

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

KLİNDAMİSİN FOSFATIN KONTROLLÜ SALIMINDA KULLANILMAK
ÜZERE BİYOUYUMLU TAŞIYICI İMPLANTIN HAZIRLANMASI

EMEL ÇINAR ERDEM

HAZİRAN 2016

Biyoloji Anabilim Dalında EMEL ÇINAR ERDEM tarafından hazırlanan KLİNDAMİSİN FOSFATIN 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

KLİNDAMİSİN FOSFATIN KONTROLLÜ SALIMINDA KULLANILMAK ÜZERE BİYOUYUMLU TAŞIYICI İMPLANTIN HAZIRLANMASI

ERDEM, Emel Çınar

Kırıkkale Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Sema ÇETİN

Haziran 2016, 77 sayfa

Bu çalışmada; çeşitli enfeksiyon durumlarında kullanılan antibiyotiklerden Klindan'ın etken maddesi olan Klindamisin fosfatın, kontrollü salımını sağlayacak bir sistem geliştirilmesi amaçlanmıştır. Enjeksiyon ve oral yol ile ilaç alımı, bilinen klasik yöntemlerdendir. Sık ve tekrarlanan doz gerektirmeleri, etkin madde konsantrasyonunun etkili düzeyin altına düşmesi veya toksik düzeyin üstüne çıkması gibi istenmeyen durumlara yol açabilmeleri gibi nedenlerle beklentilere cevap verememektedir. Gerek ilacın oral yol ile alımı, gerekse enjeksiyon yoluyla vücuda zerk edilmesi sırasında allerjik reaksiyonlar da ortaya çıkabilmektedir. Tedavinin yarım bırakılması sonucu atılan ilaçlarla oluşan maddi kayıplar ise olayın ekonomik boyutudur.

Artık günümüzde yeni ilaçların geliştirilmesinden ziyade, varolan ilaçların daha uygun şekilde vücuda ve hatta hedef bölgeye verilme şekli üzerinde çalışmalar yapılmaktadır ki kontrollü salım sistemleri buna en iyi örnektir.

Çalışmamızda ilaç salımında taşıyıcı implant olarak kullanılan yüksek biyouyumluluğa sahip bir jel olan p(HEMA) ve p(HEMA-MMA)'nın yapılarına PEG ve serum albümin eklenerek biyouyumlulukları artırılmıştır. Hazırlanan kopolimerlerin karakterizasyonu için FTIR, SEM, DSC, temas açısı değerlendirmeleri yapılmıştır. Yapmış olduğumuz analizlerle kontrollü ilaç salımında p(HEMA-

MMA)'nın, insan vücudu için p(HEMA)'dan daha uyumlu bir hidrojel olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Biyomateryal, pHEMA, Kontrollü Salım, Klindamisin fosfat, Enfeksiyon



ABSTRACT

PREPARATION OF BIOCOMPATIBLE CARRIER IMPLANT TO BE USED IN THE CONTROLLED RELEASE OF CLINDAMISIN PHOSPHATE

ERDEM, Emel Çınar

Kırıkkale University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Biology, MSc. Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Sema CETIN

June 2016, 77 Pages

In this study it is aimed to develop a system that will allow controlled release of Clindamycin phosphate which is active ingredients of Clindan antibiotic that are used in cases of various infections. Drug intake by injection and by oral route is one of the conventional known methods. Because of unintended consequences such as to require frequent and repeated doses, to fall below effective level of the active substance concentration or to lead toxic level cannot meet expectations. During taking drug both by oral and by injection into the body, allergic reactions may also occur. The financial losses occur with drugs that are thrown as a result of half left of treatment economically.

Today, the studies on delivered way the existing drugs in a more appropriate way to the body and even to the target region are carried out rather than the development of new drugs, controlled release system is the best example on this.

In our study, the biocompatibility of p(HEMA) and p(HEMA-MMA) that are high biocompatibility gel used as a carrier implant in drug release are increased by adding PEG and serum albumin to the structures. FTIR, SEM, DSC and contact angle reviewed for the characterization of the prepared copolymers.

It is concluded that p(HEMA-MMA) in the controlled drug release is more consistent hydrogel than p(HEMA) for human body with the analysis that we have done.

Key words: Biomaterial, pHEMA, Controlled release, Clindamycin phosphate,
Infection



TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans çalışmam süresince, aktarmış olduğu bilimsel bilgilerle, göstermiş olduğu ilgi, destek ve anlayışla bu çalışmanın tamamlanmasında büyük emeği bulunan değerli danışman hocam Sayın *Prof. Dr. Sema ÇETİN'e*. başladığım bu yolda çalışma sürecimi planlayan ortam hazırlayan ve desteğini esirgemeyen, pratik ve teorik bilgisini, her konuda tecrübelerini paylaşan ve yakın ilgi gösteren sevgili hocam Ufuk Üniversitesi *Öğr. Gör. Dr. Hesna URAL'a*, yüksek lisans yapmam konusunda her zaman yüreklendirici olan ve tez sürecinde desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ablam Pınar ÇAYIR'a, Aynı yolda yürüdüğüm değerli arkadaşlarım İrem AKIN'a, Deniz BOZBIYIK'a, Şule BALCI'ya ve Seda ÖCAL'a ve tüm eğitim ve özel yaşantım boyunca bana maddi ve manevi olarak hiçbir zaman desteğini esirgemeyen çok sevgili babam Celal ERDEM'e, annem Hafize ERDEM'e ve canım kardeşim Hazal ERDEM'e sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

Sayfa

ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
KISALTMALAR DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ	1
1.1. Biyomateryal.....	3
1.1.1. Biyomateryallerin Sınıflandırılması.....	3
1.1.1.1. Metaller.....	5
1.1.1.2. Seramikler.....	5
1.1.1.3. Kompozitler.....	5
1.1.1.4. Polimerler.....	5
1.1.1.4.1. Doğal Polimerler.....	6
1.1.1.4.2. Sentetik Polimerler.....	7
1.1.2. Polimer Kullanımının Avantajları.....	8
1.1.3. Polimer Kullanımının Dezavantajları.....	8
1.2. Biyomateryallerin Biyouyumlulukları.....	8
1.3. Kontrollü İlaç Salım Sistemleri.....	9
1.3.1. Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Sunduğu Avantajlar ve Dezavantajlar.....	11
1.3.2. Kontrollü İlaç Salımında Kullanılan Biyomateryaller.....	12
1.4. Hidrojeller.....	12
1.4.1. Hidrojellerin Sınıflandırılması.....	15
1.4.1.1. Polimerik Yapıya Göre Hidrojeller.....	15
1.4.1.2. Kaynağına Göre Hidrojeller.....	16
1.4.1.3. Konfigürasyona Göre Hidrojeller.....	16
1.4.1.4. Çapraz Bağlanma Şekline Göre Hidrojeller.....	16

1.4.1.5. Fiziksel Görünüme Göre Hidrojeller.....	17
1.4.1.6. Ağ Yapının Elektriksel Yüküne Göre Hidrojeller.....	17
1.4.1.7. Dış Ortam Koşullarına Göre Hidrojeller.....	18
1.5. Antibiyotiklere Genel Bakış	18
1.5.1. Klindan.....	21
1.5.2. Klindamisin Fosfatın Enfeksiyonlara Etkisi ve Vücuda Uygulanma..... Şekli.....	21
1.5.3. Klindamisin Fosfatın Vücuda Uygulanması ile Oluşabilecek Yan Etkileri.....	21
1.6. Enfeksiyon.....	22
1.6.1. Enfeksiyon Etkenleri.....	23
1.6.1.1. Bakteriler.....	23
1.6.1.2. Virüsler.....	23
1.6.1.3. Mantarlar.....	24
1.6.1.4. Parazitler.....	24
1.6.2. Enfeksiyon Hastalıkları Çeşitleri.....	25
1.6.2.1. Solunum Sistemi Enfeksiyonları	25
1.6.2.2. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları.....	26
1.6.2.3. Üriner Sistem Enfeksiyonları.....	26
1.6.2.4. Kemik ve Eklem Enfeksiyonları.....	27
1.6.2.5. İntraabdominal Enfeksiyonları.....	28
1.6.2.6. Zoonotik enfeksiyon hastalıkları.....	28
2. MATERYAL VE YÖNTEM	29
2.1. Kullanılan Kimyasallar Maddeler.....	29
2.2. Kullanılan Cihazlar.....	29
2.3. Biyomateryallerin Sentez Çalışması.....	30
2.4. Biyomateryalin Karakterizasyon Çalışmaları.....	30
2.4.1. SEM Analizi.....	30
2.4.2. Yoğunluk Tespiti.....	31
2.4.3. DSC Analizi.....	31
2.4.4. FTIR Spektrumu.....	31
2.4.5. Denge Şişme Davranışının Tespiti.....	31
2.5. Sentezlenen Hidrojelle Protein Adsorpsiyonu	32

2.6. Sentezlenen Hidrojellerin Kan İle Uyumu.....	32
2.7. Klindamisin Fosfat Yüklü Hidrojelle Kontrollü Salım Çalışmaları.....	33
2.8. Biyouyumlu Taşıyıcı İmplanttan Klindamisin Fosfatın Salım Mekanizması..	34
3. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	36
3.1. SEM Mikrografları.....	36
3.2. Hidrojin Denge Şişme Davranışı.....	38
3.3. Temas Açısı Ölçümleri.....	39
3.4. DSC Analizi Sonuçları.....	41
3.5. FTIR Spektrumu Sonuçları.....	42
3.6. Hidrojin Protein Adsorpsiyon Tayini Sonuçları ve Kan ile Uyumu.....	44
3.7. Klindamisin Fosfat Yüklü Hidrojellerle Kontrollü Salım Çalışmaları.....	45
4. TARTIŞMA SONUÇ.....	48
KAYNAKLAR.....	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>ŞEKİL</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. İlaç-Plazma konsantrasyonunun zamanla değişimi; (a) Standart dozaj şekli; (b) Kontrollü salım yapan dozaj şekli.....	10
1. 2. Hidrojel yapısı.....	13
1.3. IPN yapının şematik gösterimi	15
1.4. Hidrojel oluşumunun şematik gösterimi.....	17
1.5. Türkiye’de yıllara göre ilaç pazarındaki değişmeyi gösteren grafik.....	20
1.6. Tedavi gruplarına göre tutar ölçeğinde ilaç tüketiminin yıllara göre değişimi.....	20
1.7. Enfeksiyon zinciri.....	22
1.8. Bakterilerin Elektron Mikroskop Görüntüleri.....	23
1.9. Virüslerin elektron mikroskopisi.....	24
2.1. Klindan yüklü biyomateryalin sürekli sistem reaktörüne yerleşmesi.....	33
3.1. Kontrollü salım sisteminde kullanılan taşıyıcı implant pHEMA’nın SEM görüntüsü.....	37
3.2. Kontrollü salım sisteminde kullanılan taşıyıcı implant pHEMA-MMA’nın SEM görüntüsü.....	37
3.3. pHEMA hidrojelinin farklı pH’lardaki fosfat tamponunda şişme davranışı.....	38
3.4. pHEMA-MMA hidrojelinin farklı pH’lardaki fosfat tamponunda şişme davranışı.....	39
3.5. pHEMA(1) ve p(HEMA-MMA) (2) hidrojellerinin DSC grafiği.....	42
3.6. pHEMA-MMA hidrojelinin FTIR spektrumu.....	43
3.7. Klindamisin fosfat yüklü Poli (HEMA-MMA) hidrojelinin FTIR spektrumu...	44
3.8. Klindamisin fosfat yüklü hidrojeller.....	46
3.9. pHEMA-MMA hidrojelinden farklı konsantrasyonlarda Klindamisin fosfat salım profili.....	47
3.10. pHEMA-MMA hidrojelinden farklı konsantrasyonlarda Klindamisin fosfat yüzde salım profili.....	47

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>ÇİZELGE</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. İmplantasyon için kullanılan biyomateryallerin özellikleri, avantaj ve dezavantajları.....	4
1.2. Bazı polimerler üzerine implantasyonun etkisi.....	6
1.3. Hidrojel üretiminde kullanılan doğal ve sentetik polimerler.....	13
1.4. Hidrojellerin Uygulama Alanları ve Kullanılan Polimerler.....	14
1.5. Dünyada ve Türkiye’de satılan ilaç yüzdeleri.....	19
1.6. Stafilokokkus aureus osteomyelitindedetedi.....	27
3.1. Taşıyıcı implant için ölçülen yüzey temas açıları.....	40
3.2. Van Oss’a göre membranların serbest yüzey enerji parametreleri.....	41
3.3. pHEMA ve p(HEMA-MMA) yapısına adsorplanan serum protein miktarları.....	45

KISALTMALAR DİZİNİ

pHEMA	Poli hidroksietil metakrilat
pHEMA-MMA	Poli(hidroksietil- metimetakrilat)
MMA	Metilmetakrilat
PE	Polietilen
PEG	Poli (etilenglikol)
PEO	Poli(etilenoksit)
PMMA	Polimetilmetakrilat
APS	Amonyum persülfat
TEMED	N,N,N',N'-tetrametiletildiamin
PACA	Poli(alkilsiyanoakrilatlar)
PLA	Poli (laktik asit)
PGA	Poli (glikolik asit)
PDMS	Poli(dimetilsiloksan)
PEVA	Etilen-vinil asetat kopolimeri
PLGA	Poli (laktik –ko-glikolik asit)
PTFE	Politetrafloroetilen
PDMS	Polidimetilsiloksan
EGDMA	Etilenglikoldimetakrilat
DNA	Deoksiribonükleik asit
RNA	Ribonükleik asit
PP	Polipropilen
PVC	Polivinilklorür
HEMA	2-hidroksietilmetakrilat
PNIPAM	Poli (N-izopropilakrilamid)
PVME	Poli(vinilmetileter)
PLA	Poli (laktik asit)
PVA	Poli (vinilalkol)
BET	Brunauer-Emmett-Teller Yöntemi
FTIR	Fourier Transform Infrared Spectroscopy
DSC	Differential Scanning Calorimetry
SEM	Scanning Electron Microscopy

1.GİRİŞ

Günümüzde tedavi edici oranda ilaç düzeyinin sürekli korunması ve salımın belirli hücre tipi ya da dokuya hedeflenebilmesi amacıyla, hastada zararlı etkilerin ve gerek duyulan ilaç miktarının azaltılabilmesi gibi avantajları sebebiyle, biyomedikal alanda kontrollü ilaç salım sistemleri üzerine pek çok çalışma yürütülmektedir. Geleneksel tedavi yöntemlerinde, ilaç, hormon veya proteinin plazmada etkili dozda tutulabilmesi için ilgili maddenin sıklıkla alınması gerekmektedir. Kontrollü salım sistemlerinde ise istenilen dozda ilacın plazma içerisinde derşimi arzu edilen süre kadar sabit kalması sağlanmaktadır ve bu yolla, sürekli ilaç, hormon ve protein alma gereksinimi ortadan kalkmaktadır. Malzeme biliminde canlı dokuyla veya fizyolojik sıvılarla temas ettiğinde çevresiyle uyum sağlayacak, doğal ya da sentetik malzeme olmak üzere iki çeşit biyomateryalin bu yönde geliştirilmesi önem kazanmıştır. Bir polimere ya da lipide bağlandığında ya da kapsül şekline getirildiğinde, ilacın güvenliği ve istenilen etkinliği sağlayabilme yeteneği, büyük oranda arttırılabilmektedir [1,2].

Kontrollü ilaç salım sistemlerinde; yüksek su içerikleri, doğal dokulara benzeyen lastiksi özellikleri ve vücut sıvılarına karşı az ya da çok geçirgen olmalarından dolayı hidrojeller kullanılır. Bilimsel ve teknolojik açıdan önemi gittikçe artan hidrojeller, yapılarında çok fazla miktarda su tutabilmeleri, üç boyutlu hidrofilik ağ yapıları, yumuşak ve esnek fiziksel yapıları ile canlı dokulara büyük ölçüde benzemektedirler.

Kontrollü salım çalışmalarında kullanılan hidrojellerden sentetik polimer olan polihidroksietilmetakrilat p(HEMA) dayanıklı, kimyasal ve biyolojik parçalanmalara dirençli, antibakteriyel ve biyolojik uyumu yüksek olan, çok sayıda kanla doğrudan temas eden yumuşak doku protezlerinde kullanılan bir biyomateryaldir. Polimetilmetakrilat p(MMA) ise biyoyumlu sentetik polimer olmasından dolayı, biyomedikal ve biyoteknolojik alanda çok sayıda uygulamada kullanılmaktadır. P(HEMA) ve p(MMA) monomerlerinden sentezlenen polimerin, yüzey özellikleri, gözenekliliği ve hidrofilite derecesi farklılık göstereceğinden pek çok kullanım alanı bulunmaktadır.

Ayrıca, akrilik ve metakrilik polimerler yapay damar, kontakt lens, ilaç salınım sistemleri gibi uygulama alanlarına sahiptirler. Bu tür materyallerin uzun süreli biyouyumluluğu ve fonksiyonelliği, canlı dokulardaki in vivo etkileşimleri ile kontrol edilmektedir. Bu materyaller mekanik olarak güçlü olmalarından dolayı, enzim immobilizasyonu ve protein saflaştırılmasında da yaygın olarak kullanılmaktadırlar [3].

Kontrollü salım sistemleri, etkin bir maddenin bir sistem içerisinde istenilen sürede, belirlenmiş bir hızla ve gereken miktarda salımını sağlayacak şekilde tasarlanmış olup, ilaç tedavisinin istenilen bölgede, organda ve hatta hücrede yapılmasının hedeflendiği ve çalışıldığı sistem olarak görülmektedir [4].

