

T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

ÖZGÜL SELÇUK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2025-ANTALYA

**NİOZOMLARIN İNSAN SOL İNTERMMAMMARIAN  
ARTERİ ÜZERİNDEKİ  
FİZYOLOJİK ETKİLERİ**

Özgül SELÇUK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2025-ANTALYA

**T.C.**  
**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**NİOZOMLARIN İNSAN SOL İNTERMAMMARİAN**  
**ARTERİ ÜZERİNDEKİ**  
**FİZYOLOJİK ETKİLERİ**

Özgül SELÇUK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Cahit NACİTARHAN**

Bu tez Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TYL-2025-6701 proje numarası ile desteklenmiştir.

“Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

2025-ANTALYA

**Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;**

Bu çalışma jürimiz tarafından Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 17/06/2025

İmza

Tez Danışmanı : Doç.Dr. Cahit NACİTARHAN  
(Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi)

Üye : Prof. Dr. Sadi S.ÖZDEM  
(Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi)

Üye : Doç.Dr. Mehtap SAVRAN  
(Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi)

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun ...../...../..... tarih ve ...../..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü

## ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

Öğrenci  
Özgül SELÇUK  
İmza

Tez Danışmanı  
Doç.Dr. Cahit NACİTARHAN  
İmza

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bana rehberlik eden, çalışmamın her aşamasında desteğini esirgemeyen değerli danışmanım Doç. Dr. Cahit NACİTARHAN'a bilimsel yaklaşımı ve yol göstericiliğiyle bu süreci verimli ve anlamlı hale getirdiği için;

Başta Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sadi S.ÖZDEM'e ve Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'ndaki tüm değerli hocalarıma değerli aktarımları ve akademik katkıları için;

Tez çalışmam için maddi olarak destekte bulunan Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne ve Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü çalışanlarına yardımları ve emekleri için;

Bu süreçte, hem akademik hem de kişisel olarak yanımda olan sevgili eşim Behzat'a tüm anlayışı ve sabrıyla bana güç ve cesaret verdiği için;

Yaşamımın en büyük anlamı olan iki oğlum Mustafa ve Uras'a saf sevgileriyle motivasyon kaynağım oldukları için;

Her zaman yanımda olan kıymetli annem ve babama, dualarını ve desteklerini hiçbir zaman esirgemedikleri için;

Aynı şekilde sevgileri ve teşvikleriyle bana her zaman güç veren ablalarıma destekleri için; en içten teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunuyorum. İyi ki varsınız.

Bu çalışma, benim için sadece bilimsel bir emeğin değil, aynı zamanda sevgi, sabır ve anlayışla şekillenen bir yolculuğun ürünüdür.

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, noniyonik yüzey aktif maddeler ve kolesterolden oluşan ilaç taşıyıcı sistemler olan niozomların, insan sol internal mammarian arter (LIMA) üzerindeki endotel aracılı ve doğrudan damar fizyolojik yanıtlarını incelemektir. Niozomların vasküler düzeyde oluşturabileceği olası etkilerin ortaya konması, parenteral yolla uygulanan bu sistemlerin neden olabileceği hemodinamik değişikliklerin öngörülebilirliğini artıracaktır.

**Yöntem:** Koroner bypass cerrahisi sonrası artan LIMA örnekleri, uygun ortamda taşınıp, 3-4 mm uzunluğunda organ banyosuna asılıp, 2 g gerilim altında bir saat bekletildikten sonra, organ banyosu sisteminde incelendi. Damar halkaları  $10^{-6}$  M konsantrasyonda fenilefrin ile kasıldı ve asetilkolin ile gevşeme yanıtları değerlendirildi. Endotel bütünlüğü %60 ve üzeri gevşeme yanıtı ile tanımlandı. Böylece endoteli sağlam ve hasarlı gruplar oluşturuldu. İnce film hidrasyon yöntemiyle hazırlanan sorbitan monostearat (Span60) bazlı niozom ve polietilen glikol oktadesil eter (Brij72; HLB 4,90) bazlı niozom, Sorbitan monostearat (Span 60), endotelli ve endotelsiz damarlara farklı konsantrasyonlarda inkübe edildi. Ardından, L-NAME, L-arginin, indometasin, charybdotoksin ve apamin aracılığıyla gevşeme mekanizmaları test edildi. İstatistiksel analiz için ANOVA ve Tukey post-hoc testleri kullanıldı.

**Bulgular:** Span 60 bazlı deneylerde damar gevşeme ve kasılma yanıtlarında farklılık görülmedi. Brij72 bazlı niozomların kullanıldığı deney grubunda niozom endoteli sağlam damarlarda istatistiksel olarak anlamlı gevşeme yanıtlarını oluşturdu. Span 60 bazlı niozomlar ile damar fizyolojik yanıtları üzerinde herhangi bir etki gözlenmediği için, damarlarda gevşeme yanıtı oluşturan Brij72 bazlı niozom ile deneylere devam edildi. Deneylere tek bir niozom ile devam edildiği için Brij72 bazlı niozom kısaca “niozom” olarak adlandırıldı. Niozomun endoteli sağlam damarlarda nitrik oksit ve endotel kaynaklı hiperpolarizasyon mekanizmaları üzerinden gevşeme yanıtlarının değiştiği gözlemlendi.

**Sonuç:** Niozom (Brij72 bazlı niozom), LIMA damarlarında hem endotel aracılı hem de direkt damar düzeyinde anlamlı fizyolojik değişimlere yol açmıştır. Bu sonuçlar, niozomla kaplanan ilaçların sistemik uygulamalarda hemodinamik etkiler oluşturabileceğini göstermekte ve taşıyıcı sistemlerin kullanımı sırasında görülebilecek yan etkilerde olası bir mekanizmaya dair önemli ipuçları sunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Niozomlar, noniyonik yüzey aktif veziküller, damar fizyolojisi

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study is to investigate the endothelium-mediated and direct vascular physiological responses of niosomes, which are drug delivery systems composed of nonionic surfactants and cholesterol, on the human left internal mammary artery (LIMA). Identifying the potential effects that niosomes may have at the vascular level will increase the predictability of hemodynamic changes that may be caused by these systems when administered parenterally.

**Method:** Increased LIMA samples after coronary bypass surgery were transported in a suitable environment, suspended in an organ bath 3-4 mm long, left for one hour under 2 g tension, examined in the organ bath system. Vascular rings were constricted with phenylephrine at a concentration of  $10^{-6}$  M, and relaxation responses were evaluated with acetylcholine. Endothelial integrity was defined as a relaxation response of 60% or higher. Thus, intact and damaged endothelial groups were created. Niosomes based on sorbitan monostearate (Span60) and polyethylene glycol octadecyl ether (Brij72; HLB 4,90), prepared by the thin-film hydration method, were incubated with sorbitan monostearate (Span 60;) at different concentrations in endothelial and non-endothelial vessels. Then, relaxation mechanisms were tested using L-NAME, L-arginine, indomethacin, charybdotoxin, and apamin. ANOVA and Tukey post-hoc tests were used for statistical analysis.

**Results:** In experiments using Span 60-based niosomes showed no difference in vascular relaxation and contraction responses and using Brij72-based niosomes, statistically significant relaxation responses were produced in vessels with intact endothelium. Thus, experiments were continued with Brij72-based niosomes, which produced a relaxation response in vessels. Since the experiments were conducted with a single niosome, the Brij72-based niosome was simply referred to as a "niosome". It was observed that the relaxation responses in vessels with intact endothelium were altered through nitric oxide and endothelial-derived hyperpolarization mechanisms.

**Conclusion:** Niosome (Brij72-based niosome) has caused significant physiological changes in both the endothelium and directly at the vascular level in LIMA vessels. These results indicate that drugs encapsulated in niosomes may have hemodynamic effects and provide important clues about a possible mechanism for side effects that may be observed during the use of delivery systems.

**Key words:** Niosomes, nonionic surfactant vesicles, vascular physiology.

## İÇİNDEKİLER

|                                                  |      |
|--------------------------------------------------|------|
| <b>ÖZET</b>                                      | i    |
| <b>ABSTRACT</b>                                  | ii   |
| <b>İÇİNDEKİLER</b>                               | iii  |
| <b>TABLolar DİZİNİ</b>                           | vi   |
| <b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>                           | vii  |
| <b>SİMGELER ve KISALTMALAR</b>                   | viii |
| <b>1. GİRİŞ</b>                                  | 1    |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>                         | 3    |
| 2.1. Niozomlar                                   | 3    |
| 2.1.1. Niozomların Tanımı ve Yapısal Bileşenleri | 3    |
| 2.1.2. Niozomların Morfolojisi                   | 9    |
| 2.1.3. Niozomların Karakterizasyonu              | 10   |
| 2.1.4. Niozomların Farmakolojik Önemi            | 12   |
| 2.1.5. Niozomların Hazırlanma Yöntemleri         | 13   |
| 2.1.6. Niozomların Stabilitesi                   | 15   |
| 2.1.7. Avantajlar ve Kısıtlamalar                | 17   |
| 2.2. Endotel Yanıtlar                            | 19   |



|           |                                                                               |           |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.2.1.    | Vasküler Endotel Tabakası ve Fizyolojik Rolü                                  | 19        |
| 2.2.2.    | Endotel Tabakasının Vasküler Tonusu Düzenleme Mekanizmaları                   | 21        |
| 2.2.3.    | Endotel Disfonksiyonu Mekanizmaları                                           | 22        |
| 2.3.      | Sol İnternal Mammarian Arter (LIMA)                                           | 23        |
| 2.3.1.    | LIMA'nın Anatomik ve Fizyolojik Özellikleri                                   | 23        |
| 2.3.2.    | LIMA: Klinik Kullanım Tarihi ve Tercih Nedenleri ve Araştırmalardaki Yeri     | 24        |
| 2.4.      | Niozomların Vasküler Sistem Üzerine Etkileri                                  | 25        |
| 2.5.      | Araştırmanın Amacı ve Gerekçesi                                               | 26        |
| <b>3.</b> | <b>GEREÇ ve YÖNTEM</b>                                                        | <b>27</b> |
| 3.1.      | Deneylerde Kullanılan Kimyasallar ve Krebs Solüsyonu                          | 27        |
| 3.2.      | Deneylerde Kullanılan Cihazlar                                                | 28        |
| 3.3.      | İzole Organ Banyosu Deneyleri                                                 | 28        |
| 3.3.1.    | İnsan Sol İnternal Mammarian Arter Halkalarının Hazırlanması                  | 28        |
| 3.3.2.    | Submaksimal Gerilimin Belirlenmesi                                            | 29        |
| 3.3.3.    | Niozomun Vasküler Tonus Üzerindeki Etkisi                                     | 29        |
| 3.3.4.    | Niozomun Endotel Fonksiyonu Üzerindeki Etkileri                               | 30        |
| 3.3.5.    | Niozomun Endotel Fonksiyonu Üzerindeki Etkilerinin Altında Yatan Mekanizmalar | 30        |

|           |                                                                                                 |           |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.3.6.    | Niozomların Damar Kasılması Üzerine Etkileri                                                    | 31        |
| 3.4.      | Veri Analizi ve İstatistik                                                                      | 31        |
| <b>4.</b> | <b>BULGULAR</b>                                                                                 | <b>33</b> |
| 4.1.      | Çalışmada kullanılan LIMA halkaları için submaksimal gerilim 2 gram olarak belirlenmiştir       | 33        |
| 4.2.      | Niozom LIMA Halkalarında Endotel Bağımlı Gevşeme Yanıtı Meydana Getirmiştir                     | 34        |
| 4.3.      | Niozom İnkübasyonu Endotel Bağımlı Gevşeme Yanıtını Azaltmıştır                                 | 34        |
| 4.4.      | Endoteli Sağlam Olmayan Damarda Niozom İnkübasyonu Gevşeme Yanıtını değiştirmemiştir.           | 35        |
| 4.5       | Niozom İnkübasyonu Sonrası Elde Edilen Gevşeme Yanıtının NO ve EDHF Aracılı Olduğu Saptanmıştır | 36        |
| 4.6.      | Niozom İnkübasyonu Endotel Bağımsız Gevşeme Yanıtı Üzerinde Etki Oluşturmamıştır                | 37        |
| 4.7.      | Niozom İnkübasyonu Kalsiyum Kanallarının Etkisini Değiştirmemiştir                              | 37        |
| <b>5.</b> | <b>TARTIŞMA</b>                                                                                 | <b>39</b> |
| <b>6.</b> | <b>SONUÇ VE ÖNERİLER</b>                                                                        | <b>42</b> |
|           | <b>KAYNAKLAR</b>                                                                                | <b>43</b> |
|           | <b>ÖZGEÇMİŞ</b>                                                                                 | <b>49</b> |

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                  |                                                                                                                       |    |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 2.1</b> | Niozom Morfolojik Tiplerinin Kullanımı ve Sonuçları                                                                   | 10 |
| <b>Tablo 2.2</b> | Niozomların farmakolojik açıdan sağladığı temel avantajlar ve terapötik uygulama alanlarının literatüre dayalı özeti. | 15 |
| <b>Tablo 2.3</b> | Niozomların lipozomlara göre stabilite ve üretim açısından üstünlükleri.                                              | 17 |
| <b>Tablo 2.3</b> | Endotelin Salgıladığı Vazomodulator Maddeler ve Etkileri                                                              | 22 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                    |                                                                                                            |    |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil.2.1.</b>  | Niozomun yapısında bulunan bileşenler.                                                                     | 5  |
| <b>Şekil 2.2.</b>  | Damarın yapısı ve katmanları.                                                                              | 20 |
| <b>Şekil 3.1.</b>  | İzole organ banyosu sistemi.                                                                               | 28 |
| <b>Şekil 3.3.</b>  | İnsan LIMA dokusunun hazırlanışı.                                                                          | 29 |
| <b>Şekil 4.1.</b>  | Farklı gerilimler altında 50 mM KCl ile submaksimal gerilimin belirlenmesi                                 | 33 |
| <b>Şekil 4.2.</b>  | Kümülatif niozomun vazoreaktivitedeki etkisi                                                               | 34 |
| <b>Şekil 4.3.</b>  | Niozom inkübasyonunun endotel bağımlı gevşeme üzerindeki etkisi.                                           | 35 |
| <b>Şekil 4.4.</b>  | Niozom inkübasyonunun endoteli hasarlı dokuda gevşeme üzerindeki etkisi.                                   | 35 |
| <b>Şekil 4.5.</b>  | Endotel aracılı gevşeme yanıtını inhibe eden moleküllerin niozomun gevşetici mekanizmaları üzerine etkisi. | 36 |
| <b>Şekil 4.6..</b> | Niozom inkübasyonunun endotel bağımsız gevşeme üzerindeki etkisi.                                          | 37 |
| <b>Şekil 4.7.</b>  | Niozom inkübasyonunun $Ca^{+2}$ ile oluşturulan kasılma yanıtına etkisi.                                   | 38 |

## SİMGELER ve KISALTMALAR

|                        |                                                 |
|------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>ACh</b>             | : Asetilkolin                                   |
| <b>AFM</b>             | : Atomik Kuvvet Mikroskobu                      |
| <b>AGEs</b>            | : İleri Glikasyon Son Ürünleri                  |
| <b>Brij72</b>          | : Polietilen glikol oktadesil eter bazlı niozom |
| <b>CABG</b>            | : Koroner Arter Baypas Greftleme                |
| <b>cAMP</b>            | : Siklik adenzin-3'-5'-monofosfat               |
| <b>Ca<sup>2+</sup></b> | : Kalsiyum                                      |
| <b>cGMP</b>            | : Siklik guanozin-3'-5'-monofosfat              |
| <b>COX-2</b>           | : Siklooksijenaz-2                              |
| <b>COX</b>             | : Siklooksijenaz                                |
| <b>DCP</b>             | : Diketil fosfat                                |
| <b>DLS</b>             | : Dinamik Işık Saçılımı                         |
| <b>EE</b>              | : Enkapsülasyon Verimi                          |
| <b>EDHF</b>            | : Endotel Türevi Hiperpolarizan Faktör          |
| <b>eNOS</b>            | : Endotel Nitrik Oksit Sentaz                   |
| <b>ET-1</b>            | : Endotelin-1                                   |
| <b>ETA</b>             | : Endotelin A reseptörü                         |
| <b>ETB</b>             | : Endotelin B reseptörü                         |
| <b>FMD</b>             | : Akım Aracılı Dilatasyon                       |
| <b>HLB</b>             | : Hidrofilik-Lipofilik Denge                    |
| <b>LIMA</b>            | : Sol internal mammarian arter                  |
| <b>L-NAME</b>          | : NG-nitro-Larginin metil ester                 |

|                                  |                                                            |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>LUV</b>                       | : Büyük Tek Tabakalı Veziküller                            |
| <b>MLV</b>                       | : Birden Fazla Çift Tabakaya Sahip Çok Tabakalı Veziküller |
| <b>MVV</b>                       | : Çok Kesecikli Veziküller                                 |
| <b>NADPH</b>                     | : Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat                    |
| <b>NOS</b>                       | : Nitrik Oksit Sentaz                                      |
| <b>NO</b>                        | : Nitrik Oksit                                             |
| <b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b> | : Süperoksit anyonu                                        |
| <b>ONOO<sup>-</sup></b>          | : Peroksinitrit                                            |
| <b>PA</b>                        | : Fosfatidik asit                                          |
| <b>PBS</b>                       | : Fosfat tamponlu çözelti                                  |
| <b>PDI</b>                       | : Polidispersite indeksi                                   |
| <b>Phe</b>                       | : Fenilefrin Hidroklorid                                   |
| <b>PG</b>                        | : Prostaglandin                                            |
| <b>PGI<sub>2</sub></b>           | : Prostatiklin                                             |
| <b>RAGE</b>                      | : İleri Glikasyon Son Ürün Ürünleri Reseptörü              |
| <b>ROS</b>                       | : Reaktif Oksijen Türleri                                  |
| <b>Span60</b>                    | : Sorbitan monostearat bazlı niozom                        |
| <b>SUV</b>                       | : Küçük Tek Tabakalı Veziküller                            |
| <b>SEM</b>                       | : Taramalı Elektron Mikroskobu                             |
| <b>TEM</b>                       | : Transmisyon Elektron Mikroskobu                          |
| <b>tPA</b>                       | : Doku Plazminojen Aktivatörü                              |
| <b>VEGF</b>                      | : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü                       |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b>   | : Tümör Nekrozis Faktör Alfa                               |

|                        |                                                                 |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>VCAM-1</b>          | : Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1                             |
| <b>VSMC</b>            | : Vasküler Düz Kas Hücreleri                                    |
| <b>SNP</b>             | : Sodyum Nitroprusid Dihidrat                                   |
| <b>EDTA</b>            | : Etilendiamintetraasetik Asit                                  |
| <b>ODQ</b>             | : 1H-[1,2,4]oksadiazol[4,3-a]kinoksalin-1-on                    |
| <b>SH</b>              | : Standart Hata                                                 |
| <b>E<sub>max</sub></b> | : İlacın meydana getirdiği maksimum terapötik etki              |
| <b>EC<sub>50</sub></b> | : Maksimum etkinin %50'sini meydana getiren ilaç konsantrasyonu |
| <b>pD<sub>2</sub></b>  | : EC <sub>50</sub> değerinin eksi logaritması, ilacın potensi   |
| <b>BKCa</b>            | : Büyük kondüktanslı kalsiyumla aktive edilen potasyum kanalı   |
| <b>KCa</b>             | : Küçük kondüktanslı kalsiyumla aktive edilen potasyum kanalı   |

