz kristalin bir madde olan itakonik asit (IA), 167 °C erimekte olup, su, alkol ve asetonda rahatlıkla çözülür. Küf ya da çeşitli karbonhidratların fermantasyonundan elde edilen IA in açık formülü

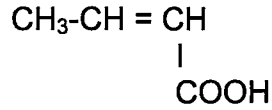


şeklindedir.

Çeşitli kopolimerleşme tepkimelerinde, reçine eldesinde kullanılır. Plastikleştirici ve yağ üretiminde katkı maddesi olarak da uygulama alanına sahiptir [1] Ayrıca ilaç salım sistemlerinde de denenmektedir [38, 39].

2.9. Krotonik Asit

Beyaz, kristalin bir katı olan krotonik asit (CA), cis ve trans izomerleri halinde bulunmaktadır. Cis formu 15 °C de erir ve izokrotonik asit olarak da adlandırılır. Trans formunun erime sıcaklığı ise 72 °C dir. Genel olarak su, etanol, toluen ve asetonda çözünür. Açık formülü

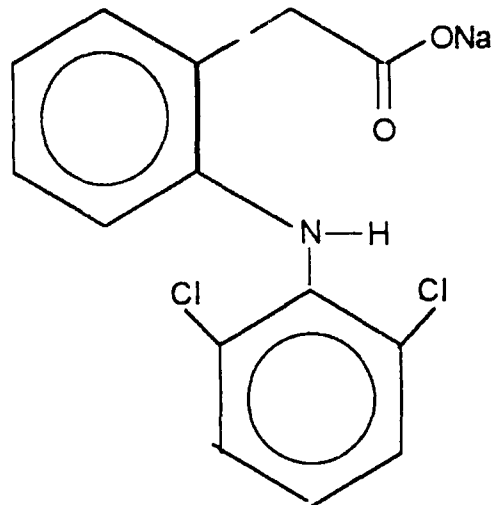


olan krotonik asit, krotonaldehitin oksidasyonu ile elde edilir.

Çeşitli reçinelerin, polimerlerin, plastikleştiricilerin ve ilaçların sentezinde kullanılır [1].

2.10. Diklofenak Sodyum

Bir asetik asit türevi olan diklofenak-Na (DCF-Na) açık bej renkte bir tozdur. Metanolde, dimetilformamidde, etanolde ve suda (~36 mg/mL) kolayca çözünür. [40]. Kimyasal yapısı şöyledir:



DCF-Na, Voltaren SR® ticari adı ile kullanılan antiromatizmal, antienflamatuar, ağrı dindirici ve ateş düşürücü bir ilacın etken maddesidir. DCH-Na, ameliyat veya travma ödemi giderir Oral, rektal veya intravasküler olarak alındıktan sonra hızlı ve etkin bir şekilde emilir. Intravasküler olarak alındıktan 10-30 dakika sonra pik plazma derişimi olan $C_{max.} = 0.1-2.2 \mu\text{g/mL}$ değerine ulaşılır. Terapötik aralık değeri ise $0.4-0.8 \mu\text{g/mL}$ olarak verilmektedir. Enterik kaplı formülasyonlarda bu süre 1.5-2.5 saat arasındadır ve bu süre yiyeceklerle beraber alınması durumunda 2.5-12.0 saatte çıkar idrarla atılan miktar, dozun %20-30'unu oluşturmaktadır [41].

Günlük olarak 75-150 mg alınan DCF-Na'nın kullanım alanları şunlardır:

- Romatoid artrit, ankilozan spondilit, osteoartroz, spandilartrit.
- Vertebral kolonun ağrılı sendromları.
- Eklem dışı romatizma.
- Renal kolik, safra yolları kolikleri.
- Ameliyat sonrası ve travma ağrıları, şişmeler.
- Diş cerrahisinde ameliyat sonrası ağrılar.
- Kadın hastalıkları ile ilgili enflamasyonlu ağrılı durumlar.

DCF-Na oral kullanımda, enterik kaplı tabletler; yavaş ve uzun süreli salım yapan tabletler şeklindedir. DCF-Na'un kontrollü salım yapan tabletler şeklinde kullanılmasının yararları çeşitli açılardan incelenmiştir [42]. Polivinil klorür ile etil selüloz karıştırılarak hazırlanan matriks formu [43] mevcuttur. Ayrıca selüloz asetofitalat kaplı paletlerin sert jelatin kapsüllere doldurularak DCF-Na için bir salım sistemi hazırlandığı bilinmektedir [44]. Bu gibi pek çok çalışma yürütülmektedir.

2.11. Mikrobiyal Özellikler

Sunulan çalışmada, üretilen membranların mikrobiyal özellikleri *Escherichia coli* (*E.coli*) ve *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) mikroorganizmalarının, membran yüzeylerine yapışabilirliği açısından incelendi. Model mikroorganizma olarak seçilen *E.coli* ve *S.aureus* ile ilgili genel bilgilendirme aşağıdaki bölümlerde altbaşlıklar halinde sunulmuştur.

2.11.1. *Escherichia coli*

Escherichia türü, genel olarak, düz çubuk şeklinde (1.1-1.5 µm X 2.0-6.0 µm), tek başına veya çift halinde bulunur. Bir çok türünde kapsüller veya mikrokapsüller oluşturur. Gram negatiftir. Peritratik kamçılarla hareket edebilirler veya hareketsizdirler. Fakültatif anaeroblardır. Hem solunum hem de fermantasyon metabolizmasına sahip kemoorganotrof canlılardır. Optimum üreme sıcaklığı 37 °C dir. D-glikoz ve diğer karbonhidratların katabolize edilmesini sağlarlar. Oksidoz negatif, katalaz pozitifler. *Escherichia* türleri nitratları indirger. Hemen hemen bütün türleri L-arabinose, maltoz, D-mannitol, D-mannose, L-rhamnose, trehalose ve D-xylose'u fermente edebilirler. O-nitrophenyl-β-D-galaktopyranoside pozitifler. Sıcak kanlı hayvanların bağırsakların alt kısmında normal flora olarak bulunurlar. Enteretoksin ve diğer kolonizasyon faktörleri veya diğer virüs faktörleri gibi *E.coli* suşları ishal türü hastalıklara sebebiyet verirler. *E.coli* aynı zamanda idrar yolları enfeksiyonuna ve menenjit gibi nozokomiyol enfeksiyonuna sebep olan bir organizmadır. Bir serotipin tümü somatik, kapsüler ve kamçılı antijenleri kapsamaktadır. Metabolik olarak inaktif olan *E.coli* suşlarını *shigellae*'den ayırt etmek çok zordur[45].

2.11.2. *Staphylococcus aureus*

Küresel hücreler 0.5 ve 1.5 μm çapındadırlar. Tek başına, çift ya da eşiyile beraber veya düzensiz gruplarda yer alırlar. Gram pozitifler. Hareket edemezler. Spor oluşturmazlar. İsteğe bağlı oksijensiz solunum yapabilirler. (Facultative anaerobos). Hem solunum hem de fermantasyon metabolizmasına sahip kemoorganatrof canlılardır. Oluşturdukları koloniler genellikle şeffaf olmakla beraber beyaz veya krem renginde de olabilirler. Zaman zaman sarıdan portakal rengine dönebilirler. Genellikle katalaz pozitifler. Fakat oksidoz negatifler. Genellikle %10 sodyum klorür içeren besi yerinde ürerler. Optimum üreme sıcaklığı 30-37 ° C dir. Temel olarak sıcak kanlı omurgalıların deri ve mukoz membranlarında bulunurlar. Bununla beraber gıda ürünlerinden, tozlardan ve sudan kolaylıkla izole edilebilirler. Bazı türleri insan ve hayvanlarda fırsatçı patojendirler [45].

3.DENEYSEL KISIM

Sunulan çalışmanın deneysel kısmı aşağıdaki alt başlıklarda ayrıntılı olarak anlatılmıştır:

3.1. Kullanılan Kimyasal Malzemeler ve Cihazlar

- PU (Pellethane , Up-John)
- Krotonik asit (CA), (SIGMA)
- İtakonik asit (IA), (SIGMA)
- Dioksan (SIGMA)
- Diklofenak Na (DCF-Na), (CIBA,İstanbul)
- Benzoilperoksit (BO), (Aldrich)
- Akrilamit (AAm) (SIGMA)
- Akrilik asit (AA) (SIGMA)
- *Escherichia coli*, ATCC 35218 (*E.coli*)
- *Staphylococcus aureus* ,ATCC 25923 (*S.aureus*)
- Fosfat tampon çözeltisi (pH 7.4)
- Müller Hinton Broth (MHB), (Merck)
(Et ekstratı 2.0 g, hidrolize kazein 17.5 g, nişasta 1.5 g, saf su 1.0 L ,
pH =7.4)
- Müller Hinton Agar (MHA), (Oxoid)
(Et ekstratı 300 g ,hidrolize kazein 17.5 g, nişasta 1.5 g, agar 17.0 g ,
saf su 1 L)
- SEM (JEOL,JSM-840 A)
- FTIR (MATTSON)
- Etüv (Memmert)
- Terazi (Gec Avery)
- UV/Visible Spektrofotometre (UNICAM UV 2-100)
- Termostatlı banyo
- Mağnetik karıştırıcı (NÜVE)

- Mikronmetre (Aldrich)
- Elektrikli ısıtıcı (Poly Science)
- Cam difüzyon hücresi
- Çeşitli cam malzeme

3.2. PU Membranların Hazırlanması

2.5 g /30mL PU-dioksan çözeltisinden 7.5 mL lik hacimlerde alınarak petri kaplarına boşaltıldı. Oda sıcaklığında çözücüsü uçuncaya kadar bekletildi. Daha sonra saf su banyosuna daldırılarak membranların petri kapları yüzeylerinden ayrılması sağlandı. Elde edilen membranlar bol miktarda saf su ile yıkandı ve deneylerde kullanılıncaya kadar saf su içinde bekletildi.