Karakterizasyon çalışmaları sonrasında, hazırlayacağımız polimerik implant sistem ile Klindamisin fosfat etken maddesinin salımı ve etken madde yükleme kapasitesinin salım oranına etkisinin sürekli salım sistemi kullanılarak incelenmesi ve salım kinetikleri ile çalışmaların tamamlanması planlanmaktadır. Çalışmamız kapsamında, biyomedikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılan 2-hidroksietilmetakrilat (HEMA) monomeri ve metil metakrilat (MMA) monomerinin olumlu özellikleri bir araya getirilerek sentezlenen kompozit materyal ile yüzey özelliklerinin iyileştirilmesi düşünülmüştür. Bu yolla, biyomedikal ve biyoteknolojik alanda kontrollü salımda kullanılmak üzere Klindamisin fosfat yüklü biyouyumlu bir polimerik taşıyıcı sisteminin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda, HEMA monomeri ve/veya MMA UV-ışığı fotopolimerizasyonu yöntemi ile kopolimerizasyonu gerçekleştirildi.

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 biyouyumluluk testleri gibi cihaz ve yöntemler kullanılarak karakterize edilmiş, kopolimerin biyouyumluluk özellikleri incelenmiştir. . Biyouyumluluğunu ve ilaç salım sisteminde hedeflenen etkin dozlamayı gerçekleştirebilmek amacı ile farklı miktarlarda insan serum albumini ve polietilen glikol (PEG) yapıya eklenerek karakterizasyonu gerçekleştirildi. P(HEMA) ve p(HEMA-MMA) yapılarının kan uyumluluğu, plazma proteinleri adsorpsiyonu

incelenerek belirlenmiştir. Hazırlanan polimerik taşıyıcı destek materyaline farklı oranlarda yüklenen Klindamisin fosfat salım çalışmaları gerçekleştirildi ve salım profilleri belirlendi.

1.1.Biyomateryal

Yaşayan sisteme implante edilmek üzere, organ ve dokuların işlevlerini kısmen veya tamamen üstlenmek için tasarlanmış olup, ilaç harici olan doğal ya da yapay bir veya birden fazla maddenin karışmasından oluşan materyallere, biyomateryal denir [5].

Biyomateryallerin biyolojik yönden uyumlu olması, toksik olmaması, kimyasal açıdan stabil olması, yeterli mekanik kuvvete sahip olması, yaşama uyum gösterebilmesi, uygun ağırlık ve dansitede olması, büyük miktarlarda işlenebilme ve fabrikasyon kolaylığı göstermesi ve ekonomik olması istenilen özellikler arasındadır. Ayrıca biyomateryallerin; fiziksel, kimyasal, mekanik, termal özelliklerinin bilinmesi ve doku ile allerjik, toksik, karsinojenik reaksiyon vermemesi de gerekmektedir.

1.1.1. Biyomateryallerin Sınıflandırılması

Günümüzde, yaşlanan toplumun yaşam kalitesinin korunmasını sağlamak için milyonlarca protez ve implanta ihtiyaç duyulmaktadır. Modern tıbbın ilerlemesi ortalama yaşam süresini arttırmış, meydana gelen teknolojik gelişmeler ise yaşam kalitesinin artması ile ilgili gereksinimleri beraberinde getirmiştir. Bu nedenle son 30 yılda malzeme bilimi, çok sayıda biyomateryal üretmiştir [6,7].

Biyomateryaller, kendi aralarında Metaller, Seramikler, Kompozitler ve Polimerler olarak sınıflandırılırlar [8]. Biyomateryallerin grupları, avantaj ve dezavantajları örneklenerek Çizelge 1.1'de verilmiştir.

Çizelge 1.1. İmplantasyon için kullanılan biyomateryallerin özellikleri, avantaj ve dezavantajları [8]

Biyomateryaller	Avantajları	Dezavantajları	Örnekler
METALLER 316,316L,S,S Vitalyum Titanyum Alaşımları	Gerilme dirençleri yüksektir. Kullanımda dayanıklıdırlar.	Biyouyumlulukları düşüktür. Dansiteleri yüksektir ve canlı ortamda korozyona uğramaktadırlar.	Ortopedik birleştiriciler (tabaka, çivi vb.), diş İmplantları
SERAMİKLER Alüminyum Oksidler Kalsiyum Aluminatlar Titanyum Oksidler Karbonlar	İnerttirler. Biyouyumlulukları İyidir. Korozyona ve fazla sıkıştırmaya dayanıklıdırlar.	Mekanik güvenleri düşük Tür. Esneme özellikleri olmadığından ve yüksek dansiteli olduklarından fabrikasyon zorlukları vardır.	Kalça protezleri. dişler, derialtı sistemleri
KOMPOZİTLER Seramik kaplı metal Karbon kaplı metal	Biyouyumlulukları iyidir. İnerttirler. Korozyona dayanıklı ve gerilme dirençleri yüksektir.	Materyal fabrikasyonu Zordur.	Kalp kapakçıkları, diz kapağı implantları
POLİMERLER Silastik kauçuğu Teflon Dacron Nylon	Esnektirler. Fabrikasyonları kolaydır, düşük dansitelidirler.	Mekanik güçleri düşüktür ve zamanla parçalanırlar.	Cerrahi iplikler, arterven damarları, tendonlar, burun, kulak elmacık kemiği

1.1.1.1. Metaller

Metallerin stabilitesi yüksektir ve sterilizasyonu kolaydır, fakat biyolojik ortamda paslanabilmektedirler. Metallerin biyomalzeme şeklinde ilk olarak insan vücuduna uygulanması “Sherman-Vanadyum Çeliği” ile olmuştur. Biyomalzeme üretiminde kullanılan demir, bakır, krom, kobalt, nikel, titanyum, tantal, molibden ve vanadyum gibi çok sayıda metal, az miktarda kullanılmak koşuluyla canlı vücuduyla uyum gösterirler. Vücut içerisinde fazla miktarda bulunduğu zararlı olan bu metaller, metabolik faaliyetler sırasında da oluşabilirler.

1.1.1.2. Seramikler

Seramiklerin, biyoyumluluğu metallerden daha yüksektir, fakat işlenmeleri ve şekillendirilmeleri zordur.

1.1.1.3. Kompozitler

Materyallerin fiziksel karışımı anlamına gelmektedir ve malzeme gruplarına alternatif olarak kompozit malzemeler geliştirilmiştir. Kompozitlerin biyoyumlulukları yüksektir.

1.1.1.4. Polimerler

Biyomateryaller içinde en yaygın kullanım alanına sahip olan materyaller polimerlerdir. Polimerler; C, N, O, Si gibi çok sayıda aynı veya farklı atomik grubun kimyasal bağlarla, düzenli bir biçimde bağlanarak oluşturduğu uzun zincirli yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerdir [9]. Vücudumuzun büyük çoğunluğunun su olması ve dokuların esnekliği nedeniyle diğer biyomateryallerle kıyaslandığında biyomalzeme olarak polimerler tercih edilmektedir. Bazı polimerlerin üzerine implantasyonun etkisi Çizelge 1.2’de verilmiştir.

Çizelge 1.2. Bazı polimerler üzerine implantasyonun etkisi [10]

POLİMER	ETKİ
Polietilen	Düşük dansiteli tipi; lipid absorblar, gerilme kuvvetini kaybeder. Yüksek dansiteli tipi; inerttir, bozulmaz.
Polipropilen	Genellikle bozulmaz
Polivinilklorür	Doku reaksiyonu verir, plastizerler ayrılabilir, kolay kırılgaştır
Poliester	Hidrolize hassastır, gerilme kuvvetini kaybeder
Poliamid (Nylon)	Su absorblar, dokuyu irrite eder
Silikon kauçuk	Doku reaksiyonu yoktur, bozulma çok azdır
Politetrafloroetilen	Katı hali inerttir, kırık bir parça irritasyon yapabilir
Polimetilmetakrilat	Katı formunda çatlaklık oluşur, aşınabilir, sıcak sterilizasyonla gerilme kuvvetini kaybeder

Polimerler kendi aralarında doğal polimerler ve sentetik polimerler olarak iki sınıfa ayrılırlar.

1.1.1.4.1. Doğal Polimerler

Biyomalzeme alanının vazgeçilmezi olan doğal polimerlere örnek olarak nişasta, selüloz, doğal kauçuk ve DNA verilebilir. Biyolojik ortamdaki makromoleküllerin benzeri veya aynısı olduklarından, canlı vücuduyla temas ettiklerinde toksik özellik ve iltihaplanma gibi istenmeyen reaksiyonlar vermezler. Enzim varlığında yapılarının bozulması, geçici uygulamalarda kullanılan biyomalzemeler açısından avantaj sağlamaktadır. Ancak bunun yanında yüksek sıcaklıklarda bozulmaları ve bu nedenle şekillendirilmelerinde güçlük çekilmesi ve immünojenik olmaları kaynaklarına bağlı olarak bileşimlerinin değişmesi, organizmaların karmaşık yapılarından dolayı üretim

maliyetlerinin yüksek oluşu ve yeterince büyük ölçeklerde üretilmemeleride önemli dezavantajlarıdır. Doğal polimerler; sahip oldukları işlevsel özellikler nedeniyle değişik kullanım alanlarına sahiptirler. Jel yapıcı, bağlayıcı, kalınlaştırıcı, dağıtma ajanı, kayganlaştırıcı, yapıştırıcı ve biyomalzeme olarak kullanılabilirler.

1.1.1.4.2. Sentetik Polimerler

Sentetik polimerlerin en önemli özelliği, belirlenen özelliklere uygun sentezlenebilme ve yüksek saflıkta, kolay ve ucuz üretilmeleridir. Sentetik Polimerlere Polietilen (PE), Metakrilikasit (MAA), polimetilmetakrilat p(MMA), Polihidroksietil metakrilat p(HEMA), Etilenglikoldimetakrilat (EGDMA), Polipropilen (PP), Politetrafloroetilen (PTFE), Polivinilklorür (PVC) ve Polidimetilsiloksan (PDMS) örnek verilebilir.

p(MMA), ışık geçirgenliği, sertliği ve kararlılığı sayesinde göz içi lensler ve sert kontakt lenslerde yaygın olarak kullanılmaktadır. p(HEMA)'nın az miktarda (EGDMA) ile çapraz bağlanmasıyla da yumuşak kontakt lenslerin hazırlanması mümkündür. PTFE; hem sıcaklık, hem de kimyasal açıdan çok kararlı olduğundan işlenmesi zor, hidrofobik ve kaygan bir polimerdir. PVC tıbbi uygulamalarda kan nakli, diyaliz ve beslenme amaçlı kullanılır. Sert ve kırılğan bir malzeme olmasına karşın, plastikleştirici ilavesiyle yumuşak ve esnek hale getirilebilir. PDMS ise, karbon ana zinciri yerine silisyum-oksijen ana zincirine sahiptir. Diğer kauçuklara nazaran sıcaklığa daha az bağımlıdır, drenaj borularında ve kateterlerde, bazı damar protezlerinde ve yüksek oksijen geçirgenliği sayesinde membran oksijenatörlerinde, mükemmel esneklik ve kararlılığından dolayı da parmak eklemleri, kan damarları, kalp kapakçıkları, göğüs implantları, dış kulak, çene ve burun implantları gibi çok sayıda protezde kullanılır [11].

1.1.2. Polimer Kullanımının Avantajları

Kullanıma uygun olarak değişik formlarda kolaylıkla hazırlanabilirler. Metallerle karşılaştırıldığında, vücut içinde paslanmazlar ancak parçalanabilirler. Doğal dokulara çok büyük benzerlik gösterdiklerinden dolayı, heparin gibi maddelerle bağlanabilmeleri mümkündür. Dansiteleri de doğal dokularinkine çok yakındır.

1.1.3. Polimer Kullanımının Dezavantajları

Elastiklik ve viskoelastiklik özellikleri polimerlerin, yaygın olarak kullanımını zorlaştırır. Polimerizasyonun doğası nedeniyle, polimerler vücutta parçalanabilirler. Antioksidan, renk giderici, plastizer gibi katkı maddelerini içermeyen saf, medikal amaçlı polimer bulabilmek çok zordur [12].

1.2. Biyomateryallerin Biyouyumlulukları

Fizikokimyasal özelliklerin yanında istenen biyolojik özellikleri taşımayan biyomateryalin başarısından söz etmek imkansızdır. Bir biyomateryal veya implantın başarısı büyük oranda şu üç faktöre bağlıdır;

- İmplantın özelliği ve biyouyumluluğu
- Kullanıcının durumu
- Uygulamayı yapan kişinin becerisi

Biyoyumluluk; polimerin varlığı ile doku etrafında hiçbir şekilde reaksiyon oluşmaması yani vücutla uyumlu olması demektir. Polimerin organizmaya uygulanışı doku-polimer etkileşimini de beraberinde getirmektedir. Bu konuda yapılan çalışmaların odak noktası, istenmeyen doku etkileşimlerinin nasıl ortadan kaldırılacağı veya en aza indirilebileceği üzerinedir. Bu nedenle, kimyasal ve fiziksel yönden inert, ayrıca biyouyumlu polimerlerin tasarlanması önem kazanmıştır. Aslında istenen ve ideal olan, polimerin bu özelliğinin önceden yapılan in vitro testlerle saptanabilmesidir. Test ortamı olarak en sık kullanılan yapay vücut sıvıları;

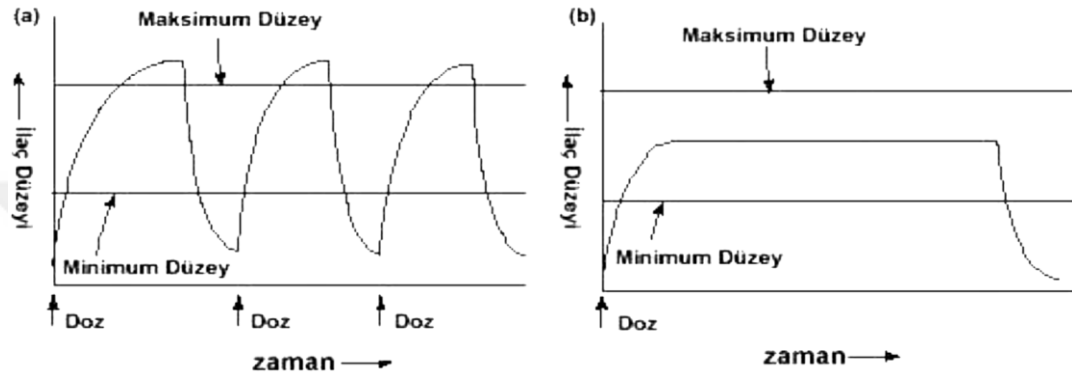
enjeksiyonluk su, serum fizyolojik, polietilenglikol, polietilenoksit, pamuk tohumu yağı ve yapay ekstrasellüler sıvılardır [13]. Vücut dokuları ile temas eden biyomateryal ve sistemlerin (kateterler, kontak lensler, ekstrakorporeal sistemler ve diyaliz membranları) klinik uygulamaları, modern tıpta çok önemlidir. Bu sebeple gerçek bir dokunun yerini alacak polimerik bir sistemin tasarlanmasında, özellikle polimer stabilitesinin sağlanması ve parçalanma problemlerinin ortadan kaldırılması gerekmektedir [14,15].

Polimerlerin biyolojik uyumu, polimer yüzeyinde adsorblanmış proteinlerle dokudaki hücrelerin yüzeyindeki reseptörler arasındaki spesifik ilişkiyle açıklanmıştır. Biyoyumluluğu artırma çabaları; seçicilik azaltma ve arttırmada yoğunlaşmıştır. Örneğin, hücre yüzey ilişkileri protein adsorbsiyonundaki azalmayla veya protein seçiciliğiyle sınırlandırılmıştır. Hücrede adhezyon, adsorbsiyon artışı ile veya adsorblanan proteinlerin seçiciliği ile sağlanmıştır [16,17]. Örneğin; Prematür Ventriküler Kompleks (PVC), medikal cihaz endüstrisinde 40 yıllık bir geçmişi olan, önceden sterilize edilebilen, tek kullanımlık üretilmiş çok amaçlı bir polimerdir. PVC'nin kan ile teması; protein adsorbsiyonu, trombositlerin aktivasyonu ve yapışması, pıhtılaşmanın aktivasyonu ve sonuçta kan damarlarını tıkayan pıhtı meydana getirmektedir. Bu gibi nedenlerle biyomateryal kullanılan alanlarda polimerlerin kullanımlarında belirtilen sınırlamalar ve problemler, biyoyumluluğu iyileştirilmiş yeni materyallerin araştırılıp geliştirilmesi yönünde çalışmaları arttırmıştır [18].

1.3.Kontrollü İlaç Salım Sistemleri

Yeni biyolojik etkilere sahip ilaçların keşfedilmesi veya sentezi, ilaçlarla ilgili araştırmaların odak noktası olmuştur. Bu araştırma alanı önemini korumaya devam etmesine karşın, dikkatler giderek ilaçların veriliş şekline yönelmiştir. İlacın veriliş şeklini değiştirmek için geliştirilen sistemlerin başında, genellikle polimerlerin kullanıldığı ilaç salım sistemleri gelmektedir. Klasik ilaç kullanım şekillerinde ortaya çıkan sorunlar gözönüne alındığında, son yıllarda kontrollü salım yapan polimer sistemlere ilginin artmasının nedeni kolayca anlaşılabilir. Bilinen tedavi

yöntemlerinde ilaç, hormon veya proteinin plazmada etkili dozda tutulabilmesi için ilgili maddenin sıklıkla alınması gerekmektedir. Kontrollü salım sistemlerinde ise plazma içerisinde ilaç derişiminin, belirlenen süre kadar sabit kalması sağlanabilmektedir. Bu tür uygulamalarda plazmadaki ilaç düzeyinin zamana karşı değişimini gösteren grafik Şekil 1.1’de verilmiştir.



Şekil 1.1. İlaç-Plazma konsantrasyonunun zamanla değişimi; (a) Standart dozaj şekli; (b) Kontrollü salım yapan dozaj şekli [19]

Şekilde görüldüğü gibi, ilaç plazma konsantrasyonu, etkin düzeyin altına düşebilir veya güvenilir düzeyin üstüne çıkabilir. Etkin düzeyin altındaki ve güvenilir düzeyin üstündeki bölgeler, boşa harcanmış madde miktarını ifade eder. Ayrıca, ilaç konsantrasyonunun etkin düzeyin altına düşmesi veya toksik düzeyin üstüne çıkması, hastada istenmeyen durumlar yaratabilir. Bu sorunların giderilmesi için ilacın salım hızının yavaşlatılması yönünde çalışmalar yapılmaktadır ve bu çalışmalarda geliştirilen ‘Kontrollü İlaç Salım’ sistemleridir.

