



**ROMATOİD ARTRİT TEDAVİSİ İÇİN LİPOZOM
BAZLI VE ENJEKTE EDİLEBİLİR HİDROJEL
TEMELLİ İLAÇ TAŞINIM SİSTEMLERİNİN
GELİŞTİRİLMESİ**

Yüksek Lisans Tezi

Yasemin Büşra ATMACA

Eskişehir 2024

**ROMATOİD ARTRİT TEDAVİSİ İÇİN LİPOZOM BAZLI VE ENJEKTE
EDİLEBİLİR HİDROJEL TEMELLİ İLAÇ TAŞINIM SİSTEMLERİNİN
GELİŞTİRİLMESİ**

Yasemin Büşra ATMACA

Yüksek Lisans Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Analitik Kimya Bilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Sibel EMİR DİLTEMİZ

Eskişehir

Eskişehir Teknik Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Ağustos 2024

Bu tez çalışması BAP Komisyonu tarafından kabul edilen 23LÖT210 no.lu proje kapsamında desteklenmiştir.

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Yasemin Büşra ATMACA'nın ROMATOİD ARTRİT TEDAVİSİ İÇİN LİPOZOM BAZLI VE ENJEKTE EDİLEBİLİR HİDROJEL TEMELLİ İLAÇ TAŞINIM SİSTEMLERİNİN GELİŞTİRİLMESİ başlıklı çalışması 12/08/2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Eskişehir Teknik Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Kimya Anabilim dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Unvan Adı Soyadı

İmza

Üye	: Prof. Dr.Sibel EMİR DİLTEMİZ
Üye	: Doç. Dr. Özlem ÜNLÜER
Üye	: Doç. Dr. Rüstem KEÇİLİ

Prof. Dr. Semra KURAMA

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

12/08/2024

DANIşMAN ONAYI

Danişmanlığını yürüttüğüm Yüksek Lisans ğrencisi Yasemin Büşra ATMACA, ROMATOİD ARTRİT TEDAVİSİ İÇİN LİPOZOM BAZLI VE ENJEKTE EDİLEBİLİR HİDROJEL TEMELLİ İLAÇ TAşINIM SİSTEMLERİNİN GELİşTİRİLMESİ başlıklı tez çalışmasını tamamlamıştır. Hazırlamış olduğu tez tarafımda incelenmiş ve öğrencinin tez savunma sınavına alınması bilimsel ve etik açıdan uygun görülmüştür.

Tez Danişmanı

Prof. Dr. Sibel EMİR DİLTEMİZ

ÖZET

ROMATOİD ARTRİT TEDAVİSİ İÇİN LİPOZOM BAZLI VE ENJEKTE EDİLEBİLİR HİDROJEL TEMELLİ İLAÇ TAŞINIM SİSTEMLERİNİN GELİŞTİRİLMESİ

Yasemin Büşra ATMACA

Kimya Anabilim Dalı

Analitik Kimya Bilim Dalı

Eskişehir Teknik Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Ağustos 2024

Danışman: Prof. Dr. Sibel EMİR DİLTEMİZ

Romatoid artrit (RA), kronik inflamatuvar bir hastalıktır ve eklem yapısında ciddi hasara yol açabilmektedir. Geleneksel ilaç salım yöntemleri, istenmeyen yan etkiler ve sınırlı etkinlik ile sonuçlanabilmektedir.

Bu çalışmada, RA tedavisinde kullanılmak üzere enjekte edilebilir hidrojel içerisine ve kontrollü ilaç salımı incelenmiştir. Enjekte edilebilir hidrojeller, biyoçözünürlükleri ve hastaların tedaviye uyumunu artırmaları nedeniyle avantaj sağlar. Hidrojel matrisi, lipozomları stabilize ederek ilacın kontrollü salımını sağlar ve terapötik pencere içerisinde kalma süresini uzatır. Lipozomlar, ilacın biyoyararlanımını artırır ve hedeflenen dokuya ulaşmasını sağlar. Dekametazon yüklü lipozomlar (DEX@Ls), ilk 6 saat içinde %23'lük bir salım gösterirken, lipozom-hidrojel (LH) sistemi ilacın %52'sini salmış ve 48 saat boyunca kontrollü bir şekilde devam etmiştir. Ayrıca, hidrojelin 7 gün içerisinde tamamen biyobozunduğu gözlemlenmiştir. Sonuçlar, lipozom enkapsüle edilmiş hidrojellerin, deksametazonun kontrollü salımını sağladığını ve inflamasyonu azaltmada etkili olduğunu göstermiştir.

Bu çalışmanın literatüre katkısı, enjekte edilebilir lipozom-hidrojel sistemlerinin, RA tedavisinde kontrollü ilaç salımı için potansiyel bir çözüm sunmasıdır. Gelecekte yapılacak çalışmalar, bu sistemlerin klinik uygulamalardaki etkinliğini ve güvenliğini daha da doğrulamaya yönelik olmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Romatoid artrit, Kontrollü ilaç salımı, Enjekte edilebilir hidrojeller, Lipozomlar, Dekametazon.

ABSTRACT

DEVELOPMENT OF LIPOSOME-BASED AND INJECTABLE HYDROGEL DRUG DELIVERY SYSTEMS FOR THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Yasemin Büşra ATMACA

Department of Chemistry

Programme in Analytical Chemistry

Eskişehir Technical University, Institute of Graduate Programs, August 2024

Supervisor: Prof. Dr. Sibel EMİR DİLTEMİZ

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease that can lead to significant damage to joint structures. Traditional drug delivery methods often result in unwanted side effects and limited efficacy.

In this study, drug-loaded liposomes encapsulated within an injectable hydrogel were developed for the treatment of RA, and their controlled drug release was investigated. Injectable hydrogels offer advantages due to their biodegradability and their ability to improve patient compliance. The hydrogel matrix stabilizes the liposomes, enabling controlled drug release and extending the duration within the therapeutic window. Liposomes enhance drug bioavailability and facilitate targeting to the desired tissue. Dexamethasone-loaded liposomes (DEX@Ls) exhibited a release of 23% within the first 6 hours, while the liposome-hydrogel (LH) system demonstrated a controlled release of 52% of the drug over 48 hours. Additionally, it was observed that the hydrogel completely biodegraded within 7 days. The results indicate that liposome-loaded hydrogels effectively provide controlled release of dexamethasone and are effective in reducing inflammation. This innovative approach improves drug efficacy while minimizing side effects in RA treatment.

The study contributes to the literature by presenting injectable liposome-hydrogel systems as a potential solution for controlled drug delivery in RA treatment. Future studies should further validate the clinical efficacy and safety of these systems.

Keywords: Rheumatoid arthritis, Controlled drug delivery, Injectable hydrogels, Liposomes, Dexamethasone.

TEŞEKKÜR

Öncelikle, bu çalışmanın gerçekleşmesinde büyük katkıları olan, benimle sonsuz bilgi ve birikimlerini paylaşmaktan çekinmeyen, her düştüğümde sabırla gözyaşlarımı silip kalkmama yardım eden ve bugün olduğum kişi olmama yardımcı olan, akademik anlamda olduğu kadar hayatın her alanında desteğini esirgemediği, akademik evladı olmama izin verdiği ve güçlü bir kadın olarak bana hep ilham kaynağı olduğu için çok değerli danışmanım Prof. Dr. Sibel EMİR DİLTEMİZ'e,

Lisans öğrenim hayatım başladığı günden bu yana desteğini benden esirgemeyen, başarılı olabilmek için kendime inanmam ve çabalamam gerektiğini bana hatırlatan çok sevgili hocam Doç. Dr. Özlem ÜNLÜER'e,

Minnettarlığımı kelimelerle ifade etmekte zorlandığım, kıymetli desteğiyle bu zorlu süreci daha kolay ve anlamlı kılan, tezime başladığım ilk günden beri yardımcı olan, inancını ve dostluğunu esirgemeyen çok değerli laboratuvar arkadaşım Araş. Gör. Gizem DEMİRDİŞ'e ve eşi değerli dostum Fatih DEMİRDİŞ'e,

Lisans öğrenimimde hocam olarak danıştığım, yüksek lisans öğrenimimde ise çok yakın dostlarım haline gelen, destek ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen çok sevgili dostlarım Araş. Gör. Pınar ÖZKARA ve Dr. Zeynep DAŞDELEN KEPİR'e,

Her zaman çok başarılı olacağıma inanan, bana gururlu gözlerle bakan ve duygusal desteğini esirgemeyen laboratuvar arkadaşım Serdar KOÇYİĞİT'e,

Ayrıca, hayatım boyunca her zaman güçlü, bağımsız ve kendi ayakları üzerinde durabilen bir kadın olmam için çabalayan, bana gösterdiği sonsuz inanç, sabır ve anlayış için annem Ayşe ATMACA'ya, maddi manevi destekleyen ve yaptığım işe anlam veremese de her zaman arkamda olduğunu hissettiren babam Mehmet ATMACA'ya, beni mutlu eden şeyin peşinden koşmam için beni cesaretlediren abilerim Burak ATMACA, Bekir ATMACA ve ablam Canan ÖZ ATMACA'ya,

Son olarak buraya sığdıramadığım fakat hayatımın her alanında benimle olan arkadaşlarıma, öğrencilerime ve hocalarıma,

Sonsuz teşekkür ederim.

Yasemin Büşra ATMACA

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Eskişehir Teknik Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Yasemin Büşra ATMACA

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BAŞLIK SAYFASI	I
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	II
DANIŞMAN ONAYI	III
ÖZET	IV
ABSTRACT.....	V
TEŞEKKÜR	VI
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	VII
İÇİNDEKİLER.....	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	XI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	XIV
1. GİRİŞ	1
1.1. Kontrollü İlaç Salım Sistemleri	2
1.2. İlaç Taşıyıcılar	3
1.2.1. Nanopartiküller	5
1.2.1.1. <i>Lipozomlar</i>	6
1.2.1.2. <i>İlaç taşıyıcı lipozomlar</i>	8
1.3. Hidrojeller.....	10
1.3.1. Doğal polimerler	11
1.3.1.1. <i>Karboksimetil selüloz (CMC)</i>	12
1.3.2. Sentetik polimerler	12
1.3.2.1. <i>Poli(vinil alkol) (PVA)</i>	12
1.3.3. Hidrojellerin ilaç salım mekanizmaları.....	13
1.3.4. Hidrojellerin ilaç salım uygulamaları.....	14
1.3.5. Enjekte edilebilir hidrojeller	15
1.4. Romatoid Artrit.....	17
1.4.1. RA tedavi yöntemleri	19

1.4.1.1. Glukokortikoidler.....	20
1.4.1.2. Deksametazon	21
2. MATERYAL VE YÖNTEM.....	22
2.1. Materyal.....	22
2.2. Yöntem	23
2.2.1. Lipozomların (DEX@Ls) hazırlanması ve karakterizasyonu.....	23
2.2.1.1. DEX@Ls hazırlanması	23
2.2.1.2. Rodamin-B yüklü lipozomların (RhB@Ls) hazırlanması.....	24
2.2.1.3. DEX@Ls karakterizasyonu	25
2.2.2. PVA/CMC/B hidrojellerinin hazırlanması ve karakterizasyonu	26
2.2.2.1. PVA/CMC/B hidrojellerinin hazırlanması	26
2.2.2.2. İlaç yüklü hidrojin (DH) hazırlanması	26
2.2.2.3. İlaç yüklü lipozom içeren hidrojin (LH) hazırlanması.....	27
2.2.2.4. PVA/CMC/B karakterizasyonu	27
2.2.3. In vitro ilaç salımı.....	29
2.2.3.1. HPLC analizi ile DEX kalibrasyon grafiği oluşturma	29
2.2.3.2. DEX@Ls kümülatif ilaç salımlarının incelenmesi.....	29
2.2.3.3. LH ve DH kümülatif ilaç salımlarının incelenmesi	30
2.2.3.4. Kümülatif ilaç salımlarının hesaplanması.....	31
3. SONUÇLAR.....	32
3.1. DEX@Ls Karakterizasyonu	32
3.1.1. Dinamik ışık saçılımı (DLS) karakterizasyonu.....	32
3.1.2. Floresans mikroskobu görüntülenmesi	33
3.1.4. Enkapsülasyon verimliliği hesaplanması	33
3.2. PVA/CMC/B Hidrojellerinin Karakterizasyonu	34
3.2.1. Fourier dönüşümlü kızılötesi (FT-IR) spektroskopisi	34
3.2.2. Taramalı elektron mikroskobu (SEM).....	36
3.2.3. X-ışınları kırınım (XRD) yöntemi.....	38
3.2.4. Şişme testi.....	39
3.2.5. Kendini iyileştirme davranışı ve enjekte edilebilirlik	40
3.2.6. Esneklik testi	41

3.3. <i>In vitro</i> İlaç Salımı.....	42
3.3.1. HPLC analizi ile DEX kalibrasyon grafiği oluşturma	42
3.3.2. DEX@Ls, DH ve LH kümülatif ilaç salımı	43
4. TARTIŞMA	47
KAYNAKÇA.....	50
ÖZGEÇMİŞ	



TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1. Farklı derişimlerde hazırlanan hidrojellerin PVA ve CMC oranlarına göre etiketlenmesi	26
Tablo 3.1. 5-PVA/5-CMC/B hidrojeline ait zamana bağı yüzde şişme değerleri.....	39



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1. Terapötik pencere ve çeşitli ilaç salım profillerinin grafiksel temsili	2
Şekil 1.2. Kontrollü ve geleneksel ilaç salımının karşılaştırılması ve polimer matriksinden ilacın zamanla salım mekanizması.....	3
Şekil 1.3. Çeşitli ilaç taşıma sistemlerinin gösterimi.....	4
Şekil 1.4. Çeşitli nanopartikül türlerinin üç ana kategori altında sınıflandırılması.....	5
Şekil 1.5. Lipozomların farklı boyutları ve katman yapılarının şematik gösterimi.....	6
Şekil 1.6. Tek katmanlı lipozomun üç boyutlu yapısı (Bitounis vd., 2012).....	7
Şekil 1.7. İlaç taşıma sistemleri için kullanılan lipozomların yapısal özellikleri	8
Şekil 1.8. Farklı hidrojel yapılarının 3 boyutlu şematik gösterimi	10
Şekil 1.9. Hidrojellerin ilaç salım mekanizmalarına göre kategorilere ayrılmasının şematik gösterimi.	13
Şekil 1.10. Enjekte edilebilir hidrojel uygulaması (Del Olmo vd., 2022).....	16
Şekil 1.11. Romatoid artrit patofizyolojisi	17
Şekil 1.12. Romatoid artrit hastalığının dört evresi.....	18
Şekil 1.13. Sağlıklı eklemler ve romatoid artritli eklemler arasındaki fark	19
Şekil 1.14. Deksametazonun açık yapısı	21
Şekil 2.1. Lipozom ve hidrojel sentezinin şematik gösterimi.....	23
Şekil 2.2. RhB@Ls görseli	24
Şekil 2.3. Kümülatif ilaç salımı için hazırlanan sırasıyla (A) LH ve (B) DH hidrojelleri.....	30
Şekil 3.1. DEX@Ls için temsilî parçacık boyut dağılımı analiz sonuçları	32
Şekil 3.2. Rodamin B yüklü lipozomların (RhB@Ls) floresans mikroskop görüntüsü.....	33
Şekil 3.3. PVA, CMC, B ve sentezlenen 10-PVA/5-CMC/B hidrojelinin FT-IR spektrumu.....	34
Şekil 3.4. PVA, CMC, B ve sentezlenen 5-PVA/10-CMC/B hidrojelinin FT-IR spektrumu.....	35
Şekil 3.5. PVA, CMC, B ve sentezlenen 5-PVA/5-CMC/B hidrojelinin FT-IR spektrumu.....	35
Şekil 3.6. 5-PVA/5-CMC/B hidrojelinin 1500x (A) ve 3500x (B) kat büyütülmüş SEM görüntüleri.....	36

Şekil 3.7. 10-PVA/5-CMC/B hidrojelinin 1500x (A) ve 3500x (B) kat büyütülmüş SEM görüntüleri.....	36
Şekil 3.8. 5-PVA/10-CMC/B hidrojelinin 1500x (A) ve 3500x (B) kat büyütülmüş SEM görüntüleri.....	37
Şekil 3.9. (A) PVA, (B) CMC (C) 5-PVA/5-CMC/B hidrojeline ve (D) pik karşılaştırmalarına ait XRD analizi sonuçları	38
Şekil 3.10. 5-PVA/5-CMC/B hidrojeline ait zamana bağlı yüzde şişme değerleri	39
Şekil 3.11. Sentezlenen hidrojelinin kendini iyileştirme performansını ve enjekte edilebilirliğinin gösterilmesi.	40
Şekil 3.12. 5-PVA/5-CMC/B hidrojelinin esneklik/uzama testi	41
Şekil 3.13. DEX kalibrasyon grafiği	42
Şekil 3.14. DEX@Ls pH 6,5 ve 7,4 'de zamana bağlı kümülatif ilaç salım grafikleri.....	43
Şekil 3.15. DEX@Ls, LH ve DH'ın, pH 7,4 'de zamana bağlı kümülatif ilaç salım grafikleri.....	44
Şekil 3.16. DEX@Ls, LH ve DH'ın, pH 6,5'da zamana bağlı kümülatif ilaç salım grafikleri.....	44
Şekil 3.17. LH ve DH'ın, pH 7,4 ve 6,5'da ilk 4 saatlik zamana bağlı kümülatif ilaç salım grafiği	45
Şekil 3.18. İlaç salımı tamamlandıktan (48s) sonra sırasıyla (A) LH ve (B) DH hidrojelleri.....	46

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

3D	: Üç Boyutlu
Anti CCP	: Antisiklik Sitrülin Peptit
ASO	: Anti-sense oligonükleoid
B	: Boraks
BSA	: Bovine Serum Albumin (Sığır Serum Albümini)
CMC	: Karboksimetil Selüloz
DEX	: Deksametazon
DEX@Ls	: Deksametazon Yüklü Lipozomlar
DH	: İlaç Yüklü Hidrojel
DL	: İlaç Yükleme Kapasitesi
DLS	: Dinamik Işık Saçılımı
DMARD	: Anti-reumatik ilaç
ECM	: Hücre Dışı Matris
EE	: Enkapsülasyon Verimliliği
FT-IR	: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
GC	: Glukokortikoid
HCl	: Hidroklorik asit
HPLC	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
LH	: İlaç Yüklü Lipozom İçeren Hidrojel
LUV	: Tek Katmalı Veziküller
MLV	: Çok Katmanlı Veziküller
nm	: Nanometre
NP	: Nanopartikül
NSAID	: Non-steroidal anti-flamatuar ilaç
PBS	: Tuz İçeren Fosfat Tamponu
PDI	: Polidispersite İndeksi
PEG	: Polietilen Glikol
PEG-PCLA	: Polietilen Glikol-Poli(ϵ -kaprolakton-ko-laktid)
PLGA	: Poli(laktik-ko-glikolik asit)
PVA	: Poli(vinil alkol)

RA	:	Romatoid Artrit
RhB	:	Rodamin B
RhB@Ls	:	Rodamin-B yüklü lipozomlar
SEM	:	Taramalı Elektron Mikroskobu
TEM	:	Transmisyon Elektron Mikroskobu
TNF	:	Tümör Nekroz Faktörü
UV	:	Ultraviyole
XRD	:	X-ışını Kırınımı



1. GİRİŞ

Yeni ilaç teslim stratejileri arasında polimer-ilac konjugatları, polimerik nanotaşıyıcılar (örneğin, nanopartiküller veya lipozomlar), protein ve peptit tabanlı taşıma sistemleri bulunmaktadır. Bu yaklaşımlar, geleneksel ilaç formlarının sunduğu zorlukların üstesinden gelmiştir (Gong vd., 2015; Rabiei vd., 2021). Ancak, partikül teslim sistemleri, hedeflenen bölgeye ilacın doğru tesliminde bazı zorluklar yaşamıştır ve düşük ilaç yükleme kapasitesi ve etkin ilaç salımı verimliliği sunmuştur. Örneğin, lipozomlar, hidrofobik ilaçlarla sürdürülen ilaç salımında ve formülasyon stabilitesinde zorluklar yaşamıştır.

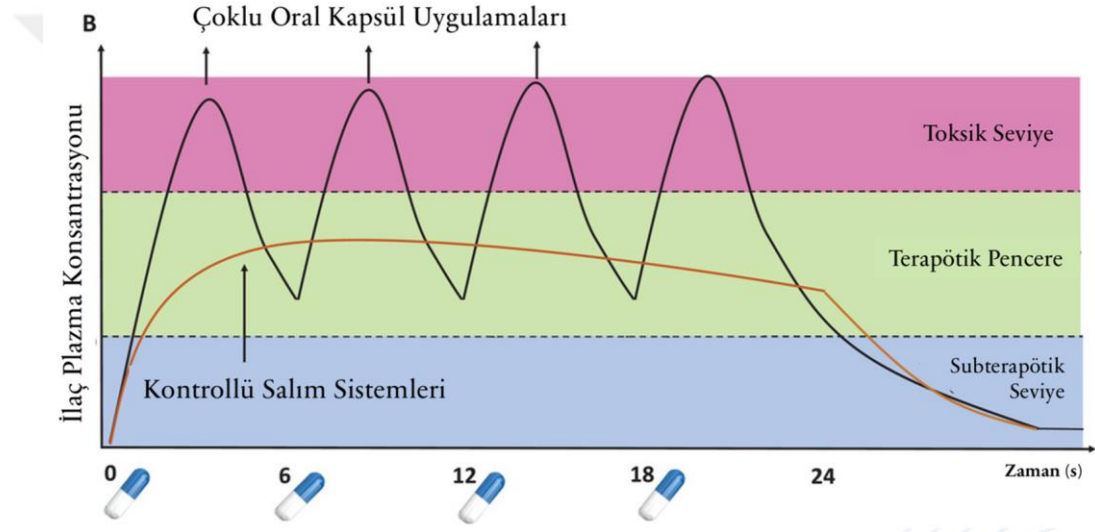
Hidrojel kompozitler, inflamatuvar artriti tedavi etmek için önceki yöntemlerin karşılaştığı engelleri aşmak için önemli bir potansiyel taşıdır. Hidrojeller, yüksek su tutma becerisi ve 3 boyutlu (3D) ağ yapısı ile oksijen ve besin maddelerinin etkin değişimini sağlar, hücre büyümesi için yapısal destek sunar ve doğal doku özelliklerini taklit eder (Gong vd., 2015). Bu özellikler, doku mühendisliği alanında çeşitli avantajlar sunar.

Bu zorlukların üstesinden gelmek ve daha etkin bir tedavi sağlamak için lipozom enkapsüllenmiş hidrojel sistemleri kullanılmaktadır. Lipozom enkapsüllenmiş hidrojeller, lipozomların ilaç taşıma kapasitesini ve hidrojellerin yapı sağlama özelliklerini birleştirerek, ilaçların uzun süreli ve kontrollü salımını mümkün kılar. Bu sistemler, hidrofobik ilaçların stabilitesini artırırken, hedeflenen bölgeye etkin bir şekilde ulaşmasını sağlar. Ayrıca, bu hidrojeller, inflamatuvar artrit tedavisinde daha yüksek ilaç yükleme kapasitesi ve etkin ilaç salımı sunar.

Bu tezin amacı, romatoid artrit tedavisinde kullanılmak üzere ilaç yüklü lipozomları enjekte edilebilir hidrojeller içinde enkapsüle ederek, bu sistemlerin kontrollü ilaç salım etkinliğini araştırmaktır. Bu çalışma, bu yenilikçi yaklaşımın ilacın biyoyararlanımını artırma ve yan etkileri azaltma potansiyelini değerlendirmeyi hedeflemektedir.

1.1. Kontrollü İlaç Salım Sistemleri

Terapötik pencere, bir ilacın plazma konsantrasyonunun etkili ve güvenli olduğu aralığı tanımlanmaktadır (Siepmann & Siepmann, 2008). Bu aralık, minimum etkili konsantrasyon (MEC) ile toksik seviye arasındadır. Grafikselsel olarak, geleneksel ilaç salım yöntemleri genellikle hızlı bir yükselme ve ardından hızlı bir düşüşle sonuçlanır (Şekil 1.1). Bu durum, ilacın terapötik pencere içinde kalma süresini kısaltır ve hem etkisiz hem de potansiyel olarak zararlı doz aralıklarına neden olabilir. Kontrollü ilaç salım sistemleri ise, ilacın belirli bir hızda ve uzun süre boyunca salınmasını sağlayarak ilacın plazma konsantrasyonunu sürekli olarak terapötik pencere içinde tutar. Bu, ilacın etkinliğini artırırken yan etki riskini minimize eder.

