

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

VİNKRİSTİN SÜLFATIN KONTROLLÜ SALIMINDA KULLANILMAK ÜZERE  
BİYOUYUMLU TAŞIYICI İMPLANTIN HAZIRLANMASI

ŞULE BALCI

HAZİRAN 2016

**Biyoloji Anabilim Dalında** ŞULE BALCI tarafından hazırlanan “VİNKRİSTİN SÜLFAT’IN KONTROLLÜ SALIMINDA KULLANILMAK ÜZERE BİYOUYUMLU TAŞIYICI İMPLANTIN HAZIRLANMASI” adlı Yüksek Lisans Tezinin Anabilim Dalı standartlarına uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. İlhami TÜZÜN

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tezi okuduğumu ve tezin **Yüksek Lisans Tezi** olarak bütün gereklilikleri yerine getirdiğini onaylarım.

Prof. Dr. Sema ÇETİN

Danışman

Jüri Üyeleri

Başkan : Doç. Dr. Hikmet KATIRCIOĞLU \_\_\_\_\_

Üye (Danışman) : Prof. Dr. Sema ÇETİN \_\_\_\_\_

Üye : Yrd. Doç. Dr. Hande EZERARSLAN \_\_\_\_\_

.../...../.....

Bu tez ile Kırıkkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Yüksek Lisans derecesini onaylamıştır.

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Prof. Dr. Mustafa YİĞİTOĞLU

## ÖZET

### VİNKRİSTİN SÜLFATIN KONTROLLÜ SALIMINDA KULLANILMAK ÜZERE BİYOUYUMLU TAŞIYICI İMPLANTIN HAZIRLANMASI

BALCI, Şule

Kırıkkale Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Sema ÇETİN

Haziran 2016, 72 sayfa

Bu çalışmanın amacı; canlı sistemlere nakledilerek organ ve/veya dokuların fonksiyonlarını kısmen veya tamamen üstlenmek üzere tasarlanmış olan biyomateryal poli (HEMA-MMA) ile lösemi tedavisinde kullanılan ilaçların etken maddesi vinkristin sülfat birleştirilerek kontrollü ilaç salım sisteminde salım profilinin çıkartılması hedeflenmiştir. Biyomateryaller, UV başlatıcılı fotopolimerizasyon yöntemi ile silindir şeklinde hazırlandı. Yapılan karakterizasyon çalışmalarında en iyi sonuçlar, HEMA: MMA monomerlerinin 1.00: 1.00 (v/v) oranında tespit edildi. İlaç salımında taşıyıcı implant pHEMA ve p(HEMA-MMA)'nın yapılarına PEO ve serum albümin eklenerek biyouyumlulukları artırıldı. Hazırlanan kopolimerlerin karakterizasyonu için FTIR, SEM, DSC, temas açısı değerlendirmeleri yapıldı. Günümüzde tedavi edici oranda ilaç dozunu azaltma, dozlama aralığını uzatma, salımın hedeflenen hücre tipi ya da dokuya uygulanabilmesi amacıyla yan ve zarar veren etkilerinden arındırma gibi avantajları sebebiyle kontrollü ilaç salım sistemleri ile hastanın maksimum düzeyde konforunu sağlamak hedef alınmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Biyomateryal, p(HEMA-MMA), Kontrollü Salım,  
Vinkristin Sülfat, Lösemi

## ABSTRACT

### PREPARATION OF BIOCOMPATIBLE CARRIER IMPLANT TO BE USED IN THE CONTROLLED RELEASE OF VINCRIStINE SULPHATE

BALCI, Sule

Kırıkkale Üniversitesi

Graduate School of Nature and Applied Sciences

Department of Biology, MSc. Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Sema CETIN

June 2016, 72 Pages

The purpose of this study is viewed to obtain the release profile of the controlled-release system Vincristine sulphate that is an active ingredients of drugs used to leukemia disease with poly (HEMA-MMA) as a biomaterial that transplants of the living systems and/or tissue function fully or partly designed to assume. Biomaterials was prepared with UV starter photopolymerization method in the cylindrical form. The best results were detected at a rate of 1.00: 1.00 (v/v) of HEMA:MMA monomer in the characterization studies which is done. By adding PEO and serum albumin to the structures of pHEMA and P(HEMA-MMA) that is the carrier implant in drug release was improved the biocompatibility. FTIR, SEM, DSC, contact angle studies were done for the characterization of co-polymers prepared. Nowadays, it has been targeted to ensure the patient's maximum comfort.with the controlled drug release system in order to dose reduction in the therapeutic ratio, lengthening the dosing interval, can be targeted of release to a particular cell type or tissue, cleansing from harmful side effects.

**Key Words:** Biomaterial, p(HEMA-MMA), Controlled release,  
Vincristine Sulphate, Leukemia

## TEŞEKKÜR

Tez alıŐmalarım sűresince bilimsel bilgi ve tecrűbesi ile yol gűsterici olan, tezimi yűnlendirirken emeęini ve desteęini esirgemeyen danıŐman hocam Sayın Prof. Dr. Sema ÇETİN'e teŐekkűrlerimi sunarım.

Yűksek lisans tezimi planlayan, bilgi ve deneyimleri ile çalıŐmalarıma yűn veren, karŐılaŐtıęım tűm gűlűklere raęmen yanımda olan bana çalıŐma ortamımı sunan ve orayı gűzel kılan deęerli hocam Ufuk Ŭniversitesi Őęr. Gűr. Dr. Hesna URAL KAYALIK'a ūkranlarımı sunarım.

Tűm eęitim hayatım boyunca olduęu gibi bilim uzmanlıęı tez çalıŐmam sırasında da sonsuz sabır gűstererek daima yanımda olan sevgili annem Hacer BALCI, babam Murat BALCI'ya maddi ve manevi desteęini hiçbir zaman esirgemeyen abim Burak BALCI ve neŐe kaynaęım kardeŐim Enes BALCI'ya, sonsuz teŐekkűrlereimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER DİZİNİ

## Sayfa

<b>ÖZET</b> .....	i
<b>ABSTRACT</b> .....	ii
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	iii
<b>İÇİNDEKİLER DİZİNİ</b> .....	iv
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	vi
<b>ÇİZELGELER DİZİNİ</b> .....	viii
<b>KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	ix
<b>1.GİRİŞ</b> .....	1
1.1. Biyomateryallerin Sınıflandırılması .....	5
1.1.1. Metaller ve Metal Alaşımlar.....	5
1.1.2. Biyopolimerler.....	5
1.1.3. Kompozitler.....	7
1.1.4. Biyoseramikler .....	7
1.1.5. Doğal Malzemler.....	8
1.2. Biyomateryallerin Biyouyumluluk İlişkisi .....	8
1.2.1. Polimer Yüzeyinin Kimyasal Modifikasyonu İle Biyouyumluluğun Arttırılması .....	9
1.3. Kontrollü İlaç Salım Sistemleri .....	10
1.3.1. Kontrollü İlaç Sisteminde Kullanılan Biyomateryaller.....	12
1.3.1.1. Hidrojeller .....	15
1.3.1.1.1. Hidrojellerin Salım Mekanizması.....	17
1.4. Kanser Tedavisine Genel Bakış .....	18
1.5. Vinkristin Sülfat.....	22
1.5.1. Vinkristin Sülfatın Etki Mekanizması.....	22
1.5.2. Vinkristin Sülfatın Vücuda Uygulanma Şekli.....	22
1.5.3. Vinkristin Sülfatın Vücuda Uygulama Sırasında Oluşabilecek Yan Etkiler .....	23
1.5.4. Vinkristin Sülfatın Tedavi Amaçlı Kullanıldığı Hastalıklar .....	23

1.5.5. Neden Vinkristin Sülfat.....	24
1.6. Lösemi .....	24
1.6.1. Lösemi Tipleri .....	24
1.6.1.1. Akut Lösemi .....	25
1.6.1.2. Kronik Lösemi.....	25
1.6.2. Lösemi Görülme Sıklığı .....	25
<b>2. MATERYAL VE METOD.....</b>	<b>28</b>
2.1. Kullanılan Kimyasallar .....	28
2.2. Kullanılan Cihazlar .....	28
2.3. Karakterizasyon Çalışmaları.....	29
2.3.1. p(HEMA-MMA) Hidrojelinin Sentezi.....	29
2.3.2. Yoğunluk Tespiti.....	29
2.3.3. SEM Analizi.....	29
2.3.4. DSC Analizi .....	30
2.3.5. FTIR Spektrumu.....	30
2.3.6. Denge Şişme Davranışının Tespiti.....	30
2.3.7. Temas Açısı Ölçümleri.....	30
2.3.8. Sentezlenen Hidrojellerin Protein Adsorpsiyon Tayini.....	31
2.3.9. Sentezlenen Hidrojellerin Kan İle Uyumu .....	31
2.3.10. Vinkristin Sülfat Yüklü Hidrojellerde Kontrollü Salım Çalışmaları.....	31
2.3.11. Vinkristin Sülfat Salım Mekanizmasının Hesaplanması.....	32
<b>3. ARAŞTIRMA BULGULARI.....</b>	<b>34</b>
3.1. p(HEMA-MMA) Hidrojelinin Sentezi .....	34
3.2. Yoğunluk Tespiti .....	35
3.3. SEM Analizi.....	35
3.4. DSC Analizi .....	37
3.5. FTIR Spektrumu .....	38
3.6. Denge Şişme Davranışı.....	40
3.7. Temas Açısı Ölçümleri .....	41
3.8. Sentezlenen Hidrojellerin Protein Adsorpsiyon Tayini .....	43
3.9. P(HEMA-MMA)'nın Salım Kinetikleri .....	44
<b>4. TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>	<b>47</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>ŞEKİL</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. İlaç-Plazma konsantrasyonunun zamanla değişimi; (a) Standart dozaj şekli; (b) Kontrollü salım dozaj şekli.....	11
1.2. Membran sistemde zamana göre polimerde ilaç dağılımı.....	13
1.3. Matriks sistemde zamana göre polimerde ilaç dağılımı.....	13
1.4. Hidrojel oluşumunun şematik olarak gösterimi.....	16
1.5. Hidrojelin su tutma kapasitesinin şematik olarak gösterimi.....	16
1.6. Fiziksel tutuklama yöntemi.....	18
1.7. Kanserin gelişim süreci.....	19
1.8. Erkeklerde en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 kişide).....	20
1.9. Kadınlarda en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 kişide).....	21
1.10. Kanserin Dünya ve Türkiye’de dağılımı .....	21
1.11.Dünyada kanserin görülme sıklığı.....	26
1.12.Türkiyede kanserin görülme sıklığı.....	26
1.13.Çocukluk çağı kanserlerinde (0-14) yaş gruplarındaki çocuklarda en sık görülen bazı kanserlerin bu grup içindeki yüzde dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2013).....	27
3.1. Sentezlenen polimerin silindirlere çıkarılmış jel hali.....	35
3.2. Kontrollü salım sisteminde kullanılan taşıyıcı implant p(HEMA-MMA)’nın SEM görüntüsü.....	36
3.3. Kontrollü salım sisteminde kullanılan vinkristin sülfat yüklü p(HEMA-MMA)’nın SEM görüntüsü.....	36



3.4. pHEMA(1)ve p(HEMA-MMA) (2) hidrojellerinin DSC grafiği.....	37
3.5. p(HEMA-MMA) hidrojelinin FTIR spektrumu.....	38
3.6. Vinkristin s¼lfat y¼kl¼ p(HEMA-MMA)'nın FTIR spektrumu.....	39
3.7. pHEMA-MMA hidrojelinin farklı pH'lardaki tampon sistemlerinde Şişme davranışı.....	40
3.8. pHEMA-MMA hidrojelinin farklı pH'lardaki tampon sistemlerin deŐiŐme davranışı.....	41
3.9. Vinkristin s¼lfat y¼kl¼ jel.....	44
3.10. pHEMA-MMA hidrojelinin vinkristin s¼lfat % salım profili.....	45
3.11. pHEMA-MMA hidrojelinin vinkristin s¼lfat salım profili.....	46

## ÇİZELGELER DİZİNİ

### ÇİZELGE

### Sayfa

- 3.1. Taşıyıcı implant için deneme sıvılarıyla ölçülen yüzey temas açıları.....42
- 3.2. Van Oss'a göre membranların serbest yüzey enerji parametreleri.....43
- 3.3. pHEMA ve p(HEMA-MMA) yapısına adsorplanan serum protein miktarları.....43

## KISALTMALAR DİZİNİ

pHEMA	polihidroksietilmetakrilat
pHEMA-MMA	poli(hidroksietil- metimetakrilat)
MMA	Metilmetakrilat
PMMA	Polimetilmetakrilat
PVC	Polivinilklorür
HEMA	2-hidroksietilmetakrilat
NaCl	Sodyum klorür
PEO	poli(etilenoksit)
APS	Amonyum persülfat
BA	Bisakrilamit
TEMED	Tetramethylethylenediamine
FTIR	Fourier Transform Infrared Spektrumu.
DSC	Differential Scanning Calorimetry
HSA	Human Serum Albümin
SEM	Scanning Electron Microscope
ALL	AkutLenfoblastikLösemi

## 1.GİRİŞ

Çağımızda teknolojinin hızla gelişmesi, çeşitli endüstrilerde yeni üretim modellerinin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu gelişmelerin ilaç endüstrisindeki başlıca yansımalarından biri, kontrollü ilaç salım sistemleridir. Alışıl gelmiş ilaç alım şekillerinin ortaya çıkardığı bazı sorunları çözmek ve yetersizlikleri gidermek amacıyla yapılan araştırmaların ürünü olan bu sistemler, yaklaşık 10-15 yıllık bir geçmişe sahiptir. Bugüne kadar birçok üretim patenti alınmış olmasına karşın kontrollü ilaç salım konusunda çalışmalar henüz gelişme sürecini bile tamamlamış değildir ve ilaç teknolojisiyle ilgili ileriye yönelik birçok beklentiye yanıt verebilecek potansiyele sahiptir. Yeni biyolojik etkilere sahip ilaçların sentezi veya keşfedilmesi uzun yıllar ilaçla ilgili araştırmaların odak noktası olmuştur. Bu çok alan önemini korumaya devam etmesine karşın, dikkatler daha çok bu ilaçların verilmiş şekline yönelmiştir. İlacın verilmiş şeklini değiştirmek için kullanılan materyallerin başında, polimerler gelmektedir.

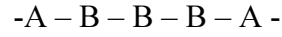
Polimerler, çok sayıda atomların kimyasal bağlarla oluşturduğu uzun zicirli, yüksek molekül ağırlıklı, doğal ve yapay özellik gösteren bileşiklerdir. Yapay polimerler genellikle, çok sayıda tekrarlanan, ‘mer’ veya ‘monomer’ denilen basit birimlerden oluşur. Selüloz, nişasta, agaroz, jelatin, kollajen, doğal kauçuk, vb. gibi doğal polimerlerin bazıları, yapay polimerlerde görüldüğü gibi, gelişigüzel tekrar edilen birimlerden oluşur. Doğal polimerlerin bir kısmı farklı yapıdaki birimlerin bir araya gelmesiyle oluşturduğu polimerlerdir. ‘Biyopolimerler’ olarak adlandırılan yaşam alanındaki birçok faaliyetlerin devam ettirilebilmesinde rol alan proteinler, nükleik asitler ve enzimler doğal polimerlere örnek verilebilir. Organik polimerlerin yapısal şekli karbon atomu başta olmak üzere hidrojen, oksijen, azot ve halojen atomlarını bulundurur.

Polimerler yapılarına göre sınıflandırılıp, çeşitli gruplar altında adlandırılabilirler. Eğer polimer, tek bir monomer biriminin tekrarlanması ile oluşuyorsa ‘homopolimer’ eğer iki monomerin karışımından oluşuyorsa ‘kopolimer’ adını alır. Kopolimerler, (a) ardışık; (b) blok; (c) gelişigüzel ve (d) graft olarak incelenebilirler.

(a) Ardışık:



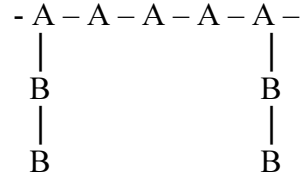
(b) Blok



(c) Gelişigüzel:



(d) Graft

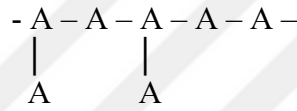


Hem homopolimerler, hem de kopolimerler, aşağıda örneklendirildiği gibi; (a) doğrusal; (b) dallanmış veya (c) çapraz bağlı olabilir.

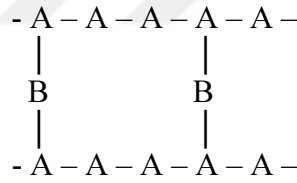
(a) Doğrusal:



(b) Dallanmış:



(c) Çapraz bağlı:



Polimerler, sentez metotlarına göre de kategorize edilebilirler. Örneğin, ester oluşumu gibi bir kondenzasyon reaksiyonu ile sentezlenen polimerler ‘kondenzasyon polimerleri’ olarak isimlendirilir. Eğer, sentez reaksiyonu bir çift bağın açılması ile yada monomerlerin birbirine zincirin halkaları gibi katılmasıyla meydana geliyor ise bu polimerler ‘zincir’ veya ‘katılma’ polimerleridir.

Polimerler ısı karşısında gösterdikleri davranışa göre iki grupta incelenirler. Bunlar termoplastikler ve termosetlerdir. Termoplastikler ısı ve basınç altında yumuşarlar ve farklı formlarda şekillendirilebilirler. Bunlar doğrusal veya dallanmış yapıda olup tekrar tekrar eritilip şekillendirilebilirler. Ayrıca uygun çözücüler ile ‘çözücü döküm’ gibi yöntemler kullanılarak çözücüler membran şekline dönüştürülebilirler.

Termosetler ise çapraz bağlı, çözünmez ve erimez polimerler olup bir defa şekillendikten sonra tekrar özmeğ veya eritmekle şekillendirilemezler.

Polimerler fiziksel durumlarına göre de kategorize edilebilirler. Örneğin ‘amorf’, ‘kristalin’ ve ‘yarı kristalin’ polimerlerden bahsedilebilir. Amorf polimerlerde polimer zincirleri, gelişigüzel şekilde birbirine bağlanmıştır. Kristalin polimer yapıda ise polimer zincirlerinin tamamı belli bir düzenle oluşmuş veya kristallenmiş yapıdadırlar. Yarı kristalin polimerde ise polimer yapının bazı bölümleri kristalin, diğer bölümleri amorf yapıda olabilir[1].

Bu özellikleri doğrultusunda polimerler kullanım alanlarından biri olan biyomalzeme bilimi, günümüzde büyük ilerlemelerin kaydedildiği bir alandır ve biyolojik sistemlerle uyum sağlayabilecek yeni malzemelerin geliştirilmesinde büyük rol oynamaktadır. Biyomalzemeler, insan vücudundaki canlı dokuların işlevlerini yerine getirmektedir[2]. Gün geçtikçe önemi artan biyomateryallerin kullanımı, çok eski zamanlara dayanmaktadır. Biyomateryallere en güzel kanıtlar mısır mumyalarında bulunan yapay göz, burun ve dişlerdir. Diş hekimliğinde altının kullanımı, bakır ve bronz kemik implantların kullanımı, 2000 yıl öncesine kadar uzanmaktadır. Bakır iyonunun vücudu zehirleyici etkisinden dolayı daha uygun malzeme bulunamadığından, 19. yüzyıl ortalarına kadar bu implantların kullanımı sürmüştür. 19. yüzyıl ortalarından itibaren ise implantların vücut içerisinde kullanımına yönelik ciddi boyuttaki çalışmaları yapılmış ve 1880’ de fildişli protezler vücuda yerleştirilmiştir. İlk metal protez vitalyum alaşımından meydana gelmiştir.

Son zamanlarda biyomateryallerin geliştirilmesi için yapılan çalışmalar, ilaç sektöründe aktif olarak kullanılan kontrollü salım sistemine yöneliktir. İlaç sektöründe kontrollü salımın tercih edilme sebeplerinden en önemlisi, ilacı bıraktıktan sonra kolaylıkla vücutta emilebilmeleri ve vücuttan hızlı bir şekilde atılabilmeleridir[3]. Ayrıca vücutta fazla doz alımından kaynaklanan ilacın yan etkileri azaltılırken, ilacı etken bölgeye taşıyıp teröpötik etkinin artırılması da kontrollü salım sisteminin avantajlarındandır[4, 5].