Etkin maddelerin katı polimer taşıyıcılarla birlikte kullanılması çalışmalarına 1950’lerde tarım ilaçları ile başlanmıştır. 1960’ların ortalarında bu denemeler tıp alanına da girmiştir. İlk çalışmalarda etken madde, diyaliz tüpü veya silikon kauçuk tüp içine konmuş veya bir polietilen matris içinde homojen dağıtılmıştır. 1970’lerde çalışmalar büyük moleküllü (M.A.>600) ilaçların katı polimerlerden sürekli salınımı

yönünde olmuştur. Son on yılda polimerlerin taşıyıcı olarak kullanıldığı çalışmalarda ilaçların, çok uzun süreler (bazı durumlarda bir yıldan fazla) sürekli salınabileceği gösterilmiştir. Bu sistemlerde serbestleşme hızı, polimerik taşıyıcı tarafından kontrol edildiği için ilaç kullanımında hastalar arasında görülen farklılıklar da azalmıştır. Kontrollü salım yapan sistemlerde polimer taşıyıcı, ilacın salım mekanizmasını ve hızını uzun bir süre kontrol eder. Polimerin yapısı değiştirilerek salım mekanizması ve hızı da ayarlanabilmektedir [20].

Kontrollü salım sistemlerinde görülen gelişme, sadece uygulama aşamasındasundukları avantajlara bağlanmamalıdır. Bir ilacın geliştirilmesi ve patentinin alınması on yıldan daha fazla süren araştırma ve geliştirme gerektirdiğinden, ilaç firmaları, çalışmalarını yeni ilaç geliştirmek yerine, var olan ilaçların kullanım ömrünü ve etkinliğini uzatmaya yöneltmekte ve bunun için de kontrollü salım formülasyonlarını geliştirmektedirler [21]. Bu nedenle kontrollü salım sistemi; tıp, eczacılık, kimya, çevre, tarım ve veterinerlik gibi alanlarda çeşitli uygulama alanı bulan çok yönlü bir araştırma konusudur.

1.3.1.Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Sunduğu Avantajlar ve Dezavantajlar

Kontrollü salım sistemlerinin uygulanması artık tıp, tarım, beslenme ve temizlik gibi birçok alana yayılmıştır. Bu sistemlerin klinik açıdan avantajları şöyle sıralanabilir: İlacın plazma düzeyi, istenilen süre ve tedavi edici değerinde sabit kalır. İlacın sistematik yolla verilmesinin neden olacağı yan etkiler, polimer-ilaç sisteminin uygulaması ile azaltılabilir veya ortadan kaldırılabilir. İn vivo yarılanma ömrü kısa olan ilaçların parçalanması önlenir. Büyük dozda ilacın parenteral yolla birçok kerede verilmesi yerine, kontrollü salım sistemleri ile sürekli ve az miktarlar verilmesi, hastanın uygulamalardan doğacak sıkıntılarını ortadan kaldırır. Tıbbi kontrolün bulunmadığı az gelişmiş bölgelerde ilaç kullanımını düzeltilebilir ve kolaylaştırılabilir.

Dezavantajları ise; kullanılan polimer maddenin toksikliği veya biyolojik açıdan uyumsuzluğu, polimeri uygun bölgeye yerleştirmek için cerrahi işlem gerekmesi,

sistemi yerleştirmenin neden olduğu ağrı, polimer ve üretim yöntemi nedeniyle gereken harcama, kontrolün bozulmasına yol açan çatlaklar veya başka faktörler nedeniyle sistemin güvenilirliğinin garanti edilememesi şeklinde sıralanabilir.

1.3.2.Kontrollü İlaç Salımında Kullanılan Biyomateryaller

Bir malzemenin biyomateryal olabilmesi için kullanılacak olan polimerin biyolojik yönden uyumlu olması, dokuyla temas ettiğinde iltihaba yol açmaması, kanserojen veya teratojen etki göstermemesi ve toksik olmaması, kimyasal açıdan stabil olması, yeterli mekanik kuvvete sahip olması, hastanın yaşam kalitesine uyum gösterebilmesi, büyük miktarlarda işlenebilmesi ve fabrikasyon kolaylığı gösterebilmesi ve ekonomik olması gibi özellikler taşıması gerekmektedir.

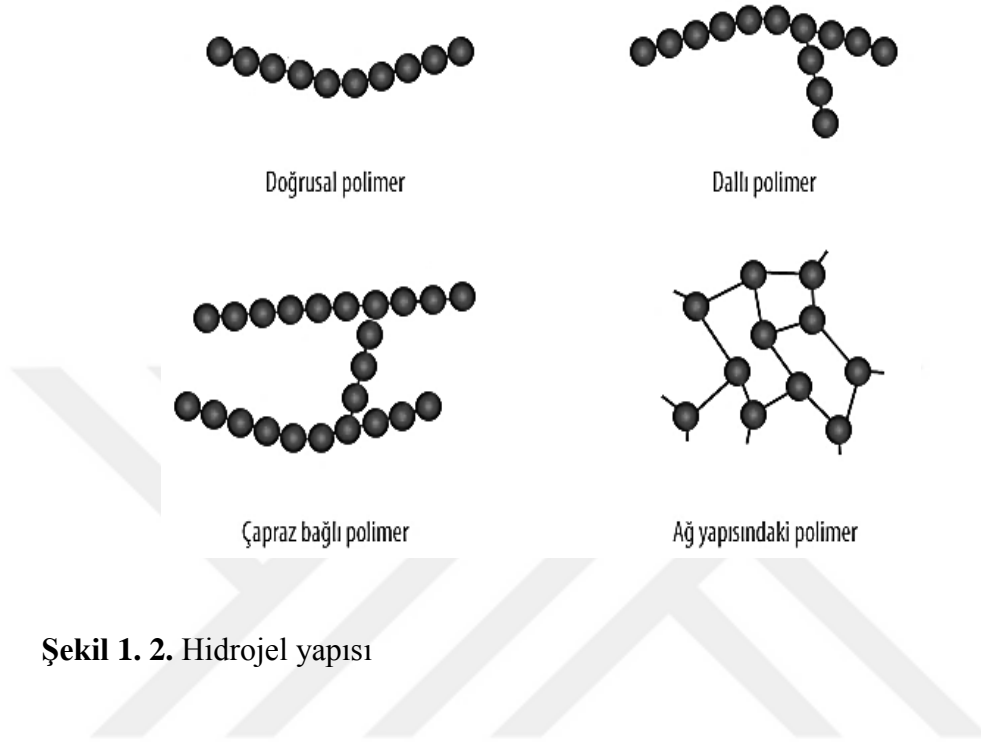
Kontrollü salım sistemlerinin hazırlanmasında yaygın olarak, doğal ve yapay biyomateryaller kullanılmaktadır. Doğal materyallerden protein yapısında olanlar albumin, jelatin, kollajen, gluten, kazein, fibrinojen, fibronektin, antikorlar; şeker yapısında olanlar aljinat, dekstran, kitin, kitosan, nişasta, selüloz, pektin; lipid yapısında olanlar stearik asit, etil stearat, tristearin, hidrojenlenmiş bitkisel yağlar, fosfolipidler; nükleotid yapısında olanlar plazmit DNA ve kalsiyum fosfattır. Sentetik biyomateryallere ise p(HEMA), poli(vinilasetat) (PVA), poli(metoksietilmetakrilat) (PMMA), poli (vinilalkol) (PVA), poli(etilenoksit) (PEO), poli(etilenglikol) (PEG), silikonlara; poli(dimetilsiloksan) (PDMS), Etilen-vinil asetat kopolimeri (PEVA) örnek verilebilir.

Doğal ya da sentetik polimerlerden elde edilen ve belli oranda suyu absorblayarak bünyesinde tutan üç boyutlu ağ yapılar ise hidrojeller olarak bilinmektedir.

1.4.Hidrojeller

Hidrojeller, polimer zincirli makromoleküller arasındaki boşlukları dolduran, iki ya da daha fazla bileşenden oluşan, belli oranda suyu absorblayarak bünyesinde tutan, üç boyutlu ağ yapıli sistemlerdir [22]. Kendi kuru kütlelerinin en az % 20'den fazlası

kadar su absorblayabilir özellikte olması, yumuşak ve akıllı yapıları hidrojelleri eşsiz bir malzeme haline gelmiştir [23]. Hidrojeller doğrusal, dallı, çapraz bağlı ve ağ yapıda olmak üzere çeşitlenen polimerlerden oluşmuştur (Şekil 1.2.).



Şekil 1. 2. Hidrojel yapısı

Hidrojel üretiminde kullanılan doğal ve sentetik polimerler Çizelge 1.3’de verilmiştir.

Çizelge 1.3. Hidrojel üretiminde kullanılan doğal ve sentetik polimerler [24]

Doğal polimerler	Sentetik polimerler
Kitosan	Polihidroksi etil metakrilat p(HEMA)
Alginat	Poli (2-hidroksipropil metakrilat) (HPMA)
Fibrin	Polimetilmetakrilat (MMA)
Kollajen	Poliakrilik asit (AA)
Jelatin	Polietilen glikol/ oksit (PEG/PEO)
Hyaluronik asit	Polimetakrilik asit (MAA)
Dekstran	Poli(vinil piroolidon) (NVP)

Hidrojellerin Uygulama Alanları ve Kullanılan Polimerler Çizelge 1.4’de verilmiştir.

Çizelge1.4. Hidrojellerin Uygulama Alanları ve Kullanılan Polimerler

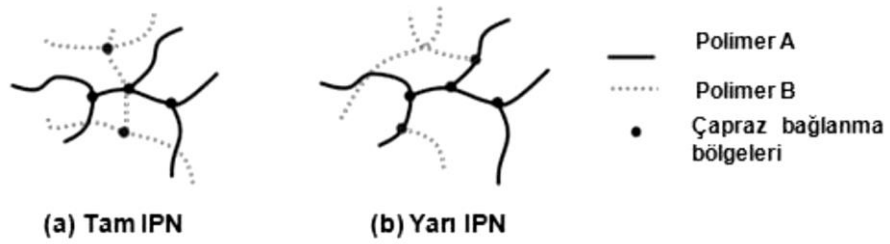
Uygulama Alanı	Kullanılan Polimer
Yara Bakımı	Polietilenglikol, Poli(laktikasit-glikolikasit) [25]
	Polivinil alkol [26]
	Glukomannan-polivinil pirolidon [27]
	Karboksimetil selüloz, aljinat, hyaluronan [28]
İlaç Salım Sistemleri	Kitosan-poli hidrosimetil akrilat [29]
	Polivinil alkol, Akrilik asit, Metakrilik asit [30]
	Kitosan, Polietilenoksit [31]
	Akrilik asit, karboksimetil selüloz [32]
Diş Malzemeleri	Hidrokolloidler [33]
Doku Mühendisliği& İmplantlar	Polivinil alkol [34]
	Aljinat [35]
	Dekstran [36]
Enjekte Edilebilir Sistemler	Hyaluronik asit, Polietilen glikol [37]
	Dekstran, Karboksimetil selüloz, Polietilen glikol [38]
Teknik Ürünler (kozmetik&ilaç)	Nişasta [39]
	Gum arabik [40]
	Ksantan, pektin, Alginat, Heparin, Kitin, Kitosan [41]
Diğer (tarım,arıtma, ayırma)	Polivinil alkol-aljinat [42]
	Akrilik asit, akrilamid [43]
	Selüloz [44]

1.4.1.Hidrojellerin Sınıflandırılması

Hidrojeller polimerik yapısına, kaynağına, konfigürasyonuna, bağlanma şekline, fiziksel görünümüne, ağ yapının elektriksel yüküne ve dış ortam koşullarına göre sınıflandırılırlar.

1.4.1.1.Polimerik Yapıya Göre Hidrojeller

Bu sınıflandırmada hidrojel oluşturulan polimerin yapısal özellikleri dikkate alınmaktadır. Homopolimerik hidrojellerde kullanılan polimerler tek tip monomerden üretilmektedir. Kopolimerik hidrojeller en az bir hidrofilik bileşene sahip, birbirinden farklı iki ya da daha fazla monomerin zincir boyunca gelişigüzel, blok ya da sıralı dizilmesiyle oluşan polimerlerden üretilmektedir. Çoklu polimer iç içe girmiş polimerik hidrojeller (IPN) ise iki bağımsız çapraz bağlı polimer örgünün birbirleri ile fiziksel olarak birleşmesi sonucu elde edilmektedirler. Yarı IPN hidrojellerde ise bileşenlerden biri çapraz bağlı polimerken diğer bileşen çapraz bağ içermeyen bir polimerdir ve sıcaklığa bağlı olarak şişerler (Şekil 1.3.).



Şekil 1.3. IPN yapının şematik gösterimi [45]

1.4.1.2.Kaynağına Göre Hidrojeller

Bu sınıflandırmada, hidrojelini oluşturan sentetik veya doğal polimerler dikkate alınmaktadır.

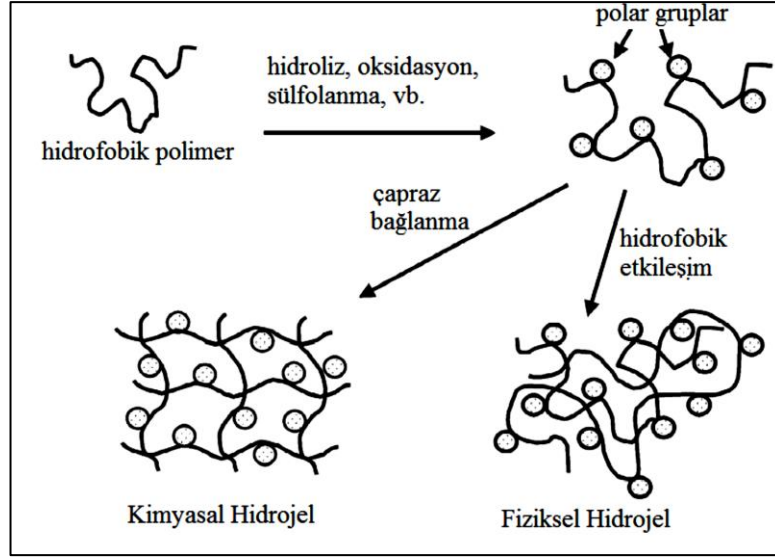
1.4.1.3.Konfigürasyona Göre Hidrojeller

Hidrojellerin bu sınıflandırmasında polimerin fiziksel yapısı ve kimyasal bileşimi gözönünde bulundurulmaktadır.

- i. Amorf Hidrojeller: Bu tür hidrojellerde makromolekül zincirleri rastgele yerleşmiştir.
- ii. Yarı Kristalin Hidrojeller: Bu tür hidrojellerde yapı içerisinde makromolekül zincirlerinin düzenli yerleştiği yoğun kısımlar mevcuttur. Bir başka deyişle amorf ve kristalin fazların kompleks karışımından oluşur.
- iii. Hidrojen Bağ Yapılı Hidrojeller: Bu tür hidrojellerde 3-boyutlu yapı hidrojen bağlarıyla oluşur.

1.4.1.4.Çapraz Bağlanma şekline Göre Hidrojeller

Bu tür sınıflandırmada çapraz bağ düğüm noktalarının kimyasal ve fiziksel yapısı göz önünde bulunurulmaktadır. Kimyasal hidrojellerin çapraz bağlı sistemlerinde düğüm noktaları kalıcıdır ve konformasyonel değişimlerin sonucu olarak geri dönüşümsüzdür. Fiziksel Hidrojellerde ise çapraz bağlı sistemlerinde geçici düğüm noktaları oluşur (şekil 1.4.).



Şekil 1.4. Hidrojel oluşumunun şematik gösterimi [46]

1.4.1.5. Fiziksel Görünüme Göre Hidrojeller

Hidrojellerin görünüşleri, hazırlama tekniği ve kullanılan polimerizasyon yöntemine bağlıdır.

1.4.1.6. Ağ Yapının Elektriksel Yüküne Göre Hidrojeller

Hidrojeller, çapraz bağlı zincirler üzerinde elektrik yükünün bulunmamasına göre dört ayrı kategoride incelenebilirler. Nötral veya yüksüz hidrojellerin şişme ve büzüşme davranışları genellikle, çevre sıcaklığındaki değişime bağlıdır. İyonik hidrojeller katyonik ya da anyonik gruplar içeren hidrojellerdir ve yüklü grupların bulunması uyarılara duyarlılıklarını artırır. Amfolitik hidrojeller; hem asidik, hem de bazik grupları birarada içeren hidrojellerdir.

1.4.1.7.Dış Ortam Koşullarına Göre Hidrojeller

Hidrojeller, su içinde geri dönüşümlü olarak şişme ve büzüşme davranışları sergileyen, üç boyutlu, çapraz bağlı, hidrofilik ve polimerik ağ yapılarıdır. Şişmiş halde büyük miktarda sıvıyı yapılarına hapsedme özelliği gösterirler [47]. Hidrojellerin şişme davranışları dış ortam koşullarına bağlı olarak değişiyorsa bu hidrojellere, “fizyolojik duyarlı hidrojeller” adı verilir. Sıcaklık, elektrik ya da manyetik alan, ışık, basınç ve ses gibi fiziksel; pH, çözücü, iyonik güç ve moleküler çeşitlilik gibi kimyasal uyarılara bağlı olarak hacim geçişleri gösterirler [48]. pH’ a duyarlı hidrojeller genellikle polimer iskeleti üzerine asidik ya da bazik fonksiyonel grupların yerleştirilmesi ile hazırlanırlar. Bu gruplar sulu ortamda uygun pH ve iyonik kuvvetlerin değişimine bağlı olarak proton alır ya da verirler [49].

