

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

HİPERTİROİDİ VE HİPOTİROİDİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLARIN
KONTROLLÜ SALIMINDA KULLANILMAK ÜZERE BİYOUYUMLU
TAŞIYICI İMPLANTIN HAZIRLANMASI VE DENENMESİ

SEDA ÖCAL

Temmuz 2015

Biyoloji Anabilim Dalında Seda ÖCAL tarafından hazırlanan HİPERTİROİDİ VE HİPOTİROİDİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLARIN 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 : Prof. Dr. Aysun ERGENE _____

Üye (Danışman) : Prof. Dr. Sema ÇETİN _____

Üye : Doç. Dr. Hikmet KATIRCIOĞLU _____

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

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

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Doç. Dr. Mustafa YİĞİTOĞLU

ÖZET

HİPOTİROİDİ VE HİPERTİROİDİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLARIN KONTROLLÜ SALIMINDA KULLANILMAK ÜZERE BİYOUYUMLU TAŞIYICI İMPLANTIN HAZIRLANMASI

ÖCAL, Seda

Kırıkkale Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Sema ÇETİN

Temmuz2015, 76 sayfa

Bu çalışmanın amacı; poli(HEMA)'nın, kontrollü ilaç salım sisteminde kullanılabilir bir biyomateryal olarak geliştirilerek, hipotiroidi ve hipertiroidi tedavisinde kullanılan ilaçların etken maddesi olan Levotiroksin sodyum'un kontrollü salım profilinin çıkartılmasıdır. Her hastalıkta olduğu gibi tiroid hormon bozukluklarının tedavisinde de ilaç kullanımı oldukça önemlidir. İlaç alımında sıklıkla kullanılan klasik yöntemler, ilacın oral yolla alınması ya da enjeksiyon yapılmasıdır. Özellikle enjeksiyon yolu ile ilaç alımı hasta uyumunun en az olduğu, yan etkilerin çok sık görüldüğü ve yüksek maliyetli bir tedavi yöntemidir. Enjeksiyonla ilaç uygulanmasında ilacın kan plazmasındaki derişimi, etkin düzeyin altına düşebilir ya da toksik seviyeye çıkabilir. Bütün bunların yanında, hastanın tedavi sürecini kendi isteği üzerine sonlandırması sonucu tedavi paketinde kalan ilaçların atılması ve hastalığın tedavisinin tamamlanamaması da sık karşılaşılan güçlüklerdir. Bu unsurlar hem ekonomik açıdan, hem de hasta sağlığı açısından negatif etken teşkil edebilir. Tüm bunları önlemek adına ilaçların kontrollü salım formülasyonlarını oluşturmak, geliştirmek ve hastanın maksimum düzeyde konforunu sağlamak hedef alınmıştır. Ayrıca ilaçların imalatı, ambalajlanması ve saklanması sırasında sarf edilen zaman ve paranın da önemi göz önünde bulundurularak kontrollü salınım sistemleri ile minimum düzeye indirgenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Biyomateryal, pHEMA, Kontrollü Salım, Levotitoksin sodyum, Tiroid

ABSTRACT

PREPARATION AND TESTING OF BIOCOMPATIBLE CARRIER IMPLANT FOR USE IN THE CONTROLLED RELEASE OF DRUGS IN THE TREATMENT OF HYPOTHYROIDISM AND HYPERTHYROIDISM

ÖCAL, Seda

Kırıkkale University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Biology, MSc. Thesis

Supervisor: Asst. Prof. Sema CETIN

July 2015, 76 Pages

The aim of this study is to develop poly(HEMA), as a biomaterial that can be used in controlled drug release system and to investigate controlled release profile. Levothyroxine sodium that active ingredients of drugs that is used in the treatment of hypothyroidism and hyperthyroidism. As with any disease, the use of medication in the treatment of thyroid hormone disorders is quite important. Classical methods commonly used in drug intake are to take the drug orally or by injection. Especially medication adherence by injection is a treatment method that patient adherence is the least, side effects occur very frequently and high-cost. Concentration of drug in the blood plasma can may fall below the active level or rise to toxic level in the drug enforcement by injection. In addition that, the elimination of the remaining drugs in the package as a result of the patient on request the termination of the treatment process and the failure to complete the treatment of the disease are also common challenges. These factors can be a negative factor both economic terms and patient health. To prevent all of this create, it has been targeted to make the controlled release formulations of drugs, to develop and to provide maximum comfort for the patient. Although, with the consideration of the importance of exerted time and money of the

during drug manufacture, packaging and storage, it is intended to be reduced to a minimum with the controlled release system.

Keywords: Biomaterial, pHEMA, Controlled Release, Levothyroxine sodium, Thyroid

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım süresince bilimsel bilgi ve tecrübesi ile yol gösterici olan, tezimi yönlendirirken emeğini ve desteğini esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Sema ÇETİN'e teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans tezimi planlayıp yöneten, bilgi ve tecrübesi ile çalışmalarına destek olan ve yol gösteren, karşılaştığım tüm zorluklarda yanımda olan, bana çalışma ortamımı sunan ve orayı güzel kılan değerli hocam Ufuk Üniversitesi Öğr. Gör. Dr. Hesna URAL KAYALIK'a şükranlarımı sunarım.

Tezimin düzenlenmesinde ve FTIR görüntülerinin temininde yardımları olan Pınar ERDEM ve Çınar ERDEM'e,

Yanlarında bulunmaktan mutluluk duyduğum, Acıbadem Ankara Hastanesi Labmed Laboratuvarında görev yapan bütün iş arkadaşlarıma anlayışlarından dolayı,

Tüm eğitim hayatım boyunca olduğu gibi bilim uzmanlığı tez çalışmam sırasında da sonsuz sabır göstererek daima yanımda olan sevgili annem Serpil ÖCAL, babam Zeki ÖCAL'a , maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen abim Arif ÖCAL ve neşe kaynağım ablam Filiz KART 'a,

SONSUZ TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM.

İÇİNDEKİLER

| | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| ÖZET | ii |
| ABSTRACT | iv |
| TEŞEKKÜR | vi |
| İÇİNDEKİLER DİZİNİ | vii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | ix |
| ÇİZELGELER DİZİNİ | x |
| KISALTMALAR DİZİNİ | xi |
| 1.GİRİŞ | 1 |
| 1.1 Biyomateryallerin Sınıflandırılması ve Polimerler..... | 4 |
| 1.1.1. Doğal Polimerler..... | 5 |
| 1.1.2.Sentetik Polimerler..... | 5 |
| 1.2 Biyomateryal-Biyouyumluluk İlişkisi..... | 6 |
| 1.3 Biyouyumluluğu Arttırma Çalışmaları..... | 8 |
| 1.4 Kontrollü İlaç Salım Sistemi..... | 8 |
| 1.4.1 Kontrollü İlaç Salımında Kullanılan Biyomateryaller..... | 9 |
| 1.4.1.1. Hidrojeller..... | 10 |
| 1.4.2. Kontrollü Salım Sistemlerinin Sunduğu Avantajlar ve Dezavantajlar..... | 14 |
| 1.5.Tiroid..... | 15 |
| 1.5.1. Tiroid Bezi ve Metabolizması..... | 15 |
| 1.5.2. Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri..... | 16 |
| 1.5.2.1. Tirotropin (TSH)..... | 16 |
| 1.5.2.2. Serbest T4 ve Serbest T3 Ölçümü..... | 17 |
| 1.5.3 İlaçların Tiroide Etkisi..... | 18 |

| | |
|---|-----------|
| 1.5.3.1. İyot ve İyot İçeren İlaçlar..... | 18 |
| 1.5.3.2.Lityum..... | 18 |
| 1.5.3.3. Sitokinler..... | 18 |
| 1.5.3.4.Euthyrox..... | 19 |
| 1.5.4. Tiroid Hastalıkları..... | 20 |
| 1.5.4.1. Hipertiroidi..... | 20 |
| 1.5.4.1.1. Hipertiroidinin Levotiroksin Replasman Tedavisinde TSH Hedefi..... | 23 |
| 1.5.4.2. Hipotiroidi..... | 23 |
| 1.5.4.2.1. Hipotiroidinin Levotiroksin Replasman Tedavisinde TSH Hedefi..... | 25 |
| 1.5.4.3. Diffuz Guatr..... | 26 |
| 1.5.4.3.1. Guatr Sınıflandırması..... | 26 |
| 1.5.4.4. Tiroid Nodülleri..... | 27 |
| 2. MATERYAL VE METOD | 29 |
| 2.1.Materyaller..... | 29 |
| 2.2. Biyomateryallerin Sentezi..... | 29 |
| 2.3. Biyomateryalin Karakterizasyonu..... | 30 |
| 2.4. Serum Proteinleri Adsorpsiyonu..... | 31 |
| 2.5. Kan Uyumluluk Analizi..... | 32 |
| 2.6. İnvitro Salım Çalışmaları..... | 32 |
| 2.7. Biyoyumlu Taşıyıcı İmplanttan Levotiroksin Salım Mekanizması..... | 32 |
| 3.ARAŞTIRMA BULGULARI..... | 33 |
| 4.TARTIŞMA VE SONUÇ..... | 48 |
| 5.KAYNAKLAR..... | 51 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| <u>Şekil</u> | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| Şekil 1.1. Hidrojel yapısı..... | 10 |
| Şekil 1.2. Hidrojeller içindeki dört temel etkileşimin şematik olarak gösterilmesi.. | 11 |
| Şekil 1.3. Uyarı-cevap hidrojelleri..... | 12 |
| Şekil 1.4. (a) Yapay deri materyali olarak tasarlanan hidrojeller, (b) Kontakt lens olarak tasarlanan hidrojeller..... | 13 |
| Şekil 3.1. Sentezlenen polimerin silindirlerden çıkarılmış jel hali..... | 33 |
| Şekil 3.2. Kontrollü salım sisteminde kullanılan taşıyıcı implant pHEMA'nın SEM görüntüsü..... | 34 |
| Şekil 3.3. Kontrollü salım sisteminde kullanılan taşıyıcı implant pHEMA-MMA'nın SEM görüntüsü..... | 35 |
| Şekil 3.4. pHEMA hidrojelinin farklı tampon sistemlerindeki şişme davranışı..... | 36 |
| Şekil 3.5. pHEMA hidrojelinin farklı tampon sistemlerindeki şişme davranışı..... | 37 |
| Şekil 3.6. pHEMA hidrojelinin FTIR spektrumu..... | 41 |
| Şekil 3.7. pHEMA-MMA hidrojelinin FTIR spektrumu..... | 42 |
| Şekil.3.8. Levotiroksin sodyum yüklü pHEMA-MMA hidrojelinin FTIR spektrumu..... | 43 |
| Şekil.3.9. Levotiroksin sodyum yüklü hidrojeller..... | 46 |
| Şekil 3.10. pHEMA-MMA hidrojelinden Levotiroksin sodyum'un (10 uL) salım profili..... | 46 |
| Şekil 3.11. pHEMA-MMA hidrojelinden Levotiroksin sodyum'un (25 uL) salım profili..... | 46 |
| Şekil 3.12.pHEMA-MMA hidrojelinden Levotiroksin sodyum'un (50 uL) salım profili..... | 47 |

ÇİZELGELER DİZİNİ

| <u>Çizelge</u> | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| Çizelge 3.1. Taşıyıcı İmplant için deneme sıvılarıyla ölçülen yüzey temas açıları...38 | |
| Çizelge 3.2. Van Oss'a göre membranların serbest yüzey enerji parametreleri.....39 | |
| Çizelge 3.3. p(HEMA) ve p(HEMA- MMA) yapısına adsorplanan serum protein miktarları.....44 | |

KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|-----------|---|
| pHEMA | poli hidroksietil metakrilat |
| pHEMA-MMA | poli(hidroksietil- metimetakrilat) |
| MMA | Metilmetakrilat |
| HA | Hidroksiapatit |
| PE | Poliyeten |
| PMMA | Polimetilmetakrilat |
| PP | Polipropilen |
| PVC | Polivinilklorür |
| HEMA | 2-hidroksietilmetakrilat |
| PEG | poli (etilenglikol) |
| NaCl | Sodyum klorür |
| NVP | N vinil 2 pirolidon |
| PNIPAM | poli (N-izopropilakrilamid) |
| PVME | poli(vinilmetileter) |
| PLA | poli (laktik asit) |
| PEO | poli(etilenoksit) |
| PVA | poli (vinilalkol) |
| FTIR | Fourier Transform Infrared Spectroscopy |
| DSC | Differential Scanning Calorimetry |
| HSA | Human serum albümin |

| | |
|----------|--|
| SEM | Scanning Electron Microscope |
| T3 | Triiyodotironin |
| T4 | Tiroksin |
| ATP | Adenozin Trifosfat |
| GH | Growth hormon |
| TSH | Tirotropin |
| FT4-ST4 | Serbest tiroksin |
| FT3-ST3 | Serbest triiyodotironin |
| TGB | Tiroksin bağlayan globülin |
| THBR | Tiroid hormon bağlanma oranı |
| FDH | Familyal disalbüminemik hipertiroksinemi |
| iod | Iodine |
| I 131 | Iodine 131 |
| Tg | Tiroglobulin |
| Anti-Tg | Anti Tiroglobulin |
| Anti-TPO | Anti mikrozomal antikor |
| USG | Ultrasanografi |
| İİAB | İnce İğne Aspirasyon Biyopsis |

1. GİRİŞ

“Biyomalzeme Bilimi “ son zamanlarda büyük ilerlemelerin kaydedildiği bir bilim dalıdır. Biyomalzemeler, canlı dokuların kendi işlevlerini yerine getirmek veya diğer dokuları desteklemek amacıyla kullanılan doğal ya da sentetik malzemelerdir ve sürekli olarak veya belli periyodlarla vücut akışkanlarıyla (örneğin kan) temas ederler. Biyomalzemeler, canlı dokuların çok değişken koşullara sahip olduğu ortamlarda kullanılırlar [1] .

Biyomateryaller, sentetik ya da doğal olup, çevre dokularla uyum sağlayacak şekilde hazırlanan ve biyolojik ortama onarma işlemi için yerleştirilen materyallerdir [2,3]. Örneğin 1880’de fildişi protezler vücuda yerleştirilmiştir. İlk metal protez 1938’de vitalyum alaşımından üretilmiştir. Kalp ile ilgili cihazlarda esnek yapılı sentetik bir polimer olan poliüretan kullanılırken, kalça protezlerinde paslanmaz çelik öne çıkmıştır. Bunun yanı sıra, ilk olarak 1937’de diş hekimliğinde p(MMA) (diş akriliği olarak da bilinir) ve yüksek molekül ağırlıklı polietilen (PE) kalça protezi olarak kullanılmıştır. Son 35 yılda 40’ı aşkın metal, seramik ve polimer, vücudun 40’tan fazla değişik parçasının onarımı ve yenilenmesi için kullanılmıştır [4].

Son yıllarda biyomateryal geliştirilmesi çalışmalarına yönelik ilgi, biyomedikal ilaçların kullanımında etkili bir teknik olan ‘‘Kontrollü İlaç Salım Sistemleri’ ne yönelik çalışmalara paralel olarak artmıştır. Kontrollü salım, etkin maddenin bir sistem içerisinden istenilen sürede, belirlenmiş bir hızla ve gereken miktarda salımını sağlayacak şekilde tasarımının yapıldığı bir yöntemdir. Kontrollü salımda iki ana bileşen vardır. Bunlar; aktif madde ve polimerik destek maddedir. Destek madde aktif maddenin salımını düzenler. Kontrollü ilaç salımında kullanılan polimer (doğal ya da sentetik) ilaç ile birlikte kullanıldığında etken madde önceden planlanan şekilde salınır [4].

Kontrollü salım sistemlerinde genellikle üç boyutlu, ağ yapılı ve çapraz bağlı, ‘‘hidrojel’’ denen polimerler kullanılır. Hidrojeller, hidrofilitesi yüksek, suda çözünmeden önemli ölçüde şişebilen, esnek ve mekanik kararlılığı yüksek polimerlerdir. Hidrojellerin hidrofilite derecesi, yapılarındaki polar grupların varlığına bağlıdır ve sağladıkları avantajlar nedeni ile çok büyük biyouyumluluk göstermektedirler. Hidrojeller biyoteknoloji alanında organik ve inorganik kirleticilerin uzaklaştırılmasında, biyolojik moleküllerin ayrıştırılması ve saflaştırılması işlemlerinde, biyomedikal alanda kontak lens yapımında, farmasotik ve tarım alanında, kontrollü ilaç salım sistemlerinde ve biyotıp alanında doku mühendisliği ve doku geliştirilmesi gibi çok geniş bilim dallarında yaygın olarak kullanılmaktadır [5] .

Hidrojeller, fazla miktarlarda su adsorplama yeteneğine sahip üç boyutlu hidrofilik yapılardır. Değişken ağ yapının yüksek su içeriği ve yumuşak yapısından dolayı, ilaç salım sistemlerinde kullanıldığı gibi biyomateryal olarak da kullanılırlar. Bu yapılar hidrat halinde, mekaniksel davranışa ve yumuşak dokularinkine benzer su içeriğine sahiptirler ve bu nedenle yüksek biyouyumluluk gösterirler. Hidrojeller dış ortama bağlı olarak şişme davranışı gösterirler. Uyarılara karşı hassas olan bu hidrojeller, pH, iyonik şiddet, sıcaklık ve elektromagnetik ışımadaki değişimlere cevaben, geçirgenlik ya da mekanik güç gibi, ağ yapısının şişme davranışında önemli değişiklikler gösterirler [9,10] .