Kontrollü ilaç salım sistemleri, taşıdıkları ilacı hedefe istenilen hız ve sürede ulaştıran etkili bir tekniktir[6]. İlaç miktarının tedavi edici düzeyde korunması, salımın hedeflenen hücre tipi ve dokuya ulaşabilmesi, zarar veren etkilerin azaltılması, tedavi süresince istenilen düzeydeki ilaç miktarının ayarlanabilmesi gibi avantajlar nedeniyle kontrollü ilaç salım sistemleri üzerinde çalışmalar halen devam etmektedir [7]. Kontrollü salımda kullanılan iki ana bileşen vardır. Bunlar; aktif madde ve polimerik destek maddedir. Destek madde aktif maddenin salımını düzenler niteliktedir.

Kontrollü salım sistemlerinde genellikle üç boyutlu, ağ yapılı ve çapraz bağlı, ‘‘hidrojel’’ denen polimerler kullanılır[8]. Biyomedikal alanda kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılan hidrojeller, doğal dokulara benzeyen esnek yapıları, yüksek su içerikleri ve vücut sıvılarına karşı az yada çok geçirgen olmaları nedeniyle biyomedikal uygulamalarda tercih edilmektedir[7]. Hidrojeller pH, sıcaklık, iyonik şiddet ve radyasyon gibi dış uyarıcılara karşı cevap olarak şişme davranışı geliştirerek, mekanik özelliklerini değiştirebilme yeteneğine sahiptirler [9,10].

Kontrollü salım çalışmalarında kullanılan hidrojellerden sentetik polimer olan polihidroksietilmetakrilat (pHEMA), kimyasal ve biyolojik parçalanmalara dirençli, antibakteriyel ve biyolojik uyumu yüksek olan bir materyaldir. Kökeni akrilat olan diğer sentetik polimer ise destek materyali olan metilmetakrilat (MMA) tır. HEMA ve MMA polimerlerinden sentezlenen biyomateryaller yüzey özellikleri, gözenekliliği ve suya karşı ilgi derecesi bakımından farklılık göstereceğinden pek çok kullanım alanı bulmaktadır.

Çalışmamızda oluşturulan vinkristin sülfat taşıyıcı model polimerik sistemin, biyomedikal ve biyoteknolojik alanda kontrollü salım sisteminde biyoyumluluk çalışmalarının gerçekleştirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda, HEMA ve MMA'nın polimerizasyonu, UV-ışığı fotopolimerizasyon yöntemi gerçekleştirilmiştir. Kontrollü ilaç salım sisteminde taşıyıcı implant olarak sentezlenen pHEMA ve p(HEMA-MMA) polimerleri FTIR, SEM, yüzey temas açısı ölçüm sistemi, termal analiz (DSC) ve biyoyumluluk testleri gibi yöntemler kullanılarak kopolimerin biyoyumluluk özellikleri incelenmiştir. İlaç sisteminin

biyouyumluluğunu ve salım sisteminde hedeflenen etkin dozlamayı gerçekleştirebilmek amacı ile farklı miktarlarda insan serum albumini ve polietilen oksit (PEO) yapıya eklenmiştir. pHEMA ve p(HEMA-MMA) yapılarının kan uyumluluğu, plazma proteinleri adsorpsiyonu ve platelet adhezyonu incelenmiş ve taşıyıcı destek materyaline farklı oranlarda yüklenen vinkristin sülfatın salım çalışmaları profili belirlenmiştir.

## **1.1. Biyomateryallerin Sınıflandırılması**

Biyomalzemeler; metaller ve metal alaşımları, biyopolimerler, kompozitler, biyoseramikler ve doğal malzemeler olmak üzere beş gruba ayrılmaktadır.

### **1.1.1. Metaller ve Metal Alaşımlar**

Kristal yapıları ve sahip oldukları kuvvetli metalik bağlar nedeniyle biyomalzeme alanında büyük öneme sahiptirler. Metallerin biyomalzeme alanında önemi, teşhis ve tedavi amaçlı aygıtların metalik aksamalarını oluşturmalarından ileri gelmektedir. Günümüzde biyomalzeme üretiminde en çok kullanılan metaller ve metal alaşımları; demir, bakır, kobalt, nikel, titanyum, düşük karbonlu paslanmaz çelik, altın, kobalt-krom alaşımları ve titanyum-alüminyum-vanadyum alaşımları olup doku ile uyum göstermektedir. Metallerin olumsuz yönü ise korozyona uğramaları, dokulara göre çok sert olmaları, yüksek yoğunlukları ve allerjik doku reaksiyonuna neden olmalarıdır.[11, 12].

### **1.1.2. Biyopolimerler**

Biyopolimerler, düşük dayanım erime sıcaklıkları ve zayıf elektrik iletkenlikleri ile tanımlanır[13]. Esnek yapıda olmayan diğer biyomateryallere kıyasla biyopolimerlerin biyomalzeme olarak seçilme sebebi; vücudun büyük bölümünün su olması ve dokuların esnek yapısıdır. Biyopolimerlerin yoğunluklarının dokularinkine



yakınlığı sayesinde değişik bileşimlerde ve şekillerde hazırlanabilmeleri de biyopolimerlerin kullanım sahasını genişletmektedir [11,12]. Biyopolimerlerin; ilaç kapsülasyon, vücutta taşınım ve kontrollü salınması gibi işlemlerde kullanılmasının nedeni, ilacı taşıyıp bıraktıktan sonra kolaylıkla vücutta absorbe edilmeleri ve vücuttan hızlı bir şekilde atılabilmeleridir [3].

Biyopolimerler doğal ve sentetik olmak üzere iki tiptir: 1.Doğal Polimerler: Doğal polimerler biyoparçalanır özelliğindedir[14], biyoyumludur, kolayca metabolize olur[15], dayanıklılıkları ve boyutları kontrol edilebilir özellikte olup suda çözünen etken maddeleri bünyelerine yüksek oranda yükleme kapasitesindedir. Genellikle doğal polimerler, kontrollü salım ve hedeflendirilmiş sistemler için kullanılır [16]. Doğal polimerler, doğal olmaları nedeniyle tekrar kullanılabilirlikleri güç olmasına rağmen in vivo kullanımı da tercih edilir [17, 18].

2.Sentetik Polimerler: Sentetik polimerlerin en önemli özelliği, belirlenen özelliklere uygun sentezlenebilmeleri, yüksek saflıkta, kolay ve ucuz şekilde üretilebilmeleridir [19, 20], hazırlama ve saklama süresince dayanıklılık özelliğine sahiptirler[21]. Sentetik polimerlere, Akrilik asit (AAc), Akrilamid (AAm), Hidroksietil metakrilat (HEMA), Metakrilik asit (MAA), Metil metakrilat (MMA) gibi polimerler örnek olarak verilebilir. Ayrıca sentetik polimerler, doğada bulunan hammaddeler için daha güvenlidir ve immünojenik özellik göstermezler[17, 18]. Sentetik polimerlerin ticari boyutlarda üretimine başlamasından önce insanlar; giyinme ve dokuma amaçlı gereksinimlerini yün, pamuk, keten türü doğal liflerden sağlamışlar, günlük hayatta yararlandıkları eşya ve malzemelerin yapımında çelik, cam, odun, taş, tuğla, çimento gibi maddeler kullanmışlardır. 1930'lerden başlamak üzere, özellikle 2.Dünya Savaşı'ndan sonra, insanlar tarafından yapılmış ürünlerin çeşitliliğinde belirgin bir artış gözlenmektedir. Bunun nedeni, polimer kimyasındaki gelişmelere bağlı olarak değişik plastik, lif, elastomer türlerinin sentetik yöntemlerle üretilmesi ve kullanıma sunulmasıdır. Temel yapıları polimer olan bu malzemelerin, insanların yaşamlarını kolaylaştırıcı etkileri günümüzde de hızla sürmektedir. Örneğin, Kevlar ve Nomex karışımından kurşun geçirmez yelekler yapılmakta, optik özellikleri camdan iyi olan p(MMA)'dan yeterli ışık geçirgenliğine sahip, 33 cm kalınlığında levhalar hazırlanabilmektedir[22].

### **1.1.3. Kompozitler**

Kompozit kelimesi terminolojik olarak, materyallerin fiziksel karışımı anlamına gelmektedir [23, 24]. Formülasyonlarında değişen fiziksel özellikleri, sert dokulara adhezyonları ve geniş renk skalasına sahip estetik görünümleri ile eşsiz üstünlüğe sahiptir. İlk defa 1962 yılında Rafeel Bowen tarafından geliştirilen kompozit rezinler organik bir matriks içinde belli oranlarda ilave edilen inorganik doldurucular ve doldurucuların organik matrikse tutunmasını sağlayan bağlayıcı kısımdan oluşan dolgu maddeleridir [25, 26, 27].

Kompozit rezinlerde en önemli durum, 1970'lerde ışıkla polimerize olan rezinlerin geliştirilmesiyle başlamış ve araştırmalar aşınma dirençlerinin ve renk stabiliteilerinin, kendi kendine polimerize olanlara göre çok daha iyi olduğunu göstermiştir [26].

Kompozitlerin yapısına katılan partikül büyüklüklerinin 0,6-0,7 mm'e kadar indirilmesiyle mikrohibrit olarak tanımlanan grubun oluştuğu ve bu kompozitlerde kullanılan maddenin yapısındaki partiküllerin üniform yapıları ile daha uygun olduğu görülmektedir [26]. Bu avantajları ile diş hekimleri tarafından estetiğin daha fazla önem kazanması ve daha az kavitepreperasyonu gerektirmesi, kompozitlerin kullanımını yaygınlaştırmıştır.

### **1.1.4. Biyoseramikler**

Seramikler ortopedideki temel uygulamalarda kullanılmakla beraber; hücreler, büyüme faktörleri, antibiyotikler ve anti-kanser ilaçlar için taşıyıcı olarak da kullanılabilir. Biyoseramik materyallerin kullanımı, komponentlerin aşınma oranını azaltmış ve iyon salınım miktarı ihmal edilebilir seviyeye düşürülmüştür. Biyoyoumları, korozyona ve aşınmaya karşı direncinin yüksek olması avantajları iken; kırılma olmaları, işlenmelerin zorluğu, esnek olmamaları da dezavantajları arasındadır [28, 29, 30, 31].

### **1.1.5. Doğal malzemeler**

Hayvan ve bitkilerden elde edilen birçok malzeme, doğal biyomalzeme olarak kullanılmaktadır. Vücutta en yaygın doğal malzeme kollajen iken, diğer doğal malzemeler ise jelatin, keratin, fibrinojen, elastin ve dekstrandır. Doğal malzeme kullanımının en büyük avantajı, vücut ortamında biyolojik olarak uyum sağlamasıdır. Doğal malzemeler toksik etki problemi göstermezler, dokuda iyileşme ve onarıma yardımcı olabilecek özel protein ve kimyasal sinyalleri taşıyabilirler[12].

Doğada canlı organizmalar tarafından sentezlenen doğal polimerik yapılar, sentetik polimerlerle birlikte endüstride kullanım alanı bulunmakla birlikte; son zamanlarda sağlık sektörü başta olmak üzere biyoteknolojik araştırmaların en önemli konusu olmuştur.

### **1.2. Biyomateryallerin Biyouyumluluk İlişkisi**

Biyouyumluluk terimi, malzemelerin biyolojik performanslarını belirtmek için kullanılmaktadır. Biyomateryal olarak adlandırılan biyouyumlu malzemeler, vücut sistemine uygun cevap verebilme yeteneğindedir ve doku tepkimelerinde farklı şekillerde etki göstermektedir[11]. Bu farklılıklar, implantın şekil ve boyutu, kimyasal reaktifliği, mekanizması, parçalanma hızı ve ürünleri ile implantasyon bölgesinden kaynaklanır. İlaç salım sistemleri, implante edildikleri dokuda bağışıklık tepkimeleri göstermelidir ve olumsuz fizyolojik reaksiyonlara neden olmamalıdır [32]. Polimerin bir organizmaya uygulanışı, doku-polimer etkileşimini de beraberinde getirmektedir. Yapılan çalışmaların hedefi, istenmeyen doku etkileşimlerinin ortadan kaldırılması veya en aza indirilmesi şeklindedir. Bu amaçla, kimyasal ve fiziksel yönden biyouyumlu polimerlerin tasarlanması önem taşımaktadır.

Biyouyumluluk; polimer ilavesiyle doku etrafında hiçbir şekilde reaksiyon oluşmaması demektir ve ideali önceden yapılan in vitro testlerle polimerin bu

özelliğinin belirlenebilmesidir. Bununla beraber tüm polimerlerin sürekli parçalanma özellikleri konusunda bilgi eksikliği, stabil polimerin az olması ve gerçek dokunun yerini alacak polimerik sistemin tasarlanması, karşılaşılan zorluklar arasındadır. İn vitro çalışmalarda kullanılan kıkırdak, kemik, periodontal doku gibi temel madde ekstraktlarının kollajen gibi doğal maddeler kullanılarak yapılabileceği çeşitli çalışmalarla tespit edilmiş, ancak doğal maddelerin mekanik yapılarının yetersiz olması üretimi zorlaştırmıştır.

Günümüzde biyouyumluluk özelliğine sahip materyal sentezi, istenilen düzeyde gerçekleşemediğinden, biyomateryallerin biyouyumluluğu üzerine çalışmalar halen devam etmektedir.

### **1.2.1. Polimer Yüzeyinin Kimyasal Modifikasyonu ile Biyouyumluluğun Arttırılması**

Polimerlerin biyolojik uyumu, polimer yüzeyinde adsorblanmış proteinlerle, dokudaki hücrelerin yüzeyindeki reseptörlerle ve spesifik ilişkisiyle açıklanmaktadır. Biyouyumluluk, materyallerin porozitesi, yapısı ve implant materyali ile dokular arasındaki mekanik stres büyük önem taşımaktadır. Biyouyumluluğu artırma çalışmaları, seçiciliği azaltma ve arttırma üzerine yoğunlaşmaktadır [33, 34]. Genelde medikal sistemlerin fabrikasyonunda kullanılan materyaller, vücut doku ve sıvıları kan ile temas ettiği zaman, beklenmeyen reaksiyonlar oluşturmaktadır. Polivinilklorür (PVC), medikal cihaz endüstrisinde tek kullanımlık, önceden sterilize edilebilen, çok amaçlı bir polimerdir. PVC’de kan teması; protein absorpsiyonu, trombositlerin aktivasyonu ve yapışması, pıhtılaşmanın aktivasyonu ve sonuçta kan damarlarını tıkayan pıhtı oluşumunu meydana getirir.

Chapman tarafından 1970’lerin sonunda biyouyumlu yüzey oluşturmak için Fosfatidilkolin (PC) kullanılmıştır. Bu çalışmada PC ile hücre ve proteinler arasındaki etkileşimden yararlanarak, biyouyumluluğun arttırılması düşünülmüş ve çalışmanın sonunda PC kaplı yüzeylerin, pıhtılaşma testlerinde aktif ve trombojenik olmadığı gösterilmiştir[35]. Yüzeylerin kaplanması, yeni bir yüzey oluşturma,

biomimicry (biyolojik sistemi taklit) terimi ile belirtilmektedir. Kaplamada PC içeren bileşiklerin kullanılması, hücre membranlarının dış yüzeylerinin bu teknikle kaplanması, polimerin varlığı ile medikal cihazlar konusuna, büyük bir farklılık getirmiştir. Bu uygulama, biyoyumluluğu arttırılmış ve pıhtı oluşturma potansiyeli büyük oranda azaltılmış yeni medikal araçların üretimine olanak sağlamış, in-vitro kan uyum testlerinden sonra, hayvan ve insan deneyleri yapılmıştır. İmplant edilebilen salım sistemlerinin biyoyumluluklarının değerlendirilmesinde materyalin neden olduğu inflamasyon ve iyileşme cevaplarının alınmasına ihtiyaç duyulduğu sonucuna varılmıştır [36, 35].

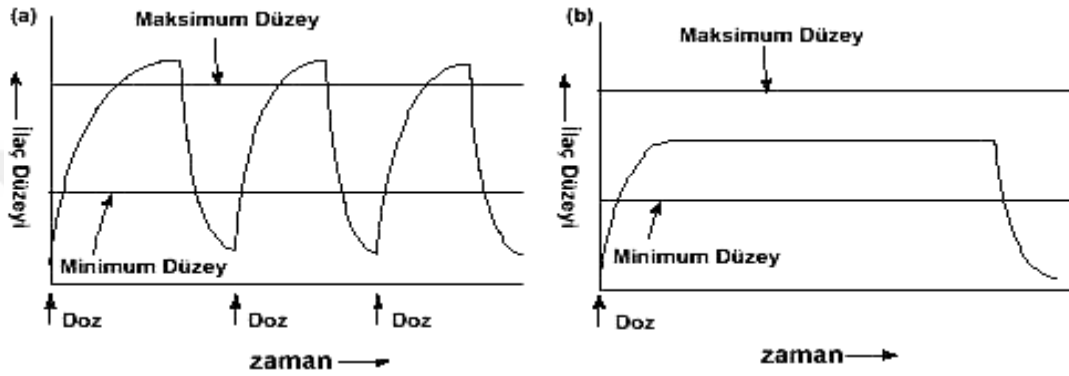
Klinik denemelerden önce biyomateryalin, güvenilirliği hakkında in vitro ve in vivo verilere ihtiyaç duyulmaktadır. Gelecek yüzyılda insan sağlığını etkileyeceği düşünülen biyomateryallerin ve kullanıldığı ilaç salım sistemlerinin güvenilirlik ve etkinliği, in vivo biyoyumluluklarına bağlıdır. İhtiyaçlar doğrultusunda araştırmalarda biyomateryaller oluşturulması konusunda farklı bilim dallarını biraraya getirmesi, modern tıbbi olumlu yönde etkileyecek ve farklı bakış açıları sayesinde problemlerin erken teşhisi, biyomateryallerin ve salım sistemlerinin, araştırma-geliştirme işlemlerinde yeni tasarım kriterlerinin belirlenmesine olanak sağlayacaktır.

### **1.3. Kontrollü İlaç Salım Sistemleri**

Protein ve peptidlerin klasik dozaj şekilleri ile kontrollü salım yapan sistemler hazırlanarak, terapötik etkinin uzun süre devam ettirilebilmesi ve etken maddenin hedeflendirilmesi sağlanır. Daha az sıklıkta ilaç alımı ile hasta-ilaç uyumu gerçekleştirilir. İlaç taşıyıcı sistemlerin tasarımı gerçekleştirilirken, vücuda uygulanan etken maddelerin istenen hedef organ ve dokuda en kısa sürede istenen kan konsantrasyonunun sağlanması ve öngörülen süreçte kontrollü olarak devam ettirilebilmesi gibi iki hedef baz alınır[1].

Etken madde içeren kararlı farmasötik formülasyonun hazırlanması için, molekülün kararlılığını olumsuz yönde etkilemeyecek bir taşıyıcı sistem kullanılması

gerekmektedir[16, 37, 38]. Kullanılan tedavi yöntemlerinde ilaç, hormon veya proteinin plazmada istenilen dozda tutulabilmesi için maddenin sıklıkla alınması gerekmektedir. Kontrollü salım sisteminde ise plazmada ilaç derişiminin belirlenen süre kadar sabit kalması sağlanabilmektedir. İlaç dozunu azaltma, dozlama aralığını uzatma, yan ve zararlı etkilerden arındırma ve ilacı hedef bölgeye gönderme çalışmalarına en uygun yanıtı kontrollü salım sistemleri vermektedir [39].



