

**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANA BİLİM DALI**



**KONTROLLÜ SALIM SİSTEMLERİ İÇİN
TIBBİ VE AROMATİK BİTKİSEL YAĞ BAZLI
HİDROJELLERİN GELİŞTİRİLMESİ**

Yüksek Lisans Tezi

Cengizhan ÇAKIR

Danışman

Doç. Dr. Elif Hatice GÜRKAN

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi tarafından PYO.MUH.1904.21.013 proje numarası ile desteklenmiştir.

SAMSUN
2023

TEZ KABUL VE ONAYI

Cengizhan ÇAKIR tarafından, Doç. Dr. Elif Hatice GÜRKAN danışmanlığında hazırlanan “KONTROLLÜ SALIM SİSTEMLERİ İÇİN TIBBİ VE AROMATİK BİTKİSEL YAĞ BAZLI HİDROJELLERİN GELİŞTİRİLMESİ” başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından 23.2.2023 tarihinde yapılan sınav sonucunda oy birliği ile başarılı bulunarak Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Unvanı Adı Soyadı Üniversitesi Ana Bilim/Ana Sanat Dalı	Sonuç
Başkan	Doç. Dr. Özlem DOĞAN AYDENİZ Yıldız Teknik Üniversitesi Biyomühendislik Ana Bilim Dalı	☒ Kabul ☐ Ret
Üye	Doç. Dr. Nihan KAYA Ondokuz Mayıs Üniversitesi Kimya Mühendisliği Ana Bilim Dalı	☒ Kabul ☐ Ret
Üye	Doç. Dr. Elif Hatice GÜRKAN Ondokuz Mayıs Üniversitesi Kimya Mühendisliği Ana Bilim Dalı	☒ Kabul ☐ Ret

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Ahmet TABAK
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI

Hazırladığım Yüksek Lisans tezinin bütün aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara riayet ettiğimi, çalışmada doğrudan veya dolaylı olarak kullandığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin Kaynaklar'da gösterilenlerden oluştuğunu, her unsurun enstitü yazım kılavuzuna uygun yazıldığını ve TÜBİTAK Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu Yönetmeliği'nin 3. bölüm 9. maddesinde belirtilen durumlara aykırı davranılmadığını taahhüt ve beyan ederim.

Etik Kurul Gerekli mi ?

Evet ☐ (Gerekli ise ekler kısmına ekleyiniz)

Hayır ☒

16 / 02 / 2023
Cengizhan ÇAKIR

TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI

Tez Başlığı : KONTROLLÜ SALIM SİSTEMLERİ İÇİN TIBBİ VE AROMATİK BİTKİSEL YAĞ BAZLI HİDROJELLERİN GELİŞTİRİLMESİ

Yukarıda başlığı belirtilen tez çalışması için şahsım tarafından 16.02.2023 tarihinde intihal tespit programından alınmış olan özgünlük raporu sonucunda;

Benzerlik oranı : % 5

Tek kaynak oranı : % 3 çıkmıştır.

16 / 02 / 2023
Doç. Dr. Elif Hatice GÜRKAN

ÖZET

KONTROLLÜ SALIM SİSTEMLERİ İÇİN TIBBİ VE AROMATİK BİTKİSEL YAĞ BAZLI HİDROJELLERİN GELİŞTİRİLMESİ

Cengizhan ÇAKIR
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı
Yüksek Lisans, Şubat/2023
Danışman: Doç. Dr. Elif Hatice GÜRKAN

Geleneksel metotlarla üretilen ilaçlarda, etkin maddenin hedeflenen dokuya veya kan plazmasına, belirlenen dozajda taşınması mümkün olmayabilir. Bu, etkin maddenin üst gastrointestinal yollarda zarar görmesi, kandaki yarılanma ömrünün kısa olması, başka dokular tarafından tüketilmesi ve hedeflenen dokuya girişin zor olmasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, bağırsak doku hastalıkları ve kanser gibi ilaç tedavisi zor olan hastalıklarının tedavisinde geleneksel yöntemlerle üretilmiş ilaçlar yerine kontrollü salım mekanizmasına uygun salım yapan hastalığa özgü tasarlanmış akıllı ilaçlar kullanılmaya başlanmıştır. Akıllı ilaçların üretimine yönelik kontrollü salım aygıtlarının tasarımı günümüzde önemli bir akademik çalışma alanıdır. Kontrollü salım aygıtlarından uyarı tetikleyicili hidrojel mikroküre aygıtlarının tasarımı bu çalışma alanının popüler konularından biridir. Özellikle doğal hidrojel polimerlerinden sentezlenmiş mikrokürelerinin biyouyumluluğu, biyoparçalanabilirliği, düşük toksisitesi, çok çeşitli tasarımlarla kolay ve ucuz sentezlenebilmeleri bu aygıtları ön plana çıkarmaktadır.

Bu çalışmada terapötik bitki yağlarının oral yoldan kontrollü salımına yönelik kontrollü ilaç salım aygıtlarından doğal hidrojel yapıları mikroküre ilaç ön yapıları sentezlenmiştir. İlaç etkin maddesi olarak, terapötik etkiye sahip kekik uçucu yağı ve kalendula yağı kullanılmıştır. Taşıyıcı hidrojel mikroküreleri ise aljinat ve kitosan kaplı aljinat mikroküreleri olarak iyonik jelasyonla sentezlenmiştir. Mikrokürelerin, karakterizasyonu taramalı elektron mikroskobu (SEM), fourier dönüşümü kızılötesi (FTIR) spektroskopi analizleri ile gerçekleştirilmiştir. Hidrojel kürelerin salım davranışları pH 1,2 ve pH 6,8 ortamlarında in vitro olarak incelenmiştir. Mikrokürelerin enkapsülasyon verimleri ve ilaç yükleme kapasiteleri incelendiğinde, yağ konsantrasyon artışının enkapsülasyon verimini düşürdüğü, ilaç yükleme kapasitesini arttırdığı görülmüştür. En yüksek yüzde enkapsülasyon verimi KE-KS-2 mikroküresinde (%84 oranında) elde edilirken en yüksek yüzde ilaç yükleme kapasitesini KE-KS-5 mikroküresinde (%67 oranında) elde edilmiştir. Mikrokürelerin salım kinetiği incelendiğinde pH 1.2’de gerçekleşen salımın genellikle Higuchi kinetik modeline uyduğu görülmüşken, pH 6.8’de gerçekleşen salımın Korsmeyer-Peppas modeline uyduğu görülmüştür. Salım çalışması sonunda en yüksek yüzde kümülatif salım KE-KS-2 mikroküresinde (%63) gerçekleşmiştir. Kitosan kaplama kümülatif yüzde salımı düşürürken salım süresini uzatarak salım profilini iyileştirmiştir. Mikrokürelerin şişme deneylerinde pH 1.2’de ve pH 6.8’deki şişme davranışları incelendiğinde mikrokürelerin pH 6.8’de yüksek oranda şişme gösterdiği görülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Kontrollü ilaç salımı, Mikroküre, Hidrojel, Aljinat, Kitosan, Kekik uçucu yağı, Kalendula yağı

ABSTRACT

DEVELOPMENT OF MEDICINAL AND AROMATIC HERBAL OIL-BASED HYDROJELS FOR CONTROLLED RELEASE SYSTEMS

Cengizhan ÇAKIR

Ondokuz Mayıs University

Institute of Graduate Studies

Department of Chemical Engineering

Master, February/2023

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Elif Hatice GÜRKAN

In drugs produced by conventional methods, it may not be possible to transport the active substance to the targeted tissue or blood plasma at the specified dosage. This is due to the fact that the active substance is damaged in the upper gastrointestinal tract, has a short half-life in the blood, is consumed by other tissues and is difficult to enter the targeted tissue. For this reason, in the treatment of diseases such as intestinal tissue diseases and cancer that are difficult to treat with drugs, instead of drugs produced by traditional methods, smart drugs designed specifically for the disease that are released in accordance with controlled release mechanics have been started to be used. The design of controlled release devices for the production of smart drugs is an important academic field today. The design of hydrogel microsphere devices with stimulus-responsive from controlled release devices is one of the popular topics in this field of study. Especially the biocompatibility, biodegradability, low toxicity of microspheres synthesized from natural hydrogel polymers, easy and cheap synthesis with a wide variety of designs make these devices stand out.

In this study, natural hydrogel microsphere drug precursors were synthesized from controlled drug release devices for oral controlled release of therapeutic plant oils. Thyme essential oil and calendula oil, which have therapeutic effects, were used as drug active ingredients. Carrier hydrogel microspheres were synthesized by ionic gelation as alginate and chitosan coated alginate microspheres. Characterization of the microspheres was performed by scanning electron microscope (SEM), Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy analysis. The release behavior of the hydrogel spheres was investigated in vitro at pH 1.2 and pH 6.8. When the encapsulation efficiency and drug loading capacity of the microspheres were examined, it was observed that the increase in oil concentration decreased the encapsulation efficiency and increased the drug loading capacity. The highest percent encapsulation efficiency was obtained in the KE-KS-2 microsphere (84%), while the highest percent drug loading capacity was obtained in the KE-KS-5 microsphere (67%). When the release kinetics of the microspheres were examined, it was observed that the release at pH 1.2 generally followed the Higuchi kinetic model, while the release at pH 6.8 followed the Korsmeyer-Peppas model. At the end of the release study, the highest percent cumulative release occurred in the KE-KS-2 microsphere (63%). The chitosan coating improved the release profile by extending the release time while reducing the cumulative percent release. When the swelling behavior of the microspheres at pH 1.2 and pH 6.8 was examined in the swelling experiments, it was observed that the microspheres showed high swelling at pH 6.8.

Keywords: Controlled drug release, Microsphere, Hydrogel, Alginate, Chitosan, Oregano essential oil, Calendula oil

ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışmam boyunca yardım ve desteğini benden esirgemeyen çok değerli danışman hocam Doç. Dr. Elif Hatice GÜRKAN'a çok teşekkür ederim.

Tez çalışmamın analiz kısmında her türlü yardımını benden esirgemeyen çok değerli hocalarım Prof. Dr. İlkey KOCA, Arş. Gör. Rukan Can SEYFELİ, Arş. Gör. Ayşegül BEŞİR, Arş. Gör. Buğce ÖZOĞUL AYDIN, Arş. Gör. Gülce ÇAKMAN, Arş. Gör. Handan AKÜLKER, Arş. Gör. Agah YILDIZ ve Arş. Gör. Dr. Volkan Arif YILMAZ'a ayrı ayrı en samimi en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam boyunca iş yerinde gerekli esnekliği gösterip bana tecrübeleriyle yol gösteren DSİ 7. Bölge Müdürlüğü Kalite Kontrol ve Laboratuvar Şube Müdürü Sayın Dr. Nazlı AYYILDIZ TURAN'a şeflerim, Saadet SARICAOĞLU'na, Nail BİTON'a, Havva YILDIZ ÖZGÜL'e, Volkan AŞAN'a, Erhan SARI'ya ve çok değerli mesai arkadaşım Kimyager Selen TERZİOĞLU YENİ'ye çok teşekkür ederim.

Hep yanımda olan değerli dostlarım Batuhan AKTAN, Abdulkadir AKYÜZ, Muhammed Eyüp ÇİFTÇİ, Bora BİLGE, Samet TANRIKULU, Cansu HAMZAÇEBİ KURNAZ, Pervin İBRAİMOV, Sinan GRAM, Özge İSKENDER, Ali ALADDİNOV, Marvan Mahmood ALQAİSİ'ye çok teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren canım aileme, tez sürecinde vefat eden biricik canım babam Mustafa ÇAKIR'a bilgisayar başında tezimi yazarken güzel yiyecekleriyle bu sıkıntılı sürecin güzel geçmesini sağlayan canım güzel annem Nuray ÇAKIR'a deney düzeneğini benim için tasarlayan zorlu günlerimde hep yanımda olan en iyi arkadaşım dünyanın en tatlı abisi abim Fatih ÇAKIR'a çok ama çok teşekkür ederim.

Bu tezi beni bugünlere getiren yemeyip yediren, içmeyip içtiren, neşesiyle şakalarıyla yüzümüzü hep güldüren, başarısızlıklarım da olsa benimle hep gurur duyan, hep yanımda olan tez sürecinde vefat eden canım babam emekli trafik polisi Mustafa ÇAKIR'a adıyorum.

Cengizhan ÇAKIR

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAYI.....	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI.....	ii
TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ÖZETLERİ.....	3
2.1. Çalışmayla İlgili Temel Kavramlar	3
2.2. Kontrollü İlaç Salım Sistemleri.....	5
2.2.1. Kontrollü İlaç Salım Mekanizmaları.....	6
2.2.1.1. Difüzyon Kontrollü Sistemler	7
2.2.1.2. Çözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler	10
2.2.1.3. Kimyasal Bozunabilir Taşıyıcılı Sistemler	12
2.2.1.4. Özel Sistemler	14
2.2.2. Kontrollü İlaç Salım Aygıtları ve Mikroküreler	17
2.2.2.1. Lipozomlar	18
2.2.2.2. Niozomlar.....	19
2.2.2.3. Polimerik Miseller	19
2.2.2.4. Mikroküreler.....	20
2.2.2.5. Nanopartiküller.....	28
2.2.2.6. Polimer İlaç Konjugatları	29
2.2.2.7. Eritrositler.....	30
2.2.2.8. Dendrimerler	31
2.3. Hidrojeller	33
2.3.1. Hidrojellerin Sınıflandırılması.....	35
2.3.1.1. Kaynağına Göre Hidrojeller	36
2.3.1.2. Kompozisyonuna Göre Hidrojeller.....	37
2.3.1.3. Konfügurasyonuna Göre Hidrojeller	37
2.3.1.4. Çapraz Bağlanma Şekillerine Göre Hidrojeller.....	37
2.3.1.5. Fiziksel Görünümüne Göre Hidrojeller	38
2.3.1.6. Elektrik Yüküne Göre Hidrojeller	38
2.3.1.7. Etki-Tepki Prensibine Bağlı Çalışan Hidrojeller.....	39
2.3.2. Hidrojellerin Kullanım Alanları.....	50
2.3.3. Hidrojel Hazırlama Yöntemleri	52

2.3.3.1. Yığın Polimerizasyonu.....	53
2.3.3.2. Solüsyon Polimerizasyonu/ Çapraz Bağlanma.....	53
2.3.3.3. Süspansiyon/Ters Süspansiyon Polimerizasyonu.....	53
2.3.3.4. Aşılama ile Polimerizasyon.....	54
2.3.3.5. Işınlama ile Polimerizasyon	54
2.3.4. Çalışmada Kullanılacak Hidrojeller.....	55
2.3.4.1. Sodyum Aljinat ($C_6H_9NaO_7$).....	55
2.3.4.2. Kitosan ($C_{56}H_{103}N_9O_{39}$).....	56
2.4. İlaç Salım Kinetik Modelleri.....	57
2.4.1. Sıfırıncı Derece Kinetik Model.....	58
2.4.2. Birinci Derece Kinetik Model.....	58
2.4.3. Higuchi Kinetik Model.....	59
2.4.4. Hixson-Crowell Kinetik Model	59
2.4.5. Korsmeyer-Peppas Denkliği.....	60
2.5. Farmakognozi, Fitoterapi ve Çalışmamızda Kullanılan Tıbbi Bitkiler	61
2.5.1. Farmakognozi ve Fitoterapi.....	61
2.5.2. Kekik (<i>Thymus vulgaris</i>).....	62
2.5.3. Kalendula (Aynısefa Bitkisi) (<i>Calendula officinalis</i>)	63
2.6. Çalışmanın Amacı ve Kapsamı	64
3. MATERYAL VE YÖNTEM	65
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	66
3.2. Şişme ve Salım Deneylerinde Kullanılan Çözeltiler	66
3.3. Hidrojel Sentez Yöntemi.....	67
3.3.1. Aljinat Mikrokürelerin Sentezlenmesi	68
3.3.2. Aljinat / Kitosan Mikrokürelerin Sentezi	69
3.4. Mikroküre Karakterizasyon Çalışmaları.....	72
3.4.1. Mikrokürelerin FT-IR Analizleri	72
3.4.2. Mikrokürelerin SEM Analizleri.....	72
3.4.3. Mikrokürelerin Şişme Deneyleri.....	73
3.5. Mikrokürelerin Enkapsülasyon Verimi ve İlaç Yükleme Kapasitesinin Belirlenmesi	74
3.6. Mikrokürelerin Salım Çalışmaları.....	75
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	76
4.1. Mikrokürelerin Karakterizasyonu	76
4.1.1. Mikrokürelerin FT-IR Analizleri Sonuçları ve Değerlendirilmesi	76
4.1.2. Mikrokürelerin SEM Analizleri Sonuçları ve Değerlendirilmesi.....	89

4.1.3. Mikrokürelerin Şişme Deneyleri Sonuçları ve Değerlendirilmesi.....	97
4.2. Mikrokürelerin Enkapsülasyon Verimi ve Yağ Yükleme Kapasitesinin Belirlenmesi ve Değerlendirilmesi.....	102
4.3. Mikrokürelerin Salım Çalışmaları Sonuçları ve Değerlendirilmesi.....	104
4.3.1. Mikrokürelerin Kümülatif Yağ Salım Sonuçları ve Değerlendirilmesi ..	104
4.3.2. Mikrokürelerin Salım Kinetiği Sonuçları ve Değerlendirilmesi.....	108
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	116
KAYNAKLAR.....	118
ÖZ GEÇMİŞ	125



SİMGELER VE KISALTMALAR

T	: Mutlak sıcaklık
°C	: Santigrat
M	: Molarite
N	: Normalite
abs	: Absorbans
nm	: Nanometre
rpm	: Dakikadaki dönüş hızı
C ₀	: Başlangıçta çözeltide bulunan ilaç miktarı
C _t	: T anında çözeltide bulunan ilaç miktarı
M _i	: Başlangıçtaki ilaç miktarı
M _∞	: Başlangıçta kürelere yüklenen ilaç miktarı
–OH	: Hidroksit
CaCl ₂	: Kalsiyum klorür
NaCl	: Sodyum klorür
HCl	: Hidroklorik asit
NaOH	: Sodyum hidroksit
KH ₂ PO ₄	: Dipotasyum fosfat
Na ₂ HPO ₄	: Sodyum fosfat
PLA	: Polilaktik asit
PLGA	: Polilaktik ko-glikolik asit
C ₆ H ₉ NaO ₇	: Sodyum aljinat
C ₅₆ H ₁₀₃ N ₉ O ₃₉	: Kitosan
GUV	: Dev Tek katmanlı vezikül
MLV	: Çok katmanlı veziküller
MVV	: İç içe yapılı çoklu vezikül
LUV	: Büyük tek katmanlı vezikül
SUV	: Küçük tek katmanlı vezikül
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
SGF	: Yapay mide sıvısı
SIF	: Yapay bağırsak sıvısı
PBS	: Fosfat tamponu
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu
FTIR	: Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1. Kontrollü uzatılmış ilaç salımı.....	5
Şekil 2. 2. Kontrollü etkin madde salımında çeşitli salım mekanizmaları.....	6
Şekil 2. 3. Farklı difüzyon sistemleri ve kinetik modelleri.....	7
Şekil 2. 4. Sabit aktiviteli rezervuara sahip difüzyon sistemi	8
Şekil 2. 5. Sabit aktiviteli olmayan rezervuara sahip difüzyon sistemi	8
Şekil 2. 6. Monolitik salımda bazı geometriler ve kinetik modeller	9
Şekil 2. 7. Şişme kontrollü sistemler için etkin maddenin sistemden ayrılışı.....	10
Şekil 2. 8. Ozmotik kontrollü sistemler	11
Şekil 2. 9. Kimyasal bozunabilir taşıyıcılı sistemlerin bozunması.....	12
Şekil 2. 10. Taşıyıcı zincire bağlı sistemler	13
Şekil 2. 11. Enzimle parçalanmış taşıyıcı zincire bağlı sistemler	13
Şekil 2. 12. Ferrofluids ve MTX'in fosfat yardımıyla bağlanması	14
Şekil 2. 13. Kavitasyon yoluyla ilaç salımı.....	15
Şekil 2. 14. Ultrason etkisiyle oluşan baloncuklar ve asimetrik patlamalar	15
Şekil 2. 15. Etki-Tepki kontrollü sistemlerde iç ve dış etkileri.....	16
Şekil 2. 16. Bazı popüler ilaç taşıma aygıtları	17
Şekil 2. 17. Lipozom ve lipozom hücre etkileşimleri	18
Şekil 2. 18. Proniozomlardan niozom oluşumu.....	19
Şekil 2. 19. Polimerik Misellerin Oluşumu.....	19
Şekil 2. 20. Mikroküre ve mikrokapsül yapıları	20
Şekil 2. 21. Farklı tasarımlarda fonksiyonel mikroküre yapıları.....	21
Şekil 2. 22. Basit sprey kurutucu şeması	22
Şekil 2. 23. Atomizasyon işlemi.....	22
Şekil 2. 24. Basit ekstrüksiyon/iyonik jelasyon düzeneği.....	23
Şekil 2. 25. İyonik jelasyon ile oluşturulmuş aljinat mikroküresi	23
Şekil 2. 26. Emülsifikasyon yoluyla aljinat mikrokürelerin oluşturulması.....	24
Şekil 2. 27. Kompleks koaservasyon şeması.....	25
Şekil 2. 28. Çözücü buharlaştırma yöntemi	26
Şekil 2. 29. Mikroakışkanlaştırıcı ile aljinat mikroküresinin oluşturulması	27
Şekil 2. 30. Mikroakışkanlaştırıcı ile çok katmanlı mikroküre sentezi.....	27
Şekil 2. 31. Farklı yapılardaki nanopartiküller.....	28
Şekil 2. 32. Polimer ilaç konjugatı ve hücre ile etkileşimi.....	29
Şekil 2. 33. İlaç yüklü eritrositlerin uygulamaları	30
Şekil 2. 34. Eritrosite ilaç yükleme.....	30
Şekil 2. 35. İraksak yaklaşımla dendrimer sentezi	32
Şekil 2. 36. Yakınsak yaklaşımla dendrimer sentezi	32
Şekil 2. 37. Hidrojel biyomedikal uygulamaları	34
Şekil 2. 38. Doğal hidrojeller	34
Şekil 2. 39. Hidrojellerin sınıflandırılması.....	38
Şekil 2. 40. Etki-tepki mekanizmaları.....	39
Şekil 2. 41. pH'a duyarlı bazı polimerik yapılar ve boyutları	40
Şekil 2. 42. Sıcaklık duyarlı bir polimerik miselden ilaç salımı	41
Şekil 2. 43. Işığa duyarlı hidrojellerin etkileşim mekanizmaları.....	42
Şekil 2. 44. Manyetik hidrojel hazırlama yöntemleri	43
Şekil 2. 45. Elektrik alan duyarlı hidrojellerin tepki mekanizması.....	44
Şekil 2. 46. Ultrason duyarlı hidrojellerin ilaç salım mekanizmaları	45
Şekil 2. 47. Redoks duyarlı bir hidrojellin sol-jel geçişi.....	46
Şekil 2. 48. Enzim ile parçalanmış bir hidrojel yapısı	47

Şekil 2. 49. Con A ile sentezlenmiş glikoz duyarlı bir hidrojel yapısı	48
Şekil 2. 50. Antijen duyarlı hidrojeller hazırlanışı	49
Şekil 2. 51. Hidrojel uygulamaları.....	51
Şekil 2. 52. Afyondan ilaç üretimine dair 3 yaklaşım	61
Şekil 2. 53. Kekik uçucu yağındaki önemli terapötik bileşenler	62
Şekil 2. 54. Kalendula yağındaki önemli terapötik bileşenler.....	63
Şekil 3. 1. Mide-Bağırsak sisteminin ortam pH'ları	66
Şekil 3. 2. Sentezlenen mikroküre yapısı	67
Şekil 3. 3. Aljinat mikrokürelerin iyonik jelasyonla sentezlenme şeması	68
Şekil 3. 4. Aljinat mikrokürelerin kitosan ile kaplanması.....	69
Şekil 3. 5. Islak mikroküreler ve kuru mikroküreler yakın çekim	70
Şekil 3. 6. Mikrokürelerin muhafazası.....	70
Şekil 3. 7. Mikroküre şişme deneyi ve mikroküre hacimlerinin belirlenmesi	73
Şekil 4. 1. A-KS Fourier Dönüşümlü Infrared Spektrumları	76
Şekil 4. 2. A-KL Fourier Dönüşümlü Infrared Spektrumları	77
Şekil 4. 3. Fourier Dönüşümlü Infrared Spektrumları	78
Şekil 4. 4. KA Fourier Dönüşümlü Infrared Spektrumları.....	79
Şekil 4. 5. KE-KS-5 Fourier Dönüşümlü Infrared Spektrumları.....	80
Şekil 4. 6. KA-KS-5 Fourier Dönüşümlü Infrared Spektrumları	81
Şekil 4. 7. KK-KS-5 Fourier Dönüşümlü Infrared Spektrumları	82
Şekil 4. 8. KE-KL-5 Fourier Dönüşümlü Infrared Spektrumları	83
Şekil 4. 9. KA-KL-5 Fourier Dönüşümlü Infrared Spektrumları	84
Şekil 4. 10. KK-KL-5 Fourier Dönüşümlü Infrared Spektrumları	85
Şekil 4. 11. KE mikrokürelerinin FTIR Spektrumları	86
Şekil 4. 12. KA mikrokürelerinin FTIR Spektrumları	87
Şekil 4. 13. KK mikrokürelerinin FTIR Spektrumları	88
Şekil 4. 14. A-KS - A-KL mikrokürelerin SEM görüntüleri	89
Şekil 4. 15. KE-KS-2 – KE-KL-2 SEM görüntüleri.....	90
Şekil 4. 16. KE-KS-5 – KE-KL-5 SEM görüntüleri.....	91
Şekil 4. 17. KA-KS-2 – KA-KL-2 SEM görüntüleri	92
Şekil 4. 18. KA-KS-5 – KA-KL-5 SEM görüntüleri	93
Şekil 4. 19. KK-KS-2 – KK-KL-2 SEM görüntüleri	94
Şekil 4. 20. KK-KS-5 – KK-KL-5 SEM görüntüleri.....	95
Şekil 4. 21. Aljinat mikrokürlerinin şişme sonuçları	98
Şekil 4. 22. KE mikrokürelerin şişme sonuçları.....	99
Şekil 4. 23. KA mikrokürelerin şişme sonuçları	100
Şekil 4. 24. KK mikrokürelerin şişme sonuçları	101
Şekil 4. 25. Enkapsülasyon verimi - İlaç yükleme kapasitesi grafiği.....	103
Şekil 4. 26. KE mikrokürelerin kümülatif salım sonuçları	106
Şekil 4. 27. KA mikrokürelerin kümülatif salım sonuçları	106
Şekil 4. 28. KK mikrokürelerin kümülatif salım sonuçları	107
Şekil 4. 29. Mikrokürelerin kümülatif yağ salım sonuçları	107
Şekil 4. 30. Mikrokürelerin sıfırcı-derece kinetik model grafiği.....	109
Şekil 4. 31. Mikrokürelerin birinci-derece kinetik kinetik model grafiği.....	110
Şekil 4. 32. Mikrokürelerin Higuchi kinetik model grafiği	111
Şekil 4. 33. Mikrokürelerin Hixson-Crowell kinetik model grafiği	112

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 2. 1. Mikroküre üretim metotları ve tasarım parametreleri	21
Tablo 2. 2. Hidrojellerin sınıflandırılması.....	35
Tablo 2. 3. Doğal ve sentetik hidrojeller.....	36
Tablo 2. 4. Etki-tepki prensibine bağlı çalışan hidrojeller	39
Tablo 2. 5. pH'a duyarlı doğal polimerler	40
Tablo 2. 6. Sıcaklığa duyarlı hidrojeller	41
Tablo 2. 7. Hidrojel-enzim teknolojisinde kullanılan enzimler.....	47
Tablo 3. 1. Deneysel Kısaltmalar	65
Tablo 3. 2. Çalışmada sentezlenen mikroküre varyasyonları.....	67
Tablo 3. 3. Çalışmada karakterize edilen mikroküre varyasyonları	71
Tablo 4. 1. Aljinat mikrokürelerinin şişme oranları	98
Tablo 4. 2. KE mikrokürelerin şişme oranları.....	99
Tablo 4. 3. KA mikrokürelerin şişme oranları	100
Tablo 4. 4. KK mikrokürelerin şişme sonuçları	101
Tablo 4. 5. Enkapsülasyon Verimi - İlaç Yükleme Kapasitesi	103
Tablo 4. 6. Mikrokürlerden kümülatif yağ salım oranları.....	105
Tablo 4. 7. Difüzyon üsteli (n) - difüzyon mekanizması ilişkisi	108
Tablo 4. 8. Lineerleştirilmiş kinetik modellerin eksenleri	108
Tablo 4. 9. Mikrokürelerin kinetik model regrasyon belirleme katsayıları	114

1. GİRİŞ

Nanoteknolojinin son yıllarda hızla gelişmesi, ilaç taşıma sistemlerinde de önemli bir ilerleme sağlamıştır. Geleneksel ilaç taşınım sistemlerinde, ilaç etkin maddesinin vücutta her zaman istenilen biyoyararlanımı sağlayamadığı ve etkin maddenin hedef dokuya ulaşmakta zorluklar çektiği görülmüştür. Kontrollü ilaç salım sistemleri, ilaç etkin maddesinin vücutta en yüksek biyoyararlanımda, terapötik dozaj aralığında, çabuk tükenmeden ve doku hedefli salımını sağlamaya çalışan bir araştırma alanı olmuştur.

Kontrollü salım sistemlerinde kontrol mekanizması genellikle taşıyıcı polimer üzerinden tasarlanmaktadır. Doğal hidrojel, biyouyumlulukları, yüksek oranda su tutma kapasiteleri, fiziksel ve kimyasal etkilere etki-tepki mekanizmaları ve düşük toksitesileri ile kontrollü ilaç salım sistemlerinin tasarımında umut vadeden polimerler arasında yer almaktadır. Kontrollü salım aygıtları ise, hastalığa ve hastaya yönelik spesifik şekil ve mikro-nano yapılarda tasarlanan, nanoteknoloji ve biyomalzeme mühendisliğinin ilerlemesiyle ortaya çıkan yeni teknolojilerdir. Bu aygıtlar, etkin maddenin en optimal şekilde vücuda taşınmasını hedefleyen kolay dağılan veya nanopartiküler sistemlerdir (Rathbone, 2013). Lipozomlar (Sharma ve Sharma, 1997), niozomlar (Yazıcılar, 2016), miseller (Weissig vd., 1998) mikroküreler (Freiberg ve Zhu, 2004), nanopartiküller (De Jong ve Borm, 2008), ilaç konjugatları (Khandare ve Minko, 2006), eritrositler (Magnani vd., 1998), dendrimerler (Gillies ve Frechet, 2005) şeklindedir.

Kontrollü ilaç salım sistemlerinin amacı, ilacın terapötik dozaj aralığında hedeflenen dokuya minimum zararla maksimum biyoyararlılıkta ulaşmasını sağlamaktır. Bu sistemler, genellikle bir polimer gibi bir taşıyıcı maddeye yüklenmiş ilacı içeren çoklu yapılar olarak tanımlanabilir. Bu sistemlerde genellikle, ortamın etkilerine büyük oranda tepki veren etki-tepki tetikleyicili ve hidrofilik yapıdaki polimerik hidrojel taşıyıcı olarak kullanılmaktadır. Bu sayede ilaç, terapötik dozaj aralığında hedeflenen dokuya kontrollü bir şekilde salınabilir ve yan etkiler minimum seviyede tutulabilir.

Hidrojeller, su varlığında hidrofilik yapıları nedeniyle su alarak şişebilen, üç boyutlu, çapraz bağlı polimer yapılardır. Bu polimerik yapılar, pH, sıcaklık, çözücü bileşimi, enzimler, redoks potansiyeli ve ışık gibi çevresel koşullardaki değişikliklere şişme, büzülme, parçalanma şeklinde büyük yığın tepkileri verebilir. Hidrojeller, küçük moleküllü etkin maddelerin taşınımı, gen ve protein taşınımı, yeni nesil yara bandı sistemleri, biosensörler, doku mühendisliği uygulamaları gibi farmakolojik ve biyomedikal uygulamalarda sıklıkla kullanılır. Kontrollü ilaç salım sistemlerinde ise hidrojeller, mikrokürelerin tasarımında sıklıkla kullanılan polimerlerdir. Bu sistemler, ilacın kontrollü bir şekilde salınmasını sağlayarak, yan etkileri minimum seviyede tutmayı hedeflerler (Rathbone, 2013; Zhang ve Khademhosseini, 2017).

Doğal bitkisel esaslı ilaçlar ve ekstraktlar, geleneksel kullanımdan beri insanlar tarafından tedavi amacıyla kullanılmıştır. Ancak, bu ilaçların etkinliği ve güvenliği konusunda yeterli bilimsel araştırmaların yapılmamış olması nedeniyle, bazı durumlarda istenmeyen yan etkileri olabileceği bilinmektedir. Bu nedenle, doğal bitkisel esaslı ilaçların kontrollü salım sistemleri ile birleştirilmesi, ilacın hedeflenen dokuda daha yüksek etkinlik ve daha az yan etkiyle kullanılmasını sağlayabilir. Bu sistemler, özel taşıyıcı polimerler kullanarak ilacın hedef dokuda daha yavaş ve düzenli bir şekilde salınmasını sağlayabilirler. Bu sayede, ilacın terapötik etkisi daha uzun süre devam edebilir ve istenmeyen yan etkiler azaltılabilir (Capasso vd., 2003). Sonuç olarak, doğal bitkisel esaslı ilaçlar ve ekstraktların kontrollü salım sistemleri ile birleştirilerek, yeni nesil doğal bitkisel esaslı akıllı ilaçların geliştirilmesi mümkündür. Bu yaklaşım, hem doğal bitkisel tedavi yöntemlerinin bilimsel temellere dayalı olarak kullanımını artırabilir hem de sentetik ilaçlara alternatif olarak sunulabilecek yeni tedavi seçenekleri sağlayabilir.

Bu çalışmada, terapötik etkili tıbbi bitkisel yağlar olan kekik ve kalendula yağı, iyonik jelasyon yöntemi kullanılarak aljinat ve aljinat/kitosan kompozit mikroküreleri ile sentezlenerek, taramalı elektron mikroskobu (SEM), fourier dönüşümü kızılötesi (FTIR) spektroskopisi analizleri ile karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir. Bu mikroküreler, in vitro ortamda yapay gastrointestinal sıvılarda (yapay mide ve yapay bağırsak sıvılarında) spektrofotometrik yöntemle salım profilleri belirlenerek, mikroküre varyasyonlarının in vitro ortamda sindirim sıvılarına gösterdiği etkiler incelenmiştir.

2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ÖZETLERİ

Bu bölümde yapılmış olan tez çalışmasıyla ilgili kuramsal bilgiler verilmiştir. İlk olarak, çalışmayla ilgili temel kavramlar özetlenerek kuramsal temellere giriş yapılmıştır. Daha sonra kontrollü ilaç salım sistemleri başlığında konunun anlaşılması açısından kontrollü ilaç salım mekanizmaları ve kontrollü ilaç salım aygıtları hakkında detaylı bilgi verilmiştir. Ardından hidrojeller başlığında hidrojellerin sınıflandırılması, hidrojellerin kullanım alanları, hidrojellerin hazırlanmasında kullanılan yöntemler ve çalışmamızda kullandığımız hidrojeller başlıkları ile çalışmamızda esas olarak incelediğimiz malzeme türü olan hidrojeller hakkında detaylı bilgi verilerek malzeme tanıtılmıştır. Ardından ilaç salım kinetik modelleri başlığında salım çalışmamızda kullandığımız kinetik modeller hakkında bilgi verilmiştir. Daha sonra farmakognozi, fitoterapi ve çalışmamızda kullanılan tıbbi bitkiler başlığı altında farmakognozi ve fitoterapi kavramları irdelenmiş, çalışmamızda kullandığımız bitkiler ve terapötik bileşenleri hakkında genel bilgi verilmiştir. Son olarak çalışmanın amacı ve kapsamı başlığında çalışmamız amacı ve kapsamı hakkında bilgi verilmiştir.

2.1. Çalışmayla İlgili Temel Kavramlar

Farmakoloji, Doğal, yarı sentetik ve sentetik olarak üretilen veya var olan kimyasal bileşiklerin vücuda olan biyolojik etkilerini inceleyen bilim dalıdır. Bu kimyasal bileşiklere ise ilaç adı verilir (Heinrich vd., 2017).

İlaç, (ing; drug, fr; drouge), Fransızca dry-herb yani kurutulmuş bitki anlamından türeyen, barındırdığı etkin kimyasal bileşikle hastalıkların tedavisini, tanısını veya önlenmesini amaçlayan kimyasal bileşiklerdir. İlaç, *taşıyıcı* ve *etkin madde* olmak üzere iki kısımdan oluşur (Tripathi, 2013).

Etkin madde, vücudun ilaca biyolojik tepki verdiği kısımdır. Farmakoloji biliminin alt dallarından Farmakodinamik dalı tarafından incelenir (Tripathi, 2013).

Taşıyıcı, etkin maddeyi hedeflenen bölgeye en uygun şekilde ve dozajda ulaştırmayı amaçlayan etkin maddeyi taşıyan sistemlerdir. Farmakoloji biliminin alt dallarından Farmakokinetik bilim dalı tarafından incelenir (Tripathi, 2013).

İlaç kaynakları, ilacın temel unsuru olan etkin maddeler bitkiler, hayvanlar, mantarlar, mikroorganizmalardan ve bazen mineral gibi inorganik yapılardan doğal olarak elde edilebilir. Günümüzde etkin maddeler sentetik kimya ve rekombinant DNA teknolojisiyle doğal olmayan yollarla da elde edilebilmektedir (Satoskar ve Bhandarkar, 2020; Tripathi, 2013).

Geleneksel ilaç dozajları, geleneksel ilaç dozaj formlarına haplar, tabletler, tozlar, kapsüller, şuruplar, damlalar, enjeksiyonlar, kremler, jeller ve süspanse veya aerosol şeklinde inhalasyonlar örnek olarak verilebilir (Tripathi, 2013).

İlaç uygulama yolları, ilaç formları vücuda farklı yollar aracılığıyla verilir. Oral, transdermal (topikal), nazal, rektal, parental, dil altı bu ilaç yollarına örnek olarak verilebilir (Satoskar ve Bhandarkar, 2020; Tripathi, 2013).

Terapötik dozaj aralığı, etkili tedavi için ilaç etkin maddesinin kan plazmasında bulunması gereken konsantrasyon miktarıdır (Rathbone, 2013).

Kontrollü ilaç salım sistemleri, etkin maddenin hedeflenen bölgede terapötik dozajda sistematik salımını hedefleyen taşıyıcı sistemlerdir (Rathbone, 2013).

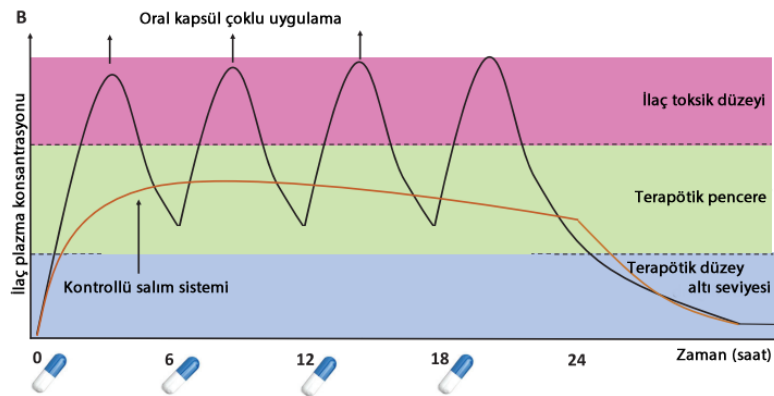
Akıllı ilaçlar, belirli bir hastalığın tedavisine yönelik kontrollü ilaç salım mekaniği ile üretilmiş, geleneksel yöntemlerle üretilen ilaçlara göre terapötik etkisi yüksek ve yan etkisi az olan geliştirilmiş spesifik salım profili gösteren ilaçlardır. Özellikle günümüzde bağırsak doku hastalıkları ve kanser gibi ilaç tedavisi zor olan hastalıklarda etkin maddenin en uygun dozajda hedeflenen dokuya ulaşmasına yönelik akıllı ilaç çalışmaları yapılmaktadır (D. Liu vd., 2016).

Farmakogoknozi, çoğunlukla bitkiler olmak üzere hayvanlar, mantarlar ve mineral gibi doğal kaynaklardan elde edilen ilaçları inceleyen bilim dalıdır (Khandare ve Minko, 2006).

Fitoterapi, bitkilerle tedavi anlamına gelen bilimdir. Fitoterapide kullanılan aktif bileşenler (etkin madde) bitkilerden veya fonksiyonel gıdalardan elde edilebilir. Fitoterapi etkili semptomlar ve tehlikeli hastalıkların tedavisinden (yüksükotu, belladonna gibi bitkiler ile), baş ağrısı gibi en küçük semptomların bastırılmasında (papatya, nane bitkiler ile tedavi gibi) kullanılan tedavilerin tümünü kapsar (Heinrich vd., 2017).

2.2. Kontrollü İlaç Salım Sistemleri

Kontrollü ilaç salım sistemleri, ilaçların daha etkili, güvenli ve uzun süreli bir şekilde kullanılmasını sağlar. Bu sistemler sayesinde ilaçların düzenli olarak vücuda verilmesi ve böylece istenmeyen yan etkilerin azaltılması mümkündür. Ayrıca, kontrollü ilaç salım sistemleri sayesinde ilaçların hedeflenen dokuya daha doğru bir şekilde ulaşması ve bu dokuda daha uzun süre kalması sağlanabilir. Bu da tedavi sürecinin daha etkili olmasına yardımcı olur. Kontrollü salım sistemleri ile ilgili ilk çalışma 1950’lerde ilaç partikül boyutunun çözünmeye olan etkisinin incelenmesiyle başlamış 1970’lerde ise çözünme testlerinin farmakopelere girmesiyle devam etmiştir. 1900’lerin sonlarında polimer bilimi başta olmak üzere malzeme bilimindeki gelişmeyle kontrollü ilaç salım sistemleri günümüzdeki hale gelmiştir. Günümüzde kalp implantları dahil olmak üzere birçok hastalık ve kanser türünün tedavisinde kontrollü ilaç salım mekaniğiyle çalışan akıllı ilaçlar kullanılmakta ve geliştirilmektedir. Akıllı ilaçların temel mantığı etkin maddenin hedeflenen dokuya terapötik dozajda, az dozaj tekrarında dokuya ulaşmasını sağlamaktır (D. Liu vd., 2016; Rathbone, 2013; Wilson ve Crowley, 2011). Kontrollü ilaç salım sistemleri, akıllı ilaçların üretiminde temel rol oynayan etkin maddeyi taşıyan taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesini inceleyen araştırma dalıdır. Kontrollü salım sistemlerinin geleneksel ilaç salım sistemlerine göre avantajları; belirli dozaj aralığında uzatılmış salım sağlamak, hedef bölgesi salım sağlamak, etkin maddenin biyoyararlanımını artırmak ve etkin maddeyi metabolizmaya karşı korumak şeklindedir (Adepu ve Ramakrishna, 2021). Şekil 2.1.’de görüldüğü gibi kontrollü ilaç salım sistemleri uzatılmış salım sağlayarak etkin maddenin daha az dozajda daha uzun süre terapötik pencerede vücutta kalmasını sağlar.



Şekil 2. 1. Kontrollü uzatılmış ilaç salımı (Geraili vd., 2021)

2.2.1. Kontrollü İlaç Salım Mekanizmaları

Kontrollü ilaç salım mekanizmaların tasarımında temel amaç etkin maddeyi istenilen dozaj aralığında en uygun sürede hedef dokuya ulaştırmaktır.

Kontrollü ilaç salım sistemleri salım modeli açısından 4 ana modele ayrılır.

Bu sistemler aşağıdaki gibi özetlenebilir (Gözütok, 2016; Rathbone, 2013).

A. Difüzyon Kontrollü Sistemler

- Rezervuar Sistemler
- Monolitik (Matriks) Sistemler

B. Çözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler

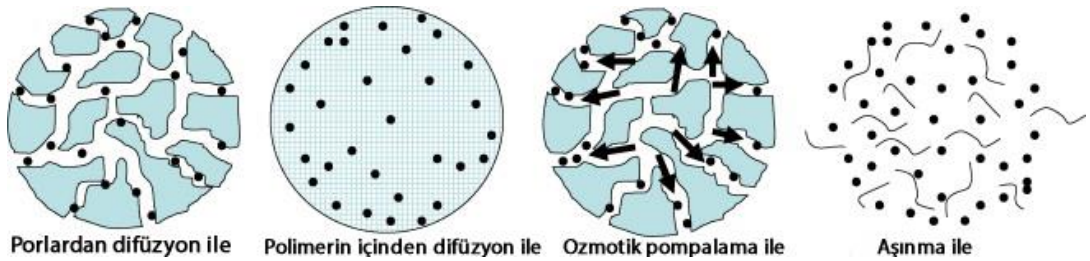
- Şişme Kontrollü Sistemler
- Ozmotik Kontrollü Sistemler

C. Kimyasal Bozunabilir Taşıyıcılı Sistemler

- Aşınan Sistemler
- Taşıyıcı Zincire Bağlı Sistemler

D. Özel Sistemler

- Manyetik Kontrollü Sistemler
- Ultrasonik Sistemler
- Etki-Tepki Kontrollü Sistemler

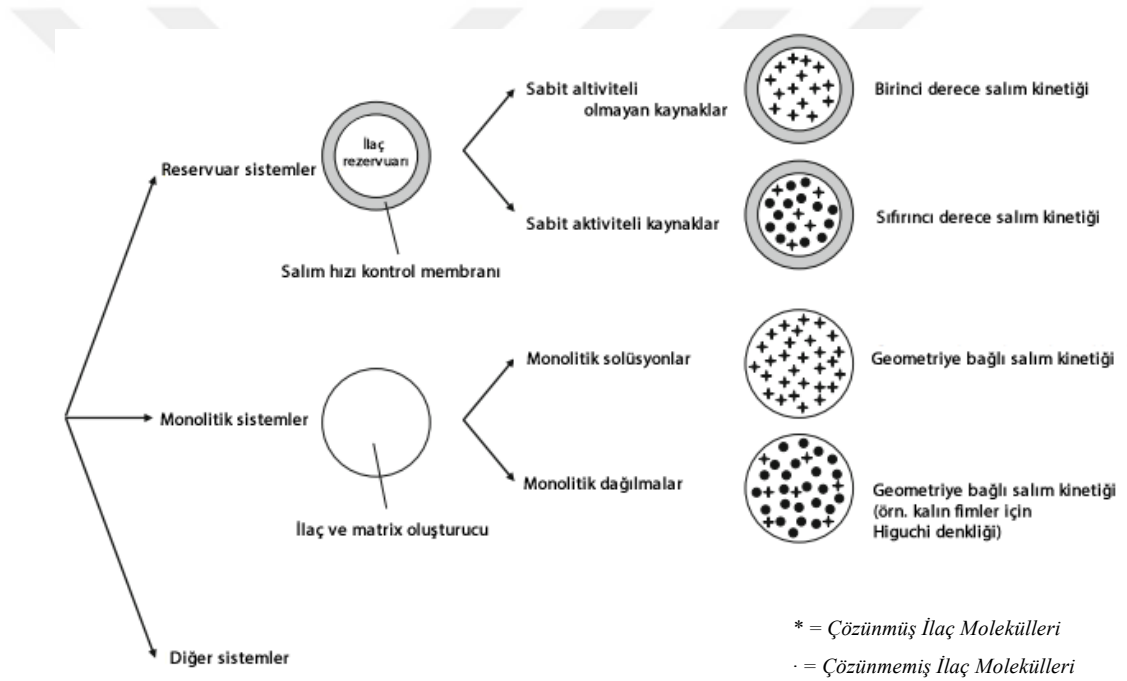


Şekil 2. 2. Kontrollü etkin madde salımında çeşitli salım mekanizmaları (Fredenberg vd., 2011)

2.2.1.1. Difüzyon Kontrollü Sistemler

Difüzyon kontrollü sistemler implantların tasarımında sıklıkla kullanılır. Bu sistemlerde, ilaç suda çözünmeyen polimerik bir membran ile kaplanmıştır. İlaç salım hızı, membranda oluşan gözenek boyutuna ve buna bağlı olarak gerçekleşen difüzyon oranına bağlıdır. Eğer difüzyon tek yönlü ise, Fick'in birinci difüzyon yasası kullanılabilir. Ancak, genel olarak kontrollü ilaç sistemlerinde, ilaç salım hızındaki değişimler, farklı aygıt ve geometrik yapılar kullanıldığı için farklı kinetik modeller oluşabilir (Şekil 2.3.) (Rathbone, 2013).

Difüzyon kontrollü sistemler, rezervuar sistemleri ve monolitik sistemler olarak ikiye ayrılır.

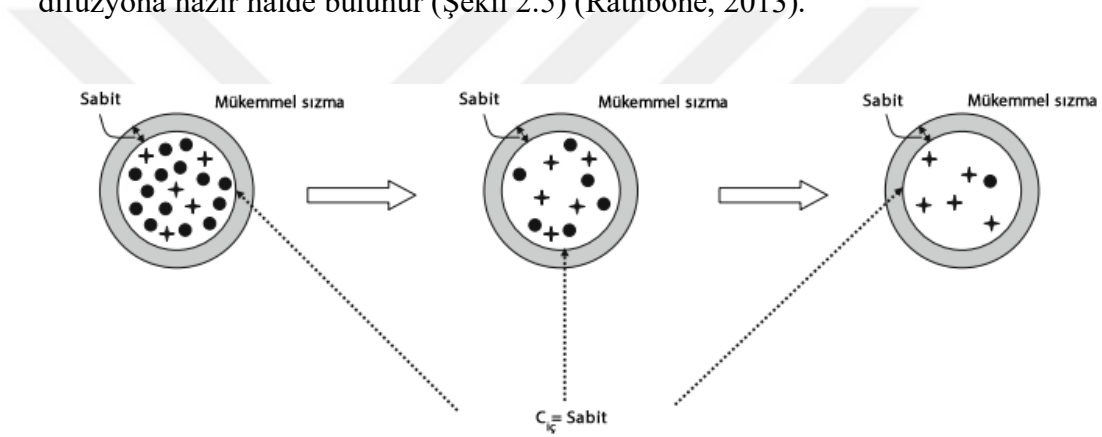


Şekil 2. 3. Farklı difüzyon sistemleri ve kinetik modelleri (Rathbone, 2013)

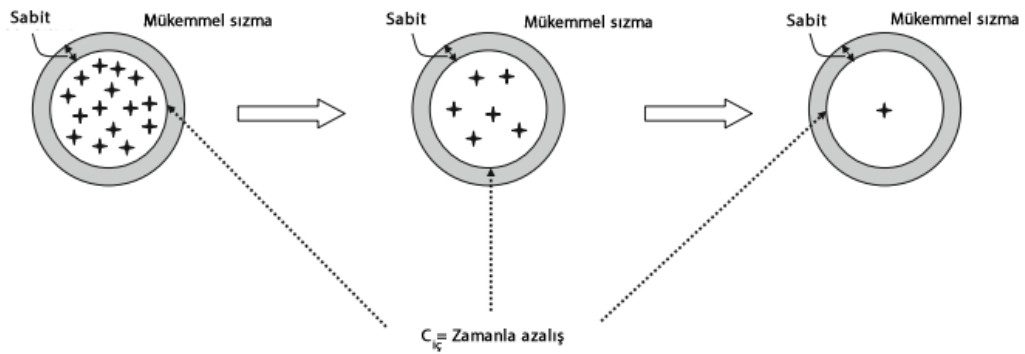
Rezervuar Sistemler

Rezervuar sistemleri, ilacı suda çözünmeyen bir polimerik zara kapsüllenmiş olarak tasarlanır ve ilaç, zamanla zarın gözenekleri hasar gördüğünde difüzyon yoluyla yayılır. Bu sistemlerde, ilaç polimerik zardaki gözenek boyutuna bağlı olarak yavaş (lag effect) veya hızlı (burst effect) bir şekilde salınabilir. Rezervuar sistemleri, sabit aktiviteli rezervuar sistemi ve sabit aktiviteli olmayan rezervuar sistemi olmak üzere ikiye ayrılır.

Sabit aktiviteli rezervuar sistemlerinde, çözünmeyen ilaç kristalleri belli bir zamanda çözünebilir ve sabit bir hızda difüzyona uğrar (Şekil 2.4). Sabit aktiviteli olmayan rezervuar sistemlerinde ise, membran içindeki ilaç tamamen çözünmüş ve difüzyona hazır halde bulunur (Şekil 2.5) (Rathbone, 2013).