Kontrollü salım çalışmalarında kullanılan hidrojellerden poli(2-hidroksietil metakrilat) (poli(HEMA)), sentetik ve mekanik dayanımı yüksek, biyolojik ve kimyasal degradasyona karşı dirençli bir materyaldir. Hidrofilik yapıdadır, biyolojik olarak uyumlu ve antibakteriyel özelliğe sahiptir, akrilat kökenlidir. Akrilat kökenli olan bir diğer sentetik polimer de poli (metil metakrilat) (poli(MMA))’dır . poli (MMA) biyomateryal alanında kullanılan bir destek materyalidir. HEMA ve MMA komonomerlerinden sentezlenen polimerin, yüzey özellikleri, gözenekliliği, hidrofilite derecesi önemli ölçüde değişeceğinden pek çok kullanım alanı bulmaktadır [6].

İlaç taşıyıcı sistemlerin sentezleri ve tasarımları yapılırken, etkin maddenin vücutta istenen organ veya dokuya iletilerek en kısa sürede istenen kan konsantrasyonunun sağlanması ve bu bileşimi öngörülen süre içerisinde kontrollü olarak devam ettirebilmesi gibi iki temel hedef baz alınır. Bu doğrultuda, biyoyumlu p(HEMA) temelli taşıyıcı implantın silindirik yapıda sentezlenerek elde edilen polimerik materyalin karakterizasyonunun yapılması ve Levotroksin sodyum etken maddesinin kontrollü salımı amaçlanmaktadır [7].

Karakterizasyon çalışmaları sonrasında, hazırlayacağımız polimerik implant sistem ile Levotroksin sodyum etken maddesinin salımını 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 monomerinin olumlu özellikleri biraraya getirilerek sentezlenen kompozit materyal ile yüzey özelliklerinin iyileştirilmesi düşünülmüştür. Bu yolla, biyomedikal ve biyoteknolojik alanda kontrollü salımda kullanılmak üzere model Levotiroksin sodyum taşıyıcı yeni biyoyumlu bir polimerik taşıyıcı sisteminin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda, (HEMA) monomeri ve/veya metil metakrilatın 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 biyoyumluluk testleri gibi cihaz ve yöntemler kullanılarak karakterize edilmiş, kopolimerin biyoyumluluk özellikleri incelenmiştir. Biyoyumluluğunu 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 ve platelet adezyonu incelenerek belirlenmiştir. Hazırlanan polimerik taşıyıcı destek materyaline farklı oranlarda yüklenen Levotroksin sodyum salım çalışmaları gerçekleştirildi ve salım profilleri belirlendi.

1.1. Biyomateryallerin Sınıflandırılması ve Polimerler

Biyomateryaller; Polimerler, Metaller, Seramikler, Doğal malzemeler ve Kompozitler olarak alt başlıklara ayrılırlar [11]. Alüminyum oksit, biyoaktif cam, karbon ve hidroksiapatit (HA) biyouyumlu seramik malzemelere örnek olarak verilebilir. Biyomalzeme olarak kullanılan metaller ve alaşımlar ise, altın, tantal, paslanmaz çelik ve titanyum alaşımlarıdır. Polietilen (PE), poliüretan (PU), politetrafloroetilen (pTFE), poliasetal (PA), polimetilmetakrilat (pMMA), polietilenteraftalat (PET), silikon kauçuk (SR), polisülfon (PS), polilaktik asit (PLA) ve poligliserolik asit (PGA) gibi çok sayıda polimer, tıbbi uygulamalarda kullanılmaktadır [11]. 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 vücuduna uygunluk gösterirler. Vücut içerisinde fazla miktarda bulunması zararlı olan bu metaller, metabolik faaliyetler sırasında da oluşabilirler. Örneğin kobaltın B12 vitamininden sentezlenmesi ya da demirin hücre fonksiyonu olarak meydana gelmesi gibi.

Kullanım yelpazesi en geniş polimerler; C, N, O, Si gibi atomların kendi aralarında kovalent bağ yapmaları ile meydana gelirler. Polimer molekülü içerisinde tekrarlayan, küçük, basit yapıya kimyasal birime’ tekrarlayan birim’, polimeri elde etmek için başlangıçta kullanılan küçük molekülü organik maddelere de ‘monomer’ adı verilir [12]. Polimerizasyon sırasında, monomerler doygun hale gelerek (zincir polimerizasyonu) veya küçük moleküllerin yapıdan ayrılmasıyla (H₂O veya HCl) değişir ve “mer” halinde zincire katılırlar. Polimerlerin özellikleri, yapı taşları olan monomerlerden çok büyük farklılıklar gösterir.

Polimerler, çok sayıda aynı veya farklı atomik grubun kimyasal bağlarla az veya çok, düzenli biçimde bağlanarak oluşturduğu uzun zincirli, yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerdir ve kendi aralarında iki gruba ayrılırlar:

1-Doğal Polimerler: Nişasta, selüloz, doğal kauçuk ve DNA (genetik materyal)

2-Sentetik Polimerler: Polietilen (PE), pMMA, HEMA, Etilenglikoldimetakrilat (EGDMA), Polipropilen (PP), Politetrafloroetilen (PTFE), Polivinilklorür (PVC), Polidimetilsiloksan (PDMS)

1.1.1. Doğal Polimerler

Biyomalzeme alanının vazgeçilmez kaynakları olan doğal polimerler, biyolojik ortamdaki makromoleküllerin benzeri veya aynısı olduklarından, canlı vücuduyla temas ettiklerinde zehir etkisi ve iltihaplanma gibi istenmeyen reaksiyonlar vermezler. Ancak, kaynaklarına bağlı olarak bileşimlerinde değişme olması, yüksek sıcaklıklarda bozulmaları ve bu nedenle şekillendirilmelerinde güçlük çekilmesi ve immünojenik olmaları önemli dezavantajlarıdır. Enzim varlığında yapılarının bozulması (biyobozunur oluşları), geçici uygulamalarda kullanılan biyomalzemeler açısından avantajdır. Yaşayan organizmaların karmaşık yapılarından dolayı üretim maliyetlerinin yüksek oluşu ve yeterince büyük ölçeklerde üretilmemeleri, karşılaşılan başlıca sorunlardır. Doğal polimerler; sahip oldukları işlevsel özellikler nedeniyle değişik kullanım alanlarına sahiptirler, kalınlaştırıcı, jel yapıcı, bağlayıcı, dağıtma ajanı, kayganlaştırıcı, yapıştırıcı ve biyomalzeme olarak kullanılabilirler.

1.1.2. Sentetik Polimerler

Genellikle çok sayıda tekrarlanan monomerlerden oluşmaktadırlar. Sentetik polimerlerden polietilenin, en basit monomeri “etilen”dir ($H_2C=CH_2$).

P(MMA) ise hidrofobik, doğrusal yapıda bir zincir polimeridir. Işık geçirgenliği, sertliği ve kararlılığı sayesinde göz içi lensler ve sert kontakt lenslerde kullanımı yaygındır. Yumuşak kontakt lenslerde, aynı ailenin bir başka polimerinden hazırlanır. Bu polimer, metil metakrilata metilol ($-CH_2OH$) grubunun eklenmesiyle oluşan (HEMA) monomerinden sentezlenir. Yumuşak kontakt lensler, p(HEMA)'nin az miktarda (EGDMA) ile çapraz bağlanmasıyla hazırlanırlar. Çapraz bağlanma, sulu ortamda polimerin çözünmesini engeller ve bu durumdaki polimer “şişmiş hidrojel” olarak adlandırılır. (PP), PE'e benzer, ancak daha sert yapıdadır. Kimyasal direnci yüksek ve çekme dayanımı iyidir. PE'nin yer aldığı uygulamalarda PP de kullanılabilir. (PTFE), PE benzeri yapıda olup, PE'deki hidrojenlerin flor atomlarıyla yer değiştirmesi sonucu sentezlenir. PTFE, hem sıcaklık, hem de kimyasal açıdan çok kararlı olduğundan, işlenmesi zor, hidrofobik ve kaygan bir polimerdir. Gore-Tex olarak bilinen hidrofobik formu, damar protezlerinde kullanılır. PVC tıbbi uygulamalarda, tüp formunda (kan nakli, diyaliz ve beslenme amaçlı) kullanılır. Sert ve kırılğan bir malzeme olmasına karşın, plastikleştirici ilavesiyle yumuşak ve esnek hale getirilebilir. PDMS, 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 (solunum cihazları) kullanılır. Mükemmel esneklik ve kararlılığından dolayıda parmak eklemleri, kan damarları, kalp kapakçıkları, göğüs implantları, dış kulak, çene ve burun implantları gibi çok sayıda protezde kullanılır [4].

1.2. Biyomateryal-Biyoyumluluk İlişkisi

Araştırmacılar, “biyomalzeme” ve “biyoyumluluk” terimlerini, malzemelerin biyolojik performanslarını belirtmek için kullanmışlardır. Biyolojik özellikleri taşımayan biyomateryalin başarısından söz etmek imkansızdır. Biyoyumlu olan malzemeler, biyomalzeme olarak adlandırılmış ve biyoyumluluk, uygulama sırasında malzemenin vücut sistemine uygun cevap verebilme yeteneği olarak tanımlanmıştır. Bir biyomateryalin başarısı büyük oranda, kullanıcının durumu ve uygulamayı yapan

kişinin becerisine bağlıdır [13]. Biyouyumlu, yani 'vücutla uyuşabilir' bir malzeme, kendisini çevreleyen dokuların normal değişimlerine engel olmayan ve dokuda istenmeyen tepkiler (iltihaplanma, pıhtı oluşumu, vb) meydana getirmeyen malzemedir. Wintermantel ve Mayer, bu terimi biraz genişleterek, biyomalzemenin yapısal ve yüzey uyumluluğunu ayrı ayrı tanımlamışlardır. Yüzey uyumluluğu, bir biyomalzemenin vücut dokularına fiziksel, kimyasal ve biyolojik olarak uygun olmasıdır. Yapısal uyumluluk ise, malzemenin vücut dokularının mekanik davranışına sağladığı optimum uyumdur. Biyouyumluluğu yüksek olan malzemeler, vücuda yerleştirilebilir cihazların ya da implantın hazırlanmasında kullanılırlar.

Biyomateryaller arasında en çok tercih edilenlerden olan polimerlerin bir organizmaya uygulanışı, doku-polimer etkileşimini de beraberinde getirmektedir. Yapılan çalışmaların hedefi, istenmeyen doku etkileşimlerini en aza indirmek veya ortadan kaldırmaktır. Bu nedenle, kimyasal ve fiziksel yönden inert ve biyouyumlu polimerlerin tasarlanması önemlidir. Biyouyumluluk; polimerin ilavesi ile doku etrafında hiçbir şekilde reaksiyon oluşmaması demektir ve ideali, polimerin bu özelliğinin önceden yapılan invitro testlerle saptanabilmesidir. Kıkırdak, kemik, periodontal doku gibi birçok doku tipinin temel madde ekstraktlarının kollajen gibi doğal maddeler kullanılarak yeniden yapılabileceği invitro olarak gösterilmiştir. Ancak doğal maddelerin mekanik kuvvetlerinin yetersiz olması, üretimlerini zorlaştırmaktadır. Vücut dokuları ile temas eden biyomateryal ve sistemlerin (kateterler, kontak lensler, ekstrakorporeal sistemler ve diyaliz membranları) klinik uygulamaları modern tıpta oldukça önemlidir. Bu sebeple gerçek bir dokunun yerini alacak polimerik bir saç, elmacık kemiği, mekanik parmaklar, kalp, dirsek protezi, kalp kapakçıkları, suni pankreas, kalça kemiği protezi, diz kapağı protez sisteminin tasarlanmasında özellikle polimer stabilitesinin sağlanması ve parçalanma problemlerinin ortadan kaldırılması gerekmektedir [14,15,16].

Günümüzde biyouyumluluğa sahip materyal sentezi henüz gerçekleşemediğinden biyouyumluluk-biyomateryal çalışmaları halen olarak devam etmektedir.

1.3. Biyouyumluluğu Arttırma alışmaları

Biyouyumluluğu arttırma çabaları; seçiciliği azaltma ve arttırmada yoğunlaşmıştır. Örneğin, hücre-yüzey ilişkileri, protein adsorbsiyonundaki azalmayla veya seçicilikle sınırlandırılmıştır, hücre adhezyonunda adsorbsiyon artışı ile veya adsorblanan proteinlerin seçiciliği ile sağlanmıştır [17,18]. Fosfatidilkolin (PC) kullanarak materyalin yüzey özelliklerinin iyileştirilmesi esasına dayanan bir teknikle Chapman tarafından 1970'lerin sonunda biyouyumlu yüzey oluşturma çalışması denenmiştir. Bu uygulamada PC ile hücre ve proteinler arasında düşük derecedeki etkileşimden yararlanarak biyouyumluluklarının arttırılması dşnlmştir. Sonuçlar, PC kaplı yüzeylerin koagülasyon testlerinde aktif olmadığını ve karakterizasyon çalışmaları halen devam etmektedir.

1.4. Kontrollü İlaç Salım Sistemi

Etken maddenin bölgesel veya sistematik olarak, önceden belirlenmiş oranlarda ve spesifik zaman aralıklarında salım yapmasını sağlayan sistemlere 'kontrollü ilaç salım sistemleri' denir. Bilinen tedavi yöntemlerinde ilaç, hormon veya proteinin plazmada etkili dozda tutulabilmesi için ilgili maddenin sıklıkla alınması gerekmektedir. Kontrollü salım sistemlerinde ilacın plazma içerisinde derişiminin, belirlenen süre kadar sabit kalması sağlanabilmektedir. Bu yöntemle, sürekli ilaç, hormon ve protein alma gereksinimi ortadan kaldırılmaktadır. Ayrıca salım sistemi aracılığı ile ilaç tedavisinin istenilen bölgede, organda ve hatta hücrede yapılmasının olası olduğu rapor edilmiştir. Bugün henüz hedefleme işleminde istenilen noktaya gelinmemiş olmasına rağmen, başarılı sonuçlar elde edilmektedir.

Kontrollü salım sistemlerinin kullanılması sonucunda, toksik etkilerin en az düzeyde olması ve günlük sürekli dozlarda ilaç alınımına gereksinim duyulmamasının hastaya büyük kolaylık sağladığı çok sayıda araştırıcı tarafından rapor edilmiştir [20].

Biyomedikal ilaç alanındaki çalışmaların asıl hedefi; ilaç dozunu minimuma indirmek, dozlama aralığını uzatmak, hastanın yan etkilerden etkilenmesinin önüne geçilerek yaşam kalitesini arttırmak olmuştur. Bu beklentilere en iyi yanıt veren sistemler, kontrollü salım sistemleridir [21].

Son yıllarda kontrollü salım sistemlerinde görülen gelişme, sadece sundukları 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 yönelmekte ve bunun için de kontrollü salım formülasyonları geliştirmektedirler [22].

Kontrollü salım; tıp, eczacılık, kimya, çevre, tarım ve veterinerlik alanlarında gereksinim duyulan ve çok çeşitli uygulama alanı bulan bir araştırma konusudur. Çevrenin korunmasıyla ilgili biyoteknolojik uygulamalarda, kontrollü ilaç salım sistemi ile gübre veya böcek öldürücüler düşük miktarlarda kullanılarak doğaya zarar vermeden yüksek etkinlikte sonuçlar alınmıştır.

1.4.1. Kontrollü İlaç Salımında Kullanılan Biyomateryaller

Kontrollü salım sistemlerinin hazırlanmasında da yaygın olarak biyomalzemeler kullanılmaktadır. Doğal biyomalzemelerden 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 diğerleri kalsiyum fosfat ve seramiklerdir [23].

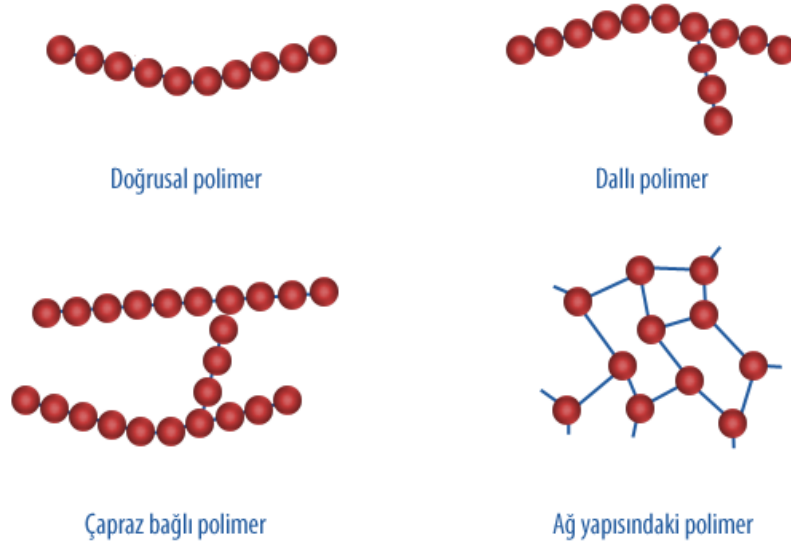
Bir materyalin, biyomateryal olabilmesi için kullanılacak olan polimerin bazı biyolojik özellikleri taşıması gerekmektedir.

Bunlar:

- 1-Polimerin biyolojik çevreyle iyi uyuşması,
- 2-Dokuyla temas ettiğinden iltihaba yol açmaması,
- 3- Kanserojen veya teratojen etki göstermemesi ve
- 4-Toksik olmaması olarak sıralanabilir.