**Şekil 1.1.** İlaç-Plazma konsantrasyonunun zamanla değişimi; (a) Standart dozaj şekli; (b) Kontrollü salım dozaj şekli

Klasik ilaç kullanım şekillerinde ortaya çıkan sorunlar göz önüne alınırsa, kontrollü salım polimer sistemlere ilginin son yıllarda önemli ölçüde artmasının nedeni kolaylıkla anlaşılabilir. Halen etken maddelerin verilmesinde kullanılan klasik yöntemlerin çoğunda sık ve tekrarlanan dozlar gerekmektedir. Bu tür uygulamalarda plazmadaki ilaç düzeyinin zamana karşı değişimini gösteren grafik, Şekil 1.1 'de verilmiştir. Görüldüğü gibi ilacın konsantrasyon başlangıçta bir süre artar ki bu süreyi etken maddenin sisteme yararlı hale gelme hızı belirler, bunu, konsantrasyonun düştüğü bir süre izler. Bu süre ise etken maddenin metabolize edilme, parçalanma veya etki alanından uzaklaşma gibi durumlarla sisteme yararsız hale gelme hızına bağlıdır. Şekilde görüldüğü gibi, ilaç plazma konsantrasyonu etkin düzeyin altına düşebilir veya güvenilir düzeyin (toksik sınır) üstüne çıkabilir. Etkili düzeyin altındaki ve güvenilir düzeyin üstündeki bölgeler boşa harcanmış etken madde miktarını ifade eder. Ayrıca, ilaç konsantrasyonunun etkili düzeyin altına

düşmesi veya toksik düzeyin üstüne çıkması, hasta için istenmeyen durumlar yaratabilir[1]. Oysaki kontrollü salım sisteminde plazmanın etken madde düzeyi değişmediği için tedavi düşük dozda ve aynı seviyedeki aktif madde ile gerçekleştirilmiş olur [6].

Kontrollü salım; tıp, eczacılık, kimya, çevre, tarım ve veterinerlik alanlarında gereksinim duyulan ve pek çok uygulama alanı bulan çok yönlü bir araştırmadır. Ayrıca kontrollü ilaç salım sistemleri çevrenin korunmasıyla ilgili biyoteknolojik uygulamalarda ve doğaya zarar vermeden az miktarda kullanılan gübre veya böcek öldürücülerle olumlu etkiler meydana getirmiştir.

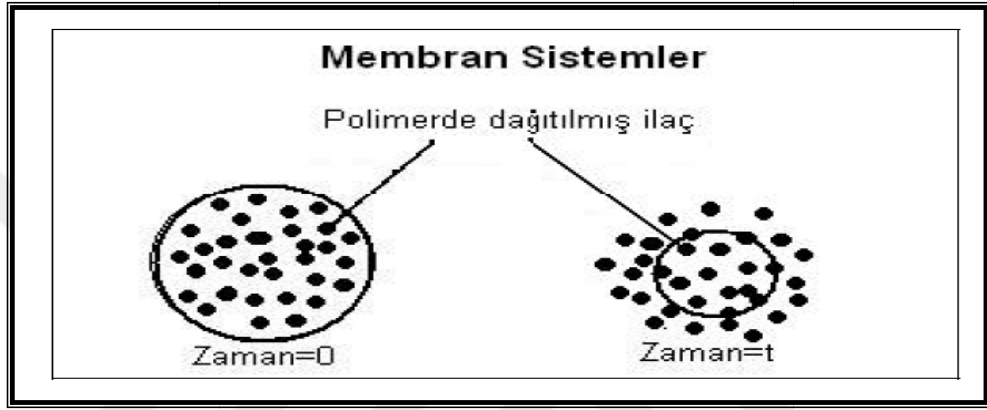
Bir materyalin, kontrollü salımda kullanılabilir bir biyomateryal olabilmesi için, biyolojik çevreyle uyumlu olması, dokuyla temasında herhangi bir enfeksiyona yol açmaması, kanserojen veya teratojen etki göstermemesi, toksisite göstermemesi gerekir.

### **1.3.1. Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinde Kullanılan Biyomateryaller**

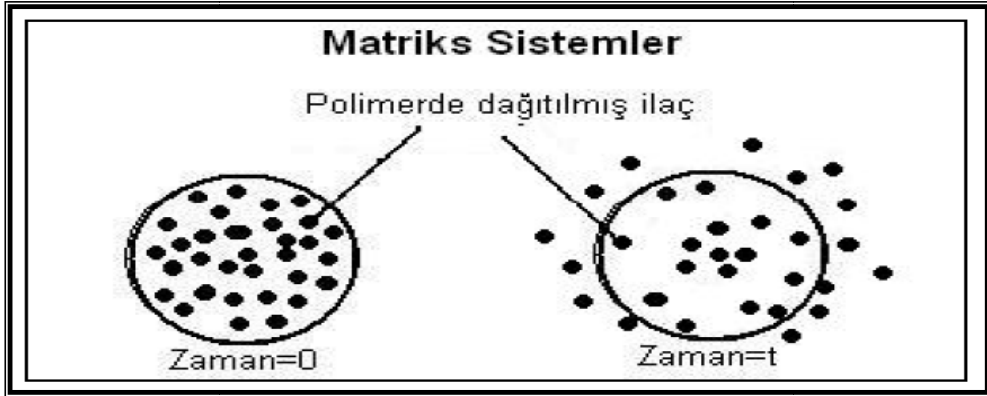
Kontrollü salım sistemlerinde prensip olarak her türlü polimer kullanılabilir, ancak çalışmalar belli başlı polimerler üzerinde yoğunlaşmıştır[40]. Kontrollü salım sistemlerinde kullanılan en yaygın materyaller doğal ve sentetik polimerlerdir. Doğal polimerler, sentetik polimerlere nazaran doğal ürün olmaları, hazır bulunmaları, pahalı olmamaları gibi avantajlara sahiptir. Doğal polimerlerin ilaç dağıtım sisteminde matriks olarak kullanılmasına yönelik çalışmalar proteinler (kollajen, jelatin, albümin) ve polisakkaritler (nişasta, dekstran, inülin, selüloz, aljinik asit) üzerinde yoğunlaşmıştır [41].

Kontrollü salım sistemleri membran ve matriks sistem olmak üzere iki şekilde hazırlanır. Membran sistemde ilaç, toz veya çözelti halindedir veya taneciklerin mikroskopik boyuta indirgenmesiyle diğer bir madde içinde dağıtılarak membranla çevrilmiştir. İlacın kontrollü salımı bu membranla denetlenir. Matriks sistemde ise ilaç, polimer bir yapı içerisinde dağıtılıp veya çözülüp ilacın salımı gerçekleşir. Şekil

1.2’de membran sistemde, Şekil 1.3’de ise matriks sistemde zamana göre polimerde ilaç dağılımı şematize edilmiştir. İlaç, polimer ya da lipide bağlandığında ya da kapsül şekline getirildiğinde, ilacın istenilen etkinliği sağlayabilme yeteneği artırılarak yeni tedaviler mümkün olmaktadır [6]. Kontrollü ilaç salımında kullanılan doğal ya da sentetik polimer, ilaçla birlikte kullanıldığında etken madde önceden planlanan şekilde salınır.



Şekil 1.2. Membran sistemde zamana göre polimerde ilaç dağılımı



Şekil 1.3. Matriks sistemde zamana göre polimerde ilaç dağılımı

Partikül büyüklükleri 10-1000 nm arasında değişen çözünmüş, hapsedilmiş veya adsorbe haldeki etkin maddeyi kontrollü olarak açığa çıkaran, doğal ya da sentetik yapıdaki polimerlerle hazırlanan, katı kolloidal polimerik partiküler sistemlere



“nanopartiküller” denilmektedir. Nanopartiküler ilaç salım sistemlerinde ilaç, bir kaviteye hapsedilir ve bir polimer membran ile çevrelenir. Nanoküreler ise matriks sistemlerdir ve ilacın dağılımı fiziksel olarak gerçekleştirilir. Nanopartiküller, ilk defa yaklaşık 40 yıl önce [13] aşıların ve kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanların taşınması için geliştirilmiştir[42, 43, 44].

Kontrollü salım sistemleri, geniş kapsamda kullanıma açık yöntemlerdir. Ancak bu sistemlerin avantajları olduğu gibi dezavantajları da vardır.

Kontrollü salım sistemlerinin avantajları şunlardır;

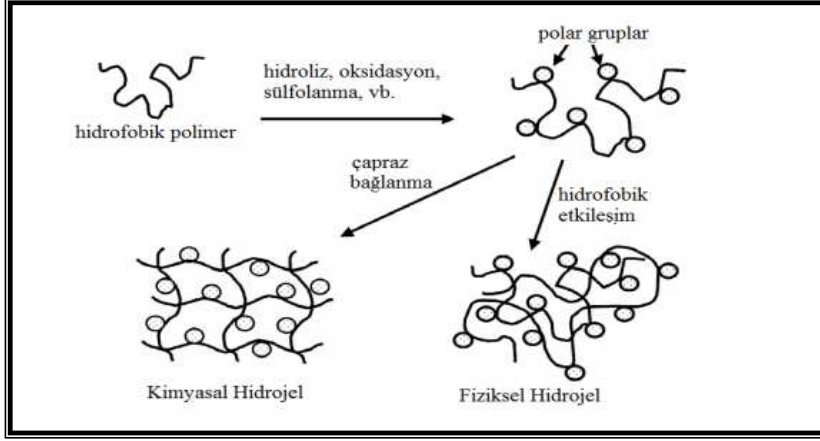
1. Kontrollü salım sistemlerinde, belirli bir doz alımından sonra tedavi edici oranda ilacın plazma düzeyi, istenilen sürede sabit kalır ve ilacın düşük dozlarda sık sık alımı gerekmez.
2. Amaç, düşük dozlarda tedavi edebilmek olduğu için olduğu için ilacın yan etki ve toksik etkilerinde azalma meydana gelir veya bu etki tamamen ortadan kalkar. Kanser ilaç tedavisinde bu durum belirgin olarak görülmektedir.
3. Kontrollü salım sisteminde etken madde, tedavisi istenilen bölgeye, organa, dokuya ve hücreye, yani hedef bölgeye yönlendirilir ve zararlı etkinin minimuma indirilmesi esas alınır.
4. Tedavi sırasında yan etki ve toksik etkilerin görülmemesi, sık sık ilaç alınmaması hastanın yaşam kalitesini artırır ve hasta bakımını kolaylaştırır.
5. Kontrollü salım sisteminde hastaya uygulanacak dozaj miktarı, hastanın uyumuna göre hazırlanabilir.
6. Kontrollü salım sisteminde uygulanmakta olan etken madde, ortam koşullarından etkilenmez. Ancak ilaç taşıyan malzeme yada bozunma ürünlerinin toksisitesi, hızlı ilaç salımı gibi güvenlik hususları, sistemin kendisinden ya da vücuttaki konumundan kaynaklanan rahatsızlık ve sistem maliyetinin artışı gibi hususlara dikkat edilmelidir [42, 43, 44].

Kontrollü salım sistemlerinin dezavantajları ise şunlardır;

1. Kontrollü salım sistemlerinin birçoğunun yapı taşı polimerdir ve ilaç salınım süre ve hızları bu polimerlerle ayarlanıp, daha sonra ilacın özelliklerine göre bir veya birkaç polimer kullanılarak sistem hazırlanır, polimerler bazen sorun çıkarabilirler.
2. Üretim sırasında ve sonrasında oluşabilecek çatlaklar sebebiyle sistem güvenliği garanti edilemeyip çatlaklar, ilacın vücuda verilmesi anında salımın istenilen anda durdurulamamasına sebep olur.
3. Kontrollü salım sistemi, etken maddenin yapı ve özelliklerine göre hazırlanır. Örneğin, dozu fazla olan etken maddenin yada yarılanma ömrü çok uzun olan ilaçların, kontrollü salım sistemi hazırlanamaz [45].

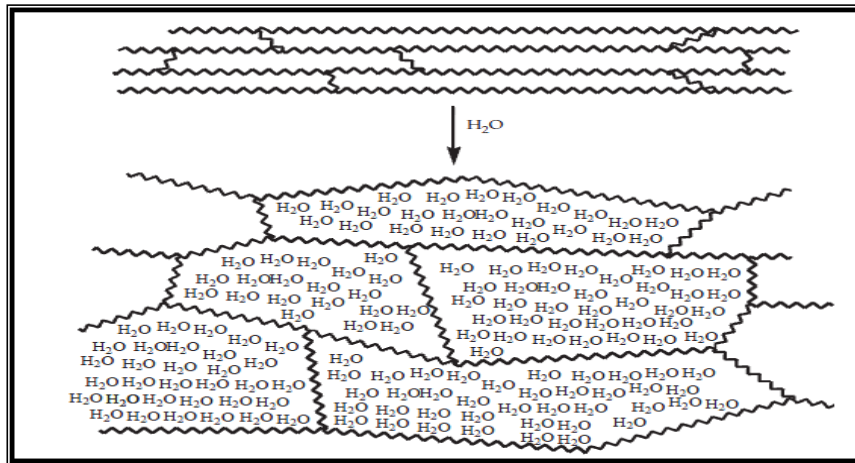
#### **1.3.1.1. Hidrojeller**

Kontrollü salım sistemlerinde en sık kullanılan polimerler, çapraz bağlı ve hidrofilik yapıda olan, hidrojellerdir. Hidrojeller; homopolimer ya da kopolimerlerden meydana gelen, suda çözünmeyen ve sudaki kuru kütlelerinin en az %20'den fazlası kadar su absorplayabilen, hidrofilik, ağ örgüsü yapılarıdır [7-46]. Hidrojellerin üç boyutlu yapısı; kimyasal bağlar ya da iyonik etkileşim, hidrojen bağı, fiziksel etkileşimler, Van der Waals kuvvetleri ve hidrofobik etkileşimler gibi kohezyon kuvvetleri aracılığıyla gerçekleşir[47]. Eğer hidrojeller kovalent bağlarla çapraz bağlanmış ise bu tür hidrojeller değişmez ve kimyasal hidrojel adını alır. Kimyasal hidrojeller, suda çözünür polimerlerin çapraz bağlanmasıyla yada hidrofobik polimerlerin hidrofilik polimerlere dönüşüp çapraz bağlanması ile oluşabilirler. Şekil 1.4'de şematize edilmiştir.



Şekil 1.4. Hidrojel oluşumunun şematik olarak gösterimi

İlk sentetik hidrojel, 1954 yılında Wichterle ve Lim tarafından tanımlanmıştır [14]. Yumuşak ve akıllı yapıları, su tutma kapasiteleri hidrojelleri, eşsiz bir malzeme haline getirmiştir [48]. Hidrojeller bünyelerinde fazla su bulundurmaları, yumuşak ve esnek yapıları ile canlı dokularla benzerlik göstermeleri nedeniyle tercih edilmektedir[49, 50]. Hidrojel oluşumunun şematik gösterimi Şekil 1.4'de, hidrojellerin su tutma kapasitesinin şematik olarak gösterimi de Şekil 1.5'te verilmiştir.



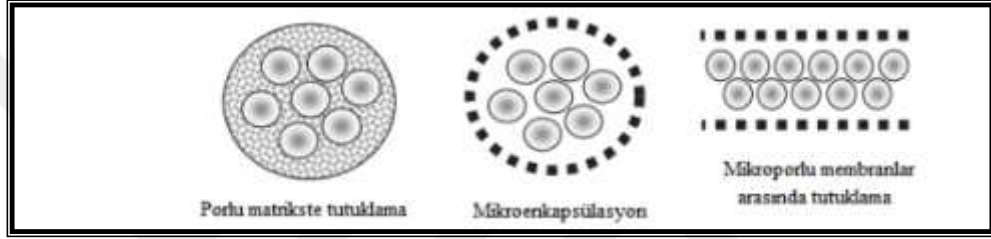
Şekil.1.5. Hidrojelin su tutma kapasitesinin şematik gösterimi

Hidrojeller; iyonik şiddet, elektromagnetik ışıma, pH ve sıcaklık gibi değişimlere kontrollü bir şekilde cevap verebilmeleri sayesinde biyomedikal, farmasötik, teknoloji ve tarımda geniş kullanım alanı bulmuştur[49, 9, 51]. Son yıllarda hidrojellerin bulunduğu asidik ortamın pH'ı değiştirilerek genleşme ve büzüşme olayında ilk 'kemo mekanik sistem' geliştirilmiş, bu sistemle kimyasal enerjinin doğrudan mekanik işe çevrimi mümkün olmuş ve bu sistemler konvansiyonel cihazların kullanımının sınırlı ve zor olduğu yerlerde, örneğin denizaltında, uzayda veya insan vücudunda kullanılabilir hale gelmiştir. [52]. 'Smart jel' adıyla 1996 yılında piyasaya sürülen jel, oda sıcaklığında yumuşak ve esnek olup, vücut ısısında katılaştıran bir yapıdadır. Jel, ayakkabıların içine yerleştirilerek destek ve konforu sağlamaktadır[53]. Hidrojeller yüksek oranda su tutucu olmaları ile peçete, çocuk bezi gibi temizlik ürünlerinin yapımında [54], tarımda kullanılan ilaç ve gübrelerin salımında [55, 56], endüstride yağ ve petrol içeren sulu atıkların saflaştırılmasında ve suyun uzaklaştırılmasında [57], hastane atıklarının suda çözülebilen yada hidrojele uyumlu olarak soğurulabileceği fizyolojik (kan, üre vb) sıvılarından ayrılmasında da kullanılmaktadır [58, 59].

#### **1.3.1.1.1. Hidrojellerin Salım Mekanizması**

Günümüzde tedavi edici oranda ilaç düzeylerinin korunması, salımın hedef hücre ve dokuya uygulanması, zararlı etkilerin ve gerek duyulan ilaç miktarının azaltılabilmesi amacıyla, kontrollü ilaç salım sistemi kullanılarak birçok çalışma yapılmaktadır[7]. İlaç, bir polimer yada lipide bağlandığında, güvenliği ve istenilen etkinliği sağlayabilme yeteneği, artmaktadır[60, 61]. Hidrojeller çevrelerindeki uyarılara karşı cevap verebilme özelliğine sahiptirler. Mahkam ve arkadaşları 2004 yılındaki çalışmasında HEMA ve MMA kopolimerlerini hazırlamış ve hidrojellerin pH 1.0-7.4'deki şişme davranışlarının farklı olduğunu tespit etmişlerdir[62]. Hidrojel malzemeler, çevredeki pH yada sıcaklık değişimine cevap olarak şişer ya da büzüşür. Hidrojeller belli koşullarda şiştikleri zaman, jelden dışarıya difüzlenerak molekülü salacak şekilde bırakır.

İlacı hidrojelin üzerine ve içerisine immobilize etmek için fiziksel tutuklama, elektrostatik etkileşim, fiziksel adsorpsiyon ve kimyasal bağlanma gibi çeşitli yöntemler kullanılır[63]. Çalışmamızda kullandığımız fiziksel tutuklama yöntemi ile polimerik jellerle elde edilen immobilize destek materyalindeki boşluklara, biyokatalizörler yerleştirilmiştir. Immobilize materyalin yüzeyi substrat ve son ürün geçişine izin verecek açıklıklara sahip olup madde alışverişine olanak sağlayarak biyokatalizörün çalışmasına izin vermektedir ve bu yöntem Şekil 1.6'da şematize edilmiştir.