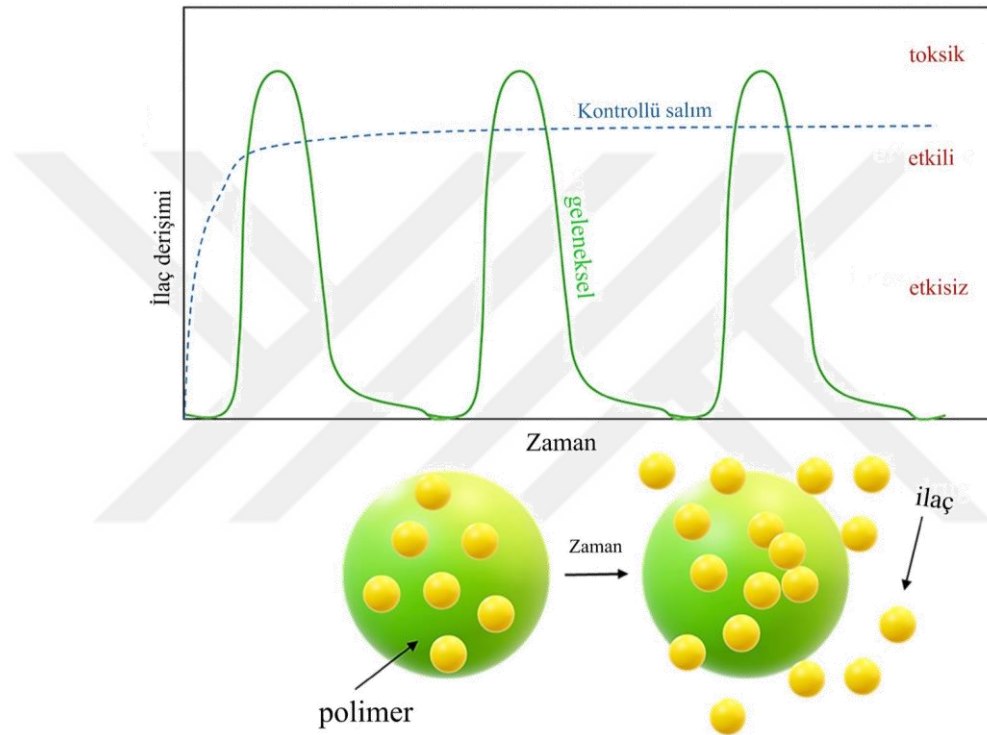


Şekil 1.1. Terapötik pencere ve çeşitli ilaç salım profillerinin grafikselsel temsili

Kontrollü salım sistemleri, ilaçların sürekli ve dengeli bir şekilde salınmasını sağlayarak, özellikle kronik hastalıkların tedavisinde kritik bir rol oynar. Kimyasal açıdan, bu sistemler ilacın salım kinetiklerini optimize eder ve ilacın vücutta daha stabil bir konsantrasyonda bulunmasını sağlar (Patel vd., 2016). Örneğin, hidrojel gibi materyaller kullanılarak hazırlanan kontrollü salım sistemleri, ilacın kontrollü bir şekilde salınmasını sağlar ve terapötik pencereyi genişletir (J. Li & Mooney, 2016). Bu sistemler, ilaçların biyoyararlanımını artırırken, toksik etkileri en aza indirir ve tedavi süresini uzatarak doz sıklığını azaltır. Böylece hasta uyumunu artırır ve tedavi etkinliğini maksimize eder. Bu nedenle, terapötik pencereyi optimize etmek ve ilacın etkili olduğu süreyi maksimize etmek için kontrollü ilaç salım sistemleri büyük önem taşır.

1.2. İlaç Taşıyıcılar

İlaç taşıma, tedavi edici ajanların belirli bir bölgede, kontrollü bir hızda salınmasını sağlayan bir taşıyıcı veya sistem kullanımı olarak tanımlanır (Parveen vd., 2012). Tedavi edici etkiler elde edebilmek için ilaçların yüksek dozlarda kullanımı gerekebilir. Ancak, bu doz artışları istenmeyen yan etkilere yol açabilir. Bu sorunu aşmak amacıyla, klinik kullanıma uygun çeşitli nanopartikül formülasyonları geliştirilmiştir. Bu nanopartiküller hem tedavi hem de teşhis amaçlı kullanılır (Anselmo vd., 2019).



Şekil 1.2. Kontrollü ve geleneksel ilaç salımının karşılaştırılması ve polimer matrisinden ilacın zamanla salım mekanizması

Nanopartiküller, ilaçların dolaşımda kalma süresini uzatabilir ve kontrollü salım sağlayarak etkinliklerini artırabilirler. Kontrollü salım, ilacın belirli bir zaman dilimi boyunca sabit bir hızda veya önceden belirlenmiş bir profilde serbest bırakılmasını sağlayarak terapötik pencere içinde kalmasını mümkün kılar (Şekil 1.2). Uygun yüzey modifikasyonları ile ilaç yüklü nanopartiküller, enflamasyonlu dokular gibi belirli hedeflere yönlendirilebilir (Obeid vd., 2017). Bu bağlamda, nanopartiküllerin yüzeyi, hedef doku veya organlara yönlendirme amacıyla peptitler, antikorlar, proteinler veya küçük moleküller ile modifiye edilebilir.



Şekil 1.3. Çeşitli ilaç taşıma sistemlerinin gösterimi

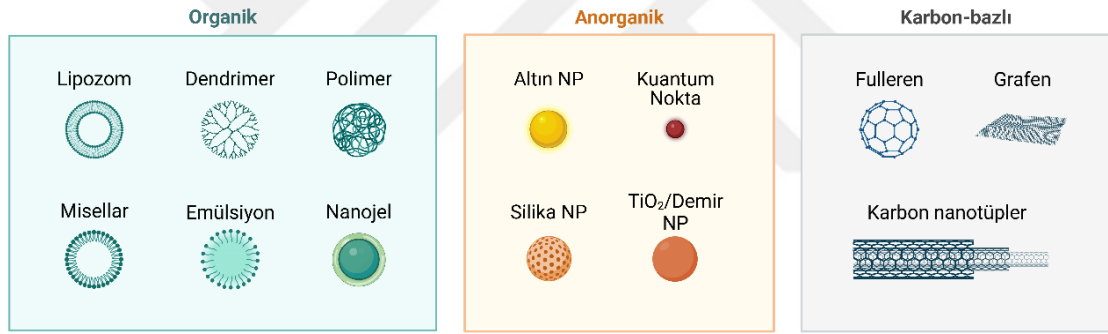
Farklı tipteki ilaç taşıma sistemleri etkili bir şekilde kullanılmaktadır (Şekil 1.3). Bu sistemler arasında lipid bazlı nanopartiküller (liposomlar, katı lipid partikülleri, miseller ve niosomlar), polimerik nanopartiküller (kitosan ve atelokolajen gibi), dendrimerler ve inorganik nanopartiküller (karbon nanotüpler, metal bazlı nanopartiküller, kuantum noktaları ve silika nanopartiküller) yer almaktadır (Miele vd., 2012). Polimerik nanopartiküller (örneğin poli(laktik-ko-glikolik asit), polietilen glikol, polivinil alkol, poli-l-laktik asit, polikaprolakton ve kitosan) ve lipozomlar, doğal ürünlerle birlikte en çok test edilen taşıyıcılar arasında yer almaktadır (Hans & Lowman, 2002). Bu sistemler, biyouyumlulukları, biyobozunurlukları ve fonksiyonelleştirilebilme kolaylıkları nedeniyle yaygın olarak tercih edilmektedir.

Tüm bu taşıma sistemleri, partikül boyutu, boyut dağılımı, yüzey yükü, şekil, stabilite ve enkapsülasyon verimliliği gibi özellikler açısından karakterize edilebilir (Zamboni vd., 2012).

1.2.1. Nanopartiküller

Nanopartiküller (NP'ler), ilaç dağıtımını iyileştirmek için kullanılan, genellikle 1000 nm'den küçük koloidal parçacıklardır (Siddique vd., 2022). Bu parçacıklar, ilacı bir vezikül içinde kapsülleyerek veya ilaç moleküllerini bir matris içinde dağıtarak hazırlanabilirler.

Farklı NP türleri, organik, anorganik ve karbon-bazlı olarak sınıflandırılabilir (Şekil 1.4). Organik NP'ler, lipozomlar, dendrimerler, polimerler, miseller, emülsiyonlar ve nanojeller gibi yapılardan oluşur. Anorganik NP'ler arasında altın NP'ler, kuantum noktalar, silika NP'ler ve TiO₂/Demir NP'ler yer alır. Karbon-bazlı NP'ler ise fullerenler, grafen ve karbon nanotüpler gibi yapılardan oluşur. Bu farklı NP türleri, ilaç taşıma sistemlerinde kullanılarak, belirli terapötik ve teşhis amaçlı uygulamalarda çeşitli avantajlar sunar.



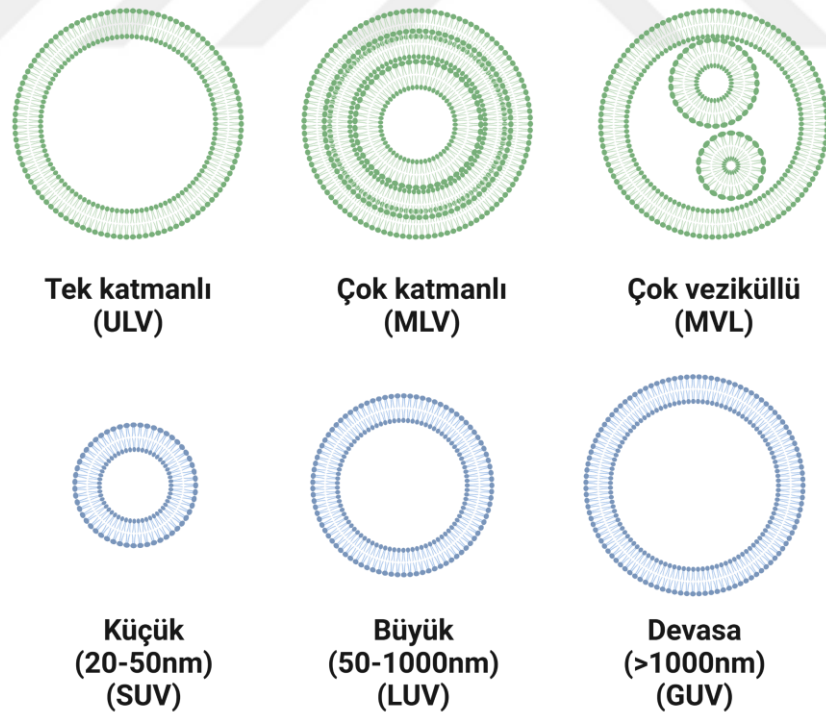
Şekil 1.4. Çeşitli nanopartikül türlerinin üç ana kategori altında sınıflandırılması

NP'ler ilaç dağıtım sistemleri, son yıllarda özellikle tümör ve beyin hedeflemede mekansal ve zamansal dağıtım açısından kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (Jahangirian vd., 2017). Hem farmasötik hem de klinik araştırmalarda, daha etkili ilaç dağıtımını için büyük umut vaat etmektedirler.

NP'ler, ilaç taşıyıcısı olarak kullanıldığında, daha iyi biyoyararlanım, sistemik stabilite, yüksek ilaç yükleme kapasitesi, uzun kan dolaşım süresi ve daha uzun yarılanma ömrü gibi önemli avantajlar sunar. Bu özellikler sayesinde, NP'ler organlar ve dokular arasında seçici dağılım sağlarlar. Fiziksel yapıları ve küçültülmüş boyutları sayesinde, gelişmiş farmakokinetik özelliklere sahip olan NP'ler, belirli hücreleri hedefleyerek seçici eylem gösterebilirler (Singh vd., 2019) Bu parçacıklar, hedef hücrelere kolayca nüfuz edebilir ve diyabet, kanser ve böbrek hastalıkları gibi kronik hastalıkların tedavisinde faydalı olabilecek hücresel süreçleri değiştirmek için hücre altı yapılarda birikebilirler (Kadam vd., 2012).

Nanopartiküler ilaç taşıyıcı sistemler, tedavi sırasında fazla ilaç kullanımını önlerken, istenilen dokuya istenilen miktarda tedavi olanağı sunar. Bu sayede, tedavi etkinliği artırılarak yan etkiler minimize edilir ve hastaların yaşam kalitesi yükseltilir (Tüylek, 2017). Nanoteknoloji tabanlı bu yaklaşımlar, modern tıbbın önemli bir bileşeni haline gelmiştir ve gelecek vaat eden birçok tedavi yönteminin temelini oluşturmaktadır.

1.2.1.1. Lipozomlar

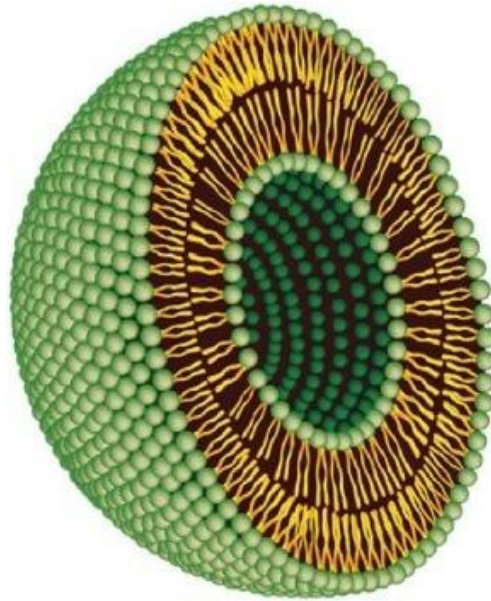


Şekil 1.5. Lipozomların farklı boyutları ve katman yapılarının şematik gösterimi.

Lipozomlar, plazma zarının lipid çift tabakasını taklit eden fosfolipidlerden oluşurlar. Fosfolipid bileşenleri amfifiliktir, yani kutup başı ve hidrofobik kuyruğu bulunur. Hidrofilik gruplar, sulu ortamda oksijen içeren bir fosfat grubu ve gliserolden oluşur, bu gruplar sulu ortamda hidrojen bağları oluşturabilir. Hidrofobik gruplar ise uzun zincirli yağ asitlerinden oluşur ve bitişik fosfolipidin hidrofobik kuyrukları ile hizalanarak polar olmayan hidrofobik ilaçları tutabilen bir çekirdek oluştururlar (Nsairat vd., 2022).

Lipozomların plazma membranıyla uyumlu kimyasal yapısı, reseptör aracılı endositoz veya plazma membranı ile füzyon yoluyla hücre zarına adsorbe olmalarını sağlar (Thuy vd., 2019). Biyoyapılabilirlikleri ve biyolojik olarak parçalanabilir olmaları, düşük toksisiteleri ve hem hidrofilik hem de lipofilik ilaçları içerebilme yetenekleri nedeniyle lipozomlar kozmetik ve farmasötik endüstrilerde ilaç taşıyıcı olarak yaygın olarak kullanılmaktadırlar (Yusuf vd., 2023)

Lipozomların boyutu, tek veya çift katmanlı yapılarına göre sınıflandırılır ve bu boyutlar, lipozomların dolaşım yarı ömrünü belirlemede kritik bir parametredir (Şekil 1.5). Tek katmanlı veziküller (LUV ve SUV) ve çok katmanlı veziküller (MLV) olmak üzere iki temel kategoriye ayrılırlar. Tek katmanlı lipozomlar, sulu çözeltiyi tek bir fosfolipid çift katmanlı küreye hapseden veziküllerdir, çok katmanlı lipozomlar ise soğan benzeri yapıya sahiptir (Maja vd., 2020).

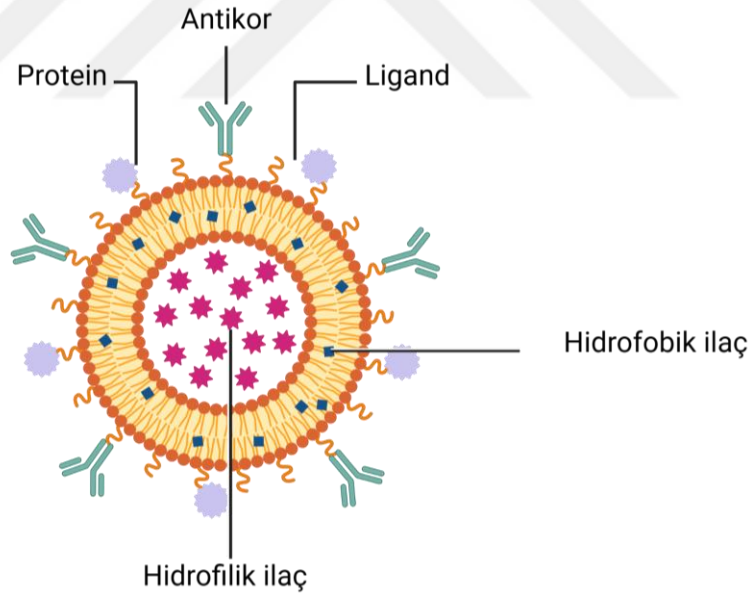


Şekil 1.6. Tek katmanlı lipozomun üç boyutlu yapısı (Bitounis vd., 2012)

1.2.1.2. İlaç taşıyıcı lipozomlar

1960'larda ilk kez tanımlandıklarından beri, lipozomlar ilaç taşıma araçları olarak önemli bir yer edinmiştir. Biyouyumlulukları ve biyolojik olarak parçalanabilirlikleri nedeniyle bu amaç için oldukça uygundurlar (Caracciolo vd., 2005). Lipozomlar, hem hidrofilik hem de hidrofobik ilaçları içerebilme yetenekleri (Şekil 1.7) ve güvenli nano taşıyıcılar olarak kabul edilmeleri nedeniyle geniş bir kullanım alanı bulmuştur (Storm vd., 1995).

Lipozomlar ilaç taşıma amacıyla kullanıldığında, istenen veziküller genellikle 50 nm ile 150 nm arasında değişir. Lipozomların hücre zarı ile etkileşimi çeşitli teorilerle açıklanır: Spesifik (reseptör aracılı modifiye) veya nonspesifik endositoz (Kelly vd., 2011), lokal füzyon (adezyon) (Caracciolo vd., 2005), fagositoz (Storm vd., 1995) ve hücre zarına emilim. Lipozom-hücre etkileşimleri, lipozomların bileşimi, çapları, yüzey yükü, lipozom yüzeyindeki hedefleyici ligand ve biyolojik ortam gibi çeşitli faktörlerden etkilenir (Nsairat vd., 2022).



Şekil 1.7. İlaç taşıma sistemleri için kullanılan lipozomların yapısal özellikleri

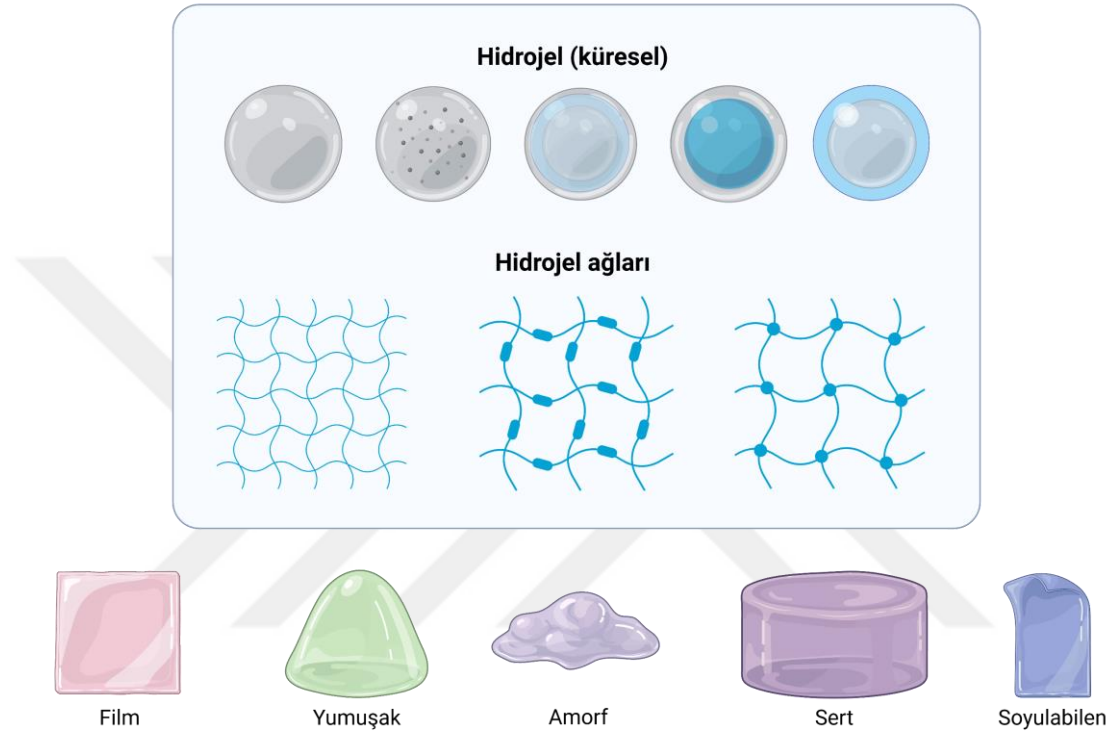
Lipozomların ortak yapısı, ilacın aktif formunu lipid çift tabakada enkapsüle ederek onu enzimatik bozunma, immünolojik ve kimyasal inaktivasyon gibi doğal süreçlere karşı korur (Kelly vd., 2011). Bu özellik, lipozomların hedef dokulara ulaşmadan önce ilacın metabolize olmasını engellerken, kan dolaşımındaki sağlıklı dokuların enkapsüle edilmiş ilaca maruz kalmasını da en aza indirir. Sonuç olarak, lipozomlar terapötik indeksin artırılmasına katkıda bulunur ve yüksek seviyelerde ilacın tümör bölgesine taşınmasını sağlar, böylece beklenen sitotoksik etki elde edilirken, yan etkiler önemli ölçüde azaltılır (De Jong & Borm, 2008).

Bir molekülün lipozomda enkapsülasyon verimliliği, polaritesine ve partisyon katsayısına bağlıdır. Hidrofobik ilaçlar, lipozomun asil hidrokarbon zincirlerinde yer alırken, polar/hidrofilik ilaçlar lipozomun sulu çekirdeğinde veya su-lipid arayüzünde bulunur (Andra vd., 2022). Bu nedenle, hidrofobik moleküllerin enkapsülasyon verimliliği ilaç-lipid oranındaki değişikliklerden etkilenirken, hidrofilik moleküller bu bağımlılığı göstermez.

Lipozomlar, serbest formdaki ilaca kıyasla azaltılmış toksisite, olumlu farmakokinetik davranış ve artırılmış terapötik indeks yoluyla gelişmiş bir biyofarmasötik profil sağlar (Allen & Cullis, 2013). Lipozomlar, özellikle parenteral (lokal veya sistemik enjeksiyon veya infüzyon), topikal ve pulmoner uygulama yolları için geleneksel dozaj formlarına göre çeşitli avantajlar gösterir (Xie vd., 2020).

1.3. Hidrojeller

Hidrojeller, 3D hidrofilik polimer ağları olarak tanımlanır (Şekil 1.8) ve büyük miktarda biyolojik sıvı veya su emme kapasitesine sahiptirler (Caló & Khutoryanskiy, 2015). Bu materyallerin moleküler yapılarını ve çapraz bağlanma mekanizmalarını anlamak önemlidir.



Şekil 1.8. Farklı hidrojel yapılarının 3 boyutlu şematik gösterimi

Hidrojeller, fiziksel veya kimyasal çapraz bağlar yoluyla oluşturulurlar. Fiziksel hidrojeller, iyonik etkileşimler, hidrojen bağları veya hidrofobik etkileşimler gibi ikincil kuvvetlerle ağ yapısını oluşturur. Bu tür hidrojeller genellikle geri dönüşümlüdür ve çevresel koşulların değiştirilmesiyle, örneğin pH, iyonik güç veya sıcaklık gibi, çözünebilirler.

Kimyasal hidrojeller ise, kovalent bağlarla çapraz bağlanmış polimer zincirlerinden oluşur. Bu çapraz bağlanma, redoks tepkimeleri, foto-polimerizasyon, Michael tepkimeleri, enzimatik reaksiyonlar veya disülfid bağlarının oluşumu gibi çeşitli kimyasal süreçlerle sağlanır. Kimyasal hidrojeller, güçlü ve geri dönüşümsüz bağlara sahip olduklarından, fiziksel hidrojellere göre daha dayanıklıdırlar. (Ahmed, 2015).