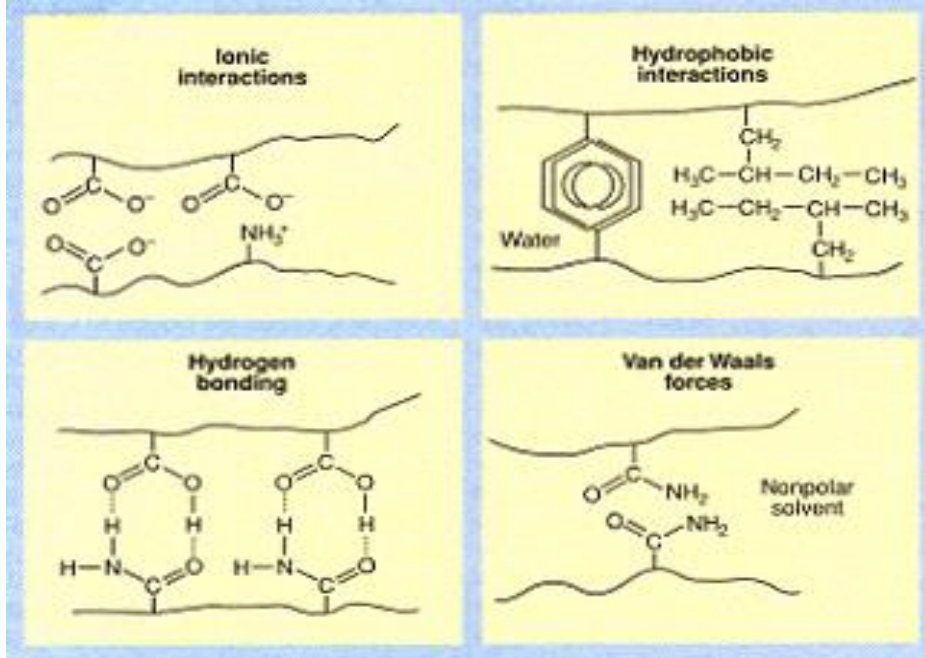
1.4.1.1. Hidrojeller

Hidrojeller, suda çözünmeyip kendi kuru kütlelerinin % 20 fazlası miktarda su absorplayabilen, çapraz bağlı, üç boyutlu, hidrofilik ve mekanik karralığı yüksek olan polimerik yapılardır [24]. Homopolimer veya kopolimerlerden oluşabilirler ve kimyasal (kovalent veya iyonik) veya fiziksel çapraz bağların (kristalinite) varlığı nedeniyle çözünmezdirler (Şekil 1.1).



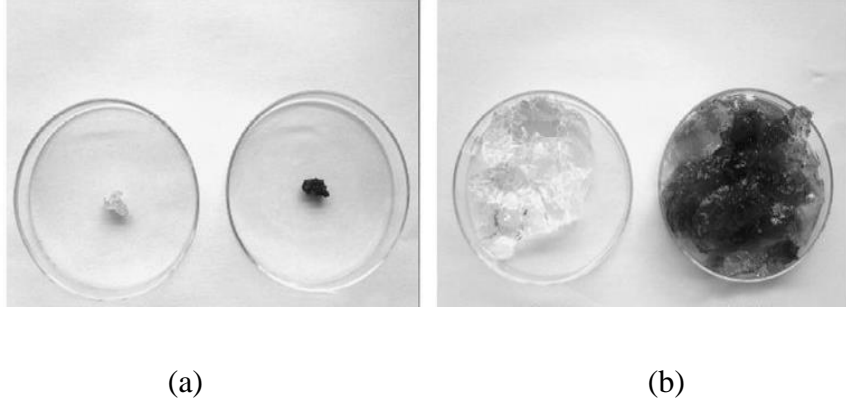
Şekil 1.1: Hidrojel yapısı

Hidrojellerin üç boyutlu yapısı kimyasal bağlar ya da iyonik etkileşim, hidrojen bağı, Van der Waals kuvvetleri, hidrofobik etkileşimler gibi kohezyon kuvvetleri aracılığıyla gerçekleşir [25]. (Şekil 1.2).



Şekil 1.2: Hidrojeller içindeki dört temel etkileşimin şematik olarak gösterilmesi[25]

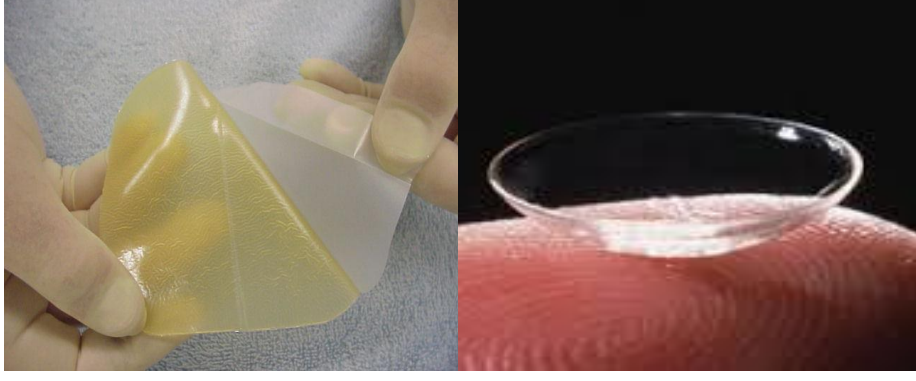
Hidrojeller; nötral, anyonik ve katyonik olarak sınıflandırılabilir. Hidrojeller polimer iskeleti boyunca spesifik fonksiyonel gruplarından dolayı fiziksel şartlara çok hassastırlar ve dış çevreye bağlı olarak “şişme-büzüşme” davranışı gösterebilirler. Dış çevrede meydana gelen pH, sıcaklık, iyonik şiddet, çözücü bileşimi ve elektromanyetik radyasyon değişimlerine karşı şişme oranlarında değişim gösteren bu hidrojeller “uyarı-cevap hidrojelleri” olarak adlandırılırlar [26].



Şekil 1.3:Uyarı-cevap hidrojelleri

Şekil 1.3'te (a)'da görülen hacmi küçük hidrojeller, çözücü bileşiminde meydana gelen değişim sonucunda şişme davranışı göstermekte ve Şekil 1.3 (b)'deki gibi hacimleri büyümektedir.. Herhangi bir uyarana karşı hacimlerinde olan bu değişim yapılarındaki mikrogözenekler sayesinde olmaktadır [26].

Hidrojeller, biyouyumluluklarının yanı sıra sahip oldukları su içeriği, doğal dokulara benzer kauçuğumsu yapıları ve düşük yüzey gerilimlerinden dolayı insan dokusuna benzer yapıda olmaları nedeniyle farklı pek çok uygulama alanı bulmaktadır [27,28]. Biyoteknoloji alanında organik ve inorganik kirleticilerin uzaklaştırılmasında, kromatografik tekniklerle biyolojik moleküllerin ayrıştırılması ve saflaştırılması işlemlerinde, biyomedikal alanda kontak lens yapımında, farmasotik ve tarım alanında, kontrollü ilaç salım sistemlerinde ve biyotıp alanında doku mühendisliği ve doku geliştirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yüksek mekanik kararlılık ve oksijen geçirgenliği, uygun kırınım indisine sahip olmaları gibi avantajları dolayısı ile kontak lens; membran tipi biyosensörler; yapay kalp, kas ve tendon materyalleri, yara iyileşmesinde biyoyapışkan madde, yapay böbrek zarları, yapay deri, estetik cerrahi ve deri materyalleri; kontrollü ilaç salım sistemleri ve enzim immobilizasyonları için sentezlenen destek materyalleri olarak uygulamalarda yer almaktadır. Biyoteknolojik uygulamalarda ise, özellikle biyoaktif proteinlerin ayrılmasında hidrojellerden yararlanılmaktadır.



(a)

(b)

Şekil 1.4: (a) Yapay deri materyali olarak tasarlanan hidrojeller, (b) Kontakt lens olarak tasarlanan hidrojeller

Tıbbi uygulamalarda en yaygın olarak kullanılan hidrojel, çaprazbağlı p(HEMA)'dır. Sahip olduğu su içeriği nedeniyle, doğal dokulara büyük bir benzerlik göstermektedir, normal biyolojik reaksiyonlarda inert'tir, bozulmaya karşı dirençlidir, vücut tarafından emilmez, ısıyla steril edilebilir, çok değişik şekil ve formlarda hazırlanabilir [6].

Tıbbi öneme sahip diğer bir hidrojel, poliakrilamid'dir. HEMA ve akrilamid monomerlerinin yanısıra, N vinil 2 piroldon (NVP), metakrilik asit (MAA), metil metakrilat (MMA) ve maleik anhidrit (MAH) tıp amaçlı hidrojel formülasyonlarında sıklıkla yer alırlar. Örneğin PNVP, yumuşak kontakt lenslerde kullanılmaktadır. Az miktardaki MAA, p(HEMA)'nın şişmesini büyük ölçüde arttırmaktadır ve HEMA-MMA kopolimerlerinin şişmesi ise saf p(HEMA)'ya nazaran daha düşüktür. Ayrıca, istenilen özelliklerin kazandırılabilmesi amacıyla hidrojeller çeşitli malzemelerle birleştirilebilmektedirler.

1.4.2. Kontrollü Salım Sistemlerinin Sunduğu Avantajlar ve Dezavantajlar

Kontrollü salım sistemleri ile tek uygulamada ilacın kanda uzun süre etkin düzeyde kalması sağlanır, fizyolojik ortamda kolay parçalanan ilaçlar enzimlerin yıkıcı etkisinden korunur, hedeflemeyle hasta bölge yerine, bütün vücudun etkilenmesi önlenir, doz sayısı azaldığı için hasta uyumu artar ve hastanın bakımı kolaylaşır. Bu sistemin sakıncalı yanı ise, istenildiği zaman tedavinin durdurulamaması olarak belirtilmiştir.

| Kontrollü Salım sisteminin sunduğu avantajlar; [30] |
|--|
| <i>i)</i> optimum ilaç düzeyinin korunabilmesi, |
| <i>ii)</i> belli bölgeye etkili olduğundan ilacın yan etkilerinin azaltılabilmesi, |
| <i>iii)</i> sürekli alınan ilaç miktarını azaltılabilmesi, |
| <i>iv)</i> kullanılacak olan ilaca karşı hasta adaptasyonunu sağlayacak şekilde dozajın azaltılabilmesi |
| <i>v)</i> kısa yarılanma ömrüne sahip ilaçlar (örneğin proteinler ve peptid ilaçlar) için ilaç yönetiminin kolaylaştırılması |

Ancak yine de bu tür sistemler geliştirilirken ilacı taşıyan malzemelerin ya da bozulma ürünlerinin toksisitesi, hızlı ilaç salımı gibi diğer güvenlik hususları, sistemin kendisinden veya vücuda yerleşiminden kaynaklanan rahatsızlık, ilaç taşıyıcı malzemeler ya da üretim süreci nedeniyle sistem maliyetinin artışı gibi noktalar göz önünde bulundurulmalıdır.

Kontrollü salım sistemlerinden birçoğunun yapıtaşı polimerlerdir ve ilaç salım hız ve süreleri polimerlerle ayarlanır. Kullanılış şekline, amacına ve ilacın özelliklerine göre bir veya birkaç polimer kullanarak sistem hazırlanır. Bazen polimerlerin sorun çıkarma ihtimali vardır. İmalat sırasında veya sonrasında oluşmuş çatlaklar dolayısıyla sistemin

güvenirliliği de garanti edilemez. Bu çatlaklar sistem vücuda verildikten sonra istenilen anda salımın durdurulamamasına neden olur.

Her ilacın kontrollü salım sistemi hazırlanamayacağı gibi, her ilaca uygun tek bir hazırlama yöntemi de yoktur. Kullanılan etkin maddenin yapısına ve özelliklerine göre hazırlama yöntemi belirlenir. Örneğin, dozu fazla olan etkin maddelerin (sülfonamidler) kontrollü salım sistemi hazırlanamaz. Yarılanma ömrü çok kısa olan ilaçlar için de uygun bir dozlama şekli değildir. Yarılanma ömrü çok uzun olan ilaçların da zaten kontrollü salım şeklini hazırlamaya gerek yoktur. Yarılanma ömrü 4 saat civarında olan ilaçlar en uygun olanlarıdır.

1.5. Tiroid

Tiroid bezi insan vücudundaki endokrin fonksiyonlar için özelleşmiş organların en büyüğüdür. Boynun anterior kısmında trakea'nın her iki yanında yer alan ve isthmus ile birbirine bağlanan iki lobdan oluşmuş kelebek şeklinde bir organdır. Tiroid kıkırdağının alt yarısı, krikoid kıkırdak ve üst 5. ya da 6. trakea halkaları üzerinde yer alır [31,32]. Normal koşullarda her bir tiroid lobunun uzun eksen boyutu 50 mm'nin, ön arka ve latero-medial boyutları 20 mm'nin altındadır. Normal tiroid hacmi 10 cm³'ün altındadır [33,34].

1.5.1. Tiroid Bezi ve Metabolizması

Tiroid hormonları, protein sentezi, kolesterol turnoverı, su ve iyon transportu ve termogenesis gibi olaylarda rol alır. Büyüme ve santral sinir sistemi gelişimi üzerine direk ve büyüme hormonu sentezi gibi indirek etkileri vardır [31].

Başlıca tiroid hormonları; Triiyodotironin (T3) ve Tiroksin (T4)'dir. T3 ve T4, yapılarında iyot bulunan biyolojik etkili bileşimlerdir. İnsanların ve tüm memelilerin

farklılaşmaları için gerekli olan bu hormonlar aynı zamanda metabolik işlevleri düzenleyici olarak görev yaparlar. Tiroid bezi, tiroid hormonlarının yapımının yanı sıra hormonların depolama yeri olarak da görev yapar [35,36] .

1.5.2. Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri

Tiroid hormonlarının büyüme ve gelişmeyi, oksijen tüketimini ve ısı oluşumunu, sinirsel fonksiyonları, lipid, karbonhidrat, protein, nükleik asit, vitamin ve inorganik iyon metabolizması üzerinde etkileri vardır [37,38].

Tiroid hormonlarının büyüme ve gelişme üzerine olan etkileri tiroid hormonlarının growth faktör sentezini uyarması ve growth faktör reseptörlerinin uyarılması ile gerçekleşir. Bu hormonların diğer bir etkisi de katekolamin işlevlerini arttırmasıdır.

1.5.2.1. Tirotropin (TSH)

TSH düzeyi primer hipotiroidizm tanısı için en duyarlı testtir. Hipotalamus - hipofiz aksının sağlam olduğu ve hastalık veya ilaç kullanımı olmadığı durumda serum TSH düzeyi tiroid hormon sentezi ve tiroid hormon replasmanının yeterliliği hakkında tam bilgi verir. Serum fT4 ve TSH düzeyleri arasında negatif ilişki vardır. Hipofiz bezi tiroid hormon düzeyine çok duyarlı olup minimal azalma veya artmada TSH düzeylerinde logaritmik değişiklikler olur. Son yıllarda TSH' nın diurnal varyasyonu olduğu gösterilmiştir. TSH özellikle akşam ile gece arasındaki periodda en yüksek değerine ulaşır [38,39].

TSH düzeyleri;

| GRUP | TSH DEĞERİ |
|--|-------------------|
| Sağlıklı genç popülasyonda | 4 mIU/L |
| Gebelik planlayanlarda ve gebelerde | 2.5 mIU/L |
| 70-79 yaş arası | 6 mIU/L |
| 80 yaş üzeri | 7.5 mIU/L |

1.5.2.2. Serbest T4 (ST4 =FT4) ve Serbest T3 (ST3 = FT3)

Dolaşımda tiroid hormonlarının çok az bir kısmı serbest halde bulunur. Metabolik olarak aktif olan tiroid hormonları serbest tiroid hormonlarıdır. Bu nedenle ölçümleri tiroid fonksiyonlarını değerlendirmede değerlidir.

Serbest tiroid hormonları hipertiroidizmde artar, hipotiroidizmde azalır, dolaşımdaki düzeyleri TBG' deki değişikliklerden etkilenmez [38].

1.5.2.3. Total T3 (TT3) ve Total T4 (TT4) Ölçüm Endikasyonları

Günlük alınan kalori miktarı ile değişir. Aşırı yeme durumlarında yükselme, açlıkta ise düşme görülür. Taşıyıcı protein düzeylerindeki değişimler T3 düzeyini de etkiler. Total T3 düzeyi hipotiroidizmde düşer, hipertiroidizmde yükselir. T3 / T4 oranı, hipotiroidizm, hipertiroidizm, iyot eksikliğinde yükselir. Hipertiroidizmde T3 düzeyi T4' e göre daha fazla artarken, hipotiroidizmde T3, T4' e göre daha az düşer.

Total T4 düzeyi hipotiroidizmde düşer, hipertiroidizmde yükselir. Dolaşımdaki T4 'ün % 99' u tiroid hormon bağlayıcı proteinlere bağlıdır. Tiroid disfonksiyonu olmadığı halde total T4 düzeyindeki değişiklikler dolaşımdaki taşıyıcı proteinler, özellikle de TBG ile ilgilidir. T4 değerleri yaşla değişiklik göstermektedir [38] .

1.5.3. İlaçların Tiroide Etkisi

1.5.3.1. İyot ve İyot İçeren İlaçlar

İyotlu radyokontrast maddeler ve iyotlu ilaçlar (amiodaron, iyotlu ekspektoranlar vb) tiroid hormon sekresyonunun azalması veya artmasına neden olabilir. İyotun inhibitör etkisi spontan olarak birkaç günde normale dönerken, serbest T4 ve TSH düzeyleri akut iyot yükünü takiben 1-2 haftada normale döner. İyota bağlı uzun süren hipo ve hipertiroidizm nadiren oluşur[42]. İyot yetersizliğinde TSH normal, T4 düşük, T3 yüksek olabilir. Hasta bu durumda otiroid kabul edilir[41].

1.5.3.2. Lityum

Lityuma bağlı tirotoksikoz uzun süre kullanımdan sonra ve nadir olarak gözlenir. Mekanizma açık olmasa da, otoantikorların indüklediği, otoimmün veya destrüktif tiroiditlere benzerdir.

Lityum kullanan hastalarda hipotiroidizm gelişebilir ve uzun yıllar tedaviden sonra bile, ani olarak ortaya çıkabilir [44] .

1.5.3.3. Sitokinler

Çeşitli sitokinler tiroid hormon sekresyon ve metabolizmasını değiştirir. interferonlar, interlokinler ve granulosit-makrofaj koloni stimulan faktör verilmesi, oldukça sık, geçici hipo ve hipertiroidizme yol açar. Tiroid otoantikoru pozitif olan kişilerde sitokin

tedavisi sırasında tiroid disfonksiyonu gelişme riski daha yüksektir. Sitokin tedavisi planlanan kişilerin, tiroid fonksiyonları ve otoantikörleri açısından taranması tavsiye edilebilir. interferon-alfa ve interlokin-2 kalıcı ve geçici hipotiroidizme neden olabilir [45] .