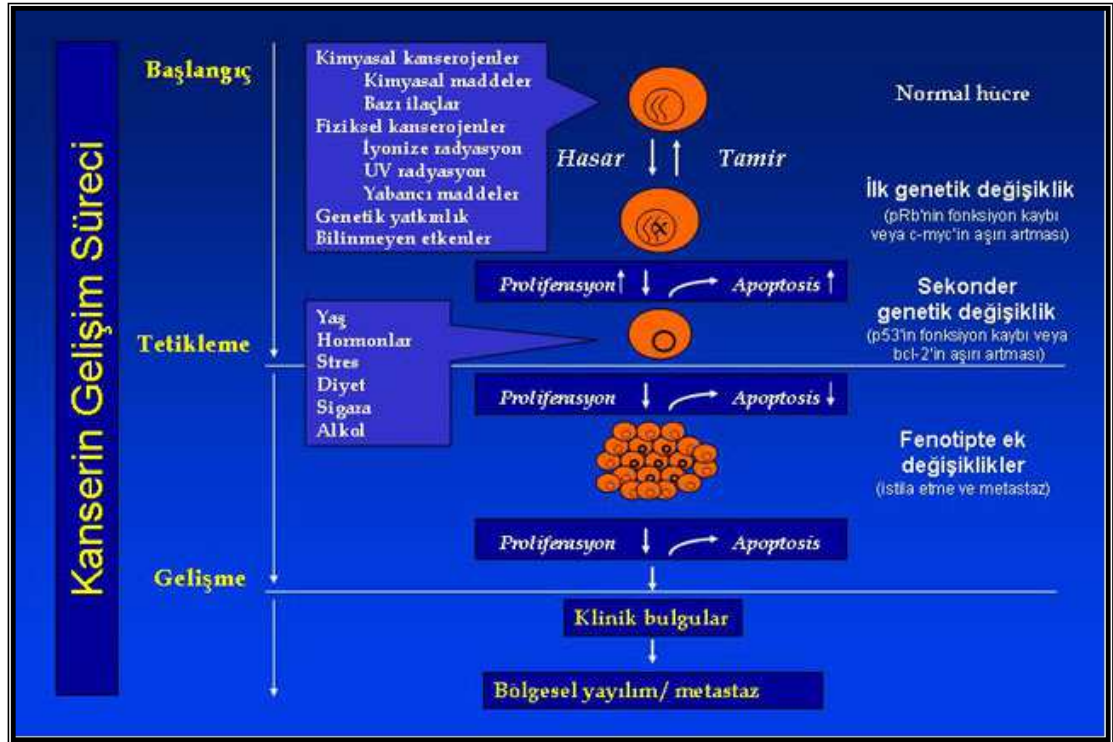
**Şekil 1.6.** Fiziksel tutuklama yöntemi

#### 1.4. Kanser Tedavisine Genel Bakış

Kelime anlamı olarak kanser, bir organ veya dokudaki hücrelerin düzensiz olarak bölünüp çoğalmasıyla belirten kötü urlara verilen addır. Genel anlamda ise kanser vücudumuzun çeşitli bölgelerindeki hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile oluşan 100'den fazla hastalık grubudur. Çok çeşitli kanser tipleri olmasına rağmen, hepsi anormal hücrelerin kontrol dışı çoğalması ile başlar. Tedavi edilmez ise ciddi rahatsızlıklara, hatta ölüme dahi neden olabilir[64].

Kanserin en eski tanımı, milattan önce 3000–1500 yılları arasında Mısır papirüslerine yazılmıştır. İlk yazılan bilgiler göğüs kanseri hakkındadır. 2400 yıl önceki Peru İnkalarından kalan bir mumyada malign melanomaya rastlanmıştır. Yine kalıntılarda en sık rastlanan tümör osteosarkomdur. Çünkü diğer dokular çürüse bile kemik dokular günümüze kadar korunabilmektedir. İlk olarak Hipokrat, iyi huylu ve kötü

huyulu tanımlamalarını yapmış ve yengeç kıskacı ya da yunanca yengeç anlamına gelen karkinos adını vermiştir. Bu kelime İngilizceye çevrilirken de cancer veya carsinoma olarak geçmiş ve günümüzdeki terminolojiyi oluşturmuştur[65]. Tümörler, sınırsız çoğalma yeteneği kazanan bir hücrenin anormal çoğalması ile meydana gelir. Ancak başlangıçtaki ilk hücre, sonuçtaki kanserli hücrenin tüm özelliklerini taşımaz, çünkü her bölünme sırasında meydana gelen değişiklikler hücreye, giderek daha kötü nitelik kazandırır. Kanser hücresinin gelişimi ve bu gelişimi etkileyen yan etkenler, Şekil 1.7’de görüldüğü gibi başlangıç, tetikleme ve gelişme olmak üzere üç aşamada açıklanmaktadır.

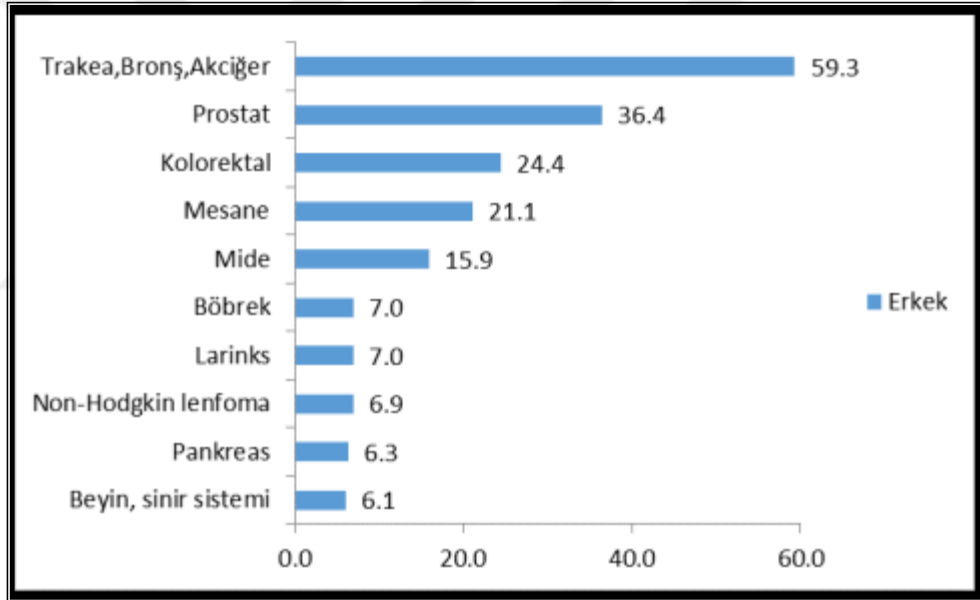


Şekil 1.7. Kanser gelişim süreci

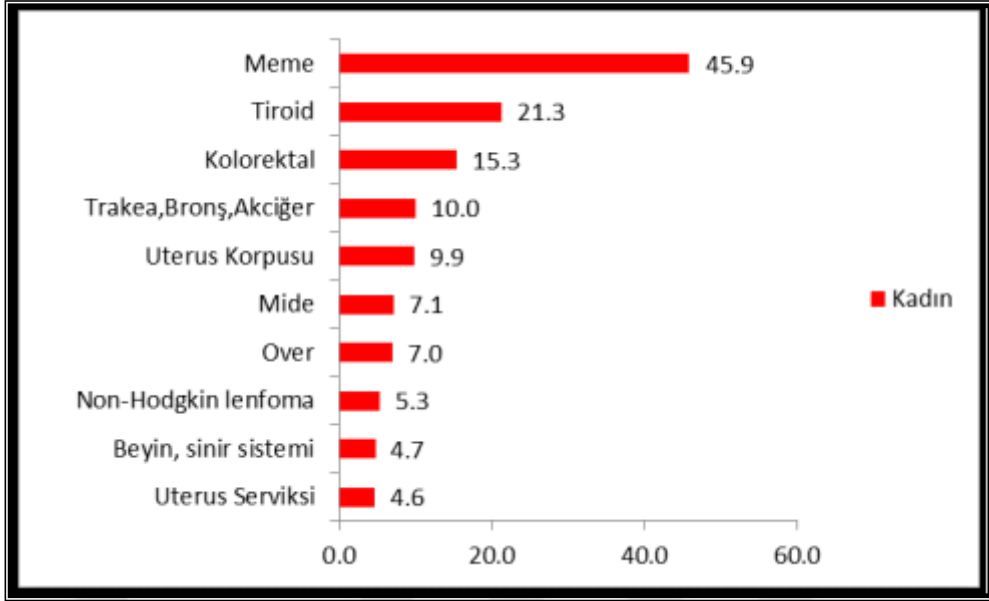
Kanser hücresinin gelişiminde ilk basamağı oluşturan Başlangıç Aşaması'nda kanserojen etkiye sahip kimyasal, fiziksel veya kalıtsal faktörlerin etkisi ile hücrenin yapısında geri dönüşümsüz değişiklikler meydana gelir. Başlangıç aşamasında hücreye etki eden faktörlerin etkisi, kanserin oluşması için yeterli değildir. Kanser

gelişebilmesi için değişime uğrayan hücrede birden fazla değişiklikler meydana gelir. Bunlar; hormonlar, beslenme alışkanlığı, sigara ve alkol gibi tetikleyen faktörlerin etkisi ile değişime uğramış hücrede daha fazla değişiklikler meydana gelir ve hücre gelişmeye başlar.

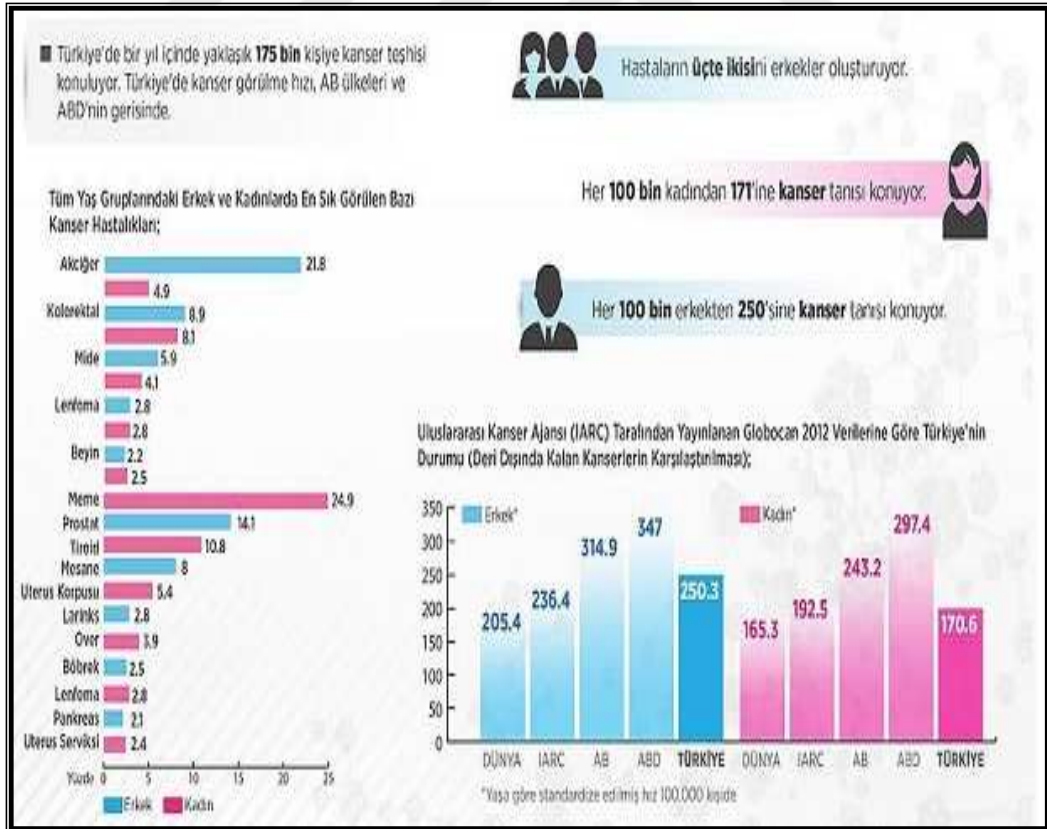
Gelişme aşamasında tümörün büyüme hızı artar, genetik değişikliklerin sonucunda tümör hücreleri kendi büyüme faktörlerini üretmeye başlar. Bu aşamada tümör gelişir ve yayılır, gelişme sırasında semptomlar ortaya çıkar. Kanser gelişiminin son aşaması yayılımdır (metastaz). Kötü huylu hücreler tümörün etrafında bulunan dokulara veya kan ve lenf yolu ile vücudun diğer dokularına doğru yayılır[66].



**Şekil 1.8.** Erkeklerde en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 kişide)



Şekil 1.9. Kadınlarda en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 kişide)



Şekil 1.10. Kanserın Dünya'da ve Türkiye'de dağılımı



Erkeklerde en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları Şekil 1.8'de, kadınlarda en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları Şekil 1.9'da ve kanserin dünyada ve Türkiyede dağılımı ise Şekil 1.10'da verilmiştir.

## **1.5. Vinkristin Sülfat**

Vinkristin her ml'de 1 mg vinkristin sülfat, 100 mg Mannitol olacak şekilde piyasada satışa sunulan bir kanser ilacıdır[67].

### **1.5.1. Vinkristin Sülfat'ın Etki Mekanizması**

Vinkristin sülfat, Vincarosea adlı bitkiden izole edilen, tümör hücrelerinin gelişimini önleyen bir alkaloiddir. Vinkristin sülfatın hücre içine girişi, aktif transport mekanizması ile gerçekleşmektedir. Vinkristin sülfat, hücrede mitoz bölünmenin metafaz safhasında mitoz iplikçiklerinin oluşumunu engeller, yapı taşı olan tübülün moleküllerine bağlanarak mikrotübülleri oluşumunu önler ayrıca DNA bağımlı RNA polimeraz etkisiyle RNA sentezini inhibe ederek hücrede mitoz bölünmeyi metafaz aşamasında durdurarak sitotoksik etki gösterir. Bu sitotoksik etki, ilacın hücre içindeki konsantrasyonu ile ilgili olup vinkristin sülfata karşı direnç, tübülünlerde mutasyon gelişmesi ve mikrotübül oluşumunun inhibisyonu şeklindedir[67].

### **1.5.2. Vinkristin Sülfatın Vücuda Uygulanma Şekli**

Vinkristin sülfat vücuda, enjeksiyonla ya da koldan serbest akan intravenöze füzyon şeklinde verilir. Vinkristin sülfat haftalık belli aralıklarla damar içine uygulanır, uygulanacak doz vücut yüzey alanına göre tayin edilir. Dozun hesaplanmasında çok dikkatli olunmalıdır, aksi takdirde bu durum ölümcül olabilir. Genel olarak tek doz 2 mg'ı aşmamalıdır. Her uygulamadan önce beyaz kan hücresi sayımı yapılmalı ve haftada bir damar içine uygulanmalıdır. Önerilen doz, 1,4 - 1,5 mg/ m<sup>2</sup>'dir, en fazla haftada 2 mg'dır.

### **1.5.3. Vinkristin Sülfatın Vücuda Uygulanması Sırasında Oluşabilecek Yan Etkiler**

Tüm ilaçlarda olduğu gibi, vinkristin sülfat içeren vinkristinin içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde yan etkiler görülebilir ve bu nedenle belirli önlemlere ve tedavilere ihtiyaç duyulur.

Vinkristin sülfat nörotoksik bir maddedir. Yan etkiler doza bağlı olup geri dönüşümlüdür. En çok karşılaşılan yan etkiler saç dökülmesi, en önemlisi ise nöromüsküler bozukluktur. Lenfomalı hastalar vinkristin sülfat nöropatik yan etkilerine daha hassas olup saç dökülmesi ve uzun süren kabızlık görülebilir. Dozun azaltılmasıyla yan etkiler azalır ve kaybolur. İlaç, hesaplanan miktardaki bölünmüş dozlar halinde uygulanınca hastada, yan etkiler artabilir.

Vinkristin sülfatın yan etkileri arasında; uyuşma, karıncalanma veya ağrı ve acılar, çene ağrısı, idrar yapma veya idrar tutmada rahatsızlık, kardiyovasküler sistem bozuklukları, santral sinir sistemi bozuklukları, solunum sistemi bozuklukları, endokrin sistem bozuklukları, hematopoetik sistem bozuklukları sayılabilir[68].

### **1.5.4. Vinkristin Sülfatın Tedavi Amaçlı Kullanıldığı Hastalıklar**

Akut lösemide endikedir. Hodgkin's, Non-Hodgkin's Malign Lenfoma, Rabdomiyosarkom, Nöroblastom, Wilms Tümörü, Osteojenik Sarkom, Mikozis Fungoides, Ewing Sarkoma, Meme Kanseri, Habis Melanoma, Küçük Hücreli Akciğer Kanseri gibi hastalıklarda kullanılmaktadır[67].

### **1.5.5. Neden Vinkristin Sülfat**

Lösemi hem dünya sağlığını, hemde ölkemizi ciddi boyutta tehdit eden bir hastalıktır ve tedavi süreci oldukça sancılı geçmektedir. Hastaya hem maddi, hem de manevi anlamda çok büyük yük getirmektedir. Uygulanan ilaçların yan etkileri oldukça fazla ve bedeni yıpratıcı niteliktedir. Günümüzde biyoteknoloji ve tıp alanında artık yeni ilaçların üretiminden ziyade, üretilmiş olan ilaçların verilış şekillerinin değiştirilmesi konusunda çalışmalar artmıştır. Vinkristin sülfatın diğer tedavi maksatlı ilaçlarda olduğu gibi birçok yan etkisi bulunmaktadır. Ancak bu ilaç birçok kanser tipinde ve özellikle lösemide tek başına kullanılmaktadır. Bu bilgiler ışığında çalışmamızın, vinkristin sülfat üzerinden yürütölmesi düşüncesi oluşmuştur.

## **1.6.Lösemi**

Kelime anlamı ‘kanda beyazlaşma’ olan Lösemi, normal myeloid ya da lenfoid hematopoezin spesifik bir kademesindeki duraklama ve klonal çoğalma sonucu neoplastik hücrelerin, kemik iliği ve diğer dokuları istila etmesi ve periferik kanda birikmesi ile karakterize, etiyolojisi bilinmeyen ve tedavi edilemediğinde ölümlle sonuçlanan geniş bir hastalık grubudur [69, 70, 71].

Hastalığın tedavisinde ameliyat, radyoterapi, kemoterapi ya da bu tedavi yöntemlerinin bir kombinasyonu söz konusudur. Lenfoma hücrelerini yok etmek için çoğunlukla tek bir ilaç yeterli olmamaktadır. Böyle durumlarda vinkristin sülfat ve diğer kombinasyonlar kullanılır.

### **1.6.1. Lösemi Tipleri**

Lösemiler seyir hızlarına göre iki grupta incelenir: Akut Lösemi ve Kronik Lösemi

#### **1.6.1.1. Akut Lösemi (ALL)**

Hızlı seyirli lösemiler olup çocukluk çağı lösemilerinin %98'i bu gruptadır. ALL, görevini yapamayan olgunlaşmamış kan hücrelerinin ani ve hızlı çoğalışı ile karakterize akut lösemi tipidir. Fonksiyonsuz, görevini yerine getiremeyen beyaz kan hücrelerinin sürekli artması sonucu görevini yapabilen kan hücrelerinin sayısı azalır ve bu durum diğer organlara da yayılır ve vücut fonksiyonları bozulur.

#### **1.6.1.2. Kronik Lösemi (KLL)**

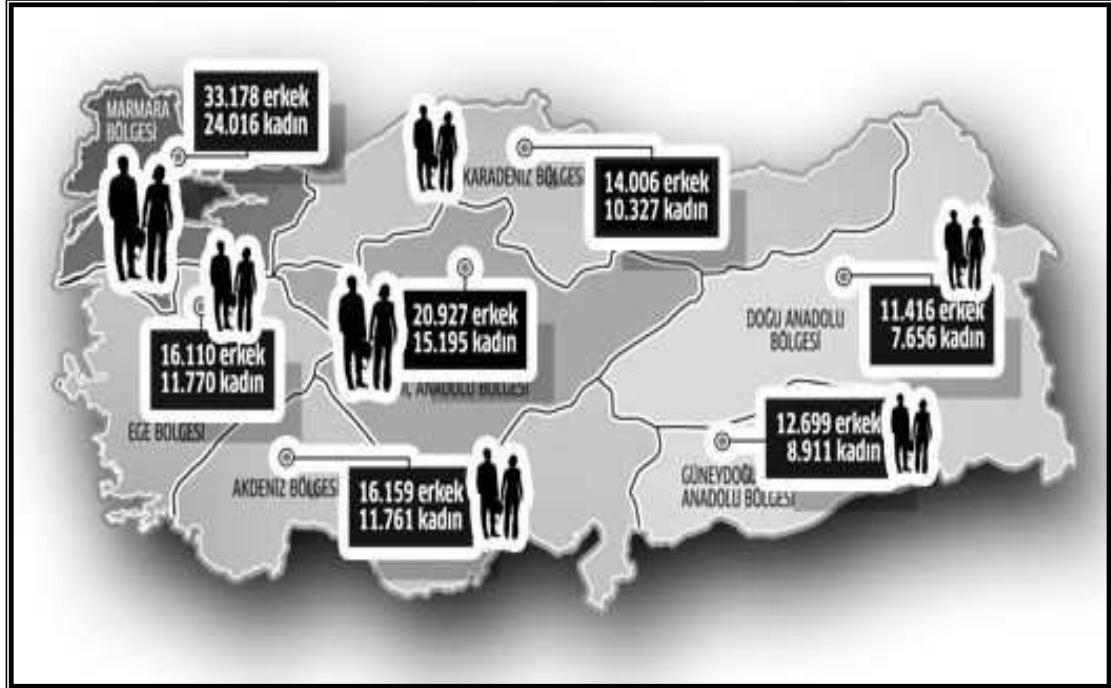
Yavaş ilerleyen lösemi tipidir, daha çok yetişkinlerde görülür. Kan hücreleri olgunlaşmış, ancak görevini yerine getirememektedir. Görünüşte olgunlaşmış, fakat kan hücresi olarak vücudu savunamayan, bağışıklığı sağlayamayan kan hücrelerinin ani artışı ile karakterize olan bir lösemi tipidir. [72].