Hidrojellerin yapısal özellikleri, kullanılan polimerlerin türüne ve çapraz bağlanma yöntemine bağlı olarak değişir. Doğal polimerlerden (örneğin alginat, kitosan) veya sentetik polimerlerden (örneğin poli(vinil alkol), poli(etilen glikol)) üretilbilirler. Her iki polimer türünün de belirli avantajları ve dezavantajları vardır, bu nedenle bazen bu polimerlerin kombinasyonları kullanılarak daha üstün fizikokimyasal ve biyolojik özellikler elde edilmeye çalışılır (Guo & Ma, 2014). Hidrojeller ayrıca yük durumlarına göre de sınıflandırılabilir. Yüklü hidrojeller, yapılarında bulunan fonksiyonel gruplara bağlı olarak pH değişimiyle birlikte şişme özelliklerinde de değişiklikler gösterir ve elektrik alanına maruz kaldıklarında şekil değiştirebilirler. Bu özellikler, hidrojellerin biyomedikal uygulamalarda, özellikle kontrollü ilaç salımı ve doku mühendisliği gibi alanlarda kullanımını artırmaktadır (Chai vd., 2017).

1.3.1. Doğal polimerler

Ekstraselüler matriks (ECM), hücelere yapısal destek sağlayan, organize bir ağ oluşturan çeşitli proteinler ve polisakkaritlerden oluşur. Doğal polimerler, hücre yapışmasını ve fonksiyonunu destekleme potansiyeli nedeniyle önemlidir. Kolajen, jelatin, selüloz ve aljinat, iskeleler için yaygın olarak kullanılan doğal polimerler arasındadır (Zielińska vd., 2023). Bununla birlikte, doğal polimerlerin hücre biyolojisine benzer yapıları, hücrelerin doğal ortamlarına daha yakın bir ortamda büyümelerini sağlar. Ancak, bu polimerlerin yapısal karmaşıklığı ve potansiyel immün yanıtları, bazı uygulamalarda sınırlayıcı olabilir. Sentetik polimerler, bu sınırlamaları aşarak, doku mühendisliği ve ilaç taşıma sistemlerinde geniş bir kullanım alanı bulmuştur (Jin vd., 2009).

1.3.1.1. Karboksimetil selüloz (CMC)

Karboksimetil selüloz (CMC) doğal bir polimerdir. Na-CMC, selüloz moleküler zincirine $-\text{CH}_2\text{COOH}$ gruplarının eklenmesiyle elde edilen bir türev olup, anyonik, suda çözünebilir bir selüloz eteridir (Makelesi vd., 2020). Selüloz, doğada en bol bulunan organik polimerlerden biridir ve bitki hücre duvarlarının ana bileşenidir. CMC, biyouyumluluk, biyobozunurluk ve mükemmel viskozite düzenleme özellikleri nedeniyle ilaç taşıma sistemlerinde ve kontrollü salım uygulamalarında yaygın olarak kullanılır (Kabir vd., 2018).

CMC, PVA hidrojelinin şişme kapasitesini artırmak ve pH-duyarlı hidrojeller elde etmek için pH-duyarlı bir bileşen olarak kullanılabilir. PVA/CMC hidrojeller üzerine birçok çalışma yapılmıştır (Nasibi vd., 2020).

1.3.2. Sentetik polimerler

Sentetik polimerler genellikle kontrollü yapıya sahiptir, daha yüksek bir işleme esnekliği sunar ve immünolojik sorunlar taşımazlar (J. Li & Mooney, 2016). Bu özellikler, sentetik polimerleri doku mühendisliği uygulamaları için ideal hale getirir. Örneğin, poli(laktik-ko-glikolik asit) (PLGA), poli(etilen glikol) (PEG) ve PVA gibi sentetik polimerler, biyouyumlulukları ve biyobozunurlukları nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır (Mao & Mooney, 2015).

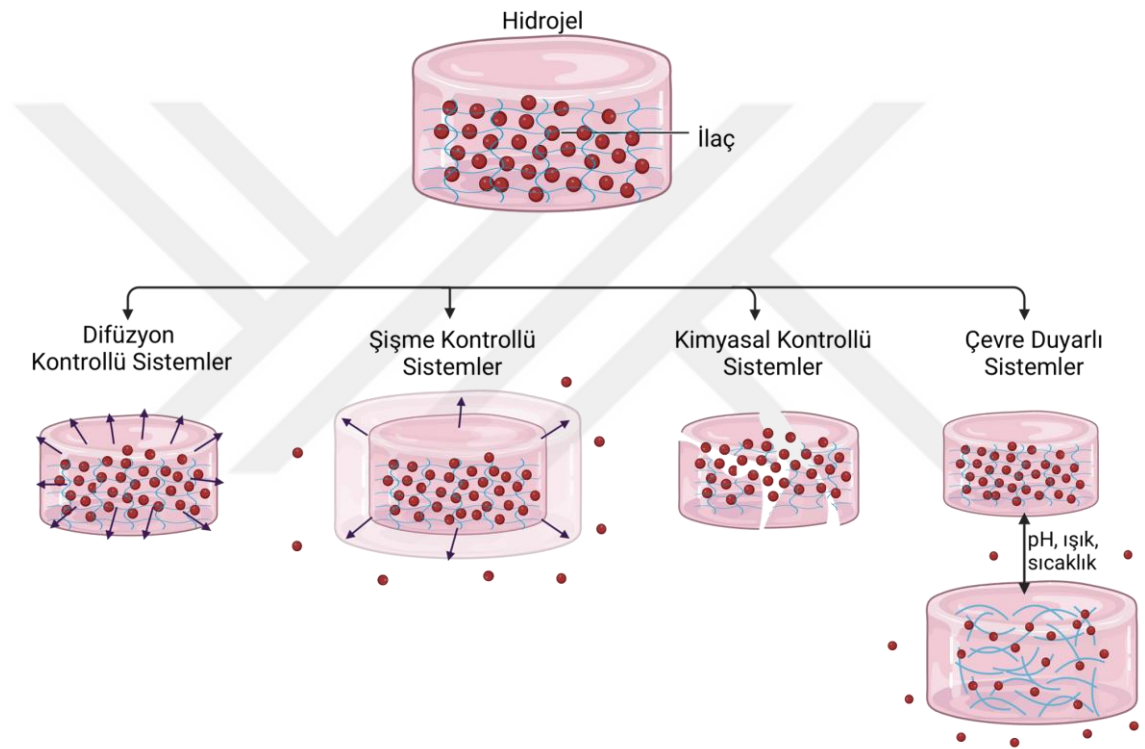
1.3.2.1. Poli(vinil alkol) (PVA)

PVA, uzun yıllardır biyomedikal uygulamalarda sıkça kullanılan, suda çözünebilir sentetik bir polimerdir. Ana zinciri yalnızca karbon atomlarından oluşur ve hem aerobik hem de anaerobik koşullar altında biyobozunur özellik gösterir (Ben Halima, 2016). PVA, ilaçların çözünürlüğünü artırmak amacıyla katı dispersiyonların hazırlanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Buna ek olarak, yüksek biyouyumluluk ve toksik olmayan özellikleri sayesinde hem *in-vitro* hem de *in-vivo* çalışmalarda olumlu sonuçlar vermiştir (Rivera-Hernández vd., 2021). PVA, viskozite, film oluşturma, emülsiyon, dağıtma gücü, çekme mukavemeti ve esneklik gibi çok yönlü fizikokimyasal özelliklere sahiptir. Ayrıca termostabil, yapışkan ve solventlere karşı toleranslıdır (Kawai & Hu, 2009). PVA, diğer polimerler veya katkı maddeleri ile kolayca birleştirilerek, hücre etkileşimlerini ve ilgili biyolojik olayları destekleyen geliştirilmiş fonksiyonlara sahip çok bileşenli sistemler (örneğin, karışımlar, kompozitler, hibritler) oluşturabilir (Khan vd., 2021).

1.3.3. Hidrojellerin ilaç salım mekanizmaları

Şekil 1.9’da gösterildiği üzere hidrojeller, ilaç salım mekanizmalarına göre dört ana kategoriye ayrılır (Acharya & Park, 2006):

- Difüzyon kontrollü sistemler,
- Şişme kontrollü sistemler,
- Kimyasal kontrollü sistemler,
- Çevresel duyarlı sistemler.



Şekil 1.9. Hidrojellerin ilaç salım mekanizmalarına göre kategorilere ayrılmasının şematik gösterimi.

Difüzyon mekanizması, ilaç taşıma sistemlerinde en yaygın olarak kullanılan yöntemdir; ancak, bu mekanizma ilacın yüksek çözünürlüğe sahip olduğu durumlarda hızlı bir salım sağlar, bu da genellikle istenmeyen bir durumdur (Qiu & Park, 2001). Bu nedenle, hidrojel sentezi sırasında dikkate alınması gereken önemli bir parametre, çapraz bağlama tipi ve 3D ağıın istenilen yoğunluğudur. Daha sıkı bir ağ yapısı, ilaç dozajının daha iyi kontrol edilmesini sağlar (Drury & Mooney, 2003).

Difüzyon kontrollü sistemlerde, ilacın salınımı moleküllerin hidrojel ağı içindeki difüzyon katsayısına bağlıdır. Şişme kontrollü sistemlerde ise, hidrojeller su veya biyolojik sıvıları emdikçe şişer ve bu süreç sırasında polimer zincirlerinin gevşemesi ile ilaç salımı gerçekleşir. Kimyasal kontrollü sistemlerde, ilacın salınımı kimyasal bağların hidrolizi veya enzimatik bozunma gibi mekanizmalarla kontrol edilir. Çevresel duyarlı sistemlerde ise, pH, sıcaklık veya iyonik güç gibi çevresel faktörlere tepki olarak ilaç salımı gerçekleşir (X. Li & Su, 2018).

Hidrojellerin tasarımı ve istenilen salım mekanizması, uygulama amacına göre dikkatle belirlenmelidir. Örneğin, geleneksel hidrojel bazlı kontakt lensler, nispeten düşük ilaç yükleme kapasitesine sahiptir ve genellikle göze uygulanırken ani bir salım mekanizması gösterir (Hu vd., 2011). Bu sorunu aşmak için, 'biyomimetik hidrojeller' geliştirilmiştir; bu cihazlar, yüksek miktarda göz ilacı yükleyebilme potansiyeline sahiptir ve kontrollü bir şekilde 5 gün boyunca terapötik dozda ilaç salımı sağlar (Venkatesh vd., 2007). Benzer şekilde, vajinal insertlerde (servikal olgunlaştırma) ilaç salımı, nemli vajinal ortamda şişme ile tetiklenir (Park, 1988). Oral uygulamalarda ise, uzun süreli ilaç salımı için süperporöz hidrojel kompozitlerinin kullanımını önermiştir; bu biyomateryal, midede 24 saate kadar kalabilmekte ve yüklü ilacın yavaş salımını sağlamaktadır (Chen & Park, 2000).

1.3.4. Hidrojellerin ilaç salım uygulamaları

Hidrojellerin eşsiz fiziksel özellikleri (yüksek porozite, kontrollü ilaç salımı, biyoyumluluk, biyobozunurluk ve esneklik) bu sistemleri ilaç taşıma uygulamaları için cazip hale getirir (Chai vd., 2017).

Hidrojellerin porozitesi, ilaçların jelin içine kapsüllenmesini ve sonrasında hidrojel ağı tarafından molekülün difüzyon katsayısına bağlı olarak salınmasını sağlar (J. Li & Mooney, 2016). Bu özellik sayesinde, hidrojeller ilaçların yavaşça salınarak uygulandıkları bölgede uzun süre yüksek lokal konsantrasyonunu koruyabilirler. Hidrojellerin biyoyumluluğu, yüksek su içeriği ve ECM yapısal ve mekanik benzerliklerinden kaynaklanır (B. Liu & Chen, 2024).

Biyobozunurluk, bir ilaç taşıma sistemi için kritik bir parametredir. Kontrollü ilaç salımı ve bozunma profili, hidrojellerde hidrolitik, çevresel (pH, sıcaklık) veya enzimatik yollarla tasarlanabilir (Calori vd., 2020; Sosnik & Seremeta, 2017). Bu özellikler,

hidrojellerin biyomedikal uygulamalarda, özellikle kontrollü ilaç salımı ve doku mühendisliği gibi alanlarda kullanımını artırmaktadır (Slaughter vd., 2009).

Topikal yolla ilaç salımı, çeşitli avantajlar ve yenilikçi yaklaşımlar sunar. Bu avantajlar arasında hasta uyumunun artırılması, cilde uygulamanın kolaylığı ve ilaçların belirli bir etki alanına daha seçici bir şekilde iletilmesi yer alır (Krishnakumar vd., 2016). Bununla birlikte, cilt doğal bir bariyer olarak çoğu ilacın geçişini zorlaştırır ve bu da topikal ilaç salımının başlıca dezavantajıdır.

Bazı durumlarda aktif bileşiklerin daha kontrollü salımı için iskeleler belirli bir bölgeye implante edilebilir. Bu yöntem, yüksek dozların ve sık uygulamaların neden olduğu yan etkileri önlemeye yardımcı olur. Ancak, implante edilebilir hidrojeller daha invaziv ve ağırlı bir yöntem olup, daha yüksek maliyet gerektirir (Calori vd., 2020).

Enjeksiyon yoluyla uygulanabilen hidrojeller, hedeflenmiş ilaç taşıma sistemleri olarak umut verici özellikler göstermektedir. Bu tür hidrojeller, daha konforlu, daha az ağırlı, daha hızlı iyileşme süresi, daha düşük maliyetler ve daha az komplikasyon ve yan etki sunmaları nedeniyle giderek daha fazla ilgi çekmektedir (Lee, 2018).

1.3.5. Enjekte edilebilir hidrojeller

Enjekte edilebilir hidrojeller, biyomedikal uygulamalarda devrim niteliğinde yenilikler sunan ve su içeriği yüksek, 3D polimer ağları olarak dikkat çeker. Bu hidrojeller, sıvı formda enjekte edildikten sonra hedef bölgede jelleşerek belirli bir form kazanırlar. Kimyasal yapıları ve biyoyumlu özellikleri sayesinde minimal invaziv uygulamalar için ideal bir materyal olarak öne çıkarlar (M. Liu vd., 2017). Biyoyumlu olmaları, hidrojelin vücut dokularıyla uyumlu olup zararlı reaksiyonlara yol açmaması anlamına gelirken, biyobozunur özellikleri ise zamanla doğal yollarla parçalanarak atılmasını sağlar. Bu özellikler, hidrojellerin uzun süreli kalıntı bırakmaması açısından büyük bir avantaj sunar (Hoffman, 2012).

Enjekte edilebilir hidrojeller, özellikle ilaç taşıma ve kontrollü salım sistemlerinde geniş bir kullanım alanı bulur. Hidrojel matrisi, ilaç moleküllerini kapsülleyerek kontrollü ve sürekli salım sağlar, böylece ilacın terapötik pencere içinde kalma süresini uzatır ve etkinliğini artırır (J. Li & Mooney, 2016). Bu sistemler, kronik hastalıkların tedavisinde sürekli ve dengeli ilaç salımını mümkün kılarak hasta uyumunu ve tedavi etkinliğini artırır. Ayrıca, hidrojeller doku mühendisliğinde hücrelerin büyümesi ve yenilenmesi için

uygun bir mikro ortam sağlayarak yeni dokuların oluşumunu teşvik eder. Cerrahi müdahaleler sonrasında yaralı bölgelerin onarımında da önemli rol oynarlar; jelleşme sonrası yaralı bölgeyi doldurarak iyileşme sürecini hızlandırır ve enfeksiyon riskini azaltır (Shin vd., 2003).

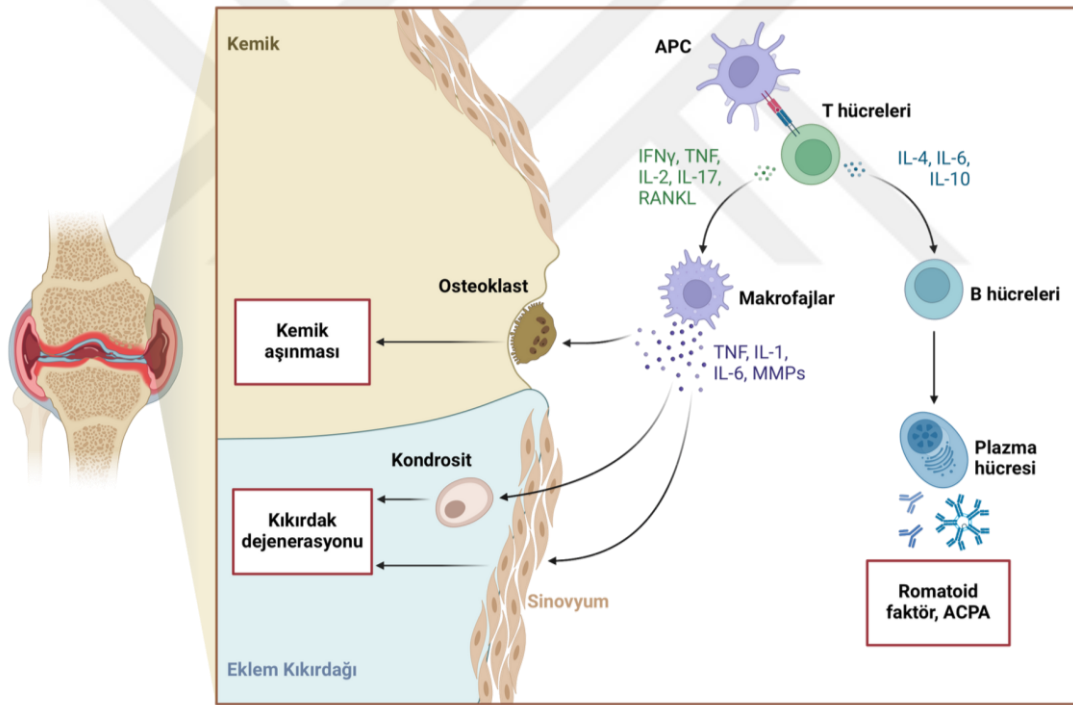
Enjekte edilebilir hidrojellerin en önemli avantajlarından biri, çevresel faktörlere (pH, sıcaklık, enzimatik ortam) duyarlı olmalarıdır. Bu duyarlılık, enjeksiyon sonrası sıvıdan jelleşme sürecini başlatarak hidrojinin biyolojik ortamda stabil kalmasını ve etkin bir şekilde görev yapmasını sağlar (Loh & Choong, 2013). Kontrollü salım sistemleri, ilacın belirli bir hızda salınmasını sağlayarak, özellikle kronik hastalıkların tedavisinde ilacın etkili olduğu süreyi uzatır ve yan etkileri minimize eder. Bu sayede, hidrojeller minimal invaziv uygulama, hedeflenmiş salım ve kontrollü salım gibi avantajlar sunar (Seliktar, 2012). Ancak, üretim zorlukları ve bazı hidrojellerin uzun süreli stabilitesini sağlama gerekliliği gibi dezavantajlar da bulunmaktadır (Peppas vd., 2000).



Şekil 1.10. Enjekte edilebilir hidrojel uygulaması (Del Olmo vd., 2022)

1.4. Romatoid Artrit

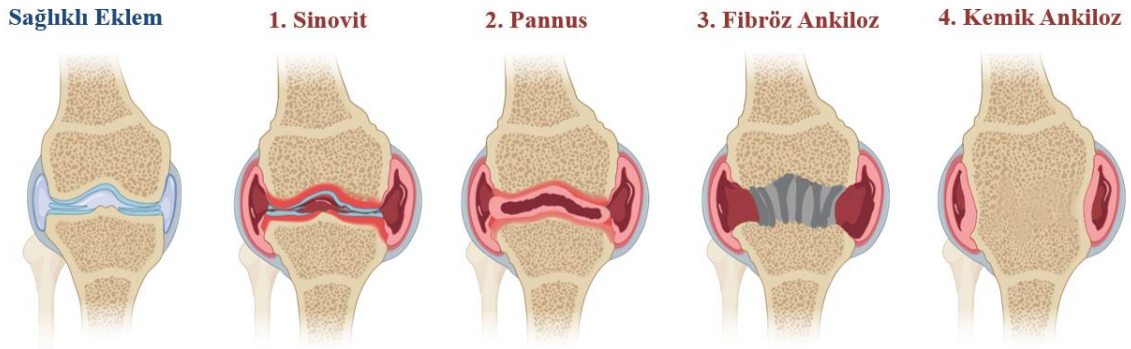
Romatoid artrit (RA), nedeni tam olarak bilinmeyen, eklemleri etkileyen kronik bir iltihaplanma hastalığıdır. RA, dünya genelinde nüfusun yaklaşık %0,5-1'ini etkileyen yaygın bir hastalıktır ve eklem kıkırdağı, kemik, tendon ve bağların zarar görmesi ve iltihaplanmasıyla karakterizedir (Şekil 1.13). Vücudun kendi bağışıklık sistemi tarafından eklemlere saldırmasıyla oluşur ve serolojik testlerle tespit edilebilir. RA'nın tanısı, eklem tutulumu, romatoid faktör ve anti-siklik sitrülün peptit (anti-CCP) gibi serolojik belirteçler, iltihaplanma seviyelerini gösteren akut faz reaktanları ve semptomların süresi gibi dört ana kritere dayanır (Kourilovitch vd., 2014). Bu kriterler, RA'nın erken evrelerinde hastaları tanımlamak için kullanılır (Şekil 1.11).



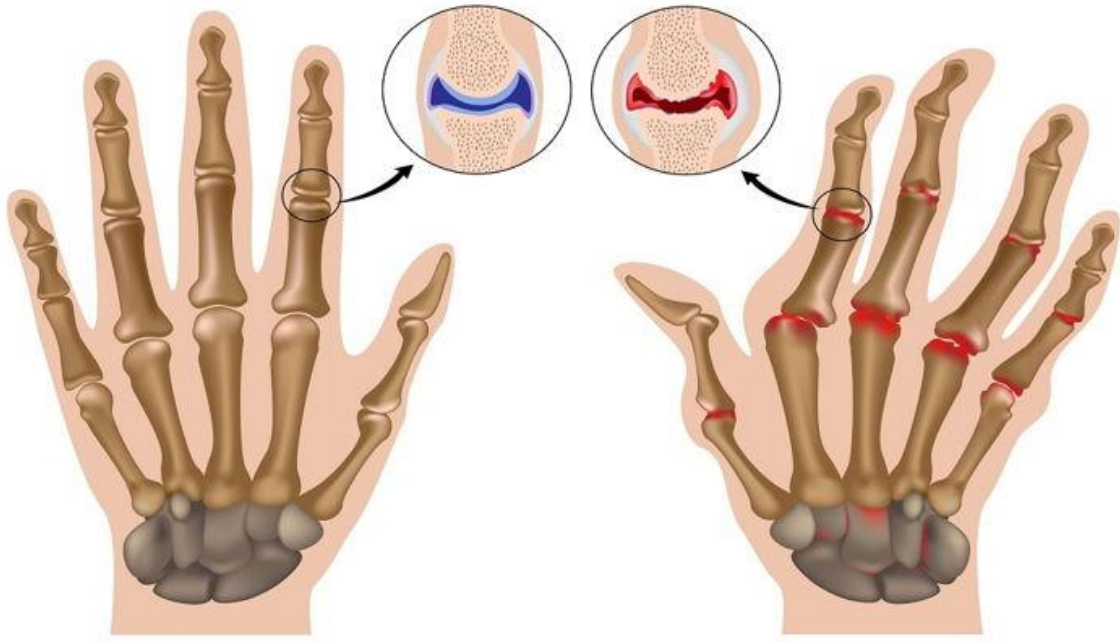
Şekil 1.11. Romatoid artrit patofizyolojisi

Şekil 1.12’da gösterildiği üzere, RA hastalığının ilerleyişi dört evrede incelenir:

RA’nın başlangıç aşamasında, bağışıklık sistemi içindeki B hücreleri ve T hücreleri etkileşime girer ve bu süreç otoantikorların (örneğin, romatoid faktör) oluşumunu tetikler. Bu otoantikorlar, sinovyum adı verilen eklem zarında inflamasyonun başlamasına yol açar. İlk evrede, vücut yanlılıkla kendi eklem dokusuna saldırarak sinovyal membranda iltihaplanma ve eklem çevresinde şişlik oluşmasına neden olur. İkinci evrede, CD4+T hücreleri, B hücreleri ve makrofajlar sinovyumda yeni damar oluşumu ile birlikte hipertrofik bir şekilde büyüyen pannus adı verilen doku tabakası oluştururlar. Bu aşamada, sinovyum içindeki hücreler arası etkileşimler sonucunda tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin-1 ve 6 gibi iltihaplanmayı artıran moleküller ile prostaglandin E2 gibi maddeler salgılanır. Üçüncü evrede, bu kimyasal sinyaller, eklem dokularında pannus adı verilen doku tabakasının saldırısına ve sonuçta eklem yıkımına neden olur. Dördüncü ve son evrede, eklemden ciddi deformiteler ve fonksiyon kaybı meydana gelir, kıkırdak tamamen bozulur ve kemik uçları birbirine sürtünerek ağrıya neden olur. Bu evrelerin her biri, RA’nın ilerleyişinin anlaşılması ve etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir (Feldmann & Maini, 2008).