İyonlaşan bu gruplar hidrojelde sabit bir elektriksel negatif veya pozitif yük oluşturur ve bu elektrostatik kuvvetlerin birbirini itmesi sonucunda ağ yapıya çözücü girişi artarak yapı şişer. Polimer zincirleri ve sulu ortam arasındaki hidrofobik ve hidrofilik düzenlenmelere bağlı olarak kritik çözünme sıcaklığına yakın sıcaklıklarda gerçekleşen küçük sıcaklık değişimleri, polimer zincirlerinin çökmesine ya da genişlemesine neden olur. Kritik çözünme sıcaklığı polimerin tek fazdan iki ayrı faza ayrıldığı sıcaklık olarak tanımlanabilir. Bu nedenle ısıya duyarlı polimerler kritik çözünme sıcaklığının altındaki ve üstündeki değerlerde ani hacim değişiklikleri sergilerler [50].

1.5. Antibiyotiklere Genel Bakış

Antibiyotikler, bakteriyel enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan ve insan sağlığı açısından büyük öneme sahip olan ilaçlardır. 1928 yılında Alexander Fleming’in stafilokokların gelişimini önlediğini tesadüfen fark ettiği ve “*Penicillium notatum*” adını verdiği mantarın kültür filtratı, enfeksiyonlarla mücadelede bugüne kadar geliştirilecek olan pek çok antibiyotiğe ilham kaynağı olmuştur [51-56].

Bazı antibiyotikler mikroorganizmaları öldürebilen özellik taşıırken, bazı antibiyotikler ise mikroorganizmaların sadece büyümesini ve üremesini önler [57].

Enfeksiyonlara hızlı ve etkili tedavi sağlayan antibiyotikler, en sık kullanılan ilaçlar arasında yer alır.

Çizelge 1.5. Dünyada ve Türkiye’de satılan ilaç yüzdeleri [58]

Dünya		Türkiye	
1.Kalp-Damar	% 19.3	1.Antibiyotik	% 19.0
2.Santral SS	% 15.8	2.Ağrı kesici	% 12.0
3.Metabolik	% 15.3	3.Romatizma	% 11.0
4.Antibiyotik	% 9.9	4.Soğuk algınlığı	% 8.6
5.Solunum S.	% 9.3	5.Vitamin	% 7.3

Çizelge 1.5’de görüldüğü gibi Dünya Sağlık Örgütü’nün değişik parametrelerle antibiyotik kullanımıyla ilgili yaptığı değerlendirmede, dünyada antibiyotik kullanımı %9.9 ile alt sıralarda yer alırken, malesef Türkiye %19.0 oran ile ilk sırada bulunmaktadır. Gelişigüzel antibiyotik kullanımı, mikroorganizmaların antibiyotiğe direnç geliştirmesine sebep olmakta ve hastalıkların tedavisinde yetersiz kalmaktadır. [59-62].

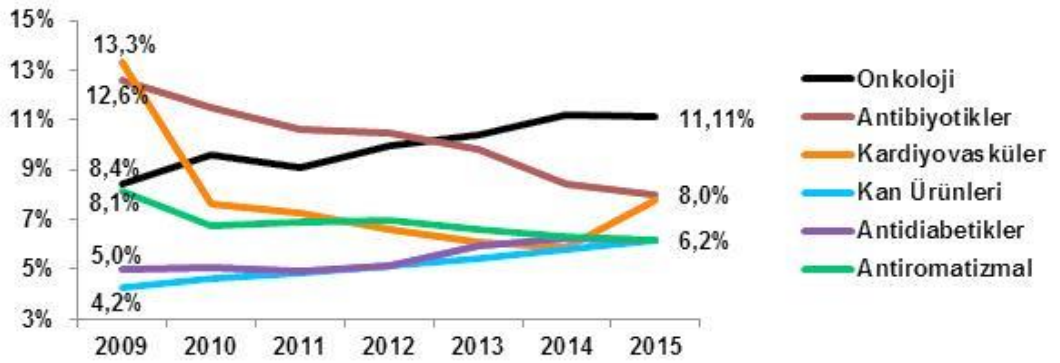
Bunun yanında hastaya verilecek antibiyotiğin; güvenlik profili, doz aralığı, etkinliği, maliyeti ve ilaç etkileşimleri önemli olduğu gibi hastanın antibiyotik allerjisi, immün durumu, böbrek ve karaciğer fonksiyonu da uygulama açısından önemli yer tutar.

Türkiye’de yıllara göre ilaç pazarındaki değişimi gösteren grafik Çizelge 1.5’da verilmiştir.



Şekil 1.5. Türkiye'de yıllara göre ilaç pazarındaki değişimi gösteren grafik [58]

Tedavi gruplarına göre ilaç tüketiminde antibiyotikler kutu bazında incelendiğinde azalma eğiliminde oldukları görülse de en çok tüketilen ikinci tedavi grubunu oluşturmaktadır. (Şekil 1.6.).



Şekil 1.6. Tedavi gruplarına göre tutar ölçeğinde ilaç tüketiminin yıllara göre değişimi [58]

1.5.1. Klindan

4 ml'lik tek ampul içerisinde 600 mg klindamisin fosfat içeren ve çeşitli enfeksiyonlarda kullanılan bir antibiyotiktir.

Klindan, duyarlı anaerob bakterilerin sebep olduğu enfeksiyonların tedavisinde streptokokların, pnömokokların ve stafilokokların duyarlı suşlarının sebep olduğu enfeksiyonların tedavisinde, penisiline allerjisi olan ya da penisilin kullanımının uygun olmadığı hastalarda kullanılan bir antibiyotiktir.

1.5.2. Klindamisin Fosfatın Enfeksiyonlara Etkisi ve Vücuda Uygulanma Şekli

Etken maddesi klindanmisin fosfat olan klindan antibiyotiği anaerobların sebep olduğu solunum sistemi enfeksiyonları, deri ve yumusak doku enfeksiyonları, intraabdominal enfeksiyonlarında; kadınlarda pelvis ve genital sistem enfeksiyonları, streptokokların sebep olduğu solunum sistemi, deri ve yumusak doku enfeksiyonları ve septisemide, stafilokokların neden olduğu solunum sistemi, deri ve yumusak doku enfeksiyonlarında ve yine pnömokokların yaptığı solunum sistemi enfeksiyonlarında ve duyarlı mikroorganizmaların sebep olduğu kronik kemik ve eklem enfeksiyonlarının tedavisinde klindan kullanılır.

Klindamisin fosfat yetişkinlerde enfeksiyonun şiddetine göre, kas içine ya da damar içine günde 600-2700mg olmak üzere 2, 3 ya 4 eşit doz halinde uygulanır. Çok ciddi enfeksiyonlarda daha yüksek dozlar (günlük 4800 mg'a kadar) verilebilmektedir. 2 yaş ve üzeri çocuklarda daha düşük doz kullanılmaktadır.

1.5.3. Klindamisin Fosfatın Vücuda Uygulanması ile Oluşabilecek Yan Etkiler

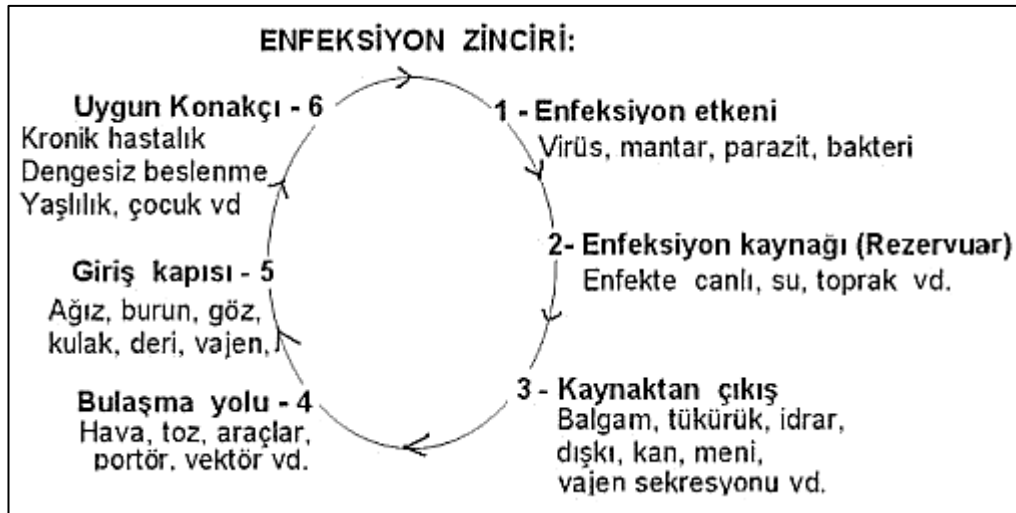
Birçok ilaç gibi klindanın içeriğinde bulunan maddelere karşı duyarlı olan kişilerde yan etkiler görülebilir. Vücutta tepki olarak karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare, bazı hastalarda bağırsak iltihaplanması görülebilir. Aşırı duyarlılık reaksiyonlarında ürtiker ve deri döküntüsü ortaya çıkabilir ve karaciğer fonksiyon testlerinde değişiklik ve sarılık görülebilir.

1.6. Enfeksiyon

Enfeksiyon ya da infeksiyon, hastalık yapıcı mikroorganizmaların herhangi bir yolla insana geçmesi ile ortaya çıkar. Hastalığa neden olan canlılar ise bakteriler, virüsler, riketsialar, mantarlar gibi mikroorganizmalardır. Bütün bulaşıcı hastalıklar, bir bireyin diğerine veya hayvanların insanlara hastalık taşımasıyla oluşabilmektedir [63].

Günümüzde insan hareketlerinin sayısındaki artış, enfeksiyon hastalıklarının da sınırlarının kalkmasına ve küreselleşmeye yol açmıştır. Seyahatler, göçler, savaşlar ve mülteciler aracılığı ile dünyanın bir tarafında görülen enfeksiyon hastalığı, 24 saat geçmeden başka bir yere taşınabilmektedir [64]. Şekil 1.7’de enfeksiyon zinciri şematize edilmiştir.

Bulaşıcı hastalıkların tedavisi de çok çeşitli olup, hastalık yapıcı mikroorganizmanın cinsine göre değişiklik gösterir. Antibiyotikler bakterilere, antiviraller virüs enfeksiyonlarına ve antifungaller ise mantarlara karşı kullanılan farmakolojik ajanlardır. Virüsler antibiyotiklerden etkilenmezler. kullanılan tedavi yöntemlerindedir [63].



Şekil 1.7. Enfeksiyon zinciri [65]

1.6.1. Enfeksiyon Etkenleri

1.6.1.1. Bakteriler

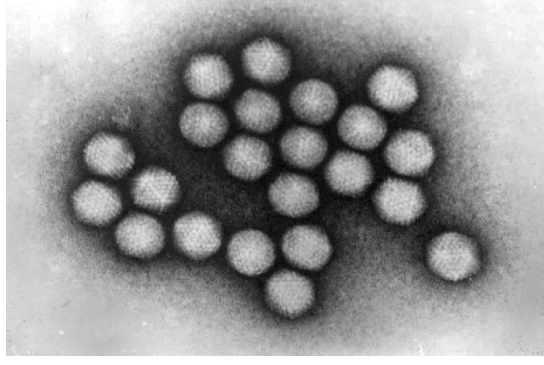
Ayrı bir domain olan bakteriler şekil ve boyutları bakımından büyük bir çeşitlilik gösterir [66]. En iyi şartlarda bakteriler, büyük bir hızla büyür ve ürerler [67]. Bazı bakterilerde hücre çeperinin dışında bir kapsül bulunur ki bu yapı bakteriye direnç kazandırarak hastalık yapabilme özelliğini arttırmaktadır. Bu mikroorganizmaların neden oldukları enfeksiyonlar, antibiyotiklerin bulunmasıyla büyük ölçüde tedavi edilir hale gelmiştir.



Şekil 1.8. Bakterilerin Elektron Mikroskop Görüntüleri [68]

1.6.1.2. Virüsler

Virüsler en küçük mikroorganizma grubu olup ancak elektron mikroskobu ile görülebilirler (Şekil 1.9). En önemli özellikleri, üreyip çoğalabilmeleri için mutlaka canlı ihtiyaçlarının olmasıdır. Bu nedenle hücre içi paraziti olarak yaşar ve enfeksiyonlara neden olurlar. Virüslerin neden olduğu enfeksiyon hastalıklarının tedavisi için antibiyotik kullanımı, hastalığın iyileşme sürecini hızlandırmayacağı gibi hastada antibiyotiklere dirençli bakterilerin seçilmesine ve daha sonra bu bakterilerin, hastada veya hastayla temas eden diğer insanlarda antibiyotiğe dirençli bakteriyel enfeksiyon hastalıklarının gelişmesine yol açar [69].



Şekil 1.9. Virüslerin elektron mikroskopisi [70]

1.6.1.3. Mantarlar

İnsanlarda mantarlarla oluşan hastalıklara mikoz veya fungal enfeksiyonlar denir ve oldukça bulaşıcıdır. Mantarlar; deride, tırnakların altında, kafamızda, bacak ve kasık bölgesinde çoğalan ancak mikroskop ile görülebilecek kadar küçük organizmalardır. Mantar hastalıkları tedavi edilmediklerinde, vücudun diğer bölümlerine yayılabilir niteliktedir [71].

1.6.1.4. Parazitler

Genel anlamda, başka bir canlının üzerinde, onun kaynaklarını kullanarak zararına sebep olan ve hastalık yapan canlılardır. Parazitler zayıf düşürdükleri konakta, salgın hastalıkların kolaylıkla yayılmasına da sebep olurlar. Bundan ötürü, paraziter hastalıklara yakalanan canlılarda, diğer hastalıklar da kolayca yerleşebilmektedir. Doğada parazitlerin bitkisel kökenli olanlarına fitoparazit, hayvansal kökenli olanlarına zooparazit denir [72].

1.6.2. Enfeksiyon Hastalıkları Çeşitleri

Enfeksiyon etkeninin hastalık oluşturma; buna neden olan canlıların sayısına, hastalık yapma yeteneğine, bireyin (konağın) vücut direncine bağlıdır. Bu patojen mikroorganizmalar, biyolojik yapılarına uygun organlara en kısa yoldan gidip yerleşme eğilimindedirler [73].

Bu canlılar yerleştikleri, enfeksiyon yaptıkları, etki ettiği organ ve bölgeye göre de hastalık isimleri almaktadırlar.

1.6.2.1. Solunum Sistemi Enfeksiyonları

Solunum sistemi, başta akciğerler olmak üzere ağız ve burundan alveollere kadar devam eden boru ve keseciklerin tamamını içerir. Solunum sistemi hastalıklarının oluşum nedenleri arasında enfeksiyonlar, genetik etmenler, yaş, cinsiyet, ırk, gibi faktörlerin yanı sıra sigara içme veya sigara dumanına maruz kalma, hava kirliliği, mevsimsel faktörler, coğrafik koşullar, mesleki faktörler gibi çevresel faktörler de yer almaktadır [74].

Solunum sistemi enfeksiyonları: Pnömoni(zatürre); akciğer dokusunun iltihaplanmasıdır, bakterileri ve virüsler başta olmak üzere çeşitli mikroorganizmalara bağlı olarak meydana gelir. Amipiyem; akciğer zarlarıarası ağır iltihaplanmasıdır, antibiyotik başlangıç tedavisinin esaslarını oluşturur. Tüberküloz (verem); *Mycobacterium tuberculosis* bakterisinin neden olduğu bulaşıcı bir enfeksiyon hastalığıdır. Akut Bronşit; solunum yollarının üst bölgesine yerleşen bakteri ya da virüsün sebep olduğu enfeksiyondur. Sinüzit ise virüs, bakteri ya da mantarların neden olduğu iltihaplanmalardır [75].

1.6.2.2. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları

Deri, insan vücudunun en büyük organıdır. İç organlar ile dış çevre arasında bir bariyer vazifesi görür, dış ortamda bulunan birçok mikroorganizma ve toksinle sürekli ilişki durumundadır. Bu nedenle enfeksiyona çok açıktır. Deri; epidermis, dermis ve cilt altı yağ dokusu tabakalarından oluşur. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının büyük çoğunluğu, ciltte bulunan Stafilokok ve Streptokok cinsi Gram pozitif mikroorganizmalar ile gelişir. Bazı durumlarda gram negatif mikroorganizmalarında deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarına neden olduğu bilinmektedir. Tedavileri, topikal antibiyotik tedavisinden sistemik antibiyotik tedavisine kadar değişmektedir [76].

1.6.2.3. Üriner Sistem Enfeksiyonları

Genital bölge, vücudun sıcak, nemli, kendine ait florası olan bölgesi olup, burada mikroorganizmalar kolayca yerleşip çoğalabilmektedir. Kadınlarda üretra, anüs ve vajinanın anatomik yakınlığı ve yanlış genital hijyen alışkanlıkları nedeniyle mikroorganizmalar anüsten vajinaya veya üretraya kolaylıkla taşınarak ürogenital enfeksiyonlara neden olmaktadır [77-79].

Dünyada her yıl yaklaşık bir milyon kadın üriner sistem enfeksiyonu, bakteriyel vajinozis gibi ürogenital enfeksiyonlara maruz kalmakta ve kadınların en az %75'inde vajinal bir enfeksiyon hikayesi bulunmaktadır [80-82].

Genital hijyene dikkat edilmediğinde, genital enfeksiyona yatkınlık artmakta, enfeksiyon tedavi edilmediği takdirde ise kadının doğurganlığını olumsuz etkileyebilmektedir. [83,84]. Genital enfeksiyonların tedavisinde de antibiyotikler kullanılmaktadır.

1.6.2.4. Kemik ve Eklem Enfeksiyonları

Kemik ve kemik iliğinin çeşitli mikroorganizmalara bağlı olarak enfeksiyonu sonucu oluşan iltihaba osteomyelit denir ve kronikleşmenin olabildiği ciddi bir enfeksiyon hastalığıdır [85,86]. Osteomyelitin; açık kırık, rekonstrüktif cerrahi sonrası ve damarsal yetersizlik sonucu yayılımı, günümüzde oldukça yaygındır [87,88]. Vücuda uygun olmayan implant kullanımı da enfeksiyon riskini arttıran nedenlerdendir [89]. Osteomyelitte tedaviye erken(3-5 gün içinde) başlanmalı ve bakterisid antibiyotikler seçilmelidir.