#### **1.6.3. Lösemi Görülme Sıklığı**

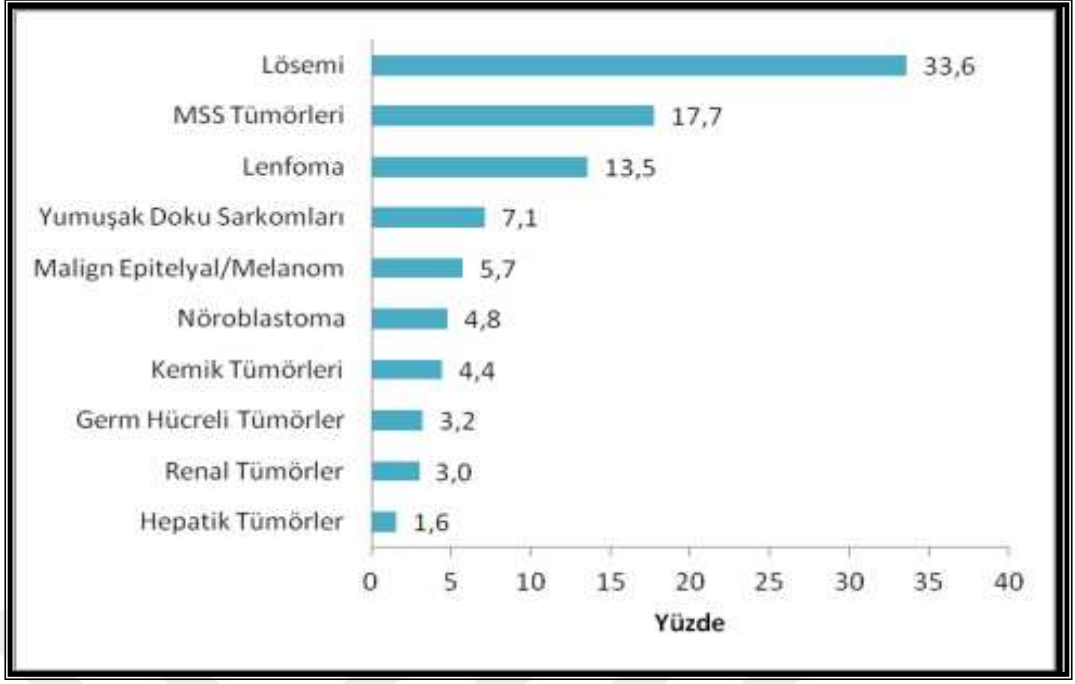
Çocukluk çağı lösemilerinin yıllık görülme oranı Kuzey Amerika, Avustralya, Kuzey ve Batı Avrupa, Japonya, Filipinler ve Singapur'da 35-49 kişi/ milyon olarak tespit edilmiştir, Orta ve Doğu Avrupa' da bu oran daha azdır. Amerika'da siyah ırkta bu oran 25-28 kişi / milyon, Hindistan' da ve bazı Afrika ülkelerinde ise 25 kişi/ milyon olarak bildirilmiştir. Coğrafi dağılım esas alındığında bu oranda, çeşitlilik görülmektedir, bildirilen en yüksek oran 59.4/milyon ile Costa Rica'da ve 50 kişi /milyon ile Los Angeles'da yaşayan Hispaniklere aitken, en düşük oran ise 11.8 kişi /milyon ile Nijerya'da tespit edilmiştir. ALL görülme sıklığı, Asya ırkına oranla, Kuzey Amerika ve Avrupa'da daha fazladır. Ayrıca bu oran kıtalar ve populasyonlar arası da büyük farklılıklar göstermektedir. KLL görülme sıklığı ise Costa Rica' lılarda (44.7 kişi/milyon) ve Los Angeles da yaşayan Hispaniklerde (39.4 kişi/milyon) en fazla iken, en düşük oran Hindistan ve Kuveyt'te <12 kişi/milyon olarak tespit edilmiştir[73].



Şekil 1.11. Dünyada kanserin görülme sıklığı



Şekil 1.12. Türkiyede kanserin görülme sıklığı



**Şekil 1.13.** Çocukluk çağı kanserlerinde (0-14) yaş gruplarındaki çocuklarda en sık görülen bazı kanserlerin bu grup içindeki yüzde dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2013)

Kanserin Dünya’da görülme sıklığı Şekil 1.11’de, kanserin Türkiyede görülme sıklığı 1.12’de, Çocukluk çağı kanserlerinde en sık görülen kanserlerin yüzde dağılımı Şekil 1.13’de gösterilmektedir.

## 2. MATERYAL VE METOD

### 2.1. Kullanılan Kimyasallar

2-Hidroksietilmetakrilat (HEMA), metil metakrilat (MMA), N, N, metilen bisakrilamit (BA), polietilenoksit (PEO) ve Amonyum persülfat (APS), Tetrametiletildiamin (TEMED), Sigma-AldrichChemieGmbH (Germany) Firmasının'dan temin edildi. İnsan serum albumini, fibrinojen,  $\gamma$ -globulin, Sigma-Aldrich Firmasının'dan elde edildi. Diğer tüm kimyasallar analitik saflıkta olup, Merck AG (Darmstadt, Almanya) Firmasının'dan temin edildi. Çalışmanın her aşamasında kullanılan distile su, Barnstead (Dubuque, IA, USA) ROpure LP marka ters ozmoz, Barnstead D3804 NANOpure organik/kolloid uzaklaştırıcı yüksek akışlı selüloz asetat membran (Barnstead D2731) üniteleri ve iyon-değişimi dolgulu yatak kolonundan oluşan ultra-saf su sisteminden elde edildi.

### 2.2. Kullanılan Cihazlar

Çalışmamızda HEMA monomeri ve MMA'nın UV-ışığı ile fotopolimerizasyonu gerçekleştirilerek kontrollü ilaç salım sisteminde; salım yüzeyinin yüzey morfolojisini incelemek için çekilen SEM mikrografları için JEOL marka (Model, JSM 5600, Japonya) Taramalı Elektron Mikroskopu kullanıldı. Membran içerisinde çözücü olmayan hidrojel yoğunluğu piknometre ile, pHEMA -p(HEMA-MMA) taşıyıcı implantının mekanik dayanımı DSC (Model DSC-60-DTG-60H, Shimadzu Japan) ile, makromoleküllerin titreşimlerinden kaynaklanan yapısal, fonksiyonel, kompozisyonel özellikler FTIR spektrofotometresi (Bruker Marka Vartex 70V) ile, taşıyıcı implantta adsorplanan protein miktarı floresans spektrofotometre (Jasco, FP-750, Tokyo, Japonya) ile vinkristin sülfat yüklü biyometaryalin reaktör sistemine yerleştirilerek fizyolojik tampon girişi peristaltik pompa (Ismatec, IPG Model, Almanya) ile sağlandı.

## **2.3. Karakterizasyon Çalışmaları**

### **2.3.1. p(HEMA-MMA) Hidrojelinin Sentezi**

HEMA ve MMA monomer oranının 1:0–1:0 (V/V) olarak belirlendiği; çapraz bağlayıcı BA'nın 10 mg başlatıcı olarak APS 'nin 10 mg eklenerek hazırlanan karışıma, sentezlenecek taşıyıcı implantın biyouyumluluk faktörünü gerçekleştirmek amacı ile 5 mg insan serum albumini ve 20 mg PEO yapıya eklendi ve oluşan çözeltiden 2 dakika süresince azot gazı geçirilerek işlem gerçekleştirildi. Meydana gelen polimerik çözeltiliye hızlandırıcı olarak %10'luk 250ul TEMED eklenerek karışımdan 1 dakika boyunca azot gazı geçirildi ve farklı konsantrasyonlarda (100, 250, 500 u/ml) vinkristin sülfat yapıya eklendi. 0.3 cm çapında ve 5.0 cm uzunluğundaki silindir kalıplara dökülerek oda sıcaklığında UV ışığı altında fotopolimerizasyon yöntemi gerçekleştirildi. pHEMA ve p(HEMA-MMA) hidrojelleri kontrollü salım sistemindeki taşıyıcı olarak kullanıldı ve hedeflenen etkin dozajın salınımı, UV polimerizasyon yöntemi ile gerçekleştirildi.

### **2.3.2. Yoğunluk Tespiti**

Membran içerisinde çözücü olmayan sıvı (n-dekan) kullanılarak hidrojelin yoğunluğu piknometre ile belirlendi.

### **2.3.3. SEM Analizi**

Biyolojik olarak aktif protein, hormon veya ilaçların kontrollü salım için kullanılan sistemler, belirlenen uygun yüzey morfolojisine sahip olmalıdır. Gözeneksiz biyomateryaller ile çalışılan sistemlerde, ilaç salım oranının oldukça düşük olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda kullandığımız salım sisteminin yüzey morfolojisini incelemek için, taşıyıcı sistemlerinin SEM mikrografları, Taramalı Elektron Mikroskobu ile belirlendi.



### 2.3.4. DSC Analizi

DSC ile pHEMA ve p(HEMA-MMA) taşıyıcı implantlarının mekanik dayanımı tespit edildi.

### 2.3.5. FTIR Spektrumu

Taşıyıcı polimerlerin Fourier Transform Infrared (FTIR) spektrumu, FTIR spektrofotometresi kullanılarak belirlendi.

### 2.3.6. Denge Şişme Davranışının Tespiti

Hidrojel özelliği gösteren biyomateryalin şişme özelliği tuz çözeltisinde (% 0.85 NaCl), oda sıcaklığında fosfat tamponunda çözelti içerisinde (pH 4.5-8.5) gravimetrik yöntem kullanılarak belirlendi. İlk olarak kullanılan örnekler şişme ortamında tutuldu ve denge anından sonra ortam değiştirilerek biyomateryalin şişme oranı, aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplandı.

$$\% \text{ Denge su içeriği (W/W)} = [(W_d - W_k) / W_k] \times 100$$

Yukarıdaki eşitlikte  $W_k$ , kuru hidrojel ağırlığı;  $W_d$  ise denge su içeriğine ulaşmış hidrojin ağırlığıdır.

### 2.3.7. Temas Açısı Ölçümleri

Temas açısı ( $\theta$ ) ve ilk defa katı yüzeyin sıvıyla ıslatılması Young tarafından formüle edilmiştir[74].

$$\gamma_l \cos \theta = \gamma_s - \gamma_{sl}$$

Formülde kullanılan  $\gamma_l$ , sıvının yüzey enerjisi;  $\gamma_{sl}$ , katı/sıvı ara yüzeyinin enerjisi ve  $\gamma_s$ , katının yüzey enerjisidir.

### **2.3.8. Sentezlenen Hidrojellerin Protein Adsorpsiyon Tayini**

Kan uyumunun tespit edilebilmesi için pHEMA ve p(HEMA-MMA) 1/5 oranında fosfat tamponunda (7.5 ml, 50 mM, pH 7.4) seyreltilmiş insan kan serumu içerisine aktarıldı ve 37°C'de 120 dakika manyetik karıştırılmalı hücrelerde kan serumu ile temasları sağlandı. Her bir protein için başlangıç konsantrasyonunda çalışılarak taşıyıcı implanta adsorplanan protein miktarı, floresans spektrofotometre kullanılarak belirlendi [75].

### **2.3.9. Sentezlenen Hidrojellerin Kan İle Uyumu**

0.5 cm boyunda kesilen pHEMA ve p(HEMA-MMA) taşıyıcı implantları, %0.85 NaCl çözeltisi içinde dengeye getirildi. Sağlıklı bir bireyden alınan venöz kan örneği, 1/9 oranında sodyum sitratla karıştırıldı ve 3000 rpm'de 10 dakika santrifüjlenerek plazma elde edildi. Sodyum sitratlı plazmadan 300 ml alınarak polimer tüpleriyle 1 saat inkübe edildi. Kontrol olarak, polimerlerle temas etmemiş plazma kullanıldı[76].

### **2.3.10. Vinkristin Sülfat Yüklü Hidrojellerle Kontrollü Salım Çalışmaları**

Kontrollü salımın incelenmesi için, matriks içi tutuklama yöntemi ile hazırlanan taşıyıcı implanta, vinkristin sülfat eklendi. Vinkristin yüklü biyometaryal, reaktör sistemine yerleştirilerek sabit akış hızında peristaltik pompa ile fizyolojik tampon girişi sağlandı. Belirli aralıklarla alınan örneklerin vinkristin sülfat miktarını spektrofotometrele 450 nm dalga boyunda ölçülerek belirlendi.

### 2.3.11. Vinkristin Sülfatın Salım Mekanizmasının Hesaplanması

Çalışmamız da kullanılan pHEMA ve p(HEMA-MMA) taşıyıcı implantlarından salınan vinkristin sülfatın salım kinetiği ve mekanizması için aşağıdaki eşitliklerden yararlanılmıştır.

Kullanılan hidrojelere şişme davranışı ve hidrojellerden difüzyon ile salımı, en iyi şekilde Stefan-Maxwell<sup>(77)</sup> veya Fick<sup>(78)</sup> Yasası ile açıklanmaktadır. Bu yüzden de çalışmamızda bu yasalar kullanılmış ve aşağıdaki formül ile hesaplama yapılmıştır.

$$J = - D \frac{dC_m}{dx}$$

Eşitlikte J, etken maddenin azalan konsantrasyon yönünde membrandan salımını  $g.cm^{-2} / sn$  (miktar/yüzey. zaman); D, membrandan difüze olan etken maddenin difüzyon katsayısını  $cm^2 / sn$  (alan/zaman) ve  $dC_m / dx$  ise membran içindeki ilaç konsantrasyonunun x uzaklığındaki değişimini ifade etmektedir.

Salım mekanizmasının açıklanmasında kullanılan bir diğer eşitlik Peppas ve arkadaşları tarafından fonksiyonun zamana bağlı olduğunu gösteren eşitliktir[79].

$$M_t / M_\infty = k t^n$$

Bu eşitlikte  $M_t$ , t süresinde salınan molekülün miktarını;  $M_\infty$ , salınan molekülün ortamdaki bakiye miktarı; k, belirli bir sistem için yapısal/geometrik sabiti ve n ise salım mekanizmasını gösteren üstel büyüklüğü ifade etmektedir.

Kontrollü ilaç salım sistemlerinde ilaç salım kinetiğinin matematiksel modelleme yöntemi;

$$D_t = k_0 t$$

eşitliği ile gösterilmektedir [80].

Bu eşitlikte  $D_t$ , t anında salınan ilacın kütlelerini;  $k_0$ , birinci derece salım hız sabitini göstermektedir.

Kontrollü ilaç salım sistemlerinde salım mekanizmasının açıklanmasında kullanılan bir diğer kinetik eşitlik ise Kuvvet Yasasıdır[81].

$$M_t = M_\infty k_p t^n$$

Eşitlikte  $M_t$ , salınan ilacın kütlesini;  $M_\infty$ , dengeye ulaşılan zamanda salınan ilacın kütlesini;  $k_p$ , yasanın kinetik sabitini ve  $n$ , salım bileşenini göstermektedir.

Çözünmeyen ve biyolojik olarak bozunmayan matrislerden ilaçların difüzyon kontrollü salımı için Higuchi Eşitliği kullanılmaktadır. Biyolojik olarak ayırddilen matrisin homojen veya heterojen oluşu ve matrisin geometrisi gibi özelliklere bağlı olarak Higuchi Eşitliği'nin farklı formülasyonları kullanılmaktadır[82].

$$Q = (DC (2A-C)t)^{1/2}$$

$$Q = k_H t^{1/2}$$

Eşitlikte yer alan  $Q$ ,  $t$  anında birim yüzey alanı başına salınan ilaç miktarını ( $\text{mg cm}^2$ );  $D$ , matristeki maddenin difüzyon katsayısını ( $\text{cm}^2/\text{zaman}$ );  $C$ , matristeki maddenin çözünürlüğünü ( $\text{mg cm}^{-3}$ );  $A$ , birim hacim başına başlangıçta yüklenen madde miktarını ( $\text{mg}$ );  $t$ , zaman (gün);  $k_H$ , Hugichi salım hız sabitini ( $\text{mg cm}^{-2} \text{t}^{1/2}$ ) ifade etmektedir.

### 3. ARAŞTIRMA BULGULAR

Son yıllarda yapılan biyoteknolojik çalışmalarda giderek önem kazanan kontrollü salım sistemleri, ilaçlar gibi biyolojik ajanları istenilen hız ve periyotlarla hedeflenen bölgelere iletebilen sistemler olarak bilinmektedir.

Kontrollü ilaç salım sistemlerinde, hem taşıyıcı olarak, hem de sistemden salım hızını kontrol etmek üzere en yaygın kullanılan materyallerden biri, sentetik polimerlerdir. p(HEMA-MMA) sentetik polimerler olup, bu polimerlerin uzun süreli biyoyumluluğu ve fonksiyonelliği, canlı dokulardaki in vivo etkileşimleri ile kontrol edilmektedir. Ayrıca bu polimerlerin mekanik olarak dayanıklı olması, enzim immobilizasyonu ve protein saflaştırılmasında da yaygın olarak karşımıza çıkmaktadır.

#### 3.1. p(HEMA –MMA) Hidrojelinin Sentezi

Çalışmamızda kullanılan hidrojel yapıdaki pHEMA temelli kompozit membranın sentezi, UV fotopolimerizasyon yöntemi ile gerçekleştirildi.

Hidrojel sentezlenirken PEG yerine PEO kullanılmıştır. PEG gibi PEO'nun da küçük çap, yüksek çözünürlük, basit sterilizasyon kontrollü etken madde salımı gibi belirgin avantajları olması nedeniyle, hidrojellerin ideal ilaç taşıyıcı sistemler olduğu bilinmektedir. PEO'in yüksek hidrofilik özelliği ve su molekülleri ile konfigürasyonu sonucu protein adsorbsiyonuna karşı direnç gösterdiği düşünülmektedir. Bununla birlikte PEO'in yapıya ilave edilmesiyle polimerin yüzey geriliminde bir azalma olacağı çalışmamızda gözönünde bulundurulmuştur.

Günümüze kadar kanser ilaçları dahil diğer tüm ilaçlar, vücuda intramüsküler ve intravenöz olarak verilmiştir, ancak günümüzde çalışmalar polimerik biyomateryaller üzerine yoğunlaşmıştır. Polimerik biyomateryaller sürekli etki, oral salınım, immünoloji, medikal tanı amaçlı görüntüleme ve bölgeye özgü etken madde hedeflenmesi gibi çeşitli farmasötik alanlarda uygulama alanı bulabilen sistemlerdir.