Şekil 2. 4. Sabit aktiviteli rezervuara sahip difüzyon sistemi (Rathbone, 2013)



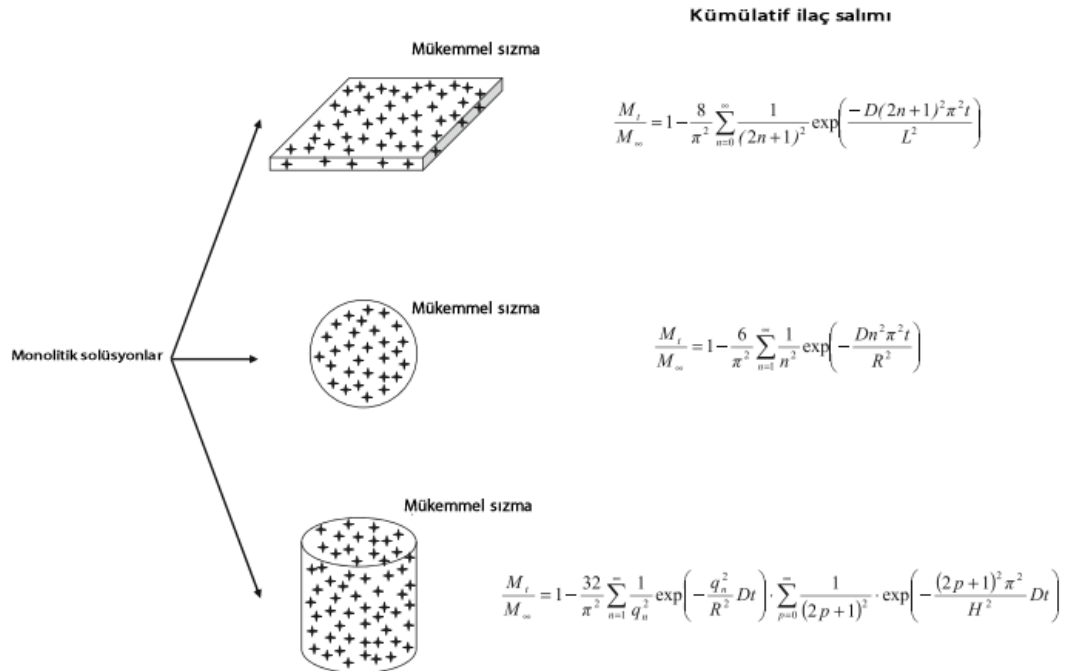
Şekil 2. 5. Sabit aktiviteli olmayan rezervuara sahip difüzyon sistemi (Rathbone, 2013)

Monolitik (Matriks) Sistemler

Monolitik sistemlerde ilaç suda çözünmeyen polimerik yapının içinde çözündürülmüş ve homojen şekilde dağıtılmıştır (Şekil 2.6). Etkin maddenin difüzyonu taşıyıcı içinde zamanla gerçekleşecek şekilde tasarlanmıştır. İlk ilaç yüklemesi/ilaç çözünürlüğü oranına göre bu sistem de kendi içinde monolitik solüsyon ve monolitik dispersiyon olmak üzere iki farklı sistemde incelenir.

Monolitik solüsyonda, ilaç suda çözünmeyen polimerik yapı içinde tamamen çözünmüş ve difüzyona hazır haldedir. Bu nedenle, ilacın salımı hızlı ve homojen bir şekilde gerçekleşir. Monolitik dispersiyonda ise çözünmemiş ilaç kristalleri (veya amorfları) belli zamanda çözünerek yavaş hızda difüzyona uğrar. Bu nedenle, ilacın salımı daha yavaş ve daha az homojen olabilir.

Monolitik sistemlerin üretimleri rezervuar sistemlere göre daha ucuz ve kolaydır. Difüzyon kontrollü ilaç salım sistemlerinde monolitik sistemler, endüstriyel çapta daha çok tercih edilir. Bununla birlikte, monolitik sistemlerde ilaç yüklemesi/çözünürlüğü oranının düşük olması durumunda ilaç salımı yetersiz olabilir veya salım hızı çok yüksek olabilir. Bu nedenle, monolitik sistemlerin tasarımı, ilacın özelliklerine ve hedeflenen salım profiline göre özenle yapılmalıdır (Gözütok, 2016; Rathbone, 2013).



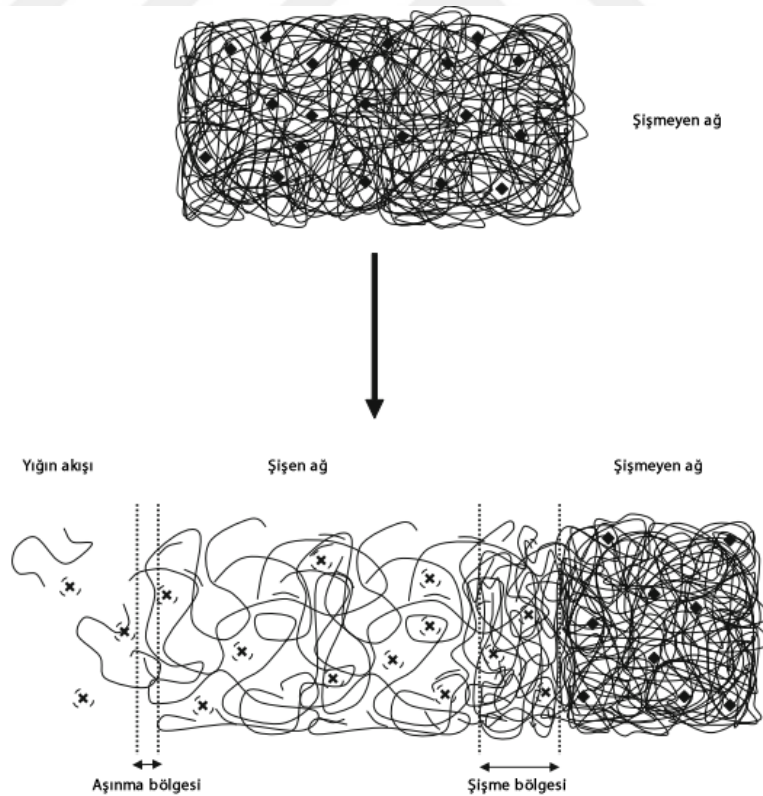
Şekil 2. 6. Monolitik salımda bazı geometriler ve kinetik modeller (Rathbone, 2013)

2.2.1.2. Çözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler

Çözücünün harekete geçirdiği sistemler, etkin maddenin taşınımının polimerik taşıyıcının su ile şişmesi yoluyla gerçekleştiği sistemlerdir. Genellikle bu sistemlerde, hidrofilik yapıdaki hidrojeller taşıyıcı olarak kullanılır. Bu sistemler, şişme kontrollü sistemler ve ozmotik kontrollü sistemler şeklinde iki ana başlığa incelenebilir.

Şişme Kontrollü Sistemler

Bu sistemlerde, etkin madde hidrofilik bir polimer yapının içine hapsedilmektedir. Kuru durumdaki hidrofilik polimer içinde ilacın hareketi sınırlıdır. Ancak, polimerin ortamdan su absorpsiyonuyla polimer şişer ve ilaç hareket kazanır (Rathbone, 2013). Hidrojel esaslı ilaç ön maddeleri ve tabletlerin büyük bir kısmı bu salım mekaniğine göre çalışır (Şekil 2.7). İlaç salım kinetiği, hidrojellerin şişme oranına, hidrojelin mekanik dayanımına, hidrojelin çapraz bağ yapısına ve hidrojelin por açıklığına bağlıdır (Gözütok, 2016; J. Li ve Mooney, 2016).

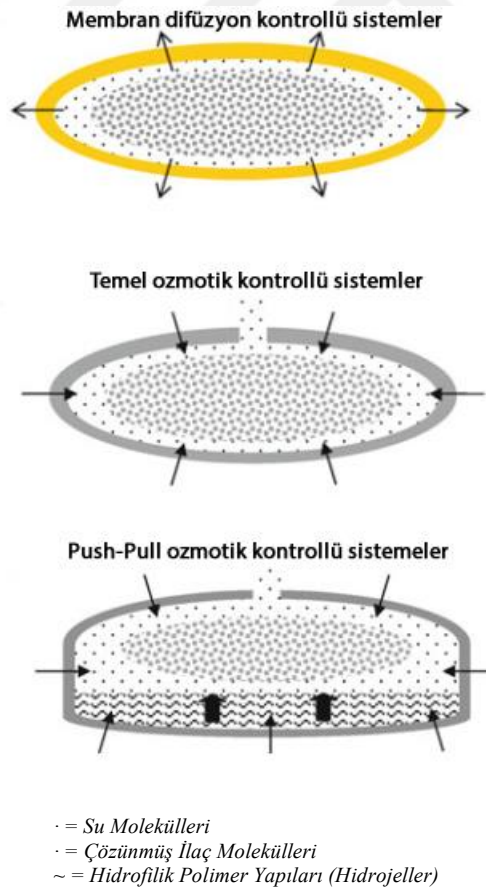


Şekil 2. 7. Şişme kontrollü sistemler için etkin maddenin sistemden ayrılışı (Rathbone, 2013)

Ozmotik Kontrollü Sistemler

Ozmotik kontrollü sistemler veya ozmotik pompalı sistemler, ilacın kapalı bir yarı geçirgen zar ile kaplanmış olduğu rezervuar sistemleridir. Bu sistemde, zarın içinde su ile şişebilir hidrofilik polimer yapısı ile küçük bir delik bulunur. Su bu delikten sisteme girdiğinde, polimer şişer ve ilaç, bir pompa gibi zarın içinden dışarıya doğru itilir (Şekil 2.8). Bu sistem, ilacın sürekli ve kontrollü bir şekilde salımını sağlar.

Basit ozmotik sistemler polimerik bir yapıya ihtiyaç duyulmayan ilaç rezervuarının yarı geçirgen bir zar ile kaplı olduğu sistemlerdir. Sistemde suyun dışarıya geçmesine izin veren küçük bir delik bulunur ve bu delik sayesinde su rezervuara girerek iç hacmi artırır ve ilacın dışarıya akışını sağlar. Push-pull ozmotik sistemlerde ise ilaç rezervuarının yanı sıra su ile şişen hidrofil bir polimer bulunur. Sisteme su girişi ile hidrofil polimerin şişmesi, ilacın sistemden dışarı pompalanmasına yardımcı olur (Gözütok, 2016; Rathbone, 2013).



Şekil 2. 8. Ozmotik kontrollü sistemler (Rathbone, 2013)

2.2.1.3. Kimyasal Bozunabilir Taşıyıcılı Sistemler

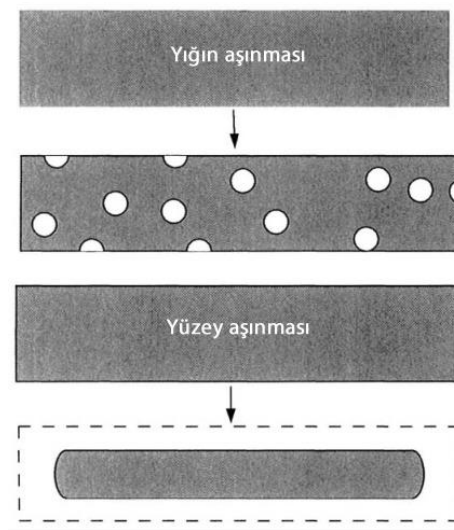
Kimyasal bozunabilir taşıyıcılı sistemler, ilacın polimer içinde bağlı veya serbest halde bulunduğu, polimerin kimyasal veya enzimatik olarak parçalanması ile ilacın serbest kaldığı sistemlerdir. Bu serbest kalan ilaç molekülleri daha sonra sistemden dışarıya salınır (Şekil 2.9). Polimer materyal, implant veya enjektabl formda uygulandıktan sonra, vücut sıvılarıyla temas ederek yavaş yavaş çözünür ve dağılır. Bu çözünme sırasında, ilaç molekülleri serbest kalır ve sistemden dışarıya salınır (Gözütok, 2016; Rathbone, 2013).

Kimyasal bozunabilir taşıyıcılı sistemler, aşınan sistemler ve taşıyıcı zincire bağlı sistemler olarak ikiye ayrılır.

Aşınan Sistemler

Aşınan sistemlerde, etkin madde homojen şekilde taşıyıcı polimerin içinde dağıtılmıştır. Bu dağıtık etkin madde, polimerlerin kimyasal erozyonu sonucu matriks içinde serbest kalır ve sürekli bir ilaç salımı gerçekleşir. Bu tip sistemler taşıyıcı polimerin yapısına göre yığın (bulking) veya yüzey (surface) şeklinde degradasyona uğrayabilir.

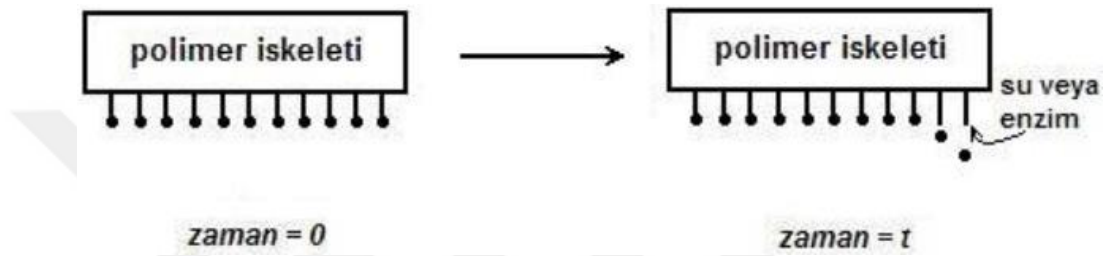
Yığın degradasyonu, düzenli veya düzensiz şekilde gerçekleşebilir. Ancak, genellikle düzenli ilaç salımı istenir. Bu nedenle düzenli degradasyonun sağlanması için çalışmalar yapılmaktadır (Gözütok, 2016; Versypt vd., 2013).



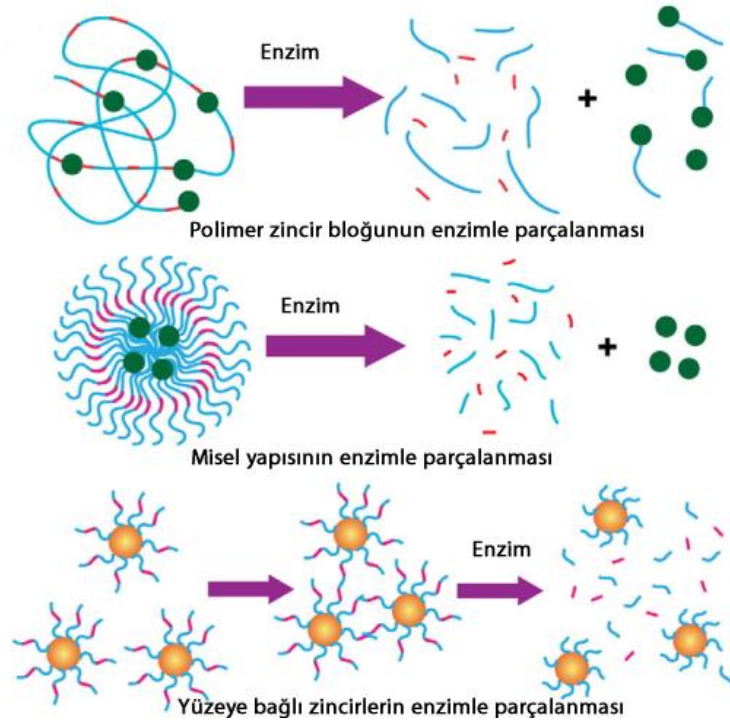
Şekil 2. 9. Kimyasal bozunabilir taşıyıcılı sistemlerin bozunması (Saltzman, 2001)

Taşıyıcı Zincire Bağlı Sistemler

Taşıyıcı zincire bağlı sistemlerde, etkin madde doğrudan polimer zincirine kimyasal bağlarla bağlanır (Şekil 2.10). Polimer zincirinin hidroliz veya enzimatik parçalanması sonucu, zincire bağlı etkin madde serbest kalır ve ortama salınır (Şekil 2.11). Bu sistemler, diğer kontrollü salım sistemlerine göre daha yüksek etkin madde/taşıyıcı polimer oranlarına sahiptir. Diğer sistemlerde genellikle %70-80 taşıyıcı polimer varken, taşıyıcı zincire bağlı sistemlerde %70-80 arasında etkin madde miktarı bulunur (Gözütok, 2016).



Şekil 2. 10. Taşıyıcı zincire bağlı sistemler (Gözütok, 2016)



Şekil 2. 11. Enzimle parçalanmış taşıyıcı zincire bağlı sistemler (De La Rica vd., 2012)

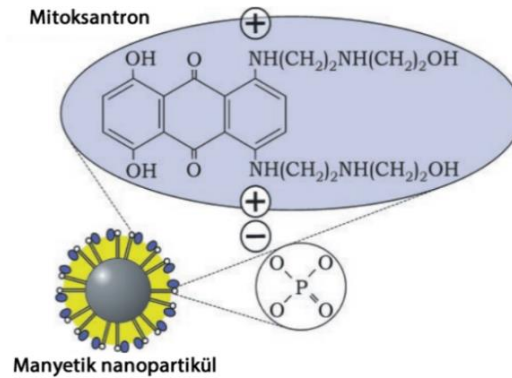
2.2.1.4. Özel Sistemler

Özel sistemler genellikle, yavaş kontrollü salımın yanı sıra, etkin maddenin belirli hedef bölgelere daha iyi ve seçici bir şekilde ulaştırılmasını amaçlayan sistemlerdir. Bu tür sistemler özellikle kanser gibi hastalıklarda kullanılır çünkü bu hastalıklarda ilaçların belirli bir bölgeye taşınması gerekebilir ve ilacın yan etkileri önemli bir sorun haline gelebilir. Bu sistemler, etkin maddenin hedef bölgeye optimum terapötik düzeyde, en uzun sürede ve en az yan etkiyle salımını sağlamak amacıyla tasarlanmıştır (Rathbone, 2013).

Manyetik kontrollü sistemler, ultrasonik sistemler ve etki-tepki kontrollü sistemler, özel sistemlerin örnekleri arasında yer almaktadır.

Manyetik Kontrollü Sistemler

Manyetik kontrollü sistemlerin temel amacı, kanser ilaçları gibi hedef bölgenin dışındaki dokulara ve organlara etki eden ilaçların, en optimum şekilde hedeflenen bölgeye ulaşmasını sağlamaktır. Manyetik kontrollü sistemlerde etkin madde, manyetik bir taşıyıcıya bağlanır ve bileşik kan plazmasına geçtiği zaman içinde dışardan manyetik bir etki veya manyetik bir bant yardımıyla belirli bir bölgede toplanır. Bu sayede belirli bir bölgede en etkin biçimde ilaç salımı gerçekleştirilir (Gözütok, 2016; Rathbone, 2013). Örneğin, Alexiou Christoph ve arkadaşları 2000 yılında bir çalışmada Ferrofluids-MTX nanopartiküllerinin (MTX, kemoterapide kullanılan antikanser ajanıdır) damar içi enjeksiyon yoluyla tümöre olan etkisini incelemiştir (Şekil 2.12). Etkin maddenin bu yolla %20-50 arası daha düşük dozajda tümör tedavisinde kullanılabileceğini gözlenmiştir (Alexiou vd., 2000).

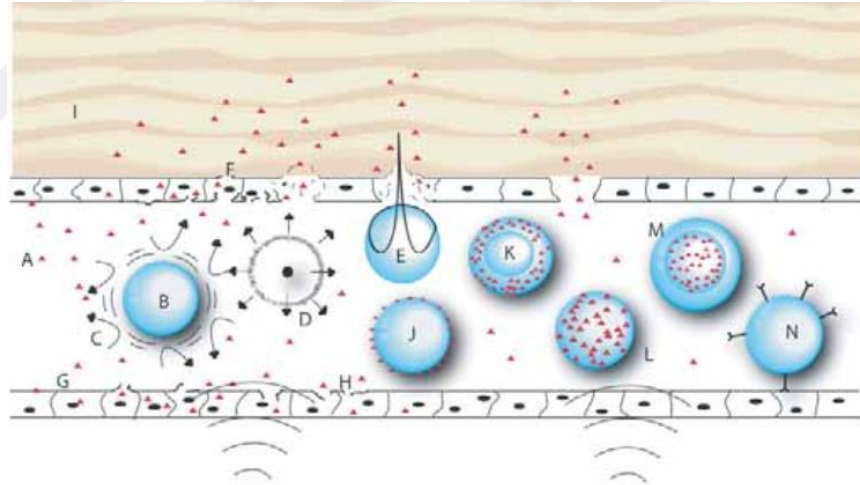


Şekil 2. 12. Ferrofluids ve MTX'in fosfat yardımıyla bağlanması (Alexiou vd., 2000)

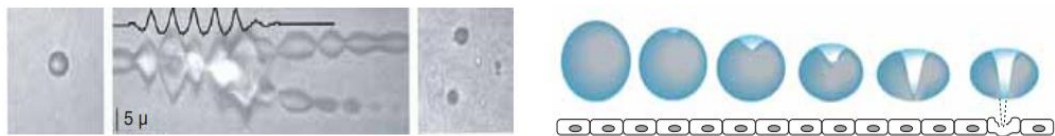
Ultrasonik Sistemler

Ultrason (veya ultrasound), insanın duyamayacağı 20.000 Hz. üstü frekansa sahip sesleri tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Bu yüksek frekanslı sesler, çeşitli bileşikler tarafından yansıtılabilir, kırılabilir veya emilebilir. Tıp alanında, ultrasonik sesler genellikle yansıtma özelliği kullanılarak görüntüleme amaçlı kullanılmaktadır. Ancak son 20 yılda, ultrasonik sistemler kontrollü ilaç salım sistemlerinin tasarımında ilaç salımını kontrol eden bir etki olarak da kullanılmaktadır.

Ultrasonik sistemlerin temel amacı, özellikle ulaşılması zor dokulara ulaşmak için etkin maddenin akışkan taşıyıcılarla taşınarak kavitasyon etkisi yaratılarak baloncuk yoluyla ulaşmasını sağlamaktır (Şekil 2.13-14). Bağırsak inflamasyonu gibi ilacın hedeflenen bölgeye zor taşındığı hastalıkların tedavisinde kullanılabilir. Ayrıca ultrasonik sesler ile hücre zarlarının geçirgenliği de ayarlanabilir. Bu yönleri ile tedavi edilmesi zor bazı hastalıkların tedavisinde ultrasonik sistemler potansiyel bir yöntem olarak kullanılmaktadır (Pitt vd., 2004).



Şekil 2. 13. Kaviteasyon yoluyla ilaç salımı (Pitt vd., 2004)



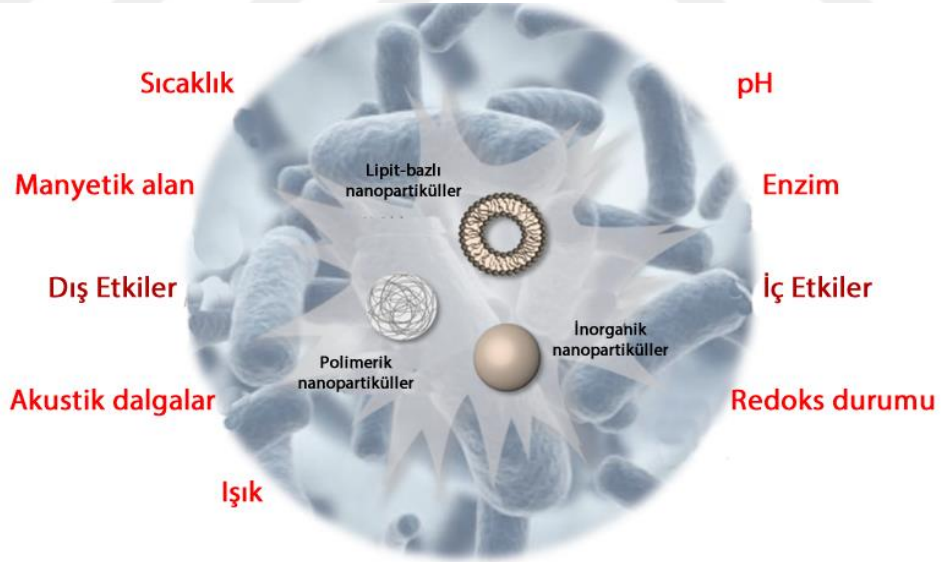
Şekil 2. 14. Ultrason etkisiyle oluşan baloncuklar ve asimetrik patlamalar (Pitt vd., 2004)

Etki-Tepki Kontrollü Sistemler

Etki-Tepki kontrollü sistemler, ilaç taşıyıcı sistemlerin bulundukları ortamın fiziksel-kimyasal özelliklerin farklılığından faydalanılarak hedeflenen bölgeye büyük yığın hareketleri ile (şişme, büzülme, parçalanma gibi) etkin maddeyi ortama salması olarak tanımlanabilir (Gözütok, 2016).

Etki-Tepki kontrollü sistemlerin tasarımında genel olarak hidrojel polimerleri tercih edilmektedir. Bu sistemler, basit, ekonomik ve istenilen salım profillerini elde etmek için kolaylıkla uyarlanabilir sistemlerdir. Bu nedenle, akademik olarak kontrollü ilaç taşıyıcı sistemlerinin araştırılmasında ve geliştirilmesinde önemli bir yer tutarlar (Wang vd., 2016).

Etki-Tepki kontrollü sistemlerde ilaç bulunduğu ortama bağlı bir iç etkiyle veya dışardan bir uyarıcı bir etkisi ile tetiklenir. Ortama bağlı iç etkilere ortamın pH'ı, ortamdaki enzimler ve ortamın redoks durumu örnek olarak verilebilir. Dış etkilere ise sıcaklık, manyetik alan, ses dalgaları, ışık gibi etkiler örnek olarak verilebilir (Şekil 2.15). İlaç yapıları farklı geometrilerde ve partikül yapılarında sentezlenebilir (Canaparo vd., 2019).



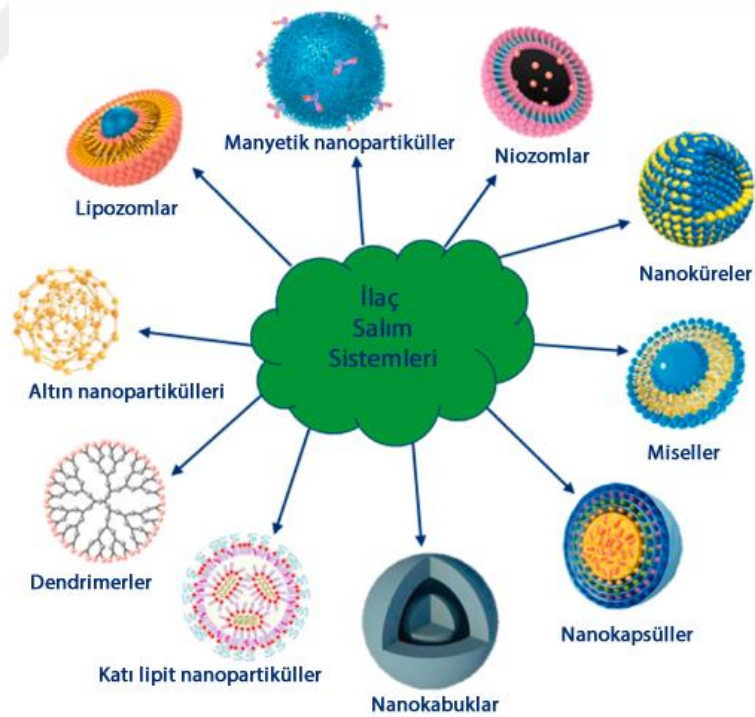
Şekil 2. 15. Etki-Tepki kontrollü sistemlerde iç ve dış etkileri (Canaparo vd., 2019)

2.2.2. Kontrollü İlaç Salım Aygıtları ve Mikroküreler

Kontrollü ilaç salım aygıtları, ilaç salım sistemleri için tasarlanmış taşınım aygıtlarıdır (Şekil 2.16). Bu aygıtlar, etkin maddenin hedef dokuya en uygun biçimde ulaşmasını sağlamak için kendine özgü spesifik şekiller, molekül yapıları ve özellikler taşır. Genellikle nanometre veya mikrometre boyutlarında sentezlenen bireysel partiküllerden oluşurlar. Kontrollü ilaç salım aygıtların tasarımları ve mekanik özellikleri sürekli olarak araştırılmakta ve geliştirilmekte, dolayısıyla farklı tip aygıtların sayıları da her geçen gün artmaktadır (Svenson, 2004).

Temel kontrollü ilaç salım aygıtlarını aşağıdaki gibi sıralayabiliriz;

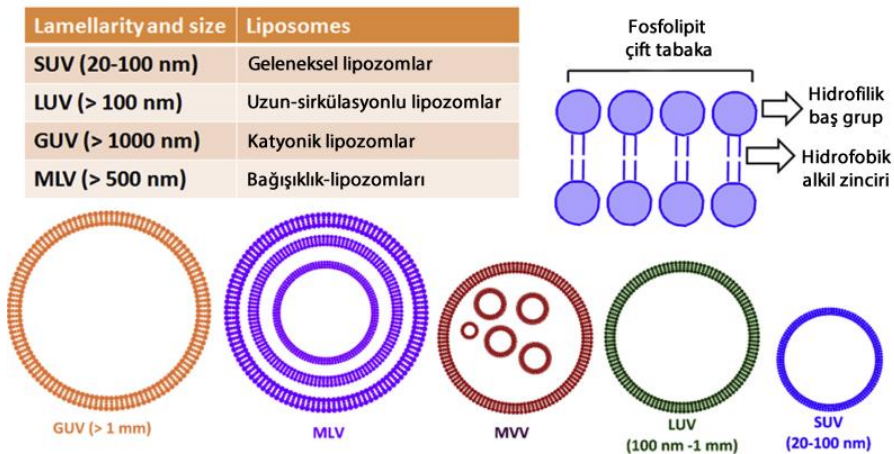
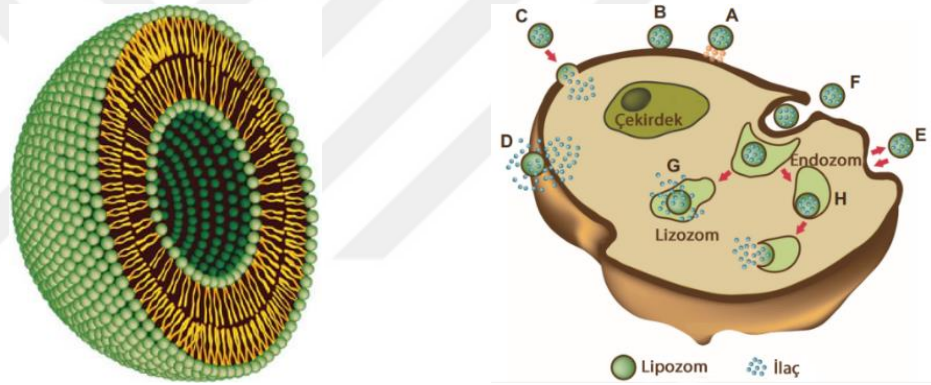
- Lipozomlar
- Niozomlar
- Polimerik Miseller
- Mikroküreler
- Nanopartiküller
- Polimer İlaç Konjugatları
- Eritrositler
- Dendrimerler



Şekil 2. 16. Bazı popüler ilaç taşınım aygıtları (Aslam vd., 2022)

2.2.2.1. Lipozomlar

Lipozomlar hidrofilik uç ve hidrobik kuyruğun oluşturduğu (amfifilik yapıda) fosfolipit yapılarından oluşan hücre zarının yapısına benzerliğiyle hücre zarından geçerek hücrelere doğrudan ilaç salımı gerçekleştirebilen kolloidal veziküler sistemlerdir (Şekil 2.17). Lipitlerin sulu ortamda hidratlaşmasıyla oluşan tek veya çift katlı veziküler yapılar olan lipozomlar, sulu ortamda lipofilik özellik gösteren ilaçların enkapsülasyonunda kullanılmaktadır. Antikanser ajanları, antimikrobiyaller, steroidler, genetik materyaller gibi bileşenler, bu keseler kullanılarak hücre içerisine taşınabilir. Lipozomlar, dış yüzeylerinin polisakkarit, sentetik polimerler ve glikoproteinler ile kaplanmasıyla hedef bölgesi hale getirilebilir ve kan dolaşımında daha uzun süre kalabilir. Ayrıca, yağlı yapıları sayesinde en küçük arterlerde dahi çökelme yapmadan dolaşabilir. (Düzgüneş ve Nir, 1999; Sharma ve Sharma, 1997).

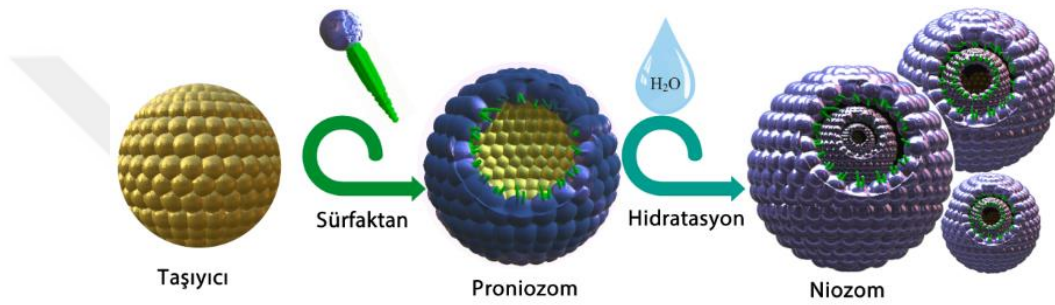


Şekil 2. 17. Lipozom ve lipozom hücre etkileşimleri (Bozzuto ve Molinari, 2015; Mehta vd., 2020)

GUV: Dev Tek katmanlı vezikül MLV: Çok katmanlı veziküller , MVV: İç içe yapılı çoklu vezikül LUV: Büyük tek katmanlı vezikül , SUV: Küçük tek katmanlı vezikül (Mehta vd., 2020)

2.2.2.2. Niozomlar

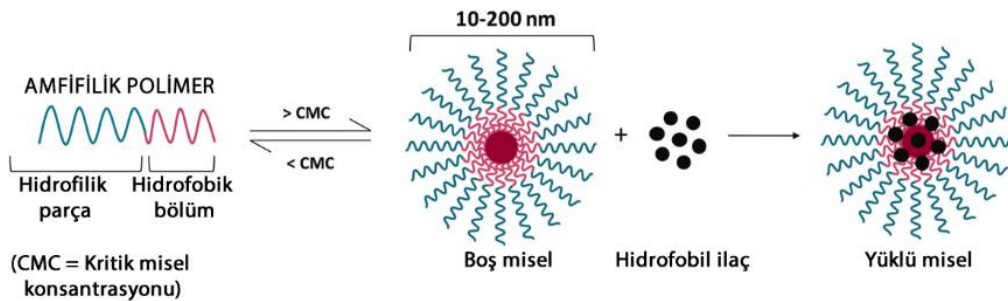
Niozomlar, lipozomlarla benzer yapıya sahip olan ancak non-iyonik yüzey aktif maddeler kullanılarak oluşturulan koloidal veziküler sistemlerdir (Şekil 2.18). Üretimi lipozomlara göre daha ucuz ve kararlıdır, ancak stabilite ve depolama sorunları vardır. Proniozom yapıları, su ilavesiyle yapının hidrasyonu sağlanarak niozom yapılarına dönüşebilen niozomların susuz toz halleridir. Etkin madde içeren taşıyıcı yapı yüzey aktif madde ile kaplandıktan sonra proniozom olarak kuru halde depolanabilir. Bu sayede bu aygıtlarda karşılaşılan stabilite ve depolama sorunları çözülebilir (Yasamineh vd., 2022).



Şekil 2. 18. Proniozomlardan niozom oluşumu (Yasamineh vd., 2022)

2.2.2.3. Polimerik Miseller

Polimerik miseller, amfifilik kopolimer yapılardan oluşan yapılardır (Şekil 2.19). Kansere, enfeksiyonlar ve inflamasyon gibi hastalıkların tedavisinde kullanılırlar. Polimerik misellerin en büyük avantajı çok küçük boyutları ve molekül dizilişleriyle oluşturdukları sterik engel nedeniyle stabilite yüksek olması ile kan dolaşımında kalma sürelerinin çok uzun olmasıdır (Freiberg ve Zhu, 2004).



Şekil 2. 19. Polimerik Misellerin Oluşumu (Ghezzi vd., 2021)

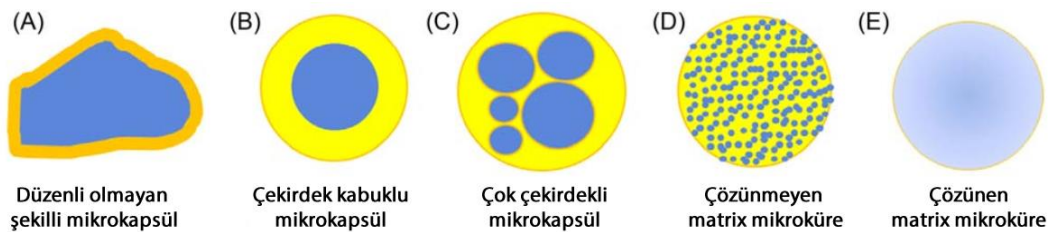
2.2.2.4. Mikroküreler

Mikroküreler, küresel polimerik partiküllerdir ve boyutları 1000 nm ile 1 mm arasında değişir. Bu partiküller genellikle doğal veya sentetik biyobozunur polimerlerden üretilirler ancak çok farklı polimerler ve tasarımlar ile de üretilebilirler. Anyonik hidrojel polimerleri ile sentezlenen mikroküreler, oral ilaç yoluyla kullanıldıklarında, yüksek pH'lı bağırsak ortamında şişerek etkin madde salımı yapabilen ilaç yapıları oluşturabilir. Bu yapılar, anyonik hidrojel yapısının düşük pH'larda gösterdiği büzülme ve yüksek pH'larda gösterdiği şişme davranışı sayesinde mümkün olmaktadır.

Misel, lipozom ve niozom gibi diğer spesifik partiküler aygıtların aksine, mikrokürelerin en büyük avantajı, geniş bir varyasyon skalasında kolaylıkla sentezlenebilmeleridir. Mikroküreler çok çeşitli polimerik yapılar ve metotlar ile manyetik mikrokürelerden ipek mikrokürelere kadar birçok farklı tasarımda sentezlenebilir (Rathbone, 2013).

Mikroküreler, genellikle mikrokapsül ve mikromatriks olmak üzere iki farklı şekilde sentezlenir. Bu yapılar, hidrofilik ve hidrofobik ilaç yapılarını enkapsüle etmek için kullanılmaktadır (Şekil 2.20). Ayrıca yapıya organik veya inorganik katkıları ilave edilebilir veya yapı farklı polimerlerle kaplanabilir.

Geleneksel mikrokapsül ve mikromatriks yapıları mikrokürelerin yanı sıra, makrogözenekli mikroküreler, nanolifli mikroküreler, oyuklu mikroküreler, yüzey modifikasyonlu mikroküreler, kabuk yapıları mikroküreler gibi fonksiyonel mikroküre tasarımları da bulunmaktadır (Şekil 2.21) (Li vd., 2022).



Şekil 2. 20. Mikroküre ve mikrokapsül yapıları (Sobel, 2014)

Mikroküreler birçok farklı üretim metoduyla sentezlenebilmektedir (Tablo 2.1). Mikrokürenin reolojik sertliği, uyarı yolu, por açıklığı, dayanımı, ilaç salım oranı gibi fiziksel ve kimyasal özellikleri, tasarım parametrelerinin değiştirilmesiyle belirlenir (Tablo 2.1).

Tablo 2. 1. Mikroküre üretim metotları ve tasarım parametreleri

Mikroküre üretim metotları	Mikroküre tasarım parametreleri
Sprey kurutma yöntemi	Yöntem/Ekipman Seçimi
Ekstrüksiyon/İyonik jelasyon yöntemi	Polimer çeşidi/oranı seçimi
Emülsifikasyon yöntemi	Etkin madde çeşidi/oranı seçimi
Koaservasyon yöntemi	Jelleştirici ajan çeşidi/oranı seçimi
Çözücü Buharlaştırma Yöntemi	Jelleştirme şartlarının seçimi
Mikroakışkanlaştırma Yöntemi	İlave katkı, kompozit yapısı ve kaplamaların seçimi

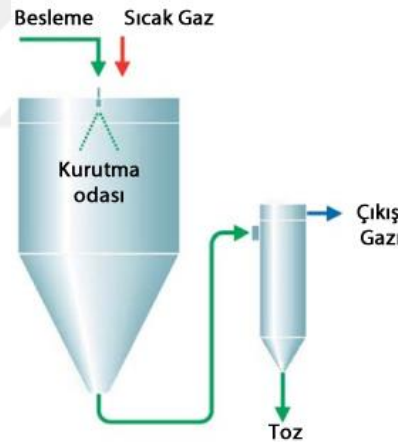


Şekil 2. 21. Farklı tasarımlarda fonksiyonel mikroküre yapıları (Q. Li vd., 2022)

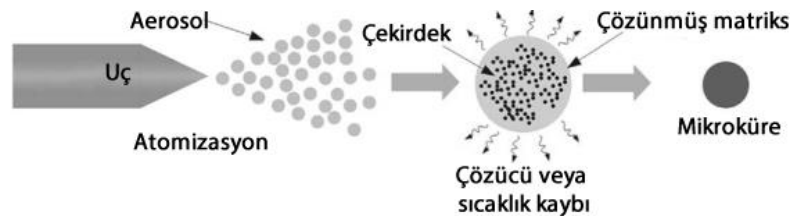
Sprey Kurutma Yöntemi

Sprey kurutma yöntemi, akışkan bir beslemeyi sıcak gaz yardımıyla kuru toz partikül yapısına çevirme işlemidir (Sobel, 2014). Bu yöntemde, etkin madde akışkan halde bulunan taşıyıcı polimer ile karıştırılır, homojenize edilir ve ardından akışkan çözelti sprej kurutucu yardımıyla atomizasyon ve spreyleme işlemleriyle sıcak gaz akışında kurutulur (Şekil 2.22-23).

Bu yöntemle düşük maliyetlerde, tek adımlı devamlı bir proseste, hızlı bir şekilde, yüksek stabilite gösteren mikroküreler/mikropartiküller sentezlenebilir. Ayrıca, uçucu yağ ve aroma gibi bileşenler bu partiküllerde yüksek oranlarda stabil şekilde enkapsüle edilerek uzun süre saklanabilir. Sprey kurutma yönteminde kullanılan sprej kurutucuların kolay modifiye edilebilmesi farklı boyutlarda, farklı tiplerde mikrokürelerin, yüksek üretim hacminde sentezlenmesini sağlar. Bu nedenle, endüstriyel açıdan umut vaat eden mikroküre/mikropartikül sentezleme yöntemlerinden biridir. (Madene vd., 2006; Uyen vd., 2020).



Şekil 2. 22. Basit sprej kurutucu şeması (Sobel, 2014)

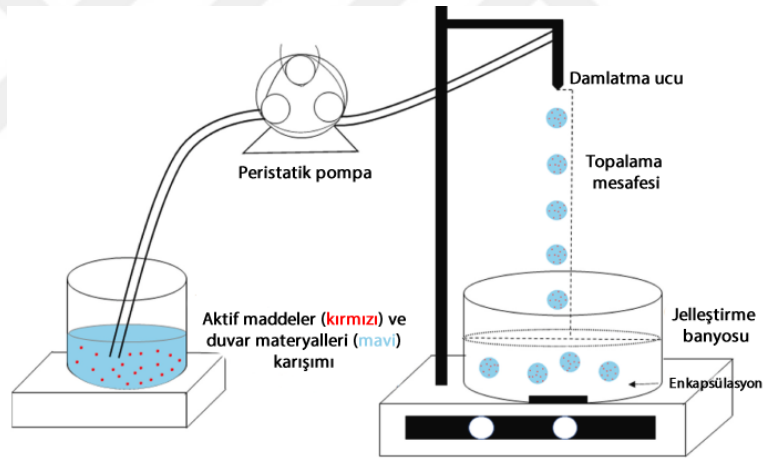


Şekil 2. 23. Atomizasyon işlemi (Sobel, 2014)

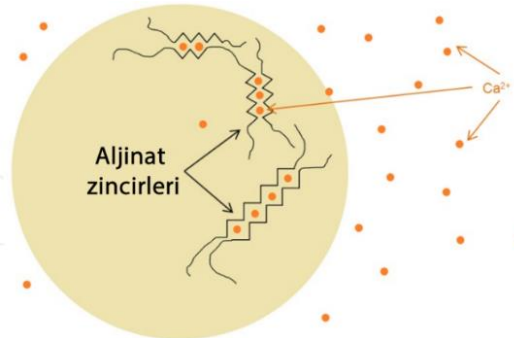
Ekstrüsiyon/İyonik Jelasyon Yöntemi

Ekstrüsiyon yöntemi etkin madde-taşıyıcı polimer karışımının enjektör ucu-pipet gibi bir uç yardımıyla çapraz bağlayıcı/jelleştirici çözeltisine damlatılmasıyla ve ardından solüsyonda oluşan küresel damlacıkların solüsyonda bekletilerek jelleşmesiyle mikrokürelerin elde edilmesine dayanan yöntemdir (Sultana vd., 2022).

Ekstrüsiyon yöntemi, özellikle iyonik polimerlerle hazırlanan mikrokürelerin elde edilmesinde sık tercih edilen bir yöntemdir (Şekil 2.24). Aljinat mikrokürelerin hazırlanmasında kullanılan bir yöntem olarak örnek verilebilir (Şekil 2.25). Bunun yanı sıra, proteinler, enzimler, yağlar ve diğer aktif bileşenlerin enkapsülasyonu için de kullanılabilir. Ekstrüzyon yöntemi, sprey kurutma yöntemi, mikroakışkanlaştırıcı yöntemi gibi diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında daha düşük üretim kapasitesine sahip olsa da, düşük maliyetli ve basit bir yöntem olarak avantajlı bir yöntemdir (Uyen vd., 2020; Sultana vd., 2022).



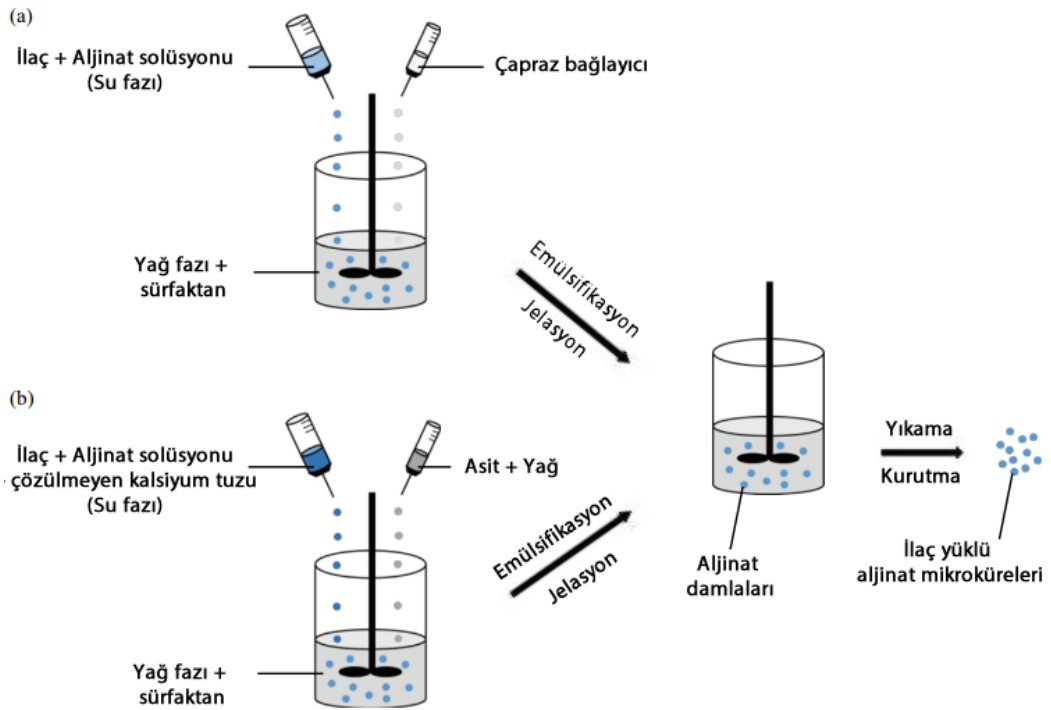
Şekil 2. 24. Basit ekstrüsiyon/iyonik jelasyon düzeneği (Sultana vd., 2022)



Şekil 2. 25. İyonik jelasyon ile oluşturulmuş aljinat mikroküresi (Chávarri vd., 2012)

Emülsifikasyon Jelasyon Yöntemi

Emülsifikasyon yöntemi birbirine karışmayan iki faz kullanılarak gerçekleştirilen iki adımlı bir yöntemdir. Bu yöntemde, sürekli olarak karıştırılan bir yağ solüsyonu sürekli faz olarak kullanılırken, dağılan faz olarak ise sulu bir ilaç-polimer solüsyonu kullanılır. Mikrokürelerin jelleşmesi ise emülsiyon içindeki jelleştirici/çapraz bağlayıcı ajanların çarpışması sonucu gerçekleşir (Şekil 2.26). Bu yöntem ile 100 µm çapından küçük mikroküreler üretilebilir. Mikrokürelerin dış duvarları yoğun olarak jelleştirici ajan ile jelleştiğinden dolayı dış yapısı sert, iç yapısı ise yumuşak bir mikroküre yapısı oluşur. Emülsifikasyon yöntemi genellikle iç jelasyon ve dış jelasyon olmak üzere iki farklı jelasyon yöntemiyle gerçekleştirilir. Dış jelasyonda sürekli fazın içinde çapraz bağlayıcı ajan ile polimerin çarpışması sonucu jelasyon gerçekleşirken, iç jelasyonda ise dağılan fazda sulu polimer solüsyonunun içinde çözünmez halde bulunan çapraz bağlayıcının sürekli faza damlatıldıktan sonra aktif hale gelmesiyle jelasyon gerçekleşir (Uyen vd., 2020).



Şekil 2. 26. Emülsifikasyon yoluyla aljinat mikrokürelerin oluşturulması (Uyen vd., 2020)

a. Dış Jelasyon ile emülsifikasyon jelasyon yöntemi

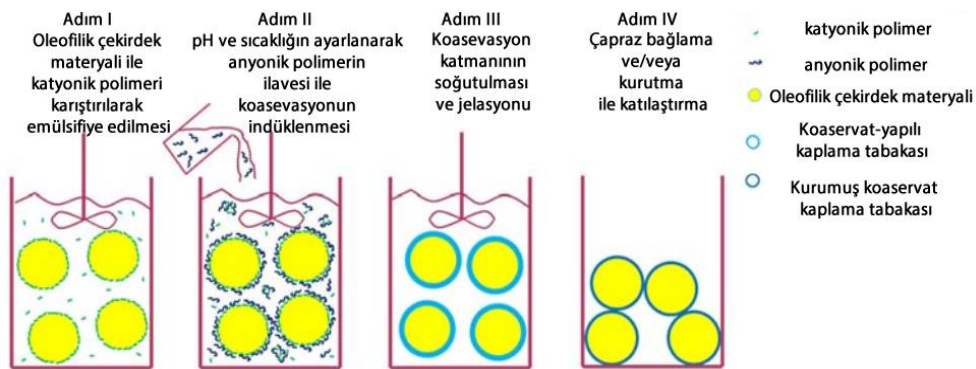
b. İç Jelasyon ile emülsifikasyon jelasyon yöntemi

Koaservasyon Yöntemi

Koaservasyon yöntemi, enkapsülasyon yöntemlerinin tarihçesinde önemli bir yere sahiptir. Basit ve kompleks koaservasyon olmak üzere iki yönteme ayrılmaktadır. Bu yöntem genellikle suda çözünmeyen yapıların enkapsülasyonunda kullanılır.

Basit koaservasyona örnek olarak suda çözünmeyen bir yağ yapısı jelatin içeren sulu polimerik bir çözeltide disperse edilir, bu şekilde sulu polimerik çözelti sürekli faz, yağ yapısı ise dağılan faz olmak üzere kolleidal yağ damlaları içeren bir emülsiyon oluşturulur. Ardından, emülsiyona yüksek hidrofilikliğe sahip alkol veya belirli tuzlar eklenir. Bu işlem, uygun sıcaklık ve pH'da jelatinin küresel yağ damlacıklarını sarması ile koaservasyonun gerçekleşmesini sağlar. Koaservasyon gerçekleştikten sonra, çapraz bağlayıcı ajanlar veya sıcaklık yardımıyla çekirdeği saran polimer jelleştirilerek oluşan mikroküre yapıları olgunlaştırılır. Oluşan mikroküreler toplanır ve kurutulur.

Kompleks koaservasyon yöntemi ise iki farklı polimer kullanılarak koaservasyonun gerçekleştirildiği bir yöntemdir. Basit koaservasyonda olduğu gibi yağ yapısı polimer çözeltisinde disperse edilir. Sonra emülsiyona koaservasyon tetiklenmeden önce karşıt bazlı iyonik bir polimer ilave edilir. Bu sayede anyonik ve katyonik iki polimerin birbirini polielektrolit kompleks olarak kaplaması sağlanır. Ardından sıcaklık ve pH ayarlanarak belirli tuzların emülsiyona ilave edilmesi ile koaservasyon gerçekleşir. Oluşan mikroküreler çapraz bağlayıcı ajan veya sıcaklık kullanılarak jelleştirilerek sertleştirilir (Şekil 2.27). Mikroküreler toplanılarak kurutulur. Bu yöntem ile polielektrolit kompleks yoluyla oluşturulmuş katmanlı polimer yapısına sahip mikroküre yapıları oluşturulur. (Sobel, 2014). Bu yöntem daha kompleks bir yöntem olmasına rağmen, daha stabil mikroküreler elde edilebilir.