Şekil 1.12. Romatoid artrit hastalığının dört evresi



Şekil 1.13. Sağlıklı eklemler ve romatoid artritli eklemler arasındaki fark

Bu evrelerin her biri, RA'nın ilerleyişinin anlaşılması ve etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. RA, radikal tedavisi olmayan bir hastalıktır. Bu durum, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürür ve günlük aktivitelerini zorlaştırır. RA tedavisinde kullanılan ilaçlar ve diğer tedavi yöntemleri, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmayı ve belirtileri hafifletmeyi amaçlar. Ancak, mevcut tedavi seçenekleri her hastada aynı derecede etkili olmayabilir ve bazı hastalarda sık dozlama gereksinimi, düşük terapötik etkinlik ve ciddi yan etkiler görülebilir (Janakiraman vd., 2018). Bu nedenle, daha etkili ve güvenli tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır.

1.4.1. RA tedavi yöntemleri

Tedavi stratejileri, artrit tedavisinde ağrıyı azaltmak ve inflamasyonu kontrol altında tutmak için çeşitli ilaçlar ve yöntemler araştırılmıştır. Bunlar arasında non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID'ler), glukokortikoidler (GC'ler), hastalık modifiye edici anti-reumatik ilaçlar (DMARD'lar), immünoterapötik ajanlar (örneğin, antisense oligonükleotidler (ASO'lar), TNF- α inhibitörleri ve nükleer faktör- κ B inhibitörleri gibi sitokin inhibitörleri) ve hücre bazlı tedaviler bulunmaktadır (Bullock vd., 2019). İbuprofen ve indometasin gibi NSAID'ler, ağrı kesici ve anti-inflamatuar

özelliklere sahip olsalar da, RA'nın ilerleyişini değiştirmez veya eklem tahribatını önlemez. NSAID'ler genellikle ağız yoluyla alınır (Crofford, 2013). Betametazon ve deksametazon gibi GC'ler, güçlü anti-inflamatuar ve immün düzenleyici etkiler gösterirler. Bu ilaçlar, nötrofillerin inflamasyon bölgelerine göçünü engelleyebilir ve sitokin stimülasyonunu bozabilir. GC'ler ağızdan, damardan veya eklem içi enjeksiyon şeklinde uygulanabilir (Ronchetti vd., 2018). Ancak, bu tedavilerin uzun süreli kullanımı ve klinik uygulamaları, yüksek sistemik toksisite ve sınırlı terapötik etkinlik nedeniyle sınırlıdır.

Eklemlere doğrudan ilaç uygulaması için intra-artiküler enjeksiyon gibi lokal yöntemler de denenmiştir. Bu yöntemler, ilacın eklem bölgesinde daha uzun süre kalmasını sağlayarak biyokararlılığını artırır ve sistemik toksisite riskini azaltır (Qi vd., 2016). Ancak, enjeksiyon sonrası ilaçların hızlı bir şekilde vücut dolaşımına karışması, terapötik ilaç konsantrasyonunun sürekli olarak korunmasını zorlaştırır.

1.4.1.1. Glukokortikoidler

GC'ler, 1950'lerden beri kullanımda olup, RA tedavisinde önemli bir yere sahiptir (Hoes vd., 2010). GC'ler, steroid hormonlar sınıfına ait olup, adrenal korteksten doğal olarak salgılanan veya sentetik olarak üretilen bileşiklerdir. Bu hormonlar, geniş bir yelpazede biyolojik işlevlere sahip olup, anti-inflamatuar, immünosupresif ve metabolik etkileriyle bilinirler. GC'lerin kimyasal yapısı, temel olarak siklopentanoperhidrofenantren çekirdeği üzerine inşa edilmiştir ve bu yapı, steroidlerin ortak çekirdeğini oluşturur.

Bu ilaçların en büyük avantajlarından biri, metotreksat gibi geleneksel sentetik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlara (csDMARD) kıyasla hızlı etkiler göstermeleridir. GC'lerin RA tedavisindeki etkinliği, hem hastalık aktivitesini kontrol etmek hem de eklem hasarının ilerlemesini yavaşlatmak açısından iyi bir şekilde belgelenmiştir (Doumen vd., 2023; Hanly & Lethbridge, 2021).

Bununla birlikte, glukokortikoidlerin hiperglisemi, insülin direnci, steroid diyabeti, osteoporoz, kas atrofisi, büyüme geriliği, artan enfeksiyon riski, immünosupresyon, hipertansiyon, peptik ülser, cilt incilmesi ve Cushing sendromu gibi ciddi yan etkileri de bulunmaktadır (Hench vd., 1949). Bu yan etkiler, özellikle biyolojik (bDMARD) ve hedeflenmiş sentetik (tsDMARD) ilaçların tedavi seçenekleri olarak mevcut olduğu göz

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Materyal

Yapılan çalışmada lipozom sentezi için soy lesitin, Tween 80 (CAS numarası 9005-65-6), Kolesterol (Kod 110190025), Deksametazon (DEX), metanol, kloroform ve floresans mikroskobunda görüntülemek amaçlı kullanılan Rodamin B Sigma Aldrich'ten temin edilmiştir. Sentez sırasında kloroformun uzaklaştırılması için Döner Buharlaştırıcı kullanılmıştır.

Sentezlenen lipozomların karakterizasyonunda boyut, polidispersite indeksi (PDI) ve zeta potansiyeli ölçülmüş (Malvern Instruments, Model 3000 HSA), ve floresans mikroskop (Olympus BX51) ile görüntüleme yapılmıştır.

Hidrojel yapımında kullanılan Polivinil alkol (PVA) (Ortalama Mw: 80.000–120.000 g/mol; %98.0-%98.8), Karboksimetil selüloz (CMC) (Ortalama Mw: 90.000 g/mol) ve sodyum tetraborat dekahidrat (boraks) da Sigma Aldrich'ten satın alınmıştır. Tüm kimyasallar ve çözücüler, en yüksek analitik saflıkta olup, ek bir saflaştırma işlemi uygulanmadan kullanılmıştır.

Hidrojin karakterizasyonunda Fourier dönüşümlü kızılötesi (FT-IR) spektrometresi (Perkin Elmer Spectrum 100), X-ışını kırınımı (XRD, Bruker D8 Advance) yöntemi, taramalı elektron mikroskobu (SEM, ZEISS Ultraplus) kullanılmıştır.

İlaç salımı için hazırlanan pH 7.4, 1X PBS tampon tabletleri Sigma Aldrich'ten temin edilmiştir. Mobil faz için ve standart çözeltileri hazırlamak için metanol (HPLC kalitesinde) kullanılmıştır.

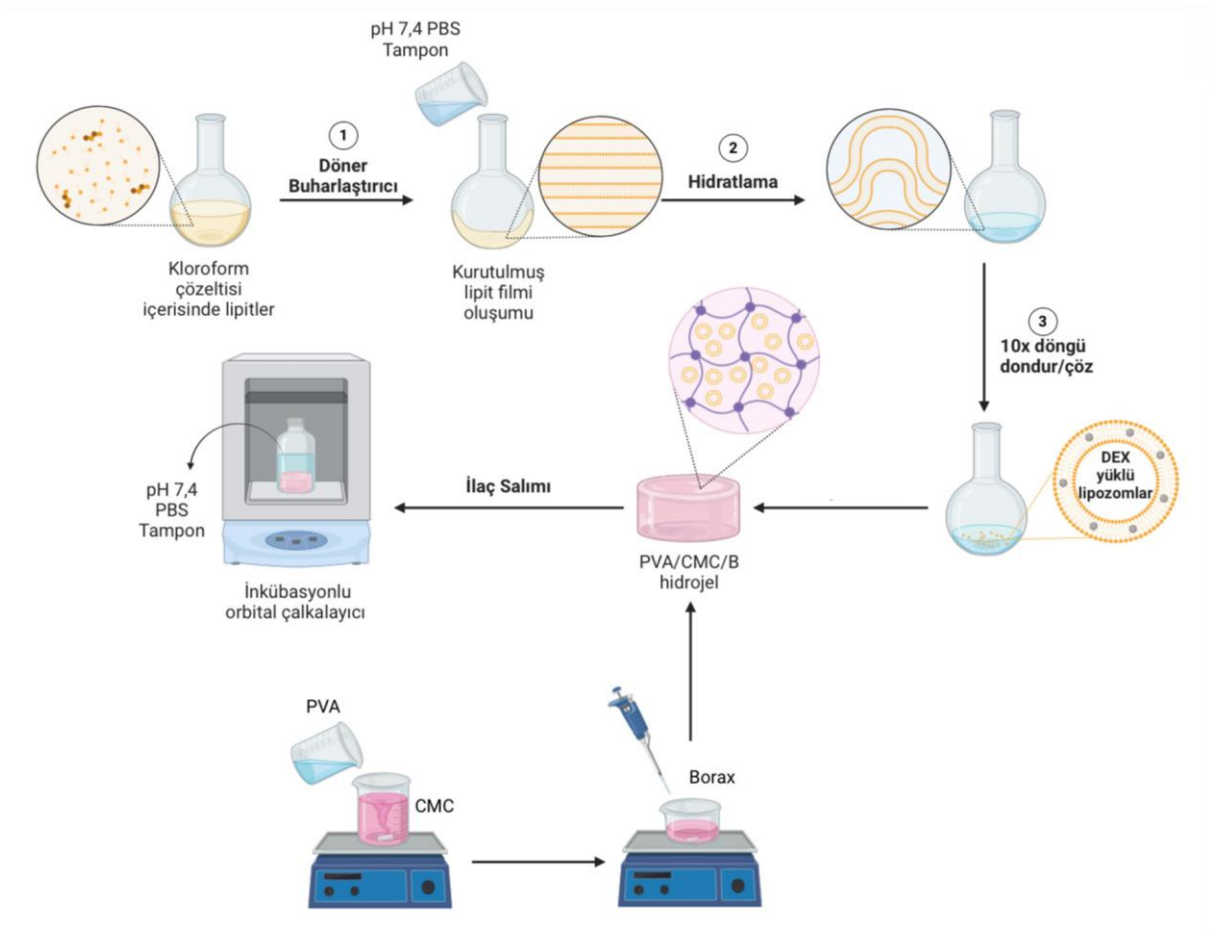
İlaç salımı, inkübasyonlu orbital çalkalayıcı (Thermo Fisher, Model 420 Series) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İlaç salımı için toplanan numuneler, Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) kullanılarak analiz edilmiştir.

2.2. Yöntem

2.2.1. Lipozomların (DEX@Ls) hazırlanması ve karakterizasyonu

2.2.1.1. DEX@Ls hazırlanması

Lipozomlar, ince film yöntemi kullanılarak hazırlanmıştır (Şekil 2.1) (Quach vd., 2022). Sentez, temelde 3 aşamadan oluşmaktadır. İlk aşamada fosfolipidler organik çözücünde çözülmüş, ardından, ikinci aşamada çözücü ortamdan uzaklaştırılarak ince bir film tabakası oluşturulmuştur. Son olarak oluşturulan film tabakası bir sulu çözelti ile hidratlanarak lipozom veziküllerinin oluşumu gerçekleştirilmiştir.



Şekil 2.1. Lipozom ve hidrojel sentezinin şematik gösterimi

Lipozom sentezi için 90 mg soya lesitini, 32 mg kolesterol, 32 mg Tween 80 ve %5 (w/v) deksametazonun ayrı çözeltileri 10 mL kloroform içinde hazırlanmıştır. Çözeltiler 150 mL'lik yuvarlak balon jofede birleştirilmiş ve üzerine 50 mL kloroform (CHCl_3) ilave edilmiştir. Homojen bir karışım elde etmek için çözelti 1-2 dakika sonikatörde

bekletilmiştir. Kloroform, 40°C’de döner buharlaştırıcı kullanılarak tamamen uzaklaştırılmış ve balon joje içerisinde ince bir lipid filmi oluşmuştur.

Hidratasyon işlemi, pH değeri 6.5 ve 7.4 olan 10mL 100 mM’lık iki ayrı PBS tamponu ile gerçekleştirilmiştir. Bunu takiben, çözelti oda sıcaklığında 1000 rpm’de 1 saat karıştırılmıştır. Kuru buz kullanılarak 10 döngü dondur-çöz işlemi uygulanmıştır. Daha sonra, elde edilen çözelti 4°C, 12.000 rpm’de 30 dakika santrifüj edilerek enkapsüle edilmemiş DEX çöktürülmüş ve ortamdan uzaklaştırılmıştır. Süpernatant toplanarak daha sonra kullanılmak üzere -20°C’de saklanmıştır.

2.2.1.2. Rodamin-B yüklü lipozomların (RhB@Ls) hazırlanması

Lipozomlar, daha önce belirtildiği şekilde hazırlanmıştır. Kısaca, 90 mg soy lesitin, 32 mg kolesterol ve 32 mg Tween 80’in ayrı çözeltileri 10 mL kloroformda çözülmüştür. Birleştirilen çözeltiler, 150 mL’lik yuvarlak balona aktarılmış ve üzerine 50 mL kloroform eklenmiştir. Homojen bir karışım elde etmek için çözelti 1-2 dakika boyunca sonikasyon işlemine tabi tutulmuştur. Kloroform, döner buharlaştırıcı kullanılarak 40°C’de uzaklaştırılmış ve böylece ince bir lipid filmi oluşturulmuştur. Hidratasyon işlemi, 100 mM PBS tamponunda pH 7.4’te çözülmüş 1 mg/mL Rhodamine B çözeltisi ile gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.2). Bunu takiben, çözelti oda sıcaklığında 1000 rpm’de 1 saat karıştırılmıştır. Kuru buz kullanılarak 10 döngü dondur-çöz işlemi uygulanmıştır. Daha sonra, ortamdaki fazla Rodamin B’yi uzaklaştırmak için 4°C, 12.000 rpm’de 30 dakika boyunca birkaç kez santrifüj edilerek yıkama işlemi gerçekleştirilmiştir.



Şekil 2.2. RhB@Ls görseli

2.2.1.3. DEX@Ls karakterizasyonu

Sentezlenen lipozom yapılarının fiziksel ve kimyasal özellikleri dinamik ışık saçılımı (DLS) ve floresans mikroskobu ölçümleri kullanılarak belirlenmiştir.

Dinamik ışık saçılımı (DLS) karakterizasyonu

DEX@Ls'ların partikül boyutu ve PDI (polidispersite indeksi) belirlenmesi amacıyla kullanılmıştır. DEX@Ls çözeltisi 1:1000, 1:10.000 ve 1:100.000 (v/v) oranlarında seyreltilmiştir ve 5 döngü sonikasyon işlemine tabi tutularak eş boyutlu hale getirilmesi amaçlanmıştır. Ölçümler, 25°C'de Malvern Zetasizer Nano ZS kullanılarak yapılmıştır ve tek kullanımlık plastik küvet içerisinde gerçekleştirilmiştir. Her örnek için 3 kez ölçümler tekrarlanmıştır.

Floresans mikroskobu görüntülenmesi

Hazırlanan Rodamin-B yüklü lipozomlar, Olympus marka floresans mikroskobu kullanılarak incelenmiştir. Rodamin-B'nin floresans özellikleri kullanılarak lipozomların mikroskopta görüntülenmesi gerçekleştirilmiştir. Görüntüleme işlemi, Rhodamine B'nin maksimum emisyon dalga boyu olan 570 nm'de ve kırmızı filtre kullanılarak yapılmıştır. Bu yöntem, lipozomların boyutlarının ve morfolojilerinin yanı sıra Rodamin B'nin lipozom içindeki dağılımını görsel olarak değerlendirmeye imkan tanımıştır.

Enkapsülasyon verimliliği hesaplanması

Lipozomlarda enkapsüle edilmiş deksametazon hesabı, HPLC kullanılarak değerlendirilmiştir. Deksametazonun DEX@Ls'den ekstraksiyonu için Triton X (1mM) kullanılmıştır. 1:1 (v/v) DEX@Ls:Triton X oranında hazırlanan çözelti manyetik karıştırıcıda 1 saat boyunca karıştırılmıştır. Yüzey aktif madde ile parçalanmış lipozomlardan deksametazonun izolasyonu için santrifüj işlemi uygulanmış ve ardından ayrılan çökelek etanolde yeniden çözümüştür. İlaç konsantrasyonları HPLC analizi kullanılarak belirlenmiştir. Enkapsülasyon verimliliği (EE) ve ilaç yükleme kapasitesi (DL) aşağıdaki formüller kullanılarak hesaplanmıştır.

$$EE(\%) = \left(\frac{\text{Enkapsüle edilmiş ilaç miktarı}}{\text{Toplam ilaç miktarı}} \right) \times 100 \quad (2.1)$$

$$DL(\%) = \left(\frac{\text{Enkapsüle edilmiş ilaç miktarı}}{\text{Toplam lipit miktarı}} \right) \times 100 \quad (2.2)$$

2.2.2. PVA/CMC/B hidrojenlerinin hazırlanması ve karakterizasyonu

2.2.2.1. PVA/CMC/B hidrojenlerinin hazırlanması

PVA çözeltileri %5 ve %10 (w/v) olmak üzere iki farklı derişimde hazırlanmıştır. Bu çözeltilere %5-%10 olacak şekilde CMC ve %3 olacak şekilde Boraks (B) ilave edilmiştir. Bu çalışmada kullanılan hidrojenler, içerdği CMC ve PVA oranlarına göre şu şekilde etiketlenmiştir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Farklı derişimlerde hazırlanan hidrojenlerin PVA ve CMC oranlarına göre etiketlenmesi

PVA (%)	CMC (%)	İsimlendirme
5	10	5-PVA/10-CMC/B
5	5	5-PVA/5-CMC/B
10	5	10-PVA/5-CMC/B

PVA/CMC/B Hidrojeli:

5-PVA/5-CMC/B, 10-PVA/5-CMC/B ve 5-PVA/10-CMC/B hidrojenlerini elde etmek için, %5 (w/v) ve %10 (w/v) PVA çözeltileri hazırlanmıştır. Bu amaçla, 600 mg ve 1,2 g PVA, 12 mL saf su içinde tamamen çözülene kadar 90°C su banyosunda manyetik karıştırıcı ile karıştırılmıştır. Ardından, %5 (w/v) ve %10 (w/v) CMC çözeltileri hazırlanmıştır. Bunun için, 250 mg ve 500 mg CMC, 5 mL saf su içinde çözülmüştür. Hazırlanan PVA ve CMC çözeltileri, 75°C’de sabit tutulan su banyosunda birleştirilmiş ve 30 dakika boyunca karıştırılmıştır. Daha sonra, sürekli karıştırılan homojen karışıma yavaşça 4 mL %3 (w/v) boraks çözeltisi eklenmiştir. İki dakikalık karıştırma sonucunda, 5-PVA/5-CMC/B, 10-PVA/5-CMC/B ve 5-PVA/10-CMC/B hidrojenleri oluşmuştur.

2.2.2.2. İlaç yüklü hidrojenin (DH) hazırlanması

İlaç yüklü hidrojen elde etmek için, 600 mg PVA, 12 mL saf su ile 90°C’de bir su banyosunda tamamen çözülene kadar manyetik karıştırıcı ile karıştırılmıştır. Ardından, 250 mg CMC, 5 mL saf suda çözülmüştür. Daha sonra, PVA ve CMC çözeltileri, 75°C’de sabit tutulan su banyosunda birleştirilmiş ve 30 dakika boyunca karıştırılmıştır. 8 mg deksametazon, çapraz bağlama işleminden önce çözeltinin içerisine katı halde eklenmiş ve homojen olarak dağıtılmıştır. Son olarak, sürekli karıştırılan homojen karışıma çapraz bağlayıcı olan 4 mL %3 (w/v) boraks çözeltisi yavaşça ilave edilmiştir ve 2 dakikalık karıştırma sonucunda ilaç yüklü hidrojen oluşturulmuştur.

2.2.2.3.İlaç yüklü lipozom içeren hidrojel (LH) hazırlanması

İlaç yüklü lipozom içeren hidrojel (LH), CMC ile DEX@Ls çözeltilerinin 1:1 oranında kullanılmasıyla hazırlanmıştır. %5 (w/v) PVA çözeltisi (12 mL) 90°C’de kapaklı bir numune şişesinde hazırlanmış ve tamamen çözüldükten sonra soğutularak su banyosunda 40°C’ye sabitlenmiştir. Ardından, %5 (w/v) CMC (2.5 mL) ve önceden hazırlanan DEX@Ls çözeltileri PVA çözeltisi ile 30 dakika boyunca karıştırılmıştır. Son olarak, sürekli karıştırılan homojen karışıma çapraz bağlayıcı olan %3 (w/v) boraks çözeltisi (4 mL) ilave edilmiştir ve 2 dakikalık karıştırma sonucunda LH oluşturulmuştur.

2.2.2.4.PVA/CMC/B karakterizasyonu

Sentezlenen lipozom yapılarının fiziksel ve kimyasal özellikleri FT-IR spektroskopisi, SEM, XRD, şişme testi, kendini iyileştirme davranışı ve enjekte edilebilirlik ölçümleri kullanılarak belirlenmiştir.

Fourier dönüşümlü kızılötesi (FT-IR) spektroskopisi

FT-IR spektroskopisi ölçümleri zayıflatılmış toplam yansıma (ATR) yöntemi kullanılarak 600-4000 cm⁻¹ aralığında gerçekleştirilmiştir. ATR-FTIR analizi, PVA, CMC, boraks ve dondurularak kurutulmuş PVA/CMC/B hidrojel yapıların kimyasal özelliklerinin belirlenmesi amacıyla kullanılmıştır.

Taramalı elektron mikroskobu (SEM)

Sentezlenen ve -80°C’de dondurularak kurutulan 5-PVA/10-CMC/B, 10-PVA/5-CMC/B ve 5-PVA/5-CMC/B hidrojellerinin morfolojik özellikleri ve boyutları SEM görüntülenmesi ile belirlenmiştir. Bu amaçla örnekler püskürtmeli kaplayıcı (Electron Microscopy EMS 550X) ile 50 mA akım altında 1 dakika boyunca 20nm kalınlıkta altın ile kaplanmış ve ardından görüntülenmiştir. Görüntüler 1000x, 1500x ve 3500x büyütme oranlarında, SE2 dedektörü ile 7 kV gerilim uygulanarak elde edilmiştir.

X-ışınları kırınım (XRD) yöntemi

Sentezlenen hidrojellerin kimyasal ve yapısal özellikleri XRD cihazı ile analiz edilmiştir. Ölçümler 4 °/dakika tarama hızı ve 5° ≤ 2θ ≤ 60° tarama aralığında, 40 kV gerilim ve 40 mA akım altında 1,54 nm dalga boyunda CuKα karakteristik radyasyonu ile yapılmıştır.

Şişme testi

Sentezlenen hidrojellerin şişme davranışı, oda sıcaklığında distile su kullanılarak gravimetrik olarak yürütülmüştür. İlk aşamada, sabit ağırlığa kadar kurutulmuş hidrojeller PBS çözeltisinde (pH=7,4) oda sıcaklığında şişmeye bırakılmıştır. Şişmiş hidrojeller belirli aralıklarla PBS çözeltisinden çıkarılmış, yüzeydeki fazla su filtre kağıdıyla alınmış ve ağırlıkları ölçülmüştür. Şişme oranı, aşağıdaki eşitlik kullanılarak yüzde olarak belirlenmiştir:

$$\text{Şişme Oranı (\%)} = \left(\frac{W_t - W_0}{W_0} \right) \times 100 \quad (2.3)$$

Burada W_t ve W_0 sırasıyla şişmiş (yaş) ve kuru hidrojellerin ağırlıklarıdır. Zamana bağlı şişme testleri, şişmiş hidrojeller sabit bir ağırlığa ulaşana kadar 2 saat kadar devam etmiştir.