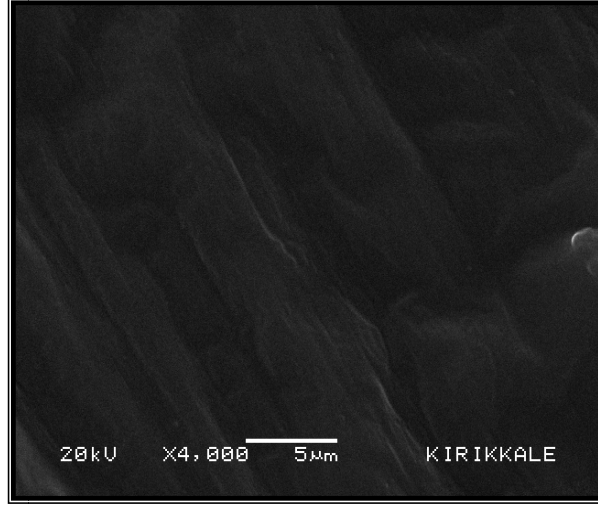
**Şekil.3.1.** Sentezlenen polimerin silindirlerden çıkarılmış jel hali

### **3.2. Yoğunluk Tespiti**

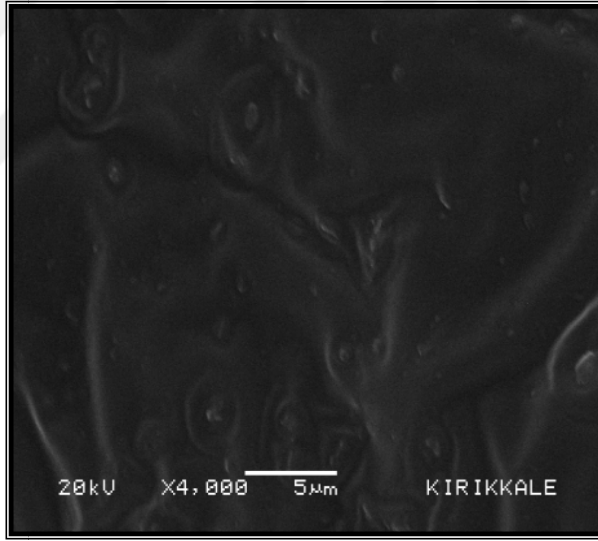
Hidrojinin ıslak durumdaki kalınlığı dijital kumpas yardımı ile 2.75 mm olarak kaydedildi. Hidrojinin yoğunluğu Gay Lussac piknometresi yardımıyla, materyal için çözücü olmayan bir sıvı (n-dekan) kullanılarak  $1.12 \text{ g/cm}^3$  olarak tespit edildi.

### **3.3. SEM Analizi**

2 gün  $30^\circ\text{C}$  sıcaklıktaki vakumlu etüvde kurutulan kompozit hidrojel, azaltılmış basınç altında paladyum ile kaplandı ve membranların elektron mikrografları taramalı elektron mikroskobu kullanılarak elde edildi. Hazırlanan taşıyıcı implant p(HEMA-MMA)'nın SEM görüntüsü Şekil 3.1'de, vinkristin sülfat yüklü p(HEMA-MMA)'nın SEM görüntüsü ise Şekil 3.2'de verilmiştir.



**Şekil 3.2.** Kontrollü salım sisteminde kullanılan taşıyıcı implant p(HEMA-MMA)'nın SEM görüntüsü

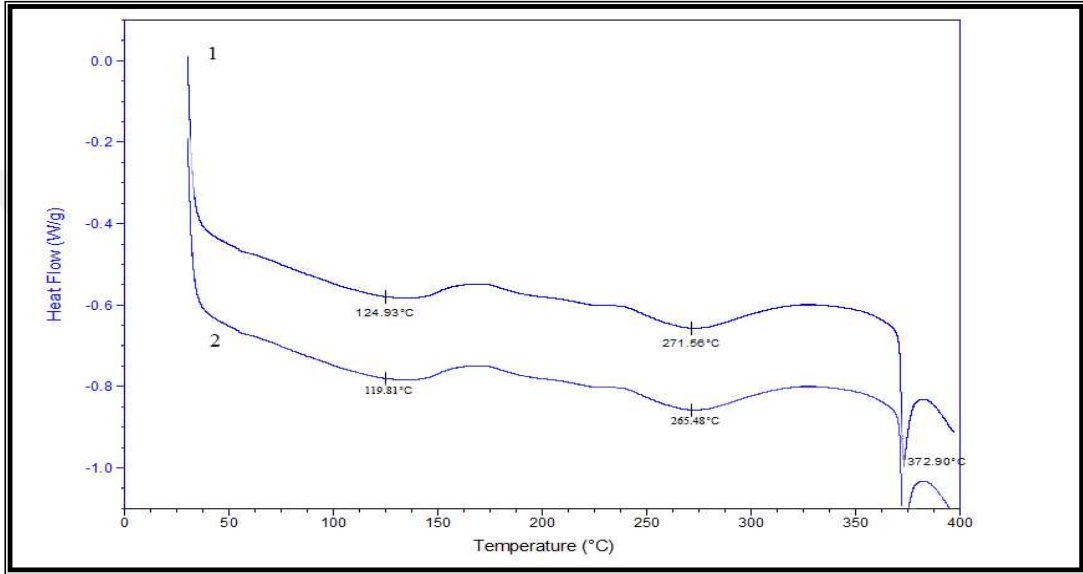


**Şekil 3.3.** Kontrollü salım sisteminde kullanılan vinkristin sülfat yüklü p(HEMA-MMA)'nın SEM görüntüsü

Kullanılan taşıyıcı implantların uygun morfolojik özelliği olup olmadığına, SEM mikrografları ile karar verilir. Eğer kullanılan taşıyıcı implantların yüzeyi, uygun morfolojik özelliğe sahipse başarılı bir kontrollü salım gerçekleşmesi beklenmektedir. Hidrojel yapıdaki p(HEMA-MMA) ve vinkristin sülfat yüklü

taşıyıcı implantın SEM mikrograflarına bakıldığında düzgün bir yüzey morfolojisi ve gözenekli, bir yapıya sahip olduğu görülmektedir ki bu özellik biyomateryalin ilaç salım hızının yavaş ve kontrollü olduğunu göstermektedir.

### 3.4. DSC Analizi



Şekil 3.4. pHEMA (1) ve p(HEMA-MMA) (2) hidrojenlerinin DSC grafiği

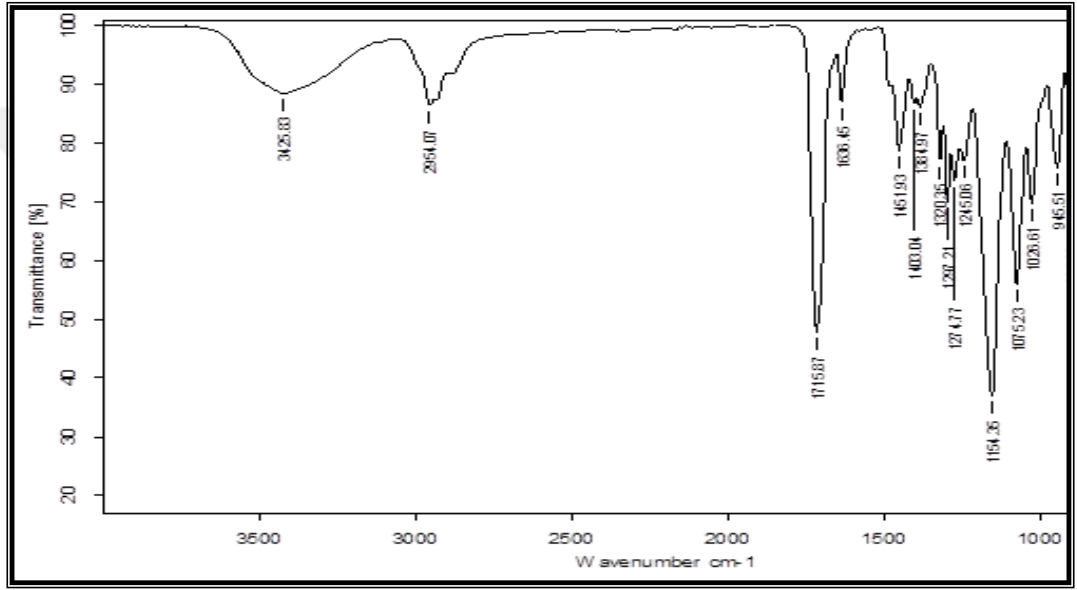
Polimerin camısı sıcaklık değeri DSC analizleri ile belirlenmiş ve Şekil 3.4'de verilmiştir. Kontrollü ilaç salımında camısı geçiş (Tg) sıcaklık değeri, polimer yapısına ve esnekliğine bağlı parametre değeri olarak değişiklik göstermektedir. Polimerin yapısındaki polar gruplar, camısı geçiş sıcaklık değerini yükseltir. Bunun sebebi ise ana zincir çevresindeki hareketin azalmasıdır.

pHEMA hidrojeninin yapısına MMA monomerinin katılması sonucu termal kararlılığın azaldığı da Şekil 3.4'de görülmektedir.



### 3.5. FTIR Spektrumu

İlaç yüklenecek olan polimerin yapısını oluşturan bağlar, FTIR spektrumu yardımı ile belirlenmektedir. p(HEMA-MMA) hidrojelinin FTIR spektrumu Şekil 3.5 'de, vinkristin sülfat yüklü p(HEMA-MMA)'ın spektrumu ise Şekil 3.6'da verilmiştir.



Şekil 3.5. p(HEMA-MMA) hidrojelinin FTIR spektrumu

Şekil 3.5.'de görülen pHEMA-MMA'nın 1154,36 ve 1636,45  $\text{cm}^{-1}$  aralığındaki bazı bantlar PEO'e ait parmak izi bölgesi pikleridir.

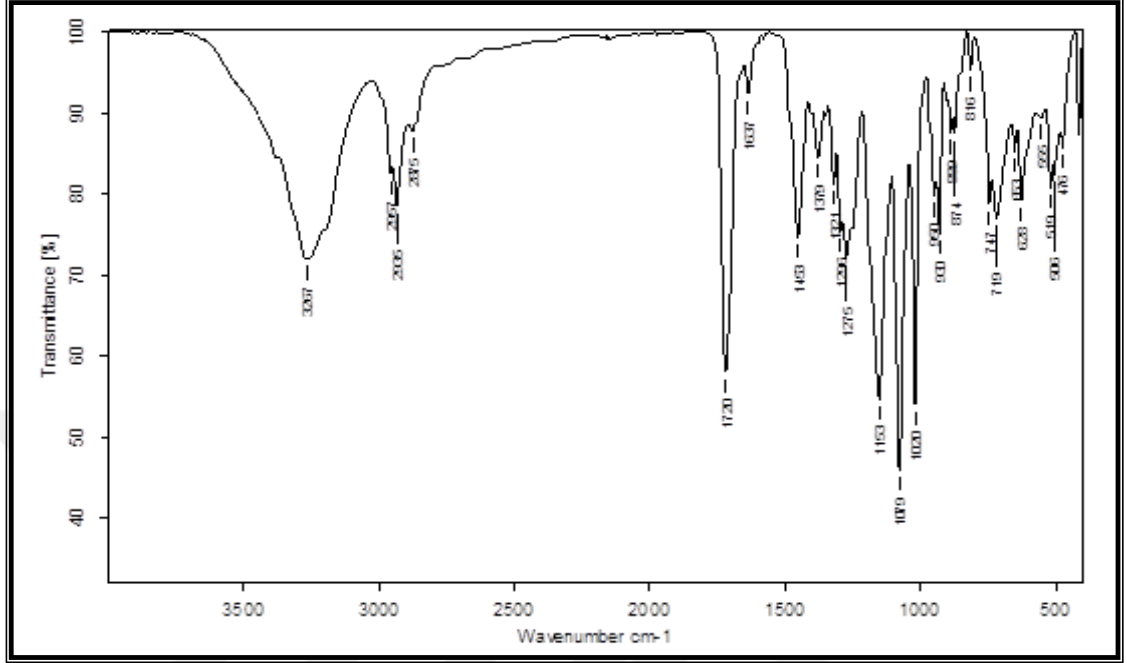
1274.77  $\text{cm}^{-1}$  de C-O karakteristik piki gözlenmektedir.

1451.93'de C-H gerilim ve titreşim bantlarına ait pikler gözlenmektedir.

1715.87  $\text{cm}^{-1}$ 'de görülen titreşim, HEMA ile MMA'nın ester konfigürasyonunu ifade eden absorpsiyon pikleridir.

1715.87-3425.80  $\text{cm}^{-1}$ 'deki absorpsiyon bantları C=O piki, biyomateryalin sahip olduğu O-H grubunun ve ester gruplarından ileri gelen C=O gerilme titreşimine ait karakteristik bantlardır.

~2954.07  $\text{cm}^{-1}$  de görülen ise metilen titreşimleridir.



**Şekil 3.6.** Vinkristin sülfat yüklü p(HEMA-MMA) 'nın FTIR spektrumu

PEO eklenen jele vinkristin sülfat yüklenmiştir. Ancak FTIR grafiği incelendiğinde 1079  $\text{cm}^{-1}$  ve 1637  $\text{cm}^{-1}$  aralığındaki bantlar PEG eklendiği durumdaki bantlarla benzerlik göstermektedir.

1275  $\text{cm}^{-1}$  de karakteristik C-O piki göze çarpmaktadır.

1453  $\text{cm}^{-1}$  deki C-H gerilim ve titreşim bantlarına ait piklerdir.

1720  $\text{cm}^{-1}$ deki HEMA ve MMA' nın ester konfigürasyonunu ifade eden absorpsiyon pikidir.

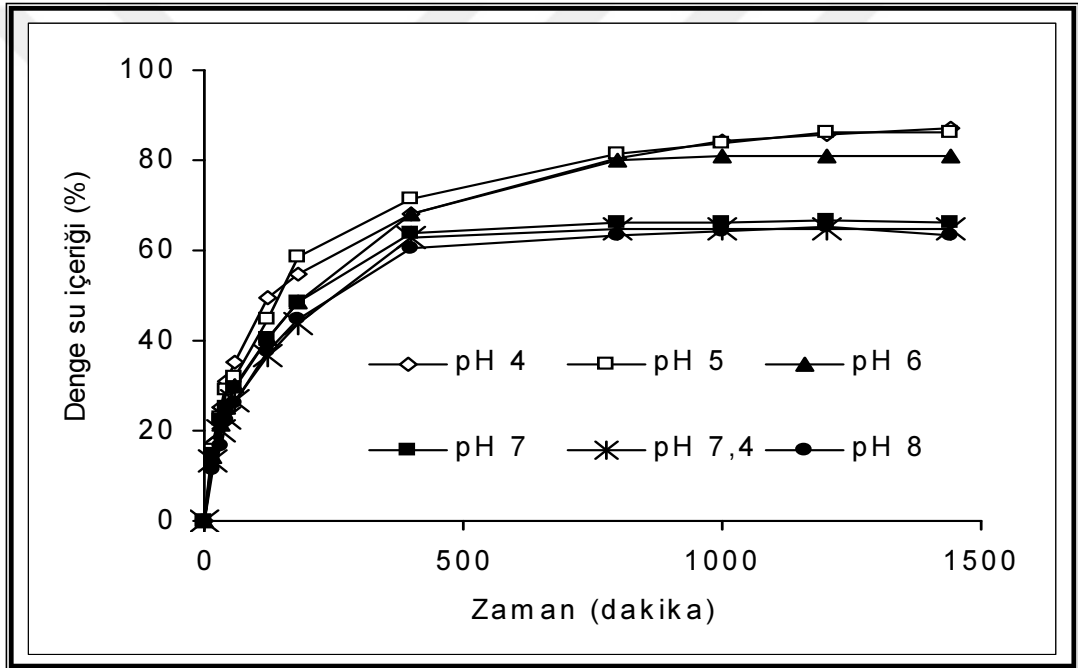
1720  $\text{cm}^{-1}$  ve 3267  $\text{cm}^{-1}$  absorpsiyon bantları C=O piki, hazırlanan biyomateryalin sahip olduğu O-H grubunun eski gruplarından ileri gelen C=O gerilme titreşimine ait banttır. 2935  $\text{cm}^{-1}$  de görülen pik ise metilen titreşimidir.

Makromoleküllerin fonksiyonel gruplarının titreşimlerinden kaynaklanan yapısal, kompozisyonel ve fonksiyonel bilgilerin elde edilmesini sağlayan teknik olan FTIR

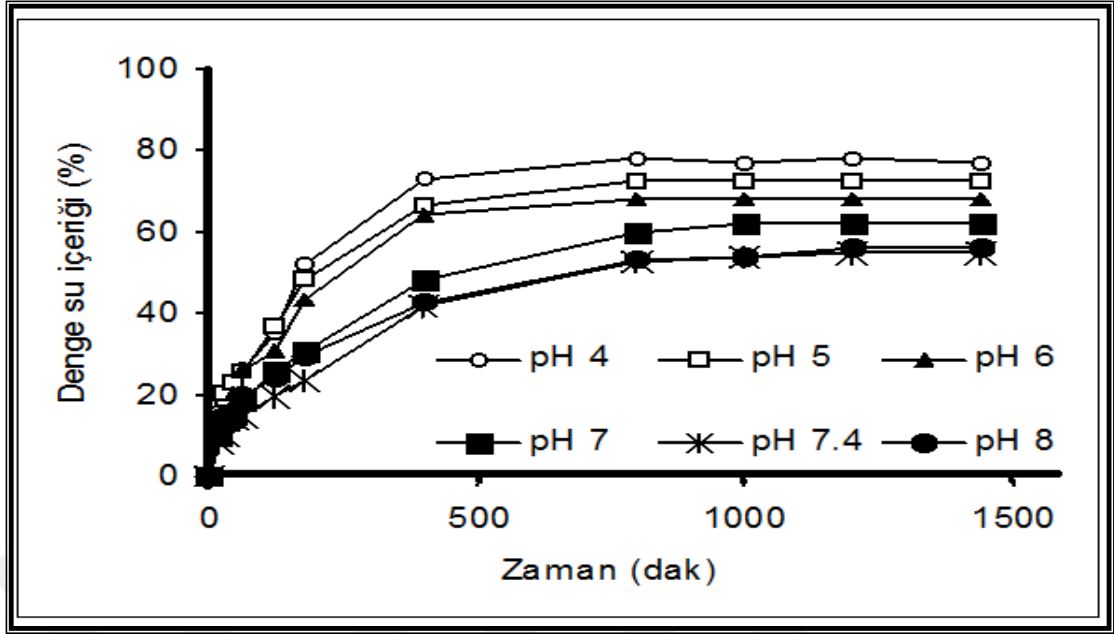
spektrumunda, MMA'nın yapıya katılması ile kontrol amaçlı kullanılan pHEMA spektrumundan farklı fonksiyonel gruplara ait bantlar, olduğu belirlenmiştir.

### 3.6. Denge Şişme Davranışı

Vinkristin sülfat salımında kullanılmak üzere hazırlanan pHEMA ve p(HEMA-MMA) hidrojelinin 25 °C'da, farklı pH'lardaki fosfat tamponunda denge şişme yüzdesi sırasıyla Şekil 3.7 ve Şekil 3.8'de verilmiştir.



Şekil 3.7. pHEMA hidrojelinin farklı pH'lardaki tampon sistemlerinde şişme



Şekil 3.8. pHEMA-MMA hidrojelinin farklı pH'lardaki tampon sistemlerinde şişme

p(HEMA-MMA) hidrojelinin fizyolojik fosfat tamponu içerisindeki denge su içeriği pHEMA ile karşılaştırıldığında sonucun düşük olduğu gözlenmektedir.

### 3.7. Temas Açısı Ölçümleri

Biyometaryallerin yüzey karakterizasyonunun belirlenmesinde kullanılan parametrelerden biri, temas açısı ölçümleridir. Kullanılan destek materyalinin hidrofobisitesi, yüzey özelliklerine bağlı olarak değişmekle beraber yüzey gerilimi, kompozit membranların hidrofobik ve polar özellikleri bilinen ayrı test sıvılarının kullanıldığı temas açısı ölçümleri ile belirlenir. Belirlenen ıslatma gücünün değişimi, yüzey tabakası en az 10Å kalınlığında olduğundan ve sıvının doğrudan temasındaki fonksiyonel grupların etkisini gösterdiğinden, yüzey karakteristiklerine oldukça hassastır. Su, gliserol ve diiyodometan (DIM) gibi test sıvıları kullanılarak durgun damla metoduyla membranların temas açısı ölçümleri belirlenmiş ve Çizelge 3.1'de verilmiştir.