1.5.3.4. Euthyrox

Euthrox'un içeriğinde bulunan Levotiroksin sodyum etken maddesi, tiroid bezinin hastalıklarında ve işlev bozukluklarının tedavisinde kullanılan sentetik bir tiroid hormonudur. Etkisi tiroid tarafından salgılanan doğal hormonlar ile aynıdır.

| |
|---|
| Euthrox; |
| i. Normal tiroid fonksiyonu olan hastalarda iyi huylu guatrı tedavi etmek için, |
| ii. Cerrahi sonrasında guatrın nüksetmesini önlemek için, |
| iii. Tiroid bezi yeteri kadar çalışmadığında, doğal tiroid hormonlarının işlevini yerine getirmek için, |
| iv. Tiroid kanseri olan hastalarda tümörün büyümesini baskılamak için kullanılır. |

Hormonların aşırı düzeyde üretimi antitiroid ilaçlarla tedavi edildiğinde, tiroid hormon düzeylerini dengelemek amacıyla kullanılan bu ilaç; 25 mikrogram, 50 mikrogram, 75 mikrogram ve 100 mikrogram dozlarında kullanılır [46] .

1.5.4. Tiroid Hastalıkları

Tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde genellikle kullanılan testler TSH (normal sınırları: 0.4-4.8 $\mu\text{IU/mL}$), serbest T4 (normal sınırları: 4.5-12.0 $\mu\text{g/dL}$) ve serbest T3'dür (normal sınırları: 80-180 ng/dL).

TSH düzeyi tiroid fonksiyonlarının iyi bir göstergesidir. Günümüzde kullanılan modern ölçüm yöntemleri ile çok küçük miktarlardaki TSH konsantrasyonları dahi saptanabilmektedir.

1.5.4.1. Hipertiroidi

Hastaların anamnezlerinde ve fizik muayenelerinde hipertiroidi ile uyumlu bulgular sorgulanmalıdır. İştahta artış, kadınlarda menstruel kanamanın azalması, diplopi, dispne, yorgunluk, sıcağa toleransın azalması, barsak motilitesinde artış, aşırı terleme, kas zaafiyeti, sinirlilik, fotofobi, uyku bozuklukları, tiroid bezi boyutlarında artış, tremor, kilo kaybı yardımcı bulgular olabilir. Hipertiroidinin en sık formu olan otoimmün Graves' hastalığında, hipertiroidiye tiroid stimulan immunglobulinler yol açarlar [47]. Graves' hastalığı başlangıçta aşikar olmayabilir. Kişiye yakın zamanda iyod fazlalığına yol açabilecek durumlara maruz kalıp kalmadığı sorulmalı, geçmişinde tiroid hormonu kullanıp kullanmadığı, boynun ön yüzünde ağrı olup olmadığı, hamilelik durumu ve ailesindeki guatr öyküsü de ayrıca sorgulanmalıdır. Fizik muayenede nabız dakika hızı ve düzeni, kan basıncı, kalp muayenesi, ekstremitte proksimalinde kuvvetsizlik, derin tendon refleksleri, termor incelenmelidir. Göz muayenesi ekzoftalmi, kapak inversiyonu, genişlemiş palpebral fissurler gibi bulguları ortaya koyabilir [48]. Hekim cildin yumuşak ve düz olduğunu, palmar eritem ve pretibial mikstodem bulunduğunu fark edebilir [49]. Tiroid boyutları ve yapısı da incelenmelidir, Graves' hastalığında genellikle homojen ve diffuz bir büyüme vardır.

Tanıda yüksek T4 ve T3 değerleri ile baskılanmış TSH düzeyi aranmalıdır [48].

Eğer serbest T4 yüksekken TSH baskılanmamışsa, TSH üreten bir hipofizer adenomdan şüphelenilebilir. Tiroid oto antikoru ve radyoaktif iody uptake testleri Graves' hastalığı ile ağrısız, postpartum ve subakut tiroiditler arasında ayırıcı tanı yapmaya yardımcı olabilirler . Eğer radyoaktif tedavi yöntemi olarak seçilecekse uptake ve sintigrafi doz ayarlanmasında yardımcı olacaklardır [49]. Graves' hastalığı tedavi seçeneklerinde antitiroid ilaçlar, tiroid cerrahisi ve radyoaktif tedavi bulunmaktadır [50].

Radyoaktif tedavi Amerika Birleşik Devletlerinde güncel olarak en sık tercih edilen alternatiflerden biridir. Hipotiroidi gelişimi bilinen tek yan etkidir, ancak bu tedavi alternatifini hamilelik ve emziren bayanlarda kontrendikedir. Metimazol veya propisiltiyourasil ile yapılacak premedikasyon depolanmış hormon miktarını azaltarak hipertiroidi krizi gelişim riskini azaltır ve radyoaktif terapiyle oluşabilecek yan etkileri en aza indirir. Antitiroid ilaçlarla tedavi özellikle yaşlı hastalar, kardiyak komplikasyonlar açısından risk altında olan hastalar ve ciddi hipertiroidisi olan hastalarda tercih edilir [48]. Radyoaktif terapi sonrası tiroid fonksiyonları stabil değerlere ulaşana kadar bir kaç ay daha antitiroid ilaç kullanımı gerekebilir.

Antitiroid ilaçlar radyoaktif tedavi öncesi premedikasyon olarak kullanıldıkları gibi primer tedavi seçeneği olarak da kullanılırlar. Tiroksin ile kombinasyonlarında antitiroid ilaçların iki yıllık bir tedavi sonrası remisyon sağlama oranları %40-%65 arasında saptanmıştır [50]. Antitiroid ilaç alan hastalar T4 ve T3 ölçümleri ile 4-12 haftalık aralarla takip edilmeli, otiroid durum sağlandıktan sonra dozaj azaltılmalı, birkaç kesilmelidir [48] .Antitiroid ilaçların yan etkileri arasında lokopeni, döküntü, kaşıntı, artralji ve agranülositoz sayılabilir [49]. Eğer hastalarda bu semptomlara rastlanılırsa ya da ateş, sarılık, orofarenjit saptanırsa ilaçlar kesilmeli ve tam kan sayımı yapılmalıdır. Tiroidektomi Graves' hastalığında pek tercih edilmese de radyoterapiye dirençli büyük guatr veya nodul olan hastalarda, antitiroid ilaçları kullanamayan hastalarda veya I 131 tedavisi istemeyen hastalarda göz önünde bulundurulabilir. Olası cerrahi komplikasyonlar arasında hipotiroidi ve rekurren laryngeal sinir hasarı sayılabilir. Yetersiz tiroid dokusunun çıkarılması durumunda hipertiroidi devam edebilir. Tiroid durumu operasyondan iki ay sonra kontrol edilmeli, otiroid sağlandıktan sonra yıllık kontroller yapılmalıdır.

Hipertiroidinin adrenerjik manifestasyonları olan taşikardi, tremor ve kas zaafiyeti, tiroidi sağlanana değin beta adrenerjik blokerlerle kontrol edilebilir. Propranalol ve atenolol bu amaçla sık kullanılan beta blokerlerdir. Beta blokerleri tolere edemeyen hastalar diltizem benzeri kalsiyum kanal blokerlerinden fayda görebilirler [49] .

Tedavide bazı durumlar özellik teşkil ederler. Hamile bayanlarda görülen hipertiroidi; preeklampsi, annede kalp yetersizliği, tiroid fırtınası, erken doğum, düşük ve ölü doğum gibi komplikasyonlara neden olabilir [47] . Antitiroid ilaçlar seçeneğidirler ve propisiltiyourasil plasentadan daha az geçtiğinden tercih edilmelidir [51].Amaç annenin hipertiroidisini bebekte hipotiroidi oluşturmamak için mümkün olan en düşük dozla kontrol altına almaktır. Hastalar her hafta takip edilmeli ve doğum sonrası da altıncı haftaya kadar takibe devam edilmelidir, çünkü doğum sonrası annede hipertiroidi seyri kötüleşebilir. Eğer düşük doz antiitroid tedavi yetersiz kalıyor ya da anne adayı bu tedaviyi tolere edemiyorsa ikinci trimesterde bilateral subtotal tiroidektomi uygulanabilir [47,51].

Atmış yaş ve üstündeki populasyonda hipertiroidi insidansı daha genç populasyona oranla yedi kat fazla olarak bildirilmiştir [51] . Kilo kaybı ve atrial fibrilasyon, konjestif kalp yetersizliği gibi kardiyak bulgular bu populasyonda en sık ve önemli bulgulardır.

Tiroid krizi nadir ancak hayatı tehdit eden bir durumdur. Akut ve ciddi bir hipermetabolik tablo gelişir, sinus taşikardisi veya atrial fibrilasyon, artmış nabız basıncı, yüksek ateş, taşipne, terleme, tremor, delirium, kusma ve karın ağrısı görülen semptomlardandır [52]. Genellikle Graves' hastalığında ve araya başka bir patolojinin (eşlik eden bir hastalık veya enfeksiyon, antitiroid tedavinin kesilmesi, I 131 tedavisi) girmesi ile görülür. Hastalar yoğun bakım şartlarında takip edilmeli glukokortikoid, antitiroid ve potasyum iod tedavisi başlanılmalıdır. Toksik noduler guatr (Plummer Hastalığı) yaşlılarda daha sıktır ve artmış tiroid hormon sentezi görülür. Graves' ten farklı olarak tiroid bezi küçük ya da büyük olabilir, mikro veya makronodüler, tek veya multiple nodüller olabilir. Hipo ve hipertiroidi gözlenebilir. Tiroid otoantikörlerinin

bulunmaması Graves' den ayırımına yardımcı olur. Propisiltiyourasil hipertiroidideyi kontrol altına alsa da, devamlı kullanılması gerekeceğinden total tiroidektomi, operasyon açısından kontrendikasyonu bulunmayan hastalarda tedavi seçeneği olmalıdır. Soliter hiperfonksiyone nodülü olan hastalar I 131 ile tedavi edilirler [49].

1.5.4.1.1. Hipertiroidin Levotiroksin Replasman Tedavisinde TSH Hedefi

Risk taşımayan gençlerde TSH "0.5-2.5 mIU/L" tur. Kardiyovasküler riski yüksek olan kişilerde, ileri osteoporozu olanlarda, AF varlığında TSH: 1-4 mIU/L Gebelikte ilk trimesterde TSH 0.5- 2.5 mIU/L, ikinci ve üçüncü trimester için 0.5-3 mIU/L Populasyon çalışmalarında ileri yaşta TSH 'ın arttığı, TSH üst sınırının 70-79 yaş için 6 mIU/L , >80 yaş için 7.5 mIU/L olduğu hatırlanmalı ve replasman dozu ayarlanırken bu eşik değerler göz önüne alınmalıdır.

Hedeflenen TSH değerine varılıncaya kadar 6- 8 haftalık dönemler ile takip edilmesi gerekirse doz titrasyonu yapılması önerilir. Hedeflenen TSH değerine ulaşıldıktan sonra 6-12 aylık dönemler ile kontrol edilmelidir [53,54,55].

1.5.4.2. Hipotiroidi

Sık karşılaşılan bulgular soğuk intoleransı, depresyon, kuru cilt, yorgunluk, eklem ağrıları, menstruel düzensizlikler, kabızlık, mental yeteneklerde azalma, kas krampları, güçsüzlük, uykuya meyil ve kilo artışıdır. Fizik muayenede guatr saptanılabılır veya palpable bir gland yoktur, bradikardi, ödem, kuru ve kırılğan saç, hipo veya hipertansiyon, derin tendon reflekslerinde azalma ve yavaş konuşma gözlenebilir [49,56] . Laboratuvarda yüksek TSH ve düşük T4 hipotiroidiyi destekler. Hipotalamik veya hipofizer menşeyli hipotiroidilerde düşük saptanılan T4 değerine; düşük, normal ya da beklendiği kadar yükselmemiş TSH değerlerinin eşlik ettiği görülebilir. Özellikle hastanede yatmakta olan hastalarda TSH ve T4 değerlerinin dikkatli yorumlanması gerekir çünkü eşlik eden hastalık veya kullanılan ilaçlar yalancı düşük sonuçlara neden olabilirler [57] .

Boyun sertliğinden şikayet, diffuz büyümüş guatr ve düzensiz yüzey gibi otoimmün tiroidit düşündüren bulgular varlığında antikor tetkikleri yapılmalıdır. Antimikrozomal antikor testi antitiroglobulin testinden daha duyarlı ve özgündür [49].

Hipotiroidi taraması, özellikle konjenital hipotiroidide, ki her 4000 doğumda bir görülür [58]. Tedavisiz konjenital hipotiroidi beyin hasarına yol açabilir. Hipotiroidi tiroid hormon replasman preparatları ile tedavi edilir. Sentetik ürünler T4 (levotiroksin sodyum), T3 (liotironin sodyum) ve ikisinin kombinasyonu (liotriks) şeklindedir. Hipotiroidinin rutin tedavisinde sentetik T4 tercih edilen tedavi şeklidir. Serum TSH değerleri normalleşene dek hastalar 6-8 haftalık aralıklarla değerlendirilmelidirler. TSH normale gelince 6-12 aylık takipler yeterlidir. Hastalar, demir, sukralfat ve alüminyum hidroksitli antiasid preparatlar kullanıyorlarsa, emilimi etkileneceğinden bu ilaçları levotiroksin ile aynı zamanda almamaları konusunda uyarılmalıdırlar.

Hipotiroidide de bazı özel durumlar söz konusudur. Özellikle yaşlı hastalarda semptomlar rahatlıkla yaşlılığa bağlanabilir. Altmış yaş üstü bayanlarda hipotiroidi prevalansı artacağından serum TSH değerleri ile tarama yapılması tavsiye edilir. Öncesinde tiroid hastalığı hikayesi bulunanlarda, tiroid dışı otoimmün bir hastalığı olanlarda, açıklanamayan depresyon, hiperkolesterolemisi veya konjestif kalp yetersizliği olanlarda yıllık TSH taramaları önerilmektedir. Yine yaşlı hastalar yüksek dozda T4 'ün etkilerini iyi tolere edemeyeceklerinden özellikle tremor, palpasyon, göğüs ağrısı yakınması olan levotiroksin kullanan hastalarda ilaç dozu kontrol edilmeli eğer hipertirodi saptanırsa ilaç bir hafta kesilerek eskisinden düşük dozda başlanılmalı ve otiroidi sağlanana değin kontrol aralıkları sıklaştırılmalıdır [49] .

Hamilelik esnasında hipotiroidili hastaların levotiroksin ihtiyaçları artar [50] . TSH düzeyleri normale gelene dek her 3-4 haftada bir kontrol edilmeli sonrasında her trimesterde kontroller tekrarlanılmalıdır.

Mikst ödem koması var olan uzun seyirli bir hipotiroidinin ağırlaştığı, hayatı tehdit edici bir durumdur. Sepsis, soğuğa maruz kalma, santral sinir sistemi hasarları ve trauma presipite edici faktörlerdir. Fizik bulgular hipotermi, bradikardi, solunum yetersizliği ve kardiyovasküler kollapstır [49] .Hastalar yoğun bakım ünitelerinde takip edilmeli, kortikosteroidlerle beraber damar içi levotiroksin ve/veya liotironin sodyum verilmelidir.

1.5.4.2.1. Hipotiroidinin Levotiroksin Replasman Tedavisinde TSH Hedefi

Risk taşımayan gençlerde TSH 0.5-2.5 mIU/L'tur. Kardiyovasküler riski yüksek olan kişilerde, 65 yaş üzerinde ,ileri osteoporozu olanlarda, atriyal fibrilasyon varlığında TSH:1-4mIU/L'dir.

Gebelerde TSH: ilk trimester 0.1- 2.5 mIU/L, ikinci trimester için 0.2-3 mIU/L ve üçüncü trimester için 0.3-3 mIU/L'dir.

Günlük önerilen doza ulaştıktan sonra, dozun uygun olup olmadığının değerlendirilmesi için, TSH düzeyine bakılmalıdır. Doz ayarlaması ile 6-8 haftalık periodlar ile yapılmalıdır. Doz artıtmak gerekiyorsa 12.5-25 µg/kg artışlar yapılmalıdır.

Levotiroksin sabah aç karnına alınmalıdır. İlaç günde tek seferde ezilmeden su ile alınmalıdır [59] .

İlaç aç karnına alınmalı en erken 30 dk sonra yemek yenilmeli ve diğer ilaçlarla birlikte alınmamalıdır. Levotiroksin prepatları aynı dozlarda, aynı tedavi edici etkinliği göstermediği için, tedaviye aynı preparatla devam etmek önemlidir. Ticari Preparat değişikliğinde dozun yeterli olup olmadığı 6-8 hafta içinde kontrol edilmelidir. Tiroid hormon emilimi, hastanın yaşı, levotiroksin preparatları asit 5malabsorbsiyondan

etkilenebilir. Emilimdeki değişiklikler, subklinik, klinik hipotiroidi veya hipertiroidi ile sonuçlanabilir. İlaç etkileşimleri de önemlidir; demir bileşikleri, kolestiramin, sukralfat, kalsiyum, alüminyum hidroksit gibi antiasitler, levotiroksin emilimini etkileyebilir. Bu tür ilaçlar levotiroksin dozundan en az 4 saat sonra alınmalıdır.

Hipokortizolemi (santral veya primer) kuşkusuna varsa öncelikle adrenal rezerv değerlendirilmeli adrenal yetmezliği olanlarda önce kortizol replasmanı ardından (1 hafta sonra) levotiroksin replasmanı yapılmalıdır [60] .