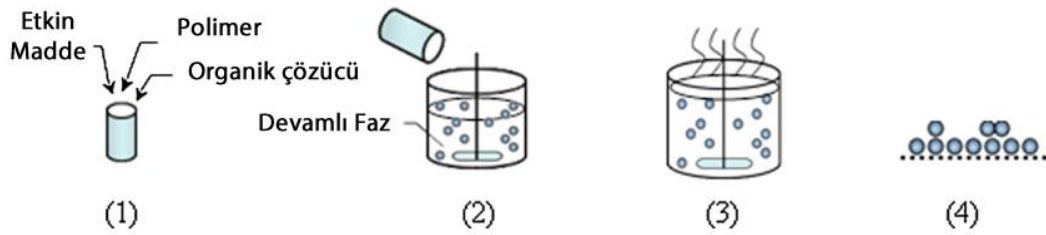


Şekil 2. 27. Kompleks koaservasyon şeması (Sobel, 2014)

Çözücü Buharlaştırma Yöntemi

Çözücü buharlaştırma yönteminde polimer çözeltisi hidroforik organik bir solüsyonda çözündürölür ardından oluşan solüsyona etkin madde ilave edilip etkin maddenin solüsyonda dağılması sağılanır. Daha sonra oluşan hidroforik organik solüsyon emülgatör içeren bir sulu faza ilave edilir. Bu şekilde sulu faz sürekli faz ve hidroforik faz dağılan faz olmak üzere bir emülsiyon yapısı oluşturulur. Emülsiyonun içinde oluşan kolloidal küresel polimer damlacıklar solventin buharlaştırılması ile sertleşir ve mikroküre yapıları oluşur (şekil 2.28) (O'Donnell ve McGinity, 1997). Bu yöntem, farklı polimerlerin ve etkin maddelerin kullanılabilđiđi, üretimi kolay ve ölçeklenebilir bir yöntemdir. Ancak, bu yöntemde kullanılan organik çözücülerin çevresel etkileri nedeniyle yöntem sıklıkla tercih edilmemektedir.

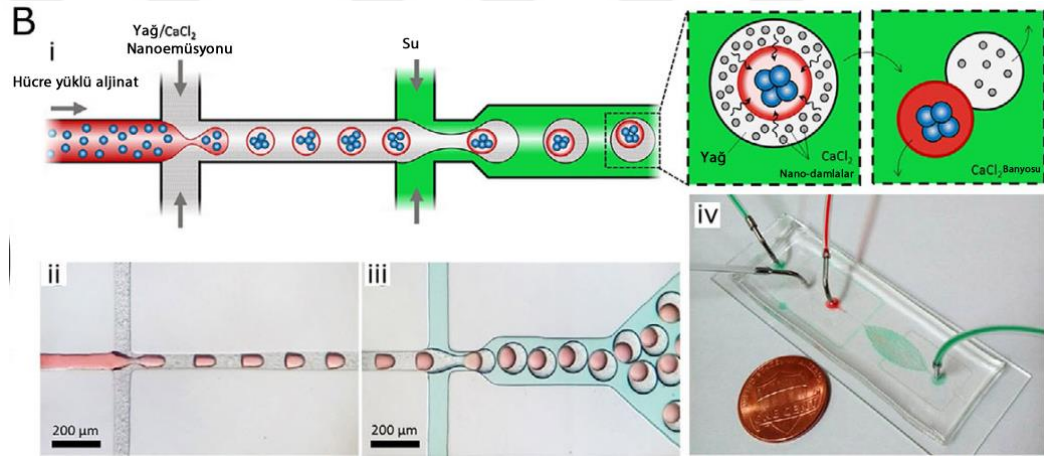
Çözücü buharlaştırma yönteminde, genellikle doğıal polimerler veya polilaktik asit, polilaktikoglikonik asit gibi biyouyumlu, biyobozunur sentetik polimerler kullanılmaktadır. Çözücü olarak genellikle klorofom, diklorometan, etil asetat, etil format gibi organik çözücüler seçilir. Ancak bu çözücüler sulu fazda çözünmemeli, düşük sıcaklıklarda buharlaşabilmeli ve düşük toksisiteye sahip olmalıdırlar (Li vd., 2008).



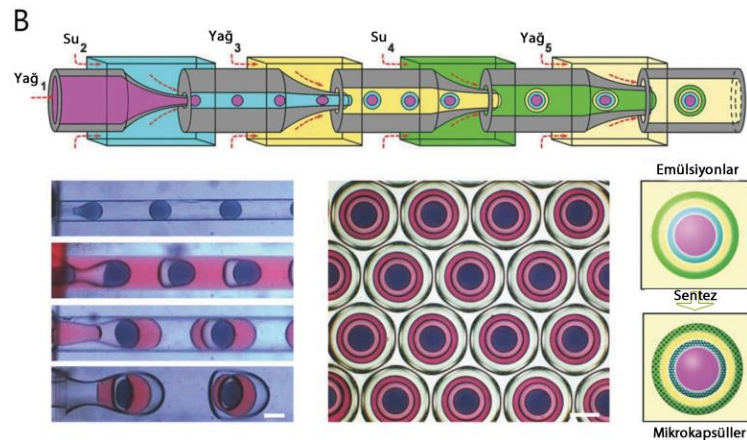
şekil 2. 28. Çözücü buharlaştırma yöntemi (M. Li vd., 2008)

Mikroakışkanlaştırma Yöntemi

Mikroakışkanlaştırma yöntemi, iki mikrokanalın birleştirilmesiyle oluşan kavşakta çözünmeyen iki fazın küresel damlacıklar halinde birbirlerine disperse edilmesiyle gerçekleştirilir (Şekil 2.29). Örneğin, etkin madde içeren polimerik faz, daha geniş çaplı bir mikrokanaldan gelen çapraz bağlayıcı içeren yağ fazında disperse edilerek mikroküreler oluşturulur. Bu yöntemle, farklı mikrokanallar kullanılarak çok katmanlı mikroküre yapıları da üretilebilir. Jelleşme için kullanılan çapraz bağlayıcı ajanlar veya sıcaklık yardımıyla çekirdeği saran polimer jelleştirilerek oluşan mikroküre yapıları olgunlaştırılır ve mikroküreler kanal çıkışı toplanarak elde edilir (Şekil 2.30). Bu yöntemde mikrokanal sayısı ve dizayn değiştirilerek çok katmanlı mikroküre yapıları kolaylıkla sentezlenebilir. (Chen vd., 2021).



Şekil 2. 29. Mikroakışkanlaştırıcı ile aljinat mikroküresinin oluşturulması (Chen vd., 2021)

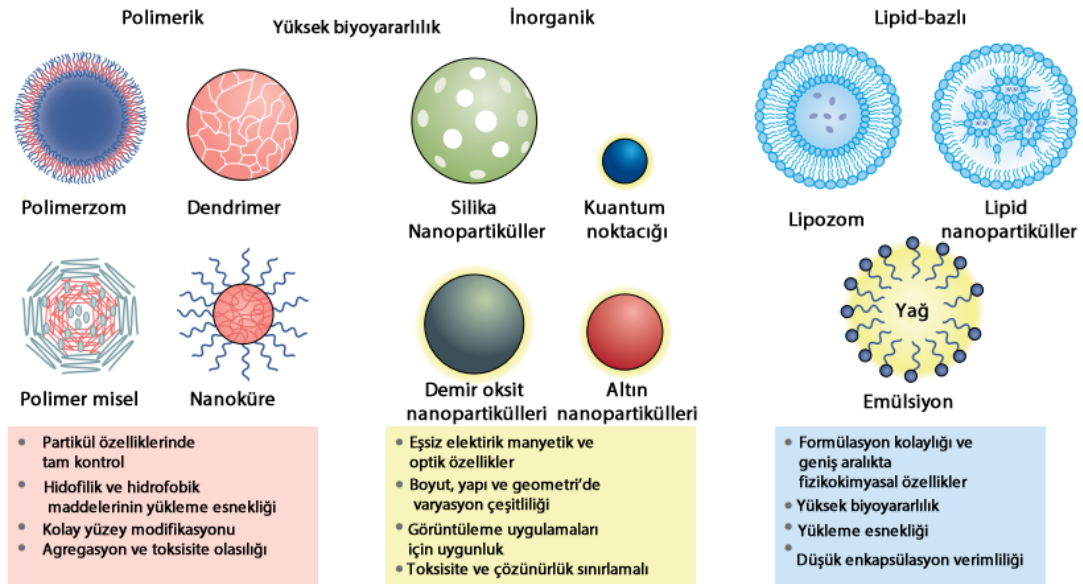


Şekil 2. 30. Mikroakışkanlaştırma ile çok katmanlı mikroküre sentezi (Chen vd., 2021)

2.2.2.5. Nanopartiküller

1970'lerin ortalarında Birrenbach ve Speiser tarafından tanımlanan nanopartiküller, 100 nm'den küçük mikron altı yapılar olarak kabul edilir. Bu yapıların ilaç salımı uygulamalarında sağladıkları önemli avantajlar, günümüzde nanopartikülleri popüler bir çalışma alanı haline getirmiştir (Rathbone, 2013).

Nanopartiküller, geleneksel taşıyıcı sistemlere göre daha küçük boyutları sayesinde vücutta bulunan küçük bariyerleri aşarak hücreler arası trafiğe takılmadan hedef bölgede seçici salımda avantajlar sağlar (Şekil 2.31). Ayrıca, düşük partikül boyutlarından kaynaklanan sterik etki nedeniyle kan dolaşımında kolay metabolize olmayarak, hedef hücreyi etkin şekilde sarıp hücreye stabil bir şekilde düşük dozajlarda yüksek oranda etkin madde salımı sağlayabilir (Rathbone, 2013; Mitchell vd., 2021). Bu nedenle, günümüzde veziküler sistemlerden hidrojellere, dentrimerlerden manyetik ve elektrikli özellikleri olan inorganik nanopartiküllere kadar birçok farklı kontrollü ilaç salım mekanikleri ile çalışan aygıtlar nanoboyutta nanopartikül olarak sentezlenmeye çalışılmaktadır. (Yazıcılar, 2016; Mitchell vd., 2021).

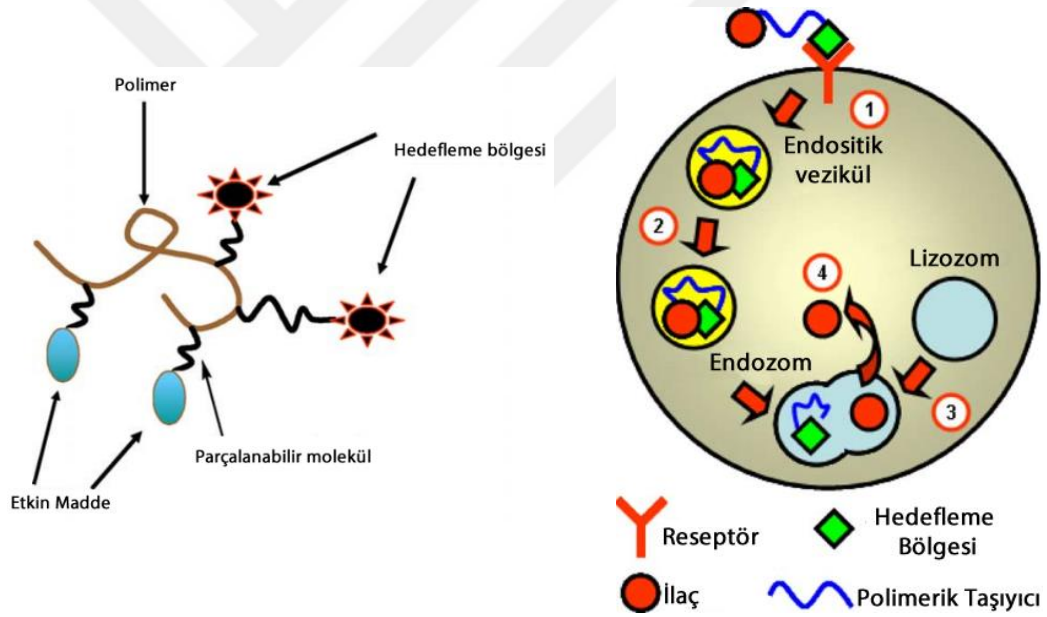


Şekil 2. 31. Farklı yapılarıdaki nanopartiküller (Mitchell vd., 2021)

2.2.2.6. Polimer İlaç Konjugatları

Polimer ilaç konjugatları, büyük moleküllü öncül ilaçlar gibi düşünülebilir. Genellikle, etkin madde, taşıyıcı polimer ve biyobozunur bağlayıcıdan oluşan üç temel öğeden oluşurlar. Kısaca, etkin madde biyobozunur bir bağlayıcı ile modifiye edilmiş bir polimere (genellikle hedef bölgesi ligandla modifiye edilmiş polimer yani seçili hücreye bağlanabilen polimer) bağlanır. Bazı konjugatlar miseller gibi davranıp 5 – 20 nm çapında olabilir bu özellik onlara sterik etki ile kan dolaşımında uzun süreli sirkülasyon yeteneği kazandırır.

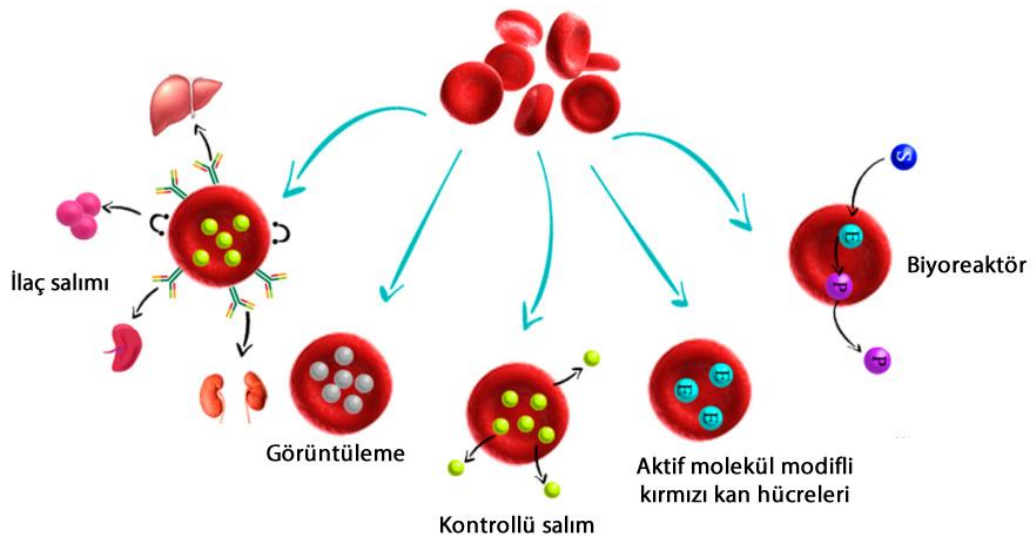
Polimer ilaç konjugatlarında tasarımı etkileyen iki önemli faktör vardır. Birincisi, etkin maddenin molekül boyutudur. İkincisi ise biyobozunur bağlayıcı çeşididir. Bu iki faktör referans alınarak polimer seçilir, ilaç konjugatı haline dönüştürülür (Şekil 2.32) (Khandare ve Minko, 2006; Rathbone, 2013).



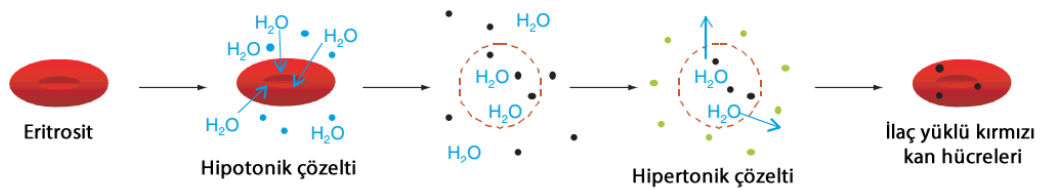
Şekil 2. 32. Polimer ilaç konjugatı ve hücre ile etkileşimi (Khandare ve Minko, 2006)

2.2.2.7. Eritrositler

Kontrollü ilaç salım aygıtlarındaki en büyük sorunlardan biri, özellikle veziküler sistemler için (lipozom gibi), vücudun ilaç salım aygıtını yabancı bir nesne olarak görmesi ve akyuvarlar yoluyla fagositozla hedeflenen bölgeye ulaşmadan yok etmesidir. Eritrositler, kırmızı kan hücreleridir. Eritrositlerin hipotonik çözeltiye konularak porlarında büyük açıklıklar oluşturulabilir (Şekil 2.33-34). Bu açıklıklardan doğrudan kan hücrelerine ilaç yüklemesi gerçekleştirilebilir. Bu sayede hastanın kendi kan hücreleri kullanılarak hedeflenen bölgelere özel ilaçlar taşınabilir (Magnani vd., 1998; Rossi vd., 2005).



Şekil 2. 33. İlaç yüklü eritrositlerin uygulamaları (Guido vd., 2021)



Şekil 2. 34. Eritrosite ilaç yükleme (Rossi vd., 2005)

2.2.2.8. Dendrimerler

Dendrimerler (yunanca; ağaç kelimesinden gelmektedir) diğer sentetik polimerlerin aksine organik sentez metoduyla sentezlenen çok dallı tek merkezli geneli küresel 3 boyutlu polimerlerdir.

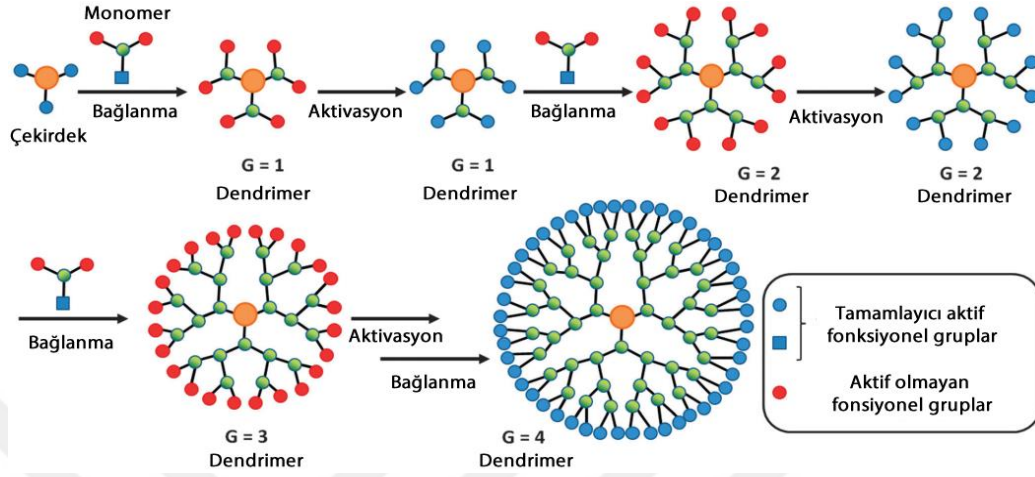
Dendrimerlerin 1980'lerde keşfedilmesiyle çok önemli özelliklere sahip olduğu görülmüştür. Dendrimerlerin en önemli özelliği lineer polimerlerin aksine sentezlenirken molekül yapısının kontrol edilmesinin kolaylığıdır.

Dendrimerlerin ilaç taşıma sistemleri için avantajları sadece şekil ve yapı kontrolü ile sınırlı kalmamaktadır. Ayrıca dendrimerlerin yüzey özellikleri de tasarlanabilir. Örneğin, dendrimerlerin yüzeyindeki pozitif yüklü gruplar sayesinde negatif yüklü hücrelerin hedeflenmesi mümkündür. Benzer şekilde, dendrimerlerin yüzeyindeki hidrofilik veya hidrofobik gruplar sayesinde de ilaçların su içindeki çözünürlüğü artırılarak biyoyararlılığı artırılabilir. Dendrimerlerin bir diğer avantajı da etkin maddeyi koruma özelliğidir. Dendrimerler etkin maddeyi sarmalayarak koruma altına alarak etkin maddenin stabilitesi artırılabilir ve böylece ilaç salımının kontrolü daha iyi bir şekilde yapılabilir (Gillies ve Frechet, 2005).

Dendrimer yapıları genel olarak büyüme aşaması ve aktivasyon aşaması olarak iki aşamayla üretilir. Büyüme aşaması adım adım kontrol edilebildiğinden istenilen şekilde ve yapıda molekül sentezi gerçekleştirilebilir.

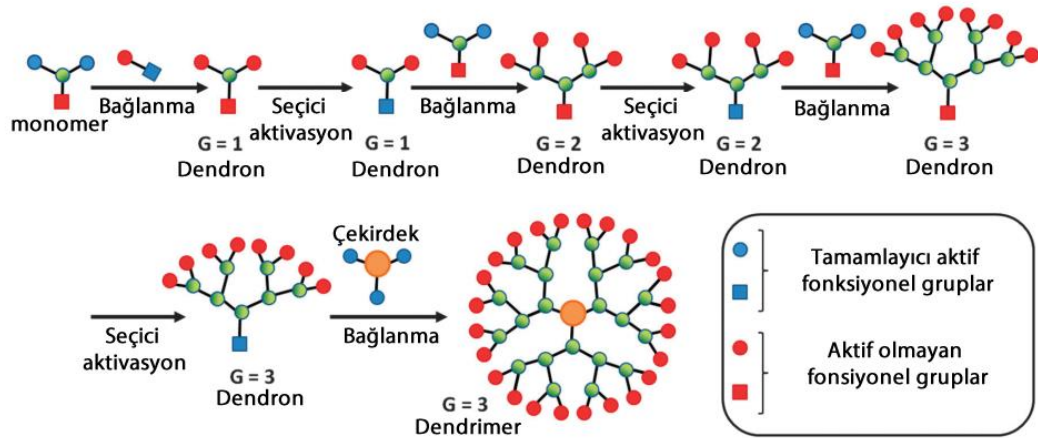
Sentetik olarak ıraksak (divergent) ve yakınsak (convergent) olmak üzere iki yaklaşımla üretilirler.

Iraksak (divergent) yaklaşımda dendrimer büyümesi çok işlevli bir çekirdekten başlar ve ardışık yapı bloklarının kademeli olarak eklenmesi ile radyal olarak dışa doğru ilerler (Şekil 2.35).



Şekil 2. 35. Iraksak yaklaşımla dendrimer sentezi (Sowinska ve Urbanczyk-Lipkowska, 2014)

Yakınsak (convergent) yaklaşımda dendrimer büyümesi zincir uçlarında başlar ve büyüyen dendritik moleküllerin tek bir monomer birimine art arda eklenmesi yoluyla içeriye doğru ilerler (Şekil 2.36) (Liu ve Fréchet, 1999).



Şekil 2. 36. Yakınsak yaklaşımla dendrimer sentezi (Sowinska ve Urbanczyk-Lipkowska, 2014)

2.3. Hidrojeller

Hidrojeller, yapılarında bulunan hidrofilik, hidroksil ($-OH$), karboksil ($-COOH$), amid ($-CONH_2-$), ve sülfonik asit ($-SO_3H$) gibi fonksiyonel gruplar içeren bu hidrofilik grupları sayesinde ağsı yapılarına %90'a (w/w) kadar su absorblayarak ulaşan polimerik jel sistemlerdir. Hidrojeller biyobozunurluğu ve biyouyumluluğu yüksek olan polimerik yapılar olduğundan, birçok tıbbi uygulama için potansiyel olarak kullanılabilirler. Özellikle yara iyileştirme, doku mühendisliği, implant kaplamaları, ilaç taşınımı ve biyosensörler gibi alanlarda kullanım potansiyeli vardır (Şekil 2.37). Hidrojellerin özellikleri, üretildikleri polimerlerin türüne, moleküler ağırlığına, çapına ve yoğunluğuna bağlı olarak değişebilir. Hidrojellerin su tutma kapasitesi yüksek olduğundan, ilaçlar hidrojeller içerisinde daha uzun süre tutulabilir ve yavaş salınabilir. Ayrıca, hidrojellerin ağsı yapıları, hücrelerin büyümesi için gerekli olan besin ve oksijenin geçişine izin verebilir bu nedenle dokuların iyileşmesine de yardımcı olabilirler (Hamidi vd., 2008).

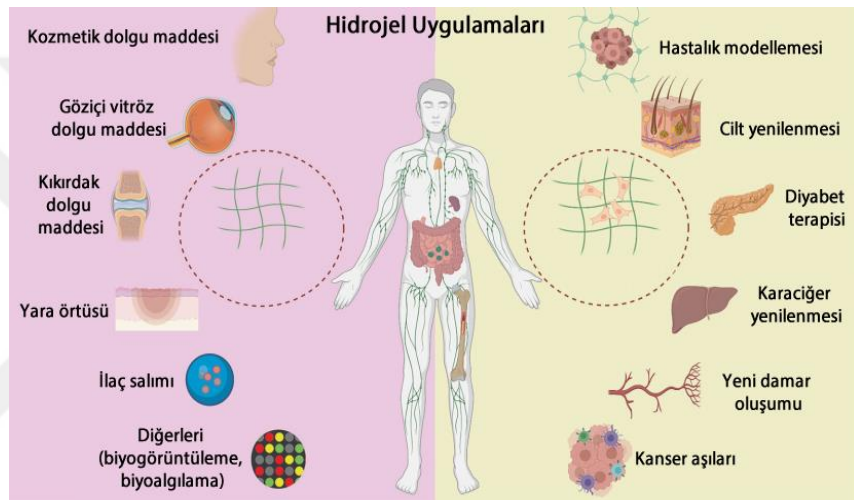
Hidrojeller sentetik veya doğal olarak üretilirler. Doğal olarak sentezlenen hidrojeller genellikle polisakkarit veya protein yapısında bulunurlar. Doğal hidrojeller sentetik hidrojellere göre daha ucuzdur, çevreye zarar vermezler, biyolojik olarak hücrelerle daha iyi uyum gösterirler, biyobozunurlukları yüksektir ve toksik değildirler (Şekil 2.38). Günümüzde ticari olarak kullanılan hidrojeller genel olarak sentetik hidrojeller olsa da doğal hidrojellerin bu avantajları günümüzde doğal hidrojelleri önemli bir akademik çalışma alanı haline getirmiştir (Paulino vd., 2011).

Hidrojellerin polimer zincirleri hidrofilik homopolimerden veya farklı tiplerdeki hidrofilik kopolimerlerden oluşabilir. Polimer zincirlerinin mekanik dayanımı, analit afinitesi, etkin madde salım kinetiği, biyouyumluluğu ve biyobozunurluğu gibi özellikleri uygulamaya yönelik tasarlanabilir.

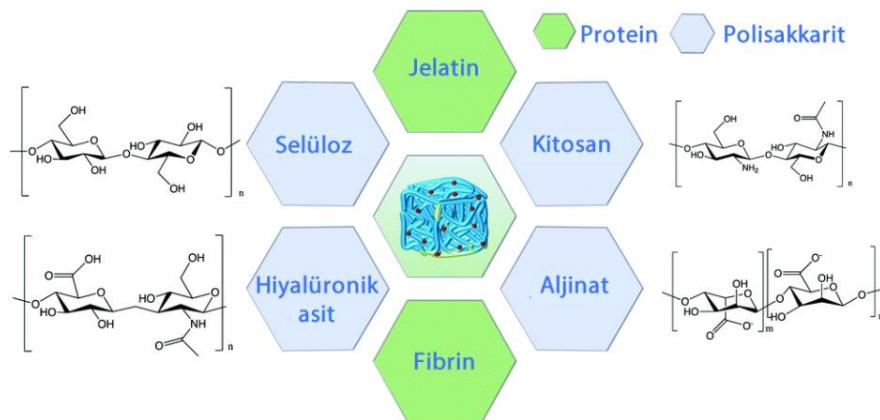
Hidrojellerin genel şekil ve jelleşme özellikleri, polimer zincirlerinin kendi aralarında yaptıkları fiziksel veya kimyasal çapraz bağlarla oluşur. Fiziksel çapraz bağlar; hidrojen bağları, Van der Waals kuvvetleri veya hidrofobik etkileşimler gibi non-kovalent etkileşimlerle gerçekleşirken, kimyasal çapraz bağlar; çapraz bağlanmada kullanılan kimyasal reaktiflere bağlı olarak gerçekleştirilir.

Kontrollü salım aygıtlarında kullanılan hidrojeller genellikle etki-tepki prensibine bağlı şişme gösteren hidrojellerdir. Bu prensibe göre, hidrojel yapısında bulunan polimer zincirleri belirli bir uyarana tepki vererek şişer veya küçülür. Bu uyarıcılar genellikle pH, sıcaklık, iyon konsantrasyonu, çözücü ortamı veya ışık gibi faktörler olabilir.

Etki-tepki prensibine bağlı şişme gösteren hidrojellerin çapraz bağlanmaları çoğunlukla fiziksel iyonik bağlanmalardır. Bu bağlanmalar, hidrojel yapısında bulunan hidrofilik gruplar arasındaki elektrostatik etkileşimlerden kaynaklanır ve pH veya iyon konsantrasyonu gibi değişkenlerin etkisiyle değişebilir.



Şekil 2. 37. Hidrojel biyomedikal uygulamaları (Cao vd., 2021)



Şekil 2. 38. Doğal hidrojel (Liao vd., 2022)

2.3.1. Hidrojellerin Sınıflandırılması

Hidrojeller kaynağına, molekül yapı ve geometrilerine, sahip oldukları fiziksel ve kimyasal özelliklerine göre çeşitli şekilde sınıflandırılabilir. Birbirinden farklı benzersiz fizikokimyasal özellikler gösteren birçok hidrojel yapısı vardır.

Hidrojeller Tablo 2.2'de belirtildiği gibi farklı sınıflara ayrılabilir. Kontrollü ilaç salım sistemlerinin tasarımında genellikle etki-tepki prensibine bağlı hidrojelle seçimi yapılır (Tablo 2.2).

Tablo 2. 2. Hidrojellerin sınıflandırılması

Hidrojellerin Sınıflandırılması	
Kaynağına Göre Hidrojeller	Kompozisyonuna Göre Hidrojeller
- Doğal Hidrojeller	- Homopolimerik Hidrojeller
- Sentetik Hidrojeller	- Kopolimerik Hidrojeller
	- İç İç Geçmiş Polimerik Hidrojeller
Konfügurasyonuna Göre Hidrojeller	Çapraz Bağlanma Şekline Göre Hidrojeller
- Amorf Hidrojeller	- Kimyasal Çapraz Bağlanma
- Yarı Kristal Hidrojeller	- Fiziksel Çapraz Bağlanma
- Kristal Hidrojeller	
Fiziksel Görünümüne Göre Hidrojeller	Elektrik Yüküne Göre Hidrojeller
- Film	- Noniyonik Hidrojeller
- Mikroküre	- İyonik Hidrojeller
- Nanopartikül	- Amfolitik Hidrojeller
	- Zitteriyonik Hidrojeller
Etki-Tepki Prensibine Bağlı Çalışan Hidrojeller	
- pH'a Duyarlı Hidrojeller	
- Sıcaklığa Duyarlı Hidrojeller	
- Işığa Duyarlı Hidrojeller	
- Manyetik Alana Duyarlı Hidrojeller	
- Elektrik Alana Duyarlı Hidrojeller	
- Ultrasona Duyarlı Hidrojeller	
- Redoks Tepkimelerine Duyarlı Hidrojeller	
- Enzime Duyarlı Hidrojeller	
- Glikoza Duyarlı	

2.3.1.1. Kaynağına Göre Hidrojeller

Doğal Hidrojeller: Doğal hidrojeller, sentetik hidrojellere kıyasla daha düşük maliyetli, çevre dostu ve toksik olmayan malzemelerdir. Ayrıca, biyoaktif bileşenlerin entegrasyonu ile biyomedikal uygulamalarda kullanılmak üzere tasarlanabilirler. Polisakkarit bazlı hidrojellerden aljinat, selüloz, nişasta, pektin ve kitosan hidrojelleri geniş bir kullanım alanına sahiptir. Protein bazlı hidrojellerden jelatin, kollajen, albümin ve kazein hidrojelleri de biyomedikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Lipit-bazlı hidrojeller ise, biyolojik zar benzeri yapılarından dolayı, hücrelerle daha iyi etkileşim gösterirler ve hücrelerin 3 boyutlu kültürü için uygun materyallerdir (Madduma-Bandarage ve Madihally, 2021; Leyva-Jiménez vd., 2023).

Sentetik Hidrojeller: Sentetik hidrojeller, çeşitli kimyasal yollarla sentezlenirler ve özellikle ilaç salım sistemleri, yaraların iyileştirilmesi, yapay dokuların oluşturulması gibi uygulamalarda sıkça kullanılırlar. Sentez aşamasında kullanılan monomerler ve çapraz bağlayıcılar, hidrojelin özelliklerini belirleyen önemli faktörlerdir. Ayrıca sentetik hidrojellerin mekanik dayanımları, hidrofilisiteleri ve biyouyumlulukları sentez aşamasında kontrol edilebilir ve özellikle biyomedikal alanında kullanılmaları açısından avantaj sağlar (Madduma-Bandarage ve Madihally, 2021). Sentetik hidrojellere poliakrilik asit (PAA), polivinil alkol (PVA), poliakriamid (PAM), Polietilen glikol (PEG), Polivinil pirolidon (PVP) örnek olarak verilebilir (Madduma-Bandarage ve Madihally, 2021 ; Liu vd., 2022). Tablo 2.3'te doğal ve sentetik hidrojeller verilmiştir.

Tablo 2. 3. Doğal ve sentetik hidrojeller (Leyva-Jiménez vd., 2023; Madduma-Bandarage ve Madihally, 2021)

	Sınıf	Polimer		Sınıf	Polimer
Doğal Hidrojeller	Polisakkarit	Aljinat	Sentetik Hidrojeller	Homopolimer	Polihidroksietil metakrilat (PHEMA)
		Kitosan			Poligliseril metakrilat (PGMA)
		Karregenan			Polimetakrilamid (PAM)
		Nişasta		Kopolimer	Polietilen glikol (PEG)
		Pektin			Polivinil alkol (PVA)
		Zamklar (Gamlar)			
	Protein	Soya proteini			
		Whey proteini			
		Kazein proteini			
	Lipitler	Balmumu (wax)			

2.3.1.2. Kompozisyonuna Göre Hidrojeller

Homopolimerik Hidrojeller: Homopolimerik hidrojeller tek bir monomerin tekrarlamasından oluşan hidrojel polimerleridir. Monomer molekülleri arasındaki kovalent bağlar, hidrofilik gruplarla değiştirilmiştir ve bu sayede hidrofilik özellik kazanırlar. Bu hidrofilik gruplar hidrojin su içinde çözünmesine veya şişmesine neden olur ve hidrojin jel kıvamında kalmasını sağlar. Homopolimerik hidrojellerin özellikleri monomerin yapısal özelliklerine, moleküler ağırlığına, kovalent bağlanma oranına ve hidrojel hazırlama yöntemlerine bağlı olarak değişebilir.

Kopolimerik Hidrojeller: Kopolimerik hidrojellerin özellikleri, içerdikleri monomerlerin özelliklerine ve monomerlerin birbirine oranına bağlıdır. Blok kopolimerik hidrojeller, aynı monomerlerin bloklar halinde birleşmesiyle oluşurken, alternatif kopolimerik hidrojellerde farklı monomerler sırayla tekrarlanır. Bu tür hidrojeller, homopolimerik hidrojellere kıyasla daha çeşitli özellikleri ve uygulama alanlarını kapsarlar.

İç İçe Geçmiş Polimerik Hidrojeller (IPN): İki farklı hidrojel yapısının jelleştirilmeden önce karıştırılması ile elde edilen iç içe geçmiş farklı polimer zincirlerine sahip hidrojel polimerleridir. Bu özellikleri sayesinde, IPN'ler çeşitli endüstriyel ve biyomedikal uygulamalarda kullanılmaktadır. (Ahmed, 2015).

2.3.1.3. Konfügurasyonuna Göre Hidrojeller

Hidrojeller moleküllerinin gösterdiği dizilime ve fiziksel özelliklerine göre; amorf hidrojeller, Yarı kristal hidrojeller (amorf ve kristal hidrojellerin kompleks karışımından oluşan) ve kristal hidrojeller olarak 3'e ayrılır.

2.3.1.4. Çapraz Bağlanma Şekillerine Göre Hidrojeller

Çapraz bağlanmalarına göre hidrojeller genel olarak kimyasal ve fiziksel çapraz bağlanma olarak iki farklı şekilde bağlanabilir. Kimyasal çapraz bağlanma, hidrojel polimerlerinin kovalent bağlarla birbirine bağlanmasıyla oluşur. Bu bağlanma, hidrojel polimerlerinin mekanik dayanıklılığı ve stabilitesi açısından önemlidir, ancak hidrojin biyolojik uyumluluğunu ve biyolojik olarak parçalanabilirliğini etkileyebilir. Fiziksel çapraz bağlanma ise hidrojel polimerlerinin hidrofobik etkileşimler, hidrojen bağları ve Van der Waals kuvvetleri yoluyla birbirine bağlanmasıyla oluşur. Bu bağlanma, hidrojin reversibl olmasına ve biyolojik uyumluluğuna katkıda bulunur.

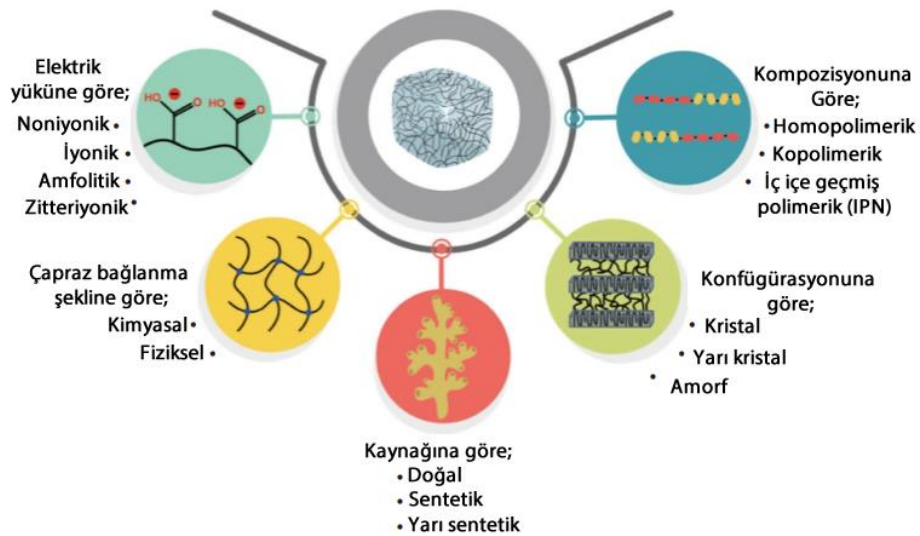
2.3.1.5. Fiziksel Görünümüne Göre Hidrojeller

Bu sınıflandırma, hidrojel polimerlerinin fiziksel görünümüne göre yapılmaktadır. Farklı uygulamalara yönelik hidrojeller, film, mikroküre, nanopartikül, dendrimer gibi farklı yapıları da hazırlanabilir. Film hidrojeller, ince bir tabaka halinde yüzeylere uygulanabilen hidrojellerdir. Mikroküre hidrojeller, küçük küreler halinde olup, birçok uygulama için uygunluğu nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Nanopartikül hidrojeller, nanometre boyutunda partiküller halinde olup, ilaç salım sistemleri gibi alanlarda kullanılmaktadır. Dendrimer hidrojeller ise dallanmış yapıya sahip hidrojellerdir biyomedikal uygulamalarda kullanılmaktadır (Ahmed, 2015).

2.3.1.6. Elektrik Yüküne Göre Hidrojeller

Hidrojeller sahip oldukları polimer zincirlerinin molekül yapılarına ve çapraz bağlayıcı ajanlarına göre elektriksel yük kazanabilir. Elektriksel yük açısından hidrojeller 4 ana yapıya ayrılır (Ahmed, 2015).

- Noniyonik (natural) hidrojeller
- İyonik hidrojeller (anyonik veya katyonik şeklinde)
- Amfolitik (hem asitik hem bazik gruplara sahip) hidrojeller
- Zitteriyonik (hem anyonik hem katyonik gruplara sahip) hidrojeller



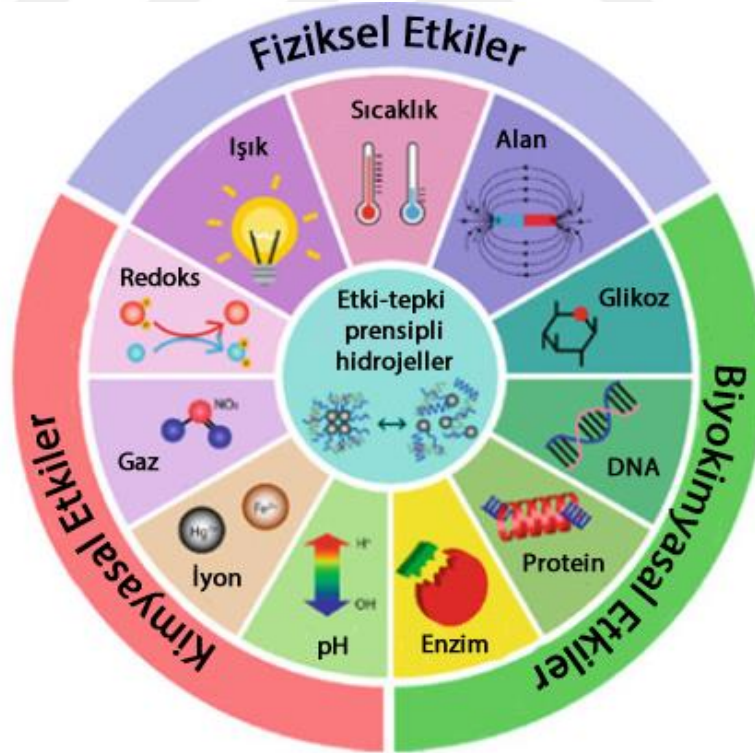
Şekil 2. 39. Hidrojellerin sınıflandırılması (Revete vd., 2022)

2.3.1.7. Etki-Tepki Prensibine Bağlı Çalışan Hidrojeller

Hidrojeller, doğal olarak veya değiştirilerek sahip oldukları moleküler yapılar sayesinde uygun ortamlarda büzülme, şişme, parçalanma gibi büyük faz geçişleri ve yığın davranışları sergilerler (Şekil 2.40). Bu özellikleri nedeniyle, hedefe yönelik kontrollü salım sistemlerinin tasarımında sıklıkla kullanılmaktadırlar. Etki-tepki prensibine bağlı çalışan hidrojeller Tablo 2.4'te verilmiştir.

Tablo 2. 4. Etki-tepki prensibine bağlı çalışan hidrojeller

Etki-tepki prensibine bağlı çalışan hidrojeller	
pH'a Duyarlı Hidrojeller	Sıcaklığa Duyarlı Hidrojeller
Işığa Duyarlı Hidrojeller	Manyetik Alana Duyarlı Hidrojeller
Elektrik Alana Duyarlı Hidrojeller	Ultrasona Duyarlı Hidrojeller
Redoks Tepkimelerine Duyarlı Hidrojeller	Enzime Duyarlı Hidrojeller
Glikoza Duyarlı Hidrojeller	Antijen Duyarlı Hidrojeller



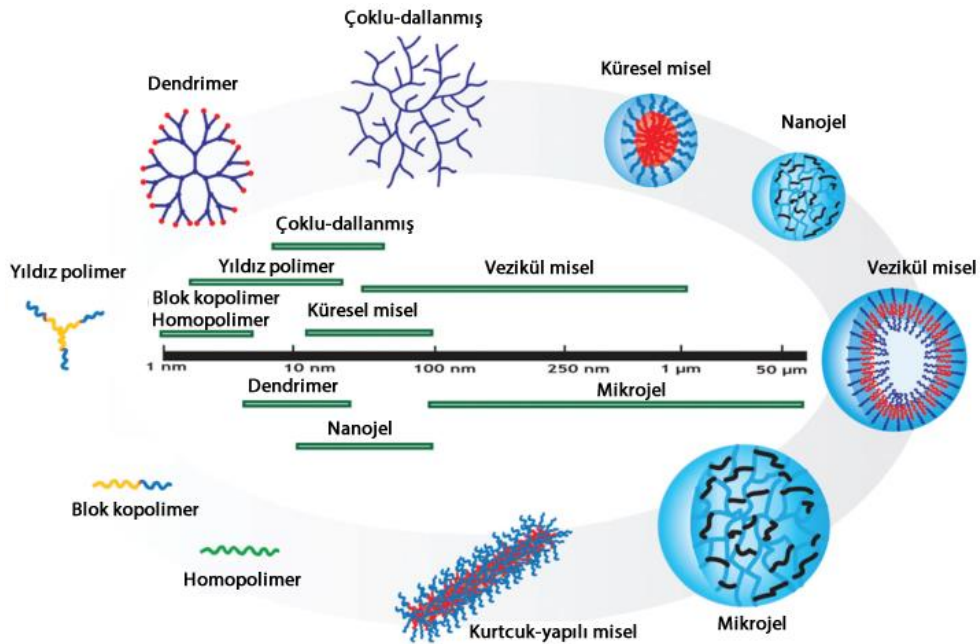
Şekil 2. 40. Etki-tepki mekanizmaları (Jana ve Jana, 2022)

pH'a Duyarlı Hidrojeller

pH'a duyarlı hidrojeller, içerdikleri iyonlaşabilir zayıf asitik veya zayıf bazik moleküller sayesinde belirli pH değerlerinde çeşitli yapısal değişiklikler gösteren hidrojellerdir (Şekil 2.41). Bu hidrojeller, yüksek miktarda su alarak şişme, topaklanma, çökelme veya daralma gibi özellikler sergileyebilirler. Sentetik veya doğal olarak elde edilebilen pH'a duyarlı hidrojellerde, fonksiyonel asitik veya bazik yan gruplara örnek olarak karboksil, hidroksit, piridin, sülfonik, fosfat ve üçüncül aminler verilebilir (Tablo 2.5). pH'a duyarlı hidrojeller, ilaç salım sistemleri, biyolojik sensörler ve doku mühendisliği gibi alanlarda kullanılan önemli bir hidrojel türüdür (Kocak vd., 2017).

Tablo 2. 5. pH'a duyarlı doğal polimerler (Kocak vd., 2017)

pH'a Duyarlı Doğal Polimerler	Fonksiyonel Grup	Şişme pH'ı
Aljinik Asit	-COOH, -OH	Bazik
Kitosan	-NH ₂ , -OH	Asitik
Hyalüronik Asit	-COOH, -OH	Bazik
Karboksimetil Dekstran	-COOH, -OH	Bazik
Karboksimetil Selüloz	-COOH, -OH	Bazik
Guar Zamkı	-COOH	Bazik
Jelatin A ve B	-NH ₂ , -OH, -COOH	Asitik ve Bazik



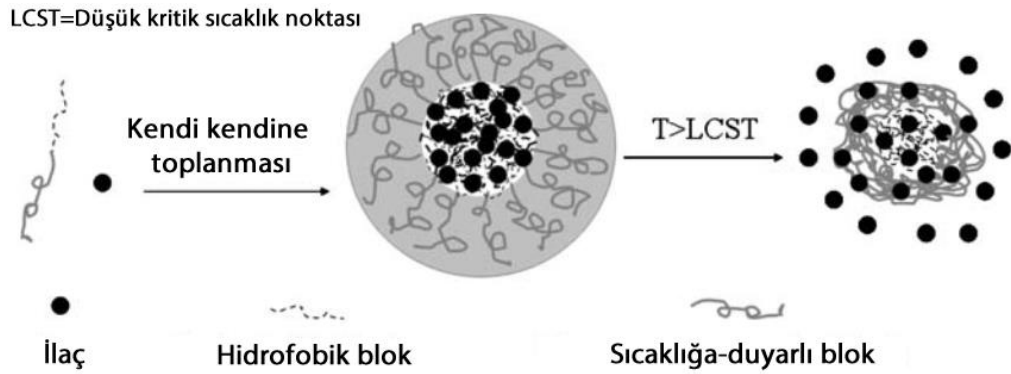
Şekil 2. 41. pH'a duyarlı bazı polimerik yapılar ve boyutları (Kocak vd., 2017)

Sıcaklığa Duyarlı Hidrojeller

Sıcaklığa duyarlı hidrojeller, kendilerine veya yan gruplarına özgü elektrostatik etkileşimlerle belirli sıcaklıkların üstünde veya altında jelleşme veya çözünme özelliği gösteren hidrojellerdir. Hidrojellerin solüsyondan katı faza geçişi hidrojelin sol-jel etkileşimleri olarak tanımlanır. Hidrojelin katılaşmaya başladığı sıcaklık noktasını ise kritik sıcaklık noktası denir. Sıcaklığa duyarlı hidrojeller, jelatin, dekstran, metilselüloz ve modifiye kitosan gibi polimerler örnek olarak verilebilir (Tablo 2.6). Bu hidrojeller ortamdan kaynaklanan veya dışardan uygulanan bir sıcaklık etkisiyle jel veya solüsyon durumuna geçebilir, ilaç salımı bu şekilde fokal olarak gerçekleştirilebilir (Klouda ve Mikos, 2008; Schuetz vd., 2008; Li ve Guan, 2011).

Tablo 2. 6. Sıcaklığa duyarlı hidrojeller (Pardeshi vd., 2022)

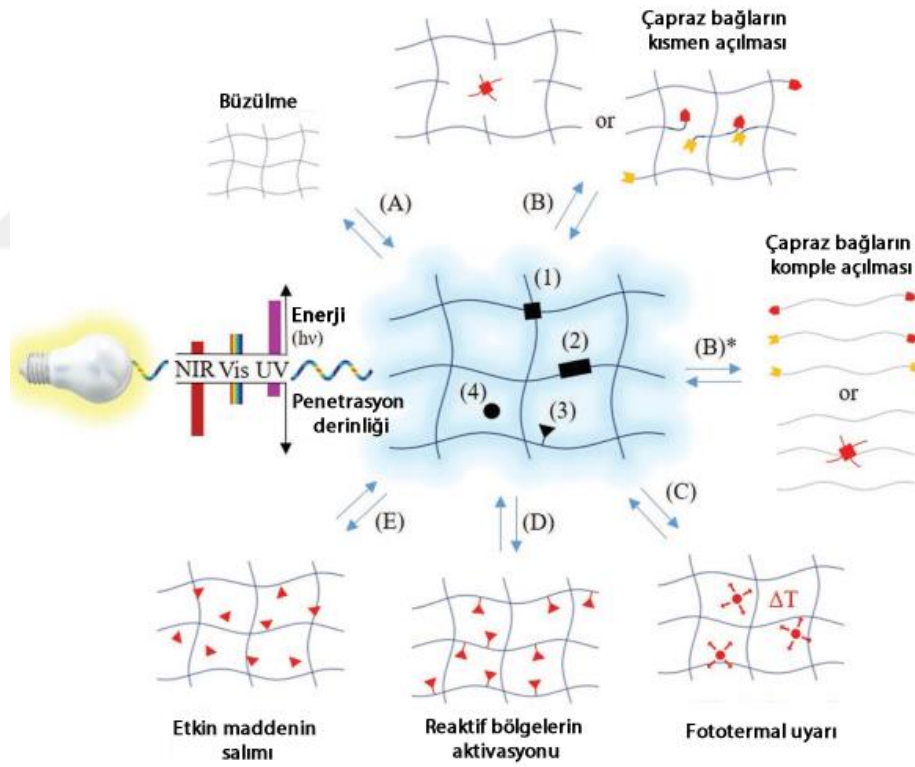
Doğal Polimerler	Sentetik Polimerler
Kitosan	N-İzopropilakrilamid
Selüloz Türevleri	Polietilen oksit
Dekstran	Polietilen glikol
Ksiloglukan	Poli(organo fosfazenler)
Jelatin	



Şekil 2. 42. Sıcaklık duyarlı bir polimerik miselden ilaç salımı (R. Liu vd., 2009)

Işığa Duyarlı Hidrojeller

Işığa duyarlı hidrojellerin kullanım alanları arasında fotoaktif ilaç salımı, optik sensörler, biyosensörler ve fotoaktif hücre kültürü gibi uygulamalar yer almaktadır. Fotoaktif ilaç salımı için, hidrojel içerisinde yer alan fotoaktif kromoforlar ile ilacın salımı ışık etkisiyle kontrol edilebilir. Optik sensörlerde hidrojel içerisindeki fotoaktif kromoforlar, belirli bir ışık dalgaboyuna maruz kaldıklarında optik özelliklerinde değişikliğe uğrayarak çevresel faktörlere duyarlı hale gelebilirler. Biyosensörlerde ise hidrojel matriksi, hedef molekülleri algılamak için tasarlanan reseptörlere sahip olabilir ve ışık etkisiyle reseptörlerin işlevleri değiştirilebilir. Fotoaktif hücre kültürü uygulamalarında ise, hidrojel matriksinde yer alan fotoaktif kromoforlar ile hücre davranışı kontrol edilebilir veya hücrelere belirli bir ışık dalgaboyuna maruz kalınarak aktivasyon sağlanabilir (Şekil 2.43) (Ji vd., 2020).