3.3. PU-PAA Membranların Hazırlanması

2.5 g /30mL PU-dioksan çözeltisi içine 0.75- 1.75 g AA ve 0.025-0.050 g BO başlatıcısı ilave edilerek 24 saat 60 °C de karıştırıldı. Elde edilen homojen karışım petri kaplarına 7.5 mL lik hacimlerde boşaltıldı. Çözücü uçuncaya kadar beklendi. Saf su banyosuna daldırılarak membranların yüzeyden ayrılması sağlandı. Elde edilen membranlar, (AA)₁, (AA)₂, (AA)₃, bol miktar saf suda yıkandı ve deneylerde kullanılıncaya kadar saf su içinde bekletildi.

Hazırlanan membranların listesi Çizelge 3.1. de sunulmuştur.

3.4. PU-PAAm Membranların Hazırlanması

2.5 g/30mL PU-dioksan içine 0.75- 1.75 g AAm ve 0.025-0.050 g BO başlatıcısı ilave edilerek 24 saat 60 °C de karıştırıldı. Elde edilen homojen karışım petri kaplarına 7.5 mL lik hacimlerde boşaltıldı. Çözücü uçuncaya kadar beklendi. Saf su banyosuna daldırılarak membranların yüzeyden ayrılması sağlandı. Elde edilen membranlar, (AAm)₁, (AAm)₂, (AAm)₃, bol

miktar saf suda yıkandı ve deneylerde kullanılıncaya kadar saf su içinde bekletildi.

Hazırlanan membranların listesi Çizelge.3.1 de sunulmuştur.

Çizelge 3.1.Membranların kodları ve hazırlanma yöntemleri

Membran	PU (g)	AA (g)	AAM (g)	IA (g)	CA (g)	BO (g)
PU	2.5					
(AA) ₁	2.5	0.75				0.025
(AA) ₂	2.5	1.25				0.040
(AA) ₃	2.5	1.75				0.050
(Aam) ₁	2.5		0.75			0.025
(Aam) ₂	2.5		1.25			0.040
(Aam) ₃	2.5		1.75			0.050
(IA) ₁	2.5			0.75		0.025
(IA) ₂	2.5			1.25		0.040
(IA) ₃	2.5			1.75		0.050
(CA) ₁	2.5				0.75	0.025
(CA) ₂	2.5				1.25	0.040
(CA) ₃	2.5				1.75	0.050

3.5. PU-PIA Membranların Hazırlanması

2.5 g /30mL PU-dioksan içine 0.75- 1.75 g IA ve 0.025-0.050 g BO başlatıcısı ilave edilerek 24 saat 60 °C de karıştırıldı. Elde edilen homojen karışım petri kaplarına 7.5 mL lik hacimlerde boşaltıldı. Çözücü uçuncaya kadar beklendi. Saf su banyosuna daldırılarak membranların yüzeyden ayrılması sağlandı. Elde edilen membranlar, (IA)₁, (IA)₂, (IA)₃, bol miktar saf suda yıkandı ve deneylerde kullanılıncaya kadar saf su içinde bekletildi.

Hazırlanan membranların listesi Çizelge.3.1 de sunulmuştur.

3.6. PU-PCA Membranların Hazırlanması

2.5 g /30mL PU-dioksan içine 0.75- 1.75 g CA ve 0.025-0.050 g BO başlatıcısı ilave edilerek 24 saat 60 °C de karıştırıldı. Elde edilen homojen

karışım petri kaplarına 7.5 mL lik hacimlerde boşaltıldı. Çözücü uçuncaya kadar beklendi. Saf su banyosuna daldırılarak membranların yüzeyden ayrılması sağlandı. Elde edilen membranlar, (CA)₁, (CA)₂, (CA)₃, bol miktar saf suda yıkandı ve deneylerde kullanılıncaya kadar saf su içinde bekletildi.

Hazırlanan membranların listesi Çizelge 3.1. de sunulmuştur.

3.7. Membranların Kalınlıklarının Ölçülmesi

Üretilen membranların kalınlıkları, saf suda şişirildikten sonra mikronmetre ile ölçüldü. Her bir membran için beşer ölçüm alınıp ortalama değerler hesaplandı.

3.8. Membranların Şişme Deneyleri

Membranlar oda sıcaklığında saf su içinde sabit tartıma gelinceye kadar bekletildi. Yüzeylerindeki su kurutma kağıdı ile alındıktan sonra tartıldı. Daha sonra 37 °C de etüvde 48 saat bekletildi ve tekrar tartıldı. Deneyler her bir membran için üçer kez tekrarlandı. Şişme değerleri

$$\text{Şişme(\%)} = \frac{W - W_0}{W_0} \times 100 \quad (3.1)$$

W_0

W_0 = Şişirilmemiş membran kütlesi

W = Şişirilmiş membran kütlesi

eşitliğinden hesaplandı.

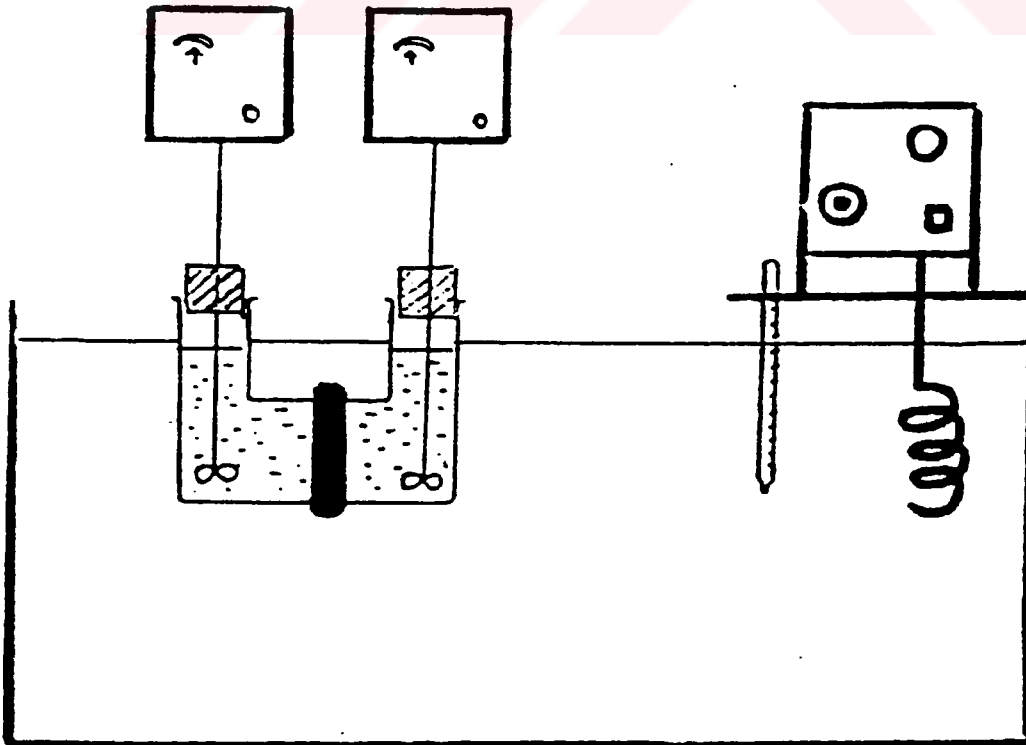
3.9. DCF-Na ' nın Kalibrasyon Doğrusu Eldesi

Difüzyon deneylerinin yorumlanması için gerekli olan kalibrasyon doğrusu çalışması, Unicam UV2-100 marka UV spektrometresi ile yürütüldü. Bunun için önce 10 µg/mL sulu DCF-Na çözeltisinin spektrumu alınarak, maksimum

absorbans gösterdiği dalga boyu belirlendi (276 nm). Daha sonra 5, 10, 20, 40 ve 50 µg/mL derişimlerinde hazırlanan DCF-Na sulu çözeltilerinin, maksimum dalga boyu olan 276 nm deki absorbansları ölçülerek kalibrasyon doğrusu oluşturuldu.

3.10. Difüzyon Deneyleri

Hazırlanan membranlardan DFC-Na ' nın difüzyonu, 37 °C su banyosuna daldırılmış difüzyon hücresinde 10 saat süreyle incelendi (Şekil.3.1) .Difüzyon hücresinin sol bölümüne 160 mL , 6.25 mg / mL derişiminde DCF-Na 'ın sulu çözeltilisi; sağ bölümüne ise 160 mL saf su konuldu. Difüzyonun gerçekleştiği membran alanı (A) 19,62 cm² olarak hesaplandı. Difüzyon, saat başı sağ bölmeden alınan örneklerin UV spektrometrede absorbanslarının ölçülmesi ile takip edildi. Ölçülen absorbans değerleri kalibrasyon doğrusu aracılığı ile derişim değerlerine dönüştürüldü ve böylece difüzlenen madde miktarları belirlendi.



Şekil 3.1. Difüzyon Deney Düzeneği

3.11. Membranların FTIR Analizleri

Üretilen membranların yapıları, FTIR analizlerinden elde edilen spektrumların yorumlanması ile gerçekleştirildi.

3.12. Membranların SEM (Scanning Electron Microscope) İncelemeleri

Üretilen membranların yüzey özellikleri, SEM ile çekilen yüzey fotoğraflarından belirlendi. Membran yüzeylerinin iletken hale getirilmesi için yüzeyler 200 Å kalınlığında altın – palladyum alaşımı ile kaplandı.

3.13. Mikrobiyal Çalışmalar

Üretilen membranlardan 5 tanesi [PU, (AA)₃, (AAM)₃, (CA)₃, (IA)₃] su içinde şişirildi ve özel bir kesici ile 10 mm çaplı daireler şeklinde kesildi. Aynı ayrı petri kapları içerisinde, her iki yüzü de 2 saat süreyle UV ışınına maruz kalacak şekilde UV kabini içinde tutularak sterilize edildi.

21 g hazır MHB, 1 L saf suda çözüldükten sonra 121°C daki otoklavda, 15 dakika sterilize edildi. MHA ise 38 gramı 1 L suda çözüldükten sonra aynı şekilde sterilizasyonla çalışmaya hazır hale getirildi.