1.5.4.3. Difuz Guatr

Guatr tiroid bezinin büyümüş olması demektir. Bu büyüme difuz olduğunda, yani nodül oluşumu yoksa ve hipertiroidi bulunmuyorsa otiroid (non-toksik) difuz guatr olarak adlandırılır. Bu tabloya basit guatr, kolloid otiroid de denilmektedir. Toplumun %10'undan fazlasında veya 6-12 yaş okul çağı çocuklarının %5'inde guatr bulunduğu endemik guatr olarak adlandırılır [60] .

1.5.4.3.1. Guatr Hastalığının Sınıflandırması

Evre 0 Palpasyon ve inspeksiyonla guatr yok

Evre 1 Normal duruş sırasında tiroid palpe edilebilir ancak dışarıdan görülmez

Evre 2 Normal duruş sırasında tiroid palpe edilebilir ve görülür

Fizik muayenede difuz olarak büyümüş tiroid bezi ele gelir. TSH ve T4 normal sınırlardadır. Ayırıcı tanıda Anti TPO önemlidir: Otoimmün tiroid hastalığı varlığında pozitif bulunabilir. İyot eksikliğine bağlı endemik guatr tablosunda T4 düşük, T3 normal-yüksek ve TSH normal ya da üst sınıra yakın olabilir. Tiroid sintigrafisi çekilmesine gerek yoktur. Tiroid bezi ele geliyorsa USG ile değerlendirilmelidir [61]

Tedavisinde;

Nodül kuşkusu durumunda USG ile değerlendirilmelidir.

İyot eksikliğine bağlı difuz guatr profilaksisinde iyotun önemi açıktır.

Levotiroksin supresyon tedavisi önerilmemektedir. Çocukluk ve adolesan döneminde iyot eksikliğine bağlı guatrın tedavisinde levotiroksin supresyonu kullanılabilir [62] .

1.5.4.4. Tiroid Nodülleri

Tiroid nodülleri; tiroid hücrelerinde anormal fokal büyüme sonucu tiroid bezinde oluşan lezyonlardır. Boyun muayenesinde mutlaka lenf adenopatiler araştırılmalı ve bulunmamalarının maligniteyi ekarte ettirmeyeceği unutulmamalıdır. Düz, yumuşak kıvamda, kolay hareket ettirilebilen nodüller benign olarak düşünülebilirken, sert kıvamlı, düzensiz sınırlı, yapışık nodüller maligniteyi düşündürmelidir.

Ani gelişen ya da artış gösteren boyun ağrısı ve sertliği, ailede benign tiroid nodülü hikayesi, Hashimoto Tiroiditi ve başka otoimmün hastalık varlığı genellikle benign nodül lehinedir. Progresif disfaji, nefes darlığı malignite lehine yorumlanmalıdır. Boyun bölgesine radyoterapi anamnezi, ailede tiroid kanseri hikayesi malignensi riskini arttıran bulgulardır [63] .14 yaşından küçük çocuklarda soliter bir nodül %50 malignansi potansiyeline sahiptir, yaşlı bir hastada yeni gelişen soliter bir nodül de anaplastik tiroid kanserinin habercisi olabilir.

Soliter nodüllerin % 4 oranında malignansi riski bulunur ve mümkünse ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile değerlendirilmeleri gerekir. İİAB, multinodüler guatırda dominant nodüllerin değerlendirilmesi için de tercih edilen yöntemdir, bu olgulardaki klinik öneme sahip tiroid kanseri prevalansı ise %1' in altındadır [58].

İİAB sonuçları şu şekilde yorumlanabilir:

1-Benign: Laboratuvar testleri ile uzun dönem takip, görüntüleme yöntemleri, tekrar biyopsi alınması ve gerekirse levotiroksin ile supresyon tedavisi.

2-Malign: Cerrahi ile konsültasyon, operasyon, radyoterapi.

3-Foliküler veya Hurthle hücreli tümör şüphesi: %10-%20 malignensi riski ile bu lezyonlar ileri inceleme gerektirirler. TSH düzeyi, T4 düzeyi ve antimikrozomal antikor tetkikleri ile Hashimoto tiroiditi ve hipertiroidizm ekarte edilebilir. Sintigrafide hiperfonksiyone gözükten nodülün benign olduğu düşünülse de İİAB ile kontrolü gereklidir.

4-Tanı için yetersiz materyal: %20 biyopside yeterli materyal alınamayabilir. Biyopsinin tekrarı gereklidir.

Ultrasonografi, solid ve kistik lezyonları ayırt edebilmekte ve 0.33 mm çapa kadar palpable edilemeyen nodülleri saptayabilmekteyse de malign ve benign ayırımında tek başına güvenilir sonuçlar verememektedir.

Tiroid nodüllerinde tedavi Levotiroksin tedavisi: Rutin levotiroksin (TSH baskılama) tedavisi önerilmemektedir. Genç, iyot yetersiz bölgede yaşayan, küçük nodüler TSH guatrı olan otiroid bir hastada levotiroksin tedavisi belirli bir süre denenebilir. Diferansiye tiroid kanserinin uzun dönem takibi, yıllık, fizik muayene, levotiroksin tedavisi altında TSH, Tg ve anti-Tg ölçümleri ve boyun USG ile yapılır. Düşük riskli grupta ise, başlangıç tedavisinden sonra yapılan değerlendirme ile remisyon doğrulanmış ise, nuks oranının <%1 olduğu dikkate alınarak Levotiroksin dozunun TSH konsantrasyonunu alt sınırdaki (0.5-1.0 mIU/L) tutacak şekilde azaltılması önerilmektedir [64] .

2. MATERYAL VE METOD

2.1. Materyaller

(HEMA), (MMA), N,N metilen bisakrilamit, polietilenglikol (PEG) ve a-a'-azobisisobütironitril (AIBN) Sigma-Aldrich Chemie GmbH (Germany) Firmasından temin edildi. İnsan serum albumini, fibrinojen, γ -globulin, sığır serum albumini Sigma-Aldrich'dan temin edildi. Diğer tüm kimyasallar analitik saflıkta olup, Merck AG (Darmstadt, Almanya) Firmasından temin edildi.

Çalışmamızın her aşamasında kullanılan 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. Biyomateryallerin Sentezi

Yapılan denemeler sonucunda monomer oranı 1.00:1.00 (v/v) olacak şekilde hazırlanan HEMA ve MMA monomerleri homojen olacak şekilde karıştırıldı. Çapraz bağlayıcı olarak kullanılan olan N,N,metilenbisakrilamit (0,01 mg) yapıya eklendi. Tepkimenin başlatıcısı olarak amonyum persülfat (0,01 mg) yapıya eklendi. Taşıyıcı materyalin biyouyumluluğunu arttırmak amacıyla HSA (0,01mg) ve PEG (0,02 mg) yapıya eklendi. Polimer çözeltisinden 2 dakika süresince azot gazı geçirildi. Hızlandırıcı olarak 250 μ l %10'luk TEMED eklenen polimerizasyon karışımı içerisinde 1 dakika boyunca azot gazı geçirilerek, 0.4 cm çapında ve 10 cm uzunluğunda olan silindir kalıplara dökülerek oda sıcaklığında UV ışığı fotopolimerizasyon yöntemi ile sentezlendi. Polimerizasyon süresi 4 saat olarak belirlendi. Silindirlerden çıkarılan jeller kurumaya bırakıldı. Polimerizasyonu ve karakterizasyon çalışmaları tamamlanmış olan hidrojellerin biyouyumluluk ve şişme davranışlarının analizi tamamlandıktan sonra içine değişik oranlarda Levotiroksin

sodyum yüklenmiş yeni jeller hazırlandı. Hazırlanan homojen karışıma hızlandırıcı olarak kullandığımız 250µl %10'luk TEMED eklendikten sonra değişik oranlarda (10µl, 25µl, 50 µl) Levotiroksin sodyum eklendi.

Kontrollü ilaç salım sisteminde kullanılmak üzere polimerik taşıyıcı implantın (biyomateryalin) farklı miktarda Levotiroksin sodyum hormonu yüklü eşlenikleri, yukarıda belirtilen koşullarda UV ışığı fotopolimerizasyonu ile sentezlendi. Polimerizasyon sonucunda oluşan silindirik biçimdeki polimerik taşıyıcılar damıtık su ile yıkanarak kullanılana kadar +4 °C'de muhafaza edildi.

2.3. Biyomateryalin Karakterizasyonu

Biyolojik olarak aktif protein, hormon veya ilaçların kontrollü salımı için tasarlanan sistemler, uygun yüzey morfolojisine sahip olmalıdır. Yüzey alanı ilaç salım oranını belirleyen önemli faktörlerden biridir[73]. Gözeneksiz biyomateryaller ile geliştirilen sistemlerde, ilaç salım oranının oldukça düşük olduğu bilinmektedir.

Çalışmamızda geliştirdiğimiz salım sisteminin yüzey morfolojisini incelemek için, taşıyıcı sistemlerinin SEM mikrografları, JEOL marka (Model, JSM 5600, Japonya) Taramalı Elektron Mikroskobu ile elde edildi.

(HEMA) ve (HEMA-MMA) hidrojelleri için spesifik yüzey alanı ve gözenekliliği, BET yöntemi ile belirlendi. BET yöntemi, spesifik yüzey alanı gözenekliliği ölçümünde kullanılan bir yöntemdir. Toz veya yığınsal numunelerde yüzey alanı ölçümleri ile nano, mezo ve makro por boyutu ve por boyut dağılımı analizlerinde kullanılmaktadır [6]. Yoğunluğu polimerin çözünmediği bir sıvı içerisinde piknometre ile belirlendi. Hidrojelin ıslak durumdaki kalınlığı ise dijital kumpas ile ölçüldü.

Taşıyıcı polimerlerin FTIR spektrumu, FTIR spektrofotometresi kullanılarak alındı. Kuru hidrojel, KBr ile karıştırılarak pelet hale getirildi ve FTIR spektrumları elde

edildi., Kontrol amaçlı kullanılan pHEMA spektrumundan oluşan farklı fonksiyonel gruplara ait bantlar sayesinde MMA'nın yapıya katılması tespit edildi.

p(HEMA-MMA) membranlarının ıslak durumdaki kalınlığı dijital kumpas yardımı ile belirlendi. Membran yapıdaki taşıyıcı implantın yoğunluğu Gay Lussac piknometresi yardımıyla materyal için çözücü olmayan bir sıvı (n-dekan) kullanılarak belirlendi. 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.

Hidrojel yapıdaki biyomateryalin şişme özelliği tuz çözeltisi (% 0.85 NaCl) içerisinde oda sıcaklığında fizyolojik fosfat tamponu içerisinde (pH 2.5-7.5) gravimetrik yöntemle belirlendi. Çözelti pH'sı direkt olarak ölçülerek ve iyonik şiddet 0.2'ye ayarlanarak sabit tutuldu. Örnekler, şişme ortamına yerleştirilerek denge anından sonra ortam değiştirildi.

2.4. Serum Proteinleri Adsorpsiyonu

Kan örnekleri, Kırıkkale Üniversitesi -Tıp Fakültesi'nden günlük olarak temin edildi. Kan hücreleri, 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek ayrıştırıldı. pHEMA ve p(HEMA-MMA), kan uyumluluğunu saptamak için, 1/5 oranında fosfat tamponunda seyreltilmiş insan kan serumu ile karıştırıldı. (7.5 ml, 50 mM, pH 7.4) ve 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 (Jasco, FP-750, Tokyo, Japonya) belirlendi [69].

2.5. Kan Uyumluluk Analizi

pHEMA, p(HEMA-MMA) taşıyıcı implantları, 0.5 cm boyunda kesilerek, %0.85 NaCl çözeltisi içinde dengeye getirildi. Sağlıklı bir bireyden alınan venöz kan örneği, 1/9 oranında sodyum sitratla karıştırıldı ve 3000 rpm'de 10 dakika santrifüjlenerek plazma elde edildi. Sodyum sitratlı plazmadan, 300 ml alınarak, polimer tüpleriyle temas ettirilerek 1 saat inkübe edildi. Kontrol olarak, polimerlerle temas etmemiş plazma kullanıldı [70].

2.6. İnvitro Salım Çalışmaları

Taşıyıcı destek materyalinden Levotiroksinin kontrollü salımının incelenmesi için matriks içi tutuklama yolu ile Levotiroksin sodyum yüklendi. Bu amaçla, PEO ve albumin içeren farklı monomer oranlarına sahip taşıyıcı polimerik implantlara farklı oranda Levotiroksin sodyum (10, 25 ve 50 U/ml) yüklemesi yapılarak sistem parametrelerinin salım profiline ve kinetiğine etkisi araştırıldı. Taşıyıcı implanta yüklenen Levotiroksin sodyum miktarı, standart BSA kalibrasyon eğrisinin elde edildiği Bradford yöntemi kullanılarak belirlendi. Levotiroksin yüklü biyomateryaller sürekli sistem reaktörüne yerleştirilerek sisteme sabit akış hızında, peristaltik pompa ile (Ismatec, IPG Model, Almanya) fizyolojik tampon çözeltisi girişi sağlandı. Belirli zaman aralıklarında alınan örneklerle salınan ilaç miktarı spektrofotometre ile (Labo Med.Inc. Spectro UV-Vıss Spectrophotometer), 250 nm dalga boyunda takip edildi.

2.7. Biyouyumlu Taşıyıcı İmplanttan Levotiroksin Salım Mekanizması

Çalışmamızda pHEMA ve p(HEMA-MMA) taşıyıcı implantlarından salınan Levotiroksin salım kinetiği ve mekanizması aşağıda verilen eşitliklerden elde edilen verilerle açıklandı.

3.ARAŞTIRMA BULGULARI

Bu çalışmada; biyolojik olarak uyumlu olan poli(hidroksietilmetakrilat) pHEMA, hidrojel kökenli materyalin kontrollü ilaç salım sisteminde kullanılabilir bir biyomateryal olarak geliştirilmesi hedeflenmektedir. pHEMA hidrojeli, çok sayıda kanla doğrudan temas eden yumuşak doku protezlerinde (kalp kapakçığı dahil) ve biyoteknolojik alanda kullanılan bir biyomateryaldir [66]. Poli(metilmetakrilat) p(MMA) ise biyoyumlu sentetik bir polimer olmasından dolayı biyomedikal ve biyoteknolojik alanda çok sayıda uygulamada kullanılmaktadır. Ayrıca, akrilik ve metakrilik polimerler yapay damar, kontakt lens, ilaç salınım sistemleri gibi uygulama alanlarına sahiptir. Bu tür materyallerin uzun süreli biyoyumluluğu ve fonksiyonelliği canlı dokulardaki in vivo etkileşimleri ile kontrol edilmektedir. Bu materyal mekanik olarak güçlü olmasından dolayı, enzim immobilizasyonu ve protein saflaştırılmasında da yaygın olarak kullanılmaktadır [74].

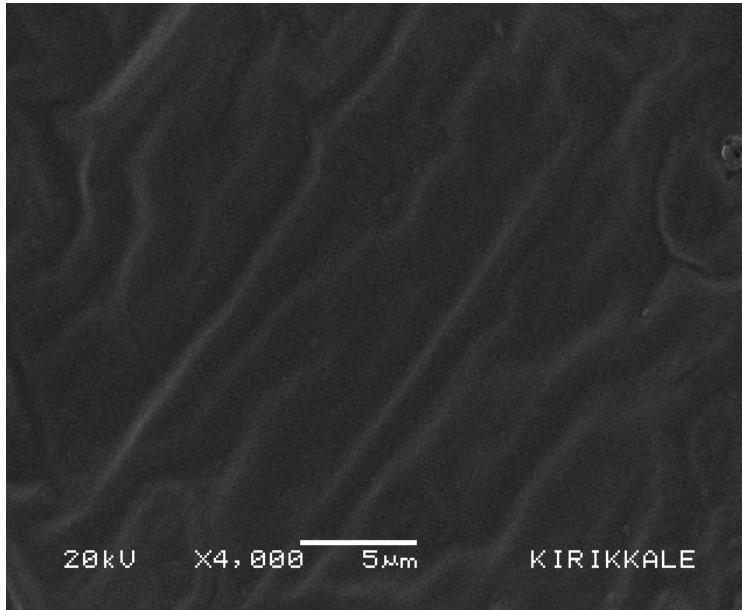
Çalışmamızda bu özellikleri taşıması hedeflenen hidrojel yapıdaki pHEMA temelli kompozit membranları, UV fotopolimerizasyon yöntemi ile sentezlendi (Şekil 3.1.)



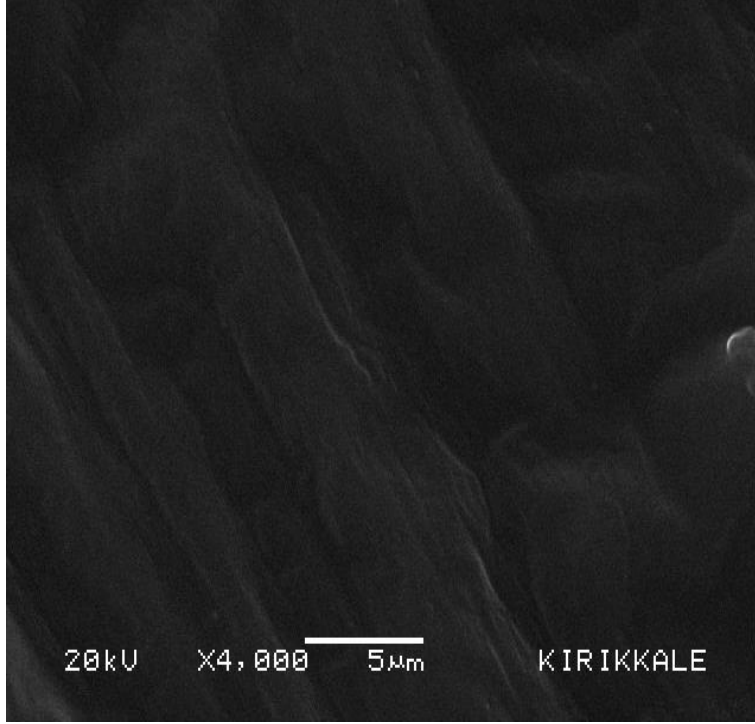
Şekil 3.1: Sentezlenen polimerin silindirlerden çıkarılmış jel hali

Destek materyalinin ıslak durumdaki kalınlığı 2.75 mm olarak bulundu. Membran yapıdaki taşıyıcı implantın yoğunluğu Gay Lussac piknometresi yardımıyla materyal için çözücü olmayan bir sıvı (n-dekan) kullanılarak yapıldı ve hidrojel yoğunluğunun 1.12 g/cm^3 olduğu bulundu. 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. Taşıyıcı implantların yüzeyi, uygun morfolojiye sahip ise başarılı bir kontrollü salım gerçekleşmesi beklenir. Hazırlanan hidrojellerin SEM görüntüleri Şekil 3.2 ve 3.4 te verilmiştir.