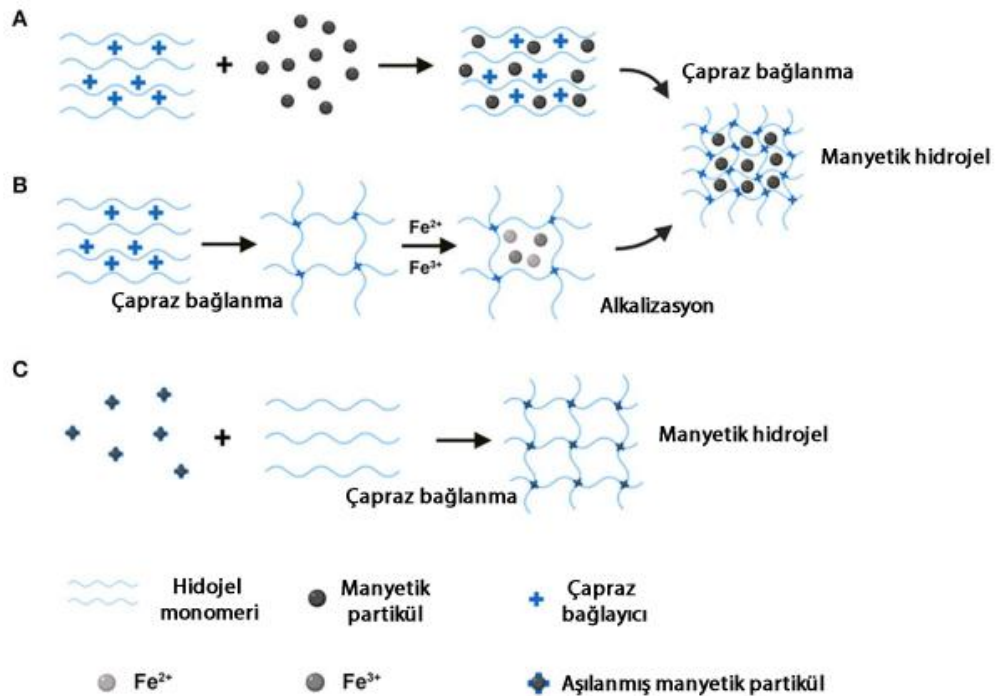


Şekil 2. 43. Işığa duyarlı hidrojellerin etkileşim mekanizmaları (L. Li vd., 2019)

Manyetik Alana Duyarlı Hidrojeller

Manyetik alana duyarlı hidrojeller, içerisine manyetik özellikli demir oksit, metal ferritler veya geçiş metali alaşımları gibi katkıları eklenerek hazırlanan hidrojellerdir. Bu katkıları sayesinde hidrojeller dışarıdan manyetik etkiyle büyük hacim değişimleri gösterirler. Manyetik alana duyarlı hidrojellerin yürütücü kuvveti, etkin maddenin manyetik alana bağlı şekil bozukluklarından kaynaklanabilir. Bunun yanı sıra hidrojellerin manyetizma etkisiyle sıcaklığa bağlı olarak şişmesi veya etkin maddenin manyetik partiküllerin hareketleriyle taşınması da olasıdır (Li vd., 2021).

Şekil 2.44’de görüldüğü gibi manyetik hidrojeller üç farklı yöntemle hazırlanabilir. (A) Birinci yöntemde, manyetik partiküller hidrojellerle karıştırılır ve hidrojel boşluklarına enkapsüle edilir. (B) İkinci yöntemde, önceden çapraz bağlanmış hidrojellerin üstüne manyetik partiküller çöktürülür. (C) Üçüncü yöntemde ise manyetik partiküller önceden çapraz bağlayıcıya aşılır ve daha sonra hidrojel yapılarına çapraz bağlanır. Bu yöntemler arasında çapraz bağlayıcıya aşlanmış manyetik partiküllerin hidrojel yapılarına çapraz bağlanması en yaygın yöntemdir (Liu vd., 2020).

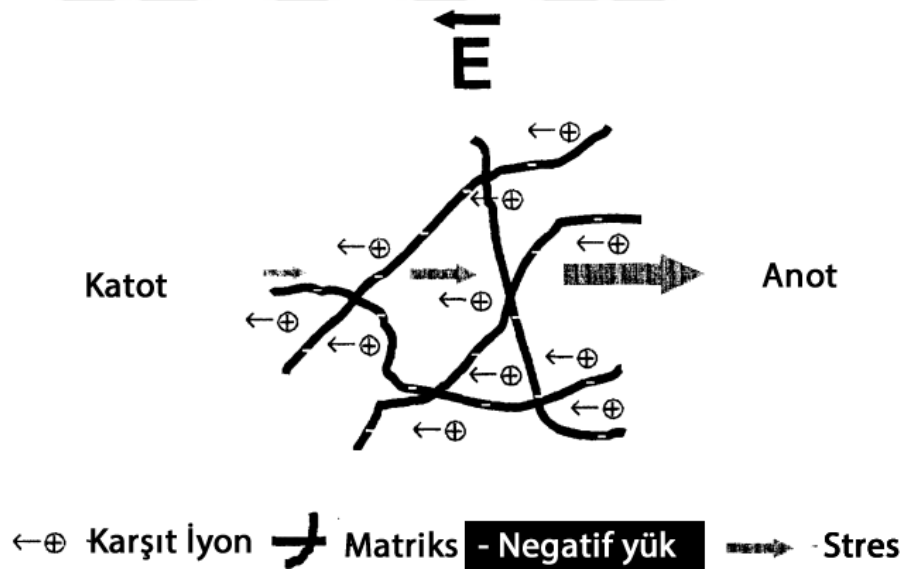


Şekil 2. 44. Manyetik hidrojel hazırlama yöntemleri (Liu vd., 2020)

Elektrik Alana Duyarlı Hidrojeller

Elektrik alan üretilmesi ve uygulanması kolay bir etkidir. Birçok hidrojel yapılı polimer, polielektrolit özellik gösterir yani yapılarında yüksek miktarda iyonlaşabilir yan gruplara sahiptir. Bu yan gruplar sulu çözeltilerde iyonlaşarak polimeri yüklü hale getirir. Polielektrolit hidrojeller, elektrik alan uygulandığında yığın hareketleri etkin maddeyi dışarıya salarlar (Şekil 2.45).

Örneğin, kalsiyum gibi katyonik bir çapraz bağlayıcıyla bağlanmış aljinat gibi anyonik bir polimere elektrik alan uygulandığında, katyonlar (yani kalsiyum iyonları) katotta, anyonlar (yani hareketsiz aljinat yapıları) ise anotta toplanmak için hareket ederler. Bu işlem sırasında, jel yapısı açılarak enkapsüle edilmiş etkin madde ortama salınır. Ayrıca, yüksek veya düşük voltajda uygulanan elektrik alan ile hidrojel-ortam arasındaki su geçişi kontrol edilerek, hidrojinin ortam içindeki gözenek boyutu da kontrol edilebilir (Murdan, 2003).



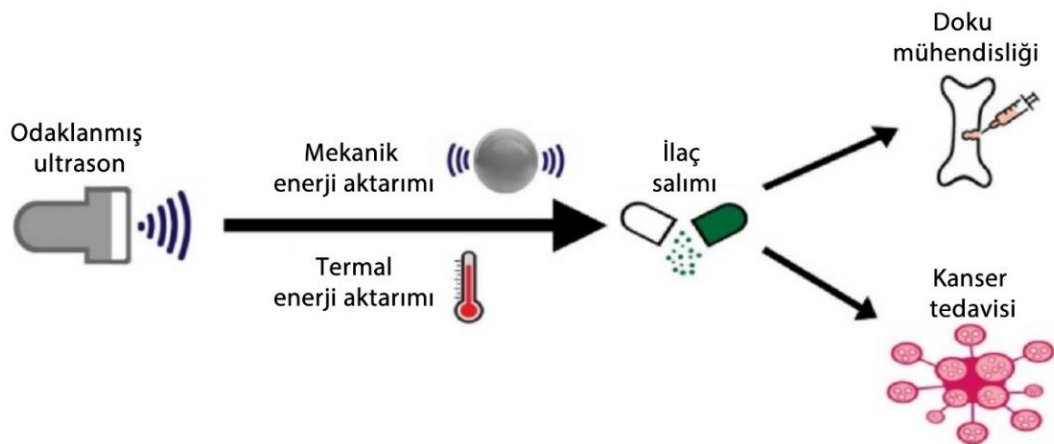
Şekil 2. 45. Elektrik alana duyarlı hidrojellerin tepki mekanizması (Murdan, 2003)

Ultrasona Duyarlı Hidrojeller

Ultrason 20 kHz ile 50 MHz arası insanın duyamayacağı bir frekansa sahip kısa dalga boyulu yüksek frekanslı seslerdir. Kısa dalga boyundaki seslerde enerji iletimi yüksektir ve yüksek miktarda enerji bu dalga boyundaki sesler aracılığıyla dokularda taşınabilir.

Ultrason kolay uygulanabilir, zararsız, bölgesel etki eden uyarılardan birisidir. Ultrason günümüzde genellikle tıbbi görüntülemede kullanılsa da ilaç salım sistemlerinde de uyarıcı bir etki olarak kullanılmaktadır. Ultrason etkili salım çalışmaları literatürde nanopartiküller, mikropartiküller, miseller, nanokabarcıklar, nanodamlacıklar, emülsiyonlar ve veziküller sistemler üzerinde yapılmıştır.

Genel olarak ultrason duyarlı hidrojellerde hidrojel doğrudan ultrasona gösterdiği tepki ile çalışmaz. Örneğin ultrason ile sıcaklığa duyarlı hidrojellere akustik enerji dalgaları yollanır, hidrojeller akustik enerji dalgaları ile termal enerji kazanarak ısınır, sıcaklığının artması ile sıcaklığa duyarlı hidrojeller sergiledikleri sol-jel geçişleriyle etkin maddeyi ortama salar (Şekil 2.46). Ayrıca ultrason ile mekanik enerji aktarımı gerçekleştirilerek kavitasyon yaratılıp polimer degradasyona uğratılabilir bu yolla da ilaç salımı gerçekleşebilir. İlaç taşıyıcıları yüksek yoğunlukta veya düşük yoğunlukta ultrason ile uyarılabilir. Yüksek yoğunlukta ultrason kullanımı termal jelleşme açısından avantaj sağlasa da vücut hücrelerine zarar verebilir (Yeingst vd., 2022).

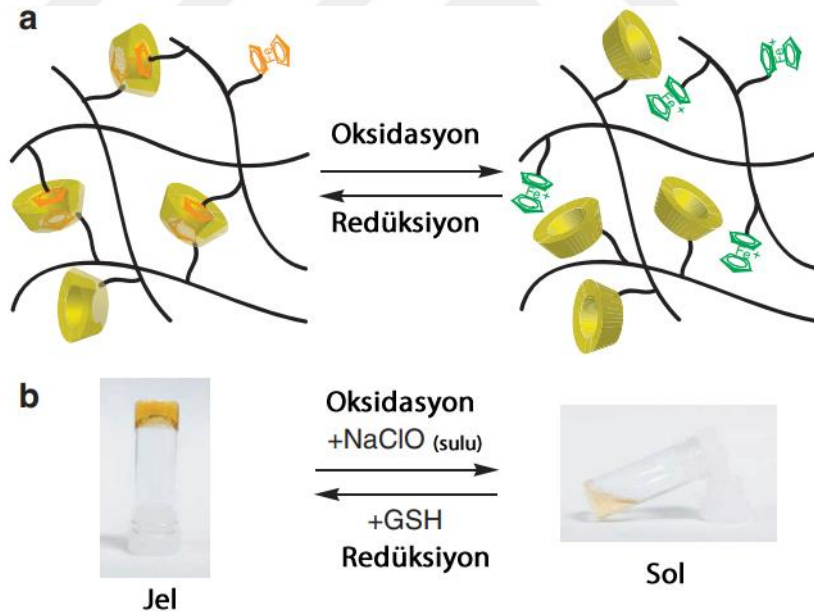


Şekil 2. 46. Ultrason duyarlı hidrojellerin ilaç salım mekanizmaları (Yeingst vd., 2022)

Redoks Tepkimelerine Duyarlı Hidrojeller

Redoks tepkilerine duyarlı hidrojellerin tasarımında genel mantık, dokularda bulunan farklı redoks potansiyellerini kullanarak hidrojin tetiklenmesini sağlamaktır. Bu hidrojeller, redoks aktif gruplar içeren polimerlerden yapılmıştır. Bu polimerler, oksidatif veya redüktif koşullar altında redoks tepkimelerine girerek hidrojin hacminde değişikliklere neden olur (Şekil 2.47).

Dokularda ve organlarda hastalığa bağlı olarak ortamın redoks potansiyeli değişkenlik gösterebilmektedir. Buna bağlı olarak da redoks tepkimelerine duyarlı hidrojin gösterdikleri yığın davranışları da değişebilmektedir. Örneğin, oksidatif koşullar altında redoks aktif gruplar okside olarak hidrojin hacmini arttırırken, redüktif koşullar altında hidrojin hacmi azalır. Bu sayede, dokulardaki farklı redoks potansiyelleri hidrojin tetiklenmesi için kullanılabilir. Bu tasarım sayesinde, hidrojellerin doğrudan dokulara uygulanarak biyolojik tepkimeleri tetiklemesi mümkündür.



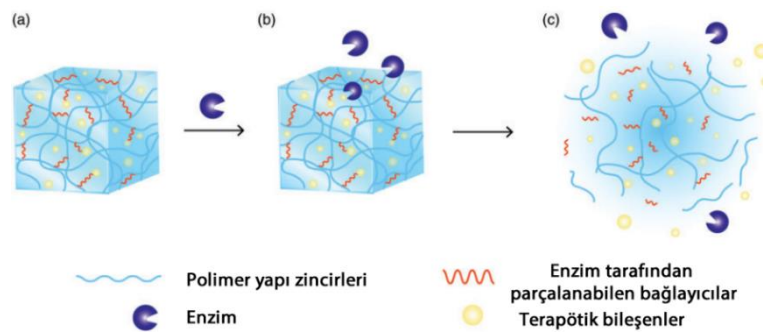
Şekil 2. 47. Redoks duyarlı bir hidrojellin sol-jel geçişi (Nakahata vd., 2011)

Enzime Duyarlı Hidrojeller

Enzimatik duyarlı hidrojeller, vücuttaki enzimlerin tepkimeye girmesi sonucu tetiklenen ve buna bağlı pH, sıcaklık değişimleriyle hidrojellerin şişmesini, hedeflenen dokuya tutunmasını veya parçalanmasını sağlayan hidrojellerdir (Hu vd., 2012; Secret vd., 2014; Thornton vd., 2008). Bu hidrojeller, fosforlu veya peptit yapılı fonksiyonel kısımlar ile yapıları modifiye edilmiştir. Örneğin, metalloproteinazlar peptit bağlarını parçalayan bir enzim grubudur ve kanser hastalarında tümör çevresinde tümör büyürken tümöre yer açmak için ortamda bol miktarda salgılanır. Peptin bağları ile çapraz bağlanarak hazırlanan hidrojeller bu enzimle parçalanarak yapısındaki etkin maddeyi bölgesel olarak ortama salabilir (Şekil 2.48) (Chandrawati, 2016). Ayrıca enzimler kullanılarak enzimatik katalizasyon ile hidrojellerin tersinmez kimyasal bağları tersinir şekilde düzenlenebilir, yapılar polimerleştirilebilir veya çapraz bağlanma indüklenebilir. Enzimatik katalizasyon için elastaz, horseradish peroksidaz, trans-glutaminaz, tirozinaz kullanılmaktadır (Sobczak, 2022). Bu şekilde tasarlanan enzimatik duyarlı hidrojeller (Tablo 2.7), biyolojik uygulamalarda hedeflenen dokulara spesifik olarak tutunarak etkin maddelerin bölgesel olarak salımını sağlayabilirler. Enzimatik duyarlı hidrojeller ilaç salımı, doku mühendisliği, yara iyileştirme ve biyosensörler gibi birçok farklı uygulamada kullanılabilir.

Tablo 2. 7. Hidrojel-enzim teknolojisinde kullanılan enzimler

Polimer sentezinde/ çapraz bağlamada kullanılan enzimler	Enzim duyarlı hidrojellerin tepki gösterdiği enzimler
Elastaz	Glikoz oksidaz
Horseradish peroksidaz	Metalloproteinazlar
Trans-glutaminaz	Dekstranaz
Tironiaz	α -Kimotripsin

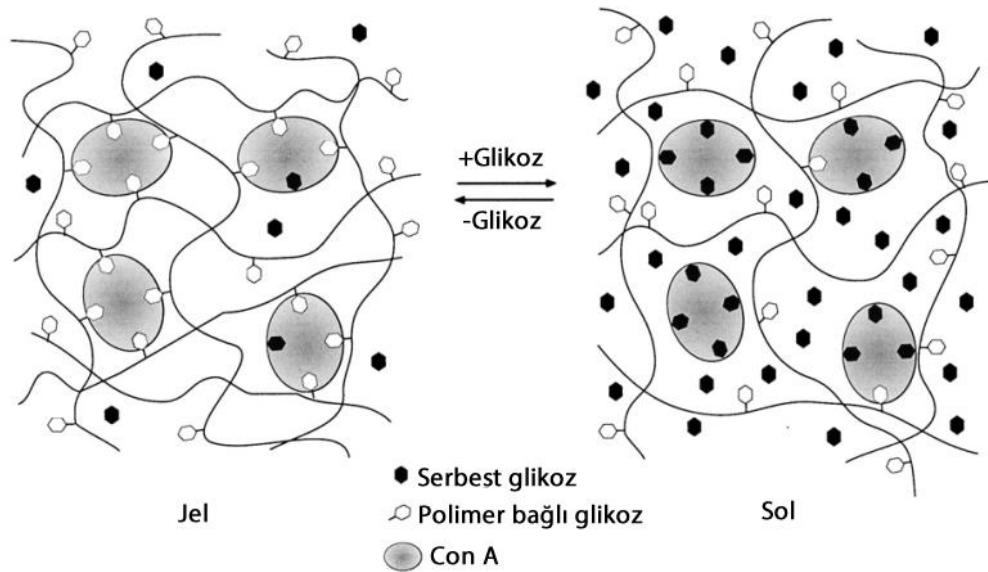


Şekil 2. 48. Enzim ile parçalananan bir hidrojel yapısı (Chandrawati, 2016)

Glikoza Duyarlı Hidrojeller

Glukoz duyarlı hidrojeller genel olarak diyabet hastalarına yönelik tasarlanmış hidrojellerdir. Hidrojeller bu sistemlerde yüksek glukoz varlığında çeşitli yollarla yığın davranışı sergiler. Bu sistemlerin tasarımında glukoz oksidaz enzimi veya Concanavalin A (Con A) gibi glukoz bağlayıcı proteinler kullanılarak ilaç salımı gerçekleştirilmektedir. Örneğin, pH duyarlı bir hidrojel glikoz oksidaz ile modifiye edildiğinde, yüksek glukoz varlığında glukoz oksidaz enzimi, glukozu glukonik asite çevirerek ortamın pH'ını düşürür ve hidrojelde şişme davranışı elde edilir. Alternatif olarak, insülin taşınımında insülin glukoz bağlayıcı bir proteinle modiflenerek glukoz varlığında insülin ve glikozun bağlanması sağlanabilir (Şekil 2.49).

Benzer şekilde, şekil 2.49'daki gibi Concanavalin A (Con A) ile tersinir sol-jel formları sentezlemek mümkündür. Ana zincirlerine glikoz yapıları dallandırılmış hidrojeller Con A ile çapraz bağlanabilir. Bu mekanizmada Con A hidrojel zincirlerinin yapılarında bulunan glikozlara bağlanarak birden çok polimer zincirini kendi üzerinden çapraz bağlayarak jel yapısını oluşturur. Jel fazından solüsyon fazına geçmesi için ise ortamdaki serbest glikoz miktarının yüksek olması yeterlidir. Con A molekülü serbest glikozların afinitesiyle çapraz bağlı yapıyı açar bu şekilde yapı jel fazından solüsyon fazına geçerek bünyesinde tutulan etkin maddeyi ortama salar (Qiu ve Park, 2012).

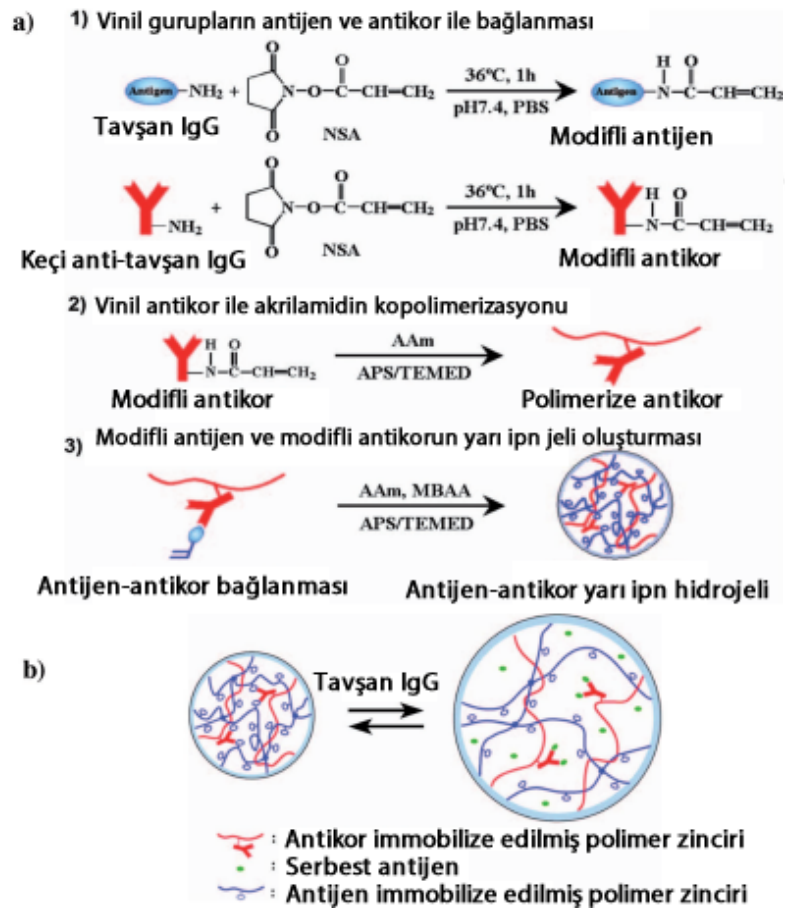


Şekil 2. 49. Con A ile sentezlenmiş glikoz duyarlı bir hidrojel yapısı (Qiu ve Park, 2012)

Antijen Duyarlı Hidrojeller

Antijen duyarlı hidrojeller, genellikle immünosensör uygulamalarında kullanılan hidrojellerdir. Bu hidrojeller, antijen molekülleriyle etkileşim kurabilen antikor molekülleri içeren bir polimer matriks kullanılarak tasarlanır.

Antijen duyarlı hidrojellerin tasarımında iki aynı veya benzer polimer grubu, birbiriyle etkileşime giren biri antijen biri antikor olmak üzere iki biyomolekül grubuyla ayrı ayrı çapraz bağlanarak hazırlanır. Daha sonra bu polimerik yapılar karıştırılarak antijen – antikor yapılarının birbirleri ile etkileşime girmesi ile iç içe geçmiş bir polimerik (ipn) yapı oluşturur. (Şekil 2.50). Etkin madde içeren bu yapı kan dolaşımında gezerken kana serbest antijen verilir. Kana verilen serbest antijenler ile polimer zincirlerindeki çapraz bağlayıcı antikorlar kan dolaşımındaki serbest antijenlere yönelir bu sayede çapraz bağ açılır ve hidrojel yapısındaki etkin maddeyi ortama salar (Miyata vd., 1999; Sharifzadeh ve Hosseinkhani, 2017).



Şekil 2. 50. Antijen duyarlı hidrojeller hazırlanışı (Sharifzadeh ve Hosseinkhani, 2017)

2.3.2. Hidrojellerin Kullanım Alanları

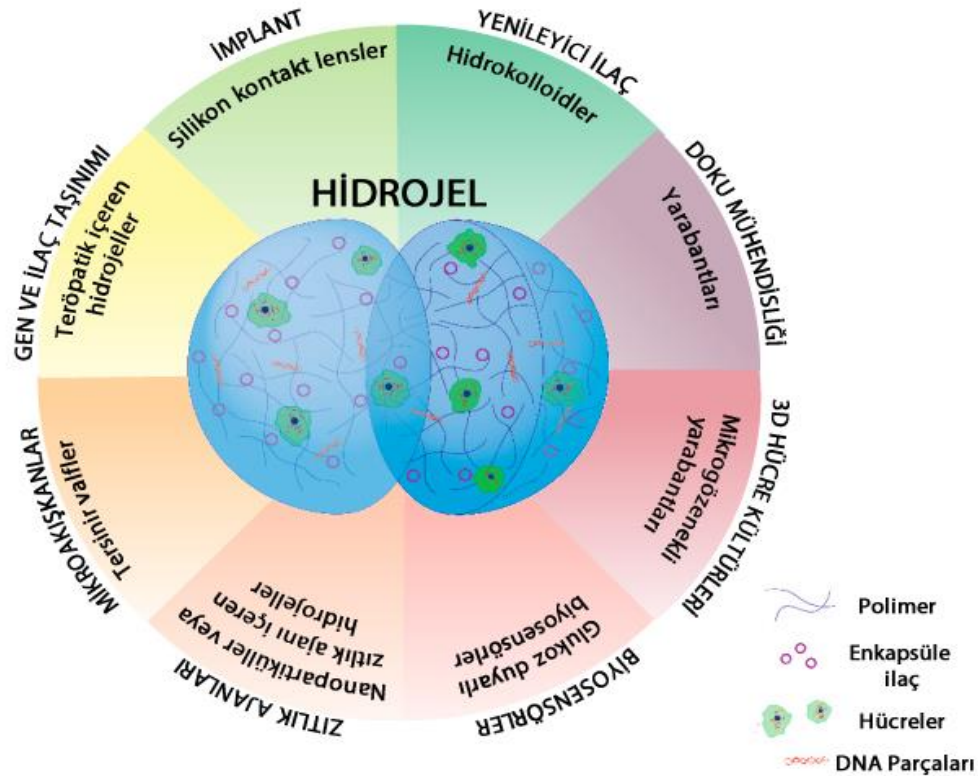
Kontak Lensler: Polihidroksietilmetakrilat (PHEMA) kontak lensler, hidrojellerin tarihsel süreçteki ilk uygulamalarından biridir. Kontak lenslerde kullanılan hidrojellerin yüksek kapasitede su tutması, dayanıklılığın yüksek olması ve ışık kırıcı özelliğe sahip olması gerekmektedir. Günümüzde, iç içe geçmiş polimer (IPN) yapısına sahip gelişmiş kontak lensler üretilmektedir, bu da uzun süreli kullanım için daha uygun hale getirmektedir (Pereira vd., 2013).

Yara Bantları ve Doku Mühendisliği: Hidrojeller, yüksek su tutma kapasiteleri ve kolay ve kontrollü ilaç salımı özellikleri nedeniyle açık yaralara temas ettiklerinde biyouyumlu davranış sergilerler. Ayrıca yapılan araştırmalar, yaranın steril bir şekilde nemli kalmasının dokunun iyileşmesini hızlandırdığını göstermektedir. Bu nedenle günümüzde, yarayı nemli tutan modern gelişmiş hidrojel yara bantları, yaranın kurumasına neden olan geleneksel yara bantlarına göre daha sık tercih edilmektedir. Hidrojeller, ilaç veya kök hücreler yardımıyla yaralı dokunun birleşmesini sağlar, bölgedeki hücrelerin büyümesini teşvik eder, mikrobiyal aktiviteyi ve enflamasyonu azaltır ve yaraların daha hızlı iyileşmesine yardımcı olmak için nemli bir ortam yaratır (Pereira vd., 2013; Wagner vd., 2020).

Kontrollü İlaç Salımında Hidrojeller: Hidrojeller, terapötik dozaj aralığında geciktirilmiş salım yapabilen ilaç sistemleri için ideal bir polimerdir. Bu polimerler, kolay modifiye edilebilir, biyouyumluluğu yüksektir ve birçok farklı ilaç yapı tasarımına uygun bir yapıya sahiptirler. Hidrojellerin por açıklığı, şişme miktarı, mekanik dayanımı, hangi ortamda şişeceği, ilaç salım ortamı ve salım hızı gibi özellikleri ayarlanabilir. Kontrollü ilaç salımı için hidrojeller, bir etkin madde ile hazırlanır ve daha sonra uygun bir yöntem ile kurutulur. Kurutulmuş hidrojeller, hedeflenen bölgede uygun şekilde tetiklendiğinde büyük yığın hareketleri ile yüksek miktarda biyolojik sıvıyı absorbe ederek şişerler. Şişme ile hidrojinin gözenek por açıklığı gibi mekanik özellikleri değişerek, ilaç salımını gerçekleştirirler. Bu sayede hidrojeller, etkin maddenin hastalıklı dokuya terapötik dozaj aralığında, yüksek biyoyararlanımda düzenli ve uzun sürede salınmasını sağlarlar (Pereira vd., 2013).

Tıbbi Görüntülemede Hidrojeller: Hidrojeller ayrıca tıbbi görüntülemede de kullanılmaktadır. Özellikle manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve ultrasonografi (USG) gibi görüntüleme yöntemlerinde kullanılmaktadırlar. MRI'da kontrast ajanları olarak hidrojeller kullanılarak görüntü kalitesi artırılmaktadır. Hidrojellerin manyetik özellikleri ile manyetik rezonans sinyali artırılabilen ve böylece görüntü kalitesi yükseltilebilmektedir. Ultrasonografi yönteminde ise hidrojellerin akustik özellikleri kullanılarak yüksek kontrastlı görüntüler elde edilebilmektedir. Ayrıca hidrojeller, dokularda tarama yapmak için de kullanılabilir. Örneğin, tümörlerin tespiti ve lokalizasyonu gibi uygulamalarda hidrojeller kullanılmaktadır (Peppas vd., 2006; Hu vd., 2020).

Diğer Uygulamalar: Hidrojeller biyosensörlerden doku mühendisliğine birçok biyomedikal alanda kullanılan bir materyaldir. Bunların dışında günlük kullanım olarak çocuk ve yetişkin bezlerinde, ziraat ve bahçecilikte, kozmetikte ve su arıtmada, bakteri kültürü hazırlanmasında, elektronikte kullanılmaktadır (Pande, 2017).



Şekil 2. 51. Hidrojel uygulamaları (Onaciu vd., 2019)

2.3.3. Hidrojel Hazırlama Yöntemleri

Hidrojeller, genellikle hidrofilik monomerlerden sentezlenen polimerik yapılar olarak tanımlanabilir. Bazı özel uygulamalarda ise hidrofobik monomerler kopolimer yapılarında kullanılarak hidrojel yapısının özellikleri düzenlenebilmektedir.

Sentetik polimerler doğal polimerlere göre yüksek mekanik dayanıma sahip olsa da, hidrojellerin yavaş degradasyona uğraması bir sorun olabilmektedir. Bu nedenle, hidrojeller uygulama amacına göre tasarlanarak özellikleri optimize edilebilmektedir.

Hidrojeller, genel olarak hidrofilik polimer zincirlerinin aralarında çapraz bağ kurarak oluşturduğu elastik yapılardır. Bu nedenle, çapraz bağlanmanın gerçekleştiği herhangi bir kimyasal reaksiyon ile sentezlenebilirler.

Çapraz bağlama işlemi, hidrojin mekanik özelliklerini, şişme kapasitesini ve çözünürlüğünü etkileyebilir. Dolayısıyla, hidrojel sentezi sırasında, çapraz bağlama işlemi, hidrojin son özelliklerini belirlemek için dikkate alınması gereken önemli bir faktördür. Hidrojellerin sentezi sırasında, polimer zincirlerinin arasında çapraz bağlar oluşturmak için farklı yöntemler kullanılabilir.

- I. Polimer zincirleri kimyasal olarak çapraz bağlanabilir. Örneğin, çapraz bağlama işlemi, hidrojel sentezi sırasında kullanılan monomerlerin arasında bulunan çift bağların açılması, polimer zincirlerinin yan zincirleri arasında bağ oluşumu gibi kimyasal reaksiyonlar yoluyla gerçekleştirilebilir.
- II. Ayrıca, hidrojellerin fiziksel olarak çapraz bağlanabilir. Bu durumda, elektrostatik kuvvetler, kristal dizilimi ve iç içe geçmiş yapılar gibi fiziksel kuvvetler ile hidrojellerin çapraz bağlama işlemi gerçekleştirilebilir.
- III. İyonlaştırıcı radyasyon, polimer zincirlerinde çapraz bağlanma noktalarının açılması ve polimer zincirlerinin kendi arasında çapraz bağlanmalarının sağlanması için bir diğer yöntem olarak kullanılabilir (Ahmed, 2015).

Hidrojel polimerizasyon yöntemleri aşağıdaki şekilde sıralanabilir;

- | | |
|-----------------------------|-------------------------------|
| - Yığın Polimerizasyonu | - Süspansiyon/Ters |
| - Solüsyon Polimerizasyonu/ | Süspansiyon Polimerizasyonu |
| Çapraz Bağlanma | - Aşılama ile Polimerizasyon |
| | - Işınlama ile Polimerizasyon |

2.3.3.1. Yığın Polimerizasyonu

Hidrojellerin sentezi için kullanılan yöntemlerden biri yığın polimerizasyonudur. Bu yöntem, sadece monomer ve polimerizasyon başlatıcı bir ajan kullanılarak basit bir şekilde gerçekleştirilir. Başlatıcı ajan monomer yapılarının polimerizasyonunu başlatarak büyük polimer zincirlerinin oluşmasını sağlar.

Yığın polimerizasyonu, farklı monomerler kullanılarak istenilen yapıda homojen polimerler üretmek için kullanılabilir. Ancak, polimerizasyon esnasında açığa çıkan ısı ve viskozite artışı hidrojin yapısını olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle, hidrojel sentezi sırasında yığın polimerizasyonu kullanılacaksa, uygun soğutma ve karıştırma yöntemleri kullanarak hidrojin istenilen özelliklerini elde etmek için optimal koşullar sağlanmalıdır (Ahmed, 2015).

2.3.3.2. Solüsyon Polimerizasyonu/ Çapraz Bağlanma

Bu yöntemde, iyonik veya doğal monomer yapıları, fonksiyonel bir çapraz bağlayıcı ajan varlığında ısı veya redoks başlatıcılar ile polimerize edilir. Solüsyon polimerizasyonu, polimerizasyon esnasında fazla ısının açığa çıkmaması açısından yığın polimerizasyonuna göre önemli bir avantaj sağlar.

Solüsyon polimerizasyonu ile hidrojellerin sentezi, yığın polimerizasyonuna kıyasla daha kontrollü bir şekilde gerçekleştirilebilir. Bu yöntem sayesinde istenilen hidrojel özelliklerine sahip polimer zincirleri elde edilebilir. Ancak, hidrojel yapısını etkileyebilecek çapraz bağlayıcı ajanın doğru seçilmesi ve kullanılması önemlidir. Ayrıca, uygun koşullarda polimerizasyonun gerçekleştirilmesi ve sonrasında hidrojin iyice temizlenmesi gerekmektedir (Ahmed, 2015).

2.3.3.3. Süspansiyon/Ters Süspansiyon Polimerizasyonu

Süspansiyon polimerizasyonu yöntemi, polimerizasyon esnasında fazla ısının açığa çıkmasını önleyerek hidrojin yapısını koruma avantajına sahiptir. Ayrıca, bu yöntemle üretilen mikroküre veya hidrojel tozu gibi ürünlerin boyutları kolay kontrol edilebilir ve yapının homojen şekilde üretilmesi mümkündür. Bu nedenle, bu yöntem ilaç salım sistemleri, biyomalzemeler, kozmetik ürünler, gıda katkı maddeleri gibi çeşitli uygulamalarda kullanılmaktadır (Ahmed, 2015).

2.3.3.4. Aşılama ile Polimerizasyon

Aşılama ile polimerizasyon, iki farklı polimer zincirinin birbirine bağlanmasıyla gerçekleştirilen bir yöntemdir. Bu yöntemde, birinci polimer zinciri (ana polimer) oluşturulduktan sonra, ikinci bir monomer (aşı monomer) aşılama ajanı ile birlikte ana polimer üzerine eklenir. Aşı monomer, ana polimer zincirindeki aşılama ajanı ile reaksiyona girerek ana polimer zinciri ile kovalent bağlar oluşturur ve aşılı polimer oluşur.

Aşılama ile polimerizasyonda, aşılama monomerlerin polimer zincirine bağlanması daha güçlü kovalent bağlar oluşturarak, polimerin mekanik dayanımını artırır. Ayrıca, polimerin özelliklerinin değiştirilmesine olanak tanır. Bu yöntem, farklı hidrojel yapılarının oluşturulması için kullanılabilir ve hidrojel özelliklerinin iyileştirilmesine katkıda bulunabilir. Aşılama ile polimerizasyonun bir diğer avantajı, polimerlerin yüzey özelliklerinin değiştirilebilmesidir, bu sayede yüzey özellikleri üzerinde kontrol sağlanarak biyouyumluluk, hidrofiliklik, hidrofobiklik gibi özelliklerin kontrolüne olanak sağlanabilir (Ahmed, 2015).

2.3.3.5. Işınlama ile Polimerizasyon

Işınlama ile polimerizasyon, polimer kimyasında kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemde, gama ışınları gibi yüksek enerjili ışınlar kullanılarak, monomer ve oligomer moleküllerinin birleşmesi sağlanır. Bu ışınlar, monomer ve oligomer moleküllerinde radikaller oluşturarak, doymamış zincirlerin birbirine kovalent olarak bağlanmasını sağlar.

Bu yöntem, diğer polimerizasyon yöntemlerinden farklıdır çünkü başlatıcı olarak kimyasal bir başlatıcı kullanmak yerine, ışınları kullanır. Bu nedenle, bu yöntem çevresel olarak daha az zararlıdır ve polimerizasyon daha çabuk gerçekleşir (Ahmed, 2015).

2.3.4. Çalışmada Kullanılacak Hidrojeller

2.3.4.1. Sodyum Aljinat ($C_6H_9NaO_7$)

Aljinat, deniz yosunları gibi kahverengi alg türlerinden elde edilen bir polisakkarittir. Aljinat, β -D-mannuronik asit (M) ve α -L-guluronik asit (G) blok kopolimerlerinin farklı oranlarda birleşmesiyle oluşur.

Aljinat, yüksek iyonik affinitesi nedeniyle iyonik çözeltiler oluşturabilen bir polimerdir. İyonik affinitesi, biyouyumlu yapısı ve jelleştirme özelliği ile doku mühendisliğinden ilaç salım sistemlerine kullanım potansiyeli yüksek bir polimerdir. Aljinat, dokuların yapısal desteklerinin oluşturulması için kullanılabilecek hücre kültürlerinin üretiminde ve rejeneratif tıpta sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca modern yara bantlarının tasarımında ve ilaç taşıyıcı sistemlerinin geliştirilmesinde kullanılan önemli bir hidrojeldir.

Aljinatın nano por yapıda olduğu ve por çapının yaklaşık 5 nm civarında olduğu bilinmektedir. Bu özelliği nedeniyle, aljinat küçük moleküllü ilaçların taşınması için ideal bir polimerdir. Yüksek şişme hızı ve hızlı difüzyon özellikleri sayesinde ilaç salım sistemleri için ideal bir yapıya sahiptir.

Aljinat, iyonik jelasyon yöntemi ile mikrokürelerin üretiminde sıklıkla kullanılır. Bu yöntemde, aljinat ve kalsiyum iyonları bir araya getirilerek jel mikrokürelerinin oluşumu sağlanır. Bu jel mikroküreler, özellikle hücresel taşıma ve ilaç salım sistemleri gibi uygulamalarda kullanılabilir.

Aljinat ve kitosan kombinasyonlu kopolimer partikülleri de bağırsak hedefli ilaç salım sistemleri için araştırılan bir konudur. Kitosan, aljinat gibi doğal bir polimerdir. Aljinat ve kitosanın karşıt iyonik yüklere sahip olması bu iki polimerin fiziksel olarak birbirleriyle etkileşime girmesine neden olur. Aljinat ve kitosanın birleştirilmesi, ilaç salım hızını kontrol etmek için kullanılabilecek kopolimerik partiküllerin üretimine olanak sağlar. Bu nedenle, aljinat ve kitosan kombinasyonlu kopolimer partiküller, bağırsak hedefli ilaç salım sistemleri için potansiyel bir uygulama alanı olarak değerlendirilmektedir (Draget vd., 1997).

2.3.4.2. Kitosan ($C_{56}H_{103}N_9O_{39}$)

Kitosan kabuklu deniz canlılarının kabuklarından elde edilen kitinden sentezlenen polisakkarittir ve genel yapısı glikoz amin ve N-asetilglukozamin ünitelerinin kopolimeri şeklindedir. Kitosan, kitinin belirli düzeylerde deasetilasyonu sonucu üretilir ve yüksek film oluşturma kapasitesine sahip, mukoz-yapışkan (mucoadhesive), toksik olmayan ve biyouyumlu katyonik bir hidrojelidir.

Kitosanın biyouyumlu olması, tıbbi ve farmasötik uygulamalarda kullanılmasını mümkün kılar. Mukoz-yapışkan özelliği, kitosanın mukozal yüzeylere yapışmasını ve uzun süreli etki sağlamasını sağlar. Bu özellikleri nedeniyle kitosan ilaç salım sistemleri ve doku mühendisliği gibi birçok alanda kullanılmaktadır.

Kitosanın katyonik yapısı, negatif yüklü hücreler ve yüzeyler ile etkileşime girerek biyolojik aktiviteyi artırabilir. Bu nedenle, kitosanın antimikrobiyal, antioksidan ve immünomodülatör özellikleri vardır. Ayrıca, kitosanın molekül ağırlığı, deasetilasyon düzeyi ve pH değeri gibi faktörler, fiziksel özelliklerini ve biyolojik aktivitesini etkileyebilir.

Kitosanın aljinat mikrokürelerine kaplama materyali olarak kullanılması, enkapsülasyon verimini artırabilir ve geciktirilmiş salım etkisi sağlayabilir. Kitosan, aljinat gibi diğer polimerlerle birlikte kullanılması hidrofilik maddelerin enkapsülasyonu için sıklıkla tercih edilir.

Kitosan mikrokürelerin sentezlenmesinde farklı yöntemler kullanılabilir. İyonik jelasyon yöntemi, aljinat ve kitosan arasındaki elektrostatik etkileşimden yararlanılarak gerçekleştirilir. Emülsifikasyon yönteminde, hidrofobik bileşenlerin sulu fazda dağılımını sağlamak için bir yağ fazı ile emülsifiye edilmesi yoluyla mikroküreler oluşturur. Koaservasyon yönteminde, hidrofobik bileşen ve hidrofilik polimerin çözeltisinin bir araya getirilmesiyle mikroküreler oluşturulur. Sprey kurutma yöntemi ise, polimer çözeltisinin sprey şeklinde püskürtülmesi ve kurutulması yoluyla mikroküreler elde edilir (Mitra ve Dey, 2011; Kurozawa ve Hubinger, 2017).

2.4. İlaç Salım Kinetik Modelleri

Kontrollü ilaç salım sistemleri, farklı materyallerin kombinasyonu ile oluşturulan ve ilacın belirli bir hızda ve sürede salımını sağlayan sistemlerdir. Bu sistemlerde ilacın salım hızı genellikle sıfıncı veya birinci derece salım kinetiğı ile gerçekleşir. Kontrollü ilaç salım sistemleri için birçok matematiksel kinetik model geliştirilmiştir. Bu modeller, ilaç salımının hızının zamanla nasıl değıştığını açıklar ve ilacın farmakokinetiğı hakkında önemli bilgiler sağlar. Bu bilgiler, ilacın etkili ve güvenli bir şekilde kullanılması için önemlidir.

Hidrojel sistemlerinde taşıyıcı polimerin şişmesi ve yapısal değışiklikleri, ilacın salımını belirleyen önemli faktörlerden biridir. Yavaş salımda difüzyon oranı önemli olduğı için polimerin yapısındaki gözenek boyutu ve polimer matrisindeki ilaç yoğunluğu önemli bir rol oynar. Hızlı salımda ise genellikle polimerin çözünme hızı önemlidir.

İlaç kinetiğı genel olarak Fick'in difüzyon yasası ve Noyes-Whitney ilaç çözünme yasası ile açıklanır (Gouda vd., 2017).

1. Çekirdek Oluşum Teorisi: Bu teoriye göre, çözünmeyen etkin madde çekirdekleri oluşturarak çözünmeye başlar. Bu çekirdekler daha sonra büyüyerek etkin maddenin çözünmesine neden olur.
2. Yüzey Oluşum Teorisi: Bu teoriye göre, etkin madde çözünerek yüzeydeki alanını artırır. Yüzey alanı arttıkça çözünme hızı da artar.
3. Difüzyon Kontrollü Teori: Bu teoriye göre, etkin madde çözünerek çözelti içinde difüzyon ile hareket eder. Bu hareket difüzyon katsayısı ile belirlenir.
4. Çözelti-Sınır Tabakası Teorisi: Bu teoriye göre, etkin madde çözöldükten sonra çözelti-sınır tabakası oluşur. Bu tabaka etkin maddeyi çözeltiden ayırır ve difüzyon oranını belirler (Dash vd., 2010).

2.4.1. Sıfırıncı Derece Kinetik Model

Sıfırıncı derece kinetik modelin karakteristik özelliği, ilaç salımının zamana bağlı değil, sadece ilaç konsantrasyonuna bağlı olmasıdır. Bu nedenle, ilacın salım hızı sabit kalır ve zamanla değişmez. Bu modelde, ilaç molekülleri taşıyıcı matriksin yüzeyinde erir ve daha sonra sabit bir hızda çözülerek salınır. Bu nedenle, sıfırıncı derece kinetik modelde ilaç salımı, ilacın çözünürlüğü ve taşıyıcı matriksin hacmi ile doğrudan ilişkilidir (Patel vd., 2021). Denklem 2.1 ile ifade edilebilmektedir.

$$C_t = C_0 + K_0t \quad (2.1)$$

C_t : Zaman içerisinde salınan etkin madde konsantrasyonu

C_0 : İlk durumda yani $t=0$ anında ortamdaki etkin madde konsantrasyonu

K_0 : Sıfırıncı derece kinetik model sabiti

t : İlaç salım süresi

2.4.2. Birinci Derece Kinetik Model

Birinci derece ilaç salım kinetiği, ilacın birinci derece reaksiyon hızına benzer bir hızda salındığı bir modeldir. Bu kinetik modelde, ilaç moleküllerinin çözünürlüğü, ilaç formülasyonu, uygulama alanı ve diğer faktörler ilacın salım hızını etkiler.

Bu modelde, ilaç salım oranı zamanla azalır, ancak kümülatif ilaç salımı sürekli artar. Suda çözünebilir ilaçlar ve yüksek poroziteye sahip etkin madde taşıyıcıların olduğu sistemler genellikle bu modele uyar. Birinci derece kinetik modelinde, ilaç salım hızı, ilacın mevcut konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Bu nedenle, ilacın vücuttaki yoğunluğu zamanla azalırken, ilaç salım hızı da azalır.

Bu modelin matematiksel ifadesi şu şekildedir:

$$dC/dt = -kC \quad (2.2)$$

Burada, dC/dt , zamanla değişen ilaç konsantrasyonunun türevi,

$$\log C_t = \log C_0 - K_1t / 2,303 \quad (2.3)$$

C_t : Zaman içerisinde salınan etkin madde konsantrasyonu

C_0 : İlk durumda yani $t=0$ anında ortamdaki etkin madde konsantrasyonu

K_1 : Birinci derece kinetik model sabiti

t : İlaç salım süresi

2.4.3. Higuchi Kinetik Model

Higuchi, ilaç salım kinetiği alanında önemli çalışmalar yapmış bir bilim insanıdır. Matriks tipi ilaçların salım kinetiğini belirlemek için 1961 yılında yaptığı bir çalışmada, ilaç salım hızı ile zaman arasındaki ilişkiyi ifade eden Higuchi denklemi olarak bilinen bir matematiksel modeli geliştirmiştir. Higuchi kinetik modelini aşağıdaki hipotezlere dayandırmıştır.

- Matriksteki ilaç konsantrasyonu ilaç çözünürlüğüne göre çok yüksektir. Matriksten mükemmel sızma kabul edilebilir.
- İlaç difüzyonu sadece tek boyutlu gerçekleşir (kenar etkisi yoksayılabılır). İlaç partikülleri ilaç taşıyıcı sistemin kalınlığından oldukça düşüktür.
- Matriks şişmesi ve difüzyonu yoksayılabılır. İlaç difüzyon oranı sabit kabul edilebilir.

Higuchi denklemi, ilaçların matriks içerisinde difüzyonla salınması durumunda geçerlidir. Higuchi kinetik modelinde solüsyonda salınan ilaç miktarı zamanın kareköküne orantılıdır. Bu da ilaç salım hızının zamanla azaldığını ifade eder.

$$Q = K_h t^{1/2} \quad (2.4)$$

Q: Zaman içerisinde salınan etkin madde konsantrasyonu

K_h : Higuchi çözünme sabiti

t: İlaç salım süresi

2.4.4. Hixson-Crowell Kinetik Model

Hixson-Crowell, 1931 yılında yaptığı çalışmada ilaç partikül boyutunun salım hızı üzerindeki etkisini incelemiş ve ilaç partikül boyutunun salımın küpköküne orantılı olduğunu bulmuştur olduğunu bulmuştur. Yani, ilaç partiküllerinin boyutu azaldıkça salım hızı da azalmaktadır. Bu kinetik model, genellikle tablet ve partikül formülasyonlarındaki boyut değişikliklerini tanımlamak için kullanılır (Dash vd., 2010).

Hixson-Crowel kinetik modeli aşağıdaki eşitlik ile tanımlanır.

$$W_t^{1/3} = W_0^{1/3} - K_{hct} \quad (2.5)$$

W_t : Zaman içerisinde salınan etkin madde konsantrasyonu

W_0 : İlk durumdaki ilaç konsantrasyonu

K_{hct} : Hixson-Crowell kinetik model sabiti

t : ilaç salım süresi

2.4.5. Korsmeyer-Peppas Denkliği

Korsmeyer, 1983 yılında yaptığı çalışmada, ilaç salımı ile polimerik sistemler arasında bir eşitlik tarif etmiştir. Bu denklem, hidrojeller başta olmak üzere tablet ve silindirik şekilde sentezlenen matris yapılarının modellenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır (Patel vd., 2021). Korsmeyer-Peppas denklemi, ilaç salımının difüzyon-kontrollü olduğu durumlarda kullanılır ve aşağıdaki şekilde ifade edilir:

$$M_t/M_\infty = K_{kp} t^n \quad (2.6)$$

Denklem düzenlenirse;

$$\log (M_t/M_\infty) = \log k_{kp} + n \log t \quad (2.7)$$

M_t : Zaman içerisinde salınan etkin madde konsantrasyonu

M_∞ : Salım sonunda salınan toplam etkin madde konsantrasyonu

K_{kp} : Korsmeyer çözünme sabiti

Korsmeyer-Peppas denkliğinde difüzyon üsteli (n) salımın türünü karakterize etmek için kullanılır. Sistemde bulunan n ile difüzyonun türü arasındaki ilişkiyi aşağıdaki tablo ile özetleyebiliriz (Patel vd., 2021).

Tablo 2. 8. Difüzyon üsteli (n) - difüzyon mekanizması ilişkisi (Dash vd., 2010)

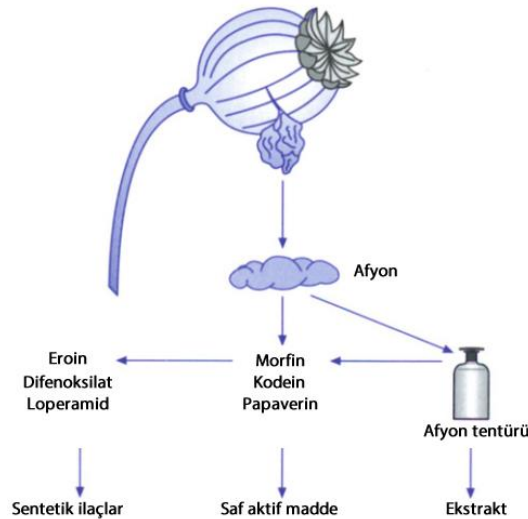
Difüzyon Üsteli	Difüzyon Mekanizması	Zamana Göre Oran Fonksiyonu
0,5	Fick difüzyonu	$t^{0,5}$
$0,45 < n < 0,89$	Fick olmayan taşınım	t^{n-1}
$n=0,89$	Durum II taşınımı	Sıfırıncı derece salım
$n>0,89$	Süper durum II taşınımı	t^{n-1}

2.5. Farmakognozi, Fitoterapi ve Çalışmamızda Kullanılan Tıbbi Bitkiler

2.5.1. Farmakognozi ve Fitoterapi

Farmakognozi yunanca *pharmakon* (ilaç) ve *gnosis* (bilgi) kelimelerinden türemiş doğal yapılardan elde edilen etkin maddeleri ve ilaçları inceleyen bilimidir. Farmakognozi bitki ekstraktları, hayvan ürünleri ve deniz canlıları kimyasalları gibi doğada üretilen biyoaktif maddelerin terapötik etkilerini ve ilaç olarak kullanımını inceler. Fitoterapi ise bitkilerin kullanımı ile hastalıkların tedavisine veya semptomların bastırılmasına yönelik bir terapi yöntemidir. Fitoterapi, bitkilerin içerdikleri aktif bileşenler ile vücudun işlevlerini düzenleyerek hastalıkların tedavisinde yardımcı olur. Farmakognozi doğal aktif bileşenleri incelerken, fitoterapi hastalığın tedavisini bu doğal aktif bileşenlerle tedavisini ele alır.