## 1. GİRİŞ

Günümüzde modern farmasötik araştırmaların merkezinde, ilaçların etkinliğini artırmaya yönelik yenilikçi taşıyıcı sistemler yer almaktadır. Terapötik ajanların biyoyararlanımını artırmak, hedef dokuya özgüllüğünü sağlamak ve sistemik toksisiteyi en aza indirmek amacıyla nanopartikül temelli ilaç taşıyıcı sistemlerin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Konvansiyonel ilaç formülasyonlarının çözünürlük, farmakokinetik profil ve hedefleme açısından taşıdığı sınırlamaların aşılmasında bu sistemler önemli avantajlar sunmaktadır. Nanopartikül bazlı taşıyıcılar yalnızca pasif taşıma araçları olarak değil, aynı zamanda kontrollü salım, zamana veya çevresel koşullara duyarlı etki ve biyolojik bariyerlerin aşılması gibi işlevsel roller üstlenebilmektedir.

Bu gelişmeler doğrultusunda lipozomlar, niozomlar, dendrimerler, nanoemülsiyonlar ve polimerik nanopartiküller gibi farklı yapısal özelliklere sahip çok sayıda taşıyıcı sistem geliştirilmiştir. Bu sistemler arasında niozomlar; hem hidrofilik hem de lipofilik bileşenleri eş zamanlı taşıyabilme kapasiteleri, biyouyumlulukları, üretim kolaylıkları ve fiziksel stabiliteleri nedeniyle terapötik ajanların hedef dokulara veziküler taşınmasında önemli bir alternatif olarak öne çıkmaktadır. Niozomlar oral, topikal ve özellikle parenteral yolla uygulanabilmekte; parenteral uygulama sonrası doğrudan sistemik dolaşıma katılarak vasküler yapı ile temas etmektedir.

Literatürde niozomlar çoğunlukla farmakolojik açıdan inert taşıyıcı sistemler olarak değerlendirilmekte ve biyolojik etkilerinin esas olarak kapsülledikleri etkin maddeler aracılığıyla ortaya çıktığı varsayılmaktadır. Ancak sistemik dolaşıma giren niozomların ilk temas ettiği biyolojik yapı olan damar endoteli ile doğrudan etkileşime girmesi, bu taşıyıcı sistemlerin yalnızca farmakokinetik değil, aynı zamanda fizyolojik etkiler açısından da değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır. Özellikle parenteral uygulama sonrasında, niozomlara maruz kalan vasküler lümenindeki endotel hücreleri ve buna bağlı damar yanıtlarında değişiklikler meydana gelebileceği ihtimali, bu sistemlerin taşıyıcı özelliklerinden bağımsız doğrudan biyolojik etkiler oluşturabileceğini düşündürmektedir.



Endotel hücreleri, vasküler sistemin iç yüzeyini kaplayan ve nitrik oksit (NO), prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) ve endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EDHF) gibi vazoaaktif mediatörleri sentezleyerek damar düz kas hücrelerinin tonusunu düzenleyen aktif yapılardır. Bunun yanı sıra hemostatik dengenin korunması, inflamatuvar yanıtların düzenlenmesi ve anjiyogenez gibi birçok temel fizyolojik sürecin kontrolünde kritik rol oynamaktadır. Bu nedenle niozomların endotel ile doğrudan teması, hedef dışı vasküler etkiler açısından dikkatle değerlendirilmesi gereken bir konu olarak ortaya çıkmaktadır.

Endotel bütünlüğü ve fonksiyonunun değerlendirilmesine yönelik deneysel çalışmalarda sol internal mammarian arter (LIMA), ateroskleroza karşı dirençli yapısı ve uzun süre korunabilen endotel fonksiyonu nedeniyle güvenilir bir referans damar modeli olarak sıklıkla tercih edilmektedir. LIMA'nın cerrahi olarak elde edilmesini takiben izole organ banyosu sistemlerinde incelenebilmesi, damar düzeyinde doğrudan fizyolojik yanıtların kontrollü koşullar altında analiz edilmesine olanak tanımaktadır. Bu yönüyle LIMA, vasküler farmakoloji ve endotel fonksiyonu çalışmalarında translasyonel değeri yüksek bir model sunmaktadır.

Bu çalışmada, Span60 ve Brij72 kullanılarak formüle edilen ve herhangi bir farmakolojik etkin madde içermeyen niozomların, insan kaynaklı LIMA üzerinde oluşturduğu fizyolojik etkilerin ex vivo koşullarda araştırılması amaçlanmıştır. Endotel tabakası sağlam ve endotel tabakası zedelenmiş damar segmentleri arasında yapılan karşılaştırmalı değerlendirmeler aracılığıyla, niozomların endotel aracılı gevşeme yanıtları üzerindeki etkileri ayrıntılı olarak incelenecektir. Bu çalışma, aktif madde içermeyen niozomların insan damar dokusu üzerindeki doğrudan etkilerini ortaya koymayı hedefleyen sınırlı sayıda araştırılmalardan biri olma niteliği taşımaktadır. Elde edilecek bulguların, niozomal taşıyıcı sistemlerin vasküler hedefli ilaç iletimindeki güvenilirliği ve fizyolojik etkileri hakkında bilimsel altyapı oluşturması amaçlanmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Niozomlar

#### 2.1.1. Niozomların Tanımı ve Yapısal Bileşenleri

Niozomlar, adını non-iyonik yüzey aktif maddeleri tanımlayan “nio” ifadesi ile Yunanca kökenli “soma” (gövde veya parçacık) sözcüğünden alan, sentetik veziküler taşıyıcı sistemlerdir. İlk kez Handjani-Vila ve çalışma arkadaşları tarafından tanımlanan bu yapılar, biyoyumlu özellikleri sayesinde hem hidrofilik hem de lipofilik etkin maddelerin tek bir taşıyıcı sistem içerisinde enkapsüle edilmesine olanak sağlayan yapay nano-veziküller olarak tanımlanmaktadır (Handjani-Vila ve ark., 1979).

Niozomlar, non-iyonik yüzey aktif maddelerin sulu bir ortamda yardımcı bileşenlerin varlığında moleküler düzeyde yeniden düzenlenmesiyle ortaya çıkan veziküler nano-taşıyıcı yapılardır (Ge ve ark., 2019; Mawazi ve ark., 2025). Bu yapılar, küresel geometriye sahip çift katmanlı bir zar organizasyonu sergilemekte ve farklı çözünürlük özellikleri gösteren terapötik ajanların aynı taşıyıcı sistem içerisinde taşınmasına olanak sağlamaktadır. Hidrofilik bileşikler vezikülün iç sulu fazında yer alırken, lipofilik ya da amfifilik özellikteki maddeler zar yapısı içerisinde konumlanabilmektedir (Mahale ve ark., 2012; Marianecci ve ark., 2014; Liga ve ark., 2024).

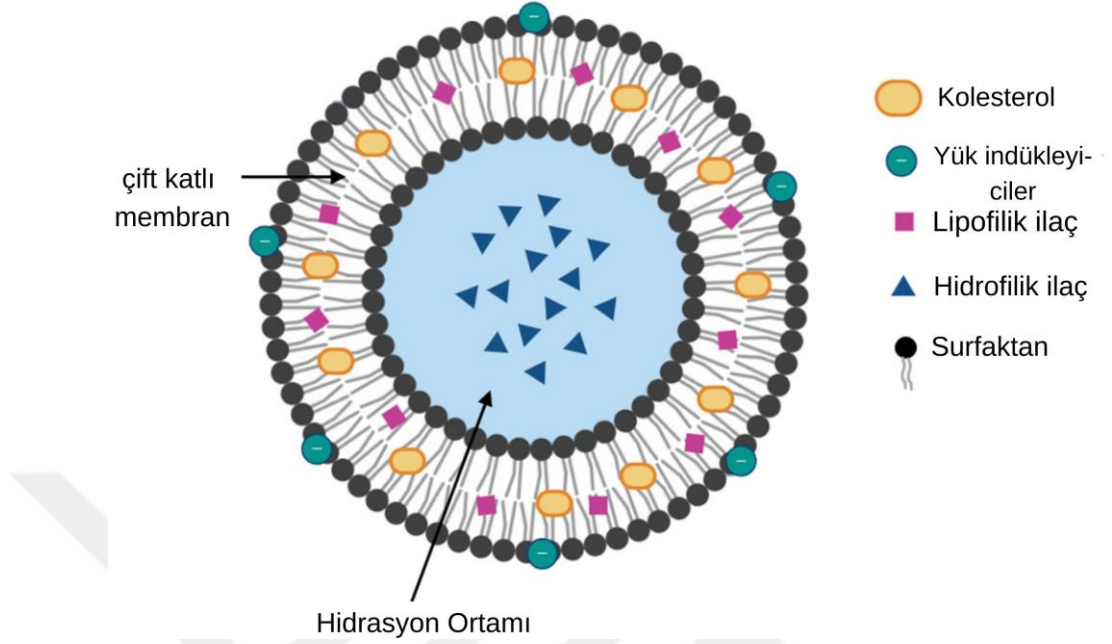
Niozomlar, non-iyonik yüzey aktif maddelerden oluşan amfifilik çift tabakalı bir membran yapısına sahiptir. Membran stabilitesi ve geçirgenlik özellikleri, yapıya entegre edilen kolesterol molekülleri tarafından düzenlenmektedir. Hidrofilik özellikteki etkin maddeler vezikülün iç sulu fazında enkapsüle edilirken, lipofilik veya amfifilik moleküller çift tabakalı membran içerisinde konumlanmaktadır. Yük indükleyici ajanlar ise vezikül yüzey yükünü modüle ederek kolloidal stabiliteyi ve partiküller arası etkileşimleri etkilemektedir (Bautista-Solano ve ark., 2025). Söz konusu yapısal özellik, niozomların farklı biyolojik aktif maddeler için esnek ve uyarlanabilir bir taşıyıcı sistem olarak kullanılabilmesini mümkün kılmaktadır (Şekil 2.1).

Niozom teknolojisinin gelişimi ilk olarak kozmetik uygulamalara dayanmaktadır. 1970’li yıllarda non-iyonik yüzey aktif maddeler kullanılarak geliştirilen bu sistemler, fosfolipid temelli veziküler yapılara kıyasla daha yüksek kimyasal ve fiziksel stabilite göstermeleri nedeniyle zamanla farmasötik araştırmalarda da ön plana çıkmıştır (Handjani-Vila ve ark., 1979). Günümüzde niozomlar; ilaç moleküllerinin yanı sıra antioksidanlar, mikro besin öğeleri, nutrasötikler ve çeşitli biyoaktif bileşiklerin korunması ve kontrollü biçimde salınması amacıyla yaygın olarak değerlendirilmektedir (Dadashpour ve ark., 2011).

Yapısal olarak bir niozom, sulu bir çekirdek faz ile bu fazı çevreleyen çift katmanlı bir zar sisteminden oluşmaktadır. Bu mimari yapı, farklı çözünürlük özelliklerine sahip moleküllerin aynı taşıyıcı yapı içerisinde stabil biçimde bir arada bulunmasına imkân tanımaktadır. Ayrıca niozom yüzeyinin belirli ligandlar ile modifiye edilmesi yoluyla hedef dokuya yönelik taşıma stratejileri geliştirilebilmekte; bu amaçla antikorlar, folat türevleri ya da peptit yapıları moleküllerden yararlanılabilmektedir (Mahale ve ark., 2012).

Niozomal ilaç taşıma sistemlerinin; intramüsküler, intravenöz, oral ve transdermal uygulama yolları dâhil olmak üzere farklı uygulama stratejileri kullanılarak değerlendirildiği bildirilmektedir. Taşıyıcı veziküller olarak niozomların, hücre membranları üzerinden ilaç geçişini kolaylaştırdığı, belirli organ ve dokularda hedefli birikim gösterebildiği ve retiküloendotelyal sistem tarafından hızlı eliminasyondan kısmen kaçınabildiği çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur (Gandhi ve ark., 2012).

Niozomal sistemler, yapısal olarak dört temel bileşenin kontrollü biçimde bir araya gelmesiyle oluşturulmaktadır. Bu bileşenler; non-iyonik yüzey aktif maddeler, membran bütünlüğünü artıran kolesterol veya benzeri stabilizatörler, yüzey yükünü düzenleyen yük indükleyici moleküller ve uygun özelliklere sahip hidrasyon ortamıdır (Tavano ve ark., 2018; Jiménez-Güell ve ark., 2025). Bu bileşenlerin seçimi ve oranları, elde edilen niozomların fizikokimyasal özellikleri, stabilitesi ve biyolojik etkinliği üzerinde belirleyici rol oynamaktadır.



**Şekil.2.1.** Niozomların yapısal bileşenleri ve çift tabakalı veziküler organizasyonu. Bu şekil, Bautista-Solano ve ark., 2025'ten uyarlanmıştır (Bautista-Solano ve ark., 2025).

### 1. Yüzey Aktif Maddeler (Sürfaktanlar)

Sürfaktanlar, moleküler yapılarında hidrofilik baş grupları ile lipofilik veya hidrofobik kuyrukları bir arada bulunduran amfipatik bileşiklerdir. Bu yapısal özellikleri sayesinde sulu ortamlarda kendiliğinden organize olarak çift katmanlı veziküler yapılar oluşturabilmektedirler. Sürfaktanlar iyonik (anyonik, katyonik ve zwitteriyonik) veya non-iyonik karakterde olabilmekle birlikte, niozomal sistemlerde çoğunlukla non-iyonik sürfaktanlar tercih edilmektedir. Bunun temel nedeni, non-iyonik sürfaktanların stabil vezikül oluşumuna elverişli hidrofilik-lipofilik denge (HLB) değerlerine sahip olmaları, sert su koşullarına karşı daha dirençli olmaları ve iyonik türevlerine kıyasla daha düşük toksisite profili göstermeleridir (Ge ve ark., 2019; Singh ve ark., 2020).

Niozomal formülasyonlarda yaygın olarak kullanılan non-iyonik sürfaktanlar arasında Span 60, Span 40, Tween 20, Brij 52 ve Brij 72 gibi bileşikler yer almaktadır. Bu sürfaktanların fizikokimyasal özellikleri, özellikle alkil zincir uzunluğu ve HLB değerleri, oluşan niozomların lamellar yapısı, vezikül boyutu ve stabilitesi üzerinde belirleyici rol oynamaktadır. Düşük HLB değerine sahip sürfaktanların daha kompakt ve stabil veziküler yapılar oluşturabildiği bildirilmektedir (Bhardwaj ve ark., 2020).