Kendini iyileştirme davranışı ve enjekte edilebilirlik

Hidrojellerin kendini iyileştirme özelliklerini incelemeyi amaçlayan deneyler, oda sıcaklığında dış kuvvet veya uyarıcı uygulanmadan gerçekleştirilmiştir. Prosedür, bir numunenin dikdörtgen şerit şeklinde şekillendirilip, orta noktadan iki parçaya kesilmesini içermiştir. Sonraki adımda, gıda boyasıyla renklendirilmiş hidrojel ile kesik yüzeyler arasında tam temas sağlanmıştır. Hidrojellerin kesik yüzeyleri, herhangi bir dış uyarıcı kullanılmadan oda sıcaklığında tekrar birleştirilmiştir. Yeniden birleşen hidrojeller, iki pens yardımıyla gerilerek mekanik dayanıklılık ve kendini iyileştirme kabiliyetleri değerlendirilmiştir. Hidrojellerin gerilme ve esneme kapasiteleri, kırılma ve bozulma olmadan ne kadar uzayabildikleri kaydedilmiştir.

Enjekte edilebilirlik testi için, 5-PVA/5-CMC/B hidrojeli, steril bir şırınga içerisine yerleştirilmiş ve homojen bir şekilde sıkılarak spiral bir şekil verilmiştir. Bu işlem, hidrojin enjekte edilebilirliğini ve enjekte edildikten sonra kendini iyileştirme yeteneğini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Hidrojin biyolojik dokulara yapışkanlık testi, çeşitli dokular (kemik, deri, yağ ve kas) üzerinde gerçekleştirilmiştir. Hidrojeller, bu dokulara temas ettirilmiş ve spatül yüzeyine yapışma kuvvetleri değerlendirilmiştir. Hidrojellerin bu biyolojik dokulara olan yapışma kuvvetleri, biyomedikal uygulamalardaki potansiyel kullanımlarını değerlendirmek amacıyla kaydedilmiştir.

2.2.3. *In vitro* ilaç salımı

2.2.3.1.HPLC analizi ile DEX kalibrasyon grafiği oluşturma

İlaç salım deneylerine başlamadan önce DEX kalibrasyon eğrisi oluşturulmuştur. Bu amaçla, metanol içerisinde 100 ppm DEX stok çözeltisi hazırlanmıştır. Stok çözeltiden, 1.5 mL hacimde 1-75 ppm derişim aralığında standart çözeltiler hazırlanmıştır pH 7.4 PBS (100 mM) tamponu mobil faz olarak kullanılmıştır. Bu amaçla 8 g sodyum klorür, 0.2 g potasyum klorür, 1.81 g disodyum hidrojen fosfat dihidrat ve 0.24 g potasyum dihidrojen fosfat 800 ml saf suda çözülmüştür. Çözelti bir balon joje'ye aktarılarak toplam hacim 1 litreye tamamlanmıştır. Analizler HPLC cihazında UV dedektör ile 256nm dalga boyunda, 25°C'de, metanol-PBS (70:30 v/v) mobil fazı ve 1.0 mL/dk akış hızı kullanılarak, paslanmaz çelik Merck Lichrospher 100 RP-18 kolonunda (250 mm x 4 mm i.d., 5 µm partikül boyutu) gerçekleştirilmiştir. Seyreltikten derişige doğru standart çözeltilerin absorbens değeri belirlenerek elde edilen verilerin derişim-absorbens grafiği çizilmiştir. Analizler 3 kere tekrarlanmış ve deneysel verilerin lineer standart eğrisi elde edilmiştir.

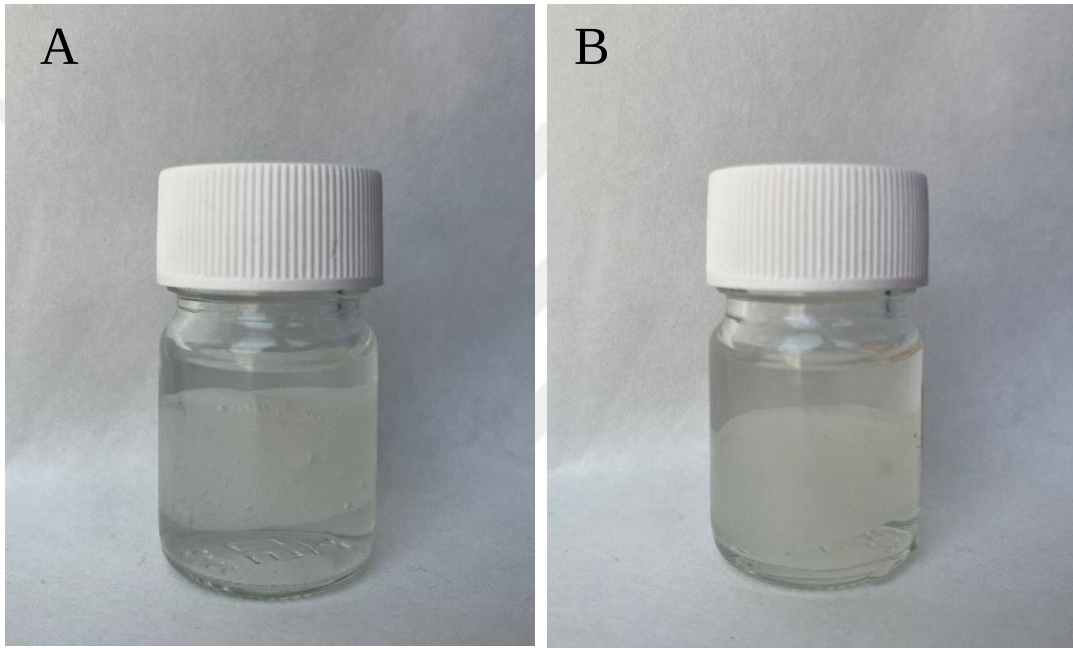
2.2.3.2.DEX@Ls kümülatif ilaç salımlarının incelenmesi

İlaç salım deneyleri için, pH 7.4 PBS çözeltisi (100 mM) hazırlanmıştır. 1 PBS tableti 80 mL saf suda çözülmüş ve 1M hidroklorik asit (HCl) çözeltisi damla damla eklenerek pH 7.4'e ayarlanmıştır. Çözelti bir balon joje'ye aktarılarak toplam hacim 100 mL'ye tamamlanmıştır.

İlaç salım deneyleri için, 5 mL DEX@Ls, 7 kDa luk diyaliz torbasına aktarılmış ve 5 mL PBS çözeltisi içeren bir örnek şişesine yerleştirilmiştir. Örnek şişeleri 37°C'de ve 160rpm hızında inkübasyonlu orbital çalkalayıcıda karıştırılmıştır. 30, 60, 120, 240, 360, 720, 1440, 2880'inci dakikalarda, şişelerden 500 µL örnek alınmış ve yerine 500 µL tampon çözeltisi eklenmiştir. Toplanan örnekler, HPLC cihazında aynı metot kullanılarak analiz edilmiş ve zamana karşı ilaç salımı incelenmiştir.

2.2.3.3.LH ve DH kümülatif ilaç salımlarının incelenmesi

İlaç salım deneyleri, farklı pH koşullarında (pH=7.4 ve 6.5) fosfat tampon çözeltileri ile gerçekleştirilmiştir. pH 6.5 PBS çözeltisi (100 mM) için, 1 tablet PBS 60 ml saf suda çözülmüştür ve 1M hidroklorik asit (HCl) çözeltisi damla damla eklenerek pH 6.5'a ayarlanmıştır. Çözelti bir balon joje aktarılarak toplam hacim 100 mL'ye tamamlanmıştır. pH 7.4 PBS çözeltisi (100 mM) için, 1 tablet 80 mL saf suda çözülmüştür. Çözelti bir balon jojeye aktarılarak toplam hacim 100 mL'ye tamamlanmıştır.



Şekil 2.3. Kümülatif ilaç salımı için hazırlanan sırasıyla (A) LH ve (B) DH hidrojelieri

İlaç salım deneyleri için, içlerinde hidrojel (DH ve LH) bulunan ayrı şişeler hazırlanmıştır. Daha sonra, şişelere 10 mL PBS eklenmiştir (t = 0 anı, Şekil 2.3'de gösterildiği gibi). Örnek şişeleri, 37°C'de ve 100 rpm hızında ayarlanmış bir çalkalayıcı inkübatöre yerleştirilmiştir. Zamanla ilaç salımı gerçekleştikçe çözeltide, lipozomların ışığı saçması sonucu Tyndall etkisi olarak bilinen mavi bir ön yüzey görünmüştür. Örnekler düzenli zaman aralıklarında toplanmış, eşdeğer hacimde fosfat tamponu çözeltisi ile yenilenmiş ve toplanan örnekler HPLC analizi için hazırlanmıştır. Örnek şişeleri 37°C'de ve 160rpm hızında inkübasyonlu orbital çalkalayıcıda karıştırılmıştır. 30, 60, 120, 240, 360, 720, 1440, 2880'inci dakikalarda, şişelerden 1 mL örnek alınmış ve

yerine 1 mL tampon çözeltisi eklenmiştir. Toplanan örnekler, HPLC cihazında analiz edilerek zamana karşı ilaç salımı incelenmiştir.

2.2.3.4. Kümülatif ilaç salımlarının hesaplanması

Kümülatif ilaç salım değerleri hesaplanması Eşitlik 2.4, Eşitlik 2.5, Eşitlik 2.6 ve Eşitlik 2.7’de gösterilmektedir. Kalibrasyon grafiğinde bulunan, y değeri yerine absorbans değerleri yazılarak x değerleri bulunmuştur (Eşitlik 2.4). Burada bulunan x değerleri absorbans değerlerine karşılık gelen derişim miktarlarını vermektedir.

$$y = mx + c \quad (2.4)$$

y : Absorbans değeri

m : Eğim

x : Derişim (mg/L)

c : y kesim noktası

Zamanla salınan ilaç miktarları Eşitlik 2.5 ile hesaplanmıştır.

$$\text{Salınan ilaç miktarı (P) (mg)} = \text{Derişim} \left(\frac{\text{mg}}{\text{L}} \right) \times \text{Ortamının hacmi (L)} \quad (2.5)$$

Salım ortamından toplanan her örnek hacminde ne kadar DEX bulunduğu Eşitlik 2.6 ile ve salınan yüzde (%) ilaç miktarı Eşitlik 2.7’te belirlenmiştir.

$$\text{Kümülatif salınan ilaç miktarı} = [(\text{Toplanan örnek hacmi (mL)} \times P_{(t-1)}) + P_t] \quad (2.6)$$

$P_{(t-1)}$: t zamanından bir önceki kümülatif salım

P_t : t zamanındaki kümülatif salım

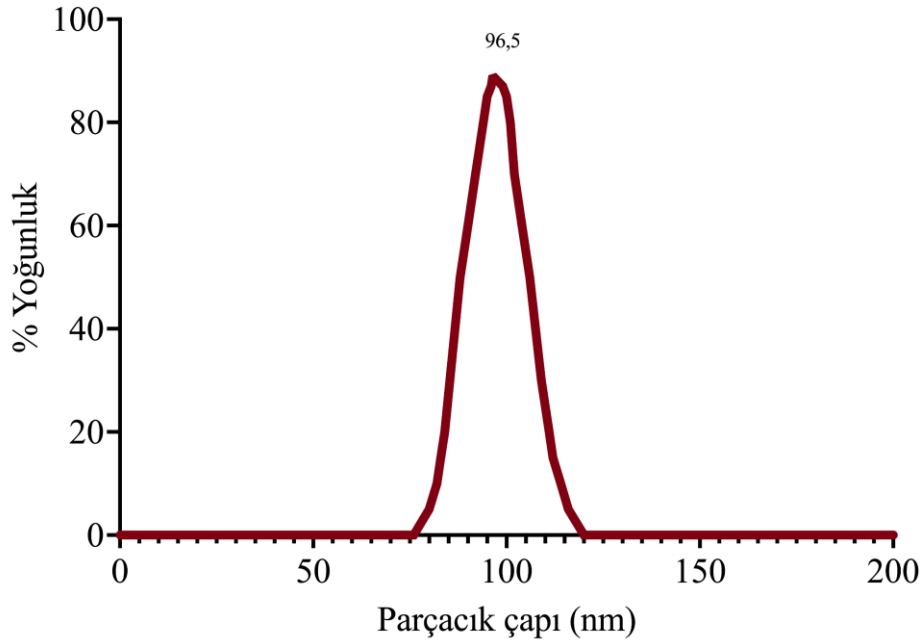
$$\% \text{ Kümülatif İlaç Salımı} = \left(\frac{\text{Kümülatif salınan ilaç miktarı}}{\text{Başlangıçta yüklenen ilaç miktarı}} \right) \times 100 \quad (2.7)$$

3. SONUÇLAR

3.1. DEX@Ls Karakterizasyonu

3.1.1. Dinamik ışık saçılımı (DLS) karakterizasyonu

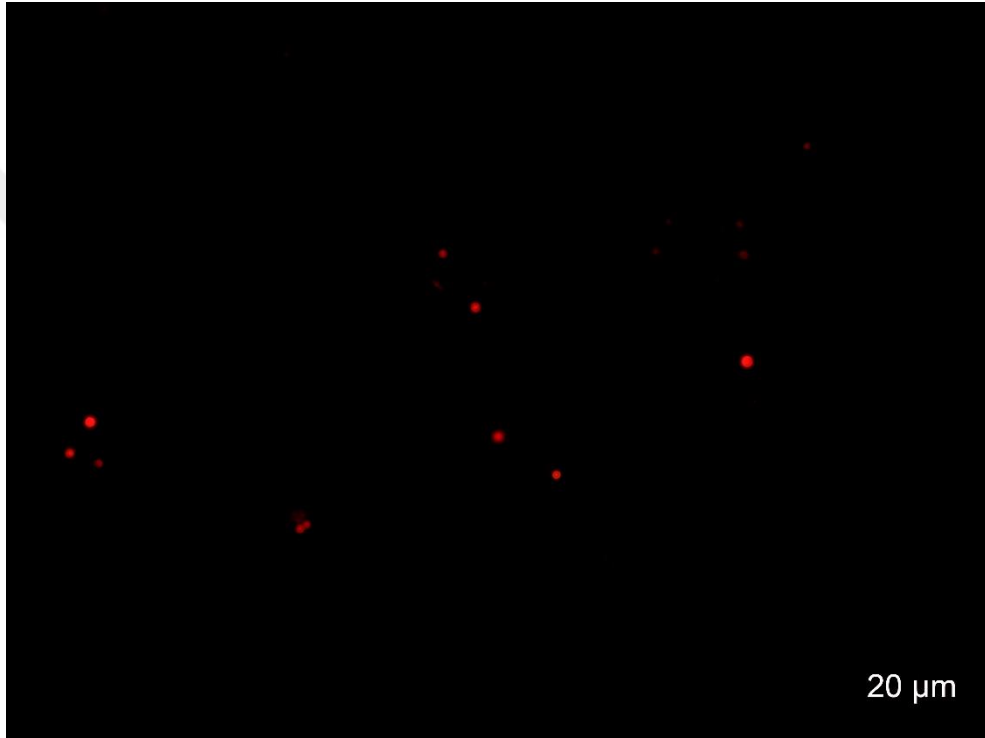
DLS değerlendirmesi, DEX yüklü lipozomların şekil ve boyut dağılımı hakkında net bilgiler sağlamıştır. Analiz, bu lipozomların düzenli, dairesel bir şekle ve homojen bir boyut profiline sahip olduğunu doğrulamıştır. DEX@Ls'nin ortalama vezikül boyutlarının, hidrodinamik çapları 96.5 ± 12.12 nm olarak ölçülmüş ve düşük PDI değeri olan 0.055 ile lipozom popülasyonunda tutarlı bir boyut dağılımı olduğu tespit edilmiştir. Çözelti içindeki lipozomların boyut dağılımlarının temsili görüntüsü Şekil 3.1'de verilmiştir. Bu bulgular, floresan mikroskopi gözlemleri ile tutarlıdır ve verilerin güvenilirliğini pekiştirmektedir.



Şekil 3.1. DEX@Ls için temsili parçacık boyut dağılımı analiz sonuçları

3.1.2. Floresans mikroskobu görüntülenmesi

Floresans mikroskobu ile yapılan analizler, kırmızı filtre varlığında gerçekleştirilmiştir. Lipozomların morfolojik özelliklerini ve ilaç salım davranışlarını değerlendirmede önemli bulgular sağlamıştır. Lipozomların homojen bir boyut dağılımına ve düzenli bir yapıya sahip olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 3.2). Floresans mikroskobu ile yapılan görüntülemeler incelendiğinde boyutlarının nanometre düzeyinde olduğu ve hücre zarına kolayca entegre olabileceğini kanıtlar niteliktedir.



Şekil 3.2. Rodamin B yüklü lipozomların (RhB@Ls) floresans mikroskop görüntüsü

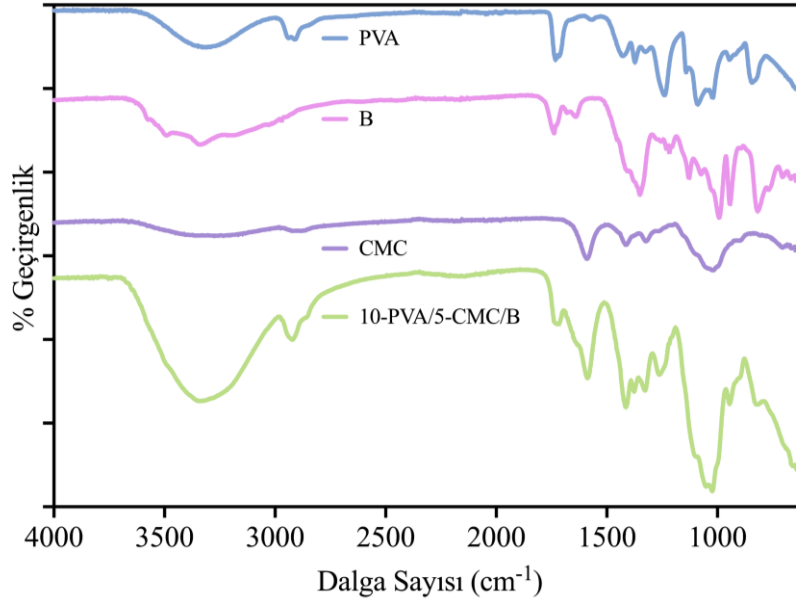
3.1.4. Enkapsülasyon verimliliği hesaplanması

Lipid film hazırlanması sırasında eklenen her mg ilaç başına enkapsüle edilen DEX içeriği, HPLC kullanılarak, Quach ve arkadaşlarının (2022) belirlemiş olduğu protokollere uygun olarak değerlendirilmiştir. EE 73.65 ± 4.03 , DL değeri ise %6 olarak hesaplanmıştır. DEX'in asetat formunun kullanılmasından dolayı, ilacın lipozomların hidrofobik kısmına yüklendiği varsayılmaktadır. Bu nedenle, yüklenen ilacın enkapsülasyon verimliliği ve ilaç yükleme kapasitesinin düşük olduğu gözlemlenmiştir.

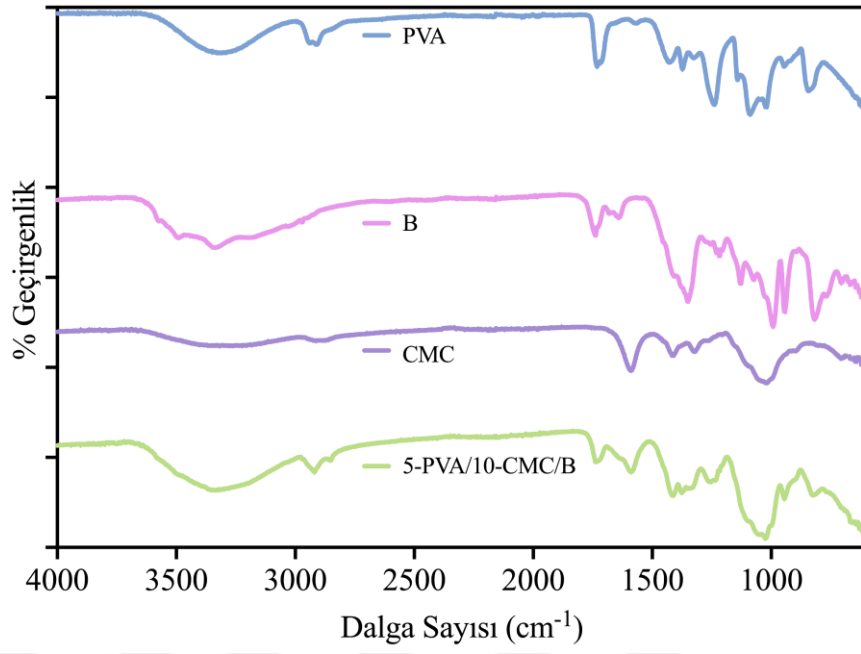
3.2. PVA/CMC/B Hidrojellerinin Karakterizasyonu

3.2.1. Fourier dönüşümlü kızılötesi (FT-IR) spektroskopisi

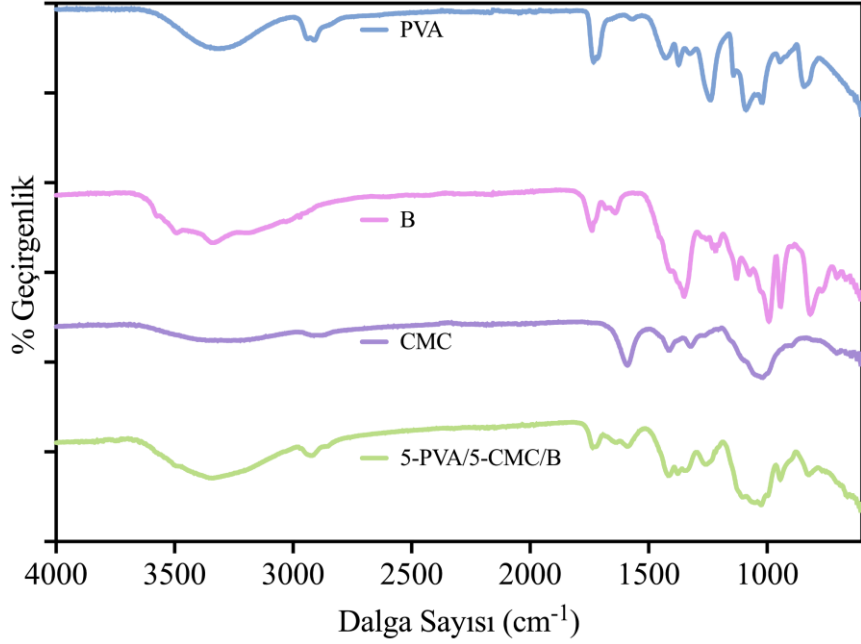
PVA, CMC, 5-PVA/10-CMC, 10-PVA/5-CMC ve 5-PVA/5-CMC'nin FT-IR analizleri, 600–4000 cm^{-1} aralığında ATR yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Şekil 3.4'te de görüldüğü üzere, bütün spektrumlarda, 3000-3700 cm^{-1} dalga boyu aralığında geniş O-H ve H bağlarına ve 2900 cm^{-1} 'de C-H gerilmesine ait pikler gözlemlenmiştir. Bu pikler, PVA ve CMC'deki O-H bağlarından kaynaklanmakta olup, borat iyonları ile bu noktalardan kovalent bağlar ve kompleksler oluşturmaktadır. Ayrıca, sentezlenen hidrojel karşılaştırıldığında CMC yüzdesi arttıkça bağlanma kapasitesinin arttığı ve OH gerilim pik şiddetinin arttığı gözlemlenmiştir (Şekil 3.4). 1770-1700 cm^{-1} aralığında gözlemlenen titreşim bandı, PVA'dan gelen asetatın varlığını işaret etmektedir ve PVA miktarının artmasıyla pik şiddetinin de arttığı gözlenmiştir (Şekil 3.3). Ayrıca, 1000 cm^{-1} civarında görülen pik, CMC'den gelen polimerdeki sakkarit halkasına karşılık gelmesi ve CMC miktarı arttıkça yoğunluğunun artması, CMC'nin hidrojel yapısında bulunduğunu doğrulamaktadır. Hidrojel spektrumlarında, borat iyonlarından kaynaklanan ve B-O bağına karşılık gelen bir pik 815 cm^{-1} 'de gözlemlenmiştir. Tüm bu sonuçlar dikkate alındığında, CMC ve PVA zincirlerinin borat iyonları ile çapraz bağlandığı açıkça görülmektedir.