Bitkilerin yaprak, kök, gövde, tohum, meyve gibi yapılarından aktif maddeler üretilir. Bitki ekstraktlarından elde edilen maddeler, Alkolidler, glikozitler, flavonoidler, saponinler, tanenler, uçucu yağlar ve sabit yağlar, bitterler (alkoloidler barındıran içecekler), gamlar, zamklar ve diğer bileşenler (kumarinler, enzimler ve yağ asitleri gibi) (Heinrich vd., 2017). Tarihsel süreç boyunca önce bitki ekstraktları ilaç olarak kullanılmış daha sonra bu bitki ekstraktlarından aktif bileşenler izole edilip kullanılmış. Farmakoloji ve kimyanın gelişmesiyle de doğal aktif bileşenlerin yerini tutan sentetik etkin maddeler üretilmeye başlanmıştır (Şekil 2.52) (Capasso vd., 2003).

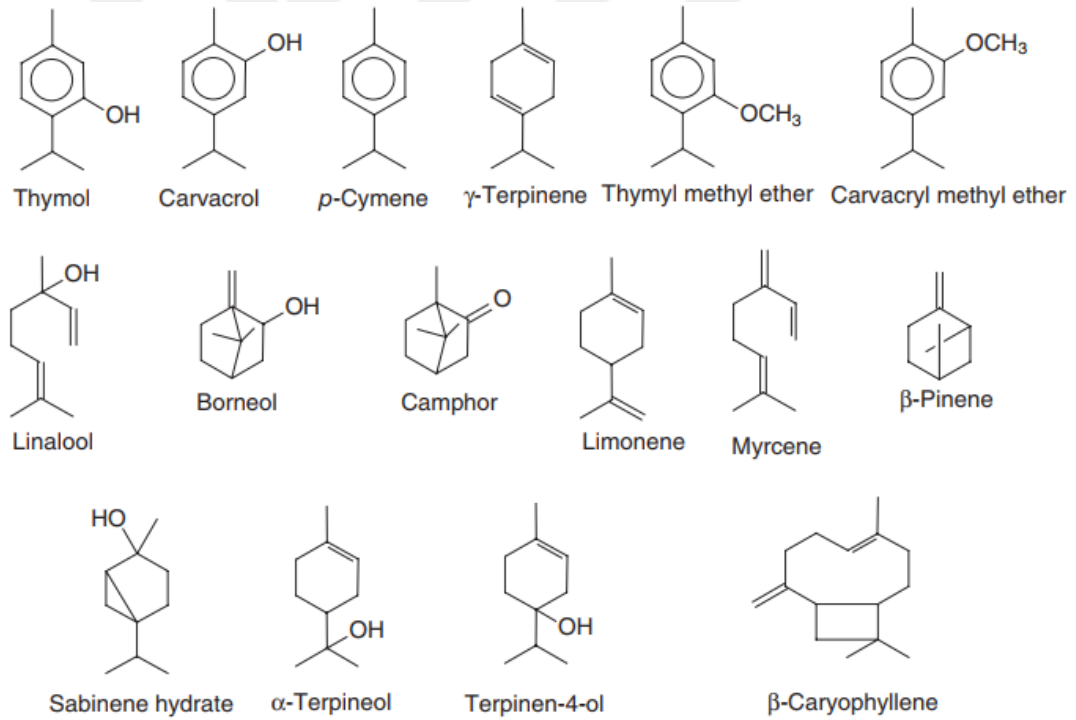


Şekil 2. 52. Afyondan ilaç üretimine dair 3 yaklaşım (Capasso vd., 2003)

2.5.2. Kekik (*Thymus vulgaris*)

Kekik, Lamiaceae familyasından gelen bir tıbbi bitkidir. Aktif bileşenleri genellikle uçucu yağlarında bulunur. Bu yağın ana aktif bileşeni thymol maddesidir. Daha az oranlarda ise aktif bileşen olarak carvacrol, 1,8-cineole, borneol, thymol methyl ether ve α -pinene bulundurulur. Bununla birlikte yapısındaki flavonoidler (apigenin, luteolin, thymonin, gibi) ve polifenolik asitler (luteic, rosmarinic ve caffeic) (Şekil 2.53) şeklindedir.

Thymol, anti-enflamatuar ve anti-mikrobiyal özelliklere sahiptir ve sinüzit, bronşit, boğmaca gibi hastalıklarda antitüssif, antispazmodik ve balgam söktürücü etkileri vardır. Kekik yağı ayrıca bağırsaklar için anti-septik ve gaz giderici özelliklere sahiptir. Flavonoidler ve polifenolik asitler anti-enflamatuar ve anti-mikrobiyal özelliklerine katkıda bulunur.

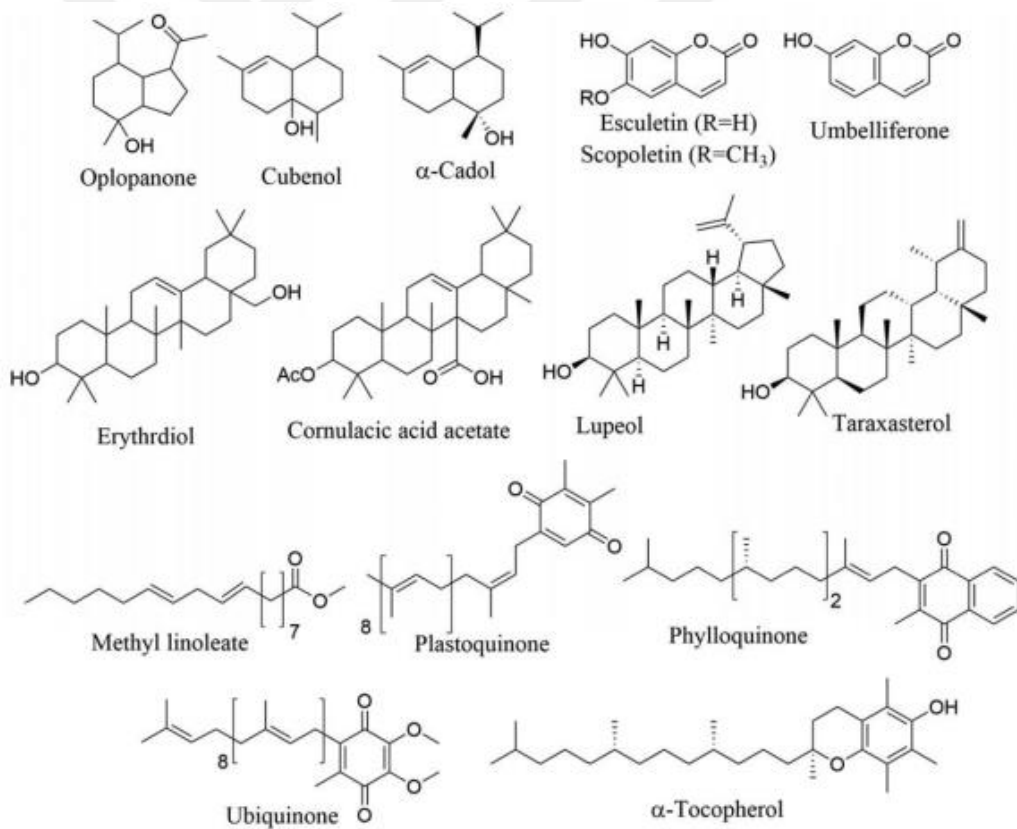


Şekil 2. 53. Kekik uçucu yağındaki önemli terapötik bileşenler (Peter, 2006)

2.5.3. Kalendula (Aynısefa Bitkisi) (*Calendula officinalis*)

Kalendula, Kalendula veya aynısefa bitkisi, papatyagiller familyasından bir bitki türüdür. Parlak turuncu çiçekleriyle tanınır ve Avrupa'da yüzyıllardır hem süs bitkisi hem de hastalıkların tedavisinde kullanılır.

Çiçek kısmında bulunan oleanolik asit yapıları saponinler ve triterpen pentasiklik alkoller sayesinde, kalendula iltihaplı yaralar, mantarlar, bakteriler, egzama ve radyoterapi sonrası oluşan yaraların tedavisinde oldukça etkilidir. Aynı zamanda kalendula bitkisi antispazmodik, kan akışını hızlandırıcı ve antiviral etkilere sahiptir ve bağışıklık sistemini güçlendirebilir. Kalendula bitkisinin ekstraktları ve yağları oral veya transdermal yolla uygulanabilir. Faradiol esterleri ile yapısında barındırdığı triterpen pentasiklik alkollerin tedavi edici etkisi enflamatuvarlı yaraların tedavisinde oldukça önemlidir.(Heinrich vd., 2017).



Şekil 2. 54. Kalendula yağındaki önemli terapötik bileşenler (Belal vd., 2022)

2.6. Çalışmanın Amacı ve Kapsamı

Bu çalışma tıbbi bitkisel yağların doğal polimer bazlı hidrojellerle birleştirilmesi yoluyla kontrollü salım yapabilen ilaçların geliştirilmesi için bir adım olarak görülebilir. Enkapsülasyon işlemi, aljinat/kitosan hidrojel matriksleri içerisine kekik ve kalendula yağının enkapsülasyonu ile gerçekleştirilmiştir.

Sentezlenen mikroküreler ile in vitro ortamda salım çalışması gerçekleştirilmiş mikroküreler pH 1.2'lik yapay mide sıvısı ve pH 6.8'lik yapay bağırsak sıvısına sindirim yolu takip edilerek sırasıyla maruz bırakılmış ve salım davranışları gözlemlenmiştir.

Ayrıca sentezlenen mikroküreler şişme deneyi, taramalı elektron mikroskopu (SEM) ve fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR) ile karakterize edilmiştir. Bu çalışmanın amacı tamamen doğal geliştirilmiş kontrollü salım yapan ilaç ön maddelerinin performanslarını incelemektir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu çalışmada kekik uçucu yağı ve kalendula yağı, tekli veya kompozit matriks aljinat/kitosan hidrojellerine enkapsüle edilmiştir. Bu kapsamda ticari olarak satılan tıbbi bitki yağları farklı oran ve kompozisyonlarda, aljinat ve kitosan kaplı aljinat mikroküreleri olarak iyonik jelasyon yöntemiyle enkapsüle edilmiştir. Bağımsız değişkenlerimiz aşağıdaki gibidir;

- Bitki yağı türü (kekik uçucu yağı, kalendula yağı, kekik-kalendula eş hacim yağ karışımı)
- Bitki yağı oranı (%2, %5)
- Mikroküre yapıları (aljinat mikroküre veya kitosan kaplı aljinat mikroküre)

Çeşitli varyasyonlarda sentezlenen mikrokürelerin, enkapsülasyon verimleri ve ilaç yükleme kapasiteleri belirlenmiş, daha sonra 37 °C’de çalkalamalı su banyosunda in vitro sindirim sistemi taklit edilerek enzimsiz yapay mide sıvısı ve enzimsiz yapay bağırsak sıvısı kullanılarak salım çalışması yapılmıştır. Bu çalışma, sentezlenen mikrokürelerin in vitro sindirim sistemindeki kinetiklerinin belirlenmesine yöneliktir. Öncesinde mikroküreler, şişme deneyi, taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR) kullanılarak karakterize edilmiştir.

Aşağıda deneyde kullanılan bazı temel kısaltmalar Tablo 3.1’de verilmiştir.

Tablo 3. 1. Deneysel Kısaltmalar

Kısaltmalar	Açıklamalar
A	Aljinat
C	Kitosan
KE	Kekik yağı
KA	Kalendula yağı
KA	Kekik-Kalendula yağı karışımı
KL	Kaplamalı
KS	Kaplamasız
SGF	Yapay mide sıvısı
SIF	Yapay bağırsak sıvısı

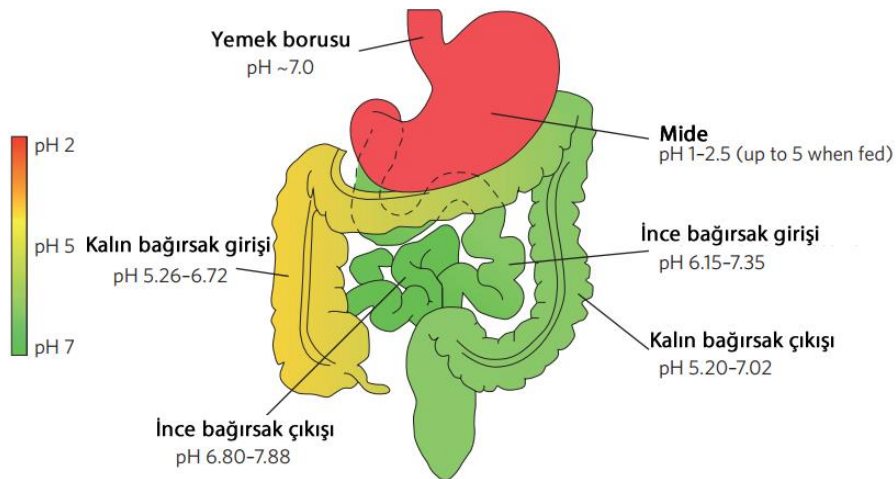
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Deneylerde enkapsülasyon edilecek tıbbi bitki yağlarından, kekik yağı (distilasyon ile elde edilmiş) Balen firmasından, kalendula yağı ise (ayçiçek yağı kullanılarak infüzyon-maserasyon ile elde edilmiş) Arifoğlu firmasından temin edilmiştir. Hidrojel üretiminde 11114-20-8 CAS numaralı kitosan ile 9005-38-3 CAS numaralı sodyum aljinat kullanılmıştır. Hidrojel sentezlenmesinde çapraz bağlayıcı olarak kalsiyum klorür dihidrat ($\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) kullanılmıştır. Yapay mide sıvısının (SGF) hazırlanmasında hidroklorik asit (HCl) ve sodyum klorür (NaCl), yapay bağırsak sıvısının (SIF) hazırlanmasında potasyum dihidrojen fosfat (KH_2PO_4) ve sodyum hidroksit (NaOH) kullanılmıştır. Yapay sindirim sıvıları hazırlanırken enzim kullanılmamıştır.

3.2. Şişme ve Salım Deneylerinde Kullanılan Çözeltiler

Yapay mide sıvısının (SGF) hazırlanması (pH 1,2): 2 g/L g of NaCl olacak şekilde NaCl saf suya ilave edilmiş ardından çözelti pH metre ile kontrol edilerek pH 1.2'ye 0,1 N HCl ve 0,1 N NaOH kullanılarak ayarlanmıştır (Sookkasem vd., 2015).

Yapay bağırsak sıvısının (SIF) hazırlanması (pH 6,8): 6,8 gr KH_2PO_4 ve 190 ml 0.2 M NaOH 700 ml saf suya ilave edilip 1 Litreye tamamlanmıştır. Ardından çözelti pH metre ile kontrol edilerek pH 6.8'e 0,1 N HCl ve 0,1 N NaOH kullanılarak ayarlanacaktır (Khutoryanskiy, 2015; Sookkasem vd., 2015).

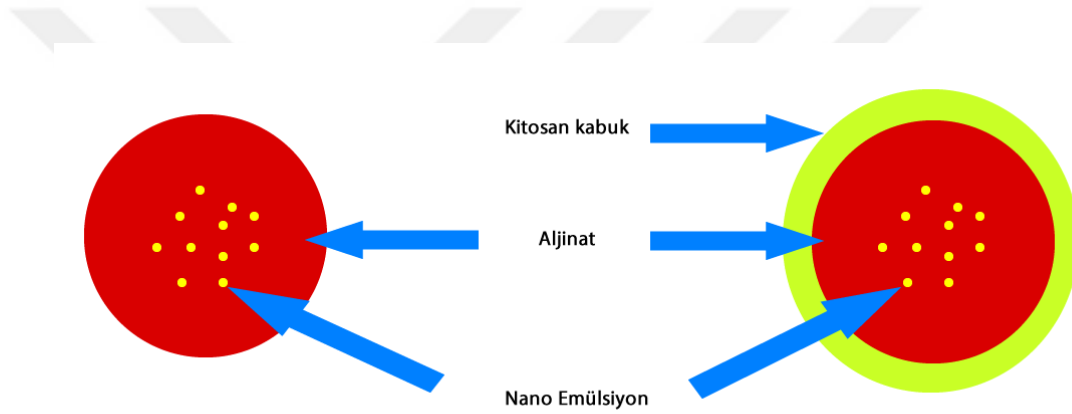


Şekil 3. 1. Mide-Bağırsak sisteminin ortam pH'ları (Khutoryanskiy, 2015)

3.3. Hidrojel Sentez Yöntemi

Çalışmamızda, doğal polisakkarit bazlı sodyum-aljinat ve kitosandan oluşan kompozit hidrojel mikroküreler sentezlenmiştir. Bu mikroküreler, iyonik jelasyon yöntemiyle, çapraz bağlayıcı olarak CaCl_2 çözeltisi kullanılarak sentezlenmiştir. Toplamda 14 farklı mikroküre varyasyonu üretilmiştir (Tablo 3.2).

Aljinat mikrokürelerin kaplaması, aljinat mikrokürelerinin kısmen CaCl_2 içinde olgunlaştırılmasından sonra %2'lik kitosan çözeltisine daldırılarak polielektrolit kompleks yoluyla gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.1). Aljinat polimeri anyonikken, kitosan polimeri katyoniktir. Bu nedenle, kitosan polimeri, elektrostatik olarak aljinat matriks mikrokürelerini kaplamıştır.



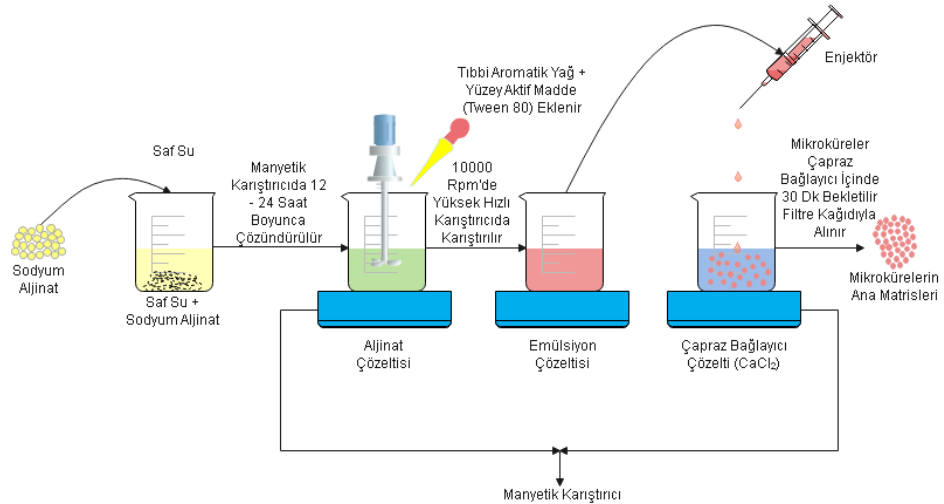
Şekil 3. 2. Sentezlenen mikroküre yapısı

Tablo 3. 2. Çalışmada sentezlenen mikroküre varyasyonları

Mikroküre	Sodyum Aljinat (w/v)	Kitosan (w/v)	Tıbbi Aromatik Yağ	Kodlama
1	%2 Aljinat	-	-	A-KS
2	%2 Aljinat	%2 Kitosan	-	A-KL
3	%2 Aljinat	-	%2 Kekik yağı	KE-KS-2
4	%2 Aljinat	%2 Kitosan	%2 Kekik yağı	KE-KL-2
5	%2 Aljinat	-	%5 Kekik yağı	KE-KS-5
6	%2 Aljinat	%2 Kitosan	%5 Kekik yağı	KE-KL-5
7	%2 Aljinat	-	%2 Kalendula yağı	KA-KS-2
8	%2 Aljinat	%2 Kitosan	%2 Kalendula yağı	KA-KL-2
9	%2 Aljinat	-	%5 Kalendula yağı	KA-KS-5
10	%2 Aljinat	%2 Kitosan	%5 Kalendula yağı	KA-KL-5
11	%2 Aljinat	-	%2 Kekik-Kalendula yağı	KK-KS-2
12	%2 Aljinat	%2 Kitosan	%2 Kekik-Kalendula yağı	KK-KL-2
13	%2 Aljinat	-	%5 Kekik-Kalendula yağı	KK-KS-5
14	%2 Aljinat	%2 Kitosan	%5 Kekik-Kalendula yağı	KK-KL-5

3.3.1. Aljinat Mikrokürelerin Sentezlenmesi

Sodyum aljinat çözeltisi, %2 (w/v) oranında toz sodyum aljinatın distile su içerisinde oda sıcaklığında 200 rpm'de gece boyunca çözündürülmesiyle hazırlanmıştır. Daha sonra çözeltiye, çözelti hacminin %2'si (v/v) veya %5'i (v/v) oranında kekik yağı, kalendula yağı veya aynı hacim oranında karıştırılmış kekik-kalendula yağı ilave edilmiş, yağ hacminin yarısı oranında Tween 80 ilave edilmiştir. Oluşan karışım, yüksek hızlı karıştırıcıda 10000 rpm'de 5 dakika karıştırılarak emülsiyon yapısı oluşturulmuştur. Hazırlanan emülsiyon, damlatma sistemi yardımıyla 21 gauge (0,51 mm) çapındaki şırınga ucundan 60-70 damla/dk hızla, 150 rpm'de karıştırılan %2'lik (w/v) kalsiyum klorür (CaCl_2) çözeltisine 15 cm yükseklikten damlatılarak mikroküreler sentezlenmiştir. Mikroküreler, 30 dakika boyunca çözeltide bekletilerek olgunlaştırılmış ve adi filtre kağıdı kullanılarak süzölmüştür (Şekil 3.3). Mikrokürelerin yüzeyi 2 kere saf su ile yıkanmış ve 40°C'deki etüvde 12 saat bekletilerek kurutulmuştur. Kurutulduktan sonra mikroküreler, önce kilitli poşetlere daha sonra numune kaplarına alınmış ve ışık görmeyecek şekilde buzdolabında +4°C'de muhafaza edilmiştir (Stojanovic vd., 2012; Benavides vd., 2016).

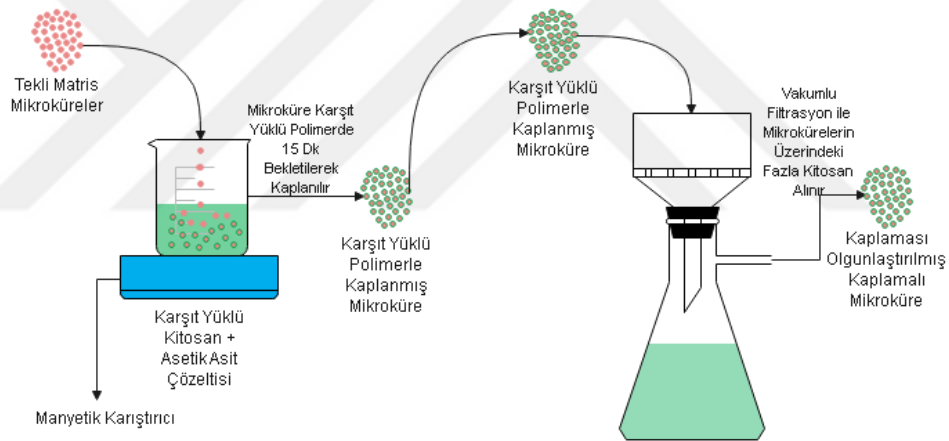


Şekil 3. 3. Aljinat mikrokürelerin iyonik jelasyonla sentezlenme şeması

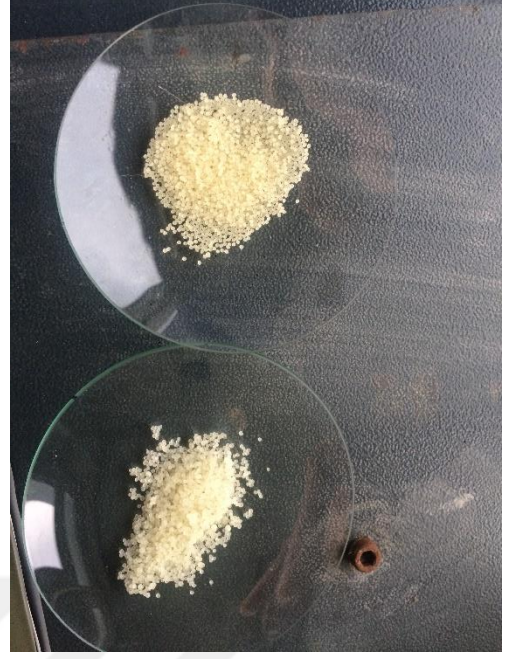
3.3.2. Aljinat / Kitosan Mikrokürelerin Sentezi

Aljinat çözeltisi, başlık 3.3.1.'de verilen yöntemle aynı şekilde hazırlanmış ve %2'lik CaCl_2 çözeltisine damlatılmıştır. Mikroküreler, 15 dakika boyunca CaCl_2 çözeltisinde bekletildikten sonra filtre kağıdı ile süzölmüş ve saf su ile yüzeyi yıkanmıştır. Ardından, ıslak mikroküreler, %2 (w/v) kitosan çözeltisi içinde %2 (v/v) asetik asit ile hazırlanmış kitosan çözeltisine daldırılarak, yüzeylerinin kitosan ile kaplanması sağlanmıştır (Şekil 3.3). Kaplama işlemi sonrasında, mikroküreler saf su ile yıkanarak temizlenmiş ve 40 °C'de kurutulmuştur (Şekil 3.5). Elde edilen mikroküreler, kilitli poşetler ve numune kaplarına alınarak +4 °C'de ışık almayacak şekilde saklanmıştır (Şekil 3.6) (Belščak-Cvitanović vd., 2015).

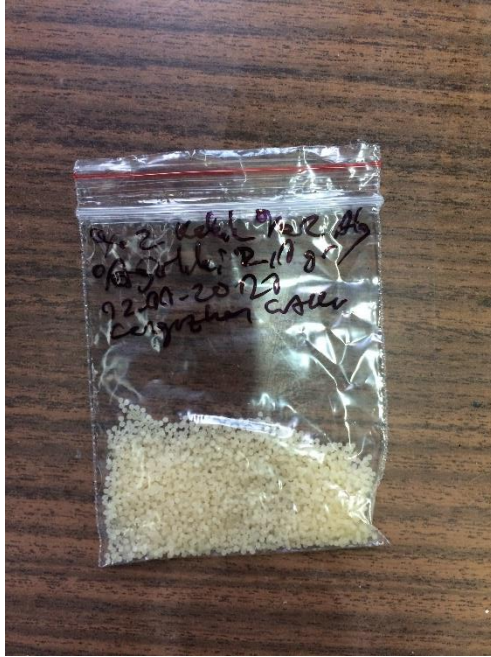
Hazırlanan mikrokürelerin varyasyonları Tablo 3.1'de, salım çalışmalarına göre mikrokürelerin varyasyonları Tablo 3.2'te verilmiştir.



Şekil 3. 4. Aljinat mikrokürelerin kitosan ile kaplanması



Şekil 3. 5. Islak mikroküreler ve kuru mikroküreler yakın çekim



Şekil 3. 6. Mikrokürelerin muhafazası

Tablo 3. 3. Çalışmada karakterize edilen mikroküre varyasyonları

Mikroküre	Aljinat (w/v)	Kitosan	Tıbbi Aromatik Yağ	Durumu	Kodlama
1	%2 Aljinat	-	-	İlk hal	A-KS
2	%2 Aljinat	%2 Kitosan	-	İlk hal	A-KL
3	%2 Aljinat	-	%2 Kekik yağı	İlk hal	KE-KS-2
4	%2 Aljinat	%2 Kitosan	%2 Kekik yağı	İlk hal	KE-KL-2
5	%2 Aljinat	-	%5 Kekik yağı	İlk hal	KE-KS-5
6	%2 Aljinat	%2 Kitosan	%5 Kekik yağı	İlk hal	KE-KL-5
7	%2 Aljinat	-	%2 Kalendula yağı	İlk hal	KA-KS-2
8	%2 Aljinat	%2 Kitosan	%2 Kalendula yağı	İlk hal	KA-KL-2
9	%2 Aljinat	-	%5 Kalendula yağı	İlk hal	KA-KS-5
10	%2 Aljinat	%2 Kitosan	%5 Kalendula yağı	İlk hal	KA-KL-5
11	%2 Aljinat	-	%2 Kekik-Kalendula yağı	İlk hal	KK-KS-2
12	%2 Aljinat	%2 Kitosan	%2 Kekik-Kalendula yağı	İlk hal	KK-KL-2
13	%2 Aljinat	-	%5 Kekik-Kalendula yağı	İlk hal	KK-KS-5
14	%2 Aljinat	%2 Kitosan	%5 Kekik-Kalendula yağı	İlk hal	KK-KL-5
15	%2 Aljinat	-	-	SGF ile muamelesinden sonra	A-KS-SGF
16	%2 Aljinat	%2 Kitosan	-	SGF ile muamelesinden sonra	A-KL-SGF
17	%2 Aljinat	-	%2 Kekik yağı	SGF ile muamelesinden sonra	KE-KS-2SGF
18	%2 Aljinat	%2 Kitosan	%2 Kekik yağı	SGF ile muamelesinden sonra	KE-KL-2SGF
19	%2 Aljinat	-	%5 Kekik yağı	SGF ile muamelesinden sonra	KE-KS-5SGF
20	%2 Aljinat	%2 Kitosan	%5 Kekik yağı	SGF ile muamelesinden sonra	KE-KL-5SGF
21	%2 Aljinat	-	%2 Kalendula yağı	SGF ile muamelesinden sonra	KA-KS-2SGF
22	%2 Aljinat	%2 Kitosan	%2 Kalendula yağı	SGF ile muamelesinden sonra	KA-KL-2SGF
23	%2 Aljinat	-	%5 Kalendula yağı	SGF ile muamelesinden sonra	KA-KS-5SGF
24	%2 Aljinat	%2 Kitosan	%5 Kalendula yağı	SGF ile muamelesinden sonra	KA-KL-5SGF
25	%2 Aljinat	-	%2 Kekik-Kalendula yağı	SGF ile muamelesinden sonra	KK-KS-2SGF
26	%2 Aljinat	%2 Kitosan	%2 Kekik-Kalendula yağı	SGF ile muamelesinden sonra	KK-KL-2SGF
27	%2 Aljinat	-	%5 Kekik-Kalendula yağı	SGF ile muamelesinden sonra	KK-KS-5SGF
28	%2 Aljinat	%2 Kitosan	%5 Kekik-Kalendula yağı	SGF ile muamelesinden sonra	KK-KL-5SGF
29	%2 Aljinat	-	-	SIF ile muamelesinden sonra	A-KS-SIF
30	%2 Aljinat	%2 Kitosan	-	SIF ile muamelesinden sonra	A-KL-SIF
31	%2 Aljinat	-	%2 Kekik yağı	SIF ile muamelesinden sonra	KE-KS-2SIF
32	%2 Aljinat	%2 Kitosan	%2 Kekik yağı	SIF ile muamelesinden sonra	KE-KL-2SIF
33	%2 Aljinat	-	%5 Kekik yağı	SIF ile muamelesinden sonra	KE-KS-5SIF
34	%2 Aljinat	%2 Kitosan	%5 Kekik yağı	SIF ile muamelesinden sonra	KE-KL-5SIF
35	%2 Aljinat	-	%2 Kalendula yağı	SIF ile muamelesinden sonra	KA-KS-2SIF
36	%2 Aljinat	%2 Kitosan	%2 Kalendula yağı	SIF ile muamelesinden sonra	KA-KL-2SIF
37	%2 Aljinat	-	%5 Kalendula yağı	SIF ile muamelesinden sonra	KA-KS-5SIF
38	%2 Aljinat	%2 Kitosan	%5 Kalendula yağı	SIF ile muamelesinden sonra	KA-KL-5SIF
39	%2 Aljinat	-	%2 Kekik-Kalendula yağı	SIF ile muamelesinden sonra	KK-KS-2SIF
40	%2 Aljinat	%2 Kitosan	%2 Kekik-Kalendula yağı	SIF ile muamelesinden sonra	KK-KL-2SIF
41	%2 Aljinat	-	%5 Kekik-Kalendula yağı	SIF ile muamelesinden sonra	KK-KS-5SIF
42	%2 Aljinat	%2 Kitosan	%5 Kekik-Kalendula yağı	SIF ile muamelesinden sonra	KK-KL-5SIF

3.4. Mikroküre Karakterizasyon Çalışmaları

Sentezlenen mikroküreler şişme deneyi, taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR) ile karakterize edilmiştir.

3.4.1. Mikrokürelerin FT-IR Analizleri

Kekik yağı, kalendula yağı, yapay mide sıvısı, yapay bağırsak sıvısı, sentezlenen mikroküreler, salım çalışmasında yapay mide sıvısıyla 2 saat boyunca muamele edilmiş mikroküreler ve salım sonunda kalan mikroküre/mikropartiküller FT-IR cihazı $400 - 4000 \text{ cm}^{-1}$ ile karakterize edilip mukayese edilmiştir. FT-IR sonuçları ile moleküler etkileşimler incelenerek kitosan, kekik ve kalendula yağının mikrokürelerdeki enkapsülasyonu incelenmiştir (Shi vd., 2008).

3.4.2. Mikrokürelerin SEM Analizleri

Sentezlenen mikroküreler, salım çalışmasında yapay mide sıvısıyla 2 saat boyunca muamele edilmiş mikroküreler ve salım sonunda kalan mikroküre/mikropartiküller taramalı elektro mikroskobu (SEM) ile görüntülenmiştir. Bu sayede mikrokürelerin morfolojisi incelenerek mikrokürelerin küreselliği, kaplama etkisi ve sindirim sıvıların mikrokürelere etkisi hakkında yorum yapılmıştır (Shi vd., 2008).

3.4.3. Mikrokürelerin Şişme Deneyleri

Sentezlenen mikrokürelerin dinamik şişme deneyleri pH değeri 1,2 olan yapay mide sıvısı ve pH değeri 6,8 olan yapay bağırsak sıvısı ortamlarında 37 °C’de 75 rpm’deki çalkalamalı su banyosunda gerçekleştirilmiştir. Şişme deneyleri için belirli miktarda kuru hidrojel (W₀) tartılmış üzerlerine 100 ml yapay mide sıvısı ilave edilmiştir. Mikroküreler sindirim sistemini taklit etmek üzere 2 saat boyunca yapay mide sıvısında bekletilmiş daha sonra yapay mide sıvısı pipet yardımıyla tamamen çekilerek beherlere yapay bağırsak sıvısı eklenmiş mikroküreler 2 saat boyunca yapay bağırsak sıvısında bekletilmiştir. Yapay mide sıvısı ilave edildiği ilk an t=0 olarak kaydedilmiş ve tüm süreç boyunca belirli aralıklarla bu çözeltilerin içinden en az 10 mikroküre olacak şekilde mikroküreler çıkarılıp üzerlerindeki fazla yüzey suları kurutularak tartımları alınmış, ve t anındaki kürelerin ağırlıkları (W_t) mg cinsinden kaydedilmiştir (Şekil 3.5). Mikrokürelerdeki kütle değişimin zamana karşı çizilen değerleri ile şişme eğrileri elde edilmiştir (Pasparakis ve Bouropoulos, 2006).

% Şişme oranı (SW) aşağıdaki denkelem ile hesaplanmıştır;

$$\%SW = \left[\frac{W_t - W_0}{W_0} \right] 100$$

W₀= Başlangıçtaki kuru hidrojelin kütlesi (g)

W_t= t zamanındaki şişmiş hidrojelin kütlesi (g)



Şekil 3. 7. Mikroküre şişme deneyi ve mikroküre hacimlerinin belirlenmesi

3.5. Mikrokürelerin Enkapsülasyon Verimi ve İlaç Yükleme Kapasitesinin Belirlenmesi

Tıbbi aromatik yağların konsantrasyonunu UV spektrometrede maksimum absorpsiyon yaptığı dalga boyu belirlenerek tespit edilmiştir. Çalışmada kullanılan kekik yağı için 230 nm, kalendula yağı için 210 nm ve kekik-kalendula yağı için 225 nm dalga boylarında çalışılmıştır. Daha sonra çalışmada gerekli kalibrasyon grafiğini çizebilmek için farklı konsantrasyonlarda yağ çözeltileri hazırlanmış, konsantrasyon grafiği çizilmiştir.

Enkapsülasyon verimini ve ilaç yükleme kapasitesi enkapsülasyon esnasında CaCl_2 çözeltisinden alınan sıvı numunelerin UV-Vis spektrofotometresinde absorbanlarının okunması ile belirlenmiştir (Bodur, 2020).

Enkapsülasyon verimi; 3.1 denklemi ile belirlenmiştir.

$$\% EE = \left(\frac{C_i - C_f}{C_i} \right) 100 \quad (3.1)$$

C_i = Mikroküreye teorik olarak enkapsüle edilen konsantrasyon (mg)

C_f = Çapraz bağlama solüsyonundan alınan yağ konsantrasyonu (mg)

İlaç Yükleme Kapasitesi: 3.2 denklemi ile belirlenmiştir.

$$\% LC = \left(\frac{C_i - C_f}{M_k} \right) 100 \quad (3.2)$$

C_i = Mikroküreye teorik olarak enkapsüle edilen konsantrasyon (mg)

C_f = Çapraz bağlama solüsyonundan alınan yağ konsantrasyonu (mg)

M_k = Mikroküre ağırlığı (mg)

3.6. Mikrokürelerin Salım Çalışmaları

Tıbbi ve aromatik bitkisel yağ bazlı hidrojel mikrokürelerinin salım deneyleri, hazırlanan yapay mide sıvısı (SGF) ve yapay bağırsak sıvısı (SIF) ortamlarında gerçekleştirilmiştir. Salınan yağ konsantrasyonu UV spektrometresi kullanılarak belirlenmiştir. Çalışmadan önce yağlarının SGF ve SIF çözeltilerindeki kalibrasyon eğrileri hazırlanmıştır. Aynı ayrı hazırlanan 0,1 mg/ml stok yağ çözeltileri ilgili tampon çözelti kullanılarak 0-2-4-6-8-10 µg/mL konsantrasyonlarına seyreltilmiştir. Çalışılan pH değerindeki tampon çözeltiler blank çözelti olarak kullanılarak kekik yağı için 230 nm, kalendula yağı için 210 nm, kekik-kalendula yağ karışımı için 225 nm dalga boylarında absorbans değerleri okunmuş ve kalibrasyon grafikleri çizilmiştir.

Salım çalışması için, 200 mg kuru mikroküre 100 ml'lik yapay mide sıvısına aktarılmış 37 °C'de 75 rpm'de çalkalamalı su banyosunda 2 saat boyunca çalkalanmıştır. 2 saatlik çalkalama süresi boyunca 15 dakikada bir otomatik pipet yardımıyla çözeltiden 3 ml numune alınmıştır. Çözeltiden her 3 ml numune alındığında dengeyi korumak için tekrardan aynı çözeltiliye 3 ml stok çözeltisi ilave edilmiştir. 2 saatin sonunda yapay mide sıvısı otomatik pipet yardımıyla tamamen çekilmiş kalan mikrokürelerin üzerine yapay bağırsak sıvısı ilave edilmiştir. 2 saat boyunca mikroküreler yapay bağırsak sıvısında bekletilmiştir. 2 saat boyunca 15 dakikada bir numune alınmıştır. 2 saatin sonunda toplamda 2 saat yapay mide sıvısı 2 saat yapay bağırsak sıvısı olmak üzere 4 saatlik salım çalışması tamamlanmıştır. Alınan numuneler hazırlanan kalibrasyon eğrileri kullanılarak UV spektrometresinde okunan absorbanslara karşılık gelen konsantrasyonlar ölçülmüştür (Sookkasem vd., 2015; Yazıcılar, 2016).

Salım grafikleri kümülatif konsantrasyona göre çizilmiştir. Kümülatif konsantrasyon formülü aşağıda verilmiştir (Bodur, 2020).

$$\%KC = \left(\frac{C_t}{C_\infty} \right) 100$$

C_t = t anındaki konsantrasyon

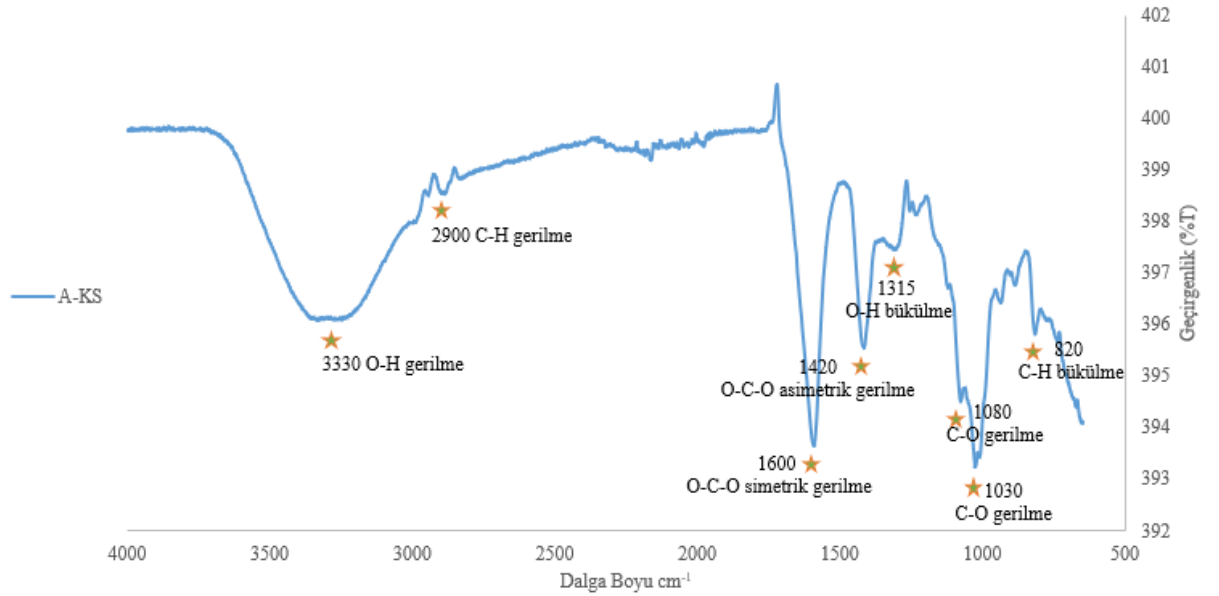
C_∞ = Mikroküreye enkapsüle edilen yağ oranı

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. Mikrokürelerin Karakterizasyonu

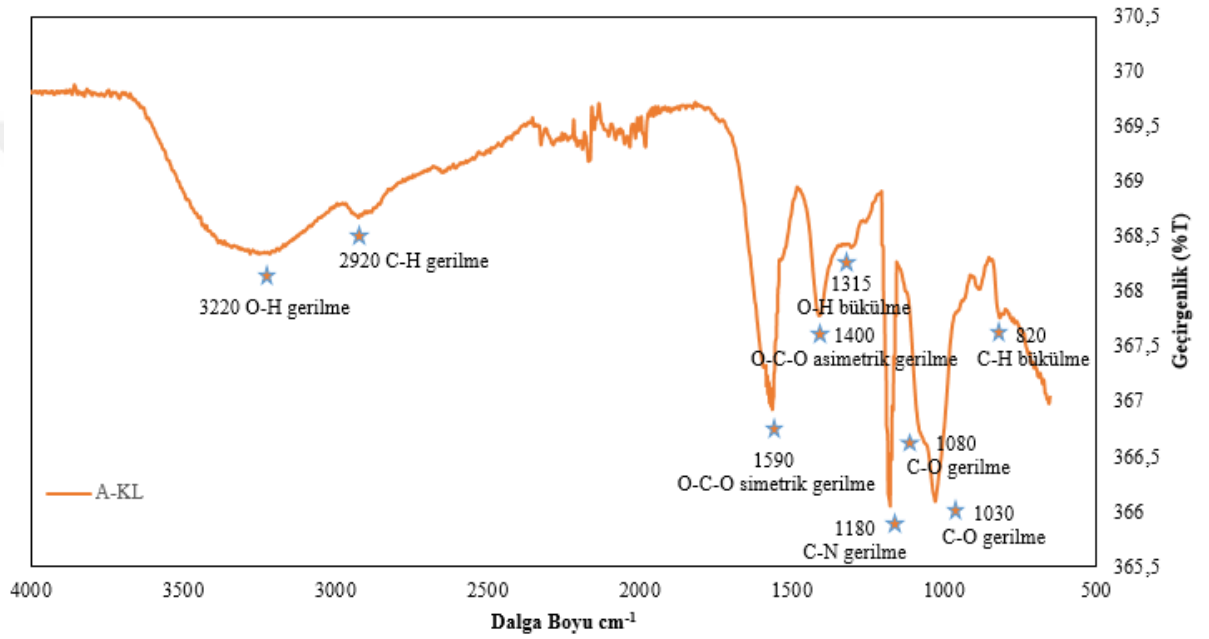
4.1.1. Mikrokürelerin FT-IR Analizleri Sonuçları ve Değerlendirilmesi

Şekil 4.1’de bulunan kaplamasız aljinat mikroküresinin FT-IR grafiği incelendiğinde 1600 cm^{-1} dalgaboyunda simetrik O-C-O gerilme titreşim piki ve 1420 cm^{-1} dalgaboyunda asimetrik O-C-O gerilme titreşim piki görülmektedir. Bu pikler aljinatın karakteristik pikleridir. 1315 cm^{-1} dalgaboyunda C-C-H bozunmasıyla oluşan zayıf O-H gerilme titreşim piki gözükmemektedir. 1080 cm^{-1} ve 1030 cm^{-1} dalgaboylarındaki pikler ortamdaki C-O gerilme titreşimlerine bağlı oluşan piklerdir. 830 cm^{-1} dalgaboyudaki pik C-H bükülme pikidir. 2900 cm^{-1} dalgaboyunda bulunan pik C-H gerilme titreşim pikidir. 3330 cm^{-1} dalgaboyunda görünen pik ortamdaki serbest O-H varlığını göstermektedir. Asimetrik O-C-O’ların varlığı aljinatın çapraz bağlandığını kanıtlar niteliktedir (Akülker, 2018; Cheng vd., 2023).



Şekil 4. 1. A-KS Fourier Dönüştümlü Infrared Spektrumları

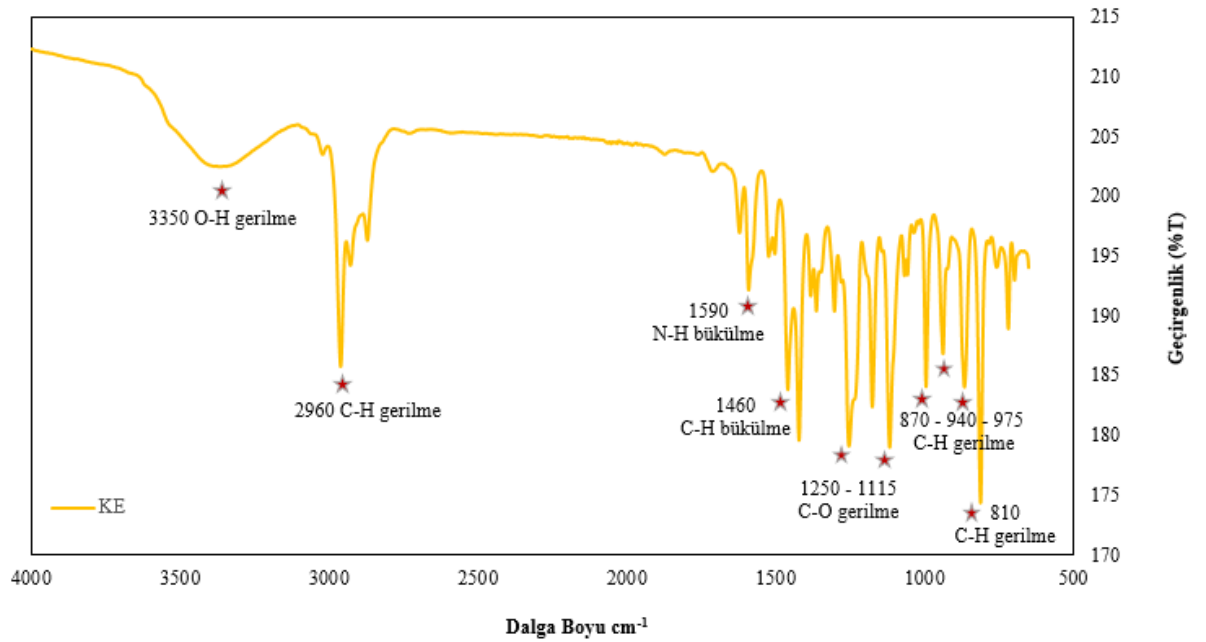
Şekil 4.2.'de yer alan kitosan kaplı aljinat mikrokürelerinin FTIR spektrumu incelendiğinde, kaplamasız aljinat mikrokürelerin spektrumundan farklılıklar gösterdiği görülmektedir. Kitosanın yapısındaki amino grubu, FTIR spektrumunda belirgin piklerle gözlemlenebilir. Öncelikle, 1180 cm^{-1} dalga boyunda gözlemlenen pik, C-N gerilme titreşiminden kaynaklanan bir pik olarak tespit edilir ve bu, kitosan kaplama ve aljinat matriks arasındaki bağlanmanın varlığını işaret eder. Kitosan kaplı aljinat mikrokürelerin FTIR spektrumu ayrıca, 1590 cm^{-1} dalgaboyunda bulunan O-C-O gerilme pikini de içerir (Cheng vd., 2023).



Şekil 4. 2. A-KL Fourier Dönüşümlü Infrared Spektrumları

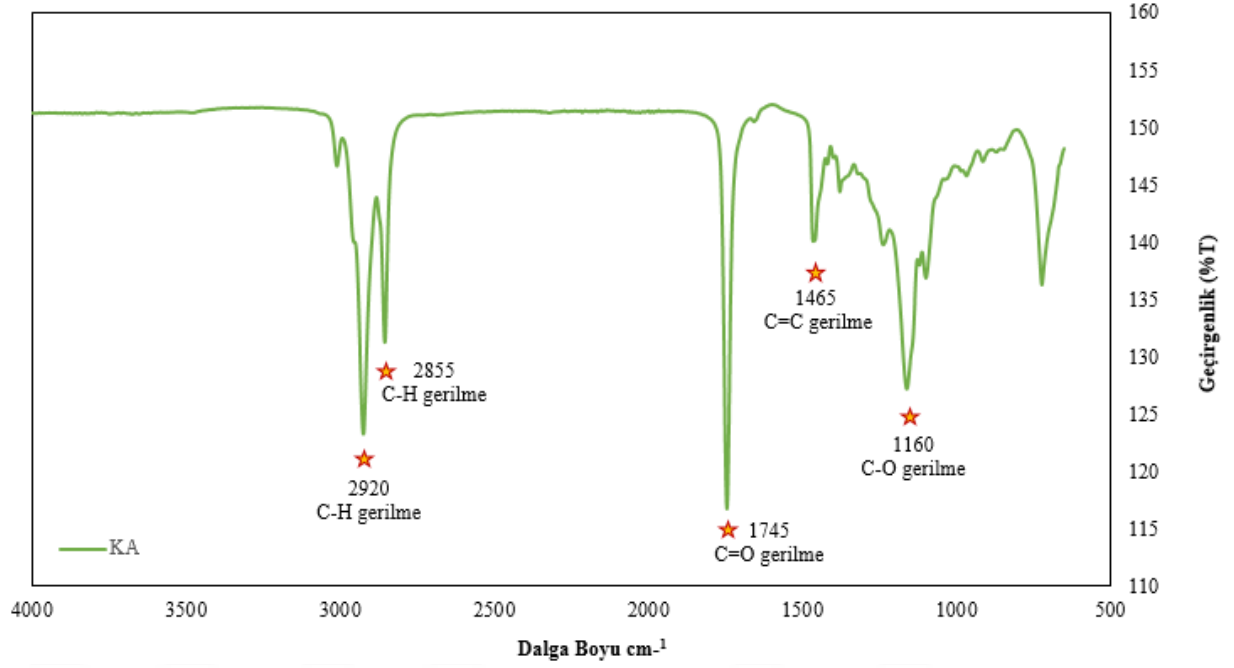
Şekil 4.3'te görülen kekik yağının spektrumunda, en belirgin piklerden biri, 3350 cm^{-1} dalgaboyunda bulunan pik, O-H gerilme pikidir. Bu pik, kekik yağındaki hidroksil gruplarının varlığını gösterir. Ayrıca, 2960 cm^{-1} dalgaboyunda bulunan pik, yağdaki alkan ve alkenlerden kaynaklanan C-H gerilme pikidir. Bu pik, yağdaki karbon-hidrojen bağlarının varlığını gösterir.

Kekik yağındaki aromatik halkalar, N-H eğilme pikleri ile 1590 cm^{-1} dalgaboyunda belirgin bir pik olarak görülebilir. 1460 cm^{-1} dalgaboyunda bulunan pik, fenolik bileşenlerden kaynaklanan C-O gerilme pikidir. 1250 cm^{-1} ve 1115 cm^{-1} dalgaboylarındaki pikler de C-O gerilme pikleridir ve kekik yağı bileşenlerinin varlığını gösterir. Kekik yağındaki terapötik bileşenlerin karakteristik özelliklerini yansıtan pikler de spektrumda bulunur. Örneğin, 870 cm^{-1} dalgaboylarındaki pik, kekik yağının terapötik bileşenleri olan carvacrol'dan kaynaklanan C-H gerilme pikidir. 940 cm^{-1} ve 975 cm^{-1} dalgaboylarındaki pikler ise terpenoid bileşiklerden kaynaklanan C-H gerilme pikleridir (Topala ve Tataru, 2016).