Kullanılan biyomateryallerin mikroçevreleri hakkında ıslanabilirlik özellikleri araştırılarak gerçekleştirilen çalışmamızda taşıyıcı implant polaritesinin belirlenmesi amacıyla, temas açısı ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Daha küçük yüzey gerilimli deneme sıvıları ile belirlenen temas açısı, daha küçük olmalıdır. Bu durumda pHEMA-MMA' nın temas açısı ölçümlerinin pHEMA'ya göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu durumda vinkristin sülfat salımında pHEMA-MMA' nın kullanılmasının daha uygun olacağını düşündürmüştür.

**Çizelge 3.1.** Taşıyıcı implant için deneme sıvılarıyla ölçülen yüzey temas açıları

	Test sıvısı ve yüzey gerilimleri ( $\gamma_l$ )		
	Su ( $\gamma_l=70.2$ ) ( $\theta^\circ$ )	Gliserol ( $\gamma_l=63.3$ ) ( $\theta^\circ$ )	Diiodometan ( $\gamma_l=52.3$ ) ( $\theta^\circ$ )
PHEMA	59.7	55.9	35.7
p(HEMA-MMA)	53.6	61.2	32.3

Toplam serbest yüzey enerjisi ( $\gamma^{\text{Toplam}}$ ), VanOss Yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. VanOss yöntemi, araştırılan tüm membranlara farklı değerlerde uygulanan, Lifshitz-van der Waals ( $\gamma^{\text{LW}}$ ) ve asit-baz bileşenlerinin ( $\gamma^{\text{AB}}$ ) toplamıdır. Membranların baz bileşenlerinin ( $\gamma^-$ ), asit bileşenlerine ( $\gamma^+$ ) kıyasla daha yüksek olduğu belirlenmiş ve Çizelge 3.2'de verilmiştir.

**Çizelge 3.2.** VanOss'a göre membranların serbest yüzey enerji parametreleri

	$\gamma^{LW}$	$\gamma^+$	$\gamma^-$	$\gamma^{AB}$	$\gamma^{Toplam}$	Polarite (%)
	mN/m <sup>2</sup>	mN/m <sup>2</sup>	mN/m <sup>2</sup>	mN/m <sup>2</sup>	mN/m <sup>2</sup>	
PHEMA	39.8	0.8	4.2	3.9	41.6	7.9
p(HEMA-MMA)	43.1	0.6	4.5	5.9	49.5	11.2

### 3.8. Sentezlenen Hidrojellerin Protein Adsorpsiyon Tayini

Çalışmamızda, yapısında albumin ve PEO bulunan pHEMA ve p(HEMA-MMA) taşıyıcı implantlarının adsorplanan kan serum protein miktarlarının ihmal edilebilir düzeyde olduğu Çizelge 3.3'de verilmiştir ve bu değerlere bakıldığında ihmal edilebilir düzeyde olduğu görülmüştür.

**Çizelge 3.3.** pHEMA ve p(HEMA-MMA) yapısına adsorplanan serum protein miktarları

	Plazma proteinleri		
	HSA (ng/cm <sup>2</sup> )	$\gamma$ -globulin (ng/cm <sup>2</sup> )	Fibrinojen (ng/cm <sup>2</sup> )
PHEMA	370	210	109
p(HEMA-MMA)	201	142	45

İlaç salımında kullanılması için hazırlanan pHEMA ve pHEMA-MMA implant sistemlerindeki albumin adsorpsiyonu, biyouyumluluk açısından önem taşımaktadır. Biyomateryal yüzeyine fibrinojen adsorpsiyonu biyomateryalin biyolojik uyumluluğunu azaltmaktadır. Eğer albumin trombosit dirençli ise trombositlerin biyomateryal yüzeyine yapışmasını engeller. Fibrinojen ise kullanılan biyomateryalin yüzeyine trombositlerin yapışmasını başlatıcı özelliğe sahiptir. Bu nedenle çalışmamızda biyomateryal matris içi tutuklama yönteminin albumin ve PEO yerleştirilerek biyomateryalin, kan uyumluluğundaki artışının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Membran yüzeyinin hidrofilik özelliğinin artırılması ile protein adsorpsiyonu azaltılırken kan uyumluluk özelliği artırılmaktadır.

### 3.9. p(HEMA-MMA)'nın Salım Kinetikleri

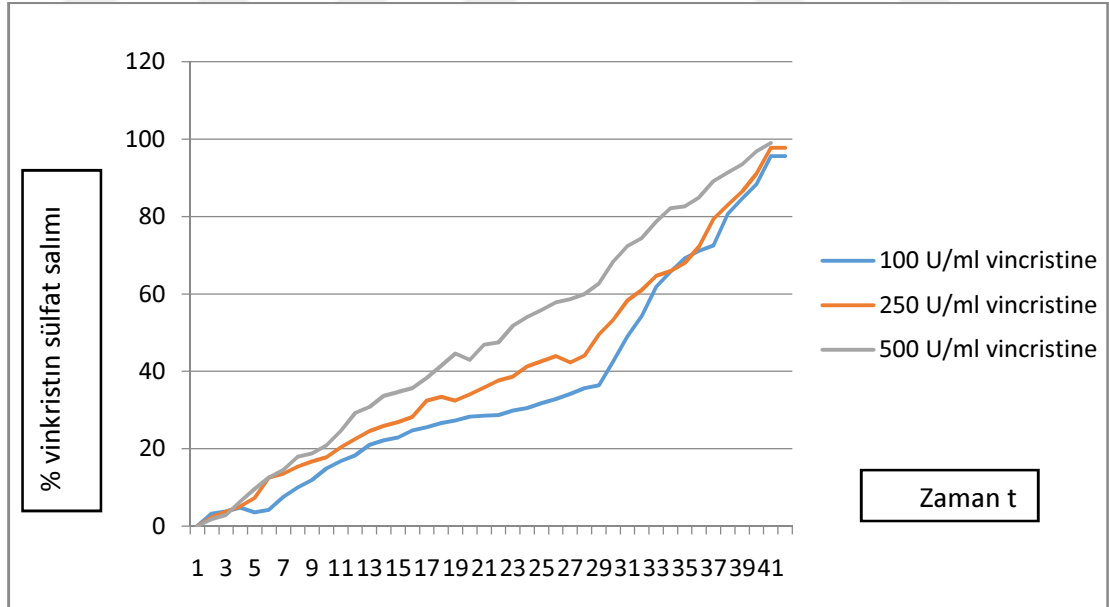
Polimerizasyonu ve karakterizasyon uygulamaları gerçekleştirilen hidrojellerin içine değişik oranlarda vinkristin sülfat yüklenerek yeni jeller hazırlandı, bu jellerin fotoğrafı Şekil.3.9'da verilmiştir.



Şekil 3.9. Vinkristin sülfat yüklü jel

İlaç salım sistemlerinde kullanılan biyomateryelin en kısa sürede ve farklı test sıvılarında dengeye ulaşması beklenmekte ve etken maddenin difüzyon kurallarına göre implant materyalinden çıkışı bu şekilde sağlanmaktadır ve salım profilleri düzenlenmektedir.

Vinkristin sülfatın üç farklı dozunun (100, 250 ve 500 U/ml) salım kinetikleri, fizyolojik fosfat tamponu (pH 7.4) içerisinde akış salım sistemi ile belirlendi ve vinkristin sülfatın salımı spektrofotometrik olarak 450 nm dalga boyunda tespit edildi, Şekil 3.10 'da % vinkristin sülfat salım profili verilmiştir. Hazırlanan silindirlerden vinkristin sülfat salımının sıfıncı derece salım kinetikleri gözlemlendi. Vinkristin sülfatın in vitro salımı ilk önce atak yapmamış ve azami 17 gün boyunca sabit salım oranı göstermiştir. Bunun sonucunda farklı miktardaki ilaç formulasyonlarının yaklaşık üç hafta üzerinde bazal vinkristin sülfat seviyesi için başarıyla uygulanabileceği gösterilmiştir.

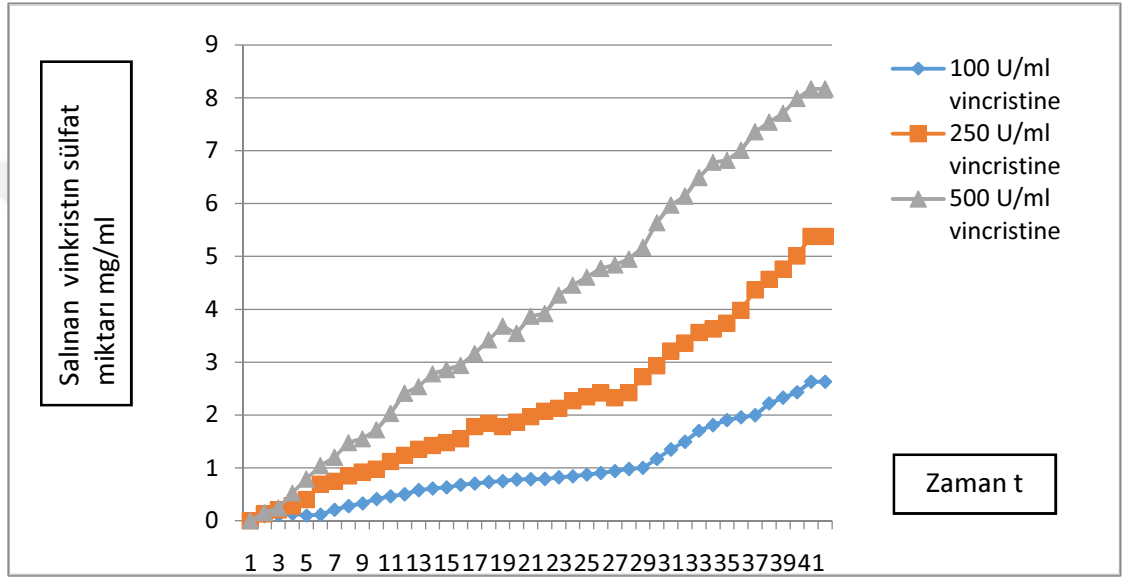


Şekil 3.10. pHEMA-MMA hidrojelinden vinkristin sülfat % salım profili



İlaç yüklü pHEMA-MMA hidrojellerinin % kümülatif salım eğrisine bakıldığında %100 'e çok yakın olarak salımın gerçekleştiği gözlenmektedir. Hazırlanan hidrojellerden vinkristin sülfatın kontrollü salımı için, invitro ortamda bulundurduğu ilacın tamamına yakını difüze ettiği anlaşılmaktadır.

Salınan vinkristin sülfat miktarını ise Şekil 3.11'de salınan vinkristin sülfat miktarını mg/ml şeklinde göstermektedir.



**Şekil 3.11.** pHEMA-MMA hidrojelinden vinkristin sülfat salım profili

Kullanılan membran örneklerinin Fowkes ve Wu yöntemlerine göre belirlenen yüzey enerjilerinin birbirlerine yakın olduğu, ancak Wu yönteminin Fowkes'e göre, daha düşük bir yüzey enerjisi polar bileşenine ( $\gamma^p$ ) sahip olduğu gözlenmiştir. Test edilen membranlarda kullanılan her iki yöntemde de, toplam serbest yüzey enerjisine esas katkıyı, dispersif bileşenlerin yaptığı görülmektedir.

#### 4.TARTIŞMA VE SONUÇ

Uzun zamandır vücudun belirli bölgelerine ilacı bırakabilen ya da uzun süreli ilaç salım hızını kontrol edebilen salım sistemlerinin azalma görülmesine rağmen, bu tür sistemlerin geliştirilebilmesi ancak son yıllarda mümkün olmaktadır. Etkin maddelerin bir sistem içerisinde istenen süre boyunca, belirlenmiş bir hızla ve gereken miktarda salımının sağlanmasıyla oluşturulan sistemler, kontrollü salım sistemleri olarak bilinirler. Kontrollü salım sistemlerinde kullanılan etken maddeler, tıp, dişçilik, ziraat, veterinerlik gibi alanlarda kullanılan ilaçlar, proteinler, enzimler vb. maddeler olmakla birlikte, taşıyıcı olarak ise çok yönlü olmalarından dolayı genellikle polimerik malzemeler ve hidrojeller kullanılır[83].

Son yıllarda kontrollü salım sistemlerinin büyük bir hızla gelişimi, yalnızca sundukları avantajlara bağlanmamalıdır. Yeni bir ilacın geliştirilmesi ve patentinin alınması 10 yıldan daha uzun süren araştırma ve geliştirme faaliyetlerini gerektirir. Bu nedenle son zamanlarda ilaç firmaları araştırmalarını, yeni ilaç geliştirmek yerine, var olan ilaçların kullanım ömrünü ve etkinliğini uzatmaya yöneltmişlerdir. Bunun için de kontrollü salım formülasyonları geliştirmektedir.

Bu alanda üretilen ilk ticari ürün, Spansules® olarak bilinmektedir. 1950'li yılların başında geliştirilen bu ürün oral yolla alınan ilaçların etki süresini uzatmak için tasarlanmış olup çözünebilen kaplama materyaline sahip küçük kürelerden oluşmaktaydı.

Rezervuar ya da zar-kontrollü denem ilaç salım cihazları da bulunmaktadır ki bunlar ilacın ince polimerik bir zarla çevrelediği çekirdek görünümündedir ve ilaç salımı, zardan difüzyonla gerçekleşir. Bu tür sistemlerin çok sayıda ticari ürünü piyasada mevcuttur. Ocusert® adıyla bilinen ürün, glokom hastalığının tedavisinde kullanılmak üzere Pilokarpin isimli bir ilacı salan rezervuar sistemden ibarettir. Gözün alt boşluğuna yerleştirilerek kullanılan Ocusert, uzun süreli ve sabit hızda Pilokarpin salar. Rahim içerisine yerleştirilen Progestasert® ve kolun üst kısmına yerleştirilen Norplant® isimli cihazlar da doğum kontrol ilaçlarının salımını

gerçekleştirirler. Norplant®, herbiri 20x2 mm boyutundaki 6 adet silikon tüpten oluşur. Bu tüplerin içerisinde gebeliği önleyici Levonorgestrel isimli bir hormon bulunur. Sistem, 5 yıldan daha uzun bir sürede difüzyon yoluyla hormonu salmakta ve etkin bir biçimde kullanılmaktadır. Rezervuar sistemler vücut içerisine yerleştirilerek kullanılmalarının yanısıra, deri üzerine yapıştırılarak da başarılı bir şekilde kullanılırlar. İkinci kullanım transdermal sistem olarak adlandırılır ve bu tür cihazlarda, ilaç deri boyunca salınarak dolaşım sistemine karışır. Lösemi, vücudumuzun kan üretimini gerçekleştiren kemik iliğinin ana hücrelerindeki değişim sonucu olgun olmayan kan hücrelerinde bir artış oluşması ve bu hücrelerin hızla yayılmasıyla seyreden bir hastalıktır. Hızla gerçekleşen bu kontrolsüz çoğalma sonucu vücut kendini savunamayacak hale gelir ve kan hücreleri vücuttaki görevlerini aksatmaya başlar. Bu durumun normalden fazla ihmal edilmesi de yaşamı doğrudan tehdit eden hastalıkları oluşturur. Bu hastalıkların tedavisinde etken maddesi vinkristin sülfat olan ilaçlar ve bu ilaçların kombinasyonları kullanılmaktadır. Enjeksiyon ya da oral yol ile vücuda verilen ilaçlar, hastaların yaşam kalitesini düşürmektedir. Bu nedenlerden dolayı çalışmamızda özellikle lösemi hastalığının tedavisi sırasında kullanılan vinkristin sülfatın vücuda daha etkili şekilde verilmesi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda hedeflenen hidrojel yapıdaki pHEMA temelli kompozit membranları, UV fotopolimerizasyon yöntemi ile sentezlendi. Bu yeni sentezlenen kompozit membranın; yeterli mekanik güce sahip olması, biyolojik ve kimyasal degradesyona karşı dirençli olması, istenilen yüzey yapısında ve gözenekliliği istenilen düzeyde hazırlanmaya uygun olması, kompozit materyalin hazırlanması sırasında ilacın aktivitesinde herhangi bir kayıp veya azlamaya maruz kalmadan yüklenebilmesi ve taşıyıcı sistemde ilaç dozunun istenilen düzeyde ayarlanabilir olması, hidrofilik bir yapı sergilenmesi bu taşıyıcı sistemin kontrollü ilaç salımında kullanımında sunduğu üstünlükler olarak düşünülmektedir.

Sentezlenen pHEMA ve p(HEMA-MMA) ilaç taşıyıcı sistemler kullanılarak ilacın formüle edilmesiyle etken maddenin kararlılığının sağlanması, yan etkilerinin azaltılması ve salımın istenildiği gibi programlanabilmesi de mümkün olmaktadır [2]. İnsan sağlığının korunması, vücudun uygun bölgesinde, uygun zamanda, bu maddelerin doğru ve yeterli miktarlarda bulunması ile gerçekleşir. Ancak bu

maddeler normal koşullarda, insan vücudunun belli bir noktasında, çok küçük miktarlarda sentezlenir ve bu noktadan etki bölgesine difüzyon ya da aktif transport ile iletilir[6, 7]. Etki bölgesinde ise, spesifik bir molekül veya reseptöre afinitesi sonucu fizyolojik yanıt oluşturur[7]. Protein ve peptid yapısındaki ilaçların da hedef dokulara küçük miktarlarda uygun dozaj şekilleri ile taşınıp etki göstermesi beklenmektedir. Bu yol ile ilacın immünojenik özellikleri azalmakta, dolaşımında daha fazla kalarak dağılım hacmi küçülmekte ve ilacın yarı ömrünün uzadığı rapor edilmektedir .

Çalışmamızda sentezlediğimiz pHEMA ve p(HEMA-MMA) hidrojellerinin FTIR spektrumunu incelendiğinde ağ yapılı kompozit yapının oluştuğunu gözlenmiştir. Bulunan sonuçlar literatürle karşılaştırıldığında uyumlu sonuçlar olduğu gözlenmiştir. HEMA monomeri, materyalin yeterli mekanik güce sahip olmasını sağlar, polimerizasyon karışımına eklenen gözenek ayarlayıcı ajanların konsantrasyonu ile gözenek boyutları ayarlanabilir. Bu özellik biyomateryalin ilaç salım hızının oldukça yavaş ve kontrollü olmasını sağlamaktadır.

2007 yılında H. URAL KAYALIK tarafından yapılan pHEMA-MMA taşıyıcı implant materyaline insülin yükleyerek karakterizasyon çalışmaları yapmış ve kontrollü salımında sisteminde salım profilini çıkartmıştır.[84]. 2015 yılında S.ÖCAL tarafından pHEMA-MMA yapısına hipertiroid ve hipotiroid tedavisinde kullanılan ilacın etken maddesi olan levotiroksin sodyum yüklenerek kontrollü salımı için bir model geliştirilmiştir[85]. P. ERDEM ve arkadaşları 2016 yılında pHEMA, pHEMA-MMA ve Ksantan gum'nın karakterizasyon tayini çalışmasını yapmışlardır.[86] Literatür çalışmaları da göstermektedir ki kontrollü ilaç salım sistemlerinde pHEMA-MMA yapısı pHEMA yapısından çok daha iyi sonuç vermektedir. Çalışmalar incelendiğinde bu bilim insanlarının biyomateryal yapısına PEG eklediği gözlenmiştir. Ancak tez çalışmamızda PEG yapıya eklendiğinde olumlu sonuç alınamamıştır. PEG ile PEO yapısının benzer özellik gösterdiği söylene de yükleme yapılan etken maddenin PEG ile etkileşime girdiği düşünülmüş ve biyomateryal yapısında bulunan PEG yerine PEO yapıya eklenerek çalışma devam ettirilmiştir. Çalışmamızda kullandığımız PEO'in yüksek hidrofilik özelliğine su molekülleri ile konfigürasyonu sonucu protein absorpsiyonuna karşı direnç gösterdiği ve polimerin yüzey geriliminde azalma olduğu görülmüştür.