Bunun yanı sıra sürfaktanların moleküler geometrisi ve hidrofobik zincir uzunluğu; kapsülleme verimliliği, etkin madde taşıma kapasitesi ve salım profili gibi kritik parametreleri doğrudan etkilemektedir. Bu nedenle sürfaktan seçimi ve oranlarının formülasyon bazında optimize edilmesi, elde edilen niozomların istenen fizikokimyasal ve biyolojik özelliklere sahip olabilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

## 2. Kolesterol

Kolesterol, sterol yapısına sahip bir lipit olup biyolojik membranların temel bileşenlerinden biridir. Dört halkalı steran çekirdeği ve buna bağlı alifatik yan zincirden oluşan karakteristik moleküler yapısı sayesinde hücre membranlarında akışkanlık ve geçirgenlik üzerinde düzenleyici bir rol üstlenmektedir. Bu özellikler, kolesterolün veziküler taşıyıcı sistemlerde zar bütünlüğünü artıran ve membran stabilitesini destekleyen bir yardımcı bileşen olarak kullanılmasını mümkün kılmaktadır (Tavano ve ark., 2013).

Niozomal sistemlerde kolesterol, non-iyonik sürfaktanlardan oluşan çift katmanlı zar yapısına yerleşerek membranın mekanik dayanıklılığını artırmakta, zar geçirgenliğini azaltmakta ve vezikül stabilitesini desteklemektedir. Kolesterol varlığında niozomların biyolojik ortamlarda daha kararlı bir yapı sergilediği, özellikle depolama sürecinde etkin madde sızıntısının belirgin biçimde azaldığı bildirilmektedir. Bu durum, kolesterolün sürfaktan zincirleri arasındaki boşlukları doldurarak çift tabaka organizasyonunu güçlendirmesiyle ilişkilendirilmektedir (Mahale ve ark., 2012; Mawazi ve ark., 2025).

Uygun oranlarda kolesterol ilavesinin, niozomal formülasyonlarda kapsülleme verimliliğini artırdığı ve etkin maddenin daha kontrollü bir salım profili göstermesine katkı sağladığı yaygın olarak kabul edilmektedir. Zar geçirgenliğinin azalmasına bağlı olarak özellikle hidrofilik bileşiklerin iç sulu fazda tutulmasının iyileştiği ve bu durumun farmasötik performansı olumlu yönde etkilediği rapor edilmiştir (Mahale ve ark., 2012; Bautista-Solano ve ark., 2025).

Bununla birlikte kolesterol miktarının aşırı artırılması, zar yapısının gereğinden fazla rijit hale gelmesine yol açabilmekte; bu durum vezikül oluşumunu zorlaştırmakta ve

kapsülleme verimliliğinde azalmaya neden olabilmektedir. Ayrıca aşırı rijit membran yapısının etkin maddenin salım kinetiğini olumsuz etkileyebileceği bildirilmektedir. Bu nedenle niozomal formülasyonlarda kolesterol oranının, kullanılan sürfaktan türü ve hedeflenen farmasötik özellikler dikkate alınarak optimize edilmesi gerekmektedir (Mahale ve ark., 2012; Jiménez-Güell ve ark., 2025).

### **3. Yük İndükleyici Moleküller**

Yük indükleyici moleküller, niozom yüzeyinde pozitif veya negatif elektriksel yük oluşturarak veziküller arasında elektrostatik itme kuvveti meydana getirmekte ve bu sayede sistemin kolloidal stabilitesine katkı sağlamaktadır. Oluşan elektrostatik itme, veziküler sistemlerde aglomerasyon ve agregasyon eğilimini azaltarak niozomların fiziksel bütünlüğünün korunmasına yardımcı olmaktadır (Tavano ve ark., 2018).

Niozomal formülasyonlarda yük düzenlemesi amacıyla farklı kimyasal ajanlar kullanılabilir. Negatif yük oluşturmak için diketil fosfat (DCP), fosfatidik asit (PA) veya benzeri fosfat türevlerinden yararlanılırken; pozitif yüzey yükü elde edilmesinde stearylamin ve sodyum stearoil laktat gibi bileşikler tercih edilmektedir (Mahale ve ark., 2012). Yüzey yükünün nicel bir göstergesi olan zeta potansiyel değerinin mutlak olarak  $\pm 30$  mV'un üzerinde olması, niozomların yüksek derecede stabil olduğunu göstermektedir.

Yük indükleyici moleküllerin etkisi yalnızca fiziksel stabilite ile sınırlı kalmamaktadır. Yüzey yükünün düzenlenmesi, niozomların biyolojik membranlarla etkileşimini ve hedef dokulara yönlendirilme potansiyelini de etkileyebilmektedir. Ayrıca bazı yük indükleyici ajanların, taşınan ilaç molekülleri ile elektrostatik etkileşimler kurarak kapsülleme verimliliğini artırabildiği bildirilmektedir (Jiménez-Güell ve ark., 2025). Bu nedenle yük indükleyici moleküllerin türü ve miktarının formülasyon bazında optimize edilmesi, niozomların hem stabilitesi hem de biyolojik performansı açısından önemli bir parametre olarak değerlendirilmektedir.

## 2. Hidrasyon Ortamı

Hidrasyon ortamı, niozom oluşumu sırasında non-iyonik yüzey aktif maddelerin sulu faz içerisinde organize olarak çift katmanlı veziküler yapılar oluşturmasını sağlayan temel bileşenlerden biridir. Bu ortam genellikle, taşınacak etkin maddenin çözünürlük özellikleri ve kimyasal stabilitesi dikkate alınarak seçilen fosfat tamponlu çözeltilerden (PBS) oluşmaktadır. Uygun bir sulu fazın varlığı, sürfaktan moleküllerinin hidrasyon sırasında şişerek kararlı veziküler yapılar meydana getirebilmesi açısından kritik öneme sahiptir (Jiménez-Güell ve ark., 2025).

Hidrasyon ortamının pH değeri ve iyonik bileşimi, elde edilen niozomların fiziksel stabilitesi, vezikül boyutu ve kapsülleme kapasitesi üzerinde belirleyici rol oynamaktadır. Özellikle pH-duyarlı veya biyolojik olarak hassas moleküllerin taşındığı sistemlerde, uygun pH aralığının sağlanması etkin maddenin çözünürlüğünün korunması ve yapısal bütünlüğün sürdürülebilmesi açısından önem taşımaktadır. Bu nedenle pH stabilitesi sağlamak amacıyla fosfat tamponlu sistemler niozomal formülasyonlarda yaygın olarak tercih edilmektedir (Gharbavi ve ark., 2018).

Bazı formülasyon yaklaşımlarında, niozomların çevresel faktörlere karşı direncini artırmak ve depolama süresince stabilitesini korumak amacıyla hidrasyon ortamının bileşimi optimize edilebilmektedir. Hidrasyon ortamının uygun şekilde tasarlanması, niozomal taşıyıcı sistemlerin biyouyumluluğu, fiziksel stabilitesi ve etkin madde taşıma kapasitesinin sürdürülebilirliği açısından önemli bir parametre olarak değerlendirilmektedir (Jiménez-Güell ve ark., 2025).

Sonuç olarak hidrasyon ortamının tipi ve özellikleri, taşınacak farmakolojik ajanın yapısal özellikleri ve hedeflenen uygulama yolu doğrultusunda belirlenmekte; bu parametrelerin kontrollü biçimde ayarlanması istenen biyolojik ve farmakolojik performansa sahip niozomal sistemlerin elde edilmesini mümkün kılmaktadır (Gharbavi ve ark., 2018).

### 2.1.2 Niozomların Morfolojisi

Niozomlar morfolojik açıdan çoğunlukla küresel (sferik) veziküler yapılar şeklinde tanımlanmakta olup, tek katmanlı (unilamellar) veya çok katmanlı (multilamellar) organizasyonlar halinde bulunabilmektedir. Bu morfolojik çeşitlilik, niozomların taşıma kapasitesi, etkin madde salım profili ve hedef dokuya ulaşma verimliliği üzerinde belirleyici rol oynamaktadır. Unilamellar veziküller tek bir çift tabakalı zar yapısına sahipken, multilamellar veziküller birden fazla konsantrik çift tabakadan oluşmaktadır (Mahale ve ark., 2012; Bouwstra ve ark., 1997).

Niozomların morfolojik özellikleri; kullanılan non-iyonik yüzey aktif maddenin hidrofilik-lipofilik denge (HLB) değeri, kolesterol oranı, tercih edilen hazırlama yöntemi, hidrasyon sıcaklığı ve hidrasyon süresi gibi çok sayıda formülasyon ve proses parametresine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bu faktörler, vezikül çapı, lamellarite, zeta potansiyel ve iç yapının organizasyonu üzerinde doğrudan etkili olmaktadır (Uchegbu ve Florence, 1995).

Yapısal sınıflandırma açısından niozomlar, lamellarite ve boyutlarına göre farklı gruplara ayrılmaktadır. Küçük tek tabakalı veziküller (SUV'ler) genellikle 10–100 nm aralığında boyutlara sahipken, büyük tek tabakalı veziküller (LUV'ler) yaklaşık 100 nm ile 3 µm arasında değişen çaplar göstermektedir. Çok tabakalı veziküller (MLV'ler) ise birden fazla çift tabakadan oluşmakta ve 500 nm ile 10 µm arasında değişen boyutlara sahip olabilmektedir. Bunun yanı sıra, dış keseciği içerisinde daha küçük veziküller barındıran çok kesecikli veziküller (MVV'ler) de tanımlanmış olup, bu yapıların genellikle 1 µm'nin üzerinde boyutlara sahip olduğu bildirilmektedir (Moghassemi ve Hadjizadeh, 2014; Cerqueira-Coutinho ve ark., 2016; Yasamineh ve ark., 2022).

Niozomların morfolojik özellikleri; ilaç salım hızı, kapsülleme kapasitesi, stabilite ve doku penetrasyonu gibi farmasötik parametreleri doğrudan etkilemektedir (Tablo 2.1). Multilamellar niozomların genellikle daha yüksek fiziksel stabilite sunduğu ve etkin maddeyi daha yavaş saldırdığı; buna karşılık unilamellar niozomların daha küçük partikül boyutları sayesinde daha hızlı salım ve daha yüksek doku penetrasyonu sağladığı



bildirilmektedir (Bouwstra ve ark., 1997; Mahale ve ark., 2012). Bu nedenle hedeflenen terapötik etki doğrultusunda uygun morfolojik yapının seçilmesi gerekmektedir.

Niozomların morfolojik karakterizasyonu; taramalı elektron mikroskobu (SEM), transmisyon elektron mikroskobu (TEM) ve atomik kuvvet mikroskobu (AFM) gibi ileri görüntüleme teknikleri kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Bu yöntemler sayesinde vezikül boyutu, yüzey morfolojisi ve lamellar yapı ayrıntılı biçimde değerlendirilebilmektedir (Bhardwaj ve ark., 2020).

Ayrıca niozom yüzeyinin ligandlar veya polimerlerle modifiye edilmesi yoluyla hedefe yönelik taşıma kapasitesi artırılabilir. Bu yaklaşım, özellikle tümör dokuları veya enflamatuvar bölgeler gibi spesifik hedef alanlarda seçici etki sağlanması açısından önem taşımaktadır. Bununla birlikte pH-duyarlı veya sıcaklığa duyarlı niozomal sistemlerin geliştirilmesiyle kontrollü ve uyarana bağlı salım mekanizmalarının desteklenebildiği bildirilmektedir (Chen ve ark., 2019).

**Tablo 2.1.** Niozom Morfolojik Tiplerinin Kullanımı ve Sonuçları

| Niozom Morfolojisi           | Uygulama Alanı                                            | Başlıca Fonksiyonel Özellikler                                                                                                                         |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Unilamellar                  | Topikal ve sistemik ilaç taşıma                           | Hızlı salım profili ve artmış biyoyararlanım ile kısa sürede terapötik etki sağlanması (Mahale ve ark., 2012)                                          |
| Multilamellar                | Kontrollü ve uzun süreli ilaç salımı gerektiren terapiler | Yavaş ve sürdürülebilir salım özellikleri ile yüksek fizikokimyasal stabilite (Bouwstra ve ark., 1997)                                                 |
| Unilamellar ve Multilamellar | Kapsülleme kapasitesi ve stabilite karşılaştırmaları      | Multilamellar niozomlarda daha uzun süreli salım ve yüksek stabilite; unilamellar niozomlarda ise artmış doku penetrasyonu (Uchegbu ve Florence, 1995) |
| Unilamellar                  | Antikanser ilaç taşıyıcılığı                              | Hedefe yönelimli taşıma, azaltılmış sistemik toksisite ve iyileştirilmiş terapötik indeks (Bhardwaj ve ark., 2020)                                     |

### 2.1.3. Niozomların Karakterizasyonu

Niozomların karakterizasyonu, bu veziküler sistemlerin fizikokimyasal özelliklerinin ortaya konulması ve biyolojik ortamlardaki davranışlarının doğru şekilde

yorumlanabilmesi açısından temel bir aşamayı oluşturmaktadır. Özellikle partikül boyutu, boyut dağılımı, zeta potansiyeli, morfoloji, enkapsülasyon verimi ve *in-vitro* salım profili gibi parametreler, niyozomal formülasyonların stabilitesi ve biyolojik performansı üzerinde belirleyici rol oynamaktadır (Hajizadeh ve ark., 2019; Moghassemi ve ark., 2017).

### **Partikül Boyutu ve Boyut Dağılımı (DLS, PDI)**

Partikül boyutu, niyozomal sistemlerin fiziksel stabilitesi ve biyolojik etkileşimleri açısından kritik bir karakterizasyon parametresi olarak kabul edilmektedir. Bu amaçla dinamik ışık saçılımı (Dynamic Light Scattering, DLS), niyozomların hidrodinamik çapı ve boyut dağılımının belirlenmesinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. DLS analizleri, süspansiyon hâlindeki partiküllerin Brownian hareketi sonucu saçılan ışık şiddetindeki zamana bağlı dalgalanmaların değerlendirilmesine dayanmaktadır (Adamson, 1979; Dabaghian Amiri ve ark., 2021).

Boyut dağılımının homojenliği polidispersite indeksi (Polydispersity Index, PDI) ile ifade edilmekte olup, düşük PDI değerleri daha uniform ve tekrarlanabilir sistemleri işaret etmektedir. Niozomal formülasyonlarda düşük PDI değerlerinin tercih edilmesi, kontrollü salım profili elde edilmesi ve fiziksel stabilitenin sağlanması açısından önem taşımaktadır (Danaei ve ark., 2018).

### **Morfolojik Değerlendirme (SEM ve TEM)**

Niozomların morfolojik özelliklerinin değerlendirilmesinde taramalı elektron mikroskobu (Scanning Electron Microscopy, SEM) ve transmisyon elektron mikroskobu (Transmission Electron Microscopy, TEM) yaygın olarak kullanılmaktadır. SEM analizleri, niyozomların yüzey morfolojisi ve genel boyut dağılımı hakkında bilgi sağlarken; TEM, veziküllerin şekli ve lipid çift tabakasının organizasyonu gibi iç yapısal özelliklerin doğrudan gözlemlenmesine olanak tanımaktadır. Bu görüntüleme teknikleri, DLS ile elde edilen boyut verilerinin doğrulanması açısından tamamlayıcı nitelik taşımaktadır (Jain ve Thareja, 2019; Solano ve ark., 2024).

## **Enkapsülasyon Verimi (Encapsulation Efficiency, EE)**

Enkapsülasyon verimi, niyozomlar içerisine hapsedilen etkin madde miktarının, başlangıçta formülasyona eklenen toplam etkin madde miktarına oranı olarak tanımlanmaktadır. Bu parametre, niyozomal sistemlerin taşıyıcı kapasitesinin değerlendirilmesinde önemli bir ölçüt olup, serbest etkin maddenin diyaliz veya santrifügasyon gibi ayırma yöntemleriyle uzaklaştırılmasının ardından hesaplanmaktadır (Mohamed Firthouse ve ark., 2011; Damera ve ark., 2018).

## **Zeta Potansiyeli ve Kolloidal Stabilité**

Zeta potansiyeli, niyozomların kolloidal stabilitesini belirleyen temel parametrelerden biridir. Yeterli büyüklükte pozitif veya negatif zeta potansiyel değerleri, partiküller arasında elektrostatik itme kuvvetleri oluşturarak agregasyonu azaltmakta ve sistemin fiziksel stabilitesini desteklemektedir. Bu özellik, niozomların biyolojik deneylerde tutarlı ve tekrarlanabilir sonuçlar vermesi açısından önem taşımaktadır (Barani ve ark., 2018; Salem ve ark., 2021).

## **İn-vitro Salım Çalışmaları**

Niozomlardan etkin madde salımının *in-vitro* koşullarda değerlendirilmesinde diyaliz membranı yöntemi yaygın olarak kullanılmaktadır. Salım profili; niyozom bileşimi, etkin madde konsantrasyonu ve deney koşullarına bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Alternatif olarak Franz difüzyon hücreleri ile gerçekleştirilen çalışmalar, niyozomal sistemlerin kontrollü salım davranışının değerlendirilmesinde tercih edilen yöntemler arasında yer almaktadır (Akbarzadeh ve ark., 2021; Muzzalupo ve Mazzotta, 2019).