E.coli ve *S.aureus* bakterilerinin MHB deki yoğun süspansiyonları hazırlandı ve 24 saatlik taze kültürdeki canlı mikroorganizma sayısı belirlendi. Daha sonra bu ortamlara membranlar atıldı. 1 saat sonunda, her bir membran steril koşullarda bakteri süspansiyonundan alındı, PBS içeren tüplere atıldı, vortexte iyice çalkalanarak yüzeydeki bakterilerin PBS'e bırakılması sağlandı. Bu bakteri içeren PBS çözeltisi 10 katlı dilüsyon ile seyreltilti. Son dilüsyon çözeltisinden 3 ayrı petri kabında hazırlanmış olan MHA ortamına 0,1 mL lik ekim yapıldı. 24 saat, 37 ° C da etüvde bekletildi. Bu süre sonunda petride oluşan koloniler sayıldı. Her cins membran için üç paralel

seri çalışıldı. 1 mL deki canlı bakterilerin sayısı aşağıda verilen formüle göre hesaplandı :

$$N = X.D.I / V \quad (3.2)$$

D = Dilüsyon faktörü (10^8)

N = 1 mL deki bakteri sayısı

V = İnokulum miktarı (ekim miktarı) (0.1 mL)

X = Petrilere sayılan kolonilerin sayıca ortalaması [46]

Tüm deneyler membransız petri kaplarında, aynı besi ortamlarında aynı miktarda bakteri ile tekrarlanarak kontrol değerleri elde edildi. Sonuçlara ANOVA testi uygulandı.

4. DENEYSEL VERİLER VE TARTIŞMA

Araştırma kapsamında yürütülen deneylerden elde edilen sonuçlar, aşağıdaki alt bölümlerde ayrıntılarıyla sunulmuştur.

4.1. Membranların Kalınlık Değerleri

Sentezlenen membranların kalınlıkları Çizelge 4.1. de sunulmuştur. Bu çizelgeden görüleceği gibi, en ince membran PU membrandır. Diğer membranlarda, hidrofilik polimer gruplarının oranı arttıkça kalınlık da artmıştır. Kalınlıklar, suda şişirilen membranlar için saptandığından, bu durum beklenen bir sonuçtur. Suda en çok şişerek en fazla kalınlığa ulaşan membran (AA)₃ membranıdır.

Çizelge 4.1. Membranların ortalama kalınlık ve şişme değerleri

Membran	Kalınlık (μ m)	Şişme (%)
PU	52.8	2.1
(AA) ₁	92.8	16.1
(AA) ₂	108.6	22.3
(AA) ₃	171.6	54.3
(AAm) ₁	71.4	7.8
(AAm) ₂	83.2	15.4
(AAm) ₃	130.0	27.6
(IA) ₁	87.6	3.8
(IA) ₂	114.2	6.6
(IA) ₃	122.4	25.7
(CA) ₁	86.4	4.3
(CA) ₂	90.4	5.9
(CA) ₃	96.3	17.1

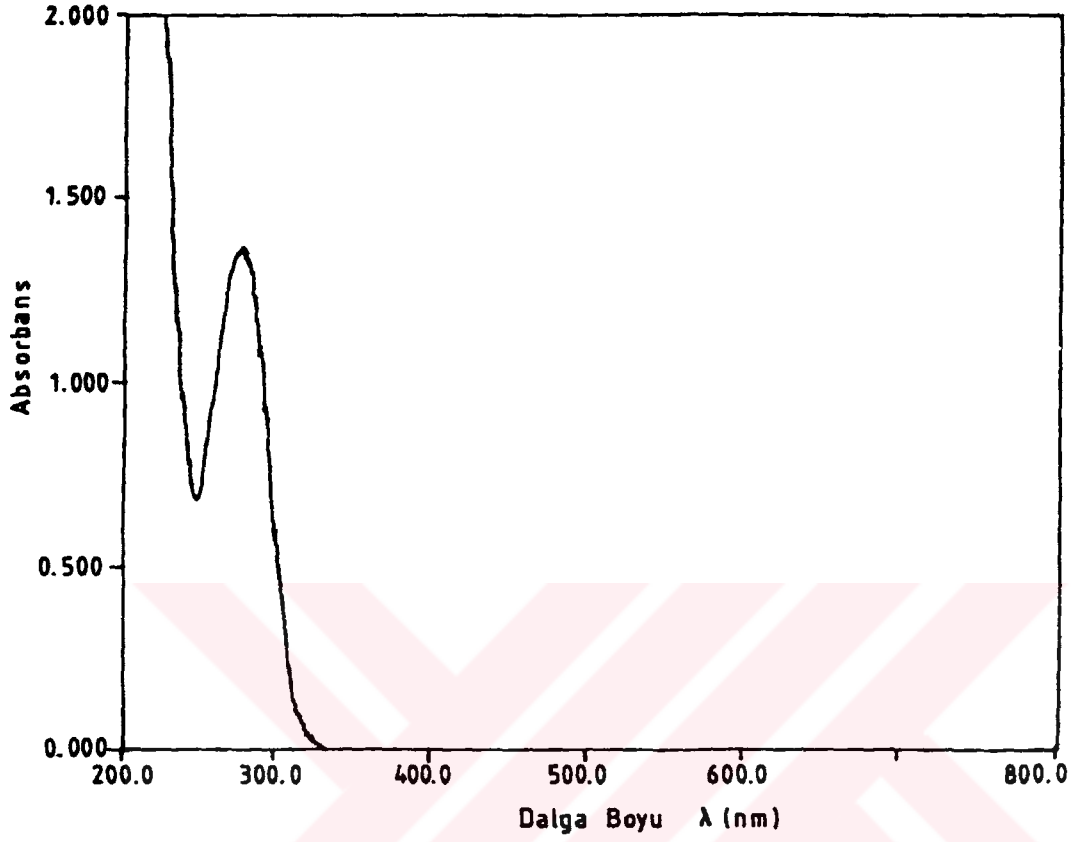
4.2. Membranların Şişme Değerleri

Şişme deneyleri Bölüm 3.8. de anlatıldığı şekilde gerçekleştirilmiştir. Kuru ve suda şişirilmiş membran kütlelerinden, Eşitlik 3.1. kullanılarak % şişme değerleri belirlenmiştir.

Çizelge 4.1. de sunulan sonuçlardan da görüleceği gibi, PU membranlara hidrofilik grupların katılması ile % şişme değerleri hızla yükselmiştir. AA, AAm, CA ve IA monomerlerinin oranları arttıkça, şişme değerleri de hızla artmıştır. En yüksek şişme değerine (AA)₃ membranında ulaşılmıştır. Şişme değerini en az etkileyen polimer grubu ise CA membranlarında görüleceği gibi polikrotonik asittir.

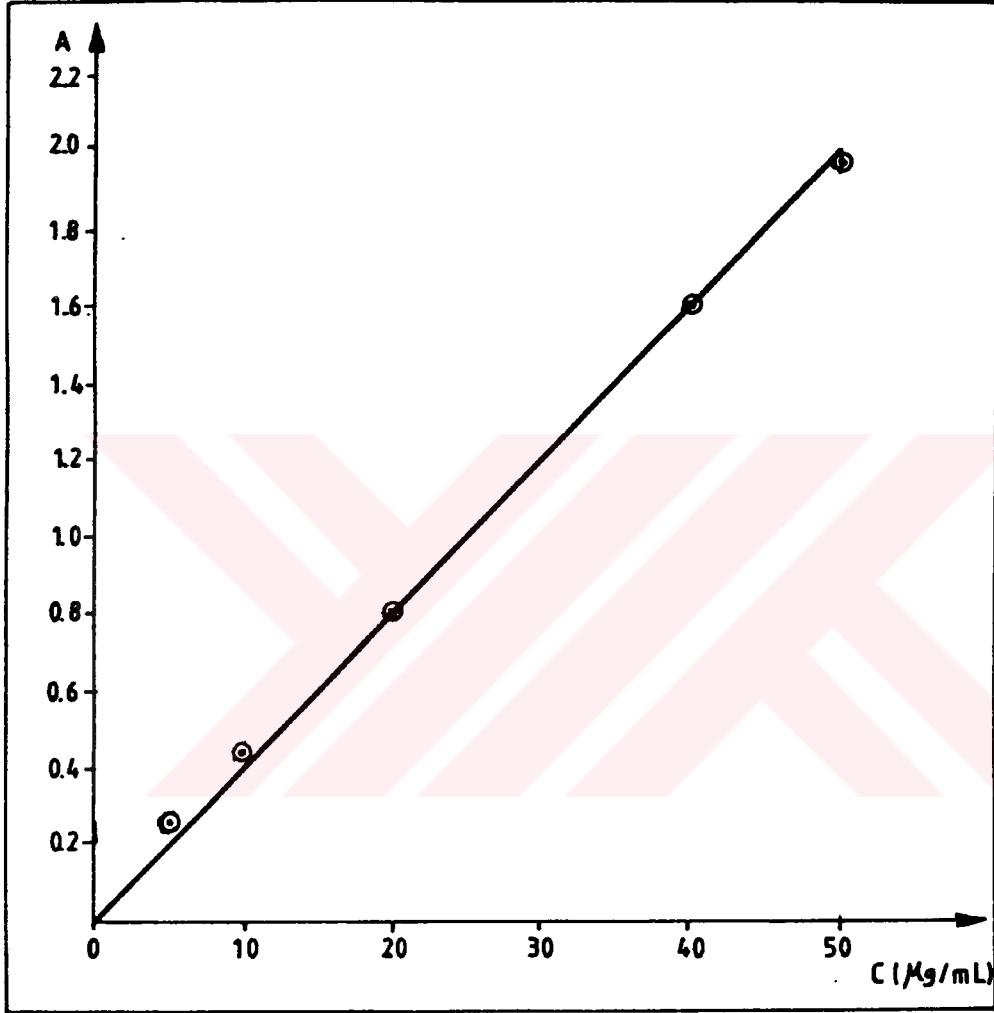
4.3. DFC-Na ' nın UV Spektrum Deney Sonuçları

DFC-Na ' nın 10 µg/mL sulu çözeltisinin UV/Visible spektrumu 200-800 nm aralığında alınmıştır. Bu spektrumdan, DFC-Na ' nın 276 nm de maksimum absorban gösterdiği belirlenmiştir (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. DFC-Na 'nın UV/Visible spektrumu

Difüzyon deneylerinin yorumlanmasında kullanılacak olan kalibrasyon doğrusunun oluşturulması, 5-50 µg/mL derişimlerde hazırlanan çözeltilerin, 276 nm deki absorbanslarının ölçülmesi ile gerçekleştirilmiştir. Kalibrasyon doğrusu Şekil 4.2. de sunulmuştur.