Sentezlenen hidrojellerde şişme davranışı araştırıldı ve polimer/kopolimer ile kopolimer/ilaç etkileşimlerini azalttığı bulundu. pHEMA ve p(HEMA-MMA)'nın sırasıyla 17 saatte suyu yapısına geçirerek dengeye ulaştığı gözlemlendi. p(HEMA-MMA) hidrojelinin fizyolojik fosfat tamponu içerisinde denge su içeriğinin, pHEMA ile kıyaslandığında düşük olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçların, önceden yapılan çalışmalar ile uyumlu olduğu gözlemlenmiştir[84-86].

Vinkristin sülfat salım mekanizmasının aydınlatılması amacı ile farklı salım kinetik modelleri deneysel verilere uygulandı ve salım kinetik modelini en iyi tanımlayabilecek model araştırıldı.

Vinkristin sülfat etken maddesinin kontrollü salınımında kullanılmak üzere hazırlanan biyouyumlu pHEMA ve p(HEMA-MMA) hidrojelleri için sırası ile 0.66-0.73 ve 0.6-0.81 arasında hesaplanan n parametre değerleri salım sisteminin kinetiğinin Fick olmayan taşınım mekanizması ile ifade edilebileceğini ve vinkristin sülfat salım hızının zamana bağlı olduğunu gösterdi. pHEMA ve p(HEMA-MMA) biyouyumlu hidrojellerden salınan vinkristin sülfat salım profilinin sıfırıncı-derece kinetik ve Higuchi modeli ile uygunluğu araştırıldı ve hesaplanan model parametreleri incelendiğinde sonuçların her iki modelle uyumu gösterildi. Farklı hidrojeller kullanılarak oluşturulan kontrollü salım sisteminde ise salım hızının yüklenen ilaç miktarına bağlı olduğu gözlemlenmiştir[87].

pHEMA ve p(HEMA-MMA) hidrojellerine vinkristin sülfat yüklenmesi sonucunda yapılan salım periyodu çalışmalarıyla; vinkristin sülfat salım periyodunun amaçlandığı gibi yaklaşık üç hafta gibi uzun bir süre gerçekleştiği belirlendi.

Çağımızda polimerik salım sistemleri gerçekleştirilirken, ucuz olması ve kolaylıkla kullanılabilir olması hedeflenmektedir. Bu doğrultuda geliştirdiğimiz ağ yapılı taşıyıcı implantın, düşük biyouyumluluk yaratan kan proteinlerine ve hücrelerine karşı olan yüksek adhezyon olumsuzluğunu giderme özelliğine sahip olması, bu alanda başarı ile kullanılabileceğini göstermiştir. Ayrıca, hazırlanan hidrojel

yapısında MMA oranının ayarlanabilir olması ve kontrollü ilaç salımının hedeflenen sürede gerçekleştirilebilir olması sunduğu bir avantajdır.

Sonuç olarak; vinkristin sülfat ile oluşturulan biyomateryalin uyumu gerçekleşmiş ve kontrollü ilaç salım sisteminde salım profili başarıyla ortaya konmuştur. İleride yapılacak olan hayvan deneylerinin ilk basamağı başarıyla gerçekleştirilmiştir. Hayvan deneyleri sayesinde de insan üzerinde tamamen sağlıklı bir şekilde kullanılabilir düşüncesindeyiz. Bu taşıyıcı implant sayesinde özellikle konu olarak aldığımız lösemi hastalarının tedavisinde uygulanan bu etken maddenin yan etkileri ortadan kaldırılmış ve hastanın tedavi sürecine uyumu kolaylaştırılmış olacaktır. İstenilen şekilde dozaj ayarı yapılabilecek ve vücudun diğer yapıları etkilenmeden hastalığın bulunduğu merkezler direk etkilenecek vakada daha kolay tedavi süreci gerçekleşebilecek düşüncesindeyiz.

## KAYNAKLAR

- [1] Gürsoy, A., Pişkin, E., Dortunç, B., Peppas N.A., Kontrollu İlaç Serbestleştirilen Sistemler, Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, İstanbul No: 469-5, 1989,.
- [2] Bergbauer, M., Eggert, Kraepelin, C., Degredation of chlorina tedlignin compounds in a bleach plante fluent by the white-rot fungus *T. versicolor*, Appl. Microbiol. Biotechnol., 35, 105-109,1991.
- [3] Dev, Binulal, A., Anitha, N.S., Nair, A., Furuike, S.V., Tamura, T., Jayakumar, H., Preparation of poly(lacticacid)/chitosan nanoparticles for anti-HIV drug delivery applications, Carbohydrate Polymers, 80, 833-838, 2010.
- [4] Chai, Zhang, S., Yang, J., Yuan, T., Cheng, J., The more sponsive micro geldecorated with silica nanoparticles in shell: biomimeticsyn the sisand drug release application, Colloidsand Surfaces A: Physico chemicaland Engineering Aspects, 356, 32-39, 2010.
- [5] Torchilin,Lukyanov,V.P.,Gao,A.N.,Papahadjopoulos-Sterberg, B.,Immunomicelles: targeted pharma ceutical carriers forpoorly soluble drugs, Proceedings of the National Academy of Sciences, 100, 6039-6044, 2003.
- [6] Anonim, Kontrollü ilaç salımı., <http://www.gençbilim.com/> Erişim Tarihi:10.03.2016
- [7] Tan, Wang, G., Li, Y., Shujiang, Y., Zhang, Synthesisand Characterization of Injectable Photocros slinking Poly (ethyleneglycol). Diacrylate based Hydrogels Polymer Bulletin, 61:91, 8, 2008.

- [8] Bayramoğlu, G., Yılmaz, M., and Arıca, M.Y., Evaluation of lysozy mead sorptive behaviour of pHEMA based affinity membran esrelated to the surface energy and it's components to be used in chroma to graphic fields, Colloidand Surface A., 243.11, 2004.
- [9] Peppas,Bures,N.A.,Leobandung, P.,Ichikawa,W.,Hydrogels in pharmaceutical formulations , Eur. J. Pharm. Biopharm., 50, 27-46, 2000.
- [10] İ. Akçakaya, İyonik poli(N,N dimetilakrilamid-ko-akrilamid) hidrojellerinin sentezi ve şişme davranışları, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 3:5, 13-17, 2005.
- [11] Gümüşderelioğlu, M., Yeni Ufuklar: Biyomalzemeler, Bilim ve Teknik Dergisi, Özel ek. Ankara, 2002.
- [12] Göller, G., Biyomalzemeler ders notları, İstanbul, 2005.
- [13] Sevencan, A., Seber S., Polimerler. TOTBİD Dergisi,10: (2), 96–102, 2011.
- [14] Gürsoy, A., Farmasötik Teknoloji: Temel Konular ve Dozaj Şekilleri. İstanbul: Piksel Bilişim Matbaacılık Reklamcılık ve Filimcilik Hizmetleri Ltd. Şti., 2004.
- [15] Chien, Y.W., Novel Drug Delivery Systems: Fundamentals, Developmental Concepts, Biomedical Assessments. New York: Marcel DekkerInc, 1982.
- [16] Gürsoy, A., Kontrollü Salım Sistemleri. İstanbul: Elma Bilgisayar Basım ve Ambalaj San Tic Ltd Şti, 2002.
- [17] Middleton, J.C., Tipton, A.J., Synthetic bio degradable polymers as orthopedic devices, Biomaterials, 21, 2335-2346, 2000.



- [18] Armani, D.K., Liu, C., Microfabrication technology for polycaprolactone, a bio degradable polymer, *Journal of Micromech and Microeng.*, 10, 80-84, 2000.
- [19] Pillai, O., Panchagnula, R., Polymers in drug delivery, *Current Opinion in Chemical Biology*, 5, 447-451, 2001.
- [20] Fung, L.K., Saltzman, W.M., Polymeric implants for cancer chemotherapy, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 26, 209-230, 1997.
- [21] Gürsoy, A., *Farmasötik Teknoloji: Temel Konular ve Dozaj Şekilleri*. İstanbul: Pikel Bilişim Matbaacılık Reklamcılık ve Filmcilik Hizmetleri Ltd. Şti., 2004.
- [22] Saçak, Mehmet, *Polimer Kimyası*, Ankara Üniversitesi, Gazi Kitabevi, 2002.
- [23] Hickel, R., Dasch, W., Janda, R. et al.: New Direct Restorative Materials. *International Dental Journal*, 48, 3-16, 1998.
- [24] Dayangaç, B., *Kompozit Rezın Restorasyonlar*, Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 1:20, 74-84, 2000.
- [25] Craig, Robert, G., *Direct esthetic Restorative Materials Restorative Dental Materials*, 244-267, 2000.
- [26] Hickel, R., Dasch, W., Janda, R. et al.: New Direct Restorative Materials. *International Dental Journal*, 48, 3-16, 1998.
- [27] Jackson, Ronald, D., Morgan, M., The New Posterior Resins and a Simplified Placement technique. *JADA*, 131, 375-383, 2000.
- [28] Görgeç, M., Öztürk, İ., Bombacı, H., *Ortopedi ve travmatoloji de biyomateryaller*, TOTDER 2005.

- [29] Gupta, R, Caiozzo, V, Cook, SD, Barrack ,R.L and Skinner HB.,Basic science in orthopedicsurgery in Current Diagnosisand Treatment in Orthopedicsed HB Skinner 3rd ed, McGraw Hill, 2003.
- [30] Havitcioglu, H., İmplantlar. Kas iskelet sistemi biyomekaniği. Akçalı, İ.D., Ün MGK, eds. Ortopedia ve Mactimarum. Adana, 391–432, 2009.
- [31] Bulut, M., Karakurt, L., Seramikler. TOTBİD Dergisi,10:2, 87–95, 2011.
- [32] Laurencin, C.T., Nair, L.S., Nanotechnologyand Tissue Engineering: The Scaffold, CRC Press, 359, 2008.
- [33] Hubbel, J.A., Chemical Modification of Polymer Surfacesto Improve Biocompatibility, TRIP, 2:1, 20-25, 1994.
- [34] Ikada, Y., Surface Modification of Polymersfor Medical Applications, Biomaterials ,15:10, 725-736, 1994.
- [35] Anderson ,J.M., Invivo Biocompatibility of Implantable Delivery Systemsand Biomaterials Eur. J. Pharm. Biopharm., 40:1, 1-8, 1994.
- [36] Yianni, J.P., Making PVC More Biocompatible, Medical Devices Technology, 20-29, 1995.
- [37] Ashar,B.V., Characterization and Testing of Biomaterials and Medical Devices, MD&DI s.57-63, 1987
- [38] Gorves, M.J., Pharmaceutical Biotechnology. New York: Taylor & Francis LLC Group, CRC Press, 2006.
- [39] Şahin, N.O., Teke, B. Farmasötik Biyoteknoloji ders notları, Mersin: Fon Matbaacılık, 2008.

- [40] Gürsoy, A.Z., Kontrollü salım sistemleri , Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları , İstanbul , 21-75, 2002.
- [41] Bogdansky, S., Natural polymers as drug delivery system, in Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems: M. Chasinand R. Langer, (eds.), Drugsand the Pharmaceutical Sciences, Vol. 45, Marcel Dekker, New York. 1990.
- [42] İ. Özcan, Kemiğe Hedeflemek İçin Sentezlenen Biyolojik Parçalanabilen Polimerler Kullanılarak Hazırlanan Nanopartiküler İlaç Tasıyıcı Sistemlerin Tasarımı Ve In Vitro – In Vivo Değerlendirilmesi, Doktora Tezi, Ege Üniversitesi, 2008.
- [43] Y.Çırpanlı, Kamptotesin İçeren Polimerik Ve Oligosakkarit Bazlı Nanopartiküler Formülasyonların Geliştirilmesi Ve İn Vitro-İn Vivo Değerlendirilmesi, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi, 2009.
- [44] Şengel-Türk, C.T., Haşçelik,C., and Gönül, N., Nanoparticulate Drug Delivery Systems For Targeting The Drugs To The Brain, Journal of Neurological Sciences, 24, 254-263, 2007.
- [45] Gürsoy, A. Z., 2004. Farmasötik Teknoloji, Temel Konular ve Dozaj Şekilleri, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayınları, İstanbul.
- [46] Brazel, C.S., Peppas, N.A., Modeling of drug release from swellable polymers. Eur JPharm Biopharm, 49:1:47-58, 2000.
- [47] H.İ. Özgündüz, Akrilik asit-Akrilamid-Poli(Vinil Alkol) içeren yarı-ıpn tipi hidrojellerin şişme özellikleri ve lipaz salım davranışları, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2006.
- [48] Devine,D.M. and Higginbotham, C.L., Thesynthesis of a physically crosslinked NVP based hydrogel, Polymer, 44: 26, 7851-7860, 2003.

- [49] Taşdelen, B., Kayaman, N., Güven, O., Baysal, B.M., Anticancer drug release poli (N-isopropylacrylamide/itaconicacid) copolymerichy drogels, Radiat. Phys. Chem., 73, 340-345, 2005.
- [50] Karadağ, E., Saraydin, D., Çetinkaya, S., Güven, O., Invitro swelling studies and preliminary biocompatibility evaluation of acrylamide-based hydrogels , Biomaterials, 17, 67-70, 1996.
- [51] Hoffman, A.S., Hydrogels for bio medical applications, Adv. Drug Deliver. Rev., 54, 3-12, 2002.
- [52] A. Arı, Sıcaklık ve pH duyarlı poli (vinil eter) hidrojellerinin sentezi ve biyolojik karakterizasyonu, Yüksek Mühendislik Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 19-22, 1998.
- [53] Gümüşderelioğlu, M., Kesgin D., Akıllı polimerler , Bilim ve Teknik, 52- 55, 2001.
- [54] Wu, S.X., Hoffman, S.A. and Yager, P., Synthesis and characterization of thermally reversible macroporous poly (N-isopropylacrylamide) hydrogels, J. Polym. Sci. Pol. Chem., 30, 2121-2129, 1992.
- [55] Qui, Y., Park, K., Environment-sensitive hydrogels for drug delivery, Adv. Drug Deliver. Rev., 53, 321, 2001.
- [56] Roseman ,T.J., Carderelli, N.F., Monolithic polymer devices , Control Release Tech., 11, 46-49, 2001.
- [57] Ohara, N., Sakai N., Water-solvent polymergels as controlled release agro chemical carriers , Chemical Abstract, 103, 801,1985.

- [58] Shibana, T., Ho K., Toyama, S., Highlywater-absorbing polymer , Chemical Abstract, 106, 11, 1987.
- [59] Chmelir, M., Dahmen, K., Hoffman,G., Werner, G., Absorbents for bloodand serous body fluids , Chemical Abstract, 98, 391, 1983.
- [60] Brannon-Peppas, L., Polymers in controlled drug delivery. Medical Plasticsand Biomaterials, 34, 1997.
- [61] Çapan, Y., Sürekli salım sağlayan tabletlerin özellikleri ve değerlendirilmesi. Fabad Farm Bil Der, 18, 27-39, 1993.
- [62] Mahkam, M., Allahverdi, poor M. Controlled release of biomolecules from pH-sensitive network polymer sprepared by radiation polymerization. J Drug Target, 12: (3), 151-6, 2004.
- [63] Naraharisetti, P.K., Lew, M.D, Fu, Y.C., Lee, D.J., Wang, C.H., Gentamicin-loaded discsand microspheresand their modifications: characterization and in vitrorelease. J Control Release, 102: (2), 345-59, 2005.
- [64] Anonim,<http://kanser.gov.tr/kanser/kanser-nedir/4-kanser-nedir.html> Erişim Tarihi:15.03.2016
- [65] Anonim, <https://kanser tedavi yontemleri. word press.com/2011/08/11/hello-world/> Erişim Tarihi:15.03.2016
- [66] Aydiner, A. [http://www. com/hastalar\\_kanser\\_nedir\\_02.htm](http://www. com/hastalar_kanser_nedir_02.htm) Eriim Tarihi:15.03.2016
- [67] Anonim, <http://www.kocakfarma.com/tr/prospektus.aspx?id=210> Erişim Tarihi: 11.03.2016
- [68] Anonim,<http://www.ilacprospektusu.com/ilac/134/vincristine-sulfat-dbl-2-mg-1-flakon> Erişim Tarihi: 11.03.2016

- [69] Poplack, D.G., Morgolin,. Management of commoncancers of childhood. In: Poplack D.C., editors. Principlesand Practice of Pediatric Oncology I. Philedelphia: Saunders,409-504, 1997.
- [70] Lanzkowsy,P., Editors., Leukemias., San Diego: Academicpres,359-411,1999.
- [71] Niemeyer, C.M., Sallan, S.E., Acutelymphoblastik leukemiam: Oski F.A., Nayhan D.G editors. Hematology of Infancyand Childhood II. Philedelphia; Saunders,1249-1353, 1993.
- [72] Uzunoğlu,E.<http://www.doktoramcam.com/Makale/Detay/losemi-kan-kanseri/841> Erişim Tarihi:11.03.2016
- [73] Greaves, M.F., Colman, S.M., Beard, MEJ., et al. Geographical distribution of acutelym phoblastic leukemiasub types: second report of the Collaborative Group Study. Leukaemia; 7: 27,34,1993.
- [74] Blanco, R., Arai, A., Grinberg, N., Yarmush, D.M., Karger, B.L., Role of association on protein adsorptioniso therms.  $\beta$ -lactoglobulin a adsorbed on a weakly hydrophobic surface, Journal of chromatography. 482, 1,1989.
- [75] Arıca, M.Y., Bayramoğlu, G. , Arıca, B., Yalçın, K., Itoand, Y. Yagci Design of a novelhy drogel membrane for various biomedical applications based on poly(hydroxyethylmethacrylate/vinylbenzyl-poly(etheyleneoxide)): propertiesand its drug release characteristics, Macromolecular Bioscience 5 :10, 983,2005.
- [76] M. Yılmaz, Polihidroksi Etilmetakrilat Kökenli Yapay Damarların Hazırlanması Ve Biyo-Uyumluluk Özelliklerinin Arttırılması Ve Karakterizasyonu, Kırıkkale Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2006.
- [77] Peppas, N.A., Hydrogels in medicine and pharmacy. 180, 1,1986.

- [78] Peppas, N.A., Huang, Y., Torres-Lugo, M., Ward, J.H., Zhang, J., Physicochemical, foundations and structural design of hydrogels in medicine and biology, *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2, 9, 2000.
- [79] Siepmann, J., Peppas, N.A., Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methyl cellulose (hpmc), *Adv. Drug Deliv. Rev.* 48, 139, 2001.
- [80] Ritger, P.L., Peppas, N.A., A simple equation for description of solute release II Fickian and anomalous release from swellable devices. *J. Controlled Release.*; 5, 37, 1987.
- [81] Korsmeyer, R.W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P., Peppas, N.A., Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *Int. J. Pharm.*; 15, 25, 1983.
- [82]. Todd, C.H., Management of thyroid disorders in primary care: challenges and controversies. *Postgrad Med J*; 85: 655, 2009.
- [83] Tao, S.L. & Desai, T.A. Microfabricated drug delivery systems: from particles to pores. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 55, 315-328.
- [84] H. Ural Kayalık, İnsulinin Kontrollü Salınımında Biyouyumlu Taşıyıcı implantın Hazırlanması ve uygulanması, yüksek Lisans Tezi, Biyoloji, Kırıkkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, , Kırıkkale 2007.
- [85] S. Öcal, Levotiroksin Sodyum'un Kontrollü Salımında Kullanılmak Üzere Biyouyumlu taşıyıcı İmplantın Hazırlanması ve Uygulanması, Yüksek Lisans Tezi, Biyoloji, Kırıkkale Üniversitesi, Temmuz, Kırıkkale 2015.

- [86] Erdem P., Ural Kayalık H., Çetin S. The determination of characterization of biocompatible carrier implant materials to be used in controlled drug release system;Int. J. Bio. Pharm. Res. 7(2): 94-98,2016
- [87] F. Yolcu, Biyoaktif Molekülün Kontrollü Salımında Kullanılmak Üzere Biyouyumlu Taşıyıcı İmplantların Sentezlenmesi Ve Kontrollü Salım Mekanizmasının Belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Kimya, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Aralık, Ankara 2009.