### **2.1.4. Niozomların Farmakolojik Önemi**

Niozomlar, farmakolojik etkin maddelerin taşınmasında biyoyararlanımı artırmaları, kontrollü ve hedeflenmiş salım profilleri sunmaları ve sistemik toksisite riskini azaltmaları nedeniyle son yıllarda yoğun biçimde araştırılan veziküler nano-taşıyıcı

sistemler arasında yer almaktadır. Non-iyonik yüzey aktif maddelerden oluşan yapıları sayesinde hem hidrofilik hem de lipofilik özellikteki farmakolojik ajanların aynı taşıyıcı sistem içerisinde stabil biçimde enkapsüle edilmesine olanak sağlamaktadır. Bu özellikleri, özellikle düşük çözünürlüğe sahip, biyolojik yarı ömrü kısa veya gastrointestinal ve hepatik ilk geçiş metabolizmasına maruz kalan ilaçların farmakokinetik performansının iyileştirilmesinde önemli avantajlar sunmaktadır (Ge ve ark., 2019; Bautista-Solano ve ark., 2025).

Literatürde niozomal taşıyıcı sistemlerin; antiinflamatuvar, antikanser, antifungal, antibakteriyel, dermatolojik ve kardiyovasküler alanda kullanılan çok sayıda farmakolojik etkin madde için değerlendirildiği bildirilmektedir. Niozomlar, etkin maddenin biyolojik ortamlarda degradasyonunu sınırlayarak hedef dokuya daha yüksek oranda ulaşmasına katkı sağlamakta; bu durum terapötik etkinliğin artmasına karşın doz gereksiniminin azalmasını mümkün kılmaktadır. Ayrıca klasik dozaj formlarına kıyasla daha dengeli plazma ilaç konsantrasyonları oluşturabilmeleri, özellikle kronik hastalıkların uzun süreli tedavisinde niozomal sistemleri avantajlı hâle getirmektedir (Mahale ve ark., 2012; Dadashpour ve ark., 2011).

Niozomların farmakolojik önemini artıran temel özelliklerden biri de yüzeylerinin fonksiyonelleştirilebilir olmasıdır. Ligandlar, peptitler veya spesifik hedefleme molekülleri ile modifiye edilen niozomlar, hedefe yönelik ilaç iletimine olanak tanımakta ve etkin maddenin belirli doku veya hücre tiplerinde selektif olarak birikmesini mümkün kılmaktadır. Bu yaklaşım, özellikle sitotoksik ajanlar veya dar terapötik aralığa sahip ilaçların güvenlik profilinin iyileştirilmesinde etkili bir strateji olarak değerlendirilmektedir (Xuemei ve ark., 2019; Jiménez-Güell ve ark., 2025).

#### **2.1.5. Niozomların Hazırlanma Yöntemleri**

Niozomların hazırlanmasında kullanılan yöntem, elde edilen veziküler sistemlerin morfolojik özelliklerini, partikül boyutunu, boyut dağılımını ve fiziksel stabilitesini doğrudan etkilemektedir. Bu nedenle uygun hazırlama tekniğinin seçimi, niozomal taşıyıcı sistemlerin farmakokinetik davranışı ve biyolojik performansının optimize edilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Günümüzde niozom eldesinde en yaygın

kullanılan yöntemler arasında ince film hidrasyonu, ters faz evaporasyonu, ultrasonikasyon, mikroakışkanlaştırma ve dondurarak kurutma (liyofilizasyon) teknikleri yer almaktadır (Jain ve ark., 2021; Bautista-Solano ve ark., 2025).

İnce film hidrasyonu yöntemi, niozomal sistemlerin hazırlanmasında en sık tercih edilen ve özellikle laboratuvar ölçekli çalışmalarda yaygın olarak kullanılan klasik bir tekniktir. Bu yöntemde non-iyonik yüzey aktif maddeler ve kolesterol uygun bir organik çözücü içerisinde çözülmekte, ardından çözücü rotary evaporatör yardımıyla uzaklaştırılarak balonun iç yüzeyinde homojen bir ince film tabakası oluşturulmaktadır. Oluşturulan film sulu faz ile hidrate edildiğinde çok katmanlı (multilamellar) niozomlar meydana gelmektedir. Elde edilen veziküllerin boyutunun küçültülmesi ve dağılımın homojenleştirilmesi amacıyla sonikasyon veya ekstrüzyon gibi ek işlemler uygulanabilmektedir (Ali ve ark., 2020; Mahale ve ark., 2012).

Ters faz evaporasyon yöntemi, özellikle hidrofilik etkin maddelerin yüksek kapsülleme verimi ile niozomlara yüklenmesini amaçlayan bir tekniktir. Bu yöntemde organik ve sulu fazlar emülsiyon hâline getirilmekte, ardından organik çözücü kontrollü şekilde uzaklaştırılarak tek veya az katmanlı veziküler yapıların oluşumu sağlanmaktadır. Ters faz evaporasyonu ile yüksek iç hacme sahip niozomlar elde edilebilmekle birlikte, kullanılan organik çözücü miktarının görece fazla olması bazı farmasötik ajanlar açısından toksisite riski oluşturabilmektedir (Yadav ve ark., 2022).

Ultrasonikasyon ve mikroakışkanlaştırma teknikleri, çoğunlukla ince film hidrasyonu sonrasında partikül boyutunun azaltılması ve daha dar boyut dağılımı elde edilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Ultrasonikasyon, yüksek enerjili ses dalgaları aracılığıyla büyük veziküllerin parçalanmasını sağlarken; mikroakışkanlaştırma yöntemi, yüksek basınç altında fazların çarpıştırılması yoluyla küçük boyutlu ve monodispers niozomların kontrollü biçimde elde edilmesine olanak tanımaktadır. Bu özellikleri nedeniyle mikroakışkanlaştırma yöntemleri, ölçeklenebilirlik ve tekrarlanabilirlik açısından endüstriyel üretim için avantajlı kabul edilmektedir (Sharma ve ark., 2023).

Dondurarak kurutma (liyofilizasyon) işlemi ise niozomal formülasyonların uzun süreli fiziksel ve kimyasal stabilitesinin artırılması amacıyla uygulanan bir tekniktir. Bu

yöntemde sistemdeki su içeriği uzaklaştırılarak kuru bir ürün elde edilmekte ve ürün kullanım öncesinde yeniden sulandırılmaktadır. Ancak liyofilizasyon sürecinde vezikül yapısında deformasyon ve içerik sızıntısı riski bulunduğundan, yapısal bütünlüğün korunması amacıyla kriyoprotektan veya liyoprotektan ajanların kullanılması önerilmektedir (Desai ve ark., 2021).

Sonuç olarak niozom hazırlama yönteminin seçimi; taşınacak etkin maddenin fizikokimyasal özellikleri, hedeflenen uygulama yolu (oral, transdermal, parenteral vb.) ve üretim ölçeği dikkate alınarak yapılmalıdır. Bu parametrelerin uygun şekilde değerlendirilmesi, istenen stabiliteye ve biyolojik performansa sahip niozomal taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesini mümkün kılmaktadır.

**Tablo 2.2.** Niozomların farmakolojik açıdan sağladığı temel avantajlar ve terapötik uygulama alanlarının literatüre dayalı özeti.

| Farmakolojik Özellik                                                                    | Sağlanan Avantaj                                              | Farmasötik Yansıma                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Artmış biyoyararlanım (Ge ve ark., 2019; Bautista-Solano ve ark., 2025)                 | Etkin maddenin çözünürlüğünün ve stabilitesinin artması       | Düşük çözünürlüklü ve kısa yarı ömürlü ilaçlarda terapötik etkinliğin güçlenmesi   |
| Kontrollü ve uzatılmış salım (Mahale ve ark., 2012)                                     | İlacın zamana bağlı olarak dengeli salınması                  | Plazma konsantrasyon dalgalanmalarının azalması, daha stabil etki profili          |
| Sistemik toksisitenin azalması (Dadashpour ve ark., 2011)                               | İlacın hedef dokuya yönlendirilmesi                           | Yan etki profilinin iyileştirilmesi, daha düşük doz gereksinimi                    |
| Çok yönlü ilaç taşıma kapasitesi (Bautista-Solano ve ark., 2025)                        | Hidrofilik ve lipofilik ajanların aynı sistemde taşınabilmesi | Farklı farmakolojik sınıflardaki ilaçların tek taşıyıcıyla uygulanabilmesi         |
| Yüzey fonksiyonelleştirilebilirliği (Xuemei ve ark., 2019; Jiménez-Güell ve ark., 2025) | Ligand veya hedefleyici molekül bağlanabilmesi                | Hedefe yönelik ilaç iletimi ve selektif doku birikimi                              |
| Geniş terapötik kullanım alanı (Mahale ve ark., 2012; Xuemei ve ark., 2019)             | Farklı hastalık gruplarında uygulanabilirlik                  | Antiinflamatuvar, antikanser, dermatolojik ve kardiyovasküler tedavilerde kullanım |

### 2.1.6. Niozomların Stabilitesi

Niozomal taşıyıcı sistemlerin farmasötik etkinliği kadar, fiziksel ve kimyasal stabilitelerinin korunması da geliştirme sürecinde kritik bir öneme sahiptir. Stabilite, bir niozomal formülasyonun raf ömrü boyunca yapısal bütünlüğünü sürdürebilmesi ve kapsüllenmiş etkin maddenin terapötik etkinliğini koruyabilmesi açısından temel bir kalite

kriteri olarak değerlendirilmektedir. Stabil bir niozomal sistemin; vezikül boyutunda ani değişiklikler, içerik sızıntısı, agregasyon veya çökelme gibi istenmeyen fiziksel değişimlere karşı dirençli olması beklenmektedir (Khan ve ark., 2022).

Niozomların fiziksel stabilitesi, başlıca partikül boyutu, polidispersite indeksi (PDI) ve zeta potansiyel gibi parametreler üzerinden değerlendirilmektedir. Zeta potansiyel değerinin mutlak olarak  $\pm 30$  mV ve üzerinde olması, kolloidal sistemlerde elektrostatik itmenin yeterli düzeyde olduğunu ve partiküller arası agregasyon riskinin düşük seyrettiğini göstermektedir. Bu özelliklere sahip niozomal formülasyonların, füzyon ve çökelme gibi fiziksel bozulmalara karşı daha dayanıklı olduğu bildirilmektedir (Yadav ve ark., 2021; Barani ve ark., 2018).

Kimyasal stabilite açısından ise, kullanılan non-iyonik yüzey aktif maddelerin hidrolitik veya oksidatif bozunmaya uğraması ve taşıyıcı sistemin kimyasal bütünlüğünün zarar görmesi önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır. Ayrıca kapsüllenmiş bazı ilaç moleküllerinin ışık, sıcaklık veya pH değişimlerine duyarlı olması, niozomal sistemlerin genel stabilitesini doğrudan etkileyebilmektedir. Bu nedenle stabilite değerlendirmelerinin, formülasyonların hızlandırılmış koşullar ve stres testleri altında incelenmesini kapsayacak şekilde planlanması önerilmektedir (Deshpande ve ark., 2023).

Saklama koşulları da niozomların stabilitesi üzerinde belirleyici bir etkiye sahiptir. Düşük sıcaklıklarda (yaklaşık 4 °C) muhafaza edilen niozomal formülasyonların, oda sıcaklığında depolanmaları durumunda partikül boyutunda artış, içerik sızıntısı ve çökelme gibi yapısal değişimler gösterebildiği bildirilmektedir. Bu nedenle stabilite çalışmaları; sıcaklık, ışık ve nem gibi çevresel faktörler dikkate alınarak yürütülmelidir (Ali ve ark., 2020).

Niozomların lipozomlara kıyasla daha yüksek stabilite sergilemeleri, farmasötik geliştirme açısından önemli bir avantaj olarak kabul edilmektedir. Bu üstünlük, büyük ölçüde fosfolipid yerine oksidasyona daha dirençli non-iyonik yüzey aktif maddelerin kullanılmasıyla ilişkilendirilmektedir. Niozomların stabilite açısından liposomlara üstün olduğu başlıca özellikler Tablo 2.3’de özetlenmiştir.

**Tablo 2.3.** Niozomların lipozomlara göre stabilite ve üretim açısından üstünlükleri.

| Özellik                | Niozomlar                       | Açıklama / Literatür                                                                   |
|------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Kullanılan yapı taşı   | Non-iyonik yüzey aktif maddeler | Oksidasyona dirençli yapılar (Uchegbu & Florence, 1995)                                |
| Üretim maliyeti        | Daha düşük                      | Ekonomik hammaddeler ve basit prosesler (Mahale ve ark., 2012)                         |
| Raf ömrü               | Daha uzun                       | Fosfolipid oksidasyonu riski yoktur (Gharbavi ve ark., 2018)                           |
| Fiziksel stabilite     | Yüksek                          | Sıcaklık ve pH değişimlerine daha dayanıklı (Chen ve ark., 2019)                       |
| Hazırlanabilirlik      | Daha kolay                      | İnce film hidrasyonu, etanol enjeksiyonu gibi basit yöntemler (Bhardwaj ve ark., 2020) |
| Oksidatif dayanıklılık | Yüksek                          | Fosfolipid içermemesi nedeniyle düşük oksidasyon riski (Jain ve ark., 2023)            |

### 2.1.7. Avantajlar ve Kısıtlamalar

Niozomlar, çift katmanlı veziküler yapıları sayesinde hem hidrofilik hem de lipofilik moleküllerin aynı taşıyıcı sistem içerisinde taşınmasına olanak sağlayan çok yönlü farmasötik taşıyıcı sistemler arasında yer almaktadır. Bu özellikleri, farklı fizikokimyasal özelliklere sahip etkin maddelerin stabil biçimde enkapsülasyonunu mümkün kılmakta ve farmasötik geliştirme süreçlerinde önemli avantajlar sunmaktadır. Niozomların liposomlara kıyasla daha yüksek kimyasal ve fiziksel stabilite göstermeleri, üretim maliyetlerinin görece düşük olması ve büyük ölçekli üretime daha elverişli olmaları başlıca üstünlükleri arasında değerlendirilmektedir. Fosfolipid temelli sistemler yerine non-iyonik yüzey aktif maddelerin kullanılması, formülasyonların oksidatif bozunmaya karşı direncini artırmakta ve depolama koşullarına dayanıklılığını iyileştirmektedir (Mahale ve ark., 2012; Ge ve ark., 2019).

Non-iyonik sürfaktanların düşük toksisite profiline sahip olmaları, niozomların biyouyumluluğunu artıran önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir. Bunun yanı sıra niozomal sistemlerin transdermal, nazal, oküler ve intravenöz uygulamalar dâhil olmak üzere farklı uygulama yollarına uyarlanabilmesi, bu taşıyıcı sistemlerin geniş bir terapötik yelpazede kullanılabilmesini mümkün kılmaktadır (Gharbavi ve ark., 2018). Niozom yüzeylerinin antikorlar, folat türevleri veya peptitler gibi ligandlarla fonksiyonelleştirilebilmesi sayesinde hedefe yönelik ilaç iletimi sağlanabilmekte; bu yaklaşım terapötik etkinliği artırırken sistemik yan etki riskini azaltabilmektedir (Uchegbu



ve Vyas, 1998). Özellikle doksorubisin gibi sitotoksik ajanlarla yapılan çalışmalarda, niozomal formülasyonların serbest ilaca kıyasla tümör dokusunda daha yüksek ilaç birikimi sağladığı ve sistemik toksisiteyi azalttığı bildirilmiştir (Kazi ve ark., 2010).

Bununla birlikte niozomal sistemlerin bazı sınırlamaları da bulunmaktadır. Uzun süreli depolama koşullarında agregasyon eğilimi, partikül boyutunda artış ve kapsüllenmiş etkin maddede sızıntı gibi fiziksel instabilite bulguları ortaya çıkabilmektedir. Bu olumsuzlukların özellikle sıcaklık, pH ve ışık gibi çevresel faktörlere maruziyetle daha belirgin hâle geldiği rapor edilmiştir (Chen ve ark., 2019; Mawazi ve ark., 2025). Ayrıca bazı sürfaktan kombinasyonlarında homojen bir vezikül boyut dağılımı elde edilememesi, kontrollü ve öngörülebilir bir salım profilinin sağlanmasını güçleştirebilmektedir (Uchegbu ve Florence, 1995).

Niozomların stabilitesini artırmak amacıyla düşük sıcaklıkta depolama, kriyoprotektan kullanımı veya liyofilizasyon gibi ileri teknolojilerin uygulanması gerekebilmektedir. Ancak bu yaklaşımlar, üretim sürecinin karmaşıklığını artırarak maliyet üzerinde olumsuz etki oluşturabilmektedir (Jain ve ark., 2023). Bunun yanı sıra bazı niozomal formülasyonlarda ilaç yükleme kapasitesinin sınırlı kalması, yüksek doz gerektiren tedavilerde klinik kullanım potansiyelini kısıtlayabilmektedir. İnce film hidrasyonu veya sonikasyon gibi geleneksel hazırlama yöntemlerinin parti içi varyasyonlara açık olması ve ölçeklenebilirlik açısından sınırlamalar içermesi de üretim sürecinde dikkate alınması gereken faktörler arasında yer almaktadır (Mahale ve ark., 2012; Gharbavi ve ark., 2018).

Sonuç olarak niozomlar; biyouyumluluk, kontrollü salım, hedefe yönelik taşıma ve çok yönlü kullanım olanakları ile farmasötik taşıyıcı sistemler arasında önemli bir konuma sahiptir. Bununla birlikte stabilite, formülasyon optimizasyonu ve üretim süreçlerine ilişkin sınırlamaların göz önünde bulundurulması ve uygun teknolojik yaklaşımlarla bu kısıtlamaların minimize edilmesi, niozomların klinik ve endüstriyel uygulamalardaki başarısı açısından kritik önem taşımaktadır.