Şekil 3.2. Kontrollü salım sisteminde kullanılan taşıyıcı implant pHEMA'nın SEM görüntüsü

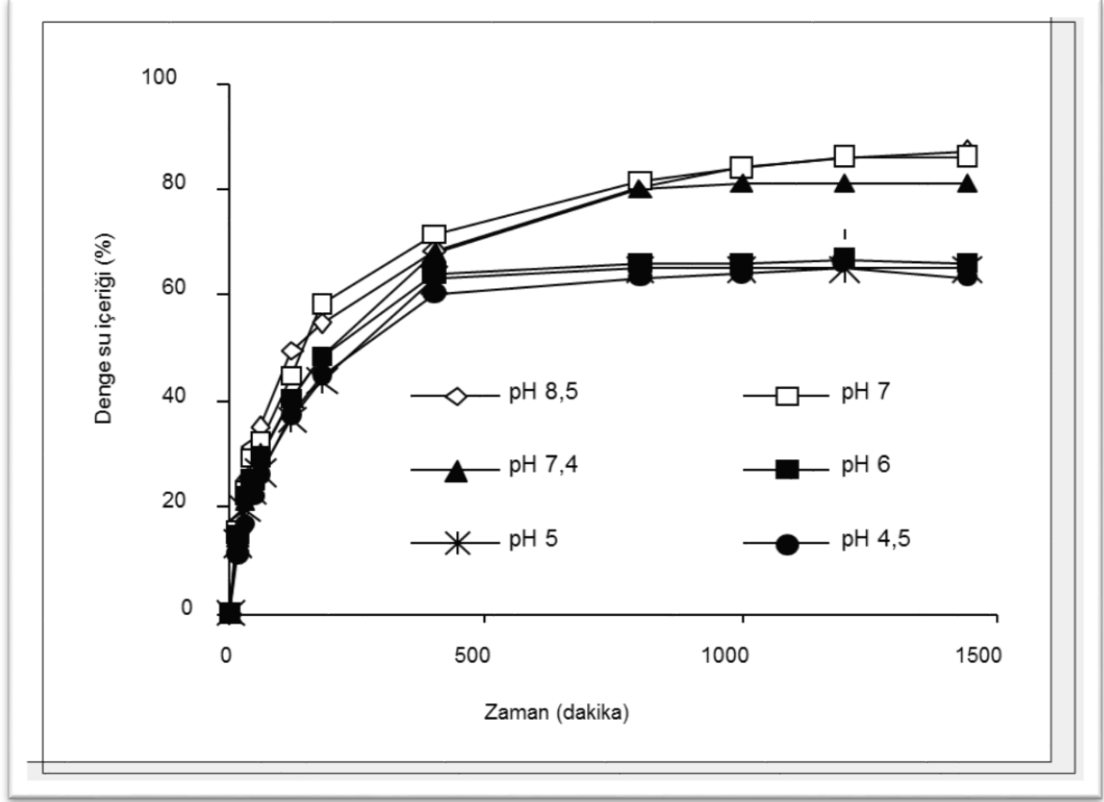


Şekil 3.3. Kontrollü salım sisteminde kullanılan taşıyıcı implant pHEMA-MMA'nın SEM görüntüsü

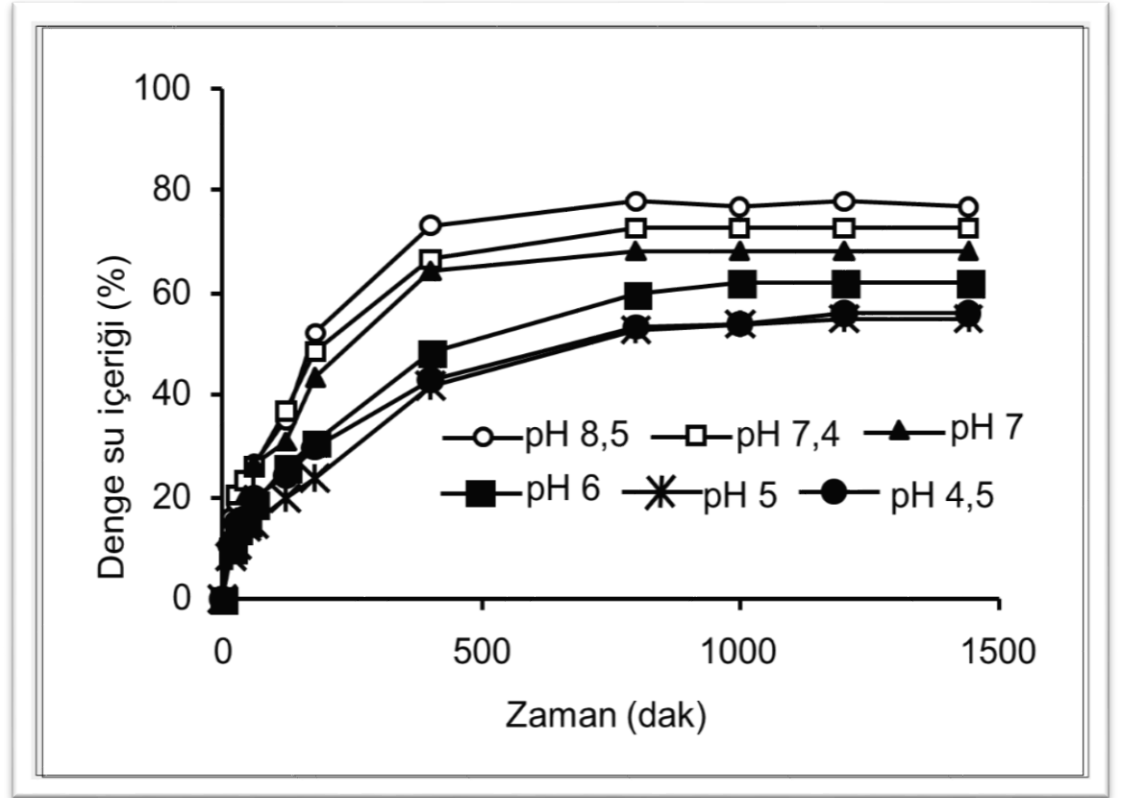
Hidrojel yapıdaki pHEMA ve p(HEMA-MMA)'nın bakılan SEM mikrograflarının görüntüsünden düzgün bir yüzey morfolojisine ve gözeneksiz bir yapıya sahip olduğu görülmektedir. Bu özellik biyomateryalin ilaç salım hızının yavaş ve kontrollü olmasını sağlamaktadır.

Son yıllarda hem bilimsel hem de teknolojik açıdan önemi gittikçe artan hidrojeller, suda şişebilen, üç boyutlu hidrofilik ağ yapılarıdır. Hidrojeller, yapılarında çok fazla miktarda su içermeleri, yumuşak ve esnek yapıları gibi sahip oldukları birçok fiziksel özellikleri açısından canlı dokularla karşılaştırıldıklarında büyük benzerlik göstermektedir. Levotiroksin salımında kullanılmak üzere hazırlanan pHEMA ve p(HEMA-MMA) hidrojelinin 25 °C'da, farklı ortam tampon sistemleri içerisindeki denge şişme yüzdesi görülmektedir (Şekil 3.5, Şekil 3.6). p(HEMA-MMA) kopolimer

hidrojelinin fizyolojik fosfat tamponu içerisinde denge su içeriğinin pHEMA ile kıyaslandığında düşük olduğu gözlenmiştir.



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



Şekil 3.5. pHEMA-MMA hidrojelinin farklı pH'lardaki fosfat tamponunda şişme davranışı

Temas açısı ölçümleri biyomateryal yüzeyinin karakterizasyonunda kullanılan parametrelerden biridir. 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 önemli sonuçlar ıslanabilirlik özellikleri araştırılarak belirlenebildiğinden, çalışmamızda, taşıyıcı implant yüzey polaritesinin belirlenmesi için temas açısı ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Islatma gücünün değişimi, yüzey tabakası kalınlığındaki (en az 10Å) ve sıvı fazla doğrudan temasındaki, fonksiyonel grupların etkisini yansıttığından yüzey karakteristiklerine, oldukça fazla hassastır. Su, gliserol ve diiyodometan (DIM) test sıvıları kullanılarak kompozit membranların temas açıları ölçümleri yapılmıştır.

Young tarafından ilk defa katı yüzeyin bir sıvıyla ıslatılması ve temas açısı (θ) kavramı formüle edilmiştir [65].

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

Eşitlikte, γ_l sıvının yüzey enerjisi, γ_{sl} katı/sıvı arayüzeyinin, arayüzey enerjisi ve γ_s katının yüzey enerjisidir. Temas açısı verilerinden yüzey enerjisinin belirlenmesi için kararlaştırılmış tek bir yaklaşım yoktur [34]. Bu sonuçlar (a) Zisman'ın kritik yüzey gerilimi, (b) Fowkes'ın geometrik ifadesi, (c) Wu'un harmonik ifadesi, (d) vanOss'un asit-baz yöntemlerine göre değerlendirilirler [67,68]. Temas açısı ölçümleri çizelge 3.1.de verilmiştir.

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

| | Test sıvısı ve yüzey gerilimleri (γ_l) | | |
|-------------|---|---|---|
| | Su ($\gamma_l=70.9$) ($^\circ\Theta$) | Gliserol ($\gamma_l=64.3$)($^\circ\Theta$) | Diiodometan ($\gamma_l=51.2$) ($^\circ\Theta$) |
| pHEMA | 60.7 | 54.9 | 34.7 |
| p(HEMA-MMA) | 57.6 | 60.0 | 36.3 |

Polimer özelliğindeki yapıların serbest yüzey enerjisi parametreleri, araştırılan sıvıların temas açıları kullanılarak hesaplandı. Serbest yüzey enerji parametreleri çizelge 3.2. de verilmiştir.

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

| | γ^{LW} | γ^+ | γ | γ^{AB} | γ^{Toplam} | Polarite (%) |
|-------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------|
| | mN/m ² | mN/m ² | mN/m ² | mN/m ² | mN/m ² | |
| pHEMA | 41.8 | 0.7 | 4.5 | 4.0 | 45.5 | 8.5 |
| p(HEMA-MMA) | 44.0 | 0.5 | 4.9 | 5.5 | 49.1 | 10.9 |

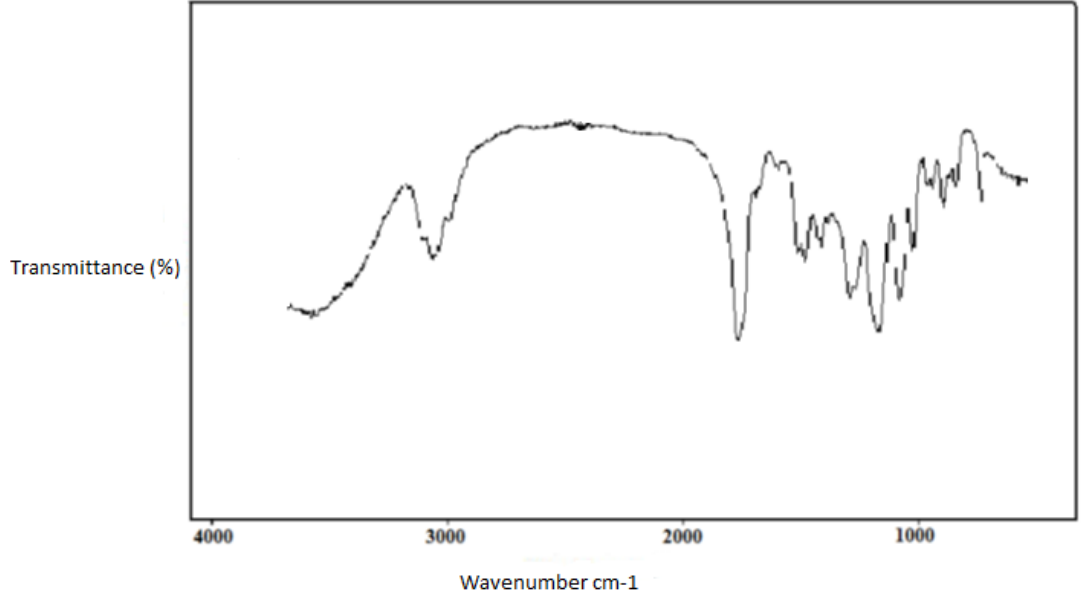
Belirlenen toplam serbest yüzey enerjisi (γ^{Toplam}), van Oss yöntemi kullanılarak hesaplandı. van Oss yöntemi, araştırılan tüm membranlara farklı değerlerde uygulanan, Lifshitz-van der Waals (γ^{LW}) ve asit-baz bileşenlerinin (γ^{AB}) toplamıdır. Membranların baz bileşenlerinin (γ), asit bileşenlerine (γ^+) kıyasla daha yüksek olduğu görüldü.

İlaç salım sistemlerinde kullanılacak olan biyomateryelin kısa sürede ve farklı test sıvılarında dengeye ulaşması gerekmektedir. Etken maddenin difüzyon kurallarına göre implant materyalinden çıkışı bu şekilde sağlanmaktadır. Bu özellikten faydalanılarak salım profilleri düzenlenmektedir.

Kontrollü ilaç salımında kullanılmak için hazırlanan pHEMA ve p(HEMA-MMA) hidrojelinin 25 °C’de, farklı pH’larda (pH= 4,5 ve pH= 8,5 arası) hazırlanan tampon çözeltilerdeki şişme yüzdeleri çıkarılmıştır. pHEMA ve p(HEMA-MMA) sırasıyla 23 ve 20 saatte suyu yapısına geçirerek dengeye ulaştı. Fizyolojik fosfat tamponu içerisinde pHEMA-MMA kopolimer hidrojelinin denge su içeriğinin pHEMA ile kıyaslandığında daha düşük olduğu gözlenmiştir.

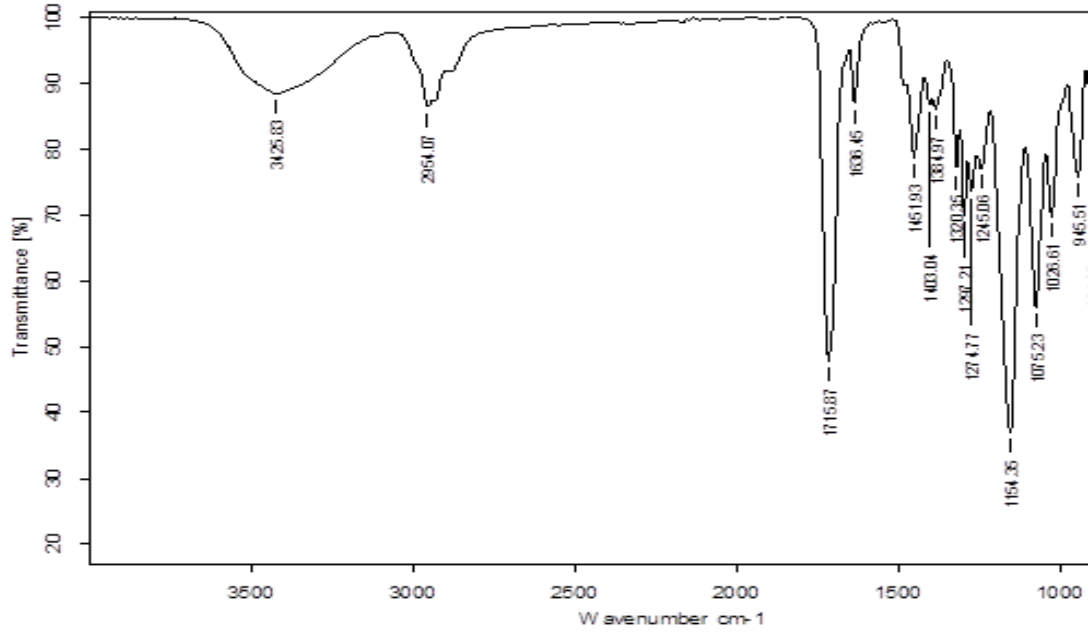
Kontrollü ilaç salımları, polimerin esnekliğine ve yapısına bağlı bir parametre olan camsı geçiş (T_g) sıcaklık değerine bağlı olarak değişebilmektedir. Polimerin yapısındaki polar gruplar camsı geçiş sıcaklık değerini yükseltir. Bunun nedeni, ana zincir etrafındaki hareketin azalmasıdır. Polimerin camsı sıcaklık değeri DSC analizleri ile ölçülmektedir [76]. Atmosferi altında 10 °C/dk ısıtma oranında elde edilen veriler, ko-polimerizasyonun termal kararlılıklar üzerine etkisinin değerlendirilmesinde kullanılmıştır. pHEMA hidrojelinin yapısına MMA monomerinin katılması ile termal kararlılığın azaldığı görülmüştür.

İlaç yüklenecek olan polimerlerin yapısını oluşturan bağlar FTIR spektrumu yardımı ile karakterize edilmektedir. Çalışmada kullanılan hidrojellerin bağ yapıları Şekil 3.5 ve Şekil 3.6’da verilmiştir.