Şekil 4.2. DFC-Na ' nın kalibrasyon doğrusu

4.4. Difüzyon Deney Sonuçları

DFC-Na un difüzyon deneylerinden elde edilen absorpsiyon değerleri, Şekil 4.2. de sunulan kalibrasyon doğrusu kullanılarak derişim değerlerine (C'') dönüştürülmüş ve Çizelge 4.2. de topluca sunulmuştur. Bu çizelgede görüleceği gibi, difüzyon süresince membranlardan difüzlenen DFC-Na derişim değeri sürekli artmıştır. 10 saatlik süre sonunda en yüksek derişim değeri $(CA)_3$ membranı için, en düşük derişim değeri ise $(IA)_1$ membranı için belirlenmiştir. $(IA)_1$ ve $(IA)_2$ membranı dışındaki tüm membranlardan difüzlenen madde miktarları, PU membranından difüzlenen madde miktarından daha yüksektir.

Çizelge 4.2. Kalibrasyon doğrusu aracılığıyla her bir t (saat) için belirlenen C'' ($\mu\text{g/mL}$) değerleri

C'' ($\mu\text{g/mL}$) / t(saat)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
PU	1.4	2.0	2.5	3.2	3.8	4.1	4.8	5.1	5.9	6.3
$(AA)_1$	4.8	5.2	6.6	8.0	8.5	9.6	10.7	11.5	12.6	13.8
$(AA)_2$	2.0	2.5	3.7	4.1	5.6	6.3	7.4	8.0	9.3	10.0
$(AA)_3$	2.3	2.5	3.1	3.9	4.9	5.2	6.3	7.0	7.5	8.4
$(Aam)_1$	3.8	4.3	4.9	5.6	6.1	6.9	7.0	8.2	8.8	9.4
$(Aam)_2$	3.0	3.2	4.0	4.5	5.3	6.2	7.0	7.5	8.0	9.2
$(Aam)_3$	4.8	6.7	8.4	10.3	11.4	13.2	14.8	15.1	17.0	18.9
$(IA)_1$	2.6	2.7	2.8	3.2	3.3	3.5	4.1	4.1	4.8	4.9
$(IA)_2$	2.5	2.6	2.6	3.0	3.2	3.8	4.1	4.8	5.1	5.2
$(IA)_3$	5.0	5.5	7.4	9.2	10.2	11.6	13.2	14.8	16.4	18.0
$(CA)_1$	4.7	5.0	5.4	5.7	6.0	6.4	7.2	7.3	7.4	8.0
$(CA)_2$	4.2	4.4	4.5	4.9	5.3	5.7	6.0	6.8	7.0	7.5
$(CA)_3$	4.5	6.4	7.9	10.0	12.0	13.4	15.8	17.8	19.1	21.5

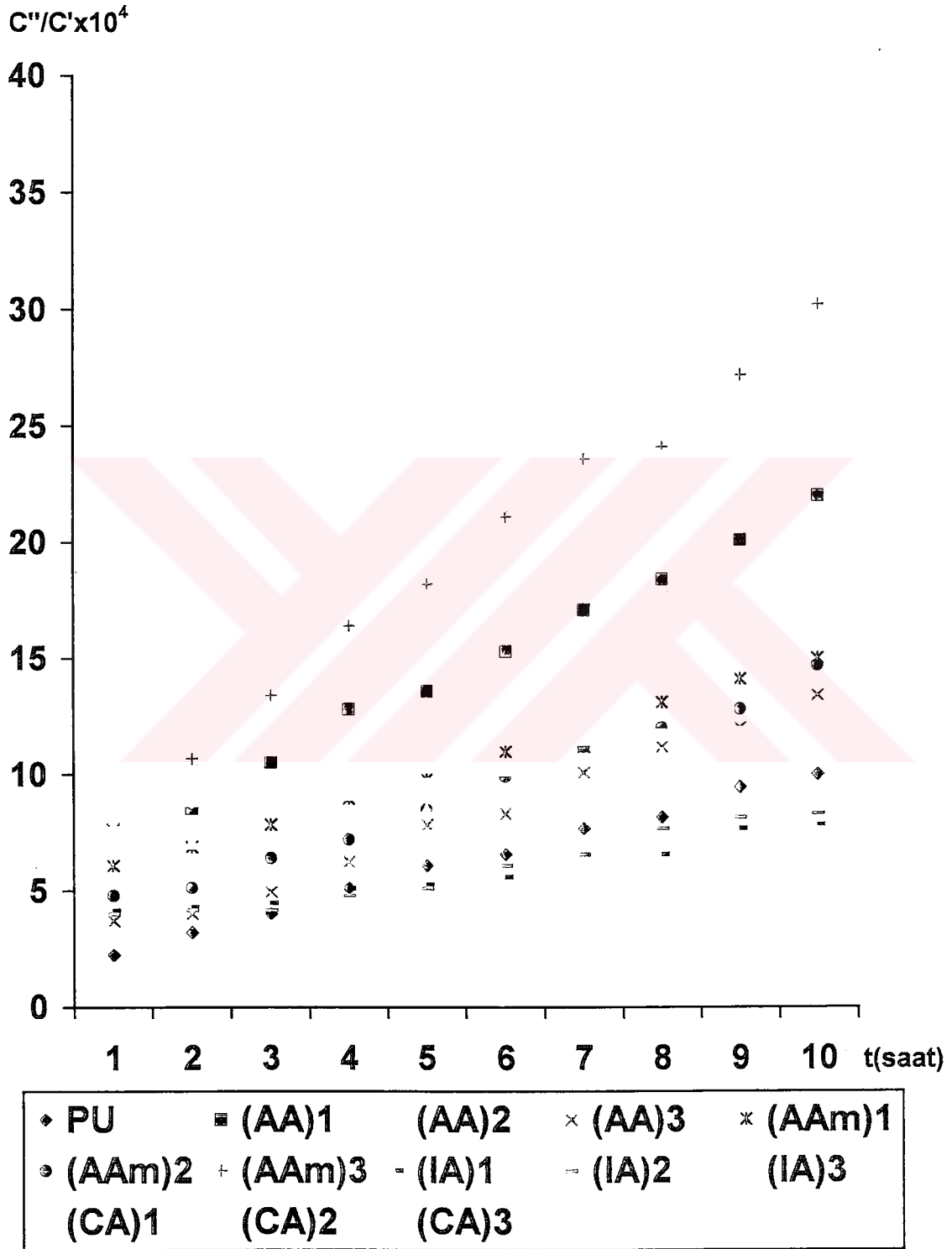
Üretilen 13 çeşit membranın difüzyon katsayısı değerleri (D), Bölüm.2.3.3. de anlatıldığı şekilde hesaplanmıştır. Tablo 4.2. de verilen C'' değerlerinin, C' (6.25 mg/mL) değerine bölünmesi ile, her bir t için C''/C' değerleri

belirlenmiştir. Bu değerler Eşitlik 2.15. uyarınca t değerlerine karşı grafiğe alındığında eğimden D değerleri hesaplanabilmektedir.

Her bir membran için hesaplanan C''/C' değerleri Çizelge 4.3. de topluca verilmiştir. Ayrıca $C''/C' - t$ grafiği Şekil 4.3. de sunulmuştur.

Çizelge 4.3. Membranların her bir t için hesaplanan C''/C' değerleri

$t(\text{saat})$ $C''/C' \cdot 10^4$	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
PU	2.24	3.20	4.00	5.12	6.08	6.56	7,68	8.16	9.44	10.0
(AA) ₁	7.68	8.32	10.5	12.8	13.6	15.3	17.1	18.4	20.1	22.0
(AA) ₂	3.20	4.00	5.92	6.56	9.00	10.1	11.8	12.8	14.9	16.0
(AA) ₃	3.70	4.00	4.96	6.24	7.84	8.32	10.1	11.2	12.0	13.4
(AAm) ₁	6.08	6.88	7.84	8.96	9.76	11.0	11.2	13.1	14.1	15.0
(AAm) ₂	4.80	5.12	6.40	7.2	8.48	9.92	11.2	12.0	12.8	14.7
(AAm) ₃	7.68	10.7	13.4	16.4	18.2	21.1	23.6	24.1	27.2	30.2
(IA) ₁	4.16	4.32	4.48	5.12	5.28	5.60	6.56	6.56	7.68	7.84
(IA) ₂	4.00	4.16	4.16	4.80	5.12	6.08	6.56	7.68	8.16	8.32
(IA) ₃	8.00	8.80	11.8	14.7	16.3	18.6	21.1	23.7	26.2	28.8
(CA) ₁	7.52	8.00	8.64	9.12	9.60	10.2	11.5	11.7	11.8	12.8
(CA) ₂	6.72	7.04	7.20	7.84	8.48	9.12	9.60	10.9	11.2	12.0
(CA) ₃	7.20	10.2	12.6	16.0	19.2	21.4	25.3	28.5	30.6	34.4