## **2.2. Endotel Yanıtlar**

### **2.2.1. Vasküler Endotel Tabakası ve Fizyolojik Rolü**

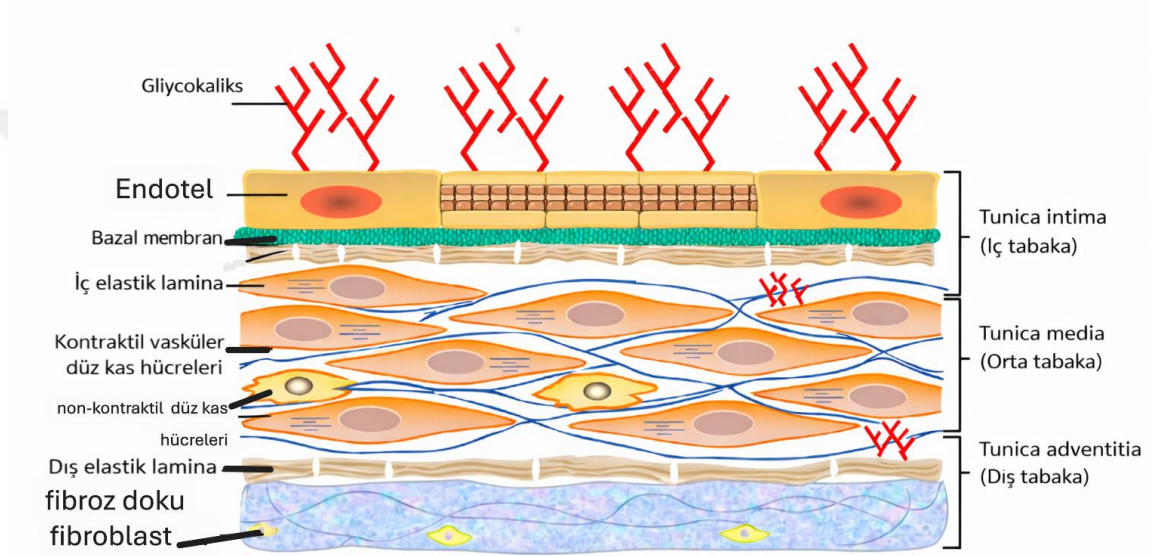
Damar duvarı; tunica intima, tunica media ve tunica adventitia olmak üzere üç temel tabakadan oluşmaktadır (Şekil 2.2.). Tunica intima, damar lümenini döşeyen endotel hücreleri ve subendotelyal yapıları içermektedir. Tunica media, esas olarak vasküler düz kas hücrelerinden (VSMC) oluşmakta olup damar tonusunun ve kontraktıl yanıtların düzenlenmesinde temel rol oynamaktadır. Tunica adventitia ise bağ dokusu elemanları, sinir lifleri ve destekleyici vasküler yapılar aracılığıyla damar duvarının mekanik bütünlüğünü sağlamaktadır (Bkaily ve ark., 2021).

Vasküler endotel, damar lümenini döşeyen tek katlı yassı hücrelerden oluşan ve vasküler fonksiyonların düzenlenmesinde merkezi rol oynayan dinamik bir dokudur. Morfolojik olarak basit bir organizasyona sahip olmasına karşın, fonksiyonel açıdan oldukça karmaşık bir yapı sergilemektedir. Endotel hücreleri, hemodinamik ve reolojik değişiklikleri algılayabilme kapasitesine sahip olup, bu çevresel uyarılara uygun biyokimyasal ve hücresele yanıtlar geliştirebilmektedir (Gimbrone ve García-Cardena, 2016).

Uzun yıllar boyunca yalnızca pasif bir bariyer olarak değerlendirilen endotel tabakasının, günümüzde vasküler homeostazın aktif bir düzenleyicisi olduğu kabul edilmektedir. Endotel; damar tonusunun kontrolü, damar geçirgenliğinin düzenlenmesi, kanın akışkanlığının sürdürülmesi, inflamatuvar yanıtların modülasyonu, hücresele adezyon süreçleri ve anjiyogenez gibi çok sayıda fizyolojik mekanizmanın koordinasyonunda görev almaktadır (Aird, 2007).

Endotel hücreleri, VSMC ile kurdukları parakrin sinyal iletim mekanizmaları aracılığıyla damar duvarının yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü düzenlemektedir. Endotel kaynaklı mediatörler, VSMC migrasyonu, proliferasyonu ve fenotipik dönüşüm süreçlerini kontrol ederek damar remodeling üzerinde belirleyici rol oynamaktadır. Bu mekanizmalar hem fizyolojik adaptasyon süreçlerinde hem de patolojik durumlarda vasküler yanıtların şekillenmesini sağlamaktadır (Bkaily ve ark., 2021).

Endotel ayrıca hemostatik dengenin korunmasında da kritik bir role sahiptir. Hücre yüzeyinde yer alan trombomodulin, heparan sülfat ve doku plazminojen aktivatörü gibi moleküller aracılığıyla antikoagülan ve fibrinolitik mekanizmalar düzenlenmektedir. İnflamatuvar uyarılar altında ise adezyon moleküllerinin ekspresyonu artmakta, bu durum lökositlerin endotele tutunmasını ve transendotelial geçişini kolaylaştırmaktadır (Cines ve ark., 1998).



**Şekil 2.2.** Vasküler duvarın yapısı. Bu şekil Bkaily ve ark., 2021 yılı yayınından uyarlanmıştır. (Bkaily ve ark., 2021).

Bunun yanı sıra endotel hücreleri, anjiyogenez sürecinin temel düzenleyicileri arasında yer almaktadır. Hipoksi gibi çevresel stres faktörleri sonucunda vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) başta olmak üzere çeşitli büyüme faktörlerinin salınımı artmakta ve yeni damar oluşumu uyarılmaktadır. Bu süreç fizyolojik doku onarımı için gerekli olmakla birlikte, patolojik koşullarda hastalık progresyonuna katkıda bulunabilmektedir (Carmeliet, 2000).

Sonuç olarak endotel, yalnızca damar duvarının yapısal bir bileşeni değil; damar tonusu, geçirgenlik, hemostaz ve inflamasyon gibi temel vasküler fonksiyonları düzenleyen aktif bir organdır. Endotel fonksiyonundaki bozulmalar, ateroskleroz, hipertansiyon, koroner

arter hastalığı ve serebrovasküler olaylar gibi birçok kardiyovasküler hastalığın patogenezinde temel rol oynamaktadır (Deanfield ve ark., 2007).

### **2.2.2. Endotel Tabakasının Vasküler Tonusu Düzenleme Mekanizmaları**

Endotel hücreleri, vasküler tonusun dinamik düzenlenmesinde merkezi bir role sahiptir. Bu hücreler, damar düz kas hücreleri ile aralarında kurulan parakrin sinyal iletim mekanizmaları aracılığıyla vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon süreçlerini hassas bir denge içerisinde kontrol etmektedir. Endotel kaynaklı vazomotor mediatörlerin dengeli salınımı, damar çapının ve bölgesel kan akımının fizyolojik sınırlar içinde tutulmasını sağlamaktadır (Félétou ve Vanhoutte, 2006).

Endotelin başlıca vazodilatör mediatörleri arasında nitrik oksit (NO), prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) ve endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EDHF) yer almaktadır (Tablo 2.4.). NO, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimi aracılığıyla L-arjininden sentezlenmekte ve damar düz kas hücrelerinde çözünebilir guanilat siklaz aktivasyonu yoluyla siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeylerini artırarak kas gevşemesine neden olmaktadır. Bu yolak, endotel bağımlı vazodilatasyonun temel mekanizması olarak kabul edilmektedir (Förstermann ve Sessa, 2012).

Prostasiklin (PGI<sub>2</sub>), siklooksijenaz yolları aracılığıyla sentezlenen bir diğer önemli vazodilatör olup, adenilat siklaz aktivasyonu üzerinden siklik adenosin monofosfat (cAMP) düzeylerini artırarak vazodilatasyon sağlamaktadır. Aynı zamanda platelet agregasyonunu inhibe ederek vasküler homeostazın sürdürülmesine katkıda bulunmaktadır (Moncada ve ark., 1976).

EDHF ise özellikle küçük çaplı arter ve arteriyollerde etkili olan, potasyum kanallarının aktivasyonu yoluyla düz kas hücrelerinde hiperpolarizasyona neden olan bir mekanizma olarak tanımlanmaktadır. NO biyoyararlanımının azaldığı koşullarda EDHF aracılı yanıtların daha belirgin hâle geldiği bildirilmektedir (Félétou ve ark., 2010).

Endotel hücreleri vazodilatör mediatörlerin yanı sıra vazokonstriktör etkili maddelerin sentezinden de sorumludur. Bunların başında endotelin-1 (ET-1) gelmektedir. ET-1, ETA

ve ETB reseptörleri aracılığıyla damar düz kas hücrelerinde hücre içi kalsiyum düzeylerini artırarak güçlü ve uzun süreli vazokonstriksiyona yol açmaktadır. Endotel disfonksiyonu ile karakterize patolojik durumlarda ET-1 ekspresyonunun arttığı ve vasküler direnç üzerinde belirgin etkiler oluşturduğu gösterilmiştir (Khimji ve Rockey, 2010).

Endotel kaynaklı vazomotor mekanizmaların bozulması, hipertansiyon, ateroskleroz ve koroner arter hastalığı gibi kardiyovasküler patolojilerin gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle endotel bağımlı yanıtların değerlendirilmesi, deneysel vasküler farmakoloji çalışmalarında ve izole damar preparatları ile yürütülen organ banyosu deneylerinde kritik bir öneme sahiptir (Vanhoutte ve ark., 2017).

**Tablo 2.4.** Endotelin Salgıladığı Vazomodulator Maddeler ve Etkileri

| <b>Mediator</b>                  | <b>Etkisi</b>                 | <b>Mekanizma</b>                    |
|----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| Nitrik Oksit (NO)                | Vazodilatasyon                | cGMP üzerinden düz kas gevşemesi    |
| Prostasiklin (PGI <sub>2</sub> ) | Vazodilatasyon, antitrombotik | cAMP aracılığıyla düz kas gevşemesi |
| EDHF                             | Vazodilatasyon                | Potasyum kanal aktivasyonu          |
| Endotelin-1 (ET-1)               | Vazokonstriksiyon             | Kalsiyum kanal aktivasyonu          |

### 2.2.3. Endotel Disfonksiyonu Mekanizmaları

Endotel disfonksiyonunun en belirgin özelliklerinden biri, nitrik oksit (NO) biyoyararlanımında azalma ile karakterizedir. NO, endotelial hücrelerde endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) aracılığıyla L-arjinden sentezlenmekte; damar düz kas hücrelerinde çözünebilir guanilat siklazın aktivasyonu yoluyla siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeylerini artırarak vazodilatasyonu desteklemektedir. Bu mekanizma, endotel bağımlı gevşemenin temel biyokimyasal yolunu oluşturmaktadır (Förstermann ve Sessa, 2012).

Oksidatif stres koşullarında artan reaktif oksijen türleri (ROS), özellikle süperoksit anyonu (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), NO ile hızla reaksiyona girerek peroksinitrit (ONOO<sup>-</sup>) gibi reaktif ve toksik ara ürünlerin oluşumuna yol açmaktadır. Bu süreç, NO'nun biyolojik etkinliğini azaltmakta ve endotel bağımlı vazodilatör yanıtların zayıflamasına neden olmaktadır.

Sonuç olarak vazokonstriktör etkiler baskın hâle gelmekte ve vasküler tonus regülasyonu bozulmaktadır (Tousoulis ve ark., 2012).

Oksidatif stres yalnızca NO tüketimini artıran bir unsur olmayıp, aynı zamanda endotel disfonksiyonunu sürdüren ve derinleştiren bir kısır döngü mekanizması oluşturmaktadır. ROS üretimi; NADPH oksidaz aktivasyonu, mitokondriyal elektron transport zinciri, ksantin oksidaz ve eNOS'un fonksiyonel "uncoupling" durumu gibi birden fazla hücrel kaynaktan beslenmektedir. Artmış oksidan yük, hücrel lipidler ve proteinler üzerinde hasara yol açarak sinyal iletimini bozmakta ve endotel hücrelerinin yapısal bütünlüğünü olumsuz yönde etkilemektedir (Gimbrone ve García-Cardena, 2016).

Endotel disfonksiyonunun ilerlemesiyle birlikte inflamatuvar yanıtların aktivasyonu belirgin hâle gelmektedir. Proinflamatuvar sitokinler tarafından uyarılan hücrel sinyal yolları, endotel yüzeyinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırarak lökositlerin damar duvarına tutunmasını ve transendotelial göçünü kolaylaştırmaktadır. Bu olaylar, damar duvarında inflamasyonun sürekliliğine katkı sağlamakta ve endotel bariyer fonksiyonunun zayıflamasına neden olmaktadır (Libby, 2002).

Metabolik bozukluklar da endotel fonksiyonları üzerinde doğrudan belirleyici etkilere sahiptir. Özellikle hiperglisemiye bağlı ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) oluşumu ve bunların RAGE reseptörleri ile etkileşimi, endotel hücrelerinde oksidatif stres ve inflamatuvar sinyal yollarını aktive etmektedir. Bu süreç, eNOS aktivitesinin baskılanması ve vazokonstriktör mediatörlerin artışı ile sonuçlanarak vasküler homeostazın bozulmasına katkıda bulunmaktadır (Brownlee, 2001). Bu bağlamda endotel disfonksiyonu, metabolik risk faktörlerinin vasküler komplikasyonlara dönüşmesinde kritik bir ara basamak olarak değerlendirilmektedir (Vanhoutte ve ark., 2017).

### **2.3. Sol İnternal Mammarian Arter (LIMA)**

#### **2.3.1 LIMA'nın Anatomik ve Fizyolojik Özellikleri**

Sol internal mamarian arter (LIMA), kendine özgü yapısal ve fonksiyonel özellikleri sayesinde aterosklerotik değişimlere karşı yüksek direnç gösteren bir arter olarak

tanımlanmaktadır. Endotel tabakasında endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) ekspresyonunun belirgin düzeyde yüksek olması ve buna bağlı olarak nitrik oksit (NO) üretiminin artmış bulunması, LIMA'nın antiaterojenik profilinin temel belirleyicilerinden biridir. Artmış NO biyoyararlanımı; vazodilatasyonun sürdürülmesi, trombosit agregasyonunun baskılanması ve inflamatuvar hücre adezyonunun azaltılması yoluyla damar duvarının korunmasına katkı sağlamaktadır (Stewart ve ark., 1997; Kraler ve ark., 2021).

LIMA, subklavyen arterden köken alan ve sternumun her iki yanında toraks boyunca uzanan elastik bir arterdir. Histolojik olarak iç elastik laminadan zengin, düz kas hücresi içeriği görece düşük ve intima kalınlığı minimal bir damar yapısına sahiptir. Bu özellikler, damar duvarının hemodinamik strese daha iyi uyum göstermesini ve proliferatif yanıtların sınırlı kalmasını sağlamaktadır (Georghiou ve ark., 2011). Ayrıca LIMA düz kas hücrelerinde düşük doku faktörü ekspresyonu, yüksek doku plazminojen aktivatörü (tPA) üretimi ve azalmış hücresel migrasyon/proliferasyon kapasitesi bildirilmektedir; bu durum intimada kalınlaşmanın ve aterosklerotik plak oluşumunun önlenmesine katkı sunmaktadır (Kraler ve ark., 2021).

Fizyolojik açıdan LIMA, yüksek vasküler reaktivite ve düşük bazal tonus özellikleri ile dikkat çekmektedir. Endotel bağımlı gevşeme yanıtlarının güçlü olması ve reaktif oksijen türlerine karşı görece dirençli bir profil sergilemesi, bu damarı endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi açısından ideal bir model haline getirmektedir (Chong ve ark., 2004). Bu nedenlerle LIMA, hem klinik hem de deneysel vasküler biyoloji çalışmalarında referans arter olarak yaygın biçimde kullanılmaktadır.

### **2.3.2 LIMA: Klinik Kullanım Tarihi ve Tercih Nedenleri ve Araştırmalardaki Yeri**

LIMA'nın koroner arter bypass greftleme (CABG) cerrahisinde kullanımı ilk kez 1960'lı yılların sonlarında tanımlanmış ve arteriyel greftlerin klinik üstünlüğü bu dönemde ortaya konulmuştur (Green ve ark., 1968). Takip eden yıllarda yapılan geniş ölçekli klinik çalışmalar, LIMA greftlerinin uzun dönem açıklık oranlarının venöz greftlere kıyasla belirgin şekilde daha yüksek olduğunu göstermiştir (Loop ve ark., 1986; Lytle ve ark., 1985).

LIMA'nın klinik olarak tercih edilmesinin temel nedenleri arasında; endotel fonksiyonunun uzun süre korunması, elastik duvar yapısı, düşük intimal kalınlık ve aterosklerotik değişimlere direnç yer almaktadır. Arteriyel yapısı sayesinde NO, prostasiklin ve endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EDHF) gibi vazodilatör mediatörlerin sentezi devam etmekte; bu durum tromboz ve greft yetmezliği riskini azaltmaktadır (Lytle ve ark., 1999).