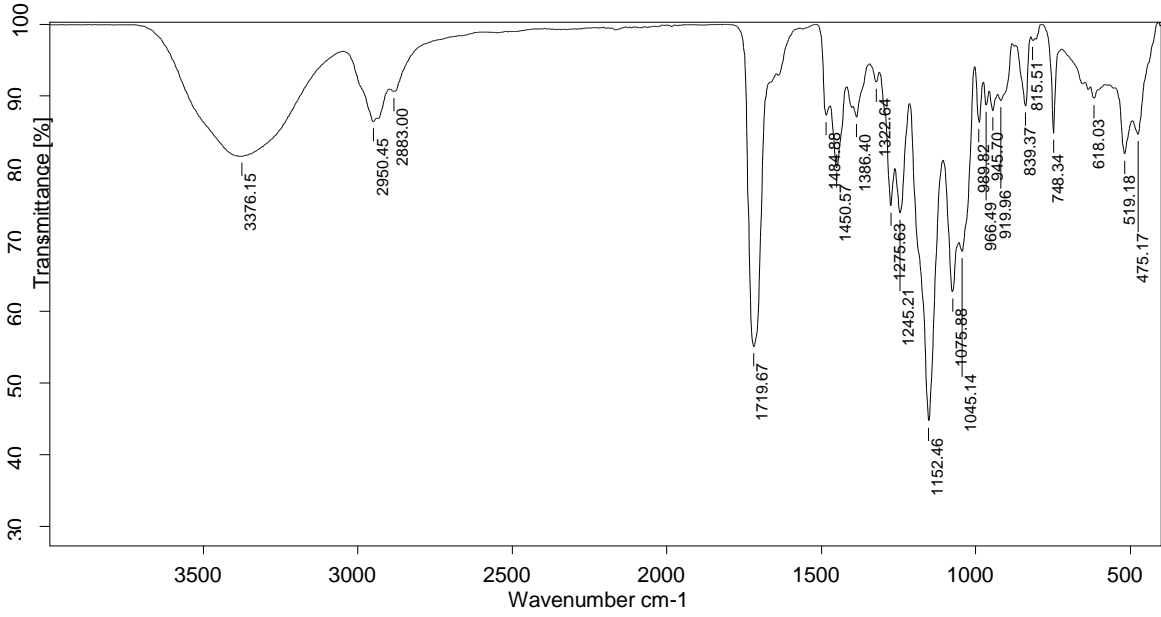
Şekil 3.6. pHEMA hidrojelinin FTIR spektrumu

Şekil 3.6.'da da görüldüğü gibi; $\sim 2950 \text{ cm}^{-1}$ de görülen metilen titreşimleridir. 1720 cm^{-1} de görülen titreşim hidroksietil metakrilat ester konfigürasyonunu ifade eden absorpsiyon pikleridir. $\sim 1250 \text{ cm}^{-1}$ deki C-O karakteristik piki, 1450 'deki C-H gerilim ve titreşim bantlarına ait piklerdir. 3300 cm^{-1} ve 1720 cm^{-1} deki pikler sırası ile biyomateryalin sahip olduğu O-H grubunun ve ester gruplarından ileri gelen C=O gerilme titreşimine ait karakteristik bantlardır. 1720 ve 1450 cm^{-1} aralığındaki bazı bantlar PEG'e ait parmak izi bölgesi pikleridir.



Şekil 3.7. pHEMA-MMA hidrojelinin FTIR spektrumu

Şekil 3.7.'de görülen 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 piki, 1451'deki ise C-H gerilme ve titreşim bantlarına ait piklerdir. 1715 cm^{-1} 'de görülen titreşim hidroksietil metakrilat ve metil metakrilat'ın ester konfigürasyonunu ifade eden absorpsiyon pikleridir. 1715-3425 cm^{-1} 'deki absorpsiyon bantları C=O piki biyomateryalin sahip olduğu O-H grubunun ve ester gruplarından ileri gelen C=O gerilme titreşimine ait karakteristik bantlardır. ~ 2954 cm^{-1} 'de görülen ise metilen titreşimleridir.



Şekil 3.8. Levotiroksin sodyum yüklü poli (HEMA-MMA) hidrojelinin FTIR spektrumu

Şekil 3.8’de görüldüğü gibi $\sim 2945.45 \text{ cm}^{-1}$ ‘de görülen metilen titreşimleridir. 1275.63 cm^{-1} ‘de C-O karakteristik pikidir. 1450.57 cm^{-1} C-H gerilim ve titreşim bantlarına ait piklerdir. 3376.15 cm^{-1} ve 1719.67 cm^{-1} ‘de görülen absorban pikleri ise, oluşturulan taşıyıcı biyomateryalin O-H grubuna ve ester gruplarından ileri gelen C=O gerilme titreşimine ait bantlardır.

İlaç salımında kullanılmak üzere sentezlenen pHEMA ve/veya pHEMA-MMA taşıyıcı implant sistemlerinde albumin adsorpsiyonu, biyouyumluluk açısından önemlidir. Bunun yanında, biyomateryal yüzeyine fibrinojen adsorpsiyonu hazırlanan biyomateryalin biyolojik uyumluluğunu azaltmaktadır. Albumin trombosit dirençli bir özelliğe sahiptir ve bu nedenle trombositlerin biyomateryal yüzeyine yapışmasını engeller. Fibrinojen ise biyomateryal yüzeyine trombositlerin yapışmasını başlatıcı özelliğe sahiptir. Bu nedenle, hazırlanan biyomateryale matris içi tutuklama yöntemiyle albumin ve polietilen glikol yerleştirilerek, biyomateryalin kan uyumluluğunda bir artış sağlanması amaçlanmıştır [78]. PEG ile modifiye edilebilen

taşıyıcı implantların yapısında bulunan PEG, ilaçlara veya lipitlere kovalent bağlandığında oluşan konjugant misel yapısı oluşturulabilmektedir. Bu yol ile ilacın immünojenik özellikleri azalmakta, dolaşımında daha fazla kalarak dağılım hacmi küçülmekte ve ilacın yarı ömrünün uzadığı rapor edilmektedir [77].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

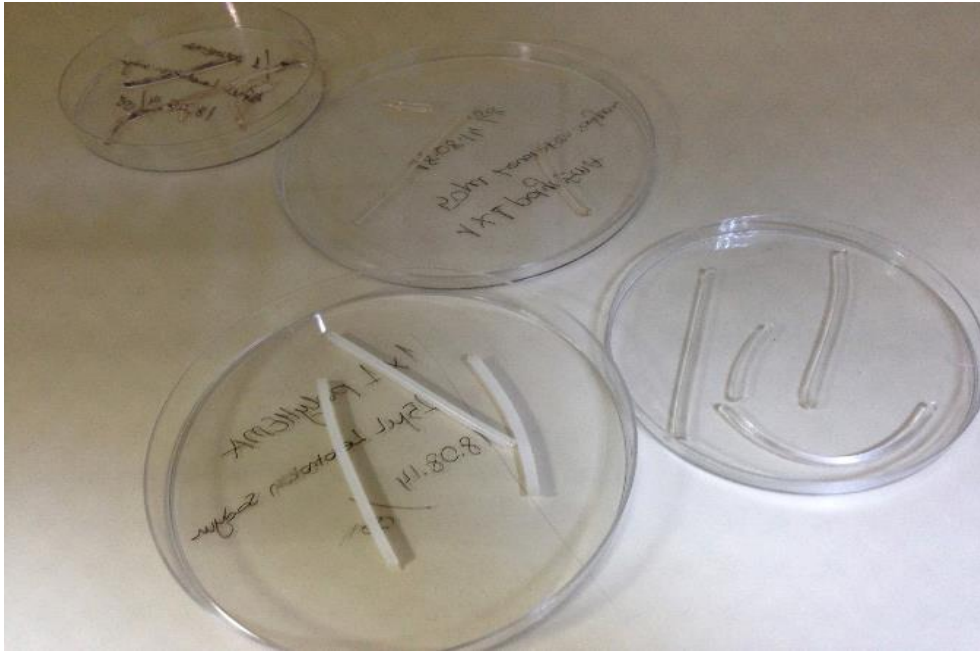
| | Plazma proteinleri | | |
|-------------|------------------------------|---|-------------------------------------|
| | HSA (ng/cm ²) | γ -globulin (ng/cm ²) | Fibrinojen (ng/cm ²) |
| pHEMA | 365 | 200 | 110 |
| p(HEMA-MMA) | 200 | 135 | 40 |

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

Bu çalışmanın amacı; azami 20 gün bazal levotiroksin salımını gerçekleştirecek sürekli bir salım tasarlamaktı. Levotiroksin’in en büyük fonksiyonu, tiroid hormonlarının neden olduğu hemen hemen bütün tiroid hastalıklarında hormon

dengeleyici görevi yapmaktır. Bu amaçla levotiroksin yüklü hidrojeller ile kontrollü salım çalışmaları planlanmıştır.

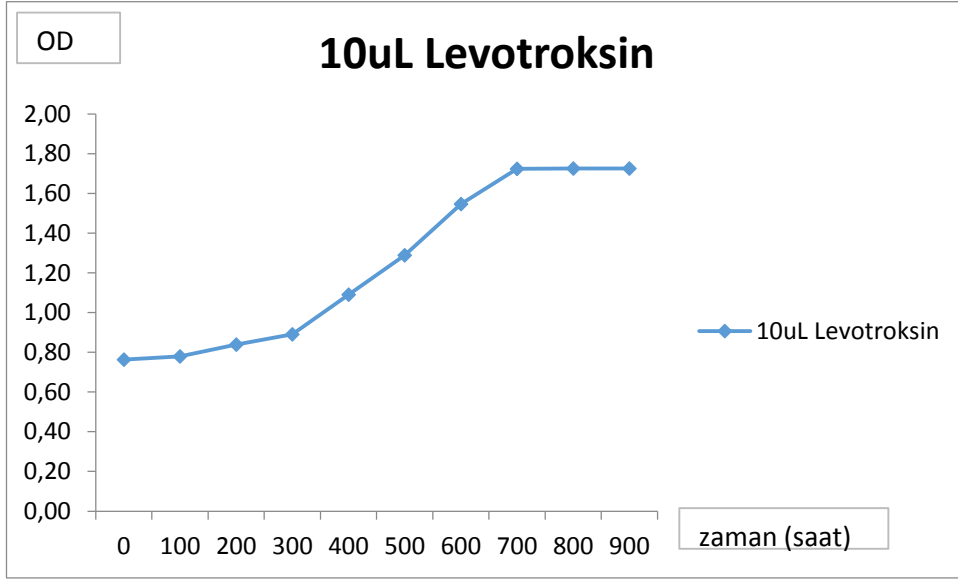
Polimerizasyonu ve karakterizasyon çalışmaları tamamlanmış olan hidrojellerin içine değişik oranlarda Levotiroksin sodyum yüklenmiş yeni jeller hazırlandı. Hazırlanan implant materyalinin görüntüsü şekil 3.7. de verilmiştir.



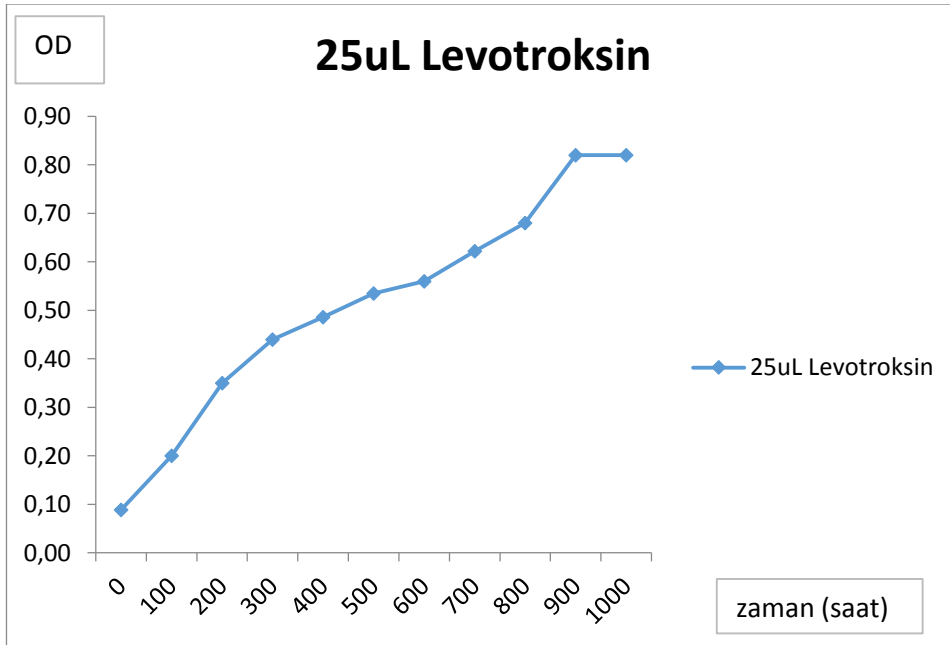
Şekil 3.9. Levotiroksin sodyum yüklü hidrojeller

Levotiroksin üç farklı dozunun (10, 25 ve 50 U/ml) salım kinetikleri, fizyolojik fosfat tamponu (PBS, pH 7.4) içinde sürekli akış salım sistemi ile değerlendirildi ve spektrofotometrik metod ile 250 nm dalga boyunda polimerik silindirlerinden Levotiroksin salım miktarı tayin edildi. Silindirlerden levotiroksin salımının sıfırıncı derece salım kinetikleri gözlemlendi. Levotiroksin'in vitro salımı ilk olarak atak göstermemiş ve azami 35 gün boyunca sabit salım oranı göstermiştir. Sonuç olarak biz bu formülasyonların dört hafta üzerinde bazal levotiroksin seviyesi için başarıyla uygulanabileceğini gösterdik. Bu sonuçlar, kolay sterilizasyonu ve ilaç yüklemeyi,

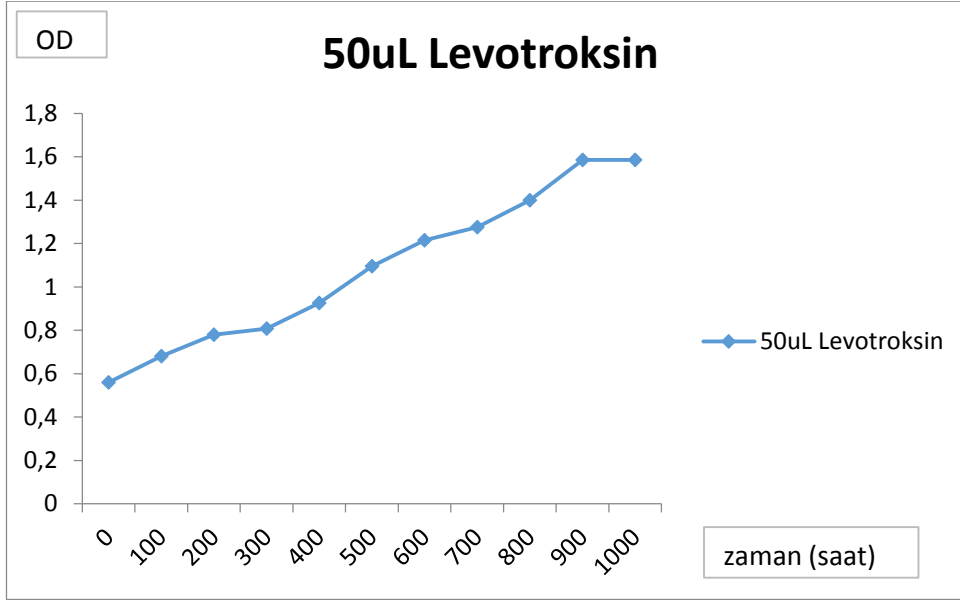
numune dozunun ayarlanması, sistemin biyolojik uyumu ve organik çözücülerin kullanılmaması gibi pek çok farklı avantajı sağladığını göstermektedir.



Şekil 3.10. pHEMA-MMA hidrojelinden Levotiroksin sodyum'un (10 uL) 250nm dalga boyunda salım profili



Şekil 3.11. pHEMA-MMA hidrojelinden Levotiroksin sodyum'un (25 uL) 250nm dalga boyunda salım profili



Şekil 3.12. pHEMA-MMA hidrojelinden Levotiroksin sodyum'un (50 uL) 250nm dalga boyunda salım profili

Ucuz ve sürekli kullanımı olan polimerik salım sistemlerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu doğrultuda geliştirdiğimiz bu biyoyumlu taşıyıcı implantın, düşük biyoyumluluk yaratan kan proteinlerine ve hücrelerine karşı olan yüksek adezyon olumsuzluğunu giderme özelliğine sahip olması bu alanda başarı ile kullanılabilceğini göstermiştir.

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kontrollü salım teknolojisi, 1950’li yıllarda basit tabletlerin veya tek parçalı granüllerin geliştirilmesi ile başlamıştır. 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 seviyesinde değişimlerin oluşmasını önleyerek tedavideki etkinliğin artırılması bakımından önemli avantaj oluşturmaktadır.

Kontrollü salım sistemlerinin temel amacı, etkin maddeyi belirli bir süre içinde hedef olan yere, önceden belirlenen hızda salarak etkinliğini arttırmak, yan etkilerini azaltmaktır.

İlaç teknolojileri geliştikçe, ilaçların etki bakımından daha spesifik ve bölgesel seçici olmaları, minimum dozlama ile maksimum etkiyi mümkün olan en uzun süre boyunca göstermeleri istenmektedir. Klasik ilaç şekilleri, 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. Bu beklentileri karşılayabilmek, etkin madde dozunu azaltmak, dozlama aralığını uzatmak, yan ve toksik etkilerden arındırmak, etkin maddeyi hedef bölgeye ulaştırmak amacıyla geliştirilen kontrollü salım sistemleri ile mümkün olmuştur [78].

Polimer özellikli materyallerin aktivitelerini bazı sistem parametreleri önemli derecede etkilemektedir. Bir materyalde olması beklenen biyolojik özellikler, polimerin biyolojik çevreyle iyi uyumu, dokuyla temas ettiğinde enfeksiyona yol açmaması, kanserojen etki göstermemesi ve doku için toksisite göstermemesidir.