Şekil 4.3. C''/C' - t değişimi

Çizelge 4.2., Çizelge 4.3. ve Şekil 4.3. incelendiğinde, PU a ilave edilen hidrofilik vinil polimerlerin oranlarındaki artışın difüzyonu arttırdığı ve 10 saatlik difüzyon süresi sonunda, en yüksek difüzyon değerinin (CA)₃ membranı için ($C'' = 21.5 \mu\text{g/mL}$) en düşük difüzyon değerinin ise (IA)₁ membranı ($C'' = 4.9 \mu\text{g/mL}$) için bulunduğu belirlenmektedir. C'' değerleri kıyaslandığında, AAm, IA ve CA katkılı membranlarda difüzyon değerleri, hidrofilik polimerlerin ilave edilmesi ile hızlı bir yükselme göstermiştir. Bu yükselme 10 saatlik süre sonunda, AAm membranları için 9.4 den 18.9 $\mu\text{g/mL}$ ye; IA membranları için 4.9 dan 18.0 $\mu\text{g/mL}$ ye ve CA membranları için 8.0 dan 21.5 $\mu\text{g/mL}$ ye sıçramıştır. AA membranlarında ise ters bir değişim olmuştur. Bu durum membranların kalınlık değerlerine bakarak açıklanabilir. Çizelge 4.1. de membranların kalınlık ve şişme değerleri sunulmuştur. Bu çizelgede görüleceği gibi, en kalın membran (AA)₃ membranıdır. Bu durumda kalınlıktaki aşırı artışın, difüzyonu engellediğini söylemek mümkündür. PU membranı incelendiğinde ise difüzlener madde miktarı 10 saatlik süre boyunca düzenli olarak artmış, ancak bu süre sonunda ulaşılan değer ($C'' = 6.3 \mu\text{g/mL}$) (IA)₁ ve (IA)₂ membranları nın dışında diğer tüm membranlara göre düşük kalmıştır. Öte yandan, tüm membranlarda terapötik aralık olan 0.4-0.8 $\mu\text{g/mL}$ değerine ulaşılmıştır.

C''/C' – t grafiğinden elde edilen doğruların eğimleri hesaplanmış ve bu değerlerden Eşitlik 2.15 kullanılarak D değerleri belirlenmiştir. Tüm membranların, eğim, R, D kalınlık ve P değerleri Çizelge 4.4.de toplu olarak verilmiştir.

Çizelge 4.4. Membranların eğim, R, D, kalınlık ve P değerleri

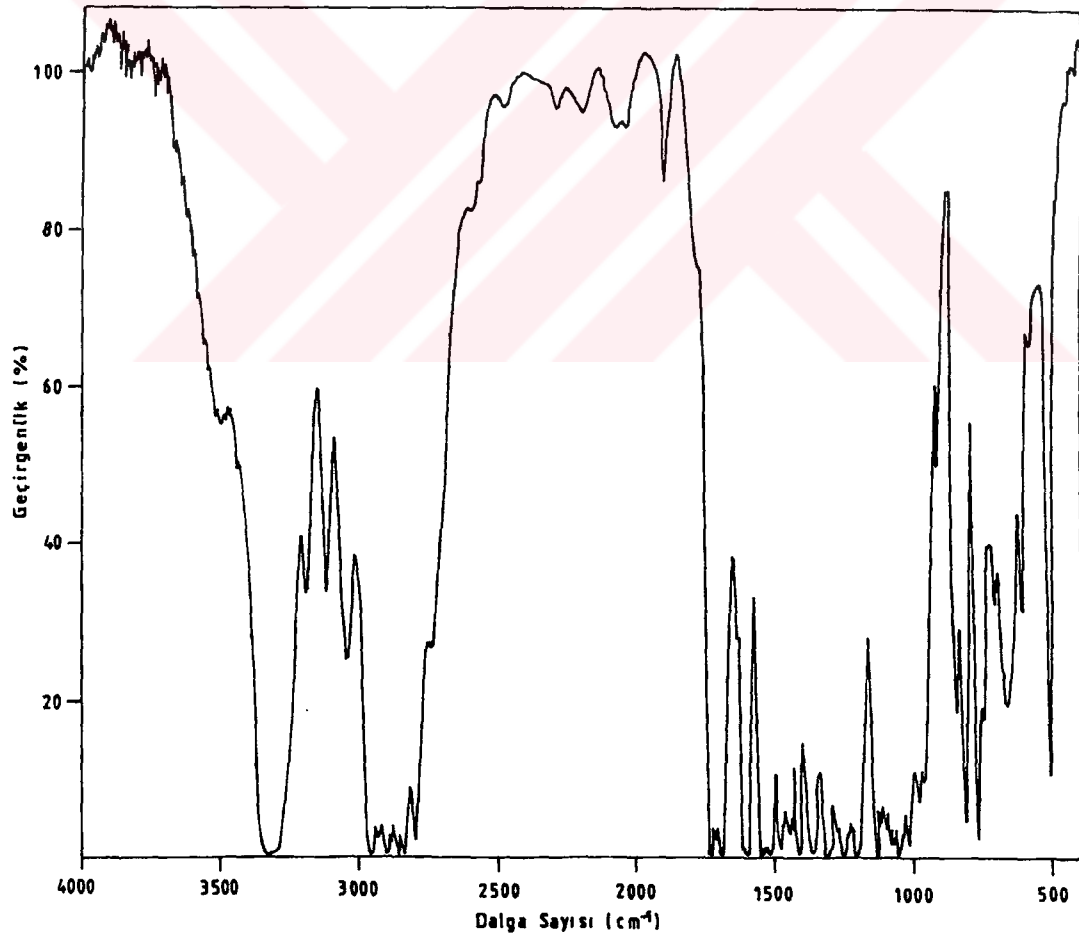
	Eğim	R	D (cm ² /s)	Kalınlık (µm)	P (cm/s)
PU	8.63X10 ⁻⁵	0.997	1.032X10 ⁻⁹	52.8	1.95X10 ⁻⁷
(AA) ₁	1.61X10 ⁻⁴	0.997	3.38X10 ⁻⁹	92.8	3.64X10 ⁻⁷
(AA) ₂	1.47X10 ⁻⁴	0.997	3.61X10 ⁻⁹	108.6	3.32X10 ⁻⁷
(AA) ₃	1.30X10 ⁻⁴	0.995	5.05X10 ⁻⁹	171.6	2.94X10 ⁻⁷
(AAm) ₁	1.002X10 ⁻⁴	0.996	1.62X10 ⁻⁹	71.4	2.26X10 ⁻⁷
(AAm) ₂	1.11X10 ⁻⁴	0.995	2.09X10 ⁻⁹	83.2	2.51X10 ⁻⁷
(AAm) ₃	2.4X10 ⁻⁴	0.996	7.06X10 ⁻⁹	130.0	5.43X10 ⁻⁷
(IA) ₁	4.34X10 ⁻⁵	0.979	8.61X10 ⁻¹⁰	87.6	9.82X10 ⁻⁸
(IA) ₂	5.4X10 ⁻⁵	0.977	1.39X10 ⁻⁹	114.2	1.21X10 ⁻⁷
(IA) ₃	2.36X10 ⁻⁴	0.997	6.54X10 ⁻⁹	122.4	5.34X10 ⁻⁷
(CA) ₁	5.9X10 ⁻⁵	0.991	1.154X10 ⁻⁹	86.4	1.33X10 ⁻⁷
(CA) ₂	6.1X10 ⁻⁵	0.987	1.249X10 ⁻⁹	90.4	1.38X10 ⁻⁷
(CA) ₃	3.008X10 ⁻⁴	0.999	6.56X10 ⁻⁹	96.3	6.81X10 ⁻⁷

Çizelge 4.4. ten de görüleceği gibi, R değerleri 1 e çok yakındır ve bu nedenle difüzyonun zamanla değişiminin doğrusal olduğu, dolayısıyla salımın 0. derece kinetiğine uyacağı söylenebilir. D değerleri incelendiğinde, (IA)₁ membranı dışındaki tüm membranların D değeri, PU membranının D değerinden daha yüksek çıkmıştır. Dolayısı ile PU ya eklenen hidrofilik gruplu monomerlerin difüzyonu arttırdığı söylenebilir. Bu yorum ayrıca AA, AAm, IA ve CA ilavesinin artması ile D değerinin artması sonucu ile desteklenmektedir. En yüksek D değeri (AAm)₃ membranı için en düşük D değeri ise (IA)₁ membranı için belirlenmiştir.

Çizelge 4.4. te membranların kalınlıklarındaki farkı ortadan kaldıracak şekilde hesaplanan P değerleri de sunulmuştur. Bu değerler incelendiği zaman görülmektedir ki, en yüksek geçirgenlik değeri, en yüksek C" değerine sahip olan (CA)₃ membranı için elde edilmiştir. Yani en yüksek D değeri (AAm)₃ membranı için elde edilirken en yüksek P değeri (CA)₃ membranı için elde edilmiştir. Bu durum, (CA)₃ membranının (AAm)₃ membranına göre hem difüzyonunun (C") yüksek olması ve hem de kalınlığının daha düşük olmasına bağlıdır.

4.5. FTIR Analizleri

Membranların FTIR spektrumları alınarak yapı analizleri elde edilmeye çalışılmıştır. Ancak temel olarak tüm membranlarda PU moleküllerinin yoğun olarak bulunması nedeniyle tüm spektrumlarda aynı bandlar gözlenmiştir. PU membranına ait spektrum Şekil 4.4. de sunulmuştur. Bu spektrumda $1070-1150\text{ cm}^{-1}$ (C-O gerilme); $1260-1410\text{ cm}^{-1}$ (O-H eğilme); $1560-1650\text{ cm}^{-1}$ (AAm e ait NH_2 bükülme); $1650-1710\text{ cm}^{-1}$ (C=O gerilme); $1690-1740\text{ cm}^{-1}$ (üretan grupları) ; $2880-2890\text{ cm}^{-1}$ (C-H gerilme); $2850-2960\text{ cm}^{-1}$ (CA ya ait CH_3 grupları); $3300-3500\text{ cm}^{-1}$ (primer amid gruplarındaki N-H gerilme); bandları saptanarak yapılar karakterize edilmiştir [47-50].