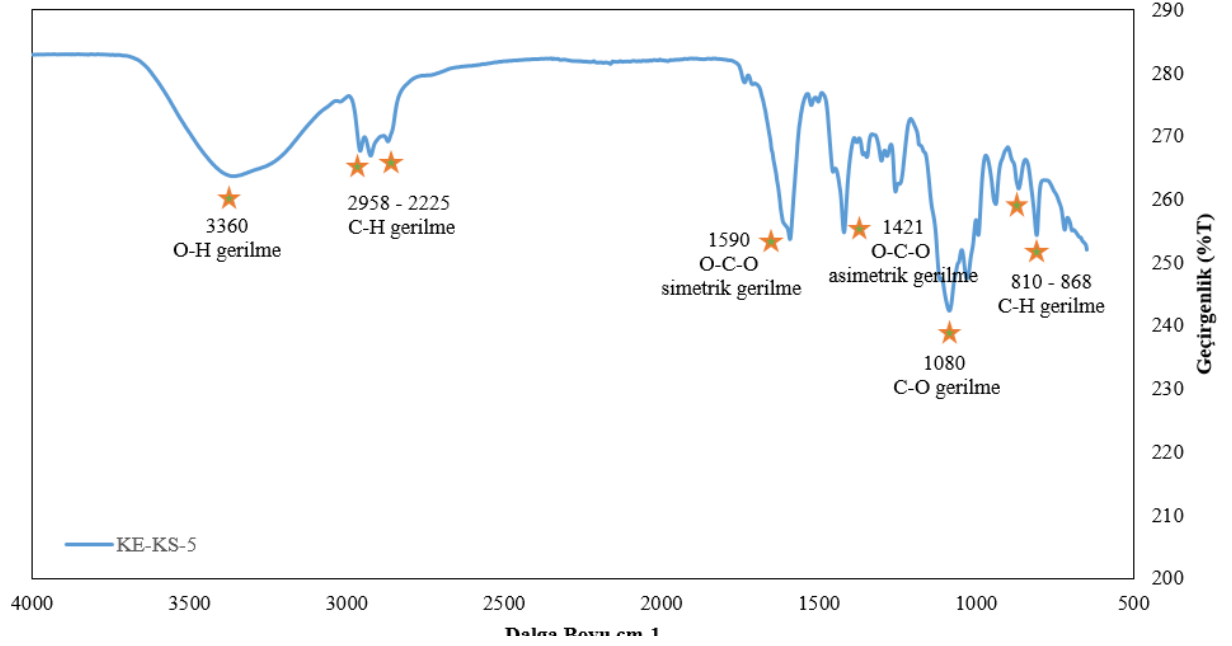
Şekil 4. 3. Fourier Dönüştümlü Infrared Spektrumları

Şekil 4.4.'de gösterilen kalendula yağı FTIR spektrumu, çeşitli karakteristik pikler içermektedir. 2920 cm^{-1} ve 2855 cm^{-1} dalgalıboylarında C-H gerilme pikleri gözlemlenirken, 1745 cm^{-1} dalgalıboyunda C=O ester pikine rastlanır. 1465 cm^{-1} dalgalıboyunda ise C-H eğilme pikleri görülebilir. Ayrıca, 1160 cm^{-1} dalgalıboyunda C-O ester pikine rastlanır (Bouzenna vd., 2018).



Şekil 4. 4. KA Fourier Dönüşümlü Infrared Spektrumları

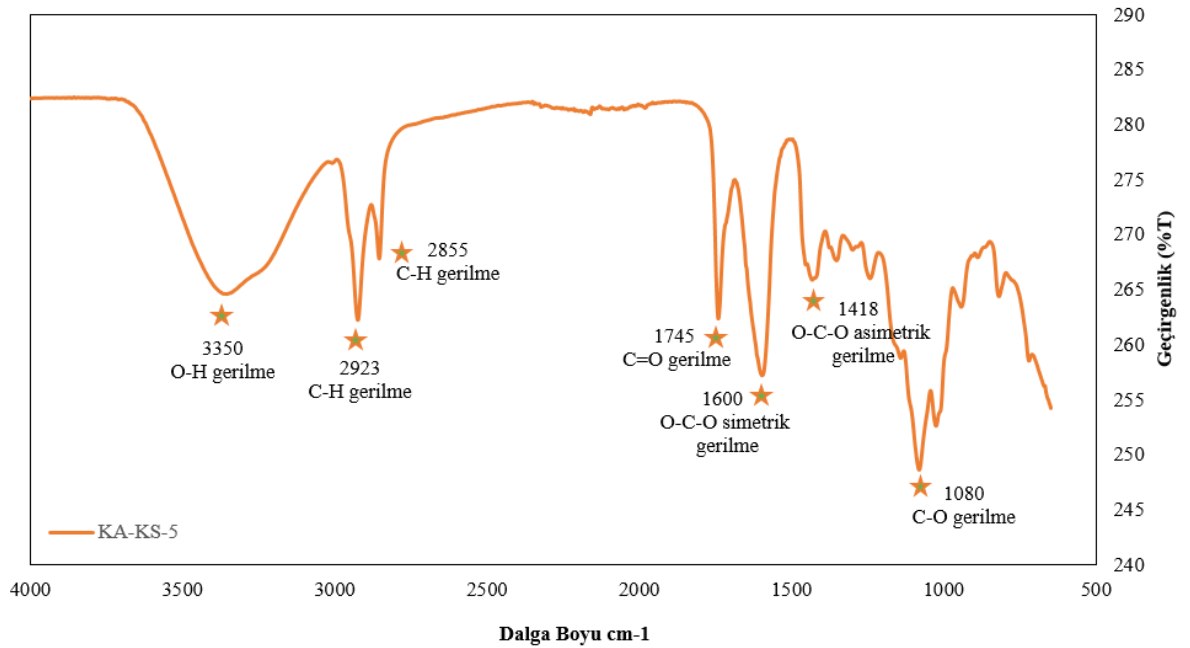
Şekil 4.5.'de gösterilen %5 kekik yağı içeren aljinat mikroküresinin FTIR spektrumunda 3360 cm⁻¹'deki O-H gerilme piki ve 2958 – 2225 cm⁻¹ aralığındaki C-H gerilme piki aljinat ve kekik yağı bileşenlerinde görülmektedir. 1421-1590 cm⁻¹ aralığında, COO- gruplarından kaynaklanan asimetrik ve simetrik COO- gerilim titreşimleri görülmektedir. Bu titreşimler, aljinat bileşeninden kaynaklanır.



Şekil 4. 5. KE-KS-5 Fourier Dönüşümlü Infrared Spektrumları

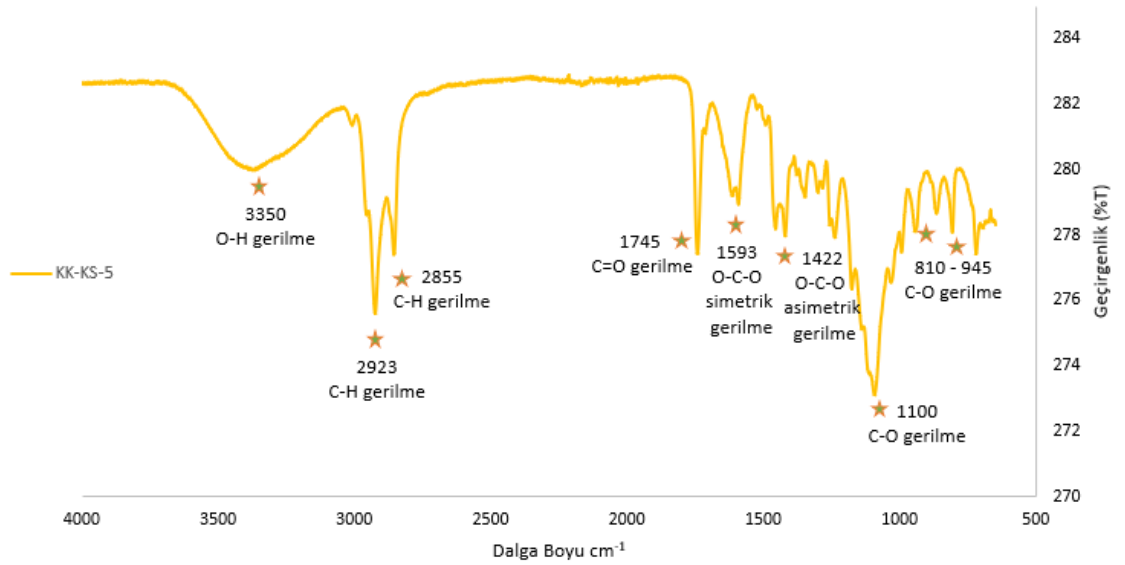
Şekil 4.6.'da gösterilen %5 kalendula yağı içeren aljinat mikrokürenin FTIR spektrumunda, 3350 cm^{-1} 'deki pik, O-H titreşimini, C-H asimetrik ve simetrik gerilim titreşimleri sırasıyla 2923 cm^{-1} ve 2855 cm^{-1} 'de gözlemlenmektedir (El-Hashemy ve Sallam, 2020). 1745 ve 1600 cm^{-1} COO- gruplarından kaynaklanan asimetrik deki karakteristik pikler, sırasıyla C=O ve O-C-O gerilim titreşimlerine işaret eder ve 1418 cm^{-1} , C-H bükülme titreşimine işaret eder. Son olarak, 1080 cm^{-1} 'deki pik, C-O titreşimleri ile ilişkilidir.

O-H ve C-H gruplarından kaynaklanan geniş bir bant şeklindeki titreşimler, yaklaşık 3350-2855 cm^{-1} aralığında görünür. Bu titreşimler, aljinat ve kalendula yağı bileşenlerinde de görülebilir. COO- gruplarından kaynaklanan asimetrik ve simetrik COO- gerilim titreşimleri, yaklaşık 1400-1600 cm^{-1} aralığında görülür. Bu titreşimler, aljinat bileşeninden kaynaklanır. C=O gruplarından kaynaklanan titreşimler, yaklaşık 1745 cm^{-1} aralığında görünür.



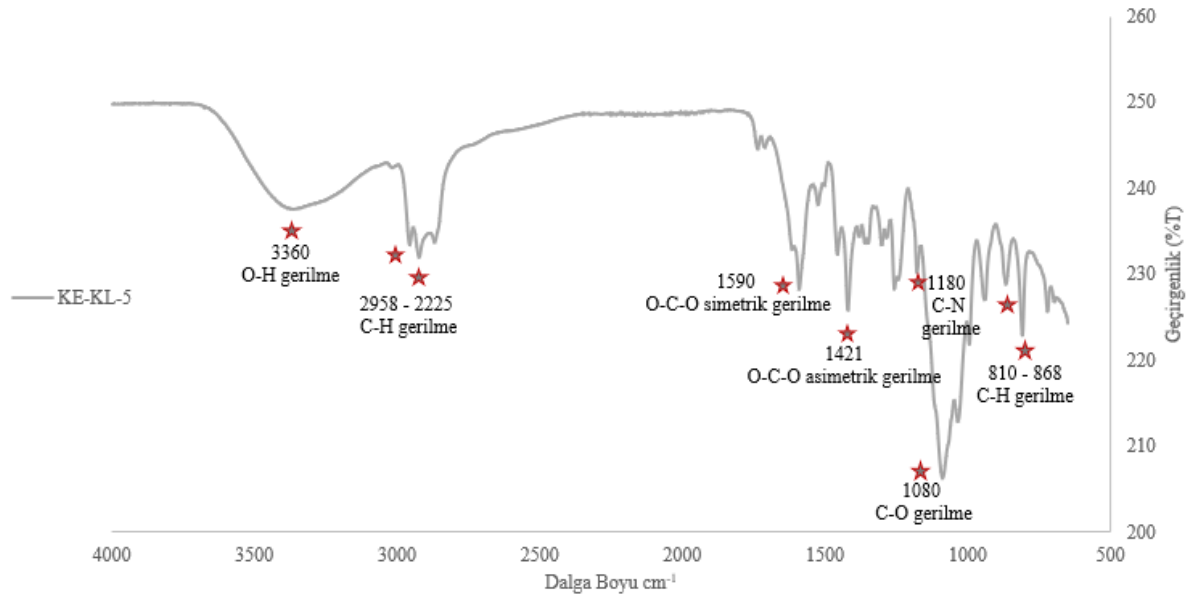
Şekil 4. 6. KA-KS-5 Fourier Dönüştürülmüş Infrared Spektrumları

Şekil 4.7.'de gösterilen %5 kekik-kalendula yağı içeren kaplamasız mikroküre (KK-KS-5) FT-IR grafikleri incelendiğinde 2855 cm^{-1} ve 2923 cm^{-1} dalgalıboylarında piklerin olduğu görölmektedir. Bu pikler kalendula yağının başarılı şekilde enkapsüle edildiğini gösteren kalendula yağının karakteristik C-H gerilme pikleridir. 1422 cm^{-1} ve 1593 cm^{-1} dalgalıboyunda görünen pikler aljinatın karakteristik asimetric ve simetric O-C-O gerilme pikleridir. Asimetric O-C-O gerilme pikinin varlığı aljinatın çapraz bağlandığını kanıtlar niteliktedir. 810 cm^{-1} ve 866 cm^{-1} dalgalıboyunda bulunan pikler yapıda kekik yağının varlığını kanıtlayan C-H gerilme pikleridir. İki grafilk arasındaki farkı Şekil 4.29.'da bulunan 1180 cm^{-1} dalgalıboyunda bulunan C-N gerilme piki oluşturmaktadır. Şekil 4.29.'da bulunan grafikte 1160 cm^{-1} dalgalıboyunda bulunan kalendula yağından kaynaklanan C-O gerilme titreşim piki ile 1180 cm^{-1} dalgalıboyunda bulunan pik mikrokürede kaplamanın varlığını kanıtlayan C-N gerilme piki içi içe geçmiştir. 1180 cm^{-1} dalgalıboyundaki pik yapıda kitosanın varlığını kanıtlar niteliktedir. Bu durum kaplamanın başarılı şekilde gerekleştini kanıtlar niteliktedir.



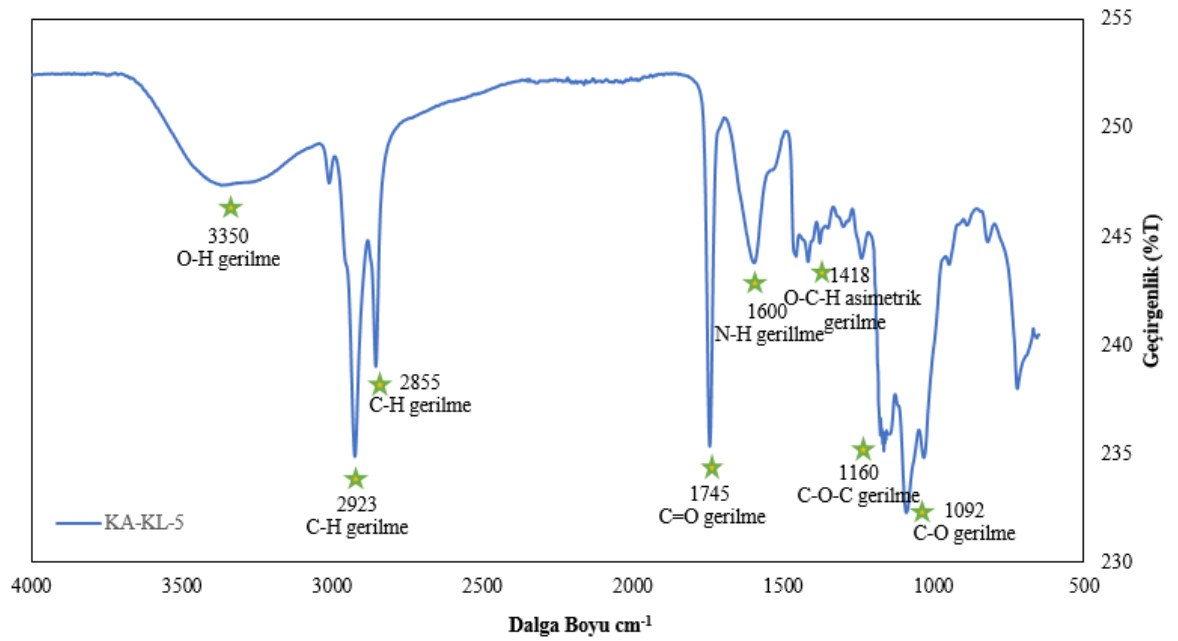
Şekil 4. 7. KK-KS-5 Fourier Dönüşümlü Infrared Spektrumları

Şekil 4.8.'deki gösterilen %5 kekik yağı içeren kitosan kaplamalı aljinat mikroküresinin FTIR spektrumu, farklı karakteristik pikler içermektedir. 3360 cm^{-1} dalga boyunda geniş O-H gerilme pikine rastlanırken, 2958 cm^{-1} ve 2225 cm^{-1} dalga boylarında aljinat, kitosan ve yağda bulunan C-H gerilme pikleri gözlemlenebilir. 1590 cm^{-1} dalga boyunda N-H bükülme pikinin yanı sıra, 1421 cm^{-1} dalga boyunda C-O gerilme pikleri yer almaktadır. 1080 cm^{-1} dalga boyunda C-O gerilme pikine, 1180 cm^{-1} dalga boyunda ise kitosanın glikozamin ve N-asetil glikozamin bileşenlerinden kaynaklanan C-N gerilme pikine rastlanmaktadır. Ayrıca, 810 ve 868 cm^{-1} dalga boyunda yağın terapötik bileşenlerinden olan thymol ve carvacrol'dan kaynaklanan C-H gerilme pikleri görülebilir (Akkus vd., 2021).



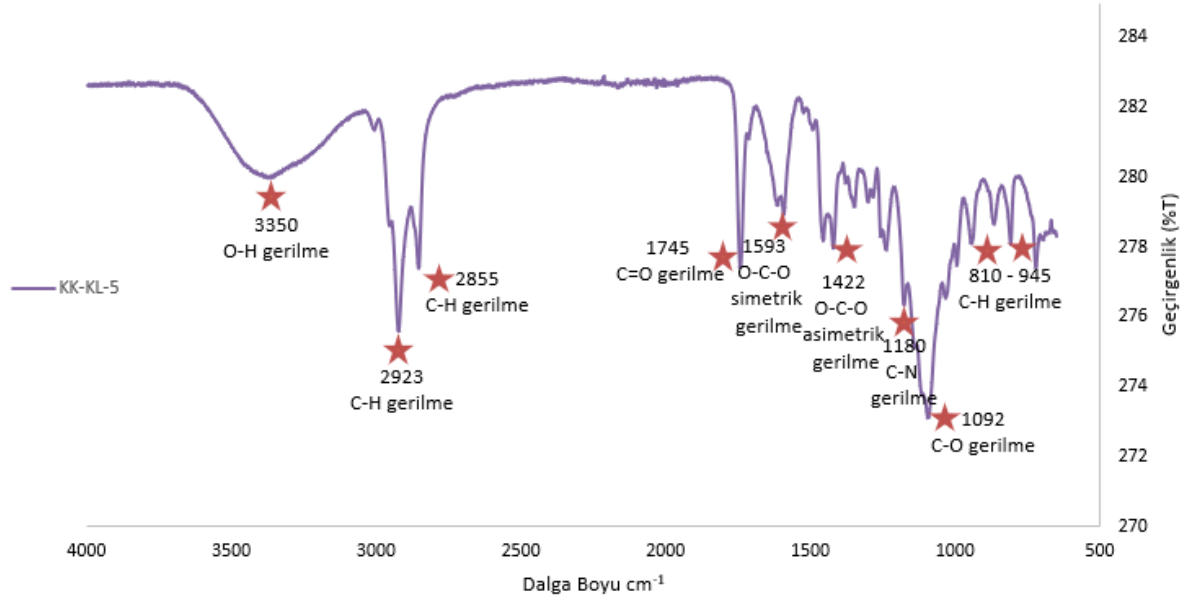
Şekil 4. 8. KE-KL-5 Fourier Dönüştümlü Infrared Spektrumları

Şekil 4.9’da gösterilen %5 kalendula yağı içeren kitosan kaplamalı aljinat mikrokürenin FTIR spektrumunda, 3350 cm^{-1} arasındaki geniş pik, mikrokürelerin su molekülleriyle etkileşiminden kaynaklanan O-H gerilme pikidir. 2923 - 2855 cm^{-1} aralığındaki pikler, aljinat ve kitosan bileşenlerinde bulunan C-H bağlarının gerilmesinden kaynaklanır. 1600 cm^{-1} ’de bulunan pik, kalendula yağı içindeki bileşenlerin N-H bağının bükülmesinden kaynaklanan pik olabilir. 1400-1500 cm^{-1} arasındaki pikler, kalendula yağı bileşenlerinde bulunan C-H ve C=C bağlarının gerilmesinden kaynaklanan piklerdir. 1160 cm^{-1} dalgaboyunda bulunan C-O-C gerilme piki ile 1180’de bulunan C-N gerilme pikleri birbiri üstüne geçmiştir, 1180 cm^{-1} dalgaboyunda pikin bulunması mikroküre yapısının kitosanla kaplandığını kanıtlar niteliktedir 1092 cm^{-1} arasındaki pikler, kalendula yağı bileşenlerinde bulunan C-O bağlarının gerilmesinden kaynaklanan piklerdir.

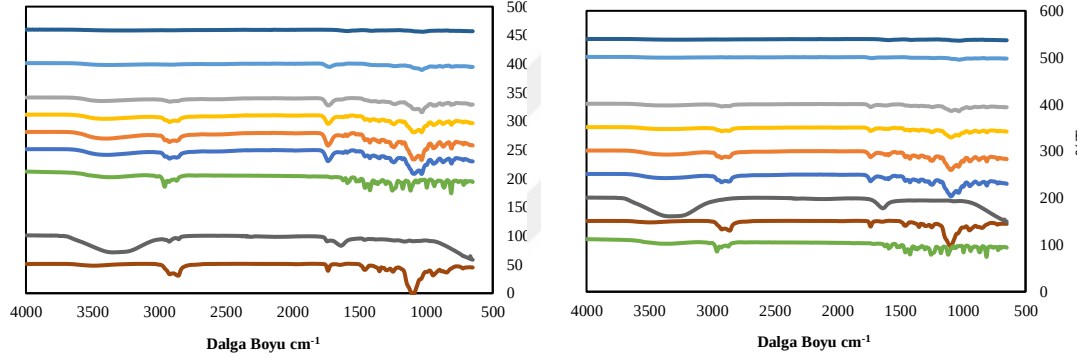
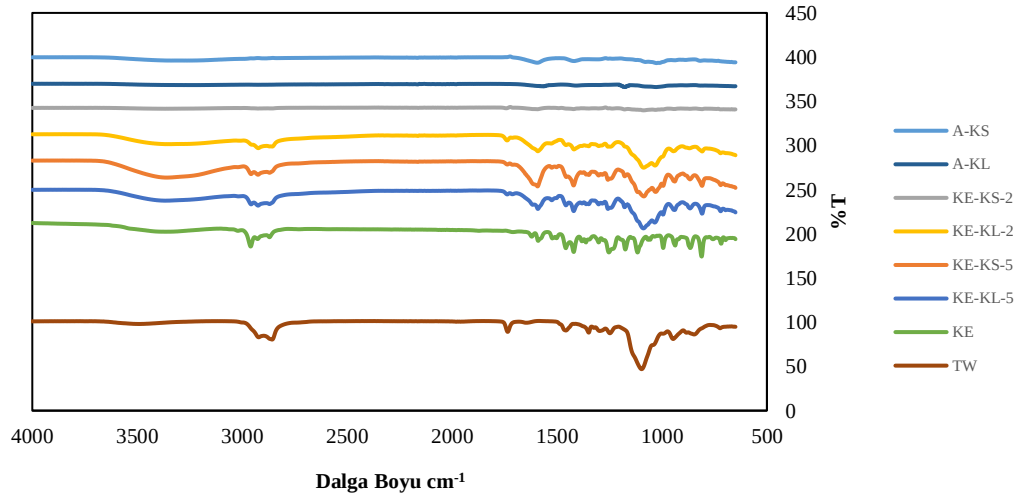


Şekil 4. 9. KA-KL-5 Fourier Dönüşümlü Infrared Spektrumları

Şekil 4.10’da gösterilen kekik-kalendula yağı mikroküreler için model olarak seçilen %5 kekik-kalendula yağı içeren kitosan kaplamalı mikrokürenin (KK-KL-5) FT-IR grafiği incelendiğinde 2855 cm^{-1} ve 2923 cm^{-1} dalgalıboylarında piklerin olduğu görölmektedir. Bu pikler kalendula yağıının başarılı şekilde enkapsüle edildiğini gösteren kalendula yağıının karakteristik C-H gerilme pikleridir. 1422 cm^{-1} ve 1593 cm^{-1} dalgalıboyunda görünen pikler aljinatın karakteristik asimetrik ve simetrik O-C-O gerilme pikleridir. Asimetrik O-C-O gerilme pikinin varlığı aljinatın çapraz bağlandığını kanıtlar niteliktedir. 810 cm^{-1} ve 945 cm^{-1} dalgalıboyunda bulunan pikler yapıda kekik yağıının varlığını kanıtlayan C-H gerilme pikleridir. 1180 cm^{-1} dalgalıboyunda bulunan pik mikrokürede kaplamanın varlığını kanıtlayan C-N gerilme pikidir. Bu pik yapıda kitosanın varlığını kanıtlar niteliktedir. Bu durum bize mikrokürenin başarılı şekilde kitosan ile kaplandığını göstermektedir.

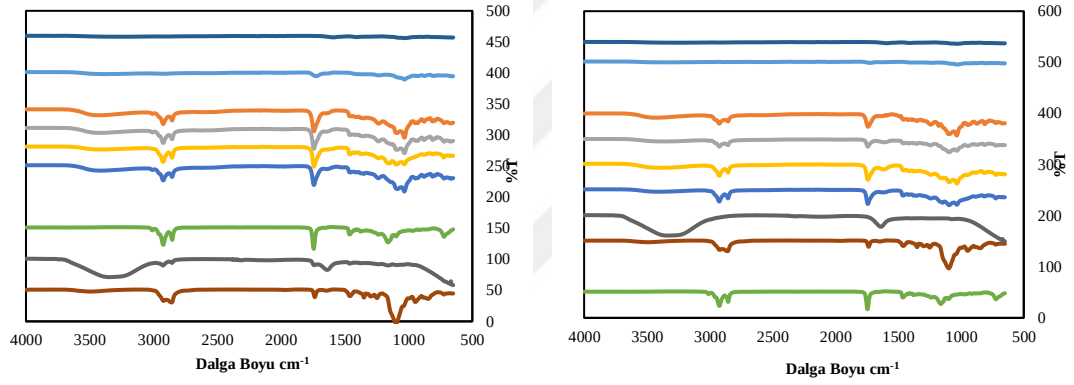
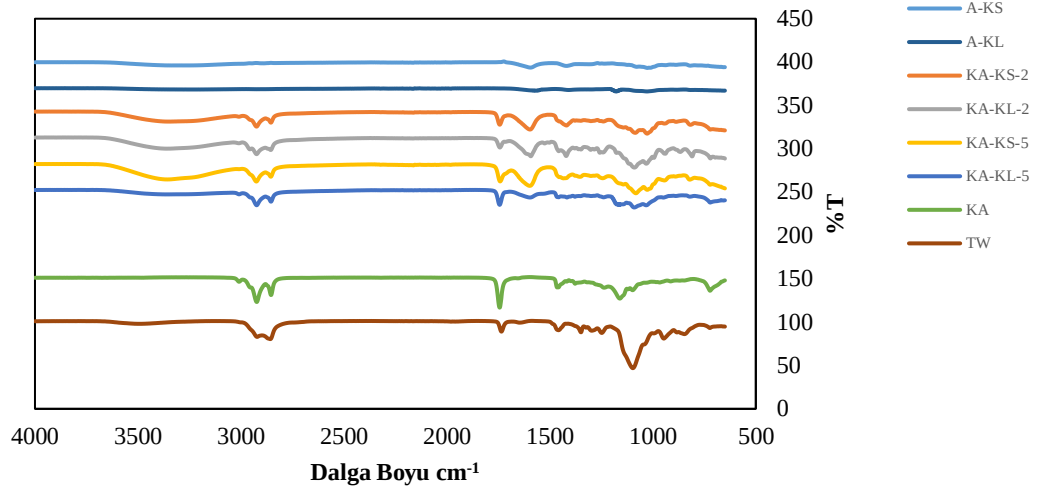


Şekil 4. 10. KK-KL-5 Fourier Dönüşümlü Infrared Spektrumları



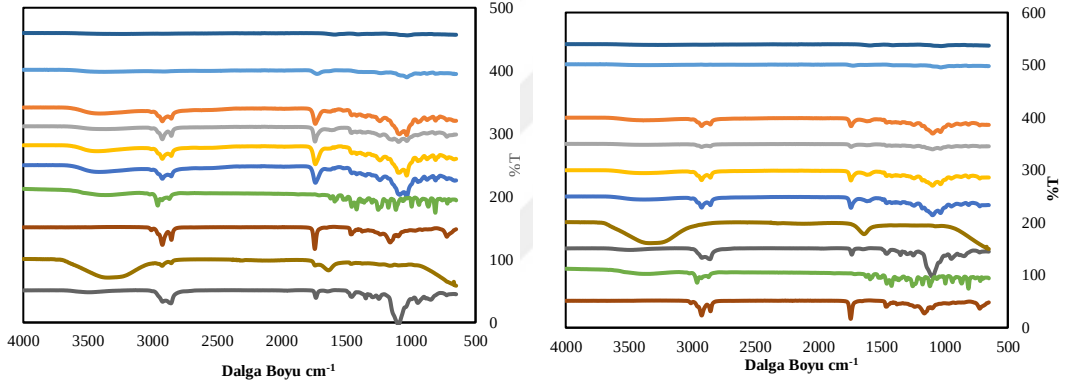
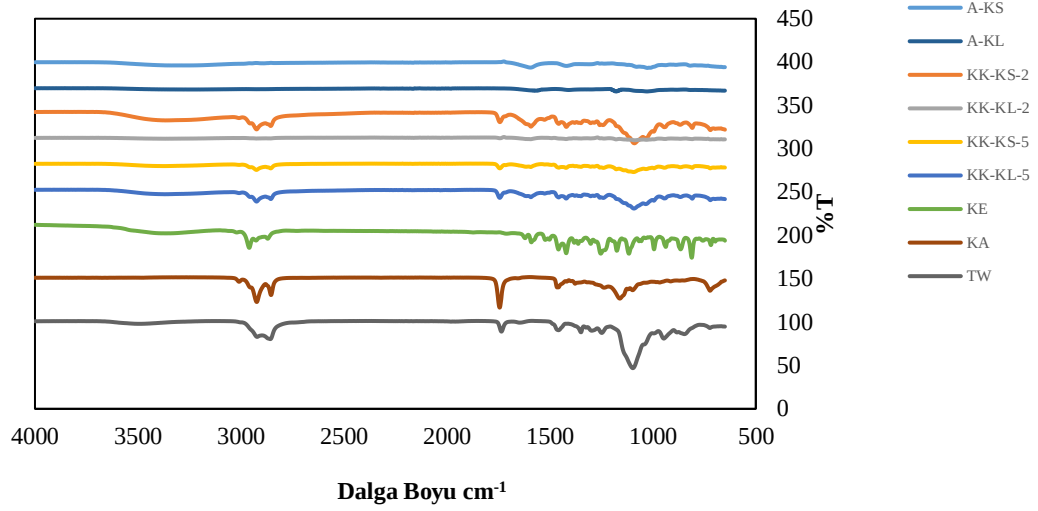
Şekil 4. 11. (a) KE mikrokürelerinin FTIR Spektrumları (b) SGF muamelesinden sonra KE mikro kürelerinin FTIR Spektrumları (c) SIF muamelesinden sonra KE mikrokürelerinin FTIR Spektrumları

Şekil 4.11'de kekik yağı katkılı mikrokürelerin, mide ve bağırsak sıvılarında salım öncesi ve sonrası FTIR spektrumları gösterilmektedir. Genel olarak tüm piklerin birbiri ile uyduğu görülmektedir.



Şekil 4. 12. (a) KA mikrokürelerinin FTIR Spektrumları (b) SGF muamelesinden sonra KA mikro kürelerinin FTIR Spektrumları (c) SIF muamelesinden sonra KA mikrokürelerinin FTIR Spektrumları

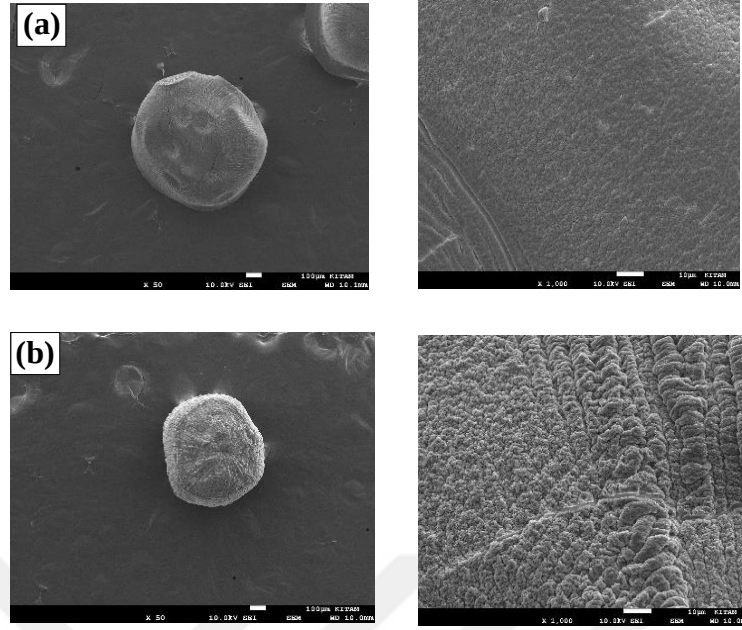
Şekil 4.12'de kalendula yağı katkılı mikrokürelerin, mide ve bağırsak sıvılarında salım öncesi ve sonrası FTIR spektrumları gösterilmektedir. Genel olarak tüm piklerin birbiri ile uyduğu görülmektedir.



Şekil 4. 13. (a) KK mikrokürelerinin FTIR Spektrumları (b) SGF muamelesinden sonra KK mikro kürelerinin FTIR Spektrumları (c) SIF muamelesinden sonra KK mikrokürelerinin FTIR Spektrumları

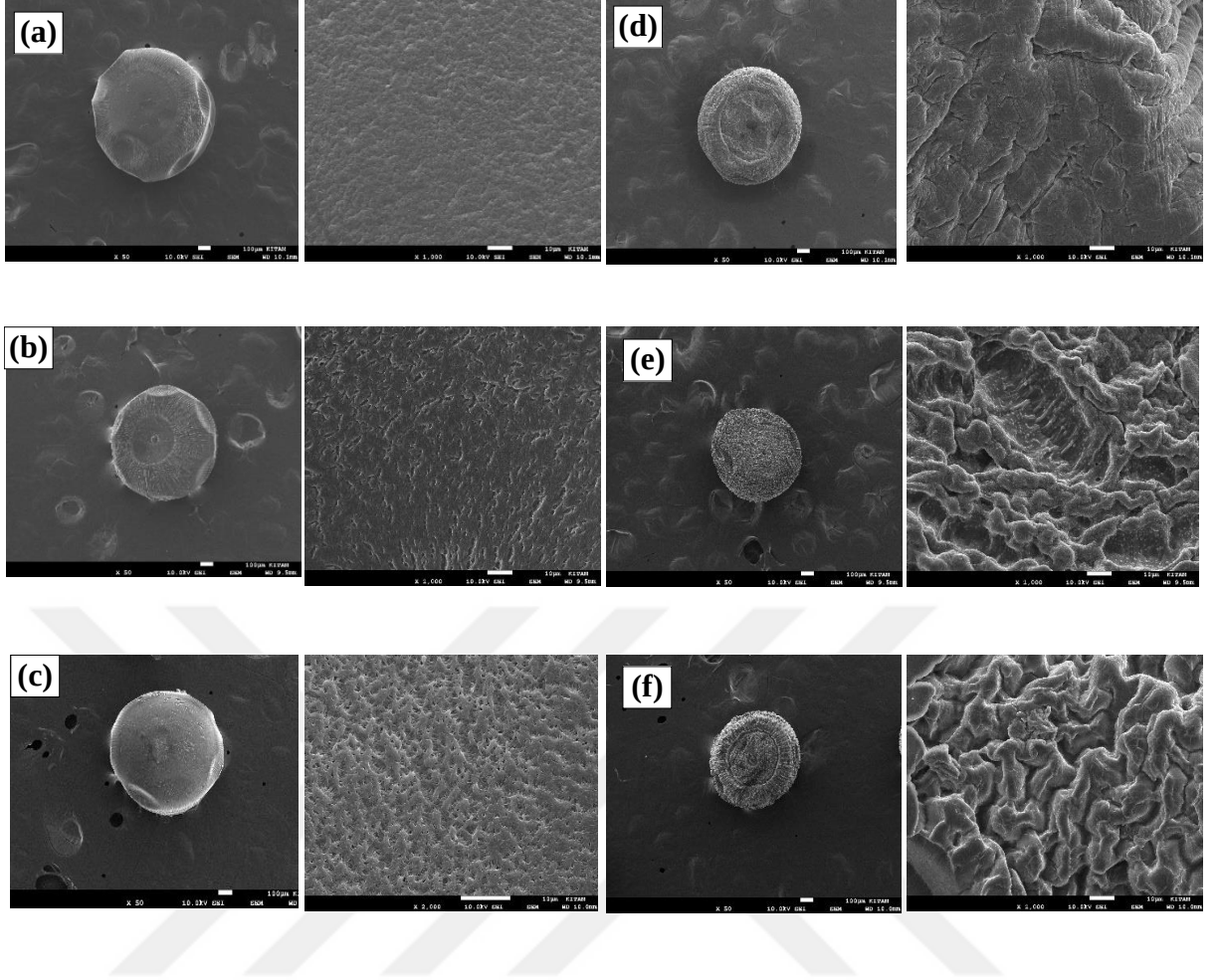
Şekil 4.13'de de kekik-kalendula yağları katkılı mikrokürelerin, mide ve bağırsak sıvılarında salım öncesi ve sonrası FTIR spektrumları gösterilmektedir. Genel olarak tüm piklerin birbiri ile uyuştugu görülmektedir.

4.1.2. Mikrokürelerin SEM Analizleri Sonuçları ve Değerlendirilmesi



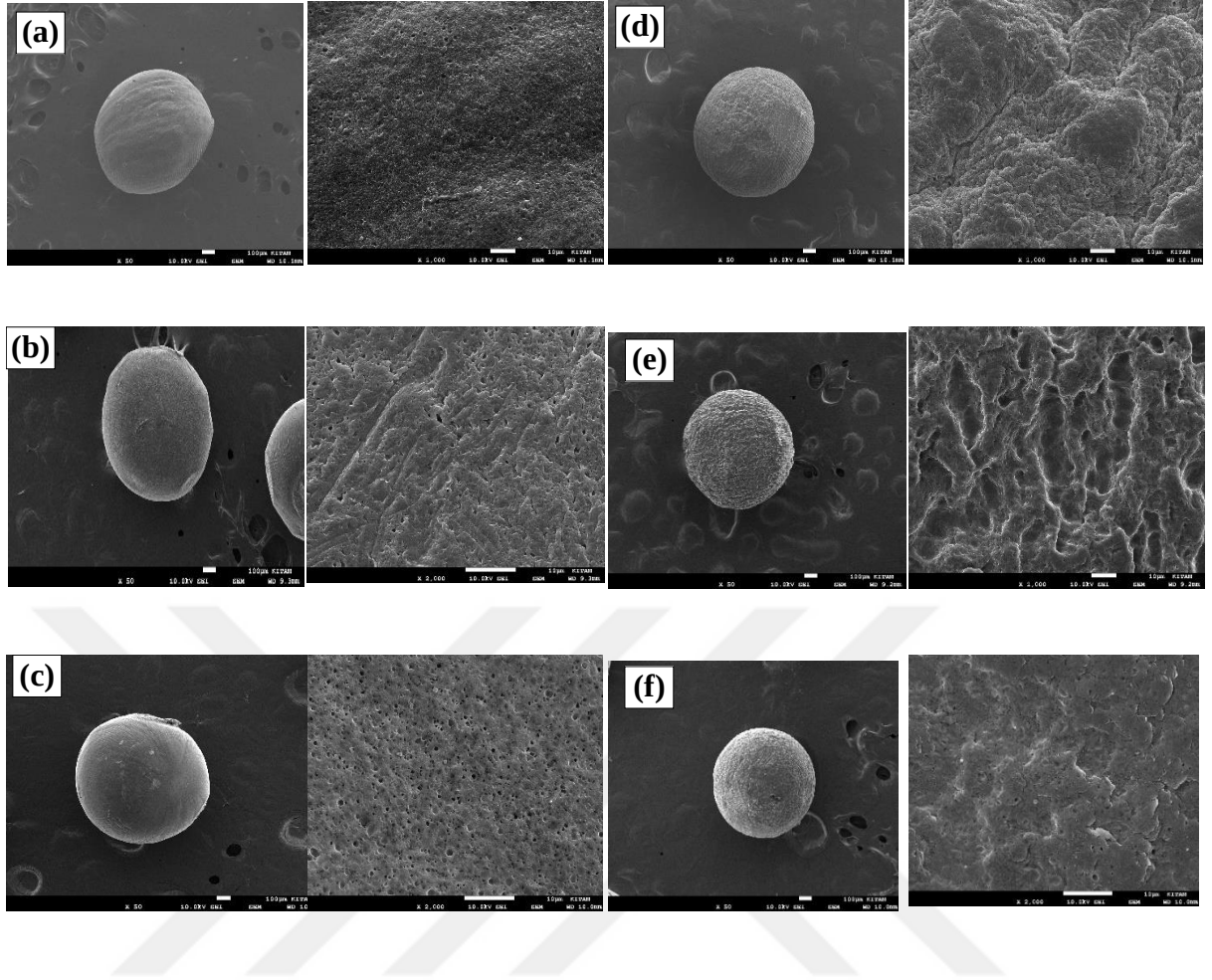
Şekil 4. 14. (a) A-KS (b) A-KL mikrokürelerin SEM görüntüleri

Ca-aljinat ve kitosan kaplı aljinat mikrokürelerin taramalı elektron mikroskobu görüntüleri, sırasıyla Şekil 4.14 a ve b'de gösterilmiştir. SEM analizleri incelendiğinde; Ca-aljinat kürelerin daha homojen ve düzenli bir şekle sahip olduğu, nispeten pürüzsüz bir yüzeye sahip olduğu görülmektedir (Şekil 4.14a). Kitosan kaplı aljinat mikrokürelerde, bir doku modifikasyonu ortaya çıkardığı görülmektedir. Bu küreler heterojen bir yüzey, çatlaklar ile daha düzensiz bir şekil göstermektedir. Pürüzsüz olan yüzey morfolojisi kitosanın yapıya girmesiyle dalgalanmalar oluşturmıştır. Bu morfolojik değişiklikler, kitosanın, aljinat ile iyi etkileşime girdiğini ve yüzey morfolojilerinin fizikokimyasal etkileşimlerle modifiye edildiğini göstermiştir. Farklı kütle oranlarında hazırlanan kürelerde kitosanın kütle oranı arttıkça morfolojik düzensizliklerin ve heterojenliğin de arttığı gözlemlenmiştir. (Bedabe vd., 2014; Pasparakis ve Bouropoulos, 2006).



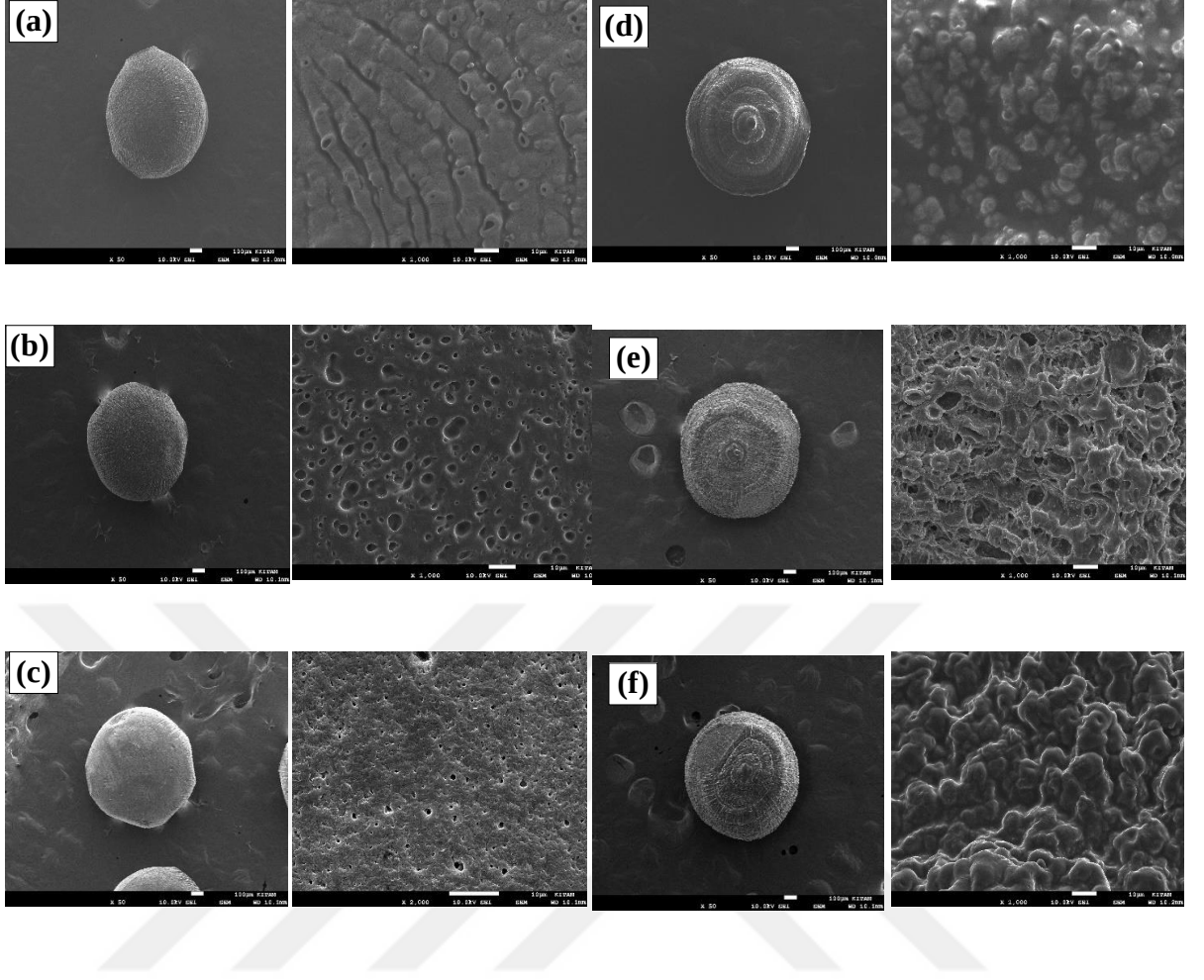
Şekil 4. 15. (a) KE-KS-2, (b) KE-KS-2SGF, (c) KE-KS-2SIF, (d) KE-KL-2, (e) KE-KL-2SGF, (f) KE-KL-2SIF mikro kürelerin SEM görüntüleri

Şekil 4.15.'de salım sıvılarından önce ve sonra alınan %2 kekik yağı içeren mikrokürelerin SEM görüntüleri incelendiğinde (Şekil 4.15 a-c ve Şekil 4.15 d-f), salım sıvılarından sonra kürelerin morfolojinde ve yapısında deformasyon belirtileri görülmektedir. Ayrıca, kürelerin içinde gözenek boyutları artmıştır. Kaplamalı mikrokürenin yüzey deformasyonu mide sıvıyla etkileşiminden hemen sonra başlarken kaplamasız mikrokürelerin deformasyonu bağırsak sıvısıyla etkileşiminden sonra belirginleşmiştir (Benavides vd., 2016; Hshemi vd., 2021).



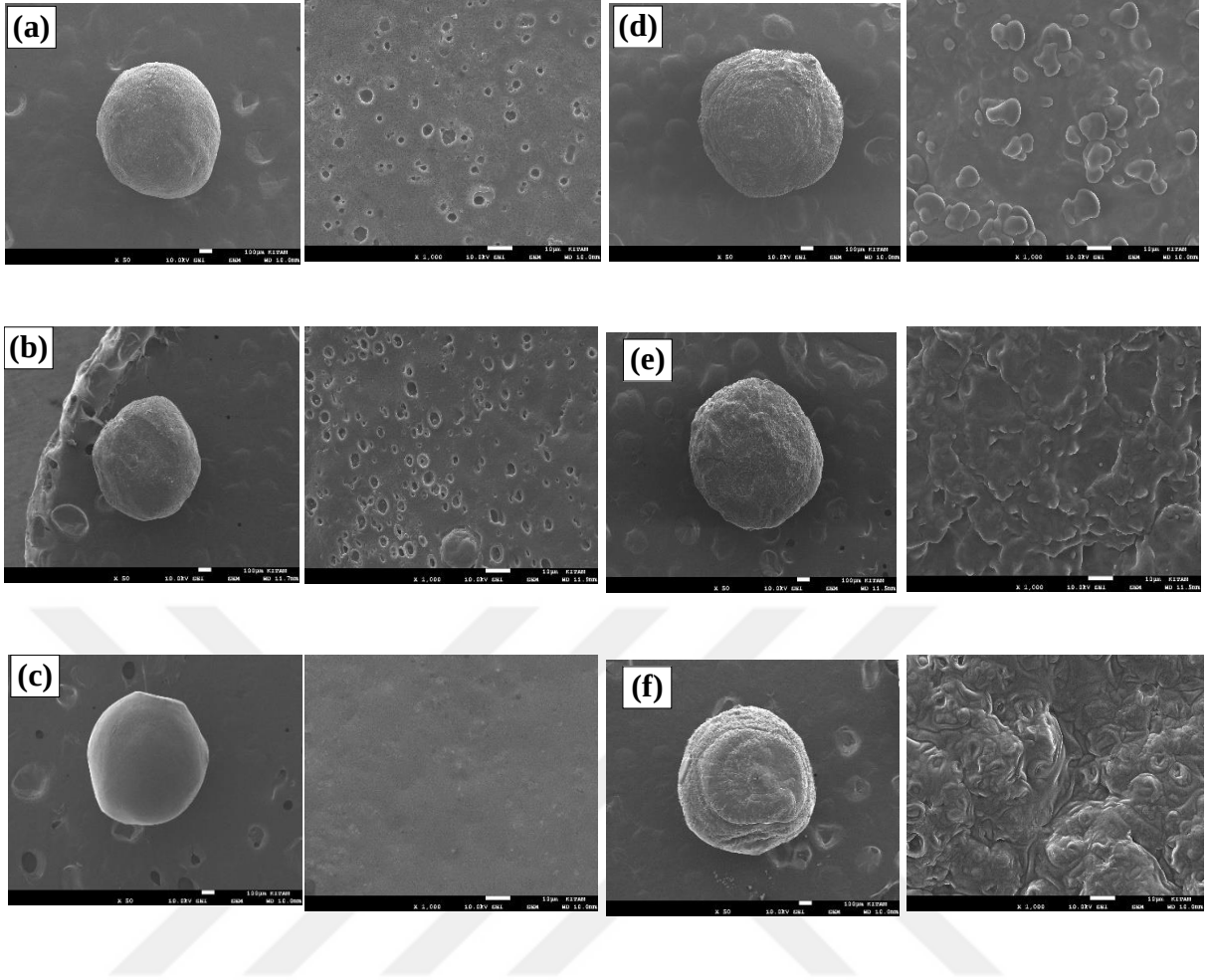
Şekil 4. 16. .(a) KE-KS-5, (b) KE-KS-5SGF, (c) KE-KS-5SIF, (d) KE-KL-5, (e) KE-KL-5SGF, (f) KE-KL-5SIF mikro kürelerin SEM görüntüleri

Şekil 4.16.'da salım sıvılarından önce ve sonra alınan %5 kekik yağı içeren mikrokürelerin SEM görüntüleri incelendiğinde (Şekil 4.16 a-c ve Şekil 4.16 d-f), Şekil 4.15.'de bulunan %2'lik kekik yağı içeren mikrokürelerdeki gibi salım sıvılarından sonra yüzey deformasyonları ve gözenek boyutlarının artışı görülmektedir. Bununla birlikte Şekil 4.15'le kıyaslandığında kekik yağı yükleme miktarı arttıkça, kürelerin yüzeyinde ve içindeki boşlukların sayısı da arttığı görülmüştür (Benavides vd., 2016; Hshemi vd., 2021).