Ayrıca taşıyıcı matriks yüzeylerinin minimum protein adsorpsiyonu göstermesi, kan ve doku uyumlu implantların dizaynı da oldukça önem arz etmektedir. Membran yüzeyinin hidrofilik özelliğinin artırılması ile protein adsorpsiyonu azaltılabilmekte ve kan uyumluluk özelliği artırılabilir. Uygun hidrofilik yüzeylerinin oluşturulması, çeşitli modifikasyon yöntemleri ile mümkündür. Bu yöntemlerden anti-fouling özellikteki monomerlerin, polimerik yapının yüzeyine aşılması geniş kullanım alanı bulmuştur. Yüzeyinde PEG taşıyan polimerik destek materyallerinin düşük protein adsorpsiyon ve hücre adhezyonu özelliği sergilediği belirlenmiştir [79].

Çalışmamızda, yapısında albumin ve PEG bulunan pHEMA ve p(HEMA-MMA) taşıyıcı implantlarının adsorplanan kan serum protein miktarlarının ihmal edilebilir düzeyde olduğu görülmüştür (Çizelge3.4.). Elde edilen sonuçlar literatürde rapor edilen sonuçlarla karşılaştırıldığında literatüre uyum sağlamaktadır [79,80].

Tiroid bezi, genel anlamda tiroid hormonu salgılayan bir iç salgı bezidir. Tiroid hormonu vücudun bütün dokuları ve organlarının enerji kullanımını yönetmek başta olmak üzere, vücudun yapısal gelişim ve değişimindeki sentezleri ve vücudun savunma sistemini yöneten hormonların en önemlisidir. Bu hormonun mutlak yokluğu nasıl yaşamı bitiriyorsa, normalden fazla üretilmesi de yaşamı doğrudan tehdit eden hastalıklar oluşturur [39]. Bu hastalıkların tedavisinde etken maddesi Levotiroksin sodyum olan tiroid hormon dengesini sağlayan ilaçlar ve türevleri kullanılmaktadır. Tabletler halinde kullanılan bu ilaçların kullanımı hastaların yaşam kalitesini ve konforunu düşürmektedir ki kontrollü salım sistemleriyle bunu önlemek amaçlanmıştır.

Bu çalışmanın amacı; azami 20 gün bazal Levotiroksin sodyum salımını gerçekleştirecek sürekli bir salım tasarlamaktır. Polimerizasyon ve karakterizasyon çalışmaları tamamlanmış olan hidrojelilerin içine değişik oranlarda Levotiroksin sodyum yüklenmiş yeni jeller hazırlandı. Levotiroksin sodyum'un in vitro salımı ilk olarak atak göstermemiş ve azami 35 gün boyunca sabit salım oranı göstermiştir.

Sonuç olarak biz bu formulasyonların dört hafta üzerinde bazal Levotiroksin sodyum seviyesi için başarıyla uygulanabileceğini gösterdik. Bu sonuçlar, kolay sterilizasyonu ve ilaç yüklemeyi, numune dozunun ayarlanması, sistemin biyolojik uyumu ve organik

çözücülerin kullanılmaması gibi pek çok farklı avantajı sağladığını göstermektedir.

Çalışmalar süresince birçok parametre tayini yapılan ve UV fotopolimerizasyon yöntemi ile sentezlenen pHEMA ve p(HEMA-MMA); yeterli mekanik güce sahip olması, biyolojik ve kimyasal degradasyona karşı dirençli olması, istenilen yüzey yapısında ve gözenekliliği istenilen düzeyde hazırlanmaya uygun olması, hidrofilik yapıya sahip olması gibi kontrollü ilaç salımında kullanılmasında sunduğu avantajlar ile salım için biyouyumluluğu çok yüksek bir hidrojel olarak düşünülmüştür [80]. Çalışmamızın sonucunda elde ettiğimiz verilere dayanarak poli (HEMA-MMA) hidrojelinin Levotiroksin sodyum salımının Hipertiroidi ve Hipotiroidi hastalıklarının tedavisinde, implantasyon yöntemiyle kullanıldığında da benzer sonuçları vereceği kanısındayız

KAYNAKLAR

- [1] Chien, Y.W., In: Novel Drug Delivery Systems 2nd ed. 631-745.Marcel Dekker, New York,1992.
- [2] Bora A.G ‘Diş Hekimliği’nde Kullanılan Biyomateryaller’ Mezuniyet tezi, Ege Üniversitesi, 1996.
- [3] Öner, Ö., Çelik, A., Gediz Nehri Aşağı Gediz Havzası’ndan Alınan Su ve Sediment Örneklerinde Bazı Kirlilik Parametrelerinin İncelenmesi. Ekoloji 20 (78): 48-52, 2011.
- [4] Gümüşderelioğlu, M., İnorganik Polimerler Bilim ve Teknik Dergisi, 410,74-77, 2002.
- [5] Bayramoğlu G., Yılmaz M., and Arıca M.Y., Evaluation of lysozyme adsorptive behaviour of pHEMA based affinity membranes related to the surface energy and its components to be used in chromatographic fields, Colloid and Surface A., 243. 11,2004.
- [6] Ural H., İnsulin Hormonunun Kontrollü Salımında Kullanılmak Üzere Biyoyumlu Taşıyıcı İmplantın Hazırlanması ve Uygulaması. Doktora Tezi. Kırıkkale Üniversitesi, Kırıkkale, 2007.
- [7] Risbud, M.V., Hardikar, A.A., Bhat S.V., Bhonde, R.R., pH-sensitive freeze-dried chitosan–polyvinyl pyrrolidone hydrogels as controlled release system for

- antibiotic deliver. *Journal of Controlled Release*, 68 : 23-30, 2000.
- [8] Zhou, X., Weng, L., Chen, Q., Zhang, J., Shen, D., Li, Z., Shao, M., Xu, J., pH sensitivity of poly(acrylic acid-co-acrylamide) hydrogel. *Polymer International*, 52 : 1153-1157 ,2003.
- [9] Shantha, K.L., Harding. D.R.K., Synthesis, characterisation and evaluation of poly[lactose acrylate-*N*-vinyl-2-pyrrolidinone] hydrogels for drug delivery. *European Polymer Journal*, 39 : 63-68 ,2003.
- [10] Sawhney, A.S., Pathak, C.P., Hubbel, J.A., “Bioerodible hydrogels based on photopolymerized poly(ethylene glycol)-co-poly(alpha-hydroxy acid) diacrylate macromers”, *Macromolecules*, 26 : 581-587 (1993).
- [11] Hasırcı, N., Artificial substance in our body: Biomaterials. 1st National Symposium on Biomedical Science&Technology, Bildiri Özeti s.21, Ankara ,1994.
- [12] Cowie, J.M.G., *Polymers: Chemistry & Physics of Modern materials*, 2nd Edition, Chapman & Hall, united Kingdom, 1991.
- [13] <http://dergiler.ankara.edu.tr/dergiler/24/1084/12995> (Erişim tarihi: 20.05.2014)
- [14] Park, J.B., *Biomaterials An Introduction*. Plenum Press, Nev York, 1979.
- [15] Wood, D.A., *Biodegradable Drug Delivery System*. 1-18. *Int. J. Pharm*, 1980.
- [16] Langer, R., Peppas, N.A., *Present and Application of Biomaterials in Controlled Drug Delivery Systems*. 201-214. *Biomaterials*, 1981.

- [17] Hubbel, J.A., Chemical Modification of Polymer Surfaces to Improve Biocompatibility. TRIP, 2(1), 20-25 ,1994.
- [18] Ikada, Y., Surface Modification of Polymers for Medical Applications. Biomaterials ,15 (10), 725-736, 1994.
- [19] Yianni, J.P., Making PVC More Biocompatible. Medical Devices Technology, 20-29, 1995.
- [20] Chen et. al, Nair et al. 2010, Rajput et al, 2010.
- [21] Langer, R.S., Peppas, N.A., Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems. Biomaterials, 2-201, 1981.
- [22] Heller, J., Baker, R.W., In Controlled Release of Bioactive Materials. R. W. Baker, Inc., New York, 1980.
- [23] Andrade ed J.D., Surface and Interfacial Aspects Of Biomedical Polymers New York, 1985.
- [24] Bryn, M.E., Park, K., Peppas, N.A., Molecular imprinting within hydrogels. ADV. Drug Deliver Rev, 54-149, 2002.
- [25] Duran, S., Şolpan D., Güven, O., 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.
- [26] Peppas, N.A., Bures, P., Leabendung, W., Inhikawa, H., Hydrogels in pharmaceutical formulations. Eur. J. Pharm. Biopharm. 50, 27, 2000.

- [27] Bayramoğlu, G., Arıca, M.Y., A novel pH sensitive porous membrane carrier for various biomedical applications based on pHEMA/chitosan: preparation and its drug release characteristics. *Macromoleculer Symposia*. 203, 213,2003.
- [28] Arıca, M.Y., Bayramoğlu, G., Bıçak, N., Characterization of tyrosinase immobilised onto spacer-arm attached glycidyl methacrylate-based reactive microbeads. *Process biochemistry*. 39,2004.
- [29] Arıca, M.Y., Bayramoğlu, G., Polyethyleneimine grafted poly(hydroxyethyl methacrylate-co-glycidyl methacrylate) membranes for glucose oxidase immobilization. *Biochemical Engineering Journal*. 20, 73,2004.
- [30] Langer, R. S., New methods of drug delivery. *Science*. 249, 1527,1990.
- [31] Putman, C., Ravin, C., Gelfand, R., Thyroid. In: *Textbook Of Diagnostic Imaging*. 2nd Ed. pp.1457-1468. Wb Saunders, 1994.
- [32] Yüceer, D., Tiroid Bezi Nodüllerine Ultrasonografi Eşliğinde Yapılan Core İğne Biyopsi Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *Uzmanlık Tezi, Düzce Üniversitesi, Düzce, 2009.*
- [33] Coşkun, Ü., Tiroid Bezi Patolojilerine Radyolojik Yaklaşım. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 8(Ek Sayı 1):56-70, 2012.
- [34] Yılmaz, A., Düzce Üniversitesi Aile Hekimliğine Başvuran Obez Hastaları Triroid Hormon Düzeylerinin ve Tiroid Ultrasonlarının Değerlendirilmesi. *Düzce Üniversitesi, Düzce, 2013.*
- [35] Türker, T.,Tiroid Hastalıkları ve Metabolik Sendrom. *Uzmanlık Tezi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, 2005.*

- [36]** Dullart, R.P., van Doormall, J.J., Hoogenberg, K., Sluiter, W.J., Triiodothyronine Rapidly Lowers Plasma Lipoprotein (a) in Hypothyroid Subjects. *Neth J Med.*46:179-84,1995.
- [37]** Fisher, D.A., The thyroid. In: Rudolph AM, Hoffman JIE, Rudolph CD, editors. 1750- 1755. *Rudolph's pediatrics 20 th edition*,2006.
- [38]** Gönc, N., Yordam, N., Çocukluk ve Adolesanda Tiroid Hastalıkları. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S editors: *Pediatric Endokrinoloji*. Ankara: Kalkan Mat.261-360, 2003.
- [39]** Behrman, R.E., Kliegman,R., Jenson, H.B., Disorders of the thyroid gland.550-553. *Nelson Textbook of Pediatrics 17th edition* W.B. Saunders Company, 2004.
- [40]** Todd, C.H., Management of thyroid disorders in primary care: challenges and controversies. *Postgrad Med J.*85:655, 2009.
- [41]** Stagnaro-Green, A., Abalovich, M., Alexander, E., Azizi, F., Mestman, J., Negro, R., Nixon, A., Pearce, E.N., Soldin, O.P., Sullivan, S., Wiersinga, W., Guidelines of American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid.*21:1081,2011.
- [42]** Stockigt, J.R., Lin, C.F., Medications that distort in vitro tests of thyroid function with particular reference to estimates of serum free thyroxine. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab.*23:753, 2009.
- [43]** Andersen, S., Pedersen, K.M., Brunn, N.H., Laurberg, P., Narrow individual variations in serum T4 and T3 in normal subjects: A clue to understanding of

- subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.*87:1068,2002.
- [44] Klein, I., Ojamaa, K., Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Eng J Med.*344:501,2001.
- [45] Razvi, S., Ingoe, L.E., McMillan, C.V., Weaver, J.U., Health status in patients with subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.*152:713,2005.
- [46] http://www.merck.com.tr/country.tr/tr/images/euthyrox_150_tcm699_35112.pdf
(Erişim tarihi: 12.04.2013)
- [47] Atkins, P., Cohen, S.B., Phillips, B.J., Drug Therapy for Hyperthyroidism in Pregnancy. *Drug Saf.* 23:229-244, 2000.
- [48] Wang, M., Koheler, S., Mariash, C., Detecting Graves' Disease: Presentations in Young Athletes. *Physician & Sportsmedicine.*24(12):35-36, 1996.
- [49] Singer, P.A., Cooper, D.S., Levy EG , et al. Treatment Guidelines for Patients with Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *JAMA.*273:808-812,1995.
- [50] Imseis, R.E., Vanmiddelsworth, L., Massie, J.D., et al. Preteratment with Propylthiouracil but not Methimazole Reduces the Thrapeutic Efgicacy of Iodine-131 in Hyperthyroidism. *J Ciln Endocrinol Metab.*83:685-687, 1998.
- [51] Mazafferri, E.L., Evaluation and Mangment of Common Thyroid Disorders in Women. *Am J Obstet Gynecol.*176:507-514, 1997.
- [52] Mehta, V., Savino, J.A., Surgical Managment of the Patient with A Thyroid

- Disorder. *Clin Geriatr Med*.11:291-309, 1995.
- [53] Sawin, C.T., Geller, A., Wolf, P.A., Belanger ,A.J., Baker, E., Bacharach, P., Wilson, P.W., Benjamin, E.J., D'Agostino RB. Low thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Eng J Med*.331:1249, 1994.
- [54] Toft, A.D., Subclinical Hyperthyroidism *N Eng J Med*.345:512,2001.
- [55] Bernadette, B., David, S.C., The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev*.29:76,2008.
- [56] Mehta, V., Savino, J.A., Surgical Management of the Patient with A Thyroid Disorder. *Clin Geriatr Med*.11:291-309,1995.
- [57] Attia, J., Margetts, P., Guyatt, G., Diagnosis of Thyroid Disease in Hospitalized Patients: A Systematic Review. *Arch Intern Med*.159:658-665,1999.
- [58] Weetman, A.P., Hypothyroidism: Screening and Subclinical Disease. *BMJ*. 314:1175-1178,1997.
- [59] Chu, J.W., Crapol, L.M., The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab*.86:4591, 2001.
- [60] Bernadette B, David SC. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endoc Rev*.29:76, 2008.
- [61] Cibas ES, Ali SZ.The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*.19:1159,2009.
- [62] Cooper, D.S., Doherty, G.M., Haugen, B.R., Kloos, R.T., Lee, S.L., Mandel, S.J.,

Mazzaferri, E.L., McIver, B., Pacini, F., Schlumberger, M., Sherman, S.I., Steward, D.L., Tuttle, R.M., American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer, *Thyroid*.19:1167,2009.

[63] Singer, P.A., Cooper, D.S., Daniels, G.H., et al. Treatment Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Well-differentiated Thyroid Cancer. *Arch Intern Med*. 156:2165-2172, 1996.

[64] Glinoe, D., Delange, F., The potential repercussions of maternal, fetal, and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. *Thyroid*,10:871, 2000.

[65] Blanco, R., Arai, A., Grinberg, N., Yarmush, D.M., Karger, B.L., Role of association on protein adsorption isotherms. β -lactoglobulin adsorbed on a weakly hydrophobic surface, *Journal of chromatography*. 482, 1,1989.

[66] Mikhail, T.A., Evans, S.D., Fernyhough, C.M., Hamley, L.W., Henderson, J.R., Ellipsometric study of adsorption on nanopatterned block copolymer substrates. *J. Colloid Interf. Sci*. 260, 234,2003.

[67] Zisman, W.A., Influence Of Constitution On Adhesion *Ind. Eng. Chem*. 55, 19,1963.

[68] Van Oss, C.J., Good, R.J., Additive and nonadditive surface tension components and the interpretation of contact angles. *Chaudury Langmuir* 4, 884,1988.

- [69] 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.
- [70] Yılmaz, M., Polihidroksi Etilmetakrilat Kökenli Yapay Damarların Hazırlanması Ve Biyo-Uyumluluk Özelliklerinin Arttırılması Ve Karakterizasyonu. Doktora Tezi, Kırıkkale Üniversitesi, Kırıkkale, 2006.
- [71] Siepmann, J., Peppas, N.A., Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (hpmc), *Adv. Drug Deliv. Rev.* 48, 139,2001.
- [72] Ritger, P.L., Peppas, N.A., A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices. *J. Controlled Release.*; 5, 37,1987.
- [73] 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.
- [74] 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, 2000,2000.
- [75] Lakshmi, S., Jayakrishnan, A., Migration resistant, blood-compatible plasticized polyvinyl chloride for [Medical and related applications] *Artif Organs*; 22, 222,1998.
- [76] Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., Radwell, V.W., *Herpes Biochemistry*, 1996.

- [77] Winterton, L.C., Andrade, I.D., Feijen, J., Kim. SW., Heparin interaction with protein with protein-adsorbed surfaces. *J. Coll. Interface Sci.* 111, 314,1986.
- [78] 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.
- [79] Tan, D., Zhao,B., Moochhala, S., Yang, Y., Sustained-Release of Caffeine from a Polymeric Tablet Matrix: an in Vitro and Pharmacokinetic Study, *Materials Science and Engineering B-132*, 143,2006.
- [80] Yolcu, F., Biyoaktif Molekülün Kontrollü Salımında Kullanılmak Üzere Biyouyumlu Taşıyıcı İmplantların Sentezlenmesi ve Kontrollü Salım Mekanizmasının Belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi,Gazi Üniversitesi, 2009.