Şekil 3.3. PVA, CMC, B ve sentezlenen 10-PVA/5-CMC/B hidrojelinin FT-IR spektrumu



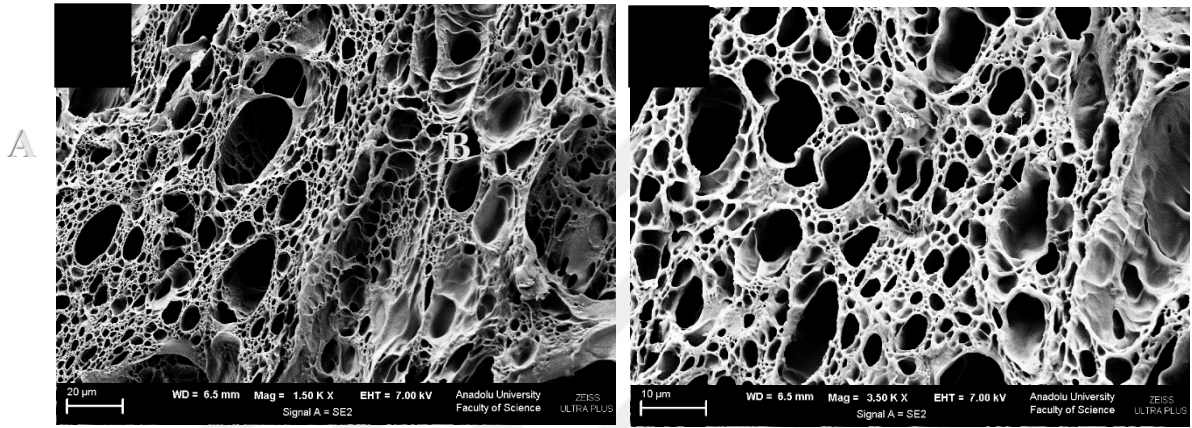
Şekil 3.4. PVA, CMC, B ve sentezlenen 5-PVA/10-CMC/B hidrojelinin FT-IR spektrumu



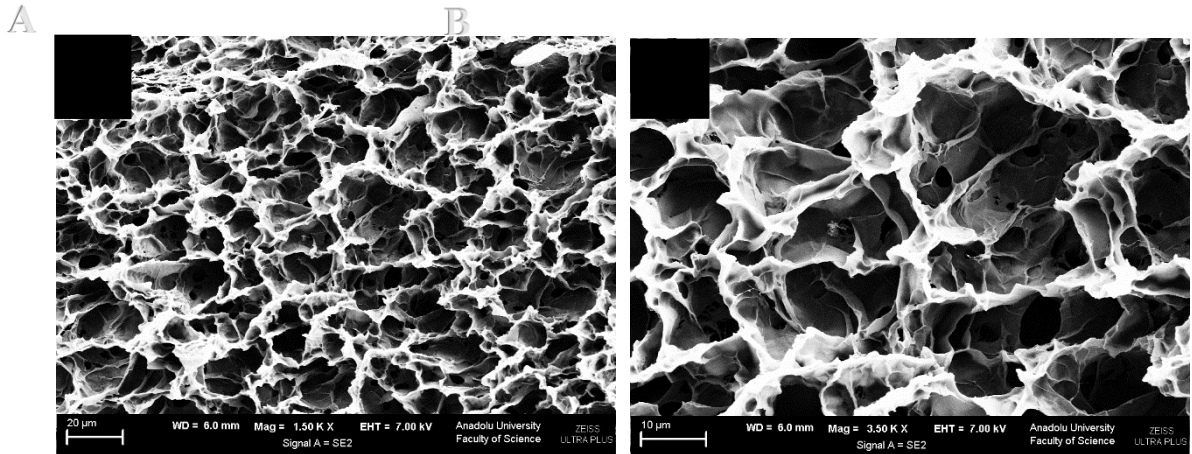
Şekil 3.5. PVA, CMC, B ve sentezlenen 5-PVA/5-CMC/B hidrojelinin FT-IR spektrumu

3.2.2. Taramalı elektron mikroskobu (SEM)

5-PVA/5-CMC/B, 10-PVA/5-CMC/B ve 5-PVA/10-CMC/B hidrojellerinin SEM görüntüleri Şekil 3.7, 3.8 ve 3.9'da gösterilmiştir. Görüntülerden de anlaşılabacağı üzere, hidrojeller gözenekli ve ağ benzeri bir yapıya sahiptir. Hidrojellerin gözenekleri mikroskopik boyutlarda olup, homojen bir şekilde dağılım göstermektedir. Şekil 3.7'de PVA miktarının azalmasıyla gözeneklerin daha küçük, sık ve eş boyutlu olduğu gözlenmiştir. Şekil 3.9'da CMC miktarının artması gözeneklerin büyümesine neden olmuştur.

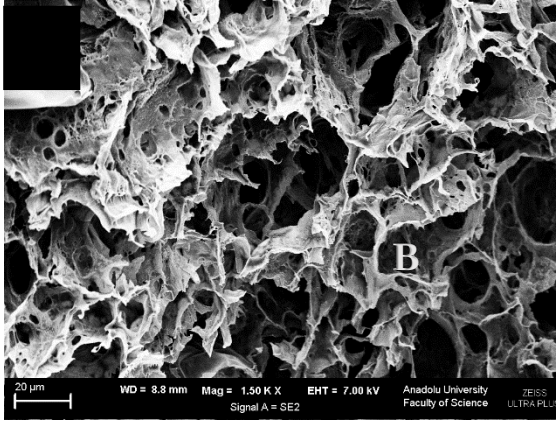


Şekil 3.6. 5-PVA/5-CMC/B hidrojelinin 1500x (A) ve 3500x (B) kat büyütülmüş SEM görüntüleri

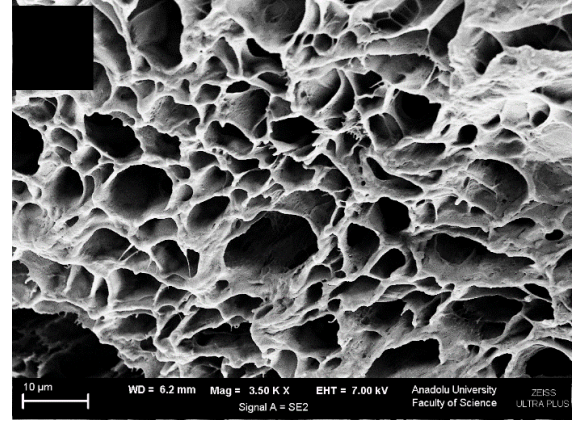


Şekil 3.7. 10-PVA/5-CMC/B hidrojelinin 1500x (A) ve 3500x (B) kat büyütülmüş SEM görüntüleri

A



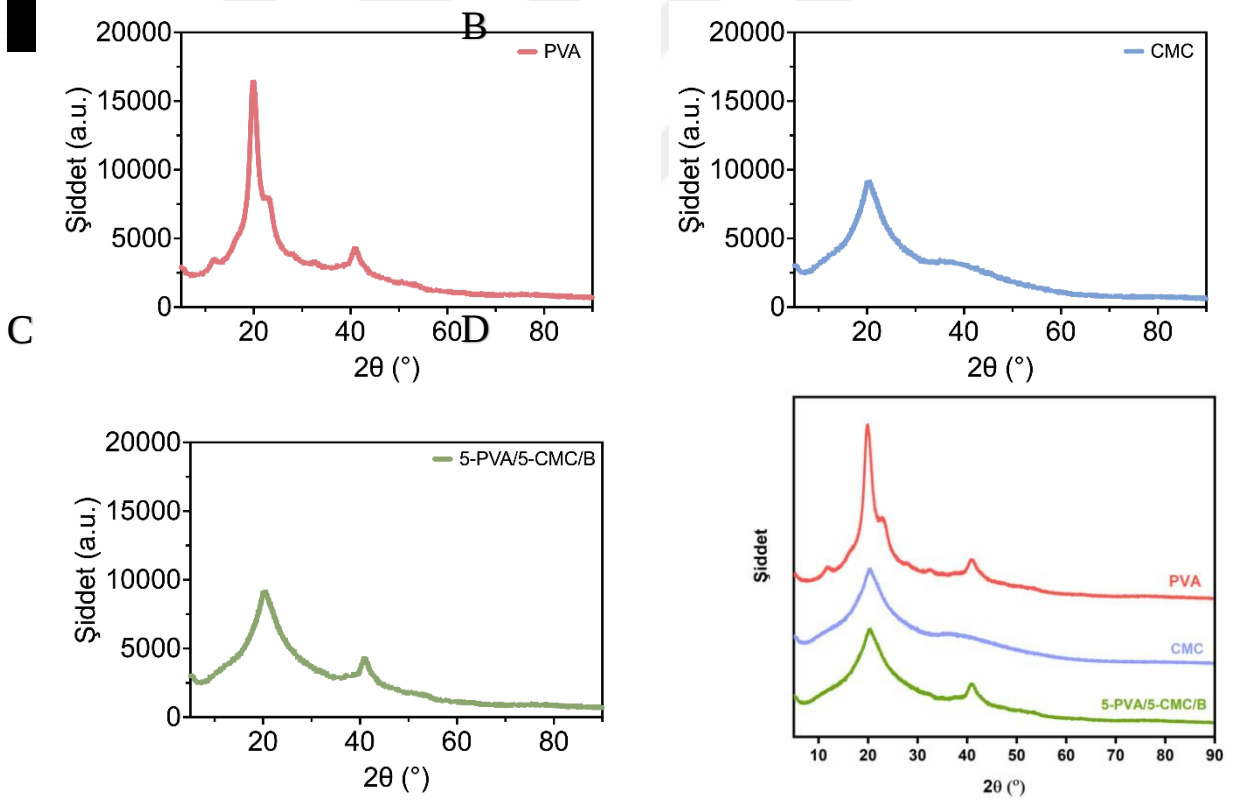
B



Şekil 3.8. . 5-PVA/10-CMC/B hidrojelinin 1500x (A) ve 3500x (B) kat büyütülmüş SEM görüntüleri

3.2.3. X-ışınları kırınım (XRD) yöntemi

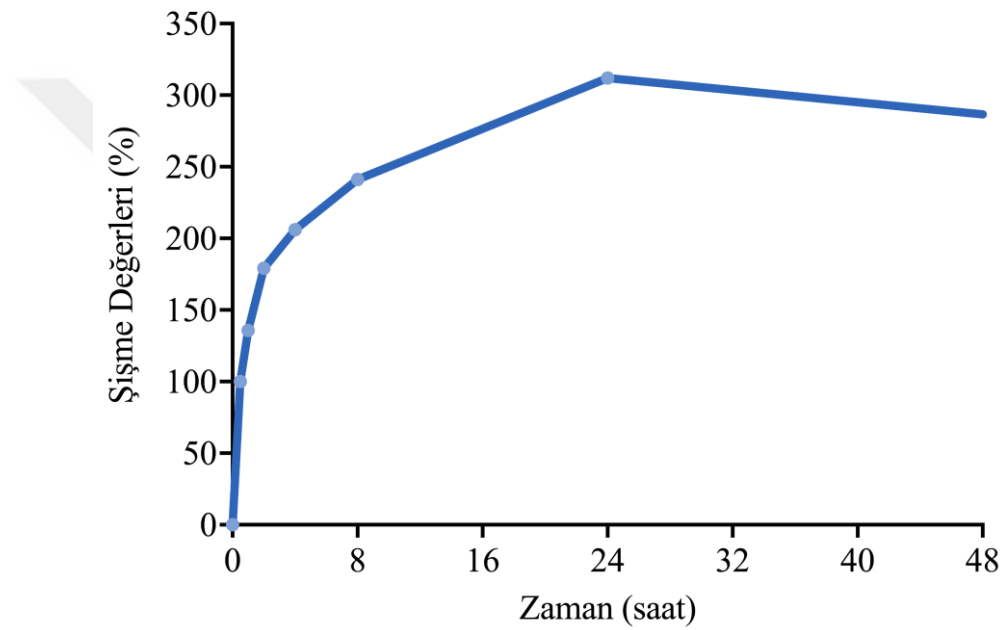
Yapılan XRD analizi sonuçları Şekil 3.10'da gösterilmektedir. Şekil 3.10 (A)'da görüldüğü gibi, saf PVA'nın 20° ve 40°'de yarı kristalin yapısını gösteren iki karakteristik piki vardır. Bu yarı kristalin yapı, moleküller arası ve molekül içi hidrojen bağları tarafından desteklenmektedir. CMC'ye ait kırınım (Şekil 3.10 (B)) 20°'deki keskin pik, CMC'nin kristalin yapısını gösterir. CMC yapısındaki hidrojen bağları, bu kristalin yapıya katkıda bulunmaktadır. 5-PVA/5-CMC/B hidrojeline ait XRD deseninde (Şekil 3.10 (C)), 20°'deki pikin yayvanlaştığı ve CMC'ye ait pike benzediği görülmüştür. Ayrıca, 40°'de PVA'nın karakteristik pikinin varlığı, hidrojel yapı içerisinde CMC ve PVA'nın birbirine bağlandığını doğrulamaktadır. Pikin şiddetinin azalması ise CMC ve PVA arasındaki Van der Waals etkileşimlerinden kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.9. (A) PVA, (B) CMC (C) 5-PVA/5-CMC/B hidrojeline ve (D) pik karşılaştırmalarına ait XRD analizi sonuçları

3.2.4. Şişme testi

5-PVA/5-CMC/B hidrojelinin şişme özelliklerini belirlemek amacıyla zamana karşı pH 7.4 fosfat tamponunda ve oda sıcaklığında şişme testi gerçekleştirilmiştir. Hidrojel, ilk 24 saatte hızla artış gösterirken maksimum şişme oranına 28 saat içinde ulaşmış ve 7 günün sonunda suda tamamen çözündüğü gözlemlenmiştir. CMC ve PVA yapılarındaki hidrofilik özelliklere sahip karboksil ve hidroksil grupları, boraks ile çapraz bağlanarak yapısal stabilizasyon sağlamış ve suyu tutmuştur. Şekil 3.11’de görüldüğü gibi, 5-PVA/5-CMC/B hidrojelinin şişme oranı yaklaşık %364 olarak hesaplanmıştır.



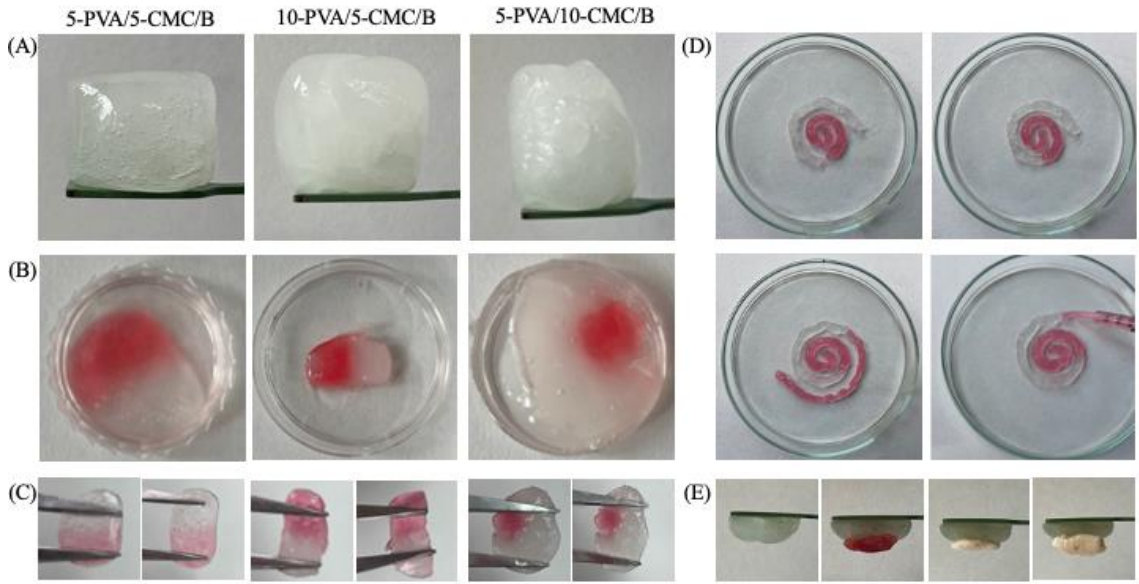
Şekil 3.10. 5-PVA/5-CMC/B hidrojeline ait zamana bağlı yüzde şişme değerleri

Tablo 3.1. 5-PVA/5-CMC/B hidrojeline ait zamana bağlı yüzde şişme değerleri

Zaman (sa)	Şişme Değerleri (%)
0,5	100,0
1	135,7
2	179,2
4	206,1
8	241,2
24	312,0
51	283,4

3.2.5. Kendini iyileştirme davranışı ve enjekte edilebilirlik

Şekil 3.12 (A)'da her bir hidrojelün çapraz bağlandıktan sonra şekil verilebildiği gösterilmektedir. 5-PVA/5-CMC/B hidrojelinin diğerlerine göre daha yumuşak ve daha kolay şekil alabilen bir yapısı bulunmaktadır. 5-PVA/10-CMC/B hidrojel, aralarındaki en sert, rijit ve şekil alması zor yapıya sahip hidrojel olarak belirlenmiştir. Bu durum, CMC ilavesiyle yapıdaki hidroksil ve karboksil gruplarının artması ve boraks ile daha fazla çapraz bağlanma bölgesi oluşmasıyla açıklanmaktadır.



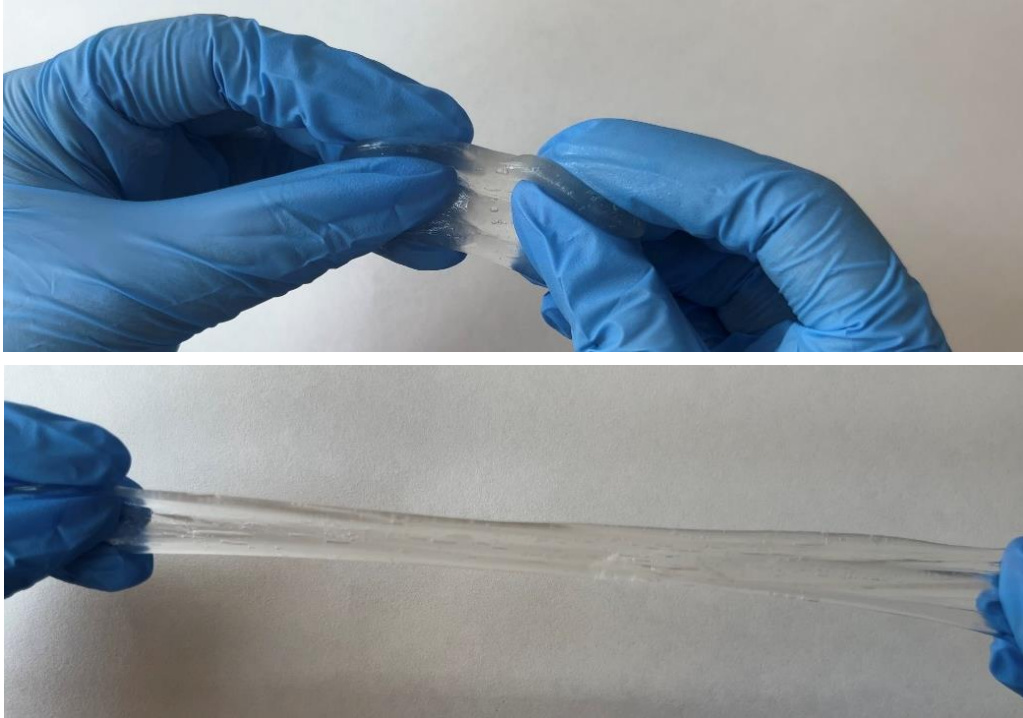
Şekil 3.11. Sentezlenen hidrojelinin kendini iyileştirme performansını ve enjekte edilebilirliğinin gösterilmesi.

CMC ve PVA zincirlerindeki OH^- grupları ile $\text{B}(\text{OH})_4^-$ arasındaki bağların geri dönüşümlü doğası olması nedeniyle, PVA/CMC/B hidrojelini kendini iyileştirme özelliklerine sahiptir. Şekil 3.12 (B)'de, hidrojellerin kendini iyileştirme davranışları gösterilmektedir. İkiye kesilen hidrojel, gıda boyası ile pembe renge boyanmış hidrojel ile kesik yüzeylerinden tekrar birleştirilmiştir. Herhangi bir dış uyarıcıya gerek duyulmadan, iki ayrı hidrojel yeniden birleşmiş ve iki pens yardımı ile gerildiğinde kesik bölgede tekrar bir kırılma meydana gelmemiştir. Gerilme ve esneme testi esnasında, 5-PVA/5-CMC/B hidrojelinin kırılma ve bozulma olmadan daha fazla uzadığı ve esnediği gözlemlenmiştir (Şekil 3.12. (C)).

Ayrıca, bir ekstrüzyon testi ile hidrojinin bir şırınga kullanılarak enjekte edilebildiği gösterilmiştir (Şekil 3.12 (D)). Hidrojel, şırınga ile spiral bir şekil verilerek kendini iyileştirme kabiliyetini bir kez daha göstermiştir. Biyolojik dokulara, özellikle kemik, deri, yağ ve kas gibi çeşitli organlara yüksek yapışkanlık gösteren hidrojeller, biyomedikal uygulamalar açısından büyük önem taşımaktadır. Şekil 3.12 (E)'de bir spatül yüzeyine yapışan hidrojinin ve hidrojele yapışan et, yağ ve deri gibi doku örneklerinin etkileşimi gösterilmektedir.

3.2.6. Esneklik testi

RA tedavisinde, eklem bölgesine uygulanan ilaç taşıyıcı sistemlerin eklem hareketlerine uyum sağlayabilmesi ve hareket sırasında yapısal bütünlüğünü koruyabilmesi gerekmektedir. 5-PVA/5-CMC/B jelinin yüksek esnekliği, hastaların eklem hareketlerini kısıtlamadan tedavi alabilmesini mümkün kılar. Bu esneklik, jel içindeki polimer zincirlerinin çapraz bağlanma yapısının optimal dengesinden kaynaklanmaktadır. CMC ve PVA'nın hidroksil ve karboksil gruplarının boraks ile çapraz bağlanması, jelin hem mekanik dayanıklılığını artırmakta hem de esnekliğini sağlamaktadır. Yapılan esneklik testinde, hidrojinin kopmadan 7 kat esnediği gözlemlenmiştir (Şekil 3.12).