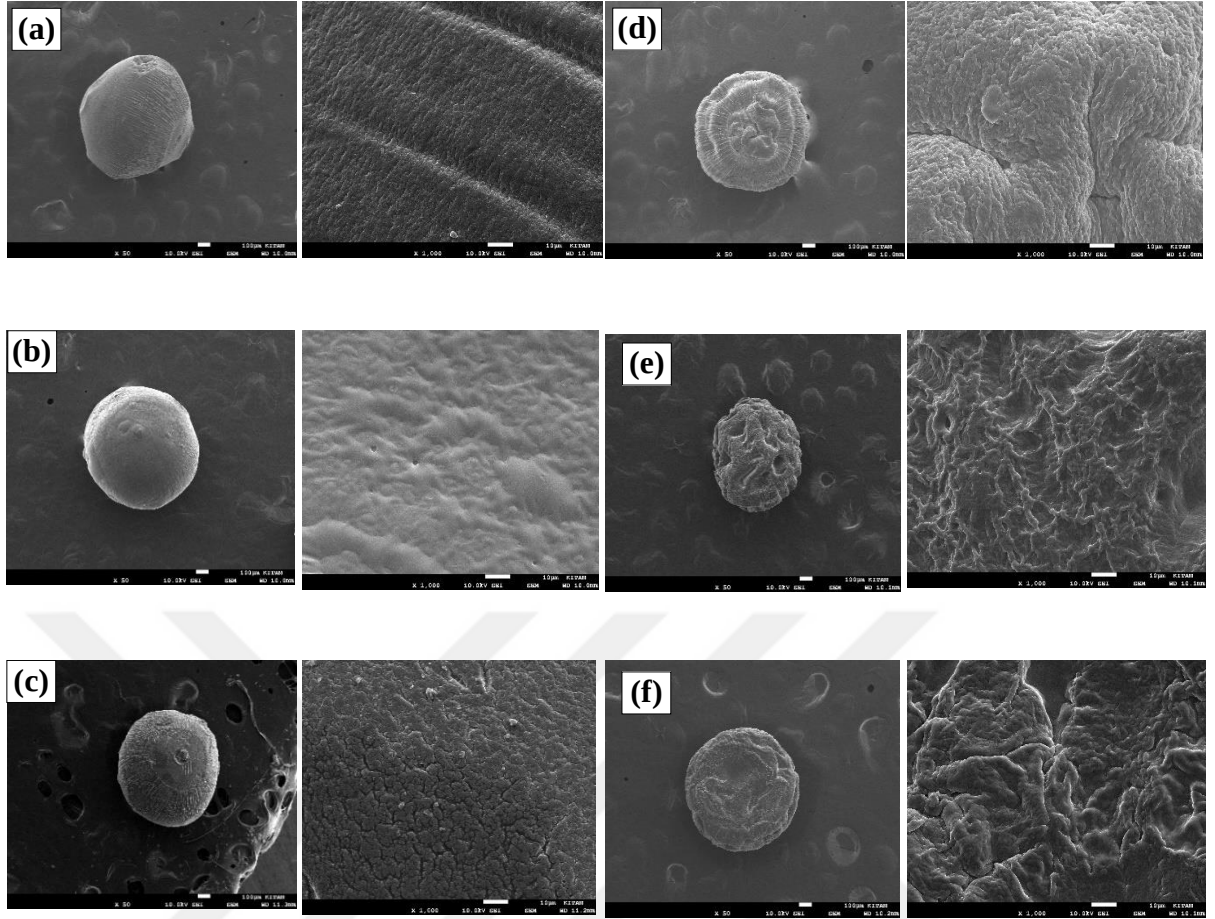
Şekil 4. 17. (a) KA-KS-2, (b) KA-KS-2SGF, (c) KA-KS-2SIF, (d) KA-KL-2, (e) KA-KL-2SGF, (f) KA-KL-2SIF mikro kürelerin SEM görüntüleri

Şekil 4.17.'de salım sıvılarından önce ve sonra alınan %2 kalendula yağı içeren mikrokürelerin SEM görüntüleri incelendiğinde (Şekil 4.17 a-c ve Şekil 4.17 d-f), salım sıvılarından sonra kürelerin morfolojinde ve yapısında deformasyon belirtileri görülmektedir. Salım sıvılarından sonra mikrokürelerin gözenek boyutları artmıştır. Kaplamalı mikrokürenin yüzey deformasyonu mide sıvıyla etkileşiminden hemen sonra başlarken kaplamasız mikrokürelerin deformasyonu bağırsak sıvısıyla etkileşiminden sonra belirginleşmiştir (Benavides vd., 2016; Hshemi vd., 2021).



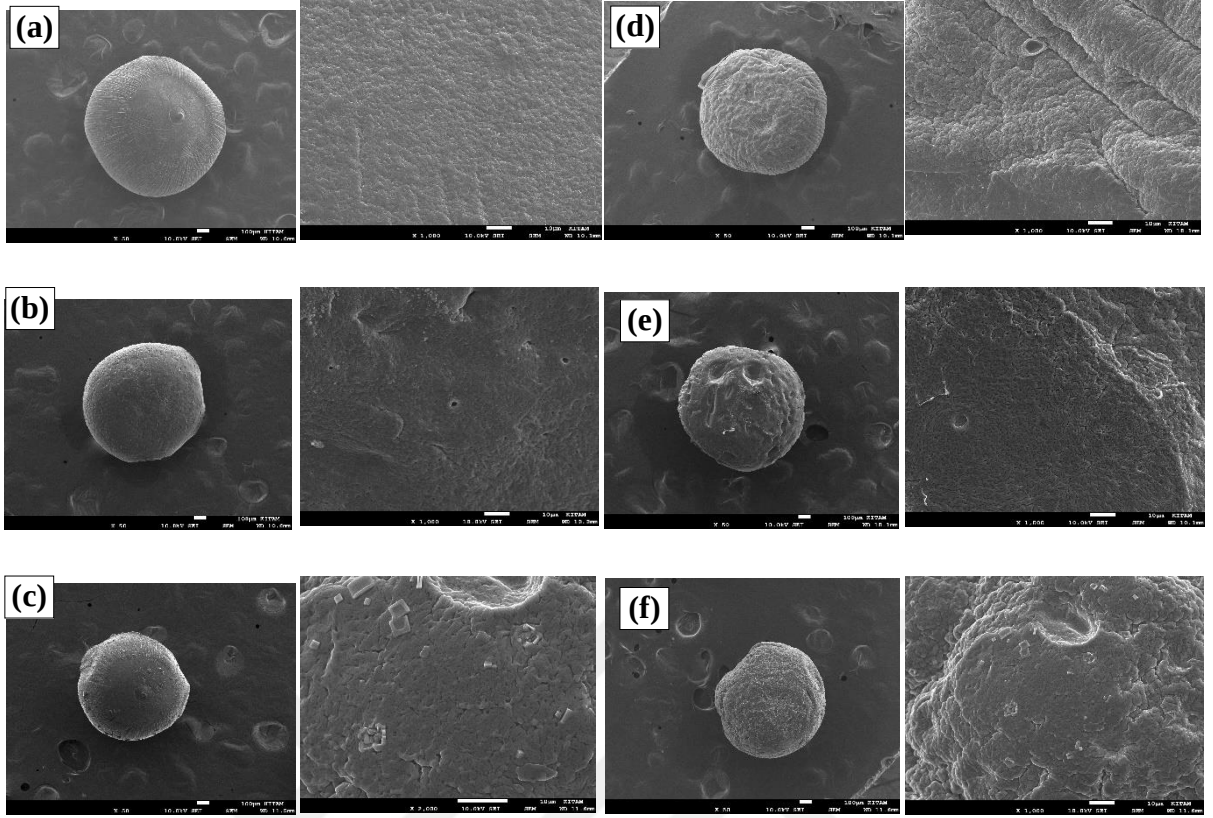
Şekil 4. 18. (a) KA-KS-5, (b) KA-KS-5SGF, (c) KA-KS-5SIF, (d) KA-KL-5, (e) KA-KL-5SGF, (f) KA-KL-5SIF mikrokürelerin SEM görüntüleri

Şekil 4.18.'da salım sıvılarından önce ve sonra alınan %5 kalendula yağı içeren mikrokürelerin SEM görüntüleri incelendiğinde (Şekil 4.18 a-c ve Şekil 4.18 d-f), Şekil 4.17.'de bulunan %2'lik kalendula yağı içeren mikrokürelerdeki gibi salım sıvılarından sonra yüzey deformasyonları ve gözenek boyutlarının artışı görülmektedir. Bununla birlikte şekil Şekil 4.17'le kıyaslandığında kalendula yağı yükleme miktarı arttıkça, kürelerin yüzeyinde ve içindeki boşlukların sayısı da arttığı görülmüştür (Benavides vd., 2016; Hshemi vd., 2021).



Şekil 4. 19. (a) KK-KS-2, (b) KK-KS-2SGF, (c) KK-KS-2SIF, (d) KK-KL-2, (e) KK-KL-2SGF, (f) KK-KL-2SIF mikrokürelerin SEM görüntüleri

Şekil 4.19.'de salım sıvılarından önce ve sonra alınan %2 kekik-kalendula yağı içeren mikrokürelerin SEM görüntüleri incelendiğinde (Şekil 4.19 a-c ve Şekil 4.19 d-f), salım sıvılarından sonra kürelerin morfolojinde ve yapısında deformasyon belirtileri görülmektedir. Salım sıvılarından sonra mikrokürelerin gözenek boyutları artmıştır. Kaplamalı mikrokürenin yüzey deformasyonu mide sıvısıyla etkileşiminden hemen sonra başlarken kaplamasız mikrokürelerin deformasyonu bağırsak sıvısıyla etkileşiminden sonra belirginleşmiştir (Benavides vd., 2016; Hshemi vd., 2021).



Şekil 4. 20. (a) KK-KS-5, (b) KK-KS-5SGF, (c) KK-KS-5SIF, (d) KK-KL-5, (e) KK-KL-5SGF, (f) KK-KL-5SIF mikrokürelerin SEM görüntüleri

Şekil 4.20.'da salım sıvılarından önce ve sonra alınan %5 kekik-kalendula yağı içeren mikrokürelerin SEM görüntüleri incelendiğinde (Şekil 4.18 a-c ve Şekil 4.18 d-f), Şekil 4.19.'de bulunan %2'lik kekik-kalendula yağı içeren mikrokürelerdeki gibi salım sıvılarından sonra yüzey deformasyonları ve gözenek boyutlarının artışı görülmektedir. Bununla birlikte Şekil 4.19'la kıyaslandığında kekik-kalendula yağı yükleme miktarı arttıkça, kürelerin yüzeyinde ve içindeki boşlukların sayısı da arttığı görülmüştür (Benavides vd., 2016; Hshemi vd., 2021).

Tüm mikroküre varyasyonlarında kaplamalı mikroküreler ile kaplamasız mikrokürelerin SEM görüntüleri kıyaslandığında kaplamalı mikrokürelerin yüzey topografilerinin daha buruşuk ve kompleks olduğu görülmektedir. Bu durumun kaynağının mikrokürelerin yüzeylerinde gerçekleşen aljinat – kitosan polielektrolit etkileşimleri olduğu düşünülmektedir. Bu durum ayrıca kitosanın aljinat mikrokürelerini başarılı şekilde kapladığını kanıtlar niteliktedir.

Mikrokürelerin SEM görüntülerinde, enkapsüle edilen yağ cinslerinin etkisi incelendiğinde düşük viskoziteli kekik yağıyla oluşturulan mikrokürelerin gözeneklerinin viskoz kalendula yağı içeren mikrokürelere göre daha küçük olduğu görülmektedir. Bu duruma göre yağ enkapsüle edilmiş mikrokürelere yağ viskozitesi ile gözenek genişliği ile doğru orantılı şekilde açıklanabilir.

Mikrokürelerin SEM görüntülerinde, enkapsüle edilen yağ konsantrasyonunun etkisi incelendiğinde yağ konsantrasyonu arttıkça Şekil 4. 19.'de görüldüğü gibi yüzeyde yağ damlacıklarının olduğu görülmektedir. Bu sonuç bize mikrokürelerin %5'lik yağ konsantrasyonunda yapısına yeteri kadar yüksek bir verimde yağ enkapsüle edemediğini göstermektedir. Bu sonuç bulduğumuz enkapsülasyon verimi sonuçlarımızı doğrular niteliktedir.

Mikrokürelerin sindirim sıvılarıyla muamelesinden sonraki morfolojik durumları kıyaslanmıştır. Buna göre; yapay mide sıvısı ile muamele edildikten sonra kaplamalı kaplamasız genel olarak tüm mikroküre çeşitlerinde gözenek porlarının genişlediği görülmüştür ancak kaplamalı mikrokürelerin yüzey SEM görüntülerinde ciddi değişiklikler meydana gelmiş yüzeyde yüksek buruşukluklu tahribatlı bir morfoloji oluşmuştur. Bu durum kaplamalı mikrokürelerin yüzeyinde bulunan kitosanın literatürden de bilindiği üzere yüksek asidik ortamda çözünmesiyle açıklanabilir.

Salım çalışmasının sonunda alınan yapay bağırsak sıvısıyla muamele edilmiş mikroküreler incelendiğinde ise kaplamalı kaplamasız tüm mikroküre tiplerinin yüzeylerinde tahribatın meydana geldiği görülmektedir. Bu durum aljinat mikrokürelerin alkali-bazik pH'da çözünmesiyle açıklanabilir.

4.1.3. Mikrokürelerin Şişme Deneyleri Sonuçları ve Değerlendirilmesi

Mikrokürelerin şişme davranışları salım sistemi taklit edilerek sırasıyla asidik ortamda (pH 1,2) 120 dakika ve alkali ortamda (pH 6,8) 120 dakika bekletme süresiyle iki farklı ortamda incelenmiştir. Tüm ortamlarda, mikrokürelerin şişme işlemi başlangıcında şişme hızının arttığı görülmüştür. Şişme oranları, yapay mide sıvısında yaklaşık %15-100, yapay bağırsak sıvısında ise yaklaşık %150-325 arasında değişmektedir.

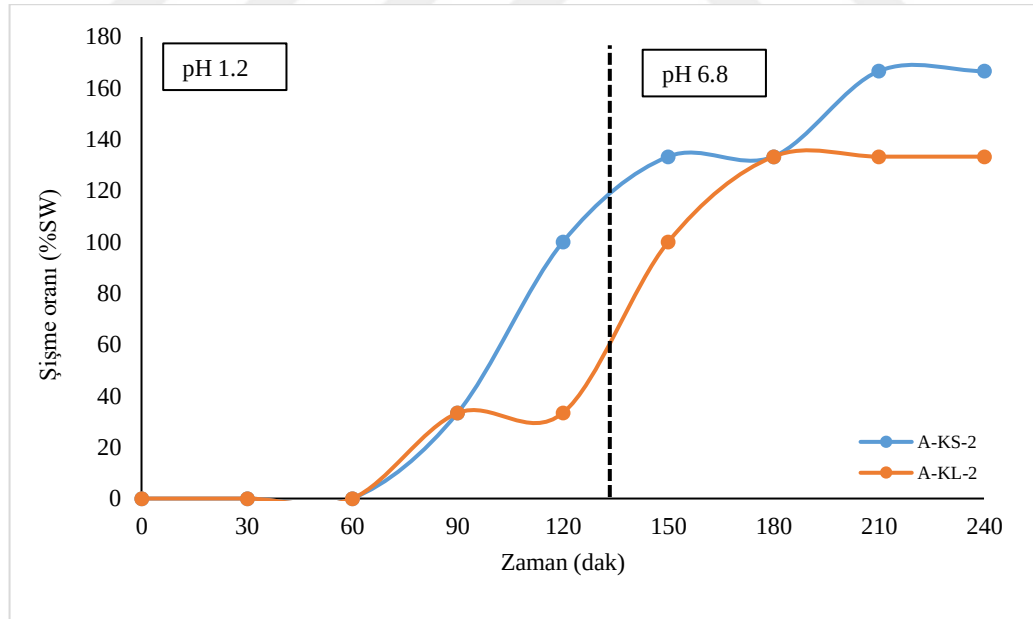
Aljinat mikroküreleri, düşük pH'lı mide asidiyle temas ettiğinde polimer zincirlerindeki karboksilik asit grupları protonlanır ve molekül hidrojen iyonlarını salar. Bu hidrojen iyonları, aljinat mikrokürelerindeki iyonik bağları bozarak hidrojel materyalinin hacmini azaltır ve şişme oranı daha düşük olur. Aljinat mikrokürelerin mide ortamı koşullarında, yani düşük pH'lı ortamlarda daha stabil olduğu, alkali pH'lı ortamlarda çözünmeye başladığı bilinmektedir. Kitosan kaplı aljinat kürelerde ise kitosan içeriği, şişme derecelerini azaltmış, kürelerin yapısını güçlendirmiş ve böylece bağırsak sıvısının alkali pH'ında stabilitelerini artırmıştır (Şekil 4.19) (George ve Abraham, 2006; Poojari ve Srivastava, 2013; Nazlı, 2018).

Hidrojel ve çözelti ortamı karşılaştığı ilk anlarda, şişme mekanizmasının kontrolü iyonik kimyasal potansiyel farkıyla değişir. Bu fark ilk anlarda en yüksek seviyededir. Ancak daha sonra iç ve dış iyonlar denge durumlarına ulaşırlar ve iyonik kimyasal potansiyel farkı azalır. Bu durumda, polimer ve çözücü arasındaki etkileşimler ön plana çıkar ve sonuç olarak şişme oranı azalır. Böylece, denge durumuna ulaşırlar (Hezaveh ve Muhamad, 2012).

Tablo 4.1 ve Şekil 4.21'de, boş aljinat ve boş kitosan kaplı aljinat mikrokürelerinin pH 1,2 ve 6,8'de şişme davranışları verilmiştir. A-KS-2, pH 1,2'de %100 şişme oranına sahiptir, pH 6,8'de şişme oranı %275'e kadar artış göstermiştir. Bu durum, A-KL-2 mikroküreleri için de geçerlidir. A-KL-2, pH 1,2'de %33,33 şişme oranına sahipken, pH 6,8'de %133,33'e kadar artış göstermiştir.

Tablo 4. 1. Aljinat mikrokürelerinin şişme oranları

Zaman	A-KS-2 (mg)	A-KS-2 (%SW)	A-KL-2 (mg)	A-KL-2 (%SW)
0	0,30	0,00	0,30	0,00
30	0,30	0,00	0,30	0,00
60	0,30	0,00	0,30	0,00
90	0,40	33,33	0,40	33,33
120	0,60	100,00	0,40	33,33
150	0,70	133,33	0,60	100,00
180	0,70	133,33	0,70	133,33
210	0,80	166,67	0,70	133,33
240	0,80	166,67	0,70	133,33

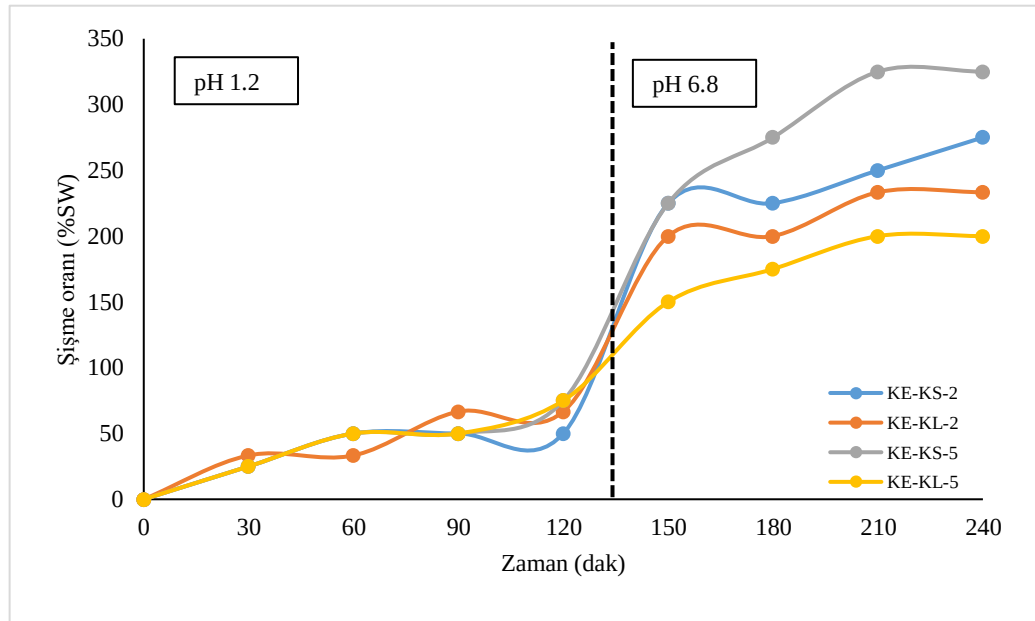


Şekil 4. 21. Aljinat mikrokürlerinin şişme sonuçları

Tablo 4.2 ve Şekil 4.22'de, kekik yağı içeren aljinat ve kitosan kaplı aljinat mikrokürelerinin pH 1,2 ve 6,8'de şişme davranışları verilmiştir. KE-KS-2, pH 1,2'de %50 şişme oranına sahiptir, pH 6,8'de ise şişme oranı %275 oranında artmıştır. Bu durum, KE-KL-2 mikroküreleri için de geçerlidir. KE-KL-2, pH 1,2'de %66,67 şişme oranına sahipken, pH 6,8'de bu oran %233,33'e kadar artış göstermiştir. Bu durum, KE-KS-5 mikroküreleri için de benzerdir. KE-KS-5, pH 1,2'de %75 oranında şişme oranında artış gerçekleşirken pH 6,8'de %325 oranında şişme oranı artışı gerçekleşmiştir. KE-KL-5 mikroküresinde ise pH 1,2'de %75 oranında şişme oranı artışı gerçekleşirken, pH 6,8'de %200 oranında şişme oranı artışı gerçekleşmiştir.

Tablo 4. 2. KE mikrokürelerin şişme oranları

Zaman	KE-KS-2 (mg)	KE-KS-2 (%SW)	KE-KL-2 (mg)	KE-KL-2 (%SW)	KE-KS-5 (mg)	KE-KS-5 (%SW)	KE-KL-5 (mg)	KE-KL-5 (%SW)
0	0,40	0,00	0,30	0,00	0,40	0,00	0,40	0,00
30	0,50	25,00	0,40	33,33	0,50	25,00	0,50	25,00
60	0,60	50,00	0,40	33,33	0,60	50,00	0,60	50,00
90	0,60	50,00	0,50	66,67	0,60	50,00	0,60	50,00
120	0,60	50,00	0,50	66,67	0,70	75,00	0,70	75,00
150	1,30	225,00	0,90	200,00	1,30	225,00	1,00	150,00
180	1,30	225,00	0,90	200,00	1,50	275,00	1,10	175,00
210	1,40	250,00	1,00	233,33	1,70	325,00	1,20	200,00
240	1,50	275,00	1,00	233,33	1,70	325,00	1,20	200,00

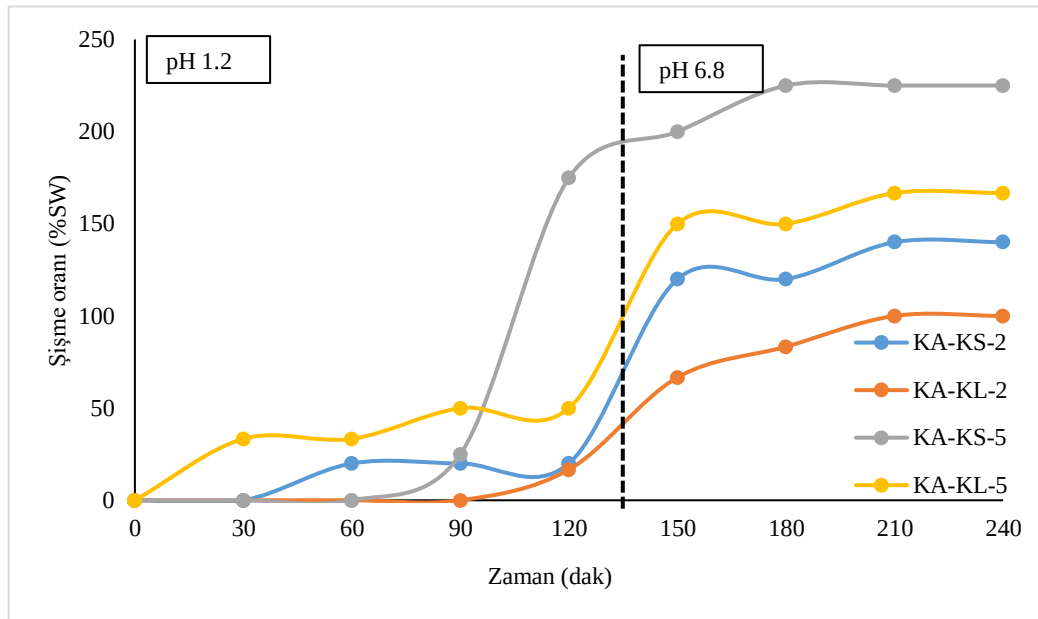


Şekil 4. 22. KE mikrokürelerin şişme sonuçları

Tablo 4.3 ve Şekil 4.23'de, kalendula yağı içeren aljinat ve kitosan kaplı aljinat mikrokürelerinin pH 1,2 ve 6,8'de şişme davranışları verilmiştir. KA-KS-2, pH 1,2'de %20 şişme oranına sahiptir, pH 6,8'de ise şişme oranı %140 oranında artmıştır. Bu durum, KA-KL-2 mikroküreleri için de geçerlidir. KA-KL-2, pH 1,2'de %16,67 şişme oranına sahipken, pH 6,8'de bu oran %100'e kadar artış göstermiştir. Bu durum, KA-KS-5 mikroküreleri için de benzerdir. KA-KS-5, pH 1,2'de %25 oranında şişme oranında artış gerçekleşirken pH 6,8'de %225 oranında şişme oranı artışı gerçekleşmiştir. KA-KL-5 mikroküresinde ise pH 1,2'de %75 oranında şişme oranı artışı gerçekleşirken, pH 6,8'de %166,67 oranında şişme oranı artışı gerçekleşmiştir.

Tablo 4. 3. KA mikrokürelerin şişme oranları

Zaman	KA-KS-2 (mg)	KA-KS-2 (%SW)	KA-KL-2 (mg)	KA-KL-2 (%SW)	KA-KS-5 (mg)	KA-KS-5 (%SW)	KA-KL-5 (mg)	KA-KL-5 (%SW)
0	0,50	0,00	0,60	0,00	0,40	0,00	0,60	0,00
30	0,50	0,00	0,60	0,00	0,40	0,00	0,80	33,33
60	0,60	20,00	0,60	0,00	0,40	0,00	0,80	33,33
90	0,60	20,00	0,60	0,00	0,50	25,00	0,90	50,00
120	0,60	20,00	0,70	16,67	0,50	25,00	1,20	75,00
150	1,10	120,00	1,00	66,67	1,20	200,00	1,50	150,00
180	1,10	120,00	1,10	83,33	1,30	225,00	1,50	150,00
210	1,20	140,00	1,20	100,00	1,30	225,00	1,60	166,67
240	1,20	140,00	1,20	100,00	1,30	225,00	1,60	166,67

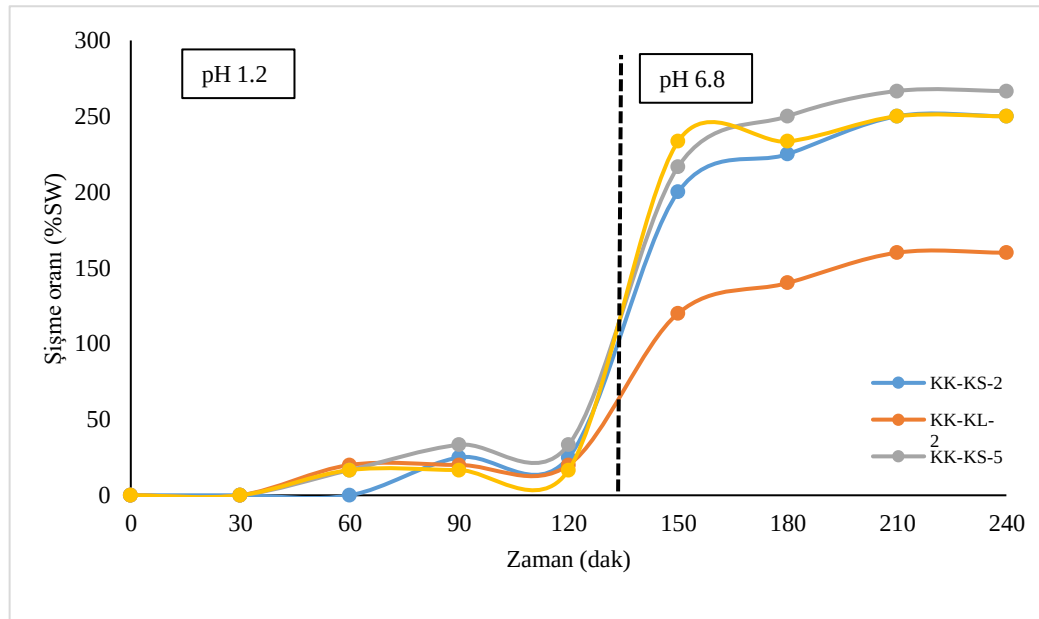


Şekil 4. 23. KA mikrokürelerin şişme sonuçları

Tablo 4.4 ve Şekil 4.24'de, kekik-kalendula yağı içeren aljinat ve kitosan kaplı aljinat mikrokürelerinin pH 1,2 ve 6,8'de şişme davranışları verilmiştir. KK-KS-2, pH 1,2'de %25 şişme oranına sahiptir, pH 6,8'de ise şişme oranı %250 oranında artmıştır. Bu durum, KK-KL-2 mikroküreleri için de geçerlidir. KK-KL-2, pH 1,2'de %20 şişme oranına sahipken, pH 6,8'de bu oran %160'a kadar artış göstermiştir. Bu durum, KK-KS-5 mikroküreleri için de benzerdir. KK-KS-5, pH 1,2'de %33,33 oranında şişme oranında artış gerçekleşirken pH 6,8'de %266,67 oranında şişme oranı artışı gerçekleşmiştir. KK-KL-5 mikroküresinde ise pH 1,2'de %16,67 oranın şişme oranı artışı gerçekleşirken, pH 6,8'de %250 oranında şişme oranı artışı gerçekleşmiştir..

Tablo 4. 4. KK mikrokürelerin şişme sonuçları

Zaman	KK-KS-2 (mg)	KK-KS-2 (%SW)	KK-KL-2 (mg)	KK-KL-2 %SW (%)	KK-KS-5 (mg)	KK-KS-5 (%SW)	KK-KL-5 (mg)	KK-KL-5 (%SW)
0	0,40	0,00	0,50	0,00	0,60	0,00	0,60	0,00
30	0,40	0,00	0,50	0,00	0,60	0,00	0,60	0,00
60	0,40	0,00	0,60	20,00	0,70	16,67	0,70	16,67
90	0,50	25,00	0,60	20,00	0,80	33,33	0,70	16,67
120	0,50	25,00	0,60	20,00	0,80	33,33	0,70	16,67
150	1,20	200,00	1,10	120,00	1,90	216,67	2,00	233,33
180	1,30	225,00	1,20	140,00	2,10	250,00	2,00	233,33
210	1,40	250,00	1,30	160,00	2,20	266,67	2,10	250,00
240	1,40	250,00	1,30	160,00	2,20	266,67	2,10	250,00



Şekil 4. 24. KK mikrokürelerin şişme sonuçları

4.2. Mikrokürelerin Enkapsülasyon Verimi ve Yağ Yükleme Kapasitesinin Belirlenmesi ve Değerlendirilmesi

Kekik, kalendula ve kekik-kalendula yağları, hidrojellere sentez sırasında enkapsüle edilmiştir. Tablo 4.5.'te bulunan yüzde enkapsülasyon verimi sonuçları değerlendirildiğinde, %2 oranında kekik, kalendula, kekik-kalendula yağ ile hazırlanan mikrokürelerin, enkapsülasyon veriminin (%EE), %5'lik yağ konsantrasyonları ile hazırlanan mikrokürelere göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

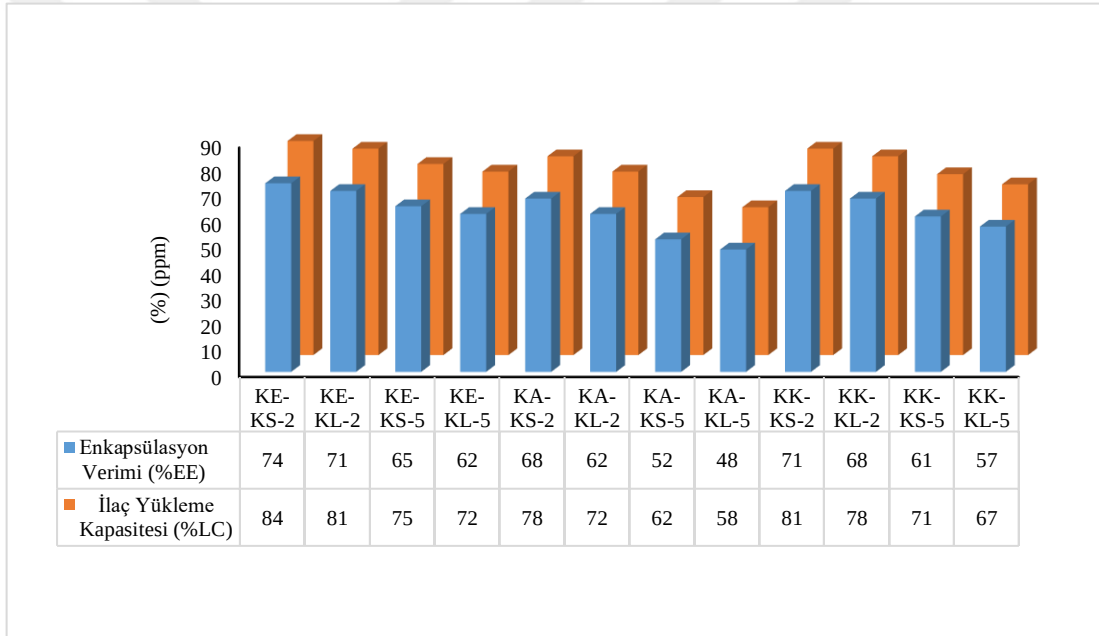
En yüksek enkapsülasyon verimi, viskozitesi diğer yağ tiplerine göre daha düşük olan kekik yağı ile hazırlanan mikrokürelerde görülmüştür. En yüksek yüzde enkapsülasyon verimi %2'lik kekik yağı ile hazırlanan kaplamasız aljinat mikroküreleri (KE-KS-2) ile elde edilmiştir (Şekil 4.25). Kekik yağı, yüksek hidrofobisiteye sahip bir uçucu yağdır ve bu nedenle su ile karışmayabilir. Ancak, aljinat gibi hidrofilik polimerlerin kullanımı, kekik yağı moleküllerini içine alarak enkapsülasyonu biyoyararlanımı artırmaktadır. Aljinat mikrokürelerin kitosan ile kaplanması ise enkapsülasyon verimi artırmamış, ancak salım profilini uzatmıştır (Belščak-Cvitanović vd., 2015; Kurozawa ve Hubinger, 2017)

Tablo 4.5.'de bulunan mikrokürelerin ilaç yükleme kapasiteleri sonuçları incelendiğinde yağ konsantrasyonu artıkça ilaç yükleme kapasitesinin arttığı görülmüştür. Kekik yağı içeren mikroküreler kekik yağına göre viskozitesi daha yüksek bir yağ ile hazırlanan kalendula yağı içeren mikrokürelere göre daha iyi bir ilaç yükleme kapasitesi göstermiştir. En yüksek ilaç yükleme kapasitesini %5'lik kekik yağı konsantrasyonu ile hazırlanan kaplamasız aljinat mikroküresi (KE-KS-5) göstermiştir.

Literatür incelendiğinde çalışmamızdaki sonuçların literatür ile uyduğu görülmektedir. Örneğin Benavides ve arkadaşları 2016'da yaptıkları bir çalışmada kekik yağını aljinat mikrokürelerine çalışmamızdaki gibi yüksek hızlı karıştırıcı yardımıyla emülsiyon oluşturarak enkapsüle etmiştir. Çalışma sonuçlarına göre yağ konsantrasyonu artıkça enkapsülasyon veriminin düştüğü görülmüştür. İlaç yükleme kapasitesinin ise yağ konsantrasyonu artıkça arttığı görülmüştür (Benavides vd, 2016). Bu sonuçlar çalışmamızın sonuçları ile paralellik arz etmektedir.

Tablo 4. 5. Enkapsülasyon Verimi - İlaç Yükleme Kapasitesi

Numuneler	Enkapsülasyon Verimi (%EE)	İlaç Yükleme Kapasitesi (%LC)
KE-KS-2	84	74
KE-KL-2	81	71
KE-KS-5	75	65
KE-KL-5	72	62
KA-KS-2	78	68
KA-KL-2	72	62
KA-KS-5	62	52
KA-KL-5	58	48
KK-KS-2	81	71
KK-KL-2	78	68
KK-KS-5	71	61
KK-KL-5	67	57



Şekil 4. 25. Enkapsülasyon verimi - İlaç yükleme kapasitesi grafiği

4.3. Mikrokürelerin Salım Çalışmaları Sonuçları ve Değerlendirilmesi

Mikrokürelerin salım çalışmaları, kümülatif yağ salımı oranı üzerinden ve salım kinetiği üzerinden değerlendirilmiştir.

4.3.1. Mikrokürelerin Kümülatif Yağ Salım Sonuçları ve Değerlendirilmesi

Şekil 4.26-27-28 'de, %2 ve %5 oranında kekik yağı, kalendula yağı ve kekik-kalendula yağı içeren aljinat ve kitosan kaplı aljinat mikrokürelerinin zamana karşı - yüzde kümülatif salım değerleri ile oluşturulan salım profilleri verilmiştir.

Tablo 4.6'de bulunan mikrokürelerin sindirim sıvılarındaki yüzde kümülatif yağ salım sonuçları incelendiğinde tüm mikroküre varyasyonları için yapay mide sıvısında ~%10-20 oranında yüzde kümülatif yağ salımı gerçekleştiği görülmüştür. Yapay bağırsak sıvısında gerçekleşen yüzde kümülatif yağ salımı oranının ise ~%50-60 oranında olduğu görülmüştür.

Yapay mide sıvısında gerçekleşen düşük yüzde kümülatif yağ salımı, mikrokürelerin mide asidine dayanıklı olduğunu ve mide geçişinde stabil kaldığını gösterir. Yapay bağırsak sıvısında gerçekleşen yüksek yüzde kümülatif yağ salımı ise mikrokürelerin bağırsakta hızla şişmeye uğrayarak çözünbildiğini ve yağların ortama salındığını gösterir (Şekil 4.28). Bu durum yağların sentezlediğimiz mikroküre yapılarıyla bağırsak hedefli olarak kontrollü taşınabildiğini göstermektedir.

Kaplamalı mikroküreler ile kaplamasız mikroküreler kıyaslandığında gerçekleştirilen 4 saatlik *in vitro* salım simülasyonu sonunda kaplamasız mikrokürelerin kaplamalı mikrokürelere göre daha yüksek oranda yüzde kümülatif salım gerçekleştirdiği görülmüştür. Şekil 4.26 – 4.27 – 4.28'de bulunan mikroküre salım eğrileri incelendiğinde yapay bağırsak sıvısında kaplamalı mikrokürelerin kaplamasız mikrokürelere göre daha düzenli bir salım profili oluşturduğu görülmüştür.

Literatür incelendiğinde çalışmamızın literatür ile uyduğu görülmektedir. Örneğin Almurisi ve arkadaşları 2020'de yaptıkları bir çalışmada parasetamolü kitosan kaplı aljinat mikrokürelerine enkapsüle etmiştir. Çalışmada sentezlenen mikrokürelerin yapılarındaki parasetamolü yapay mide sıvısında yüksek oranda salmadığı, yapay bağırsak sıvısında yapılarında bulunan parasetamolü yüksek oranda saldığı görülmüştür. Ayrıca mikrokürelerde kitosan kaplamanın salımı geciktirerek salım süresini uzattığı görülmüştür (Almurisi vd., 2020).

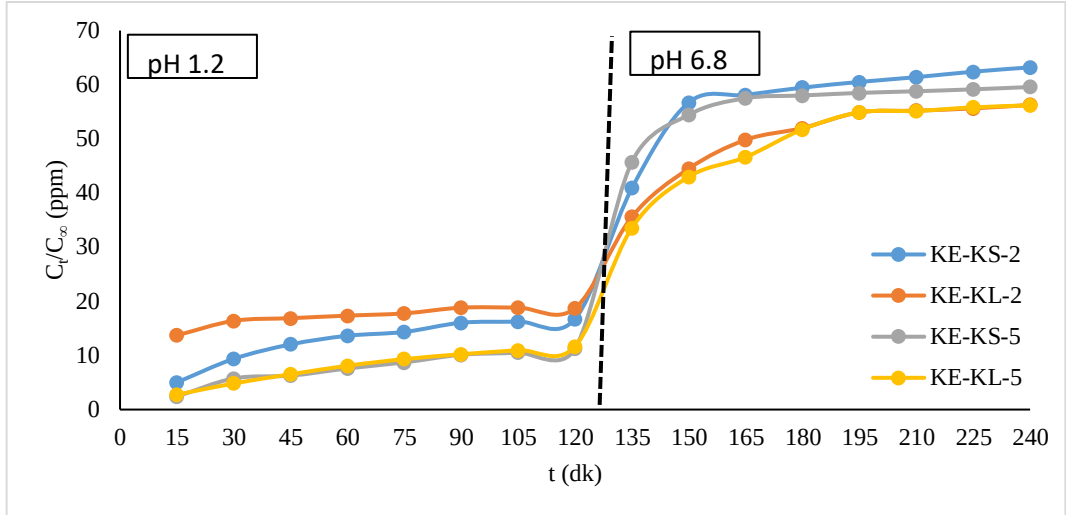
Yağ konsantrasyonunun salıma olan etkisi incelendiğinde %2'lik yağların tüm yağ tiplerinde %5'lik yağlara göre daha iyi bir kümülatif yüzde konsantrasyonda ortama salındığı görülmüştür. Bu sonuca göre yağ konsantrasyonu artıkcı kümülatif olarak ortama salınan yüzde yağ miktarı azalmaktadır. Ortama salınan yağ miktarı açısından ise tüm yağ tiplerinde beklenildiğı gibi %5 yağ konsantrasyonuna sahip mikroküreler, %2 yağ konsantrasyonuna sahip mikrokürelere göre ortama daha yüksek miktarda yağ salmıştır.

Yağ tipinin salıma olan etkisi incelendiğinde kekik yağı ile sentezlenmiş mikrokürelerin (KE) en yüksek yüzde kümülatif yağ salımı gerçekleştirdiğı görülmektedir. En düşük yüzde kümülatif yağ salımı ise kalendula yağı ile sentezlenmiş (KA) mikrokürelerinde gerçekleşmiştir. Bunun sebebinin kekik yağının viskozitesinin kalendula yağından düşük olmasıyla alakalı olduğı düşünülmektedir. Kekik yağı enkapsülasyon verimi – ilaç yükleme kapasitesi çalışmasında kekik yağı kalendula yağına göre düşük viskozitesi sayesinde yapıya absorbe edilmiş enkapsüle olmuştur. Benzer şekilde salım çalışmasında kekik yağı düşük viskozitesi şekilde yapıdan düşük viskozitesi sayesinde daha kolay şekilde desorbse olarak yapıdan ayrılmış olabilir.

Tablo 4.6.'de sentezlenen mikroküreler ve salım sonu yüzde kümülatif yağ salımları gösterilmektedir.

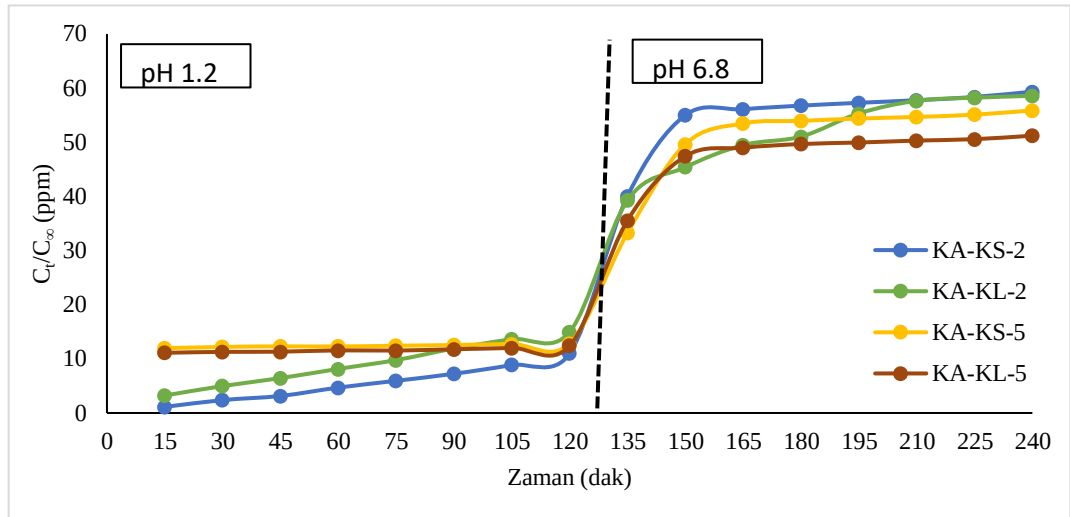
Tablo 4. 6. Mikrokürlerden kümülatif yağ salım oranları

Mikroküre Varyasyonu	%EE	C_t/C_∞ (%) – salım sonu	R² (lineer)
KE-KS-2	84	63,20	0,8809
KE-KL-2	81	56,26	0,8822
KE-KS-5	75	59,57	0,846
KE-KL-5	72	56,18	0,9001
KA-KS-2	78	59,34	0,8572
KA-KL-2	72	58,57	0,9138
KA-KS-5	62	55,88	0,8242
KA-KL-5	58	51,21	0,8199
KK-KS-2	81	54,43	0,9133
KK-KL-2	78	51,18	0,9598
KK-KS-5	71	52,44	0,8242
KK-KL-5	67	49,06	0,8968



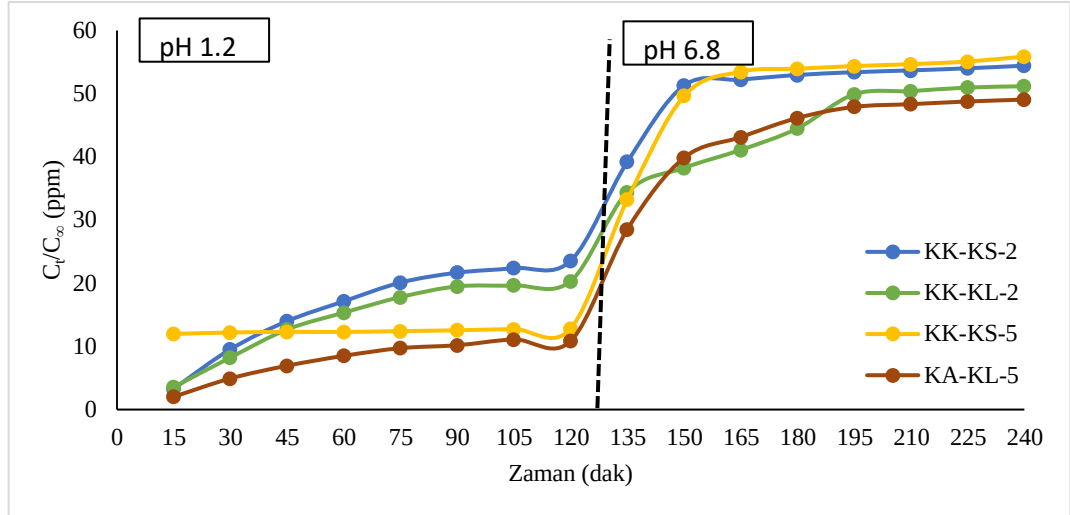
Şekil 4. 26. KE mikrokürelerin kümülatif salım sonuçları

Şekil 4.26.'da gösterilen KE mikrokürelerinin kümülatif salım grafiği incelendiğinde pH 1.2'de ~%10-20 arasında yüzde kümülatif yağ salımı gerçekleşirken pH 6.8'de ~%55-65 arasında yüzde kümülatif yağ salımı gerçekleşmiştir. Salım sonu en iyi yüzde kümülatif yağ salımı KE-KS-2 mikroküresinde gözlemlenmiştir.



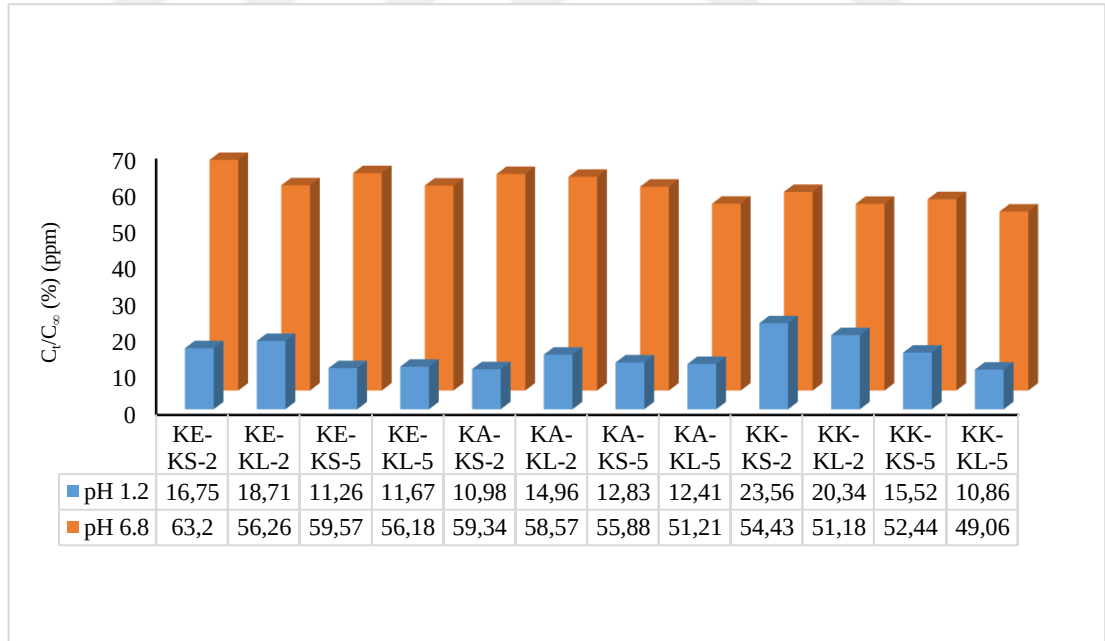
Şekil 4. 27. KA mikrokürelerin kümülatif salım sonuçları

Şekil 4.27.'da gösterilen KA mikrokürelerinin kümülatif salım grafiği incelendiğinde KA mikrokürelerin kümülatif yağ salım sonuçları incelendiğinde pH 1.2'de ~%10-15 arasında yüzde kümülatif yağ salımı gerçekleşirken pH 6.8'de ~%50-60 arasında yüzde kümülatif yağ salımı gerçekleşmiştir.



Şekil 4. 28. KK mikrokürelerin kümülatif salım sonuçları

Şekil 4.28.'da gösterilen KK mikrokürelerinin kümülatif salım grafiği incelendiğinde KK mikrokürelerin kümülatif yağ salım sonuçları incelendiğinde pH 1.2'de ~%10-25 arasında yüzde kümülatif yağ salımı gerçekleşirken pH 6.8'de ~%50-55 arasında yüzde kümülatif yağ salımı gerçekleşmiştir.



Şekil 4. 29. Mikrokürelerin kümülatif yağ salım sonuçları

Şekil 4.29.'da tüm mikrokürelerin pH 1.2'deki ve pH 6.8'deki salım sonucu kümülatif salım sonuçları gösterilmiştir.

4.3.2. Mikrokürelerin Salım Kinetiği Sonuçları ve Değerlendirilmesi

Hidrojellerin salım kinetikleri, salım verileri kullanılarak incelenmektedir. Hidrojellerdeki salım kinetiği hidrojel gözenek boyutuna, çözeltinin desorpsiyon hızına, polimerin çözünme hızına, polimerin denge şişme değerine ulaşma hızına ve çözücünün yapı içinde ilerleme hızına bağlı olarak değişmektedir. Çözücü desorpsiyon hızı, polimerin denge şişme derecesiyle bağlantılıdır ve birim zamanda hidrojel ağ yapısına alınan çözücü miktarı ile ilişkilidir.

Çapraz bağlı hidrojellerin salım kinetiği, çeşitli çalışmalar ve matematiksel modeller geliştirilerek karakterize edilmiştir. Çapraz bağlı hidrojellerin salım kinetiği 0. Derece Kinetik Model, 1. Derece Kinetik Model, Higuchi Kinetik Modeli, Hixson-Crowell Kinetik Modeli, Korsmeyer-Peppas Kinetik Modeli gibi kinetik modellerle açıklanabilir (Bodur, 2020). Çalışmada lineerleştirilmiş model denklem parametrelerine salım verileri uydurulmuştur (Tablo 4.8).