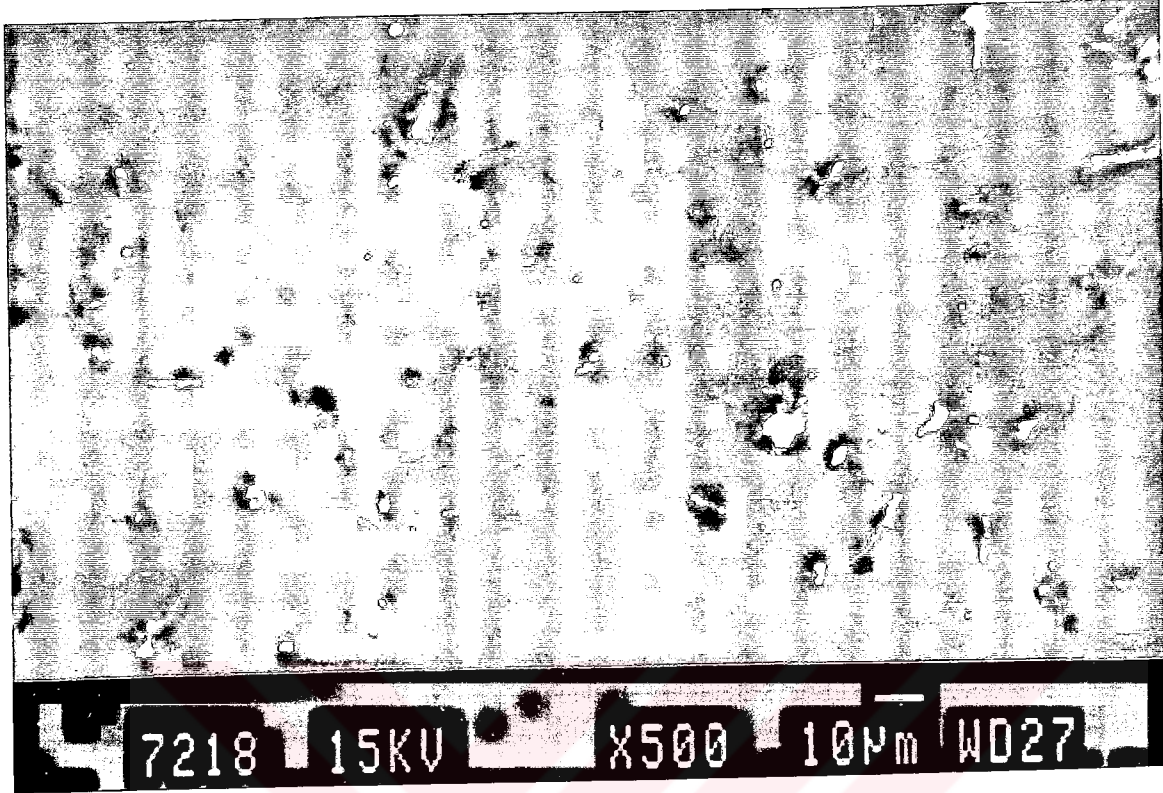


Şekil 4.4. PU Membranın FTIR Spektrumu

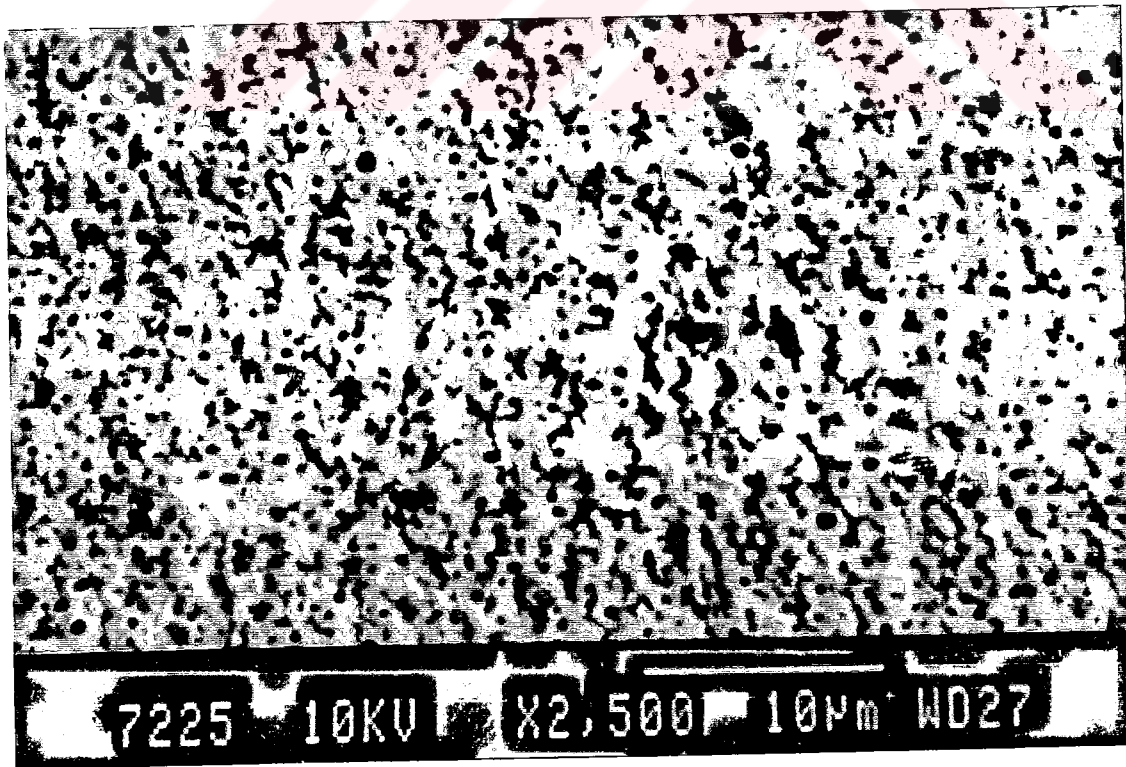
4.6. SEM Analizleri

Membran örneklerinin yüzey özellikleri SEM fotoğrafları alınarak incelenmiştir. Şekil.4.5 –Şekil.4.9 da sunulan fotoğraflardan elde edilen sonuçlar şöyledir :

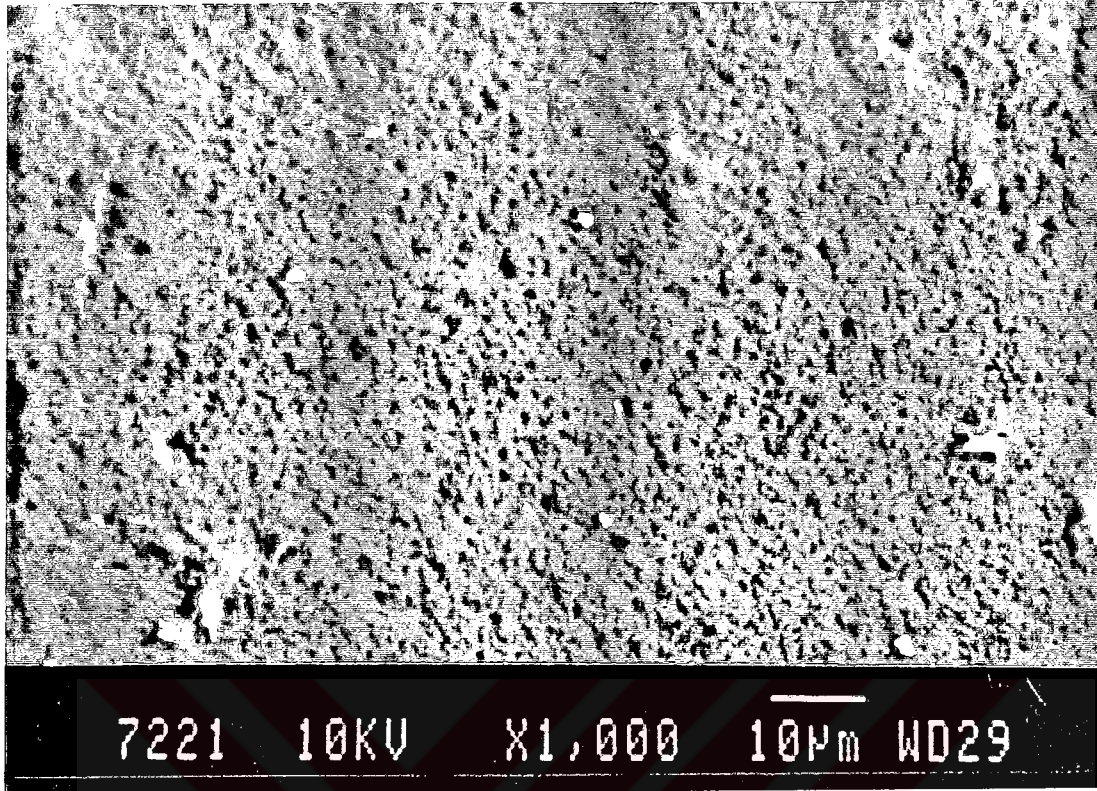
- a) PU membranın yüzeyi düz ve gözeneksiz görülmektedir.
- b) (AA)₃ membranın yüzeyi son derece gözeneklidir ve süngerimsi bir yapı mevcuttur. Bu yapı (AA)₃ membranının neden en yüksek şişme değerine sahip (% 54.3) olduğunu açıklamaktadır. Buna bağlı olarak da P değeri düşük çıkmaktadır ($2.94 \cdot 10^{-7}$).
- c) (AAm)₃ membranı yine gözenekli bir yapıya sahiptir. Şişme değeri % 27.6 olan bu membranın gözenekliliği bir önceki membrana göre daha düşük görünmektedir. P değeri en yüksek ikinci membrandır ($5.43 \cdot 10^{-7}$).
- d) (IA)₃ membranının yüzeyi ilginç bir görünüm sergilemektedir. Yüzey adeta kristalli bir yapıya sahiptir. Gözenekli bir yapı gözlenmemektedir. Ancak bu membranın P değeri ($5.34 \cdot 10^{-7}$) oldukça yüksektir. Bu da, yüzeyde oluşan kanalımsı boşluklardan kaynaklanmış olabilir.
- e) (CA)₃ membranın yüzeyi pürüklü bir görünüm sergilemektedir. Gözeneklilik belirgin değildir. Buna rağmen P değeri ($6.81 \cdot 10^{-7}$) en yüksek membrandır. Bu durum membran kalınlığının fazla olmaması ($96.3 \mu\text{m}$) ile açıklanabilir.