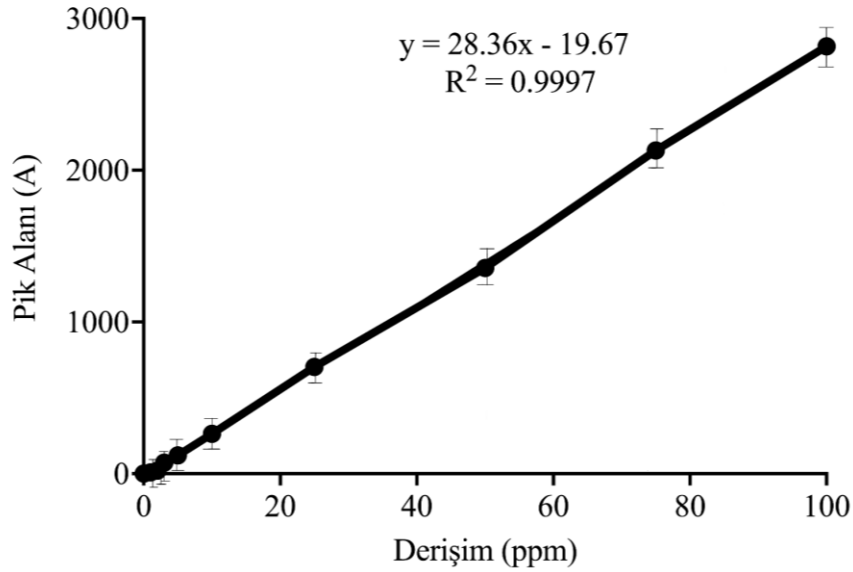


Şekil 3.12. 5-PVA/5-CMC/B hidrojinin esneklik/uzama testi

3.3. In vitro İlaç Salımı

3.3.1. HPLC analizi ile DEX kalibrasyon grafiği oluşturma

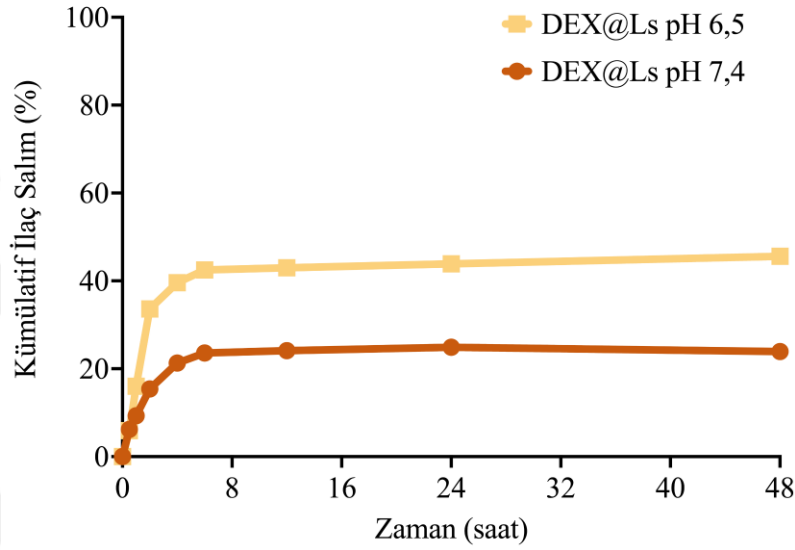
HPLC kullanılarak oluşturulan kalibrasyon grafiği, DEX'in konsantrasyonunu belirlemek amacıyla hazırlanmıştır. HPLC analizi için, çeşitli bilinen konsantrasyonlarda DEX standart çözeltileri hazırlanmış ve bu çözeltiler seyreltikten derişğe olacak şekilde enjekte edilmiştir. Her bir standart çözeltinin pik alanları 3 kere ölçülmüş ve elde edilen veriler kullanılarak bir kalibrasyon grafiği oluşturulmuştur (Şekil 3.14). Kalibrasyon grafiği, pik alanı ile DEX konsantrasyonu arasında doğrusal bir ilişki göstermiştir. Bu grafiğin doğrusal regresyon analizinden elde edilen korelasyon katsayısı (R^2) 0,9997 olarak bulunmuş, bu da yöntemin yüksek doğruluk ve kesinlikte olduğunu göstermiştir. Oluşturulan kalibrasyon grafiğinin denklemi, ilaç salımı sırasında toplanan örneklerin DEX konsantrasyonlarının hesaplanmasında kullanılmıştır. Bu yöntem sayesinde, ilaç salım profilleri güvenilir bir şekilde belirlenmiş ve sonuçların doğruluğu artırılmıştır.



Şekil 3.13. DEX kalibrasyon grafiği

3.3.2. DEX@Ls, DH ve LH kümülatif ilaç salımı

İlaç salım çalışmaları, DEX'in salım kinetiğini aydınlatmak için deksametazon yüklü lipozomların, DH ve LH hidrojellerinin ilaç salım çalışmaları hem fizyolojik pH 7,4 ve hem de enflamatuar pH 6,5 fosfat tamponu ortamını simüle eden koşullar altında yürütülmüştür. Deksametazon yüklü lipozom çözeltisinin yüzde (%) salım değerleri Şekil 3.15'de gösterilmektedir.

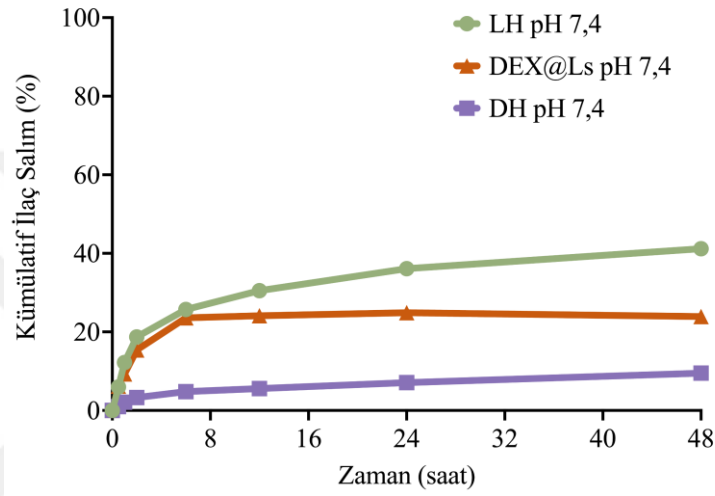


Şekil 3.14. DEX@Ls pH 6,5 ve 7,4 'de zamana bağlı kümülatif ilaç salım grafikleri

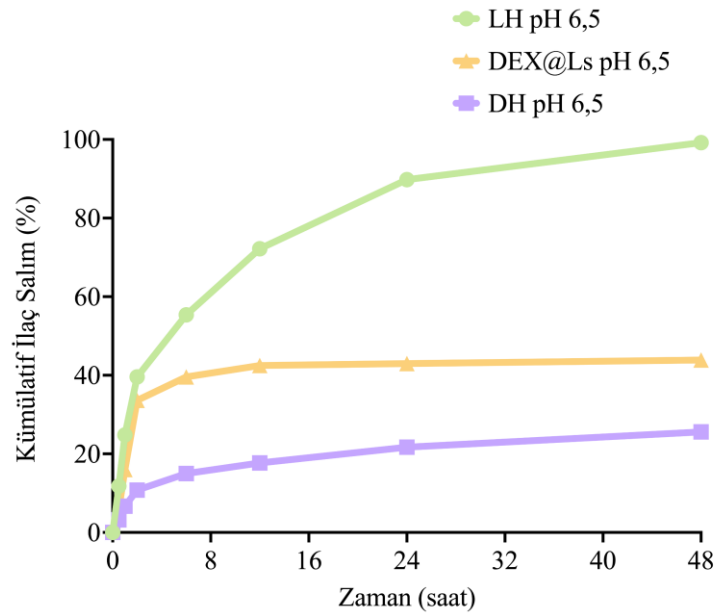
DEX@Ls, ilk 6 saatte hızla artan miktarlarda salım gösterirken, 48 saate kadar kontrollü bir şekilde salım gerçekleştirmiştir. DEX@Ls'lar 6. saatte pH 6,5 fosfat tamponunda $42,5 \pm 8,4$ ve pH 7,4 fosfat tamponunda $23,6 \pm 6,6$ salım gösterdiği tespit edilmiştir. Lipozomların pH 6,5 asidik ortamda daha hızlı salındığı görülmüştür. İlaç molekülünün hidrofobik yapısından dolayı %100 salım gerçekleşmesi beklenmemektedir.

Fizyolojik pH düzeyinde (7,4), DEX@Ls, LH ve DH'nin ilaç salım profilleri Şekil 3.11'de gösterilmektedir. Bu deneyler ve ölçümler üç kez tekrarlanmıştır. İlk ölçümde (30 dk), DEX@Ls %6,2'lik bir salım sergilerken LH %6 ve DH ise %1'lik salım göstermiştir. 6 saat sonra, DEX@Ls için kararlı bir salım profili gözlenirken, LH ve DH ise salım artarak devam etmektedir.

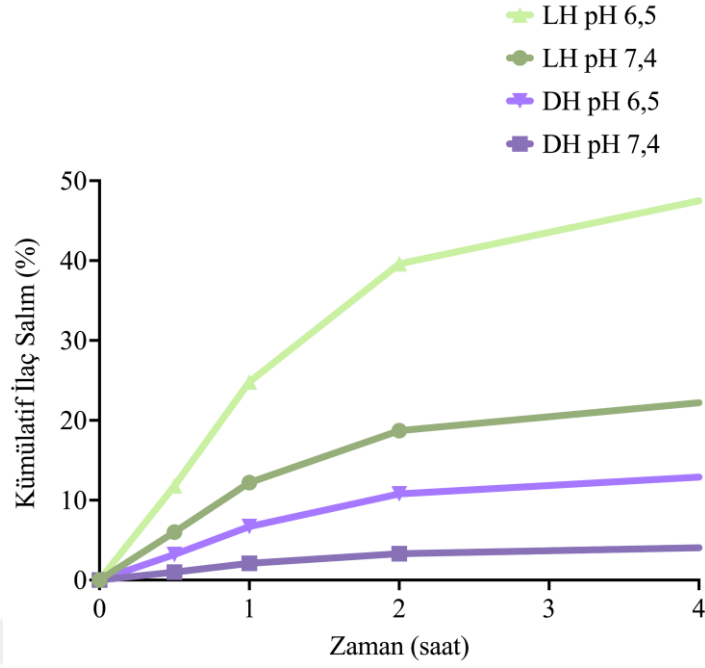
Aynı deneyler enflamatuar pH ortamında (6,5) tekrarlanmıştır (Şekil 3.16). DEX'in asidik koşullarda daha hızlı salındığı gözlemlenmiştir. LH, pH 7,4'te 48 saatte yaklaşık %40'a ulaşırken, pH 6,5'te %100'e ulaşmıştır. Benzer şekilde, DH pH 7,4'te 48 saatte yalnızca %9'a ulaşırken, pH 6,5'te %25'e ulaşmıştır. Ayrıca, hem LH hem de DH önemli pH bağımlı ilaç salım özellikleri sergilemiştir. İki pH ortamında da, LH ve DH başlangıçta bir ani salım göstermiştir (Şekil 3.18). Başlangıçtaki ani salımın ardından, LH sürekli bir salım göstermiş ve neredeyse tüm DEX 48 saat içinde salınmıştır.



Şekil 3.15. DEX@Ls, LH ve DH'nin, pH 7,4 'de zamana bağlı kümülatif ilaç salım grafikleri

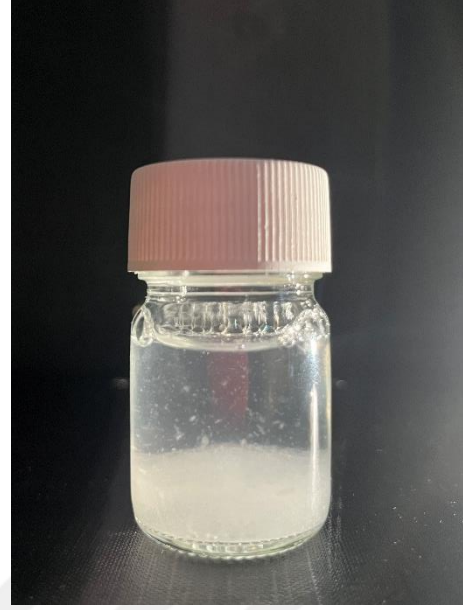
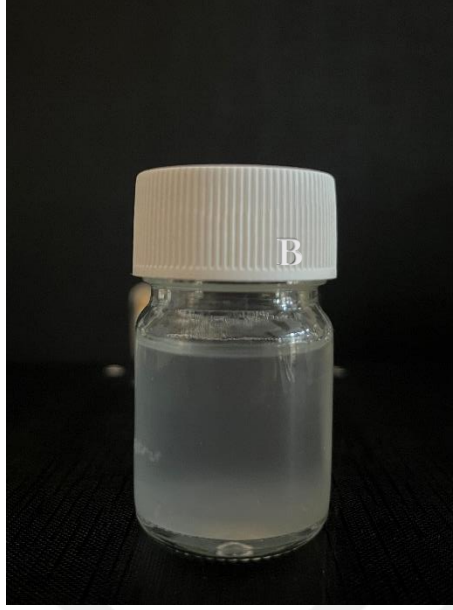


Şekil 3.16. DEX@Ls, LH ve DH'nin, pH 6,5 'da zamana bağlı kümülatif ilaç salım grafikleri



Şekil 3.17. LH ve DH'in, pH 7,4 ve 6,5'da ilk 4 saatlik zamana bağlı kümülatif ilaç salım grafiği

LH, DEX@Ls hidrojel içerisine yüklenmesiyle oluşurken, DH ise DEX'in doğrudan hidrojin içerisine yüklenmesiyle elde edilmiştir. Salım sonrası gözlemlenen bulanıklık farkı, bu iki hidrojin farklı salım mekanizmalarına sahip olduğunu göstermektedir (Şekil 3.19). LH'de bulanıklık gözlenmesi, DEX'in salındığını ve ortamda dağıldığını göstermektedir. Bu bulanıklık, lipozomların parçalanarak içerdikleri ilacı salmasıyla oluşur. Diğer yandan, DH'de bulanıklık olmaması, hidrojin bütünlüğünün bozulduğunu ve parçalarının salım ortamına karıştığını, ancak DEX'in etkin bir şekilde salınmadığını göstermektedir. Bu durum, DH'de ilacın hidrojel matrisi içinde sıkışmış olabileceğini veya salım hızının oldukça düşük olduğunu düşündürmektedir. Sonuç olarak, LH'nin daha etkin bir ilaç salım sistemi sunduğu ve ilacın salım ortamında daha homojen bir dağılım sağladığı gözlenmiştir. Bu farklılıklar, lipozomların ilaç taşıma ve salım sistemlerinde önemli avantajlar sunduğunu göstermektedir.

A

Şekil 3.18. İlaç salımı tamamlandıktan (48s) sonra sırasıyla (A) LH ve (B) DH hidrojelleri

Asidik bir ortamda soya lesitininin hızlandırılmış degradasyonu, lipid tabakasının belirgin şekilde zayıflamasına yol açarak daha fazla DEX'in taşıyıcıdan serbest kalmasına neden olmuştur. Bu pH bağımlı ilaç salım profili, ilacın normal dokular üzerindeki toksik etkilerini azaltabilir. Ayrıca, özellikle iltihaplı bölgelerde pH 6.5'teki yüksek kümülatif ilaç salımı, İltihaplı romatizma tedavisinde daha etkili terapötik sonuçlara yol açabilmektedir. İlacın sürekli ve kontrollü salımı nedeniyle, kan dolaşımındaki ilaç konsantrasyonu uzun süre boyunca korunabilir, bu da dozlama sıklığını azaltabilmektedir. Elde edilen verilere dayanarak, sentezlenen lipozom ve hidrojelin hidrofobik bir ilacı etkili bir şekilde kapsülleyebileceği ve pH bağımlı bir salım profili sergileyebileceği, bu da onları ilaç taşıyıcıları olarak potansiyel olarak faydalı kılabilceği sonucuna varılmıştır.

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada, DEX@Ls'nin PVA/CMC/B hidrojel­leri içe­risine enkapsü­lasyonu, karakterizasyonu ve ilaç salım özellikleri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar, bu kombinasyonel taşıyıcı sistemlerin RA tedavisinde potansiyel birer ilaç taşıyıcı olarak kullanılabil­eceğini göstermektedir. Bulgular, literatürdeki mevcut çalışmalarla uyumlu olup, bazı açılardan yenilikçi katkı­lar sağlamaktadır.

Floresans mikroskobu ile yapılan analizler, lipozomların homojen boyut dağılımına ve düzenli bir morfolojiye sahip olduğunu ortaya koymuştur. DEX yüklü lipozomların ortalama hidrodinamik çapının 96.5 nm olması ve düşük PDI değeri, lipozomların stabil ve homojen yapıda olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, literatürde bildirilen benzer çalışmalarla karşılaştırıldığında sonuçlarla tutarlıdır (Allen & Cullis, 2013; Storm vd., 1995). Hang Dang ve arkadaşları, çalışmalarında ince lipid film yöntemi ile zencefil yağı ve lesitin bazlı nano-lipitlerin, ilaç taşıma sistemleri olarak potansiyelini ortaya koymaktadır. Sentezlenen nano-lipidlerin çapları 249.1 nm olarak belirlenmiştir. Literatürle karşılaştırıldığında DEX@Ls'nin ilaç salımı için daha uyumlu bir boyutta olduğu görülmektedir.

PVA/CMC/B hidrojellerinin karakterizasyonu, bu malzemelerin biyouyumluluk ve ilaç salım özelliklerini ortaya koymuştur. FTIR analizleri, PVA ve CMC'nin kimyasal bağlanmasını ve hidrojellerin yapısal bütünlüğünü doğrulamıştır. SEM görüntüleri ise hidrojellerin mikroporöz yapısını ve homojen dağılımını göstermiştir. Bu bulgular, hidrojellerin yüksek su tutma kapasitesine ve kontrollü ilaç salımına olanak tanıdığını göstermektedir. Hidrojellerin su tutma kapasitesinin yüksek olması, ilacın uzun süre boyunca salınmasını ve bu süreçte etkinliğini korumasını sağlamaktadır. Literatürde de benzer hidrojellerin ilaç taşıma sistemleri olarak etkin bir şekilde kullanıldığı rapor edilmiştir (Andra vd., 2022; Zamboni vd., 2012).

Hidrojellerin şişme davranışı ve bu davranışın ilaç salımına etkisi, literatürde geniş bir şekilde incelenmiş ve önemli bulgular arasında yer almaktadır. 2022'de gerçekleştirilen bir çalışmada, hidrojin şişme kapasitesine 1 saat içerisinde ulaştığı, bu tez çalışmasında ise 28 saatte maksimum şişme kapasitesine ulaştığı görülmüştür (Bucak vd., 2022). Gravimetrik teknikle yapılan şişme testleri, 5-PVA/5-CMC/B hidrojinin yaklaşık %364 oranında şişme kapasitesine sahip olduğunu göstermiştir. Bu yüksek şişme kapasitesi, ilaç salım hızını kontrol etmede kritik bir rol

oynamaktadır. Şişme davranışı, ilacın hidrojel matrisi içinde hapsolma süresini ve salım hızını doğrudan etkilemektedir. Bu durum, terapötik pencereyi genişleterek ilacın etkinliğini artırmakta ve yan etkileri azaltmaktadır (Sudarsan vd., 2016).

İlaç salım deneyleri, DEX@Ls ve bu lipozomların PVA/CMC/B hidrojelleri içerisine enkapsüle edilmesiyle gerçekleştirilen salım profillerini karşılaştırmıştır. DEX@Ls, serbest formda iken daha hızlı bir ilaç salım profili sergilemiştir. Salmaso ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada deksametazonun lipozoma enkapsülasyonunu gerçekleştirmişlerdir. İlaç salım profili incelendiğinde 48 saatte ilacın yaklaşık %35'inin salındığı görülmüştür. Literatür verileri karşılaştırıldığında ilaç salım profilleri DEX@Ls ile benzerlik göstermektedir.

Diğer yandan, DEX yüklü lipozomların hidrojeller içerisine enkapsüle edilmesi, ilacın kontrollü ve uzun süreli salımını sağlamıştır. Hidrojel matrisi, lipozomların çevresel koşullara karşı korunmasına ve ilacın daha dengeli bir şekilde salınmasına yardımcı olmuştur. Bu durum, ilacın terapötik pencere içinde daha uzun süre kalmasını ve etkinliğinin artmasını sağlamıştır (Langer & Peppas, 1981).

Asidik ortamda gerçekleştirilen deneyler, DEX@Ls lipid tabakasının hızla degradasyonuna ve ilacın daha hızlı salınmasına neden olmuştur. Bu, inflamatuvar bölgelerde ilacın daha etkin bir şekilde salınmasını sağlayarak tedavi etkinliğini artırabilir (Watkins vd., 2015). LH ise, asidik ortamda bile daha kontrollü bir ilaç salımı sağlamıştır. Bu, lipozomların hidrojeller tarafından korunarak daha dengeli bir ilaç salımının gerçekleştirilmesine olanak tanımıştır.

Lipozomları doğrudan kullanmak yerine, bu lipozomları hidrojel içerisine enkapsüle etmenin birkaç önemli avantajı vardır. İlk olarak, hidrojel matrisi, lipozomların çevresel faktörlere karşı daha iyi korunmasını sağlar ve ilacın kontrollü bir şekilde salınmasını mümkün kılar (De Leo vd., 2023). İkincisi, hidrojeller, lipozomların hedef dokuya daha etkin bir şekilde ulaşmasını sağlayarak ilacın biyoyararlanımını artırır (Makelesi vd., 2020). Üçüncüsü, hidrojeller, ilacın daha uzun süre boyunca terapötik pencere içinde kalmasını sağlayarak tedavi süresini uzatır ve yan etki riskini azaltır (Lev & Seliktar, 2018).

Hidrojel içerisine doğrudan hidrofobik bir ilaç yüklemek zordur çünkü hidrojeller genellikle sulu çözeltileri tutabilen hidrofilik yapılar içerir. Hidrofobik ilaçlar, hidrojel matrisi içinde stabil olamaz ve eėit olarak dağılmaları zor olur. Bu durum, ilaç salımının düzensiz olmasına ve terapötik etkinliğin azalmasına neden olabilir. Lipozomlar, hidrofobik ilaçları taşıyabilen çift tabakalı fosfolipid yapılarından dolayı bu sorunu ağmada etkilidir. Hidrofobik ilaçlar, lipozomların lipid çift tabakası içine enkapsüle edilebilir ve bu lipozomlar daha sonra hidrojel içerisine yerleğtirilerek ilacın kontrollü salımı sağlanabilir (Larrañeta vd., 2018). Böylece, lipozomların hidrofobik ilaçları taşıma kapasitesi ile hidrojellerin kontrollü salım yeteneği birleğtirilerek, terapötik etkinlik artırılabilir ve yan etkiler minimize edilebilir.

Bu kombinasyon, RA gibi kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde ilacın etkinliğini artırmak ve tedavi süresini uzatmak için yenilikçi bir yaklağım sunar. Ayrıca, bu yöntem, ilacın hedef dokuya ulağmadan önce metabolize olmasını engellerken, sağlıklı dokulara zarar verme riskini de azaltır.