Uzun dönem izlem verileri, LIMA greftlerinde 10–15 yıllık açıklık oranlarının %90'ın üzerinde olduğunu; buna karşılık safen ven greftlerinde bu oranın %40–50 düzeylerine kadar gerileyebildiğini ortaya koymaktadır (Loop ve ark., 1986; Fitzgibbon ve ark., 1996). Bu veriler doğrultusunda LIMA, günümüzde CABG cerrahisinde altın standart greft olarak kabul edilmektedir.

Klinik kullanımının yanı sıra LIMA, deneysel vasküler farmakoloji araştırmalarında da önemli bir model dokudur. İnsan kökenli bir arter olması, elde edilen sonuçların klinik uygulamaya aktarılabilirliğini artırmaktadır. LIMA'dan elde edilen damar halkaları, organ banyosu sistemlerinde vazodilatör ve vazokonstriktör ajanların etkilerinin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bazal tonusunun düşük olması ve spontan kasılma eğiliminin sınırlı bulunması, farmakolojik uyarılara verilen yanıtların net biçimde analiz edilmesine olanak tanımaktadır (Thorne ve ark., 1998; Vanhoutte, 2009).

Endotel tabakası korunmuş ve uzaklaştırılmış segmentlerin karşılaştırmalı olarak incelenebilmesi, endotel bağımlı ve endotel bağımsız mekanizmaların ayrıştırılmasını mümkün kılmaktadır. Bu özellikleri sayesinde LIMA, NO, prostasiklin ve EDHF gibi endojen mediatörlerin vasküler etkilerinin araştırılmasında güvenilir ve duyarlı bir model olarak değerlendirilmektedir (McGowan ve ark., 2012).

#### **2.4. Niozomların Vasküler Sistem Üzerine Etkileri**

İntravenöz yolla uygulanan ilaç taşıyıcı sistemlerin sistemik dolaşımdaki ilk etkileşim noktası damar endoteli olduğundan, bu yapıların vasküler fonksiyonlar üzerindeki etkileri farmakolojik açıdan önem taşımaktadır. Lipozomal sistemlerle yapılan çalışmalarda, vasküler tonusta değişiklikler, kan basıncında dalgalanmalar ve immün aktivasyon gibi



yan etkiler rapor edilmiştir (Szebeni ve ark., 2000). Buna karşın yapısal olarak benzer özellikler taşıyan niozomların vasküler sistem üzerindeki etkilerine ilişkin veriler sınırlıdır.

Vasküler farmakoloji açısından niozomlar, endotel hücreleriyle etkileşime girebilen farmakolojik ajanların taşınmasında önemli bir potansiyel sunmaktadır. Endotel bariyerinin düzenlenmesi, damar tonusunun kontrolü ve inflamatuvar süreçlerin modülasyonu gibi mekanizmalarda görev alan ajanların niozomal sistemlerle taşınması, bu maddelerin biyoyararlanımını artırmakta ve etkilerinin daha kontrollü biçimde ortaya çıkmasını sağlamaktadır (Bkaily ve Jacques, 2023).

Ayrıca niozomların kontrollü salım özellikleri, vasküler dokularda ilacın zamana bağlı etkisinin daha stabil şekilde değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. Ex vivo organ banyosu çalışmalarında, niozomal taşıyıcılar ile uygulanan ajanların serbest formlarına kıyasla daha uzun süreli ve tutarlı vasküler yanıtlar oluşturabildiği bildirilmektedir (Ge ve ark., 2019; Bautista-Solano ve ark., 2025).

## **2.5. Araştırmanın Amacı ve Gerekçesi**

Bu çalışmada, Span60 ve Brij72 kullanılarak formüle edilen niozom türlerinin, insan LIMA damar halkaları üzerinde oluşturduğu fizyolojik etkiler araştırılacaktır. Özellikle endotel tabakası sağlam ve zedelenmiş damarların yanıtları karşılaştırılarak, niozomların nitrik oksit, prostasiklin ve EDHF yolakları üzerinden endotel fonksiyonunu nasıl etkilediği değerlendirilecektir.

Elde edilen sonuçlar, intravenöz uygulanacak niozomal ilaçların potansiyel damar içi etkilerini daha iyi anlamamıza katkı sağlayacak, aynı zamanda taşıyıcı sistemlerin klinik güvenliğine dair önemli veriler sunacaktır.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada koroner arter bypass cerrahisi sırasında elde edilen sol internal mammarian arter (LIMA) örnekleri kullanılmıştır. Bu araştırma projesi için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuru yapılmış ve etik kurul onay belgesi alınmıştır.

#### 3.1. Deneylerde Kullanılan Kimyasallar ve Krebs Solüsyonu

Deneylerde kullanılan apamin, karibdotoksin, L-NAME Cayman Chemical firmasından; D-(+)-Glukoz, L-Arginin monohidroklorid, sodyum nitroprusid dihidrat (SNP), 1H-[1,2,4]oksadiazol[4,3-a]kinoksalin-1-on (ODQ) Sigma firmasından; asetilkolin klorid (ACh), indometazin, fenilefrin hidroklorid (Phe) TCI America firmasından; kalsiyum klorid dihidrat, magnezyum sülfat, potasyum klorid, potasyum fosfat, sodyum bikarbonat, sodyum klorid Merck firmasından; etilendiamintetraasetik asit (EDTA) ise Alfa Aesar firmasından temin edilmiştir.

Niozom için kullanılacak malzemeler: Sorbitan monostearat (Span60; HLB 4,70) (Sigma Aldrich 1338-41-6 Mw 430.62 g/mol), Polietilen glikol oktadesil eter (Brij72; HLB 4,90) (Sigma Aldrich 9005-00-9 Mw 358.60 g/mol), Kolesterol (3 $\beta$ -Hidroksi-5-kolesten) (Sigma Aldrich  $\geq$ 99% Mw 386.65 g/mol) kloroform, metanol, etanol, distile su

Glukoz, kalsiyum klorid dihidrat, magnezyum sülfat, potasyum klorid, potasyum fosfat, sodyum bikarbonat ve sodyum klorid distile suda çözülerek Krebs solüsyonunun [(mM): Distile su içinde NaCl 118.4, KCl 4.7, MgSO<sub>4</sub> H<sub>2</sub>O 1.2, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 2H<sub>2</sub>O 1.2, NaHCO<sub>3</sub> 25, CaCl<sub>2</sub> 2.5 ve glikoz 11.1] hazırlanmasında kullanılmıştır. İndometazin ve ODQ etanolde çözülmüştür. Diğer kimyasal maddeleri çözmek için krebs çözeltisi kullanılmıştır. Kimyasalların istenen konsantrasyonları krebs solüsyonu ile dilüe ederek hazırlanmıştır. Verilen konsantrasyonlar kimyasalların organ banyosu solüsyonundaki molar konsantrasyonları olarak ifade edilmiştir.

### 3.2. Deneylerde Kullanılan Cihazlar

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı laboratuvarı altyapısında bulunan izole organ banyosu (MAY, IOBS 99, Commat Ltd., Ankara), bilgisayar tabanlı bir veri toplama sistemi (MP-35, Commat Ltd., Ankara), izometrik transdüser (FDT10, Commat Ltd., Ankara), su banyosu sirkülatörü (WBC3044, Commat Ltd., Ankara) ve hassas terazi (Shimadzu Corporation, Japan) kullanılarak deneyler yürütülmüştür (Şekil 3.1).

**Şekil 3.1.** İzole organ banyosu sistemi. A) Su banyosu sirkülatörü. B) 4 banyo içeren organ banyosu C) %95 O<sub>2</sub> ve %5 C O<sub>2</sub> içeren gaz karışımı içeren tüp.



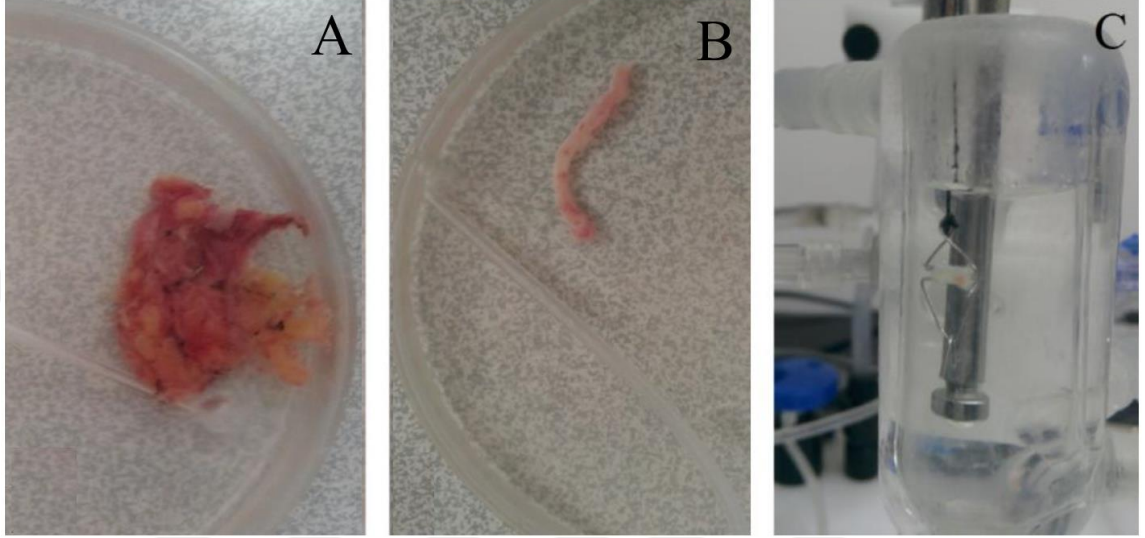
### 3.3. İzole Organ Banyosu Deneyleri

#### 3.3.1. İnsan Sol İnternal Mammarian Arter Halkalarının Hazırlanması

Damar örnekleri %95 O<sub>2</sub> ve %5 CO<sub>2</sub> içeren gaz karışımı ile tamponlanmış 4°C'deki taze Krebs solüsyonuna koyularak hızlı bir şekilde laboratuvara getirilmiştir. Damara zarar vermeden damarın etrafındaki bağ dokusu temizlendikten sonra damarlar 3-4 mm uzunluğunda halkalar halinde kesilmiştir. Halkalar damar lümeni zedelenmeden dikkatlice iki paslanmaz çelik klipsten geçirilerek 10 ml'lik organ banyolarına asılmıştır (Şekil 3.3).

**Şekil 3.3.** İnsan LIMA dokusunun hazırlanışı.

A) Etrafındaki bağ ve kas doku temizlenmemiş haldeki LIMA görüntüsü. B) Temizlenmiş LIMA görüntüsü. C) 2 klipsten geçirilerek organ banyosuna asılmış LIMA halkasının görüntüsü.



Deney süresince banyolarda bulunan krebs solüsyonunun sıcaklığı 37°C’de sabit tutulmuş, pH’sının 7,4 olması için %95 O<sub>2</sub> ve %5 C O<sub>2</sub> karışım gazı ile gazlandırılmıştır. Damar halkaları organ banyosuna asıldıktan sonra 60 dakika dinlendirilmiştir. Her 15 dakikada bir banyolardaki krebs solüsyonu yenilenmiştir. Damar yanıtları bilgisayar tabanlı bir veri toplama sistemine (MP-35, Commat Ltd., Ankara) bağlı izometrik transdüserler (FDT10, Commat Ltd., Ankara) aracılığı ile kaydedilmiştir.

**3.3.2. Submaksimal Gerilimin Belirlenmesi**

Submaksimal gerilimi saptamak için çeşitli gerilimler (1,50/1,75/2,00/2,25 ve 2,5 gram) altında 50 mM KCl solüsyonu ile kasılma yanıtları alınmıştır. Maksimum kasılmanın görüldüğü gerilimin bir altındaki gerilim submaksimal olarak belirlenmiştir. Devam eden deneylerde halkalar tespit edilen bu gerilim altında 60 dakika boyunca dinlendirilmiştir.

**3.3.3. Niozomun Vasküler Tonus Üzerindeki Etkisi**

Dokuların endotel fonksiyonunu tespit etmek için tek doz (10<sup>-6</sup> M) Phe ile kasılma yanıtı aldıktan sonra kümülatif olarak (10<sup>-11</sup>-10<sup>-6</sup>M) ACh uygulanmıştır. Ardından tek doz 10<sup>-6</sup> M SNP ile gevşeme yanıtı alınmıştır. ACh ile elde edilen gevşeme yanıtı SNP ile elde

edilen gevşemenin yüzdesi olarak hesaplanmıştır. %60'ın üzerindeki değerlere sahip dokuların endotel tabakası sağlam olarak kabul edilmiştir. %60'tan daha az gevşeme yanıtı elde edilen damarların içinden pamuk geçirilmiş ve bu damarlar endotel tabakası hasarlı damarlar olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Ardından endotel tabakası sağlam ve hasarlı LIMA halkalarına uygulanan  $10^{-6}$  M Phe ile kasılma yanıtı oluşturulmuştur. Kasılma yanıtı platoya ulaşınca dokulara kümülatif olarak (8-16-24-36-48 ve 64  $\mu$ l) Span60 veya Brij72 bazlı niozom uygulanmıştır. Niozom ile elde edilen gevşeme yanıtı SNP ile elde edilen gevşeme yanıtının yüzdesi olarak verilmiştir. Endotel tabakası sağlam ve hasarlı damarlarda elde edilen niozom yanıtları karşılaştırılmıştır.

#### **3.3.4. Niozomun Endotel Fonksiyonu Üzerindeki Etkileri**

Çalışmada endotel tabakasının sağlam olduğu tespit edilen damarlar kullanılmıştır. 60 dakika optimum gerilim altında dinlendirilen dokulara Phe ( $10^{-6}$ M) kasılması sonrası kümülatif olarak (8-16-24-36-48 ve 64  $\mu$ l) niozom uygulanmıştır ve kontrol deneyleri ile karşılaştırılmıştır. Span60 ve Brij72 bazlı niozomlar arasında, Span60 bazlı niozom damar fizyolojik yanıtları üzerine herhangi bir istatistiksel olarak anlamlı etki oluşturmadığı için, deneylere damar gevşemesinin görüldüğü Brij72 bazlı niozom ile devam edilmiştir. Deneylere tek bir niozom ile devam edildiği için tezin devamında Brij72 bazlı niozom kısaca “niozom” olarak adlandırılmıştır.

#### **3.3.5. Niozomun Endotel Fonksiyonu Üzerindeki Etkilerinin Altında Yatan Mekanizmalar**

Niozomun ile meydana gelen endotel bağımlı gevşemenin mekanizmasını araştırmak için niozom ile kümülatif olarak eklenmesiyle gevşeme yanıtları almadan önce ortama endotel bağımlı gevşeme yanıtını inhibe eden moleküller de eklenmiş ve 20- 30 dakika beklenmiştir.

İlk olarak niozomun NO aracılı gevşeme yanıtları üzerindeki etkisini belirlemek için selektif olmayan NOS inhibitörü L-NAME ( $10^{-4}$  M) varlığında ilaçlar 30 dakika boyunca organ banyosunda inkübe edilmiştir. Ayrıca NO kaynağı substratı olan L-arginin ( $10^{-5}$  M)

varlığında da ilaçlar 30 dakika inkübe edilmiştir. Diğer yolakları değerlendirmek için ayrıca guanilaz siklaz inhibitörü ODQ ( $10^{-5}$  M) varlığında ilaçlar 30 dakika inkübe edilmiştir. Tek doz Phe ( $10^{-6}$  M) kasılması sonrası kümülatif ACh ( $10^{-11}$ -  $10^{-6}$ M) yanıtları alınmıştır. Elde edilen sonuçlar tek başına ilaç uygulaması ile elde edilen sonuçlarla karşılaştırılmıştır.

Niozom'un PG aracılı gevşeme yanıtları üzerindeki etkisini belirlemek için PG sentezinde görev alan COX inhibitörü olan indometazin ( $10^{-5}$  M) varlığında ilaçlar 30 dakika boyunca organ banyosunda inkübe edilmiştir. Ardından tek doz Phe ( $10^{-6}$  M) kasılması sonrası kümülatif ACh ( $10^{-11}$ - $10^{-6}$  M) yanıtı alınmıştır. Sonuçlar tek başına ilaç uygulaması ile elde edilen sonuçlarla karşılaştırılmıştır. Son olarak niozomun endotel bağımlı hiperpolarizan faktör (EDHF) aracılı gevşeme yanıtları üzerindeki etkisini belirlemek için büyük kondüktanslı kalsiyumla aktive edilen potasyum (BKCa) kanal blokörü karibdotoksin ( $10^{-7}$  M) ve küçük kondüktanslı kalsiyumla aktive edilen potasyum (SKCa) kanal blokörü apamin ( $10^{-7}$  M) varlığında Niozom 30 dakika boyunca organ banyosunda inkübe edilmiştir. Daha sonra tek doz Phe ( $10^{-6}$  M) kasılması sonrası kümülatif ACh ( $10^{-11}$ -  $10^{-6}$  M) yanıtı elde edilmiştir. Sonuçlar tek başına ilaç uygulaması ile elde edilen sonuçlarla karşılaştırılmıştır.