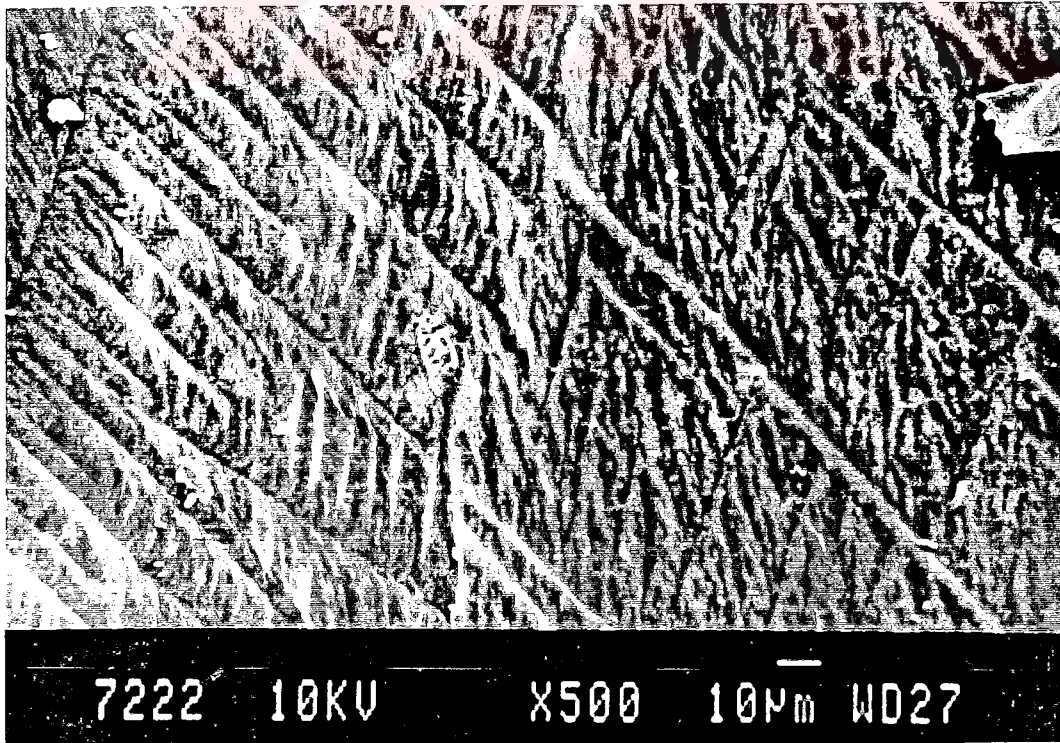
Şekil 4.5. PU membranin SEM fotoğrafı



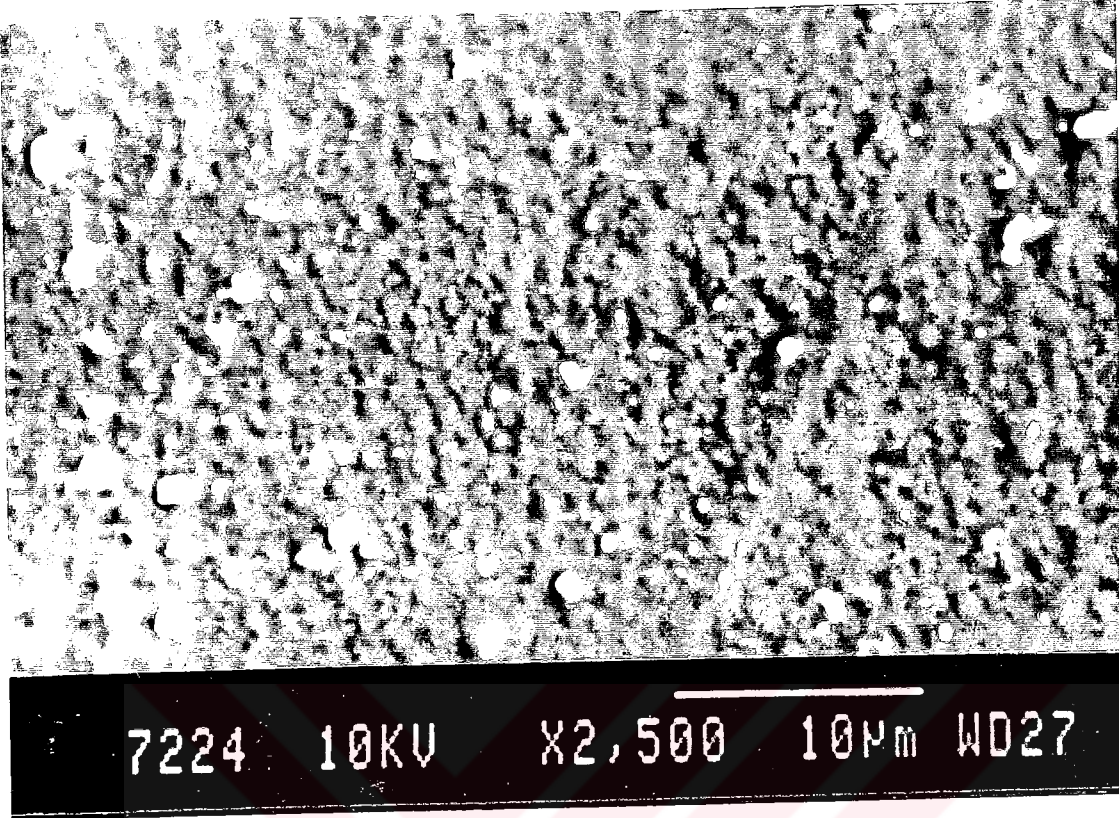
Şekil 4.6. (AA)₃ membranin SEM fotoğrafı



Şekil 4.7. (AAM)₃ membranının SEM fotoğrafı



Şekil 4.8. (IA)₃ membranının SEM fotoğrafı



Şekil 4.9. (CA)₃ membranın SEM fotoğrafı

4.7. Mikrobiyal Deney Sonuçları

Mikrobiyal deneyler Bölüm 3.13. te anlatıldığı şekilde yürütülmüştür. Elde edilen sonuçlar Çizelge 4.5 ve Çizelge 4.6. da sunulmuştur.

Çizelge 4.5. 1 saat sonunda membranlar üzerine yapışmış olan *S.aureus* sayıları

Membran	PU	(AA) ₃	(AAm) ₃	(CA) ₃	(IA) ₃	Kontrol
<i>S.aureus</i> sayısı	1.2X10 ⁹	1.2X10 ⁹	9.8X10 ⁸	1.3X10 ⁹	1.8X10 ⁹	1.4X10 ¹⁴

Çizelge 4.6. 1 saat sonunda membranlar üzerine yapışmış olan *E.coli* sayıları

Membran	PU	(AA) ₃	(AAM) ₃	(CA) ₃	(IA) ₃	Kontrol
<i>E.coli</i> sayısı	2.5X10 ⁹	1.6X10 ⁹	1.2X10 ⁹	8.0X10 ⁸	8.6X10 ⁸	2.1X10 ¹⁴

Her iki çizelgeden de görüleceği gibi, gerek *S.aureus* gerekse *E.coli* bakterileri, kontrol ortamları olan petri kaplarına membranlara oranla çok daha fazla yapışmışlardır. Bu durum, tüm membranların yüzeylerinin, bakteri yapışması ve üremesine fazla elverişli olmadığı şeklinde yorumlanabilir. İlaç salınım sistemi olarak incelediğimiz ve vücut ile temasda olacak bu membranların, bakteri yapışmasına direnmesi arzu edilen bir durumdur.

Öte yandan, yürütülen deneysel çalışmalar, bakteri yapışması açısından, membranlar arasında önemli bir fark olmadığını ortaya koymuştur. Bununla beraber, *E.coli* yapışması PU membranda diğer membranlara göre yaklaşık iki kat kadar daha yüksek çıkmıştır. Bu da, *E.coli* nin, adeta hidrofobik yapıyı daha çok tercih ettiği şeklinde bir izlenim oluşturmuştur.

5. SONUÇLAR

1. Çözücü döküm yöntemiyle PU, AA, AAm, IA ve CA kullanılarak 13 çeşit membran hazırlanmıştır.
2. Hazırlanan PU membranlar hidrofobik özelliğe sahip iken, PU'a, AA, AAm, IA ve CA katılarak hazırlanan membranlar hidrofilik özelliktedir.
3. Hazırlanan membranların kalınlıklarının 52.8 μm PU ile 171.6 μm (AA)₃ arasında değiştiği saptanmıştır. Membran kalınlıkları PU'a katılan diğer polimer birimlerinin artması ile artış göstermiştir.
4. Membranların şişme deneyleri gerçekleştirilmiştir. En düşük şişme değeri PU membranı için %2.1, en yüksek şişme değeri (AA)₁ membranı için %54.3 olarak belirlenmiştir. Şişme değerlerinin, PU'a hidrofilik grupların katılması ile yükseldiği saptanmıştır.
5. DFC-Na' nın UV spektrum deney sonuçlarından 276 nm de maksimum absorbans gösterdiği belirlenerek, difüzyon deneylerinin yorumlanmasında kullanılacak olan kalibrasyon doğrusu oluşturulmuştur.
6. Difüzyon deneyleri DFC-Na 'un 6.250 mg/mL lik sulu çözeltisi kullanılarak 10 saat süreyle 37 °C de yürütülmüştür. Deney sonuçlarından difüzlenen madde derişimi (C'') bulunmuş ve her bir membran için D ile P değerleri hesaplanmıştır. En yüksek D değeri (AAm)₃ için 7.06×10^{-9} olarak belirlenmiştir. (IA)₁ membranı (8.61×10^{-10}) hariç tüm membranların D değerleri PU membranlarının 1.032×10^{-9} değerinden daha yüksek olduğu bulunmuştur.
7. Membran örneklerinin yüzey özellikleri SEM fotoğrafları alınarak incelenmiştir. PU membranın yüzeyi düz ve gözeneksiz görünürken;

(AA)₃, (AAm)₃ gözenekli bir yapıya sahiptir. (IA)₃ membranın yüzeyinde gözenekli bir yapı gözlenmemekle beraber kristal görünümlü bir yapıya sahip olduğu görülmüştür. (CA)₃ membranında ise gözeneklilik belirgin değildir. Fakat yüzeyi pürüzlü bir görünüme sahiptir.