Bu alığmanın literatüre katkısı, DEX@Ls'nin PVA/CMC/B hidrojelleri içerisinde enkapsüle edilerek, RA tedavisinde etkin ve güvenli bir ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılabileneğini göstermesidir. Bu sistem, ilaç salım kontrolü, biyouyumluluk ve terapötik etkinlik açısından büyük potansiyele sahip olduğu belirlenmiğtir.. Gelecekteki alığmalar, bu sistemin *in vivo* etkinliğini ve klinik uygulamalardaki potansiyelini değerlendirmeli ve farklı ilaçlar ve tedavi yaklağımları ile performansını daha geniğ kapsamda incelemelidir. Örneğin, farklı polimer kombinasyonları ve çapraz bağlama ajanları kullanılarak hidrojellerin mekanik özellikleri, lipozomlara belirli hedefleyici ajanlar takarak ilaç salım profilleri optimize edilebilir. Bu tür alığmalar, bu taşıyıcı sistemlerin daha geniğ bir uygulama yelpazesinde kullanılabilmesini sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

- Acharya, G., & Park, K. (2006). Mechanisms of controlled drug release from drug-eluting stents. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58(3), 387-401. <https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2006.01.016>
- Ahmed, E. M. (2015). Hydrogel: preparation, characterization, and applications: a review. *J Adv Res*, 6(2), 105-121. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2013.07.006>
- Allen, T. M., & Cullis, P. R. (2013). Liposomal drug delivery systems: From concept to clinical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65(1), 36-48. <https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2012.09.037>
- Andersen, K. M., Schieir, O., Valois, M. F., Bartlett, S. J., Bessette, L., Boire, G., Haraoui, B., Hazlewood, G., Hitchon, C., Keystone, E. C., Pope, J., Tin, D., Throne, J. C., Bykerk, V. P., Baron, M., Colmegna, I., Fallavollita, S., Haaland, D., Haraoui, P., ... Zummer, M. (2022). A Bridge Too Far? Real-World Practice Patterns of Early Glucocorticoid Use in the Canadian Early Arthritis Cohort. *ACR Open Rheumatology*, 4(1), 57-64. <https://doi.org/10.1002/ACR2.11334>
- Andra, V. V. S. N. L., Pammi, S. V. N., Bhatraju, L. V. K. P., & Ruddaraju, L. K. (2022). A Comprehensive Review on Novel Liposomal Methodologies, Commercial Formulations, Clinical Trials and Patents. *BioNanoScience*, 12(1), 274-291. <https://doi.org/10.1007/S12668-022-00941-X/TABLES/6>
- Anselmo, A. C., Mitragotri, | Samir, Mitragotri, S., & Paulson, J. A. (2019). Nanoparticles in the clinic: An update. *Bioengineering & Translational Medicine*, 4(3), e10143. <https://doi.org/10.1002/BTM2.10143>
- Battiston, K., Parrag, I., Statham, M., Louka, D., Fischer, H., Mackey, G., Daley, A., Gu, F., Baldwin, E., Yang, B., Muirhead, B., Hicks, E. A., Sheardown, H., Kalachev, L., Crean, C., Edelman, J., Santerre, J. P., & Naimark, W. (2021). Polymer-free corticosteroid dimer implants for controlled and sustained drug delivery. *Nature Communications* 2021 12:1, 12(1), 1-17. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23232-7>
- Ben Halima, N. (2016). Poly(vinyl alcohol): review of its promising applications and insights into biodegradation. *RSC Advances*, 6(46), 39823-39832. <https://doi.org/10.1039/C6RA05742J>
- Bullock, J., Rizvi, S. A. A., Saleh, A. M., Ahmed, S. S., Do, D. P., Ansari, R. A., & Ahmed, J. (2019). Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. *Medical Principles and Practice*, 27(6), 501-507. <https://doi.org/10.1159/000493390>
- Buritova, J., Honoré, P., Chapman, V., & Besson, J. M. (1996). Enhanced effects of co-administered dexamethasone and diclofenac on inflammatory pain processing and associated spinal c-Fos expression in the rat. *Pain*, 64(3), 559-568. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(95\)00167-0](https://doi.org/10.1016/0304-3959(95)00167-0)
- Caló, E., & Khutoryanskiy, V. V. (2015). Biomedical applications of hydrogels: a review of patents and commercial products. *Eur Polym J*, 65, 252-267. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2014.11.024>

- Calori, I. R., Braga, G., de Jesus, P. da C. C., Bi, H., & Tedesco, A. C. (2020). Polymer scaffolds as drug delivery systems. *Eur Polym J*, 129, 109621. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2020.109621>
- Caracciolo, G., Pozzi, D., Caminiti, R., & Amenitsch, H. (2005). Lipid mixing upon deoxyribonucleic acid-induced liposomes fusion investigated by synchrotron small-angle x-ray scattering. *Applied Physics Letters*, 87(13), 1-3. <https://doi.org/10.1063/1.2058202/117333>
- Chai, Q., Jiao, Y., & Yu, X. (2017). Hydrogels for biomedical applications: their characteristics and the mechanisms behind them. *Gels*, 3(1), 6. <https://doi.org/10.3390/gels3010006>
- Chen, J., & Park, K. (2000). Synthesis and characterization of superporous hydrogel composites. *Journal of Controlled Release*, 65(1-2), 73-82. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(99\)00238-2](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(99)00238-2)
- Coutinho, A. E., & Chapman, K. E. (2011). The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 335(1), 2-13. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2010.04.005>
- Crofford, L. J. (2013). Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Research and Therapy*, 15(SUPPL 3), 1-10. <https://doi.org/10.1186/AR4174/TABLES/4>
- De Jong, W. H., & Borm, P. J. A. (2008). Drug delivery and nanoparticles: Applications and hazards. *International Journal of Nanomedicine*, 3(2), 133-149. <https://doi.org/10.2147/IJN.S596>
- De Leo, V., Maurelli, A. M., Giotta, L., Daniello, V., Di Gioia, S., Conese, M., Ingrosso, C., Ciriaco, F., & Catucci, L. (2023). Polymer Encapsulated Liposomes for Oral Co-Delivery of Curcumin and Hydroxytyrosol. *International Journal of Molecular Sciences* 2023, Vol. 24, Page 790, 24(1), 790. <https://doi.org/10.3390/IJMS24010790>
- Del Olmo, J. A., Pérez-álvarez, L., Martínez, V. S., Cid, S. B., González, R. P., Vilas-Vilela, J. L., & Alonso, J. M. (2022). Drug Delivery from Hyaluronic Acid-BDDE Injectable Hydrogels for Antibacterial and Anti-Inflammatory Applications. *Gels*, 8(4), 223. <https://doi.org/10.3390/GELS8040223/S1>
- Doumen, M., Pazmino, S., Bertrand, D., Westhovens, R., & Verschueren, P. (2023). Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: Balancing benefits and harm by leveraging the therapeutic window of opportunity. *Joint Bone Spine*, 90(3), 105491. <https://doi.org/10.1016/J.JBSPIN.2022.105491>
- Drury, J. L., & Mooney, D. J. (2003). Hydrogels for tissue engineering: Scaffold design variables and applications. *Biomaterials*, 24(24), 4337-4351. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(03\)00340-5](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(03)00340-5)
- Feldmann, M., & Maini, S. R. N. (2008). Role of cytokines in rheumatoid arthritis: an education in pathophysiology and therapeutics. *Immunological Reviews*, 223(1), 7-19. <https://doi.org/10.1111/J.1600-065X.2008.00626.X>

- Fraenkel, L., Bathon, J. M., England, B. R., St.Clair, E. W., Arayssi, T., Carandang, K., Deane, K. D., Genovese, M., Huston, K. K., Kerr, G., Kremer, J., Nakamura, M. C., Russell, L. A., Singh, J. A., Smith, B. J., Sparks, J. A., Venkatachalam, S., Weinblatt, M. E., Al-Gibbawi, M., ... Akl, E. A. (2021). 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care and Research*, 73(7), 924-939. <https://doi.org/10.1002/ACR.24596>
- Gong, T., Xie, J., Liao, J., Zhang, T., Lin, S., & Lin, Y. (2015). Nanomaterials and bone regeneration. *Bone Research*, 3. <https://doi.org/10.1038/BONERES.2015.29>
- Guo, B., & Ma, P. X. (2014). Synthetic biodegradable functional polymers for tissue engineering: a brief review. *Sci China Chem.*, 57(4), 490-500. <https://doi.org/10.1007/s11426-014-5086-y>
- Hanly, J. G., & Lethbridge, L. (2021). Use of Disease-modifying Antirheumatic Drugs, Biologics, and Corticosteroids in Older Patients with Rheumatoid Arthritis over 20 Years. *Journal of Rheumatology*, 48(7), 977-984. <https://doi.org/10.3899/JRHEUM.200310>
- Hans, M. L., & Lowman, A. M. (2002). Biodegradable nanoparticles for drug delivery and targeting. *Current Opinion in Solid State and Materials Science*, 6(4), 319-327. [https://doi.org/10.1016/S1359-0286\(02\)00117-1](https://doi.org/10.1016/S1359-0286(02)00117-1)
- Hench, P. S., Kendall, E. C., Slocumb, C. H., & Polley, H. F. (1949). Adrenocortical Hormone in Arthritis : Preliminary Report. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 8(2), 97-104. <https://doi.org/10.1136/ARD.8.2.97>
- Hoes, J. N., Jacobs, J. W. G., Buttgereit, F., & Bijlsma, J. W. J. (2010). Current view of glucocorticoid co-therapy with DMARDs in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 6(12), 693-702. <https://doi.org/10.1038/NRRHEUM.2010.179>
- Hoffman, A. S. (2012). Hydrogels for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(SUPPL.), 18-23. <https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2012.09.010>
- Hu, X., Hao, L., Wang, H., Yang, X., Zhang, G., Wang, G., & Zhang, X. (2011). Hydrogel contact lens for extended delivery of ophthalmic drugs. *International Journal of Polymer Science*, 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/814163>
- Jahangirian, H., Lemraski, E. G., Webster, T. J., Rafiee-Moghaddam, R., & Abdollahi, Y. (2017). A review of drug delivery systems based on nanotechnology and green chemistry: green nanomedicine. *International Journal of Nanomedicine*, 12, 2957-2978. <https://doi.org/10.2147/IJN.S127683>
- Janakiraman, K., Krishnaswami, V., Rajendran, V., Natesan, S., & Kandasamy, R. (2018). Novel nano therapeutic materials for the effective treatment of rheumatoid arthritis-recent insights. *Materials Today Communications*, 17, 200-213. <https://doi.org/10.1016/J.MTCOMM.2018.09.011>
- Jin, R., Moreira Teixeira, L. S., Dijkstra, P. J., Karperien, M., van Blitterswijk, C. A., Zhong, Z. Y., & Feijen, J. (2009). Injectable chitosan-based hydrogels for cartilage tissue engineering. *Biomaterials*, 30(13), 2544-2551. <https://doi.org/10.1016/J.BIOMATERIALS.2009.01.020>

- Kabir, S. M. F., Sikdar, P. P., Haque, B., Bhuiyan, M. A. R., Ali, A., & Islam, M. N. (2018). Cellulose-based hydrogel materials: chemistry, properties and their prospective applications. *Progress in Biomaterials*, 7(3), 153. <https://doi.org/10.1007/S40204-018-0095-0>
- Kadam, R. S., Bourne, D. W. A., & Kompella, U. B. (2012). Nano-Advantage in Enhanced Drug Delivery with Biodegradable Nanoparticles: Contribution of Reduced Clearance. *Drug Metabolism and Disposition*, 40(7), 1380. <https://doi.org/10.1124/DMD.112.044925>
- Kawai, F., & Hu, X. (2009). Biochemistry of microbial polyvinyl alcohol degradation. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 84(2), 227-237. <https://doi.org/10.1007/S00253-009-2113-6/METRICS>
- Kelly, C., Jefferies, C., & Cryan, S.-A. (2011). Targeted liposomal drug delivery to monocytes and macrophages. *Journal of drug delivery*, 2011, 1-11. <https://doi.org/10.1155/2011/727241>
- Khan, M. U. A., Razak, S. I. A., Arjan, W. S. Al, Nazir, S., Joseph Sahaya Anand, T., Mehboob, H., & Amin, R. (2021). Recent Advances in Biopolymeric Composite Materials for Tissue Engineering and Regenerative Medicines: A Review. *Molecules* 2021, Vol. 26, Page 619, 26(3), 619. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES26030619>
- Kourilovitch, M., Galarza-Maldonado, C., & Ortiz-Prado, E. (2014). Diagnosis and classification of rheumatoid arthritis. *Journal of Autoimmunity*, 48-49, 26-30. <https://doi.org/10.1016/J.JAUT.2014.01.027>
- Krishnakumar, K., Nair, S. K., Narayanan, A. V, & James Hospital, S. (t.y.). *HYDROGELS IN TOPICAL DRUG DELIVERY-A REVIEW*. 87-93. Geliş tarihi 04 Temmuz 2024, gönderen www.ijidd.com
- Langer, R. S., & Peppas, N. A. (1981). Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems. *Biomaterials*, 2(4), 201-214. [https://doi.org/10.1016/0142-9612\(81\)90059-4](https://doi.org/10.1016/0142-9612(81)90059-4)
- Larrañeta, E., Stewart, S., Ervine, M., Al-Kasasbeh, R., & Donnelly, R. F. (2018). Hydrogels for Hydrophobic Drug Delivery. Classification, Synthesis and Applications. *Journal of Functional Biomaterials*, 9(1). <https://doi.org/10.3390/JFB9010013>
- Lee, J. H. (2018). Injectable hydrogels delivering therapeutic agents for disease treatment and tissue engineering. *Biomater Res*, 22. <https://doi.org/10.1186/s40824-018-0138-6>
- Lev, R., & Seliktar, D. (2018). Hydrogel biomaterials and their therapeutic potential for muscle injuries and muscular dystrophies. *J R Soc Interface*, 15(138), 20170380. <https://doi.org/10.1098/rsif.2017.0380>
- Li, J., & Mooney, D. J. (2016). Designing hydrogels for controlled drug delivery. *Nat Rev Mater*, 1(12), 16071. <https://doi.org/10.1038/natrevmats.2016.71>

- Li, X., & Su, X. (2018). Multifunctional smart hydrogels: potential in tissue engineering and cancer therapy. *J Mater Chem B*, 6(29), 4714-4730. <https://doi.org/10.1039/c8tb01078a>
- Lieberthal, J., Sambamurthy, N., & Scanzello, C. R. (2015). Inflammation in joint injury and post-traumatic osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 23(11), 1825-1834. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.08.015>
- Liu, B., & Chen, K. (2024). Advances in Hydrogel-Based Drug Delivery Systems. *Gels* 2024, Vol. 10, Page 262, 10(4), 262. <https://doi.org/10.3390/GELS10040262>
- Liu, M., Zeng, X., Ma, C., Yi, H., Ali, Z., Mou, X., Li, S., Deng, Y., & He, N. (2017). Injectable hydrogels for cartilage and bone tissue engineering. *Bone Research* 2017 5:1, 5(1), 1-20. <https://doi.org/10.1038/boneres.2017.14>
- Loh, Q. L., & Choong, C. (2013). Three-Dimensional Scaffolds for Tissue Engineering Applications: Role of Porosity and Pore Size. <https://home.liebertpub.com/teb>, 19(6), 485-502. <https://doi.org/10.1089/TEN.TEB.2012.0437>
- Luís, M., Boers, M., Saag, K., Buttgerit, F., & da Silva, J. A. P. (2022). The safety of glucocorticoids in the treatment of inflammatory rheumatic disease: new evidence. *Current Opinion in Rheumatology*, 34(3), 179-186. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000870>
- Maja, L., Željko, K., & Mateja, P. (2020). Sustainable technologies for liposome preparation. *The Journal of Supercritical Fluids*, 165, 104984. <https://doi.org/10.1016/J.SUPFLU.2020.104984>
- Makelesi, A., Oytun AKALIN, G., Pulat, M., Üniversitesi, A., Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, S., Hizmetler ve Teknikler Bölümü, T., Üniversitesi, G., Fakültesi, F., & Bölümü, K. (2020). Preparation of Sodium Carboxymethyl Cellulose Hydrogel for Controlled Release of Manganese Micronutrient. *Nevsehir Journal of Science and Technology*, 56-63. <https://doi.org/10.17100/NEVBILTEK.727598>
- Mao, A. S., & Mooney, D. J. (2015). Regenerative medicine: Current therapies and future directions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(47), 14452-14459. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1508520112>
- Miele, E., Spinelli, G. P., Miele, E., Fabrizio, E. Di, Ferretti, E., Tomao, S., & Gulino, A. (2012). Nanoparticle-based delivery of small interfering RNA: Challenges for cancer therapy. *International Journal of Nanomedicine*, 7, 3637-3657. <https://doi.org/10.2147/IJN.S23696>
- Nasibi, S., Nargesi khoramabadi, H., Arefian, M., Hojjati, M., Tajzad, I., Mokhtarzade, A., Mazhar, M., & Jamavari, A. (2020). A review of Polyvinyl alcohol / Carboxymethyl cellulose (PVA/CMC) composites for various applications. *Journal of Composites and Compounds*, 2(3), 68-75. <https://doi.org/10.29252/JCC.2.2.2>
- Nsairat, H., Khater, D., Sayed, U., Odeh, F., Al Bawab, A., & Alshaer, W. (2022). Liposomes: structure, composition, types, and clinical applications. *Heliyon*, 8(5), e09394. <https://doi.org/10.1016/J.HELIYON.2022.E09394>
- Obeid, M. A., Al Qaraghuli, M. M., Alsaadi, M., Alzahrani, A. R., Niwasabutra, K., & Ferro, V. A. (2017). Delivering Natural Products and Biotherapeutics to Improve

- Drug Efficacy. *Therapeutic Delivery*, 8(11), 947-956. <https://doi.org/10.4155/TDE-2017-0060>
- Park, K. (1988). Enzyme-digestible swelling hydrogels as platforms for long-term oral drug delivery: synthesis and characterization. *Biomaterials*, 9(5), 435-441. [https://doi.org/10.1016/0142-9612\(88\)90009-9](https://doi.org/10.1016/0142-9612(88)90009-9)
- Parveen, S., Misra, R., & Sahoo, S. K. (2012). Nanoparticles: A boon to drug delivery, therapeutics, diagnostics and imaging. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 8(2), 147-166. <https://doi.org/10.1016/J.NANO.2011.05.016>
- Patel, D. K., Biswas, A., & Maiti, P. (2016). Nanoparticle-induced phenomena in polyurethanes. *Advances in Polyurethane Biomaterials*, 171-194. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100614-6.00006-8>
- Peppas, N. A., Bures, P., Leobandung, W., & Ichikawa, H. (2000). Hydrogels in pharmaceutical formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50(1), 27-46. [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(00\)00090-4](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(00)00090-4)
- Pogue, R. E., Cavalcanti, D. P., Shanker, S., Andrade, R. V., Aguiar, L. R., de Carvalho, J. L., & Costa, F. F. (2018). Rare genetic diseases: update on diagnosis, treatment and online resources. *Drug Discovery Today*, 23(1), 187-195. <https://doi.org/10.1016/J.DRUDIS.2017.11.002>
- Qi, X., Qin, X., Yang, R., Qin, J., Li, W., Luan, K., Wu, Z., & Song, L. (2016). Intra-articular Administration of Chitosan Thermosensitive in Situ Hydrogels Combined with Diclofenac Sodium-Loaded Alginate Microspheres. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 105(1), 122-130. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2015.11.019>
- Qiu, Y., & Park, K. (2001). Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 53(3), 321-339. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00203-4](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00203-4)
- Rabiei, M., Kashanian, S., Samavati, S. S., Derakhshankhah, H., Jamasb, S., & McInnes, S. J. P. (2021). Nanotechnology application in drug delivery to osteoarthritis (OA), rheumatoid arthritis (RA), and osteoporosis (OSP). *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 61. <https://doi.org/10.1016/J.JDDST.2020.102011>
- Rivera-Hernández, G., Antunes-Ricardo, M., Martínez-Morales, P., & Sánchez, M. L. (2021). Polyvinyl alcohol based-drug delivery systems for cancer treatment. *International Journal of Pharmaceutics*, 600, 120478. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2021.120478>
- Ronchetti, S., Ricci, E., Migliorati, G., Gentili, M., & Riccardi, C. (2018). How Glucocorticoids Affect the Neutrophil Life. *International Journal of Molecular Sciences* 2018, Vol. 19, Page 4090, 19(12), 4090. <https://doi.org/10.3390/IJMS19124090>
- Seliktar, D. (2012). Designing Cell-Compatible Hydrogels for Biomedical Applications. *Science*, 336(6085), 1124-1128. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1214804>
- Shin, H., Jo, S., & Mikos, A. G. (2003). Biomimetic materials for tissue engineering. *Biomaterials*, 24(24), 4353-4364. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(03\)00339-9](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(03)00339-9)

- Siddique, R., Mehmood, M. H., Haris, M., Saleem, A., & Chaudhry, Z. (2022). Promising role of polymeric nanoparticles in the treatment of rheumatoid arthritis. *Inflammopharmacology*, 30(4), 1207-1218. <https://doi.org/10.1007/S10787-022-00997-X/METRICS>
- Siepmann, J., & Siepmann, F. (2008). Mathematical modeling of drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 364(2), 328-343. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2008.09.004>
- Singh, A. P., Biswas, A., Shukla, A., & Maiti, P. (2019). Targeted therapy in chronic diseases using nanomaterial-based drug delivery vehicles. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2019 4:1, 4(1), 1-21. <https://doi.org/10.1038/s41392-019-0068-3>
- Slaughter, B. V., Khurshid, S. S., Fisher, O. Z., Khademhosseini, A., & Peppas, N. A. (2009). Hydrogels in regenerative medicine. *Adv Mater*, 21(32-33), 3307-3329. <https://doi.org/10.1002/adma.200802106>
- Sosnik, A., & Seremeta, K. P. (2017). Polymeric hydrogels as technology platform for drug delivery applications. *Gels*, 3(3), 25. <https://doi.org/10.3390/gels3030025>
- Storm, G., Belliot, S. O., Daemen, T., & Lasic, D. D. (1995). Surface modification of nanoparticles to oppose uptake by the mononuclear phagocyte system. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 17(1), 31-48. [https://doi.org/10.1016/0169-409X\(95\)00039-A](https://doi.org/10.1016/0169-409X(95)00039-A)
- Sudarsan, S., Franklin, D. S., Sakthivel, M., & Guhanathan, S. (2016). Non toxic, antibacterial, biodegradable hydrogels with pH-stimuli sensitivity: Investigation of swelling parameters. *Carbohydrate Polymers*, 148, 206-215. <https://doi.org/10.1016/J.CARBPOL.2016.04.060>
- Thuy, N., Le, T., Cao, V. Du, Nhu, T., Nguyen, Q., Thu, T., Le, H., Tran, T. T., Thanh, T., & Thi, H. (2019). *Molecular Sciences Soy Lecithin-Derived Liposomal Delivery Systems: Surface Modification and Current Applications*. <https://doi.org/10.3390/ijms20194706>
- Tüylek, Z. (2017). İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER VE NANOTEKNOLOJİK ETKİLEŞİM. *Bozok Tıp Dergisi*, 7(3), 89-98. <http://search/yayin/detay/260660>
- Venkatesh, S., Sizemore, S. P., & Byrne, M. E. (2007). Biomimetic hydrogels for enhanced loading and extended release of ocular therapeutics. *Biomaterials*, 28(4), 717-724. <https://doi.org/10.1016/J.BIOMATERIALS.2006.09.007>
- Wassenberg, S., Rau, R., Steinfeld, P., & Zeidler, H. (2005). Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*, 52(11), 3371-3380. <https://doi.org/10.1002/ART.21421>
- Watkins, R., Wu, L., Zhang, C., Davis, R. M., & Xu, B. (2015). Natural product-based nanomedicine: Recent advances and issues. *International Journal of Nanomedicine*, 10, 6055-6074. <https://doi.org/10.2147/IJN.S92162>
- Wernecke, C., Braun, H. J., & Dragoo, J. L. (2015). The effect of intra-articular corticosteroids on articular cartilage: A systematic review. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*, 3(5), 1-7. <https://doi.org/10.1177/2325967115581163>

- Xie, Y., Tuguntaev, R. G., Mao, C., Chen, H., Tao, Y., Wang, S., Yang, B., & Guo, W. (2020). Stimuli-responsive polymeric nanomaterials for rheumatoid arthritis therapy. *Biophysics Reports* 2020 6:5, 6(5), 193-210. <https://doi.org/10.1007/S41048-020-00117-8>
- Yusuf, A., Almotairy, A. R. Z., Henidi, H., Alshehri, O. Y., & Aldughaim, M. S. (2023). Nanoparticles as Drug Delivery Systems: A Review of the Implication of Nanoparticles' Physicochemical Properties on Responses in Biological Systems. *Polymers*, 15(7). <https://doi.org/10.3390/POLYM15071596>
- Zamboni, W. C., Torchilin, V., Patri, A. K., Hrkach, J., Stern, S., Lee, R., Nel, A., Panaro, N. J., & Grodzinski, P. (2012). Best practices in cancer nanotechnology: Perspective from NCI nanotechnology alliance. *Clinical Cancer Research*, 18(12), 3229-3241. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2938>
- Zielińska, A., Karczewski, J., Eder, P., Kolanowski, T., Szalata, M., Wielgus, K., Szalata, M., Kim, D., Shin, S. R., Słomski, R., & Souto, E. B. (2023). Scaffolds for drug delivery and tissue engineering: The role of genetics. *Journal of Controlled Release*, 359, 207-223. <https://doi.org/10.1016/J.JCONREL.2023.05.042>

ÖZGEÇMİŞ

ORCID NO: 0009-0004-1813-6878

Ad Soyad : Yasemin Büşra ATMACA

Yabancı Dil : İngilizce

Eğitim ve Mesleki Geçmişi:

- 2022-2024, Eskişehir Teknik Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Kimya Anabilim dalı
- 2016-2021, Eskişehir Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü
- 2024, Stajyer, Technology University of Eindhoven (TU/e), Biyomedikal Mühendisliği
- 2018-2019, Öğrenci İşçi, Anadolu Üniversitesi, AÖF

Yayınları ve/veya Bilimsel/Sanatsal Faaliyetleri:

- O. Dede, S. Tatar, Y.B. Atmaca, S. Koçyiğit, S. Diltemiz “Glokom Tedavisi için İlaç Yüklü Mikroigne Yapılarının Geliştirilmesi”, Lisans Bitirme Projeleri Sunumu, Eskişehir Teknik Üniversitesi, Eskişehir, Türkiye, 24 Mayıs 2024.
- Y.B. Atmaca, R. Özbaş, Ö. Ünlüer, S. Diltemiz “Kontrollü İlaç Taşıma ve Salımı için Polimerik Film Kaplı Albumin Nanopartiküllerinin Sentezi ve Karakterizasyonu”, 34. Ulusal Kimya Kongresi, Yalova Üniversitesi, Yalova, Türkiye, 1-6 Eylül 2022.
- Y.B. Atmaca, İ. Çelik “Kinolin Halkası İçeren Potansiyel İlaç Moleküllerinin Sentezi”, Lisans Bitirme Projeleri Sunumu, Eskişehir Teknik Üniversitesi, Eskişehir, Türkiye, 25 Mayıs 2021..