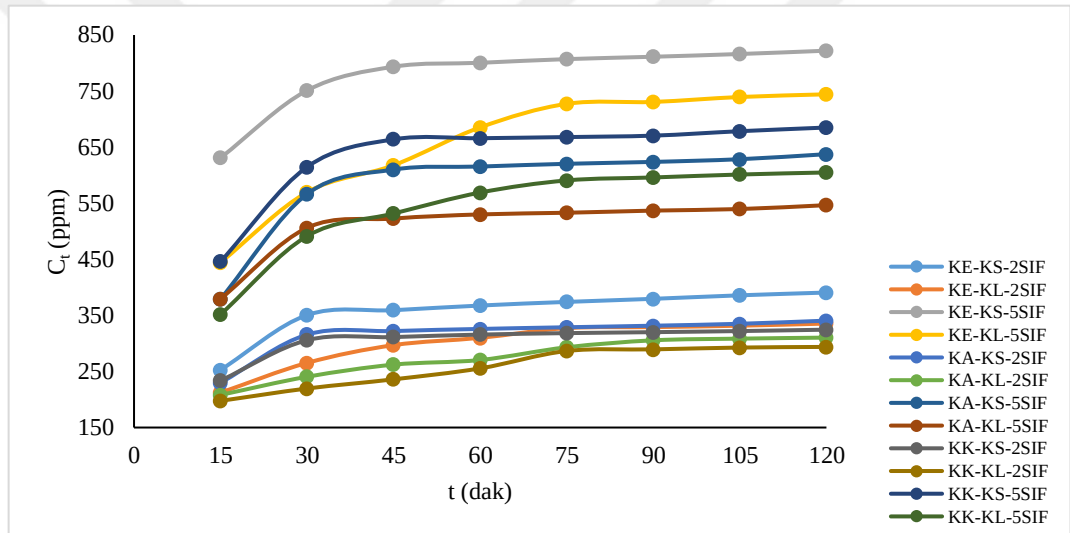
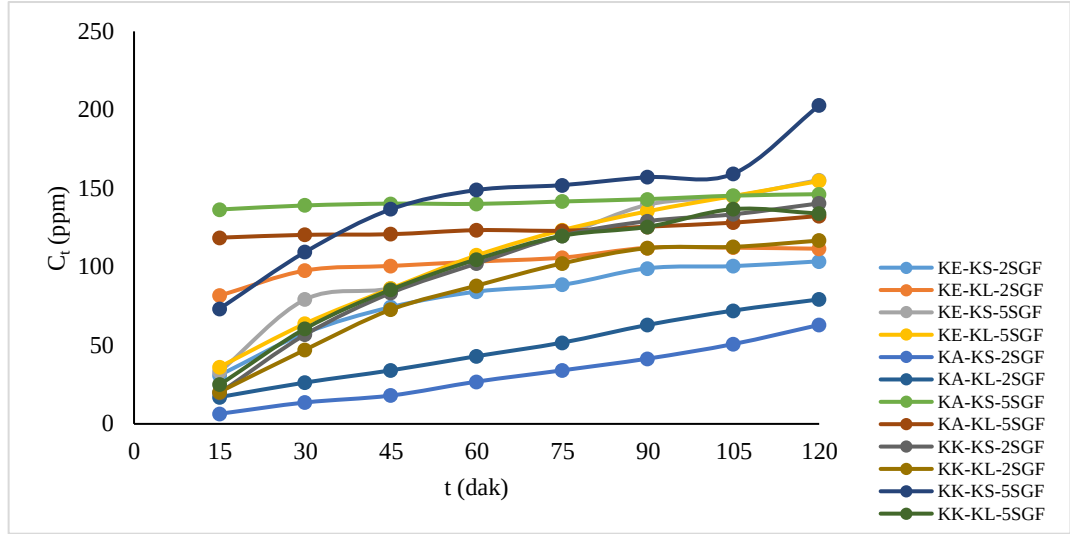
Hidrojellerin difüzyon mekanizması ise Korsmeyer-Peppas kinetik modelinde yer alan difüzyon üsteli kavramıyla belirlenmiştir (Tablo 4.7).

Tablo 4. 7. Difüzyon üsteli (n) - difüzyon mekanizması ilişkisi (Dash vd., 2010)

Difüzyon Üsteli	Difüzyon Mekanizması	Zamana Göre Oran Fonksiyonu
0,5	Fick difüzyonu	$t^{0,5}$
$0,45 < n < 0,89$	Fick olmayan taşınım	t^{n-1}
$n=0,89$	Durum II taşınımı	Sıfırıncı derece salım
$n > 0,89$	Süper durum II taşınımı	t^{n-1}

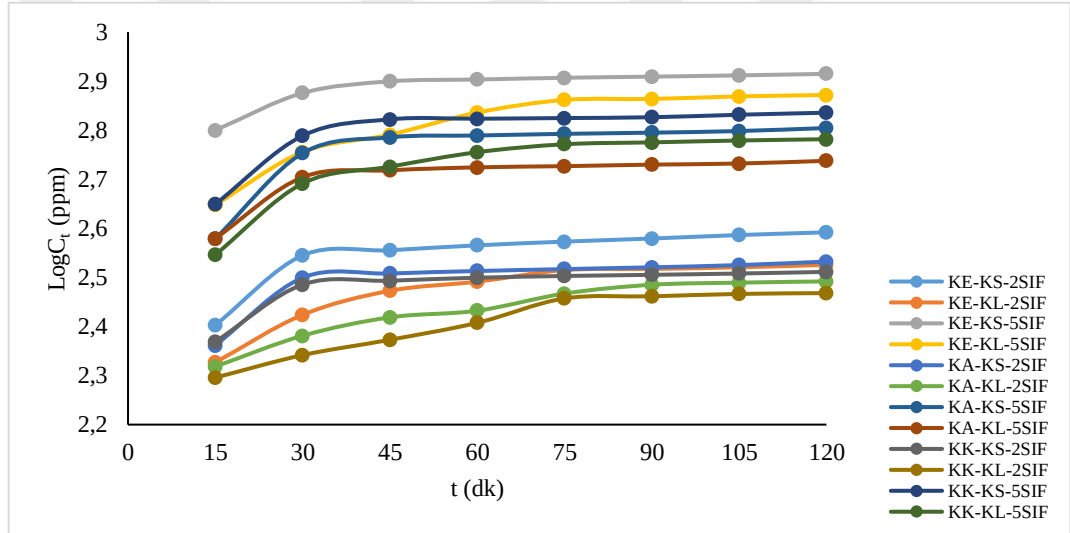
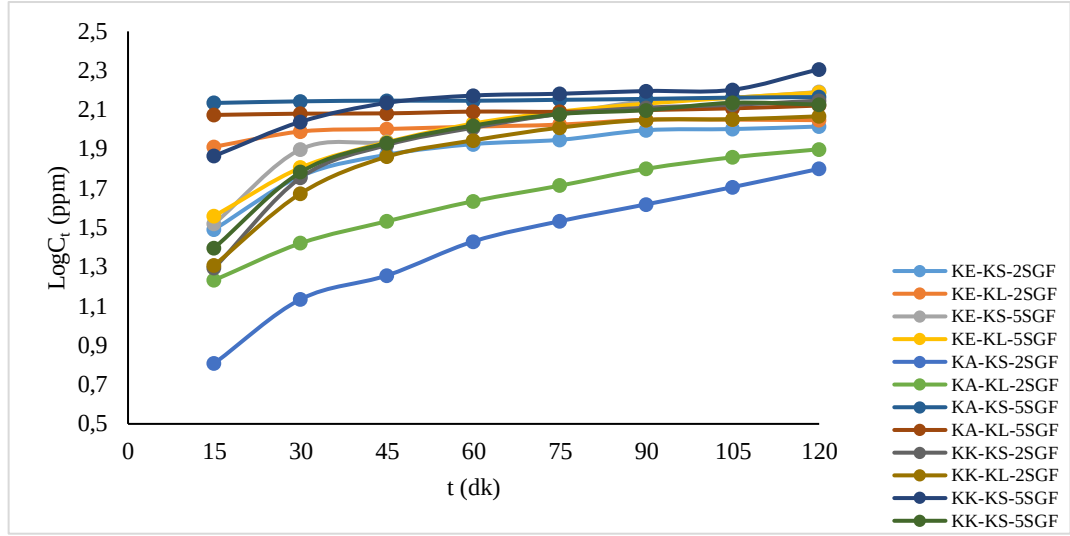
Tablo 4. 8. Lineerleştirilmiş kinetik modellerin eksenleri

Kinetik Model	x-ekseni	y-ekseni
0. Derece Kinetik Model	t (dk)	C_t (ppm)
1. Derece Kinetik Model	t (dk)	$\log C_t$ (ppm)
Higuchi Kinetik Model	$t^{1/2}$ (dk)	C_t (ppm)
Hixson-Crowell Kinetik Model	t (dk)	$C_t^{1/3}$ (ppm)
Korsmeyer-Peppas Kinetik Model	$\log t$ (dk)	$\log((C_t/C_\infty))$ (ppm)



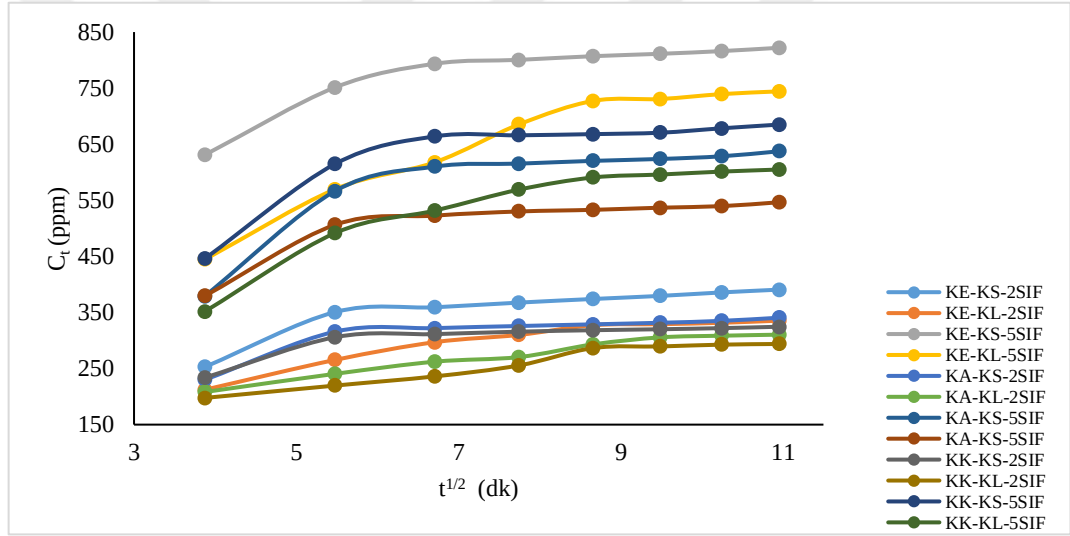
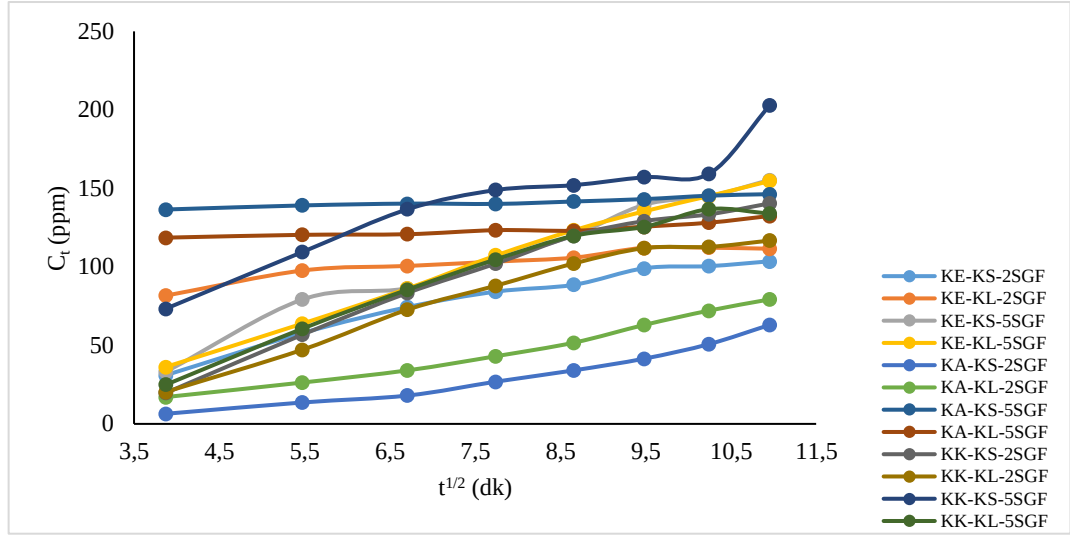
Şekil 4. 30. Mikrokürelerin sıfırıncı-derece kinetik model grafiği (a) pH=1,2, (b) pH=6,8

Şekil 4.30'da mikrokürelerin pH 1,2 ve 6,8'de sıfırıncı-derece salım kinetik grafikleri yer almaktadır. Sıfırıncı-derece kinetik, hidrojel veya mikrokürelerin salım hızının konsantrasyon veya diğer değişkenlerden bağımsız olduğu anlamına gelir (Dash vd., 2010).



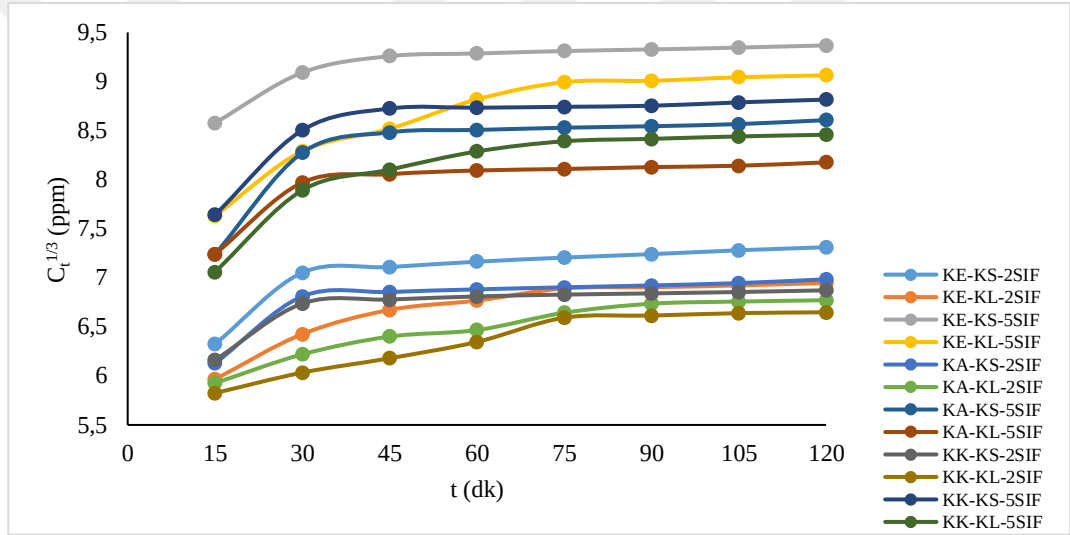
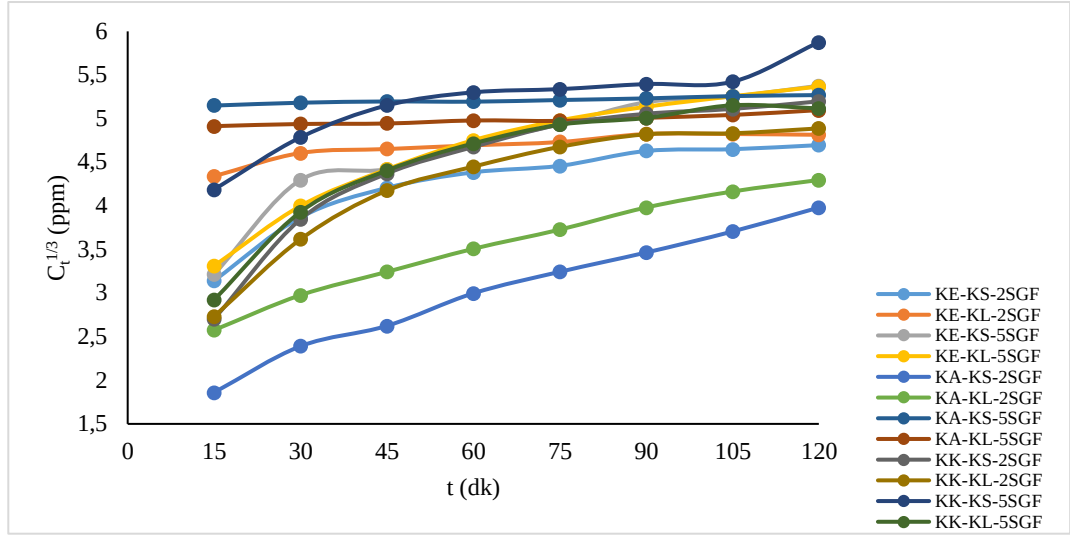
Şekil 4. 31. Mikrokürelerin birinci-derece kinetik kinetik model grafiği (a) pH=1,2, (b) pH=6,8

Şekil 4.31’de mikrokürelerin pH 1,2 ve 6,8’de birinci-derece salım kinetik grafikleri yer almaktadır. Bu kinetik modele göre yağın biyomalzeme içinde kalan kısmının konsantrasyonun logaritmik fonksiyonu zamanla değişir. Bu modele göre, biyomalzeme yapısı gözenekli ve ağsı olduğundan, yağın salımı hızlı gerçekleşir. Bu salım, yağın konsantrasyonunda zamanla bir azalmaya neden olur (Dash vd., 2010).



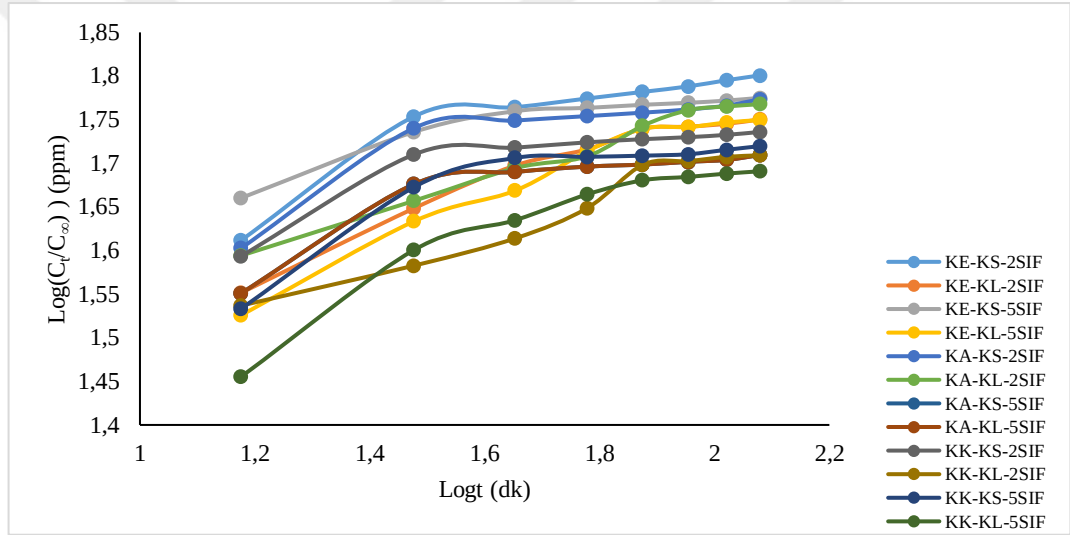
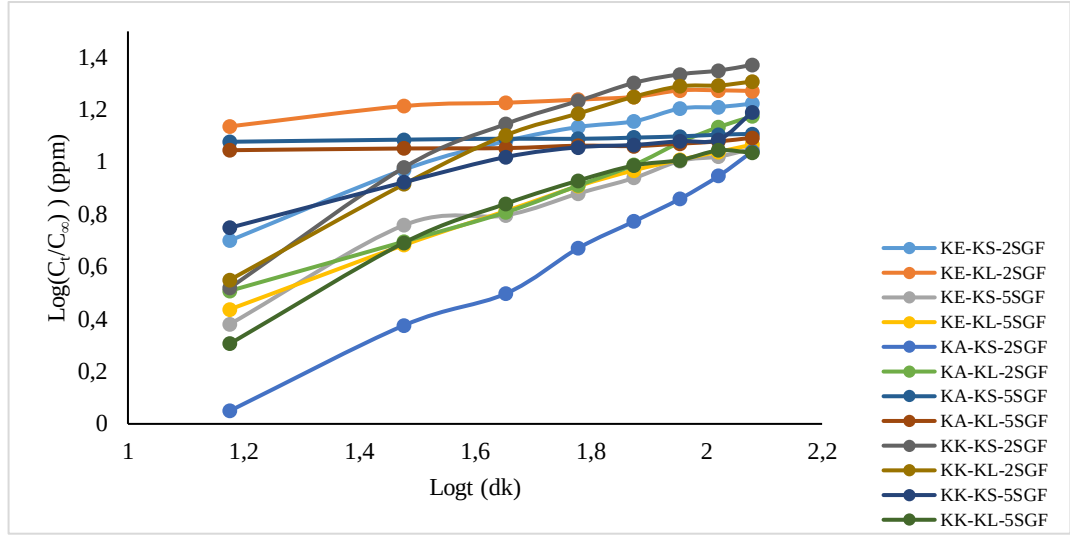
Şekil 4. 32. Mikrokürelerin Higuchi kinetik model grafiği (a) pH=1,2, (b) pH=6,8

Şekil 4.32’de mikrokürelerin pH 1,2 ve 6,8’de Higuchi salım kinetik grafikleri yer almaktadır. Higuchi kinetik modeli, matriks bir sistemdeki ilacın difüzyon yoluyla zamanla salımını tek boyutta gerçekleşen bir taşıma süreci olarak ele alır ve Fick difüzyon yasasına dayanır (Dash vd., 2010).



Şekil 4. 33. Mikrokürelerin Hixson-Crowell kinetik model grafiği (a) pH=1,2, (b) pH=6,8

Şekil 4.33’de mikrokürelerin pH 1,2 ve 6,8’de Hixson-Crowell şişme kinetik grafikleri yer almaktadır. Tablet ve partikül boyutları çözünmeye bağlı küçüldükçe ilaç salım oranı da boyutların küçülmesine bağlı olarak azalır. Bu kinetik model genel olarak partikül boyutları değişen tablet ve partikül formlarını tanımlamak için kullanılır (Dash vd., 2010).



Şekil 4.30. Mikrokürelerin Korsmeyer-Peppas kinetik model grafiği (a) pH=1,2, (b) pH=6,8

Şekil 4.30’da mikrokürelerin pH 1,2 ve 6,8’de Korsmeyer-Peppas şişme kinetik grafikleri yer almaktadır. Hidrojeller başta olmak üzere tablet ve silindirik şekilde sentezlenen matris yapılarının modellenmesinde Korsmeyer-Peppas kinetik modeli sıklıkla kullanılmaktadır (Patel vd., 2021).

Tablo 4. 9. Mikrokürelerin kinetik model regresyon belirleme katsayıları

Mikroküre Varyasyonu	0. Derece Kinetik Model R ²	1. Derece Kinetik Model R ²	Higuchi Kinetik Model R ²	Hixson-Crowell Kinetik Model R ²	Korsmeyer-Peppas Kinetik Model R ²	Korsmeyer-Peppas Difüzyon Üsteli (n)	Difüzyon Mekanizması
KE-KS-2SGF	0,8738	0,7553	0,9487	0,7986	0,9456	0,5616	Fick olmayan difüzyon
KE-KS-2SIF	0,6313	0,5844	0,7399	0,5997	0,8111	0,1811	Fick difüzyonu
KE-KL-2SGF	0,8199	0,7863	0,9011	0,7979	0,6723	1,1739	Süper Durum II
KE-KL-2SIF	0,7916	0,7483	0,8904	0,7632	0,9439	0,218	Fick difüzyonu
KE-KS-5SGF	0,9428	0,7977	0,9793	0,8564	0,9517	0,6975	Fick olmayan difüzyon
KE-KS-5SIF	0,6212	0,5963	0,7404	0,6045	0,837	0,1149	Fick difüzyonu
KE-KL-5SGF	0,9629	0,8607	0,9957	0,9027	0,9911	0,7002	Fick olmayan difüzyon
KE-KL-5SIF	0,825	0,7811	0,9139	0,7965	0,9576	0,2514	Fick difüzyonu
KA-KS-2SGF	0,9876	0,9454	0,9445	0,9843	0,9938	1,0747	Süper Durum II
KA-KS-2SIF	0,5443	0,5115	0,6571	0,5221	0,7485	0,1578	Fick difüzyonu
KA-KL-2SGF	0,9982	0,959	0,9759	0,9827	0,9912	0,7506	Fick olmayan difüzyon
KA-KL-2SIF	0,9168	0,8893	0,9707	0,8892	0,9887	0,2003	Fick difüzyonu
KA-KS-5SGF	0,9622	0,9625	0,9406	0,9623	0,8907	0,0309	Fick difüzyonu
KA-KS-5SIF	0,5401	0,5019	0,6614	0,5143	0,7538	0,2149	Fick difüzyonu
KA-KL-5SGF	0,9224	0,9296	0,8577	0,9272	0,7748	0,0453	Fick difüzyonu
KA-KL-5SIF	0,5405	0,5112	0,6586	0,5207	0,7566	0,1492	Fick difüzyonu
KK-KS-2SGF	0,9066	0,7335	0,9697	0,8018	0,9348	0,9116	Süper Durum II
KK-KS-2SIF	0,5257	0,5002	0,6429	0,5085	0,7444	0,1337	Fick difüzyonu
KK-KL-2SGF	0,8946	0,7553	0,9608	0,8101	0,9483	0,8363	Süper Durum II
KK-KL-2SIF	0,9105	0,8975	0,953	0,9024	0,9631	0,2121	Fick difüzyonu
KK-KS-5SGF	0,871	0,8104	0,9074	0,8364	0,9394	0,421	Fick difüzyonu
KK-KS-5SIF	0,5404	0,5096	0,6622	0,5196	0,7617	0,1789	Fick difüzyonu
KK-KL-5SGF	0,8882	0,7415	0,9577	0,7986	0,9401	0,7987	Fick olmayan difüzyon
KK-KL-5SIF	0,731	0,6744	0,8404	0,6935	0,8968	0,2478	Fick difüzyonu

Tablo 4.9.'de mikrokürelerin yapay mide ve yapay bağırsak sıvılarında kinetik modellere uydurulmuş hallerinin regresyon belirleme katsayıları (R^2) görülmektedir. Tüm mikroküre varyasyonları için tablo incelendiğinde yapay mide sıvısında gerçekleşen salımlarda baskın olan kinetik modelin Higuchi kinetik modeli olduğu görülmüştür. Yapay bağırsak sıvısında gerçekleşen salımlarda ise baskın olan kinetik modelin Korsmeyer-Peppas kinetik modeli olduğu görülmektedir.

Salım esnasında gerçekleşen difüzyon mekanizmasını belirlemeye yönelik Tablo 4.9.'de yer alan Korsmeyer-Peppas denkliğindeki difüzyon üstelleri incelendiğinde gerek yapay mide sıvısındaki kinetik modeller için gerek yapay bağırsak sıvısındaki kinetik modeller için difüzyon üstelinin genellikle $<0,5$ olduğu görülmektedir. Bu durum tüm mikroküre varyasyonları için genellikle difüzyon mekanizmasının Fick difüzyonu şeklinde gerçekleştiğini göstermektedir. Almursi ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptıkları çalışma bu argümanı destekler niteliktedir (Almursi vd., 2020).

Literatür incelendiğinde çalışmamızın literatür ile uyduğu görülmektedir. Azad A. ve arkadaşları 2020 yılında yaptıkları bir çalışmada çörek otu yağını aljinat-lektin mikrokürelerine enkapsüle etmiştir. Sentezledikleri mikroküreleri tıpkı çalışmamızda olduğu gibi pH 1.2'deki yapay mide sıvısında 2 saat ve pH 6.8'deki yapay bağırsak sıvısında 2 saat bekleterek salım çalışması gerçekleştirmiştir. Salım çalışmalarında elde ettikleri verileri pH 1.2'deki yapay mide sıvısı ve pH 6.8'deki yapay bağırsak sıvısı için ayrı ayrı olacak şekilde kinetik modellere uydurmuştur. Çalışmanın sonunda pH 1.2'de yapay mide sıvısında gerçekleşen salımların baskın olarak tıpkı çalışmamızda olduğu gibi Higuchi kinetik modeline uyduğu görülmüştür. pH 6.8'de yapay bağırsak sıvısında gerçekleşen salımların ise genel olarak birinci derece kinetik modeline ve Korsmeyer-Peppas kinetik modeline uyduğu görülmüştür (Azad vd., 2020).

Hamed H. ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptıkları bir çalışmada kekik yağı polielektrolit kompleks yoluyla oluşturulmuş aljinat-kitosan filmlerine enkapsüle edilmiştir. Oluşturulan filmlerin pH 7.4'de salım kinetikleri incelenmiştir. Buna göre kekik yağı içeren aljinat-kitosan polielektrolit filmleri pH 7.4'de Korsmeyer-Peppas kinetik modeline uygun salım gerçekleştirmiştir (Hamed vd., 2019)

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, aljinat ve kitosan kaplamalı aljinat mikroküreleri kullanılarak tıbbi ve aromatik bitkisel yağlar enkapsüle edilmiştir. Kullanılan yağlar arasında kekik yağı, kalendula yağı ve aynı hacimde karıştırılmış kekik-kalendula yağı bulunmaktadır. Mikroküreler iyonik jelasyon yöntemi kullanılarak sentezlenmiştir.

Mikrokürelerin karakterizasyonu FT-IR, SEM ve şişme analizleri kullanılarak yapılmıştır. Enkapsülasyon verimi ve ilaç yükleme kapasitesi belirlendikten sonra, mikroküreler sindirim sistemi taklit edilerek sırasıyla pH 1.2'deki yapay mide sıvısında 2 saat ve pH 6.8'deki yapay bağırsak sıvısında 2 saat boyunca tutularak salım çalışması yapılmıştır.

FT-IR ve SEM sonuçlarına göre çalışmamızda tıbbi bitki yağları hedeflendiği gibi başarılı şekilde mikroküre şeklinde enkapsüle edilmiştir. Mikroküreler 400 – 650 µm çapında homojen bir partikül boyutu dağılımında küresel formda, kaplamaları başarılı olacak şekilde sentezlenmiştir.

Mikrokürelerin şişme grafikleri incelendiğinde; yapay mide sıvısında ~%15-100 arasında değişen bir yüzde şişme oranı görülürken, yapay bağırsak sıvısında ~%150-325 arasında değişen bir yüzde şişme oranı görülmüştür. Ayrıca, pH'a duyarlı mikrokürelerin alkali ortamlarda asidik ortama kıyasla daha fazla şiştiği görülmüştür. Mide ve bağırsak sıvılarında, %5 kekik yağı içeren aljinat mikrokürelerinde en yüksek şişme oranı gözlemlenirken, en düşük şişme oranı ise %2 kalendula yağı içeren kitosan kaplamalı aljinat mikrokürelerinde elde edilmiştir.

Enkapsülasyon verimi ve ilaç yükleme kapasitesi belirleme çalışmalarında yağ konsantrasyonu artıkça enkapsülasyon veriminin düştüğü ancak ilaç yükleme kapasitesinin arttığı görülmüştür. Düşük viskoziteli kekik yağının enkapsülasyon veriminin diğer yağlara göre daha yüksek oranda olduğu görülmüştür. Bu durum nanoemülsiyon oluşturma aşamasında düşük viskoziteli yağların emülsiyon damlacıklarının daha küçük boyutlarda oluşarak yapıya yüksek oranda enkapsüle edildiği şeklinde yorumlanabilir. En yüksek enkapsülasyon verimi KE-KS-2 mikroküresinde gözlemlenmişken, en yüksek ilaç yükleme kapasitesi KE-KS-5 mikroküresinde görülmüştür.

Mikrokürelerin salım grafikleri incelendiğinde; yapay mide sıvısında ~ %10,86 – 23,56 arasında, yapay bağırsak sıvısında ~%49,06 – 63,2 arasında değişen salım oranı görülmüştür. Mide sıvısında en yüksek salım oranı; %2 kekik – kalendula yağı içeren aljinat mikrokürede görülürken, en düşük salım oranı %5 kekik – kalendula yağı içeren kitosan kaplamalı aljinat mikrokürede görülmüştür. Bağırsak sıvısında ise en yüksek salım oranı; %2 kekik içeren aljinat mikrokürede görülürken, en düşük salım oranı %5 kekik – kalendula yağı içeren kitosan kaplamalı aljinat mikrokürede görülmüştür.

Yapılan in vitro salım çalışmalarında, mikrokürelerin salım davranışları değerlendirildiğinde, mikrokürelerin yapay mide sıvısında düşük oranda, yapay bağırsak sıvısında ise yüksek oranda salım yaptığı görülmüştür. Bu sonuçlar, çalışmada bağırsak ortamına duyarlı mikrokürelerin başarılı bir şekilde sentezlendiğini kanıtlamıştır. Ayrıca, mikrokürelerin üzerine uygulanan kitosan kaplamanın, salım davranışları üzerindeki etkisi de incelenmiş ve kaplamalı mikrokürelerin, yapay bağırsak sıvısında daha düzenli bir salım eğrisi çizdiği ve salım süresinin uzadığı görülmüştür.

Mikrokürelerin salım kinetiği, yapay mide ve yapay bağırsak sıvılarında değerlendirilmiştir. Salım profillerinin davranışını ve yağların difüzyon tipini belirlenmek için salım verileri sıfıncı derece, birinci derece, Higuchi, Hixson-Crowell ve Korsmeyer-Peppas kinetik modellerine uyarlanmıştır. Mikrokürelerimiz, genel olarak yapay mide sıvısında Higuchi Kinetik Modeline uyum gösterirken, yapay bağırsak sıvısında Korsmeyer – Peppas Kinetik Modeline uyum göstermiştir. Ayrıca Korsmeyer – Peppas Kinetik Modeline göre difüzyon kinetiği genellikle Fick Difüzyonu şeklinde gerçekleşmiştir.

Bu çalışma, tıbbi ve aromatik bitkisel yağların kontrollü ilaç salımında kullanımının etkili olduğunu göstermektedir. Kekik ve kalendula yağları, ilaçların uzatılmış salınımını sağlayarak tedavi sürecini optimize etmek için kullanılabilir. Ayrıca, aljinat ve kitosan gibi biyobozunur polimerlerin de kullanımıyla, bu mikrokürelerin biyolojik olarak uyumlu ve güvenli olmaları sağlanabilir.

Çalışma, bitkisel yağların sağlık sektöründe kullanımı için yeni bir perspektif sunmaktadır.

KAYNAKLAR

- Adepu, S., ve Ramakrishna, S. (2021). Controlled drug delivery systems: current status and future directions. *Molecules*, 26(19), 5905.
- Ahmed, E. M. (2015). Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. *Journal of Advanced Research*, 6(2), 105–121. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jare.2013.07.006>
- Akülker, H. (2018). *Aljinat bazlı hidrojel mikro kürelerin sentezi ve ağır metal gideriminde kullanımı*. Ondokuz Mayıs Üniversitesi.
- Alexiou, C., Arnold, W., Klein, R. J., Parak, F. G., Hulin, P., Bergemann, C., Erhardt, W., Wagenpfeil, S., & Luebke, A. S. (2000). Locoregional cancer treatment with magnetic drug targeting. *Cancer Research*, 60(23), 6641–6648.
- Almurisi, S. H., Akkawi, M. E., Chatterjee, B., & Sarker, M. Z. I. (2020). Taste masking of paracetamol encapsulated in chitosan-coated alginate beads. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 56, 101520.
- Aslam, H., Shukrullah, S., Naz, M. Y., Fatima, H., Hussain, H., Ullah, S., & Assiri, M. A. (2022). Current and future perspectives of multifunctional magnetic nanoparticles based controlled drug delivery systems. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 67, 102946.
- Azad, A. K., Al-Mahmood, S. M. A., Chatterjee, B., Wan Sulaiman, W. M. A., Elsayed, T. M., & Doolaanea, A. A. (2020). Encapsulation of black seed oil in alginate beads as a pH-sensitive carrier for intestine-targeted drug delivery: In vitro, in vivo and ex vivo study. *Pharmaceutics*, 12(3), 219.
- Belal, A., Elanany, M. A., Raafat, M., Hamza, H. T., & Mehany, A. B. M. (2022). Calendula officinalis phytochemicals for the treatment of wounds through matrix metalloproteinases-8 and 9 (MMP-8 and MMP-9): in silico approach. *Natural Product Communications*, 17(5), 1934578X221098848.
- Belščak-Cvitanović, A., Đorđević, V., Karlović, S., Pavlović, V., Komes, D., Ježek, D., Bugarski, B., & Nedović, V. (2015). Protein-reinforced and chitosan-pectin coated alginate microparticles for delivery of flavan-3-ol antioxidants and caffeine from green tea extract. *Food Hydrocolloids*, 51, 361–374. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2015.05.039>
- Benavides, S., Cortés, P., Parada, J., & Franco, W. (2016). Development of alginate microspheres containing thyme essential oil using ionic gelation. *Food Chemistry*, 204, 77–83. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.02.104>
- Bodur, B. (2020). *Polisakkarit Bazlı Kompozit Hidrojellerin Kontrollü Salım Sistemlerinde Kullanımı*. Yıldız Teknik Üniversitesi.
- Bozzuto, G., ve Molinari, A. (2015). Liposomes as nanomedical devices. *International Journal of Nanomedicine*, 10, 975.
- Canaparo, R., Foglietta, F., Giuntini, F., Della Pepa, C., Dosio, F., & Serpe, L. (2019). Recent developments in antibacterial therapy: Focus on stimuli-responsive drug-delivery systems and therapeutic nanoparticles. *Molecules*, 24(10), 1991.
- Cao, H., Duan, L., Zhang, Y., Cao, J., & Zhang, K. (2021). Current hydrogel advances

- in physicochemical and biological response-driven biomedical application diversity. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1), 426.
- Capasso, F., Gaginella, T. S., Grandolini, G., & Izzo, A. A. (2003). *Phytotherapy: A Quick Reference to Herbal Medicine*. Springer Berlin Heidelberg. <https://books.google.com.tr/books?id=eJHpcJXzPTsC>
- Chandrawati, R. (2016). Enzyme-responsive polymer hydrogels for therapeutic delivery. *Experimental Biology and Medicine*, 241(9), 972–979.
- Chávarri, M., Marañón, I., ve Villarán, M. C. (2012). Encapsulation technology to protect probiotic bacteria. In *Probiotics*. IntechOpen.
- Chen, Z., Lv, Z., Zhang, Z., Weitz, D. A., Zhang, H., Zhang, Y., & Cui, W. (2021). Advanced microfluidic devices for fabricating multi-structural hydrogel microsphere. *Exploration*, 1(3), 20210036.
- Cheng, M., Cui, Y., Guo, Y., Zhao, P., Wang, J., Zhang, R., & Wang, X. (2023). Design of carboxymethyl chitosan-reinforced pH-responsive hydrogels for on-demand release of carvacrol and simulation of release kinetics. *Food Chemistry*, 405, 134856.
- Dash, S., Murthy, P. N., Nath, L., & Chowdhury, P. (2010). Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Pol Pharm*, 67(3), 217–223.
- De Jong, W. H., ve Borm, P. J. A. (2008). Drug delivery and nanoparticles: applications and hazards. *International Journal of Nanomedicine*, 3(2), 133.
- De La Rica, R., Aili, D., & Stevens, M. M. (2012). Enzyme-responsive nanoparticles for drug release and diagnostics. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(11), 967–978.
- Draget, K. I., Skjåk-Bræk, G., & Smidsrød, O. (1997). Alginate based new materials. *International Journal of Biological Macromolecules*, 21(1–2), 47–55.
- Fredenberg, S., Wahlgren, M., Reslow, M., & Axelsson, A. (2011). The mechanisms of drug release in poly (lactic-co-glycolic acid)-based drug delivery systems—a review. *International Journal of Pharmaceutics*, 415(1–2), 34–52.
- Freiberg, S., ve Zhu, X. X. (2004). Polymer microspheres for controlled drug release. *International Journal of Pharmaceutics*, 282(1–2), 1–18.
- Geraili, A., Xing, M., & Mequanint, K. (2021). Design and fabrication of drug-delivery systems toward adjustable release profiles for personalized treatment. *View*, 2(5), 20200126.
- Ghezzi, M., Pescina, S., Padula, C., Santi, P., Del Favero, E., Cantù, L., & Nicoli, S. (2021). Polymeric micelles in drug delivery: An insight of the techniques for their characterization and assessment in biorelevant conditions. *Journal of Controlled Release*, 332, 312–336.
- Gillies, E. R., ve Frechet, J. M. J. (2005). Dendrimers and dendritic polymers in drug delivery. *Drug Discovery Today*, 10(1), 35–43.
- Gouda, R., Baishya, H., & Qing, Z. (2017). Application of mathematical models in drug release kinetics of carbidopa and levodopa ER tablets. *J. Dev. Drugs*, 6(02), 1–8.
- Gözütok, E. (2016). Controlled Release Systems. In *Institute of Science and*

Engineering: Vol. MSc. Yildiz Technical University.

- Guido, C., Maiorano, G., Gutiérrez-Millán, C., Cortese, B., Trapani, A., D'Amone, S., Gigli, G., & Palamà, I. E. (2021). Erythrocytes and nanoparticles: new therapeutic systems. *Applied Sciences*, 11(5), 2173.
- Hamed, H., Moradi, S., Tonelli, A. E., & Hudson, S. M. (2019). Preparation and characterization of chitosan–alginate polyelectrolyte complexes loaded with antibacterial thyme oil nanoemulsions. *Applied Sciences*, 9(18), 3933.
- Hamidi, M., Azadi, A., & Rafiei, P. (2008). Hydrogel nanoparticles in drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60(15), 1638–1649.
- Heinrich, M., Barnes, J., Prieto-Garcia, J., Gibbons, S., & Williamson, E. M. (2017). *Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Hu, J., Zhang, G., & Liu, S. (2012). Enzyme-responsive polymeric assemblies, nanoparticles and hydrogels. *Chemical Society Reviews*, 41(18), 5933–5949.
- Jana, S., ve Jana, S. (2022). *Functional Biomaterials: Drug Delivery and Biomedical Applications*. Springer Nature.
- Khandare, J., ve Minko, T. (2006). Polymer–drug conjugates: progress in polymeric prodrugs. *Progress in Polymer Science*, 31(4), 359–397.
- Khutoryanskiy, V. V. (2015). Longer and safer gastric residence. *Nature Materials*, 14(10), 963–964.
- Klouda, L., ve Mikos, A. G. (2008). Thermoresponsive hydrogels in biomedical applications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 68(1), 34–45. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2007.02.025>
- Kocak, G., Tuncer, C., & Bütün, V. (2017). pH-Responsive polymers. *Polymer Chemistry*, 8(1), 144–176.
- Kurozawa, L. E., ve Hubinger, M. D. (2017). Hydrophilic food compounds encapsulation by ionic gelation. *Current Opinion in Food Science*, 15, 50–55.
- Leyva-Jiménez, F. J., Oliver-Simancas, R., Castangia, I., Rodríguez-García, A. M., & Alañón, M. E. (2023). Comprehensive review of natural based hydrogels as an upcoming trend for food packing. *Food Hydrocolloids*, 135, 108124. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2022.108124>
- Li, J., ve Mooney, D. J. (2016). Designing hydrogels for controlled drug delivery. *Nature Reviews Materials*, 1(12), 1–17.
- Li, L., Scheiger, J. M., & Levkin, P. A. (2019). Design and applications of photoresponsive hydrogels. *Advanced Materials*, 31(26), 1807333.
- Li, M., Rouaud, O., & Poncelet, D. (2008). Microencapsulation by solvent evaporation: State of the art for process engineering approaches. *International Journal of Pharmaceutics*, 363(1–2), 26–39.
- Li, Q., Chang, B., Dong, H., & Liu, X. (2022). Functional microspheres for tissue regeneration. *Bioactive Materials*.
- Li, Z., ve Guan, J. (2011). Thermosensitive hydrogels for drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 8(8), 991–1007.

- Liao, Y., Xie, L., Ye, J., Chen, T., Huang, T., Shi, L., & Yuan, M. (2022). Sprayable hydrogel for biomedical applications. *Biomaterials Science*.
- Liu, D., Yang, F., Xiong, F., & Gu, N. (2016). The smart drug delivery system and its clinical potential. *Theranostics*, 6(9), 1306.
- Liu, M., ve Fréchet, J. M. J. (1999). Designing dendrimers for drug delivery. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, 2(10), 393–401.
- Liu, R., Fraylich, M., & Saunders, B. R. (2009). Thermoresponsive copolymers: from fundamental studies to applications. *Colloid and Polymer Science*, 287, 627–643.
- Liu, Y., Wang, J., Chen, H., & Cheng, D. (2022). Environmentally friendly hydrogel: A review of classification, preparation and application in agriculture. *Science of The Total Environment*, 846, 157303. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.157303>
- Liu, Z., Liu, J., Cui, X., Wang, X., Zhang, L., & Tang, P. (2020). Recent advances on magnetic sensitive hydrogels in tissue engineering. *Frontiers in Chemistry*, 8, 124.
- Madduma-Bandarage, U. S. K., ve Madihally, S. V. (2021). Synthetic hydrogels: Synthesis, novel trends, and applications. *Journal of Applied Polymer Science*, 138(19), 50376.
- Magnani, M., Rossi, L., D’ascenzo, M., Panzani, I., Bigi, L., & Zanella, A. (1998). Erythrocyte engineering for drug delivery and targeting. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 28(1), 1–6.
- Mehta, P. P., Ghoshal, D., Pawar, A. P., Kadam, S. S., & Dhapte-Pawar, V. S. (2020). Recent advances in inhalable liposomes for treatment of pulmonary diseases: concept to clinical stance. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 56, 101509.
- Mitchell, M. J., Billingsley, M. M., Haley, R. M., Wechsler, M. E., Peppas, N. A., & Langer, R. (2021). Engineering precision nanoparticles for drug delivery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20(2), 101–124.
- Mitra, A., ve Dey, B. (2011). Chitosan microspheres in novel drug delivery systems. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 73(4), 355.
- Miyata, T., Asami, N., & Uragami, T. (1999). A reversibly antigen-responsive hydrogel. *Nature*, 399(6738), 766–769.
- Murdan, S. (2003). Electro-responsive drug delivery from hydrogels. *Journal of Controlled Release*, 92(1), 1–17. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(03\)00303-1](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0168-3659(03)00303-1)
- Nakahata, M., Takashima, Y., Yamaguchi, H., & Harada, A. (2011). Redox-responsive self-healing materials formed from host–guest polymers. *Nature Communications*, 2(1), 511. <https://doi.org/10.1038/ncomms1521>
- O’Donnell, P. B., ve McGinity, J. W. (1997). Preparation of microspheres by the solvent evaporation technique. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 28(1), 25–42.
- Onaciu, A., Munteanu, R. A., Moldovan, A. I., Moldovan, C. S., & Berindan-Neagoe, I. (2019). Hydrogels based drug delivery synthesis, characterization and administration. *Pharmaceutics*, 11(9), 432.

- Pande, P. P. (2017). Polymer hydrogels and their applications. *International Journal of Materials Science*, 12(1), 11–14.
- Pardeshi, S., Damiri, F., Zehravi, M., Joshi, R., Kapare, H., Prajapati, M. K., Munot, N., Berrada, M., Giram, P. S., & Rojekar, S. (2022). Functional thermoresponsive hydrogel molecule to material design for biomedical applications. *Polymers*, 14(15), 3126.
- Pasparakis, G., ve Bouropoulos, N. (2006). Swelling studies and in vitro release of verapamil from calcium alginate and calcium alginate–chitosan beads. *International Journal of Pharmaceutics*, 323(1), 34–42. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.05.054>
- Patel, A., Kalsariya, A., Patel, S., Patel, C., & Patel, S. (2021). Application of Mathematical Models in Drug Release Kinetics of Cyanocobalamine Fast Dissolving Sublingual Film. *Asian J. Med. Heal.*
- Peter, K. V. (2006). *Handbook of herbs and spices: volume 3*. Woodhead publishing.
- Pitt, W. G., Hussein, G. A., & Staples, B. J. (2004). Ultrasonic drug delivery—a general review. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 1(1), 37–56.
- Qiu, Y., ve Park, K. (2012). Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 49–60. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.024>
- Rathbone, M. J. (2013). *Advances in Delivery Science and Technology*.
- Revete, A., Aparicio, A., Cisterna, B. A., Revete, J., Luis, L., Ibarra, E., Segura González, E. A., Molino, J., & Reginensi, D. (2022). Advancements in the Use of Hydrogels for Regenerative Medicine: Properties and Biomedical Applications. *International Journal of Biomaterials*, 2022.
- Rossi, L., Serafini, S., Pierigé, F., Antonelli, A., Cerasi, A., Fraternali, A., Chiarantini, L., & Magnani, M. (2005). Erythrocyte-based drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2(2), 311–322.
- Saltzman, W. M. (2001). *Drug delivery: engineering principles for drug therapy*. Oxford University Press.
- Satoskar, R. S., ve Bhandarkar, S. D. (2020). *Pharmacology and pharmacotherapeutics*. Elsevier India.
- Schuetz, Y. B., Gurny, R., & Jordan, O. (2008). A novel thermoresponsive hydrogel based on chitosan. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 68(1), 19–25. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2007.06.020>
- Secret, E., Kelly, S. J., Crannell, K. E., & Andrew, J. S. (2014). Enzyme-responsive hydrogel microparticles for pulmonary drug delivery. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 6(13), 10313–10321.
- Sharifzadeh, G., ve Hosseinkhani, H. (2017). Biomolecule-responsive hydrogels in medicine. *Advanced Healthcare Materials*, 6(24), 1700801.
- Sharma, A., ve Sharma, U. S. (1997). Liposomes in drug delivery: progress and limitations. *International Journal of Pharmaceutics*, 154(2), 123–140.
- Shi, J., Alves, N. M., & Mano, J. F. (2008). Chitosan coated alginate beads containing poly (N-isopropylacrylamide) for dual-stimuli-responsive drug release. *Journal*

of *Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 84(2), 595–603.

- Sobczak, M. (2022). Enzyme-responsive hydrogels as potential drug delivery systems—state of knowledge and future prospects. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(8), 4421.
- Sobel, R. (2014). *Microencapsulation in the Food Industry: A Practical Implementation Guide*. Elsevier.
- Sookkasem, A., Chatpun, S., Yuenyongsawad, S., & Wiwattanapatapee, R. (2015). Alginate beads for colon specific delivery of self-emulsifying curcumin. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 29, 159–166. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jddst.2015.07.005>
- Sowinska, M., ve Urbanczyk-Lipkowska, Z. (2014). Advances in the chemistry of dendrimers. *New Journal of Chemistry*, 38(6), 2168–2203.
- Sultana, M., Chan, E.-S., Pushpamalar, J., & Choo, W. S. (2022). Advances in extrusion-dripping encapsulation of probiotics and omega-3 rich oils. *Trends in Food Science & Technology*.
- Thornton, P. D., Mart, R. J., Webb, S. J., & Ulijn, R. V. (2008). Enzyme-responsive hydrogel particles for the controlled release of proteins: designing peptide actuators to match payload. *Soft Matter*, 4(4), 821–827.
- Topala, C. M., ve Tataru, L. D. (2016). ATR-FTIR Study of thyme and rosemary oils extracted by supercritical carbon dioxide. *Rev. Chim.(Bucharest)*, 67, 842–846.
- Tripathi, K. D. (2013). *Essentials of medical pharmacology*. JP Medical Ltd.
- Uyen, N. T. T., Hamid, Z. A. A., Tram, N. X. T., & Ahmad, N. (2020). Fabrication of alginate microspheres for drug delivery: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 153, 1035–1046.
- Versypt, A. N. F., Pack, D. W., & Braatz, R. D. (2013). Mathematical modeling of drug delivery from autocatalytically degradable PLGA microspheres—A review. *Journal of Controlled Release*, 165(1), 29–37.
- Wang, Q.-S., Wang, G.-F., Zhou, J., Gao, L.-N., & Cui, Y.-L. (2016). Colon targeted oral drug delivery system based on alginate-chitosan microspheres loaded with icariin in the treatment of ulcerative colitis. *International Journal of Pharmaceutics*, 515(1), 176–185. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.10.002>
- Weissig, V., Whiteman, K. R., & Torchilin, V. P. (1998). Accumulation of protein-loaded long-circulating micelles and liposomes in subcutaneous Lewis lung carcinoma in mice. *Pharmaceutical Research*, 15(10), 1552–1556.
- Wilson, C. G., ve Crowley, P. J. (2011). *Controlled release in oral drug delivery*. Springer.
- Yasamineh, S., Yasamineh, P., Kalajahi, H. G., Gholizadeh, O., Yekanipour, Z., Afkhami, H., Eslami, M., Kheirkhah, A. H., Taghizadeh, M., & Yazdani, Y. (2022). A state-of-the-art review on the recent advances of niosomes as a targeted drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutics*, 121878.

- Yazıcılar, P. (2016). Applications Of Smart Polymers In Controlled Release Systems. In *Graduate School Of Science And Engineering: Vol. MSc.* Yildiz Technical University Graduate School Of Science And Engineering.
- Yeingst, T. J., Arrizabalaga, J. H., & Hayes, D. J. (2022). Ultrasound-Induced Drug Release from Stimuli-Responsive Hydrogels. *Gels*, 8(9), 554.
- Zhang, Y. S., ve Khademhosseini, A. (2017). Advances in engineering hydrogels. *Science*, 356(6337), eaaf3627.



ÖZ GEÇMİŞ

Cengizhan ÇAKIR, Samsun Onur Ateş Anadolu Lisesi’ni bitirdikten sonra Ondokuz Mayıs Üniversitesi Mühendislik Fakültesi’nden 2018 yılında mezun oldu. 2018 yılında OMÜ Kimya Mühendisliği Yüksek Lisans programını girdi. 2022 yılından bu yana Devlet Su İşlerinde Laborant olarak görev yapan Cengizhan ÇAKIR’ı derecede İngilizce bilmektedir. Temel ilgi alanları, akıllı ilaçlar ve kontrollü ilaç salım sistemleri, yenilenebilir enerji sistemleri, mikroenkapsülasyon teknolojisi, kompozitler, yeşil kimya, tıbbi aromatik bitkiler, fonksiyonel beslenme ve fitoterapidir.

İletişim Bilgileri

ORCID ID : <https://orcid.org/0000-0002-6807-321X>

Yayınlar:

1. Çakir C., Gürkan E. H., "Kompozit Malzeme Üretiminde Endüstriyel, Tarımsal ve Hayvansal Atıkların Değerlendirilmesi", Kimya Sanayinde Proses İyileştirme ve Yenilikçi Yaklaşımlar Sempozyumu, Samsun, Ekim 24-25, 2019.