Antibiyotiklerin genellikle kemik dokuda yoğunlaşmaması nedeni ile ortopedik enfeksiyonlar, tedavileri en güç enfeksiyonlar arasındadır. Kemik dokuya antibiyotik penetrasyonu güçlüğünden dolayı ortopedik enfeksiyonların tedavisinde seçilecek antibiyotiğin konsantrasyonu yüksek olmalı ve uzun süre bu düzeyde kalabilmelidir. Ortopedik enfeksiyonların tedavisi uzun süre antibiyotik kullanımı gerektirdiği için, uygulanacak antibiyotiğin istenmeyen etkileri göz önünde bulundurulmalı ve en az toksik etki yapacak ilaç ve yöntem tercih edilmelidir [90].

Septik artrit; eklemlerde çeşitli mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyöz hastalığı olarak tanımlanır. Bu enfeksiyon etkeni hastanın yaşına bağlı olarak farklılık gösterse de, bütün yaş gruplarında en sık karşımıza çıkan etkeni *Staphylococcus aureus* bakterisidir (Çizelge 1.6.).

Çizelge 1.6. *S. aureus* osteomyelitinde tedavi [91]

Etken	Tedavi	Doz
Penisiline duyarlı	Penisilin G	8-12 milyon U/gün; 4 saatte bir i.v
Penisiline dirençli	Nafsilin, Oksasilin	150-200 mg/kg/gün; 6 saatte bir i.v
Sefazolin	Klindan	75-100 mg/kg/gün; 8 saatte bir i.v
	(Klindamisin fosfat)	15-20 mg/kg/gün; 8 saatte bir i.v
Metisilin dirençli	Vankomisin	20-30 mg/kg/gün; 12 saatte bir i.v

1.6.2.5. İntroabdominal Enfeksiyonlar

İntroabdominal enfeksiyon, bağırsakların perforasyonu veya yırtılması sonucu bakterilerin peritoneal'e yayılması ile gelişen bir hastalıktır. Karın içine dağılan bakteriler peritonite yol açarlar [92-95].

1.6.2.6. Zoonotik Enfeksiyonlar

Enfeksiyon hastalıkları alanında yüz yıl öncesine göre çok daha gelişmiş tanı ve tedavi imkanlarına sahip olmamıza rağmen, halen salgınlar büyük insan topluluklarını etkilemektedir. Toplum kaynaklı enfeksiyonların %60'ını zoonotik enfeksiyonlar oluşturmaktadır ve bu hastalıklar çoğunlukla bakteri ve virüs kaynaklıdır [96].

Yapmış olduğumuz çalışmada, ilaçların yanlış zaman ve hastalıklarda kullanımından, doz aralıklarının uygunsuz olmasından kaynaklı zararlarının azaltılması ve antibiyotiklerin gelişigüzel kullanılması sonucunda bakterilerin günümüzü tehdit eden direnç kazanımını engellemek adına birçok enfeksiyonel hastalıklarda kullanılan Klindan'ın kontrollü salım sistemlerinde sentezleyeceğimiz hidrojellerle uyumlu ve kullanılabilir bir antibiyotik olduğunu belirlemek hedeflenmiştir.

2. MATERYAL VE METOD

2.1. Kullanılan Kimyasallar Maddeler

2-Hidroksietilmetakrilat (HEMA), metil metakrilat (MMA), Bisakrilamit (BA), polietilen glikol (PEG) ve Amonyum persülfat (APS), TEMED Sigma-Aldrich ChemieGmbH (Germany) firmasından, insan serum albumini, fibrinojen, γ -globulin Sigma-Aldrich'dan ve diğer tüm kimyasallar analitik saflıkta olup, Merck AG (Darmstadt, Almanya) firmasından ve azotgazı CRY-AC Ufuk Üniversitesinden temin edildi.

Çalışmamızın 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 Mikroskobu 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 klindamisin fosfat yüklü biyometaryalin reaktör sistemine yerleştirilerek fizyolojik tampon girişi Peristaltik Pompa (Ismatec, IPG Model, Almanya) ile sağlandı, klindamisin fosfat miktarı spektrofotometre (Shimadzu, Model 1601, Japonya) ile ölçüldü.

2.3. Biyomateryallerin Sentez Çalışması

Yapılan çalışmada kontrollü ilaç salım sistemi olarak kullanılacak p(HEMA) bazlı hidrojel yapılar hazırlanmıştır. 1.00:1.00 (V/V) olacak şekilde hazırlanan HEMA ve MMA monomerleri tüp içerisine alındı, çapraz bağlayıcı olarak kullanılan 0,01 g BA yapıya eklendi ve karıştırıldı. Tepkimenin başlatıcısı olarak 0,01 g APS ve sentezlenecek taşıyıcı implantın biyouyumluluğunu gerçekleştirmek amacı ile 5 mg insan serum albumini ve 0,02 g PEG yapıya eklenerek polimer çözeltisinden 2 dakika süresince azot gazı geçirildi. Tepkimeyi hızlandırmak için 250µl %10'luk TEMED eklenen polimerizasyon karışımı içerisinden 1 dakika boyunca azot gazı geçirilerek, 0.3 cm çapında ve 10 cm uzunluğunda silindir kalıplara döküldü, oda sıcaklığında UV ışığı fotopolimerizasyon yöntemi ile polimer sentezlendi.

Kontrollü ilaç salım sisteminde kullanılmak üzere biyouyumlu taşıyıcı implant ve farklı miktarlarda klindamisin fosfat yüklü jeller, yukarıda belirtildiği gibi sentezlendi. Polimerizasyon sonucunda oluşan silindir biçimindeki polimerik taşıyıcılar, damıtık su ile yıkanarak kullanılabilecek kadar +4 °C'de saklandı.

2.4. Biyomateryalin Karakterizasyon Çalışmaları

2.4.1. SEM Analizi

Biyomateryallerin yüzey alanı, ilaç salım oranını belirleyen önemli faktörlerden biridir. Bu nedenle aktif protein, hormon veya ilaçların kontrollü salımı için tasarlanan biyomateryaller, uygun yüzey morfolojisine sahip olmalıdır [97]. Bunun yanında gözeneksiz biyomateryaller ile geliştirilen sistemlerde, ilaç salım oranının oldukça düşük olduğu da bilinmektedir.

Çalışmamızda geliştirdiğimiz salım sisteminin yüzey morfolojisini incelemek için, taşıyıcı sistemlerinin mikrografları taramalı elektron mikroskobu ile elde edildi.

2.4.2. Yoğunluk Tespiti

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

2.4.3. DSC Analizi

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

2.4.4. FTIR Spektrumu

Taşıyıcı polimerlerin FTIR spektrumu, FTIR spektrofotometresi kullanılarak belirlendi. Kuru hidrojel, KBr ile karıştırılarak pelet haline getirildi ve FTIR spektrumları elde edildi. Kontrol amaçlı kullanılan pHEMA spektrumundan oluşan farklı fonksiyonel gruplara ait bantlar sayesinde, MMA'nın yapıya katılması tespit edildi.

2.4.5. Denge Şişme Davranışının Tespiti

Hidrojel yapıdaki biyomateryalin şişme özelliği tuz çözeltisi (% 0.85 NaCl) içerisinde, oda sıcaklığında fizyolojik fosfat tamponu içerisinde (pH 4.5-8.5) gravimetrik yöntemle 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.

Temas açısı (θ) ve ilk defa katı yüzeyin sıvıyla ıslatılması Young tarafından formüle edilmiştir [98].

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

Formülde kullanılan, γ_l sıvının yüzey enerjisi, γ_{sl} katı/sıvı arayüzeyinin, arayüzey enerjisi ve γ_s katının yüzey enerjisidir.

2.5. Sentezlenen Hidrojelle Protein Adsorpsiyonu

Kan hücreleri, 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek ayrıştırıldı. pHEMA ve p(HEMA-MMA) kan uyumluluğunu saptamak için, 1/5 oranında (7.5 ml, 50 mM, pH 7.4) fosfat tamponunda seyreltilmiş insan kan serumu ile karıştırıldı. 37°C'de 120 dakika manyetik karıştırıcıda kan serumu ile temasları sağlandı. Serum proteinlerinin adsorpsiyonu, her bir protein için belirli başlangıç konsantrasyonunda kesikli sistemde çalışıldı. Taşıyıcı implanta adsorplanan protein miktarı floresans spektrofotometre kullanılarak belirlendi [99].

2.6. Sentezlenen Hidrojellerin Kan İle Uyumu

pHEMA ve p(HEMA-MMA) taşıyıcı implantları, 0.5 cm boyunda kesilerek, %0.85 NaCl çözeltisi içinde dengeye getirildi. Sağlıklı bir bireyden alınan 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 temas ettirildi ve 1 saat inkübe edildi. Kontrol olarak, polimerlerle temas etmemiş plazma kullanıldı [100].

2.7. Klindamisin Fosfat Yüklü Hidrojelle Kontrollü Salım Çalışmaları

Kontrollü salımın incelenmesi için sentezlenen taşıyıcı destek materyaline matriks içi tutuklama yolu ile klindamisin fosfat yüklendi. Bu amaçla, PEG ve albumin içeren farklı monomer oranlarına sahip taşıyıcı polimerik implanta, farklı oranda klindamisin fosfat (100, 250 ve 500 U/ml) yüklemesi yapılarak sistem parametrelerinin, salım profiline ve kinetiğine etkisi araştırıldı. Klindamisin fosfat yüklü biyomateryaller sürekli sistem reaktörüne yerleştirilerek, sisteme sabit akış hızında, peristaltik pompa ile fizyolojik tampon çözeltisi girişi sağlandı (Şekil 2.1.). Belirli zaman aralıklarında alınan örneklerle salınan ilaç miktarı, spektrofotometre ile 450 nm dalga boyunda takip edildi.



Şekil 2.1. Klindan yüklü biyomateryalin sürekli sistem reaktörüne yerleştirilmesi

2.8. Biyouyumlu Taşıyıcı İmplanttan Klindamisin Fosfatın Salım Mekanizması

Çalışmamızda kullanılan pHEMA ve p(HEMA-MMA) taşıyıcı implantlarından salınan Klindan'ın salım kinetiği ve mekanizması için aşağıdaki eşitliklerden yararlanıldı.

Kullanılan hidrojellerin şişme davranışı ve hidrojellerden difüzyon ile salımı, en iyi şekilde Stefan-Maxwell⁽⁸³⁾ veya Fick⁽⁸⁴⁾ Yasası ile açıklanmaktadır. Bu yüzden de çalışmamızda bu yasalar kullanılmıştır ve aşağıdaki formül ile hesaplama yapılmıştır.

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

Eşitliğinde J, etkin maddenin azalan konsantrasyon yönünde membrandan salımını $g.cm^{-2} / sn$ (miktar/yüzey. zaman); D, membrandan difüze olan etkin maddenin difüzyon katsayısını cm^2 / sn (alan/zaman) ve dC_m / dx ise membran içindeki ilaç konsantrasyonunun X uzaklığındaki değişimini ifade etmektedir [101,102].

Kontrollü ilaç salım sistemlerinde taşıyıcı implant olarak kullanılan polimerik materyallerdeki etkili salım sistemin sıcaklığına ve termodinamik davranışına bağlı olarak; Fick, Fick olmayan (anormal), Durum II veya Süper Durum II ile karakterize edilebilmektedir.

Salım mekanizmasının açıklanmasında kullanılan bir diğer eşitlik Peppas ve arkadaşları tarafından fonksiyonun zamana bağlı olduğunu gösteren eşitliktir⁽⁸⁵⁾.

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

Bu eşitlikte, M_t t süresinde salınan molekülün miktarını, M_∞ salınan molekülün ortamdaki bakiye miktarı, k belirli bir sistem için yapısal/geometrik sabiti ve n ise salım mekanizmasını gösteren üstel büyüklüğü ifade etmektedir [103].

Kontrollü ilaç salım sistemlerinde ilaç salım kinetiğinin matematiksel modelleme yöntemi;

$$D_t = k_0 t$$

eşitliği ile gösterilmektedir

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 Kuvvet Yasasıdır.

$$M_t = M_a k_p t^n$$

Eşitlikte M_t , salınan ilacın kütlesini; M_a , 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 ayırđedilen matrisin homojen veya heterojen oluşu ve matrisin geometrisi gibi özelliklere bağlı olarak Higuchi Eşitliği'nin farklı formülasyonları kullanılmaktadır. Homojen matrikse sahip olan aktif maddenin salımına ilişkin Higuchi eşitliği aşağıda verilmiştir [104].

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

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

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

3. ARAŞTIRMA BULGULAR

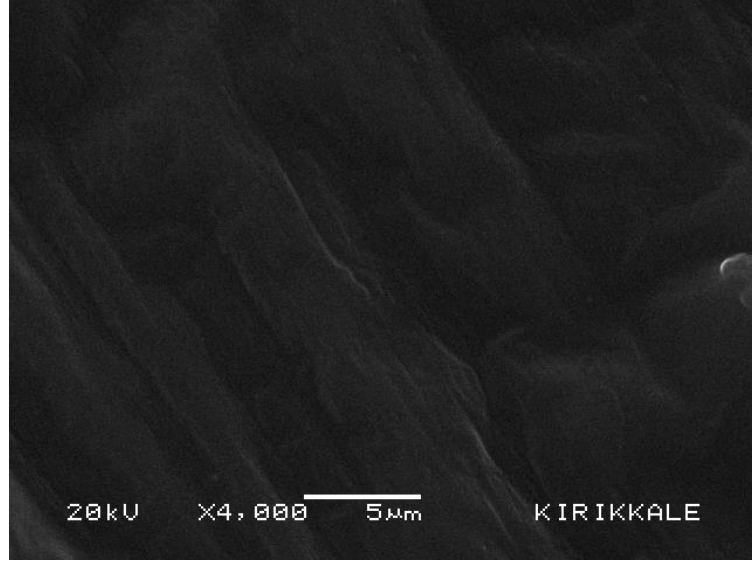
Çalışmamızda hidrojel yapıdaki pHEMA temelli kompozit membranları, UV fotopolimerizasyon yöntemi ile sentezlendi.

Destek materyalinin ıslak durumdaki kalınlığı 2.75 mm olarak bulundu. Membran yapıdaki taşıyıcı implantın yoğunluğu, Gay Lussac piknometresi ile materyal için çözücü olmayan bir sıvı (n-dekan) kullanılarak tespit edildi ve hidrojel yoğunluğu 1.12 g/cm^3 bulundu.

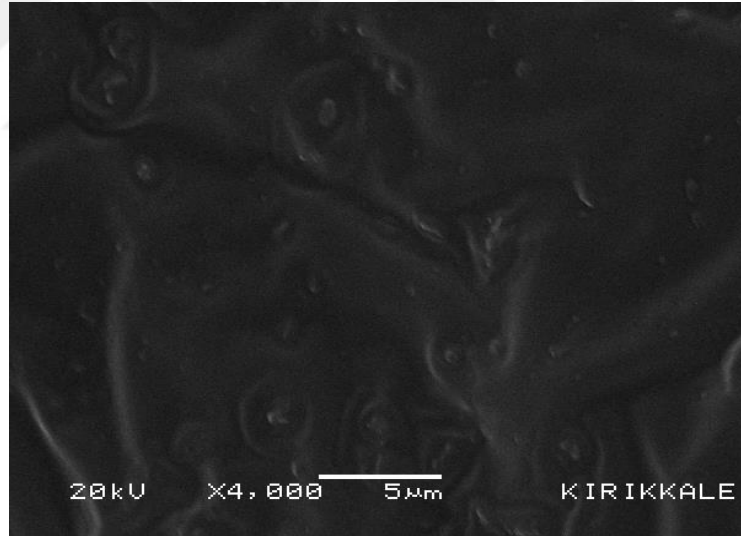
3.1. SEM Mikrografları

2 gün 30°C sıcaklıktaki vakumlu etüvde kurutulan kompozit hidrojel, azaltılmış basınç altında paladyum ile kaplandı ve membranların elektron mikrografları taramalı elektron mikroskobu kullanılarak elde edildi.

Taşıyıcı implantların uygun morfolojiye sahip olup olmadıklarına SEM mikrografları ile karar verilir. İmplantların yüzeyi, uygun morfolojiye sahip ise başarılı bir kontrollü salım gerçekleştiği anlaşılır. Kontrollü salım sisteminde kullanılan taşıyıcı implant pHEMA'nın SEM görüntüsü Şekil 3.1'de, kontrollü salım sisteminde kullanılan Klindamisin fosfat yüklü pHEMA-MMA'nın SEM görüntüsü Şekil 3.2'de verilmiştir.



Şekil 3.1. Kontrollü salım sisteminde kullanılan taşıyıcı implant pHEMA'nın SEM görüntüsü



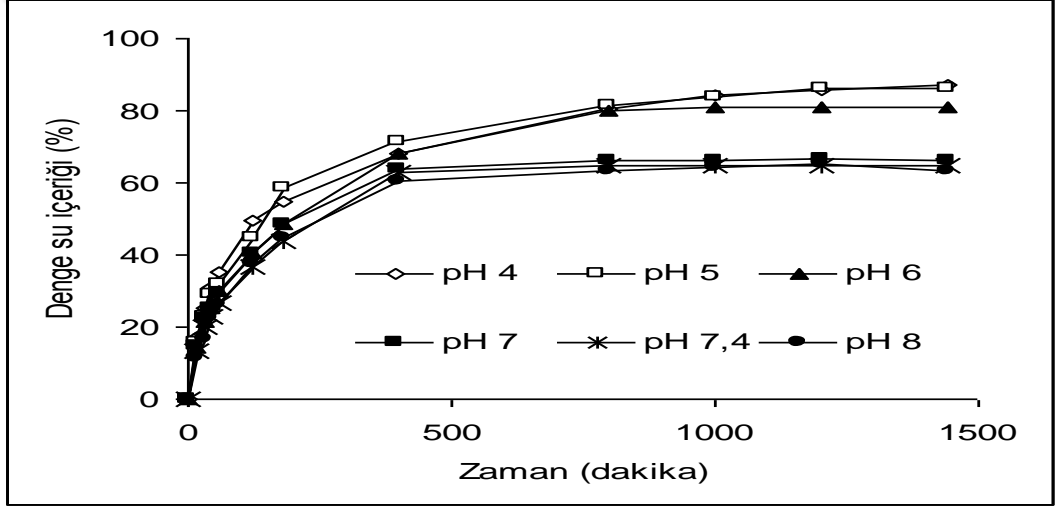
Şekil 3.2. Kontrollü salım sisteminde kullanılan Klindamisin fosfat yüklü p(HEMA-MMA)'nın SEM görüntüsü

Hidrojel yapıdaki p(HEMA-MMA)'nın SEM mikrografları incelendiğinde pHEMA hidrojeline göre daha gözenekli bir yapıya sahip olduğu görülmektedir. Bu özellik biyomateryalin ilaç salım hızının kontrollü ve yavaş olduğunu göstermektedir.