### **3.3.6. Niozomların Damar Kasılması Üzerine Etkileri**

LIMA halkaları organ banyosunda 45-60 dakika, 2 g gerilim altında dinlendirildikten sonra dokulara kümülatif olarak (8-16-24-36-48 ve 64  $\mu$ l) niozom uygulanıp, niozomların dokuda kasılma yanıtı oluşturup oluşturmadığı araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar karşılaştırılmıştır.

### **3.4. Veri Analizi ve İstatistik**

Tüm değerler ortalama  $\pm$  SH olarak verilmiştir. ACh ve niozomla elde edilen gevşeme yanıtları sadece ACh ile elde edilen gevşeme yanıtına göre % gevşeme olarak ifade edilmiştir. Maksimum yanıtın ( $E_{max}$ ) %50'sini oluşturan agonist konsantrasyonu EC50 olarak belirlenmiştir. Potens ise; pD2 (-log EC50) olarak ifade edilmiştir.

Grafik ve istatistiksel analiz için GraphPad Software kullanılmıştır. İstatistiksel yöntem olarak tekrarlayan ölçümler için Student t testi, ikiden fazla gruplar için ANOVA testi, post-hoc analizler için ise Tukey testi kullanılmıştır. p değeri 0,05'ten küçük bulunan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



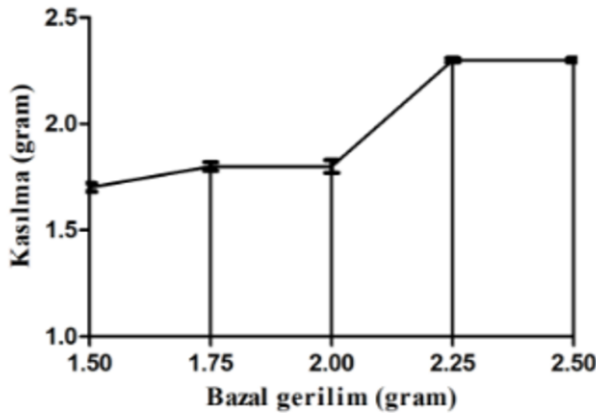
## 4. BULGULAR

### 4.1. Çalışmada kullanılan LIMA halkaları için submaksimal gerilim 2 gram olarak belirlenmiştir

İzole organ banyosu deneylerinde LIMA halkalarının uygun bazal gerilim düzeyini belirlemek amacıyla, artan pasif gerilimler altında 50 mM KCl ile indüklenen kasılma yanıtları değerlendirilmiştir. Bu kapsamda, LIMA halkaları sırasıyla 1,50; 1,75; 2,00; 2,25 ve 2,50 gram gerilim değerlerine maruz bırakılarak her bir gerilim düzeyinde elde edilen kasılma yanıtları kaydedilmiştir.

Elde edilen verilerin analizi sonucunda, 50 mM KCl uygulaması ile oluşan maksimum kasılma yanıtının 2,25 gram gerilim altında ortaya çıktığı saptanmıştır (Şekil 4.1). Damar dokusunun optimal fizyolojik yanıt aralığında değerlendirilmesini sağlamak ve aşırı gerilime bağlı olası mekanik stres etkilerini minimize etmek amacıyla, maksimum kasılma yanıtının bir altındaki gerilim değeri submaksimal gerilim olarak kabul edilmiştir.

Bu doğrultuda, devam eden tüm deneysel protokollerde LIMA halkaları 2,00 gram submaksimal gerilim altında organ banyosuna asılmış ve 60 dakika süreyle dengeye gelmeleri için dinlendirilmiştir. Bu yaklaşım, vasküler reaktivite çalışmalarında yaygın olarak kullanılan ve damar düz kasının fizyolojik yanıt kapasitesini en iyi yansıtan standart metodoloji ile uyumludur.

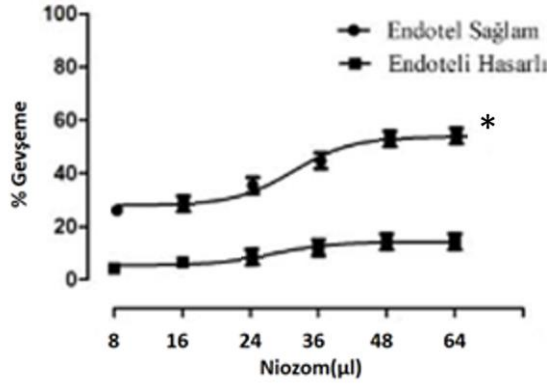


Şekil 4.1. Farklı gerilimler altında 50 mM KCl ile submaksimal gerilimin belirlenmesi.



#### 4.2. Niozom LIMA Halkalarında Endotel Bağımlı Gevşeme Yanıtı Meydana Getirmiştir

Endoteli sağlam ve endoteli hasarlı LIMA halkalarına niozom uygulanmıştır. LIMA halkaları önce tek doz  $10^{-6}$  M Phe ile kasılmış ardından dokulara kümülatif olarak ( $10^{-11}$ - $10^{-6}$  M) niozom uygulanmıştır. Niozom endoteli sağlam LIMA halkalarında maksimum  $54,23 \pm 4,16$  gevşeme yanıtı oluştururken, endoteli hasarlı damarlarda maksimum  $12,12 \pm 2,00$  gevşeme oluşturmıştır (Şekil 4.2). Endoteli sağlam ve hasarlı damarların niozom yanıtları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Endoteli sağlam  $pD2 \pm SH = 8,78 \pm 0,25$ ; endoteli hasarlı  $9,56 \pm 0,55$ ;  $p < 0,05$ ;  $n=7$ ).



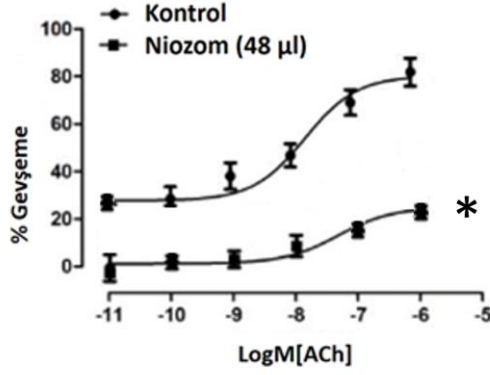
Şekil 4.2. Kümülatif niozomun vazoreaktivitedeki etkisi.

#### 4.3. Niozom İnkübasyonu Endotel Bağımlı Gevşeme Yanıtını Azaltmıştır

Endotel fonksiyonunu kontrol etmek için Phe ile kasılma yanıtı oluşturulan dokulara kümülatif ACh ve tek doz SNP uygulanmıştır ve %60'dan fazla gevşeme elde edilen endoteli sağlam dokular kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. İnkübasyon için  $10^{-6}$  M konsantrasyonda niozom ile çalışılmıştır.

Niozom inkübasyonu öncesi endotel bağımlı gevşeme yanıtı maksimum  $78,21 \pm 3,43$  olarak belirlenmiştir. 30 dakika niozom inkübasyonundan sonra endotel bağımlı gevşeme ise maksimum  $36,74 \pm 3,10$  olduğu saptanmıştır (Şekil 4.3).

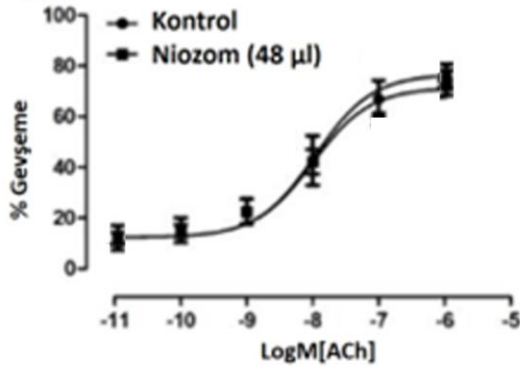
Sonuç olarak niozom inkübasyonu endotel bağımlı gevşeme yanıtını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaltmıştır (Kontrol  $pD2 \pm SH = 7,92 \pm 0,27$ ; niozom  $7,32 \pm 0,21$ ;  $p < 0.05$ ;  $n = 7$ ).



Şekil 4. 3. Niozom inkübasyonunun endotel bağımlı gevşeme üzerindeki etkisi.

#### 4.4. Endoteli Sağlam Olmayan Damarda Niozom İnkübasyonu Gevşeme Yanıtını Değiştirmemiştir.

Niozom inkübasyonu öncesi endotel bağımlı gevşeme yanıtı maksimum  $\%78,45 \pm 2,23$  iken niozom inkübasyonu sonrasında ise  $\%73,45 \pm 2,45$  olduğu saptanmıştır (Şekil 4.4). Niozom inkübasyonunun endotel bağımlı gevşeme yanıtı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki oluşturmamıştır (Kontrol  $pD2 \pm SH = 7,86 \pm 0,12$ ; Niozom inkübasyonu  $8,12 \pm 0,13$ ;  $p > 0.05$ ;  $n = 7$ ).



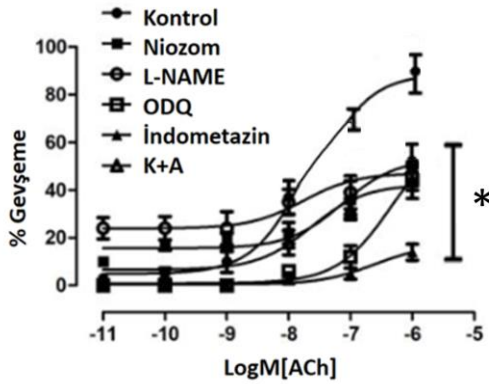
Şekil 4. 4. Niozom inkübasyonunun endoteli hasarlı dokuda gevşeme üzerindeki etkisi.

#### 4. 5. Niozom İnkübasyonu Sonrası Elde Edilen Gevşeme Yanıtının EDHF Aracılı Olduğu Saptanmıştır

Niozom inkübasyonu sonrasında kümülatif ACh ile elde edilen gevşeme yanıtının mekanizmalarını araştırmak için öncelikle L-NAME ile NOS enzim blokajının etkisi değerlendirilmiştir. L-NAME varlığında niozom inkübasyonu sonrası elde edilen gevşeme yanıtı azalmış (Şekil 4.5) fakat bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ;  $n=7$ ). Niozom inkübasyonu için  $E_{max}$  değeri  $92,67\pm3,48$  ve  $pD_2$  değeri  $7,69\pm0,12$  iken L-NAME+niozom grubunda  $E_{max}$  değeri  $58,34\pm3,14$  ve  $pD_2$  değeri  $7,51\pm0,09$  olarak bulunmuştur. ODQ varlığı da niozom inkübasyonu sonrası gevşeme yanıtını azaltmıştır (Şekil 4.5) ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $E_{max}=49,23\pm3,12$  ve  $pD_2=6,65\pm0,12$ ;  $p>0.05$ ;  $n=7$ ).

İndometazin varlığı niozom inkübasyonu sonrası kümülatif ACh ile elde edilen gevşeme yanıtını azaltmıştır (Şekil 4.5;  $E_{max}=51,23\pm3,21$  ve  $pD_2=7,76\pm0,16$ ) fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ;  $n=7$ ).

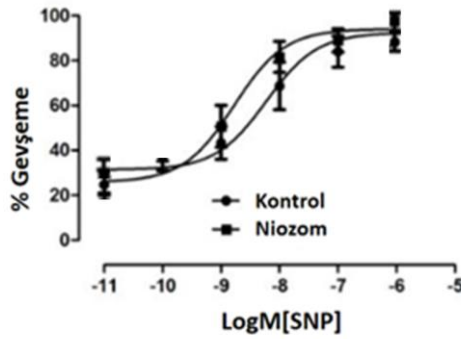
EDHF inhibisyonunun niozom inkübasyonu sonucu elde edilen gevşeme yanıtı üzerindeki etkisi değerlendirildiğinde karibdotoksin+apamin varlığı endotel bağımlı gevşeme yanıtını azalttığı (Şekil 4.5;  $E_{max}=48,20\pm2,37$  ve  $pD_2=7,73\pm0,23$ ) ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ;  $n=7$ ).



Şekil 4.5. Endotel aracılı gevşeme yanıtını inhibe eden moleküllerin niozomun gevşetici mekanizmaları üzerine etkisi.

#### 4. 6. Niozom İnkübasyonu Endotel Bağımsız Gevşeme Yanıtı Üzerinde Etki Oluşturmamıştır

Endotel bağımsız gevşeme yanıtlarını karşılaştırmak için LIMA halkalarında kümülatif SNP yanıtı alınmıştır. Niozom inkübasyonu sonrasında kümülatif SNP ile gevşeme yanıtı Niozom inkübasyonu öncesi elde edilen gevşeme yanıtı arasında fark bulunmamıştır (Şekil 4.6;  $p>0.05$ ;  $n=7$ ). Kontrol grubu için  $E_{max}=\%95,13\pm4,23$  ve  $pD_2=8,11\pm0,17$ ; Niozom grubu için ise  $E_{max}=\%99,34\pm3,2$  ve  $pD_2=8,73\pm0,22$  olarak saptanmıştır.

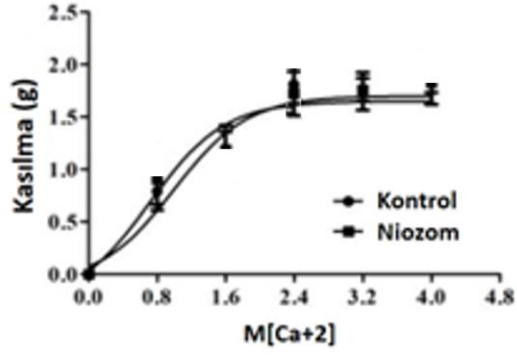


Şekil 4.6. Niozom inkübasyonunun endotel bağımsız gevşeme üzerindeki etkisi.

Niozom inkübasyonu öncesi ve sonrası bu deney protokolü tekrarlandığında SNP ile elde edilen endotel bağımsız gevşeme yanıtının da kontrol grubuna benzer olduğu saptanmıştır (Şekil 4.6 ;  $p>0.05$ ;  $n=7$ ). Kontrol grubu için  $E_{max}=\%99,15\pm5,15$  ve  $pD_2=8,26\pm0,11$ ; Niozom grubu için ise  $E_{max}=\%99,21\pm4,23$  ve  $pD_2=8,54\pm0,32$  olarak saptanmıştır.

#### 4. 7. Niozom İnkübasyonu Kalsiyum Kanallarının Etkisini Değiştirmemiştir

Niozom inkübasyonu öncesi ve sonrasında  $CaCl_2$  solüsyonu ile kasılma yanıtı alınmıştır. Niozom grubunda  $CaCl_2$  ile elde edilen kasılma yanıtında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yapmamıştır (Şekil 4.7;  $p>0.05$ ;  $n=7$ ).  $E_{max}$  değerleri kontrol grubu için  $1,98\pm0,22$ ; Niozom grubu için  $1,95\pm0,21$  olarak saptanmıştır.



Şekil 4. 7. Niozom inkübasyonunun  $Ca^{+2}$  ile oluşturulan kasılma yanıtına etkisi.

Niozom inkübasyonu ile kalsiyum reseptörleri üzerinden gevşeme yanıtlarını değiştirmemiştir.

## 5. TARTIŞMA

İlaç taşıyıcı sistemler, yapıları gereği emilim/biyoyararlanım sorunları olan ilaçların biyoyararlanımını artırarak tedavide yer almalarını ve etkinlik süresinin ve düzeyinin artmasına sağlamaktadırlar. Bu nedenle farmasötik tedavi stratejilerinin temel bileşenlerinden biri haline gelmişlerdir. Bu çalışmada Brij72 ve Span60 bazlı niozomların taşıyıcı olmak dışında kendilerinin damar fizyolojik yanıtları üzerinde etkilerinin olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Niozomlar oral, parenteral ve topikal olarak kullanılabilen maddelerdir. Özellikle parenteral kullanım sırasında bu taşıyıcıla ile damar endotelinin olası bir etkileşime girme olasılığı göz ardı edilemez. Dolayısıyla sistemik dolaşıma girdiklerinde ilk temas ettikleri yapı olan damar endoteli ile olan etkileşimleri, niozomların yalnızca taşıyıcı değil aynı zamanda damar yanıtları üzerine olası direct etkilerinin de olabileceği, farmakodinamik bir etkiye sahip olabilirler.

Var olan çalışmalar, veziküler ilaç taşıyıcı sistemlerin yalnızca taşıdıkları etkin maddeler aracılığıyla değil, aynı zamanda damar endoteli ile doğrudan etkileşime girerek vasküler fizyolojiyi modüle edebileceğini düşündürmektedir (Szebeni ve ark., 2000; Ge ve ark., 2019; Bkaily ve Jacques, 2023).

Bu tez çalışmasında Brij72 ve Span60 bazlı niozomların taşıyıcı fonksiyonlarının yanında damar fizyolojisi üzerinde etkileri araştırılmıştır. Bypass cerrahisin yapılan hastalardan alınan LIMA'nın organ banyosunda fizyolojik yanıtlarının araştırıldığı çalışmada kümülatif olarak organ banyosuna eklenen niozomların damar gerilimini artırmadığı görülmüştür. Bu da bize Brij72 ve Span60 bazlı niozomların LIMA'da kasılma mekanizmalarını etkilemediği ve bu mekanizmalarla etkileşim girmediklerini düşündürmüştür.