8. Membranların FTIR spektrumları alınmıştır. Tüm membranlarda PU moleküllerinin yoğun olarak bulunması nedeniyle IR spektrumlarının hepsinde de benzer bandlar gözlenmiştir.
9. *S.aureus* ve *E.coli* bakterileri kullanılarak, membranların mikrobiyal özellikleri incelenmiştir. Tüm membranlarda bakteri yapışmasının kontrol ortamlarına göre çok daha düşük olduğu belirlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. G.G.Hawley, 1977, The Condensed Chemical Dictionary, **Van Nostrand Reinhold**, USA.
2. Akar, A., 1982, Polimer Kimyasına Giriş, 2, **İTÜ**, İstanbul.
3. Pişkin, E., 1987, Polimer Teknolojisine Giriş, **İnkılap**, İstanbul.
4. Hoffman, A.S., 1986, **Polymeric Biomaterials**, 1.
5. Hoffman, A.S., 1982, **The Past Present and Future of Artificial Organs**.
6. Sourirajan, S., 1977, Reverse Osmosis and Synthetic Membranes, **National Research Council**, Ottawa, Canada.
7. Fleisher, R.L., Preece, P.B., Walker, R.M., 1965, Tracks of Charged Particles in Solids, **Science**, 149, 3682.
8. Clowes, G.H., Neville, E., Sabga, G., Shibota, Y., 1958, The Relationship of Oxygen Consumption, Perfusion Rate and Temperature to the Acidosis Associated With Cardiopulmonary Circulatory by-pass, **Surgery**, 44, 1.
9. Pierce, E.C., 1958, Diffusion of Oxygen and Carbon Dioxide Through Teflon Membranes, **Archives of Surgery**, 77, 938.
10. Kloff, J., Watschinger, E., Vertes, V., 1956, Results in Patients Treated With The Coil Kidney, **J.A.M.A.**, 161, 1433.
11. Lyman, D.J., Loo, H., Crawford, R., 1964, New Synthetic Membranes For Dialysis, **Biochemistry**, 3, 7.
12. Zaborsky, D.R., 1973, Immobilized Enzymes, **CRC Press**, Cleveland.
13. Chang, T., 1976, Biomedical Applications of Immobilized Enzymes and Proteins, **Plenum Press**, New York.
14. Pruitt, B.A., Norman, M., Levine, S., 1984, Characteristics and uses of biologic dressing and skin substitutes, **Arch. Surg.**, 119, 313.
15. Gürsoy, A., Pişkin, 1989, E., Kontrollü İlaç Serbestleştirilen Sistemler, **Tekno Grafik & Ada**, İstanbul.
16. Hopfenberg, H.B., 1974, Polymer Science and Technology, **Plenum Press**, New York.

17. Kydonieus, A.F., 1980, Controlled Release Technologies:Methods, Theory and Applications, **CRC Press**, Inc., Florida..
18. Pulat, M., 1994 , The comparison of Theophylline permeabilities from hydrophilic PHEMA and hydrophobic PU, PVC membranes, **Reactive Polymers**, 24, 59 .
19. Robinson, J.,1978, Sustained and controlled Release Drug Delivery Systems, **Marcel Dekker**, New york.
20. Kim, S.W.Petersen, R.V., Feijen, J., 1980, Polymeric Drug Delivery Systems, in Drug Design, Ariens, E.J.(Ed.), **Academic Press**, New York.
21. Kydonieus, A., 1980, Controlled Release of Bioactive Materials, **Academic Press**, New York.
22. Langer, R.S., Peppas,1981, N.A., Present and Future Applications of Biomaterial in Controlled Drug Delivery Systems, **Biomaterials**, 2,201.
23. Zaffaroni, A., 1974, Special Requirements for Hormone Releasing Intrauterine Devices, *Acta Endocrinol*, **Suppl.**, 75(Suppl.185),423.
24. Leeper,H. and Benson, H., 1977, The Role of Polymers in Optimizing Therapeutic Effectiveness of Drugs, **Polym.Eng. Sci.**, 17,42.
25. Bayer,O.,1942, Ger.Pat. 728, 981,1942.
26. Pulat, M., Poliüretan membranların fizikokimyasal özelliklerinin belirlenmesi ve biyolojik uyuşabilirliklerinin incelenmesi, **Marmara Üniversitesi**, 1990.
27. Billmeyer,F., 1971,Textbook of Polymer Science.
28. Ratner, B.D., Gladhill, K.W., Horbett, T.A., 1988, Analysis of in vitro enzymaticand oxidative degradation of PU, **J.Biomad.Mat.Res.**, 22, 509.
29. Lav, W.Y., Wong,K., Fan, S., Wong., S., 1988, The use of transparent semipermeable PU membrane for percutaneous drainage of the biliary tract, **Surgery, Gynecology and Obstetrics**, 161, 291.
30. Van Wachem, P., Beugeling, T., Feijen, J., 1985, Interaction of cultured human endothelial cells with polymeric surfaces of different wettabilities, **Biomaterials**, 6, 403.

31. A.Hebeish, S. Shalaby, A.Bayazeed, 1982, H₂O₂- induced graft polymerization of AA-Styrene mixtures on PET Fibers, **J.Appl.Polym.Sci.**, 27,(197).
32. K.Mehta, S.Kumar, G.Chauhan, B.Misra, 1990, Grafting onto isotactic PP, **J.Apply.Polym.Sci.**, 41, (1171).
33. P.K.Lam, M.George, J.Barrie, 1989, Unsaturated PU by bulk polymerization and their free radical grafting with AA, **Polymer**, Vol 30, 1332.
34. H.S.Shin, S.Y.Kim, Y.Lee, 1997, Indomethacin release behaviours from pH thermoresponsive PVA and PAA IPN hydrogels for site – specific drug delivery, **J.Appl.Polym.Sci.** ,65(685).
35. O.Şanlı, E. Pulat, 1993, Solvent-Assisted graft copolymerization of acrylamide on PET films using benzoyl peroxide initiator, **J.Appl.Polym.Sci.**, Vol 47,1-6.
36. P.Ghosh, D.Dev, A.K.Samanta,1995, Graft copolymerization of AAm on cotton cellulose in a limited aqueous system following pretreatment technique, **J.Appl.Polym.Sci.**,58(1727).
37. Y.Lim, D.Kim, D.S.Lee, 1997, Drug releasing characteristics of thermo- and Ph-sensitive IPN based on poly (N-isopropylacrylamide), **J.Appl.Polym.Sci.**,64(2647).
38. M.Dolores Blanco, Olga Garcia, Rosa M.Trigo, Jose M.Teijon and Issa Katime, 1996, 5-Fluorouracil release from copolymeric hydrogels of itaconic acid monoester, **Biomaterials**, 17 (1061).
39. Erdener Karadağ, Dursun Saraydın, Olgun Güven, 1997, Interaction of nicotine and its pharmaceutical derivatives with acrylamide/ itaconic acid hydrogels, **J.Appl.Polym.Sci.**, Vol 66, 733-739.
40. Ming-Thau Sheu, Huei-Lan Chou...,1992, Dissolution of diclofenac sodium from matrix tablets, **International Journal of Pharmaceutics**, 85, 57-63.
41. Todd, P.A., Sorkin, E.M., 1988, Diclofenac Sodium, **Drugs**, 35, 244-285.
42. P.D.Fowler, M.F. Shadforth, P.R.Crook and V.A.John, 1983, Plasma and synovial fluid concentrations of diclofenac sodium and major hydroxylated

- metabolites during long-term treatment of rheumatoid arthritis., **Eur.J. Clin. Pharmacol** , 25:389-394.
43. A.Pena Romero, C.Coromella, M.Ronchi, F.Ferrari and D.Chulia, 1991, Water uptake and force development in an optimized prolonged release formulation, **International Journal of Pharmocoeutics**, 73, 239-248.
44. Ph.Van Wilder, M.R., Detaevernier, Y.Michotte, 1991, In vitro dissolution of two oral controlled release preparations of diclofenac sodium , **Drug Development and Industrial Pharmacy**, 17(1), 141-148.
45. John G. Holt, Noel R.Krieg, Peter H.A.Sneath, James T.Staley, Stanley T.Williams, *Bergey's manual of determinative bacteriology*, Ninth Edition, 1984.
46. Arda, M., Genel Bakteriyoloji, 1978, **A.Ü. Basımevi**, 480-492.
47. F.A.Cotton, C.W.ilkson, 1962, *Advanced Inorganic Chemistry*, J.Wiley and Sons, New York.
48. D.H.Williams and I.Fleming, 1973, *Spectroscopies methods in organic chemistry*, **Mc Graw Hill**, Great Britain.
49. N.B.Colthup, L.H.Daly, S.E.Wiberly,1964, *Introduction to infrared and raman spectroscopy*, **Academic Press**, New York.
50. D.Nicholls,1974, *Complexes and First-Row Transition Elements*, **Macmillian**, Hong Kong.

ÖZGEÇMİŞ

1970'de Almanya'da doğdu. 1993'de Hacettepe Üniversitesi Kimya Mühendisliği Bölümünden mezun oldu.

1996'da Gazi Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde yüksek lisans çalışmalarına başladı.