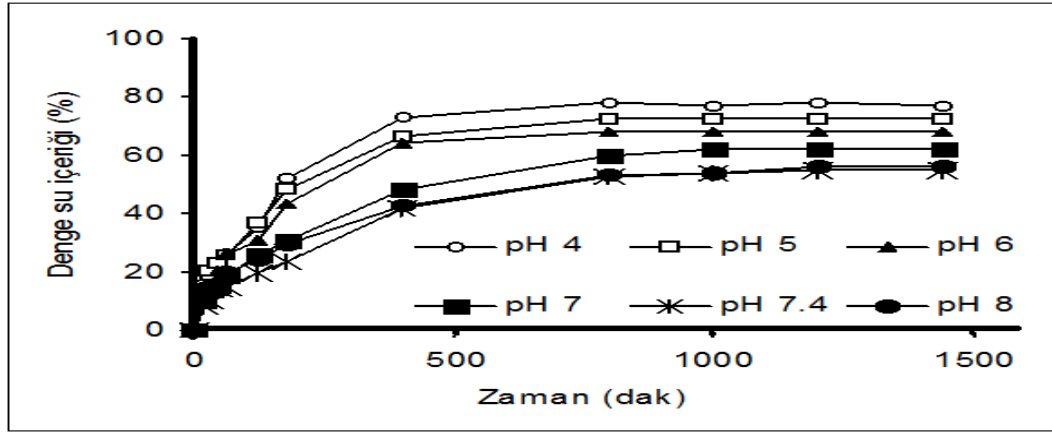
3.2.Hidrojin Denge Şişme Davranışı

Klindamisin fosfat yüklenmiş pHEMA hidrojinin farklı pH'lardaki fosfat tamponunda şişme davranışı Şekil 3.3'te ve pHEMA-MMA hidrojinin farklı pH'lardaki fosfat tamponunda şişme davranışı Şekil 3.4'de verilmiştir.

Kontrollü ilaç salımında kullanılmak üzere hazırlanan pHEMA ve p(HEMA-MMA) hidrojinin 25 °C'de, pH 4.5 - 8.5 arasında hazırlanan tampon çözeltilerdeki şişme yüzdeleri çıkarılmıştır. pHEMA ve p(HEMA-MMA) sırasıyla 23 ve 20 saatte, su alarak dengeye ulaşmış ve fizyolojik fosfat tamponu içerisinde pHEMA-MMA kopolimer hidrojinin denge su içeriğinin pHEMA ile kıyaslandığında daha düşük olduğu gözlenmiştir.



Şekil3.3. pHEMA hidrojinin farklı pH'lardaki fosfat tamponunda şişme davranışı



Şekil 3.4. pHEMA-MMA hidrojelinin farklı pH'lardaki fosfat tamponunda şişme davranışı

3.3. Temas Açısı Ölçümleri

Destek materyalinin hidrofobisitesi, yüzey özelliklerine bağlı olarak değişir. Kompozit membranların hidrofobik ve polar karakterleri, yüzey gerilimi bilinen farklı test sıvılarının kullanıldığı temas açısı ölçümleri ile belirlenir. Bu doğrultuda, biyomateryallerin mikroçevreleri ile etkileşimi hakkındaki sonuçlar ıslanabilirlik özellikleri araştırılarak belirlenebildiğinden, çalışmamızda, taşıyıcı implant yüzey polaritesinin belirlenmesi için temas açısı ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Islatma gücünün değişimi, yüzey tabakası kalınlığındaki (en az 10\AA) ve sıvı fazla doğrudan temasındaki fonksiyonel grupların etkisini yansıttığından, yüzey karakteristiklerine oldukça hassastır. Su, gliserol ve diiyodometan (DIM) test sıvıları kullanılarak belirlenen kompozit membranların temas açısı ölçümleri Çizelge 3.1'de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Taşıyıcı implant için ölçülen yüzey temas açıları

	Test sıvısı ve yüzey gerilimleri (γ_l)		
	Su ($\gamma_l=71.9$) ($^\circ\Theta$)	Gliserol ($\gamma_l=65.3$)($^\circ\Theta$)	Diiodometan ($\gamma_l=52.2$) ($^\circ\Theta$)
pHEMA	62.5	59.9	36.7
p(HEMA-MMA)	58.7	57.2	32.7

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 pHEMA-MMA' nın Klindamisin fosfat salımında kullanılmasının daha uygun olacağını görülmüştür [105]. Bu sonuçlar Zisman'ın kritik yüzey gerilimi, Fowkes'ın geometrik ifadesi, Wu'un harmonik ifadesi ve vanOss'un asit- baz yöntemlerine göre değerlendirilirler [106].

Van Oss'a göre membranların serbest yüzey enerji parametreleri Çizelge 3.2'de verilmiştir. Belirlenen toplam serbest yüzey enerjisi (γ^{Toplam}), Van Oss yöntemi kullanılarak hesaplandı. Van Oss yöntemi, araştırılan tüm membranlara farklı değerlerde uygulanan, Lifshitz-van der Waals (γ^{LW}) ve asit-baz bileşenlerinin (γ^{AB}) toplamıdır. Membranların baz bileşenlerinin (γ^-), asit bileşenlerine (γ^+) kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür.

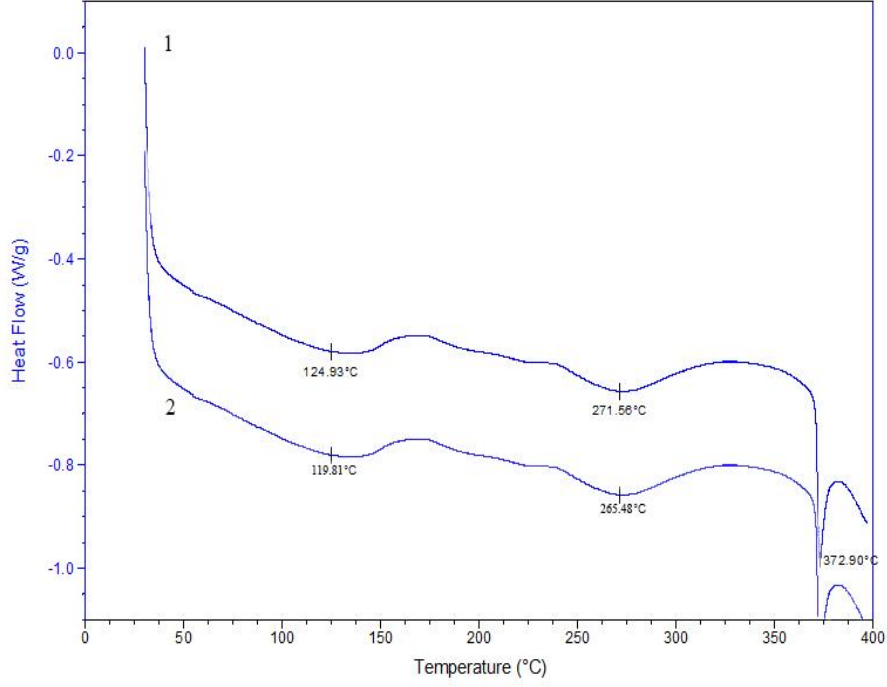
Çizelge 3.2. Van Oss'a göre membranların serbest yüzey enerji parametreleri

	γ^{LW} mN/m ²	γ^+ mN/m ²	γ^- mN/m ²	γ^{AB} mN/m ²	γ^{Toplam} mN/m ²	Polarite (%)
pHEMA	40.2	0.8	3.9	4.1	44.5	8.3
p(HEMA- MMA)	43.2	0.6	4.7	5.3	48.1	11.9

3.4.DSC Analizi Sonuçları

Kontrollü ilaç salımları, polimerin esnekliğine ve yapısına bağlı bir parametre olan camsı geçiş (T_g) sıcaklık değerine bağlı olarak değişebilmektedir. Polimerin yapısındaki polar gruplar, camsı geçiş sıcaklık değerini yükseltir. Bunun nedeni, ana zincir etrafındaki hareketin azalmasıdır. Polimerin camsı sıcaklık değeri, Diferansiyel Scanning Calorimetre (DSC) analizleri ile ölçülmektedir [107]. pHEMA(1) ve p(HEMA-MMA) (2) hidrojenlerinin DSC grafiği Şekil 3.5'te verilmiştir.

Atmosfer şartında 10°C/dk ısıtma oranında elde edilen veriler, ko-polimerizasyonun termal kararlılıkları üzerine etkisinin değerlendirilmesinde kullanılmıştır. P(HEMA) hidrojeninin yapısına MMA monomerinin katılması ile termal kararlılığın azaldığı görülmüştür.

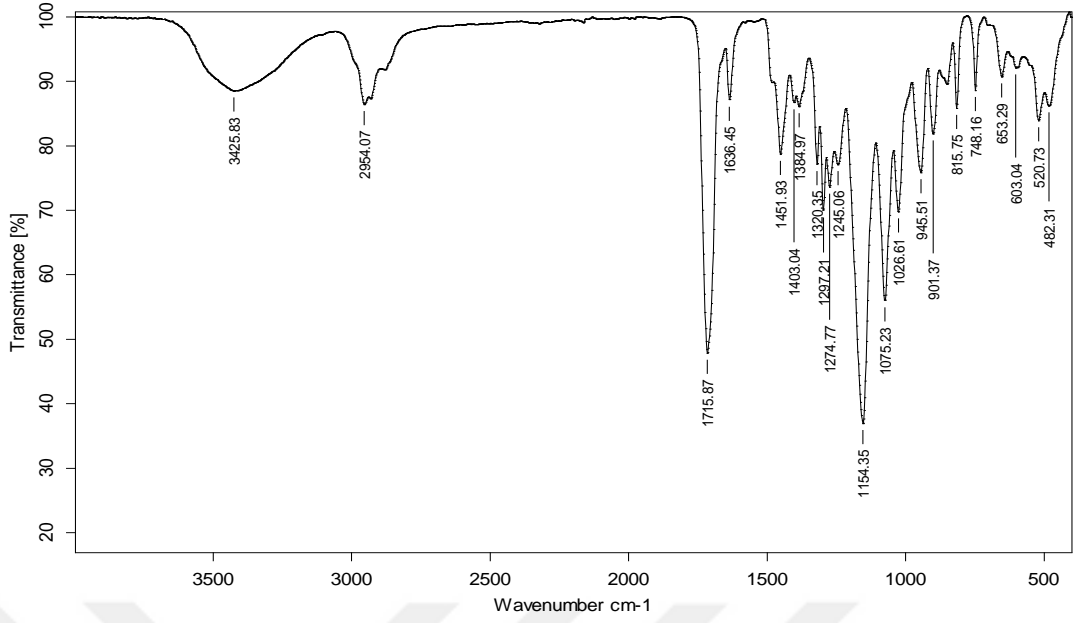


Şekil 3.5. pHEMA(1) ve p(HEMA-MMA) (2) hidrojenlerinin DSC grafiği

İlaç salım sistemlerinde kullanılacak biyomateryelin kısa zamanda dengeye ulaşması gerekmektedir. Difüzyon kurallarına göre etken maddenin implant materyalinden çıkışı bu şekilde sağlanmaktadır.

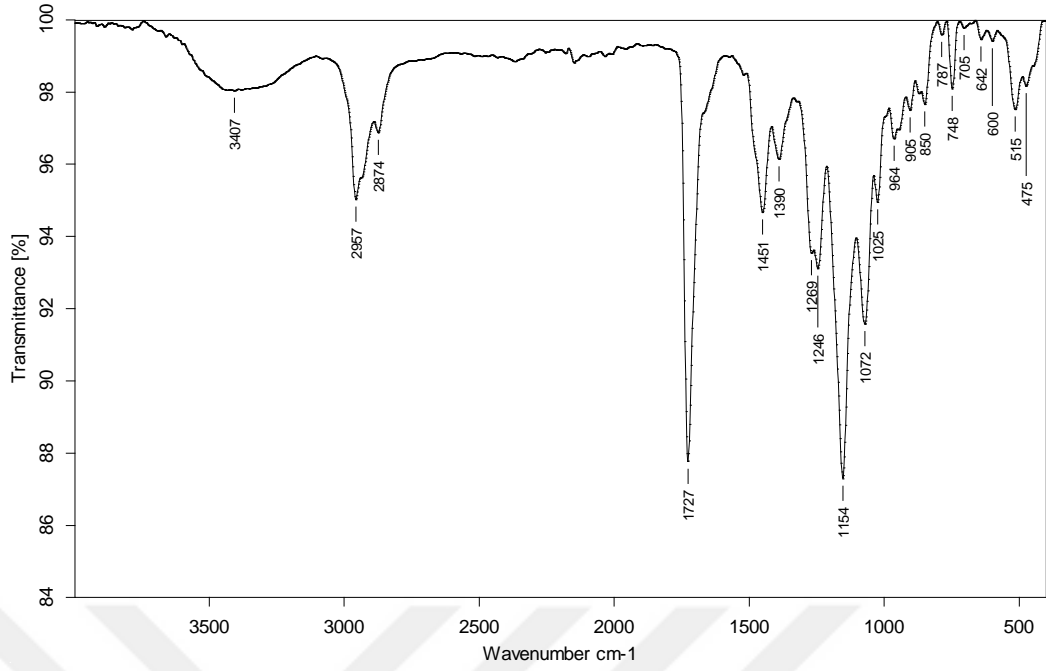
3.5.FTIR Spektrumu Sonuçları

İlaç yüklenecek olan polimerlerin yapısını oluşturan bağlar ve ilaç yüklü hidrojenlerin FTIR spektrumu yardımı ile karakterize edilmektedir. pHEMA-MMA hidrojeninin FTIR spektrumu Şekil 3.6'da ve klindamisin fosfat yüklü p(HEMA-MMA) hidrojeninin FTIR spektrumu Şekil 3.7' de verilmiştir.



Şekil 3.6. pHEMA-MMA hidrojelinin FTIR spektrumu

pHEMA-MMA'nın 1154 ve 1636 cm^{-1} aralığındaki bazı bantlar PEG'e ait parmak izi bölgesi pikleridir. 1274 cm^{-1} deki C-O karakteristik pikini, 1451'deki ise C-H gerilim ve titreşim bantlarına ait pikleri göstermektedir. 1715 cm^{-1} 'de görülen titreşim pHEMA-MMA'nın ester konfigürasyonunu ifade eden absorpsiyon pikleridir. 1715-3425 cm^{-1} 'deki absorpsiyon bantları C=O pikidir. Bu pik biyomateryalin sahip olduğu O-H grubunun ve ester gruplarından ileri gelen C=O gerilme titreşimine ait karakteristik bantlardır. ~ 2954 cm^{-1} 'de görülen ise metilen titreşimleridir.



Şekil 3.7. Klindamisin fosfat yüklü p(HEMA-MMA) hidrojelinin FTIR spektrumu

pHEMA-MMA hidrojeli PEG kullanılarak hazırlandı ve klindamisin fosfat yüklenerek FTIR grafiği elde edildi. Taşıyıcı implantları modifiye eden PEG, gözeneklilik oranı ve gözenek boyut çeşitliliğinin artırılması amacıyla gözenek oluşturucu polimer olarak kullanıldı. PEG, gözenekli hidrojellerin hazırlama yöntemlerinde suda çözünebilir özelliği nedeniyle kullanılmaktadır [108].

2957 cm^{-1} 'de metilen titreşimleri görülmektedir. 1269 cm^{-1} 'de C-O karakteristik piki görülmektedir. 1451 cm^{-1} 'de C-H gerilim ve titreşim bantlarına ait pikler göze çarpmaktadır. 3047 cm^{-1} de absorbans pikleri ve 1727 cm^{-1} 'de HEMA-MMA ester konfigürasyon pikleri, oluşturulan taşıyıcı biyomateryalin O-H grubuna ve ester gruplarından ileri gelen C=O gerilme titreşimine ait bantlardır.

3.6.Hidrojelin Protein Adsorpsiyon Tayini Sonuçları ve Kan ile Uyumu

İlaç salımında kullanılmak üzere sentezlenen pHEMA ve/veya pHEMA-MMA taşıyıcı implant sistemlerinde albumin adsorpsiyonu, kan ile doku sıvıları arasında suyun dengelenmesini sağladığı için biyoyumluluk açısından önemlidir. Bunun

yanında, biyomateryal yüzeyine fibrinojen adsorpsiyonu, hazırlanan biyomateryalin biyouyumluluğunu azaltmaktadır. Albumin, trombosit dirençli bir özelliğe sahiptir ve bu nedenle trombositlerin biyomateryal yüzeyine yapışmasını engeller. Fibrinojen ise biyomateryal yüzeyine trombositlerin yapışmasını başlatıcı bir özelliğe sahiptir. Bu nedenle, hazırlanan biyomateryale matriks içi tutuklama yöntemiyle albumin ve polietilen glikol yerleştirilerek, biyomateryalin kan uyumluluğunda bir artış sağlanması amaçlanmıştır [109]. Çizelge 3.3’de pHEMA ve p(HEMA-MMA) yapısına adsorplanan serum protein miktarları verilmiştir.