Fenilefrin ile submaksimal düzeyde kasılmış LIMA'da ise kümülatif olarak organ banyosuna eklenen Brij72 bazlı niozom damarın istatistiksel olarak anlamlı olarak gevşemesine neden olurken Span60 bazlı niozom istatistiksel olarak anlamlı bir gevşeme oluşturmamıştır (Abdelkader H ve ark., Cerqueira-Coutinho C ve ark.).

Niozomun damar gevşeme yanıtına neden olduğu saptandıktan sonra bu etkinin altında yatan mekanizmalar araştırılmıştır. İnsanlarda endotel hasarı çalışmalarını in vivo olarak, karşılaştırılabilir ve etik bir şekilde yapmak zordur. Bu nedenle bu çalışmada Brij72 bazlı niozomun oluşturduğu gevşeme yanıtının altında yatan mekanizmayı araştırmak için, insandan elde edilmiş LIMA üzerinde endotel bağımlı vazodilatasyonun bilinen 3 ana mekanizması (PGI<sub>2</sub>, NO ve EDHF aracılı) in vitro ortamda araştırılmıştır. eNOS enziminin L-NAME ile inkübasyonu niozomun oluşturduğu gevşeme yanıtının azalmasına neden olmuştur. Bu durum niozomun oluşturduğu gevşeme yanıtında NO yolağının yer almadığını düşündürmüştür. Çalışmanın farklı bir kısmında ise EDHF blokleri olan karibdotoksin ve apamin varlığında niozomla oluşan gevşeme yanıtının değişip/değişmediğine bakılmıştır. Karibdotoksin ve apamin inkübasyonunun endotel bağımlı gevşeme yanıtında istatistiksel olarak anlamlı olarak azalmaya yol açmıştır. Böylece niozomun oluşturduğu damar gevşeme yanıtında EDHF aracılı mekanizmaların da yer aldığı düşünülmüştür.

İndometazin inkübasyonu ile niozom oluşturduğu gevşeme yanıtının değişmediği görülmüştür. Bu sonuca göre niozomun insan LIMA halkalarında oluşturduğu gevşeme yanıtında PGI<sub>2</sub> aracılı mekanizmalar yer almamaktadır.

Endotel bağımlı gevşeme mekanizmaları olan NO, PGI<sub>2</sub> ve EDHF'nin sırasıyla L-NAME ve karibdotoksin ve apamin ile blokajı niozom inkübasyonu sonrasında elde edilen endotel bağımlı gevşeme yanıtının azaldığı saptanmıştır. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde karibdotoksin ve apamin blokajı sonrasında gevşeme yanıtlarında meydana gelen azalmanın anlamlı olduğu görülmüştür. Böylece niozom inkübasyonu sonucu elde edilen endotel bağımlı gevşeme yanıtında ağırlıklı olarak EDHF'nin rolü olabileceği düşünülmüştür. Elde edilen bu sonuçlar niozom aracılı vazodilatasyonda EDHF'nin rol oynadığını gösteren in vivo insan çalışmasının sonuçları ile tutarlı bulunmuştur (Gudmundsdottir ve ark., 2008).

Niozom inkübasyonu endotel bağımsız gevşeme yanıtlarını değiştirmemiştir. Böylece niozomun düz kas hücresinde meydana gelen gevşeme mekanizmaları üzerinde herhangi bir direkt etkisinin olmadığı öne sürülebilir. Elde edilen bu sonuç ile niozom inkübasyonu

sonucu meydana gelen gevşeme yanıtındaki azalmanın endotel bağımlı olduğu desteklenmiştir.

Niozom inkübasyonunun ekstraselüler  $Ca^{+2}$  aracılı kasılma yanıtları üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Niozom inkübasyonunun kalsiyum kanallarının etkisini değiştirmedığı görülmüştür. Böylece her iki molekülün de ekstraselüler alandan  $Ca^{+2}$  girişine etki etmediği düşünülebilir.





## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada Brij72 bazlı niozomun endotel bağımlı gevşeme yanıtını oluşturduğu, bu gevşeme yanıtını da EDHF üzerinden oluşturduğu belirlenmiştir. Niozomların damar gevşetici etkilerinin taşıdıkları ilaçların doku penetrasyonunu arttırıp arttırmayacağı, ilaç etkisi üzerinde olası etkilerinin sonraki çalışmalarda araştırılması niozomların kullanım alanlarının artmasına neden olabilir.



## KAYNAKLAR

Adamson AW. Química Física. Barcelona: Reverte; 1979.

Abdelkader, H., et al. Influence of non-ionic surfactant vesicles on biological membranes and vascular responses. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2014; 88:107–116.

Aird WC. Endothelium as an organ system. *Crit Care Med*. 2007;35(5 Suppl): S271–S279.

Aird WC. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms. *Circ Res*. 2007;100(2):158–173.

Akbarzadeh I, Shayan M, Bourbour M, Moghtaderi M, Noorbazargan H, Eshrati Yeganeh F, Saffar S, Tahriri M. In-vitro release of nanovesicles. *Biology*. 2021; 10:173.

Ali M, Sharma PK, Malviya R. Preparation, characterization and evaluation of niosomal drug delivery system. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2020; 57:101634.

Barani M, Mirzaei M, Torkzadeh-Mahani M, Nematollahi MH. Zeta potential and stability of niosomes. *DARU J Pharm Sci*. 2018; 26:11–19.

Bautista-Solano AA, Dávila-Ortiz G, Perea-Flores MJ, Martínez-Ayala AL. A comprehensive review of niosomes: Composition, structure, formation, characterization, and applications in bioactive molecule delivery systems. *Molecules*. 2025;30(16):3467.

Bautista-Solano AA, Dávila-Ortiz G, Perea-Flores MJ, Martínez-Ayala AL. A comprehensive review of niosomes. *Molecules*. 2025;30(16):3467.

Bhardwaj P, Tripathi P, Gupta R, Pandey S. Niosomes: a novel drug delivery system. *Int J Pharm Sci Res*. 2020;11(1):1–9.

Bhardwaj V, Nagaich U, Pal AK, Gulati N. Advanced characterization techniques for nanocarrier drug delivery systems. *J Control Release*. 2020; 328:166–182.

Bkaily G, Abou Abdallah N, Simon Y, Jazzar A, Jacques D. Vascular smooth muscle remodeling in health and disease. *Can J Physiol Pharmacol*. 2021; 99:171–178.

Bkaily G, Jacques D. Morphological and functional remodeling of vascular endothelium in cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):1998.

Bouwstra JA, Junginger HE, Boddé HE, Verhoef JC. Vesicular structures in transdermal drug delivery: liposomes and niosomes. *Adv Drug Deliv Rev.* 1997;24(2–3):173–191.

Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med.* 2000;6(4):389–395.

Gudmundsdottir, H., et al. Endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated vasodilation in human resistance arteries. *Acta Physiologica.* 2008; 194: 25– 34.

Cerqueira-Coutinho C, Santos-Oliveira R, dos Santos EP, Mansur CR. Niosomes as nanocarriers for topical drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm.* 2016; 104:78–91.

Chen C, Han D, Cai C, Tang X. An overview of liposome lyophilization and its future potential. *J Control Release.* 2019; 319:250–262.

Chen Y, Chen H, Shi J. Inorganic nanoparticle-based drug delivery systems for cancer therapy. *Mol Pharm.* 2019; 16:151–164.

Cines DB, Pollak ES, Buck CA, et al. Endothelial cells in physiology and pathophysiology of vascular disorders. *Blood.* 1998;91(10):3527–3561.

Chong AY, Blann AD, Lip GY. Assessment of endothelial damage and dysfunction. *Blood Rev.* 2004; 18:221–226.

Dabaghian Amiri A, Mirzaie A, Ali Asgari E, Mahmoudzadeh A. Evaluation of nanoparticle size by DLS. *KAUMS J.* 2021; 25:839–847.

Dadashpour M, Imani M, Ebrahimi A, Hamidi M, Jalilian FA, Dinarvand R, Akbarzadeh A. Niosomes as effective nanocarriers for drug delivery systems: Preparation, characterization and applications. *Drug Deliv.* 2011;18(1):1–11.

Damera DP, Venuganti VVK, Nag A. Analytical techniques for nanocarrier drug loading. *ChemistrySelect.* 2018; 3:3930–3938.

Danaei M, Dehghankhold M, Ataei S, Hasanzadeh Davarani F, Javanmard R, Dokhani A, Khorasani S, Mozafari MR. Impact of particle size and polydispersity index on pharmaceutical formulations. *Pharmaceutics.* 2018; 10:57.

Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation.* 2007;115(10):1285–1295.

Desai S, Thakkar H, Patel M. Lyophilization strategies for vesicular drug delivery systems. *Drug Dev Ind Pharm.* 2021; 47:1–10.

Deshpande S, Kulkarni A, Bhatia D. Chemical stability of nanovesicular drug delivery systems under stress conditions. *Int J Pharm.* 2023; 628:122300.

Félétou M, Köhler R, Vanhoutte PM. Endothelium-derived hyperpolarizing factor: Back to the future. *Physiol Rev.* 2010;90(3):1007–1069.

Félétou M, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: A multifaceted disorder. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291(3):H985–H1002.

Félétou M, Vanhoutte PM. Endothelium-derived hyperpolarizing factor. *Circ Res.* 2006; 99:552–554.

Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ, et al. Coronary bypass graft fate. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 28:616–626.

Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: Regulation and function. *Eur Heart J.* 2012;33(7):829–837. doi:10.1093/eurheartj/ehr304

Ge X, Wei M, He S, Yuan WE. Advances of non-ionic surfactant vesicles (niosomes) and their application in drug delivery. *Pharmaceutics.* 2019; 11:55.

Gharbavi M, Amani J, et al. Niosome: A promising nanocarrier for natural drug delivery through the blood–brain barrier. *Adv Pharmacol Sci.* 2018; 2018:6847971.

Gimbrone MA Jr, García-Cardena G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):620–636.

Georghiou GP, Stamler A, Sharoni E, et al. Long-term patency of internal thoracic artery grafts. *Ann Thorac Surg.* 2011;92:127–134.

Green GE, Stertzer SH, Gordon RB, Tice DA. Arterial grafts for coronary artery bypass. *Ann Thorac Surg.* 1968;5:443–450

Handjani-Vila RM, Riaz M, Weiner ND. Non-ionic surfactant vesicles: A new approach for drug delivery. *Int J Pharm.* 1979; 2:53–60.

Hajizadeh MR, Maleki H, Barani M, Fahmidehkar MA, Mahmoodi M, Torkzadeh-Mahani M. Preparation and characterization of niosomal drug delivery systems. *Res Pharm Sci.* 2019; 14:448–458.

Jain AK, Thareja S. In-vitro characterization of niosomal formulations. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2019; 47:524–534.

Jain AK, Thareja S, et al. Stability enhancement strategies for niosomal drug delivery systems. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2023; 74:103574.

Jiménez-Güell E, Sánchez-García D, Pérez-Herrero E, et al. Functionalized niosomes as smart delivery devices in biomedical applications. *Int J Pharm*. 2025; 634:122655.

Kazi KM, Mandal AS, Biswas N, Guha A, Chatterjee S, Behera M, Kuotsu K. Niosome: A future of targeted drug delivery systems. *J Adv Pharm Technol Res*. 2010;1(4):374–380.

Khan R, Irfan M, Ahmed S, et al. Stability challenges and strategies for vesicular drug delivery systems. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2022; 68:103098.

Khimji AK, Rockey DC. Endothelin—Biology and disease. *Cell Signal*. 2010;22(11):1615–1625.

Kraler S, et al. Endothelial function of internal mammary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021.

Lytle BW, Blackstone EH, Loop FD, et al. Two internal thoracic artery grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117:855–872.

Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420(6917):868–874.

Liga A, Amri A, Riahi Z, et al. Niosomes as versatile nanocarriers for pharmaceutical and biomedical applications. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2024; 231:113463.

Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, et al. Influence of the internal mammary artery graft. *N Engl J Med*. 1986;314:1–6.

Mahale NB, Thakkar PD, Mali RG, Walunj DR, Chaudhari SR. Niosomes: Novel sustained release nonionic stable vesicular systems—An overview. *Adv Colloid Interface Sci*. 2012;183–184:46–54.

Marianecchi C, Di Marzio L, Rinaldi F, et al. Niosomes from the 1980s to the present: State of the art. *Adv Colloid Interface Sci*. 2014; 205:187–206.

Mawazi SM, Ge Y, Widodo RT. Niosome preparation techniques and structure—An illustrated review. *Pharmaceutics*. 2025; 17:67.

McGowan FX, et al. Human arterial preparations in vascular pharmacology. *Br J Pharmacol*. 2012.

Mohamed Firthouse PU, Mohamed Halith S, Wahab SU, Sirajudeen M, Kadher Mohideen S. Formulation and evaluation of niosomes. *Int J PharmTech Res*. 2011; 3:1–7.

Moghassemi S, Hadjizadeh A. Nano-niosomes as nanoscale drug delivery systems: an illustrated review. *J Control Release*. 2014; 185:22–36.

Moghassemi S, Hadjizadeh A, Hakamivala A, Omidfar K. Niosomes as nanocarriers for drug delivery. *AAPS PharmSciTech*. 2017; 18:34–45.

Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane JR. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature*. 1976; 263:663–665. doi:10.1038/263663a0

Muzzalupo R, Mazzotta E. Franz diffusion cell applications. *Expert Opin Drug Deliv*. 2019; 16:1145–1156.

Salem HF, Kharshoum RM, Abou-Taleb HA, Farouk HO, Zaki RM. Physicochemical stability of niosomes. *Pharmaceutics*. 2021; 13:138.

Sharma R, Gupta A, Kumar A. Microfluidization techniques for nano-vesicular drug delivery systems. *Int J Pharm*. 2023; 623:121915.

Singh M, Sharma R, Banerjee UC. Niosomes: a controlled and targeted drug delivery system. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2020; 183:110–117.

Solano AAB, Dávila-Ortiz G, Perea-Flores MJ, Martínez-Ayala AL. Optimization and synthesis of nano-niosomes for encapsulation of triacontanol by Box–Behnken design. *Molecules*. 2024; 29:4421.

Stewart DJ, et al. Endothelial NO production in internal mammary artery. *Circulation*. 1997; 95:230–236.

Szebeni J, et al. Complement activation by liposomes. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*. 2000;17:567–606.

Tavano L, Vivacqua M, Carito V, Muzzalupo R, Caroleo MC, Nicoletta F. Doxorubicin-loaded magneto-niosomes for target drug delivery. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2013; 102:803–807.

Tavano L, Muzzalupo R, Picci N. Niosomes and liposomes: A comparison of vesicular carriers for drug delivery. *Curr Drug Deliv*. 2018; 15:1–13.

Thorne GD, et al. Human internal mammary artery reactivity. *Br J Pharmacol*. 1998;124:152–158.

Uchegbu IF, Florence AT. Non-ionic surfactant vesicles (niosomes): physical and pharmaceutical chemistry. *Adv Colloid Interface Sci*. 1995; 58:1–55.

Uchegbu IF, Vyas SP. Non-ionic surfactant based vesicles (niosomes) in drug delivery. *Int J Pharm*. 1998; 172:33–70.

Vanhoutte, P. M. Endothelial control of vascular tone. *Acta Physiologica* 2009; 196: 193– 222.

Vanhoutte PM, Shimokawa H, Tang EHC, Félétou M. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017;219(1):22–35.

Xuemei Z, Li H, Chen Y, et al. Niosomal delivery systems for anti-inflammatory and anticancer agents. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2019; 52:102–110.

Yadav K, Yadav D, Yadav M. Reverse phase evaporation method for niosome preparation: Advantages and limitations. *J Pharm Investig*. 2022; 52:1–12.

Yasamineh S, Yasamineh P, Abnous K, Taghdisi SM, Ramezani M, Alibolandi M. Niosomes: A novel nanocarrier system in drug delivery. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2022; 67:102962.

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

|                     |        |                |      |
|---------------------|--------|----------------|------|
| <b>Adı</b>          | Özgül  | <b>Uyruğu</b>  | T.C. |
| <b>Soyadı</b>       | SELÇUK | <b>Tel no</b>  |      |
| <b>Doğum tarihi</b> |        | <b>e-posta</b> |      |

### Eğitim Bilgileri

|                           |                                             |                       |
|---------------------------|---------------------------------------------|-----------------------|
| <b>Mezun olduğu kurum</b> |                                             | <b>Mezuniyet yılı</b> |
| <b>Lise</b>               | Aldemir Atilla Konuk Anadolu Lisesi         | 2006                  |
| <b>Lisans</b>             | Yeditepe Üniversitesi Eczacılık (ingilizce) | 2011                  |

### İş Deneyimi

|                       |                  |                       |
|-----------------------|------------------|-----------------------|
| <b>Görevi</b>         | <b>Kurum</b>     | <b>Süre (yıl-yıl)</b> |
| Ruhsatlandırma uzmanı | Centurion Pharma | 2011-2012             |
| Mesul müdür ve Eczacı | Özgül Eczanesi   | 2012- 2018            |
| Mesul müdür ve Eczacı | Aile Eczanesi    | 2018- halen           |

|                        |                   |              |
|------------------------|-------------------|--------------|
| <b>Yabancı Dilleri</b> | <b>Sınav türü</b> | <b>Puanı</b> |
| İngilizce              | YDS               | 68           |