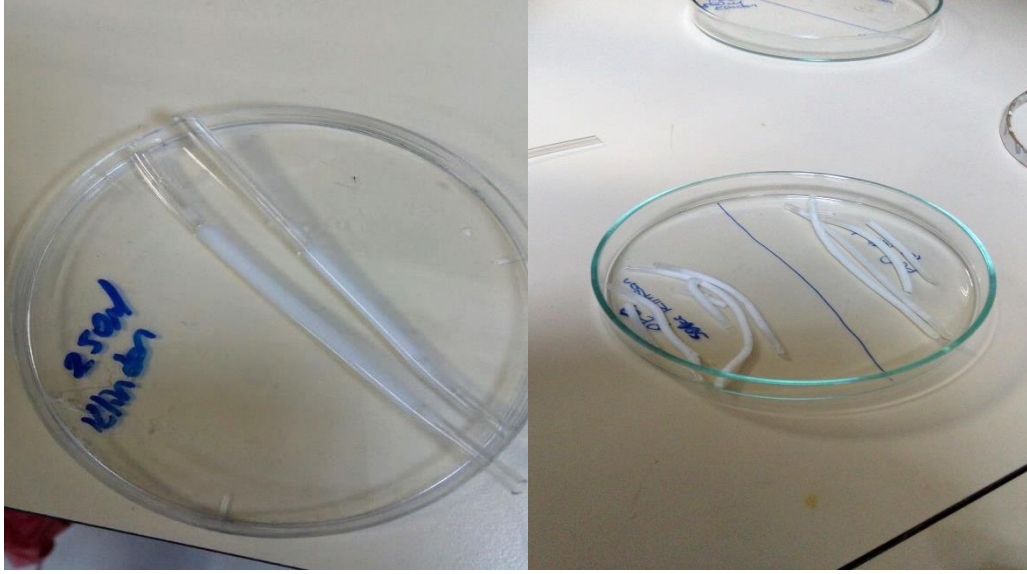
Çizelge 3.3. pHEMA ve p(HEMA-MMA) yapısına adsorplanan serum protein miktarları

	Plazma proteinleri		
	HSA (ng/cm ²)	γ-globulin (ng/cm ²)	Fibrinojen (ng/cm ²)
pHEMA	335	190	98
p(HEMA-MMA)	225	115	36

Yapısında albumin ve PEG bulunan pHEMA ve p(HEMA-MMA) taşıyıcı implantlarına adsorplanan kan serum protein miktarlarının, ihmal edilebilir düzeyde olduğu görülmüştür.

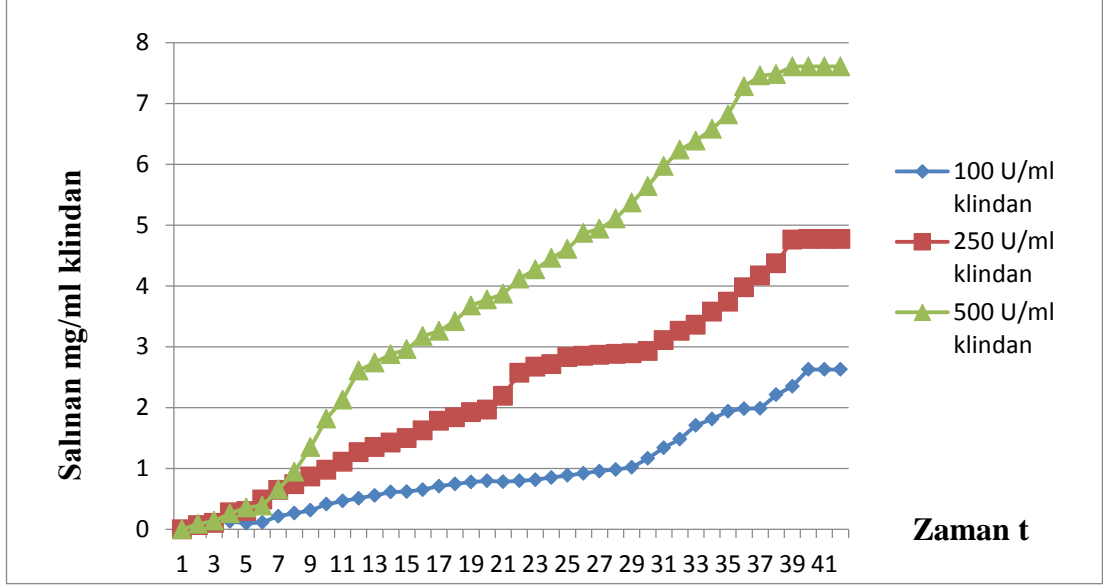
3.7.Klindamisin Fosfat Yüklü Hidrojellerle Kontrollü Salım Çalışmaları

Polimerizasyonu ve karakterizasyon çalışmaları tamamlanmış olan hidrojellerin içine değişik oranlarda klindamisin fosfat yüklenmiş yeni jeller hazırlandı. Hazırlanan implant materyalinin görüntüsü Şekil 3.8’de verilmiştir.

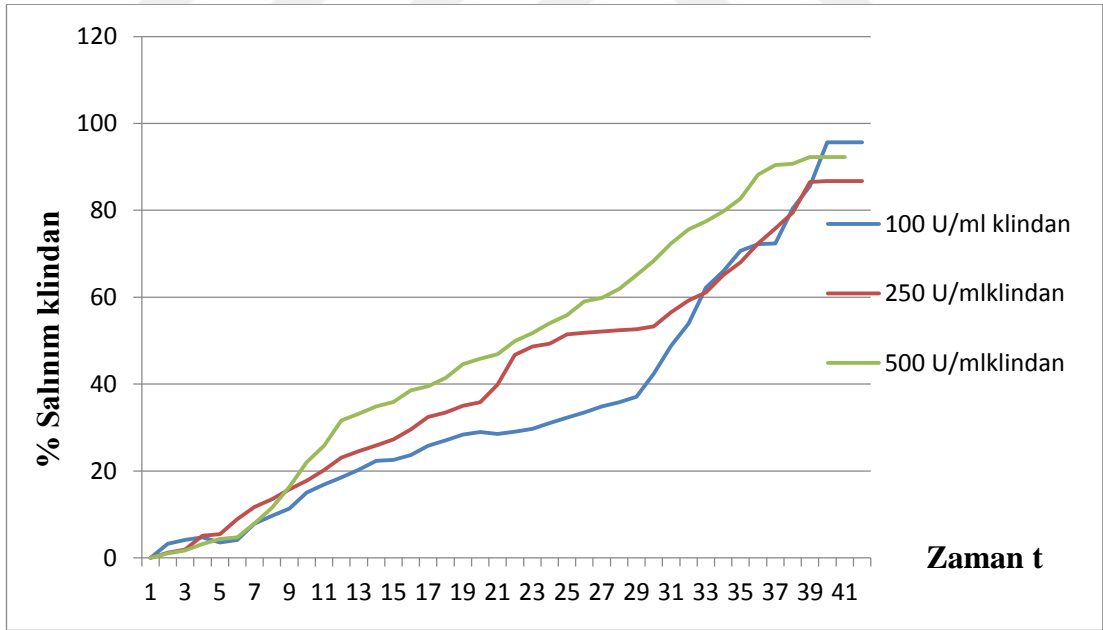


Şekil 3.8. Klindamisin fosfat yüklü hidrojeller

Klindamisin fosfatın üç farklı dozunun (100, 250 ve 500 U/ml) salım kinetikleri, pH 7.4 fizyolojik fosfat tamponu içinde sürekli akış salım sistemi ile değerlendirildi ve spektrofotometrik metod ile 450 nm dalga boyunda polimerik silindirlerinden Klindamisin fosfat salım miktarı tayin edildi. Silindirlerden klindamisin fosfat salımının sıfırıncı derece salım kinetikleri gözlemlendi. P(HEMA-MMA) hidrojelinde farklı konsantrasyonlarda klindamisin fosfat salım profili Şekil 3.9’da yüzde salım profili Şekil 3.10’da verilmiştir.



Şekil 3.9. p(HEMA-MMA) hidrojelinden farklı konsantrasyonlarda klindamisin fosfat salım profili



Şekil 3.10. p(HEMA-MMA) hidrojelinden farklı konsantrasyonlarda klindamisin fosfat yüzde salım profili

4. TARTIŞMA SONUÇ

Kontrollü salım sistemlerinin temel amacı, etken maddeyi belirli bir süre içinde hedef olan yere, önceden belirlenen hızda salarak etkinliğini arttırmak ve yan etkilerini azaltmaktır. Bu doğrultuda ilaç teknolojileri geliştikçe, ilaçların etki bakımından daha spesifik, bölgesel, minimum doz ile maksimum etkiyi mümkün olan en uzun süre boyunca göstermeleri hedeflenmektedir. Kontrollü salım yapan ilaç şekilleri, hasta uyum sorununun en aza indirilmesi, bölgesel ve sistemik yan etkilerin azaltılması, kronik ilaç kullanımı sonucunda dokularda ilaç birikiminin azalması, ilacın kan seviyesindeki değişimlerinin oluşmasını önleyerek tedavideki etkinliğin artırılması bakımından önemli avantaj oluşturmaktadır. Klasik ilaç şekilleri ile sık ve tekrarlanan doz gerektirmeleri, etkin madde konsantrasyonunun etkili düzeyin altına düşmesi veya toksik düzeyin üstüne çıkması gibi istenmeyen durumlara yol açabilmeleri gibi nedenlerle bu beklentilere cevap verememektedir [110]. Çalışmamızda amacımız, kontrollü salım sistemleri ile bu durumu önlemek olmuştur.

Gelecek yüzyılda insan sağlığına olumlu etkilerinin fazla olması beklenen biyomateryallerin ve kullanıldığı ilaç salım sistemlerinin güvenilirlik ve etkinliği, in vivo biyouyumluluklarına bağlıdır. İhtiyaçlar doğrultusunda araştırmalarla yeni biyomateryaller yaratılması konusunda farklı bilim dalların 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 [111-118]. Son yıllarda canlı doku veya doku sıvılarıyla temasında, çevresi ile birtakım biyofiziksel ve biyokimyasal tepkimeler gerçekleştirerek hem doku iyileşmesini hızlandıran, hem de antimikrobiyal etki sağlayan biyomateryallerin kullanımı tercih edilmeye başlanmıştır.

Uygulamalarımızda, yapısında albumin ve PEG bulunan pHEMA ve p(HEMA-MMA) taşıyıcı implantlarının adsorplanan kan serum protein miktarlarının ihmal edilebilir düzeyde olduğu görülmüştür (Çizelge 3.3.). Elde edilen sonuçlar literatürde

rapor edilen sonuçlarla kıyaslandığında literatüre uyum sağlamaktadır [119]. Günümüzde ucuz ve sürekli kullanımı olan polimerik salım sistemlerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu doğrultuda geliştirdiğimiz biyouyumlu taşıyıcı implantın, düşük biyouyumluluk yaratan kan proteinlerine ve hücrelerine karşı olan yüksek adezyon olumsuzluğunu giderme özelliğinde olması, bu alanda başarı ile kullanılabilceğini göstermiştir.

Makromoleküllerin fonksiyonel gruplarının titreşimlerinden kaynaklanan yapısal, kompozisyonel ve fonksiyonel bilgilerin elde edilmesini sağlayan teknik olan FTIR spektrumunda, MMA'ın yapıya katılması ile spektrumda, kontrol amaçlı kullanılan pHEMA spektrumundan farklı fonksiyonel gruplara ait bantların olduğu belirlenmiştir. Klindamisin fosfat yüklü PEG bulunan hidrojelimizin SEM mikrografları incelendiğinde PEG'in hidrojelde gözenekli bir yapı oluşturduğu ve bu özelliğinden dolayı biyomateryalin ilaç salım hızının kontrollü ve yavaş gerçekleştirdiğini söylemek mümkündür. Elde edilen sonuçlar ile kıyaslandığında paralellik gösterdiği görülmüştür [108].

Antibiyotiklerin; her hastalıkta kullanılamayacağını, antibiyotik doz aralıklarının uygunsuz olmasının, yanlış antibiyotik kullanımının, ilacın doğru zaman aralığında ve doğru dozda alınmaması ve belirtilen süre boyunca kullanılmamasının antibiyotiklere karşı direnci arttırdığını ve artan antibiyotik direncinin günümüz dahil gelecekte antibiyotiklerin etkinliğini tehdit ettiğini bilmekteyiz. Eğer antibiyotik kullanımı kontrol altına alınamazsa kolaylıkla tedavi edilebilecek hastalıkların bile, direnç nedeniyle ölümcül olabileceğini düşünmekteyiz. Bu gibi nedenlerle Avrupa Antibiyotik Farkındalık Günü, halk sağlığını tehdit eden antibiyotik direnci ve akılcı antibiyotik kullanımı hakkında farkındalık oluşturmak amacı ile her yıl 18 Kasım'da gerçekleştirilmektedir. Ne var ki, bazı durumlarda da yan etkilerinden dolayı kullanımlarının sınırlandırılması ya da fizyolojik ve patolojik engellerle vücutta istenen dağılımın sağlanılamaması gibi nedenlerle bu ajanlar hastalıkların tedavisinde yeterince etkin kullanılamamaktadır.

Bu yüzden, enfekte bölgeye antibiyotiğin lokal uygulanması için polimerik ilaç salım sistemlerinin geliştirilip uygulanmasının bu tür hastalıklarda problemleri daha aza

indirerek olumlu sonuçlar vereceği gözlenmektedir. Enfeksiyonların antimikrobiyal tedavisi planlanırken tanının yanı sıra enfeksiyonun toplum mu veya hastane kaynaklı mı olduğu, konağın immün durumu ve altta yatan hastalıklara göre olası etken ve antimikrobiyal duyarlılığı değerlendirilmeli; seçilecek antibiyotiğin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri göz önüne alınmalıdır.

Sonuç olarak yaptığımız tez çalışmada, biyolojik uyumluluk gösteren pHEMA-MMA hidrojeline, vücutta çeşitli enfeksiyonlara karşı kullanılan Klindamisin fosfat yüklenmiş ve kontrollü salım sisteminde başarılı şekilde salım gerçekleştirdiği gösterilmiştir. Bu çıkarım doğrultusunda ileride yapılacak olan hayvan deneylerinde sonuçlarımız kullanılabilir ve insan sağlığı açısından önemli gelişmeler elde edilebilir düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

- [1] Brannon-Peppas, L. Polymers in controlled drug delivery. Medical Plastics and Biomaterials, 1997.
- [2] Çapan, Y. Sürekli salım sağlayan tabletlerin özellikleri ve değerlendirilmesi. FABAD Farm. Bil. Der., 18: 27-39,1993.
- [3] Arıca, M.Y., Epoxy-Derived pHEMA Membrane for Use Bioactive Macromolecules Immobilization: Covalently Bound Urease in a Continuous Model System. Journal of Applied Polymer Science, 77, 2000.
- [4] Kost, J., Langer, R., Responsive polymeric delivery systems, Advanced Drug Delivery, 46 : 125-148, 2001.
- [5] Boretos J W, Eden M. Contemporary Biomaterials, Material and Host Response, Clinical Applications, New Technology and Legal Aspects. Noyes Publications, ParkRidge, New Jersey, 1984.
- [6] Hench L L. Bioactive materials: The potential for tissue regeneration. J Biomed Mater Res, 41: 511-518, 1998.
- [7] Ylänen H. Bone Ingrowth into Porous Bodies Made by Sintering Bioactive Glass Microspheres. Doktora Tezi, Åbo Academi Üniversitesi, Finlandiya, 2000.
- [8] Hasırcı, N., Artificial substance in our body: Biomaterials. 1st National Symposium on Biomedical Science&Technology, Bildiri Özeti Ankara, 21, 1994.

- [9] Cowie, J.M.G., *Polymers: Chemistry & Physics of Modern materials*, 2nd Edition, Chapman & Hall, United Kingdom, 1991.
- [10] Langer, R., Cima, L.G., Tamada, J.A., Wintermantel, E., *Future Directions in Biomaterials*, *Biomaterials*, 11:738-745 1990.
- [11] Gümüşderelioğlu, M., *İnorganik Polimerler Bilim ve Teknik Dergisi*, 410:74-77, 2002.
- [12] Park, J.B., *Biomaterials An Introduction*, Plenum Press, N.Y., 1979.
- [13] Yamaguchi, K., Anderson, J.M., "In vivo Biocompatibility Studies of Medisorb 65/35 D,L Lactide / Glycolide copolymer microspheres", *J. Controlled Release*, 24:81-93, 1993.
- [14] Ashar, B.V., *Characterization and Testing of Biomaterials and Medical Devices*, 57-63, 1987.
- [15] Wood, D.A., *Biodegradable Drug Delivery System*, *Int. J. Pharm.*, 7:1-18, 1980.
- [16] Hubbel, J.A., *Chemical Modification of Polymer Surfaces to Improve Biocompatibility*. *TRIP*, 2(1), 20-2, 1994.
- [17] Ikada, Y., *Surface Modification of Polymers for Medical Applications*. *Biomaterials*, 15 (10), 725-736, 1994.
- [18] Yianni, J.P., *Making PVC More Biocompatible*, *Medical Devices Technology*, 20-29, 1995.

- [19] Gürsoy A., Pişkin E., Dortunç B., Peppas A., Kontrollü İlaç Serbestleştirme Sistemleri, Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, İstanbul, 1989.
- [20] A. Arslan., ‘Akrilatların Fotopolimerizasyonu İle Hidrojellerin Üretimi Ve Kontrollü İlaç Salım Sistemleri Olarak Kullanımları’ Yüksek Lisans Tezi Hacettepe Üniversitesi, Ankara, 2006.
- [21] Heller, J., Baker, R.W., In Controlled Release of Bioactive Materials. R. W. Baker, Inc.,New York, 1980.
- [22] Andrade, J. D., ed. Surface and Interfacial Aspects Of Biomedical Polymers New York, 61,1985.
- [23] Bryn, M.E., Park, K., Peppas, N.A., Molecular imprinting within hydrogels. ADV. Drug Deliver Rev. 54: 149 2002.
- [24] Peppas, N. A., Bures, P., Leobandung, W., ve Ichikawa, H. Hydrogels in pharmaceutical formulations. European Journal of Pharmaceutical and Biopharmaceutics, 50, 27-46, 2000.
- [25] Lee P.Y., Li Z., Huang L., Thermosensitive hydrogel as a Tgf- beta 1 gene delivery vehicle enhances diabetic wound healing., Pharm Res., 20: 1995-2000, 2003.
- [26] Bohl Masters K.S., Leibovich S.J., Belem P., West J. L., Poole-Warren L.A., Effects of nitric oxide releasing poly(vinyl alcohol) hydrogel dressings on dermal wound healing in diabetic mice. Wound Repair and Regeneration 10(5), 286–294, 2002.
- [27] Shahbuddin, M., Bullock, A.J., Rimmer, S., MacNeil, S., Glucomannan-poly(N-vinyl pyrrolidinone) bicomponent hydrogels for wound healing. Journals of Materials Chemistry-B., 2013.

- [28] Walker, M., Hobot, J. A., Newman, G. R., Bowler, P. G., Scanning electron microscopic examination of bacterial immobilisation in a carboxymethyl cellulose, 2003.
- [29] Casimiro M. H., Leal J. P., Gil M. H., Characterisation of Gamma Irradiated Chitosan/pHEMA Membranes for Biomedical Purposes. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B*, 236(1-4), 482-487, 2005.
- [30] Liu W.G., Griffith M., Li F.F., Alginate microsphere-collagen composite hydrogel for ocular drug delivery and implantation. *J Mater Sci Mater Med* 19(11), 3365–3371, 2008.
- [31] Gu J., Xia F., Wu Y., Qu X., Yang Z., Jiang L., Programmable Delivery of Hydrophilic Drug Using Dually Responsive Hydrogel Cages *Journal of Controlled Release*, 3 ,117, 2007.
- [32] Gao X., Cao Y., Song X., Zhang Z., Zhuang X., He C., Chen X., Biodegradable, pH-responsive carboxymethyl cellulose/poly(acrylic acid) hydrogels for oral insulin delivery. *Macromol Biosci.* 14(4): 565-75, 2014.
- [33] Purcell B.P., Lobb D., Charati M. B., Shauna M. Dorsey, Wade R.J., Zellars K.N., Doviak H., Pettaway S., Logdon C.B., Shuman J.A., Freels P.D., Gorman III J.H., Gorman R.C., Spinale F.G., Burdick J.A., Injectable and bioresponsive hydrogels for on-demand matrix metalloproteinase inhibition. *Nature Materials*, 13: 653–661, 2014.
- [34] Schmedlen R.H., Masters K.S., West J.L., Photocrosslinkable polyvinyl alcohol hydrogels that can be modified with cell adhesion peptides for use in tissue engineering. *Biomaterials.* 23(22): 4325-32, 2002.

- [35] Kuo C.K., Ma P.X., Maintaining dimensions and mechanical properties of ionically crosslinked alginate hydrogel scaffolds in vitro. *J Biomed Mater Res A*. 84(4): 899-907, 2008.
- [36] Kuo C.K., Ma P.X., Maintaining dimensions and mechanical properties of ionically crosslinked alginate hydrogel scaffolds in vitro. *J Biomed Mater Res A*. 84(4):899-907, 2008.
- [37] Park H, Choi B, Hu J, Lee M. Injectable chitosan hyaluronic acid hydrogels for cartilage tissue engineering. *Acta Biomater*. 9(1): 4779-86, 2013.
- [38] Hudson S.P., Langer R., Fink G.R., Kohane D.S., Injectable in situ cross-linking hydrogels for local antifungal therapy.” *Biomaterials* 31(6): 1444-1452, 2010.
- [39] Trksak R.M., Ford P.J., Sago-based gelling starches, United States Patent. Vol. 7:422- 638, 2008.
- [40] Katayama T., Ogasawara T., Sasaki Y., Al-Assaf S., Phillips G.O., Composition Containing Hydrogel Component Derived from Gum Arabic. United States Patent. US2008038436 (A1), 2008.
- [41] Phillips G.O., Plessis T.A.D., Saphwan Al-Assaf, Williams, P.A., Biopolymers obtained by solid state irradiation in an unsaturated gaseous atmosphere, United States Patent. Vol. 6,841644, 2005.
- [42] Gopishetty V., Tokarev I., Minko S., Biocompatible stimuli-responsive hydrogel porous membranes via phase separation of a polyvinyl alcohol and Na-alginate intermolecular complex. *J. Mater. Chem.* 22, 19482-19487, 2012.
- [43] Raju M.P., Raju K.M., Design and synthesis of superabsorbent polymers. *Journal of Applied Polymer Science*. 80:14, 2635-2639, 2001.

- [44] Demitri C., Scalera F., Madaghiale M., Sannino A., Maffezzoli A., Potential of Cellulose-Based Superabsorbent Hydrogels as Water Reservoir in Agriculture International Journal of Polymer Science. Article ID 435073, 6, 2013.
- [45] Lin, W., Biegler, L.T., Jacobson, A.M., Kinetic modeling of semiinterpenetrating polymer network (SIPN) process - A comprehensive study on the case of polyethylene/polystyrene semi-I IPN, *Macromol. Theor. Simul.*, 20 (2), 146-165, 2011.
- [46] Hoffman, A.S. Hydrogels for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 43, 3–12, 2002.
- [47] Fırlak M., 2-Akrilamido-2-Metilpropan Sulfonik Asit Bazlı Hidrojellerle Ağır Metallerin Adsorpsiyonu. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye, 2008.
- [48] Omidian H., Park K., Hydrogels J. Siepmann et al. (eds.), *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery*, *Advances in Delivery Science and Technology*, 4, 2012.
- [49] Sezgin O., Metakrilid Tabanlı Hidrojel Matrislerin Sentez ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, 2007.
- [50] Ebara M., Yamato M., Hirose M., Aoyagi T., Kikuchi A., Sakai, K., Copolymerization of 2-carboxyisopropylacrylamide with N-isopropylacrylamide accelerates cell detachment from grafted surfaces of reducing temperature. *Biomacromolecules*, 4, 344–349, 2003.

- [51] Khardori N: Antibiotics - past, present and future, *Med Clin* 90(6):1049-76, 2006.
- [52] Schwartz S, Kehrenberg C: Old dogs that learn new tricks: modified antimicrobial agents that escape from pre-existing resistance mechanisms, *Int J Med Microbiol* 296: 41,45-9, 2006.
- [53] Stein GE: Safety of newer parenteral antibiotics, *Clin Infect* 41:5,293-302,2005.
- [54] Norrby S, Nord CE, Finch R: Lack of development of new antimicrobial drugs: a potential serious threat to public health, *Lancet Infect Dis* 5:2,115-9, 2005.
- [55] Hancock RE: Mechanisms of action of newer antibiotics for Gram-positive pathogens, *Lancet Infect* 5:4209-18, 2005.
- [56] Hoel D, Williams DN: Antibiotics: past, present and future. Unearthing nature' s magic bullets,101:1,114-81997.
- [57] Anonim, <https://www.wikipedia.org/wiki/Antibiyotik> (Erişim Tarihi: 03.04.2016)
- [58] Anonim, İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası <http://www.ieis.org.tr/ieis/tr/indicators/33/turkiye-ilac-pazari> (Erişim Tarihi: 16.05.2016)
- [59] Allerberger F, Gareis R, Jindrák V, Struelens MJ. Antibiotic stewardship implementation in the EU: the way forward, *Expert Rev Anti Infect Ther* 7:10, 1175-83, 2009.

- [60] Council recommendation on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine, 77, 2002.
- [61] Davey P, Brown E, Hartman G et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients, Cochrane Database System 19:4, 003543, 2005.
- [62] Morris AM, Stewart TE, Shandling M, McIntaggart S, Liles WC. Establishing an antimicrobial stewardship program, Health Q 13:2,64-70, 2010.
- [63] H. Krauss, A. Weber, M.1 Appel, B. Enders, A. v. Graevenitz, H. D. Isenberg, H. G. Schiefer, W. Slenczka, H. Zahner: Zoonoses. Infectious Diseases Transmissible from Animals to Humans. 3rd Edition, 456 pages. ASM Press. American Society for Microbiology, Washington DC., USA. ISBN 1-55581,236-8, 2003.
- [64] Köksal İ., Türkiye Klinikleri Enfeksiyon Hastalıkları Özel Dergisi, Cilt 8, Sayı 3. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ad, Trabzon, 2015.
- [65] Bakır A., <http://www.bulasicihastaliklarvetedavileri.blogspot.com.tr/2014/05/enfeksiyon.html> (Erişim Tarihi: 03.04.2016)
- [66] Schulz H, Jorgensen B Big bacteria. Annu Rev Microbiol 55:105-120. DOI:10.1146/annurev.micro.55.1.105. PMID 11544351. 2001.
- [67] Eagon R. "Pseudomonas natriegens, a marine bacterium with a generation time of less than 10 minutes". J Bacteriol 83: 736-7. PMID 13888946.
- [68] Anonim, <https://www.google.com.tr/webhp?sourceid=chrome-instant&ion=1&espv=2&ie=UTF-8#q=bakteri> (Erişim Tarihi: 05.04.2016)

- [69] Villarreal, Luis P. "Viruses and the Evolution of Life." Washington, ASM Press, 2005.
- [70] Dr.G.William Gary, Jr. Creation Date:1981
- [71] Greenwood, Norman N.; Earnshaw, Alan Chemistry of the Elements (2nd ed.). Oxford: Butterworth-Heinemann, 1997.
- [72] Anonim,https://www.wikipedia.org/wiki/Paraziter_hastal%C4%B1k (Erişim Tarihi: 05.04.2016)
- [73] Bayram Z., Leyla D., Bulaşıcı Hastalıklar ve Bakımı, Ankara, 2009.
- [74] Karadağ, F., Karul, A., Polatlı, M. et.al. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında solunum fonksiyon kaybı İle beslenme parametrelerinin değerlendirilmesi, Archieve of Pulmonary, 2:73-78, 2001.
- [75] Özol, D., Öktem, S. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, Archieve of Pulmonary, 1:40-44, 2001.
- [76] Çelikel E., Tezer H., Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları BD, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, AnkaraTürkiye Klinikleri J Pediatr Sci 7:4,123-8, 2011.
- [77] Karatay G, Bahar Özvarış Ş. Bir sağlık merkezi bölgesindekigecekondularda yaşayan kadınların genital hijyeneilişkin uygulamalarının değerlendirilmesi. C.Ü.Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 10: 7-14, 2006.
- [78] Temel M, Metinoğlu M. Tekirdağ İline bağlı I ve IVnolu sağlık ocaklarına başvuran 15-49 yaş kadınlardagenital hijyen uygulamalarının incelenmesi. İ.U.F.N.Hemşirelik Dergisi 15: 91-99, 2007.

- [79] Demirtaş B. Hemşirelik öğrencilerinin vulva sağlığına ilişkin bilgilerinin saptanması. Hacettepe Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi 13: 14-25, 2006.
- [80] Ünsal A, Özyazıcıoğlu N, Sezgin S. Doğu Karadeniz'deki bir belde ve ona bağlı dokuz köyde yaşayan bireylerin genital hijyen davranışları. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi 13: 12-19, 2010.
- [81] Ertabaklar H, Ertuğ S, Kafkas S, Odabaşı AR, Karataş E. Vajinal akıntılı olgularda trichomonas vaginalis araştırılması. Türkiye Parazitoloji Dergisi 28: 181-184, 2004.
- [82] Koştü N, Taşcı Beydağ KD. Jinekoloji polikliniğine başvuran kadınların genital hijyen davranışları. Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 12: 66-71, 2009.
- [83] Levin RJ. Physiology update. The ins and outs of lubrication. Sexual and Relationship Therapy 18: 509-513, 2003.
- [84] Akın A, Bahar Özvarış Ş. Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar ve genital yol enfeksiyonları. In: Güler Ç, Akın L (eds). Halk Sağlığı Temel Bilgiler. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 302-317, 2006.
- [85] Öztürk, R., Notları İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD. İstanbul.
- [86] Mader JT, Calhoun J Osteomyelitis. In: Mandell GL, Douglas RG, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone Inc; 1182-96, 2000.
- [87] Lew DP et al. N Engl J Med, 336:999, 1997.
- [88] Haas DW et al. Am J Med 101:550, 1996.

- [89] Güleç A., Yüksel S., Albay C., Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği TOTBİD Dergisi, İstanbul, 10:3,185-188, 2011.
- [90] Özsüt H. Ortopedik infeksiyonların güncel tedavisi. Klinik 18:177, 2005.
- [91] García-De La Torre I. Advances in the management of septic arthritis. Infect Dis Clin North Am 20: 773, 88, 2006.
- [92] Salman, F. T., Soyer, T., ANKEM Derg 25:2,130-140, 2011.
- [93] Brook I. Microbiology and management of intraabdominal infections in children, *Pediatr Int* 45: 123-9, 2003.
- [94] Anonim, <http://www.dx.doi.org/10.1046/j.1442-200X.2003.01701.x>
PMid:12709135 (Erişim Tarihi: 15.05.2016)
- [95] Gorbach SL. Intestinal microflora, *Gastroenterology* PMid:4933894 60:1110-29,1971.
- [96] T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Zoonotik Hastalıklar Daire Başkanlığı Ankara, ISBN: 978-975-590-328-6, 2011.
- [97] 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.
- [98] R. Blanco, A. Arai, N. Grinberg, D.M. Yarmush, B.L. Karger. Role of association on protein adsorption isotherms. β -lactoglobulin adsorbed on a weakly hydrophobic surface, *Journal of chromatography*. 482, 1,1989.
- [99] Arıca, M.Y., Bayramoğlu, G., Arıca, B., Yalçın, E., Ito, K., Yagci, Y., Design of a novel hydrogel membrane for various biomedical applications based on poly(hydroxyethylmethacrylate/vinylbenzyl-poly(ethyleneoxide)): properties

and its drug release characteristics, *Macromolecular Bioscience* 5:10, 983,2005.

- [100] Yılmaz, M., Polihidroksi Etilmetakrilat Kökenli Yapay Damarların Hazırlanması Biyouyumluluk Özelliklerinin Arttırılması ve Karakterizasyonu. Doktora Tezi, Kırıkkale Üniversitesi, Kırıkkale, 2006
- [101] N.A. Peppas, *Hydrogels in medicine and pharmacy*. 1:180, 1986.
- [102] N.A. Peppas, Y. Huang, M. Torres-Lugo, J.H. Ward, J. Zhang. Physicochemical, foundations and structural design of hydrogels in medicine and biology, *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2, 9,2000.
- [103] S. Duran, D. Şolpan O., Güven, Synthesis and characterization of arylamide- acrylic acid hydrogels and adsorption of some textile dyes A Thesis of Science, The İnstitute for Graduated Studies in Pure and Applied Sciences of Hacettepe University, Ankara, 2000.
- [104] Sezgin O., Metakrilid Tabanlı Hidrojel Matrislerin Sentez ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, 2007.
- [105] R. Blanco, A. Arai, N. Grinberg, D.M. Yarmush, B.L. Karger. Role of association on protein adsorption isotherms. β -lactoglobulin a adsorbed on a weakly hydrophobic surface, *Journal of chromatography*. 1:482, 1989.
- [106] Zisman, W.A., Influence Of Constitution On Adhesion *Ind. Eng. Chem.* 55: 19,1963.
- [107] Van Oss, C.J., Good, R.J., Additive and nonadditive surface tension components and the interpretation of contact angles. *Chaudury Langmiur* 4: 884,1988.

- [108] Gürdağ, G., Öz, G.M., A novel poly(N-isopropylacrylamide-co-N-hydroxymethyl acrylamide) gel: preparation in the absence/presence of a pore-forming agent and characterization, *Polym. Adv. Technol.*, 20:216–224, 2009.
- [109] Lopez, M.J., Moreno, J., Ramos-Cormenzana, A., *Xanthomonas campestris* strain selection for xanthan production from olivemill waste waters, *Water Research*, 35:1828–1830, 2001.
- [110] Lopez, M.J., Moreno, J., Ramos-Cormenzana, A., *Xanthomonas campestris* strain selection for xanthan production from olivemill waste waters, *Water Research*, 35:1828–1830, 2001.
- [111] Williams D F. Definitions in Biomaterials: Proceedings of a consensus conference of European Society for Biomaterials. İngiltere, 3-5, 1986.
- [112] Zhang D. In vitro characterization of bioactive glass. Doktora tezi, Abo Akademi Üniversitesi, Finlandiya, 2008.
- [113] Andersson Ö. The bioactivity of silicate glass. Doktora tezi, Abo Akademi Üniversitesi, Finlandiya, 1990.
- [114] Hench L L. Bioceramics: From Concept to Clinic. 74 : 1487-1510, 1991.
- [115] Wilson J. Bonding of bioactive ceramics in soft tissues. Paper presented at 7th CIMTEC World Ceramic Congress, Montecatini Terme, Italy, 1990.
- [116] Ylänen H, Karlsson K H, Itälä A, Aro H T. Effect of immersion in SBF on porous bioactive bodies made by sintering bioactive glass microspheres. *J. Non-Crystalline Solids* 275: 107-115, 2000.
- [117] Williams D F, Black J, Doherty P J. Second consensus conference on definitions in biomaterials. Elsevier, Amsterdam, 525, 1992.

- [118] L f J, Svahn F, Jarmar T, Engqvist H, Pameijer C H. A comparative study of the bioactivity of three materials for dental applications. Dent Mater 24: 653-659, 2008.
- [119] H. Ural.,  nsulin hormonunun kontrollü salımında kullanılmak üzere biyouyumlu taşıyıcı implantın hazırlanması ve uygulaması, Yüksek Lisans Tezi, Kırıkkale Üniversitesi, Kırıkkale, 8-11, 2007.

